

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

MIỄN DỊCH HỌC



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

<http://tieulun.hopto.org>

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI
BỘ MÔN MIỄN DỊCH - SINH LÝ BỆNH

MIỄN DỊCH HỌC

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

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2006

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

CHỦ BIÊN:

GS. Nguyễn Ngọc Lanh

GS.TS. Văn Đình Hoa

THAM GIA BIÊN SOẠN:

GS. Nguyễn Ngọc Lanh

GS. Vũ Triệu An

GS. TSKH. Phan Thị Phi Phi

GS.TS. Văn Đình Hoa

PGS.TS. Phan Thị Thu Anh

PGS.TS. Trần Thị Chính

PGS.TS. Vũ Dương Quý

THU KÝ BIÊN SOẠN:

BS. Nguyễn Thanh Bình

MỤC LỤC

			Trang
Phần 1:	Miễn dịch học cơ bản		7
Chương I	Lịch sử và hướng phát triển của miễn dịch học	GS. Vũ Triệu An	7
Chương II	Khái niệm về đáp ứng miễn dịch	GS. Vũ Triệu An	21
Chương III	Các cơ quan, tế bào tham gia đáp ứng miễn dịch	GS.TS. Văn Đình Hoa	32
Chương IV	Tế bào B và đáp ứng miễn dịch dịch thể	PGS.TS. Trần Thị Chính	45
Chương V	Chức năng kháng thể	GS. Nguyễn Ngọc Lanh	66
Chương VI	Bổ thể và các hệ thống hiệu ứng của huyết tương	GS. Nguyễn Ngọc Lanh	88
Chương VII	Lympho bào T và đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào	PGS.TS. Phan Thị Thu Anh	109
Chương VIII	Trình diện kháng nguyên các phân tử MHC	GS.TSKH. Phan Thị Phi Phi	126
Chương IX	Kiểm soát và điều hòa đáp ứng miễn dịch	GS.TSKH. Phan Thị Phi Phi	140
Phần 2:	Miễn dịch học trong bệnh lý		154
Chương X	Miễn dịch chống nhiễm vi sinh vật	PGS.TS. Trần Thị Chính	154
Chương XI	Miễn dịch và ung thư	PGS.TS. Phan Thị Thu Anh	174
Chương XII	Các hội chứng tăng sinh tế bào miễn dịch	GS.TSKH. Phan Thị Phi Phi	192
Chương XIII	Thiếu năng miễn dịch	GS.TS. Văn Đình Hoa	206
Chương XIV	Quá mẫn	GS. Nguyễn Ngọc Lanh	229
Chương XV	Bệnh lý tự miễn	GS.TSKH. Phan Thị Phi Phi	259
		GS. Nguyễn Ngọc Lanh	
Chương XVI	Miễn dịch ghép	PGS.TS. Vũ Dương Quý	277
		GS.TSKH. Phạm Mạnh Hùng	

Phần 3:	Bài học nâng cao (dành cho học viên sau đại học)		
Chương XVII	Đại cương về hệ thống miễn dịch	GS. Nguyễn Ngọc Lanh GS. TS. Văn Đình Hoa	291
Chương XVIII	Kháng nguyên	GS.TS. Văn Đình Hoa	314
Chương XIX	Miễn dịch bẩm sinh	GS. Nguyễn Ngọc Lanh GS.TS. Văn Đình Hoa	322
Chương XX	Cytokin	GS.TS. Văn Đình Hoa	334
Chương XXI	Từ HLA đến MHC	GS. Nguyễn Ngọc Lanh	344
Chương XXII	Điều trị miễn dịch học	GS. Vũ Triệu An	358

LỜI NÓI ĐẦU

Đây là cuốn sách giáo khoa dành cho sinh viên đại học y gồm có 16 bài, để học trong 32 tiết, trong đó 16 tiết dành cho sự tiếp xúc giữa giảng viên và học viên. Giảng viên có nhiệm vụ giới thiệu bài giảng, hướng dẫn cách học và giải đáp thắc mắc. So với lần xuất bản trước (năm 1997), lần này sách có thêm những nội dung được bổ sung và nâng cao; tuy nhiên phần chủ yếu của sách vẫn là những kiến thức cơ bản, phù hợp với mục tiêu đã đề ra đó cũng là những hiểu biết tối thiểu.

Sau bài thứ 16 là những bài tham khảo và mở rộng, với cách trình bày có thể khác đôi chút, dành cho đối tượng sau đại học nhưng vẫn rất khuyến khích sinh viên tự đọc để hiểu sâu và rộng hơn 16 bài thuộc chính khoá.

Đã có hàng chục chuyên ngành y học coi Miễn Dịch Học là môn cơ sở trong chương trình đào tạo sau đại học của mình. Học viên sau đại học có thể sử dụng sách này, với phần đầu (16 bài) để ôn lại, phần sau để mở rộng nhằm tự trang bị trước khi được học các chuyên đề Miễn Dịch Học phù hợp với chuyên khoa của họ. Để thực hiện điều này, họ có thể được cung cấp (hoặc được hướng dẫn để tự tìm kiếm) những tài liệu cập nhật, phù hợp và bổ ích đối với chuyên khoa của mình.

Sách do các giảng viên bộ môn Miễn dịch và Sinh lý bệnh Trường Đại học Y Hà Nội biên soạn. Sinh viên khi học môn này không nên hiểu lầm tai hại rằng nội dung Miễn dịch và Sinh lý bệnh là một.

Những người chủ biên và nhóm tác giả chân thành cảm ơn mọi sự góp ý để sách giảm bớt các thiếu sót và thêm phần hoàn chỉnh.

Chủ biên

GS. Nguyễn Ngọc Lanh

PGS. TS. Văn Đình Hoa

Phần 1: Miễn dịch cơ bản

CHƯƠNG I

LỊCH SỬ VÀ HƯỚNG PHÁT TRIỂN CỦA MIỄN DỊCH HỌC

1. LỊCH SỬ VÀ CÁC GIAI ĐOẠN - XU THẾ

Từ cổ xưa, con người đã có một số hiểu biết về miễn dịch học, đã biết ứng dụng miễn dịch trong việc phòng một số bệnh nhiễm khuẩn. Nhưng phải tới cuối thế kỷ XIX, miễn dịch học mới có hoàn cảnh và điều kiện trở thành một môn riêng biệt. Ngày nay, miễn dịch học là một bộ môn còn “non trẻ” nhưng có một vị trí quan trọng trong y học. Nói là môn “non trẻ” vì kể từ khi Pasteur tìm ra vaccin đầu tiên (1881) tới nay mới có hơn 100 năm, còn nếu tính từ khi người ta tìm ra khái niệm tương đối rõ về vai trò chủ chốt của tế bào trong đáp ứng miễn dịch thì mới chỉ có mấy chục năm.

Điểm qua lịch sử phát triển của miễn dịch học, chúng ta thấy quan điểm về đáp ứng miễn dịch thay đổi theo tiến bộ của khoa học để đi từ những hiểu biết cụ thể, tách biệt tới thống nhất chúng trong một quan niệm, một tổng thể. Mặt khác, chúng ta cũng thấy được mối liên quan khăng khít giữa miễn dịch học và một số ngành khoa học khác như sinh học phân tử, hóa học phân tử, gen học phân tử. Sự phát triển của miễn dịch học không những làm cho nó trở thành một môn khoa học cơ sở riêng biệt mà những kỹ thuật miễn dịch đã được dùng rộng rãi trong các môn khoa học khác, giúp cho chúng phát triển mạnh mẽ.

Người ta có thể chia miễn dịch học thành nhiều giai đoạn để thấy được những thành tựu lớn nhất trong từng thời kỳ, nhưng phải hiểu là sự chia giai đoạn này chỉ tương đối vì những vấn đề lớn của mỗi thời kỳ đã qua vẫn còn được tiếp tục phát triển đến nay.

1.1. THỜI KỲ SƠ KHAI

Từ xa xưa, con người đã nhận thấy một số bệnh chỉ gặp ở một số loài, hoặc trong cùng một vụ dịch, trong cùng một điều kiện có cá thể này bị nặng, cá thể khác bị nhẹ, với một số bệnh ở người một khi đã bị mắc rồi thì sau vĩnh viễn không bị mắc nữa (ví dụ bệnh đậu mùa), tức là họ đã biết tới những gì mà ngày nay chúng ta gọi là miễn dịch. Trong y học cổ truyền phương Đông, người ta đã biết lấy vẩy vụn đậu mùa phơi khô, tán nhỏ cho người lành hít để gây bệnh nhẹ tạo nên một tình trạng miễn dịch. Tại Trung Cận Đông, người ta thay vẩy đậu khô bằng mủ trong mụn đậu mùa. Những cách làm này có thể tạo ra cho người lành một tình trạng miễn dịch chống đậu mùa, nhưng nguy hiểm là không kiểm soát được liều lượng nên có thể gây chết người hoặc tạo thành dịch trong dân chúng.

Năm 1798, Jenner, một thầy thuốc nông thôn ở vùng Gloucestershire (Anh), đã dùng đậu bò thay cho đậu người để gây miễn cảm tạo tình trạng miễn dịch chống bệnh đậu mùa. Với phát minh của mình Jenner đã ghi một mốc quan trọng trong sự phát triển của miễn dịch học, từ nay miễn dịch học bắt đầu có cơ sở khoa học.

100 năm sau, Pasteur (trong giai đoạn 1879 - 1881) mới chế tạo thành công 3 loại vaccin giảm độc lực (attenuated vaccine) đầu tiên, đó là vaccin chống bệnh tả gà (chicken cholera), bệnh than (anthrax) và bệnh dại (rabies).

Năm 1888, Roux và Yersin đã tạo được vaccin chống độc tố của chúng cũng có thể tạo nên đáp ứng miễn dịch. Phát minh này của Roux và Yersin đã đặt nền móng cho Behring và Kitasato (1901) tạo ra các kháng độc tố khác.

1.2. GIAI ĐOẠN ƯU THẾ CỦA MIỄN DỊCH THỂ DỊCH

Sau khi tạo được miễn dịch ở động vật thí nghiệm, lẽ đương nhiên là người ta lấy máu (sau là huyết thanh) của chúng để xem có tác dụng gì với yếu tố gây bệnh (vi khuẩn hay độc tố). Cho nên máu động vật được miễn cảm là đối tượng dễ thử nhất, còn vai trò của các tế bào trong đáp ứng miễn dịch chưa được đề cập tới.

Sau phát minh của Pasteur, rồi của Roux thì hướng tạo vaccin để phòng các bệnh nhiễm khuẩn được phát triển mạnh, hướng phát triển này vẫn còn được tồn tại cho đến ngày nay, với những thành tựu về kỹ thuật phân tách các kháng nguyên đơn, tạo kháng thể đơn clon (monoclonal antibody) người ta còn hy vọng tìm ra trong cả đám kháng kháng nguyên của mỗi sinh vật sẽ bị tiêu diệt. Mặt khác, người ta cũng hy vọng có được trong cùng một vaccin đa giá nhưng rất đặc hiệu.

Đồng thời với sự phát triển của vaccin, thì việc dùng huyết thanh chẩn đoán và huyết thanh điều trị cũng được phát triển tới ngày nay. Các kỹ thuật để phát hiện kháng nguyên và kháng thể dịch thể liên tục xuất hiện, đó là kỹ thuật ngưng tụ của Gruber và Durrham (1896), kỹ thuật kết tủa của Kraus (1907). Năm 1898 Bordet phát hiện tác dụng của bổ thể và được dùng như một chỉ thị của sự kết hợp kháng nguyên - kháng thể. Phát hiện kháng thể dịch thể dẫn đến việc dùng huyết thanh miễn dịch để xác định các loại vi sinh vật, nhất là để chẩn đoán các bệnh do vi sinh vật gây ra. Thời gian gần đây với những kỹ thuật hiện đại như miễn dịch điện thẩm, gắn phóng xạ hay enzyme vào kháng thể thì độ nhạy để phát hiện kháng nguyên hoặc kháng thể của các kỹ thuật huyết thanh học đã được nâng cao rất nhiều, cho phép tiến hành những nghiên cứu về huyết thanh học một cách tinh vi hơn. Hơn nữa, những kỹ thuật này còn cho phép phát hiện những kháng thể có hàm lượng rất thấp nhưng lại rất đặc hiệu, giúp ích rất nhiều cho chẩn đoán bệnh. Cùng với những tiến bộ trong lĩnh vực huyết thanh chẩn đoán, liệu pháp huyết thanh (serotherapy) cũng có những bước tiến đáng kể. Một số loại huyết thanh như huyết thanh chống uốn ván, huyết thanh chống dại, huyết thanh chống rắn cắn... hiện nay vẫn đang được sử dụng rộng rãi.

Những thành tựu về hóa miễn dịch cũng được xếp vào giai đoạn này. Cùng với sự phát triển của khoa học, việc sử dụng các kỹ thuật hóa học vào phân tích kháng nguyên và kháng thể là sự phát triển tất yếu của miễn dịch học.

Năm 1917, Landsteiner phát hiện ra những chất có trọng lượng phân tử nhỏ (hapten) cũng có tính kháng nguyên, điều này đã thúc đẩy hóa miễn dịch rất mạnh. Cũng chính Landsteiner đã phát hiện ra các nhóm máu trong hệ ABO với các kháng nguyên và kháng thể tương ứng.

Năm 1929, Heidelberger đề xuất phương pháp huyết thanh học định lượng, mô tả cơ sở hóa sinh về cấu trúc các kháng nguyên polysaccharid. Năm 1938, Kabat đã dùng

diện di để phân tách các thành phần của huyết thanh, qua đó xác định được kháng thể nằm ở vùng γ - globulin. Đó cũng là bước bắt đầu của quá trình xác định cấu trúc hóa học của globulin miễn dịch. Trong suốt gần 30 năm sau đó, nhiều công trình đã tập trung tìm hiểu cấu trúc của globulin miễn dịch mà đỉnh cao là các công trình của Porter (cấu trúc globulin miễn dịch, 1958), Edelman (trình tự acid amin của phân tử globulin miễn dịch, 1958) và Oudin (idiotyp của globulin miễn dịch, 1963).

Ngày nay nhờ những tiến bộ nhanh chóng trong lĩnh vực hóa miễn dịch nên việc xác định trình tự acid amin trong chuỗi polypeptid cũng như việc xác định trình tự nucleotid trong chuỗi ADN hoặc ARN có thể thực hiện được trong một thời gian ngắn. Mặt khác, nhờ các kỹ thuật hóa sinh hiện đại, người ta có thể chiết tách, tinh khiết để xác định cấu trúc phân tử của kháng nguyên và kháng thể, làm cơ sở để tổng hợp chúng bằng phương pháp hóa học hay sinh học, khả dĩ có thể cung cấp cho con người với số lượng và chất lượng cần thiết.

1.3. GIAI ĐOẠN ƯU THẾ CỦA MIỄN DỊCH TẾ BÀO

Ngay từ cuối thế kỷ XIX (năm 1884), Metchnikoff đã phát hiện ra hiện tượng thực bào là một phương tiện bảo vệ cơ thể. Sau đó năm 1890, Koch đã phát hiện ra phản ứng da là một hình thái miễn dịch mà trong đó tế bào tham gia là chủ yếu. Đó là những phát hiện rất sớm về đáp ứng miễn dịch tế bào. Nhưng phải chờ tới hơn 20 năm sau (vào năm 1941 - 1942) bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang, Coons nhận thấy sự hiện diện của kháng nguyên và kháng thể nằm bên trong tế bào, rồi Chase và Landsteiner nhận thấy hiện tượng quá mẫn muộn chỉ có thể được truyền bằng bạch cầu (tuy chưa rõ là lympho bào) chứ không phải bằng huyết thanh thì vai trò của miễn dịch tế bào mới được chú ý tới nhiều hơn. Có thể nói hai phát hiện trên đã báo trước sự phát triển của miễn dịch tế bào sau này.

Từ những năm sau đó, người ta chú ý nghiên cứu miễn dịch tế bào nhiều hơn và đã thu được những thành tựu đáng kể. Năm 1945, Owen phát hiện ra chimeras trong máu ở hai con vật sinh đôi (chimeras: tình trạng cùng tồn tại ở một cá thể những tế bào có typ gen khác nhau). Ở hai con bệ sinh đôi khác trứng con A có tế bào typ gen con B và ngược lại. Ở người sau khi truyền tủy khác typ gen cũng vậy, tức là có tế bào của người cho lẫn tế bào máu của bản thân. Năm 1948, Fagraeus nhận thấy kháng thể được sản xuất tại các tương bào (plasma cell). Năm 1953, Billingham, Brent và Medawar tạo được hiện tượng chimeras ở chuột khi tiêm tủy xương dị gen trước hoặc ngay sau lúc mới sinh. Năm 1955, Jerne sửa đổi thuyết về sự hình thành kháng thể của Erlich. Theo Jerne thì các phân tử γ - globulin rất đa dạng và có sẵn trong máu (chứ không phải trên tế bào như Erlich), khi gặp kháng nguyên thì phân tử nào đặc hiệu với kháng nguyên sẽ được nhân lên với số lượng lớn. Thuyết của Jerne, đã giải thích được một số hiểu biết về miễn dịch học thời đó như trí nhớ miễn dịch hoặc kháng thể được tổng hợp tăng theo chỉ số logarit. Tuy vậy thuyết này không phù hợp với các quan niệm mới về sinh học tế bào và phân tử. Trong vòng 2 năm, hai thuyết mới về sự hình thành kháng thể đã được đề xuất: một của Talmage, một của Burnet. Cả hai thuyết này khác thuyết của Jerne ở chỗ là : không phải có sẵn các phân tử γ - globulin mà có sẵn các tế bào tạo kháng thể. Khi

có sự tương tác của kháng nguyên với receptor có trên bề mặt tế bào sẽ kích thích tế bào sinh sôi nảy nở và sản xuất ra kháng thể đặc hiệu tương ứng.

Đề cập đến lý thuyết của miễn dịch học đương thời, sau hơn 30 năm, thuyết chọn lọc tế bào (được Burnet đổi là thuyết chọn lọc clon) đã trở thành một lý thuyết được nhiều người chấp nhận. Thuyết này đã được chứng minh bởi hàng loạt thí nghiệm và được phát triển cao độ vào năm 1975 bằng sự đề xướng của Kohler và Milstein về kỹ thuật sản xuất kháng thể đơn clon.

Miễn dịch tế bào đạt tới đỉnh cao vào năm 1966 với phát minh của Claman, Chaperon và Triplett về sự hiện diện và hợp tác của tế bào T và tế bào B. Từ đó đến nay các nghiên cứu về sự phát triển tính đặc hiệu và sự hoạt hóa của tế bào T và tế bào B đã thu hút tâm trí và nghị lực của nhiều nhà miễn dịch lớn.

1.4. GIAI ĐOẠN MIỄN DỊCH PHÂN TỬ

Dựa trên những tiến bộ của sinh học phân tử, miễn dịch học phân tử hay sinh học phân tử áp dụng trong miễn dịch học là một lĩnh vực còn rất mới mẻ. Một trong những thành tựu đầu tiên ở lĩnh vực này phải kể tới công trình của Porter và Edelman về cấu trúc phân tử của globulin miễn dịch.

Năm 1959, một thành tựu đáng kể trong lĩnh vực hóa học protein là đã có thể phân tích chi tiết cấu trúc phân tử kháng thể. Cũng năm đó, Porter đã tách được 3 mảnh của phân tử globulin miễn dịch, đó là 2 mảnh Fab' và một mảnh Fc; Edelman đã tách riêng được chuỗi nặng và chuỗi nhẹ. Tiếp đó, năm 1965, Putnam, Hilschmann và Draig đã phát hiện ra vùng hằng định và vùng thay đổi trong chuỗi nặng và chuỗi nhẹ. Năm 1969, Edelman và cộng sự đã công bố trình tự acid amin đầy đủ của phân tử globulin miễn dịch.

Tiếp theo, trong thập kỷ 60 và 70, người ta đã xác định, chiết tách và tìm hiểu cấu trúc của hàng loạt phân tử quan trọng khác trong hệ thống đáp ứng miễn dịch, như những cấu thành của bộ thể, interleukin và các receptor của tế bào. Trong những thập kỷ gần đây, phối hợp miễn dịch phân tử với gen học phân tử, người ta đạt được nhiều thành tựu kỳ diệu. Đầu tiên là Tonegawa đã xác định được sự sắp xếp lại của các gen mã cho một phân tử globulin miễn dịch (Ig) để chứng minh cho cơ sở của tính đa dạng của đáp ứng miễn dịch như TCR, các CD và các cytokin nói chung. Những nghiên cứu trong lĩnh vực này ngày càng thu được những kết quả to lớn nhờ ứng dụng kháng thể đơn clon. Nó cho phép xác định, chiết tách một cách đặc hiệu và nhạy nhiều phân tử tham gia trong đáp ứng miễn dịch.

Thành tựu gần đây nhất trong lĩnh vực miễn dịch phân tử là tạo được các phân tử kháng thể, mô phỏng theo phân tử kháng thể của con người (humanized antibody). Thành công này lại mở ra một hướng mới, không những trong lĩnh vực nghiên cứu miễn dịch mà còn trong miễn dịch trị liệu.

2. SỰ PHÁT TRIỂN CỦA MIỄN DỊCH HỌC

Trong vòng 30 năm trở lại đây, miễn dịch học đã phát triển cực kỳ mạnh mẽ. Bắt đầu nó là một môn ứng dụng trong y học, nay không những đã thành một môn cơ sở không thể thiếu được của y học mà còn là một môn cơ bản của sinh học hiện đại. Theo

J.F.Bach (1987) thì hiện nay trên toàn thế giới có khoảng trên dưới 20.000 người nghiên cứu những vấn đề có liên quan đến miễn dịch học và mỗi ngày có tới 1000 trang báo viết về miễn dịch (Hans Wigzel, 1987), đăng tải trên hàng mấy chục tờ báo khoa học khác nhau. Sự bùng nổ phát triển như thế là nhờ sự xâm nhập sinh học phân tử vào trong miễn dịch học nhờ sự phát triển và ứng dụng rộng rãi các kỹ thuật miễn dịch không chỉ cho bản thân mình mà còn cho cả những môn học khác, kể cả sinh học phân tử, gen học và y học. Vì vậy miễn dịch học không những là môn cơ sở của y học, môn khoa học cơ bản cho sinh học mà còn làm phát triển công nghệ sinh học nữa.

2.1. MIỄN DỊCH HỌC LÀ MỘT MÔN CƠ SỞ CỦA Y HỌC

Chúng ta đều biết rằng khái niệm về miễn dịch bắt đầu có trong y học thời cổ xưa, do con người nhận thấy khi đã mắc một bệnh (thường là đậu mùa) thì sau suốt đời không mắc lại bệnh ấy nữa. Cơ sở khoa học chỉ bắt đầu có với E. Jenner (1796) rồi với L. Pasteur (1879). Nhưng cho đến tận giữa thế kỷ thứ XX này thì miễn dịch học chủ yếu vẫn chỉ là công việc nghiên cứu về các vaccin, các kháng thể, dịch thể cũng như việc sản xuất và sử dụng chúng ra làm sao trong phòng bệnh cũng như trong chẩn đoán và phân nào chữa bệnh. Vì thế mới có những viện chế tạo vaccin và huyết thanh, và trong các bệnh viện thì có khoa huyết thanh học để chẩn đoán một số bệnh nhiễm khuẩn.

Đến những năm 60 của thế kỷ này, sự phát triển miễn dịch học tế bào nhất là đã đưa vào môn học này rất nhiều kỹ thuật khác nhau cho phép tìm hiểu sâu về cơ chế hoạt động của đáp ứng miễn dịch, đã làm cho nó trở thành một khoa học cơ bản. Những tiến bộ kỹ thuật ấy cũng đã mở rộng khả năng ứng dụng của miễn dịch trong Y học, không chỉ còn bó hẹp trong nghiên cứu vaccin và huyết thanh.

Một ngành mới trong miễn dịch học y học xuất hiện: đó là miễn dịch bệnh lý để nghiên cứu những biểu hiện bệnh lý do rối loạn quá trình miễn dịch.

Hai mục tiêu của miễn dịch bệnh lý là :

- Nhận biết các bệnh có cơ chế do rối loạn hoạt động của hệ thống miễn dịch và tìm hiểu cơ chế bệnh sinh của chúng.
- Tìm ra cách điều trị thích hợp với cơ chế bệnh sinh ấy.

Các kỹ thuật miễn dịch đã cho thấy trong cơ chế bệnh sinh ở nhiều bệnh có sự tham gia của đáp ứng miễn dịch. Cho nên hiện nay đã phát hiện ra rất nhiều bệnh có cơ chế là do rối loạn miễn dịch. Bằng những kỹ thuật miễn dịch khác nhau, càng ngày càng phát hiện ra kháng thể hoặc (phức hợp kháng nguyên - kháng thể) trong nhiều bệnh. Năm 1987 J.F. Bach đã đưa ra một danh sách liệt kê các bệnh càng ngày càng dài mà chưa phải là đã hết.

Bảng 1.1. Những bệnh do miễn dịch hay có kèm theo hiện tượng miễn dịch

Bệnh đã được xác minh	Bệnh đã được xác minh
* Tự miễn - Thiếu máu dung huyết - Viêm tuyến giáp Hashimoto - Bệnh Basedow - Viêm mắt giao cảm - Hội chứng Goodpasture - Luput ban đỏ rải rác - Giảm bạch cầu tự miễn - Một số bệnh giảm tiểu cầu có xuất huyết - Bệnh Addison - Một số vô sinh - Bệnh Pemphigut - Thiếu máu Biermer - Bệnh nhược cơ năng - Đái đường phụ thuộc insulin * Bệnh đã được nói tới - Một số bệnh xơ phổi - Viêm đại tràng chảy máu - Viêm hồi tràng Crohn - Thiếu năng cận giáp - Viêm màng mạch nhỏ - Bệnh trụi tóc - Vitiligo (bệnh bạch biến) - Xơ gan mật - Viêm da mụn tái phát - Hội chứng Dressler - Luput do thuốc	* Quá mẫn - <i>Typ I.</i> Sốc phản vệ (bệnh huyết thanh, côn trùng đốt, phản ứng thuốc, vỡ nang trứng, Atopi, một số ban, hen, sốt rôm) - Dị ứng thuốc - Không dung thứ sữa - Một số eczema - Một số chứng đỏ da - <i>Typ II.</i> Bệnh tan huyết trẻ sơ sinh - Ban giảm tiểu cầu do mẫn cảm ngoài. - Truyền máu khác loại - Một số phản ứng thuốc (Sedormid, α-dopa...) - <i>Typ III.</i> Bệnh phổi nhà nông. - Bệnh người nuôi gia cầm. - <i>Typ IV.</i> Một số dị ứng thuốc (Viêm da do tiếp xúc) * Bệnh lý miễn dịch sau nhiễm khuẩn - Viêm nội tâm mạc bán cấp - Bệnh Chagas - Bệnh phong - Bệnh gan cấp - Viêm gan mạn - Bệnh sản mangan gan lách - Viêm thấp khớp cấp * Bệnh đã được nói tới - Bệnh xơ cứng bì rải rác

* Bệnh có phức hợp miễn dịch - Thể cấp; Bệnh huyết thanh Viêm cầu thận cấp Viêm mạch (có ban xuất huyết) -Thể mãn: Luput ban đỏ rải rác Viêm cầu thận kinh Viêm đa khớp dạng thấp Gryoglobulin huyết Hội chứng Gougerot - Sjogren Viêm mạch hoại tử Viêm da - cơ và viêm da cơ Sơ gan mật tiên phát * Thái loại: Thái loại ghép da và cơ quan Thái loại khối u Quan hệ mẹ - thai	* Hội chứng tăng sinh miễn dịch - Myelom -Bệnh Waldestrom - Hội chứng Sezary * Suy giảm miễn dịch - Bẩm sinh - Thứ phát Hội chứng AIDS Điều trị ức chế miễn dịch Bệnh máu ác tính Nhiễm khuẩn (sởi, ho gà...)
--	--

Bảng dài trên cũng chưa phải là đầy đủ, những tiến bộ khoa học bây giờ và tương lai còn có thể kéo dài hơn nhiều. Bảng ấy còn nói lên là hợp lý, cách sắp xếp bệnh lý miễn dịch như là bệnh lý một hệ thống, như chúng ta đã làm. Thật vậy trong bệnh lý trước đây và đến nay vẫn còn, người ta hay xếp các bệnh theo cơ quan bị bệnh (dù trong bệnh lý nội khoa vẫn phải có các mục bệnh hệ thống khi chưa rõ ràng ở một cơ quan nào). Nhưng hiện đang có xu hướng thay thế bằng cách xếp loại bệnh theo cơ chế bệnh sinh trong đó có thể để gần nhau những bệnh rất khác nhau về mặt cơ quan. Trong danh mục kể trên không thiếu gì những thí dụ như vậy, xếp loại của các bệnh u theo mô bị bệnh là một thí dụ, và với chúng ta, xếp loại theo cơ chế miễn dịch cũng là một thí dụ mới bổ sung thêm.

Một loạt những bệnh chưa rõ nguyên nhân cũng đang xếp hàng để nhảy vào danh sách trên như bệnh vẩy nến, bệnh xơ cứng cột, bệnh teo cơ, nhất là từ khi người ta thấy rõ mối liên quan ngày càng rõ giữa hệ thống thần kinh - nội tiết với hệ thống miễn dịch. Đã từ lâu người ta biết rõ tác dụng của trục dưới đồi- tuyến yên - thượng thận trên đáp ứng miễn dịch (tác dụng ức chế của steroid). Đến nay thì người ta còn phát hiện thấy hệ thống glia của thần kinh cũng nằm trong hệ thống tế bào trình diện kháng

nguyên và cũng tiết ra các cytokin như anh em của chúng ở hệ liên võng nội mô nơi khác. Trên các tế bào thần kinh còn phát hiện được các receptor với các cytokin, ngược lại thì các tế bào miễn dịch lại có receptor với một số chất dẫn truyền thần kinh như acetylcholin, norepinephrin, endorphin... Cũng vì thế cho nên các khái niệm về cơ địa, thể tạng càng ngày càng trở lại vị trí mà xưa kia đã từng được nói đến. Trong quyển Sinh lý bệnh (1978) chúng tôi đã đưa ra một định nghĩa về thể tạng: "là tổng hợp các đặc điểm chức năng và hình thái của cơ thể; các đặc điểm này khá bền vững; hình thành trên cơ sở tính di truyền và quyết định những phản ứng của cơ thể đối với tác nhân bên ngoài". Mặc dù khái niệm đó chưa được rõ ràng song những tiến bộ về gen học và sinh học phân tử ngày nay cho thấy miễn dịch đóng một vai trò quan trọng nếu không phải là trung tâm của thể tạng (gen Ir ở chuột và gen DR ở người quyết định đáp ứng miễn dịch là một bằng chứng khoa học cho khái niệm trên)

Việc tìm hiểu cơ chế miễn dịch trong bệnh sinh không những giúp người thầy thuốc nắm được quá trình phát sinh và phát triển của bệnh mà còn soi sáng công việc điều trị. Khi biết bệnh có (hay có thể có) cơ chế miễn dịch thì việc điều trị thích hợp là dùng các liệu pháp miễn dịch. Do đó cách điều trị này trở nên ngày càng được chú ý. Từ cuối thế kỷ trước người ta đã chế ra vaccin và huyết thanh trị bệnh, đến nay thì ngoài những cải tiến, người ta còn chế thêm ra nhiều thứ khác nữa.

Về phương diện điều trị, đã từ lâu người ta bỏ những huyết thanh dị loại vì chúng gây ra phản ứng chết người mà dùng huyết thanh đồng loại như gamma - globulin của bệnh nhân vừa khỏi bệnh. Nhờ hiểu biết sâu hơn về cơ chế tương tác giữa các tế bào miễn dịch và cũng nhờ những tiến bộ kỹ thuật sinh học phân tử mà người ta đã sản xuất được những chất sinh học như các kháng thể đơn clon, interferon, cytokin... có hiệu quả trong điều trị một số bệnh hiểm nghèo như ung thư, viêm gan mạn tiến triển... Trước đây, để hạn chế những phản ứng miễn dịch có hại, người ta hay dùng những thuốc ức chế miễn dịch có tính chất chung chung như các thuốc thuộc họ steroid (corticoid...) hay không phải steroid (chất chống chuyển hóa hay alkyl hóa...). Đến nay nhờ những hiểu biết sâu hơn về những yếu tố tham gia vào đáp ứng miễn dịch, người ta đã tổng hợp được những chất ức chế miễn dịch có tính chất đặc hiệu hơn. Điển hình là chất cyclosporin A lấy từ một loài nấm đất ở Na-uy có tác dụng ức chế đặc hiệu đối với tế bào T4 và đã được dùng rất có kết quả trong ghép thận nói riêng và ghép cơ quan nói chung. Ngoài ra nó còn được dùng bước đầu trong điều trị bệnh tự miễn khá hiệu nghiệm.

Đối với những trạng thái suy giảm miễn dịch người ta đang nghiên cứu sử dụng những chất điều biến miễn dịch như các chất chiết tách từ một số vi khuẩn (BCG, mycobacterium parvum, klebsiella pneumoniae...) hay từ một số nấm (discomyces citoraspichia fermentaris, lentinan) hay từ một số thảo mộc trong y học cổ truyền (rễ nhàu, hạ khô thảo, hoàng kỳ...). Cao cấp hơn nữa người ta sử dụng kỹ nghệ sinh học để sinh tổng hợp những chất do tế bào sản xuất như các interleukin, TNF, interferon... Nhưng điều chỉnh trong loại bệnh này vẫn là tìm cho ra nguyên nhân gây ra suy giảm miễn dịch mà điều trị, như trong suy giảm do suy dinh dưỡng thì phải bồi dưỡng, suy giảm thứ phát nhiễm khuẩn thì phải tiêu diệt vi khuẩn sinh bệnh, cũng vì thế mà cho đến nay việc chữa bệnh AIDS vẫn chưa có kết quả mặc dù biết rất rõ virus gây bệnh, vị trí tác dụng của nó nhưng chưa có thuốc đặc hiệu tiêu diệt nó.

Nói tóm lại thì việc tìm ra cách ức chế hay tăng cường một cách đặc hiệu còn phụ thuộc vào những tiến bộ của miễn dịch học cơ bản trong tương lai giúp hiểu rõ hơn cái ma trận tương tác giữa các tế bào có thẩm quyền miễn dịch. Dầu sao thì qua những điều vừa trình bày một cách tóm tắt chúng ta có thể thấy rõ 2 mục tiêu chính của miễn dịch học như đã nói trên.

2.2. MIỄN DỊCH HỌC NHƯ LÀ MỘT KHOA HỌC CƠ BẢN

Những nghiên cứu ban đầu về đáp ứng miễn dịch đã cho thấy đặc điểm nổi bật là tính đặc hiệu của kháng thể dịch thể hay tế bào. Chúng đều có khả năng nhận diện ra các nhóm quyết định kháng nguyên đã gây miễn dịch để sinh ra loại kháng thể tương ứng. Rất nhiều giả thuyết đã được đề ra, nhằm giải thích tính đặc hiệu, nghĩa là tính đa dạng của kháng thể (giả thuyết khuôn, giả thuyết thông tin...) nhưng đều chưa giải thích thỏa đáng được hiện tượng là: thế giới sinh vật muôn hình muôn vẻ và có rất nhiều chất khác nhau, vậy làm sao mà một sinh vật tiếp xúc với một kháng nguyên lạ, lại có thể sinh ra kháng thể đặc hiệu với kháng nguyên ấy. Kể từ những năm 60 của thế kỷ này, các nhà khoa học đã đi sâu vào cấu trúc phân tử của kháng thể tức là các globulin miễn dịch (Edelman và Porter, giải thưởng Nobel 1973) thì miễn dịch học đã trở thành một môn khoa học cơ bản. Sinh học phân tử đã cho phép biết về cấu trúc, đầu tiên là của các globulin miễn dịch, sau là của các receptor có tính chất kháng thể có trên bề mặt các tế bào lympho khác nhau. Hiện nay người ta đặt chúng dưới tên chung là thuộc họ "siêu gia đình globulin miễn dịch". Nói chung là những chuỗi đa peptid tương đối giống nhau về trình tự acid amin tạo thành các vùng (domain) cũng như liên kết giữa chuỗi với nhau nhờ các cầu nối S-S. Đáng chú ý là trong các vùng hằng định và những vùng thay đổi kết thúc ở đầu tận cùng NH₂ của chuỗi bằng những vùng cực kỳ thay đổi. Lý thú nhất là chính tại vùng cực kỳ thay đổi này là : chỗ mỗi kháng thể kết hợp với nhóm quyết định kháng nguyên đặc hiệu. Như vậy cơ thể sinh vật đã bằng cách thay đổi vùng này mà làm cho mỗi kháng thể thích hợp về mặt lập thể với cấu trúc của nhóm quyết định kháng nguyên như chìa với khóa. Hiện tượng có vùng thay đổi và cực kỳ thay đổi trong các chuỗi đa peptid của phân tử globulin miễn dịch đã làm đau đầu các nhà gen học. Theo quan niệm kinh điển về gen học do Watson và Crick đã tìm ra (giải thưởng Nobel năm 1962) thì mỗi gen mã cho một protein hay nói một cách khác là số lượng cũng như trình tự các acid amin trong một chuỗi đa peptid đã được mã sẵn bởi số lượng và trình tự những nucleotid trong một đoạn ADN mà được gọi là gen. Watson đã từng viết: "Tất cả đã được mã hóa bên trong tế bào". Người ta đã cho rằng sự thay đổi trên là do những biến dị thân hoặc mầm trong chu kỳ phát triển của tế bào sinh kháng thể dưới áp lực của kháng nguyên. Nhưng những giả thuyết đó cũng chỉ là giả thuyết tương tự giống như những giả thuyết trước đây cho rằng kháng nguyên vào trong cơ thể trở thành khuôn cho những chuỗi đa peptid hình thành kháng thể uốn theo (Pauling 1942).

May mắn là vào những năm 70 của thế kỷ trước các tiến bộ về gen học (tìm ra enzyme sao ngược của Temin, giải thưởng Nobel năm 1975; tìm ra cách xác định trình tự các nucleotid trong các đoạn ADN, Walter Gilbert giải thưởng Nobel năm 1980) đã cho phép đi từ ARNm mã cho các chuỗi đa peptid của Ig lên đến tận đoạn ADN của nhân mà từ đó ARNm đã được sao chép. Cách ấy người ta gọi là "gen học thuận" mặc dù đã dùng enzyme sao chép ngược. Susumo Tonegawa giải thưởng Nobel năm 1987) đã chứng minh rằng trong quá trình sao chép từ ADN nguyên thủy sang ARN thì có những

đoạn ADN được sao chép lại gọi là exon, xen lẫn vào là những đoạn không được sao chép gọi là intron. Ngay đến ARN nguyên phát ấy cũng lại còn được cắt bỏ bớt trước khi hoàn thành ARNm của *ribosom* mã cho chuỗi đa peptid của Ig. Như vậy một chuỗi đa peptid là do nhiều đoạn gen khác nhau sắp xếp lại mà thành, một quan niệm trái với quan niệm kinh điển nói trên. Cho nên ngay chính Crick cũng đã phải công nhận phát minh của Tonegawa đã là một cuộc tiểu cách mạng trong sinh học nói chung và trong gen học nói riêng. Đến nay người ta ước tính có khoảng 6 gen mã cho chuỗi L λ (chuỗi nhẹ Lamda), 500 đến 2000 gen mã cho chuỗi nhẹ L κ (chuỗi nhẹ Kappa) và khoảng 200 - 1000 gen khác nhau mã cho chuỗi nặng H. Để hình thành một gen mã cho một chuỗi đa peptid thì phải có sự tái tổ hợp mỗi gen của mỗi loại lại. Bằng cách ấy ta sẽ có khoảng 12×10^7 cách khác nhau; đó là chưa kể những đột biến điểm vẫn có thể xảy ra trong quá trình phân chia tế bào. Như vậy ta thấy ngay sinh vật bằng cách tái tổ hợp và sắp xếp lại một nhóm có hạn các gen khác nhau đã có thừa khả năng để đáp ứng sinh kháng thể với những protein có thể có trong các sinh vật khác nhau kể cả những kháng nguyên mà con người đã và sẽ tổng hợp ra. Người ta ước là có khoảng 5×10^4 gen. Nhưng nếu dùng cách tái tổ hợp để cho những gen mã cho khoảng 100 acid amin thì sẽ có con số lên tới 200¹⁰⁰.

Vào những năm 1980 trở về đây những tiến bộ mới về kỹ thuật đã giúp tìm ra rất nhiều điều trong mối tương tác các tế bào và kể cả những gì xảy ra bên trong tế bào ở mức độ phân tử. Đó là phương pháp "gen học ngược" (*généétique inverse*). Nhờ việc tìm ra những enzyme hạn chế khác nhau (Arber, Sminh và Donathan giải thưởng Nobel 1978) người ta đã có thể cắt ADN thành rất nhiều đoạn. Những đoạn đó rất đa dạng, thay đổi không những từ giống này sang giống khác mà còn từ cá thể này sang cá thể khác. Cho nên đã sinh ra cụm từ "*tính đa dạng chiều dài những đoạn hạn chế*" (RFLP: restriction fragment length polymorphism). Các enzyme hạn chế đã giúp cắt nhỏ ADN thành những đoạn nhất định để có thể dễ dàng xác định trình tự nucleotid của chúng. Hơn thế nữa bằng phản ứng chuỗi polymerase (PCR) người ta lại có thể nhân *mỗi đoạn* lên hàng triệu lần để có đủ lượng cần thiết của mỗi *đoạn* dùng cho các thao tác cần thiết khác. Người ta lại có thể đem những *đoạn* đó chuyển nạp vào bên trong chuỗi ADN plasmid hay cosmit của một vi sinh vật hay ngay vào trong ADN nhân của chúng. Nếu có gen khởi phát thì chúng sẽ sinh tổng hợp ra protid mà *đoạn hạn chế* ấy mã. Gần đây người ta còn thành công trong việc chuyển gen *đoạn hạn chế* ấy ngay bên trong tế bào phôi của sinh vật cấp cao (chuột) hay vào tế bào gốc. Chuột con lớn lên sẽ mang *đoạn gen hạn chế* và sẽ sinh tổng hợp ra chuỗi đa peptid mà đoạn ARN hạn chế mã. Mới đây nhất, việc chuyển gen này đã được đơn giản hơn bằng cách dùng ngay tế bào gốc (stem cells) của chuột trưởng thành rồi lại đưa vào chính chuột ấy. Phương pháp gen học ngược đã cho phép tìm ra chức năng của những gen khác nhau như những gen mã cho các receptor có trên bề mặt tế bào nói chung và tế bào miễn dịch, các gen mã cho những phân tử bám dính (CAM :cellular adhesion molecules).

Nói tóm lại nhờ những tiến bộ sinh học phân tử và gen học phân tử nói trên người ta hiện nay có thể hình dung hệ thống miễn dịch như sau:

(1) Đó là một hệ thống gồm rất nhiều loại tế bào khác nhau nhưng bắt nguồn từ tủy xương, có thể tập trung nhiều thứ tại một chỗ như hạch lympho, tuyến ức, lách... hoặc lưu động rải rác trong toàn cơ thể cả trong máu lẫn trong gian bào.

(2) Chức năng chung của chúng là bảo vệ cơ thể chống lại những tác nhân có hại (làm thay đổi) cho cơ thể bằng nhiều biện pháp khác nhau nhằm cho cơ thể được toàn vẹn.

(3) Chúng tương tác với nhau qua nhiều quá trình phức tạp như trực tiếp tế bào - tế bào (nhờ các phân tử bám dính tế bào), tế bào - cơ chất nghĩa là nhờ những chất mà mỗi tế bào tiết ra và tác động lên tế bào khác qua những receptor thích ứng kiểu như giữa các hormon và mô đích. Những chất tiết này mang tên chung là các cytokin (cyto: tế bào, kin: chất có hoạt năng) hay có tên riêng thông dụng là interleukin. Những cytokin thường chỉ có tác dụng gần nên còn được gọi là có chức năng paracrin để phân biệt với telocrin có tác dụng như các hormon và autocrin tức tự tác động ngay lên bản thân tế bào tiết ra chất đó. Globulin miễn dịch cũng có thể coi như một cytokin do tế bào của dòng lympho B tiết ra. Sự tương tác này cực kỳ phức tạp bởi lẽ một tế bào có thể tiết ra nhiều cytokin khác nhau rồi lại có nhiều receptor với những cytokin của những tế bào khác tiết ra. Tất cả kháng thể cũng như các cytokin và các receptor tương ứng tạo ra những mạng lưới chằng chịt về các mối tương tác mà các nhà miễn dịch học hiện nay đang tốn công tìm cho ra cái gì là chính cái gì là phụ, cái gì là đầu cái gì là thứ nhất, cái gì điều hoà cái gì... Cho nên, mục tiêu của miễn dịch học như là một khoa học cơ bản có thể gặp trong:

(1) Phát hiện cơ sở gen học và phân tử ngày càng tinh vi về tính đa dạng của sự nhận diện kháng nguyên, nói cách khác là tính đặc hiệu miễn dịch.

(2) Xác định sự điều hòa trong các mạng lưới chằng chịt khi bình thường cũng như khi bệnh lý

(3) Tìm hiểu những cơ chế của đáp ứng miễn dịch như là một phương tiện bảo vệ cơ thể.

Tất nhiên những nghiên cứu về miễn dịch cơ bản sẽ có ứng dụng trong học như ta thấy ở phần trước, ngược lại nghiên cứu cơ chế miễn dịch trong bệnh lý ở người hay vật cũng sẽ cung cấp thêm dữ kiện để công nhận hay phủ nhận những lý thuyết mà miễn dịch cơ bản đã đề ra, góp phần không nhỏ vào sự tiến bộ của khoa học mới mẻ này.

3. SỰ PHÁT TRIỂN MIỄN DỊCH HỌC NHƯ LÀ CƠ SỞ CHO CÔNG NGHỆ SINH HỌC

Nếu như ngay từ thuở ban đầu của sự phát triển miễn dịch học, khoa học này đã được ứng dụng một cách có hiệu quả trong việc sản xuất các vacxin phòng bệnh, các huyết thanh trị bệnh và chẩn đoán, thì với sự phát triển trong mấy chục năm gần đây, miễn dịch càng được ứng dụng trong công nghệ sinh học nhiều hơn, nhằm đáp ứng hai mục tiêu chủ yếu là:

- Tìm ra thêm những phương thức phòng và trị bệnh bằng các cách tổng hợp hóa học hay sinh học (công nghệ sinh học) rút ra từ những kết quả nghiên cứu lý thuyết cơ bản hay ứng dụng vừa nói bên trên.

- *Tìm ra những phương thức chẩn đoán bệnh bằng kỹ thuật miễn dịch, dựa trên nguyên lý lý thuyết mới phát hiện và sản xuất ra những chế phẩm sinh học mới, làm ra được nhờ kỹ thuật sinh học, nhằm làm sao những phương tiện chẩn đoán ấy ngày càng phong phú, chính xác và nhạy hơn.*

3.1. VACCIN

Thực vậy như trong xu hướng nghiên cứu vaccin hiện nay, người ta cố gắng tìm trong mớ kháng nguyên có trong một sinh vật gây bệnh để tìm ra một vài loại kháng nguyên có khả năng sinh kháng thể tiêu diệt mạnh nhất và ít độc nhất đối với vật chủ. Một ví dụ điển hình đó là vaccin chống viêm gan virus B ban đầu người ta dùng một hỗn hợp cả virus nguyên lẫn các thành phần khác của nó có trong huyết tương của người lành mang virus viêm gan B. Nhưng sau nhờ tìm hiểu sâu được cấu trúc của con virus và nhờ những công nghệ tháo lắp gen người ta đã xác định được gen tiền S (pre - S) mã cho một kháng nguyên, có khả năng sinh miễn dịch tốt đối với bệnh này. Người ta đã chuyển nạp gen vào trong tế bào buồng trứng hamster để sản xuất ra một lượng lớn kháng nguyên pre-S dùng làm nguyên liệu cho vaccin. Người ta hy vọng có thể áp dụng biện pháp đó đối với nhiều loại vi sinh gây bệnh khác nhau và nếu đem chuyển nạp chúng vào cùng một vi sinh như virus đậu bò thì chỉ cần dùng loại vaccin này tiêm chủng một lần là có thể gây miễn dịch chống được nhiều lần khác nhau.

3.2. HUYẾT THANH HỌC

Với huyết thanh trị liệu cũng vậy. Trước đây người ta dùng huyết thanh lấy từ ngựa, cừu được miễn cảm chống vi khuẩn gây bệnh; sau đó người ta dùng huyết thanh lấy từ người vừa khỏi bệnh, rồi dùng phần gamma - globulin chiết tách từ những huyết thanh có chứa những kháng thể ấy. Ngày nay với kỹ thuật tế bào lai người ta đã có huyết thanh đơn clon chỉ chống một nhóm quyết định kháng nguyên quan trọng sinh bệnh mà thôi. Ví dụ huyết thanh idiotyp chống tự kháng thể ấy trong bệnh đái đường tự miễn, huyết thanh chống interleukin - 6 để chống viêm, những kháng thể đơn clon dùng trong trị liệu (thỏ, chuột...) nhưng người ta chưa lường được hết tác dụng vì cái mạng lưới cực kỳ phức tạp ấy. Những kháng thể đơn clon đã được dùng rộng rãi để chẩn đoán trong những kỹ thuật tân kỳ như ELISA, RIA...

Hai chất cytokin hiện nay được dùng tương đối rộng rãi là IFN và Interleukin-2. Interferon được dùng chủ yếu trong bệnh leucose kinh và leucose có bạch cầu lông. Còn IL-2, thì đang được dùng ex-vivo trong nhiều bệnh ung thư đã có kết quả. Dù sao chúng còn nằm trong phạm vi thử nghiệm và còn quá đắt. Ví dụ giá cho 1 năm điều trị leucose bằng IFN lên tới 20.000 USD. Theo Boston Chemicals Consultant thì trên thị trường thế giới, năm 1990 trong số 65 tỷ USD tiền bán các chế phẩm sinh học khác nhau, tiền bán những chất chính như IL, IFN, TNF, CSF và PDGF đã đạt 1,3 tỷ. Và ước tính vào năm 1997 số tiền chi cho sản xuất cytokin các loại dùng trong thử nghiệm, trong chẩn đoán có thể lên tới 3 tỷ USD, riêng tại Mỹ có thể chiếm tới 1/3.

KẾT LUẬN

Sự phát triển vũ bão của miễn dịch trong mấy chục năm gần đây đã góp phần làm thay đổi hẳn sinh học hiện đại. Sự khăng khít cùng sự hỗ trợ với sinh học và gen học

phân tử, làm cho nhà miễn dịch không còn chỉ đóng khung mình trong chuyên khoa riêng; mà muốn hiểu miễn dịch học không thể không có những hiểu biết cơ bản về hai môn kia, và ngược lại.

Sau đây là 3 bảng tóm tắt các sự kiện khoa học quan trọng của miễn dịch học đã làm môn này trở thành một khoa học mũi nhọn hiện đại.

Bảng 1.2. Những phát minh cơ bản trên bình diện lý thuyết và sinh lý (khái niệm miễn dịch)

Năm	Phát minh	Tên nhà bác học	Giải thưởng Nobel
1884	Hiện tượng thực bào	Metchnikoff	1908
1890	Quá mẫn cảm	Koch	1905
1897	Miễn dịch chống độc tố	Erlich	1908
1900	Nhóm hồng cầu	Landsteiner	1930
1932	Kháng độc tố	Ramon	
1936	Nhóm H2 (hoà hợp mô ở chuột)	Gomer	
1957	Interferon	Isaacs	
1958	Lý thuyết chọn lọc clon	Burnet	1960
1958	Nhóm HLA(hoà hợp mô ở người	Dausset	1980
1958	Dung nạp miễn dịch	Medawar	1980
1958	Cấu trúc kháng thể	Porter-Edelman	1980
1959	Vai trò của tế bào lympho	Gowans	1972
1962	Vai trò của tuyến ức	Miller	
1963	Các gen của đáp ứng miễn dịch	Benacerraf	1980
1974	Sự hạn chế di gen	Doherty-Zinker-nagel	1995
1975	Tế bào lai	Milstein-Kohler	1984
1975	Những gen của các kháng thể	Tonogawa	1987
1976	IL-2	Gallo	
1984	Những gen của receptor T	Davis-Mak	

Bảng 1.3. Những phát minh cơ bản về mặt thực hành (miễn dịch như một phương tiện)

Năm	Phát minh	Tên nhà bác học	Giải thưởng Nobel
1895	Bổ thể	Bordet	1911
1896	Hiện tượng ngưng tụ	Gruber - Dulman	
1897	Hiện tượng kết tủa	Krauss	
1942	Miễn dịch huỳnh quang	Coons	
1945	Các kháng globulin	Coombs	
1946	Miễn dịch khuếch tán	Oudin - Ouchterlony	
1953	Điện di miễn dịch	Grabar	
1960	Phóng xạ miễn dịch	Yalow - Berson	1977
1970	Enzym miễn dịch	Avrameas	1984
1975	Kháng thể đơn clon	Milstein và Koler	1984

Bảng 1.4. Những phát minh trong lĩnh vực lâm sàng

Năm	Phát minh	Tên nhà bác học	Giải thưởng Nobel
1798	Vaccin chống đậu mùa	Jenner	
1885	Vaccin chống bệnh dại	Pasteur	
1890	Miễn dịch chống độc tố	Erhlich	
1905	Hiện tượng phản vệ	Richet và Portier	
1956	Những tự kháng thể chống thyroglobulin	Roitt - Doniach	
1959	Bệnh tự miễn	Witebsky	
1963	Ghép thận ở người	Humberger-Merrill	
1967	Đề phòng bệnh mẫn cảm Rhesus	Clarke	
1970	IgE và dị ứng	Ishizaka và Kimishiga	
1983	Suy giảm miễn dịch HIV (virus gây suy giảm miễn dịch mắc phải)	Montagnier-Gallo	

Chú thích: Một giải thưởng Nobel về y học mỗi năm có thể trao cho 2, 3 người

CHƯƠNG II

KHÁI NIỆM VỀ ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH

ĐẠI CƯƠNG

Trong cộng đồng sinh vật, đấu tranh sinh tồn là một trong các qui luật tự nhiên, cho nên mọi sinh vật đều ít nhiều có khả năng tự bảo vệ chống lại sự xâm nhập của bất kỳ vật lạ nào, nhằm bảo toàn tính toàn vẹn của chúng. Khả năng tự bảo vệ xuất hiện ngay ở cơ thể sống nhỏ bé chưa tiến hóa. Cùng với sự tiến hóa của sinh vật, các biện pháp bảo vệ ngày càng phong phú và hoàn thiện, trong đó đáp ứng miễn dịch là một biện pháp quan trọng và phức tạp nhất.

Miễn dịch (immunity) là khả năng của cơ thể nhận ra và loại bỏ các vật lạ (trong miễn dịch học gọi là kháng nguyên - xem chương IV). Ở cơ thể con người đáp ứng miễn dịch có thể tạm chia ra làm hai loại: miễn dịch tự nhiên và miễn dịch thu được, song cần lưu ý là hai loại đáp ứng này liên quan với nhau rất chặt chẽ.

1. MIỄN DỊCH TỰ NHIÊN (*NATIVE IMMUNITY, NATURAL IMMUNITY*) HAY MIỄN DỊCH KHÔNG ĐẶC HIỆU

1.1. KHÁI NIỆM

Miễn dịch tự nhiên (hay miễn dịch không đặc hiệu) là khả năng tự bảo vệ sẵn có và mang tính di truyền trong các cơ thể cùng một loài. Nói cách khác đó là khả năng tự bảo vệ của một cá thể có ngay từ lúc mới sinh, không đòi hỏi phải có sự tiếp xúc trước của cơ thể với các kháng nguyên của vật lạ tức là không cần phải có giai đoạn mẫn cảm. Cơ chế này phát huy tác dụng, dù là kháng nguyên xâm nhập lần đầu hay các lần sau, nhưng nó có vai trò quan trọng ở lần đầu tiên, vì lúc này đáp ứng miễn dịch thu được chưa phát huy tác dụng. Trong nhiều trường hợp miễn dịch tự nhiên là giai đoạn mở đầu cho miễn dịch thu được.

1.2. CÁC HÀNG RÀO CỦA ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH TỰ NHIÊN

1.2.1. Hàng rào vật lý

Đó là da và niêm mạc có tác dụng ngăn cách nội môi của cơ thể với ngoại môi xung quanh.

Da lành lặn, không bị sây sứt sẽ cản trở sự xâm nhập của kháng nguyên.

Da gồm rất nhiều lớp tế bào, trong đó có lớp tế bào ngoài cùng đã sừng hóa, luôn được bong ra và đổi mới, đã tạo ra một cản trở vật lý trước sự xâm nhập của kháng nguyên.

Niêm mạc tuy chỉ có một lớp tế bào trên bề mặt nhưng cũng có tác dụng cản trở tốt, ngoài tính đàn hồi như da, nó còn được bao phủ bởi lớp chất nhầy. Chất nhầy do những tuyến ở dưới niêm mạc tiết ra, tạo nên một màng bảo vệ làm cho vi khuẩn và các

vật lạ không bám thẳng được vào tế bào, mà sự bám này là một điều kiện tiên quyết để chúng có thể xâm nhập vào sâu hơn. Một số niêm mạc (mắt, miệng, đường tiết niệu) thường xuyên được rửa sạch bởi các dịch tiết, loãng (nước mắt, nước bọt, nước tiểu). Một số niêm mạc khác, đặc biệt là niêm mạc ở đường hô hấp, lại có các vi nhung mao luôn rung động có tác dụng cản bụi mang theo vi khuẩn và các vật lạ, không cho chúng vào phế nang và đẩy dần chúng ra khỏi phế quản cùng phản xạ ho và hắt hơi.

1.2.2. Hàng rào hóa học

Da và niêm mạc giữ vai trò rất quan trọng là ngăn cách cơ thể với môi trường bên ngoài, nên ngoài tác dụng cản trở cơ học, chúng còn được tăng cường với một số yếu tố hóa học.

Trên da, nhờ có các chất tiết như acid lactic (tạo độ toan), acid béo của mồ hôi và tuyến mỡ dưới da mà các vi khuẩn không tồn tại lâu được. L. Arnold đặt bacterium prodigiosum trên da thì thấy sau 10 phút chỉ 10% còn khả năng gây bệnh, sau 20 phút còn 1% và sau 30 phút là 0%.

Tại niêm mạc, chất nhầy che chở bề mặt tế bào khỏi bị enzyme neuraminidase của virus tác động. Dịch tiết của các tuyến như nước mắt, nước bọt, nước mũi, sữa... có chứa nhiều lysozym, một loại enzyme muramidase có tác dụng trên vỏ của một số vi khuẩn. Những thành phần khác của huyết thanh như bổ thể, interferon thấm ra ngoài niêm mạc tham gia thêm vào quá trình bảo vệ không đặc hiệu này.

Như vậy, tại da và niêm mạc, hàng rào hóa học phối hợp và làm tăng tác dụng của hàng rào vật lý. Một số tế bào, nhất là các thực bào chuyển từ máu qua niêm mạc cũng tham gia vào quá trình miễn dịch tự nhiên.

Một khi kháng nguyên đã vượt qua được hàng rào da và niêm mạc thì sẽ gặp phải hàng rào hóa học ngay bên trong cơ thể, đó là huyết thanh có chứa lysozym, protein phản ứng C (CR: C reactive protein), các thành phần của bổ thể, interferon...

Tại ổ viêm nồng độ protein C tăng cao, cùng với sự có mặt của Ca^{++} , có tác dụng đối với phế cầu trùng và có thể cố định cả bổ thể nữa. Bổ thể có thể hoạt động được hoạt hóa (theo con đường cạnh - xem chương VI) bởi các chất hydratcacbon, lypopolysaccarid... của vi khuẩn, do đó chọc thủng vách tế bào và làm dung giải vi khuẩn.

Bổ thể là một hệ thống nhiều thành phần, bản chất là protein được hoạt hóa theo một trình tự nhất định. Khi được hoạt hóa mỗi thành phần được cắt ra ít nhất làm hai phần, mỗi phần có tác dụng riêng. Một số thành phần của bổ thể khi được hoạt hóa, như C3a, C5a có tác dụng hóa ứng dụng bạch cầu, gây giãn mạch, giải phóng các chất trung gian từ các hạt của bạch cầu ái kiềm. Một số thành phần khác, như C3b, còn dính vào vi khuẩn, giúp cho các tế bào thực bào dễ tiếp cận và tiêu diệt vi khuẩn, vì trên mặt các tế bào này có các receptor đặc hiệu dành cho C3b (C3R). Đó là tác dụng chuẩn bị của bổ thể (xem chương VI).

Interferon là một họ protein được sản xuất bởi nhiều loại tế bào, có hoạt tính chống một cách không đặc hiệu các virus nhiễm ở tế bào cùng loài. Khi xâm nhập vào trong tế bào, virus sẽ hướng bộ máy tái tạo của tế bào hoạt động theo chiều hướng có lợi cho chúng, cho nên tế bào bị phá hủy. Nhưng những tế bào bị nhiễm virus lại có khả

năng sinh ra interferon thấm vào các tế bào xung quanh, giúp cho chúng không bị virus xâm nhập tiếp. Như vậy, interferon cũng có tác dụng như một loại thuốc kháng sinh tự nhiên giống như lysozym đối với vi khuẩn, nhưng tất nhiên với cơ chế khác hẳn. Interferon kích thích các tế bào sản sinh ra một protein phong bế quá trình sao chép của virus ở khâu ARN thông tin (ARNm) và nhờ đó mà tế bào không bị nhiễm virus nữa, kể cả đối với một virus khác.

