



GIÁO TRÌNH GIẢNG DẠY ĐẠI HỌC

Miễn dịch đại cương

(Tái bản lần thứ hai, có chỉnh sửa và bổ sung)

Chủ biên:

ThS.BS. Võ Ngọc Quốc Minh

TS.BS. Phạm Lê Duy



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH
MODULE MIỄN DỊCH - ĐỀ KHÁNG - KÝ CHỦ

Giáo trình giảng dạy đại học
MIỄN DỊCH ĐẠI CƯƠNG
(Tái bản lần thứ hai, có chỉnh sửa và bổ sung)

Chủ biên: ThS.BS. Võ Ngọc Quốc Minh
TS.BS. Phạm Lê Duy



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

2023

CHỦ BIÊN

ThS.BS. Võ Ngọc Quốc Minh
TS.BS. Phạm Lê Duy

THAM GIA BIÊN SOẠN

ThS.BS. Quách Thanh Lâm
ThS.BS. Nguyễn Hiền Minh
ThS.BS. Bùi Thị Thanh Tâm
ThS.BS. Lý Khánh Vân
Nguyễn Thành Khải

THƯ KÝ

Nguyễn Hoàng Minh Phương

CHỈNH SỬA BIÊN SOẠN

TS.BS. Phạm Lê Duy
ThS.BS. Quách Thanh Lâm

THIẾT KẾ TRANG BÌA

BS. Hồ Đức Việt

HỘI ĐỒNG THẨM ĐỊNH GIÁO TRÌNH

1. PGS.TS. Vũ Minh Phúc, ĐHYD TP.HCM
2. TS. Lục Thị Vân Bích, ĐH Y Khoa Phạm Ngọc Thạch
3. TS. Nguyễn Thị Hải Yến, ĐH Y Dược Cần Thơ
4. TS. Lê Đức Vĩnh, ĐH Y Khoa Phạm Ngọc Thạch
5. TS. Trương Thiên Phú, BV Chợ Rẫy

Chủ tịch
Ủy viên thư ký
Phản biện 1
Phản biện 2
Ủy viên

Quyết định lựa chọn và sử dụng giáo trình “Miễn dịch đại cương” tại Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh số 2758/QĐ-ĐHYD ngày 11 tháng 9 năm 2020 của Hiệu trưởng Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.

LỜI NÓI ĐẦU

Bộ giáo trình “Miễn dịch đại cương” được biên soạn để giúp cho sinh viên có thêm tài liệu học tập, bổ sung cho các bài giảng trên lớp và các tài liệu tham khảo. Chúng tôi chủ trương biên soạn bộ giáo trình này để phục vụ chương trình đổi mới giảng dạy y khoa của Khoa Y, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh theo tinh thần lồng ghép, tích hợp giữa các bộ môn cũng như giữa các module với nhau. Do đó, có thể xem bộ giáo trình “Miễn dịch đại cương” là phần cơ sở, nền tảng để giúp cho sinh viên dễ dàng học tập các học phần tiếp theo liên quan đến miễn dịch, trong đó có module “Miễn dịch-Đề kháng-Ký chủ”.

Chúng tôi cố gắng biên soạn bộ giáo trình như một tài liệu tổng quan, các nội dung được trình bày cô đọng, súc tích và các ý chính được lập lại ở nhiều chương trong bộ giáo trình với hy vọng sẽ giúp cho sinh viên nắm bắt được những khái niệm quan trọng nhất.

Mặc dù được biên soạn cho sinh viên y khoa, bộ giáo trình này cũng có thể sử dụng làm tài liệu học tập cho sinh viên thuộc các ngành khác thuộc khối ngành Sức khỏe và Sinh học.

Trong lần tái bản thứ hai này, chúng tôi có chỉnh sửa và cập nhật trong giáo trình một số kiến thức mới, dựa trên những phản hồi và đóng góp của độc giả từ lần xuất bản đầu tiên.

Chúng tôi hy vọng rằng sinh viên sẽ thấy bộ giáo trình này rõ ràng, dễ hiểu và sẽ truyền tải được không những nội dung và cả cảm xúc khiến cho sinh viên quan tâm nhiều hơn nữa về miễn dịch học.

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 10 tháng 9 năm 2023

TM. BAN BIÊN SOẠN

ThS.BS. Võ Ngọc Quốc Minh

TS.BS. Phạm Lê Duy

Khoa Y – Đại học Y Dược TP.HCM

GIỚI THIỆU VỀ MODULE MIỄN DỊCH ĐẠI CƯƠNG

1. MÔ TẢ MODULE MIỄN DỊCH ĐẠI CƯƠNG

Module “Miễn dịch học đại cương” sẽ cung cấp cho sinh viên kiến thức về cấu tạo, chức năng của hệ thống miễn dịch và sự hình thành các đáp ứng miễn dịch trong trường hợp bình thường và bệnh lý. Miễn dịch học có tương quan chặt chẽ với nhiều môn học khác (Vi sinh, Sinh lý, Sinh hóa...), là cầu nối giữa khoa học cơ bản và y học lâm sàng. Sự phát triển của ngành miễn dịch đã có những tác động lớn đến chẩn đoán và điều trị lâm sàng. Những kiến thức miễn dịch cơ bản này sẽ giúp sinh viên liên kết được các cơ chế sinh hóa, sinh lý, thần kinh và miễn dịch trong việc duy trì cân bằng nội môi của cơ thể và hiểu được vai trò của hệ miễn dịch trong điều kiện sức khỏe bình thường và bệnh tật.

2. MỤC TIÊU MÔN HỌC

Mục tiêu	Mô tả mục tiêu	Chuẩn đầu ra
Kiến thức	1. Trình bày được các cơ quan, tế bào và các phân tử hình thành đáp ứng miễn dịch	C1. Vận dụng được các kiến thức khoa học cơ bản, y học cơ sở và y học lâm sàng trong thực hành chăm sóc sức khỏe C2. Vận dụng được các kiến thức tăng cường sức khỏe và phòng ngừa bệnh tật trong chăm sóc sức khỏe cho cá nhân và cộng đồng
	2. Trình bày được các chức năng của hệ thống miễn dịch và các thành phần của nó	
	3. Phân tích được các cơ chế bảo vệ cơ thể chống lại các tác nhân gây nhiễm bằng miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích nghi	
	4. Giải thích được tình trạng dung nạp đối với kháng nguyên bản thân và tạo ra đáp ứng miễn dịch chống kháng nguyên lạ	
	5. Giải thích được các bệnh lý do rối loạn hoạt động hệ thống miễn dịch: quá mẫn cảm, tự miễn, suy giảm miễn dịch	
Kỹ năng	1. Nhận diện được các tế bào miễn dịch và cơ quan miễn dịch	C1. Vận dụng được các kiến thức khoa học cơ bản, y học cơ sở và y học lâm sàng trong thực hành chăm sóc sức khỏe
	2. Biết được một số kỹ thuật miễn dịch và ứng dụng của chúng	
Thái độ	1. Nhận thức được sự nguy hiểm của shock phản vệ, trên lâm sàng cần được phát hiện sớm và xử trí cấp cứu	C11. Thể hiện tính chuyên nghiệp và phát triển nghề nghiệp liên tục trong thực hành chăm sóc sức khỏe
	2. Nhận thức được tầm quan trọng của hệ thống miễn dịch trong việc tạo ra đề kháng bảo vệ cơ thể (chủng ngừa)	

MỤC LỤC

Lời nói đầuiii

Giới thiệu về module miễn dịch đại cương iv

Danh mục các từ viết tắt vi

Bài 1. Đại cương miễn dịch học 1

Bài 2. Tế bào và cơ quan miễn dịch 16

Bài 3. Miễn dịch bẩm sinh 38

Bài 4. Viêm cấp tính 50

Bài 5. Viêm mạn tính, tái tạo mô, lành sẹo và xơ hóa 61

Bài 6. Xử lý và trình diện kháng nguyên 70

Bài 7. Miễn dịch qua trung gian tế bào
Hoạt hóa tế bào lympho T 84

Bài 8. Miễn dịch qua trung gian tế bào
Chức năng của lympho T trong đề kháng ký chủ 96

Bài 9. Đáp ứng miễn dịch dịch thể 112

Bài 10. Dung nạp miễn dịch và bệnh lý tự miễn 132

Bài 11. Quá mẫn cảm do đáp ứng miễn dịch 146

Bài 12. Suy giảm miễn dịch 164

Bài 13. Đáp ứng miễn dịch chống ung thư 179

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

Từ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
APC	Antigen presenting cell	Tế bào trình diện kháng nguyên
BCR	B cell receptor	Thụ thể tế bào lympho B
CD	Cluster of differentiation	Nhóm biệt hóa
CDS	Cystolic DNA sensor	Thụ cảm DNA bào tương
CLR	C-type lectin receptor	Thụ thể lectin tít C
CR	Complement receptor	Thụ thể của bổ thể
CTL	Cytotoxic T lymphocyte	Tế bào lympho T độc tế bào
DAMP	Damage associated molecular pattern	Kiểu mẫu phân tử liên quan đến tổn thương
DTH	Delayed-type hypersensitivity	Quá mẫn kiểu muộn
HLA	Human leukocyte antigen	Kháng nguyên bạch cầu người
IFN	Interferon	Interferon
Ig	Immunoglobulin	Globulin miễn dịch
IL	Interleukin	Inteleukin
ILC	Innate lymphocyte	Tế bào lympho bẩm sinh
LT	Leukotriene	Leukotriene
MHC	Major histocompatibility complex	Phức hợp phù hợp mô chính
MMP	Matrix metalloproteinase	Enzyme thủy phân protein cấu trúc
NLR	Nod-like receptor	Thụ thể NRL
NK cell	Natural killer cell	Tế bào giết tự nhiên
PAMP	Pathogen associated molecule pattern	Kiểu mẫu phân tử liên quan đến tác nhân gây bệnh
PG	Prostaglandin	Prostaglandin
PRP	Pattern recognition receptor	Thụ thể nhận diện mẫu
RLR	Rig-like receptor	Thụ thể RLR
TCR	T cell receptor	Thụ thể tế bào lympho T
TGF	Transforming growth factor	Yếu tố tăng trưởng chuyển dạng
Th	T helper	Tế bào lympho T giúp đỡ
TLR	Toll-like receptor	Thụ thể TLR
TNF	Tumor necrosis factor	Yếu tố hoại tử u

BÀI 1. ĐẠI CƯƠNG MIỄN DỊCH HỌC

ThS.BS. Võ Ngọc Quốc Minh, ThS.BS. Quách Thanh Lâm

MỤC TIÊU

1. Trình bày được những khái niệm cơ bản về Miễn dịch học.
2. Trình bày được thành phần và chức năng của hệ thống miễn dịch.
3. Giải thích được cách thức hoạt động của hệ miễn dịch.

NỘI DUNG

1. ĐỊNH NGHĨA

Từ thời cổ đại con người đã có khái niệm về miễn dịch nhưng phải đến tận cuối thế kỷ XIX khi Jenner dùng đậu bò chủng cho người đạt được trạng thái đề kháng với bệnh đậu mùa, Pasteur, Roux và Yersin chế tạo thành công một số vaccine từ vi khuẩn, virus, độc tố vi khuẩn... để phòng bệnh thì miễn dịch mới bắt đầu có cơ sở khoa học. Miễn dịch học phát triển vượt bậc ở những năm cuối thế kỷ XX và đã có những đóng góp to lớn cho y học trong chẩn đoán, điều trị và dự phòng.

Miễn dịch là khả năng đề kháng của cơ thể chống lại các tác nhân gây bệnh, chủ yếu là các vi sinh vật. Tuy nhiên, phản ứng của cơ thể chống lại một số chất có hại mà không phải là các tác nhân gây nhiễm ví dụ như các kháng nguyên của khối u, các kháng nguyên gây dị ứng, kháng nguyên của cơ thể bị biến đổi cũng được xem là các phản ứng miễn dịch.

Hệ thống miễn dịch bao gồm các cơ quan, các tế bào và các phân tử được các tế bào tiết ra.

Đáp ứng miễn dịch là các phản ứng của hệ thống miễn dịch chống lại các vi sinh vật cũng như những chất có hại khác.

Miễn dịch học là môn học nghiên cứu về cấu trúc và chức năng của hệ thống miễn dịch cũng như các rối loạn trong hoạt động của hệ thống miễn dịch, cụ thể là nghiên cứu về các đáp ứng miễn dịch xảy ra sau khi cơ thể tiếp xúc với các vi sinh vật và các phân tử lạ. Miễn dịch là phương thức đề kháng tự vệ của cơ thể nhằm nhận diện và đáp ứng lại các yếu tố lạ gây hại. Khi bị yếu tố gây bệnh xâm nhập, cơ thể sẽ huy động tức thì một số tế bào và phân tử sẵn có để kịp thời ngăn chặn sau đó mới hình thành các cơ chế chống trả đặc hiệu.

2. CHỨC NĂNG CỦA HỆ THỐNG MIỄN DỊCH

Chức năng chính của hệ thống miễn dịch là ngăn ngừa và loại trừ các tình trạng nhiễm vi sinh vật gây bệnh. Ngoài ra, hệ thống miễn dịch còn có chức năng chống lại sự phát triển của các khối u và còn đóng vai trò chính trong việc tái tạo lại các mô bị tổn thương.

Hệ thống miễn dịch đóng một vai trò trung tâm trong việc bảo vệ cơ thể chống lại các vi khuẩn, virus, ký sinh trùng... Những cá thể bị khiếm khuyết đáp ứng miễn dịch rất dễ bị nhiễm trùng nặng đe dọa đến tính mạng và hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS) là một ví dụ điển hình cho thấy tầm quan trọng của hệ thống miễn dịch trong việc bảo vệ cơ thể chống lại các tác nhân gây nhiễm.

Ngược lại kích thích hệ thống miễn dịch qua tiêm chủng bằng vaccine là phương pháp hữu hiệu nhất để bảo vệ cơ thể chống lại các vi sinh vật gây bệnh. Một ví dụ khác cho thấy lợi ích của việc kích thích miễn dịch là các kháng thể do tế bào miễn dịch tạo ra, ngày nay được sử dụng phổ biến trong xét nghiệm và trong điều trị các bệnh miễn dịch, ung thư và các bệnh nhiễm trùng khác.

Bên cạnh những chức năng có lợi cho cơ thể, đáp ứng miễn dịch bất thường có thể gây ra những tổn thương cho tế bào, mô và có thể gây ra tình trạng viêm mạn tính. Đáp ứng miễn dịch của người nhận còn là rào cản chủ yếu chống lại các mô hoặc các tạng ghép.

3. CÁC LOẠI ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH

Các đáp ứng miễn dịch của cơ thể chống lại các tác nhân gây bệnh gồm nhiều tầng nhiều lớp nối tiếp và phối hợp lẫn nhau và được chia ra làm hai loại chính: đáp ứng miễn dịch bẩm sinh sẽ giúp bảo vệ cơ thể ngay tức thì và đáp ứng miễn dịch thích nghi có tác dụng chậm hơn nhưng đặc hiệu hơn chống lại các vi sinh vật gây bệnh.

Đáp ứng miễn dịch bẩm sinh còn gọi là miễn dịch tự nhiên hay miễn dịch không đặc hiệu luôn luôn có sẵn trong cơ thể, ngăn chặn sự xâm nhập và nhanh chóng loại trừ các vi khuẩn đã xâm nhập vào bên trong cơ thể. Miễn dịch thích nghi còn được gọi là miễn dịch thu được hay miễn dịch đặc hiệu đòi hỏi phải có sự hoạt hóa của tế bào lympho đặc hiệu để đối phó với vi sinh vật xâm nhập.

3.1. Đáp ứng miễn dịch bẩm sinh

Miễn dịch bẩm sinh có trước còn miễn dịch thích nghi xuất hiện sau trong quá trình tiến hóa.

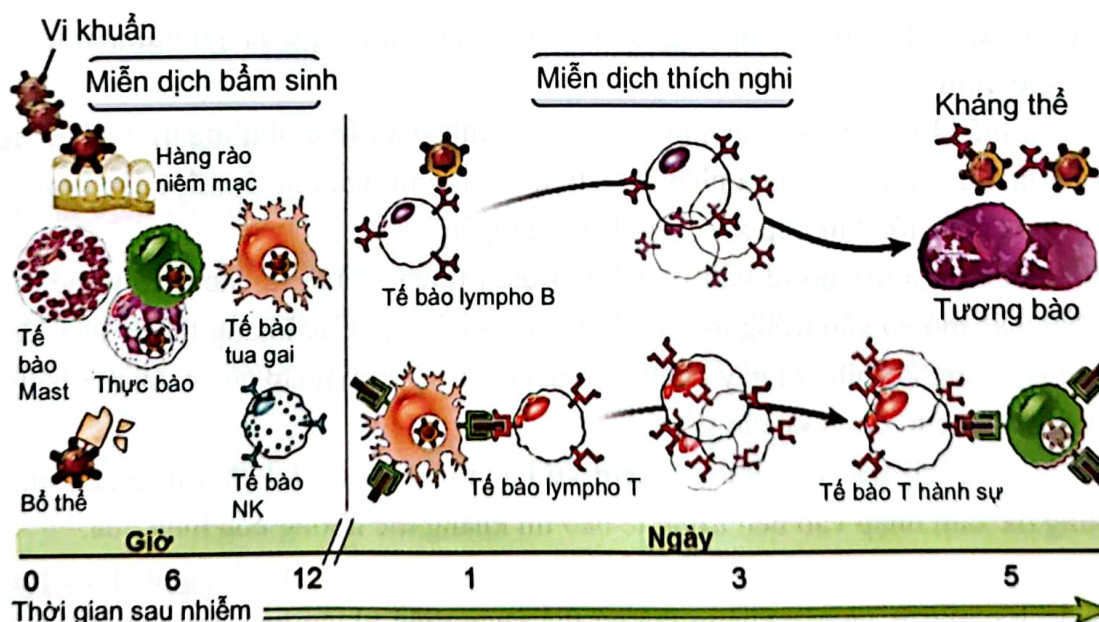
Hàng rào miễn dịch bẩm sinh đầu tiên chính là hàng rào da và niêm mạc bao gồm các tế bào và các kháng sinh tự nhiên tại chỗ giúp ngăn chặn sự xâm nhập của vi sinh

vật. Nếu các vi sinh vật xâm nhập được qua hàng rào da và niêm mạc, đáp ứng miễn dịch bẩm sinh còn có các tế bào thực bào và các tế bào dạng lympho bẩm sinh và nhiều loại protein huyết tương ví dụ như bổ thể, hệ thống đông máu, kinin...

Như vậy đáp ứng miễn dịch bẩm sinh sẽ tạo ra đề kháng sớm ngay lập tức chống lại tác nhân gây nhiễm đồng thời sẽ tạo điều kiện khởi phát đáp ứng miễn dịch thích nghi. Miễn dịch bẩm sinh tác động hỗ tương và liên quan khăng khít không tách rời miễn dịch thích nghi.

3.2. Đáp ứng miễn dịch thích nghi

Các đáp ứng miễn dịch thích nghi dựa trên các tế bào lympho và các sản phẩm được tạo ra từ các tế bào này ví dụ như kháng thể. Tế bào của đáp ứng miễn dịch bẩm sinh nhận diện các cấu trúc chung của từng lớp vi khuẩn trong khi các tế bào lympho của miễn dịch thích nghi biểu hiện các thụ thể có khả năng nhận diện đặc hiệu các phân tử trên tế bào vi khuẩn. Các phân tử được nhận diện bởi các thụ thể đặc hiệu trên bề mặt các tế bào lympho được gọi là kháng nguyên. Đáp ứng miễn dịch thích nghi thường sử dụng các tế bào của miễn dịch bẩm sinh để loại trừ vi khuẩn ví dụ như kháng thể đặc hiệu sẽ bao phủ vi khuẩn tạo điều kiện thuận lợi cho các tế bào thực bào gắn lên và phá hủy vi khuẩn. Đây là một ví dụ điển hình cho sự phối hợp giữa miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích nghi.



Hình 1. Các loại đáp ứng miễn dịch

4. CÁC LOẠI ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH THÍCH NGHI

Có hai loại hình đáp ứng miễn dịch thích nghi là miễn dịch tế bào và miễn dịch dịch thể để chống lại các vi sinh vật nội bào và ngoại bào.

4.1. Miễn dịch tế bào

Miễn dịch tế bào chống lại các vi sinh vật đã xâm nhập vào trong tế bào ký chủ do tế bào lympho T đảm trách. Miễn dịch tế bào chủ yếu chống lại các vi sinh vật nội bào có khả năng sống và nhân lên trong tế bào.

Một số tế bào lympho T sẽ tiêu diệt trực tiếp các tế bào ký chủ bị nhiễm vi sinh vật để giết tế bào bị nhiễm và tiêu diệt ổ nhiễm còn một số tế bào lympho T khác sẽ hoạt hóa các đại thực bào để tiêu diệt các vi sinh vật sống bên trong các tế bào này giúp thải trừ vi sinh vật bị thực bào. Trong trường hợp của virus hoặc các khối u, đáp ứng này cũng rất quan trọng để nhận diện và tiêu diệt các tế bào nhiễm virus hoặc tế bào u.

Các tế bào lympho T sẽ nhận diện các kháng nguyên của vi khuẩn được trình diện trên bề mặt tế bào ký chủ. Ngoài ra, một số tế bào lympho T sẽ hỗ trợ các tế bào miễn dịch khác loại trừ các vi sinh vật ngoại bào.

4.2. Miễn dịch dịch thể

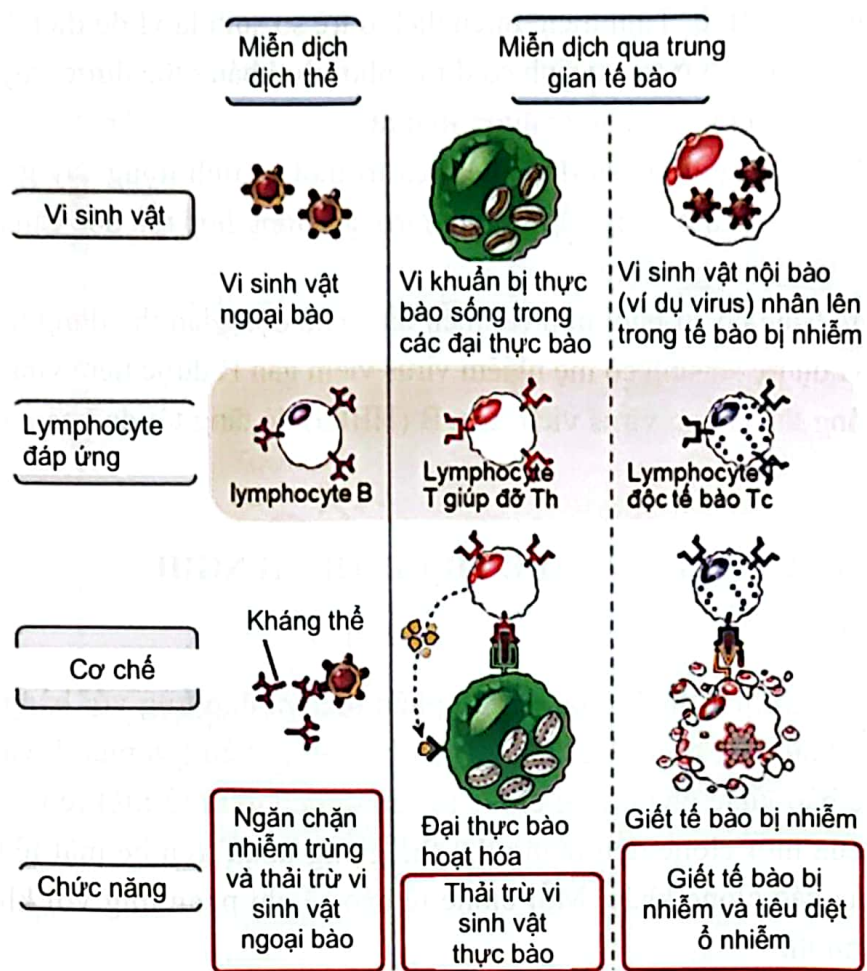
Thành phần duy nhất của đáp ứng miễn dịch thích nghi dịch thể là kháng thể. Về bản chất kháng thể là một globulin và chúng có đặc điểm cấu trúc riêng để cho phép thực hiện chức năng trong đáp ứng miễn dịch nên được gọi là globulin miễn dịch (immunoglobulin).

Nhờ sự hiểu biết về cơ sở gen học sự hình thành của các globuline miễn dịch người ta đã xác định các đặc hiệu của phân tử này được tạo ra ngẫu nhiên, độc lập với kháng nguyên và đã có trước khi tiếp xúc với kháng nguyên.

Miễn dịch dịch thể do tế bào lympho B đảm trách sẽ tạo ra các kháng thể đi vào trong máu, các mô và vào trong đường tiêu hóa và hô hấp. Các kháng thể sẽ gắn lên các kháng nguyên của vi sinh vật gây bệnh và ngăn chặn sự xâm nhập của chúng. Kháng thể còn trung hòa độc tố do vi khuẩn tiết ra.

Như vậy kháng thể đảm trách nhiệm vụ ngăn chặn các vi sinh vật ngoại bào còn nếu chúng đã xâm nhập vào bên trong tế bào thì kháng thể không còn hiệu quả.

Phần lớn tế bào lympho T chỉ nhận diện các mảnh peptid của kháng nguyên protein còn tế bào lympho B và các kháng thể có thể nhận diện nhiều loại kháng nguyên khác nhau như protein, các acid nhân và lipid.



Hình 2. Các loại đáp ứng miễn dịch thích nghi

5. MIỄN DỊCH CHỦ ĐỘNG VÀ THỤ ĐỘNG

5.1. Miễn dịch chủ động

Một người sau khi tiếp xúc với kháng nguyên sẽ tạo ra đáp ứng miễn dịch đặc hiệu để loại trừ kháng nguyên và có tình trạng đề kháng chống lại lần tái nhiễm sau. Như vậy, miễn dịch chủ động được tạo ra sau khi một người đã bị nhiễm bệnh hoặc đã được tiêm ngừa vaccine.

Miễn dịch chủ động có tính bền vững và có trí nhớ miễn dịch. Khi tái nhiễm ở những lần sau thì đáp ứng miễn dịch thứ phát hiệu quả và chất lượng cao hơn lần đầu.

5.2. Miễn dịch thụ động

Miễn dịch thụ động là miễn dịch được truyền từ người có kháng thể hoặc tế bào lympho đặc hiệu đã được miễn dịch trước đó. Ích lợi của miễn dịch thụ động là tạo ra được miễn dịch nhanh chóng trước khi người đó có thể tạo ra miễn dịch chủ động. Miễn dịch thụ động không kéo dài suốt đời và kết thúc khi kháng thể hoặc các tế bào được

truyền thụ động đã mất đi. Tình trạng miễn dịch ở trẻ sơ sinh là ví dụ điển hình cho miễn dịch thụ động. Miễn dịch ở trẻ sơ sinh có được nhờ vào kháng thể được truyền từ mẹ qua nhau thai và trong sữa mẹ sau khi trẻ được sinh ra.

Miễn dịch thụ động được sử dụng để điều trị một số tình trạng suy giảm miễn dịch cũng như trong một số tình trạng cấp cứu như trong trường hợp rắn độc cắn hoặc để trung hòa các độc tố do vi khuẩn tiết ra.

Trong thực hành có sự phối hợp cả miễn dịch chủ động lẫn thụ động trong từng tình huống cụ thể ví dụ trẻ sơ sinh có mẹ nhiễm virus viêm gan B được tiêm vừa vaccine viêm gan B vừa kháng thể chống virus viêm gan B (HBIG) để tăng tối đa khả năng chống lây nhiễm từ mẹ.

6. ĐẶC ĐIỂM CỦA ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH THÍCH NGHI

6.1. Tính đặc hiệu

Đáp ứng miễn dịch thích nghi có thể phân biệt và đáp ứng với hàng triệu kháng nguyên khác nhau một cách đặc hiệu. Toàn bộ các tế bào lympho T và B bao gồm nhiều clone tế bào khác nhau, mỗi clone tế bào được tạo ra từ một tế bào đầu tiên và tất cả tế bào của một clone đều mang thụ thể giống nhau trên bề mặt tế bào và khác với thụ thể của các clone khác. Mỗi clone tế bào sẽ chỉ phản ứng với kháng nguyên đặc hiệu của mình.

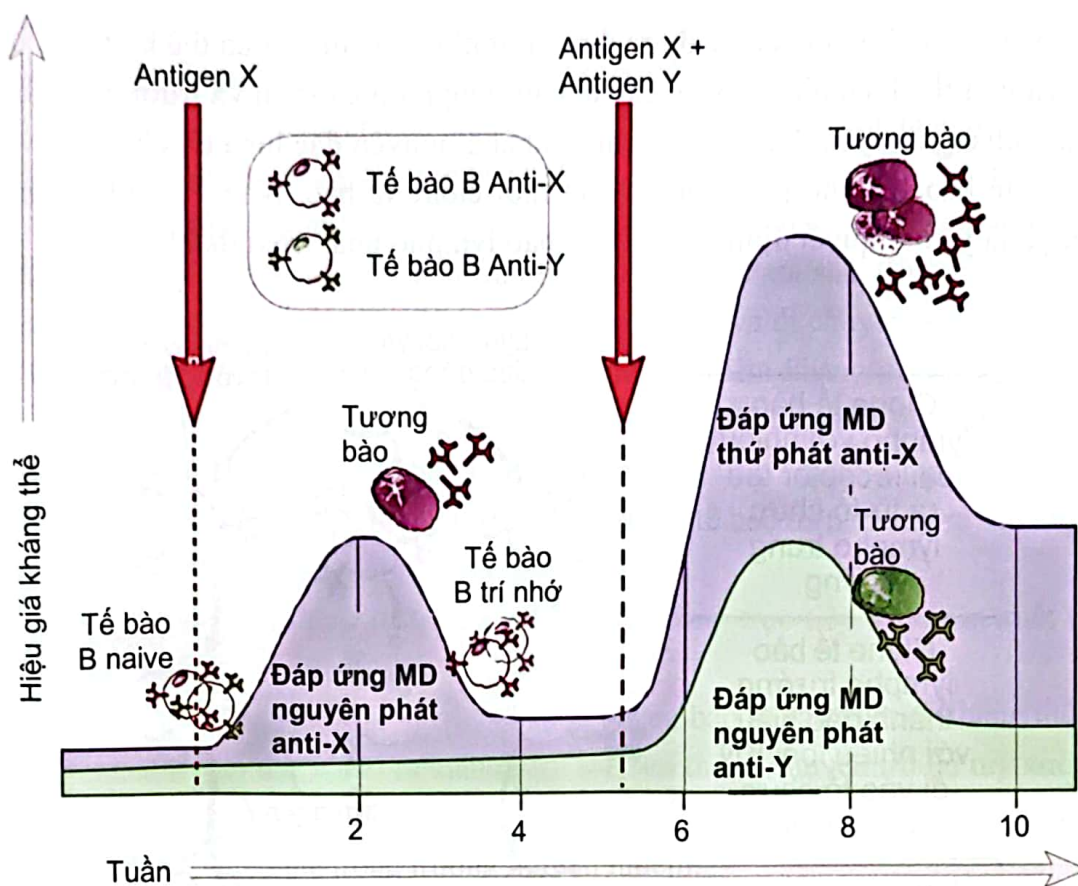
6.2. Tính đa dạng

Trước khi tiếp xúc với kháng nguyên đặc hiệu chỉ có rất ít tế bào lympho có thụ thể đặc hiệu với kháng nguyên. Mỗi tế bào nhận diện một kháng nguyên đặc hiệu và sẽ phát triển thành một clone tế bào đặc hiệu với kháng nguyên đó. Mặc dù chỉ có khoảng 1.000 đến 10.000 tế bào lympho nhận diện và phản ứng với một kháng nguyên đặc hiệu nào đó nhưng nhờ khả năng nhân lên và phát triển thành 1 clone tế bào sẽ giúp cho hệ thống miễn dịch nhanh chóng có khả năng tiêu diệt và loại trừ vi khuẩn.

Nhờ vậy dù số lượng tế bào lympho T và B trong cơ thể chỉ vào khoảng 10^{12} tế bào nhưng toàn bộ các đặc hiệu kháng nguyên của tế bào lympho sẽ rất đa dạng và có thể đáp ứng đặc hiệu với hàng triệu kháng nguyên khác nhau.

6.3. Trí nhớ miễn dịch

Đáp ứng miễn dịch thích nghi sẽ nhanh hơn, mạnh hơn và hiệu quả hơn khi tiếp xúc nhiều lần với cùng một kháng nguyên. Điều này cho thấy các tế bào miễn dịch sẽ ghi nhớ mỗi lần gặp gỡ kháng nguyên và đặc điểm này được gọi là trí nhớ miễn dịch.



Hình 3. Đáp ứng miễn dịch nguyên phát và thứ phát

Đáp ứng miễn dịch nguyên phát:

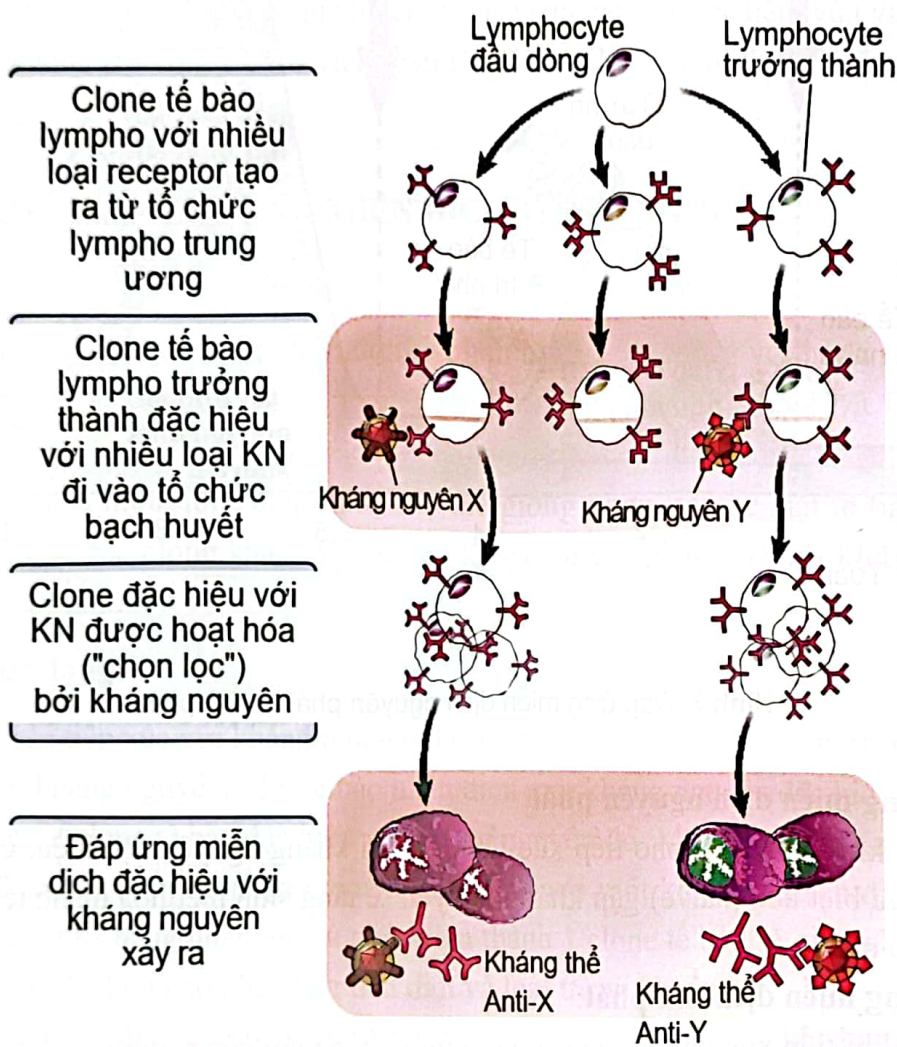
Xảy ra khi tế bào lympho tiếp xúc lần đầu với kháng nguyên đặc hiệu. Các tế bào lympho chưa biệt hóa (naïve) gặp kháng nguyên sẽ tăng sinh biệt hóa thành tế bào hành sự và tế bào nhớ.

Đáp ứng miễn dịch thứ phát:

Xảy ra khi tiếp xúc những lần sau với cùng kháng nguyên đặc hiệu. Đáp ứng miễn dịch thứ phát là kết quả của quá trình hoạt hóa các tế bào trí nhớ tồn tại sau lần tiếp xúc đầu tiên với kháng nguyên đặc hiệu. Trí nhớ miễn dịch sẽ tối ưu hóa khả năng đáp ứng của hệ thống miễn dịch để chống lại các tình trạng tái nhiễm. Trí nhớ miễn dịch là cơ chế giúp cho vaccine có thể bảo vệ cơ thể lâu dài chống lại các vi sinh vật và độc tố có hại.

6.4. Chọn lọc clone

Học thuyết chọn lọc clone được đưa ra từ những năm 50 của thế kỷ trước đã tiên đoán và giải thích chính xác việc các tế bào lympho phát triển và trưởng thành trước khi gặp kháng nguyên đặc hiệu và chính kháng nguyên đặc hiệu đã chọn lọc và hoạt hóa các tế bào lympho phát triển thành một clone tế bào. Như vậy, kháng nguyên đặc hiệu là yếu tố quyết định cho việc tế bào lympho phát triển thành 1 clone.



Hình 4. Chọn lọc clone

7. QUÁ TRÌNH TRƯỞNG THÀNH CỦA TẾ BÀO LYMPHO

Tất cả tế bào lympho đều được sinh ra từ tế bào đầu dòng lympho ở tủy xương, sau đó tế bào lympho T sẽ được huấn luyện và trưởng thành tại tuyến ức còn tế bào lympho B sẽ trưởng thành ở tủy xương. Các cơ quan nơi tế bào lympho trưởng thành như tủy xương, tuyến ức được gọi là các cơ quan lympho trung ương. Sau khi trưởng thành các tế bào lympho sẽ rời khỏi các cơ quan trung ương, đi vào máu và đến các cơ quan

lympho ngoại biên nơi các tế bào lympho sẽ gặp gỡ kháng nguyên đặc hiệu và được hoạt hóa.

Khi tế bào lympho chưa tiếp xúc lần nào với kháng nguyên đặc hiệu (naïve lymphocyte) gặp kháng nguyên đặc hiệu ở ngoại biên, tế bào sẽ được hoạt hóa, nhân lên và biệt hóa thành tế bào hành sự và tế bào trí nhớ.

Tế bào lympho chưa tiếp xúc với kháng nguyên đặc hiệu lần nào (naïve lymphocyte) vẫn có thụ thể đặc hiệu trên bề mặt nhưng chưa sẵn sàng thực hiện chức năng của mình. Các tế bào này sẽ lưu hành ở ngoại biên và di chuyển giữa các cơ quan lympho ngoại biên và có thể sống nhiều tháng để tìm kiếm kháng nguyên. Nếu chúng không được kích thích bởi kháng nguyên đặc hiệu, các tế bào này sẽ chết theo chương trình và được thay thế bởi các tế bào mới được sinh ra từ cơ quan lympho trung ương. Quá trình hoạt hóa và biệt hóa thành tế bào hành sự và tế bào trí nhớ xảy ra sau khi nhận diện kháng nguyên đặc hiệu.

Tế bào lympho hành sự (effector cell) sẽ tấn công trực tiếp hoặc sản xuất ra các chất để loại trừ kháng nguyên.

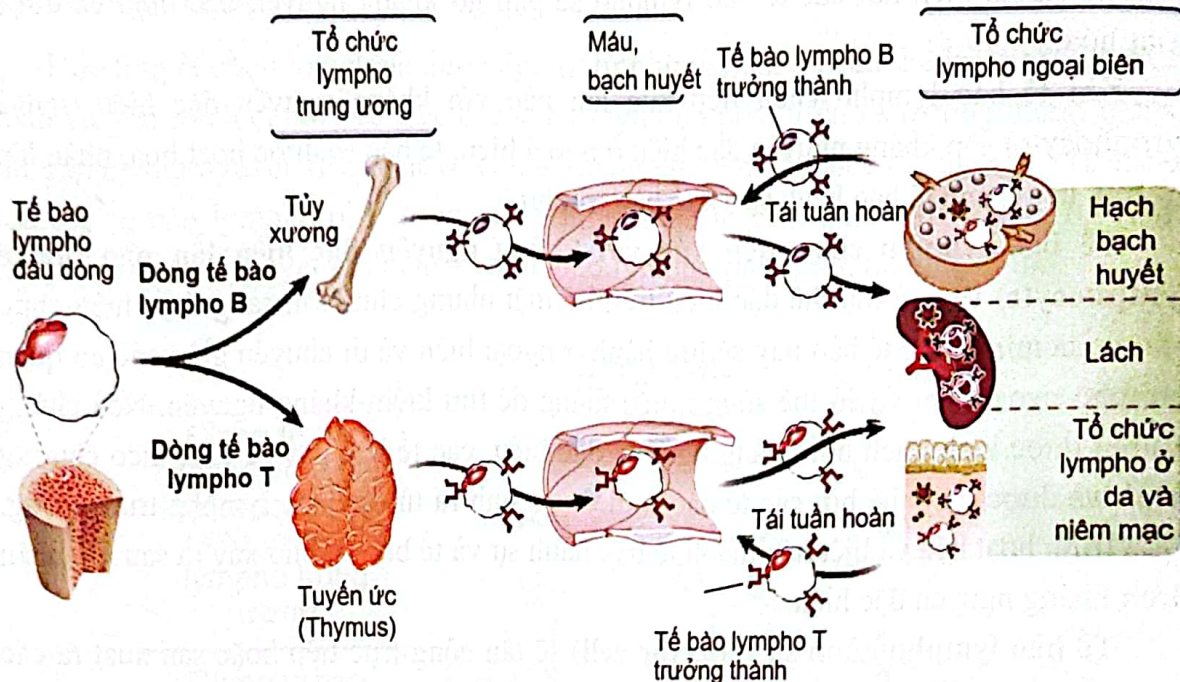
Đối với tế bào lympho B, tế bào hành sự là tương bào sẽ sản xuất ra kháng thể. Một số tương bào non (plasma blast) ra máu ngoại biên có thể di chuyển trở lại tủy xương và phát triển thành tương bào có thể sống nhiều năm và nhanh chóng sản xuất ra kháng thể đặc hiệu giúp bảo vệ cơ thể trong trường hợp tái nhiễm.

Tế bào hành sự T CD4+ sẽ sản xuất ra các chất gọi là cytokine giúp hoạt hóa các tế bào miễn dịch khác như tế bào lympho B, đại thực bào.

Tế bào hành sự T CD8+ tấn công trực tiếp lên tế bào ký chủ bị nhiễm vi sinh vật. Các tế bào lympho T hành sự có đời sống ngắn và sẽ chết đi sau khi hết kháng nguyên đặc hiệu.

Tế bào trí nhớ (memory cell) có thể sống lâu dài nhiều tháng nhiều năm trong cơ thể mà không cần có sự hiện diện của kháng nguyên đặc hiệu. Số lượng tế bào trí nhớ tăng dần theo thời gian từ dưới 5% số lượng các tế bào lympho T ở trẻ sơ sinh lên đến hơn 50% ở người trưởng thành.

Tế bào trí nhớ không hoạt động về mặt chức năng hành sự nào cho đến khi gặp lại kháng nguyên đặc hiệu của mình, khi đó tế bào trí nhớ sẽ nhanh chóng được hoạt hóa tạo ra đáp ứng miễn dịch thứ phát.



Hình 5. Quá trình trưởng thành của tế bào lympho

8. TẾ BÀO CỦA HỆ THỐNG MIỄN DỊCH

8.1. Tế bào lympho

Tế bào lympho là tế bào miễn dịch quan trọng nhất của hệ thống miễn dịch. Tế bào lympho là tế bào duy nhất có thể nhân lên thành một dòng tế bào để đáp ứng đặc hiệu với nhiều loại kháng nguyên khác nhau. Người trưởng thành có khoảng 10^{12} tế bào lympho, các tế bào lympho mặc dù giống nhau về hình thái nhưng chúng rất khác nhau về chức năng, khả năng đáp ứng cũng như nguồn gốc. Các tế bào này thường được phân biệt dựa trên các protein biểu hiện trên bề mặt tế bào được gọi là các phân tử CD hay dấu ấn bề mặt.

Tế bào lympho B

Tế bào lympho B đảm trách miễn dịch dịch thể là tế bào duy nhất có khả năng sản xuất ra kháng thể.

Kháng thể đặc hiệu gắn trên bề mặt tế bào lympho B đóng vai trò như thụ thể sẽ nhận diện kháng nguyên đặc hiệu và khởi phát quá trình hoạt hóa tế bào lympho B. Kháng nguyên của vi khuẩn và kháng nguyên hòa tan có thể gắn lên thụ thể đặc hiệu trên bề mặt tế bào lympho B dẫn đến hoạt hóa và biệt hóa tế bào lympho B thành tương bào. Tương bào sẽ sản xuất ra kháng thể có cùng đặc hiệu kháng nguyên với thụ thể trên bề mặt tế bào lympho B.

Tế bào lympho T

Tế bào lympho T đảm trách miễn dịch tế bào, thụ thể trên bề mặt phần lớn tế bào lympho T chỉ nhận diện được mảnh peptid kháng nguyên được trình diện cùng với phân tử nhóm phù hợp mô trên bề mặt tế bào trình diện kháng nguyên. Tế bào lympho T được chia ra hai loại chính: T CD4+ và T CD8+.

Tế bào T CD4+ giữ vai trò quan trọng nhất trong số các tế bào lympho T. T CD4+ bao gồm tế bào T giúp đỡ và tế bào T điều hòa. Tế bào T giúp đỡ sẽ hỗ trợ cho các tế bào miễn dịch khác ví dụ như hỗ trợ tế bào lympho B sản xuất ra kháng thể hoặc hỗ trợ các tế bào thực bào tiêu diệt các vi sinh vật nội bào. Một số tế bào lympho T CD4+ khác được gọi là tế bào T điều hòa có tác dụng ức chế đáp ứng miễn dịch.

Tế bào T CD8+ còn gọi là tế bào lympho T độc tế bào sẽ giết trực tiếp các tế bào bị nhiễm vi sinh vật.

8.2. Tế bào trình diện kháng nguyên

Các tế bào này thường nằm ở cửa ngõ xâm nhập của vi sinh vật gây bệnh như ở da, niêm mạc đường tiêu hóa, hô hấp, đường niệu sinh dục... có chức năng bắt lấy, xử lý và trình diện kháng nguyên cho tế bào lympho T. Đây là giai đoạn đầu tiên trong quá trình hoạt hóa đáp ứng miễn dịch thích nghi.

Tế bào trình diện kháng nguyên quan trọng nhất là tế bào tua gai, tế bào này bắt lấy kháng nguyên protein của vi sinh vật gây bệnh xâm nhập qua hàng rào da và niêm mạc rồi vận chuyển đến hạch bạch huyết để trình diện cho tế bào lympho T. Tế bào tua gai còn có một chức năng quan trọng khác là hỗ trợ kích thích đáp ứng tế bào lympho T. Tế bào tua gai khi bị kích thích bởi vi khuẩn sẽ biểu hiện yếu tố đồng kích thích đóng vai trò là tín hiệu thứ hai để hoạt hóa tế bào lympho T. Tế bào tua gai biểu hiện nhiều yếu tố đồng kích thích hơn các loại tế bào khác do đó là tế bào mạnh nhất để hoạt hóa tế bào lympho T.

Ngoài tế bào tua gai, các đại thực bào, tế bào lympho B cũng có chức năng trình diện kháng nguyên cho tế bào lympho T. Có thể nói tế bào trình diện kháng nguyên là cầu nối giữa miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích nghi.

Tế bào lympho B ngược lại có thể nhận diện trực tiếp kháng nguyên đặc hiệu của vi khuẩn mà không cần tế bào trình diện kháng nguyên. Một loại tế bào tua gai đặc biệt là tế bào tua gai ở nang bạch huyết cụ thể là ở trung tâm mầm của nang bạch huyết có chức năng trình diện kháng nguyên để hoạt hóa tế bào lympho B.

9. CƠ QUAN MIỄN DỊCH

Cơ quan miễn dịch bao gồm các cơ quan lympho trung ương nơi các tế bào lympho T và B trưởng thành và các cơ quan lympho ngoại biên nơi các tế bào lympho được hoạt hóa và trở thành các tế bào hành sự tạo ra đáp ứng miễn dịch chống lại vi sinh vật gây bệnh.

Các cơ quan lympho trung ương ở người bao gồm tuyến ức và tủy xương, đây là nơi các tế bào lympho T và B trưởng thành và sẵn sàng để ra ngoại biên.

Các cơ quan lympho ngoại biên bao gồm các hạch bạch huyết, lách và các tổ chức lympho ở dưới da và niêm mạc.

Các tế bào và cơ quan miễn dịch sẽ được trình bày chi tiết trong bài tế bào và cơ quan miễn dịch.

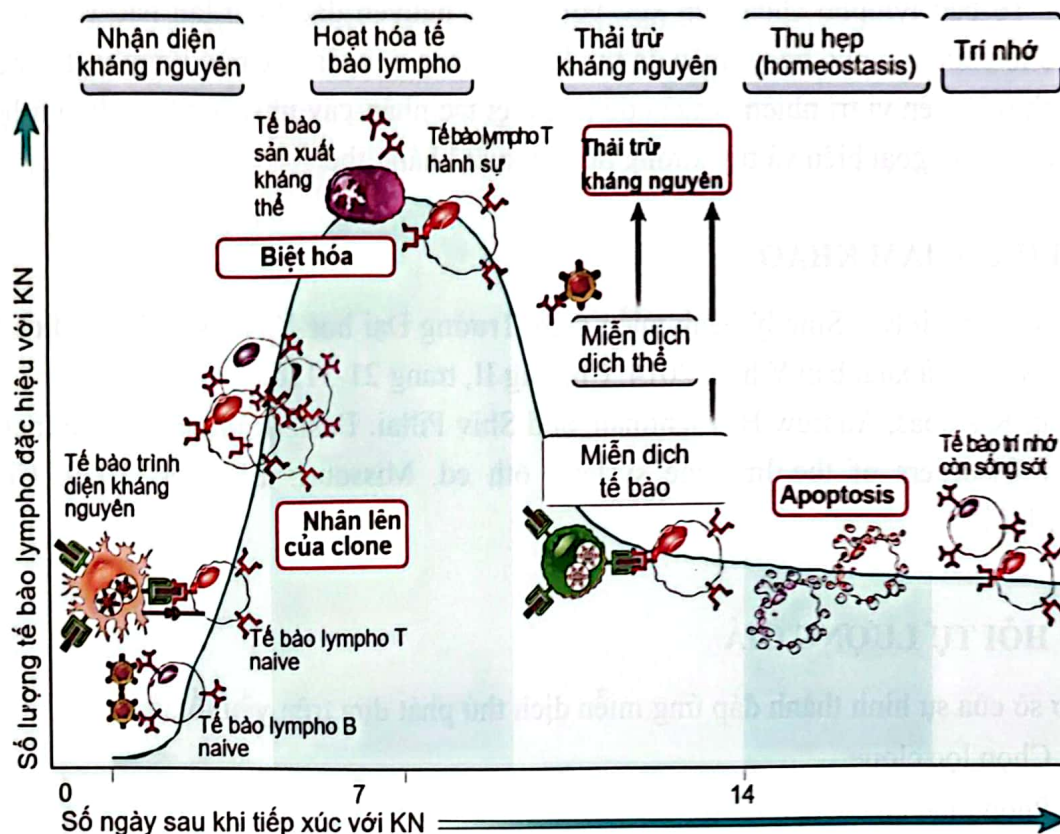
10. SỰ TUẦN HOÀN CỦA TẾ BÀO LYMPHO VÀ SỰ DI TRÚ ĐẾN MÔ

Tế bào lympho trưởng thành thường xuyên di chuyển giữa máu và các cơ quan lympho ngoại biên để tìm gặp kháng nguyên đặc hiệu. Khi được hoạt hóa bởi kháng nguyên đặc hiệu, các tế bào này sẽ nhân lên và biệt hóa thành tế bào hành sự. Các tế bào hành sự sẽ di chuyển từ cơ quan lympho ra ngoại biên, đến ổ nhiễm để loại trừ tình trạng nhiễm trùng.

11. CÁC GIAI ĐOẠN CỦA ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH THÍCH NGHI

Một đáp ứng miễn dịch thích nghi xảy ra qua nhiều giai đoạn nối tiếp nhau, mỗi giai đoạn tương ứng với một đáp ứng chuyên biệt của tế bào lympho.

Trước hết là giai đoạn **nhận diện kháng nguyên** của tế bào lympho trưởng thành chưa tiếp xúc với kháng nguyên đặc hiệu lần nào (naive), tiếp theo là giai đoạn **hoạt hóa tế bào lympho** qua đó tế bào sẽ nhân lên thành một clone tế bào và biệt hóa thành tế bào hành sự. Sau đó là giai đoạn **thải trừ kháng nguyên** bởi các tế bào hành sự và tiếp nối là **giai đoạn thu hẹp** đáp ứng miễn dịch, các tế bào lympho sẽ chết theo chương trình khi không còn kích thích bởi kháng nguyên đặc hiệu. Cuối cùng là **giai đoạn trí nhớ miễn dịch** do các tế bào trí nhớ còn lại đảm trách để chuẩn bị cho lần tái nhiễm sau.



Hình 6. Các giai đoạn của đáp ứng miễn dịch thích nghi

TÓM TẮT

- Miễn dịch thích nghi bao gồm miễn dịch dịch thể (kháng thể) và miễn dịch qua trung gian tế bào (lympho T).
- Kháng thể sẽ trung hòa và thải trừ các vi sinh vật ngoại bào và độc tố.
- Tế bào lympho T sẽ thải trừ các vi sinh vật nội bào.
- Đáp ứng miễn dịch thích nghi gồm nhiều thì: tế bào lympho nhận diện kháng nguyên, nhân lên, biệt hóa thành tế bào hành sự và trí nhớ, thải trừ kháng nguyên, giảm dần về bình thường và trí nhớ miễn dịch.
- Tế bào lympho có nhiều loại khác nhau với những chức năng khác nhau, được phân biệt dựa trên các phân tử bề mặt.
- Tế bào lympho B nhận diện kháng nguyên nhờ vào receptor trên bề mặt tế bào, sau khi hoạt hóa sẽ chuyển thành tương bào sản xuất ra kháng thể đặc hiệu.
- Tế bào lympho T nhận diện kháng nguyên được trình diện trên các tế bào trình diện kháng nguyên (antigen presenting cell, hay APC).
- Tế bào trình diện kháng nguyên (APC) bắt lấy kháng nguyên xâm nhập, xử lý và trình diện cho tế bào lympho T.

- Tế bào lympho chưa tiếp xúc với kháng nguyên đặc hiệu lần nào (naïve) lưu hành ở tổ chức lympho ngoại biên để tìm kiếm kháng nguyên. Tế bào lympho T hành sự sẽ di chuyển đến vị trí nhiễm khuẩn để tiêu diệt tác nhân gây nhiễm, tương bào ở lại cơ quan lympho ngoại biên và tủy xương để sản xuất kháng thể.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Sinh lý – Sinh lý bệnh miễn dịch, Trường Đại học Y Hà Nội. Miễn dịch học. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2014. Chương II, trang 21-31.
2. Abul K Abbas, Andrew H. Lichtman, and Shiv Pillai. Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune system. 6th ed. Missouri: Elsevier; 2020. Ch. 1, pp. 1-21.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Cơ sở của sự hình thành đáp ứng miễn dịch thứ phát dựa trên yếu tố nào?
 - A. Chọn lọc clone
 - B. Phóng hạt của tế bào mast
 - C. Trí nhớ miễn dịch
 - D. Hoạt hóa bỏ thể
2. Đáp ứng miễn dịch thụ động liên quan đến việc truyền yếu tố nào?
 - A. Huyết thanh
 - B. Bỏ thể
 - C. Tế bào thực bào
 - D. Tế bào lympho
3. Sự chọn lọc clone xảy ra khi tế bào lympho gặp yếu tố nào sau đây?
 - A. Tế bào trình diện kháng nguyên
 - B. Yếu tố hóa ứng động
 - C. Kháng nguyên đặc hiệu
 - D. Cytokine
4. Tương bào tiết ra chất nào sau đây?
 - A. Kháng thể có đặc hiệu giống thụ thể trên tế bào lympho B tương ứng
 - B. Kháng thể có 2 đặc hiệu kháng nguyên
 - C. Nhiều loại kháng thể khác nhau
 - D. Kháng nguyên đặc hiệu

5. Yếu tố nào bảo vệ cơ thể chống lại các vi sinh vật nội bào?

- A. Kháng thể
- B. Tế bào lympho T
- C. Bỏ thể
- D. Tế bào lympho B

Đáp án: 1C, 2D, 3C, 4A, 5B

BÀI 2. TẾ BÀO VÀ CƠ QUAN MIỄN DỊCH

ThS.BS. Bùi Thị Thanh Tâm

MỤC TIÊU

1. Phân biệt mô học các cơ quan lympho trung ương và ngoại vi.
2. Ứng dụng một số dấu ấn hóa mô miễn dịch nhận diện tế bào miễn dịch.

NỘI DUNG

1. KHÁI NIỆM

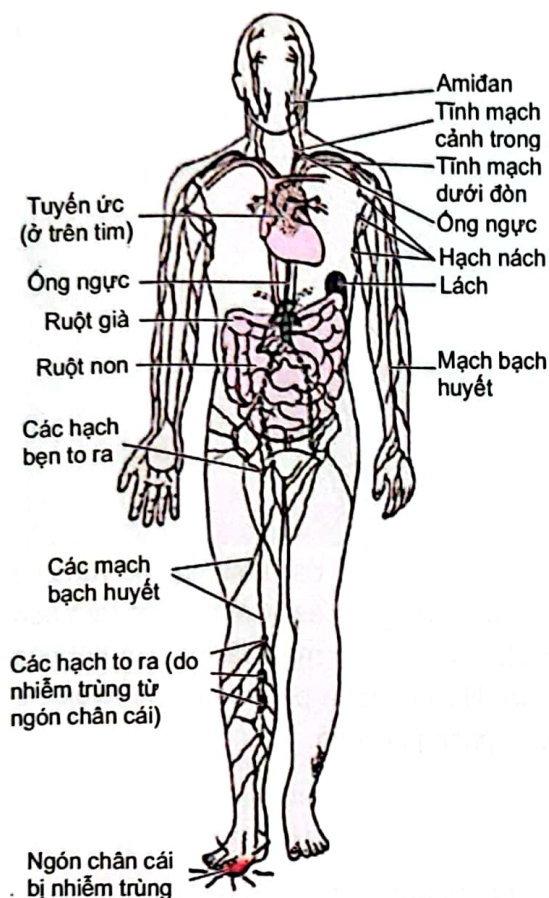
Hệ miễn dịch (immune system) bao gồm các cơ quan và tế bào có ở khắp nơi trong cơ thể, có chức năng chính là bảo vệ cơ thể chống lại sự xâm nhập và gây hại bởi các vi khuẩn và vật lạ. Các tế bào của hệ miễn dịch có khả năng phân biệt “cái của mình” (phân tử của cơ thể) với “cái không phải của mình” (vật lạ) và phối hợp nhau để phá hủy hay bất hoạt vật lạ (phân tử, thành phần cấu trúc của vi khuẩn hay tế bào ung thư). Đôi khi, hệ miễn dịch tấn công lại chính các mô bình thường của cơ thể, gây ra bệnh tự miễn (autoimmune disease). Các thành phần của hệ miễn dịch bao gồm các cơ quan (tuyến ức, hạch, lách) và các tế bào (lympho, bạch cầu hạt và các đại thực bào thuộc hệ mono) có trong máu, bạch huyết và mô liên kết. Một thành phần quan trọng nữa của hệ miễn dịch là các tế bào trình diện kháng nguyên (KN) - APCs (Antigen Presenting Cells) có ở các cơ quan lympho và ở các cơ quan khác như da (có diện tích tiếp xúc KN lớn). Các tế bào của hệ miễn dịch phối hợp với nhau và với các loại tế bào của các hệ cơ quan khác thông qua các protein tín hiệu là cytokin.

2. CƠ QUAN LYMPHO

Các cơ quan chính tham gia vào hoạt động đáp ứng miễn dịch là hệ cơ quan lympho, bao gồm tuyến ức, lách và hạch. Hạch là cấu trúc tập hợp các nang lympho tạo nên một hình thể nốt, có ở tầng niêm mạc của các cơ quan như ống tiêu hóa (amidan, mảng Peyer và ruột thừa), đường hô hấp, đường sinh dục và đường niệu, cùng tạo nên mô lympho niêm mạc - MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue). Sự phân bố rộng rãi của các cơ quan lympho và sự tuần hoàn của các lympho trong máu, bạch huyết và mô liên kết cùng tạo nên một hệ thống cấu trúc tinh vi và hiệu quả có khả năng kiểm soát và phòng vệ cho cơ thể bằng các loại tế bào có tính năng miễn dịch (Hình 1).

Tất cả các lympho đều có nguồn gốc từ tủy xương; tuy vậy, lympho T trưởng thành ở tuyến ức còn lympho B trưởng thành ở tủy xương. Chính vì lý do này mà tủy xương

và tuyến ức được xem là các cơ quan lympho nguyên phát (primary lymphoid organ) hay cơ quan lympho trung ương (central lymphoid organ). Các lympho rời khỏi các cơ quan nguyên phát đi vào máu tuần hoàn, đến các cơ quan lympho ngoại biên (peripheral lymphoid organ) như lách, hạch, nang lympho, amidan, ruột thừa, mảng Peyer, tại đó chúng tiếp tục tăng trưởng và hoàn tất quá trình biệt hóa.



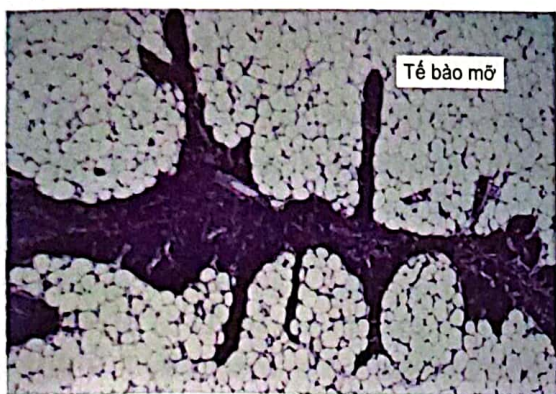
Hình 1. Sự phân bố các cơ quan lympho và mạch bạch huyết trong cơ thể người. Trong tình huống nhiễm trùng ngón chân cái, các hạch sưng to do tiếp nhận bạch huyết từ chỗ bị viêm. Hạch sưng to chủ yếu là do các LB tăng sinh và biệt hóa thành tương bào chế tiết KN. Ngón chân cái bị nhiễm trùng có biểu hiện bị sưng, nóng, đỏ, đau.

3. MÔ HỌC CÁC CƠ QUAN LYMPHO TRUNG ƯƠNG VÀ NGOẠI VI

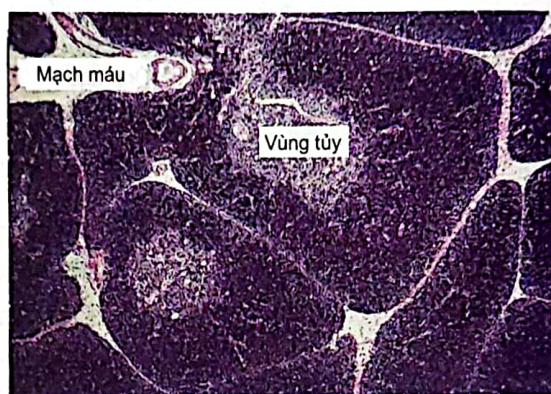
3.1. Cơ quan lympho trung ương: tuyến ức

Tuyến ức (thymus) là cơ quan lympho – biểu mô nằm ở trung thất trước và trên, gồm 2 thùy hình tháp có đáy nằm tựa lên màng ngoài tim và đỉnh kéo dài đến phần dưới của cổ. Ở trẻ sơ sinh, tuyến ức dài khoảng 5 cm, rộng 3 cm và dày 1 cm, có trọng lượng khoảng 10 g. Tuyến ức có mật độ mềm, màu xám nhạt ở trẻ em và trở thành màu vàng ở người trưởng thành do có nhiều tế bào mỡ (Hình 2). Khác với các cơ quan lympho khác chỉ có nguồn gốc trung bì, tuyến ức có nguồn gốc trung bì và nội bì: tế bào tuyến ức có nguồn gốc tế bào trung mô xâm nhập vào cấu trúc mầm có nguồn gốc nội bì túi mang 3 và 4.

Mỗi thùy được bao bọc bên ngoài bằng lớp vỏ bao liên kết mỏng gọi là **bao xơ**. Từ mặt trong của lớp vỏ bao này có nhiều **vách xơ** tỏa vào trong nhu mô của tuyến ức và phân chia thành nhiều tiểu thùy. Tiểu thùy có hình đa diện không đều, kích thước thay đổi từ 0,5-2 mm. Khung của tiểu thùy là một mạng lưới do các tế bào lưới biểu mô tạo thành, chen vào mạng lưới là các tế bào tuyến ức. Do sự phân bố của các tế bào mà tuyến ức được phân thành hai vùng: vùng ngoại vi sẫm màu (còn gọi là ngoại vi tối) hay **vùng vỏ** (cortex) và vùng trung tâm sáng màu (còn gọi là trung tâm sáng) hay **vùng tủy** (medulla). Tiểu thùy được xem là một đơn vị hình thái và chức năng của tuyến ức (Hình 3).



Hình 2. Tuyến ức người già với nhu mô thoái hóa nặng, có thể nhận ra một phần nhu mô được thay thế bởi mô mỡ. Nhuộm PT, độ phóng đại nhỏ.



Hình 3. Tuyến ức với các tiểu thùy có vùng vỏ đậm màu và vùng tủy sáng màu. Góc trên bên trái hình là các mạch máu và mô liên kết của vách xơ. Nhuộm xanh pararosaniline toluidine (PT), độ phóng đại nhỏ.

3.1.1. Vùng vỏ

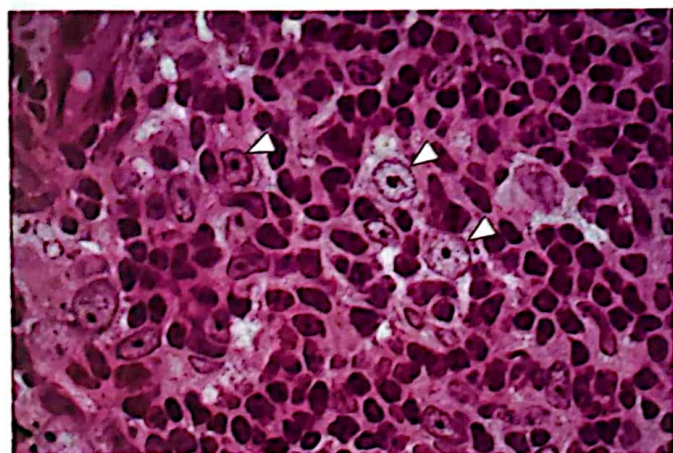
Vùng vỏ có nhiều lympho bào T, các tế bào lưới biểu mô và ít đại thực bào.

- Lưới biểu mô không nhiều. Tế bào lưới là những tế bào hình sao lớn có nhánh bào tương dài và nhánh liên kết với các nhánh bào tương của các tế bào lưới khác bằng những liên kết tế bào (Hình 4, Hình 5). Sự hiện diện của các bó siêu sợi keratin trung gian trong bào tương chứng tỏ nguồn gốc biểu mô của tế bào lưới biểu mô. Bào tương tế bào lưới có nhiều hạt chế tiết có thể có vai trò trong kích thích sự biệt hóa của các lympho bào.

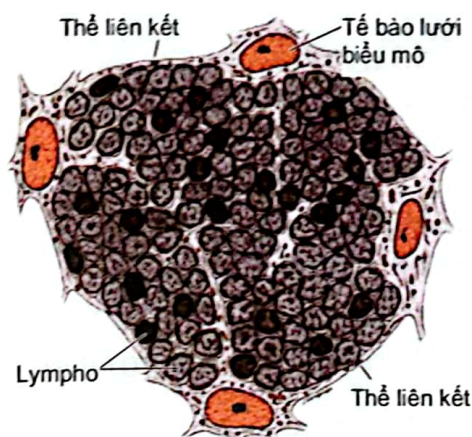
- Các mao mạch trong tuyến ức (xuất phát từ các nhánh động mạch ở vách liên kết gian tiểu thùy) được lọc bởi tế bào nội mô không có lỗ thủng nằm tựa trên màng đáy liên tục và tương đối dày.

- Nổi bật nhất của vùng vỏ là sự tập trung dày đặc của các tế bào lympho nhỏ, còn gọi là **tế bào tuyến ức**, do đó vùng vỏ ăn màu nhuộm đậm hơn so với vùng tủy. Ngoài ra, còn có một tỉ lệ nhỏ các lympho bào lớn có khuynh hướng tập trung ở lớp ngoại vi vùng vỏ và một số ít các đại thực bào. Các lympho bào trong tuyến ức có nguồn gốc từ tủy

xương sau đó được đưa đến tuyến ức để biệt hóa thành lympho bào T có chức năng miễn dịch còn gọi là **lympho bào T phụ thuộc tuyến ức** (Hình 4, Hình 5). Hầu hết các lympho chấm dứt đời sống của mình tại vùng vỏ theo cách chết tế bào sinh lý và được loại bỏ bởi các đại thực bào, song cũng có một số lympho T di chuyển vào vùng tủy, đi xuyên qua thành của các tiểu tĩnh mạch sau mao mạch để vào máu tuần hoàn, rồi di chuyển đến các cơ quan bạch huyết ngoại vi để cư trú và thực hiện chức năng miễn dịch tại đó.



Hình 4. Vùng vỏ tuyến ức cho thấy các tế bào lưới biểu mô sáng màu với nhân có hạt nhân rõ (đầu mũi tên), xung quanh là các lympho T đậm màu đang biệt hóa. Nhuộm PT, độ phóng đại trung bình.

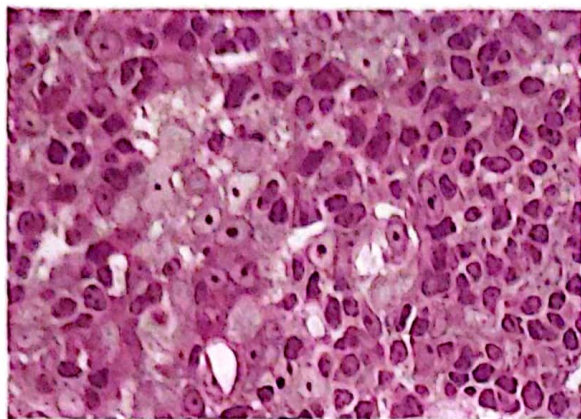


Hình 5. Sự liên quan giữa các tế bào lưới biểu mô và các lympho tuyến ức. Chú ý các thể liên kết và các nhánh bào tương dài của các tế bào lưới biểu mô len vào giữa các lympho.

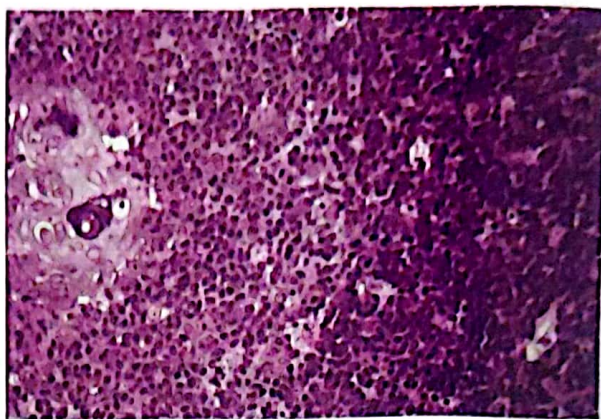
- Các tế bào tuyến ức ở vùng vỏ được ngăn cách với máu trong hệ tuần hoàn nhờ một hàng rào được gọi là **hàng rào máu - tuyến ức**. Hàng rào này được tạo thành do các thành phần như sau: *tế bào nội mô mao mạch, màng đáy của tế bào nội mô, bào tương tế bào lưới biểu mô và các đại thực bào*. Hàng rào này có tác dụng ngăn chặn sự xâm nhập của các kháng nguyên (lưu hành trong máu tuần hoàn) xâm nhập vào vùng vỏ.

3.1.2. Vùng tủy

Có mật độ tế bào tuyến ức thưa hơn vùng vỏ, có thành phần chủ yếu là *nguyên bào lympho và tế bào lưới biểu mô, đại thực bào rất ít* (Hình 6). Vùng tủy không có hàng rào máu - tuyến ức như ở vùng vỏ mặc dù có tế bào lưới biểu mô nhiều hơn vùng vỏ. Các tế bào lưới biểu mô bị thoái hóa dần và chết tạo thành những cấu trúc đặc biệt, đó là những **tiểu thể Hassall** hay **tiểu thể Thymus**. Tiểu thể Hassall có đường kính thay đổi từ 30 – 150 μm , do nhiều lớp tế bào lưới biểu mô thoái hóa thành sợi keratin xếp thành nhiều vòng đồng tâm và đôi khi có nhiễm canxi (Hình 7).



Hình 6. Vùng tủy tuyến ức. Nhiều tế bào lưới biểu mô có nhân to và nhạt màu tạo nên vùng tủy sáng. Vùng này cũng có các lympho T trưởng thành. Nhuộm PT, độ phóng đại trung bình.



Hình 7. Ảnh vi thể tuyến ức: vùng vỏ đậm màu (phải), vùng tủy sáng màu với các tiểu thể Hassall (trái) (tiểu thể Hassall chỉ có ở vùng tủy). Nhuộm PT, độ phóng đại trung bình.

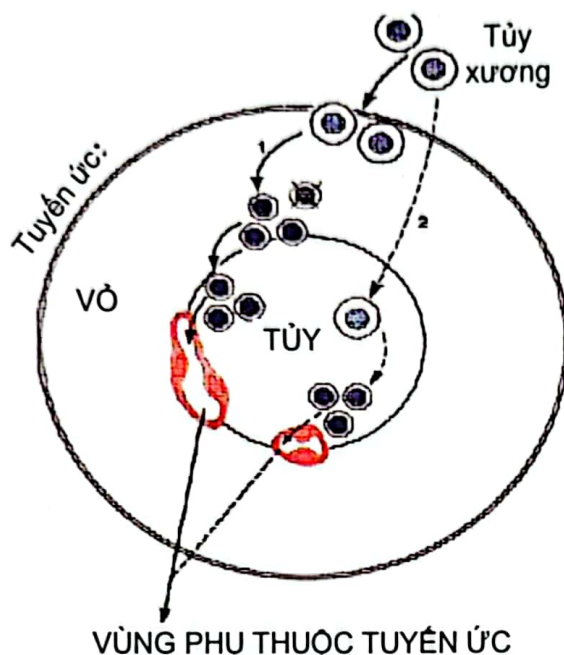
3.1.3. Mô sinh lý học của tuyến ức

- Tuyến ức là cơ quan trung ương của quá trình tạo lympho bào và miễn dịch. Tuyến ức cần thiết cho sự phát triển và biệt hóa của lympho bào T. Các tiền lympho T từ tủy tạo huyết theo dòng máu đến tuyến ức ở vùng vỏ và sinh sản tích cực để tạo ra một loạt các tế bào lympho nhỏ tập trung ở lớp sâu của vùng vỏ, ở đó xảy ra sự biệt hóa không phụ thuộc vào kháng nguyên, vì vậy chưa có khả năng tham gia vào phản ứng miễn dịch. Phần lớn (70%) các tế bào lympho nhỏ được sinh ra sẽ chết sau vài ngày và bị các đại thực bào tiêu hủy. Số tế bào lympho nhỏ còn lại vào vùng tủy tuyến ức và lưu lại đây khoảng 2-3 tuần. Sau đó các tiền lympho sẽ xuyên qua thành các tĩnh mạch vào tuần hoàn máu để sau đó vào vùng tủy hoặc sau khi rời tuyến ức, tiếp xúc với kháng nguyên, chúng biến thành các loại lympho T khác nhau: T *killer/cytotoxic* (T gây độc tế bào), T *helper* (T trợ giúp), T *suppressor* (T ức chế) đảm nhận các chức năng miễn dịch tế bào và hỗ trợ trong đáp ứng miễn dịch thể dịch. Các tế bào lympho T tiếp tục di chuyển vào lách, hạch bạch huyết và các nang lympho, tạo thành **vùng phụ thuộc tuyến ức** (Hình 8). Lympho bào T luôn di chuyển theo dòng máu qua lại giữa tuyến ức và các cơ quan tạo huyết ngoại vi. Các tế bào này có thể trở lại tuyến ức nhưng không bao giờ vào vùng vỏ của tuyến ức.

- Tế bào lưới biểu mô tuyến ức có khả năng tổng hợp và chế tiết một số peptid được coi là những hormon của tuyến ức, trong đó có thymulin. Thymulin chịu trách nhiệm đối với sự biệt hóa và tăng sinh các dòng của lympho bào T.

- Sau tuổi dậy thì, tuyến ức bắt đầu thoái hóa sinh lý. Quá trình này biểu hiện ở sự giảm sản xuất lympho bào, vùng vỏ tuyến ức mỏng dần, một số vùng trong nhu mô bị

thay thế bởi mô mỡ. Ở người trưởng thành, tuyến ức còn nặng khoảng 10-15 g, là một khối mỡ trong đó rải rác có những đảo nhu mô tuyến ức gồm một số lympho bào trên nền tế bào lưới biểu mô.



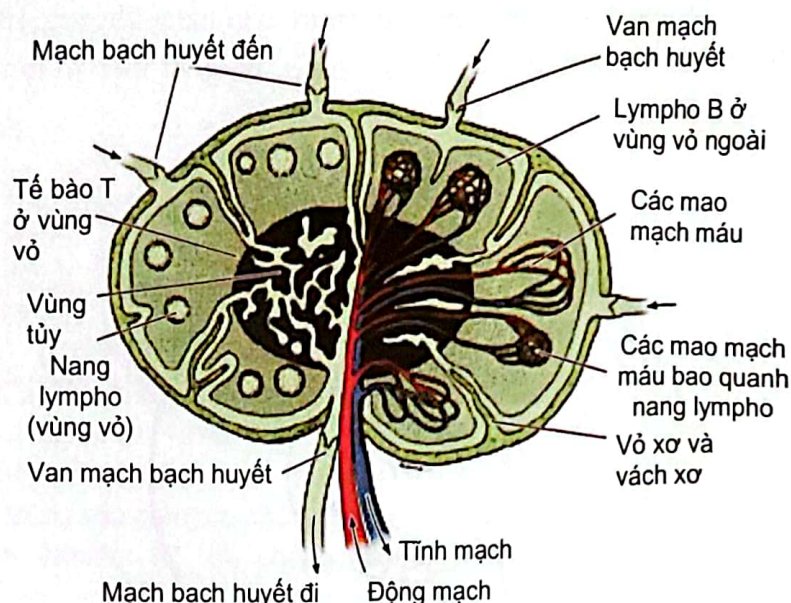
Hình 8. Vùng phụ thuộc tuyến ức.

