

MIỄN DỊCH HỌC LÂM SÀNG

TÀI LIỆU SƯU TẦM – TỔNG HỢP – DỊCH

[Giới thiệu](#) [Information](#) [Mục lục](#)



BÁCH KHOA Y HỌC 2010

Biên soạn ebook : **Lê Đình Sáng**

ĐẠI HỌC Y KHOA HÀ NỘI

Trang web : www.ykhoaviet.tk

Email : Lesangmd@gmail.com, bachkhoayhoc@gmail.com

Điện thoại : 0973.910.357

THÔNG TIN

THÔNG BÁO VỀ VIỆC XUẤT BẢN BÁCH KHOA Y HỌC 2010 :

Theo yêu cầu và nguyện vọng của nhiều bạn đọc, khác với Bách Khoa Y Học các phiên bản trước, bên cạnh việc cập nhật các bài viết mới và các chuyên khoa mới, cũng như thay đổi cách thức trình bày, Bách Khoa Y Học 2010 được chia ra làm nhiều cuốn nhỏ, mỗi cuốn bao gồm một chủ đề của Y Học, như thế sẽ giúp bạn đọc tiết kiệm được thời gian tra cứu thông tin khi cần. Tác giả xin chân thành cảm ơn tất cả những ý kiến đóng góp phê bình của quý độc giả trong thời gian qua. Tất cả các cuốn sách của bộ sách Bách Khoa Y Học 2010 bạn đọc có thể tìm thấy và tải về từ trang web www.ykhoaviet.tk được Lê Đình Sáng xây dựng và phát triển.

ỦNG HỖ :

Tác giả xin chân thành cảm ơn mọi sự ủng hộ về mặt tài chính để giúp cho Bách Khoa Y Học được phát triển tốt hơn và ngày càng hữu ích hơn.

Mọi tấm lòng ủng hộ cho việc xây dựng một website dành cho việc phổ biến tài liệu học tập và giảng dạy Y Khoa của các cá nhân và Doanh nghiệp xin gửi về :

Tên ngân hàng : NGÂN HÀNG ĐẦU TƯ VÀ PHÁT TRIỂN VIỆT NAM

Tên tài khoản ngân hàng : Lê Đình Sáng

Số tài khoản : 5111-00000-84877

CẢNH BÁO :

TÀI LIỆU NÀY CHỈ MANG TÍNH CHẤT THAM KHẢO nhằm mục đích nâng cao hiểu biết về Y khoa. Tuyệt đối không được tự ý áp dụng các thông tin trong ebook này để chẩn đoán và tự điều trị bệnh, nhất là với những người không thuộc ngành Y . Tác giả ebook này không chịu bất cứ trách nhiệm gì liên quan đến việc sử dụng thông tin trong cuốn sách để áp dụng vào thực tiễn của bạn đọc. Đây là tài liệu sưu tầm từ nhiều tác giả khác nhau, nhiều cuốn sách khác nhau, chưa được kiểm chứng , vì thế mọi thông tin trong cuốn sách này đều chỉ mang tính chất tương đối . Cuốn sách này được phân phát miễn phí với mục đích sử dụng phi thương mại, bất cứ hành vi nào liên quan đến việc mua bán, trao đổi, chỉnh sửa, in ấn cuốn sách này vào bất cứ thời điểm nào đều là bất hợp lệ . Nội dung cuốn ebook này có thể được thay đổi và bổ sung bất cứ lúc nào mà không cần thông báo trước.

GIỚI THIỆU

Bộ sách này được Lê Sáng sưu tầm , biên dịch và tổng hợp với mục đích cung cấp một nguồn tài liệu tham khảo hữu ích cho các bạn sinh viên y khoa, và tất cả những ai có nhu cầu tìm hiểu, nghiên cứu, tra cứu , tham khảo thông tin y học.

Với tiêu chí là bộ sách mở , được xây dựng dựa trên nguồn tài liệu của cộng đồng , không mang mục đích vụ lợi, không gắn với mục đích thương mại hóa dưới bất kỳ hình thức nào , nên trước khi sử dụng bộ sách này bạn phải đồng ý với những điều kiện sau . Nếu không đồng ý , bạn không nên tiếp tục sử dụng sách :

Bộ sách này được cung cấp đến tay bạn , hoàn toàn dựa trên tinh thần tự nguyện của bạn. Không có bất kỳ sự thương lượng, mua chuộc, mời gọi hay liên kết nào giữa bạn và tác giả bộ sách này.

Mục đích của bộ sách để phục vụ công tác học tập cho các bạn sinh viên Y khoa là chính, ngoài ra nếu bạn là những đối tượng đang làm việc trong ngành Y cũng có thể sử dụng bộ sách như là tài liệu tham khảo thêm .

Mọi thông tin trong bộ sách đều chỉ có tính chính xác tương đối, thông tin chưa được kiểm chứng bởi bất cứ cơ quan Pháp luật, Nhà xuất bản hay bất cứ cơ quan có trách nhiệm liên quan nào . Vì vậy, hãy luôn cẩn trọng trước khi bạn chấp nhận một thông tin nào đó được cung cấp trong bộ sách này.

Tất cả các thông tin trong bộ sách này được sưu tầm, tuyển chọn, biên dịch và sắp xếp theo trình tự nhất định . Mỗi bài viết dù ngắn hay dài, dù hay dù dở cũng đều là công sức của chính tác giả bài viết đó. **Lê Đình Sáng** chỉ là người sưu tầm và biên dịch, nói một cách khác, người giúp chuyển tải những thông tin mà các tác giả bài viết đã cung cấp, đến tay các bạn .

Bộ sách này là tài liệu sưu tầm và dịch bởi một sinh viên Y khoa chứ không phải là một giáo sư – tiến sĩ hay một chuyên gia Y học dày dặn kinh nghiệm, do đó có thể có rất nhiều lỗi và khiếm khuyết không lường trước , chủ quan hay khách quan, các tài liệu bố trí có thể chưa hợp lý , nên bên cạnh việc thận trọng trước khi thu nhận thông tin , bạn cũng cần đọc kỹ phần mục lục bộ sách và phần hướng dẫn sử dụng bộ sách để sử dụng bộ sách này một cách thuận tiện nhất.

Tác giả bộ sách điện tử này không chịu bất cứ trách nhiệm nào liên quan đến việc sử dụng sai mục đích , gây hậu quả không tốt về sức khỏe, vật chất, uy tín ...của bạn và bệnh nhân của bạn .

Không có chuyên môn , không phải là nhân viên y tế , bạn không được phép tự sử dụng những thông tin có trong bộ sách này để chẩn đoán và điều trị. Từ trước tới nay, các thầy thuốc ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN chứ không phải là ĐIỀU TRỊ BỆNH. Mỗi người bệnh là một thực thể độc lập hoàn toàn khác nhau, do đó việc bê nguyên xi tất cả mọi thông tin trong bộ sách này vào thực tiễn sẽ là một sai lầm lớn . Tác giả sẽ không chịu bất cứ trách nhiệm gì do sự bất cẩn này gây ra.

Vì là bộ sách cộng đồng, tạo ra vì mục đích cộng đồng, do cộng đồng , bộ sách này có phát triển được hay không một phần rất lớn, không chỉ dựa vào sức lực, sự kiên trì của người tạo ra bộ sách này , thì những đóng góp, xây dựng, góp ý, bổ sung, hiệu chỉnh của người đọc chính là động lực to lớn để bộ sách này được phát triển. Vì một mục tiêu trở thành một bộ sách tham khảo y khoa tổng hợp phù hợp với nhu cầu và tình hình thực tiễn trong lĩnh vực y tế nói riêng và trong cuộc sống nói chung . Tác giả bộ sách mong mỗi ở bạn đọc những lời đóng góp chân thành mang tính xây dựng, những tài liệu quý mà bạn muốn san sẻ cho cộng đồng , vì một tương lai tốt đẹp hơn. Đó là tất cả niềm mong mỏi mà khi bắt đầu xây dựng bộ sách này , tôi vẫn kiên trì theo đuổi .

Nội dung bộ sách này, có thể chỉ đúng trong một thời điểm nhất định trong quá khứ và hiện tại hoặc trong tương lai gần. Trong thời đại cách mạng khoa học công nghệ tiến nhanh như vũ bão như hiện nay, không ai biết trước được liệu những kiến thức mà bạn có được có thể áp dụng vào tương lai hay không . Để trả lời câu hỏi này, chỉ có chính bản thân bạn , phải luôn luôn không ngừng-TỰ MÌNH-cập nhật thông tin mới nhất trong mọi lĩnh vực của đời sống, trong đó có lĩnh vực y khoa. Không ai có thể, tất nhiên bộ sách này không thể, làm điều đó thay bạn.

Nghiêm cấm sử dụng bộ sách này dưới bất kỳ mục đích xấu nào, không được phép thương mại hóa sản phẩm này dưới bất cứ danh nghĩa nào. Tác giả bộ sách này không phải là tác giả bài viết của bộ sách , nhưng đã mất rất nhiều công sức, thời gian, và tiền bạc để tạo ra nó, vì lợi ích chung của cộng đồng. Bạn phải chịu hoàn toàn trách nhiệm với bất kỳ việc sử dụng sai mục đích và không tuân thủ nội dung bộ sách này nêu ra.

Mọi lý thuyết đều chỉ là màu xám, một cuốn sách hay vạn cuốn sách cũng chỉ là lý thuyết, chỉ có thực tế cuộc sống mới là cuốn sách hoàn hảo nhất, ở đó bạn

không phải là độc giả mà là diễn viên chính. Và Bách Khoa Y Học cũng chỉ là một hạt thóc nhỏ, việc sử dụng nó để xào nấu hay nhân giống là hoàn toàn tùy thuộc vào bạn đọc. Và người tạo ra hạt thóc này sẽ vui mừng và được truyền thêm động lực để tiếp tục cố gắng nếu biết rằng chính nhờ bạn mà biết bao người không còn phải xếp hàng để chờ cứu trợ.

Mọi đóng góp liên quan đến bộ sách xin gửi về cho tác giả theo địa chỉ trên. Rất mong nhận được phản hồi từ các bạn độc giả để các phiên bản sau được tốt hơn.

Kính chúc bạn đọc, gia quyến và toàn thể người Việt Nam luôn được sống trong khỏe mạnh, cuộc sống ngày càng ấm no hạnh phúc.

Đô Lương, Nghệ An. Tháng 8/2010



ABOUT

ebook editor: Le Dinh Sang

Hanoi Medical University

Website: www.ykhoaviet.tk

Email: Lesangmd@gmail.com, bachkhoayhoc@gmail.com

Tel: 0973.910.357

NOTICE OF MEDICAL ENCYCLOPEDIA PUBLICATION 2010:

As the request and desire of many readers, in addition to updating the new articles and new specialties, as well as changes in presentation, Medical Encyclopedia 2010 is divided into many small ebooks, each ebook includes a subject of medicine, as this may help readers save time looking up informations as needed. The author would like to thank all the critical

comments of you all in the recent past. All the books of the Medical Encyclopedia 2010 can be found and downloaded from the site www.ykhoaviet.tk ,by Le Dinh Sang construction and development.

DONATE

The author would like to thank all the financially support to help the Medical Encyclopedia are developing better and more-and-more useful.

All broken hearted support for building a website for the dissemination of learning materials and teaching Medicine of individuals and enterprises should be sent to:

Bank name: BANK FOR INVESTMENT AND DEVELOPMENT OF VIETNAM

Bank Account Name: Le Dinh Sang

Account Number: 5111-00000-84877

DISCLAMER :

The information provided on My ebooks is intended for your general knowledge only. It is not a substitute for professional medical advice or treatment for specific medical conditions. You should not use this information to diagnose or treat a health problem or disease without consulting with a qualified health professional. Please contact your health care provider with any questions or concerns you may have regarding your condition.

Medical Encyclopedia 2010 and any support from Lê Đình Sáng are provided 'AS IS' and without warranty, express or implied. Lê Sáng specifically disclaims any implied warranties of merchantability and fitness for a particular purpose. In no event will be liable for any damages, including but not limited to any lost or any damages, whether resulting from impaired or lost money, health or honour or any other cause, or for any other claim by the reader. Use it at Your risks !

FOR NON-COMMERCIAL USER ONLY .

YOU ARE **RESTRICTED** TO adapt, reproduce, modify, translate, publish, create derivative works from, distribute, and display such materials throughout the world in any media now known or hereafter developed with or without acknowledgment to you in Author's ebooks.

FOREWORD

These ebooks are Le Dinh Sang's collection, compilation and synthesis with the aim of providing a useful source of reference-material to medical students, and all who wish to learn, research, investigate to medical information.

Just a set of open-knowledge, based on community resources, non-profit purposes, not associated with commercial purposes under any kind, so before you use this books you must agree to the following conditions. If you disagree, you should not continue to use the book:

This book is to provide to you, completely based on your volunteer spirit. Without any negotiation, bribery, invite or link between you and the author of this book.

The main purpose of these books are support for studying for medical students, in addition to others if you are working in health sector can also use the book as a reference.

All information in the book are only relative accuracy, the information is not verified by any law agency, publisher or any other agency concerned. So always be careful before you accept a certain information be provided in these books.

All information in this book are collected, selected, translated and arranged in a certain order. Each artical whether short or long, or whether or unfinished work are also the author of that article. Lê Đình Sáng was only a collectors in other words, a person to help convey the information that the authors have provided, to your hand. Remember the author of the articles, if as in this book is clearly the release of this information you must specify the author of articles or units that publish articles.

This book is the material collected and translated by a medical student rather than a professor – Doctor experienced, so there may be many errors and defects unpredictable, subjective or not offices, documents can be arranged not reasonable, so besides carefull before reading information, you should also read carefully the contents of the material and the policy, manual for use of this book .

The author of this e-book does not bear any responsibility regarding the use of improper purposes, get bad results in health, wealth, prestige ... of you and your patients.

7. Not a professional, not a health worker, you are not allowed to use the information contained in this book for diagnosis and treatment. Ever, the physician treating patients rather than treatment. Each person is an independent entity and completely different, so applying all information in this book into practice will be a big mistake. The author will not bear any responsibility to this negligence caused.

8. As is the community material, these books could be developed or not are not only based on their strength and perseverance of the author of this book , the contribution, suggestions, additional adjustment of the reader is great motivation for this book keep developed. Because a goal of becoming a medical reference books in accordance with general requirements and the practical situation in the health sector in particular and life.

9. The contents of this book, may only correct in a certain time in the past and the present or in the near future. In this era of scientific and technological revolution as sweeping as fast now, no one knew before is whether the knowledge that you have obtained can be applied in future or not. To answer this question, only yourself, have to always update-YOURSELF-for latest information in all areas of life, including the medical field. No one can, of course this book can not, do it for you.

10. Strictly forbidden to use this book in any bad purpose, not be allowed to commercialize this product under any mean and any time by any media . The author of this book is not the “inventor” of the book-articles, but has made a lot of effort, time, and money to create it, for the advanced of the community. You must take full responsibility for any misuse purposes and does not comply with the contents of this book yet.

11. **All theories are just gray**, a thousand books or a book are only **theory**, the only facts of life are the most perfect book, in which you are not an audience but are the main actor. This Book just a small grain, using it to cook or fry breeding is completely depend on you. And the person who created this grain will begin more excited and motivated to keep trying if you know that thanks that so many people no longer have to queue to wait for relief.

12. All comments related to the books should be sent to the me at the address above. We hope to receive feedbacks from you to make the later version better.

13. We wish you, your family and Vietnamese people has always been healthy, happy and have a prosperous life.



MỤC LỤC

- BÀI 1. ĐẠI CƯƠNG VỀ MIỄN DỊCH HỌC
 - BÀI 2. CÁC CƠ QUAN CỦA HỆ THỐNG MIỄN DỊCH
 - BÀI 3. CÁC TẾ BÀO MIỄN DỊCH
 - BÀI 4. MIỄN DỊCH BẨM SINH
 - BÀI 5. KHÁNG NGUYÊN (ANTIGEN)
 - BÀI 6. KHÁNG THỂ (ANTIBODY)
 - BÀI 7. CYTOKINE
 - BÀI 8. BẮT GIỮ, XỬ LÝ VÀ TRÌNH DIỆN KHÁNG NGUYÊN
 - BÀI 9. HỆ THỐNG BỒ THỂ
 - BÀI 10. HỆ THỐNG MIỄN DỊCH BẨM SINH
 - BÀI 11. MIỄN DỊCH GHÉP
 - BÀI 12. NHẬN DIỆN KHÁNG NGUYÊN
 - BÀI 13. VI SINH VẬT NÉ TRÁNH MIỄN DỊCH BẨM SINH
 - BÀI 14. ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH CHỐNG NHIỄM TRÙNG
 - BÀI 15. ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH DỊCH THỂ
 - BÀI 16. ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH QUA TRUNG GIAN TẾ BÀO
-

BÀI 1. ĐẠI CƯƠNG VỀ MIỄN DỊCH HỌC

Miễn dịch (immunity) là trạng thái đề kháng với bệnh tật, đặc biệt là các bệnh nhiễm trùng. **Hệ thống miễn dịch** là tập hợp các tế bào, mô và các phân tử tham gia vào quá trình đề kháng chống nhiễm trùng. **Đáp ứng miễn dịch** là phản ứng có sự phối hợp của các tế bào và phân tử thành phần của hệ thống miễn dịch. **Miễn dịch học** là môn học nghiên cứu về hệ thống miễn dịch và các

đáp ứng của hệ thống này trước các tác nhân gây bệnh xâm nhập vào cơ thể. Chức năng sinh lý của hệ thống miễn dịch là ngăn ngừa những nhiễm trùng mới và loại bỏ các nhiễm trùng đã xảy ra. Cuốn sách này tập trung mô tả hệ thống miễn dịch dưới góc độ chức năng căn bản này.

Có thể dễ dàng nhận ra tầm quan trọng của hệ thống miễn dịch đối với sức khỏe con người bằng cách theo dõi những người bị suy giảm miễn dịch. Những người này dễ mắc phải các loại nhiễm trùng nguy hiểm có thể đe dọa tính mạng (Bảng 1.1).

Ngược lại, sử dụng vaccine để kích thích các đáp ứng miễn dịch chống lại các vi sinh vật là phương pháp hiệu quả nhất giúp cơ thể đề kháng chống lại các loại nhiễm trùng và nhờ có vaccine chúng ta đã loại bỏ được bệnh đậu mùa, một loại bệnh gây ra bởi virus, trên phạm vi toàn cầu. Từ khi đại dịch **AIDS** (acquired immuno-defficiency syndrome – hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải) xuất hiện vào những năm 1980 lại càng cho chúng ta thấy rõ tầm quan trọng của hệ thống miễn dịch trong việc bảo vệ cơ thể trước các loại nhiễm trùng. Tuy nhiên, miễn dịch học không dừng lại ở chỗ chỉ nghiên cứu về các bệnh nhiễm trùng (Bảng 1.1). Nhờ có các nghiên cứu miễn dịch ghép chúng ta mới hiểu được đáp ứng miễn dịch còn là rào cản chủ yếu đối với sự thành công của khoa học ghép tạng, một phương pháp điều trị ngày càng được sử dụng rộng rãi để thay thế các cơ quan bị mất chức năng. Nhờ kết quả của các nghiên cứu miễn dịch trong ung thư, người ta cũng đang cố gắng điều trị ung thư bằng cách kích thích các đáp ứng miễn dịch chống lại các tế bào ung thư trong nhiều loại bệnh lý ác tính ở người. Ngoài ra, các đáp ứng miễn dịch bất thường cũng là nguyên nhân của nhiều loại bệnh lý có tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cao là đối tượng nghiên cứu của miễn dịch bệnh lý. Vì những lý do trên, chuyên ngành miễn dịch học đã thu hút được sự chú ý của đông đảo các nhà lâm sàng, các nhà khoa học thuộc các chuyên ngành khác và của cả cộng đồng.

Bảng 1.1: Tầm quan trọng của hệ thống miễn dịch

Vai trò của hệ thống miễn dịch	Ảnh hưởng
Đề kháng với nhiễm trùng	Người bị suy giảm miễn dịch dễ bị các bệnh nhiễm trùng (ví dụ bệnh nhân AIDS) Vaccine có tác dụng tăng cường khả năng miễn dịch và chống nhiễm trùng

Hệ thống miễn dịch nhận diện và đáp ứng chống lại các mảnh ghép và các protein lạ được đưa vào cơ thể	Các đáp ứng miễn dịch là những rào cản quan trọng đối với ghép tế bào, mô, và cơ quan cũng như trị liệu gene
Chống ung thư	Tiềm năng ứng dụng miễn dịch trị liệu cho ung thư
Các kháng thể là các chất thử có tính đặc hiệu cao dùng để xác định các loại phân tử khác nhau	Các phương pháp miễn dịch được dùng rộng rãi trong xét nghiệm y học cũng như các ngành khoa học khác

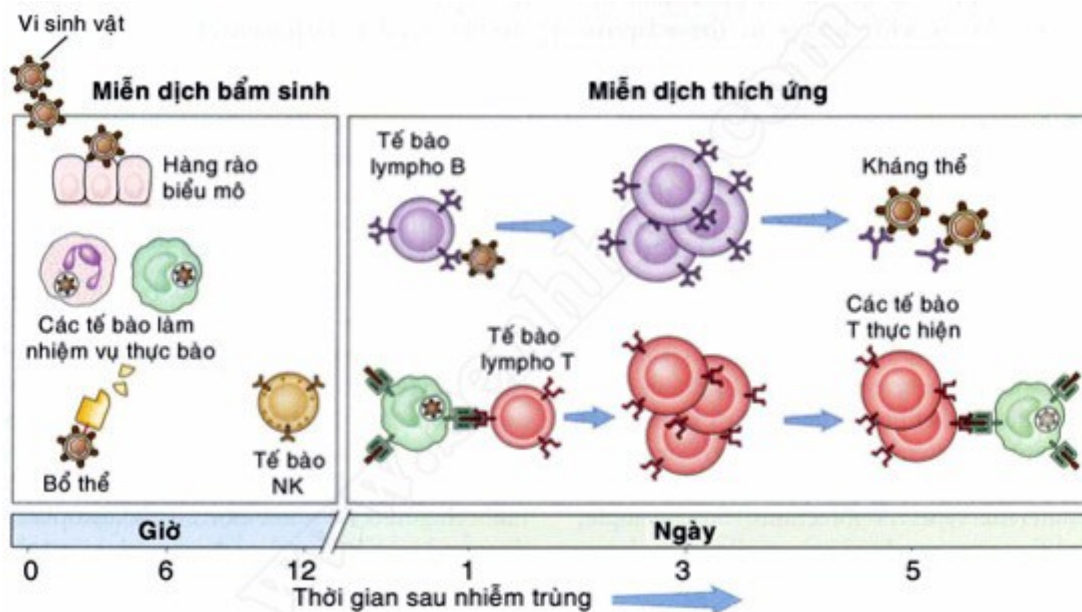
Trong chương mở đầu này chúng ta sẽ tìm hiểu một số thuật ngữ có tính danh pháp miễn dịch học, một số đặc điểm chung và nổi bật của các đáp ứng miễn dịch. Kết thúc chương này chúng ta có thể hiểu được:

- Có mấy loại đáp ứng miễn dịch bảo vệ cơ thể trước các loại nhiễm trùng?
- Đặc điểm của trạng thái miễn dịch và các cơ chế tạo nên những đặc điểm đó?

Những nguyên lý cơ bản được đề cập trong chương này sẽ còn được trình bày chi tiết hơn trong những chương sau.

Miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích ứng

Các cơ chế đề kháng của cơ thể bao gồm **miễn dịch bẩm sinh** (innate immunity) có vai trò bảo vệ cơ thể ngay lập tức (ngay khi mới sinh ra cũng như ngay khi nhiễm trùng mới xảy ra) chống lại nhiễm trùng và **miễn dịch thích ứng** (adaptive immunity) là trạng thái miễn dịch xuất hiện chậm hơn và tham gia vào bảo vệ cơ thể chống nhiễm trùng ở giai đoạn muộn hơn nhưng hiệu quả hơn. Thuật ngữ miễn dịch bẩm sinh còn được gọi là miễn dịch tự nhiên (natural immunity hay native immunity) phản ánh một thực tế là dạng đề kháng này luôn luôn tồn tại ở các cá thể khỏe mạnh, có tác dụng thường trực ngăn chặn sự xâm nhập của các vi sinh vật vào các mô và nhanh chóng loại bỏ các vi sinh vật nếu như chúng đã xâm nhập vào mô rồi. Miễn dịch thích ứng trước kia còn được gọi là miễn dịch đặc hiệu (specific immunity) hay miễn dịch thu được (acquired immunity) là loại đề kháng của cơ thể được kích thích bởi các vi sinh vật xâm nhập vào các mô và như vậy kiểu đáp ứng này là để thích ứng với sự có mặt của các vi sinh vật khi chúng đã xâm nhập vào cơ thể.



Các cơ chế căn bản của miễn dịch bẩm sinh và thích ứng

Phòng tuyến đầu tiên của miễn dịch bẩm sinh bao gồm các rào cản là các biểu mô, các tế bào chuyên biệt và các chất kháng sinh tự nhiên có mặt ở biểu mô. Tất cả các thành phần này có chức năng chung là ngăn chặn sự xâm nhập của vi sinh vật vào cơ thể. Nếu các vi sinh vật đã xuyên qua được lớp biểu mô này và xâm nhập vào các mô hoặc vào hệ tuần hoàn thì chúng sẽ bị tấn công bởi các tế bào làm nhiệm vụ thực bào, các tế bào lympho chuyên trách có tên gọi là tế bào giết tự nhiên (natural killer – gọi tắt là tế bào NK), và các protein huyết tương bao gồm các protein của hệ thống bổ thể. Tất cả các cơ chế kể trên của miễn dịch bẩm sinh nhận diện một cách đặc hiệu và phản ứng chống lại các vi sinh vật nhưng không phản ứng chống lại các chất ngoại lai không có nguồn gốc từ các vi sinh vật. Các cơ chế khác nhau của miễn dịch bẩm sinh có thể đặc hiệu với các phân tử được tạo ra bởi các loại vi sinh vật khác nhau. Ngoài chức năng cung cấp khả năng đề kháng sớm, các đáp ứng miễn dịch bẩm sinh còn có tác dụng tăng cường cho các đáp ứng miễn dịch thích ứng chống lại các tác nhân nhiễm trùng. Các thành phần và cơ chế của đáp ứng miễn dịch bẩm sinh sẽ được trình bày chi tiết trong chương 2.

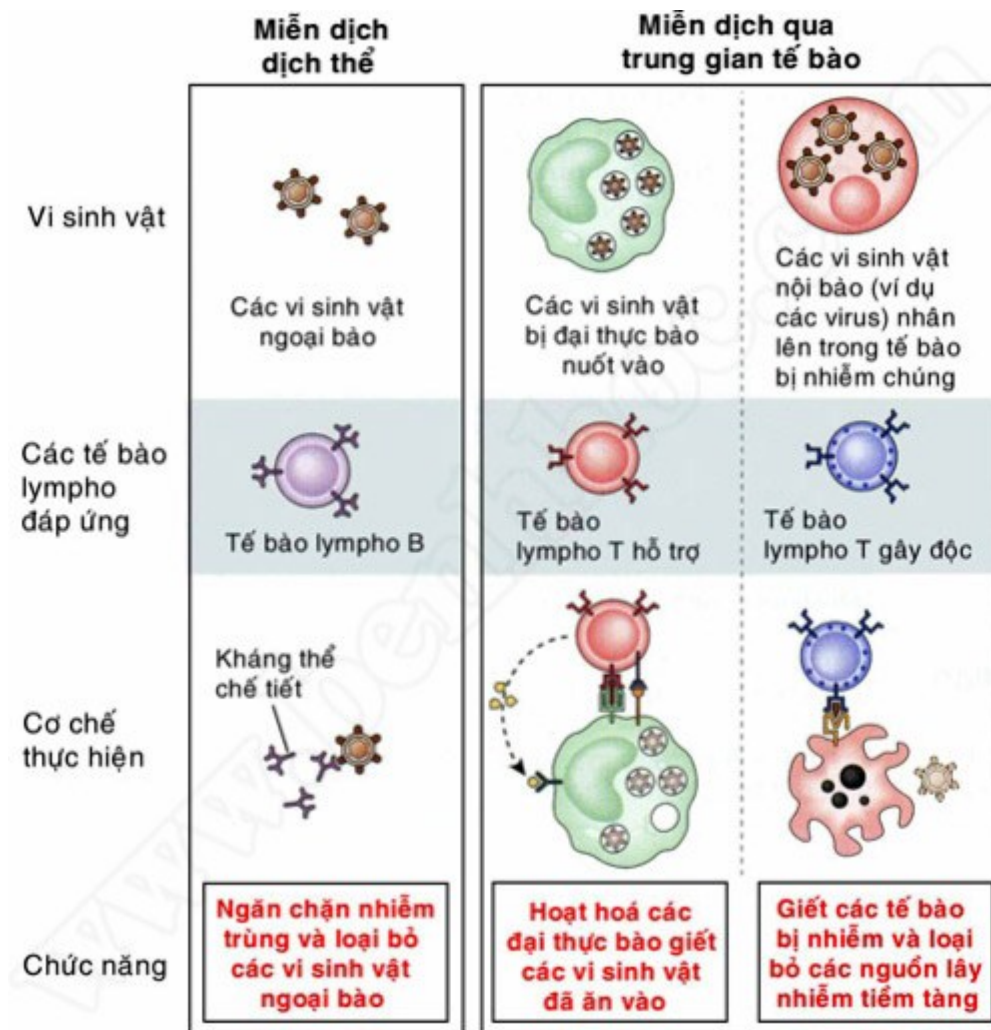
Mặc dù miễn dịch bẩm sinh có thể chống lại một cách hiệu quả nhiều loại nhiễm trùng, song các vi sinh vật gây bệnh cho người lại tiến hoá để chống lại khả năng đề kháng tự nhiên của người. Vì thế đề kháng lại các loại tác nhân gây bệnh này chính là chức năng của đáp ứng miễn dịch thích ứng, và cũng vì vậy mà những cá thể có khuyết tật trong các thành phần của hệ thống đáp ứng miễn dịch thích ứng dễ bị nhiễm trùng hơn. Hệ thống đáp ứng miễn dịch thích

ứng bao gồm các tế bào lympho và các sản phẩm của chúng như các kháng thể. Trong khi các cơ chế của miễn dịch bẩm sinh nhận diện các cấu trúc giống nhau giữa các vi sinh vật khác nhau để tấn công vào đó thì các tế bào của đáp ứng miễn dịch thích ứng lại có các thụ thể có khả năng nhận diện một cách đặc hiệu các chất khác nhau do các vi sinh vật tạo ra cũng như những phân tử không có nguồn gốc từ vi sinh vật. Các chất này được gọi là các kháng nguyên (antigen). Các đáp ứng miễn dịch thích ứng thường chỉ được châm ngòi khi các vi sinh vật hoặc các kháng nguyên của chúng xâm nhập qua hàng rào biểu mô và được chuyển tới các cơ quan lympho, tại đó chúng được các tế bào lympho nhận diện. Các đáp ứng miễn dịch thích ứng tạo ra các cơ chế chuyên trách để chống lại các loại nhiễm trùng khác nhau. Ví dụ các kháng thể có chức năng loại bỏ các vi sinh vật có trong các dịch ngoại bào, các tế bào lympho T hoạt hoá thì loại bỏ các vi sinh vật sống bên trong các tế bào của túc chủ. Các cơ chế chuyên trách này của miễn dịch thích ứng sẽ được đề cập đến trong suốt cuốn sách này. Các đáp ứng miễn dịch thích ứng thường sử dụng các tế bào và phân tử của hệ thống miễn dịch bẩm sinh để loại bỏ các vi sinh vật, đồng thời miễn dịch thích ứng cũng làm tăng cường một cách mạnh mẽ các cơ chế kháng vi sinh vật của miễn dịch bẩm sinh. Ví dụ như các kháng thể (một thành phần của miễn dịch thích ứng) bám vào các vi sinh vật và các vi sinh vật đã bị các kháng thể bao phủ như vậy sẽ dễ dàng bám vào và hoạt hoá các tế bào làm nhiệm vụ thực bào (một thành phần của miễn dịch bẩm sinh) có vai trò “ăn” (từ Hán Nôm là “thực”) và sau đó phá huỷ các vi sinh vật. Có rất nhiều ví dụ tương tự về sự hợp tác giữa miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích ứng sẽ được đề cập đến trong các chương tiếp theo. Để tiện theo dõi, trong toàn bộ cuốn sách này, các thuật ngữ hệ thống miễn dịch và đáp ứng miễn dịch là ám chỉ miễn dịch thích ứng, trừ khi được đề cập cụ thể trong những trường hợp nhất định.

Các loại miễn dịch thích ứng

Có hai loại miễn dịch thích ứng được gọi là **miễn dịch dịch thể** (humoral immunity) và **miễn dịch qua trung gian tế bào** (cell-mediated immunity) (gọi tắt là miễn dịch tế bào) được thực hiện bởi các tế bào và phân tử khác nhau. Miễn dịch dịch thể để chống lại các vi sinh vật sống bên ngoài còn miễn dịch tế bào để chống lại các vi sinh vật sống bên trong tế bào của túc chủ. Miễn dịch dịch thể được thực hiện bởi các protein được gọi là các **kháng thể** (antibody) do các tế bào lympho B tạo ra. Các kháng thể được chế tiết vào hệ thống tuần hoàn và vào các dịch tiết của các màng nhầy. Các kháng thể có vai trò trung

hoà và loại bỏ các vi sinh vật cùng các độc tố do chúng tạo ra xuất hiện trong máu và trong các lumen của các cơ quan có màng nhầy che phủ như đường tiêu hoá và đường hô hấp. Một trong số những chức năng quan trọng nhất của kháng thể đó là ngăn chặn các vi sinh vật xuất hiện ở các màng nhầy cũng như khi chúng còn đang ở trong máu, không cho chúng xâm nhập vào các tế bào và mô liên kết. Bằng cách đó các kháng thể có thể ngăn ngừa được nhiễm trùng ngay ở giai đoạn rất sớm không cho chúng xuất hiện. Tuy nhiên các kháng thể lại không có khả năng tiếp cận được các vi sinh vật sống và nhân lên bên trong các tế bào của tủy chủ bị nhiễm chúng. Dạng đáp ứng đề kháng chống lại các vi sinh vật nội bào ấy được gọi là **miễn dịch qua trung gian tế bào** vì đáp ứng này được thực hiện bởi các tế bào có tên gọi là các tế bào lympho T. Một số tế bào lympho T có tác dụng hoạt hoá các tế bào làm nhiệm vụ thực bào tiêu huỷ các vi sinh vật mà chúng đã nuốt vào rồi chứa trong các bọt thực bào. Các tế bào lympho khác thì lại có vai trò giết chết bất kỳ tế bào nào của tủy chủ có chứa các vi sinh vật trong bào tương của chúng. Như sẽ được trình bày trong chương 3 và các chương tiếp theo, các kháng thể do các tế bào lympho B tạo ra nhằm mục đích nhận diện một cách đặc hiệu các kháng nguyên của vi sinh vật ngoại bào còn các tế bào lympho T thì nhận diện các kháng nguyên được tạo ra bởi các vi sinh vật nội bào. Một điểm khác biệt quan trọng nữa giữa các tế bào lympho T và B đó là hầu hết các tế bào T chỉ nhận diện các kháng nguyên có bản chất là protein của vi sinh vật trong khi đó các kháng thể có khả năng nhận diện nhiều loại phân tử khác nhau của vi sinh vật bao gồm các protein, carbohydrate và lipid.



Các loại miễn dịch thích ứng

Trạng thái miễn dịch ở một cơ thể nào đó được tạo ra sau khi bị nhiễm trùng hoặc dùng vaccine thì gọi là **miễn dịch chủ động** (active immunity). Trạng thái miễn dịch có được nhờ chuyển các kháng thể hoặc các tế bào lympho từ một cơ thể khác đã có miễn dịch chủ động sang thì gọi là **miễn dịch thụ động** (passive immunity). Một cá thể nào đó đã tiếp xúc với các kháng nguyên của một vi sinh vật sẽ hình thành một đáp ứng chủ động để loại bỏ vi sinh vật đó và tạo ra khả năng đề kháng chống lại vi sinh vật đó trong lần nhiễm tiếp theo. Cá thể đó được gọi là đã miễn dịch với vi sinh vật đó. Ngược lại, cá thể chưa có miễn dịch với một vi sinh vật nào đó là cá thể trước đó chưa từng tiếp xúc với các kháng nguyên của vi sinh vật này (qua lây nhiễm hoặc dùng vaccine).

Chúng ta sẽ tập trung chủ yếu vào các cơ chế miễn dịch chủ động. Trong miễn dịch thụ động thì một cá thể chưa có miễn dịch nhận các tế bào (ví dụ như các tế bào lympho) hoặc các phân tử (ví dụ như các kháng thể) từ một cá thể khác đã có miễn dịch với một loại nhiễm trùng nào đó; trong một khoảng thời gian nhất định tương ứng với thời gian tồn tại của các tế bào lympho hoặc các kháng thể được đưa vào, thì cơ thể nhận ấy có khả năng chống lại được nhiễm

trùng. Vì thế miễn dịch thụ động rất hữu ích trong việc nhanh chóng tạo ra trạng thái miễn dịch ngay cả trước khi cá thể đó hình thành được đáp ứng miễn dịch chủ động. Tuy nhiên miễn dịch thụ động không tạo ra được sức đề kháng lâu bền chống lại nhiễm trùng. Một ví dụ đặc trưng của miễn dịch thụ động đó là trạng thái miễn dịch của trẻ sơ sinh. Hệ thống miễn dịch của trẻ sơ sinh chưa đủ hoàn thiện để có thể chống lại nhiều loại tác nhân gây bệnh song trẻ vẫn được bảo vệ khỏi nhiễm trùng nhờ có các kháng thể được chuyển từ người mẹ sang cho trẻ qua nhau thai và qua sữa mẹ.

Đặc điểm của đáp ứng miễn dịch thích ứng

Các đặc điểm quan trọng nhất của đáp ứng miễn dịch thích ứng và cũng là các đặc điểm để phân biệt giữa miễn dịch thích ứng với miễn dịch bẩm sinh đó là tính đặc hiệu đối với các kháng nguyên có cấu trúc khác nhau và trí nhớ miễn dịch đối với kháng nguyên đã tiếp xúc trước đó (Bảng 1.2).

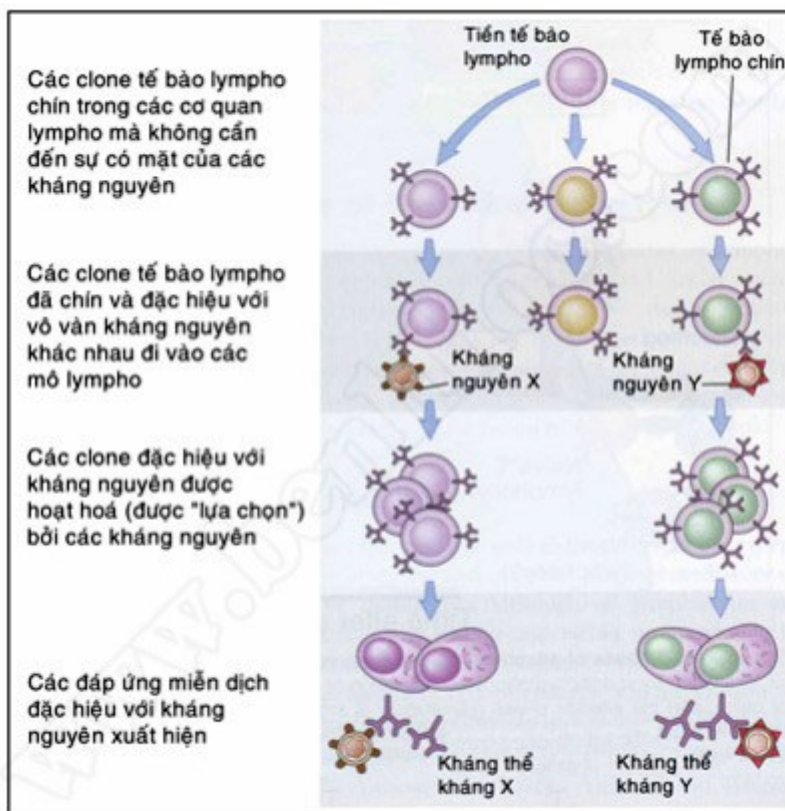
Bảng 1.2: Đặc điểm của các đáp ứng miễn dịch thích ứng

Đặc điểm	Tầm quan trọng đối với miễn dịch chống vi sinh vật
Tính đặc hiệu	Khả năng nhận diện và đáp ứng với nhiều loại vi sinh vật khác nhau
Trí nhớ	Các đáp ứng mạnh hơn đối với các trường hợp tái phát hoặc nhiễm trùng kéo dài
Tính chuyên biệt	Các đáp ứng chống lại các vi sinh vật khác nhau được tối ưu hoá để chống lại các vi sinh vật đó
Tính không phản ứng với các kháng nguyên của cơ thể	Ngăn cản các đáp ứng miễn dịch gây tổn thương cho các tế bào và mô của cơ thể

Tính đặc hiệu

Tính đặc hiệu của các đáp ứng miễn dịch được minh hoạ bằng quan sát cho thấy tiếp xúc trước đó với một kháng nguyên sẽ tạo ra được các đáp ứng mạnh hơn trong những lần thử thách tiếp theo với cùng kháng nguyên đó nhưng đáp ứng không mạnh hơn khi thử thách với những kháng nguyên khác, cho dù là các kháng nguyên tương đối giống nhau. Hệ thống miễn dịch có khả năng phân biệt được khoảng ít nhất là một tỉ kháng nguyên khác nhau hoặc những phần khác nhau của các kháng nguyên. Tính đặc hiệu với nhiều kháng nguyên khác nhau cho thấy tập hợp tất cả các tế bào lympho với tính đặc hiệu

khác nhau, đôi khi được gọi là mức độ đa dạng trong tính đặc hiệu của tế bào lympho (lymphocyte repertoire), là vô cùng phong phú. Điểm căn bản của tính đặc hiệu và đa dạng này là các tế bào lympho biểu lộ các thụ thể phân bố thành từng clone dành cho kháng nguyên, có nghĩa là toàn bộ quần thể các tế bào lympho có chứa rất nhiều các clone tế bào khác nhau (mỗi clone là một tập hợp của các tế bào giống hệt nhau được tạo thành từ cùng một tế bào tiền thân). Mỗi clone biểu lộ một thụ thể dành cho kháng nguyên khác với các thụ thể dành cho kháng nguyên mà các clone tế bào khác biểu lộ. Giả thuyết lựa chọn clone (clonal selection hypothesis) của Burnet (giải Nobel y học 1960) được đưa ra từ những năm 1950 đã tiên đoán một cách chính xác rằng các clone của các tế bào lympho đặc hiệu với các kháng nguyên khác nhau được hình thành trước khi chúng tiếp xúc với các kháng nguyên ấy, và mỗi kháng nguyên tạo ra một đáp ứng miễn dịch bằng cách lựa chọn và hoạt hoá các tế bào lympho của một clone đặc hiệu với nó. Ngày nay chúng ta đã hiểu được tính đặc hiệu và tính đa dạng của các tế bào lympho được hình thành như thế nào



Thuyết chọn lọc clone

Trí nhớ miễn dịch

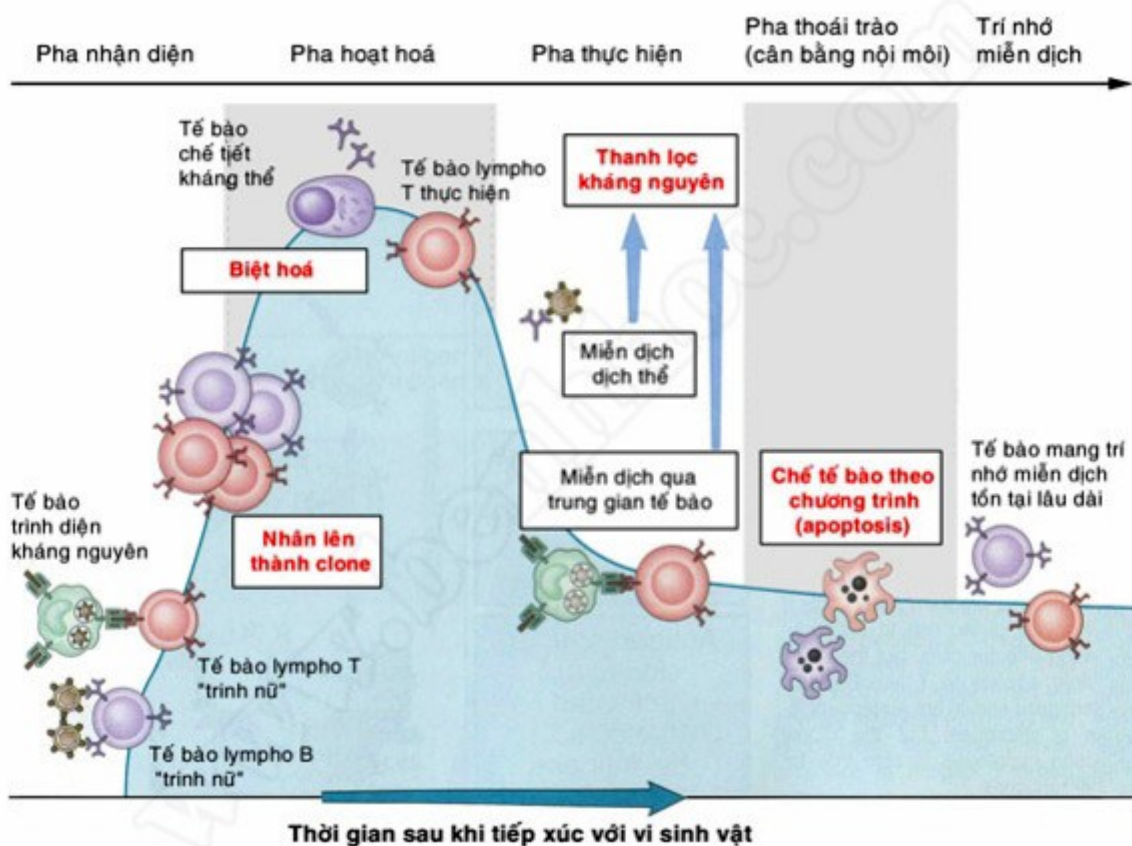
Trí nhớ miễn dịch

Hệ thống miễn dịch tạo ra các đáp ứng miễn dịch mạnh hơn và hiệu quả hơn

khi được tiếp xúc lặp đi lặp lại với cùng một kháng nguyên. Đáp ứng với lần tiếp xúc đầu tiên được gọi là **đáp ứng kỳ đầu** (primary response) do các tế bào **lympho “trình nữ”** (naive lymphocyte) lần đầu tiên tiếp xúc với kháng nguyên thực hiện. Thuật ngữ tế bào lympho “trình nữ” nhằm mô tả các tế bào này về phương diện miễn dịch hầy còn non nớt, trước đó chúng chưa hề tiếp xúc hoặc đáp ứng với các kháng nguyên. Những lần sau khi cơ thể tiếp xúc với cùng kháng nguyên đó sẽ tạo ra được đáp ứng được gọi là **đáp ứng kỳ sau** (kỳ hai - secondary response, kỳ ba - tertiary response, v.v.), đáp ứng này thường xuất hiện nhanh hơn, với cường độ mạnh hơn và hiệu quả hơn so với đáp ứng kỳ đầu .

Đáp ứng kỳ sau là kết quả của sự hoạt hoá các **tế bào lympho mang trí nhớ miễn dịch** (memory lymphocyte) là các tế bào được tạo ra trong đáp ứng kỳ đầu và có đời sống rất dài nên chúng tồn tại cho đến những lần đáp ứng sau. Trí nhớ miễn dịch giúp tối ưu hoá khả năng của hệ thống miễn dịch chống lại các nhiễm trùng kéo dài và tái phát vì mỗi lần tiếp xúc với một vi sinh vật lại tạo ra nhiều tế bào mang trí nhớ miễn dịch hơn đồng thời lại hoạt hoá các tế bào mang trí nhớ miễn dịch đã được tạo ra trước đó. Trí nhớ miễn dịch cũng là một trong những nguyên nhân tại sao vaccine có thể tạo ra được khả năng bảo vệ chống nhiễm trùng lâu bền.

Các đáp ứng miễn dịch còn có những đặc điểm quan trọng khác về chức năng (Bảng 1.2). Các đáp ứng miễn dịch có tính chuyên biệt, tức là các đáp ứng khác nhau được tạo ra để chống lại một cách tốt nhất đối với các loại vi sinh vật khác nhau. Hệ thống miễn dịch có khả năng chống lại rất nhiều loại vi sinh vật khác nhau cũng như các kháng nguyên ngoại lai khác nhưng thường thì lại không phản ứng với những chất có tính kháng nguyên tiềm tàng của cơ thể còn gọi là các kháng nguyên của bản thân hay kháng nguyên tự thân (self antigen). Tất cả các đáp ứng miễn dịch đều được tự giới hạn và sau đó thoái trào khi nhiễm trùng đã được loại bỏ, cho phép hệ thống miễn dịch trở về trạng thái nghỉ để chuẩn bị cho đáp ứng chống lại những nhiễm trùng khác. Rất nhiều nghiên cứu trong lĩnh vực miễn dịch học đã được dành cho việc tìm hiểu các cơ chế tạo nên những đặc điểm trên của các đáp ứng miễn dịch thích ứng.

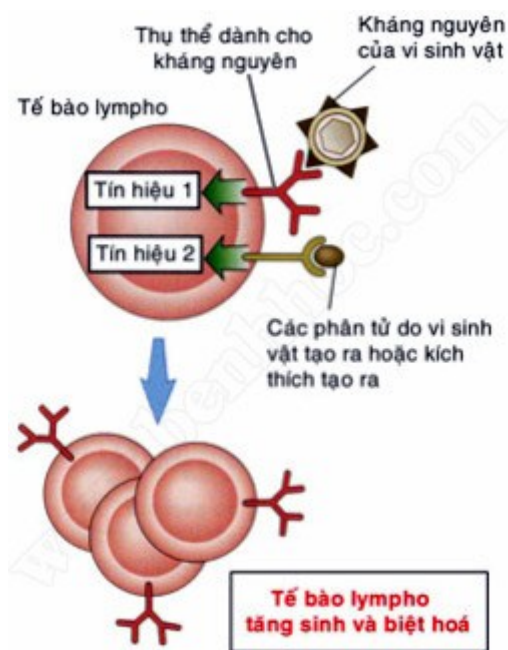


Các pha của đáp ứng miễn dịch thích ứng

Các pha của đáp ứng miễn dịch

Các đáp ứng miễn dịch bao gồm chuỗi các pha kế tiếp nhau từ nhận diện kháng nguyên, hoạt hoá các tế bào lympho, loại bỏ kháng nguyên, thoái trào, và trí nhớ miễn dịch.

Mỗi pha tương ứng với những phản ứng đặc trưng của các tế bào lympho và các thành phần khác của hệ thống miễn dịch. Trong pha nhận diện kháng nguyên, các tế bào lympho đặc hiệu kháng nguyên nhưng chưa từng tiếp xúc với kháng nguyên sẽ khu trú và nhận diện các kháng nguyên của vi sinh vật. Tiếp theo đó là pha hoạt hoá của các tế bào lympho, pha này đòi hỏi phải có ít nhất là hai loại tín hiệu



Hai tín hiệu cần thiết để hoạt hoá tế bào lympho

Tín hiệu thứ nhất đó là sự gắn của kháng nguyên vào các thụ thể của tế bào lympho dành cho kháng nguyên. Tín hiệu này cần có để khởi động các đáp ứng miễn dịch. Ngoài ra cần có các tín hiệu khác (gọi chung là tín hiệu thứ hai), do chính các vi sinh vật cung cấp và do các đáp ứng miễn dịch bẩm sinh cung cấp, có vai trò cần thiết để hoạt hoá các tế bào lympho trong các đáp ứng miễn dịch kỳ đầu. Yêu cầu cần có tín hiệu thứ hai do vi sinh vật cung cấp để bảo đảm cho các đáp ứng miễn dịch thích ứng được tạo ra đích thực là do các vi sinh vật chứ không phải do các kháng nguyên vô hại không có nguồn gốc từ các vi sinh vật.

Nguyên tắc “hai tín hiệu” hoạt hoá lympho sẽ còn được trình bày chi tiết trong chương 2 và các chương sau. Trong pha hoạt hoá, các clone tế bào lympho đã tiếp xúc với kháng nguyên sẽ nhân lên nhanh chóng do các tế bào phân bào tạo ra một số lượng lớn các tế bào con cháu. Quá trình này được gọi là nhân rộng clone (clonal expansion). Một số tế bào lympho biệt hoá từ các tế bào “trình nữ” thành các **tế bào lympho thực hiện** (effector lymphocyte) là các tế bào tạo ra các chất có tác dụng loại bỏ kháng nguyên. Ví dụ như các tế bào lympho B biệt hoá thành các tế bào thực hiện chế tiết kháng thể, một số tế bào lympho T biệt hoá thành các tế bào thực hiện có khả năng giết các tế bào của túc chủ đã bị nhiễm vi sinh vật.

Các tế bào thực hiện và các sản phẩm do chúng tạo ra có tác dụng loại bỏ các vi sinh vật. Quá trình này thường có thêm cả hỗ trợ từ các thành phần của miễn dịch bẩm sinh. Pha loại bỏ kháng nguyên này còn được gọi là pha thực hiện. Một khi nhiễm trùng đã được loại bỏ, yếu tố kích thích hoạt hoá tế bào lympho cũng được loại bỏ. Kết quả là hầu hết các tế bào đã được hoạt hoá bởi các kháng nguyên sẽ chết theo một qui trình chết tế bào có kiểm soát hay còn gọi là chết tế bào theo chương trình (programmed cell death hay apoptosis). Các tế bào chết sẽ nhanh chóng được dọn sạch bởi các tế bào làm nhiệm vụ thực bào mà không gây ra các phản ứng nguy hại nào. Sau khi đáp ứng miễn dịch đã thoái trào thì các tế bào còn lại sau đáp ứng đó là các tế bào lympho mang trí nhớ miễn dịch. Các tế bào này có thể tồn tại ở trạng thái nghỉ ngơi trong thời gian hàng tháng thậm chí hàng năm và chúng có khả năng phản ứng nhanh chóng trước sự tái xuất hiện của vi sinh vật.

BÀI 2. CÁC CƠ QUAN CỦA HỆ THỐNG MIỄN DỊCH

Hệ thống miễn dịch có một số cơ quan khác nhau về hình thái và chức năng và cũng có những vai trò chức năng khác nhau trong sự phát triển của một đáp ứng miễn dịch. Về phương diện chức năng có thể chia các cơ quan này thành cơ quan lympho trung ương và các cơ quan lympho ngoại vi. Các tế bào lympho non sinh sôi trong quá trình sinh tạo máu ở tủy xương chín và trở thành các tế bào đặc nhiệm kháng nguyên chuyên biệt ở trong các cơ quan lympho trung ương. Chỉ sau khi các tế bào lympho đã chín ở trong các cơ quan lympho trung ương thì chúng mới có đủ thẩm quyền miễn dịch (tức là chúng có khả năng gây ra một đáp ứng miễn dịch). Ở động vật có vú cơ quan lympho trung ương là tủy xương (Bone Marrow) - nơi các tế bào lympho B chín, và tuyến ức (Thymus) - nơi các tế bào lympho T chín.

Có rất nhiều cơ quan lympho ngoại vi. Mỗi cơ quan phụ trách một vùng nhất định để thu tóm kháng nguyên từ các mô hoặc các hệ thống mạch máu, và cũng là nơi mà các tế bào lympho chín có thẩm quyền miễn dịch tương tác một cách hiệu quả với các kháng nguyên đã bị thu tóm. Các hạch lympho có chức năng là thu thập kháng nguyên từ dịch gian bào của các mô còn lách thì sàng lọc các kháng nguyên mà máu mang đến. Đường hô hấp và ống dạ dày ruột lại có những tập hợp mô lympho gắn với niêm mạc của chúng bao gồm

các mảng Payer, hạch hạnh nhân, amidal, ruột thừa. Chúng thâm tóm các kháng nguyên xâm nhập vào qua các bề mặt niêm mạc khác nhau.

Cơ quan lympho trung ương

Tuyến ức

Các tiền tế bào T được hình thành trong quá trình sinh tạo máu đi vào tuyến ức được gọi là các thymo bào chưa chín, sau đó chúng chín tại đây để trở thành tế bào T có thẩm quyền miễn dịch đặc nhiệm kháng nguyên. Tuyến ức là một cơ quan 2 thùy dẹt nằm ở trung thất trước trên. Mỗi thùy được bao bọc xung quanh bởi một nang. Thùy lại được chia thành các tiểu thùy ngăn cách nhau bởi các dải mô liên kết gọi là các thớ. Cấu tạo mỗi tiểu thùy gồm có 2 vùng: vùng ngoài hay vùng vỏ chứa đầy các thymo bào; vùng trong hay vùng tuỷ có các thymo bào nằm thưa thớt. Cho đến nay người ta vẫn chưa biết được một cách chính xác thứ tự chín của các lympho T xảy ra như thế nào. Nhiều người cho rằng các tiền tế bào T đi vào tuyến ức và bắt đầu nhân lên ở vùng vỏ. Tại đây diễn ra quá trình tăng sinh nhanh chóng của các tế bào đồng thời cũng diễn ra sự chết tế bào với tốc độ rất mạnh. Người ta nghĩ rằng có một nhóm nhỏ các thymo bào chín hơn di chuyển từ vùng vỏ vào vùng tuỷ, tại đây chúng tiếp tục chín và cuối cùng thì đi ra khỏi tuyến ức theo các tĩnh mạch sau mao mạch. Hiện nay cũng có một số ý kiến không tán thành quá trình này. Một vài nghiên cứu đã cho thấy rằng có một nhóm nhỏ các thymo bào ở vùng vỏ có thể chín và từ đây ra khỏi tuyến ngay mà không đi vào vùng tuỷ.

Cả vùng tuỷ và vùng vỏ đều được cấu tạo bởi một mạng lưới không gian ba chiều bắt chéo nhau của các tế bào đệm bao gồm các tế bào biểu mô, các tế bào có tua xòe ngón và các đại thực bào. Hệ thống các tế bào này tạo thành bộ khung của tuyến ức và góp phần vào quá trình chín của các thymo bào. Rất nhiều tế bào đệm này có tương tác vật lý với quá trình phát triển của các thymo bào. Một số tế bào biểu mô ở vùng vỏ được gọi là các tế bào “điều dưỡng” (“Nurse” Cells) có phần nhô ra của màng tế bào rất dài bao quanh tới 50 thymo bào tạo thành các phức hợp đa tế bào lớn. Các tế bào biểu mô khác ở vùng vỏ có phần bào tương nhô ra và nối với nhau tạo thành một mạng lưới tương tác với rất nhiều thymo bào khi chúng đi ngang qua vùng vỏ. Ở vùng tiếp giáp giữa vùng tuỷ và vùng vỏ có các tế bào có tua xòe ngón có nguồn gốc tuỷ xương. Các tế bào này cũng có phần nhô ra dài và các phần này cũng tương tác với các thymo bào trong quá trình chín của chúng.

Quá trình chín và chọn lọc của các lympho T

Các tế bào biểu mô của tuyến ức chế tiết các yếu tố hormone cần thiết cho

quá trình biệt hoá và chín của các lympho T. Người ta đã xác định được đặc điểm của 4 yếu tố hormone đó là (1-thymosin, (4-thymosin, thymopoietin, và thymolin. Khi nuôi cấy các tế bào của tủy xương cùng với các yếu tố này thì thấy các phân tử trên màng các tế bào thuộc dòng T xuất hiện mặc dù vai trò của từng yếu tố này đối với quá trình chín của tế bào T trong tuyến ức còn chưa được hiểu biết đầy đủ. Người ta thấy các tế bào đệm của tuyến ức chế tiết một cytokine đó là IL-7 chất này cũng có một vai trò trong quá trình chín của tế bào T ở trong tuyến ức.

Trong quá trình chín ở tuyến ức, do hàng loạt các sắp xếp lại gene một cách ngẫu nhiên đã tạo ra tính đa dạng về kháng nguyên của các thụ thể trên màng tế bào T. Như đã trình bày, các tế bào T chín chỉ có thể nhận diện được kháng nguyên khi kháng nguyên đó kết hợp với hoặc phân tử MHC lớp I hoặc phân tử MHC lớp II, vì thế khi một tế bào bộc lộ các thụ thể để gắn với kháng nguyên được hình thành trong tuyến ức thì chúng sẽ được đưa vào quá trình chọn lọc clone tế bào và chỉ có các tế bào T nhận diện các peptide kháng nguyên trong sự giới hạn của phân tử MHC của bản thân mới được giải phóng ra khỏi tuyến ức. Các tế bào đệm của tuyến ức đóng một vai trò quan trọng trong quá trình chọn lọc tế bào này. Cả các tế bào biểu mô tuyến ức ở vùng tủy và vùng vỏ cũng như các tế bào có tua xòe ngón ở vùng tiếp giáp giữa vùng tủy và vùng vỏ đều bộc lộ rất nhiều phân tử MHC lớp I và lớp II. Người ta nghĩ rằng khi các thymocyte chín ở trong tuyến ức thì các thymocyte đang phát triển được tiếp xúc với các phân tử MHC này. Các tế bào T mang các thụ thể nhận diện kháng nguyên kết hợp với phân tử MHC của bản thân sẽ được chọn lọc và cho phép chín. Quá trình này được gọi là quá trình chọn lọc clone dương tính (Positive Selection). Bất kể thymocyte nào mà không có khả năng nhận diện các phân tử MHC thì đều không được lựa chọn và người ta cho rằng chúng sẽ bị loại trừ bằng quá trình chết tế bào theo chương trình (Programmed Cell Death hay Apoptosis). Cùng với các thymocyte được lựa chọn trong quá trình chọn lọc dương tính còn có một số tế bào có khả năng nhận diện các tự kháng nguyên kết hợp với các phân tử MHC của bản thân, các tế bào này có tiềm năng gây ra trạng thái tự miễn và vì thế sẽ bị loại trừ bằng quá trình chọn lọc clone âm tính (Negative Selection). Trong quá trình chọn lọc âm tính thì bất kỳ thymocyte nào mà có các thụ thể chỉ dành cho phân tử MHC của bản thân với ái lực cao hoặc dành cho phức hợp [tự kháng nguyên + phân tử MHC của bản thân] đều sẽ bị loại bỏ.

Bằng các quá trình chọn lọc clone dương tính và âm tính ở tuyến ức thì các tế

bào T có tiềm năng gây ra trạng thái tự miễn bị loại bỏ và chỉ còn các tế bào T có các thụ thể nhận diện phân tử MHC cùng với các kháng nguyên lạ mới được tuyển ứ cho chín. Người ta ước lượng rằng có tới 95% - 99% số tế bào con cháu của thymo bào bị chết ở tuyển ứ mà không được chín.

Mối liên quan giữa chức năng của tuyển ứ với chức năng miễn dịch
Bằng chứng đầu tiên cho thấy vai trò miễn dịch của tuyển ứ đó là thí nghiệm cắt bỏ tuyển ứ ở chuột nhắt mới đẻ. Những chuột nhắt bị cắt tuyển ứ này giảm đáng kể lượng tế bào lympho dòng T trong máu và không có đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Một bằng chứng nữa là biểu hiện thiếu hụt miễn dịch bẩm sinh ở người giống như ở chuột nude đó là hội chứng Di George liên quan đến tuyển ứ kém phát triển. Trong cả hai trường hợp đều thấy mất các tế bào T trong tuần hoàn, mất đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào và tăng nguy cơ mắc các bệnh nhiễm trùng.

Một bằng chứng khác cho thấy sự thiếu hụt đáp ứng miễn dịch đi kèm theo sự lão hoá sẽ dẫn tới tăng nguy cơ mắc các bệnh nhiễm trùng, các bệnh tự miễn và ung thư xảy ra do những thay đổi về thành phần tế bào T của hệ miễn dịch. Tuyển ứ phát triển đạt đến kích thước lớn nhất ở tuổi dậy thì sau đó teo dần và giảm rõ rệt số lượng tế bào ở cả vùng vỏ và vùng tuỷ đồng thời tăng tỷ lệ xơ mỡ của tuyển. Trọng lượng trung bình của tuyển ứ ở trẻ em là 70 gam, ở người có tuổi thì chỉ còn 3 gam. Sự thoái triển của tuyển ứ kèm theo giảm kích thước vùng vỏ và vùng tuỷ, giảm sản xuất các hormone diễn ra trước sự suy giảm chức năng miễn dịch ở người già. Người ta đã xây dựng một số mô hình thực nghiệm để khảo sát ảnh hưởng của tuyển ứ đến chức năng miễn dịch. Trong một thí nghiệm người ta tiến hành ghép tuyển ứ của chuột nhắt 1 ngày tuổi hoặc chuột nhắt 33 tháng tuổi vào các chuột trưởng thành cùng lứa đã bị cắt tuyển ứ. Kết quả cho thấy những chuột nhận tuyển ứ của chuột mới đẻ có chức năng miễn dịch được tăng lên mạnh hơn rõ rệt so với những chuột nhận tuyển ứ của chuột 33 tháng tuổi.

Tuỷ xương

Loài chim có một cơ quan lympho trung ương nơi các tế bào lympho B chín đó là túi Fabricius (Bursa of Fabricius). Động vật có vú không có túi này và cũng không có một cơ quan riêng lẻ nào như vậy. Thay vào đó một số vùng của tuỷ xương và có thể cả một số mô lympho khác thực hiện chức năng tương đương như túi Fabricius, đó là nơi diễn ra quá trình chín của các tế bào lympho B. Vì quá trình phát triển của lympho B ở động vật có vú không diễn ra ở trong một cấu trúc giải phẫu đơn thuần, do vậy rất khó nghiên cứu quá trình phát triển

của các tế bào lympho B ở các động vật này, và cho đến nay vẫn còn nhiều điều cần phải tiếp tục nghiên cứu về quá trình này.

Cơ quan lympho ngoại vi

Hạch lympho

Dịch lympho - loại dịch loãng, đục, giàu protein - chảy từ các khoảng mô gian bào vào các mao mạch lympho và sau đó chảy vào một loạt các mạch thu gom lớn hơn gọi là hệ bạch mạch

Trong quá trình di chuyển từ mô tới hệ bạch mạch thì dịch lympho liên tục được làm giàu số lượng tế bào lympho. Mạch bạch huyết vận chuyển dịch lympho qua các hạch lympho khu vực, tại đây nó được lọc qua một mạng lưới tế bào bao gồm các tế bào làm nhiệm vụ thực bào và các tế bào có tua đan thành lưới. Các tế bào này sẽ tiêu diệt kháng nguyên do dịch lympho mang đến. Mạch bạch huyết lớn nhất cơ thể là ống ngực, ống này đổ vào tĩnh mạch dưới đòn trái ngay cạnh tim. Đây là nơi tiếp nối giữa hệ bạch huyết và hệ tuần hoàn máu do vậy tế bào lympho có thể lưu thông từ dịch lympho vào máu.

Hạch lympho là các cơ quan có cấu trúc hình hạt đậu có vỏ bao bọc, bên trong có một mạng lưới chứa các tế bào lympho, các đại thực bào và các tế bào có tua. Hạch lympho thường nằm tập trung thành từng cụm tại những vị trí tiếp nối của hệ thống bạch mạch và là các cơ quan đầu tiên ngăn chặn với hầu hết các kháng nguyên xâm nhập vào cơ thể. Về phương diện hình thái học có thể chia một cách tương đối hạch thành 3 vùng đồng tâm: vùng vỏ (hay vùng vỏ ngoài), vùng cận vỏ (hay vùng dưới vỏ) và vùng tuỷ

Lớp ngoài cùng hay vùng vỏ chứa các tế bào lympho (chủ yếu là các lympho B) và các đại thực bào phân bố rải rác ở một số cụm nhất định được gọi là các nang nguyên thuỷ. Sau khi đã được tiếp xúc với kháng nguyên thì các nang này to ra tạo thành nang thứ phát và xuất hiện một vòng đồng tâm dày đặc các tế bào lympho xung quanh một trung tâm gọi là trung tâm mầm, trong đó có chứa nhiều nguyên bào lympho có kích thước lớn và các tế bào plasma xen kẽ với các đại thực bào và các tế bào có tua nang. Trung tâm mầm là nơi diễn ra sự hoạt hoá mạnh mẽ các tế bào B và biệt hoá thành các tế bào plasma hoặc các tế bào mang trí nhớ miễn dịch (ở trẻ em bị thiếu hụt tế bào B thì ở vùng vỏ thường thấy thiếu các nang nguyên thuỷ cũng như những trung tâm mầm). Bên dưới vùng vỏ là vùng cận vỏ chứa các lympho T. Vùng cận vỏ cũng có các tế bào có tua và người ta cho rằng các tế bào có tua này đã di chuyển từ mô vào hạch. Các tế bào này có rất nhiều phân tử MHC lớp II cần thiết cho sự

hoạt hoá tế bào Th bởi kháng nguyên. Khi nghiên cứu hạch lympho của chuột nhắt bị cắt tuyến ức ngay khi mới sinh ra, người ta thấy vùng cận vỏ bị giảm rất mạnh số lượng các tế bào - vì thế người ta gọi vùng cận vỏ là vùng phụ thuộc tuyến ức, khác hẳn với vùng vỏ là vùng không phụ thuộc tuyến ức. Vùng trong cùng là vùng tuỷ chứa ít tế bào lympho, nhưng rất nhiều tế bào plasma ở đây chế tiết chủ động các phân tử kháng thể.

Có rất nhiều mạch bạch huyết vào chui qua vỏ của hạch và đổ dịch lympho vào các khoang dưới vỏ. Dịch lympho từ các mô ngấm dần vào trong qua vùng vỏ, vùng cận vỏ rồi vùng tuỷ, tạo điều kiện cho các tế bào làm nhiệm vụ thực bào và các tế bào có tua dạng lưới bắt giữ các vi khuẩn hoặc vật lạ do dịch lympho mang đến. Sau khi nhiễm khuẩn hoặc có kháng nguyên xâm nhập vào cơ thể thì dịch lympho rời hạch qua đường các mao bạch huyết ra. Dịch này so với dịch lympho đi vào hạch thì có nồng độ kháng thể cao hơn, do vừa mới được các tế bào plasma chế tiết ra ở vùng tuỷ, và có số lượng tế bào lympho cũng nhiều hơn, tới 50 lần, so với dịch lympho đi vào hạch. Lượng tế bào lympho tăng như vậy một phần là do các tế bào lympho tăng sinh trong hạch để đáp ứng lại kháng nguyên, nhưng phần lớn là do tái xuất hiện các tế bào lympho trong máu do chúng di chuyển qua một lớp tế bào nội mô đặc biệt nằm dọc theo các tĩnh mạch sau mao mạch của hạch. Người ta ước tính rằng có tới 25% số tế bào lympho đi ra khỏi hạch là các tế bào lympho đã từ vòng tuần hoàn máu di chuyển qua lớp nội mô này để vào hạch. Vì chỉ cần một kích thích của kháng nguyên ở trong hạch có thể làm tăng số tế bào lympho di chuyển theo kiểu này lên gấp 10 lần, đồng thời nồng độ tế bào lympho trong hạch liên quan đến đáp ứng miễn dịch chủ động cũng có thể tăng lên nhanh chóng dẫn đến kết quả là làm cho hạch sưng to. Người ta cho rằng có một số yếu tố được giải phóng ra ở trong hạch trong quá trình kích thích bởi kháng nguyên có tác dụng làm tăng quá trình di chuyển của các tế bào lympho qua lớp nội mạc này.

Lách

Lách là cơ quan lympho ngoại vi hình trứng, lớn nằm ở phía trên bên trái ổ bụng. Khác với hạch lympho là cơ quan chuyên biệt bắt giữ kháng nguyên từ các khoang mô cạnh hạch thì lách lại được cấu tạo và khu trú thích hợp cho việc lọc máu và bắt giữ các kháng nguyên mà máu mang đến. Vì vậy lách có một nhiệm vụ quan trọng trong việc chống lại các nhiễm trùng toàn thân. Lách được bao bọc bởi một vỏ có những thớ đi vào phía trong chia lách ra thành từng xoang. Có 2 loại xoang gọi là tuỷ đỏ và tuỷ trắng có vùng dĩa lan toả vào nhau

Tuỷ đỏ có chứa một mạng các xoang chứa nhiều đại thực bào và hồng cầu. Đây là nơi mà các hồng cầu già hoặc khuyết tật bị phá huỷ và loại trừ. Rất nhiều đại thực bào trong tuỷ đỏ có chứa các tế bào hồng cầu đã bị nuốt gọn hoặc các sắc tố do thoái hoá hemoglobin. Tuỷ trắng bao quanh các tiểu động mạch hình thành các bao dạng lympho quanh tiểu động mạch là nơi tập trung của các tế bào T. Các đám tế bào lympho B trong các bao dạng lympho quanh tiểu động mạch hình thành nên các nang tiên phát nằm chủ yếu ở vị trí ngoại vi. Khi có kháng nguyên thử thách các nang tiên phát này sẽ biến thành các nang thứ phát điển hình có nhiều trung tâm mầm, tại đây xảy ra sự phân chia nhanh chóng của các nguyên bào lympho B và biến thành tế bào plasma rồi hình thành các đám đậm đặc tế bào lympho.

Khác với hạch lympho, lách không có các mạch lympho đi vào dẫn từ các khoang mô. Thay vào đó các tế bào ở trong máu và các kháng nguyên vào lách bằng đường động mạch lách dẫn từ những vùng đĩa của lách vào bên trong. Khi các kháng nguyên xâm nhập vào vùng đĩa thì chúng bị các tế bào có tua thu tóm và mang tới các bao dạng lympho quanh tiểu động mạch. Các tế bào lympho từ máu vào sẽ đến vùng đĩa trong các xoang và di chuyển đến bao dạng lympho quanh tiểu động mạch. Các thực nghiệm có sử dụng các tế bào lympho đánh dấu đồng vị phóng xạ đã cho thấy rằng: hàng ngày số lượng tế bào lympho tái tuần hoàn qua lách lớn hơn số lượng tế bào lympho tuần hoàn qua tất cả các hạch lympho cộng lại. ảnh hưởng của việc cắt lách đối với đáp ứng miễn dịch phụ thuộc vào tuổi khi cắt lách. Trẻ em khi cắt lách thường dẫn đến tăng nguy cơ nhiễm trùng máu bởi vi khuẩn, chủ yếu do *Pneumococcus*, *Meningococcus*, và *Hemophilus influenzae*. Cắt lách ở người lớn ít gây ảnh hưởng hơn nhưng cũng có thể dẫn đến nhiễm khuẩn huyết hoặc vắng khuẩn huyết.

Các mô dạng lympho gắn với niêm mạc

Một loạt mô dạng lympho khu trú dọc theo bề mặt niêm mạc. Trong số đó có một số tham gia vào quá trình phát triển của tế bào B trong tuỷ xương. Vai trò chính của chúng giống như là mô dạng lympho ngoại vi. Chúng đóng vai trò quan trọng trong việc thu tóm kháng nguyên xâm nhập vào qua niêm mạc đường hô hấp và đường tiêu hoá, và là nơi xảy ra tương tác của lympho với các kháng nguyên này. Về phương diện cấu trúc những mô này có thừa thớt các đám tế bào dạng lympho và có kích thước nhỏ (ví dụ như trong lớp màng nhầy của nhung mao ruột) hoặc có chứa nhiều tế bào lympho và hình thành cấu trúc rõ rệt (thí dụ như ở hạch hạnh nhân, ruột thừa và mảng Peyer).

Hạch hạnh nhân có ở 3 vị trí: dưới lưỡi, thành sau miệng và trần của vòm họng. Cả 3 nhóm này hình thành thành nhóm hạch có chứa mạng các tế bào liên võng và các sợi xơ xen lẫn với các tế bào lympho, đại thực bào, bạch cầu hạt và tế bào mast. Trong cấu trúc còn có nang và các trung tâm mầm, cũng như các hạch lympho đó là nơi tăng sinh các tế bào B. Xung quanh trung tâm mầm là những vùng chứa các tế bào T. Hạch hạnh nhân có một vai trò quan trọng trong sức đề kháng chống lại các kháng nguyên xâm nhập qua đường niêm mạc mũi và họng.

Mảng Payer có chứa khoảng 30 đến 40 hạch dạng lympho nằm ở thành ngoài của ruột. Những cấu trúc này chứa các nang dạng lympho, trong nang có các trung tâm mầm xuất hiện khi có sự kích thích của kháng nguyên. Các nang nằm rất sát lớp biểu mô nhầy của ruột, đó là nơi các kháng nguyên xâm nhập vào qua biểu mô của ruột. Các nang này có nhiệm vụ thu thập các kháng nguyên để tập trung trong các cấu trúc dạng lympho.

Sự tái tuần hoàn của các tế bào lympho

Ở một mức độ đáng kể tế bào lympho có khả năng tái tuần hoàn liên tục chuyển rời qua máu và dịch lympho tới các cơ quan lympho khác nhau

Năm 1964 Jame Gowans đã chứng minh khả năng tái tuần hoàn này bằng cách phân lập dịch lympho từ ống ngực của chuột cống trắng và đánh dấu đồng vị phóng xạ vào các tế bào lympho, sau đó truyền chúng vào các cơ thể khác. Bằng cách theo dõi vị trí của các tế bào đã đánh dấu trong các thời điểm khác nhau tác giả đã nhận thấy rằng chúng phải mất từ 2 đến 12 giờ lưu hành trong máu trước khi tới được các cơ quan dạng lympho. Khi các tế bào lympho tái tuần hoàn chúng tiếp xúc với các kháng nguyên được trình diện trên bề mặt các tế bào trình diện kháng nguyên nằm trong các cơ quan dạng lympho ngoại vi. Điều này cho phép một số lượng tối đa các tế bào lympho đặc nhiệm kháng nguyên có thể tương tác với kháng nguyên. Do chỉ có 1 lympho trong số 103 - 106 lympho có thể nhận dạng được 1 kháng nguyên đặc hiệu nên có thể là một số lớn tế bào T hoặc B đặc nhiệm kháng nguyên phải tiếp xúc với kháng nguyên trên một tế bào trình diện kháng nguyên có sẵn trong một thời gian tương đối ngắn để sinh ra một đáp ứng miễn dịch đặc hiệu. Chính sự tái tuần hoàn của các tế bào lympho đã tạo điều kiện để các tế bào lympho đặc nhiệm kháng nguyên gặp gỡ và tiếp xúc với kháng nguyên đặc hiệu. Các thực nghiệm đã chỉ ra rằng khi các kháng nguyên hữu hình xâm nhập vào cơ thể thì các tế bào T đặc hiệu với kháng nguyên sẽ biến mất khỏi tuần hoàn trong vòng 48 giờ để đi vào các hạch lympho ngoại vi để phản ứng với kháng nguyên. Trong thời

gian này thì hiện tượng tái tuần hoàn bị dừng lại.

Để tế bào lympho tái tuần hoàn vào các cơ quan dạng lympho khác nhau hoặc các khoang mô bị viêm, tế bào lympho phải dính và chui qua lớp tế bào nội mô nằm dọc theo thành mạch máu theo một qui trình được gọi là thoát mạch.

Quá trình này xuất hiện phần lớn ở những vùng có các tế bào nội mô của mao mạch đã được biệt hoá thành các tế bào nội mô hình khối tròn (còn gọi là tế bào nội mô cao). Những vùng này chính là tiểu tĩnh mạch có nội mô cao. Mỗi một cơ quan lympho ngoại vi (trừ lách) đều có các tiểu tĩnh mạch có nội mô cao. Trên các lát cắt đông lạnh của hạch lympho, mảng Payer hoặc hạch hạnh nhân người ta bổ xung các tế bào lympho rồi rửa để loại bỏ các tế bào không bám thì nhận thấy trên 85% tế bào bám được dính với thành của tiểu tĩnh mạch có nội mô cao mặc dù các tiểu tĩnh mạch này chỉ chiếm 1% đến 2% diện tích toàn thể của lát cắt đông lạnh

Sự xuất hiện các tiểu tĩnh mạch có nội mô cao trong các cơ quan dạng lympho chịu sự ảnh hưởng của sự hoạt hoá các tế bào lympho bởi kháng nguyên. Khi động vật sống trong một môi trường hoàn toàn vô khuẩn thì người ta không thấy xuất hiện các tiểu tĩnh mạch có nội mô cao trong các cơ quan dạng lympho ngoại vi. Có thể chứng minh ảnh hưởng của sự hoạt hoá kháng nguyên đối với sự xuất hiện các tiểu tĩnh mạch có nội mô cao bằng cách mổ để loại bỏ các mạch lympho vào và như vậy làm ngăn cản kháng nguyên xâm nhập vào hạch. Chỉ sau một thời gian ngắn các tiểu tĩnh mạch có nội mô cao sẽ bị tổn thương chức năng và các tế bào nội mô dẹt lại.

Các tế bào nội mô cao của các tiểu tĩnh mạch trên đây có các phân tử đặc biệt trên bề mặt được gọi là các phân tử kết dính tế bào (Cell Adhesion Molecule - CAM). Khi một đáp ứng miễn dịch xuất hiện các lymphokine sinh ra tại vị trí đó sẽ hoạt hoá các tế bào nội mô này để làm tăng sự xuất hiện các phân tử kết dính tế bào, tạo điều kiện thuận lợi cho sự thoát mạch của bạch cầu vào các mô đang xảy ra sự hoạt hoá các tế bào miễn dịch. Các tế bào lympho, các tế bào mono và bạch cầu hạt khi tái tuần hoàn đều có các thụ thể dành cho các phân tử kết dính tế bào vì vậy chúng có thể gắn vào các phân tử này trên bề mặt các tế bào nội mô cao. Một nhóm các thụ thể bề mặt tế bào có khả năng kết dính với các phân tử kết dính được đặt tên là họ thụ thể integrin. Những thụ thể này là những protein dimer không thuần nhất có tác dụng thúc đẩy sự tương tác của tế bào với tế bào trong hệ thống miễn dịch cũng như sự kết dính của bạch cầu vào các tế bào nội mô của mao mạch.

Các integrin khác nhau xuất hiện trên các quần thể khác nhau của bạch cầu,

điều này cho phép xảy ra sự tương tác chọn lọc của các tế bào khác nhau với các phân tử kết dính tế bào có trên các tế bào khác, hoặc dọc theo thành mạch. Ví dụ một integrin có kí hiệu là LFA-1 xuất hiện trên tất cả các loại bạch cầu, có thể nhận dạng một phân tử kết dính có tên là ICAM có trên nhiều loại tế bào trong đó có các tế bào nội mô của mao mạch đã được hoạt hoá. Một integrin khác có kí hiệu là VLA-4 mang tính đặc hiệu với tế bào lympho T, có khả năng nhận dạng phân tử kết dính VCAM. Tầm quan trọng của các phân tử integrin trong hiện tượng thoát mạch đã được chứng minh trong bệnh thiếu hụt kết dính bạch cầu (Leukocyte Adhesion Deficiency - LAD). Đây là một bệnh di truyền lặn tự thân, đặc trưng bởi hiện tượng nhiễm khuẩn lặp lại và không lành vết thương. Hiện tượng thiếu hụt kết dính bạch cầu là do tổn thương quá trình tổng hợp một chuỗi của thụ thể dành cho integrin có mặt trên bạch cầu. Sự vắng mặt những thụ thể này trên tế bào lympho, tế bào mono và bạch cầu hạt đã ngăn cản sự thoát mạch của chúng từ mạch máu vào các mô. Do vậy các tế bào của hệ thống miễn dịch không thể tương tác với các kháng nguyên tại các mô và cơ thể người bệnh tăng nguy cơ bị nhiễm khuẩn.

Có một số phân tử kết dính của thành mạch được phân bố ở những mô nằm ở những vị trí nhất định. Những phân tử này được gọi là “addressin mạch máu” bởi vì chúng tham gia vào việc định hướng sự thoát mạch của các tế bào lympho tái tuần hoàn vào các cơ quan dạng lympho ngoại vi đặc biệt. Sự phân bố ở những mô nhất định của các phân tử addressin này được làm sáng tỏ bởi sự khác nhau trong khả năng gắn của các kháng thể đơn clone vào các tiểu tĩnh mạch có các tế bào nội mô cao của các mô khác nhau. Ví dụ một số kháng thể đơn clone chỉ gắn với addressin mạch máu trong tiểu tĩnh mạch có nội mô cao của mảng Payer, trong khi các kháng thể đơn clone khác chỉ gắn với addressin mạch máu trong tiểu tĩnh mạch có nội mô cao của các hạch lympho. Các tế bào lympho tái tuần hoàn đã chín có các thụ thể bề mặt nhận dạng được các addressin mạch máu mang tính đặc hiệu cho mô. Do các thụ thể này tham gia vào việc định hướng sự tuần hoàn của các tế bào lympho khác nhau vào các mô riêng biệt vì vậy các thụ thể này được gọi là các thụ thể hướng cư trú (homing receptors). Gần đây người ta đã chứng minh được rằng các quần thể tế bào lympho khác nhau mang các thụ thể hướng dẫn cư trú có khả năng nhận dạng được các phân tử addressin mạch máu khác nhau và vì vậy hướng dẫn chúng cư trú trong các cơ quan dạng lympho riêng biệt. Ví dụ các tế bào lympho B có khuynh hướng cư trú tại các cơ quan dạng lympho gắn liền với niêm mạc màng nhày, trong khi đó các tế bào lympho T lại có khuynh hướng

cư trú ở các hạch lympho.

Quá trình thoát mạch được xem như có 2 bước: bước hướng dẫn cư trú và bước kết dính do các integrin

Trong bước thứ nhất, các thụ thể hướng dẫn cư trú trên bề mặt tế bào lympho sẽ tương tác với các phân tử addressin mạch máu mang tính đặc hiệu mô của tiểu tĩnh mạch có nội mô cao. Trong bước thứ hai, sự kết dính tế bào được tăng cường do gắn một thụ thể integrin có trên tế bào lympho với CAM có trên tiểu tĩnh mạch có nội mô cao. Trong bước thứ hai còn có thể xảy ra sự gắn giữa integrin LFA-1 với ICAM hoặc giữa integrin VLA-4 với VCAM (xem bảng 3.6).

Sự tái tuần hoàn và hướng dẫn cư trú của các tế bào lympho được điều hoà bởi hệ thống miễn dịch theo một số cách. Sự xuất hiện của các phân tử kết dính bao gồm CAM và VA chịu ảnh hưởng của các lymphokine nhất định được sinh ra sớm trong một đáp ứng miễn dịch. Ví dụ, IL-1, INF-(, và TNF-(do các đại thực bào hoạt hoá tiết ra có khả năng làm tăng sự xuất hiện của ICAM trên các tế bào nội mô. Sự tăng xuất hiện ICAM xảy ra sau khi hoạt hoá đại thực bào bởi kháng nguyên đã dẫn đến tăng thoát mạch của tế bào lympho, tế bào mono, bạch cầu trung tính vào vị trí hoạt hoá miễn dịch. Sự hướng dẫn cư trú tế bào lympho còn chịu ảnh hưởng của trạng thái hoạt hoá tế bào lympho. Sau khi hoạt hoá bởi kháng nguyên các tế bào lympho T và B thường mất các thụ thể hướng dẫn cư trú của chúng. Sự mất các thụ thể hướng dẫn cư trú làm cho tế bào lympho đã tương tác với kháng nguyên sẽ ở nguyên nơi có kháng nguyên mà không tham gia vào tái tuần hoàn nữa.

Bảng 3.6: Một vài thụ thể có liên quan đến quá trình cư trú và tái tuần hoàn của các tế bào lympho

Thụ thể	Thuộc loại	Có trên các tế bào	Chức năng
LFA-1 (CD11a)	Thụ thể kết dính	Bạch cầu	Gắn vào ICAM-1 và ICAM-2 trên các tế bào nội mô mạch máu
VLA-4 (CDW49d)	Thụ thể kết dính	Nội mô mạch máu	Gắn vào VCAM-1 trên các tế bào nội mô mạch máu
ELAM-1 HCAM	Thụ thể kết dính	Các tế bào lympho, có nhiều trên các lympho B	Gắn vào các thụ thể không xác định rõ trên các bạch cầu trung tính
MEL-14 LPAM-1	Thụ thể hướng dẫn cư trú	Các tế bào lympho, bạch cầu trung tính, có nhiều trên	Gắn vào các addressin mạch máu của các TTMCMC và MLGVMN

Thụ thể hướng dẫn cư trú	các tế bào T	Gắn vào các addressin mạch máu của các TTMCMC của hạch lympho ngoại vi
Thụ thể hướng dẫn cư trú	Các tế bào lympho	Gắn vào các addressin mạch máu của các TTMCMC của mảng Payer

Các thực nghiệm đã cho thấy sự xuất hiện các thụ thể hướng dẫn cư trú đặc hiệu mô của lympho T xảy ra trong quá trình chín của tế bào T tại tuyến ức. Các tiền tế bào T thoát khỏi tuỷ xương trong quá trình sinh tạo máu sẽ gắn vào các tế bào nội mô của tuyến ức và di chuyển vào tuyến ức. Khi các thymo bào chín trong tuyến ức chúng mới có các thụ thể hướng dẫn cư trú, những thụ thể này sẽ định hướng cho việc di chuyển của chúng tới các cơ quan lympho ngoại vi. Một loại thụ thể hướng dẫn cư trú như thế đã được phát hiện nhờ kháng thể đơn clone có kí hiệu là MEL-14 và người ta nhận thấy loại thụ thể hướng dẫn cư trú này có trên hầu hết các tế bào T tuần hoàn ở máu ngoại vi với mật độ cao, và cũng có trên hầu hết các thymo bào nhưng với mật độ thấp. Tuy vậy một tỷ lệ nhỏ các thymo bào ở vùng vỏ (1-3%) cũng có các thụ thể này với mật độ cao; những tế bào này cũng xuất hiện các phân tử bề mặt khác đặc trưng cho các tế bào T đã chín. Như vậy sự xuất hiện các thụ thể phát hiện nhờ kháng thể đơn clone MEL-14 hình như liên quan chặt chẽ với quá trình chín của tế bào T trong tuyến ức.

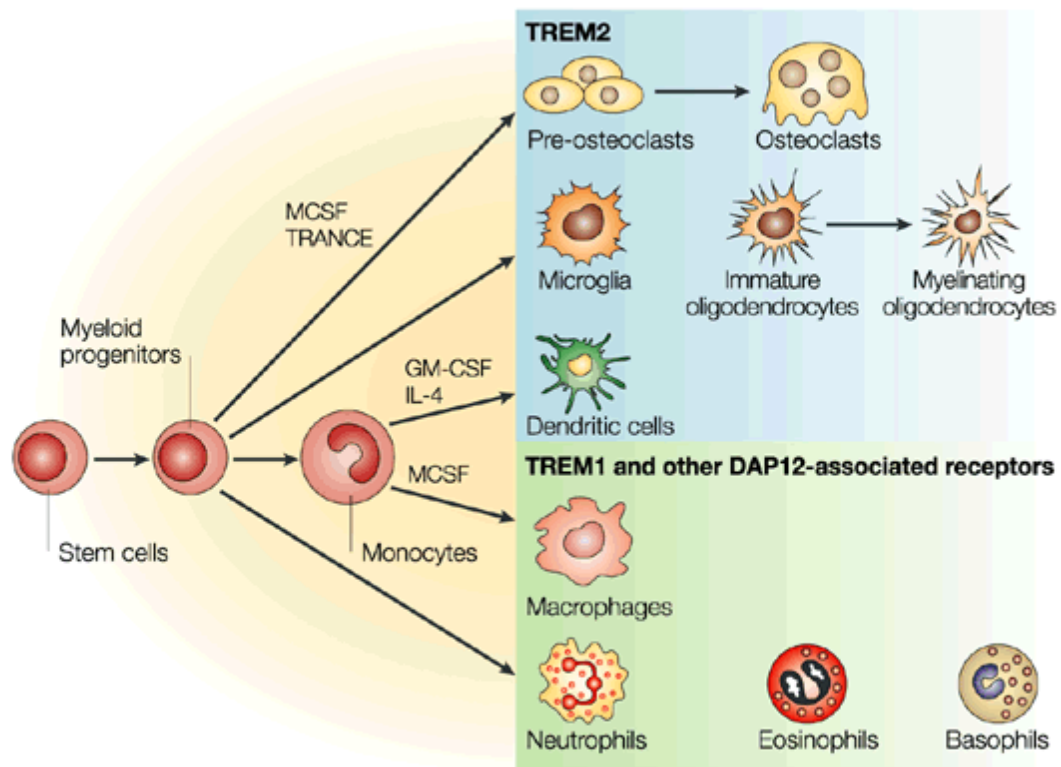
Ngoài vai trò kết dính tế bào lympho vào các tế bào nội mô mạch máu, rất nhiều phân tử kết dính tham gia vào quá trình tương tác giữa các tế bào trong hệ thống miễn dịch. Ví dụ sự tương tác giữa các tế bào Th với các tế bào trình diện kháng nguyên, giữa tế bào Th với tế bào B, giữa tế bào Tc với tế bào đích. Những điều này sẽ còn được nói tới trong các chương sau.

KẾT LUẬN

1. Tham gia vào đáp ứng miễn dịch có các bạch cầu. Tất cả các bạch cầu này đều bắt nguồn từ một tế bào gốc tạo máu chung.
2. Các yếu tố phát triển tạo máu khác nhau (hay các cytokine) có tác dụng gây tăng sinh và biệt hoá các tế bào máu khác nhau. Quá trình này được điều hoà một cách chặt chẽ để đảm bảo duy trì cho mỗi loại tế bào máu khác nhau chỉ có những lượng tế bào nhất định.
3. Chỉ có các tế bào lympho là các tế bào trung tâm của hệ thống miễn dịch mới có tính đa dạng, tính đặc hiệu, trí nhớ miễn dịch và khả năng nhận biết những gì là của bản thân cơ thể và những gì là lạ.

4. Các tế bào mono, đại thực bào, bạch cầu trung tính là các tế bào phụ trợ của hệ thống miễn dịch, chúng có chức năng là thực bào và thanh lọc kháng nguyên. Hiện tượng thực bào được tạo thuận nhờ quá trình opsonin hoá bởi kháng thể và bổ thể do opsonin hoá sẽ làm tăng sự bám dính của kháng nguyên vào màng tế bào thực bào.
5. Ngoài chức năng thực bào thì đại thực bào còn đóng một vai trò quan trọng trong việc hoạt hoá các tế bào T do đại thực bào xử lý và trình diện kháng nguyên ra màng ngoài tế bào cùng phân tử MHC lớp II và đại thực bào chế tiết ra IL-1.
6. Các cơ quan lympho trung ương là nơi các tế bào lympho chín và tiếp xúc với kháng nguyên. Các tế bào lympho T chín ở trong tuyến ức còn các tế bào lympho B thì chín ở trong túi Fabricius ở loài chim và ở trong tuỷ xương của động vật có vú.
7. Các cơ quan lympho ngoại vi có chức năng bắt giữ kháng nguyên và là nơi các tế bào lympho tương tác với kháng nguyên và trải qua quá trình chọn lọc clôn.
8. Các tế bào lympho tái tuần hoàn giữa máu, dịch lympho, cơ quan lympho và kẽ mô. Các thụ thể hướng cư trú trên các tế bào lympho tương tác với các phân tử kết dính đặc hiệu mô có trên các tiểu tĩnh mạch sau mao mạch. Điều này có tác dụng định hướng cho các tế bào lympho tái tuần hoàn tới các mô đặc hiệu.

BÀI 3. CÁC TẾ BÀO MIỄN DỊCH



Nature Reviews | Immunology

Hệ thống miễn dịch bao gồm nhiều cơ quan và các mô có tính đa dạng về cấu trúc và chức năng được phân bố khắp cơ thể. Những cơ quan này có thể được phân làm hai loại dựa trên sự khác biệt về chức năng: **cơ quan lympho trung ương** (central lymphoid organ) và **cơ quan lympho ngoại vi** (peripheral lymphoid organ). Cơ quan lympho trung ương cung cấp một vi môi trường thích hợp cho sự trưởng thành của các tế bào lympho. Cơ quan lympho ngoại vi là nơi bắt gặp các kháng nguyên từ những mô nhất định và cũng là nơi các tế bào lympho tương tác một cách hiệu quả với các kháng nguyên này. Nối giữa các cơ quan này là hệ thống mạch máu và hệ thống mạch lympho liên kết lại thành một hệ thống chức năng hoàn chỉnh.

Các tế bào tham gia vào đáp ứng miễn dịch lưu thông trong máu và bạch mạch và tập hợp lại với nhau trong các cơ quan lympho. Nhiều loại bạch cầu tham gia vào quá trình hình thành đáp ứng miễn dịch. Tuy nhiên trong số những tế bào này thì chỉ có các tế bào lympho mới có tính đa dạng, tính đặc hiệu, trí nhớ miễn dịch và khả năng nhận biết những gì thuộc và không thuộc về bản thân cơ thể. Tất cả những tế bào khác đóng vai trò phụ trợ trong đáp ứng miễn dịch thích ứng, phục vụ cho sự hoạt hoá tế bào lympho, hoặc làm tăng

hiệu quả thanh lọc kháng nguyên thông qua hiện tượng thực bào, hoặc tiết ra các phân tử có chức năng miễn dịch khác nhau. Một số bạch cầu, đặc biệt là các lympho T, chế tiết các protein khác nhau được gọi là các cytokine. Các cytokine hoạt động như các hormone điều hoà miễn dịch có vai trò quan trọng trong việc điều hoà các đáp ứng miễn dịch. Trong chương này chúng ta sẽ đề cập đến sự hình thành của các tế bào máu, đặc điểm của những tế bào khác nhau của hệ thống miễn dịch, và chức năng của các cơ quan lympho.

Sự tạo máu

Tất cả các tế bào máu đều bắt nguồn từ một loại tế bào được gọi là tế bào gốc tạo máu (hematopoietic stem cell – HSC). Tế bào gốc là những tế bào có khả năng biệt hoá thành các loại tế bào khác. Tế bào gốc có khả năng tự tái sinh bằng hình thức phân bào để duy trì số lượng của chúng. Ở người, quá trình hình thành và phát triển của hồng cầu, bạch cầu bắt đầu diễn ra ở túi noãn hoàng trong những tuần đầu của thời kỳ bào thai. Tại đây các tế bào gốc noãn hoàng biệt hoá thành các tế bào dạng hồng cầu nguyên thuỷ có hemoglobin bào thai. Đến tháng thứ ba thì các tế bào gốc di chuyển từ túi noãn hoàng tới gan bào thai sau đó đến lách. Hai cơ quan này có vai trò chủ yếu trong quá trình tạo máu từ tháng thứ ba đến tháng thứ bảy của thai nhi, sau đó tuỷ xương trở thành cơ quan tạo máu chủ yếu. Ngay khi sinh ra thì gan và lách ngừng tạo máu.

Điều đáng chú ý là mọi tế bào máu trưởng thành và đã biệt hoá về phương diện chức năng đều bắt nguồn từ một tế bào gốc chung. Khác với các tế bào đơn nguyên chúng biệt hoá thành một loại tế bào riêng, tế bào gốc tạo máu là loại tế bào đa năng có khả năng biệt hoá theo một số con đường và sinh ra hồng cầu, tế bào hạt, tế bào mono, tế bào mast, tế bào lympho và tiểu cầu mẹ. Các tế bào gốc có số lượng ít, thường có tỷ lệ thấp hơn 1 tế bào gốc trong 100.000 tế bào tuỷ xương.

Việc nghiên cứu tế bào gốc gặp phải khó khăn do số lượng ít và do chúng khó có thể giữ được trong môi trường nuôi cấy, vì vậy người ta còn hiểu biết ít về sự điều hoà khả năng sinh sản và biệt hoá của chúng. Do khả năng “tự trẻ hoá” (self renewal), các tế bào gốc được duy trì ở mức độ ổn định trong suốt cuộc đời. Tuy nhiên khi có yêu cầu tạo máu thì các tế bào gốc sẽ thể hiện khả năng tăng sinh mạnh mẽ. Điều này có thể chứng minh ở chuột nhắt đã bị phá huỷ

hoàn toàn hệ thống tạo máu bằng chiếu xạ liều chí tử (950 rad). Những chuột bị chiếu xạ như vậy sẽ chết trong vòng 10 ngày trừ khi chúng được truyền các tế bào tuỷ xương bình thường lấy từ chuột nhất đồng gene. Một chuột nhất đồng bình thường có 3×10^8 tế bào tuỷ, vì vậy chỉ cần truyền 10^4 - 10^5 tế bào tuỷ xương từ cơ thể cho (chiếm 0,01 tới 0,1% tổng số lượng tế bào tuỷ xương) cũng đủ để hồi phục hoàn toàn hệ thống tạo máu. Điều này chứng minh rằng các tế bào gốc của tuỷ xương cơ thể cho tuy ít nhưng có khả năng biệt hoá và tăng sinh rất lớn.

Trong giai đoạn sớm của quá trình tạo máu một tế bào gốc đa năng biệt hoá theo một trong hai con đường, sẽ làm xuất hiện tế bào tiền thân dòng lympho chung hay tế bào tiền thân dòng tuỷ chung

Chúng loại và số lượng các yếu tố sinh trưởng trong vi môi trường đặc biệt kiểm soát sự biệt hoá của tế bào gốc và tế bào tiền thân trong môi trường đó. Trong quá trình phát triển của các dòng lympho và dòng tuỷ, các tế bào gốc sẽ biệt hoá thành các tế bào tiền thân, các tế bào tiền thân mất khả năng “tự trẻ hoá” và đã nhận một nhiệm vụ đặc biệt để biến thành một dòng tế bào nhất định. Các tế bào tiền thân dòng lympho chung sẽ sinh ra các tế bào lympho B, T và tế bào giết tự nhiên (NK), và một số tế bào có tua. Các tế bào tiền thân dòng tuỷ sẽ sinh ra các tế bào tiền thân của hồng cầu, các loại bạch cầu (bạch cầu trung tính, bạch cầu ái toan, bạch cầu ái kiềm, tế bào mono, tế bào mast, tế bào có tua) và tiểu cầu. Quá trình chuyển thành đặc nhiệm của tế bào tiền thân phụ thuộc vào khả năng đáp ứng đối với các yếu tố sinh trưởng và các cytokine đặc biệt. Khi có các yếu tố sinh trưởng và cytokine thích hợp, các tế bào tiền thân sẽ tăng sinh và biệt hoá làm xuất hiện các type tế bào trưởng thành tương ứng (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu mẹ). Các tế bào này sẽ đi vào các kênh ở tuỷ xương rồi từ đó vào vòng tuần hoàn.

Ở tuỷ xương, các tế bào tạo máu sinh sôi và chín trên một mạng lưới tế bào thân gồm các tế bào không tạo máu nhưng hỗ trợ sự sinh trưởng và biệt hoá của các tế bào tạo máu. Các tế bào thân bao gồm các tế bào mỡ, tế bào nội mô, nguyên bào sợi, và các đại thực bào. Các tế bào thân tác động lên quá trình biệt hoá của tế bào gốc tạo máu bằng cách cung cấp một vi môi trường kích thích tạo máu gồm chất căn bản tế bào và các yếu tố sinh trưởng có tác dụng thúc đẩy quá trình phát triển và biệt hoá. Nhiều trong số các chất sinh trưởng tạo máu này là các chất hoà tan, chúng tiếp cận với tế bào đích bằng

phương thức khuếch tán. Các yếu tố sinh trưởng khác lại là những phân tử bám vào màng trên bề mặt của các tế bào thân và điều này cần có sự tương tác tế bào-tế bào giữa các tế bào đáp ứng với các tế bào thân. Trong quá trình nhiễm trùng thì sự sinh tạo máu được kích thích bởi các yếu tố sinh trưởng tạo máu do các đại thực bào và các tế bào T hoạt hoá tạo ra.

2. Các tế bào mono

Hệ thống các tế bào đơn nhân làm nhiệm vụ thực bào bao gồm các tế bào mono lưu hành trong máu và các đại thực bào nằm trong các mô. Trong quá trình sinh tạo máu ở tuỷ xương, các tế bào tiền thân dạng tuỷ biệt hoá thành tiền tế bào mono sau đó chúng vào máu và tiếp tục biệt hoá thành các tế bào mono. Trong khi lưu hành trong máu, khoảng 8h, các tế bào mono phát triển to ra rồi di chuyển vào các mô và biệt hoá thành các đại thực bào. Trong quá trình biệt hoá tế bào có một số biến đổi như: kích thước tế bào to ra, các cơ quan nội bào tăng lên cả về số lượng và tính phức tạp của các cơ quan này, tế bào tăng khả năng thực bào và chế tiết các yếu tố hoà tan khác nhau

Các đại thực bào khu trú ở các mô khác nhau có những chức năng khác nhau và được gọi tên theo vị trí cư trú như các đại thực bào ở gan được gọi là các tế bào Kupffer, đại thực bào ở phổi gọi là đại thực bào phế nang, đại thực bào ở não được gọi là tế bào thần kinh nhỏ và các đại thực bào ở lách được gọi là các đại thực bào dạng lympho (hay tế bào có tua).

Chức năng của các tế bào mono và đại thực bào

Đầu tiên người ta nghĩ rằng các tế bào mono và đại thực bào chỉ có chức năng là các tế bào làm nhiệm vụ thực bào đơn thuần. Tuy nhiên, gần đây người ta đã biết rằng thực bào chỉ là bước đầu tiên tế bào thực hiện vai trò mà chúng thực hiện trong một đáp ứng miễn dịch. Sau khi thực bào thì các tế bào thực hiện chức năng cực kỳ quan trọng đó là vai trò như một tế bào trình diện kháng nguyên và tế bào tiết. Khi tế bào mono biệt hoá thành đại thực bào thì rất nhiều hoạt động chức năng của chúng được tăng cường. Để tìm hiểu chức năng của đại thực bào, người ta đã tiến hành khảo sát ba chức năng đầu tiên đó là chức năng thực bào, chức năng xử lý và trình diện kháng nguyên, và chức năng chế tiết.

Chức năng thực bào

Đại thực bào là các tế bào làm nhiệm vụ thực bào hoạt động có khả năng nuốt vào và tiêu hoá các kháng nguyên lạ như các vi sinh vật gây bệnh còn nguyên vẹn, các tiểu thể không hoà tan, các tế bào của cơ thể đã bị chết hoặc bị tổn thương, các mảnh vụn tế bào và các yếu tố gây đông vón đã hoạt hoá. Trước

hết các đại thực bào bị hấp dẫn và chuyển động về phía có một số cơ chất được sinh ra trong quá trình đáp ứng miễn dịch. Quá trình này được gọi là hoá hướng động (chemotaxis); bước tiếp theo của quá trình thực bào là sự gắn của kháng nguyên vào màng đại thực bào (các kháng nguyên hoàn chỉnh như các tế bào vi khuẩn hay các hạt virus có xu hướng dính vào thành tế bào đại thực bào và bị thực bào nhanh chóng, còn các protein riêng lẻ hay các vi khuẩn có nang bao bọc thì dính kém hơn và bị thực bào chậm hơn). Quá trình gắn kháng nguyên tạo ra các mấu ở trên màng tế bào được gọi là các giả túc (pseudopodia) chạy dài theo vật đã gắn kết

Các giả túc sau đó hợp lại với nhau và vật lại bị vùi trong một cấu trúc gắn với màng được gọi là phagosome. Cấu trúc này sau đó tham gia vào con đường xử lý nội bào. Theo con đường này thì phagosome di chuyển vào trong tế bào rồi liên hợp với lysosome tạo thành phức hợp phagolysosome. Các chất chứa trong lysosome là các hydrogen peroxide, các gốc oxy tự do, các peroxidase, các lysozyme và các enzyme thuỷ phân khác tiếp xúc với các chất đã bị thực bào vào và tiêu hoá chúng. Các chất đã bị tiêu hoá chứa trong phagolysosome được thải trừ ra ngoài thông qua quá trình xuất tiết tế bào

Hầu hết các vi sinh vật sau khi bị thực bào sẽ bị giết chết bởi các chất chứa trong lysosome và giải phóng vào phagosome. Tuy nhiên có một số vi khuẩn có thể tồn tại và nhân lên trong phagosome của đại thực bào. Đó là các loại vi khuẩn như *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium*, *Nisseria gonorrhoea*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Brucella abortus*, và nấm *Candida albicans*. Một số vi khuẩn gây bệnh này có khả năng ngăn cản sự liên hợp của lysosome và phagosome và vì thế chúng có thể sinh sôi nảy nở trong các phagosome; các vi khuẩn khác thì có cấu trúc thành vi khuẩn cho phép chúng kháng cự lại các thành phần của lysosome; một số vi khuẩn khác còn có thể thoát ra khỏi phagosome và sinh trưởng trong bào tương của đại thực bào bị nhiễm. Các vi khuẩn gây bệnh ký sinh nội bào này có một cách thức phòng vệ rất tinh ranh để chống lại hệ thống phòng thủ thực bào không đặc hiệu và lại được che chở khỏi đáp ứng miễn dịch đặc hiệu. Cơ thể chúng ta có một cơ chế phòng thủ khác, một cơ chế đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào đặc biệt được gọi là quá miễn type muộn, để chiến đấu với các vi khuẩn này sẽ được trình bày trong chương sau.