1.2.3. Hàng rào tế bào

Đây là hàng rào quan trọng và phức tạp nhất.

Trên niêm mạc có rất nhiều tế bào có khả năng thực bào di tản từ nội môi ra. Chúng đã được Metchnikoff phát hiện ra từ những năm đầu thế kỷ XX gồm hai loại: tiểu thực bào (microphage) và đại thực bào (macrophage).

Tiểu thực bào là những bạch cầu đa nhân trung tính của máu, còn đại thực bào cũng bắt nguồn từ tuỷ xương, phân hóa thành mono bào ở máu rồi di tản tới các mô trở thành hệ thống vòng nội mô (xem chương III).

Quá trình thực bào được chia làm ba giai đoạn.

a) Giai đoạn gắn

Các vi sinh vật khi gặp các tế bào thực bào sẽ dính vào màng tế bào nhờ receptor bề mặt khác nhau. Các receptor này có thể là những phân tử trực tiếp của thực bào như chất MBP (mannose binding protein) hay các adhesin hoặc thông qua những thành phần của bổ thể như C3, C5 bởi các C3R, C5R sau khi những chất này đã bám trước lên đối tượng thực bào vi khuẩn).

Sự kiện đối tượng thực bào gắn vào receptor sẽ khởi động sự chuyển tin ở bên trong tế bào gây nên quá trình nuốt và tiêu.

b) Giai đoạn nuốt

Màng tế bào bị lõm vào, chất nguyên sinh sẽ tạo các chân giả bao lấy vi sinh vật, rồi đóng kín lại tạo thành "hốc thực bào" (phagosome)(phago: ăn, thực; som: thể).

c) Giai đoạn tiêu

Các hạt lysosom tiến đến gần các hốc thực bào (phagosome), xảy ra hiện tượng hòa màng, màng lysosom nhập vào cùng màng phagosome (gọi là phagolysosome). Các chất có trong lysosom sẽ đổ vào trong hốc bào để tiêu diệt đối tượng thực bào. Trong các phago - lysosome, vi sinh vật sẽ bị tiêu diệt nhờ một loạt các phương tiện như: pH acid, enzyme thủy phân, polypeptid diệt khuẩn, superoxyd (sản phẩm của sự bùng nổ oxy hóa nội tế bào, xem phần viêm ở dưới).

Quá trình thực bào được khuếch đại bởi:

- Một số thành phần bổ thể đã hoạt hóa.

- Trong một chừng mực nào đó, sự phóng thích ra khỏi tế bào những thành phần của phagolysosome làm tăng phản ứng viêm cấp, tăng tính thấm thành mạch, tăng gọi bạch cầu tới ổ viêm và các bạch cầu còn giải phóng chất gây sốt làm tăng quá trình thực bào.

Tế bào NK (natural killer) là một biến thể của lympho bào nhưng có khả năng tiêu diệt không đặc hiệu các tế bào u và tế bào có chứa virus bằng chất tiết của chúng (perforin).

1.2.4. Hàng rào thể chất

Cho đến nay, người ta vẫn chưa hiểu rõ được hết các yếu tố của hàng rào này chỉ biết đó là tổng hợp tất cả các đặc điểm hình thái và chức năng của cơ thể. Những đặc điểm đó khá bền vững, có tính di truyền, quyết định tính phản ứng của cơ thể trước những yếu tố xâm nhập. Chính hàng rào này đã tạo nên sự khác nhau giữa loài này với loài khác, giữa cá thể này với cá thể khác trước sự tấn công của các vật lạ. Nói một cách khác, hàng rào thể chất đã tạo nên tình huống là cá thể này, loài này có thể hoàn toàn hay ít nhiều đề kháng với sự xâm nhập của một loại vi sinh vật nào đó hoặc ngược lại nhạy cảm với một loài khác.

Ngày nay, những thành tựu mới nhất về miễn dịch học đã xác nhận khái niệm thể chất trong bệnh sinh của một số bệnh, cụ thể là một số bệnh có hệ số liên quan cao đối với một số nhóm hòa hợp mô (xem phần dưới).

1.2.5. Viêm không đặc hiệu

Tất cả các cơ chế bảo vệ kể trên có thể thấy ở một hiện tượng rất hay gặp đó là viêm không đặc hiệu. Hiện tượng này đã được nêu ra ngay từ thời thượng cổ với 4 triệu chứng kinh điển: *sưng, nóng, đỏ, đau*. Về vi thể, người ta thấy cốt lõi của quá trình viêm là phản ứng tế bào, kèm theo hàng loạt chuỗi phản ứng, mà mục đích cũng chỉ là làm cho phản ứng tế bào được thuận lợi hơn.

Phản ứng vận mạch, ban đầu do cơ chế thần kinh, sau là hóa học, làm giãn mạch, tăng tính thấm thành mạch, kết quả là tăng sự xuyên mạch của các bạch cầu. Một khi yếu tố lạ vượt qua được hàng rào vật lý vào được bên trong cơ thể thì bản thân nó cũng gây ra được những hiện tượng huỷ hoại mô tùy theo sức mạnh vật lý hay hóa học của chính nó. Ban đầu sức mạnh này gây phản xạ thần kinh co mạch tức thời, song không kéo dài. Sức mạnh ấy cũng có thể huỷ một số tế bào và phóng thích histamin sẵn có ra ngoài gian bào gây hoạt hóa bổ thể theo đường cạnh tạo ra những chất hoạt mạch như C3a, C5a (xem chương VI) hoặc kích thích chuyển hóa ở màng tế bào như từ acid arachidonic tạo thành các chất hoạt mạch khác như prostaglandin và leukotrien (xem chương VIII). Còn rất nhiều chất trung gian khác sẵn có hoặc mới hình thành do tác dụng của yếu tố lạ gây bệnh được phóng thích tại nơi yếu tố xâm nhập vào. Quan trọng bậc nhất là đại thực bào (tế bào Lallgerhans ở dưới da, nguyên bào sơ hay đại thực bào từ máu ra). Dưới kích thích của yếu tố gây viêm (vật lạ, vi sinh...), đại thực bào tiết ra Interleukin-1 (IL-1), Interferon (IFN) là những cytokin có tác dụng khuếch đại phản ứng tại chỗ và toàn thân.

a) Tại chỗ

Các cytokin trên có tác dụng:

- *Hóa ứng động bạch cầu* (tiểu thực bào là chủ yếu, các bạch cầu hạt khác và lympho bào): sự hấp dẫn lôi kéo bạch cầu bằng tác nhân hóa học.

- *Cảm ứng xuất hiện* các phân tử bám dính trên mặt các bạch cầu và trên mặt tế bào nội mô thành mạch tạo ra hiện tượng bạch cầu bám vào đây (bạch cầu ra rìa) rồi chui qua thành mạch, tiến tới ổ viêm.

- *Cảm ứng nhiều hoạt động nội tế bào ở các bạch cầu*: hoạt hóa hệ thống chuyển tin (adenylcyclase, protein G), hệ thống tín hiệu thứ hai (phosphoryl oxy hóa) làm cho các tế bào hiệu ứng thay đổi hình dáng, vận động, mất hạt, tăng oxy hóa.

b) Toàn thân

Cùng với các cytokin trên, đại thực bào còn tiết IL- 6 có tác dụng lên thần kinh trung ương gây sốt, gây cảm ứng hoạt động trực dưới đồi - thượng thận, đặc biệt làm tế bào gan tăng sản xuất các protein tham gia vào quá trình viêm (gọi chung là các protein của pha viêm cấp - APP: acute phase protein).

Như vậy, ngay tức thì quá trình viêm không đặc hiệu đã được hình thành, nếu quá yếu thì có thể không nhận thấy, nếu mạnh thì sẽ có biểu hiện qua 4 triệu chứng cơ bản là *sưng, nóng, đỏ, đau*. Một số chất tiết tại chỗ gây hóa ứng động bạch cầu thu hút chúng tới ổ viêm. Tại ổ viêm, tiểu thực bào và đại thực bào có nhiệm vụ tiêu diệt và loại trừ yếu tố gây viêm. Bạch cầu ái toan và ái kiềm có vai trò trong điều hòa phản ứng viêm. Các chất tiết kèm theo như fibrinogen, globulin, bổ thể... bao vây ổ viêm, hạn chế sự lan rộng của yếu tố gây viêm. Các sản phẩm chuyển hóa tại ổ viêm cũng có tác dụng khuếch đại phản ứng viêm.

Như vậy, về cơ bản phản ứng viêm là có lợi cho cơ thể, nó chỉ có hại (như nhiễm toan, sốt, nhiễm độc...) khi phản ứng quá mức bình thường.

Tóm lại, khi kháng nguyên xâm nhập vào cơ thể, chúng sẽ gặp phải hàng loạt các cơ chế bảo vệ không đặc hiệu trong đáp ứng miễn dịch tự nhiên, với mục đích tiêu diệt và loại trừ chúng ra khỏi cơ thể. Một số kháng nguyên khi tái xâm nhập thì thường chúng sẽ gặp phải các cơ chế bảo vệ đặc hiệu trong đáp ứng miễn dịch thu được. Như vậy, đáp ứng miễn dịch tự nhiên có tác dụng khởi động đáp ứng miễn dịch thu được, ngược lại, một khi đáp ứng miễn dịch thu được xuất hiện sẽ làm đáp ứng miễn dịch tự nhiên được tăng cường.

2. MIỄN DỊCH THU ĐƯỢC (ACQUIRED IMMUNITY) HAY MIỄN DỊCH ĐẶC HIỆU (SPECIFIC IMMUNITY)

2.1. KHÁI NIỆM

Miễn dịch thu được hay miễn dịch đặc hiệu là trạng thái miễn dịch xuất hiện khi cơ thể đã tiếp xúc với kháng nguyên (được đưa vào chủ động, như vaccin hay ngẫu nhiên). Miễn dịch thu được còn có thể có được khi truyền các tế bào có thẩm quyền miễn dịch (miễn dịch mược: adoptivel immunity) (xem chương III, IV) hoặc truyền kháng thể (miễn dịch thụ động: passive immunity) (xem chương V). Miễn dịch thu được là một quá trình gồm 3 bước: *nhận diện, hoạt hóa và hiệu ứng*.

2.2. ĐẠI CƯƠNG VỀ ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH ĐẶC HIỆU

Trong chương này chỉ trình bày khái quát về đáp ứng miễn dịch đặc hiệu với hai phương thức: đáp ứng miễn dịch dịch thể (humoral immunoresponse) và đáp ứng miễn

dịch qua trung gian tế bào (cell mediated immunoreponse), chi tiết xin xem ở các chương IV, V và VII.

2.2.1. Bước nhận diện hay xử lý và trình diện kháng nguyên

Như đã trình bày trong phần 2, khi kháng nguyên xâm nhập vào cơ thể sống, sẽ gặp từ phía cơ thể sức đề kháng gọi là đáp ứng miễn dịch tự nhiên (hay không đặc hiệu). Trong phản ứng bảo vệ này, đại thực bào đóng một vai trò rất quan trọng (xem chương III). Nếu hiện tượng thực bào là một phần của đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu thì đồng thời nó cũng là bước khởi đầu của đáp ứng miễn dịch đặc hiệu. Trong đáp ứng miễn dịch đặc hiệu, đại thực bào có chức năng thực hiện bước nhận diện bằng xử lý và trình diện kháng nguyên tức là nhận diện và truyền các thông tin về kháng nguyên cho các lympho bào cư trú tại những hạch gần khu vực kháng nguyên xâm nhập. Những kháng nguyên lạ sau khi bị một số loại thực bào tiêu bên trong các phagolysosom thì một số sản phẩm giáng hóa của chúng được đưa ra ngoài màng thực bào kết hợp với phân tử MHC II (hòa hợp mô lớp II, chương VIII, xem phần dưới) để trình diện sản phẩm giáng hóa đó (gọi là epitop) với các tế bào có thẩm quyền miễn dịch khác. Lympho bào là những tế bào sẽ tham gia vào đáp ứng miễn dịch lần đầu (primary immune response). Người ta gọi lympho bào đã nhận thông tin là những lympho bào đã được miễn cảm (hay hoạt hóa), tức là chúng đã được tiếp xúc với kháng nguyên và sẽ sản xuất ra những chất chống lại đặc hiệu với kháng nguyên đó. Những chất đó được gọi là kháng thể. Kháng thể có thể được đổ vào dịch nội môi, đó là kháng thể dịch thể (xem chương IV). Kháng thể dịch thể do một quần thể lympho bào, gọi là lympho bào B sản xuất. Loại kháng thể thứ hai phức tạp và gồm nhiều thứ nằm ngay trên màng tế bào của những tế bào sinh ra nó, đó là kháng thể tế bào, do một quần thể lympho bào khác, gọi là lympho bào T sản xuất (xem chương IV, VII).

Tế bào trí nhớ:

Đáp ứng miễn dịch lần đầu có thời gian tiềm tàng dài, cường độ đáp ứng kém và thời gian duy trì đáp ứng ngắn. Nhưng một số lympho bào B và T đã được miễn cảm sẽ trở thành các tế bào trí nhớ (memory cell), nếu tiếp xúc lại với kháng nguyên đã gây miễn cảm các lần sau sẽ tạo ra đáp ứng miễn dịch lần hai (secondary immune response). Trong đáp ứng lần hai và các lần sau đó các tế bào trí nhớ sẽ phát triển rất mạnh, tạo thành một clon tế bào chuyên sản xuất ra kháng thể đặc hiệu. Vì thế mà đáp ứng lần hai có thời gian tiềm tàng ngắn hơn, cường độ đáp ứng mạnh hơn và thời gian duy trì đáp ứng dài hơn.

2.2.2. Bước hoạt hóa

Các lympho bào có receptor tương ứng với thực bào trình diện (TCR đối với lympho bào T và BCR đối với lympho bào B) sắp xếp và sự liên kết giữa hai tế bào như thế sẽ tạo ra quá trình hoạt hóa về lympho bào. Nếu là lympho bào B thì sẽ hình thành đáp ứng miễn dịch dịch thể, nếu là lympho bào T thì là đáp ứng miễn dịch tế bào.

Để dễ hiểu, người ta chia đáp ứng miễn dịch đặc hiệu thành đáp ứng miễn dịch dịch thể và đáp ứng miễn dịch tế bào, nhưng thực tế hai loại đáp ứng này có liên quan mật thiết và có sự tương tác phức tạp.

a) Đáp ứng miễn dịch dịch thể (humoral immuno response) (xem chương IV và V)

Miễn dịch dịch thể giữ vai trò bảo vệ thông qua những kháng thể hòa tan trong mọi dịch sinh học của cơ thể. Kháng thể có bản chất là globulin, nên còn được gọi là globulin miễn dịch (Immunoglobuline, viết tắt là Ig), đó là sản phẩm của các tương bào (plasma cell), giai đoạn cuối cùng của quá trình biệt hóa lympho bào B. Khi kháng nguyên được trình diện với lympho bào B thì lympho bào B được hoạt hóa trực tiếp nếu kháng nguyên không phụ thuộc tế bào T, hoặc gián tiếp qua một dưới nhóm của lympho bào T là lympho bào T hỗ trợ (Th: T helper) nếu kháng nguyên phụ thuộc T (mà đây là trường hợp đa số).

Các globulin miễn dịch khi đổ vào dịch nội môi có thể lưu hành trong đó một thời gian, một số có ái tính với tế bào có hạt ưa kiềm (IgE), một số khi kết hợp với kháng nguyên có khả năng hoạt hóa bổ thể (IgG, IgM) và làm giải phóng các hóa chất trung gian (xem chương VI). Những hiện tượng này được thấy trong phản ứng đặc hiệu.

b) Đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào (cell mediated immuno response) (xem chương VII)

Hình thái miễn dịch này mới được phát hiện trong vòng bốn chục năm gần đây, nhưng tầm quan trọng của nó càng ngày càng được nói đến nhiều hơn, thậm chí một số tác giả còn coi miễn dịch dịch thể chỉ là một khía cạnh của nó mà thôi. Khi đại thực bào trình diện kháng nguyên cho lympho bào T làm cho những tế bào này được miễn cảm, chúng trở thành lympho bào T “được hoạt hóa” và một số nhỏ trở thành tế bào trí nhớ. Lympho bào T hoạt hóa cũng sản xuất những chất tương tự như globulin miễn dịch, nhưng chỉ có phân hoạt động kết hợp đặc hiệu với kháng nguyên là lộ ra khỏi mặt tế bào. Sự kết hợp kháng nguyên ngay trên bề mặt tế bào sẽ kích thích tế bào tiết ra những hoạt chất có tên chung là lymphokine. Lymphokine đóng vai trò quan trọng trong tương tác và điều hòa miễn dịch cũng như trong viêm đặc hiệu.

2.2.3. Sự điều hòa đáp ứng miễn dịch (xem chương IX)

Cũng như mọi đáp ứng của cơ thể sống, đáp ứng miễn dịch một khi xảy ra, chịu một sự điều hòa rất phức tạp do có nhiều loại tế bào tham gia vào quá trình đó. Có thể đơn giản để nhớ sự điều hòa đó trong phạm vi 3 loại tế bào chính như sau:

Ngay khi đại thực bào xử lý và trình diện kháng nguyên, nó cũng có thể làm việc đó với 2 loại lympho bào T: T hỗ trợ (Th: T helper) có tính chất tăng cường và T ức chế (Ts: T suppressor) có tính chất kìm hãm. Các tế bào này lại tác động âm hay dương tùy theo loại tế bào B để tăng hay giảm sự biệt hóa loại tế bào này, thành tương bào sản xuất ra kháng thể dịch thể. Khi kháng thể dịch thể được tiết ra thì nó cũng có tác dụng ngược lại đối với các tế bào T để làm tăng hay giảm hoạt động của ngay bản thân chúng. Như vậy sự điều hòa này có thể xảy ra trực tiếp, tế bào với tế bào, hay thông qua các chất tiết (lymphokine) tác dụng ngay trên bản thân (autocrine) lên tế bào khác tại chỗ (paracrine) hoặc xa hơn (telecrine). Hiện tượng này làm ta nghĩ đến hoạt động điều hòa của hệ thống nội tiết. Mà thực như vậy, cho nên ngày nay người ta đã mở rộng khái niệm hệ thống miễn dịch ra là hệ thống miễn dịch - nội tiết, vì không những chúng hoạt động tương tự như nhau mà còn có tương tác lẫn nhau nữa. Chính sự rối loạn điều hòa này mà có thể gây ra những tình trạng bệnh lý.

2.3. VIÊM ĐẶC HIỆU

Phản ứng viêm đặc hiệu xảy ra khi cơ thể đã được miễn cảm, tức là đã được tiếp xúc với kháng nguyên và đã có kháng thể dịch thể hay kháng thể tế bào. Nói một cách khác, nguyên nhân gây viêm đặc hiệu là sự kết hợp kháng nguyên và kháng thể.

Về đại thể, viêm đặc hiệu cũng gồm 4 triệu chứng kinh điển và có cơ chế tương tự như trong viêm không đặc hiệu (xem trên), nhưng chính sự kết hợp kháng nguyên với kháng thể là cơ chế khởi phát của sự hoạt hóa các bước hiệu ứng sau.

Phản ứng viêm thường là cấp, tức xảy ra nhanh nếu kháng thể dịch thể là chính. Khi kháng nguyên và kháng thể đều ở dưới dạng phân tử hòa tan thì sẽ hình thành phức hợp miễn dịch (immunocomplex). Phức hợp này sẽ bị các đại thực bào ăn qua tương tác giữa kháng thể (mảnh Fc) và bổ thể (thành phần C3) với các receptor đặc hiệu dành cho chúng có trên bề mặt đại thực bào.

Khi có thừa kháng thể thì các phức hợp thường đọng tại chỗ và hiện tượng viêm xảy ra ngay tại nơi xâm nhập của kháng nguyên, đó là hiện tượng Arthus (xem chương XIV). Trái lại, khi có thừa kháng nguyên thì phức hợp hình thành có thể vẫn hòa tan và lưu hành trong máu. Chúng gây nên hiện tượng viêm rải rác trong toàn cơ thể, nhất là những chỗ chúng dễ lắng đọng như thành mạch, khớp xương, màng đáy cầu thận. Tại chỗ phức hợp lắng đọng sẽ khởi động phản ứng viêm đặc hiệu mà cơ chế là do phức hợp miễn dịch hoạt hóa bổ thể (theo con đường cũ, xem chương VI), làm vón tụ tiểu cầu, giải phóng các chất hoạt mạch gây giãn mạch, rối loạn vi tuần hoàn tại chỗ và gây tổn thương tổ chức.

Sau khi có thay đổi tính thấm thì có hiện tượng tụ tập các bạch cầu đa nhân, rồi bạch cầu đơn nhân (mono bào và lympho bào đặc hiệu với kháng nguyên). Đại thực bào làm nhiệm vụ dọn dẹp những tổ chức và tế bào chết, qua đó có thể giải phóng các enzyme nội bào làm tổn thương các tế bào xung quanh, kể cả các đại thực bào khác. Quá trình phức tạp này tạo nên một kích thích kéo dài, tập trung tại chỗ ngày càng nhiều tế bào có thẩm quyền miễn dịch dẫn đến hình thành một u hạt (granulome) đặc trưng cho quá trình viêm kinh điển.

Nếu kháng nguyên chỉ miễn cảm lympho bào T là chính thì đáp ứng thứ phát sẽ gây nên một phản ứng viêm xảy ra chậm vì lympho bào đã được miễn cảm không phải có thể có mặt ở tất cả mọi nơi như kháng thể dịch thể. Đó là quá trình miễn cảm chậm hay là phản ứng miễn dịch qua trung gian tế bào với sự giải phóng các lymphokin. Lymphokin là nhóm chất hòa tan do các lympho bào T tiết ra khi có kích thích từ kháng nguyên đặc hiệu, có tác dụng hoạt hóa các tế bào có thẩm quyền miễn dịch khác, kể cả đại thực bào và tiểu thực bào. Một số lymphokin có tác dụng tập trung và hoạt hóa các đại thực bào, thu hút bạch cầu đơn nhân và đa nhân tăng cường tới ổ viêm. Kết quả là tạo nên một ổ viêm đỏ cứng, về vi thể thấy thâm nhiễm nhiều bạch cầu đơn nhân. Hình ảnh này có thể gặp trong phản ứng bì Mantoux.

Tóm lại, trong đáp ứng miễn dịch đặc hiệu, phương thức bảo vệ là sự xuất hiện kháng thể (dịch thể và tế bào) đặc hiệu, chúng sẽ tương tác với kháng nguyên theo nhiều cách khác nhau mà mục đích cuối cùng là vô hiệu hóa kháng nguyên và loại trừ kháng nguyên ra khỏi cơ thể.

2.4. NHỮNG ĐẶC ĐIỂM CƠ BẢN CỦA ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH ĐẶC HIỆU

2.4.1. Tính đặc hiệu

Kháng thể dù là dịch thể hay tế bào đều đặc hiệu với một epitop kháng nguyên nhất định, ví như chìa khóa và ổ khóa. Tính này là do cấu trúc không gian ba chiều bổ cứu cho nhau của kháng nguyên và kháng thể tương ứng.

Nhưng nếu một kháng nguyên có cấu trúc tương tự như kháng nguyên đặc hiệu thì cũng có thể có kết hợp nhưng yếu hơn, đó là phản ứng chéo.

2.4.2. Tính đa dạng

Số lượng epitop kháng nguyên có trong tự nhiên là vô cùng lớn, vậy mà cơ thể vẫn có đủ kháng thể đặc hiệu cho từng thứ (ước tính có khoảng 10^9 các epitop kháng nguyên khác nhau). Đó là tính đa dạng về mặt cấu trúc phần cảm thụ của kháng thể.

2.4.3. Trí nhớ

Khi kháng nguyên vào lần 1 và được trình diện cho lympho bào thì dòng này được phân triển, trong đó một số giữ lại hình ảnh của cấu trúc kháng nguyên để dùng cho đáp ứng lần 2, lần 3 ...

2.4.4. Sự điều hòa

Hệ thống miễn dịch tự điều hòa thông qua các thông tin do các tế bào tiết ra (phân tử bám dính, cytokin Ig, nội tiết, thần kinh), tạo nên một mạng lưới cực kỳ phức tạp mà khi có rối loạn sẽ sinh ra tình trạng bệnh lý.

2.4.5. Khả năng phân biệt cái lạ và cái của mình

Đó là cứu cánh của đáp ứng miễn dịch vì nó giúp cho cá thể sinh vật tồn tại trong cuộc đấu tranh sinh tồn với cái gì của mình thì dung nạp, còn cái gì lạ thì loại bỏ : một nguyên lý muôn thuở của qui luật sinh tồn.

2.5. PHÂN LOẠI MIỄN DỊCH ĐẶC HIỆU

2.5.1. Miễn dịch chủ động

Miễn dịch chủ động (active immunity) là trạng thái miễn dịch của một cơ thể do bộ máy miễn dịch của bản thân cơ thể đó sinh ra khi được kháng nguyên kích thích. Miễn dịch chủ động có thể được chia làm hai loại:

a) Miễn dịch chủ động tự nhiên

Khi cơ thể tiếp xúc với kháng nguyên một cách vô tình, ví dụ như trong quá trình sống, tình cờ cơ thể tiếp xúc với một loại vi khuẩn nào đó và đã được miễn cảm.

b) Miễn dịch chủ động thu được

Khi kháng nguyên được chủ động đưa vào cơ thể, như tiêm vaccin. Vaccin là chất liệu chế từ các vi sinh vật hoặc các kháng nguyên đặc hiệu của chúng đưa vào cơ thể người hoặc động vật nhằm gây miễn dịch chủ động, có mục đích phòng bệnh nhiễm khuẩn do các vi sinh vật tương ứng gây ra.

2.5.2. Miễn dịch thụ động (passive immunity)

Là trạng thái miễn dịch của một cơ thể nhờ các kháng thể chuyển từ ngoài vào không phải do cơ thể tự sản xuất được. Miễn dịch thụ động cũng gồm hai loại:

a) Miễn dịch thụ động tự nhiên

Khi kháng thể được truyền một cách tự nhiên từ cơ thể này sang cho cơ thể khác, ví dụ như mẹ truyền kháng thể cho con qua nhau thai, qua sữa.

b) Miễn dịch thụ động thu được

Khi kháng thể được chủ động đưa vào cơ thể, ví dụ như khi dùng liệu pháp huyết thanh (serotherapy), tức là tiêm kháng huyết thanh hoặc kháng thể chiết xuất từ kháng huyết thanh vào cơ thể để tạo ra miễn dịch chủ động nhằm mục đích phòng bệnh hoặc chữa một số bệnh do nhiễm vi sinh vật. Cần phân biệt loại miễn dịch này với miễn dịch mượn (adoptive immunity) là trạng thái miễn dịch của một cơ thể nhờ các lympho bào chuyển từ ngoài vào, không phải do các lympho bào của bản thân cơ thể thực hiện.

Bảng II.1. Tóm tắt các thể miễn dịch

Đặc điểm	Miễn dịch tự nhiên	Miễn dịch thu được
Hàng rào vật lý	Da, niêm mạc	Hệ thống miễn dịch dưới da, niêm mạc
Yếu tố hòa tan	Enzyme (lysozym+ C), protein C interferon	Kháng thể dịch thể lymphokin
Tế bào	Đại thực bào và mono, tiểu thực bào, tế bào nhiễm khuẩn	Lympho bào T và B
Phân biệt quen lạ	Có	Có
Đặc hiệu	Không	Có
Trí nhớ	Không	Có
Chủ động	Có	Tự nhiên thu được
Thụ động	Không	Tự nhiên thu được

KẾT LUẬN

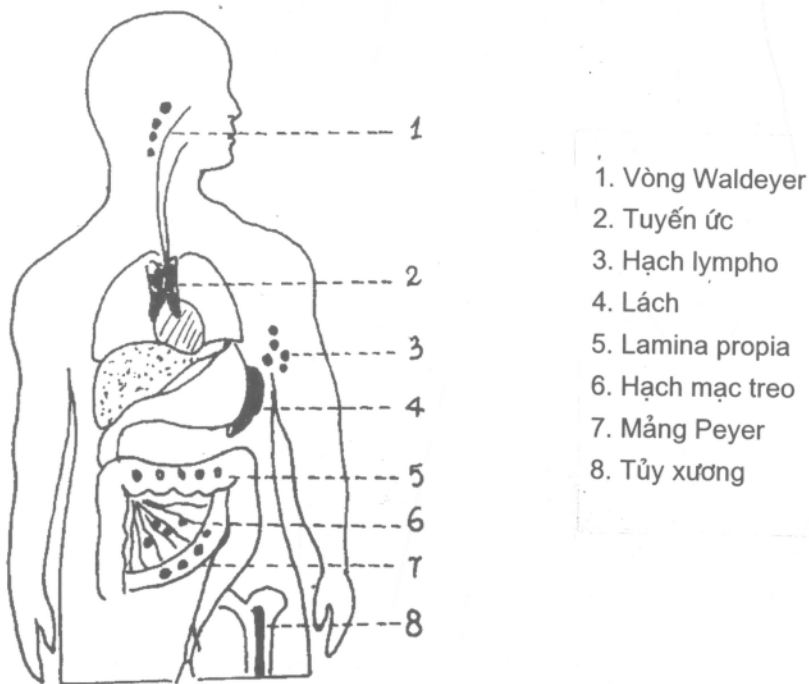
Đáp ứng miễn dịch là một đặc thù của sinh vật để tồn tại trong cuộc đấu tranh sinh tồn. Theo tiến hóa thì đáp ứng này có từ rất sớm, bắt đầu bằng đáp ứng tế bào với các chất tiết của chúng (thực bào) rồi biệt hóa dần ngày càng phức tạp nhằm đáp ứng với sự tiến hóa của các loài. Đó là đáp ứng miễn dịch đặc hiệu. Đáp ứng miễn dịch đặc hiệu gồm 3 giai đoạn: nhận diện, cảm ứng và hiệu ứng. Ở mỗi giai đoạn đều có sự tham gia nhiều loại tế bào, chúng tương tác và điều hòa lẫn nhau nhằm cho đáp ứng tối ưu.

Đặc điểm của đáp ứng miễn dịch thu được là tính đặc hiệu, tính đa dạng tự điều hòa và có trí nhớ lại cho đáp ứng lần sau. Tất cả nhằm duy trì tính toàn vẹn của cá thể và của loài.

CÁC CƠ QUAN VÀ TẾ BÀO THAM GIA VÀO QUÁ TRÌNH MIỄN DỊCH

Mở đầu

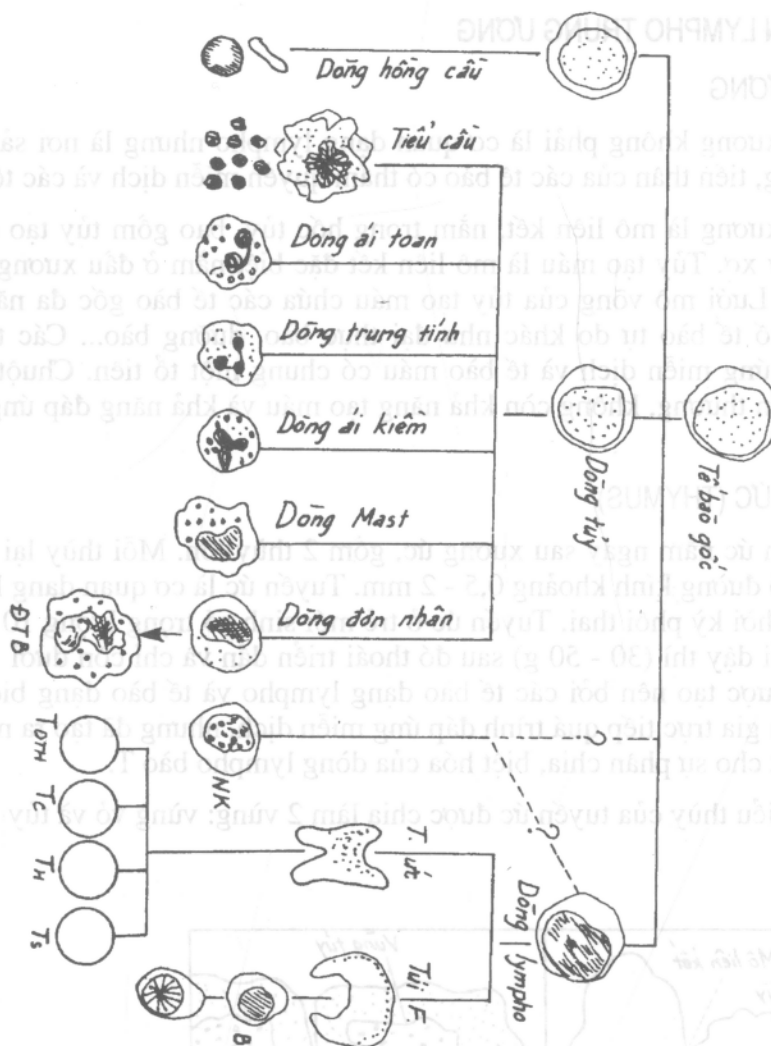
Đáp ứng miễn dịch là một quá trình bảo vệ vô cùng quan trọng và hết sức phức tạp của cơ thể sinh vật, là kết quả của sự hoạt động và hợp tác của nhiều cơ quan, tổ chức và tế bào khác nhau tạo nên một hệ thống và ngày càng được bổ sung phong phú. Các tế bào hình thành các cơ quan, các mô của hệ thống miễn dịch có mặt ở khắp nơi trong cơ thể, nhưng tập trung chủ yếu ở mô lympho: hạch lympho, lách, tủy xương, tuyến ức, mô lympho dưới niêm mạc đường tiêu hóa, hô hấp (hình III.1).



Hình III.1. Các cơ quan và mô lympho chủ yếu

Các tế bào thuộc các quần thể lympho và đại thực bào là các tế bào có vai trò chủ yếu, các bạch cầu hạt (trung tính, ái toan, ái kiềm), dưỡng bào (mastocyte), tiểu cầu cũng có những chức năng nhất định trong quá trình đáp ứng miễn dịch.

Điều quan trọng là tất cả các tế bào của hệ thống miễn dịch đều được sinh ra từ các tế bào đa năng của tủy xương. Trong quá trình biệt hóa, đổi mới các dấu ấn bề mặt đã tạo ra nhiều quần thể tế bào có chức năng khác nhau (hình III.2).



Hình III.2. Sơ đồ tế bào gốc của tế bào miễn dịch và tế bào máu

Các cơ quan, mô dạng lympho được chia làm hai loại:

- Các cơ quan lympho trung ương:

Cơ quan lympho trung ương còn gọi là cơ quan lympho gốc, nơi sản sinh ra các tế bào gốc (stem cells), nơi huấn luyện biệt hóa các tế bào gốc thành các tế bào chín. Sự trưởng thành, biệt hóa của các tế bào gốc ở các cơ quan lympho trung ương không cần sự có mặt của kháng nguyên.

- Cơ quan lympho ngoại vi:

Là nơi trú ngụ và tập trung chủ yếu của các lympho bào, sau đó là đại thực bào. Kháng nguyên được tập trung ở đây kích thích các tế bào phân chia, biệt hóa thành các tế bào hiệu lực để xử lý loại trừ kháng nguyên.

1. CƠ QUAN LYMPHO TRUNG ƯƠNG

1.1. TỤY XƯƠNG

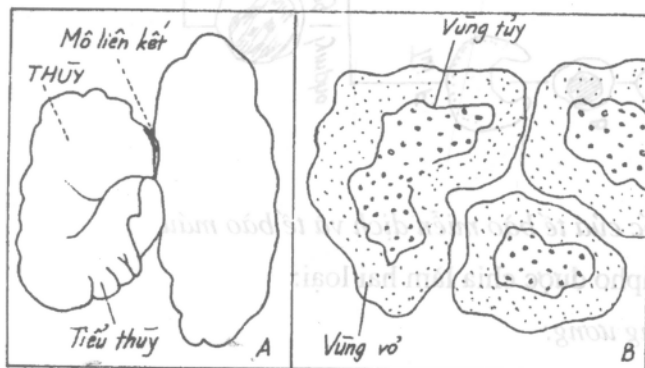
Tủy xương không phải là cơ quan dạng lympho nhưng là nơi sản sinh các tế bào gốc đa năng, tiền thân của các tế bào có thẩm quyền miễn dịch và các tế bào máu khác.

Tủy xương là mô liên kết, nằm trong hốc tủy, bao gồm tủy tạo cốt, tủy tạo máu, tủy mỡ, tủy xơ. Tủy tạo máu là mô liên kết đặc biệt nằm ở đầu xương dài và trong các xương dẹt. Lưới mô võng của tủy tạo máu chứa các tế bào gốc đa năng, ngoài ra còn chứa một số tế bào tự do khác như đại thực bào, dưỡng bào... Các tế bào chịu trách nhiệm đáp ứng miễn dịch và tế bào máu có chung một tổ tiên. Chuột bị chiếu xạ, tủy xương bị tổn thương, không còn khả năng tạo máu và khả năng đáp ứng miễn dịch cũng suy giảm.

1.2. TUYẾN ỨC (THYMUS)

Tuyến ức nằm ngay sau xương ức, gồm 2 thùy lớn. Mỗi thùy lại chia thành nhiều tiểu thùy có đường kính khoảng 0,5 - 2 mm. Tuyến ức là cơ quan dạng lympho xuất hiện sớm trong thời kỳ phôi thai. Tuyến ức ở trẻ mới sinh có trọng lượng 10 - 15 g, phát triển tối đa ở tuổi dậy thì (30 - 50 g) sau đó thoái triển dần và chỉ còn dưới 15 g ở người già. Tuyến ức được tạo nên bởi các tế bào dạng lympho và tế bào dạng biểu mô. Tuyến ức không tham gia trực tiếp quá trình đáp ứng miễn dịch, nhưng đã tạo ra một vi môi trường tối cần thiết cho sự phân chia, biệt hóa của dòng lympho bào T.

Mỗi tiểu thùy của tuyến ức được chia làm 2 vùng: vùng vỏ và tủy (hình III.3-4).



A. Hình thể ngoài
B. Cắt ngang

Hình III.3. Tuyến ức

Vùng vỏ: chiếm phần lớn khối lượng tuyến gồm chủ yếu là các tế bào dạng lympho gọi là thymo bào, ngoài ra còn có các tế bào biểu mô nằm xen kẽ và một ít đại thực bào nằm ở ranh giới giữa vỏ và tủy tuyến. Các tế bào lympho nhỏ và nhỏ tập trung dày đặc ở vùng vỏ, chúng có tỷ lệ gián phân cao, gấp 5 - 10 lần so với các mô lympho khác. Tại vùng vỏ, các tiền thymo bào chuyển thành thymo bào chưa chín và đi vào vùng tủy.

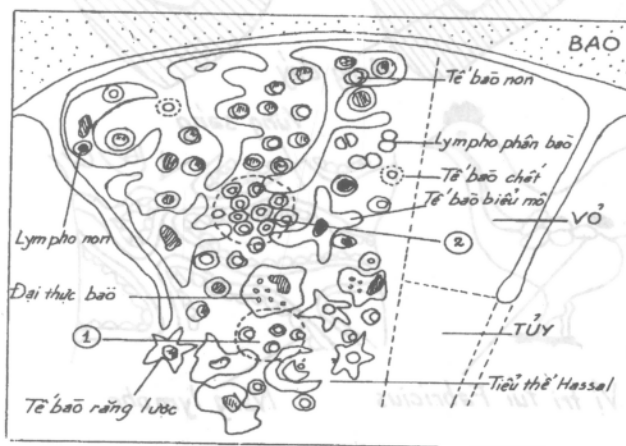
Vùng tủy: là nơi trưởng thành của các thymo bào chưa chín thành các lympho bào T chín và rời tuyến đi vào máu.

Các tế bào biểu mô ở vùng tủy hình thành những cấu trúc đặc biệt gọi là tiểu thể Hassal. Ngoài các tế bào biểu mô, tiểu thể Hassal còn có một ít đại thực bào và mảnh vụn của tế bào. Chức năng của tiểu thể Hassal thì chưa được biết rõ, nhưng với cấu trúc này, có lẽ là nơi chết của các lympho bào trong tuyến ức.

Tuyến ức đảm nhận được chức năng huấn luyện, phân chia, biệt hóa các lympho bào dòng T là nhờ các tế bào biểu mô của tuyến đã sản xuất ra một số yếu tố hòa tan, tạo nên một vi môi trường đặc biệt, có tác dụng hóa hướng động các tế bào tiền thân dòng lympho T đến, rồi giúp chúng phân chia, biệt hóa ngay tại tuyến. Trước khi vào máu và đến các mô lympho ngoại vi, các tiền thân của dòng lympho bào T được đổi mới các dấu ấn bề mặt.

Các yếu tố hòa tan đó đã được chiết tách, tinh khiết và đánh giá tác dụng in vitro, in vivo như: thymulin, thymosin α_1 , thymosin β_4 , thymopoietin...

Các lympho T chín ở vùng tủy có khả năng đề kháng với corticosteroid, mang trên bề mặt các kháng nguyên của phức hợp hòa hợp tổ chức chủ yếu lớp I (MHC_I) và hoặc là kháng nguyên CD₄ hoặc là CD₈.



1. Các lympho bào nhỏ ở vùng tủy (thưa, rải rác)
2. Lympho nhỏ ở vỏ (dày đặc, tập trung)

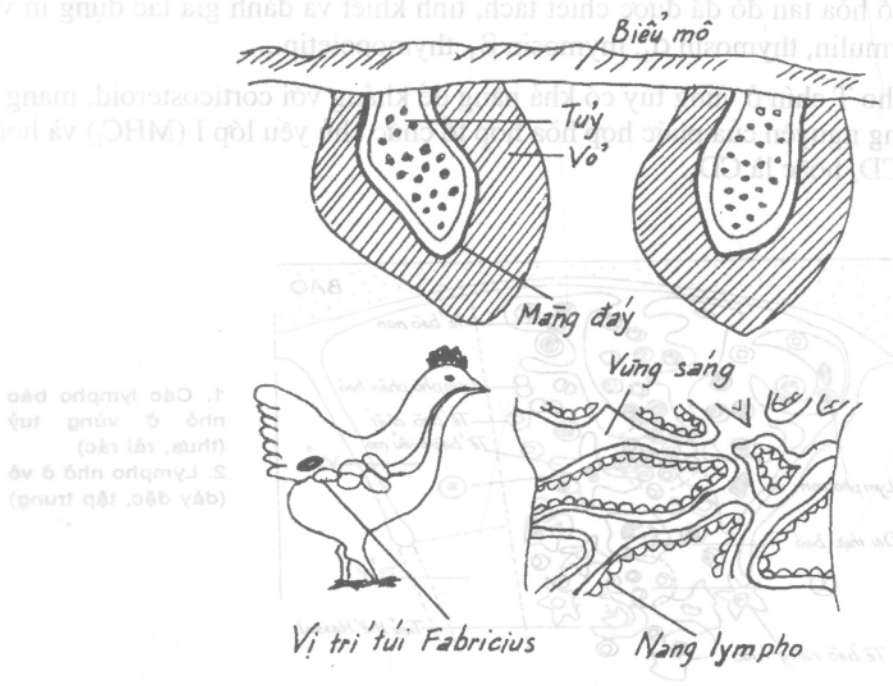
Hình III.4. Sơ đồ cấu tạo vi thể tuyến ức

Vai trò của tuyến ức trong quá trình đáp ứng miễn dịch của cơ thể được phát hiện khi nghiên cứu bệnh lý thiếu hụt miễn dịch, đặc biệt là thiếu hụt miễn dịch tế bào như

hội chứng Di-George (hậu quả của sự kém phát triển của túi hầu trong thời kỳ phôi). Muller (1962), người đầu tiên tiến hành cắt bỏ tuyến ức của chuột nhắt ngay sau khi mới ra đời, đã nhận thấy: sau một thời gian bị cắt bỏ tuyến ức thì lympho bào T của máu ngoại vi bị giảm cả số lượng và chất lượng (giảm khả năng chuyển dạng khi bị kích thích bằng chất phân bào), giảm các đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào, các vùng phụ thuộc tuyến ức ở các hạch lympho, lách trở nên thưa thớt tế bào. Một số chủng chuột nhắt không có tuyến ức hoặc bị cắt bỏ tuyến ức thì giảm hoặc mất hẳn khả năng loại bỏ mảnh ghép dị gen. Những con vật này sau một, hai tháng sẽ bị suy sụp, còi cọc và chết trong tình trạng nhiễm khuẩn. Sự bất bình thường của tuyến ức như: quá sản, u tuyến ức thường đi kèm với một số bệnh tự miễn, đặc biệt là bệnh nhược cơ, lupus ban đỏ hệ thống.

1.3. BURSA FABRICIUS (TÚI FABRICIUS)

Túi Fabricius chỉ có ở loài chim, là một cơ quan lympho biểu mô nằm ở gần ổ nhóp. Túi Fabricius chứa các nang lympho và cũng được chia thành vùng vỏ và vùng tủy (hình III.5). Gà bị phá bỏ Bursa Fabricius thì lượng globulin miễn dịch (Ig) trong máu giảm, không có tương bào, tổn thương các trung tâm mầm của dòng lympho bào B ở các mô lympho ngoại vi, có nghĩa là giảm miễn dịch dịch thể.



Hình III.5. Vị trí Fabricius ở gà và sơ đồ cấu trúc

Trước đây, có ý kiến cho rằng: các mô lympho ở ruột (ruột thừa, mảng peyer), các mô lympho ở họng là các cơ quan tương đương với Fabricius vì chúng có cấu tạo mô học gần giống túi Fabricius của chim. Về sau, người ta xác định được: khi

còn ở thời kỳ phôi thai, nơi đầu tiên phát hiện sự có mặt của tiền lympho bào B là gan, sau đó là tủy xương. Các tiền lympho bào B mang dấu hiệu đặc trưng của dòng rất sớm: bào tương đã chứa chuỗi μ , mặc dù chưa có chuỗi nhẹ và Ig bề mặt. Các tế bào tiền thân này sẽ biệt hóa thành các tế bào chín với sự xuất hiện một số dấu ấn bề mặt như Ig, thụ thể F_c rồi đi vào máu, đến các mô lympho ngoại vi. Như vậy : ở người, cơ quan trung ương của lympho B là tủy xương

2. CƠ QUAN LYMPHO NGOẠI VI

2.1. HẠCH LYMPHO

Hạch lympho còn gọi là hạch bạch huyết có hình hạt đậu hoặc tròn, được bọc trong một vỏ liên kết. Các hạch lympho nằm rải rác trên đường đi của mạch bạch huyết, và thường tập trung thành các đám hạch tại các chỗ giao nhau của mạch bạch huyết như ở cổ, nách, bẹn... Hạch lympho có đường kính từ 1 - 25 mm, chúng to lên rõ rệt khi bị nhiễm khuẩn, bị kháng nguyên kích thích, bị ứ ứ tích. Dịch lympho (dịch bạch huyết) được dẫn vào hạch bằng đường vào ở bờ cong vòng của hạch, sau đó đến xoang dưới vỏ rồi đi ra khỏi hạch qua đường ra ở rốn hạch để đến hạch tiếp theo (mạch bạch huyết ra của hạch trước là mạch đến của hạch tiếp theo), cuối cùng đổ vào ống ngực.

Hạch lympho gồm các thùy, mỗi thùy cũng được chia thành hai vùng chính: vùng vỏ và tủy. Vùng vỏ lại được chia ra hai vùng nhỏ: vùng vỏ nông và vỏ sâu (hay còn gọi là vùng cận vỏ (hình III.6).

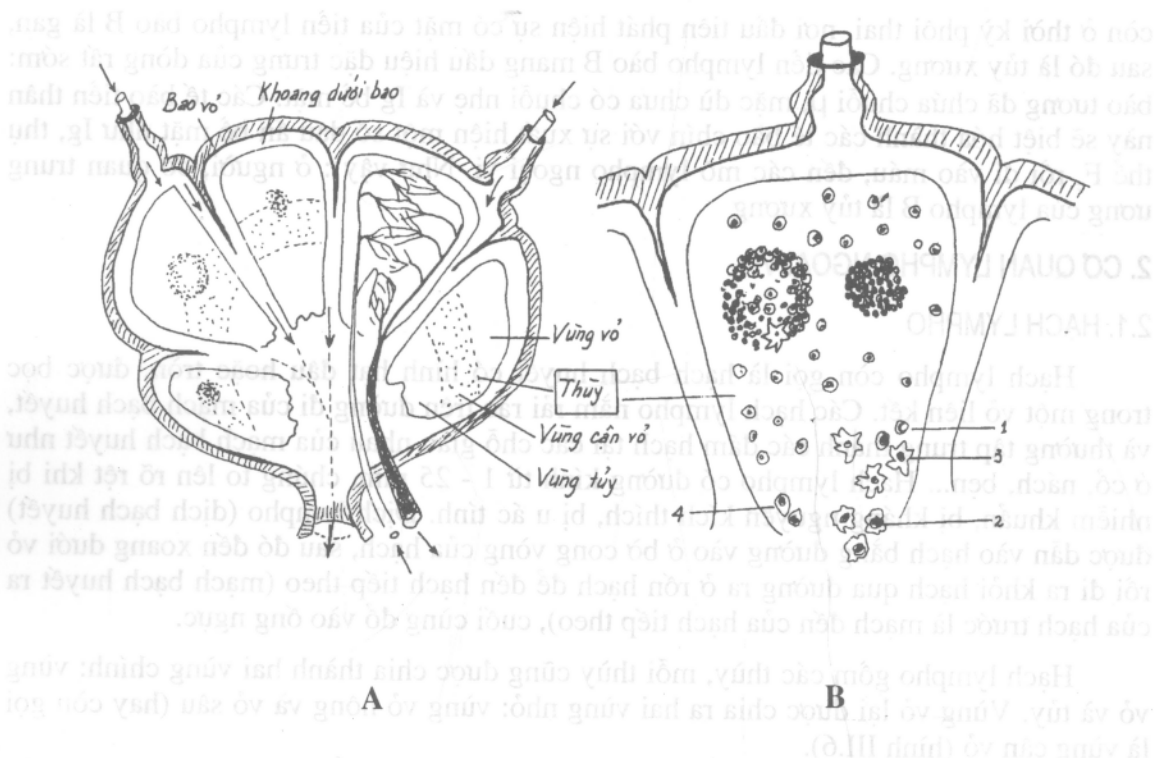
Vùng vỏ nông là nơi tập trung các lympho bào B nhỏ tạo nên các đám gọi là nang lympho nguyên phát. Vùng vỏ nông còn được gọi là vùng không phụ thuộc tuyến ức. Khi có kháng nguyên xâm nhập kích thích thì các nang lympho nguyên phát sẽ phát triển rộng ra, xuất hiện các trung tâm mầm và trở thành nang lympho thứ phát. Trung tâm mầm chứa các lympho bào non có kích thước lớn.

Vùng cận vỏ, tập trung nhiều lympho bào T, có một ít đại thực bào và lympho bào B. Do vậy vùng cận vỏ được gọi là vùng phụ thuộc tuyến ức.

Vùng tủy là trung tâm của hạch, các tế bào thường đứng thành hàng gọi là dây nang. Vùng tủy có các lympho T, tương bào, đại thực bào nằm xen kẽ với các mạch bạch huyết tạo nên các hàng bạch huyết, từ đây các tế bào rời hạch đi ra ngoài.

Hạch lympho được coi như một cái lọc đối với các phân tử "lạ" ngoại lai và các mảnh vụn tổ chức, đồng thời đóng vai trò là một trung tâm của sự tuần hoàn của các lympho bào, nơi tế bào tiếp xúc với kháng nguyên.

Khi kháng nguyên xâm nhập, đại thực bào bắt, xử lý, và truyền thông tin cho các lympho bào ở vùng cận vỏ và ở các nang lympho. Đại thực bào ở đây là loại có nhiều giả túc kiểu con nhện. Sau khi kháng nguyên xâm nhập xuất hiện nhiều tâm điểm mầm ở vùng vỏ nông, các tế bào ở vỏ nông và cận vỏ được hoạt hóa, tăng sinh và xuất hiện nhiều tế bào tạo kháng thể. Lúc này, vùng tủy cũng tập trung nhiều tế bào tạo kháng thể. Sau ngày thứ 4, thứ 5 các tế bào được hoạt hóa này rời hạch di chuyển đến nơi khác làm cho đáp ứng miễn dịch lan rộng.



Hình III.6. Sơ đồ cấu trúc hạch lympho

A. Toàn thể:

Thấy rõ đường bạch huyết vào và ra, động mạch và tĩnh mạch, các thùy. Trong các thùy có những nang bạch huyết tiên phát (dày đặc lympho bào) và thứ phát (với trung tâm mầm, sáng).

B. Một thùy:

Vẽ to ra, thấy ở nang thứ phát có tế bào nhiều chân (bạch tuộc).

Ở vùng tủy có các tế bào lympho T (1), đại thực bào (2), tế bào lưới (võng) (3) và tương bào (4).

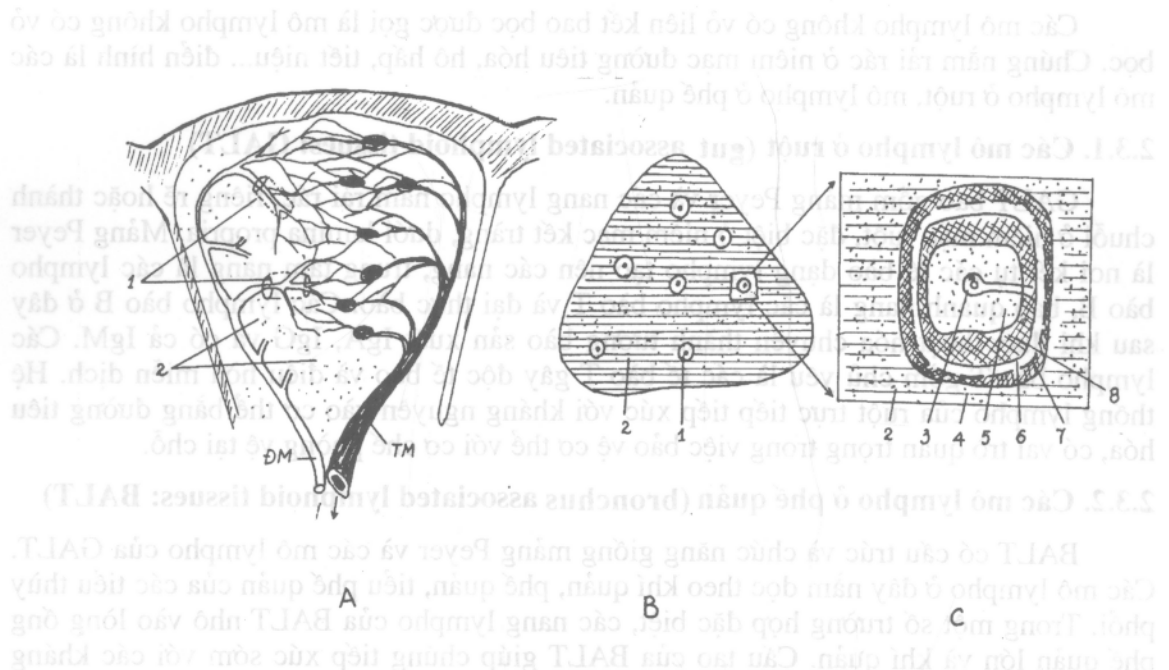
2.2. LÁCH

Lách là một cơ quan lympho lớn, nặng khoảng 75 - 150 g. Lách được bao bọc bởi một vỏ liên kết, đồng thời được bao phủ mặt ngoài bởi lớp trung biểu mô của màng bụng. Vách liên kết từ vỏ tiến vào chia nhu mô lách thành các bè. Động mạch, tĩnh mạch lách từ cuống lách phân nhánh thành các tiểu động mạch, tiểu tĩnh mạch, mao mạch đi vào nhu mô lách. Nhu mô lách được chia làm 2 phần: tủy đỏ chiếm tới 4/5 khối lượng lách và tủy trắng là những điểm rải rác xen vào khối tủy đỏ (hình III.7).

Tủy trắng được cấu tạo chủ yếu bởi các mô lympho với nhiều tiểu động mạch xen kẽ. Điểm đặc biệt ở đây là: dọc theo mặt ngoài của tiểu động mạch có rất nhiều lympho

bào, tạo nên bao lympho. Có những chỗ bao lympho phình ra tạo nên các nang lympho. Tủy trắng có hai vùng: một vùng có các nang lympho chứa các tâm điểm mầm của dòng lympho bào B gọi là vùng không phụ thuộc tuyến ức, một vùng chứa các lympho bào T gọi là vùng phụ thuộc tuyến ức.

Tủy đỏ chiếm khoảng 79% khối lượng lách đóng vai trò một cái lọc đối với các hồng cầu bị huỷ hoại do tổn thương hoặc do già, các mảnh tế bào chết. Tủy đỏ có nhiều xoang tĩnh mạch chứa hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và lympho bào.



Hình III.7. Cấu tạo vi thể của lách

A. Một thùy lách.

B. Các điểm tủy trắng nằm giữa tủy đỏ.

C. Sơ đồ phóng đại một đám tủy trắng.

1. Tủy trắng

2. Tủy đỏ

3. Tiểu động mạch giữa tủy trắng

4. Tiểu động mạch tận cùng (chảy vào xoang)

5. Áo lympho T quanh động mạch

6. Xoang rìa

7. Vùng rìa (tế bào B)

8. Nang lympho nguyên thủy (tiên phát) (tế bào B): có thể trở thành thứ phát

Ngoài nhiệm vụ lọc và dự trữ máu cho cơ thể thì lách là nơi tập trung kháng nguyên, nhất là các kháng nguyên vào cơ thể bằng đường máu. Sau khi xâm nhập và bị đại thực bào xử lý, kháng nguyên được cố định tại các xoang của tủy đỏ, sau đó vào tủy trắng (nơi có nhiều nang lympho) kích thích các lympho bào phân chia, biệt hóa, thành tương bào. Khác với hạch lympho, các lympho bào đi vào và ra khỏi lách chủ yếu bằng đường mạch máu.

2.3. MÔ LYMPHO KHÔNG CÓ VỎ BỌC

Các mô lympho không có vỏ liên kết bao bọc được gọi là mô lympho không có vỏ bọc. Chúng nằm rải rác ở niêm mạc đường tiêu hóa, hô hấp, tiết niệu... điển hình là các mô lympho ở ruột, mô lympho ở phế quản.

2.3.1. Các mô lympho ở ruột (gut associated lymphoid tissues: GALT)

GALT bao gồm mảng Peyer và các nang lympho nằm rải rác, riêng rẽ hoặc thành chuỗi ở niêm mạc ruột, đặc biệt ở niêm mạc kết tràng, dưới lamina propria. Mảng Peyer là nơi kết tụ các tế bào dạng lympho tạo nên các nang, trung tâm nang là các lympho bào B, bao quanh nang là các lympho bào T và đại thực bào. Các lympho bào B ở đây sau khi được hoạt hóa chuyển thành tương bào sản xuất IgA, IgG và có cả IgM. Các lympho bào T gồm chủ yếu là các tế bào T gây độc tế bào và điều hòa miễn dịch. Hệ thống lympho của ruột trực tiếp tiếp xúc với kháng nguyên vào cơ thể bằng đường tiêu hóa, có vai trò quan trọng trong việc bảo vệ cơ thể với cơ chế phòng vệ tại chỗ.

2.3.2. Các mô lympho ở phế quản (bronchus associated lymphoid tissues: BALT)

BALT có cấu trúc và chức năng giống mảng Peyer và các mô lympho của GALT. Các mô lympho ở đây nằm dọc theo khí quản, phế quản, tiểu phế quản của các tiểu thùy phổi. Trong một số trường hợp đặc biệt, các nang lympho của BALT nhô vào lòng ống phế quản lớn và khí quản. Cấu tạo của BALT giúp chúng tiếp xúc sớm với các kháng nguyên mới vào (từ lòng phế quản cũng như từ tuần hoàn).

2.3.3. Hạch hạnh nhân

Hạch hạnh nhân là các mô lympho có kích thước khác nhau ở họng. Các hạch hạnh nhân hợp thành vòng Waldeyer: hạnh nhân lưỡi, khẩu cái, hầu, vòm. Các hạch hạnh nhân bao gồm chủ yếu các đám lympho bào, có nang nguyên phát và nang thứ phát. Lympho bào B chiếm khoảng 40 - 50% tổng số lympho bào của hạch. Các trung tâm mầm của các nang lympho là vùng lympho bào B phụ thuộc kháng nguyên (antigen dependent B cell areas), ở đó có các quần thể tế bào nhớ miễn dịch rải rộng và biệt hóa thành các tương bào.

3. CÁC TẾ BÀO THAM GIA ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH

3.1. LYMPHO BÀO

Lympho bào chiếm khoảng 20 - 30% tổng số bạch cầu máu ngoại vi. Đa số các lympho bào là loại nhỏ, đường kính 8 - 12 μm , nhân to, đậm, đặc, chiếm gần hết tế bào; bào tương có các hạt bắt màu azur. Dưới kính hiển vi đối pha thấy lympho bào chuyển động chậm chạp kiểu amip. Có một số lympho bào có hạt to (LGL: large granular lymphocyte) có nhân lõm, giàu chất nhiễm sắc, bào tương phong phú. Loại LGL này

không có Ig bề mặt, không có khả năng kết dính và thực bào nhưng có thể hình thành hoa hồng với hồng cầu cừu, có khả năng tiêu huỷ các tế bào khác nhờ các enzym chứa trong các hạt.

Dựa vào sự khác nhau trong quá trình biệt hóa, khác nhau về hình thái, chức năng, đặc biệt sự khác nhau các dấu ấn bề mặt mà các lympho bào được chia thành các quần thể và dưới quần thể. Nhờ sự phát triển của các kháng thể đơn dòng nên việc định danh xếp loại các quần thể lympho bào ngày càng được bổ sung. Cho đến nay hai quần thể chính của lympho bào được thừa nhận. Đó là quần thể lympho bào T và lympho bào B.