3.2. Cơ quan lympho ngoại vi

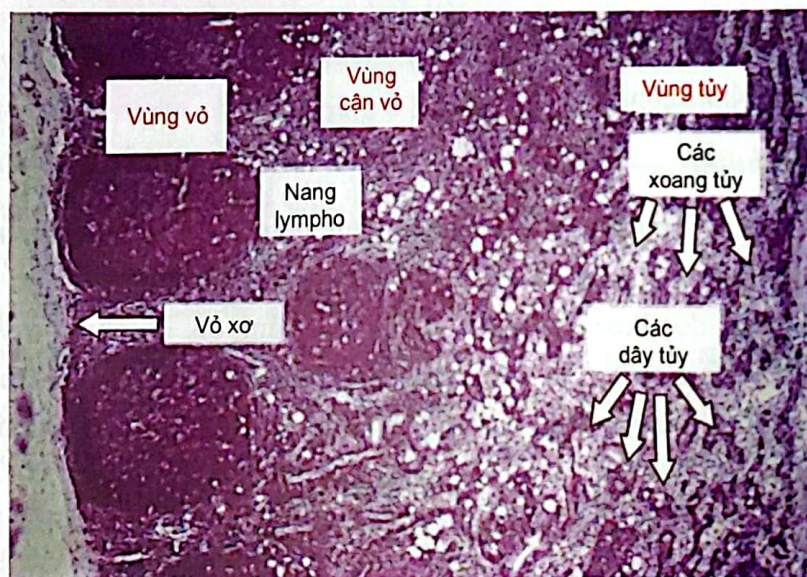
3.2.1. Hạch bạch huyết

Hạch bạch huyết (lympho node) là cơ quan lympho có vỏ xơ, hình cầu hay hình thận, kích thước 0,5 - 1 cm và phân bố khắp cơ thể theo đường bạch huyết. Các hạch lympho có ở vùng nách, bẹn, dọc theo các mạch máu lớn ở vùng cổ, có nhiều ở vùng ngực và bụng, đặc biệt ở mạc treo ruột. Các nang lympho tạo nên một dải các cấu trúc sàng lọc có vai trò quan trọng trong sự phòng vệ của cơ thể chống lại sự xâm nhập của vi khuẩn và sự lan rộng của các tế bào u. Tất cả các dịch bạch huyết ở các nơi trong cơ thể đều được lọc ít nhất một lần bởi 1 hạch bạch huyết trước khi trở về lại hệ tuần hoàn. Bạch huyết được dẫn đến hạch nhờ một số mạch bạch huyết được gọi là **mạch bạch huyết quản đến**. Hạch bạch huyết thường tập hợp lại thành từng nhóm và nhóm bạch huyết này nhận bạch huyết của một vùng cơ thể nhất định. Thí dụ: hạch vùng trung thất, hạch nằm dọc theo các mạch máu lớn trong bụng, hạch mạc treo, hạch cổ, hạch nách, hạch bẹn...

Các hạch bạch huyết có cạnh lõm và cạnh lồi gọi là **rốn hạch** (hilum), là nơi các động mạch và dây thần kinh đi vào, các tĩnh mạch và các mạch bạch huyết đi ra khỏi hạch (Hình 9). Mô liên kết tạo nên **vỏ xơ** bao quanh hạch, cho các bè mô liên kết đi vào bên trong hạch tạo nên các **vách xơ**. Mỗi hạch bạch huyết có 3 vùng cấu trúc là **vùng vỏ** (cortex), **vùng cận vỏ** (paracortex) và **vùng tủy** (medulla).



Hình 9. Hạch bạch huyết với vùng vỏ ngoài, vùng vỏ trong, vùng tủy, tuần hoàn máu và bạch huyết. Chú ý mạch bạch huyết đến có ở bờ lồi của hạch và mạch bạch huyết đi có ở rốn hạch. Bạch huyết đi qua hạch, đem các chất có trong bạch huyết đến các tế bào phòng vệ (các đại thực bào, lympho, APCs).

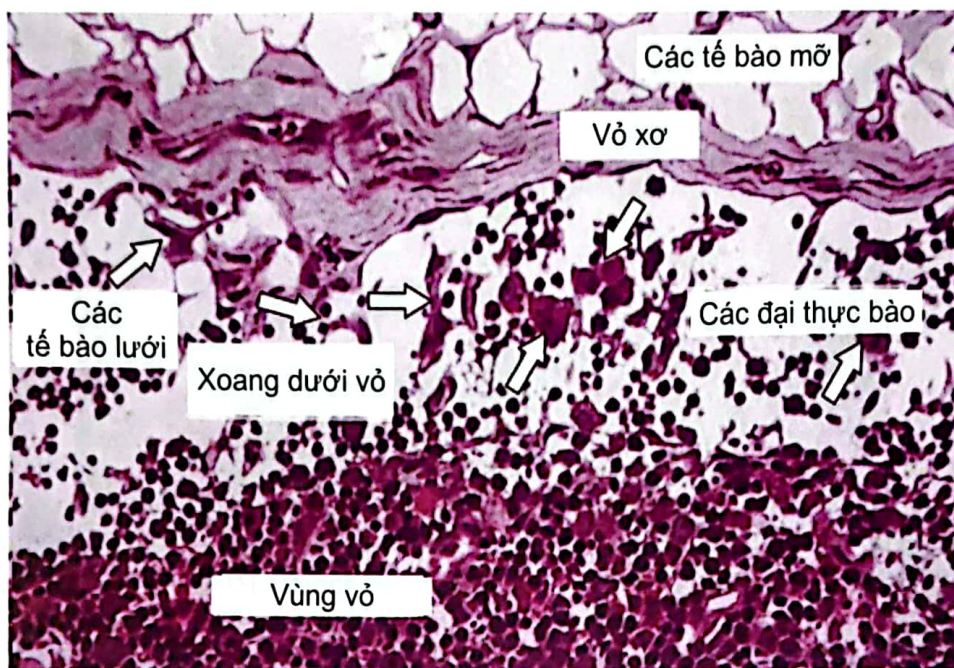


Hình 10. Hạch với vùng vỏ và vùng tủy. Có thể nhận ra các dây tủy và xoang tủy. Nhuộm PT, độ phóng đại nhỏ.

3.2.1.1. Mô chống đỡ

Hạch bạch huyết được bao bọc bên ngoài bởi một lớp vỏ xơ. Từ mặt trong vỏ xơ có nhiều vách xơ tỏa ra và tiến sâu vào hạch. Ở vùng trung tâm của hạch các dây xơ xuất phát từ các vách xơ, đan kết với nhau tạo thành một mạng lưới. Vỏ xơ và vách xơ có cấu tạo là mô liên kết có nhiều sợi collagen, tế bào sợi, một ít sợi chun và cơ

trơn tạo nên khung chống đỡ của hạch (Hình 10, Hình 11). Xen vào giữa thành phần chống đỡ, mô bạch huyết còn có một khung lưới được cấu tạo bởi mô lưới thật sự do các tế bào lưới và các sợi lưới nối với nhau (tế bào lưới tổng hợp ra sợi lưới và nằm tựa trên sợi lưới). Các tế bào lympho, tương bào và đại thực bào nằm trong các lỗ của mô lưới.



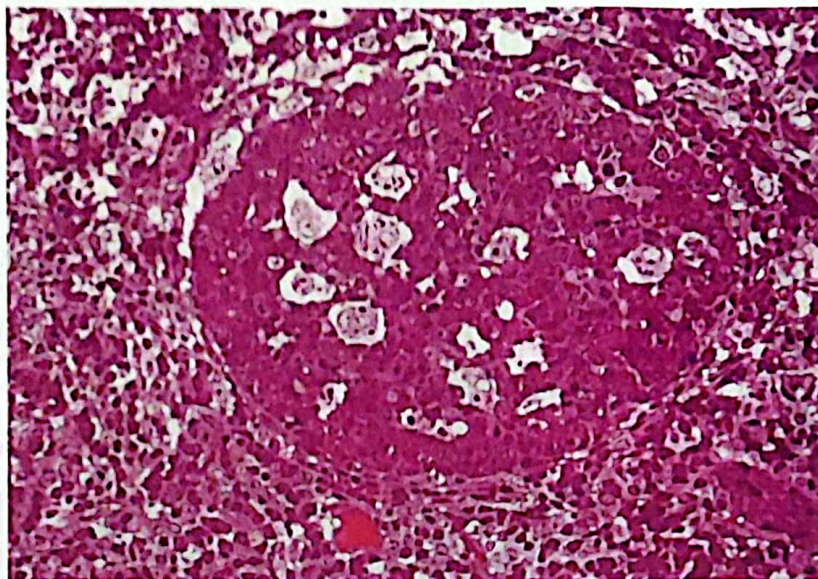
Hình 11. Ảnh vi thể hạch có vỏ xơ, xoang dưới vỏ và một phần của vùng vỏ ngoài. Có mô mỡ ở vỏ xơ. Nhuộm PT, độ phóng đại trung bình.

3.2.1.2. Nhu mô

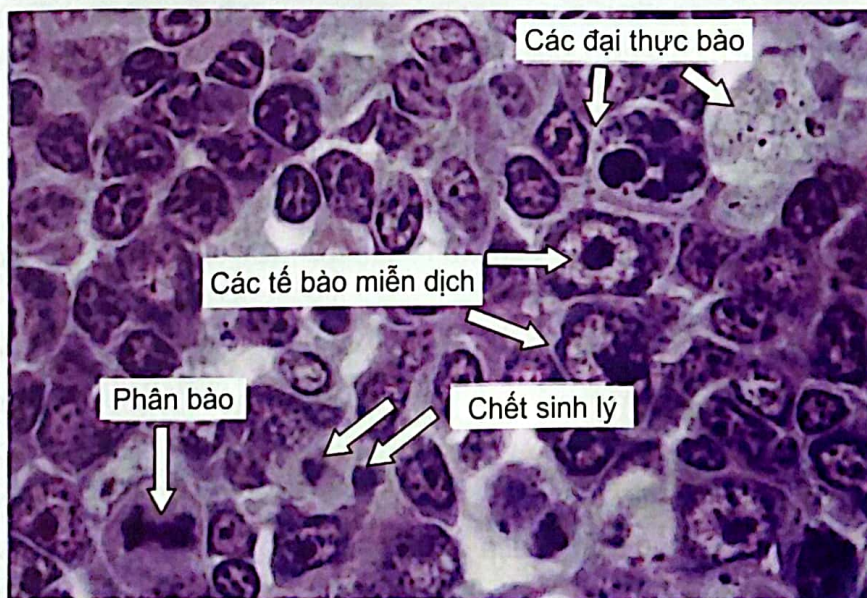
Nhu mô hạch bạch huyết nằm bên trong vỏ xơ được chia thành 3 vùng: vùng vỏ, vùng cận vỏ và vùng tủy.

- **Vùng vỏ:** thành phần cấu tạo gồm có các nang bạch huyết sơ cấp hoặc thứ cấp, xoang bạch huyết dưới vỏ và xoang bạch huyết quanh nang. Vùng vỏ là vùng có mật độ lympho bào rất dày trong đó có chứa rất nhiều lympho bào B nên còn gọi là **vùng B** (Hình 12). Dưới kính hiển vi quang học, nang bạch huyết có 2 vùng nhuộm màu khác nhau: vùng trung tâm ít nhuộm màu nên được gọi là trung tâm sáng hay trung tâm sinh sản, là vùng chứa nhiều nguyên lympho bào B có kích thước khá lớn và nhân ít nhuộm màu và các đại thực bào; vùng xung quanh nhuộm màu sậm nên được gọi là ngoại vi tối là vùng chứa nhiều lympho bào nhỏ. Đây là vùng chứa nhiều lympho bào dòng B hơn. Trung tâm sinh sản thay đổi rõ rệt khi có kháng nguyên. Khi tiếp xúc với kháng nguyên, các nguyên lympho bào B phân chia và biệt hóa thành nguyên bào miễn dịch (immunoblast), rồi thành tương bào (Hình 13). Tương bào là tế bào ở giai đoạn biệt hóa sau cùng của lympho bào B, có chức năng tổng hợp và chế tiết kháng thể đặc hiệu. Do

đó, trung tâm sinh sản còn được gọi là trung tâm phản ứng. Lúc này nang bạch huyết được gọi là *nang bạch huyết thứ cấp*, nang bạch huyết không có trung tâm sinh sản được gọi là *nang sơ cấp*.

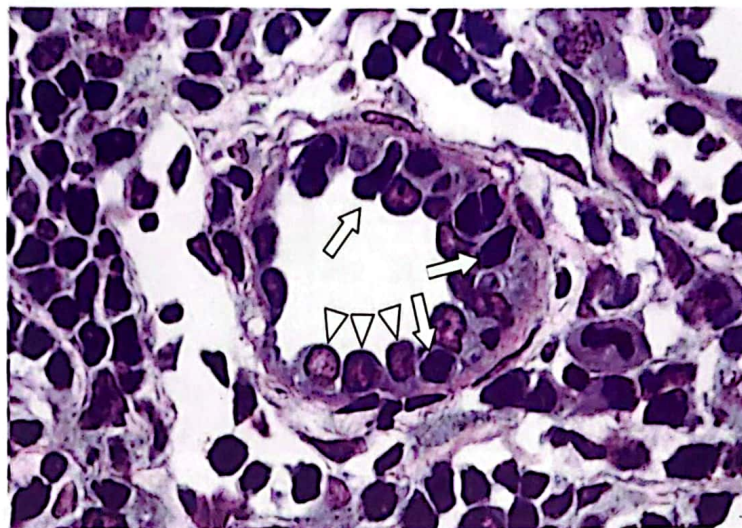


Hình 12. Vùng vỏ của hạch với một nang lympho được kích hoạt khá mạnh sau tiêm KN. Chú ý nhiều đại thực bào (nhạt màu) bao quanh các lympho B. Nhuộm PT, độ phóng đại trung bình.



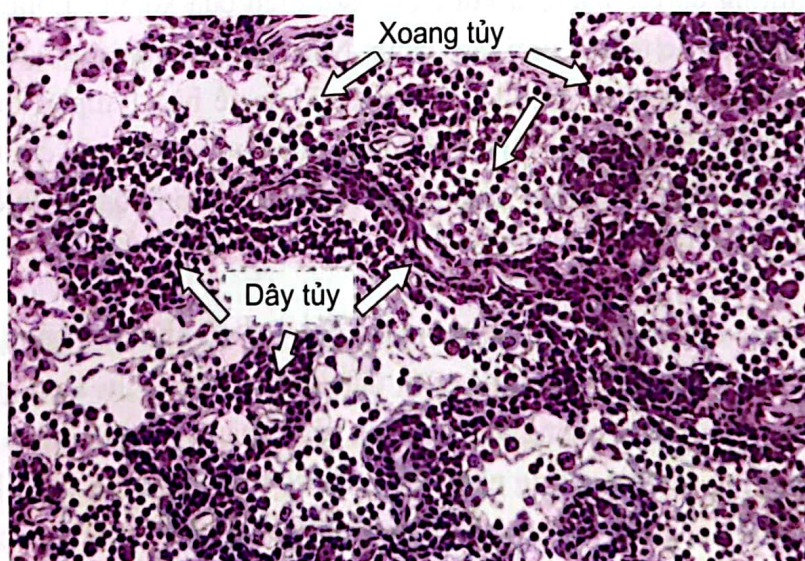
Hình 13. Vùng vỏ của hạch sau kích hoạt bằng tiêm KN. Các tế bào chủ yếu là đại thực bào và các lympho B (được gọi chung là các tế bào miễn dịch) là các tế bào to, bào tương bắt màu bazơ, hạt nhân to, đang phân bào để tạo các tương bào chế tiết KT. Một số tế bào đang chết sinh lý (mũi tên). Nhuộm PT, độ phóng đại lớn.

- **Vùng cận vỏ:** còn gọi là vùng vỏ sâu, đây là vùng chủ yếu được cấu tạo từ lympho bào T, vì vậy còn được gọi là vùng phụ thuộc tuyến ức của hạch. Vùng cận vỏ có những tiểu tĩnh mạch hậu mao mạch rất đặc biệt, đây là những mạch máu được lót bởi tế bào nội mô cao giống như biểu mô vuông đơn (Hình 14). Đây là nơi các tế bào lympho T và B từ máu tuần hoàn xâm nhập vào hạch bạch huyết.

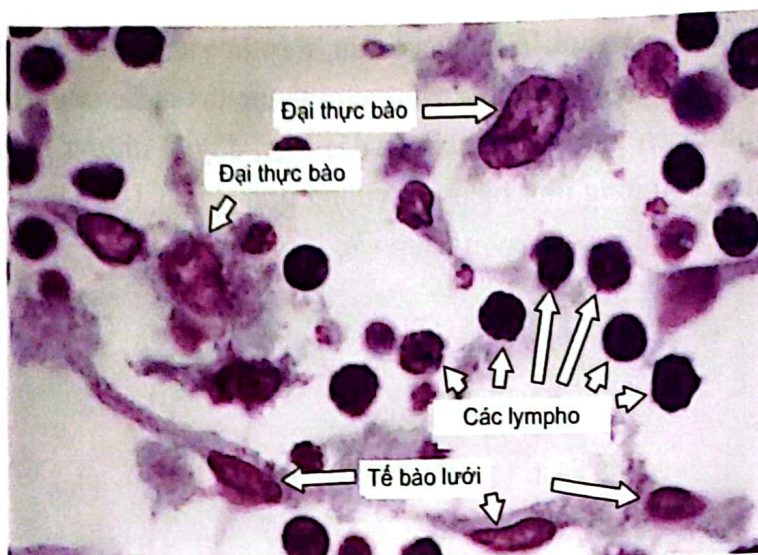


Hình 14. Tiểu tĩnh mạch có tế bào nội mô cao ở hạch (đầu mũi tên), cho phép các lympho đi qua (mũi tên). Nhuộm PT, độ phóng đại lớn.

- **Vùng tủy:** có nhiều dây tủy có kích thước và hình dạng không đều nhau được hình thành từ các nang bạch huyết và kéo dài xuống vùng tủy. Dây tủy được cấu tạo từ các tế bào lưới, tế bào lympho B, đại thực bào và tương bào. Vùng tủy là nơi sinh sản và biệt hóa lympho bào B thành tương bào (Hình 15, Hình 16).



Hình 15. Vùng tủy hạch có các xoang tủy ngăn cách nhau bởi các dây tủy. Nhuộm PT, độ phóng đại trung bình.



Hình 16. Xoang tủy của hạch. Các tế bào chủ yếu là đại thực bào, tế bào lưới và lympho. Nhuộm PT, độ phóng đại lớn.

3.2.1.3. Đường bạch huyết

Bạch huyết vào hạch bằng **mạch bạch huyết đến**. Đó là những mạch bạch huyết có van. Bạch huyết quán đến đổ bạch huyết vào bên trong hạch tại các **xoang dưới vỏ** và ngăn cách vỏ xơ với nhu mô vùng vỏ. Bạch huyết được vận chuyển từ xoang dưới vỏ **đến xoang quanh nang** là xoang nằm giữa các nang bạch huyết hoặc giữa nang bạch huyết và vách xơ và **đến xoang tủy** là xoang nằm giữa các dây tủy hoặc giữa dây tủy và bề xơ, sau đó được tập trung vào bạch huyết quản đi và rời khỏi hạch.

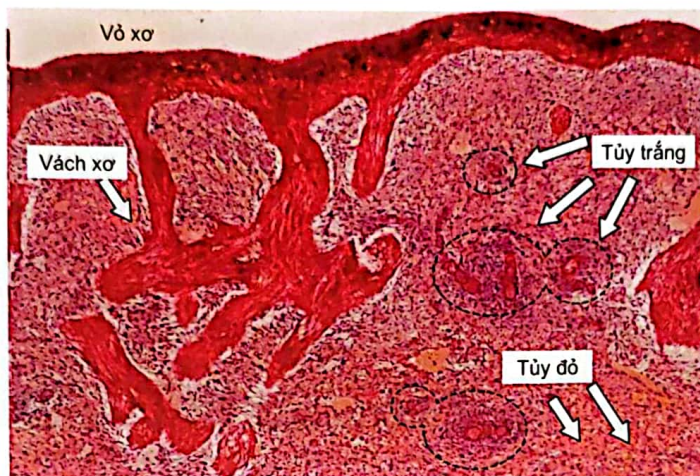
Các xoang bạch huyết không có cấu tạo của mạch bạch huyết điển hình. Lòng xoang được lót bởi tế bào nội mô có nhánh bào tương dài nhưng không có màng đáy, các nhánh bào tương có thể bắt cầu với thành đối diện của xoang. Lòng xoang còn có một hệ thống lưới do các tế bào lưới tạo thành. Như vậy, lòng xoang bạch huyết có cấu tạo giống như một cái rây tạo điều kiện thuận lợi cho tế bào lympho qua lại dễ dàng đồng thời tạo ra diện tích tiếp xúc tối đa với dòng bạch huyết của các đại thực bào và hệ thống lưới của các tế bào trong lòng xoang nhằm làm sạch dòng bạch huyết.

3.2.2. Lách

Lách là cơ quan lympho lớn nhất trong cơ thể. Do có nhiều tế bào thực bào và có sự tiếp xúc chặt chẽ giữa các tế bào này với tuần hoàn máu, lách là cơ quan miễn dịch quan trọng trong việc phòng chống vi khuẩn đã xâm nhập vào tuần hoàn. Lách cũng là nơi tiêu hủy các hồng cầu già. Cũng như tất cả các cơ quan lympho, lách là nơi sản xuất ra các lympho hoạt động, sẽ đi vào máu. Lách phản ứng chính xác với các KN đã vào máu, là hàng rào lọc máu, miễn dịch quan trọng và là cơ quan tạo KT.

3.2.2.1. Mô chống đỡ

Lách được bao bọc bởi một vỏ xơ khá dày tạo thành từ mô liên kết giàu sợi tạo keo và sợi chun. Từ vỏ xơ nhiều vách xơ tách ra và tiến vào nhu mô lách (còn gọi là tủy lách) tạo ra các tiểu thùy không hoàn chỉnh (Hình 17).



Hình 17. Lách có vỏ xơ chia nhánh đi vào nhu mô. Chú ý tủy trắng và các tiểu động mạch. Tủy đỏ chiếm phần lớn vi trường. Nhuộm picosirius, độ phóng đại nhỏ.

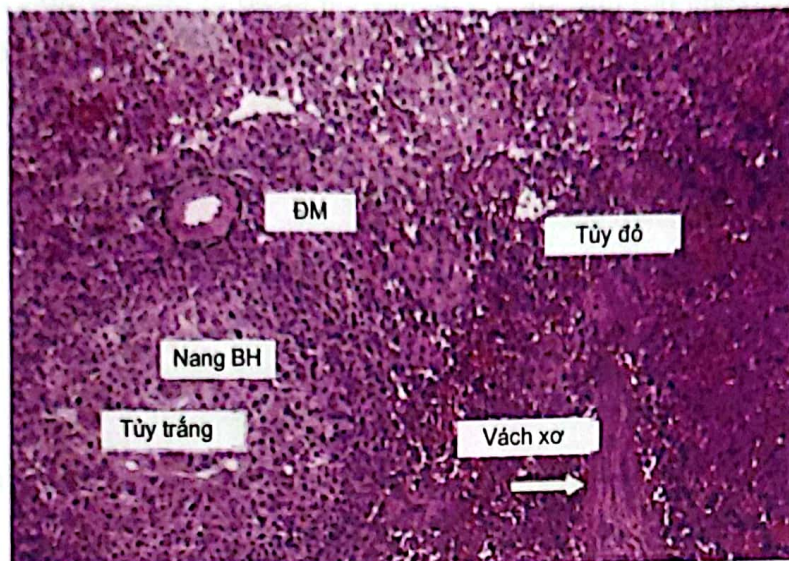
Vỏ xơ và dây xơ là thành phần tạo nên khung chống đỡ nhu mô lách, được cấu tạo từ mô liên kết có nhiều sợi tạo keo, sợi chun, tế bào sợi và một ít tế bào cơ trơn. Khi cơ trơn trong mô chống đỡ co thắt sẽ góp phần đẩy máu được chứa trong lách vào hệ tuần hoàn. Tại rốn lách, mặt trong vỏ xơ cho ra một số vách xơ có mang các dây thần kinh và động mạch đi vào bên trong tủy lách. Các tĩnh mạch lách đi ra khỏi nhu mô lách và các mạch bạch huyết có xuất nguồn từ các vách xơ rời khỏi lách ở rốn lách. Trong tủy lách không có mạch bạch huyết. Lách, giống các cơ quan lympho khác, được tạo nên bởi một cấu trúc lưới bao gồm các lympho, đại thực bào và các tế bào APCs.

3.2.2.2. Nhu mô

Trên mặt cắt tươi của lách, nhu mô lách có màu đỏ sẫm, được gọi là tủy đỏ (red pulp) và trên đó có nhiều chấm trắng nhỏ được gọi là tủy trắng (white pulp) là các nang lympho.

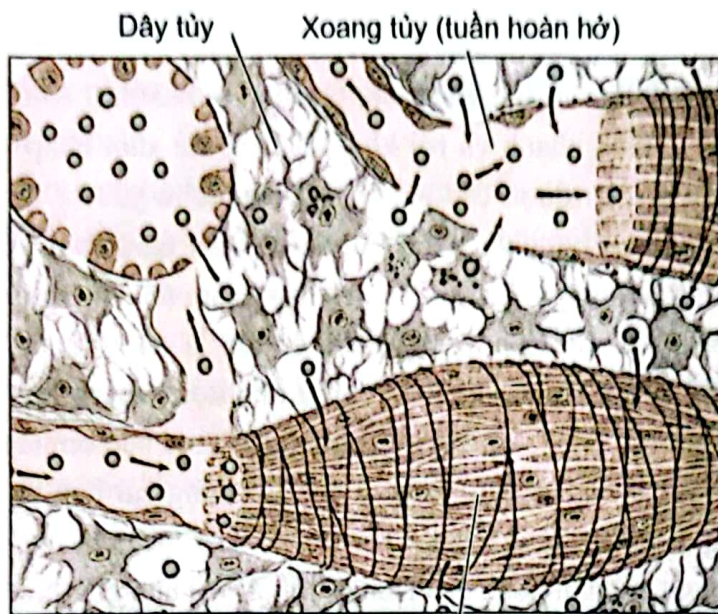
- **Tủy trắng lách** là bao lympho quanh động mạch và các nang bạch huyết lách (hay còn gọi là *tiểu thể lách* hay *tiểu thể Malpighi*). Về mặt cấu tạo mô học, tủy trắng có cấu tạo gồm mô lưới có vai trò làm khung chống đỡ, tế bào lympho, đại thực bào và tương bào. Lympho bào ở bao lympho quanh động mạch chủ yếu là lympho bào T trong khi lympho bào ở các trung tâm sinh sản của nang bạch huyết lách chủ yếu là lympho bào B. Dưới kính hiển vi quang học, tiểu thể lách có cấu tạo như một nang bạch huyết nhưng bên trong có chứa một vài động mạch gọi là động mạch trung tâm. Tiểu thể lách

chia thành 3 vùng không có ranh giới rõ rệt: vùng quanh động mạch, trung tâm sinh sản và vùng rìa.



Hình 18. Ảnh vi thể lách. Bên trái là tủy trắng có nang lympho và tiểu động mạch. Bên phải là tủy đỏ có các vách xơ là mô liên kết. Nhuộm PT, độ phóng đại nhỏ.

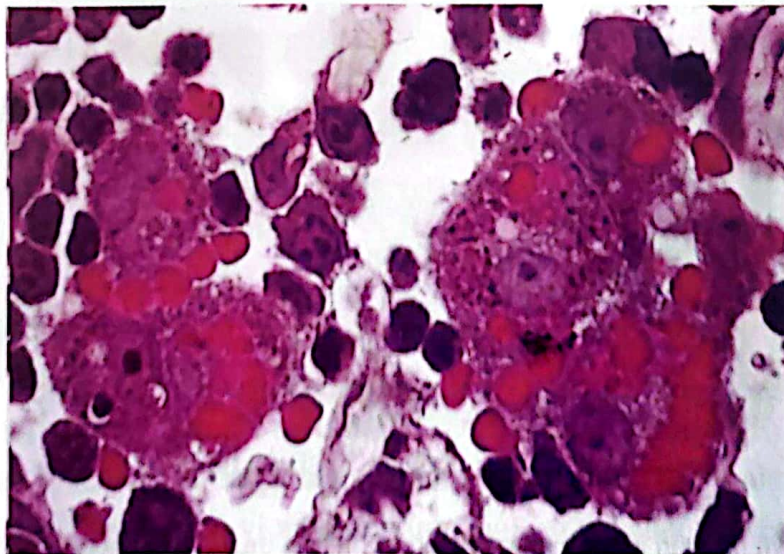
- + Vùng quanh động mạch: cấu tạo từ tế bào lưới, tế bào T và đại thực bào không còn khả năng thực bào. Vùng này được coi tương tự như vùng cận vỏ của hạch bạch huyết, tức là vùng phụ thuộc tuyến ức. Các lympho bào T được đại thực bào kích thích và hoạt hóa sẽ di chuyển khỏi vùng quanh động mạch ra vùng rìa, rồi vào các xoang tĩnh mạch quanh vùng rìa.
- + Trung tâm sinh sản: ít nhuộm màu hơn, có tế bào lưới, tế bào B đang sinh sản, đại thực bào và tương bào.
- + Vùng rìa: là vùng chuyển tiếp giữa tủy trắng và tủy đỏ, rộng khoảng 100 μm . Vùng rìa chứa nhiều lympho bào B và T, nhiều đại thực bào, tương bào. Ở đây bắt đầu xuất hiện một ít xoang tĩnh mạch. Trong vùng rìa có ẩn chứa nhiều kháng nguyên từ máu, do đó đóng vai trò quan trọng trong hoạt động miễn dịch.
- **Tủy đỏ lách:** có nền cấu tạo là mô lưới với nhiều loại tế bào máu khác nhau làm cho nó có màu đỏ. Tủy đỏ gồm 2 phần cấu tạo là dây Billroth và xoang tĩnh mạch.
 - + Xoang tĩnh mạch: là những mao mạch kiểu xoang, khác với mao mạch thông thường ở 3 đặc điểm cấu tạo: (a) lòng rộng hẹp không đều, (b) tế bào nội mô tạo thành những khe trống để sự trao đổi giữa xoang tĩnh mạch và mô xung quanh được thực hiện dễ dàng hơn và (c) màng đáy không liên tục. Tế bào nội mô của xoang tĩnh mạch có hình thoi dài nằm dọc theo chiều máu chảy. Nhiều sợi lưới bám vào xoang tĩnh mạch làm cho xoang này giống như một cái rọ (Hình 19).



Xoang tủy (tuần hoàn kín)

Hình 19. Tủy đồ lách, cho thấy các xoang tĩnh mạch và dây Billroth với các tế bào lưới và đại thực bào (một số đại thực bào có ăn vật lạ). Sự sắp xếp của các sợi lưới bên trong tủy đồ như sau: ở các dây Billroth, các sợi lưới tạo nên một khung lưới; ở các xoang tĩnh mạch, các sợi lưới chủ yếu xếp ngang thẳng góc với trục của xoang. Thuyết tuần hoàn hở và thuyết tuần hoàn kín được mô tả trong hình; các mũi tên chỉ hướng máu chảy và chiều di chuyển của các tế bào máu.

- + Dây Billroth: là dây tế bào lưới tựa trên sợi lưới và sợi tạo keo, tại các lỗ lưới có chứa đại thực bào, lympho bào, tương bào và rất nhiều tế bào máu khác như hồng cầu, tiểu cầu và bạch cầu hạt (Hình 20).

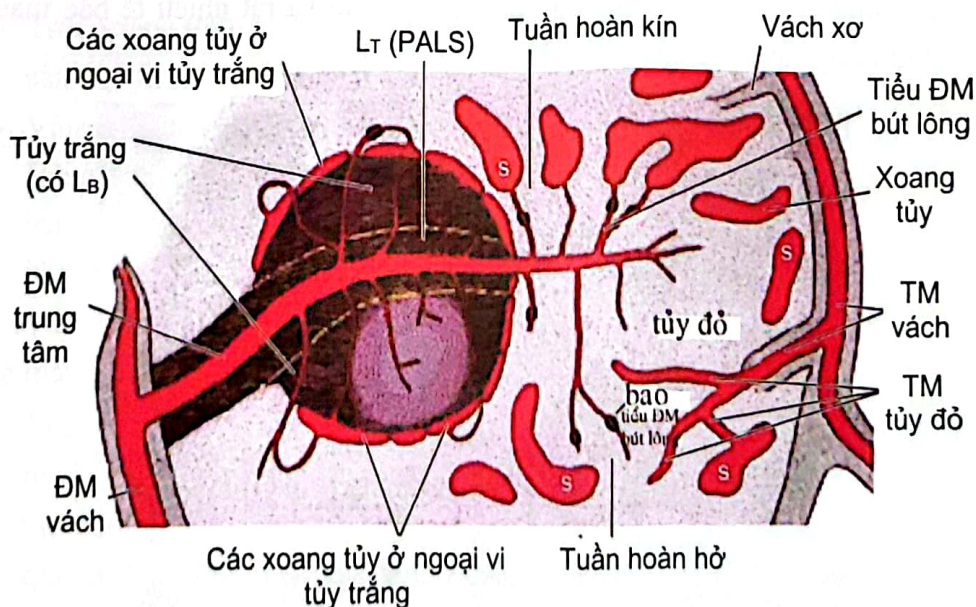


Hình 20. Ảnh vi thể 5 đại thực bào của lách đang thực bào hồng cầu. Chú ý hồng cầu trong bào tương của các đại thực bào đang thoái triển ở các mức độ khác nhau. Nhuộm PT, độ phóng đại lớn.

3.2.2.3. Tuần hoàn lách

- Động mạch lách vào lách ở rốn lách, từ đó chia nhánh theo các vách xơ. Động mạch vách xơ tiếp tục chia nhánh và rời khỏi vách xơ để xâm nhập vào nhu mô lách. Những động mạch này liền được các tế bào lympho (chủ yếu là lympho bào T) bao xung quanh, tạo thành bao lympho. Bao lympho dày lên tạo thành tiểu thể lách. Động mạch trong tiểu thể lách được gọi là động mạch trung tâm mặc dù thường là ở vị trí lệch tâm. Sau khi ra khỏi tiểu thể lách, động mạch có tên là động mạch tủy. Từ đó động mạch tủy chia ra nhiều nhánh nhỏ tạo nên chùm tiểu động mạch bút lông. Ở tận cùng những tiểu động mạch bút lông có hiện diện những đại thực bào ôm lấy những tiểu động mạch này như những cái bao tế bào. Tiếp theo sau những cái bao tế bào này, các tiểu động mạch bút lông trở thành mao mạch.

- Có 2 giả thuyết về tuần hoàn của lách (Hình 21). Theo giả thiết tuần hoàn kín thì mao mạch sau tiểu động mạch bút lông đổ máu trực tiếp vào xoang tĩnh mạch, từ đó máu trở về tĩnh mạch tủy đỏ, tĩnh mạch bề rồi tĩnh mạch lách. Nghĩa là máu luôn lưu thông trong một mạch kín. Còn theo giả thiết tuần hoàn hở, máu từ mao mạch sau các tiểu động mạch bút lông đổ vào dây Billroth, xuyên qua thành xoang tĩnh mạch để trở về tĩnh mạch. Theo một số tác giả, tuần hoàn của lách ở người chủ yếu là tuần hoàn hở. Trong trường hợp lưu lượng máu tuần hoàn đến lách giảm thì tuần hoàn của lách trở thành tuần hoàn kín là chủ yếu.



Hình 21. Hình vẽ hệ tuần hoàn máu của lách, trình bày thuyết tuần hoàn hở và tuần hoàn kín.

S: xoang tĩnh mạch, PALS: bao lympho quanh động mạch.

3.2.2.4. Mô sinh lý học của lách

Lách đảm nhiệm nhiều chức năng quan trọng: tạo lympho bào, bảo vệ, tiêu hủy hồng cầu già và dự trữ máu.

- Quá trình tạo lympho bào được thực hiện trong tủy trắng, tương tự như ở hạch bạch huyết. Các tế bào lympho được tạo ra sẽ di chuyển vào tủy đỏ, vào xoang tĩnh mạch. Trong thời kỳ phôi thai, lách là nơi có thể tạo ra hồng cầu, bạch cầu hạt, tiểu cầu, lympho bào. Sau khi sanh, lách chỉ còn tạo lympho bào. Tuy nhiên, trong một số trường hợp bệnh lý, lách có thể khôi phục lại khả năng tạo hồng cầu và bạch cầu hạt.

- Chức năng bảo vệ của lách tương tự như của hạch bạch huyết: nhờ vào các đại thực bào và tổng hợp các kháng thể. Hạch bạch huyết lọc bạch huyết, còn lách thì lọc máu. Đại thực bào lách là những tế bào ăn các vật lạ, vi sinh vật rất mạnh.

- Chức năng sản xuất kháng thể khi có sự kích thích của kháng nguyên, các lympho bào B sẽ sinh sản và biệt hóa thành tương bào. Sự có mặt của các tế bào như đại thực bào, lympho bào T và lympho bào B làm cho quan hệ hỗ tương của các tế bào này trong phản ứng miễn dịch thêm dễ dàng.

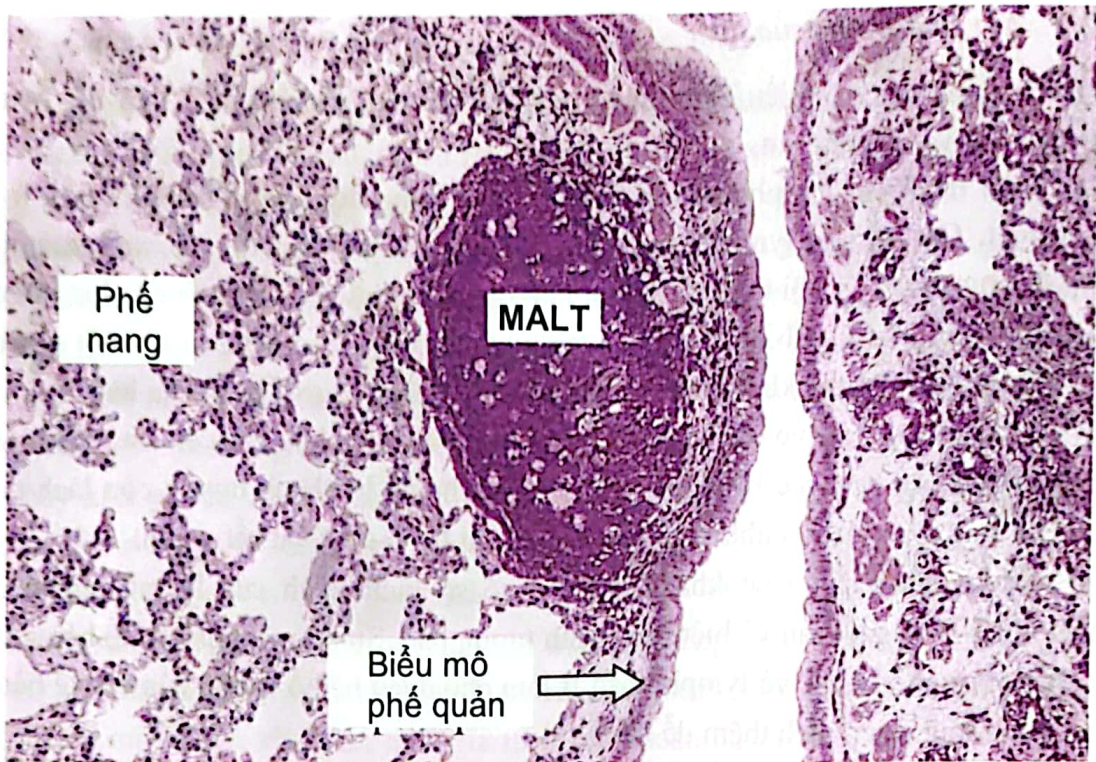
- Chức năng tiêu hủy hồng cầu già xảy ra chủ yếu ở tủy đỏ. Đại thực bào trong dây Billroth ăn các hồng cầu già, phân hủy bằng các enzym của tiêu thể. Hemoglobin phân rã thành Hem, sắt và globin. Globin được tiếp tục thủy phân thành các acid amin để trở thành nguồn tổng hợp protein mới. Sắt sẽ kết hợp với transferrin được đưa đến tủy xương để tạo hồng cầu mới. Còn những phân tử Hem không còn sắt sẽ được chuyển hóa thành bilirubin tham gia tạo ra mật ở gan.

- Dự trữ máu nhờ cấu trúc xốp của tủy đỏ, lách đóng vai trò quan trọng trong cơ chế giữ máu trong các xoang tĩnh mạch, khi cần có thể tổng máu vào tuần hoàn, làm tăng thể tích máu lưu thông.

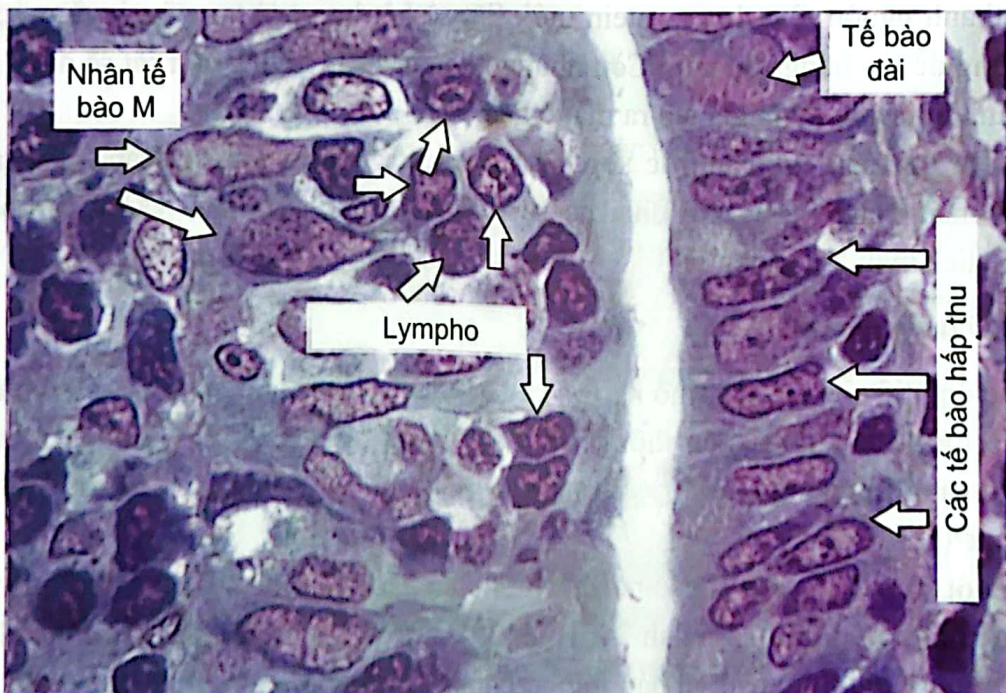
3.2.3. Mô lympho ở niêm mạc

Các ống tiêu hóa, đường hô hấp và các ống niệu-dục thường xuyên bị vi khuẩn xâm nhập do lòng của chúng luôn thông với môi trường bên ngoài. Để bảo vệ các cơ quan này, các nang lympho và tổ hợp các nang lympho hình thành ở tầng niêm mạc và dưới niêm mạc (Hình 22).

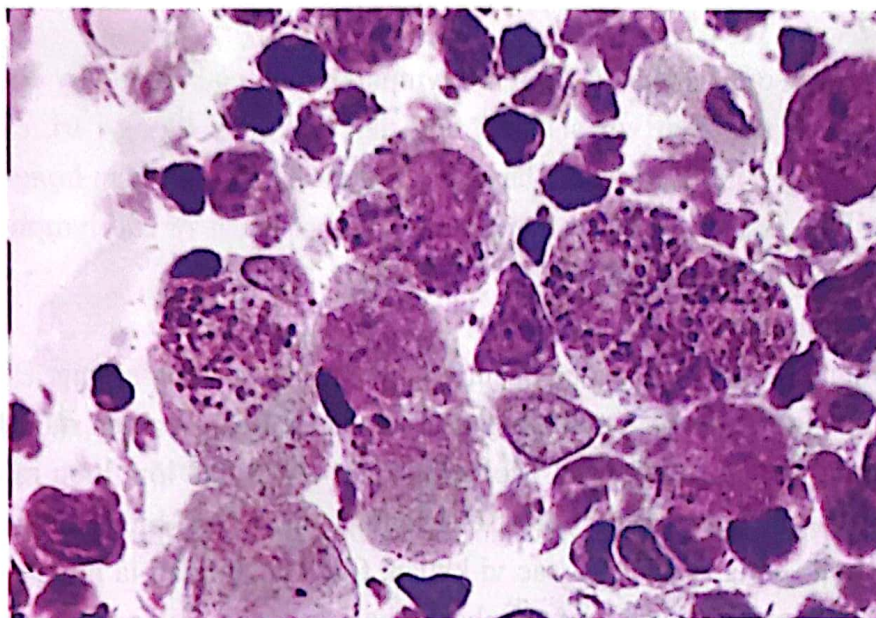
Ở một số vị trí đặc biệt các nang lympho có cấu trúc nổi trội như amidan và mảng Peyer ở ruột non (Hình 23, Hình 24, Hình 25). Da cũng có nhiều tế bào thuộc hệ miễn dịch (lympho, đại thực bào, tế bào Langerhans). Mô lympho ở da và niêm mạc tạo nên một hệ thống bảo vệ hiệu quả có vị trí chiến lược giúp cơ thể chống lại các tác nhân gây bệnh từ môi trường bên ngoài.



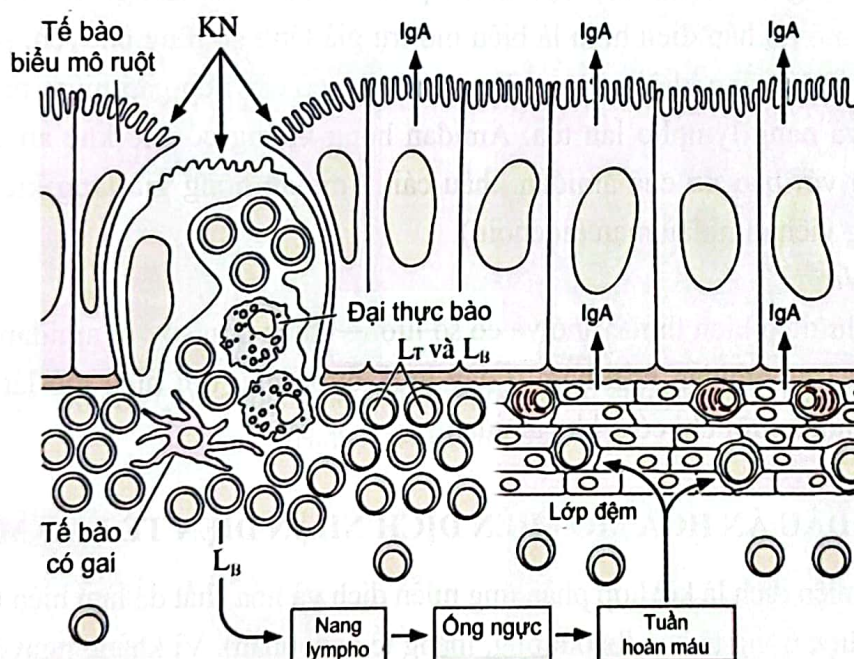
Hình 22. Tiêu bản phổi với các nang lympho ở dưới biểu mô phế quản, một thí dụ về mô lympho ở niêm mạc (MALT). Nhuộm PT, độ phóng đại nhỏ.



Hình 23. Màng Peyer ở ruột non và biểu mô ruột có các tế bào hấp thu, tế bào dài (phải), lòng ruột (giữa), các tế bào M và các lympho (trái). Nhân nhỏ và đậm màu là của lympho (B và T), nhân to và nhạt màu là của các tế bào M. Nhuộm PT, độ phóng đại trung bình.



Hình 24. Nang lympho ở màng Peyer. Các đại thực bào có chứa vi khuẩn đang ở các giai đoạn khác nhau, xung quanh có các lympho. Nhuộm PT, độ phóng đại lớn.



Hình 25. Hoạt động miễn dịch ở niêm mạc ruột non. KN từ lòng ruột bị bắt giữ bởi các tế bào M (hình vòm, nằm bên trên màng Peyer) được chuyển tới các lympho, đại thực bào và các tế bào có gai ở kế bên. Sau đó, các đại thực bào và tế bào có gai di chuyển đến các hạch lympho kế cận, kích thích các lympho B và T để chúng đi vào tuần hoàn bạch huyết và kể đó vào tuần hoàn máu (bạch huyết đổ vào máu). Các lympho được kích thích (ở các mô khác kể cả lớp đệm niêm mạc ruột non) trở thành các tương bào chế tiết IgA. Các tế bào lympho ở lớp đệm niêm mạc ruột non là nguồn chính sản xuất ra KT vì có diện tiếp xúc rộng với các KN xâm nhập qua đường tiêu hóa.

AMIDAN

Amidan là các cơ quan cấu tạo bởi mô lympho không có bao xơ đầy đủ, nằm ở phía dưới hay tiếp xúc trực tiếp với biểu mô ống tiêu hóa. Tùy theo vị trí, các amidan ở miệng và họng được gọi là amidan khẩu cái (palatine tonsil), amidan họng (pharyngeal tonsil) và amidan lưỡi (lingual tonsil). Các amidan sản xuất ra các lympho, đa số các lympho này sẽ xâm nhập vào biểu mô.

Amidan khẩu cái

Hai amidan khẩu cái nằm ở các thành họng bên ở vùng họng miệng. Bên dưới biểu mô lát tầng không sừng, mô lympho dày đặc của các amidan tạo nên một dải các nang lympho, thường có trung tâm mầm. Mỗi amidan có 10-20 chỗ lõm biểu mô đi vào bên trong nhu mô tạo nên các khe (crypt), trong lòng có các tế bào biểu mô lát tầng không sừng, các lympho sống và chết và các vi khuẩn. Các khe amidan là những chỗ tích mù khi có viêm amidan. Các vách xơ xuất phát từ bao xơ, ngăn chia mô lympho bên trong các amidan. Bao xơ hoạt động như hàng rào bảo vệ chống vi khuẩn lan vào amidan.

Amidan họng

Amidan họng là amidan đơn độc nằm ở phần trên-sau của họng. Amidan họng được phủ bởi biểu mô hô hấp điển hình là biểu mô trụ giả tầng có lông chuyển, song cũng có chỗ có biểu mô lát tầng không sừng. Amidan họng có các nếp gấp niêm mạc với nhiều mô lympho và nang lympho lan tỏa. Amidan họng không có các khe amidan, bao xơ mỏng hơn so với bao xơ của amidan khẩu cái. Amidan họng gia tăng kích thước dẫn đến tình trạng viêm amidan mạn (adenoid).

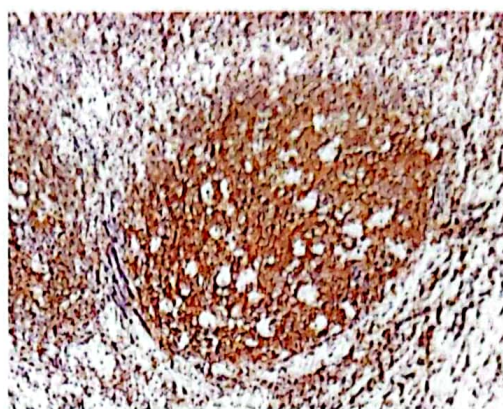
Amidan lưỡi

Amidan lưỡi có kích thước nhỏ và có số lượng nhiều hơn so với amidan khẩu cái và amidan họng. Các amidan lưỡi nằm ở đáy lưỡi, được phủ bởi biểu mô lát tầng không sừng. Mỗi amidan lưỡi chỉ có 1 khe amidan.

4. MỘT SỐ DẤU ÁN HÓA MÔ MIỄN DỊCH NHẬN DIỆN TẾ BÀO MIỄN DỊCH

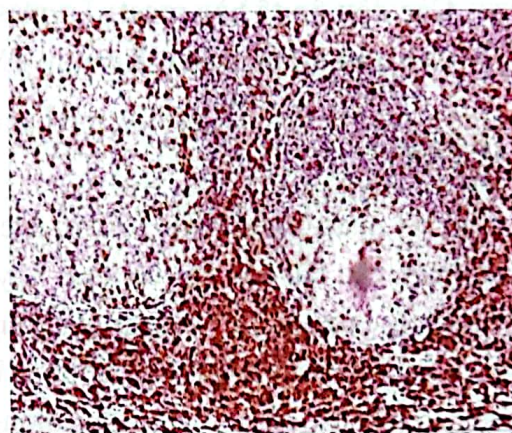
Hóa mô miễn dịch là kết hợp phản ứng miễn dịch và hóa chất để làm hiện rõ các kháng nguyên hiện diện trong tế bào (bào tương, màng tế bào, nhân). Vì kháng nguyên không thể giúp quan sát hình thái được nên người ta phải xác định vị trí của nó trên tế bào bằng các phản ứng miễn dịch và hóa học. Hóa mô miễn dịch đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán, phân loại và dự đoán đáp ứng điều trị các bệnh thuộc hệ tạo huyết và mô lympho. Trong giới hạn bài giảng này, chúng tôi chỉ giới thiệu các dấu ấn (marker) hóa mô miễn dịch giúp nhận diện các tế bào miễn dịch bình thường ở cơ quan miễn dịch.

- **Các dấu ấn dòng B:** CD20, PAX-5, CD79a, Oct-2/BOB.1, Immunoglobulin (Hình 26).

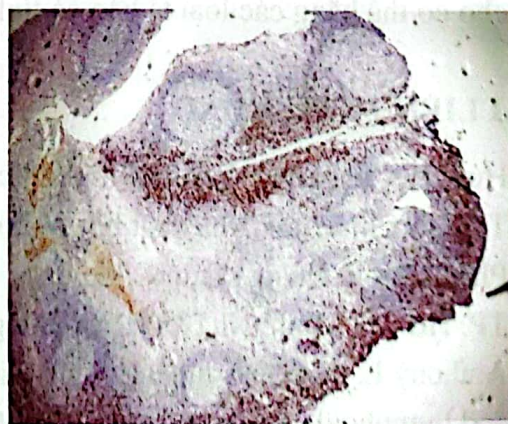
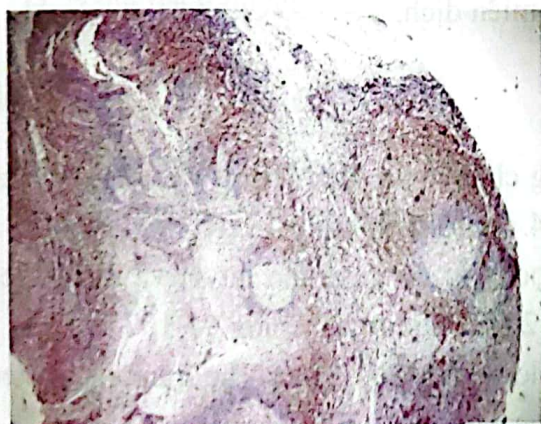


Hình 26. Dấu ấn CD20 nhuộm màu các lympho bào B, chủ yếu ở trung tâm mầm ở các nang lympho vùng vỏ hạch (Hình A x40, Hình B x200).

- Các dấu ấn dòng T: CD3, CD2, CD5, CD7, CD56, CD4, CD8, β F1 (Hình 27, Hình 28).
- Các dấu ấn mô bào và tế bào nhánh: CD1a, langerin, CD21/CD35, CD163, CD123, CD68, protein S100.

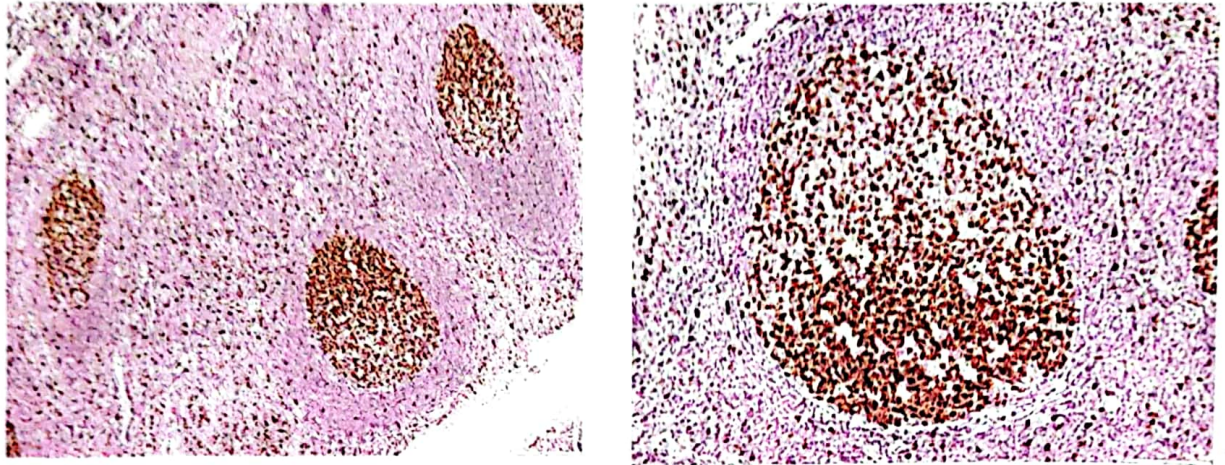


Hình 27. Dấu ấn CD3 nhuộm màu các lympho bào T, chủ yếu ở vùng cận vỏ hạch (Hình A x40, Hình B x200).



Hình 28. Dấu ấn CD4 và CD8 nhuộm màu các lympho bào T ở vùng cận vỏ hạch, chú ý tỷ lệ CD4/CD8 bình thường dao động từ 1 đến 4 (Hình A CD4 x40, Hình B CD8 x40).

- Các dấu ấn tăng trưởng: Ki67, PCNA (Hình 29).



Hình 29. Dấu ấn Ki67 liên quan mật thiết với sự tăng trưởng tế bào, đặc biệt là chỉ số phân bào và có tính phân cực trong trung tâm mầm của hạch (Hình A x100, Hình B x200).

- Các dấu ấn tế bào mast: Tryptase.
- Các dấu ấn biểu mô: Keratin, EMA.

TÓM TẮT

Các cơ quan miễn dịch có các đặc điểm cấu trúc và chức năng tương tự nhau. Thành phần cấu tạo của các cơ quan này gồm có nhu mô, mô chống đỡ cùng hệ thống mao mạch kiểu xoang rất phong phú giúp cho các tế bào đã được biệt hóa hoặc trưởng thành đi vào hệ tuần hoàn. Các tế bào của hệ miễn dịch phối hợp với nhau và với các loại tế bào của các hệ cơ quan khác thông qua các cytokin. Sự phân bố rộng rãi của các cơ quan lympho và sự tuần hoàn của các lympho trong máu, bạch huyết và mô liên kết cùng tạo nên một hệ thống cấu trúc tinh vi và hiệu quả có khả năng kiểm soát và phòng vệ cho cơ thể bằng các loại tế bào có tính năng miễn dịch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hứa Thị Ngọc Hà. Hóa mô miễn dịch trong chẩn đoán, tiên lượng và điều trị bệnh. TP. Hồ Chí Minh: Nhà xuất bản Y học; 2014. Chương 9, trang 135-139.
2. Phan Chiến Thắng, Trần Công Toại. Mô học: Các cơ quan tạo huyết và miễn dịch. TP. Hồ Chí Minh: Nhà xuất bản Hồng Đức; 2012. Chương 9, trang 94-107.
3. Anthony L. Mescher. Junqueira's Basic Histology Text and Atlas: The Immune System and Lymphoid Organs. 13th. McGraw-Hill Education; 2013. Ch. 14, pp. 262-288.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Vùng nào của hạch bạch huyết được gọi là vùng phụ thuộc tuyến ức?
 - A. Vùng vỏ
 - B. Trung tâm sinh sản
 - C. Cận vỏ
 - D. Tất cả đều đúng
2. Đặc điểm nào sau đây không gặp ở các cơ quan miễn dịch?
 - A. Mô nâng đỡ là mô lưới hoặc tế bào lưới biểu mô
 - B. Ít hệ thống mao mạch kiểu xoang
 - C. Tế bào miễn dịch thuộc các dòng khác nhau
 - D. Có chứa nhiều đại thực bào
3. Cấu trúc nào dưới đây thuộc tủy trắng của lách?
 - A. Nang bạch huyết
 - B. Dây Billroth
 - C. Xoang tĩnh mạch
 - D. Dây tủy
4. Cấu trúc nào dưới đây thực hiện chức năng tạo lympho bào ở lách?
 - A. Dây Billroth
 - B. Xoang tĩnh mạch
 - C. Tiểu thể lách
 - D. Vách xơ
5. Cấu trúc nào dưới đây không phù hợp cấu tạo vùng vỏ hạch bạch huyết?
 - A. Đại thực bào
 - B. Lympho T là chủ yếu
 - C. Lympho B là chủ yếu
 - D. Nang bạch huyết

Đáp án: 1C, 2B, 3A, 4C, 5B.

BÀI 3. MIỄN DỊCH BẨM SINH

ThS.BS. Quách Thanh Lâm

MỤC TIÊU

1. Phân biệt sự khác nhau cơ bản giữa miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích nghi.
2. Mô tả các thụ thể chính của miễn dịch bẩm sinh để nhận diện vi sinh vật và tế bào tổn thương.
3. Mô tả các thành phần của miễn dịch bẩm sinh.
4. Giải thích hoạt động của hệ thống miễn dịch bẩm sinh và cách thức vi sinh vật lẩn tránh miễn dịch bẩm sinh.
5. Giải thích mối quan hệ kháng kích và hỗ trợ nhau giữa miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích nghi.

NỘI DUNG

1. ĐẶC ĐIỂM CƠ BẢN CỦA MIỄN DỊCH BẨM SINH

Miễn dịch là phương thức đề kháng tự vệ của cơ thể nhằm nhận biết, đáp ứng lại các yếu tố lạ gây hại. Khi bị yếu tố gây bệnh xâm nhập, cơ thể vận hành tức thì một số tế bào và phân tử sẵn có để kịp thời ngăn chặn sau đó mới hình thành các cơ chế chống trả đặc hiệu.

Đáp ứng miễn dịch chia làm 2 loại liên hệ kháng kích và hỗ trợ nhau:

- Miễn dịch bẩm sinh (innate immunity) hay miễn dịch tự nhiên (natural immunity), miễn dịch không đặc hiệu (non specific immunity).
- Miễn dịch thích nghi (adaptive immunity) hay miễn dịch thu được (acquired immunity), miễn dịch đặc hiệu (specific immunity).

Miễn dịch bẩm sinh có sẵn từ khi mới sinh ra, được hình thành sớm trong quá trình tiến hóa với vai trò chống lại sự xâm nhập của vi sinh vật gây bệnh với khả năng nhận biết và phản ứng các cấu trúc lạ không phải của bản thân.

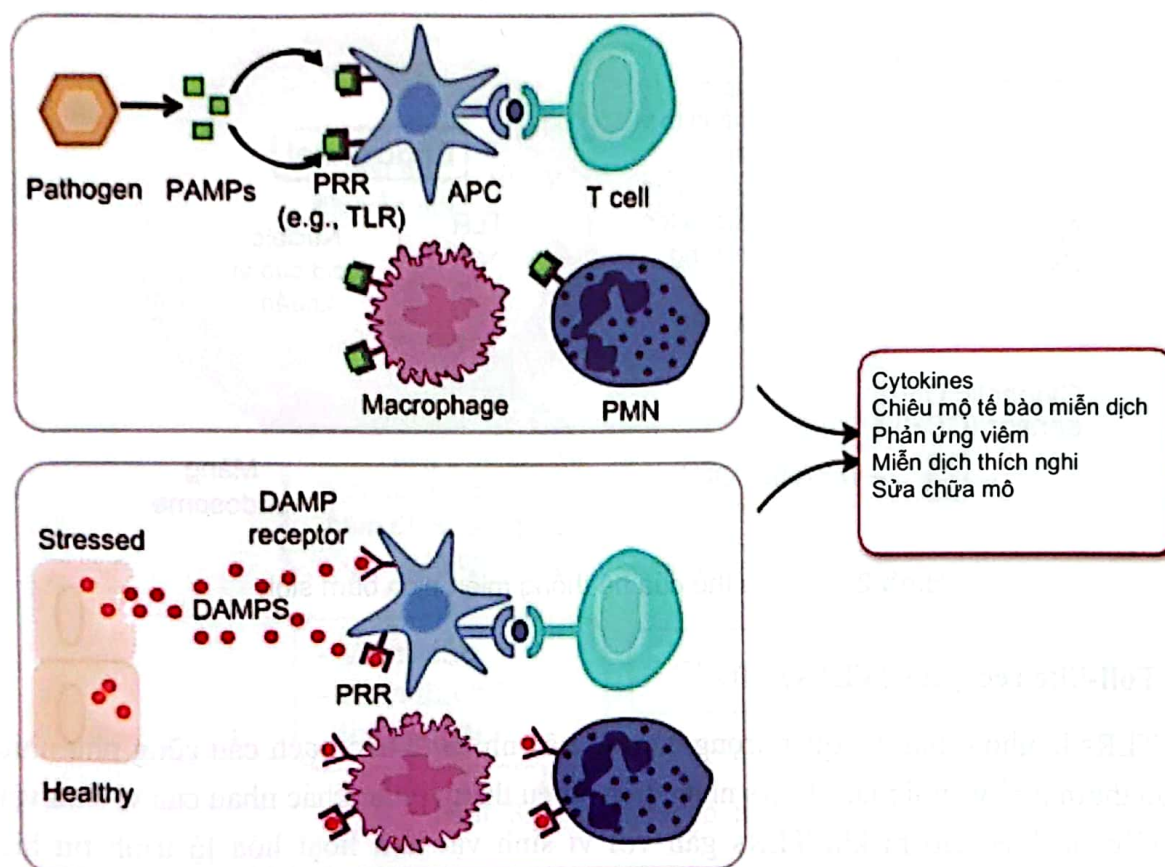
Miễn dịch bẩm sinh đáp ứng cùng kiểu cách khi gặp lại cùng tác nhân gây bệnh (không có trí nhớ miễn dịch) trong khi đáp ứng thứ phát của miễn dịch thích nghi nhanh, mạnh và hiệu quả hơn.

2. CÁC THỤ THỂ CỦA HỆ MIỄN DỊCH BẨM SINH

Hệ miễn dịch bẩm sinh nhận diện các cấu trúc được chia sẻ bởi nhiều loại vi sinh vật (không biểu hiện ở tế bào chủ) gọi là *kiểu mẫu phân tử liên quan đến tác*

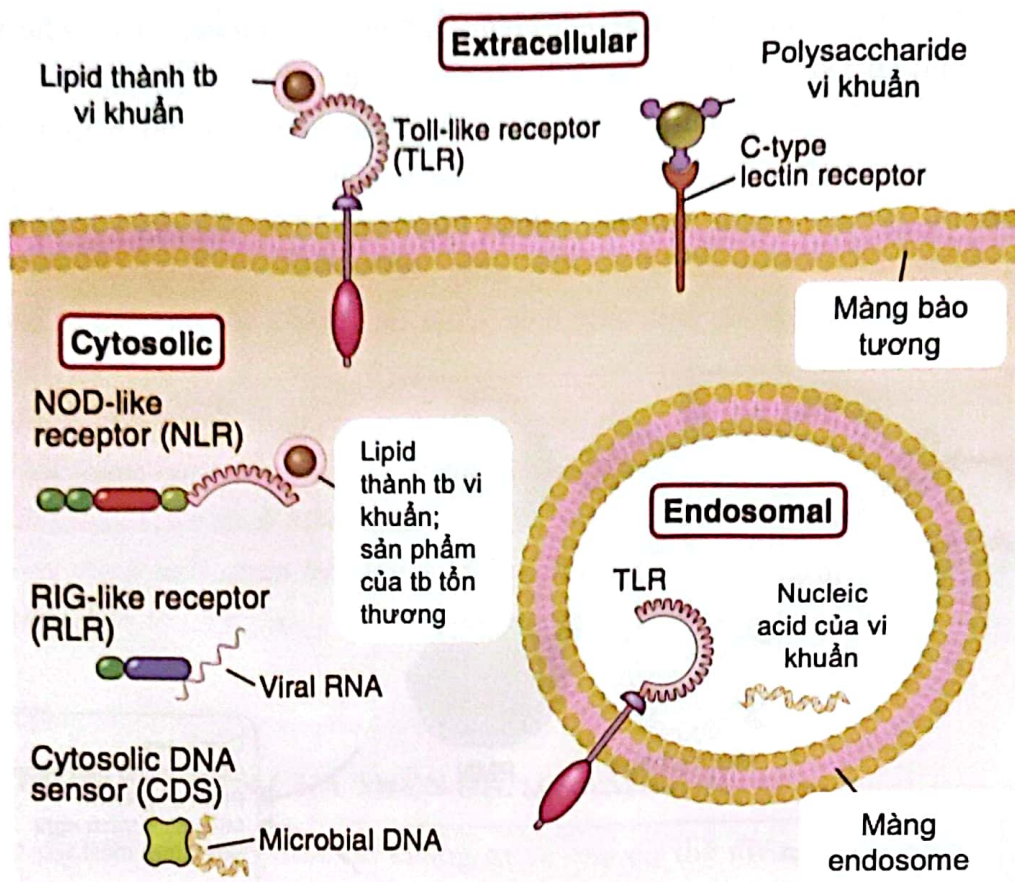
nhân gây bệnh-PAMP (pathogen-associated molecular patterns) và có những phản ứng để chống lại sự xâm nhập của vi sinh vật gây bệnh.

Hệ miễn dịch bẩm sinh cũng nhận diện các phân tử phóng thích từ tế bào tổn thương hay tổ chức hoại tử gọi là *kiểu mẫu phân tử liên quan đến tổn thương-DAMP* (damage-associated molecular patterns) nhằm thải loại tế bào tổn thương và sửa chữa tổ chức.



Hình 1. PAMP và DAMP

Các cấu trúc PAMP và DAMP được nhận diện bởi các *thụ thể nhận diện mẫu-PRR* (pattern recognition receptors) ở dạng hòa tan trong huyết tương và dạng gắn trên bề mặt tế bào. Các thụ thể này được mã hóa bởi gen di truyền và giống nhau ở nhiều tế bào nên nhiều loại tế bào có thể nhận diện và đáp ứng với cùng tác nhân gây bệnh.



Hình 2. Các thụ thể của hệ thống miễn dịch bẩm sinh

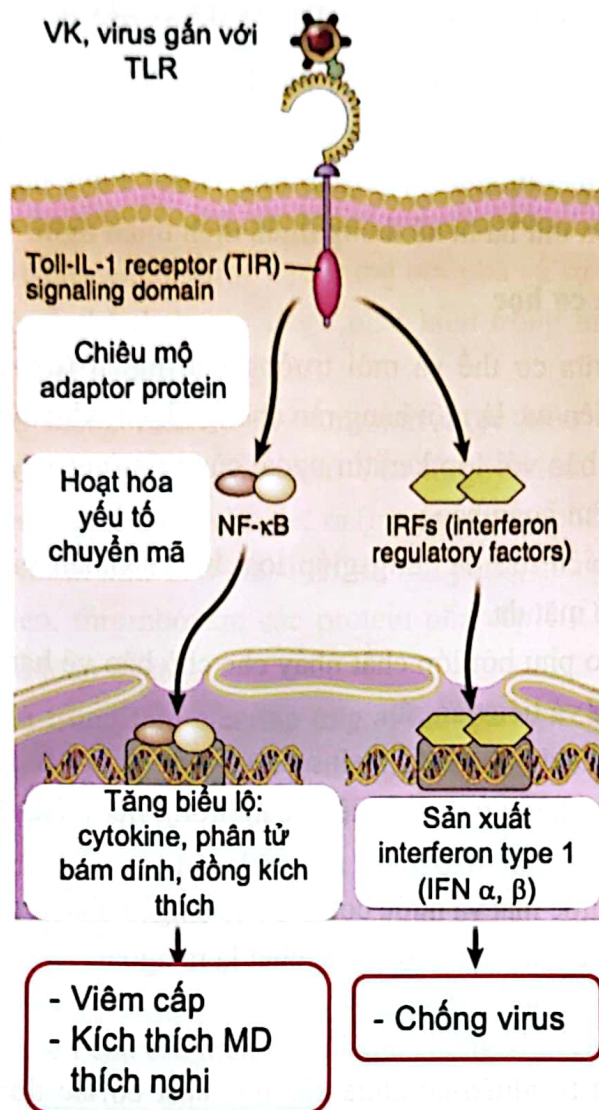
2.1. Toll-like receptor (TLRs)

TLRs là nhóm thụ thể quan trọng có mặt trên nhiều tế bào bạch cầu cũng như nhiều tế bào thượng bì và nội mạc. TLRs nhận diện nhiều thành phần khác nhau của vi sinh vật.

Các tín hiệu tạo ra khi TLRs gắn với vi sinh vật làm hoạt hóa lộ trình tín hiệu chuyển mã kích thích biểu lộ gene mã hóa cytokine, enzyme... nhằm chống sự xâm nhập của vi sinh vật qua tác động kích hoạt phản ứng viêm cấp.

Các tín hiệu từ sự kết hợp TLRs với vi sinh vật cũng tạo ra các chất là yếu tố đồng kích thích cho sự tăng sinh biệt hóa của tế bào lympho.

Interferon loại 1 được tổng hợp là một yếu tố nội sinh có vai trò quan trọng trong đề kháng chống virus và một số tế bào ác tính.



Hình 3. Toll-like receptor

2.2. Các receptor khác

- *NOD-Like Receptor (NLRs)*: nhận diện DAMPs và PAMPs trong bào tương.
- *RIG-like Receptor (RLRs)*: nhận diện RNA của virus trong bào tương thúc đẩy sản xuất Interferon loại I.
- *Cytosolic DNA sensor (CDSs)*: nhận diện DNA của virus trong bào tương thúc đẩy sản xuất Interferon loại I.
- *C-type lectin receptors (CLRs)* trong màng bào tương: liên quan đến thực bào nấm và vi khuẩn.

3. CÁC THÀNH PHẦN CỦA HỆ MIỄN DỊCH BẨM SINH

Hệ miễn dịch được cấu thành từ nhiều thành phần khác nhau chia làm nhiều hàng rào bảo vệ cơ thể trong đó hàng rào miễn dịch thứ nhất (các cơ chế vật lý cơ học, hóa, sinh học) và hàng rào miễn dịch thứ hai (đáp ứng viêm) thuộc hệ thống miễn dịch bẩm sinh. Hàng rào miễn dịch thứ ba là hệ thống miễn dịch thích nghi.

3.1. Hàng rào vật lý và cơ học

Gian diện chính giữa cơ thể và môi trường bên ngoài (da, niêm mạc) được cấu thành bởi lớp biểu mô liên tục là một hàng rào chống nhiễm khuẩn rất hiệu quả.

Da có nhiều lớp tế bào với lớp keratin ngoài cùng thường xuyên được thay thế làm cho khả năng bảo vệ thêm hoàn hảo.

Sự bong vảy của biểu mô da cũng giúp loại bỏ vi khuẩn và các tác nhân truyền nhiễm khác dính trên bề mặt da.

Niêm mạc được bao phủ bởi lớp chất nhầy che chở bảo vệ hạn chế yếu tố gây bệnh bám vào gây tổn thương và tiến vào sâu.

Tế bào bờ bàn chải ở khí đạo luôn quét sạch và tống ra ngoài bụi bặm, vi khuẩn...

Nhu động và sự lưu thông ở đường tiêu hóa, đường tiết niệu, đường mật... hạn chế sự nhiễm khuẩn.

Các hoạt động tiết nước mắt và nước bọt giúp ngăn ngừa nhiễm trùng mắt và miệng.

Phản xạ ho, hắt hơi có tác dụng tống các chất lạ ra ngoài.

3.2. Hàng rào hóa học

Trong các dịch tiết tự nhiên có chứa các hóa chất có tác dụng diệt khuẩn không chuyên biệt. Các acid béo trong tuyến bã có khả năng diệt vi khuẩn. Mồ hôi cũng có chứa peptid chống vi khuẩn có trọng lượng phân tử thấp, tương tác với màng tế bào vi khuẩn, chúng tạo thành một kênh cho phép nước và ion đi qua dẫn đến màng tế bào bị phá vỡ và làm chết tế bào. Độ toan cao trong dịch vị có khả năng loại bỏ hầu hết các vi khuẩn trong điều kiện bình thường. Dịch âm đạo có pH thấp để hạn chế vi khuẩn gây bệnh tăng trưởng. Lysozyme trong nước mắt, nước bọt, dịch tiết mũi ly giải một số vi khuẩn. Chất hoạt diện ở phổi (surfactants) có vai trò như chất opsonin (các chất thúc đẩy thực bào các hạt bởi các tế bào thực bào).

3.3. Hàng rào sinh học

Trên bề mặt da, trong đường tiêu hóa thường xuyên có mặt các vi khuẩn cộng sinh không gây bệnh. Các vi khuẩn này ngăn cản sự phát triển của các vi khuẩn gây bệnh bằng cách cạnh tranh chất dinh dưỡng, tiết ra các chất kìm khuẩn.

4. ĐÁP ỨNG VIÊM (xem thêm bài viêm cấp tính)

Các hàng rào giải phẫu của cơ thể rất có hiệu quả trong việc ngăn chặn sự tấn công của vi sinh vật vào các mô. Tuy nhiên, khi các mô bị tổn thương những hàng rào giải phẫu bị thủng và nhiễm trùng có thể xảy ra. Một khi tác nhân gây bệnh xâm nhập vào mô, cơ chế bảo vệ tự nhiên khác xuất hiện đó là viêm cấp tính. Các yếu tố dịch thể đóng một vai trò quan trọng trong viêm, được đặc trưng bởi phù và sự luân chuyển của các tế bào thực bào. Các yếu tố thể dịch này được phát hiện trong huyết thanh hoặc chúng được hình thành tại vị trí nhiễm trùng.

Hoạt động của hệ thống miễn dịch bẩm sinh được biểu hiện trong hiện tượng thường gặp là đáp ứng viêm không đặc hiệu. Yếu tố gây viêm cùng các sản phẩm do hủy hoại tế bào, do hoạt hóa tế bào viêm tiết ra (enzyme thủy phân; amin hoạt mạch như histamin, serotonin; cytokin như TNF, IL-1, IL-6; sản phẩm của phospholipid màng như prostaglandin, leucotrien, thromboxan; các protein pha cấp...) làm xuất hiện một loạt các phản ứng tại chỗ và toàn thân.

Phản ứng tế bào là trung tâm của đáp ứng viêm. Dẫn mạch, tăng tính thấm thành mạch, bạch cầu di chuyển về ổ viêm, hình thành dịch viêm... đều nhằm tiêu diệt đối tượng gây viêm, hạn chế tổn thương, bảo vệ cơ thể.

Các thành phần dịch thể và tế bào tham gia trong đáp ứng viêm:

4.1. Các protein huyết tương

- **Hệ thống bổ thể:** khi được hoạt tác, các thành phần của hệ thống bổ thể hoạt động theo kiểu dây chuyền của các men làm nhanh chóng khuếch đại phản ứng và tạo ra rất nhiều hoạt tính sinh học đặc biệt quan trọng của tình trạng viêm. Các hoạt tính sinh học quan trọng của hệ thống bổ thể khi được hoạt tác là làm thủng màng dẫn đến ly giải vi khuẩn, chiêu mộ bạch cầu, opsonin hóa, tăng tuần hoàn tại chỗ và tăng tính thấm thành mạch.

- **Hệ thống đông máu:** hệ thống đông máu có thể được hoạt hóa hay không tùy thuộc vào mức độ tổn thương mô. Một số sản phẩm của hệ thống đông máu có thể góp phần vào sự bảo vệ không đặc hiệu vì chúng có khả năng làm tăng tính thấm thành mạch và là tác nhân gây hóa hướng động các tế bào thực bào. Ngoài ra, một số sản phẩm của hệ thống đông máu có tác dụng kháng khuẩn trực tiếp ví dụ beta-lysin, một protein được sản xuất bởi tiểu cầu trong quá trình đông máu có thể ly giải nhiều vi khuẩn Gram. Hệ thống đông máu cũng giữ vai trò bao vây vi khuẩn và tác động qua lại với tiểu cầu chống chảy máu.

- **Hệ thống kinin:** tham gia kiểm soát tính thấm thành mạch.