Chức năng xử lý và trình diện kháng nguyên

Không phải tất cả các kháng nguyên bị đại thực bào nuốt vào đều bị phân giải và thải trừ ra ngoài bởi quá trình xuất tiết tế bào. Các thí nghiệm sử dụng các kháng nguyên đánh dấu phóng xạ đã cho thấy sự có mặt của các thành phần kháng nguyên đánh dấu phóng xạ ở trên màng đại thực bào sau khi hầu hết phân tử kháng nguyên đã bị tiêu hoá và thải trừ ra ngoài. Các kháng nguyên sau khi bị thực bào vào sẽ bị biến đổi chuyển hoá theo con đường xử lý nội bào thành các peptide, các peptide này kết hợp với một phân tử MHC lớp II. Các phức hợp peptide-phân tử MHC lớp II sau đó được chuyển tới màng tế bào và ở đây các peptide kháng nguyên đã bị xử lý được trình diện cho các tế bào T_H

Kháng nguyên phải được trình diện cùng với phân tử MHC lớp II là một đòi hỏi thiết yếu để hoạt hoá tế bào T_H

Việc trình diện kháng nguyên này giữ vai trò trung tâm cho đáp ứng miễn dịch dịch thể cũng như đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào.

Chức năng chế tiết các yếu tố hoạt động

Đại thực bào chế tiết một số protein quan trọng đóng vai trò trung tâm cho sự phát triển của một đáp ứng miễn dịch. Khi các đại thực bào nuốt kháng nguyên thì chúng được hoạt hoá và bắt đầu chế tiết interleukin-1 (IL-1), chất có tác dụng đối với tế bào T_H và cần thiết cho sự hoạt hoá tế bào xảy ra sau khi nhận diện kháng nguyên

IL-1 cũng có tác dụng lên các tế bào nội mô của mạch máu vì thế nó ảnh hưởng đến trung tâm điều hoà nhiệt ở vùng dưới đồi dẫn đến sốt.

Các đại thực bào hoạt hoá còn chế tiết một số yếu tố khác có liên quan đến đáp ứng viêm. Đó là nhóm protein huyết thanh được gọi là bổ thể - complement - có tác dụng giúp cho cơ thể loại trừ các tác nhân gây bệnh và tạo ra được phản ứng viêm. Các enzyme thuỷ phân chứa trong các lysosome của đại thực bào cũng được các đại thực bào hoạt hoá tiết ra ngoài. Sự tích tụ các enzyme này ở mô góp phần tạo nên phản ứng viêm và trong một số trường hợp có thể gây tổn thương mô nghiêm trọng. Các đại thực bào hoạt hoá còn chế tiết các yếu tố hoà tan như yếu tố gây hoại tử u (TNF- α), yếu tố này có thể giết chết một số loại tế bào. Bằng việc chế tiết các yếu tố gây độc đã cho thấy các đại thực bào cũng đã góp phần gây thoái biến ung thư. Cuối cùng, như đã nói ở trên, các đại thực bào hoạt hoá còn chế tiết một số cytokine có tác dụng kích thích quá trình sinh tạo máu.

Sự tăng cường các chức năng của đại thực bào

Hoạt động của đại thực bào có thể được tăng lên do một số phân tử nhất định sinh ra trong quá trình đáp ứng miễn dịch. Màng của đại thực bào có các thụ thể dành cho các lớp kháng thể nhất định và cho các yếu tố bổ thể nhất định. Khi một kháng nguyên (chẳng hạn như một vi khuẩn) được phủ bởi kháng thể hoặc yếu tố bổ thể thích hợp thì nó bị gắn vào màng tế bào đại thực bào nhanh hơn và quá trình thực bào tăng lên. Kháng thể và bổ thể đó đóng vai trò như một chất opsonin (bắt nguồn từ chữ La Tinh opsonium có nghĩa là làm cho ngon miệng). Quá trình này được gọi là quá trình opsonin hoá. Theo một nghiên cứu thì tốc độ thực bào tăng lên tới 4.000 lần khi có mặt của kháng thể đặc hiệu với kháng nguyên. Hoạt động của đại thực bào cũng có thể được tăng lên do một số chất có tác dụng chiêu mộ các đại thực bào vào đến nơi nhiễm khuẩn. Các đại thực bào và tế bào mono được huy động đến nơi có tương tác miễn dịch bởi một loạt các yếu tố hoá hướng động - đó là các chất do tế bào T hoạt hoá tiết ra, các yếu tố bổ thể và một số yếu tố nhất định của hệ thống đông máu.

Mặc dù việc thực bào đã làm hoạt hoá đại thực bào, nhưng hoạt động của đại thực bào có thể còn tăng hơn nữa nhờ các yếu tố hoạt hoá khác nhau như IFN- (do tế bào T hoạt hoá tiết ra gắn vào các thụ thể trên màng đại thực bào và gây hoạt hoá chúng. Các đại thực bào được hoạt hoá như vậy sẽ tăng khả năng thực bào và nồng độ các enzyme trong lysosome, và vì thế khả năng nuốt và loại trừ các tác nhân gây bệnh sẽ được tăng lên. Thêm vào đó các đại thực bào hoạt hoá này còn chế tiết các protein gây độc (như TNF- α) giúp cho đại thực bào loại trừ được nhiều tác nhân gây bệnh hơn, bao gồm các tế bào bị nhiễm virus, các tế bào ung thư và các vi khuẩn ký sinh nội bào. Vì các đại thực bào hoạt hoá biểu lộ nhiều phân tử MHC lớp II hơn do đó chúng cũng là các tế bào trình diện kháng nguyên hiệu quả hơn, cũng vì thế mà các đại thực bào và các tế bào T_H có một mối quan hệ tương hỗ lẫn nhau trong quá trình đáp ứng miễn dịch, tế bào này tạo thuận cho việc hoạt hoá tế bào kia.

Các tế bào hạt

Căn cứ vào đặc điểm hình thái tế bào và màu của bào tương khi nhuộm người ta chia các tế bào hạt thành các tế bào trung tính, ái toan và ái kiềm. Bạch cầu trung tính là các tế bào trong bào tương chứa các hạt bắt màu với cả các thuốc nhuộm acid và thuốc nhuộm base. Người ta thường gọi chúng là các tế bào nhân đa hình vì nhân của chúng có nhiều múi. Bạch cầu ái toan là các tế bào có nhân hai múi, các hạt trong bào tương bắt màu gạch non khi nhuộm bằng

thuốc nhuộm acid eosin Y (vì vậy gọi tên là bạch cầu ái toan). Bạch cầu ái kiềm có một nhân chia múi, các hạt trong bào tương bắt màu kiềm đậm khi nhuộm bằng xanh methylen. Bạch cầu trung tính và bạch cầu ái toan là các tế bào thực bào còn bạch cầu ái kiềm không có khả năng thực bào. Bạch cầu trung tính chiếm 50 - 70% tổng số bạch cầu lưu hành trong máu, lớn gấp nhiều lần so với bạch cầu ái toan (1 - 3%) hay bạch cầu ái kiềm (< 1%)

Bạch cầu trung tính

Bạch cầu trung tính được hình thành ở trong tuỷ xương trong quá trình sinh tạo máu. Chúng được đưa vào máu và tuần hoàn trong máu khoảng 7 - 10h rồi di chuyển vào mô, tại đây chúng có thời gian sống là 3 ngày. Khi quan sát sự di chuyển của bạch cầu trung tính người ta nhận thấy rằng: đầu tiên tế bào dính vào nội mô của thành mạch, sau đó chúng chui qua các lỗ hổng giữa các tế bào nội mô nằm dọc theo thành mạch máu. Sở dĩ bạch cầu trung tính có thể dính vào các tế bào nội mô thành mạch là vì chúng có các thụ thể khác nhau trên màng. Từ những lỗ hổng này bạch cầu trung tính sẽ đi qua màng đáy của mao mạch và tiến vào khoảng kẽ các mô. Một số cơ chất sinh ra trong quá trình phản ứng viêm hoạt động như những chất hoá hướng động thúc đẩy sự tập trung của bạch cầu trung tính tại nơi viêm. Trong số các chất hoá hướng động này có một số thành phần bổ thể, các yếu tố đông máu và các sản phẩm do tế bào T hoạt hoá tiết ra. Quá trình thực bào bởi bạch cầu trung tính tương tự như bởi đại thực bào, chỉ khác ở chỗ là bạch cầu trung tính không có các lysosome thay vào đó bạch cầu trung tính có chứa các enzyme dung giải và các chất diệt khuẩn trong các hạt nguyên thuỷ và các hạt thứ phát. Những hạt này liên hợp với các phagosome và sau đó các enzyme sẽ tiêu hoá và loại bỏ các vi sinh vật như xảy ra ở đại thực bào.

Bạch cầu ái toan

Bạch cầu ái toan cũng giống như bạch cầu trung tính là những tế bào di động và thực bào. Chúng có thể di chuyển từ máu và khoảng gian các mô. Vai trò thực bào của nó kém quan trọng hơn so với bạch cầu trung tính và người ta cho rằng chúng có vai trò chủ yếu trong đề kháng chống ký sinh trùng. Việc tiết các chất chứa trong các hạt ái toan sẽ làm tổn thương màng của ký sinh trùng.

Bạch cầu ái kiềm

Bạch cầu ái kiềm không phải là những tế bào thực bào mà chúng hoạt động bằng cách tiết ra những cơ chất hoạt hoá có tác dụng được lý từ những hạt bào tương của chúng. Chúng có vai trò chủ yếu trong đáp ứng dị ứng, chúng giải phóng ra các chất chứa trong các hạt. Cơ chế hoạt động tương tự như

hoạt động của tế bào mast, chỉ khác ở chỗ là bạch cầu ái kiềm lưu hành trong máu còn tế bào mast thì khu trú tại các mô.

Các tế bào mast

Các tế bào tiền thân của tế bào mast được hình thành ở tuỷ xương trong quá trình sinh tạo máu, chúng được giải phóng vào máu dưới dạng các tế bào tiền thân chưa biệt hoá hết và chúng chỉ biệt hoá tiếp khi đã rời dòng máu đi vào các mô. Tế bào mast khu trú ở nhiều mô khác nhau (da; mô liên kết của nhiều mô khác nhau; mô thượng bì nhầy đường tiêu hoá, đường tiết niệu sinh dục, đường hô hấp). Cũng giống như các bạch cầu ái kiềm, tế bào mast có một lượng lớn các hạt bào tương chứa histamin và các chất hoạt động được lý khác. Những tế bào này cùng với bạch cầu ái kiềm trong máu có vai trò quan trọng trong bệnh sinh của dị ứng.

Các tế bào có tua

Người ta đặt tên cho chúng như vậy là vì chúng có các tua dài giống như các tua của tế bào thần kinh

Rất khó có thể nghiên cứu về các tế bào có tua vì những kỹ thuật phân lập tế bào lympho và các tế bào khác của hệ thống miễn dịch dễ làm tổn thương các tua của tế bào này và tế bào khó sống sau khi phân lập. Gần đây bằng các kỹ thuật tinh thể sử dụng các enzyme đã cho phép phân lập được các tế bào này và nghiên cứu chúng in vitro. Ngoài việc có các tua dài bất thường, các tế bào có tua cũng có những đặc điểm chung về cấu trúc và chức năng. Trên bề mặt của chúng có nhiều phân tử MHC lớp II, chúng hoạt động như những tế bào giới thiệu kháng nguyên để hoạt hoá tế bào T. Sau khi thâm nhập được kháng nguyên ở các mô, các tế bào có tua di chuyển đến các cơ quan dạng lympho khác nhau. Tại đây chúng giới thiệu kháng nguyên cho các tế bào lympho. Các tế bào có tua có mặt cả trong các cơ quan và mô dạng lympho, máu và dịch lympho cũng như các cơ quan và mô không thuộc hệ lympho (bảng 1).

Các tế bào nằm trong các mô không thuộc hệ lympho bao gồm các tế bào Langerhan ở da và các tế bào có tua ở các mô khác (tim, phổi, gan, thận, đường tiêu hoá). Các tế bào này thâm nhập kháng nguyên và chuyển kháng nguyên đến các hạch lympho khu vực. Khi những tế bào có tua không nằm trong các hệ thống lympho di chuyển vào máu và dịch lympho, chúng thay đổi hình thái và trở thành các tế bào “mạng” (“veiled” cells). Trong máu những tế bào này chiếm khoảng 0,1% tổng số bạch cầu. Khi ghép cơ quan các tế bào có tua của cơ quan ghép có thể di chuyển từ cơ quan ghép vào các hạch lympho khu vực hoạt hoá tế bào lympho T của người nhận sinh ra đáp ứng miễn dịch

chống lại các kháng nguyên có mặt trên mảnh ghép.

Bảng 1: Các tế bào có tua

Vị trí	Loại tế bào
Các cơ quan không thuộc hệ lympho	Các tế bào Langerhan Các tế bào có tua của các cơ quan khác
Da	
Các cơ quan	Các tế bào có tua xòe ngón
Các cơ quan lympho	Các tế bào có tua ở buồng trứng
Trong tuần hoàn	Các tế bào có tua trong máu
Máu	Các “tế bào mạng” (“veiled” cells)
Dịch lympho	

Các tế bào có tua của mô lympho gồm có các tế bào có tua xòe ngón và các tế bào có tua nang. Những tế bào có tua xòe ngón có ở trong những vùng giàu tế bào T của cơ quan dạng lympho (lách, hạch lympho, tuyến ức). Các tế bào T và những tế bào có tua xòe ngón này tạo thành những đám ngưng tập lớn gồm nhiều tế bào thúc đẩy sự giới thiệu kháng nguyên cho các tế bào T. Các tế bào có tua nang chỉ được tìm thấy trong những vùng có cấu trúc nang lympho của hạch lympho vì vậy được gọi là tế bào có tua nang. Tại đây có nhiều tế bào B và người ta cho rằng các tế bào có tua nang làm nhiệm vụ bẫy kháng nguyên và thúc đẩy quá trình hoạt hoá tế bào B. Các tế bào có tua nang có nhiều thụ thể trên màng tế bào dành cho kháng thể và bổ thể. Các phức hợp kháng nguyên-kháng thể tuần hoàn sẽ gắn vào các thụ thể này và tồn tại trên màng tế bào có tua trong một thời gian dài từ vài tuần đến hàng tháng. Một lớp đậm đặc điện tử của các phức hợp kháng nguyên-kháng thể bao phủ các tua của tế bào này. Sự có mặt của các phức hợp kháng nguyên-kháng thể ở trên màng tế bào có tua nang có thể có vai trò trong quá trình phát triển tế bào B làm nhiệm vụ ký ức miễn dịch.

Các tế bào có tua khu trú ở những vị trí khác nhau có sự khác nhau về hình thái, chức năng nhưng đều phát triển từ một tế bào tiền thân chung và thể hiện các giai đoạn khác nhau trong quá trình biệt hoá. Chừng nào chưa phát hiện được các tế bào tiền thân của tế bào có tua thì vẫn chưa hiểu được mối quan hệ của chúng với nhau.

Các tế bào dạng lympho

Các tế bào lympho là những tế bào bạch cầu chịu trách nhiệm chính trong đáp ứng miễn dịch. Đặc điểm chính của chúng về phương diện miễn dịch là tính đa dạng, tính đặc hiệu, ký ức, nhận biết những gì là của bản thân và không phải của bản thân. Các tế bào lympho chiếm 20% đến 40% tổng số bạch cầu của cơ

thể lưu hành trong máu, có khả năng di chuyển vào kẽ mô và các cơ quan dạng lympho. Dựa trên các dấu ấn bề mặt tế bào người ta chia tế bào lympho thành 3 loại lớn: các tế bào lympho B; tế bào lympho T; và các tế bào null. Cả 3 loại tế bào này đều là những tế bào nhỏ, di động. Về mặt hình thái thì không thể phân biệt được các loại tế bào này với nhau. Các tế bào B và tế bào T khi chưa phản ứng với kháng nguyên thì được gọi là các tế bào nghỉ ngơi ở pha G₀ của chu trình tế bào. Những tế bào nghỉ ngơi này là những tế bào lympho nhỏ có đường kính khoảng 6 mm, bào tương của chúng hình thành một lớp mỏng xung quanh nhân. Những tế bào nghỉ ngơi này có nhiều chromatin đậm đặc, một số ít ty thể và một hệ thống lưới Golgi và lưới nội bào tương phát triển nghèo nàn. Sự tương tác của tế bào T hoặc tế bào B sẽ kích thích tế bào lympho bước vào các pha G₁, S, G₂ và M của chu trình tế bào

Khi diễn ra chu trình tế bào, các tế bào lympho to ra thành một nguyên bào có đường kính 15 mm, được gọi là nguyên bào lympho. Những nguyên bào lympho có tỷ lệ bào tương/ nhân tăng lên và có nhiều phức hợp cơ quan của tế bào. Các nguyên bào lympho biệt hoá tiếp thành các tế bào thực hiện khác nhau hoặc một quần thể tế bào mang trí nhớ miễn dịch. Nhìn chung các tế bào thực hiện có thời gian sống ngắn dao động từ vài ngày đến vài tuần. Các tế bào plasma (hay còn gọi là tương bào) là những tế bào thực hiện của quá trình biệt hoá lympho B. Những tế bào này có bào tương đặc trưng điển hình cho sự chế tiết tích cực: có lưới nội nguyên sinh phong phú phân bố thành các lớp dày đặc và rất nhiều bộ máy Golgi. Các tế bào thực hiện của dòng lympho T gồm có các tế bào T_H và T_C. Các tế bào mang trí nhớ miễn dịch có đời sống dài, tồn tại ở pha G₀ cho đến khi được hoạt hoá bởi kháng nguyên đặc hiệu.

Các dòng tế bào biệt hoá khác nhau hoặc các giai đoạn trưởng thành có thể phân biệt được nhờ sự xuất hiện của các phân tử trên màng tế bào và có thể nhận biết được các phân tử này bằng các kháng thể đơn clone đặc hiệu. Đầu tiên mỗi phân tử trên màng được nhận diện bởi một kháng thể đơn clone được đặt tên bởi các nhà nghiên cứu phát hiện ra chúng. Điều này đã dẫn tới những tên gọi khác nhau cho cùng một phân tử màng. Năm 1982 hội thảo Quốc tế đầu tiên về các kháng nguyên biệt hoá bạch cầu người đã được tổ chức để thống nhất thuật ngữ gọi tên các phân tử màng của bạch cầu. Hội thảo này đã thống nhất rằng cần phải tập hợp tất cả các kháng thể đơn clone phản ứng với một phân tử trên màng đặc biệt thành một nhóm và gọi nhóm này là cụm biệt hoá (Cluster of Differentiation, viết tắt là CD). Những kháng

thể đơn clone mới có khả năng nhận biết được các phân tử của màng bạch cầu đã được phân tích để xem chúng thuộc vào một nhóm CD đã biết trước hay là một CD mới nếu như chúng nhận biết một phân tử mới của màng. Mặc dù thuật ngữ CD được đặt ra đầu tiên khi nghiên cứu những phân tử màng bạch cầu của người. Nhưng hiện nay các phân tử thuần khiết của màng tế bào các loài khác như chuột nhắt cũng được đặt tên bằng thuật ngữ CD. Phụ lục 1 liệt kê một số nhóm CD của bạch cầu người.

Các tế bào lympho B

Người ta gọi chúng là các lympho B vì chúng chín ở trong túi Fabricius (Bursa of Fabricius) ở loài chim. Chữ B cũng đúng với vị trí trưởng thành chủ yếu của các tế bào này ở động vật có vú là tuỷ xương (bone marrow). Có thể phân biệt các tế bào lympho B chín với các tế bào lympho khác bằng sự có mặt của các phân tử globulin miễn dịch gắn trên màng tế bào (SIg viết tắt của chữ Surface Immunoglobulin). Các globulin này đóng vai trò là các thụ thể dành cho kháng nguyên. Có khoảng $1,5 \times 10^5$ phân tử kháng thể trên màng của một tế bào B. Mỗi một phân tử có một vị trí kết hợp chính cho kháng nguyên. Tương tác thích hợp giữa kháng nguyên và các thụ thể của chúng trên màng tế bào B là các kháng thể cùng với sự tương tác với tế bào T và đại thực bào sẽ tạo ra sự chọn lọc clone tế bào B. Tế bào B được chọn lọc sẽ phân chia và biệt hoá tạo ra một quần thể tế bào plasma và tế bào mang trí nhớ miễn dịch. Các tế bào plasma không có các kháng thể gắn trên màng, thay vào đó chúng chế tiết một cách chủ động một trong năm lớp kháng thể. Tất cả các tế bào thuộc dòng biệt hoá từ một tế bào B ban đầu sẽ kết hợp đặc hiệu với cùng một loại kháng nguyên.

Các tế bào lympho T

Người ta gọi chúng là các lympho T vì chúng chín chủ yếu ở tuyến ức. Giống như các lympho B, các lympho T cũng có các thụ thể trên màng dành cho kháng nguyên. Thụ thể trên màng tế bào T dành cho kháng nguyên về mặt cấu trúc thì khác các phân tử globulin miễn dịch nhưng cũng có một số đặc điểm cấu trúc giống với phân tử globulin miễn dịch, đặc biệt nhất là ở cấu trúc ở vị trí kết hợp kháng nguyên của nó. Dấu hiệu để phân biệt thụ thể của tế bào T với các kháng thể gắn trên màng tế bào B (SIg) đó là các thụ thể của tế bào T chỉ nhận diện kháng nguyên khi kháng nguyên đó được kết hợp với phân tử MHC của chính tế bào đó. Việc tế bào T nhận diện kháng nguyên kết hợp với phân tử MHC của bản thân chỉ ra một sự khác nhau cơ bản giữa đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào và đáp ứng miễn dịch dịch thể. Trong khi các tế bào

B có khả năng gắn vào các kháng nguyên hoà tan thì các tế bào T chỉ nhận diện các kháng nguyên được trình diện bởi chính các tế bào của cơ thể. Kháng nguyên này có thể được trình diện cùng với các phân tử hoà hợp mô trên bề mặt các tế bào trình diện kháng nguyên hoặc trên các tế bào đã nhiễm virus, các tế bào ung thư và các tế bào ghép. Hệ thống các tế bào T đã phát triển để loại bỏ các tế bào của bản thân đã bị biến đổi này. Những tế bào đã biến đổi này gây ra một nguy cơ cho các hoạt động chức năng bình thường của cơ thể. Có thể phân biệt các tiểu quần thể tế bào T với nhau nhờ sự có mặt của một trong hai phân tử trên màng là CD4 hay CD8. Các tế bào T mang dấu ấn CD4 nhận diện các kháng nguyên kết hợp với phân tử MHC lớp II, trong khi đó các tế bào T mang dấu ấn CD8 nhận diện các kháng nguyên kết hợp với phân tử MHC lớp I. Như vậy sự biểu lộ của CD4 hay CD8 tương ứng với việc hoạt động của tế bào T đó bị giới hạn bởi phân tử MHC lớp II hay lớp I. Nhìn chung thì sự biểu lộ của CD4 và CD8 cũng xác định được 2 tiểu quần thể lympho T mang những chức năng chủ yếu. Các tế bào TCD4⁺ thường có chức năng là các tế bào T hỗ trợ (T_H) và bị giới hạn bởi các phân tử MHC lớp II, còn các tế bào TCD8⁺ thường hoạt động chức năng như những tế bào T gây độc (T_C) và bị giới hạn bởi các phân tử MHC lớp I. Sau khi nhận diện các kháng nguyên được trình diện cùng phân tử MHC lớp II trên màng tế bào trình diện kháng nguyên thì các tế bào T_H tăng sinh một cách ồ ạt. Các tế bào T_H chế tiết nhiều cytokine khác nhau, thường được gọi là các lymphokine, đóng vai trò trung tâm trong quá trình hoạt hoá tế bào B, tế bào T_C và nhiều tế bào khác tham gia vào đáp ứng miễn dịch. Tế bào T_C được hoạt hoá nhờ vào tương tác giữa phức hợp kháng nguyên-phân tử MHC trên bề mặt tế bào của bản thân cơ thể đã bị biến đổi (ví dụ các tế bào đã nhiễm virus) khi có mặt các lymphokine thích hợp

Các tế bào T_C đã hoạt hoá được gọi là các tế bào T gây độc có khả năng giết chết các tế bào đã bị biến đổi. Bằng việc xác định số lượng tế bào T mang các dấu ấn CD4 và CD8 chúng ta có thể tính được tỷ số giữa các tế bào T_H và T_C. Tỷ số này ở trong máu máu ngoại vi của người bình thường vào khoảng 1,5 đến 2. Trong một số bệnh như bệnh suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS) hoặc các bệnh tự miễn thì tỷ số này bị biến đổi rõ rệt.

Một tiểu quần thể lympho T khác đó là các tế bào T ức chế (viết tắt là Ts - T-suppressor) cũng đã được thừa nhận. Người ta đã nhận thấy rõ ràng có một số tế bào T có khả năng ức chế đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào và đáp ứng miễn dịch thể dịch, nhưng cho đến nay người ta vẫn chưa phân lập và clone hoá được các tế bào Ts thực sự, vì thế vẫn chưa biết rõ được liệu các tế

bào T_s là một tiểu quần thể riêng hay đó chỉ là hiện tượng ức chế đơn thuần do hoạt động ức chế của các tiểu quần thể T_c và T_H .

Việc phân loại các tế bào $CD4^+$ bị giới hạn bởi các phân tử MHC lớp II là các tế bào T_H và các tế bào $CD8^+$ bị giới hạn bởi các phân tử MHC lớp I là các tế bào T_C không phải là tuyệt đối. Thật vậy một số tế bào có chức năng là tế bào T_H lại cho thấy có mang dấu ấn $CD8$ và nhận diện các kháng nguyên kết hợp với phân tử MHC lớp I, và một số tế bào có chức năng như tế bào T_C lại bị giới hạn bởi phân tử MHC lớp II và mang dấu ấn $CD4$. Ngay cả sự phân loại về mặt chức năng cũng không phải là tuyệt đối. Chẳng hạn như nhiều tế bào T_C lại chế tiết các lymphokine khác nhau và có ảnh hưởng lên các tế bào khác giống như tác dụng của tế bào T_H lên các tế bào đó. Vì thế sự phân biệt giữa tế bào T_H và tế bào T_C rõ ràng không phải là tuyệt đối mà vẫn còn những mập mờ để nhầm lẫn giữa hai loại. Tuy nhiên những sự mập mờ này chỉ là ngoại lệ chứ không thành qui luật nên người ta thường coi các tế bào T_H là các tế bào mang dấu ấn $CD4$ và bị giới hạn bởi các phân tử MHC lớp II và các tế bào T_C mang dấu ấn $CD8$ và bị giới hạn bởi các phân tử MHC lớp I.

Các tế bào null

Một số ít tế bào lympho trong máu ngoại vi có các phân tử trên màng không rõ để phân biệt là tế bào T hay tế bào B thì được gọi là các tế bào null. Các tế bào này cũng không có các thụ thể để gắn với kháng nguyên giống như của tế bào T hay tế bào B và do vậy không có tính đặc hiệu cũng như ký ức miễn dịch.

Trong số các tế bào null có một nhóm tế bào chức năng gọi là các tế bào giết tự nhiên (viết tắt là tế bào NK - Natural Killer). Đây là các tế bào lympho to có hạt chiếm từ 5 - 10% tổng số tế bào lympho trong máu ngoại vi của người. Các tế bào NK lần đầu tiên được mô tả vào năm 1976 khi người ta thấy một số tế bào null thể hiện hoạt tính gây độc chống lại một số lượng lớn tế bào ung thư mà không cần bất kỳ sự mẫn cảm nào trước đó với ung thư. Sau đó người ta nhận thấy rằng các tế bào NK đóng một vai trò quan trọng trong đáp ứng của tủy chủ chống lại các tế bào ung thư. Các tế bào ung thư bị giết chết bởi một số yếu tố gây độc do tế bào NK tiết ra. Tế bào NK có thể tương tác với tế bào ung thư theo 2 cách khác nhau: Trong một số trường hợp tế bào NK tiếp xúc màng trực tiếp với tế bào ung thư một cách không đặc hiệu và không phụ thuộc vào kháng thể; tuy nhiên một số tế bào NK lại bộc lộ các thụ thể trên màng dành cho đầu tận cùng C của phân tử kháng thể. Các tế bào NK này có thể gắn vào các kháng thể kháng ung thư đã gắn trên bề mặt các tế bào ung thư sau đó phá hủy tế bào ung thư này. Quá trình này được gọi là hiệu quả

ADCC - gây độc tế bào bởi một tế bào phụ thuộc kháng thể (Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity, hoặc Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity). Cơ chế chính xác của hiện tượng này sẽ được trình bày trong chương đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào.

Ở người có một bệnh với hội chứng Che' diak-Higashi do bị thiếu tế bào NK làm cho những bệnh nhân này có nguy cơ mắc các bệnh lymphoma. Ở chuột nhắt cũng có một mối tương quan giữa sự thiếu tế bào NK với việc ung thư phát triển. Những chuột nhắt có biến đổi gene lặn tự thân gọi là chuột be do thiếu các tế bào NK nên các chuột này bị tăng nguy cơ mọc ung thư khi ta tiêm các tế bào ung thư sống vào cơ thể chúng. Những phát hiện này đã khẳng định rõ ràng rằng các tế bào NK có một vai trò quan trọng trong đề kháng của túc chủ chống lại ung thư.

Các tế bào trình diện kháng nguyên

Sự hoạt hoá cả đáp ứng miễn dịch dịch thể và đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào đều đòi hỏi sự kích thích của các lymphokine do tế bào T_H sản xuất ra. Một điều cơ bản là sự hoạt hoá của tế bào T_H phải được điều hoà một cách chặt chẽ bởi vì nếu để xảy ra đáp ứng của các tế bào T_H một cách không thích hợp với các cấu thành của bản thân thì có thể dẫn đến những hậu quả tự miễn nghiêm trọng. Để có được sự điều hoà chặt chẽ các tế bào T_H cần phải được hoạt hoá sau khi nhận dạng kháng nguyên. Điều này chỉ xảy ra sau khi các kháng nguyên được trình diện cùng với các phân tử MHC trên bề mặt các tế bào đặc biệt được gọi là các tế bào trình diện kháng nguyên. Các tế bào trình diện kháng nguyên là một tập hợp gồm nhiều loại tế bào, bao gồm một số đại thực bào, các tế bào B, các tế bào có tua, các tế bào nội mô. Đặc điểm chính của những tế bào này là trên bề mặt của chúng có rất nhiều phân tử MHC lớp II. Ngoài ra chúng còn có khả năng thu tóm các kháng nguyên nhờ hiện tượng thực bào hoặc ẩm bào sau đó tái xuất hiện một phần các kháng nguyên này trong khuôn khổ kết hợp với phân tử MHC lớp II trên màng của chúng. Nhờ sự giới thiệu kháng nguyên này mà các tế bào T_H có thể nhận dạng được kháng nguyên một cách thích hợp và sau đó sinh ra các đáp ứng miễn dịch. Cơ chế chi tiết của hoạt động trình diện kháng nguyên sẽ được trình bày trong các chương sau.

BÀI 4. MIỄN DỊCH BẨM SINH

Hệ thống miễn dịch bẩm sinh bao gồm các biểu mô tạo nên lớp rào chắn chống lại sự xâm nhập của vi sinh vật, các tế bào trong hệ tuần hoàn và trong các mô, và một số protein huyết tương. Các thành phần này có những vai trò khác nhau nhưng bổ trợ cho nhau để ngăn chặn không cho vi sinh vật xâm nhập vào các mô của cơ thể, và một khi vi sinh vật đã vào mô rồi thì loại bỏ chúng.

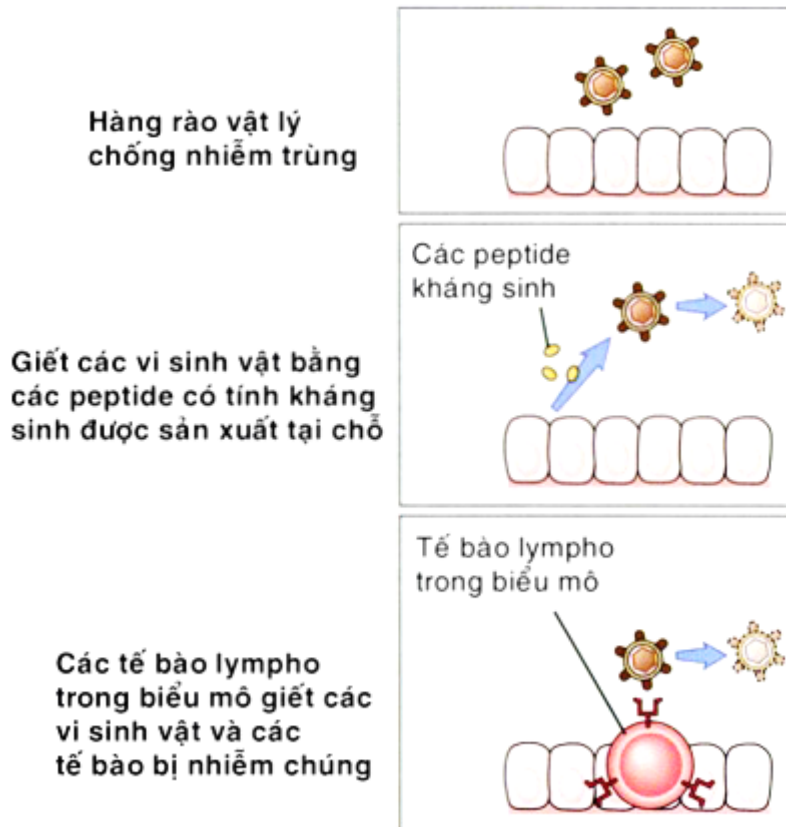
Hàng rào biểu mô

Ba vị trí tiếp giáp giữa cơ thể và môi trường bên ngoài là da, đường tiêu hoá và đường hô hấp. Vi sinh vật có thể xâm nhập vào cơ thể từ môi trường bên ngoài qua những chỗ tiếp giáp đó thông qua tiếp xúc trực tiếp, do nuốt hoặc hít vào. Cả ba cửa ngõ này đều được che phủ bởi các biểu mô nối liền với nhau có tác dụng như những hàng rào sinh lý ngăn cản không cho vi sinh vật xâm nhập

Các tế bào biểu mô còn tạo ra các chất kháng sinh có bản chất là các peptide có tác dụng tiêu diệt vi khuẩn. Ngoài ra biểu mô còn có một loại tế bào lympho có tên là các **tế bào lympho trong biểu mô** (intraepithelial lymphocyte). Các tế bào này về bản chất là các tế bào thuộc dòng lympho T nhưng lại có các thụ thể dành cho kháng nguyên khá thuần nhất. Một số tế bào loại này có các thụ thể có cấu trúc gồm hai chuỗi g và d tương tự nhau nhưng không hoàn toàn giống hệt nhau thay vì là các thụ thể có cấu trúc từ các chuỗi a và b như trên hầu hết các tế bào lympho T

Các tế bào lympho trong biểu mô, bao gồm các tế bào có thụ thể cấu trúc từ các chuỗi g và d, thường nhận diện các lipid của vi sinh vật và các cấu trúc khác mà các vi sinh vật cùng loại thường có giống nhau. Các tế bào lympho trong biểu mô được coi như người gác cổng ngăn không cho các tác nhân nhiễm trùng xâm nhập qua các biểu mô. Tuy nhiên chúng ta còn hiểu biết rất ít về tính đặc hiệu cũng như chức năng của các tế bào này. Một quần thể các tế bào lympho B có tên gọi là lympho B-1, tương tự như các tế bào lympho T trong biểu mô, các tế bào này cũng có các thụ thể dành cho kháng nguyên có cấu trúc tương đối thuần nhất. Các tế bào lympho B-1 không chỉ có ở biểu mô mà hầu hết thường thấy ở trong ổ bụng. Các tế bào lympho B-1 ở ổ bụng có thể đáp ứng chống lại các vi sinh vật và độc tố của chúng khi chúng chui qua thành

ruột. Hầu hết các kháng thể IgM trong máu ở những người bình thường, còn gọi là các kháng thể tự nhiên, là sản phẩm do các tế bào lympho B-1 tạo ra. Rất nhiều trong số các kháng thể này đặc hiệu với các carbohydrate có trên vách của nhiều loại vi khuẩn.



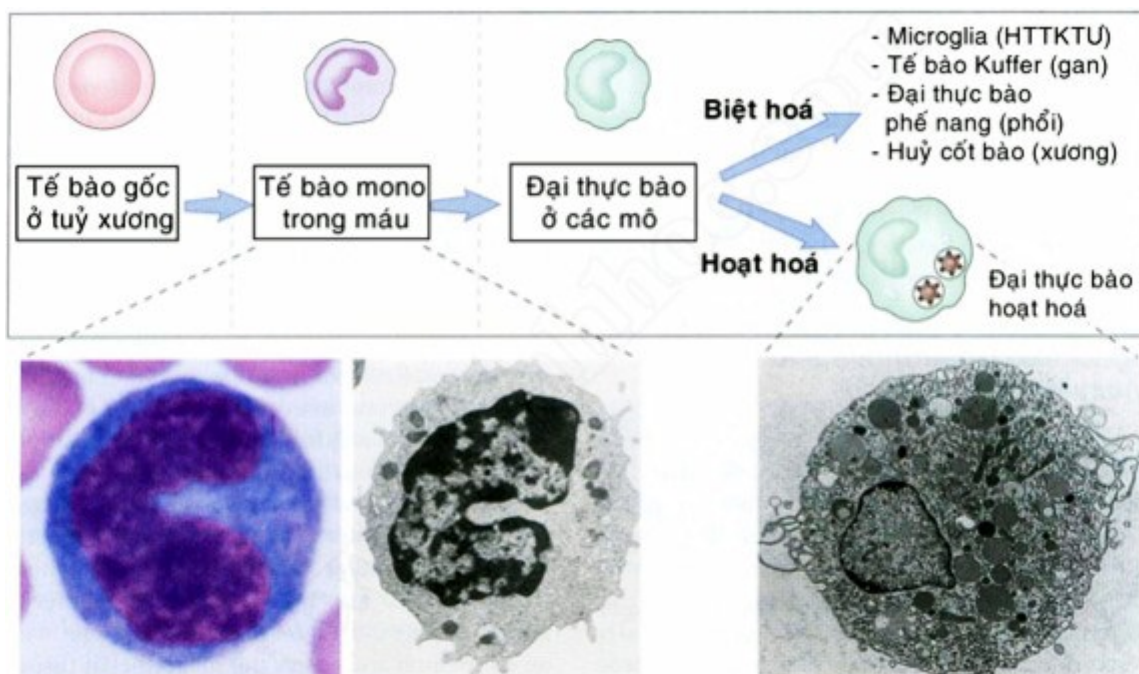
Các chức năng của biểu mô trong miễn dịch bẩm sinh

Các tế bào làm nhiệm vụ thực bào

Hai loại tế bào là nhiệm vụ thực bào (gọi tắt là các thực bào) trong máu là các bạch cầu trung tính và các tế bào mono. Đây chính là các tế bào máu được điều động đến các vị trí có nhiễm trùng để nhận diện rồi nuốt các vi sinh vật và giết các vi sinh vật đó. Các **bạch cầu trung tính** (còn gọi là các tế bào bạch cầu nhân đa hình – polymorphonuclear leukocyte, viết tắt là PMN) là các tế bào bạch cầu có tỷ lệ cao nhất trong máu, khoảng 4.000 đến 10.000 tế bào/ 1 mm^3 máu. Khi có nhiễm trùng thì tuỷ xương nhanh chóng tăng cường sản xuất các bạch cầu trung tính và có thể đạt tới số lượng 20.000 tế bào/ 1 mm^3 máu. Quá trình sản xuất các bạch cầu trung tính ở tuỷ xương được kích thích bởi các cytokine có tên gọi là các **yếu tố kích thích tạo bào lạc** (colony-stimulating factor – viết tắt là CSF). Các yếu tố này do rất nhiều loại tế bào tạo ra khi có nhiễm trùng và tác động lên các tế bào gốc ở tuỷ xương, kích thích chúng tăng sinh và kích thích quá trình chín của các tế bào tiền thân của các bạch cầu trung tính làm cho chúng nhanh chóng trở thành các bạch cầu trung tính. Các

bạch cầu trung tính là các tế bào đầu tiên đáp ứng lại hầu hết các loại nhiễm trùng, đặc biệt là nhiễm vi khuẩn và nhiễm nấm. Chúng nuốt các vi sinh vật ở trong máu sau đó chúng nhanh chóng chui qua thành mạch máu vào các mô tại những vị trí đang xảy ra nhiễm trùng. Tại đây chúng cũng nuốt các vi sinh vật và sau đó chết tại đó sau vài giờ.

Các **tế bào mono** thì chiếm tỷ lệ thấp hơn so với các bạch cầu trung tính trong máu. Tỷ lệ các tế bào mono trong máu vào khoảng 500 đến 1.000 tế bào/ 1 mm³ máu. Các tế bào này cũng nuốt các vi sinh vật trong máu và ở các mô. Khác với các bạch cầu trung tính, các tế bào mono sau khi thoát mạch vào các mô thì tồn tại ở đó lâu hơn. Tại các mô, các tế bào mono biệt hoá thành các tế bào có tên gọi là **đại thực bào**. Các tế bào mono trong máu và các đại thực bào ở các mô là hai giai đoạn của cùng một dòng tế bào và vì thế chúng thường được gọi là hệ thống các tế bào đơn nhân làm nhiệm vụ thực bào. Các đại thực bào cư trú trong các mô liên kết và trong tất cả các cơ quan của cơ thể, tại đó chúng có cùng chức năng như những tế bào đơn nhân làm nhiệm vụ thực bào vừa mới được điều động từ máu vào mô.



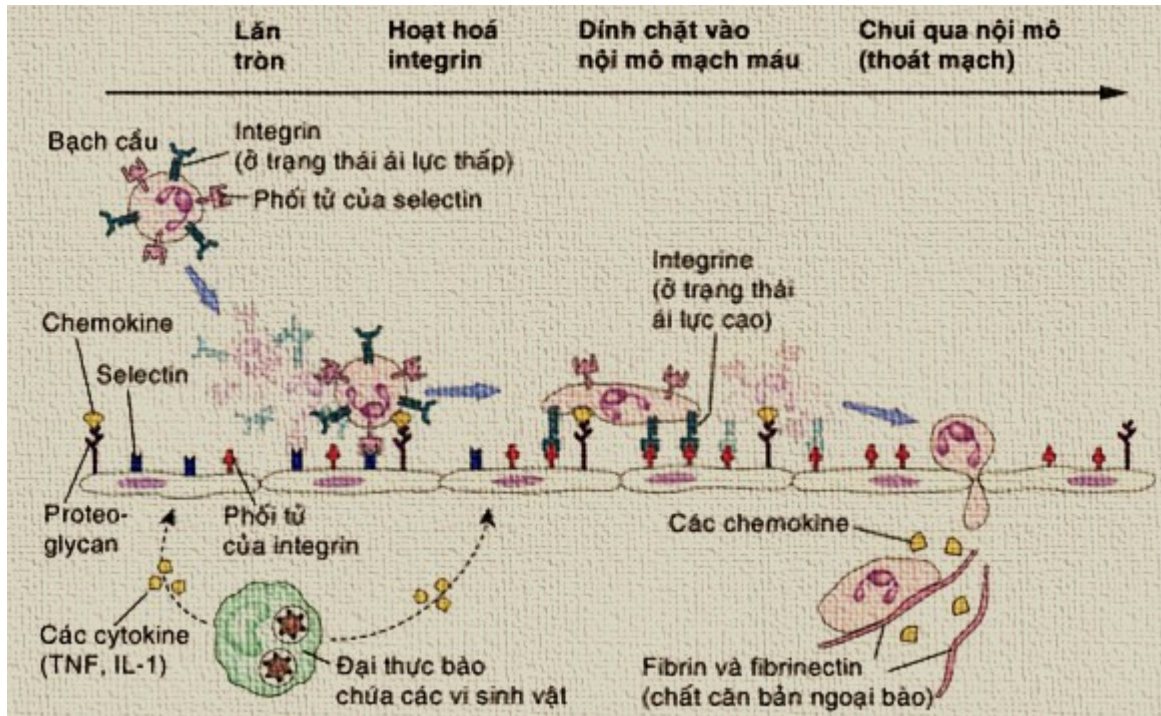
Các giai đoạn chín của các tế bào đơn nhân làm nhiệm vụ thực bào

Cách thức mà các bạch cầu trung tính và tế bào mono thoát mạch để vào mô nơi đang diễn ra nhiễm trùng đó là chúng bám vào các phân tử kết dính trên các tế bào nội mô của mạch máu dưới tác động của những chất hoá hướng

động được tạo ra khi vi sinh vật xâm nhập vào cơ thể. Cụ thể là khi vi sinh vật lây nhiễm vượt qua được lớp biểu mô vào lớp mô bên dưới thì các đại thực bào cư trú ở đó sẽ nhận diện các vi sinh vật đó và đáp ứng lại bằng cách tạo ra các protein hoà tan được gọi là các cytokine (sẽ được mô tả chi tiết trong phần sau). Hai trong số các cytokine này là **yếu tố hoại tử u** (tumor necrosis factor – viết tắt là TNF) và **interleukin-1** (viết tắt là IL-1) tác động lên các tế bào nội mô của các mạch máu nhỏ tại vị trí nhiễm trùng. Các cytokine này sẽ kích thích các tế bào nội mô của mạch máu nhanh chóng bộc lộ hai phân tử kết dính có tên gọi là **E-selectin** và **P-selectin** (tên gọi “selectin” ám chỉ đặc tính của các phân tử này là gắn vào các carbohydrate, một thuộc tính giống như của lectin). Các bạch cầu trung tính và các tế bào mono trong máu lại có các phân tử carbohydrate trên bề mặt của chúng nên chúng sẽ bám nhẹ vào các phân tử selectin và vì thế các bạch cầu trung tính giống như được “buộc” vào lớp nội mô của mạch máu. Do chúng chỉ được buộc nhẹ nên khi dòng máu chảy qua mạch máu đó sẽ làm đứt mối buộc ấy nhưng sau đó mối buộc khác lại được thiết lập vì trên mỗi bạch cầu trung tính có nhiều phân tử carbohydrate và trên nội mô cũng có nhiều phân tử selectin để cho chúng bám vào. Cứ như vậy tế bào bạch cầu giống như là “lăn” trên bề mặt của nội mô. Trong khi đó các tế bào bạch cầu lại còn có các phân tử kết dính khác có tên là các **integrin** do các phân tử này có vai trò “hội nhập” (Tiếng Anh là “integrate”) các tín hiệu ngoại lai vào bộ khung của tế bào. Bình thường ở các tế bào bạch cầu chưa được hoạt hoá thì các integrin tồn tại ở trạng thái có ái lực thấp. Khi các bạch cầu đang lăn trên bề mặt nội mô đồng thời các đại thực bào ở mô sau khi tiếp xúc với vi sinh vật thì tiết ra các yếu tố TNF và IL-1, các yếu tố này sẽ kích thích các tế bào nội mô sinh ra các cytokine khác có tên gọi là các **chemokine** (chữ chemokine để chỉ các cytokine có hoạt tính hoá hướng động – chemoattractant cytokine). Các chemokine bám vào bề mặt ở phía lòng mạch máu của các tế bào nội mô do đó chúng có nồng độ cao ở chỗ đang có các bạch cầu lăn tròn. Các chemokine này sẽ kích thích làm cho các phân tử integrin trên bề mặt của bạch cầu tăng mạnh ái lực của chúng với các phối tử của chúng trên bề mặt nội mô. Đồng thời với việc kích thích sinh ra các chemokine, TNF và IL-1 tác động lên các tế bào nội mô kích thích chúng bộc lộ các phối tử của integrin. Sự gắn kết chặt chẽ của các phân tử integrin với các phối tử của chúng giữ các tế bào lympho đang lăn tròn dừng lại. Bộ khung của tế bào bạch cầu tái sắp xếp lại làm cho hình dạng của tế bào uốn chuyển hơn, tế bào dẹt lại và trải rộng ra trên bề mặt nội mô mạch máu. Ngoài ra, các

chemokine còn kích thích các bạch cầu chuyển động, kết quả là các bạch cầu bắt đầu “lách” qua thành mạch máu và di chuyển theo chiều gradient nồng độ của các chemokine tới vị trí nhiễm trùng. Kết quả của quá trình lăn tròn của các bạch cầu trên bề mặt nội mô nhờ các phân tử selectin rồi bám chặt và nội mô nhờ các phân tử integrin sau đó chuyển động dưới tác dụng của chemokine đã làm cho các bạch cầu từ máu thoát mạch ra mô nơi đang bị nhiễm trùng chỉ trong vòng vài phút sau khi nhiễm trùng bắt đầu.

(Chúng ta cũng sẽ thấy trong chương các tế bào lympho hoạt hoá di chuyển theo những cơ chế tương tự như vậy đến các mô nhiễm trùng). Các biểu hiện thâm nhiễm bạch cầu tại chỗ nhiễm trùng cùng với giãn mạch cục bộ và tăng tính thấm thành mạch tạo ra hình ảnh của phản ứng viêm mà chúng ta thấy trên lâm sàng. Các dị tật di truyền gây thiếu hụt số lượng các phân tử integrin và các phối tử của selectin trên bề mặt bạch cầu sẽ làm cho bạch cầu không có khả năng di chuyển đến nơi bị nhiễm trùng và các cá thể đó dễ bị nhiễm trùng hơn. Các trạng thái rối loạn này được gọi là các **thiếu hụt tính kết dính của bạch cầu** (leukocyte adhesion deficiencies).



Chuỗi các sự kiện diễn ra trong quá trình di chuyển của các bạch cầu từ máu tới những nơi có nhiễm trùng

Các bạch cầu trung tính và đại thực bào nhận diện các vi sinh vật trong máu và

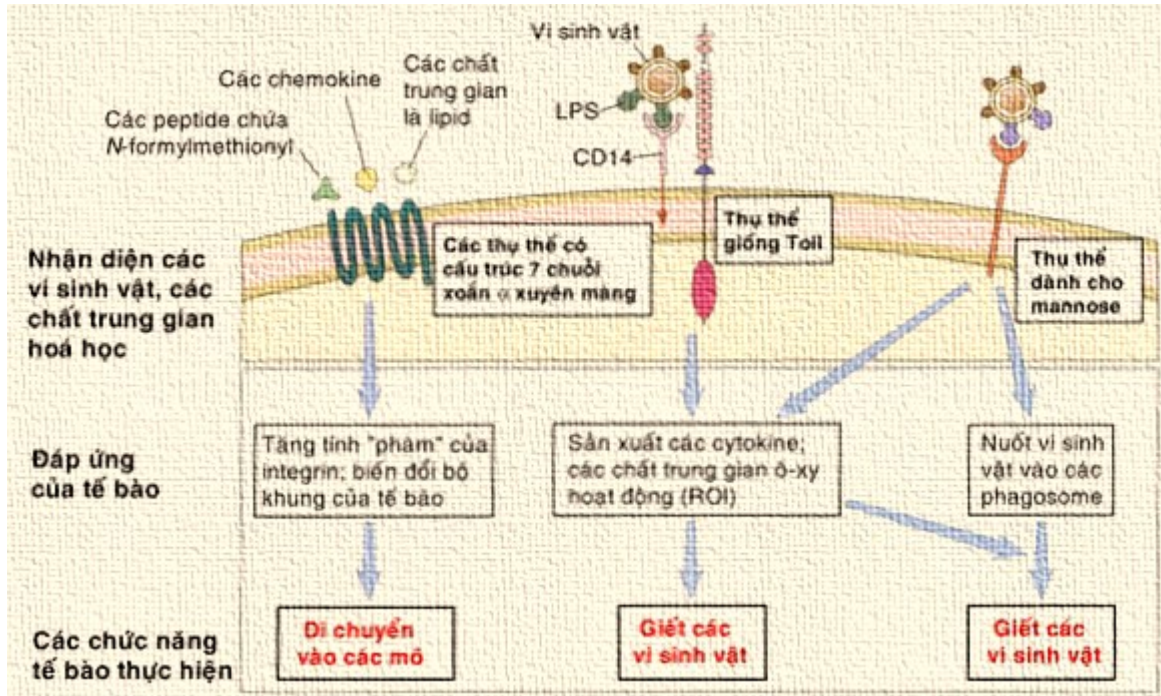
trong các mô nhờ các thụ thể trên bề mặt của chúng đặc hiệu với các sản phẩm do vi sinh vật tạo ra

Có một số loại thụ thể khác nhau, mỗi loại đặc hiệu với các cấu trúc hoặc các “mẫu” khác nhau thường có ở các vi sinh vật. Các **thụ thể giống Toll** (Toll-like receptor – viết tắt là TLR) là các thụ thể có cấu trúc giống như một protein có ở ruồi *Drosophila* có tên là Toll. Protein này có vai trò thiết yếu giúp ruồi đề kháng chống lại nhiễm trùng. Các thụ thể TLR đặc hiệu với các thành phần khác nhau của vi sinh vật. Ví dụ như TLR-2 có vai trò thiết yếu giúp các đại thực bào đáp ứng chống lại một số lipoglycan của vi khuẩn, TLR-4 đặc hiệu với các lipopolysaccharide (viết tắt là LPS, còn có tên gọi khác là các nội độc tố) của vi khuẩn, TLR-5 đặc hiệu với flagellin (một thành phần cấu trúc nên các lông roi của vi khuẩn), và TLR-9 đặc hiệu với các nucleotide CpG không methyl hoá là các nucleotide cũng thấy có ở các vi khuẩn. Các tín hiệu được tạo ra khi các thụ thể TLR gắn với các phối tử của chúng sẽ hoạt hoá một yếu tố phiên mã gene có tên NF- κ B (viết tắt của chữ nuclear factor κ B – yếu tố nhân κ B), yếu tố này kích thích sản xuất các cytokine, các enzyme, và các protein khác tham gia vào các chức năng chống vi sinh vật của các tế bào làm nhiệm vụ thực bào hoạt hoá (sẽ đề cập đến ở phần sau).

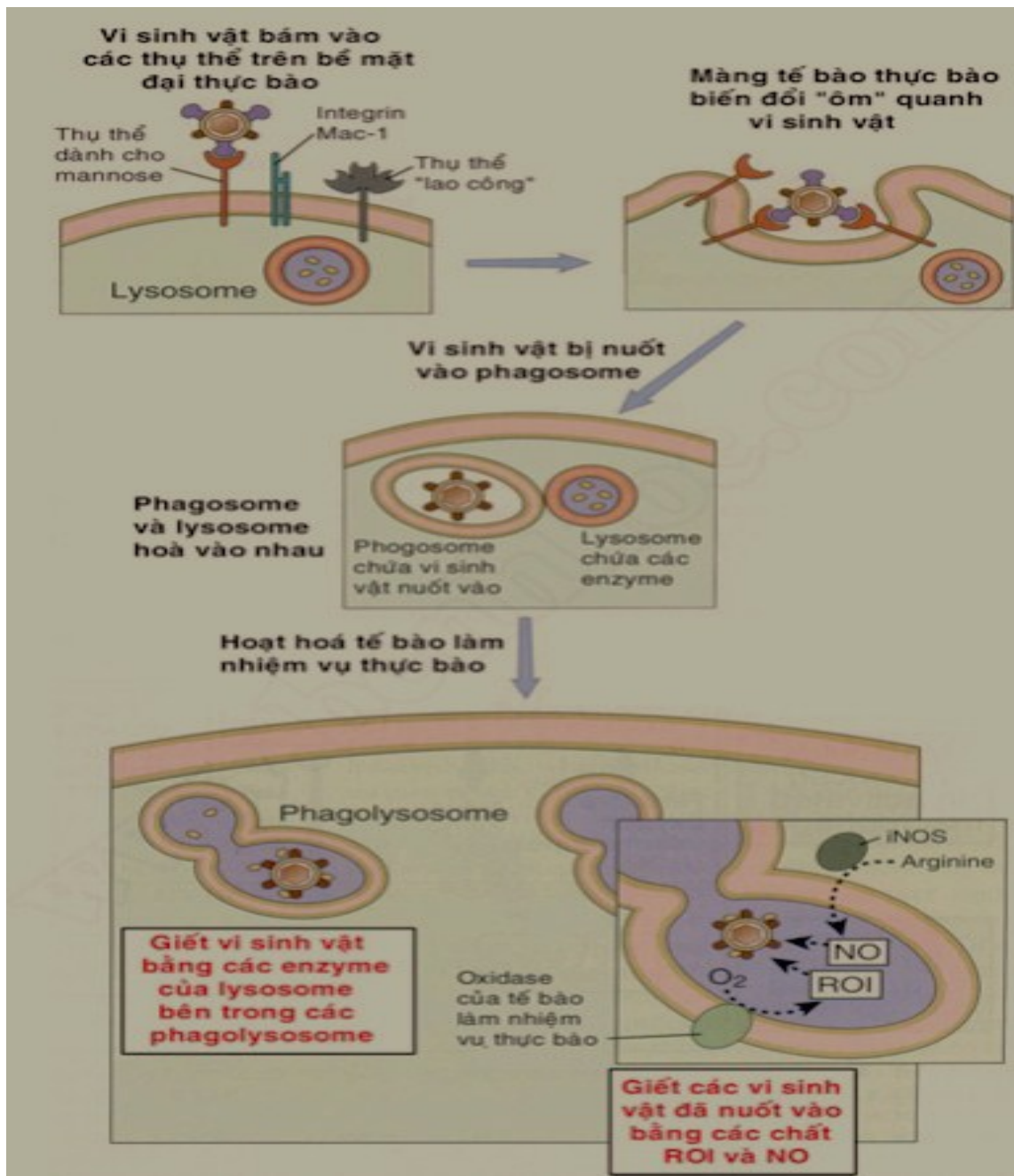
Các bạch cầu trung tính và các đại thực bào có các thụ thể có khả năng nhận diện các cấu trúc khác của vi sinh vật và điều này làm tăng cường khả năng thực bào và giết các vi sinh vật của chúng. Các thụ thể này bao gồm thụ thể nhận diện các peptide có chứa N-formylmethionine (loại peptide này chỉ có ở các vi sinh vật mà không có ở các tế bào của túc chủ), các thụ thể đặc hiệu với đường mannose (đã trình bày ở phần trên), các phân tử integrin (chủ yếu là loại có ký hiệu Mac-1), và các thụ thể “lao công” (scavenger receptor, các thụ thể này đặc hiệu với một số phân tử có ở các vi sinh vật gây bệnh và cả ở cơ thể túc chủ). Các đại thực bào cũng có các thụ thể dành cho các cytokine như thụ thể dành cho **interferon-g** (viết tắt là IFN-g), một cytokine được tạo ra trong các đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và thích ứng. IFN-g là một chất hoạt hoá rất mạnh các chức năng diệt vi sinh vật của đại thực bào.

Ngoài ra các đại thực bào còn có các thụ thể dành cho các sản phẩm của quá trình hoạt hoá bổ thể và các kháng thể. Các thụ thể này bám rất “phảm” vào các vi sinh vật đã bị phủ bởi các protein bổ thể hoặc các kháng thể (các vi sinh vật phủ bởi kháng thể gặp trong đáp ứng miễn dịch thích ứng). Quá trình phủ lên các vi sinh vật bằng các protein bổ thể hoặc bằng các kháng thể để cho các

tế bào làm nhiệm vụ thực bào để “ăn” các vi sinh vật hơn được gọi là **opsonin hoá** (bắt nguồn từ chữ opsonium trong Tiếng Latin có nghĩa là làm cho ngon miệng).



Các thụ thể và các đáp ứng của các tế bào làm nhiệm vụ thực bào



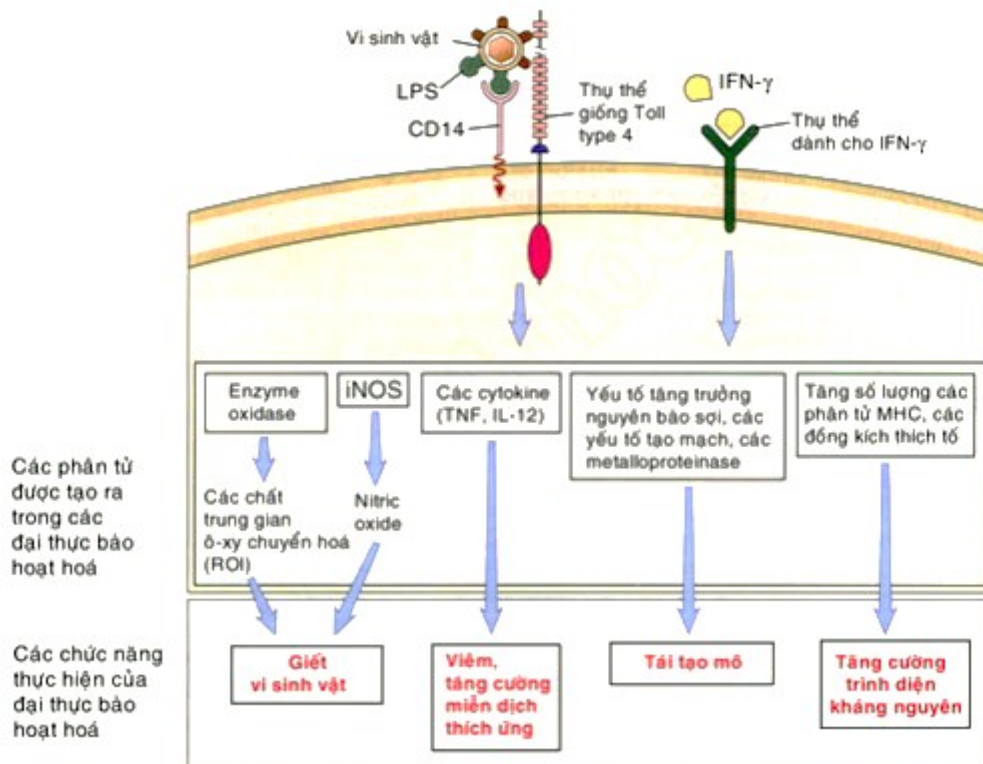
Thực bào và giết các vi sinh vật bên trong tế bào

Sau khi nhận diện các vi sinh vật thì các bạch cầu trung tính và các đại thực bào sẽ "ăn" (chữ Hán Nôm là "thực") các vi sinh vật. Đồng thời việc nhận diện vi sinh vật còn có tác dụng là hoạt hoá các tế bào làm nhiệm vụ thực bào giết các vi sinh vật mà chúng đã nuốt vào

Quá trình thực bào diễn ra bằng cách các tế bào làm nhiệm vụ thực bào mở rộng màng nguyên sinh chất của chúng ra "ôm" lấy các vi sinh vật hoặc vật lạ mà nó đã nhận diện sau đó màng này đóng lại và đoạn màng đó bứt ra khỏi màng nguyên sinh chất của tế bào làm nhiệm vụ thực bào tạo thành một bong bóng bên trong có chứa vi sinh vật hoặc vật lạ. Bong bóng này được gọi là **phagosome**.

Các phagosome sẽ hoà màng vào với các **lysosome** (tiêu thể) để tạo thành các **phagolysosome**. Cùng lúc với việc các thực bào làm nhiệm vụ thực bào bám vào vi sinh vật để nuốt chúng thì các thực bào ấy cũng gửi các tín hiệu hoạt hoá một số enzyme trong các phagolysosome. Một trong số các enzyme này là **oxidase** của tế bào làm nhiệm vụ thực bào có tác dụng chuyển phân tử ô-xy thành anion superoxide và các gốc tự do. Các chất này được gọi là các chất trung gian ô-xy phản ứng (reactive oxygen intermediate – viết tắt là ROI) có tác dụng độc đối với các vi sinh vật đã bị tế bào làm nhiệm vụ thực bào nuốt vào. Enzyme thứ hai là **inducible nitric oxide synthase** (viết tắt là iNOS) xúc tác quá trình chuyển đổi arginine thành nitric oxide (ô-xít ni-tơ, viết tắt là NO) cũng là một chất có tác dụng diệt vi sinh vật. Nhóm các enzyme thứ ba là các protease của lysosome có tác dụng phân cắt các protein của vi sinh vật. Tất cả các chất kháng vi sinh vật này được tạo ra chủ yếu ở trong các lysosome và các phagolysosome và chúng tác động lên các vi sinh vật đã được nuốt vào ở bên trong các bọt đó nên không hề gây tổn thương gì cho các tế bào thực bào. Trong những trường hợp phản ứng quá mạnh thì các enzyme kể trên có thể được giải phóng ra khoang gian bào và có thể gây tổn thương cho các mô của cơ thể. Đó là lý do tại sao các phản ứng viêm thường là phản ứng bảo vệ cơ thể chống lại nhiễm trùng nhưng đôi khi cũng có thể gây ra cả các tổn thương cho cơ thể.

Trạng thái thiếu hụt enzyme oxidase của các tế bào làm nhiệm vụ thực bào do di truyền sẽ gây ra **bệnh u hạt mạn tính** (chronic granulomatous disease). Trong bệnh này các tế bào làm nhiệm vụ thực bào không có khả năng loại bỏ được các vi sinh vật sống bên trong tế bào của túc chủ và vì thế cơ thể túc chủ phải tìm cách khử trừ ổ nhiễm trùng lại bằng cách huy động nhiều đại thực bào và các tế bào lympho đến chỗ nhiễm trùng hơn để bao bọc lấy vi sinh vật dẫn đến hình thành các u hạt.



Các chức năng của đại thực bào hoạt hoá

Ngoài chức năng giết các vi sinh vật đã được nuốt vào, các đại thực bào còn thực hiện một số chức năng khác có vai trò quan trọng trong đề kháng chống nhiễm trùng

Các đại thực bào sản xuất các cytokine là các chất trung gian quan trọng trong đề kháng của cơ thể (sẽ được đề cập trong phần sau). Các đại thực bào chế tiết các yếu tố tăng trưởng (growth factor) và các enzyme tham gia vào tái tạo tổn thương mô và thay thế chúng bằng mô liên kết. Các đại thực bào còn kích thích các tế bào lympho T và đáp ứng lại các sản phẩm của các tế bào T. Các phản ứng này có vai trò quan trọng trong đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào sẽ được đề cập trong chương 6.

Các tế bào giết tự nhiên

Các **tế bào giết tự nhiên** (natural killer – gọi tắt là tế bào NK) là một lớp các tế bào lympho có khả năng đáp ứng chống lại các vi sinh vật sống bên trong tế bào của tước chủ bằng cách giết chết các tế bào nhiễm trùng và bằng cách chế tiết ra **IFN-g**, một cytokine có tác dụng hoạt hoá đại thực bào

Các tế bào NK chiếm tỷ lệ khoảng 10% tổng số các tế bào lympho trong máu và các cơ quan lympho ngoại vi. Các tế bào này có chứa các hạt lớn ở trong bào tương và có các dấu ấn (marker) đặc biệt trên bề mặt, trong khi đó thì trên bề mặt của chúng lại không có các phân tử kháng thể để nhận diện kháng nguyên

như các tế bào lympho B và cũng không có các thụ thể dành cho kháng nguyên cũng để nhận diện kháng nguyên như các tế bào lympho T. Các tế bào NK nhận diện các tế bào của túc chủ đã bị biến đổi do nhiễm vi sinh vật hoặc do chuyển dạng thành tế bào ung thư. Mặc dù các cơ chế nhận diện của tế bào NK còn chưa được hiểu biết đầy đủ xong người ta đã biết rằng các tế bào NK có các thụ thể dành cho các phân tử có trên bề mặt của các tế bào của túc chủ. Trong số các thụ thể đó thì một số có tác dụng hoạt hoá tế bào NK, một số có tác dụng ức chế tế bào NK. Các thụ thể hoạt hoá là các thụ thể nhận diện các phân tử ở trên bề mặt của tế bào - thường thấy trên bề mặt của các tế bào của túc chủ bị nhiễm virus và trên bề mặt của các đại thực bào bị nhiễm virus hoặc đang có chứa các vi sinh vật nhiễm vào. Các thụ thể hoạt hoá khác gồm có các thụ thể nhận diện các phân tử trên bề mặt của các tế bào bình thường của cơ thể. Về mặt lý thuyết thì các phân tử này có tác dụng hoạt hoá các tế bào NK giết các tế bào bình thường của cơ thể. Tuy nhiên điều này thường lại không xảy ra vì các tế bào NK còn có các thụ thể ức chế có khả năng nhận ra những tế bào bình thường của cơ thể và ức chế sự hoạt hoá các tế bào NK. Các thụ thể ức chế này đặc hiệu với các phân tử được mã hoá bởi các allele nằm trong **phức hợp gene hoà hợp mô chủ yếu** (major immunohistocompatibility complex – viết tắt là MHC) lớp I của cơ thể, đó là các protein có trên tất cả các tế bào có nhân của mỗi cá thể (Chương 3 sẽ trình bày về chức năng quan trọng của các phân tử MHC trong việc trình diện các kháng nguyên là các peptide cho các tế bào lympho T). Có hai họ thụ thể ức chế chính ở các tế bào NK là họ các **thụ thể giống kháng thể của tế bào giết tự nhiên** (killer cell immunoglobulin-like receptor – viết tắt là KIR). Sở dĩ các thụ thể này được gọi tên như vậy vì chúng có cấu trúc tương tự như cấu trúc của phân tử kháng thể sẽ được trình bày trong chương 4. Họ thụ thể thứ hai là các thụ thể có chứa một phân tử protein mang ký hiệu CD94 và một tiểu phần có ký hiệu là NKG2. Ở các lãnh vực (domain) nằm trong bào tương của cả hai họ thụ thể ức chế này đều có chứa các motif cấu trúc được gọi là các **motif ức chế dựa vào tyrosine của thụ thể miễn dịch** (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif – viết tắt là ITIM). Hoạt động ức chế được diễn ra như sau: khi các thụ thể ức chế có chứa các motif này gắn vào các phân tử MHC lớp I thì các motif này sẽ bị phosphoryl hoá (gắn thêm gốc phosphate) tại các gốc tyrosine. Các motif ITIM sau khi đã phosphoryl hoá thì sẽ gắn vào và thúc đẩy sự hoạt hoá của các enzyme tyrosine phosphatase ở trong bào tương. Các enzyme phosphatase có tác dụng loại bỏ các gốc phosphate ra khỏi các gốc tyrosine

của nhiều loại phân tử có vai trò trong quá trình dẫn truyền tín hiệu và vì thế ngăn chặn được quá trình hoạt hoá tế bào NK bằng cách hoạt hoá các thụ thể ức chế của chúng. Bằng cách đó khi các thụ thể của tế bào NK nhận ra các phân tử MHC của chính cơ thể thì các tế bào NK đó sẽ ngưng hoạt động

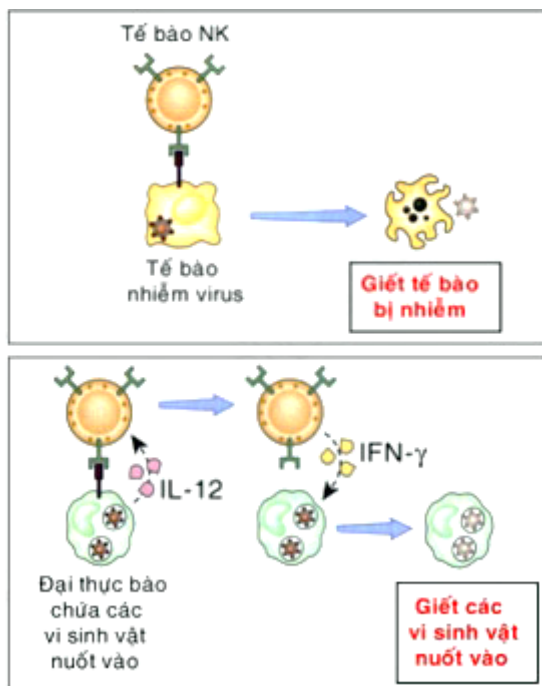
Nhiều loại virus có khả năng tạo ra các cơ chế làm ngăn cản sự biểu lộ của các phân tử MHC lớp I trên bề mặt của các tế bào mà chúng nhiễm vào và bằng cách đó chúng có thể lẩn tránh khỏi sự tấn công bởi các tế bào **lympho T gây độc tế bào** (cytolytic T lymphocyte – viết tắt là CTL) mang dấu ấn $CD8^+$ là các tế bào có khả năng tấn công đặc hiệu các tế bào nhiễm virus (6). Tuy nhiên những virus đó cũng khó qua mặt được các tế bào NK vì nếu điều này xảy ra thì khi các tế bào NK gặp các tế bào nhiễm virus đó, các thụ thể ức chế của các tế bào NK sẽ không có các phân tử MHC để cho chúng bám vào và do vậy các thụ thể này trở nên hoạt hoá và tế bào NK sẽ tấn công để loại bỏ các tế bào đã nhiễm virus đó. Khả năng chống nhiễm trùng của các tế bào NK còn tăng hơn nữa khi chúng được kích thích bởi các cytokine do đại thực bào tiết ra khi chúng tiếp xúc với các vi sinh vật. Một trong số các cytokine do các đại thực bào tiết ra có tác dụng hoạt hoá tế bào NK là **interleukin-12 (IL-12)**. Các tế bào NK còn có các thụ thể dành cho phần Fc của một số kháng thể IgG và tế bào NK sử dụng các thụ thể ấy để bám vào các tế bào đã được phủ kháng thể (opsonin hoá bởi kháng thể). Vai trò của phản ứng này trong miễn dịch dịch thể do các kháng thể thực hiện sẽ được đề cập trong chương 8.

Khi các tế bào NK được hoạt hoá chúng sẽ đáp ứng theo hai cách

Theo cách thứ nhất, quá trình hoạt hoá sẽ châm ngòi làm giải phóng các protein chứa trong các hạt trong bào tương của tế bào NK về phía tế bào bị nhiễm. Các protein chứa trong các hạt này của tế bào NK bao gồm các phân tử có khả năng tạo ra các lỗ thủng trên màng nguyên sinh chất của tế bào bị nhiễm, đồng thời các phân tử khác trong số các protein ấy “chui” sang tế bào bị nhiễm để hoạt hoá các enzyme của chính tế bào bị nhiễm ấy làm kích hoạt quá trình **chết tế bào theo chương trình** (programmed cell death – còn gọi là apoptosis). Các cơ chế làm tan tế bào đích của các tế bào NK cũng giống như các cơ chế do các tế bào lympho T gây độc sử dụng để giết các tế bào bị nhiễm vi sinh vật

Kết quả của các phản ứng này là các tế bào NK giết chết các tế bào của tác chủ đã bị nhiễm vi sinh vật. Bằng cách giết các tế bào của tác chủ bị nhiễm vi sinh vật, các tế bào NK cũng như các tế bào lympho T gây độc thực hiện chức năng

loại bỏ các ổ nhiễm trùng tiềm ẩn bên trong các tế bào của túc chủ bằng cách tiêu diệt các vi sinh vật lây nhiễm và nhân lên bên trong tế bào của túc chủ như các virus. Ngoài ra các tế bào NK hoạt hoá tổng hợp và chế tiết ra cytokine IFN-g, một yếu tố hoạt hoá đại thực bào làm tăng khả năng giết các vi sinh vật đã bị các đại thực bào nuốt vào. Các tế bào NK và các đại thực bào hoạt động hợp tác với nhau để loại bỏ các vi sinh vật nội bào: các đại thực bào nuốt các vi sinh vật và sản xuất ra IL-12, IL-12 hoạt hoá các tế bào NK chế tiết IFN-g, sau đó IFN-g lại hoạt hoá các đại thực bào giết các vi sinh vật mà chúng nuốt vào. Như sẽ được trình bày trong chương 6, về cơ bản trình tự các phản ứng của các tế bào NK và các tế bào lympho T là giống nhau trong việc đóng vai trò trung tâm trong đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào.



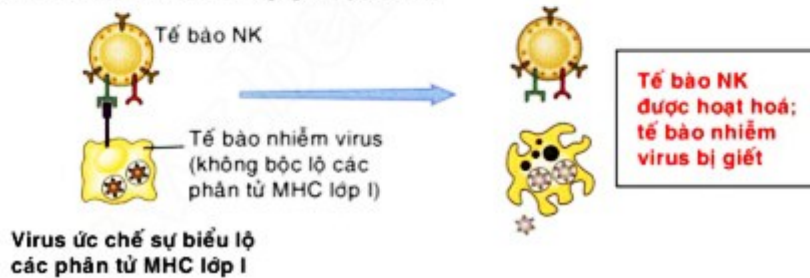
Các chức năng của các tế bào NK

Như vậy, cả túc chủ và các vi sinh vật đều tham gia vào cuộc đấu tranh sinh tồn liên tục và dai dẳng. Túc chủ thì sử dụng các tế bào lympho T gây độc để nhận diện các kháng nguyên của virus do các phân tử MHC trình diện. Về phần mình các virus lại ngăn chặn sự biểu lộ của các phân tử MHC. Các tế bào NK đã tiến hoá để đối phó với việc biến mất của các phân tử MHC. Chưa biết túc chủ hay vi sinh vật sẽ là kẻ chiến thắng, kết quả của cuộc chiến này sẽ quyết định nhiễm trùng có xảy ra hay không.

Thụ thể ức chế có gắn phối tử



Thụ thể ức chế không gắn phối tử



Chức năng của các thụ thể ức chế ở các tế bào NK

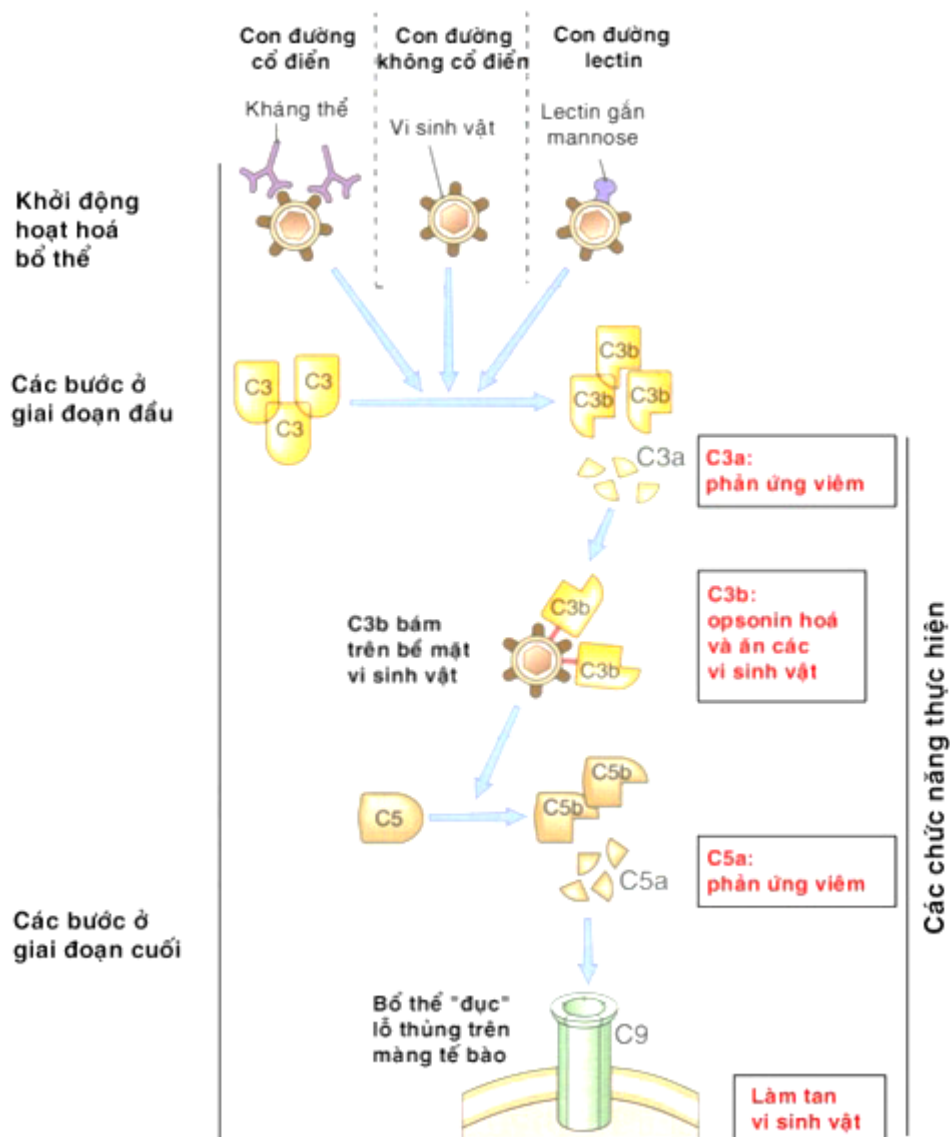
Hệ thống bổ thể

Hệ thống bổ thể là một tập hợp các protein gắn trên các màng và protein lưu hành trong hệ thống tuần hoàn có vai trò quan trọng trong đề kháng chống vi sinh vật. Rất nhiều trong số các protein của hệ thống bổ thể là các enzyme thuỷ phân protein và quá trình hoạt hoá bổ thể chính là sự hoạt hoá kế tiếp nhau của các enzyme này do đó đôi khi còn được gọi là “dòng thác” enzyme (enzymatic cascade). Hệ thống bổ thể có thể được hoạt hoá bằng một trong ba con đường khác nhau

Con đường cổ điển (classical pathway) được khởi động sau khi các kháng thể gắn vào các vi sinh vật và các kháng nguyên khác, đây là con đường gắn với đáp ứng miễn dịch dịch thể. **Con đường không cổ điển** (Tiếng Anh là alternative pathway – con đường khác; tên gọi con đường không cổ điển nhằm phân biệt với con đường cổ điển) được khởi động khi một số protein của bổ thể được hoạt hoá ở trên bề mặt các vi sinh vật. Các vi sinh vật không ngăn cản được quá trình này do chúng không có các protein điều hoà bổ thể mà chỉ có các tế bào của cơ thể mới có các protein này. Con đường không cổ điển là một thành phần của miễn dịch bẩm sinh. **Con đường thông qua lectin**, gọi tắt là con đường lectin (lectin pathway), được hoạt hoá khi một protein của huyết tương có tên là **lectin gắn mannose** (mannose-binding lectin) gắn vào các gốc mannose ở đầu tận cùng của các glycoprotein trên bề mặt của các vi sinh vật. Phân tử lectin này sẽ hoạt hoá các protein của con đường cổ điển, tuy nhiên quá trình này lại không cần có sự tham gia của các phân tử kháng

thể và do vậy con đường lectin cũng là thành phần của đáp ứng miễn dịch bẩm sinh.

Các protein của bổ thể sau khi đã được hoạt hoá có chức năng như những enzyme thuỷ phân protein có tác dụng phân cắt các protein khác của chính hệ thống bổ thể. Thành phần trung tâm của hệ thống bổ thể là một protein huyết tương có tên C3, yếu tố này bị phân cắt bởi các enzyme được tạo ra ở các bước trước đó của quá trình hoạt hoá bổ thể. Sản phẩm chính sau khi C3 bị thuỷ phân là mảnh có ký hiệu C3b, mảnh này gắn theo kiểu đồng hóa trị vào các vi sinh vật và có khả năng hoạt hoá các protein khác ở các bước tiếp theo của chuỗi phản ứng hoạt hoá bổ thể diễn ra ngay trên bề mặt các vi sinh vật. Ba con đường hoạt hoá bổ thể khác nhau ở cách khởi động mỗi con đường nhưng chúng đều giống nhau ở những bước cuối cùng cũng như các chức năng cuối cùng của chúng cũng đều giống nhau.



Các con đường hoạt hoá bổ thể

Hệ thống bổ thể có ba chức năng trong đề kháng của cơ thể. Chức năng thứ nhất được thực hiện nhờ mảnh C3b, mảnh này phủ lên các vi sinh vật tạo thuận lợi cho các tế bào làm nhiệm vụ thực bào có các thụ thể dành cho C3b dễ dàng bắt giữ sau đó tiêu diệt các vi sinh vật đó. Chức năng thứ hai do một số sản phẩm phân cắt của các protein bổ thể có tác dụng hoá hướng động (hấp dẫn hoá học làm các tế bào di chuyển) đối với các bạch cầu trung tính và các tế bào mono và thúc đẩy phản ứng viêm tại nơi diễn ra hoạt hoá bổ thể. Chức năng thứ ba đó là các protein bổ thể tham gia tạo thành các phức hợp protein thuỷ phân được gọi là **phức hợp tấn công màng** (membrane attack complex) khi được cài vào màng của vi sinh vật thì phức hợp này sẽ tạo ra các lỗ thủng làm cho nước và các ion từ bên ngoài chui vào trong làm chết các vi sinh vật. Chi tiết quá trình hoạt hoá và chức năng của bổ thể sẽ được trình bày trong chương 8.

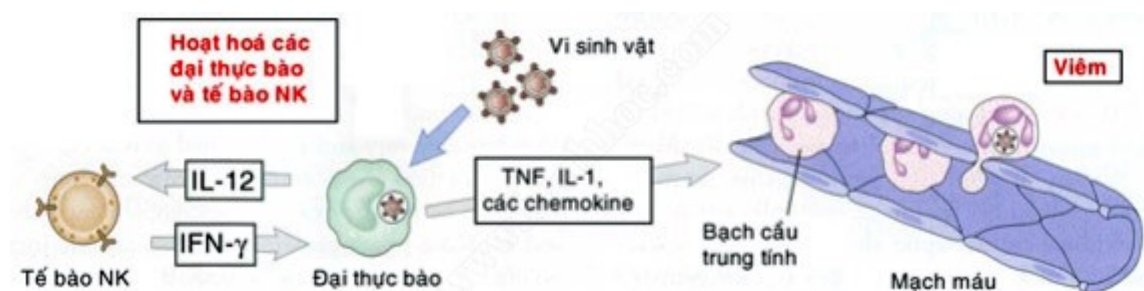
Các cytokine của miễn dịch bẩm sinh

Khi có các vi sinh vật xâm nhập, các đại thực bào và các tế bào khác đáp ứng lại bằng cách chế tiết ra các protein được gọi là các **cytokine** có tác dụng tham gia vào rất nhiều tương tác giữa các tế bào với nhau trong đáp ứng miễn dịch bẩm sinh

Các cytokine là các protein hoà tan tham gia vào các phản ứng miễn dịch và phản ứng viêm. Các cytokine đóng vai trò truyền tin qua lại giữa các bạch cầu với nhau và giữa các bạch cầu với các tế bào khác. Hầu hết các cytokine đã được xác định về phương diện phân tử thì theo qui ước chung được gọi là các interleukin để phản ánh nguồn gốc các phân tử này là từ các bạch cầu và tác dụng cũng lên các bạch cầu (tên Tiếng Anh là leukocyte). Tuy nhiên định nghĩa này đã trở nên quá hẹp vì thực tế có rất nhiều cytokine được tạo ra bởi nhiều loại tế bào khác và cũng có tác động lên nhiều loại tế bào khác không chỉ riêng các bạch cầu. Hơn nữa có nhiều cytokine đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn trên nhưng lại được gọi với tên gọi khác do các yếu tố lịch sử đặt tên chúng vào thời điểm người ta tìm ra chúng. Trong miễn dịch bẩm sinh thì các cytokine chủ yếu được tạo ra bởi các đại thực bào hoạt hoá khi chúng nhận diện các vi sinh vật. Ví dụ như khi các LPS bám và các thụ thể của chúng trên bề mặt các đại thực bào sẽ kích thích rất mạnh đại thực bào tiết ra các cytokine. Tương tự như vậy, các vi khuẩn cũng kích thích đại thực bào chế tiết các cytokine khi chúng bám vào các thụ thể đặc hiệu dành cho chúng trên bề mặt đại thực bào. Rất nhiều trong số các thụ thể này là các thụ thể thuộc họ thụ thể giống Toll.

Các cytokine cũng được tạo ra trong đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Trong dạng đáp ứng miễn dịch đó thì các cytokine lại chủ yếu được tạo ra bởi các tế bào lympho T hỗ trợ (5).

Tất cả các cytokine đều được tạo ra với một lượng rất nhỏ khi có các tác nhân kích thích ngoại lai như các vi sinh vật. Các cytokine gắn vào các thụ thể có ái lực rất cao dành cho chúng ở trên bề mặt các tế bào. Hầu hết các cytokine tác động lên chính các tế bào đã tạo ra chúng và kiểu tác động này được gọi là **tác động tự tiết** (autocrine) hoặc tác động lên các tế bào lân cận và kiểu tác động này được gọi là **tác động cận tiết** (paracrine). Trong các phản ứng của miễn dịch bẩm sinh chống nhiễm trùng thì số lượng đại thực bào tham gia đông đảo và lượng cytokine được tạo ra là khá lớn và do vậy có thể tác động lên cả các tế bào ở cách xa vị trí chế tiết, kiểu tác động này được gọi là tác động theo kiểu **nội tiết** (endocrine).



Đáp ứng chế tiết cytokine của đại thực bào và chức năng của các cytokine do đại thực bào chế tiết

Bảng 2.1: Các cytokine tham gia vào đáp ứng miễn dịch bẩm sinh

Cytokine	Tế bào chế tiết chính	Tế bào/cơ quan đích và chức năng chính
Yếu tố hoại tử u (tumor necrosis factor – TNF)	Các đại thực bào, các tế bào T	- Các tế bào nội mô: hoạt hoá (viêm, đông máu) - Bạch cầu trung tính: hoạt hoá - Vùng dưới đồi: sốt - Gan: tổng hợp các protein của pha cấp - Cơ, mô mỡ: dị hoá (suy mòn) - Nhiều loại tế bào khác: chết tế bào theo chương trình (apoptosis)

Interleukin-1 (IL-1)	Các đại thực bào, các tế bào nội mô, một số tế bào biểu mô	- Các tế bào nội mô: hoạt hoá (viêm, đông) - Vùng dưới đồi: sốt - Gan: tổng hợp các protein của pha cấp
Các chemokine	Các đại thực bào, các tế bào nội mô, các tế bào T, các nguyên bào sợi, tiểu cầu	- Bạch cầu: hoá hướng động, hoạt hoá
Interleukin-12 (IL-12)	Các đại thực bào, các tế bào có tua	- Các tế bào NK và tế bào T: tổng hợp IFN-g, tăng hoạt tính gây độc (tan) tế bào - Các tế bào T: biệt hoá theo hướng thành tế bào T _H 1
Interferon-g (IFN-g)	Các tế bào NK, các tế bào lympho T	Hoạt hoá đại thực bào, kích thích một số đáp ứng tạo kháng thể
Các IFN type 1 (IFN-a, IFN-b)	IFN-a: Các đại thực bào IFN-b: Các nguyên bào sợi	- Tất cả các tế bào: khả năng kháng virus, tăng biểu lộ các phân tử MHC lớp I - Các tế bào NK: hoạt hoá
Interleukin-10 (IL-10)	Các đại thực bào, các tế bào T (chủ yếu là T _H 2)	Các đại thực bào: ức chế sản xuất IL-12, giảm biểu lộ các đồng kích thích tố và các phân tử MHC lớp II
Interleukin-6 (IL-6)	Các đại thực bào, các tế bào nội mô, các tế bào T	- Gan: tổng hợp các protein của pha cấp - Các tế bào B: tăng sinh các tế bào tạo kháng thể
Interleukin-15 (IL-15)	Các đại thực bào, các tế bào khác	- Các tế bào NK: tăng sinh - Các tế bào T: tăng sinh
Interleukin-18 (IL-18)	Các đại thực bào	Các tế bào NK và tế bào T: tổng hợp IFN-g

Các cytokine trong đáp ứng miễn dịch bẩm sinh có một số vai trò khác nhau trong đề kháng của túc chủ. Như đã trình bày ở phần trước của chương này, TNF, IL-1 và các chemokine là các cytokine chính tham gia vào quá trình điều động các bạch cầu trung tính và các tế bào mono đến các vị trí nhiễm trùng.

Với nồng độ cao, TNF thúc đẩy quá trình tạo ra các cục máu đông gây nghẽn mạch và giảm huyết áp do tác dụng phối hợp giữa giảm co bóp cơ tim và giãn mạch. Trong các trường hợp nhiễm vi khuẩn gram âm nặng và rải rác thì có thể dẫn tới hội chứng **sốc nhiễm khuẩn** (septic shock) có thể gây tử vong. Đặc điểm của hội chứng này là tụt huyết áp gây sốc, rối loạn đông máu rải rác nội mạch, và rối loạn chuyển hoá. Tất cả các biểu hiện lâm sàng và bệnh lý học của sốc nhiễm khuẩn đều là hậu quả của tăng TNF do các đại thực bào chế tiết ra khi các LPS của vi khuẩn bám vào các đại thực bào. Khi đáp ứng với các LPS và nhiều loại vi sinh vật mà chúng ăn vào, các đại thực bào còn chế tiết ra cả IL-12. IL-12 có tác dụng hoạt hoá tế bào NK và cuối cùng lại cũng là hoạt hoá trở lại các đại thực bào như đã được trình bày ở phần trên. Các tế bào NK chế tiết ra IFN- γ có tác dụng như một cytokine hoạt hoá đại thực bào cũng đã được trình bày ở phần trên. Do các IFN- γ còn được tạo ra bởi các tế bào lympho T nên cytokine này được cho là có vai trò trong cả đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và đáp ứng miễn dịch thích ứng. Trong nhiễm virus thì các đại thực bào và các tế bào khác bị nhiễm virus sẽ sản sinh ra các cytokine thuộc nhóm các **interferon** (viết tắt là IFN) type I có tác dụng ức chế không cho virus nhân lên và ngăn ngừa sự lan rộng của virus tới các tế bào chưa bị nhiễm. Một trong số các IFN type I là IFN- α đang được sử dụng trên lâm sàng để điều trị các trường hợp viêm gan virus mạn tính.

Các protein huyết tương khác của miễn dịch bẩm sinh

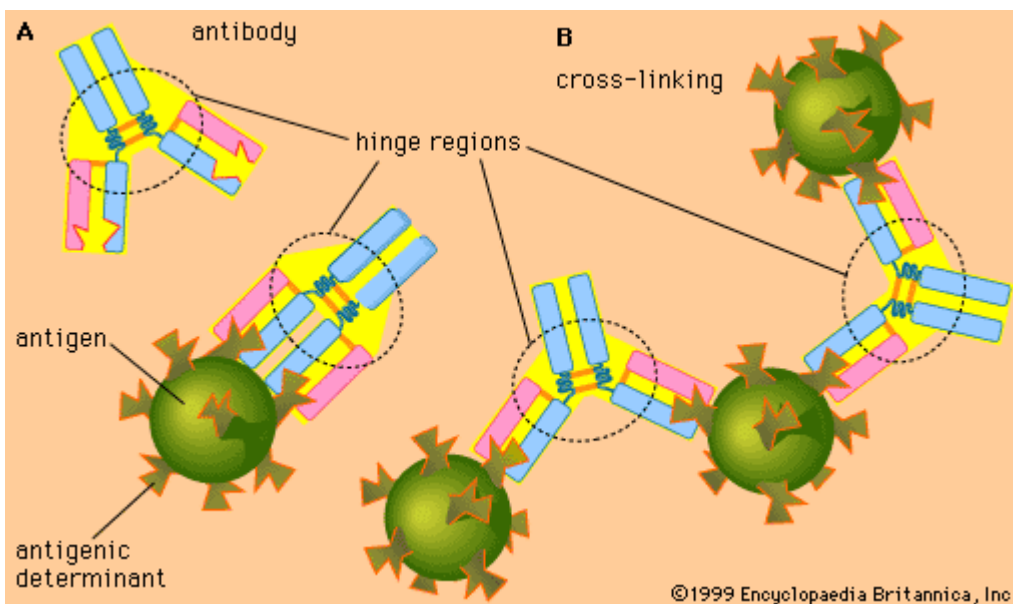
Ngoài các protein của hệ thống bổ thể thì một số protein khác trong máu cũng tham gia vào tạo nên sức đề kháng chống nhiễm trùng. Các phân tử **lectin gắn mannose** (mannose-binding lectin – viết tắt là MBL) là một protein có khả năng nhận diện các carbohydrate của vi sinh vật và có thể phủ lên các vi sinh vật ấy làm cho chúng dễ bị các tế bào làm nhiệm vụ thực bào bắt giữ và ăn hoặc gây hoạt hoá bổ thể theo con đường lectin. MBL là thành viên của họ các protein collectin là các protein có cấu trúc tương tự như collagen và có chứa một lãnh vực gắn carbohydrate (lectin). Các protein của hoạt dịch trong phổi cũng thuộc họ collectin và có tác dụng tham gia bảo vệ đường hô hấp chống nhiễm trùng. Protein phản ứng C (C-reactive protein – viết tắt là CRP) bám vào phosphorylcholine trên các vi sinh vật và phủ lên các vi sinh vật để cho các đại thực bào, là các tế bào có các thụ thể đặc hiệu, dễ tiếp cận các vi sinh vật và ăn

chúng. Nồng độ các protein huyết tương này trong máu tăng lên nhanh chóng sau khi có nhiễm trùng.

Đáp ứng bảo vệ này được gọi là **đáp ứng pha cấp** (acute phase response) chống nhiễm trùng.

Các đáp ứng miễn dịch bẩm sinh đối với các loại vi sinh vật khác nhau có thể khác nhau và được điều chỉnh sao cho thích hợp nhất để loại bỏ các vi sinh vật đó. Các vi khuẩn ngoại bào và nấm thường bị ngăn chặn bởi các tế bào làm nhiệm vụ thực bào và hệ thống bổ thể hoặc bởi các protein của pha cấp. Đề kháng chống các vi khuẩn nội bào và virus được thực hiện bởi các tế bào làm nhiệm vụ thực bào và các tế bào NK cùng với các cytokine là những nhân tố tham gia truyền đạt thông tin qua lại giữa các loại tế bào này.

BÀI 5. KHÁNG NGUYÊN (ANTIGEN)



1. Khái niệm

1.1. Kháng nguyên

Kháng nguyên (antigen) là những phân tử lạ hoặc vật lạ, thường là các protein, khi xâm nhập vào cơ thể chủ thì có khả năng kích thích cơ thể chủ sinh ra các đáp ứng miễn dịch đặc hiệu chống lại chúng.

1.2. Tính sinh miễn dịch và tính kháng nguyên

Tính sinh miễn dịch và tính kháng nguyên là hai phạm trù liên quan đến nhau nhưng khác hẳn nhau.

Tính sinh miễn dịch (immunogenicity) là khả năng kích thích sinh ra đáp ứng miễn dịch dịch thể hoặc đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào đặc hiệu với kháng nguyên:

Tế bào B + Kháng nguyên[®] Đáp ứng miễn dịch dịch thể

Tế bào T + Kháng nguyên[®] Đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào

Với ý nghĩa này chúng ta có thể gọi các kháng nguyên dưới một tên khác chính xác hơn là chất sinh miễn dịch (immunogen).

Tính kháng nguyên (antigenicity) là khả năng kết hợp một cách đặc hiệu của kháng nguyên với các sản phẩm cuối cùng của các đáp ứng trên (tức là với kháng thể trong đáp ứng miễn dịch dịch thể hoặc các thụ thể của tế bào lympho T dành cho kháng nguyên trong đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào).

Mặc dù tất cả các phân tử có tính sinh miễn dịch thì đều có tính kháng nguyên. Nhưng ngược lại không phải bất kỳ một phân tử nào có tính kháng nguyên thì cũng đều có tính sinh miễn dịch. Một số phân tử được gọi là **haptens** có tính kháng nguyên nhưng bản thân chúng không có khả năng kích thích sinh ra một đáp ứng miễn dịch đặc hiệu. Nói một cách khác các hapten có tính kháng nguyên nhưng không có tính sinh miễn dịch.

Khi hapten được gắn với một protein thích hợp nào đó thì phức hợp hapten-protein này lại trở nên có tính sinh miễn dịch, và đáp ứng miễn dịch do phức hợp này kích thích sinh ra chủ yếu là chống lại và mang tính đặc hiệu với phần hapten; phân tử protein gắn với hapten như vậy được gọi là protein tải (carrier protein). Như vậy phức hợp hapten-protein tải là chất sinh miễn dịch hoàn chỉnh với hai yêu cầu cần và đủ là tính kháng nguyên (do hapten cung cấp) và tính sinh miễn dịch (do protein tải cung cấp). Rất nhiều chất quan trọng về phương diện miễn dịch học bao gồm thuốc, các hormon peptide và các hormon steroid có thể hoạt động như các hapten.

2. Các yếu tố ảnh hưởng đến tính sinh miễn dịch

2.1. Những tính chất của bản thân kháng nguyên ảnh hưởng đến tính sinh miễn dịch

Có bốn đặc điểm của chất sinh miễn dịch góp phần quyết định tính sinh miễn dịch của nó đó là tính lạ, kích thước phân tử, thành phần và tính không thuần nhất về phương diện hoá học, và khả năng giáng hoá để có thể được xử lý và trình diện cùng với một phân tử MHC trên màng tế bào trình diện kháng

nguyên hoặc tế bào của cơ thể bị biến đổi.

- **Tính lạ:** Để kích thích cơ thể sinh ra một đáp ứng miễn dịch thì phân tử kích thích này phải được nhận biết như là một phân tử không phải của bản thân cơ thể đó (thực sự không phải của cơ thể hoặc của cơ thể nhưng bị nhận nhầm). Sự nhận biết những gì là của chính bản thân mình xuất hiện rất sớm trong quá trình phát triển bào thai, ngay khi các tế bào lympho chưa chín được tiếp xúc với các thành phần của bản thân cơ thể.

Bất kỳ một phân tử nào không được hệ thống miễn dịch nhận biết trong giai đoạn này thì sẽ được nhận biết như không phải là của bản thân cơ thể đó, hay nói cách khác là lạ. Khi một kháng nguyên xâm nhập vào một cơ thể thì mức độ sinh miễn dịch của chúng phụ thuộc vào mức độ lạ. Nhìn chung khoảng cách tiến hoá càng xa giữa hai loài thì sự khác biệt về di truyền và sự khác biệt về kháng nguyên giữa hai cơ thể sẽ càng lớn, hay nói cách khác là càng lạ. Ví dụ albumin huyết thanh bò sẽ kích thích sinh đáp ứng miễn dịch ở gà mạnh hơn là ở một loài gần với loài bò như dê.

Tuy vậy cũng có một số ngoại lệ của qui luật này: một số đại phân tử như collagen và cytochrome C có cấu trúc thay đổi theo tiến hoá nhưng lại có tính sinh miễn dịch yếu giữa các loài với nhau. Trái lại, một số yếu tố của bản thân (như giác mạc, tinh dịch) do chúng nằm ở những vị trí đặc ưu cách biệt với hệ thống miễn dịch do đó chúng bị hệ thống miễn dịch coi là lạ đến nỗi khi đưa các mô này vào chính cơ thể của nó thì nó cũng có tính sinh miễn dịch mạnh (nhận nhầm là lạ do chưa tiếp xúc bao giờ).

- **Kích thước phân tử:**

Có một mối quan hệ giữa kích thước của các đại phân tử và tính sinh miễn dịch của chúng. Các kháng nguyên có tính sinh miễn dịch tốt thường phải có trọng lượng phân tử lớn hơn 100.000 dalton (Da). Nhìn chung những phân tử có trọng lượng phân tử thấp hơn cỡ 500 đến 10.000 Da có tính sinh miễn dịch yếu. Tuy nhiên trong một số trường hợp một số phân tử có trọng lượng phân tử thấp hơn 1.000 Da (ví dụ như glucagon) cũng có tính sinh miễn dịch.

- **Thành phần hoá học và tính không thuần nhất:** Chỉ kích thước và tính lạ chưa đủ để xác định tính sinh miễn dịch, mà cần phải có các tính chất khác. Ví dụ các homopolymer tổng hợp (tức là những polymer gồm có chỉ một loại acid amine hoặc oxa) không có tính sinh miễn dịch dù cho kích thước của chúng có lớn như thế nào.

Việc tổng hợp các copolymer tạo thành từ các acid amine khác nhau đã làm sáng tỏ vai trò của cấu trúc hoá học đối với tính sinh miễn dịch. Các copolymer có hai hay nhiều loại acid amine và có kích thước đủ lớn thì có tính sinh miễn dịch cao. Nếu bổ sung thêm các loại acid amine thơm như tyrosine hoặc phenylalanine thì tính sinh miễn dịch của các polymer tổng hợp này tăng lên rõ rệt.

Ví dụ một copolymer tổng hợp gồm acid glutamic và lysine muốn có tính sinh miễn dịch thì cần phải có trọng lượng phân tử là 30.000 đến 40.000 Da. Nếu bổ sung tyrosine vào copolymer này thì trọng lượng phân tử chỉ cần từ 10.000 đến 20.000 Da cũng đủ để có tính sinh miễn dịch. Nếu bổ sung cả tyrosine và phenylalanine thì chỉ cần trọng lượng phân tử 4.000 Da là đã có tính sinh miễn dịch. Cả 4 mức độ cấu trúc protein bậc 1, bậc 2, bậc 3 và bậc 4 đều có ảnh hưởng đến tính phức tạp trong cấu trúc của một protein và vì vậy cũng ảnh hưởng đến tính sinh miễn dịch.

- Khả năng giáng hoá:

Sự hình thành đáp ứng miễn dịch dịch thể và đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào đều đòi hỏi sự tương tác của tế bào T với các quyết định kháng nguyên được xử lý và trình diện cùng phân tử MHC trên bề mặt tế bào. Với tế bào T_H thì kháng nguyên phải được trình diện cùng với các phân tử MHC lớp II trên bề mặt các tế bào trình diện kháng nguyên, còn với tế bào T_C thì kháng nguyên phải được trình diện cùng với các phân tử MHC lớp I trên bề mặt các tế bào của bản thân đã bị thay đổi. Vì vậy, các đại phân tử nếu không được chế biến, xử lý để rồi có thể được trình diện cùng các phân tử MHC thì có tính sinh miễn dịch thấp. Điều này có thể chứng minh với các polymer tổng hợp của các acid amine D. Các acid amine D là các chất đồng phân lập thể của các acid amine L.

Các enzyme của đại thực bào chỉ có thể phân cắt các protein chứa các acid amine L mà không có tác dụng trên các đồng phân lập thể của chúng là các acid amine D. Vì vậy, các polymer của các acid amine D sẽ không được xử lý bởi đại thực bào do đó các acid amine D có tính sinh miễn dịch rất thấp.

Nhìn chung các phân tử không hoà tan có tính sinh miễn dịch lớn hơn các phân tử nhỏ và hoà tan bởi vì chúng dễ bị các đại thực bào nuốt và xử lý. Tạo liên kết hoá học chéo giữa các phân tử, gây ngưng tập bằng nhiệt và gắn vào các

khuôn không hoà tan là những cách thường được dùng để làm tăng tính không hoà tan của các đại phân tử và do vậy tạo thuận lợi cho đại thực bào nuốt chúng và làm tăng tính sinh miễn dịch của chúng.

2.2. Những tính chất của hệ thống sinh học ảnh hưởng đến tính sinh miễn dịch

Ngay cả khi đã có đủ điều kiện để có tính sinh miễn dịch như tính lạ, kích thích phân tử, tính phức tạp về cấu trúc, khả năng giáng hoá của đại phân tử thì tính sinh miễn dịch vẫn còn phụ thuộc vào các tính chất của hệ thống sinh học mà kháng nguyên xâm nhập. Các tính chất này bao gồm kiểu hình di truyền của tác chủ, liều và đường vào của kháng nguyên, có hay không sử dụng các tá chất miễn dịch.