3.2. LYMPHO BÀO T

Các tế bào tiền thân dạng lympho từ tổ chức tạo máu đi đến tuyến ức (thymus), phân chia, biệt hóa thành các lympho bào chịu trách nhiệm đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào được gọi là lympho bào T. Thụ thể trên lympho bào T người được phát hiện đầu tiên là thụ thể dành cho hồng cầu cừu. Các lympho bào T hình thành hoa hồng tự nhiên với hồng cầu cừu (E.Rosette). Lympho bào T chiếm khoảng 70% tổng số lympho bào máu ngoại vi, và chiếm đa số các lympho bào ở các mô lympho.

Máu: 65 - 75% lympho T trong tổng số lympho bào.

Tuyến ức: 95% lympho T trong tổng số lympho bào.

Hạch lympho: 70 - 80% lympho T trong tổng số lympho bào.

Lách: 20 - 30% lympho T trong tổng số lympho bào.

Nhờ có các kháng thể đơn dòng đối với các dấu ấn bề mặt (kháng nguyên bề mặt) của các lympho bào T mà người ta đã xác định được một số các tiểu quần thể của lympho bào T.

- Tiểu quần thể lympho bào T có chức năng ức chế và gây độc tế bào (T_s , T_c). Tiểu quần thể này có kháng nguyên CD_8 trên bề mặt.

- Tiểu quần thể lympho bào T có chức năng hỗ trợ lympho bào B trong đáp ứng miễn dịch (T_H), có kháng nguyên CD_4 trên bề mặt.

Chức năng chính của lympho bào T đã được biết: gây độc qua trung gian tế bào, quá mẫn chậm, hỗ trợ tế bào B, điều hòa miễn dịch thông qua các cytokin (IL, yếu tố kích thích quần thể bạch cầu hạt, đại thực bào, interferon, yếu tố hoại tử u...).

Máu ngoại vi có khoảng: 450 - 1250 TCD_4/mm^3

250 - 800 TCD_8/mm^3

Tỷ lệ $TCD_4/TCD_8 = 1,4 - 2,2$

3.3. LYMPHO BÀO B

Từ tế bào gốc, các tiền tế bào B của loài chim đều phân chia biệt hóa ở Bursa Fabricius nên được gọi là lympho bào B, chịu trách nhiệm đáp ứng miễn dịch dịch thể. Lympho bào B của người và của hầu hết các động vật có vú được đặc trưng bởi sự hiện diện sẵn có thụ thể globulin miễn dịch bề mặt (sIg: Surface Immunoglobulin). Hầu hết các lympho bào B có thụ thể đặc hiệu cho phần F_c của Ig (F_c receptor), ngoài ra còn có

thụ thể với thành phần C_3d của bổ thể và với virus Epstein - Barr. Các lympho bào B với các sIg bề mặt (sIgM, sIgD, sIgA, sIgG) đến các mô lympho ngoại vi, sau khi được kích thích bởi kháng nguyên thì phân chia biệt hóa thành các tương bào sản xuất các kháng thể IgM, IgG, IgA, IgD, IgE và để lại các tế bào nhớ miễn dịch. Với các kháng nguyên có nhiều nhóm quyết định như polysaccharid (kháng nguyên không phụ thuộc tuyến ức) thì các lympho bào B tự sản xuất Ig không cần sự hỗ trợ của T_H . Ngược lại các kháng nguyên phụ thuộc tuyến ức thì lympho bào B cần có sự hỗ trợ của T_H mới đáp ứng sản xuất kháng thể. Một số bệnh lý thiếu hụt đáp ứng sản xuất Ig có quan hệ nhiều với sự thiếu T_H hơn là thiếu các tế bào tiền B.

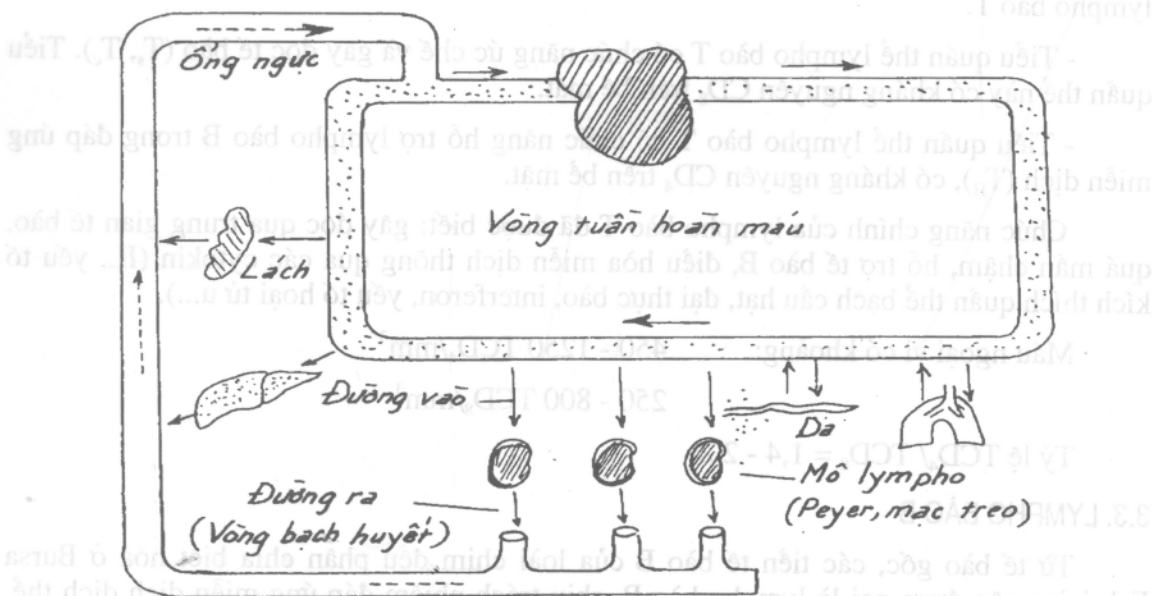
3.4. TẾ BÀO DIỆT TỰ NHIÊN

(NK: Natural Killer Cell)

NK là một tiểu quần thể tế bào có khả năng diệt một số tế bào đích: tế bào u, tế bào vật chủ bị nhiễm virus. Chức năng quan trọng của tế bào NK có lẽ là kiểm soát miễn dịch, ngăn chặn sự di cư của tế bào u qua máu, bảo vệ cơ thể chống lại sự nhiễm virus. Tế bào NK hoạt hóa tiết ra một số chất như gamma interferon, TNF, GM-CSF tác động lên các tế bào khác.

3.5. DI CHUYỂN VÀ TÁI TUẦN HOÀN CỦA CÁC LYMPHO BÀO

Các tiền thân của các dòng lympho bào từ tủy xương ra thì một số đến tuyến ức và sau đó đến các mô lympho ngoại vi; một số khác có Ig bề mặt thì đến ngay các mô lympho ngoại vi.



Hình III.8. Sơ đồ tái tuần hoàn lympho bào (trong máu và trong bạch mạch)

Đa số các lympho bào nằm ở các mô lympho ngoại vi, chỉ có khoảng 1% tuần hoàn trong máu.

Sau khi trưởng thành ở tủy xương và tuyến ức thì các lympho bào theo hệ tuần hoàn di chuyển đến các mô lympho ngoại vi (hạch, lách...). Nếu không có kháng nguyên kích thích thì các lympho bào nhanh chóng bị chết sau 2-3 ngày. Nếu có kháng nguyên kích thích thì nó sống lâu khoảng 120 - 140 ngày, rồi từ bể chứa của hạch đi ra theo đường bạch huyết về ống ngực tới tĩnh mạch dưới đòn và trở lại máu lập lại sự tuần hoàn (hình III.8). Nhờ vậy mà các lympho bào đi khắp nơi. Trung bình một lympho bào hoàn thành một chu trình tái tuần hoàn khoảng 1-2 ngày. Tái tuần hoàn lympho bào là cơ chế làm lan nhanh, lan rộng các đáp ứng miễn dịch của cơ thể.

3.6. TẾ BÀO THỰC BÀO ĐƠN NHÂN

Bao gồm bạch cầu đơn nhân to (monocyte) của máu ngoại vi, tiền mono bào, tế bào tiền thân ở tủy xương và các đại thực bào tổ chức. Tùy thuộc vào cơ quan trú ngụ hoạt động mà tế bào thực bào đơn nhân có những tên khác nhau. Ở máu là bạch cầu đơn nhân to (monocyte), ở da là tế bào Langerhans, ở gan là tế bào Kuffer, ở xương là tế bào tiêu xương (osteoclast), ở phổi là đại thực bào phế nang, ở khớp là tế bào synovia, ở não là microglia, ở bụng là đại thực bào phúc mạc...

Monocyte chiếm 3 - 8% tổng số bạch cầu ngoại vi, là loại tế bào lớn có kích thước 15 - 20 μm , nhân hình thận, hơi ưa kiềm; bào tương phong phú, hơi ưa acid, có các hạt bắt màu azur, các lysosome chứa nhiều enzym thủy phân. Mặt ngoài màng bào tương có diềm vi nhung mao. Mono bào có tính hoạt động mạnh, vận động bằng giả túc, lách qua được thành mao mạch để vào tổ chức.

Các đại thực bào đơn nhân có một hệ thống thụ thể như: thụ thể với thành phần C_3 bổ thể, thụ thể với virus Epstein - Barr, thụ thể với IgG_1 , IgG_3 ...

Chức năng chủ yếu của mono bào, đại thực bào là ăn các phần tử bé hơn 0,1 μm bằng ẩm bào và vùi lấp các phần tử lớn hơn 0,1 μm bằng thực bào. Đầu tiên là dính các đối tượng vào màng bào tương, sau đó nhận chìm các đối tượng vào các bong, các bong gắn với lysosome hình thành các phagolysosom. Các enzym thủy phân chứa trong lysosome tràn sang để tiêu đối tượng.

Các tế bào thực bào đơn nhân đóng vai trò quan trọng trong việc trình diện kháng nguyên cho các tế bào miễn dịch, chúng mang các kháng nguyên hòa hợp mô (MHC), các thụ thể đối với F_c của IgG , với C_3 ... giúp cho việc liên kết kháng nguyên, nhận kháng nguyên đã opsonin hóa. Các monocyte, đại thực bào có hoạt tính tiêu diệt vi khuẩn, nấm, tế bào u vì chúng tiết ra nhiều chất có hoạt tính sinh học khác nhau như: lysozym, các thành phần C_2 , C_3 , C_4 , C_5 của bổ thể, interferon, IL-1, prostaglandin...

3.7. CÁC TẾ BÀO MÁU KHÁC

Đến nay người ta đã xác định được một số vai trò của các bạch cầu hạt trung tính, ái toan, ái kiềm, tiểu cầu trong đáp ứng miễn dịch.

3.7.1. Bạch cầu hạt trung tính (BCTT)

BCTT còn gọi là tiểu thực bào vì chúng ăn các phân tử nhỏ, BCTT chiếm 60 - 70% tổng số bạch cầu máu ngoại vi. BCTT có đường kính 12 - 14 μm , nhân chia thành 2, 3, 4, 5 múi nối với nhau bằng các quãng thắt. Bào tương chứa nhiều hạt đặc hiệu nhỏ, vừa ưa acid, vừa ưa kiềm, chứa nhiều enzym có tác dụng tiêu các chất. BCTT sống khoảng 4 - 5 ngày, vận động mạnh bằng giả túc, chúng dễ dàng lách qua thành mạch đến các ổ viêm. Sau khi thực bào, BCTT chết và trở thành đối tượng thực bào của đại thực bào. Bề mặt BCTT có các thụ thể với Ig, thành phần C3 bổ thể, do đó những kháng nguyên đã kết hợp với kháng thể thì dễ bị BCTT tiêu diệt, BCTT có chức năng bắt, tiêu diệt vi khuẩn cho nên tập trung đông đảo ở ổ viêm. BCTT tiết ra một số yếu tố hòa tan có tác dụng điều hòa hoạt động một số tế bào khác.

3.7.2. Bạch cầu ái kiềm (BCAK), dưỡng bào (mastocyte)

BCAK chỉ chiếm khoảng 0,5% tổng số bạch cầu máu ngoại vi, đường kính 10 - 12 μm , nhân cũng chia múi, bào tương có nhiều hạt, kích thước không đều, bắt màu kiềm. Cũng như dưỡng bào, BCAK có các hạt đặc hiệu chứa các chất có hoạt tính sinh học như: histamin, serotonin, heparin, BCAK và dưỡng bào có thụ thể với F_c của IgE, giúp IgE bám trên bề mặt của tế bào AK và dưỡng bào. Khi có kháng nguyên tương ứng xâm nhập thì kháng nguyên sẽ kết hợp với IgE làm mất hạt, giải phóng nhiều hoạt chất của chúng. Vì vậy BCAK và dưỡng bào có vai trò quan trọng trong phản vệ và dị ứng. BCAK còn tiết yếu tố hóa hướng động bạch cầu ái toan (ECF: Eosinophil chemotactic Factor).

3.7.3. Bạch cầu ái toan (BCAT)

BCAT có khoảng 1 - 5% tổng số bạch cầu máu ngoại vi, đường kính 10 - 15 μm , nhân có 2 - 3 múi, bào tương có các hạt đặc hiệu ưa acid. Các hạt đặc hiệu này chứa các enzym như: histaminase, arylsulfatase, có tác dụng tiêu các hoạt chất do các hạt của BCAK và dưỡng bào tiết ra. Gần đây người ta thấy BCAT cũng có khả năng thực bào và gây độc đối với ấu trùng của một số ký sinh trùng khi ấu trùng đã gắn với kháng thể đặc hiệu.

3.7.4. Tiểu cầu

Tiểu cầu có khoảng 200.000 - 300.000/ mm^3 máu, chúng là những khối bào tương nhỏ, có đường kính 2 - 5 μm . Chức năng chủ yếu của tiểu cầu là đông máu. Về miễn dịch, tiểu cầu là các tế bào hiệu ứng. Các phức hợp miễn dịch, các Ig vón tụ làm ngưng tập tiểu cầu. Bề mặt tiểu cầu có các thụ thể với: F_c , C1, C2, C3, C5, C6 của bổ thể. Tiểu cầu cũng được hoạt hóa bởi các yếu tố hòa tan của các tế bào khác tiết ra trong quá trình đáp ứng miễn dịch.

CHƯƠNG IV

TẾ BÀO B VÀ ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH DỊCH THỂ

Khi có một yếu tố lạ xâm nhập vào cơ thể, hệ thống miễn dịch có nhiệm vụ nhận biết, sau đó có những hoạt động có hiệu quả tiếp theo để loại trừ nó nhằm mục đích bảo vệ tính toàn vẹn của cơ thể. Đáp ứng miễn dịch dịch thể và đáp ứng miễn dịch tế bào là hai phương thức mà hệ thống miễn dịch sử dụng. Đối với đáp ứng miễn dịch dịch thể, các kháng thể hòa tan, chính xác hơn là các globulin miễn dịch đảm đương chức năng này, nó được sản xuất từ tế bào plasma (tương bào), biệt hóa từ tế bào lympho B.

1. TẾ BÀO LYMPHO B

1.1. NGUỒN GỐC VÀ CƯ TRÚ

Tế bào lympho B là tế bào sinh kháng thể. Chúng được gọi là lympho B vì hoạt động của chúng phụ thuộc vào túi Fabricius (Bursa Fabricius) (xem chương III). Ở người không có cơ quan nào tương đương với túi Fabricius, người ta tìm thấy các tế bào tiền thân của lympho B trong gan bào thai và trong tủy xương của người trưởng thành, sau đó các tiền lympho B trưởng thành ngay trong tủy xương*. Các tế bào này vào máu ngoại vi đến trú ngụ tại vùng vỏ ngoài của hạch ngoại vi, tủy trắng của lách, tạo ra các nang lympho. Khi có kháng nguyên xâm nhập, trong cơ thể diễn ra đáp ứng miễn dịch: kháng nguyên bị đại thực bào bắt, nuốt và tiêu đi. Các đại thực bào này sẽ đến các hạch lympho gần nhất, mang theo kháng nguyên đã xử lý, liên thông tin cho các lympho B, biến chúng thành những tế bào mẫn cảm. Cũng có trường hợp chính tự lympho B xử lý và nhận diện kháng nguyên (kháng nguyên không phụ thuộc tuyến ức). Sau đó những tế bào này trở thành những nguyên tương bào và phát triển thành những quần thể không những tại hạch địa phương mà còn đi đến các hạch khác trong toàn cơ thể. Lúc này ở các hạch lympho thấy các nang nở rộng và xuất hiện tâm điểm mầm. Một số các nguyên tương bào sẽ chuyển thành thể bào plasma (tương bào) để sản xuất ra kháng thể. Mỗi dòng tế bào plasma chỉ sản xuất ra một kiểu globulin miễn dịch.

Quá trình tăng sinh, biệt hóa tế bào lympho B thành tế bào plasma, sản xuất ra globulin miễn dịch đã được nghiên cứu nhiều và cho đến nay người ta đã có những hiểu biết nhất định về nó.

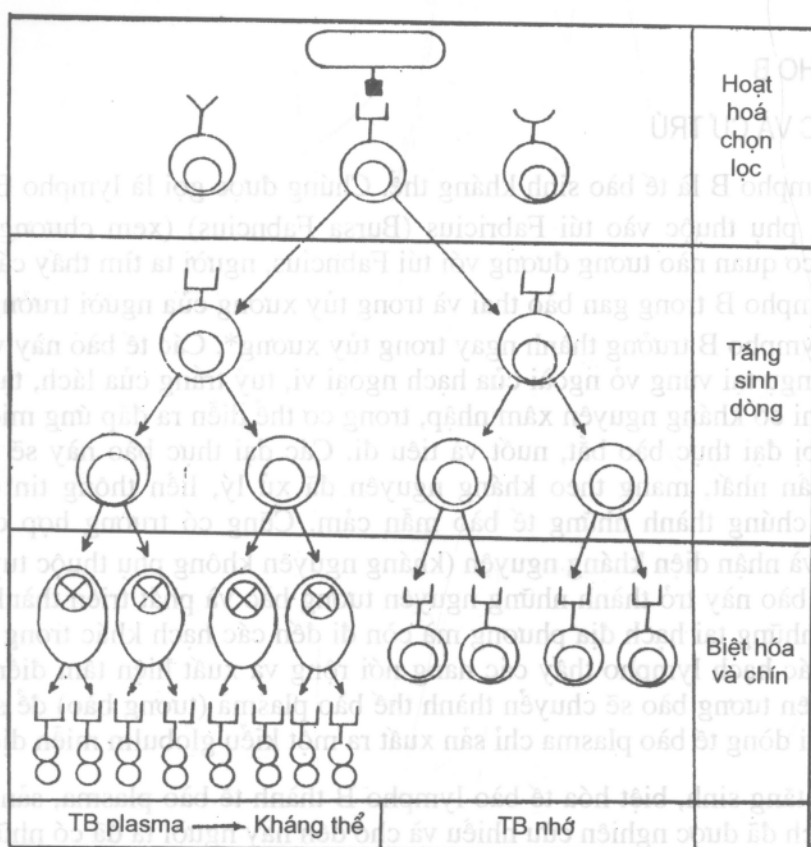
1.2. QUÁ TRÌNH TĂNG SINH, BIỆT HÓA LYMPHO

Dưới kính hiển vi điện tử các tế bào lympho B có bề mặt xù xì, nổi gai: đó là các globulin miễn dịch bề mặt, viết tắt là SIg (Surface immunoglobuline). Quá trình tăng sinh và biệt hóa lympho B thành tế bào plasma (sản xuất kháng thể) diễn ra có kèm theo sự thay đổi SIg. Một cách khái quát ta có thể chia quá trình này thành hai giai đoạn:

1.2.1. Giai đoạn 1

Các tế bào nguồn (tế bào gốc trong tủy xương) phát triển thành tiền lympho B, với đặc điểm là chưa có sIg mà chỉ có IgM trong bào tương. Tiếp theo các tiền lympho bào B phát triển thành lympho bào B chưa chín, các tế bào này đã có sIgM. Sau đó các tế bào này tiếp tục phát triển lympho bào B chín với sự xuất hiện sIgM và sIgD (một số nhỏ có sIgG và sIgA). Mỗi lympho B có khoảng $0,5 - 1,5 \cdot 10^5$ phân tử sIg và chúng hoạt động như các thụ thể tiếp nhận kháng nguyên. Các lympho bào B chín này chưa phải là tế bào tiết kháng thể. Ở giai đoạn này sự phát triển của lympho B không cần sự kích thích của kháng nguyên và sự hỗ trợ của lympho T.

1.2.2. Giai đoạn 2



Hình IV.1. Cơ sở tế bào của sự sản xuất kháng thể

Các lympho B chín tăng sinh và biệt hóa thành tế bào plasma. Trong giai đoạn này cần có sự kích thích của kháng nguyên và sự hợp tác của tế bào lympho T hỗ trợ (với những kháng nguyên phụ thuộc tuyến ức, xem bài tương tác tế bào). Các kháng

nguyên sau khi vào cơ thể sẽ chọn lọc và gắn với các lympho bào B chín có các sIg (thụ thể) thích hợp. Việc kháng nguyên gắn với sIg trên bề mặt lympho bào B là một trong những điều kiện cơ bản cho sự phát triển một đáp ứng miễn dịch dịch thể, kháng nguyên gắn với sIg sẽ hình thành phức hợp. "Kháng nguyên - sIg". Phức hợp này sẽ được chuyển vào trong tế bào. Lúc này tế bào lympho B sẽ trải qua một quá trình tăng sinh, biệt hóa thành dòng tế bào plasma tiết ra kháng thể dịch thể hay globulin miễn dịch, chúng có cấu trúc giống như sIg mà kháng nguyên đã chọn lọc để gắn nhưng với ái tính cao hơn khi kết hợp với kháng nguyên đặc hiệu. Trong khi một số biệt hóa thành tế bào plasma thì một số khác chuyển thành tế bào nhớ (memory B cell) giúp cho đáp ứng lần sau với chính kháng nguyên đó nhanh và mạnh hơn.

2. KHÁNG THỂ DỊCH THỂ

2.1. ĐỊNH NGHĨA

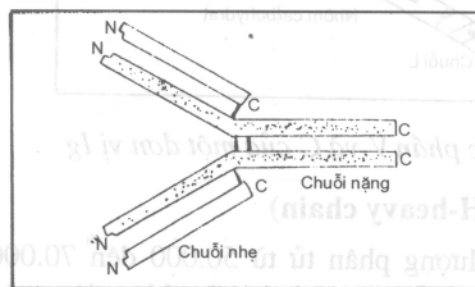
Kháng thể dịch thể nếu hiểu chung có thể coi là tất cả những chất trong dịch thể giúp sinh vật chống đỡ các loại yếu tố kháng nguyên có hại xâm nhập vào cơ thể. Song kháng thể dịch thể mà chúng ta đề cập tới ở đây là kháng thể đặc hiệu, nó thuộc thành phần globulin huyết thanh, được tạo ra do quá trình đáp ứng miễn dịch và gọi là "globulin miễn dịch". Theo định nghĩa quốc tế (OMS - 1964) thì "các globulin" miễn dịch là tất cả các protein huyết thanh, và nước tiểu có tính kháng nguyên và cấu trúc giống như globulin, được ký hiệu tắt là Ig (chữ đầu của immunoglobulin) hoặc γ (gamma)".

Trong huyết thanh, thành phần globulin miễn dịch chiếm khoảng 20% tổng lượng protein. Ngày nay nhờ những tiến bộ trong lĩnh vực sinh học phân tử người ta đã hiểu ngày càng sâu và đầy đủ về cấu trúc cũng như chức năng của phân tử globulin miễn dịch.

2.2. CẤU TRÚC CỦA GLOBULIN MIỄN DỊCH

2.2.1. Cấu trúc khái quát của phân tử globulin miễn dịch

Phân tử globulin miễn dịch gồm một hay nhiều đơn vị hình thành, chúng có cấu trúc tương đối giống nhau.



Hình IV.2. Cấu trúc cơ bản của một đơn vị globulin miễn dịch

Mỗi đơn vị là một phân tử protein có 4 chuỗi polypeptid giống nhau từng đôi một: 2 chuỗi nhẹ và 2 chuỗi nặng, chúng nối với nhau bằng những cầu nối disulfua (S-S).

2.2.2. Chuỗi nhẹ (ký hiệu L-light chain)

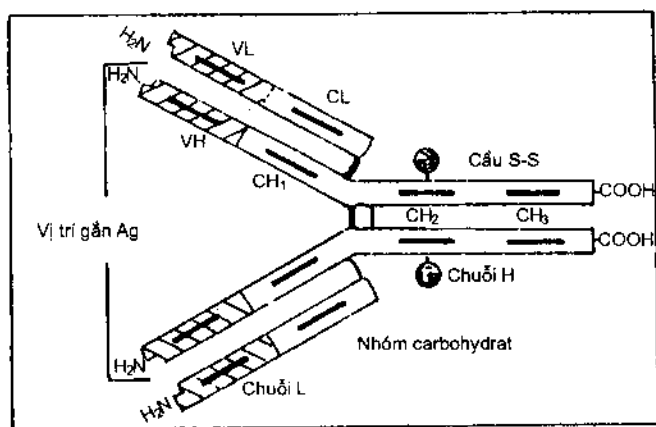
Chuỗi nhẹ có trọng lượng phân tử khoảng: 23.000. Có 2 loại chuỗi nhẹ chung cho tất cả các lớp globulin miễn dịch.

- Chuỗi nhẹ Kappa (ký hiệu K hay κ).
- Chuỗi nhẹ Lambda (ký hiệu λ).

Tính kháng nguyên của hai loại chuỗi nhẹ này hoàn toàn khác nhau. Tỷ lệ mang chuỗi nhẹ K và λ của các globulin miễn dịch có khác nhau giữa các loài. Ở người, tỷ lệ này là 2:1. Một phân tử globulin miễn dịch chứa chuỗi nhẹ κ , hoặc λ , không khi nào mang cả hai loại. Không những 2 chuỗi nhẹ của phân tử globulin miễn dịch cùng loại mà về cấu trúc chúng cũng hoàn toàn giống nhau. Cho đến nay người ta thấy rằng chỉ có một loại chuỗi nhẹ κ , nhưng ít nhất có 4 loại chuỗi nhẹ λ . Về cấu tạo chung, chuỗi nhẹ gồm 211 - 221 acid amin và chia thành 2 phần dài bằng nhau:

- Phần hằng định, ký hiệu C (constant) có tận cùng -COOH với trình tự acid amin tương đối hằng định và được ký hiệu là C_K (cho typ kappa) và C_λ (cho typ lambda).

- Phần thay đổi, ký hiệu V (variable) có tận cùng -NH₂ trật tự acid amin trong phần này thay đổi từng nhóm một, rất khác nhau từ cá thể này đến cá thể khác và ngay trong một cá thể, phần này được ký hiệu V_K (cho typ kappa) và V_λ (cho typ lambda). Trong phần này có những sự sắp xếp vị trí của các acid amin cực kỳ thay đổi.



Hình IV.3. Các phần V và C của một đơn vị Ig

2.2.3. Chuỗi nặng (ký hiệu H-heavy chain)

Chuỗi nặng có trọng lượng phân tử từ 50.000 đến 70.000. Chúng được chia thành 5 lớp: γ , α , μ , δ , ϵ . Các chuỗi nặng có tính đặc hiệu riêng và quyết định globulin miễn dịch thuộc lớp nào. Tương ứng với mỗi lớp chuỗi nặng là một loại globulin miễn dịch, còn chuỗi nhẹ có thể là κ hoặc λ , vì vậy ta có:

Chuỗi nặng γ -globulin IgG, có thể ký hiệu $\gamma_2 \kappa_2$ hoặc $\gamma_2 \lambda_2$

Chuỗi nặng α -globulin IgA, có thể ký hiệu $\alpha_2 k_2$ hoặc $\alpha_2 k_2$

Chuỗi nặng μ -globulin IgM, có thể ký hiệu $(\mu_2 k_2)_5$ hoặc $(\mu_2 \lambda_2)_5$

Chuỗi nặng δ -globulin IgD, có thể ký hiệu $\delta_2 k_2$ hoặc $\delta_2 \lambda_2$

Chuỗi nặng ϵ -globulin IgE, có thể ký hiệu $\epsilon_2 k_2$ hoặc $\epsilon_2 \lambda_2$

Chuỗi nặng có khoảng 440 acid amin và cũng chia thành 2 phần:

- *Phần hằng định C* cũng tận cùng bằng $-\text{COOH}$, có số acid amin nhiều gấp 3 lần số acid amin của phần hằng định chuỗi nhẹ, tức là khoảng 330 acid amin. Do sự khác biệt về tính kháng nguyên ở vùng hằng định này mà một số lớp globulin miễn dịch còn được chia thành các dưới lớp như $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$ hoặc α_1, α_2 .

- *Phần thay đổi*: cũng giống như phần thay đổi chuỗi nhẹ, vùng thay đổi chuỗi nặng ở phía tận cùng NH_2 . Trong trật tự acid amin có một số đoạn cực kỳ thay đổi xen giữa những đoạn tương đối ổn định. Ở cả hai chuỗi nhẹ và chuỗi nặng, vùng cực kỳ thay đổi được xác định ở gần vị trí các acid amin 30, 50 và 95. Những vùng cực kỳ thay đổi như thế tham gia trực tiếp vào việc hình thành vị trí kết hợp kháng nguyên (paratop).

Những vùng cực kỳ thay đổi còn được gọi là vùng quyết định bổ cứu (complementarity determining regions - CDR) và những đoạn peptid xen giữa tương đối ổn định gọi là vùng khung (framework regions - FR). Ở cả hai vùng thay đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có 3 CDR (CDR1 - CDR 3) và 4 FR (FR1 - FR4).

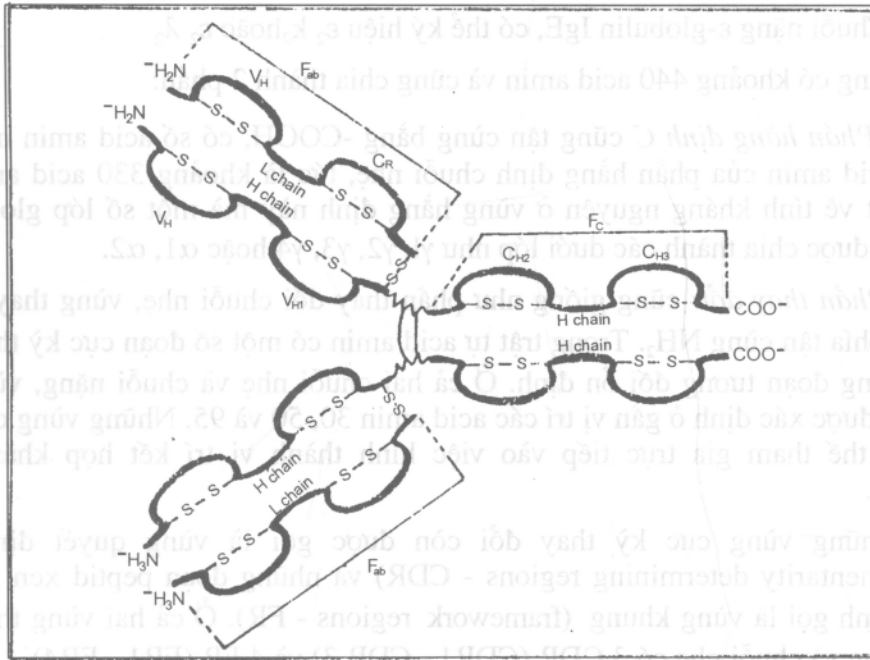
2.2.4. Cầu disulfua và các domain globulin miễn dịch

Trong phân tử globulin miễn dịch cầu disulfua hình thành ở các acid amin cystein, chúng nối các chuỗi polypeptid lại với nhau duy trì cấu trúc bậc 4 của phân tử.

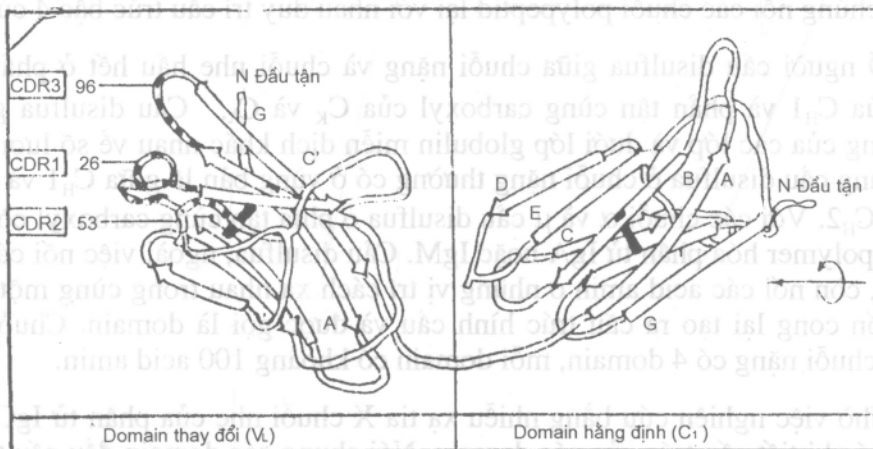
Ở người cầu disulfua giữa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ hầu hết ở phần tận cùng amino của C_{H1} và phần tận cùng carboxyl của C_K và C_λ . Cầu disulfua giữa những chuỗi nặng của các lớp và dưới lớp globulin miễn dịch khác nhau về số lượng và vị trí. Nhìn chung cầu disulfua ở chuỗi nặng thường có ở vùng bản lề giữa C_{H1} và C_{H2} , chuỗi μ và ϵ ở C_{H2} . Với các chuỗi α và μ cầu disulfua ở phía tận cùng carboxyl còn tham gia vào việc polymer hóa phân tử IgA hoặc IgM. Cầu disulfua, ngoài việc nối các chuỗi lại với nhau, còn nối các acid amin ở những vị trí cách xa nhau trong cùng một chuỗi làm chúng uốn cong lại tạo ra cấu trúc hình cầu và được gọi là domain. Chuỗi nhẹ có 2 domain, chuỗi nặng có 4 domain, mỗi domain có khoảng 100 acid amin.

Nhờ việc nghiên cứu bằng nhiễu xạ tia X chuỗi nhẹ của phân tử IgG mà người ta biết khá chi tiết cấu trúc của các domain. Nói chung các domain đều cấu trúc cơ bản giống nhau, trong đó, chuỗi polypeptid được gấp lại (tại những vị trí có các acid amin glycine), thành những đoạn song song, những đoạn này được xếp thành hai lớp chạy theo hướng ngược nhau. Một lớp có 4 đoạn, lớp kia có 3 đoạn. Hai lớp được giữ với nhau bởi một cầu nối disulfua.

Những domain tương ứng của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng được cặp đôi lại thành phân Fab.



Hình IV.4. Cấu S-S và các domain trong phân tử Ig



Hình IV.5. Cấu trúc domain hình cầu của chuỗi nhẹ

Chi tiết hơn người ta thấy rằng các domain V của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng tiếp xúc với nhau qua các lớp có 3 đoạn, trong khi các domain C tiếp xúc với nhau qua lớp 4 đoạn. Những vòng peptid nối các đoạn ở các bề mặt tiếp xúc của 2 domain V chính là những vùng cực kỳ thay đổi. Ba vòng cực kỳ thay đổi trên domain V của chuỗi nặng cùng với 3 vòng cực kỳ thay đổi trên domain của chuỗi nhẹ được xếp lại cùng nhau để tạo ra cấu trúc bề mặt gắn kháng nguyên (paratop).

2.2.5. Vùng bản lề

Trong chuỗi nặng, vùng giáp ranh giữa domain C_H1 và C_H2 được gọi là vùng bản lề. Chuỗi μ và ϵ không có vùng bản lề thay vào đó là domain $C_{\mu2}$ và $C_{\epsilon2}$. Ở vùng bản lề của chuỗi $\gamma1$ có chứa những acid amin C-P-P-C (prolin và cystein), tại đây các acid amin cystein hình thành cầu nối disulfua giữa các chuỗi nặng (H-H) tạo ra vòng octapeptid.

-C- P-P-C-

-C- P-P-C-

Vùng này hoạt động như một miếng đệm mềm dẻo tạo nên đặc tính mềm mại của vùng bản lề. Kết quả là 2 cánh của phân tử globulin miễn dịch di động được, nó có thể mở ra, khép vào từ $0 - 180^\circ$, nhờ đó mà nó dễ dàng kết hợp với kháng nguyên.

Vùng bản lề còn là nơi dễ bị tác động của các enzyme tiêu protein.

Vùng bản lề của chuỗi $\alpha1$ do có các vị trí gắn nhóm carbohydrat nên nó có khả năng kháng lại các enzyme tiêu protein ở ruột.

2.2.6. Các nhóm carbohydrat (glucid)

Globulin miễn dịch có bản chất là glycoprotein vì vậy bản thân nó có 1 lượng đáng kể các nhóm carbohydrat; số lượng và vị trí gắn các nhóm carbohydrat ở các phân tử globulin miễn dịch là rất khác nhau. Các nhóm carbohydrat thường thấy vùng hàng định của chuỗi nặng, hợp phần tiết và chuỗi J.

Cho đến nay chức năng của các nhóm carbohydrat được biết còn ít. Người ta cho rằng nó có vai trò trong việc duy trì cấu trúc bậc 3 thông qua việc gấp chính xác phân tử globulin miễn dịch. Có ý kiến cho rằng, nó có vai trò trong việc tiết các globulin miễn dịch bởi tế bào plasma và điều hòa tốc độ chuyển hóa của globulin miễn dịch.

2.2.7. Các mảnh của phân tử globulin miễn dịch

Vùng bản lề của phân tử globulin miễn dịch ngoài tính mềm mại, nó còn là vị trí bộc lộ ra ngoài dễ bị tấn công bởi các enzyme tiêu protein. Nếu dùng papain và pepsin cắt phân tử globulin miễn dịch IgG, kết quả ta sẽ thu được các mảnh khác nhau.

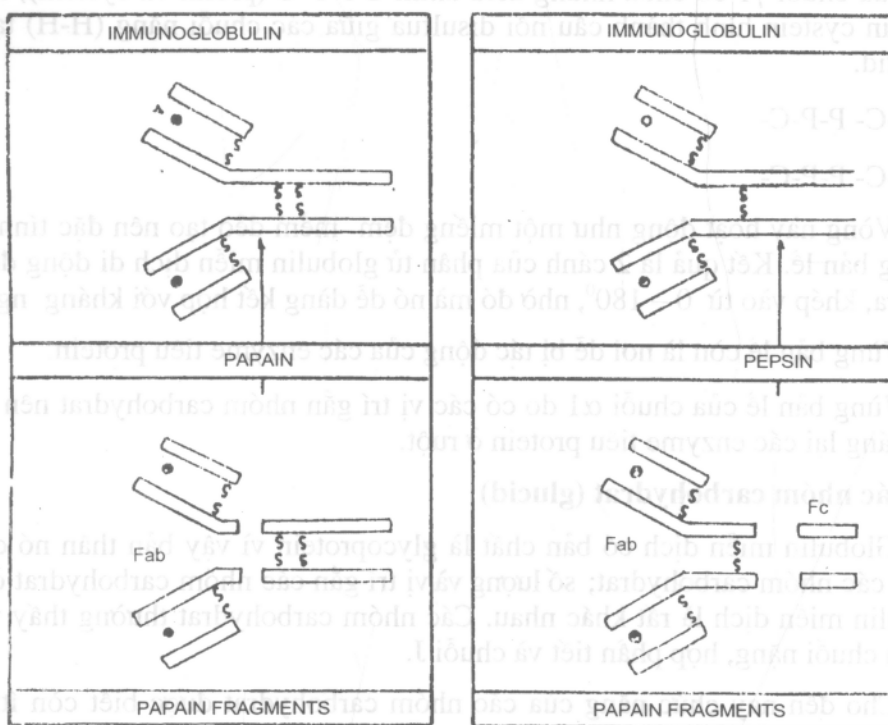
a) Với *papain*: thu được 3 mảnh

+ 2 mảnh Fab (antigen binding fragment), mỗi mảnh gồm một chuỗi nhẹ và một phần chuỗi nặng có tận cùng $-NH_2$ gồm các domain V_H và C_H1 . Mảnh này có trọng lượng phân tử 50.000 và chỉ có một vị trí kết hợp được với kháng nguyên.'

+ 1 mảnh Fc (crystalizable fragment), mảnh này có trọng lượng phân tử 60.000, có tính kháng nguyên, có khả năng liên kết với một số tế bào khác và giữ vai trò nhất định trong việc hoạt hóa bổ thể.

b) Với pepsin: thu được 2 mảnh

+ Mảnh lớn có trọng lượng phân tử 100.000, có hai hóa trị (bivalent) gọi là mảnh $F(ab')_2$. Vì có 2 hóa trị cho nên mảnh này có hoạt tính như một kháng thể hoàn toàn, do đó tạo được phản ứng kết tủa (precipitation) và ngưng tụ (agglutination) với kháng nguyên đặc hiệu. Mảnh $F(ab')_2$ đặc biệt có ý nghĩa trong trường hợp cần sử dụng tính kết hợp đặc hiệu với kháng nguyên và loại bỏ phản ứng phụ không cần thiết do mảnh Fc gây ra.



Hình IV.6. Các mảnh của phân tử Ig dưới tác dụng của enzyme papain và pepsin

+ Mảnh nhỏ còn lại Fc có trọng lượng phân tử khoảng 56.000

Dựa vào cấu trúc và tính khác biệt kháng nguyên của các phân tử globulin miễn dịch người ta có thể phân chúng thành các lớp và các phân lớp (dưới lớp).

2.3. LỚP VÀ PHÂN LỚP CỦA GLOBULIN MIỄN DỊCH

2.3.1. Globulin miễn dịch G (ký hiệu IgG)

Ở người, IgG chiếm khoảng 70- 75% tổng số Ig của huyết thanh người bình thường. Nồng độ trung bình 1000 mg/100 ml, của người Việt Nam là 1.400 mg/100ml. Phân tử IgG tồn tại ở dạng monomer với hằng số lắng 7S và trọng lượng phân tử

140.000. Căn cứ vào sự khác biệt tính kháng nguyên ở vùng hằng định của chuỗi gamma, globulin miễn dịch IgG được chia thành 4 dưới lớp IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Tương quan tỷ lệ giữa các dưới lớp là: IgG1:60 – 70%, IgG2:14 – 20%, IgG3: 4 – 8%, IgG4: 2 – 6%. Tuy nhiên tỷ lệ này có thể thay đổi đôi chút giữa các cá thể.

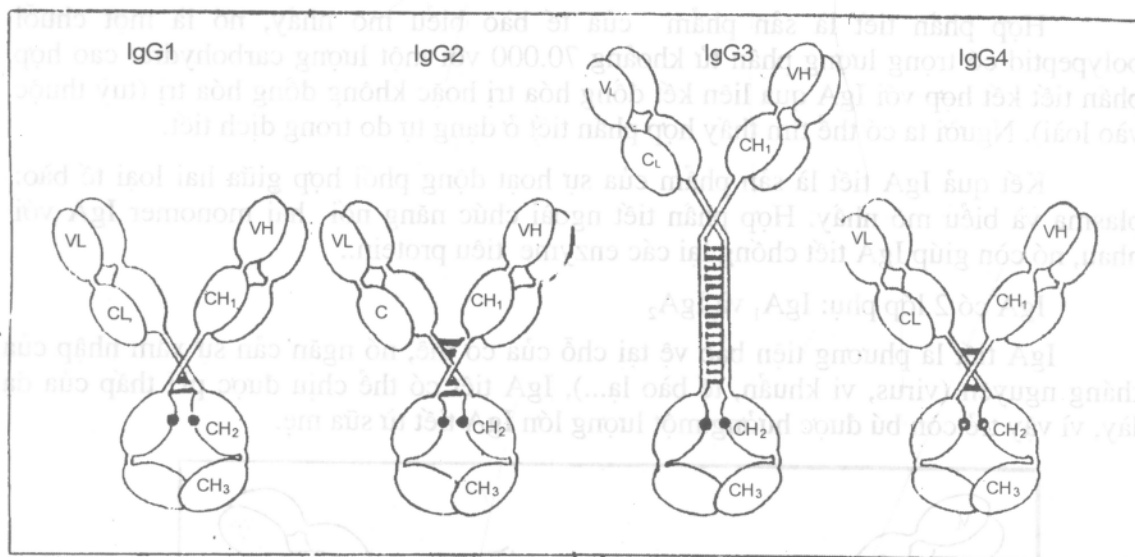
Các dưới lớp của IgG có một số tính chất sinh học.

- IgG1, IgG2, IgG3 có khả năng hoạt hóa bổ thể theo đường cũ (xem bài bổ thể).

Khả năng hoạt hóa này chỉ thực hiện được sau khi phân tử IgG đã kết hợp đặc hiệu với kháng nguyên, song phải có thêm một điều kiện đó là phải có 2 phân tử IgG nằm kề nhau.

- Trừ IgG 2 các IgG khác có khả năng gắn lên màng tế bào mast.

Hiện nay người ta thấy rằng không chỉ tế bào mast mà một số tế bào khác như tế bào mono, đại thực bào, bạch cầu trung tính, bạch cầu ái toan, tiểu cầu tế bào NK đều có receptor với phần Fc của chuỗi gam ma.



Hình IV.7. Cấu trúc 4 phân lớp (dưới lớp) của IgG người

- Các phân tử của cả 4 dưới lớp IgG đều có khả năng chuyển qua rau thai vào máu thai nhi, khả năng này không phải IgG có kích thước thích hợp mà do tế bào rau thai có receptor đặc hiệu cho Fc của phân tử IgG. Nhờ có đặc điểm này mà IgG giúp đứa trẻ mới sinh có khả năng phòng ngự ở những tuần đầu tiên của cuộc sống.

IgG là lớp kháng thể chủ yếu trong đáp ứng miễn dịch thứ phát, nó cũng là lớp globulin miễn dịch độc quyền kháng độc tố.

2.3.2. Globulin miễn dịch A (ký hiệu IgA)

Có hai loại IgA: IgA trong huyết thanh và IgA tiết ra ngoài niêm mạc.

- IgA huyết thanh chiếm khoảng 15 - 20% tổng số Ig có trong huyết thanh, nó có nồng độ 200 mg/100 ml, người Việt Nam 350 mg/100 ml. IgA huyết thanh có hằng số lắng 7S và trọng lượng phân tử 160.000. Ở người hơn 80% IgA tồn tại dưới dạng monomer với 4 chuỗi cơ bản.

- IgA tiết có trong nước bọt, nước mắt, nước mũi, mồ hôi, sữa non, dịch tiết của phổi, đường sinh dục - tiết niệu, ống tiêu hóa.

IgA tiết là loại dimer có hằng số lắng 11S và trọng lượng phân tử 400.000 dạng dimer của IgA tiết gồm 2 monomer nối với nhau bởi chuỗi J và hợp phần tiết Sc (secretory component).

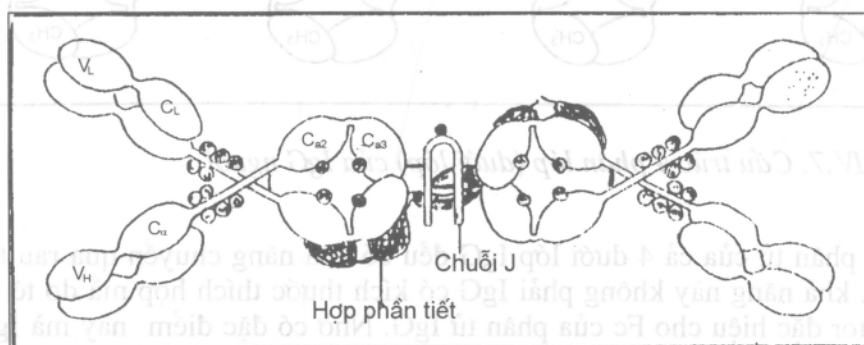
Chuỗi J cũng là sản phẩm của tế bào plasma, nó là một chuỗi polypeptid có khoảng 137 acid amin. Chuỗi J liên kết đồng hóa trị với gốc cystein ở gần đoạn cuối của chuỗi α và μ . Sự có mặt của chuỗi J tạo điều kiện thuận lợi cho việc trùng hợp những đơn vị cơ bản của các phân tử IgA thành dimer (đôi khi thành trimer hoặc nhiều hơn) và IgM thành pentamer.

Hợp phần tiết là sản phẩm của tế bào biểu mô nhầy, nó là một chuỗi polypeptid có trọng lượng phân tử khoảng 70.000 với một lượng carbohydrat cao hợp phần tiết kết hợp với IgA qua liên kết đồng hóa trị hoặc không đồng hóa trị (tùy thuộc vào loài). Người ta có thể tìm thấy hợp phần tiết ở dạng tự do trong dịch tiết.

Kết quả IgA tiết là sản phẩm của sự hoạt động phối hợp giữa hai loại tế bào: plasma và biểu mô nhầy. Hợp phần tiết ngoài chức năng nối hai monomer IgA với nhau, nó còn giúp IgA tiết chống lại các enzyme tiêu protein..

IgA có 2 lớp phụ: IgA₁ và IgA₂

IgA tiết là phương tiện bảo vệ tại chỗ của cơ thể, nó ngăn cản sự xâm nhập của kháng nguyên (virus, vi khuẩn, tế bào lạ...), IgA tiết có thể chịu được pH thấp của dạ dày, vì vậy trẻ còn bú được hưởng một lượng lớn IgA tiết từ sữa mẹ.



Hình IV.8. Cấu trúc của IgA tiết

2.3.3. Globulin miễn dịch M (ký hiệu IgM)

IgM chiếm khoảng 10% tổng lượng Ig huyết thanh nó có nồng độ 120 mg/100 ml, người Việt Nam 170 mg/100 ml.

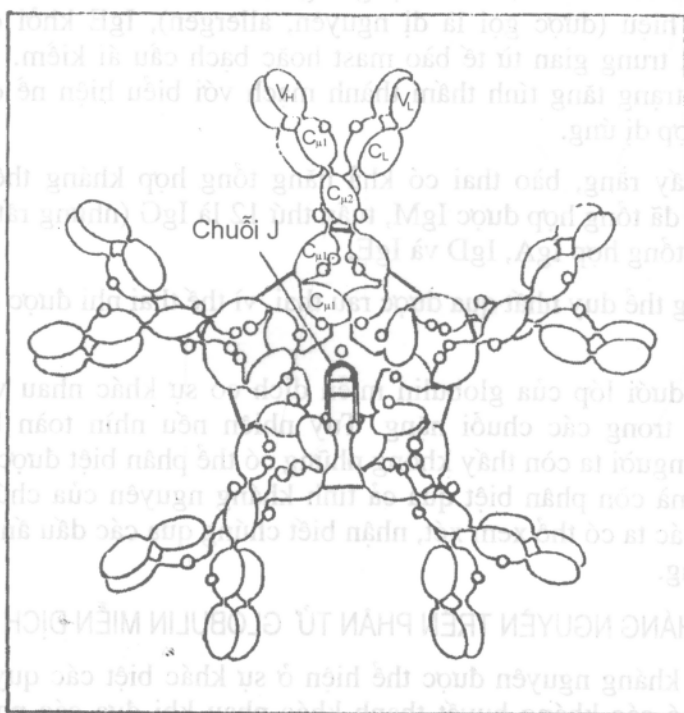
Về cấu trúc, IgM có 5 đơn vị cơ bản hợp thành, giống hình sao 5 cánh, các đơn vị nối với nhau bởi chuỗi J. IgM có hằng số lắng 19S và trọng lượng phân tử khoảng 900.000.

Do có 5 F(ab)₂ chia ra 5 phía nên phân tử IgM có háo tính cao trong việc kết hợp với các quyết định kháng nguyên và thuận tiện trong việc tạo phản ứng ngưng kết hoặc ngưng tụ.

IgM có khả năng liên kết bổ thể mạnh nhất vì nó luôn đáp ứng yêu cầu của bổ thể là có hai Fc nằm kề nhau.

Khi có kháng nguyên xâm nhập IgM là loại xuất hiện đầu tiên, vì vậy nó có vai trò quan trọng trong những trường hợp nhiễm khuẩn sớm; IgG xuất hiện muộn hơn và sẽ thay thế cho IgM.

Trong sự phát triển của lympho bào B, IgM và IgD là 2 globulin miễn dịch chủ yếu xuất hiện trên màng lympho B. Đặc biệt phân tử IgM xuất hiện sớm hơn. Vì vậy nó còn là một dấu hiệu để nhận biết giai đoạn biệt hóa của lympho B. Tuy nhiên IgM xuất hiện trên màng tế bào không phải là dạng pentamer mà là dạng monomer (1 đơn vị 4 chuỗi peptid), nó có một đoạn kỵ nước gắn vào đầu C tận cùng của chuỗi nặng giúp cho việc neo phân tử vào màng tế bào. SIgM cũng chính là receptor kháng thể chủ yếu mà lympho B dùng để nhận biết kháng nguyên khởi đầu cho một đáp ứng miễn dịch.



Hình IV.9. Cấu trúc của IgM

2.3.4. Globulin miễn dịch D (ký hiệu IgD)

IgD chỉ chiếm 1% tổng lượng Ig huyết thanh, nồng độ khoảng 3mg/100 ml. IgD là một monomer có trọng lượng phân tử xấp xỉ 180.000 và hằng số lắng là 7-8S.

Vùng bản lề của IgD tương đối dài nên mặc dù được bao che đến mức nào đó bởi các nhóm carbohydrat, IgD vẫn là lớp độc nhất trong các lớp globulin miễn dịch dễ bị thoái hóa bởi enzyme tiêu protein, phải chăng đó là lý do giải thích cho nửa đời sống ngắn ngủi của nó (2 - 8 ngày).

Cho đến nay chức năng chính của IgD vẫn chưa được xác định rõ. Người ta thường thấy nó tăng trong những bệnh nhiễm khuẩn mạn, nhưng không đặc hiệu cho loại nào.

Cũng như IgM, IgD là lớp globulin miễn dịch xuất hiện sớm trên màng lympho B và cũng là một receptor nhận diện kháng nguyên như SIgM.

2.3.5. Globulin miễn dịch E (ký hiệu IgE)

IgE chiếm 0.004% tổng lượng huyết thanh, cũng như IgG, IgD, IgE chỉ tồn tại dưới dạng monomer, trọng lượng phân tử khoảng 190.000 (8S). Nồng độ của IgE trong huyết thanh là 0,05 mg/100 ml. IgE (còn được gọi là reagin) là kháng thể ái tế bào, nó có khả năng cố định nhanh chóng lên mặt tế bào mast và bạch cầu ái kiềm. Trên màng tế bào mast và bạch cầu ái kiềm có một receptor có ái tính cao với phần Fc của IgE cụ thể hơn giữa domain Ce2 và Ce3, đó là một giải gồm 76 acid amin. Khi IgE kết hợp với kháng nguyên đặc hiệu (được gọi là dị nguyên, allergen), IgE khởi động việc giải phóng các hóa chất trung gian từ tế bào mast hoặc bạch cầu ái kiềm. Đó là nguyên nhân dẫn đến tình trạng tăng tính thấm thành mạch với biểu hiện nề đỏ như thường thấy ở các trường hợp dị ứng.

Người ta thấy rằng, bào thai có khả năng tổng hợp kháng thể rất sớm, vào khoảng tuần thứ 10 đã tổng hợp được IgM, tuần thứ 12 là IgG (nhưng rất ít). Bào thai không có khả năng tổng hợp IgA, IgD và IgE.

IgG là kháng thể duy nhất qua được rau thai, vì thế thai nhi được hưởng IgG của mẹ.

Các lớp và dưới lớp của globulin miễn dịch có sự khác nhau về cấu trúc, về trình tự acid amin trong các chuỗi nặng. Tuy nhiên nếu nhìn toàn bộ cả phân tử globulin miễn dịch người ta còn thấy không những có thể phân biệt được globulin miễn dịch qua trình tự, mà còn phân biệt qua cả tính kháng nguyên của chúng do trình tự sinh ra, nói cách khác ta có thể xem xét, nhận biết chúng qua các dấu ấn kháng nguyên khác nhau của chúng.

2.4. CÁC DẤU ẤN KHÁNG NGUYÊN TRÊN PHÂN TỬ GLOBULIN MIỄN DỊCH

Các dấu ấn kháng nguyên được thể hiện ở sự khác biệt các quyết định kháng nguyên, vì thế sẽ có các kháng huyết thanh khác nhau khi đưa các phân tử globulin miễn dịch vào cơ thể khác gen cùng loài hoặc khác loài. Dựa vào sự khác biệt các quyết định kháng nguyên có thể chia chúng ra thành 3 loại:

2.4.1. Khác biệt isotyp: nó đặc thù cho từng loài

Trên mọi cá thể của cùng một loài, ở tất cả mọi chuỗi nặng hay chuỗi nhẹ của một lớp globulin miễn dịch nào đó có cùng một số nhóm quyết định kháng nguyên. Những quyết định kháng nguyên này được gọi là isotyp. Ví dụ trên chuỗi gamma của tất cả mọi người có một số quyết định kháng nguyên giống nhau và huyết thanh thử miễn dịch chống các quyết định này sẽ kết hợp với tất cả các phân tử IgG của người. Trong việc phân tích isotyp người ta đã thấy chính phần hằng định của từng chuỗi polypeptid quyết định tính đặc hiệu typ này.

2.4.2. Khác biệt allotyp: loại đặc thù cho từng nhóm cá thể

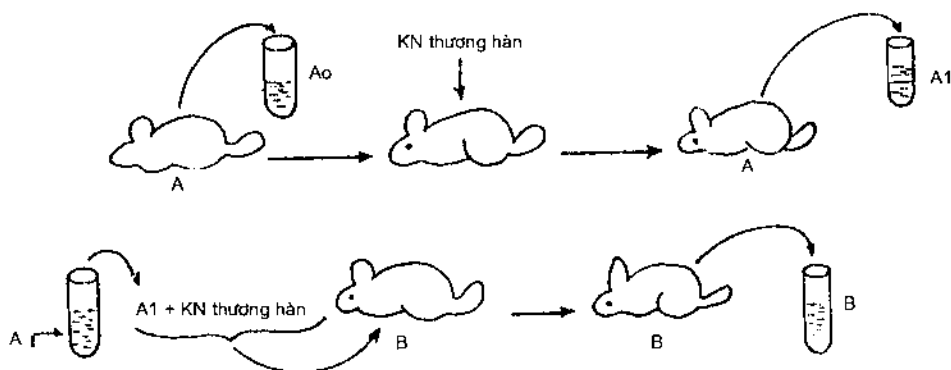
Ở một số cá thể mà không phải tất cả, trong cùng một loài, ở chuỗi nặng hay chuỗi nhẹ k có một số nhóm quyết định kháng nguyên có tính di truyền cá thể, chúng xác định loại allotyp. Ví dụ ở chuỗi nhẹ kappa vùng hằng định (C_K) ở vị trí 191 nếu là leucin thì cá thể ấy có quyết định cho allotyp km (1.2); nếu là valin thì có allotyp km (3) (km: kappa mark, trước đây gọi là allotyp Inv). Đến nay người ta đã phát hiện được 25 nhóm quyết định allotyp trên chuỗi gamma và được gọi là dấu ấn Gm (Gamma mark) khu trú chủ yếu ở phần Fc. Mỗi lớp phụ của IgG có các dấu ấn allotyp riêng, chúng được kiểm soát bởi các gen allen đồng trội. Cá thể đồng hợp tử có một quyết định allotyp nhất định trên tất cả các phân tử IgG của một lớp phụ. Trong khi đó ở cá thể dị hợp tử quyết định này có trên xấp xỉ một nửa số phân tử IgG trong một lớp phụ.

Trong chuỗi α của phân lớp phụ IgA₂ có hai loại quyết định allotyp, một số cá thể có dấu ấn A2m (1) một số khác có dấu ấn A2m (2) (Am: Alpha mark).

2.4.3. Khác biệt idiotyp: loại đặc thù cho từng dòng globulin miễn dịch

Năm 1963 Oudin phát hiện ra typ này trong thí nghiệm sau: lấy 2 thỏ A và B cùng chủng tức giống nhau về bộ gen. Trước khi gây miễn cảm con A với kháng nguyên thương hàn, lấy máu ký hiệu là Ao, sau khi đã có kháng thể chống thương hàn, lấy máu lần nữa, ký hiệu là A1. Cho huyết thanh A1 kết hợp với kháng nguyên thương hàn thành phức hợp miễn dịch rồi tiêm cho thỏ B. Khi con B đã được miễn cảm thì thấy huyết thanh của nó chỉ phản ứng với A1 chứ không với Ao và cũng không phản ứng với bất kỳ một huyết thanh của thỏ nào khác cũng đã được miễn cảm với kháng nguyên thương hàn. Như vậy thỏ B có kháng thể chống đặc hiệu với kháng thể A chống thương hàn, tức là chống phần đặc hiệu của nó. Nói một cách khác, khu vực cực kỳ thay đổi, tức là phần mới xuất hiện để chống nhóm quyết định của kháng nguyên thương hàn đã trở thành nhóm quyết định kháng nguyên mới, để miễn cảm thỏ B sinh ra kháng thể chống lại. Kháng thể B chống kháng thể A1 chống thương hàn được gọi là kháng thể idiotyp.