- **Các protein khác:**

- + **Protein C phản ứng-CRP (C-reactive protein):** tăng nhanh sau nhiễm khuẩn, thuộc nhóm protein của pha cấp (acute-phase response). CRP có khả năng liên kết với phosphorylcholin trên vi khuẩn gây opsonin hóa, hoạt hóa bổ thể theo con đường cổ điển.
- + **Interferon (IFN):** được sản xuất khi tế bào nhiễm virus (IFN α , IFN β) hay khi lymphocyte T nhận diện kháng nguyên đặc hiệu (IFN γ). Các IFN có nhiều hoạt tính sinh học như làm cản trở sự xâm nhập của virus, ức chế tăng sinh một số tổ chức u, có khả năng hoạt hóa đơn nhân thực bào, tế bào NK và làm tăng biểu lộ kháng nguyên phù hợp mô...
- + **Lactoferrin và transferrin:** những protein này hạn chế được sự tăng trưởng của vi khuẩn bằng việc gắn vào sắt, một chất dinh dưỡng quan trọng cho vi khuẩn phát triển.
- + **Interleukin-1 (IL-1):** IL-1 là chất gây ra sốt và kích thích sản xuất các protein pha cấp tính, trong đó một số là kháng sinh vì chúng có thể opsonin hóa vi khuẩn.

4.2. Các tế bào

4.2.1. Tế bào mast

Có nguồn gốc từ tủy xương, tế bào mast có mặt trong nhiều tổ chức, thường tập trung dưới niêm mạc đường tiêu hóa, hô hấp. Tế bào mast có IgE trên bề mặt do có thụ thể Fc ϵ RI. Khi IgE gắn với dị nguyên đa hóa trị sẽ làm tế bào mast phóng hạt và tổng hợp hóa chất trung gian (histamin, serotonin, leucotriene, prostaglandin...).

4.2.2. Các bạch cầu (BC) hạt

- **BC đa nhân trung tính (Neutrophil):** có khả năng thực bào chủ yếu ở giai đoạn sớm của đáp ứng viêm (6-12 giờ đầu). Bào tương có nhiều hạt chứa men tiêu đạm, men thủy phân. BC đa nhân trung tính còn tạo ra các gốc hóa học có tính diệt khuẩn cao.

- **BC ái toan (Eosinophil):** có chức năng đề kháng chống ký sinh trùng và điều hòa phản ứng viêm.

- **BC ái kiềm (Basophil):** tham gia phản ứng phản vệ và dị ứng tương tự tế bào mast vì cũng có IgE trên bề mặt do có thụ thể Fc ϵ R1.

4.2.3. Các đơn nhân thực bào (monocyte/macrophage)

Nhóm các tế bào này có nguồn gốc từ tủy xương, tùy vị trí phân bố trong cơ thể mà có tên gọi và chức năng khác nhau. Khi lưu hành trong máu chúng được gọi là tế bào

đơn nhân, khi ở trong tổ chức có tên là đại thực bào, tế bào Kupffer ở gan, đại thực bào phế nang ở phổi, tế bào tua gai (dendritic cell), tổ chức bào (histiocyte)...

Chúng có khả năng thực bào mạnh và cả những vật có kích thước lớn nên có vai trò trong dọn dẹp các vật lạ, các tổ chức bị phá hủy, các tế bào già nua...

Chúng có liên quan chặt chẽ với miễn dịch thích nghi qua chức năng sản xuất cytokine (IL-1, TNF) và xử lý, trình diện kháng nguyên (thông qua nhóm phù hợp mô) cho lymphocyte T mở đầu cho đáp ứng miễn dịch thích nghi.

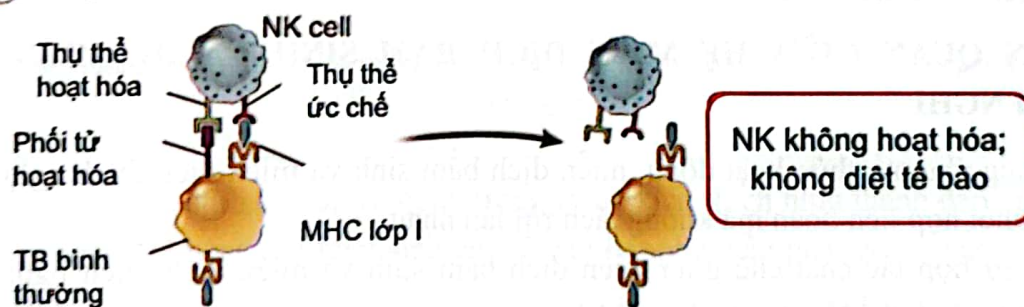
4.2.4. Tế bào diệt tự nhiên (NK: natural killer cells)

Tế bào NK có mặt trong tuần hoàn ngoại vi chiếm tỷ lệ 5-15% các lympho bào. Về hình thái chúng giống lympho bào song có hạt lớn trong bào tương nên còn gọi là các lympho bào có hạt lớn LGL (large granular lymphocytes).

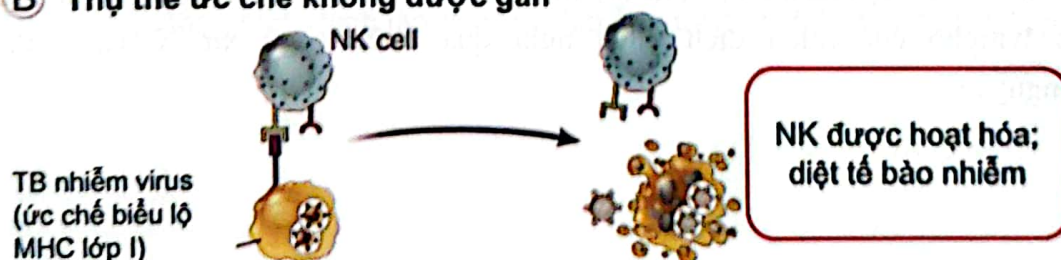
Tế bào NK không có các thụ thể của tế bào lympho T hoặc B nhưng có hạt chứa perforin và granzyme. Với thụ thể KAR (killer cell activated receptor) NK sản xuất perforin gây ly giải tế bào nên có khả năng tiêu diệt tế bào nhiễm virus, tế bào ung thư khi các tế bào này không hoặc ít biểu lộ MHC lớp I.

Tế bào bình thường biểu lộ đầy đủ MHC lớp I sẽ gắn với thụ thể KIR (killer cell inhibitory receptor) nên không bị NK tiêu diệt. Tế bào NK còn có thụ thể với phần Fc của IgG nên còn tham gia vào hiện tượng gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể.

A Thụ thể ức chế được gắn



B Thụ thể ức chế không được gắn



Hình 4. Cơ chế diệt tế bào nhiễm của tế bào NK

5. HOẠT ĐỘNG CỦA HỆ MIỄN DỊCH BẨM SINH

Hệ thống miễn dịch bẩm sinh thải loại vi sinh vật qua phản ứng viêm cấp và cơ chế đề kháng chống virus.

Các đáp ứng chủ yếu của miễn dịch bẩm sinh với các vi sinh vật như sau:

- Vi khuẩn ngoại bào và nấm bị chống lại bởi phản ứng viêm cấp và bởi hệ thống bỏ thể.
- Vi khuẩn nội bào (có thể sống trong các thực bào) bị loại bỏ bởi các tế bào thực bào được hoạt hóa bởi Toll-like receptor, các thụ thể khác và cytokine.
- Đề kháng chống virus bởi interferons type I và tế bào NK.

Các vi sinh vật gây bệnh cũng có nhiều cơ chế để lẩn tránh sự bảo vệ của hệ thống miễn dịch bẩm sinh như vô hiệu hóa hiện tượng thực bào và tác dụng của hệ thống bỏ thể:

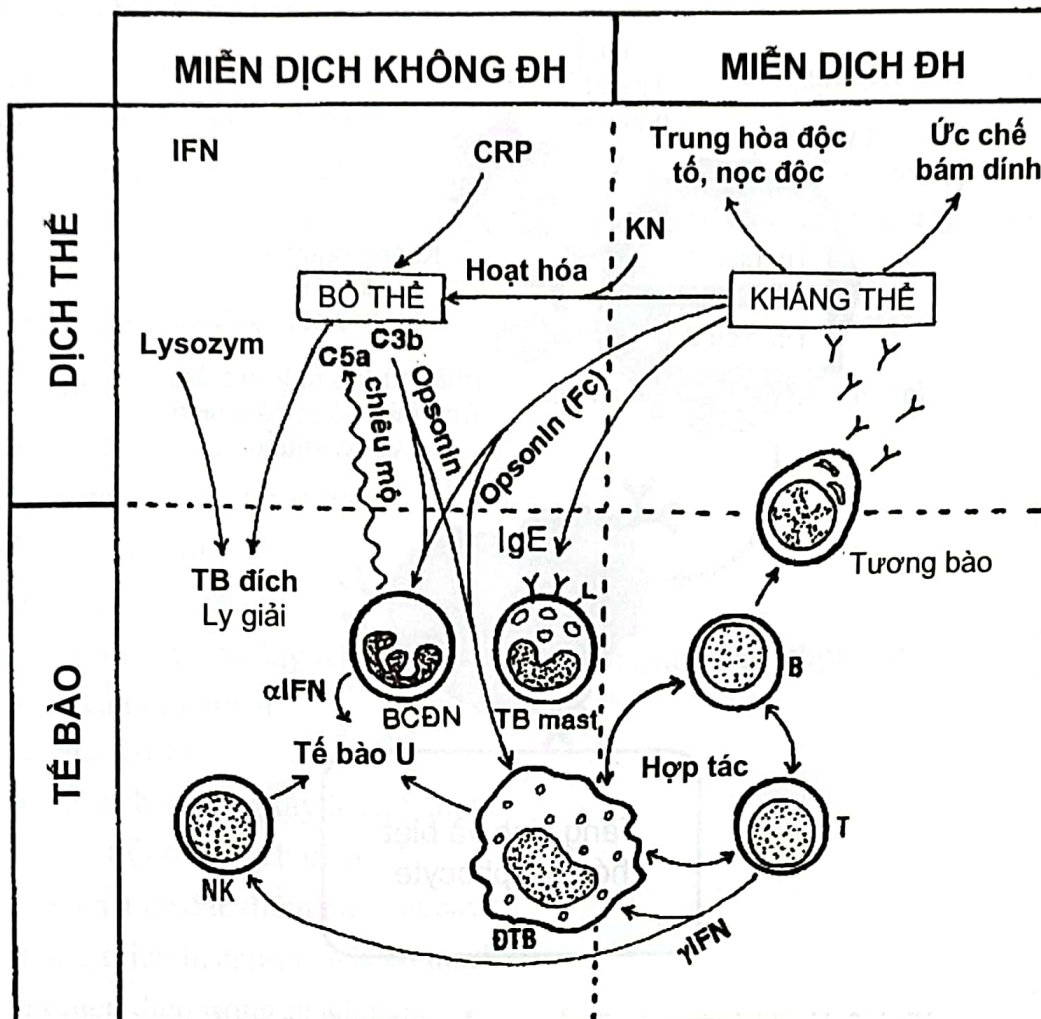
- + *Listeria monocytogenes* tạo protein cho phép thoát khỏi bọng thực bào và đi vào bào tương.
- + *Vi khuẩn lao* có thành tế bào chứa lipid ức chế hợp nhất phagosome và lysosome.
- + *Pneumococci* có polysaccharide ức chế thực bào.
- + *Staphylococci* tạo catalase ức chế thực bào.
- + *Neisseria meningitides*, *Streptococci* kháng lại hoạt hóa bỏ thể theo đường tắt.
- + *Pseudomonas* tạo lipopolysaccharide kháng peptide kháng khuẩn.

6. LIÊN QUAN GIỮA HỆ MIỄN DỊCH BẨM SINH VÀ HỆ MIỄN DỊCH THÍCH NGHI

Trong phương thức hoạt động, miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích nghi có các cơ chế phối hợp liên hoàn mà không tách rời lẫn nhau.

Có sự hợp tác chặt chẽ giữa miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích nghi của cả thành phần dịch thể lẫn thành phần tế bào.

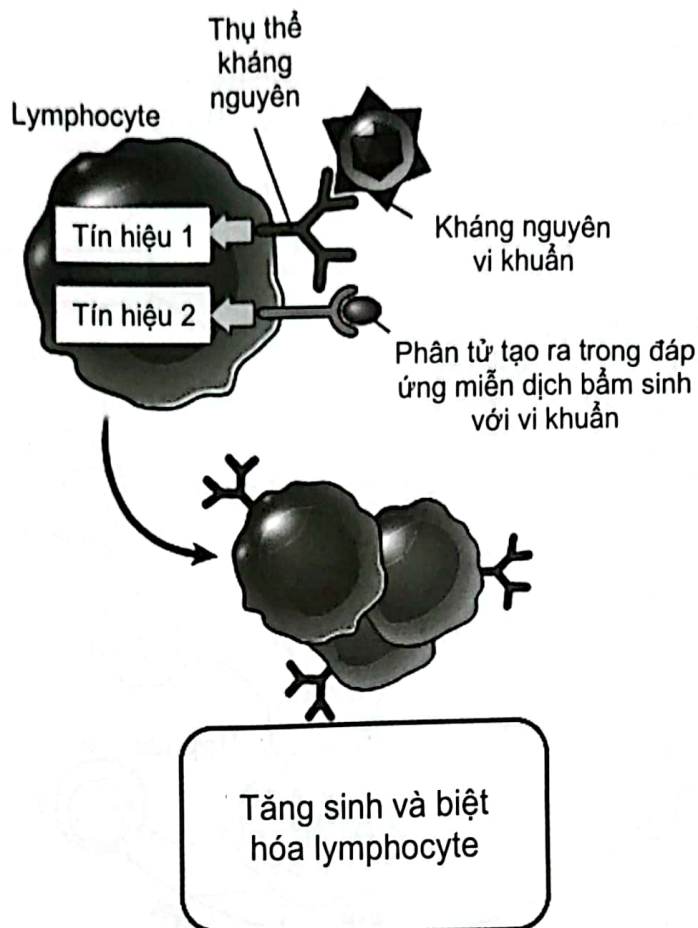
Tế bào trình diện kháng nguyên tuy thuộc miễn dịch bẩm sinh song lại hợp tác với tế bào lympho của miễn dịch thích nghi qua chức năng xử lý và trình diện kháng nguyên.



Hình 5. Liên quan khăng khít giữa miễn dịch bẩm sinh (không đặc hiệu) và miễn dịch thích nghi (đặc hiệu)

Miễn dịch bẩm sinh có vai trò quan trọng trong kích thích hình thành đáp ứng miễn dịch thích nghi. Để hoạt hóa tăng sinh các tế bào lympho, cần phải có ít nhất 2 tín hiệu đồng thời là:

- Nhận diện kháng nguyên bởi thụ thể (tín hiệu 1).
- Các chất đồng kích thích tạo ra trong đáp ứng miễn dịch bẩm sinh (tín hiệu 2).



Hình 6. Hoạt hóa lympho T cần sự hỗ trợ từ miễn dịch bẩm sinh

TÓM TẮT

- Hệ miễn dịch hình thành và phát triển cùng sự tiến hóa của sinh vật. Miễn dịch bẩm sinh hình thành trước và chỉ tới lớp động vật có xương sống mới xuất hiện miễn dịch thích nghi.
- Phân biệt sự khác nhau giữa miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích nghi dựa vào đặc điểm của đáp ứng xảy ra khi kích thích lại thì hai.
- Miễn dịch bẩm sinh nhận diện các cấu trúc của nhiều loại vi sinh vật (không biểu hiện ở tế bào chủ) - PAMP và DAMP - bằng các thụ thể khác nhau.
- Miễn dịch bẩm sinh bảo vệ cơ thể qua nhiều tầng lớp với nhiều thành phần dịch thể và tế bào.
- Miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích nghi có mối liên hệ khăng khít và hỗ trợ với nhau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Hoàng Phiệt. Miễn dịch - Sinh lý bệnh. TP. Hồ Chí Minh: Nhà xuất bản Y học 2004. Chương 1, trang 1-10.
2. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, and Shiv Pillai. Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. 6th ed. Missouri: Elsevier; 2020. Ch. 2, pp. 27-54.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Thành phần nào sau đây thuộc hàng rào vật lý của miễn dịch bẩm sinh?
A. Acid béo kháng khuẩn
B. Lysozyme trong nước mắt
C. Tế bào biểu mô
D. Dịch vị
2. Thành phần nào sau đây KHÔNG thuộc hệ thống đơn nhân thực bào?
A. Bạch cầu đơn nhân
B. Tế bào Kuffer
C. Đại thực bào vùng tủy hạch lympho
D. Tế bào nội mô mạch máu
3. Tế bào mast có đặc điểm nào sau đây?
A. Phóng thích histamine gây co mạch
B. Chỉ hiện diện trong mạch máu
C. Bị hoạt hóa bởi nọc rắn, ong
D. Không liên quan với dị ứng
4. Yếu tố bổ thể nào có vai trò trong hiện tượng opsonin hóa?
A. C_{3a}
B. C_{3b}
C. C₈
D. C₉
5. Tế bào nào thuộc miễn dịch bẩm sinh nhưng liên hệ khăng khít với miễn dịch thích nghi?
A. Lymphocyte T
B. Lymphocyte B
C. Đại thực bào
D. Tế bào NK

Đáp án: 1C, 2D, 3C, 4B, 5C

BÀI 4. VIÊM CẤP TÍNH

ThS.BS. Quách Thanh Lâm

MỤC TIÊU

1. Giải thích các tương tác tế bào và phân tử trong phản ứng viêm cấp.
2. Nêu đặc điểm của các biểu hiện tại chỗ và toàn thân trong phản ứng viêm cấp.
3. Mô tả các kết quả của phản ứng viêm cấp.

NỘI DUNG

1. KHÁI NIỆM CƠ BẢN

Viêm là quá trình bệnh lý rất phổ biến và bất cứ tổ chức cơ quan nào cũng có thể bị viêm. Khái niệm viêm có từ rất sớm và sự hiểu biết về viêm thay đổi theo sự tiến bộ của y học. Celcius mô tả bốn biểu hiện sưng nóng đỏ đau của viêm từ hơn 2000 năm trước. Galen bổ sung thêm tính chất gây rối loạn chức năng của cơ quan bị viêm. Các sự mô tả trên khiến mọi người chỉ thấy mặt có hại của viêm. Với sự phát minh ra kính hiển vi, cuối thế kỷ XIX, Metchnikov phát hiện hiện tượng thực bào, Conheim mô tả các rối loạn vận mạch trong viêm giúp người ta thấy viêm còn là phản ứng bảo vệ cơ thể.

Viêm là một phản ứng phức tạp của cơ thể xảy ra khi tế bào bị tổn thương.

Có nhiều nguyên nhân gây viêm: ngoại sinh (vi sinh vật, tác nhân vật lý, hóa học, sinh học) hay nội sinh (sự hoại tử tổ chức).

Các biểu hiện kinh điển của viêm gồm sưng, đỏ, nóng, đau và rối loạn chức năng của cơ quan bị viêm.

Trên quan điểm sinh lý bệnh học, viêm được xem là phản ứng bảo vệ nhằm đưa cơ thể trở lại trạng thái bình thường trước tổn thương. Tuy nhiên, khi xảy ra quá mức, viêm có thể gây bất lợi như gây đau đớn, tổn thương mô lành, rối loạn chức năng.

Viêm là phản ứng toàn thân chịu sự ảnh hưởng của nhiều hệ thống (thần kinh trung ương, nội tiết, đơn nhân thực bào...).

2. CÁC KẾT QUẢ CỦA PHẢN ỨNG VIÊM

Theo diễn tiến, có 2 hình thái là viêm cấp tính và viêm mạn tính:

- Trong viêm cấp tính (khi thời gian diễn biến ngắn trong vài ngày), các rối loạn tuần hoàn xảy ra sớm nhất. Sự co các tiểu động mạch xảy ra rất ngắn sau đó là giãn các tiểu động mạch và tăng tính thấm thành mạch do co thắt tế bào nội mô với sự thoát

mạch của các tế bào và protein huyết tương. Viêm cấp tính có thể hồi phục hoàn toàn hoặc hình thành áp-xe hay dai dẳng dẫn đến viêm mạn tính.

- Viêm mạn tính là viêm kéo dài trên 2 tuần có thể đến vài tháng hoặc năm không xét về nguyên nhân. Viêm mạn tính có thể kéo dài dẫn đến các di chứng trên cơ quan bị viêm như quá trình xơ hóa.

3. CÁC TẾ BÀO VÀ HỆ THỐNG PROTEIN HUYẾT TƯƠNG TRONG VIÊM

Các tế bào và protein huyết tương giữ vai trò:

- Kích thích và điều hòa quá trình viêm.
- Tác động qua lại với các thành phần của đáp ứng miễn dịch.

3.1. Các tế bào

3.1.1. Tế bào mast

Dưới tác động của tác nhân gây viêm, tế bào mast phóng hạt và tổng hợp nhiều hóa chất trung gian (mediator) có hoạt tính sinh học trong phản ứng viêm.

- Hiện tượng phóng hạt giải phóng nhiều chất trung gian sẵn có như histamin, yếu tố hóa hướng động bạch cầu trung tính, yếu tố hóa hướng động bạch cầu ái toan... Histamin được xem là chất trung gian tự nhiên của phản ứng viêm gây dẫn các tiểu động mạch và tiểu tĩnh mạch làm tăng lượng máu đến mô, gây co thắt tế bào nội mô làm tăng tính thấm thành mạch.

- Khi bị kích hoạt, tế bào mast còn tổng hợp thêm các chất leucotriene (LT) và prostaglandin (PG).

3.1.2. Các tế bào khác

- Bạch cầu trung tính và bạch cầu đơn nhân giữ vai trò thực bào.
- Bạch cầu ái toan kiềm chế, điều hòa phản ứng viêm.
- Bạch cầu ái kiềm vai trò tương tự tế bào mast.
- Tiểu cầu tham gia đông máu.

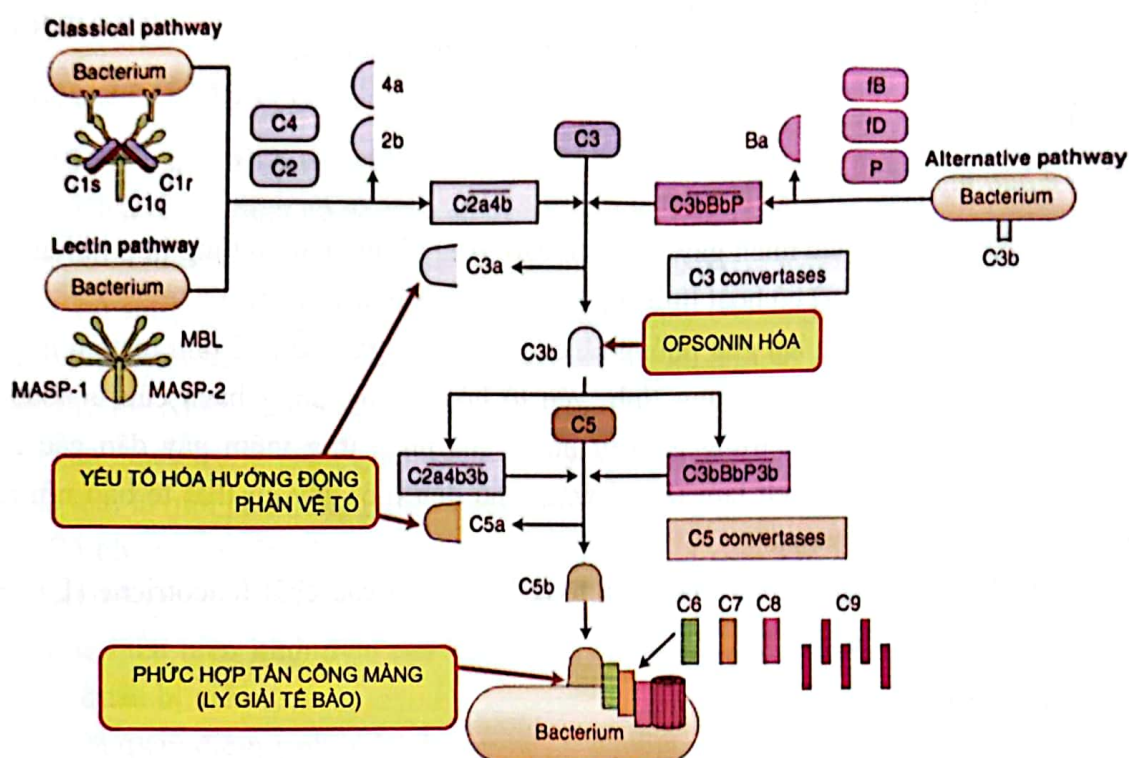
3.2. Các hệ thống protein huyết tương

Các hệ thống protein huyết tương tham gia viêm có cùng đặc điểm là các protein hòa tan dạng tiền enzyme bất hoạt. Chúng đều được hoạt tác kiểu dòng thác và sinh ra nhiều sản phẩm có hoạt tính sinh học mạnh mẽ trong viêm. Chúng đều có các cơ chế bất hoạt điều hòa phức tạp và tương tác lẫn nhau.

3.2.1. Hệ thống bổ thể

Hệ thống bổ thể chiếm khoảng 10% protein huyết tương. Khi được hoạt hóa (đường cổ điển, đường tắt, đường lectin) nhiều sản phẩm được tạo ra có các vai trò:

- Diệt khuẩn (ly giải vi khuẩn bằng phức tấn công màng).
- Gia tăng đáp ứng viêm: phân vệ tố (C3a, C5a) kích thích tế bào mast phóng hạt, yếu tố hóa hướng động (C5a) thu hút bạch cầu, hiện tượng opsonin hóa (C3b) thúc đẩy thực bào.



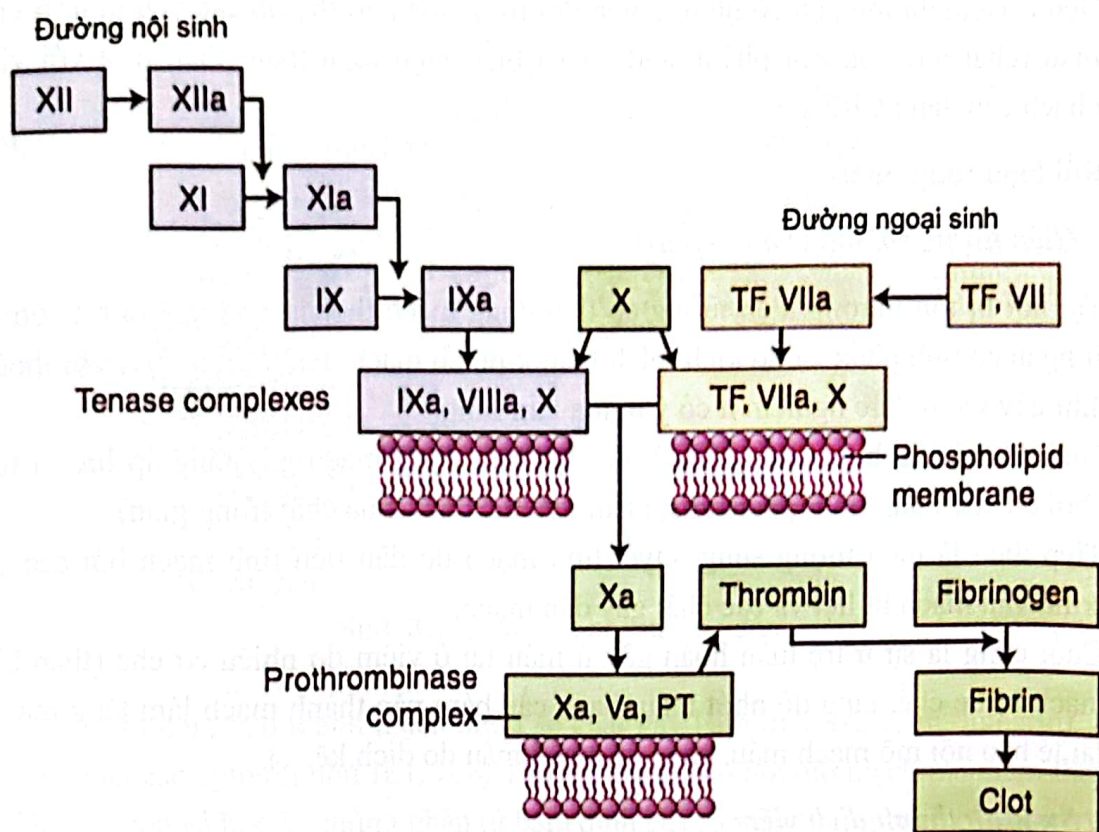
Hình 1. Hệ thống bổ thể

3.2.2. Hệ thống đông máu

Hệ thống đông máu được hoạt hóa bởi nhiều chất từ nơi bị tổn thương và nhiễm khuẩn. Fibrin thoát mạch tạo thành mạng lưới bắt giữ dịch viêm, vi khuẩn, vật thể lạ.

Các vai trò chính:

- Hình thành cục máu đông làm ngừng chảy máu.
- Ngăn phát tán vi khuẩn.
- Giữ vi khuẩn, vật lạ ở nơi thực bào mạnh nhất.
- Tạo khung cho sự sửa chữa và lành vết thương.



Hình 2. Hệ thống đông máu

3.2.3. Hệ thống kinin

Sự hoạt hóa xảy ra khi prekallicrein chuyển thành kallicrein dưới tác động của prekallicrein activator (sinh ra trong quá trình hoạt hóa yếu tố XII-Hageman). Kallicrein chuyển kininogen thành bradykinin. Bradykinin bị hủy rất nhanh bởi kininase có trong huyết tương và mô.

Kinin căn bản là bradykinin có các tác động:

- Dẫn mạch.
- Cùng tác động với prostaglandin gây đau.
- Co thắt cơ trơn ngoài mạch máu.
- Tăng tính thấm thành mạch.
- Hóa hướng động bạch cầu.

4. NHỮNG BIẾN ĐỔI CHỦ YẾU TRONG VIÊM CẤP TÍNH

Trong phản ứng viêm cấp có 4 hiện tượng xảy ra đồng thời và đan xen liên quan chặt chẽ với nhau là rối loạn tuần hoàn, rối loạn chuyển hóa, tổn thương tổ chức và tăng sinh tế bào.

Nếu ổ viêm đủ lớn còn có những biến đổi trong toàn cơ thể do các yếu tố từ ổ viêm vào máu (chất gây sốt, sản phẩm acid...) và biểu hiện toàn thân phản ứng với viêm (tăng bạch cầu, tăng CRP...).

4.1. Rối loạn tuần hoàn

4.1.1. Hiện tượng rối loạn vận mạch

Tại nơi bị tổn thương hiện tượng co tiểu động mạch thoáng qua xảy ra rất sớm và rất ngắn có tính phản xạ do kích thích thần kinh co mạch. Hiện tượng này chỉ thoáng thấy khi gây viêm thực nghiệm ít có ý nghĩa lâm sàng.

Giai đoạn sung huyết động mạch do dẫn tiểu động mạch gây tăng áp lực vi tuần hoàn bởi cơ chế thần kinh (phản xạ sợi trục) và thể dịch (hóa chất trung gian).

Tiếp theo là hiện tượng sung huyết tĩnh mạch do dẫn tiểu tĩnh mạch bởi các dây thần kinh vận mạch bị liệt và các chất gây dẫn mạch.

Cuối cùng là sự ứ trệ tuần hoàn gây ứ máu tại ổ viêm do nhiều cơ chế (thần kinh vận mạch bị ức chế, tăng độ nhớt máu, bạch cầu bám vào thành mạch làm tăng ma sát, phì đại tế bào nội mô mạch máu, chèn ép mạch máu do dịch kẽ...).

4.1.2. Sự hình thành dịch viêm

Tại ổ viêm có hiện tượng thoát huyết tương ra khỏi thành mạch và ứ đọng ở gian bào do các cơ chế:

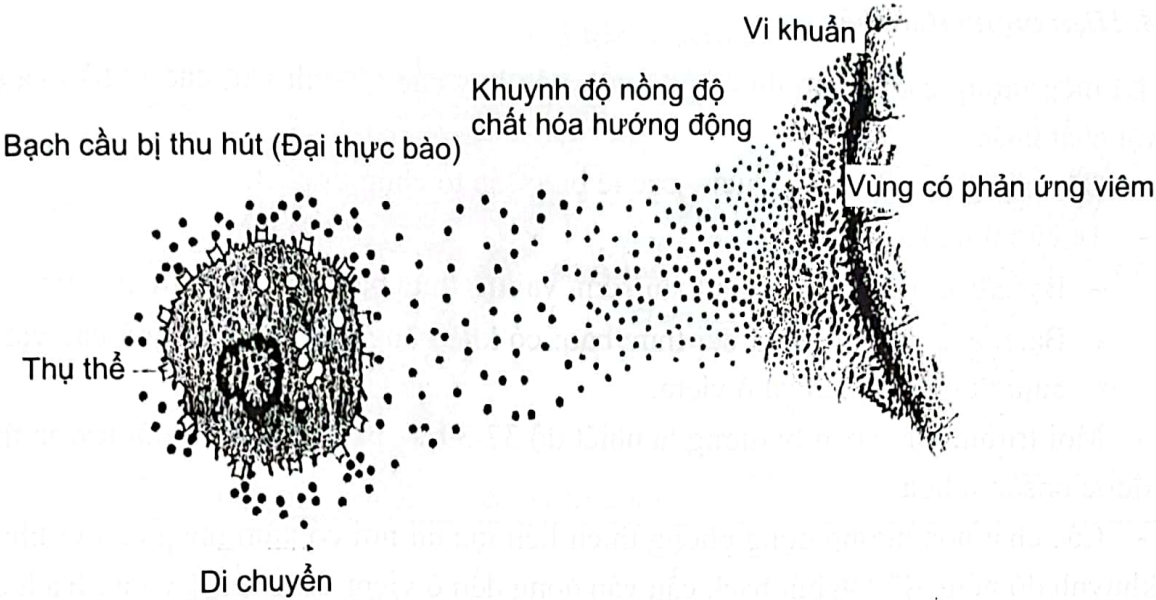
- Tăng áp lực thủy tĩnh do hiện tượng sung huyết.
- Tăng tính thấm thành mạch do hóa chất trung gian (histamin, bradykinin, PGE1, PGE2, LTC4, LTE4, C3a, C5a...).

Dịch viêm là dịch tiết chứa nhiều protein, bạch cầu, đại thực bào, kháng thể, fibrinogen... tạo thành hàng rào phòng thủ tiêu diệt tác nhân gây viêm nhưng cũng có thể gây nhiều rối loạn như gây đau, chèn ép làm rối loạn chức năng cơ quan, gây tổn thương tổ chức.

4.1.3. Bạch cầu xuyên mạch

Là hiện tượng bạch cầu bám dính vào thành mạch và thoát khỏi lòng mạch ở nơi tổn thương.

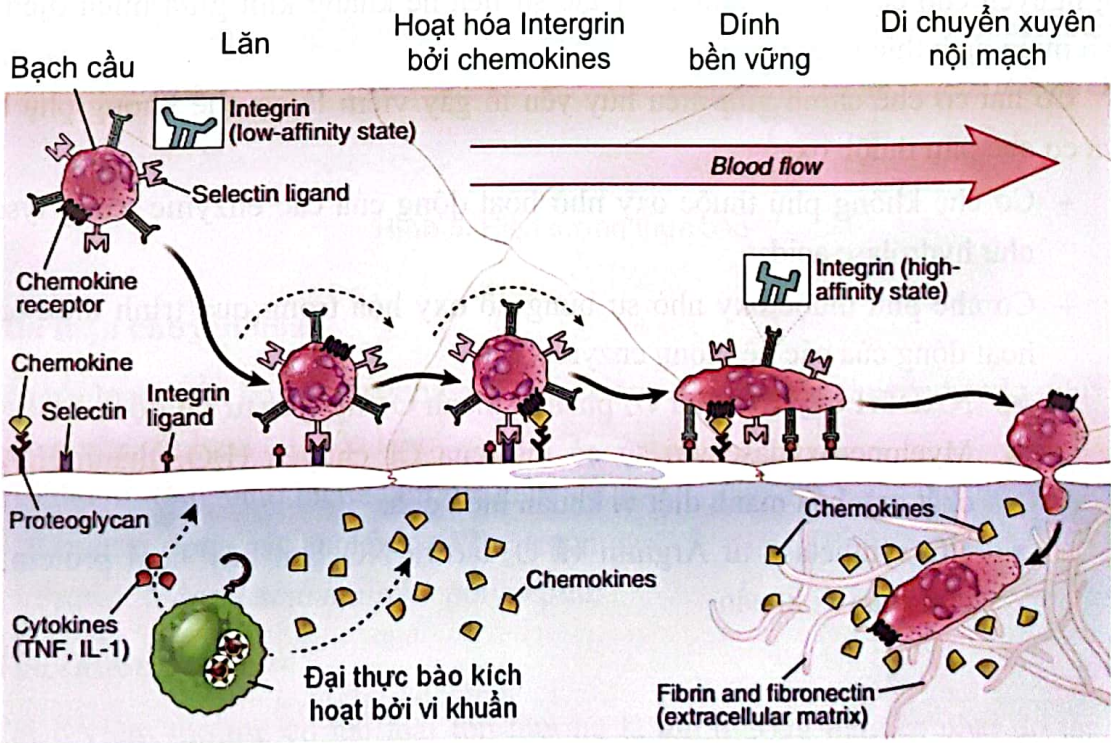
Hiện tượng bạch cầu vận động đến ổ viêm gọi là hiện tượng hóa hướng động (chemotaxis) nhờ các chất hóa hướng động: N- formil- oligopeptid, C3a, C5a, C567, kallikrein, plasminogen activator, fibrinopeptid, PG, LT, NCF, ECF từ tế bào mast...



Hình 3. Hiện tượng hóa hướng động

Bạch cầu bám vào thành mạch nhờ các chất gây bám dính (selectin, integrin). Dưới tác động của các cytokin như IL1, IL8, TNF... lên tế bào nội mô mạch máu làm thay đổi sự điều hòa gen và bộc lộ những phân tử bám dính gây ra hiện tượng bạch cầu bám rìa.

Hiện tượng xuyên mạch tiếp theo nhờ cơ chế di chuyển bằng giả túc (*pseudopodia*) bởi sự co thắt các sợi actin trong tế bào bạch cầu.



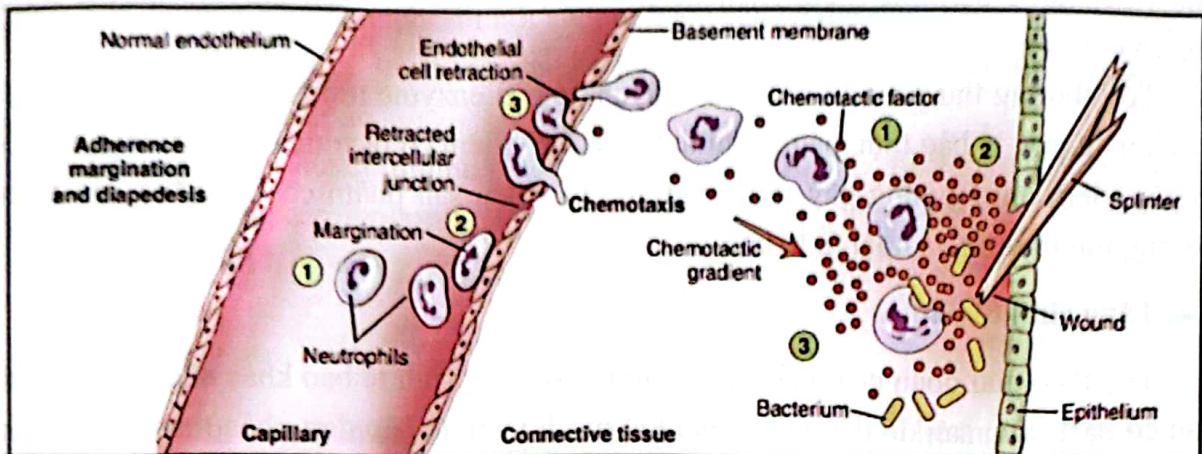
Hình 4. Hiện tượng bạch cầu xuyên mạch

4.1.4. Hiện tượng thực bào

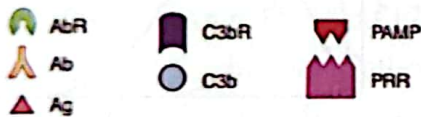
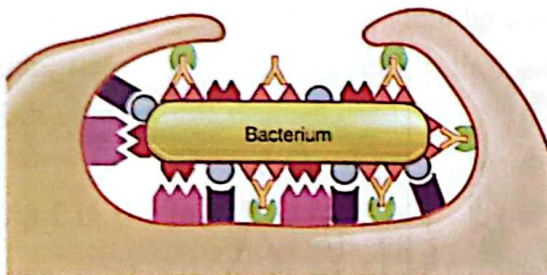
Là hiện tượng các tế bào thực bào nuốt, tiêu hủy các vi sinh vật, các tế bào và các thể vật chất khác.

- Đối tượng thực bào: vi khuẩn, các tế bào, các tổ chức bị chết.
- Tế bào thực bào:
 - + Bạch cầu trung tính: chịu toan kém, vai trò thực bào trong giai đoạn sớm.
 - + Bạch cầu đơn nhân và đại thực bào: có khả năng loại bỏ hiệu quả các vật lạ, chịu được pH thấp tại ổ viêm.
- Môi trường thực bào lý tưởng là nhiệt độ 37-39°C, pH trung tính, đối tượng thực bào được opsonin hóa.
- Các chất hóa hướng động phóng thích liên tục tại nơi có xâm nhập của vi khuẩn tạo khuynh độ nồng độ thu hút bạch cầu vận động đến ổ viêm. Khi đến ổ viêm, bạch cầu tiếp cận với đối tượng thực bào và hiện tượng thực bào xảy ra.
- Các giai đoạn của hiện tượng thực bào:
 - + Nhận diện và bám dính.
 - + Thực bào và tạo túi thực bào.
 - + Hợp nhất với tiêu thể.
 - + Tiêu hủy.
- Sau khi xử lý đối tượng thực bào thành các peptid sẽ có quá trình trình diện kháng nguyên cho các tế bào lympho T tạo sự liên hệ kháng khít giữa miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích nghi.
- Có hai cơ chế chính giúp tiêu hủy yếu tố gây viêm là cơ chế không phụ thuộc oxy và cơ chế phụ thuộc oxy:
 - + Cơ chế không phụ thuộc oxy nhờ hoạt động của các enzyme trong lysosom như hydrolase acid.
 - + Cơ chế phụ thuộc oxy nhờ sự bùng nổ oxy hóa trong quá trình thực bào do hoạt động của các hệ thống enzyme:
 - NADPH oxydase khử O_2 phân tử thành O_2^- nguyên tử rất độc.
 - Myeloperoxydase với sự có mặt của Cl^- chuyển H_2O_2 thành $HOCl^-$ là chất oxy hóa mạnh diệt vi khuẩn hiệu quả.
 - NO synthetase từ Arginin và O_2 tạo ra NO làm hủy hoại protein, acid nhân của vi khuẩn.

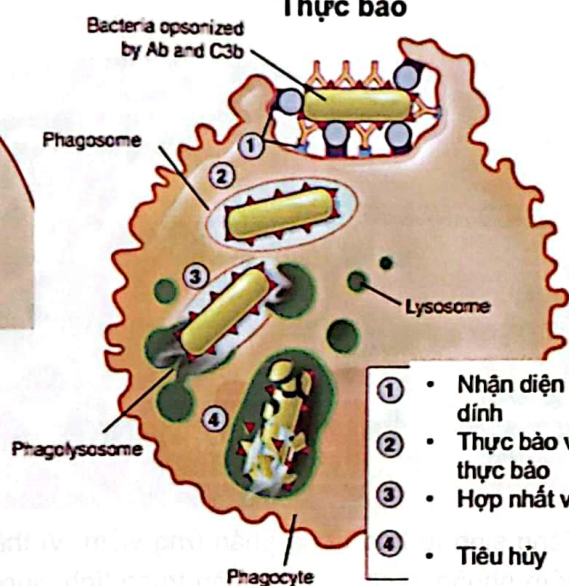
Mô tổn thương



Nhận diện và bám dính



Thực bào



Hình 5. Hiện tượng thực bào

4.2. Rối loạn chuyển hóa

Do rối loạn tuần hoàn làm cung cấp oxy không đủ dẫn đến chuyển hóa kỵ khí. Tại ổ viêm có nhiều rối loạn chuyển hóa:

- Glucid: tăng acid lactic làm pH giảm.
- Lipid: ứ đọng các acid béo và thể ceton.
- Protid: ứ đọng acid amin và polypeptid.

4.3. Tổn thương tổ chức

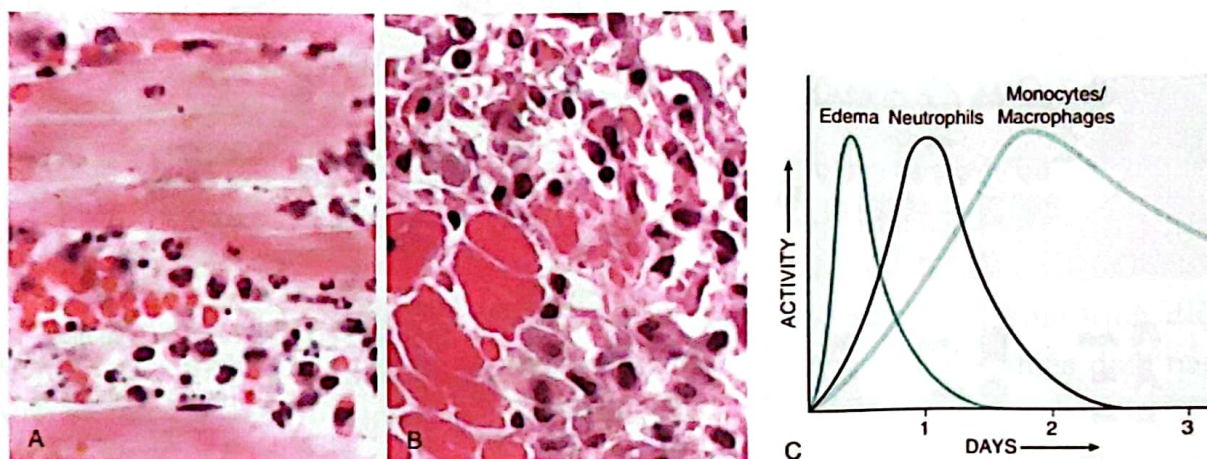
Tại ổ viêm thường có hai loại tổn thương là tổn thương nguyên phát do tác nhân gây viêm và tổn thương thứ phát do những rối loạn tại ổ viêm gây ra.

Tùy theo cường độ của tác nhân gây viêm mà tổn thương nguyên phát có thể rất nhỏ (trầy xước da, kim châm...) hoặc rất lớn (đập nát do chấn thương, nhiễm trùng nhiễm độc...).

Tổn thương thứ phát do rối loạn chuyển hóa và enzyme từ bạch cầu. Phản ứng của mạch máu, các tế bào thực bào, sự hình thành dịch viêm có tác dụng khu trú loại trừ yếu tố gây viêm nhưng cũng gây ra ứ máu, tạo ra nhiều sản phẩm có khả năng gây thiếu dưỡng, tổn thương và hoại tử tế bào.

4.4. Tăng sinh tế bào

Tùy theo giai đoạn của quá trình viêm mà sự tăng sinh tế bào khác nhau. Giai đoạn đầu có bạch cầu, sau đó đến tế bào nội mô mạch máu, tế bào đơn nhân/thực bào, muộn nữa có sợi bào, sợi collagen, sợi fibrin...



Hình 6. Tăng sinh tế bào trong phản ứng viêm. Vi thể phản ứng viêm trong nhồi máu cơ tim: A. Sớm: tẩm nhuận bạch cầu đa nhân trung tính, sung huyết mạch máu; B. Muộn: tẩm nhuận bạch cầu đơn nhân; C. Động học của phù và các tế bào.

5. BIỂU HIỆN VIÊM

5.1. Biểu hiện tại chỗ

- Nhiễm toan do ứ đọng acid lactic và thể ceton.
- Phù nề hay sưng do tăng tính thấm thành mạch và tích tụ dịch viêm.
- Đỏ do sung huyết, ứ trệ tuần hoàn.
- Nóng do tăng tuần hoàn, tăng chuyển hóa.
- Đau do chèn ép bởi dịch viêm, do hóa chất trung gian như bradykinin, prostaglandin tác động lên thần kinh cảm giác hoặc do nhiễm toan.

5.2. Biểu hiện toàn thân

- Sốt do tổng hợp chất gây sốt nội sinh từ bạch cầu và đại thực bào.
- Tăng bạch cầu do C3a và các chất kích thích tăng sinh bạch cầu ở tủy xương sản xuất bởi các tế bào thực bào.
- Tăng protein huyết tương chủ yếu sản xuất từ gan: fibrinogen, C reactive protein, haptoglobin, ceruloplasmin...).
- Tăng tốc độ lắng máu.

TÓM TẮT

Viêm là phản ứng toàn thân chịu sự tác động qua lại với nhiều hệ thống cơ quan.

Phản ứng viêm là phương tiện để bảo vệ cơ thể khi yếu tố có hại xuất hiện nhưng phản ứng viêm cũng gây nhiều biến loạn cho cơ thể.

Thái độ xử lý phản ứng viêm hợp lý là tăng cường sức đề kháng, loại bỏ yếu tố gây viêm, theo dõi để giải quyết kịp thời những biến chứng có hại có thể xảy ra trong quá trình viêm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Hoàng Phiệt. Miễn dịch - Sinh lý bệnh. TP. Hồ Chí Minh: Nhà xuất bản Y học; 2004. Chương 15, trang 176-188.
2. K. McCance, S. Huether. Pathophysiology: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children. 7th ed. Missouri: Elsevier Mosby; 2014. Ch. 7, pp. 195-114.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Phản ứng viêm có đặc điểm gì?
 - A. Là phản ứng có hại
 - B. Là phản ứng toàn thân
 - C. Thuộc hàng rào miễn dịch thứ ba
 - D. Thuộc miễn dịch thích nghi
2. Histamin có các tính sinh học gì?
 - A. Dẫn cơ trơn phế quản
 - B. Giảm tính thấm thành mạch
 - C. Dẫn mạch
 - D. Ức chế bạch cầu

3. Giai đoạn muộn nhất của rối loạn vận mạch trong phản ứng viêm cấp là gì?
 - A. Co mạch
 - B. Sung huyết động mạch
 - C. Sung huyết tĩnh mạch
 - D. Ứ trệ tuần hoàn
4. Cơ chế chính tạo dịch viêm là gì?
 - A. Tắc mạch bạch huyết
 - B. Tăng tính thấm thành mạch
 - C. Tắc tĩnh mạch
 - D. Tăng áp lực thủy tĩnh
5. Yếu tố nào sau đây giúp bạch cầu bám rìa và xuyên mạch?
 - A. C3a, C5a
 - B. Chất bám dính
 - C. Bradykinin
 - D. Prostaglandin

Đáp án: 1B, 2C, 3D, 4B, 5B

BÀI 5. VIÊM MẠN TÍNH, TÁI TẠO MÔ, LÀNH SẸO VÀ XƠ HÓA

ThS.BS. Quách Thanh Lâm

MỤC TIÊU

1. Trình bày đặc điểm cơ bản của viêm mạn tính.
2. Trình bày các đặc điểm của quá trình tái tạo mô, lành sẹo và xơ hóa.
3. Mô tả các pha của quá trình sửa chữa và lành vết thương.
4. Giải thích được cơ chế các rối loạn trong quá trình lành vết thương.

NỘI DUNG

1. VIÊM MẠN TÍNH

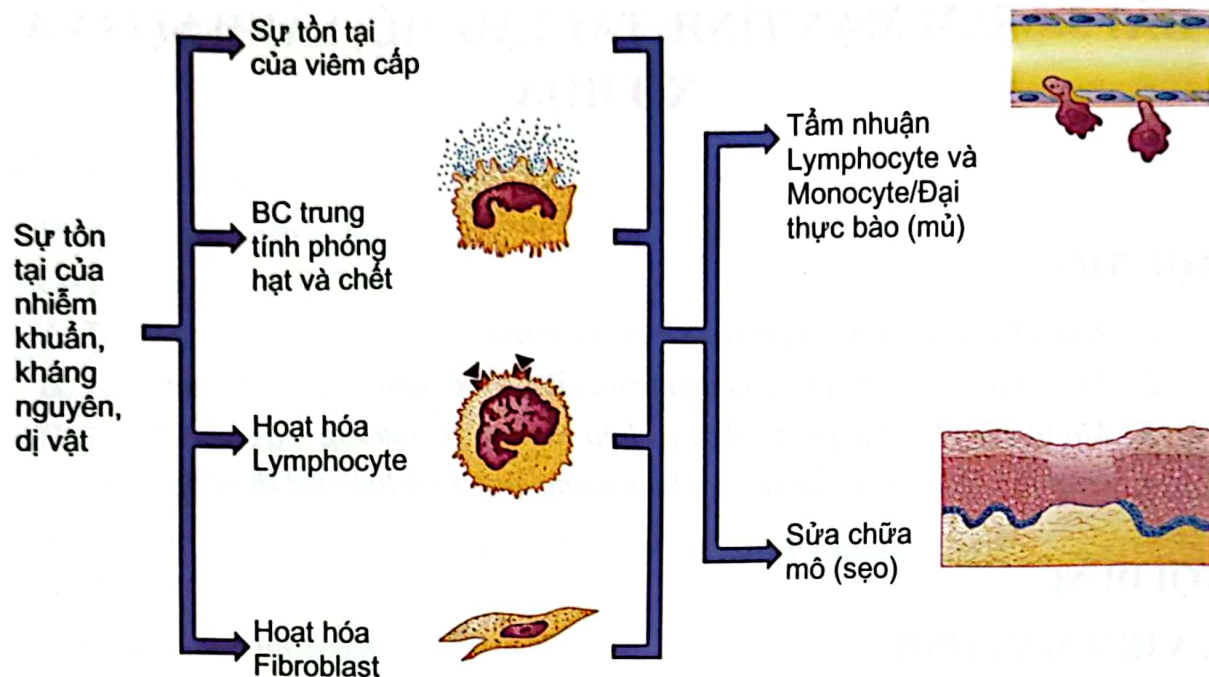
Một cách phiên diện, người ta phân biệt viêm cấp hay mạn tùy thuộc vào thời gian kéo dài mà không xét đến nguyên nhân gây viêm. Viêm mạn tính khi viêm kéo dài trên hai tuần.

Có thể phân biệt 2 trường hợp:

- Viêm mạn theo sau viêm cấp: do đáp ứng viêm không thành công như còn tồn tại vi khuẩn, dị vật trong vết thương làm phản ứng viêm kéo dài.
- Viêm mạn khởi phát ngay từ đầu:
 - + Vài loại vi khuẩn (lao, phong, giang mai...) có vỏ lipid dày có khả năng tồn tại trong đại thực bào.
 - + Một số vi khuẩn tiết ra độc tố gây tổn thương mô ngay cả sau khi chúng đã bị giết chết.
 - + Kích thích kéo dài bởi hóa chất, tác nhân vật lý (hít bụi, xóc giẫm, chi khâu...).

Đặc điểm mô học của viêm mạn là tẩm nhuận đại thực bào và tế bào lympho tại ổ viêm.

Khi đại thực bào không đủ khả năng bảo vệ tức chủ chống lại tổn thương mô, cơ thể sẽ tạo vòng vây cô lập nơi bị nhiễm, lúc đó có sự thành lập u hạt (granuloma). U hạt bắt đầu khi đại thực bào biệt hóa thành tế bào dạng biểu mô (epithelioid cells) là các tế bào không có khả năng thực bào nhưng có thể bắt giữ các mảnh nhỏ. Các đại thực bào liên kết thành tế bào khổng lồ nhiều nhân (giant cells) có khả năng thực bào các mảnh to hơn. U hạt được bao bọc bởi mô sợi (sợi collagen), giữa u hạt có thể hóa hyalin hoặc tích tụ chất vôi (calcium carbonate, calcium phosphate).



Hình 1. Các hiện tượng chính xảy ra trong viêm mạn tính

2. TÁI TẠO MÔ, LÀNH SẸO

Quá trình lành vết thương bắt đầu từ giai đoạn viêm cấp và có thể kéo dài hơn 2 năm.

Quá trình sửa chữa mô tổn thương có 2 hình thái là tái tạo mô (regeneration) và hình thành sẹo (scar) cùng xảy ra là lồng ghép vào nhau.

- Tái tạo mô: phục hồi cấu trúc và chức năng mô về trạng thái gần bình thường trong trường hợp tổn thương nhỏ, không phức tạp.

- Hình thành sẹo: là thay thế mô bị phá hủy bởi mô sẹo trong trường hợp tổn thương rộng, mô không có khả năng tái sinh, áp-xe, u hạt... Mô sẹo (chủ yếu là collagen) không phục hồi chức năng sinh lý của mô bị tổn thương.

Quá trình tái tạo mô và hình thành sẹo diễn ra qua 2 pha:

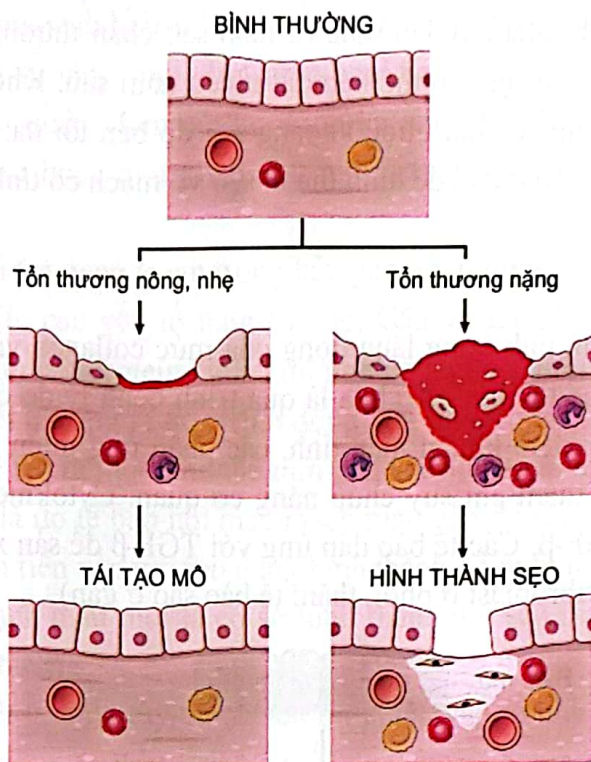
- Pha tái cấu trúc: xảy ra từ 3-4 ngày sau chấn thương đến 2 tuần đầu với các hiện tượng tăng sinh fibroblast và tổng hợp collagen, biểu mô hóa, co kéo vết thương, biệt hóa tế bào.

- Pha lành sẹo: xảy ra liên tục nhiều tuần sau chấn thương kéo dài đến hơn 2 năm sau với sự biệt hóa tế bào, hình thành và tái cấu trúc sẹo.

2.1. Pha tái cấu trúc

Vết thương ban đầu được bịt kín bởi cục máu đông chứa fibrin và tiểu cầu nhằm nối kết bờ vết thương, ngăn nhiễm khuẩn. Fibrin tạo khung cho collagen và các tế bào mô tái sinh. Fibrin sau đó phải được hòa tan và thay thế bởi mô lành (sự tái tạo) hoặc

mô sẹo. Mô hạt được lấp đầy các mao mạch tân sinh, được fibroblast và đại thực bào bao quanh. Các mao mạch mới biệt hóa thành các mạch máu lớn và bền vững hơn.



Hình 2. Quá trình sửa chữa mô tổn thương

Đại thực bào có vai trò rất quan trọng trong quá trình tái tạo mô. Chúng tiết ra nhiều chất trung gian và cytokine thúc đẩy lành vết thương:

- Transforming growth factor-beta ($\text{TGF-}\beta$) kích thích fibroblast tổng hợp procollagen.
- Các yếu tố sinh mạch như VEGF (vascular endothelial growth factor) và FGF-2 (fibroblast growth factor-2) kích thích tế bào nội mô mạch máu tạo chồi mao mạch phát triển vào vết thương.
- Matrix metalloproteinases (MMPs) thoái hóa và tái cấu trúc các protein nền ngoại bào (collagen, fibrin) tại nơi chấn thương.

Quá trình biểu mô hóa làm tế bào biểu mô phát triển vào trong vết thương từ mô lành xung quanh liên tục biệt hóa thành nhiều lớp biểu bì.

Fibroblast là tế bào quan trọng tổng hợp ra collagen. Các đồng yếu tố cần thiết gồm sắt, vitamin C, O_2 .

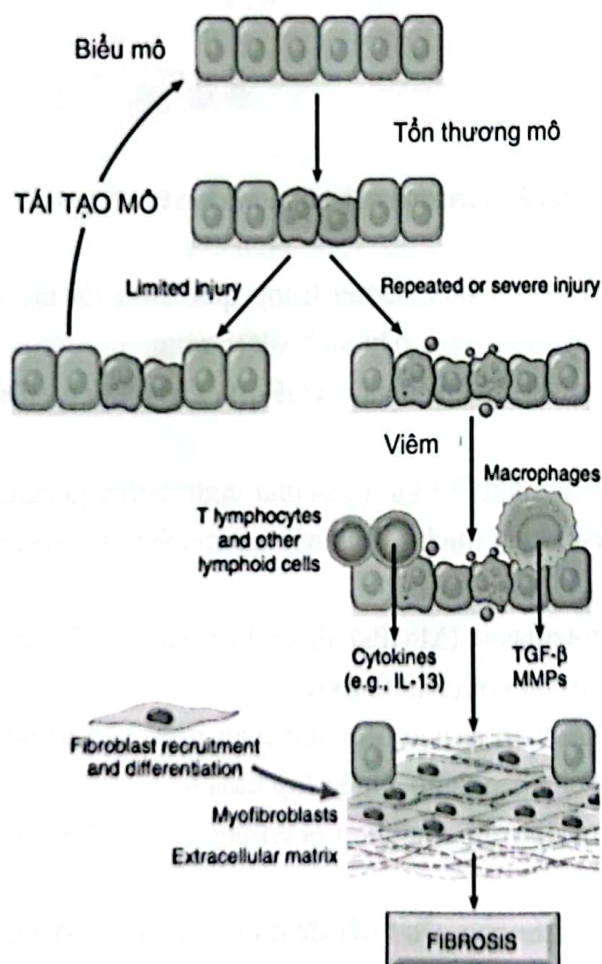
Hiện tượng co kéo vết thương cần thiết để đóng tất cả vết thương, đặc biệt là lành thứ phát. Quá trình co kéo vết thương xảy ra 6-12 ngày sau chấn thương với tốc độ khoảng 0,5 mm/ngày. Myofibroblast đóng vai trò quan trọng trong co kéo vết thương.

2.2. Pha lành sẹo

Sự tập hợp collagen, sự tái tạo mô và co kéo vết thương bắt đầu từ pha tái cấu trúc nhưng chưa hoàn tất khi pha này kết thúc (2 tuần sau chấn thương). Các quá trình này tiếp tục diễn ra ở pha lành sẹo, có thể kéo dài nhiều năm sau. Khoảng 2-3 tuần sau khi pha lành sẹo bắt đầu, mô sẹo đạt được khoảng 2/3 độ bền tối đa. Mô sẹo được tái cấu trúc, các mao mạch biến mất dần để hình thành sẹo vô mạch có tính bền vững cao.

3. XƠ HÓA

Xơ hóa (*fibrosis*) là tình trạng lắng đọng quá mức collagen và các thành phần chất nền ngoại bào trong các tổ chức. Xơ hóa là quá trình bệnh lý do các kích thích gây tổn thương dai dẳng như nhiễm khuẩn mạn tính, các phản ứng miễn dịch gây mất tổ chức lành đưa đến rối loạn thậm chí suy chức năng cơ quan. Cytokine chính liên quan đến quá trình xơ hóa là TGF- β . Các tế bào đáp ứng với TGF- β để sản xuất collagen thay đổi tùy theo tổ chức (myofibroblast ở phổi, thận; tế bào sao ở gan).



Hình 3. Quá trình xơ hóa

4. QUÁ TRÌNH LÀNH VẾT THƯƠNG

Viêm bắt đầu bằng tổn thương tế bào và kết thúc bằng quá trình tái tạo. Ngay trong giai đoạn đầu đã có tăng sinh tế bào (bạch cầu đa nhân trung tính rồi tế bào đơn nhân và lympho bào). Về cuối sự tăng sinh vượt mức hoại tử khiến ổ viêm được sửa chữa. Các tế bào chủ mô của cơ quan viêm có thể được tái sinh đầy đủ khiến cấu trúc và chức năng cơ quan phục hồi hoặc một phần chủ mô bị thay thế bằng mô xơ dẫn đến hình thành sẹo.

Fibroblast giữ vai trò quan trọng trong hàn gắn vết thương. Chúng rất nhạy cảm với các cytokin IL-4, TNF, các yếu tố tăng trưởng, C5a và LTB₄. Trên bề mặt chúng có những thụ thể tiếp nhận các protein khung đỡ như collagen, fibronectin, elastin...

Quá trình lành vết thương là quá trình động vừa tạo protein khung đỡ mới vừa dọn dẹp cái cũ hư hỏng để tạo ra một hình thể mới gần như lúc chưa bị viêm.

Sự tân tạo mạch là do tế bào nội mạc mạch máu gần đó được kích thích bởi yếu tố tăng trưởng, phát triển tiến vào mô sẹo đang hình thành để nuôi dưỡng chúng.

Mô xơ và các mạch máu mới là cơ sở hình thành mô sẹo thay thế cho chủ mô tổn thương làm lành vết thương.

Quá trình lành vết thương tùy thuộc vào rất nhiều yếu tố như cơ quan bị viêm, mức độ hoại tử, thời gian viêm, hoạt lực của yếu tố gây viêm...

Có 2 hình thái lành vết thương:

4.1. Lành vết thương nguyên phát (primary intention)

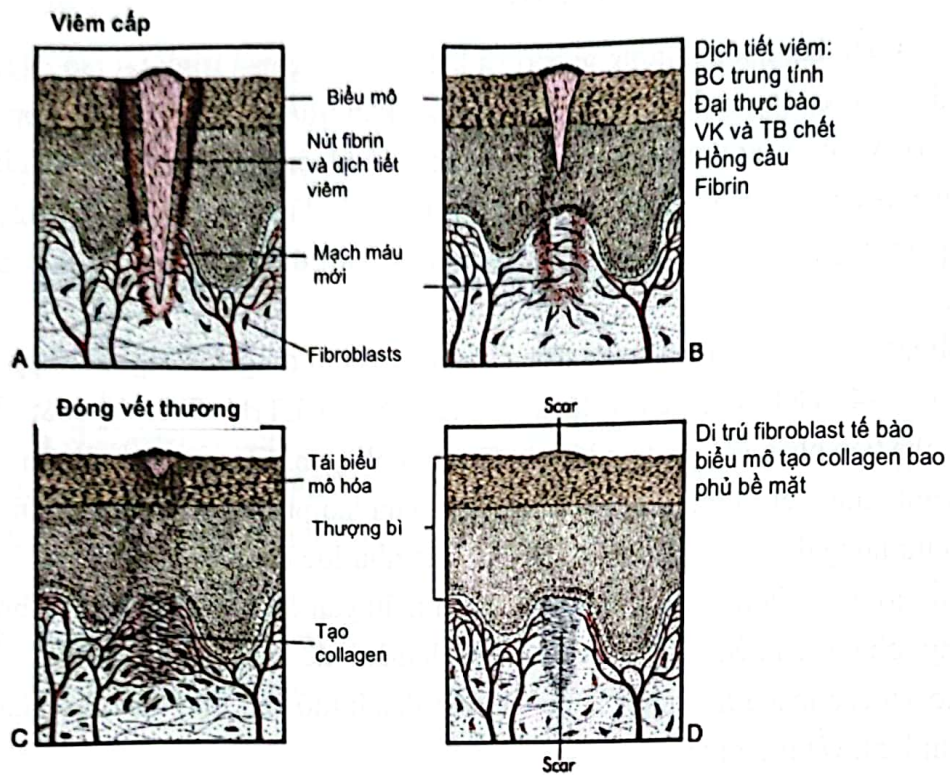
Xảy ra khi mô bị tổn thương ít, có khả năng tái sinh cao. Lành vết thương bởi quá trình tổng hợp collagen. Quá trình bít kín vết thương dễ dàng do mất mô ít, bờ vết thương áp sát nhau.

Kiểu lành vết thương này gặp trong các trường hợp vết rạch sạch, tổn thương đơn giản (giấy cắt, vết thương do phẫu thuật...).

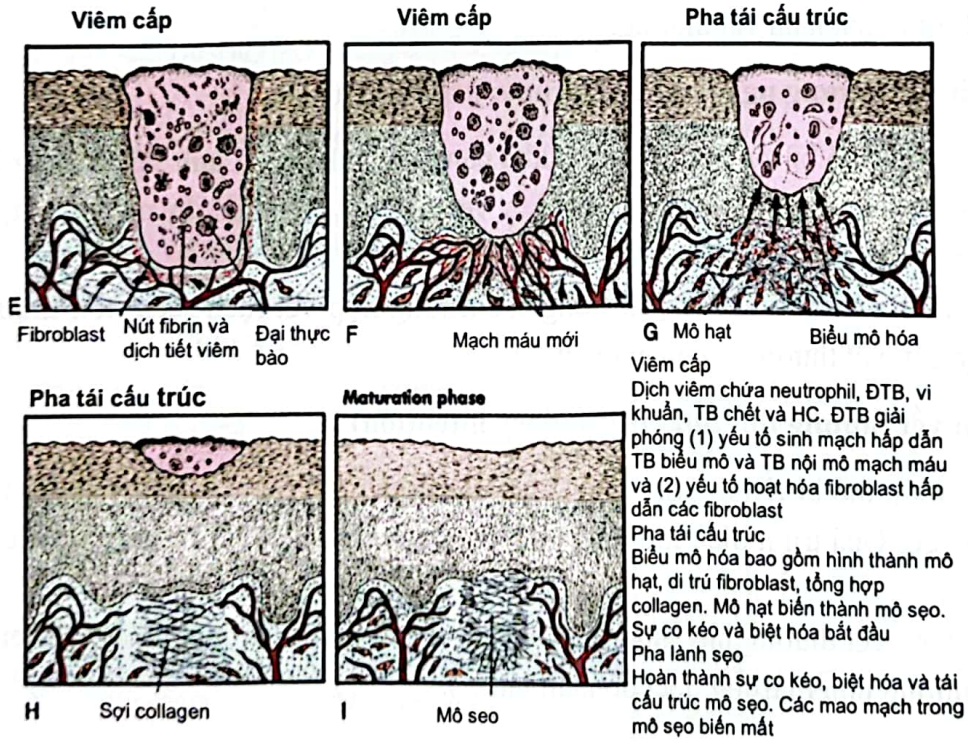
4.2. Lành vết thương thứ phát (secondary intention)

Xảy ra khi mô bị tổn thương rộng, không có khả năng tái sinh, dẫn đến ưu thế hình thành mô sẹo. Quá trình biểu mô hóa, hình thành sẹo, co thắt vết thương hờ diễn ra lâu và khó hơn.

Kiểu lành vết thương này gặp trong các trường hợp vết thương hờ, tổn thương phức tạp (vết thương nhiễm trùng, loét do nằm lâu...).



Hình 4. Lành vết thương nguyên phát



Hình 5. Lành vết thương thứ phát

5. RỐI LOẠN LÀNH VẾT THƯƠNG

Rối loạn lành vết thương có thể xảy ra do bất cứ bất thường nào liên quan đến đáp ứng viêm và pha tái cấu trúc.

Các yếu tố bất lợi cho lành vết thương bao gồm nhiễm trùng vết thương, có bệnh lý hay yếu tố bất lợi (tiểu đường, thiếu oxy máu...), một số thuốc và tình trạng dinh dưỡng kém.

5.1. Rối loạn trong đáp ứng viêm

- **Chảy máu** nơi tổn thương làm kéo dài thời gian lành vết thương do các tế bào máu phải được dọn sạch, fibrin phải được tái hấp thu. Chảy máu cũng làm tăng nguy cơ dễ bị nhiễm trùng vết thương, sinh mủ dẫn đến hình thành sẹo xấu, chậm lành vết thương.

- **Giảm thể tích tưới máu** cho vết thương do co hoặc dẫn mạch quá mức cũng làm chậm lành vết thương.

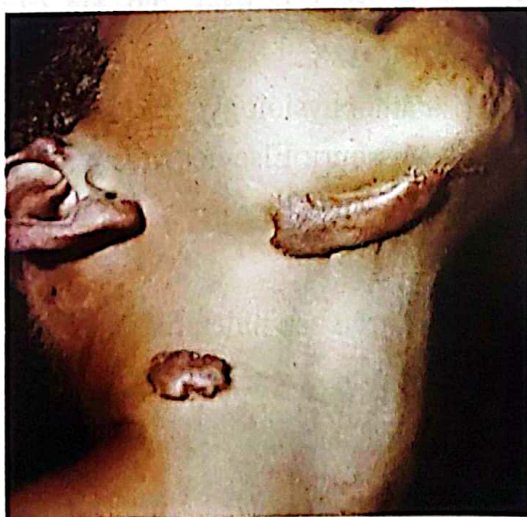
- Tình trạng **dinh dưỡng kém**.

- Thuốc **kháng viêm steroids** ức chế đại thực bào di trú, ức chế fibroblast, giảm tạo mạch, giảm co kéo vết thương và biểu mô hóa.

5.2. Rối loạn trong pha tái cấu trúc

5.2.1. Rối loạn quá trình sắp xếp chất nền collagen

- Tạo collagen kém: thiếu các yếu tố dinh dưỡng (vitamin C, sắt, đồng, calcium...).
- Bệnh Scorbut (thiếu vitamin C): tạo collagen kém làm chậm lành vết thương.
- Tạo collagen quá mức vượt trội hơn quá trình thoái hóa dẫn đến hình thành sẹo lồi (keloid) hoặc sẹo phì đại (hypertrophic scar).



Hình 6. Sẹo lồi

5.2.2. Rối loạn quá trình biểu mô hóa

Hiện tượng biểu mô hóa bị ức chế bởi thuốc kháng viêm steroids do ức chế đại thực bào, tình trạng giảm oxy máu, tình trạng suy dinh dưỡng (Zn cần cho hoạt tính MMP).

5.2.3. Rối loạn co kéo vết thương

Hiện tượng co kéo vết thương quá mức gây ra tình trạng co cứng (contracture) như trong vết thương do bỏng, xơ gan (gây tăng áp lực tĩnh mạch cửa, dẫn tĩnh mạch thực quản), hẹp tá tràng do loét, hẹp thực quản do bỏng hóa chất.

TÓM TẮT

- Viêm mạn có thể sau viêm cấp kéo dài quá 2 tuần. Viêm mạn cũng có thể là quá trình riêng biệt. Đặc trưng của viêm mạn là thâm nhiễm tế bào lympho và đại thực bào. U hạt hình thành nhằm cô lập nhiễm trùng, ngăn tổn thương mô.
- Tái tạo mô là sự phục hồi cấu trúc và chức năng mô về trạng thái gần bình thường. Hình thành sẹo là lành vết thương bởi mô sẹo và xơ hóa.
- Lành vết thương nguyên phát khi sự tái tạo mô xảy ra nếu mô bị tổn thương ít, có khả năng tái sinh. Lành vết thương thứ phát khi mô bị tổn thương rộng, dẫn đến hình thành mô sẹo.
- Sự tái tạo và sửa chữa xảy ra trong 2 pha: pha tái cấu trúc và pha lành sẹo.
- Rối loạn lành vết thương là do xảy ra các bất thường trong đáp ứng viêm hoặc trong pha tái cấu trúc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Hoàng Phiệt. Miễn dịch - Sinh lý bệnh. TP. Hồ Chí Minh: Nhà xuất bản Y học; 2004. Chương 15, trang 176-188.
2. K. McCance, S. Huether. Pathophysiology: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children. 7th ed. Missouri: Elsevier Mosby; 2014. Ch. 7, pp. 195-114.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Viêm mạn tính khi viêm kéo dài trên bao nhiêu tuần?
 - A. 1 tuần
 - B. 2 tuần
 - C. 3 tuần
 - D. 4 tuần

2. Đặc điểm mô học của viêm mạn tính là sự tẩm nhuận của tế bào nào tại ổ viêm?
 - A. Bạch cầu trung tính
 - B. Bạch cầu ái toan
 - C. Bạch cầu ái kiềm
 - D. Lymphocyte
3. Quá trình lành vết thương gồm nhiều giai đoạn, liên tục diễn ra sau khi bị chấn thương, trong khoảng thời gian kéo dài bao lâu?
 - A. Vài ngày
 - B. Vài tuần
 - C. Vài tháng
 - D. Vài năm
4. Tế bào khổng lồ có nhiều nhân dạng móng ngựa trong u hạt lao được gọi gì?
 - A. Tế bào Kupffer
 - B. Tế bào mast
 - C. Tế bào Langhans
 - D. Tế bào B
5. Chất tạo khung cho sửa chữa và làm lành vết thương là gì?
 - A. Bradykinin
 - B. Prostaglandin
 - C. Fibrin
 - D. Bô thể

Đáp án: 1B, 2D, 3D, 4C, 5C

BÀI 6. XỬ LÝ VÀ TRÌNH DIỆN KHÁNG NGUYÊN

ThS.BS. Nguyễn Hiền Minh

MỤC TIÊU

1. Trình bày đặc điểm của tế bào trình diện kháng nguyên.
2. Giải thích quá trình bắt giữ kháng nguyên.
3. So sánh phân tử nhóm phù hợp mô lớp 1 và lớp 2.
4. Phân biệt con đường xử lý và trình diện kháng nguyên nội sinh và ngoại sinh.

NỘI DUNG

1. TẾ BÀO TRÌNH DIỆN KHÁNG NGUYÊN

Sự khởi động và phát triển đáp ứng miễn dịch thích nghi bao giờ cũng đòi hỏi kháng nguyên phải được bắt giữ và trình diện cho tế bào lympho. Tế bào trình diện kháng nguyên (antigen presenting cell - APC) là những tế bào được chuyên môn hóa để bắt giữ vi sinh vật và các kháng nguyên khác, trình diện chúng cho tế bào lympho và cung cấp tín hiệu để kích thích, tăng sinh và biệt hóa tế bào lympho.

Mặc dù tất cả các tế bào trong cơ thể đều có thể là APC do có thể trình diện kháng nguyên cho TCR (T cell receptor) của tế bào T gây độc $CD8^+$ qua phân tử MHC (Major Histocompatibility Complex) lớp I, tuy nhiên thuật ngữ APC thường dùng để chỉ những tế bào đã được biệt hóa và đóng vai trò hoạt hóa tế bào T. Các tế bào APC này thường biểu hiện cả phân tử MHC lớp I cũng như lớp II với chức năng kích hoạt cả tế bào T $CD4^+$ (tế bào T hỗ trợ) cũng như $CD8^+$ (tế bào T gây độc). Để phân biệt thì những tế bào này thường được gọi là *tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp*.

Có 3 loại tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp:

- Tế bào tua gai (Dendritic cell).
- Đại thực bào (Macrophage).
- Tế bào lympho B (B cell).

Các tế bào này có khả năng thực bào hiệu quả, qua đó chúng có thể tác động cả những kháng nguyên lạ từ bên ngoài cũng như kháng nguyên nội sinh. Chức năng quan trọng hơn của những tế bào APC là chúng hoạt hóa tế bào T non (hay còn gọi là tế bào T ngây thơ - naive T cell) thông qua những phân tử đồng kích hoạt được biểu hiện trên bề mặt tế bào. Khi các phân tử đồng kích hoạt trên tế bào APC liên kết với những phân tử đặc hiệu tương ứng trên bề mặt tế bào T, những tín hiệu kích thích được truyền đến tế bào T cho phép chúng chuyển đổi thành dạng hoạt động và trưởng thành với đầy đủ các

chức năng. Dạng chính của tế bào trình diện kháng nguyên tham gia khởi động đáp ứng tế bào T là tế bào tua gai. Đại thực bào trình diện kháng nguyên cho tế bào T trong đáp ứng miễn dịch tế bào, còn tế bào B thì có chức năng trình diện kháng nguyên cho tế bào T giúp đỡ trong đáp ứng miễn dịch dịch thể.