- **Kiểu hình của tác chủ:** Cấu trúc di truyền của tác chủ có ảnh hưởng lớn đến khả năng sinh đáp ứng miễn dịch của tác chủ cũng như cường độ của đáp ứng ấy. Hugh McDevitt đã chứng minh rằng hai dòng chuột nhắt thuần chủng khác nhau hình thành đáp ứng miễn dịch rất khác nhau với cùng một kháng nguyên polypeptide tổng hợp.

Sau khi tiếp xúc với kháng nguyên một dòng sinh ra kháng thể với nồng độ cao, trong khi dòng kia sinh ra kháng thể với nồng độ thấp. Nếu cho lai chéo hai dòng với nhau thì các con lai ở thế hệ F1 có đáp ứng với kháng nguyên này ở mức độ trung bình. Bằng phương pháp phân tích lai chéo ngược người ta đã định vị được gene kiểm soát tính đáp ứng miễn dịch ở một vùng nằm trong phức hợp gene hoà hợp mô chủ yếu (phức hợp MHC). Nhiều thực nghiệm cũng đã chứng minh sự liên quan giữa việc kiểm soát di truyền của tính sinh miễn dịch với các gene nằm trong phức hợp MHC.

Người ta đã chỉ ra rằng các protein là sản phẩm của các gene này (tức các phân tử MHC) tham gia vào quá trình trình diện kháng nguyên cho tế bào T và đóng vai trò trung tâm trong việc quyết định mức độ của đáp ứng miễn dịch với một kháng nguyên. Đáp ứng của một tác chủ với một kháng nguyên còn phụ thuộc bởi các gene mã hoá các thụ thể của tế bào B và tế bào T dành cho kháng nguyên và vào các gene mã hoá các protein khác nhau tham gia vào các cơ chế đáp ứng miễn dịch. Sự thay đổi di truyền của tất cả các gene này sẽ làm ảnh hưởng đến tính sinh miễn dịch của tác chủ đối với một phân tử kháng nguyên biết trước.

- **Liều lượng kháng nguyên và đường vào của kháng nguyên:** Đối với bất kỳ một kháng nguyên thực nghiệm nào cũng cần phải có sự kết hợp giữa liều

lượng tối ưu, lối vào của kháng nguyên và qui trình gây miễn cảm thì mới tạo nên được một đáp ứng miễn dịch có cường độ cao nhất. Liều kháng nguyên thấp thì không thể tạo nên được đáp ứng miễn dịch do chúng không đủ để hoạt hoá các tế bào lympho hoặc do chúng gây ra một tình trạng không đáp ứng (dung nạp liều thấp). Ngược lại một liều quá lớn kháng nguyên cũng không kích thích được đáp ứng miễn dịch vì chúng làm cho các tế bào lympho rơi vào trạng thái không đáp ứng (dung nạp liều cao).

Thực nghiệm sau đây trên chuột nhắt với kháng nguyên polysaccharide vỏ phế cầu tinh chế đã cho thấy tầm quan trọng của liều lượng: với liều 0,5 mg kháng nguyên không kích thích sinh đáp ứng miễn dịch được, trong khi đó với liều 1.000 lần thấp hơn ($5 \cdot 10^{-4}$ mg) lại sinh ra được đáp ứng tạo kháng thể với cường độ cao. Hiện tượng không đáp ứng miễn dịch khi được tiếp xúc với liều kháng nguyên quá thấp hoặc quá cao còn được gọi là dung nạp miễn dịch.

Nếu đưa kháng nguyên vào cơ thể chỉ một lần thì thường chỉ kích thích sinh ra được đáp ứng miễn dịch với cường độ thấp. Trái lại, nếu đưa cùng một kháng nguyên vào một cơ thể nhưng lặp lại nhiều lần trong vòng thời gian vài tuần thì lại gây được đáp ứng miễn dịch với cường độ cao. Khi đưa nhắc lại kháng nguyên vào cơ thể như vậy sẽ có tác dụng kích thích làm cho các tế bào lympho T và B đặc hiệu với kháng nguyên tăng sinh mạnh hơn thành các clone tế bào.

Có thể đưa các kháng nguyên thực nghiệm vào cơ thể súc chủ bằng các đường tiêu hoá, đường tĩnh mạch, tiêm trong da, tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tiêm phúc mạc. Lối vào của kháng nguyên sẽ quyết định cơ quan miễn dịch nào và quần thể tế bào nào sẽ tiếp xúc với chúng để tham gia vào sự hình thành đáp ứng miễn dịch. Kháng nguyên vào theo đường tĩnh mạch trước tiên sẽ được chuyển đến lách, kháng nguyên tiêm dưới da sẽ về hạch lympho. Sự khác biệt của các quần thể lympho cư trú trong các cơ quan này sẽ tạo nên sự khác nhau về chất lượng của đáp ứng miễn dịch.

- **Tá chất:** Tá chất (adjuvant, bắt nguồn từ từ *adjuvare* trong Tiếng La Tinh có nghĩa là hỗ trợ hoặc giúp đỡ) là những chất khi được trộn với kháng nguyên và tiêm cùng với chúng sẽ làm tăng tính sinh miễn dịch của kháng nguyên. Người ta thường sử dụng tá chất để làm tăng đáp ứng miễn dịch khi kháng nguyên có tính sinh miễn dịch thấp hoặc khi chỉ có được một lượng nhỏ kháng nguyên.

Ví dụ đáp ứng tạo kháng thể ở chuột chống lại albumin huyết thanh bò sẽ tăng lên 5 lần hoặc hơn nữa nếu trộn albumin huyết thanh bò với tá chất. Cho đến nay chúng ta chưa biết rõ bằng cơ chế nào mà tá chất làm tăng đáp ứng miễn dịch. Có một số cơ chế được giả thiết (bảng 1). Một số tá chất có tác dụng kéo dài sự tồn tại của kháng nguyên trong cơ thể tức chủ gây miễn dịch. Ví dụ khi trộn kháng nguyên với sulphat kali nhôm (còn gọi là alum) thì muối này sẽ gây tủa protein kháng nguyên. Khi tiêm tủa này thì các kháng nguyên sẽ được giải phóng chậm hơn từ nơi tiêm vào cơ thể tức chủ, vì vậy thời gian tiếp xúc với kháng nguyên chỉ là vài ngày nếu không có tá chất sẽ tăng lên vài tuần nếu được trộn với tá chất.

Sự tăng kích thước của tủa cũng làm tăng hiệu quả của tá chất bởi vì các đại phân tử dễ được đại thực bào nuốt hơn. Các tá chất nước trong dầu của Freund gồm có kháng nguyên trong dung dịch nước, dầu khoáng và một chất nhũ hoá như monooleate manid, tá chất này đã phân tán dầu thành các giọt nhỏ bao quanh kháng nguyên vì vậy kháng nguyên được giải phóng rất chậm từ nơi tiêm vào cơ thể. Tá chất Freund hoàn chỉnh (Freund's complete adjuvant) có thêm Mycobacterium đã bị giết bằng nhiệt hoà trong nhũ tương nước trong dầu có hiệu lực cao hơn loại tá chất Freund không hoàn chỉnh (Freund's incomplete adjuvant) bởi vì các thành phần muramyl dipeptide của vách tế bào Mycobacterium sẽ hoạt hoá đại thực bào làm tăng hoạt động thực bào, tăng biểu lộ các phân tử MHC lớp II và các phân tử B7 trên màng tế bào, đồng thời tăng tiết các cytokine như IL-1.

Phân tử B7 và các cytokine do đại thực bào tiết ra là đồng kích thích tố kích thích hoạt hoá các tế bào T_H . Cả hoạt động trình diện kháng nguyên và các tín hiệu đồng kích thích tế bào T_H đều tăng lên khi có tá chất. Các tá chất khác như các polyribonucleotide tổng hợp và các lipopolysaccharide vi khuẩn kích thích đáp ứng tăng sinh không đặc hiệu của tế bào lympho vì vậy làm tăng cường khả năng chọn lựa clone tế bào lympho do kháng nguyên kích thích. Một số tá chất kích thích phản ứng viêm tại chỗ và mạn tính do vậy thu hút các tế bào làm nhiệm vụ thực bào và lympho đến nơi có kháng nguyên. Sự thâm nhiễm các tế bào này tại nơi tiêm tá chất thường dẫn đến hình thành các u hạt. Cả alum lẫn các tá chất Freund đều có thể gây nên các u hạt. Sự tăng số lượng đại thực bào tại u hạt và các đại thực bào ở đây đều là đại thực bào hoạt hoá nên cũng làm tăng quá trình hoạt hoá các tế bào T_H .

Bảng 1: Cơ chế tác động theo suy luận của các tá chất thường dùng

Tá chất	Cơ chế tác động (suy luận, chưa chắc chắn)			
	Kéo dài thời gian có mặt của kháng nguyên	Tăng tín hiệu đồng kích thích	Tạo u hạt	Kích thích không đặc hiệu tế bào lympho
Tá chất Freund không hoà chỉnh	+	+	+	-
Tá chất Freund hoà chỉnh	+	++	++	-
Sulphat kali nhôm (alum)	+	?	+	-
Mycobacterium tuberculosis	-	?	+	-
Bordetella pertusis	-	?	-	+
Lipopolysaccharide (LPS) của vi khuẩn	-	+	-	+
Polynucleotide tổng hợp (poly IC/poly AU)	-	?	-	+

3. Quyết định kháng nguyên

Các tế bào miễn dịch không phản ứng với hoặc không nhận diện toàn bộ phân tử kháng nguyên mà chúng chỉ nhận diện những vị trí nhất định trên phân tử kháng nguyên. Những vị trí đó được gọi là các **epitope** hay các **quyết định kháng nguyên**. Quyết định kháng nguyên là những vùng hoạt động về phương diện miễn dịch của một kháng nguyên có thể kết hợp một cách đặc hiệu với các thụ thể dành cho kháng nguyên ở trên bề mặt tế bào lympho hoặc với kháng thể do tế bào lympho B tiết ra.

Một phân tử kháng nguyên có thể có nhiều quyết định kháng nguyên giống hoặc khác nhau. Cơ thể chủ có khả năng sinh ra từng loại đáp ứng miễn dịch riêng cho từng loại quyết định kháng nguyên theo kiểu “nồi nào vung ấy”. Vì vậy gọi là đáp ứng miễn dịch đặc hiệu. Kháng nguyên có chỉ một loại quyết định kháng nguyên (có thể là nhiều quyết định kháng nguyên nhưng chúng giống hệt nhau) thì được gọi là **kháng nguyên đơn giá**. Kháng nguyên có từ hai quyết định kháng nguyên khác nhau thì gọi là **kháng nguyên đa giá**. Giữa các phân tử kháng nguyên khác nhau có thể có một số quyết định kháng nguyên giống nhau, được gọi là **quyết định kháng nguyên phản ứng chéo**.

Sự tương tác giữa tế bào lympho và một kháng nguyên phức tạp có thể xảy ra ở các mức độ cấu trúc kháng nguyên khác nhau. Trong trường hợp kháng nguyên là protein thì cấu trúc của quyết định kháng nguyên có thể là cấu trúc bậc 1 (mạch thẳng), bậc 2, bậc 3 và cũng có thể là cấu trúc bậc 4 (lập thể).

4. Một số loại kháng nguyên

4.1. Kháng nguyên nhóm máu

Sự hiểu biết về kháng nguyên nhóm máu là rất cần thiết vì truyền máu là một phương pháp điều trị được ứng dụng rộng rãi trên lâm sàng. Trước đây, khi chưa có những hiểu biết đầy đủ về kháng nguyên nhóm máu, rất nhiều trường hợp truyền máu đã dẫn đến những tai biến nguy hiểm cho người nhận máu, mặc dù những người này lần đầu tiên được truyền máu. Ngày nay, chúng ta hiểu rằng nguyên nhân của các tai biến đó là do sự có mặt của kháng thể trong cơ thể nhận chống lại các kháng nguyên có tính sinh miễn dịch cao có mặt trên hồng cầu của người cho.

Trên bề mặt hồng cầu người có nhiều loại kháng nguyên khác nhau; các kháng nguyên này được sắp xếp thành các hệ kháng nguyên, chúng do các locus khác nhau kiểm soát và tồn tại độc lập với nhau trên cùng một tế bào hồng cầu. Hệ thống nhóm máu là một hoặc nhiều locus quy định cấu trúc của một số kháng nguyên nhất định trên bề mặt các tế bào hồng cầu. Như vậy, mỗi hệ thống nhóm máu có ít nhất là hai nhóm máu (phenotyp). Cho đến nay, người ta đã xác định được 20 hệ thống nhóm máu khác nhau, với khoảng trên 200 kháng nguyên trên bề mặt hồng cầu người. Một số hệ thống nhóm máu quan trọng gồm có hệ ABO, hệ Rh, hệ Lewis, hệ MNS, hệ P, hệ Kell, hệ Duffy, hệ Kidd. Trong số đó, hệ ABO và hệ Rh có tầm quan trọng hơn cả.

4.1.1. Hệ ABO:

Hệ này bao gồm 4 nhóm máu (phenotyp) khác nhau là nhóm A, nhóm B, nhóm AB và nhóm O. Ký hiệu nhóm máu biểu thị kháng nguyên trên bề mặt hồng cầu: cơ thể nhóm máu A có kháng nguyên A trên bề mặt hồng cầu; tương tự như vậy cơ thể nhóm máu B có kháng nguyên B, cơ thể nhóm máu AB có cả hai kháng nguyên A và B, và cơ thể nhóm máu O không có kháng nguyên A lẫn B trên bề mặt hồng cầu. Kháng thể kháng các kháng nguyên hồng cầu hệ ABO là kháng thể tự nhiên, nghĩa là chúng có mặt trong các cá thể người một cách bẩm sinh.

Tuy nhiên, trong cơ thể mỗi người sẽ không có kháng thể chống kháng nguyên hồng cầu của chính bản thân mình (đây là trạng thái dung nạp miễn dịch). Như vậy, ở cơ thể nhóm máu A có kháng thể chống kháng nguyên B, cơ thể có nhóm máu B có kháng thể chống kháng nguyên A, cơ thể nhóm máu AB không có kháng thể chống A và chống B, còn cơ thể nhóm máu O có cả kháng thể chống A và chống B. Kháng thể chống A và B chủ yếu thuộc lớp IgM, có khả năng gây phản ứng ngưng kết rất cao. Trên thực tế, người ta xác định nhóm máu hệ ABO bằng phản ứng ngưng kết hồng cầu với các kháng thể kháng A và kháng B.

Ban đầu, người ta cho rằng các kháng nguyên thuộc hệ ABO do một locus với 3 allele A, B và O kiểm soát, trong đó A và B trội hơn O. Bảng dưới đây trình bày các genotype và phenotype cùng với kháng thể trong huyết thanh ở các cơ thể khác nhau:

Genotyp	Phenotyp	Kháng thể
A/A, A/O	A	Chống B
B/B, B/O	B	Chống A
O/O	O	Chống A, chống B
A/B	AB	Không có KT chống A và chống B

Dùng các proteaza cắt dần các acid amine trong cấu trúc kháng nguyên, người ta thấy tính đặc hiệu của kháng nguyên không thay đổi, nhưng khi dùng các enzyme để cắt các gốc -oza ra khỏi phần polysaccharide trong cấu trúc kháng nguyên thì tính đặc hiệu của kháng nguyên bị thay đổi. Do đó có thể kết luận rằng tính đặc hiệu của kháng nguyên hồng cầu hệ ABO được quyết định bởi sự có mặt của một số gốc -oza trong phần polysaccharide.

Ngày nay, người ta thấy tất cả các kháng nguyên này đều có chung một "lõi" sphingolipit polysaccharide. Nếu lõi này được gắn thêm gốc fucoza (nhờ sự xúc tác của enzyme fucosyl transferaza) thì tạo thành chất H, chất này có trên bề mặt hồng cầu của hầu hết các cơ thể, và đóng vai trò là chất nền để tạo nên kháng nguyên A và kháng nguyên B.

Nếu tại vị trí galactosa cuối cùng của chất H có gắn thêm gốc n-acetyl galactozamin (nhờ sự xúc tác của enzyme n-acetyl galactozamin transferaza) thì tạo thành kháng nguyên A, còn nếu cũng tại vị trí galactosa cuối cùng đó có gắn thêm một gốc galactosa nữa (với sự xúc tác của enzyme galactozyl transferaza) thì tạo thành kháng nguyên B

Với việc phát hiện ra bản chất các kháng nguyên nhóm máu hệ ABO, có thể hiểu về chúng như sau: sự hình thành các kháng nguyên nhóm máu hệ ABO có sự tham gia của hai hệ thống gen, hệ thống gene ABO và hệ thống gene Hh. Các hệ thống này di truyền một cách độc lập với nhau, và sản phẩm trực tiếp của chúng là các enzyme xúc tác việc gắn một gốc -oza lên chất nền: enzyme fucosyl transferaza là sản phẩm trực tiếp của gene H, enzyme n-acetyl galactozamin transferaza là sản phẩm trực tiếp của gene A, và enzyme galactozyl transferaza là sản phẩm trực tiếp của gene B. Người có nhóm máu A có cả gene A lẫn gene H, do đó trên bề mặt hồng cầu có chất H, đồng thời do có enzyme n-acetyl galactozamin transferaza (là sản phẩm của gene A) nên có khả năng chuyển chất H thành kháng nguyên A, do đó có ở những người này có kháng nguyên A trên bề mặt hồng cầu.

Tương tự như vậy, người nhóm máu B có cả chất H và kháng nguyên B trên bề mặt hồng cầu, và người nhóm máu AB có cả chất H lẫn kháng nguyên A và B trên bề mặt hồng cầu. Tuy nhiên, với những người nhóm máu O theo cách xác định nhóm máu ABO truyền thống (phản ứng ngưng kết hồng cầu sử dụng kháng huyết thanh mẫu chống A và chống B), vấn đề trở nên phức tạp hơn. Đa số những người này có gene H (genotype HH hoặc Hh), và do đó có chất H trên bề mặt hồng cầu, song vì họ không có gene A và/hoặc gene B nên không có kháng nguyên A và/hoặc B trên bề mặt hồng cầu, khi làm xét nghiệm nhóm máu được ghi nhận là nhóm O (song trên bề mặt hồng cầu của họ có chất H).

Còn lại một số ít người không có gene H (genotype hh) nên không có chất H trên bề mặt hồng cầu, và do đó cũng không thể có kháng nguyên A và/hoặc B trên bề mặt hồng cầu; khi làm phản ứng xác định nhóm máu, họ cũng được ghi nhận là nhóm O, song trong huyết thanh những người này có thể có kháng thể chống chất H. Khi truyền máu của người nhóm máu O mà bề mặt hồng cầu có chất H cho người nhóm máu O không có chất H, có thể xảy ra tai biến truyền nhầm nhóm máu. Nhóm máu đặc biệt này có tên gọi là nhóm O Bombay.

4.1.2. Hệ Rh

Landsteiner và Wiener (1930) đã nhận thấy như sau: nếu lấy hồng cầu khi Rhesus gây miễn dịch cho thỏ, thì huyết thanh thỏ không những có khả năng gây ngưng kết hồng cầu khi mà còn có thể gây ngưng kết hồng cầu của một số người. Ban đầu, những người có hồng cầu bị ngưng kết bởi huyết thanh thỏ như mô tả ở trên được xếp vào nhóm Rh⁺, và những người có hồng cầu không bị ngưng kết được xếp vào nhóm Rh⁻, hình thành một hệ thống nhóm máu gọi

là hệ thống nhóm máu Rh. Trong hệ thống nhóm máu Rh có nhiều kháng nguyên, phần lớn trong số chúng có tính phản ứng chéo và có tính sinh miễn dịch yếu, trừ kháng nguyên D có tính sinh miễn dịch mạnh. Khi trên bề mặt hồng cầu của một cơ thể có kháng nguyên D thì cơ thể đó được gọi là Rh^+ mà không cần để ý đến các kháng nguyên khác trong hệ Rh như thế nào.

Kháng thể kháng D không xuất hiện tự nhiên trong huyết thanh, mà chúng chỉ được hình thành ở cơ thể Rh^- khi cơ thể Rh^- được gây miễn dịch bằng hồng cầu có kháng nguyên D (Rh^+), chẳng hạn trong trường hợp truyền máu của người Rh^+ cho người Rh^- , hoặc trường hợp người mẹ Rh^- mang thai Rh^+ ; trong các trường hợp này, kháng thể chủ yếu thuộc lớp IgG.

Việc xác định nhóm máu hệ Rh rất phức tạp do tính phản ứng chéo của kháng nguyên, do kháng nguyên yếu và do huyết thanh không gây ngưng kết mạnh như đối với hệ ABO. Trong thực tế, để phát hiện các kháng nguyên trong hệ Rh hoặc phát hiện kháng thể kháng D trong huyết thanh, người ta thường làm phản ứng Coombs trực tiếp hoặc gián tiếp. Chẳng hạn, để phát hiện kháng thể kháng D trong một mẫu huyết thanh, trước tiên người ta trộn huyết thanh đó với một hỗn dịch hồng cầu có kháng nguyên D, sau đó rửa hồng cầu rồi cho thêm huyết thanh thử kháng globulin người; nếu xảy ra hiện tượng ngưng kết hồng cầu thì có thể kết luận rằng trong mẫu huyết thanh được xét nghiệm có mặt kháng thể kháng D. Vấn đề này sẽ được bàn kỹ hơn trong phần “Các phản ứng kháng nguyên - kháng thể”.

4.2. Các kháng nguyên vi sinh vật

Một tế bào vi khuẩn có cấu trúc kháng nguyên khá phức tạp: chúng có thể là các kháng nguyên vỏ (kháng nguyên bề mặt), kháng nguyên vách, kháng nguyên lông, kháng nguyên ngoại tế bào (ngoại độc tố, enzyme ...)

Các kháng nguyên vỏ vi khuẩn thường có bản chất là polysaccharide, và có thể dựa vào tính đặc hiệu của các polysaccharide này để định type vi khuẩn trong một loài vi khuẩn nào đó. Chẳng hạn, dựa vào kháng nguyên vỏ, có thể phân định được tới khoảng 80 type huyết thanh khác nhau của vi khuẩn *Diplococcus pneumoniae*.

Các kháng nguyên lông vi khuẩn có bản chất là protein. Kháng nguyên lông cũng mang tính đặc hiệu với các type vi khuẩn; với *Salmonella* chẳng hạn, người ta có thể phân định được trên 1000 type huyết thanh khác nhau dựa

vào tính đặc hiệu của kháng nguyên lông.

Các kháng nguyên ngoại tế bào của vi khuẩn (ngoại độc tố, enzyme ...) cũng có bản chất là protein. Các kháng nguyên này có tính đặc hiệu với type vi khuẩn, và do đó có thể được ứng dụng để chẩn đoán huyết thanh học nhiễm khuẩn. Một ví dụ điển hình là kháng nguyên ngoại tế bào của Streptococcus, streptolysin O, được ứng dụng trong chẩn đoán huyết thanh học nhiễm Streptococcus (phản ứng ASLO - phát hiện kháng thể kháng streptolysin O trong huyết thanh bệnh nhân nghi ngờ nhiễm Streptococcus). Ngoài ra, một số vi khuẩn như vi khuẩn uốn ván, bạch hầu ... giải phóng ngoại độc tố gây bệnh, độc tố này có tính sinh miễn dịch đáng kể. Nếu làm bất hoạt các ngoại độc tố này (nghĩa là làm mất hoạt tính gây độc của ngoại độc tố nhưng vẫn giữ được tính sinh miễn dịch của chúng), chúng ta thu được giải độc tố (toxoid), và có thể sử dụng các giải độc tố làm vaccine phòng bệnh. Mặt khác, có thể sử dụng giải độc tố để gây miễn dịch tạo huyết thanh chống ngoại độc tố (còn gọi là kháng độc tố - antitoxin) sử dụng trong điều trị (chẳng hạn huyết thanh kháng uốn ván - SAT).

Các kháng nguyên virus có thể ở bề mặt (capsid) hoặc ở bên trong. Tùy theo tính đặc hiệu của các kháng nguyên này, có thể phân định được các nhóm virus, các type virus và các type phụ của virus. Ví dụ, kháng nguyên nucleoproteic (NPA) là kháng nguyên chung cho tất cả các virus pox. Một số virus có khả năng thay đổi kháng nguyên bề mặt, tạo ra các type phụ.

4.3. Kháng nguyên phù hợp tổ chức (Kháng nguyên hoà hợp mô):

Khi ghép một cơ quan hay một bộ phận (chẳng hạn một mảnh da) từ một cá thể này sang một cá thể khác, nếu hai cơ thể giống nhau hoàn toàn về mặt di truyền (ví dụ hai anh em sinh đôi cùng trứng, hoặc hai động vật trong cùng dòng thuần chủng) thì mảnh ghép sẽ phát triển bình thường trên cơ thể nhận ghép. Trong các trường hợp còn lại, mảnh ghép là một vật lạ đối với cơ thể nhận, và do đó sẽ kích thích cơ thể nhận sinh đáp ứng miễn dịch chống lại mảnh ghép, đó là phản ứng thải ghép. Các kháng nguyên trong mảnh ghép có khả năng kích thích cơ thể nhận ghép sinh ra phản ứng thải ghép được gọi là kháng nguyên ghép, hay kháng nguyên phù hợp tổ chức (histocompatibility antigen). Các kháng nguyên phù hợp tổ chức được mã hoá bởi các gene phù

hợp tổ chức, còn gọi là gene H (histocompatibility gene). Vấn đề này sẽ được bàn đến kỹ hơn trong phần “Miễn dịch ghép”.

BÀI 6. KHÁNG THỂ (ANTIBODY)

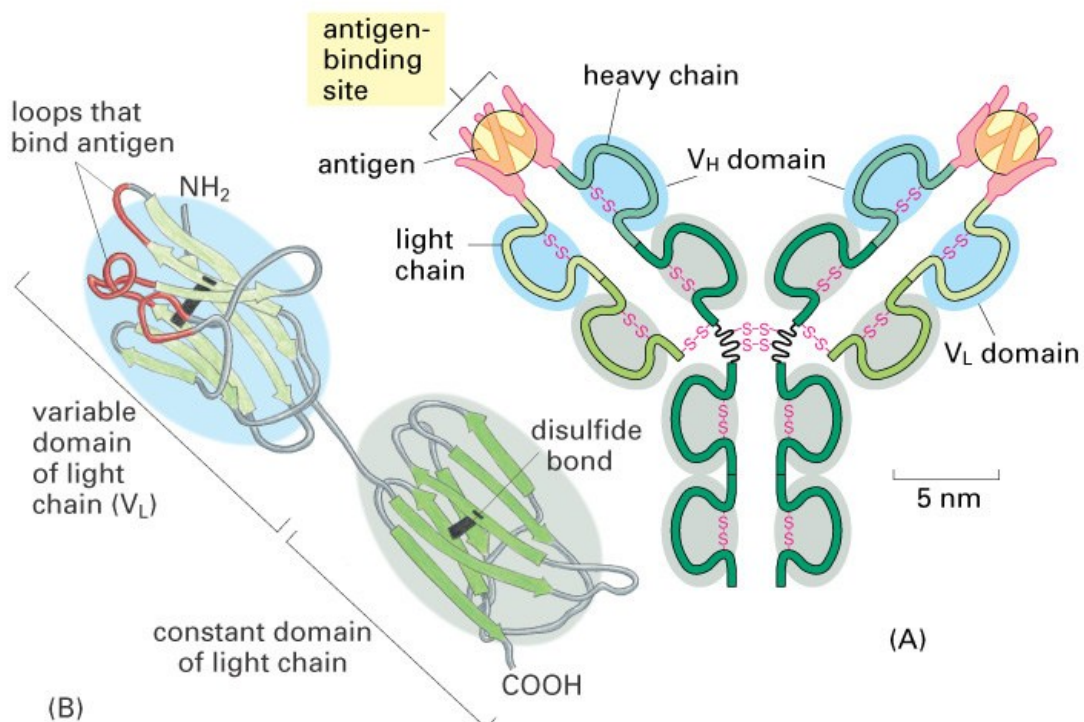


Figure 4-32 Essential Cell Biology, 2/e. (© 2004 Garland Science)

Hình : Một phân tử kháng thể

Các kháng thể (antibody) hay còn gọi là các globulin miễn dịch (immunoglobulin - ám chỉ thành phần cung cấp khả năng miễn dịch nằm ở phần globulin của huyết thanh khi phân tích bằng điện di) là những phân tử protein hoạt động như những thụ thể trên bề mặt tế bào lympho B để nhận diện kháng nguyên hoặc như những sản phẩm tiết của tế bào plasma. Về nguồn gốc, tế bào plasma chính là tế bào lympho B sau khi đã nhận diện kháng nguyên, hoạt hoá và biệt hoá thành. Những kháng thể do tế bào plasma tiết ra có tính đặc hiệu với kháng nguyên giống hệt như tính đặc hiệu của phân tử kháng thể trên bề mặt tế bào B đóng vai trò là thụ thể dành cho kháng nguyên

đã nhận diện kháng nguyên ban đầu. Các kháng thể này sẽ lưu hành trong máu và bạch huyết, chúng hoạt động như những thành phần thực hiện của đáp ứng miễn dịch thể bằng cách phát hiện và trung hoà hoặc loại bỏ các kháng nguyên. Các kháng thể thực hiện hai chức năng chính: chúng gắn một cách đặc hiệu vào một kháng nguyên và chúng tham gia trong một số chức năng sinh học khác. Chương này chúng ta sẽ tập trung vào vấn đề cấu trúc của các phân tử kháng thể. Đặc điểm cấu trúc nào đã tạo ra tính đặc hiệu và chức năng của những phân tử này.

Cấu trúc cơ bản của kháng thể

Từ đầu thế kỷ XX người ta đã biết rằng các kháng thể là các phân tử thực hiện của đáp ứng miễn dịch thể xuất hiện trong huyết thanh. Năm 1939 Tiselius .A và Kabat .E .A đã tiến hành phát hiện phần protein huyết thanh chứa các kháng thể. Các tác giả đã gây miễn dịch cho thỏ bằng ovalbumin sau đó chia huyết thanh của thỏ đã được gây miễn dịch thành hai phần bằng nhau. Phần thứ nhất được điện di để phân tách thành bốn thành phần: albumin và các a-, b- và g- globulin; Phần thứ hai được cho phản ứng với kháng nguyên để hình thành chất kết tủa, sau đó loại bỏ chất tủa này rồi sử dụng phần huyết thanh còn lại để điện di. So sánh hình ảnh điện di của hai mẫu huyết thanh này, các tác giả phát hiện thấy trong mẫu điện di thứ hai các thành phần trong phần g-globulin giảm đi đáng kể

Như vậy phần g-globulin có chứa các kháng thể của huyết thanh và vì vậy chúng được đặt tên là globulin miễn dịch để phân biệt với các protein khác còn lại trong phần g-globulin.

Vào những năm 1950 - 1960 Porter .R và Edelman .G đã chứng minh cấu trúc cơ bản của globulin miễn dịch. Công trình này có một ý nghĩa đáng kể và hai nhà khoa học đã được trao giải thưởng Nobel về y học năm 1972. Các cách tiếp cận thực nghiệm của Edelman và của Porter rất khác nhau. Porter phân cắt các phân tử globulin miễn dịch bằng các enzyme để thu được các mảnh peptide, trong khi đó Edelman đã tách phân tử globulin miễn dịch bằng cách khử các cầu disulfide liên chuỗi. Kết quả của mỗi phương pháp đã bổ sung cho nhau và cho phép chúng ta hiểu được cấu trúc cơ bản của phân tử globulin miễn dịch. Cả Porter và Edelman lần đầu tiên đã phân tách phần g-globulin của huyết thanh bằng siêu ly tâm để thu được hai phần nhỏ: phần thứ nhất có trọng lượng phân tử cao có hằng số lắng là 19S; phần thứ hai có trọng lượng phân tử thấp và hằng số lắng là 7S. Các tác giả đã tách riêng phần 7S xác định được trọng lượng phân tử là 150.000 Da và ký hiệu là globulin miễn dịch G

(IgG). Porter đã phân cắt IgG bằng enzyme papain thành các mảnh khác nhau. Mặc dù papain là một enzyme hoạt động thuỷ phân protein không đặc hiệu và phân cắt toàn bộ phân tử protein, nhưng nếu thời gian tác dụng ngắn thì enzyme này chỉ phân cắt các cầu disulfide nhạy cảm nhất. Trong điều kiện như vậy papain đã phân cắt phân tử IgG thành hai mảnh giống nhau (mỗi mảnh có trọng lượng phân tử là 45.000) được gọi là các mảnh Fab (antigen binding fragment), bởi vì mảnh Fab vẫn giữ nguyên khả năng gắn với kháng nguyên của phân tử kháng thể nguyên vẹn. Ngoài hai mảnh Fab tác giả còn thu được một mảnh nữa có trọng lượng phân tử là 50.000 được gọi là mảnh Fc vì khi bảo quản trong lạnh chúng bị kết tinh hoá (chữ c bắt nguồn từ chữ crystallable nghĩa là có khả năng kết tinh)

Nisonoff .A cũng tiếp cận nghiên cứu bằng cách tương tự nhưng dùng enzyme pepsin thay cho enzyme papain. Khi cho pepsin tác dụng ngắn với phân tử IgG thì thu được một mảnh có trọng lượng phân tử 100.000 gồm 2 mảnh Fab gộp lại và ký hiệu là $F(ab')_2$. Mảnh $F(ab')_2$ cũng gây kết tủa kháng nguyên. Tuy nhiên khi xử lý bằng pepsin không thu được mảnh Fc mà thay vào đó là một số mảnh peptide nhỏ.

Cấu trúc chuỗi của IgG lần đầu tiên được nghiên cứu bởi Edelman và sau này được khẳng định bởi Porter. Edelman đã khử các cầu disulfide của phân tử IgG bằng mercaptoethanol rồi tiến hành điện di trên gel tinh bột trong môi trường urê 8M để khử các cầu disulfide trong chuỗi và liên chuỗi làm cho phân tử được trải ra mà không gấp. Tác giả thu được 2 vệt điện di và điều này chứng tỏ rằng phân tử IgG có nhiều hơn một chuỗi protein. Porter cũng phát triển thí nghiệm này bằng cách tạo ra phản ứng khử nhẹ hơn sao cho chỉ cắt các cầu disulfide liên chuỗi mà thôi, sau đó tiến hành alkyl hoá các nhóm sulfhydryl (SH) lộ ra bên ngoài bằng iodoacetamide để ngăn cản sự tái tạo ngẫu nhiên của các cầu disulfide. Ngoài ra tác giả còn cho thêm acid propionic hữu cơ để ngăn cản sự ngưng tập. Sau đó tiến hành sắc ký trên cột để để phân tách các phân tử dựa trên kích thước của chúng

Thí nghiệm này đã cho thấy phân tử IgG có trọng lượng phân tử 150.000 Da được hợp thành bởi hai chuỗi peptide, mỗi chuỗi có trọng lượng phân tử 50.000 được ký hiệu là các chuỗi nặng (chuỗi H - heavy chain) và hai chuỗi mỗi chuỗi có trọng lượng phân tử là 25.000 được ký hiệu là các chuỗi nhẹ (chuỗi L - light chain).

Vấn đề còn lại là đi xác định xem các sản phẩm phân cắt bởi enzyme, Fab,

$F(ab')_2$ và F_c có liên quan như thế nào với các sản phẩm phân rã của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ? Để trả lời câu hỏi này Porter đã sử dụng kháng huyết thanh dê được gây miễn dịch bởi các mảnh Fab và F_c của phân tử IgG của thỏ. Ông đã phát hiện thấy rằng kháng thể kháng Fab có thể tương tác với cả chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, trong khi đó kháng thể kháng F_c thì chỉ phản ứng với chuỗi nặng mà thôi. Điều này chứng tỏ Fab có chứa các thành phần của cả chuỗi nặng và chuỗi nhẹ còn F_c thì chỉ chứa các thành phần của chuỗi nặng. Các kết quả này đã khẳng định mô hình đầu tiên về cấu trúc phân tử IgG mà Porter đã đưa ra. Theo mô hình này thì phân tử IgG bao gồm hai chuỗi nặng giống hệt nhau và hai chuỗi nhẹ giống hệt nhau được liên kết với nhau bằng các cầu disulfua. Enzyme papain phân cắt ngay phía trên cầu disulfua liên chuỗi nối giữa hai chuỗi nặng còn enzyme pepsin thì phân cắt ngay phía dưới cầu disulfua này và vì thế hai enzyme thuỷ phân protein tạo ra các sản phẩm phân rã khác nhau. Khi sử dụng mercaptoethanol để khử và alkyl hoá sẽ cho phép ta tách riêng được các chuỗi nặng và chuỗi nhẹ.

Các quyết định kháng nguyên trên phân tử globulin miễn dịch

Do các kháng thể là các phân tử glycoprotein nên bản thân chúng cũng có thể hoạt động như một chất sinh miễn dịch để kích thích sinh ra một đáp ứng tạo kháng thể. Người ta chia các quyết định kháng nguyên (hoặc các epitop) trên phân tử globulin miễn dịch thành ba loại chính: các quyết định isotyp, các quyết định allotype và các quyết định idiotyp. Các quyết định này được định vị trên các vị trí đặc trưng của phân tử kháng thể.

Các quyết định isotype

Các quyết định isotype nằm trên vùng hằng định cho phép phân biệt các chuỗi nặng của các lớp và các lớp nhỏ kháng thể khác nhau, và phân biệt các týp và các týp nhỏ của các chuỗi nhẹ trong một loài nhất định. Mỗi một quyết định isotype được mã hoá bởi một gene của vùng hằng định riêng biệt và tất cả các cá thể trong cùng một loài đều có cùng các gene vùng hằng định mã hoá các quyết định này. Trong cùng một loài, từng cá thể sẽ biểu hiện tất cả các quyết định isotype trong huyết thanh của chúng. Các loài khác nhau được di truyền các gene của vùng hằng định khác nhau và bởi vậy chúng có các isotype khác nhau. Do đó khi lấy globulin miễn dịch của loài này tiêm vào loài khác thì các quyết định isotype sẽ được nhận diện như là lạ và kích thích sinh ra đáp ứng tạo kháng thể chống lại các quyết định isotype của phân tử globulin miễn dịch lạ. Các kháng thể kháng isotype thường được sử dụng để xác định các lớp hoặc các lớp nhỏ của globulin miễn dịch trong huyết thanh hoặc xác định lớp

kháng thể gắn trên bề mặt tế bào B (Slg).

Các quyết định allotyp

Mặc dù tất cả các cá thể trong cùng một loài thừa hưởng cùng một loại bộ gene isotype nhưng lại có một số gene allele khác nhau giữa các cá thể. Những gene allele này mã hoá một số đoạn peptide có trình tự các acid amine khác nhau, người ta gọi đó là các quyết định allotype. Các quyết định này chỉ xuất hiện ở một số chứ không phải là tất cả các thành viên của một loài. Ở người đã xác định được allotype của 4 lớp nhỏ IgG, 1 lớp nhỏ IgA và chuỗi nhẹ (. Các quyết định allotype của chuỗi (được ký hiệu là Gm. Cho đến nay đã nhận dạng được 25 loại quyết định allotype Gm, chúng được ký hiệu bằng chữ G (viết tắt của chữ gamma) sau đó là số thứ tự lớp nhỏ rồi đến số thứ tự allotype [ví dụ G1m(1), G2m(23), G3m(11), G4m(4a)]. Người ta chỉ mới xác định được allotype của lớp nhỏ IgA2 được ký hiệu là A2m(1) và A2m(2). Chuỗi nhẹ (có 3 quyết định allotype được ký hiệu là (m(1), (m(2), và (m(3). Mỗi allotype này có sự khác nhau từ 1 đến 4 acid amine được mã hoá bởi các gene allele khác nhau.

Các kháng thể chống các quyết định allotype có thể thu được bằng cách tiêm các globulin miễn dịch của một cá thể này cho một cá thể khác trong cùng loài không có các quyết định allotype tương ứng. Kháng thể kháng allotype cũng có thể xuất hiện ở người phụ nữ trong quá trình mang thai khi đáp ứng với quyết định allotype của người chồng có trên phân tử globulin miễn dịch của người con. Kháng thể kháng allotype cũng có thể xuất hiện sau khi truyền máu.

Các quyết định idiotype

Trình tự các acid amine có duy nhất ở vùng VH và VL của một phân tử kháng thể biết trước có thể hoạt động không chỉ như một vị trí kết hợp kháng nguyên mà còn hoạt động như một quyết định kháng nguyên. Các quyết định idiotype được sinh ra do các vùng thay đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ hình thành một cấu trúc đặc biệt về không gian. Mỗi một kháng nguyên riêng lẻ của vùng thay đổi được xem như là một quyết định idiotype hay còn gọi là idiotope

Trong một số trường hợp idiotope có thể là một vị trí kết hợp kháng nguyên thực sự, nhưng trong một số trường hợp một idiotope cũng có thể là một đoạn của vùng thay đổi nằm ngoài vị trí kết hợp kháng nguyên. Mỗi phân tử kháng thể sẽ có nhiều idiotope. Tất cả các idiotop của một phân tử kháng thể sẽ tạo ra hình ảnh idiotype của kháng thể đó.

Bởi vì các kháng thể do các tế bào B nằm trong cùng một clone sản xuất ra có vùng thay đổi giống hệt nhau nên chúng có cùng một hình ảnh idiotype. Các

Một trong những thí nghiệm sớm nhất để chứng minh sự có mặt của các quyết định idiotypic là thí nghiệm của Oudin .J và Michel .M tại viện Pasteur Paris năm 1963. Các tác giả này đã tiêm kháng thể của thỏ kháng Samonella vào một con thỏ khác cùng nhóm allotype. Thỏ được tiêm đã sản sinh ra kháng thể có khả năng kết hợp được với kháng thể đã dùng để gây miễn dịch mà không kết hợp với những kháng thể của chính con thỏ đó kháng lại các kháng nguyên khác và cũng không kết hợp với kháng thể của những con thỏ khác kháng lại Samonella. Kháng thể kháng idiotypic còn được sinh ra bởi động vật trong quá trình đáp ứng miễn dịch và đóng vai trò quan trọng trong việc điều hoà đáp ứng miễn dịch (xem những phần sau).

Mỗi lớp kháng thể được phân biệt bởi sự khác nhau về trình tự các acid amine trong vùng hằng định chuỗi nặng. Cấu trúc của 5 lớp kháng thể chính đã được xác định và tính chất sinh học của chúng được liệt kê ở bảng dưới đây:

[illegible]

Dạng phân tử	Mono mer	Mono mer	Mono mer	Mono mer	Mono mer hoặc dimer	Mono mer hoặc dimer	Mono mer hoặc pentamer	Mono mer	mono mer
Trọng lượng phân tử	150.000	150.000	150.000	150.000	150.000-600.000	150.000-600.000	900.000	190.000	150.000
Nồng độ trong huyết thanh (mg/ml)	9	3	1	0.5	3.0	0.5	1.5	0.0003	0.03
Thời gian bán huỷ in vivo (ngày)	23	23	8	23	6	6	5	2.5	3
Hoạt hoá bổ thể theo con đường cổ điển	+	+/-	++	-	-	-	+++	-	-
Chuyển qua	+	+/-	+	+	-	-	-	-	-

Kháng thể IgG

IgG có nồng độ cao nhất trong huyết thanh, chiếm khoảng 80% tổng lượng globulin miễn dịch trong huyết thanh. Phân tử IgG là một monomer gồm có hai chuỗi nặng (và hai chuỗi nhẹ hoặc (hoặc (. Trọng lượng phân tử của IgG khoảng 150.000 Da, hằng số lắng 7S, vì vậy IgG có thể thấy cả ở trong lòng mạch và ở ngoài lòng mạch. Có 4 lớp nhỏ IgG ở người được đánh dấu theo nồng độ giảm dần của chúng trong huyết thanh: IgG1 (9 mg/ml), IgG2 (3 mg/ml) IgG3 (1 mg/ml), và IgG4 (0,5 mg/ml). Bốn lớp nhỏ này được mã hoá bởi 4 gene vùng hằng định chuỗi nặng (gene CH) khác nhau mà có 90 - 95% trình tự ADN giống nhau. Đặc trưng cấu trúc để phân biệt lớp nhỏ này với lớp nhỏ khác là kích thước của vùng bản lề, số lượng cũng như vị trí của các cầu disulfide liên chuỗi nối các chuỗi nặng .

Sự khác biệt về acid amine giữa các lớp nhỏ của IgG đã làm cho hoạt tính sinh học của phân tử có những khác nhau. IgG1, IgG3 và IgG4 có thể chuyển vận dễ dàng qua nhau thai và đóng vai trò trong việc bảo vệ thai phát triển. Một số lớp nhỏ IgG có thể hoạt hoá bổ thể mặc dù hiệu quả của chúng khác nhau. Lớp nhỏ IgG3 hoạt hoá bổ thể hiệu quả nhất, tiếp theo là IgG1 rồi đến IgG2 còn IgG4 thì không có khả năng hoạt hoá bổ thể. IgG cũng hoạt động như một kháng thể opsonin do chúng có thể gắn vào thụ thể dành cho Fc có trên bề mặt đại thực bào, nhưng chức năng này cũng thay đổi tùy theo lớp nhỏ: IgG1 và IgG3 có ái lực cao với thụ thể dành cho Fc, trong khi IgG4 có ái lực yếu hơn và IgG2 có ái lực rất yếu.

Kháng thể IgM

IgM chiếm 5 - 10% tổng lượng globulin miễn dịch huyết thanh, có nồng độ khoảng 1 mg/ml. IgM monomer xuất hiện ở trên bề mặt tế bào B (SIgM). Loại IgM này được phát hiện ở trên bề mặt của 90% số tế bào B trong máu ngoại vi và có vai trò sinh học như một thụ thể dành cho kháng nguyên. IgM do tế bào plasma tiết ra có cấu tạo pentamer do 5 đơn vị monomer nối với nhau bởi các cầu disulfide giữa các lãnh vực của đầu C tận cùng chuỗi nặng . 5 đơn vị monomer này bố trí sao cho phần Fc quay về phía trung tâm của pentamer và 10 vị trí kết hợp kháng nguyên quay ra phía ngoại vi của pentamer. Mỗi một pentamer có thêm một chuỗi polypeptide được gọi là chuỗi J. Chuỗi J có vai trò trong quá trình polymer hoá các monomer để hình thành pentamer. Chuỗi J được gắn với các gốc cystein ở đầu C tận cùng của 2 trong số 10 chuỗi nặng bằng cầu disulfide.

IgM là lớp globulin miễn dịch đầu tiên xuất hiện trong đáp ứng lần đầu với một kháng nguyên và cũng là lớp globulin miễn dịch đầu tiên được tổng hợp ở trẻ sơ sinh. Cấu trúc pentamer của IgM đã làm cho lớp kháng thể này có một số tính chất riêng biệt. Hoá trị của phân tử tăng lên vì chúng có 10 vị trí kết hợp kháng nguyên. Một phân tử IgM có thể gắn với 10 hapten nhỏ; nhưng đối với những kháng nguyên lớn, do sự hạn chế về không gian nên IgM chỉ có thể gắn với 5 phân tử trong cùng một thời điểm. Như vậy phân tử IgM có tính "hám" kháng nguyên cao hơn các loại globulin miễn dịch khác. Tính chất này của IgM đã tạo ra khả năng dễ kết hợp với các kháng nguyên đa chiều như các hạt virus và hồng cầu. Ví dụ khi hồng cầu được ủ với các kháng thể đặc hiệu chúng sẽ ngưng tập lại với nhau trong một quá trình được gọi là hiện tượng ngưng kết.

Để xảy ra cùng một mức ngưng kết thì lượng phân tử IgM cần thiết nhỏ hơn lượng phân tử IgG 100 đến 1.000 lần. Để trung hoà các virus thì lượng IgM cũng cần ít hơn lượng IgG. IgM có hiệu quả hơn IgG trong việc hoạt hoá bổ thể. Sự hoạt hoá bổ thể đòi hỏi phải có 2 mảnh Fc rất gần nhau, phân tử IgM đã đáp ứng được điều này vì vậy chúng hoạt hoá mạnh.

Do có kích thước lớn - trọng lượng phân tử 900.000, hằng số lắng 19S - nên IgM chỉ có trong lòng mạch và có nồng độ rất thấp ở dịch gian bào. Sự có mặt của chuỗi J làm cho phân tử có thể kết hợp với các thụ thể trên tế bào tiết và được chuyển vận qua hàng rào biểu mô vào dịch tiết. Mặc dù IgA là lớp kháng thể chính có trong dịch tiết, nhưng IgM cũng hoạt động như một globulin miễn dịch tiết bổ sung.

Kháng thể IgA

Mặc dù IgA chỉ chiếm 10 - 15% tổng lượng globulin miễn dịch trong huyết thanh, nhưng nó là lớp globulin miễn dịch chính trong dịch ngoại tiết như sữa, nước bọt, nước mắt, dịch nhầy khí phế quản, đường tiết niệu sinh dục, đường tiêu hoá. Trong huyết thanh IgA tồn tại dưới dạng monomer, nhưng đôi khi cũng tồn tại dưới dạng polymer như dimer, trimer và cả tetramer. IgA trong dịch ngoại tiết được gọi là IgA tiết, tồn tại dưới dạng dimer hoặc tetramer, có thêm chuỗi polypeptide J và một chuỗi polypeptide nữa được gọi là mảnh tiết. Chuỗi J giống với chuỗi J của IgM pentamer cần thiết cho quá trình polymer hoá của IgA huyết thanh lẫn IgA tiết. Mảnh tiết là một polypeptide 70.000 Da do tế bào biểu mô của màng nhầy đường tiêu hoá, hô hấp, trong hốc mắt, tuyến nước bọt nhỏ, đường tiết niệu, và tử cung sản sinh ra. Lượng IgA tiết được sinh ra trong mỗi ngày lớn hơn lượng của bất kỳ globulin miễn dịch nào

khác. Tế bào plasma tiết IgA tập trung ở bề mặt màng nhầy dọc theo hồng tràng. Có khoảng $2,5 \times 10^{10}$ tế bào plasma tiết IgA, lớn hơn số lượng tế bào plasma của tủy xương, hạch lympho và lách cộng lại. Mỗi ngày có khoảng 300 mg IgA tiết được tiết ra dọc theo hồng tràng.

Mảnh tiết cần thiết cho sự chuyển vận IgA dimer qua tế bào biểu mô nhầy vào dịch tiết nhầy. IgA có thể gắn một cách chặt chẽ với thụ thể trên bề mặt tế bào biểu mô nhầy dành cho phân tử globulin miễn dịch polymer. Phức hợp thụ thể - IgA sẽ được nhấn chìm về phía bào tương và nằm trong một bong rỗng được chuyển vận qua tế bào tới mặt phía trong lòng ống. Tại đây bong rỗng sẽ liên hợp với màng plasma, sau đó thụ thể được phân cắt bởi enzyme và một phần thụ thể sẽ trở thành mảnh tiết. Mảnh tiết này được gắn vào và được giải phóng cùng với phân tử IgA dimer vào dịch tiết. Sự có mặt của mảnh tiết còn có tác dụng bảo vệ phân tử IgA không bị tác dụng của các enzyme thủy phân protein có trong dịch tiết phân huỷ. Chỉ có IgA dimer được chuyển vận qua tế bào biểu mô nhầy và người ta giả thiết rằng thụ thể dành cho globulin miễn dịch polymer đã nhận dạng chuỗi J của phân tử dimer. Vì vậy ngoài IgA tiết thì IgM pentamer cũng có chuỗi J nên cũng có thể được chuyển vận vào dịch tiết nhầy.

IgA tiết còn có một chức năng hết sức quan trọng trong việc sinh ra miễn dịch tại chỗ của đường tiêu hoá, đường hô hấp, tiết niệu sinh dục vì đây là những con đường chính để phần lớn các vi sinh vật gây bệnh xâm nhập vào cơ thể. IgA tiết gắn với các cấu trúc của bề mặt vi khuẩn hoặc virus và ngăn cản các vi sinh vật gắn vào tế bào nhầy. Vì vậy IgA tiết có tác dụng ngăn cản sự nhiễm virus và ức chế quá trình xâm nhập của vi khuẩn.

Kháng thể IgE

Mặc dù IgE có nồng độ trong huyết thanh rất nhỏ, chỉ 0,3 (g/ml nhưng người ta có thể nhận biết được qua hoạt động sinh học của chúng. Các kháng thể IgE gây ra các phản ứng quá mẫn thức thì với những tính chất của sốt rôm, hen, mày đay, và sốc phản vệ. Năm 1921 Prausnitz .K và Kustner .H là những người đầu tiên chứng minh rằng có một thành phần trong huyết thanh gây ra các phản ứng dị ứng. Các tác giả đã lấy huyết thanh của một người bị dị ứng tiêm trong da cho một người không bị dị ứng, sau đó tiêm kháng nguyên thích hợp

vào cùng vị trí tiêm huyết thanh thì thấy xuất hiện một quầng đỏ và sưng (giống như mề đay).

Phản ứng này được đặt tên là phản ứng PK (viết tắt của hai chữ Prausnitz và Kustner) đó là thử nghiệm sinh học đầu tiên để phát hiện hoạt tính của IgE. Năm 1966 hai vợ chồng nhà khoa học Ishizaka đã phát hiện một cách đích thực sự có mặt của IgE trong huyết thanh. Họ lấy huyết thanh từ một cơ thể bị dị ứng gây miễn dịch cho thỏ để thu được kháng huyết thanh kháng isotype. Kháng huyết thanh của thỏ được phản ứng với từng lớp kháng thể của người đã biết vào thời điểm đó, đó là IgG, IgA, IgM và IgD. Bằng cách này các kháng thể kháng isotype tương ứng với IgG, IgA, IgM và IgD sẽ bị rửa cùng với kháng nguyên tương ứng và được loại bỏ khỏi huyết thanh thỏ. Phần còn lại là kháng thể kháng isotype đặc hiệu với một lớp kháng thể chưa biết. Kháng thể kháng isotype này hoá ra lại phong bế hoàn toàn phản ứng PK. Kháng thể mới này được đặt tên là globulin miễn dịch E (chữ E là bắt nguồn từ kháng nguyên E của một loại phấn hoa có khả năng kích thích sinh ra lớp kháng thể này).

Phân tử IgE gồm hai chuỗi nặng epsilon (ϵ) và hai chuỗi nhẹ (hoặc κ hoặc λ). Mỗi phân tử IgE có hai cầu disulfide nối chuỗi nặng với chuỗi nhẹ và hai cầu disulfide nối chuỗi nặng với chuỗi nặng. Trọng lượng phân tử 180.000, hằng số lắng 8S, thời gian bán phân huỷ khoảng 2 - 3 ngày. IgE rất dễ bị biến tính khi xử lý bằng các tác nhân khử hoặc bằng nhiệt. Ví dụ ở 56 °C trong 30 phút thì IgE đã bị biến tính.

IgE gắn với các thụ thể dành cho Fc trên bề mặt bạch cầu ái kiềm ở máu ngoại vi và tế bào mast ở mô. Sau khi đã gắn lên bề mặt các tế bào này thì các vị trí kết hợp kháng nguyên ở phần Fab của IgE vẫn có thể gắn với kháng nguyên và kháng nguyên sẽ nối các phân tử IgE kề nhau lại. Sự liên kết chéo của các phân tử IgE đã gắn với thụ thể bởi kháng nguyên đã dẫn đến hiện tượng thoát bọng của bạch cầu ái kiềm và tế bào mast làm giải phóng các chất trung gian hoá học như serotonin, histamin. Các chất trung gian hoạt mạch này gây tăng tính thấm mao mạch giúp cho các kháng thể trong máu và các đại thực bào dễ dàng lọt qua thành mạch để đến những nơi mà kháng nguyên có thể xâm nhập vào cơ thể (da, niêm mạc). Do tác dụng làm tăng tính thấm mao mạch mà hệ thống [IgE - tế bào mast - các amin hoạt mạch] được ví như "người canh cửa" tại những nơi mà kháng nguyên có thể vào cơ thể.

Tuy nhiên khi hiện tượng thoát bọt xảy ra quá mạnh, lượng amine hoạt mạch được giải phóng quá nhiều và rầm rộ thì sẽ làm xuất hiện các triệu chứng dị ứng. Ngoài ra sự thoát bọt của tế bào mast bởi IgE cũng có thể làm giải phóng các chất trung gian hoá học có tác dụng chiêu mộ các loại tế bào khác nhau để chống lại ký sinh trùng.

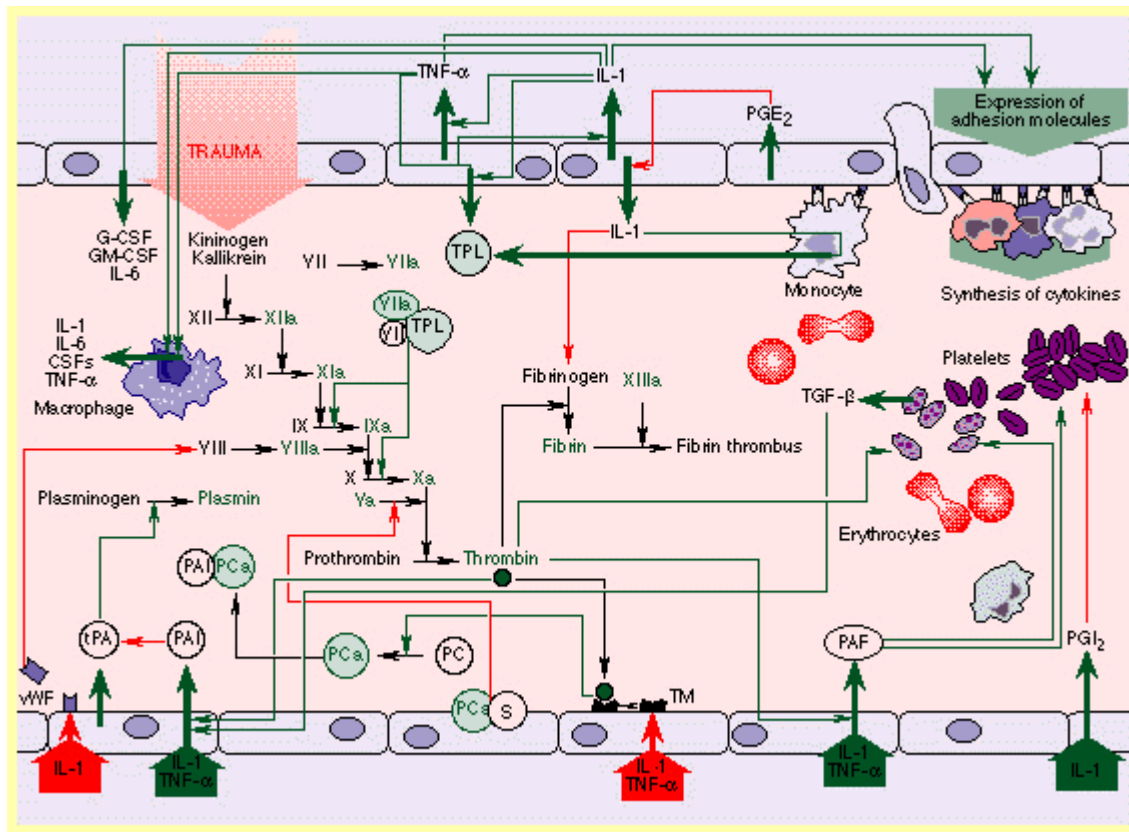
Kháng thể IgD

IgD được phát hiện lần đầu tiên ở một bệnh nhân bị bệnh đa u tuỷ mà protein đa u tuỷ của bệnh nhân này không phản ứng với kháng huyết thanh kháng isotype kháng lại các isotype đã biết lúc đó là IgG, IgM và IgA. Nếu lấy protein đa u tuỷ này gây miễn dịch cho thỏ thì thu được kháng huyết thanh phản ứng với một lớp kháng thể mới có trong huyết thanh người bình thường với nồng độ thấp. Lớp kháng thể này được gọi là IgD có nồng độ khoảng 30 mg/ml huyết thanh chiếm 0,2% tổng lượng globulin miễn dịch huyết thanh.

Phân tử IgD có hai chuỗi nặng delta (d) và hai chuỗi nhẹ (hoặc k hoặc l) được nối với nhau bằng các cầu liên chuỗi, trong đó có hai cầu liên chuỗi nối chuỗi nặng với chuỗi nhẹ và một cầu nối chuỗi nặng với chuỗi nặng. Trọng lượng phân tử 170.000 - 200.000, hằng số lắng là 7S. Tốc độ tổng hợp kém hơn IgG 100 lần, nhưng dị hoá nhanh (thời gian bán phân huỷ là vài ba ngày) và rất dễ bị thuỷ phân bởi enzyme plasmin trong quá trình đông máu. IgD cũng rất dễ bị biến chất bởi nhiệt và acid ngay cả ở mức độ mà IgG, IgA hoặc IgM không bị ảnh hưởng gì.

Cho đến nay người ta chưa rõ chức năng sinh học của IgD. Trong huyết thanh những người bị nhiễm khuẩn mạn tính có IgD tăng, nhưng không đặc hiệu cho một loại nào. IgD có trong kháng thể kháng nhân, kháng tuyến giáp, kháng insulin, kháng penicilin, kháng độc tố bạch cầu. IgD không kết hợp bổ thể, không gây phản vệ thụ động trên da chuột lang và không qua được nhau thai. Điều đáng chú ý là IgD cũng là một lớp Ig xuất hiện trên màng các tế bào B chín và vì vậy người ta nghĩ rằng nó có chức năng trong quá trình hoạt hoá tế bào B bởi kháng nguyên.

BÀI 7. CYTOKINE



Mạng lưới Cytokine giản thể minh họa liên quan với IL1 và TNF.

Tham gia vào đáp ứng miễn dịch có nhiều loại tế bào khác nhau, chủ yếu là các tế bào dạng lympho, các tế bào viêm và các tế bào tạo máu khác. Những tương tác phức tạp xảy ra giữa các tế bào này với nhau được thực hiện thông qua một nhóm các protein được gọi chung là các cytokine để nói lên vai trò của chúng trong các tương tác tế bào với tế bào. Các **cytokine** là các protein hoặc glycoprotein điều hoà có trọng lượng phân tử thấp được chế tiết bởi các tế bào bạch cầu và nhiều loại tế bào khác trong cơ thể đáp ứng với một số kích thích. Các cytokine tham gia vào sự điều hoà phát triển của các tế bào miễn dịch, đồng thời có một số cytokine có tác động trực tiếp lên ngay bản thân tế bào đã tiết ra chúng. Nếu các hormone làm nhiệm vụ truyền đạt thông tin của hệ thống nội tiết thì các cytokine làm nhiệm vụ truyền đạt thông tin của hệ thống miễn dịch.

Tuy vậy, khác với hormone ở chỗ nếu hormone thể hiện hiệu quả của nó trên đích tác động nằm xa nơi tiết hormone thì nhìn chung các cytokine lại hoạt động tại chỗ. Trong chương này chúng ta tập trung nói đến hoạt động sinh học và cấu trúc của các cytokine và các thụ thể của chúng, quá trình dẫn truyền tín hiệu bởi các thụ thể dành cho cytokine, vai trò của các bất thường về cytokine trong cơ chế bệnh sinh của một số bệnh, và khả năng sử dụng các cytokine hoặc các thụ thể của chúng trong điều trị.

Các tính chất chung của cytokine

Các cytokine gắn vào các thụ thể đặc hiệu dành cho chúng trên màng các tế bào đích làm khởi động các con đường dẫn truyền tín hiệu vào bên trong tế bào và cuối cùng dẫn đến thay đổi biểu hiện gene của tế bào đích. Tế bào nào sẽ là tế bào đích của cytokine được thể hiện bởi sự có mặt của các thụ thể đặc hiệu dành cho cytokine trên bề mặt tế bào ấy. Thường thì ái lực giữa cytokine và thụ thể dành cho cytokine là rất cao với hệ số phân tách (dissociation constant) dao động từ 10^{-10} đến 10^{-12} M. Chính vì có ái lực cao mà cytokine có tác động sinh học ngay cả ở các nồng độ rất thấp tới mức picomole.

Hoạt động của các cytokine có thể phân thành các loại sau đây: Một số cytokine hoạt động theo kiểu **tự tiết** (autocrine) có nghĩa là chúng sẽ bám lên chính tế bào đã tiết ra chúng; Một số khác thể hiện hoạt động theo kiểu **cận tiết** (paracrine) có nghĩa là chúng bám vào các tế bào lân cận; Và một số trường hợp các cytokine thể hiện hoạt động kiểu **nội tiết** (endocrine), có nghĩa là chúng bám vào các tế bào ở xa nơi chế tiết. Các cytokine điều hoà cường độ và thời gian của đáp ứng miễn dịch bằng cách kích thích hoặc ức chế sự tăng sinh của các tế bào khác nhau hoặc bằng cách điều hoà sự tiết các kháng thể hoặc các cytokine khác.

Tác dụng của các cytokine có thể theo các kiểu **đa dụng** (pleiotropy), có nghĩa là các cytokine gây ra các hoạt tính sinh học khác nhau trên các tế bào đích khác nhau; **đồng dụng** (redundancy), có nghĩa là các cytokine khác nhau có thể gây ra những chức năng tương tự và điều này làm cho khó có thể qui một hoạt tính sinh học biết trước cho một loại cytokine nào đó; **hiệp đồng** (synergy), có nghĩa là khi hai cytokine cùng tác động thì gây ra hiệu quả lớn hơn tổng tác động của từng cytokine khi tác động riêng lẻ; hoặc **đối kháng** (antagonism), tức là một cytokine này có tác dụng ức chế một cytokine khác .

Hoạt động của một cytokine trên một tế bào đích tương ứng nhìn chung sẽ điều hoà sự xuất hiện của các thụ thể dành cho cytokine và xuất hiện các cytokine mới, những cytokine mới này sẽ tác động trên các tế bào khác tạo nên một phản ứng dây chuyền. Bằng cách đó đáp ứng đặc hiệu của một lympho bào với một kháng nguyên sẽ ảnh hưởng đến hoạt tính của hàng loạt tế bào cần thiết cho việc sinh ra một đáp ứng miễn dịch hữu hiệu. Ví dụ, các

cytokine do các tế bào T_H hoạt hoá tiết ra sẽ ảnh hưởng đến hoạt tính của các tế bào B, tế bào T_C , tế bào NK, đại thực bào, bạch cầu hạt, các tế bào gốc tạo máu và như vậy có thể hoạt hoá toàn bộ hệ thống các tế bào miễn dịch.

Cho đến nay người ta vẫn chưa giải thích được đầy đủ tính không đặc hiệu của hoạt động cytokine trong khi tính đặc hiệu của đáp ứng miễn dịch đã được chứng minh một cách rõ rệt. Điều gì đã làm cho các cytokine được tiết ra từ các tế bào đang hoạt hoá hoạt động theo kiểu không đặc hiệu trong quá trình đáp ứng miễn dịch? Rõ ràng là cần phải có những cơ chế vận hành để bảo đảm tính đặc hiệu của đáp ứng miễn dịch được duy trì. Một trong những cơ chế đó là sự điều hoà nghiêm ngặt việc xuất hiện các thụ thể dành cho cytokine trên tế bào. Thông thường các thụ thể dành cho cytokine chỉ xuất hiện trên tế bào sau khi tế bào đã tương tác với kháng nguyên. Theo phương thức này sự hoạt hoá không đặc hiệu bởi cytokine được hạn chế đối với các lympho bào miễn cảm kháng nguyên. Một phương thức khác để duy trì tính đặc hiệu là sự cần thiết của tương tác tế bào với tế bào để sản xuất ra được các nồng độ hữu hiệu của một cytokine tại nơi tiếp xúc tế bào với tế bào.

Trong trường hợp tế bào T_H , một tế bào chủ yếu tiết cytokine, sự tương tác tế bào chặt chẽ chỉ xảy ra khi thụ thể của tế bào T nhận dạng được một phức hợp kháng nguyên-phân tử MHC trên bề mặt tế bào trình diện kháng nguyên thích hợp như đại thực bào, tế bào có tua, hoặc lympho B. Các cytokine tiết ra tại nơi tiếp xúc tế bào sẽ đạt được một nồng độ cao đủ để tác động trên tế bào đích.

Sự phát hiện và tinh chế các cytokine

Vào giữa những năm 1960 người ta bắt đầu phát hiện ra các cytokine khi nuôi cấy in vitro các tế bào lympho khác gene cùng loài: nước nổi của những nuôi cấy này có chứa những yếu tố mang hoạt tính sinh học có khả năng điều hoà sự tăng sinh, biệt hoá và chín của các loại tế bào dạng lympho khác nhau. Ngay sau đó người ta phát hiện thấy rằng các yếu tố này - ngày nay gọi là các lymphokine - có thể sinh ra bằng cách nuôi lympho bào và hoạt hoá chúng bằng kháng nguyên hoặc bằng các chất kích thích phân bào không đặc hiệu (kháng nguyên).

Sự phân biệt về mặt chức năng của các cytokine

Sau những phát hiện đầu tiên người ta đã phát hiện thấy nhiều loại yếu tố

mang hoạt tính sinh học có trong dịch nước nổi nuôi lympho bào. Do sử dụng hệ thống phát hiện khác nhau nên người ta nhận thấy các kiểu đáp ứng chức năng khác nhau khi nghiên cứu lymphokine, và mỗi chức năng ban đầu được xem như do một yếu tố duy nhất gây nên. Do đó danh sách tên gọi của các lymphokine ngày càng nhiều và tùy thuộc vào hoạt tính sinh học của chúng.

Đó là các yếu tố:

- Yếu tố hoạt hoá lympho bào (Lympho Activating Factor - LAF).
- Yếu tố sinh trưởng tế bào T (T-Cell Growth Factor - TCGF).
- Yếu tố sinh trưởng tế bào B (B-Cell Growth Factor - BCGF).
- Yếu tố thay thế tế bào T (T-Cell Replacing Factor - TRF).
- Yếu tố gây biệt hoá tế bào B (B-Cell Differentiation Factor - BDF).
- Yếu tố gây hoạt hoá tế bào B (B-Cell Activating Factor - BAF).
- Protein kích thích phân bào (Mitogenic Protein - MP).
- Yếu tố kích thích phân bào thymo bào (Thymocyte Mitogenic Factor - TMF).

Rất nhiều tài liệu tham khảo đã nêu ra hàng loạt yếu tố khác nhau, nhưng dần dần người ta đã thấy các cytokine sinh ra trong các hệ thống sinh học khác nhau có thể gộp lại thành một số nhóm nhất định theo chức năng của chúng dù cho cytokine này chưa được tinh chế hoặc clone hoá (bảng 11.1).

Bảng 1: Một số yếu tố do các lympho bào và các đại thực bào hoạt hoá tiết ra được xác định bằng các thử nghiệm chức năng và tên các cytokine tương ứng với chúng

Tên cũ gọi theo chức năng	Viết tắt	Lymphokine tương ứng
- Yếu tố hoạt hoá tế bào B B-Cell Activating Factor - Yếu tố biệt hoá tế bào B B-Cell Differentiation Factor - Chất gây sốt nội sinh Endogenous Pyrogen - Hematopoietin 1 - Yếu tố hoạt hoá lympho bào Lymphocyte-Activating Factor - Protein kích thích phân bào Mytogenic Protein - Yếu tố A sinh tinh bột trong huyết thanh Serum Amyloid A Inducer - Yếu tố III thay thế tế bào T	BAF BDF EP HP-1 LAF MP SAA inducer TRF-III	Interleukin 1

T-Cell Replacing Factor III		
- Yếu tố giúp đỡ tế bào K Killer-Cell Helper Factor - Yếu tố phát triển tế bào T T-Cell Growth Factor - Yếu tố kích thích phân bào thymo bào Thymocyte Mitogenic Factor	KHF TCGF TMF	Interleukin 2
- Hoạt tính tăng cường bùng nổ Burst Promoting activity - Yếu tố phát triển tế bào tạo máu Hematopoietic-cell Growth Factor - Hematoprotein 2 - Yếu tố phát triển tế bào Mast Mast Cell Growth Factor - Yếu tố kích thích tạo clony đa dòng Multilineage Colony-Stimulating Factor - Yếu tố kích thích tế bào bền vững Persisting Cell- Stimulating Factor	BP HPGF HP-2 MCGF Multi-CSF PSF	Interleukin 3
- Yếu tố I biệt hoá tế bào B B-Cell Differentiation Factor I - Yếu tố I phát triển tế bào B B-Cell Growth Factor I - Yếu tố I kích thích tế bào B B-Cell Stimulating Factor I - Yếu tố II phát triển tế bào Mast Mast-Cell Growth Factor II - Yếu tố II phát triển tế bào T T-Cell Growth Factor II	BCDF-I BCGF-I BSF-I MCGF-II TCGF-II	Interleukin 4
Tên cũ gọi theo chức năng	Viết tắt	Lymphokine tương ứng
- Yếu tố II phát triển tế bào B B-Cell Growth Factor II - Yếu tố biệt hoá bạch cầu ái toan Eosinophil Differentiation Factor - Yếu tố thay thế tế bào T T-Cell Replacing Factor	BCGF-II EDF TRF	Interleukin 5
- Yếu tố II biệt hoá tế bào B B-Cell Differentiation Factor II - Yếu tố II kích thích tế bào B B-Cell Stimulating Factor II - Yếu tố kích thích tế bào gan	BCDF-II BSF-2 HSF HPGF IFN-b2	Interleukin 6

Hepatocyte- Stimulating Factor - Yếu tố II phát triển u tế bào plasma lai B-Cell Growth Factor II - Interferon b2		
Lymphopoietin 1		Interleukin 7
- Yếu tố hoá hướng động bạch cầu trung tính có nguồn gốc từ tế bào mono Monocyte-Derived Neutrophil Chemo- tactic Factor - Yếu tố hoạt hoá bạch cầu trung tính Neutrophil-Activating Factor - Peptit hoạt hoá bạch cầu trung tính Neutrophil-Activating Peptide	MDNCF NAF NAP	Interleukin 8
- Hoạt tính thúc đẩy tăng trưởng tế bào mast Mast-Cell Growth-Enhancing Activity - P40 - Yếu tố III phát triển tế bào T T-Cell Growth Factor III	MEA TCGF-III	Interleukin 9
- Yếu tố ức chế tổng hợp cytokine Cytokine-Synthesis Inhibitory Factor	CSIF	Interleukin 10
- Cachectin		Tumor Necrosis Factor -a (TNF-a)
- Lymphotoxin		Tumor Necrosis Factor -b (TNF-b)

Tinh chế bằng phương pháp hoá sinh

Việc phân lập và tinh chế bằng phương pháp hoá sinh của các cytokine gặp phải một số trở ngại. Đầu tiên là dịch nổi nuôi tế bào thường chứa hỗn hợp nhiều cytokine hơn là chứa một cytokine, điều này làm cho khó có thể qui một chức năng nào đó cho một chất riêng biệt. Cùng với khó khăn này còn có một khó khăn khác là các hệ thống ban đầu dùng để thử nghiệm cytokine gồm có các quần thể lympho bào không thuần nhất và sự đáp ứng của chúng với các cytokine được thử thường đưa đến các kết quả không rõ ràng. Một khó khăn tiếp theo nữa là dịch nổi nuôi tế bào có một nồng độ cytokine rất thấp.

Có hai phát minh đã cho phép các nhà nghiên cứu vượt qua được những khó khăn này và có thể xác định được các đặc trưng hoá sinh của các cytokine. Phát minh thứ nhất là sự phát hiện ra các dòng tế bào ung thư có khả năng tiết cytokine. Những dòng tế bào ung thư này đã cung cấp các quần thể tế bào thuần nhất có khả năng tiết ra một cytokine nhất định với nồng độ cao hơn khi nuôi các tế bào dạng lympho này. Phát minh thứ hai là sự phát hiện ra các dòng tế bào mà sự sinh trưởng của chúng phụ thuộc vào sự có mặt của một cytokine nhất định. Những dòng tế bào này đã cung cấp một hệ thống thực nghiệm đơn giản, đó là một quần thể tế bào thuần nhất có khả năng tăng sinh khi đáp ứng với một yếu tố sinh trưởng nhất định.

Khi sử dụng hệ thống thử nghiệm này để đánh giá hoạt tính sinh học của các cytokine đã phát hiện từ trước có các chức năng khác nhau, người ta đã phát hiện thấy rằng trước đây tưởng như có rất nhiều cytokine và mỗi một cytokine được đặt tên theo hoạt tính sinh học của nó, nhưng thực ra đó lại chỉ là một cytokine có các hoạt tính sinh học khác nhau. Vì vậy người ta đã đưa ra một bảng thuật ngữ chuẩn trong đó phần lớn các cytokine được gọi là interleukin dựa theo vai trò của nó trong việc truyền thông tin giữa các tế bào bạch cầu. Những interleukin đầu tiên được phát hiện được gọi là interleukin-1 (IL-1) và interleukin-2 (IL-2). IL-1 có nhiều hoạt tính sinh học khác nhau mà trước đây đã được mô tả ít nhất là có 8 yếu tố, IL-2 trước đây được phát hiện những hoạt tính và đặt tên cho 4 yếu tố khác nhau. Trong thập kỷ 80 người ta đã phát hiện được 10 interleukin và một số cytokine khác còn vẫn được đặt tên theo hoạt tính sinh học của chúng. Sự tương ứng giữa các lymphokine đã được tinh chế và các yếu tố được đặt tên trước đây đã được sắp xếp lại một cách rõ ràng

Kỹ thuật tinh chế các interleukin bằng phương pháp hoá sinh gồm có một số kỹ thuật tinh chế protein và thường sử dụng nước nổi chứa cytokine khi nuôi các tế bào có khả năng sản xuất một cytokine nhất định với số lượng lớn. Ví dụ các dòng tế bào mono bị ung thư hoá được chọn lọc để sản xuất IL-1 và các dòng tế bào lymphoma thuộc loại tế bào T được chọn để sản xuất IL-2. Người ta nuôi các tế bào này trong các bình nuôi cấy lớn và dùng các chất kích thích phân bào, phorbol este hoặc các chất kích thích thích hợp khác kích thích chúng để chúng sinh ra các cytokine. Sau đó tiến hành tinh chế cytokine từ dịch nổi nuôi cấy. Trong phần lớn các trường hợp người ta cô đặc cytokine

bằng lọc màng và tiếp theo bằng kỹ thuật sắc ký trao đổi ion, lọc gel, kỹ thuật tập trung đẳng điện và sắc ký lỏng cao áp (HPLC). Sau mỗi bước tinh chế người ta phải xác định lại mức độ hoạt tính sinh học của cytokine.

Việc tinh chế IL-2 là một ví dụ điển hình. Thử nghiệm sinh học quyết định trong quá trình tinh chế này dựa vào khả năng kích thích tăng sinh của IL-2 đối với một số tế bào nhất định. Thông thường dòng tế bào được dùng là dòng tế bào CTLL-2, đó là một dòng tế bào Tc của chuột nhắt có sinh trưởng phụ thuộc vào IL-2; tế bào HT-1, đó là tế bào Th mà có sinh trưởng phụ thuộc vào IL-2. Sau mỗi bước tách phần tinh chế người ta cho phần tinh chế được vào các dòng tế bào và đánh giá sự tăng sinh của tế bào thông qua khả năng thu nhận thymidine [3H]. Hiệu suất tinh chế bằng phương pháp hoá sinh còn rất kém mặc dù các tế bào có thể sinh ra một lượng lớn interleukin. Ví dụ từ 10 lít nước nổi thu được từ nuôi cấy dòng tế bào ung thư chuột nhắt sản sinh ra IL-2 khi được kích thích bằng PHA thì người ta chỉ thu được khoảng 50(g IL-2 mà thôi. Thường thì hiệu suất của việc tinh chế bằng phương pháp hoá sinh là không cao và độ tinh khiết cũng không lớn trong hầu hết các trường hợp.

Clone hoá các gene cytokine

Người ta có thể thu được khối lượng lớn cytokine tinh khiết khi sử dụng các kỹ thuật tái tổ hợp ADN từ các gene mã hoá cytokine. Ngày nay người ta đã lập được một kho ADN bổ cứu từ các dòng tế bào sản xuất cytokine thích hợp (2.4). Sau đó sàng lọc kho này bằng cách làm xuất hiện các clone ADN bổ cứu trong tế bào COS. Khi thử nghiệm các hoạt tính cytokine trong nước nổi nuôi cấy tế bào COS người ta nhận ra những tế bào COS nào đã được nạp đoạn ADN bổ cứu mã hoá cytokine. Có một kỹ thuật khác được dùng để nhận dạng đoạn ADN bổ cứu mã hoá cytokine đó là kỹ thuật lai tạo đoạn gen. Do cytokine chỉ được sản xuất sau khi tế bào được kích thích bằng kháng nguyên, chất kích thích phân bào hoặc tác nhân kích thích khác, nên ARN thông tin của một tế bào cảm ứng sẽ chứa các đoạn ARN thông tin mã hoá cytokine trong khi ARN thông tin của tế bào không cảm ứng sẽ không có các đoạn ARN thông tin mã hoá cytokine này.

Vì vậy người ta có thể tách ARN thông tin từ những tế bào cảm ứng và sao mã ngược để có được đoạn ADN bổ cứu xoắn đơn tương ứng với các gene được xuất hiện trong các tế bào cảm ứng. Bằng phương pháp lai ADN bổ cứu với ARN thông tin của tế bào không cảm ứng người ta sẽ loại bỏ được những đoạn

ADN bổ cứu có trong cả hai loại tế bào (cảm ứng và không cảm ứng) và chỉ còn lại những đoạn ADN bổ cứu không bị lai (chỉ có trong các tế bào cảm ứng - đó chính là ADN mã hoá cytokine), sau đó tiến hành làm giàu các ADN này. Các đoạn ADN này sẽ được chuyển nạp vào các vi khuẩn hoặc các tế bào của động vật có vú để chúng sản xuất ra các cytokine. Vào giữa những năm 1980 người ta đã thành công trong việc clone hoá các gene của các cytokine đã biết và chuyển nạp chúng vào các tế bào vi khuẩn, nấm men, côn trùng hoặc tế bào động vật có vú và thu được một lượng lớn các cytokine do các tế bào này sản sinh ra.

Cấu trúc và chức năng của các cytokine và các thụ thể của chúng

Khi người ta đã clone hoá được các gene mã hoá các cytokine khác nhau và các thụ thể của chúng thì có thể tạo ra được một lượng đủ lớn các sản phẩm tinh khiết dùng cho các nghiên cứu sâu hơn về cấu trúc và chức năng của các protein quan trọng này. Bảng 11.3 và 11.4 tóm lược các hoạt tính sinh học chủ yếu của các cytokine có tầm quan trọng nhất.

Interleukin 1 (IL-1)

Hoạt tính sinh học của IL-1 lần đầu tiên được Gery I, Gershon R .K và Waksman B .H mô tả vào năm 1970. Họ đã chỉ ra rằng không thể sử dụng đơn thuần PHA, một chất kích thích phân bào đối với các tế bào T, để kích thích các thymoblast tăng sinh kỳ đầu được. Tuy nhiên khi nuôi cấy các thymoblast trong môi trường điều chỉnh lấy từ dịch nuôi cấy các tế bào đại thực bào đã hoạt hoá thì các thymoblast tăng sinh đáp ứng lại kích thích của PHA và được chỉ điểm bằng đồng vị phóng xạ thymidine [3H] (hình 11.3). Yếu tố hoạt động thu được từ các đại thực bào này có tác dụng kích thích các thymoblast được gọi là yếu tố hoạt hoá lymphoblast - LAF (Lymphocyte Activating Factor). Cuối cùng thì người ta cũng đã tinh chế được nó và đặt lại tên là interleukin-1.

Ngày nay khả năng kích thích các thymoblast đã được xử lý bằng PHA vẫn là một thử nghiệm sinh học chủ yếu để thử hoạt tính của IL-1.

Đầu tiên người ta nghĩ rằng IL-1 chỉ do các tế bào mono và đại thực bào chế tiết ra. Tuy nhiên gần đây người ta lại thấy rằng các yếu tố giống IL-1 (được xác định bằng khảo sát hoạt tính hoạt hoá các thymoblast đã được xử lý bằng PHA) lại do rất nhiều loại tế bào khác nhau chế tiết, bao gồm các tế bào mono, các đại thực bào, các tế bào lympho B, các tế bào có tua, các nguyên bào sợi, nguyên bào sừng, các tế bào Langerhan, các bạch cầu trung tính, các tế bào hình sao, các tế bào biểu mô, và các tế bào nội mô. Ngoại trừ một số ít trường hợp là các dòng tế bào đã chuyển dạng còn ngoài ra thì IL-1 chỉ được tạo ra khi

mà các tế bào này đã bị kích thích. Việc chế tiết IL-1 của các tế bào mono và các đại thực bào có thể tạo ra được bởi rất nhiều chất kích thích khác nhau. Quá trình thực bào một số vi khuẩn nhất định cũng đóng vai trò như một tác nhân kích thích sản xuất IL-1. Sở dĩ có thêm được tác dụng này là do bản thân một lipopolysacharite thành tế bào vi khuẩn gram âm đã có khả năng gây ra chế tiết IL-1.

Việc thực bào các tiểu thể chất rắn hoặc các phức hợp kháng nguyên-kháng thể-bổ thể cũng gây kích thích đại thực bào sản xuất IL-1. Có nhiều chất khác bao gồm các muramyl dipeptide, phorbol myristate acetate, các thành phần bổ thể nhất định (như C3a và C5a) và IFN- γ cũng gây kích thích đại thực bào sản xuất IL-1 hoặc là bằng cách tương tác màng giữa thụ thể của tế bào T và phức hợp kháng nguyên-phân tử hoà hợp mô chủ yếu trên màng đại thực bào; hoặc là bằng cách chế tiết các cytokine của tế bào Th như M-CSF, IFN- γ hoặc TNF- α . Sau khi đại thực bào bị kích thích trong vòng 30 phút đầu có thể thấy được một lượng nhỏ IL-1 ở trong bào tương của chúng và sau 3 giờ kích thích thì có một lượng lớn IL-1 được chế tiết ra.

Việc tinh chế IL-1 bằng phương pháp hoá sinh đã cho thấy rằng có hai polypeptide riêng biệt cùng có chung hoạt tính của IL-1. Mỗi polypeptide này có trọng lượng phân tử vào khoảng 17 kD, nhưng chúng khác nhau về điện tích nên có thể phân tách chúng ra bằng phương pháp đẳng điện. Việc clone hoá gene cũng đã khẳng định các kết quả nghiên cứu về hoá sinh và cho biết thêm rằng hai gene độc lập (IL-1 α và IL-1 β) mã hoá hai polypeptide IL-1; hai gene này có 27% trình tự tương đồng nhau. Cả hai protein có chức năng của IL-1 đều gắn vào cùng một loại thụ thể dành cho IL-1 trên tế bào. Người ta vẫn chưa biết được hai protein khác nhau như thế nào về phương diện hoạt tính sinh học. IL-1 α cũng tồn tại dưới dạng kết hợp với màng, dạng này cũng góp phần vào việc hoạt hoá tế bào T sau khi tương tác màng.

Chức năng chủ yếu của IL-1 là tham gia vào quá trình hoạt hoá các tế bào Th. Quá trình này cần phải có hai loại tín hiệu hoạt hoá. Một tín hiệu đặc biệt được tạo ra giữa thụ thể của tế bào T với phức hợp kháng nguyên đã bị xử lý + phân tử hoà hợp mô chủ yếu lớp II. Chỉ riêng tín hiệu này thì chưa đủ để cho các tế bào Th tăng sinh mà cần phải có một tín hiệu thứ hai gọi là tín hiệu “đồng kích thích”.

Tín hiệu đồng kích thích có thể được phát ra khi diễn ra sự gắn của hoặc IL-1 hoà tan hoặc IL-1 gắn trên màng vào thụ thể dành cho IL-1 trên màng tế bào Th. Hai tín hiệu cùng nhau gây ra sự phiên mã của một số gene trong tế bào Th bao gồm các gene mã hoá IL-2, IL-3, IL-4, và IFN- γ . Việc hoạt hoá tế bào Th phụ thuộc vào tín hiệu đồng kích thích là IL-1 được Weaver C.T và Unanue E.R mô tả trong thí nghiệm sử dụng các đại thực bào xử lý bằng paraformaldehyde làm cho chúng trở nên bất hoạt về mặt chuyển hoá và vì thế không còn khả năng sản xuất IL-1 (hình 11.4). Trong mô hình thí nghiệm này các đại thực bào đầu tiên được xử lý bằng TNF- α để làm tăng biểu lộ các phân tử hoà hợp mô chủ yếu lớp II, sau đó một số tế bào được xử lý với LPS để sinh ra IL-1, số tế bào còn lại để nguyên.

Sau đó cố định cả hai loại đại thực bào này bằng paraformaldehyde để ngăn cản sự chuyển hoá tiếp theo. Khi ủ hai mẫu đại thực bào này với các tế bào Th của cùng một clone và một kháng nguyên peptit đặc hiệu với clone tế bào này thì chỉ có các đại thực bào đã được xử lý với LPS mới có khả năng gây tăng sinh các tế bào Th. Các đại thực bào này cung cấp cả hai loại tín hiệu hoạt hoá đặc hiệu và không đặc hiệu. Tín hiệu hoạt hoá đặc hiệu bắt nguồn từ sự tương tác giữa các thụ thể của tế bào T với các phức hợp peptit kháng nguyên-phân tử hoà hợp mô chủ yếu trên đại thực bào; tín hiệu hoạt hoá không đặc hiệu là tín hiệu đồng kích thích IL-1 kết hợp màng, tín hiệu này vẫn tiếp tục chức năng ngay cả sau khi đã cố định bằng paraformaldehyde. Các đại thực bào mà không được hoạt hoá bởi LPS sẽ bị thiếu mất hoạt tính của tín hiệu đồng kích thích IL-1 kết hợp màng này, do vậy không hoạt hoá được tế bào Th.

Ngoài vai trò thiết yếu là một tín hiệu đồng kích thích đối với tế bào Th thì IL-1 còn cho thấy nó là một tác nhân hoạt động đa hướng, có rất nhiều tác dụng khác nhau lên các loại tế bào khác nhau. Nó có tác dụng đẩy nhanh tốc độ chín của các tế bào B và sự tăng sinh về số lượng của một dòng tế bào B sau khi được hoạt hoá bởi kháng nguyên. IL-1 làm tăng hoạt động của tế bào NK và ảnh hưởng lên phản ứng viêm tại chỗ thông qua các tác dụng của nó lên các tế bào tạo máu, các nguyên bào sợi và các tế bào nội mô mạch máu. Khi đưa IL-1 vào cơ thể thì các tế bào bạch cầu trung tính được tạo ra rời tuỷ xương vào tuần hoàn rồi sau đó thoát mạch qua thành các mao mạch vào kẽ mô. Cả các bạch cầu trung tính và các đại thực bào đều bị hấp dẫn theo kiểu hoá hướng

động bởi IL-1, làm tăng nhanh mật độ các tế bào thực bào trong quá trình viêm.

IL-1 cũng còn có một số tác dụng giống như tác dụng xa kiểu chất nội tiết lên các tế bào và mô khác nhau. Chẳng hạn nó tác dụng lên các tế bào gan sản xuất ra một số protein trong pha viêm cấp như fibrinogen, protein phản ứng C, và haptoglobin. Mỗi chất này đều góp phần vào sức đề kháng của túc chủ trong quá trình nhiễm khuẩn. IL-1 cũng có tác dụng lên hệ thống thần kinh trung ương thông qua vùng dưới đồi gây ra sốt, ngủ gập và chán ăn. Ngoài ra nó còn tác dụng lên các tế bào cơ gây sản xuất các prostaglandin, hoạt tính này được biết là dẫn tới thủy phân protein, cuối cùng có thể dẫn tới nhược cơ.

Interleukin (IL-2)

Năm 1976 Morgan .D .A, Ruscetti .F .W và Gallo .R đã phát hiện thấy rằng môi trường điều chỉnh lấy từ nuôi cấy tế bào T và hoạt hoá bởi chất kích thích phân bào là PHA có khả năng duy trì được đáp ứng tăng sinh của tế bào T. Hoạt tính này đã được Kendall Smith và cộng sự mô tả trong một phát hiện tương tự cho thấy rằng có một yếu tố đơn độc (thường gọi là yếu tố tăng trưởng tế bào T và sau đó được ký hiệu là IL-2) do các tế bào T được hoạt hoá bằng chất kích thích phân bào sản xuất ra có vai trò gây tăng sinh tế bào. Yếu tố này được biết là có khả năng kích thích tăng sinh kéo dài khi nuôi cấy các tế bào T và hoạt hoá chúng bằng kháng nguyên hoặc các chất kích thích phân bào thông thường. Nhờ có yếu tố này mà lần đầu tiên người ta đã phát hiện được các clone tế bào T bình thường.

Cùng với việc phát hiện ra các dòng tế bào phụ thuộc IL-2, các thử nghiệm sản xuất IL-2 trong các hệ thống in vitro cũng được tiến hành. Khi xử lý các dòng tế bào sản xuất IL-2 bằng kháng thể đơn clone kháng CD4 và bổ thể đã làm mất khả năng sản xuất IL-2 của chúng, và điều này chứng tỏ rằng tế bào Th là các tế bào chính sản xuất IL-2. Quá trình sản xuất IL-2 của các tế bào Th gắn liền với sự hoạt hoá của chúng. Như đã nói ở các phần trước, sự hoạt hoá tế bào Th cần phải có hai tín hiệu: một tín hiệu được tạo ra bởi sự tương tác giữa tế bào Th với phức hợp kháng nguyên-phân tử hoà hợp mô chủ yếu trên tế bào trình diện kháng nguyên (hoặc với một chất kích thích phân bào) và tín hiệu đồng kích thích thứ hai tạo ra bởi mối tương tác với IL-1 do các tế bào trình diện kháng nguyên sản xuất ra. Trong vòng 24 đến 48 giờ hoạt hoá các tế bào Th

bắt đầu tổng hợp và chế tiết IL-2 và bộc lộ các thụ thể trên màng có ái lực cao dành cho IL-2

Việc tinh chế IL-2 bằng phương pháp hoá sinh và sau đó là clone hoá gene mã hoá IL-2 đã chỉ ra rằng IL-2 là một polypeptit đơn có trọng lượng phân tử thường thấy là 15,5 kD. Mặc dù IL-2 được mã hoá bởi một gene duy nhất nhưng việc glycosyl hoá sau khi đã phiên mã phân tử IL-2 đã làm cho chúng khác nhau về kích thước và có tính không thuần nhất. Các dạng IL-2 đã được glycosyl hoá khác nhau không khác nhau về chức năng nhưng theo một số nhà nghiên cứu thì việc glycosyl hoá có thể ảnh hưởng đến thời gian bán huỷ của IL-2 trong cơ thể.

Phân lập và nghiên cứu đặc điểm của các thụ thể dành cho IL-2

Khi tiếp tục nghiên cứu về các lymphokin người ta đã tạo ra các kháng thể đơn clone kháng lại các thành phần khác nhau trên màng của các tế bào Th hoạt hoá. Một trong số các kháng thể đơn clone đó được ký hiệu là anti-ATC đóng vai trò quan trọng trong việc phát hiện và sau đó là phân lập thụ thể dành cho IL-2. Kháng thể đơn clone kháng ATC ức chế sự gắn của IL-2 đánh dấu phóng xạ vào tế bào Th đã hoạt hoá và ngăn cản sự hoạt hoá tế bào Th bởi chất kích thích phân bào + IL-2. Khi ủ kháng thể đơn clone kháng ATC với tế bào Th nó sẽ gắn vào một protein màng tế bào có trọng lượng phân tử 55 kD. Thoạt đầu protein được coi là thụ thể dành cho IL-2, tuy nhiên có nhiều phát hiện ngẫu nhiên đã đặt ra những nghi vấn về kết luận này.

Chẳng hạn, mặc dù có thể hoạt hoá các tế bào NK bằng IL-2 nhưng chúng lại không bắt màu huỳnh quang khi nhuộm bằng kháng thể đơn clone kháng ATC có gắn chất huỳnh quang; một phát hiện lạ lùng nữa là số lượng vị trí kết hợp với IL-2 trên các tế bào Th không tương ứng với số lượng vị trí kết hợp với kháng thể đơn clone kháng ATC. Có nghĩa là những nghiên cứu về các quá trình gắn có sử dụng IL-2 và kháng thể đơn clone kháng ATC có gắn đồng vị phóng xạ đã cho thấy rằng số lượng phân tử kháng thể đơn clone kháng ATC gắn vào mỗi một tế bào Th hoạt hoá nhiều hơn là số phân tử IL-2 gắn vào tế bào này. Sau đó khi người ta đã clone hoá được gene mã hoá thành phần 55 kD vẫn được coi là thụ thể dành cho IL-2 thì đã có thêm những kết quả không thống nhất. Khi chuyển nạp gene này vào các tế bào không thuộc dòng lympho thì các tế bào không thuộc dòng lympho đã được chuyển nạp gene này chỉ gắn

với IL-2 với ái lực yếu, trong khi đó nếu chuyển nạp gene này vào các tế bào Th thì các tế bào này gắn IL-2 với ái lực cao.

Những nhận xét trái ngược trên đây đã được giải quyết khi người ta khám phá ra rằng các thụ thể trên màng tế bào dành cho IL-2 thực chất gồm có hai thành phần: tiểu phần (55 kD (tiểu phần này gắn với kháng thể đơn clone kháng ATC) và tiểu phần (75 kD. Cả hai tiểu phần này đều có khả năng gắn với IL-2 nhưng với ái lực khác nhau: tiểu phần (có ái lực yếu với IL-2, tiểu phần (có ái lực trung bình và dị dimer ((thì có ái lực rất mạnh (hình 11.6). Các tế bào NK là các tế bào bộc lộ tiểu phần (75 kD và điều đó giải thích tại sao chúng có khả năng bị hoạt hoá bởi IL-2 và tại sao chúng lại không bắt màu khi nhuộm bằng kháng thể đơn clone kháng ATC có gắn huỳnh quang. Các tế bào Th hoạt hoá thì bộc lộ cả hai loại thụ thể dành cho IL-2 với ái lực cao và ái lực thấp. Số lượng thụ thể dành cho IL-2 với ái lực cao trên mỗi tế bào Th hoạt hoá vào khoảng 5.000, nhiều gấp 10 lần so với số lượng thụ thể dành cho IL-2 với ái lực thấp. Sở dĩ tế bào Th hoạt hoá gắn nhiều kháng thể đơn clone kháng ATC hơn IL-2 là vì trên tế bào này có nhiều thụ thể ái lực thấp để gắn với kháng thể đơn clone kháng ATC hơn và điều này cắt nghĩa cho những kết quả nghiên cứu ban đầu của phương pháp sử dụng kỹ thuật gắn.

Điều hoà quá trình tăng sinh tế bào thông qua IL-2

IL-2 đóng vai trò thiết yếu trong việc châm ngòi cho quá trình tăng sinh của các tế bào T được xử lý bằng kháng nguyên hoặc các chất kích thích phân bào (cả tế bào Th và tế bào Tc). Sau khi gắn vào thụ thể ((ái lực cao dành cho IL-2, IL-2 nhanh chóng đi vào trong tế bào châm ngòi cho hàng loạt yếu tố nội bào và cuối cùng gây tăng sinh tế bào. Bất kỳ tế bào T nào bộc lộ thụ thể ái lực cao với IL-2 đều có thể đáp ứng lại IL-2 và tăng sinh bất chấp tính đặc hiệu kháng nguyên của nó, nhưng có một vật che chắn được gắn vào để bảo đảm chỉ cho các tế bào T được hoạt hoá bởi kháng nguyên sẽ đáp ứng lại IL-2 mà thôi. Các tế bào lympho T ở giai đoạn nghỉ của chu trình tế bào không bộc lộ các thụ thể dành cho IL-2 ái lực cao và vì vậy khi có kích thích của IL-2 do các tế bào lân cận tiết ra nó cũng không tăng sinh. Chỉ sau khi các tế bào T đã được hoạt hoá bởi kháng nguyên hoặc các chất kích thích phân bào thì tiểu phần (mới được bộc lộ, trang bị thêm cho tế bào thụ thể dành cho IL-2 với ái lực cao.

Chứng nào mà mối tương tác đặc hiệu giữa thụ thể trên tế bào T và phức hợp kháng nguyên-phân tử hoà hợp mô chủ yếu vẫn tiếp tục thì thụ thể dành cho IL-2 ái lực cao vẫn bị kích thích cho xuất hiện. Khi mối tương tác này dừng lại thì sự biểu lộ các thụ thể dành cho IL-2 cũng giảm đi, và bằng cách này sự điều hoà việc xuất hiện của các thụ thể dành cho IL-2 ái lực cao sẽ điều biến sự mở rộng của một clone tế bào thông qua IL-2.

Interleukin 3 (IL-3)

Các tế bào T_H tiết ra một số yếu tố kích thích tạo thành colony (các CSF) cung cấp cho quá trình phát triển và biệt hoá của nhiều loại tế bào sinh tạo máu (hình 3.4). Đầu tiên căn cứ vào khả năng kích thích các tế bào gốc tạo máu thuộc nhiều dòng nên người ta gọi chúng là multi-CSF. Năm 1984 người ta cũng đã clone hoá được yếu tố này và đặt lại tên cho nó là interleukin-3. IL-3 là một glycoprotein có trọng lượng phân tử 28 kD, do các tế bào T_H hoạt hoá tiết ra và có một số tác dụng góp phần tạo nên phản ứng viêm tại chỗ bao gồm việc kích thích các tế bào mast phát triển và bài tiết histamine.

Interleukin 4 (IL-4)

IL-4 là một cytokine khác có phổ hoạt tính sinh học rộng trên một số loại tế bào đích (bảng 11.4). Hình như những nghiên cứu rõ ràng nhất về hoạt tính sinh học của chúng là những nghiên cứu chứng minh ảnh hưởng của chúng với sự hoạt hoá, sự tăng sinh và sự biệt hoá của các tế bào B. Cytokine này được mô tả lần đầu bởi hai nhóm nghiên cứu độc lập với nhau công bố ở hai bài báo khác nhau trong cùng một lần xuất bản của một tạp chí vào năm 1982. Một nhóm đã mô tả yếu tố sinh trưởng tế bào B có nguồn gốc từ tế bào T (T-Cell-Derived B-Cell Growth Factor viết tắt là BCGF-I), yếu tố này hoạt hoá các tế bào B sau khi xảy ra sự liên kết chéo của các thụ thể trên màng tế bào này bởi các phân tử kháng thể kháng IgM.

Một nhóm nghiên cứu khác đã trình bày về một yếu tố có nguồn gốc từ tế bào T và có khả năng kích thích sự biệt hoá của tế bào B thành tế bào plasma để tiết ra IgG1. Trong vòng 4 năm người ta đã clone hoá được gene mã hoá yếu tố biệt hoá (BCDF-I) và nhận thấy hai hoạt tính ban đầu mô tả là yếu tố sinh trưởng tế bào B và yếu tố biệt hoá tế bào B hoá ra đều là tác dụng của cùng một protein mà ngày nay được đặt tên là interleukin 4.

Bảng 11.4: Các hoạt tính sinh học của interleukin 4

Tế bào đích	Tác dụng
Tế bào lympho B	- Đồng kích thích sự hoạt hoá các tế bào B nghỉ ngơi thông qua việc tăng kích thước tế bào và

	tăng cường sự biểu lộ các phân tử hoà hợp mô chủ yếu lớp II - Làm cho các tế bào B đã được hoạt hoá bởi kháng nguyên hoặc các chất kích thích phân bào tăng sinh và biệt hoá - Gây ra sự tổng hợp của một lớp IgG1 hoặc IgE
Tế bào lympho T	- Tăng trưởng tế bào T - Kích thích tăng sinh thymo bào - Gây ra hiện tượng gây độc bởi tế bào T
Các đại thực bào	- Tăng cường sự biểu lộ các phân tử hoà hợp mô chủ yếu lớp I và lớp II - Tăng cường hiện tượng thực bào
Các tế bào mast	Kích thích tăng trưởng

IL-4 có những hiệu quả khác nhau trên tế bào B ở những giai đoạn khác nhau của chu trình tế bào. Đối với những tế bào B nghỉ ngơi, IL-4 hoạt động như một yếu tố hoạt hoá, kích thích các tế bào nghỉ ngơi thành các tế bào lớn và tăng khả năng xuất hiện các phân tử MHC lớp II. Tiếp theo sự hoạt hoá bởi kháng nguyên hoặc các chất kích thích phân bào, IL-4 hoạt động như một yếu tố sinh trưởng làm cho tế bào B tăng cường sự nhân đôi ADN. Cuối cùng trong giai đoạn tế bào B sinh sản, IL-4 hoạt động như một yếu tố biệt hoá bằng cách điều hoà sự bật mở gene mã hoá IgG1 và IgE. Vì vậy IL-4 còn được đặt tên là yếu tố cảm ứng “bật mở”

Interleukin 5 (IL-5)

Giống như IL-4, IL-5 có tác dụng kích thích cả sự tăng sinh lẫn sự biệt hoá của tế bào B. Yếu tố này thúc đẩy sự sản xuất IgA. Hình như nó có tác dụng hiệp đồng với IL-4 để thúc đẩy việc sản xuất IgE. IL-5 còn có tác dụng kích thích sự sinh trưởng và biệt hoá của bạch cầu ái toan.

Interleukin 6 (IL-6)

Các tế bào T_H đã được hoạt hoá, đại thực bào, các tế bào mono, các nguyên bào sợi và một số loại tế bào ung thư (như myxoma cơ tim, ung thư cổ tử cung và ung thư bàng quang) liên tục chế tiết ra IL-6.

Một số tế bào myeloma cũng chế tiết IL-6 (trong trường hợp này việc chế tiết IL-6 giống như việc chế tiết autocrine để kích thích sự sinh sản của chính bản thân tế bào). Sự kích thích các tế bào plasma chế tiết các globulin miễn dịch cũng là một hoạt tính khác của IL-6 trong sự phối hợp với IL-1. IL-6 còn là chất

đồng kích thích của sự hoạt hoá tế bào T_H .

Interleukin 7 (IL-7)

IL-7 được clone hoá vào năm 1989, có tác dụng cảm ứng các tế bào gốc dạng lympho bào biệt hoá thành tiền tế bào B. Người ta phát hiện ra cytokine này bằng cách nạp một loạt ADN bổ cứu của các tế bào thân ở tuỷ xương vào tế bào COS và phát hiện các yếu tố trong nước nổi nuôi các tế bào COS này.

Người ta thu được khoảng 720.000 protein và sàng lọc hoạt tính sinh học của chúng, cuối cùng đã nhận ra một clone có hoạt tính của IL-7. Sau khi phát hiện ra IL-7 người ta thấy chúng có khả năng làm tăng sự chế tiết IL-2 và sự xuất hiện của thụ thể dành cho IL-2 trên các tế bào T nghỉ ngơi, bởi vậy IL-7 cũng có tác dụng kích thích sự tăng sinh của tế bào B. Ngoài ra IL-7 còn có tác dụng làm tăng sinh các thymo bào ở cả thai nhi lẫn người lớn.

Interleukin 8 (IL-8)

IL-8 được chế tiết bởi các tế bào mono, có một loạt tác dụng trên các tế bào bạch cầu trung tính. Ví dụ trong sự có mặt của IL-8, bạch cầu trung tính dính vào các tế bào nội mô của mao mạch và tiến đến các bộ phận mô theo gradient nồng độ của IL-8. Cytokine này hoạt động như một chất hoá hướng động tiềm năng dành cho bạch cầu trung tính, chỉ cần một lượng nhỏ ở mức nanogam là đã có tác dụng.

Interleukin 9 (IL-9)

Đó là một glycoprotein được tiết ra bởi các clone tế bào T_H nhất định. IL-9 hỗ trợ cho việc tăng sinh của các tế bào T_H khi không có mặt kháng nguyên hoặc các tế bào trình diện kháng nguyên. IL-9 được sản xuất bởi một tiểu quần thể tế bào T_H2 của chuột nhắt đã được clone hoá và tồn tại lâu dài. Chúng hoạt động như một autocrine có tác dụng sinh trưởng trong quá trình hoạt hoá bởi kháng nguyên. Gần đây IL-9 đã được chứng minh là có tác dụng thúc đẩy sự sinh trưởng của tế bào mast.