Thí nghiệm của Oudin



Hình IV.10. Tạo kháng thể idiotyp (thí nghiệm Oudin)

Kết quả: $B + A_o$: không phản ứng

$B + A_1$: phản ứng (+)

$B + \text{huyết thanh thử khác}$: không phản ứng

Kết luận: thử B có kháng thể chống idiotyp A

Theo N.Jerne thì sự kiện này diễn ra trong cơ thể bình thường cũng ví như một người đứng trước hai cái gương song song thấy hình của mình phản chiếu đi phản chiếu lại cho đến những hình ảnh sau mờ dần không thấy rõ nữa. Đó chính là lý thuyết "tương tác mạng lưới idiotyp" mà ông nêu ra đã được giải thưởng Nobel năm 1984 trong điều hòa miễn dịch.

2.5. CHỨC NĂNG SINH HỌC CỦA GLOBULIN MIỄN DỊCH

Chức năng sinh học của phân tử Ig trong hệ thống miễn dịch là nhận biết "cái lạ" và tác động trên "cái lạ" đó.

Vùng V là vị trí của phân tử Ig làm nhiệm vụ nhận biết "cái lạ" còn vùng C làm nhiệm vụ tương tác với các phân tử, tế bào khác để hoàn thành một cách có hiệu quả việc loại trừ yếu tố lạ.

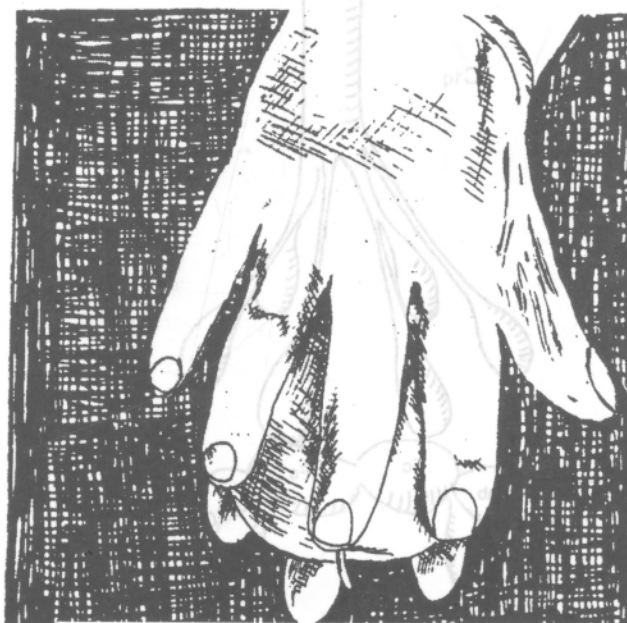
2.5.1. Chức năng nhận biết

Chức năng nhận biết được thực hiện thông qua việc phân tử Ig kết hợp đặc hiệu với nhóm quyết định kháng nguyên. Vị trí kết hợp nằm ở vùng V của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, đầu tận cùng - NH_2 . Nghiên cứu bằng nhiễu xạ tia X cấu trúc không gian của vùng V, chính xác hơn là domain V. Người ta thấy ở đó chuỗi polypeptid được gấp lại và tạo ra cấu trúc nếp gấp, trong đó những đoạn tương đối ổn định xen giữa những vòng cực kỳ thay đổi. Những vòng này cụm sát lại gần nhau ở đầu mút tạo ra một cái túi để trong đó các phân tử nhỏ của nhóm quyết định kháng nguyên có thể lọt khít vào. Ta có thể hình dung vị trí kết hợp kháng nguyên tạo ra bởi những vòng cực kỳ thay đổi ở domain V của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ như 3 ngón tay của mỗi bàn tay. Mỗi ngón tay biểu diễn một vòng cực kỳ thay đổi để giữ lấy một quả táo, hình ảnh tượng trưng cho một nhóm quyết định kháng nguyên.

Phân tử Ig monomer với cấu trúc đối xứng nên có 2 vị trí kết hợp kháng nguyên hoàn toàn giống nhau. Điều này cũng phù hợp với quan niệm hình thành kháng thể. Một clon tế bào plasma chỉ chuyên sản xuất một loại kháng thể đặc hiệu với một nhóm quyết định kháng nguyên. Như vậy cho mỗi nhóm quyết định kháng nguyên (epitop) sẽ có một bề mặt phù hợp được tạo ra ở các domain V (paratop). Sự phù hợp này là do sự có mặt và trình tự của từng acid amin ở vùng cực kỳ thay đổi cũng như cấu trúc không gian của nó.

Xét toàn bộ phân tử Ig người ta còn thấy có những cấu trúc khác hỗ trợ: domain V được nối với domain C (C_L hoặc C_H1) bằng một đoạn peptid gọi là đoạn khớp. Đoạn này làm tăng tính mềm mại giữa hai domain, chúng có thể quay tương đối với nhau. Domain C_L và C_H1 liên hợp chặt chẽ với nhau có vai trò như một cái neo giữ domain V. Đoạn giữa C_H1 và C_H2 cực kỳ dễ uốn, nó làm mảnh Fab có thể thay đổi góc quay và vòng quay quanh chuỗi peptid bản lề. Với cấu trúc như vậy, phân tử Ig dễ dàng trong việc kết hợp với kháng nguyên đặc hiệu.

Nhờ khả năng kết hợp đặc hiệu mà Ig có thể tác động trực tiếp lên kháng nguyên. Ví dụ trường hợp trung hòa độc tố hòa tan do vi khuẩn tiết ra. Bằng cách kết hợp với các quyết định kháng nguyên nằm trong hoặc gần vị trí hoạt động của độc tố, các phân tử Ig phong bế phản ứng của độc tố với cơ chất. Nếu kết hợp xảy ra với các quyết định kháng nguyên nằm xa vị trí hoạt động, nó sẽ làm thay đổi cấu hình không gian của độc tố do đó có thể làm thay đổi hoạt tính và độc tố không thể bám vào tế bào của tổ chức đích. Tác dụng trực tiếp cũng có thể xảy ra khi 2 cánh Fab của phân tử Ig tạo ra mạng lưới ngưng kết, ngưng tụ đối với vi khuẩn) nấm, ký sinh trùng... Nhờ đó hạn chế khả năng gây bệnh của chúng.



Hình IV.11. Mô phỏng sự kết hợp kháng nguyên (quả táo) với kháng thể (những ngón tay của 2 bàn tay)

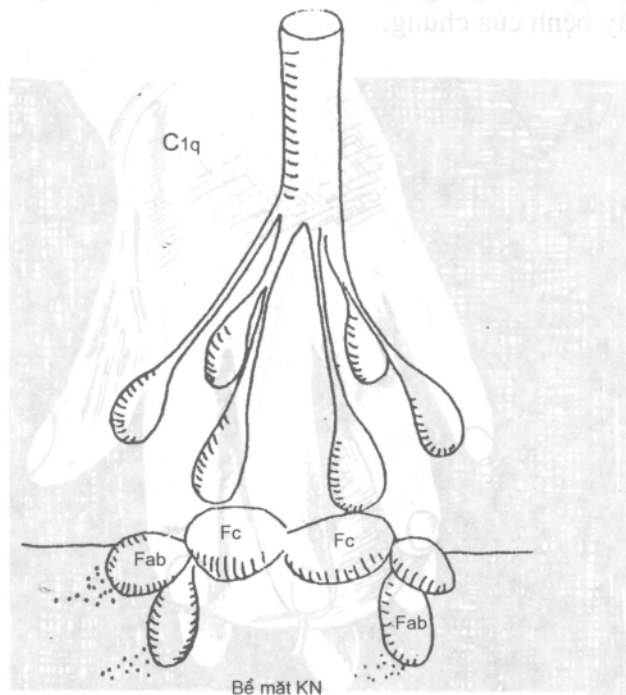
Cũng tương tự, IgA tiết ở đường tiêu hóa có vai trò ngăn các vi khuẩn bám vào màng nhầy, vì vậy hạn chế chúng phát triển, IgA cũng hạn chế các phân tử protein còn nguyên vẹn lọt từ ruột vào máu do tạo thành phức hợp kháng nguyên - kháng thể để tiếp theo phức hợp này bị các enzyme tiêu hủy.

2.5.2. Các chức năng sinh học thứ phát có hiệu quả

Các chức năng sinh học có hiệu quả khác của Ig được xem như chức năng thứ phát, vì nó xảy ra sau khi domain V kết hợp đặc hiệu với kháng nguyên. Các chức năng này thực hiện thông qua trung gian mảnh Fc của phân tử Ig.

a) Hoạt hóa bổ thể

Kháng thể kết hợp đặc hiệu với kháng nguyên hình thành phức hợp kháng nguyên - kháng thể. Việc kết hợp với kháng nguyên đã làm thay đổi cấu hình không gian của phân tử Ig và bộc lộ vị trí kết hợp bổ thể. Khả năng hoạt hóa bổ thể chỉ có ở IgG và IgM, nhưng không phải tất cả đều như nhau, mà phụ thuộc vào cấu trúc, với IgG lần lượt như sau: IgG3, IgG1 và IgG2; IgG4 hầu như không có khả năng hoạt hóa bổ thể. Người ta thấy vùng bản lề của γ_3 gồm 70 acid amin dài gấp 4 lần vùng bản lề γ_1 . Chiều dài và tính mềm mại của vùng bản lề có liên quan chặt chẽ với khả năng hoạt hóa bổ thể. Song với IgG để hoạt hóa được bổ thể nó cần có hai phân tử kết hợp với hai quyết định kháng nguyên nằm kề nhau trên mặt tế bào. Điều này không đòi hỏi cho IgM vì bản thân IgM đã tự thỏa mãn, nó luôn có 2 Fc ở kề nhau, IgM là Ig hoạt hóa bổ thể mạnh nhất.



Hình IV.12. Mô hình 2 phân tử Ig kết hợp với C1q

Cũng như IgG, IgM tự do ở trạng thái phẳng, các mảnh $F(ab)_2$ nằm trên cùng mặt phẳng với Fc. Khi Fab gắn kháng nguyên cả phân tử IgG và IgM sẽ chuyển dạng. Lúc đó cánh $F(ab')_2$ trật ra khỏi mặt phẳng ban đầu. Sự chuyển dạng này làm lộ ra vị trí gắn C1q trên domain C γ 2 của IgG và domain C μ 3 của IgM, bước mở màn cho hoạt hóa bổ thể với hàng loạt phản ứng (xem phần bổ thể).

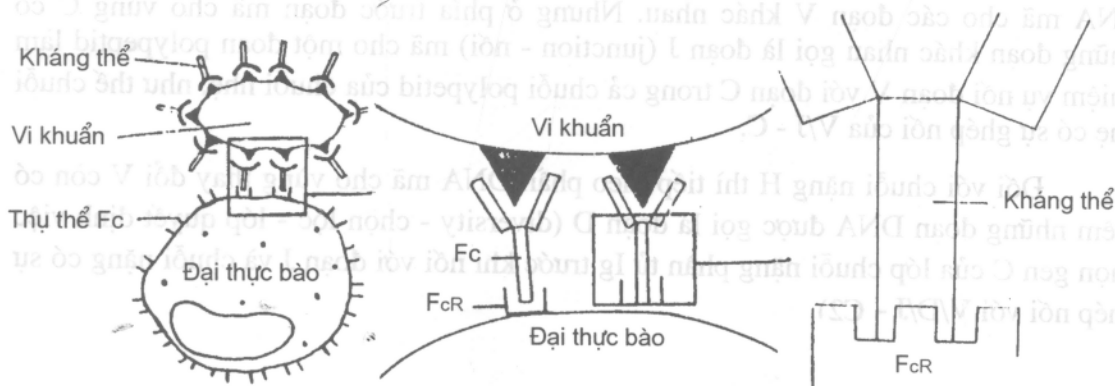
Kết quả, nếu kháng nguyên là tế bào, vi khuẩn thì chúng sẽ bị chọc thủng và dung giải. Bên cạnh đó những sản phẩm sinh ra trong quá trình hoạt hóa bổ thể (C3a, C5a) còn tác động trực tiếp hoặc thông qua tế bào mast làm tăng tính thấm thành mạch, mảnh C5a còn có tác dụng thu hút bạch cầu, C3b giúp cho quá trình thực bào tốt hơn.

b) Tương tác với các tế bào khác

Phần Fc của phân tử Ig thuộc một số lớp và dưới lớp có khả năng gắn với một số tế bào khác như:

- Các phân tử IgE, IgG1, IgG3, IgG4: có khả năng gắn lên bề mặt tế bào mast và bạch cầu ái kiềm thông qua những receptor của chúng với phần Fc. Khi Fab của những Ig này kết hợp với kháng nguyên sẽ hoạt hóa các tế bào này làm các hạt bên trong tế bào phóng thích các hóa chất trung gian như serotonin, histamin... Các chất hoạt mạch này sẽ làm tăng tính thấm của mao mạch, co cơ trơn, do đó kháng thể trong máu và các tế bào thực bào dễ dàng lọt qua thành mạch để tới nơi có kháng nguyên xâm nhập.

- Các đại thực bào và bạch cầu trung tính cũng có receptor với phần Fc của các phân tử IgG và IgM. Nếu kháng nguyên là vi khuẩn hay đơn bào đã phủ bởi IgG và IgM thì chúng dễ bị các tế bào thực bào bắt và nuốt. Đại thực bào và bạch cầu trung tính không chỉ có receptor với phần Fc mà còn có receptor với bổ thể và vì vậy khả năng thực bào sẽ tăng cường, nếu các phân tử IgG và IgM có gắn bổ thể. Hiện tượng này được gọi là "opsonin hóa".



Hình IV.13. Hiện tượng opsonin hoá (hình bên phải là sự phóng đại một phần hình bên trái)

Theo cách ấy, tế bào NK do có receptor với phần Fc của phân tử IgG nên nó có thể dễ dàng tiếp cận và tiêu diệt tế bào đích. Đó là cơ chế của hiện tượng độc tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC: antibody dependent cellular cytotoxicity)

Tóm lại phân tử Ig có phần Fab đã nhận biết, kết hợp đặc hiệu với kháng nguyên lạ. Trên cơ sở đó kháng nguyên bị tập trung, khu trú lại, hơn thế nữa, thông qua phần Fc, các phân tử, tế bào khác được huy động đến, kết quả dưới hình thức một ổ viêm đặc hiệu: kháng nguyên lạ sẽ bị loại trừ một cách mạnh mẽ và có hiệu quả.

3. CƠ SỞ GEN HỌC GIẢI THÍCH TÍNH ĐA DẠNG CỦA GLOBULIN MIỄN DỊCH

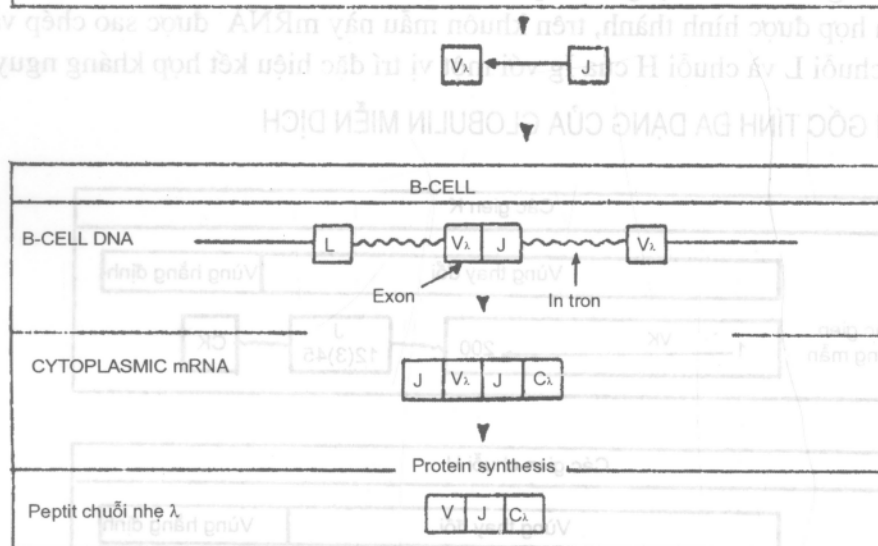
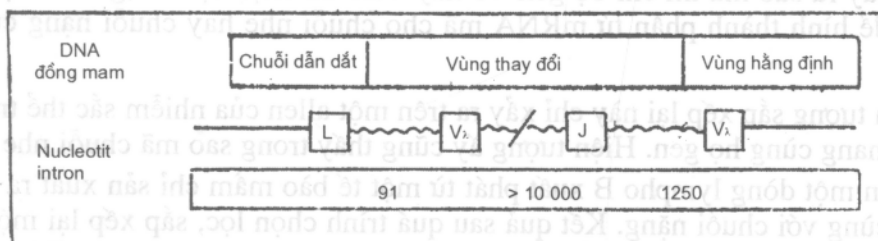
Trong đời sống của mình, cơ thể có thể gặp vô số các kháng nguyên có trong tự nhiên. Hệ thống miễn dịch có nhiệm vụ nhận biết chúng, tạo ra các kháng thể đặc hiệu tương ứng cho từng kháng nguyên. Tại sao cơ thể có thể tổng hợp được một lượng lớn kháng thể như vậy. Câu hỏi này đã dần được trả lời nhờ những thành tựu về sinh học, miễn dịch và đặc biệt là trong việc tìm hiểu cấu trúc cũng như cơ sở gen học cho quá trình tổng hợp globulin miễn dịch.

3.1. QUYẾT ĐỊNH GEN CỦA GLOBULIN MIỄN DỊCH

Từ những nghiên cứu về gen học cho sự sản xuất kháng thể, người ta thấy rằng, để mã hóa cho từng chuỗi nhẹ L (k hoặc λ) và từng chuỗi nặng H của Ig có sự tham gia của nhiều cụm gen trên ba nhiễm sắc thể khác nhau (ở người là nhiễm sắc thể 2, 14 và 22). Trên các nhiễm sắc thể này thông tin mã cho protein Ig bị phân tán dọc theo chiều dài chuỗi DNA, tùy trường hợp trong đó sẽ có những đoạn được sao gọi là exon, chúng ngắt quãng bởi những đoạn không sao mã gọi là intron. Những intron sau đó bị loại khỏi sự sao mã, những exon được ghép nối lại để cho một DNA hoàn chỉnh. Cho đến nay đã có nhiều hiểu biết về quá trình ghép nối này.

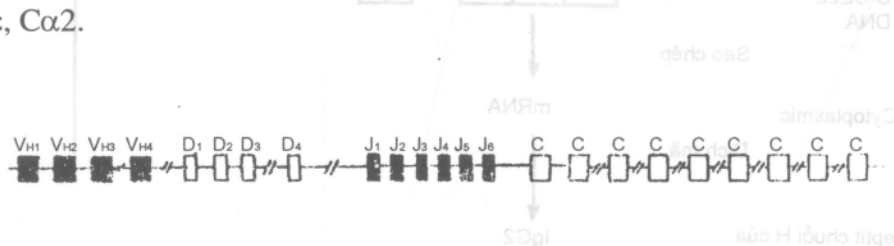
Với chuỗi nhẹ k và λ đều có một V và một C, ngay trước gen mã cho vùng V có một đoạn gen nhỏ L (leader - dẫn dắt) mã cho một polypeptid gắn vào đầu N của chuỗi nhẹ làm nhiệm vụ vận chuyển Ig theo hệ thống màng tế bào phía sau là những đoạn DNA mã cho các đoạn V khác nhau. Nhưng ở phía trước đoạn mã cho vùng C có những đoạn khác nhau gọi là đoạn J (junction - nối) mã cho một đoạn polypeptid làm nhiệm vụ nối đoạn V với đoạn C trong cả chuỗi polypeptid của chuỗi nhẹ, như thế chuỗi nhẹ có sự ghép nối của V/J - C.

Đối với chuỗi nặng H thì tiếp theo phân DNA mã cho vùng thay đổi V còn có thêm những đoạn DNA được gọi là đoạn D (diversity - chọn lọc - lớp quyết định việc chọn gen C của lớp chuỗi nặng phân tử Ig trước khi nối với đoạn J và chuỗi nặng có sự ghép nối với V/D/J - C2).



Hình IV.14. Sự sắp xếp chọn lọc gen chuỗi nhẹ

Về trình tự, các đoạn DNA mã cho các lớp và dưới lớp chuỗi nặng khác nhau, người ta thấy chúng được sắp xếp như sau theo thứ tự C_μ, C_δ, C_γ3, C_γ1, C_α1, C_γ2, C_γ4, C_ε, C_α2.



Hình IV.15. Trình tự sắp xếp của các gen mã cho các lớp và dưới lớp chuỗi nặng

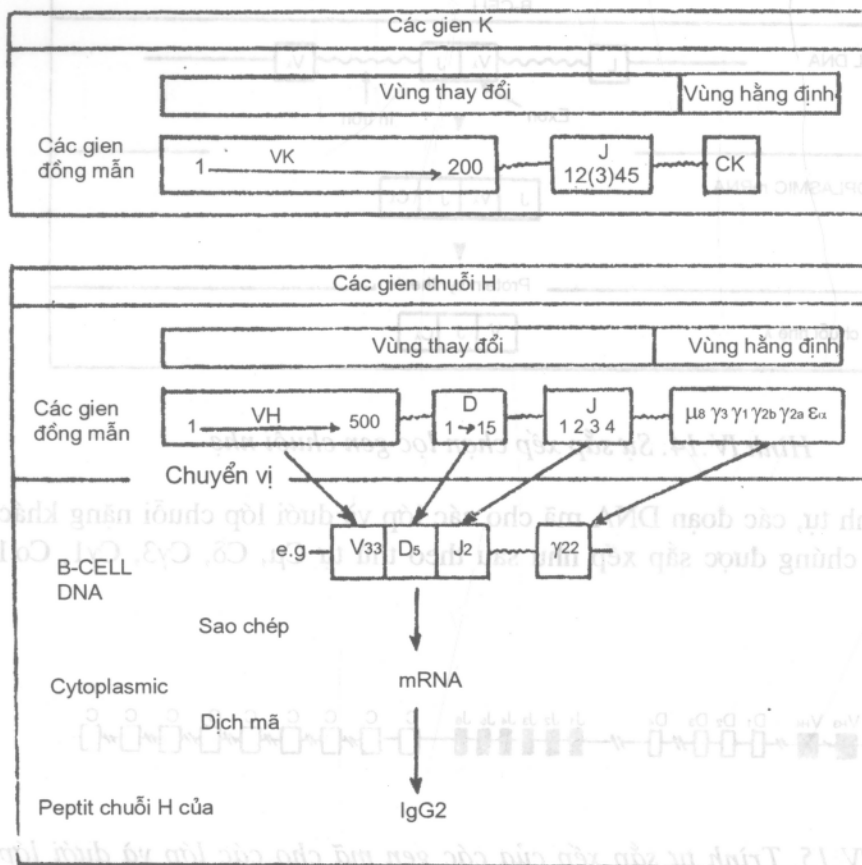
3.2. SỰ SẮP XẾP LẠI CÁC GEN

Tại một thời điểm nhất định trong quá trình biệt hóa của tế bào B có một sự sắp xếp lại các gen trong locus chuỗi nặng và một trong hai locus chuỗi nhẹ. Chúng xảy ra độc lập với nhau nhưng theo một trình tự chung. Có một sự chọn lọc xảy ra để một gen V tiếp cận với một gen J thông qua sự loại trừ phần DNA giữa hai gen ấy tạo nên một bộ gen VJ cho vùng thay đổi V chuỗi nhẹ và bộ gen VDJ cho vùng thay đổi V chuỗi

nặng, khi xảy ra sao mã thì chỉ bộ gen VJ hay VDJ đã chọn lọc cùng với đoạn gen được sao, để hình thành phân tử mRNA mã cho chuỗi nhẹ hay chuỗi nặng của phân tử Ig.

Hiện tượng sắp xếp lại này chỉ xảy ra trên một allen của nhiễm sắc thể trong cặp hai cái có mang cùng họ gen. Hiện tượng ấy cũng thấy trong sao mã chuỗi nhẹ (k hoặc λ). Cho nên một dòng lympho B xuất phát từ một tế bào mầm chỉ sản xuất ra một typ chuỗi nhẹ cùng với chuỗi nặng. Kết quả sau quá trình chọn lọc, sắp xếp lại một khuôn DNA thích hợp được hình thành, trên khuôn mẫu này mRNA được sao chép và để sau đó mã cho chuỗi L và chuỗi H của Ig với một vị trí đặc hiệu kết hợp kháng nguyên.

3.3. NGUỒN GỐC TÍNH ĐA DẠNG CỦA GLOBULIN MIỄN DỊCH



Hình IV.16. Gen mã cho các peptid chuỗi nặng và chuỗi k ở chuột

Nhờ việc sắp xếp lại các gen của mình, các lympho B đã sản xuất được các kháng thể đặc biệt cho từng kháng nguyên. Song lượng kháng nguyên mà cơ thể đã và có thể sẽ gặp là vô cùng lớn, vậy bằng cách nào cơ thể có đủ lượng kháng thể tương ứng. Với những hiểu biết hiện nay người ta đã có những cơ sở để giải thích tính đa dạng này của Ig.

Chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của Ig được biểu hiện trong dòng mầm bởi một số cụm gen, trong khi sắp xếp lại những gen này để tạo ra những tế bào có thẩm quyền miễn dịch, việc nối V – J, V - D và D – J là ngẫu nhiên và sẽ tạo ra các kết hợp V x J mã cho vùng V chuỗi nhẹ và V x D x J mã cho vùng V chuỗi nặng.

Khi nghiên cứu chuỗi nhẹ k và chuỗi nặng H của chuột nhắt, người ta thấy có khoảng 200 gen V_K , 4 gen J_K và 500 V_H , 15 D_H , 4 J_H .

Các gen vùng C chỉ có một bản sao đơn cho mỗi lớp và dưới lớp. Việc tổ hợp ngẫu nhiên bất kỳ V_k với J_k , và V_H với D_H , rồi sau đó với J_H , trong mỗi cụm gen sẽ sản sinh ra khoảng 3.10^4 chuỗi nặng và 800 chuỗi nhẹ k của Ig. Tổ hợp ngẫu nhiên tiếp theo của các chuỗi nặng và chuỗi nhẹ sẽ tạo ra một lượng lớn đáng kể tính đặc hiệu của $2,4.10^7$ phân tử Ig.

Bảng IV.1

Globulin miễn dịch (nghiên cứu trên chuột nhắt)		
	Chuỗi nặng	Chuỗi nhẹ
- Số gen mã cho vùng V	500 (> 1000 ở người)	200 (300 ở người)
- Số gen mã cho vùng D	15	
- Số gen mã cho vùng J	4	4
Kết nối lại	V x D x J	V x J
	$500 \times 15 \times 4$	200×4
	$= 3.10^4$	$= 800$
Khả năng tổ hợp	$2,4 \times 10^7$	

(theo Gorman J., Hunkappiler T. và Hoodl 1986)

Tóm lại các tế bào có thẩm quyền miễn dịch, sau khi nhận biết kháng nguyên nhờ các Ig bề mặt đã sắp xếp lại bộ gen của mình. Kết quả các tiền lympho B thông qua quá trình tăng sinh, biệt hóa rồi trở thành tế bào plasma mà trong đó có sự chọn lọc, sắp xếp tổ hợp lại các gen để sản xuất ra kháng thể đặc hiệu. Bằng cách này các tế bào lympho chịu sự biến dị thân với tần suất cao tác động lên vùng V và làm tăng ái tính của đáp ứng kháng thể. Với phương thức như thế từ một lượng gen có hạn, các tế bào có thẩm quyền miễn dịch có thể tạo ra một lượng vô cùng lớn các kháng thể đặc hiệu cho bất kỳ một kháng nguyên nào trong vô vàn các kháng nguyên có trong tự nhiên.

CHỨC NĂNG KHÁNG THỂ

MỞ ĐẦU

Sự kết hợp đặc hiệu với kháng nguyên chỉ là một trong những chức năng của kháng thể, bên cạnh các chức năng khác như: hoạt hóa bạch cầu, hoạt hóa bổ thể, hoạt hóa cơ chế vận chuyển qua màng tế bào...vân vân.

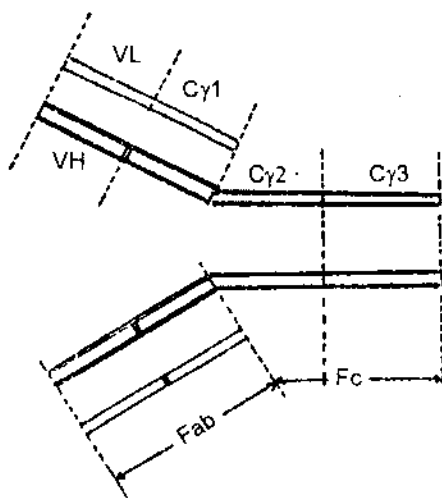
Chức năng của kháng thể - nay gọi là Ig - có liên quan chặt chẽ với cấu trúc, do cấu trúc kháng thể qui định.

- Đoạn Fab :

Có chức năng kết hợp đặc hiệu với kháng nguyên (KN), làm bất hoạt nó, mà các kết quả lý - hóa đã được nghiên cứu và ứng dụng trong nhiều kỹ thuật miễn dịch.

- Đoạn Fc

Nối hai đoạn Fab với nhau, có chức năng kết hợp với thụ thể trên mặt tế bào (hoặc phân tử), khởi động các cơ chế hoạt hóa: bạch cầu, bổ thể. Như vậy, kháng thể có chức năng hoạt hóa hệ miễn dịch không đặc hiệu.



Hình V.1. Cấu trúc kháng thể (ở đây là mô hình IgG) liên quan đến chức năng của nó. VH-+ VL kết hợp kháng nguyên $C\gamma 1$ kết hợp bổ thể ($C4b$); $C\gamma 2$ kết hợp bổ thể ($C1q$); $C\gamma 3$ kết hợp vào thụ thể bạch cầu, đại thực bào; $C\gamma 2 + C\gamma 3$ kết hợp với tế bào nuôi (ở nhau thai), tế bào K, bạch cầu trung tính... (xem chi tiết ở trong bài)

Fab và Fc không hoạt động riêng rẽ, mà có sự quan hệ phối hợp rất chặt chẽ. Ví dụ: Khi Fab tách khỏi Fc (bằng enzyme) thì nó vẫn kết hợp được với kháng nguyên, nhưng sẽ

không gây được kết tủa, ngưng kết. Ví dụ khác: IgE thường gắn phần Fc vào thụ thể của bạch cầu mast nhưng khi phần Fab của nó kết hợp với kháng nguyên thì tế bào mast mới giải phóng các yếu tố gây viêm.

Nói tổng quát, các kháng thể (Ig) có chức năng bất hoạt một cách đặc hiệu kháng nguyên gây bệnh, đồng thời hoạt hóa các cơ chế miễn dịch không đặc hiệu của cơ thể, qua đó thực hiện sự kết hợp chặt chẽ miễn dịch đặc hiệu và không đặc hiệu.

1. CHỨC NĂNG NHẬN BIẾT VÀ KẾT HỢP KN (CỦA FAB)

1.1. ĐẠI CƯƠNG

1.1.1. Ba đặc tính của phản ứng kết hợp KN-KT

a) Sự kết hợp là thuận nghịch

Không phải là phản ứng hóa học, do vậy sau khi kết hợp và phân ly thì cấu trúc hóa học của KN hoặc KT hầu như không thay đổi. Một ứng dụng là thay đổi pH để tách ra kháng thể tinh khiết từ phức hợp KN - KT gắn vào giá đỡ trong cột sắc ký.

b) Sự kết hợp là đặc hiệu

Nói chung, KT do KN nào tạo ra chỉ kết hợp đặc hiệu với kháng nguyên ấy. Tính chất này được ứng dụng rộng rãi để phát hiện và định lượng nhiều chất nếu người ta tạo được KT chống chất đó.

c) Phản ứng tạo nhiệt

Nhiệt giải phóng ra từ 2,0 - 4,0 Kcal/mol. Các KT gọi là 'lạnh' có thể phóng ra 30 - 40 Kcal/mol, kết hợp rất yếu với KN ở 37°C; trái lại các KT nóng (như KT chống Rh) thì tỏa nhiệt kém (2-10 Kcal/mol) nhưng lại phản ứng tốt với KN ở nhiệt độ 37°C.

1.1.2. Paratop và epitop

a) Paratop

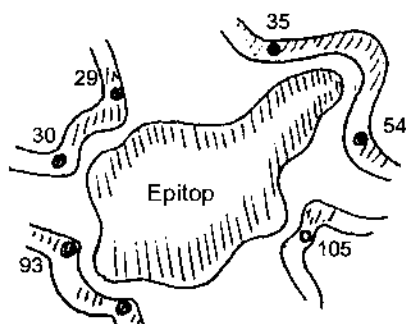
Là vị trí trên bề mặt KT sẽ trực tiếp kết hợp với một vị trí nhất định trên bề mặt KN (gọi là epitop). Như đã biết, paratop nằm ở đầu tự do của Fab (đầu kia của Fab nối với Fc) thuộc vùng thay đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ (VH và VL).

Hãy hình dung một người dùng các ngón tay (của hai bàn tay) để giữ quả táo (hay quả bưởi) trong không gian, để ví sự kết hợp KN-KT (xem hình vẽ) lúc đó chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của Fab là hai cánh tay, VH và VL là hai bàn tay, còn paratop là các ngón tay (trực tiếp giữ quả bưởi), ta thấy ít nhất phải có 3 paratop do VH và VL góp vào mới giữ được quả bưởi.

b) Cấu trúc paratop

Paratop không phải là một đoạn peptit liên tục, dài, mà chỉ là một (hoặc một số) acid amin nằm cách quãng. Đó là những "điểm" mà paratop tiếp xúc với epitop (xem thêm chương IV, CDR và FR), thông thường có từ 3-6 "điểm" như vậy, ví như phải có ít nhất 3 ngón tay của hai bàn tay để nâng quả bưởi lên. Chẳng hạn, paratop của KT chống vitamin K gồm các acid amin số 35-54, 105 (của V_H) và 29-30, 93-94 (của V_L). Các acid amin khác có

vai trò duy trì cho paratop một cấu hình không gian phù hợp với epitop. Đó là sự cụ thể hóa về mặt hình tượng của khái niệm đặc hiệu, hay khái niệm “khớp” giữa KN và KT.



Hình V.2. Sơ đồ hình tượng paratop của IgG kháng vitamin K (ở xung quanh) và một epitop trên bề mặt phân tử (ở trung tâm). Các con số là vị trí của acid amin trong peptid kháng thể

1.1.3. Các lực liên kết giữa KN-KT (epitop và paratop)

Đó là những lực hóa lý thông thường vẫn gặp trong sự liên kết enzyme với cơ chất (chất nền); hormon với chất mang; hormon với tế bào đích; phân tử có hoạt tính với thụ thể tế bào... Gồm có:

a) Lực hút tĩnh điện

Được thực hiện giữa một nhóm hóa chức mang điện của paratop với một nhóm mang điện khác dấu của epitop. Ví dụ, giữa COO^- và NH_3^+ ... Lực đòi hỏi một khoảng cách thích hợp giữa hai nhóm để đạt trị số tối đa. Nó tỷ lệ nghịch với bình phương khoảng cách (d), vì vậy nếu khoảng cách tăng thì lực giảm đi rất nhanh. Nói khác đi, phân tử KN và KT phải có vị trí gần thì lực hút tĩnh điện mới phát huy tác dụng.

b) Lực của cầu nối hydro

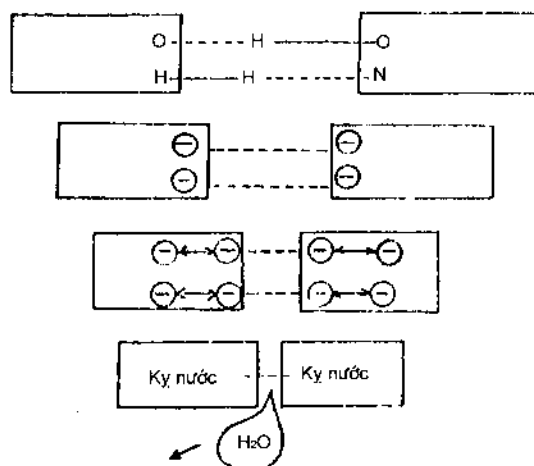
Tạo ra giữa nguyên tử H^+ (trên phân tử KN hoặc KT) với O^- , hoặc với N^- , thực chất đây cũng là lực hút tĩnh điện do vậy cũng phụ thuộc vào khoảng cách

c) Lực liên kết kỵ nước

Một khi hai nhóm kỵ nước nằm đủ gần, thì chúng sẽ liên kết nhau sau khi loại trừ các phân tử nước ở giữa chúng. Người ta cho rằng lực này chỉ phối 50% lực liên kết KN-KT nối chung.

d) Lực Van der Waals

Do sự chuyển động của các điện tử làm cho phân tử trở thành có cực và hút phân tử bên cạnh nếu tiếp cận với lực khác dấu của phân tử này. Khoảng cách có vai trò hết sức to lớn, vì lực này tỷ lệ nghịch với d.



Hình V.3. Hình tượng hoá các lực liên kết KN-KT (giữa epitop và paratop). Vị trí và khoảng cách giữa các nhóm là rất quan trọng. Theo thứ tự từ trên xuống: cầu nối hydro, lực hút tĩnh điện, lực Van der Waall, lực hút kỵ nước.

Có thể có hai nhận xét:

- Các lực nói trên nếu riêng rẽ thì hoàn toàn không đủ mạnh để chống lại va chạm do chuyển động nhiệt (Brown). Để liên kết được KN-KT, các lực phải phối hợp nhau.
- Cấu hình của paratop phải phù hợp cao độ với epitop sao cho các lực đó đồng thời xuất hiện và khoảng cách hai bên phải thích hợp để các lực đó cùng đạt giá trị cao. Đó là bản chất của khái niệm về tính đặc hiệu KN-KT và ái tính giữa chúng.

1.1.4. Tính tạp loại của KT trong một kháng huyết thanh

Mẫn cảm cho con vật bằng một protein tinh khiết (ví dụ: ovalbumin có 10 epitop, hoặc thyroglobulin có 40 epitop) ta thu được kháng huyết thanh chứa các KT “cùng chống lại một KN”, do vậy gọi là kháng huyết thanh đơn đặc hiệu. Tuy nhiên hỗn hợp KT trong kháng huyết thanh này vẫn không thuần nhất về tính đặc hiệu, vì:

- Chúng có các paratop khác nhau, chỉ phù hợp với một epitop nhất định của kháng nguyên. Khi các epitop được giới thiệu trên bề mặt đại thực bào thì các clon khác nhau của hệ lympho sẽ sản xuất các KT chống lại các epitop tương ứng. Do vậy, tính đơn đặc hiệu nói trên có tính tạp loại đa clon.

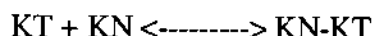
Ngay một tập hợp các KT cùng chống một epitop vẫn có sự tạp loại vì chúng có mức độ đặc hiệu cao thấp khác nhau rất nhiều. Khi gây mẫn cảm liên tục bằng một KN duy nhất chỉ mang một epitop duy nhất (hapten) thì càng về sau, ta càng thu được KT có tính đặc hiệu (ái tính) cao hơn trước. Tuy vậy hỗn hợp KT này vẫn còn tạp loại về mức độ đặc hiệu vì vẫn do các clon lympho bào khác nhau sản xuất ra.

Nếu tách ra một tế bào tạo KT riêng rẽ (thuộc một clon) rồi cho nhân lên, sau khi lai ghép với tế bào u thì clon này sẽ sản xuất các phân tử KT giống nhau hoàn toàn về cấu trúc phân tử, paratop và có cùng mức độ đặc hiệu. Đó là KT đơn clon, không có

trong điều kiện tự nhiên. Việc sản xuất được kháng thể đơn clon (giải thưởng Nobel 1984) là đóng góp lớn của miễn dịch học.

1.1.5. Ái tính của KT với KN (affinity)

Ái tính được biểu thị đặc trưng bằng tổng hợp tất cả các lực liên kết giữa một paratop với một epitop. Muốn nghiên cứu về mặt định lượng ái tính của KT, người ta phải dùng những KN chỉ mang một epitop (tức hapten). Vì phản ứng kết hợp KN-KT là thuận nghịch nên khi trộn KN với KT dù ở tỷ lệ rất thích hợp, ta vẫn thấy một tỷ lệ KN và KT ở dạng tự do, do bị phân ly.



Thoạt đầu, tốc độ của phản ứng kết hợp (thuận) rất cao, nhưng về sau khi đã hiếm KN và KT tự do thì tần số gặp gỡ giữa chúng sẽ giảm, khoảng cách giữa chúng sẽ tăng lên làm cho sự kết hợp giảm đi và tốc độ phân ly (nghịch) sẽ tăng lên vì mật độ phức hợp KN-KT tăng dần (dễ va chạm nhau hơn). Phản ứng tiến tới cân bằng, khi tốc độ kết hợp và phân ly ngang nhau: lúc này nồng độ của phức hợp và của từng cấu phần là không đổi. Nói khác đi, tỷ lệ giữa chúng là ổn định. Ta có :

$$\frac{[KN - KT]}{[KN] \times [KT]} = K$$

K: Hằng số kết hợp, biểu thị bằng lit/mol.

K cũng là ái tính của KT đối với một epitop nhất định của KN. Ta dễ thấy rằng, nếu ái tính cao thì đa số KT nằm trong phức hợp (khiến tử số tăng lên và mẫu số giảm đi, làm cho K tăng theo).

Bảng dưới đây cho thấy hằng số kết hợp (ái tính) giữa KN và KT so với các kết hợp khác. Nó cho thấy tính đặc hiệu cao giữa KN và KT.

Hằng số kết hợp của một số hệ thống.

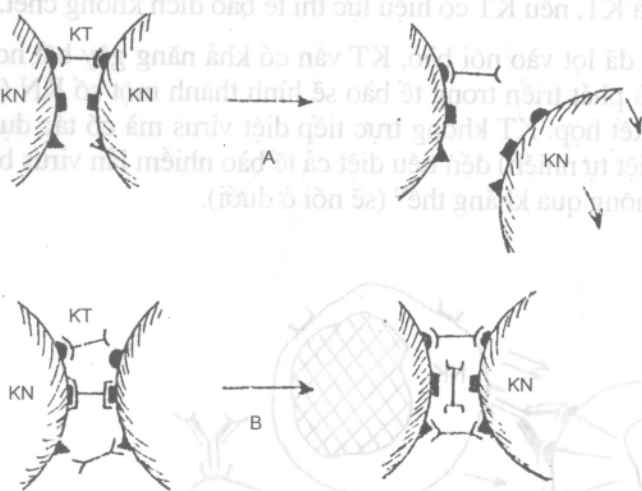
KT ái tính cao/KN:	$10^{10} - 10^{13}$	lit/mol
KT ái tính thấp/KN:	$10^7 - 10^{10}$	lit/mol
Thụ thể tế bào/hormon:	$10^7 - 10^{11}$	lit/mol
Chất tải/hormon:	$10^8 - 10^{10}$	lit/mol
Enzyme/cơ chất (chất nền):	$10^4 - 10^6$	lit/mol
Albumin/thuốc:	$10^4 - 10^6$	lit/mol

1.1.6. Háo tính của kháng thể

Trên thực tế một KN có nhiều epitop cùng một lúc bị nhiều KT kết hợp. Mỗi cặp epitop - paratop đó cũng có lúc bị phân ly, nhưng phân tử KN xét về toàn bộ thì luôn ở trạng thái bị các phân tử KT luân phiên nhau kết hợp. Trường hợp đó, người ta không thể đo được ái tính, mà chỉ đo được háo tính (có ý nghĩa thực tiễn hơn). Háo tính cho biết tốc độ kết hợp KT và KN.

Như trên đã chỉ rõ, ta dễ dàng thấy hao tính phụ thuộc vào số epitop mà phân tử KN mang, đồng thời phụ thuộc vào số hóa trị mà phân tử KT có (IgG có 2, IgA có thể có 4, IgM có 10 hóa trị). Ngoài ra, hao tính còn phụ thuộc pH, lực ion và nhiệt độ môi trường phản ứng. Cuối cùng cố nhiên phụ thuộc vào hằng số kết hợp $K_1, K_2, K_3 \dots$ của $KT_1, KT_2, KT_3, \dots$ với các epitop 1, 2, 3... của KN. Trường hợp này, hao tính không phải là tổng số $K_1 + K_2 + K_3 \dots$ mà được khuếch đại rất lớn: $K_1 \times K_2 \times K_3 \dots$

Ải tính có ý nghĩa lý thuyết, còn hao tính có ý nghĩa thực tiễn. Chẳng hạn ngày nay khi sản xuất kháng huyết thanh chống KN hồng cầu người (A, B) người ta phải tuyển lựa kỹ là IgM (hóa trị 10) để đạt hao tính cao (sao cho chỉ cần 10 giây đồng hồ là toàn bộ hồng cầu phải ngưng kết nếu gặp KT tương ứng).



Hình V.4.

A: Ải tính (kết hợp hoặc phân ly).

B: Hao tính (sự luân phiên kết hợp của các kháng thể với các epitop của kháng nguyên, nhờ vậy lúc nào 2 phân tử kháng nguyên cũng được liên kết với nhau).

1.2. KẾT QUẢ SINH HỌC CỦA KẾT HỢP KN-KT

Khi bị KT kết hợp, KN không bị biến đổi về mặt cấu trúc hóa học nhưng bị thay đổi về tính chất sinh học. Vì khuẩn hoặc virus mang KN khi bị KT đặc hiệu kết hợp sẽ mất khả năng nhân lên, làm rối loạn chuyển hóa nội bào, thoái biến, và dễ bị thực bào và bỏ thể tiêu diệt. Các phân tử có hoạt tính nếu bị kết hợp với KT sẽ mất hoạt tính...vân vân.

Có thể kể các kết quả sinh học chủ yếu của kết hợp KN-KT như sau đây:

1.2.1. Sự làm bất hoạt các phân tử có hoạt tính

Các phân tử KN có hoạt tính khi bị KT đặc hiệu kết hợp sẽ mất hoạt tính. Từ lâu, người ta đã biết sản xuất KT chống độc tố (uốn ván, bạch hầu) dùng trong phòng bệnh và điều trị. Trong bệnh lý, kháng thể chống insulin, thyroglobulin gây suy giảm chức năng tuyến tụy, tuyến giáp; kháng thể chống enzyme có tác dụng khử hoạt enzyme.

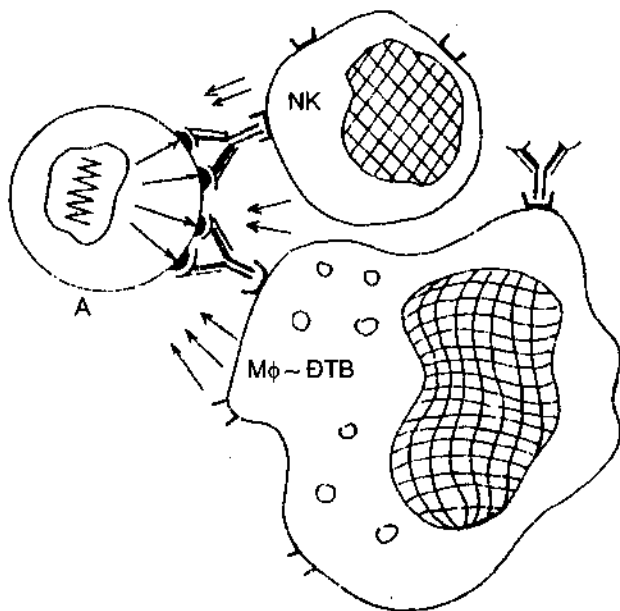
Cơ chế khử hoạt có thể là:

- a) *Vị trí hoạt động của phân tử KN* (có hoạt tính): bị KT che phủ bằng sự kết hợp khiến nó không tiếp xúc được đối tượng tác động nữa (ví dụ, thụ thể tế bào đích)
- b) *Cấu hình của vị trí có hoạt tính*: bị biến dạng, không còn đặc hiệu với đích nữa.
- c) *Phân tử có hoạt tính*: thay đổi về hình thể không gian.

1.1.2. Bất hoạt virus

Kháng thể làm cho virus mất khả năng kết hợp với thụ thể của tế bào đích, do vậy virus không thâm nhập được vào nội bào sẽ nhanh chóng chết ở ngoại bào. Trong thử nghiệm đánh giá hiệu lực của kháng thể (ví dụ, KT phòng chống sởi) người ta nuôi cấy tế bào đích cùng với virus và KT, nếu KT có hiệu lực thì tế bào đích không chết.

Trường hợp virus đã lọt vào nội bào, KT vẫn có khả năng gây bất hoạt theo một cơ chế khác. Virus tồn tại và phát triển trong tế bào sẽ hình thành một số KN (epitop) đưa lên bề mặt tế bào và bị KT kết hợp. KT không trực tiếp diệt virus mà có tác dụng hấp dẫn đại thực bào và NK (tế bào diệt tự nhiên) đến tiêu diệt cả tế bào nhiễm lẫn virus bên trong. Đó là cơ chế “gây độc tế bào thông qua kháng thể” (sẽ nói ở dưới).



Hình V.5. Minh họa kháng thể hấp dẫn NK và đại thực bào diệt virus.

Virus ký sinh trong một tế bào chủ nhưng kháng nguyên của nó bị đưa ra bề mặt. Kháng thể kết hợp đặc hiệu bằng phân Fab, còn Fc lôi kéo các yếu tố miễn dịch không đặc hiệu tới gồm cả bổ thể.

1.2.3. Bất hoạt vi khuẩn, ký sinh vật và ấu trùng của chúng

- Xoắn khuẩn mất khả năng di động khi bị KT kết hợp.
- Tốc độ nhân lên của vi khuẩn giảm đi rõ rệt hoặc mất hẳn (không tạo được khuẩn lạc trong nuôi cấy ở gen thạch). Các quá trình trao đổi chất qua màng và chuyển hóa nội bào bị rối loạn, gián đoạn hoặc ngừng, dẫn đến làm chết vi khuẩn.

Tuy nhiên, vi khuẩn bị tiêu diệt nhanh hơn do thực bào, do hoạt hóa bổ thể hoặc do thuốc... mà sự kết hợp KT nói trên là tác nhân mở màn.

- Các ký sinh vật đơn bào và một số đa bào (sốt rét, trypanosom, amip, giun chỉ...) bị KT diệt trực tiếp như cơ chế diệt vi khuẩn. Nhiều loại ấu trùng (giun sán) bị IgG và IgA ở ruột làm chậm hay ngừng phát triển, tỷ lệ nở và trưởng thành giảm rõ rệt hoặc không thâm nhập được qua niêm mạc ruột để vào máu. IgE trong các mô có vai trò rất quan trọng bất hoạt và diệt ký sinh vật và ấu trùng của chúng, sự kết hợp của KT với ký sinh vật tạo điều kiện cho bạch cầu ưa acid và đại thực bào tiêu diệt chúng.

1.2.4. Chức năng tập trung kháng nguyên

Bằng cách gây tua, gây ngưng kết (xem phần dưới: kết quả hóa - lý của kết hợp KN-KT), kháng thể có vai trò làm cho KN từ dạng phân tán trở thành tập trung lại, do vậy hạn chế khả năng lan rộng của KN, đồng thời tạo điều kiện quy tụ các biện pháp bảo vệ không đặc hiệu vào nơi KN bị tập trung (viêm, thực bào, độc tế bào, bổ thể...).

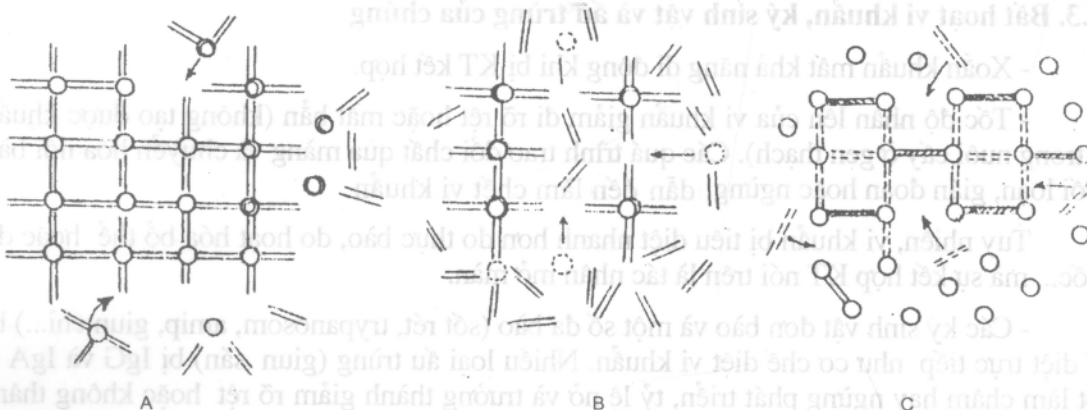
1.3. KẾT QUẢ HÓA LÝ CỦA KẾT HỢP KN-KT (phần đọc thêm)

Các kết quả này có ý nghĩa lớn trong ứng dụng vào kỹ thuật miễn dịch, do vậy được nghiên cứu và làm sáng tỏ từ lâu.

1.3.1. Phản ứng tua

Nếu phân tử KN chỉ có 1 epitop thì khi kết hợp với KT (hóa trị 2) sẽ tạo ra các tập hợp KN-KT-KN riêng rẽ không thể thấy bằng mắt thường. Trên thực tế phổ biến là trường hợp KN có nhiều epitop sẽ bị một Fab của KT kết hợp, còn Fab thứ hai sẽ kết hợp với một epitop cùng loại ở một phân tử KN khác. Ta có tập hợp - KN-KT-KN-KT-... Do vậy, tập hợp này có điều kiện để mở rộng theo 3 chiều không gian, hình thành một cấu trúc mạng, đủ lớn để có thể thấy được bằng mắt thường (mờ, đục): đó là tua. Khi trộn dung dịch KN với dung dịch KT, nếu xuất hiện tua, ta có thể nói KN đã bị KT kết hợp hoặc KT là đặc hiệu với KN. Nhưng nếu không có tua, ta chưa thể nói chúng không kết hợp với nhau.

Thực nghiệm cho thấy: KN và KT phải trộn với nhau theo một tỷ lệ thích hợp thì tua mới được tạo ra. Nếu một thứ chiếm tỷ lệ quá cao (tức quá thừa) hoặc quá thấp (tức quá thiếu) thì tua không xuất hiện, mặc dù phản ứng kết hợp vẫn xảy ra. Ví dụ, khi quá thừa KN thì các tập hợp sẽ là KN-KT-KN, nhưng lại thiếu kháng thể để liên kết chúng lại thành cấu trúc mạng. Ngược lại khi quá thừa KT, ta có các tập hợp KT-KN-KT, nhưng thiếu KN, để liên kết các tập hợp đó lại, nên cũng không có tua.



Hình V.6

A: Sự hình thành bọt trong kết hợp KN-KT (với tỷ lệ thích hợp giữa 2 thứ)

B: Không xuất hiện bọt khi quá thừa KT

C: Không xuất hiện bọt khi quá thừa KN

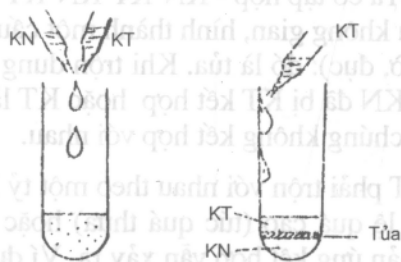
Những hình tròn là KN (kết hợp được 4 KT), những gạch thẳng là KT (kết hợp được 2 KN)

a) Phản ứng bọt trong môi trường lỏng

Khi trộn dung dịch KN với dung dịch KT sẽ xảy ra sự xuất hiện bọt làm cho dung dịch từ trong suốt trở thành mờ, đục, vẩn. Từ rất lâu nó đã được sử dụng để phát hiện KN (hoặc KT) nếu có sẵn thứ kia (ví dụ trong chẩn đoán, trong đánh giá kết quả gây miễn cảm...).

Trong kỹ thuật, người ta có các dạng phản ứng bọt sau;

- Phản ứng bọt hình đĩa (vòng):



Hình V.7. Phản ứng bọt hình đĩa: nếu trộn lẫn KN, KT trong ống nghiệm sẽ tạo ra bọt ở dạng bụi mờ (khó quan sát). Sự cải tiến thao tác đã làm cho xuất hiện một đĩa bọt mỏng ở ranh giới hai lớp KN và KT để quan sát hơn, phát hiện thêm những trường hợp dương tính.

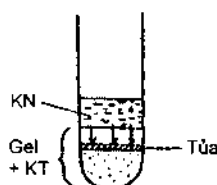
Ở đáy một ống nghiệm nhỏ người ta đặt 0,1 ml dung dịch KN, theo vách ống nghiệm nhẹ nhàng đặt thêm 0,1 ml KT (đùng để trộn lẫn với KN), tại mặt tiếp xúc sẽ xuất hiện một đĩa tựa mỏng, dễ thấy hơn là trộn đều KT với KN.

- *Phương pháp Heidelberg - Kendall:*

Dùng để đánh giá một kháng huyết thanh hoặc để tìm tỷ lệ thích hợp cho phản ứng kết hợp KN - KT. Trong một loạt ống nghiệm chứa cùng một thể tích kháng nguyên, người ta thêm lần lượt những lượng KT tăng dần, rồi bù bằng NaCl 9‰ cho mỗi ống nghiệm chứa cùng một thể tích như nhau. Kết quả thường gặp là những ống đầu và cuối không có tựa vì thừa KN hoặc thừa KT, còn những ống ở giữa thì tựa xuất hiện tăng dần đến cực đại rồi giảm dần.

b) Phản ứng tựa trong gel

Là một cải tiến lớn, do Oudin đề xuất đầu tiên, sau đó còn được cải tiến nhiều lần nữa. Trong một cấu trúc gel, chẳng hạn gel tinh bột hoặc gel thạch thì phần đặc chỉ chiếm 1-2% khối lượng, nhưng nhờ các phân tử chất rắn có cấu trúc dạng sợi nên đã tạo được một cấu trúc lưới trong không gian, chứa được rất nhiều chất lỏng (chiếm 98-99% khối lượng). Trong kỹ thuật miễn dịch, gel thạch hay được sử dụng hơn cả: đun sôi (cách thủy càng tốt) 1-2 gram thạch agar với 98-99 ml NaCl 9‰ (hoặc đệm đẳng trương, pH 7,2-7,4), rồi để nguội cho đông lại

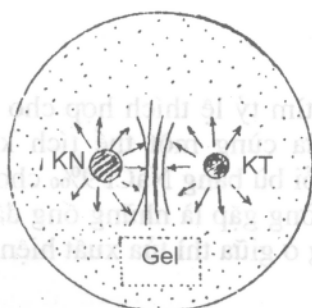


Hình V.8. KN (lỏng) khuếch tán vào gel chứa KT, tại vị trí có nồng độ KN phù hợp sẽ tạo tựa, lắng không bị tan.

- *Khuếch tán một chiều trong gel:* KT (hoặc KN) được hòa đều trong gel (từ trước khi đông lại) rồi đổ vào một ống nghiệm. Trên mặt gel (đã đông) ta đặt dung dịch KN; KN từ pha lỏng sẽ khuếch tán vào gel, càng xuống sâu thì nồng độ KN càng loãng. Ở nơi tỷ lệ KN và KT thích hợp nhất sẽ xuất hiện một đĩa tựa mỏng, dễ quan sát, không bị tan khi lắc, rất thuận lợi khi cần di chuyển hoặc chụp ảnh. Độ nhạy của phản ứng tăng gấp 2-5 lần so với khi thực hiện bằng cách đặt chồng hai dung dịch (KN và KT) lên nhau.

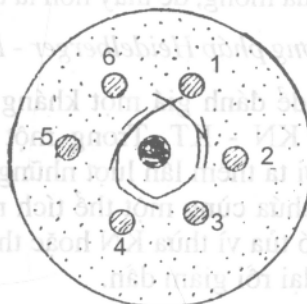
- *Khuếch tán hai chiều:* kỹ thuật do Ouchterlony đề xuất. Tạo ra hai hố (giếng) gần nhau trong một lớp gel mỏng. Đặt dung dịch kháng nguyên vào một hố và KT vào hố thứ hai, chúng sẽ khuếch tán ra mọi phía, càng xa hố thì nồng độ càng loãng. Ở vùng KN và KT gặp nhau, tựa sẽ hình thành ở vị trí mà nồng độ KN và KT thích hợp. Có thể dùng một hỗn hợp KT để phát hiện nhiều KN trong một dung dịch, lúc đó, sẽ có nhiều đường (cung) tựa được hình thành, mỗi đường là một cặp đặc hiệu KN-KT. Với KT chống huyết thanh người đã phát hiện được 8-10 đường tựa của protein (KN) khác nhau trong huyết thanh. Một biến thể khác: hố trung tâm đặt hỗn hợp kháng thể, các hố xung quanh (tối đa 6) đặt các

KN khác nhau; ta có thể nhận định: các KN đó có đồng nhất hay không, đồng nhất một phần hay đồng nhất toàn phần.