1.1. Tế bào tua gai (Dendritic cells)

Chúng có các tua dài giống như các tua của tế bào thần kinh. Các tế bào có số lượng nhỏ và chủ yếu ở các mô có tiếp xúc với môi trường như da (gọi là tế bào Langerhans), ở dịch nhầy trong xoang mũi, phổi, dạ dày và biểu mô ruột. Các tế bào tua còn non có thể di chuyển trong máu. Sau khi thực bào các tác nhân gây bệnh, những tế bào tua được hoạt hóa và di chuyển về các mô thuộc hệ bạch huyết tìm kiếm các tế bào lympho.

Các tế bào tua chính là nhóm tế bào trình diện kháng nguyên quan trọng nhất. Các tế bào tua đã được hoạt hóa luôn luôn biểu hiện những phân tử đồng kích hoạt có khả năng hoạt hóa các tế bào T giúp đỡ.

Tế bào đuôi gai chưa trưởng thành sau khi được các cytokine và các phân tử liên quan đến tác nhân gây bệnh như PAMPs (*pathogen associated molecular patterns*), DAMPs (*damage associated molecular patterns*) kích hoạt sẽ phát triển để hoàn thiện chức năng trình diện. Trong suốt giai đoạn phát triển, tế bào đuôi gai tăng cường các phản ứng tổng hợp, trao đổi chất, thủy phân và đóng gói kháng nguyên.

Tế bào đuôi gai kích hoạt các tế bào T hỗ trợ thông qua 2 tín hiệu:

- Liên kết TCR với kháng nguyên lạ do phân tử MHC lớp II trình diện trên bề mặt tế bào đuôi gai.
- Liên kết các phối tử của tế bào T với các thụ thể đồng kích thích B7 và CD40 trên bề mặt tế bào đuôi gai. Các dạng biệt hóa của tế bào T hỗ trợ được quy định bởi các cytokine kích thích tương ứng: Interleukine-12 kích thích biệt hóa thành Th1, Interleukine-4 và Interleukine-10 kích thích biệt hóa thành Th2. Ngoài khả năng kích hoạt tế bào T hỗ trợ, tế bào đuôi gai còn thể hiện một khả năng rất quan trọng là trình diện chéo kháng nguyên. Tế bào đuôi gai có thể xử lý và trình diện kháng nguyên ngoại sinh lên trên phân tử MHC lớp I, trong khi các tế bào khác chỉ có thể trình diện kháng nguyên nội sinh. Nhờ khả năng đặc biệt trên, chúng có thể kích hoạt các tế bào T gây độc đang ở trạng thái nghỉ thành trạng thái kích hoạt với khả năng tiêu diệt đặc hiệu các tác nhân gây bệnh.

1.2. Đại thực bào (Macrophages)

Đại thực bào là những tế bào bạch cầu, phân nhóm thực bào, có vai trò quan trọng trong hệ miễn dịch không đặc hiệu cũng như hệ miễn dịch đặc hiệu. Vai trò chính của chúng là thực bào các thành phần cận bã của tế bào và các tác nhân gây bệnh. Một vai trò quan trọng của đại thực bào là chúng đóng vai trò các tế bào trình diện kháng nguyên khởi động đáp ứng miễn dịch đặc hiệu của cơ thể. Đại thực bào có thể lưu hành tự do trong máu hay cố định tại các tổ chức, tại đây chúng có tên gọi khác nhau: ví dụ như vi tế bào thần kinh đệm (microglia) trong não, tế bào Kupffer ở gan.

Các loại tế bào trình diện kháng nguyên khác nhau có vai trò khác hẳn nhau trong việc tạo ra các đáp ứng miễn dịch phụ thuộc tế bào T (còn gọi là đáp ứng miễn dịch phụ thuộc tuyến ức).

Sau khi bắt giữ và xử lý tác nhân gây bệnh, đại thực bào sẽ trình diện kháng nguyên của các tác nhân này cho các tế bào T giúp đỡ (helper T cell) tương ứng. Quá trình này được thực hiện thông qua phức hợp phù hợp mô lớp II (MHC II). Nhờ phức hợp này mà các tế bào T giúp đỡ có thể tiếp cận với đại thực bào, nhận diện được các kháng nguyên trên bề mặt đại thực bào. Đây là bước khởi đầu quan trọng trong đáp ứng miễn dịch đặc hiệu.

1.3. Tế bào lympho B (B cells)

Chức năng chính của tế bào B là phát triển thành tương bào, sản sinh và tiết ra các kháng thể. Tế bào B cũng đóng vai trò như một tế bào APC chuyên nghiệp với những kháng thể trên bề mặt, có thể trình diện rất hiệu quả các kháng nguyên đặc hiệu với kháng thể, nhưng lại không hiệu quả đối với các kháng nguyên loại khác. Trên màng tế bào B có các thụ thể tế bào (BCR – B cell receptor) có khả năng bắt giữ kháng nguyên của vi khuẩn ngoại bào xâm nhập vào cơ thể. Sau khi bị bắt kháng nguyên được đưa vào trong tế bào B và tại đây kháng nguyên bị xử lý và cắt nhỏ thành các peptid kháng nguyên. Khi đó peptid kháng nguyên kết hợp với phân tử MHC II ở bên trong tế bào B tạo thành phức hợp MHC II-kháng nguyên. Sau khi tạo thành phức hợp MHC II-kháng nguyên ở trong tế bào thì phức hợp này được đưa ra bề mặt tế bào và phát ra tín hiệu thu hút Th (T Helper – T giúp đỡ) đến.

1.4. Hoạt động của các tế bào APC

Sau khi nuốt các tác nhân gây bệnh, tế bào tua hoặc đại thực bào di chuyển đến hạch lympho, nơi chứa hầu hết các tế bào T. Để có thể đến được hạch lympho, các APC di chuyển theo nồng độ các chemokine trong máu (cơ chế hóa hướng động). Trong khi

di chuyển, tế bào tua trở nên mất khả năng thực bào và tăng cường biểu hiện các chất đồng kích hoạt (trở thành tế bào APC chín) để tương tác với tế bào T.

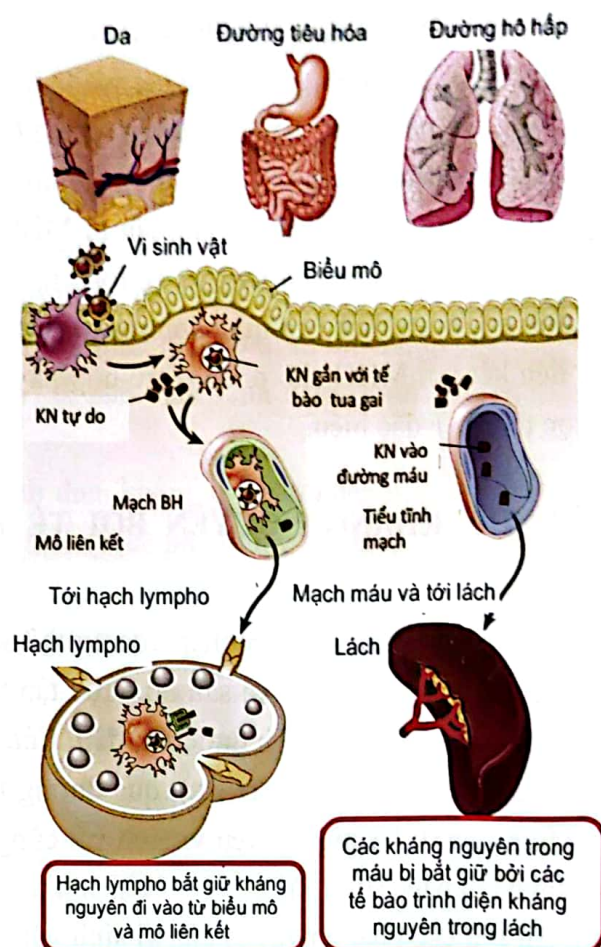
Trong tế bào APC, các tác nhân gây bệnh sẽ bị enzyme phân cắt thành các đoạn peptide gọi là những quyết định kháng nguyên (epitope). Chính epitope sau đó sẽ được tế bào tua mang đến trình diện tế bào T thông qua phân tử MHC. Các nghiên cứu gần đây cho thấy mỗi tác nhân gây bệnh chỉ có một số epitope nhất định có thể tham gia trình diện nghĩa là có tính trội miễn dịch (immunodominant). Đó là những epitope có ái lực liên kết mạnh khi liên kết với MHC cho phép phức hợp này bền về mặt động học, đủ thời gian để tìm được tế bào T đặc hiệu.

2. QUÁ TRÌNH BẮT GIỮ KHÁNG NGUYÊN BỞI TẾ BÀO TRÌNH DIỆN KHÁNG NGUYÊN

Kháng nguyên protein của vi sinh vật xâm nhập vào cơ thể sẽ bị bắt giữ bởi các tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp và sau đó được tập trung vào các cơ quan lympho ngoại vi là nơi các đáp ứng miễn dịch được bắt đầu. Các vi sinh vật thâm nhập vào cơ thể chủ yếu qua da (do tiếp xúc hay sâu sát), qua đường tiêu hóa (do nuốt vào) và qua đường hô hấp (do hít vào). Kháng nguyên vi sinh vật cũng có thể được sản xuất trong bất kỳ mô bị nhiễm bệnh nào (Hình 1).

Các tế bào tua gai bắt giữ các kháng nguyên của vi sinh vật xâm nhập qua biểu mô bằng các hình thức như thực bào (phagocytosis) đối với một số kháng nguyên hữu hình và ẩm bào (pinocytosis) đối với các kháng nguyên hòa tan. Các tế bào này bộc lộ các thụ thể trên bề mặt để giúp chúng có khả năng bám vào các vi sinh vật.

Các chemokine (được tạo ra bởi nội mô bạch huyết và các hạch bạch huyết) định hướng các tế bào tua gai thoát ra khỏi biểu mô để di chuyển vào các mạch bạch huyết tới các hạch bạch huyết. Trong quá trình di chuyển, các tế bào tua gai trưởng thành dần lên: từ các tế bào chỉ có khả năng bắt giữ kháng nguyên thành tế bào trình diện kháng nguyên có thêm khả năng kích thích các tế bào lympho T.



Hình 1. Bắt giữ và trình diện các kháng nguyên vi sinh vật

Kết quả của chuỗi các sự kiện trên là các kháng nguyên protein của vi sinh vật xâm nhập vào cơ thể được vận chuyển đến các hạch bạch huyết, nơi các kháng nguyên có nhiều khả năng gặp các tế bào lympho T nhất. Các tế bào lympho T ngây thơ thường xuyên tuần hoàn qua các hạch lympho. Quá trình này diễn ra rất hiệu quả và ước tính nếu có vi sinh vật thâm nhập vào bất kỳ vị trí nào trong cơ thể thì chỉ sau 12 đến 18 tiếng là các tế bào T đã có đáp ứng với các kháng nguyên của các vi sinh vật này trong các hạch bạch huyết tiếp từ khu vực mà vi sinh vật đó xâm nhập.

3. PHỨC HỢP NHÓM PHÙ HỢP MÔ

(Major Histocompatibility Complex - gọi tắt là phức hợp MHC)

3.1. Vai trò của MHC trong việc kiểm tra đáp ứng miễn dịch của lympho T

Xử lý và trình diện kháng nguyên là những quá trình xảy ra bên trong tế bào mà kết quả là sự phân mảnh của các protein, sự liên kết các mảnh epitope với các phân tử MHC và biểu hiện của các phân tử peptide-MHC trên bề mặt tế bào và được nhận diện bởi các thụ thể trên tế bào T.

Các phân tử MHC là các protein trên màng của các tế bào trình diện kháng nguyên có vai trò trình diện các peptide kháng nguyên để cho các tế bào lympho T nhận diện. Phức hợp gene MHC là một locus nằm trong bộ gene di truyền mà các sản phẩm do chúng mã hóa có chức năng như những phân tử trình diện peptide cho hệ thống miễn dịch. Phức hợp gene MHC lần đầu tiên được phát hiện ra như là locus gene có vai trò chính quyết định việc chấp nhận hay loại bỏ của các mô ghép từ cá thể này sang cá thể khác. Các cá thể có locus MHC giống hệt nhau (các động vật thuần chủng hoặc các cặp sinh đôi cùng trứng) sẽ chấp nhận mảnh ghép của nhau còn các cá thể có các locus MHC khác nhau thì sẽ thải bỏ các mảnh ghép của nhau.

Để thống nhất về thuật ngữ chúng ta quy ước tên gọi phức hợp MHC ám chỉ phức hợp gene còn phân tử MHC là chỉ các phân tử protein do các gene của phức hợp MHC mã hóa.

Locus MHC là một tập hợp các gene thấy ở tất cả các động vật có vú. Ở người các phân tử MHC được gọi là các kháng nguyên bạch cầu của người (human leukocyte antigen – viết tắt là HLA) do các phân tử này lần đầu tiên được phát hiện như những kháng nguyên trên các tế bào bạch cầu khi thử với các kháng thể đặc hiệu. Các gene mã hóa những phân tử này tạo thành locus MHC. Trong tất cả các loài thì locus MHC có hai nhóm gene rất đa kiểu hình được gọi là các gene MHC lớp I và lớp II. Các gene này lần lượt mã hóa cho các phân tử MHC lớp I và lớp II có chức năng trình diện các peptide cho các tế bào T nhận diện chúng.

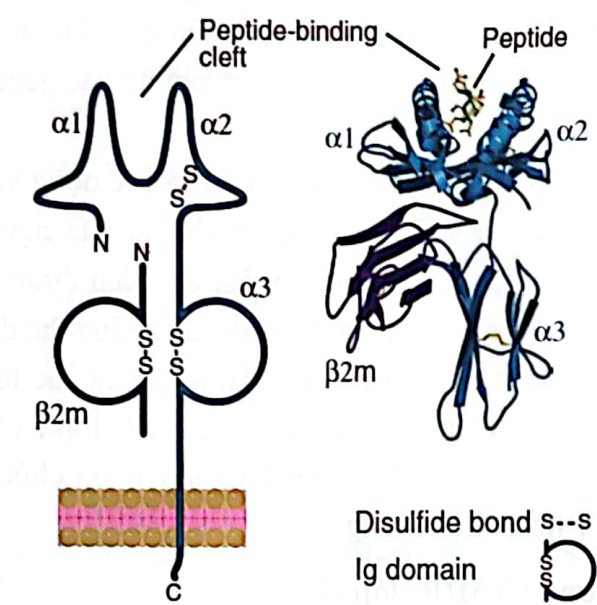
3.2. Đặc điểm MHC lớp I và MHC lớp II

Các phân tử MHC lớp I và lớp II là các protein trên màng tế bào (Hình 2). Ở đầu N tận của mỗi phân tử protein này đều có chứa một rãnh gắn peptide (peptide-binding cleft). Mặc dù thành phần chi tiết của các phân tử MHC lớp I khác với phân tử MHC lớp II nhưng về cấu trúc tổng thể thì chúng rất giống nhau.

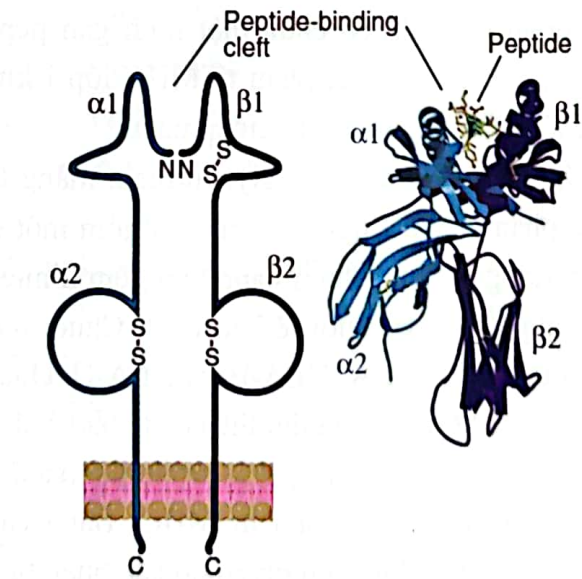
Các phân tử MHC lớp I có mặt như các glycoprotein màng trên bề mặt của tất cả các tế bào có nhân. Các phân tử lớp I nguyên vẹn bao gồm một chuỗi nặng alpha gắn với một phân tử beta-2 microglobulin. Chuỗi nặng bao gồm 2 miền liên kết peptid, một miền Ig-và một vùng màng tế bào có đuôi tế bào chất. Chuỗi nặng của phân tử lớp I được mã hóa bởi các gen tại loci HLA-A, HLA-B và HLA-C. Quá trình hoạt hóa tế bào T cần có hai sự kiện diễn ra đồng thời đó là thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên nhận diện peptide kháng nguyên do phân tử MHC trình diện và đồng thụ thể của tế bào T (phân tử CD4 hoặc CD8) nhận diện phân tử MHC. Bằng cách đó thì các tế bào TCD8+ chỉ đáp ứng với các peptide kháng nguyên do các phân tử MHC lớp I trình diện vì chỉ có phân tử CD8 mới nhận diện được phân tử MHC lớp I. Tế bào lympho biểu hiện các phân tử CD8 phản ứng với các phân tử MHC lớp I. Những lympho bào này

thường có chức năng gây độc tế bào, phải có khả năng nhận biết được bất cứ tế bào bị nhiễm bệnh nào. Bởi vì mỗi tế bào có nhân biểu hiện các phân tử MHC lớp I, tất cả các tế bào bị nhiễm bệnh có thể hoạt động như tế bào biểu hiện kháng nguyên cho các tế bào T CD8 (CD8 liên kết với một phần không đồng dạng của chuỗi nặng I). Một số gen MHC lớp I mã hóa các phân tử MHC phi cổ điển, như HLA-G (có thể đóng vai trò bảo vệ thai nhi từ phản ứng miễn dịch của mẹ) và HLA-E (biểu hiện các peptide đối với các thụ thể nhất định trên các tế bào diệt tự nhiên).

Class I MHC

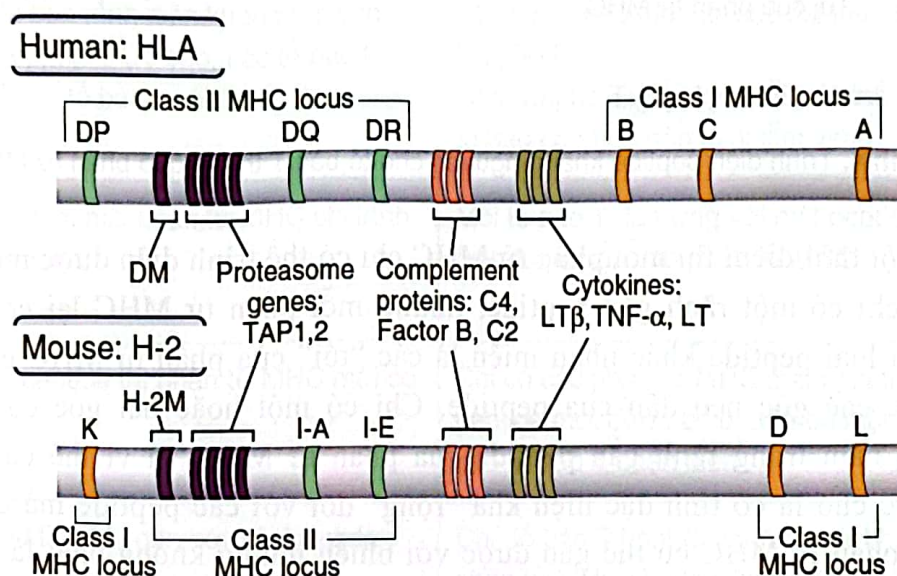


Class II MHC



Hình 2. Cấu trúc phân tử MHC lớp I và phân tử MHC lớp II

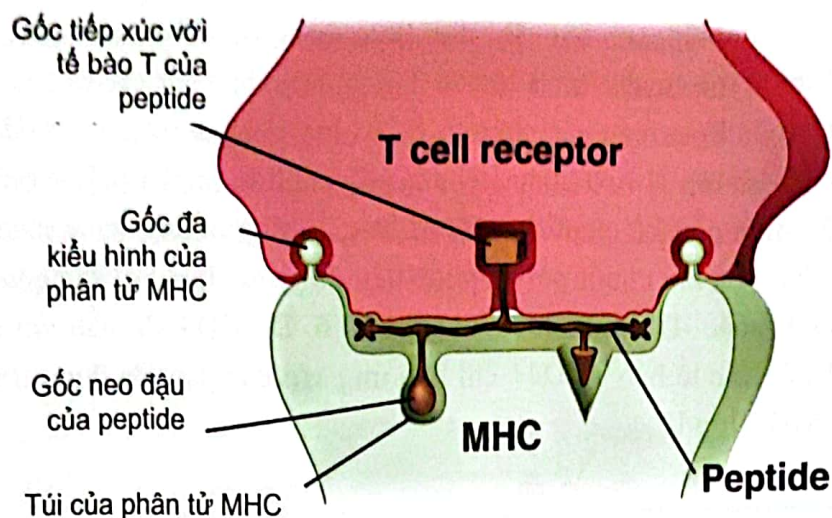
Các phân tử MHC lớp II thường chỉ hiện diện trên các tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp (tế bào B, đại thực bào, tế bào đuôi gai, các tế bào Langerhans), biểu mô tuyến ức và tế bào T hoạt hóa; hầu hết các tế bào nhân có thể được kích thích để biểu hiện các phân tử MHC lớp II bằng interferon (IFN)-gamma. Các phân tử MHC lớp II bao gồm 2 chuỗi polypeptide (alpha [α] và beta [β]); mỗi chuỗi có một miền gắn kết peptide, một miền giống Ig và một vùng màng tế bào có đuôi tế bào chất. Cả hai chuỗi polypeptide đều được mã hóa bởi các gen trong vùng HLA-DP, -DQ, hoặc -DR của nhiễm sắc thể số 6. Do CD4 chỉ gắn với các phân tử MHC lớp II nên các tế bào TCD4⁺ chỉ đáp ứng với các peptide được trình diện bởi các phân tử MHC lớp II.



Hình 3. Phức hợp gene MHC ở người

3.3. Liên kết peptide với phân tử MHC

Các rãnh gắn kháng nguyên của các phân tử MHC gắn các peptide có nguồn gốc từ các kháng nguyên protein và trình diện các peptide này cho các tế bào T nhận diện. Đáy của rãnh gắn peptide của hầu hết các phân tử MHC đều có các “túi” (pocket). Các chuỗi bên của các acid amine của peptide kháng nguyên sẽ “chui” vào các túi này và có tác dụng giữ cho peptide được neo đậu trong rãnh gắn peptide. Các chuỗi bên dùng để neo đậu peptide ấy còn được gọi là các gốc neo đậu (anchor residue). Các peptide đã được neo đậu bằng các gốc neo đậu rồi còn có các gốc khác hướng lên trên và chính các gốc này sẽ được nhận diện bởi các thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên.



Hình 4. Trình diện peptide kháng nguyên cho tế bào T thông qua phân tử MHC

Tại một thời điểm thì mỗi phân tử MHC chỉ có thể trình diện được một peptide vì chúng chỉ có một rãnh gắn peptide, nhưng mỗi phân tử MHC lại có thể trình diện nhiều loại peptide khác nhau miễn là các “túi” của phân tử MHC có thể tiếp nhận được các gốc neo đậu của peptide. Chỉ có một hoặc hai gốc của phân tử peptide là nằm trong rãnh gắn peptide của phân tử MHC và vì thế các phân tử MHC được cho là có tính đặc hiệu khá “rộng” đối với các peptide mà chúng gắn vào. Mỗi phân tử MHC có thể gắn được với nhiều nhưng không phải là với tất cả các peptide khác nhau. Rõ ràng đây là đặc điểm mấu chốt bởi mỗi cá thể chỉ có vài loại phân tử MHC khác nhau nhưng lại phải trình diện một số lượng vô số các kháng nguyên khác nhau.

Bảng 1. Một số đặc điểm quan trọng của phức hợp gene MHC và phân tử MHC

Đặc điểm	Ý nghĩa
Biểu hiện đồng trội: Các allele của mỗi gene MHC của cả bố lẫn mẹ đều được biểu hiện	Tăng số lượng các phân tử MHC khác nhau để có thể trình diện các peptide cho các tế bào T
Các gene đa kiểu hình: Trong một quần thể có rất nhiều allele khác nhau	Bảo đảm cho các cá thể khác nhau có khả năng trình diện và đáp ứng với các peptide của vi sinh vật khác nhau
Loại tế bào biểu lộ MHC: Lớp II: các tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp, đại thực bào, các tế bào B Lớp I: tất cả các tế bào có nhân	Các tế bào lympho T giúp đỡ CD4 ⁺ tương tác với các tế bào tua gai, các đại thực bào và các lympho B Các lympho T gây độc CD8 ⁺ có thể giết bất kỳ tế bào có nhân nào bị nhiễm virus
Tại một thời điểm mỗi phân tử MHC chỉ trình diện một peptide	Mỗi tế bào T đáp ứng với một peptide riêng biệt được gắn vào phân tử MHC
Cần gắn với peptide thì phân tử MHC mới có tính ổn định	Chỉ có các phân tử MHC tham gia trình diện peptide mới được biểu lộ ra bề mặt tế bào để cho tế bào T nhận diện
Các phân tử MHC chỉ gắn với các peptide	Các tế bào T hoạt động trong giới hạn bởi phân tử MHC chỉ đáp ứng với các kháng nguyên có bản chất là protein chứ không đáp ứng với các hóa chất khác

4. XỬ LÝ VÀ TRÌNH DIỆN KHÁNG NGUYÊN NGOẠI SINH VÀ NỘI SINH

Hai con đường hoạt hóa và trình diện khác nhau và mỗi con đường đều kích thích quần thể tế bào T một cách hiệu quả nhất để loại bỏ loại kháng nguyên đó. Protein ngoại sinh mà được đưa vào trong tế bào bởi các APC chuyên nghiệp (tế bào tua gai, đại thực bào, tế bào B) được xử lý ở endosome và lysosome, sau đó được trình diện bởi phân tử MHC lớp II. Trong khi đó, protein trong bào tương của bất kỳ tế bào có nhân nào được xử lý trong cấu trúc phân giải protein của tế bào (gọi là proteasome) và được trình diện bởi phân tử MHC lớp I.

4.1. Xử lý kháng nguyên ngoại sinh và trình diện bởi phân tử MHC lớp II

Kháng nguyên ngoại sinh là các kháng nguyên xâm nhập vào cơ thể từ bên ngoài, bằng cách tiếp xúc qua da, niêm mạc, uống, hít hoặc tiêm... Chúng bao gồm vi khuẩn, virus, ký sinh trùng và các mầm bệnh truyền nhiễm khác, phấn hoa và các hạt thức ăn có thể gây dị ứng. Do đó, các kháng nguyên ngoại sinh tồn tại trong không gian ngoại bào và dịch cơ thể bao gồm máu và bạch huyết, nhưng không phải bên trong các tế bào. Các tế bào trình diện kháng nguyên (APC) bao gồm đại thực bào, tế bào đuôi gai và tế bào B dễ dàng tiếp nhận các kháng nguyên ngoại sinh và phân giải chúng thành các đoạn ngắn với sự trợ giúp của các enzyme trong lysosome. Các kháng nguyên ngoại sinh được xử lý sẽ có mặt trên màng tế bào của các tế bào trình diện kháng nguyên cùng với các phân tử MHC lớp II. Cần lưu ý rằng một số kháng nguyên như virus nội bào ban đầu là kháng nguyên ngoại sinh và sau đó trở thành kháng nguyên nội sinh bằng cách lây nhiễm tế bào. Hoặc ngược lại sự giải phóng các hạt virus ra bên ngoài từ các tế bào bị nhiễm bệnh sẽ đưa chúng trở lại kháng nguyên ngoại sinh.

Các kháng nguyên của con đường thông qua MHC lớp II thường được thu nạp từ môi trường ngoại bào. Tế bào trình diện kháng nguyên thu nạp các vi sinh vật bằng cách thực bào (phagocytose) hoặc các protein bằng hình thức ẩm bào (pinocytose). Sau khi đã bị thu nạp vào bên trong các tế bào trình diện kháng nguyên bằng những phương thức trên, các protein của vi sinh vật sẽ được đưa vào các bọt nội bào có tính axit có tên là các endosome hoặc các phagosome. Các bọt này sau đó sẽ kết hợp với các lysosome. Các protein sẽ bị các enzyme thủy phân protein trong các bọt này phân cắt thành các peptide có chiều dài và trình tự các acide amine khác nhau.

Các loại APC biểu hiện MHC lớp II liên tục tổng hợp các phân tử MHC này trong lưới nội chất. Mỗi phân tử MHC lớp II vừa được tổng hợp ra sẽ mang theo một protein gắn vào nó được gọi là chuỗi cố định (invariant chain – ký hiệu là Ii), chuỗi này có chứa một đoạn acide amine có tên gọi là peptide chuỗi cố định lớp II (class II invariant chain peptide - viết tắt là CLIP). Đoạn peptide này gắn chặt vào rãnh gắn peptide của phân tử MHC lớp II và như vậy phân tử MHC lớp II vừa được tổng hợp như được “niêm phong” lại.

Phân tử MHC lớp II còn đang “niêm phong” ấy được cho vào một bọt xuất tiết, bọt này sẽ nhập vào với một bọt trong bào tương có chứa các mảnh peptide nguồn gốc từ các protein của vi sinh vật ngoại bào bị ăn vào. Chính trong các bọt này lại có một protein tương tự như phân tử MHC lớp II (class II-like protein) được gọi là DM, protein DM có tác dụng loại bỏ đoạn peptide chuỗi cố định lớp II (đoạn CLIP) ra khỏi phân tử MHC lớp II. Sau khi đoạn CLIP được loại bỏ, rãnh gắn peptide của phân tử

MHC lớp II như được “phá niêm phong” để sẵn sàng tiếp nhận peptide. Mỗi protein khi bị xử lý có thể tạo ra nhiều peptide, nhưng chỉ có một vài trong số các peptide này (có thể chỉ một hoặc hai) là có thể gắn được vào với các phân tử MHC. Như vậy chỉ có các peptide này mới thực sự kích thích tạo ra các đáp ứng miễn dịch và vì thế các peptide này được gọi là các quyết định kháng nguyên (epitope).

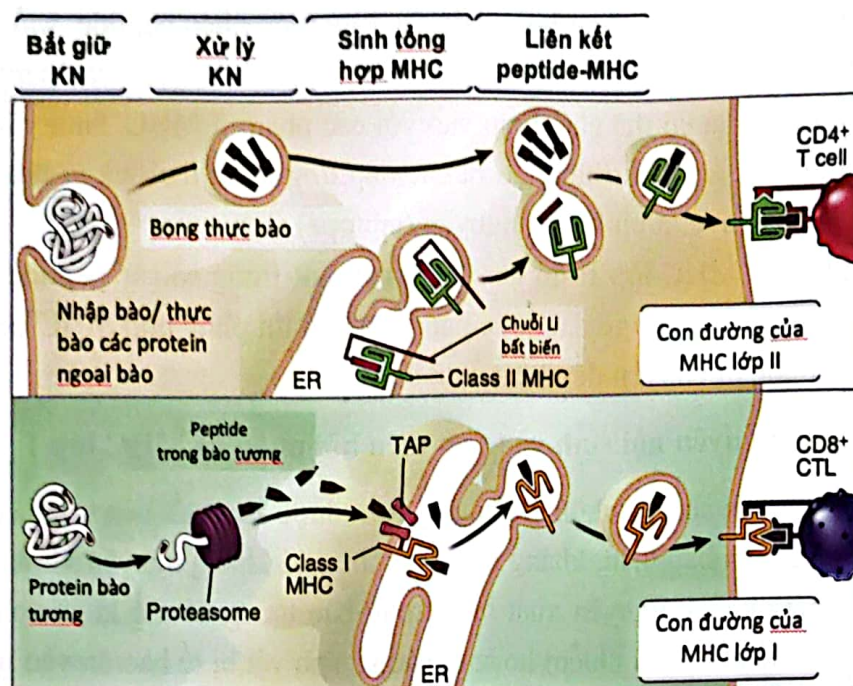
Sau khi phân tử MHC lớp II đó gắn được với một trong số các peptide được tạo ra trong quá trình xử lý kháng nguyên do tế bào nuốt vào thì phức hợp MHC-peptide sẽ trở nên ổn định và được di chuyển đến bề mặt tế bào.

4.2. Xử lý kháng nguyên nội sinh và trình diện bởi phân tử MHC lớp I

Kháng nguyên nội sinh là những kháng nguyên được sản xuất bên trong cơ thể, chẳng hạn như kháng nguyên bản thân, kháng nguyên khối u và kháng nguyên virus trong tế bào nhiễm. Các protein kháng nguyên xuất hiện trong bào tương có thể là sản phẩm của các virus sống trong các tế bào bị nhiễm hoặc từ các vi sinh vật bị tế bào ăn vào nhưng các vi sinh vật này đã phá vỡ các bong bóng thực bào và thoát ra bào tương hoặc là sản phẩm của các gen chủ nhưng đã đột biến hay biến đổi như trong các trường hợp ung thư. Tất cả các protein này bị phá hủy bởi các enzyme thủy phân protein. Các protein này sẽ mất cấu trúc cuộn gấp rồi được gắn vào một peptide nhỏ có tên là ubiquitin sau đó được đưa vào một bào quan làm nhiệm vụ thủy phân chúng là proteasome. Tại đây các protein đã mất cấu trúc cuộn gấp sẽ bị các enzyme phân cắt chúng thành các peptide.

Để hình thành phức hợp MHC-Peptide, các peptide phải được vận chuyển vào lưới nội chất vì các peptide được tạo ra bởi sự tiêu hóa proteasome trong bào tương, trong khi MHC đang được tổng hợp trong lưới nội chất. Phân tử vận chuyển gắn với xử lý kháng nguyên (transporter associated with antigen processing - viết tắt là TAP) hoạt động như một chiếc bơm thu nhặt các peptide ở trong bào tương rồi vận chuyển chúng theo phương thức bơm chủ động qua màng của lưới nội chất vào bên trong hệ thống lưới này. Các phân tử MHC lớp I vừa được tổng hợp ra bám nhẹ vào mặt trong của bơm TAP để chờ đón các peptide và vì thế khi các peptide được đưa vào qua bơm TAP thì chúng sẽ bị các phân tử MHC lớp I bắt giữ ngay. Nếu một phân tử MHC lớp I tìm được một peptide phù hợp với nó thì phức hợp peptide-phân tử MHC lớp I có tính ổn định và được chuyển ra trình diện ở màng tế bào.

Cuộc chiến thường xuyên giữa các vi sinh vật và vật chủ được thực hiện bằng vô số cách mà các virus dùng để ngăn cản sự trình diện kháng nguyên theo con đường phân tử MHC lớp I. Các phương thức của virus bao gồm loại bỏ các phân tử MHC vừa mới được tổng hợp ra khỏi lưới nội chất, ức chế quá trình phiên mã của các gene mã hoá các phân tử MHC, ngăn cản quá trình vận chuyển các peptide bởi bơm TAP.



Hình 5. Con đường xử lý và trình diện kháng nguyên ngoại sinh và nội sinh

4.3. Ý nghĩa của sự trình diện kháng nguyên phối hợp MHC

Việc tồn tại hai con đường trình diện kháng nguyên thông qua phân tử MHC lớp I và phân tử MHC lớp II là để cho hệ thống miễn dịch có thể chống trả một cách hiệu quả nhất đối với các vi sinh vật ngoại bào và các vi sinh vật nội bào.

Do tính đặc hiệu của phân tử CD4 với phân tử MHC lớp II nên các peptide được trình diện bởi phân tử MHC lớp II được nhận diện bởi các tế bào TCD4+ là các tế bào có chức năng như những tế bào T hỗ trợ. Các tế bào T hỗ trợ này sẽ hỗ trợ các tế bào lympho B tạo ra kháng thể, hỗ trợ các đại thực bào nuốt và phá hủy vi sinh vật - và như vậy là đã hoạt hoá hai cơ chế thực hiện hữu hiệu nhất để loại bỏ các vi sinh vật ngoại bào và các vi sinh vật đã bị các tế bào thực bào ăn vào. Các peptide gắn với các phân tử MHC lớp I được nhận diện bởi các tế bào lympho TCD8+ là các tế bào sẽ biệt hoá thành các lympho T gây độc. Tế bào lympho T gây độc sẽ giết chết tế bào bị nhiễm và loại bỏ được nhiễm trùng, đây là cơ chế hữu hiệu nhất để loại bỏ các vi sinh vật sinh sống trong bào tương của tế bào vật chủ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Hoàng Phiệt, Miễn dịch - Sinh lý bệnh. TP. Hồ Chí Minh: Nhà xuất bản Y học; 2004. Chương 6, trang 69-81.
2. Abul K Abbas, Andrew H. Lichtman, and Shiv Pillai. Basic Immunology: Function and Disorder of the Immune system. 5th ed. Missouri: Elsevier; 2016. Ch. 3, pp. 51-71.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Yếu tố nào sau đây quyết định kháng nguyên sẽ được trình diện trên phân tử MHC lớp I hay trên phân tử MHC lớp II?
 - A. Độ dài của mảnh peptid kháng nguyên
 - B. Tính lạ của kháng nguyên
 - C. Thành phần cấu tạo của mảnh peptid kháng nguyên
 - D. Con đường xử lý mảnh peptid kháng nguyên
2. Cấu trúc và chức năng của phân tử nhóm phù hợp mô lớp II là gì?
 - A. Trình diện kháng nguyên cho tế bào lympho T CD4
 - B. Là phân tử nhị phân dị đồng gồm 2 chuỗi polypeptide alpha và beta
 - C. Trình diện những mảnh kháng nguyên có nguồn gốc nội sinh
 - D. Không được biểu hiện trên bề mặt các tế bào lympho B
3. Yếu tố nào sau đây có liên quan đến con đường xử lý kháng nguyên được trình diện trong khuôn khổ MHC lớp II?
 - A. Proteosome
 - B. Kháng nguyên protein ngoại sinh
 - C. Peptide vận chuyển (TAP)
 - D. Tất cả các tế bào có nhân
4. Tế bào sau đây là APC chuyên nghiệp?
 - A. Tế bào mast
 - B. Bạch cầu đa nhân trung tính
 - C. Tế bào lympho T
 - D. Tế bào tua gai
5. Kháng nguyên nào được trình diện qua MHC-I?
 - A. Lipopolysaccharide của vi khuẩn
 - B. Các protein của virus
 - C. Dị nguyên phân hoa
 - D. Protein của vi nấm

Đáp án: 1D, 2A, 3B, 4D, 5B

BÀI 7. MIỄN DỊCH QUA TRUNG GIAN TẾ BÀO

Hoạt hóa tế bào lympho T

ThS.BS. Võ Ngọc Quốc Minh

MỤC TIÊU

1. Mô tả được các giai đoạn khác nhau của đáp ứng tế bào T.
2. Trình bày được các dạng kháng nguyên được nhận diện bởi tế bào lympho T.
3. Trình bày được vai trò của yếu tố đồng kích thích trong hoạt hóa tế bào T, xác định được các phân tử và đường dẫn truyền tín hiệu liên quan đến hoạt hóa tế bào T.
4. Mô tả được đáp ứng của tế bào T đối với kháng nguyên và yếu tố đồng kích thích.

NỘI DUNG

1. CÁC GIAI ĐOẠN CỦA ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH TẾ BÀO QUA TRUNG GIAN TẾ BÀO LYMPHO T

Tế bào lympho T chưa tiếp xúc với kháng nguyên đặc hiệu lần nào sau khi gặp kháng nguyên đặc hiệu sẽ được hoạt hóa, nhân lên và biệt hóa thành các tế bào hành sự và tế bào trí nhớ. Các tế bào hành sự này khi gặp lại kháng nguyên đặc hiệu sẽ gắn lên và thực hiện chức năng của mình.

Tế bào lympho T khi gặp kháng nguyên đặc hiệu sẽ xảy ra một loạt các đáp ứng làm tăng số lượng tế bào lympho T đặc hiệu với kháng nguyên đồng thời hoạt hóa và chuyển các tế bào này thành các tế bào hành sự và tế bào trí nhớ.

- Một trong những đáp ứng sớm nhất là tế bào lympho T tiết ra cytokine và gia tăng biểu hiện các thụ thể đối với các cytokine này.

- Một số cytokine kích thích sự tăng sinh của tế bào lympho T đã được hoạt hóa dẫn đến sự gia tăng nhanh chóng số lượng các tế bào đặc hiệu, tình trạng này được gọi là sự nhân lên của clone tế bào.

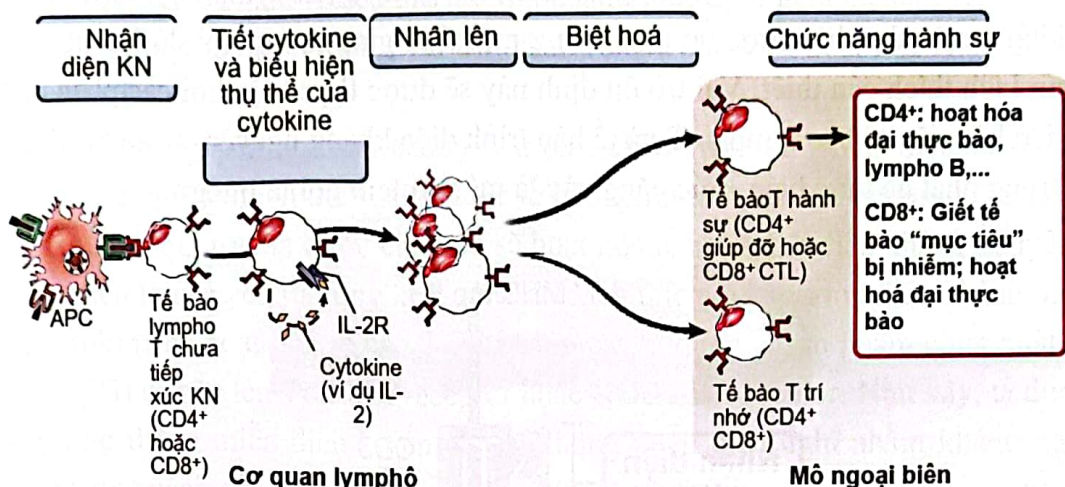
- Các tế bào đã được hoạt hóa sau đó sẽ trải qua quá trình biệt hóa, kết quả là các tế bào chưa tiếp xúc với kháng nguyên lần nào sẽ được chuyển thành các tế bào hành sự có chức năng loại trừ kháng nguyên.

- Nhiều tế bào hành sự sẽ rời khỏi các cơ quan lympho đi vào máu và di chuyển đến các vị trí nhiễm trùng để tấn công và loại trừ kháng nguyên đặc hiệu.

- Một số tế bào hành sự khác sẽ ở lại các hạch bạch huyết để loại trừ các tế bào bị nhiễm và giúp đỡ tế bào B sản xuất ra kháng thể.

- Một số ít tế bào biệt hóa thành các tế bào trí nhớ có thể sống lâu dài trong cơ thể nhiều tháng nhiều năm và sẵn sàng đáp ứng nhanh chóng khi gặp lại kháng nguyên đặc hiệu.

- Khi các tế bào hành sự loại trừ hết kháng nguyên, kích thích giúp cho tế bào T nhân lên và biệt hóa sẽ không còn nữa, đáp ứng miễn dịch tắt dần và trở về trạng thái cân bằng ban đầu.



Hình 1. Các giai đoạn hoạt hóa tế bào lympho T

2. NHẬN DIỆN KHÁNG NGUYÊN VÀ YẾU TỐ ĐỒNG KÍCH THÍCH

Sự hoạt hóa tế bào lympho T đòi hỏi phải có sự tham gia của nhiều thụ thể trên bề mặt tế bào T để nhận diện các phối tử đặc hiệu trên tế bào trình diện kháng nguyên:

- Thụ thể TCR nhận diện mảnh peptid kháng nguyên được trình diện cùng với phân tử nhóm phù hợp mô.

- Đồng thụ thể CD4 hoặc CD8 nhận diện phân tử nhóm phù hợp mô trên tế bào trình diện kháng nguyên và hỗ trợ phức hợp TCR-kháng nguyên đặc hiệu tạo thành tín hiệu hoạt hóa thứ nhất.

- Yếu tố đồng kích thích được biểu hiện trên tế bào trình diện kháng nguyên sẽ gắn với thụ thể đặc hiệu trên tế bào lympho T sẽ tạo thành tín hiệu thứ hai để hoạt hóa tế bào T.

- Các cytokine được tiết ra sẽ khuếch đại đáp ứng của tế bào lympho T và sẽ giúp quá trình biệt hóa của các tế bào này.

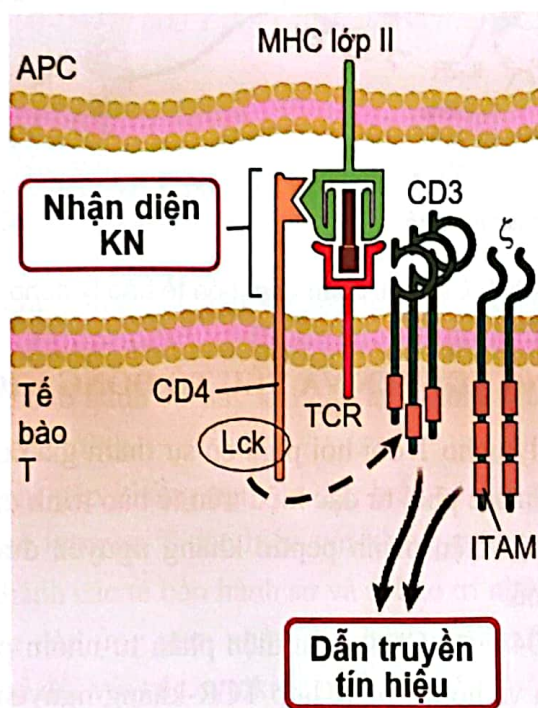
2.1. Nhận diện kháng nguyên trong khuôn khổ nhóm MHC bởi tế bào lympho T

Thụ thể TCR và đồng thụ thể CD4 hoặc CD8 sẽ nhận diện mảnh peptid kháng nguyên được trình diện trong khuôn khổ nhóm phù hợp mô trên tế bào trình diện kháng

nguyên và đây là tín hiệu thứ nhất để hoạt hóa tế bào T. Tín hiệu thứ nhất này sẽ tạo ra các tín hiệu sinh hóa dẫn đến việc hoạt hóa tế bào lympho T.

2.2. Vai trò của phân tử bám dính trong đáp ứng tế bào T

Phân tử bám dính trên tế bào T khi gắn lên phối tử trên tế bào trình diện kháng nguyên sẽ giúp ổn định liên kết giữa tế bào lympho T và tế bào trình diện kháng nguyên. Để hình thành đáp ứng miễn dịch, liên kết giữa tế bào lympho T và tế bào trình diện kháng nguyên phải được ổn định trong một thời gian tương đối đủ lâu để đạt đến ngưỡng kích thích cần thiết. Vai trò ổn định này sẽ được thực hiện bởi các phân tử bám dính liên kết giữa tế bào lympho T và tế bào trình diện kháng nguyên. Phân tử bám dính quan trọng nhất để thực hiện chức năng này là một protein gọi là Integrin.



Hình 2. Nhận diện kháng nguyên và dẫn truyền tín hiệu

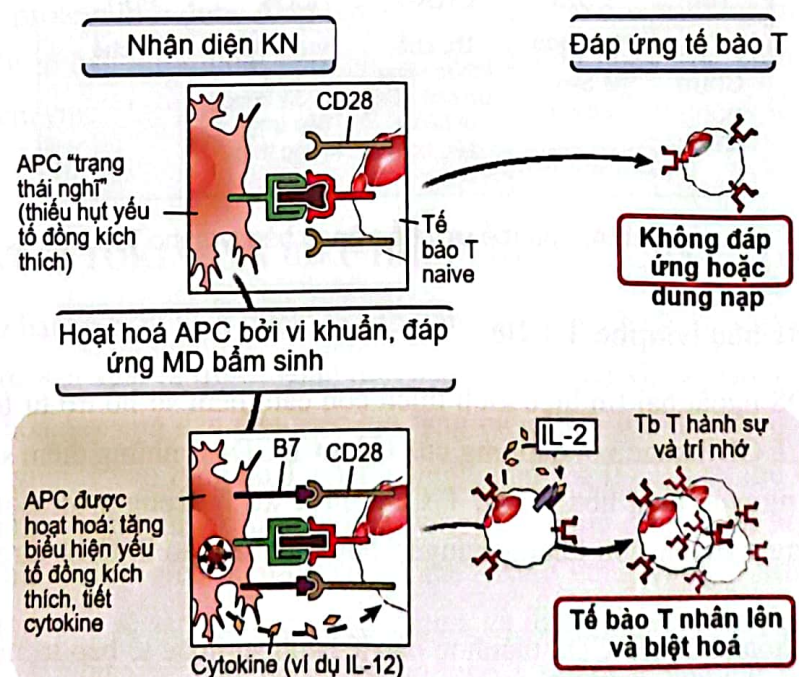
2.3. Vai trò của yếu tố đồng kích thích trong hoạt hóa tế bào T

Để hoạt hóa hoàn toàn tế bào lympho T cần có thêm một tín hiệu thứ hai là yếu tố đồng kích thích. Yếu tố đồng kích thích đối với tế bào T được nghiên cứu rõ nhất là phân tử protein B7 được biểu hiện trên tế bào trình diện kháng nguyên. Phân tử B7 sẽ gia tăng biểu hiện trên bề mặt tế bào trình diện kháng nguyên khi cơ thể bị nhiễm khuẩn. Phân tử B7 sẽ gắn lên thụ thể CD28 được biểu hiện trên phần lớn tế bào lympho T. Liên kết giữa phân tử B7 và thụ thể CD28 sẽ tạo ra tín hiệu thứ hai hoạt động phối hợp cùng với tín hiệu thứ nhất được tạo ra bởi liên kết giữa TCR và kháng nguyên đặc

hiệu trên cùng tế bào trình diện kháng nguyên. Trong trường hợp không có yếu tố đồng kích thích, sự nhận diện kháng nguyên đặc hiệu bởi thụ thể TCR không đủ để hoạt hóa tế bào lympho T. Sự cần thiết phải có yếu tố đồng kích thích như là tín hiệu thứ hai để bảo đảm tế bào lympho T chỉ được hoạt hóa bởi kháng nguyên của vi sinh vật gây bệnh chứ không bị hoạt hóa bởi các chất lạ vô hại hoặc bởi các tự kháng nguyên. Như chúng ta đã biết vi khuẩn sẽ kích thích các tế bào trình diện kháng nguyên biểu lộ yếu tố đồng kích thích B7 trên bề mặt. Nhiều thụ thể và phân tử thuộc gia đình phân tử B7 và thụ thể CD28 trên bề mặt tế bào T đóng vai trò quan trọng trong việc hoạt hóa hoặc ức chế tế bào lympho T.

Các kháng nguyên protein, chẳng hạn như kháng nguyên trong vaccine sẽ không tạo ra được đáp ứng miễn dịch phụ thuộc tế bào lympho T trừ khi chúng được sử dụng chung với tá dược. Các tá dược chủ yếu sẽ hoạt hóa tế bào trình diện kháng nguyên dẫn đến việc biểu lộ các yếu tố đồng kích thích và kích thích tế bào trình diện kháng nguyên tiết ra cytokine để hoạt hóa tế bào T. Phần lớn các tá dược là sản phẩm chiết xuất từ vi khuẩn (BCG) sẽ gắn lên Toll like receptor hoặc NOD like receptor. Như vậy, tá dược đã đánh lừa hệ thống miễn dịch khiến cho hệ thống miễn dịch nghĩ nhầm kháng nguyên protein trong vaccine là thành phần của vi sinh vật gây bệnh.

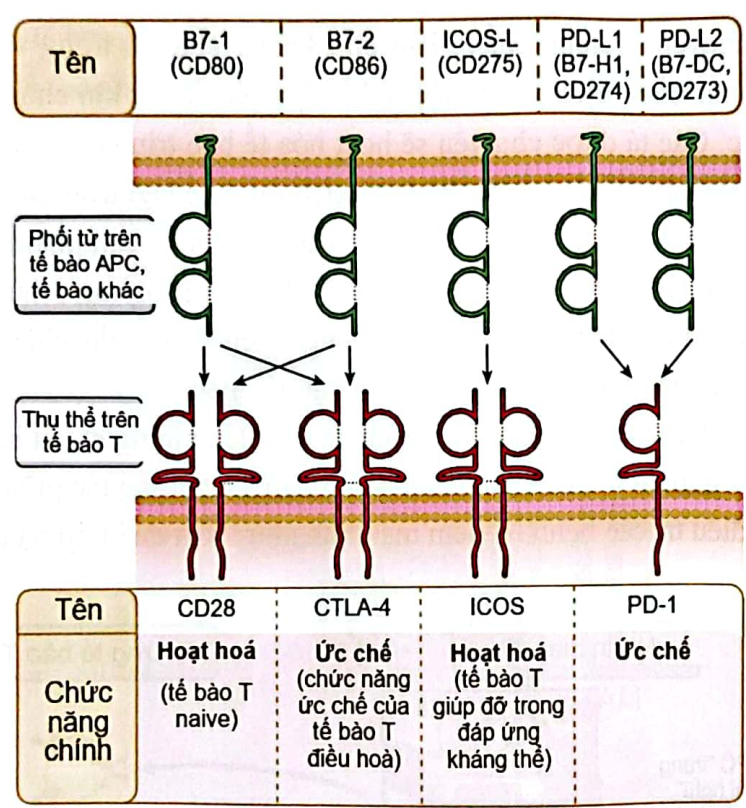
Những hiểu biết về yếu tố đồng kích thích đã dẫn đến những chiến lược mới để ngăn chặn những đáp ứng miễn dịch có hại. Những thuốc ức chế tương tác giữa B7 và CD28 đã được dùng trong điều trị các bệnh lý viêm mạn tính như viêm đa khớp dạng thấp.



Hình 3. Vai trò của yếu tố đồng kích thích

2.4. Thụ thể ức chế trên bề mặt tế bào lympho T

Các thụ thể ức chế rất quan trọng trong việc giới hạn và kết thúc đáp ứng miễn dịch. Hai thụ thể ức chế quan trọng là CTLA-4 và PD-1 đóng vai trò quan trọng trong chức năng ức chế của tế bào T điều hòa. Hai thụ thể này còn đóng vai trò quan trọng trong việc ức chế đáp ứng miễn dịch đối với một số khối u và các bệnh nhiễm virus mạn tính. Việc phát hiện ra hai thụ thể này đã dẫn đến việc điều trị bằng miễn dịch liệu pháp sử dụng kháng thể để ức chế hai thụ thể này nhằm tăng cường tác dụng miễn dịch trên một số bệnh nhân ung thư.



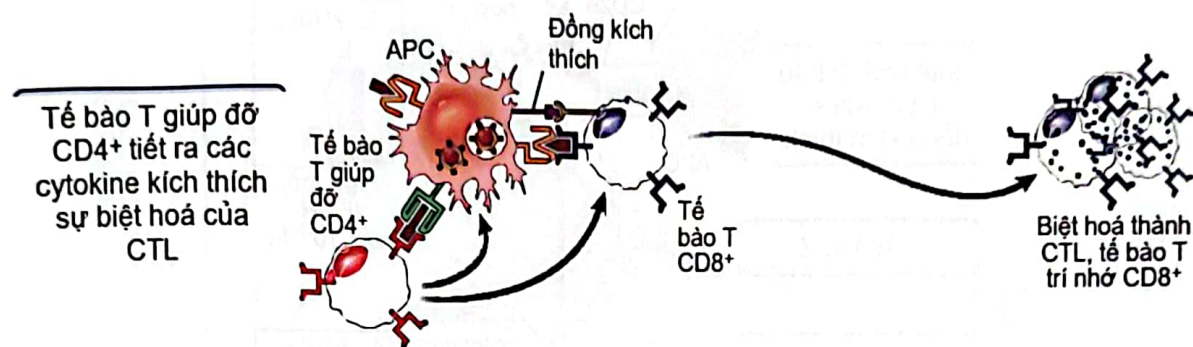
Hình 4. Thụ thể ức chế trên tế bào lympho T

2.5. Hoạt hóa tế bào lympho T CD8

Tế bào CD8 ngoài hai tín hiệu kích thích còn cần thêm sự hỗ trợ từ tế bào Th. Đáp ứng của tế bào T CD8 khác với đáp ứng của tế bào T CD4 ở những điểm sau đây:

- Kháng nguyên hoạt hóa tế bào T CD8 được xử lý trong proteasome của tế bào trình diện kháng nguyên còn kháng nguyên hoạt hóa tế bào T CD4 được xử lý trong phagosome.
- Sự biệt hóa tế bào T CD8 thành tế bào T hành sự hoặc tế bào trí nhớ cần sự hoạt hóa đồng thời của tế bào Th. Khi tế bào tua gai thực bào tế bào bị nhiễm virus, tế bào trình diện kháng nguyên có thể trình diện kháng nguyên virus được xử lý trong

proteasome cùng với phân tử nhóm phù hợp mô lớp I và kháng nguyên được xử lý trong phagosome cùng với phân tử nhóm phù hợp mô lớp II. Như vậy, cả hai tế bào T CD4 và tế bào T CD8 đặc hiệu với kháng nguyên được hoạt hóa gần kề bên nhau. Tế bào T CD4 có thể sản xuất ra cytokine giúp hoạt hóa tế bào T CD8. Điều này giải thích vì sao có sự khiếm khuyết đáp ứng miễn dịch độc tế bào đối với nhiều virus trên bệnh nhân bị nhiễm HIV trong khi virus HIV chỉ giết các tế bào T CD4.



Hình 5. Hoạt hóa tế bào lympho T CD8

3. HOẠT HÓA TẾ BÀO LYMPHO T: CON ĐƯỜNG SINH HÓA

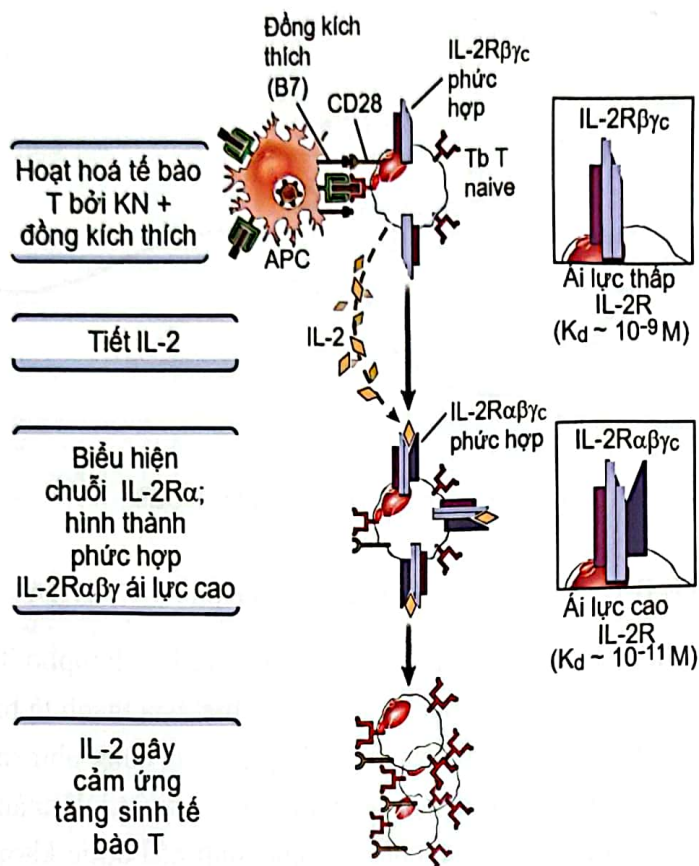
Sau khi có đủ hai yếu tố kích thích để hoạt hóa, tế bào lympho T sẽ biểu lộ các protein cần thiết cho quá trình tăng sinh, hoạt hóa và biệt hóa thành tế bào hành sự. Sau khi tế bào T được hoạt hóa, có sự gia tăng tổng hợp protein cũng như sao mã bên trong tế bào. Những protein mới được tổng hợp sẽ tham gia vào quá trình nhân lên và biệt hóa của tế bào. Khi tế bào được hoạt hóa, nhiều cơ chế sinh hóa được khởi động bao gồm hoạt hóa các enzyme như kinase, tuyển mộ các protein thích nghi và tổng hợp các yếu tố sao mã.

4. SẢN XUẤT CYTOKINE VÀ BIỂU HIỆN THỤ THỂ CỦA CYTOKINE

Khi có đủ hai tín hiệu kích thích, tế bào lympho T nhanh chóng sản xuất ra cytokine IL-2. IL-2 được sản xuất ra trong vòng một đến hai giờ sau khi tế bào T CD4 được hoạt hóa. Sự hoạt hóa này còn dẫn đến việc gia tăng biểu hiện thụ thể có ái lực cao đối với IL-2 do đó sẽ giúp tế bào lympho T nhanh chóng gắn lên IL-2. Thụ thể IL-2 gồm có ba chuỗi polypeptide trong khi đó trên tế bào lympho T chưa được hoạt hóa chỉ biểu hiện có hai chuỗi mà không biểu hiện chuỗi Alpha. Trong vòng vài giờ sau khi được hoạt hóa tế bào lympho T sẽ sản xuất ra chuỗi Alpha và điều này sẽ giúp cho IL-2 gắn chắc vào thụ thể IL-2. Như vậy, IL-2 do tế bào lympho T tiết ra sẽ gắn lên và đồng thời làm

tăng ái lực của thụ thể IL-2 trên cùng tế bào T, quá trình này được gọi là quá trình tự tiết (autocrine).

Chức năng chính của IL-2 là kích thích sự nhân lên của tế bào lympho T dẫn đến sự gia tăng nhanh chóng số lượng tế bào T đặc hiệu với kháng nguyên.



Hình 6. Vai trò của Interleukin-2 và thụ thể IL-2 trong hoạt hóa lympho T

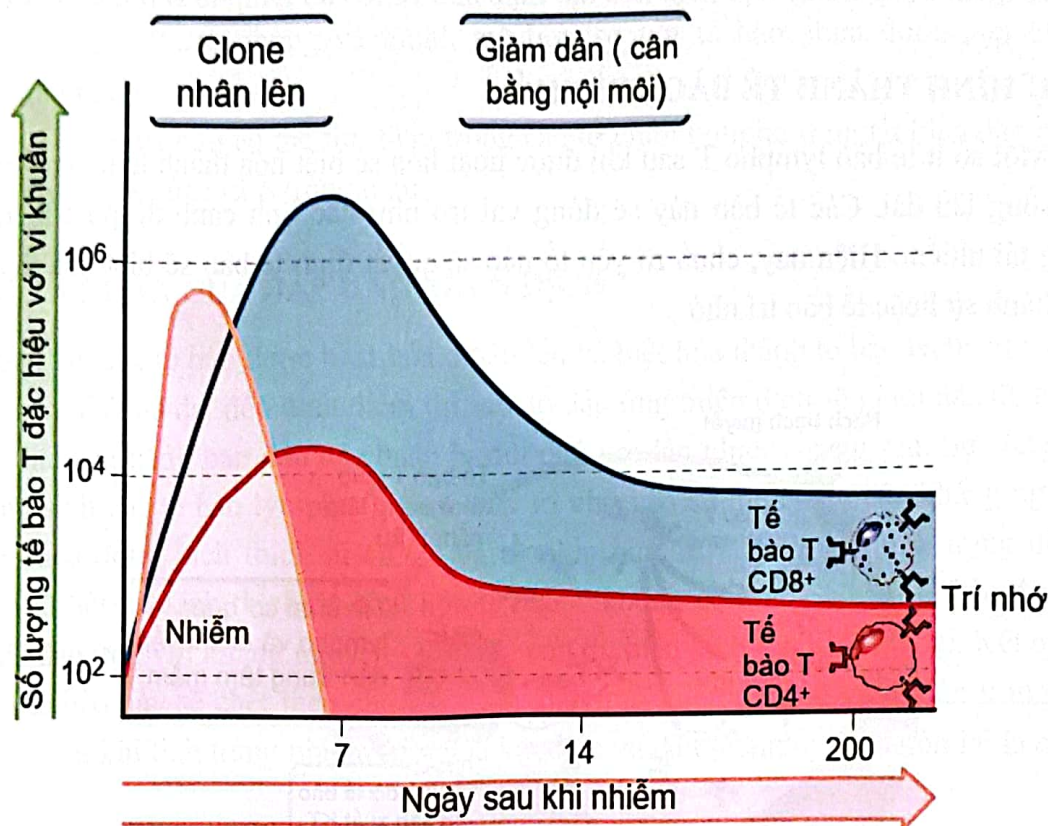
5. SỰ NHÂN LÊN CỦA CLONE TẾ BÀO

Tế bào lympho T sau khi được hoạt hóa bởi hai tín hiệu kích thích sẽ bắt đầu nhân lên trong vòng 1-2 ngày dẫn đến sự phát triển của một dòng tế bào (clone) đặc hiệu với kháng nguyên. Việc này sẽ giúp nhanh chóng tạo ra rất nhiều tế bào lympho đặc hiệu với kháng nguyên và giúp cho cơ thể nhanh chóng đối phó với các vi sinh vật gây bệnh.

Quy mô nhân lên của các tế bào lympho T rất đáng kể đặc biệt là đối với tế bào T CD8. Các tế bào này có thể tăng lên gấp 10.000 lần so với trước khi được hoạt hóa.

Đối với tế bào lympho T CD4, quy mô nhân lên ít hơn khoảng 100 đến 1.000 lần so với tế bào T CD8. Sự khác biệt này phản ánh sự khác biệt trong chức năng của hai loại tế bào: tế bào T CD8 là tế bào hành sự có chức năng giết chết tế bào bị nhiễm khi tiếp xúc trực tiếp và do đó cần nhiều tế bào để tiêu diệt các tế bào bị nhiễm. Trong khi đó

các tế bào T CD4 tiết ra các cytokine để hỗ trợ các tế bào miễn dịch khác do đó chỉ cần một số lượng tương đối ít là đủ.



Hình 7. Sự nhân lên và tắt dần của đáp ứng miễn dịch tế bào

6. BIỆT HÓA THÀNH TẾ BÀO HÀNH SỰ

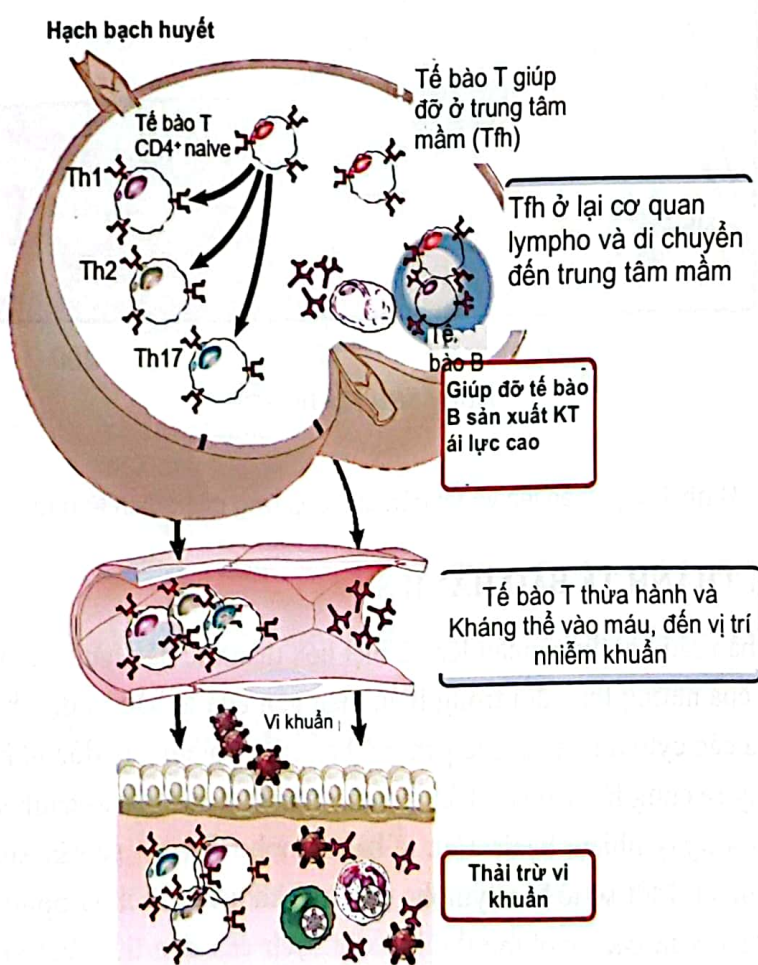
Một số tế bào sau khi được nhân lên sẽ biệt hóa thành tế bào hành sự. Quá trình biệt hóa là kết quả của những thay đổi trong biểu hiện gen của tế bào ví dụ như sự hoạt hóa các gen mã hóa các cytokine hoặc các gen mã hóa các protein gây độc tế bào. Quá trình biệt hóa này xảy ra cùng lúc với sự nhân lên của clone và các tế bào hành sự có thể xuất hiện sau 3 đến 4 ngày nhiễm bệnh. Các tế bào lympho T CD4 sẽ sản xuất ra các loại cytokine khác nhau. Một số tế bào lympho T sẽ rời khỏi các hạch lympho và di chuyển đến ổ nhiễm để tiết ra các cytokine thu hút các bạch cầu đến tiêu diệt vi sinh vật gây bệnh. Một số tế bào T đã biệt hóa sẽ ở lại các tổ chức lympho và di chuyển đến trung tâm mầm để giúp đỡ các tế bào lympho B sản xuất ra kháng thể.

Tế bào Th hỗ trợ các tế bào lympho B và hoạt hóa các đại thực bào thông qua các cytokine được tiết ra và qua các protein trên màng tế bào. Phân tử protein quan trọng nhất trên màng tế bào trong quá trình hoạt hóa là phối tử CD40L. Gene của phối tử CD40L được sao mã sau khi tế bào lympho T được hoạt hóa và do đó sẽ biểu hiện trên

bề mặt tế bào. Phôi từ này sẽ gắn lên thụ thể đặc hiệu CD40 trên bề mặt đại thực bào, tế bào trình diện kháng nguyên và tế bào lympho B. Liên kết giữa hai phân tử này đóng vai trò quan trọng trong việc hoạt hóa đại thực bào và tế bào lympho B bởi tế bào Th.

7. SỰ HÌNH THÀNH TẾ BÀO TRÍ NHỚ

Một số ít tế bào lympho T sau khi được hoạt hóa sẽ biệt hóa thành tế bào trí nhớ có đời sống lâu dài. Các tế bào này sẽ đóng vai trò như các lính canh để phát hiện tình trạng tái nhiễm. Hiện nay, chưa rõ yếu tố nào sẽ quyết định tế bào sẽ biệt hóa thành tế bào hành sự hoặc tế bào trí nhớ.



Hình 8. Sự phát triển của tế bào T CD8 hành sự

Tế bào trí nhớ có các đặc điểm sau:

- Tế bào trí nhớ tồn tại ngay cả sau khi nhiễm trùng đã hết và kháng nguyên đã bị loại trừ.

- Tế bào trí nhớ sẽ nhanh chóng sản xuất ra cytokine hoặc tiêu diệt tế bào bị nhiễm khi gặp lại kháng nguyên đặc hiệu lần sau. Các tế bào này không thực hiện chức năng cho đến khi gặp lại kháng nguyên đặc hiệu và một khi được hoạt hóa sẽ đáp ứng một cách nhanh chóng và mạnh mẽ hơn so với tế bào chưa được gặp kháng nguyên lần nào.

- Tế bào trí nhớ có thể tìm thấy trong các tổ chức lympho ở ngoại biên đặc biệt ở dưới da và niêm mạc và ở trong máu.

8. SỰ TẮT DẦN CỦA ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH

Sau khi các tế bào được hoạt hóa, nhân lên và biệt hóa thành tế bào hành sự và đáp ứng miễn dịch đã đạt đến đỉnh điểm thì sau đó đáp ứng miễn dịch sẽ giảm dần để trở về trạng thái cân bằng ban đầu để chuẩn bị đối phó với lần nhiễm trùng sau. Sự sống còn và tăng sinh của tế bào lympho T được duy trì nhờ vào sự hiện diện của kháng nguyên và tín hiệu đồng kích thích từ CD28 và cytokin như IL-2. Một khi tình trạng nhiễm khuẩn đã hết thì kích thích để hoạt hóa tế bào T không còn nữa. Nhiều tế bào đã tăng sinh để đáp ứng với kháng nguyên sẽ không còn tín hiệu kích thích để tồn tại. Kết quả là những tế bào này sẽ chết theo chương trình, đáp ứng miễn dịch sẽ giảm dần trong một hai tuần sau khi tình trạng nhiễm trùng đã kết thúc và dấu hiệu duy nhất còn lại là các tế bào trí nhớ.

TÓM TẮT

- Tế bào lympho T là tế bào chủ yếu của đáp ứng miễn dịch tế bào, 1 nhánh của đáp ứng miễn dịch thích nghi chống lại các vi khuẩn nội bào.

- Đáp ứng miễn dịch của tế bào lympho T trải qua nhiều giai đoạn: nhận diện kháng nguyên bởi tế bào chưa tiếp xúc lần nào với kháng nguyên đặc hiệu, nhân lên và biệt hóa thành tế bào hành sự và tế bào trí nhớ.

- Tế bào T nhận diện peptide kháng nguyên (đặc hiệu) được trình diện cùng với phân tử nhóm phù hợp mô (hạn chế) trên tế bào trình diện kháng nguyên.

- Nhận diện kháng nguyên thông qua TCR sẽ khởi phát tín hiệu dẫn truyền vào bên trong tế bào liên quan đến CD3 và các đồng thụ thể CD4 và CD8.

- Tế bào trình diện kháng nguyên còn biểu lộ yếu tố đồng kích thích mà khi gắn lên thụ thể tương ứng sẽ là tín hiệu thứ hai để hoạt hóa tế bào T.

- Clone tế bào T đặc hiệu với kháng nguyên sẽ được nhân lên dưới tác dụng của yếu tố tăng trưởng Interleukin-2.

- Một số tế bào T sẽ biệt hóa thành tế bào hành sự giúp đỡ các tế bào miễn dịch khác tiêu diệt vi khuẩn, trong khi một số ít tế bào khác sẽ biệt hóa thành tế bào trí nhớ.

- Tế bào T chưa biệt hóa sẽ di chuyển đến các hạch lympho ngoại biên nơi vi khuẩn xâm nhập trong khi các tế bào T sau khi biệt hóa sẽ di chuyển từ hạch bạch huyết đến bất kỳ vị trí nhiễm trùng nào trong cơ thể.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Sinh lý – Sinh lý bệnh miễn dịch, Trường Đại học Y Hà Nội. Miễn dịch học. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2014. Chương VII, trang 109-126.
2. Abul K Abbas, Andrew H. Lichtman, and Shiv Pillai. Basic Immunology: Function and Disorder of the Immune system. 5th ed. Missouri: Elsevier; 2016. Ch. 5, pp. 96-118.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Tín hiệu nào là tín hiệu đồng kích thích trong quá trình trình diện kháng nguyên cho lympho T?
 - A. Interleukin-2
 - B. CD28 và B7
 - C. CD4 và HLA lớp II
 - D. Phân tử kết dính VCAM-1 và VLA-4
2. Trong quá trình hoạt hóa lympho T bởi tế bào trình diện kháng nguyên, tín hiệu nào sau đây giúp lympho T tăng sinh (nhân dòng)?
 - A. Interleukin-2
 - B. CD28 và B7
 - C. CD4 và HLA lớp II
 - D. Phân tử kết dính VCAM-1 và VLA-4
3. Trong quá trình trình diện kháng nguyên cho lympho T, nếu tế bào trình diện kháng nguyên chưa được hoạt hóa đầy đủ, cơ chế nào giúp tế bào trình diện kháng nguyên biểu hiện phân tử B7 trên bề mặt?
 - A. Lympho T tiết interleukin-2 giúp tế bào trình diện kháng nguyên hoạt hóa
 - B. Tín hiệu B7 có thể được bỏ qua và tế bào lympho T vẫn được hoạt hóa
 - C. Lympho T biểu hiện CD40L gắn với CD40 trên tế bào trình diện kháng nguyên
 - D. Lympho T sẽ biểu hiện B7 thay cho tế bào trình diện kháng nguyên
4. Cơ chế hành động chính của ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH TẾ BÀO là gì?
 - A. Tế bào mast
 - B. Lympho T hành sự

C. Bạch cầu ái toan

D. Bạch cầu trung tính

5. Phát biểu nào sau đây là đúng?

A. Tuyến ức kiểm soát hiện tượng dung nạp miễn dịch ngoại biên của tế bào T

B. Tế bào T phản ứng với kháng nguyên bản thân không có trên người bình thường khỏe mạnh

C. Tế bào T chưa tiếp xúc với kháng nguyên đặc hiệu lần nào phải cần nhiều hơn 1 tín hiệu mới có thể hoạt hóa được

D. Dung nạp miễn dịch tế bào B quan trọng hơn tế bào T trong việc phòng ngừa bệnh lý tự miễn

Đáp án: 1B, 2A, 3C, 4B, 5C

BÀI 8. MIỄN DỊCH QUA TRUNG GIAN TẾ BÀO

Chức năng của lympho T trong đề kháng ký chủ

TS.BS. Phạm Lê Duy, Nguyễn Thành Khải

MỤC TIÊU

1. Phân biệt được các loại đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào lympho T CD4+ và T CD8+.
2. Giải thích được sự biệt hóa và các chức năng của các loại lympho T CD4+ hành sự.
3. Giải thích được sự biệt hóa và các chức năng của lympho T CD8+ hành sự.

NỘI DUNG

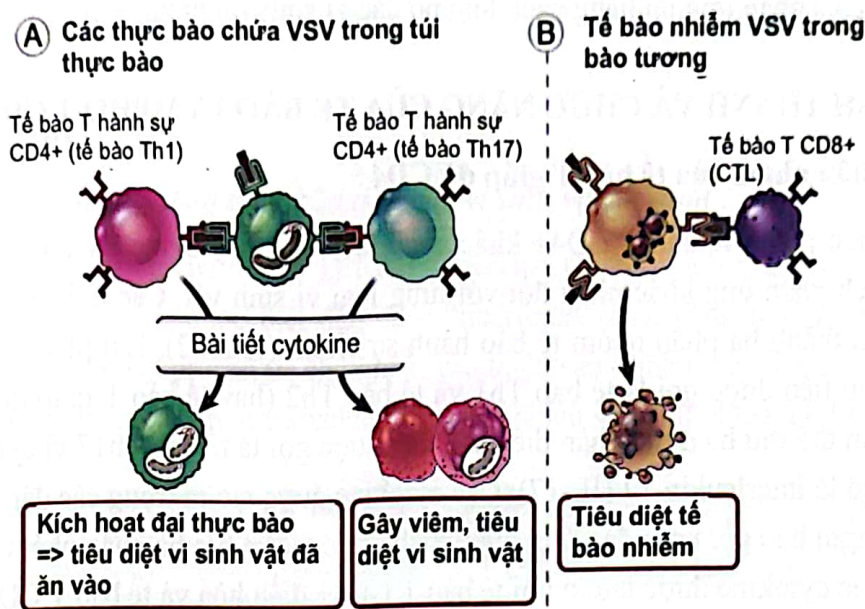
Sự bảo vệ thể chủ mà trong đó các tế bào lympho T đóng vai trò như các tế bào hành sự được gọi là **miễn dịch qua trung gian tế bào**. Tế bào T rất cần thiết để loại trừ vi sinh vật tồn tại và nhân đôi bên trong tế bào (vi sinh vật nội bào) và để loại trừ tình trạng nhiễm do một số vi sinh vật ngoại bào, thường bằng cách huy động các tế bào khác để loại trừ các tác nhân gây bệnh truyền nhiễm. Các đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào bắt đầu bằng việc kích hoạt các tế bào lympho T sơ khai (chưa tiếp xúc kháng nguyên đặc hiệu lần nào) để chúng tăng sinh và biệt hóa thành các tế bào hành sự. Những tế bào T hành sự sau đó di chuyển đến các nơi nhiễm và thực hiện chức năng tiêu diệt và loại trừ các vi sinh vật.