Interleukin 10 (IL-10)

Gần đây người ta đã clone hoá và nghiên cứu được đặc điểm của một cytokine có vai trò điều hoà quan trọng đó là yếu tố ức chế tổng hợp cytokine hay interleukin-10. Cytokine này được chế tiết bởi tiểu quần thể tế bào T_H2 của các clone tế bào T chuột nhắt nuôi trường diễn và ức chế tiểu quần thể T_H1 sản xuất cytokine. Tiểu quần thể T_H1 chế tiết IL-2 và IFN- γ và đã được chứng minh là có liên quan đến quá trình hoạt hoá đại thực bào trong phản ứng quá mẫn muộn.

Tiểu quần thể Th2 chế tiết IL-4 và IL-5, châm ngòi cho đáp ứng tạo kháng thể thể dịch. Việc chế tiết IL-10 bởi tiểu quần thể Th2 ức chế tiểu quần thể Th1 sản xuất cytokine là do cytokine này có vai trò trung tâm trong việc điều hoà đáp ứng miễn dịch thể dịch và đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Các tiểu quần thể Th1 và Th2 và vai trò của IL-10 trong một số bệnh sẽ được đề cập sau trong chương này.

Các interferon (IFN)

Các interferon là một họ glycoprotein được tạo ra bởi rất nhiều loại tế bào khác nhau bị tác động bởi quá trình nhân lên của virus và giúp điều hoà đáp ứng miễn dịch. Interferon- α (IFN- α), có nguồn gốc từ các bạch cầu, và interferon- β (IFN- β), có nguồn gốc từ các nguyên bào sợi là các interferon đầu tiên được mô tả về đặc điểm. Interferon- γ (IFN- γ) được phát hiện ra muộn hơn, do các lympho T chế tiết sau khi được hoạt hoá bởi kháng nguyên hoặc các chất gây phân bào. Cả ba interferon đều được giải phóng ra từ các tế bào nhiễm virus và cung cấp cho các tế bào lân cận khả năng phòng ngừa trước virut.

Khác với IFN- α và IFN- β có tác dụng chủ yếu là tạo ra trạng thái chống virus thì IFN- γ có các hoạt tính đa năng khác nhau bao gồm khả năng làm tăng hoạt động chức năng của tế bào Tc, tế bào T tham gia vào quá miễn muộn (TDTH) và tế bào NK. Một trong số các tác dụng thú vị nhất của IFN- γ đó là nó làm tăng mức độ biểu hiện các phân tử hoà hợp mô lớp I và lớp II trên bề mặt tế bào. Việc tăng tổng hợp các phân tử hoà hợp mô cho phép đại thực bào hoạt động trình diện kháng nguyên hiệu quả hơn. Interferon- γ còn có một tác dụng đối kháng lại một số cytokine, chẳng hạn như khi thêm IFN- γ cùng với IL-4 vào các tế bào B thì sự phân lớp để tạo IgE bị chặn lại.

Các yếu tố hoại tử u α và β (TNF- α , - β)

Vào đầu thế kỷ XX William Coley một nhà ngoại khoa đã quan sát thấy rằng những bệnh nhân ung thư bị nhiễm một số loại vi khuẩn nhất định thì khối u của họ có thể bị hoại tử. Với hy vọng rằng đây có thể là cứu cánh cho các bệnh nhân ung thư, Coley đã tiến hành tiêm cho các bệnh nhân ung thư nước nổi phân lập từ nuôi cấy một số vi khuẩn khác nhau. Những nước nổi nuôi cấy này được gọi là “độc tố Coley” gây ra được hoại tử chảy máu khối u nhưng lại có một số tác dụng không mong muốn do vậy mà không thể dùng chúng để điều trị ung thư.

Nhiều thập kỷ sau người ta mới biết rằng thành phần hoạt động của độc tố Coley chính là một lipopolysaccharide (nội độc tố) của thành tế bào vi khuẩn. Nội độc tố này tự nó không thể gây ra hoại tử khối u được nhưng thay vào đó nó kích thích đại thực bào sản xuất và giải phóng vào huyết thanh một yếu tố gọi là yếu tố hoại tử u alpha (TNF- α). Cytokine này có tác dụng gây độc trực tiếp đối với tế bào u mà không có tác dụng đối với các tế bào bình thường (hình 11.7). Cơ chế tác dụng gây độc đặc hiệu của TNF- α đối với khối u cho đến nay vẫn còn chưa hiểu hết. Những thành tựu sử dụng TNF- α trong miễn dịch trị liệu ung thư sẽ được đề cập đến trong chương miễn dịch trong ung thư.

TNF- α không chỉ có tác dụng gây hoại tử khối u mà nó còn đóng một vai trò quan trọng trong sự phát triển của một đáp ứng viêm hữu hiệu có tác dụng thanh lọc các tác nhân gây bệnh khác nhau xâm nhập vào cơ thể. Cùng với IL-1, TNF- α hoạt động trên rất nhiều loại tế bào khác nhau bao gồm các tế bào T, tế bào B, bạch cầu đa nhân trung tính, các nguyên bào sợi, tế bào nội mô, và các tế bào tuỷ xương làm cho các tế bào này chế tiết rất nhiều yếu tố khác nhau cần thiết cho sự phát triển của một đáp ứng viêm hữu hiệu.

Tuy nhiên việc sản xuất TNF- α là một con dao hai lưỡi, nó có thể dẫn tới những phản ứng có hại, đôi khi có thể gây tử vong. Vào những năm 1980 Cerami và cộng sự đã cố xác định xem tại sao khi bị nhiễm một số ký sinh trùng, vi khuẩn và khối u lại dẫn đến trạng thái dị hoá mạnh gây suy mòn và đôi khi có thể dẫn tới sốc và tử vong. Các tác giả này đã phát hiện ra rằng có một yếu tố có nguồn gốc từ đại thực bào đã gây ra trạng thái suy mòn nói trên và họ gọi yếu tố này là yếu tố gây suy mòn. Việc clone hoá các gene mã hoá yếu tố hoại tử u α và yếu tố gây suy mòn đã cho thấy rằng hai yếu tố này hoá ra lại là cùng một protein và nay được ký hiệu là TNF- α . Cytokine này còn liên quan đến hiện tượng sốc do độc tố của vi khuẩn sẽ được trình bày sau trong chương này.

Một polypeptide thứ hai có liên quan về mặt hoá học được chế tiết bởi các tế bào T hoạt hoá cũng cho thấy là có tác dụng giết chết các tế bào ung thư mà không ảnh hưởng đến các tế bào bình thường và có các tác dụng sinh học tương tự liên quan đến rất nhiều phản ứng viêm tại chỗ. Đầu tiên yếu tố tố này được gọi là lymphotoxin còn nay được gọi là TNF-b. Yếu tố tố này cũng có liên quan mật thiết với TNF-b. Hai protein có khoảng 28% trình tự các axit

amin giống nhau và cả hai đều được mã hoá bởi các gene liên kết chặt chẽ với nhau trong vùng mã hoá các phân tử hoà hợp mô lớp III. Điều này chứng tỏ rằng hai gene đã tiến hoá từ cùng một gene chung bằng cách nhân đôi theo chiều dọc.

Yếu tố phát triển chuyển dạng (TGF- β)

Các yếu tố phát triển chuyển dạng là các polypeptide nhỏ đầu tiên được xác định dựa vào khả năng của chúng tác động làm cho các tế bào không phải tế bào ung thư tăng sinh và chuyển dạng khi nuôi cấy. TGF- β được tạo ra bởi các tiểu cầu, đại thực bào, các tế bào T và tế bào B. Mặc dù ban đầu được xác định là một yếu tố phát triển nhưng thực ra TGF- β còn có tác dụng ức chế tăng sinh của các tế bào biểu mô, nội mô, các tế bào thuộc dòng lympho và các tế bào tạo máu.

Người ta cho rằng cytokine này đóng vai trò quan trọng trong việc điều hoà độ dài của phản ứng viêm, cho phép quá trình liền vết thương được tiếp diễn. Cytokine này còn là một chất điều biến miễn dịch tiềm năng có rất nhiều tác dụng đa chiều hướng. Chẳng hạn TGF- β ức chế hoạt tính của một số cytokine khác như IL-2, IL-4, IFN- γ và TNF.

Sự chế tiết các cytokine bởi các tiểu quần thể tế bào T_H

Như đã đề cập trước, gần đây người ta đã phân biệt được hai tiểu quần thể T_H có CD4⁺ của chuột nhắt dựa vào sự chế tiết các lymphokine in vitro của chúng. Trong bảng 11.5 hai tiểu quần thể này được ký hiệu là T_H1 và T_H2. Cả hai đều chế tiết IL-3 và GM-CSF nhưng mặt khác chúng lại khác nhau về các lymphokine chế tiết ra. Những điểm khác nhau về các lymphokine mà chúng chế tiết ra có thể phản ánh các hoạt tính sinh học khác nhau của hai tiểu quần thể này. Thật là thú vị, một số lymphokine do hai tiểu quần thể này chế tiết ra lại có tác dụng đối ngược nhau.

Ví dụ IL-2 (do tế bào Th1 chế tiết) làm tăng sản xuất IgG2a bởi các tế bào B nhưng ức chế sản xuất IgG1 và IgE. Trong khi đó thì IL-4 (do tế bào Th2 chế tiết) lại làm tăng sản xuất IgG1 và IgE đồng thời ức chế sản xuất IgG2a. Tiểu quần thể Th1 rất thích hợp với đáp ứng trong các trường hợp nhiễm virus vì nó

chế tiết IL-2, chất này lại hoạt hoá tế bào Tc và dẫn đến sản xuất IFN- γ là chất có tác dụng kháng virus. Tiểu quần thể Th2 thích hợp hơn với đáp ứng trong nhiễm ký sinh trùng và có thể gây ra các phản ứng dị ứng vì IL-4 có tác dụng kích thích sản xuất IgE và IL-5 có tác dụng hoạt hoá bạch cầu ái toan.

Người ta vẫn chưa biết rằng liệu các tiểu quần thể Th1 và Th2 có tồn tại trong chuột bình thường hay không. Các tiểu quần thể này mới chỉ thấy trong các nuôi cấy trường diễn và điều này đặt ra một số câu hỏi liệu các tiểu quần thể này có thực trên thực tế hay không hay là chúng biểu hiện các giai đoạn chín khác nhau của cùng một dòng tế bào đơn độc. Không có các tiểu quần thể tế bào Th tương ứng ở người như là ở chuột nhất.

Bảng . Các cytokine do các tiểu quần thể T_H của chuột nhất sản xuất

Cytokine	Tiểu quần thể	
	Th1	Th2
IFN- γ	+	-
TNF- β (lymphotoxin)	+	-
IL-2	+	-
IL-3	+	+
IL-4	-	+
IL-5	-	+
IL-6	-	+
IL-9	-	+
IL-10	-	+
GM-CSF	+	+

Vai trò hoạt hoá các tế bào lympho của cytokine

Các tế bào lympho T và B chưa chín, hay các tế bào lympho nghỉ ngơi, là các tế bào còn đang ở giai đoạn G0 của chu trình tế bào và không nằm trong vòng tuần hoàn. Sự hoạt hoá đưa tế bào ở giai đoạn nghỉ ngơi vào chu trình tế bào, trải qua giai đoạn G1 để vào pha gian kỳ (pha S), trong giai đoạn này ADN được nhân lên. Quá trình chuyển từ giai đoạn G1 đến pha S đóng một vai trò cực kỳ quan trọng trong chu trình tế bào. Khi một tế bào đã đạt đến pha S nó hoàn thành chu trình tế bào, chuyển qua giai đoạn G2 và vào thời kỳ phân bào (M). Sau khi phân tích các dữ kiện liên quan đến quá trình tiến triển của các tế bào lympho từ giai đoạn G0 đến pha S Ken Ichi Arai đã nhận thấy một số điểm tương đồng với các dữ kiện ở các nguyên bào sợi. Có hai loại tín hiệu phát

triển hoạt động ở các giai đoạn khác nhau để đưa một tế bào nguyên bào sợi tiến triển từ G1 đến S. Đầu tiên yếu tố phát triển có nguồn gốc tiểu cầu (PDGF) chuyển đến nguyên bào sợi một tín hiệu mở đường (competence signal), tín hiệu này chuyển tế bào từ giai đoạn G1 sớm sang giai đoạn G1 muộn và tạo cho tế bào khả năng thu nhận tín hiệu tiếp theo. Vào thời điểm này yếu tố tăng trưởng dạng insulin (insulin like factor - IGF) và yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGF) tác động trên các nguyên bào sợi như là các tín hiệu thúc đẩy (progression signals) để đưa tế bào từ giai đoạn G1 vào pha S. Quá trình hoạt hoá các lympho bào B và T cũng diễn ra theo trình tự như vậy, bằng các tín hiệu sớm đẩy các tế bào nghỉ ngơi từ G0 sang G1 sớm và tạo cho tế bào khả năng thu nhận các tín hiệu thúc đẩy tiếp theo. Các tín hiệu này có tác dụng đưa tế bào từ giai đoạn G1 vào pha S và cuối cùng là vào giai đoạn phân chia và biệt hoá.

Sự hoạt hoá các lympho T

Người ta cho rằng quá trình hoạt hoá các tế bào T nghỉ ngơi từ giai đoạn G0 để vào giai đoạn G1 sớm đòi hỏi phải có hai tín hiệu mở đường. Tín hiệu thứ nhất đến từ quá trình tương tác giữa phức hợp kháng nguyên-phân tử hoà hợp mô với thụ thể của tế bào T và tín hiệu thứ hai từ tế bào phụ trợ dưới dạng chất đồng kích thích IL-1 (hình 11.8). Các sự kiện này truyền một tín hiệu qua màng nguyên sinh chất dẫn đến sự phiên mã của một số gene trong đó có các gene mã hoá IL-2 và thụ thể dành cho IL-2. Người ta cho rằng hậu quả của việc gắn IL-2 vào thụ thể của nó đóng vai trò như là một tín hiệu thúc đẩy đẩy tế bào từ giai đoạn G1 vào pha S. Có một ý kiến suy đoán rằng sự tương tác của IL-2 và thụ thể của nó đóng một vai trò quan trọng trong việc cho phép tế bào T bước vào giai đoạn hoạt hoá của quá trình biệt hoá bởi vì sự xuất hiện của IL-2 vào phút thứ 45 và của thụ thể dành cho IL-2 sau 2 giờ song song với khoảng thời gian 2 giờ cần thiết cho việc hoạt hoá một tế bào T.

Các hiện tượng hoá sinh liên quan đến quá trình hoạt hoá đã được nghiên cứu bằng phương pháp sử dụng một dòng tế bào T ung thư mà dòng tế bào này đáp ứng với một tín hiệu truyền qua thụ thể của tế bào T và tín hiệu đồng kích thích IL-1 để tạo ra IL-2. Để đơn giản hoá hệ thống này có thể thay thế các tín hiệu là thụ thể của tế bào T và IL-1 bằng các tác nhân khác. Có thể thay tương tác của phức hợp kháng nguyên-phân tử hoà hợp mô với thụ thể trên tế bào T bằng các chất gây phân bào như PHA hoặc Con A hoặc cũng có thể thay bằng kháng thể kháng CD3. Tín hiệu đồng kích thích IL-1 có thể thay bằng các tác nhân hoạt hoá protein kinase C như phorbol myristate acetate (PMA). Hệ

thống này cho thấy rằng hai tín hiệu mở đường có vẻ như hoạt hoá hai con đường hoạt hoá sinh theo kiểu hiệp đồng với nhau, một liên quan đến quá trình thủy phân của phosphatidylinositol dẫn đến tăng lượng canxi nội bào và con đường kia liên quan đến sự hoạt hoá protein kinase C (hình 10.9).

Trong vòng 15 phút thu nhận các tín hiệu phát triển đủ mạnh, tế bào T bắt đầu phiên mã một số gene trong đó có các gene mã hoá protein liên kết ADN.

Người ta đã xác định thấy sản phẩm của gene sinh ung thư tế bào c-fos trong vòng 15 phút; ở phút thứ 30 thì một sản phẩm của gene sinh ung thư khác đó là c-myc cũng được xác định cùng với một số protein liên kết ADN khác như NFAT-1 và NF-(B (bảng 11.6). NFAT-1, NF-(B và c-fos mỗi chất đều cho thấy là chúng gắn vào phần khởi đầu của gene mã hoá IL-2 làm tăng quá trình phiên mã của gene này trong vòng 45 phút đầu sau khi hoạt hoá. Hai giờ sau khi hoạt hoá tế bào T bước vào trạng thái hoạt hoá tăng sinh.

Thật thú vị là khoảng thời gian tế bào nằm trong trạng thái này song song với sự bộc lộ của các thụ thể dành cho IL-2 và điều này cho thấy rằng mỗi tương tác giữa IL-2 và thụ thể của nó đóng vai trò như là yếu tố thúc đẩy để đẩy tế bào từ giai đoạn G1 vào pha S của chu trình tế bào và vì thế buộc tế bào phải hoạt hoá.

Cần phải có hai tín hiệu mở đường, một từ tương tác giữa phức hợp kháng nguyên-phân tử hoà hợp mô với thụ thể của tế bào T và tín hiệu kia là tín hiệu đồng kích thích IL-1, là vì cần phải có hai protein phản ứng liên kết ADN để hoạt hoá tế bào T.

Khi một tế bào T đã được hoạt hoá nó bắt đầu sản xuất và chế tiết các cytokine khác nhau có các chức năng hoạt động khác nhau (bảng 11.6). Sự bộc lộ của các gene mã hoá cytokine hình như được điều hoà bởi các cơ chế phức tạp mà cho đến nay vẫn chưa được sáng tỏ. Người ta mới chỉ biết chút ít về cơ chế mà nhờ đó các yếu tố màng tế bào liên quan đến quá trình hoạt hoá tạo ra các biến đổi về phân lớp tế bào trường diễn tương ứng với các tiểu quần thể tế bào T khác nhau.

Sự hoạt hoá lympho B

Trong đáp ứng miễn dịch lần đầu, một tế bào B nghỉ ngơi được hoạt hoá bởi kháng nguyên và các cytokine khác nhau của tế bào Th sẽ tiến triển từ trạng thái G0 vào chu trình tế bào rồi sau đó là tăng sinh và biệt hoá để rồi tạo ra các tế bào plasma làm nhiệm vụ chế tiết kháng thể. Quá trình hoạt hoá một tế bào

B lymphocyte cần phải có sự gắn của kháng nguyên vào kháng thể đã có sẵn trên màng tế bào và cũng cần phải có các tín hiệu đồng kích thích được tạo ra bởi IL-1 và IL-4. Các tế bào cũng có thể được hoạt hoá bằng các chất kích thích phân bào đối với tế bào B, là các lipopolysaccharide, hoặc bằng kháng thể kháng IgM gắn vào IgM trên bề mặt tế bào cùng với tín hiệu đồng kích thích là IL-4.

Người ta đã chứng minh được rằng sự tương tác của kháng nguyên và kháng thể có sẵn trên màng tế bào đóng vai trò như một tín hiệu mở đường đẩy tế bào B lymphocyte ở giai đoạn G0 vào giai đoạn G1 sớm và ở giai đoạn này thì tế bào bắt đầu đáp ứng với IL-4. Ở thời điểm này sự tương tác của IL-4 với các tế bào B đóng vai trò như một tín hiệu mở đường chuyển tế bào từ giai đoạn G1 sớm sang G1 muộn. Interleukin-4 còn có chức năng như một tín hiệu thúc đẩy đưa tế bào B qua điểm giới hạn G1 vào pha S của chu trình tế bào (hình 11.9b). Sự hoạt hoá của tế bào B, vai trò của IL-4 và các cytokine khác sẽ được trình bày chi tiết hơn trong chương đáp ứng miễn dịch thể dịch.

Vai trò của cytokine trong đáp ứng viêm

Trong đáp ứng với các trường hợp nhiễm trùng hoặc tổn thương mô thì một chuỗi hoàn chỉnh các yếu tố không đặc hiệu hay còn gọi là đáp ứng trong pha cấp (acute-phase response - APR) được khởi động để cung cấp cho cơ thể khả năng phòng vệ sớm bằng cách hạn chế tổn thương mô chỉ tập trung ở vị trí nhiễm trùng hoặc vị trí thương tổn thôi. Đáp ứng trong pha cấp bao gồm cả các đáp ứng toàn thân và tại chỗ. Đáp ứng viêm tại chỗ phát triển khi các yếu tố gây đông vón được tạo ra trong huyết tương dẫn tới sự hoạt hoá các cục máu, sự tạo thành của kinin, và các con đường tiêu sợi fibrin.

Các cytokine khác nhau cũng cho thấy là có ảnh hưởng đến đáp ứng viêm tại chỗ thông qua khả năng làm thúc đẩy cả khả năng bám dính của các tế bào viêm vào các tế bào nội mô mạch máu và khả năng di chuyển xuyên qua thành mạch vào kẽ mô. Điều này dẫn đến sự tụ tập của các tế bào lympho, bạch cầu trung tính, các tế bào mono, bạch cầu ái toan, bạch cầu ái kiềm và các tế bào mast tại vị trí mô tổn thương và tại đó các tế bào này sẽ tham gia vào quá trình thanh lọc các kháng nguyên.

Đáp ứng toàn thân bao gồm phản ứng sốt, tăng tổng hợp các hormone như ACTH và hydrocortisone, tăng tạo bạch cầu, và tăng sản xuất một số lượng lớn các protein của pha viêm cấp có nguồn gốc từ tế bào gan bao gồm protein

phản ứng C (C-reactive protein - CRP) và yếu tố dạng tinh bột A huyết thanh (SAA). Thân nhiệt tăng ức chế sự phát triển của một số tác nhân gây bệnh và hình như còn làm tăng đáp ứng miễn dịch chống lại tác nhân gây bệnh. Protein phản ứng C là một protein xuất hiện đầu tiên trong pha viêm cấp mà nồng độ của nó trong huyết thanh tăng lên đến 1000 lần trong đáp ứng viêm cấp. Protein này bao gồm 5 polypeptide giống hệt nhau liên kết với nhau bằng các liên kết không đồng hoá trị. Protein C có thể gắn vào rất nhiều vi sinh vật khác nhau và hoạt hoá bổ thể dẫn đến lắng đọng yếu tố bổ thể C3b trên bề mặt vi sinh vật. Các tế bào làm nhiệm vụ thực bào thì lại có thụ thể dành cho C3b và vì thế thực bào các vi sinh vật đã bị gắn C3b trên bề mặt.

Phản ứng viêm trong pha viêm cấp được bắt đầu sau khi có sự hoạt hoá của các đại thực bào mô và giải phóng 3 cytokine đó là TNF- α , IL-1 và IL-6. Ba cytokine này hoạt động hiệp đồng với nhau tạo ra rất nhiều thay đổi toàn thân và tại chỗ mà ta thấy trong pha viêm cấp. Cả ba cytokine này tác động tại chỗ lên các nguyên bào sợi và các tế bào nội mô gây ngưng tập tế bào và tăng tính thấm thành mạch. Cả TNF và IL-1 gây tăng biểu lộ các phân tử kết dính trên bề mặt các tế bào nội mô mạch máu. TNF gây tăng xuất hiện của ELAM-1 một phân tử kết dính bạch cầu nội mô gắn chọn lọc vào các bạch cầu trung tính. IL-1 gây tăng xuất hiện của ICAM-1 và VCAM-1 là các phân tử gây kết dính tế bào vào tế bào dành cho các tế bào lympho và tế bào mono.

Các bạch cầu trung tính, tế bào mono và các lympho bào tuần hoàn trong máu khi nhận ra các phân tử kết dính này sẽ dính vào thành mạch máu và sau đó chui qua thành mạch để vào kẽ mô (hình 11-10a). IL-1 và TNF còn tác động lên các đại thực bào và các tế bào nội mô làm cho các tế bào này sản xuất ra IL-8. IL-8 tham gia vào việc tập trung các bạch cầu trung tính tại một vị trí nào đó bằng cách làm tăng khả năng dính của các tế bào này vào các tế bào nội mô mạch máu và bằng cách hoạt động như một yếu tố hoá hướng động mạnh. Các cytokine khác cũng hoạt động như các chất hoá hướng động đối với rất nhiều quần thể bạch cầu khác nhau, ví dụ như IFN- γ (hấp dẫn theo kiểu hoá hướng động đối với các đại thực bào dẫn đến tăng số lượng các tế bào thực bào tại vị trí mà kháng nguyên khu trú. Hơn nữa IFN- γ và TNF hoạt hoá đại thực bào và bạch cầu trung tính tăng cường hoạt động thực bào và giải phóng các enzym có tác dụng phá huỷ vào kẽ mô.

Hoạt động phối hợp của IL-1, TNF và IL-6 cũng có vai trò trong rất nhiều biến đổi toàn thân trong pha viêm cấp. Mỗi một trong số các cytokine này tác động lên vùng dưới đồi đều gây ra sốt. Trong vòng 12 đến 24 giờ của pha viêm cấp, nồng độ của IL-1, TNF và IL-6 tăng lên làm cho các tế bào gan sản xuất các protein của pha viêm cấp. TNF còn hoạt động trên các tế bào nội mô mạch máu và các đại thực bào gây chế tiết các yếu tố kích thích tạo thành các bào lạc như M-CSF, G-CSF và GM-CSF. Sự tạo thành của các yếu tố kích thích tạo bào lạc sẽ dẫn đến sự sản xuất của các yếu tố tạo máu dẫn đến tăng tạm thời số lượng bạch cầu cần thiết để chống lại nhiễm trùng.

TNF, IL-1 và IL-6 không phải được tạo ra do chính các tế bào có khả năng sản xuất ra chúng mà là do các yếu tố kích thích khác nhau bao gồm một số virus nhất định, thành phần độc tố của thành tế bào vi khuẩn gram âm cũng như tự bản thân các cytokine. Cả TNF và IL-1 đều cho thấy là có khả năng làm xuất hiện lẫn nhau cũng như làm xuất hiện IL-6.

Người ta đã clone hoá được các gene mã hoá TNF, IL-1 và IL-6 và bắt đầu xác định được các yếu tố nhân gắn vào gene khởi đầu hoặc vào các đoạn xúc tiến. Chẳng hạn với IL-6 người ta đã biết rằng đoạn gene khởi đầu có chứa một số vùng điều hoà mà các protein liên kết ADN sẽ gắn vào (hình 11.10b). Ba trong số các protein liên kết ADN này đó là yếu tố nhân IL-6 (NF-IL6), nguyên tố đa đáp ứng (MRE) và yếu tố nhân B (NF-(B). Cả ba protein liên kết ADN này đều được tạo ra bởi IL-1 và bởi TNF và vì thế khi mà nồng độ IL-1 hoặc TNF tăng thì sự sản xuất IL-6 cũng tăng.

Điều quan trọng là độ dài thời gian và cường độ của đáp ứng viêm phải được kiểm soát một cách chặt chẽ để điều hoà tổn thương mô và thúc đẩy các cơ chế sửa chữa mô cần thiết cho quá trình liền vết thương. TGF- β đóng vai trò quan trọng trong việc giới hạn đáp ứng viêm. Yếu tố này còn thúc đẩy sự tập trung và tăng sinh của các nguyên bào sợi và sự lắng đọng của các chất căn bản ngoại bào cần thiết cho quá trình sửa chữa mô được hoàn thiện.

Các cytokine và bệnh

Các khiếm khuyết trong các hệ thống điều hoà rất hoàn hảo kiểm soát sự xuất hiện của các cytokine và các thụ thể dành cho cytokine đã gây ra những biến chứng trong một số bệnh. Sự xuất hiện quá nhiều hay quá ít của một cytokine tương ứng hay không tương ứng hoặc của thụ thể dành cho cytokine cũng có

thể góp phần vào việc tạo ra một quá trình bệnh lý. Trong phần này chúng ta sẽ đề cập đến một số bệnh do nguyên nhân bất thường về cytokine và khả năng sử dụng cytokine trong điều trị.

Sốc do nhiễm khuẩn

Vai trò của sự xuất hiện quá nhiều cytokine trong quá trình sinh bệnh học có thể được minh họa bằng trường hợp sốc do nhiễm khuẩn. Trạng thái bệnh lý này có thể phát triển trong vòng vài giờ sau khi nhiễm một số vi khuẩn gram âm nhất định như *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes* và *Neisseria meningitidis*. Các triệu chứng sốc nhiễm khuẩn, thường dẫn tới tử vong, bao gồm tụt huyết áp, sốt, ỉa chảy và xuất hiện các cục máu đông rải rác trong các cơ quan khác nhau. Tần xuất xuất hiện sốc trong các trường hợp nhiễm vi khuẩn gram âm khá cao, ước tính vào khoảng 5 trong số 1.000 bệnh nhân vào viện. Tỷ lệ tử vong cũng cao và điều trị bằng các kháng sinh thông thường ít có kết quả.

Sốc do nhiễm khuẩn xuất hiện khi các nội độc tố trong thành phần thành của tế bào vi khuẩn kích thích các đại thực bào sản xuất quá nhiều IL-1 và TNF- α . Lượng IL-1 và TNF tăng gây ra sốc nhiễm khuẩn. Trong một nghiên cứu đã cho thấy nồng độ của TNF- α ở bệnh nhân tử vong do viêm màng não cao hơn so với ở bệnh nhân khỏi bệnh. Hơn thế nữa chúng ta có thể tạo ra một trạng thái giống như sốc do nhiễm khuẩn ở các trường hợp không nhiễm vi khuẩn gram âm bằng cách tiêm TNF- α tái tổ hợp. Các nghiên cứu gần đây cho thấy hy vọng sử dụng các kháng thể đơn clone hoặc các chất đối kháng để trung hoà hoạt tính của TNF- α hoặc IL-1 có thể dự phòng được các trường hợp sốc do nhiễm khuẩn này.

Trên các mô hình động vật cho thấy kháng thể đơn clone kháng TNF- α có thể dự phòng được sốc khi đưa một liều chí tử nội độc tố vào cơ thể động vật. Một nghiên cứu khác cũng cho thấy khi tiêm chất đối kháng thụ thể dành cho IL-1 tái tổ hợp, chất này có thể ngăn cản sự gắn của IL-1 vào thụ thể của nó, có tác dụng làm giảm rõ rệt tỷ lệ tử vong do sốc do nhiễm khuẩn ở thỏ. Người ta hy vọng rằng các kết quả nghiên cứu thực nghiệm này sẽ có ích về phương diện trị liệu trong điều trị các trường hợp sốc do nhiễm khuẩn ở người.

Sốc do độc tố của vi khuẩn và các bệnh liên quan

Một số vi sinh vật khác nhau sản xuất ra các độc tố hoạt động như các siêu kháng nguyên kích thích một số lượng lớn các tế bào T không tương ứng với

tính đặc hiệu kháng nguyên của chúng. Như đã trình bày trong chương kháng nguyên, các siêu kháng nguyên gắn một cách tự nhiên vào một phân tử MHC lớp II và vào vùng V(của thụ thể trên tế bào T, hoạt hoá tất cả các tế bào T mang các peptide thuộc họ V(đặc biệt (hình 4.15). Khác với các kháng nguyên thông thường, siêu kháng nguyên không bị nuốt vào, chế biến và trình diện bởi các tế bào trình diện kháng nguyên.

Thay vào đó nó gắn trực tiếp vào phân tử MHC lớp II và có vẻ như là gắn vào mặt ngoài của vạt gắn kháng nguyên của phân tử MHC. Khi mà siêu kháng nguyên đã được gắn vào phân tử MHC lớp II, nó gắn vào phần đặc biệt của chuỗi V(của thụ thể trên tế bào T. Khác với đáp ứng của tế bào T với các kháng nguyên thông thường đó là bị giới hạn bởi MHC, các tế bào T có thể bị các siêu kháng nguyên hoạt hoá và gắn vào các phân tử MHC khác gene đồng loài và thậm trí dị loài. Vì lẽ đó các siêu kháng nguyên có vẻ như đi ngược lại với qui luật căn bản của việc hoạt hoá các tế bào T đó là phải giới hạn bởi MHC.

Sự tương tác của siêu kháng nguyên với thụ thể trên tế bào T có vẻ liên quan đến các vùng của chuỗi V(và các vùng này nằm cách xa hẳn các vùng xác định bổ cứu của thụ thể trên tế bào T, điều này cho thấy rằng các siêu kháng nguyên tương tác với một vị trí khác hẳn vị trí gắn với phức hợp kháng nguyên thông thường-phân tử MHC trên thụ thể của tế bào T. Người ta cho rằng siêu kháng nguyên gắn vào một vùng nằm trên nếp gấp (bộc lộ về phía bên của thụ thể trên tế bào T. Siêu kháng nguyên hoạt hoá một số lượng lớn các lympho T. Trong khi đó chỉ có 1/ 104 đến 1/ 106 trong tổng số tế bào T đáp ứng với các kháng nguyên thông thường và từ 1/ 4 đến 1/ 20 đáp ứng với các siêu kháng nguyên. Số lượng lớn các tế bào T đáp ứng với các siêu kháng nguyên tương ứng với số gene mã hoá V(có trong bộ gien, ở chuột nhắt có khoảng 20 gene mã hoá V(. Người ta giả thiết rằng mỗi gene V(được xuất hiện với một tần xuất tương ứng và do vậy tần xuất mỗi siêu kháng nguyên sẽ tương tác với khoảng 1/ 20 tổng số tế bào T.

Một số siêu kháng nguyên có nguồn gốc vi khuẩn đã được chứng minh là các tác nhân gây bệnh trong một số bệnh. Trong số này có các độc tố của *Staphylococcal aureus* (SEA, B, C1-3, D và E), các độc tố gây tróc vẩy (A và B), độc tố gây hội chứng sốc do độc tố (TSST-1); của *Streptococcal pyogenes* có độc tố gây sốt (A, B và C) và dịch nổi nuôi cấy của *Mycoplasma arthritidis* (MAS). Khi một số lớn tế bào T bị hoạt hoá bởi các siêu kháng nguyên này sẽ

dẫn đến sản sinh ra một lượng lớn các cytokine gây ra các bệnh như nhiễm độc thức ăn và sốc do độc tố gây tử vong. Ví dụ như độc tố gây hội chứng sốc do độc tố cho thấy là nó tạo ra một lượng rất cao các yếu tố TNF và IL-1. Như đã đề cập trong phần sốc do nguyên nhân nhiễm khuẩn, các cytokine này có thể gây ra các phản ứng toàn thân như sốt, đông máu rải rác trong lòng mạch và sốc.

Các ung thư máu dòng tuỷ và dòng lympho

Các bất thường trong việc sản xuất các cytokine cũng như sự xuất hiện của các thụ thể dành cho cytokine có liên quan đến một số ung thư máu dòng lympho và dòng tuỷ. Chẳng hạn như ung thư dòng tế bào B là các tế bào chế tiết IL-6, chất này hoạt động như một chất kích thích theo kiểu autocrine tức là tự kích thích chính bản thân các tế bào ung thư này phát triển. Khi cho thêm các kháng thể đơn clone kháng IL-6 vào môi trường nuôi cấy in vitro các tế bào ung thư này thì ức chế được sự phát triển của chúng. Có lẽ trường hợp điển hình nhất cho sự kết hợp giữa sự xuất hiện một cách không tương ứng của thụ thể dành cho cytokine và mức độ ác tính của ung thư là trường hợp ung thư tế bào T ở người lớn thường gây tử vong kết hợp với nhiễm virus retro hướng tính với các tế bào lympho của người tít 1 (HTLV-1 retrovirus).

Các tế bào T ung thư bộc lộ các thụ thể ái lực cao dành cho IL-2 mà không cần phải được hoạt hoá bởi kháng nguyên hoặc các chất gây phân bào. Cơ sở phân tử của sự khiếm khuyết trong việc bộc lộ các thụ thể dành cho IL-2 liên quan đến gene tax trong bộ gene của HTLV-1. Gene này mã hoá protein 40-kD gắn vào đoạn xúc tiến ở vùng lặp lại đoạn cuối dài trong bộ gene của virus đẩy nhanh quá trình hoạt hoá virut. Protein tax còn tạo ra một yếu tố tế bào (hoặc nhiều yếu tố) gắn vào các vùng khởi đầu của các gene mã hoá IL-2 và thụ thể của nó và vì thế hoạt hoá các gene này. Do vậy một tế bào bị nhiễm HTLV-1 tự nó sẽ bộc lộ IL-2 và thụ thể dành cho IL-2 mà không cần phải được hoạt hoá bởi kháng nguyên hoặc các chất gây phân bào và từ đó tế bào này tăng sinh do đáp ứng với IL-2.

Bệnh Chagas

Loài đơn bào *Trypanosoma cruzi* là nguyên nhân gây ra bệnh Chagas, bệnh có đặc điểm là bị ức chế miễn dịch một cách trầm trọng. Có thể quan sát khả năng làm trung gian ức chế miễn dịch của *T. cruzi* bằng thí nghiệm nuôi các lympho T của máu ngoại vi trong sự có mặt hoặc vắng mặt của *T. cruzi* rồi sau đó đánh giá hoạt động miễn dịch của chúng.

Thường thì các kháng nguyên, chất gây phân bào hoặc kháng thể kháng CD3 hoạt hoá các lympho T, nhưng khi có mặt của T. cruzi thì các lympho T lại không bị hoạt hoá bởi các tác nhân này. Sự sai lệch của các lympho T này đã được tìm ra đó là do giảm một cách rõ rệt tiểu phần (55kD của thụ thể dành cho IL-2. Khi các lympho T được nuôi cùng với T. cruzi, bằng phương pháp nhuộm bằng kháng thể kháng Tac gắn huỳnh quang cho thấy có tới 90% số lympho T giảm xuất hiện tiểu phần 55 kD này.

Như đã được nghi nhận, tiểu phần (55kD này là một cấu thành cần thiết của thụ thể ái lực cao dành cho IL-2. T. cruzi ức chế sự xuất hiện của tiểu phần này theo cơ chế nào vẫn còn phải được tiếp tục nghiên cứu. Có một bằng chứng cho thấy rằng có một yếu tố do T. cruzi chế tiết ra đóng vai trò trung gian cho quá trình ức chế này vì sự ức chế vẫn có thể diễn ra qua một màng lọc dùng để ngăn cản sự tiếp xúc giữa các lympho bào và đơn bào. Một khi đã phân lập được yếu tố như vậy có thể sẽ có vô số ứng dụng lâm sàng trong việc điều hoà số lượng và cường độ các lympho T hoạt hoá trong các bệnh ung thư bạch cầu và các bệnh tự miễn.

Các biện pháp điều trị có liên quan đến cytokine

Khả năng clone hoá và tinh chế các cytokine và các thụ thể hoà tan dành cho cytokine để làm thành các chế phẩm sẵn sàng cho sử dụng đem đến triển vọng về các biện pháp điều trị đặc hiệu trên lâm sàng nhằm điều chỉnh các kiểu đáp ứng miễn dịch khác nhau. Chẳng hạn sự hoạt hoá và tăng sinh của các tế bào Th đáp ứng lại các kháng nguyên khác gene cùng loài trong các trường hợp ghép cơ quan chôn ngòi cho sự hoạt hoá các tế bào Tc và hậu quả là thải loại mảnh ghép. Một số thành tựu đã được thử trên thực nghiệm ức chế tăng sinh của các tế bào Th và vì thế kéo dài thời gian sống dư của mảnh ghép (hình 11.11).

Kháng thể đơn clone kháng tiểu phần (của thụ thể dành cho IL-2 cũng cho thấy là có khả năng ngăn chặn sự hoạt hoá của các tế bào Th bởi IL-2 và kéo dài thời gian sống dư của các tim ghép trên chuột cống. Một loại thụ thể hoà tan dành cho IL-1 được clone hoá thiếu yếu tố vận chuyển màng và các lĩnh vực nguyên sinh chất cũng ngăn cản sự hoạt hoá của các tế bào Th đáp ứng lại các kháng nguyên khác gene cùng loài và kéo dài thời gian sống dư của tim ghép trên các mô hình động vật. Các cytokine gắn với các độc tố khác nhau, chẳng hạn như chuỗi (của độc tố bạch hầu, cũng cho thấy là có khả năng làm giảm thải tim và thận ghép ở động vật. Các cytokine này gắn một cách chọn lọc

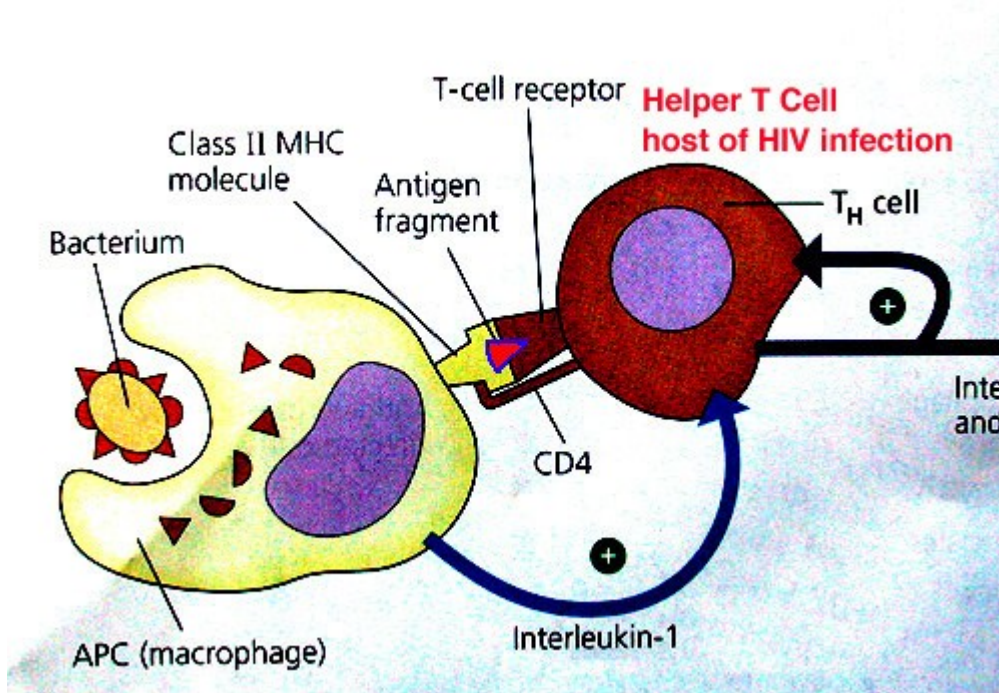
vào và giết chết tất cả các tế bào Th hoạt hoá. Các chất tương tự như IL-2 còn nguyên khả năng liên kết nhưng đã mất các hoạt tính sinh học có khả năng đóng vai trò như các chất đối kháng ngăn cản hoạt động của IL-2. Các chất này được tạo ra bằng cách gây đột biến điểm trực tiếp các gene mã hoá IL-2 đã được clone hoá.

Trong các bệnh suy giảm miễn dịch thì chúng ta lại cần làm tăng sự hoạt hoá tế bào T hơn là làm giảm hoạt hoá chúng. Các biện pháp can thiệp có sử dụng IL-2, IFN- γ và TNF- α được tạo ra bằng phương pháp clone hoá mỗi chất đều cho các mức độ thành công nhất định trên lâm sàng. Việc nuôi cấy các quần thể tế bào NK hoặc tế bào Tc khác nhau trong môi trường có IL-2 với nồng độ cao đã tạo ra được các tế bào có đặc tính kháng ung thư rất hữu hiệu được gọi là các tế bào LAK. Vai trò của các tế bào này trong điều trị ung thư sẽ được trình bày trong chương đáp ứng miễn dịch trong ung thư.

Điều trị bằng cytokine hoá ra còn có ích cả trong điều trị các trường hợp dị ứng. Việc cho ra các tác dụng đối kháng của IL-2 và IL-4 trong việc tạo ra một isotyp cũng có thể làm tăng một cách chọn lọc một isotyp nào đó mà ta mong muốn. ức chế chọn lọc IgE có thể có lợi cho các bệnh nhân bị dị ứng. Ví dụ kháng thể đơn clone kháng IL-4 đã được dùng để làm giảm sản xuất IgE trên các mô hình động vật. Rõ ràng là các thành tựu này có vô vàn ứng dụng lâm sàng cho hàng triệu người bị dị ứng.

Tuy nhiên biện pháp điều trị có liên quan đến cytokine cũng có các điểm hạn chế. Trong một đáp ứng miễn dịch thì các cytokine được tạo ra ngay tại chỗ bởi tương tác giữa các tế bào và nồng độ của cytokine tương ứng tại chỗ đó có thể đạt được rất cao, điều này thì không thể tạo ra được trên lâm sàng. Hơn thế nữa các cytokine thường có thời gian bán huỷ rất ngắn vì vậy để duy trì nồng độ tác dụng thì đòi hỏi phải tiêm nhắc lại. Ví dụ như IL-2 tái tổ hợp của người có thời gian bán huỷ chỉ 7 đến 10 phút khi tiêm tĩnh mạch. Cuối cùng là các tác dụng đa chiều của nhiều cytokine có thể gây ra các tác dụng phụ không mong muốn và không lường trước được. Chẳng hạn như các tác dụng phụ khi dùng IL-2 tái tổ hợp dao động từ nhẹ như sốt, phát ban, ỉa chảy, tăng cân tới thiếu máu, giảm tiểu cầu, sốc, suy hô hấp và hôn mê.

BÀI 8. BẮT GIỮ, XỬ LÝ VÀ TRÌNH DIỆN KHÁNG NGUYÊN



Các đáp ứng miễn dịch thích ứng bắt đầu khi các thụ thể của các tế bào lympho dành cho kháng nguyên nhận ra kháng nguyên. Các tế bào lympho T và B nhận diện các loại kháng nguyên khác nhau. Các thụ thể của tế bào lympho B dành cho kháng nguyên, về bản chất thì chính là các kháng thể gắn trên màng tế bào lympho B nên còn được gọi là các kháng thể màng (membrane antibody - viết tắt là MIg) hay kháng thể bề mặt (surface antibody - viết tắt là SIg) (để phân biệt với các kháng thể chế tiết). Các thụ thể này có khả năng nhận diện nhiều loại đại phân tử khác nhau (ví dụ như các protein, polysaccharide, lipid, và các nucleic acid) cũng như các chất hoá học có kích thước nhỏ dưới dạng chất hoà tan hoặc dạng gắn trên bề mặt các tế bào. Vì thế các đáp ứng miễn dịch dịch thể do các tế bào lympho B thực hiện có thể chống lại rất nhiều loại kháng nguyên hoà tan cũng như kháng nguyên trên vách của vi sinh vật. Ngược lại thì hầu hết các tế bào lympho T chỉ có thể nhận diện được các mảnh peptide của các kháng nguyên có bản chất là protein và cũng chỉ có thể nhận diện được khi các peptide này được trình diện cho chúng bởi các phân tử

chuyên biệt làm nhiệm vụ trình diện peptide trên các tế bào của túc chủ. Vì thế đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào T chỉ có thể chống lại các kháng nguyên protein của vi sinh vật có gắn với các tế bào của túc chủ. Trong chương này chúng ta sẽ tìm hiểu bản chất của các kháng nguyên được nhận diện bởi các tế bào lympho. Chương 4 sẽ mô tả về các thụ thể mà các tế bào lympho dùng để nhận diện các kháng nguyên này.

Việc tạo ra các đáp ứng miễn dịch chống lại một kháng nguyên bất kỳ là một quá trình đặc biệt phải vượt qua rất nhiều rào cản tưởng chừng như không thể vượt qua được. Trở ngại đầu tiên là chỉ có một tỷ lệ rất thấp các tế bào lympho “trình nữ” trong cơ thể là đặc hiệu với một kháng nguyên nhất định. Tỷ lệ này có thể thấp hơn mức 1 trên 100.000 tế bào. Số lượng ít ỏi các tế bào lympho này của cơ thể phải định vị và phản ứng một cách nhanh chóng với kháng nguyên, bất kỳ khi nào kháng nguyên này xâm nhập vào cơ thể. Trở ngại thứ hai là các loại vi sinh vật khác nhau thì cần phải có các đáp ứng miễn dịch thích ứng khác nhau để chống lại chúng. Trên thực tế hệ thống miễn dịch phải hoạt động dưới nhiều hình thức khác nhau để chống lại cùng một loại vi sinh vật ở các giai đoạn khác nhau trong vòng đời của nó. Ví dụ như với virus, khi virus đã thâm nhập vào vòng tuần hoàn và tồn tại tự do trong máu thì hệ thống miễn dịch cần phải tạo ra các kháng thể có khả năng bám vào virus này để ngăn cho nó không thâm nhập vào các tế bào của túc chủ và có thể loại bỏ được virus đó. Tuy nhiên nếu như virus đó đã thâm nhập được và bên trong tế bào thì các kháng thể không còn tác dụng với virus nữa và lúc này lại cần phải hoạt hoá các tế bào lympho T gây độc (cytolytic T lymphocyte – viết tắt là CTL) để tiêu diệt tế bào đã nhiễm virus đó và loại bỏ nguồn gốc lây nhiễm. Vì thế có hai câu hỏi lớn được đặt ra là.

- Làm thế nào mà số lượng hiếm hoi các tế bào lympho đặc hiệu với một kháng nguyên bất kỳ của vi sinh vật nào đó lại tìm ra được vi sinh vật ấy, đặc biệt là vi sinh vật này có thể thâm nhập vào bất kỳ chỗ nào của cơ thể?
- Làm thế nào mà hệ thống miễn dịch có thể tạo ra các tế bào và phân tử có chức năng thực hiện tốt nhất để loại bỏ một loại nhiễm trùng nhất định, ví dụ như các kháng thể để chống lại các vi sinh vật ngoại bào và các tế bào lympho T gây độc để tiêu diệt các tế bào bị nhiễm vi sinh vật có chứa các vi sinh vật ấy trong bào tương của chúng?

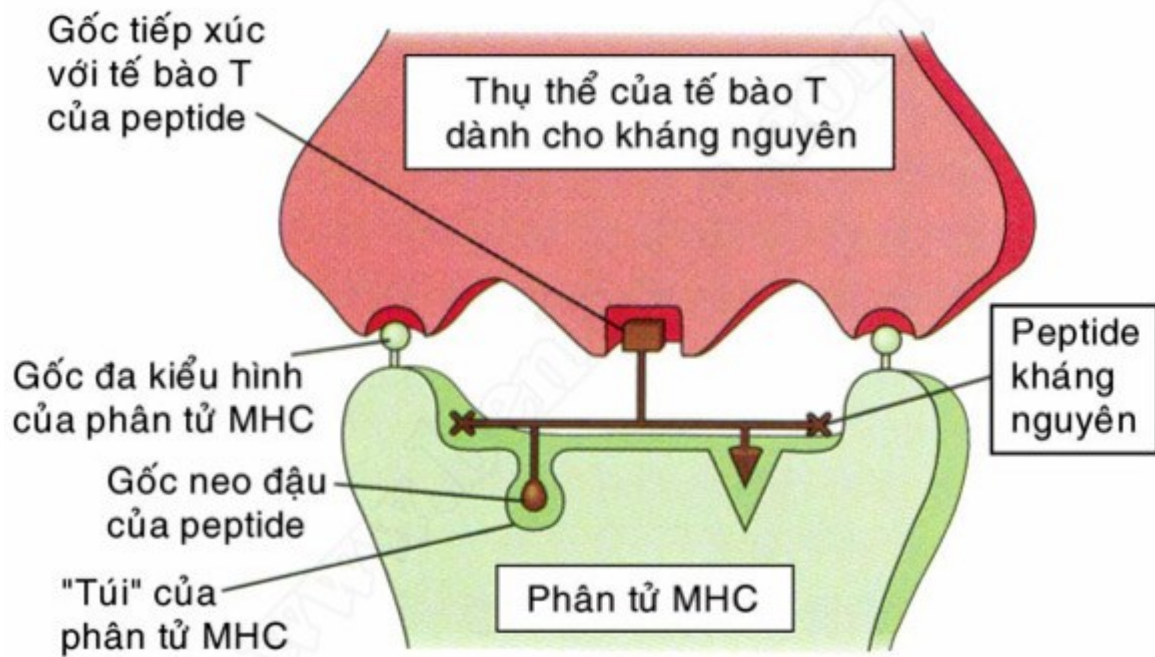
Câu trả lời cho cả hai câu hỏi này nằm ở chỗ hệ thống miễn dịch đã phát triển thành một hệ thống có tính chuyên biệt cao để bắt giữ và trình diện các kháng nguyên cho các tế bào lympho. Hàng loạt những nghiên cứu miễn dịch học, tế

bào học và sinh hoá học đã giúp chúng ta hiểu một cách cặn kẽ quá trình các kháng nguyên protein bị bắt giữ, bị phá vỡ cấu trúc và sau đó được trình diện cho các tế bào lympho T nhận diện chúng như thế nào. Đây là nội dung chính sẽ được trình bày trong chương này. Tuy nhiên những hiểu biết về quá trình bắt giữ và nhận diện kháng nguyên của các tế bào lympho B còn rất hạn chế, cuối chương này chúng ta sẽ điếm qua những hiểu biết ấy về quá trình các tế bào lympho B nhận diện các kháng nguyên có bản chất là protein và không phải protein.

Các kháng nguyên được nhận diện bởi các tế bào lympho T

Hầu hết các tế bào lympho T nhận diện các kháng nguyên là các peptide được gắn vào và trình diện bởi các phân tử protein được mã hoá bởi phức hợp gene hoà hợp mô chủ yếu (major histocompatibility complex - gọi tắt là phức hợp MHC) của các tế bào trình diện kháng nguyên. Phức hợp MHC là một locus nằm trong bộ gene di truyền mà các sản phẩm do chúng mã hoá có chức năng như những phân tử trình diện peptide cho hệ thống miễn dịch. Ở mỗi cá thể, các clone tế bào T khác nhau chỉ có thể nhận diện các peptide khi các peptide này được trình diện bởi các phân tử protein được mã hoá bởi phức hợp MHC (gọi tắt là các phân tử MHC) của chính cá thể đó. Đặc điểm nhận diện này của tế bào T được gọi là nhận diện kháng nguyên trong giới hạn của phân tử MHC (MHC restriction).

Như vậy tế bào T có đặc điểm là lưỡng đặc hiệu, có nghĩa là thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên đồng thời nhận diện một số gốc hoá học của peptide kháng nguyên và cũng nhận diện một số gốc hoá học trên phân tử MHC làm nhiệm vụ trình diện peptide kháng nguyên đó (hình 8.1). Đặc điểm của phân tử MHC và tầm quan trọng của việc giới hạn bởi MHC sẽ được trình bày trong phần tiếp theo của chương này. Bằng cách nào mà các tế bào T “học” được cách nhận diện các peptide được trình diện bởi chỉ các phân tử MHC của cơ thể sẽ được trình bày trong chương 9. Cần lưu ý là trong cơ thể còn có một lượng nhỏ các tế bào T có khả năng nhận diện các kháng nguyên có bản chất là lipid và các kháng nguyên khác không phải là peptide. Các kháng nguyên này được trình diện bởi các phân tử giống như phân tử MHC lớp I. Tuy nhiên những hiểu biết về chức năng của các tế bào T này còn rất hạn chế.



Mô hình một thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên nhận diện phức hợp peptide được trình diện bởi một phân tử MHC. Các tế bào chuyên biệt có khả năng bắt giữ các kháng nguyên của vi sinh vật rồi trình diện chúng cho các tế bào lympho T nhận diện được gọi là các **tế bào trình diện kháng nguyên** (antigen-presenting cell – viết tắt là APC).

Các tế bào lympho T “trình nữ” cần phải “nhận mặt” các kháng nguyên do các tế bào trình diện kháng nguyên “chuyên nghiệp” này giới thiệu để có thể khởi động các đáp ứng miễn dịch chống lại kháng nguyên đó. (Như đã trình bày trong chương 1, thuật ngữ “chuyên nghiệp” ám chỉ khả năng của các tế bào này không chỉ phô bày các kháng nguyên cho các tế bào T nhận diện mà còn cung cấp các tín hiệu phụ trợ khác cần thiết cho quá trình hoạt hoá của tế bào T “trình nữ”). Các tế bào T thực hiện đã biệt hoá rồi cũng cần nhận mặt các kháng nguyên được trình diện bởi các tế bào trình diện kháng nguyên khác nhau để hoạt hoá các chức năng thực hiện của các tế bào T trong các đáp ứng miễn dịch dịch thể cũng như đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Sau đây chúng ta sẽ tìm hiểu cách thức các tế bào trình diện kháng nguyên trình diện các kháng nguyên để châm ngòi cho các đáp ứng miễn dịch và sau đó chúng ta sẽ tìm hiểu vai trò của các phân tử MHC trong các quá trình này.

Các tế bào trình diện kháng nguyên bắt giữ các kháng nguyên protein

Các 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

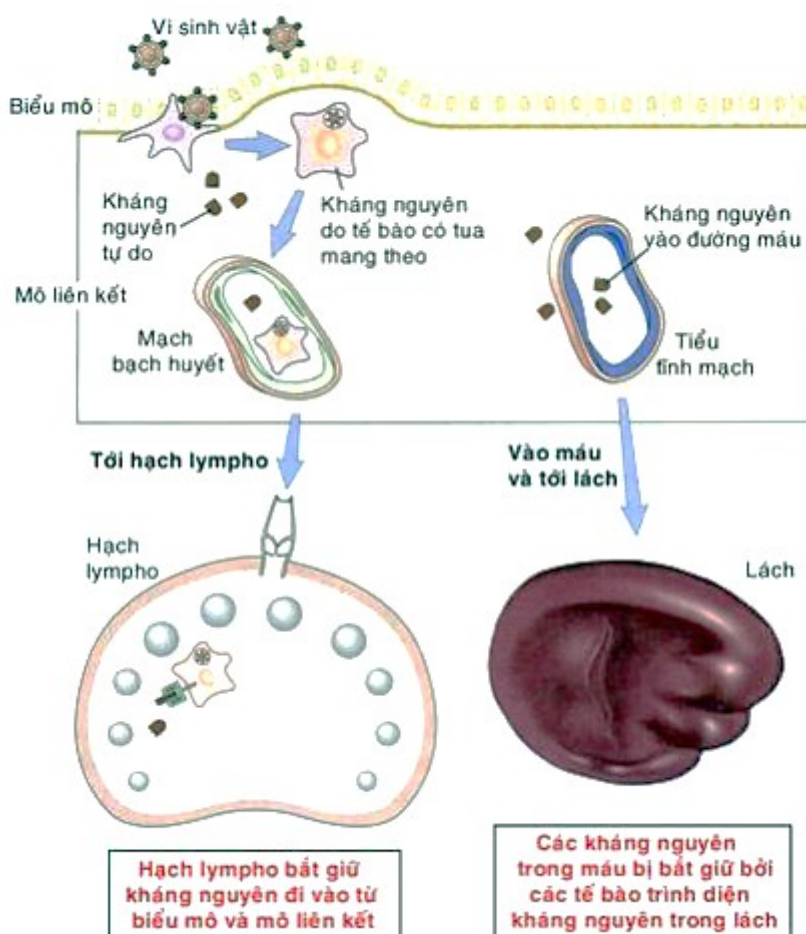
vào các cơ quan lympho ngoại vi là nơi các đáp ứng miễn dịch được bắt đầu . Các vi sinh vật thâm nhập vào cơ thể chủ yếu qua da (do tiếp xúc hay sâu sát), qua đường tiêu hoá (do nuốt vào), và qua đường hô hấp (do hít vào). (Một số vi sinh vật có thể do các côn trùng tiêm vào cơ thể rồi vào vòng tuần hoàn khi chúng đốt hoặc cắn). Toàn bộ các mặt giáp ranh giữ cơ thể và môi trường bên ngoài được che phủ bởi hệ thống các biểu mô liên tục có chức năng như một hàng rào sinh lý bảo vệ chống lại nhiễm trùng. Các biểu mô có chứa một quần thể các tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp thuộc dòng các tế bào có tua giống như các tế bào có tua ở những vùng giàu tế bào T của các cơ quan lympho ngoại vi cũng như ở hầu hết các cơ quan khác, tuy nhiên với số lượng ít hơn .

Ở da, các tế bào có tua của biểu bì da được gọi là các tế bào Langerhans. Các tế bào có tua này của biểu bì được cho là “chưa chuyên nghiệp” vì chúng không có khả năng kích thích các tế bào lympho T. Các tế bào có tua 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. Một trong số những thụ thể ấy nhận diện các gốc đường mannose ở đầu tận cùng của các phân tử glycoprotein, một dạng đặc tính cấu trúc đặc biệt chỉ có ở glycoprotein của các sinh vật chứ không có ở glycoprotein của động vật có vú. Khi các đại thực bào và các tế bào biểu mô ở các mô chạm trán với các vi sinh vật thì các tế bào này sẽ đáp ứng lại bằng cách tiết ra các cytokine ví dụ như yếu tố hoại tử u (tumor necrosis factor – viết tắt là TNF) và interleukin-1 (IL-1). Việc sản xuất các cytokine này là một phần của đáp ứng miễn dịch tự nhiên chống lại các vi sinh vật .

TNF và IL-1 tác động lên các tế bào có tua của biểu mô đã bắt giữ các kháng nguyên của vi sinh vật làm cho các tế bào có tua ấy co tròn lại và mất tính bám dính vào biểu mô. Lúc này các tế bào có tua ấy đã sẵn sàng rời khỏi biểu mô với gói hành lý chính là các kháng nguyên.

Các tế bào có tua còn có các thụ thể trên bề mặt dành cho nhóm các cytokine hóa hướng động (gọi là các chemokine) thường được tạo ra ở những vùng giàu tế bào T của hạch lympho. Các chemokine này định hướng các tế bào có tua đã thoát ra khỏi biểu mô để di chuyển vào các mạch lympho tới các hạch lympho tiếp nhận dịch lympho từ khu vực biểu mô đó

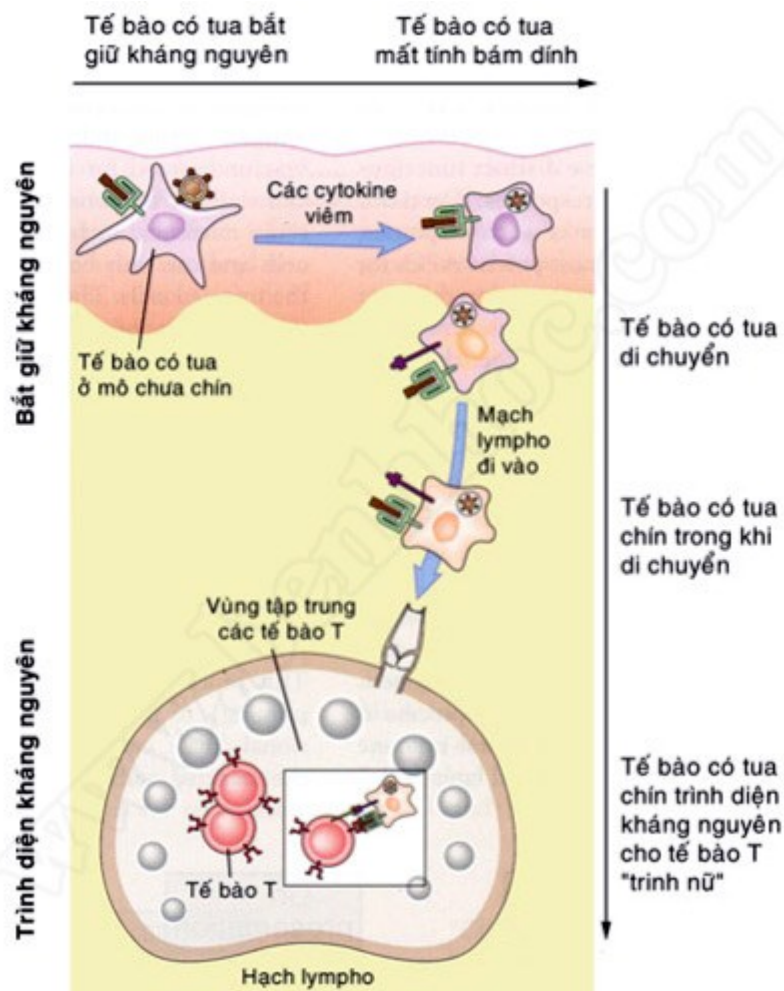
Trong quá trình di chuyển, các tế bào có tua trưởng thành dần lên theo hướng chuyên nghiệp hoá từ các tế bào mới chỉ có khả năng bắt giữ kháng nguyên thành tế bào trình diện kháng nguyên có thêm khả năng kích thích các tế bào lympho T. Sự trưởng thành này thể hiện ở chỗ có sự tăng cường tổng hợp và bọc lộ một cách ổn định các phân tử MHC làm nhiệm vụ phô bày kháng nguyên cho các tế bào T cùng các phân tử đồng kích thích cần thiết cho đáp ứng của tế bào T được đầy đủ nhất (sẽ mô tả chi tiết hơn ở phần sau của chương này). Sự trưởng thành của các tế bào có tua được cho là một đáp ứng đối với các sản phẩm của vi sinh vật mà các tế bào này gặp phải. Nếu một vi sinh vật phá vỡ được biểu mô và xâm nhập được vào mô liên kết hoặc các cơ quan ngay tại nơi đó thì nó có thể bị bắt giữ bởi các tế bào có tua chưa trưởng thành có mặt ở những cơ quan này và sau đó nó cũng được vận chuyển về các hạch lympho. Các kháng nguyên hòa tan ở trong dịch lympho được thu nạp bởi các tế bào có tua cư trú trong các hạch lympho, các kháng nguyên được vận chuyển theo máu thì về cơ bản cũng được thu nạp theo cách tương tự bởi các tế bào có tua của lách.



Bắt giữ và trình diện các kháng nguyên của vi sinh vật

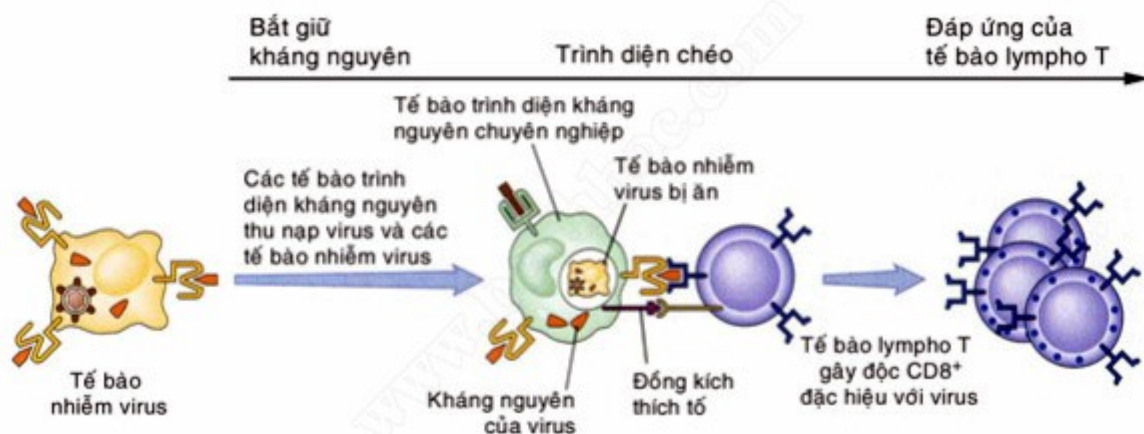
Kết quả của chuỗi các sự kiện trên là các kháng nguyên protein của vi sinh vật

xâm nhập vào cơ thể được vận chuyển đến các hạch lympho. Tại đây chúng được tập trung lại và sẽ đối mặt với các tế bào lympho T. Các tế bào lympho T “trình nữ” thường xuyên tái tuần hoàn qua các hạch lympho. Người ta ước tính rằng mỗi tế bào lympho T “trình nữ” sẽ ghé qua các hạch lympho ít nhất là một lần trong một ngày. Tại đây chúng sẽ gặp gỡ các tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp phô bày các kháng nguyên mà chúng đã thu tóm và xử lý. 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 lympho tiếp nhận dịch bạch huyết từ khu vực mà vi sinh vật đó xâm nhập.



Quá trình bắt giữ và trình diện các kháng nguyên protein bởi các tế bào có tua. 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 do tuyến ức là cơ quan sản sinh ra các tế bào T). Các tế bào có tua là các tế bào chính tạo ra các đáp ứng này vì chúng là những tế bào trình diện kháng nguyên hiệu quả nhất cho các tế bào lympho “trình nữ” đang hoạt hoá. Các tế bào có tua không chỉ khởi động các đáp ứng của tế

bào T mà có thể còn ảnh hưởng đến bản chất của đáp ứng ấy. Ví dụ như có các tiểu quần thể tế bào có tua có khả năng định hướng quá trình biệt hoá của các tế bào TCD4^+ “trình nữ” thành các quần thể tế bào khác nhau hoạt động chống lại các loại vi sinh vật khác nhau (5). Loại tế bào trình diện kháng nguyên quan trọng khác là các đại thực bào. Các tế bào này chủ yếu ở trong các mô. Trong đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào, các đại thực bào ăn các vi sinh vật rồi phô bày các kháng nguyên của các vi sinh vật ấy cho các tế bào T thực hiện để chúng hoạt hoá các đại thực bào làm cho các đại thực bào giết các vi sinh vật hiệu quả hơn (6). Các tế bào lympho B thì nuốt các kháng nguyên protein rồi trình diện chúng cho các tế bào T hỗ trợ. Quá trình này có vai trò quan trọng trong đáp ứng miễn dịch dịch thể (7). Như sẽ được đề cập đến ở phần sau của chương này, các tế bào có nhân có thể trình diện các kháng nguyên có nguồn gốc từ các vi sinh vật ở trong bào tương của chúng cho các tế bào lympho T gây độc.



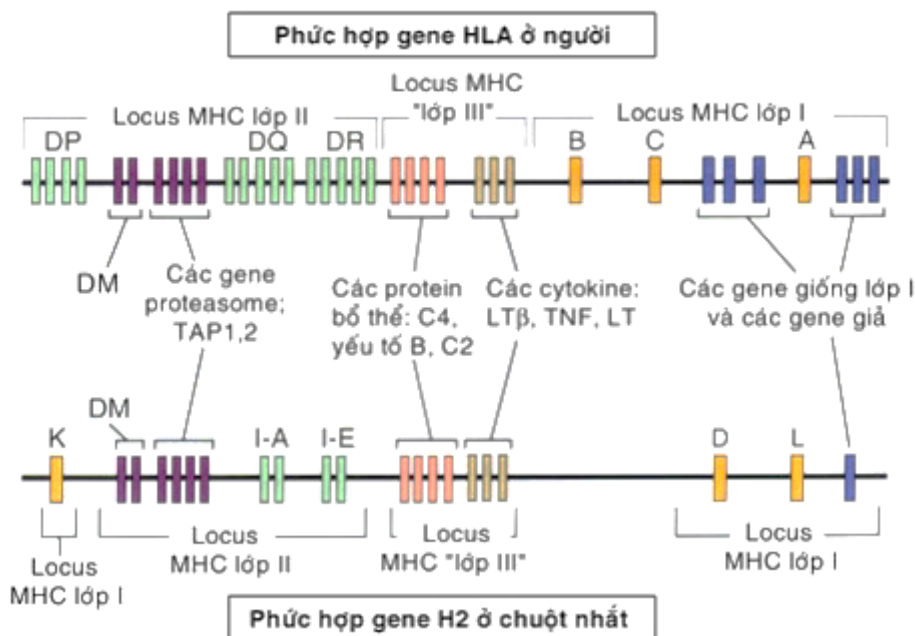
Các tế bào trình diện kháng nguyên trình diện chéo các kháng nguyên của vi sinh vật nhiễm vào các tế bào của túc chủ cho tế bào T. Các tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp còn có thể tham gia vào việc khởi động các đáp ứng của các tế bào lympho TCD8^+ chống lại các kháng nguyên của các vi sinh vật nội bào. Các hiểu biết về quá trình bắt giữ và vận chuyển kháng nguyên của các vi sinh vật ngoại bào. Tuy nhiên một số vi sinh vật, chẳng hạn như các virus, lại nhanh chóng nhiễm vào các tế bào của túc chủ và chúng chỉ bị loại bỏ khi các tế bào lympho T gây độc phá huỷ các tế bào bị nhiễm virus đó. Hệ thống miễn dịch, đặc biệt là các tế bào lympho TCD8^+ cần phải nhận diện và đáp ứng lại các kháng nguyên của những vi sinh vật nội bào này. Tuy nhiên các virus có thể lây nhiễm vào bất kỳ loại tế bào nào của túc chủ chứ không chỉ riêng các tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp, và các loại tế bào này thì lại không thể tạo ra được tất cả các tín hiệu

cần thiết để làm hoạt hoá các tế bào lympho T. Bằng cách nào mà các tế bào lympho TCD8⁺ “trình nữ” lại có thể đáp ứng được với các kháng nguyên ở bên trong các tế bào bị nhiễm? Một cơ chế có thể giải thích cho hiện tượng này là các tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp nuốt các tế bào bị nhiễm và sau đó trình diện các kháng nguyên bên trong tế bào bị nhiễm cho các tế bào lympho TCD8⁺ nhận diện (Hình 8.5). Quá trình này được gọi là **trình diện chéo** (cross-presentation) hay còn gọi là **mẫn cảm chéo kỳ đầu** (cross-priming) để chỉ việc một loại tế bào (tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp) có thể trình diện các kháng nguyên của các tế bào khác (tế bào của tác chủ bị nhiễm vi sinh vật) và mẫn cảm kỳ đầu (hoặc hoạt hoá) các tế bào lympho T “trình nữ”. Các tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp khi nuốt các tế bào bị nhiễm còn có thể trình diện các kháng nguyên của vi sinh vật cho các tế bào lympho T hỗ trợ CD4⁺. Bằng cách đó cả hai loại tế bào lympho T (TCD4⁺ và TCD8⁺) đặc hiệu với cùng một vi sinh vật đều được hoạt hoá khá gần nhau. Như sẽ trình bày trong chương 11, quá trình này có thể có vai trò quan trọng trong việc biệt hoá của các tế bào lympho TCD8⁺ “trình nữ” thành các lympho T gây độc thực hiện dưới kích thích của kháng nguyên vì quá trình này thường cần có sự hỗ trợ của các tế bào TCD4⁺. Khi các tế bào TCD8⁺ đã biệt hoá thành các tế bào lympho T gây độc thì các tế bào này sẽ giết các tế bào của tác chủ bị nhiễm vi sinh vật mà không cần các tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp hoặc các tín hiệu khác, ngoại trừ việc nhận diện kháng nguyên. Như vậy chúng ta đã biết các kháng nguyên protein bị bắt giữ, vận chuyển và tập hợp lại tại các cơ quan lympho ngoại vi như thế nào. Câu hỏi tiếp theo là các kháng nguyên này được trình diện như thế nào cho các tế bào lympho T? Để trả lời câu hỏi này, trước hết chúng ta cần tìm hiểu về các phân tử MHC (phân tử hoà hợp mô chủ yếu) và xem chúng hoạt động như thế nào trong các đáp ứng miễn dịch.

Cấu trúc và chức năng của các phân tử MHC

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 hoà hợp mô chủ yếu 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 qui 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 hoá. Tuy nhiên thái ghép lại không phải là một hiện tượng sinh học diễn ra trong tự nhiên và như vậy các gene trong phức hợp MHC và các phân tử mà các gene này mã hoá chắc chắn đã không tiến hoá chỉ để thái ghép. Ngày nay người ta đã biết rằng chức năng sinh lý của các phân tử MHC là trình diện các peptide có nguồn gốc từ các kháng nguyên protein để cho các tế bào lympho T đặc hiệu với peptide kháng nguyên ấy nhận diện. Chức năng này cắt nghĩa cho hiện tượng các tế bào T nhận diện kháng nguyên trong giới hạn của phân tử MHC như đã đề cập.

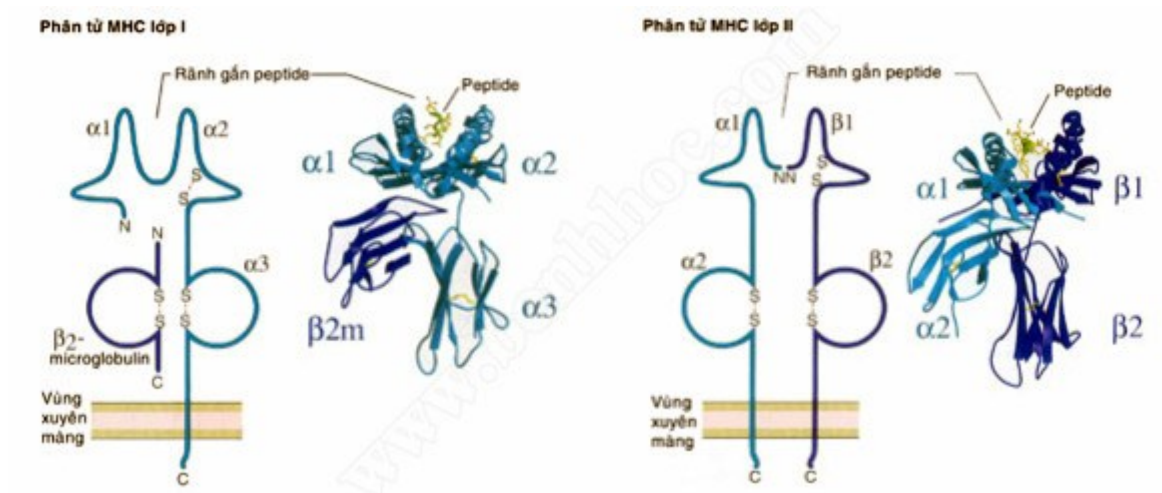


Các gene trong locus gene hoà hợp mô chủ yếu (phức hợp MHC) Locus MHC là một tập hợp các gene thấy ở tất cả các động vật có vú (Hình 8.6). Ở người các phân tử MHC được gọi là các kháng nguyên bạch cầu của người (human leukocyte antigen – viết tắt là HLA) do các phân tử này lần đầu tiên được phát hiện như những kháng nguyên trên các tế bào bạch cầu khi thử với các kháng thể đặc hiệu. Các gene mã hoá 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 hoá 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. Ngoài các gene đa kiểu hình thì locus MHC còn chứa rất nhiều gene không đa kiểu hình. Một số gene thuộc nhóm này mã hoá cho các protein liên quan đến quá trình trình diện kháng nguyên còn một số khác thì mã hoá cho các protein mà cho đến nay người ta vẫn chưa rõ chức năng của chúng.

Các phân tử MHC lớp I và lớp II là các protein trên màng tế bào. 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 (Hình 8.7). Mỗi phân tử MHC lớp I có một chuỗi α gắn không đồng hoá trị vào một phân tử β_2 -microglobulin. Phân tử β_2 -microglobulin được mã hoá bởi một gene nằm ngoài phức hợp MHC. Các lãnh vực $\alpha 1$ và $\alpha 2$ ở đầu N tận của chuỗi α của phân tử MHC lớp I tạo nên một rãnh gắn peptide có kích thước đủ lớn để có thể tiếp nhận các peptide có kích thước từ 8 đến 11 acid amine.

Đáy của rãnh gắn kháng nguyên là vùng gắn peptide để trình diện cho các tế bào lympho T còn thành bên và mép trên của rãnh là những vùng tiếp xúc với thụ thể của tế bào T (các thụ thể của tế bào T cũng tiếp xúc với một phần peptide được trình diện – 8.1). Các gốc đa kiểu hình của phân tử MHC lớp I (tức là các acid amine thay đổi khác nhau giữa các phân tử MHC của các cá thể khác nhau) nằm chính trong các lãnh vực $\alpha 1$ và $\alpha 2$ của chuỗi α . Một vài gốc trong số các gốc đa kiểu hình này tạo nên những thay đổi ở đáy của rãnh gắn peptide và như vậy ảnh hưởng đến khả năng gắn peptide của các phân tử MHC khác nhau. Các gốc đa kiểu hình khác thì tạo nên những thay đổi ở trên mép của các rãnh và như vậy ảnh hưởng đến việc nhận diện bởi các tế bào T.

Lãnh vực $\alpha 3$ thì không thay đổi và vùng này có chứa vị trí kết hợp của phân tử CD8, một đồng thụ thể của tế bào T. Như sẽ trình bày trong chương 11, quá trình hoạt hoá 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.



Cấu trúc của các phân tử MHC lớp I và lớp II

Mỗi phân tử MHC lớp II gồm có 2 chuỗi là các chuỗi a và chuỗi b. Những vùng ở đầu N tận của hai chuỗi này (tức là các lãnh vực a1 và b1) có chứa các gốc đa kiểu hình và tạo nên rãnh gắn peptide có kích thước đủ để tiếp nhận các peptide có kích thước từ 10 đến 30 acid amine. Lãnh vực không đa kiểu hình b2 thì chứa vị trí kết hợp của phân tử đồng thụ thể của tế bào T là CD4. 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.

Bảng 8.1 liệt kê một số đặc điểm quan trọng của các gene và phân tử MHC liên quan đến chức năng bình thường của các phân tử này.

Bảng 8.1: Một số đặc điểm quan trọng của các gene và phân tử MHC

Đặc điểm	Tầm quan trọng
Biểu hiện đồng trội:	Tăng số lượng các phân tử MHC khác nhau để có thể trình diện các peptide cho các tế bào T
Các allele của mỗi gene MHC của cả bố lẫn mẹ đều được biểu hiện	
Các gene đa kiểu hình:	Bảo đảm cho các cá thể khác nhau có khả năng trình diện và đáp ứng với các peptide của vi sinh
Trong một quần thể có rất nhiều allele khác nhau	

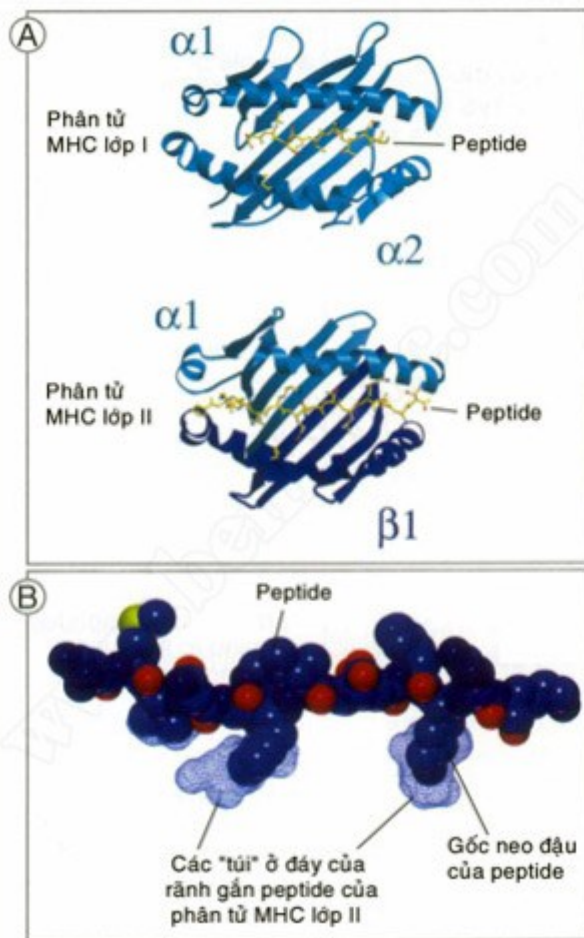
vật khác nhau

Loại tế bào biểu Các tế bào lympho T
lộ MHC: hỗ trợ $CD4^+$ tương
Lớp II: Các tế bào tác với các tế bào có
trình diện kháng tua, các đại thực bào
nguyên chuyên và các lympho B
nghiệp, đại thực Các lympho T gây độc
bào, các tế bào B $CD8^+$ có thể giết bất
Lớp I: Tất cả các kỳ tế bào có nhân
tế bào có nhân nào bị nhiễm virus

Các gene MHC là các gene đồng trội có nghĩa là các allele di truyền từ bố và mẹ được biểu hiện như nhau. Ở người, do có ba gene lớp I đa kiểu hình là các gene HLA-A, HLA-B, và HLA-C nên mỗi cá thể sẽ thừa hưởng một tập hợp các gene này từ người bố và một tập hợp từ người mẹ. Mỗi tế bào của cá thể đó có thể biểu lộ sáu phân tử MHC lớp I khác nhau. Cũng có ba nhóm gene lớp II đa kiểu hình là các gene HLA-DR, HLA-DQ, và HLA-DP, nhưng trong trường hợp này thì cả chuỗi a và chuỗi b đều là đa kiểu hình và chuỗi a được mã hoá từ một allele có thể kết hợp với chuỗi b do một allele khác mã hoá. Khiếu pha trộn như vậy có thể tạo ra một số phân tử MHC lớp II “lai” và vì thế có thể có tới 10 đến 20 phân tử MHC lớp II khác nhau.

Các gene MHC là các gene rất đa kiểu hình có nghĩa là có rất nhiều allele khác nhau trong các cá thể khác nhau trong cùng một quần thể. Tính đa kiểu hình này có thể lớn đến mức mà không hề có hai cá thể trong một quần thể không thuần chủng có các gene và phân tử MHC giống hệt nhau. Do các gốc đa kiểu hình quyết định các peptide nào sẽ được các phân tử MHC nào giới thiệu, vì thế sự tồn tại của nhiều allele sẽ bảo đảm rằng trong một quần thể thì luôn luôn có một số thành viên có khả năng trình diện được kháng nguyên protein của bất kỳ một vi sinh vật nào. Điều này cho thấy rằng sự tiến hoá về tính đa kiểu hình của MHC đã bảo đảm cho mỗi quần thể không bị thất bại trước một loại vi sinh vật mới xuất hiện hoặc vi sinh vật cũ nhưng đã đột biến các protein của chúng. Lý do là vì trong một quần thể thì ít nhất sẽ có một vài cá thể có thể tạo ra được các đáp ứng miễn dịch hiệu quả chống lại các kháng nguyên peptide của các vi sinh vật mới xuất hiện hoặc mới đột biến. Các phân tử MHC được mã hoá bởi các trình tự ADN di truyền và các biến thể (tạo nên tính đa

kiểu hình) chứ không được tạo ra do tái tổ hợp gene như trường hợp các thụ thể dành cho kháng nguyên



Cách thức gắn của peptide vào các phân tử MHC

Các phân tử MHC lớp I có ở trên tất cả các tế bào có nhân của cơ thể còn các phân tử MHC lớp II thì chủ yếu chỉ có trên các tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp (như các tế bào có tua), trên các đại thực bào và các tế bào lympho B. Ý nghĩa sinh lý của sự biểu lộ khác biệt một cách lạ thường các phân tử MHC như vậy sẽ được trình bày trong phần tiếp theo của chương này.

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 (Hình 8.9). 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.

Bảng 8.2. liệt kê một số đặc điểm quan trọng của tương tác giữa các peptide kháng nguyên với các phân tử MHC có liên quan đến chức năng trình diện peptide của các 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. Ngoại trừ một vài ngoại lệ còn lại thì các phân tử MHC chỉ gắn với các peptide mà không gắn với các loại kháng nguyên khác. Chính vì lý do đó mà các tế bào lympho TCR4^+ và TCR8^+ nhận diện kháng nguyên trong giới hạn của phân tử MHC chỉ có thể nhận diện và đáp ứng được với các kháng nguyên có bản chất là protein (nguồn tự nhiên cung cấp các peptide). Các peptide gắn vào phân tử MHC với một ái lực thấp. Mặc dù có ái lực thấp nhưng trong dung dịch tương tác này lại có tốc độ tách hai phân tử ra khỏi nhau (off-rate) rất chậm, kéo dài tới hàng giờ thậm chí hàng ngày. Việc đòi hỏi chỉ cần ái lực thấp là để đảm bảo cho tương tác này có chút “dễ dãi” về cấu trúc, giúp cho nhiều peptide khác nhau có thể gắn được vào cùng một phân tử MHC. Tốc độ tách rời chậm là để bảo đảm cho một khi phân tử MHC đã “tóm” được peptide thì nó sẽ trình diện peptide này trong một thời gian dài, tạo cơ hội cao nhất cho các tế bào T tìm kiếm peptide đó để khởi động đáp ứng của mình.

Các phân tử MHC thu lượm các peptide trong quá trình chúng được sinh tổng hợp và lắp ghép lại với nhau bên trong tế bào. Vì thế các phân tử MHC trình diện các peptide có nguồn gốc từ các vi sinh vật tồn tại bên trong các tế bào của tủy chủ. Đây là lý do tại sao các tế bào lympho T nhận diện được các vi sinh vật bên trong các tế bào và trở thành nhân vật chính trong đáp ứng miễn dịch chống các vi sinh vật nội bào. Các phân tử MHC lớp I tiếp nhận các peptide có nguồn gốc từ các protein tự do trong bào tương còn các phân tử MHC lớp II thì tiếp nhận các peptide có nguồn gốc từ các protein chứa trong

các bọng bên trong tế bào. Cơ chế và tầm quan trọng của các quá trình này sẽ được đề cập trong phần tiếp theo của chương này. Chỉ có các phân tử MHC đã tiếp nhận peptide mới được phô bày trên bề mặt tế bào một cách ổn định. Lý do là vì hai chuỗi của mỗi phân tử MHC phải được lắp ráp lại với nhau và phải có peptide gắn vào nữa mới tạo ra được một cấu trúc có tính ổn định để tồn tại, còn các phân tử MHC không có peptide gắn vào sẽ không có tính ổn định và bị loại bỏ ngay bên trong các tế bào. Yêu cầu cần phải có peptide gắn vào để bảo đảm cho có các phân tử MHC “được việc” (tức là các phân tử có trình diện peptide) mới được bộc lộ trên bề mặt tế bào để cho các tế bào T nhận diện.

Ở mỗi cá thể thì các phân tử MHC có thể trình diện các peptide có nguồn gốc ngoại lai (ví dụ như các vi sinh vật hoặc các protein lạ) cũng như các peptide có nguồn gốc từ chính các protein của cá thể ấy. Việc phân tử MHC không phân biệt được “địch-ta” hay “lạ-quen” (có tài liệu dùng là “ngã và bất ngã”) như vậy đặt ra hai câu hỏi. Thứ nhất, tại mỗi thời điểm số lượng các protein của cơ thể nhiều hơn rất nhiều so với các protein của vi sinh vật, vậy tại sao các phân tử MHC sau khi đã được lắp ráp hoàn chỉnh lại thường không gắn với các peptide của cơ thể mà cũng không có khả năng trình diện được kháng nguyên lạ? Câu trả lời dường như là các phân tử MHC mới luôn luôn được sinh tổng hợp ra và sẵn sàng tiếp nhận các peptide và các phân tử MHC này cũng dễ dàng thu tóm bất kỳ peptide nào có mặt trong tế bào. Ngoài ra mỗi tế bào T có thể cũng chỉ cần nhận diện một peptide được trình diện bởi phân tử MHC với tần suất rất thấp chỉ khoảng 0.1% đến 1% trong tổng số khoảng 100.000 phân tử MHC trên một tế bào trình diện kháng nguyên. Do vậy mà ngay cả khi chỉ có rất ít phân tử MHC trình diện một peptide thì cũng đủ để khởi động một đáp ứng miễn dịch. Câu hỏi thứ hai là, nếu các phân tử MHC thường xuyên trình diện các peptide của cơ thể thì tại sao chúng ta lại không có những đáp ứng miễn dịch chống lại những kháng nguyên của chính bản thân cơ thể chúng ta hay còn gọi là các đáp ứng tự miễn dịch? Câu trả lời là các tế bào T đặc hiệu với các kháng nguyên của cơ thể (các tự kháng nguyên) thường sẽ bị tiêu diệt hoặc bất hoạt (quá trình này sẽ được trình bày chi tiết trong phần dung nạp miễn dịch và bệnh tự miễn). Mặc dù người ta còn có vẻ như chưa chắc chắn lắm về việc các phân tử MHC trình diện các peptide của bản thân, thực ra đây là mấu chốt của chức năng kiểm soát bình thường của các tế bào T. Các tế bào T thường tuần tiểu khắp cơ thể để tìm kiếm các peptide đã được gắn với các phân tử MHC, chúng không phản ứng với các peptide có nguồn gốc từ các

protein của cơ thể nhưng chúng có thể đáp ứng lại với số lượng ít ỏi các peptide của vi sinh vật.

Như vậy chúng ta đã biết các phân tử MHC có khả năng trình diện các peptide chứ không phải cả phân tử kháng nguyên protein nguyên vẹn của vi sinh vật. Vậy phải có những cơ chế nào đó để chuyển các protein thường có trong tự nhiên thành các peptide để từ đó các peptide có thể gắn vào với phân tử MHC. Sự chuyển đổi các protein thành các peptide như vậy diễn ra trong một quá trình được gọi là xử lý hay chế biến kháng nguyên (antigen processing) sẽ được mô tả dưới đây.

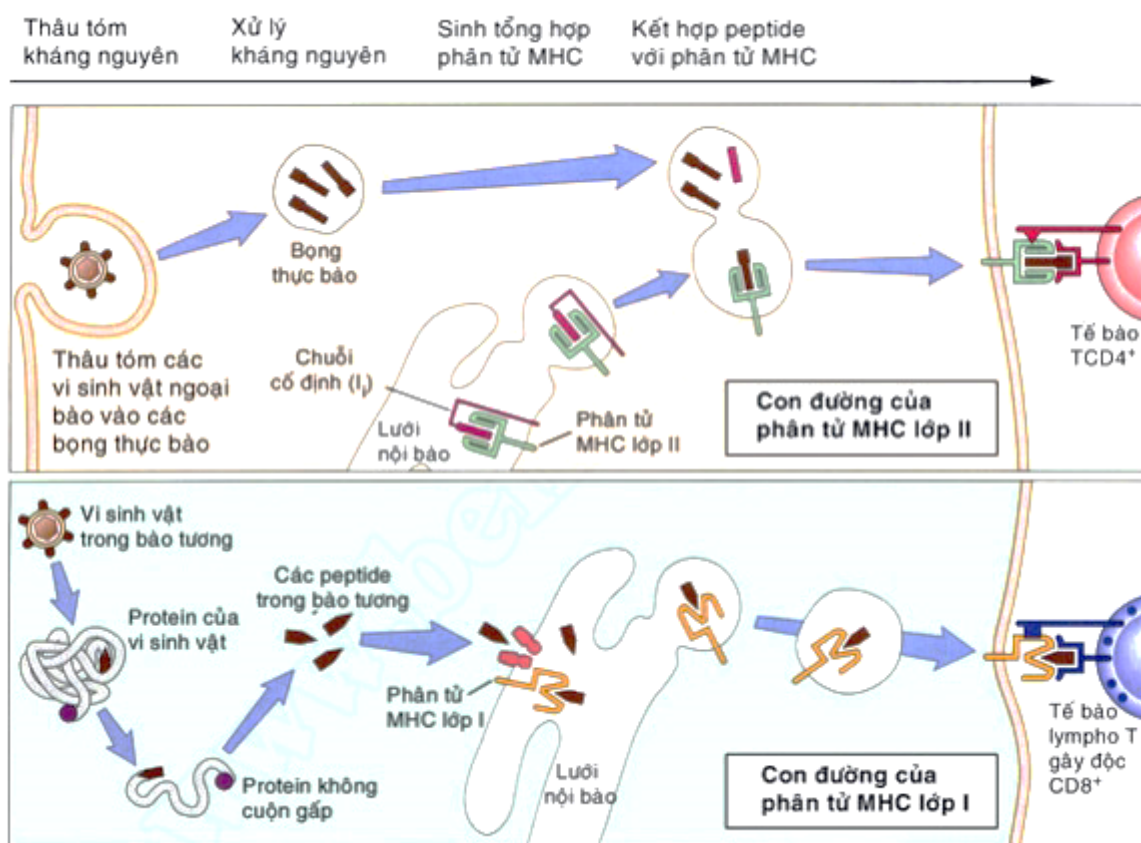
Xử lý các kháng nguyên protein

Các protein ở bên ngoài tế bào được các tế bào trình diện kháng nguyên thu nạp vào trong các bọt rồi xử lý thành các peptide, sau đó các peptide này sẽ được các phân tử MHC lớp II trình diện ra bề mặt tế bào. Ngược lại, các protein ở trong bào tương của các tế bào có nhân sẽ được xử lý thành các peptide và sau đó được các phân tử MHC lớp I trình diện ra bề mặt tế bào. Hai hình thức xử lý kháng nguyên như vậy được thực hiện nhờ các bào quan và các protein khác nhau được liệt kê trong bảng 8.3. Các bào quan và protein này được thiết kế để tiếp nhận tất cả các protein có nguồn gốc bất kỳ từ môi trường bên ngoài hay bên trong tế bào. Sự phân luồng thành hai hình thức xử lý kháng nguyên như vậy cũng là để đảm bảo rằng các loại tế bào T khác nhau sẽ nhận diện các kháng nguyên từ các khu vực khác nhau như được trình bày dưới đây.

Bảng 8.3: Đặc điểm của các con đường xử lý kháng nguyên

Đặc điểm	Con đường MHC lớp II	Con đường MHC lớp I
Thành phần của phức hợp peptide-phân tử MHC ở trạng thái ổn định	Các chuỗi đa kiểu hình a và b, peptide	Chuỗi đa kiểu hình a, b-2 microglobulin, peptide
Loại tế bào trình diện kháng nguyên	Các tế bào có tua, các tế bào đơn nhân làm nhiệm vụ thực bào, các lympho B, các tế bào nội mô, biểu mô tuyến ức	Tất cả các tế bào có nhân
Các tế bào T đáp ứng	Các tế bào TCD4 ⁺ (chủ yếu là các tế bào T hỗ trợ)	Các tế bào TCD8 ⁺
Nguồn kháng nguyên protein	Các protein có trong endosome hoặc	Các protein có trong bào tương (hầu hết được

	lysosome (hầu hết được nhập nội bào từ môi trường ngoại bào)	tổng hợp trong tế bào; nhiều loại protein từ trong các phagosome đi ra bào tương)
Các enzyme tạo ra các peptide	Các protease có trong endosome hoặc lysosome (ví dụ như các cathepsin)	Proteasome trong bào tương
Vị trí phân tử MHC tiếp nhận peptide	Các bong kín chuyên biệt	Lưới nội nguyên sinh
Các phân tử tham gia vào quá trình vận chuyển các peptide và tiếp nhận phân tử MHC	Chuỗi cố định, DM	



Các con đường xử lý các protein kháng nguyên bên trong tế bào

Xử lý các kháng nguyên lấy từ ngoài vào và trình diện các peptide của chúng bằng phân tử MHC lớp II

Các tế bào trình diện kháng nguyên có thể thu nạp các vi sinh vật ngoại bào hoặc các protein của chúng bằng một số cách khác nhau (Hình 8.13). Các vi sinh vật có thể bám trực tiếp vào các thụ thể đặc hiệu trên bề mặt tế bào trình diện kháng nguyên dành cho các thành phần của vi sinh vật. Các vi sinh vật đã

bị các kháng thể bám vào (đã bị opsonin hoá bởi kháng thể) thì bám gián tiếp vào các tế bào này thông qua các thụ thể dành cho kháng thể. Các vi sinh vật đã bị phủ bổ thể (đã bị opsonin hoá bởi bổ thể) thì bám gián tiếp vào các tế bào này thông qua các thụ thể dành cho bổ thể. Các tế bào lympho B thì thu nạp các protein bám vào các thụ thể đặc hiệu trên bề mặt tế bào B dành cho chúng (miễn dịch dịch thể).

Một số tế bào trình diện kháng nguyên thì tiêu hóa các vi sinh vật bằng cách thực bào (phagocytose) hoặc các protein bằng hình thức ẩm bào (pinocytose) mà không cần phải có sự nhận diện đặc hiệu nào. Sau khi đã bị tiêu hóa 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 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.

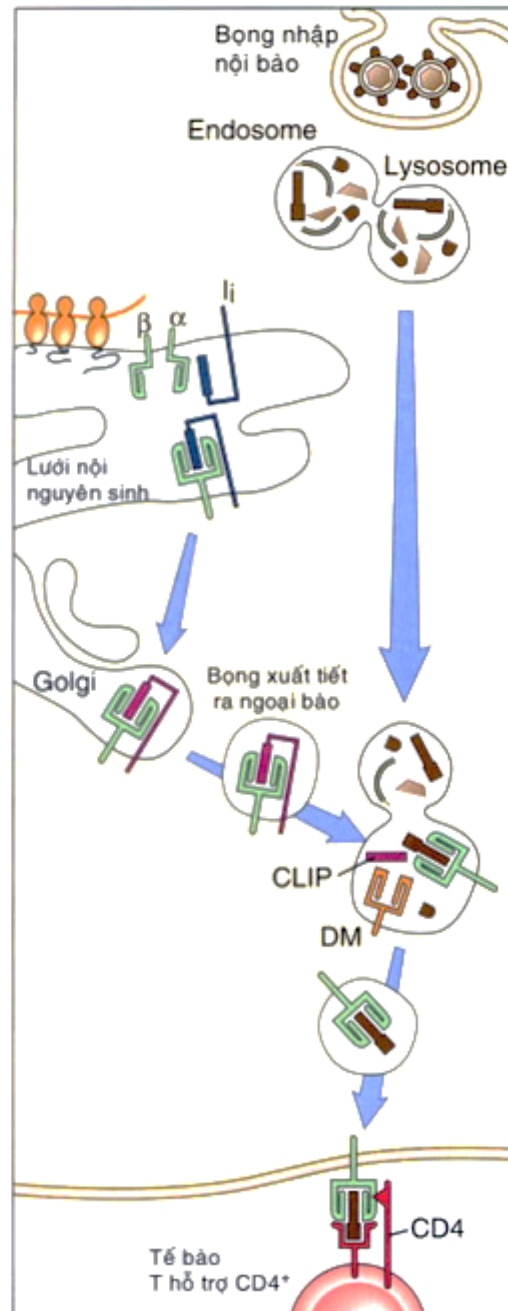
Các tế bào trình diện kháng nguyên thu nạp các protein ngoại bào vào các bọt

Xử lý các protein đã bị nhập nội bào trong các bọt có tên là endosome hoặc lysosome

Sinh tổng hợp và vận chuyển các phân tử MHC lớp II tới các endosome

Các peptide đã qua xử lý kết hợp với các phân tử MHC lớp II bên trong các bọt

Biểu lộ các phức hợp peptide-phân tử MHC lớp II lên bề mặt tế bào



Con đường xử lý các kháng nguyên trong các bọt nhập nội bào bên trong tế bào để đưa ra trình diện bởi phân tử MHC lớp II

Các tế bào trình diện kháng nguyên thường xuyên tổng hợp ra các phân tử MHC lớp II ở trong lưới nội nguyên sinh (endoplasmic reticulum). 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 I_i), chuỗi này có chứa một đoạn acid 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 ra ấy 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

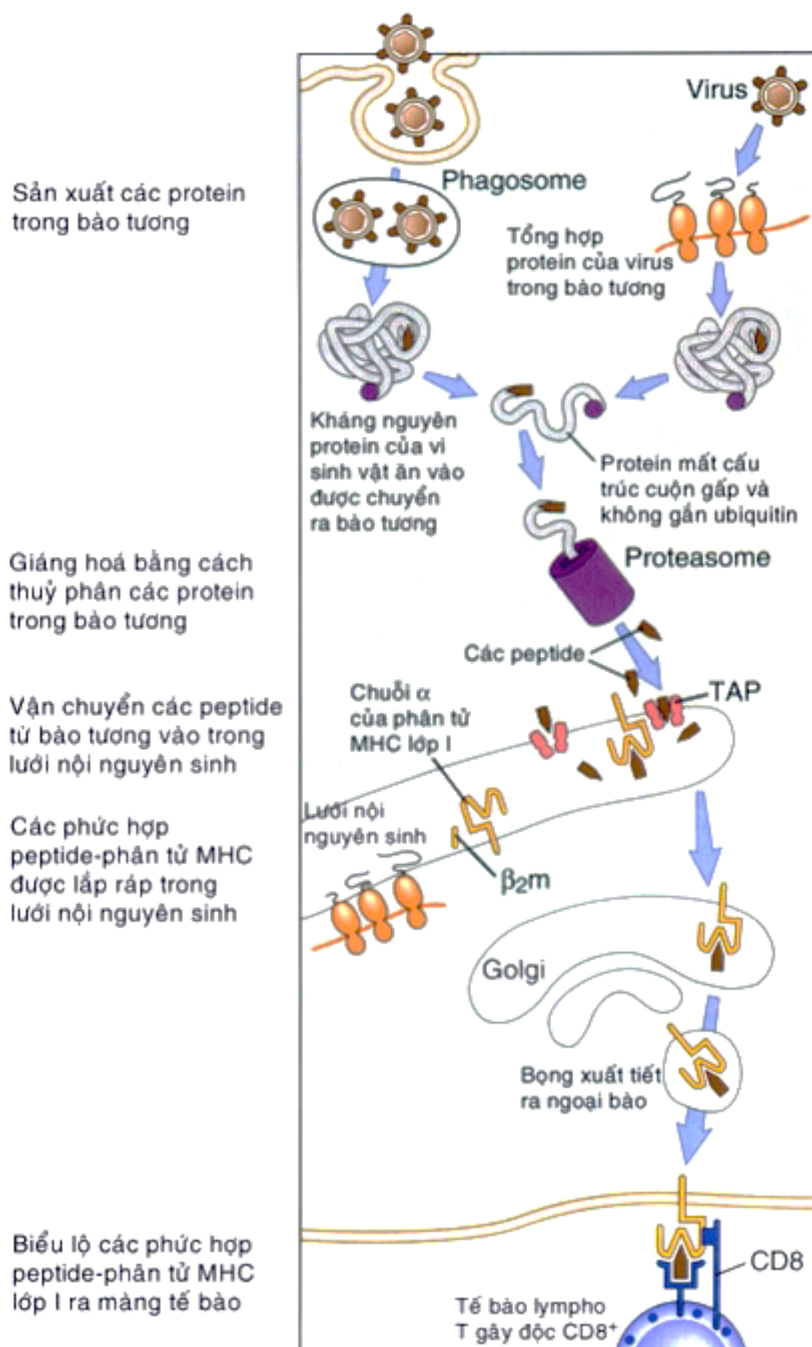
bọng trong bào tương có chứa các mảnh peptide nguồn gốc từ các protein của vi sinh vật ngoại bào bị ăn vào. Chính trong các bọng này lại có một protein tương tự như phân tử MHC lớp II (class II-like protein) được gọi là DM, protein DM có tác dụng loại bỏ đoạn peptide chuỗi cố định lớp II (đoạn CLIP) 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. Nếu 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 sẽ trở nên ổn định và được đưa ra phô bày ở bề mặt tế bào. Nếu phân tử MHC lớp II đã “phá niêm phong” đó (đoạn CLIP đã được loại bỏ) mà không gắn được vào một peptide nào thì phân tử MHC này có cấu trúc không ổn định và sẽ bị huỷ bỏ bởi các enzyme protease ở trong các endosome. 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) trội của kháng nguyên protein.

Xử lý các kháng nguyên có trong bào tương và trình diện các peptide của chúng bằng phân tử MHC lớp I

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 bọng thực bào và thoát ra bào tương, hoặc là sản phẩm của các gene của chính túc chủ nhưng đã đột biến hay biến đổi như trong các trường hợp ung thư. Tất cả các protein này cũng như các protein là thành phần của chính bào tương nhưng đã tồn tại quá lâu không còn hữu ích nữa đều sẽ bị phá huỷ bởi các enzyme thuỷ 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 thuỷ phân chúng là proteasome. Tại đây các protein đã mất cấu trúc cuộn gấp sẽ bị các enzyme phân cắt chúng thành các peptide (Hình 8.14). Một số loại proteasome phân cắt rất hiệu quả các protein của bào tương thành các peptide có kích thước và trình tự acide amine phù hợp với việc gắn vào các phân tử MHC lớp I. Tuy nhiên tế bào phải đối diện với một thử thách khác đó là các peptide này nằm ở trong bào tương trong khi đó các phân tử MHC lại được tổng hợp trong hệ thống lưới nội nguyên sinh và hai thành phần này lại cần phải tiếp xúc với nhau. Trở ngại này được giải quyết nhờ một phân tử làm nhiệm vụ vận chuyển

chuyên nghiệp được gọi là **phân tử vận chuyển gắn với xử lý kháng nguyên** (transporter associated with antigen processing - viết tắt là TAP). Phân tử này hoạt động như một chiếc bơm thu lượm các peptide ở trong bào tương rồi vận chuyển chúng theo phương thức bơm chủ động qua màng của lưới nội nguyên sinh vào bên trong hệ thống lưới này. Đây là quá trình vận chuyển tích cực ngược với chiều chuyển dịch thông thường của protein là từ nơi sinh tổng hợp trong lưới nội nguyên sinh ra bào tương hoặc tới màng nguyên sinh chất. 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. (Lưu ý là các phân tử MHC lớp II cũng được tổng hợp ở trong lưới nội nguyên sinh nhưng chúng không gắn được với các peptide vì đã bị “niêm phong” bởi chuỗi cố định). 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 phô bày ở màng tế bào. Trong quá trình vận chuyển này, phức hợp peptide-phân tử MHC lớp I có thể đi vào một số endosome nhưng phân tử MHC lớp I lúc này không còn khả năng gắn peptide nữa và đã có tính ổn định nên nó có thể kháng lại được tác dụng thuỷ phân của các enzyme protease của endosome. Nếu phân tử MHC lớp I nào mà không tìm được peptide phù hợp trong lưới nội nguyên sinh để gắn với nó thì phân tử ấy sẽ không có tính ổn định và bị phá huỷ bởi các enzyme protease.