Hình V.9

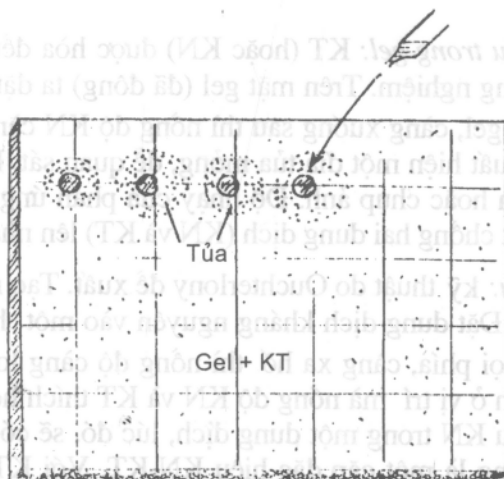
KN và KT cùng khuếch tán gặp nhau trong gel, sẽ cho một đường tua ở nơi có nồng độ phù hợp. Mỗi đường tua tương ứng với 1 cặp KN-KT. Hình vẽ cho 4 đường tua không liên quan nhau của 4 cặp KN- KT riêng rẽ



Hình V.10

Một cải tiến: Hỗn hợp KT đặt ở hốc trung tâm, các KN đặt xung quanh. Nhờ vậy các đường tua đỡ bị ken đặc nhau. Nếu 2 đường tua của 2 cặp KN-KT nối nhau: đó là 2 cặp đồng nhất. Nếu chỉ đồng nhất 1 phần thì 2 đường tua gặp nhau nhưng tạo ra một ngạnh (móc). Nếu chúng không đồng nhất thì 2 đường tua không gặp nhau

- Khuếch tán vòng (kỹ thuật do Mancini đề xuất): trộn đều KT (đơn đặc hiệu) trong gel, còn các hố chứa KN. KN khuếch tán ra mọi phía, đến đâu sẽ tạo tua đến đó, còn KN thừa sẽ tiếp tục khuếch tán xa hơn để tạo tua mới. Diện tích của vòng tròn (hình thành bởi tua KN-KT) nói lên lượng KN. Do vậy đây là phản ứng định lượng, từng được sử dụng rất rộng rãi, vì đơn giản, tương đối chính xác.



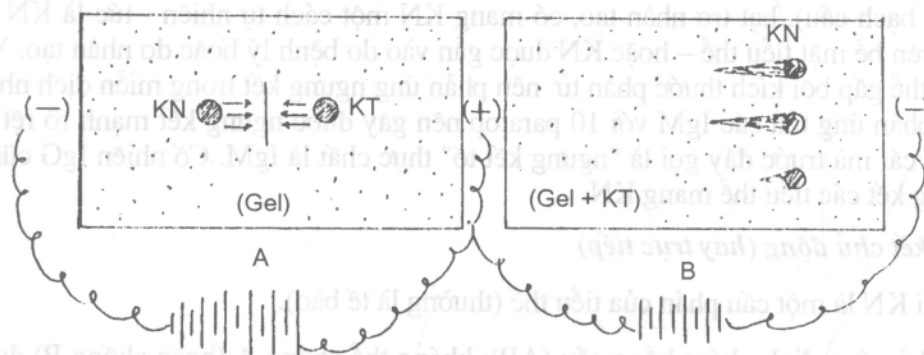
Hình V.11. Diện tích vòng tua thể hiện nồng độ KN. Nhờ vậy có thể ứng dụng định lượng KN

- Sự kết hợp phản ứng của với sự di chuyển trong điện trường: là một cải tiến rất có ý nghĩa. Chúng ta lấy vài ví dụ để thấy những ưu điểm của kỹ thuật.

Ví dụ 1: KT (vốn là gamma globulin) nên di chuyển về cực âm (-) của điện trường (với pH thích hợp), nếu KN là loại di chuyển theo chiều ngược lại (về cực +) thì ta có thể cho phản ứng Ouchterlony thực hiện trong một điện trường (dùng máy điện di), KN và KT sẽ không khuếch tán từ phía mà có định hướng (gặp nhau), do vậy phản ứng sẽ nhạy hơn (4 - 10 lần) và nhanh hơn (1 - 2 giờ thay vì 24 - 48 giờ).

Ví dụ 2: phản ứng Mancini nếu thực hiện trong điện trường ta sẽ được các đám tua có hình "tên lửa" mà diện tích cũng nói lên lượng KN. Đây là kỹ thuật do Laurell đề xuất và cho kết quả sau 1 - 2 giờ (thay cho 24 - 48 giờ). Nó rất thuận lợi để trả lời kết quả xét nghiệm cho lâm sàng (hình 12, A và B).

Ví dụ 3: một hỗn hợp gồm nhiều kháng nguyên như huyết thanh chẳng hạn nếu được đặt trong điện trường (gọi là điện di) thì các protein tùy theo điện tích sẽ di chuyển với tốc độ khác nhau, dần dần tách biệt nhau, xếp thành một hàng trên đường di chuyển trong gel. Sau đó ta tạo một đường hào (rãnh) để chứa KT, nằm song song với hàng KN, để chúng khuếch tán gặp nhau. Lúc này, các đường (cung) tua sẽ nằm cách xa nhau, thay vì nằm tập trung vào một vùng chật hẹp như trong phản ứng Ouchterlony, do vậy dễ quan sát và nhận định. Kỹ thuật điện di miễn dịch này đã cho phép phát hiện huyết thanh người có 30 protein (KN), thay vì 5-6 trong điện di thường và 8-10 trong kỹ thuật Ouchterlony.

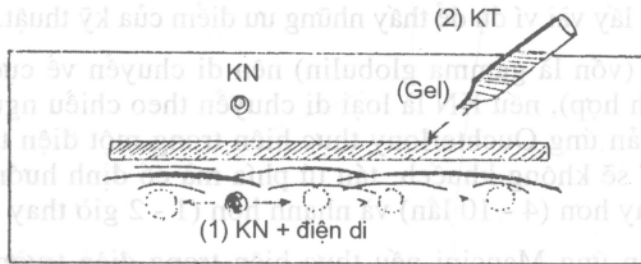


Hình V.12. Dùng điện trường để đẩy nhanh tốc độ phản ứng KN-KT

Kháng thể là gamma globulin nên bị hút về cực âm. Nếu KN là chất bị hút về cực dương thì có thể bắt chúng di chuyển gặp nhau nhanh hơn.

A: KN, KT đặt trong hố, đáng lẽ khuếch tán ra tứ phía (chỉ 25% gặp nhau). Nhờ điện trường 90% KN và KT đi ngược chiều để gặp nhau, do vậy phản ứng nhanh và nhạy hơn.

B: KT trộn sẵn trong gel. Diện tích tua nói lên nồng độ KN, do vậy có thể định lượng (thay cho chỉ định tính)



Hình V.13. Miễn dịch điện di (đó là cách dùng điện trường để di chuyển hỗn hợp KN (chứa trong một hố) thành một dải các KN, sau đó KT được nhỏ vào một rãnh nằm song song; nhờ vậy các đường tủa tách biệt nhau hơn, để quan sát và nhận định hơn).

Nói chung phản ứng tủa trong gel đến nay không còn được sử dụng nữa. Thay vào đó là các kỹ thuật đánh dấu (xem dưới) có độ nhạy gấp hàng chục hay hàng trăm lần.

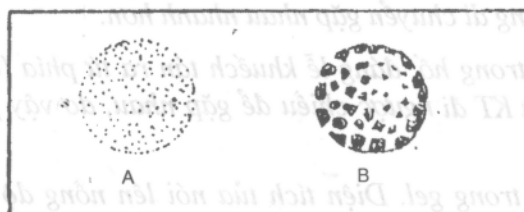
1.3.2. Phản ứng ngưng kết

Là phản ứng liên kết các tiểu thể (kích thước nhỏ tính bằng micromet) thành một cấu trúc lớn, quan sát được bằng mắt thường. Trong miễn dịch, các tiểu thể có thể là tế bào (hồng cầu, bạch cầu), hạt trơ nhân tạo, có mang KN một cách tự nhiên - tức là KN là một cấu phần trên bề mặt tiểu thể - hoặc KN được gắn vào do bệnh lý hoặc do nhân tạo. Vì kích thước tiểu thể gấp bội kích thước phân tử nên phản ứng ngưng kết trong miễn dịch nhạy gấp nhiều lần phản ứng tủa các IgM với 10 paratop nên gây được ngưng kết mạnh rõ rệt so với IgG, do đó cái mà trước đây gọi là "ngưng kết tổ" thực chất là IgM. Cố nhiên IgG cũng gây được ngưng kết các tiểu thể mang KN.

a) Ngưng kết chủ động (hay trực tiếp)

Khi KN là một cấu phần của tiểu thể (thường là tế bào).

- Phản ứng định nhóm hồng cầu (AB): kháng thể chống A (hoặc chống B) được lấy từ những người có hồng cầu thuộc nhóm B (hoặc A) có hiệu giá cao, ví dụ được miễn cảm bổ sung bằng kháng nguyên B (hoặc A). Ngày nay người ta bắt đầu dùng KT đơn clon được sản xuất bằng công nghệ tạo tế bào lai. Đó là KT thuộc IgM. Giọt máu trên kính có màu đỏ mịn; khi thêm kháng thể vào, trộn đều, nếu có phản ứng (+) thì các hồng cầu sẽ ngưng kết thành cụm, mắt thường thấy được dưới dạng các hạt đỏ sẫm, lớn nhỏ.



Hình V.14. Phản ứng ngưng kết hồng cầu. Một ứng dụng là xác định nhóm máu

- Trong phản ứng cổ điển (Widal), để chẩn đoán thương hàn thì KN là các tiểu thể *Salmonella* (nuôi cấy), được trộn với huyết thanh người bệnh. Có thể hòa loãng huyết thanh (theo hệ số 2) để xác định hiệu giá KT, tức là xem ở độ hòa loãng nào của KT vẫn gây được ngưng kết KN.

- Cũng có thể sử dụng phản ứng để tìm kháng thể chống bạch cầu, tiểu cầu, tinh trùng... trong máu người bệnh; hoặc tìm “ngưng kết tố lạnh”: thực chất là các KT chống hồng cầu, gây thiếu máu, cho phản ứng ngưng kết hồng cầu ở 40°C.

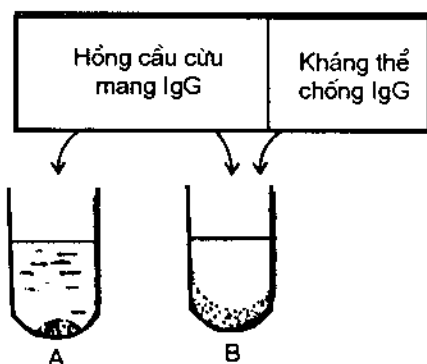
b) Ngưng kết thụ động (hay gián tiếp)

Ngưng kết thụ động là phản ứng khi KN được gắn nhân tạo lên tiểu thể, tức là lên “giá đỡ” (có thể dùng hồng cầu nhóm O, hồng cầu cừu, hạt latex...); cũng có thể gắn KT lên giá đỡ, khi đó gọi là phản ứng “ngưng kết thụ động ngược”. Hiện nay đã tìm ra nhiều cách gắn KN (hoặc KT) lên giá đỡ, gồm cả việc chế tạo các hạt trơ có khả năng tự gắn một số KN.

Ví dụ:

- Phản ứng chẩn đoán giang mai: KN lấy từ tim bê, giá đỡ là tinh thể cholesterol; hoặc KN là xoắn khuẩn, giá đỡ là hồng cầu xử lý bằng formol.

- Để phát hiện cái gọi là “yếu tố dạng thấp” (một tự KN, bản chất IgM, chống lại IgG - thường xuất hiện trong bệnh thấp) người ta làm như sau: thoát tiên sản xuất IgG chống hồng cầu cừu (bằng cách miễn cảm thụ với hồng cầu cừu), IgG này sẽ tự động gắn vào hồng cầu cừu: hồng cầu cừu này sẽ bị ngưng kết khi gặp “yếu tố dạng thấp” (phản ứng Waaler-Rose).



Hình V.15. Quan sát từ trên xuống

A. Không ngưng kết: hồng cầu tụ thành một điểm tròn ở đáy ống

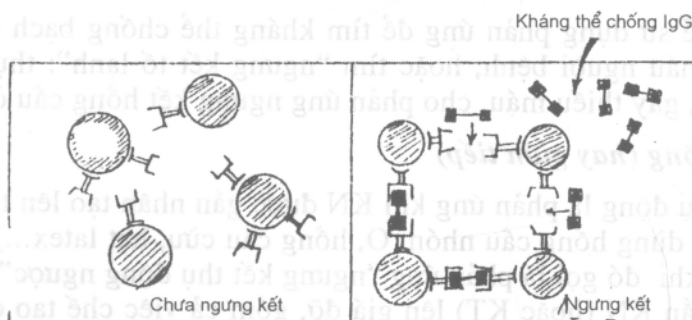
B. Có ngưng kết: hồng cầu tạo thành mạng phủ khắp đáy ống

c) Phản ứng Coombs

Là một sáng kiến để phát hiện những kháng thể “chưa hoàn chỉnh”, tức những kháng thể không gây được ngưng kết (do cả hai Fab của nó đều kết hợp với 2 epitop trên cùng một tiểu thể).

Ví dụ:

Kháng thể chống Rh (được bà mẹ sản xuất, có thể sang thai nhi gây ra tan hồng cầu thai) khi trộn với hồng cầu Rh (+), thì các KT này tạo ra các tập hợp HC (KT)n riêng rẽ, không ngưng kết. Nhưng nếu ta thêm kháng thể (từ thỏ) chống IgG người thì các tập hợp nói trên sẽ bị liên kết lại, tạo ra ngưng kết.



Hình V.16. Phản ứng Coombs để phát hiện KT không hoàn toàn (1 hoá trị)

A- KT kết hợp với hồng cầu, không gây được ngưng kết

B- Gây được ngưng kết hồng cầu (bằng một KT thứ 2: KT chống Fc của KT) → phản ứng dương tính

1.3.3. Phản ứng cố định (tiêu thụ) bổ thể

KN mẫu	KT cần xác định	Bổ thể	KẾT QUẢ	Kiểm tra sự tiêu thụ bổ thể	Kết luận
					(+)
					(-)

Hình V.17. Phản ứng cố định bổ thể

Với KN có sẵn, ta có thể tìm KT tương ứng trong một mẫu huyết thanh. Nếu chúng kết hợp với nhau thì sẽ sử dụng bổ thể (mà ta thêm vào). Muốn biết bổ thể còn hay đã bị cố định vào KN-KT, ta dùng hồng cầu cừu (E) và các KT chống nó (A). Xem thêm bài bổ thể

Khi trộn KN với KT, nhiều trường hợp ta không quan sát thấy tủa (hoặc ngưng kết), có thể do nồng độ của chúng quá thấp hoặc KT thuộc loại không gây tủa. Tuy vậy, nếu có mặt bổ thể, bổ thể sẽ bị hoạt hóa, gắn vào phức hệ KN -KT, do vậy lượng bổ thể tự do sẽ hao hụt đi (xem thêm chương VI, phần bổ thể). Qua đó, ta phán đoán được đã xảy ra sự kết hợp KN-KT. Để định tính (hoặc định lượng) sự hao hụt bổ thể, người ta dùng một hệ thống gồm

hồng cầu cừu đã gắn KT chống hồng cầu (EA) thêm vào phản ứng: nếu bổ thể bị tiêu thụ thì EA vẫn an toàn (không bị tan), tức là phản ứng dương tính (+) và ngược lại là âm tính (-).

1.3.4. Miễn dịch đánh dấu

Nếu KN hay KT được gắn các chất để “đánh dấu” cho dễ phát hiện, thì phản ứng kết hợp KN-KT sẽ tăng độ nhạy lên rất nhiều lần. Cố nhiên, chất đánh dấu không được làm biến tính KN, KT, không dễ bong ra. Hiện nay, người ta đánh dấu KT bằng chất phát huỳnh quang (phát hiện bằng kính hiển vi dùng tia tử ngoại) hoặc dùng enzyme (phát hiện bằng cơ chất thích hợp), hoặc dùng đồng vị phóng xạ (phát hiện bằng máy hoặc nhũ tương ảnh...)

a) Miễn dịch huỳnh quang

* Phương pháp trực tiếp:

Phát hiện và định vị các kháng nguyên nằm ở các vị trí khác nhau của tế bào hoặc lát cắt mô. Ví dụ:

Lát cắt mô tụy trên phiến kính được phủ bằng KT (thỏ) (chống insulin người) đã gắn chất phát huỳnh quang. Sau khi rửa nhiều lần để trôi hết số KT không gắn (thừa), người ta soi tiêu bản dưới kính hiển vi dùng đèn phát tử ngoại sẽ thấy các tế bào bê-ta của tụy phát sáng. Trước đây, bằng cách này người ta chứng minh chắc chắn tế bào bê-ta của đảo tụy là nơi sản xuất insulin.

- Nhược điểm của kỹ thuật huỳnh quang trực tiếp là phải gắn chất phát huỳnh quang cho tất cả các loại KT mà ta dùng để tìm các KN khác nhau. Mặt khác, kỹ thuật này kém nhạy. Để khắc phục nhược điểm đó người ta sản xuất KT (từ thỏ) chống IgG người, rồi gắn huỳnh quang để sử dụng dần.

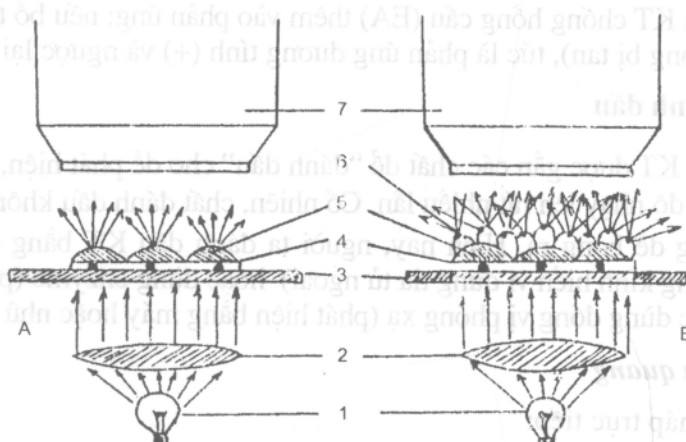
* Phương pháp gián tiếp (kỹ thuật bánh kẹp - sandwich):

Ví dụ: để phát hiện kháng thể chống nhân (trong bệnh Lypus ban đỏ) người ta dùng các tế bào có nhân với tư cách KN (ví dụ: bạch cầu) được trải lên phiến kính, phủ huyết thanh người bệnh lên (nghĩ là có KT chống nhân tế bào), đợi cho phản ứng kết hợp xảy ra (nếu có) thì rửa bỏ KT thừa, rồi phủ tiếp KT (chống IgG người) đã gắn chất huỳnh quang (nói trên), rửa tiếp để loại bỏ KT thứ hai (không gắn).

Nếu phản ứng là (+), ta sẽ thấy dưới kính hiển vi dùng tia tử ngoại, nhân tế bào bạch cầu phát quang.

- Ưu điểm của kỹ thuật huỳnh quang gián tiếp:

Có thuận lợi là KT chống IgG người, sau một lần gắn chất huỳnh quang có thể sử dụng lâu dài cho các trường hợp khác trong bệnh lý ở người, khi mà tự kháng thể gây bệnh thuộc lớp IgG. Phản ứng cũng tăng độ nhạy vì mỗi phân tử KN gây bệnh có thể bị nhiều phân tử KT gắn huỳnh quang bám vào, khiến độ phát quang tăng lên, dễ phát hiện.



Hình V.18. Nguyên lý kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang

A- Kỹ thuật trực tiếp

1. Nguồn sáng của kính hiển vi huỳnh quang phát ra tia cực tím (tử ngoại).
2. Hệ thống quang học, để hội tụ và dẫn ánh sáng
3. Giá đỡ
4. Tiêu bản mô tế bào (chứa KN mà ta muốn tìm)
5. KT đã gắn sẵn chất phát huỳnh quang (nếu gặp tia tử ngoại). Sau khi rửa nếu KT vẫn bám trên mô, tế bào thì phản ứng coi là dương tính

B- Kỹ thuật bánh kẹp (gián tiếp). Cho mọi KN khác nhau, chỉ cần có KT chống Ig (gắn sẵn chất phát huỳnh quang)(6). Sự phát quang sẽ mạnh mẽ hơn, dễ quan sát và phát hiện được trường hợp dương tính nhẹ

b) Miễn dịch gắn enzyme (ELISA: Enzyme linked immunosorbent assay)

Cũng theo nguyên lý trên, chất phát huỳnh quang được thay bằng enzyme có hoạt tính cao (ví dụ peroxylase), phát hiện bằng cơ chất đặc hiệu, thường cho màu hoặc dễ phát hiện sản phẩm bằng một phản ứng lên màu, ưu điểm là nhạy hơn nhiều lần so với kỹ thuật huỳnh quang và có thể phát hiện KN dạng phân tử, không cần gắn với tế bào.



Hình V.19. Kỹ thuật miễn dịch enzyme

1. KN
2. KT đặc hiệu đã gắn enzyme
3. KT đặc hiệu với (2) đã gắn enzyme
4. Cơ chất

Cách tiến hành: phủ KN lên đáy ống nghiệm (bằng chất cao phân tử để gắn chặt) sau đó phủ tiếp huyết thanh nghi ngờ có KT đặc hiệu lên rồi rửa bỏ KT thừa; phủ tiếp KT đánh dấu (enzyme) rồi rửa tiếp, cuối cùng phủ cơ chất lên. Enzyme nếu còn lại (do KT đánh dấu được kết hợp) sẽ biến cơ chất thành một chất có màu (hoặc cho phản ứng màu đỏ).

c) Miễn dịch phóng xạ (RIA: Radio-Immunoassay) là cho kết quả nhạy nhất dựa theo nguyên lý cạnh tranh

*

* *

- Còn rất nhiều kỹ thuật khác cũng sử dụng nguyên lý đặc hiệu giữa KN và KT (cụ thể là giữa Fab có paratop kết hợp được với epitop của KN).

Dưới đây là độ nhạy của một số kỹ thuật:

- * Tủa trong môi trường lỏng: phát hiện được KN ở nồng độ 20 µg/ml
- * Tủa trong gel:
 - Khuếch tán một chiều: phát hiện được KN ở nồng độ 10 µg/ml
 - Khuếch tán hai chiều phát hiện được KN ở nồng độ 3 µg/ml
 - Khuếch tán vòng phát hiện được KN ở nồng độ 3 µg/ml
 - Miễn dịch trong điện trường 50 µg/ml
 - *Ngưng kết trực tiếp phát hiện được KN ở nồng độ 0,5 µg/ml
 - *Ngưng kết gián tiếp phát hiện được KN ở nồng độ 0,001 µg/ml
 - *Cố định bổ thể phát hiện được KN ở nồng độ 0,1 mg/ml
 - Miễn dịch huỳnh quang phát hiện được KN ở nồng độ 0,1 µg/ml
 - Miễn dịch enzyme phát hiện được KN ở nồng độ 0,00001 µg/ml
 - Miễn dịch phóng xạ phát hiện được KN ở nồng độ 0,00001 µg/ml

2. CHỨC NĂNG HOẠT HÓA HỆ MIỄN DỊCH KHÔNG ĐẶC HIỆU

Đây là chức năng của đoạn Fc. Thông thường, hệ miễn dịch không đặc hiệu có thể hoạt hóa mà không cần kháng thể. Sinh vật chưa tiến hóa đến mức tạo ra KT đặc hiệu vẫn có thể tự bảo vệ trước các yếu tố gây bệnh. Nhưng khi kháng thể đặc hiệu xuất hiện, thì nó là tác nhân quan trọng bậc nhất hướng các biện pháp không đặc hiệu vào nơi KN tập trung mà việc tập trung KN cũng do KT (đoạn Fab) gây ra.

2.1. CHỨC NĂNG HOẠT HÓA BẠCH CẦU

Trước đây các bạch cầu được xếp vào hệ huyết học, nay rõ ràng để cho hợp lý và phù hợp với chức năng chủ yếu của chúng, người ta phải xếp bạch cầu vào hệ miễn dịch.

Nhiều loại bạch cầu có thụ thể với Fc của không thể.

Ví dụ :

Bạch cầu đơn nhân, đại thực bào	: Có thụ thể cho IgG ₁ , IgG ₃ , IgE
Bạch cầu đa nhân trung tính	: IgG ₁ , IgG ₃ , IgG ₄ , IgA
Bạch cầu ưa bazơ	: IGE
Bạch cầu ưa eosin	: Các IgG
Bạch cầu K	: Các IgG
Lympho bào (T, B)	: Các IgG (IgM, A: ở một số tế bào)
Tiểu cầu	: Các IgG

2.2.1. Hoạt hóa bạch cầu thực bào (hiện tượng opsonin hóa)

Đại thực bào có thể ăn và tiêu huỷ nhiều đối tượng thực bào khác nhau, nhưng khi KT gắn Fab và vào các đối tượng đó (còn Fc gắn với thụ thể của đại thực bào) thì tế bào này được hoạt hóa rất mạnh, tăng cường khả năng bắt giữ, nuốt và tiêu huỷ đối tượng (mang KN). Những ký sinh vật bị phủ bởi IgE cũng là đối tượng hấp dẫn và hoạt hóa đại thực bào. Có thể hình dung kháng thể là cầu nối phân tử giữa các tế bào thực bào với đối tượng thực bào.

- Bạch cầu đa nhân trung tính vẫn có khả năng bám và thực bào tự nhiên, nhưng Fc của kháng thể (và C3b của bổ thể) là những chất opsonin mạnh, tức là có khả năng kích hoạt sự bám dính, ăn, tiêu huỷ các đối tượng thực bào (hiện tượng này trước đây gọi là sự "opsonin hóa"). Dưới đây là kết quả của các thí nghiệm chứng minh vai trò của Fc và C3b trong hoạt hóa bạch cầu đa nhân trung tính.

Bảng V.1. Vai trò của C3b và Fc trong hoạt hóa bạch cầu trung tính

Thí nghiệm trộn lẫn	Mức độ opsonin hóa	Mức độ bám dính
Đa nhân trung tính + vi khuẩn	(-)	(+)
Đa nhân + vi khuẩn + C3b	(+)	(+)
Đa nhân + vi khuẩn + Fc	(+)	(+)
Đa nhân + vi khuẩn + Fc + C3b	(+++)	(++++)

2.1.2. Hoạt hóa tế bào gây độc

Là các tế bào có khả năng tiết ra các cytokin gây độc, gây chết cho các tế bào mang KN. Đối tượng chủ yếu là những tế bào (mang KN) đã bị đoạn Fab của KT kết hợp, còn đoạn Fc tự do có vai trò hấp dẫn các tế bào gây độc (vốn có thụ thể với Fc). Đây là cách "gây độc phụ thuộc KT" (ADCC: antibody dependant cellular cytotoxicity).

Ấu trùng giun (nuôi nhân tạo)	Thêm		Tỷ lệ chết
	BC. ưa axit	Kháng thể	
		(—)	+
	(—)		+
			+++

Hình V.20. Riêng bạch cầu ái toan (ưa acid, ưa eosin) hoặc riêng KT đều chưa có tác dụng mạnh mẽ diệt ấu trùng giun. Phối hợp 2 yếu tố trên tác dụng tiêu diệt sẽ tăng mạnh mẽ. Ở đây KT là cầu nối phân tử thu hút bạch cầu ái toan tập trung trên bề mặt ấu trùng giun

Ví dụ:

- Bạch cầu ưa eosin có thể trở thành tế bào gây độc nếu thụ thể của nó (với Fc) được Fc gắn vào. Bằng cách này, người ta thấy bạch cầu ưa eosin diệt các ký sinh trùng và ấu trùng của nó, sau khi các đối tượng này bị phủ bởi KT đặc hiệu.

- Tương tự như vậy, tính gây độc của tế bào NK tăng lên và chúng trở thành có định hướng khi có mặt KT làm cầu nối giữa chúng với tế bào đích. Bằng cách này NK đã diệt tế bào mang virus, tế bào ung thư...

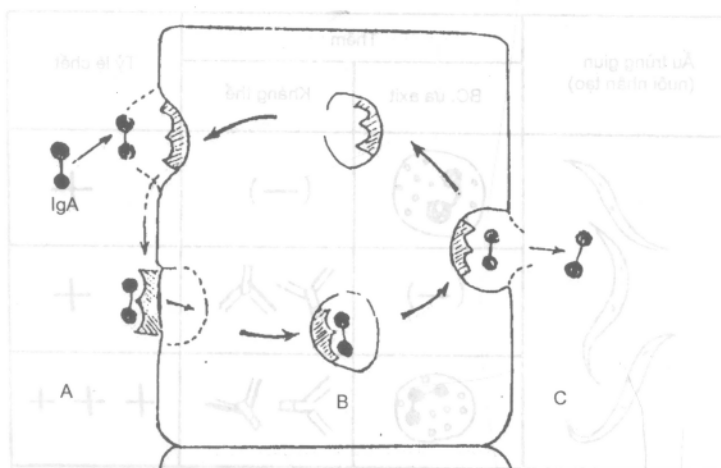
2.1.3. Hoạt hóa tế bào ái kiềm (bazo)

Tế bào ưa kiềm có thụ thể gắn được với Fc của phân tử IgE. Phần Fab của IgE khi bị KN kết hợp sẽ thông qua thụ thể nói trên, khởi động một cơ chế giải phóng các hạt chứa các chất gây viêm (tăng thấm mạch) ra môi trường xung quanh, tham gia diệt ký sinh vật.

2.2. HOẠT HÓA CƠ CHẾ VẬN CHUYỂN Ig QUA MÀNG TẾ BÀO

- Tế bào biểu mô ruột có thụ thể với Fc (mặt trong của biểu mô) giúp cho các IgA lưỡng phân (dimere - ký hiệu là IgA₂) có thể gắn vào. Chính sự gắn kết này đã hoạt hóa một cơ chế vận chuyển: thoát đầu cả IgA lưỡng phân và thụ thể lặn vào trong tế bào dưới dạng một nang nhỏ (không bào), rồi di chuyển xuyên tế bào, sang phía đối diện, để cuối cùng được giải phóng ra lòng ruột thực hiện vai trò bảo vệ niêm mạc ruột. Một phần thụ thể còn gắn vào lưỡng phân (IGA₂) gọi là "mảnh tiết".

Cũng theo cơ chế trên, đoạn Fc của IgA thông qua các thụ thể làm KT này tiết ra nước bọt, sữa, niêm mạc đường hô hấp và các niêm mạc khác.



Hình V.21. IgA phân tử kép từ lòng mạch (A) kết hợp với thụ thể trên tế bào biểu mô ruột (B). Cả thụ thể và IgA lặn vào bào tương, di chuyển, giải phóng IgA vào lòng ruột (C) còn thụ thể có thể quay về để đón nhận IgA mới

- IgG từ sữa bột mẹ cũng bằng cơ chế tương tự để qua niêm mạc ruột chuột sơ sinh vào máu. Có thể IgA từ sữa non ở người cũng sử dụng cơ chế này để được hấp thụ qua ống tiêu hóa của trẻ đang thời kỳ bú mẹ.

- Đã chứng minh được vai trò Fc ở IgG mẹ thông qua thụ thể của nó trên mặt hợp bào nuôi ở nhau để sang cơ thể thai. Cơ chế này được vận hành tích cực nhất ở giai đoạn cuối của bào thai, làm cho trong máu trẻ sơ sinh (máu cuống rốn) có nồng độ IgG cao hơn cả ở máu mẹ. Ở trẻ đẻ thiếu tháng, IgG cuống rốn thấp rõ rệt.

2.3. HOẠT HÓA BỔ THỂ

Phần Fc của KT còn có chức năng hoạt hóa bổ thể sau khi Fab của KT kết hợp với KN. Loại KT hoạt hóa được bổ thể là IgM và đa số IgG. Đó là những KT chiếm tỷ lệ cao nhất trong cơ thể, do vậy bổ thể được hoạt hóa trong đa số trường hợp kết hợp KN-KT.

Nhiều KN có thể tiếp hoạt hóa bổ thể, không cần sự tham gia của KT. Nhưng trong quá trình tiến hóa miễn dịch, khi đã xuất hiện KT thì số KN gây hoạt hóa bổ thể tăng lên gấp bội, mà vai trò hoạt hóa này là tạo ra các cơ chế bảo vệ cơ thể (viêm, thực bào, ly giải tế bào mang KN...)

2.4. CHỨC NĂNG KHÁNG THỂ TRONG PHỐI HỢP MIỄN DỊCH ĐẶC HIỆU VÀ KHÔNG ĐẶC HIỆU

Sự kết hợp của KT (phần Fab) với KN chỉ là một trong nhiều chức năng của KT. Tuy vậy, đây là chức năng được hình thành sau cùng của hệ miễn dịch đặc hiệu trong quá trình tiến hóa. Trong nhiều trường hợp, chức năng này được thực hiện là tiền đề để các chức năng khác của KT cũng được thực hiện (chẳng hạn chức năng hoạt hóa bổ thể). Các thành phần của bổ thể (C) hoạt hóa khi có sự kết hợp với KN-KT và được gọi là con đường thứ nhất. Đường cổ điển chỉ thực hiện khi có sự kết hợp KN-KT. Còn đoạn Fc có thụ thể với hầu hết các tế bào và phân tử của miễn dịch không đặc hiệu, gồm cả bổ thể và các tế bào tham

gia phản ứng viêm. Như vậy, KT làm nhiệm vụ như cái cầu nối phân tử cho sự phối hợp miễn dịch đặc hiệu và không đặc hiệu, đó là chức năng tổng quát của mọi Ig. Không có KT, các biện pháp miễn dịch không đặc hiệu vẫn có thể được huy động nhằm bảo vệ cơ thể. Nhưng khi KT kết hợp với KN thì KN bị tập trung lại (thể hiện bằng phản ứng tủa, ngưng kết...), đồng thời hấp dẫn (và hoạt hóa) các cơ chế miễn dịch không đặc hiệu hướng về nơi tập trung kháng nguyên. Nhờ vậy, KN càng nhanh chóng bị loại trừ.

Vai trò miễn dịch đặc hiệu của KT thường được đánh giá đúng. Thiếu KT bẩm sinh hay mắc phải đều dẫn đến đe dọa sự sống còn của cơ thể. Còn miễn dịch không đặc hiệu cũng vậy, gồm nhiều cơ chế, chỉ cần một cơ chế có khuyết tật (ví dụ, thiếu bẩm sinh C_3 , thiếu enzyme tiêu ở bạch cầu trung tính) cũng đưa lại sự giảm đề kháng với nhiễm khuẩn. Sự xuất hiện KT trong quá trình tiến hóa đem lại cho sinh vật khả năng trực tiếp loại trừ KN và tăng cường sự định hướng của miễn dịch không đặc hiệu loại trừ KN. Sự xuất hiện KT còn làm cho phản ứng viêm thêm phong phú về cơ chế bệnh sinh: một mặt kháng thể kết hợp đặc hiệu với KN, mặt khác, nó hoạt hóa không đặc hiệu các cơ chế dịch thể và tế bào, là một trong những tác nhân quan trọng gây ra viêm, theo các cơ chế:

- Sản phẩm $C3a$, $C5a$ gây tăng thấm mạch và hấp dẫn bạch cầu đa nhân.
- Các chất có hoạt tính từ tế bào mast giải phóng ra.
- Các cytokin của bạch cầu trung tính và đại thực bào.
- Các phức hợp miễn dịch hình thành tại chỗ, hay lắng đọng từ môi trường dịch thể.
- Sự hấp dẫn các tế bào viêm tới vị trí xảy ra sự kết hợp KN-KT (hoặc nơi chúng lắng đọng).

CHƯƠNG VI

BỔ THỂ VÀ CÁC HỆ THỐNG HIỆU ỨNG CỦA HUYẾT TƯƠNG

Trong huyết tương có một số hệ thống - gọi là hệ thống hiệu ứng (effector system), với tính chất phản ứng lại các kích thích - gồm những chất nhất định khi được hoạt hóa sẽ đưa đến tác dụng bảo vệ cơ thể, ví dụ tham gia phản ứng viêm.

Bốn hệ thống được biết rõ và được công nhận chung là :

- Hệ đông máu : có vai trò chống chảy máu tự phát khỏi lòng mạch.
- Hệ plasmin và chống đông : có vai trò chống đông máu tự phát trong lòng mạch.
- Hệ kinin : một vai trò là tạo ra bradykinin - chất quan trọng để hình thành ổ viêm.
- Hệ bổ thể : có vai trò làm dung giải tế bào mang kháng nguyên (vi khuẩn) và tham gia phản ứng viêm. Chỉ riêng bổ thể là được coi thuộc về hệ thống miễn dịch.

Bình thường, các hệ thống trên ở trạng thái không hoạt động; hay nói chính xác là hoạt động ở mức rất thấp. Khi có kích thích bệnh lý phù hợp, chúng được hoạt hóa và trở nên hoạt động với cường độ cao, đủ để loại trừ kích thích và khắc phục các hậu quả do kích thích bệnh lý gây ra.

Mỗi hệ thống gồm nhiều chất, chủ yếu là protein, thường là các tiền enzyme. Nguyên lý chung trong sự hoạt hóa của các hệ thống hiệu ứng là khi có kích thích thì chất đầu tiên trở thành enzyme và tác dụng lên chất thứ hai khiến chất này từ dạng tiền enzyme trở thành enzyme và tiếp tục tác dụng lên chất thứ ba... Chất cuối cùng là chất chủ yếu có tác dụng sinh học mong muốn. Ngoài các thành phần (hay yếu tố) hoạt động, mỗi hệ thống còn có những tác nhân hoạt hóa và tác nhân ức chế; nhờ vậy phản ứng xảy ra đúng mức, không quá yếu hay không quá mạnh (đều là bệnh lý).

1. HỆ THỐNG ĐÔNG MÁU

Đây là hệ thống được nghiên cứu sớm nhất và được trình bày đầy đủ ở các bài giảng Sinh lý học. Nhờ các enzyme của hệ thống này, máu trong mạch từ trạng thái không đông sẽ nhanh chóng đông lại khi vách mạch tổn thương nên hạn chế được mất máu. Trong ổ viêm, sự hoạt hóa đông máu tạo ra fibrin và các cục máu vì thế có tác dụng khu trú ổ viêm, hạn chế sự lan rộng của yếu tố gây bệnh.

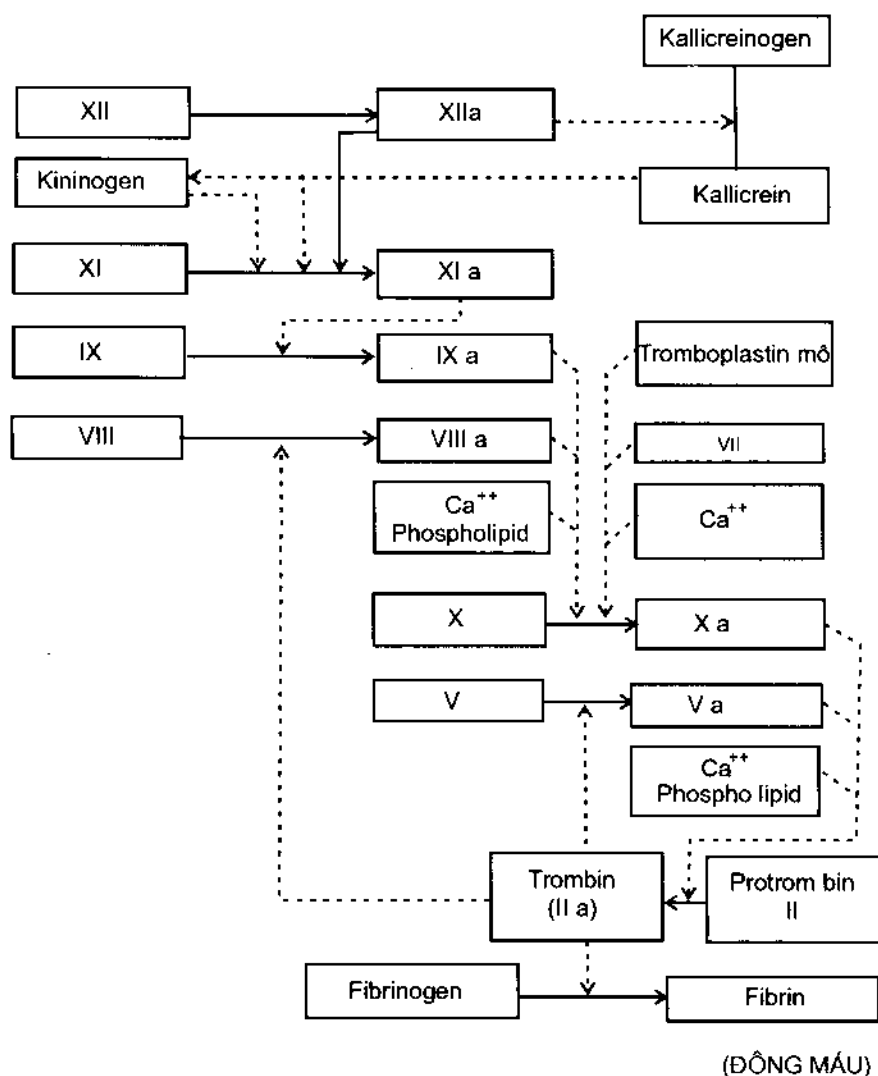
Khởi đầu quá trình đông máu, yếu tố Hageman (tiền enzyme, mang số XII) khi gặp bề mặt mang điện tích âm (ví dụ, nơi vách mạch rách thủng hay nội mạc tổn thương) và các protease mô, collagen... sẽ chuyển thành enzyme, có tên XIIa - gọi là được hoạt hóa hay kích hoạt - và tác dụng lên yếu tố IX làm nó cũng được hoạt hóa

(thành IXa)... Đến nay, tất cả 13 yếu tố trong hệ đông máu đã được biết rõ và cách tác dụng của mỗi thứ đã được tìm hiểu rất đầy đủ ở mức phân tử. Bảng VI.1 dưới đây nêu tên 13 yếu tố của hệ đông máu.

Bảng VI.1. Một số yếu tố đông máu, phân tử lượng và nồng độ của chúng

Yếu tố	Phân tử lượng (x 1000)	Nồng độ trong huyết tương
Fibrinogen (yếu tố)	340	200-400mg/dl
Prothrombin (II)	72	12
Proaccelerin (V)	330	0,4-1,4
Proconvertin (VII)	48	0,05-0,06
Antihemophilic (VIII)	1000-12.000	0,5-1
Yếu tố Christmas (IX)	57	0,4-0,5
Yếu tố Stuart (X)	59	0,7-1,2
Tiền thromboplastin (XI) huyết tương	(chưa rõ)	(chưa rõ)
Yếu tố Hageman (XII)		
Prekallikrein	80	1,4-4,5
Kininogen cao phân tử (HMW)	88	3,5-4,5
Yếu tố ổn định fibrin (XIII)	120	8-9
Calci (Ca ⁺⁺)(IV)	320	1-2

Xem hình VI.1 để thấy sơ đồ tóm tắt của quá trình đông máu mà khâu cuối cùng là biến fibrinogen thành fibrin (dạng sợi) với tác dụng liên kết hồng cầu lại trong cục máu đông. Còn vai trò tiểu cầu trong đông máu thì cần tham khảo giáo trình Sinh lý học và Sinh lý bệnh học.



Hình VI.1 Sơ đồ tóm tắt quá trình đông máu bình thường diễn ra trong vài ba phút. Mũi tên liên tục nghĩa là biến thành; mũi tên ngắt quãng-tác dụng xúc tác của enzyme. Số la mã trong ô: yếu tố a=active (hoạt hoá). Chất prekallikrein và kininogen vẫn được xếp vào hệ thống kinin, xuất hiện ở sơ đồ trên nói lên sự liên quan giữa 2 hệ.

2. HỆ THỐNG PLASMIN VÀ QUÁ TRÌNH CHỐNG ĐÔNG MÁU

Các yếu tố của hệ này gồm những yếu tố chống lại (gây ức chế) các yếu tố của hệ đông máu. Đặc biệt, người ta xếp vào đây có một số yếu tố thuộc hệ bổ thể (như CI-INH, protein C, protein S...), nói lên sự liên quan của các hệ hiệu ứng trong huyết tương. Dưới đây, nêu một số yếu tố (hiện đã biết rõ phân tử lượng, nồng độ trong huyết tương) và nếu thiếu thì gây tình trạng bệnh lý gì.

Yếu tố	Bệnh lý nếu bị thiếu
Antithrombin III	Xu hướng đông máu tắc mạch
Heparin cofactor II	Xu hướng huyết khối
Heparin	Dễ đông máu tự phát
α_2 - plasmin inhibitor	Dễ chảy máu tự phát
C1- esterase inhibitor (C1-INH)	Phù mạch di truyền
Protein C	Xu hướng huyết khối
Protein S	Xu hướng huyết khối
... vân vân	

Trường hợp cục máu đông đã hình thành (với tác dụng sinh lý là chống mất máu tiếp tục hoặc khu trú ổ viêm...) thì sau đó việc tiêu cục máu đông là nhờ vai trò của hệ plasmin. Thoạt tiên, cục máu đông co lại do các chất từ tiểu cầu (là chủ yếu), tiếp đó plasminogen - một chất do gan tiết vào máu (tiền enzym) biến thành enzyme plasmin, có tác dụng phân huỷ fibrin (dạng sợi) trong cục máu đông thành dạng hòa tan. Nhờ vậy, cục máu đông bị tan huỷ

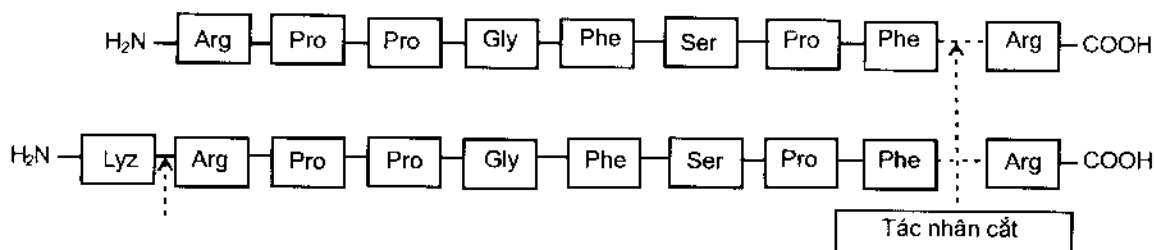
3. HỆ THỐNG KININ

Tiền enzyme đầu tiên của hệ thống này là prekallikrein hoặc còn có tên kallikreinogen (pre: tiền, trước; nogen; sinh ra). Chất trên sẽ biến thành enzyme chính thức, có tên là kalikrein do tác dụng của các yếu tố sau:

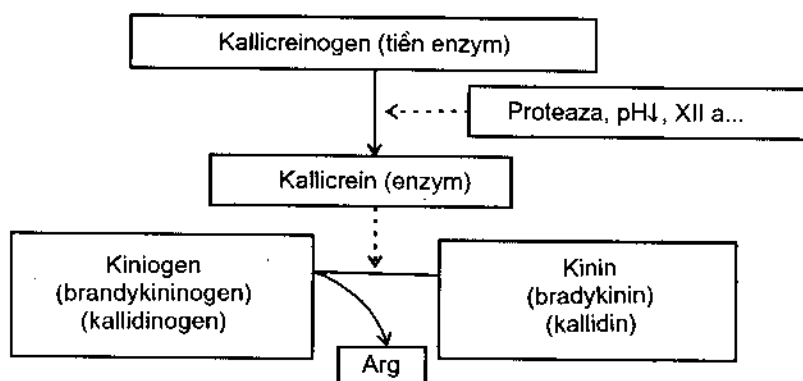
- pH thấp (thường gặp trong ổ viêm).
- Có mặt plasmin, trypsin và một số protease khác (dễ gặp chúng trong ổ viêm).
- Hoạt hóa bổ thể (luôn luôn xảy ra trong ổ viêm).
- Yếu tố Hageman bị hoạt hóa (XII).

Kallikrein có tác dụng đặc hiệu lên chất bradykininogen: đó là một peptid gồm 9 acid amin (arginin, prolin, glyxin, phenyl, alanin, serin, prolin, phenylalanin, arginin) làm tách arginin ra thì phần còn lại (8 acid amin) mang tên bradykinin là chất có hoạt tính sinh học. Nhiều protease khác cũng tác dụng không đặc hiệu lên bradykininogen để tạo ra bradykinin với hiệu suất thấp: trypsin, chymotrypsin, carboxypeptidase, enzym của tiêu thể lysosom trong tế bào.

Trong máu còn có một peptid gồm 10 acid amin, chỉ khác bradykininogen là có thêm lysin - tên là kallidinogen, hoặc lysyl - bradykinin. Bị các enzyme protease nói trên (nhất là kallikrein) phân cắt nó biến thành kallidin (9 acid amin) có hoạt tính. Chất này, dưới tác dụng tiếp tục của các protease, cuối cùng cũng biến thành bradykinin.



Hình VI.2. Phía trên là công thức (cấu trúc cấp I) của bradykininogen gồm 9 acid amin, là tiền thân của bradykinin. Có lẽ nó là kết quả của một đột biến từ chất kallidinogen (10 acid amin)-công thức ở phía dưới. Chất thứ 2 khi mất 1 lyzin (ở đầu bên trái) cũng thành chất thứ nhất. Cả 2 chất có tên chung kininogen sẽ biến thành kinin.



Hình VI.3. Sự tạo thành bradykinin (chất có hoạt tính sinh lý) từ tiền chất bradykininogen. Mũi tên liên tục là biến thành; mũi tên ngắt quãng là xúc tác phản ứng.

Chất tác dụng của hệ thống này là bradykinin, được xem là một kinin chủ yếu gây ra các hiện tượng cơ bản của ổ viêm. Nó có tác dụng gây co cơ trơn, giãn mạch, tiến tới xung huyết động mạch và xung huyết tĩnh mạch. Nó cũng gây tăng mạnh mẽ tính thấm thành mạch ở vi tuần hoàn (gấp 15 lần histamin), đồng thời có tác dụng thu hút bạch cầu, làm bạch cầu bám vào vách mạch và ra khỏi mạch máu và tập trung vào nơi có nồng độ bradykinin cao (ổ viêm). Một tác dụng nổi bật của bradykinin là kích thích đầu tận của thần kinh cảm giác, gây đau đớn. Như vậy, nó tham gia hầu hết các hiện tượng quan sát được tại ổ viêm (sưng, nóng, đỏ, đau, tập trung bạch cầu...)

4. HỆ THỐNG BỔ THỂ

4.1. MỞ ĐẦU

4.1.1. Lịch sử

Cuối thế kỷ 18 ngay sau khi phát hiện kháng thể, Bordet đã có nhận xét: huyết thanh của con vật khỏi bệnh không những có khả năng làm ngưng kết vi khuẩn gây bệnh, sau đó còn làm vi khuẩn tan ra. Hiện tượng này được làm sáng tỏ: nó do hai yếu

tổ phụ trách. Yếu tố thứ nhất bền với nhiệt, chịu được nhiệt độ 56°C trong 30 phút, chỉ xuất hiện sau khi con vật nhiễm khuẩn, gây ngưng kết đặc hiệu nhưng chưa làm chết vi khuẩn. Đó chính là kháng thể. Yếu tố thứ hai có sẵn trong huyết thanh, không bền với nhiệt, có tác dụng làm tan vi khuẩn sau khi bị kháng thể làm ngưng kết. Đó là alexin, nay gọi là bổ thể (complement, viết tắt là C') do tác dụng "bổ sung" của nó. Từ lâu, đã biết bổ thể hoạt động không có tính chất đặc hiệu loài, nghĩa là nó làm tan được tế bào kháng nguyên bị ngưng kết do kháng thể lấy từ các loài khác nhau. Hoạt tính bổ thể thay đổi giữa các loài, cao nhất là ở chuột lang, trung bình ở người, chó... thấp ở thỏ, chuột nhắt... Ngoài tác dụng làm tan vi khuẩn (và tế bào mang kháng nguyên nói chung), người ta xếp bổ thể vào miễn dịch không đặc hiệu còn vì vai trò của nó trong viêm. Những cơ thể thiếu bổ thể bẩm sinh rất dễ nhiễm khuẩn.

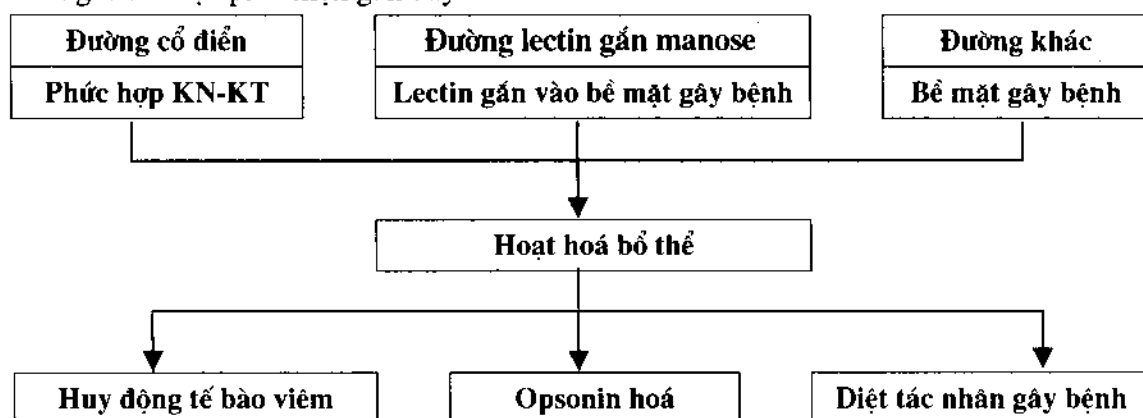


Hình VI.4. Jules Bordet (1870-1961), người phát hiện bổ thể

Cũng từ lâu người ta đã biết bổ thể không phải một chất, mà là một hệ thống gồm nhiều thành phần, trong đó có những thành phần không bền với nhiệt. Huyết thanh bảo quản vẫn làm mất bổ thể nhanh chóng. Điều đó chứng tỏ bổ thể có tốc độ phân hủy cao. Cho đến năm 1940, người ta thấy bổ thể gồm 4 thành phần, theo thứ tự phân lập được, có tên C1, C2, C3 và C4. Sự kết hợp kháng nguyên - kháng thể chính là tác nhân khởi phát làm cho C1 - một tiền enzyme - biến thành enzyme - tác động lên C4 và C2, tạo ra enzyme mới, tác động lên C3. Như vậy, thứ tự hoạt hóa của C' trên thực tế không giống với thứ tự phát hiện, phân lập và đặt tên các thành phần. Các thành phần này tham gia "con đường thứ nhất" hoạt hóa bổ thể. Tuy nhiên C3 chưa phải thành phần thuần nhất mà còn lẫn nhiều thành phần khác. Từ những năm 50, đã tách biệt thêm từ C3 được các thành phần mới: đó là C5, 6, 7, 8 và 9.

Còn "con đường thứ hai" được tìm ra từ năm 1953, khi Pillemer phát hiện trong huyết thanh, chất properdin (P), chất này mất đi khi trộn huyết thanh với zymosan (là một polysaccharid từ vách tế bào nấm men), đồng thời làm giảm C3 và các thành phần C5-C9. Sau đó còn phát hiện ra các yếu tố B và D, phối hợp với P, thực hiện con đường thứ hai của sự hoạt động của bổ thể mà không cần có mặt của kháng thể. Con đường thứ nhất được đặt tên là đường cổ điển, vì phát hiện sớm hơn, mặc dù trong quá trình tiến hóa sinh vật nó xuất hiện muộn hơn (khi đã xuất hiện miễn dịch đặc hiệu) so với con đường thứ hai (nay gọi là "đường khác") (alternative pathway, voie alterne). Con đường

thứ 3 hoạt hóa bổ thể cũng xuất hiện rất sớm trong quá trình tiến hóa của động vật, nhưng mới được phát hiện gần đây.



Hình VI.5. Sơ đồ chung hoạt hóa bổ thể

4.1.2. Các ký hiệu và quy ước quốc tế

Bổ thể có chung ký hiệu là C'. Các chất của đường cổ điển được gọi là thành phần (fraction), ký hiệu là C kèm theo một con số (viết lớn ngang với C): C1, C2, C3... C9. Riêng C1 gồm 3 bán đơn vị, có tên C1q, C1r và C1s. Các chất của đường thứ hai gọi là yếu tố (factor), gồm B, D, P, lectin và MASP.

Các chất điều hòa sự hoạt hóa bổ thể - bằng cách kìm hãm phản ứng - cũng có những ký hiệu riêng: INH (inhibitor - chất ức chế), INA (inactivator = chất bất hoạt), hoặc thuần túy là các chữ cái: H, S... (xem dưới).

Nhiều thành phần (yếu tố) bổ thể là tiền enzyme, khi bị phân cắt thành hai mảnh thì mảnh nhỏ hòa vào dịch thể, để lộ ra ở mảnh lớn một vị trí có tác dụng enzyme, bám vào bề mặt tế bào mang kháng nguyên. Theo quy ước, một mảnh mang chữ a, mảnh kia mang chữ b, theo thứ tự phát hiện và phân lập ra chúng. Ví dụ ta có C3a, C3b hay C5a, C5b... Ngày nay, để thống nhất người ta có xu hướng dùng chữ b để chỉ các mảnh sẽ gắn bám vào bề mặt (b:binding), còn chữ a để chỉ các mảnh bong ra môi trường dịch thể, có kích thước nhỏ hơn b. Bài này dùng các ký hiệu a, b theo quy ước thứ 2 - cho dễ nhớ.

Trong phức hợp bổ thể (do nhiều mảnh liên kết tạo thành), nếu có hoạt tính thì được ký hiệu bằng một gạch ngang ở phía trên. Khi bị mất hoạt tính thì thêm chữ i (iC3b). Ví dụ, C1,4,2 hoặc chi tiết hơn C1s,4b,2b...

4.1.3. Nơi sản xuất các thành phần bổ thể

Khi nuôi cấy in vi tro, đại thực bào và bạch cầu đơn nhân sản xuất được hầu hết các thành phần bổ thể; nhưng in vivo vai trò sản xuất bổ thể của chúng có tầm quan trọng đến đâu, còn đang được thảo luận. Có thể, các tế bào này sản xuất cho nhu cầu tại chỗ mà thôi. Gan là cơ quan được chứng minh là cũng sản xuất mọi thành phần bổ thể cho máu trừ C1 do biểu mô đường tiêu hóa và đường tiết niệu sản xuất ra.

Đến nay, tất cả các thành phần (và yếu tố) của C' đều đã được tìm hiểu đầy đủ về cấu trúc cấp I và nồng độ bình thường trong máu.

Bảng.VI.2. Các thành phần (yếu tố) quan trọng nhất của hệ thống bổ thể

Tên gọi	Phân tử lượng	Nồng độ (g/ml)	Số chuỗi peptid, hàng số lằng, tốc độ điện di
C1q	410.000	70	Một chuỗi peptid - 11s - α 2
C1r	85.000	35	Hai chuỗi -7s- β
C1s	85.000	70	Hai chuỗi -4s- α 2
C2	117.000	25	Hai chuỗi -5, 2s- β 2
C3	185.000	1400	Hai chuỗi -9, 5s- β 1
C4	200.000	400	Ba chuỗi -10s- β 1
C5	200.000	160	Hai chuỗi -8, 7s- β 1
C6	130.000	75	Hai chuỗi -5, 7s- β 2
C7	120.000	65	Hai chuỗi -8, 5s- γ 1
C8	155.000	80	Hai chuỗi -4, 5s- α
C9	79.000	200	Hai chuỗi -5, 8s- β 2
B	95 000	250	Hai chuỗi -2,6s- α
D	25. 000	2	Hai chuỗi -5, 2s- β, γ 2
P	220.000	25	
Yếu tố điều hòa			
C1-INH C4bpl (hay C3b-INA)	105.000	180	
H	1,2-1,5.10 ⁶	250	
Protein S			
DAF	90.000	50	
HFF	150.000	50	
	88.000	?	
	70.000	?	
	65.000	?	

4.2. SỰ HOẠT HÓA HỆ THỐNG BỔ THỂ

Cũng giống hệ thống đông máu, các thành phần của hệ thống bổ thể thực chất là các tiền enzyme và các tiền chất. Tác nhân khởi phát làm cho tiền enzyme đầu tiên biến thành enzyme, xúc tác phản ứng thứ nhất để có enzyme thứ hai gây ra phản ứng thứ hai... Cuối cùng, chúng ta có những hoạt chất có tác dụng sinh học thực hiện các cơ chế

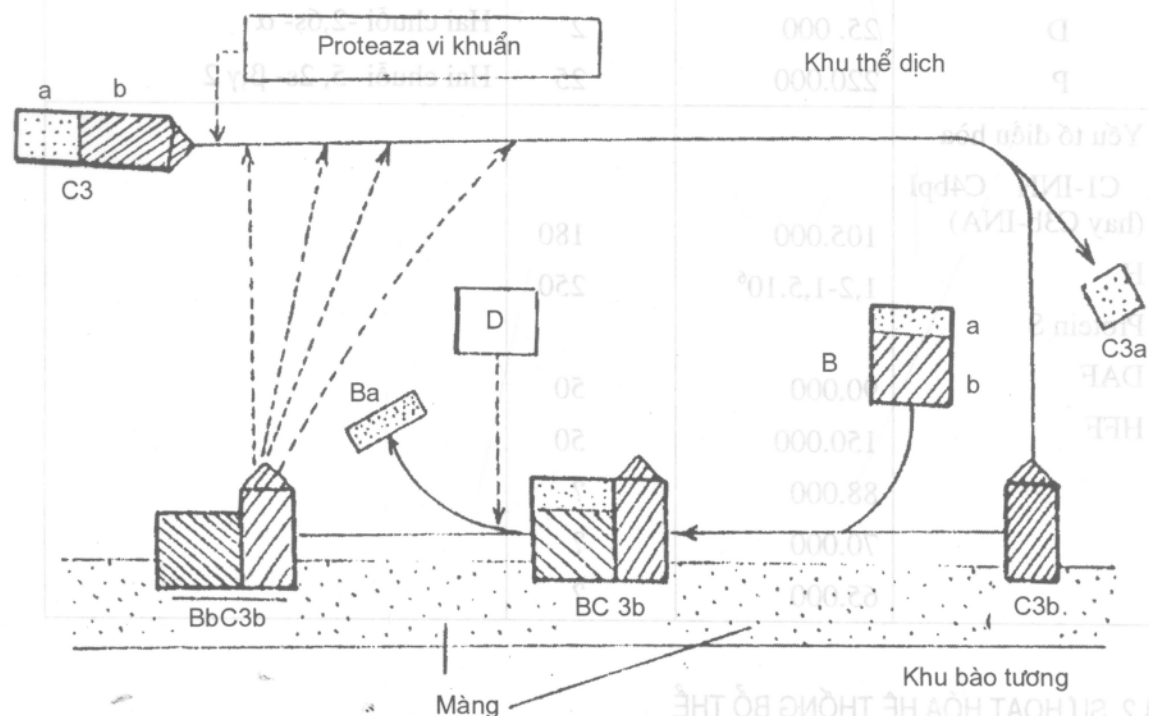
bảo vệ và có cả một hệ thống các yếu tố điều hòa làm cho phản ứng không diễn ra quá mạnh và quá kéo dài, cũng như quá yếu hoặc quá ngắn.