1. CÁC LOẠI PHẢN ỨNG MIỄN DỊCH QUA TRUNG GIAN TẾ BÀO

Hai loại chính của đáp ứng miễn dịch trung gian tế bào bao gồm: tế bào T CD4+ tiết ra các cytokine có chức năng kích hoạt các tế bào bạch cầu khác để thực bào và tiêu diệt vi sinh vật; tế bào lympho T gây độc tế bào CD8+ (CTL – cytotoxic T lymphocyte) giết tế bào nhiễm có chứa protein vi sinh vật trong bào tương, loại bỏ các nguồn tế bào nhiễm (Hình 1).

Nhiễm vi sinh vật có thể xảy ra ở bất cứ nơi nào trong cơ thể và một số tác nhân gây bệnh truyền nhiễm có thể lây nhiễm và sống trong các tế bào thể chủ. Các vi sinh vật gây bệnh lây nhiễm và tồn tại bên trong các tế bào thể chủ bao gồm (1) nhiều loại vi khuẩn, nấm và động vật nguyên sinh được tế bào thực bào nhưng chúng có thể chống lại cơ chế tiêu diệt của các tế bào thực bào này và từ đó tiếp tục tồn tại trong các túi nội bào hoặc trong bào tương, (2) virus xâm nhiễm vào các tế bào thực bào và các tế bào không

thực bào, sau đó nhân lên trong bào tương của các tế bào này. Các lớp tế bào T khác nhau nhận diện các vi sinh vật trong các bộ phận khác nhau của tế bào và khởi hoạt các phản ứng có bản chất khác nhau. Nhìn chung, các tế bào T CD4⁺ nhận diện kháng nguyên vi sinh vật trong các túi thực bào và tiết ra các cytokine có chức năng kích hoạt các tế bào bạch cầu tiêu diệt vi sinh vật, trong khi các tế bào T CD8⁺ nhận diện kháng nguyên vi sinh vật có mặt trong bào tương và tiêu diệt các tế bào nhiễm.



Hình 1. Miễn dịch qua trung gian tế bào. **A**, Các tế bào T hành sự của các phân nhóm CD4⁺ Th1 và Th17 nhận diện các kháng nguyên vi sinh vật, sau đó tiết ra các cytokine huy động bạch cầu (viêm) và kích hoạt các tế bào thực bào tiêu diệt vi sinh vật. Các tế bào hành sự của phân nhóm Th2 (không minh họa ở trên) có chức năng trong việc loại bỏ tình trạng nhiễm ký sinh trùng giun sán. **B**, Tế bào lympho T gây độc tế bào CD8⁺ (CTL) tiêu diệt các tế bào nhiễm mang vi sinh vật trong bào tương. Các tế bào T CD8⁺ cũng tạo ra các cytokine gây viêm và kích hoạt các đại thực bào (không minh họa ở trên). VSV: vi sinh vật

Các phản ứng miễn dịch qua trung gian tế bào T có nhiều bước:

- Các tế bào T sơ khai được kích hoạt bởi các kháng nguyên vi sinh vật trong các cơ quan bạch huyết ngoại vi (thứ cấp), tạo ra các tế bào T hành sự có chức năng loại trừ vi sinh vật nội bào.
- Các tế bào T hành sự đã biệt hóa sau đó di chuyển đến nơi nhiễm.
- Các tế bào thực bào ở các nơi này đã thực bào các vi sinh vật vào các túi nội bào, trình diện các phân tử peptide của các protein vi sinh vật gắn kết với các phân tử MHC lớp II trên bề mặt tế bào để được nhận diện bởi các tế bào T hành sự CD4⁺. Các kháng nguyên peptide bắt nguồn từ các protein vi sinh vật trong bào tương của các tế bào nhiễm sẽ được trình diện bởi các phân tử MHC lớp I để được nhận diện bởi các tế bào T hành sự CD8⁺.

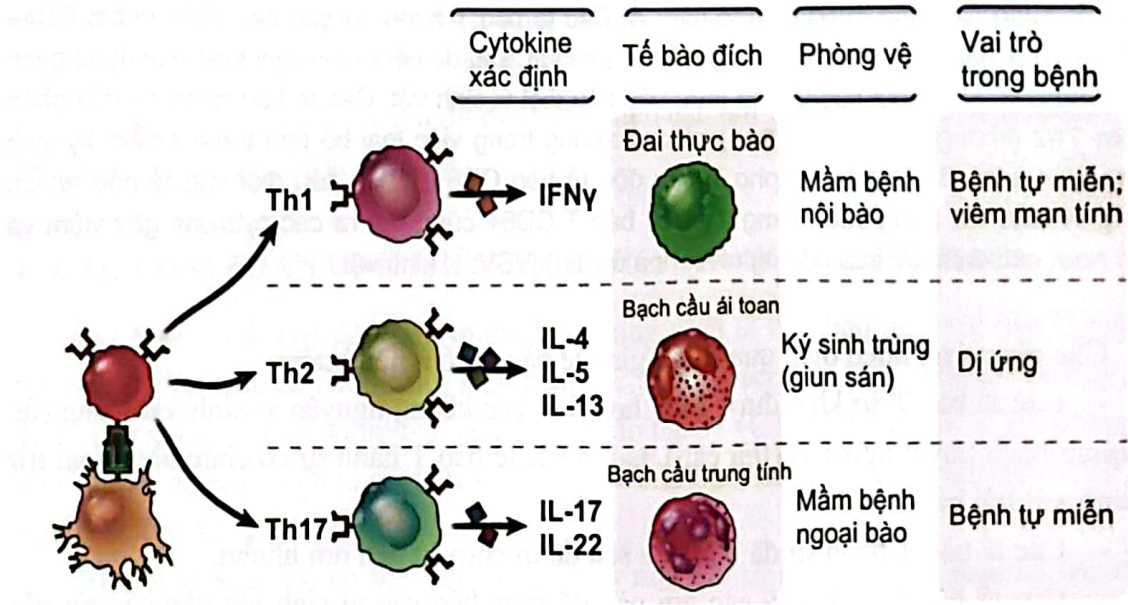
- Sự nhận diện kháng nguyên sẽ kích hoạt các tế bào T hành sự để chúng thực hiện chức năng loại bỏ các tác nhân nhiễm.

Như vậy, trong miễn dịch qua trung gian tế bào, tế bào T nhận diện kháng nguyên protein ở hai giai đoạn. Đầu tiên, các tế bào T sơ khai nhận diện các kháng nguyên trong các mô bạch huyết và đáp ứng bằng cách tăng sinh và biệt hóa thành các tế bào hành sự. Tiếp theo, các tế bào T hành sự nhận diện các kháng nguyên tương tự ở bất kỳ nơi nào trong cơ thể và phản ứng lại bằng cách loại bỏ các vi sinh vật này.

2. SỰ HÌNH THÀNH VÀ CHỨC NĂNG CỦA TẾ BÀO LYMPHO T CD4+

2.1. Các phân nhóm của tế bào T giúp đỡ CD4+

Các phân nhóm tế bào T CD4+ khác nhau tạo ra các cytokine khác nhau, giúp do hệ miễn dịch phản ứng khác nhau đối với từng loại vi sinh vật. Các tế bào T CD4+ có thể biệt hóa thành ba phân nhóm tế bào hành sự chính (Hình 2). Hai phân nhóm được xác định đầu tiên được gọi là tế bào Th1 và tế bào Th2 (hay tế bào T giúp đỡ loại 1 và loại 2); quần thể thứ ba được nhận diện sau này được gọi là tế bào Th17 vì cytokine đặc trưng của nó là interleukin-17 (IL-17). Các cytokine được tạo ra trong các đáp ứng miễn dịch thích nghi bao gồm các đáp ứng miễn dịch được tạo ra bởi ba phân nhóm Th chính, cũng như các cytokine được tạo ra bởi tế bào T CD4+ điều hòa và tế bào T CD8+.



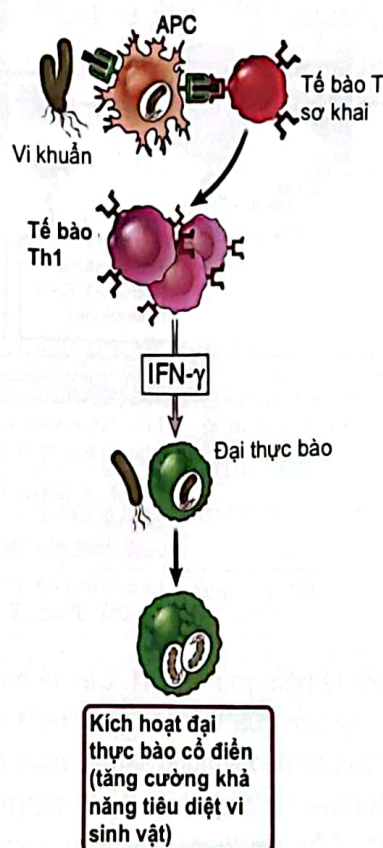
Hình 2. Đặc điểm của các phân nhóm tế bào lympho T trợ giúp CD4+. Một tế bào T CD4+ sơ khai có thể biệt hóa thành một trong các phân nhóm tạo ra các cytokine khác nhau nhằm huy động và kích hoạt các loại tế bào khác nhau (gọi là tế bào đích) và chống lại các loại nhiễm trùng khác nhau trong khả năng đề kháng của thể chủ. Những phân nhóm này cũng liên quan đến các loại bệnh viêm.

Mỗi phân nhóm của tế bào T $CD4^+$ được hình thành để đáp ứng với các loại vi sinh vật mà phân nhóm đó là thích hợp nhất để loại trừ chúng. Các vi sinh vật khác nhau gây ra sự sản xuất các cytokine khác nhau từ các tế bào tua gai và các tế bào khác và các cytokine này dẫn đến sự biệt hóa của các tế bào T đã được kích hoạt bởi kháng nguyên thành một trong các phân nhóm. Do đó, các phân nhóm của tế bào T là những ví dụ tuyệt vời về sự đặc hiệu của miễn dịch thích nghi, bởi vì chúng làm trung gian cho các phản ứng “được thiết kế riêng” để chống lại sự đa dạng của các tác nhân gây bệnh có thể gặp phải.

2.2. Tế bào Th1

2.2.1. Th1 kích thích tế bào thực bào tiêu diệt vi sinh vật đã nuốt

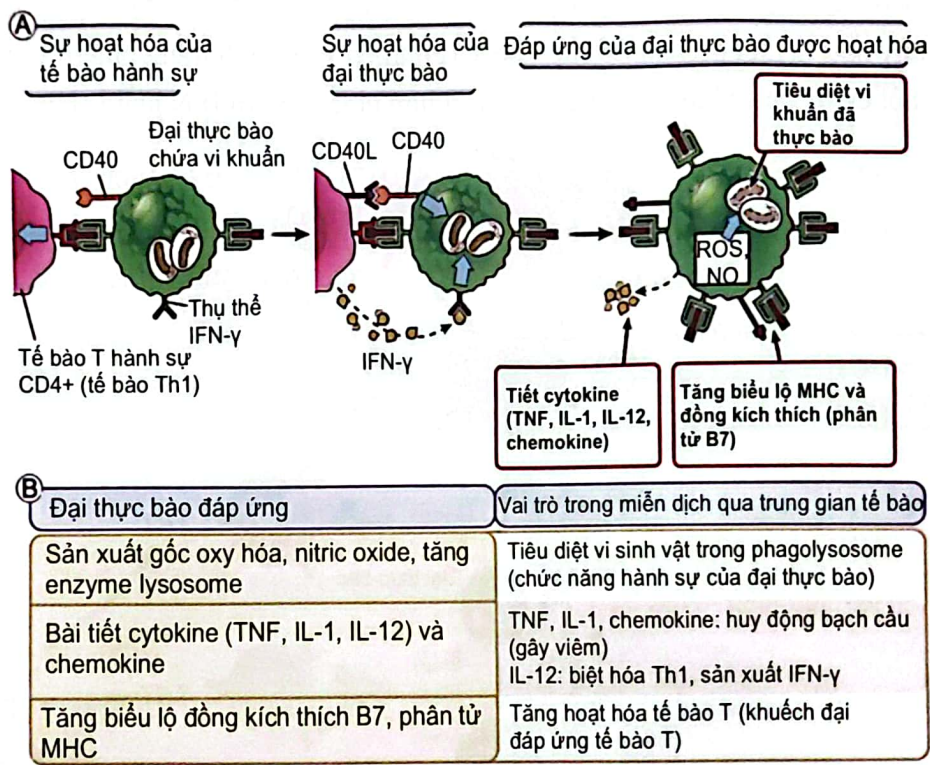
Cytokine đặc trưng của tế bào Th1 là interferon- γ (IFN- γ), là loại cytokine kích hoạt đại thực bào mạnh nhất được biết đến. Tên “interferon” xuất phát từ việc phát hiện ra cytokine này như là một protein ức chế - hoặc can thiệp vào - tình trạng nhiễm virus, nhưng IFN- γ là một cytokine có hiệu lực kháng virus ít hơn nhiều so với IFN loại I (Hình 3).



Hình 3. Chức năng của tế bào Th1. Các tế bào Th1 tạo ra cytokine interferon- γ (IFN- γ), kích hoạt các đại thực bào tiêu diệt các vi khuẩn bị thực bào (con đường cổ điển của quá trình kích hoạt đại thực bào). Ở một số loài, IFN- γ kích thích sản xuất kháng thể IgG, nhưng trong trường hợp này các tế bào T giúp đỡ nang có thể mới là nguồn cung cấp.

2.2.2. Th1 hoạt động thông qua phối tử CD40 và IFN- γ

Khi các vi sinh vật bị thực bào bởi các đại thực bào, các peptide vi sinh vật được trình diện trên các phân tử MHC lớp II và được nhận diện bởi các tế bào T CD4+. Nếu các tế bào T này thuộc phân nhóm Th1, chúng biểu lộ phối tử CD40 (CD40L, hoặc CD154) và tiết ra IFN- γ . Liên kết CD40L với CD40 trên các đại thực bào sẽ thực hiện chức năng cùng với IFN- γ gắn kết với thụ thể của nó trên cùng tế bào đại thực bào để kích hoạt các đường truyền tín hiệu sinh hóa dẫn đến việc kích hoạt một số yếu tố phiên mã. Những yếu tố phiên mã này tạo ra sự biểu hiện của các gen mã hóa protease thuộc lysosome và các enzyme kích thích sự tổng hợp các gốc oxy hóa phản ứng và nitric oxide, tất cả đều là các chất tiêu diệt vi sinh vật mạnh. Kết quả cuối cùng của sự hoạt hóa qua trung gian CD40 và IFN- γ là các đại thực bào trở nên có tính kháng khuẩn mạnh mẽ và có thể phá hủy hầu hết các vi sinh vật đã thực bào (Hình 4).



Hình 4. Kích hoạt đại thực bào bởi tế bào lympho Th1. Các tế bào lympho T hành sự của phân nhóm Th1 nhận diện các kháng nguyên của vi sinh vật bị nuốt vào trên các đại thực bào. Để đáp ứng với sự nhận diện này, các tế bào lympho T biểu hiện CD40L gắn kết với CD40 trên các đại thực bào và tiết ra interferon- γ (IFN- γ) liên kết với các thụ thể IFN- γ trên các đại thực bào, làm hoạt hóa đại thực bào. Các đại thực bào được kích hoạt cũng tiết TNF, IL-1 và chemokine, gây ra viêm và IL-12, thúc đẩy đáp ứng Th1. Các đại thực bào này cũng biểu lộ nhiều hơn các phân tử MHC và các đồng kích thích, giúp tăng cường hơn nữa các đáp ứng của tế bào T. **A**, Minh họa cho thấy một tế bào T CD4 nhận diện các peptide liên kết MHC lớp II và kích hoạt đại thực bào. **B**, Hình này tóm tắt các đáp ứng đại thực bào và vai trò của chúng trong miễn dịch qua trung gian tế bào.

Con đường kích hoạt đại thực bào này của CD40L và IFN- γ được gọi là **kích hoạt đại thực bào cổ điển**, trái ngược với **kích hoạt đại thực bào thay thế** qua trung gian Th2 được đề cập ở phần sau. Các đại thực bào được kích hoạt theo con đường cổ điển được gọi là đại thực bào M1, tiết ra các cytokine kích thích phản ứng viêm và làm tăng sự biểu lộ các phân tử MHC và các phân tử đồng kích thích, làm khuếch đại đáp ứng tế bào T. Tế bào T CD8+ cũng tiết ra IFN- γ và có thể góp phần kích hoạt đại thực bào và tiêu diệt vi sinh vật.

2.2.3. Sự hình thành tế bào Th1

Sự biệt hóa của tế bào T CD4+ thành tế bào hành sự Th1 được điều khiển bởi sự kết hợp của các cytokine IL-12 và IFN- γ . Để đáp ứng với nhiều vi khuẩn (đặc biệt là vi khuẩn nội bào) và virus, các tế bào tua gai và đại thực bào tạo ra IL-12 và các tế bào NK tạo ra IFN- γ . Khi các tế bào T sơ khai nhận diện các kháng nguyên của các vi sinh vật này, các tế bào T tiếp xúc với IL-12 và IFN- γ . IFN loại I, được sản xuất để đáp ứng với nhiễm virus, cũng thúc đẩy sự biệt hóa Th1. Các cytokine này kích hoạt các yếu tố phiên mã (được gọi là T-bet, Stat4 và Stat1) để thúc đẩy sự biệt hóa của các tế bào T thành phân nhóm Th1. IFN- γ không chỉ kích hoạt đại thực bào để tiêu diệt vi sinh vật mà còn thúc đẩy sự hình thành Th1 nhiều hơn đồng thời ức chế sự hình thành tế bào Th2 và Th17. Do đó, IFN- γ làm phân cực đáp ứng lympho T CD4+ theo hướng của phân nhóm Th1.

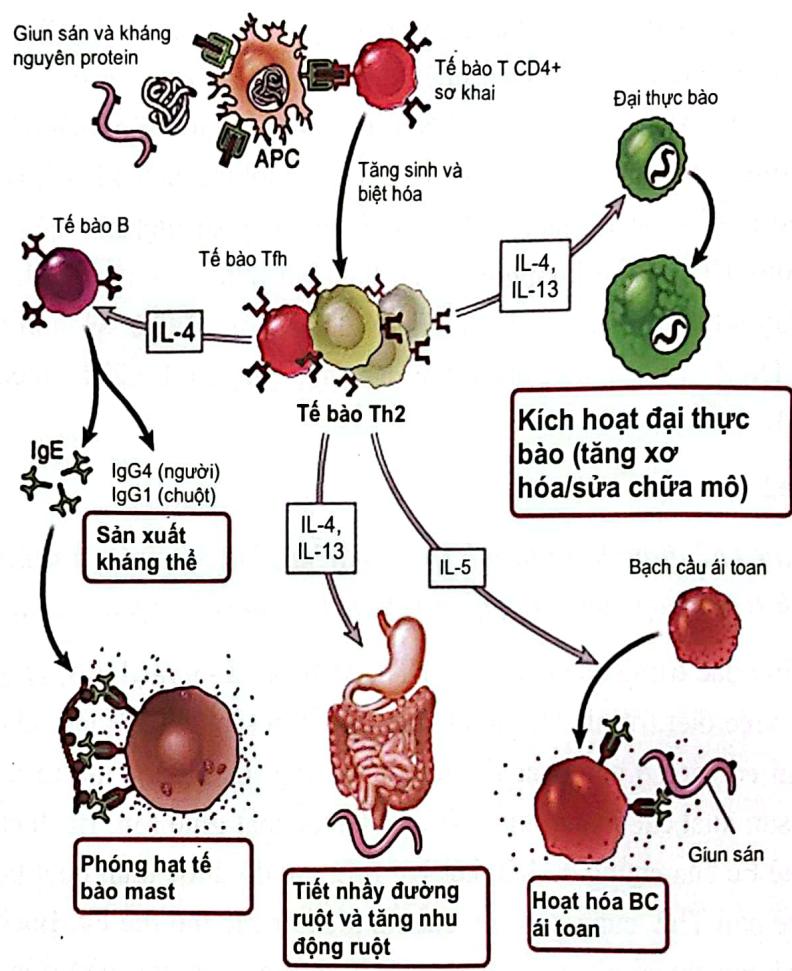
2.3. Tế bào Th2

2.3.1. Các tế bào Th2 được hình thành trong nhiễm giun ký sinh và thúc đẩy sự tiêu diệt các ký sinh trùng này qua trung gian IgE, tế bào mast và bạch cầu ái toan

Các cytokine đặc trưng của các tế bào Th2 là IL-4, IL-5 và IL-13, chúng phối hợp với nhau trong việc diệt trừ nhiễm giun (Hình 5). Giun sán quá lớn nên không thể thực bào, do đó, phải có các cơ chế khác để tiêu diệt chúng. IL-4 được tạo ra bởi các tế bào Tfh kích thích sản xuất các kháng thể IgE, gắn lên bề mặt giun sán. Bạch cầu ái toan sử dụng các thụ thể Fc của chúng để liên kết với IgE, sau đó được kích hoạt bởi IL-5 được tạo ra bởi các tế bào Th2, cũng như bởi các tín hiệu từ các thụ thể Fc. Bạch cầu ái toan hoạt hóa giải phóng thành phần trong hạt bào tương của chúng, gây độc cho ký sinh trùng. IL-13 kích thích tiết dịch nhầy và nhu động ruột, làm tăng sự tổng xuất ký sinh trùng từ ruột. IgE cũng bao phủ các tế bào mast và chịu trách nhiệm kích hoạt các tế bào mast; vai trò bảo vệ thể chủ của phản ứng này chưa được hiểu rõ.

2.3.2. Các cytokine Th2 ức chế sự hoạt hóa đại thực bào cổ điển và kích thích con đường hoạt hóa đại thực bào thay thế

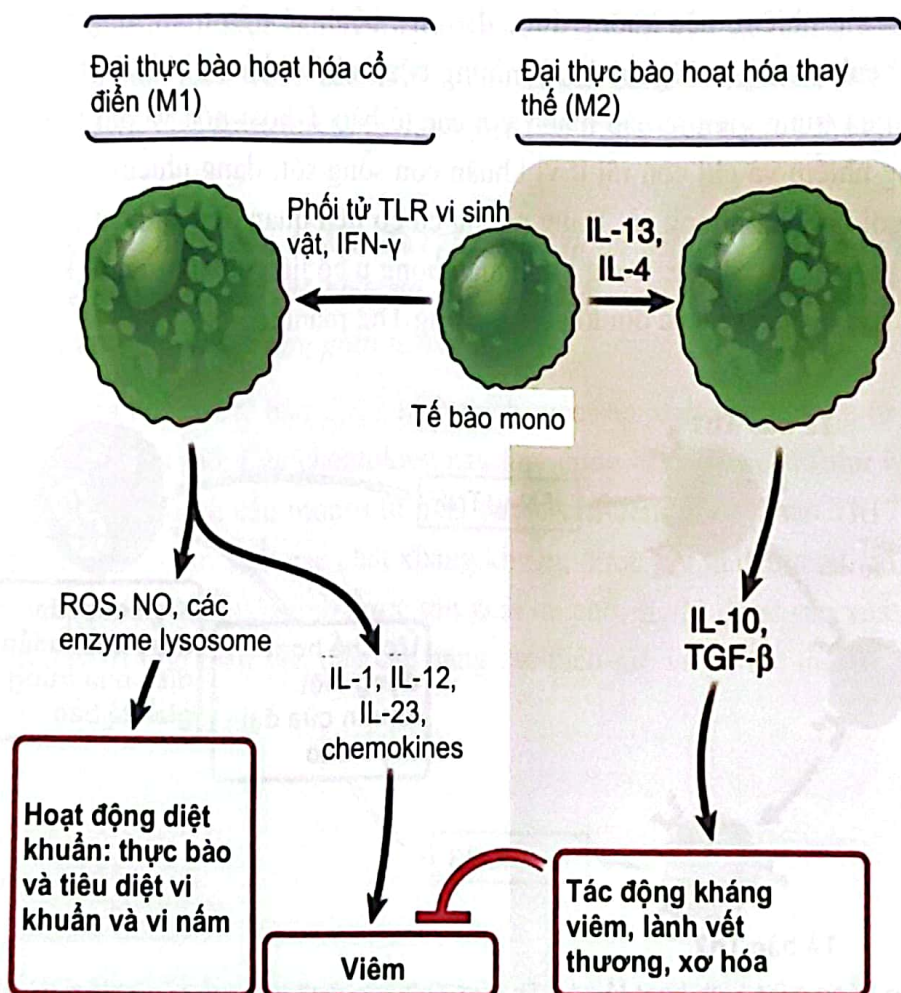
IL-4 và IL-13 làm tắt hoạt động của các đại thực bào gây viêm, từ đó chấm dứt các phản ứng có khả năng gây hại này. Các cytokine này kích hoạt các đại thực bào tiết ra các yếu tố tăng trưởng tác động lên các nguyên bào sợi, để nguyên bào sợi tăng tổng hợp collagen và gây xơ hóa. Loại đáp ứng đại thực bào này được gọi là **kích hoạt đại thực bào thay thế**. Kích hoạt đại thực bào thay thế được trung gian bởi các cytokine Th2 (IL-4 và IL-13), tham gia vào việc sửa chữa mô sau tổn thương và có thể góp phần trong gây xơ hóa ở nhiều giai đoạn bệnh khác nhau. Các đại thực bào được kích hoạt thay thế cũng được gọi là đại thực bào M2 (Hình 6).



Hình 5. Chức năng của tế bào Th2. Các tế bào Th2 tạo ra các cytokine như IL-4, IL-5, IL-13. IL-4 và IL-13 tác động lên các tế bào B để kích thích sản xuất chủ yếu các kháng thể IgE, các kháng thể này liên kết với các tế bào mast. Việc sản xuất kháng thể có thể được hỗ trợ bởi các tế bào Tfh tạo ra các cytokine Th2 (cư trú trong các cơ quan bạch huyết), chứ không phải bởi các tế bào Th2 cổ điển. IL-5 kích hoạt bạch cầu ái toan, là tế bào rất quan trọng trong việc tiêu diệt giun sán.

2.3.3. Các tế bào Th2 tham gia vào các phản ứng dị ứng với các kháng nguyên môi trường

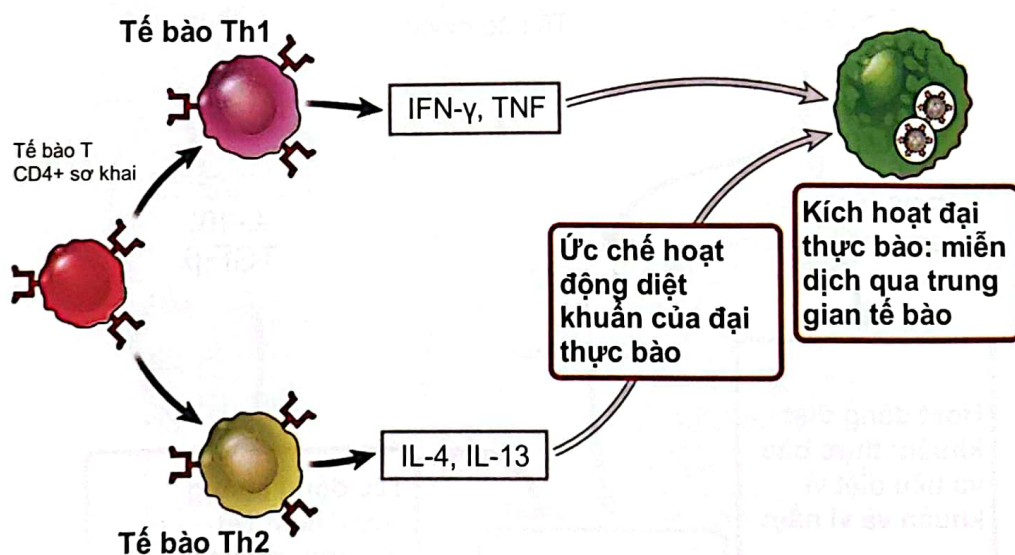
Các kháng nguyên gây ra các phản ứng như vậy được gọi là dị nguyên. Chúng tạo ra đáp ứng Th2 ở những người nhạy cảm về mặt di truyền, tái phối nhiễm với các dị nguyên gây nên sự hoạt hóa tế bào mast và kích hoạt bạch cầu ái toan. Dị ứng là loại rối loạn miễn dịch phổ biến nhất; chương 11 sẽ bàn về những căn bệnh này khi đề cập về phản ứng quá mẫn. Các chất đối kháng của IL-13 có hiệu quả trong điều trị bệnh hen nặng có đáp ứng Th2 mạnh và thuốc sinh học ức chế thụ thể IL-4 hoặc thụ thể IL-5 đã được ứng dụng trong điều trị hen và các rối loạn dị ứng khác liên quan Th2.



Hình 6. Kích hoạt đại thực bào theo con đường cổ điển và thay thế. Các đại thực bào hoạt hóa theo con đường cổ điển (M1) được tạo ra bởi các sản phẩm vi sinh liên kết với TLR và bởi các cytokine, đặc biệt là interferon- γ (IFN- γ), các đại thực bào dạng này có khả năng diệt vi sinh vật và gây viêm. Các đại thực bào hoạt hóa theo con đường thay thế (M2) được tạo ra bởi interleukin-4 (IL-4) và IL-13 (được sản xuất bởi một số phân nhóm tế bào lympho T và các bạch cầu khác) và rất quan trọng trong việc sửa chữa mô và xơ hóa.

2.3.4. Cân cân của sự hoạt hóa của tế bào Th1 và Th2 đáp ứng với vi sinh vật gây nhiễm giúp xác định kết quả của tình trạng nhiễm (Hình 7)

Ví dụ, ký sinh trùng đơn bào *Leishmania major* sống trong các đại thực bào và việc loại bỏ đòi hỏi sự hoạt hóa của các đại thực bào bởi các tế bào Th1 đặc hiệu *L. major*. Hầu hết các giống chuột thuần chủng đều có đáp ứng Th1 hiệu quả đối với ký sinh trùng và do đó có thể loại bỏ tình trạng nhiễm. Tuy nhiên, ở một số chủng chuột lai, đáp ứng với *L. major* bị chi phối bởi tế bào Th2 và những con chuột này không chống lại tình trạng nhiễm. *Mycobacterium leprae*, loại vi khuẩn gây ra bệnh phong, là một tác nhân gây bệnh cho con người cũng sống trong các đại thực bào và có thể bị loại bỏ bởi các cơ chế miễn dịch qua trung gian tế bào. Một số người bị nhiễm *M. leprae* không thể loại bỏ được tình trạng nhiễm, nếu không được điều trị, bệnh sẽ tiến triển sang dạng phá hủy mô gọi là bệnh phong u. Ngược lại, ở những bệnh nhân khác, vi khuẩn tạo ra đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào mạnh với các tế bào T hoạt hóa và đại thực bào xung quanh vùng nhiễm và chỉ còn rất ít vi khuẩn còn sống sót; dạng nhiễm ít bị tổn thương này được gọi là bệnh phong củ. Dạng phong củ có liên quan đến sự hoạt hóa của các tế bào Th1 đặc hiệu *M. leprae*, trong khi dạng phong u có liên quan với một khiếm khuyết trong hoạt hóa tế bào Th1 và đôi khi có đáp ứng Th2 mạnh.



Hình 7. Cân bằng giữa kích hoạt tế bào Th1 và Th2 xác định kết quả của nhiễm trùng nội bào. Các tế bào lympho T CD4+ sơ khai có thể biệt hóa thành các tế bào Th1, kích hoạt các thực bào để tiêu diệt các vi sinh vật bị nuốt vào hoặc thành các tế bào Th2, ức chế kích hoạt đại thực bào cổ điển. Sự cân bằng giữa hai phân nhóm này có thể ảnh hưởng đến kết quả của nhiễm trùng, như được minh họa bằng nhiễm trùng *Leishmania* ở chuột và bệnh phong ở người.

2.3.5. Sự hình thành của tế bào Th2

Sự biệt hóa tế bào T CD4⁺ sơ khai thành tế bào Th2 dưới sự kích thích bởi IL-4 được sản xuất bởi tế bào mast, tế bào mô khác và tế bào T ở những nơi nhiễm giun sán. Sự kết hợp của kích thích kháng nguyên và IL-4 kích hoạt các yếu tố phiên mã GATA-3 và Stat6, cùng nhau thúc đẩy sự biệt hóa thành phân nhóm Th2. Những tế bào Th2 lại sản xuất ra nhiều IL-4 hơn và từ đó khuếch đại thêm đáp ứng Th2.

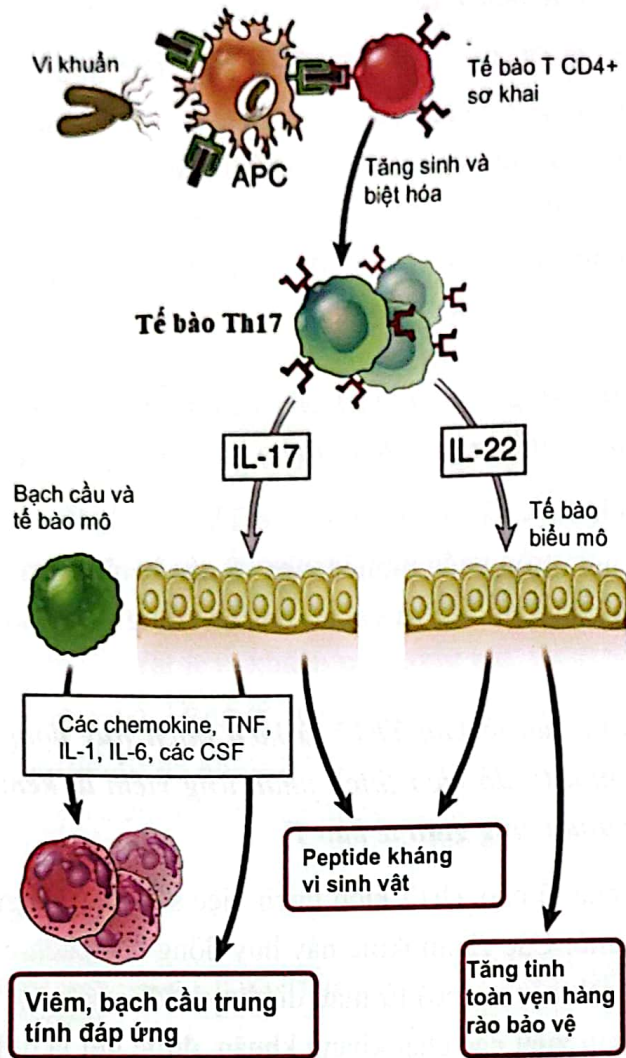
2.4. Tế bào Th17

2.4.1. Th17 hình thành trong nhiễm vi khuẩn và nhiễm nấm, kích hoạt các đáp ứng viêm tiêu diệt vi khuẩn và nấm ngoại bào, tham gia vào một số bệnh viêm

Các cytokine chính được sản xuất bởi tế bào Th17 là IL-17 và IL-22. Phân nhóm tế bào T này được phát hiện trong các nghiên cứu về các bệnh viêm mạn tính sau khi các phân nhóm Th1 và Th2 được mô tả và vai trò của nó trong việc bảo vệ thể chủ được xác định sau đó.

2.4.2. Chức năng chính của tế bào Th17 là kích thích huy động bạch cầu đa nhân trung tính, tế bào mono, từ đó kích thích phản ứng viêm đi kèm với nhiều đáp ứng miễn dịch thích nghi qua trung gian tế bào T

IL-17 tiết ra bởi các tế bào Th17 kích thích việc sản xuất chemokine từ các tế bào khác như tế bào biểu mô. Các chemokine này huy động các bạch cầu (như bạch cầu đa nhân trung tính hay bạch cầu mono) từ máu di chuyển đến mô. Tế bào Th17 cũng kích thích tế bào biểu mô sản xuất các chất kháng khuẩn, được gọi là defensin, có chức năng giống như các kháng sinh nội sinh được sản xuất tại chỗ. IL-22 được sản xuất bởi tế bào Th17 giúp duy trì tính toàn vẹn của các hàng rào biểu mô và có thể thúc đẩy sửa chữa biểu mô hư hỏng (Hình 8).



Hình 8. Chức năng của tế bào Th17. Các tế bào Th17 sản xuất cytokine interleukin-17 (IL-17), gây ra sự sản xuất chemokine và các cytokine khác từ nhiều loại tế bào và huy động bạch cầu đa nhân trung tính (tế bào mono không được minh họa) di chuyển đến vị trí viêm. Một số cytokine được tạo ra bởi các tế bào Th17, đặc biệt là IL-22, có chức năng duy trì chức năng hàng rào biểu mô trong đường ruột và các mô khác.

Những phản ứng này của tế bào Th17 rất quan trọng để phòng ngừa nhiễm nấm và vi khuẩn. Một số hiếm các cá thể có khiếm khuyết di truyền trong đáp ứng Th17 dễ bị nhiễm nấm candida niêm mạc mạn tính và áp-xe da do vi khuẩn. Các tế bào Th17 cũng liên quan đến nhiều bệnh viêm và các thuốc sinh học đối kháng IL-17 rất hiệu quả trong điều trị bệnh vẩy nến. Thuốc sinh học trung hòa IL-12 và IL-23 (liên kết với một protein hiện diện ở cả hai cytokine hai chuỗi này), từ đó ức chế sự phát triển của cả tế bào Th1 và Th17, được sử dụng để điều trị bệnh viêm ruột và bệnh vẩy nến.

2.4.3. Sự hình thành tế bào Th17

Sự biệt hóa thành tế bào Th17 từ tế bào T CD4⁺ sơ khai được thúc đẩy bởi các cytokine tiết ra bởi các tế bào tua gai (và đại thực bào) trong đáp ứng với vi nấm và vi khuẩn ngoại bào. Sự nhận diện glycan nấm, peptidoglycan và lipopeptide của vi khuẩn bằng các thụ thể miễn dịch bẩm sinh trên các tế bào tua gai sẽ kích thích sự sản xuất một số cytokine, đáng chú ý là IL-1, IL-6 và IL-23. Các cytokine này phối hợp với nhau để kích hoạt các yếu tố phiên mã ROR γ t và Stat3, tạo nên sự biệt hóa thành Th17. Một cytokine khác, TGF- β , cũng tham gia vào quá trình này. Một điều thú vị là, TGF- β là một chất ức chế mạnh mẽ của đáp ứng miễn dịch, nhưng khi hiện diện cùng với IL-6 hoặc IL-1, nó lại thúc đẩy sự phát triển của tế bào Th17.

2. SỰ HÌNH THÀNH VÀ CHỨC NĂNG CỦA LYMPHO T ĐỘC TẾ BÀO

Tế bào thực bào là tế bào tốt nhất trong việc tiêu diệt vi sinh vật được nhốt trong các túi nội bào và vi sinh vật xâm nhập trực tiếp vào bào tương (ví dụ, virus) hoặc thoát khỏi túi thực bào đi vào bào tương (ví dụ, một số vi khuẩn bị thực bào) có thể kháng cự với các cơ chế kháng khuẩn của thực bào. Việc loại bỏ các tác nhân gây bệnh như vậy đòi hỏi một cơ chế tác động khác của miễn dịch qua trung gian tế bào T: tế bào lympho T độc tế bào CD8⁺ (CTL).

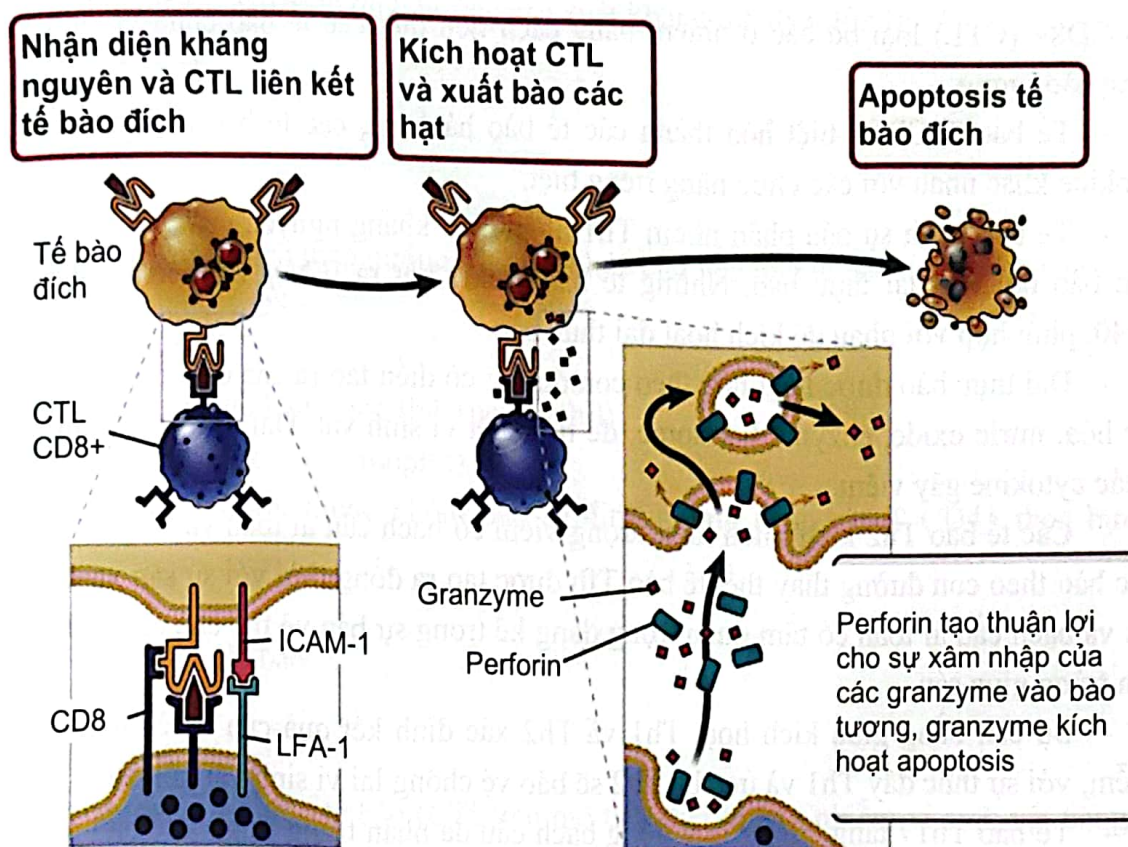
2.1. Tế bào lympho T CD8⁺ được kích hoạt sẽ biệt hóa thành CTL

Các tế bào T CD8⁺ sơ khai có thể nhận diện kháng nguyên nhưng không có khả năng giết chết các tế bào biểu lộ kháng nguyên. Khi tế bào T CD8⁺ sơ khai được biệt hóa thành CTL và được hoạt hóa đầy đủ sẽ có khả năng thực hiện chức năng gây độc tế bào. Các tế bào lympho T CD8⁺ nhận diện các peptide liên quan đến MHC lớp I trên các tế bào nhiễm và một số tế bào khối u. Kháng nguyên liên quan đến MHC lớp I là các peptide được tổng hợp trong bào tương và các kháng nguyên protein của các vi sinh vật bị thực bào thoát ra khỏi các túi thực bào đi vào bào tương. Ngoài ra, một số tế bào tua gai có thể bắt được các kháng nguyên của các tế bào nhiễm và khối u, chuyển các kháng nguyên này vào bào tương và từ đó biểu lộ các kháng nguyên đó trên phân tử MHC lớp I và quá trình này được gọi là trình diện chéo. Sự biệt hóa của các tế bào T CD8⁺ sơ khai thành các CTL chức năng và các tế bào nhớ không chỉ đòi hỏi sự nhận diện kháng nguyên mà còn có tín hiệu đồng kích thích và trong một số trường hợp, còn có sự giúp đỡ từ các tế bào T CD4⁺.

2.2. CTL nhận ra các phức hợp peptide – MHC lớp I

Các tế bào T nhận ra các peptide liên kết MHC bởi thụ thể tế bào T (TCR) và đồng thụ thể CD8. Các tế bào bị nhiễm còn được gọi là tế bào đích của CTL, vì chúng bị CTL tấn công. TCR và CD8, cũng như các protein tín hiệu khác, tụ hợp lại trên màng CTL tại vị trí tiếp xúc với tế bào đích và được bao quanh bởi integrin LFA-1. Các phân tử này liên kết các phối tử của chúng trên tế bào đích, giữ chặt hai tế bào lại với nhau, tạo thành một synapse miễn dịch và các CTL tiết ra các protein gây độc tế bào vào trong synapse đó (Hình 9).

Việc nhận diện kháng nguyên sẽ kích hoạt CTL phóng hạt vào synapse miễn dịch giữa CTL và tế bào đích (Hình 9). CTL đã biệt hóa không đòi hỏi tín hiệu đồng kích thích hoặc tế bào T giúp đỡ kích hoạt, chúng có thể được kích hoạt bởi bất kỳ tế bào bị nhiễm nào trong bất kỳ mô nào và có khả năng tiêu diệt chúng. CTL giết chết các tế bào đích chủ yếu là kết quả của việc đưa các protein trong hạt bào tương của chúng vào các tế bào đích. Hai loại protein hạt quan trọng để giết tế bào là granzyme (enzyme hạt) và perforin. **Granzyme B** phân cắt và kích hoạt các enzym caspase (các protease cysteine phân cắt protein sau đuôi acid aspartic) có mặt trong bào tương của tế bào đích và chức năng chính của nó là gây ra apoptosis. **Perforin** phá vỡ sự toàn vẹn của màng tế bào đích và màng endosome, tạo thuận lợi cho việc đưa các granzyme vào bào tương và khởi hoạt quá trình apoptosis. Các CTL hoạt hóa cũng biểu hiện một protein màng gọi là Fas ligand, liên kết với một thụ thể gây chết tế bào được gọi là Fas (CD95) nằm trên các tế bào đích. Sự liên hợp của Fas với FasL sẽ kích hoạt các caspase và gây ra apoptosis cho tế bào đích; con đường này không đòi hỏi sự xuất bào các hạt và có thể chỉ đóng một vai trò nhỏ trong việc tiêu diệt tế bào bởi CTL CD8+. Các tế bào nhiễm sau khi trải qua apoptosis sẽ bị thực bào và loại bỏ hoàn toàn. Quá trình apoptosis cũng gây phân mảnh DNA của cả tế bào chủ và các vi sinh vật sống bên trong các tế bào bị nhiễm. Mỗi CTL có thể tiêu diệt một tế bào đích, sau đó rời ra và tiếp tục tiêu diệt các tế bào đích tiếp theo.



Hình 9. Cơ chế tiêu diệt tế bào nhiễm bằng tế bào lympho T CD8+ (CTL). CTL nhận diện các peptide liên kết MHC lớp I từ các vi sinh vật sống trong bào tương của các tế bào nhiễm, sau đó hình thành các synapse miễn dịch. Các CTL được kích hoạt sẽ phóng hạt (chứa perforin và granzyme) vào synapse miễn dịch. Các granzyme được chuyển đến bào tương của tế bào đích theo cơ chế phụ thuộc vào perforin. Granzyme sau đó gây ra apoptosis.

Hai loại tế bào lympho T CD4+ và T CD8+ có thể hoạt động phối hợp nhau để tiêu diệt vi sinh vật nội bào. Nếu vi sinh vật bị thực bào và vẫn còn bị cô lập trong các túi đại thực bào, tế bào T CD4+ có thể đủ để loại trừ các bệnh nhiễm này bằng cách tiết IFN- γ và kích hoạt các cơ chế diệt khuẩn của đại thực bào. Tuy nhiên, nếu các vi sinh vật có thể thoát khỏi các túi nội bào và đi vào bào tương, chúng sẽ không nhạy với sự kích hoạt đại thực bào thông qua tế bào T và việc loại bỏ chúng đòi hỏi phải giết chết các tế bào bị nhiễm bởi CTL CD8+.

TÓM TẮT

- Miễn dịch qua trung gian tế bào là một nhánh của miễn dịch thích nghi để loại trừ tình trạng nhiễm do vi sinh vật liên quan đến tế bào. Hình thức bảo vệ thể chủ này sử dụng hai loại tế bào T: tế bào T CD4+ huy động và kích hoạt tế bào thực bào tiêu diệt một số vi sinh vật bị thực bào và vi sinh vật ngoại bào và tế bào lympho T gây độc tế

bào CD8⁺ (CTL) loại bỏ các ổ nhiễm bằng cách tiêu diệt các tế bào chứa vi sinh vật trong bào tương.

- Tế bào T CD4⁺ biệt hóa thành các tế bào hành sự, các tế bào này tạo ra các cytokine khác nhau với các chức năng riêng biệt.

- Tế bào hành sự của phân nhóm Th1 nhận diện kháng nguyên của vi sinh vật bị thực bào bởi các đại thực bào. Những tế bào T này tiết ra IFN- γ và biểu lộ phối tử CD40, phối hợp với nhau để kích hoạt đại thực bào.

- Đại thực bào được hoạt hóa theo con đường cổ điển tạo ra các chất như các chất oxy hóa, nitric oxide, enzyme lysosome, để tiêu diệt vi sinh vật. Đại thực bào cũng tạo ra các cytokine gây viêm.

- Các tế bào Th2 kích thích hiện tượng viêm có bạch cầu ái toan và kích hoạt đại thực bào theo con đường thay thế, tế bào T_H được tạo ra đồng thời với sự sản xuất IgE. IgE và bạch cầu ái toan có tầm quan trọng đáng kể trong sự bảo vệ thể chủ chống lại ký sinh trùng giun sán.

- Sự cân bằng giữa kích hoạt Th1 và Th2 xác định kết quả của nhiều loại viêm nhiễm, với sự thúc đẩy Th1 và ức chế Th2 sẽ bảo vệ chống lại vi sinh vật nội bào.

- Tế bào Th17 tăng cường huy động bạch cầu đa nhân trung tính và tế bào mono, tăng cường viêm cấp tính cần thiết để bảo vệ chống lại một số vi khuẩn hoặc vi nấm ngoại bào nhất định.

- Tế bào T CD8⁺ biệt hóa thành các CTL tiêu diệt các tế bào nhiễm, chủ yếu bằng cách gây ra apoptosis cho tế bào nhiễm. Tế bào T CD4⁺ và CD8⁺ thường phối hợp chức năng với nhau để loại trừ nhiễm vi sinh vật nội bào.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Hoàng Phiệt. Miễn dịch - Sinh lý bệnh. TP. Hồ Chí Minh: Nhà xuất bản Y học; 2005. Chương 8, trang 95-105.
2. Abul K Abbas, Andrew H. Lichtman, and Shiv Pillai. Basic Immunology: Function and Disorder of the Immune system. 6th ed. Missouri: Elsevier; 2020. Ch. 6, pp. 137-157.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Loại cytokine nào đặc trưng cho đáp ứng miễn dịch theo hướng Th1?

A. IFN- γ

B. TNF- α

C. IL-1

D. IL-2

2. Loại cytokine nào giúp định hướng sản xuất kháng thể theo lớp IgE?
 - A. IL-2
 - B. IL-4
 - C. IL-5
 - D. IL-13
3. Đáp ứng miễn dịch theo hướng Th2 hoạt hóa chủ yếu loại tế bào miễn dịch nào?
 - A. Lympho T CD8+
 - B. NK cell
 - C. Bạch cầu đa nhân trung tính (neutrophil)
 - D. Bạch cầu ái toan (eosinophil)
4. Nhiễm vi sinh vật thuộc nhóm nào sẽ định hướng hoạt hóa T CD4+ theo hướng Th17?
 - A. Virus
 - B. Vi khuẩn nội bào
 - C. Vi nấm
 - D. Ký sinh trùng
5. Tế bào T CD8+ độc tế bào (CTL) có thể tiêu diệt tế bào nhiễm vi sinh vật bằng cơ chế nào?
 - A. Thực bào tế bào nhiễm
 - B. Kích hoạt hệ thống bổ thể làm ly giải tế bào nhiễm
 - C. Gây apoptosis bằng CD40 ligand
 - D. Phóng thích granzyme và perforin vào tế bào nhiễm

Đáp án: 1A, 2B, 3D, 4C, 5D

BÀI 9. ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH DỊCH THỂ

ThS.BS. Lý Khánh Vân

MỤC TIÊU

1. Trình bày được cấu trúc cơ bản và chức năng của kháng thể.
2. Trình bày được các lớp kháng thể.
3. Liệt kê được các pha và các loại của miễn dịch dịch thể.
4. Giải thích được chức năng của lympho T giúp đỡ trong đáp ứng miễn dịch dịch thể.
5. Phân biệt đáp ứng tạo kháng thể với kháng nguyên phụ thuộc tuyến ức và kháng nguyên không phụ thuộc tuyến ức.
6. Giải thích được sự điều hòa đáp ứng miễn dịch dịch thể.

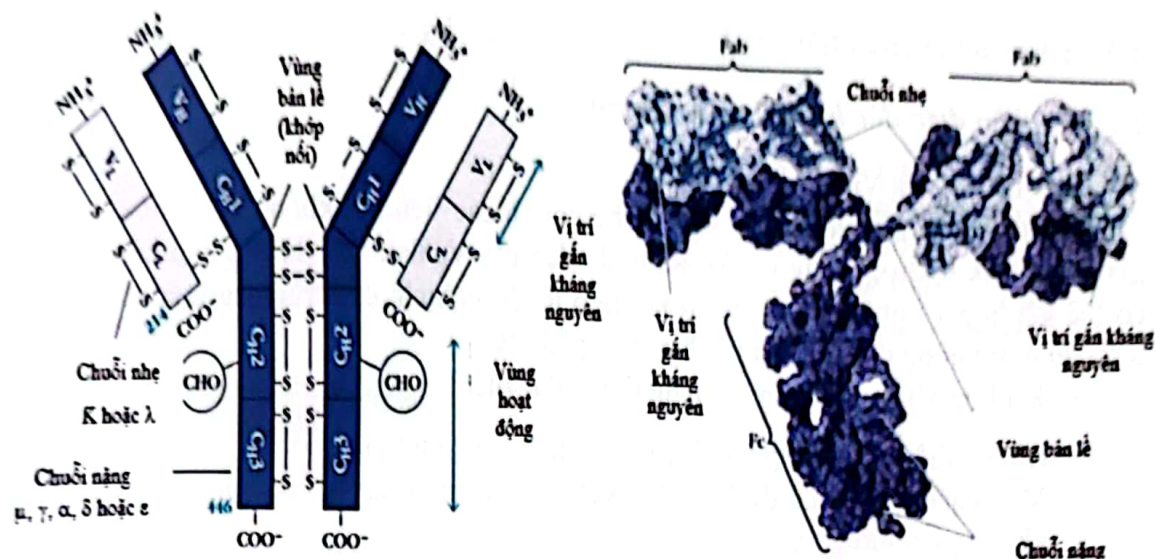
NỘI DUNG

Miễn dịch dịch thể (humoral immunity) là một nhánh của đáp ứng miễn dịch thích nghi – một trong những con đường đáp ứng miễn dịch mà cơ thể tạo ra khi có kháng nguyên xâm nhập, thông qua sự sản xuất các kháng thể đặc hiệu. Kháng thể được tạo ra có chức năng trung hòa và loại bỏ các vi sinh vật ngoại bào cũng như các độc tố của chúng, là cơ chế phòng vệ của cơ thể đối với những kháng nguyên có bản chất là polysaccharide và lipid. Về bản chất, kháng thể là một globulin thực hiện chức năng trong đáp ứng miễn dịch nên được gọi là globulin miễn dịch. Theo định nghĩa, kháng thể là một globulin miễn dịch có khả năng kết hợp đặc hiệu với một kháng nguyên, được tạo ra khi có kháng nguyên xâm nhập vào trong cơ thể. Ngày nay, nhờ các hiểu biết về cơ sở gen học, người ta đã xác định kháng thể còn được tạo ra ngẫu nhiên, độc lập với kháng nguyên và đã có trước khi tiếp xúc kháng nguyên. Vì thế, chúng có tên là globulin miễn dịch.

1. KHÁNG THỂ

1.1. Cấu trúc của kháng thể

Mỗi phân tử kháng thể được tạo thành từ 4 chuỗi polypeptide: hai chuỗi nặng (heavy chains – H) giống hệt nhau và hai chuỗi nhẹ (light chains – L) cũng giống hệt nhau. Mỗi chuỗi có chứa một vùng biến đổi (vùng V – variable) và một vùng hằng định (vùng C – Constant). Mỗi chuỗi nhẹ được gắn vào một chuỗi nặng và hai chuỗi nặng thì liên kết với nhau. Các chuỗi này liên kết với nhau bằng các cầu nối disulfide, tạo thành phân tử kháng thể có hình dạng giống chữ Y. Chuỗi nhẹ được tạo thành bởi hai domain, gồm một domain (V) và một domain (C), trong khi chuỗi nặng sẽ tạo nên từ một domain (V) và ba hoặc bốn domain (C). Mỗi domain gấp lại thành một cấu trúc lập thể đặc trưng, gọi là domain globulin miễn dịch (Ig domain).



Hình 1. Cấu trúc kháng thể

Khi dùng papain xử lý, phân tử kháng thể sẽ bị cắt thành 3 mảnh có trọng lượng phân tử tương đương nhau. Hai trong ba mảnh đó có cấu trúc và chức năng giống nhau, có khả năng kết hợp đặc hiệu với kháng nguyên tương ứng, nhưng không gây ra hiện tượng kết tủa kháng nguyên do chỉ có một hóa trị. Hai mảnh này được đặt tên là Fab (antigen binding Fragment) vì có khả năng kết hợp với kháng nguyên. Mảnh thứ ba có khả năng kết tinh trong dung dịch, được gọi là mảnh Fc (crystallizable Fragment) không có khả năng kết hợp với kháng nguyên nhưng mang thuộc tính sinh học của phân tử globulin miễn dịch.

Có 2 loại cầu nối disulfua S-S: cầu nối disulfua liên chuỗi (giữa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, giữa 2 chuỗi nặng) và liên kết disulfua nội chuỗi. Số lượng các cầu nối disulfua liên chuỗi khác nhau tùy thuộc vào loại khác thể khác nhau. Các cầu nối này cách nhau tương đối đều vào khoảng 100-110 acid amin và làm cho chuỗi polypeptide cuộn lại thành các búi (loops) và gọi là các domen (domains). Chuỗi nhẹ có 2 domain: V_L và C_L . Chuỗi nặng có 4 domen V_H , C_H1 , C_H2 , C_H3 (IgM và IgE có thêm C_H4). Vị trí kết hợp kháng nguyên của globulin miễn dịch được cấu thành bởi 2 domen V_L và V_H .

Chuỗi L và chuỗi H chỉ có 2 loại chuỗi nhẹ là κ và λ . Chuỗi nặng có 5 lớp: μ , γ , α , δ , ϵ khác nhau ở các vùng C của chúng. Trong quá trình biệt hóa, một số tế bào lympho B có thể tạo ra các kháng thể của các lớp khác nhau (isotype), điều hòa các chức năng hành sự khác nhau và chuyên biệt để chống lại các loại vi khuẩn khác nhau. Quá trình này được gọi là chuyển lớp chuỗi nặng (isotype switching). Kháng thể chứa các chuỗi nặng khác nhau thuộc về các lớp khác nhau và được đặt tên theo chuỗi nặng của chúng tương ứng là IgM, IgG, IgA, IgD, IgE.

1.2. Chức năng của kháng thể

1.2.1. Nhận diện đặc hiệu kháng nguyên

Do vùng V_H và V_L tham gia

Sự kết hợp kháng nguyên - kháng thể chỉ có các liên kết không đồng hóa trị tham gia (lk ion, lk hydro, tương tác kỵ nước, lk Van der Waals). Đây là các liên kết yếu nên có thể kết hợp và phân ly, gọi là sự kết hợp thuận nghịch: cấu trúc hóa học của KN và KT hầu như không đổi sau khi kết hợp hay phân ly.

Sự kết hợp kháng nguyên – kháng thể là đặc hiệu:

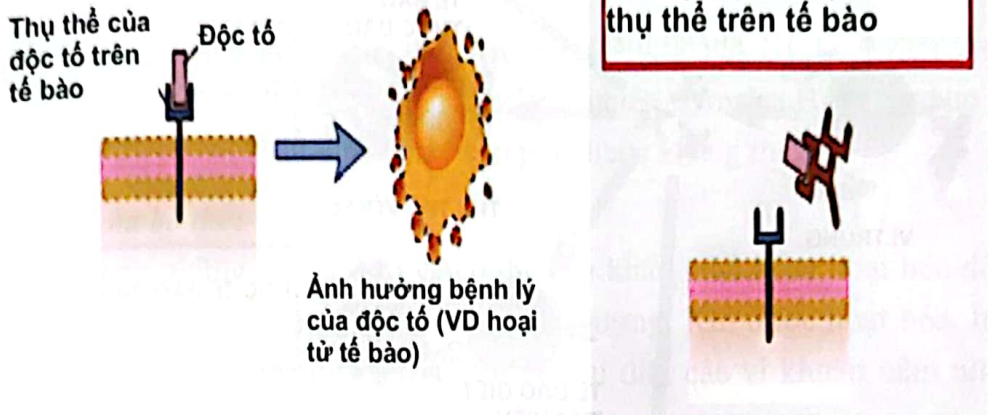
- Kháng thể chỉ kết hợp đặc hiệu với kháng nguyên tạo ra nó.
- Một kháng thể nhất định có thể kết hợp với một hay nhiều epitop có cấu hình không gian tương tự
- Một epitop cũng có thể kết hợp với một hay nhiều vị trí kết hợp kháng nguyên của các phân tử kháng thể khác nhau.

Bảng 1. Tóm tắt các lớp kháng thể

Tỷ lệ	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
	70-75%	15-20%	10%	< 1%	< 1%
Phân bố	Huyết tương, dịch gian bào, dịch não tủy, dịch màng bụng, sữa non	Mô niêm nhầy, sữa non, dịch tiết, nước mắt, nước bọt, mồ hôi	Huyết tương	Huyết tương	Dịch tiết
Thời gian bán hủy (ngày)	23	6	5	3	2
Chức năng	Opsonin hóa, hoạt hóa bổ thể, gây độc trung gian bởi tế bào phụ thuộc kháng thể, miễn dịch sơ sinh, ức chế phản hồi tế bào lympho B	Hoạt động miễn dịch của niêm mạc	Thụ thể kháng nguyên trên lympho B, hoạt hóa bổ thể	Thụ thể kháng nguyên trên lympho B	Bảo vệ cơ thể trước ký sinh trùng, giun sán, hoạt động trong phản ứng quá mẫn type 1
Qua nhau thai	+	-	-	-	-
Gắn với tế bào mast và ái kiềm	-	-	-	-	+
Có thụ thể trên tế bào lympho B	-	-	+	+	-

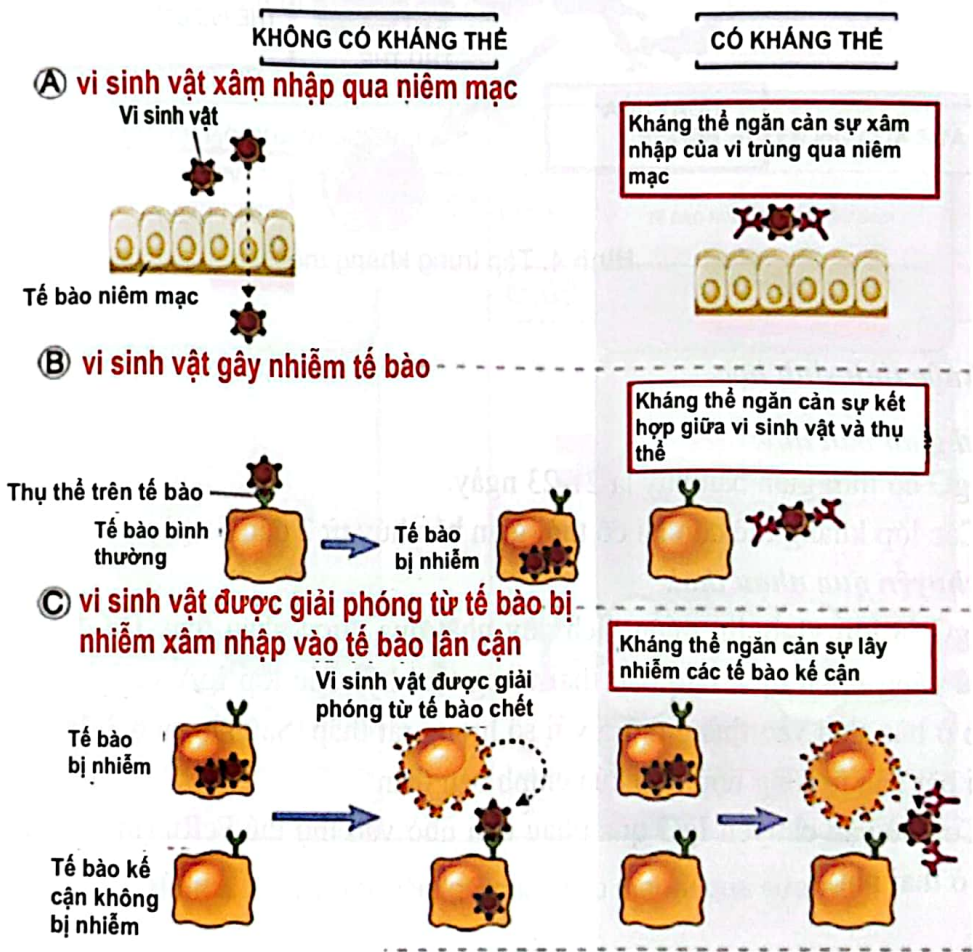
Kết quả sinh học của kết hợp kháng nguyên – kháng thể:

- Bất hoạt các phân tử có hoạt tính.



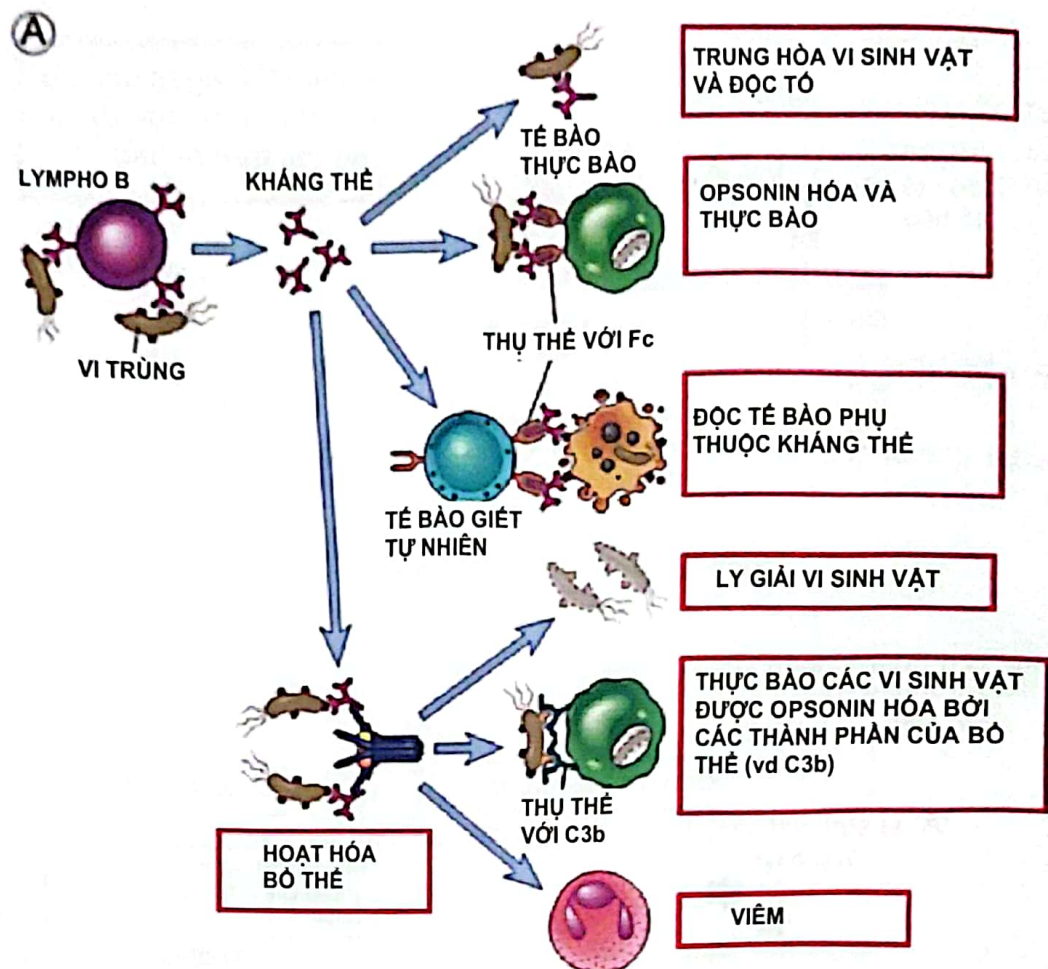
Hình 2. Sự ngăn cản kết hợp độc tố và tế bào

- Bất hoạt vi sinh vật.



Hình 3. Bất hoạt vi sinh vật

- Tập trung KN do phản ứng kết tủa hay ngưng kết



Hình 4. Tập trung kháng thể

1.2.2. Thuộc tính sinh học

Thời gian bán hủy:

- IgG có thời gian bán hủy là 21-23 ngày.
- Các lớp kháng thể còn lại có thời gian bán hủy từ 2 đến 7 ngày.

Di chuyển qua nhau thai:

- IgG là lớp globulin miễn dịch duy nhất qua được nhau thai. Do đó, mẹ truyền được khả năng miễn dịch cho bào thai trong thai kỳ. Các lớp IgA và IgM chỉ bắt đầu tổng hợp ở bào thai vào tháng thứ 5 với số lượng rất thấp. Sau khi sinh 3-4 tháng, trẻ sơ sinh mới bắt đầu tự tổng hợp IgG của chính bản thân.

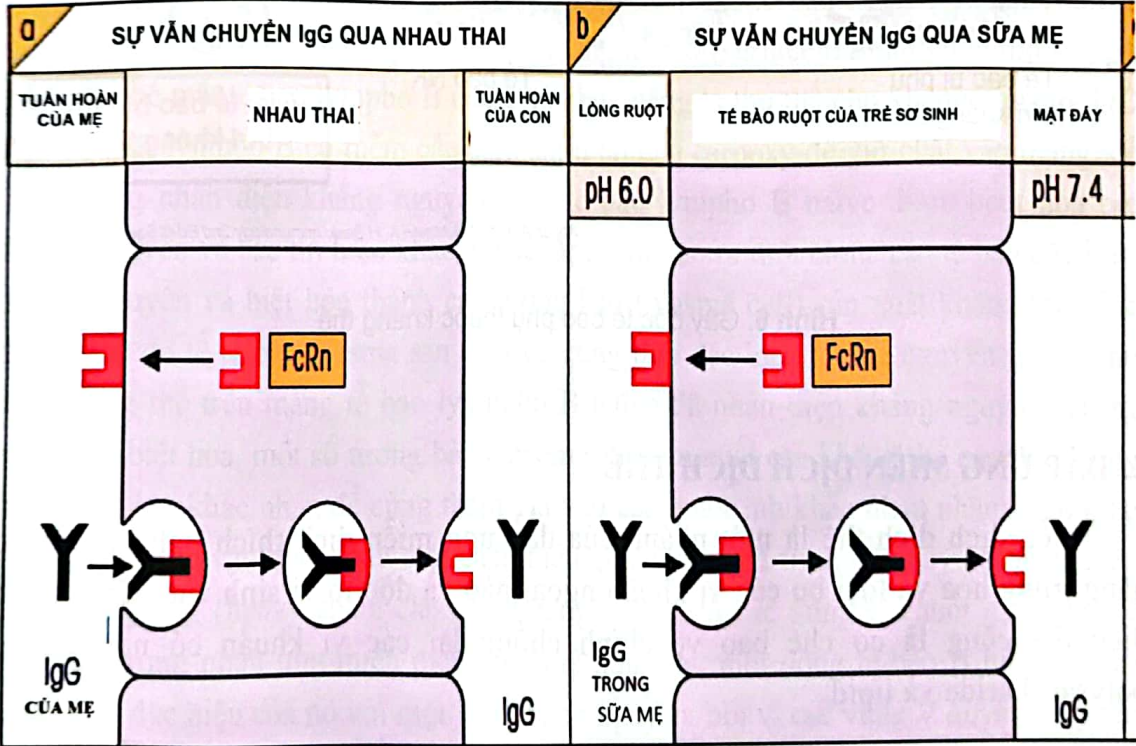
- Cơ chế vận chuyển IgG qua nhau thai nhờ vào thụ thể FcRn (thụ thể đối với Fc của IgG ở thai nhi).

- Chính sự vận chuyển IgG qua nhau thai nên khi mẹ đã miễn cảm tạo kháng thể chống Rh trong lần mang thai trước sẽ gây bệnh tiêu huyết sơ sinh (erythroblastosis fetalis) ở thai nhi Rh+ trong lần mang thai sau.
- Người ta còn tìm thấy thụ thể FcRn trên TB nội mô, giúp IgG tồn tại lâu trong cơ thể người trưởng thành.
- Ngoài ra, IgG còn có các thụ thể khác, như: FcγRI, FcγRII, FcγRIII có trên bạch cầu đơn nhân, bạch cầu trung tính, tế bào giết tự nhiên, lympho B và lympho T, tham gia hiện tượng thực bào, phản ứng độc tế bào phụ thuộc kháng thể.

Hoạt hóa bổ thể:

Một trong những cơ chế bảo vệ cơ thể của kháng thể là sự hoạt hóa dòng thác bổ thể. Bổ thể là một tập hợp các protein huyết tương. Khi được hoạt hóa, bổ thể sẽ có nhiều hoạt tính sinh học quan trọng trong tiêu diệt các vi khuẩn xâm nhập bằng các cách:

- Đục các lỗ thủng trên vi khuẩn.
- Tạo điều kiện cho hiện tượng thực bào (opsonin hóa).
- Thanh thải các phức hợp miễn dịch.
- Phóng thích các phân tử hóa hướng động.

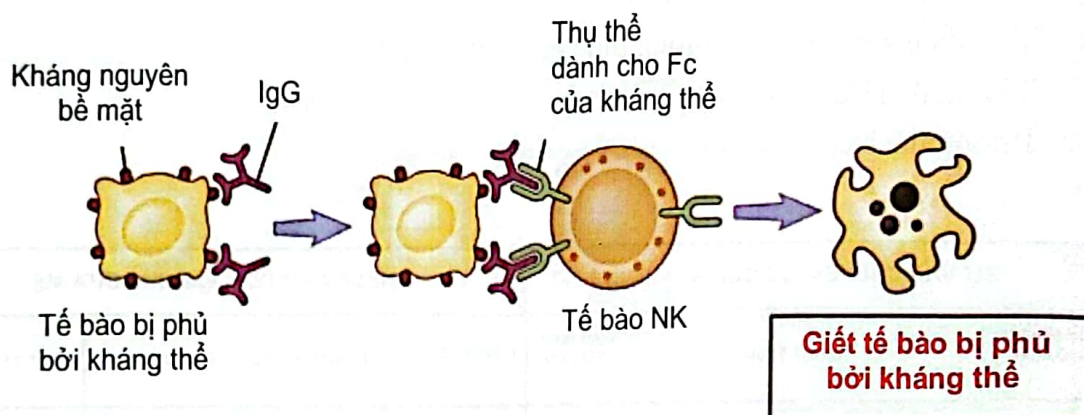


Hình 5. Sự vận chuyển IgG qua nhau thai và qua sữa mẹ

Hủy động các tế bào miễn dịch:

Sau khi gắn vào kháng nguyên ở đầu biến đổi (Fab), kháng thể có thể liên kết với các tế bào miễn dịch ở đầu hằng định (Fc). Những tương tác này có tầm quan trọng đặc biệt trong đáp ứng miễn dịch. Bằng cách này, các kháng thể có khả năng gắn với một vi khuẩn với một đại thực bào và kích hoạt hiện tượng thực bào. Các tế bào giết tự nhiên (NK) có thể thực hiện chức năng độc tế bào và ly giải các vi khuẩn hoặc tế bào ung thư đã bị gắn kết (opsonine hóa) bởi các kháng thể.

Gây độc tế bào bởi tế bào phụ thuộc KT (hiệu quả ADCC) (Antibody-dependent Cell-mediated Cytotoxicity)



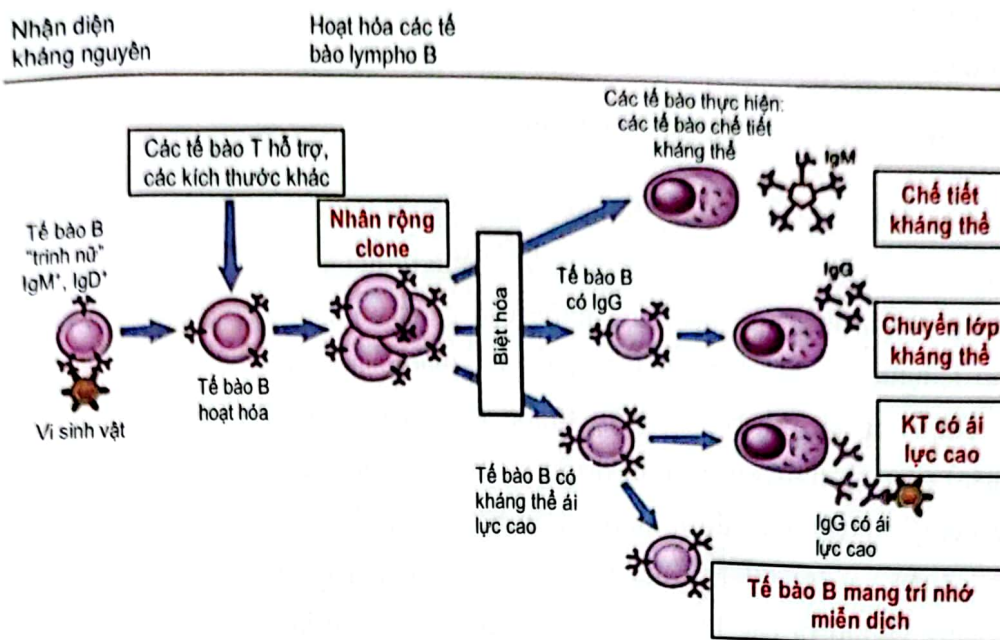
Abbss A. K and Lichtman A. H Basic immunology 2nd Ed © Saunders 2004

Hình 6. Gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể

2. ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH DỊCH THỂ

Miễn dịch dịch thể là một nhánh của đáp ứng miễn dịch thích nghi, có chức năng trung hòa và loại bỏ các vi khuẩn ngoại bào và độc tố vi sinh vật. Miễn dịch dịch thể cũng là cơ chế bảo vệ chính chống lại các vi khuẩn có nang giàu polysaccharide và lipid.