Cuộc chiến thường xuyên giữa các vi sinh vật và túc chủ của chúng được thực hiện bằng vô số mảnh khoé mà các virus dùng để ngăn cản sự trình diện kháng nguyên theo con đường phân tử MHC lớp I. Các mảnh khoé của virus bao gồm loại bỏ các phân tử MHC vừa mới được tổng hợp ra khỏi lưới nội nguyên sinh, 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. Bằng cách ức chế con đường trình diện kháng nguyên bởi phân tử MHC lớp I, các virus làm giảm sự trình diện các kháng nguyên của chúng cho các tế bào TCD8⁺ và vì thế chúng có thể né tránh được sự tấn công của hệ thống miễn dịch thích ứng. Các thủ đoạn lẩn tránh này của các virus phần nào bị thất bại do các tế bào NK có khả năng nhận diện và tiêu diệt những tế bào của túc chủ nhiễm virus và không bộc lộ phân tử MHC lớp I (miễn dịch bẩm sinh). Chi tiết và các cơ chế các virus lẩn tránh đáp ứng miễn dịch sẽ được trình bày trong chương miễn dịch trong các bệnh nhiễm trùng.



Con đường xử lý các kháng nguyên xuất hiện trong bào tương tế bào để đưa ra trình diện bởi phân tử MHC lớp I

Ý nghĩa sinh lý của việc trình diện kháng nguyên bên cạnh các phân tử MHC

Người ta cho rằng hệ thống xử lý và trình diện kháng nguyên được vận hành một cách chính xác như trên có một vai trò quan trọng trong việc kích thích các đáp ứng miễn dịch. Trên thực tế rất nhiều đặc điểm cơ bản của đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào T gắn liền với chức năng trình diện peptide của các phân tử MHC.

Ưu điểm của việc giới hạn sự nhận diện của các tế bào T với các peptide phải được gắn với các phân tử MHC là để cho các tế bào T chỉ nhận diện và đáp ứng với các kháng nguyên có gắn với các tế bào. Một phần là vì các phân tử MHC là

các protein trên màng của tế bào và một phần là vì các quá trình thu nạp các peptide và sau đó là biểu lộ của các phân tử MHC đều phụ thuộc vào quá trình sinh tổng hợp và sau đó là lắp ráp các thành tố vào với nhau - tất cả đều diễn ra bên trong tế bào.

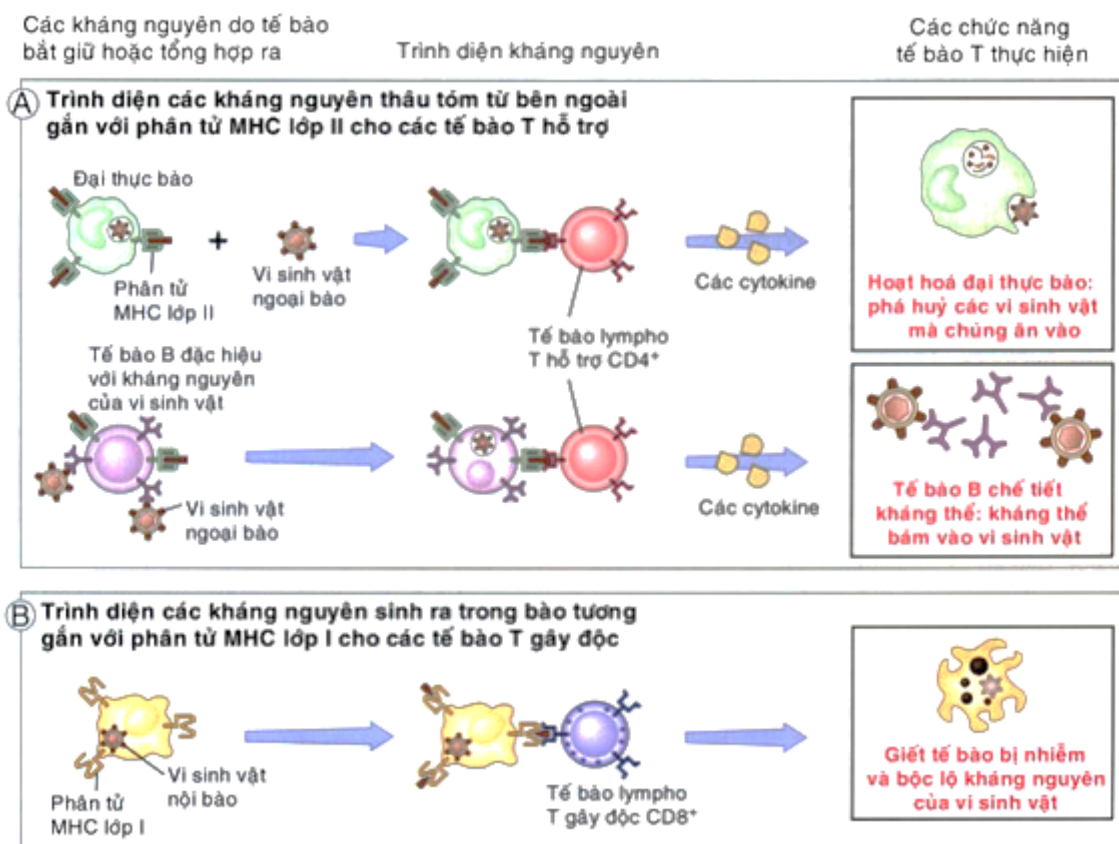
Nói cách khác là các phân tử MHC chỉ có thể thu nạp được các peptide bên trong tế bào nơi có các kháng nguyên của các tác nhân gây bệnh bị tế bào ăn vào hoặc tác nhân gây bệnh sống bên trong tế bào tạo ra. Vì thế các tế bào lympho T chỉ có thể nhận diện các kháng nguyên của các vi sinh vật bị ăn vào hoặc các vi sinh vật nhiễm vào tế bào là các loại vi sinh vật cần phải có đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào mới chống lại được chúng.

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 (Hình 8.15). Các vi sinh vật ngoại bào bị bắt giữ bởi các tế bào trình diện kháng nguyên (bao gồm các tế bào lympho B và các đại thực bào) sau đó được trình diện bởi các phân tử MHC lớp II, hiển nhiên là các phân tử chủ yếu được bộc lộ bởi các tế bào trình diện kháng nguyên (và cả trên các tế bào có tua).

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 huỷ 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.

Tuy nhiên, cả hai cơ chế này đều không có tác dụng đối với các virus nhiễm vào và nhân lên bên trong bào tương của các tế bào của túc chủ. Các kháng nguyên ở trong bào tương được xử lý rồi trình diện bởi các phân tử MHC lớp I là những phân tử có ở tất cả các tế bào có nhân bởi đúng như dự đoán tất cả các tế bào có nhân có thể bị nhiễm với một số virus. 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 túc chủ.

Bằng cách đó đáp ứng miễn dịch bảo vệ được tối ưu hoá bằng cách liên kết các đặc điểm của việc trình diện kháng nguyên và nhận diện kháng nguyên bởi các tế bào lympho T: các con đường xử lý các kháng nguyên ở trong các bong và các kháng nguyên ở ngoài bào tương, sự biểu lộ của các phân tử MHC lớp I và lớp II trên các loại tế bào khác nhau, tính đặc hiệu của các phân tử đồng thụ thể CD4 và CD8 đối với các phân tử tương ứng là MHC lớp II và MHC lớp I, và chức năng của các tế bào TCD4⁺ là các tế bào hỗ trợ còn các tế bào TCD8⁺ là các tế bào lympho T gây độc.



Vai trò của việc trình diện kháng nguyên cùng với phân tử MHC đối với việc nhận diện vi sinh vật của các tế bào TCD4⁺ và TCD8⁺

Chương này được mở đầu bởi hai câu hỏi: bằng cách nào mà số lượng ít ỏi các tế bào lympho đặc hiệu với kháng nguyên tìm được các kháng nguyên tương ứng? và bằng cách nào để tạo ra các đáp ứng miễn dịch phù hợp chống lại các vi sinh vật ở bên ngoài và bên trong các tế bào? Những hiểu biết trên đây về các tế bào trình diện kháng nguyên và vai trò của các phân tử MHC trong việc trình diện các peptide của các kháng nguyên protein đã trả lời thoả đáng cả hai câu hỏi trên, đặc biệt là các đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào do tế bào T đảm trách.

Các chức năng khác của các tế bào trình diện kháng nguyên

Các tế bào trình diện kháng nguyên không chỉ trình diện kháng nguyên cho các tế bào lympho T nhận diện mà còn cung cấp các “tín hiệu thứ hai” để hoạt hoá các tế bào lympho T. Thuyết “hai tín hiệu” hoạt hoá tế bào lympho đã được trình bày trong chương 1 và sẽ còn được đề cập đến trong phần trình bày về các đáp ứng của các tế bào T và B trong các chương **5 và 7**. Xin nhắc lại kháng nguyên là tín hiệu thứ nhất còn tín hiệu thứ hai thì do các vi sinh vật hoặc các tế bào trình diện kháng nguyên phản ứng với các vi sinh vật ấy cung cấp.

Yêu cầu cần có tín hiệu thứ hai để bảo đảm cho các đáp ứng miễn dịch thích ứng được tạo ra là để chống lại các vi sinh vật chứ không chống lại các tác nhân không có bản chất từ vi sinh vật và vô hại khác, mặc dù cơ thể vẫn có các tế bào lympho có khả năng nhận diện các chất này. Các loại sản phẩm khác nhau của vi sinh vật và các đáp ứng miễn dịch bẩm sinh có thể hoạt hoá các tế bào trình diện kháng nguyên bộc lộ các tín hiệu thứ hai để hoạt hoá các tế bào lympho.

Ví dụ như rất nhiều loại vi khuẩn tạo ra chất lipopolysaccharide (viết tắt là LPS và còn được gọi là nội độc tố). Khi các vi khuẩn này bị các tế bào trình diện kháng nguyên bắt giữ rồi các kháng nguyên của chúng được trình diện thì chất nội độc tố này tác động lên chính tế bào trình diện kháng nguyên bắt giữ các vi khuẩn sinh nội độc tố đó và kích thích tạo ra hai thay đổi. Đáp ứng lại các nội độc tố thì các tế bào trình diện kháng nguyên bộc lộ các protein trên bề mặt của chúng được gọi là các đồng kích thích tố. Các đồng kích thích tố này được các thụ thể của tế bào T nhận diện.

Thay đổi thứ hai là các tế bào trình diện kháng nguyên chế tiết các cytokine, các cytokine lại cũng được các thụ thể của tế bào T dành cho cytokine nhận diện. Các đồng kích thích tố và cytokine phối hợp cùng với việc nhận diện kháng nguyên bởi các thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên sẽ kích thích quá trình tăng sinh và biệt hoá của các tế bào lympho T. Trong trường hợp này kháng nguyên là tín hiệu thứ nhất còn các đồng kích thích tố và cytokine cung cấp tín hiệu thứ hai cho sự phát triển của đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào T.

Các kháng nguyên được nhận diện bởi tế bào B

Các tế bào lympho B sử dụng các phân tử kháng thể trên bề mặt của chúng để nhận diện vô số các kháng nguyên khác nhau bao gồm các protein, các polysaccharide, lipid, và các hoá chất nhỏ. Các kháng nguyên này có thể có

trên bề mặt các vi sinh vật (ví dụ các kháng nguyên của vỏ hoặc nha bào) hoặc chúng có thể ở dạng hoà tan (ví dụ như các độc tố do các vi sinh vật tiết ra). Đáp ứng với sự kích thích của kháng nguyên và các tín hiệu khác, tế bào B sẽ biệt hoá thành các tế bào plasma chế tiết kháng thể (miễn dịch dịch thể).

Các kháng thể chế tiết đi vào máu và vào các dịch tiết của màng nhầy để gắn vào các kháng nguyên, có tác dụng trung hoà và loại bỏ các kháng nguyên đó. Các thụ thể của tế bào B dành cho kháng nguyên và các kháng thể chế tiết thường nhận diện các kháng nguyên ở dạng cấu trúc không gian nguyên thủy của chúng mà không cần phải có quá trình xử lý và trình diện kháng nguyên bởi các hệ thống chuyên trách. Có vẻ như cũng không cần phải có các tế bào trình diện kháng nguyên chuyên trách để trình diện kháng nguyên cho các tế bào B “trình nữ”.

Vì thế việc nhận diện kháng nguyên của tế bào B dường như ít được kiểm soát hơn việc nhận diện kháng nguyên của các tế bào T. Do sự hoạt hoá các tế bào B diễn ra trong các cơ quan lympho ngoại vi như lách và các hạch lympho nên có thể tại các cơ quan này hẳn phải có các cơ chế bắt giữ các vi sinh vật và thậm chí cả các kháng nguyên ngoại sinh không có bản chất từ các vi sinh vật với thành phần hoá học phong phú và đa dạng. Rõ ràng là nếu có những cơ chế như vậy thì chúng phải giữ cho các kháng nguyên ở dạng nguyên thủy và duy trì các kháng nguyên này ở đó để cho các tế bào B nhận diện chúng.

Tuy nhiên người ta còn chưa biết nhiều về cách thức các tế bào B đặc hiệu với một kháng nguyên nhất định (thường cũng rất ít ỏi giống như các tế bào T đặc hiệu với kháng nguyên) tìm được kháng nguyên tương ứng ấy ở trong các cơ quan lympho.

Các nang lympho ở trong các hạch lympho và lách là vùng giàu tế bào B. Tại đây có chứa một quần thể tế bào được gọi là **tế bào có tua ở nang lympho** (follicular dendritic cell). Các tế bào này có chức năng là trình diện các kháng nguyên cho các tế bào B đã hoạt hoá. Các tế bào có tua ở nang lympho sử dụng các thụ thể của chúng dành cho Fc của phân tử kháng thể để bắt giữ các kháng nguyên đã bị phủ kháng thể.

Các tế bào này cũng dùng các thụ thể của chúng dành cho yếu tố bổ thể C3d để bắt giữ các kháng nguyên đã bị bổ thể bám vào. Các kháng nguyên này được các tế bào B đặc hiệu nhận diện trong các đáp ứng miễn dịch dịch thể và các kháng nguyên này có chức năng chính là lựa chọn các tế bào B có ái lực cao

với kháng nguyên. Quá trình này sẽ được trình bày chi tiết trong chương miễn dịch dịch thể.

Bảng: Đặc điểm của các gene và các phân tử MHC

Đặc điểm	Tầm quan trọng	
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	
Các peptide được tiếp nhận trong quá trình lắp ráp bên trong các tế bào	Các phân tử MHC lớp I và lớp II trình diện các peptide từ những khoang khác nhau của tế bào	
Ái lực thấp, tính đặc hiệu rộng	Nhiều peptide khác nhau có thể bám được vào cùng một phân tử MHC	
Tốc độ tách rời rất thấp	Phân tử MHC trình diện peptide trong thời gian đủ dài để cho tế bào T có thể định vị được peptide	
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 hoá chất	

	khác	
--	------	--

BÀI 9. HỆ THỐNG BỔ THỂ

Hệ thống bổ thể bao gồm ít nhất là 30 protein và glycoprotein trong máu và gắn trên các màng. Bổ thể đóng vai trò quan trọng trong cả đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và đáp ứng miễn dịch thích ứng do kháng thể thực hiện. Sau khi có sự hoạt hoá của một thành phần đầu tiên thì các thành phần bổ thể khác nhau tương tác với nhau dưới sự điều hoà chặt chẽ của một chuỗi các enzyme tạo ra các sản phẩm phản ứng có tác dụng thúc đẩy sự thanh lọc các kháng nguyên và sự tạo thành của một đáp ứng viêm. Có ba con đường hoạt hoá bổ thể: **con đường cổ điển** (classical pathway), **con đường không cổ điển** (còn gọi là con đường khác - alterlative pathway), và con đường thông qua lectin **gọi tắt là con đường lectin** (lectin pathway).

Ba con đường này khác nhau ở cách khởi động nhưng đều có chung một chuỗi phản ứng cuối cùng tạo ra một đại phân tử được gọi là **phức hợp tấn công màng** (membrane attack complex - viết tắt là MAC) có tác dụng làm tan một số tế bào, vi khuẩn và virus khác nhau. Hoạt hoá bổ thể theo con đường cổ điển là một cơ chế phòng vệ của đáp ứng miễn dịch dịch thể (một nhánh của miễn dịch thích ứng) do các kháng thể thực hiện. Hoạt hoá bổ thể theo con đường không cổ điển và con đường lectin là các cơ chế phòng vệ của miễn dịch bẩm sinh. Trong chương này chúng ta sẽ tìm hiểu về các thành phần bổ thể, sự giống và khác nhau giữa ba con đường hoạt hoá bổ thể, sự điều hoà hệ thống bổ thể, các chức năng của các thành phần bổ thể khác nhau và hậu quả của việc thiếu hụt bẩm sinh một số thành phần bổ thể.

Các thành phần bổ thể

Các protein và glycoprotein tạo nên hệ thống bổ thể chủ yếu được tổng hợp bởi các tế bào gan, tuy nhiên cũng có một lượng đáng kể được tạo ra bởi các tế bào mono trong máu, các đại thực bào ở mô, các tế bào biểu mô của đường tiêu hoá và đường tiết niệu sinh dục. Các thành phần này chiếm khoảng 5% trọng lượng các globulin trong huyết thanh và lưu hành trong huyết thanh

dưới các dạng không hoạt động về mặt chức năng. Rất nhiều trong số các dạng này là các tiền enzyme (proenzyme hay zymogen) trong đó vị trí hoạt động enzyme được che đậy lại.

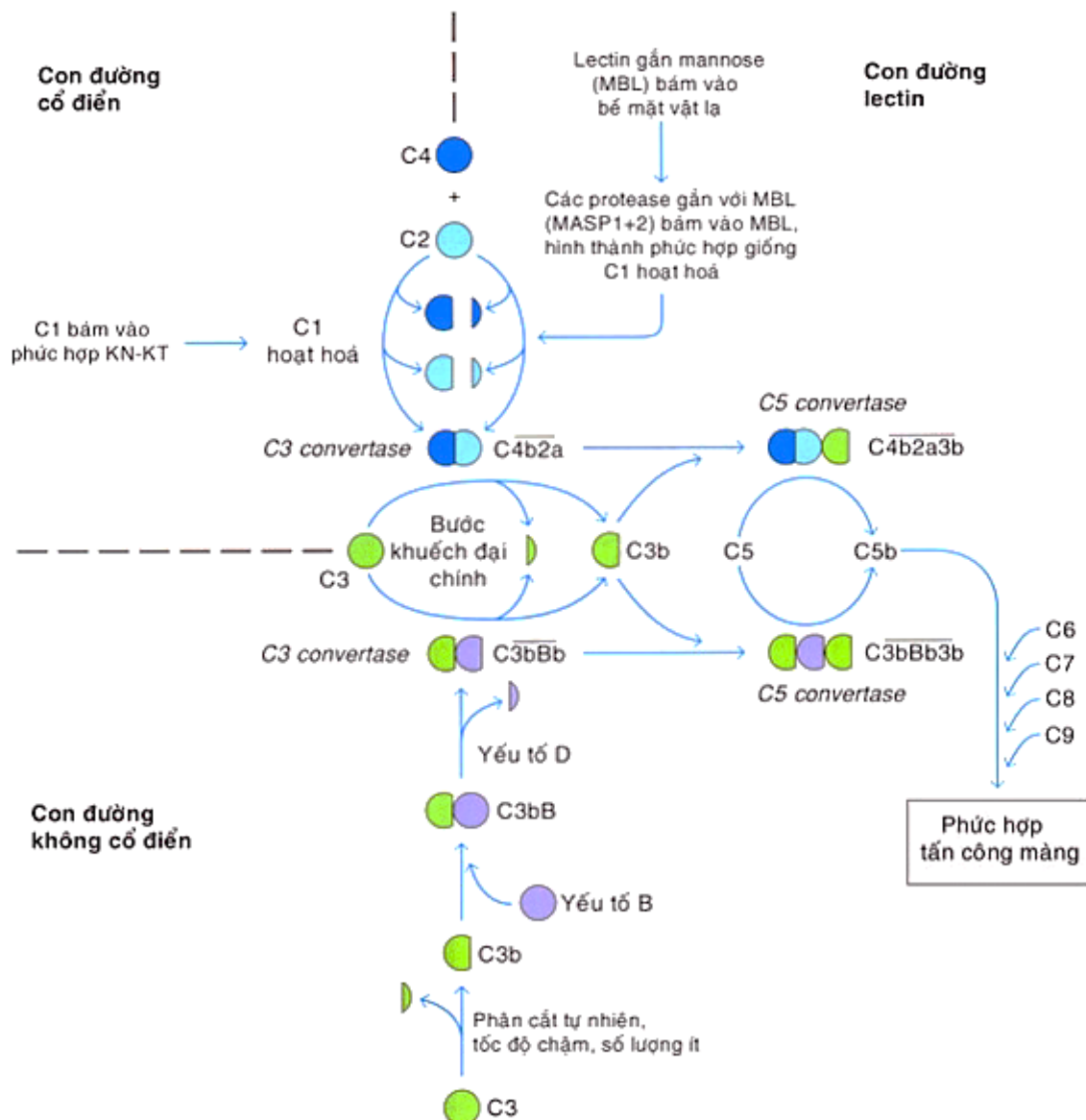
Sự hoạt hoá của tiền enzyme làm phân cắt phân tử loại đi mảnh ức chế và bộc lộ ra vị trí hoạt động enzyme. Sự hoạt hoá của hệ thống bổ thể liên quan đến một chuỗi các enzyme kế tiếp nhau trong đó sản phẩm tiền enzyme của bước này trở thành enzyme chuyển hoá của bước tiếp theo. Mỗi một thành phần ở dạng hoạt hoá có thời gian bán huỷ ngắn, nếu không tương tác với thành phần tiếp theo thì nó sẽ nhanh chóng bị bất hoạt.

Mỗi thành phần bổ thể được ký hiệu bằng các chữ và số (ví dụ C1-C9), chữ (ví dụ B, D, H), hoặc bằng các tên thông thường.

Chữ C viết tắt của chữ bổ thể trong Tiếng Anh là “complement”, còn kí hiệu từ 1 đến 9 phản ánh thứ tự phát hiện ra chúng chứ không phải trình tự của các thành phần này trong chuỗi phản ứng hoạt hoá bổ thể. Sau khi một thành phần được hoạt hoá thì các mảnh peptide được ký hiệu bằng các chữ viết thường. Mảnh nhỏ hơn được ký hiệu bằng chữ “a”, mảnh lớn hơn được ký hiệu bằng chữ “b” ví dụ như C3a, C3b (ngoại trừ trường hợp C2 thì kí hiệu C2a là mảnh lớn, C2b là mảnh nhỏ - tuy nhiên vẫn có tài liệu kí hiệu C2a là mảnh nhỏ). Các mảnh lớn “b” gắn vào đích gần với vị trí hoạt hoá còn các mảnh nhỏ “a” thì khuếch tán ra khỏi vị trí này và đóng vai trò trong việc hình thành một đáp ứng viêm cục bộ. Các mảnh bổ thể tương tác với một mảnh khác để tạo thành các phức hợp chức năng. Những phức hợp nào có hoạt tính enzyme thì được ký hiệu bằng gạch ngang phía trên các kí tự chữ hoặc số ví dụ như C4b2b, C3bBb.

Các bước hoạt hoá bổ thể

Các bước đầu tiên trong quá trình hoạt hoá bổ thể kết thúc bằng việc hình thành của C5b có thể diễn ra thông qua ba con đường: cổ điển, không cổ điển và lectin. Các bước cuối cùng dẫn đến hình thành một phức hợp tấn công màng thì giống nhau ở cả ba con đường. Các thành phần bổ thể trong mỗi con đường và trình tự mà chúng tham gia vào được trình bày trong hình 6.1.



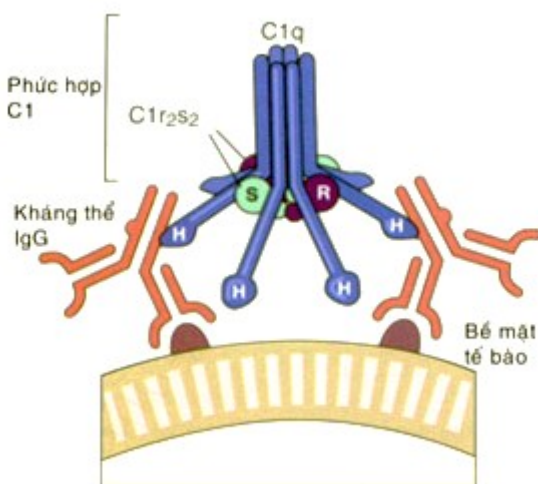
Hình 6.1: Tổng quan về ba con đường hoạt hoá bổ thể. Con đường cổ điển được khởi động khi C1 gắn vào phức hợp kháng nguyên-kháng thể. Con đường không cổ điển được khởi động khi C3b gắn vào các bề mặt hoạt hoá như thành của tế bào vi khuẩn. Con đường lectin được khởi động khi lectin gắn mannose (MBL) gắn vào bề mặt vật lạ. Cả ba con đường đều tạo ra enzyme C3 convertase, C5 convertase và C5b. Thành phần này sau đó lại được chuyển thành một phức hợp tấn công màng theo trình tự chung của các tương tác cuối giống nhau ở cả ba con đường

Con đường cổ điển

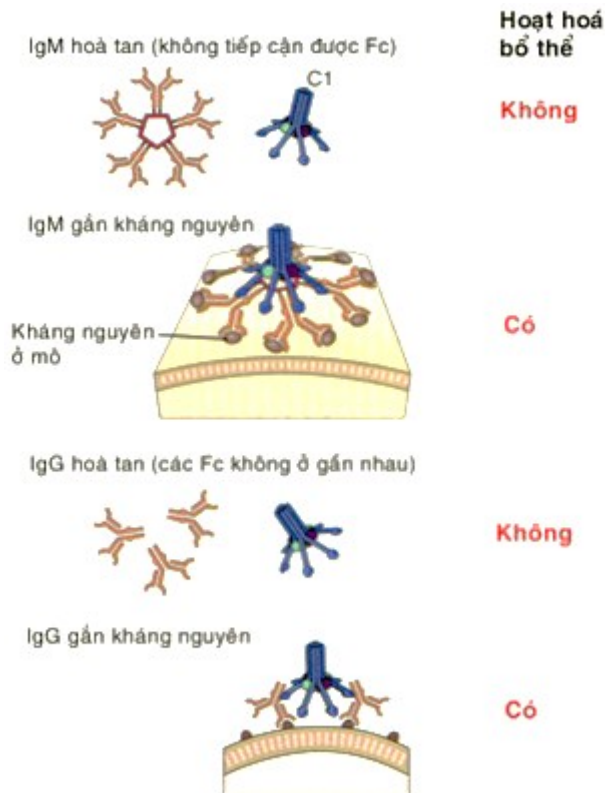
Sự hoạt hoá bổ thể theo con đường cổ điển thường được bắt đầu bằng sự hình thành của các phức hợp kháng nguyên-kháng thể hoà tan hoặc bằng sự gắn của kháng thể vào kháng nguyên trên một đích thích hợp ví dụ như một tế bào vi khuẩn. IgM và một số phân lớp IgG nhất định (IgG1, IgG2 và IgG3) có thể

hoạt hoá con đường cổ điển giống như một số yếu tố hoạt hoá không có bản chất miễn dịch. Giai đoạn đầu tiên của quá trình hoạt hoá liên quan đến một chuỗi liên tiếp các enzyme của C1, C4, C2 và C3 có mặt trong huyết tương dưới các dạng không hoạt động chức năng.

Việc tạo thành phức hợp giữa kháng nguyên với kháng thể đã gây nên những biến đổi về mặt hình thái ở phần Fc của phân tử kháng thể, bộc lộ một vị trí kết hợp dành cho thành phần bổ thể C1. C1 tồn tại trong huyết thanh dưới dạng phức hợp đại phân tử bao gồm C1q, hai phân tử C1r và hai phân tử C1s gắn với nhau dưới dạng phức hợp ($C1q_2r_2s_2$). Phức hợp này được giữ cho ổn định nhờ ion Ca^{2+} . Phân tử C1q được cấu thành bởi 18 chuỗi polypeptide liên kết với nhau tạo nên 6 cánh tay xoắn kiểu lò xo chập ba giống như một bó hoa tulip có 6 bông, đỉnh của các cánh tay này (là các bông hoa) gắn vào các vị trí kết hợp đã được bộc lộ ở lãnh vực C_H2 của phân tử kháng thể (hình 6.1). Phức hợp $C1r_2s_2$ có thể tồn tại dưới hai dạng. Ở dạng tự do không gắn vào C1q nó có hình chữ S còn khi đã gắn vào C1q thì $C1r_2s_2$ có hình số 8. Mỗi đơn phân tử C1r và C1s có chứa một lãnh vực xúc tác và một lãnh vực phản ứng có tác dụng thúc đẩy sự tương tác với C1q hoặc tương tác lẫn nhau giữa các C1r hoặc C1s.



Hình 6.2: Phức hợp $C1q_2r_2s_2$ gắn vào kháng thể đã tạo phức hợp với kháng nguyên trên bề mặt vi sinh vật



Hình 6.3: C1q cần phải gắn với ít nhất là hai Fc vào các đầu hình cầu để tạo ra liên kết bền vững

Để cho tương tác ổn định giữa kháng thể và C1q xuất hiện thì mỗi phân tử C1q phải gắn với ít nhất là hai Fc vào các đầu hình cầu của nó. Khi một phân tử IgM pentamer gắn vào kháng nguyên hoặc vào một bề mặt đích sẽ có ít nhất là 3 vị trí kết hợp dành cho C1q được bộc lộ. Tuy nhiên hình dạng của IgM trong máu lại là hình phẳng và ở dạng này thì các vị trí kết hợp với C1q lại không được bộc lộ (hình 6.3). Vì thế tự IgM trong máu không có khả năng hoạt hoá chuỗi bổ thể. Ngược lại thì phân tử IgG chỉ chứa có 1 vị trí kết hợp C1q ở phần Fc, khi hai phân tử IgG ở cách nhau 30-40 nm ở trên một bề mặt đích hoặc ở trong một phức hợp sẽ cho ra hai vị trí gắn C1q và do vậy có thể tạo ra được liên kết vững chắc với C1q. Sự khác nhau về phương diện cấu trúc giữa IgM và IgG cắt nghĩa tại sao chỉ một phân tử IgM gắn vào một tế bào hồng cầu là đủ để hoạt hoá được bổ thể theo con đường cổ điển và làm tan tế bào hồng cầu, trong khi đó phải cần tới 1.000 phân tử IgG, phân bố một cách ngẫu nhiên, để có hai phân tử đứng đủ gần nhau mới bắt đầu có được sự gắn C1q.

Bảng 6.1: Các thành phần của con đường cổ điển tham gia hình thành C5 convertase

Thành phần	Protein hoạt động/ sản phẩm phân cắt	Chức năng miễn dịch
C1	C1q	Gắn vào vùng Fc của IgM và IgG
	C1r	Serine protease: enzyme hoạt hoá C1s
	C1s	Serine protease: enzyme hoạt hoá C4 và C2
C4	C4a	Peptide trung gian hoá học của phản ứng viêm (độc tố phản vệ - anaphylatoxin)
	C4b	Gắn và tạo phức hợp với C2 sau đó được phân cắt bởi C1s tạo ra C4b2a
C2	C2a	Serine protease: C4b2a hoạt động như C3 convertase
	C2b	Chưa rõ chức năng
C3	C3a	Peptide trung gian hoá học của phản ứng viêm (độc tố phản vệ - anaphylatoxin)
	C3b	Gắn vào C4b2a tạo ra C5 convertase; chất opsonin chính

Sự gắn của C1q vào vị trí liên kết của nó ở phần Fc của phân tử kháng thể tạo ra một biến đổi về hình thái của C1r làm chuyển đổi C1r thành một enzyme serine protease là C1r hoạt động. Sau đó C1r phân cắt C1s thành một enzyme hoạt động tương tự đó là C1s. C1s có hai cơ chất là C4 và C2 (6.1). Thành phần C4 là một glycoprotein có 3 chuỗi polypeptide là a, b, và g. C4 được hoạt hoá khi C1s thuỷ phân một mảnh nhỏ (C4a) khỏi các đầu tận cùng amine của chuỗi a, bộc lộ ra một vị trí kết hợp ở mảnh lớn (C4b). Mảnh C4b dính vào bề mặt đích xung quanh C1 và sau đó tiền enzyme C2 gắn vào vị trí kết hợp đã được bộc lộ ra trên C4b. Tại đây C2 cũng bị enzyme lân cận là C1s phân cắt, mảnh nhỏ (C2a) vừa được tạo ra sẽ khuếch tán đi chỗ khác. Phức hợp C4b2b tạo thành được gọi là C3 convertase để nói lên vai trò của nó trong việc làm chuyển đổi cả tiền enzyme C3 thành dạng enzyme hoạt động. Mảnh nhỏ C4a được tạo ra do phân cắt C4 là một độc tố phản vệ (anaphylatoxin) hay một chất trung gian hoá học của phản ứng viêm. Mảnh này không trực tiếp tham gia vào chuỗi hoạt hoá bổ thể. Các mảnh nhỏ của C4, C3 và C5 là các độc tố phản vệ sẽ được trình bày trong phần tiếp theo.

Cấu thành C3 nguyên thuỷ bao gồm 2 chuỗi polypeptide là a và b. Enzyme C3 convertase thuỷ phân mảnh ngắn (C3a) khỏi các đầu tận cùng amine của chuỗi

a tạo ra C3b. Một phân tử C3 convertase có thể tạo ra trên 200 phân tử C3b, kết quả là quá trình được khuếch đại một cách mạnh mẽ ở bước này. Một số C3b gắn vào C4b2a để tạo thành phức hợp gồm 3 phân tử là C4b2a3b được gọi là C5 convertase. Cấu thành C3b của phức hợp này gắn vào C5 làm thay đổi cấu hình không gian của C5 do vậy cấu thành C4b2a có thể phân cắt được C5 thành C5a và C5b. C5a khuếch tán đi còn C5b thì gắn vào C6 để châm ngòi cho sự hình thành của phức hợp tấn công màng theo một trình tự sẽ được mô tả sau. Một số C3b được tạo ra bởi C3 convertase không kết hợp với C4b2a mà khuếch tán đi rồi phủ lên các phức hợp miễn dịch hoặc các kháng nguyên hữu hình. Chức năng opsonin hoá này giúp của C3b sẽ được trình bày chi tiết trong phần sau.

Con đường không cổ điển

Thành phần C5b cố định cũng có thể tạo ra được bằng con đường hoạt hoá thứ hai mà không cần phải có kháng thể. Do con đường này được tìm ra sau con đường cổ điển và để phân biệt với con đường cổ điển chúng tôi gọi tên con đường này là con đường không cổ điển (mặc dù tên Tiếng Anh của con đường này là alternative pathway có nghĩa là con đường khác như một số tài liệu Tiếng Việt khác vẫn dùng). Con đường không cổ điển không cần có sự tham gia của kháng thể nên nó là một thành phần của cơ chế miễn dịch bẩm sinh. Con đường này liên quan đến 4 protein huyết thanh đó là C3, yếu tố B, yếu tố D và properdin. Khác với con đường cổ điển là đầu tiên cần phải có kháng thể để hoạt hoá thì trong hầu hết các trường hợp con đường không cổ điển đầu tiên lại được hoạt hoá bởi các thành phần của bề mặt tế bào khác nhau mà các thành phần này được coi là lạ đối với túc chủ (bảng 15.2).

Ví dụ cả vi khuẩn gram âm lẫn vi khuẩn gram dương đều có các thành phần của thành tế bào có thể hoạt hoá con đường không cổ điển.

Bảng 15.2. Các yếu tố gây hoạt hoá con đường không cổ điển

Các tác nhân gây bệnh và các hạt có nguồn gốc từ vi sinh vật	Các tác nhân không gây bệnh
Nhiều chủng vi khuẩn gram âm Các lipopolysaccharide của vi khuẩn gram âm Nhiều chủng vi khuẩn gram dương Acid techoic của thành tế bào gram dương Thành tế bào nấm và nấm men	Các phức hợp IgG, IgA và IgE của người Các phức hợp IgG của thỏ và chuột lang Một yếu tố trong nọc rắn hổ (Cobra venom factor) Các hồng cầu dị loài (thỏ, chuột, gà)

(zymosan) Một số virus và tế bào nhiễm virus Một số tế bào ung thư (Raji) Các ký sinh trùng (các loài Trypanosoma)	Các chất cao phân tử mang điện tích âm (dextran sulfate) Các hợp chất carbohydrate tinh khiết (agarose, inulin)
---	--

Thành phần C3 trong huyết thanh có một liên kết thioester không bền là chỗ dễ bị thủy phân tự nhiên một cách từ từ thành C3a và C3b. C3b có thể gắn vào các kháng nguyên trên bề mặt lạ (ví dụ như các kháng nguyên trên các tế bào vi khuẩn hoặc các hạt virus) hoặc với ngay cả các tế bào của bản thân túc chủ (15.5c). Trong thành phần của màng ở hầu hết các động vật có vú đều có lượng acid sialic cao, điều này góp phần làm bất hoạt nhanh các phân tử C3b đã gắn trên các tế bào của túc chủ. Vì các bề mặt có kháng nguyên lạ như thành tế bào vi khuẩn, thành tế bào nấm men, vỏ của một số virus nhất định có lượng acid sialic thấp do vậy C3b gắn vào các màng này giữ nguyên được trạng thái hoạt động trong một thời gian dài. C3b cố định có thể gắn vào một protein huyết thanh khác được gọi là yếu tố B bằng một liên kết phụ thuộc Mg^{2+} .

Sự gắn của C3b làm bộc lộ ra một vị trí ở trên yếu tố B đóng vai trò như là cơ chất cho yếu tố D. Yếu tố D, một protein huyết thanh có hoạt động chuyển hoá enzyme, phân cắt yếu tố B đã gắn C3b giải phóng ra một mảnh nhỏ (mảnh Ba), mảnh này khuếch tán đi, và tạo ra C3bBb. Phức hợp C3bBb giống như phức hợp C4b2a trong con đường cổ điển có cả hoạt tính C3 và C5 convertase. Hoạt tính C3 convertase của C3bBb có thời gian bán huỷ chỉ 5 phút trừ khi có protein huyết thanh khác là properdin gắn vào nó làm ổn định nó và kéo dài thời gian bán huỷ của hoạt tính enzyme convertase của nó lên tới 30 phút.

C3bBb được tạo ra trong con đường không cổ điển có thể hoạt hoá C3 không bị thủy phân để tạo ra nhiều C3b hơn theo con đường tự chuyển hoá. Kết quả là các bước đầu tiên được lặp lại và khuếch đại, vì thế trong vòng không đầy 5 phút đã có tới hơn 2×10^6 phân tử C3b lắng đọng trên bề mặt có kháng nguyên. Giống như phức hợp C4b2a3b trong con đường cổ điển, hoạt động C3 convertase của C3bBb tạo ra phức hợp C3bBb3b có hoạt tính C5 convertase. Hoạt tính C5 convertase của C3bBb3b sau đó thủy phân C5 đã gắn vào phức hợp này để tạo ra C5a và C5b, mảnh C5b sẽ gắn vào bề mặt có kháng nguyên.

Con đường lectin

Gần đây người ta mới phát hiện thêm một con đường hoạt hoá bổ thể khác

mà cũng không cần có sự tham gia của kháng thể. Con đường này được khởi động thông qua các protein có khả năng bám vào carbohydrate được gọi là các lectin, vì thế con đường hoạt hoá bổ thể này được gọi là con đường lectin (lectin pathway). Giống như con đường không cổ điển, do không cần kháng thể nên con đường lectin cũng là thành phần của đáp ứng miễn dịch bẩm sinh. Con đường lectin được khởi động khi protein trong huyết thanh có tên gọi là mannose-binding lectin (lectin gắn mannose, viết tắt là MBL) gắn vào các gốc mannose là thành phần của các glycoprotein hoặc các phân tử carbohydrate trên bề mặt của các vi sinh vật. Vì các gốc mannose chỉ có trên bề mặt các vi sinh vật chứ không có trên các tế bào của động vật có vú nên con đường lectin được coi là một biện pháp để hệ thống miễn dịch phân biệt “lạ-quen”.

Tuy nhiên về cơ chế hoạt động thì con đường lectin giống với con đường cổ điển hơn. MBL là một protein của pha cấp được tạo ra trong các phản ứng viêm. Về cấu trúc thì MBL có hình dạng tương tự như phân tử C1q và về chức năng thì protein này cũng hoạt động tương tự như phân tử C1q trong quá trình hoạt hoá con đường cổ điển. Phân tử MBL có hai phân tử enzyme protease có cấu trúc và hoạt tính tương tự như C1r và C1s bám vào là mannose-associated serine protease 1 và 2 (lần lượt được kí hiệu là MASP1 và MASP2). Phức hợp MBP-MASP1-MASP2 hoạt hoá C4 và C2 để tạo thành C4bC2a mang hoạt tính C3 convertase trong con đường cổ điển. Như vậy con đường lectin hoà vào với con đường cổ điển từ bước hoạt hoá C3. Các cấu thành liên quan đến sự hình thành của C3/C5 convertase trong các con đường cổ điển, không cổ điển và lectin được tóm tắt trong bảng 6.3.

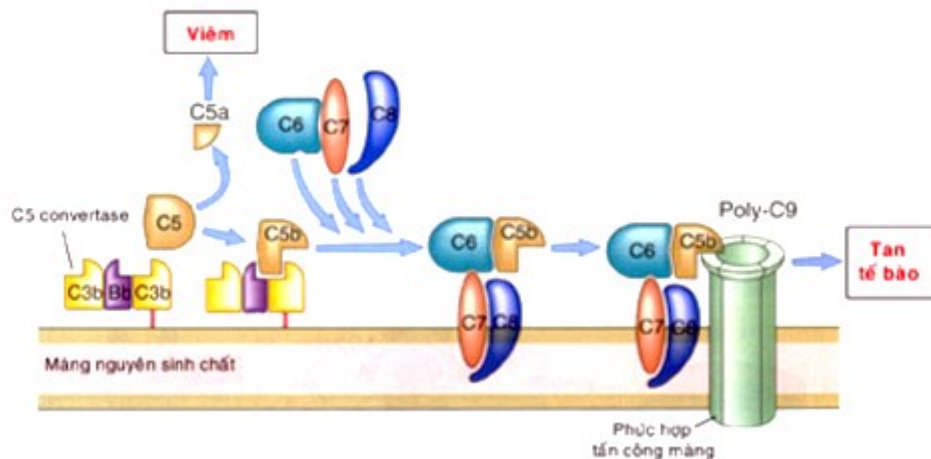
Bảng 6.3. Các thành phần liên quan đến sự hình thành của C3 convertase và C5 convertase

	Con đường cổ điển	Con đường lectin	Con đường không cổ điển
Các protein tiền thân	C4 + C2	C4 + C2	C3 + yếu tố B
Protease hoạt hoá	C1s	MASP	Yếu tố D
C3 convertase	C4b2a	C4b2a	C3bBb
C5 convertase	C4b2a3b	C4b2a3b	C3bBb3b
Cấu thành gắn C5	C3b	C3b	C3b

Sự hình thành phức hợp tấn công màng

Những bước cuối của quá trình hoạt hoá bổ thể có liên quan đến C5b, C6, C7, C8 và C9. Các thành phần này tương tác tuần tự với nhau để tạo ra một cấu

trúc đại phân tử được gọi là phức hợp tấn công màng. Phức hợp này chiếm chỗ của các phospholipid màng, tạo thành một kênh xuyên màng, gây rối loạn màng và cho phép các ion cùng các phân tử nhỏ khuếch tán ra vào qua màng một cách tự do.



Hình 6. Quá trình hình thành phức hợp tấn công màng

Như đã ghi nhận trong phần trước, ở cả ba con đường (cổ điển, không cổ điển và lectin), thành phần C5 gồm 2 chuỗi protein (a và b) đều bị enzyme C5 convertase phân cắt. Sau khi C5 gắn vào cấu thành C3b không có tính enzyme của C3 convertase, đầu tận cùng amine của chuỗi (bị phân cắt tạo ra mảnh nhỏ C5a khuếch tán đi và mảnh lớn C5b. Mảnh C5b này cung cấp một vị trí kết hợp cho các cấu thành sau đó của phức hợp tấn công màng (15.4d). Cấu thành C5b rất kém ổn định và bị bất hoạt trong vòng 2 phút nếu không được thành phần C6 gắn vào và làm ổn định hoạt tính cho nó.

Không ít thì nhiều tất cả các tương tác của bổ thể đều diễn ra trên mặt ái nước của các màng hoặc trên các phức hợp miễn dịch trong pha dịch lỏng. Trong khi phức hợp C5b67 gắn vào C7 nó trải qua quá trình chuyển đổi cấu trúc ái nước - lưỡng cực bộc lộ ra những vùng kỵ nước, những vùng này đóng vai trò như những vị trí kết hợp với phospholipid của màng. Nếu tương tác diễn ra trên màng tế bào đích thì vị trí kết hợp kỵ nước có thể cho phép phức hợp C5b67 cài vào được màng phospholipid kép (15.4e). Tuy nhiên nếu tương tác xảy ra trên một phức hợp miễn dịch hoặc trên một bề mặt hoạt hoá không thuộc tế bào khác thì sau đó vị trí kết hợp kỵ nước không thể giữ cố định được phức hợp và nó bị giải phóng. Phức hợp C5b67 được giải phóng ra có thể gắn vào các tế bào lân cận dẫn đến làm tan các tế bào “ngoại phạm” này. Trong một số

bệnh có sự tạo thành của các phức hợp miễn dịch thì tổn thương mô là do hiện tấn công nhầm, “tên bay đạn lạc”, “chẳng phải đầu mà lại phải tai” này làm tan các tế bào “ngoại phạm” này. Quá trình có tính chất tự miễn này sẽ được trình bày trong chương bệnh tự miễn.

Sự gắn của C8 vào C5b67 đã gắn trước trên màng tạo nên một biến đổi về hình thái của C8 và vì thế nó cũng trải qua quá trình chuyển trạng thái cấu trúc ái nước-lưỡng cực bộc lộ ra một vùng kỵ nước, vùng này sẽ tương tác với màng nguyên sinh chất. Phức hợp C5b678 tạo nên một lỗ nhỏ có đường kính khoảng 10Å; lỗ được hình thành có thể dẫn tới tan các tế bào hồng cầu nhưng không tan các tế bào có nhân. Bước cuối cùng trong quá trình hình thành phức hợp tấn công màng đó là sự gắn và polymer hoá C9 vào phức hợp C5b678. Cứ khoảng từ 10 đến 16 phân tử C9 có thể gắn vào và bị polymer hoá bởi 1 phức hợp C5b678.

Trong quá trình polymer hoá, các phân tử C9 cũng trải qua quá trình chuyển đổi ái nước-lưỡng cực và vì thế chúng cũng có thể cài cắm được vào màng (15.4f). Phức hợp tấn công màng hoàn chỉnh sẽ có dạng hình ống và kích thước lỗ hoạt động chức năng từ 70 - 100 Å, bao gồm 1 phức hợp C5b678 bao xung quanh là một phức hợp polymer của C9. Vì thế các ion và các phân tử nhỏ có thể khuếch tán qua lại tự do qua kênh trung tâm của phức hợp tấn công màng, tế bào không thể duy trì được tình trạng ổn định về áp suất thẩm thấu của nó và bị tan do chứa quá nhiều nước và mất các yếu tố điện giải.

Điều hoà hệ thống bổ thể

Vì hệ thống bổ thể không mang tính đặc hiệu, nó có thể tấn công cả các vi sinh vật cũng như các tế bào của túc chủ, do vậy cần phải có các cơ chế điều hoà chi tiết để giới hạn cho phản ứng chỉ tập trung vào các tế bào nhất định mà thôi. Cả con đường cổ điển và con đường không cổ điển đều có một số thành phần rất kém bền vững, những thành phần này trải qua quá trình bất hoạt một cách tự nhiên khi chúng khuếch tán ra khỏi các tế bào đích. Chẳng hạn như vị trí kết hợp đích của C3b bị thuỷ phân một cách tự nhiên khi mà nó khuếch tán đi khỏi các enzyme C4b2b hoặc C3bBb convertase được một quãng 40nm. Hoạt động thuỷ phân nhanh chóng này có tác dụng làm hạn chế không cho C3b gắn vào các tế bào lân cận của túc chủ.

Hơn thế nữa trong cả hai con đường hoạt hoá bổ thể này đều có hàng loạt protein điều hoà có tác dụng bất hoạt các thành phần bổ thể khác nhau. Một

glycoprotein có tên là yếu tố ức chế C1 (C1Inh) có thể tạo phức hợp với C1r2s2 làm cho nó ức chế C1q và vì thế ngăn ngừa không cho C4 hoặc C2 hoạt hoá thêm (hình 15.8a).

Các enzyme C3 convertase của con đường cổ điển và con đường không cổ điển tạo nên bước khuếch đại chủ yếu trong quá trình hoạt hoá bổ thể tạo ra hàng trăm phân tử C3b. C3b do các enzyme này tạo ra có thể gắn vào các tế bào lân cận dẫn đến tổn thương các tế bào khoẻ mạnh bằng cách opsonin hoá các tế bào này cho các tế bào làm nhiệm vụ thực bào có thụ thể dành cho C3b thực bào chúng, hoặc bằng cách tạo ra phức hợp tấn công màng. Người ta ước tính rằng mỗi ngày các tế bào hồng cầu trong máu bị tiếp xúc với hàng ngàn phân tử C3b.

Để ngăn ngừa tổn thương các tế bào khoẻ mạnh do C3b, một họ protein điều hoà đã được tiến hoá để điều hoà hoạt động của enzyme C3 convertase trong các con đường cổ điển và không cổ điển. Họ protein điều hoà hoạt động của C3 convertase này có liên quan về phương diện cấu trúc bằng sự có mặt của các đoạn lặp lại ngắn 60 acid amine (hay các motif) có tên là các đoạn lặp lại đồng dạng ngắn (short consensus repeats viết tắt là SCR), và chúng cũng có liên quan về phương diện di truyền vì chúng đều được mã hoá bởi một vị trí duy nhất trên nhiễm sắc thể số 1 được gọi là cụm gene mã hoá các yếu tố điều hoà hoạt hoá bổ thể (regulators of complement activation, viết tắt là RCA). Cụm gene RCA bao gồm các gene mã hoá protein cofactor màng tế bào (MCP hay CD46), yếu tố gây tăng phân rã (DAF hay CD55), thụ thể dành cho bổ thể type I (CR1 hay CD35), thụ thể dành cho bổ thể type II (CR2 hay CD21), protein liên kết C4b (C4bBP) và yếu tố H.

Một số protein RCA ngăn ngừa sự lắp ráp của C3 convertase. Trong con đường cổ điển có 3 protein khác nhau về mặt cấu trúc nhưng hoạt động tương tự nhau để ngăn ngừa sự lắp ráp lại của C3 convertase (hình 15.8b). Ba protein điều hoà này là protein liên kết C4b hoà tan (C4bBP) và hai protein gắn màng là thụ thể dành cho bổ thể type I (CR1) và protein cofactor màng (MCP hay CD46). Mỗi protein trong số 3 protein điều hoà này gắn vào C4b và ngăn không cho nó kết hợp với C2b. Khi mà C4bBP, CR1 hoặc MCP đã gắn vào với C4b thì một protein điều hoà khác là yếu tố I sẽ phân cắt C4b thành C4d cố định và C4c hoà tan (15.9a). Một trình tự điều hoà như vậy cũng diễn ra trong con

đường không cổ điển. Trong trường hợp này thì CR1, MCP hay một thành phần điều hoà có tên là yếu tố H sẽ gắn vào C3b và ngăn cản không cho nó kết hợp với yếu tố B (hình 15.8c). Một khi CR1, MCP hay yếu tố H đã gắn vào C3b thì yếu tố I sẽ phân cắt C3b thành một mảnh C3bi cố định và một mảnh C3f hoà tan. C3bi còn bị yếu tố I phân cắt thêm nữa để giải phóng ra C3c và để lại C3dg đã bị gắn vào màng (hình 15.9b).

Các protein RCA còn tác động cả lên C3 convertase dạng đã lắp ráp rồi làm phân tách phức hợp enzyme này ra. Trong số các protein điều hoà này có các protein vừa được đề cập đến đó là C4bBP, CR1 và yếu tố H, ngoài ra còn có yếu tố gây tăng phân rã (decay accelerating factor viết tắt là DAF). DAF là một glycoprotein đậu lại nhờ liên kết đồng hoá trị với một glycophospholipid trong thành phần protein màng tế bào. Từng protein RCA này làm tăng quá trình phân rã (bằng cách tách ra) của C3 convertase giải phóng phần enzyme (C2b hoặc Bb) ra khỏi cấu trúc gắn với tế bào (C4b hoặc C3b) (hình 15.8d). Khi C3 convertase phân tách nhau ra thì yếu tố I phân cắt phần còn lại gắn vào màng đó là C4b hoặc C3b làm bất hoạt vĩnh viễn enzyme convertase này.

Các protein điều hoà còn hoạt động ở mức phức hợp tấn công màng. Do C5b67 có thể được giải phóng ra rồi sau đó gắn vào các tế bào lân cận gây nguy cơ tan một cách “oan uổng” cho các tế bào khoẻ mạnh. Một số protein huyết thanh có thể chống lại nguy cơ này bằng cách gắn vào phức hợp C5b67 vừa được giải phóng ra và ngăn cản không cho nó cài vào màng các tế bào lân cận. Một protein huyết thanh có tên là protein S có thể gắn vào C5b67 gây chuyển đổi ái nước và vì thế ngăn ngừa sự cài cắm của C5b67 vào màng các tế bào lân cận (hình 15.8e). Sự gắn của protein vào C5b67 còn giữ không cho C9 gắn vào C5b67 hoà tan và polymer hoá do vậy ngăn ngừa được sự tiêu thụ C9 một cách vô ích.

Trong nhiều năm người ta đã biết rằng sự tan tế bào bởi bổ thể sẽ hiệu quả hơn nếu như bổ thể được lấy từ các loài khác với loài của tế bào bị tan đó. Cuối cùng thì nguyên nhân của phát hiện lạ thường này cũng được tìm ra nhờ sự khám phá ra 2 protein màng có trên màng của rất nhiều loại tế bào khác nhau có tác dụng ngăn cản sự tạo thành phức hợp tấn công màng. Hai protein đó là yếu tố giới hạn đồng loài (homologous restriction factor viết tắt là HRF)

và CD59. Cả hai protein màng này đều ngăn không cho các tế bào bị tan bởi bổ thể một cách không đặc hiệu bằng cách gắn vào C8, ngăn không cho C9 lắp ráp vào và ngăn không cho cài vào màng nguyên sinh chất. Trong cả hai trường hợp thì các protein màng này chỉ ngăn cản sự lắp ráp của C9 nếu như bổ thể là bổ thể của cùng một loài với tế bào, cũng chính vì thế mà người ta gọi tên HRF là giới hạn đồng loài.

Các thụ thể dành cho bổ thể

Mỗi tế bào hồng cầu cũng như bạch cầu lưu hành trong máu đều bộc lộ các thụ thể dành cho các mảnh bổ thể. Các thụ thể dành cho bổ thể này tham gia vào rất nhiều hoạt động sinh học của hệ thống bổ thể. Hơn thế nữa một số thụ thể dành cho bổ thể còn đóng vai trò trong việc điều hoà hoạt động của bổ thể bằng cách gắn các thành phần bổ thể có hoạt động sinh học và thoái hoá chúng thành các sản phẩm bất hoạt. Các thụ thể dành cho bổ thể và các phối tử ban đầu của chúng trong đó có cả các thành phần bổ thể khác nhau và các sản phẩm phân rã protein của chúng được liệt kê trong bảng 15.4

Bảng 6.4: Các thụ thể dành cho bổ thể và phối tử tương ứng

Thụ thể	Các phối tử chính	Chức năng	Phân bố trên tế bào
CR1 (CD35)	Ceb, C4b	Ngăn không cho hình thành C3 convertase; gắn các phức hợp miễn dịch vào các tế bào	Hồng cầu, bạch cầu trung tính, tế bào mono, đại thực bào, bạch cầu ái toan, tế bào có tua ở nang lympho, tế bào B, một số tế bào T
CR2 (CD21)	C3d, C3dg*, iC3b		Các tế bào B, một số tế bào T

Thụ thể	Các phối tử chính	Phân bố trên tế bào
CR1	C3b, C4b	Tế bào mono, đại thực bào, bạch cầu trung tính, tế bào NK, một số tế bào T
CR2	C3d, C3dg*,	Các tế bào mast, bạch cầu ái kiềm, bạch cầu hạt
CR3 và CR4	C3bi	Các tế bào mast, bạch cầu ái kiềm, bạch cầu hạt, tế bào mono, đại thực bào, tiểu cầu, tế bào nội
Thụ thể	C3a, C4a	

dành cho C3a/C4a Thụ thể dành cho C5a	C5a	mô
---	-----	----

Thụ thể type 1 dành cho bổ thể (CR1)

Thụ thể type 1 dành cho bổ thể (CR1) là một glycoprotein có ái lực cao với C3b, tuy nhiên nó cũng có thể gắn với C3bi, C4b và C4bi với ái lực thấp. Thụ thể này có trên các tế bào hồng cầu, các tế bào mono, đại thực bào, bạch cầu trung tính, bạch cầu ái toan, các tế bào B và một số tế bào T. Vì quá trình hoạt hoá C3 thành C3a và C3b là bước khuếch đại chính trong cả hai con đường cổ điển và không cổ điển, các phức hợp miễn dịch và đặc biệt là các kháng nguyên thường trở nên bị bao phủ bởi C3b trong quá trình hoạt hoá bổ thể. Các tế bào có các thụ thể CR1 có thể gắn vào cả các phức hợp miễn dịch lẫn các kháng nguyên đặc biệt mà đã bị C3b gắn vào trước đó thúc đẩy quá trình thanh lọc kháng nguyên. Sự bộc lộ các thụ thể CR1 trên các tế bào B, một số tế bào T và các tế bào có tua cũng có thể cho phép các tế bào này có thể bắt giữ các phức hợp miễn dịch đã bị phủ C3b trong các hạch lympho và lách, làm cho các kháng nguyên tồn tại lâu hơn ở những vị trí này và vì thế có thể tạo ra được một đáp ứng miễn dịch hiệu quả hơn.

Như đã trình bày ở trên, CR1 còn đóng một vai trò quan trọng trong việc điều hoà chuỗi bổ thể. Việc gắn của C3b hoặc C4b vào CR1 làm cho protein có thể bị thoái hoá nhờ yếu tố I (hình 15.9). Hoạt tính điều hoà này rất quan trọng trong việc hạn chế chuỗi bổ thể để không xảy ra các tổn thương mô nghiêm trọng. Chi tiết hơn về vai trò sinh học của CR1 sẽ được trình bày trong các phần sau.

Thụ thể type 2 dành cho bổ thể (CR2)

Thụ thể type 2 dành cho bổ thể (CR2) là một glycoprotein có khả năng gắn vào rất nhiều sản phẩm phân giải của C3b bao gồm C3d, C3dg và C3bi. Khác với CR1 xuất hiện trên tất cả các tế bào tuần hoàn trong máu thì CR2 chỉ bộc lộ trên các tế bào B và một số tế bào T.

Thật thú vị CR2 lại là một thụ thể dành cho virus Epstein Barr, điều này giải thích cho tại sao các tế bào B lại mẫn cảm với virus Epstein-Barr đến như vậy. Hình như virus Epstein-Barr có đoạn acid amine tương tự như sản phẩm phân rã C3dg cho phép virus này có khả năng gắn vào cùng một loại thụ thể. Chức năng của CR2 ở các tế bào B vẫn còn chưa biết rõ. Có một số bằng chứng cho

thấy sự gắn của C3dg liên kết chéo vào CR2 có thể có vai trò trong việc hoạt hoá tế bào B.

Thụ thể type 3 và 4 dành cho bổ thể (CR3 và CR4)

Các thụ thể type 3 và 4 dành cho bổ thể gắn chủ yếu vào sản phẩm phân rã của C3b là C3bi. CR3 và CR4 có ở trên các tế bào mono, đại thực bào, bạch cầu trung tính, tế bào NK và một số tiểu quần thể tế bào T. Các thụ thể này là các dị dimer chứa 2 glycoprotein (1 chuỗi () và một chuỗi () liên kết không đồng hoá trị với nhau. CR3 còn gọi là MAC-1, CR4 còn được gọi là p150,95. Cả hai đều thuộc họ thụ thể dành cho integrin cùng với LFA-1p; các thụ thể này thường gắn vào các phân tử kết dính tế bào. Mỗi một thụ thể dành cho integrin có một chuỗi (riêng nhưng có chuỗi (chung. Chuỗi (của CR3 và CR4 có thể gắn vào C3bi. Một số bằng chứng còn cho thấy rằng CR3 còn có thể gắn được vào các phân tử kết dính liên tế bào (ICAMs) và có thể thúc đẩy quá trình thoát mạch của bạch cầu trung tính từ mao mạch vào khe kẽ mô trong quá trình viêm. Sự gắn của các hạt đã phủ bổ thể vào CR3 châm ngòi cho quá trình thực bào bởi các tế bào làm nhiệm vụ thực bào.

Các thụ thể dành cho C3a, C4a và C5a

C3a, C4a, C5a là các mảnh bổ thể có trọng lượng phân tử thấp có khả năng khuếch tán ra khỏi vị trí hoạt hoá bổ thể. Các thụ thể dành cho các mảnh này có ở trên các tế bào bạch cầu ái kiềm, tế bào mast và các bạch cầu hạt. Sự gắn của C3a, C4a và C5a vào các thụ thể dành cho chúng trên các tế bào mast hoặc các bạch cầu ái kiềm làm cho các tế bào này thoát hạt giải phóng ra các chất trung gian hoá học có hoạt động được lý.

Vai trò sinh học của bổ thể

Bổ thể có vai trò như một thành phần trung gian quan trọng của đáp ứng thể dịch bằng cách khuếch đại đáp ứng lên và chuyển nó thành các cơ chế đề kháng hữu hiệu để phá huỷ các vi sinh vật và các virus xâm nhập vào cơ thể.

Tan tế bào

Phức hợp tấn công màng được hình thành trong quá trình hoạt hoá bổ thể có khả năng làm tan nhiều loài vi sinh vật, các virus, hồng cầu và các tế bào có nhân. Vì quá trình hoạt hoá bổ thể theo con đường không cổ điển thường xuất hiện mà không cần phải có sự tương tác của kháng nguyên và kháng thể ban đầu, do vậy con đường này có vai trò như một hệ thống tự nhiên quan trọng

trong đề kháng không đặc hiệu chống lại nhiễm các vi sinh vật. Yêu cầu cần phải có tương tác ban đầu của kháng nguyên với kháng thể để hoạt hoá bổ thể theo con đường cổ điển bổ xung vào hệ thống đề kháng tự nhiên không đặc hiệu của con đường không cổ điển một cơ chế đề kháng đặc hiệu hơn.

Không ít thì nhiều cuốn sách này cũng đã đề cập đến vai trò của đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào trong đề kháng của túc chủ chống lại nhiễm virus. Tuy nhiên kháng thể và bổ thể lại đóng vai trò trong đề kháng chống virus và thường là cực kỳ quan trọng trong việc kiểm chế sự lan rộng của virus trong thời kỳ nhiễm cấp tính và ngăn ngừa tái nhiễm. Hầu hết - hy vọng là tất cả - các virus có vỏ đều nhạy cảm với hiện tượng tan tế bào nhờ bổ thể. Vỏ của virus hầu hết có nguồn gốc từ màng nguyên sinh chất của tế bào túc chủ bị nhiễm virus và vì thế nó dễ bị hình thành các lỗ do phức hợp tấn công màng. Các virus gây bệnh bị tiêu huỷ bằng cách tan tế bào do bổ thể gồm có các virus herpes, các virus myxo (myxoviruses), paramyxo (paramyxoviruses) và các virus retro (retroviruses).

Hệ thống bổ thể thường rất hiệu quả trong việc làm tan các vi khuẩn gram âm. Ngược lại, các vi khuẩn gram dương thường kháng lại hiện tượng này vì chúng có một lớp peptidoglycan ở thành của chúng, lớp này có tác dụng ngăn cản không cho phức hợp tấn công màng cài vào màng trong của vi khuẩn. Một vài vi khuẩn gram âm cũng có thể kháng lại hiện tượng tan tế bào bởi bổ thể, các trường hợp này thường có liên quan đến độc lực của vi sinh vật. Trường hợp *Escherichia coli* và *Salmonella* kháng lại bổ thể thường liên quan với phân type vi khuẩn trơn, các type này có đặc điểm là có các chuỗi bên dài có bản chất là các polysaccharide trong thành phần lipopoly-saccharitde (LPS) thành tế bào vi khuẩn. Người ta cho rằng các chủng kháng lại bổ thể có lượng PLS thành tế bào tăng do vậy đã ngăn ngừa được sự cắm của phức hợp tấn công màng vào màng vi khuẩn và vì thế mà phức hợp này bị giải phóng ra khỏi màng chứ không tạo thành các lỗ. Các chủng *Neisseria gonorrhoeae* kháng lại hiện tượng giết chết thông qua bổ thể có liên quan đến các trường hợp nhiễm *gonococcus* rải rác ở người.

Có một số bằng chứng cho thấy các protein màng của các chủng *Neisseria* tương tác không đồng hoá trị với phức hợp tấn công màng và cản trở sự cài cắm của nó vào màng ngoài của tế bào. Các ví dụ về vi khuẩn gram âm kháng

lại hiện tượng tan tế bào do bổ thể này chỉ là ngoại lệ còn hầu hết các vi khuẩn gram âm đều nhạy cảm với hiện tượng này.

Các tế bào có nhân có xu hướng kháng lại hiện tượng tan tế bào do bổ thể hơn là các tế bào hồng cầu. Để làm tan được các tế bào có nhân thì cần phải tạo ra được nhiều phức hợp tấn công màng, trong khi đó thì chỉ cần một phức hợp tấn công màng là có thể làm tan được tế bào hồng cầu. Rất nhiều tế bào có nhân, trong đó có hầu hết các tế bào ung thư, có khả năng nhận chìm các phức hợp tấn công màng vào trong tế bào. Nếu phức hợp tấn công màng bị loại đi đủ sớm thì tế bào có thể sửa chữa lại bất cứ tổn thương màng nào và tái lập lại trạng thái ổn định về áp xuất thẩm thấu của nó.

Đó là lý do tại sao việc sử dụng kháng thể đơn clon đặc hiệu với kháng nguyên của tế bào ung thư để tạo ra hiện tượng tan tế bào nhờ bổ thể thường không có kết quả; thực ra thì các kháng thể đơn clon này phải được gắn các độc tố hoặc các chất đồng vị phóng xạ là các tác nhân có khả năng giết chết tế bào ung thư.

6.2. Đáp ứng viêm

Như đã đề cập, các sản phẩm phân tách của bổ thể C3a, C4a và C5a, được gọi là các độc tố phản vệ, gắn vào các thụ thể trên các tế bào mast và các bạch cầu ái kiềm trong máu gây thoát hạt và giải phóng ra histamin cùng các chất trung gian hoá học có hoạt động dược lý khác. Các chất trung gian hoá học này gây co cơ trơn và tăng tính thấm thành mạch. C3a, C5a và C5b67 tác động cùng với nhau gây kết dính các tế bào mono và bạch cầu trung tính vào các tế bào nội mô mạch máu, thoát ra khỏi mạch máu qua khe giữa các tế bào nội mô của mao mạch và di chuyển về phía có diễn ra hiện tượng hoạt hoá bổ thể trong mô. C5a là có tác dụng mạnh nhất trong các quá trình này, chỉ cần một lượng ở mức picomolar là đã có tác dụng. Vì thế sự hoạt hoá của hệ thống bổ thể sẽ dẫn đến sự tích tụ của các dịch có mang theo các kháng thể và các tế bào làm nhiệm vụ thực bào đến vị trí có kháng nguyên xâm nhập.

Bảng 15.5. Hoạt tính sinh học của các sản phẩm phân tách của bổ thể góp phần tạo nên một đáp ứng viêm hiệu quả

Sản phẩm	Hoạt tính sinh học
C3a	Co cơ trơn; tăng tính thấm thành mạch; gây thoát hạt các tế bào mast và các bạch cầu ái kiềm đồng thời giải phóng histamin; gây thoát hạt các bạch cầu ái toan; gây ngưng tập tiểu cầu. Opsonin hoá các hạt và làm tan các phức hợp miễn dịch và hậu
C3b	
C3c	
C4a	

C5a	quả là thúc đẩy quá trình thực bào.
Bb	Giải phóng các bạch cầu trung tính từ tuỷ xương dẫn đến tăng số lượng bạch cầu. Co cơ trơn; tăng tính thấm thành mạch. Co cơ trơn; tăng tính thấm thành mạch; gây thoát hạt các tế bào mast và các bạch cầu ái kiềm đồng thời giải phóng histamin; gây thoát hạt các bạch cầu ái toan; gây ngưng tập tiểu cầu; hoá hướng động đối với các bạch cầu ái toan, bạch cầu ái kiềm, bạch cầu trung tính và các tế bào mono; giải phóng các enzyme thuỷ phân của bạch cầu trung tính. ức chế di tản và làm tăng số lượng các tế bào mono và đại thực bào

Opsonin hoá kháng nguyên

C3b là yếu tố gây opsonin hoá chủ yếu của hệ thống bổ thể. Quá trình khuếch đại diễn ra trong khi hoạt hoá C3 sẽ dẫn đến sự bao phủ của C3b lên các phức hợp miễn dịch và các hạt kháng nguyên. Các tế bào làm nhiệm vụ thực bào có các thụ thể dành cho bổ thể (CR1, CR3 và CR4) gắn với C3b, C4b hoặc các sản phẩm phân rã của chúng (xem bảng 15.4). Khi một kháng nguyên đã bị bao phủ bởi C3b trong quá trình hoạt hoá bổ thể theo bất kỳ con đường nào thì các kháng nguyên đã bị bao phủ đó sẽ gắn vào các tế bào mang thụ thể CR1. Nếu tế bào là một tế bào làm nhiệm vụ thực bào (ví dụ như bạch cầu trung tính, tế bào mono hoặc đại thực bào) thì hiện tượng thực bào sẽ được tăng lên (hình 15.11).

Sự hoạt hoá của các tế bào làm nhiệm vụ thực bào bởi các tác nhân khác nhau trong đó có độc tố gây phản vệ C5a có tác dụng làm tăng số lượng thụ thể CR1 từ 5.000 trên các tế bào làm nhiệm vụ thực bào ở giai đoạn nghỉ ngơi lên đến 50.000 trên các tế bào hoạt hoá, thúc đẩy mạnh mẽ quá trình thực bào các kháng nguyên đã bị phủ C3b. Khi một kháng nguyên phủ C3b đã gắn vào CR1 thì một số C3b sẽ bị thoái hoá thành C3bi và C3f. Điều này cho phép kháng nguyên gắn vào CR3, thụ thể này có tác dụng khởi động quá trình thực bào hiệu quả hơn là CR1.

Trung hoà virus

Hệ thống bổ thể đóng một vai trò quan trọng trong đề kháng của túc chủ bằng cách trung hoà hoạt tính của virus. Một số virus như các virus retro, virus Epstein-Barr, virus gây bệnh Newcastle và các virus rubella có thể hoạt hoá con đường không cổ điển và ngay cả con đường cổ điển mà không cần sự có mặt của kháng thể. Đối với hầu hết các virus thì sự gắn của kháng thể trong huyết thanh vào các tiểu đơn vị lặp lại của các protein cấu trúc của virus tạo ra các

phức hợp miễn dịch đặc biệt rất thích hợp cho sự hoạt hoá bổ thể theo con đường cổ điển.

Hệ thống bổ thể tham gia vào việc trung hoà virus theo một số cơ chế (bảng 15.6). Một vài mức độ trung hoà đạt được thông qua sự hình thành của các ngưng tập virus lớn, thường thì các ngưng tập này làm giảm số lượng tuyệt đối các hạt virus nhiễm vào. Mặc dù kháng thể có vai trò trong việc hình thành của các ngưng tập virus, các nghiên cứu in vitro cho thấy thành phần C3b thúc đẩy sự hình thành của các ngưng tập virus ngay khi có 2 phân tử kháng thể trên một virion. Ví dụ các virus polyo phủ kháng thể bị trung hoà khi cho thêm huyết thanh có C3b hoạt hoá. Sự kết hợp của kháng thể và/hoặc bổ thể vào bề mặt của virus tạo nên một lớp áo choàng dày có bản chất là protein mà ta có thể quan sát thấy được dưới kính hiển vi điện tử (hình 15.12).

Lớp áo choàng này trung hoà khả năng nhiễm virus bằng cách ngăn cản sự gắn của virus vào các tế bào túc chủ nhạy cảm. Sự lắng đọng của kháng thể và bổ thể trên các hạt virus cũng đẩy nhanh quá trình gắn của các hạt virus vào các thụ thể dành cho Fc hoặc thụ thể dành cho bổ thể type I (CR1). Trong trường hợp các tế bào làm nhiệm vụ thực bào thì sau quá trình gắn như vậy sẽ là quá trình thực bào và sự phá huỷ các hạt virus bị nuốt vào ở trong tế bào. Cuối cùng thì bổ thể phát huy tác dụng làm tan hầu hết các virus, còn nếu không (trong trường hợp các virus có vỏ bọc) thì sẽ dẫn đến phá vỡ lớp vỏ của virus và tan rã nucleocapsid.

Làm tan các phức hợp miễn dịch

Vai trò của hệ thống bổ thể trong việc dọn sạch các phức hợp miễn dịch có thể thấy ở các bệnh nhân bị bệnh tự miễn như lupus ban đỏ hệ thống (systemic lupus erythematosus - viết tắt là SLE). Các bệnh nhân này có lượng phức hợp miễn dịch rất lớn và bệnh nhân phải chịu đựng những tổn thương mô do tan tế bào bởi bổ thể và quá mẫn type I và type II (quá mẫn). Mặc dù bổ thể có vai trò rõ rệt trong sự phát triển của tổn thương mô ở bệnh nhân bị bệnh SLE, nhưng thật ngược đời là các bệnh nhân bị thiếu hụt các thành phần C1, C2, C4 và CR1 cũng dẫn đến bị SLE; thực tế thì 90% số người bị thiếu hụt hoàn toàn C4 bị SLE. Người ta cho rằng suy giảm bổ thể ảnh hưởng đến việc làm tan và thanh lọc các phức hợp miễn dịch một cách thoả đáng kết quả là các phức hợp này tồn tại dai dẳng và hậu quả là tổn thương mô có tính chất hệ thống ở những người được coi là có suy giảm bổ thể.

Người ta cho rằng sự che phủ các phức hợp miễn dịch hoà tan bởi C3b thúc đẩy sự kết hợp của chúng vào các thụ thể CR1 trên các tế bào hồng cầu. Mặc dù tế bào hồng cầu có số lượng thụ thể thấp (chỉ khoảng 5×10^2 /tế bào), thấp hơn so với ở bạch cầu hạt (5×10^4 /tế bào), nhưng số lượng hồng cầu lại nhiều gấp một nghìn lần số lượng bạch cầu vì thể hồng cầu mang tới 90% số thụ thể CR1 trong máu. Vì lẽ đó hồng cầu đóng vai trò quan trọng trong việc gắn của các phức hợp miễn dịch đã phủ C3b và vận chuyển các phức hợp này tới gan và lách là những nơi mà các phức hợp miễn dịch bị tách ra khỏi hồng cầu và bị thực bào. Ở các bệnh nhân SLE, do thiếu hụt C1, C2 và C4 mỗi cái đều góp phần làm giảm lượng C3b trên các phức hợp miễn dịch và vì thế ức chế sự thanh lọc của chúng. Số lượng thụ thể CR1 được bộc lộ trên các tế bào hồng cầu của bệnh nhân bị SLE thấp cũng có thể ảnh hưởng đến sự kết hợp và thanh lọc các phức hợp miễn dịch một cách thoả đáng.

Thiếu hụt bổ thể

Các trường hợp thiếu hụt từng thành phần bổ thể một do nguyên nhân di truyền đều đã được mô tả trừ yếu tố B (bảng 15.7). Thiếu hụt đồng hợp tử các thành phần của giai đoạn sớm của con đường cổ điển (C1q, C1r, C1s, C4 và C2) đều có biểu hiện lâm sàng giống nhau mà ta có thể nhận thấy được đó là tăng đáng kể các bệnh có liên quan đến phức hợp miễn dịch như SLE, viêm cầu thận và viêm mạch. Các trường hợp thiếu hụt bổ thể này cho thấy rõ tầm quan trọng của các tương tác của bổ thể trong giai đoạn sớm để tạo ra C3b, một thành phần vô cùng quan trọng trong việc làm tan và thanh lọc các phức hợp miễn dịch.

Ngoài các bệnh có liên quan đến phức hợp miễn dịch, các bệnh nhân bị nhiễm tái phát các vi khuẩn sinh mủ như các liên cầu khuẩn (*Streptococcus*) và tụ cầu khuẩn (*Staphylococcus*). Đây là các vi khuẩn gram dương vì thế chúng kháng lại tác dụng làm tan tế bào bởi phức hợp tấn công màng. Tuy nhiên các thành phần bổ thể của giai đoạn sớm có tác dụng ngăn ngừa ngay từ đầu hiện tượng nhiễm tái phát thông thường bằng cách tham gia vào đáp ứng viêm tại chỗ và opsonin hoá vi khuẩn. Thiếu hụt yếu tố D và properdin là các thành phần của giai đoạn sớm trong con đường không cổ điển dường như có liên quan đến các trường hợp nhiễm *Neisseria* chứ không liên quan đến các bệnh có liên quan đến phức hợp miễn dịch.

Thiếu hụt C3 là có các biểu hiện lâm sàng trầm trọng nhất, điều này phản ánh vai trò trung tâm của C3 trong việc hoạt hoá C5 và phức hợp tấn công màng ở cả hai con đường cổ điển và không cổ điển. Bệnh nhân đầu tiên được xác định là thiếu hụt C3 đó là một em bé bị các nhiễm khuẩn trầm trọng và thường xuyên đã được chẩn đoán nhầm là do không có gammaglobulin miễn dịch (agammaglobulinemia), nhưng khi tiến hành các xét nghiệm thì lại thấy lượng globulin miễn dịch bình thường và thiếu C3. Trường hợp này cho thấy chức năng vô cùng quan trọng của hệ thống bổ thể trong việc chuyển các đáp ứng kháng thể dịch thể thành một cơ chế đề kháng hữu hiệu cho cơ thể. Đa số bệnh nhân bị thiếu hụt C3 đều bị tái phát các nhiễm khuẩn và có biểu hiện của các bệnh có liên quan đến phức hợp miễn dịch.

Các bệnh nhân bị thiếu hụt đồng hợp tử các thành phần liên quan đến phức hợp tấn công màng sẽ có các biểu hiện tái phát của nhiễm Meningococcus và Gonococcus gây ra do các loài Neisseria. Ở người bình thường thì các vi khuẩn gram âm này thường nhạy cảm với hiện tượng tan tế bào bởi bổ thể hoặc bị dọn sạch bởi hoạt động opsonin hoá của C3b hoặc C5b. Một vài người trong số này có biểu hiện của bệnh có liên quan đến phức hợp miễn dịch, vì thế họ thường phải sản xuất ra đủ lượng C3b để dọn sạch các phức hợp miễn dịch. Điều thú vị là thiếu hụt C9 lại không hề có các biểu hiện lâm sàng, điều này cho thấy rằng trong một số trường hợp không nhất thiết phải có đầy đủ phức hợp tấn công màng để cho hiện tượng tan tế bào do bổ thể xảy ra.

Các trường hợp thiếu hụt bẩm sinh các protein điều hoà bổ thể cũng đã được mô tả. Yếu tố ức chế C1 (C1 Inh) điều hoà sự hoạt hoá con đường cổ điển bằng cách ngăn cản sự hoạt hoá quá mức của C4 và C2 bởi C1. Thiếu C1 là một bệnh hay gặp ở nhiễm sắc thể thường với tần xuất 1/1.000. Thiếu yếu tố này sẽ tăng nguy cơ mắc các bệnh phù mạch di truyền với đặc điểm lâm sàng là phù cục bộ ở mô thường sau một chấn thương, nhưng đôi khi lại không có nguyên nhân rõ ràng nào cả. Phù có thể xuất hiện ở dưới da hoặc trong ổ bụng hoặc ở đường hô hấp trên gây ra đau bụng hoặc tắc nghẽn khí đạo.

Một số thành phần điều hoà gắn màng trong đó có yếu tố gây tăng phân rã (DAF) và yếu tố giới hạn đồng loài (HRF) đậu lại trên màng nguyên sinh chất

nhờ các mỏ neo bám vào màng là glycosyl phosphatidylinositol. Trong bệnh đái huyết sắc tố kịch phát về đêm (Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria) do thiếu các mỏ neo bám màng này sẽ dẫn đến mất DAF và HRF ở màng. Hậu quả là các tế bào hồng cầu bị tan ngay cả ở nồng độ bổ thể thấp hơn rất nhiều và bệnh nhân bị thiếu máu huyết tán mạn tính.

BÀI 10. HỆ THỐNG MIỄN DỊCH BẨM SINH

Tất cả các cơ thể đa bào bao gồm thực vật, động vật không có xương sống, động vật có xương sống đều có những cơ chế đề kháng để tự bảo vệ cơ thể chúng chống lại nhiễm vi sinh vật. Do các cơ chế đề kháng này luôn luôn tồn tại, truyền từ đời này sang đời sau theo di truyền, và từ khi mới sinh ra đã luôn ở trong trạng thái sẵn sàng nhận diện và loại bỏ các vi sinh vật nên chúng được gọi là **miễn dịch bẩm sinh** (innate immunity). Kiểu miễn dịch này còn được gọi là **miễn dịch tự nhiên** (natural immunity hay native immunity).

Các thành phần của miễn dịch bẩm sinh tạo thành hệ thống miễn dịch bẩm sinh. Đặc điểm chung của các cơ chế miễn dịch bẩm sinh đó là chúng nhận diện và đáp ứng lại các vi sinh vật mà không phản ứng chống lại các chất không phải của vi sinh vật. Miễn dịch bẩm sinh cũng có thể được châm ngòi bởi các tế bào của cơ thể bị tổn thương do tác động của các vi sinh vật. Miễn dịch bẩm sinh có tác dụng ngay khi vi sinh vật xâm nhập vào các mô của cơ thể còn miễn dịch thích ứng thì cần phải có sự kích thích của vi sinh vật sau đó hệ thống miễn dịch phản ứng lại sự có mặt của vi sinh vật thì miễn dịch thích ứng mới có tác dụng. Ngoài ra các đáp ứng miễn dịch thích ứng có thể chống lại các kháng nguyên của vi sinh vật cũng như kháng nguyên không phải của vi sinh vật.

Trong nhiều năm người ta cho rằng miễn dịch bẩm sinh là không đặc hiệu, yếu và không hiệu quả chống lại hầu hết các nhiễm trùng. Tuy nhiên hiện nay chúng ta đã biết là miễn dịch bẩm sinh định hướng một cách đặc hiệu tới các vi sinh vật và là cơ chế đề kháng rất công hiệu ở giai đoạn sớm, có khả năng

kiểm soát và thậm chí loại bỏ được nhiễm trùng trước khi miễn dịch thích ứng có hiệu lực. Miễn dịch bẩm sinh không chỉ cung cấp khả năng đề kháng ở giai đoạn sớm mà còn định hướng cho hệ thống miễn dịch thích ứng đáp ứng lại các vi sinh vật khác nhau bằng những cách khác nhau sao cho có thể chống lại các vi sinh vật đó một cách hiệu quả nhất.

Ngược lại thì đáp ứng miễn dịch thích ứng thường sử dụng các cơ chế của miễn dịch bẩm sinh để loại bỏ nhiễm trùng. Vì thế có một mối liên hệ hai chiều chặt chẽ giữa miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích ứng. Với những lý do đó người ta rất quan tâm tới việc xác định các cơ chế của miễn dịch bẩm sinh và tìm cách khai thác những cơ chế này nhằm tối ưu hoá khả năng đề kháng chống nhiễm trùng.

Chương này sẽ mô tả các phản ứng đề kháng sớm của miễn dịch bẩm sinh nhằm trả lời ba câu hỏi lớn sau.

- Hệ thống miễn dịch bẩm sinh nhận diện các vi sinh vật như thế nào?
- Các thành phần khác nhau của hệ thống miễn dịch bẩm sinh hoạt động như thế nào để chống lại các loại vi sinh vật khác nhau?
- Các phản ứng miễn dịch bẩm sinh kích thích đáp ứng miễn dịch thích ứng như thế nào?

Hệ thống miễn dịch bẩm sinh nhận diện các vi sinh vật

Tính đặc hiệu của miễn dịch bẩm sinh có một số điểm khác biệt so với tính đặc hiệu của các tế bào lympho là thành phần máu chốt đóng vai trò nhận diện kháng nguyên và tạo nên tính đặc hiệu của đáp ứng miễn dịch thích ứng.

Các thành phần của miễn dịch bẩm sinh nhận diện các cấu trúc giống nhau giữa các vi sinh vật khác nhau mà cấu trúc đó không hề có trên các tế bào của cơ thể túc chủ. Mỗi thành phần của miễn dịch bẩm sinh có thể nhận diện nhiều vi khuẩn, virus, hoặc nấm. Thí dụ các tế bào làm nhiệm vụ thực bào có các thụ thể dành cho các lipopolysaccharide (viết tắt là LPS và còn gọi là nội độc tố – endotoxin) của vi khuẩn. LPS có ở nhiều loại vi khuẩn khác nhau nhưng không hề có ở các tế bào của động vật có vú. Các thụ thể khác của tế bào làm nhiệm vụ thực bào nhận diện các gốc đường mannose ở đầu tận cùng của các glycoprotein; các glycoprotein của nhiều loại vi khuẩn có phân tử đường mannose ở đầu tận cùng trong khi đó các glycoprotein của động vật có vú thì ở đầu tận cùng lại là phân tử acid sialic hoặc N-acetylgalactosamine.

Các tế bào làm nhiệm vụ thực bào nhận diện và đáp ứng chống lại các phân tử ARN ở dạng xoắn kép – một dạng thường thấy ở nhiều loài virus mà không gặp ở các tế bào của động vật có vú, các nucleotide CpG chưa bị methyl hoá thường thấy ở ADN của vi khuẩn mà không thấy ở ADN của động vật có vú. Các phân tử có ở các vi sinh vật là mục tiêu tấn công của miễn dịch bẩm sinh thường được gọi là các **kiểu mẫu phân tử** (molecular pattern) để ám chỉ chúng là những thành phần giống nhau của các vi sinh vật cùng loại. Các thụ thể của miễn dịch bẩm sinh nhận diện những cấu trúc chung này được gọi là các **thụ thể nhận diện kiểu mẫu** (pattern recognition receptor).

Một số thành phần của miễn dịch bẩm sinh có khả năng bám vào các tế bào của cơ thể túc chủ nhưng được bảo vệ ngăn không bị hoạt hoá bởi các tế bào đó. Chẳng hạn nếu như các protein huyết tương của hệ thống bổ thể bám vào các tế bào của cơ thể túc chủ thì sự hoạt hoá của các protein bổ thể này bị ngăn chặn bởi các phân tử điều hoà có trên bề mặt của các tế bào của túc chủ mà không có trên các tế bào vi sinh vật. Ví dụ này và các ví dụ khác nữa sẽ được trình bày chi tiết ở phần sau của chương này. Khác với miễn dịch bẩm sinh, hệ thống miễn dịch thích ứng lại đặc hiệu với các cấu trúc được gọi là các kháng nguyên. Các kháng nguyên có thể có bản chất từ vi sinh vật và cũng có thể không phải của vi sinh vật và cũng không nhất thiết là cấu trúc chung của các loại vi sinh vật khác nhau, nhưng chúng có thể là những cấu trúc khác nhau của cùng một loại vi sinh vật (kháng nguyên).

Một đặc điểm khác của miễn dịch bẩm sinh tạo cho dạng miễn dịch này trở thành một cơ chế đề kháng rất hiệu quả đó là các thành phần của hệ thống miễn dịch bẩm sinh đã được tiến hoá để nhận diện các cấu trúc của vi sinh vật mà các cấu trúc này thường có vai trò sống còn cho sự tồn tại và khả năng lây nhiễm của vi sinh vật. Vì thế một vi sinh vật không thể dễ dàng lẩn tránh khỏi miễn dịch bẩm sinh bằng cách đột biến hoặc không bộc lộ các mục tiêu cho hệ thống miễn dịch bẩm sinh tấn công nữa – vì một khi chúng không bộc lộ các cấu trúc này thì chúng sẽ mất khả năng lây nhiễm vào và định cư được trong cơ thể túc chủ. Ngược lại thì các vi sinh vật lại thường lẩn tránh các đáp ứng miễn dịch thích ứng bằng cách đột biến các kháng nguyên bị nhận diện bởi các tế bào lympho vì các kháng nguyên này thường không có vai trò thiết yếu cho sự sống của các vi sinh vật.

Về phương diện di truyền thì các thụ thể của hệ thống miễn dịch bẩm sinh thường được mã hoá ở dòng gốc và không được tạo bởi sự tái tổ hợp thân của các gene. Các thụ thể nhận diện kiểu mẫu được mã hoá ở dòng gốc này đã tiến hoá như một dạng thích ứng có tính chất bảo vệ chống lại các vi sinh vật có tiềm năng gây nguy hiểm. Ngược lại thì các thụ thể của các tế bào lympho dành cho kháng nguyên (các kháng thể trên bề mặt lympho B hoặc thụ thể trên bề mặt lympho T dành cho kháng nguyên) lại được tạo ra do sự tái tổ hợp của các gene mã hoá các thụ thể trong quá trình trưởng thành của các tế bào này (4). Quá trình tái tổ hợp gene có thể tạo ra số thụ thể có cấu trúc khác nhau nhiều hơn số thụ thể được tạo ra bởi các gene của dòng gốc, tuy nhiên các thụ thể khác nhau này lại không có tính đặc hiệu được xác định sẵn đối với vi sinh vật như các thụ thể của miễn dịch bẩm sinh. Vì thế tính đặc hiệu của miễn dịch thích ứng đa dạng hơn nhiều so với tính đặc hiệu của miễn dịch bẩm sinh và hệ thống miễn dịch thích ứng có khả năng nhận diện rất nhiều loại cấu trúc hoá học khác nhau.

Ước tính toàn bộ quần thể các tế bào lympho có thể nhận diện được trên một tỉ kháng nguyên khác nhau; ngược lại thì tất cả các thụ thể của miễn dịch bẩm sinh chỉ có thể nhận diện được khoảng dưới một nghìn mẫu vi sinh vật. Hơn thế nữa các thụ thể của hệ thống miễn dịch thích ứng được phân bố dưới dạng các clone, nghĩa là mỗi clone tế bào (B hoặc T) có một thụ thể đặc hiệu với một kháng nguyên nhất định. Ngược lại, các thụ thể của hệ thống miễn dịch bẩm sinh lại không được phân bố thành các clone, nghĩa là các thụ thể giống hệt nhau thường có trên tất cả các tế bào cùng loại nhất định ví dụ như các đại thực bào. Vì thế nhiều tế bào của miễn dịch bẩm sinh có thể nhận diện cùng một vi sinh vật.

Hệ thống miễn dịch bẩm sinh đáp ứng lại theo cùng một cách đối với những lần tiếp xúc khác nhau với cùng một vi sinh vật trong khi đó hệ thống miễn dịch thích ứng đáp ứng ngày càng hiệu quả hơn sau mỗi lần giao chiến với cùng một vi sinh vật. Nói cách khác là hệ thống miễn dịch thích ứng ghi nhớ rồi điều chỉnh sao cho thích hợp sau mỗi lần phải chiến đấu chống lại mỗi vi sinh vật. Hiện tượng này được gọi là trí nhớ miễn dịch. Trí nhớ miễn dịch bảo đảm cho các phản ứng đề kháng của cơ thể có hiệu quả cao chống lại những trường

hợp tái nhiễm hoặc nhiễm trùng dai dẳng. Trí nhớ miễn dịch là một đặc điểm đặc trưng của miễn dịch thích ứng và điều này không có ở miễn dịch bẩm sinh.

Hệ thống miễn dịch bẩm sinh không phản ứng chống lại cơ thể. Sự không phản ứng chống lại các tế bào và phân tử của cơ thể phần nào có thể do tính đặc hiệu trong di truyền của miễn dịch bẩm sinh đối với các cấu trúc của vi sinh vật và phần nào có thể do các tế bào của động vật có vú có các phân tử điều hoà trên bề mặt của chúng ngăn không cho các phản ứng miễn dịch bẩm sinh tấn công chúng. Hệ thống miễn dịch thích ứng cũng có khả năng phân biệt được giữa những gì là của cơ thể và không phải của cơ thể (tài liệu cũ gọi theo Tiếng Hán là “ngã” và “bất ngã”). Hệ thống miễn dịch thích ứng cũng tạo ra các tế bào lympho có thể nhận diện các kháng nguyên của bản thân cơ thể (còn gọi là các tự kháng nguyên) nhưng tế bào nào nhận diện những kháng nguyên đó sẽ bị tiêu diệt hoặc bất hoạt khi chúng tiếp xúc với kháng nguyên kể trên.

Trên đây chúng ta vừa nói đến một số đặc điểm chung của miễn dịch bẩm sinh và có so sánh với miễn dịch thích ứng, phần tiếp theo chúng ta sẽ tìm hiểu chi tiết từng thành phần của hệ thống miễn dịch bẩm sinh và hoạt động chức năng của chúng như thế nào để tạo ra sức đề kháng cho cơ thể.

BÀI 11. MIỄN DỊCH GHÉP

Ghép là một thủ thuật chuyển các tế bào, mô hoặc các cơ quan từ một vị trí này sang một vị trí khác. Vào cuối thế kỷ IXX đầu thế kỷ XX người ta đã nghiên cứu các kỹ thuật ngoại khoa để tiến hành ghép. Vào những năm đầu thế kỷ XX một nhà ngoại khoa người Áo đã thông báo rằng ông ta có thể mổ cắt rời một thận của một con vật sau đó ghép lại vào chính con vật đó và quả thận này vẫn duy trì được chức năng. Khi những quả thận được cắt ra như vậy rồi ghép vào cơ thể động vật khác thì chúng bị giảm chức năng một cách nhanh chóng. Vào những năm 1920-1930 nhiều tác giả đã tiến hành ghép thực nghiệm giữa những động vật với nhau nhưng tất cả đều bị thất bại. Khi tiến hành giải phẫu các cơ quan ghép người ta thấy các bạch cầu của cơ thể túc chủ thâm nhiễm

rất nhiều vào cơ quan hoặc mô ghép.

Vào những năm 1940 Medawar P.B. đã tiến hành một số quan sát giúp ông ta tin rằng sự thải bỏ mô ghép là kết quả của một đáp ứng miễn dịch. Trong khi điều trị cho những bệnh nhân bị bỏng trong chiến tranh thế giới lần thứ II Medawar nhận thấy nếu lấy da từ một vị trí này để ghép sang một vị trí khác của cùng một cơ thể thì luôn luôn thành công, trong khi đó nếu lấy da từ một cơ thể cùng huyết thống để ghép cho một cơ thể khác thì mảnh da bị loại bỏ. Trong một trường hợp tác giả lấy da của người anh để ghép cho người em thì mảnh ghép bị loại bỏ; nếu cũng lấy da từ người anh đó để ghép lại lần thứ hai thì sự thải bỏ xảy ra nhanh hơn nhiều. Nhận xét này đã dẫn Medawar tới một thực nghiệm trên động vật như sau: lấy tế bào của cơ thể cho để miễn cảm sơ bộ cho cơ thể nhận sau đó tiến hành ghép da từ cơ thể cho sang cơ thể nhận thì mảnh ghép bị thải bỏ. Năm 1945 ông đã công bố công trình trong đó cho rằng thải bỏ mô ghép xảy ra là do một đáp ứng miễn dịch chống lại mô, cơ quan ghép. Trong những năm sau nhận xét này đã được chứng minh là đúng. Dù cho nhà ngoại khoa có lành nghề đến đâu đi nữa thì những mô ghép cũng phải chịu một cuộc tấn công của đáp ứng miễn dịch. Chính hệ thống đã tham gia vào sự nhận biết và phá hủy các tế bào của bản thân cơ thể nhận đã bị thay đổi sẽ hoạt động nhận biết và phá hủy các tế bào lạ của mô ghép. Phân môn miễn dịch ghép giúp chúng ta hiểu được cơ sở miễn dịch của sự thải bỏ mô ghép. Chính sự hiểu biết này đã mang lại khả năng làm giảm hoạt động của hệ thống miễn dịch giúp cơ thể chấp nhận mô ghép. Nhiều tác nhân ức chế miễn dịch đã được phát hiện và ứng dụng trong ghép cơ quan. Chỉ 10 năm sau khi Medawar công bố công trình của mình người ta đã thực hiện thành công ca ghép thận người đầu tiên trên thế giới. Ngày nay ghép mô và cơ quan đã trở thành một phương pháp điều trị phổ biến ở nhiều nơi. Ghép thận, tim, phổi, gan, tủy xương, giác mạc đã được thực hiện ngày một nhiều với tỷ lệ thành công ngày một cao hơn.

Cơ sở miễn dịch học của sự thải bỏ mô ghép

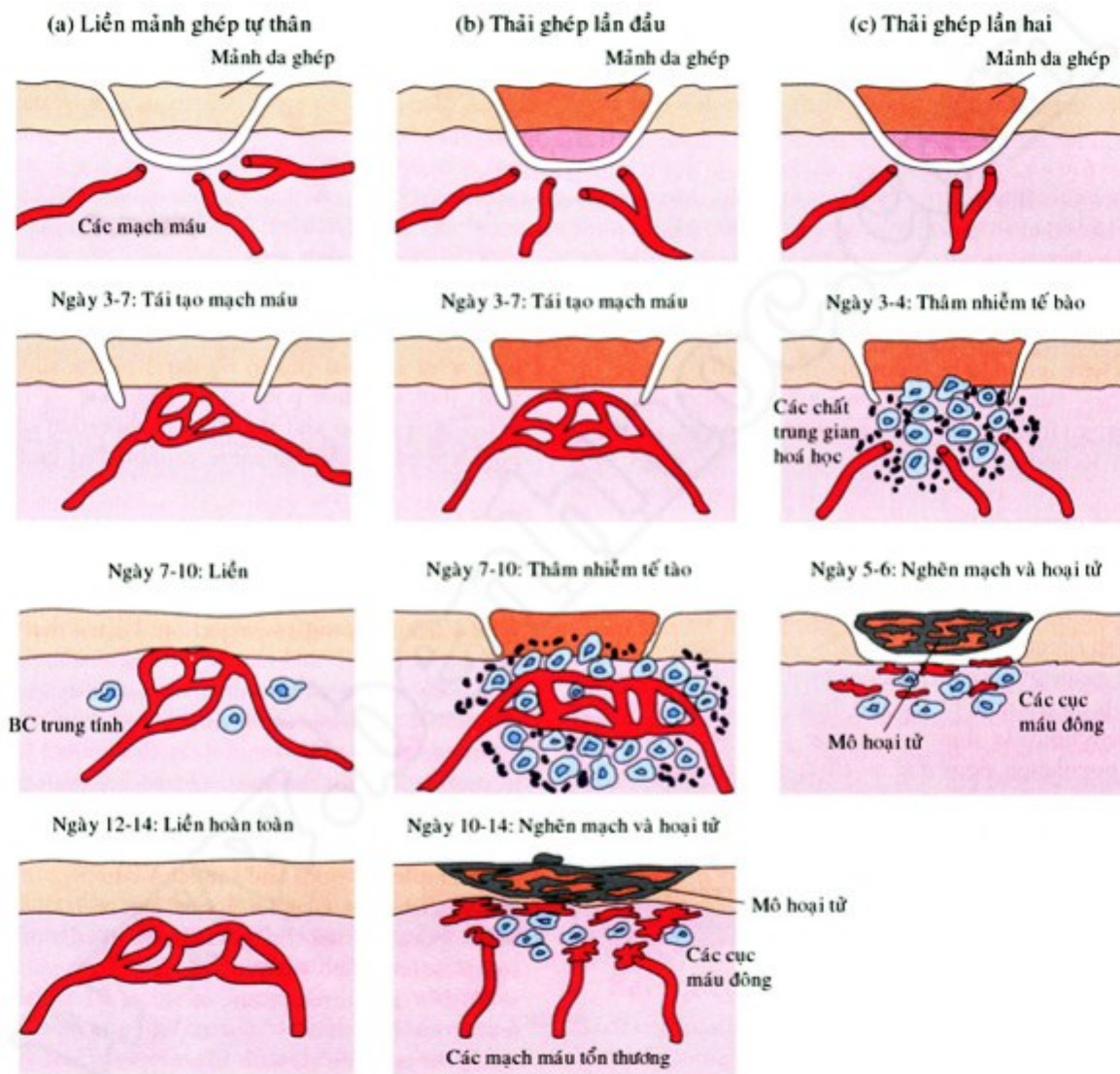
Cường độ đáp ứng miễn dịch chống lại mô ghép thay đổi tùy theo kiểu ghép. Có những kiểu ghép chính sau đây:

- **Ghép tự thân (autograft):** tức là chuyển dời mô hoặc cơ quan từ một vị trí này sang một vị trí khác trên cùng một cơ thể. Kỹ thuật này thường được tiến hành với các bệnh nhân bỏng bằng cách lấy da từ một chỗ lành ghép vào chỗ bị bỏng.
- **Ghép cùng gene (isograft):** là việc trao đổi mô ghép giữa hai cơ thể giống

nhau hoàn toàn về di truyền. Đối với những dòng chuột thuần chủng thì ghép cùng gene xảy ra khi lấy mô hoặc tạng của một con chuột này ghép sang con chuột khác cùng dòng. Ở người, ghép cùng gene được thực hiện chỉ khi cơ thể cho và cơ thể nhận là những anh (chị) em sinh đôi cùng trứng.

- **Ghép khác gene cùng loài (allograft):** là việc trao đổi ghép giữa các thành viên khác nhau về di truyền nhưng cùng trong một loài. Ở chuột nhất ghép khác gene cùng loài khi chuyển mô của một con chuột thuộc dòng này ghép sang cho một con chuột thuộc dòng khác. Ở người phần lớn các trường hợp ghép mô, cơ quan được thực hiện đều là ghép khác gene cùng loài, trừ khi người cho và người nhận là hai anh em sinh đôi cùng trứng giống nhau hoàn toàn về di truyền.

- **Ghép khác loài (xenograft):** đó là việc trao đổi ghép giữa các cơ thể khác loài chẳng hạn như lấy tim của loài linh trưởng hoặc lợn ghép cho người. Cả trường hợp ghép tự thân và ghép đồng gene luôn luôn thành công là do sự đồng nhất về di truyền giữa cơ thể cho và cơ thể nhận (Hình x-1a). Do mô ghép luôn luôn khác biệt về di truyền với cơ thể túc chủ bởi vậy nó luôn được hệ thống miễn dịch nhận biết như một vật lạ và thải bỏ mô ghép thực chất là một phản ứng miễn dịch chống lại các kháng nguyên ghép. Rõ ràng là ghép khác loài có mức độ khác nhau về di truyền lớn nhất và vì thế phản ứng thải bỏ mô ghép cũng khốc liệt nhất.



Hình 18-1: Sơ đồ quá trình liền và thải bỏ mảnh ghép. (a) Mảnh ghép tự thân được chấp nhận và liền trong vòng 12–14 ngày. (b) Thải ghép lần đầu của mảnh ghép khác gene đồng loài bắt đầu 7–10 ngày sau ghép, mảnh ghép bị thải loại hoàn toàn sau 10–14 ngày. (c) Thải ghép lần hai của mảnh ghép khác gene đồng loài bắt đầu trong vòng 3–4 và mảnh ghép bị thải loại hoàn toàn sau 5–6 ngày. Các tế bào thâm nhiễm và mảnh ghép khác gene đồng loài (b,c) bao gồm các tế bào lympho, các tế bào làm nhiệm vụ thực bào và các tế bào viêm khác.

Phản ứng thải bỏ mô ghép mang tính đặc hiệu và có trí nhớ miễn dịch

Trình tự theo thời gian của phản ứng thải bỏ mô ghép khác gene cùng loài thay đổi tùy thuộc vào loại mô ghép. Nhìn chung các mô ghép da bị thải bỏ nhanh hơn các mô ghép thận và tim. Mặc dù thời gian kéo dài khác nhau, nhưng đáp ứng miễn dịch gây ra thải bỏ mô ghép luôn luôn có tính đặc hiệu và có trí nhớ miễn dịch. Nếu chuột nhắt thuộc dòng thuần chủng A được ghép da lấy từ

dòng thuần chủng B thì phản ứng thải bỏ mô ghép sẽ xảy ra sau đó là thải bỏ lần đầu (Hình x-1b). Đầu tiên mảnh ghép được tái tạo mạch máu trong vòng 3-7 ngày, sau đó khi phản ứng phát triển, các tế bào lympho, tế bào mono và các loại bạch cầu khác thâm nhập vào trong mô ghép làm giảm quá trình tân tạo mạch trong mô ghép, trong vòng 7-10 ngày, hoại tử xuất hiện vào khoảng ngày thứ 10, và mảnh ghép bị thải bỏ hoàn toàn sau 12-14 ngày.

Nếu lấy da của chuột nhắt dòng B ghép lại cho chuột nhắt dòng A đã có thải bỏ mô ghép lần đầu thì phản ứng thải bỏ mô ghép xuất hiện nhanh hơn so với thải ghép lần đầu (thường sau 5-6 ngày). Đó là phản ứng thải bỏ mô ghép lần hai (Hình x-1c). Điều này chứng tỏ thải bỏ mô ghép có trí nhớ miễn dịch. Nếu thay mô ghép da của dòng chuột B bằng mô ghép da của dòng chuột C thì thải bỏ mô ghép không xảy ra nhanh như thải bỏ mô ghép lần hai mà lại giống hệt như thải bỏ mô ghép lần đầu. Điều này chứng tỏ thải bỏ mô ghép mang tính đặc hiệu.

Vai trò của đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào

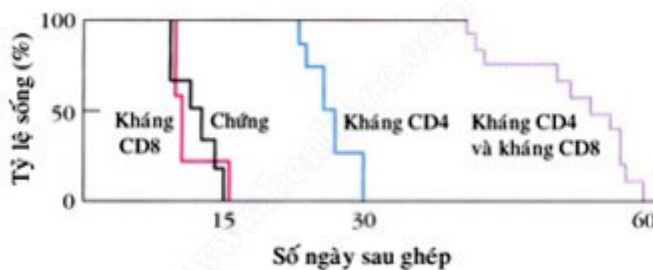
Trong những năm đầu của thập kỷ 50, Mitchinson A. đã tiến hành thí nghiệm gây miễn dịch vay mượn và chứng minh rằng lympho bào có thể chuyển trạng thái miễn dịch ghép trong khi đó huyết thanh chứa kháng thể lại không gây ra sự chuyển trạng thái miễn dịch ghép. Những nghiên cứu sau này đã chỉ ra vai trò của tế bào T trong phản ứng thải bỏ mô ghép. Ví dụ: loài chuột nhắt nude không có tuyến ức, do vậy không có tế bào T hoạt động, cũng không có khả năng gây ra phản ứng thải bỏ mô ghép, chúng luôn luôn chấp nhận các mô ghép kể cả mô ghép khác loài. Nếu lấy tế bào T từ chuột nhắt đã có thải bỏ mô ghép lần đầu để chuyển sang một cơ thể đồng gene, sau đó ghép vào cơ thể này mô ghép da đã sử dụng ban đầu thì mô ghép da sẽ bị thải bỏ theo kiểu phản ứng thải bỏ mô ghép lần hai (Hình x-2).