Ở những động vật cấp thấp, hệ thống bổ thể rất đơn giản: chỉ có C3, yếu tố B và yếu tố D. Sự hoạt hóa xảy ra thường xuyên và rất yếu, nhưng khi có vi khuẩn (cụ thể là sự có mặt các protease của vi khuẩn), lập tức sự hoạt hóa mạnh mẽ hơn; các sản phẩm tạo ra sẽ bám lên màng vi khuẩn và làm tổn thương màng này.

4.2.1. Hệ thống bổ thể nguyên thủy

Thành phần C3 gồm 2 cấu phần (a và b) bình thường vẫn tự phân cắt ở mức độ rất thấp. Các protease của vi khuẩn (xâm nhập cơ thể) làm cho phản ứng phân cắt C3 mạnh mẽ lên, tạo ra nhiều C3a và C3b. Khi C3a tách khỏi C3b sẽ làm bộc lộ ra một vị trí ở C3b (trước đó bị che lấp) khiến C3b bám được lên màng (vi khuẩn). Nhờ bám lên màng, C3b có khả năng lôi kéo yếu tố B cũng gắn vào màng. Lúc này C3b-B trở thành đối tượng để cho yếu tố D (một enzyme) phân cắt: mảnh Ba bị tách ra, còn lại mảnh Bb, ta có C3b-Bb (hay BbC3b), một enzyme mới, làm phân cắt mạnh mẽ C3. Sự khép kín và khuếch đại chu trình này làm cho:

- Màng bị tổn thương.
- Hấp dẫn và kích thích bạch cầu thực bào, nhờ vậy vi khuẩn bị tổn thương màng (không nhả lên được, chết) và bị bạch cầu ăn, tiêu huỷ (gọi là thực bào).



Hình VI.6. Hệ thống bổ thể nguyên thủy và sự hoạt hóa nó.

Những hình có gạch sọc: mảnh b. Hình có các chấm ly ti: mảnh a; mũi liên liên tục: biến thành; mũi tên ngắn quãng: xúc tác phản ứng phân cắt.

Ở các sinh vật cấp cao, hệ thống bổ thể nguyên thủy phát triển thành con đường hoạt hóa phức tạp hơn, nhưng con đường hoạt hóa nguyên thủy vẫn được duy trì - trở thành sự hoạt hóa “thường trực”, tuy rất yếu, nhưng không lúc nào tắt và sẵn sàng mạnh lên khi có vi khuẩn xâm nhập cơ thể. Đó là nhờ sự tiến hóa, xuất hiện thêm yếu tố P với vai trò rất quan trọng : làm bền vững các phức hợp bổ thể mới hình thành (xem ở dưới).

Cũng trong quá trình tiến hóa, từ một gen sản xuất C3 qua các đột biến liên tiếp, cơ thể có thêm các gen mới, sản xuất C1, C2, C4, C5... C9. Kháng thể cũng xuất hiện (nhờ sự đột biến của tế bào T thành tế bào B). Từ đó hình thành thêm một con đường hoạt hóa bổ thể nữa.

Đến nay, người ta biết có tới 3 con đường hoạt hóa bổ thể :

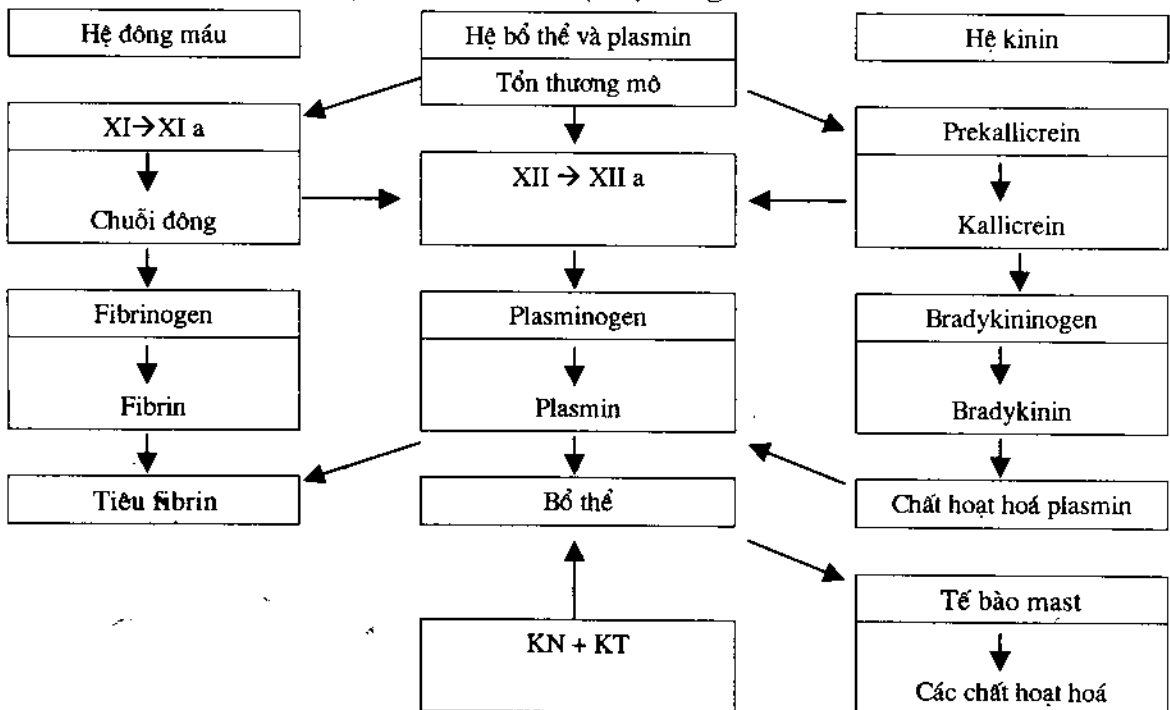
- *Đường cổ điển* : gọi thế vì được nghiên cứu sớm nhất, mặc dù nó hình thành muộn nhất trong quá trình tiến hóa sinh vật;

- *Đường “khác”* (alterne pathway) : gọi thế để phân biệt với đường cổ điển; nó chính là sự phát triển trong tiến hóa của đường nguyên thủy, ra đời sớm hơn rất nhiều so với đường cổ điển;

- *Đường lectin gắn mannose* (mannose binding lectin - MB lectin): rất giống đường trên, chỉ có tác nhân mở màn sự hoạt hóa là hơi khác.

Ba đường trên chỉ khác nhau ở giai đoạn đầu, sau đó nhập làm một và có phần cuối hoàn toàn giống nhau. Giao điểm chung của chúng là sự hoạt hóa C3.

4.2.2. Sự liên quan của hệ bổ thể với các hệ hiệu ứng khác



Hình VI.7. Sự liên quan giữa hệ đông máu, plasmin và bổ thể

Các hệ thống nói trên có sự liên quan qua lại, chặt chẽ và phức tạp. Trong các phản ứng bảo vệ cơ thể, hầu như chúng không hoạt động đơn độc mà xảy ra đồng thời. Hệ thống bổ thể xuất hiện muộn trong quá trình tiến hóa, do vậy ảnh hưởng tới các hệ thống khác không mạnh mẽ. Tuy nhiên, người ta đã chứng minh được vai trò C1 khi hoạt hóa, có khả năng làm vón tụ tiểu cầu, C1-INH ảnh hưởng tới đông máu... vân vân.

4.3. HOẠT HÓA BỔ THỂ THEO ĐƯỜNG CỔ ĐIỂN

4.3.1. Tác nhân hoạt hóa

- Kháng thể kết hợp đặc hiệu với kháng nguyên là tác nhân phổ biến, mạnh mẽ nhất, gây ra hoạt hóa bổ thể theo đường cổ điển. Chỉ có kháng thể IgM và IgG1, IgG2 và IgG3 là có khả năng này. Đây là những kháng thể có nồng độ cao nhất trong máu và các dịch cơ thể, do vậy sự hoạt hóa C (bổ thể) theo đường cổ điển xảy ra rất phổ biến.

Trường hợp kháng nguyên không gắn trên màng tế bào, mà ở dạng hòa tan, khi kết hợp với kháng thể tạo thành một cấu trúc phân tử khổng lồ ở dạng lưới (mạng) gọi là phức hợp miễn dịch cũng vẫn gây được hoạt hóa bổ thể.

- Sự vón tụ của các phân tử IgG, IgM (mặc dù không có mặt kháng nguyên) cũng là một tác nhân hoạt hóa.

Ví dụ: khi ủ chúng ở 65⁰ C trong 30 phút ở phòng thí nghiệm.

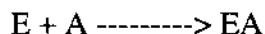
- Ngoài ra, còn một số virus hoặc chất plasmin, thrombin, protein phản ứng C... với nồng độ đủ cao cũng gây được hoạt hóa bổ thể (đường cổ điển)

4.3.2. Các bước hoạt hóa

- Mô hình thực nghiệm đầu tiên về nghiên cứu hoạt hóa bổ thể đường cổ điển gồm kháng nguyên là hồng cầu cừu, viết tắt là E (erythrocyte) với ưu tiên là dễ kiểm, dễ bảo quản lâu và dễ đo mức độ tan huyết (dựa vào lượng hemoglobin giải phóng ra); còn kháng thể (ký hiệu A: Antibody, Anticorps) chống hồng cầu (còn có tên là hemolyzin, chất làm tan máu) thì sản xuất bằng cách tiêm hồng cầu cừu cho chó.

a) Bước đầu tiên

Là sự kết hợp kháng thể với hồng cầu cừu. Phản ứng được biểu thị;



Khi kết hợp kháng nguyên, phần Fc của kháng thể IgM và IgG thay đổi cấu hình làm bộc lộ một vị trí mà Clq có thể gắn vào. Đó là sự mở màn cho quá trình hoạt hóa, nó cũng giải thích vì sao thiếu kháng nguyên thì Clq không gắn vào kháng thể để khởi phát chuỗi phản ứng.

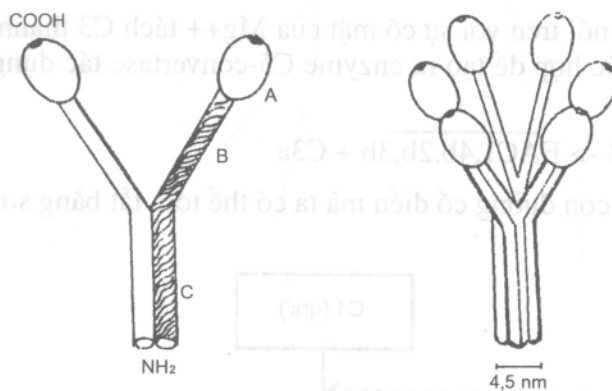
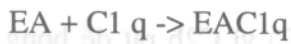
b) Kết hợp với C1

Clq gồm 6 tiểu đơn vị, mỗi tiểu đơn vị gồm 3 chuỗi peptid xoắn nhau, đầu tận cùng C (tức là đầu chuỗi peptid có nhóm - COOH tự do) tạo thành một hình bầu dục (5 x 7nm) chính là nơi gắn vào Fc, phần còn lại là “cuống” bó lại với nhau. Cấu hình của Clq nom giống như một bó hoa sen 6 chiếc, khi gắn vào kháng thể thì các nhánh hoa uốn cong để phân đôi nụ toả ra xa nhau để có thể kết hợp đồng thời với ít nhất hai phân

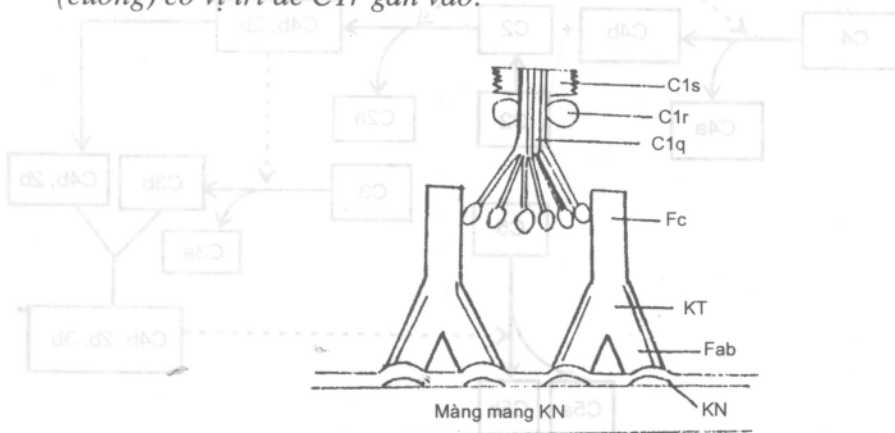
tử IgG: đó là điều kiện để phản ứng điện ra tiếp tục. Do vậy, nếu các phân tử IgG nằm quá xa nhau thì sự hoạt hóa C' không xảy ra.

Với IgM, tạo thành từ 5 đơn vị với 5 Fc chụm lại với nhau, nên IgM bao giờ cũng dễ dàng hoạt hóa C'.

Tiếp đó C1r và C1s gắn vào C1q. Hai phân tử C1q và hai phân tử C1s liên kết nhau thành nhóm, kết hợp với phần "cuống" của C1q thành phức hợp C1qrs, với sự có mặt của Ca^{++} . Cấu hình của phức hợp này thay đổi, để lộ ra một đoạn peptid thuộc C1s (phân tử lượng ≈ 27.000) có hoạt tính enzyme esterase. Ta có phản ứng:



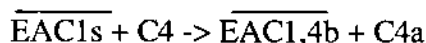
Hình VI.8. Hình vẽ bên trái là một bán đơn vị của C1q, cấu tạo đối xứng gồm 2 nhánh. Phần A có kích thước 5x7 nm, nhánh B là 3 chuỗi peptid xoắn lại chứa 200 acid amin. Phần C (cuống) dài 11nm chứa 80 acid amin. Bên phải là hình tượng đầy đủ của phân tử C1q gồm 3 bán đơn vị. Phần A gắn vào Fc của kháng thể, phần C (cuống) có vị trí để C1r gắn vào.



Hình VI.9. Sự kết hợp của C1qrs với (ít nhất) 2 phân tử kháng thể (đã kết hợp với kháng nguyên)

c) Hoạt hóa C4 và C2

$\overline{\text{EAC1}}$ qrs là một protease phân cắt đặc hiệu C4, loại ra mảnh C4a (6000), còn mảnh C4b (≈ 200.000) gắn vào phức hợp. Lúc này, nó có hoạt tính mạnh mẽ lên C2, làm bong ra mảnh C2a (30.000) (trước đây gọi là C2b), còn lại mảnh C2b lớn hơn (70.000) bám vào phức hợp, tạo ra enzyme đặc hiệu của C3 mà vị trí hoạt động ở C2b. Phản ứng xảy ra như sau:



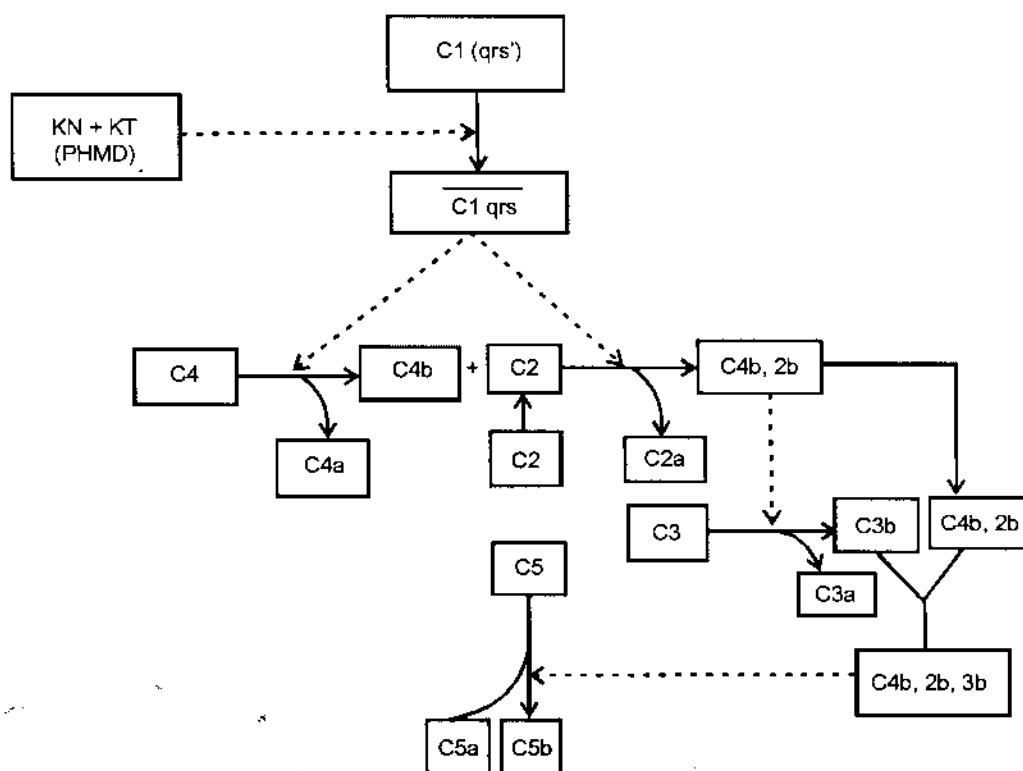
Thời gian bán hủy của $\overline{\text{C4b2b}}$ chỉ có 5 phút (37^0C) vì C2b rất dễ bong ra. Phức hợp $\overline{\text{EAC1s,4b,2b}}$ có thể viết tắt là $\overline{\text{C1,4,2b}}$

d) Hoạt hóa C3

Phức hợp có C2b nối trên với sự có mặt của Mg^{++} tách C3 thành C3a (9000) bong ra, và C3b bám vào phức hợp để tạo ra enzyme C5-convertase tác dụng đặc hiệu lên C5. Phản ứng là:



Đến đây kết thúc con đường cổ điển mà ta có thể tóm tắt bằng sơ đồ dưới đây.



Hình VI.10. Sơ đồ hoạt hóa bổ thể theo con đường cổ điển

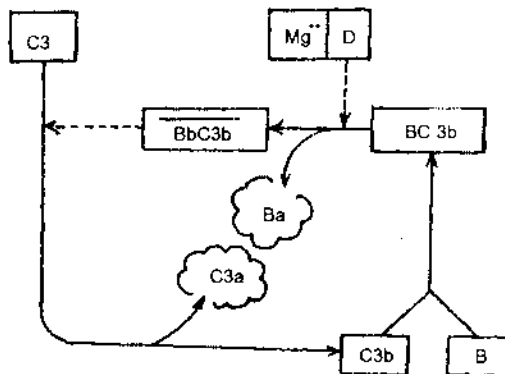
4.4. SỰ HOẠT HÓA BỔ THỂ THEO CON ĐƯỜNG KHÁC (ALTERNE PATHWAY)

Đây là một đường hoạt hóa khác, bên cạnh đường cổ điển, có thể xảy ra độc lập hoặc kết hợp với đường cổ điển. Kết quả của nó cũng là tách C3 thành C3a và C3b.

4.4.1. Sự hoạt hóa C3 thường trực

Những kỹ thuật đo nhạy nhất, phát hiện được trong huyết thanh bình thường luôn luôn có một nồng độ rất thấp C3b, từ đó người ta phát hiện ra sự hoạt hóa thường trực C3, với cường độ rất yếu và có tính chất tự duy trì, ở chỗ: chính C3b tạo ra sẽ tham gia phức hợp enzyme cắt tách C3 tạo ra C3b mới bổ sung. Quá trình này có sự tham gia của yếu tố B và D. Cụ thể, C3b vừa tạo ra sẽ kết hợp với B để thành BC3b. Dưới tác dụng của D (có tính chất enzyme) và Mg^{++} , phức hợp trên loại ra mảnh Ba (33.000), còn lại mảnh Bb, ta có BbC3b có hoạt tính enzyme tác dụng lên C3. Như vậy, chu kỳ được khép kín. Đây là sự hoạt hóa bổ thể sơ khai nhất trong quá trình tiến hóa của sinh vật đến nay còn tồn tại ở các động vật bậc cao. Vai trò sinh học của nó là tạo ra và giúp cho quá trình thực bào (xem dưới). Sự hoạt hóa bổ thể theo đường thứ hai chính là sự khuếch đại của vòng thường trực khi các tác nhân hoạt hóa có mặt.

Dưới đây là sơ đồ tóm tắt vòng thường trực.



Hình VI.11. Sơ đồ tóm tắt vòng thường trực. Nó làm ta nhớ đến hệ thống bổ thể nguyên thủy.

4.4.2. Tác nhân hoạt hóa

Vòng thường trực với cường độ rất yếu sẽ được khuếch đại mạnh mẽ khi có các tác nhân:

- Bề mặt các tế bào vi khuẩn gram (-) và (+); các tế bào bị nhiễm nấm, virus, ký sinh vật (sốt rét, trypanosom...); bề mặt ấu trùng ký sinh (giun). Acid sialic của tế bào nói trên có vai trò rất quan trọng đến các tế bào do hoạt hóa vòng thường trực.

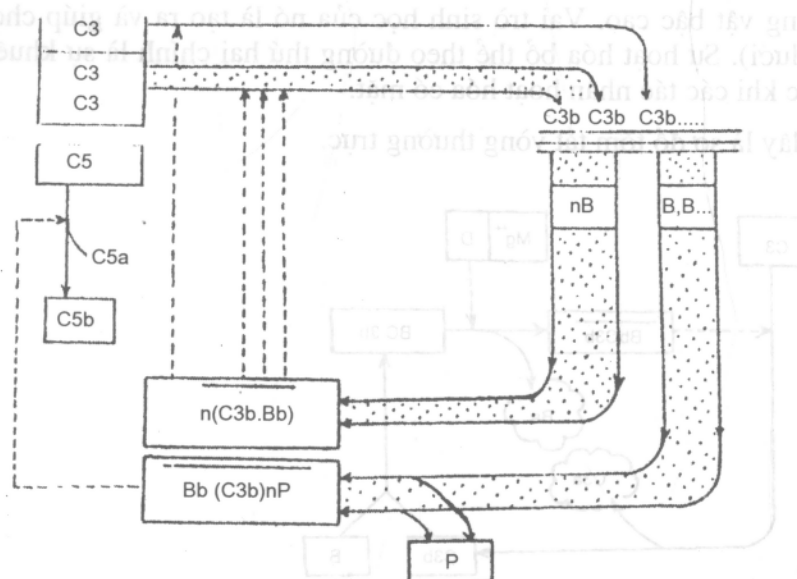
- Các polysaccharid thiên nhiên (zymosan của vách tế bào nấm; enzym, endotoxin của vi khuẩn Gram và nấm...), hoặc các polysaccharid nhân tạo (inulin)...

- Bề mặt hồng cầu thỏ; IgA vón tụ; một số chất cao phân tử nhân tạo (màng lọc thận nhân tạo); các chế phẩm cản quang chứa iod; sự acid hóa huyết thanh...

Như vậy, rất nhiều tác nhân có thể hoạt hóa (khuếch đại) vòng thường trực, mà trên đây tạm xếp thành 3 nhóm.

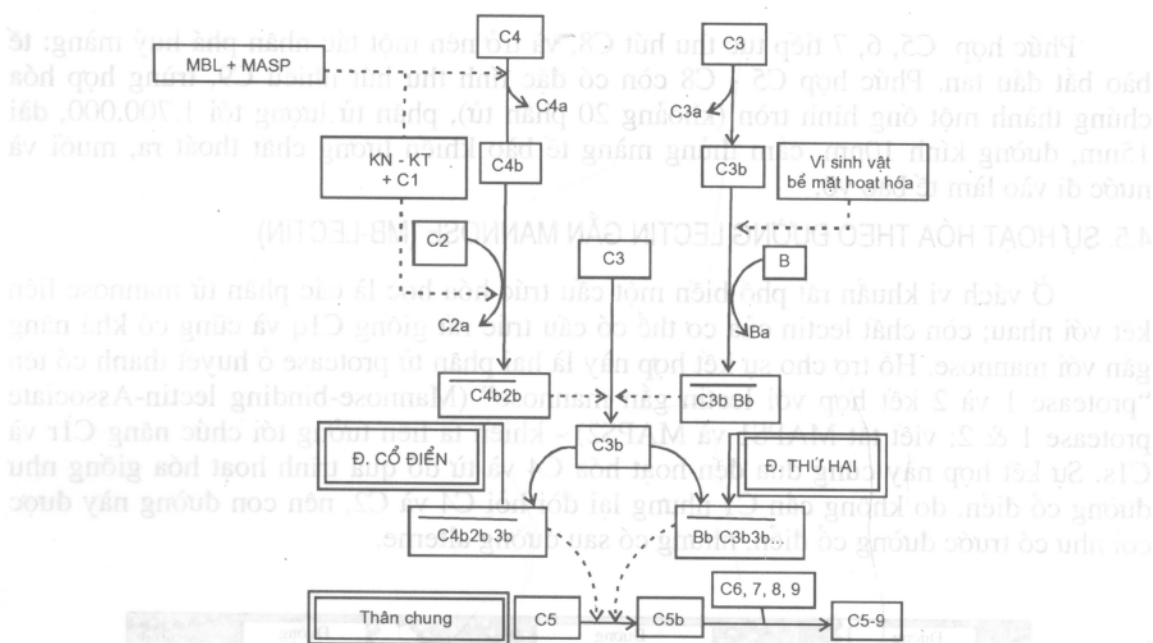
4.4.3. Sự khuếch đại vòng thường trực

Sản phẩm C3b (lúc đầu rất hiếm) của vòng này bám vào bề mặt lạ, ở đây nó kéo dài đời sống và có điều kiện tập trung về lượng. Tác nhân hoạt hóa xúc tiến mạnh mẽ quá trình kết hợp với B (có sự tham gia của D và Mg^{++}) để tạo ra BC3b, rồi BbC3b. Chất này tác động lên C3, tạo ra rất nhiều C3b bám vào BbC3b trên bề mặt màng, do đó ta có phức hợp Bb(c3b)n ($n > 2$), đó là enzyme C5-convertase tác dụng đặc hiệu lên C5, giống như enzyme C5-convertase của đường cổ điển (C1,4,2,3b). In vitro, Bb(C3b)n có thời gian bán hủy 5 phút, nhưng được P gắn vào thì kéo dài 30 phút. Đó chính là tình trạng xảy ra in vivo. Có thể tóm tắt như sau.



Hình VI.12. Hoạt hoá bổ thể theo đường thứ 2

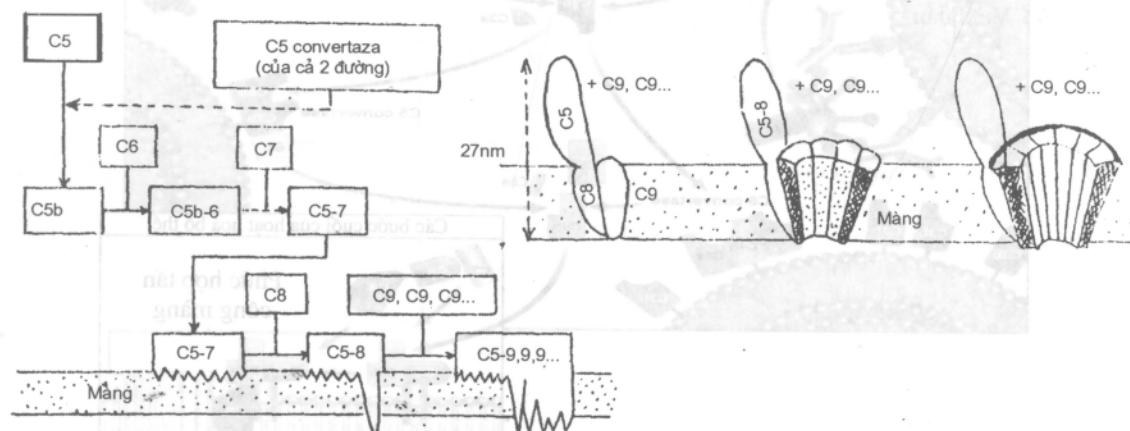
Bề mặt hoạt hoá (biểu thị bằng 3 gạch song song nằm ngang) là nơi tích tụ và duy trì (kéo dài đời sống) C3b. Chính nhờ vậy sản sinh ra được nhiều enzyme C3bBb càng làm cho C3 thoái hoá, tăng mật độ C3b trên bề mặt màng hoạt hoá. Đó là sự khuếch đại vòng thường trực. Khi C3b đủ nhiều sẽ tạo ra enzyme Bb(C3b)n, với sự tham gia của P, enzyme này trở thành bền vững, tăng hoạt tính và tác động lên C5. Kết quả cũng giống như ở đường cổ điển.



Hình VI.13. Sơ đồ tóm tắt sự hoạt hóa bổ thể theo 2 con đường và thân chung

4.4.4. Sự hình thành phức hợp tấn công màng

Đây là quá trình tiếp nối, chung cho cả hai con đường, bắt đầu từ sự hoạt hóa C5, và kết thúc ở C9. C5 bị enzyme C5-convertase - dù là của con đường nào - phân cắt thành C5a (phân tử lượng 15.000) phóng thích ra môi trường, còn C5b bám vào màng và có cấu hình phù hợp để C6, C7 bám lên. Phức hợp này bền vững trên màng, nhưng nếu ở môi trường lỏng thì có thời gian bán hủy là 0,1 giây; tuy nhiên, nó cũng dễ bám lên màng tế bào khác, làm sự hoạt hóa bổ thể từ mặt tế bào lạ, lây lan sang các tế bào của chính cơ thể.

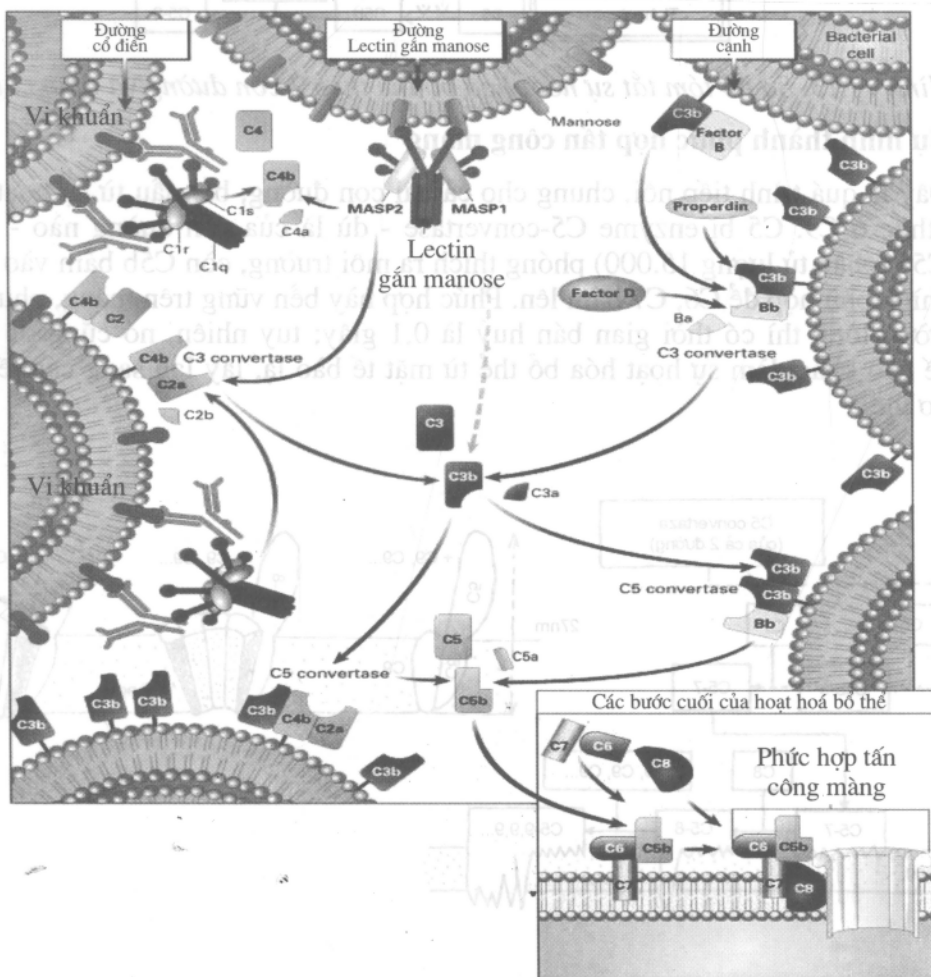


Hình VI.14. Sơ đồ tóm tắt sự tạo thành phức hợp tấn công màng

Phức hợp C5, 6, 7 tiếp tục thu hút C8, và trở nên một tác nhân phá huỷ màng: tế bào bắt đầu tan. Phức hợp C5 - C8 còn có đặc tính thu hút nhiều C9, trùng hợp hóa chúng thành một ống hình tròn (khoảng 20 phân tử), phân tử lượng tới 1.700.000, dài 15nm, đường kính 10nm, cắm thủng màng tế bào khiến tương chất thoát ra, muối và nước đi vào làm tế bào vỡ.

4.5. SỰ HOẠT HÓA THEO ĐƯỜNG LECTIN GẮN MANNOSE (MB-LECTIN)

Ở vách vi khuẩn rất phổ biến một cấu trúc hóa học là các phân tử mannose liên kết với nhau; còn chất lectin của cơ thể có cấu trúc rất giống C1q và cũng có khả năng gắn với mannose. Hỗ trợ cho sự kết hợp này là hai phân tử protease ở huyết thanh có tên “protease 1 và 2 kết hợp với lectin gắn mannose” (Mannose-binding lectin-Associate protease 1 & 2; viết tắt MASP1 và MASP2) - khiến ta liên tưởng tới chức năng C1r và C1s. Sự kết hợp này cũng đưa đến hoạt hóa C4 và từ đó quá trình hoạt hóa giống như đường cổ điển. do không cần C1 nhưng lại đòi hỏi C4 và C2, nên con đường này được coi như có trước đường cổ điển, nhưng có sau đường alterne.



Hình VI.15. Sự liên quan giữa 3 con đường hoạt hoá bổ thể: C3 và C5

4.6. ĐIỀU HÒA HOẠT HÓA BỔ THỂ

Những trường hợp cường độ hoạt hóa bổ thể quá mạnh đều đưa lại hậu quả bệnh lý, có khi rất nặng. Bởi vậy, có một hệ thống điều hòa để cho sự hoạt hóa trở nên phù hợp với yêu cầu bảo vệ của cơ thể, nghĩa là ở mức thích hợp, không quá yếu và nhất là không quá mạnh.

4.6.1. Đời sống ngắn của các thành phần C

Đời sống tự nhiên của mỗi thành phần bổ thể nói chung rất ngắn, chỉ từ vài giờ đến 60 giờ, làm cho phản ứng hoạt hóa enzyme dễ bị cạn kiệt nguồn cơ chất, do đó sớm bị dập tắt. Các sản phẩm của sự hoạt hóa cũng rất mau bị huỷ, làm tác dụng sinh học và tác dụng enzyme của chúng không bền. Khi cần duy trì hoặc tăng cường sự hoạt hóa, cơ thể phải tích cực sản xuất các thành phần bổ thể, ví dụ trong viêm.

4.6.2. Sự điều hòa đường cổ điển

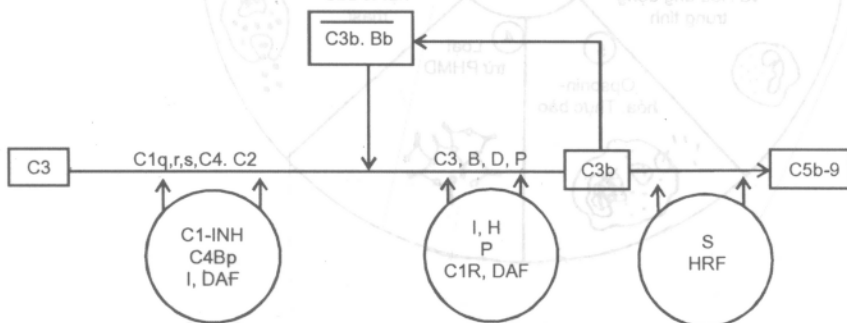
Do yếu tố C1-INH, với tác dụng ức chế đặc hiệu phức hợp C1qrs, khi nồng độ tạo thành của phức hợp này vượt ngưỡng. Tiếp đó, chất C4bp có tác dụng phân ly phức hợp C4b2b thành C4b và C2b, tạo điều kiện cho yếu tố I (một enzyme endopeptidase) phân huỷ C4b thành C4c và C4d.

4.6.3. Sự điều hòa đường thứ 2

Yếu tố P tạo điều kiện thuận lợi cho sự hoạt hóa; khi được P gắn vào, enzyme C3-convertase (BbC3b) và C5 convertase (Bb(C3b)n) đều tăng hoạt tính và tuổi thọ.

Tác nhân kích hoạt hoạt động của C3b (khi nó tăng quá mức) là yếu tố H. Yếu tố này cạnh tranh với B, chiếm lấy C3b nếu nó ở dạng hòa tan tạo thành C3bH không có hoạt tính, đồng thời lại là một phức hợp dễ bị C3b-INH (nay có tên là I) phân huỷ thành C3c và C3d.

4.6.4. Sự điều hòa giai đoạn tạo phức hợp tấn công màng



Hình VI.16. Tóm tắt sự điều hoà hoạt hoá bổ thể

Protein S trong huyết thanh gắn với C5b,6,7 khi phức hợp này không gắn lên màng, từ đó ngăn cản nó bám vào màng để tiếp tục thu hút C8, C9. Trên màng, có các

protein DAF và HRF có tác dụng kìm hãm sự khuếch đại hoạt hóa bổ thể ở đó, chống lại sự gây thủng màng.

4.7. TÁC DỤNG SINH HỌC CỦA HOẠT HÓA BỔ THỂ

Hệ bổ thể có 3 chức năng chính

- *Bảo vệ cơ thể, chống nhiễm khuẩn.* Hầu hết trường hợp thiếu bẩm sinh các thành phần bổ thể đều biểu hiện bằng nhiễm khuẩn liên miên (viêm mủ) ở các cơ quan khác nhau. Bổ thể có vai trò trong hiện tượng opsonin-hóa, hấp dẫn bạch cầu tới ổ viêm và hoạt hóa chúng; nhất là tác dụng làm dung giải vi khuẩn.

- *Tạo giao diện chung giữa miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thu được,* qua đó làm tăng sản xuất kháng thể, tăng trí nhớ miễn dịch...

- *Thải bỏ "rác":* bổ thể rất hữu hiệu làm sạch các phức hợp miễn dịch trong máu cũng như trong các mô; đồng thời có vai trò to lớn giúp cho bạch cầu thanh toán các tế bào chết sinh lý (apoptosis) trong cơ thể bằng cách gắn C3b lên các tế bào này (trong khi các thực bào có thụ thể với C3).



Hình VI.17. Tác dụng sinh học của hoạt hoá bổ thể

Dưới đây, nhấn mạnh một số tác dụng sinh học cụ thể.

4.7.1. Vai trò phân huỷ tế bào mang kháng nguyên

Trong thực tế, đây là những tế bào vi khuẩn, nấm gây bệnh, ký sinh vật, tế bào nhiễm virus, tế bào ghép hoặc tế bào có nguồn gốc khác loài... Trong giai đoạn miễn dịch thì tế bào mang kháng nguyên bị ly giải do sự hoạt hóa bổ thể theo con đường thứ hai;

khi kháng thể xuất hiện thì thêm con đường cổ điển (thường mạnh hơn con đường thứ hai).

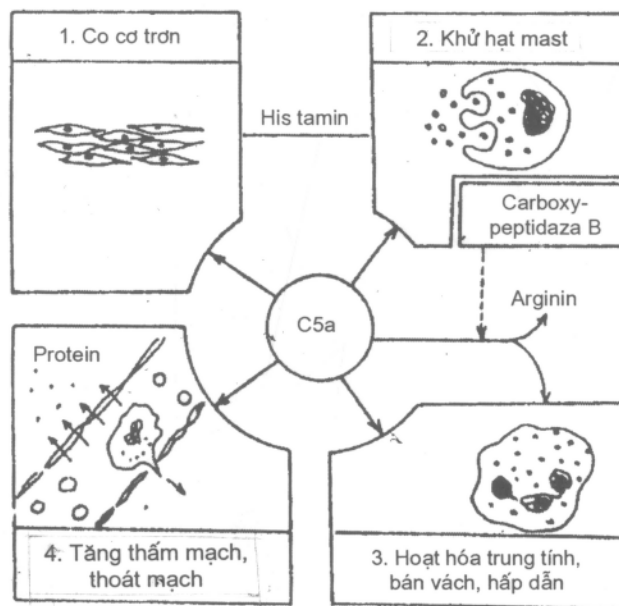
4.7.2. Vai trò hình thành phản ứng viêm

Các sản phẩm của sự hoạt hóa bổ thể, nhất là C3b và C5a, có những hoạt tính quan trọng giúp cho hình thành phản ứng viêm. Các chất trên còn bám vào các thụ thể phù hợp với chúng trên bề mặt nhiều loại tế bào, lôi kéo các tế bào này vào phản ứng viêm. Chẳng hạn:

- C3a và nhất là C5a có tác dụng gây co cơ trơn (vách mạch) và tác dụng tăng tính thấm thành mạch. C5a còn bám vào tế bào mast và bạch cầu ái kiềm làm giải phóng histamin, một chất gây tăng tính thấm rất mạnh.
- C5a có tác dụng hấp dẫn và tập trung bạch cầu đa nhân trung tính tại ổ viêm. Tính chất này đã từng được sử dụng để đo C5a trong máu (kỹ thuật sinh học).
- C3b còn bám trên một số nhóm lympho bào T và B, hoạt hóa chúng.
- C1q có thụ thể trên tiểu cầu, xúc tiến quá trình đông máu tại ổ viêm.

Trong viêm, sự hoạt hóa C xảy ra tại chỗ trong ổ viêm. Tác nhân hoạt hóa là kháng nguyên, các polysaccharid trên bề mặt vi khuẩn gây bệnh, là các enzyme protease giải phóng ra từ các lysosom và hạt của tế bào tổn thương do viêm, kể cả do bạch cầu chết; hoặc là sự kết hợp kháng thể với kháng nguyên tại chỗ (tạo ra cái gọi là viêm đặc hiệu).

4.7.3. Vai trò xử lý phức hợp miễn dịch (PHMD)



Hình VI.18. Vai trò sinh học của C5a (hoạt chất quan trọng hình thành trong quá trình hoạt hóa bổ thể)

PHMD hình thành khi kháng thể kết hợp với kháng nguyên hòa tan (phân tử) tạo thành cấu trúc mạng trong không gian có phân tử lượng rất lớn. Các PHMD lưu hành trong máu nếu kích thước quá lớn, sẽ nhanh chóng bị bắt giữ và bị thực bào ở hệ thống võng nội mô, còn kích thước đủ nhỏ có thể ra khỏi mạch máu, (thận) ít gây hậu quả bệnh lý, PHMD kích thước lớn và trung bình, dễ lắng đọng trong mạch gây nhiều rối loạn chức năng cho cơ quan. Sự hoạt hóa C' giúp cho máu nhanh chóng thanh thải PHMD. Đường cổ điển ngăn cản PHMD lớn lên về kích thước, còn đường thứ hai giúp PHMD dễ hòa tan, khó lắng đọng. Thiếu bổ thể bẩm sinh dễ đưa đến sự tồn tại lâu của PHMD trong máu, gây ra các tổn thương giống như trong bệnh lupus ban đỏ (da, thận, khớp...) do lắng đọng PHMD.

Các hệ thống hiệu ứng của huyết tương có vai trò bảo vệ cơ thể, có thể hoạt động riêng rẽ, nhưng chủ yếu là chúng hoạt động trong mối liên quan với nhau. Trong viêm, chúng được hoạt hóa đồng thời tuy ở các mức độ khác nhau. Riêng hệ thống bổ thể, bằng con đường hoạt hóa thứ 2, có thể chống lại các tế bào gây bệnh (vi khuẩn, ký sinh vật, nấm...) mà chưa cần có mặt kháng thể (thuộc miễn dịch đặc hiệu). Điều này gặp phổ biến ở sinh vật cấp thấp (chưa có kháng thể), hoặc ở giai đoạn đang miễn cảm (cơ thể chuẩn bị sinh kháng thể). Khi kháng thể xuất hiện, con đường cổ điển được thực hiện có vai trò to lớn hơn trong cơ chế bảo vệ cơ thể.

LYMPHO BÀO T VÀ ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH QUA TRUNG GIAN TẾ BÀO

Đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào là phương thức đáp ứng thứ hai, bên cạnh đáp ứng miễn dịch dịch thể (xem chương IV) nhằm loại trừ kháng nguyên lạ khi nó xuất hiện trong cơ thể. Gọi là đáp ứng qua trung gian tế bào vì người ta thấy muốn gây miễn dịch thụ động phải dùng hỗn dịch tế bào mà không thể dùng huyết thanh (dịch thể). Thực ra, cả hai loại miễn dịch đều dựa vào các sản phẩm của tế bào miễn dịch như kháng thể, lymphokin, monokin... Khác với lymphokin, monokin... có lẽ là *kháng thể trực tiếp* loại trừ KN (một cách đặc hiệu) và có đời sống tương đối dài, nồng độ tương đối cao để có thể truyền thụ động.

Trong quá trình tiến hóa sinh vật, miễn dịch qua trung gian tế bào có trước. Chỉ khi lympho bào B xuất hiện thì mới hình thành miễn dịch dịch thể, nhưng nó vẫn chịu sự chi phối của miễn dịch qua trung gian tế bào.

Ở bài này, miễn dịch qua trung gian tế bào (cell - mediated immunity = MDTB) được viết tắt là MDTB, còn miễn dịch thể là MDDT.

1. LYMPHO BÀO T (nguồn gốc, biệt hóa)

Đây là tế bào phụ trách đáp ứng MDTB. Trong quá trình biệt hóa để trưởng thành (chín) nó hoàn toàn phụ thuộc tuyến ức (thymus), do vậy được gọi là lympho bào T.

1.1. NGUỒN GỐC VÀ SỰ DI CƯ TỚI TUYẾN ỨC

Lympho bào T có cùng nguồn gốc với lympho bào B và mọi tế bào miễn dịch huyết học khác: đó là tủy xương. Tế bào nguyên của tủy xương sau một số lần biệt hóa đã tách ra nhánh lympho, rồi từ đây lại tách ra hai nhánh nữa (T và B) cùng được đưa vào vòng tuần hoàn từ rất sớm, khi cơ thể còn ở giai đoạn bào thai.

Khi qua tuyến ức, lympho bào T bị giữ lại nhờ sức hóa ứng động rất lớn của chất thymotaxin do chính tuyến ức tiết ra. Người ta rất ít gặp tế bào T gốc có mặt trong máu (trừ khi thí nghiệm cấy bỏ tuyến ức để xác minh hành trình từ tủy xương) qua tuần hoàn tới tuyến ức của tế bào này. Trước đây, do chưa hiểu đầy đủ nên người ta gọi các lympho bào T non ở tuyến ức là “ức bào” (thymocyte) - một từ mà đến nay vẫn được dùng. Vùng vỏ tuyến ức là nơi định cư đầu tiên của lympho bào T. Ở đây có các tế bào non nhất và đông đảo nhất (chiếm 90 - 95% tổng số ức bào). Nhờ các hormon “tại chỗ” của tuyến ức tiết ra (đến nay đã biết rõ cấu trúc và chức năng của nó gồm thymulin; $\alpha 1$; $\beta 4$ - thymosin và thymopoietin) mà các ức bào có một vi môi trường phù hợp để sinh sản và biệt hóa, trưởng thành, sau đó di cư vào vùng tủy ức, tiếp tục

chín và được tung ra máu để định cư lần hai ở các cơ quan bạch huyết: hạch, lách, niêm mạc... Trong máu, lympho bào T có tỷ lệ và số lượng cao hơn hẳn lympho bào B, rất phù hợp với chức năng nhận biết KN, trực tiếp vây bọc và loại trừ KN của chúng.

1.2. QUÁ TRÌNH BIỆT HÓA Ở TUYẾN ỨC

Sự sinh sản ỨC bào ở vùng vỏ rất mãnh liệt nhưng tỷ lệ chết cũng rất cao. Một giả thuyết có nhiều bằng chứng (ủng hộ) cho rằng lympho bào T ở giai đoạn biệt hóa sớm, nếu gặp lượng lớn KN, chúng sẽ bị chết. Đây chính là những kháng nguyên của bản thân cơ thể gây ra sự tiêu diệt các dòng lympho T mà các dòng lympho đó sẽ chống các kháng nguyên này trong tương lai. Kết quả là sẽ không có các dòng lympho tự chống lại kháng nguyên của bản thân cơ thể. Cũng lúc này, nếu đưa KN ngoại lai vào thì dòng lympho tương ứng cũng bị diệt hết, và cơ thể suốt đời sẽ không chống lại KN đó.

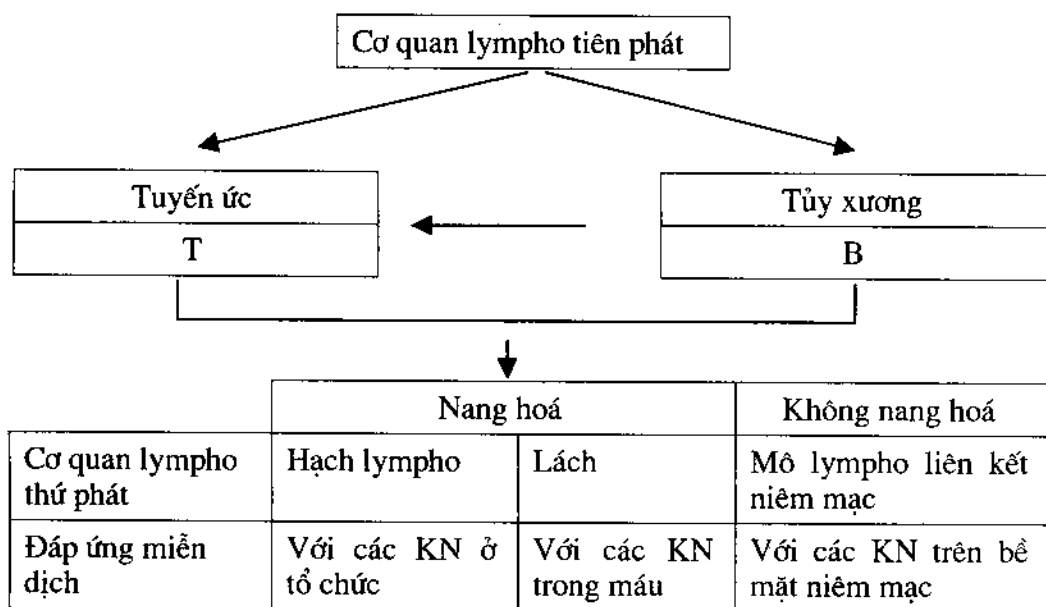
Các ỨC bào vùng vỏ còn có tính chất rất nhạy cảm với corticosteroid, một hormon vỏ thượng thận. Tiêm chất này có thể làm chết phần lớn ỨC bào khiến vùng vỏ được mô tả là “hoang vắng”

Gần đây phát hiện sự thay đổi những protein khác nhau trên bề mặt ỨC bào: một số được sản xuất mới, một số lại biến đi vĩnh viễn hoặc tạm thời (nó phụ thuộc vào giai đoạn biệt hóa của tế bào). Điều này đã được lợi dụng để xác định giai đoạn chín của lympho bào T, đồng thời, còn có thể phân biệt T với các tế bào khác. Cũng do đó, các protein trên được coi là “dấu ấn” bề mặt của tế bào. Từ nhiều tên gọi, đến nay đã thống nhất chọn tên cho các protein đó là CD, kèm theo con số nói lên thứ tự phát hiện ra nó (C = cluster class: cụm, lớp; D: determinant, differentiation: biệt hóa, xác định). Dưới quan điểm miễn dịch, CD cũng là kháng nguyên của tế bào mang nó, còn về mặt phân loại thì CD giúp ta phân biệt giai đoạn của một lympho T, đồng thời phân biệt các nhóm T khác nhau... Chẳng hạn, tế bào non nhất ở vùng vỏ tuyến ỨC có CD38 (và một số CD giống như của dòng lympho ở tủy xương). Tiếp đó, nó sản xuất thêm các CD2, CD7, CD4, CD8... (và chỉ còn rất ít dấu vết tủy xương) nói lên một giai đoạn trưởng thành khác. Khi vào vùng tủy, các ỨC bào tách ra 2 dòng nhỏ: một dòng mất CD4 (còn CD8 và các CD khác) - đó là tiền thân của lympho bào T ỨC chế; và một dòng mất CD8 (còn CD4) - đó là tiền thân của T hỗ trợ (xem dưới). Có thể so sánh:

T hỗ trợ: có CD4, CD2, CD3, CD5, CD7...

T ỨC chế: có CD8, CD2, CD3, CD5, CD7...

Thực ra, mỗi CD có mặt hay mất đi liên quan đến chức năng mà nó phụ trách. Đến nay, nhiều CD đã được nghiên cứu đầy đủ về nơi mã hóa, cấu trúc, chức năng... trong tổng số hơn 80 CD được phát hiện. Điều lưu ý là số lượng một loại CD có thể tăng, giảm còn tùy thuộc vào trạng thái hoạt động của tế bào, tùy nguồn kích thích, có khi gấp hàng chục lần. Khi trưởng thành, tế bào T theo tuần hoàn đến các cơ quan lympho. Ở đây, chúng tự sinh sản để duy trì quần thể và tuyến ỨC có thể teo dần, mất chức năng. Đời sống tế bào T không dài lắm (4-20 ngày), nhưng khi được KN hoạt hóa thì nó hoạt động nhiều tháng, có trường hợp tới 140 ngày.



Hình VII.1. Nguồn gốc và quá trình chín của lympho bào T

2. CHỨC NĂNG LYMPHO BÀO T

Lympho bào T với nhiều phân nhóm (dưới nhóm), thực hiện được các chức năng cơ bản và toàn diện nhất của đáp ứng miễn dịch mà lympho bào B không thể làm được đầy đủ. Đó là:

- *Nhận biết KN*: do Th và Tc phụ trách.
- *Điều hòa, kiểm soát mức độ đáp ứng miễn dịch* (cả miễn dịch dịch thể): do Th và Ts phụ trách.
- *Loại trừ KN*: Do Tc + TDTH và các tế bào “diệt” phụ trách.
- *Ghi nhớ miễn dịch*.

2.1. CHỨC NĂNG NHẬN BIẾT KHÁNG NGUYÊN

2.1.1. Vai trò CD4 và CD8

Lympho bào T nhận biết KN cho toàn hệ MD, trong khi lympho bào B (nhờ sIg) nhận biết KN cho riêng MD dịch thể.

a) *Kháng nguyên ngoại lai*

Khi kháng nguyên ngoại lai vào cơ thể hầu hết bị đại thực bào bắt giữ, tiêu di, thành những mảnh peptid và trình lên bề mặt. Một loại phân tử đặc trách việc này là MHC lớp II (xem nói đầy đủ ở chương VIII) do chính đại thực bào sản xuất ra, mà ngày nay đã được người ta nghiên cứu rất đầy đủ. Ngoài đại thực bào, còn nhiều tế bào khác cũng sản xuất được MHC (II), nghĩa là cũng có khả năng trình KN.

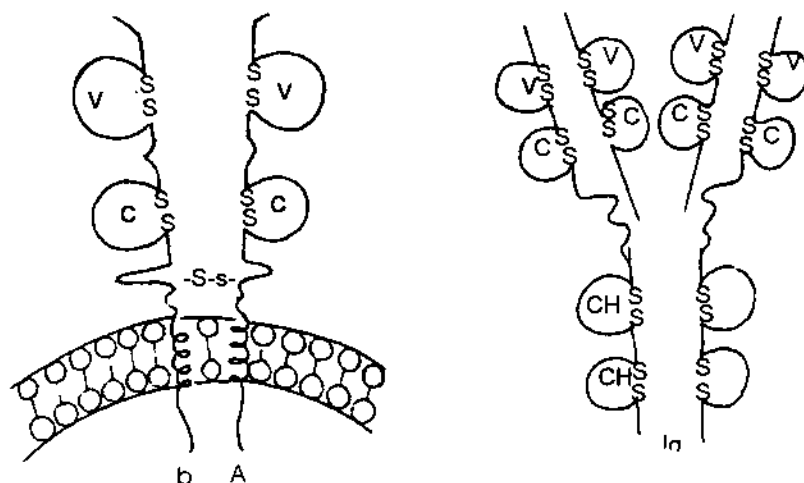
Tế bào đặc trách việc nhận biết KN do MHC (II) trình ra chính là lympho bào có CD4, được ký hiệu là TCD4 hoặc T4. Về chức năng, nó còn được gọi là T hỗ trợ, ký

hiệu là Th (từ chữ Helper). Phân tử CD4 có thể gắn kết đặc hiệu với phân tử MHC (II), do vậy Th có điều kiện tiếp cận với (mảnh) KN do MHC (II) trình ra bề mặt đại thực bào.

b) Kháng nguyên nội sinh

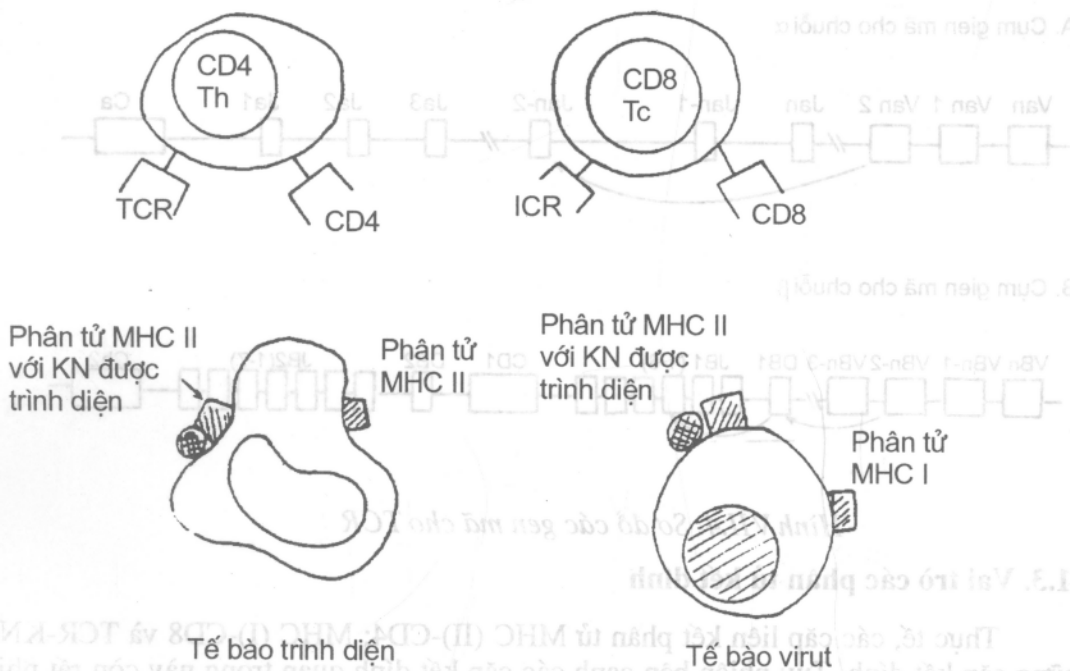
Là một thành phần của tế bào cơ thể cũng được lympho bào T nhận ra. Chẳng hạn, acid nhân của virus có thể cài cắm vào ADN của tế bào chủ, nhưng các KN (protein) của virus vẫn được trình lên bề mặt tế bào. Thực hiện được việc này là nhờ tế bào chủ sản xuất được MHC lớp I: đó là những phân tử đưa KN nội sinh ra bề mặt tế bào. Một tế bào cơ thể bị ung thư hóa cũng như vậy: MHC (I) sẽ đưa KN u ra bề mặt tế bào chủ. Có khả năng liên kết đặc hiệu với MHC (I) chính là CD8 của lympho bào T, nhóm “gây độc”, do vậy nhóm này có ký hiệu TCD8 hoặc T8. Về chức năng, có thể ký hiệu nhóm này là Tc (từ chữ cytotoxicity: gây độc tế bào) vì sau khi nhận ra KN nội sinh, nó diệt luôn tế bào đích bằng các độc tố.

2.1.2. Vai trò thụ thể



Hình VII.2. Sơ đồ cấu trúc của TCR so với Ig

Phân tử CD4 và CD8 giúp Th và Tc tiếp cận đúng tế bào trình KN: bằng MHC (II), hay là MHC (I). Còn việc trực tiếp nhận biết KN lại do các thụ thể của tế bào T, ký hiệu là TCR (T cell receptor). Ta thấy ngay, thụ thể này phải có cấu trúc tương tự như kháng thể mới có thể nhận biết được KN. Có thể suy đoán rằng, có vô số quần thể Th, Tc mang đủ loại TCR sẵn sàng nhận ra những KN phù hợp. Do vậy, trước đây đã quan niệm TCR là “kháng thể tế bào” - tương đương với sIg của lympho B - và phân biệt với “kháng thể dịch thể”. Về cấu trúc TCR cũng gồm: 2 chuỗi peptid, cũng mang các gốc glucid, cùng nối liên chuỗi (và nội chuỗi) bằng các cầu S-S. Đặc biệt, cũng có vùng hằng định (C) và vùng biến đổi (V): chính vùng biến đổi đã giúp mỗi quần thể Th, Tc chỉ nhận ra một KN phù hợp. Và cũng có sự sắp xếp lại gen khi tổng hợp vùng V. Do vậy, TCR được xếp vào đại gia đình Ig (xem chương IV).