2.1. Các pha đáp ứng của miễn dịch dịch thể



Hình 7. Các pha của đáp ứng miễn dịch dịch thể

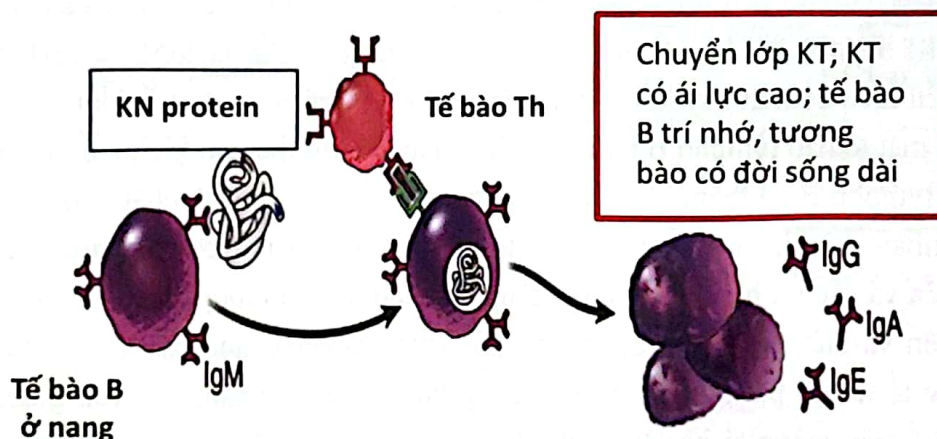
Các tế bào lympho B trưởng thành nhưng chưa bao giờ tiếp xúc với kháng nguyên (naïve B cell) biểu lộ hai loại kháng thể gắn trên màng tế bào là IgM và IgD, gọi là globulin miễn dịch bề mặt hay kháng thể màng tế bào (surface immunoglobulin – SIg). IgM trên bề mặt tế bào lympho B naïve có chức năng là thụ thể cho kháng nguyên. IgD trên bề mặt lympho B có thêm các acid amin tại đầu carboxy để giữ chặt vào màng, có chức năng nhận diện kháng nguyên. Khi tế bào lympho B naïve được hoạt hóa bởi kháng nguyên và các tín hiệu khác, nó sẽ tăng sinh tạo ra một clone các tế bào đặc hiệu kháng nguyên và biệt hóa thành các tương bào (plasma cell) sản xuất kháng thể. Các kháng thể do tế bào plasma sản xuất có cùng tính đặc hiệu kháng nguyên giống như các kháng thể trên màng tế bào lympho B naïve đã nhận diện kháng nguyên. Trong quá trình biệt hóa, một số tương bào chuyển sang sản xuất các kháng thể có chuỗi nặng thuộc các lớp khác nhau để cùng tham gia vào các quá trình khác nhau nhằm chống lại các loại vi sinh vật khác nhau một cách hiệu quả nhất. Quá trình này gọi là chuyển lớp chuỗi nặng (heavy chain class switching). Mặc dù các vùng C chuỗi nặng có thể thay đổi trong phản ứng miễn dịch dịch thể như vậy, mỗi dòng tế bào B luôn duy trì được tính đặc hiệu của nó với một loại kháng nguyên, bởi vì các vùng V quyết định đến quá trình nhận diện vẫn được giữ nguyên. Nếu sự tiếp xúc với kháng nguyên được lặp đi lặp lại sẽ dẫn đến việc tạo ra các kháng thể có ái lực cao hơn với các kháng nguyên ấy, giúp các kháng thể có khả năng bám và trung hòa các vi sinh vật cũng như độc tố hiệu quả hơn. Quá trình gia tăng khả năng liên kết giữa phần nhận diện kháng nguyên

của kháng thể và một epitope này gọi là sự thuần thực ái lực hay sự trưởng thành ái lực (affinity maturation). Một số khác sẽ trở thành các tế bào tuổi thọ cao, được gọi là tế bào trí nhớ (memory cells).

2.2. Các loại đáp ứng miễn dịch dịch thể

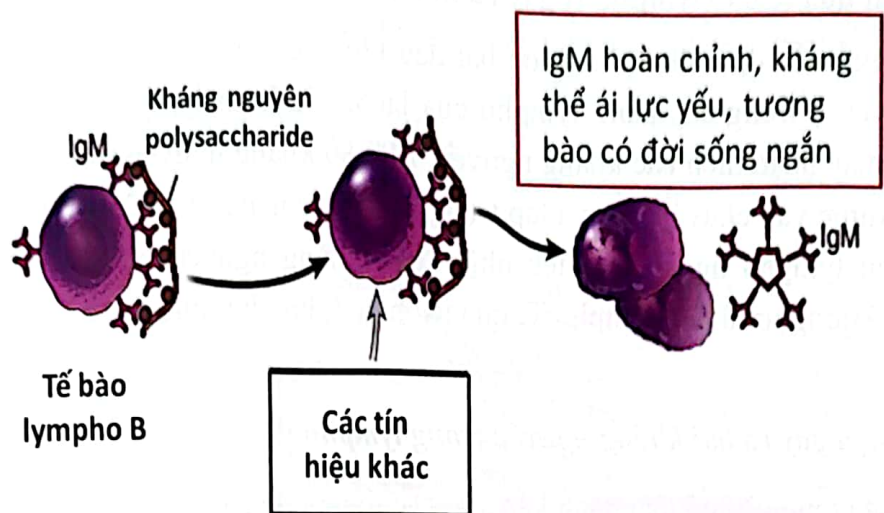
Các tế bào lympho B có thể nhận diện và được hoạt hóa bởi nhiều loại kháng nguyên có tính chất hóa học khác nhau, bao gồm protein, polysaccharide, lipid, nucleic acid cùng nhiều phân tử nhỏ. Tùy thuộc vào có hay không có sự giúp đỡ của tế bào lympho T, người ta chia đáp ứng tạo kháng thể thành hai loại:

- Đáp ứng tạo kháng thể phụ thuộc tế bào lympho T (T-dependent antibody response): Kháng nguyên protein được xử lý và trình diện bởi các tế bào trình diện kháng nguyên (APC) và được nhận diện bởi các tế bào lympho T giúp đỡ (T_H – T helper), đóng vai trò quan trọng trong việc hoạt hóa lympho B, tạo ra chuyển lớp chuỗi nặng và tạo ra các kháng thể có ái lực cao. Nếu không có sự giúp đỡ của tế bào lympho T_H , các kháng nguyên protein tạo ra đáp ứng yếu hoặc không thể tạo được kháng thể.



Hình 8. Đáp ứng tạo kháng thể đối với kháng nguyên phụ thuộc tuyến ức

- Đáp ứng tạo kháng thể không phụ thuộc tế bào lympho T (T-independent antibody response): các kháng nguyên polysaccharide, lipid và các kháng nguyên không phải protein khác kích thích tạo kháng thể mà không cần có sự hỗ trợ của tế bào T_H . Các kháng thể này thường có rất ít hiện tượng chuyển lớp chuỗi nặng và ít có ái lực cao.



Hình 9. Đáp ứng tạo kháng thể đối với kháng nguyên không phụ thuộc tuyến ức

Người ta còn nhận thấy rằng những kháng thể được tạo ra trong các đáp ứng với kháng nguyên là protein sẽ có sự chuyển đổi isotype và trưởng thành ái lực nhiều hơn so với ở kháng thể được tạo ra trong đáp ứng với kháng nguyên không phụ thuộc T. Do đó, có thể kết luận được rằng các đáp ứng kháng thể chuyên biệt và hiệu quả nhất được hình thành thông qua tác động của tế bào T_H , trong khi những đáp ứng kháng thể không phụ thuộc T thì chỉ tương đối đơn giản mà thôi.

2.3. Các kỳ đáp ứng của miễn dịch dịch thể

Các đáp ứng tạo kháng thể sau lần tiếp xúc đầu tiên với kháng nguyên được gọi là đáp ứng kỳ đầu. Đáp ứng với những lần tiếp xúc sau với cùng loại kháng nguyên kỳ đầu gọi là đáp ứng kỳ sau. Các đáp ứng kỳ đầu và kỳ sau khác nhau hoàn toàn cả về số lượng lẫn chất lượng. Lượng kháng thể tạo ra trong đáp ứng kỳ đầu thấp hơn rất nhiều so với lượng kháng thể tạo ra trong đáp ứng kỳ sau.

Đối với các kháng nguyên protein, số lượng kháng thể tạo ra tăng cả về chất lượng và số lượng do kích thích được lặp đi lặp lại bởi kháng nguyên sẽ làm tăng số lượng các tế bào lympho T giúp đỡ.

Bảng 2. So sánh đáp ứng miễn dịch kỳ đầu và kỳ sau

	Đáp ứng kỳ đầu	Đáp ứng kỳ sau
Thời gian tạo miễn dịch	5-10 ngày	1-3 ngày
Đáp ứng định	Thấp hơn	Cao hơn
Isotype kháng thể	IgM > IgG	IgG là chủ yếu
Ái lực	Ái lực yếu, hay thay đổi	Ái lực trung bình cao

2.4. Sự hoạt hóa tế bào lympho B gây ra bởi kháng nguyên

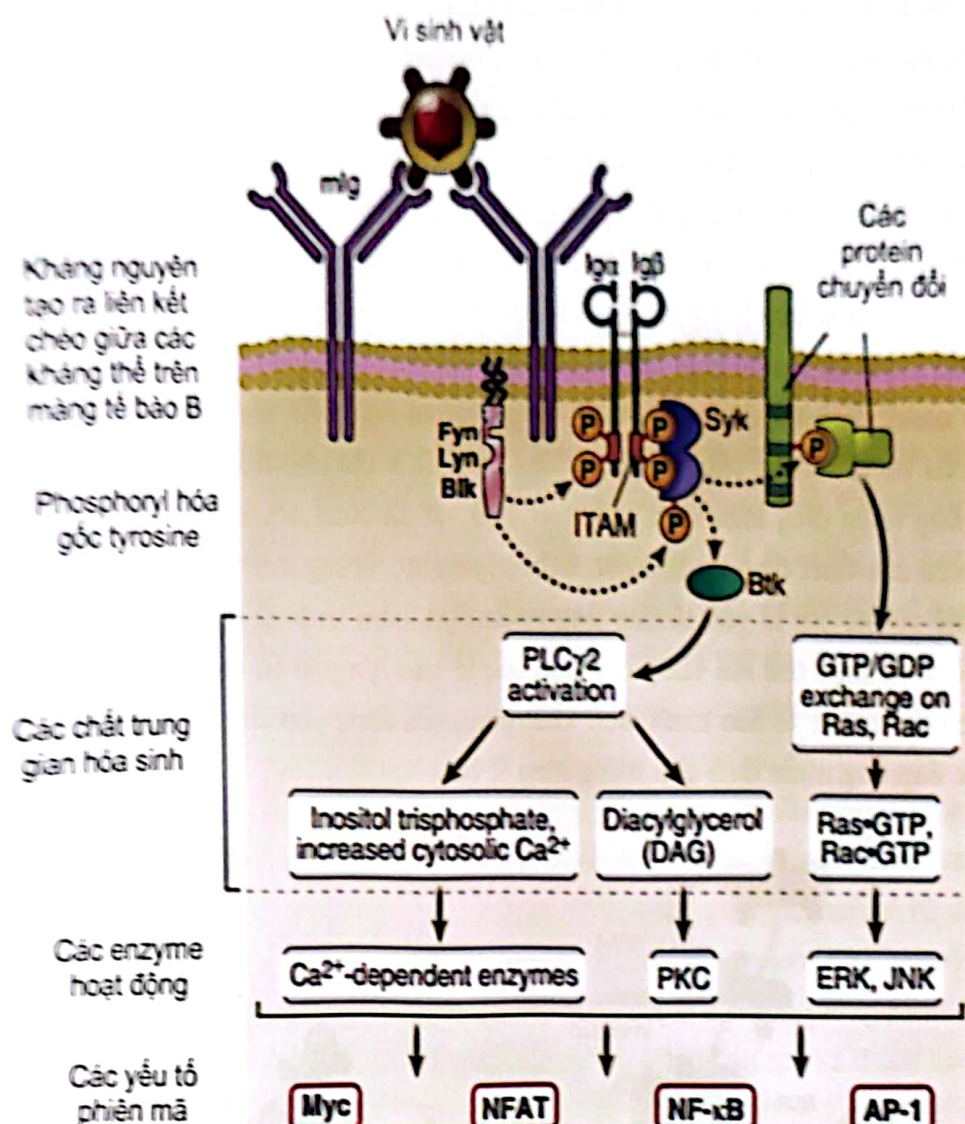
Đáp ứng miễn dịch dịch thể được bắt đầu khi các tế bào lympho B đặc hiệu với kháng nguyên ở trong các nang lympho của lách, các hạch lympho, các mô lympho của màng nhầy nhận diện các kháng nguyên. Một số kháng nguyên trong các mô hoặc trong máu được vận chuyển đến và tập trung trong các nang giàu tế bào lympho B của các cơ quan lympho ngoại vi. Việc nhận diện kháng nguyên bắt đầu sự hoạt hóa lympho B. Tương tự tế bào lympho T, quá trình hoạt hóa lympho B cũng cần nhiều tín hiệu khác.

2.4.1. Tín hiệu gây ra bởi kháng nguyên trong lympho B

Khi kháng nguyên có khả năng gắn vào các thụ thể kháng thể trên màng lympho B thì sẽ phát ra tín hiệu được dẫn truyền bởi các phân tử làm nhiệm vụ dẫn truyền tín hiệu vào bên trong tế bào lympho B. Sự truyền tín hiệu này yêu cầu sự kết hợp (liên kết chéo) của hai hay nhiều phân tử Ig màng (SIg – Surface immunoglobulin) thông qua cầu nối là kháng nguyên. Liên kết chéo này có thể xảy ra với hai hay nhiều kháng nguyên trong một tập hợp hoặc một kháng nguyên có nhiều quyết định kháng nguyên giống nhau bám vào các phân tử SIg trên tế bào lympho B. Các kháng nguyên polysaccharide, lipid và các kháng nguyên không phải protein khác thường có nhiều quyết định kháng nguyên giống nhau trên cùng một phân tử nên chúng có khả năng cùng một lúc gắn vào nhiều thụ thể là kháng thể trên màng một tế bào B.

IgM trên bề mặt tế bào lympho B naive có chức năng là thụ thể cho kháng nguyên. IgD chủ yếu được tìm thấy trên bề mặt tế bào B, có thêm các acid amin tại đầu cacboxy để giữ chặt vào màng tế bào. Các kháng thể IgD và IgM đóng vai trò nhận diện kháng nguyên và làm thụ thể cho kháng nguyên trên bề mặt lympho B naïve (SIg). Các SIg này có khả năng nhận diện kháng nguyên nhưng không dẫn truyền được tín hiệu. SIgM được gắn theo kiểu không đồng hóa trị vào hai protein có ký hiệu là $I\alpha$ và $I\beta$ để tạo thành phức hợp thụ thể tế bào B (BCR). Phần nằm trong bào tương của $I\alpha$ và $I\beta$ có chứa các motif hoạt hóa dựa vào tyrosine của thụ thể miễn dịch (immunoreceptor tyrosine-based activation motif - gọi tắt là motif ITAM). Các motif này có cấu trúc hằng định giống nhau, làm nhiệm vụ dẫn truyền tín hiệu của nhiều loại thụ thể hoạt hóa khác nhau trong hệ thống miễn dịch. Khi hai hoặc nhiều hơn thụ thể trên cùng một tế bào B tập hợp lại với nhau thì các gốc tyrosine trong các motif ITAM của $I\alpha$ và $I\beta$ được phosphoryl hóa bởi enzyme kinase có gắn với phức hợp thụ thể của tế bào B dành cho kháng nguyên. Các phosphotyrosine (tyrosine đã được phosphoryl hoá) này trở thành vị trí tiếp cận cho các protein chuyển đổi (adaptor protein) là các protein tự chúng được phosphoryl hóa rồi lôi kéo một số phân tử làm nhiệm vụ dẫn truyền tín hiệu đến bên cạnh. Kết quả của việc dẫn truyền các tín hiệu phát ra từ thụ thể trong các tế bào B đó là

sự hoạt hóa của các yếu tố phiên mã (transcription factor) làm thay đổi biểu hiện của các gene có các sản phẩm protein do chúng mã hóa tham gia vào quá trình tăng sinh và hoạt hóa của tế bào B.

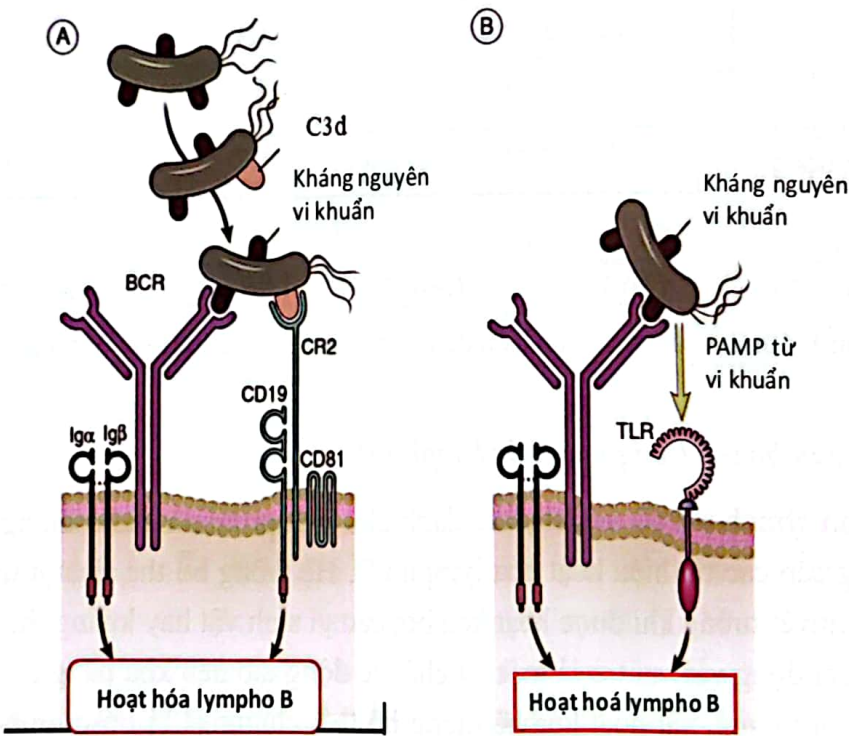


Hình 10. Sự dẫn truyền tín hiệu qua trung gian thụ thể trong lympho B

2.4.2. Vai trò của bộ thể trong hoạt hóa lympho B

Các tế bào lympho B có một thụ thể dành cho một protein của hệ thống bộ thể có tác dụng cung cấp các tín hiệu hoạt hóa lympho B. Hệ thống bộ thể là một tập hợp các protein trong huyết tương khi được hoạt hóa bởi các vi sinh vật hay kháng thể liên kết vi sinh vật và hoạt động với vai trò là một cơ chế tác động tạo nên khả năng đề kháng của cơ thể. Khi một vi sinh vật hoạt hóa hệ thống bộ thể, chúng sẽ bị opsonin hóa bởi các mảnh của loại protein bộ thể rất dồi dào trong huyết tương là C3. Một trong số các mảnh protein trên là C3d. Các tế bào lympho B đặc hiệu kháng nguyên vi sinh vật có

thể nhận diện được kháng nguyên thông qua BCR của chúng, đồng thời nhận diện cả các C3d bám với vi sinh vật đó thông qua thụ thể type 2 dành cho bỏ thể (ký hiệu là CR2 hoặc CD21), thụ thể này sẽ gắn vào C3d. Sự tham gia của các CR2 này giúp tăng cường đáng kể những đáp ứng hoạt hóa phụ thuộc vào kháng nguyên của tế bào lympho B. Vai trò này của bỏ thể, một lần nữa thể hiện rằng vi sinh vật hoặc đáp ứng miễn dịch bẩm sinh với vi sinh vật đó cung cấp những tín hiệu thứ hai bên cạnh tín hiệu từ kháng nguyên và đều cần thiết cho sự hoạt hóa các lympho bào. Trong miễn dịch dịch thể, sự hoạt hóa bỏ thể được xem là một cách mà đáp ứng miễn dịch bẩm sinh tạo điều kiện cho quá trình hoạt hóa của tế bào B. Khi thụ thể CR2 được gắn với bỏ thể sẽ làm tăng các đáp ứng hoạt hóa tế bào lympho B bởi kháng nguyên. Vì thế các protein bỏ thể đã cung cấp các tín hiệu thứ hai để hoạt hóa tế bào B, cùng với kháng nguyên (đóng vai trò là tín hiệu thứ nhất), để khởi động quá trình tăng sinh và biệt hóa của tế bào lympho B. Vai trò này của bỏ thể trong các đáp ứng miễn dịch dịch thể cho thấy các vi sinh vật hoặc các đáp ứng miễn dịch bẩm sinh chống vi sinh vật đã cùng với kháng nguyên cung cấp các tín hiệu cần thiết để hoạt hóa các tế bào lympho. Trong miễn dịch dịch thể thì hoạt hóa bỏ thể có thể coi là yếu tố đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và thành phần C3d có thể được coi là tín hiệu thứ hai cung cấp cho các tế bào lympho B, tương tự như các đồng kích thích tố mà các tế bào trình diện kháng nguyên cung cấp cho các tế bào lympho T trong các đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào.



Hình 11. Vai trò của các tín hiệu trong việc hoạt hóa lympho B

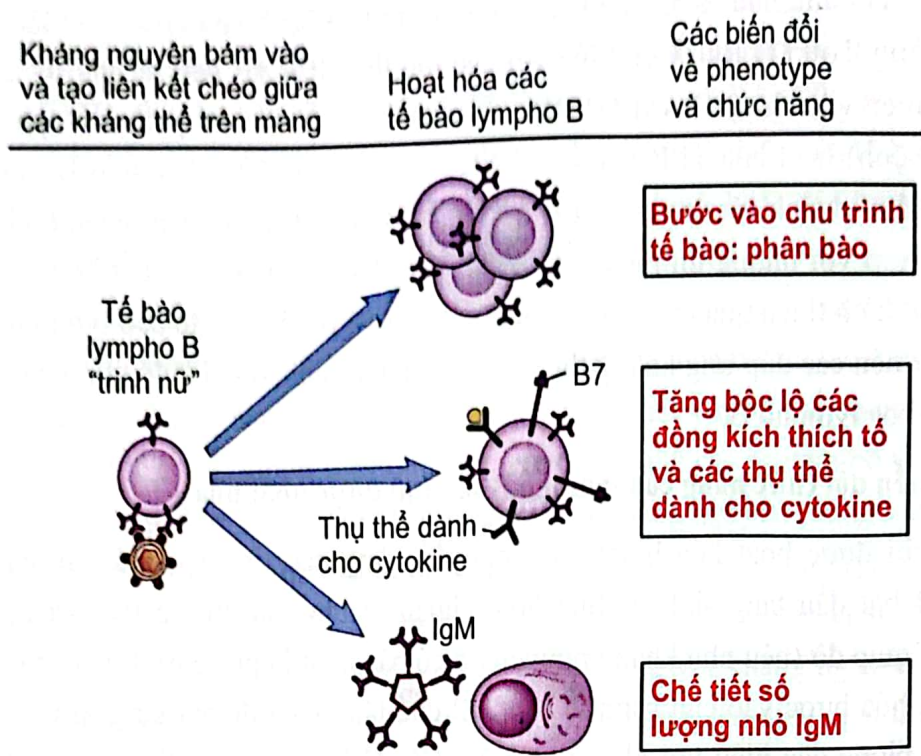
(Nguồn: Basic immunology 2020)

Tế bào B cũng như tế bào có tua và những tế bào bạch cầu khác, có biểu hiện các thụ thể giống Toll (TLRs). Cùng lúc với các thụ thể BCR (B cell receptors) nhận diện kháng nguyên vi sinh vật, PAMP (Pathogen associated molecular patterns – phân tử liên kết mầm bệnh) hoạt hóa TLR (Toll - like receptors) của tế bào lympho B. Sự gắn kết của sản phẩm vi sinh vật vào các TLR trên màng tế bào B kích hoạt nhiều tín hiệu hoạt hóa, phối hợp với những tín hiệu đến từ thụ thể kháng nguyên; sự kết hợp của các tín hiệu này sẽ kích thích quá trình tăng sinh, biệt hóa và tiết Ig của tế bào lympho B, từ đó hình thành nên các đáp ứng kháng thể để chống lại vi sinh vật. Từ đó góp phần vào quá trình hoạt hóa lympho B.

2.5. Các biến đổi chức năng của lympho B sau khi được hoạt hóa

Sau khi được hoạt hóa bởi kháng nguyên cùng các tín hiệu thứ hai, các tế bào lympho B bắt đầu tăng sinh và biệt hóa, chuẩn bị cho các tương tác với các tế bào lympho T giúp đỡ (nếu như kháng nguyên đó có bản chất là protein). Các tế bào lympho B đã hoạt hóa bước vào chu trình tế bào, bắt đầu tăng sinh để gia tăng số lượng tế bào trong các clone đặc hiệu với kháng nguyên. Các tế bào cũng có thể bắt đầu tổng hợp nhiều IgM hơn. Như vậy, kích thích của kháng nguyên đã tạo ra pha sớm của đáp ứng miễn dịch dịch thể. Đáp ứng ở pha sớm này sẽ mạnh hơn nếu kháng nguyên có cấu trúc là kháng nguyên đa giá, có nghĩa là kháng nguyên có nhiều quyết định kháng nguyên giống nhau trên cùng một phân tử kháng nguyên. Lý do là vì những kháng nguyên này sẽ tạo ra được liên kết chéo của nhiều thụ thể dành cho kháng nguyên hơn, hoạt hóa bỏ thể cũng mạnh hơn. Các tính chất này thường thấy ở các polysaccharide và các kháng nguyên không phụ thuộc tế bào T khác. Hầu hết các kháng nguyên hòa tan có bản chất là protein thì thường lại không có nhiều quyết định kháng nguyên giống nhau trên cùng một phân tử kháng nguyên. Vì thế, chúng không có khả năng tạo ra được các liên kết chéo giữa các thụ thể của tế bào B dành cho kháng nguyên, kết quả là tự chúng chỉ có thể kích thích tạo ra được các đáp ứng miễn dịch yếu. Kích thích bởi kháng nguyên lên các tế bào B sẽ tạo ra được ít nhất là ba biến đổi ở các tế bào này để làm tăng khả năng tương tác của chúng với các tế bào T giúp đỡ:

- Hoạt hóa tế bào lympho B sẽ làm tăng biểu lộ các phân tử đồng kích thích B7, là phân tử có chức năng cung cấp các tín hiệu thứ hai để hoạt hóa các tế bào lympho T.
- Hoạt hóa tế bào lympho B sẽ làm tăng biểu lộ của các thụ thể dành cho các cytokine là những chất trung gian hóa học do tế bào T tiết ra.
- Hoạt hóa tế bào lympho B cũng sẽ làm giảm số lượng thụ thể dành cho các chemokine là những chất được tạo ra ở trong các nang lympho có tác dụng giữ các tế bào lympho B ở lại trong các nang lympho. Kết quả là các tế bào lympho B hoạt hóa có thể đi ra vùng rìa nang lympho để tiến về phía đang tập trung các tế bào lympho T.



Hình 12. Kết quả của việc hoạt hóa lympho B

2.6. Chức năng của tế bào lympho T giúp đỡ trong đáp ứng miễn dịch dịch thể

Một kháng nguyên protein có thể kích thích sinh đáp ứng tạo kháng thể thì các tế bào lympho B và lympho T giúp đỡ đặc hiệu với kháng nguyên ấy phải tiến lại gần nhau, tương tác với nhau trong các cơ quan lympho để kích thích các tế bào lympho B tăng sinh và biệt hóa. Đây là một quá trình hết sức hiệu quả vì các kháng nguyên protein có thể kích thích tạo ra kháng thể rất mạnh trong vòng 3 đến 7 ngày sau khi tiếp xúc với kháng nguyên.

2.6.1. Hoạt hóa và sự di chuyển của các tế bào lympho T giúp đỡ

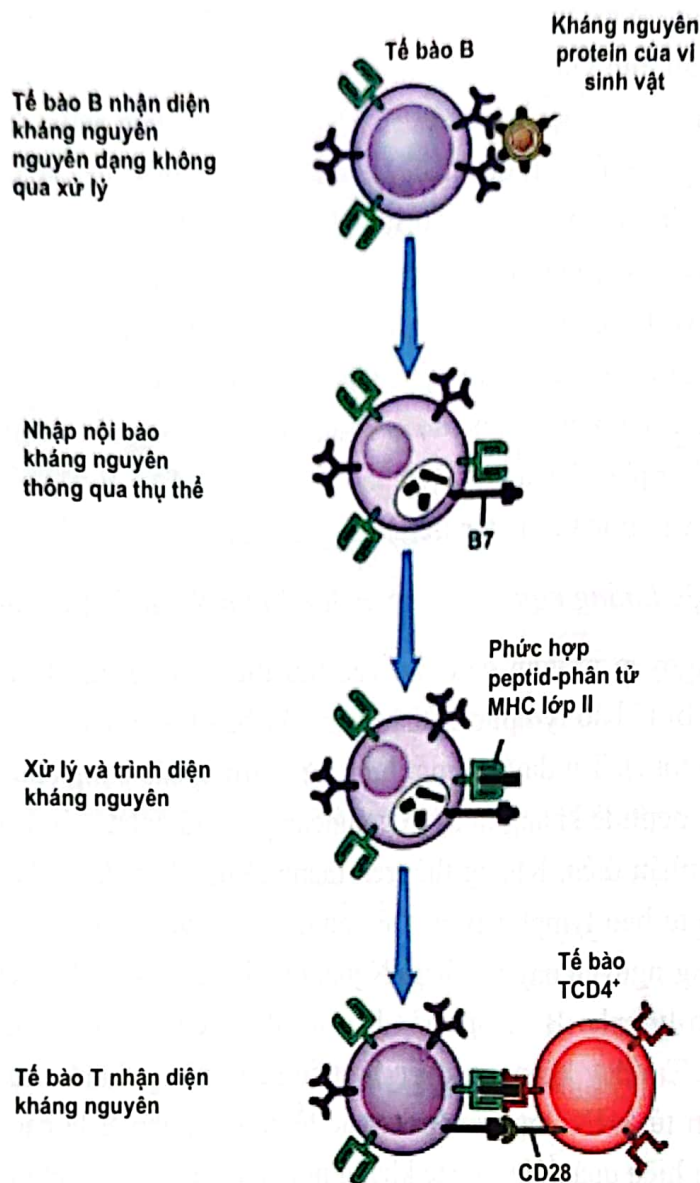
Các tế bào lympho T giúp đỡ đã được hoạt hóa để biệt hóa thành các tế bào thực hiện tương tác với các lympho B đã được kích thích bởi kháng nguyên tại vùng rìa của các nang lympho trong các cơ quan lympho ngoại vi. Sau khi nhận diện kháng nguyên do các tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp trình diện trong các cơ quan lympho, các tế bào lympho T giúp đỡ CD4⁺ được kích thích tăng sinh và biệt hóa thành các tế bào thực hiện sản xuất các cytokine. Ngoài ra, các kháng nguyên kích thích các tế bào TCD4⁺ có nguồn gốc từ các vi sinh vật ngoại bào và các protein đã được xử lý và trình diện bởi các phân tử MHC lớp II của các tế bào trình diện kháng nguyên trong vùng giàu tế bào lympho T của các cơ quan lympho ngoại vi. Tại đây các tế bào TCD4⁺ nhận diện kháng nguyên có thể biệt hóa thành các tế bào thực hiện có khả năng

tạo ra các cytokine khác nhau. Các tiểu quần thể Th1 và Th2 là những ví dụ về dạng các tế bào thực hiện đã biệt hóa này. Các tế bào lympho T hành sự đã biệt hóa bắt đầu di chuyển ra khỏi nơi cư trú thường xuyên của chúng. Một số tế bào lympho T này sẽ đi vào vòng tuần hoàn, tìm kiếm các kháng nguyên của vi sinh vật tại những vị trí cách xa vị trí ban đầu của chúng, loại bỏ các vi sinh vật bằng đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Một số tế bào T giúp đỡ đã biệt hóa thì di chuyển về phía rìa của các nang lympho cùng với thời điểm các tế bào lympho B được kích thích bởi kháng nguyên ở trong các nang lympho cũng di chuyển đến vị trí ấy. Sự di chuyển có định hướng này của các tế bào T và B về phía của nhau phụ thuộc vào những thay đổi trong sự biểu lộ của các thụ thể dành cho các chemokine nhất định trên các tế bào lympho đã hoạt hóa và việc tạo ra các chemokine bám vào các thụ thể này trong các nang lympho và trong vùng giàu tế bào lympho T của hạch lympho. Các tế bào T và B gặp nhau ở vùng rìa của các nang lympho và bước tương tác tiếp theo giữa các tế bào này diễn ra tại đây.

2.6.2. Sự trình diện kháng nguyên của lympho B cho tế bào T giúp đỡ

Khi kháng nguyên protein gắn vào các thụ thể trên bề mặt tế bào lympho B thì kháng nguyên sẽ bị tế bào lympho B thu nạp vào bên trong tế bào thông qua quá trình nhập bào (endocytose). Tại đây, chúng được xử lý trong các bong chứa trong bào tương rồi trình diện các peptide kháng nguyên cùng các phân tử MHC lớp II để cho các tế bào T giúp đỡ CD4⁺ nhận diện. Kháng thể trên màng tế bào lympho B là một thụ thể có ái lực cao giúp cho tế bào lympho B có thể gắn đặc hiệu vào một kháng nguyên ngay cả khi nồng độ kháng nguyên này rất thấp. Ngoài ra, kháng nguyên khi đã bám vào thụ thể trên màng tế bào lympho B sẽ bị nhập bào rồi được chuyển vào các bong endosome trong bào tương. Tại đây kháng nguyên protein sẽ bị xử lý thành các peptide rồi được gắn vào các phân tử MHC lớp II. Vì thế các tế bào lympho B là các tế bào trình diện kháng nguyên rất hiệu quả đối với các kháng nguyên đặc hiệu mà chúng nhận diện. Mỗi tế bào lympho B bất kỳ có thể gắn vào một quyết định kháng nguyên có cấu trúc lập thể của một kháng nguyên protein, nhập kháng nguyên đó vào trong tế bào rồi xử lý kháng nguyên và trình diện nhiều peptide của kháng nguyên đó cho các tế bào lympho T nhận diện. Vì thế các tế bào lympho B và tế bào lympho T nhận diện các quyết định kháng nguyên khác nhau của cùng một kháng nguyên. Do các tế bào lympho B trình diện kháng nguyên mà chúng có thụ thể đặc hiệu với kháng nguyên ấy còn các tế bào lympho T lại nhận diện các peptide kháng nguyên có nguồn gốc từ cùng một kháng nguyên mà tế bào lympho B đã nhận diện nên tương tác giữa các tế bào B và T vẫn được bảo đảm là tương tác có tính đặc hiệu với cùng kháng nguyên. Các tế bào lympho đã được hoạt hóa bởi kháng nguyên còn biểu lộ các yếu tố đồng kích thích (như các

phân tử B7), có tác dụng kích thích các tế bào lympho T giúp đỡ nhận diện các peptide kháng nguyên mà tế bào lympho B trình diện cho chúng.

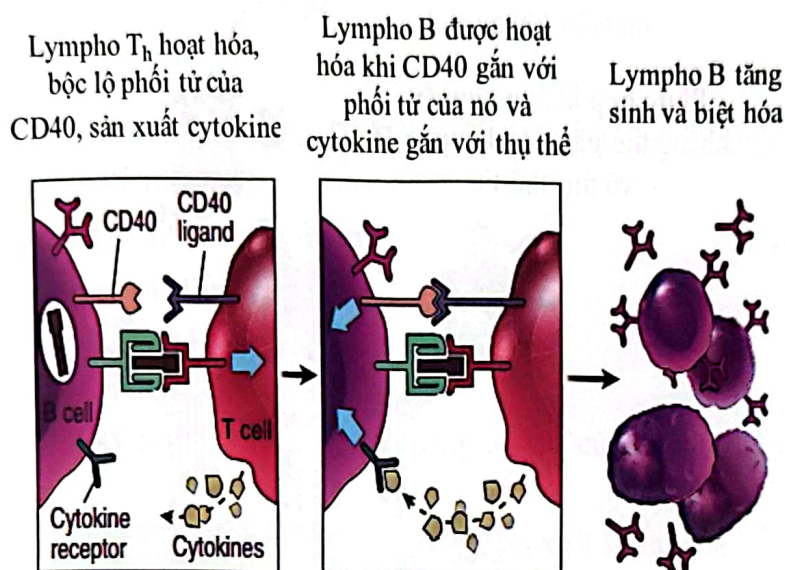


Hình 13. Trình diện kháng nguyên cho lympho T giúp đỡ

2.6.3. Cơ chế tế bào lympho T giúp đỡ hoạt hóa lympho B

Các tế bào lympho T giúp đỡ nhận diện kháng nguyên do tế bào B trình diện có khả năng hoạt hóa các tế bào B bằng cách biểu lộ các phân tử phối tử của CD40 và sản xuất ra các cytokine. Quá trình này cũng tương tự như quá trình tế bào lympho T giúp đỡ hoạt hóa đại thực bào trong đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Phân tử phối tử của CD40 trên bề mặt tế bào lympho T giúp đỡ gắn vào phân tử CD40 trên bề mặt tế bào lympho B. Khi hai phân tử này kết hợp với nhau sẽ phát ra các tín hiệu kích thích tế bào B tăng sinh (nhân rộng clone) đồng thời tổng hợp và sản xuất các kháng thể. Cùng

lúc đó thì các cytokine do tế bào T giúp đỡ tạo ra bám vào các thụ thể dành cho cytokine trên các tế bào B và kích thích tăng sinh mạnh hơn nữa và sản xuất nhiều kháng thể hơn. Yêu cầu cần có tương tác giữa phân tử CD40 và phối tử của nó để bảo đảm cho chỉ có các tế bào lympho B và T có tiếp xúc trực tiếp với nhau mới tham gia vào tương tác để tăng sinh này. Các tín hiệu từ tế bào lympho T giúp đỡ còn kích thích các quá trình chuyển lớp chuỗi nặng và tạo ái lực mạnh, là hai quá trình đặc biệt chỉ thấy trong các đáp ứng tạo kháng thể chống lại các kháng nguyên protein phụ thuộc tế bào lympho T.



Hình 14. Vai trò của lympho T giúp đỡ trong việc hoạt hóa lympho B

(Nguồn: Basic immunology 2020)

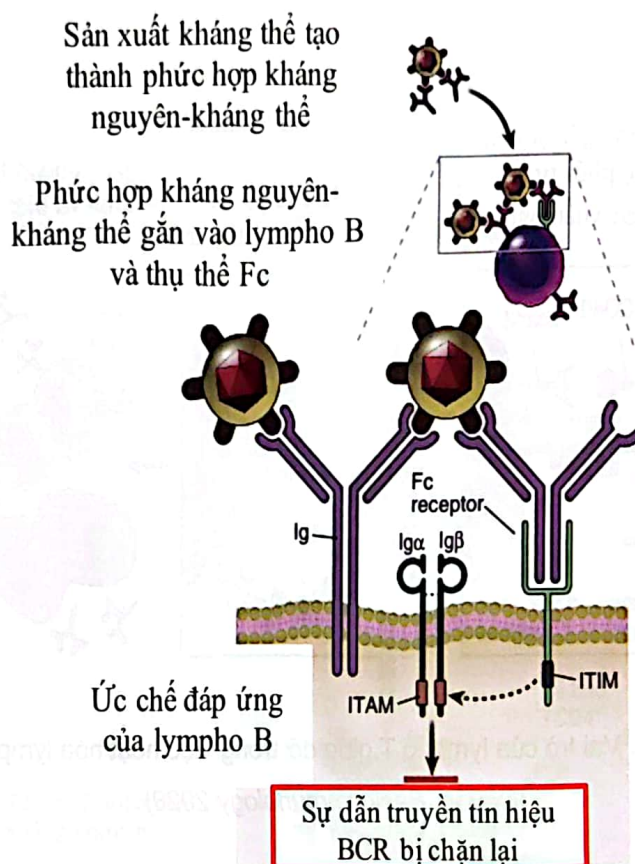
2.7. Điều hòa đáp ứng miễn dịch dịch thể

Quá trình dập tắt đáp ứng miễn dịch dịch thể diễn ra qua 3 con đường:

- Sau khi các tế bào lympho B biệt hóa thành các tế bào sản xuất kháng thể và các tế bào mang trí nhớ miễn dịch thì một số trong số những tế bào này có thể có đời sống trường tồn, còn lại thì đa số các tế bào lympho B đã hoạt hóa sẽ chết theo chương trình (apoptosis). Sự giảm dần số lượng các tế bào lympho B đã hoạt hóa như vậy tạo nên trạng thái thoái trào của đáp ứng miễn dịch dịch thể.

- Trong khi các kháng thể (chủ yếu là IgG) đang được sản xuất và lưu hành khắp cơ thể thì chúng sẽ gắn kết với những kháng nguyên còn trong máu và mô và tạo thành những phức hợp miễn dịch kháng nguyên-kháng thể. Các lympho B đặc hiệu với kháng nguyên sẽ bám vào phần kháng nguyên của phức hợp này nhờ vào các thụ thể BCR (B cell receptors). Cùng lúc đó, phần Fc của IgG sẽ được một tế bào lympho B khác nhận

diện thông qua thụ thể Fc γ RIIB. Thụ thể này có chứa ITIM sẽ truyền tín hiệu ức chế sự hoạt động của ITAM dẫn đến ức chế vào tế bào lympho B và dập tắt những tín hiệu từ thụ thể kháng nguyên, vì vậy cũng làm ngừng đáp ứng của tế bào lympho B. Quá trình mà kháng thể liên kết kháng nguyên ức chế sự tiết thêm kháng thể như vậy, được gọi là sự phản hồi của kháng thể (antibody feedback). Hiện tượng này xảy ra khi lượng kháng thể IgG được tạo ra đã đạt số lượng cần thiết.



Hình 15. Cơ chế phản hồi kháng thể (Nguồn: Basic immunology 2020)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Hoàng Phiệt, Miễn dịch-Sinh lý bệnh. TP. Hồ Chí Minh: Nhà xuất bản Y học; 2004. Chương 4, trang 41-55
2. Abul K Abbas, Andrew H. Lichtman, and Shiv Pillai. Basic Immunology: Function and Disorder of the Immune system. 6th ed. Missouri: Elsevier; 2020. Ch. 7, pp. 137-157.
3. Gerd Rudiger Burmester, Antonio Pezzutto. Color Atlats Immunology. 2003 Georg Thieme Verlag, pp 26-36.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Lớp kháng thể IgE có các đặc điểm nào sau đây?
 - A. Nồng độ thấp trong huyết thanh, gắn trên đại thực bào và bạch cầu trung tính
 - B. Nồng độ thấp trong huyết thanh, gắn trên tế bào mast và bạch cầu trung tính
 - C. Nồng độ cao trong huyết thanh, gắn trên tế bào mast và bạch cầu ái kiềm
 - D. Nồng độ thấp trong huyết thanh, gắn trên tế bào mast và bạch cầu
2. Lớp globulin miễn dịch nào duy nhất qua được nhau thai?
 - A. IgA
 - B. IgG
 - C. IgM
 - D. IgD
3. Nếu 2 phân tử kháng thể IgG cùng đặc hiệu với một quyết định kháng nguyên thì 2 phân tử IgG này có đặc điểm gì?
 - A. Giống nhau về cấu trúc chuỗi nặng
 - B. Giống nhau về cấu trúc chuỗi nhẹ
 - C. Giống nhau về tính kháng nguyên
 - D. Giống nhau vị trí gắn kháng nguyên
4. Trong đáp ứng kỳ sau, cơ chế nào làm tăng ái lực của kháng thể đối với kháng nguyên?
 - A. Những lympho B trí nhớ ảnh hưởng đến sự sản xuất kháng thể
 - B. Những lympho B có chuyển lớp kháng thể mới giành được kháng nguyên
 - C. Sự tương tác giữa tế bào lympho B và tế bào lympho T tốt hơn
 - D. Những lympho B có thụ thể ái lực cao mới giành được kháng nguyên
5. Cơ chế nào điều hòa đáp ứng miễn dịch dịch thể liên quan đến mảnh Fc?
 - A. Trung hòa và loại bỏ kháng nguyên bằng cơ chế opsonin hóa
 - B. Phong tỏa và ức chế kháng nguyên gắn vào kháng thể màng
 - C. Ức chế sản xuất kháng thể nhờ vào thụ thể FcR trên lympho B
 - D. Ngăn chặn sự gắn kháng nguyên lên kháng thể của lympho B

Đáp án: 1D, 2B, 3D, 4D, 5C

BÀI 10. DUNG NẠP MIỄN DỊCH VÀ BỆNH LÝ TỰ MIỄN

ThS.BS. Võ Ngọc Quốc Minh – ThS.BS. Nguyễn Hiền Minh

MỤC TIÊU

1. Trình bày được ý nghĩa của dung nạp miễn dịch.
2. Giải thích được dung nạp miễn dịch trung ương và ngoại biên của tế bào lympho T.
3. Giải thích được dung nạp miễn dịch trung ương và ngoại biên của tế bào lympho B.
4. Giải thích được dung nạp miễn dịch đối với vi khuẩn thường trú và kháng nguyên bào thai.
5. Mô tả được cơ chế sinh bệnh và các yếu tố liên quan đến sự hình thành các bệnh lý tự miễn.

NỘI DUNG

1. ĐỊNH NGHĨA

Dung nạp miễn dịch là tình trạng hệ thống miễn dịch không tạo ra đáp ứng miễn dịch chống lại kháng nguyên của bản thân. Đây là một đặc điểm nổi bật của hệ thống miễn dịch khi có thể phản ứng với vô số kháng nguyên khác nhau nhưng lại không phản ứng với kháng nguyên bản thân. Câu hỏi đặt ra là tình trạng dung nạp này có phải là do hệ thống miễn dịch không có tế bào lympho mang thụ thể nhận diện kháng nguyên bản thân hay là do có những cơ chế đã ngăn chặn hệ thống miễn dịch tạo ra đáp ứng chống lại kháng nguyên bản thân. Những tế bào miễn dịch có thụ thể đặc hiệu với kháng nguyên bản thân vẫn được tạo ra bình thường trong quá trình trưởng thành của tế bào lympho. Như vậy, những cơ chế ngăn chặn cơ thể tạo ra đáp ứng chống lại kháng nguyên bản thân giữ vai trò chính trong việc phân biệt lạ quen và tạo ra tình trạng dung nạp miễn dịch. Đây là một thuộc tính cơ bản của hệ thống miễn dịch: phân biệt kháng nguyên của ta hay không phải của ta.

Bệnh lý tự miễn xảy ra khi cơ thể mất tình trạng dung nạp đối với kháng nguyên bản thân. Ngoài tình trạng dung nạp miễn dịch đối với kháng nguyên bản thân, hệ thống miễn dịch còn có tình trạng dung nạp đối với các vi khuẩn sống thường trú trong cơ thể chúng ta cũng như dung nạp đối với kháng nguyên bào thai ở những bà mẹ mang thai.

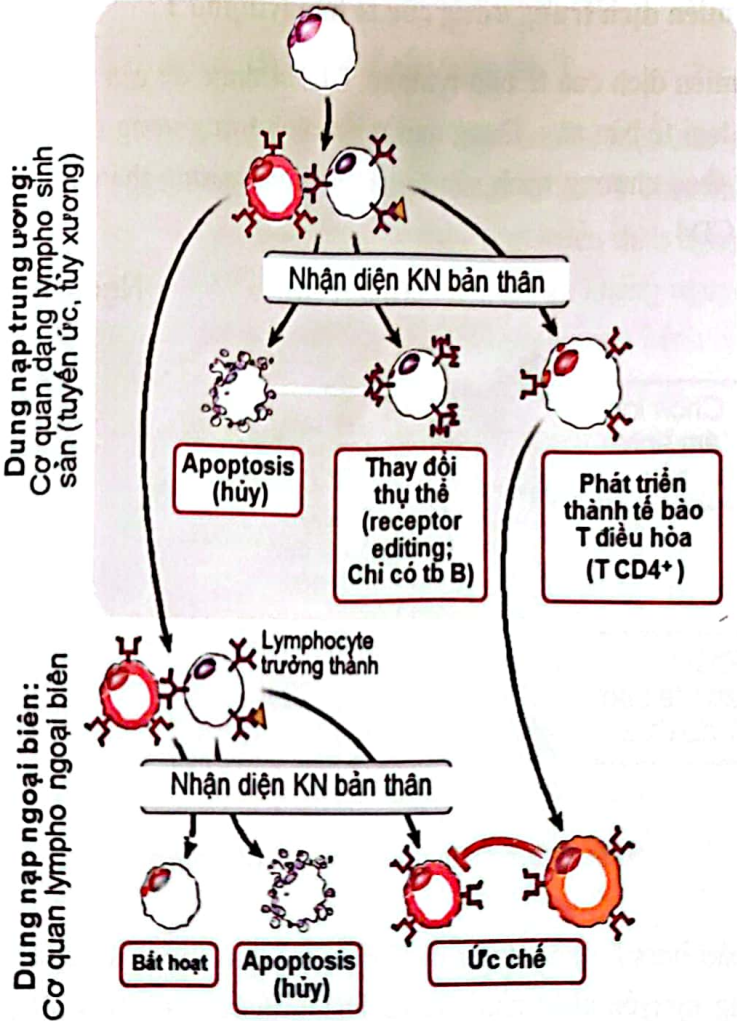
Dung nạp miễn dịch theo nghĩa rộng là tình trạng không có đáp ứng miễn dịch xảy ra khi tế bào lympho tiếp xúc với kháng nguyên đặc hiệu dù đó là của bản thân hay kháng nguyên lạ.

2. Ý NGHĨA

Hiện tượng dung nạp miễn dịch có nhiều ý nghĩa quan trọng:

- Hiểu rõ và làm chủ được tình trạng dung nạp miễn dịch sẽ giúp chúng ta điều trị được các bệnh lý tự miễn. Bệnh lý tự miễn là do mất tình trạng dung nạp miễn dịch do đó nếu có thể làm cho bệnh nhân trở nên dung nạp trở lại thì sẽ giải quyết được bệnh.
- Làm chủ được tình trạng dung nạp miễn dịch sẽ giúp giải quyết được các bệnh lý dị ứng và phản vệ. Nếu bệnh nhân trở nên dung nạp với dị ứng nguyên thì điều này sẽ giúp ngăn chặn và phòng ngừa được các bệnh lý dị ứng vốn là những bệnh lý miễn dịch thường gặp nhất.
- Làm chủ được tình trạng dung nạp miễn dịch giúp ngăn chặn và phòng ngừa hiện tượng thải loại mảnh ghép điều này sẽ giúp cho việc ghép tạng dễ dàng thành công hơn.

3. CƠ CHẾ



Hình 1. Dung nạp miễn dịch trung ương và ngoại biên

- Dung nạp miễn dịch trung ương

Dung nạp miễn dịch trung ương xảy ra khi các tế bào lympho có thụ thể đặc hiệu với kháng nguyên bản thân gặp các kháng nguyên đặc hiệu này tại các cơ quan lympho trung ương. Dung nạp miễn dịch trung ương là cơ chế dung nạp chỉ xảy ra đối với các kháng nguyên bản thân hiện diện trong các cơ quan lympho trung ương như tủy xương và tuyến ức.

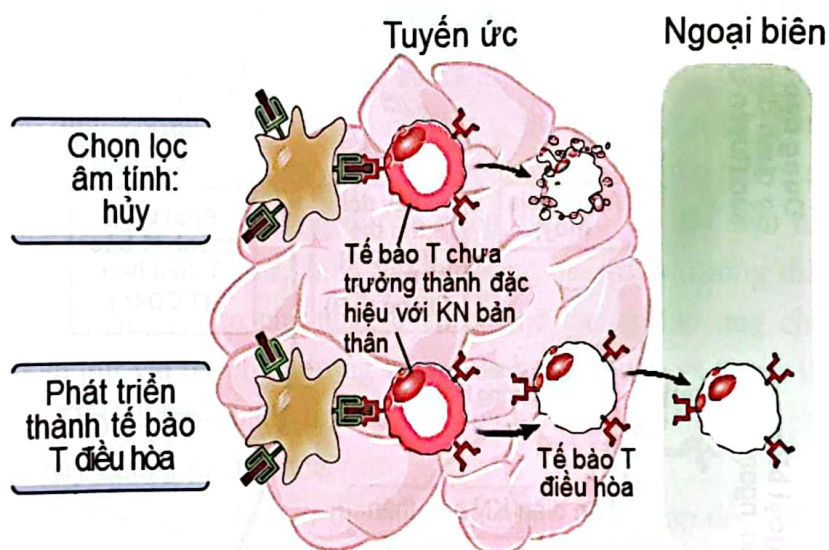
- Dung nạp miễn dịch ngoại biên

Dung nạp miễn dịch ngoại biên xảy ra khi các tế bào lympho gặp kháng nguyên bản thân tại các cơ quan lympho ở ngoại biên. Đối với những kháng nguyên không hiện diện trong các cơ quan lympho trung ương, tình trạng dung nạp đối với những kháng nguyên này do cơ chế dung nạp ngoại biên đảm trách. Đến nay kháng nguyên nào được dung nạp ở trung ương hay ngoại biên vẫn chưa được hiểu rõ.

4. DUNG NẠP MIỄN DỊCH CỦA TẾ BÀO LYMPHO T

4.4. Dung nạp miễn dịch trung ương của tế bào lympho T

Dung nạp miễn dịch của tế bào lympho T CD4 được đề cập đến trước tiên do tầm quan trọng của loại tế bào này. Dung nạp miễn dịch trung ương của tế bào T có hai cơ chế chính: chết theo chương trình của tế bào T chưa trưởng thành và sự hình thành tế bào T điều hòa CD4.



Hình 2. Dung nạp trung ương tế bào lympho T

- Các tế bào lympho phát triển và trưởng thành ở tuyến ức có thụ thể nhận diện nhiều loại kháng nguyên khác nhau kể cả kháng nguyên ngoại sinh cũng như kháng nguyên bản thân. Nếu tế bào lympho nhận diện mảnh peptid kháng nguyên bản thân

được trình diện trên nhóm phù hợp mô của bản thân, tín hiệu này sẽ gây ra hiện tượng chết theo chương trình. Như vậy, những tế bào lympho nào nhận diện kháng nguyên của bản thân sẽ chết đi trước khi trưởng thành. Quá trình này được gọi là quá trình chọn lọc âm tính, là một cơ chế chính của dung nạp miễn dịch trung ương. Quá trình chọn lọc âm tính xảy ra đối với cả tế bào T CD4 và CD8. Kháng nguyên gây ra quá trình chọn lọc âm tính bao gồm nhiều loại protein có trong khắp cơ thể ví dụ như các protein huyết tương và các protein thường gặp của tế bào.

- Một số tế bào T CD4 chưa trưởng thành có thụ thể nhận diện kháng nguyên của bản thân tại tuyến ức có thể không chết theo chương trình mà sẽ phát triển thành tế bào T điều hòa và trưởng thành ra máu ngoại biên. Hiện nay, vẫn chưa rõ yếu tố nào quyết định tế bào T sẽ chết theo chương trình hoặc phát triển thành tế bào T điều hòa.

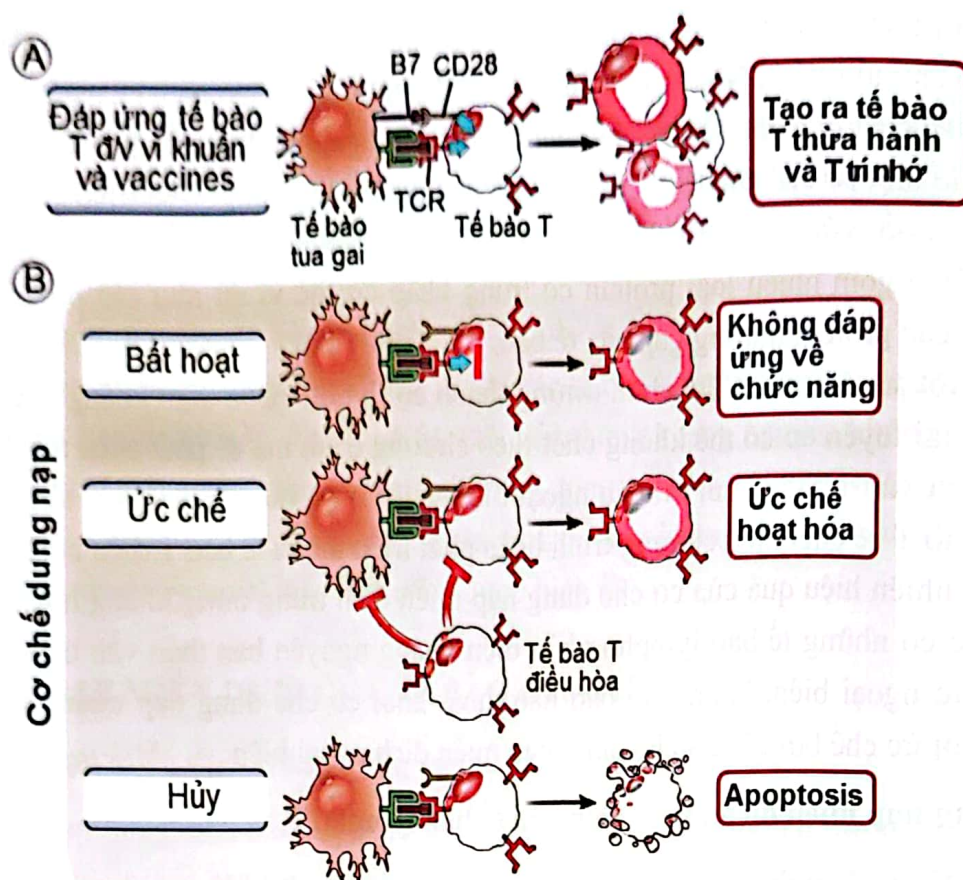
Tuy nhiên hiệu quả của cơ chế dung nạp miễn dịch trung ương không hoàn toàn do đó có thể có những tế bào lympho nhận diện kháng nguyên bản thân vẫn trưởng thành và ra máu ngoại biên. Những tế bào nào thoát khỏi cơ chế dung nạp miễn dịch trung ương sẽ bị ức chế bởi các cơ chế dung nạp miễn dịch ngoại biên.

4.5. Dung nạp miễn dịch ngoại biên của tế bào lympho T

Khi tế bào lympho T trưởng thành gặp kháng nguyên đặc hiệu của bản thân ở ngoại biên tình trạng này sẽ dẫn đến bất hoạt tế bào T hoặc tế bào T chết theo chương trình hoặc bị ức chế bởi tế bào T điều hòa. Cơ chế dung nạp miễn dịch ngoại biên đóng vai trò quan trọng để ngăn ngừa tế bào lympho T phản ứng với kháng nguyên của bản thân không hiện diện tại tuyến ức và là cơ chế bổ sung để ngăn ngừa bệnh lý tự miễn xảy ra khi cơ chế dung nạp miễn dịch trung ương không hoàn toàn hiệu quả.

Khi tế bào lympho T nhận diện kháng nguyên đặc hiệu mà không có yếu tố đồng kích thích điều này sẽ khiến cho tế bào T bị bất hoạt hoặc chết theo chương trình hoặc trở nên nhạy cảm với sự ức chế bởi tế bào T điều hòa.

Như chúng ta đã biết để hoạt hóa tế bào lympho T cần có hai hệ thống tín hiệu: tín hiệu thứ nhất là liên kết giữa TCR và kháng nguyên đặc hiệu còn tín hiệu thứ hai là yếu tố đồng kích thích. Trong điều kiện bình thường các tế bào trình diện kháng nguyên không biểu hiện hoặc biểu hiện rất ít yếu tố đồng kích thích ví dụ như phân tử B7. Các tế bào trình diện kháng nguyên này thường xuyên xử lý và trình diện kháng nguyên của bản thân hiện diện ở mô ngoại biên. Tế bào lympho T có thụ thể đặc hiệu với kháng nguyên của bản thân sẽ nhận được tín hiệu thứ nhất nhưng không có tín hiệu thứ hai do đó sẽ bị ức chế. Sự hiện diện của yếu tố đồng kích thích là một yếu tố quan trọng trong việc hoạt hóa hoặc ức chế tế bào lympho T.



Hình 3. Dung nạp ngoại biên tế bào lympho T

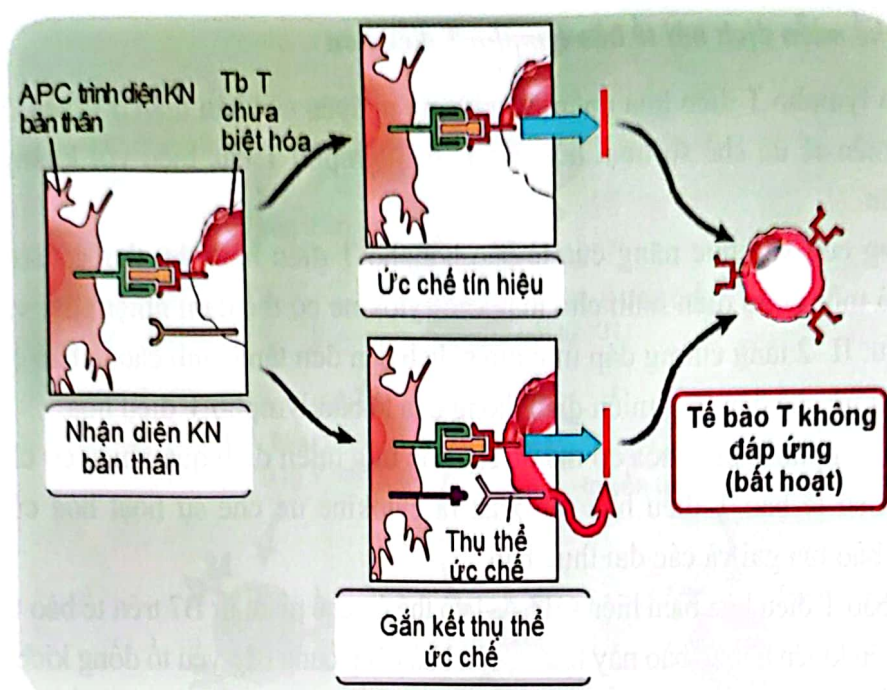
4.5.1. Bất hoạt

Bất hoạt là tình trạng tế bào lympho T vẫn sống nhưng không hoạt động về mặt chức năng tức là không tạo ra đáp ứng miễn dịch sau khi phản ứng với kháng nguyên của bản thân.

Hai cơ chế chính gây ra tình trạng bất hoạt là tín hiệu bất thường từ phức hợp TCR và tín hiệu ức chế từ những thụ thể khác.

- Khi tế bào lympho T nhận diện kháng nguyên mà không có yếu tố đồng kích thích có thể sẽ dẫn đến mất khả năng dẫn truyền tín hiệu hoạt hóa vào bên trong tế bào.
- Trong quá trình nhận diện kháng nguyên bản thân tế bào lympho T có thể hoạt hóa thụ thể ức chế. Các tế bào bất hoạt có thể biểu hiện nhiều thụ thể ức chế hơn dẫn đến việc ức chế đáp ứng miễn dịch đối với kháng nguyên đặc hiệu của bản thân.

Đến nay vẫn chưa rõ các tế bào lympho T bất hoạt có hiện diện trên tất cả người khỏe mạnh bình thường và nếu các tế bào không còn bất hoạt nữa có dẫn đến tình trạng tự miễn hay không.



Hình 4. Bất hoạt tế bào lympho T

4.5.2. Thụ thể ức chế trên bề mặt tế bào T

Đáp ứng miễn dịch của tất cả tế bào lympho phụ thuộc vào cân bằng giữa các thụ thể hoạt hóa và ức chế. Hai thụ thể ức chế được biết đến nhiều nhất là thụ thể CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4) và PD1 (programmed death protein 1).

- Thụ thể CTLA-4 hoạt động bằng cách ức chế phân tử B7 trên bề mặt tế bào trình diện kháng nguyên dẫn đến giảm yếu tố đồng kích thích và kết quả là ức chế sự hoạt hóa của tế bào lympho T.

- Thụ thể PD-1 được biểu hiện trên cả tế bào T CD4 và T CD8 sau khi tế bào bị kích thích bởi kháng nguyên. Thụ thể PD-1 ngăn chặn đáp ứng miễn dịch của tế bào lympho T đối với kháng nguyên bản thân cũng như đối với kháng nguyên của nhiều tình trạng viêm mạn tính nhất là kháng nguyên virus.

Sự phát hiện ra các thụ thể ức chế này đã dẫn đến sự ra đời của một trong những phương pháp điều trị ấn tượng nhất đối với các bệnh ung thư. Việc sử dụng kháng thể để phong tỏa các thụ thể ức chế này sẽ làm gia tăng đáp ứng miễn dịch chống khối u cũng như làm giảm kích thước khối u trên một tỷ lệ đáng kể các bệnh nhân. Miễn dịch liệu pháp này được gọi là phương pháp phong tỏa các điểm kiểm soát (checkpoint blockade immunotherapy). Bệnh nhân điều trị với các phương pháp này thường dễ bị các bệnh lý tự miễn do trong điều kiện bình thường các thụ thể ức chế thường xuyên phong tỏa các tế bào lympho T phản ứng với kháng nguyên bản thân.

4.5.3. Ức chế miễn dịch bởi tế bào lympho T điều hòa

Tế bào lympho T điều hòa nhận diện kháng nguyên của bản thân ở tuyến ức hoặc ở mô ngoại biên sẽ ức chế sự hoạt hóa của tế bào lympho T đặc hiệu với kháng nguyên của bản thân.

Sự sống còn và chức năng của tế bào lympho T điều hòa phụ thuộc vào nồng độ IL-2, đây là một ví dụ điển hình cho thấy các cytokine có thể đảm nhiệm hai vai trò đối nghịch nhau: IL-2 tăng cường đáp ứng miễn dịch dẫn đến tăng sinh các tế bào lympho T và ngược lại ức chế đáp ứng miễn dịch thông qua tế bào lympho T điều hòa.

Tế bào lympho T điều hòa có thể ức chế đáp ứng miễn dịch qua nhiều cơ chế:

- Một số tế bào T điều hòa sản xuất ra cytokine ức chế sự hoạt hóa của tế bào lympho, tế bào tua gai và các đại thực bào.
- Tế bào T điều hòa biểu hiện CTLA-4 có thể ức chế phân tử B7 trên tế bào trình diện kháng nguyên khiến cho tế bào này không còn khả năng cung cấp yếu tố đồng kích thích.
- Tế bào T điều hòa do biểu hiện nhiều thụ thể IL-2 nên tiêu thụ nhiều IL-2 khiến cho thiếu hụt yếu tố tăng trưởng quan trọng này dẫn đến không hoạt hóa được đáp ứng miễn dịch của tế bào T bình thường.

4.5.4. Chết theo chương trình của tế bào lympho trưởng thành

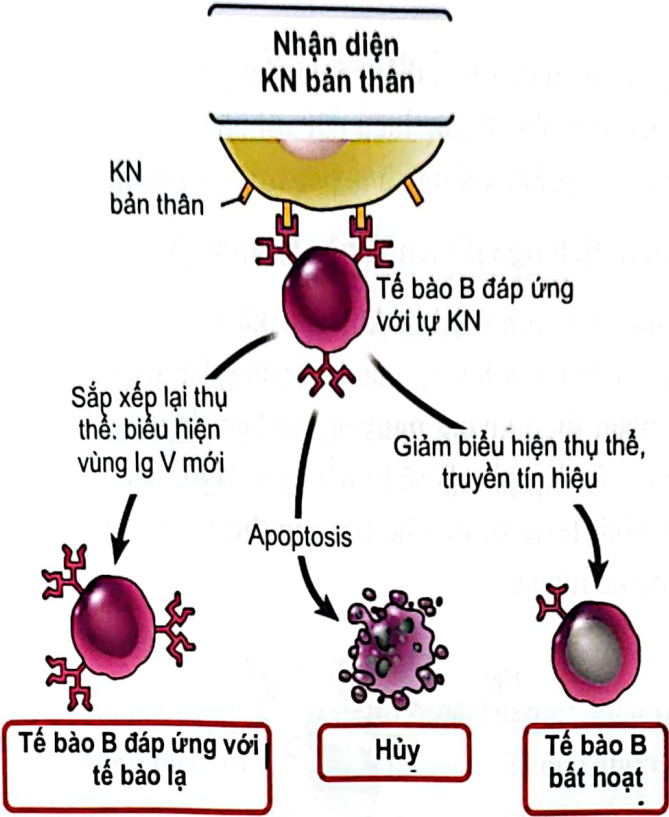
Việc nhận diện kháng nguyên bản thân có thể khởi phát tiến trình chết theo chương trình và dẫn đến loại trừ các tế bào lympho phản ứng với kháng nguyên bản thân.

5. DUNG NẠP MIỄN DỊCH CỦA TẾ BÀO LYMPHO B

Những kháng nguyên bản thân như polysaccharide, lipid và acid nhân là những kháng nguyên không phụ thuộc tế bào T do đó không bị nhận diện bởi tế bào lympho T. Những kháng nguyên này sẽ gây ra tình trạng dung nạp của tế bào lympho B dẫn đến việc không tạo ra được các tự kháng thể. Như vậy, protein của bản thân có thể không tạo ra được các tự kháng thể vì có tình trạng dung nạp của tế bào lympho B và tế bào T giúp đỡ. Do đó, các bệnh tự miễn có sự xuất hiện của nhiều tự kháng thể có thể là do khiếm khuyết dung nạp miễn dịch của cả tế bào lympho B lẫn tế bào lympho T.

5.1. Dung nạp miễn dịch trung ương tế bào lympho B

Khi tế bào lympho B chưa trưởng thành nhận diện kháng nguyên bản thân ở tủy xương thì tế bào B hoặc sẽ thay đổi tính đặc hiệu của thụ thể hoặc sẽ bị giết chết.



Hình 5. Dung nạp trung ương tế bào lympho B

5.1.1. Biên tập lại thụ thể

Một số tế bào lympho B chưa trưởng thành nhận diện kháng nguyên của bản thân tại tủy xương sẽ có tình trạng tái tổ hợp gen của chuỗi nhẹ dẫn đến biểu lộ một chuỗi nhẹ immunoglobulin mới. Chuỗi nhẹ mới này sẽ kết hợp với chuỗi nặng sẵn có để tạo ra một thụ thể mới không còn đặc hiệu với kháng nguyên của bản thân. Sự thay đổi tính đặc hiệu của thụ thể này được gọi là biên tập lại thụ thể. Người ta ước lượng có khoảng từ 25% đến 50% tế bào B ở người bình thường có thể đã trải qua quá trình biên tập lại thụ thể trong suốt quá trình trưởng thành.

5.1.2. Hủy tế bào (chết theo chương trình)

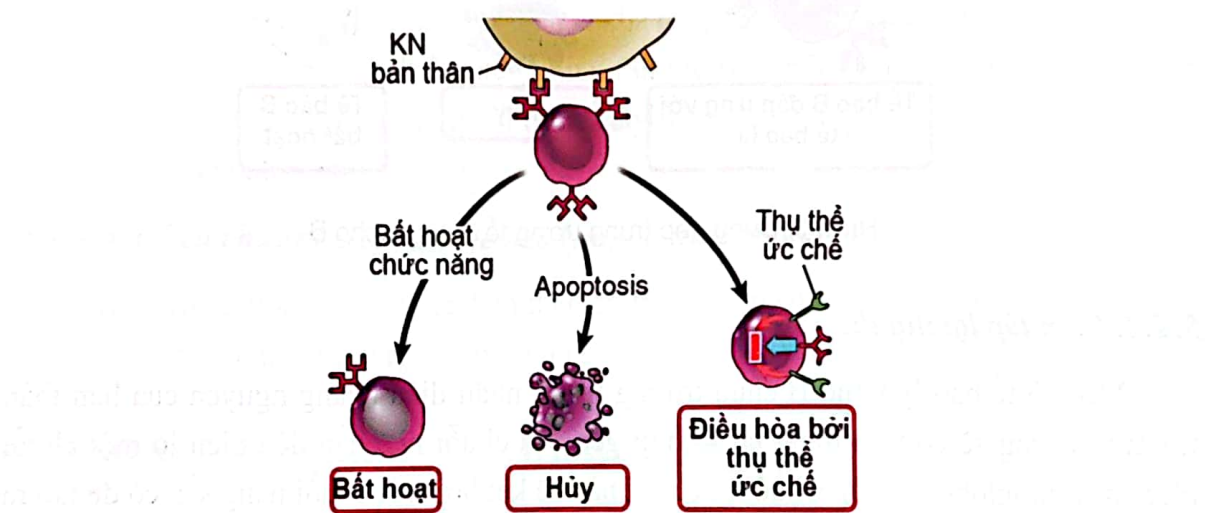
Nếu quá trình biên tập lại thụ thể thất bại, tế bào lympho B chưa trưởng thành nếu nhận diện kháng nguyên của bản thân sẽ chết theo chương trình. Phương thức hủy tế bào này cũng tương tự như quá trình chọn lọc âm tính ở tuyến ức của tế bào lympho T chưa trưởng thành.

5.1.3. **Bất hoạt**

Một số kháng nguyên của bản thân ví dụ như protein hòa tan có thể được nhận diện ở tủy xương. Tế bào lympho B đặc hiệu đối với những kháng nguyên này vẫn sống sót nhưng biểu hiện thụ thể giảm xuống và tế bào trở nên không đáp ứng với kháng nguyên.

5.2. **Dung nạp miễn dịch ngoại biên tế bào lympho B**

Tế bào lympho B trưởng thành khi gặp kháng nguyên bản thân ở các tổ chức lympho ngoại biên sẽ trở nên không còn khả năng đáp ứng đối với kháng nguyên. Nếu tế bào lympho B nhận diện kháng nguyên của bản thân mà không có sự hỗ trợ của tế bào lympho T thì tế bào lympho B sẽ bị bất hoạt. Ngoài ra, tế bào lympho B còn có thể chết theo chương trình hoặc bị ức chế bởi các thụ thể ức chế hiện diện trên bề mặt tế bào lympho B được hoạt hóa.



Hình 6. Dung nạp ngoại biên tế bào lympho B

6. **DUNG NẠP MIỄN DỊCH ĐỐI VỚI VI KHUẨN THƯỜNG TRÚ**

Một loại kháng nguyên khác không phải là kháng nguyên của bản thân nhưng vẫn được hệ thống miễn dịch dung nạp đó là các sản phẩm của các vi khuẩn thường trú sống cộng sinh trong cơ thể chúng ta. Những vi khuẩn này sống trên niêm mạc đường tiêu hóa, đường hô hấp và trên da, đảm trách nhiều chức năng quan trọng trong cơ thể. Các tế bào lympho trưởng thành ở các mô có khả năng nhận diện các vi sinh vật này nhưng không tạo ra đáp ứng miễn dịch chống lại, tạo điều kiện cho các vi khuẩn thường trú có thể tồn tại sống cộng sinh với cơ thể. Các cơ chế dung nạp trong trường hợp này cũng giống như các cơ chế chúng ta đã biết trong đó chủ yếu là dung nạp qua các tế bào lympho T điều hòa và do hàng rào vật lý niêm mạc ngăn cách giữa các vi sinh vật và hệ thống miễn dịch ở niêm mạc.

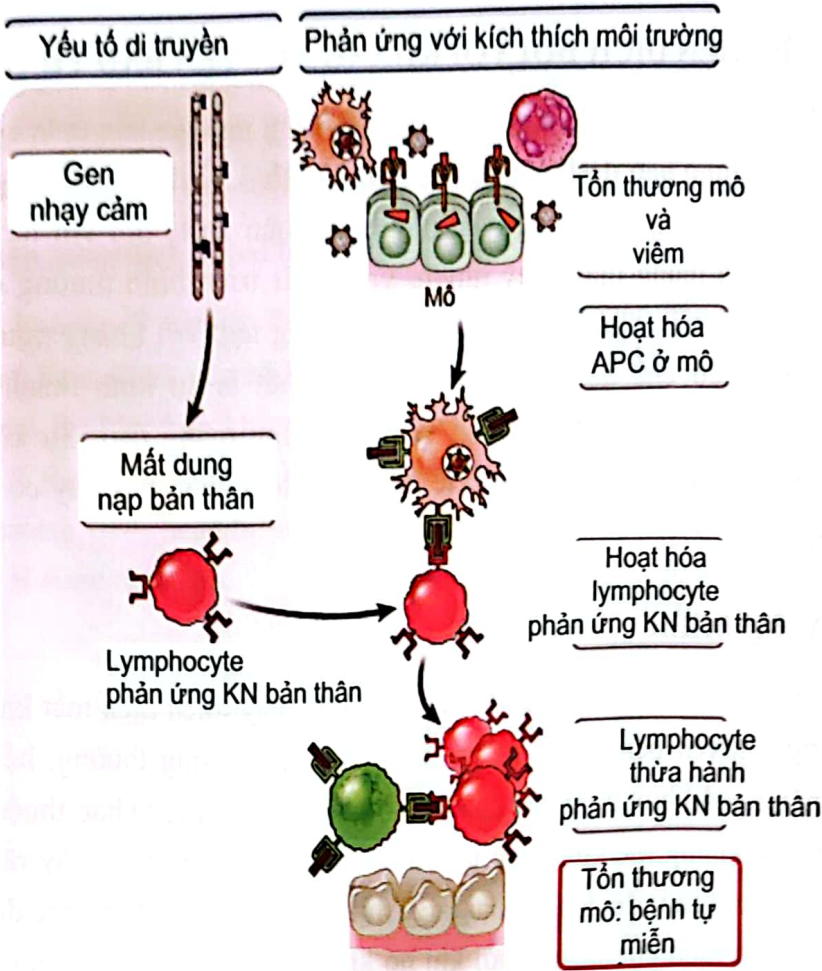
7. DUNG NẠP MIỄN DỊCH ĐỐI VỚI KHÁNG NGUYÊN BÀO THAI

Một loại kháng nguyên khác không phải là kháng nguyên bản thân cũng được hệ thống miễn dịch dung nạp đó là kháng nguyên bào thai. Ở thai nhi 50% gen của thai nhi là đến từ bố, những kháng nguyên này hoàn toàn xa lạ đối với hệ thống miễn dịch của người mẹ mang thai. Tuy nhiên, việc phát triển bình thường của thai nhi cho thấy hệ thống miễn dịch của người mẹ đã dung nạp với kháng nguyên của bố. Một trong những cơ chế dung nạp quan trọng nhất là sự hình thành các tế bào lympho T điều hòa ở ngoại biên trong suốt quá trình mang thai. Sự khiếm khuyết trong việc hình thành hoặc duy trì các tế bào lympho T điều hòa này có thể dẫn đến tình trạng sảy thai.

8. BỆNH LÝ TỰ MIỄN

Bệnh tự miễn là tình trạng bệnh lý xảy ra do bộ máy miễn dịch mất khả năng phân biệt các kháng nguyên bên ngoài và tự kháng nguyên. Thông thường, hệ thống miễn dịch có khả năng phân biệt giữa các chất lạ – “ngoại lai” và các tế bào thuộc về cơ thể – “tự thân”, vì vậy kháng thể chỉ được tạo ra khi hệ miễn dịch nhận thấy rằng những gì được tiếp xúc là một mối đe dọa (ngoại lai). Một hoặc nhiều tự kháng thể được sản xuất bởi hệ thống miễn dịch của một người khi nó không phân biệt giữa protein “ngoại lai” và “tự thân”. Tự kháng thể là các kháng thể được tạo ra do nhầm lẫn mục tiêu và tự kháng thể sẽ tấn công các tế bào, các mô, các cơ quan, gây viêm và tổn thương các mô đặc hiệu hoặc các bộ phận của cơ thể.

Khoảng 3% đến 5% dân số toàn cầu mắc phải các bệnh lý tự miễn này và tỷ lệ mắc bệnh ngày càng gia tăng. Các bệnh lý tự miễn có thể khu trú ở một hoặc vài cơ quan hoặc là một bệnh lý toàn thân gây tổn thương đa cơ quan. Cơ chế tổn thương mô trong bệnh lý tự miễn có thể là do sự lắng đọng phức hợp kháng nguyên - kháng thể gây viêm hoặc có thể do các tế bào lympho T tấn công lên kháng nguyên của bản thân. Bệnh tự miễn chia làm 2 nhóm chính: bệnh tự miễn đặc hiệu cơ quan và bệnh tự miễn hệ thống. Sự lưu hành các kháng thể tự miễn trong các bệnh lý tự miễn là rất đa dạng và phức tạp về cả cấu trúc, nguồn gốc, vai trò trong sinh bệnh học của bệnh tự miễn. Các kháng thể tự miễn hay gặp: ANA, dsDNA, ssDNA, Scl-70, Ro/SSA, La/SSB, ANCA, kháng thể kháng phospholipid...