Khi phân tích các tiểu quần thể tế bào T tham gia vào phản ứng thải bỏ mô ghép người ta thấy có cả các tế bào $CD4^+$ lẫn tế bào $CD8^+$. Người ta đã dùng kháng thể đơn clone để tiêu diệt một loại tiểu quần thể tế bào T (hoặc $CD4^+$ hoặc $CD8^+$) hoặc tiêu diệt cả hai tiểu quần thể sau đó đánh giá tốc độ của phản ứng thải bỏ mô ghép. Kết quả nghiên cứu cho thấy nếu chỉ tiêu diệt một tiểu quần thể $CD8^+$ thì thời gian sống dư của mô ghép không bị thay đổi và mô ghép cũng bị thải bỏ giống như ở các con chuột ở nhóm chứng (15 ngày). Nếu loại bỏ tiểu quần thể $CD4^+$ thì mô ghép da sống kéo dài từ 15 tới 30 ngày. Nếu loại bỏ cả hai tiểu quần thể $CD4^+$ và $CD8^+$ thì mô ghép sống tới 60 ngày.

Như vậy cả hai tiểu quần thể $CD4^+$ và $CD8^+$ đều tham gia vào phản ứng thải bỏ mô ghép.



Hình x-2: Thí nghiệm chứng minh rằng các tế bào T có thể chuyển trạng thái thải mô ghép khác gene đồng loài. Nếu lấy các tế bào T từ chuột nhất đã có thải bỏ mô ghép lần đầu để chuyển sang một cơ thể đồng gene, sau đó ghép vào cơ thể này mô ghép da từ dòng chuột đã sử dụng ban đầu thì mô ghép da đó sẽ bị thải bỏ theo kiểu phản ứng thải bỏ mô ghép lần hai.



Hình 18-3: Vai trò của các tế bào T $CD4^+$ và $CD8^+$ trong thải bỏ mô ghép khác gene đồng loài được minh họa bằng đường biểu diễn thời gian sống dư của mảnh ghép da giữa các chuột nhất không hoà hợp mô.

1.3. Các kháng nguyên ghép

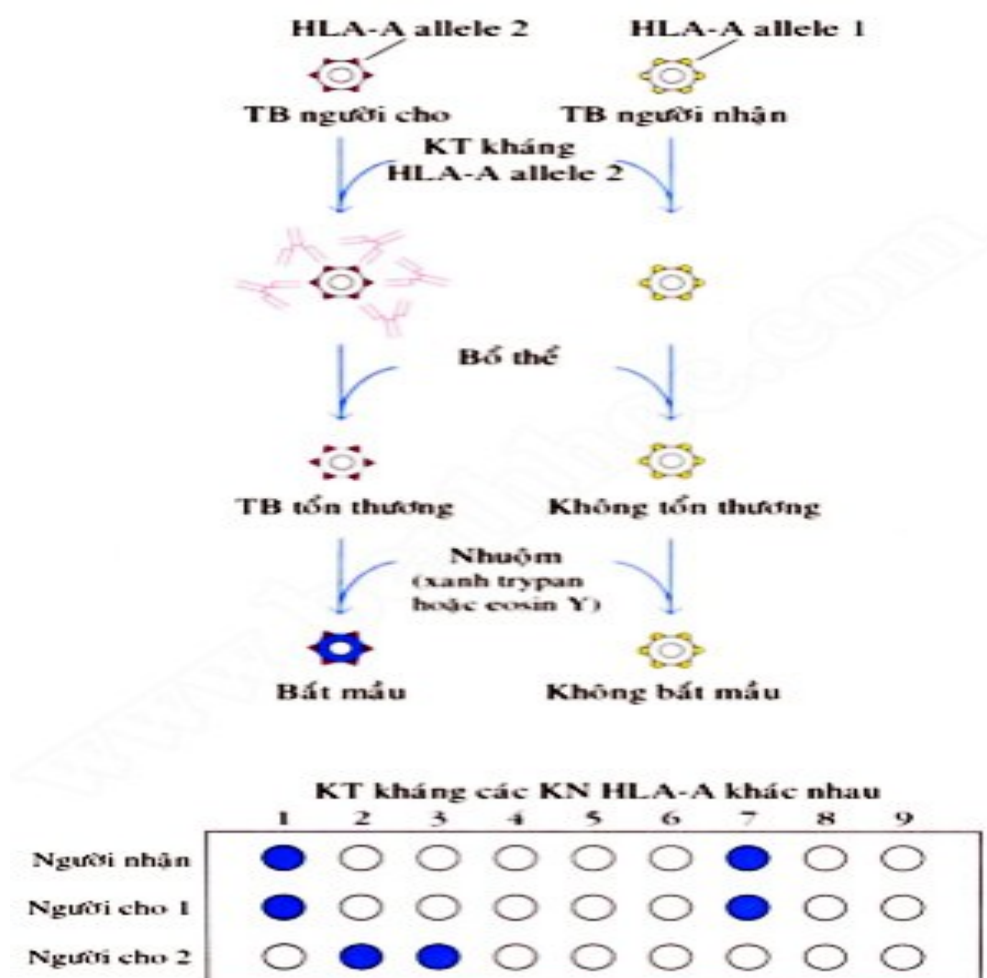
Những mô ghép có tính chất di truyền giống nhau được gọi là có khả năng hòa hợp mô. Những mô như vậy không gây ra đáp ứng miễn dịch và không dẫn đến phản ứng thải bỏ mô ghép. Những mô ghép thể hiện tính di truyền khác nhau được gọi là không có khả năng hòa hợp mô. Những mô ghép này sẽ sinh ra đáp ứng miễn dịch và dẫn đến thải bỏ mô ghép. Các kháng nguyên khác nhau quyết định tính chất hòa hợp mô được mã hóa bởi trên 40 locus khác nhau, nhưng những locus chịu trách nhiệm mã hóa các kháng nguyên gây ra phản ứng thải bỏ mô ghép mạnh sẽ được phân bố trong phức hợp hòa hợp mô chủ yếu (MHC) - ở chuột nhất phức hợp hòa hợp mô chủ yếu được gọi là

H-2, còn ở người là phức hợp HLA. Do các locus trong phức hợp hòa hợp mô chủ yếu nằm ở những vị trí gần nhau và thường liên kết chặt chẽ với nhau trong di truyền để thành một phức hợp hoàn chỉnh được gọi là haplotype e. Trong một dòng chuột nhất thuần chủng thì tất cả các động vật là đồng hợp tử tại mỗi locus. Khi chuột nhắt của hai dòng thuần chủng khác nhau giao phối với nhau thì tất cả các con lai ở thế hệ F1 sẽ thừa hưởng một haplotype từ bố và một haplotype từ mẹ. Những con lai ở thế hệ F1 này đều có thể chấp nhận mô ghép hoặc từ bố, hoặc từ mẹ. Tuy nhiên các con vật ở dòng bố lẫn dòng mẹ đều không chấp nhận mô ghép từ con lai F1 vì các dòng bố mẹ thiếu 1 haplotype của con lai F1. Sự di truyền của các locus trong phức hợp hòa hợp mô chủ yếu của một quần thể không thuần chủng xảy ra phức tạp hơn bởi vì từng locus có kiểu hình đa dạng, điều này tạo ra trạng thái dị hợp tử của hầu hết các locus. Khi các chuột nhắt không thuần chủng giao phối với nhau thì xác suất để hai cơ thể lai thế hệ F1 thừa hưởng các haplotype giống nhau là 25%, trừ khi hai bố mẹ có cùng chung một haplotype. Bởi vậy, để ghép cơ quan hoặc tủy xương giữa các anh em cùng cha cùng mẹ thì khả năng giống nhau về phức hợp hòa hợp mô là 25%. Khi ghép mô từ bố mẹ sang con thì giữa hai cơ thể luôn có một haplotype giống nhau và khác nhau về haplotype kia. Sự đồng dạng về mô trong phức hợp hòa hợp mô chủ yếu chưa phải là một yếu tố quyết định sự chấp nhận mô. Khi ghép mô giữa hai cơ thể khác nhau về di truyền thì dù cho có các kháng nguyên hòa hợp mô chủ yếu giống nhau thì mô ghép cũng có thể bị loại bỏ do còn có sự khác nhau về các locus hòa hợp mô thứ yếu. Khác với các kháng nguyên hòa hợp mô chủ yếu được các tế bào T_H và T_C nhận dạng, các kháng nguyên hòa hợp mô thứ yếu chỉ được nhận dạng khi chúng được trình diện trong một phức hợp với các phân tử hòa hợp mô chủ yếu của bản thân. Ngoài ra, sự thải bỏ mô ghép do khác nhau về hòa hợp mô thứ yếu thường xảy ra kém rõ ràng hơn so với thải bỏ mô ghép do sự khác nhau về hòa hợp mô chủ yếu. Tuy vậy phản ứng này cũng luôn luôn dẫn đến thải bỏ mô ghép. Vì lý do đó khi ghép giữa hai cơ thể có các kháng nguyên HLA giống nhau thì cơ thể nhận vẫn cứ phải dùng các thuốc ức chế miễn dịch.

1.3. Định type mô

Vì sự khác nhau về nhóm máu và các kháng nguyên hòa hợp mô chủ yếu là nguyên nhân của hầu hết các phản ứng thải bỏ mô ghép và vì vậy người ta đã xây dựng các mô hình khác nhau để định type mô nhằm mục đích sàng lọc các cơ thể cho và cơ thể nhận đồng thời đánh giá mức độ hòa hợp mô giữa họ. Đầu tiên cơ thể cho và cơ thể nhận phải được xác định nhóm máu thuộc hệ

ABO bằng cách xác định type kháng nguyên của hồng cầu. Các kháng nguyên nhóm máu biểu hiện trên hồng cầu, tế bào biểu mô, tế bào nội mô. Các kháng thể tương ứng do cơ thể nhận sản xuất ra để chống lại các kháng nguyên này sẽ phản ứng với các kháng nguyên có trên bề mặt các tế bào có trong mô ghép và hoạt hóa bổ thể rồi gây ra phá vỡ các tế bào. Vì vậy việc phù hợp các nhóm máu trong hệ ABO là một điều kiện tiên quyết để tiến hành ghép. Tất nhiên sự phù hợp về Rh và nhóm máu Lewis cũng là những điều kiện cần thiết không thể thiếu được.

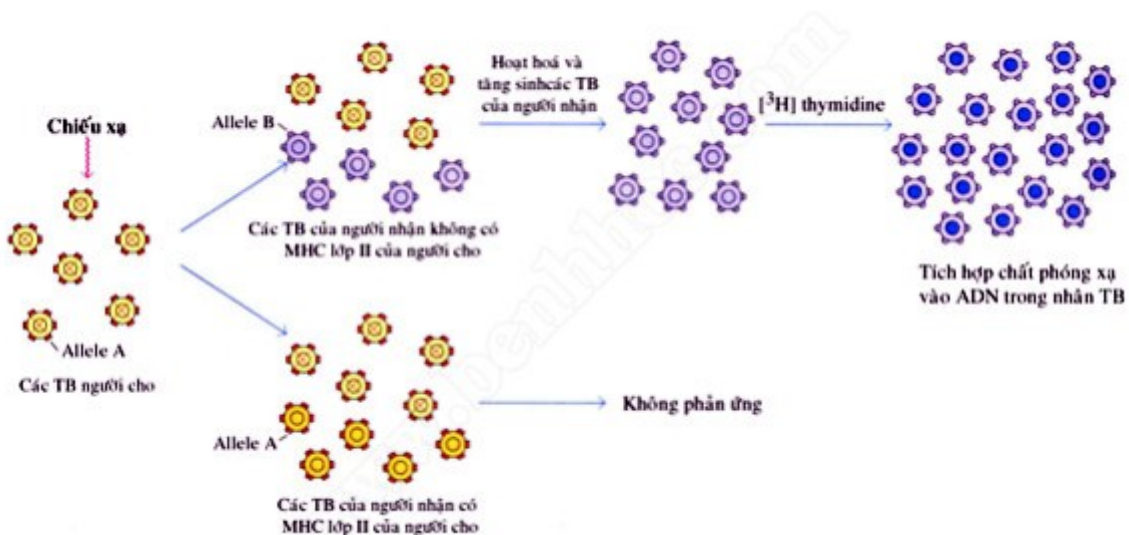


Hình x-4: Định typ HLA bằng kỹ thuật vi gây độc tế bào. Người cho dự tuyển số 1 có chung các kháng nguyên HLA-A được nhận dạng bởi các kháng thể ở các giếng 1 và 7 với người nhận còn người cho dự tuyển số 2 thì không có chung kháng nguyên nào với người nhận.

Định type HLA của cơ thể cho và cơ thể nhận được tiến hành bằng thí nghiệm vi gây độc tế bào (Hình x-4). Trong thí nghiệm này bạch cầu của những người cho dự tuyển và người nhận được phân bố vào các giếng của một khay phản ứng, sau đó cho thêm kháng thể đơn clone đặc hiệu đối với từng allele của MHC lớp I và lớp II vào các giếng khác nhau. Sau khi ủ, người ta cho thêm bổ

thể vào các giếng và đánh giá mức độ các tế bào bị gây độc bằng mức độ nhuộm hoặc không nhuộm chất màu (xanh trypan hoặc eosin Y) của các tế bào. Nếu bạch cầu trong một giếng có kháng nguyên hòa hợp mô chủ yếu tương ứng với kháng thể đơn clone đã cho vào giếng đó thì tế bào sẽ bị hủy hoại màng và chất màu sẽ ngấm vào bên trong. Việc định type HLA dựa trên thí nghiệm này có thể chỉ ra sự có mặt hoặc vắng mặt của các kháng nguyên hòa hợp mô chủ yếu khác nhau.

Ngay cả khi giữa cơ thể cho và cơ thể nhận không có sự phù hợp hoàn toàn về HLA thì vẫn có thể tiến hành ghép được. Trong trường hợp này người ta thực hiện phản ứng nuôi cấy bạch cầu hỗn hợp một chiều để đánh giá về lượng, mức độ phù hợp kháng nguyên hoà hợp mô chủ yếu lớp II giữa cơ thể cho và cơ thể nhận (Hình x-5). Trong thí nghiệm này người ta lấy tế bào lympho từ một người cho dự tuyển để xử lý với mytomyxin C hoặc chiếu tia X và sử dụng chúng như những tế bào kích thích và lấy lympho bào từ người nhận để làm tế bào đáp ứng. Mức độ tăng sinh của các lympho T của người nhận thể hiện mức độ hoạt hoá tế bào T được đo bằng mức độ tích hợp thymidine (^3H) vào ADN của tế bào. Nếu phản ứng tăng sinh càng lớn thì chứng tỏ sự khác nhau về kháng nguyên hoà hợp mô chủ yếu lớp II giữa cơ thể cho và cơ thể nhận càng nhiều và tiên lượng của việc ghép càng xấu. Thí nghiệm nuôi cấy tế bào hỗn hợp có ưu điểm hơn định type bằng thí nghiệm vi gây độc tế bào ở chỗ nó biểu thị rõ hơn mức độ hoạt hóa của tế bào T_H hình thành trong đáp ứng chống lại các kháng nguyên hoà hợp mô chủ yếu lớp II của mô ghép dự tuyển. Nhược điểm của thí nghiệm này là phải tiến hành mất vài ngày do đó không ứng dụng được cho trường hợp người cho là tử thi, do tạng ghép phải được ghép ngay sau khi lấy ra khỏi tử thi. Trong trường hợp này phải dựa vào kỹ thuật vi gây độc tế bào, kỹ thuật này có thể tiến hành chỉ trong vài giờ.



Hình x-5: Phản ứng nuôi cấy bạch cầu hỗn hợp một chiều

1.4. Các cơ chế tham gia vào phản ứng thải bỏ mô ghép

Phản ứng thải bỏ mô ghép xảy ra chủ yếu là do đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào chống lại các kháng nguyên khác gene cùng loài xuất hiện trên bề mặt tế bào mô ghép. Cả đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào kiểu quá mẫn muộn lẫn đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào kiểu gây độc trực tiếp đều tham gia vào phản ứng thải bỏ mô ghép. Quá trình của phản ứng thải bỏ mô ghép có thể được chia làm hai giai đoạn: (1) giai đoạn mẫn cảm trong đó các lympho bào phản ứng với kháng nguyên của cơ thể nhận tăng sinh để đáp ứng với các kháng nguyên khác gene cùng loài trên mô ghép và (2) giai đoạn thực hiện trong đó xảy ra sự phá hủy mô ghép theo cơ chế miễn dịch.

Giai đoạn mẫn cảm

Trong giai đoạn mẫn cảm các tế bào TCD4⁺ và TCD8⁺ nhận biết các kháng nguyên khác gene cùng loài có trên các tế bào của mô ghép lạ và đáp ứng bằng cách tăng sinh. Sự nhận dạng xảy ra cả đối với kháng nguyên hòa hợp mô chủ yếu lẫn thứ yếu. Nhìn chung đáp ứng với kháng nguyên hòa hợp mô thứ yếu diễn ra yếu ớt.

Tuy nhiên đôi khi xảy ra sự phối hợp các đáp ứng chống lại nhiều kháng nguyên hòa hợp mô thứ yếu thì đáp ứng này cũng vẫn rầm rộ. Các tế bào TCD4⁺ và TCD8⁺ của cơ thể nhận có khả năng nhận biết trực tiếp các phân tử kháng nguyên hòa hợp mô chủ yếu lớp I và lớp II. Có lẽ điều này xảy ra do các phân tử này rất giống với các phân tử hòa hợp mô của bản thân dùng làm điểm tựa để gắn với các kháng nguyên. Các tế bào trình diện kháng nguyên khi xâm nhập vào mô ghép cũng có khả năng nuốt các kháng nguyên khác gene cùng loài (cả các phân tử kháng nguyên hòa hợp mô chủ yếu lẫn thứ yếu) rồi phô bày chúng dưới dạng các peptit đã được xử lý cùng với các phân tử hòa hợp mô chủ yếu của bản thân.

Sự tham gia của các thành phần miễn dịch thay đổi tùy theo kiểu mô ghép khác nhau. Ví dụ khi ghép da, đầu tiên mô da ghép không chứa các mạch máu hoạt động. Các lympho bào của túc chủ theo đường mao mạch hoặc đường bạch huyết đi tới mô ghép, chúng thâm tóm các kháng nguyên lạ của mô da

ghép và đi theo đường bạch mạch về các hạch lympho khu vực. Tại đây sẽ sinh ra các lympho bào thực hiện và đi ra khỏi hạch để trở lại mô ghép gây ra tấn công miễn dịch. Đối với mô ghép là thận hoặc tim thì sự cung cấp máu được duy trì liên tục do khâu nối mạch máu của mô ghép với túc chủ, lympho bào trong dòng máu sẽ thâm tóm các kháng nguyên của mô ghép rồi theo đường mạch máu tới lách hoặc theo đường bạch mạch tới các hạch lympho. Các tế bào lympho hoạt động được sinh ra ở trong lách hoặc hạch lympho sẽ quay trở lại mô ghép bằng đường máu và đường bạch huyết.

Một số loại tế bào (thay đổi tùy theo kiểu mô ghép) sẽ đóng một vai trò quan trọng trong việc giới thiệu kháng nguyên cho các lympho bào của túc chủ.

Đối với một số mô ghép như thận, tuyến ức, đảo tụy thì một số tế bào của mô ghép có tên là bạch cầu “lữ khách” (passenger lymphocyte) sẽ di chuyển từ mô ghép vào các hạch lympho khu vực. Do các bạch cầu “lữ khách” biểu thị các kháng nguyên hòa hợp mô chủ yếu khác gene cùng loài của mô ghép nên chúng được nhận dạng như một vật lạ và sẽ kích thích đáp ứng miễn dịch của các lympho bào T trong hạch lympho (hình 1). Các bạch cầu “lữ khách” này là các tế bào có tua, trên bề mặt có nhiều phân tử hòa hợp mô lớp II (cũng có các phân tử hòa hợp mô lớp I ở mức bình thường).

Chúng được phân bố rộng rãi trong phần lớn các mô của động vật có vú trừ não. Các bạch cầu “lữ khách” này đóng vai trò quan trọng trong việc giới thiệu các kháng nguyên khác gene cùng loài với hệ thống miễn dịch của túc chủ. Nếu người ta loại trừ được các tế bào này khỏi mô ghép trước khi ghép thì mô ghép sẽ có thời gian sống dư kéo dài. Một cách để loại trừ các tế bào bạch cầu “lữ khách” ra khỏi mô ghép là đầu tiên người ta đem ghép mô ghép đó vào một cơ thể khác gene cùng loài đã bị ức chế miễn dịch rồi sau đó lấy mô ghép đó ra và ghép vào một cơ thể khác gene cùng loài khác.

Khi mô ghép tồn tại ở cơ thể khác gene cùng loài đã bị ức chế miễn dịch, các bạch cầu “lữ khách” sẽ rời khỏi mô ghép đi vào cơ thể túc chủ này. Vì vậy khi mô ghép này được ghép lại vào cơ thể khác gene đồng loài khác thì các bạch cầu “lữ khách” đã bị kiệt và kém khả năng gây ra phản ứng thải bỏ. Cũng có thể làm kiệt các bạch cầu “lữ khách” bằng cách nuôi chúng in vitro trước khi ghép. Trong một nghiên cứu người ta nhận thấy việc làm kiệt các tế bào bạch cầu “lữ khách” trong mô ghép đảo tụy bằng cách nuôi in vitro đã làm cho các mô ghép khác loài được chấp nhận trên cơ thể chuột nhắt.

Các bạch cầu “lữ khách” không phải là những tế bào duy nhất trong mô ghép giới thiệu các kháng nguyên khác gene cùng loài với hệ thống miễn dịch của túc chủ. Thật vậy trong các mô ghép da và một số loại mô ghép khác bạch cầu “lữ khách” hình như không đóng vai trò gì cả. Các loại tế bào khác như tế bào Langerhan, tế bào nội mô của mạch máu lại đóng vai trò giới thiệu kháng nguyên với hệ thống miễn dịch của túc chủ. Cả hai loại tế bào này đều biểu thị các kháng nguyên hòa hợp mô chủ yếu lớp I và lớp II. Sự nhận dạng kháng nguyên lạ trên tế bào mô ghép sẽ sinh ra sự tăng sinh rầm rộ của tế bào T trong túc chủ. Có thể chứng minh sự tăng sinh này bằng phản ứng nuôi lympho bào hỗn hợp in vitro.

Cả tế bào có tua lẫn tế bào nội mô mạch máu của mô ghép khác gene cùng loài đều có thể làm cho tế bào T của túc chủ tăng sinh rầm rộ khi nuôi cấy in vitro. Loại tế bào tăng sinh chủ yếu là tế bào $TCD4^+$, tế bào này nhận biết được cả các kháng nguyên lớp II khác gene cùng loài một cách trực tiếp và các peptide kháng nguyên đã được xử lý và giới thiệu bởi các tế bào giới thiệu kháng nguyên của túc chủ. Điều này làm khuyếch đại quần thể T_H hoạt hóa và được xem như một khâu trung tâm trong quá trình sinh ra các cơ chế thực hiện khác nhau để dẫn tới thải bỏ mô ghép.

Các bạch cầu “lữ khách” từ mảnh ghép đi vào hạch lympho khu vực của túc chủ hoạt hóa các tế bào T_H của túc chủ đáp ứng với các kháng nguyên hòa hợp mô lớp II trên bề mặt tế bào bạch cầu “lữ khách”. Các tế bào T_H hoạt hóa sẽ cảm ứng tăng sinh các tế bào T_{DTH} hoặc T_C là các tế bào tham gia vào đáp ứng miễn dịch thải bỏ mô ghép.

Giai đoạn thực hiện

Có nhiều cơ chế thực hiện tham gia vào phản ứng thải bỏ mô ghép. Thông thường nhất là phản ứng miễn dịch qua trung gian tế bào bao gồm cả kiểu quá mẫn muộn lẫn kiểu gây độc trực tiếp. Ít xảy ra hơn là cơ chế làm tan tế bào bởi bổ thể và kháng thể hoặc phá hủy tế bào theo cơ chế ADCC. Đội quân chủ lực tham gia vào các phản ứng miễn dịch tế bào gây ra thải bỏ mô ghép là các tế bào lympho T và đại thực bào xâm lấn vào mô ghép. Về phương diện mô học trong nhiều trường hợp sự thâm nhiễm tế bào rất giống với sự thâm nhiễm xảy ra trong quá mẫn muộn.

Trong quá trình thâm nhiễm này các tế bào T_{DTH} sản sinh ra các lymphokine có tác dụng thúc đẩy sự thâm nhiễm của đại thực bào. Các tế bào T_C của tíc chủ có khả năng nhận biết các phân tử lớp I và trở thành các tế bào gây độc đối với mô ghép. Trong một số trường hợp phản ứng thải bỏ mô ghép còn gây ra bởi các tế bào $TCD4^+$ chúng hoạt động như những tế bào gây độc nhưng bị giới hạn bởi các kháng nguyên hòa hợp mô chủ yếu lớp II.

Trong từng cơ chế thực hiện trên đây, các cytokine do các tế bào Th tiết ra đóng một vai trò trung tâm. Ví dụ IL-2, IFN-(và TNF-(đã được chứng minh là những chất trung gian quan trọng trong phản ứng thải bỏ mô ghép. IL-2 thúc đẩy sự tăng sinh của tế bào T trong đó có tế bào T_C (hình 2). IFN-(có tác dụng phát triển đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào kiểu quá mẫn muộn vì nó có tác dụng kích thích sự thâm nhiễm của các đại thực bào vào mô ghép và tiếp theo đó hoạt hóa các đại thực bào để có khả năng phá hủy các tế bào ghép nhiều hơn. TNF-(có tác dụng gây độc trực tiếp trên tế bào mô ghép.

Một số loại cytokine khác gây ra thải bỏ mô ghép bằng cách kích thích sự xuất hiện các phân tử hòa hợp mô lớp II trên tế bào mô ghép. IFN ((, (và (), TNF-(, TNF-(làm tăng sự xuất hiện các phân tử hòa hợp mô lớp I. IFN-(làm tăng sự xuất hiện các phân tử lớp II. Ví dụ trong mô hình ghép tim khác gene cùng loài ở chuột cống ban đầu chỉ có các tế bào có tua biểu thị các kháng nguyên lớp II, nhưng khi phản ứng thải bỏ mô ghép bắt đầu thì sự xuất hiện của IFN-(trong mô ghép đã làm cho các tế bào nội mô của mạch máu và các tế bào có tua bắt đầu biểu thị các phân tử lớp II.

2. Các biểu hiện lâm sàng của thải bỏ mô ghép

Các phản ứng thải bỏ mô ghép có tiến trình thời gian khác nhau phụ thuộc vào kiểu mô ghép hoặc cơ quan ghép và loại đáp ứng miễn dịch tham gia. Thải bỏ tối cấp là một phản ứng xảy ra trong 24 giờ đầu sau ghép. Thải bỏ cấp là phản ứng thải bỏ xảy ra trong những tuần đầu sau ghép. Thải bỏ mạn là phản ứng xuất hiện nhiều tháng hay nhiều năm sau khi ghép.

2.1. Thải bỏ tối cấp

Thường ít xảy ra, nhưng nếu xảy ra thì thường là ngay lập tức sau khi ghép, nhanh đến nỗi mô ghép chưa kịp có các mạch máu tân tạo. Phản ứng tối cấp

xảy ra là do trong huyết thanh của túc chủ có sẵn các kháng thể đặc hiệu với các kháng nguyên của mô ghép. Phức hợp kháng nguyên-kháng thể được hình thành sẽ hoạt hóa hệ thống bổ thể gây ra thâm nhiễm bạch cầu trung tính vào trong mô ghép.

Một phản ứng viêm cấp tính sẽ dẫn đến hình thành các cục máu đông rải rác trong các mao mạch làm tắc dòng máu, ngăn cản việc sinh các mạch máu trong mô ghép và vì vậy mô ghép sẽ bị hoại tử nhanh chóng (hình 3). Sở dĩ có sẵn các kháng thể đặc hiệu với các kháng nguyên ghép khác gene cùng loài là do cơ thể nhận được truyền máu lặp lại nhiều lần (việc truyền máu như vậy kích thích túc chủ sinh kháng thể chống các kháng nguyên ghép trên bề mặt các tế bào bạch cầu trong máu truyền vào).

Ở những trường hợp ghép lặp lại thì kháng thể cũng được hình thành trong những lần ghép đầu tiên và khi ghép tiếp theo cũng xảy ra phản ứng thải bỏ tối cấp. Phụ nữ chữa đẻ nhiều lần cũng sinh ra các kháng thể chống lại các kháng nguyên ghép của người chồng có mặt ở thai nhi, đến khi họ nhận mô ghép có các kháng nguyên hòa hợp mô tương tự như các kháng nguyên đã miễn cảm thì có thể bị thải bỏ tối cấp. Những cá thể đã được nhận ghép trước đây có thể có các kháng thể kháng các kháng nguyên ghép với nồng độ cao. Những kháng thể này có thể gây ra thải bỏ tối cấp đối với bất kỳ lần ghép tiếp theo nào đó. Trong một số trường hợp các kháng thể có sẵn gây ra thải bỏ tối cấp là loại kháng thể đặc hiệu với kháng nguyên nhóm máu. Vì vậy trước khi ghép người ta phải định nhóm máu ABO và phát hiện các kháng thể có sẵn ở trong cơ thể nhận để góp phần loại bỏ phản ứng thải bỏ tối cấp.

2.2. Thải bỏ cấp

Phản ứng thải bỏ mô ghép khác gene cùng loài được xem như là thải bỏ cấp khi nó xuất hiện 10 ngày sau ghép. Trong cơ chế có những biểu hiện do các tế bào gây ra. Ví dụ như sự xâm nhiễm dày đặc của các đại thực bào và lympho bào tại nơi phá hủy mô ghép. Có nhiều bằng chứng cho thấy đó là kết quả của sự hoạt hóa và tăng sinh của các tế bào T_H .

2.3. Thải bỏ mạn tính

Thải bỏ mạn tính xảy ra nhiều tháng hay nhiều năm sau khi ghép. Thường trước đó có các thải bỏ cấp tính. Trong cơ chế có sự tham gia của cả đáp ứng

miễn dịch thể dịch lẫn đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Thông thường khó có thể điều chỉnh được phản ứng thải bỏ mạn tính bằng các thuốc ức chế miễn dịch mà thường phải tiến hành ghép lại.

Ức chế miễn dịch trong ghép

Các trường hợp ghép khác gene cùng loài luôn luôn đòi hỏi điều trị ức chế miễn dịch để cho mảnh ghép được tồn tại. Phần lớn các phương pháp điều trị ức chế miễn dịch có nhược điểm ở tính không đặc hiệu của chúng, vì vậy nó thường dẫn đến việc ức chế miễn dịch lan tỏa và đặt cơ thể nhận vào tình trạng có nguy cơ cao cho các bệnh nhiễm khuẩn. Ngoài ra rất nhiều biện pháp ức chế miễn dịch làm chậm quá trình tăng sinh của các lympho bào đã được hoạt hóa. Tuy nhiên các phương pháp này cũng làm ảnh hưởng đến các tế bào khác có khả năng phân chia nhanh chóng như tế bào biểu mô ruột, tế bào gốc tạo máu ở tủy xương vì vậy mà có thể dẫn đến nhiều biến chứng nguy hiểm đến tính mạng của cơ thể.

4.1. Các chất ức chế phân bào

Azathioprine (Imuran) là một chất ức chế phân bào mạnh mẽ, thường được dùng ngay trước và sau ghép để làm giảm sự tăng sinh của tế bào T trong đáp ứng chống lại các kháng nguyên khác gene cùng loài của mô ghép.

Azathioprine hoạt động trên tế bào vào giai đoạn S của chu trình tế bào, nó có tác dụng phong bế hoạt động của acid inosinic là một chất tiền thân của acid adenylic và guanylic thuộc loại purin. Cả sự tăng sinh của tế bào T và B đều giảm khi dùng azathioprine. Các thí nghiệm nuôi cấy lympho bào hỗn hợp, gây độc tế bào trực tiếp bởi tế bào T, các phản ứng của tế bào T gây quá mẫn muộn đều bị giảm khi điều trị bằng azathioprine.

Hai chất ức chế phân bào khác thường được dùng phối hợp là cyclophosphamide và methotrexate. Cyclophosphamide là một chất gây alkyl hóa có khả năng cài vào phân tử ADN dẫn đến phá hủy chuỗi ADN. Nó có hiệu quả trong việc làm giảm sự phân chia tế bào và vì vậy người ta dùng với mục đích để ức chế sự tăng sinh của tế bào T. Methotrexate hoạt động như một chất đối kháng với acid folic và vì vậy có tác dụng phong bế tổng hợp purin.

4.2. Các corticoid

Các corticoid được dùng dưới dạng prednisone, prednisolone và methylprednisolone. Bản chất ái lipid của các hormone này làm cho chúng dễ dàng đi qua màng plasma của tế bào và gắn vào các thụ thể trong bào tương. Phức hợp gồm có corticoid đã gắn với thụ thể sẽ được chuyển vận vào nhân tế bào. Ở đây chúng sẽ gắn với chuỗi ADN điều hòa đặc hiệu để làm tăng hoặc làm giảm sự sao mã. Các corticoid là những chất chống viêm mạnh mẽ, thể hiện tác dụng trên đáp ứng miễn dịch ở nhiều mức độ. Khi dùng corticoid thì lượng lympho bào tuần hoàn giảm đi rõ rệt do corticoid có thể làm dung giải tế bào lympho hoặc làm thay đổi kiểu cách tuần hoàn của tế bào lympho dẫn đến giảm lượng lympho bào ở máu ngoại vi.

Có một số loài vật rất nhạy cảm với corticoid và lympho bào của chúng dễ bị dung giải như chuột đất vàng, chuột nhắt, chuột cống, thỏ. Ở những loài vật này corticoid với liều thấp (10^{-7} M) cũng đủ làm dung giải nhiều tế bào lympho, làm giảm 90% trọng lượng tuyến ức, làm lỏng lẻo lách và hạch lympho đặc biệt corticoid rất dễ làm chết các tế bào tuyến ức chưa chín. Có nhiều bằng chứng cho thấy phức hợp tạo ra giữa corticoid và các thụ thể có khả năng hoạt hóa enzyme endonuclease làm thúc đẩy sự thoái hóa ADN. Các tế bào tuyến ức chín có thể thiếu enzyme này vì vậy không bị dung giải khi có mặt corticoid. Ở người, chuột lang, khi corticoid không gây nên dung giải lympho bào nhưng làm thay đổi kiểu cách luân chuyển của lympho bào và vì vậy cũng làm giảm trọng lượng tuyến ức và làm giảm đáng kể số tế bào lympho tuần hoàn.

Corticoid cũng làm giảm khả năng nuốt và giết của đại thực bào và bạch cầu trung tính, do vậy có tác dụng chống viêm. Ngoài ra corticoid còn làm giảm hiện tượng hóa hướng động vì vậy rất ít tế bào viêm đến được vị trí có sự hoạt hóa tế bào T_H . Khi có mặt corticoid thì sự biểu thị các kháng nguyên hòa hợp mô lớp II và sự sản xuất IL-1 của đại thực bào bị giảm đáng kể, điều này có thể dẫn đến làm giảm sự hoạt hóa của tế bào T_H . Các corticoid có tác dụng làm ổn định màng lysosome do đó làm giảm giải phóng các enzyme lysosome tại vị trí viêm.

4.3. Cyclosporin

Cyclosporin là một chất chuyển hóa của nấm có tác dụng đặc hiệu trên các lympho bào T hoạt hóa bởi kháng nguyên. Do cyclosporin có hoạt động tương

đối chọn lọc nên thuốc này được sử dụng như một thuốc chính để gây ra trạng thái ức chế miễn dịch trong ghép tim, thận, gan, tủy xương. Cyclosporin phong bế hoạt động sao mã của các gene mã hóa một số lymphokine trong tế bào T_H như IL-2, IL-4 và TNF- α . Ngoài ra nó còn ức chế sự xuất hiện của thụ thể dành cho IL-2. Mặc dù chưa biết rõ được cơ chế hoạt động của cyclosporin, nhưng những nghiên cứu gần đây đã cho thấy cyclosporin có thể ức chế sự chuyển nạp tín hiệu từ thụ thể của tế bào T vào trong nhân tế bào và do đó ngăn cản sự sao mã của các gene mã hóa các lymphokine khác nhau.

Quá trình hoạt hóa tế bào T có sự tham gia của một số protein gắn với nhân, các protein này gắn vào các chuỗi ADN tại các vùng gene thúc đẩy lymphokine. Một trong những protein đó được đặt tên là “yếu tố nhân của các tế bào T hoạt hóa”, nó có thể gắn với vùng thúc đẩy sản xuất IL-2 và do vậy thúc đẩy sự sao mã của gene IL-2. Khi có mặt cyclosporin thì quá trình sao mã này sẽ bị phong bế. Sự giảm sản xuất các lymphokine đặc biệt là IL-2 sẽ làm giảm sự tăng sinh của tế bào T_H và hoạt động của các tế bào thực hiện khác nhau như tế bào T_{DTH} , T_C , đại thực bào hoạt hóa và tế bào NK.

Cyclosporin kéo dài thời gian sống dư của thận, gan, tim, tim-phổi. Trong một nghiên cứu trên 209 trường hợp ghép thận từ tử thi thì tỷ lệ sống sau 1 năm là 64% ở nhóm bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch khác và 80% ở nhóm bệnh nhân được điều trị bằng cyclosporin. Đối với ghép gan nếu không dùng cyclosporin thì tỷ lệ sống 6 tháng chỉ là 33%, nếu dùng cyclosporin thì tỷ lệ là 76%. Tuy có tác dụng ức chế miễn dịch tốt như vậy nhưng cyclosporin có một số tác dụng không mong muốn đặc biệt là tác dụng gây độc đối với thận, thường là tình trạng nhiễm độc cấp và trong một số trường hợp sẽ dẫn đến nhiễm độc mạn và suy thận.

4.4. Chiếu xạ vào hệ thống lympho toàn thân

Các tế bào lympho rất nhạy cảm với tia X và vì vậy có thể chiếu tia X toàn thân để làm giảm chức năng của các tế bào lympho trước khi ghép. Cơ thể nhận ghép nhiều lần được chiếu tia X tập trung vào tuyến ức, lách, hạch lympho trước khi ghép. Quy trình điển hình là chiếu tia X hàng ngày với liều 200 Rad/ngày kéo dài vài tuần để có tổng liều là 3.400 Rad. Do không chiếu vào tủy xương nên các tế bào gốc tạo máu vẫn tồn tại và có thể tạo ra một quần thể mới lympho bào. Những lympho bào mới hình thành này tỏ ra dung nạp hơn

đối với các kháng nguyên của mô ghép.

4.5. Huyết thanh kháng lympho bào

Huyết thanh kháng lympho bào được sản xuất bằng cách dùng tế bào tuyến ức, tế bào lách, tế bào hạch lympho hoặc lympho bào ống ngực để miễn cảm cho ngựa hoặc thỏ. Khi tiêm huyết thanh kháng lympho bào tại thời điểm ghép sẽ làm giảm lượng lympho bào tuần hoàn và dẫn tới giảm đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Miễn dịch dịch thể cũng bị tác động ở một chừng mực nào đó. Sự giảm số lượng lympho bào ở máu ngoại vi hình như không phải là do kháng thể và bổ thể mà là do kháng thể bao phủ lên tế bào lympho, hoạt động như một kháng thể opsonin, thúc đẩy hiện tượng thực bào (hình ? chương hệ thống bổ thể).

Trên các mô hình động vật thực nghiệm huyết thanh này có tác dụng kéo dài thời gian sống dư của mô ghép thận, gan và tim. Ở người huyết thanh thường được sử dụng cùng với các thuốc ức chế miễn dịch khác và vì vậy khó xác định được hiệu quả riêng biệt của chúng. Hơn thế nữa khó có thể dự đoán được hiệu quả của một mẻ huyết thanh vì nồng độ kháng thể đặc hiệu với một phân tử màng lympho bào bị thay đổi hoặc do sự biến đổi của các isotype kháng thể chủ yếu. Một số huyết thanh kháng lympho bào có hiệu quả cao trong việc làm giảm tế bào lympho, nhưng số khác lại có tác dụng yếu. Việc sử dụng các huyết thanh này có thể gây ra các biến chứng như bệnh huyết thanh hoặc sốc phản vệ.

5. Điều trị bằng kháng thể đơn clone

Hạn chế chủ yếu của từng loại phương pháp ức chế miễn dịch là tác dụng không đặc hiệu của chúng và bởi vậy ít hay nhiều nó cũng gây ra trạng thái ức chế miễn dịch lan tỏa và làm cho cơ thể nhận rơi vào nguy cơ dễ mắc các bệnh nhiễm trùng. Thật là lý tưởng khi có một chất ức chế miễn dịch đặc hiệu về phương diện kháng nguyên tức là nó chỉ ức chế miễn dịch đối với kháng nguyên có trong mô ghép mà không ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch đối với các kháng nguyên khác. Các kháng thể đơn clone có tiềm năng của một chất ức chế miễn dịch đặc hiệu như vậy mặc dù qui trình kỹ thuật vẫn còn trong thai nghén.

Cho đến nay người ta đã có các kháng thể đơn clone và đã được dùng để ức chế hoạt động của tế bào T hoặc một tiểu quần thể của tế bào T. Chưa sản xuất được kháng thể đơn clone mà ức chế riêng đối với các tế bào T được hoạt

hóa bởi kháng nguyên ghép. Các kháng thể đơn clone kháng CD3 đã được dùng để phong bế hoạt động của tế bào T. Khi tiêm kháng thể này thì số lượng tế bào T trong máu ngoại vi giảm nhanh chóng do đại thực bào nuốt các tế bào T đã được bao phủ kháng thể kháng CD3. Kháng thể này đã được dùng trong giai đoạn thải bỏ cấp và ngăn cản được phản ứng thải bỏ. Người ta cũng đã sản xuất được kháng thể đơn clone kháng thụ thể dành cho IL-2 và dùng chúng để kéo dài thời gian sống dư của mô ghép.

Thụ thể dành cho IL-2 chỉ xuất hiện trên các tế bào T hoạt hóa, vì vậy tiêm kháng thể này sau khi ghép đã phong bế sự tăng sinh của tế bào T đã được hoạt hóa khi đáp ứng chống lại các kháng nguyên ghép. Kết quả này thể hiện rõ trên các mô hình ghép tim và ghép thận ở chuột cống. Cả phân tử CD3 lẫn thụ thể dành cho IL-2 đều có trên tất cả các tế bào T hoạt hóa vì vậy chúng làm ảnh hưởng đến toàn thể tế bào T. Để hạn chế tác dụng không mong muốn này người ta đã sản xuất kháng thể đơn clone kháng CD4 và nhận thấy chúng cũng có tác dụng kéo dài thời gian sống dư của mô ghép trên mô hình ghép thận ở khỉ.

Điều đặc biệt là kháng thể này không làm giảm số lượng tế bào $CD4^+$ mà chỉ làm cho các tế bào này rơi vào trạng thái bị ức chế miễn dịch. Việc điều trị bằng kháng thể đơn clone thường nhằm mục đích làm giảm hoặc bất hoạt tế bào T trong cơ thể nhận ghép, nhưng người ta cũng dùng chúng để xử lý mô ghép đặc biệt là tủy xương trước khi ghép. Làm như vậy để làm kiệt các tế bào lympho T có thẩm quyền miễn dịch ở trong mô ghép và ngăn cản chúng gây ra bệnh mô ghép chống túc chủ. Tác dụng này có thể đạt tối đa bằng cách chọn lựa kháng thể đơn clone có quyết định isotype đóng vai trò là một chất hoạt hóa tốt đối với hệ thống bổ thể.

Một bất lợi chủ yếu của việc dùng kháng thể đơn clone để kéo dài thời gian sống dư của mảnh ghép là chúng có nguồn gốc từ tế bào chuột nhắt vì vậy cơ thể nhận thường sinh ra một đáp ứng kháng thể kháng lại protein chuột nhắt và làm thanh lọc nhanh kháng thể này khỏi cơ thể. Hiện nay người ta đang cố gắng tạo các kháng thể đơn clone có nguồn gốc từ tế bào người để thay thế cho kháng thể đơn clone có nguồn gốc từ tế bào chuột nhắt.

Do các cytokine có một tầm quan trọng đặc biệt trong việc thải bỏ mô ghép

nên có thể sử dụng các kháng thể đơn clone kháng các cytokine để điều trị trong ghép. Kháng thể đơn clone kháng TNF- α có tác dụng kéo dài hiệu quả ghép tủy xương trên mô hình chuột nhắt và làm giảm biểu hiện của bệnh mô ghép chống túc chủ. Các kháng thể đơn clone kháng TNF- α hoặc IL-2 có tác dụng kéo dài thời gian sống dư của tim ghép trên chuột cống. Tuy vậy các kháng thể đơn clone này vẫn chưa được dùng cho người.

Một số loại đơn bào có thể bong các glycoprotein ở bề mặt của chúng sau khi đã gắn với kháng thể. Ngoài lớp glycoprotein bao phủ của Plasmodium có chứa một vài epitope đặc hiệu cho tế bào T và những epitope này nằm trong những vùng của glycoprotein rất dễ bị biến đổi kháng nguyên.

4. Do kích thước tương đối lớn nên giun sán là loại ký sinh trùng sống bên ngoài tế bào và chỉ bị tấn công bởi kháng thể. Cơ thể thường chỉ bị nhiễm ít giun sán và chúng không nhân lên ở bên trong cơ thể vì vậy hệ thống miễn dịch rất hạn chế trong việc tiếp xúc với giun sán và mức độ miễn dịch sinh ra thường thấp.

BÀI 12. NHẬN DIỆN KHÁNG NGUYÊN

Các đáp ứng miễn dịch thích ứng mang tính đặc hiệu với các kháng nguyên đã khởi động chúng. Lý do là vì quá trình hoạt hoá của các tế bào lympho được châm ngòi từ sự nhận diện kháng nguyên. Việc nhận diện đặc hiệu các kháng nguyên được thực hiện nhờ hai loại protein có cấu trúc tương tự nhau trên bề mặt các tế bào lympho đó là các thụ thể của tế bào B dành cho kháng nguyên mà bản chất là các phân tử kháng thể trên bề mặt tế bào B (kháng thể) và các thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên trên bề mặt các tế bào lympho T.

Các thụ thể của các tế bào trong hệ thống miễn dịch cũng giống như trong các hệ thống sinh học khác thực hiện hai chức năng đó là phát hiện ra các kích thích ngoại sinh (các kháng nguyên đối với hệ thống miễn dịch thích ứng) và châm ngòi cho các đáp ứng của các tế bào có các thụ thể ấy. Để nhận diện một số lượng lớn các kháng nguyên khác nhau, các thụ thể của tế bào lympho dành cho kháng nguyên phải có khả năng bám vào và phân biệt được giữa vô vàn

các cấu trúc hoá học mà thường thì các cấu trúc này lại có liên quan chặt chẽ với nhau. Các thụ thể tế bào dành cho kháng nguyên thường được phân bố dưới dạng các clone, tức là mỗi một clone tế bào lympho có một tính đặc hiệu riêng và có một thụ thể đặc hiệu không giống với thụ thể trên bất kỳ clone nào khác (chú ý là một clone thì bao gồm cả tế bào mẹ và các tế bào con cháu).

Tập hợp toàn bộ tính đặc hiệu của các clone tế bào lympho hay còn gọi là mức độ đa dạng về tính đặc hiệu của tế bào lympho (lymphocyte repertoire) là vô cùng phong phú vì hệ thống miễn dịch có rất nhiều clone khác nhau và mỗi clone có một tính đặc hiệu riêng biệt. Mặc dù mỗi clone tế bào lympho B hoặc lympho T nhận diện một kháng nguyên, nhưng về cơ bản thì cách thức các tế bào B và T nhận diện kháng nguyên là giống nhau. Với chức năng kết nối hoạt động nhận diện kháng nguyên với quá trình hoạt hoá các tế bào lympho, các thụ thể dành cho kháng nguyên dẫn truyền các tín hiệu hoá sinh. Về cơ bản thì kiểu dẫn truyền tín hiệu này là giống nhau trong tất cả các tế bào lympho và không liên quan đến tính đặc hiệu kháng nguyên của chúng. Những đặc điểm nhận diện kháng nguyên của tế bào lympho và cấu trúc của các thụ thể dành cho kháng nguyên đặt ra hai câu hỏi.

- Làm thế nào mà các thụ thể của tế bào lympho dành cho kháng nguyên lại có thể nhận diện được vô vàn các kháng nguyên khác biệt nhau và dẫn truyền các tín hiệu hoạt hoá khá ổn định cho các tế bào?

- Bằng cách nào mà các tế bào lympho có thể tạo ra các thụ thể có cấu trúc rất khác biệt nhau để dành cho vô số các kháng nguyên khác nhau? Tính đa dạng của quá trình nhận diện kháng nguyên phản ánh sự tồn tại của vô số các thụ thể có cấu trúc khác nhau, nhiều hơn cả số lượng protein mà bộ gene di truyền (dòng gốc) có thể mã hoá. Như vậy phải có các cơ chế đặc biệt nào đó để tạo ra tính đa dạng này.

Trong chương này chúng ta sẽ tìm hiểu cấu trúc của thụ thể của các tế bào lympho T và B dành cho kháng nguyên và cách thức các thụ thể này nhận diện kháng nguyên. Chúng ta cũng sẽ tìm hiểu bằng cách nào mà tính đa dạng của các thụ thể dành cho kháng nguyên có thể được tạo ra trong quá trình chín của các tế bào lympho. Chính tính đa dạng ấy của các thụ thể tạo cho mức độ đa dạng trong tính đặc hiệu của các tế bào lympho chín trở nên lớn hơn. Cuối cùng chúng ta sẽ tìm hiểu quá trình hoạt hoá các tế bào lympho dưới tác động của các kháng nguyên.

Các thụ thể của tế bào lympho dành cho kháng nguyên

Các thụ thể của các tế bào lympho B và T dành cho kháng nguyên (Hình 9.1) có một số đặc điểm quan trọng liên quan đến chức năng của chúng trong các đáp ứng miễn dịch thích ứng như được liệt kê trong bảng 9.1.

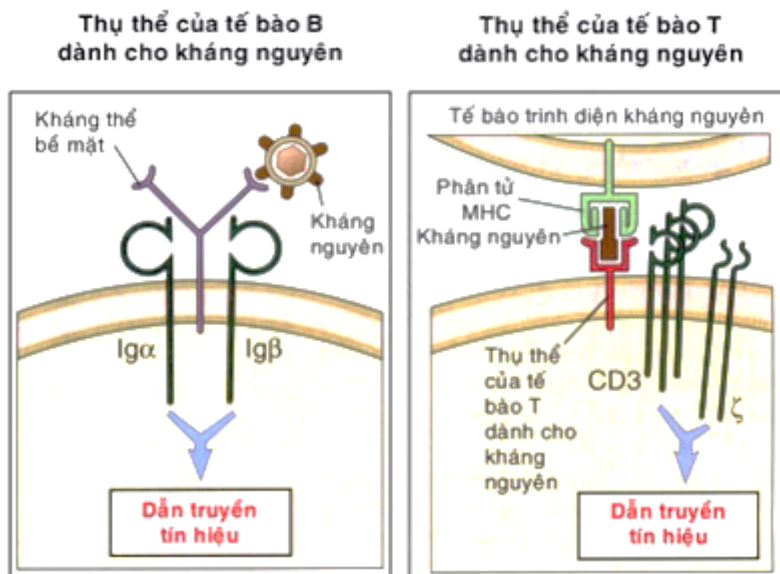
Các thụ thể của các tế bào lympho B và T dành cho kháng nguyên nhận diện các cấu trúc khác nhau về phương diện hoá học. Các tế bào lympho B có khả năng nhận diện về hình dáng hay cấu trúc lập thể của các đại phân tử ở dạng nguyên sơ bao gồm các protein, lipid, carbohydrate, và các acid nucleic cũng như các gốc hoá học đơn giản hoặc các đoạn của các đại phân tử. Ngược lại thì hầu hết các tế bào lympho T lại chỉ có thể nhận diện được các peptide và cũng chỉ khi các peptide này được trình diện cùng với các phân tử hoà hợp mô chủ yếu (phân tử MHC) trên bề mặt các tế bào trình diện kháng nguyên.

Về phương diện cấu trúc, các phân tử thụ thể dành cho kháng nguyên bao gồm các vùng hay còn gọi là các lãnh vực (domain) tham gia vào nhận diện kháng nguyên và những vùng hằng định có vai trò giữ cho cấu trúc ấy ổn định đồng thời cũng tham gia vào một số chức năng khác của các thụ thể này. Vùng biến đổi của các thụ thể này khác nhau giữa các tế bào lympho thuộc các clone khác nhau còn vùng hằng định thì tương đối giống nhau giữa các clone khác nhau.

Thành phần có vai trò nhận diện kháng nguyên nằm ở vùng biến đổi (ký hiệu là vùng V – viết tắt của chữ variable). Tuy nhiên, ngay ở trung vùng biến đổi này lại có những vùng đặc biệt biến đổi hay còn gọi là vùng siêu biến, và về phương diện chức năng thì đây mới đích thực là vùng trực tiếp nhận diện kháng nguyên nên còn được gọi là vùng quyết định bổ cứu (complementarity determining region – viết tắt là CDR) do bản chất của tương tác giữa chúng với kháng nguyên là tương tác bổ cứu về hình dạng (tức là hình dạng của thành phần này khớp với hình dạng của thành phần kia).

Bằng cách khu trú những thay đổi trong trình tự acide amine vào những vùng nhỏ của thụ thể đã cho phép cùng một lúc tạo ra nhiều kiểu cấu trúc khác nhau để phù hợp với nhiều kháng nguyên có cấu trúc khác nhau xong vẫn duy trì được cấu trúc cơ bản của thụ thể. Ngoài ra, như sẽ được trong những phần sau, có những cơ chế di truyền đặc biệt để tạo ra những biến đổi ở vùng nhận

diện kháng nguyên của các thụ thể trong khi chỉ cần một số lượng nhất định gene mã hoá cho hầu hết các polypeptide cấu tạo nên thụ thể.



Hình 9.1: Các phức hợp thụ thể của tế bào lympho dành cho kháng nguyên

Bảng 9.1: Đặc điểm của các thụ thể của tế bào lympho dành cho kháng nguyên

Đặc điểm hoặc chức năng	Thụ thể của tế bào B dành cho kháng nguyên	Thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên
Dạng kháng nguyên chúng nhận diện	Các đại phân tử (các protein, polysaccharide, lipid, nucleic acid) Các epitope lập thể hoặc các epitope dạng mạch thẳng	Các peptide được trình diện bởi các phân tử MHC trên các tế bào trình diện kháng nguyên Các epitope dạng mạch thẳng
Tính đa dạng	Mỗi clone có một tính đặc hiệu riêng; có thể có trên một tỉ (10^9) clone có tính đặc hiệu khác nhau	Mỗi clone có một tính đặc hiệu riêng; có thể có trên một trăm tỉ (10^{11}) clone có tính đặc hiệu khác nhau
Bộ phận tham gia nhận diện kháng nguyên	Vùng biến đổi (vùng V) của các chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của các phân tử kháng thể trên màng tế bào B	Các vùng biến đổi (vùng V) của các chuỗi a và chuỗi b
Bộ phận tham gia dẫn truyền tín hiệu	Các protein (Igα và Igβ) gắn với phân tử kháng thể trên màng tế bào B	Các protein (CD3 và ζ) gắn với thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên

Các thụ thể dành cho kháng nguyên gắn theo kiểu không đồng hoá trị với các phân tử khác có cấu trúc ổn định và các phân tử này có vai trò dẫn truyền các

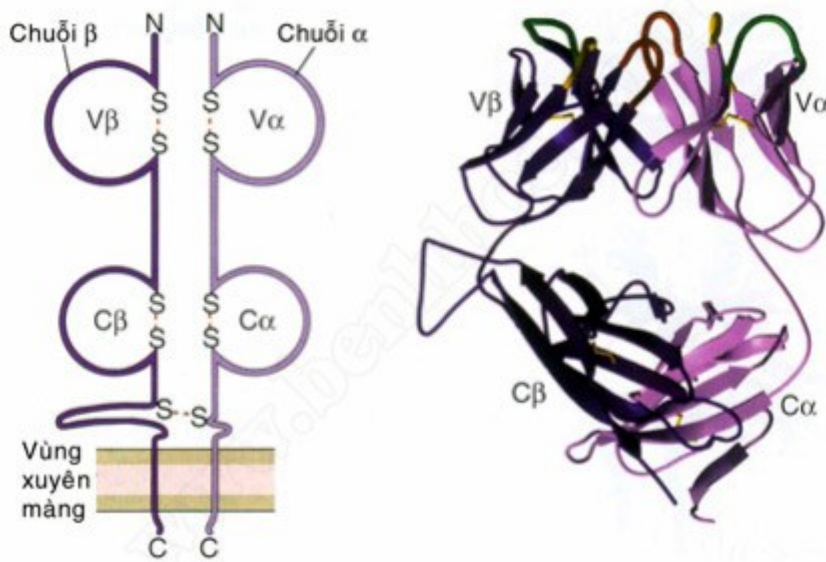
tín hiệu hoạt hoá được phát ra khi các thụ thể nhận diện kháng nguyên vào bên trong tế bào (hình 9.1). Như vậy hai chức năng khác nhau của các thụ thể này (nhận diện kháng nguyên và dẫn truyền tín hiệu) được thực hiện bởi hai bộ phận khác nhau trong cấu trúc của thụ thể. Phần cần phải uốn chuyển để phù hợp cho việc nhận diện các kháng nguyên khác nhau nằm ở chính vùng biến đổi trên phân tử thụ thể còn phần đảm nhiệm nhiệm vụ dẫn truyền tín hiệu nằm ở các protein phụ trợ có cấu trúc hằng định. Tập hợp bao gồm thụ thể dành cho kháng nguyên và các phân tử dẫn truyền tín hiệu trên các tế bào lympho B được gọi là phức hợp thụ thể của tế bào B dành cho kháng nguyên. Tập hợp tương tự như vậy trên các tế bào lympho T được gọi là phức hợp thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên.

Khi các thụ thể ở cạnh nhau trên cùng một tế bào lympho nhận diện hai hay nhiều phân tử kháng nguyên thì các thụ thể này được kéo cụm lại với nhau. Hậu quả là hai hay nhiều thụ thể được nối lại với nhau bằng các phân tử kháng nguyên và quá trình này được gọi là liên kết chéo (cross-linking). Khi liên kết chéo được thiết lập sẽ làm cho các phân tử có nhiệm vụ dẫn truyền tín hiệu được kéo gần lại với nhau và các enzyme gắn với các phân tử này ở phía bào tương sẽ xúc tác quá trình phosphoryl hoá các protein khác (gắn thêm gốc phosphate vào các phân tử protein ấy). Quá trình phosphoryl hoá sẽ châm ngòi cho chuỗi các hoạt động dẫn truyền tín hiệu và kết quả cuối cùng là tạo ra hàng loạt những phân tử có chức năng tham gia vào các đáp ứng của của tế bào lympho. Chúng ta sẽ quay lại với các quá trình này trong phần trình bày về quá trình hoạt hoá các tế bào lympho T và B trong các chương đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào và đáp ứng miễn dịch dịch thể.

Thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên

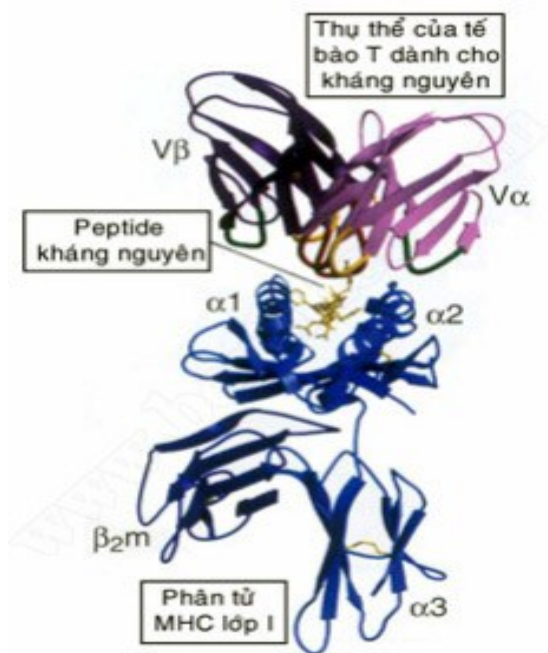
Thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên mà các phân tử MHC trình diện có cấu trúc dị dimer (heterodimer) tức là cấu trúc gồm hai chuỗi khác nhau. Các chuỗi đó có ký hiệu là chuỗi alpha (a) và chuỗi beta (b). Trên mỗi chuỗi này lại có một vùng biến đổi (ký hiệu là vùng V) và một vùng hằng định (ký hiệu là vùng C) (Hình 9.5). Các vùng V và C của thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên có cấu trúc tương tự như các vùng V và C của phân tử kháng thể. Trên vùng V của mỗi chuỗi (a hoặc b) có ba vùng siêu biến hay còn gọi là vùng quyết định bổ cứu (cũng được ký hiệu từ CDR1 đến CDR3) trong đó vùng CDR3 là vùng có cấu trúc biến đổi nhiều nhất và cũng là vùng trực tiếp tham gia vào tương tác với kháng nguyên. Cả hai chuỗi a và b của thụ thể của tế bào T dành

cho kháng nguyên đều cắm vào màng tế bào. Thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên chỉ có trên bề mặt các tế bào chứ không tồn tại dưới dạng chế tiết như kháng thể. Ngoài ra thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên không trải qua các quá trình chuyển lớp hay thuần thực ái lực như kháng thể trong suốt cuộc đời của mỗi tế bào lympho T.



Hình 9.5: Cấu trúc của thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên

Cả chuỗi α và β đều đồng thời tham gia vào nhận diện các phân tử MHC và các peptide mà chúng trình diện (Hình 9.6). Một đặc điểm nổi bật được nhận ra khi nghiên cứu cấu trúc tinh thể đồ quang tuyến hình ảnh thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên gắn vào phức hợp peptide-phân tử MHC cho thấy thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên chỉ nhận diện rất ít chỉ từ một đến ba gốc acid amine trên phân tử peptide mà thôi. Người ta cũng thấy rằng ngay cả trên các vi sinh vật có cấu trúc phức tạp thì cũng chỉ có vài đoạn peptide là thực sự được hệ thống miễn dịch nhận diện và các đoạn peptide này được gọi là các quyết định kháng nguyên trội. Điều đó có nghĩa là các tế bào lympho T nhận biết sự khác nhau giữa các vi sinh vật chỉ dựa vào những khác biệt ở một vài acid amine tham gia tạo nên các quyết định kháng nguyên trội mà thôi. Thật ngạc nhiên là tính đặc hiệu cao như vậy của các tế bào lympho T lại chỉ được duy trì dựa trên những khác biệt nhỏ nhỏ như vậy giữa các peptide kháng nguyên.



Hình 9.6: Thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên

nhận diện phức hợp peptide-phân tử MHC

Khoảng từ 5 đến 10% tổng số tế bào lympho T trong cơ thể lại có các thụ thể dành cho kháng nguyên không có cấu trúc từ hai chuỗi a và b mà thay vào đó là các chuỗi g và d có cấu trúc tương tự với chúng. Các tế bào này có tính đặc hiệu khác hẳn với các tế bào lympho T thông thường. Các tế bào lympho T có thụ thể cấu trúc từ các chuỗi g và d có thể nhận diện một số kháng nguyên khác nhau có bản chất là protein hoặc không phải protein và các kháng nguyên này thường không được trình diện bởi các phân tử MHC. Các tế bào này chủ yếu có mặt ở các biểu mô. Điều này cho thấy các tế bào lympho T có thụ thể cấu trúc từ các chuỗi g và d nhận diện các vi sinh vật thường gặp ở các bề mặt niêm mạc.

Tuy nhiên người ta còn chưa hiểu hết về tính đặc hiệu cũng như chức năng của các tế bào này. Một tiểu quần thể tế bào lympho khác chiếm khoảng dưới 5% tổng số tế bào lympho lại có các dấu ấn của các tế bào giết tự nhiên (tế bào NK) nên được gọi là các tế bào T giết tự nhiên (NK-T cell). Các tế bào T giết tự nhiên thì có thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên cấu trúc từ các chuỗi a và b nhưng chúng có khả năng nhận diện các kháng nguyên có bản chất là glycolipid hoặc không phải là các peptide. Các phân tử này được trình diện bởi các phân tử giống như phân tử MHC và không đa kiểu hình (nonpolymorphic MHC-like molecules). Người ta cũng chưa hiểu hết về chức năng của các tế bào T giết tự nhiên.

Thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên nhận diện kháng nguyên nhưng thụ thể này, giống như phân tử kháng thể trên màng tế bào lympho B có vai trò làm thụ thể của tế bào B dành cho kháng nguyên, lại không có khả năng dẫn truyền các tín hiệu từ ngoại bào vào trong tế bào lympho T. Gắn vào thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên là một phức hợp các protein bao gồm phân tử CD3 và chuỗi ζ , ba thành tố này tạo nên phức hợp thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên (hình 9.1). Các chuỗi CD3 và ζ có nhiệm vụ dẫn truyền một số tín hiệu được tạo ra khi thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên nhận diện kháng nguyên. Ngoài ra quá trình hoạt hoá tế bào T cần có sự tham gia của các phân tử đồng thụ thể là CD4 hoặc CD8 có nhiệm vụ nhận diện các phần không đa kiểu hình trên các phân tử MHC. Chức năng của các protein gắn với thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên này sẽ được trình bày chi tiết trong chương 5.

Các thụ thể của tế bào B và T dành cho kháng nguyên có một số đặc điểm giống nhau nhưng cũng có một số đặc điểm quan trọng khác nhau như được trình bày trong bảng 9.7. Các kháng thể là thụ thể của tế bào B dành cho kháng nguyên có khả năng gắn với nhiều loại kháng nguyên khác nhau hơn với ái lực cao hơn. Đây là lý do tại sao kháng thể có khả năng bám vào và trung hoà được nhiều vi sinh vật và độc tố khi những thành phần này chỉ xuất hiện với nồng độ thấp trong máu. Ái lực của thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên thì lại thấp và thì thể tương tác giữa các tế bào lympho T với các tế bào trình diện kháng nguyên phải được tăng cường bởi các phân tử được gọi là phân tử phụ trợ (accessory molecule) (đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào).

Bảng 9.7: Đặc điểm của các thụ thể của tế bào lympho dành cho kháng nguyên

Đặc điểm	Thụ thể của tế bào B dành cho kháng nguyên	Thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên
Cấu trúc tham gia gắn kháng nguyên	Cấu tạo từ ba vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng và ba vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ	Cấu tạo từ ba vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi α và ba vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi β
Cấu trúc của kháng nguyên	Các quyết định kháng nguyên ở dạng mạch thẳng	Chỉ 1-3 gốc acide amine của 1 peptide và các gốc đa kiểu

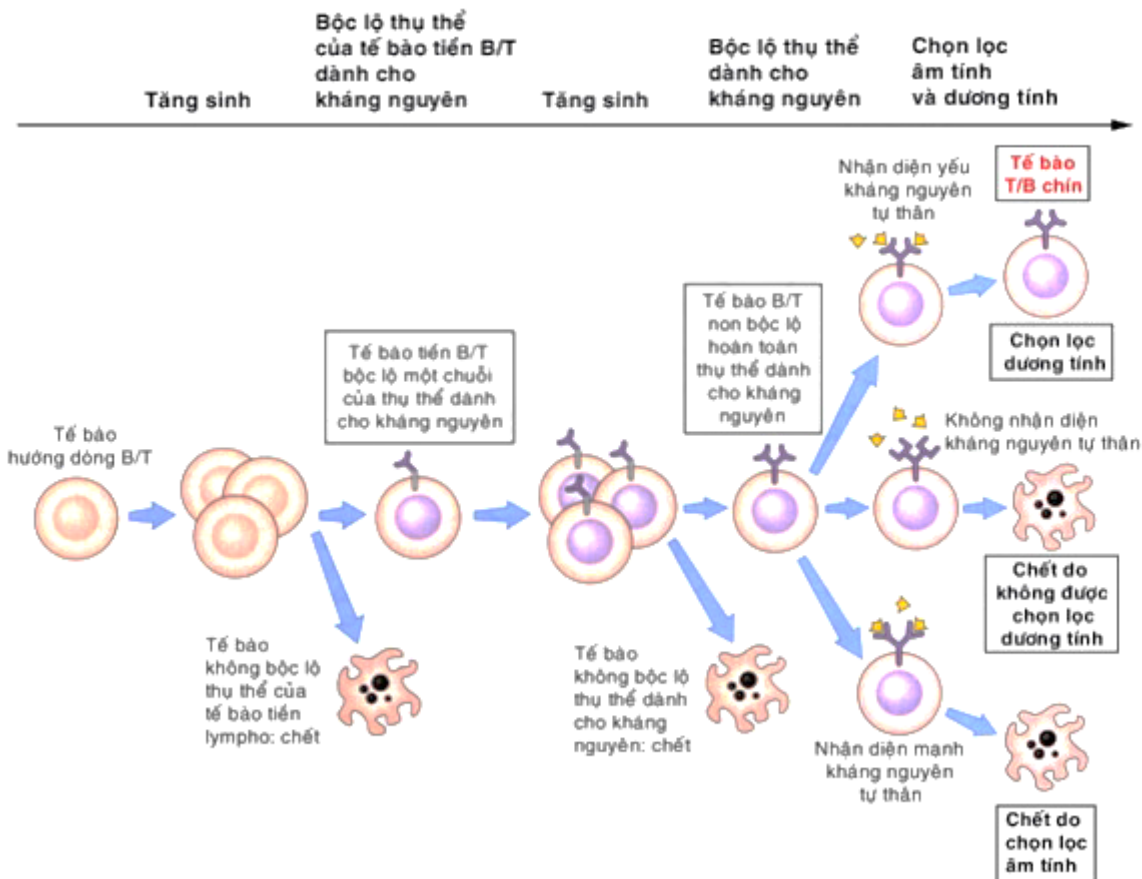
gắn vào	hoặc lập thể của các đại phân tử và các hoá chất nhỏ	hình của 1 phân tử MHC
Ái lực gắn với kháng nguyên	Kd từ 10^{-7} đến 10^{-11} M; ái lực trung bình tăng lên trong mỗi đáp ứng miễn dịch và sau mỗi lần đáp ứng với cùng kháng nguyên	Kd từ 10^{-5} đến 10^{-7} M; ái lực không tăng
Tốc độ gắn và tốc độ tách	Tốc độ gắn nhanh, tốc độ tách biến thiên	Tốc độ gắn chậm, tốc độ tách chậm
Phân tử phụ trợ tham gia vào tương tác	Không	Phân tử CD4 hoặc CD8 gắn đồng thời vào các phân tử MHC

Sự phát triển độ phong phú về tính đặc hiệu miễn dịch

Chúng ta đã biết cấu trúc của các thụ thể của tế bào T và B dành cho kháng nguyên. Chúng ta cũng đã biết cách thức các thụ thể này nhận diện kháng nguyên. Câu hỏi tiếp theo là làm thế nào mà có được các thụ thể cấu trúc vô cùng đa dạng đến như vậy? Theo thuyết lựa chọn clone thì có rất nhiều clone tế bào lympho, mỗi clone có một tính đặc hiệu riêng. Dự kiến có khoảng một tỉ clone khác nhau và các clone này có ngay từ trước khi chúng tiếp xúc với kháng nguyên. Nếu mỗi một thụ thể được mã hoá bởi một gene thì cần phải dành phần lớn bộ gene của cơ thể chỉ để mã hoá cho các thụ thể tế bào dành cho kháng nguyên mà thôi. Điều này là hết sức vô lý. Trên thực tế hệ thống miễn dịch đã phát triển các cơ chế để tạo ra các tế bào lympho B và T có tính đặc hiệu vô cùng phong phú. Việc tạo ra các thụ thể khác nhau ấy cuối cùng gắn liền với quá trình chín của các tế bào lympho. Phần còn lại của chương này chúng ta sẽ tìm hiểu cách thức hình thành các tế bào lympho B và T chín với các thụ thể trên bề mặt của chúng vô cùng đa dạng.

Quá trình chín của các tế bào lympho

Quá trình chín của các tế bào lympho từ các tế bào gốc ở tuỷ xương bao gồm ba quá trình: các tế bào non tăng sinh, biểu hiện các gene mã hoá thụ thể dành cho kháng nguyên, chọn lọc các tế bào lympho có các thụ thể dành cho kháng nguyên hữu ích (Hình 9.8). Các sự kiện này diễn ra giống nhau ở cả tế bào T và tế bào B, mặc dù các tế bào B thì chín ở trong tuỷ xương còn các tế bào T thì lại chín ở trong tuyến ức. Mỗi quá trình trong ba quá trình trên đều có một vai trò đặc biệt trong việc tạo ra độ phong phú trong tính đặc hiệu của các tế bào lympho.



Hình 9.8: Các bước trong quá trình chín của các tế bào lympho

Trong quá trình chín, các tế bào lympho non tăng sinh mạnh mẽ ở một vài giai đoạn của quá trình này. Sự tăng sinh của các tế bào lympho đang trong giai đoạn phát triển nhằm đạt đến số lượng tối đa các tế bào lympho có thể biểu lộ các thụ thể hữu ích dành cho kháng nguyên và để chín thành các tế bào lympho có thẩm quyền thực hiện các chức năng của tế bào lympho. Quá trình tăng sinh của các tế bào tiền thân dòng lympho ở giai đoạn sớm nhất được kích thích chủ yếu bởi yếu tố tăng trưởng IL-7. Yếu tố này do các tế bào thân ở trong tuỷ xương và trong tuyến ức tạo ra. IL-7 kích thích các tế bào tiền thân của tế bào B và tế bào tiền thân của tế bào T tăng sinh trước khi chúng bộc lộ các thụ thể dành cho kháng nguyên, nhờ đó tạo ra được số lượng lớn hỗn hợp các tế bào và trong đó các thụ thể dành cho kháng nguyên khác nhau đã có thể được tạo ra. Sau khi các protein là thụ thể dành cho kháng nguyên đã được tạo ra thì các thụ thể này sẽ đảm đương nhiệm vụ dẫn truyền tín hiệu biệt hoá để bảo đảm rằng chỉ có các clone tế bào có các thụ thể có cấu trúc nguyên vẹn mới được nhân lên.

Các thụ thể dành cho kháng nguyên được tạo ra từ một số mảnh gene riêng rẽ

ở trong các gene dòng gốc và các gene này tái tổ hợp với nhau trong quá trình chín của các tế bào lympho. Tính đa dạng được tạo ra trong quá trình tái tổ hợp này chủ yếu là do thay đổi trình tự các nucleotide tại vị trí tái tổ hợp. Sự biểu lộ đa dạng của các thụ thể dành cho kháng nguyên là sự kiện trung tâm của quá trình chín của các tế bào lympho sẽ được trình bày trong phần tiếp theo.

Các tế bào lympho đang chín được chọn lọc ở một số giai đoạn trong quá trình chín của chúng để giữ cho các tế bào này có tính đặc hiệu có ích. Việc chọn lọc dựa vào sự biểu lộ của các thành phần của các thụ thể dành cho kháng nguyên hoàn chỉnh và những gì mà những thụ thể này nhận diện. Các tế bào tiền lympho không có khả năng bộc lộ các thụ thể dành cho kháng nguyên sẽ chết theo phương thức chết tế bào theo chương trình (hay apoptosis) (9.8). Các tế bào T chưa chín được chọn lọc để nhận diện các phân tử MHC của cơ thể. Quá trình này được gọi là chọn lọc dương tính (positive selection). Sau khi chúng đã chín, các tế bào T này cần phải nhận diện chính các phân tử MHC để được hoạt hoá. Về căn bản quá trình chọn lọc dương tính là các thụ thể dành cho kháng nguyên trên các tế bào lympho đang trong giai đoạn phát triển nhận diện các phân tử MHC trong tuyến ức và truyền đạt tín hiệu để cho tế bào tồn tại và tăng sinh.

Điều này bảo đảm cho chỉ có các tế bào có các thụ thể dành cho kháng nguyên (các phân tử MHC của bản thân) chính xác mới hoàn thành được quá trình chín của chúng. Các tế bào lympho B và T chưa chín cũng được chọn lọc dựa trên khả năng nhận diện với ái lực cao các kháng nguyên của chính cơ thể tương ứng có mặt trong tuỷ xương và tuyến ức. Quá trình này được gọi là chọn lọc âm tính (negative selection). Mục đích của quá trình này là nhằm loại bỏ các tế bào lympho có tiềm năng gây nguy hiểm cho cơ thể vì các tế bào này có thể phản ứng chống lại chính các kháng nguyên của bản thân cơ thể mà các kháng nguyên này thì lại có ở khắp mọi nơi trong cơ thể kể cả trong các cơ quan lympho trung ương.

Sẽ dễ hiểu hơn các quá trình chín chọn lọc của các tế bào lympho B và T nếu chúng ta nghiên cứu riêng rẽ từng loại tế bào. Tuy nhiên trước tiên chúng ta hãy xem xét đến sự kiện trung tâm của quá trình và sự kiện này diễn ra giống nhau đối với cả hai dòng tế bào đó là sự tái tổ hợp và biểu hiện của các gene

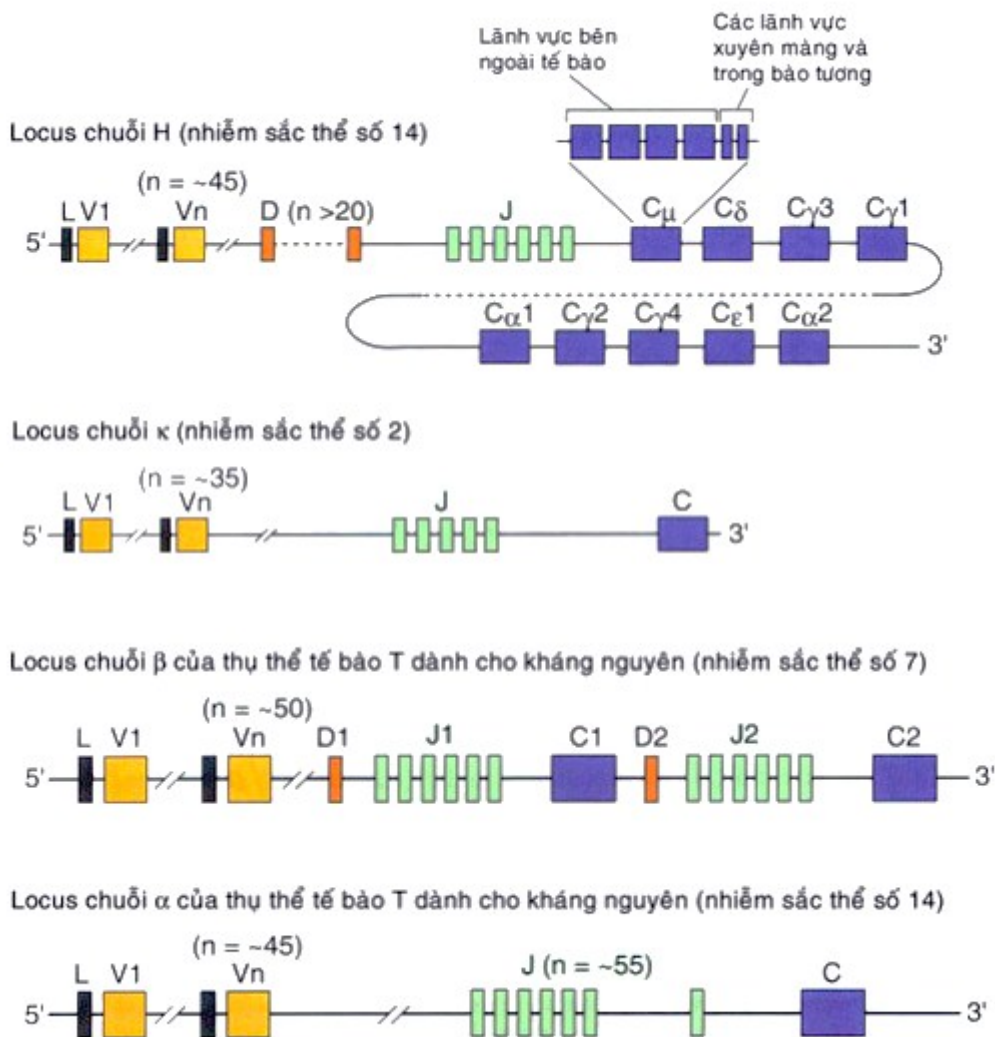
mã hoá các thụ thể dành cho kháng nguyên.

Sự tạo thành tính đa dạng của các thụ thể dành cho kháng nguyên

Sự biểu lộ của các thụ thể của các tế bào T và B dành cho kháng nguyên được bắt đầu bằng việc tái tổ hợp thân của các mảnh gene mã hoá cho các vùng biến đổi của các thụ thể, và tính đa dạng của các thụ thể được tạo ra ngay chính trong quá trình này. Các tế bào gốc tạo máu ở tuỷ xương và các tế bào tiền thân dòng lympho ở giai đoạn sớm có chứa các gene mã hoá kháng thể và thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên ở trong các cấu hình di truyền hay dòng gốc (germline).

Trong dạng cấu hình này thì ở mỗi locus trong số các locus mã hoá cho các chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể và các locus mã hoá cho các chuỗi a và chuỗi b của thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên đều có chứa nhiều gene mã hoá cho vùng biến đổi (vùng V) (có thể tới hàng trăm gene) và một hoặc vài gene mã hoá cho vùng hằng định (vùng C) (Hình 9.9). Xen giữa các gene vùng V và gene vùng C là một vài mảnh nhỏ các nucleotide được gọi là các mảnh gene J (joining) và D (diversity). (Tất cả các locus gene mã hoá thụ thể dành cho kháng nguyên đều có chứa các gene V, J và C nhưng chỉ có các locus mã hoá chuỗi nặng của kháng thể và chuỗi b của thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên là có chứa thêm các mảnh của gene D). Khi một tế bào tiền thân dòng lympho hướng phát triển thành một tế bào lympho B thì sẽ xảy ra hiện tượng tái tổ hợp một mảnh gene V_H của kháng thể với một mảnh gene D và một mảnh gene J.

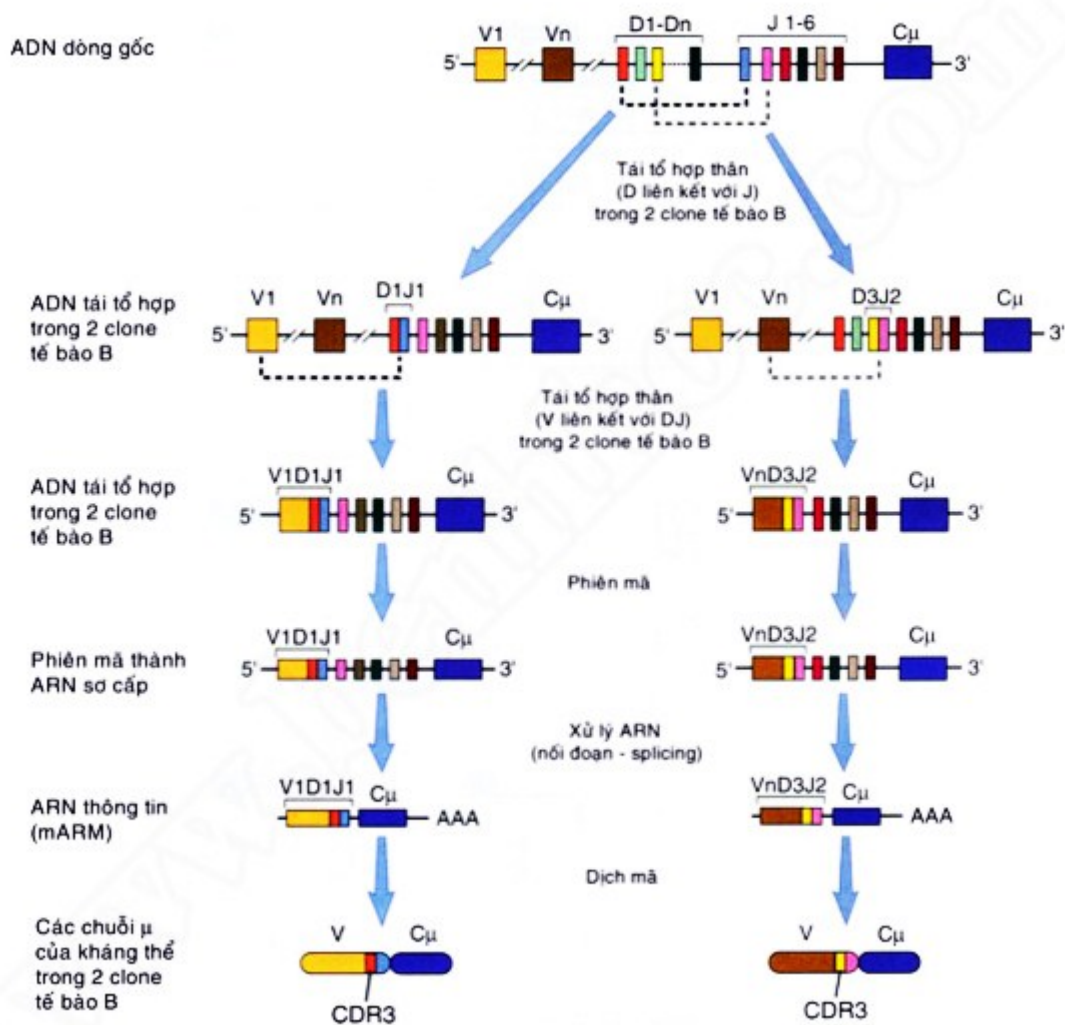
Các mảnh này được tổ hợp lại với nhau một cách ngẫu nhiên (Hình 9.10). Vì thế tế bào đã hướng phát triển thành tế bào B nhưng hãy còn là tế bào B non lúc này sẽ có một gene tái tổ hợp V-D-J nằm trong locus mã hoá chuỗi nặng của kháng thể. Gene này được phiên mã; và ở trong ARN sơ cấp, phức hợp V-D-J được dịch chuyển và nối vào ARN thứ nhất của vùng C chịu trách nhiệm mã hoá chuỗi m để tạo thành ARN thông tin mã hoá cho toàn bộ chuỗi m. ARN thông tin mã hoá cho chuỗi m này được dịch mã để tạo ra chuỗi nặng m, đây là protein kháng thể đầu tiên được tổng hợp trong quá trình chín của tế bào B. Một quá trình tái tổ hợp ADN và chuyển dịch đoạn ARN cũng diễn ra với cách thức tương tự để tạo ra một chuỗi nhẹ ở trong các tế bào lympho B và các chuỗi a và b của thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên ở trong các tế bào lympho T.



Hình 9.9: Các locus gene mã hoá thụ thể dành cho kháng nguyên ở dòng gốc. Sự tái tổ hợp thân của các mảnh gene V với J hoặc các mảnh gen V, D và J với nhau được thực hiện bởi một tập hợp các enzyme có tên gọi là V(D)J recombinase. Thành phần đặc hiệu với các tế bào lympho của enzyme V(D)J recombinase bao gồm các protein được mã hoá bởi các gene hoạt hoá recombinase (recombinase-activating gene) có ký hiệu là (RAG)-1 và (RAG)-2. Thành phần này nhận diện các đoạn ADN nằm bên cạnh các mảnh gene V, D và J của thụ thể dành cho kháng nguyên. Kết quả của quá trình nhận diện này là enzyme recombinase đem các mảnh V, D và J lại gần nhau. Sau đó các enzyme exonuclease sẽ cắt ở đầu của các mảnh gene này.

Các mảnh ADN vừa bị cắt này sẽ được nối lại với nhau nhờ các enzyme ligase để tạo ra gene V-J hoặc gene V-D-J tái tổ hợp có chiều dài hoàn chỉnh (Hình 9.10). Thành phần đặc hiệu với các tế bào lympho của enzyme V(D)J recombinase chỉ có ở các tế bào lympho B và T non. Mặc dù chính các enzyme này có thể tái tổ hợp tất cả các gene mã hoá kháng thể và thụ thể của tế bào T

dành cho kháng nguyên nhưng các mảnh gene nguyên vẹn mã hoá các chuỗi nặng (chuỗi H) và chuỗi nhẹ (chuỗi L) của kháng thể lại chỉ có ở các tế bào B. Tương tự như vậy, các gene nguyên vẹn mã hoá các chuỗi a và b của thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên lại chỉ có ở các tế bào T. Cho đến nay người ta còn chưa rõ các cơ chế liên quan đến việc bộc lộ các thụ thể có tính đặc hiệu theo từng dòng tế bào T hay B như vậy.



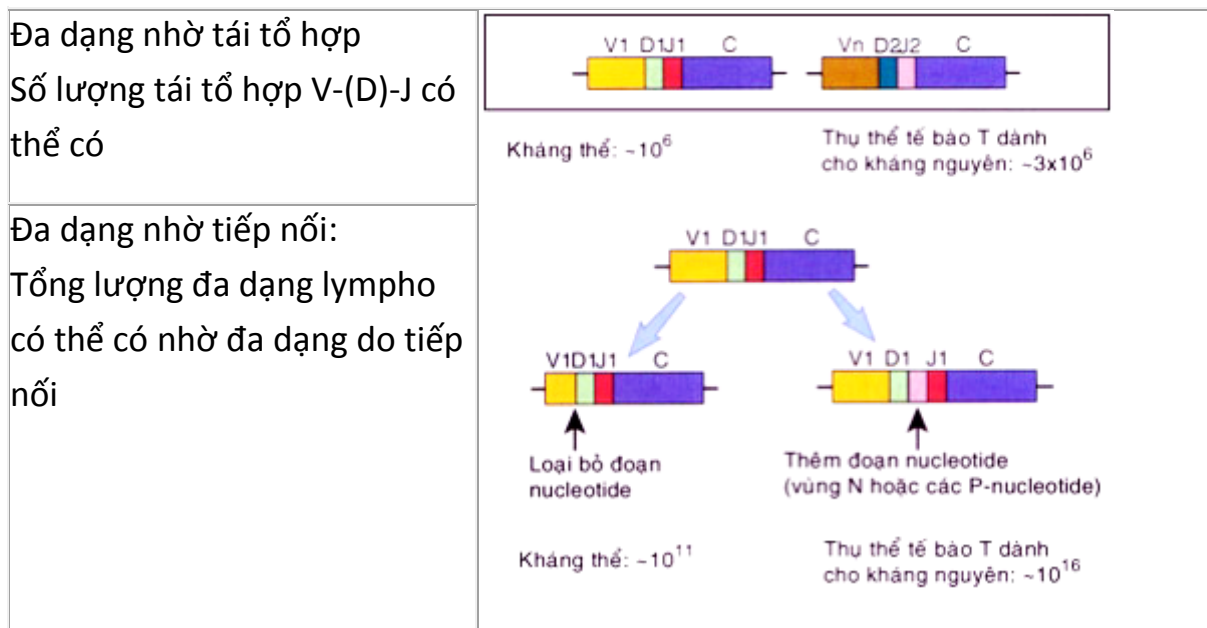
Hình 9.10: Tái tổ hợp và biểu lộ các gene mã hoá kháng thể

Tính đa dạng của các thụ thể dành cho kháng nguyên được tạo ra do các clone tế bào khác nhau sử dụng các tổ hợp các mảnh gene V, D và J khác nhau (điều này được gọi là sự đa dạng nhờ tổ hợp – combinatorial diversity). Sự đa dạng này còn phong phú hơn nữa do những biến đổi các đoạn nucleotide ở những chỗ tiếp nối giữa các mảnh gene V, (D), và J (được gọi là đa dạng nhờ tiếp nối – junctional diversity) (Hình 9.11). Mức độ đa dạng nhờ tổ hợp bị giới hạn bởi số lượng các mảnh gene V, D và J sẵn có để có thể tổ hợp với nhau còn độ đa

dạng nhờ các biến đổi ở vị trí tiếp nối giữa các mảnh gene này với nhau thì gần như không có giới hạn. Tính đa dạng nhờ tiếp nối được tạo ra do hai loại biến đổi đoạn, cả hai kiểu biến đổi đoạn này đều tạo ra được nhiều đoạn gene khác nhau hơn là số đoạn gene có ở trong các gene dòng gốc. Thứ nhất, các enzyme exonuclease có thể loại bỏ các nucleotide ra khỏi các mảnh gene V, D và J tại thời điểm tái tổ hợp, và nếu các đoạn tái tổ hợp thu được không chứa các đơn vị mã kết thúc (stop codon) hoặc đơn vị mã vô nghĩa (nonsense codon) thì rất nhiều đoạn gene khác nhau và các đoạn gene mới có thể được tạo ra.

Thứ hai là có một enzyme có tên terminal deoxynucleotidyl transferase - viết tắt là TdT) có chức năng lấy những nucleotide không phải của các gene dòng gốc và lắp ngẫu nhiên các nucleotide này vào các vị trí trong tái tổ hợp V(D)J để tạo thành các vùng được gọi là vùng N (N-region). Ngoài ra, trong một giai đoạn trung gian của quá trình tái tổ hợp V(D)J các đoạn ADN “tàn dư” (overhanging DNA) cũng có thể được tạo ra và các đoạn này sau đó được thay thế bởi các “P-nucleotide” sẽ còn tạo ra nhiều biến đổi hơn nữa tại các vị trí tái tổ hợp. Kết quả của các biến đổi đa dạng ở những chỗ tiếp nối này là tạo cho đoạn nucleotide ở vị trí tiếp nối của tái tổ hợp V(D)J mã hoá mỗi kháng thể hoặc thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên khác hẳn với đoạn nucleotide ở vị trí tiếp nối của tái tổ hợp V(D)J mã hoá các kháng thể hoặc thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên khác.

Chính đoạn tiếp nối này mã hoá cho các acid amine của vùng quyết định bổ cứu thứ ba (vùng CDR3), là vùng có mức độ biến đổi lớn nhất trong số các vùng quyết định bổ cứu và cũng là vùng có vai trò quan trọng nhất đối với việc nhận diện kháng nguyên. Vì thế sự đa dạng nhờ tiếp nối đã tạo ra tính biến đổi lớn nhất tại những vùng gắn kháng nguyên của các phân tử kháng thể hoặc các thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên. Trong quá trình tạo ra sự đa dạng ở chỗ tiếp nối, rất nhiều gene được tạo ra mà không mã hoá cho một protein nào cả, các gene này là các gene vô dụng. Đây là cái giá mà hệ thống miễn dịch phải trả nhằm tạo ra được sự đa dạng kỳ diệu trong tính đặc hiệu của đáp ứng miễn dịch. Nguy cơ tạo ra những gene không có chức năng nào cả cũng là lý do tại sao quá trình chín của các tế bào lympho cần phải trải qua các điểm kiểm soát mà tại đó chỉ có các tế bào có tác thụ thể hữu ích mới được chọn lọc để cho phép tồn tại.



Hình 9.11: Các cơ chế tạo nên tính đa dạng của thụ thể dành cho kháng nguyên

Quá trình chín và chọn lọc của các tế bào lympho B

Quá trình chín của các tế bào lympho B diễn ra chủ yếu ở trong tủy xương (Hình 9.12). Các tế bào gốc đa tiềm năng hướng biệt hoá thành các tế bào dòng B tăng sinh dưới tác dụng của IL-7 làm tăng số lượng các tế bào tiền thân dòng B được gọi là các tế bào hướng dòng B (pro-B cell). Bước tiếp theo của quá trình chín là các tế bào tiền B (pre-B cell), các gene mã hoá kháng thể ở locus chuỗi nặng trên một nhiễm sắc thể tái tổ hợp với nhau làm tăng số lượng các protein của chuỗi nặng m. Hầu hết protein này nằm ở trong bào tương và dấu hiệu có các protein chuỗi m ở trong bào tương là dấu hiệu đặc trưng của các tế bào tiền B. Một số protein chuỗi m này đã được biểu lộ ra bề mặt tế bào cùng với hai protein cố định khác tương tự như các chuỗi nhẹ tạo nên phức hợp thụ thể của tế bào tiền B. Người ta chưa rõ thụ thể của tế bào tiền B này có nhận diện cái gì hay không và nếu nhận diện thì nhận diện cái gì hay chỉ đơn giản là việc các phân tử này kết hợp lại với nhau sẽ chuyển các tín hiệu thúc đẩy khả năng tồn tại và tăng sinh của các tế bào có các thụ thể này. Đây là điểm kiểm soát đầu tiên trong quá trình phát triển của các tế bào B. Điểm này chọn lọc và nhân rộng số lượng tất cả các các tế bào tiền B có chuỗi nặng m có chức năng. Nếu chuỗi m không được tạo ra có thể do tái tổ hợp sai gene mã

hoá chuỗi m thì tế bào sẽ không được lựa chọn và chúng sẽ chết theo cơ chế chết tế bào theo chương trình.

ADN, ARN mã hoá kháng thể	ADN dòng gốc	ADN dòng gốc	Gene chuỗi H tái tổ hợp (VDJ); mARN chuỗi m	Gene chuỗi H tái tổ hợp; các gene chuỗi k hoặc l; mARN chuỗi m và k hoặc l	Nối đoạn theo một trong hai cách trong quá trình phiên mã sơ cấp để tạo nên mARN mã hoá chuỗi Cm và Cd
Kháng thể biểu lộ trên bề mặt	Không	Không	Chuỗi m trong bào tương và chuỗi m gắn với thụ thể tế bào tiền B	IgM trên màng tế bào (chuỗi nặng m + chuỗi nhẹ k hoặc l)	IgM và IgD trên màng tế bào

Hình 9.12: Các bước trong quá trình chín và chọn lọc của các tế bào lympho B. Protein m và phức hợp thụ thể của tế bào tiền B phát tín hiệu cho hai quá trình khác. Một quá trình là dập tắt quá trình tái tổ hợp mã hoá chuỗi nặng của kháng thể ở trên nhiễm sắc thể thứ 2, vì thế mỗi tế bào B chỉ có thể bộc lộ các kháng thể có nguồn gốc từ một trong hai allele di truyền từ bố mẹ.

Quá trình này được gọi là loại trừ allele (allelic exclusion) và điều này bảo đảm cho mỗi tế bào chỉ biểu lộ các thụ thể có cùng một tính đặc hiệu mà thôi. Một tín hiệu thứ hai châm ngòi cho sự tái tổ hợp ở locus mã hoá chuỗi nhẹ của kháng thể, đầu tiên là chuỗi k sau đó là chuỗi l. Bất kỳ chuỗi nhẹ nào được tạo ra mà có chức năng thì đều sẽ gắn vào chuỗi m để tạo thành một thụ thể dành cho kháng nguyên có cấu trúc đầy đủ và có bản chất là IgM trên màng tế bào. Thụ thể này sau đó lại dẫn truyền các tín hiệu thúc đẩy tế bào tồn tại và tăng

sinh, và như vậy đã duy trì và nhân rộng số lượng các tế bào biểu lộ các thụ thể dành cho kháng nguyên có cấu trúc hoàn chỉnh (đây là điểm kiểm soát thứ hai trong quá trình chín của tế bào lympho B). Các tín hiệu từ thụ thể dành cho kháng nguyên dập tắt quá trình sản xuất ra enzyme recombinase cũng như dừng không cho tái tổ hợp thêm nữa tại các locus chuỗi nhẹ không tái tổ hợp.

Kết quả là mỗi tế bào B chỉ tạo ra hoặc là chuỗi nhẹ k hoặc là chuỗi nhẹ l từ một trong hai allele di truyền từ bố mẹ. Sự tồn tại của hai tập hợp gene chuỗi nhẹ chỉ đơn giản là làm tăng cơ hội thực hiện thành công việc tái tổ hợp gene và biểu lộ của thụ thể. Các tế bào B có IgM trên bề mặt được gọi là các tế bào B non (immature B cell). Tế bào này sẽ tiếp tục chín thêm ở trong tuỷ xương hoặc sau khi đã rời tuỷ xương vào các mô lympho ngoại vi. Bước chín cuối cùng liên quan đến việc đồng biểu lộ các phân tử IgM và IgD trên bề mặt tế bào. Điều này diễn ra là do ARN tái tổ hợp V(D)J mã hoá chuỗi nặng có thể kết nối vào với ARN mã hoá Cm hoặc ARN mã hoá Cd làm tăng số lượng tương ứng các ARN thông tin mã hoá chuỗi m hoặc chuỗi d. Người ta thấy rằng khả năng các tế bào B đáp ứng với các kháng nguyên tăng lên khi có sự đồng biểu lộ IgM và IgD trên màng của chúng, nhưng tại sao lại cần phải có cả hai loại thụ thể này thì chưa rõ. Các tế bào B có cả IgM và IgD trên màng của chúng thì được gọi là các tế bào B chín (mature B cell) và tế bào này có khả năng đáp ứng với các kháng nguyên ở trong các mô lympho ngoại vi.

Mức độ đa dạng trong tính đặc hiệu của các tế bào B còn được chỉnh sửa thêm bằng quá trình chọn lọc âm tính. Theo quá trình này, nếu tế bào B non gắn với ái lực cao vào các kháng nguyên ở trong tuỷ xương thì tế bào sẽ bị chặn lại không cho chín thêm nữa. Tế bào B này có thể chết theo chương trình hoặc có thể tái hoạt hoá enzyme recombinase để tạo ra một chuỗi nhẹ thứ hai và thay đổi tính đặc hiệu của thụ thể dành cho kháng nguyên (quá trình này được gọi là biên tập lại thụ thể - receptor editing). Hầu hết các kháng nguyên thường thấy trong tuỷ xương là các kháng nguyên của bản thân cơ thể và chúng có mặt với số lượng lớn ở khắp mọi nơi trên cơ thể ví dụ như các protein trong máu, các phân tử giống nhau có trên màng của nhiều loại tế bào. Vì thế, quá trình chọn lọc âm tính đã loại đi các tế bào tiềm ẩn nguy cơ nhận diện và phản ứng chống lại chính các kháng nguyên của bản thân có ở mọi nơi trên cơ thể.

Quá trình tái tổ hợp các gene mã hoá kháng thể là quá trình ngẫu nhiên và

không có tính thiên vị theo di truyền về phía nhận diện các vi sinh vật. Thực ra các thụ thể này được tạo ra có khả năng nhận diện các kháng nguyên của rất nhiều loại vi sinh vật khác nhau mà hệ thống miễn dịch phải chống lại chúng. Dường như sự đa dạng trong tính đặc hiệu của các tế bào B được tạo ra một cách ngẫu nhiên rồi sau đó được chọn lọc dương tính để biểu lộ các thụ thể nguyên vẹn và chọn lọc âm tính để loại bỏ các tế bào có khả năng nhận diện mạnh các kháng nguyên của cơ thể. Những gì còn lại sau các quá trình chọn lọc này là một tập hợp các tế bào lympho B chín có khả năng nhận diện tất cả các kháng nguyên của vi sinh vật mà mỗi cá thể có thể phải tiếp xúc với chúng.

Quá trình chín và chọn lọc của các tế bào lympho T

Quá trình chín của các tế bào lympho T có một số đặc điểm riêng biệt, chủ yếu liên quan đến tính đặc hiệu của các tiểu quần thể tế bào lympho T đối với các peptide được trình diện bởi các phân tử MHC thuộc các lớp khác nhau. Các tế bào tiền thân dòng T di chuyển từ tuỷ xương vào tuyến ức, toàn bộ quá trình chín của tế bào lympho T sẽ diễn ra tại đây (Hình 9.13).

Các tế bào tiền thân non nhất là các tế bào hướng dòng T (pro-T cell) hay còn gọi là các tế bào T lưỡng âm tính (double-negative T cell) do các tế bào này không có cả phân tử CD4 lẫn phân tử CD8. Các tế bào tăng sinh về số lượng chủ yếu dưới tác động của IL-7 do tuyến ức sản xuất. Một số tế bào tiền thân của tế bào lưỡng âm tính này sẽ thực hiện quá trình tái tổ hợp các gene mã hoá chuỗi b của thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên do enzyme V(D)J recombinase thực hiện. (Các tế bào T có thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên cấu trúc bởi hai chuỗi g và d cũng diễn ra cùng quá trình tái tổ hợp tương tự trong các locus mã hoá các chuỗi g và d này. Tuy nhiên có vẻ như các tế bào này là một dòng tế bào riêng biệt nên sẽ không đề cập đến ở phần tiếp theo). Nếu các protein của chuỗi b được tổng hợp thì nó sẽ được biểu lộ ra bề mặt tế bào cùng với một phân tử protein có tên là pre-Ta để tạo nên phức hợp thụ thể của tế bào tiền T.

Nếu tế bào hướng dòng T không tổng hợp được đầy đủ chuỗi b thì tế bào sẽ chết. Khi phức hợp thụ thể của tế bào tiền T được lắp ráp xong, hoặc khi nó nhận diện một phối tử nào đó mà người ta chưa rõ, thì phức hợp thụ thể này sẽ truyền các tín hiệu vào bên trong tế bào. Các tín hiệu từ phức hợp thụ thể này thúc đẩy tế bào tồn tại và tăng sinh cùng các quá trình diễn ra sau đó như loại trừ allele ở locus mã hoá chuỗi b của thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên, tái tổ hợp gene mã hoá chuỗi a của thụ thể của tế bào T dành cho

kháng nguyên, rất giống với các tín hiệu từ thụ thể của tế bào tiền B trong quá trình phát triển của các tế bào B. Các tế bào không tạo ra được chuỗi a và thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên có cấu trúc hoàn chỉnh sẽ chết. Các tế bào sống sót là các tế bào bộc lộ cả hai phân tử là CD4 và CD8 và các tế bào này được gọi là các tế bào T lưỡng dương tính (double-positive T cell) (các tế bào này còn được gọi là các tế bào tuyến ức lưỡng dương tính, double-positive thymocyte vì chúng chỉ có ở tuyến ức).

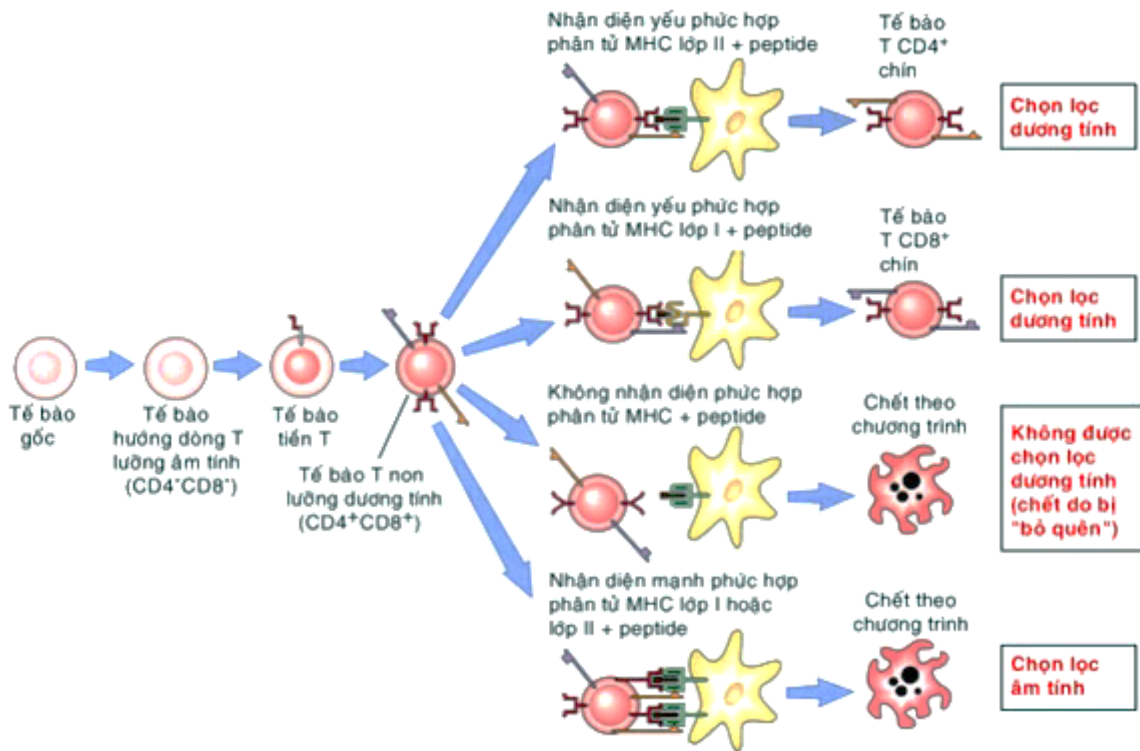
Các clone tế bào T lưỡng dương tính bộc lộ các thụ thể của tế bào T có cấu trúc là các chuỗi a và b dành cho các kháng nguyên khác nhau. Nếu thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên của một tế bào T nhận diện một phân tử MHC ở trong tuyến ức trình diện một peptide của cơ thể thì tế bào T đó sẽ được lựa chọn cho tồn tại. Tế bào T không nhận diện được phân tử MHC như vậy trong tuyến ức thì tế bào T đó sẽ chết theo quá trình chết tế bào theo chương trình vì chúng là các tế bào vô ích, do không có khả năng nhận diện được các kháng nguyên mà các phân tử MHC của chính cơ thể đó trình diện. Như vậy quá trình này đã giữ lại các tế bào T có ích là tế bào biết nhận diện kháng nguyên do phân tử MHC trình diện và do vậy được gọi là quá trình chọn lọc dương tính.