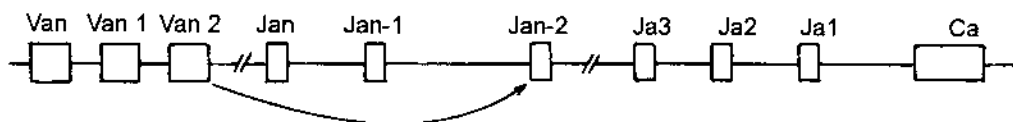
Hình VII.3. Sơ đồ cho phép hình dung sự nhận biết KN do các phân tử MHC trình lên bề mặt tế bào

Các gen và sự sắp xếp lại gen khi sản xuất TCR (để đọc thêm)

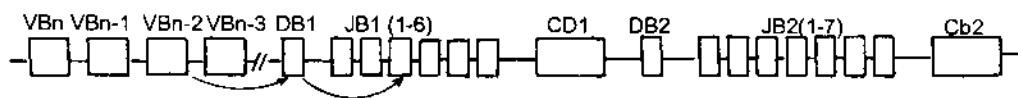
Phân tử lượng của chuỗi và đã biết rõ (mỗi chuỗi 40.000 - 50.000), cấu trúc cấp I vùng hàng định cũng vậy. Gen mã hóa chuỗi α của TCR xếp hàng dọc trên nhiễm sắc thể số 14, còn chuỗi β thì là nhiễm sắc thể số 7. Các gen nguyên thủy phải trải qua nhiều lần biến đổi (giai đoạn ở tuyến ức) cuối cùng mới có sản phẩm (là TCR) xuất hiện ở bề mặt tế bào lympho T. Tuy vậy, khi lympho T đã trưởng thành đầy đủ, vẫn có sự sắp xếp lại gen để có được TCR phù hợp với tính đa dạng của KN.

Những đoạn nucleotid được sao chép (để có mRNA) được gọi là exon vì sản phẩm (peptid) sẽ xuất hiện. Còn các đoạn không được sao chép thì gọi là intron với vai trò “nội bộ” là sắp xếp lại các exon và cho phép exon nào được sao chép để có TCR phù hợp. Như vậy, sự sắp xếp xảy ra chủ yếu dành cho vùng thay đổi (V). Các gen mã cho vùng V của chuỗi α gồm ít nhất 50 gen V và trên 100 gen J (join: nối). Tổ hợp lại, vùng V của chuỗi α có thể có vô số biến thể khác nhau. Vùng V của chuỗi β cũng vậy: có 6 gen V, 2 gen D (diversity: tính đa dạng) và 13 gen J.

A. Cụm gen mã cho chuỗi α



B. Cụm gen mã cho chuỗi β



Hình VII.4. Sơ đồ các gen mã cho TCR

2.1.3. Vai trò các phân tử kết dính

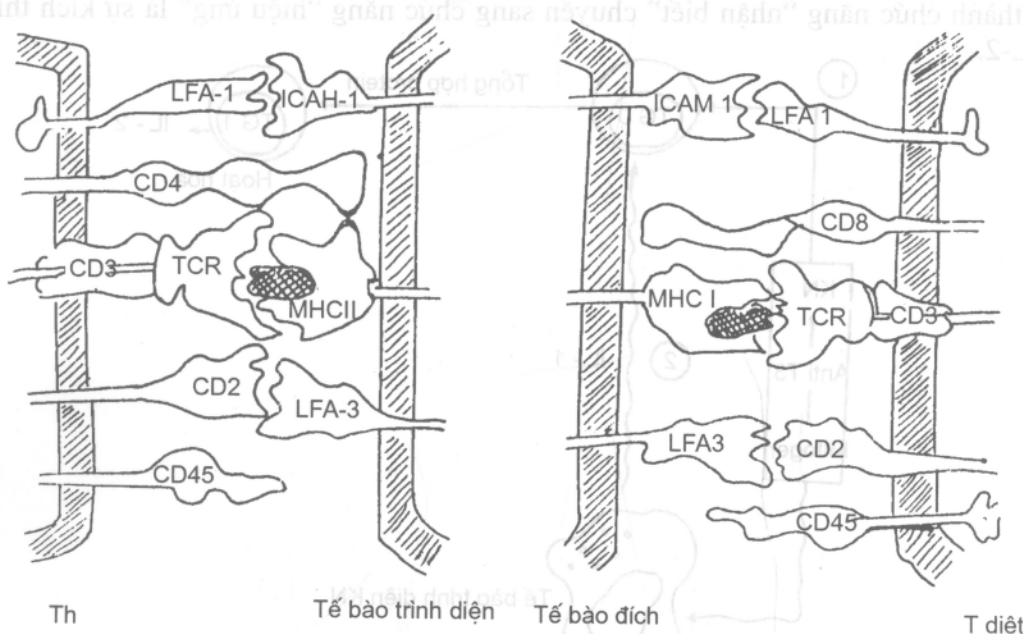
Thực tế, các cặp liên kết phân tử MHC (II)-CD4; MHC (I)-CD8 và TCR-KN là những cặp kết dính. Tuy nhiên bên cạnh các cặp kết dính quan trọng này còn rất nhiều cặp kết dính khác mà vai trò dễ thấy là giúp neo chặt hai tế bào với nhau: như tế bào trình KN và tế bào nhận biết KN). Thực ra, vai trò các phân tử kết dính còn lớn hơn nhiều: chúng giúp cho sự nhận biết KN tốt hơn, hiệu quả hơn và giúp cho sự hoạt hóa Th, Tc để các tế bào này thực hiện tiếp các chức năng “sau nhận biết KN”, hoặc kích thích để Th, Tc tiết ra các hoạt chất (lymphokine)... ở đây, cơ chế là sự thay đổi hóa sinh sâu sắc ở nội tế bào.

Nhiều phân tử kết dính đã được tìm hiểu rất đầy đủ. Trên bề mặt tế bào trình KN có các phân tử kết dính như ICAM (viết tắt của Intercellular Adhesion Molecule: phân tử dính kết trên tế bào), LFA-3 (Lymphocyte Function Antigen: KN chức năng của lympho bào).v.v... Còn trên tế bào nhận biết (T4, T8) có các phân tử mang tên LFA-1 và các CD làm nhiệm vụ kết dính.

Ví dụ, phân tử LFA-1 có chuỗi (nay biết đó chính là CD 11a) và chuỗi (chính là CD18), có phân tử lượng tương ứng là 180 và 95 kD. Nếu dùng kháng thể (chống LFA-1) làm nó mất khả năng kết dính thì vai trò gây độc của Tc sẽ giảm, hoặc mất; đồng thời giảm hoặc mất khả năng tương tác giữa Th với đại thực bào, cũng như giữa Th với lympho B (giúp tạo KT).

Ví dụ khác: phân tử ICAM-1 có gen ở nhiễm sắc thể 9 với 1846 nucleotid để sản xuất ra một protein có 5 cầu S-S và có khả năng kết dính với LFA-1. Nếu gây bất hoạt ICAM-1 thì hậu quả cũng tương tự như ở trên.

Số cặp kết dính giữa tế bào trình diện KN và tế bào nhận biết KN được biết tường tận đã tới hàng chục, ví dụ cặp CD2-LFA-3...



Hình VII.5. Hiện tượng các phân tử kết dính trong hoạt hoá lympho bào T. Ngoài TCR với MHC, CD4, CD8 còn cần thêm nhiều liên kết khác nữa.

2.1.4. Vai trò các cytokin

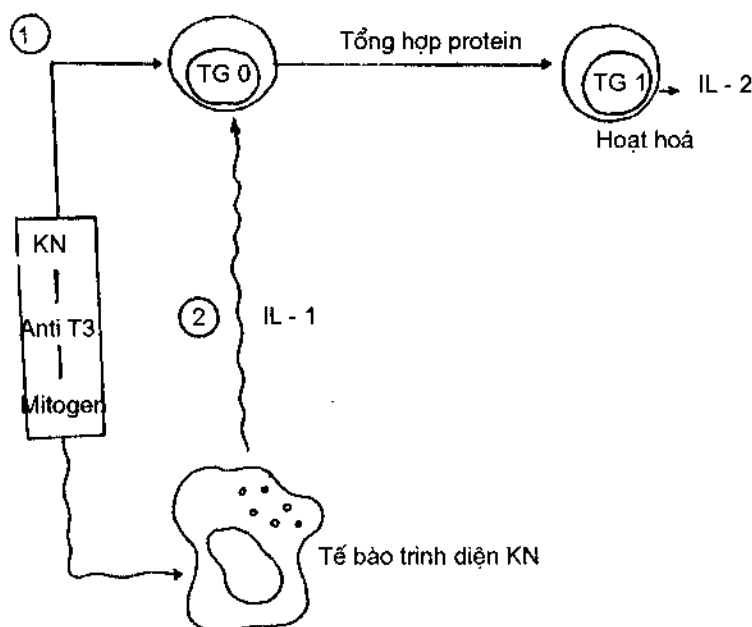
Các hoạt chất do tế bào tiết ra nhằm tác động lên các tế bào lân cận được gọi là cytokin (cyto: tế bào, kinin: chất có hoạt tính). Cụ thể hơn, trong cytokin còn có leukin (nếu là do bạch cầu tiết ra), rồi lymphokin, monokin (nếu do lympho bào và bạch cầu đơn nhân tiết). Về chức năng, cũng có các tên interleukin (viết tắt IL) nếu do 1 bạch cầu tiết ra gây tác dụng lên một bạch cầu khác. Hiện đã có IL-1, IL2... IL-10 và hơn nữa. Về khoảng cách, nếu một cytokin gây tác dụng ở rất xa thì có tên telecrin (te le: xa, crin: chất tiết), tác động ở gần có tên paracrin. Và nếu tự tác dụng lên chính tế bào tiết: autocrin. IL-2 do Th tiết ra thì đó là một paracrin và autocrin, vì trong số tế bào có thụ thể với IL-2 có cả Th.

Trong quá trình Th, Tc nhận biết KN, không thể thiếu vai trò của cytokin. Nó được xem như tín hiệu cần và đủ để Th, Tc được hoạt hóa. Cụ thể, người ta coi hiện tượng CD4 và TCR (của Th) tiếp xúc với MHC (II) và KN (của ĐTB) là tín hiệu thứ nhất, còn hiện tượng đại thực bào tiết ra IL-1 tác động lên Th là tín hiệu thứ 2 - cần và đủ để Th trở thành hoạt hóa. Đến nay, đã biết gen mã hóa cho IL-1 nằm ở nhiễm sắc thể số 2, chuỗi α và β của nó gồm 159 và 153 acid amin; thụ thể với IL-1. Bình thường chỉ 50 cái/tế bào. Nó có thể tăng thành 50.000 khi Th hoạt hóa...

Sự hoạt hóa Th thể hiện ở hiện tượng của chất tiết IL-2, IL-4 hay IL-6 tác động lên một loạt tế bào khác, mà trước hết là tác động lên bản thân Th, rồi Tc, TDTH, B... là lý do để trước đây người ta đặt tên Th là Ti (từ chữ inducer = tế bào gây cảm ứng).

- Trong việc nhận biết KN (nội sinh) của Tc, việc nó tạo ra cặp kết dính CD8-MHC (I) và TCR-KN mới chỉ là tín hiệu đầu tiên. Tín hiệu thứ 2 - cần và đủ - để Tc

hoàn thành chức năng “nhận biết” chuyển sang chức năng “hiệu ứng” là sự kích thích của IL-2.



Hình VII.6. Tín hiệu cần và đủ để hoạt hoá các tế bào T nghỉ

- 1- Sự tiếp xúc với KN, bao gồm cả sự hoạt động các phân tử kết dính
- 2- Vai trò của lymphokin

2.2. CHỨC NĂNG ĐIỀU HÒA VÀ KIỂM SOÁT MIỄN DỊCH

Chức năng điều hòa và kiểm soát miễn dịch được giao cho Th và Ts. Đây là giai đoạn “sau nhận biết”.

2.2.1. Chức năng điều hòa và chi phối của Th

Th chi phối toàn bộ các hoạt động hiệu ứng, tức là hoạt động của các tế bào MD kể cả chức năng trực tiếp loại trừ KN ví dụ như sự sản xuất KT (của tế bào B), vai trò gây độc của Tc và vai trò gây viêm của TDTH. Do đó nhờ Th có thể tiết ra các interleukin thích hợp, trước hết là IL2, IL-4, IL-6...giúp cho sự sinh sản đủ mức của các tế bào hiệu ứng, giúp chúng hoạt hóa đủ mức để loại trừ KN. Sự hoạt hóa của Th sẽ được kiểm soát (kìm hãm hoặc tăng cường) nhờ chính các sản phẩm và hiệu quả của tế bào hiệu ứng; chẳng hạn, khi lượng KT đủ cao, lượng TNF đủ lớn... (so với số tế bào mang KN - tế bào đích).

2.2.2. Chức năng kiểm soát của Ts

Ts là phân nhóm lympho bào T, có CD8 trong tuyệt đa số trường hợp. Như vậy, nó gần gũi với Tc tế bào gây độc tố. Đó là phân nhóm T có tên “ức chế” (từ chữ suppressor). Như tên gọi, nó có vai trò ức chế phản ứng loại trừ KN (do Th phát động) nếu phản ứng này tỏ ra quá mạnh. Trên thực tế, vai trò Ts còn rộng hơn nhiều: nó còn kìm hãm suốt đời những quần thể (đòng) Th “tự phản ứng”, tức là những Th có tiềm

lympho bào B. Như trên đã nói, Th có vai trò "nhạc trưởng" trong chức năng này.



Hình VII.7. Vai trò trung tâm của Th trong đáp ứng miễn dịch (dịch thể và tế bào)

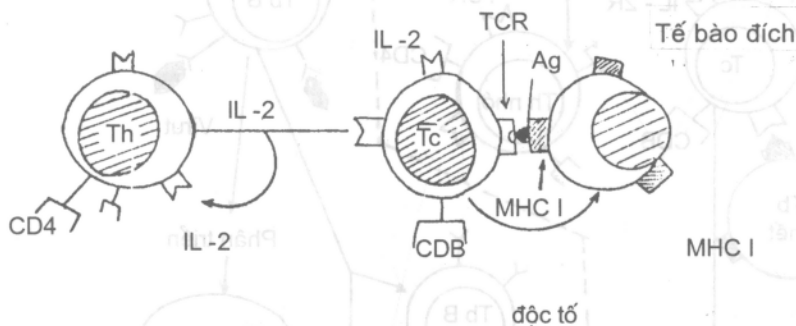
2.3. CHỨC NĂNG LOẠI TRỪ KN CỦA MDTB

Chức năng loại trừ KN của MDTB được giao cho hai phân nhóm lympho T có CD8 thực hiện, tuy vậy, trong đó cũng có (rất hiếm) CD4 chưa được tìm hiểu đầy đủ. Đó là Tc và TDTH. Ngoài ra MDTB còn chi phối cả sự sản xuất kháng thể dịch thể của lympho bào B. Như trên đã nói Th có vai trò “nhạc trưởng” trong chức năng này.

2.3.1. Vai trò của lympho gây độc tế bào (cytotoxic Tcell)

Tế bào này ký hiệu là Tc (cytotoxicity: có độc tính với tế bào). Một tên gọi chưa nói lên được chức năng “nhận biết” kháng nguyên (nội sinh) của nó, nhưng đã nói rất rõ vai trò hiệu ứng. Đối tượng chủ yếu để Tc chống lại là những tế bào bản thân (nó mang kháng nguyên nội sinh, tức là hình thành từ trong nội bào: tế bào nhiễm virus và một số vi khuẩn, đơn bào có khả năng xâm nhập nội bào, hoặc chống các tế bào bị ung thư hóa. Ngoài ra, nó cũng chống cả các tế bào ghép dị gen (xem chương XVI: miễn dịch ghép).

Tín hiệu một để hoạt hóa Tc là việc tạo ra các cặp liên kết CD8 – MHC (I), TCR - KN (nhận biết kháng nguyên). Tín hiệu 2 (cần và đủ) là IL-2 bám vào các thụ thể phù hợp trên bề mặt Tc. Sự hoạt hóa Tc thể hiện bằng việc tiết ra các “độc tố” tế bào (tên những là cytotoxin) mà nay đã biết rõ một số, như TNF (Tumor Necrosis Factor = yếu tố gây hoại tử u). Thực ra, nhiều tế bào có thể tiết được TNF và có nhiều loại TNF. Một đặc tính là TNF có thể gây hoại tử tế bào ung thư, do đó nó có tên như vậy.



Hình VII.8. Hoạt hoá Tc do KN virus

Các độc tố do Tc tiết ra gây hủy hoại tế bào quanh nó, vì nồng độ cao. Đó chính là các tế bào đã trình kháng nguyên (nội sinh) lên bề mặt mà Tc tiếp cận được. Trường hợp tiết ra quá nhiều độc chất có nồng độ cao trong máu thì tác hại lan ra toàn thân (không mong muốn), có thể gặp trong ung thư nặng, sốt rét ác tính, cúm nặng... và những bệnh có kháng nguyên nội sinh khác.

Trên thực tế, trong tuyệt đa số trường hợp Tc giúp cơ thể chống lại các bệnh do virus, vi khuẩn, nấm, đơn bào (kí sinh nội bào). Đặc biệt nó kiểm soát hữu hiệu nhưng chưa được đánh giá đúng mức những đợt biến ung thư hóa - điều này được dùng để cắt nghĩa ung thư hay phát sinh ở tuổi già, khi Tc suy giảm chức năng do cao tuổi. Những thử nghiệm điều trị ung thư bằng MDH đều dựa vào vai trò của Tc.

Tc có khả năng tạo ra tế bào trí nhớ, do vậy nhiều bệnh được miễn dịch suốt đời (đậu mùa, sởi, thủy đậu, viêm gan...).

2.3.2. Vai trò của lympho bào T “gây quá mẫn chậm”

Một phân nhánh của Th cũng có CD4, đó là T_{DTH} (từ chữ delayed type hypersensitivity: quá mẫn kiểu muộn). Gọi tên như vậy, vì trước kia thấy nó gây ra quá mẫn (có tính chất bệnh lý) (xem chương XIV - quá mẫn). Thực ra, vai trò sinh lý của nó là tạo ra một ổ viêm nhằm khu trú kháng nguyên lại và loại trừ kháng nguyên tại chỗ.

T_{DTH} (với CD4) cũng có khả năng nhận biết kháng nguyên ngoại lai, do MHC (II) giới thiệu. Đây là tín hiệu một để T_{DTH} hoạt hóa. Tín hiệu hai (cần và đủ) là sự kích thích của IL-2. Việc hoạt hóa của T_{DTH} thể hiện ở:

1) Tập trung vào nơi có kháng nguyên, sinh sản để có mật độ rất cao ở vùng kháng nguyên khu trú.

2) Sản xuất ra các lymphokin riêng, có tác dụng chủ yếu là thu hút đại thực bào tới. Chính đại thực bào mới là tế bào hiệu ứng, trực tiếp loại trừ kháng nguyên.

Các lymphokin chủ yếu của T_{DTH} là:

- MIF yếu tố ức chế đại thực bào (macrophage inhibition factor) với vai trò hấp dẫn đại thực bào, ức chế sự di động của chúng. Do vậy đại thực bào tập trung dày đặc tại ổ viêm.

- MAF: yếu tố hoạt hóa đại thực bào (A: activation) làm cho đại thực bào hoạt động mạnh: ăn, tiêu kháng nguyên, tiết ra các chất gây viêm: IL-6, TNF... Do vậy, ổ viêm do T_{DTH} tạo ra có các đặc điểm:

(1) Xảy ra chậm: hình thành rõ sau 48 - 72 giờ, tiến triển mạn tính.

(2) Tập trung dày đặc lympho bào, đại thực bào; rất ít bạch cầu đa nhân. Cách tạo ổ viêm này tỏ ra rất hiệu quả để loại trừ một số kháng nguyên vi khuẩn (lao, phong, Listeria, nấm) và nhiều kháng nguyên hóa chất, thuốc... Trong trường hợp từ ổ viêm xuất hiện những tác hại rõ rệt hơn là có lợi, người ta xếp nó vào một trong 4 typ quá mẫn. Đó là lý do lympho bào ở đây mang tên DTH (chương XIV).

2.3.3. Tế bào NK, LAK và K (K: killer)

Đây là những tế bào có khả năng tiêu diệt trực tiếp các tế bào đích (mang kháng nguyên lạ) mà sự hoạt hóa chủ yếu trông cậy vào lymphokin của Th (IL-2).

a) Tế bào NK (*natural killer: tế bào diệt tự nhiên*)

Người ta gọi như thế vì lúc đầu cho rằng nó “tự nhiên” có khả năng này. Vai trò chủ yếu của nó có lẽ là diệt “tự nhiên” các tế bào ung thư xuất hiện trong cơ thể. Ở một loài chuột thiếu bẩm sinh Tc, nhưng chức năng NK vẫn bình thường, nên khả năng chống u vẫn hiệu quả như các loại chuột khác. Chất gây hoạt hóa NK là interferon (nhất là IL-2) mà trên bề mặt tế bào có cả hai loại thụ thể tương ứng. Ngoài ra, đáng lưu

ý là có cả thụ thể cho Fc (của Ig): điều này cần thiết vì sao tế bào đích bị phủ kháng thể (bị Fab kết hợp) đã hấp dẫn và hoạt hóa mạnh mẽ NK.

Về hình thái, NK thường là những “lympho bào lớn, có hạt” (LGL: large granular lymphocyte). Căn cứ vào CD, người ta thấy NK còn dấu vết “non” của lympho bào (CD38), nhưng không biệt hóa thành T hoặc B - do đó gọi là tế bào null.

b) Tế bào LAK (*lymphokine activated killer cell*)

Như tên gọi tế bào LAK có đặc điểm nổi bật là sự hoạt hóa phụ thuộc nhiều vào lymphokine. Ở môi trường nuôi cấy phải có đủ IL-2, IL-4... nó mới diệt tế bào đích, và khả năng này rất mạnh mẽ (hơn K và NK). Đặc điểm khác là nó diệt được cả các tế bào đích không cùng MHC loài (nhưng hiệu quả sẽ kém đi). Tế bào LAK phân biệt với K và NK bằng phổ hoạt động: nó diệt được nhiều tế bào u mà K và NK không diệt nổi. Về dấu ấn bề mặt, LAK không có CD4, CD8, nhưng có một số CD của NK, do vậy được coi là bắt nguồn từ NK hơn là từ lympho T.

c) Tế bào K

Tế bào K là loại tế bào diệt tế bào đích rất hiệu quả, nếu tế bào này được phủ kháng thể. Đó là nhờ số lượng thụ thể Fc của tế bào rất lớn - do đó cơ chế này được gọi là ADCC (Antibody dependant cellular cytotoxicity: gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể). Một trong những chất mà tế bào K và NK tiết ra để hủy tế bào đích, có tên perforin (nghĩa là chất “gây thủng”) có cấu trúc và chức năng tương tự C9 (xem chương VI, phân bố thể).

Các dấu ấn bề mặt không cho phép xếp chung K và NK vào một nhóm.

d) Tế bào B

Tế bào B thuộc miễn dịch dịch thể nhưng chịu sự chi phối chặt chẽ của Th đối với những kháng nguyên “phụ thuộc tuyến ức”. Đây là tuyệt đa số kháng nguyên gặp trong cuộc sống mà lympho bào B phải được sự hỗ trợ của Th mới có thể sản xuất ra kháng thể để chống lại.

Tế bào Th thoát tiên “tự hoạt hóa” bằng IL2 do chính nó tiết ra. Kết quả là Th từ vai trò “nhận biết” kháng nguyên chuyển sang vai trò điều hòa, chi phối MD. Với lympho B, nó hỗ trợ bằng cách tiết ra chất BCGF (B cell growth factor: yếu tố sinh sôi tế bào B), nay là tên IL-4, giúp cho một quần thể sẽ sinh kháng thể chống lại kháng nguyên mà Th đã nhận biết. Các tâm điểm mầm của nang lympho xuất hiện, mở màn cho giai đoạn tăng sinh. Tiếp đó, Th sản xuất BCDF (D: Differentiation: biệt hóa) nay có tên là IL6 hỗ trợ quần thể B này biệt hóa, chín, trở thành tương bào.

3. QUÁ TRÌNH HÌNH THÀNH MDTB

Trong đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào bao giờ cũng có sự tương tác giữa hai quần thể tế bào lympho và đại thực bào.

3.1. ĐẠI THỰC BÀO TRÌNH DIỆN KHÁNG NGUYÊN CHO TẾ BÀO LYMPHO T

Người ta đã thí nghiệm chiếu tia xạ cho chuột để huỷ hoạt động của tổ chức lympho và tổ chức liên võng. Sau đó tiêm cho chúng toàn tế bào lympho T đồng chủng hoặc toàn đại thực bào thì chuột không có đáp ứng MDTB. Nhưng nếu tiêm cả hai dòng tế bào thì MDTB xuất hiện. Biểu hiện đó là đại thực bào ăn, xử lý kháng nguyên và trình diện những nhóm quyết định kháng nguyên ra bề mặt để tế bào lympho T nhận diện (T được mẫn cảm). Hiện tượng này chỉ có thể thực hiện được khi tế bào lympho T và đại thực bào có cùng kháng nguyên hòa hợp mô Ia, tức là ở cùng một con chuột hay hai con cùng chủng (xem chương MHC). Ở người thì phải có sự phù hợp kháng nguyên hòa hợp mô HLA - DR.

3.2. Mẫn cảm để gây hoạt hóa tế bào lympho T

3.2.1. Mẫn cảm lần đầu (viêm không đặc hiệu)

Sau khi tiêm kháng nguyên, tại chỗ tiêm bị viêm tấy do có thâm nhiễm tế bào mono, lympho. Trong đại thực bào thấy có kháng nguyên. Những tế bào trên sẽ theo đường bạch huyết tới hạch gần nhất. Tại đó tế bào lympho T ở vùng vỏ tăng sinh mạnh mẽ làm hạch sưng to lên. Trên mặt tế bào lympho này hình thành những receptor đặc hiệu với nhóm quyết định của kháng nguyên. Sau 6 ngày thì những tế bào lympho đã được mẫn cảm này, rời hạch đi tới lách và các hạch khác. Như vậy, cơ thể sinh vật đã được mẫn cảm. Có các tế bào lympho T đã mẫn cảm trong hạch, lách và cả trong tuần hoàn đã nhận diện kháng nguyên lạ (kháng nguyên mẫn cảm) và tiêu diệt chúng.

3.2.2. Mẫn cảm lần sau (viêm đặc hiệu)

Nếu kháng nguyên gây mẫn cảm lần đầu vào lại lần sau thì chỉ cần một lượng nhỏ (0,1 mg PPD tiêm vào trong da), sau 10 giờ tại chỗ tiêm xuất hiện viêm (cứng, đỏ...), đường kính ổ viêm rộng dần đạt mức tối đa khoảng 48 – 72 giờ sau. Về tổ chức học người ta thấy ổ viêm thâm nhiễm bạch cầu đơn nhân, tế bào Langherhans biểu bì, lympho T và một ít lympho B, khác với phản ứng Arthus là xảy ra sớm hơn, không cứng và thâm nhiễm chủ yếu bạch cầu đa nhân. Tế bào hoạt động ở đây là đại thực bào và T độc.

3.3. KẾT QUẢ MDTB

- Gây hoạt hóa các tế bào có thẩm quyền miễn dịch.
- Làm tăng sinh quần thể tế bào lympho T, tự hoạt hóa tế bào lympho T nhờ IL - 2R.
- Hoạt hóa tế bào lympho B nhờ các yếu tố sinh trưởng.
- Làm tập trung nhiều tế bào đến nơi có kháng nguyên, gây viêm đặc hiệu, gây quá mẫn chậm.
- Tạo ra các loại tế bào lympho T nhớ, tế bào lympho B nhớ để đáp ứng miễn dịch thứ phát khi gặp lại kháng nguyên đặc hiệu.

- Làm phân triển các tế bào lympho Tc, T diệt để diệt các tế bào đích bị nhiễm nhờ cytotoxin; hoặc diệt trực tiếp bằng cách gắn vào tế bào đích, rồi phá hủy thành phần bên trong tế bào trước khi màng tế bào bị vỡ, hoặc gây độc phụ thuộc kháng thể (ADCC = antibody dependent cell mediated cytotoxicity), kháng thể này làm cầu nối cho các tế bào Tc diệt tế bào đích.

Kết quả của MDTB là do các yếu tố hòa tan do tế bào lympho và các bạch cầu khác tiết ra, người ta gọi chung là cytokin vì đôi khi chúng được sản xuất bởi nhiều tế bào (xem chương 7). Ở đây chúng tôi chỉ trình bày một số yếu tố hòa tan do tế bào lympho tiết mà hiện nay đã được tinh khiết, tổng hợp và được sử dụng trong nghiên cứu cũng như trong điều trị.

- MIF (Macrophage Inhibitor Factor): yếu tố ức chế di tản đại thực bào.
- MAF (Macrophage Activator Factor): yếu tố hoạt hóa đại thực bào
- MF (Mitogenic Factor): yếu tố gây chuyển dạng lympho bào.
- NIF (Neutrophile Inhibitor Factor): yếu tố ức chế di tản bạch cầu hạt trung tính.
- CSF (Colony Stimulating Factor): yếu tố kích thích tạo clon tế bào.
- TNF α , β (Tumor Necrosis Factor): yếu tố hoại tử u
- IFN γ (Interferon): ức chế tác dụng của virus
- Và một số interleukin như IL-1 α , β , IL-2, 3, 4, 5, 6... có tác dụng hoạt hóa và phân triển nhiều quần thể tế bào.

3.4. MỘT SỐ HIỆN TƯỢNG MDTB

3.4.1. Hiện tượng Kock (1890)

Robert Koch (Đức), người đầu tiên tiêm vi khuẩn lao (BK: *Bacillus Kock*) vào dưới da chuột lang. Ổ lao phát triển tại chỗ tiêm và chuột chết nếu chưa từng mắc lao (chuột chưa được miễn cảm với vi khuẩn lao). Nhưng nếu chuột được gây mắc lao trước đó (chuột đã được miễn cảm) thì chỉ tạo được ổ viêm cứng có thâm nhiễm đại thực bào và lympho bào. Hiện tượng viêm này được gọi là quá miễn chậm.

3.4.2. Hiện tượng bong mảnh ghép

Người ta lấy mảnh da từ con chuột A ghép cho con chuột B (cùng loài nhưng không thuần chủng) trong điều kiện vô trùng. Trong vài ngày đầu có sự tân tạo mạch máu từ chuột nhận vào nuôi dưỡng, nên mảnh ghép hồng hào. Từ ngày thứ 3 đến ngày thứ 9 có thể có đáp ứng MDTB, biểu hiện tuần hoàn máu giảm dần, mảnh da ghép thiếu nuôi dưỡng nên tái đi và tím lại, hoại tử xuất hiện từ ngoài lan dần vào toàn thể mảnh ghép. Về tổ chức học, người ta thấy có thâm nhiễm các lympho bào, mono và rất ít tương bào ở mô ghép. Mảnh ghép chết, khô lại rồi bong ra, để lộ chỗ da được ghép viêm tấy. Hiện tượng đó được gọi là hiện tượng bong mảnh ghép. Tiếp đó nếu người ta lại lấy da chuột A ghép cho chính con chuột B đó, mảnh ghép ở các

lần sau ngày càng bong nhanh hơn và cuối cùng, mảnh ghép bong ngay sau khi được ghép, gọi là ghép trắng.

3.5. VAI TRÒ BẢO VỆ CỦA MDTB

3.5.1. MDTB trong nhiễm khuẩn

Những vi khuẩn phát triển trong tế bào như Mycobacteria, Brucella Listeria... thường gây MDTB ở cơ thể mà chúng xâm nhập. Điển hình là nhiễm BK đã nêu ở trên. Gây nhiễm lần 2 khi cơ thể đã có miễn dịch thì sẽ xuất hiện hiện tượng quá mẫn chậm tại chỗ. Nhưng nếu cơ thể đáp ứng quá mức (quá mẫn) với kháng nguyên lần 2 như trong lao thì ổ viêm cứng lan rộng và có thể loét.

3.5.2. MDTB và virus

Virus sống nhờ tế bào, nên việc tiêu diệt virus là phải phụ thuộc vào MDTB. Khi virus chưa xâm nhập vào tế bào thì chúng có thể bị tiêu diệt bằng kháng thể dịch thể. IFN (Interferon) được lympho T tiết ra khi gặp kháng nguyên đó (virus) ở lần sau, có tác dụng ngăn virus xâm nhập vào tế bào. MDTB còn giúp cho tế bào lympho T độc, T diệt dung giải các tế bào nhiễm virus có cùng MHC với tế bào lympho T. Đó chính là hiện tượng Doherty và zinkemage mà đã trình bày ở trên.

3.5.3. MDTB trong ghép

Vai trò của MDTB trong gây bong mảnh ghép dị gen (đã trình bày ở trên) nhanh hay chậm tùy theo mức độ khác nhau của gen mã cho các kháng nguyên có trên bề mặt tế bào (kháng nguyên hòa hợp mô chủ yếu HLA), HLA-D và HLA-DR ở người và Ia ở chuột gây MDTB mạnh. Nếu MDTB con vật nhận yếu thì mô ghép nếu chứa các tế bào miễn dịch sẽ phát động phản ứng MDTB chống túc chủ (phản ứng ghép chống túc chủ - Graff versus hort). Biểu hiện bằng chậm lớn, lách to, dung huyết ở chuột nhỏ và gây sốt, thiếu máu, ỉa lỏng, lách to, nổi mẩn, sút cân ở người.

4. ĐÁNH GIÁ VAI TRÒ MIỄN DỊCH QUA TRUNG GIAN TẾ BÀO (MDTB)

4.1. VAI TRÒ BẢO VỆ VÀ ĐIỀU HÒA MD

- MDTB hình thành sớm hơn MD dịch thể trong quá trình tiến hóa sinh vật, có ý nghĩa rất lớn trong bảo vệ cơ thể. Sự suy giảm nặng nề MDTB cũng dẫn đến nhiễm khuẩn tràn lan, làm chết cơ thể (xem chương XIII). Trường hợp gây ức chế MDTB (để ghép cơ quan) bao giờ cũng gặp nguy cơ đe dọa nhiễm khuẩn và phát triển ung thư. Vai trò chống virus, và chống một số vi khuẩn (lao, phong, listeria...) là không thể thay thế.

- Lympho bào Th, Tc có vai trò quan trọng bậc nhất trong nhận biết kháng nguyên, kể cả kháng nguyên nội sinh và ngoại sinh. Th sau đó còn chi phối tất cả các tế bào loại trừ kháng nguyên, gồm cả tế bào B (sản xuất kháng thể) và các tế bào khác Tc, TDTH, tế bào diệt... Như vậy, MDTB chi phối cả miễn dịch dịch thể. Những bệnh làm suy giảm Th sẽ dẫn đến hậu quả suy giảm miễn dịch toàn bộ (bệnh do HIV đưa đến AIDS).

- Ts có vai trò ức chế MD không thể thay thế, nhờ đó cơ thể không mắc nhiều bệnh quá mẫn và tự miễn (xem 2 chương này).

4.2. CÁC BIỆN PHÁP ĐÁNH GIÁ MDTB

4.2.1. Test bì

Test bì đã được biết từ lâu. Thoạt tiên người ta dùng tuberculin (nay là PPD) tiêm dưới da (nay là trong da, để phản ứng khỏi thành quá mẫn), nếu cơ thể đã từng tiếp xúc với vi khuẩn lao thì sau 48 - 72 giờ sẽ xuất hiện viêm (một nốt sần cứng trên nền đỏ, chứa đầy lympho bào T (DTH) và đại thực bào). Nếu cơ thể suy giảm MDTB thì dù trước kia đã tiếp xúc lao vẫn không xuất hiện viêm. Chẳng hạn, trong sốt rét, hầu hết bệnh nhân đều trở thành âm tính (tạm thời) khi làm test da với PPD (KN).

Ngoài PPD, hiện còn dùng nhiều kháng nguyên khác với mục đích trên, chẳng hạn, dùng chất DNCB (dinitrochlorobenzen).

4.2.2. Ghép da (thực nghiệm)

Nếu đáp ứng MDTB tốt thì mảnh da (dị gen) ghép vào phải bong ra sau 1 - 2 tuần (do Tc, TDTH, killer). Nếu ghép tiếp mảnh da (cùng loại đã ghép lần trước) thì sẽ bong ngày càng sớm và đến lần thứ 3 - 4 sẽ có dấu hiệu bong ngay sau khi vừa ghép xong (gọi là “ghép trắng”).

4.2.3. Thử nghiệm chuyển dạng lympho bào

Một số chất như phytohemagglutinin (PHA), concavalin A (Con-A)... có tác dụng làm lympho bào T sinh sản mạnh mẽ, mà biểu hiện bằng cách chúng chuyển sang dạng non (dạng blast). Nếu lympho bào T suy giảm chức năng thì tỷ lệ chuyển dạng blast sẽ tụt thấp (bình thường từ 50 - 60%).

Thay cho PHA Con-A, có thể dùng một kháng nguyên khác và cũng đánh giá MDTB bằng tỷ lệ chuyển dạng sang blast.

Cần chú ý rằng, trong thăm dò khả năng ghép cơ quan, người ta cũng dùng các test trên với mong muốn phản ứng MDTB giảm đi (để cơ thể không chống mảnh ghép). (xem chương miễn dịch ghép).

4.2.4. Xác định tỷ lệ và số lượng lympho bào T ở máu

Tỷ lệ và số lượng tế bào này sẽ giảm (so với tổng số lympho bào, gồm cả B) nếu có suy giảm MDTB. Trước đây người ta thường trộn hồng cầu cừu với lympho bào; nhờ CD2 ngẫu nhiên có khả năng gắn hồng cầu cừu, nên các tế bào T thể hiện bằng những “hoa hồng”, mà cánh hoa là hồng cầu cừu. Hiện nay có rất nhiều cách đếm tế bào T trong máu, kể cả các dưới nhóm của T (Th, Tc...); đó là nhờ sản xuất được kháng thể đơn clon chống các CD khác nhau.

4.2.5. Các kỹ thuật khác

Trên đây là một số kỹ thuật đơn giản, dễ thực hiện trong lâm sàng. Ngoài ra còn có những kỹ thuật khác đó là những kỹ thuật hóa học (để phát hiện lymphokin, CD, thụ thể...), hình thái học và sinh học đánh giá số lượng, chất lượng, tiềm năng và phản ứng của MDTB (chỉ dùng trong chuyên khoa và nghiên cứu vì đòi hỏi nhiều trang thiết bị phức tạp).

Dù là với các kỹ thuật tương đối đơn giản thì trên thực tiễn việc đánh giá MDTB vẫn tương đối khó khăn, phức tạp hơn đánh giá miễn dịch dịch thể.

CHƯƠNG VIII

TRÌNH DIỆN KHÁNG NGUYÊN - CÁC PHÂN TỬ MHC

Mở đầu

MHC (Major Histocompatibility Complex) là phức hợp hòa hợp mô chủ yếu - có vai trò quan trọng trong trình diện kháng nguyên và đáp ứng miễn dịch.

Các hapten có thể trình diện trực tiếp cho tế bào B. Các KN hoàn toàn (dù là KN protein hòa tan hay dạng hạt, dạng kết hợp trên màng tế bào đích...) không thể nào trình diện ở dạng nguyên ủy, trực tiếp với tế bào B và đặc biệt là cho tế bào T. Các KN hoàn toàn ấy phải được các tế bào trình diện KN (APC: antigen presenting cells) xử lý, nghĩa là chuyển các protein hình cầu lớn thành các đoạn peptid đủ nhỏ, và thẳng, phù hợp với kích thước các rãnh gắn peptid của các phân tử MHC của chính tế bào APC đó.

Các KN lạ được tổng hợp từ bên ngoài các APC (protein vi khuẩn, protein hòa tan) được các APC thực bào, giáng hóa một phần và các đoạn peptid tách từ các KN ban đầu thường được gắn với các phân tử MHC lớp II. Phức hợp này được trình diện trên bề mặt APC và thường được các tế bào Th CD4+ có cùng phân tử MHC lớp II nhận biết.

Các KN lạ được tổng hợp bên trong tế bào APC (protein virus, protein tế bào ung thư) được xử lý trong một khu vực nội bào khác với KN bên ngoài đưa vào bằng hiện tượng thực bào. Các đoạn peptid mới tổng hợp thường được kết hợp với các phân tử MHC lớp I. Phức hợp này được trình diện trên bề mặt các APC (còn gọi các APC là các tế bào đích) và thường được các tế bào CTL cytotoxic T lymphocyte, viết tắt là Tc) có CD8+ có cùng các phân tử MHC lớp I nhận biết.

Qua những giới thiệu tổng quát trên, để hiểu rõ vấn đề trình diện KN hoạt hóa được các tế bào MD, ta cần nghiên cứu các nội dung sau đây:

- Cụm gen MHC và các phân tử MHC, hay còn gọi là các KN MHC.
- Các typ tế bào trình diện KN.
- Sự trình diện các KN protein ngoại bào.
- Sự trình diện các KN protein nội sinh.
- Ý nghĩa sinh lý của sự trình diện các phức hợp peptid – phân tử MHC trên bề mặt các APC.

1. CỤM GEN MHC

Cụm gen MHC là một vùng chứa rất nhiều gen đa hình (với sản phẩm đa kiểu hình). Sản phẩm của các gen này gọi là các KN MHC, biểu lộ trên bề mặt nhiều loại tế bào trong cơ thể. Cụm gen này được phát hiện đầu tiên vào năm 1940, khi ghép mô cho các cá thể khác nhau và thấy rằng các KN MHC là các nhóm quyết định chính của phản ứng thải ghép dị gen.

Đến năm 1960 B. Benacerraf, Hugh Mc Devitt và cộng sự lại chứng minh thêm rằng đáp ứng MD là một đặc điểm di truyền trội, gen kiểm soát đáp ứng MD được gọi là gen Ir (Immune response), cư trú trong cụm gen MHC. Vai trò trung tâm của gen MHC trong đáp ứng MD với KN protein được chứng minh đầy đủ vào năm 1970. Các tế bào T đặc hiệu KN không nhận biết các KN hòa tan mà chỉ nhận biết các KN đã được xử lý và trình diện trên màng APC kết hợp với các phân tử MHC.

Hai đặc tính cơ bản trên (thải ghép dị gen và kiểm soát đáp ứng MD) của cụm gen MHC đều nhằm bảo vệ sự hằng định nội môi, một đặc điểm sinh học của cơ thể sống.

1.1. SỰ PHÁT HIỆN

Sau khi ghép da giữa các cá thể thuộc các dòng chuột nhắt, Snell và cộng sự phát hiện ra quy luật ghép. Mảnh da ghép sống được và tồn tại lâu, nếu là tự ghép hoặc ghép giữa hai cá thể thuộc cùng một dòng thuần chủng. Từ đó họ đã phát hiện ra sự tồn tại những kháng nguyên trên bề mặt tế bào và những kháng nguyên này quyết định miếng ghép có phù hợp với vật chủ hay không (xem thêm bài miễn dịch ghép). Do vậy đặt tên là các kháng nguyên MHC. Đó là những phân tử protein trên bề mặt mọi tế bào cơ thể, khiến cơ thể này khác cơ thể kia nếu chúng không phải sinh đôi cùng trứng, hoặc không cùng một dòng thuần chủng. Các phân tử MHC do các gen MHC mã hóa, đó là bộ gen đa hình (xem dưới). Tuy nhiên, ghép da hay cơ quan đều là việc làm nhân tạo. Từ xa xưa khi chưa có việc ghép giữa 2 cá thể thì MHC có chức năng gì? Người ta phát hiện rằng MHC có chức năng quan trọng hàng đầu trong miễn dịch học: Giới thiệu các KN lạ cho hệ MD của cơ thể. Cụm gen MHC được nghiên cứu kỹ ở chuột nhắt, với tên gọi H-2, biểu lộ đồng trội, gồm hai cụm gen H-2K và H-2D. Sau đó người ta phát hiện cụm thứ 3 với tên gọi L. Dần dần, nhiều gen khác nằm giữa các cụm K và D cũng được phát hiện, nhưng đó chỉ là những gen mã hóa cho một số protein máu (bổ thể) chúng ta không đi sâu ở đây, mà chỉ nói rằng sự nghiên cứu chi tiết các gen MHC ở chuột giúp ích rất nhiều cho các phát hiện MDH, cũng như sự tìm hiểu MHC ở người.

Ở người, khi truyền máu (có bạch cầu) hoặc khi có thai, nếu xảy ra nhiều lần sẽ làm xuất hiện trong máu các kháng thể chống bạch cầu lạ, cụ thể là chống các KN bạch cầu mà cá thể chủ không có. Chính nhờ huyết thanh của những người nói trên, người ta đã dò tìm được các kháng nguyên bạch cầu khác nhau, dần dần đi đến thống nhất sự phân loại thành nhóm gọi là HLA (human leucocyte antigen) và từ đó suy ra các cụm gen phụ trách việc tổng hợp chúng, đồng thời định vị được các gen đó.

Ba cụm gen đầu có tên HLA-A, HLA-B, HLA-C; nằm trong số 6 cụm gen đa hình mà người ta dự đoán. 3 gen sau cũng được xác định rõ, mang tên HLA-D mà các protein đầu tiên do chúng tạo ra được gọi là HLA-DR (related), tiếp đó là các protein của HLA-DP và HLA-DQ (P,Q chỉ đơn thuần là các chữ cái cạnh R).

Khi nuôi cấy hỗn hợp lympho bào từ 2 cá thể không liên quan về di truyền cả hai quần thể đều tăng sinh: đó là do lympho bào của cơ thể này coi KN của lympho bào của cơ thể kia là KN lạ. Nếu một nguồn lympho bào bị chiếu xạ cho mất khả năng tăng sinh thì lympho bào kia sẽ một mình tăng sinh để chống lại. Đây là cơ sở để lập các phản ứng thải ghép in vitro. MHC của lympho bào này bị lympho bào kia đối xử như KN lạ, cụ thể là bị MHC “chủ” trình cho tế bào miễn dịch bản thân để chống lại. Nhờ

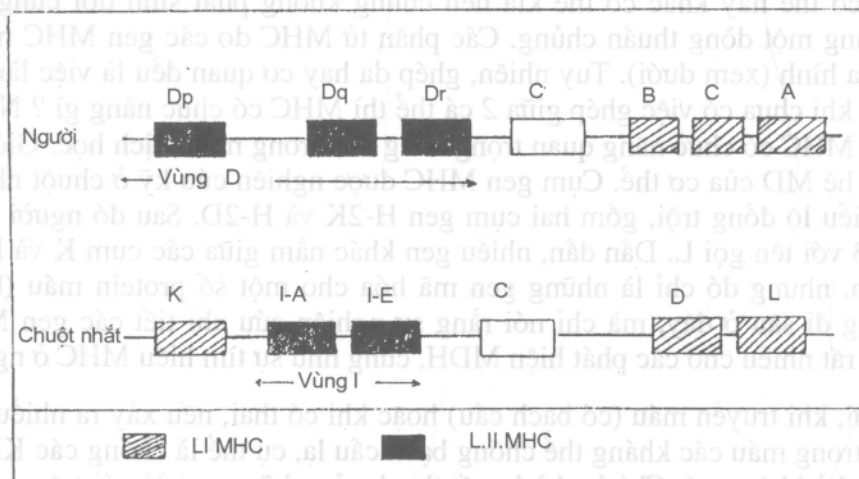
các thí nghiệm thải ghép in vitro, người ta tìm ra trong 1 cơ thể có 2 loại MHC khác nhau, gọi là hai lớp (với tên lớp I và lớp II). Tế bào Th (CD4) phản ứng với MHC lớp II lạ (dị gen), còn Tc (CD8) thì phản ứng với MHC lớp I dị gen.

Sự di truyền bộ gen (haplotyp) MHC từ cha mẹ cho con cái cũng theo quy luật chung về di truyền.

1.2. SỰ TỔ CHỨC BỘ GEN MHC (Phần để đọc thêm)

Ở người các gen MHC cư trú trên cánh ngắn của nhiễm sắc thể thứ 6, nay đã rõ cách sắp xếp, còn $\beta 2$ -microglobulin do một gen ở nhiễm sắc thể 15.

Bộ gen MHC ở người là 1 đoạn ADN có độ dài quãng 3500Kb. Để có thể hình dung được độ lớn của các gen MHC ở người ta có thể so sánh với các gen khác ở người cũng chỉ có từ 5-100 Kb, còn 3500kb là kích thước toàn thể bộ gen của con Escherichia coli. Nếu đo bằng đơn vị di truyền cổ điển thì bộ gen MHC người khoảng 4 centimorgan, có nghĩa là tần suất của sự bất chéo bên trong cụm gen MHC là hơn 4% ở mỗi gián phân (meiosis).



Hình VIII.1. Bản đồ cụm gen MHC ở người (trên) và ở chuột nhắt (dưới)

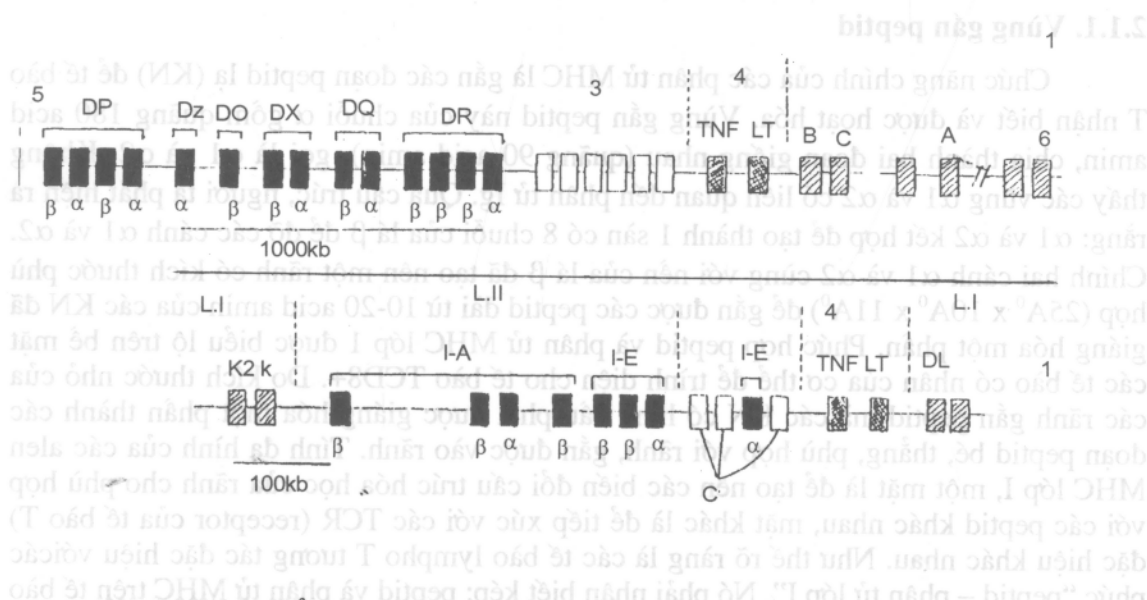
Các gen lớp II cư trú ở gần tâm nhiễm sắc thể theo thứ tự -DP, -DQ và -DR. Đáng chú ý là gen lớp II có thể có 2 hay 3 gen β có chức năng, trong lúc chỉ có 1 gen α có chức năng. Điều này làm cho các phân tử lớp II khác với lớp I. Đối với lớp I, các cá thể dị hợp tử có 6 alen đa hình khác nhau (3 từ mỗi bên bố mẹ) và có 6 loại phân tử lớp I trên một tế bào. Còn ở lớp II thì mặc dù cá thể cũng chỉ nhận được 6 cụm gen đa hình, nhưng lớp II có nhiều hơn 6 loại phân tử dị dime $\alpha\beta$ có thể biểu lộ trên một tế bào. Đó là do có cả sự phối hợp của chuỗi α từ 1 alen với chuỗi β của 1 alen khác, ngoài sự phối hợp với chuỗi β của cùng alen. Thông thường các cá thể có thể biểu lộ từ 10-20 loại sản phẩm lớp II trên một tế bào. Điều đó làm tăng số lượng các KN lạ khác nhau có thể gắn

với các phân tử lớp II để trình diện cho tế bào miễn dịch. Ngoài ra có các gen giả, các gen giống lớp II là DZ (gắn chặt với DP), DO và DX (gắn chặt với DQ), chưa rõ chức năng của các gen này (hình VIII.1)

Gen MHC lớp III còn gọi là vùng C', mã cho C2 và C4 giống như vùng gen S của chuột nhắt mã cho protein huyết thanh chuột nhắt. Lớp III còn mã cho 21-hydroxylase steroid. Xa nhất đối với gen lớp II là các gen mã chuỗi α của lớp I (-A, -B, -C). Các gen mã cho các cytokin, cho lymphotoxin và TNF nằm giữa gen lớp III và lớp I. Một số gen lớp I là các gen giả, cũng có một vài gen không đa hình mã cho các protein biểu lộ chung với $\beta 2$ - microglobulin, chưa rõ chức năng của các protein không đa hình này. Có thể chúng là các FcR, nhưng dù sao cũng chưa xác định được gen của nó rõ ràng. Có thể là các gen không đa hình của lớp I là dùng để sinh thêm các chuỗi đa hình thực của các phân tử lớp I. Quá trình tích hợp thêm các chuỗi biến đổi trong gen lớp I và gen lớp II mà không có bất chéo gọi là sự chuyển đổi gen (gen conversion) cũng thấy xuất hiện trong tiến hóa để có được tính cực kỳ đa hình của các alen MHC, tạo các biến dị mới hàng định hơn là các biến dị điểm trong quần thể. Hiệu quả của sự chuyển đổi gen mạnh hơn biến dị điểm vì các biến đổi có thể xảy ra ngay lập tức và các acid amin cần cho cấu hình của phân tử vẫn không đổi.

Trong từng cá thể kiểu tổ chức chung intron - exon của các gen lớp I và II là giống nhau. Trong tất cả các gen MHC, exon đầu tiên mã cho chuỗi “dẫn đường” (leader) hay “tín hiệu” (signal) để dẫn các peptid mới sinh đến được lưới nội nguyên sinh (endoplasmic reticulum-ER). Các chuỗi leader này không còn thấy trên các phân tử MHC hoàn chỉnh trên bề mặt tế bào.

Mỗi đoạn gần 90 acid amin ngoại bào (ví dụ $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ của lớp I) do một exon lớn riêng biệt mã hóa. Có một exon nhỏ mã cho vị trí phosphoryl hóa nội bào của chuỗi α , có thể các vị trí này quan trọng trong việc di chuyển nội bào của các phân tử lớp I.



Hình VIII.2. Tổ chức bộ gen MHC ở người (trên) và ở chuột nhắt (dưới).
1. lớp I; 2. lớp II; 3. hệ bổ thể; 4. cc cytokin; 5. đầu hướng tâm

Ngoài ra còn có các gen điều hòa sao chép gen MHC lớp I giống như gen điều hòa sự sao chép Ig. Các gen cần cho sự sản xuất các cytokin đặc biệt là TNF đều nằm trong cụm gen lớp I.

Các cụm gen lớp II có chứa 3 chuỗi nucleotid W, X và Y điều hòa sự biểu lộ các sản phẩm của gen lớp II. Khi mất hay biến dị các chuỗi W, X và Y thì các gen lớp II không biểu lộ sản phẩm của mình được.

2. CẤU TRÚC CỦA CÁC PHÂN TỬ MHC

2.1. CÁC PHÂN TỬ LỚP I

Tất cả các phân tử lớp I là các glycoprotein đều gồm có hai loại chuỗi đa peptid: Chuỗi alpha (α ; hay chuỗi nặng), xấp xỉ 40kD ở người; 47 kD ở chuột nhắt, do gen MHC mã, và chuỗi beta (β) không do gen MHC mã, xấp xỉ 12 kD ở cả hai loài trên.

Chuỗi α gồm một nhân đa peptid khoảng 40 kD và chứa 1 (ở người) hay 2 (ở chuột nhắt) oligosaccharid gắn với đầu -N, 3/4 của chuỗi α có đầu tận amin hướng về ngoại bào; 1 đoạn ngắn kỵ nước xuyên màng và nhóm tận cacboxyl quãng 30 acid amin nằm trong bào tương.

Chuỗi β gần không đồng hóa trị với phần ngoại bào của chuỗi và không gắn trực tiếp với tế bào. Dựa trên cấu trúc tinh thể của các phân tử HLA-A2; phân tử HLA-A*68 và dựa trên kết quả phân tích trình tự acid amin, người ta đã chia các phân tử lớp I thành 4 vùng riêng biệt:

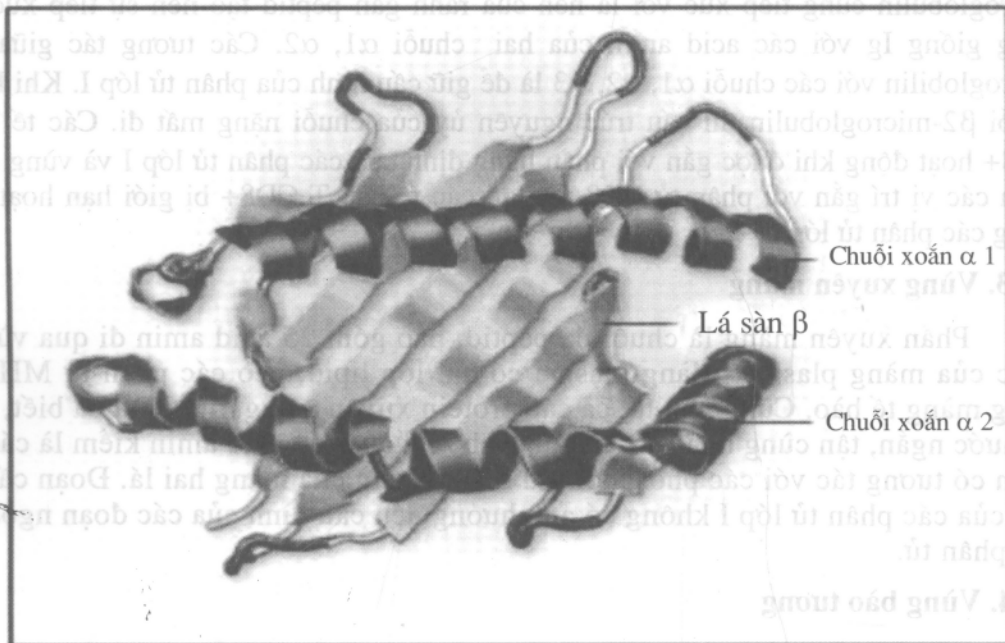
1 vùng có đầu tận amin ngoại bào để gắn peptid.

1 vùng ngoại bào giống phân tử Ig.

1 vùng xuyên màng và 1 vùng trong bào tương.

2.1.1. Vùng gắn peptid

Chức năng chính của các phân tử MHC là gắn các đoạn peptid lạ (KN) để tế bào T nhận biết và được hoạt hóa. Vùng gắn peptid này của chuỗi α gồm quãng 180 acid amin, chia thành hai đoạn giống nhau (quãng 90 acid amin), gọi là $\alpha 1$ và $\alpha 2$. Không thấy các vùng $\alpha 1$ và $\alpha 2$ có liên quan đến phân tử Ig. Qua cấu trúc, người ta phát hiện ra rằng: $\alpha 1$ và $\alpha 2$ kết hợp để tạo thành 1 sàn có 8 chuỗi của lá β để đỡ các cánh $\alpha 1$ và $\alpha 2$. Chính hai cánh $\alpha 1$ và $\alpha 2$ cùng với nền của lá β đã tạo nên một rãnh có kích thước phù hợp ($25\text{\AA} \times 10\text{\AA} \times 11\text{\AA}$) để gắn được các peptid dài từ 10-20 acid amin của các KN đã giáng hóa một phần. Phức hợp peptid và phân tử MHC lớp I được biểu lộ trên bề mặt các tế bào có nhân của cơ thể để trình diện cho tế bào TCD8+. Do kích thước nhỏ của các rãnh gắn peptid mà các KN có hình cầu phải được giáng hóa một phần thành các đoạn peptid bé, thẳng, phù hợp với rãnh, gắn được vào rãnh. Tính đa hình của các alen MHC lớp I, một mặt là để tạo nên các biến đổi cấu trúc hóa học của rãnh cho phù hợp với các peptid khác nhau, mặt khác là để tiếp xúc với các TCR (receptor của tế bào T) đặc hiệu khác nhau. Như thế rõ ràng là các tế bào lympho T tương tác đặc hiệu với các phức "peptid – phân tử lớp I". Nó phải nhận biết kép: peptid và phân tử MHC trên tế bào trình diện kháng nguyên.



Hình VIII.3. Rãnh gắn peptid của MHC lớp I

Sự gắn peptid vào rãnh của phân tử MHC cho ta các nhận xét sau:

- Mỗi phân tử MHC chỉ có một vị trí độc nhất để gắn peptid gọi là rãnh gắn peptid.
- Tính đa hình của alen MHC làm cho phân tử MHC có khả năng gắn các peptid có cấu trúc khác nhau. Sự gắn này có ái tính chọn lọc kém hơn sự gắn các peptid đặc hiệu với sIg và TCR. Các chủng loài và cá thể đã duy trì được tính đa hình MHC qua tiến hóa có khả năng tiêu diệt các vi khuẩn khác nhau trong môi trường sống.