Hình 7. Cơ chế bệnh lý tự miễn

Cơ chế sinh bệnh

Hai yếu tố quan trọng trong cơ chế gây bệnh tự miễn là cơ địa di truyền thuận lợi và các yếu tố khởi phát từ môi trường ví dụ tình trạng nhiễm trùng. Cơ địa di truyền thuận lợi sẽ tạo điều kiện cho sự tồn tại của các tế bào lympho T hoặc B nhận diện kháng nguyên của bản thân. Các yếu tố kích thích từ môi trường có thể gây ra tổn thương tế bào và gây ra tình trạng viêm dẫn đến hoạt hóa các tế bào này thành các tế bào lympho T hành sự và tương bào sản xuất ra các tự kháng thể. Tuy nhiên, nguyên nhân gây ra các bệnh tự miễn đến nay vẫn chưa rõ mặc dù đã có nhiều tiến bộ về miễn dịch học.

- Yếu tố di truyền

Các gene thuận lợi cho việc xuất hiện các bệnh lý tự miễn rất đa dạng, nằm trên hầu hết các nhiễm sắc thể trong đó đặc biệt là các gene HLA. Theo thống kê có khoảng 100 bệnh có liên quan đến HLA trong đó đa số là các bệnh tự miễn. Nếu một trong hai trẻ sinh đôi bị mắc bệnh tự miễn thì xác suất đứa còn lại cũng mắc bệnh sẽ cao hơn nhiều so với dân số bình thường. Hơn nữa trẻ sinh đôi cùng trứng dễ mắc bệnh hơn là trẻ sinh đôi khác trứng. Những phát hiện này cho thấy tầm quan trọng của cơ địa gene thuận lợi sẽ tạo điều

kiện gây ra các bệnh tự miễn. Ngoài ra, tính đa hình của gene cũng đóng một vai trò quan trọng có thể làm gia tăng nguy cơ hoặc làm giảm nguy cơ gây ra bệnh tự miễn.

Nhiều bệnh lý tự miễn ở người có liên quan đến một allele HLA đặc biệt. Sự tương quan giữa HLA và bệnh lý tự miễn đã được biết đến từ lâu và đây là bằng chứng cho thấy tế bào lympho T đóng một vai trò quan trọng trong các bệnh lý này vì chức năng chính của HLA là trình diện mảnh peptid kháng nguyên cho tế bào lympho T. Sự tương quan giữa một bệnh tự miễn với một allele HLA đặc biệt được biểu hiện bằng khái niệm độ nguy cơ tương đối. Điều này cho thấy allele HLA là yếu tố nguy cơ tuy nhiên bản thân allele HLA không phải là nguyên nhân gây ra bệnh tự miễn. Mặc dù có sự tương quan rõ ràng giữa gene HLA và bệnh tự miễn nhưng cơ chế làm gia tăng nguy cơ mắc bệnh vẫn chưa rõ. Có giả thuyết cho rằng các allele HLA này có thể trình diện một cách đặc biệt hiệu quả các peptid kháng nguyên của bản thân cho tế bào lympho T hoặc không trình diện được một số tự kháng nguyên tuyến ức dẫn đến khiếm khuyết trong quá trình chọn lọc âm tính của tế bào lympho T.

Ngoài ra, tính đa hình của những gene không phải là gene HLA cũng liên quan đến nhiều bệnh tự miễn và có thể góp phần làm mất dung nạp miễn dịch hoặc hoạt hóa các tế bào lympho T nhận diện kháng nguyên của bản thân.

- Vai trò của các yếu tố môi trường

Nhiễm trùng có thể hoạt hóa các tế bào lympho T nhận diện kháng nguyên của bản thân dẫn đến việc khởi phát các bệnh lý tự miễn. Tình trạng nhiễm trùng có thể dẫn đến các bệnh tự miễn qua nhiều cách:

- + Tình trạng nhiễm trùng ở mô sẽ gây ra các đáp ứng miễn dịch bẩm sinh dẫn đến gia tăng tổng hợp các yếu tố đồng kích thích và cytokine ở các tế bào trình diện kháng nguyên. Các tế bào này được hoạt hóa có thể hoạt hóa các tế bào lympho T phản ứng với kháng nguyên bản thân. Như vậy, tình trạng nhiễm trùng có thể làm mất dung nạp miễn dịch và tạo điều kiện thuận lợi cho việc hoạt hóa các tế bào lympho phản ứng với kháng nguyên của bản thân.
- + Một số vi khuẩn có thể tạo ra các kháng nguyên peptid tương tự như kháng nguyên bản thân do đó đáp ứng miễn dịch chống lại các kháng nguyên này có thể dẫn đến việc tấn công các kháng nguyên của bản thân. Một ví dụ cho cơ chế phản ứng chéo giữa kháng nguyên vi khuẩn và kháng nguyên bản thân là bệnh thấp khớp, các kháng thể chống lại vi khuẩn *Streptococcus* lại phản ứng chéo với kháng nguyên nội tâm mạc dẫn đến tổn thương cơ tim.
- + Đáp ứng miễn dịch bẩm sinh chống lại tình trạng nhiễm trùng có thể làm thay đổi cấu trúc hóa học của kháng nguyên bản thân ví dụ tình trạng nhiễm khuẩn nha chu có thể liên quan đến bệnh viêm đa khớp dạng thấp. Giả thuyết được

đưa ra là do tình trạng viêm cấp tính và mạn tính nha chu đã khiến cho arginine chuyển thành citrulline trong cấu trúc protein của bản thân. Protein chứa citrulline được nhận diện là kháng nguyên lạ khiến cho hệ thống miễn dịch tạo ra đáp ứng chống lại.

- + Tình trạng nhiễm trùng có thể làm tổn thương mô, phóng thích ra những kháng nguyên mà bình thường không tiếp xúc với hệ thống miễn dịch ví dụ những kháng nguyên ở mắt hay ở tinh hoàn. Do đó, khi có tổn thương hoặc viêm, những kháng nguyên này có thể gây ra phản ứng tự miễn.

Ngoài ra, nhiều yếu tố môi trường khác và các yếu tố liên quan đến ký chủ cũng góp phần gây ra tình trạng tự miễn. Bệnh tự miễn thường gặp ở nữ nhiều hơn ở nam mặc dù cơ chế chưa được biết rõ. Tiếp xúc thường xuyên với ánh sáng mặt trời có thể khởi phát bệnh lupus hệ thống, cơ chế có thể do tia tử ngoại trong ánh sáng mặt trời làm cho các tế bào chết theo chương trình dẫn đến sự phóng thích ra các kháng nguyên nhân.

TÓM TẮT

- Cơ thể dung nạp miễn dịch đối với kháng nguyên bản thân.
- Có thể cảm ứng gây ra tình trạng dung nạp miễn dịch với nhiều ứng dụng quan trọng.
 - Dung nạp miễn dịch trung ương qua tế bào T: chọn lọc âm tính, lympho T điều hòa.
 - Dung nạp miễn dịch ngoại biên qua tế bào T: bất hoạt, lympho T điều hòa (T_{reg}), chết theo chương trình.
 - Dung nạp miễn dịch qua tế bào B: biên tập lại thụ thể, chết theo chương trình, bất hoạt.
- Bệnh tự miễn xảy ra khi hệ thống miễn dịch không dung nạp đối với kháng nguyên bản thân.
 - Nhiều gene có liên quan đến bệnh tự miễn, đặc biệt là gene HLA.
 - Các yếu tố môi trường đặc biệt là nhiễm khuẩn có thể là yếu tố nguy cơ thúc đẩy bệnh khởi phát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Sinh lý – Sinh lý bệnh miễn dịch, Trường Đại học Y Hà Nội. Miễn dịch học. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2014. Chương XV, trang 259-277.
2. Abul K Abbas, Andrew H. Lichtman, and Shiv Pillai. Basic Immunology: Function and Disorder of the Immune system. 6th ed. Missouri: Elsevier; 2020. Ch. 9, pp. 137-157.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Phản ứng tự miễn là đáp ứng của hệ miễn dịch chống lại loại kháng nguyên nào?
 - A. Kháng nguyên ngoại lai
 - B. Kháng nguyên ghép
 - C. Siêu kháng nguyên
 - D. Kháng nguyên của bản thân
2. Cơ chế sinh bệnh của đa số bệnh lý tự miễn là gì?
 - A. Khiếm khuyết gen
 - B. Khiếm khuyết tế bào lympho B
 - C. Rối loạn nội tiết
 - D. Phối hợp giữa các yếu tố di truyền và môi trường
3. Tổn thương trong bệnh tự miễn do kháng thể gây ra có thể là kết quả của quá trình nào?
 - A. Hiện tượng thực bào
 - B. Hoạt hóa bổ thể
 - C. Sự hình thành phức hợp kháng nguyên-kháng thể
 - D. Sự phong bế thụ thể bởi kháng thể
4. Thất bại trong việc bất hoạt hoặc loại trừ các tế bào phản ứng với kháng nguyên của bản thân sẽ dẫn đến bệnh lý miễn dịch nào?
 - A. Dung nạp miễn dịch
 - B. Bệnh lý tự miễn
 - C. Chọn lọc âm tính
 - D. Chọn lọc dương tính
5. Khi nào thì dung nạp miễn dịch trung ương đối với kháng nguyên của bản thân được tạo ra?
 - A. Các lympho chưa trưởng thành gặp tự kháng nguyên ở cơ quan lympho trung ương
 - B. Các lympho trưởng thành gặp tự kháng nguyên ở cơ quan lympho trung ương
 - C. Các lympho chưa trưởng thành gặp kháng nguyên ở cơ quan lympho trung ương
 - D. Các lympho trưởng thành gặp kháng nguyên ở cơ quan lympho trung ương

Đáp án: 1D, 2D, 3C, 4B, 5A

BÀI 11. QUÁ MẢN CẢM DO ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH

TS.BS. Phạm Lê Duy, Nguyễn Thành Khải

MỤC TIÊU

1. Hiểu được định nghĩa phản ứng quá mẫn qua trung gian miễn dịch.
2. Phân biệt và phân tích được cơ chế miễn dịch của 4 loại phản ứng quá mẫn theo phân loại Gell-Coombs.
3. Ứng dụng cơ chế miễn dịch của 4 loại phản ứng quá mẫn để giải thích cơ chế sinh bệnh học của các bệnh lý liên quan quá mẫn cảm.

NỘI DUNG

1. TỔNG QUAN

Hệ miễn dịch có vai trò bảo vệ cơ thể chống lại các tác nhân gây bệnh. Tuy nhiên, khi đáp ứng miễn dịch quá mức hoặc bất thường và gây ra tình trạng bệnh lý gọi là các **phản ứng quá mẫn**. Phản ứng quá mẫn có thể xảy ra trong hai tình huống: 1) Đáp ứng với các kháng nguyên ngoại lai (các vi sinh vật và kháng nguyên môi trường không gây nhiễm) có thể gây tổn thương mô, đặc biệt là nếu các phản ứng lặp đi lặp lại nhiều lần hoặc được kiểm soát kém; 2) Đáp ứng miễn dịch chống lại các kháng nguyên tự thân (tự kháng nguyên), do sự thất bại của khả năng tự dung nạp.

Phản ứng quá mẫn được phân loại trên cơ sở cơ chế miễn dịch chính chịu trách nhiệm gây tổn thương mô và bệnh lý, có 4 tít phản ứng quá mẫn chính theo phân loại Gell & Coombs:

- Quá mẫn tức thời (quá mẫn loại I): là phản ứng gây ra bởi sự giải phóng các hóa chất trung gian từ các tế bào mast. Phản ứng này thường liên quan đến kháng thể globulin miễn dịch E (IgE) chống lại các kháng nguyên ngoại lai và do sự gắn kết của IgE với các tế bào mast trong các mô khác nhau.

- Quá mẫn qua trung gian kháng thể (quá mẫn loại II): các kháng thể lớp IgG, IgM khi gắn lên các tế bào hoặc mô sẽ khởi hoạt đáp ứng viêm, gây tổn thương các tế bào hoặc mô này (quá mẫn loại IIA). Ngoài ra, một số kháng thể không làm tổn thương tế bào mà gây thay đổi chức năng của tế bào, được phân loại là quá mẫn loại IIB.

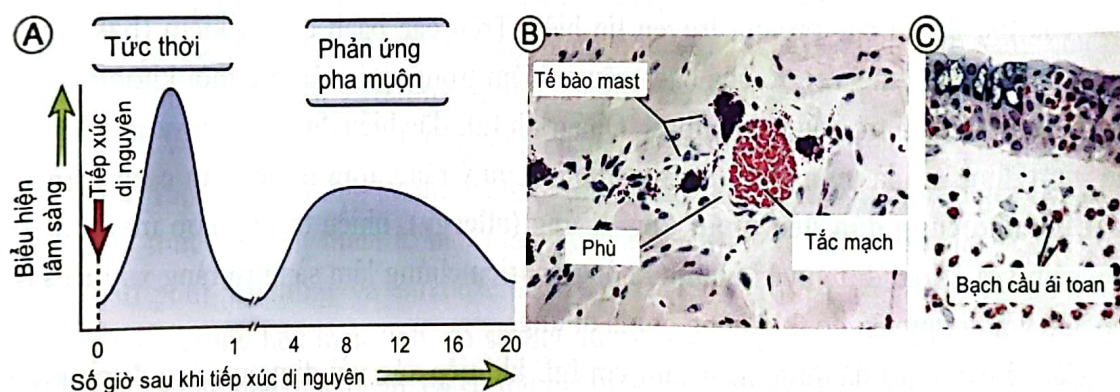
- Quá mẫn do phức hợp miễn dịch (quá mẫn loại III): các kháng thể chống lại các kháng nguyên hòa tan có thể tạo thành phức hợp với các kháng nguyên và các phức hợp miễn dịch có thể lắng đọng ở các mạch máu trong các mô khác nhau, gây ra viêm và tổn thương mô.

- Quá mẫn qua trung gian tế bào (quá mẫn loại IV): một số bệnh do các phản ứng của tế bào lympho T, thường chống lại các tự kháng nguyên trong các mô, làm viêm và tổn thương mô.

Cần lưu ý rằng, phản ứng quá mẫn không phải lúc nào cũng xảy ra do phản ứng miễn dịch (qua trung gian miễn dịch). Phản ứng quá mẫn có thể do các cơ chế khác không liên quan đến phản ứng miễn dịch, ví dụ như đa số các trường hợp quá mẫn sau không liên quan đến phản ứng miễn dịch: quá mẫn với thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), quá mẫn với chất cản quang, hội chứng phát ban do vancomycin (vancomycin flushing syndrome – VFS), trước đây gọi là hội chứng “red man syndrome”. Bài này sẽ đề cập chủ yếu đến các phản ứng quá mẫn qua trung gian miễn dịch và ở cuối bài sẽ mô tả vắn tắt về quá mẫn với NSAID – một tình trạng khá phổ biến trong nhóm quá mẫn do thuốc không qua trung gian miễn dịch.

2. QUÁ Mẫn TỨC THỜI

Quá mẫn tức thời là phản ứng qua trung gian kháng thể IgE và tế bào mast đối với một số kháng nguyên, phản ứng quá mẫn này nhanh chóng gây ra sự thoát mạch và xuất tiết niêm mạc, thường được theo sau bởi phản ứng viêm. Các rối loạn do mẫn cảm tức thời qua trung gian IgE còn được gọi là **dị ứng** hoặc **atopy** và những người có xu hướng hình thành các phản ứng này được gọi là người có cơ địa dị ứng.



Hình 1. Quá mẫn tức thời. **A**, Động học của các phản ứng tức thời và phản ứng pha muộn. Phản ứng mạch máu và cơ trơn tức thời đối với dị nguyên hình thành trong vòng vài phút sau khi phơi nhiễm (tiếp xúc với dị nguyên ở một cá thể đã nhạy cảm trước đó) và phản ứng pha muộn xuất hiện sau 2 đến 24 giờ. **B**, Hình thái học của phản ứng tức thời được đặc trưng bởi sự dẫn mạch, xung huyết và phù nề. **C**, Phản ứng pha muộn được đặc trưng bởi tình trạng viêm thâm nhiễm với bạch cầu ái toan, bạch cầu đa nhân trung tính và tế bào T.

Quá trình hình thành phản ứng quá mẫn tức thời khởi đầu bằng việc kích hoạt các tế bào Th2 và tế bào T giúp đỡ nang (T_{fh}) tiết ra IL-4, kích thích sản xuất kháng thể IgE để đáp ứng với kháng nguyên, gắn IgE vào thụ thể Fc đặc hiệu trên bề mặt các tế bào

mast, sau đó là sự tiếp xúc lại với kháng nguyên, tạo ra liên kết bắc cầu giữa IgE gắn kết bởi kháng nguyên và phóng thích các hóa chất trung gian của tế bào mast. Phản ứng quá mẫn tức thì gồm 2 pha: pha cấp có sự tăng tính thấm của mạch máu và cơ cơ trơn một cách nhanh chóng sau một thời gian ngắn tiếp xúc với dị nguyên, dẫn đến nhiều triệu chứng của các phản ứng dị ứng. Trong pha muộn, các hóa chất trung gian khác như các cytokine huy động bạch cầu đa nhân trung tính và bạch cầu ái toan đến nơi xảy ra phản ứng trong vài giờ sau đó và chủ yếu gây tổn thương mô (Hình 1).

2.1. Kích hoạt tế bào Th2 và sự sản xuất kháng thể IgE

Ở những người có cơ địa dị ứng, việc tiếp xúc với một số kháng nguyên có thể dẫn đến việc hoạt hóa các tế bào Th2, Tfh để sản xuất ra IL-4 và IL-13. Các cytokine này kích thích tế bào lympho B chuyển lớp thành tương bào sản xuất IgE. Các kháng nguyên có khả năng kích thích sự sản xuất IgE được gọi là **dị nguyên** (allergen).

2.2. Kích hoạt tế bào mast và phóng thích các hóa chất trung gian

Kháng thể IgE được tạo ra sẽ gắn với các thụ thể FcεRI có ái lực cao, biểu hiện trên các tế bào mast (Hình 2). Cấu trúc FcεRI bao gồm ba chuỗi polypeptide, một trong số đó gắn kết rất mạnh với phần Fc của chuỗi nặng trên IgE, với K_d khoảng 10^{-11} M. (Nồng độ IgE trong huyết tương là khoảng 10^{-9} M, điều này giải thích tại sao ngay cả ở những người bình thường, các tế bào mast luôn có IgE gắn với FcεRI trên bề mặt). Hai chuỗi khác của thụ thể là các protein truyền tín hiệu. Trên các bạch cầu ái kiềm (basophil) cũng có FcεRI, nhưng vai trò của bạch cầu ái kiềm trong quá mẫn tức thời không được xác định rõ như vai trò của tế bào mast. Quá trình IgE đặc hiệu được tạo ra và gắn lên tế bào mast được gọi là **mẫn cảm** (sensitization). Lưu ý rằng, **quá trình mẫn cảm không phải lúc nào cũng dẫn đến phản ứng dị ứng (allergy)**, nhiều trường hợp mặc dù đã mẫn cảm với 1 loại dị nguyên nhưng không có triệu chứng lâm sàng rõ ràng xảy ra khi tiếp xúc với dị nguyên đó thì không gọi là dị ứng.

Các tế bào mast đã được mẫn cảm với IgE khi tiếp xúc với dị nguyên sẽ được hoạt hóa để phóng thích các hóa chất trung gian (Hình 2). Dị nguyên phải **gắn với hai hoặc nhiều kháng thể IgE** trên bề mặt tế bào, dẫn đến liên kết bắc cầu (crosslinking) giữa các phân tử FcεRI, từ đó hoạt hóa tế bào mast, dẫn đến ba loại phản ứng trong tế bào mast: phóng hạt để phóng thích các amin vận mạch và protease, tổng hợp và tiết các hóa chất trung gian lipid, cũng như tổng hợp và tiết các cytokine. Lưu ý, các yếu tố không phải dị nguyên nhưng có thể bắc cầu các IgE gắn nhau trên tế bào mast (VD: kháng thể IgG kháng IgE, gắn lên 2 phân tử IgE gắn nhau), hoặc các yếu tố gắn trực tiếp và tạo liên kết bắc cầu giữa các phân tử FcεRI mà không cần sự có mặt của IgE (VD: kháng thể IgG kháng thụ thể FcεRI) vẫn có thể làm tế bào mast hoạt hóa.

Các hóa chất trung gian quan trọng nhất được tạo ra bởi các tế bào mast là:

- Các amin vận mạch, trong đó histamine là amin chính gây dẫn mạch, làm tăng tính thấm của mạch máu và kích thích sự co thắt cơ trơn thoáng qua.
- Protease gây tổn thương mô tại chỗ.
- Các chất chuyển hóa từ arachidonic acid bao gồm prostaglandin gây dẫn mạch và leukotriene kích thích sự co cơ trơn kéo dài.
- Cytokine như IL-4, IL-5 và TNF gây phản ứng viêm ở pha muộn với sự thâm nhập chủ yếu là bạch cầu ái toan và có thể có bạch cầu đa nhân trung tính. IL-5 còn được sản xuất bởi Th2, ILC2.

2.3. Một số bệnh lý liên quan

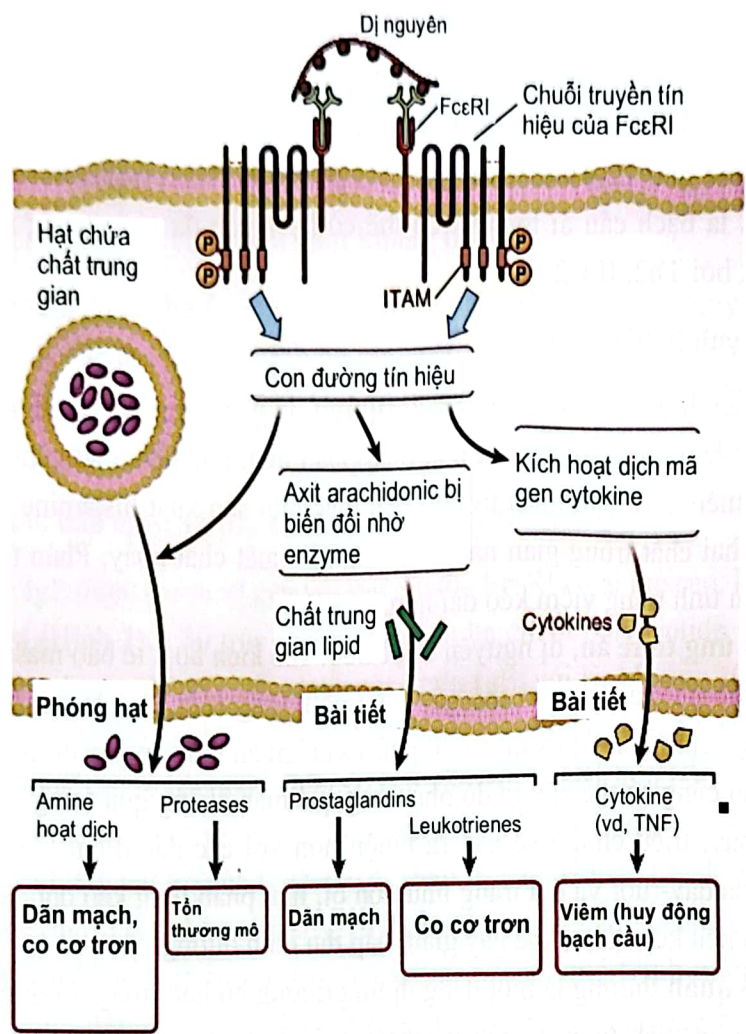
Một số biểu hiện nhẹ, như **viêm mũi dị ứng**, là phản ứng với các dị nguyên đường hô hấp, chẳng hạn như protein của mạt nhà, phấn hoa, phấn cỏ, con gián, biểu bì động vật như chó, mèo... Tế bào mast trong niêm mạc mũi sản xuất histamine và tế bào Th2 tạo ra IL-13, hai chất trung gian này làm tăng sản xuất chất nhầy. Phản ứng pha muộn có thể dẫn đến tình trạng viêm kéo dài hơn.

Trong **dị ứng thức ăn**, dị nguyên được nuốt vào kích hoạt tế bào mast phóng hạt và histamine được phóng thích có thể gây tăng nhu động ruột, đau bụng, ỉa chảy và tiêu chảy. Các triệu chứng xảy ra sớm (5-30 phút) sau khi ăn thức ăn gây dị ứng. Lưu ý rằng, dị ứng thức ăn cũng có thể xảy ra do phản ứng quá mẫn không qua trung gian IgE, trong trường hợp này, triệu chứng sẽ xảy ra muộn hơn với các đặc điểm lâm sàng của hội chứng viêm dạ dày-ruột và đại tràng như nôn ói, tiêu phân lỏng kéo dài, phân có thể có nhầy, máu và nếu kéo dài có thể gây giảm hấp thu dinh dưỡng.

Hen phế quản thường là một dạng dị ứng đường hô hấp trong đó dị nguyên không khí hoặc thức ăn kích thích tế bào mast tại phế quản phóng thích các hóa chất trung gian, bao gồm histamine và leukotriene, gây ra các cơn co thắt phế quản và tắc nghẽn đường thở. Trong hen mạn tính, có sự tích tụ một số lượng lớn các tế bào bạch cầu ái toan trong niêm mạc phế quản, có sự tiết chất nhầy quá mức xảy ra trong đường thở, cơ trơn phế quản trở nên phì đại và tăng đáp ứng với nhiều loại kích thích khác nhau. Một số trường hợp hen không liên quan đến IgE, mặc dù tất cả đều có sự kích hoạt tế bào mast. Ở một số bệnh nhân, hen có thể được kích hoạt bởi không khí lạnh hoặc hoạt động thể lực; không rõ cơ chế kích hoạt tế bào mast gây ra bởi các nguyên nhân này.

Dạng nghiêm trọng nhất của quá mẫn tức thời là **phản vệ (anaphylaxis)**, là phản ứng dị ứng toàn thân có thể đe dọa tính mạng, đặc trưng là sự phù nề ở nhiều mô, bao gồm thanh quản, kèm theo giảm huyết áp và co thắt phế quản. Các tác nhân gây phản vệ thường gặp nhất là ong chích, thuốc kháng sinh, thức ăn như các loại hạt hoặc động vật có vỏ (tôm, cua, sò, hến...). Phản ứng được gây ra bởi sự phóng hạt tế bào mast lan tỏa,

đáp ứng với sự phân bố kháng nguyên trong toàn cơ thể và đe dọa đến tính mạng do huyết áp giảm đột ngột và tắc nghẽn đường thở.

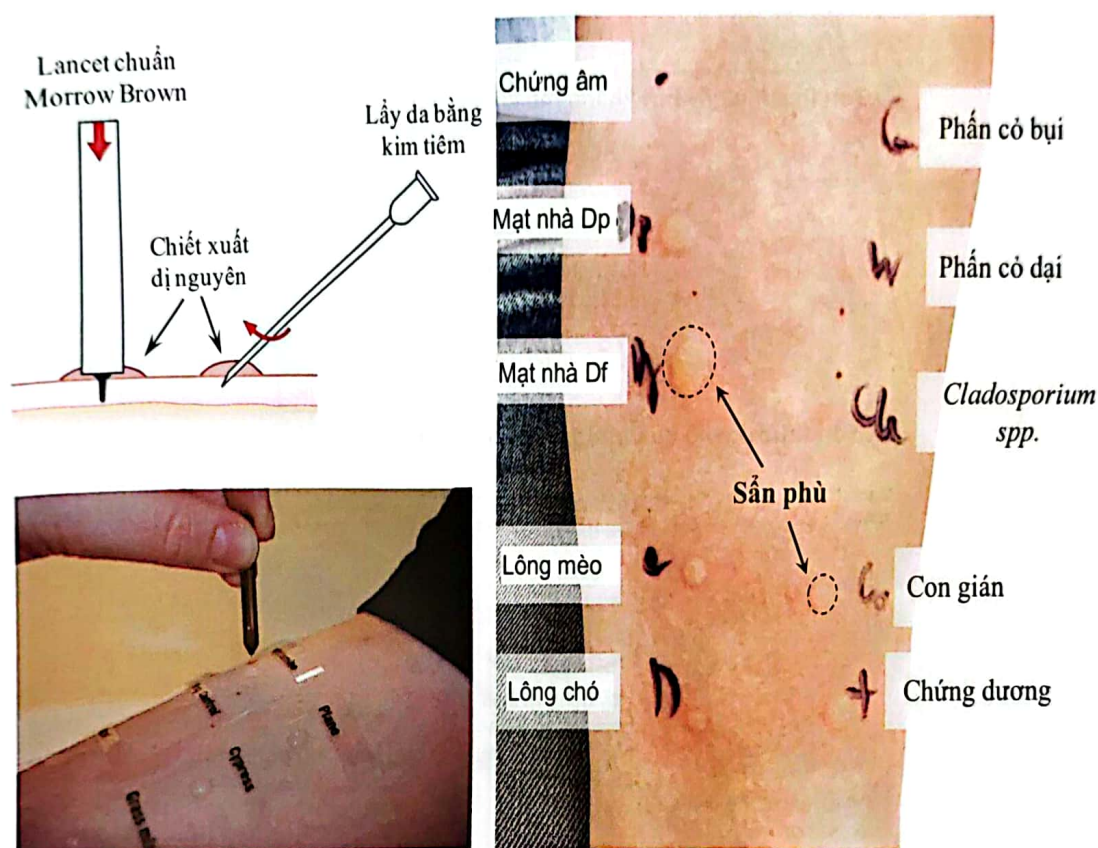


Hình 2. Sự sản xuất và tác động của chất trung gian tế bào mast. Dị nguyên gây liên kết bắc cầu với các IgE nằm trên tế bào mast, kích thích sự phosphoryl hóa các mô típ kích hoạt dựa trên tyrosine thụ thể miễn dịch (ITAM) trong chuỗi truyền tín hiệu của thụ thể Fc của IgE (FcεRI), sau đó khởi hoạt nhiều đường truyền tín hiệu. Những con đường truyền tín hiệu này kích thích giải phóng các hạt tế bào mast (amin, protease), tổng hợp các chất chuyển hóa arachidonic acid (prostaglandin, leukotriene) và tổng hợp các cytokine khác nhau.

Để xác định một người có tình trạng mẫn cảm với một dị nguyên nào đó, người ta sẽ tiến hành một số phương pháp xét nghiệm như đo nồng độ kháng thể IgE đặc hiệu với từng loại dị nguyên trong huyết thanh (serum specific IgE antibody), cần phân biệt với tổng IgE trong huyết thanh (total serum IgE antibody) hoặc có thể tiến hành test lấy da (skin prick test) với các dị nguyên nghi ngờ.

- IgE đặc hiệu dị nguyên trong huyết thanh có thể được đo bằng các phương pháp miễn dịch huỳnh quang như ELISA, ImmunoCAP hoặc miễn dịch thấm (Immunoblot).

- Test lấy da được tiến hành bằng cách nhỏ 1 giọt chiết xuất của dị nguyên cần test lên bề mặt da, sau đó dùng 1 kim nhỏ hay lancet đâm xuyên qua giọt dị nguyên đó cho đến lớp thượng bì. Nếu người được test có IgE đặc hiệu dị nguyên đó gắn trên tế bào mast thì sẽ xuất hiện nốt sẩn trên nền hồng ban sau khoảng 10-15 phút (Hình 3).

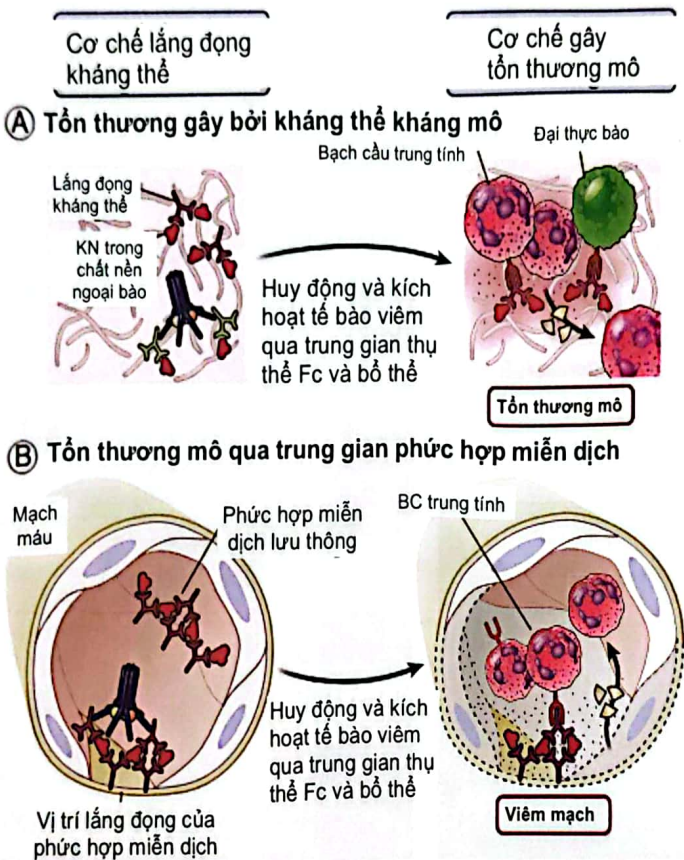


Hình 3. Test lấy da (skin prick test) giúp xác định tình trạng mẫn cảm với các dị nguyên. Chiết xuất của dị nguyên được nhỏ trên bề mặt da, sau đó sử dụng 1 lancet chuẩn hoặc dùng kim tiêm để đâm xuyên qua giọt dị nguyên cho đến lớp thượng bì, dị nguyên sẽ ngấm vào lớp thượng bì qua chỗ lấy da. Nếu người được test có IgE đặc hiệu với dị nguyên thì sẽ xuất hiện một nốt sẩn hồng ban tại nơi có giọt dị nguyên đó. (Nguồn: Akdis C, Agache I. EAACI Global Atlas of Allergy 2014; Duy L. Pham và cộng sự 2018).

Tại Việt Nam, các nghiên cứu cho thấy dị nguyên thường gây mẫn cảm nhất là các loại mạt nhà (*Dermatophagoides*), tiếp đến có thể là dị nguyên con gián, lông thú nuôi như chó, mèo và các loại nấm mốc.

3. BỆNH GÂY BỞI KHÁNG THỂ VÀ PHỨC HỢP MIỄN DỊCH

Các kháng thể có thể gây bệnh bằng cách gắn với các kháng nguyên đích của chúng trong các tế bào và mô (loại II), hoặc bằng cách hình thành các phức hợp miễn dịch lắng đọng tại các mô (loại III). Các phức hợp miễn dịch thường lắng đọng trong các mạch máu nơi huyết tương được lọc qua ở áp suất cao (ví dụ: trong tiểu cầu thận và màng hoạt dịch khớp). Do đó, các bệnh do phức hợp miễn dịch có xu hướng toàn thân và thường biểu hiện là viêm mạch máu lan tỏa, viêm khớp và viêm thận (Hình 4).



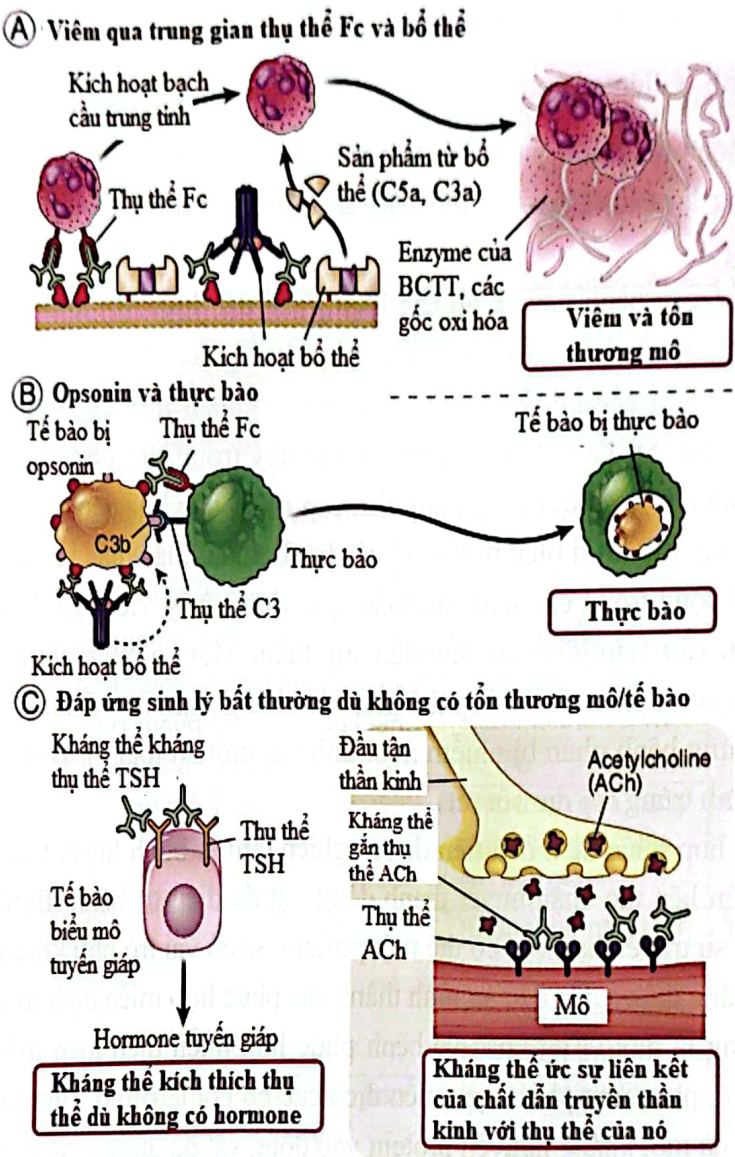
Hình 4. Các loại bệnh qua trung gian kháng thể. Các kháng thể (trừ IgE) có thể gây tổn thương mô và gây bệnh bằng cách: **A**, liên kết trực tiếp với kháng nguyên mục tiêu của chúng trên bề mặt tế bào và trong chất nền ngoại bào (quá mẫn loại II) hoặc **B**, bằng cách hình thành các phức hợp miễn dịch mà lắng đọng chủ yếu trong các mạch máu (quá mẫn loại III).

3.1. Cơ chế gây tổn thương tế bào và mô

Kháng thể đặc hiệu cho kháng nguyên tế bào và mô, hoặc các phức hợp miễn dịch có thể gây tổn thương hoặc thay đổi chức năng sinh lý của mô qua các cơ chế sau (Hình 5):

Gây Viêm. Các kháng thể chống lại các kháng nguyên mô và các phức hợp miễn dịch lắng đọng trong các mô và mạch máu, gây ra viêm bằng cách thu hút và kích hoạt bạch cầu. Kháng thể IgG (phân lớp IgG1 và IgG3) liên kết với các thụ thể Fc trên bạch

cầu đa nhân trung tính và đại thực bào, sau đó kích hoạt các bạch cầu này, dẫn đến viêm. Các kháng thể tương tự, cũng như IgM, kích hoạt hệ thống bổ thể theo con đường cổ điển, cũng như huyết động bạch cầu và tạo ra viêm. Khi bạch cầu được kích hoạt tại các vị trí lắng đọng kháng thể, chúng giải phóng các chất oxy hóa và các enzyme lysosome gây tổn thương các mô lân cận.



Hình 5. Cơ chế hoạt động của các bệnh lý qua trung gian kháng thể. Các kháng thể gây bệnh bằng cách A. Gây phản ứng viêm tại chỗ, B. Opsonin hóa tế bào cho quá trình thực bào, C. Ba cơ chế trên là do kháng thể gắn trực tiếp lên tế bào, còn phức hợp miễn dịch chủ yếu gây tổn thương do lắng đọng và gây viêm. TSH: thyroid stimulating hormone.

Opsonin và thực bào. Nếu kháng thể liên kết với các tế bào, chẳng hạn như hồng cầu và tiểu cầu, các tế bào này bị opsonin hóa và có thể bị thực bào và tiêu hủy bởi tế bào thực bào của vật chủ.

Làm thay đổi chức năng sinh lý của tế bào. Một số kháng thể có thể gây bệnh nhưng không gây tổn thương mô trực tiếp. Ví dụ như **kháng thể ức chế** trong một số trường hợp bệnh nhược cơ, kháng thể kháng thụ thể acetylcholine ức chế dẫn truyền thần kinh cơ và gây liệt; **kháng thể kích thích** trong bệnh Graves gắn lên thụ thể của hormone kích thích tuyến giáp (TSH), gây kích thích các tế bào tuyến giáp tiết ra hormone tuyến giáp, dẫn đến cường giáp.

3.2. Một số bệnh lý liên quan

Nhiều rối loạn quá mẫn mạn tính ở người được gây ra hoặc có liên quan đến các kháng thể chống lại các tế bào và mô và các phức hợp miễn dịch được tóm tắt trong Bảng 1 và Bảng 2.

Hai trong số các bệnh gây ra do các kháng thể đặc hiệu với kháng nguyên vi sinh vật là các di chứng muộn của nhiễm liên cầu khuẩn. Sau khi nhiễm liên cầu khuẩn, kháng thể kháng liên cầu khuẩn ở một số người có phản ứng chéo với kháng nguyên trong các mô ở tim. Sự lắng đọng các kháng thể này trong tim gây ra bệnh lý viêm gọi là **sốt thấp**, bệnh này có thể dẫn đến suy tim cấp tính hoặc hóa sẹo van tim một cách từ từ và sau đó là suy tim khởi phát muộn. Ở các bệnh nhân khác, các kháng thể chống liên cầu khuẩn lắng đọng trong các tiểu cầu thận, gây ra bệnh lý viêm gọi là **viêm cầu thận hậu nhiễm liên cầu trùng** có thể dẫn đến suy thận. Một số bệnh phức hợp miễn dịch được gây ra bởi phức hợp của kháng thể gắn với kháng nguyên vi sinh vật. Điều này có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị nhiễm mạn tính với một số loại virus (ví dụ: virus viêm gan) hoặc ký sinh trùng (ví dụ: sốt rét).

Bệnh phức hợp miễn dịch đầu tiên được nghiên cứu là bệnh huyết thanh, được thấy ở những bệnh nhân liên tục nhận huyết thanh động vật để điều trị bệnh. **Bệnh huyết thanh** được gây ra bởi sự truyền nạp vào cơ thể một protein, sẽ có vai trò như kháng nguyên tạo ra một đáp ứng kháng thể và dẫn đến sự hình thành các phức hợp miễn dịch trong máu. **Lupus ban đỏ hệ thống** là một ví dụ khác về bệnh phức hợp miễn dịch toàn thân, nhưng mang tính tự miễn. Một phản ứng phức hợp miễn dịch cục bộ gọi là **phản ứng Arthus** được gây ra do tiêm dưới da một kháng nguyên protein vào động vật đã được mẫn cảm trước đó, dẫn đến sự hình thành các phức hợp miễn dịch tại vị trí tiêm kháng nguyên và gây viêm mạch cục bộ. Ví dụ cho phản ứng Arthus có liên quan trên lâm sàng là sự xuất hiện một vết sưng đau tại nơi tiêm vaccine trên người được tiêm vaccine mà trước đây đã được tiêm hoặc đã có kháng thể chống lại kháng nguyên vaccine đó.

4. BỆNH GÂY BỞI TẾ BÀO LYMPHO T

Các nguyên nhân chính của phản ứng quá mẫn qua trung gian tế bào T là tự miễn và đáp ứng quá mức hoặc dai dẳng đối với các kháng nguyên môi trường. Các phản ứng

tự miễn thường chống lại các kháng nguyên tế bào tại một số mô nhất định. Do đó, các bệnh tự miễn qua trung gian tế bào T có xu hướng giới hạn ở một vài cơ quan và thường không mang tính hệ thống. Ví dụ về các phản ứng quá mẫn qua trung gian tế bào T chống lại các kháng nguyên môi trường bao gồm viêm da do tiếp xúc với hóa chất (ví dụ: kim loại như cobalt, nickel, hoặc các loại thuốc điều trị và các chất khác có trong thực vật như cây thường xuân độc). Tổn thương mô cũng có thể đi kèm với phản ứng của tế bào T với vi sinh vật. Ví dụ, trong bệnh lao, đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào T kháng lại các kháng nguyên protein của *Mycobacterium tuberculosis* và phản ứng trở thành mạn tính vì nhiễm trùng khó loại trừ. Kết quả là tạo ra u hạt viêm gây tổn thương cho các mô bình thường xung quanh vị trí nhiễm trùng.

Bảng 1. Bệnh qua trung gian kháng thể ở người (quá mẫn loại II)

Bệnh qua trung gian kháng thể	Kháng nguyên đích	Cơ chế của bệnh	Biểu hiện lâm sàng
Thiếu máu huyết tán tự miễn	Kháng nguyên màng hồng cầu (kháng nguyên nhóm máu Rh, kháng nguyên I)	Opsonin và thực bào hồng cầu	Tán huyết, thiếu máu
Xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn (tự phát)	Protein màng tiểu cầu (gpIIb/IIIa integrin)	Opsonin và thực bào tiểu cầu	Xuất huyết
Hội chứng Goodpasture	Protein không phải collagen ở màng đáy tiểu cầu thận và phế nang phổi	Viêm qua trung gian thụ thể Fc và bổ thể	Viêm cầu thận, xuất huyết phổi
Bệnh Graves (cường giáp)	Thụ thể TSH	Kích thích qua trung gian kháng thể của thụ thể TSH	Cường giáp
Bệnh nhược cơ	Thụ thể acetylcholine	Kháng thể ngăn sự liên kết của acetylcholine, điều hòa giảm thụ thể	Yếu cơ, liệt
Bệnh Pemphigus dạng thường (pemphigus vulgaris)	Protein ở mối nối liên bào của tế bào biểu mô (desmoglein)	Kích hoạt protease qua trung gian kháng thể, cản trở kết dính liên bào	Các nốt/bóng nước trên da
Thiếu máu ác tính	Yếu tố nội tại ở tế bào đáy vị (dạ dày)	Trung hòa yếu tố nội tại, giảm hấp thu vitamin B12	Bất thường quá trình tạo hồng cầu, thiếu máu
Sốt thấp	Kháng nguyên vách tế bào liên cầu khuẩn, kháng thể phản ứng chéo với kháng nguyên cơ tim	Viêm, kích hoạt đại thực bào	Viêm cơ tim, viêm khớp

Bảng 2. Bệnh qua trung gian phức hợp miễn dịch ở người (quá mẫn loại III)

Bệnh phức hợp miễn dịch	Kháng nguyên đặc hiệu	Biểu hiện lâm sàng
Lupus ban đỏ hệ thống	DNA, các nucleoprotein, một số kháng nguyên khác	Viêm cầu thận, viêm khớp, viêm mạch máu
Viêm nút quanh động mạch	Trong một vài trường hợp, kháng nguyên vi sinh vật (ví dụ: kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B); hầu hết các trường hợp còn lại vẫn chưa biết	Viêm mạch máu
Viêm cầu thận hậu nhiễm liên cầu trùng	Kháng nguyên vách tế bào liên cầu khuẩn	Viêm thận
Bệnh huyết thanh (trên lâm sàng và thí nghiệm)	Nhiều loại kháng nguyên protein	Viêm mạch toàn thân, viêm thận, viêm khớp
Phản ứng Arthus (trên thí nghiệm)	Nhiều loại kháng nguyên	Viêm mạch trên da

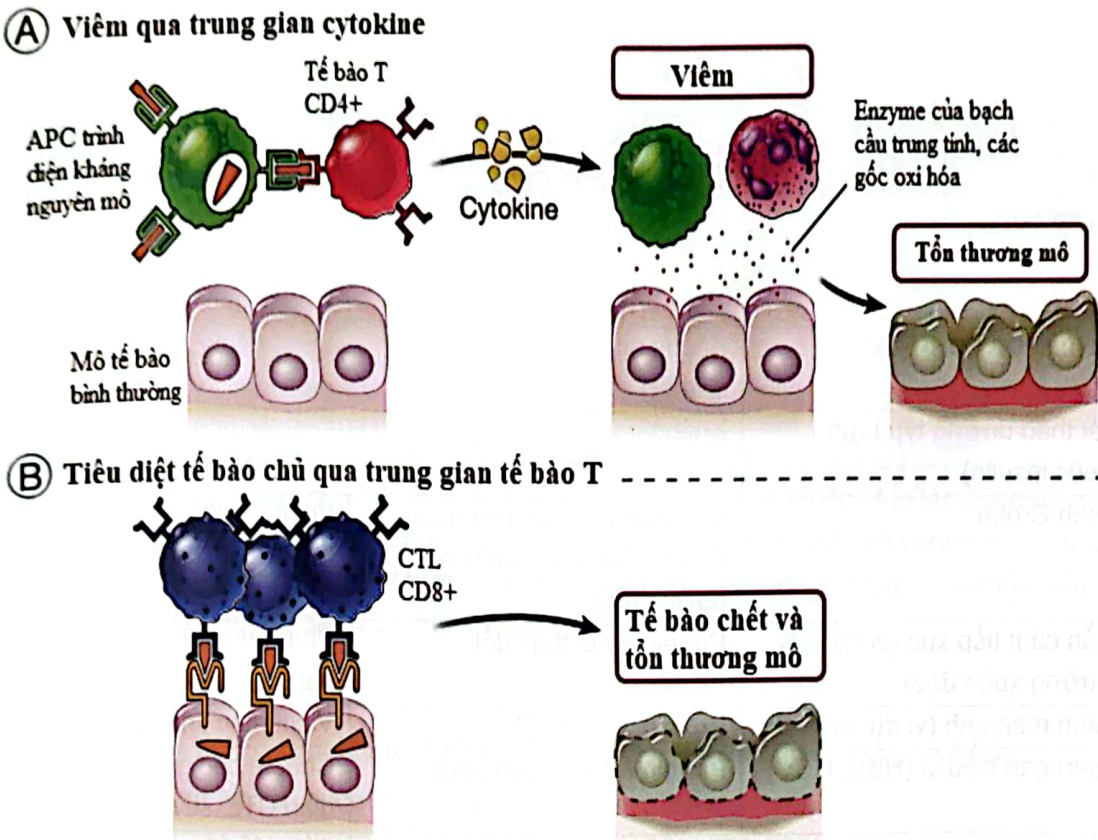
4.1. Cơ chế gây tổn thương tế bào và mô

Trong các bệnh qua trung gian tế bào T, tổn thương mô là do viêm gây ra bởi các cytokine được sản xuất chủ yếu bởi tế bào T CD4+ hoặc do sự giết chết tế bào chủ bởi CTL (Hình 6).

Các tế bào T CD4+ đặc hiệu kháng nguyên tế bào hoặc mô tiết ra các cytokine gây ra viêm cục bộ và kích hoạt các đại thực bào. Nhiều bệnh liên quan đến việc kích hoạt các tế bào Th1 và Th17. Các tế bào Th1 là nguồn gốc sản sinh interferon- γ (IFN- γ), cytokine chính kích hoạt đại thực bào và các tế bào Th17 chịu trách nhiệm cho việc thu hút bạch cầu, bao gồm cả bạch cầu đa nhân trung tính. Tổn thương mô thực sự trong các bệnh này được gây ra chủ yếu bởi các đại thực bào và bạch cầu đa nhân trung tính. Phản ứng điển hình do các cytokine tế bào T là **quá mẫn muộn** (delayed-type hypersensitivity [DTH]), xảy ra 24 đến 48 giờ sau khi một người mẫn cảm với kháng nguyên bị kích thích bởi kháng nguyên đó. Phản ứng xảy ra muộn do phải mất vài giờ để tế bào lympho T lưu thông đến nơi kháng nguyên kích thích, đáp ứng với kháng nguyên tại nơi này và tiết ra các cytokine gây ra phản ứng có thể nhận thấy được. Phản ứng DTH được biểu hiện bởi sự thâm nhập các dòng tế bào T và bạch cầu đơn nhân trong các mô, phù và lắng đọng fibrin gây ra do tăng tính thấm thành mạch khi đáp ứng với các cytokine được sản xuất bởi tế bào T CD4+ và tổn thương mô do các sản phẩm bạch cầu gây ra, chủ yếu là do các đại thực bào bị hoạt hóa bởi các tế bào T.

Các tế bào T CD8+ đặc hiệu cho các kháng nguyên trên bề mặt tế bào chủ thể có thể trực tiếp tiêu diệt các tế bào này. Các tế bào T CD8+ cũng sản xuất các cytokine gây ra viêm, nhưng chúng thường không phải là nguồn chính của cytokine trong các phản

ứng miễn dịch. Trong nhiều bệnh tự miễn qua trung gian tế bào T, cả tế bào T CD4+ và tế bào T CD8+ đều có khả năng đặc hiệu với tự kháng nguyên và cả hai đều góp phần gây tổn thương mô.



Hình 6. Cơ chế gây tổn thương mô qua trung gian tế bào T (quá mẫn loại IV). Tế bào T có thể gây tổn thương mô và gây bệnh theo hai cơ chế. **A**, Viêm có thể được kích hoạt bởi các cytokine được sản xuất chủ yếu bởi các tế bào T CD4+ trong đó tổn thương mô là do các đại thực bào hoạt hóa và các tế bào viêm. **B**, Tiêu diệt trực tiếp các tế bào đích qua trung gian bởi các tế bào lympho T gây độc tế bào CD8+ (CTL).

4.2. Các bệnh lý liên quan (Bảng 3)

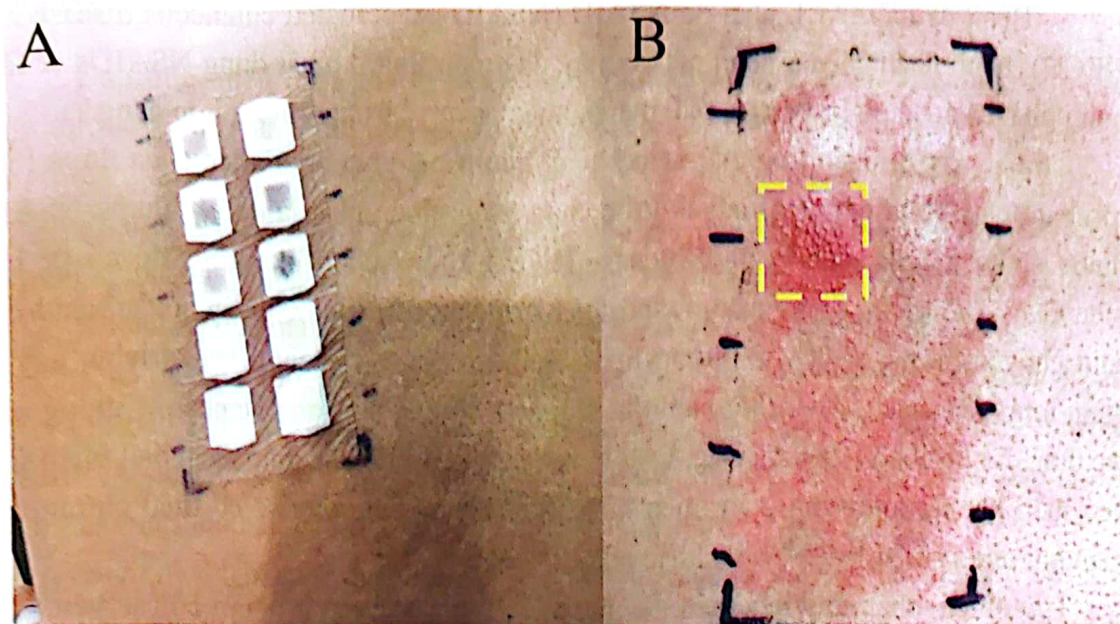
Nhiều bệnh tự miễn tại các cơ quan chuyên biệt ở người được cho là do tế bào T gây ra, dựa trên việc xác định các tế bào này trong các thương tổn và sự tương đồng với mô hình động vật mô phỏng các bệnh qua trung gian tế bào T. Những rối loạn này thường là mạn tính và tiến triển, một phần là do các phản ứng của tế bào T tự phát có xu hướng kéo dài và vì các kháng nguyên kích hoạt, như kháng nguyên mô hoặc protein được biểu lộ bởi các vi sinh vật trú ngụ thường không bao giờ được loại bỏ. Ngoài ra, tổn thương mô gây ra sự giải phóng và biến đổi các protein tự thân, dẫn đến các phản ứng chống lại các protein mới này. Hiện tượng này được gọi là “quyết định kháng

nguyên lan rộng” (epitope spreading), mô tả cho phản ứng miễn dịch ban đầu chống lại một hoặc một vài epitope và sau đó có thể mở rộng thành các phản ứng chống lại nhiều tự kháng nguyên hơn. Bệnh viêm mạn tính được bắt đầu bởi các phản ứng miễn dịch đôi khi được gọi là bệnh viêm qua trung gian miễn dịch.

Bảng 3. Bệnh qua trung gian tế bào lympho T ở người

Bệnh qua trung gian tế bào	Tính đặc hiệu của tế bào T gây bệnh	Biểu hiện lâm sàng
Đa xơ cứng	Protein myelin	Mất bao myelin trong hệ thần kinh trung ương, rối loạn cảm giác và vận động
Viêm khớp dạng thấp	Kháng nguyên chưa xác định ở khớp	Viêm màng hoạt dịch và gây mòn sụn, xương ở khớp
Đái tháo đường tít I (phụ thuộc insulin)	Kháng nguyên đảo tụy	Chuyển hóa đường bị rối loạn, bệnh mạch máu
Bệnh Crohn	Chưa biết, có thể liên quan đến vai trò của vi sinh vật đường ruột	Viêm thành ruột, đau bụng, tiêu chảy, xuất huyết
Mẫn cảm tiếp xúc (ví dụ: cây thường xuân độc)	Protein da bị thay đổi	Phản ứng DTH trên da, phát ban
Viêm mạn tính (ví dụ: lao)	Protein vi sinh vật	Viêm mạn tính (ví dụ, u hạt)
Viêm gan siêu vi (HBV, HCV)	Protein mã hóa của virus	Chết tế bào gan qua trung gian CTL, suy gan, xơ gan
Bệnh qua trung gian siêu kháng nguyên (hội chứng sốc nhiễm trùng)	Đa dòng (siêu kháng nguyên vi sinh vật hoạt hóa nhiều tế bào T mang nhiều tính đặc hiệu khác nhau)	Sốt, sốc liên quan tới sự giải phóng cytokine gây viêm toàn thân

Trong các trường hợp quá mẫn muộn do thuốc (hội chứng Stevens Johnson, phát ban do thuốc có tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân – DRESS, phát ban mụn mủ toàn thể cấp tính – AGEP...) hoặc viêm da dị ứng do tiếp xúc với các loại hóa chất hay kim loại, người ta có thể tiến hành *test áp da (patch test) để xác định loại dị nguyên gây ra phản ứng quá mẫn muộn đó* (Hình 7). Để tiến hành test áp da, dị nguyên muốn test sẽ được đặt vào các đĩa nhỏ, sau đó dán lên một vùng da phẳng của người bệnh (ví dụ như vùng lưng). Các đĩa dị nguyên sẽ được lưu trên da 48 giờ, sau đó được gỡ ra và vùng da tiếp xúc với dị nguyên được theo dõi trong ít nhất 5 ngày tiếp theo. Tình trạng viêm (có mụn nước hoặc bóng nước trên nền hồng ban) xuất hiện tại vị trí tiếp xúc dị nguyên giúp xác định tình trạng quá mẫn muộn với dị nguyên đó.



Hình 7. Test áp da để xác định dị nguyên gây phản ứng quá mẫn muộn. A) Các đĩa giấy chứa dị nguyên được dán lên da ở vùng lưng và lưu trong 48 giờ. B) Vị trí trong ô vuông màu vàng là vùng da có phản ứng dương tính (mụn nước trên nền hồng ban) với dị nguyên của đĩa giấy tại vị trí đó, kết quả được đọc sau 72 giờ.

5. QUÁ Mẫn VỚI THUỐC KHÁNG VIÊM KHÔNG STEROID (NSAID)

Quá mẫn với NSAIDs có thể được chia thành 2 nhóm:

- Quá mẫn không qua trung gian miễn dịch (chiếm 70-80% các trường hợp).
- Quá mẫn qua trung gian miễn dịch (chiếm 20-30% các trường hợp).

5.1. Phản ứng quá mẫn không qua trung gian miễn dịch

Phản ứng quá mẫn không qua trung gian miễn dịch được chia thành 3 kiểu hình lâm sàng bao gồm:

- Bệnh hô hấp kích phát do NSAID (NSAID-exacerbated respiratory diseases hay NERD): bệnh nhân có sẵn bệnh nền là hen phế quản và viêm mũi dị ứng có polyp mũi. Khi bệnh nhân sử dụng NSAIDs thì sẽ gây kích phát cơn hen (khó thở, ho, khò khè, nặng ngực) và triệu chứng viêm mũi dị ứng cấp (chảy mũi, hắt hơi, ngứa mũi, nghẹt mũi).

- Mày đay/phù mạch/phản vệ khởi phát do NSAID (NSAID-induced urticaria/angioedema/anaphylaxis hay NIUAA): bệnh nhân không có bệnh lý nền liên quan đến mày đay, phù mạch. Tuy nhiên, khi sử dụng NSAID, bệnh nhân sẽ xuất hiện triệu chứng da niêm như phù mạch (sưng quanh hốc mắt, sưng môi, sưng lưỡi), nổi mày đay hoặc phản vệ hay sốc phản vệ.

- Bệnh da niêm kích phát do NSAID (NSAID-exacerbated cutaneous disease hay NECD): bệnh nhân có sẵn bệnh nền là mày đay mạn tính, khi sử dụng NSAIDs sẽ làm bùng phát triệu chứng mày đay, phù mạch, hoặc phản vệ trong trường hợp nặng.

Cơ chế gây ra phản ứng quá mẫn không qua trung gian miễn dịch chưa được hiểu rõ hoàn toàn. Hiện nay, giả thuyết được chấp nhận nhiều nhất là do các thuốc NSAID thuộc nhóm ức chế men cyclooxygenase (COX) không chọn lọc, trong đó có ức chế men COX-1 (aspirin, diclofenac, ibuprofen...) sẽ làm quá trình chuyển hóa arachidonic acid chuyển hướng sang con đường lipoxygenase, tạo ra cysteinyl leukotriene, gây ra phản ứng giãn mạch, tăng tính thấm thành mạch, co thắt cơ trơn phế quản... giống như tác dụng do histamine gây ra. Đặc điểm lâm sàng quan trọng để giúp nhận biết phản ứng quá mẫn không qua trung gian miễn dịch là bệnh nhân thường sẽ có triệu chứng quá mẫn khi dùng nhiều loại NSAID khác nhau.

Tuy nhiên, phản ứng quá mẫn này chỉ xảy ra trên một số ít người có các yếu tố di truyền đặc biệt, như các đa dạng kiểu gene liên quan đến các men chuyển hóa arachidonic acid mà hiện nay vẫn còn đang được nghiên cứu.

5.2. Phản ứng quá mẫn qua trung gian miễn dịch

Các phản ứng quá mẫn với NSAID qua trung gian miễn dịch được chia thành 2 nhóm:

- Mày đay/phù mạch/phản vệ khởi phát do một loại NSAID (single NSAID-induced urticaria/angioedema/anaphylaxis hay SNIUAA): bệnh nhân có phản ứng quá mẫn biểu hiện bằng triệu chứng mày đay, phù mạch, hay phản vệ khi sử dụng 1 hoặc 1 số ít loại NSAID.

- Phản ứng quá mẫn muộn khởi phát do NSAID (NSAID-induced delayed hypersensitivity reaction): bệnh nhân có phản ứng quá mẫn muộn qua trung gian lympho T sau khi sử dụng 1 hay 1 số ít loại NSAID.

Bệnh nhân thuộc nhóm này sẽ chỉ phản ứng với 1 loại hoặc 1 số ít loại NSAID có epitope giống nhau. Cơ chế của các phản ứng quá mẫn này liên quan đến sự hình thành các yếu tố miễn dịch đặc hiệu (kháng thể và tế bào lympho T đặc hiệu) và không liên quan đến cơ chế chuyển hóa như trong phản ứng quá mẫn không qua trung gian miễn dịch được mô tả ở phần trước.

TÓM TẮT

- Đáp ứng miễn dịch gây ra tổn thương mô được gọi là phản ứng quá mẫn, các bệnh được gây bởi phản ứng này được gọi là bệnh quá mẫn hoặc bệnh viêm qua trung gian miễn dịch.

- Phản ứng quá mẫn có thể phát sinh từ các đáp ứng bất thường hoặc sự mất kiểm soát với kháng nguyên ngoại lai hoặc từ đáp ứng tự miễn chống lại kháng nguyên tự thân.

- Phản ứng quá mẫn được phân loại theo cơ chế gây tổn thương mô.

- Quá mẫn tức thời (loại I, thường gọi là dị ứng) được gây bởi sự kích hoạt tế bào Th2 và tế bào Tfh sản xuất IL-4 và sự sản xuất kháng thể IgE chống lại kháng nguyên môi trường hoặc thuốc (dị nguyên), gây mẫn cảm tế bào mast bởi IgE và sự phóng hạt của tế bào mast do hậu quả của sự tiếp xúc với dị nguyên.

- Biểu hiện lâm sàng của quá mẫn tức thời là hậu quả của các tác động từ các hóa chất trung gian được tiết ra bởi tế bào mast: amine gây dẫn mạch và co cơ trơn, chất chuyển hóa từ arachidonic acid cũng gây co cơ trơn và các cytokine gây viêm, dấu hiệu của phản ứng pha muộn. Điều trị dị ứng được thiết kế nhằm ức chế sự sản xuất các hóa chất trung gian, đối kháng tác dụng của chúng và trung hòa tác động của chúng trên các cơ quan đích.

- Các kháng thể chống lại kháng nguyên tế bào và mô gây ra bệnh và tổn thương mô (quá mẫn loại II). Kháng thể IgM và IgG kích thích sự thực bào các tế bào mà chúng gắn lên, gây viêm qua trung gian bổ thể và huy động bạch cầu qua trung gian thụ thể Fc và có thể cản trở chức năng của tế bào bằng cách liên kết với các phân tử và thụ thể thiết yếu.

- Trong bệnh phức hợp miễn dịch (quá mẫn loại III), kháng thể có thể liên kết kháng nguyên trong máu để hình thành phức hợp miễn dịch, các phức hợp này sẽ lắng đọng ở các mạch máu, dẫn đến viêm thành mạch (viêm mạch), tình trạng này sau đó gây ra tổn thương mô do gây rối loạn dòng máu.

- Bệnh qua trung gian tế bào T (quá mẫn loại IV) là hệ quả của viêm gây ra bởi cytokine được sản xuất từ tế bào Th2 CD4+ và tế bào Th17 hoặc do việc giết chết tế bào chủ bởi các CTL CD8+.

- Đa số các trường hợp quá mẫn với NSAID là không qua trung gian miễn dịch, người bệnh phản ứng với nhiều loại NSAID khác nhau, đặc biệt là các loại NSAID có khả năng ức chế men COX-1.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Hoàng Phiệt. Miễn dịch - Sinh lý bệnh. TP. Hồ Chí Minh: Nhà xuất bản Y học; 2004. Chương 9, trang 106-120.
2. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, and Shiv Pillai. Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. 5th ed. Missouri: Elsevier; 2016. Ch. 11, pp. 233-249.
3. Hoang Kim Tu Trinh, Le Duy Pham, Kieu Minh Le, Hae-Sim Park. Pharmacogenomics of hypersensitivity to non-steroidal antiinflammatory drugs. Frontiers in Genetics 2021; 12:647257.
4. Duy Le Pham, Ji-Hoo Lee, Hae-Sim Park. Aspirin-exacerbated respiratory disease: an update. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2017; 23:89-96.
5. Duy Le Pham, Ji-Hye Kim, Tu Hoang Kim Trinh, Hae-Sim Park. What we know about nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. Korean Journal of Internal Medicine 2016; 31:417-432.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Định nghĩa nào sau đây đúng nhất về phản ứng quá mẫn qua trung gian miễn dịch?
 - A. Là phản ứng quá mức của hệ miễn dịch đối với tác nhân môi trường
 - B. Là phản ứng quá mức hoặc bất thường của hệ miễn dịch gây ra bệnh lý
 - C. Là phản ứng quá mức của hệ miễn dịch đối với tác nhân ngoại lai
 - D. Là phản ứng quá mức của hệ miễn dịch khi chống lại vi sinh vật
2. Các thành tố miễn dịch nào quan trọng trong đáp ứng quá mẫn loại I?
 - A. IgE, bạch cầu ái toan, tế bào T giúp đỡ, ILC2
 - B. IgE, bạch cầu ái kiềm, tế bào mast, Th1
 - C. IgE, bạch cầu ái toan, bạch cầu ái kiềm, tế bào mast
 - D. IgE, tế bào mast, bạch cầu ái toan, Th2
3. Trong quá mẫn qua trung gian kháng thể, khi kháng thể gắn lên tế bào đặc hiệu sẽ gây tổn thương tế bào qua cơ chế gì?
 - A. Kích hoạt trực tiếp con đường apoptosis bằng các con đường tín hiệu nội bào
 - B. Thu hút tế bào T CD4+ đến, gây chết bào do phản ứng viêm
 - C. Hoạt hóa bổ thể gây viêm tại chỗ
 - D. Thu hút tế bào CTL CD8+ đến và tiêu diệt tế bào đích

4. Cơ chế gây tổn thương tế bào và mô trong quá miễn qua trung gian phức hợp miễn dịch là gì?

- A. Phức hợp miễn dịch gắn lên tế bào, gây hiện tượng opsonin hóa giúp thực bào tế bào đích
- B. Kích hoạt trực tiếp con đường apoptosis bằng các con đường tín hiệu nội bào
- C. Thu hút tế bào T CD4+ đến, gây chết bào do phản ứng viêm
- D. Thu hút và hoạt hóa các tế bào thực bào gây viêm tại chỗ

5. Một bệnh nhân nam, 25 tuổi, đến khám vì xuất hiện mảng hồng ban mụn nước trên da ở vùng quanh rốn 3 ngày nay, cảm giác ngứa rất, hỏi bệnh sử thì phát hiện người bệnh mới sử dụng một dây thắt lưng mới trong 2 tuần nay. Phản ứng quá miễn nào hợp lý nhất để giải thích cho tình trạng bệnh lý này?

- A. Quá miễn tức thời
- B. Quá miễn qua trung gian kháng thể
- C. Quá miễn qua trung gian phức hợp miễn dịch
- D. Quá miễn qua trung gian tế bào lympho T

Đáp án: 1B, 2D, 3C, 4D, 5D

BÀI 12. SUY GIẢM MIỄN DỊCH

ThS.BS. Lý Khánh Vân

MỤC TIÊU

1. Nêu được các hậu quả của bệnh lý suy giảm miễn dịch.
2. Trình bày các loại suy giảm miễn dịch bẩm sinh (nguyên phát).
3. Trình bày các loại suy giảm miễn dịch mắc phải (thứ phát).
4. Trình bày các tiếp cận điều trị của suy giảm miễn dịch bẩm sinh (nguyên phát).
5. Giải thích cơ chế sinh bệnh của bệnh nhiễm HIV và hội chứng suy giảm dịch mắc phải.

NỘI DUNG

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa: suy giảm miễn dịch là một trạng thái mà cơ thể không sinh được đáp ứng miễn dịch hoặc chỉ sinh được miễn dịch yếu, không thể đáp ứng được với yêu cầu của cuộc sống bình thường: không chống lại được các vi sinh vật gây bệnh. Hậu quả là cơ thể dễ bị nhiễm trùng nặng, có thể dẫn đến tử vong.

1.2. Nguyên nhân: do hệ thống miễn dịch bị khiếm khuyết hay tổn thương nguyên phát hay thứ phát của một hay nhiều thành phần dẫn đến xuất hiện những rối loạn và suy yếu chức năng đáp ứng miễn dịch của cơ thể.

1.3. Phân loại

- Bất thường di truyền ở một hoặc nhiều thành phần của hệ miễn dịch, chủ yếu là về gen, đôi khi là những sai sót trong giai đoạn phát triển được gọi là suy giảm miễn dịch bẩm sinh hay suy giảm miễn dịch thứ phát.
- Các khiếm khuyết khác trong hệ miễn dịch do nhiễm trùng, bất thường về dinh dưỡng, phương pháp điều trị y học làm mất hoặc rối loạn chức năng các thành phần khác nhau của hệ miễn dịch được gọi là suy giảm miễn dịch mắc phải hay suy giảm miễn dịch thứ phát. Đa số phát hiện từ lúc 6 tháng tuổi, khi trẻ phải sử dụng hệ thống miễn dịch của chính mình.

1.4. Hậu quả

- Bệnh nhân tăng mức độ nhạy cảm với nhiễm vi sinh vật, biểu hiện ở:
 - + Nhiễm khuẩn mạn tính tái đi tái lại nhiều lần.
 - + Không thể điều trị khỏi tác nhân gây bệnh với phác đồ kháng sinh chuẩn.

- + Nhiễm các vi sinh vật bất thường (nhiễm khuẩn cơ hội).
- Bệnh nhân suy giảm miễn dịch cũng nhạy cảm với một số ung thư (nhất là các ung thư do virus sinh ung thư).
- Bệnh nhân suy giảm miễn dịch cũng liên quan đến tăng tỷ lệ bệnh tự miễn ở bệnh nhân.

2. SUY GIẢM MIỄN DỊCH BẨM SINH (NGUYÊN PHÁT)

2.1. Phân loại

- Suy giảm miễn dịch bẩm sinh dòng lympho B.
- Suy giảm miễn dịch bẩm sinh dòng lympho T.
- Suy giảm miễn dịch bẩm phối hợp nặng (SCID – severe combined immunodeficiencies).
- Suy giảm miễn dịch bẩm sinh tế bào thực bào và bỏ thể.

Bảng 1. Các loại suy giảm miễn dịch

Loại suy giảm miễn dịch	Giải phẫu bệnh Các bất thường về xét nghiệm	Bệnh lý nhiễm khuẩn thường gặp
Suy giảm lympho B	Không có/giảm nang lympho và trung tâm mầm ở cơ quan lympho ngoại vi	- Nhiễm khuẩn sinh mủ - Nhiễm khuẩn ruột - Nhiễm virus
Suy giảm lympho T	- Vùng tế bào T ở cơ quan lympho giảm - Giảm phản ứng quá mẫn muộn với các kháng nguyên thông thường - Giảm đáp ứng tăng sinh tế bào T với chất gây phân bào	- Nhiễm virus, vi khuẩn nội bào (<i>Pneumocystic jirovecii</i> , <i>Mycobacteria</i>) và vi nấm - Các khối u ác tính liên quan đến virus (EBV)
Suy giảm các thành phần của đáp ứng miễn dịch bẩm sinh	Đa dạng, phụ thuộc vào thành phần nào của đáp ứng miễn dịch bẩm sinh bị thiếu hụt	Nhiễm vi khuẩn và virus

2.1.1. Suy giảm miễn dịch dòng lympho B đơn thuần

Đây là tổn thương gây ra thay đổi ở số lượng và/hay chất lượng tế bào lympho B. Trong trường hợp này, chức năng lympho T thường không bị ảnh hưởng.

Trong đó, bệnh lý điển hình là bệnh Bruton với biểu hiện: bệnh xuất hiện ở trẻ trai. Trong máu, lách, tủy xương, hạch không có các tế bào lympho B và tương bào. Trong huyết thanh giảm hoặc không có tất cả các isotype Ig. Đây là một bệnh di truyền với gen bị tổn thương nằm trên đoạn gần nhánh dài của nhiễm sắc thể giới tính X.

Bảng 2. Các loại suy giảm miễn dịch dòng lympho B đơn thuần

Phân loại	Ví dụ	Đột biến	Suy giảm miễn dịch
Truyền tín hiệu từ thụ thể lympho B (BCR)	Bệnh Bruton (không có IgG gắn với giới tính)	Bruton's Tyrosine kinase (Btk)	- Lympho B kém/không trưởng thành - Không có/ít kháng thể
Chuyển lớp kháng thể: tăng IgM	- \$ tăng IgM gắn với NST X - \$ tăng IgM gắn với NST thường - Thiếu Activation-induced cytidine deaminase (AICD)	- Phối tử CD40 - CD40 - AICD	- Không chuyển lớp kháng thể sang IgG hay IgA - Tăng sản xuất quá mức IgM
Chuyển lớp kháng thể: chọn lọc	- Suy giảm dưới nhóm IgG - Suy giảm IgA chọn lọc - Suy giảm miễn dịch thường, chung, hay thay đổi	- Không biết - Không biết - Đa dạng	- Suy giảm chuyển dưới lớp IgG - Suy giảm chuyển dưới lớp IgA - Suy giảm chuyển ≥ 1 lớp kháng thể

2.1.2. Suy giảm miễn dịch dòng lympho T đơn thuần

Do tế bào gốc dòng lympho không biệt hóa thành lympho T. Hậu quả là các bất thường về số lượng cũng như chất lượng của lympho T. Lympho B cũng bị ảnh hưởng theo về số lượng và sự sản xuất kháng thể.

Đại diện cho bệnh lý suy giảm miễn dịch dòng lympho T là hội chứng Di George với các biểu hiện: giảm sản tuyến ức, suy giảm tuyến phó giáp, dị dạng về tim mạch (cung động mạch chủ bất thường, tứ chứng Fallot), dị dạng ở mặt (hai mắt xa nhau, hàm nhỏ, tai đóng ở vị trí thấp).

Trẻ mắc hội chứng này không có hoặc có rất ít tế bào lympho T trong máu, trong hạch và lách (lách và hạch vẫn có các trung tâm mầm và tương bào). Nồng độ Ig trong máu vẫn bình thường, đáp ứng tạo kháng thể nguyên phát với kháng nguyên vẫn xảy ra nhưng đáp ứng thứ phát thì không xảy ra. Trẻ không có biểu hiện của các phản ứng quá mẫn chậm.

Nguyên nhân của hội chứng này là do rối loạn hình thành các túi hầu số 3 và số 4 trong giai đoạn sớm (khoảng tuần thứ 5, thứ 6) của sự phát triển bào thai, dẫn đến thiếu sản hoặc bất sản tuyến giáp, tuyến cận giáp.

Bảng 3. Các loại suy giảm miễn dịch dòng lympho T đơn thuần

Phân loại	Ví dụ	Đột biến	Suy giảm miễn dịch
Suy giảm nguyên phát ở cơ quan phát triển lympho T	Hội chứng Di George	- Mất vùng NST 22q11	Không có/rất ít lympho T
Đáp ứng chuyên biệt kháng nguyên	Nhiễm <i>Candida</i> ở da niêm mạc tính	Không biết	Không/ít đáp ứng với <i>Candida</i>

2.1.3. Suy giảm miễn dịch phối hợp dòng lympho B và dòng lympho T

Đây là một nhóm gồm nhiều bệnh phức tạp do có bất thường trong sự phát triển từ các tế bào gốc dòng lympho hay bất thường ở các giai đoạn sớm của quá trình biệt hóa thành tiền tế bào lympho T và tiền tế bào lympho B. Đặc trưng của bệnh là giảm nặng về số lượng cả tế bào lympho lẫn số lượng kháng thể, ảnh hưởng trên lympho T nặng nề hơn lympho B.

Biểu hiện chung là:

- Giảm số lượng các tế bào lympho.
- Không có đáp ứng kiểu quá mẫn chậm.
- Không có đáp ứng thải bỏ mô ghép.
- Nồng độ các globulin miễn dịch giảm và không có khả năng tạo kháng thể khi kích thích bằng kháng nguyên.
- Tuyến ức thường rất nhỏ (< 1 g) chứa rất ít tế bào lympho, không phân biệt được ranh giới giữa vùng vỏ và vùng tủy.
- Hạch lympho thưa thớt các nang lympho và tế bào.

2.1.4. Suy giảm tế bào thực bào

Suy giảm các tế bào không thuộc dòng lympho:

- TB thực bào.
- BC hạt trung tính.

2.1.5. Suy giảm hệ thống bổ thể

- Ảnh hưởng đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích nghi.
- Ảnh hưởng khả năng gây viêm.
- Suy giảm điều hòa hệ thống bổ thể có thể dẫn đến các đợt viêm không kiểm soát.