Trong quá trình này các tế bào T nào có thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên nhận diện phức hợp peptide-phân tử MHC lớp I sẽ giữ lại phân tử CD8 là đồng thụ thể của phân tử MHC lớp I còn phân tử CD4 sẽ bị loại bỏ. Ngược lại thì các tế bào T nào nhận diện phức hợp peptide-phân tử MHC lớp II sẽ giữ lại phân tử CD4 là đồng thụ thể của phân tử MHC lớp II còn phân tử CD8 sẽ bị loại bỏ. Bằng cách đó đã tạo ra các tế bào T đơn dương tính (single-positive T cell) là các tế bào chỉ có phân tử CD8 hoặc phân tử CD4 và có khả năng nhận diện tương ứng các kháng nguyên do các phân tử MHC lớp I hoặc lớp II trình diện. Trong quá trình này thì chức năng của các tế bào T cũng đã trở nên tách biệt. Các tế bào $TC8^{+}$ khi được hoạt hoá thì có khả năng trở thành tế bào lympho T gây độc còn tế bào $TC4^{+}$ thì trở thành các tế bào T hỗ trợ. Tuy nhiên người ta vẫn chưa rõ bằng cách nào mà việc xuất hiện đồng thụ thể lại có thể làm cho tế bào có các chức năng khác biệt như vậy.

Các tế bào T non lưỡng dương tính có các thụ thể nhận diện mạnh mẽ các phức hợp peptide-phân tử MHC ở trong tuyến ức sẽ bị chết do chết tế bào theo chương trình và quá trình này được gọi là chọn lọc âm tính. Quá trình

chọn lọc âm tính có vai trò loại bỏ các tế bào lympho T có thể phản ứng theo lối bất lợi chống lại các protein của chính cơ thể có trong tuyến ức mà cũng chính các protein này cũng lại có mặt ở khắp mọi nơi trong cơ thể. Điều ngạc nhiên là cả quá trình chọn lọc dương tính lẫn chọn lọc âm tính đều lấy việc nhận diện các phức hợp peptide-phân tử MHC của cơ thể là cơ sở tuyển chọn và đều diễn ra trong tuyến ức. (Lưu ý là tuyến ức chỉ có thể chứa các phân tử MHC và các peptide của cơ thể còn các peptide của vi sinh vật thì có xu hướng được tập trung ở các cơ quan lympho ngoại vi chứ không được đưa đến tuyến ức). Một cách lý giải khả dĩ cho các kết quả khác nhau này đó là nếu một thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên nhận diện một phức hợp peptide-phân tử MHC của chính cơ thể với háo tính (avidity) thấp thì tế bào sẽ được chọn lọc dương tính còn nếu nhận diện với háo tính cao thì tế bào sẽ bị chọn lọc âm tính.

Nhận diện với háo tính cao xảy ra nếu như peptide ấy của cơ thể có nồng độ cao trong tuyến ức (và vì thế cũng có nồng độ cao ở khắp cơ thể) đồng thời tế bào T có thụ thể có ái lực cao với peptide đó. Đó là các tình huống mà việc nhận diện kháng nguyên có thể tạo ra các đáp ứng miễn dịch nguy hiểm chống lại các kháng nguyên của bản thân cơ thể và do vậy tế bào T đó cần phải bị loại bỏ. Việc nhận diện với háo tính thấp các peptide của cơ thể có vẻ như vô hại. Giống như trong trường hợp các tế bào B, khả năng nhận diện các kháng nguyên lạ tùy thuộc vào từng tình huống nhất định. Các tế bào T khi ở trong tuyến ức thì nhận diện yếu các kháng nguyên của cơ thể nhưng khi ra ngoại vi thì lại có thể nhận diện và đáp ứng rất mạnh đối với các kháng nguyên của vi sinh vật từ ngoài xâm nhập vào cơ thể.



Hình 9.13: Các bước trong quá trình chín và chọn lọc các tế bào lympho T bị giới hạn bởi các phân tử MHC

BÀI 13. VI SINH VẬT NÉ TRÁNH MIỄN DỊCH BẨM SINH

Các vi sinh vật gây bệnh đã tiến hoá để chống lại các cơ chế của miễn dịch bẩm sinh và vì thế chúng có thể xâm nhập và trú ngụ bên trong cơ thể túc chủ (bảng 2.13). Một số vi khuẩn nội bào có khả năng chống lại các cơ chế tấn công chúng ở bên trong các tế bào làm nhiệm vụ thực bào. Ví dụ như *Listeria monocytogenes* sản sinh ra một protein giúp chúng có thể thoát ra khỏi các bọt thực bào để xâm nhập vào bào tương của các tế bào đã ăn chúng, và khi đã ở bào tương thì chúng không còn chịu tác động của các chất trung gian hoá học ô-xy hoạt động và nitric oxide (là những chất chủ yếu được tạo ra trong các phagolysosome) nữa. Thành của các vi khuẩn *Mycobacterium* có chứa một thành phần lipid có tác dụng ức chế quá trình hoà màng của các bọt có chứa các vi khuẩn đã bị nuốt vào với các lysosome. Các vi sinh vật khác thì lại có thành tế bào của chúng có khả năng kháng lại tác động của bổ thể. Như sẽ còn

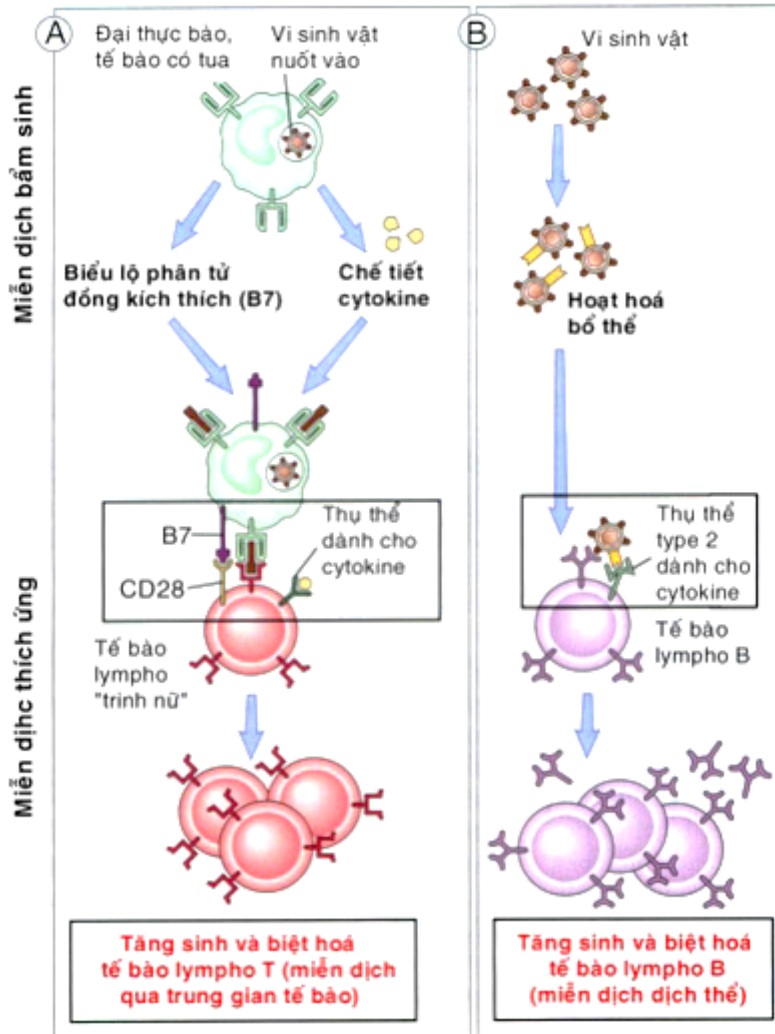
được trình bày trong các chương 6 và 8, chính những cơ chế như vậy đã giúp cho các vi sinh vật kháng lại các cơ chế thực hiện của đáp ứng miễn dịch dịch thể và đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào.

Bảng 2.13: Các phương thức né tránh miễn dịch bẩm sinh của vi sinh vật

Cách thức né tránh	Ví dụ	Cơ chế
Kháng lại hiện tượng thực bào	Pneumococcus	Polysaccharide của vỏ vi khuẩn ức chế hiện tượng thực bào
Kháng lại các chất trung gian hoá học ô-xy hoạt động trong các tế bào làm nhiệm vụ thực bào	Các vi khuẩn Staphylococcus	Sản sinh ra enzyme catalase có tác dụng phá vỡ các gốc ô-xy hoạt động
Kháng lại hoạt tính của bổ thể (con đường không cổ điển)	Neisseria meningitidis Streptococcus	Bộc lộ acid sialic trên bề mặt để ức chế các enzyme chuyển đổi C3 và C5 convertase Protein M ức chế không cho C3 bám vào vi sinh vật và C3b bám vào các thụ thể dành cho bổ thể
Kháng lại các peptide kháng sinh diệt khuẩn	Pseudomonas	Tổng hợp ra các LPS có cấu trúc biến đổi để kháng lại hoạt tính của các peptide kháng sinh này

Vai trò kích thích các đáp ứng miễn dịch thích ứng của miễn dịch tự nhiên

Chúng ta vừa phân tích các cách thức hệ thống miễn dịch bẩm sinh nhận diện các vi sinh vật và chống lại sự xâm nhập của chúng. Như đã trình bày ở đầu chương, ngoài các chức năng đề kháng thì đáp ứng miễn dịch bẩm sinh chống lại các vi sinh vật còn đóng vai trò quan trọng trong việc cảnh báo và báo động cho hệ thống miễn dịch thích ứng rằng cần phải có một đáp ứng miễn dịch hiệu quả hơn. Phần còn lại của chương này chúng ta sẽ đề cập đến một số cơ chế các đáp ứng miễn dịch bẩm sinh kích thích các đáp ứng miễn dịch thích ứng.



Hình 2.14: Vai trò kích thích miễn dịch thích ứng của miễn dịch bẩm sinh

Các đáp ứng miễn dịch bẩm sinh tạo ra các phân tử đóng vai trò như “tín hiệu thứ hai” (kháng nguyên là tín hiệu thứ nhất) để hoạt hoá các tế bào lympho T và B. Trong chương 1 chúng ta đã đề cập đến giả thuyết cho rằng để có thể hoạt hoá một cách toàn diện các tế bào lympho đặc hiệu với kháng nguyên thì cần có hai tín hiệu: kháng nguyên chính là tín hiệu thứ nhất còn lại thì các vi sinh vật, các đáp ứng của miễn dịch bẩm sinh chống lại vi sinh vật hay các tổn thương của tế bào chủ do tác động của vi sinh vật có thể đóng vai trò là tín hiệu thứ hai (1.9). Yêu cầu cần có các tín hiệu thứ hai có liên quan đến vi sinh vật là để bảo đảm rằng các tế bào lympho đáp ứng chống lại các tác nhân gây bệnh chứ không chống lại các chất vô hại và không có bản chất từ vi sinh vật lây nhiễm. Trong các mô hình thực nghiệm hoặc khi sử dụng vaccine thì có thể tạo ra được các đáp ứng miễn dịch thích ứng bằng cách cho cơ thể tiếp xúc với kháng nguyên mà không cần tiếp xúc với toàn bộ vi sinh vật.

Trong tất cả những trường hợp này thì các kháng nguyên thường được đưa vào cơ thể cùng với các **tá chất** (adjuvant) có tác dụng tạo ra các phản ứng miễn dịch bẩm sinh giống như phản ứng do vi sinh vật hoàn chỉnh gây ra. Trên thực tế thì rất nhiều tá chất chính là các sản phẩm của vi sinh vật. Bản chất và các cơ chế tác động của tín hiệu thứ hai sẽ được mô tả chi tiết trong phần trình bày về quá trình hoạt hoá các tế bào lympho B và T trong các chương 5 và 7. Trong chương này chúng ta đề cập đến hai ví dụ minh hoạ về các tín hiệu thứ hai được tạo ra trong các đáp ứng miễn dịch bẩm sinh (hình 2.14).

Các vi sinh vật hoặc IFN- γ do các tế bào NK đáp ứng với vi sinh vật tạo ra kích thích các tế bào có tua và các đại thực bào tạo ra hai loại tín hiệu thứ hai có thể hoạt hoá các tế bào lympho T. Thứ nhất là trên bề mặt các tế bào có tua và các đại thực bào có các phân tử được gọi là các **đồng kích thích tố** (costimulator), các phân tử này bám vào các thụ thể trên bề mặt các tế bào T “trình nữ” đồng thời với việc nhận diện kháng nguyên sẽ có tác dụng hoạt hoá các tế bào T. Thứ hai là các tế bào có tua và các đại thực bào chế tiết ra IL-12 là cytokine có tác dụng kích thích quá trình biệt hoá các tế bào T “trình nữ” thành các tế bào thực hiện trong đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Các vi khuẩn trong máu hoạt hoá hệ thống bổ thể theo con đường không cổ điển. Một trong số các protein được tạo ra trong quá trình hoạt hoá bổ thể là C3d sẽ gắn theo kiểu đồng hoá trị vào vi sinh vật. Khi các tế bào lympho B nhận diện các kháng nguyên của vi sinh vật bằng các thụ thể của chúng dành cho kháng nguyên thì cùng lúc đó các tế bào lympho B cũng nhận diện C3d phủ trên bề mặt vi sinh vật bằng thụ thể của tế bào B dành cho C3d. Sự phối hợp đồng thời nhận diện kháng nguyên và nhận diện C3d sẽ khởi động quá trình biệt hoá tế bào B thành tế bào plasma chế tiết kháng thể. Bằng cách đó một yếu tố bổ thể đã đóng vai trò như là tín hiệu thứ hai để khởi động các đáp ứng miễn dịch thích ứng.

Các ví dụ trên đây cho thấy một đặc điểm quan trọng của các tín hiệu thứ hai đó là các tín hiệu này không chỉ kích thích đáp ứng miễn dịch thích ứng mà còn định hướng bản chất của đáp ứng miễn dịch thích ứng. Các vi sinh vật ký sinh bên trong tế bào và các vi sinh vật đã bị các tế bào làm nhiệm vụ thực bào nuốt vào thì cần được loại bỏ nhờ đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào, là một đáp ứng miễn dịch thích ứng do các tế bào lympho T thực hiện. Các vi sinh

vật bị nuốt vào hoặc sống trong các đại thực bào sẽ tạo ra tín hiệu thứ hai được gọi là các đồng kích thích tố và IL-12 có tác dụng kích thích đáp ứng của tế bào T. Ngược lại thì các vi sinh vật trong máu cần bị loại bỏ bởi các kháng thể là sản phẩm của các tế bào lympho B tạo ra trong các đáp ứng miễn dịch dịch thể. Các vi sinh vật trong máu hoạt hoá hệ thống bổ thể sau đó bổ thể lại kích thích hoạt hoá các tế bào B để sản xuất kháng thể. Bằng cách đó các loại vi sinh vật khác nhau tạo ra các đáp ứng miễn dịch bẩm sinh khác nhau, các đáp ứng này sau đó lại kích thích các loại đáp ứng miễn dịch thích ứng khác nhau để chống lại một cách hiệu quả nhất các tác nhân gây bệnh nhiễm trùng khác nhau.

Tóm tắt

- Tất cả các cơ thể đa bào đều có các cơ chế tự đề kháng chống lại nhiễm trùng, các cơ chế này tạo nên miễn dịch bẩm sinh.
- Các cơ chế của đáp ứng miễn dịch bẩm sinh chống lại vi sinh vật chứ không chống lại các chất không có bản chất từ vi sinh vật. Các cơ chế này đặc hiệu với các cấu trúc chung có trên các loại vi sinh vật khác nhau. Các cơ chế này được thực hiện thông qua các thụ thể được mã hoá bởi các gene ở dòng gốc và các đáp ứng không mạnh hơn sau mỗi lần tiếp xúc với vi sinh vật.
- Các thành phần chính của miễn dịch bẩm sinh là các biểu mô, các tế bào làm nhiệm vụ thực bào, các tế bào giết tự nhiên (tế bào NK), các cytokine, các protein trong huyết tương bao gồm các protein của hệ thống bổ thể.
- Biểu mô cung cấp các hàng rào vật lý ngăn cản sự xâm nhập của vi sinh vật, biểu mô sản xuất ra các chất kháng sinh và trong biểu mô còn có các tế bào lympho có khả năng ngăn ngừa nhiễm trùng.
- Các tế bào chính làm nhiệm vụ thực bào là bạch cầu trung tính, các tế bào mono/đại thực bào. Đây là các tế bào máu đã được điều động từ máu đến các vị trí xảy ra nhiễm trùng, tại đây chúng nhận diện các vi sinh vật nhờ các thụ thể đặc hiệu trên bề mặt của chúng. Các bạch cầu trung tính và đại thực bào nuốt các vi sinh vật sau đó phá huỷ chúng ở bên trong các tế bào này. Các tế bào này còn chế tiết các cytokine và đáp ứng bằng những cách khác nhau để loại bỏ vi sinh vật và sửa chữa lại các mô tổn thương do nhiễm trùng.

- Các tế bào giết tự nhiên giết các tế bào của tíc chủ bị nhiễm các vi sinh vật nội bào và chế tiết ra IFN-g, chất có tác dụng hoạt hoá các đại thực bào giết các vi sinh vật đã bị chúng nuốt vào.
- Hệ thống bổ thể bao gồm một họ các protein được hoạt hoá theo trình tự nối tiếp nhau khi chúng gặp các vi sinh vật hoặc khi chúng được các kháng thể hoạt hoá chúng (trong đáp ứng miễn dịch dịch thể). Các protein của bổ thể phủ lên các vi sinh vật (opsonin hoá) tạo thuận cho các quá trình tiếp cận và nuốt các vi sinh vật bởi các tế bào làm nhiệm vụ thực bào, kích thích phản ứng viêm, và làm tan rã các vi sinh vật.
- Các cytokine của miễn dịch bẩm sinh có tác dụng kích thích phản ứng viêm (TNF, IL-1, các chemokine), hoạt hoá các tế bào NK (IL-2), hoạt hoá các đại thực bào (IFN-g), và ngăn ngừa nhiễm virus (IFN type I).
- Ngoài tác dụng cung cấp khả năng đề kháng sớm chống nhiễm trùng, các đáp ứng miễn dịch bẩm sinh còn cung cấp các “tín hiệu thứ hai” để hoạt hoá các tế bào lympho B và T. Sự cần thiết phải có các tín hiệu thứ hai này để bảo đảm cho các đáp ứng miễn dịch thích ứng được tạo ra là do chính các vi sinh vật (tác nhân tự nhiên sinh ra các phản ứng miễn dịch bẩm sinh) chứ không phải do các chất không có bản chất là vi sinh vật.

BÀI 14. ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH CHỐNG NHIỄM TRÙNG

Để cho một vi sinh vật gây ra được nhiễm trùng cho một tíc chủ nhạy cảm thì cần phải có các sự kiện phối hợp với nhau làm ngăn cản sức đề kháng đặc hiệu và không đặc hiệu của tíc chủ đó. Nhìn chung các vi sinh vật có nhiều cách để thoát khỏi sự tấn công miễn dịch của cơ thể tíc chủ. Nhiều vi sinh vật giảm tính kháng nguyên của chúng, hoặc cư trú bên trong tế bào của tíc chủ để “né tránh” sự tấn công miễn dịch, hoặc bằng cách làm trụ các kháng nguyên màng của chúng.

Các vi sinh vật bắt chước các phân tử màng của tế bào tíc chủ hoặc bằng cách biểu hiện các phân tử có cấu trúc tương tự như các phân tử của màng tế bào tíc chủ, hoặc bằng cách tiêu nạp các phân tử của tíc chủ để “ngụy trang” cho

mình. Trong một số trường hợp vi sinh vật có khả năng gây ức chế một cách chọn lọc các đáp ứng miễn dịch hoặc điều biến các đáp ứng miễn dịch để làm chệch hướng miễn dịch (tức là sinh ra một đáp ứng miễn dịch không nguy hại gì đến chúng). Sự thay đổi về cấu trúc các kháng nguyên bề mặt cũng là một cách để các vi sinh vật thoát khỏi tác dụng của hệ thống miễn dịch.

Trong chương này chúng ta sẽ thảo luận những quan niệm liên quan tới miễn dịch chống lại các virus, vi khuẩn, các đơn bào, giun sán - đó là những vi sinh vật chính gây nên các bệnh nhiễm trùng ở người.

Đáp ứng miễn dịch trong nhiễm virus

Cơ thể có một số cơ chế miễn dịch đặc hiệu cùng với các cơ chế đề kháng không đặc hiệu nhằm mục đích loại bỏ các virus lây nhiễm. Đồng thời virus cũng hoạt động để vượt qua một hoặc nhiều cơ chế đề kháng này để kéo dài sự tồn tại của chúng. Những biểu hiện của nhiễm trùng sẽ phụ thuộc vào cách mà các cơ chế đề kháng của túc chủ chống lại một cách có hiệu quả các “mánh khoé” của virus.

Trung hoà virus bằng các kháng thể

Các kháng thể đặc hiệu với các kháng nguyên bề mặt của virus thường đóng vai trò quyết định trong việc hạn chế sự lan tràn của virus khi nhiễm trùng cấp tính và ngăn cản tái nhiễm. Phần lớn các virus có các phân tử thụ thể bề mặt có khả năng khởi động quá trình nhiễm trùng bằng cách gắn một cách đặc hiệu với các phân tử màng của tế bào túc chủ. Ví dụ virus cúm kết hợp với các gốc acid sialic có trong các glycoprotein và glycolipid của màng tế bào; virus rhino kết hợp với các phân tử kết dính (ICAM); virus Epstein-Barr kết hợp với các thụ thể type II dành cho bổ thể trên bề mặt tế bào B.

Nếu các kháng thể được sinh ra để chống lại các thụ thể của virus thì chúng có thể phong bế sự nhiễm trùng bằng cách ngăn cản sự kết hợp của các hạt virus vào tế bào túc chủ. IgA tiết trong các dịch tiết của các màng nhầy có một vai trò quan trọng trong sức đề kháng của túc chủ chống lại virus bằng cách ngăn cản sự gắn của virus vào các tế bào biểu mô của niêm mạc. Ưu điểm của vaccine bại liệt giảm độc lực uống chính là ở chỗ vaccine này kích thích sự sản xuất của IgA tiết có tác dụng ngăn cản sự kết hợp của virus bại liệt với các tế bào niêm mạc trong đường tiêu hóa.

Các kháng thể còn có thể trung hoà virus bằng các cách khác xảy ra sau khi

virus đã bám vào các tế bào túc chủ. Trong một số trường hợp các kháng thể có thể phong bế sự thâm nhập của virus vào tế bào bằng cách kết hợp với các quyết định kháng nguyên cần thiết cho việc liên hợp của vỏ virus với màng bào tương. Nếu các kháng thể được hình thành là loại hoạt hóa bổ thể thì chúng có thể phá hủy vỏ của virus. Các kháng thể cũng có thể làm ngưng kết các hạt virus và hoạt động như một tác nhân opsonin hóa thúc đẩy hiện tượng thực bào các hạt virus.

Các cơ chế miễn dịch tế bào chống virus

Mặc dù kháng thể có một vai trò quan trọng trong việc ngăn cản sự lan tràn của virus ở giai đoạn nhiễm trùng cấp, nhưng chúng thường không có khả năng loại bỏ được virus khi nhiễm trùng đã xuất hiện, đặc biệt khi virus có khả năng gây ra trạng thái ẩn (AND của chúng được cài cắm vào AND nhiễm sắc thể của tế bào túc chủ). Khi nhiễm trùng đã xảy ra thì các cơ chế đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào chiếm vị trí quan trọng nhất trong sức đề kháng của túc chủ. Các tế bào T_H hoạt hóa sản sinh ra một loạt cytokine hoạt động trực tiếp hoặc gián tiếp chống virus. IFN-g hoạt động một cách trực tiếp bằng cách sinh ra trạng thái chống virus bên trong tế bào.

Chúng cũng có thể có hoạt tính kháng virus gián tiếp thông qua việc kích thích sinh IL-2 và IFN-g có tác dụng hoạt hóa tế bào NK. Những tế bào này đóng vai trò quan trọng trong sức đề kháng của túc chủ trong những ngày đầu mới nhiễm của nhiều loại virus khi đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào đặc hiệu chưa hình thành.

Trong phần lớn các trường hợp nhiễm virus hiện tượng gây độc tế bào bởi lympho T_C đặc hiệu sẽ xuất hiện 3-4 ngày sau nhiễm virus và đạt điểm cực đại sau 1 tuần rồi sau đó giảm xuống. Hiện tượng gây độc tế bào bởi tế bào T_C đặc hiệu sẽ tiêu diệt các tế bào đã nhiễm virus và vì vậy loại bỏ nguồn sản sinh virus mới. Có thể chứng minh vai trò của các tế bào T_C trong việc đề kháng chống virus bằng cách gây miễn dịch vay mượn (chuyển các tế bào T_C từ một cơ thể đã nhiễm virus sang một cơ thể bình thường thì cơ thể này có khả năng ngăn cản được sự nhiễm virus đó).

Virus né tránh các cơ chế đề kháng của túc chủ

Một số virus có thể thoát khỏi sức tấn công miễn dịch bằng cách thay đổi kháng nguyên của chúng. Trong trường hợp nhiễm virus cúm, sự thay đổi kháng nguyên liên tục đã dẫn đến sự hình thành thường xuyên các chủng virus gây bệnh mới. Các hạt virus cúm có dạng hình cầu hoặc hình ô-val sù sì với

đường kính trung bình là 90-100 nm, được bao bọc xung quanh bởi một lớp vỏ bên ngoài đó là một màng lipid kép lấy được từ màng bào tương của tế bào túc chủ đã bị nhiễm virus này trong quá trình thâm nhập. Có 2 glycoprotein lớp vỏ này đó là hemagglutinin (HA) và neuraminidase (NA) hình thành các gai nhô ra mà có thể trông thấy được dưới kính hiển vi điện tử. Các gai HA trong dạng trimer chịu trách nhiệm gắn virus vào tế bào túc chủ. Mỗi hạt virus có khoảng 1.000 gai HA. Trimer HA kết hợp với nhóm acid sialic có trên phân tử glycoprotein hoặc glycolipid của tế bào túc chủ.

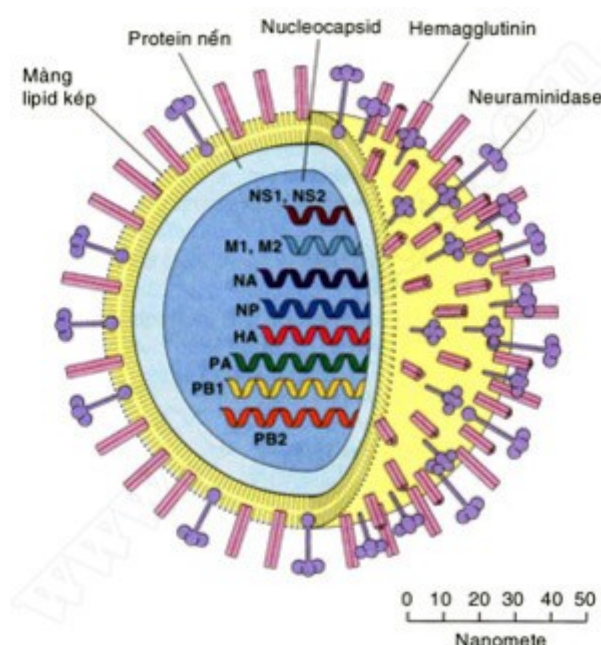
Neuraminidase là một enzyme có thể phân cắt acid N-acetylneuramic khỏi phân tử glycoprotein của virus hoặc phân tử glycoprotein màng tế bào túc chủ, thúc đẩy sự lan tràn của virus từ các tế bào túc chủ đã bị nhiễm. Trong vỏ còn có một lớp protein đáy đỡ bao quanh vỏ nhân trong đó có chứa 8 sợi ARN xoắn đơn gắn với protein và ARN polymerase (hình 1). Mỗi sợi ARN sẽ mã hóa một protein khác nhau của virus cúm khác nhau. Có 3 type cơ bản của virus cúm (A, B, C) phân biệt bởi sự khác nhau về nucleoprotein và các protein đáy.

Type A là phổ biến nhất và thường gây nên những đại dịch cúm ở người. Sự thay đổi kháng nguyên trong HA và NA lại cho phép phân type A thành các phân type nhỏ theo thuật ngữ của Tổ chức Y tế Thế giới: mỗi chủng virus được xác định bởi nguồn gốc túc chủ của nó (nếu phong phải là người), nguồn gốc địa lý, số chủng, năm phân lập được và loại kháng nguyên HA và NA. Ví dụ A/SW/ Iowa/ 15/ 30 (H1N1) là tên hiệu của chủng số 15 phân lập được từ cừu ở Iowa vào năm 1930; A/ Hongkong/ 1/ 68/ (H3N2) là tên chủng số 1 phân lập được ở người tại Hồng Kông vào năm 1968. Hai chủng trên có các kháng nguyên H và N khác nhau.

Nét đặc trưng của virus cúm là sự thay đổi kháng nguyên của chúng. Virus có thể thay đổi kháng nguyên bề mặt một cách hoàn toàn đến nỗi đáp ứng miễn dịch đối với virus trong một vụ dịch sẽ không còn tác dụng chống lại virus trong vụ dịch trước đó. Sự thay đổi kháng nguyên chủ yếu xảy ra do sự thay đổi các gai HA và NA nhô ra từ vỏ virus (hình 2). Có hai cơ chế khác nhau làm thay đổi kháng nguyên HA và NA đó là “cải biên” kháng nguyên (antigenic drift) và “thay mới” kháng nguyên (antigenic shift). Cải biên kháng nguyên bao gồm một loạt các biến dị điểm ngẫu nhiên xuất hiện một cách trình tự dẫn đến những thay đổi nhỏ trong HA và NA.

Sự thay mới kháng nguyên dẫn đến hình thành đột nhiên một type mới của virus cúm có HA và NA hoàn toàn khác biệt với virus trước đó. Virus cúm ở người lần đầu tiên được phân lập vào năm 1934 với ký hiệu là H0N1. Type này tồn tại tiềm tàng đến năm 1947, lúc này có một sự thay mới kháng nguyên sinh ra một type mới với ký hiệu là H1N1. Type H1N1 thay thế type trước và lan tràn trên thế giới đến năm 1957 thì xuất hiện type H2N2. Type H2N2 lưu hành trên thế giới trong suốt thập kỷ 60 và đến năm 1968 biến đổi thành type H3N2. Sự thay mới kháng nguyên xuất hiện gần đây nhất xảy ra vào năm 1977 làm tái xuất hiện type H1N1.

Trong mỗi lần thay đổi kháng nguyên đều xảy ra sự thay đổi trình tự các acid amine căn bản trong cấu trúc HA và NA dẫn đến thay đổi kháng nguyên rõ rệt mà hệ thống miễn dịch của túc chủ chưa có trí nhớ miễn dịch đối với kháng nguyên này. Như vậy thay mới kháng nguyên xảy ra ở một quần thể chưa có chuẩn bị về miễn dịch làm xuất hiện các đại dịch cúm cho loài người như đã xảy ra.



Giữa những vụ đại dịch virus cúm vẫn có sự cải biến kháng nguyên gây ra những thay đổi không nhiều, đáp ứng miễn dịch vẫn xảy ra để chống lại các chủng virus cúm này. Khi một cá thể đã bị nhiễm 1 chủng virus cúm nhất định và sinh ra một đáp ứng miễn dịch thì chủng virus tương tự chủng này sẽ bị loại

bỏ. Tuy nhiên sự tích lũy các biến dị điểm cũng làm thay đổi tính kháng nguyên của một số chủng đủ để chúng có thể thoát khỏi sự loại bỏ do miễn dịch.

Những chủng này là những chủng mới, gây ra một chu kỳ dịch địa phương khác. Vai trò của kháng thể trong việc lựa chọn miễn dịch như vậy có thể được chứng minh trong phòng thí nghiệm bằng cách trộn một chủng virus cúm với kháng thể đơn clone đặc hiệu cho chủng này và sau đó cấy virus trong tế bào. Kháng thể trung hòa tất cả các hạt virus không thay đổi, chỉ có các hạt virus xảy ra những biến dị dẫn đến thay đổi tính kháng nguyên sẽ không bị kháng thể trung hòa và nhân lên. Sau một thời gian ngắn có thể xác định được chủng virus cúm mới này.

Đảo lộn kháng nguyên được giả thiết là do sự tái liên kết giữa các virus cúm của người với các virus cúm từ động vật khác nhau bao gồm ngựa, lợn và vịt. Thật vậy, virus cúm chứa 8 sợi ARN xoắn đơn tách biệt nhau, điều này tạo ra khả năng tái liên kết của các sợi ARN của các hạt virus của người với các sợi ARN của các hạt virus động vật. Nếu như một tế bào riêng lẻ bị nhiễm đồng thời cả hai loại virus. Năm 1971 Webster .R.G và Campbell .C.H đã nêu lên những bằng chứng về sự tái liên kết di truyền in vivo của virus cúm A của người và của lợn nhà. Sau khi gây nhiễm cho 1 lợn đồng thời virus Hồng Kông của người (H3N2) và virus cừu (H1N1) thì người ta đã phát hiện được các hạt virus có H3N1.

Trong một số trường hợp sự thay mới kháng nguyên rõ rệt đã làm tái xuất hiện một chủng virus mà trước đây đã tồn tại ẩn nấp trong nhiều thập kỷ. Ví dụ tháng 5 năm 1977 một chủng virus cúm A/ USSR/ 77 (H1N1) đã được chứng minh là giống với một chủng gây nên vụ dịch 27 năm về trước. Trong trạng thái đóng băng thì virus có thể tồn tại nhiều năm, khi các virus này được tái xuất hiện thì các HA và NA không phải là hoàn toàn mới. Tuy nhiên chúng sẽ được nhận biết bởi hệ thống miễn dịch như là chủng mới bởi vì không có các tế bào mang trí nhớ miễn dịch đặc hiệu cho các kháng nguyên của chủng virus này. Vì vậy, trên quan điểm miễn dịch học thì sự tái xuất hiện của một chủng virus cúm A trước đây có thể có những hiệu quả tương tự như một sự thay mới kháng nguyên sinh ra một type mới.

Sự thay đổi kháng nguyên trong virus rhino làm cho người ta không thể sản xuất được các vaccine hữu hiệu. Không đâu có sự thay đổi kháng nguyên lớn hơn sự thay đổi kháng nguyên ở virus HIV. Người ta dự đoán rằng HIV có biến dị 65 lần lớn hơn virus cúm.

Một số lớn virus né tránh đáp ứng miễn dịch bằng cách sinh ra ức chế miễn dịch. Trong số này có paramyxovirus gây bệnh quai bị, virus sởi, virus Epstein-Barr, virus cự bào (cytomegalovirus) và HIV.

Trong một số trường hợp tình trạng ức chế miễn dịch xảy ra là do nhiễm virus trực tiếp và các lympho bào và đại thực bào, do vậy virus có thể phá hủy trực tiếp các tế bào miễn dịch bằng các cơ chế làm tan tế bào hoặc làm thay đổi chức năng của các tế bào này. Trong các trường hợp khác, ức chế miễn dịch xuất hiện do sự mất cân bằng cytokine. Ví dụ gene virus Epstein-Barr tương tự với gene IL-10, mà IL-10 có tác dụng ức chế tế bào T_H1 sản xuất cytokine vì vậy dẫn đến làm giảm IL-2 và IFN-g.

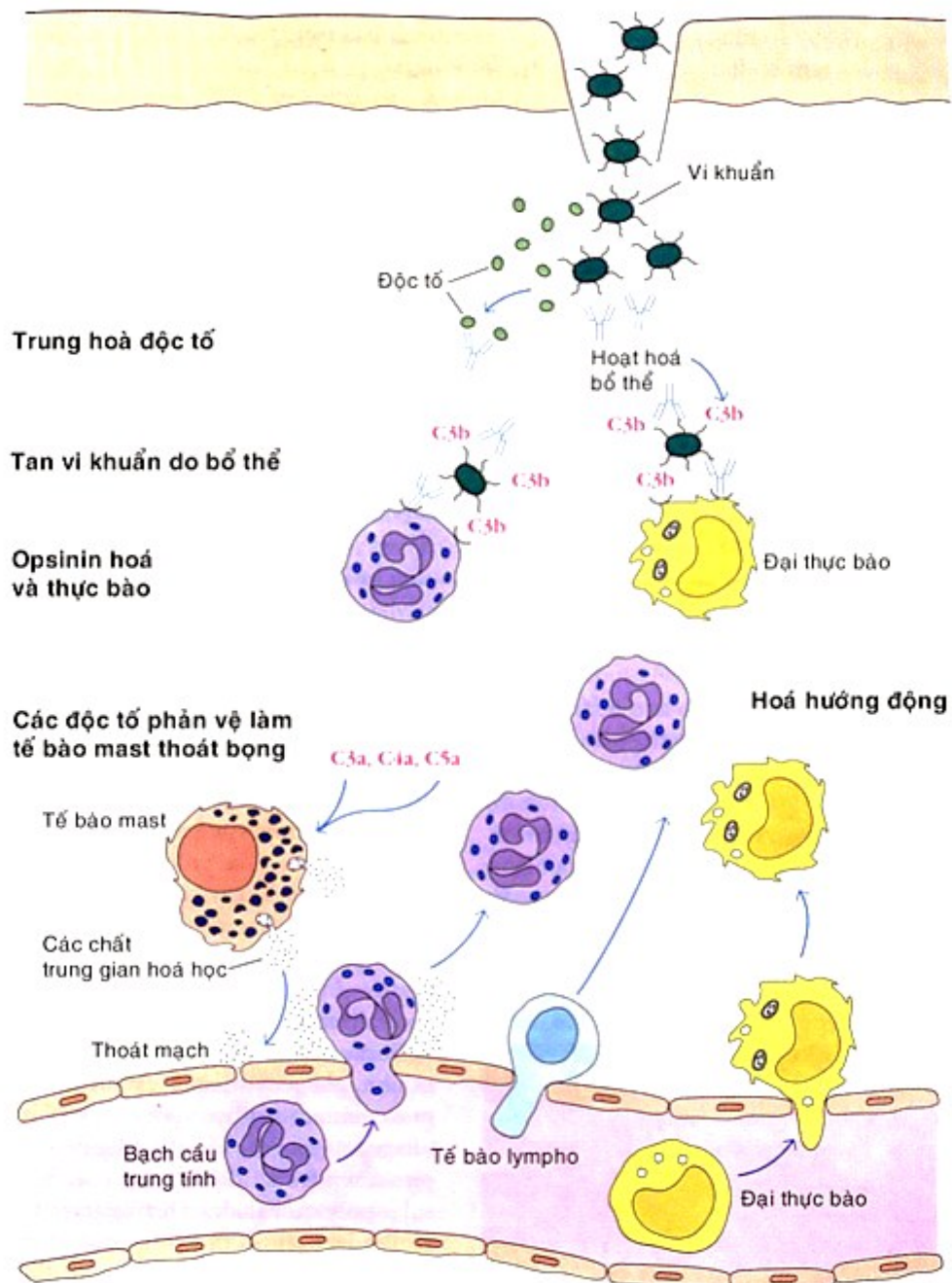
Đáp ứng miễn dịch trong nhiễm vi khuẩn

Miễn dịch trong nhiễm các vi khuẩn đạt được chủ yếu nhờ các kháng thể, trừ khi vi khuẩn có khả năng mọc được bên trong tế bào. Đối với những trường hợp vi khuẩn sống bên trong tế bào thì đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào lại có vai trò quan trọng. Vi khuẩn xâm nhập vào cơ thể hoặc là theo các con đường tự nhiên (đường hô hấp, tiêu hóa, tiết niệu sinh dục) hoặc qua các con đường không tự nhiên (qua các vết thương của da và niêm mạc).

Cơ thể túc chủ sẽ sinh ra đáp ứng miễn dịch với những mức độ khác nhau, một phần phụ thuộc vào số lượng vi khuẩn xâm nhập ít và độc lực của chúng thấp thì các tế bào làm nhiệm vụ thực bào tại chỗ có thể đảm đương được việc đề kháng không đặc hiệu và loại bỏ được các vi khuẩn này. Nếu số lượng vi khuẩn lớn hơn và có độc lực cao hơn thì sẽ kích thích cơ thể sinh ra đáp ứng miễn dịch.

Đáp ứng miễn dịch chống lại các vi khuẩn ký sinh bên ngoài và bên trong tế bào

Những vi khuẩn ký sinh bên ngoài (vi khuẩn ngoại bào) tế bào sẽ kích thích cơ thể sinh ra kháng thể, kháng thể này thường được tiết bởi các tế bào plasma trong các hạch lympho khu vực hoặc trong lớp dưới niêm mạc của đường hô hấp hoặc đường tiêu hóa. Bằng một số cách, kháng thể sẽ phá hủy các vi khuẩn (hình 15.3).



Hình 15.3: Các cơ chế có sự tham gia của kháng thể để chống lại vi khuẩn ngoại bào

Những kháng thể gắn với những kháng nguyên lộ diện trên bề mặt của vi khuẩn cùng với thành phần C3b của bổ thể sẽ hoạt động như một yếu tố opsonin làm tăng hiện tượng thực bào. Sự hoạt hóa hệ thống bổ thể do kháng thể (con đường cổ điển) làm xuất hiện một số phân tử có tác dụng phát triển và khuếch đại đáp ứng viêm. Ví dụ khi bổ thể bị cắt thành các sản phẩm C3a, C4a, C5a chúng sẽ hoạt động như các độc tố gây phản vệ làm cho các tế bào mast gây tăng tính thấm thành mạch tạo điều kiện thuận lợi cho các lympho bào và bạch cầu trung tính thoát mạch tiến đến ổ viêm. Các sản phẩm khác

của sự phân cắt bổ thể có tác dụng như các yếu tố hóa hướng động đối với bạch cầu trung tính và vì vậy sẽ làm tăng số lượng các tế bào làm nhiệm vụ thực bào tại nơi nhiễm trùng. Đối với một số vi khuẩn, chủ yếu là các vi khuẩn gram âm, sự hoạt hóa bổ thể có thể dẫn đến dung giải vi khuẩn.

Nếu vi khuẩn tiết ngoại độc tố hoặc nội độc tố thì kháng thể có thể kết hợp với độc tố và trung hòa chúng. Phức hợp kháng thể - độc tố có thể được thanh lọc bởi các tế bào làm nhiệm vụ thực bào.

Các trường hợp nhiễm vi khuẩn ký sinh bên trong tế bào (vi khuẩn nội bào), đặc biệt là ký sinh trong các tế bào thực bào, sẽ kích thích cơ thể sinh đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Trong đáp ứng này các tế bào T_{DTH} sẽ tiết ra các cytokine, đặc biệt là IFN- γ , có tác dụng hoạt hóa đại thực bào làm tăng khả năng nuốt và giết các vi khuẩn ký sinh bên trong tế bào.

Vi khuẩn né tránh các cơ chế đề kháng của túc chủ

Vi khuẩn có các cơ chế khác nhau để tạo điều kiện cho chúng hình thành các khuẩn lạc trên niêm mạc của túc chủ và thoát khỏi các đáp ứng miễn dịch của túc chủ (bảng 1). Một số vi khuẩn gram âm có các pili (là những vi lông roi dài) làm cho chúng có khả năng bám vào niêm mạc ruột hoặc niêm mạc đường tiết niệu sinh dục, đó là bước đầu tiên của quá trình nhiễm. Các vi khuẩn như *Bordetella pertussis* (gây ho gà) tiết ra các phân tử kết dính để gắn vào vi khuẩn khác hoặc các tế bào biểu mô trụ của đường hô hấp trên. IgA tiết có khả năng ngăn cản vi khuẩn bám vào các tế bào biểu mô.

Tuy nhiên một số vi khuẩn như *Neisseria gonorrhoeae*, *Hemophilus influenzae* và *Neisseria meningitidis* tiết ra các protease có tác dụng phân cắt IgA tiết ở vùng bản lề. Mảnh Fab và mảnh Fc khi được tách ra từ phân tử IgA tiết nguyên vẹn có đời sống bán hủy ngắn và không còn khả năng gây ngưng kết vi khuẩn. Các vi khuẩn còn có thể thoát khỏi tác dụng của IgA tiết và vì vậy tăng khả năng gắn vào tế bào biểu mô bằng cách thay đổi kháng nguyên bề mặt của chúng, ví dụ như *N. gonorrhoeae* có khả năng gắn vào tế bào biểu mô của niệu đạo hoặc cổ tử cung do chúng có các pili. Vi khuẩn này có chứa một thành phần protein của pili được gọi là pilin có cấu trúc của vùng hằng định, vùng thay đổi và vùng các acid amin siêu biến. Sự thay đổi thứ tự các acid amin của pilin diễn ra do sự bố trí lại của các gene mã hóa protein này.

Locus pilin có chứa 1 hoặc 2 gene biểu hiện và 10 - 20 gene im lặng. Mỗi 1 gene được phân bố thành 6 vùng được gọi là các minicassette. Sự thay đổi pilin xảy ra trong quá trình biến trạng gene trong đó một hoặc nhiều minicassette từ trạng thái gene im lặng sẽ thay thế một minicassette của gene biểu hiện (hình 4). Quá trình này sinh ra tính đa dạng kháng nguyên của protein pilin tương tự như sự tái tổ hợp gene trong quá trình sản xuất globulin miễn dịch. Sự thay đổi liên tục trong cấu trúc pilin có thể ảnh hưởng đến khả năng gây bệnh của *N. gonorrhoeae* bằng cách làm tăng sự biểu hiện của pili để bám chắc vào tế bào biểu mô. Ngoài ra sự thay đổi liên tục của pilin cho phép vi khuẩn thoát khỏi sự trung hòa bởi kháng thể.

Nhiều vi khuẩn có các cách đề kháng với hiện tượng thực bào hoặc thoát khỏi các đáp ứng miễn dịch có bổ thể tham gia. Ví dụ một số vi khuẩn có cấu trúc bề mặt mà cấu trúc này có thể ức chế hiện tượng thực bào. *Streptococcus pneumoniae* có cấu trúc vách là polysaccharit rất hiệu quả trong việc ngăn cản hiện tượng thực bào. *Streptococcus pyogenes* có một protein bề mặt gọi là protein M cũng ức chế hiện tượng thực bào. Các *Staphylococci* gây bệnh tiết ra một enzyme coagulase xúc tác để tạo thành màng fibrin bao quanh vi khuẩn, nhờ vậy thoát khỏi các tế bào thực bào. Một số vi khuẩn có tác dụng trên hệ thống bổ thể. Ví dụ các vi khuẩn gram âm có các chuỗi bên dài trên nửa lipid A của polisaccharit lõi trong thành tế bào, các chuỗi này có tác dụng kháng lại hiện tượng dung giải tế bào do bổ thể gây nên. *Pseudomonas* tiết ra elastase có tác dụng bất hoạt cả với C3a và C5a, vì vậy làm giảm phản ứng viêm tại chỗ.

Bảng 15.1: Đáp ứng miễn dịch của túc chủ chống lại vi khuẩn và các cơ chế vi khuẩn né tránh
đáp ứng miễn dịch của túc chủ

Giai đoạn	Đáp ứng của túc chủ	Cơ chế né tránh của vi khuẩn	
Bám vào tế bào túc chủ	IgA tiết ngăn cản vi khuẩn bám vào tế bào	- Tiết các protease phân cắt IgA dimer (<i>Neisseria meningitidis</i>, <i>N. gonorrhoeae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>) - Thay đổi kháng nguyên ở vị trí bám (thay đổi cấu trúc các pili của <i>N. gonorrhoeae</i>)	

Nhân lên	Thực bào (opsonin hóa bởi C3b hoặc bởi kháng thể)	- Tạo ra các cấu trúc trên bề mặt (ví dụ như tạo ra nang polysaccharide, protein M, vỏ fibrin) có tác dụng ức chế các tế bào thực bào - Phát triển các cơ chế để có thể sống được bên trong các tế bào thực bào - Làm cho các đại thực bào chết do apoptosis (chết tế bào theo chương trình) ví dụ như <i>Shigella flexneri</i>	
	Tan vi khuẩn bởi bổ thể và đáp ứng viêm tại chỗ	- Các vi khuẩn gram dương phát triển các cơ chế kháng lại sự dung giải bởi bổ thể - Một số vi khuẩn gram âm cài chuỗi bên dài trong lipopolysaccharide vách của vi khuẩn vào phức hợp tấn công màng để "lắp" lỗ thủng do phức hợp tấn công màng tạo ra	
Xâm nhập vào mô	Ngưng tập bởi kháng thể	- Tiết elastase làm bất hoạt C3a và C5a (<i>Pseudomonas</i>)	
Gây tổn thương tế bào túc chủ bằng độc tố	Trung hòa độc tố bằng kháng thể	- Tiết hyaluronidase tăng cường sự xâm nhập của vi khuẩn	

Một số vi khuẩn thoát khỏi các cơ chế đề kháng của túc chủ bởi khả năng của chúng sống bên trong các tế bào thực bào. *M. tuberculosis* và *M. leprae* có thể thoát ra khỏi phagolysosom và nhân lên trong môi trường bào tương. Những vi khuẩn khác như *M. avium* và *Chlamydia* phong bế sự liên hợp của lysosom với phagolysosom. Một số vi khuẩn có khả năng kháng lại tác dụng của các gốc tự do sinh ra trong quá trình thực bào.

Sự tham gia của đáp ứng miễn dịch vào bệnh sinh của các bệnh do vi khuẩn

Nhiều trường hợp bệnh gây ra không phải do vi khuẩn mà lại là do đáp ứng miễn dịch chống vi khuẩn. Trong một số trường hợp nhiễm vi khuẩn gram âm, các nội độc tố bản chất là lipopolysaccharit hoạt hóa đại thực bào làm giải phóng nhiều IL-1 và TNF- α . Các cytokine này tham gia vào cơ chế sốc do nhiễm khuẩn huyết.

Trong các trường hợp nhiễm độc thức ăn do *Staphylococcus* và hội chứng sốc do nhiễm độc lượng cytokine cao trong máu cũng gây ra những triệu chứng nhất định. Khi nhiễm độc thức ăn do *Staphylococcus aureus* cơ thể bị nhiễm độc do độc tố ruột của *Staphylococcus aureus* (kí hiệu của các độc tố ruột này là Ses), có thể phân loại độc tố ruột thành 5 nhóm khác nhau A, B, C, D, E. Các

độc tố ruột này hoạt động như những chất kích thích phân bào hoạt hóa tất cả các tế bào T biểu hiện một họ gene V(của thụ thể tế bào T. Vì vậy những độc tố ruột này được gọi là các “siêu kháng nguyên”.

Các cytokine do các tế bào Th giải phóng ra khi được hoạt hóa bởi các siêu kháng nguyên này sẽ gây nên nhiều triệu chứng như sốt, ỉa chảy, sốc trong nhiễm độc thức ăn do *Staphylococcus aureus*. Các triệu chứng như trên cũng xuất hiện trong hội chứng sốc nhiễm độc, một bệnh có thể gây chết người. Trong trường hợp này ngoại độc tố của tụ cầu được gọi là độc tố 1 gây hội chứng sốc, hoạt động như một siêu kháng nguyên kích thích các tế bào Th hoạt hóa đại thực bào tiết ra nhiều TNF. Các vi khuẩn sống bên trong tế bào thực bào có khả năng hoạt hóa tế bào TĐTH dẫn tới phá hủy các mô theo cơ chế quá mẫn muộn. Các cytokine do các tế bào TĐTH hoạt hóa tiết ra sẽ chiêu mộ và tập trung các đại thực bào rồi hoạt hóa chúng để hình thành các u hạt. Các enzyme lysosom được giải phóng từ các u hạt này sẽ gây ra hoại tử đáng kể các mô. Ví dụ điển hình là trường hợp loét trong quá mẫn muộn đối với *M. tuberculosis*.

Đáp ứng miễn dịch trong nhiễm các đơn bào

Các đơn bào gây ra nhiều bệnh nguy hiểm cho người như bệnh do amip, bệnh Chaga, bệnh ngủ Châu Phi, sốt rét, bệnh do leishmania, bệnh do toxoplasma. Sự phát triển của đáp ứng miễn dịch và hiệu quả của chúng phụ thuộc một phần vào nơi cư trú của ký sinh trùng trong cơ thể túc chủ. Nhiều loại đơn bào có giai đoạn lưu hành trong dòng máu, trong giai đoạn này thì kháng thể là có hiệu quả với chúng nhất. Nhiều loại đơn bào có khả năng sống bên trong tế bào thì chỉ có đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào mới có hiệu quả đối với chúng.

Đáp ứng của túc chủ với Plasmodium

Trong những vùng dịch tễ sốt rét đáp ứng miễn dịch với ký sinh trùng sốt rét thường yếu. Những trẻ dưới 14 tuổi thường có đáp ứng miễn dịch thấp và hay bị bệnh nhất. Trong một số vùng tỷ lệ tử vong ở trẻ em do sốt rét lên tới 50% và hàng năm trên thế giới có tới 1 triệu trẻ chết vì sốt rét. Đáp ứng miễn dịch thấp với ký sinh trùng sốt rét được thể hiện bằng nồng độ kháng thể thấp đối với giai đoạn thoa trùng. Chỉ có 22% số trẻ sống trong vùng dịch tễ sốt rét có kháng thể kháng thoa trùng, trong khi đó 84% người lớn có kháng thể này. Mặc dù vậy ở người lớn mức độ miễn dịch cũng thấp, tuy nhiên phần lớn người sống trong vùng dịch tễ đã bị nhiễm ít ký sinh trùng trong một thời gian dài. Có nhiều yếu tố làm cho đáp ứng miễn dịch chống *Plasmodium* thấp.

Những thay đổi từ thoa trùng thành thành thể phân liệt và giao bào đã làm cho ký sinh trùng thay đổi kháng nguyên bề mặt của chúng. Các giai đoạn sống bên trong tế bào gan và hồng cầu làm giảm mức độ đáp ứng miễn dịch và làm cho chúng có thể nhân lên do tránh được sự tấn công của hệ thống miễn dịch. Hơn thế nữa, thoa trùng tuần hoàn trong máu chỉ 30 phút trước khi chui vào tế bào gan vì vậy sự hoạt hóa miễn dịch khó có thể xuất hiện trong một thời gian ngắn như vậy. Người ta còn phát hiện thấy thoa trùng của Plasmodium được bao phủ bởi 1 protein có trọng lượng phân tử 45 kDa được gọi là kháng nguyên bao quanh thoa trùng (circumsporozoit antigen - CS) cho nên ngay cả khi kháng thể chống thoa trùng xuất hiện thì Plasmodium vẫn thoát khỏi đáp ứng này bằng cách bong các kháng nguyên CS che phủ trên bề mặt.

Vaccine chống sốt rét

Một điều rõ ràng là vaccine chống sốt rét muốn có hiệu quả thì cần phải kích thích tối đa các cơ chế đề kháng miễn dịch bảo vệ. Nhưng tiếc thay chúng ta còn biết rất ít về vai trò của đáp ứng miễn dịch thể dịch cũng như đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào trong việc bảo vệ cơ thể chống lại bệnh sốt rét. Phần lớn những tiếp cận về vaccine chống sốt rét tập trung vào giai đoạn thoa trùng. Người ta đã chế thử một vaccine thử nghiệm gồm các thoa trùng Plasmodium giảm độc lực bằng chiếu tia X.

Vaccine này đã được thử cho chuột nhắt, khỉ, người tình nguyện và thấy rằng có cả đáp ứng miễn dịch thể dịch lẫn đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào chống lại thoa trùng. Các chuột nhắt được miễn dịch sẽ được bảo vệ khi thử thách lại với nhiễm Plasmodium của chuột. Kết quả không như mong đợi, vaccine thoa trùng chiếu tia X không phải là một cách tiếp cận cho việc miễn dịch hàng triệu người sống trong vùng dịch tễ, vì người ta dự tính rằng cần phải có một cơ sở rất lớn nuôi muỗi mới có đủ thoa trùng để sản xuất vaccine cho một làng nhỏ trong vùng dịch tễ.

Một cách tiếp cận vaccine khác đó là nhận diện các epitope trong các giai đoạn khác nhau của Plasmodium đặc hiệu miễn dịch cho các tế bào T và B.

Khi đã nhận diện được các epitope này thì có thể tạo ra được các vaccine peptit tổng hợp chứa các epitope này hoặc có thể tạo ra các kháng thể đơn clone đặc hiệu với các epitope này. Bằng cách này người ta đã phát hiện được kháng nguyên đích trong vaccine thoa trùng chiếu tia X đó chính là kháng nguyên CS. Kháng nguyên CS của *P. falciparum* chứa 412 acid amin có vùng

trung tâm gồm khoảng 40 đoạn lặp lại với thứ tự các acid amin là Asn-Ala-Asn-Pro (hình 5). Đoạn lặp lại này cấu tạo thành epitope dành cho tế bào B.

Ngoài ra các kháng thể đơn clone đặc hiệu với những đoạn lặp lại này trên kháng nguyên CS có tác dụng bảo vệ chuột nhắt chống lại Plasmodium sống khi gây nhiễm. Điều này gợi ý rằng các vaccine peptit tổng hợp dựa trên đoạn lặp lại này có thể sinh ra các kháng thể bảo vệ. Để đưa ra loại vaccine peptit tổng hợp cần phải xác định số lượng các đoạn lặp lại hoạt động như epitope đặc hiệu cho tế bào B. Những thực nghiệm với những peptit tổng hợp gồm từ 1 - 5 đoạn lặp lại đã cho thấy peptit gồm 3 đoạn lặp lại là một epitope hoàn chỉnh, epitope này có thể phong bế hoàn toàn việc gắn của kháng thể vào thoa trùng.

Trong một thử nghiệm, người ta đã gắn peptit tổng hợp gồm 3 đoạn lặp lại với giải độc tố uốn ván và dùng tá chất là alum rồi tiêm bắp cho 35 người đàn ông khỏe mạnh tình nguyện (với liều 160(g) thì thấy 71% trong số này đã sinh ra kháng thể kháng lại vaccine. 3 trong số người tình nguyện có nồng độ kháng thể cao và 4 người tình nguyện khác không dùng vaccine đã được thử thách bằng cách cho muỗi anophel nhiễm P. falciparum đốt. Kết quả cho thấy cả 4 trường hợp sau đều xuất hiện thể phân liệt (merozoit) trung bình sau 8,5 ngày, ngược lại 3 trường hợp trước thì có 1 người không thấy xuất hiện thể phân liệt hay bất cứ triệu chứng nào của sốt rét và 2 người còn lại có xuất hiện thể phân liệt nhưng mãi đến ngày thứ 11 mới xuất hiện, như vậy là muộn hơn so với nhóm chứng.

Các nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự. Các kết quả nghiên cứu mặc dù là có hứa hẹn như vậy nhưng cũng mới chỉ là bước đầu.

Việc thử vaccine như trên cũng đã nêu lên một khó khăn chung của vaccine gồm có 1 peptide tổng hợp đóng vai trò là epitope đặc hiệu cho tế bào B được để kết hợp với 1 protein tải không liên quan là giải độc tố uốn ván đó là: mặc dù tạo ra được kháng thể chống peptit tổng hợp nhưng đáp ứng của tế bào T thì lại chống protein tải giải độc tố uốn ván. Vì vậy vaccine này không sinh ra được tế bào T có trí nhớ miễn dịch đặc hiệu với Plasmodium. Điều cần thiết là vaccine phải có cả epitope đặc hiệu cho tế bào B lẫn epitope đặc hiệu cho tế bào T.

Người ta đã thử tìm epitope đặc hiệu cho tế bào B trong kháng nguyên CS bằng cách dùng một vaccine đậu bò tái tổ hợp có biểu hiện kháng nguyên CS

để gây miễn dịch cho chuột thuần chủng. Thử nghiệm được tiến hành trên các dòng thuần chủng khác nhau nhưng chỉ có các dòng chuột nhắt mang các kháng nguyên hòa hợp mô lớp II là IAb và IAK mới có khả năng sản xuất nhiều kháng thể kháng kháng nguyên CS, điều này gợi ý rằng phân tử hòa hợp mô lớp II IAb và IAK đã trình diện các peptit của kháng nguyên CS cho các tế bào Th và bởi vậy gây ra sự hoạt hóa tế bào B.

Để phát hiện các epitope đặc hiệu cho tế bào T trên kháng nguyên CS đã được nhận dạng bởi chuột có phân tử IAK người ta đã phân tích các đoạn peptit thẳng của kháng nguyên CS bằng chương trình máy tính để tìm ra các peptit có các vòng xoắn (có biểu hiện amphipathic rõ rệt).

Những peptit này thể hiện cả hai bề mặt ái nước và kỵ nước, chúng được được giả thiết là gắn với các phân tử hòa hợp mô và các thụ thể tế bào T. Đoạn peptit ký hiệu là Th2R có chỉ số amphipathic cao nhất. Người ta đã dùng các peptit tổng hợp chứa epitope đặc hiệu cho tế bào B có chứa peptit Th2R để gây miễn dịch cho chuột IAK thì thấy chuột có đáp ứng kháng thể cao. Tiếp tục quá trình này người ta hy vọng sẽ tìm ra được các epitope đặc hiệu cho tế bào T và có thể chế ra được một vaccine hữu hiệu bằng cách kết hợp epitope đặc hiệu cho tế bào B với epitope đặc hiệu cho tế bào T.

Kháng nguyên CS hình như có tính sinh miễn dịch thấp đối với tế bào T của người. Ví dụ khi nuôi Lympho bào máu ngoại vi của người sống trong vùng dịch tễ sốt rét với sự có mặt của các peptit tổng hợp gộp lên nhau để có chiều dài bằng với phân tử kháng nguyên CS thì nhận thấy 40% số người này không có phản ứng tăng sinh lympho bào để đáp ứng với bất kỳ một peptit nào. Trong số các peptit gây phản ứng tăng sinh ở 60% mẫu tế bào có 2 peptit là peptit 20 (Th2R) và peptit 24 có chỉ số amphipathic cao nhất. Khi so sánh sự thay đổi thứ tự của các peptit CS người ta nhận thấy hai peptit trên có sự thay đổi trình tự các acid amin, vì vậy gây ra sự thay đổi kháng nguyên của ký sinh trùng sốt rét làm cho ký sinh trùng sốt rét có thể thoát khỏi đáp ứng miễn dịch. Vì vậy cần phải sàng lọc để tìm ra các các đoạn peptit ít có sự thay đổi.

Sự biến đổi của các epitope đặc hiệu cho tế bào T nằm trong phân tử kháng nguyên CS là một giới hạn chính trong việc sinh ra đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào chống ký sinh trùng sốt rét. Nhiều tài liệu đã chứng minh rằng đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào hoạt động phối hợp với các

kháng thể hoặc hoạt động một cách độc lập có vai trò quan trọng trong sốt rét. Chuột nhất khi đã được gây miễn dịch bằng thoa trùng chiếu tia X thì có thể kháng lại sự nhiễm thoa trùng sống khi thử thách. Tuy nhiên, nếu sử dụng kháng thể kháng CD8 tiêm cho những chuột đã miễn dịch này thì khả năng miễn dịch chống thoa trùng bị mất đi. Ngoài ra những tế bào T phân lập từ những chuột đã miễn dịch này có thể gây ra được đáp ứng miễn dịch vay mượn trên những chuột khác. Đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào chống sốt rét được thực hiện cả bằng hai kiểu: kiểu quá mẫn muộn và kiểu gây độc bởi tế bào Tc.

Tế bào TCD4 có thể nhận biết các kháng nguyên thoa trùng đã kết hợp với phân tử hòa hợp mô lớp II ở trên bề mặt tế bào Kupffer. Đích tấn công của tế bào TCD8+ là những kháng nguyên thoa trùng được trình diện bởi các phân tử hòa hợp mô lớp I trên các tế bào gan bị nhiễm. Thoa trùng có thể thoát khỏi các đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào và làm xuất hiện một lượng lớn thể phân liệt vì vậy làm giảm khả năng loại bỏ Plasmodium bằng hệ thống miễn dịch. Bảng dưới đây nói lên ảnh hưởng của việc loại bỏ các tế bào TCD4 hoặc TCD8 lên đáp ứng miễn dịch chống Plasmodium ở chuột đã được gây miễn dịch bằng vaccine thoa trùng chiếu tia X.

Đáp ứng miễn dịch chống các bệnh giun sán

Khác với các đơn bào, vi sinh vật chỉ có 1 tế bào và thường cư trú bên trong tế bào của người, giun sán là những vi sinh vật lớn gồm nhiều tế bào không cư trú bên trong tế bào và thường cũng không nhân lên ở trong cơ thể người. Mặc dù giun sán dễ tiếp cận với hệ thống miễn dịch của người hơn là những đơn bào và phần lớn các cá thể chỉ bị nhiễm ít loại giun sán. Vì lý do đó hệ thống miễn dịch cũng không đáp ứng mạnh và mức độ đáp ứng miễn dịch sinh ra cũng yếu. Các loài giun sán gây ra rất nhiều bệnh ở cả người và động vật. Hơn một tỷ người bị nhiễm giun đũa, một loại giun tròn cư trú ở ruột non; hơn 300 triệu người bị nhiễm Schistosoma, một loại sán sống trong máu gây ra trạng thái nhiễm mạn tính. Nhiều loại giun sán gây bệnh cho gia súc và xâm nhập vào người qua đường ăn uống đó là sán lợn, sán bò hoặc giun xoắn.

Chúng ta lấy một bệnh do giun sán gây ra làm ví dụ để phân tích đáp ứng miễn dịch đối với loại này đó là bệnh do sán máng (Schistosomiasis). Có một số loại Schistosoma gây ra các bệnh mạn tính làm suy yếu cơ thể và có thể gây chết

người. Có 3 loại *Schistosoma* chủ yếu gây bệnh ở người là *S. mansoni*, *S. japonicum* và *S. haematobium*. Bệnh phổ biến ở Châu Phi, Trung Đông, Nam Mỹ, Vùng biển Caribê, Trung Quốc, Đông Nam Á và Philipin.

Những năm gần đây số người nhiễm *Schistosoma* tăng lên song hành với việc sử dụng tràn lan nguồn nước có loài ốc nước ngọt, một loài vật chủ trung gian của *Schistosoma*, sinh sống. Nhiễm *Schistosoma* xảy ra khi tiếp xúc với ấu trùng bơi tự do trong nước do ốc giải phóng ra với tốc độ 300 - 3.000 ấu trùng/ ngày. Khi ấu trùng tiếp xúc với da người chúng sẽ tiết ra một enzyme để chúng chui qua da sau đó mất đuôi và chuyển thành dạng *Schistosomule*. *Schistosomule* chui vào mao mạch rồi di chuyển đến phổi, tới gan và cuối cùng tới vị trí cư trú chủ yếu tùy theo từng loại: *S. mansoni* và *S. japonicum* sống ở các tĩnh mạch mạc treo ruột còn *S. haematobium* sống ở tĩnh mạch bàng quang.

Khi đã cư trú ở vị trí cuối cùng các *Schistosomule* sẽ trở thành con cái và con đực, chúng giao phối với nhau và con cái đẻ ra khoảng 3.000 trứng/ ngày. Khác với đơn bào, *Schistosoma* và các loài giun sán không sinh sôi nảy nở trong túc chủ có nghĩa là trứng của chúng sẽ không nở thành giun sán ở người mà phần lớn được thải ra ngoài qua phân hoặc nước tiểu để rồi nhiễm vào vật chủ trung gian. Số lượng của *Schistosoma* tăng lên chỉ khi túc chủ tiếp xúc lại với các ấu trùng bơi tự do trong nước, vì vậy phần lớn các cá thể chỉ bị nhiễm một lượng ít *Schistosoma*.

Phần lớn các triệu chứng của bệnh sán máng biểu hiện trong giai đoạn sán đẻ trứng. Không phải tất cả trứng sẽ được thải qua phân và nước tiểu mà khoảng một nửa được giữ lại trong cơ thể túc chủ. Khi những trứng này xâm nhập vào thành ruột non, gan, bàng quang thì gây ra chảy máu. Cơ thể có thể bị trạng thái nhiễm *Schistosoma* mạn tính tới 20 năm hoặc lâu hơn. Trong trạng thái nhiễm tiềm tàng này và các trứng không được thải ra ngoài sẽ sinh ra các phản ứng quá mẫn type muộn dẫn đến hình thành các u hạt bao quanh là tổ chức xơ. Mặc dù trứng được bao quanh bởi u hạt nhưng các u hạt này gây ra tắc tĩnh mạch và chảy máu vào gan hoặc bàng quang.

Mặc dù cơ thể có sinh ra đáp ứng miễn dịch chống lại *Schistosoma* nhưng đáp ứng này không đủ để loại bỏ *Schistosoma* đã trưởng thành và vì vậy mà

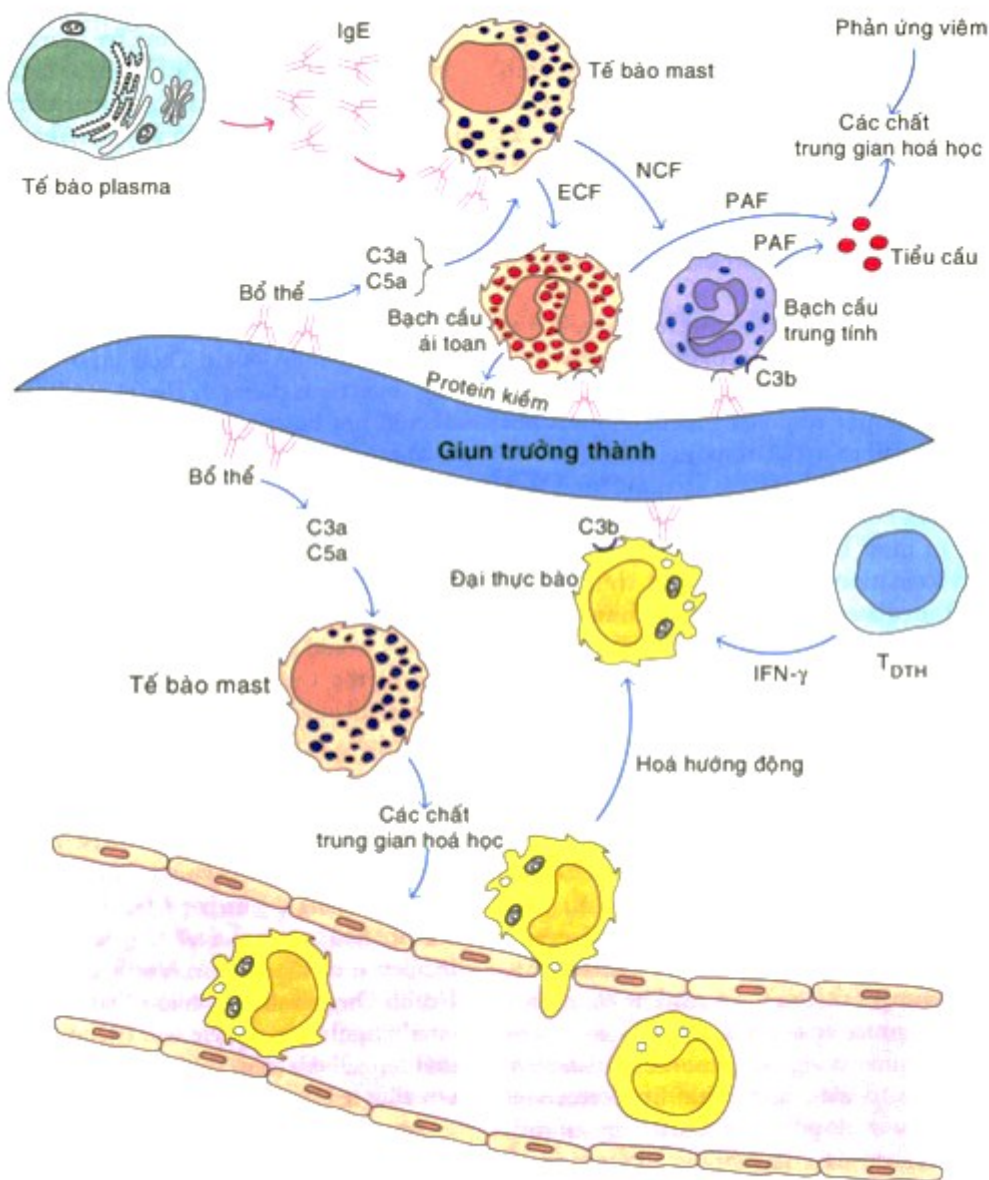
Schistosoma có thể sống tới 20 năm. Schistosomule là dạng dễ bị tấn công nhất bởi hệ thống miễn dịch, nhưng chúng lại có khả năng di động vì vậy có thể thoát khỏi sự thâm tóm của các tế bào miễn dịch và các tế bào viêm tại chỗ.

Schistosoma trưởng thành có một số cách riêng biệt để thoát khỏi sự đề kháng miễn dịch. Chúng rất ít biểu hiện kháng nguyên trên màng ngoài của chúng, hơn nữa chúng lại thâm tóm glycolipid và glycoprotein của túc chủ để ngụy trang lên trên kháng nguyên của chúng. Trong số các kháng nguyên lấy từ túc chủ để ngụy trang có kháng nguyên của hệ thống nhóm máu ABO và cả những kháng nguyên hòa hợp mô. Tất nhiên đáp ứng miễn dịch sẽ bị giảm đi do việc bao phủ bởi các kháng nguyên của túc chủ và tạo điều kiện cho Schistosoma tồn tại lâu dài trong cơ thể túc chủ. Sự hiểu biết về vai trò của miễn dịch thể dịch và miễn dịch qua trung gian tế bào để bảo vệ cơ thể chống lại Schistosoma hãy còn nghèo nàn. Sau khi bị nhiễm *S. mansoni* cơ thể sinh ra đáp ứng miễn dịch thể dịch với một lượng lớn IgE, tăng số lượng tế bào mast ở tại chỗ, dẫn đến thoát hạt tiếp theo và tăng lượng bạch cầu ái toan (hình 6).

Các chất trung gian hóa học giải phóng từ các tế bào mast làm tăng sự thâm nhiễm của các bạch cầu ái toan và đại thực bào. Các bạch cầu ái toan có các thụ thể dành cho Fc của IgE và Fc của IgG, chúng có thể bám vào các ký sinh trùng đã được gắn kháng thể. Sau đó bạch cầu ái toan có thể thực hiện hiệu quả ADCC, giải phóng các chất trung gian hóa học từ hạt và tấn công vào ký sinh trùng. Một chất trung gian hóa học của bạch cầu ái toan được gọi là protein kiềm có tác dụng đặc biệt đối với giun sán. Các cytokine do các tế bào Th2CD4⁺ tiết ra cũng có một vai trò quan trọng trong quá trình này. IL-4 kích thích các tế bào B sản xuất IgE. IL-5 kích thích các tế bào ở tủy xương biệt hóa thành bạch cầu ái toan. IL-3 cùng với IL-4 kích thích sự tập trung của tế bào mast tại chỗ. Không phải tất cả các bằng chứng đều chỉ ra vai trò bảo vệ của kháng thể IgE.

Khi chuột được miễn dịch với vaccine *S. mansoni* thì đáp ứng miễn dịch bảo vệ không phải là đáp ứng sinh IgE mà là đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào kiểu quá mẫn muộn cùng với sự sản xuất IFN- γ (và sự tập trung đại thực bào (hình 6)). Hơn thế nữa các dòng chuột nhất thuần chủng bị thiếu hụt tế bào mast hoặc IgE thì vẫn sinh ra được miễn dịch bảo vệ chống vaccine, trong khi đó chuột thiếu tế bào T_H1 thì không sinh ra được đáp ứng miễn dịch chống vaccine này. Điều này gợi ý rằng đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế

bào kiểu quá mẫn muộn có vai trò quan trọng trong việc sinh đáp ứng miễn dịch chống *Schistosoma*. Chính điều này đã khiến Alan Sher và cộng sự đưa ra lập luận rằng *Schistosoma* có một cơ chế đề kháng rất khôn ngoan bằng cách sinh ra đáp ứng của tế bào Th2 dẫn đến sản xuất nhiều IL-10 đủ để ức chế đáp ứng của tế bào Th1.



Hình 15.6: Khái quát về đáp ứng miễn dịch chống lại *Schistosoma mansoni*.

Đáp ứng này bao gồm cả thành phần tế bào và thành phần dịch thể. Trong đó: C - bổ thể; ECF - yếu tố hóa hướng động đối với bạch cầu ái toan; NCF - yếu tố hóa hướng động đối với bạch cầu trung tính; PAF - yếu tố hoạt hóa tiểu cầu. Các kháng nguyên có trên bề mặt của ấu trùng và Schistosomule non có thể dùng làm vaccine bởi vì giai đoạn phát triển này rất nhạy cảm với các tấn công miễn dịch. Một số kháng thể đơn clone chống lại ấu trùng và Schistosomule

non có thể gây miễn dịch thụ động ở chuột nhắt và chuột cống và có hiệu quả khi thử thách với nhiều ấu trùng sống. Các kháng thể đơn clone này đã được sử dụng để phát hiện các kháng nguyên bề mặt trên ấu trùng và Schistosomule dùng làm kháng nguyên dự tuyển để sản xuất vaccine. Bằng phương pháp sắc ký ái lực trong cột có kháng thể đơn clone người ta có thể tinh khiết các kháng nguyên này từ màng ấu trùng và Schistosomule.

Khi miễn cảm cho chuột nhắt các kháng nguyên tinh chế này thì thấy chúng sinh ra các đáp ứng miễn dịch có tác dụng bảo vệ chống lại sự nhiễm ấu trùng. Hiện nay người ta đã sản xuất các kháng nguyên này dưới dạng tái tổ hợp và đang đánh giá khả năng gây miễn dịch bảo vệ trên các mô hình động vật. Điều quan trọng trong quá trình sản xuất một vaccine có hiệu quả đối với bệnh do Schistosoma là các vaccine phải có một ranh giới rõ rệt giữa việc gây ra một đáp ứng miễn dịch thuận lợi và hạn chế tối đa sự xuất hiện của những đáp ứng miễn dịch bệnh lý.

BÀI 15. ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH THỂ

Miễn dịch dịch thể do các kháng thể thực hiện là một trong hai nhánh của đáp ứng miễn dịch thích ứng có chức năng trung hoà và loại bỏ các vi sinh vật ngoại bào và các độc tố của vi sinh vật. Miễn dịch dịch thể có vai trò quan trọng hơn miễn dịch qua trung gian tế bào trong đề kháng chống lại các vi sinh vật có vỏ giàu thành phần polysaccharide và lipid cũng như các độc tố có bản chất là polysaccharide và lipid. Lý do là vì các tế bào B có thể đáp ứng và sản xuất kháng thể đặc hiệu với nhiều loại phân tử khác nhau còn các tế bào T thì lại chỉ có thể nhận diện và đáp ứng với các kháng nguyên có bản chất là protein.

Các kháng thể được tạo ra bởi các tế bào lympho B và tế bào con cháu của chúng. Các tế bào lympho B “trình nữ” nhận diện kháng nguyên nhưng không chế tiết kháng thể. Sự hoạt hoá các tế bào lympho B này sẽ dẫn đến biệt hoá chúng thành các tế bào thực hiện chế tiết kháng thể.

Trong chương này chúng ta sẽ tìm hiểu diễn biến và cơ chế các quá trình hoạt hoá tế bào lympho B, quá trình sản xuất và các chức năng của kháng thể nhằm trả lời các câu hỏi sau:

- Các tế bào lympho B chỉ có các kháng thể có vai trò là thụ thể trên bề mặt được hoạt hoá và biệt hoá như thế nào thành các tế bào chế tiết kháng thể?
- Quá trình hoạt hoá tế bào lympho B được điều hoà như thế nào để tạo ra các loại kháng thể hiệu lực nhất chống lại các loại các vi sinh vật khác nhau?
- Các kháng thể thực hiện những chức năng gì để bảo vệ cơ thể chống vi sinh vật?

Các pha và các loại đáp ứng miễn dịch dịch thể

Các tế bào lympho B “trình nữ” bộc lộ hai lớp kháng thể trên bề mặt của chúng là IgM và IgD. Các kháng thể này đóng vai trò là các thụ thể dành cho kháng nguyên. Khi một tế bào B “trình nữ” được hoạt hoá 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 thành các tế bào plasma chế tiết kháng thể (hình 10.1). Các kháng thể do tế bào plasma chế tiết có cùng tính đặc hiệu kháng nguyên giống như các kháng thể là thụ thể trên màng tế bào B “trình nữ” ban đầu đã nhận diện kháng nguyên ấy.

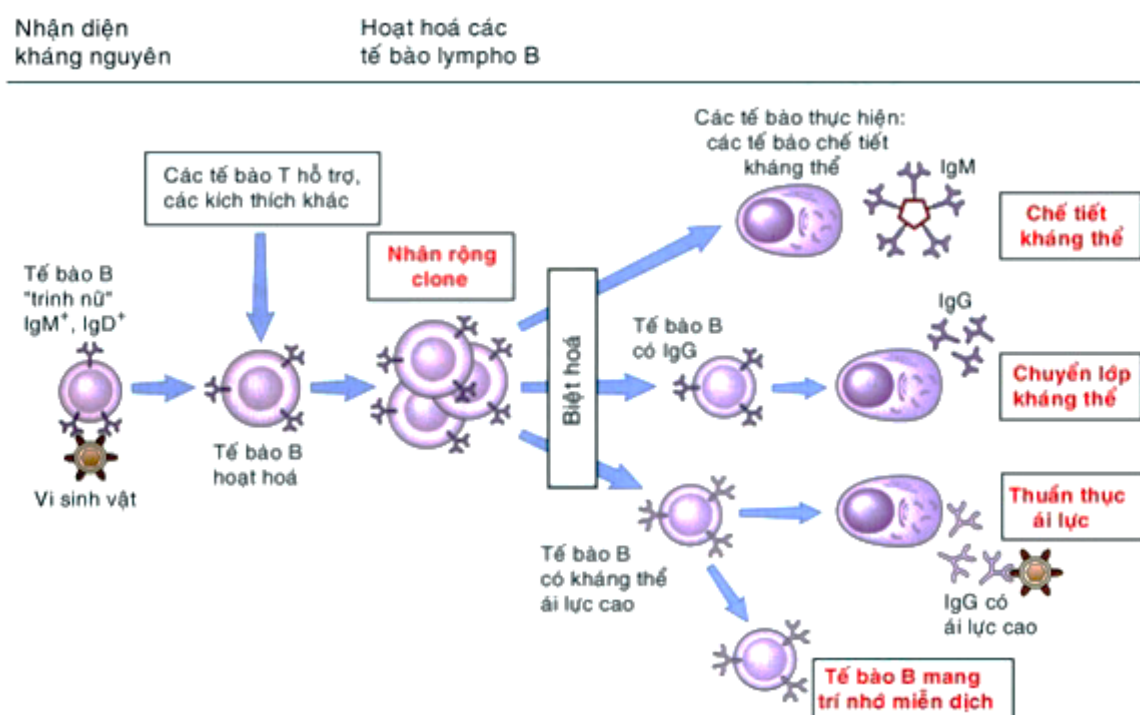
Trong quá trình biệt hoá, một số tế bào plasma chuyển sang sản xuất các kháng thể có chuỗi nặng thuộc các lớp khác nhau để tham gia vào các chức năng thực hiện khác nhau nhằm chống lại một cách hiệu quả nhất các loại vi sinh vật khác nhau. Quá trình này được gọi là **chuyển lớp chuỗi nặng** (heavy chain class switching). Nếu tiếp xúc lặp đi lặp lại với cùng một kháng nguyên sẽ dẫn đến việc tạo ra các kháng thể có ái lực cao hơn với kháng nguyên ấy. Quá trình này được gọi là **thuần thực ái lực** (affinity maturation) giúp tạo ra các kháng thể có khả năng bám và trung hoà các vi sinh vật và độc tố hiệu quả hơn.

Dựa theo yêu cầu cần có sự giúp đỡ của tế bào T hay không, người ta chia đáp ứng tạo kháng thể chống lại các kháng nguyên khác nhau thành hai loại là **đáp ứng tạo kháng thể phụ thuộc tế bào T** (T-dependent antibody response) và **đáp ứng tạo kháng thể không phụ thuộc tế bào T** (T-independent antibody response). Các tế bào lympho B nhận diện rồi sau đó được hoạt hoá bởi nhiều loại kháng nguyên khác nhau bao gồm các protein, polysaccharide, lipid và các hoá chất có kích thước nhỏ. Các kháng nguyên được xử lý bởi các tế bào trình diện kháng nguyên và sau đó được nhận diện bởi các tế bào lympho T hỗ trợ là những tế bào có vai trò quan trọng trong việc hoạt hoá tế bào B và là tác nhân

gây chuyển lớp chuỗi nặng và thuần thực ái lực rất mạnh. (Tên gọi tế bào T hỗ trợ xuất phát từ những quan sát cho thấy một số tế bào T kích thích hoặc hỗ trợ các tế bào lympho B sản xuất kháng thể).

Nếu không có sự hỗ trợ của tế bào T thì các kháng nguyên protein chỉ có thể kích thích tạo ra các đáp ứng tạo kháng thể rất yếu hoặc không thể tạo ra được kháng thể. Vì thế các kháng nguyên protein ấy và các đáp ứng tạo kháng thể chống lại các protein ấy được gọi là “phụ thuộc tế bào T” (còn được gọi là “phụ thuộc tuyến ức” vì tuyến ức là nguồn cung cấp các tế bào T cho cơ thể). Các polysaccharide, lipid và các kháng nguyên khác không có bản chất là protein kích thích tạo kháng thể mà không cần có sự hỗ trợ của tế bào T, vì thế các kháng nguyên không phải protein này và các đáp ứng sinh kháng thể chống lại chúng được gọi là “không phụ thuộc tế bào T” (hay không phụ thuộc tuyến ức).

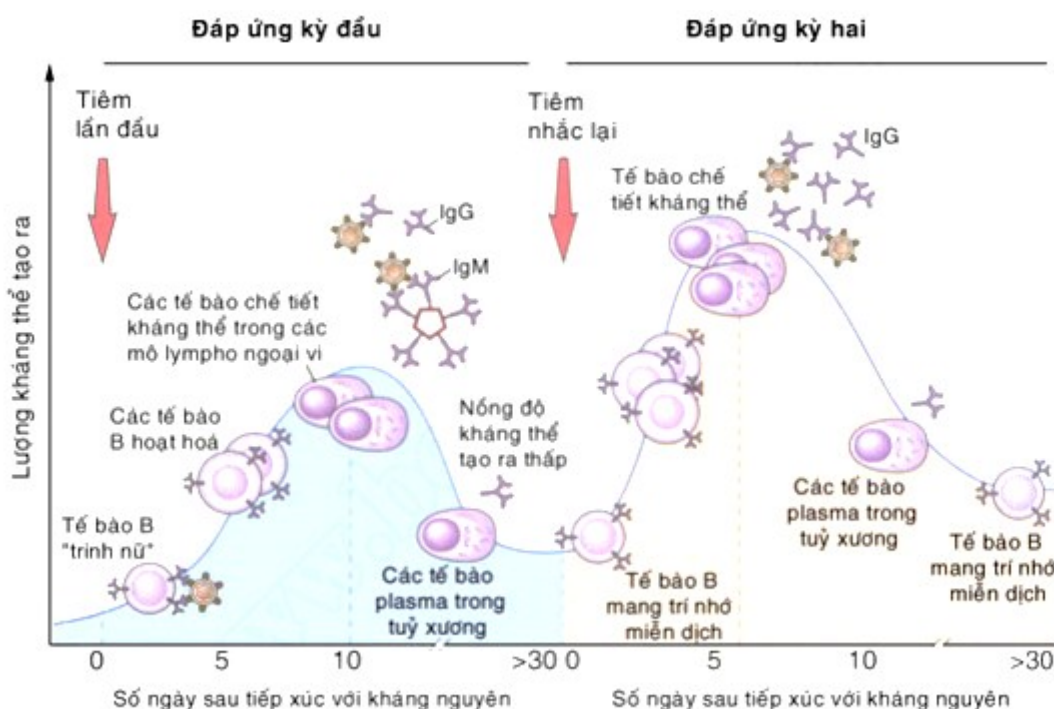
Các kháng thể được tạo ra trong các đáp ứng không phụ thuộc tế bào T thường rất ít có hiện tượng chuyển lớp chuỗi nặng và thuần thực ái lực. Người ta đã hiểu rất rõ vai trò của các tế bào T hỗ trợ trong quá trình sản xuất kháng thể và chương này chủ yếu sẽ dành để trình bày về các đáp ứng tạo kháng thể chống lại các kháng nguyên protein phụ thuộc tế bào T. Tuy nhiên các đáp ứng với kháng nguyên không phụ thuộc tế bào T sẽ được trình bày sơ lược.



Hình 10.1: Các pha của đáp ứng 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 đó được gọi là **đáp ứng kỳ sau** (kỳ hai, kỳ ba ...). Các đáp ứng kỳ đầu và kỳ sau khác nhau hoàn toàn cả về lượng cũng như về chất (hình 10.2). Lượng kháng thể được tạo ra sau lần tiếp xúc đầu tiên với một kháng nguyên bất kỳ (đáp ứng kỳ đầu) nhỏ hơn lượng kháng thể được tạo ra sau những lần tiếp xúc lại (các đáp ứng kỳ sau) với cùng kháng nguyên ấy. Đối với các kháng nguyên có bản chất là protein thì ngoài tăng về số lượng kháng thể được tạo ra còn có thay đổi về chất lượng, đó là có sự tăng cường chuyển lớp chuỗi nặng và thuần thực ái lực do kích thích lặp đi lặp lại bởi kháng nguyên sẽ làm tăng số lượng các tế bào lympho T hỗ trợ.

Với những hiểu biết sơ bộ như vậy, sau đây chúng ta sẽ tìm hiểu chi tiết các yếu tố kích thích hoạt hoá các tế bào lympho B, các tế bào lympho B “trình nữ” biệt hoá như thế nào để trở thành các tế bào plasma chế tiết kháng thể cũng như các quá trình chuyển lớp chuỗi nặng và thuần thực ái lực diễn ra như thế nào. Do sự hoạt hoá tế bào B “trình nữ” được khởi đầu bằng sự kiện nhận diện kháng nguyên, vì thế chúng ta sẽ bắt đầu bằng việc tìm hiểu xem các tế bào lympho B nhận diện và đáp ứng với kháng nguyên như thế nào?



Hình 10.2: Đặc điểm của các đáp ứng tạo kháng thể kỳ đầu và kỳ hai

Kích thích các tế bào lympho B bởi kháng nguyên

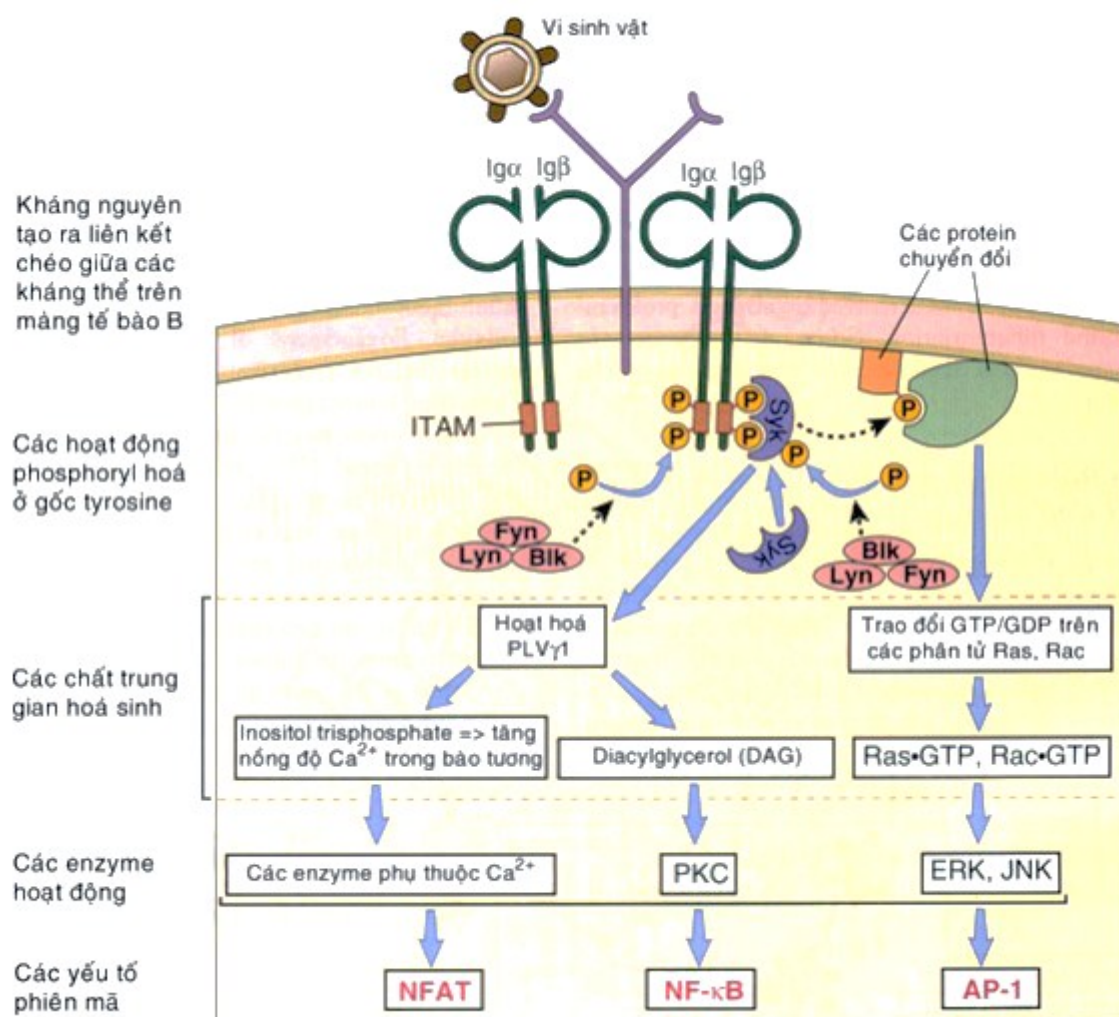
Các đáp ứng miễn dịch dịch thể được bắt đầu khi các tế bào lympho B đặc hiệu với kháng nguyên ở trong các nang lympho của lách, các hạch lympho, và các mô lympho của màng nhầy nhận diện các kháng nguyên. Người ta quan sát thấy một số kháng nguyên của vi sinh vật thâm nhập vào các mô hoặc trong máu được chuyển đến và tập trung trong các nang giàu tế bào B của các cơ quan lympho ngoại vi; tuy nhiên người ta vẫn chưa rõ những cơ chế nào giúp thu tóm các kháng nguyên vào các nang lympho như vậy. Các tế bào lympho đặc hiệu với một kháng nguyên nào đó sử dụng các thụ thể có bản chất là các kháng thể trên màng của chúng để nhận diện các kháng nguyên ở dạng cấu hình không gian nguyên thủy (tức là không cần phải qua xử lý kháng nguyên).

Sự nhận diện kháng nguyên sẽ châm ngòi cho các con đường dẫn truyền tín hiệu có tác dụng khởi động quá trình hoạt hoá tế bào B. Tương tự như các tế bào T, quá trình hoạt hoá tế bào B cũng cần có các “tín hiệu thứ hai”. Rất nhiều trong số các tín hiệu này được tạo ra trong các phản ứng của đáp ứng miễn dịch bẩm sinh chống vi sinh vật. Trong phần tiếp theo chúng ta sẽ tìm hiểu các tín hiệu hoạt hoá tế bào B và ảnh hưởng của các tín hiệu này lên các hoạt động chức năng của tế bào như thế nào.

Tín hiệu tạo ra bởi kháng nguyên trong các tế bào B

Khi một kháng nguyên có khả năng gắn và làm cho các thụ thể có bản chất là các kháng thể trên màng tế bào B co cụm lại với nhau thì sẽ phát ra các tín hiệu hoá sinh được dẫn truyền bởi các phân tử làm nhiệm vụ dẫn truyền tín hiệu gắn với các thụ thể ấy vào bên trong tế bào B (Hình 10.3). Về cơ bản quá trình hoạt hoá các tế bào lympho B tương tự như quá trình hoạt hoá các tế bào T (5). Ở các tế bào B thì việc dẫn truyền tín hiệu thông qua các thụ thể là kháng thể trên màng cần phải có ít nhất là hai phân tử thụ thể được kéo lại gần nhau (được liên kết chéo với nhau) thông qua cầu nối là kháng nguyên.

Liên kết chéo xảy ra khi hai hoặc nhiều hơn nữa các phân tử kháng nguyên ngưng tập lại với nhau, hoặc một phân tử kháng nguyên nhưng phân tử này có nhiều quyết định kháng nguyên giống nhau bám vào các phân tử thụ thể đứng cạnh nhau trên màng tế bào B. Các 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.



Hình 10.3: Dẫn truyền tín hiệu qua thụ thể dành cho kháng nguyên ở các tế bào lympho B

Các tín hiệu được kích hoạt do liên kết chéo của các thụ thể dành cho kháng nguyên sẽ được dẫn truyền bởi các protein làm nhiệm vụ dẫn truyền tín hiệu gắn với các thụ thể ấy. Các kháng thể IgM và IgD đóng vai trò làm thụ thể dành cho kháng nguyên trên bề mặt tế bào lympho B “trình nữ” là các protein có cấu trúc biến đổi mạnh và có các lãnh vực nằm trong bào tương của tế bào này. Các thụ thể trên màng này có khả năng nhận diện được kháng nguyên nhưng tự chúng lại không dẫn truyền được tín hiệu. Các thụ thể này được gắn theo kiểu không đồng hoá trị vào hai protein có ký hiệu là Igα và Igβ. Bộ ba bao gồm phân tử thụ thể và hai protein trên hình thành phức hợp thụ thể của tế bào B dành cho kháng nguyên (tương tự như phức hợp thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên).

Các lãnh vực nằm trong bào tương của Igα và Igβ có chứa các **motif hoạt hoá 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 và được tìm thấy trong các tiểu phần làm nhiệm vụ dẫn truyền tín hiệu của nhiều loại thụ thể hoạt hoá khác nhau trong hệ thống miễn dịch (ví dụ như CD3 và các protein z của phức hợp thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên).

Khi hai hoặc nhiều hơn thụ thể trên cùng một tế bào B cụm lại với nhau thì các gốc tyrosine trong các motif ITAM của Igα và Igβ được phosphoryl hoá 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 hoá rồi lôi kéo một số phân tử làm nhiệm vụ dẫn truyền tín hiệu đến bên cạnh. Mặc dù ở các tế bào B thì người ta vẫn chưa biết nhiều về các thành phần trong chuỗi dẫn truyền các tín hiệu phát ra từ thụ thể như ở các tế bào T, nhưng về cơ bản thì các sự kiện của quá trình dẫn truyền tín hiệu này ở hai quần thể tế bào lympho là tương tự như nhau (5, hình 5.14). Kết quả cuối cùng của việc dẫn truyền các tín hiệu phát ra từ thụ thể trong các tế bào B đó là sự hoạt hoá của các **yếu tố phiên mã** (transcription factor) có tác dụng bật mở các gene mà các sản phẩm protein do chúng mã hoá tham gia vào quá trình tăng sinh và biệt hoá của tế bào B. Một số protein quan trọng sẽ được đề cập trong phần tiếp theo.

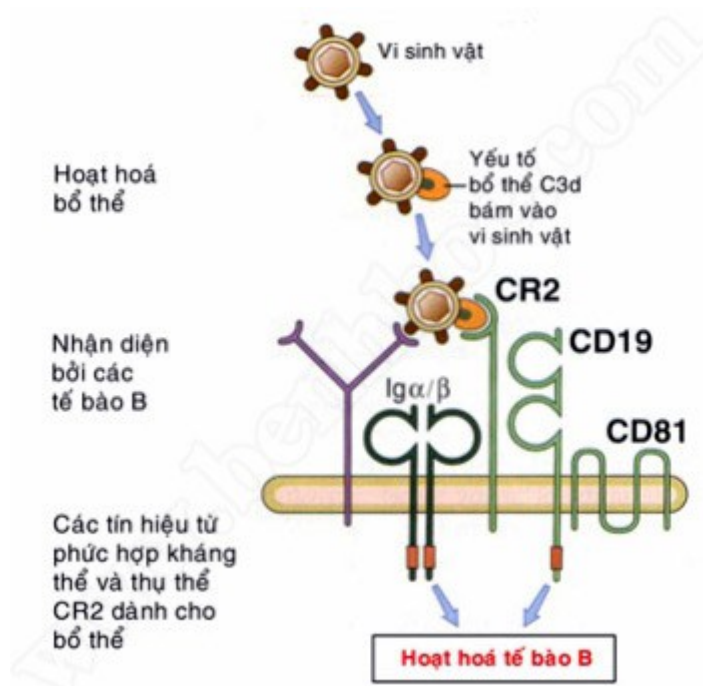
Vai trò của bổ thể trong hoạt hoá tế bào B

Các tế bào lympho B có một thụ thể dành cho một protein của hệ thống bổ thể có tác dụng cung cấp các tín hiệu hoạt hoá tế bào B (Hình 10.4). Hệ thống bổ thể là một tập hợp các protein trong huyết tương khi được hoạt hoá bởi các vi sinh vật hoặc bởi kháng thể đã bám vào vi sinh vật thì bổ thể sẽ có tác dụng là các cơ chế thực hiện tạo nên sức đề kháng cho cơ thể (8). Khi hệ thống bổ thể được hoạt hoá bởi một vi sinh vật nào đó thì vi sinh vật ấy sẽ bị phủ bởi các mảnh là sản phẩm phân cắt của protein bổ thể có nồng độ cao nhất đó là C3. Một trong những sản phẩm phân cắt của C3 là mảnh C3d. Trên bề mặt các tế bào B có thụ thể type 2 dành cho bổ thể (ký hiệu là CR2 hoặc CD21), thụ thể này sẽ gắn vào C3d.

Các tế bào B đặc hiệu với các kháng nguyên của một vi sinh vật nào đó sẽ nhận diện các kháng nguyên này bằng thụ thể có bản chất là kháng thể trên bề mặt đặc hiệu với kháng nguyên đó nhưng đồng thời cũng nhận diện cả C3d đã bám vào vi sinh vật đó thông qua thụ thể CR2 dành cho bổ thể. Khi thụ thể CR2

được gắn với bề mặt sẽ làm tăng mạnh các đáp ứng hoạt hoá tế bào B bởi kháng nguyên. Vì thế các protein bề mặt đã cung cấp các tín hiệu thứ hai để hoạt hoá tế bào B, cùng với kháng nguyên (đóng vai trò là tín hiệu thứ nhất), để khởi động quá trình tăng sinh và biệt hoá của tế bào B. Vai trò này của bề mặt trong các đáp ứng miễn dịch dịch thể, một lần nữa lại minh hoạ 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 hoá các tế bào lympho.

Trong miễn dịch dịch thể thì hoạt hoá bề mặt 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 10.4: Vai trò hoạt hoá tế bào lympho B của protein bề mặt C3d

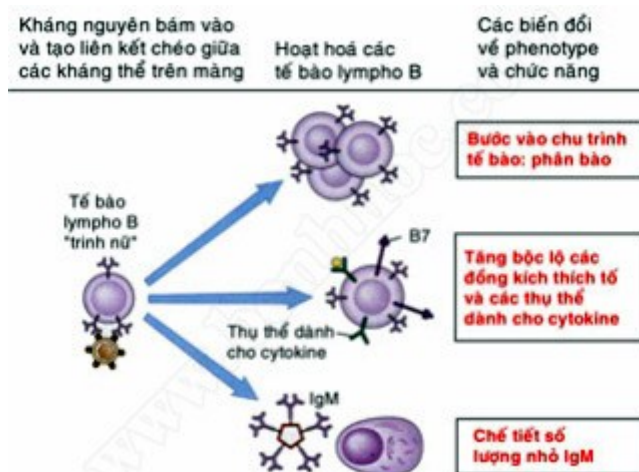
Các biến đổi chức năng của tế bào B sau khi được hoạt hoá bởi kháng nguyên

Các biến đổi sau khi tế bào B được hoạt hoá bởi kháng nguyên (và các tín hiệu thứ hai) đó là các tế bào B bắt đầu tăng sinh và biệt hoá và chuẩn bị cho các tương tác với các tế bào lympho T hỗ trợ (nếu như kháng nguyên đó có bản chất là protein) (Hình 10.5). Các tế bào B đã hoạt hoá bước vào chu trình tế bào và bắt đầu tăng sinh làm 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 và một số IgM dạng chế tiết (dạng có cấu trúc pentamer) cũng được tạo ra. 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 kháng nguyên như vậy sẽ tạo ra được liên kết chéo của nhiều thụ thể dành cho kháng nguyên hơn, hoạt hoá bổ 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 hoà 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 và 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 thích thích tạo ra được các đáp ứng miễn dịch yếu.

Khích 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 hỗ trợ: Hoạt hoá tế bào 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 hoá các tế bào lympho T; Hoạt hoá tế bào B sẽ làm tăng biểu lộ của các thụ thể dành cho các cytokine là những chất trung gian hoá học do tế bào T tiết ra; Hoạt hoá tế bào 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 B hoạt hoá có thể đi ra vùng rìa nang lympho để tiến về phía đang tập trung các tế bào lympho T.



Hình 10.5: Các biến đổi chức năng sau khi tế bào lympho B được hoạt hoá thông qua thụ thể là phân tử kháng thể trên bề mặt tế bào

Như vậy chúng ta đã biết bằng cách nào các tế bào lympho B nhận diện các kháng nguyên và tiếp nhận các tín hiệu khởi động các đáp ứng miễn dịch dịch thể. Như đã được đề cập, các đáp ứng tạo kháng thể chống lại các kháng nguyên protein cần phải có sự tham gia của các tế bào T hỗ trợ. Trong phần tiếp theo chúng ta sẽ tìm hiểu về các tương tác giữa các tế bào T hỗ trợ với các tế bào lympho B.

Chức năng của các tế bào T hỗ trợ trong các đáp ứng miễn dịch dịch thể chống lại các kháng nguyên protein

Để cho một kháng nguyên protein có thể kích thích sinh đáp ứng tạo kháng thể thì các tế bào lympho B và lympho T hỗ trợ 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 hoá. 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.