Bảng 4. Các loại suy giảm miễn dịch phối hợp

Phân loại	Ví dụ	Đột biến	Suy giảm miễn dịch
SGMD phối hợp nặng <i>Không có TB gốc dòng bạch cầu</i>	Loạn phát hệ lưới	Không biết	- SGMD hoàn toàn - Không có bạch cầu trong máu
SGMD phối hợp nặng <i>Thiếu enzyme</i>	Thiếu Adenosine Deaminase Thiếu Purin Nucleoside Phosphorylase	ADA PNP	- SGMD hoàn toàn - Có ít/không có lympho T, B, tế bào NK
SGMD phối hợp nặng <i>Thiếu thụ thể cytokine</i>	SGMD phối hợp nặng liên kết giới tính Thiếu IL-7 receptor Thiếu JIK3	L-2RV IL-7R α JIK3	- SGMD một phần - Không có tế bào Th, NK
SGMD phối hợp nặng <i>Thiếu TCR/BCR</i>	Thiếu RAG-1 hoặc RAG-2	RAG-1/RAG-2	- SGMD hoàn toàn - Ít/không trưởng thành tế bào T, B - Tế bào NK bình thường
SGMD phối hợp nặng <i>Thiếu TCR</i>	Thiếu CD45 Thiếu CD3 Thiếu ZAP-70	CD3 γ -, δ -, ϵ - chains ZAP-70	- SGMD một phần - Lympho T trưởng thành không hoàn toàn - Lympho B và tế bào NK bình thường
SGMD phối hợp nặng <i>Suy giảm trình diện kháng nguyên</i>	Thiếu MHC lớp I Thiếu MHC lớp II	TAP 1 hay TAP 2 Đa dạng	- Hoạt động Tc bất thường - Hoạt động Th bất thường

Bảng 5. Các loại suy giảm tế bào thực bào

Phân loại	Ví dụ	Đột biến	Thiếu năng miễn dịch
Giảm số lượng	- Giảm BC trung tính nặng bẩm sinh - Thiếu BC trung tính theo chu kỳ	- neutrophil elastase gene (ELA2) - WAS gene - neutrophil elastase gene (ELA2)	Số lượng BC trung tính không đủ
Giảm khả năng bám dính	- Thiếu năng bám dính BC-1 - Thiếu năng bám dính BC-2	- Chuỗi β của $\beta 2$ integrins - GDP-fucose transporter-1	Giảm khả năng bám dính tế bào thực bào vào tế bào nội mô
Giảm khả năng thực bào	Thiếu thụ thể C3	C3R	Thiếu năng opsonin hóa
Giảm khả năng diệt khuẩn	- Hội chứng Chédiak-Higashi - Thiếu năng myeloperoxidase - Bệnh u hạt mạn tính	- Lysosomal trafficking protein - MPO - NADPH oxidase	- Thiếu năng các hạt lysosome - Thiếu myeloperoxidase - Giảm sản xuất H_2O_2

Bảng 6. Các loại suy giảm hệ thống bổ thể

Phân loại	Đột biến	Ví dụ	Suy giảm miễn dịch
Con đường kinh điển	Thiếu C1q, r, s, C4, C2	C1q, r hay s hay C4 hay C2	- Suy giảm con đường kinh điển - Con đường tắt không ảnh hưởng
Con đường Lectine	Thiếu Mannose - Binding Lectin (MBL)	MBL	Suy giảm con đường lectine
Đường tắt	- Thiếu Properdin, yếu tố D hay B - Thiếu yếu tố H, I	- Properdin, yếu tố D hay B - Yếu tố H, I	- Suy giảm con đường tắt - Thiếu C3 thừ phát
C3	Thiếu C3	C3	Chuỗi hoạt hóa bổ thể bị ngăn chặn hoàn toàn
Con đường chung cuối cùng		C5, C6, C7, C8 hay C9	- Phức hợp tấn công màng bị ngăn chặn - Quá trình opsonin hóa và hóa ứng động bình thường

2.2. Chẩn đoán

2.2.1. Suy giảm miễn dịch lympho B nguyên phát

- Test immunofluorescence với các dấu ấn CD19, CD20, CD22 cho thấy giảm lympho B ngoại biên mặc dù trong tủy xương, số lượng tiền lympho B vẫn bình thường.
- Không thấy tương bào nên không thấy hoặc giảm lượng immunoglobulin máu (gợi ý nếu < 200 mg/dL).
- Giảm đáp ứng tạo kháng thể với vaccine như vaccine với *Tetanus toxoid*, *Diphtheria toxoid*, *Haemophilus influenzae type B*, hay vaccines vi sinh chết.

2.2.2. Suy giảm miễn dịch lympho T nguyên phát

- Test flow cytometry với CD3, CD4 và CD8 monoclonal antibodies cho thấy giảm số lượng lympho T ngoại biên.
- Giảm đáp ứng tăng sinh lympho T với các tác nhân hoạt hóa lympho T đa clone.
- Không có hoặc kém phản ứng quá mẫn muộn ở da với kháng nguyên vi sinh như Tuberculin, Candida antigens.

2.2.3. Suy giảm miễn dịch dòng thực bào và bổ thể

Test in vitro: tests đánh giá chức năng bạch cầu trung tính và bổ thể:

- Ủ bạch cầu với dihydrorhodamine 123 (DHR) và catalase sau khi hoạt hóa với phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) để đánh giá chức năng bùng nổ gốc oxy của bạch cầu.
- Khả năng bạch cầu hạt oxy hóa DHR thành rhodamine được phát hiện bởi flow cytometry.
- Test phát hiện đột biến gen tương thích.

2.3. Điều trị

Điều trị suy giảm miễn dịch bẩm sinh thay đổi theo từng bệnh lý. SCID thường gây tử vong ở giai đoạn đầu đời.

- Bổ sung thụ động:
 - + Bổ sung thụ động các thành phần bị thiếu hụt. Điều này rõ ràng mang lại lợi ích mặc dù chỉ có hiệu quả nhất thời.
 - + Cytokines hay enzymes cũng có thể cho thụ động.

Tuy nhiên, điều trị thụ động phải được nhắc lại theo định kỳ vì các tế bào hay phân tử tiêm vào có thời gian bán hủy giới hạn.

- Ghép tủy xương:
 - + Các tế bào gốc dòng lymphocyte, phagocyte, neutrophil, eosinophil, mast cell và basophil đều có trong tủy xương được ghép.
 - + Cung cấp các thành phần miễn dịch kéo dài mà không cần nhắc lại định kỳ.
 - + Các lympho T trưởng thành trong tủy xương được ghép có thể tấn công các tế bào ký chủ trừ phi chúng được lấy đi cẩn thận trước khi ghép.
- Công nghệ di truyền:
 - + Các tế bào suy giảm được thay thế bằng các tế bào được sửa chữa.
 - + Các tế bào suy giảm được lấy đi, thay thế các gene khiếm khuyết bằng các gen chức năng, sau đó đưa trở lại người bệnh.

3. SUY GIẢM MIỄN DỊCH MẮC PHẢI (THỨ PHÁT)

Khiếm khuyết trong hệ thống miễn dịch thường xuất hiện do những bất thường không có tính di truyền mà là bị mắc phải trong đời sống. Một số nguyên nhân và cơ chế được trình bày trong bảng dưới đây:

Nguyên nhân	Cơ chế
Nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người	Kháng kiệt số lượng tế bào T CD4 ⁺ hỗ trợ
Xạ trị và hóa trị để điều trị ung thư	Giảm thiểu các tế bào tiền thân ở tủy xương của bạch cầu
Ức chế miễn dịch để tránh thải ghép và điều trị các bệnh viêm	Kháng kiệt hoặc suy giảm chức năng tế bào lympho
Ung thư liên quan đến tủy xương (di căn, bệnh bạch cầu)	Giảm nơi tạo ra bạch cầu
Suy dinh dưỡng protein-calô	Mất cân bằng trong chuyển hóa gây ức chế sự trưởng thành và thực hiện chức năng của tế bào lympho
Cắt bỏ lách	Suy giảm chức năng thực bào vi sinh vật

3.1. Suy giảm miễn dịch mắc phải do suy dinh dưỡng

Suy dinh dưỡng protein-calorie dẫn đến khiếm khuyết hầu như tất cả các thành phần của hệ thống miễn dịch và là một nguyên nhân thường gặp của suy giảm miễn dịch ở các nước đang phát triển. Suy dinh dưỡng do thiếu ăn, đặc biệt là các trường hợp thiếu protein thường đi kèm với các bệnh lý nhiễm trùng. Những nghiên cứu về khả năng đáp ứng miễn dịch của trẻ bị suy dinh dưỡng thiếu protein, nhất là ở giai đoạn cuối cho thấy suy giảm cả đáp ứng miễn dịch dịch thể lẫn miễn dịch tế bào. Cơ chế bệnh sinh là do rối loạn chuyển hóa, ức chế sự trưởng thành và chức năng lymphocyte.

Thiếu dưỡng các vitamin và nguyên tố vi lượng tuy ít gặp hơn nhưng cũng có thể gây thiếu năng miễn dịch. Đáng chú ý là các trường hợp thiếu vitamin A, thiếu acid folic, sắt và kẽm (thiếu kẽm thường kèm theo thiếu sản tuyến ức ở trẻ em).

Suy dưỡng tạo điều kiện thuận lợi cho sự nhiễm trùng và ngược lại, nhiễm trùng lại dẫn đến hậu quả biếng ăn, kém hấp thu, rối loạn chuyển hóa, rối loạn điều hòa năng lượng dẫn đến suy kiệt. Đôi khi không thể phân biệt được đâu là nguyên nhân và đâu là hậu quả.

3.2. Suy giảm miễn dịch mắc phải do thuốc

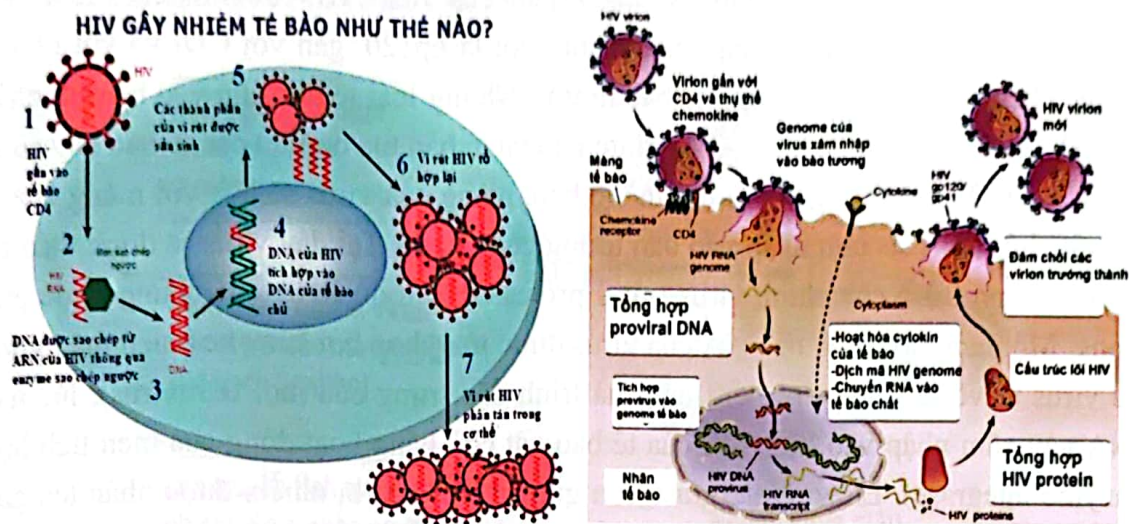
Thuốc ức chế miễn dịch trong bệnh lý thải ghép và viêm có tác dụng ức chế miễn dịch. Cơ chế tác dụng rất đa dạng nhưng chủ yếu là tác dụng lên đại thực bào làm giảm cả về số lượng lẫn khả năng thực bào cũng như làm suy giảm cả về số lượng và chức năng của lymphocyte. Các corticoid cũng ức chế trực tiếp các tế bào lympho, ức chế quá trình tổng hợp IL-2 là chất có tác dụng tăng cường hoạt động lên các tế bào NK và tế bào CTL. Corticoid còn làm giảm bạch cầu ái toan, làm tăng bạch cầu trung tính, giảm sự mất hạt của các tế bào bạch cầu ái kiềm và làm giảm bỏ thể.

3.3. Suy giảm miễn dịch mắc phải do các bệnh lý ác tính

Các bệnh ác tính đặc biệt là các bệnh ác tính của tổ chức lympho cũng dẫn đến suy giảm miễn dịch mắc phải. Ngoài ra, các bệnh ác tính thường được điều trị hóa trị hay xạ trị để tiêu diệt tế bào ung thư. Đó cũng lại là một nguyên nhân làm cho suy giảm miễn dịch trên bệnh nhân bị bệnh ác tính thêm nặng do hóa chất hay tia xạ làm suy giảm các tế bào tiền thân các dòng bạch cầu ở tủy xương.

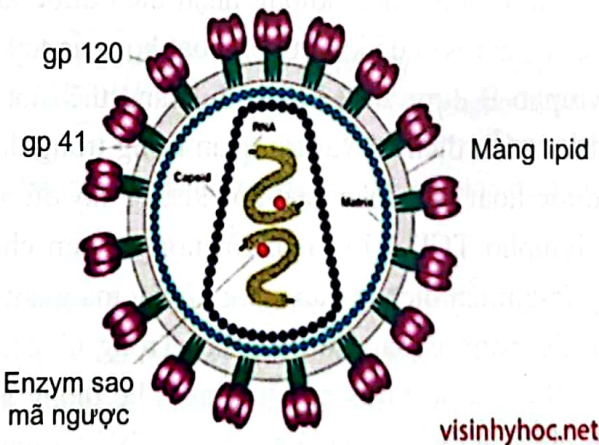
Trong ung thư dòng bạch cầu hay ung thư xương hoặc ung thư di căn xương, các tế bào ung thư tấn công vào tủy xương làm giảm nơi sản sinh ra bạch cầu.

3.4. Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome)



Hình 1. Vòng đời của virus HIV (Nguồn “Tập huấn HIV người lớn” của HAIVN)

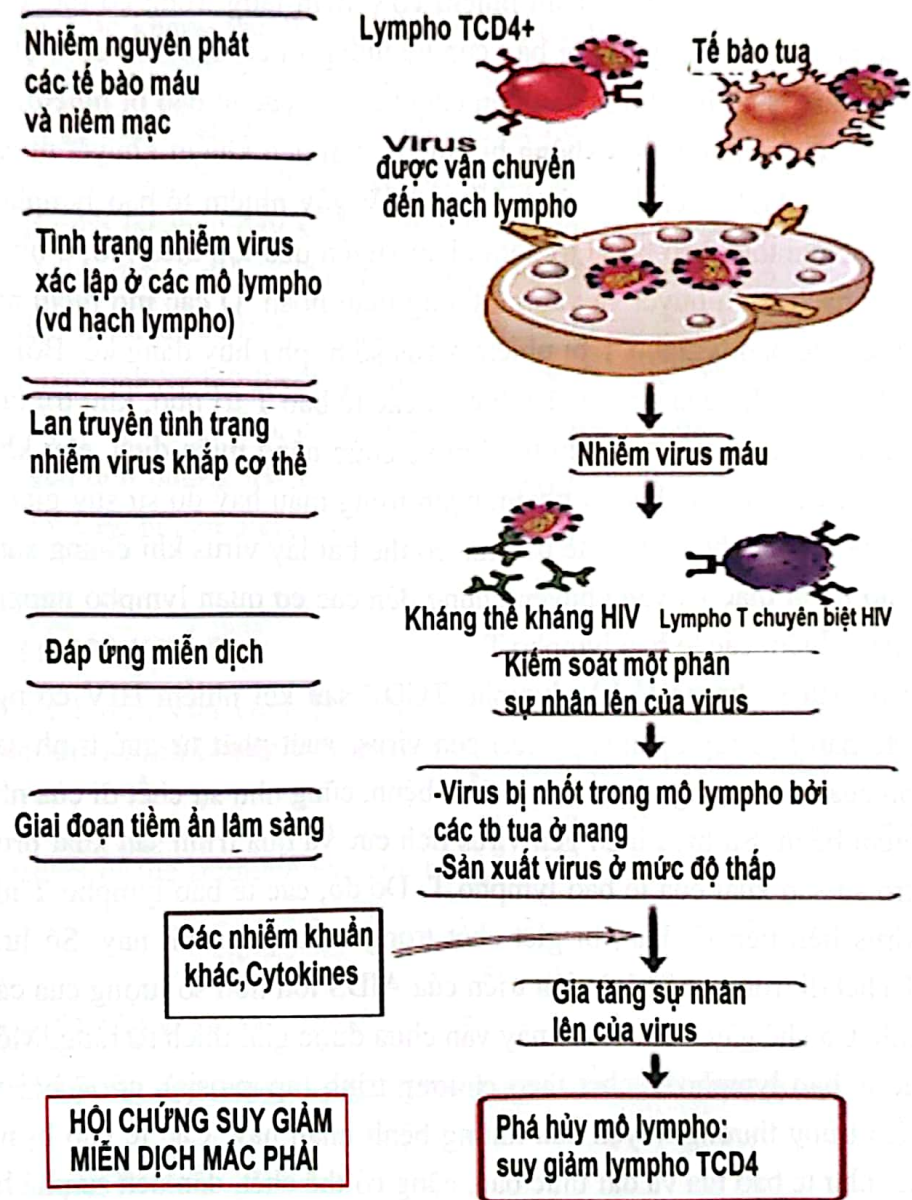
Virus gây suy giảm miễn dịch ở người (Human Immunodeficiency Virus - HIV) là một retrovirus gây nhiễm các tế bào của hệ thống miễn dịch, chủ yếu là tế bào lympho TCD₄⁺ và dần dần phá hủy các tế bào này. Một phần tử lây nhiễm của HIV bao gồm hai chuỗi RNA bên trong một lõi protein, bao bọc bởi một màng bọc lipid có nguồn gốc từ tế bào vật chủ bị nhiễm nhưng lại chứa các protein của virus. RNA của virus mã hóa cho các protein cấu trúc, nhiều enzyme khác nhau, và các protein có vai trò điều hòa phiên mã các gen của virus và chu kỳ sống của virus. Virus HIV gây nhiễm chủ yếu là lympho TCD₄⁺ do lớp vỏ ngoài của HIV có các gai nhú bản chất là glycoprotein gp120 và gp41 có ái tính cao với lympho TCD₄⁺



Hình 2. Cấu trúc HIV (Nguồn: visinhyhoc.net)

Chu kỳ sống của virus HIV bao gồm các bước như sau: gây nhiễm (xâm nhập) tế bào, sản xuất bản sao DNA từ RNA của virus và xâm nhập vào bộ gen của vật chủ, biểu hiện các gen của virus và lắp ráp các thành phần của virus. HIV tiêm nhiễm các tế bào bằng một loại glycoprotein màng quan trọng, gọi là gp120, gắn với CD4 và với những thụ thể chemokine nhất định trên tế bào người. Những loại tế bào chủ yếu bị xâm nhập bởi HIV là tế bào lympho TCD4⁺, đại thực bào và tế bào tua do trên các tế bào này cũng có thụ thể CD4. Sau khi gắn với thụ thể tế bào, màng của virus sẽ hòa với màng của tế bào vật chủ, virus sẽ xâm nhập vào bào tương của tế bào. Tại đây virus sẽ được tháo bỏ lớp áo bởi protease của chính virus (viral protease), sau đó RNA của chúng được giải phóng. Một bản sao DNA từ RNA của virus được tổng hợp bởi enzyme phiên mã ngược của virus (reverse transcriptase) (một quá trình đặc trưng của mọi retrovirus), lúc này DNA này xâm nhập vào bộ DNA của tế bào vật chủ bằng hoạt động của men tích hợp (enzyme integrase). Enzym integrase còn giúp cho tế bào bị nhiễm được nhân lên gấp nhiều lần, sản sinh ra hàng trăm nghìn bản sao, đồng thời phá hủy tế bào chủ, đặc biệt là tế bào lympho TCD4⁺. Các DNA của virus xâm nhập vào được gọi là các tiền-virus (provirus). Nếu tế bào lympho T, đại thực bào hoặc tế bào tua đã bị nhiễm được kích hoạt bởi những kích thích ngoại sinh (ví dụ như nhiễm một loại vi sinh vật khác), tế bào đáp ứng bằng cách khởi động quá trình phiên mã các gen riêng của chúng và sản xuất các cytokine. Một hậu quả tiêu cực của đáp ứng bảo vệ bình thường này chính là các cytokine (hay nói cách khác là quá trình hoạt hóa tế bào miễn dịch) cũng kích hoạt luôn những tiền virus, dẫn đến sự sản xuất các RNA virus và sau đó là protein. Virus tiếp đến sẽ có khả năng hình thành một cấu trúc lõi, di chuyển đến màng tế bào, nhận được màng bọc lipid từ tế bào vật chủ, sau đó tách ra thành một phần tử virus sẵn sàng để lây nhiễm một tế bào khác, tiếp tục nhân lên. Do đó, phần nào quá trình tương tác và trình diện kháng nguyên, khâu mở đầu của đáp ứng miễn dịch không thực hiện được. Tế bào lympho TCD4⁺ không được hoạt hóa, không nhận diện được kháng nguyên, vì thế mà không sản xuất được các cytokin để kích thích hoạt hóa các tế bào miễn dịch khác. Hậu quả là các tế bào lympho B được hoạt hóa sinh kháng thể một cách yếu ớt; các tế bào lympho TCD8⁺ (tế bào miễn dịch có vai trò quan trọng trong đáp ứng miễn dịch chống virus) cũng không được hoạt hóa hoặc hoạt hóa không đầy đủ nên không tiêu diệt được virus. Nhìn chung, lympho TCD4⁺ bị giảm số lượng, giảm chức năng, đáp ứng miễn dịch dịch thể và đáp ứng miễn dịch tế bào cũng vì vậy mà giảm sút, hệ thống miễn dịch suy giảm không có khả năng chống đỡ bệnh tật. Trong nhiễm HIV/AIDS, bệnh nhân chết không phải do HIV mà do virus này hủy hoại hệ thống miễn dịch gây suy giảm miễn dịch nên bệnh nhân sẽ chết do nhiễm trùng cơ hội và ung thư. Tóm lại, trong số các tế bào có thụ thể CD4⁺, sự biến động CD4⁺ có liên quan mật thiết tới khả năng bảo

vệ của hệ thống miễn dịch. Do vậy, việc theo dõi T-CD4 rất có giá trị tiên lượng tình trạng miễn dịch của cơ thể. Tiền virus xâm nhập vào bộ gen trong các tế bào bị nhiễm, tồn tại cả tháng hoặc cả năm, ẩn trốn khỏi hệ thống miễn dịch của người bị nhiễm bệnh.



Hình 3. Sinh bệnh học của hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải

Khi HIV xâm nhập tế bào, ban đầu, nhờ hệ thống miễn dịch mà virus bị nhốt trong tế bào nhiễm bởi các tế bào tua ở nang. Đây là giai đoạn không triệu chứng. Tuy nhiên, các tế bào lympho TCD4⁺ bị nhiễm virus vẫn có thể lây cho người khác. HIV còn gây nhiễm các hạch bạch huyết và các đại thực bào. Khi có một biến cố xảy ra như nhiễm trùng nặng, lao... sự gia tăng nhân lên của virus được kích hoạt mạnh mẽ dẫn đến việc

các tế bào lympho TCD_4^+ bị phá hủy hàng loạt. Đồng thời, các virus mới khi ra khỏi tế bào sẽ tiếp tục gây nhiễm các tế bào lành khác.

Cơ chế bệnh sinh của AIDS:

AIDS hình thành sau nhiều năm nhiễm HIV tiềm tàng trong cơ thể. Chúng có thể bắt đầu bộc phát và phá hủy các tế bào của hệ thống miễn dịch khi có một biến cố xảy ra. Việc sản xuất hàng loạt virus dẫn đến cái chết của các tế bào bị nhiễm, cũng như là cái chết của các tế bào lympho không bị nhiễm, dẫn đến khiếm khuyết miễn dịch, biểu hiện thành bệnh AIDS trên lâm sàng. Virus HIV gây nhiễm tế bào lympho TCD_4^+ , tế bào tua và các đại thực bào tại vị trí xâm nhập xuyên qua lớp biểu mô; ở những cơ quan lympho như hạch bạch huyết và vào hệ thống tuần hoàn. Ở các mô niêm mạc tại vị trí xâm nhập, các tế bào lympho T bị nhiễm virus sẽ bị phá hủy đáng kể. Bởi vì một tỷ lệ lớn các tế bào lympho của cơ thể, đặc biệt là các tế bào T trí nhớ, khu trú tại những mô này bị phá hủy, tạo ra một sự thiếu hụt lớn về chức năng miễn dịch, chứ không phải là do sự hiện diện của các tế bào bị nhiễm bệnh trong máu hay do sự suy giảm các tế bào lympho trong hệ tuần hoàn. Các tế bào tua có thể bắt lấy virus khi chúng xâm nhập qua lớp biểu mô niêm mạc và vận chuyển chúng đến các cơ quan lympho ngoại vi, nơi mà chúng sẽ gây nhiễm các tế bào lympho T.

Sự giảm sút số lượng tế bào lympho TCD_4^+ sau khi nhiễm HIV có nguyên nhân hiệu ứng tế bào học (cytopathic effect) của virus, xuất phát từ quá trình sản xuất các thành phần của virus trong các tế bào nhiễm bệnh, cũng như sự chết đi của những tế bào không nhiễm bệnh. Sự biểu hiện gen virus tích cực và quá trình sản xuất protein có thể làm cản trở sự sản xuất của tế bào lympho T. Do đó, các tế bào lympho T nhiễm bệnh, nơi mà virus liên tiếp tái bản, bị giết chết trong suốt quá trình này. Số lượng tế bào lympho T chết đi trong quá trình tiến triển của AIDS lớn hơn số lượng của các tế bào bị nhiễm bệnh. Cơ chế gây chết tế bào này vẫn chưa được giải thích rõ ràng. Một khả năng nữa là các tế bào lympho T chết theo chương trình (apoptosis), có lẽ bởi vì các tình trạng nhiễm trùng thường xuyên của những bệnh nhân này. Các tế bào bị nhiễm bệnh khác, ví dụ như tế bào tua và đại thực bào, cũng có thể chết, dẫn đến sự phá hủy kết cấu của các cơ quan lympho. Nhiều nghiên cứu cho thấy sự thiếu hụt miễn dịch có nguyên nhân không chỉ là do sự suy giảm số lượng tế bào lympho T mà còn do nhiều bất thường khác nhau trong quá trình thực hiện chức năng của tế bào lympho T và các tế bào miễn dịch khác (tế bào tua và đại thực bào). Vai trò của những khiếm khuyết về mặt chức năng chưa được hiểu rõ, tuy nhiên, sự suy giảm tế bào lympho T (thể hiện qua sự sụt giảm số lượng tế bào lympho TCD_4^+ trong máu) vẫn là dấu hiệu đáng tin cậy để theo dõi tiến triển bệnh.

Đáp ứng miễn dịch với HIV thường không hiệu quả trong việc kiểm soát sự lây nhiễm của virus và sự tiến triển thành AIDS. Bệnh nhân nhiễm HIV sản xuất ra kháng thể và CTL để chống lại kháng nguyên của virus. Những đáp ứng này giúp kìm hãm hội chứng HIV cấp tính xuất hiện đầu tiên nhưng thường không có khả năng ngăn chặn bệnh tiến triển. Các kháng thể chống lại các glycoprotein màng (ví dụ như gp120), có thể không hiệu quả bởi vì virus nhanh chóng đột biến vùng đích nhắm của hầu hết các kháng thể trên gp120. Các tế bào CTL không hiệu quả trong việc tiêu diệt các tế bào nhiễm bệnh vì virus ức chế sự biểu hiện MHC lớp I của các tế bào nhiễm bệnh. Chính đáp ứng miễn dịch lại thúc đẩy sự lan rộng của mầm bệnh. Các thành phần của virus bao bọc bởi kháng thể có thể gắn kết với thụ thể Fc trên đại thực bào và tế bào tua vùng nang (follicular dendritic cell) ở cơ quan lympho, từ đó tạo điều kiện để virus xâm nhập vào những tế bào này và tạo thêm nhiều ổ nhiễm bệnh khác. Nếu tế bào CTL tiêu diệt được những tế bào nhiễm bệnh, các tế bào chết sẽ được các đại thực bào quét dọn, sau đó lại di chuyển đến những mô khác và làm lan rộng mầm bệnh. Vì vậy, virus có khả năng tránh khỏi việc bị tiêu diệt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Ngọc Lanh, Văn Đình Hoa. Miễn dịch học. Trường Đại học Y Hà Nội, Bộ môn Miễn dịch-Sinh lý bệnh: Nhà xuất bản Y học; 2014. Chương VIII, trang 206-228.
2. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, and Shiv Pillai. Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. 6th ed. Missouri: Elsevier; 2020. Ch. XII, pp. 235-251.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Hội chứng thường gặp trong suy giảm miễn dịch bẩm sinh dòng lympho T đơn thuần là gì?
 - A. Hội chứng Bruton
 - B. Hội chứng Di George
 - C. Hội chứng Chediak Higashi
 - D. Hội chứng tăng IgM
2. Trong hội chứng Bruton, tế bào miễn dịch nào bị tổn thương?
 - A. Lympho B
 - B. Lympho T
 - C. Đại thực bào
 - D. Tế bào gốc

3. Để theo dõi đáp ứng của bệnh nhân đối với điều trị thuốc kháng virus HIV, bác sĩ sẽ định lượng tế bào nào?
- A. Lympho T_H1
 - B. Lympho T_H2
 - C. Lympho $CD4^+$
 - D. Lympho $CD8^+$
4. Virus HIV có các protein vỏ bọc nào?
- A. L1, L2, 6, E7
 - B. Gp41 và gp120
 - C. gB và gN
 - D. HA và NA
5. Vì sao bệnh nhân HIV/AIDS thường tử vong do nhiễm trùng cơ hội?
- A. Suy giảm khả năng sản xuất kháng thể chống kháng nguyên
 - B. Các tế bào thực bào suy giảm khả năng bắt giữ kháng nguyên
 - C. Suy giảm miễn dịch nên giảm khả năng tiêu diệt kháng nguyên
 - D. Suy giảm đáp ứng miễn dịch tế bào kiểu gây độc tế bào

Đáp án: 1B, 2A, 3C, 4B, 5C

BÀI 13. ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH CHỐNG UNG THƯ

ThS.BS. Lý Khánh Vân

MỤC TIÊU

1. *Nêu được các loại kháng nguyên ung thư.*
2. *Trình bày đáp ứng miễn dịch chống ung thư.*
3. *Giải thích cơ chế né tránh đáp ứng miễn dịch của tế bào ung thư.*
4. *Giải thích các tiếp cận miễn dịch trị liệu cho ung thư và ứng dụng trong lâm sàng.*

NỘI DUNG

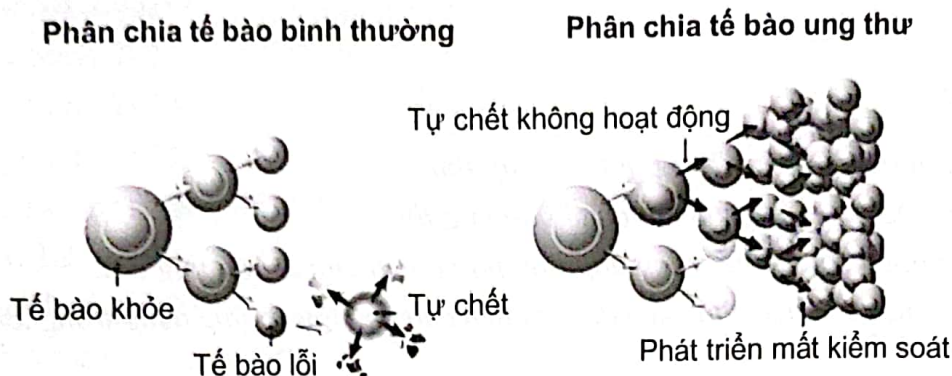
1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Sự khác biệt giữa tế bào bình thường và tế bào ung thư

Bình thường, các tế bào phát triển và phân chia thành các tế bào mới dựa theo nhu cầu của cơ thể. Khi các tế bào già cỗi hoặc bị tổn thương, chúng sẽ kích hoạt chết theo chương trình (apoptosis) và được thay thế bằng các tế bào mới. Tất cả các quá trình phát triển, phân bào và chết tế bào đều tuân thủ theo các con đường tín hiệu được kiểm soát chặt chẽ.

Khi ung thư xuất hiện, quá trình tự nhiên bị phá vỡ. Các tế bào ngày càng trở nên bất thường, các tế bào già cũ không chết đi mà tiếp tục phát triển, liên tục sản sinh các tế bào mới, nhân lên không kiểm soát và cuối cùng tạo thành khối bất thường mà chúng ta gọi là khối u. Một điểm khác biệt rất quan trọng giữa tế bào ung thư và tế bào bình thường, là tế bào ung thư kém biệt hóa hơn. Trong khi các tế bào bình thường sinh ra, lớn lên, trưởng thành và biệt hóa thành các loại tế bào khác nhau đảm nhiệm các chức năng khác nhau, tế bào ung thư lại kém hoặc không biệt hóa. Và đó là lý do tại sao tế bào ung thư lại có thể phân chia, nhân lên không kiểm soát - điều mà tế bào bình thường không có. Chúng cũng thoát khỏi chu trình “chết theo chương trình” (apoptosis).

PHÂN CHIA TẾ BÀO



Hình 1. Phân chia tế bào (nguồn: uphoi.com)

Ngoài ra, các tế bào ung thư còn biểu lộ các kháng nguyên bề mặt đặc trưng gây kích hoạt đáp ứng miễn dịch. Nhờ đó, hệ thống miễn dịch của cơ thể có thể phát hiện được các tế bào bất thường này (vai trò như kháng nguyên) và tiêu diệt được chúng bằng nhiều cách khác nhau.

Các tác nhân gây ung thư có thể biến đổi quá trình trao đổi chất của tế bào và tác động trực tiếp hay gián tiếp lên DNA của tế bào, liên quan đến các quá trình sinh học, bao gồm quá trình phân bào không kiểm soát, cuối cùng dẫn đến sự hình thành các khối u. Các biến cố này có thể là do sự tác động của môi trường, do hóa chất...

1.2. Đáp ứng của hệ miễn dịch với tế bào ung thư

Thông thường, các biến cố (tác nhân) đột biến này thường xảy ra trong cơ thể nhưng không gây nguy hại cho cơ thể nhờ hai cơ chế sau:

- Cơ chế nội tại tế bào có khả năng ức chế khối u:
 - + Khi có tác nhân tác động làm tổn thương DNA của tế bào thì tế bào có DNA bị tổn thương sẽ bị ngừng chu trình tế bào để sửa chữa DNA.
 - + Tổn thương ở DNA sẽ kích hoạt caspase dẫn đến tế bào này sẽ chết theo chương trình.
 - + Biến cố gây hoạt hóa gen sinh ung thì chu trình tế bào sẽ bị ngưng, gây ra quá trình lão hóa sớm tế bào và tế bào sẽ bị chết.
 - + Khi tế bào ung thư tăng sinh nhiều lần thì telomere bị cắt ngắn đến giới hạn Hayflick. Khi đó, telomere bị ngắn lại đến mức hai đầu của nhiễm sắc thể dính lại và nó không thể phân bào được nữa. Nếu tăng sinh nhiều quá thì sự cắt ngắn telomere làm cho tế bào bị lão hóa và không thể phân bào.

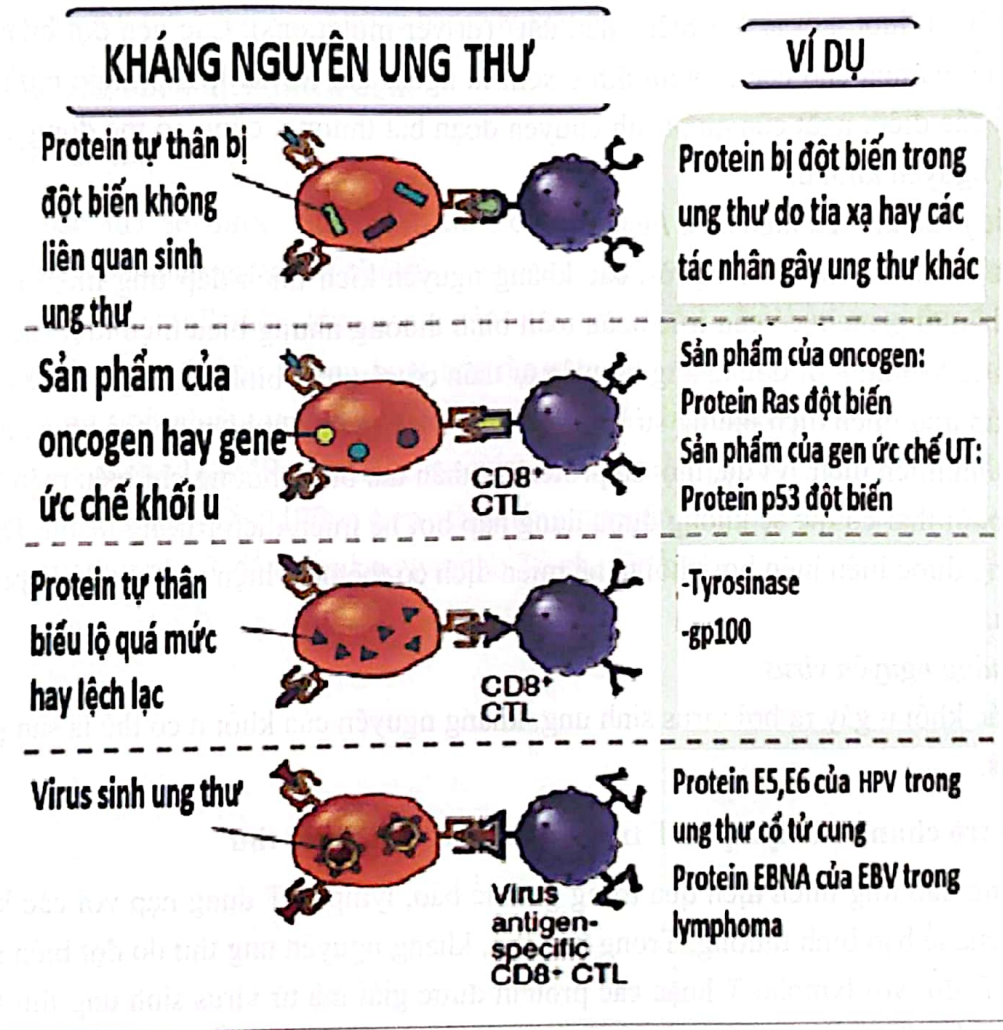
- Quá trình giám sát miễn dịch (immunesurveillance): hệ thống miễn dịch thường xuyên giám sát các tế bào để phát hiện các tế bào chuyển dạng và tiêu diệt chúng. Ung thư chỉ xuất hiện khi các tế bào ung thư thoát khỏi giám sát miễn dịch vì nhiều lý do.

1.3. Các thay đổi trên bề mặt của tế bào ung thư

- Không biểu lộ các phân tử MHC lớp I.
- Biểu lộ các phân tử bất thường: sản phẩm của các gen im lặng, các gen không tổng hợp protein hoặc các protein do đột biến hoặc thay đổi các carbohydrate.
- + Ví dụ: MICA, MICB.

2. KHÁNG NGUYÊN UNG THƯ

2.1. Phân loại



Hình 2. Phân loại kháng nguyên ung thư

- *Kháng nguyên là sản phẩm của các gen đột biến không sinh ung:*

Giải trình tự bộ gen của khối u cho thấy các khối u thường gặp ở người mang một lượng lớn đột biến ở các gen khác nhau nhưng lại không có vai trò sinh u. Do đó, chúng được gọi là các đột biến “hành khách” (passenger mutations). Tuy vậy, sản phẩm của các gen đột biến này có thể kích thích được đáp ứng miễn dịch thích nghi. Trong các khối u thực nghiệm gây ra bởi chất hóa học sinh ung hay tia phóng xạ, người ta phát hiện ra rằng các kháng nguyên của khối u cũng chỉ là dạng đột biến của các loại protein tế bào bình thường mà thôi. Nhìn chung, mặc dù trong các loại khối u khác nhau nhưng bất kỳ gen nào cũng có thể ngẫu nhiên bị đột biến.

- *Kháng nguyên là sản phẩm của gen sinh ung (oncogene) hoặc gen ức chế khối u bị đột biến:*

Một số kháng nguyên của khối u là sản phẩm của gen sinh ung hoặc sản phẩm của gen ức chế khối u bị đột biến hay chuyển đoạn. Do đó, có liên quan đến quá trình biến đổi ác tính và được gọi là đột biến “dẫn dắt” (driver mutations). Các gen đột biến kiểu này có thể mã hóa cho các protein được xem là ngoại lai. Nhiều loại protein mới được tạo ra tại các điểm ngắt của quá trình chuyển đoạn bất thường, cũng có thể đóng vai trò là kháng nguyên khối u.

- *Các protein biểu hiện lệch lạc:*

Trong một số khối u ở người, các kháng nguyên kích thích đáp ứng miễn dịch là những phân tử protein có cấu trúc hoàn toàn bình thường nhưng biểu hiện một cách hỗn loạn trên tế bào khối u. Các kháng nguyên tự thân có cấu trúc bình thường này sẽ không gây ra đáp ứng miễn dịch nhưng sự biểu hiện bất thường do đột biến có thể khiến chúng có tính sinh miễn dịch. Ví dụ, một số protein tự thân mà bình thường chỉ biểu hiện trong thời kỳ phôi thai có thể sẽ không được dung nạp bởi hệ miễn dịch trưởng thành. Do đó, nếu chúng được biểu hiện bởi khối u, hệ miễn dịch có thể phát hiện và xem đó là protein ngoại lai.

- *Kháng nguyên virus:*

Ở các khối u gây ra bởi virus sinh ung, kháng nguyên của khối u có thể là sản phẩm của virus.

2.2. Vai trò chung của lympho T trong tiêu diệt tế bào ung thư

Trong đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào, lympho T dung nạp với các kháng nguyên của tế bào bình thường. Trong ung thư, kháng nguyên ung thư do đột biến sẽ trở thành “lạ” đối với lympho T hoặc các protein được giải mã từ virus sinh ung thư thì sẽ được lympho T đáp ứng.

3. ĐÁP ỨNG MIỀN DỊCH CHỐNG UNG THƯ

3.1. Đáp ứng miễn dịch bẩm sinh

3.1.1. Tế bào giết tự nhiên (tế bào NK - natural killer cell)

Trên tế bào bình thường có các MHC lớp I tác động lên thụ thể ức chế của tế bào NK làm tế bào NK không giết được tế bào bình thường của cơ thể. Tuy nhiên, trên tế bào ung thư thì MHC lớp I rất ít nên sẽ giảm tác động lên các thụ thể ức chế của tế bào NK. Mặt khác, trên tế bào ung thư còn biểu lộ các phân tử giống MHC lớp I (MICA và MICB) giúp hoạt hóa thụ thể kích hoạt tế bào NK. Kết quả là tế bào NK sẽ tiêu diệt được tế bào ung thư.

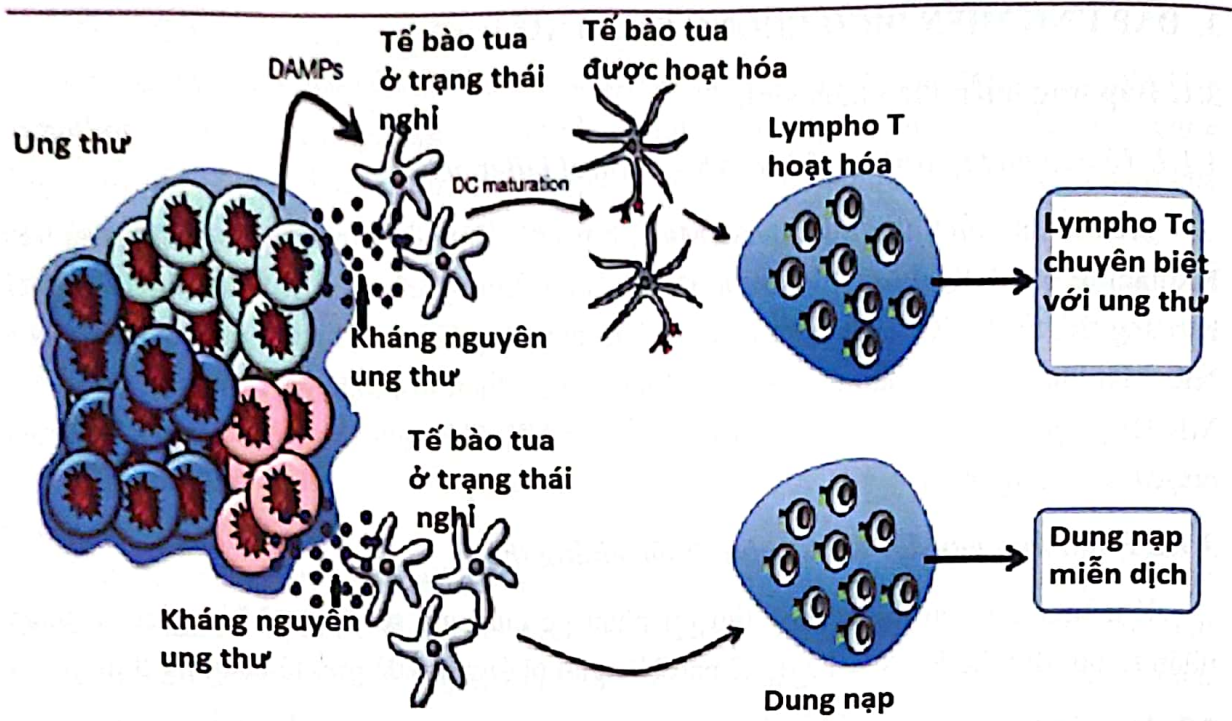
3.1.2. Phản ứng gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể

Khi IgG gắn lên tế bào ung thư thì phần Fc của IgG sẽ được tế bào giết tự nhiên nhận ra bởi thụ thể FcγR3. Từ đó tế bào NK giải phóng hạt để giết tế bào ung thư.

3.2. Đáp ứng miễn dịch thích nghi

3.2.1. Tế bào tua

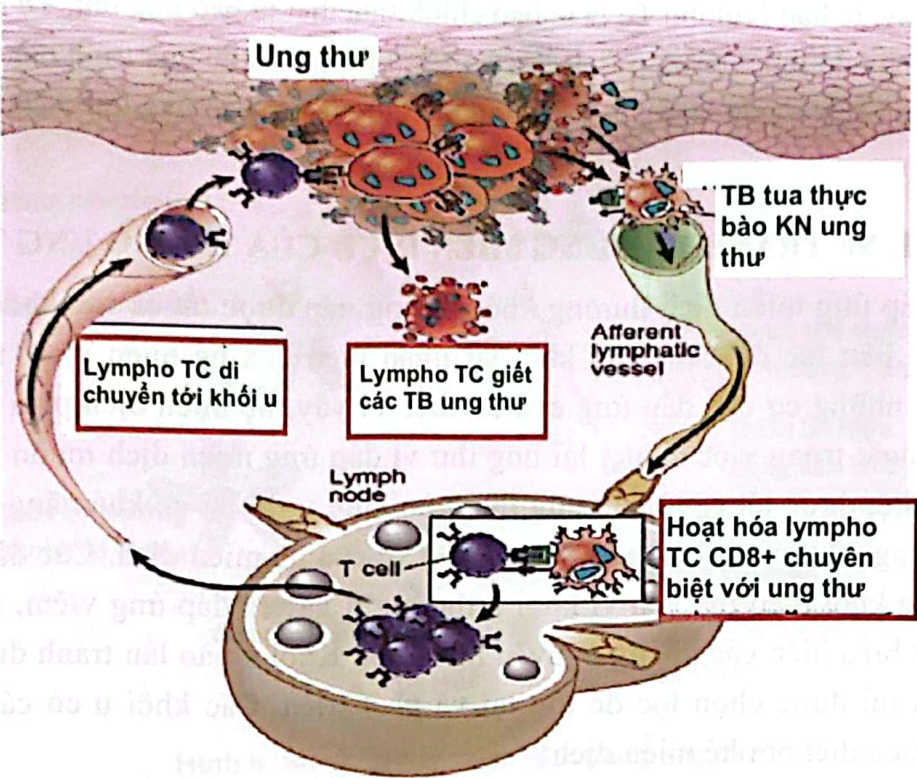
Tế bào tua sẽ được kích hoạt khi nó phát hiện ra cấu trúc PAMPs (pathogen associated molecular pattern - cấu trúc trên các vi sinh vật - mô hình phân tử liên kết với mầm bệnh) để trình diện kháng nguyên cho lympho T. Tế bào ung thư không có PAMPs trên bề mặt nên không hoạt hóa được tế bào tua, nhưng tế bào ung thư cũng chết do tăng sinh nhiều quá nên thiếu oxy, thiếu chất dinh dưỡng và khi tế bào ung thư chết sẽ giải phóng DAMPs (damage associated molecular pattern - mô hình phân tử liên kết với tổn thương). DAMP kết hợp với kháng nguyên ung thư hoạt hóa tế bào tua, từ đó hoạt hóa lympho T để tạo ra các lympho Tc chuyên biệt.



Hình 3. Vai trò của tế bào tua trong miễn dịch chống ung thư

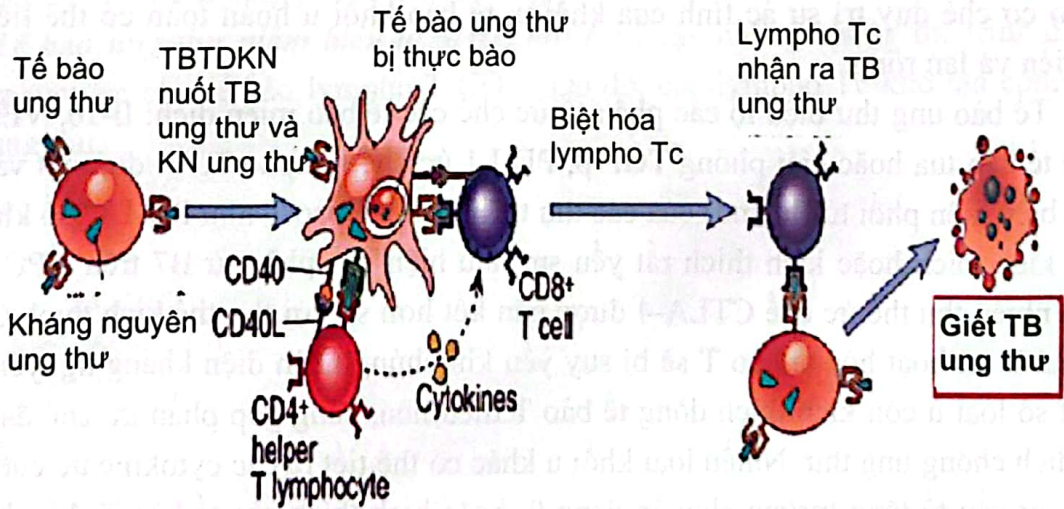
3.2.2. *Lympho Tc CD₈⁺*

Tế bào tua sau khi thực bào tế bào ung thư sẽ chạy về hạch lympho, trình diện kháng nguyên cho lympho T CD₈⁺ để chuyển thành lympho Tc (lympho Tc chuyên biệt ung thư) và lympho Tc này sẽ chạy đến các tế bào ung thư để tiêu diệt. Tế bào trình diện kháng nguyên sẽ thực bào tế bào ung thư hoặc kháng nguyên ung thư, trình diện cho lympho T và tế bào ung thư sẽ bị diệt bởi tế bào T CD₈⁺. Lympho T CD₈⁺ là tế bào của miễn dịch thích nghi chính để diệt tế bào ung thư.



Hình 4. Vai trò của tế bào T CD₈⁺ trong miễn dịch chống ung thư

Ngoài lympho T CD₈⁺ còn có sự tham gia của tế bào Th1. Bên cạnh sự trình diện kháng nguyên cho lympho T CD₈⁺, tế bào tua còn trình diện các kháng nguyên này cho T CD₄⁺, gọi là trình diện kháng nguyên chéo. Từ đó sẽ hoạt hóa lympho Th1 để giải phóng các cytokine (quan trọng nhất là TNF (tumor necrosis factor) và IFN-γ) giúp cho quá trình biệt hóa của lympho T CD₈⁺.



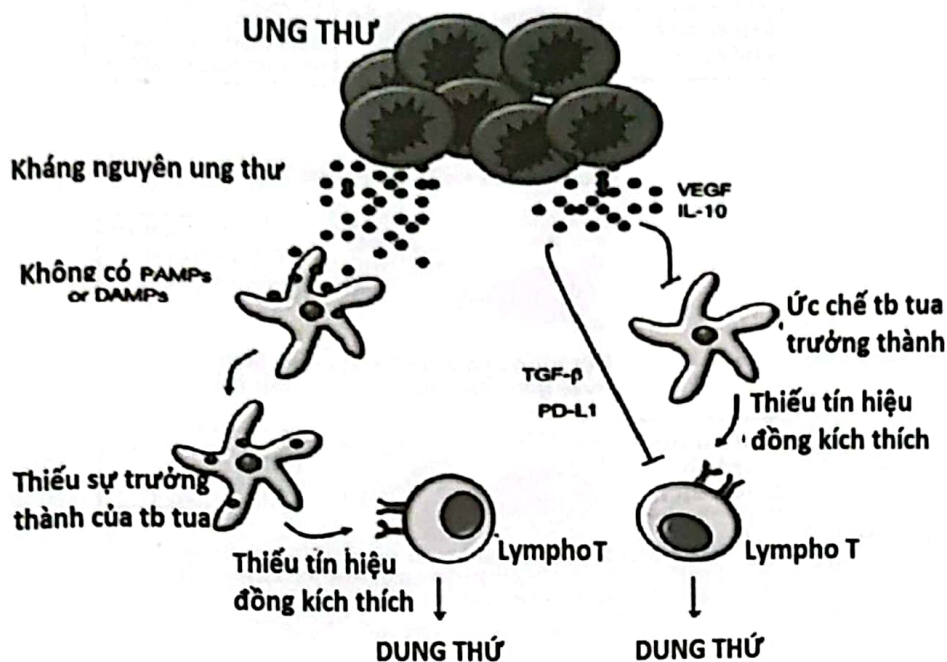
Hình 5. Vai trò của lympho Th1 trong miễn dịch chống ung thư

Như vậy, tế bào lympho Tc là tế bào chính tiêu diệt tế bào ung thư. Tế bào Th tiết ra TNF và IFN- γ để thúc đẩy đáp ứng của lympho Tc, giúp cho quá trình biệt hóa lympho Tc. Ngoài ra, IFN- γ còn làm tăng biểu lộ MHC lớp I ở tế bào ung thư để tăng nhạy cảm với Tc.

4. CƠ CHẾ NÉ TRÁNH ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH CỦA TẾ BÀO UNG THƯ

Các đáp ứng miễn dịch thường không dung nạp được tất cả các khối u vì chúng “tiến hóa” liên tục để lẩn tránh khỏi sự nhận diện của hệ miễn dịch, thậm chí đề kháng với những cơ chế đáp ứng của cơ thể. Vì vậy, hệ miễn dịch phải đối mặt với nhiều trở ngại trong việc chống lại ung thư vì đáp ứng miễn dịch muốn hiệu quả thì phải tiêu diệt được tất cả tế bào ung thư, còn khối u thì lại có khả năng tăng trưởng nhanh chóng và thường bỏ xa khả năng bảo vệ của hệ miễn dịch. Các đáp ứng miễn dịch chống khối u có thể yếu vì khối u thường ít gây ra đáp ứng viêm, ít đồng kích thích và ít biểu hiện các kháng nguyên ngoại lai. Khối u nào lẩn tránh được đáp ứng miễn dịch thì được chọn lọc để tồn tại và phát triển. Các khối u có các cơ chế để không bị tiêu diệt bởi hệ miễn dịch:

- Do tế bào ung thư cũng xuất phát từ tế bào tự thân nên kém thu hút đáp ứng miễn dịch. Đáp ứng miễn dịch thường thất bại trong việc kiểm soát sự phát triển của khối u vì sự phát triển của khối u thường vượt xa khả năng đáp ứng miễn dịch.
- Tế bào ung thư không có PAMPs để khởi động việc kích hoạt tế bào tua.
- Các tế bào ung thư nào không biểu lộ các kháng nguyên “lạ” thì sẽ thoát khỏi sự giám sát miễn dịch, nghĩa là có quá trình chọn lọc ra các tế bào không có biểu lộ kháng nguyên “lạ”. Một vài khối u ngừng biểu hiện những kháng nguyên mà hệ miễn dịch dùng để nhận diện và tấn công. Khối u như vậy được gọi là các biến thể mất kháng nguyên (antigen loss variants). Nếu loại kháng nguyên bị mất đó không tham gia vào cơ chế duy trì sự ác tính của khối u, tế bào khối u hoàn toàn có thể tiếp tục phát triển và lan rộng.
- Tế bào ung thư biểu lộ các phân tử ức chế các tế bào miễn dịch: IL-10. VEGF... ức chế tế bào tua hoặc giải phóng TGF- β , PD-L1 ức chế lympho T. Ví dụ, một vài loại khối u biểu hiện phối tử (ligand) của các thụ thể ức chế tế bào T như PD-L1. Số khác thì không kích thích hoặc kích thích rất yếu sự biểu hiện các phân tử B7 trên APCs, dẫn đến có nhiều thụ thể ức chế CTLA-4 được gắn kết hơn so với thụ thể kích thích CD28. Hậu quả là sự hoạt hóa tế bào T sẽ bị suy yếu khi chúng nhận diện kháng nguyên khối u. Một số loại u còn kích thích dòng tế bào T điều hòa, cũng góp phần ức chế đáp ứng miễn dịch chống ung thư. Nhiều loại khối u khác có thể tiết ra các cytokine ức chế miễn dịch, như yếu tố tăng trưởng chuyển dạng β , hoặc kích thích các tế bào T điều hòa ức chế miễn dịch.



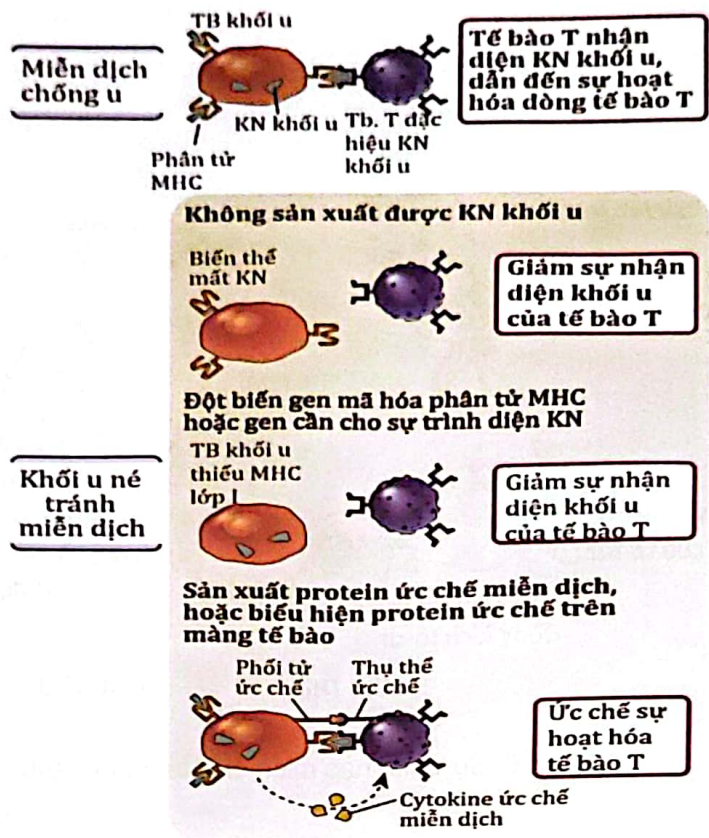
Hình 6. Sự dung nạp miễn dịch trong ung thư

Thay đổi chuyển hóa trong phạm vi khối u: men IDO (indoleamine 2,3-dioxygenase) tăng hoạt động trong tế bào ung thư gây thiếu tryptophan là thành phần acid amin cần thiết cho quá trình tăng sinh của tế bào lympho T.

Tế bào ung thư biểu lộ các phân tử rất đặc biệt:

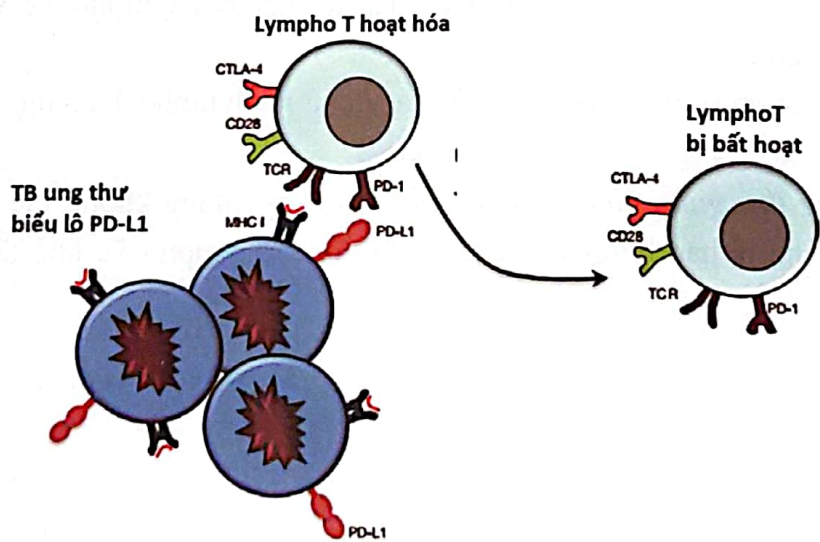
- Phôi tử FasL (Fas ligand) gắn lên phân tử Fas trên lympho Tc và giết tế bào lympho Tc theo cơ chế apoptosis.
- Phân tử ức chế tăng trưởng RCAS1 tác động lên lympho T có thụ thể tương ứng làm cho lympho T ngừng phát triển hoặc chết.

Tế bào ung thư giảm biểu lộ MHC lớp I, vì vậy chúng không thể trình diện các kháng nguyên cho tế bào lympho T CD_8^+ . Do đó, các lympho Tc khó tấn công các tế bào ung thư.



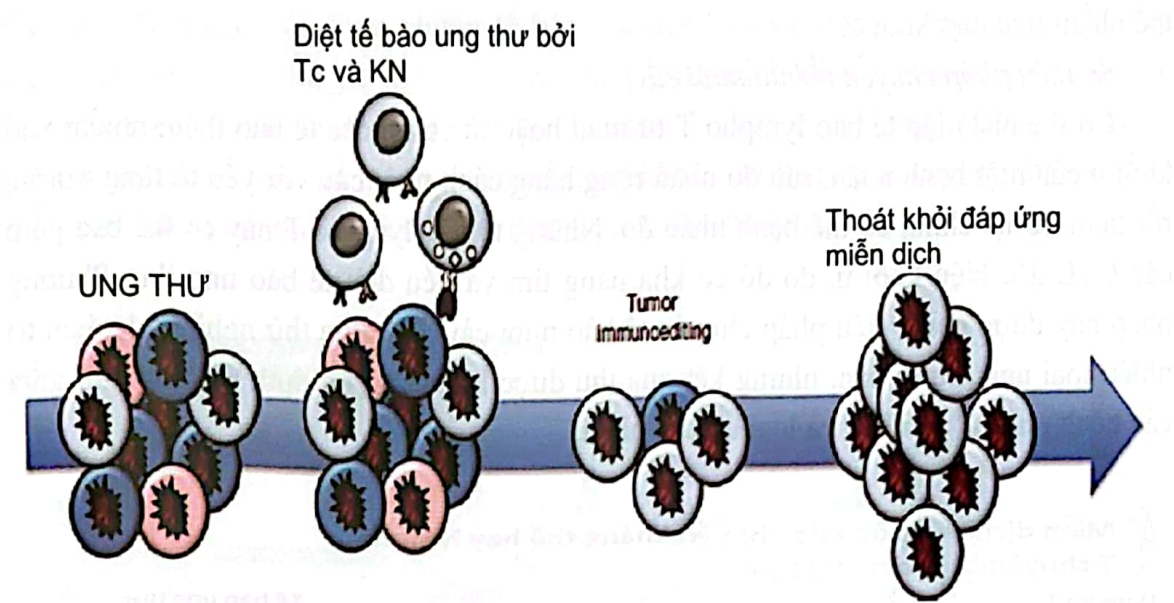
Hình 7. Ức chế hoạt hóa lympho T

Tế bào ung thư còn biểu lộ phối tử PD-L1 và CTLA-4, khi kết hợp với phân tử PD-1 và CTLA-4 trên lympho T sẽ làm bất hoạt lympho T.



Hình 8. Sự bất hoạt lympho T

Quá trình chọn lọc miễn dịch (immunoediting): chọn lọc các tế bào không biểu lộ các kháng nguyên “lạ” để tránh quá trình giám sát miễn dịch hoặc các tế bào ung thư gây đáp ứng miễn dịch yếu.



Hình 9. Quá trình chọn lọc miễn dịch

5. MIỄN DỊCH HỌC TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

Chiến lược chính của liệu pháp miễn dịch trong điều trị ung thư là nhằm đến việc cung cấp trực tiếp cho cơ thể các tác nhân thừa hành chống ung thư (kháng thể và tế bào lympho T), gây miễn dịch chống lại khối u một cách chủ động cho bệnh nhân và kích thích những đáp ứng miễn dịch chống khối u sẵn có của cơ thể. Ngày nay, hầu hết các phác đồ điều trị ung thư di căn, là loại ung thư không thể điều trị bằng can thiệp ngoại khoa, đều dựa vào xạ trị hoặc hóa trị là hai phương pháp gây tổn thương lên cả các mô bình thường và có nhiều tác dụng ngoại ý. Chính vì vậy, người ta kỳ vọng rằng đáp ứng miễn dịch đặc hiệu với khối u có thể được áp dụng để thải loại khối u này một cách chọn lọc mà không làm tổn hại đến bệnh nhân. Cho đến hiện tại, liệu pháp miễn dịch vẫn là mục tiêu chính yếu của các nhà miễn dịch học chống ung thư, nhiều hướng tiếp cận đã được thử nghiệm trên mô hình động vật và cả trên người.

5.1. Liệu pháp miễn dịch thụ động

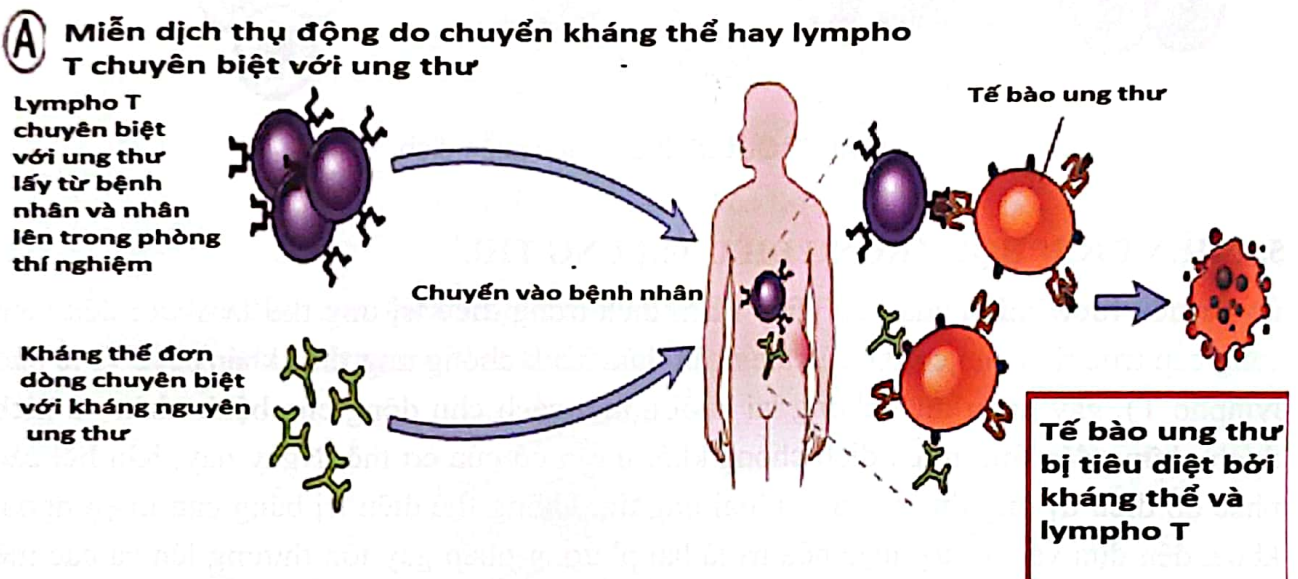
Một trong những chiến lược của liệu pháp miễn dịch chống ung thư là gây miễn dịch thụ động bằng cách đưa các tác nhân miễn dịch trực tiếp vào cơ thể bệnh nhân.

❖ *Liệu pháp kháng thể:*

Kháng thể đơn dòng chống lại nhiều kiểu kháng nguyên khối u đã và đang được sử dụng để điều trị nhiều loại ung thư. Kháng thể gắn kết với kháng nguyên khối u và hoạt hóa các cơ chế đáp ứng miễn dịch của cơ thể như các tế bào thực bào hoặc hệ thống bổ thể nhằm tiêu diệt khối u.

❖ *Liệu pháp chuyển tế bào nuôi cấy:*

Có thể phân lập tế bào lympho T từ máu hoặc từ chính các tế bào thâm nhiễm vào khối u của một bệnh nhân, sau đó nhân rộng bằng cách nuôi cấy với yếu tố tăng trưởng rồi tiêm trở lại chính cơ thể bệnh nhân đó. Những tế bào lympho T này có thể bao gồm các CTL đặc hiệu khối u, do đó có khả năng tìm và tiêu diệt tế bào ung thư. Phương pháp này được gọi là liệu pháp chuyển tế bào nuôi cấy, đã được thử nghiệm để điều trị nhiều loại ung thư di căn, nhưng kết quả thu được lại không ổn định mà thay đổi giữa các bệnh nhân khác nhau và loại u khác nhau.



Hình 10. Chuyển kháng thể đơn dòng hay lympho T chuyên biệt với ung thư

5.2 Kích hoạt các đáp ứng miễn dịch với khối u

Đáp ứng miễn dịch chống khối u của cơ thể có thể được tăng cường bằng cách tiêm vaccine kháng nguyên khối u hoặc ức chế các con đường tín hiệu ức chế miễn dịch chống khối u.

❖ *Vaccine phòng chống ung thư do virus:*

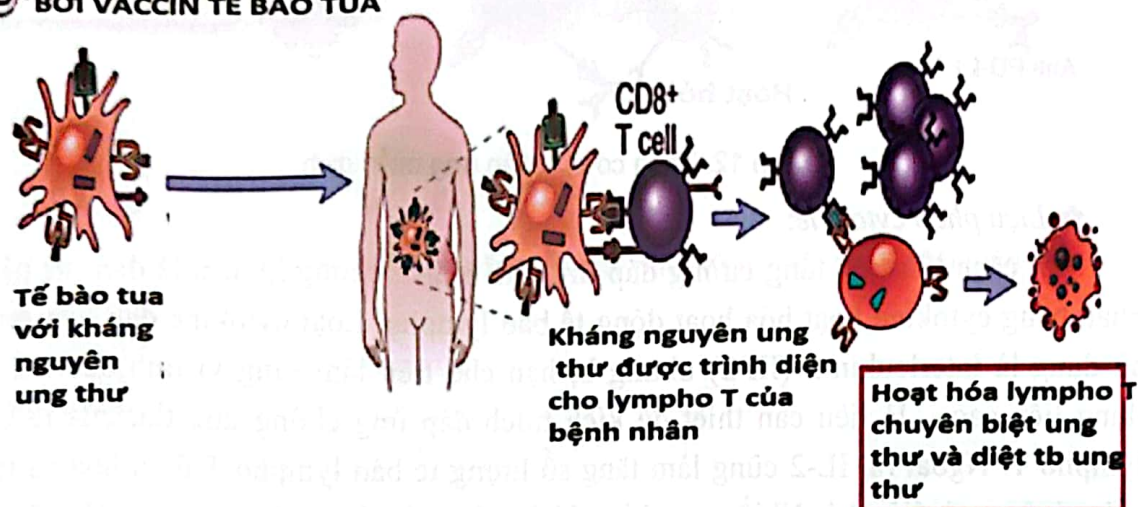
Một chiến lược cho liệu pháp miễn dịch là dựa vào hình thức tiêm chủng: tiêm vaccine làm từ chính các tế bào khối u hoặc từ các kháng nguyên của những tế bào này. Đó là lý do mà chúng ta phải xác định được kháng nguyên u để sản xuất và sử dụng chính những kháng nguyên này tiêm vào cơ thể bệnh nhân nhằm gây miễn dịch chống

lại khối u. Hiện nay, đã có các vaccine phòng các ung thư do virus sinh ung như *HBV*, *HPV*, *EBV*.

❖ *Gây miễn dịch với vaccin ung thư:*

Một phương pháp khác là nuôi dưỡng và nhân rộng tế bào tua của bệnh nhân ung thư từ tế bào gốc, rồi dùng những tế bào tua này làm vaccine. Tế bào tua ủ với các kháng nguyên ung thư để kích hoạt các quá trình trình diện kháng nguyên đối với lympho T của bệnh nhân, tạo thành các lympho T chuyên biệt ung thư. Người ta kỳ vọng rằng các tế bào tua mang kháng nguyên khối u sẽ tham gia vào con đường trình diện chéo như bình thường, từ đó tạo thành các CTL chống lại khối u.

B MIỄN DỊCH LYMPHO T CHỦ ĐỘNG BỞI VACCIN TẾ BÀO TUA

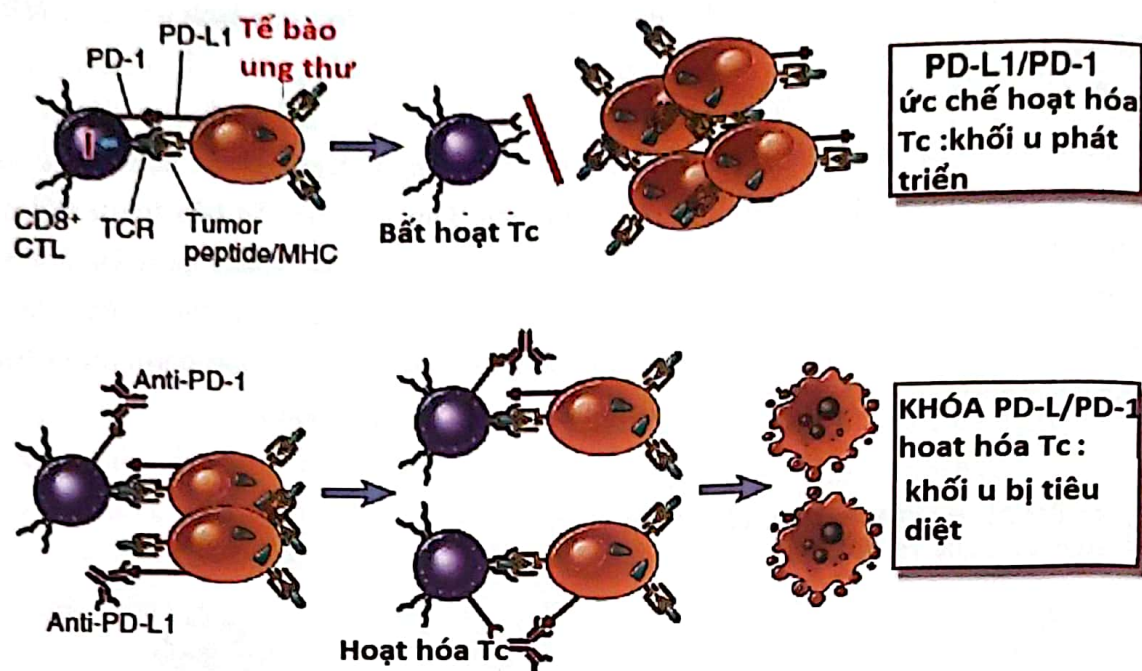


Hình 11. Miễn dịch lympho T chủ động bởi vaccine tế bào tua

Tuy vậy, hiện nay vaccine phòng chống ung thư chỉ đạt được những thành tích tương đối khiêm tốn, vì vaccine chỉ có hiệu quả trên những bệnh nhân ung thư mà khối u có cơ chế lẫn tránh miễn dịch thành công.

❖ *Khóa cơ chế ức chế đáp ứng miễn dịch để kích hoạt đáp ứng miễn dịch chống ung thư:*

Khi phân tử PD-1 trên tế bào lympho T gắn với PD-L1 trên tế bào ung thư sẽ ức chế tế bào lympho T. Người ta tạo ra kháng thể gắn với PD-1 để PD-1 không gắn vào được PD-L1 hoặc kháng thể gắn với PD-L1 để PD-L1 không gắn được với PD-1. Do đó, lympho Tc không bị ức chế sẽ tiêu diệt được tế bào ung thư.



Hình 12. Khóa cơ chế đáp ứng miễn dịch

❖ *Liệu pháp cytokine:*

Một cách khác để tăng cường đáp ứng miễn dịch chống khối u là điều trị bệnh nhân bằng cytokine hoạt hóa hoạt động tế bào lympho. Loại cytokine đầu tiên được sử dụng là interleukin-2 (IL-2) nhưng bị hạn chế trên lâm sàng vì tính độc khi sử dụng liều cao – là liều cần thiết để kích thích đáp ứng chống ung thư của tế bào lympho T. Ngoài ra, IL-2 cũng làm tăng số lượng tế bào lympho T điều hòa và làm giảm hiệu quả điều trị. Nhiều cytokine khác cũng đã được thử nghiệm để điều trị nhưng hiệu quả không cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Peter J. Delves, Seamus J. Martin, Dennis R. Burton, Ivan M. Roitt. Roitt's Essential Immunology. 13th ed. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc; 2017. Ch. XVI, pp. 459-473.
2. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, and Shiv Pillai. Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. 6th ed. Missouri: Elsevier; 2020. Ch. X, pp. 196-207.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trường hợp nào sau đây phù hợp với thuyết “giám sát miễn dịch”?
 - A. Kháng thể xuất hiện trong thời phôi thai có thể phá hủy ung thư
 - B. Các tế bào ung thư hiếm khi xuất hiện trong cơ thể người bình thường
 - C. Đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu loại các kháng nguyên ung thư
 - D. Ung thư xuất hiện khi các tế bào ác tính thoát khỏi sự giám sát miễn dịch
2. Cơ chế nội tại nào sau đây giúp cơ thể ức chế sự phát triển của khối u?
 - A. Tự sửa chữa RNA
 - B. Tế bào NK tiêu diệt
 - C. Lão hóa sớm tế bào
 - D. Phản ứng độc tế bào
3. Tế bào nào đóng vai trò quan trọng trong quá trình tiêu diệt tế bào ung thư?
 - A. Tế bào tua
 - B. Tế bào Tc
 - C. Tế bào T_H2
 - D. Đại thực bào
4. Tế bào ung thư thường biểu lộ các phân tử hay phối tử nào để thoát khỏi đáp ứng miễn dịch?
 - A. PD-1
 - B. PD-L1
 - C. MHC lớp II
 - D. Fas
5. Cytokin nào được tế bào T_H1 giải phóng để giúp cho quá trình biệt hóa của lympho T CD₈⁺?
 - A. TNF
 - B. IL-10
 - C. TGF- β
 - D. VEGF

Đáp án: 1D, 2C, 3B, 4B, 5A

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
CHI NHÁNH THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH
Địa chỉ: 699 Trần Hưng Đạo - Phường 1 - Quận 5
VPGD: 139A Triệu Quang Phục - Phường 11 - Quận 5
Điện thoại: 028.3923 5648
Email: cnxuatbanyhoc@gmail.com



ISBN: 978-604-66-6267-9



9 786046 662679

Giá: 240.000 đ