Tính hiệu quả của quá trình này đặt ra rất nhiều câu hỏi. Làm thế nào để các tế bào lympho T và B đặc hiệu với các quyết định kháng nguyên của cùng một kháng nguyên có thể tìm ra nhau, vì ước tính lượng tế bào đặc hiệu với mỗi kháng nguyên ở cả hai loại tế bào này rất hiếm, chỉ khoảng dưới mức 1 trên 100.000 tế bào lympho trong cơ thể? Làm thế nào để các tế bào T đặc hiệu với một kháng nguyên tương tác với các tế bào B cũng đặc hiệu với cùng kháng nguyên ấy chứ không phải là các tế bào B không liên quan gì đến kháng nguyên đó? Những tín hiệu nào được các tế bào T hỗ trợ phát ra tác động lên tế bào B làm cho các tế bào này không chỉ chế tiết các kháng thể mà còn tạo nên những đặc điểm chuyên biệt của đáp ứng tạo kháng thể chống lại các protein đó là sự chuyển lớp chuỗi nặng và sự thuần thực ái lực của kháng thể được chế tiết ra? Những câu hỏi này sẽ được giải đáp trong phần dưới đây.

Hoạt hoá và di chuyển của các tế bào T hỗ trợ

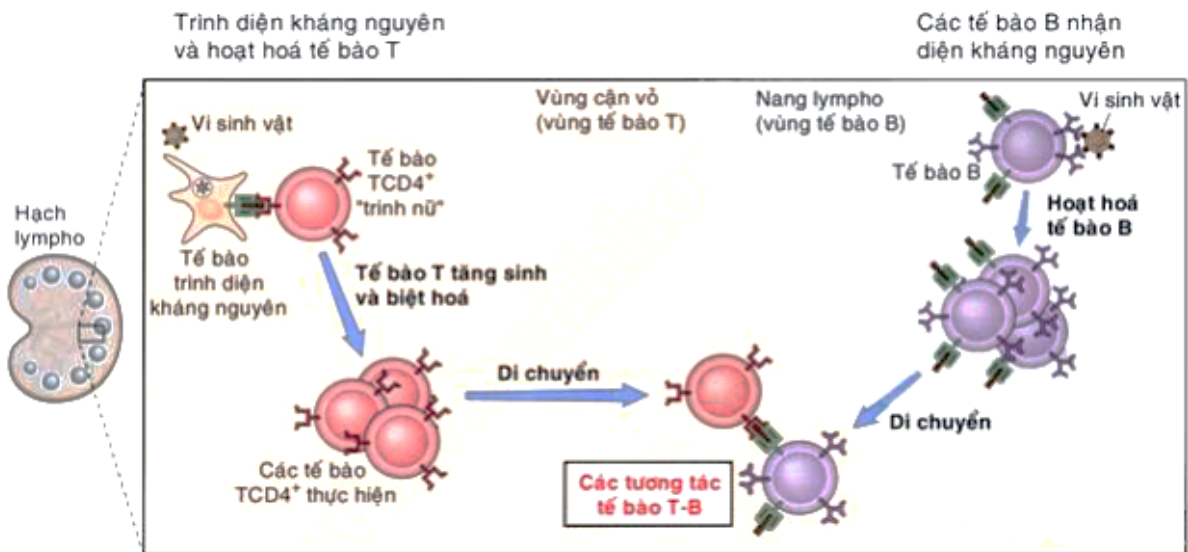
Các tế bào T hỗ trợ đã được hoạt hoá để biệt hoá thành các tế bào thực hiện tương tác với các lympho B đã được kích thích bởi kháng nguyên tại vùng rìa của các nang lympho trong các cơ quan lympho ngoại vi (Hình 10.6). Sau khi nhận diện kháng nguyên do các tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp trình diện trong các cơ quan lympho, các tế bào lympho T hỗ trợ $CD4^+$ được kích thích tăng sinh và biệt hoá thành các tế bào thực hiện chế tiết các

cytokine. Quá trình hoạt hoá tế bào T đã được trình bày trong chương 5, trong đó có một số điểm quan trọng là sự hoạt hoá ban đầu của các tế bào T cần có sự nhận diện kháng nguyên và các yếu tố đồng kích thích.

Vì thế hoạt hoá tế bào T được diễn ra tốt nhất nếu các kháng nguyên đó có nguồn gốc từ các vi sinh vật và các kháng nguyên protein được đưa vào cơ thể cùng với các tá chất có tác dụng kích thích sự biểu lộ của các đồng kích thích tố trên các tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp. Ngoài ra các kháng nguyên kích thích các tế bào T hỗ trợ $CD4^+$ đó 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 T của các cơ quan lympho ngoại vi.

Tại đây các tế bào $CD4^+$ nhận diện kháng nguyên có thể biệt hoá thành các tế bào thực hiện có khả năng tạo ra các cytokine khác nhau. Các tiểu quần thể T_H1 và T_H2 là những ví dụ về dạng các tế bào thực hiện đã biệt hoá này. Các tế bào T thực hiện đã biệt hoá bắt đầu di chuyển ra khỏi nơi cư trú thường xuyên của chúng. Như đã trình bày trong chương 6, một số tế bào 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 hỗ trợ đã biệt hoá 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 hoá và việc tạo ra các chemokine bám vào các thụ thể này trong các nang lympho và trong vùng giàu tế bào 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.



Hình 10.6: Tương tác giữa tế bào T hỗ trợ với tế bào B trong các mô lympho

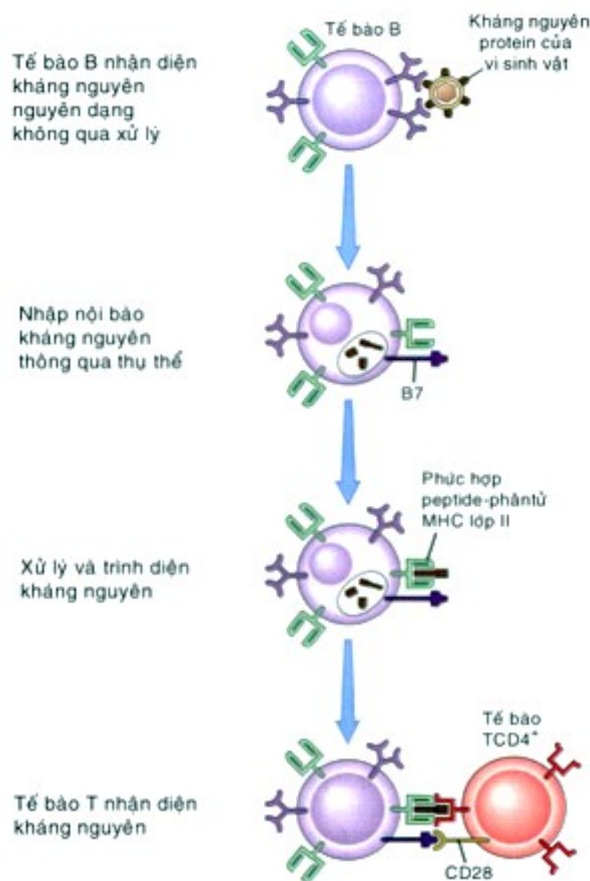
Sự trình diện kháng nguyên của tế bào lympho B cho các tế bào T hỗ trợ

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 tóm vào bên trong tế bào thông qua quá trình nhập nội bào (endocytose), sau đó xử lý chúng 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 hỗ trợ $CD4^+$ nhận diện (Hình 10.7). Kháng thể trên màng tế bào B là một thụ thể có ái lực cao giúp cho tế bào 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 B sẽ bị nhập nội bào rất hiệu quả 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 (3). 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. Lưu ý là mỗi tế bào 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 T nhận diện.

Vì thế các tế bào B và tế bào T nhận diện các quyết định kháng nguyên khác nhau của cùng một kháng nguyên. Do các tế bào B trình diện kháng nguyên mà chúng có thụ thể đặc hiệu với kháng nguyên ấy còn các tế bào T lại nhận diện các peptide kháng nguyên có nguồn gốc từ cùng một kháng nguyên mà tế bào 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. Như đã trình bày, các tế bào lympho đã được hoạt hoá bởi kháng nguyên còn biểu lộ các yếu tố đồng kích thích, ví dụ như các phân tử B7, có tác dụng kích thích các tế bào T hỗ trợ nhận diện các peptide kháng nguyên mà tế bào B trình diện cho chúng.



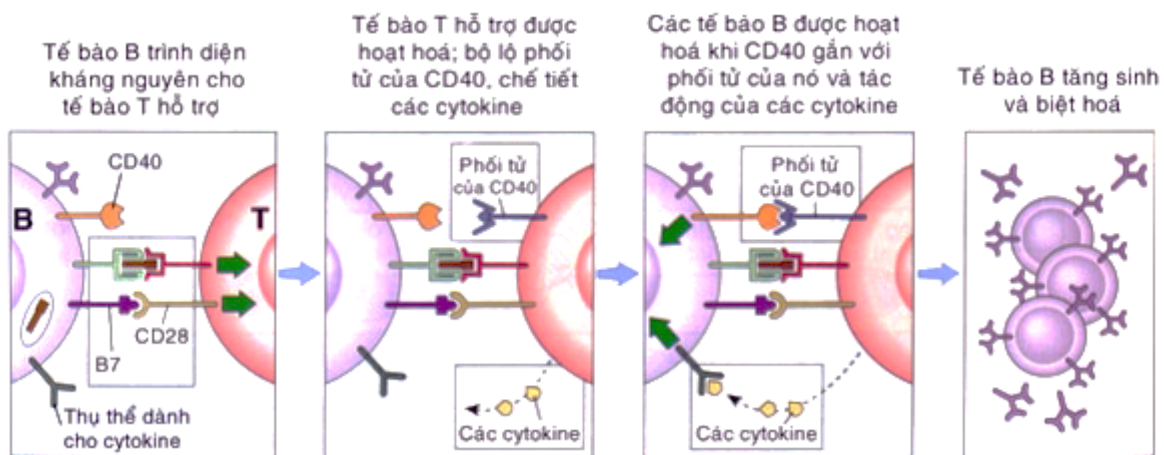
Hình 10.7: Tế bào B trình diện kháng nguyên cho tế bào T hỗ trợ

Các cơ chế tế bào T hỗ trợ hoạt hoá tế bào lympho B

Các tế bào lympho T hỗ trợ nhận diện kháng nguyên do tế bào B trình diện có khả năng hoạt hoá các tế bào B bằng cách biểu lộ các phân tử phối tử của CD40 và chế tiết ra các cytokine (Hình 10.8). Quá trình tế bào T hỗ trợ hoạt hoá tế bào B cũng tương tự như quá trình tế bào T hỗ trợ hoạt hoá đại thực bào trong đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào (6). Phân tử phối tử của CD40 trên bề mặt tế bào T hỗ trợ gắn vào phân tử CD40 trên bề mặt tế bào 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 chế tiết các kháng thể. Cùng lúc đó thì các cytokine do tế bào T hỗ trợ 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. Như đã trình bày, các tế bào lympho đặc hiệu kháng nguyên là các tế bào có tương tác trực tiếp vào nhau để bảo đảm cho các tế bào B cũng là những tế bào sẽ được hoạt hoá. Các tín hiệu từ tế bào T hỗ trợ còn kích thích các quá trình chuyển lớp chuỗi nặng và thuần thực ái lực, 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 T.



Hình 10.8: Các cơ chế tế bào T hỗ trợ hoạt hoá tế bào B

Chuyển lớp chuỗi nặng

Các tế bào T hỗ trợ kích thích các tế bào thuộc các thể hệ sau (các tế bào con cháu) của tế bào lympho B chín sản xuất ra các kháng thể có các chuỗi nặng khác không phải là chuỗi m hay d của IgM và IgD như của các kháng thể IgM và IgD trên bề mặt tế bào B ban đầu đã nhận diện kháng nguyên (Hình 10.9). Tầm quan trọng của quá trình chuyển lớp chuỗi nặng này là để giúp cho các đáp ứng miễn dịch dịch thể chống lại các vi sinh vật khác nhau có thể tác chiến chống lại một cách hiệu quả nhất các vi sinh vật này.

Ví dụ như một trong các cơ chế đề kháng quan trọng chống lại các vi khuẩn và virus khi chúng còn đang ở giai đoạn ngoại bào đó là cơ chế phủ lên các vi sinh vật này bằng các kháng thể (opsonin hoá bởi kháng thể) làm cho chúng dễ bị các bạch cầu trung tính và các đại thực bào tiêu thụ và ăn chúng. Ở người quá trình này được thực hiện rất hiệu quả nhờ các lớp kháng thể như IgG1 và IgG3. Các kháng thể này gắn với ái lực cao vào các thụ thể trên bề mặt các tế bào làm nhiệm vụ thực bào dành cho phần Fc của chuỗi nặng g (8). Ngược lại thì các bạch cầu ái toan lại là các tế bào có tác dụng loại bỏ các giun sán mạnh

nhất, do vậy đáp ứng miễn dịch chống giun sán lại tạo ra các kháng thể có khả năng bám được vào các bạch cầu ái toan. Lớp kháng thể có khả năng này là IgE vì trên bề mặt các bạch cầu ái toan có các thụ thể với ái lực cao dành cho phần Fc của chuỗi nặng e của kháng thể IgE.

Như vậy để có được khả năng đề kháng hữu hiệu nhất thì đòi hỏi hệ thống miễn dịch phải có khả năng tạo ra được các lớp kháng thể khác nhau chống lại các vi sinh vật khác nhau mặc dù tất cả các tế bào lympho B “trình nữ” đặc hiệu với các vi sinh vật này đều có cùng loại thụ thể trên bề mặt dành cho kháng nguyên đó là các kháng thể IgM và IgD. Quá trình chuyển lớp chuỗi nặng này đã tạo ra tính uyển chuyển cho các đáp ứng miễn dịch dịch thể.

Quá trình chuyển lớp chuỗi nặng được châm ngòi nhờ các tín hiệu do phối tử của CD40 mang đến còn việc chuyển thành phân lớp chuỗi nặng gì thì lại tùy vào các cytokine khác nhau quyết định.

Các tín hiệu do phối tử của CD40 mang đến cùng với các cytokine tác động lên các tế bào B hoạt hoá làm chuyển lớp chuỗi nặng trong một số tế bào con cháu của tế bào ban đầu. Nếu thiếu phân tử CD40 hoặc phối tử của CD40 thì các tế bào B chỉ có thể chế tiết được kháng thể IgM mà không thể chế tiết được các kháng thể thuộc các lớp khác, chứng tỏ vai trò thiết yếu của cặp thụ thể-phối tử này. Trong **hội chứng tăng IgM liên quan tới nhiễm sắc thể X** (X-linked hyper-IgM syndrome) có nguyên nhân do bất hoạt các đột biến ở gene mã hoá phối tử của CD40 là gene nằm trên nhiễm sắc thể X.

Trong bệnh này thì nồng độ IgM trong huyết thanh của bệnh nhân rất cao do quá trình chuyển sang sản xuất các các lớp kháng thể khác bị khiếm khuyết. Bệnh nhân còn bị suy giảm đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào chống các vi sinh vật nội bào do phối tử của CD40 cũng có vai trò quan trọng trong đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào do các tế bào T đảm nhiệm (6). Các cytokine có ảnh hưởng lên loại chuỗi nặng gì (m, g, e, hay a) mà một tế bào B và các tế bào con cháu của tế bào ấy sẽ chuyển hướng sản xuất sang để tạo ra các lớp kháng thể khác nhau.

Người ta đã hiểu rất đầy đủ về cơ chế phân tử của quá trình chuyển lớp chuỗi nặng (Hình 10.10). Trong locus mã hoá chuỗi nặng của kháng thể ở các tế bào B đang sản xuất IgM và chưa thực hiện việc chuyển lớp chuỗi nặng có chứa gene VDJ đã tái sắp xếp nằm bên cạnh gene thứ nhất của cụm các gene mã

hoá vùng hằng định đó là gene Cm. Khi phiên mã thì ARN thông tin mã hoá chuỗi nặng được tạo ra bằng cách kết nối ARN phiên mã từ gene VDJ (mã hoá vùng biến đổi của chuỗi nặng) với ARN phiên mã từ gene Cm (mã hoá vùng hằng định). Như vậy khi được dịch mã sẽ tạo ra chuỗi nặng m. Chuỗi này khi kết hợp với một trong hai loại chuỗi nhẹ sẽ tạo thành kháng thể IgM. Vì lẽ đó mà lớp kháng thể đầu tiên do tế bào B tạo ra và cũng là lớp kháng thể đầu tiên được tạo ra trong một đáp ứng miễn dịch chính là kháng thể IgM.

Các tín hiệu từ phân tử CD40 và các thụ thể dành cho cytokine sẽ kích thích quá trình phiên mã nhảy cóc ở một trong những gene mã hoá vùng hằng định nằm phía dưới gene Cm theo chiều phiên mã gene. Ở đầu 5' của mỗi gene mã hoá vùng hằng định (ngoại trừ gene Cd) đều có một đoạn nucleotide có trình tự được bảo tồn không thay đổi được gọi là **vùng chuyển đổi** (switching region) ký hiệu là vùng S. Khi một gene mã hoá vùng hằng định ở phía dưới được phiên mã thì vùng chuyển đổi ở đầu 3' của gene Cm sẽ tái tổ hợp với vùng chuyển đổi ở đầu 5' của gene mã hoá vùng hằng định bên dưới ấy và toàn bộ đoạn ADN lẫn vào giữa bị loại bỏ.

Enzyme đóng vai trò chính trong các hiện tượng này là enzyme deaminase do quá trình hoạt hoá tạo ra. Quá trình này được gọi là **tái tổ hợp vùng chuyển đổi** (switching recombination). Quá trình tái tổ hợp vùng chuyển đổi như vậy đã nối gene VDJ đã tái sắp xếp từ trước với một trong các gene mã hoá vùng hằng định phía dưới. Kết quả là tế bào B bắt đầu tạo ra các chuỗi nặng thuộc một lớp mới (lớp của chuỗi nặng này được quyết định bởi gene vùng hằng định nào được phiên mã) và như vậy là tạo ra các lớp kháng thể mới có cùng tính đặc hiệu với kháng nguyên như tính đặc hiệu của tế bào B ban đầu (vì tính đặc hiệu được xác định bởi sự tái sắp xếp của gen VDJ mà gene này lại không thay đổi trong quá trình chuyển lớp chuỗi nặng).

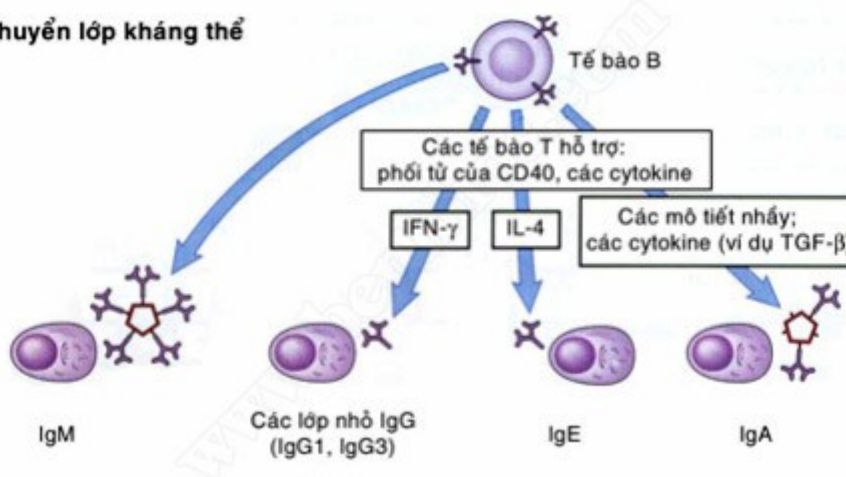
Các cytokine do các tế bào T hỗ trợ tạo ra sẽ quyết định lớp chuỗi nặng nào được tạo ra bằng cách tác động cho gene mã hoá vùng hằng định nào sẽ được phiên mã nhảy cóc và tham gia vào tái tổ hợp vùng chuyển đổi (Hình 10.9). Ví dụ như IFN- γ là cytokine chính của các tế bào T_H1 kích thích tạo ra các kháng thể có tác dụng opsonin hoá, có khả năng bám vào các thụ thể dành cho Fc trên bề mặt các tế bào làm nhiệm vụ thực bào. Các kháng thể có khả năng opsonin hoá này có tác dụng thúc đẩy quá trình thực bào, là bước đầu tiên để cho các tế bào làm nhiệm vụ thực bào có thể tiêu diệt được vi sinh vật. IFN- γ

còn là một cytokine có tác dụng hoạt hoá các tế bào làm nhiệm vụ thực bào và kích thích hoạt tính tiêu diệt vi sinh vật của các tế bào này.

Như vậy các tác động của IFN- γ lên các tế bào B có tác dụng hỗ trợ cho các tác động của cytokine này lên các tế bào làm nhiệm vụ thực bào. Rất nhiều vi khuẩn và virus kích thích đáp ứng của các tế bào T_H1 là các đáp ứng tạo ra được các cơ chế thực hiện tốt nhất nhằm loại bỏ các vi sinh vật này. Ngược lại thì IL-4 là cytokine chính của các tế bào T_H2 có tác dụng kích thích chuyển lớp chuỗi nặng sang chuỗi e và như vậy là tạo ra kháng thể IgE. Kháng thể IgE có chức năng phối hợp cùng với các bạch cầu ái toan khi các tế bào này được hoạt hoá bởi IL-5 (cũng là một cytokine của các tế bào T_H2) để loại bỏ giun sán.

Người ta cho rằng giun sán là các tác nhân tạo ra các đáp ứng của tế bào T_H2 rất mạnh. Như vậy bản chất của đáp ứng của tế bào T hỗ trợ đáp ứng với một vi sinh vật đã định hướng đáp ứng tạo kháng thể diễn ra sau đó để tối ưu hoá đáp ứng này nhằm chống lại vi sinh vật đó. Đây là những ví dụ sinh động nhất về cách thức các thành phần khác nhau của hệ thống miễn dịch được điều phối để vận hành cùng nhau nhằm chống lại các loại vi sinh vật khác nhau cũng như ví dụ minh hoạ vai trò “nhạc trưởng” của tế bào T hỗ trợ trong việc kiểm soát các đáp ứng miễn dịch.

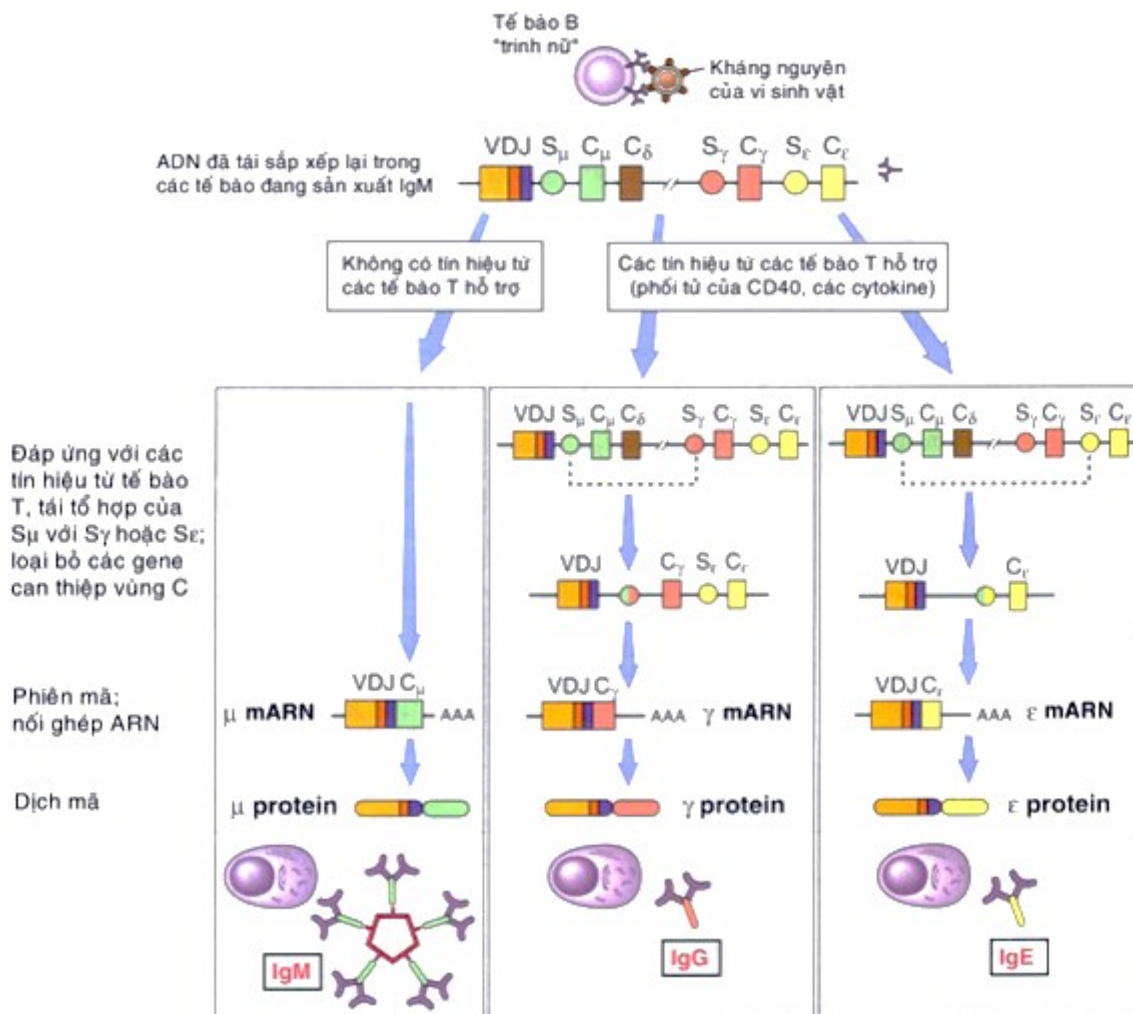
Chuyển lớp kháng thể



Hình 10.9: Chuyển lớp chuỗi nặng của kháng thể

Bản chất lớp kháng thể được tạo ra còn chịu ảnh hưởng của vị trí diễn ra các đáp ứng miễn dịch. Ví dụ như kháng thể IgA là lớp kháng thể chủ yếu được tạo ra ở trong các mô lympho của các màng nhầy. Nguyên nhân có thể là do tại các mô màng nhầy có nhiều tế bào B có khả năng chuyển lớp chuỗi nặng sang sản xuất IgA cũng như các tế bào T hỗ trợ chế tiết các cytokine có tác dụng kích

thích chuyển lớp sang sản xuất IgA. IgA là lớp kháng thể chính được chế tiết một cách chủ động qua các biểu mô có màng nhầy tre phủ (8) và cũng có thể đây là lý do tại sao các mô lympho của màng nhầy là vị trí chính sản xuất ra IgA.



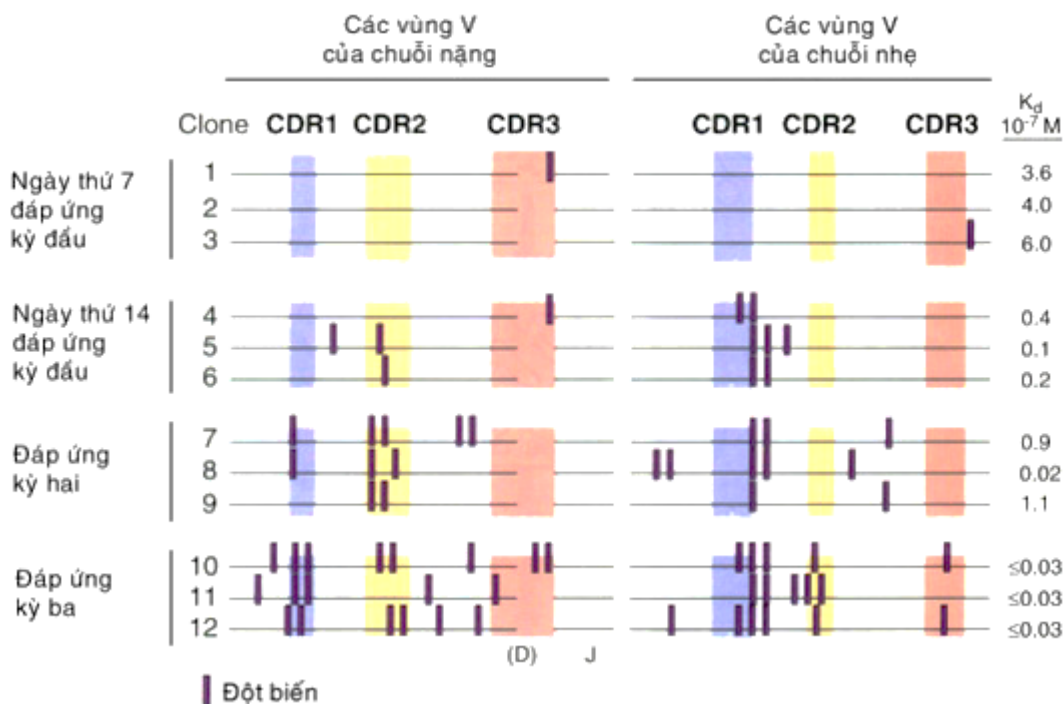
Hình 10.10: Cơ chế chuyển lớp chuỗi nặng của kháng thể

Sự thuần thực ái lực

Thuần thực ái lực là quá trình trong đó ái lực của các kháng thể được tạo ra trong một đáp ứng với một kháng nguyên protein tăng lên khi cơ thể được tiếp xúc kéo dài hoặc lặp đi lặp lại với kháng nguyên ấy. Nhờ có thuần thực ái lực mà các kháng thể có khả năng bám tốt hơn vào một vi sinh vật hoặc kháng nguyên của vi sinh vật ấy nếu như quá trình nhiễm vi sinh vật ấy diễn ra dai dẳng hoặc khi tái nhiễm chúng. Cơ chế phân tử của quá trình thuần thực ái lực được xác định khi người ta tiến hành tách chiết các kháng thể của từng clone

riêng rẽ của mỗi cá thể tại các giai đoạn khác nhau của một đáp ứng miễn dịch rồi phân tích ái lực của các kháng thể ấy với kháng nguyên.

Kết quả cho thấy ái lực của kháng thể tăng lên trong những trường hợp kháng nguyên tồn tại dai dẳng hoặc cơ thể tái tiếp xúc với kháng nguyên. Sự tăng ái lực ấy của kháng thể là kết quả của những đột biến điểm xảy ra trên các gene ở vùng V (mã hoá vùng biến đổi của kháng thể) và đặc biệt là ở những vùng siêu biến (là vùng trực tiếp tạo nên vị trí gắn kháng nguyên của phân tử kháng thể) (Hình 10.11). Thuần thực ái lực chỉ xuất hiện trong các đáp ứng với kháng nguyên protein phụ thuộc tế bào T hỗ trợ và điều này cho thấy vai trò thiết yếu của các tế bào T hỗ trợ trong quá trình này. Những quan sát này đặt ra hai câu hỏi thú vị là các tế bào B đã trải qua quá trình đột biến gene mã hoá kháng thể như thế nào? và bằng cách nào mà chỉ có các tế bào B có ái lực cao (tức là các tế bào có ích) mới được chọn lựa để tiếp tục phát triển và nhân lên?



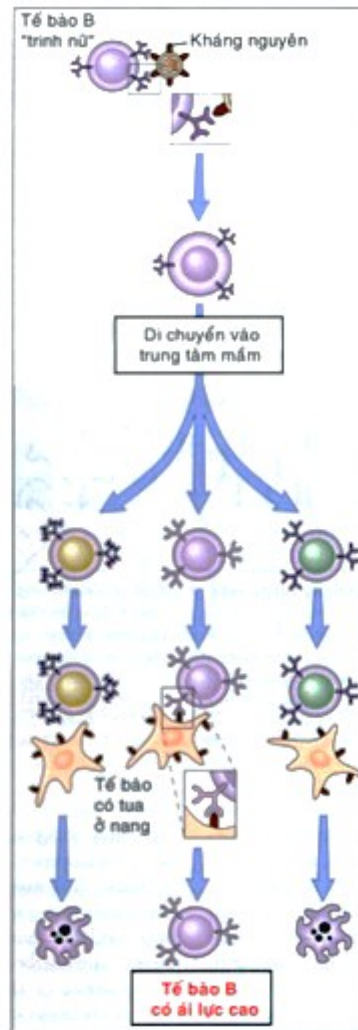
Hình 10.11: Thuần thực ái lực trong các đáp ứng tạo kháng thể

Quá trình thuần thực ái lực diễn ra ở trong các trung tâm mầm của các nang lympho và đây là kết quả của các siêu đột biến thân của các gene mã hoá kháng thể trong các tế bào B đang ở giai đoạn phân chia tế bào, sau đó là sự chọn lọc các tế bào B có ái lực cao do kháng nguyên được các tế bào có tua ở nang lympho trình diện thực hiện (Hình 10.12). Một số tế bào con cháu của các tế bào lympho B hoạt hoá đi vào các nang lympho và hình thành nên các

trung tâm mầm. Tại các trung tâm mầm này thì các tế bào lympho B tăng sinh nhanh chóng đạt số lượng gấp đôi số lượng ban đầu sau 6 giờ, ước tính sau một tuần thì một tế bào B ban đầu có thể tạo ra khoảng 5.000 tế bào con cháu của nó. (Tên gọi “trung tâm mầm” xuất phát từ những quan sát hình thái học cho thấy một số nang lympho có các trung tâm bắt màu sáng khi nhuộm, vùng sáng đó tập trung rất đông các tế bào đang phân chia và trong đó cũng có rất nhiều tế bào đang chết).

Trong quá trình tăng sinh này thì các gene mã hoá kháng thể của tế bào B trở nên nhạy cảm với các đột biến điểm diễn ra dưới tác động của enzyme deaminase sinh ra do quá trình hoạt hoá. Ước tính tần suất của các đột biến điểm này vào khoảng 1 trên 1.000 cặp base (base pair) trong mỗi tế bào đang phân chia. Như vậy tần suất đột biến này cao hơn khoảng 1.000 lần so với tần suất đột biến ở hầu hết các gene. Vì lý do đó mà sự đột biến ở các gene mã hoá kháng thể được gọi là **siêu đột biến thân** (somatic hypermutation). Quá trình đột biến dữ dội này sẽ tạo ra nhiều clone tế bào B khác nhau có các phân tử kháng thể có thể gắn với ái lực khác nhau vào kháng nguyên đã kích thích tạo ra đáp ứng ban đầu.

Tế bào B được hoạt hoá bởi kháng nguyên protein và các tế bào T hỗ trợ



Các tế bào B có các gene mã hoá vùng V của kháng thể bị đột biến thân và các kháng thể có ái lực khác nhau với kháng nguyên

Chỉ có các tế bào B có kháng thể trên màng có ái lực cao bám vào kháng nguyên do các tế bào có tua ở nang trình diện

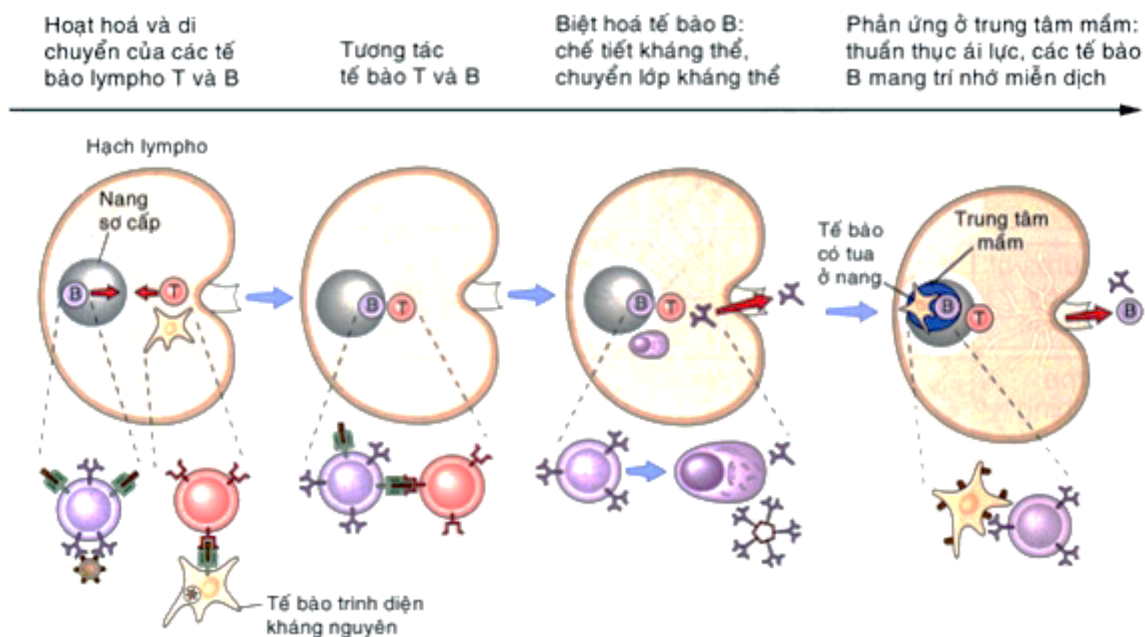
Các tế bào B tương tác với kháng nguyên do tế bào có tua ở nang trình diện thì được lựa chọn cho tồn tại; các tế bào B khác sẽ chết

Hình 10.12: Sự chọn lọc các tế bào lympho B có ái lực cao với kháng nguyên ở trung tâm mầm

Bình thường thì các tế bào B ở trung tâm mầm sẽ chết bởi quá trình chết tế bào theo chương trình nếu như tế bào B đó không nhận diện kháng nguyên. Vào thời điểm diễn ra các siêu đột biến thân ở các gene mã hoá kháng thể ở trung tâm mầm thì kháng thể được chế tiết trước đó trong giai đoạn sớm của đáp ứng tạo kháng thể bám vào kháng nguyên đang có mặt tại chỗ. Các phức hợp kháng nguyên-kháng thể được hình thành tại đó có thể hoạt hoá bổ thể. Các phức hợp này được các tế bào có tua ở nang trình diện. Các tế bào có tua ở nang là các tế bào có tua cư trú tại các nang lympho và có các thụ thể dành cho phần Fc của kháng thể cũng như các sản phẩm phân cắt của bổ thể. Hai loại thụ thể này đã giúp tế bào có tua ở nang trình diện được các phức hợp kháng nguyên-kháng thể.

Vì lẽ đó các tế bào B đang trải qua quá trình siêu đột biến thân có cơ hội gắn vào kháng nguyên trên bề mặt các tế bào có tua ở nang lympho và vì thế chúng thoát được cơ chế chết tế bào theo chương trình. Trong quá trình đáp

ứng miễn dịch phát triển hoặc khi được gây miễn dịch nhắc lại thì số lượng kháng thể được tạo ra tăng lên và do vậy làm cho số lượng kháng nguyên có mặt bị giảm xuống. Các tế bào B muốn được chọn lựa để sống sót thì phải có khả năng bám được vào kháng nguyên với nồng độ ngày càng thấp hơn và như vậy các tế bào này phải là những tế bào có các thụ thể có ái lực ngày càng cao hơn. Các tế bào B đã được tuyển chọn ấy sẽ rời các trung tâm mầm và chế tiết kháng thể, kết quả là làm tăng ái lực của các kháng thể được tạo ra theo thời gian các đáp ứng miễn dịch phát triển.



Hình 10.13: Các vị trí giải phẫu diễn ra đáp ứng miễn dịch dịch thể

Các đáp ứng tạo kháng thể chống lại các kháng nguyên protein phụ thuộc tế bào T diễn ra theo trình tự thành một số giai đoạn khác nhau ở các vị trí giải phẫu khác nhau của các cơ quan lympho (Hình 10.13). Các tế bào lympho B đã chín nhưng còn “trình nữ” nhận diện các kháng nguyên ở trong các nang lympho rồi di chuyển ra vùng rìa của nang để tiếp xúc với các tế bào T hỗ trợ. Đây là vùng giáp ranh giữa vùng giàu tế bào B và vùng giàu tế bào T. Tại đây các tế bào lympho B bắt đầu tăng sinh và biệt hoá thành các tế bào chế tiết kháng thể.

Các tế bào chế tiết kháng thể phát triển theo hướng này sẽ cư trú ngay trong các cơ quan lympho (thường ở bên ngoài các nang giàu tế bào B) còn các kháng thể do chúng chế tiết thì được đổ vào máu. Một số tế bào plasma chế tiết kháng thể thì di chuyển đến tủy xương, tại đây chúng có thể sống hàng tháng thậm chí hàng năm, tiếp tục sản sinh ra các kháng thể ngay cả khi kháng nguyên đã được loại bỏ. Đây là lý do tại sao mà một nửa trong tổng số các

kháng thể trong máu ở một người trưởng thành khoẻ mạnh là được tạo ra bởi các tế bào chế tiết kháng thể trường tồn này, và cũng chính các kháng thể đó có thể phản ánh được tiểu sử của người này rằng anh ta đã tiếp xúc với những kháng nguyên nào trong đời.

Các kháng thể này cung cấp khả năng đề kháng nhất định và tức thì nếu như kháng nguyên (vi sinh vật hoặc độc tố) tái xâm nhập và cơ thể. Quá trình chuyển lớp chuỗi nặng cũng được bắt đầu bên ngoài các nang lympho. Quá trình thuần thực ái lực, và có thể cả quá trình chuyển lớp chuỗi nặng, diễn ra trong các trung tâm mầm được hình thành bên trong các nang lympho. Tất cả các sự kiện này đều có thể thấy trong vòng một tuần sau khi tiếp xúc với kháng nguyên.

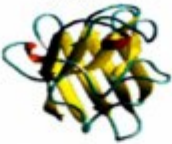
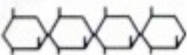
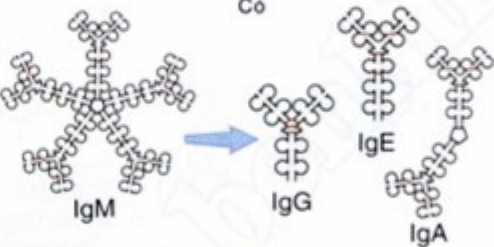
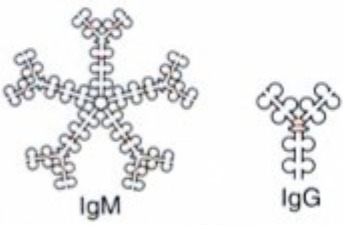
Có một số tế bào B đã hoạt hoá, thường là các tế bào con cháu của tế bào B đã kinh qua quá trình chuyển lớp chuỗi nặng, lại không biệt hoá thành các tế bào chế tiết kháng thể mà trở thành các tế bào mang trí nhớ miễn dịch. Các tế bào B mang trí nhớ miễn dịch không chế tiết kháng thể nhưng chúng lưu hành trong máu và có thể tồn tại hàng tháng hoặc hàng năm kể cả khi không còn kháng nguyên trong cơ thể nữa, nhưng một khi kháng nguyên tái xuất hiện thì chúng sẽ nhanh chóng đáp ứng với kháng nguyên.

Các đáp ứng tạo kháng thể chống lại kháng nguyên không phụ thuộc tế bào T

Các polysaccharide, lipid, và các kháng nguyên không phải protein khác có thể kích thích các đáp ứng tạo kháng thể mà không cần có sự hỗ trợ của các tế bào T hỗ trợ. Xin nhắc lại là các kháng nguyên không có bản chất là protein thì không thể gắn được vào các phân tử MHC và do vậy các tế bào T không thể nhận diện được chúng (3).

Rất nhiều vi khuẩn có vỏ giàu chất polysaccharide và cơ chế đề kháng chống lại các vi khuẩn này chủ yếu được thực hiện bởi các kháng thể bám vào các polysaccharide trên vỏ của các vi khuẩn này, làm cho chúng trở thành mục tiêu cho các tế bào làm nhiệm vụ thực bào tấn công. Mặc dù các kháng thể có vai trò quan trọng như vậy trong việc chống lại các kháng nguyên không phụ thuộc tế bào T này nhưng người ta còn chưa biết nhiều về cách thức các đáp ứng này được tạo ra như thế nào. Người ta mới chỉ biết rằng các đáp ứng tạo kháng thể chống lại các kháng nguyên không phụ thuộc tế bào T thì khác rất nhiều với đáp ứng tạo kháng thể chống lại các kháng nguyên có bản chất là protein. Hầu hết những khác biệt đó là do vai trò của các tế bào T hỗ trợ trong các đáp ứng tạo kháng thể chống lại các kháng nguyên protein (Hình 10.14).

Người ta cho rằng có thể do các kháng nguyên có bản chất và polysaccharide hoặc lipid thì thường có chứa nhiều tập hợp các quyết định kháng nguyên giống nhau và những kháng nguyên này có thể tạo ra được liên kết chéo của các thụ thể trên bề mặt một tế bào B đặc hiệu dành cho kháng nguyên. Sự liên kết chéo mạnh này có thể đủ mạnh để hoạt hoá các tế bào B đồng thời kích thích chúng tăng sinh và biệt hoá mà không cần có sự hỗ trợ từ tế bào T. Các kháng nguyên protein thường có trong tự nhiên lại thường không phải là các kháng nguyên đa giá do vậy tự bản thân chúng không thể tạo ra được các đáp ứng đầy đủ của tế bào B mà cần phải có sự hỗ trợ của tế bào T để có thể kích thích tạo ra được kháng thể.

	Kháng nguyên phụ thuộc tuyến ức	Kháng nguyên không phụ thuộc tuyến ức
Bản chất hoá học	Các protein 	Các kháng nguyên đa giá, đặc biệt là các polysaccharide; các glycolipid, các acid nucleic 
Đặc điểm của đáp ứng tạo kháng thể		
Chuyển lớp kháng thể	Có 	Ít hoặc không: có thể có ít IgG 
Thuần thực ái lực	Có	Ít hoặc không
Đáp ứng kỳ hai (các tế bào B mang trí nhớ miễn dịch)	Có	Chỉ thấy ở một vài kháng nguyên

Hình 10.14: Đặc điểm của các đáp ứng tạo kháng thể chống lại các kháng nguyên phụ thuộc và không phụ thuộc tế bào T

Điều hoà các đáp ứng miễn dịch dịch thể: phản hồi của kháng thể

Sau khi các tế bào B đã biệt hoá thành các tế bào chế tiết 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 B đã hoạt hoá có thể sẽ chết do quá trình chết tế bào theo chương trình. Sự giảm dần số lượng các tế bào B đã hoạt hoá như vậy tạo nên trạng thái thoái trào của đáp ứng miễn dịch dịch thể. Các tế bào B còn sử dụng một cơ chế đặc biệt để dập tắt quá trình sản

xuất kháng thể. Trong khi các kháng thể đang được sản xuất và lưu hành khắp cơ thể thì kháng thể bám vào kháng nguyên đang có mặt trong máu và trong các mô để tạo thành các phức hợp kháng nguyên-kháng thể.

Các tế bào B đặc hiệu với kháng nguyên có thể bám được vào phần kháng nguyên của các phức hợp kháng nguyên-kháng thể nhờ các thụ thể của tế bào B dành cho kháng nguyên. Cùng lúc đó thì phần “đuôi” Fc của phân tử kháng thể đã tạo thành phức hợp với kháng nguyên lại có thể được một tế bào B khác nhận diện nhờ thụ thể dành cho Fc (Hình 10.15). Thành phần Fc đó sẽ truyền các tín hiệu âm tính có tác dụng dập tắt các tín hiệu được dẫn truyền bởi thụ thể dành cho kháng nguyên và như vậy dập tắt được các đáp ứng của tế bào B. Quá trình kháng thể bám vào kháng nguyên rồi ức chế không tạo thêm kháng thể như vậy được gọi là **phản hồi của kháng thể** (antibody feedback). Hiện tượng này có vai trò dập tắt các đáp ứng miễn dịch dịch thể khi lượng kháng thể IgG được tạo ra đã đạt số lượng cần thiết.

BÀI 16. ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH QUA TRUNG GIAN TẾ BÀO

Nói đến đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào là nói đến miễn dịch thông qua sự chuyển đổi của các tế bào miễn dịch. Mặc dù vậy kháng thể cũng có liên quan đến đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào và có vai trò thứ yếu. Cả các tế bào đặc hiệu kháng nguyên và không đặc hiệu kháng nguyên đều tham gia vào sự phát triển của đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Các tế bào đặc hiệu gồm có các tế bào Th/TDTH và các tế bào Tc; các tế bào không đặc hiệu đó là các đại thực bào, bạch cầu trung tính, bạch cầu ái toan và các tế bào NK. Cả các thành phần đặc hiệu và không đặc hiệu đều cần phải có sự tập trung tại chỗ của các cytokine được tạo ra bởi các tế bào T đặc hiệu với kháng nguyên hoặc bởi tính đặc hiệu có được nhờ sự kết hợp của kháng thể vào các thụ thể dành cho Fc trên các tế bào không đặc hiệu khác.

Khác với đáp ứng miễn dịch thể dịch có vai trò chủ yếu trong việc loại bỏ các vi khuẩn ký sinh ở ngoại bào và các sản phẩm của vi khuẩn thì đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào có tác dụng thanh lọc các tác nhân gây bệnh nội bào, các tế bào nhiễm virus, các tế bào ung thư và các mảnh ghép lạ. Hệ thống này đã

được chuyển đổi để nhận diện các tế bào của chính bản thân túc chủ đã bị biến đổi và loại bỏ chúng ra khỏi cơ thể.

Tầm quan trọng của đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào sẽ được nhận ra ngay khi mà hệ thống này bị khiếm khuyết. Trẻ bị hội chứng DiGeorge khi đẻ ra không có tuyến ức và do vậy không có các tế bào T của hệ thống đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Thường thì các trẻ này vẫn có khả năng chống lại các trường hợp nhiễm khuẩn ngoại bào nhưng không thể loại bỏ một cách có hiệu quả được các tác nhân gây bệnh nội bào. Đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào của chúng bị thiếu chức năng và tự chúng sẽ có các biểu hiện nhiễm trùng lặp đi lặp lại với các virus, các vi khuẩn ký sinh nội bào và nhiễm nấm. Mức độ suy giảm đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào ở những đứa trẻ này nghiêm trọng đến mức mà ngay cả các vacxin giảm độc lực, là các chủng vi trùng chỉ còn có thể mọc rất hạn chế ở các cơ thể bình thường, cũng gây nên những nhiễm trùng nặng có thể đe dọa đến tính mạng của chúng. Có thể chia đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào thành hai loại chính tùy theo các quần thể tế bào thực hiện khác nhau. Một loại có liên quan đến các tế bào thực hiện có hoạt tính gây độc trực tiếp, loại thứ hai liên quan đến các tiểu quần thể tế bào Th thực hiện tham gia vào các phản ứng quá mẫn tủy muện. Trong chương này chúng ta sẽ đề cập đến các tế bào và các cơ chế thực hiện liên quan đến mỗi loại đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào.

1. Đáp ứng gây độc tế bào trực tiếp

Có một cách mà hệ thống miễn dịch dùng để loại bỏ các tế bào lạ hoặc các tế bào của bản thân đã biến đổi đó là tạo ra một phản ứng gây độc tế bào trực tiếp làm tan các tế bào đích. Người ta đã xác định được một số điểm khác nhau trong các cơ chế thực hiện gây độc tế bào bởi tế bào và cũng có thể chia các cơ chế thực hiện này thành hai loại: loại 1 là gây độc tế bào bởi các lympho T gây độc đặc hiệu với kháng nguyên; loại 2 là gây độc tế bào bởi các tế bào không đặc hiệu như các tế bào NK và các đại thực bào. Các tế bào đích mà các cơ chế thực hiện này nhằm vào đó là các tế bào khác gen cùng loài, các tế bào nhiễm virus và các tế bào nhiễm hoá chất.

1.1. Gây độc tế bào bởi các lympho T gây độc

Các tế bào T gây độc (Tc) khi được hoạt hoá sẽ tạo ra một quần thể tế bào thực hiện có khả năng làm tan các tế bào khác được gọi là các tế bào lympho T gây độc. Các tế bào thực hiện này có vai trò quan trọng trong việc nhận diện và loại bỏ các tế bào của bản thân cơ thể đã biến đổi bao gồm các tế bào bị

nhiễm virus và các tế bào ác tính, và trong các phản ứng thải bỏ mảnh ghép. Thường thì các tế bào lympho T gây độc là các tế bào có CD8+ và bị giới hạn bởi các phân tử hoà hợp mô chủ yếu lớp I. Tuy nhiên một vài tế bào TCD4+ bị giới hạn bởi các phân tử hoà hợp mô chủ yếu lớp II cũng có chức năng giống như các lympho T gây độc. Vì trên thực tế thì tất cả các tế bào có nhân trong cơ thể đều bộc lộ các phân tử hoà hợp mô chủ yếu lớp I, do đó các lympho T gây độc có thể nhận diện được gần như bất kỳ tế bào nào của cơ thể mà đã bị biến đổi.

Đáp ứng miễn dịch bởi các lympho T gây độc có thể chia ra làm hai pha phản ánh các khía cạnh khác nhau của đáp ứng gây độc tế bào bởi tế bào T. Pha đầu là pha mẫn cảm (sensitization phase) có liên quan đến sự hoạt hoá và tăng sinh một cách mạnh mẽ của các tế bào Th đáp ứng lại các kháng nguyên do các đại thực bào hoặc các tế bào trình diện kháng nguyên khác trình diện ra (hình 13.1). Ngoài ra còn có sự tăng sinh của một số tế bào Tc đáp ứng lại các phức hợp kháng nguyên-phân tử hoà hợp mô chủ yếu lớp I được nhận diện ra trên các tế bào đích đặc hiệu. Tuy nhiên sự tăng sinh này chỉ là thứ yếu so với sự tăng sinh của các tế bào Th. Kết quả cuối cùng của quá trình tăng sinh mạnh mẽ này là sự mở rộng các clon tế bào Th dẫn đến tăng sinh một sản phẩm do các tế bào này tiết ra đó là IL-2. Đáp ứng lại tương tác với phức hợp kháng nguyên-phân tử hoà hợp mô chủ yếu lớp I và đáp ứng lại IL-2, các tế bào Tc sẽ tăng sinh và biệt hoá thành các lympho T gây độc chức năng thể hiện hoạt tính làm tan tế bào. Pha thứ hai hay pha thực hiện (effector phase) của đáp ứng gây độc tế bào bởi tế bào T, các lympho T gây độc nhận diện các phức hợp kháng nguyên-phân tử hoà hợp mô chủ yếu lớp I trên các tế bào đích đặc hiệu, bắt đầu một chuỗi các sự kiện mà kết quả cuối cùng là phá huỷ tế bào đích (hình 13.2).

1.1.1. Pha mẫn cảm

Pha mẫn cảm liên quan đến sự tăng sinh mạnh mẽ của các tế bào Th và sự sản xuất IL-2. Ta có thể đo lường được pha mẫn cảm bằng cách sử dụng phản ứng lympho hỗn hợp in vitro hoặc phản ứng mô ghép chống túc chủ in vivo. Trong pha mẫn cảm, các tế bào Tc trải qua một loạt sự kiện biệt hoá liên tiếp nhau để tạo ra các lympho T gây độc thực hiện.

Sự hoạt hoá và tăng sinh một cách mạnh mẽ các tế bào Th sẽ dẫn đến tăng IL-2 cục bộ. Khi có IL-2 thì các tế bào Tc mà đã tương tác với các phức hợp kháng nguyên-phân tử hoà hợp mô chủ yếu lớp I trên màng của các tế bào đích sẽ được hoạt hoá và biệt hoá thành các lympho T gây độc. Trong pha thực hiện sau đó thì các lympho T gây độc này sẽ phá huỷ các tế bào đích đặc hiệu.

Phản ứng lympho hỗn hợp

Việc phân tích các cơ chế liên quan đến quá trình tan tế bào đích bởi lympho T gây độc trở nên khả thi nhờ tiến bộ trong các thử nghiệm nhằm tạo ra các tế bào này. Năm 1965 Ginsburg .X và Sachs .D.H đã nhận thấy rằng khi nuôi các lympho bào của chuột cống trên một lớp đơn gồm các nguyên bào sợi của chuột nhắt thì thấy các lympho của chuột cống tăng sinh và phá vỡ các nguyên bào sợi của chuột nhắt. Năm 1970 người ta khám phá ra rằng cũng có thể tạo ra được các lympho T gây độc chức năng bằng cách nuôi đồng thời các tế bào lách khác gien cùng loài trong một hệ thống gọi là phản ứng lympho hỗn hợp.

Các tế bào lympho khi được nuôi hỗn hợp sẽ diễn ra quá trình chuyển dạng non đi và tăng sinh mạnh mẽ. Có thể ước lượng được mức độ tăng sinh tế bào bằng cách cho thêm [3H] thimidine vào môi trường nuôi cấy và theo dõi lượng chất đồng vị phóng xạ dùng để đánh dấu này được thu nạp vào ADN của tế bào trong thời kỳ các tế bào phân chia. Khi nuôi hỗn hợp thì cả hai quần thể lympho khác gien cùng loài đều tăng sinh trừ khi một trong hai quần thể bị làm cho trở nên không đáp ứng tăng sinh bằng cách xử lý với mitomycin C hoặc chiếu xạ với liều chí tử (9.6).

Trong hệ thống nuôi cấy sau, gọi là phản ứng lympho hỗn hợp một chiều, quần thể không đáp ứng tăng sinh sẽ cho ta các tế bào kích thích là các tế bào có các kháng nguyên khác gien cùng loài mà các kháng nguyên này là các kháng nguyên lạ đối với các tế bào T đáp ứng. Trong vòng 24 - 48 giờ các tế bào T đáp ứng bắt đầu phân chia đáp ứng lại các kháng nguyên khác gien cùng loài của các tế bào kích thích. Sau 72 - 96 giờ thì một quần thể lympho T gây độc chức năng được tạo ra. Với hệ thống thực nghiệm này ta có thể tạo ra được các lympho T gây độc chức năng ngay cả ở mức in vitro, sau đó có thể ước lượng hoạt tính của các tế bào này bằng các thử nghiệm khác.

Vai trò của các tế bào Th trong phản ứng lympho hỗn hợp đã được chứng minh bằng cách sử dụng các kháng thể kháng dấu ấn CD4 trên màng tế bào Th. Trong một phản ứng lympho hỗn hợp, các tế bào T đáp ứng nhận diện các

phân tử hoà hợp mô chủ yếu lớp II khác gien cùng loài trên các tế bào kích thích và tăng sinh đáp ứng lại những điểm khác trên các phân tử này. Dùng kháng thể và bổ thể loại bỏ các tế bào Th khỏi quần thể tế bào đáp ứng sẽ không còn phản ứng lympho hỗn hợp và cũng không có sự tạo thành của các lympho T gây độc (bảng 13.1). Ngoài các tế bào Th thì các tế bào phụ như các đại thực bào cũng cần thiết đối với phản ứng lympho hỗn hợp.

Khi loại bỏ các tế bào kết dính (chủ yếu là các đại thực bào) khỏi quần thể tế bào kích thích thì sẽ không có đáp ứng tăng sinh trong phản ứng lympho hỗn hợp và các lympho T gây độc chức năng cũng không được tạo ra. Ngày nay người ta đã biết được rằng chức năng của các đại thực bào là hoạt hoá các tế bào Th bị giới hạn bởi phân tử hoà hợp mô chủ yếu lớp II và ta có thể đo lường được mức độ tăng sinh của các tế bào này trong phản ứng lympho hỗn hợp. Nếu các tế bào Th không được hoạt hoá thì cũng không có hiện tượng tăng sinh.

Bảng 13-1: Sự phụ thuộc của phản ứng lympho hỗn hợp vào sự khác nhau của phân tử hoà hợp mô chủ yếu lớp II và sự có mặt của các tế bào Th và đại thực bào

Quần thể tế bào đáp ứng			Quần thể tế bào kích thích			
Haplotyp của MHC			Haplotyp của MHC			Chỉ số
Lớp I	Lớp II	Xử lý	Lớp I	Lớp II	Xử lý	kích thích*
s	k	Không	s	k	Không	1,0
s	k	Không	k	k	Không	1,2
s	k	Không	s	s	Không	18,0
s	k	- Tế bào Th**	s	s	Không	1,0
s	k	Không	s	s	- Đại thực bào***	1,0

Sự cần thiết phải có tế bào Th để tạo ra hoạt tính của các lympho T gây độc chức năng đã được chứng minh trong một thí nghiệm kinh điển do Cantor .H và Boyse .E .A tiến hành. Các tác giả này đã tiến hành phản ứng lympho hỗn hợp một chiều với các quần thể lympho khác nhau của lách rồi sau đó khảo sát hoạt tính gây độc tế bào được tạo ra cùng với khả năng làm tan tế bào lympho bởi tế bào (hình 9.5). Các quần thể lympho thu được bằng cách xử lý những

lượng tế bào lách như nhau bằng bổ thể và kháng thể kháng các phân tử trên màng của các tiểu quần thể (tương đương với CD4 hoặc CD8) để loại bỏ các tế bào Th hoặc Tc.

Thí nghiệm của các tác giả này, được thể hiện trong hình 13.3, đã khẳng định một điều rằng các tế bào TCD8+ là các tế bào có hoạt tính gây độc chức năng mà đã được mô tả trước đó. Ngoài ra các tác giả còn phát hiện ra rằng loại bỏ các tế bào TCD4+ khỏi phản ứng lympho hỗn hợp thì sẽ mất hoạt tính gây độc tế bào của các tế bào TCD8+. Các kết quả trên cung cấp cho chúng ta bằng chứng đầu tiên rằng cần phải có các tế bào Th để hoạt hoá các tế bào Tc cũng như các tế bào B.

Minh hoạ thực nghiệm cho thấy các tế bào Th là cần thiết để tạo ra các lympho T gây độc trong một phản ứng lympho hỗn hợp. Đầu tiên các tế bào đáp ứng được xử lý bằng các kháng thể và bổ thể để loại bỏ các tế bào Th hoặc Tc. Sau đó nuôi các tế bào đáp ứng cùng với các tế bào kích thích là các tế bào khác gien cùng loài đã bị chiếu tia X. Đo hoạt tính gây độc tế bào của các lympho T gây độc được tạo ra bằng thử nghiệm gây tan tế bào lympho bởi tế bào có sử dụng các tế bào đích đánh dấu chất đồng vị phóng xạ là [51Cr]. Lượng [51Cr] được giải phóng ra tỷ lệ với số lượng tế bào lympho T gây độc. Phản ứng mô ghép chống túc chủ

Có thể sử dụng phản ứng mô ghép chống túc chủ để ước lượng các phản ứng gây độc tế bào bởi tế bào in vivo. Phản ứng này phát triển khi các tế bào lympho có thẩm quyền miễn dịch được tiêm vào một cơ thể nhận khác gien cùng loài mà hệ thống miễn dịch của cơ thể đó đã bị thoả hiệp. Các lympho bào ghép bắt đầu tấn công túc chủ và trạng thái thoả hiệp của túc chủ đã ngăn cản sự tạo thành một đáp ứng miễn dịch chống lại các lympho bào ghép. Về phương diện thực nghiệm các phản ứng này xuất hiện khi các tế bào lympho có thẩm quyền miễn dịch được chuyển vào các động vật mới sinh hoặc vào các cơ thể nhận vừa bị chiếu xạ. Phản ứng mô ghép chống túc chủ cũng xuất hiện khi tiêm các tế bào lympho của bố mẹ vào các cơ thể thuộc thế hệ F1. ở người phản ứng mô ghép chống túc chủ thường xuất hiện sau khi ghép tuỷ xương ở những bệnh nhân bị bệnh ung thư bạch cầu (leukemia) hoặc các bệnh suy giảm miễn dịch, các trường hợp thiếu máu tự miễn, hoặc ở các bệnh nhân cần phải thay thế tuỷ xương sau khi tiếp xúc với tia xạ.

Có một số biểu hiện của phản ứng mô ghép chống túc chủ. ở động vật một phản ứng mô ghép chống túc chủ ở mức trầm trọng sẽ dẫn đến chết trong vòng vài tuần. Thường thì các động vật bị giảm cân, điều này đặc biệt dễ nhận thấy ở những trường hợp mà phản ứng xảy ra ở động vật mới đẻ. Thông thường thì các tế bào lympho của mô ghép được đưa đến một số cơ quan trong đó có lách. Tại đây các tế bào lympho của mô ghép bắt đầu tăng sinh đáp ứng lại các kháng nguyên hoà hợp mô chủ yếu khác gien cùng loài của túc chủ. Sự tăng sinh này làm cho các tế bào của túc chủ tập trung lại sau đó thì tăng sinh mạnh mẽ làm cho lách to ra trông thấy hay còn gọi là phì đại lách. Có thể ước lượng cường độ của phản ứng mô ghép chống túc chủ bằng cách tính chỉ số lách theo công thức sau:

Trọng lượng lách thí nghiệm/trọng lượng toàn bộ cơ thể nghiệm
Chỉ số lách =

Trọng lượng của lách chứng/trọng lượng toàn bộ cơ thể chứng
Khi chỉ số lách lớn hơn hoặc bằng 1,3 là có thể coi như phản ứng mô ghép chống túc chủ dương tính.

Các hiện tượng trong quá trình hoạt hoá các tế bào Tc thành các lympho T gây độc: Cho đến tận khi được hoạt hoá các tế bào Tc vẫn chưa có khả năng hoạt động gây độc tế bào chức năng. Sự hoạt hoá của các tế bào này trong pha miễn cảm hình như diễn ra theo một số bước (hình 13-4). Đầu tiên một tế bào tiền Tc không bộc lộ các thụ thể dành cho IL-2, không tăng sinh và cũng không có hoạt tính gây độc tế bào. Sự nhận diện kháng nguyên đã được chế biến kết hợp với các phân tử hoà hợp mô chủ yếu lớp I trên một tế bào đích tương ứng làm cho tế bào tiền Tc tăng biểu lộ các thụ thể dành cho IL-2. IL-2 do các tế bào Th hoạt hoá tiết ra gắn vào các thụ thể dành cho IL-2 trên tế bào tiền Tc này làm cho nó tăng sinh và biệt hoá thành các tế bào lympho T gây độc thực hiện.

Trật tự các bước như vậy bảo đảm cho chỉ có các tế bào tiền Tc được hoạt hoá bởi kháng nguyên mới tiến triển thành các tế bào lympho T gây độc có chức năng thực hiện quá trình gây độc tế bào. Bước mấu chốt trong quá trình này là sự biểu lộ của thụ thể dành cho IL-2. Sự thật thì thụ thể này không được bộc lộ ra cho đến tận sau khi tế bào tiền Tc đã được hoạt hoá bởi kháng nguyên cộng với một phân tử hoà hợp mô chủ yếu lớp I để bảo đảm chỉ có các tế bào tiền Tc đặc hiệu với kháng nguyên mới được nhân rộng thành clon bởi IL-2 và có được hoạt tính gây độc tế bào.

Các tế bào tiền Tc thiếu thụ thể dành cho IL-2 do vậy không tăng sinh và cũng

không có hoạt tính gây độc tế bào chức năng. Sau khi nhận diện phức hợp kháng nguyên-phân tử hoà hợp mô chủ yếu lớp I trên các tế bào đích tương ứng, tế bào tiền Tc bắt đầu bộc lộ các thụ thể dành cho IL-2. Khi có IL-2 do các tế bào Th hoạt hoá chế tiết thì tế bào tiền Tc tăng sinh và biệt hoá thành các lympho T gây độc.

Pha thực hiện

Pha thực hiện là pha làm tan tế bào đích bởi các tế bào lympho T gây độc thực hiện. Một loạt sự kiện được tổ chức một cách chặt chẽ đưa đến phá vỡ tế bào đích bởi tế bào lympho T gây độc gồm: tạo thành liên hợp tế bào, tấn công màng, tách tế bào lympho T gây độc ra khỏi liên hợp, và phá huỷ tế bào đích.

Tan tế bào lympho bởi tế bào: Sự phát triển thử nghiệm tan tế bào lympho bởi tế bào là một bước tiến quan trọng trên thực nghiệm góp phần vào việc hiểu biết cơ chế các tế bào lympho T gây độc giết chết các tế bào đích. Trong thử nghiệm này các tế bào đích thích hợp được đánh dấu bằng chất đồng vị phóng xạ $[^{51}\text{Cr}]$ ở trong nội bào. Việc đánh dấu này được thực hiện bằng cách ủ các tế bào đích trong dung dịch $\text{Na}_2[^{51}\text{Cr}]\text{O}_4$. Chất đồng vị phóng xạ $[^{51}\text{Cr}]$ sẽ khuếch tán vào bên trong tế bào. Khi đã vào bên trong tế bào thì $[^{51}\text{Cr}]$ gắn vào các protein của bào tương và điều này làm giảm khả năng khuếch tán thụ động của nó trở ra ngoài tế bào đích đã đánh dấu. Khi ủ các tế bào lympho T gây độc hoạt hoá đặc hiệu với các tế bào đích này 1 đến 4 giờ thì các tế bào đích bị tan và $[^{51}\text{Cr}]$ được giải phóng ra. Lượng $[^{51}\text{Cr}]$ tăng lên có liên quan trực tiếp với số lượng tế bào đích bị phá vỡ bởi các tế bào lympho T gây độc. Sử dụng thử nghiệm này người ta đã chứng minh được tính đặc hiệu của các tế bào lympho T gây độc đối với các tế bào khác giân cùng loài, các tế bào ung thư, các tế bào nhiễm virus và các tế bào đã bị thay đổi về phương diện hoá học.

Các clon tế bào T gây độc: Các tiến bộ trong khoa học công nghệ gần đây cho phép chúng ta có thể nuôi trường dẫn các clon tế bào lympho T gây độc. Các lympho bào của chuột nhắt đã được gây miễn dịch trước đó được nuôi cấy cùng với các tế bào đích dùng gây miễn dịch ban đầu và các tế bào lympho T gây độc đã biệt hoá được clon hoá trong các giếng nuôi cấy nhỏ bằng phương pháp pha loãng giới hạn với sự có mặt của các nồng độ cao IL-2. Các dòng tế

bào lympho T gây độc đã được clon hoá này cung cấp cho các nhà miễn dịch học một số lượng lớn các tế bào giống nhau về phương diện di truyền có tính đặc hiệu của các thụ thể giống hệt nhau dành cho một tế bào đích nhất định. Với các clon tế bào lympho T gây độc như vậy người ta đã làm sáng tỏ được rất nhiều hiện tượng hoá sinh và các phân tử màng có liên quan đến quá trình phá vỡ tế bào đích bởi các tế bào lympho T gây độc.

Cơ chế gây độc tế bào bởi lympho T gây độc: Hàng loạt sự kiện được diễn ra theo trình tự chặt chẽ để dẫn tới phá vỡ các tế bào đích bởi các lympho T gây độc (hình 23-5). Khi các tế bào lympho T gây độc đặc hiệu kháng nguyên được ủ với các tế bào đích tương ứng thì hai loại tế bào này sẽ tương tác với nhau và xảy ra quá trình hình thành sự liên hợp giữa hai tế bào. Sau sự tạo thành liên hợp tế bào giữa tế bào đích và tế bào lympho T gây độc vài phút là bước tế bào lympho T gây độc gây tổn thương cho tế bào đích, bước này cần tiêu tốn năng lượng và phụ thuộc vào ion Ca^{2+} . Tiếp sau đó tế bào lympho T gây độc tách ra khỏi tế bào đích và tiếp tục đi gần vào các tế bào đích khác. Sau một khoảng thời gian có thể dao động từ 15 phút đến 3 giờ kể từ khi tế bào lympho T gây độc tách ra thì tế bào đích bị tan đi. Mỗi bước của quá trình này đều đã được nghiên cứu chi tiết hơn với các clon tế bào lympho T gây độc.

Sự hình thành của liên hợp tế bào đích-tế bào lympho T gây độc có liên quan đến sự nhận diện phức hợp kháng nguyên-phân tử hoà hợp mô chủ yếu bởi các thụ thể dành cho kháng nguyên của các tế bào lympho T gây độc (thụ thể của tế bào T/CD3) cùng với CD8. Sau khi nhận diện một cách đặc hiệu kháng nguyên, quá trình kết dính tế bào với tế bào diễn ra giữa tế bào lympho T gây độc và tế bào đích (hình 13-6). Thụ thể dành cho intergrin LFA-1 trên màng tế bào lympho T gây độc gắn vào các phân tử kết dính liên tế bào (ICAM) có trên màng của tế bào đích. Quá trình kết dính này hình như cần phải có sự hoạt hoá trước đó của lympho T gây độc nhờ tương tác của phức hợp CD3-thụ thể của tế bào T với kháng nguyên + phân tử hoà hợp mô chủ yếu trên tế bào đích.

Một bằng chứng gần đây cho thấy quá trình hoạt hoá lympho T gây độc bởi kháng nguyên có tác dụng chuyển đổi LFA-1 từ trạng thái hoạt động thấp sang trạng thái hoạt động cao (hình 13-7). Nhờ hiện tượng này mà các tế bào lympho T gây độc chỉ kết dính và tạo liên hợp tế bào với các tế bào đích nào bộc lộ các peptide kháng nguyên kết hợp với các phân tử hoà hợp mô chủ yếu

lớp I. Trạng thái hoạt động cao của LFA-1 chỉ tồn tại trong vòng từ 5 đến 10 phút sau khi tế bào được hoạt hoá bởi kháng nguyên rồi sau đó lại trở về trạng thái hoạt động thấp. Người ta cho rằng việc giảm mức độ hoạt động của LFA-1 thúc đẩy sự phân tách tế bào lympho T gây độc ra khỏi liên hợp với tế bào đích.

Ngay sau khi liên hợp tế bào lympho T gây độc và tế bào đích được tạo ra là hàng loạt sự kiện dẫn đến tổn thương màng tế bào đích. Nghiên cứu bằng kính hiển vi điện tử các clôn lympho T gây độc nuôi cấy cho thấy có các hạt tập trung mật độ điện tử ở bên trong tế bào (13-6). Sau khi hình thành liên hợp tế bào thì thể Golgi và các hạt tái định hướng bên trong bào tương của tế bào lympho T gây độc và tập trung về phía xảy ra sự liên hợp tế bào. Sự tập trung của ion Ca^{2+} (một kết quả khác của sự hoạt hoá lympho T gây độc bởi kháng nguyên) làm cho các thành phần chứa bên trong các hạt thoát trực tiếp ra ngoài tế bào tại vị trí liên hợp. Tầm quan trọng của các hạt và các chất chứa trong các hạt đối với sự phá vỡ tế bào đích đã được chứng minh khi các hạt của lympho T gây độc được phân lập bằng phương pháp phân đoạn cho thấy là chúng có tác dụng làm cho các tế bào đích tự gây tổn thương cho mình.

Các chất chứa bên trong các hạt là các protein có tác dụng tạo ra các lỗ trên màng tế bào đích gọi là các perforin, một họ gồm 6 esterase được gọi là các granzyme có ký hiệu từ A đến F, một số proteoglycan trọng lượng phân tử cao, và một số cytokine gây độc khác nhau như TNF- α . Các tiền lympho T gây độc thiếu cả các hạt trong bào tương lẫn perforin. Sự hoạt hoá của lympho T gây độc sẽ dẫn đến cả sự xuất hiện của các hạt trong bào tương lẫn sự bộc lộ của perforin bên trong các hạt này. Sau khi liên hợp tế bào được hình thành thì các hạt này được xuất ra ngoài tế bào, các perforin đơn phân tử có trọng lượng phân tử 70 kD được giải phóng từ các hạt này vào vị trí diễn ra liên hợp tế bào, tại đây chúng kết hợp với màng tế bào đích.

Khi các phân tử perforin tiếp xúc với màng chúng sẽ trải qua quá trình biến đổi về hình thái, bộc lộ ra một lĩnh vực lưỡng cực và lĩnh vực này cài vào màng tế bào đích; sau đó thì các đơn phân tử này polymer hoá với sự có mặt của ion Ca^{2+} tạo thành một lỗ hình trụ có đường kính trung bình từ 5 đến 20 nm (hình 13-8a). Có thể nhìn thấy rất nhiều lỗ do perforin tạo ra trên màng tế bào đích tại vị trí liên hợp tế bào (hình 13-8b). Người ta cho rằng các lỗ này có tác dụng

thúc đẩy sự thâm nhập vào của các chất có tác dụng thủy phân khác cũng được giải phóng ra từ các hạt có tác dụng phá huỷ tế bào đích. Thật thú vị là perforin có một số đoạn giống với thành phần C9 của hệ thống bổ thể (bổ thể) và các lỗ trên màng tế bào được tạo ra bởi perforin cũng giống như các lỗ được tạo ra bởi phức hợp tấn công màng.

Một câu hỏi còn chưa được trả lời đó là tại sao tế bào lympho T gây độc lại không bị giết chết bởi các phân tử perforin do bản thân chúng tiết ra. Một tế bào lympho T gây độc đơn độc có thể giết được nhiều tế bào đích và nó lại chẳng bị tổn thương gì trong các quá trình này. Một số giả thuyết đã được đưa ra để biện minh cho sự phòng vệ của lympho T gây độc. Một giả thuyết của Young .J .D .E và Cohn .Z .A cho rằng các tế bào lympho T gây độc có một protein màng gọi là “protectin” có tác dụng bất hoạt perforin hoặc là bằng cách ngăn không cho nó cài vào màng tế bào lympho T gây độc, hoặc là bằng cách ngăn không cho chúng polymer hoá. Tuy nhiên cho đến nay vẫn chưa có dẫn chứng nào về một protein có tác dụng bảo vệ như vậy.

Giả thuyết thứ hai của Peter và cộng sự cho rằng perforin không được giải phóng ra dưới dạng hoà tan mà được giải phóng ra nhưng ở bên trong các bọt nhỏ bám vào màng sau đó các bọt này được dự trữ bên trong các hạt đậm điện tử của tế bào lympho T gây độc. Sự thật thì các bọt này đã được nhìn thấy dưới kính hiển vi điện tử và cũng đã được nhận thấy bởi kháng thể gắn vàng colloide để bộc lộ các phân tử thụ thể của tế bào T, CD3 và CD8 trên màng tế bào lympho T gây độc (hình 13-9).

Theo giả thuyết này thì các bọt được giải phóng từ các hạt của tế bào lympho T gây độc thể hiện tính đặc hiệu với tế bào đích thông qua tương tác của thụ thể của tế bào T và CD8 với các phức hợp kháng nguyên-phân tử hoà hợp mô chủ yếu trên màng tế bào đích. Khi các bọt này đã gắn vào tế bào đích thì perforin được giải phóng và tạo nên các lỗ như đã được mô tả. Cơ chế này không chỉ ngăn ngừa các lympho T gây độc không bị tự giết mình mà còn ngăn không cho các tế bào đích tương ứng bị giết chết một cách tình cờ do các phân tử perforin di chuyển ra khỏi vị trí hình thành liên hợp tế bào.

Các cơ chế khác của hiện tượng gây độc tế bào bởi tế bào lympho T gây độc:

Một số nhà nghiên cứu đã đặt ra câu hỏi là liệu cơ chế làm tan tế bào bởi perforin có thực sự là cơ chế đầu tiên của hiện tượng giết tế bào bởi tế bào lympho T gây độc. Một trong các rắc rối đối với các dòng tế bào lympho T gây độc được sử dụng để nghiên cứu hiện tượng gây độc tế bào là chúng ta có được chúng bằng cách nuôi cấy tế bào với nồng độ cao IL-2. Người ta đã khẳng định được rằng nồng độ IL-2 cao như vậy có thể chuyển các tế bào lympho T gây độc thành các tế bào giống như tế bào NK (NK like cells) có khả năng giết chết tế bào bởi perforin mà điều này không hẳn là cơ chế bình thường của việc giết tế bào bởi lympho T gây độc. Vẫn còn một số biểu hiện còn chưa được giải thích và đang gây tranh luận.

Ví dụ như người ta đã phân lập được một số dòng tế bào lympho T gây độc có tiềm năng giết các tế bào đích nhưng lại không thể xác định được là có perforin. Hơn thế nữa hiện tượng giết tế bào đích vẫn được thực hiện bởi một số dòng tế bào lympho T gây độc khi mà hoàn toàn không có ion Ca^{2+} ; vì ion Ca^{2+} cần thiết để polymer hoá perforin như vậy nhất định phải có một số cơ chế giết tế bào khác diễn ra ở các dòng tế bào này.

Một biểu hiện khác không giải thích được đó là quá trình tương tác của một số tế bào lympho T gây độc với các tế bào đích lại dẫn đến một quá trình giết tế bào diễn ra chậm hơn mức bình thường, trong quá trình này các tế bào đích bị tổn thương màng nhân và bị phân cắt ADN được gọi là chết tế bào theo chương trình (apoptosis). Người ta vẫn chưa biết quá trình này diễn ra như thế nào nhưng có một suy đoán rằng các tế bào lympho T gây độc này có thể tạo ra một quá trình tự tan rã bên trong các tế bào đích bị phân cắt ADN. Một số dòng tế bào lympho T gây độc chế tiết các phân tử có độc tính ví dụ như TNF- α có tác dụng hoạt hoá các enzym gây phân cắt ADN trong nhân các tế bào đích.

1.2. Gây độc tế bào bởi tế bào NK

Các tế bào NK được phát hiện ra một cách khá tình cờ khi các nhà miễn dịch học định lượng hoạt tính của lympho T gây độc đặc hiệu với ung thư ở chuột nhắt bị ung thư. Chuột nhắt bình thường không bị gây miễn dịch và chuột nhắt bị các khối u không liên quan được sử dụng làm chứng âm. Các nhà nghiên cứu rất sửng sốt khi thấy nhóm chứng có khả năng làm tiêu ung thư rõ rệt trong thử nghiệm tan tế bào lympho bởi tế bào. Khi phân tích đặc điểm của các tế bào giết các tế bào ung thư không đặc hiệu này thấy rằng đây là các tế bào lympho to, có nhân.

Các tế bào này được gọi tên là các tế bào giết tự nhiên (natural killer viết tắt là NK) để biểu thị cho hoạt tính gây độc tế bào không đặc hiệu của chúng. Tế bào NK chiếm 5% tổng số lympho bào lưu hành trong máu. Nguồn gốc tế bào NK vẫn còn chưa rõ vì chúng biểu lộ một số dấu ấn màng tế bào của các lympho T và một số dấu ấn của tế bào mono và bạch cầu hạt. Hơn thế nữa các tế bào NK khác nhau bộc lộ các tập hợp phân tử màng khác nhau.

Người ta vẫn chưa biết rằng liệu tính không thuần nhất này phản ánh các tiểu quần thể tế bào NK khác nhau hay chỉ là các giai đoạn khác nhau của quá trình hoạt hoá hoặc chín của chúng. Có một kháng thể đơn clon gắn vào thụ thể dành cho Fc của IgG (CD16) trên màng của trên 90% tế bào NK và cho ta một cách theo dõi hoạt tính của các tế bào NK. Kháng thể đơn clon này có thể liên hợp với chất huỳnh quang và ta có thể dùng phương pháp flow cytometry với máy tuyển tế bào hoạt hoá huỳnh quang (máy FACS) để tách các tế bào NK ra khỏi các tế bào khác. Khi máu ngoại vi bị loại bỏ các tế bào có CD16+ ra thì hầu hết các hoạt tính của tế bào NK cũng mất đi.

Hoạt tính chống ung thư của tế bào NK khác với hoạt tính chống ung thư của các tế bào lympho T gây độc trên một số điểm rõ rệt. Thứ nhất, các tế bào NK không có các thụ thể của tế bào T đặc hiệu với kháng nguyên hay CD3. Ngoài ra sự nhận diện kháng nguyên bởi tế bào NK không bị giới hạn bởi phân tử hoà hợp mô chủ yếu có nghĩa là mức độ hoạt động gây độc tế bào của tế bào NK đối với các tế bào ung thư nguyên phát và các tế bào ung thư khác gien cùng loài là như nhau.

Cũng như vậy, mặc dù việc gây miễn cảm trước làm tăng hoạt tính của các tế bào lympho T gây độc nhưng không làm tăng hoạt tính của tế bào NK sau khi tiêm lần hai với cùng một loại tế bào ung thư; nghĩa là đáp ứng của tế bào NK không tạo ra trí nhớ miễn dịch. Bản chất của thụ thể của tế bào NK và các cấu trúc trên tế bào ung thư mà nó tương tác với vẫn còn chưa rõ. Các tế bào NK còn cho thấy là có khả năng làm tan một số tế bào nhiễm virus. Hoạt tính này của tế bào NK xuất hiện sớm trong một đáp ứng và hình như nó cung cấp biện pháp bảo vệ trong thời gian cần thiết để cho các tế bào Tc hoạt hoá, tăng sinh và biệt hoá thành các tế bào lympho T gây độc chức năng. Một báo cáo gần đây về một phụ nữ có số lượng tế bào T và B bình thường nhưng thiếu hoàn toàn tế bào NK cho thấy tầm quan trọng của các tế bào này đối với hệ thống miễn dịch. Người phụ nữ này bị nhiễm virus thủy đậu rất nặng và có nguy cơ bị

đe dọa tính mạng do nhiễm virus cự bào (cytomegalovirus).

Hoạt động gây độc tế bào bởi tế bào NK hình như có liên quan đến một quá trình giống như quá trình gây độc tế bào bởi tế bào lympho T gây độc. Sau khi một tế bào NK dính vào một tế bào đích thì quá trình thoát hạt của các hạt trong bào tương có chứa perforin xuất hiện. Perforin được giải phóng ra gây tổn thương tế bào đích giống như cách đã mô tả với tế bào lympho T gây độc. Các tế bào NK có cấu trúc p75kD của thụ thể dành cho IL-2. Hoạt động của tế bào NK thường tăng lên khi có IL-2 hoặc interferon là các chất hoạt động theo kiểu hiệp đồng kích thích tế bào NK tăng sinh. Quần thể tế bào NK thu được có hoạt tính gây độc tế bào tăng đối với nhiều loại tế bào đích hơn so với các tế bào NK không được xử lý gì cả.

1.3. Gây độc tế bào bởi tế bào phụ thuộc kháng thể

Một số tế bào có hoạt tính gây độc tế bào thường bộc lộ các thụ thể trên màng dành cho phần Fc của phân tử kháng thể. Khi kháng thể được gắn một cách đặc hiệu vào một tế bào đích, các tế bào có các thụ thể này có thể gắn vào phần Fc của phân tử kháng thể và như vậy cũng gắn vào tế bào đích rồi sau đó làm tan tế bào đích. Mặc dù các tế bào có tác dụng gây độc tế bào trong hiện tượng này là không đặc hiệu nhưng sự đặc hiệu của kháng thể đã định hướng chúng đến tế bào đích. Kiểu gây độc tế bào này được gọi là gây độc tế bào bởi tế bào phụ thuộc kháng thể (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity - viết tắt là ADCC), thường hay gọi là hiệu quả ADCC. Có rất nhiều tế bào cho thấy là có hiệu quả này trong đó có các tế bào NK, đại thực bào, tế bào mono, bạch cầu trung tính và bạch cầu ái toan (hình 13-10).

Ta có thể quan sát in vitro hiện tượng giết các tế bào bị nhiễm virus bởi tế bào phụ thuộc kháng thể bằng cách cho kháng thể kháng virus cùng với các đại thực bào vào môi trường nuôi cấy các tế bào bị nhiễm virus. Tương tự như vậy ta có thể quan sát được hiện tượng giết chết giun sán ví dụ như sán máng (schistosome) hoặc sán lá máu (blood fluke) in vitro bởi tế bào phụ thuộc kháng thể bằng cách ủ các ấu trùng vừa mới nhiễm (tức là các schistosomule) với kháng thể kháng ấu trùng cùng với các bạch cầu ái toan.

Các tế bào đích bị giết bởi hiệu quả ADCC, một hiện tượng không có liên quan với hiện tượng tan tế bào bởi bổ thể, hình như có liên quan đến một số cơ chế gây độc tế bào khác nhau. Khi các đại thực bào, bạch cầu đa nhân trung tính hoặc bạch cầu ái toan gắn vào một tế bào đích bằng cách thông qua thụ thể

dành cho Fc của chúng thì các tế bào này trở nên dị hoá chủ động hơn, điều này dẫn đến làm tăng các thành phần có tác dụng gây tiêu tan trong các hạt hoặc trong lysosome nằm trong bào tương của chúng.

Việc giải phóng các thành phần có tác dụng tiêu tan này ở vị trí tiếp xúc thông qua Fc có thể dẫn đến tổn thương tế bào đích. Ngoài ra các tế bào mono hoạt hoá, các đại thực bào, và các tế bào NK cũng chế tiết yếu tố gây hoại tử ung thư có tác dụng gây độc tế bào đối với các tế bào đích mà nó gắn vào. Vì cả các tế bào NK và bạch cầu ái toan đều có chứa perforin trong các hạt bào tương nên tổn thương màng của các tế bào đích của chúng cũng có thể do perforin giống như cơ chế gây độc tế bào bởi tế bào lympho T gây độc đã mô tả.

2. Quá mẫn t́p muộn

Khi một số tiểu quần thể tế bào Th hoạt hoá tiếp xúc với các loại kháng nguyên nhất định thì chúng chế tiết các cytokine có tác dụng gây ra một phản ứng viêm tại chỗ được gọi là quá mẫn t́p muộn (delayed-type hypersensitivity viết tắt là DTH). Phản ứng này có đặc điểm là có sự tập trung rất lớn của các tế bào viêm không đặc hiệu trong đó chủ yếu là các đại thực bào. Về mặt mô học thì phản ứng này lần đầu tiên được Robert Koch mô tả vào năm 1890.

Ông nhận thấy rằng những người đã bị nhiễm vi khuẩn lao *Mycobacterium tuberculosis* có xuất hiện một đáp ứng viêm tại chỗ khi tiêm nước lọc lấy từ nuôi cấy vi khuẩn lao. Ông gọi phản ứng da tại chỗ này là “phản ứng tuberculin”. Sau đó vì người ta thấy rằng có nhiều loại kháng nguyên khác nhau đều có thể tạo ra được phản ứng này do vậy tên của phản ứng này đã được đổi thành quá mẫn t́p muộn nhằm nói về sự khởi đầu muộn nhưng đột ngột của phản ứng và mức độ tổn thương mô rất mạnh (quá mẫn) thường đi kèm với phản ứng này. Thuật ngữ quá mẫn (hypersensitivity) đôi khi làm cho ta hiểu nhầm rằng đáp ứng quá mẫn muộn thường là gây tổn thương. Mặc dù trong một số trường hợp thì quá mẫn muộn gây tổn thương mô dữ dội và bản thân nó cũng là nguyên nhân gây bệnh, nhưng trong nhiều trường hợp thì tổn thương mô cũng chỉ hạn chế thôi và đáp ứng này đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế đề kháng chống lại các tác nhân gây bệnh ký sinh trong tế bào (bảng 13-3).

Bảng 13-3: Quá mẫn t́p muộn

Các kháng nguyên gây ra đáp	Các tế bào trình	Các tế bào TDTH
-----------------------------	------------------	-----------------

ứng này	diện kháng nguyên	
Vi khuẩn kí sinh nội bào <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium leprae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Brucella abortus</i> Nấm ký sinh nội bào <i>Pneumocystis carinii</i> <i>Candida albicans</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> Ký sinh trùng ký sinh nội bào <i>Leishmania</i> sp. <i>Schistosoma</i> sp. Các virus xâm nhập vào tế bào Virus herpes đơn Variola (đậu mùa) Virus sởi Viêm da do tiếp xúc Nhựa thông và nhựa cây sơn <i>Picrylchloride</i> Thuốc nhuộm tóc Các muối của Niken	Các đại thực bào Tế bào Langerhan Tế bào nội mô mạch máu	Thường là CD4+ (tiểu quần thể Th1) Đôi khi là CD8+ trong trường hợp đáp ứng với các kháng nguyên virus

2.1. Các pha của đáp ứng quá mẫn muộn

Sự phát triển của đáp ứng quá mẫn muộn đầu tiên cần phải có một giai đoạn mẫn cảm kéo dài từ 1 đến 2 tuần sau khi có sự tiếp xúc lần đầu với kháng nguyên. Trong thời kỳ này các tế bào Th được hoạt hoá và mở rộng thành clon do các kháng nguyên được trình diện cùng với phân tử hoà hợp mô chủ yếu lớp II cần thiết trên tế bào trình diện kháng nguyên tương ứng (hình 13-11). Có các tế bào trình diện kháng nguyên khác nhau tham gia vào sự hoạt hoá tế bào TDTH đó là các tế bào Langerhan và các đại thực bào. Tế bào Langerhan là các tế bào có tua được tìm thấy ở biểu bì da.

Người ta cho rằng các tế bào này bắt giữ các kháng nguyên xâm nhập vào qua da và chuyển các kháng nguyên đó đến các hạch lympho khu vực, tại đây các tế bào lympho T được hoạt hoá bởi kháng nguyên. ở một số loài trong đó có loài người, cũng tạo ra được đáp ứng quá mẫn muộn. Các tế bào T hoạt hoá thường được ký hiệu là tế bào TDTH để nhấn mạnh chức năng của chúng trong đáp ứng quá mẫn muộn mặc dù trên thực tế chúng giống với một tiểu quần thể tế bào Th (hoặc trong vài trường hợp thì giống các tế bào Tc).

Thông thường thì mất khoảng 24 giờ sau khi có tiếp xúc lần hai với kháng nguyên thì quá mẫn muộn bắt đầu xuất hiện và thường không đạt cực đại cho đến tận 48 đến 72 giờ. Sự xuất hiện đột ngột và chậm của đáp ứng này phản ánh thời gian cần để cho các cytokine tạo ra được sự tập trung cục bộ của các đại thực bào và hoạt hoá các tế bào này. Khi đáp ứng quá mẫn muộn bắt đầu, sự tác động lẫn nhau một cách phức tạp của các tế bào không đặc hiệu và các chất trung gian hoá học được phát động và điều này có thể gây khuếch đại đáp ứng một cách dữ dội.

Khi mà đáp ứng quá mẫn muộn đã phát triển đầy đủ thì chỉ có khoảng 5% số tế bào tham gia là các tế bào TĐTH đặc hiệu với kháng nguyên còn lại là các đại thực bào và các tế bào không đặc hiệu khác. Các đại thực bào có vai trò như những tế bào thực hiện chủ yếu trong đáp ứng quá mẫn muộn. Các cytokine do các tế bào TĐTH tạo ra làm cho các tế bào mono trong máu dính vào các tế bào nội mô mạch máu và di chuyển từ máu ra tổ chức xung quanh.

Trong quá trình này thì các tế bào mono biệt hoá thành các đại thực bào hoạt hoá. Các đại thực bào hoạt hoá này có mức độ thực bào và khả năng giết các vi sinh vật tăng lên. Ngoài ra các đại thực bào hoạt hoá còn có mức độ bộc lộ các phân tử hoà hợp mô chủ yếu lớp II và các phân tử kết dính tế bào tăng và vì thế chúng hoạt động giới thiệu kháng nguyên hiệu quả hơn.

Quá trình tập trung và hoạt hoá các đại thực bào trong đáp ứng quá mẫn muộn tạo cho túc chủ một cơ chế đề kháng hiệu quả chống lại các tác nhân gây bệnh bên trong tế bào. Thường thì các tác nhân gây bệnh bị loại đi một cách nhanh chóng và chỉ gây tổn thương chút ít cho mô.

Tuy nhiên trong một số trường hợp, đặc biệt là những trường hợp kháng nguyên khó thanh lọc, thì đáp ứng quá mẫn muộn bị kéo dài ra và tự bản thân nó gây phá huỷ cơ thể túc chủ khi mà đáp ứng viêm quá mức phát triển thành một phản ứng tạo u cục (granulomatous reaction) mà ta có thể nhìn thấy được. Một u cục phát triển khi có sự hoạt hoá liên tục các đại thực bào làm cho các đại thực bào dính chặt vào với nhau trông giống như các tế bào dạng biểu mô và đôi khi tạo thành các tế bào khổng lồ đa nhân. Các tế bào khổng lồ này chiếm chỗ của mô bình thường tạo nên các u cục mà ta có thể sờ thấy và gây phá huỷ mô bởi nồng độ cao của các enzym trong lysosome được giải phóng vào mô xung quanh. Trong những trường hợp này có thể dẫn đến tổn thương các mạch máu và hoại tử mô dữ dội.

2.2. Các cytokine tham gia và đáp ứng quá mẫn muện

Nhiều cytokine có vai trò trong việc tạo ra phản ứng quá mẫn muện (hình 13-12). Hình thức mà các cytokine tham gia vào đáp ứng quá mẫn muện gợi cho ta thấy rằng có thể các tế bào TDTH giống với tiểu quần thể Th1. IL-2 hoạt động chức năng như một cytokine có hoạt tính autocrine tác động lên ngay chính quần thể tế bào T sản sinh ra cytokine. Một số cytokine trong số các cytokine do các tế bào này sản xuất ra có tác dụng hoạt hoá và hấp dẫn các đại thực bào đến vị trí hoạt hoá tế bào Th. IL-3 và GM-CSF có tác dụng gây tạo máu chọn lọc đối với các dòng tế bào mono và bạch cầu hạt (3-2). IFN- γ (và TNF- α (cùng với nhau và với TNF- α và IL-1 có nguồn gốc từ đại thực bào) tác động lên các tế bào nội mô lân cận tạo ra một số biến đổi có tác dụng thúc đẩy quá trình thoát mạch của các tế bào mono và các tế bào viêm không đặc hiệu khác.

Các biến đổi được tạo ra này gồm có tăng biểu lộ các phân tử kết dính tế bào bao gồm ICAM, VCAM và ELAM, những biến đổi về hình dạng của tế bào nội mô mạch máu thúc đẩy quá trình thoát mạch và chế tiết IL-8 và yếu tố hoá hướng động đối với các tế bào mono. Các tế bào mono và các đại thực bào trong máu dính vào các phân tử kết dính tế bào có trên các tế bào nội mô mạch máu rồi thoát mạch vào kẽ mô. Các bạch cầu đa nhân trung tính xuất hiện sớm trong phản ứng, đạt cực đại sau 6 giờ rồi giảm dần về số lượng. Sự thâm nhiễm tế bào mono diễn ra trong thời gian từ 24 đến 48 giờ sau khi tiếp xúc với kháng nguyên.

Trong khi tế bào mono vào mô chúng biệt hoá thành các đại thực bào và được chiêu mộ đến vị trí đáp ứng quá mẫn muện nhờ các yếu tố hoá hướng động như cytokine IFN- γ . Một cytokine khác có tên là yếu tố ức chế di tản (migration-inhibition factor - viết tắt là MIF) (yếu tố này có lẽ cũng chính là IL-4) có tác dụng ức chế không cho các đại thực bào di chuyển hơn nữa và do vậy ngăn không cho các đại thực bào di chuyển ra khỏi nơi diễn ra phản ứng quá mẫn muện. Như sẽ được trình bày chi tiết sau, khảo sát sự sản xuất MIF là một xét nghiệm thường được dùng để xét nghiệm in vitro khả năng tạo ra đáp ứng quá mẫn muện của mỗi cá thể.

Khi các đại thực bào tập trung tại vị trí phản ứng quá mẫn muện chúng được hoạt hoá bởi các cytokine, trong đó IFN- γ có vai trò chính. IFN- γ có tác dụng

làm cho các đại thực bào biệt hoá thành các tế bào hoạt hoá là các tế bào có kích thước, thành phần của các enzym trong lysosome, khả năng thực bào và khả năng giết các tác nhân gây bệnh bên trong tế bào đều tăng lên so với các tế bào không được hoạt hoá. Vì các đại thực bào được hoạt hoá bởi IFN- γ cũng bộc lộ nhiều phân tử hoà hợp mô chủ yếu lớp II và sản xuất nhiều IL-1 hơn nên chúng cũng hoạt động trình diện kháng nguyên hiệu quả hơn so với các đại thực bào không hoạt hoá.

Các đại thực bào hoạt hoá như vậy có thể tham gia một cách tích cực vào việc hoạt hoá của nhiều tế bào TĐTH hơn và sau đó thì các tế bào này tiết nhiều lymphokine hơn có tác dụng chiêu mộ và hoạt hoá nhiều đại thực bào hơn. Tuy nhiên đáp ứng này tự nó có tính huỷ diệt như một con dao hai lưỡi với một ranh giới rõ ràng giữa đáp ứng có lợi mang tính bảo vệ và đáp ứng có hại gây tổn thương mô mạnh mẽ.

2.2. Vai trò bảo vệ của đáp ứng quá mẫn muộn

Đáp ứng quá mẫn muộn đóng một vai trò quan trọng trong đề kháng chống lại các vi khuẩn ký sinh trong tế bào và nấm. Người ta đã biết một số tác nhân gây bệnh khác nhau ký sinh nội bào như *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria*, *Brucella*, *Candida* và *Pneumocystis carinii* gây ra đáp ứng quá mẫn muộn. Sự tập trung của các đại thực bào hoạt hoá cùng với sự giải phóng tại chỗ các enzym của lysosome sẽ dẫn đến phá huỷ một cách nhanh chóng các tác nhân gây bệnh trú ngụ bên trong tế bào (hình 13-13). Về phương diện này thì đáp ứng này là không đặc hiệu, tuy nhiên thường thì lại dẫn đến tổn thương một cách rõ rệt các mô khoẻ mạnh.

Nhìn chung đây là cái giá mà cơ thể phải trả để loại bỏ cho được các tác nhân gây bệnh là vi khuẩn, nấm trú ngụ bên trong tế bào. Tầm quan trọng của đáp ứng quá mẫn muộn trong việc bảo vệ cơ thể chống lại các tác nhân gây bệnh khác nhau trong tế bào được minh hoạ trong bệnh AIDS. Trong bệnh này do bị thiếu hụt các tế bào TCD4⁺ một cách nghiêm trọng nên bệnh nhân bị mất đáp ứng quá mẫn muộn và vì vậy bệnh nhân AIDS thường bị nguy cơ đe dọa tính mạng bởi nhiễm các vi khuẩn, nấm, ấu trùng ký sinh nội bào, trong khi các cá thể có đáp ứng quá mẫn muộn bình thường không xảy ra nguy cơ này. Đáp ứng miễn dịch trong bệnh AIDS sẽ được trình bày chi tiết trong 1 chương riêng.

Một ví dụ khác về tầm quan trọng của đáp ứng quá mẫn muộn trong cơ chế đề

kháng của túc chủ đó là trường hợp nhiễm *Leishmania major*, một loại ấu trùng nằm trong tế bào gây bệnh *Leishmania*, bệnh này thường là nguyên nhân gây tử vong ở các nước thuộc thế giới thứ ba. Người ta đã xây dựng được mô hình bệnh này trên chuột nhắt. Các dòng chuột thuần chủng khác nhau khi bị nhiễm cùng một loại *L. major* cho thấy những điểm khác nhau về di truyền và mức độ nhạy cảm với tác nhân gây bệnh.

Ví dụ dòng chuột CBA xuất hiện các tổn thương nhỏ tại vị trí tiêm chủng và tiến triển có thể tự giới hạn được nhiễm khuẩn tạo cho động vật khả năng miễn dịch đối với nhiễm trùng tiếp theo. Việc phân tích đáp ứng miễn dịch ở những chuột nhắt này cho thấy các tế bào TCD4⁺ là các tế bào tạo ra trạng thái miễn dịch này; việc truyền các tế bào TCD4⁺ lấy từ những chuột nhắt CBA đã miễn dịch cho thấy là chuyển được trạng thái miễn dịch cho chuột sơ sinh bình thường.

Thông qua phân tích các cytokine đã cho thấy tiểu quần thể TCD4⁺ mà chuyển được trạng thái miễn dịch sang cho chuột CBA đó là tiểu quần thể Th1 của các tế bào Th, tiểu quần thể này chế tiết IL-2, IL-3, GM-CSF và IFN- γ . Như đã trình bày, các cytokine này giúp tạo ra phản ứng quá mẫn muộn có tác dụng loại bỏ các tác nhân gây bệnh ký sinh trong tế bào bằng các đại thực bào hoạt hoá. Các dòng chuột nhắt thuần chủng không tạo ra được đáp ứng miễn dịch chống lại *Leishmania* như dòng chuột BALB/c, kết cục sẽ dẫn đến chết do nhiễm trùng, sẽ tạo ra một đáp ứng miễn dịch với đặc điểm là có lượng tế bào Th1 thấp hơn so với các chuột tạo ra được miễn dịch. Các thí nghiệm trên đã cho thấy rằng hoạt tính của các tế bào Th1 khác nhau ở các dòng thuần chủng khác nhau quyết định mức độ miễn dịch bảo vệ chống lại *Leishmania*. Mô hình động vật này cũng cho thấy rằng có thể có các tiểu quần thể tế bào Th khác nhau trên người và có thể xác định được tại sao một số người thì miễn dịch với các tác nhân khác nhau gây bệnh nằm bên trong tế bào trong khi số khác lại nhạy cảm. Điều này sẽ được nói đến một cách chi tiết trong chương điều hoà và dung nạp miễn dịch.

2.3. Xác định phản ứng quá mẫn muộn in vivo và in vitro

Ta có thể đo đạc được sự hiện diện của phản ứng quá mẫn muộn trên thực nghiệm bằng cách tiêm kháng nguyên vào trong da động vật và quan sát xem tại vị trí tiêm có xuất hiện một tổn thương da điển hình hay không. Phản ứng da dương tính cho ta thấy rằng cá thể đó đã có một quần thể tế bào TDTH cảm ứng đặc hiệu với kháng nguyên mà ta thử. Trong phản ứng da dùng để phát

hiện xem một cá thể đã tiếp xúc với *Mycobacterium tuberculosis* hay chưa thì người ta tiêm PPD một protein có nguồn gốc từ thành tế bào *Mycobacterium*. Sự phát triển của một tổn thương đỏ, sưng nhẹ và mềm mại tại vị trí tiêm sau 48 đến 72 giờ chỉ điểm rằng cá thể đó đã tiếp xúc với kháng nguyên M. tuberculosis hoặc là do tiếp xúc trực tiếp với vi sinh vật hoặc là do tiêm chủng - một thủ thuật đã được tiến hành rộng rãi ở nước ta và một số nơi trên thế giới. Sự phát triển của tổn thương da ở những cá thể đã miễn cảm trước đó là do thâm nhiễm quá mức các tế bào vào vị trí tiêm trong phản ứng quá mẫn muộn trong đó 80 - 90% số tế bào này là các đại thực bào.

Có thể xác định được đáp ứng quá mẫn muộn trên in vitro bởi sự có mặt của các cytokine mà mức độ hoạt động của các cytokine này cho các dấu hiệu chỉ điểm cường độ của đáp ứng. Ví dụ như sự sản xuất yếu tố MIF bởi các lympho bào của động vật đã miễn cảm cho thấy có liên quan chặt chẽ với khả năng tạo ra được đáp ứng quá mẫn muộn của động vật ấy. Như đã được đề cập, người ta cho rằng yếu tố MIF là do các tế bào TĐTH hoạt hoá chế tiết ra. Vì thế khảo sát sự sản xuất yếu tố MIF bằng cách nuôi cấy các lympho bào đã tiếp xúc với kháng nguyên có thể dùng làm thử nghiệm in vitro để đánh giá đáp ứng quá mẫn muộn (hình 13-14).

Trong thử nghiệm này, đầu tiên các lympho bào được nuôi cùng với kháng nguyên và các tế bào trình diện kháng nguyên tương ứng. Sau đó lấy nước nổi nuôi cấy cùng với các đại thực bào cho vào các ống mao quản bằng thuỷ tinh. Đặt ống mao quản này trên một mặt phẳng nằm ngang ngập trong môi trường nuôi cấy. Nếu như có yếu tố MIF thì các đại thực bào sẽ ở nguyên trong ống còn nếu không có yếu tố MIF thì các đại thực bào sẽ di chuyển ra khỏi ống vào bề mặt nằm ngang đó. Bằng cách theo dõi sự di chuyển của đại thực bào chúng ta có thể xác định được là yếu tố MIF có được tạo ra trong nuôi cấy lympho bào in vitro hay không.

2.4. Đáp ứng quá mẫn muộn bệnh lý

Trong một số trường hợp đáp ứng quá mẫn muộn chống lại tác nhân gây bệnh bên trong tế bào có thể gây ra những tổn thương mô trầm trọng và đáp ứng này tự nó là nguyên nhân gây bệnh và đây mới thực sự là trạng thái quá mẫn. Nhiều tổn thương mô ở phổi trong bệnh lao là do tập trung các đại thực bào hoạt hoá và các enzym trong lysosome của chúng gây phá huỷ nhu mô phổi bình thường. Các phản ứng quá mẫn muộn cũng có thể phát triển chống lại

các kháng nguyên không tương ứng như nhựa cây sơn và các chất gây kích ứng da do tiếp xúc. Các trường hợp thực sự là quá miễn như vậy trong đó tổn thương mô vượt xa các tác dụng có lợi sẽ được nói đến trong chương quá miễn.