2.1.2. Vùng giống Ig

Đó là đoạn $\alpha 3$ của chuỗi nặng α , có quãng 90 acid amin ngoại bào, nằm giữa nhóm tận cacboxy 1 của $\alpha 2$ và vùng cấm trong bào tương. Chuỗi acid amin của vùng giống Ig được bảo toàn cao giữa các phân tử lớp I, giống vùng hằng định của Ig.

Vùng giống Ig còn có chuỗi β do một gen ngoài MHC mã, tuyệt đối không thay đổi giữa các phân tử lớp I. Đa peptid này được gọi là $\beta 2$ -microglobulin có tính di chuyển trong điện trường của $\beta 2$, kích thước nhỏ (micro) và có tính hòa tan (globulin).

$\beta 2$ -microglobulin có cấu trúc giống vùng hằng định của Ig, có chứa một vòng nối di-sunfua. Qua cấu trúc tinh thể của HLA-A2 người ta xác định rằng hai vùng $\alpha 3$ và

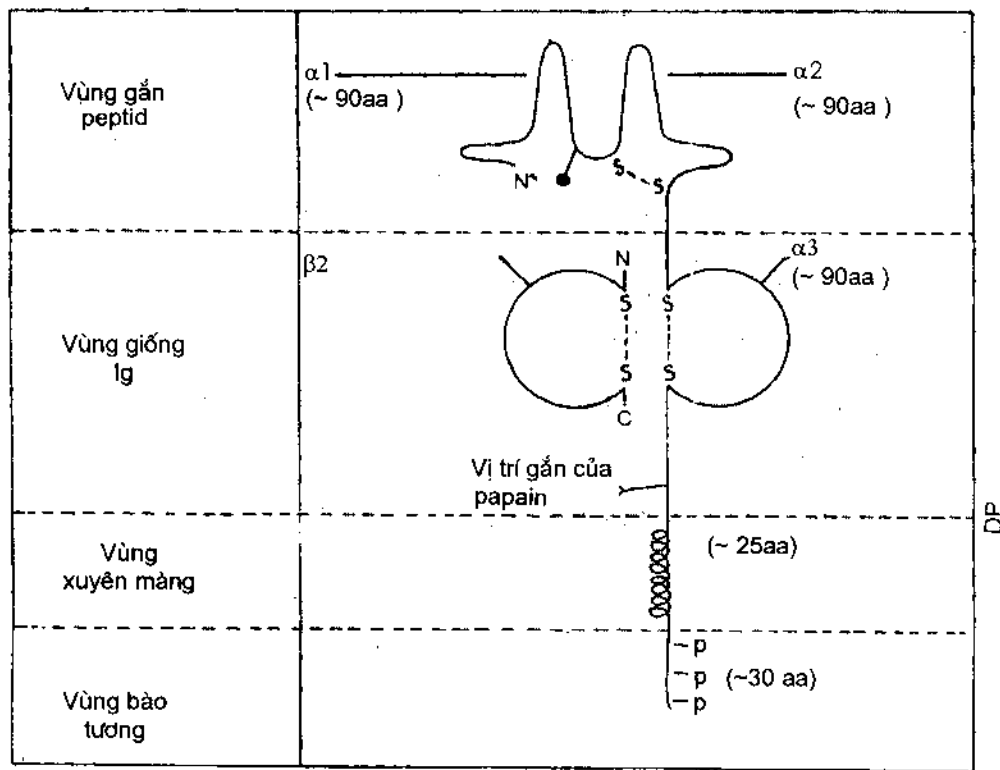
β 2-microglobulin đều gấp lại tạo nên các vùng giống Ig và như thế các phân tử MHC lớp I có thể thuộc gia đình các phân tử Ig. Hai domain này tương tác với nhau và β 2-microglobulin cũng tiếp xúc với lá nền của rãnh gắn peptid tạo nên sự tiếp xúc giữa vùng giống Ig với các acid amin của hai chuỗi α 1, α 2. Các tương tác giữa β 2 - microglobulin với các chuỗi α 1, α 2, α 3 là để giữ cấu hình của phân tử lớp I. Khi bị mất chuỗi β 2-microglobulin thì cấu trúc nguyên ủy của chuỗi nặng mất đi. Các tế bào T CD8+ hoạt động khi được gắn với phần hằng định của các phân tử lớp I và vùng α 3 có chứa các vị trí gắn với phân tử CD8. Do đó các tế bào T CD8+ bị giới hạn hoạt động trong các phân tử lớp I.

2.1.3. Vùng xuyên màng

Phần xuyên màng là chuỗi đa peptid, bao gồm 25 acid amin đi qua vùng kỵ nước của màng plasma. Màng plasma có hai lớp lipid, neo các phân tử MHC vào trong màng tế bào. Cũng như tất cả các protein xuyên màng, người ta đã biết, chuỗi kỵ nước ngắn, tận cùng ngay ở đầu tận cacboxyl của các acid amin kiềm là các acid amin có tương tác với các phospholipid ở mặt trong của màng hai lá. Đoạn cấu trúc này của các phân tử lớp I không có ảnh hưởng đến cấu hình của các đoạn ngoại bào của phân tử.

2.1.4. Vùng bào tương

Phần trong bào tương là phần tận cùng của các chuỗi α của lớp I dài quãng 30 acid amin cắm vào trong bào tương. Vùng này nói chung không được bảo tồn tốt trong các phân tử lớp I khác nhau, nhưng có một vài đặc điểm được bảo tồn tốt hơn. Ví dụ tất cả các chuỗi của lớp I đều có chứa các acid amin có hai vị trí phosphoryl hóa giống nhau là được phosphoryl hóa với protein-kinase A phụ thuộc AMPc và với pp60 src tyrosine kinase. Vùng cacboxyl tận của các phân tử lớp I có vị trí phosphoryl hóa thứ 3 được bảo tồn. Đầu này còn có glutamin là cơ chất thích hợp cho việc chuyển amin của enzyme transglutaminase. Chức năng của các cấu trúc này chưa rõ. Có lẽ chúng có vai trò trong điều hòa tương tác giữa các phân tử MHC lớp I với các protein màng khác hay với các protein khung tế bào. Khi mất đầu tận cacboxyl thì quá trình đưa các phân tử lớp I vào nội bào bị ức chế, chứng tỏ rằng vùng tận cacboxyl có vai trò trong việc lưu hành của các phân tử nội bào.



Hình VIII.4. Sơ đồ các vùng của phân tử MHC lớp I

2.2. CÁC PHÂN TỬ LỚP II

Cấu trúc của các phân tử lớp II cũng giống các phân tử lớp I. Chúng đều gồm 2 chuỗi đa peptid α và β kết hợp không đồng hóa trị với nhau. Chuỗi α lớn hơn chuỗi β một ít do glycosyl hóa nhiều hơn. Cả hai chuỗi đều có đầu tận amin ngoại bào và đầu tận cacboxyl nội bào. Hơn 2/3 mỗi chuỗi là ở phần ngoại bào. Cả hai chuỗi đều do gen MHC đa hình mã hóa. Các phân tử lớp II cũng gồm có 4 vùng như các phân tử lớp I.

2.2.1. Vùng gắn peptid

Các đoạn ngoại bào của cả hai chuỗi α và β đều được chia nhỏ thành hai đoạn dài quãng 90 acid amin, được gọi là $\alpha 1$ và $\alpha 2$; $\beta 1$ và $\beta 2$. Vùng gắn peptid liên quan đến hai chuỗi $\alpha 1$ và $\beta 1$, khác với các phân tử lớp I, $\alpha 1$ và $\beta 1$ gấp lại để tạo thành nền là lá β có 8 lớp, đỡ hai cánh $\alpha 1$ và $\beta 1$, tạo nên rãnh gắn peptid, $\alpha 1$ của các phân tử lớp II không có cầu nối disulfua (trong lúc $\beta 1$ có) giống như cầu nối của $\alpha 2$ của lớp I.

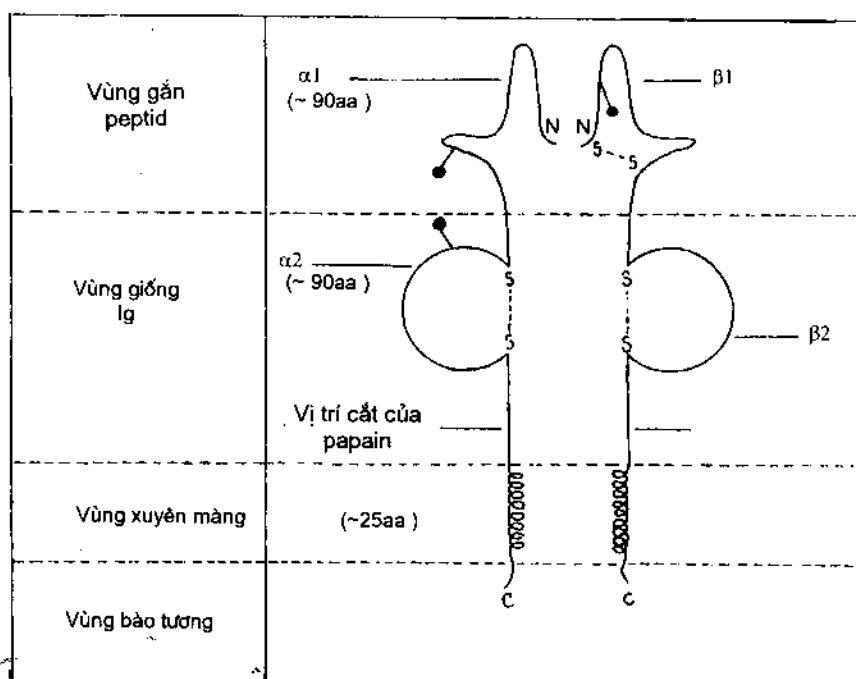
Tính đa hình của gen MHC lớp II tập trung trong cấu trúc của $\alpha 1$ và $\beta 1$ (hoặc ở cánh α hay nền β) của rãnh gắn peptid, tạo các bề mặt có cấu trúc hóa học đặc hiệu của rãnh, quyết định tính đặc hiệu và ái tính gắn peptid của rãnh. Ngoài ra tính đa hình của gen MHC còn quyết định sự nhận biết đặc hiệu của TCR với phân tử MHC. Tuy vậy giống như các phân tử lớp I, tính đặc hiệu và ái tính với peptid lạ của các phân tử MHC lớp II thấp hơn nhiều khi so với receptor KN thực sự (như sIg hay TCR).

2.2.2. Vùng giống Ig

Cả hai đoạn $\alpha 2$ và $\beta 2$ của lớp II có các cầu nối di-sunfua bên trong chuỗi. Phân tích chuỗi acid amin của các peptid $\alpha 2$ và $\beta 2$ thấy các phân tử này thuộc gia đình các Ig, có lẽ giống với $\alpha 3$ và $\beta 2$ -microglobulin của lớp I, $\alpha 2$ và $\beta 2$ về cơ bản là không đa hình nhưng khác biệt nhau trong các cụm gen khác nhau. Tất cả các $\alpha 2$ của -DR đều giống nhau, nhưng khác với $\alpha 2$ của -DP hay -DQ. Các phân tử CD4+ của Th gắn với vùng không đa hình là vùng giống Ig của các phân tử lớp II, do đó chỉ đáp ứng đặc hiệu trong giới hạn của các phân tử lớp II. Các tương tác này rất mạnh, chỉ bị phá vỡ trong các điều kiện phân tử bị biến tính. Nhìn chung chuỗi α của 1 cụm gen chỉ cặp đôi với chuỗi β của cùng cụm gen đó và ít khi thấy cặp đôi với chuỗi β của cụm gen khác.

2.2.3. Các vùng xuyên màng và vùng trong bào tương

Vùng xuyên màng của $\alpha 2$ và $\beta 2$ có 25 acid amin kỵ nước. Bằng papain, có thể tách rời đoạn ngoại bào với vùng xuyên màng mà không bị rối loạn cấu trúc. Vùng xuyên màng của cả hai chuỗi $\alpha 2$ và $\beta 2$ đều tận cùng bằng các acid amin kiềm, tiếp theo là một ái nước ngắn trong bào tương, tạo thành đầu tận cacboxyl của mỗi chuỗi đa peptid. Chúng ta còn biết rất ít về vùng nội bào tương của các phân tử lớp II. Các phân tử lớp II có thể có vai trò trong dẫn truyền tín hiệu và vùng nội bào có thể có vai trò chuyển thông tin qua màng



Hình VIII.5. Sơ đồ các vùng của phân tử MHC lớp II

3. CÁC TẾ BÀO TRÌNH DIỆN KN (APC) (Còn gọi là các tế bào giới thiệu KN).

3.1. CÁC TẾ BÀO TRÌNH DIỆN KN NGOẠI LAI CHO ThCD4+

Hai đặc tính cần thiết để một tế bào được xem là tế bào trình diện KN (APC) cho các Th là:

- 1- Có khả năng xử lý các KN đã thực bào (KN ngoại bào)
- 2 - Có biểu lộ các sản phẩm của gen MHC lớp II trên bề mặt tế bào. Đối với tế bào Th, các APC tốt nhất là:

- Các đại thực bào
- Các tế bào lympho B
- Các tế bào dendritic
- Các tế bào Langerhans của da
- Các tế bào nội mạc mạch

Các đại thực bào và các tế bào khác của hệ thực bào đơn nhân ăn được các hạt to thường là các KN vi khuẩn, các KN ký sinh trùng.

3.1.1. Các tế bào B

In vitro, tế bào B đặc hiệu với KN protein trình diện rất có hiệu quả KN cho Th. In vivo các tế bào B hoạt động như các APC nhất là khi nồng độ KN thấp, do sIg của nó có ái tính cao với KN. Chức năng trình diện KN của tế bào B đặc biệt quan trọng đối với các KN phụ thuộc Th và đặc biệt trong các đáp ứng thứ phát, đáp ứng nhớ.

3.1.2. Các tế bào dendritic của lách và hạch lympho

Các tế bào này có hình dáng không đều, không thực bào, chiếm một tỷ lệ thấp (dưới 1%) trong lách và hạch. Xuất phát từ tuỷ xương các tế bào này có lẽ có liên quan đến các thực bào đơn nhân, có khả năng trình diện KN protein cho Th, trình diện KN ghép của mình cho các tế bào T dị gen vì các tế bào dendritic là các tế bào mang KN ghép chủ yếu, nên kích thích mạnh các tế bào lympho trong nuôi cấy hỗn hợp.

3.1.3. Các tế bào Langerhans

Là các tế bào thượng bì đặc hiệu có hình thái của tế bào dendritic của lách và hạch, xuất phát từ tuỷ xương, có CD1+ và có hạt Birbeck trong bào tương, là các tế bào có khả năng gây quá mẫn do tiếp xúc.

3.1.4. Các tế bào nội mạc mạch ở người

Biểu lộ các phân tử MHC lớp II có thể tương tác với Th và có thể có vai trò quan trọng trong các đáp ứng MD tế bào ở ngoại vi.

Bẩm sinh, các tế bào kể trên đều biểu lộ các phân tử MHC lớp II. Nhiều tế bào khác có thể được cảm ứng biểu lộ các phân tử lớp II với IFN gamma (ví dụ các tế bào thượng bì, tế bào glial, tế bào đệm, tế bào nội mạc tĩnh mạch...). Có thể đáp ứng MD với tế bào Th hoạt hóa ở chỗ có KN vào cơ thể sẽ làm các tế bào Th tăng sản xuất IFN γ và sẽ làm tăng sự biểu lộ các phân tử lớp hai trên các APC thường trú và trên cả tế bào

nội mạc, tế bào đệm mà trong điều kiện bình thường các tế bào này không trình diện được KN do thiếu phân tử MHC.

IFN γ làm tăng biểu lộ các phân tử MHC lớp II là một cơ chế khuếch đại quan trọng cho đáp ứng qua trung gian các tế bào T, trong đó Th là tế bào bản lề.

3.2. CÁC TẾ BÀO TRÌNH DIỆN KN NỘI SINH CHO TẾ BÀO TC-CD8+

Do hầu hết các tế bào có nhân đều biểu lộ các phân tử MHC lớp I trên màng nên chúng đều là các APC để trình diện KN protein lạ, nội sinh cho các Tc, là các tế bào cũng có biểu lộ các phân tử lớp I và hoạt tính bị giới hạn trong các phân tử lớp I. Có thể xem các APC của Tc như các tế bào đích của CTL. Đây là một cơ chế để kháng virus quan trọng. Các cytokin của tế bào lympho T như IFN γ , TNF, làm tăng sự biểu lộ các phân tử lớp II trên bề mặt tế bào nên các cytokin này khuếch đại sự tương tác giữa các Tc và tế bào đích. Chúng ta sẽ trở lại vấn đề này sau.

4. SỰ TRÌNH DIỆN CÁC KN PROTEIN NGOẠI BÀO KẾT HỢP VỚI CÁC PHÂN TỬ MHC LỚP II

4.1. TÓM BẮT VÀ XỬ LÝ CÁC KN PROTEIN NGOẠI BÀO

KN protein trước tiên được gắn vào các APC. Tùy loại APC, cách tóm bắt KN cũng theo nhiều cách khác nhau và tính hiệu quả cũng như tính đặc hiệu của sự tóm bắt cũng khác nhau. Đại thực bào và các tế bào dendritic tóm bắt được nhiều loại KN khác nhau với tính đặc hiệu thấp hay không đặc hiệu. Tuy chưa biết được tất cả các phân tử làm nhiệm vụ tóm bắt các KN này nhưng đã nhận dạng được một số các phân tử tóm bắt KN, đưa KN vào bên trong tế bào như:

- Các thụ thể đặc hiệu cho Fc gamma (Fc của IgG)
- Các thụ thể với C3b.

Hai loại thụ thể này tóm được các KN đã opsonin hóa và đưa vào bên trong tế bào. Do đó các đáp ứng thứ phát chỉ cần các liều KN thấp hơn các đáp ứng nguyên phát.

- Các Ig trên bề mặt các tế bào B là các receptor KN đặc hiệu, có thể tóm bắt các KN có nồng độ rất thấp. Trong vài phút, sau khi các APC đã bắt giữ KN (do thực bào hay do các receptor đặc hiệu), KN sẽ được đưa vào các nang endosome bên trong tế bào. Các APC cũng có thể ẩm bào để hút các protein hòa tan (kích thước nhỏ <1 μ m) vào các endosome này. Tiếp sau đó các KN sẽ được xử lý. Đặc điểm của hiện tượng xử lý là: phụ thuộc thời gian và sự chuyển hóa nội bào.

Thí nghiệm chứng minh: cho APC tiếp xúc một thời gian ngắn với KN protein (như OA - albumin lòng trắng trứng) rồi thử nghiệm khả năng kích thích các tế bào T đặc hiệu OA sẽ thấy có đáp ứng đặc hiệu. Nếu làm APC trở về chuyển hóa bằng cách cố định các tế bào APC (trước khi tiếp xúc với OA) với hóa chất sẽ thấy không có đáp ứng của tế bào T. Các tác giả đã xác định rằng ít nhất phải có từ 1-3 giờ cho đại thực bào tiếp xúc với KN trước khi cố định thì mới có đáp ứng đặc hiệu. Đó là thời gian cần thiết để APC xử lý KN và cùng MHC lớp II trình diện KN lên bề mặt. Việc xử lý KN cũng bị ức chế khi giữ các APC ở nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ sinh lý hay khi ta cho thêm các chất ức chế chuyển hóa như azide hay bằng cách cố định các APC khi thời gian tiếp xúc KN chưa đầy 1 giờ.

Một số đặc điểm khác của hiện tượng xử lý KN:

- + Nó xảy ra trong khu vực acid của nội bào: các chất làm tăng pH của các nang acid nội bào như chloroquin, clorua ammon là các chất ức chế mạnh sự xử lý KN.

- + Các protease tế bào cần cho xử lý KN. Các chất ức chế protease ức chế sự trình diện KN của APC. Nhiều protease hoạt động tối thuận ở pH acid, do đó việc xử lý KN xảy ra tốt nhất ở các endosome acid.

- + Các đoạn peptid do xử lý KN sinh ra (tuy cấu trúc peptid vẫn giữ như nguyên ủy, vì thế nên được gọi là KN ngoại bào) phải được kết hợp với các phân tử MHC lớp II và được trình diện trên các tế bào APC thì tế bào T mới nhận biết và hoạt hóa được.

- + Cũng có khi chỉ 1 số KN không cần phải có protease xử lý khi đoạn cuối của nó (chưa gấp cuộn lại) móc được ở rãnh gần peptid của phân tử MHC. Ví dụ như fibrinogen. Với các phân tử 30kD, như thế có thể vẫn được trình diện dù là các APC đã bị cố định, nghĩa là không có quá trình xử lý KN ở đây. Đầu tận cacboxyl của protein này có chứa một đoạn ái nước, nhưng cũng chưa nhận dạng rõ các cấu trúc có khả năng gắn các protein chưa xử lý với các phân tử MHC. Nhưng nói chung thì các tế bào T chỉ nhận biết được các peptid thẳng, do đó đa số KN phải được xử lý trước khi trình diện, đặc biệt các KN có hình cấu phức tạp như cytocrom C, OA, myoglobin, lysozyme...

Lipid và các polysaccarid không thể xử lý đến dạng kết hợp được với các phân tử MHC nên không được các tế bào T nhận biết, không gây được các đáp ứng MD tế bào.

Các loại tế bào APC khác nhau có khả năng vẫy bắt KN khác nhau. Khả năng xử lý khác nhau là do số lượng các protease, loại protease khác nhau và do bản chất KN khác nhau nên các peptid sinh ra sẽ khác nhau.

4.2. SỰ KẾT HỢP CÁC PEPTID MỚI SINH VỚI CÁC PHÂN TỬ MHC LỚP II

Sau khi KN đã bị cắt nhỏ thành các peptid thẳng, nó tích tụ lại trong các nang endosome sát màng tế bào. Các phân tử MHC lớp II được tổng hợp và vận chuyển đến bề mặt tế bào trong các nang sau bộ máy golgi. Các nang này cắt ngang qua các endosome có chứa các peptid KN nên peptid và phân tử MHC gặp nhau và nối với nhau không đồng hóa trị. Các phức hợp peptid - MHC sau đó được chuyển đến bề mặt tế bào và biểu lộ trên đó.

Người ta chưa rõ tại sao các KN chỉ được giáng hóa đến peptid sinh MD mà không bị phân rã hoàn toàn dưới tác dụng của enzyme tiêu protein, và tại sao các peptid này không đi vào khu vực của các lysozym ? Có thể là khi các peptid đã kết hợp với các phân tử MHC sẽ trở với enzyme tiêu protein (đã chứng minh in vitro). Nếu không có các phân tử MHC thì các peptid này sẽ bị thủy phân hoàn toàn thành acid amin.

Tóm lại có thể khái quát rằng sự xử lý KN protein ngoại bào gồm các bước sau:

- Đưa các KN protein lạ ở ngoại môi vào trong APC
- Xử lý các KN này trong các endosome acid, sinh ra các đoạn peptid nhỏ còn khả năng sinh MD, nhưng vẫn giữ nguyên cấu trúc peptid ban đầu.
- Gắn các peptid vào các phân tử MHC lớp II bên trong các APC.

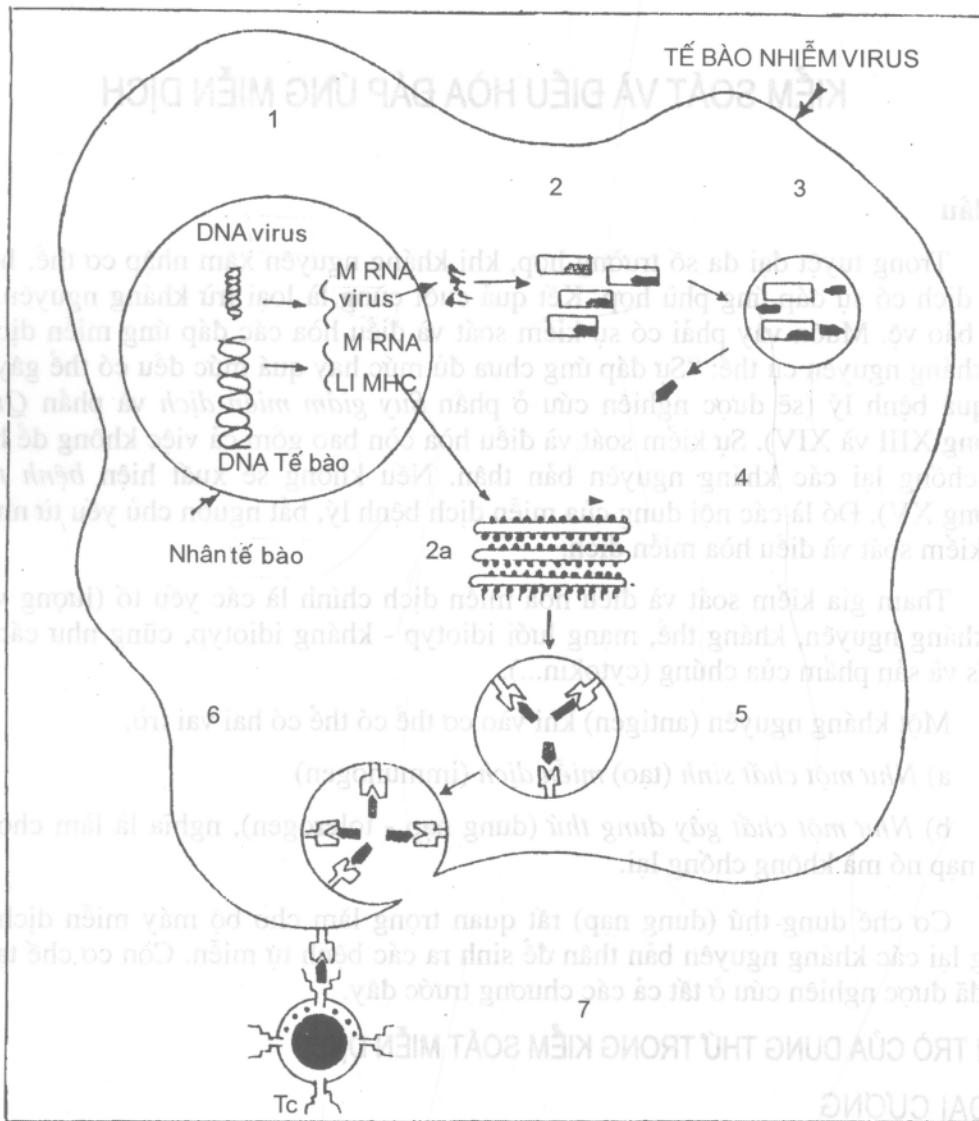
- Biểu lộ các phức hợp peptid-phân tử MHC lên bề mặt tế bào APC.

- Tế bào T có TCR nhận biết đặc hiệu các phức hợp peptid-MHC. Do số lượng có hạn của các alen MHC nên tính đặc hiệu của phân tử MHC thấp hơn của TCR. .

5. SỰ TRÌNH DIỆN CÁC KN NỘI SINH KẾT HỢP VỚI CÁC PHÂN TỬ LỚP I

Như đã giới thiệu là các tế bào Tc CD8+ nhận biết các KN protein được tổng hợp nội sinh kết hợp với các phân tử MHC lớp I, biểu lộ trên bề mặt tế bào APC. Có thể hiểu KN nội sinh là các loại KN lai, là các protein có nguồn gốc virus, các tự KN và các KN ung thư. Do đó các Tc là các tế bào chủ yếu và có thể rất quan trọng trong việc phá huỷ các tế bào ung thư.

Về cơ bản sự gắn peptid với các phân tử lớp I giống như sự gắn với các phân tử lớp II. Mỗi một phân tử lớp I có rãnh gắn phù hợp với peptid thẳng, dài từ 10-20 acid amin. Các peptid khác nhau có thể gắn trên cùng một vị trí trên phân tử MHC lớp I và tranh giành nhau để trình diện. Bất kỳ một phân tử peptid nào cũng có thể gắn với các phân tử MHC lớp I hay lớp II. Không có cấu trúc riêng của peptid để gắn với lớp I hay lớp II. Có lẽ là sự gắn peptid với lớp I hay lớp II là do sự kết hợp xảy ra ở khu vực nội bào nào. Nhiều công trình đã chứng minh rằng: Các KN nội sinh được tổng hợp trong APC đi qua các khu vực khác với các KN ngoại sinh, tuy chưa rõ vị trí nội bào mà các KN to bị cắt thành các peptid nhỏ trước khi kết hợp với các phân tử MHC lớp I.



Hình VIII.6. Con đường trình diện kháng nguyên nội sinh của phân tử MHC lớp I.

1. Sự sao chép gen lớp I và gen virus

2. Sự tổng hợp protein virus trong bào tương

3. Xử lý protein virus (tiêu, phân cắt)

4. Vận chuyển peptid virus đã xử lý đến lưới nội nguyên sinh; kết hợp các phân tử lớp I mới tổng hợp.

5. Vận chuyển peptid-MHC qua bộ máy golgi trong các nang.

6. Hòa nang với màng bào tương.

7. Giới thiệu phức peptid-MHC với tế bào Tc có CD8+

CHƯƠNG IX

KIỂM SOÁT VÀ ĐIỀU HÒA ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH

Mở đầu

Trong tuyệt đại đa số trường hợp, khi kháng nguyên xâm nhập cơ thể, hệ thống miễn dịch có sự đáp ứng phù hợp. Kết quả cuối cùng là loại trừ kháng nguyên, cơ thể được bảo vệ. Muốn vậy phải có sự kiểm soát và điều hòa các đáp ứng miễn dịch trước một kháng nguyên cụ thể: “Sự đáp ứng chưa đủ mức hay quá mức đều có thể gây những hậu quả bệnh lý (sẽ được nghiên cứu ở phần *Suy giảm miễn dịch* và phần *Quá mẫn* (chương XIII và XIV). Sự kiểm soát và điều hòa còn bao gồm cả việc không để hệ miễn dịch chống lại các kháng nguyên bản thân. Nếu không sẽ xuất hiện *bệnh tự miễn* (chương XV). Đó là các nội dung của miễn dịch bệnh lý, bắt nguồn chủ yếu từ những rối loạn kiểm soát và điều hòa miễn dịch.

Tham gia kiểm soát và điều hòa miễn dịch chính là các yếu tố (lượng và chất) như kháng nguyên, kháng thể, mạng lưới idiotyp - kháng idiotyp, cũng như các tế bào Th, Ts và sản phẩm của chúng (cytokin...).

Một kháng nguyên (antigen) khi vào cơ thể có thể có hai vai trò:

- a) *Như một chất sinh (tạo) miễn dịch* (immunogen)
- b) *Như một chất gây dung thứ* (dung nạp - tolerogen), nghĩa là làm cho cơ thể dung nạp nó mà không chống lại.

Cơ chế dung thứ (dung nạp) rất quan trọng làm cho bộ máy miễn dịch không chống lại các kháng nguyên bản thân để sinh ra các bệnh tự miễn. Còn cơ chế tạo miễn dịch đã được nghiên cứu ở tất cả các chương trước đây.

1. VAI TRÒ CỦA DUNG THỨ TRONG KIỂM SOÁT MIỄN DỊCH

1.1. ĐẠI CƯƠNG

Bình thường tuyệt đa số kháng nguyên bản thân là các chất gây dung thứ hay “dung thứ nguyên” (tolerogen), các kháng nguyên có thể là chất gây miễn dịch hay gây dung thứ tùy theo bản chất dạng lý hóa, liều lượng, miễn cảm và đường vào của chúng. Như ta biết, tuyệt đa số trường hợp, chúng là chất sinh miễn dịch (Immunogen). Do vậy có những kháng nguyên tùy theo dạng của chúng, chúng có thể là chất sinh miễn dịch lúc này và là chất sinh dung thứ lúc khác.

Nếu cơ thể liên tiếp nhận kháng nguyên sinh miễn dịch thì các đáp ứng (thứ phát) càng về sau càng mạnh. Ngược lại, cơ thể tiếp xúc với kháng nguyên ở dạng sinh dung thứ (tolerogen) thì một mặt miễn dịch đặc hiệu bị ức chế, mặt khác nếu đưa liên tiếp kháng nguyên đó nhưng ở dạng sinh miễn dịch thì sự ức chế trên vẫn tiếp tục xảy ra. Trong khi các lympho bào đặc hiệu không được hoạt hóa thì những lympho bào khác

vẫn đáp ứng bình thường với các kháng nguyên sinh miễn dịch khác. Dòng lympho bào bị ức chế với một kháng nguyên gây dung thứ, không nhất thiết phải chết hẳn mà chỉ bị ức chế, nghĩa là vẫn còn tiềm năng đáp ứng miễn dịch với kháng nguyên đó.

Như vậy, sự bất hoạt đặc hiệu lympho bào trước một kháng nguyên là đặc tính chung của mọi loại dung thứ khác nhau. Dung thứ với kháng nguyên bản thân và kháng nguyên lạ có thể có cùng một cơ chế.

Thí nghiệm Medawar (1953): một dòng chuột thuần chủng lúc còn sơ sinh nhận tế bào lách của một dòng chuột khác sẽ không có đáp ứng miễn dịch, vì hệ miễn dịch còn quá non trẻ. Khi chuột trưởng thành, nó vẫn hoàn toàn không đáp ứng khi nhận kháng nguyên (thực chất là kháng nguyên hòa hợp mô) của dòng chuột khác ấy - thể hiện bằng mảnh da ghép không bong vảy vĩnh viễn.

Các thí nghiệm về sau cho thấy: dù là gây dung thứ hay gây đáp ứng miễn dịch thì kháng nguyên cũng qua con đường tương tác với các phân tử nhận kháng nguyên, tức sIg của tế bào B và TCR của tế bào T (trong giới hạn các phân tử MHC). Kết quả đưa đến dung thứ hay hoạt hóa đều phụ thuộc vào giai đoạn phát triển của dòng lympho đặc hiệu (còn non hay đã chín) và bản chất của kháng nguyên. Cũng như đáp ứng miễn dịch, dung thứ với một kháng nguyên là hiện tượng thu được trong quá trình sống của cá thể.

Cơ chế chung của dung thứ là:

(1) *Hoặc kháng nguyên làm chết dòng tế bào đặc hiệu*, dễ xảy ra ở một giai đoạn nhất định trong quá trình biệt hóa dòng đó (từ non đến già)

(2) *Hoặc kháng nguyên gây ra sự trơ (vô cảm)*, không còn cảm ứng của dòng tế bào.

1.2. CƠ CHẾ DUNG THỨ TẾ BÀO T

Dung thứ tế bào T có vai trò duy trì sự dung thứ vĩnh viễn với các kháng nguyên của bản thân. Có hai cơ chế: loại trừ clon (dòng) và vô cảm dòng.

1.2.1 Các clon Tc và Th tự phản ứng với KN bản thân thường bị chết ở tuyến ức ở giai đoạn trưởng thành biệt hóa, do vậy loại Tc, Th này bị loại trừ vĩnh viễn. Nếu thuộc loại phản ứng với KN có hai trường hợp: những kháng nguyên của bản thân, nếu không có mặt ở tuyến ức thì clon tương ứng không bị loại trừ, sau này sẽ có thể gây bệnh tự miễn chống lại các kháng nguyên trên trong những dịp có điều kiện tiếp xúc. Trường hợp khác là nhiều clon dù tiếp xúc với kháng nguyên ở giai đoạn sớm, vẫn không bị loại trừ, nhưng kháng nguyên đó vẫn dung thứ nhờ cơ chế gây vô cảm, kéo dài. .

1.2.2. Cơ chế vô cảm

Cơ chế vô cảm đã được chứng minh in vitro. Thí nghiệm cho thấy dù kháng nguyên (qua đại thực bào) đã kết hợp với MHC lớp II vẫn đòi hỏi các kích thích dịch thể (do chính đại thực bào sinh ra, ví dụ IL -1) mới hoạt hóa được các Th. Sự vô cảm xảy ra với Th trước một kháng nguyên nếu đại thực bào không tạo ra được kích thích dịch thể khi trình diện kháng nguyên đó. Sự vô cảm này có thể từ giai đoạn Th biệt hóa ở tuyến ức là đặc hiệu với kháng nguyên cơ thể (và ngoài cơ thể) có mặt ở giai đoạn đó.

1.3. CƠ CHẾ DUNG THỨ TẾ BÀO B

Cũng theo 2 cách trên: loại trừ clon hoặc gây vô cảm nó. Việc loại trừ clon B cũng xuất hiện khi nó trưởng thành và biệt hóa ở tủy xương, nếu tiếp xúc với kháng nguyên. Ở giai đoạn non, tế bào B chỉ có sIgM và rất dễ vô cảm. Khi già hơn, có cả sIgD thì nó lại có khả năng sinh miễn dịch (tạo KT). Còn tính vô cảm ở tế bào B cũng do tương tác giữa kháng nguyên và thụ thể với kháng nguyên đó gây ra. Có hai cơ chế: hoặc là kháng nguyên làm cho sIg không biểu lộ ra được, nếu tế bào B non quá, chưa đạt mức độ trưởng thành nào đó; hoặc nó trở, kể cả khi đủ cả sIg để kết hợp với kháng nguyên (cơ chế chi tiết chưa rõ).

Đã có nhiều thí nghiệm chứng minh sự tồn tại cả 2 cơ chế đối với tế bào B

2. VAI TRÒ CỦA KHÁNG NGUYÊN TRONG KIỂM SOÁT ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH

Các kháng nguyên lạ là các tín hiệu đầu tiên gây hoạt hóa tế bào lympho. Bản chất kháng nguyên có ảnh hưởng đến loại đáp ứng miễn dịch và đến cường độ của đáp ứng xảy ra.

- *Các kháng nguyên khác nhau về cấu trúc hóa học kích thích các loại đáp ứng khác nhau:* các kháng nguyên polysaccarid và lipid không gây được đáp ứng miễn dịch tế bào. Đáp ứng dịch thể chống các kháng nguyên này không phụ thuộc tế bào T, gồm chủ yếu các IgM có ái tính thấp và một vài IgG. Các vi khuẩn có vỏ bọc thường có các kháng nguyên polysaccarid và đáp ứng miễn dịch chống các vi khuẩn này có đời sống ngắn.

- *Các kháng nguyên protein* gây cả đáp ứng miễn dịch dịch thể và tế bào, gặp trong nhiễm một số vi khuẩn và đa số virus. Chúng còn gây cả miễn dịch nhớ kéo dài. Do đó một số cá thể được tiêm vaccin chủ động chống nhiều virus vẫn còn đề kháng trong nhiều năm và thường là cả đời.

- *Liều lượng kháng nguyên tiếp xúc có ảnh hưởng đến cường độ đáp ứng với kháng nguyên đó.* Các liều rất lớn hay khi tiêm nhắc lại các liều kháng nguyên nhỏ thường gây ức chế. Các lượng lớn kháng nguyên polysaccarid hay protein có các nhóm quyết định giống nhau có xu hướng gây dung thứ các tế bào B đặc hiệu kháng nguyên, ức chế sự sản xuất kháng thể. Đó là lý do tại sao các bệnh nhân bị một số nhiễm khuẩn nặng (có lượng kháng nguyên lớn) đôi khi không đáp ứng.

- *Đáp ứng miễn dịch* đối với một kháng nguyên nhất định thay đổi tùy đường vào của kháng nguyên đó. Khi đưa theo đường dưới da thường là sinh miễn dịch, kháng nguyên đưa bằng đường tiêm (tĩnh mạch) hay đường uống thường không đáp ứng là do cảm ứng sự dung thứ của tế bào T hay B, hay do kích thích các Ts đặc hiệu. Cũng có thể ở nơi kháng nguyên vào thiếu các tế bào T chín đặc hiệu, hay ngay cả khi có các tế bào T chín đặc hiệu, nhưng thiếu các phân tử MHC tương ứng, thì epitop lạ không kết hợp được với phân tử MHC để trình diện cho tế bào T.

- *Cường độ sản xuất kháng thể giảm* khi nồng độ kháng nguyên giảm. Khi mãn cảm, các tế bào đặc hiệu kháng nguyên phát triển, các tế bào miễn dịch hay các kháng thể sẽ loại bỏ kháng nguyên và sau đó đáp ứng giảm dần và tắt đi khi kháng nguyên bị

loại bỏ hoàn toàn để sẵn sàng phản ứng với các nhiễm khuẩn mới. Nếu mất cơ chế này, cơ thể sẽ tràn ngập các clon tế bào miễn dịch đặc hiệu hay sản phẩm của chúng (kháng thể hay cytokin): hiện tượng này có thể thấy trong bệnh đa u tủy xương, trong đó cơ thể mất khả năng kiểm soát sự tăng sinh lympho.

Ta có thể thanh lọc kháng nguyên bằng tiêm một lượng kháng thể thừa trong thời gian có đáp ứng miễn dịch sẽ làm giảm việc tổng hợp kháng thể và giảm số lượng các tế bào tiết kháng thể (sẽ trở lại vấn đề này sau).

3. VAI TRÒ TẾ BÀO TRONG ĐIỀU HÒA ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH

3.1. VAI TRÒ CỦA CÁC TS TRONG ĐIỀU HÒA ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH

Ts là một dưới nhóm của lympho T, khác biệt với các Th và các CTL, có chức năng ức chế giai đoạn hoạt hóa của đáp ứng miễn dịch. Trước đây người ta cho rằng ức chế miễn dịch là do clon tế bào đáp ứng bị loại trừ hay clon tế bào bị trợ (dung thứ) chứ không phải do trạng thái ức chế chức năng. Lần đầu tiên vào những năm cuối 1960, Richard Gerhson và CS đã chứng minh là có tồn tại một dưới nhóm Ts. Các tác giả đã chứng minh tác dụng ức chế miễn dịch của Ts như sau:

Mẫn cảm cho chuột với một kháng nguyên để gây được đáp ứng miễn dịch đặc hiệu. Nhưng nếu tiêm kháng nguyên này với liều lớn, trong dung dịch nước, theo đường tĩnh mạch, chuột sẽ không đáp ứng. Khi tiêm tiếp theo (dù với liều sinh miễn dịch của kháng nguyên này) nó cũng không đáp ứng. Nếu đem các tế bào lympho của các chuột không có đáp ứng, chuyển cho một con vật nhận đồng gen thì con vật nhận cũng không đáp ứng với liều kháng nguyên bình thường sinh miễn dịch đó. Sự ức chế này là đặc hiệu, vì vật nhận vẫn đáp ứng bình thường với các kháng nguyên khác. Tình trạng không đáp ứng này có thể chuyển từ cá thể này sang cá thể khác, và đã được chứng minh là do một dưới nhóm Ts đặc hiệu đảm nhiệm. Vai trò của Ts quan trọng trong các trường hợp sau:

- *Ức chế đáp ứng miễn dịch với các tự kháng nguyên đã không có sự tiếp cận với các tế bào lympho non trong quá trình biệt hóa tại tuyến ức.*

- *Có thể ức chế đáp ứng với các kháng nguyên lạ.*

Bằng thực nghiệm, nhiều tác giả đã thấy rằng sự khởi động hoạt tính của Ts là do Th, rằng Ts cũng là một dưới nhóm tế bào không thuần nhất.

Dưới đây là các phần đọc thêm (3.1.1 - 3.1.3)

3.1.1. Các tế bào cảm ứng ức chế

Các tế bào khởi động sự hoạt hóa của Ts gọi là tế bào cảm ứng ức chế. Đó là các tế bào có phenotyp của tế bào Th với CD4+. ThCD4+ là tế bào cảm ứng chung cho tất cả T và B, nên rất quan trọng. Phân tích chi tiết thấy dưới nhóm Th cũng không thuần nhất, gồm nhiều nhóm nhỏ với phenotyp và chức năng khác nhau. Có nhóm thực sự hỗ trợ đáp ứng miễn dịch dịch thể và tế bào, có nhóm cảm thụ ức chế đáp ứng. Cụ thể như:

Th CD4+ cảm ứng ức chế
(Inducer / suppressor)

UCHL1+

JRA+

LeuB+

Th CD4+ hỗ trợ miễn dịch
(Inducer / Helper)

UCHL1+

JRA-

LeuB-

(JRA : Juvenile rheumatoid arthritis, UCHL1: Tế bào nhớ CD45 Ro).

Hoặc có thể xếp loại các Th thành dưới nhóm Th1 và Th2 với chức năng khác nhau. Với bạn đọc lần đầu (y2): có thể bỏ qua nội dung này, chỉ cần nhớ Th (CD4) có 2 loại: loại cảm ứng ức chế (giúp Ts) và loại hỗ trợ đáp ứng miễn dịch.

Ts thường được cảm ứng khi tiếp xúc với các liều kháng nguyên lớn hay với các hapten đưa vào không có phụ chất hay bằng đường tĩnh mạch: Ts thường nhận biết các kháng nguyên khi thiếu các phân tử MHC của APC.

3.1.2. Ts có CD8+

Sự tăng sinh và biệt hóa của Ts lại phụ thuộc vào các ThCD4+ ở chuột nhất có các Ts đặc hiệu kháng nguyên. Ở người, tính đặc hiệu kháng nguyên của Ts chưa rõ.

Chưa xác định được vai trò của các phân tử MHC trong sự hoạt hóa các Ts. Ts có thể gắn với kháng nguyên ở dạng nguyên ủy khi thiếu APC và thiếu các kháng nguyên MHC.

3.1.3. Tác dụng ức chế có thể thông qua chất tiết của nó (yếu tố ức chế)

Yếu tố ức chế không có tính đặc hiệu kháng nguyên, nhưng có thể có cùng kháng nguyên idiotyp với bản thân tế bào T, cho nên có tác giả cho rằng yếu tố ức chế là các TCR đã hoạt hóa (bài tiết ra ở dạng hòa tan), tranh giành phức hợp kháng nguyên - phân tử MHC trên các APC của các tế bào T khác.

Các nghiên cứu dùng TCR tinh khiết chưa đem lại kết quả rõ ràng.

Dưới nhóm Ts cũng không thuần nhất, gồm nhiều nhóm nhỏ có phenotyp và chức năng khác nhau:

Ts CD8+W - và Ts CD8+W+

(W: vicia villosia là 1 loại lectin).

Ts CD8+W- chỉ các Ts không bám dính vào lectin W.

Ts CD8+W+ chỉ các Ts bám dính vào lectin W,

Ts CD8+W- có khả năng ức chế các tế bào B mạnh

Ts CD8+W+ không ức chế được đáp ứng tạo kháng thể của tế bào B mà chống lại tác dụng ức chế của Ts CD8+W-

Như thế trong dưới nhóm Ts ngoài các tế bào có chức năng ức chế, còn có cả các tế bào chống lại sự ức chế, tạo sự cân bằng (R, Brines và CS, 1988).

3.2. VAI TRÒ CỦA CÁC TẾ BÀO HỖ TRỢ TRONG ĐIỀU HÒA ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH

Từ các thí nghiệm của Miller (1962) đã thấy vai trò của các tế bào T trong đáp ứng dịch thể. Các con vật bị cắt bỏ tuyến ức không phải chỉ mất đáp ứng miễn dịch tế bào, mà còn giảm sút cả đáp ứng sinh kháng thể dịch thể. Các thí nghiệm tiếp theo của Claman rồi của chính Miller với các tế bào lympho in vitro đã xác minh vai trò của Th trong nhận biết các quyết định kháng nguyên của protein tải; còn tế bào B nhận biết các quyết định của hapten. Các tác giả dùng một kháng nguyên tổng hợp bằng cách gắn hapten DNP (dinitrophenol) với albumin bò (AB) tiêm cho nhiều con chuột thí nghiệm. Chúng đều được miễn cảm với kháng nguyên AB - DNP ấy, cụ thể là nếu lại tiêm AB - DNP vào thì có đáp ứng thứ phát mạnh. Nếu tiêm lần 2 thay vị trí của albumin bò bằng albumin trứng (OA) tức là chỉ thay đổi chất mang tải thì không thấy đáp ứng với OA - DNP. Thí nghiệm đã cho thấy rằng các Th đã nhận diện các nhóm quyết định của protein tải, còn tế bào B nhận diện hapten, đáp ứng đặc hiệu với hapten.

Tế bào Th tạo thuận lợi cho đáp ứng của tế bào B, đặc biệt của Tc, chủ yếu là thông qua các cytokin của Th (sẽ trở lại sau) và còn tạo thuận lợi cho các đáp ứng nhớ. Sự hỗ trợ của Th đặc hiệu với các isotip Ig vì các tế bào Th có receptor với các Fc của các lớp Ig khác nhau (ví dụ, các tế bào Th trong mảng Peyer cảm ứng cho các tế bào B trong mảng Peyer tiết IgA hơn là cảm ứng cho các tế bào B ở lách vì các tế bào T trong mảng Peyer có Fc α R).

Sự hỗ trợ của Th trong đáp ứng miễn dịch là đối với các kháng nguyên phụ thuộc tuyến ức.

Các tế bào hỗ trợ khác như các đại thực bào, tế bào B và tế bào dendritic đều cần thiết cho các đáp ứng miễn dịch phụ thuộc tuyến ức. Các tế bào hỗ trợ này trình diện kháng nguyên kết hợp với các phân tử MHC cho các tế bào T mà hoạt tính giới hạn trong các phân tử MHC cùng lớp với các APC. Chúng sản xuất các đồng kích thích tố làm tăng sinh và hoạt hóa các tế bào T và B tương ứng. Do đó khi thiếu các tế bào hỗ trợ sẽ gây suy giảm miễn dịch hay dung thứ. Tiêm vacxin dưới da hay trong da chung với phụ chất để tập trung các đại thực bào về nơi kháng nguyên vào cơ thể gây ra các đáp ứng miễn dịch hệ thống có hiệu quả nhất. Một số vi khuẩn trong thành tế bào có chứa các phụ chất nên bản thân ảnh hưởng đến tip đáp ứng và cường độ đáp ứng, ví dụ muramyl dipeptid của Mycobacteria.

Các APC khác nhau có thể xử lý cùng một kháng nguyên theo nhiều cách khác biệt với các peptid có nhiều epitop. Do đó, các tip APC khác nhau có thể ảnh hưởng đến tính đặc hiệu của đáp ứng miễn dịch đối với các kháng nguyên có nhiều nhóm quyết định, tuy rằng tính đặc hiệu chủ yếu của đáp ứng vẫn là do lympho đáp ứng quyết định.

4. VAI TRÒ KHÁNG THỂ

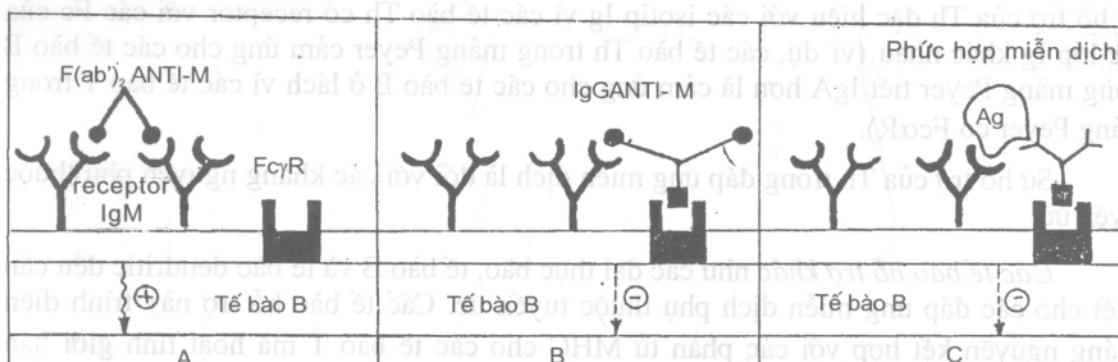
4.1. ĐIỀU HÒA ẨM TÍNH NGƯỢC CỦA KHÁNG THỂ

Các kháng thể được sản xuất khi có kích thích kháng nguyên có khả năng ức chế các đáp ứng sinh kháng thể tiếp theo với cùng kháng nguyên đó.

Ví dụ: nếu tiêm cho súc vật một lượng kháng thể đặc hiệu ngay trước khi miễn dịch với kháng nguyên đó hay trong thời gian xảy ra đáp ứng đặc hiệu thì sự sản xuất kháng thể bị giảm. Đó là hiện tượng điều hòa âm tính ngược của kháng thể, kháng thể có thể điều hòa cả đáp ứng miễn dịch dịch thể và tế bào. Cơ chế điều hòa âm tính ngược là:

- Thanh lọc kháng nguyên bằng hiện tượng thực bào các phức hợp miễn dịch: kháng thể trung hòa kháng nguyên, loại trừ kháng nguyên, nên loại bỏ được kích thích khởi động cho đáp ứng miễn dịch. Nếu kháng thể là IgM hay một số dưới nhóm IgG thì sẽ hoạt hóa qua các thụ thể với Fc, với C3b có trên bề mặt các đại thực bào. Thanh lọc kháng nguyên bằng hiện tượng thực bào là một trong nhiều chức năng có hiệu lực chính của kháng thể.

- Kháng thể phóng bế các epitop kháng nguyên, không cho các epitop tiếp cận với sIg trên tế bào B, không hoạt hóa được tế bào B. Đó là tại sao có thuật ngữ kháng thể phóng bế.



Hình IX.1. Sự gắn chéo của thụ thể với IgM ở bề mặt và của thụ thể với Fc hay với phức hợp KN-KT đồng thời đưa đến sự ức chế chức năng tế bào B.

- Sự kích thích của F(ab)
- Sự ức chế của Ig kháng IgM
- Sự ức chế của phức hợp KN-KT

- Các kháng thể khi gắn với thụ thể Fc (FcR) trên tế bào B sẽ ức chế trực tiếp sự hoạt hóa của tế bào B. In vitro cũng như in vivo các phức hợp kháng nguyên với IgG đặc hiệu đều ức chế sự hoạt hóa tế bào B. Sự ức chế xảy ra khi đồng thời có các tương tác giữa kháng nguyên với F(ab)₂ của sIg trên tế bào B hay với F(ab)₂ của Ig hòa tan và các tương tác của FcIgG (Fcγ) hòa tan với Fcγ R trên cùng tế bào B đó. Điều này chỉ xảy ra với các kháng nguyên có nhiều epitop trong đó 1 epitop của kháng nguyên sẽ tham gia trong phân tạo phức hợp miễn dịch với kháng thể và epitop khác sẽ gắn với sIg trên tế bào B đặc hiệu. Còn Fc tự do sẽ gắn với FcR trên cùng tế bào B đó. Hiện tượng tương tự có thể thấy với kháng thể anti - Ig khi cho tiếp xúc với sIg trên tế bào B, kháng thể

này có vị trí gắn với sIg ở $F(ab)_2$ còn đuôi Fc thì gắn với FcR của tế bào B đó nên sẽ ức chế sự hoạt hóa của tế bào B. Tế bào B chỉ bị kích thích bởi đoạn $F(ab)_2$ của phân tử anti - Ig hay bởi nguyên phân tử anti - Ig, và khi Fc không được gắn với FcR trên tế bào B. Sự tương tác của phức hợp miễn dịch hay của anti - Ig với FcT có thể ức chế sự sản sinh các chất truyền tin thứ hai nội bào, gây ức chế đáp ứng của tế bào B.

Vậy kháng thể ức chế ngược sự sản xuất kháng thể là thông qua vai trò ức chế chính của FcT hoạt động trên tế bào B.

Các phức hợp miễn dịch có thể điều hòa đáp ứng của tế bào T.

Các phức hợp miễn dịch có thể ức chế sự hoạt hóa của Th hay cảm ứng các Ts đặc hiệu. Các tác giả còn chứng minh rằng một số tế bào T ngoại vi của người, có biểu lộ các receptor với Fc γ và Fc μ (FC γ R và Fc μ R) hay có thể gây biểu lộ các receptor của Fc với các isotip Ig khác nhau bằng cách cho tiếp xúc với các Ig đó in vivo hay in vitro. Do đó các kháng thể hay các phức hợp miễn dịch cũng có tiềm năng tương tác với các tế bào T.

Các kháng thể có thể cảm ứng 1 mạng lưới idiotyp - antidiotyp để điều hòa đáp ứng miễn dịch dịch thể và tế bào (sẽ trở lại sau).

Các phức hợp miễn dịch có thể làm rối loạn sự sản xuất các cytokin. Ví dụ các đại thực bào khi tiếp xúc với các phức hợp miễn dịch, có thể sản xuất một chất chống các receptor của IL-1 (anti - IL1R), chất này cạnh tranh với IL-1 để gắn vào các IL-1R gây ức chế đáp ứng miễn dịch, giảm sản xuất IL-2...

Điều hòa âm tính ngược của chính kháng thể đặc hiệu là một ví dụ xuất sắc của tự điều hòa đáp ứng miễn dịch đặc hiệu. Một ứng dụng thực tiễn có hiệu quả của tự điều hòa bằng kháng thể là trong phòng bệnh tan máu do Rh. Bệnh Rh xảy ra ở con các bà mẹ không có kháng nguyên Rh trong hồng cầu Rh- và cha thì có kháng nguyên Rh+. Máu phôi có Rh+ đi vào tuần hoàn mẹ (trong thời gian có thai, đặc biệt trong lúc sinh) được hệ miễn dịch của mẹ Rh- nhận biết, sản xuất các kháng thể anti - Rh và tạo tăng dần sau nhiều lần có thai liên tiếp. Trong thời gian có thai các kháng thể này của mẹ qua rau, vào vòng tuần hoàn của phôi, gắn vào hồng cầu phôi gây tan máu (có sự tham gia của C'). Mức độ bệnh càng trầm trọng sau nhiều lần có thai và có thể gây chết thai. Để ngăn cản bệnh, người ta tiêm cho người mẹ một lượng kháng thể anti - Rh lớn ngay sau mỗi lần đẻ để gắn vào hồng cầu Rh+ của thai, ức chế đáp ứng miễn dịch của người mẹ với kháng nguyên Rh+ có trong hồng cầu thai và sẽ ngăn cản hoàn toàn sự phát triển của bệnh.

4.2. IDIOTYP VÀ MẠNG LƯỚI IDIOTYP - ANTIIDIOTYP TRONG ĐIỀU HÒA MIỄN DỊCH

Sự khám phá đầu tiên ra idiotyp là từ các nghiên cứu chứng minh rằng cơ thể sản xuất một kháng thể để chống một Ig nhất định. Kháng thể chỉ nhận biết được Ig đó nhưng không nhận biết được các Ig khác ngay cả các Ig của cùng loài hay Ig của các dòng thuần chủng. Như thế các anti - idiotyp chỉ nhận biết đặc hiệu vị trí kết hợp kháng nguyên của phân tử Ig đã miễn cảm, chỉ kết hợp với idiotyp đặc hiệu và chỉ có ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch đặc hiệu (xem chương 3).

Các nguyên lý trên có thể áp dụng cho tất cả các idiotyp trên sIg của tế bào B và idiotyp trên TCR của tế bào T, vì tất cả các receptor kháng nguyên đều có các idiotyp. Các idiotyp có thể kích thích sự sản xuất các kháng thể anti - idiotyp và các tế bào T anti - idiotyp đặc hiệu với nhóm quyết định của idiotyp.

Bạn đọc mới làm quen MDH (Y2) chỉ cần biết: để chống một kháng nguyên, cơ thể sinh ra kháng thể (1). Nhưng kháng thể (1) lại có vùng “cực kỳ thay đổi” (lạ đối với cơ thể), do đó nó bị kháng thể (2) chống lại. Kháng thể (2) là kháng thể anti idiotyp mà tác giả muốn nói.

4.2.1. Chức năng điều hòa đáp ứng miễn dịch của mạng lưới idiotyp

1974 Niels Jerne đã được giải thưởng Nobel về việc nghiên cứu đã đánh giá chức năng điều hòa mạng lưới idiotyp (anti idiotyp) và được gọi tên là giả thuyết mạng lưới. Jerne nêu lên rằng một kháng nguyên kích thích một đáp ứng của tế bào lympho T hay B đặc hiệu, đồng thời cũng gây một sóng đáp ứng bổ cứu anti idiotyp. Đó cũng chính là các tự kháng thể chống idiotyp của mình. Các tế bào T kháng idiotyp cũng có thể nhận biết các quyết định idiotyp trên sIg của tế bào B hay các idiotyp luân chuyển, đã được xử lý, rồi trình diện kết hợp với các phân tử MHC trên chính các tế bào B đã sản xuất ra nó.

Theo giả thuyết mạng lưới, hệ miễn dịch duy trì được trạng thái bền vững là do tương tác giữa idiotyp và anti idiotyp. Khi kháng nguyên vào cơ thể, cân bằng này bị rối loạn: người ta phát hiện được đáp ứng miễn dịch. Muốn nói rằng mạng lưới idiotyp có tác dụng điều hòa đáp ứng miễn dịch phải chứng minh được hai điều:

(a) Có sự sản xuất các kháng thể anti idiotyp sau miễn cảm với một kháng nguyên lạ.

(b) Có tác dụng điều hòa của kháng thể anti idiotyp trên đáp ứng với kháng nguyên lạ.

Thí nghiệm sau đây chứng minh sự sản xuất các anti idiotyp sau miễn cảm với kháng nguyên lạ (phần đọc thêm).

+ Phosphorylcholine (PC) có trong thành tế bào nhiều loại vi khuẩn. 95% chuột nhắt BALB/C sản xuất được kháng thể chống PC do tế bào B có biểu lộ gen V này. Ngẫu nhiên người ta gây được ở chuột BALB/C 1 myeloma đơn dòng B do hóa chất gọi là TEPC 15 (viết tắt là T15) là do biến chuyển ác tính 1 clon tế bào B đặc hiệu trội với PC, sản xuất kháng thể chống PC có idiotyp T15. Do việc phân lập các Ig đơn clon có idiotyp T15 dễ dàng nên có thể tiến hành sản xuất các kháng thể anti idiotyp này để đo nồng độ T15 sau miễn cảm với PC hoặc để gây rối loạn sản xuất idiotyp T15 sau miễn cảm với PC. Kết quả nghiên cứu cho thấy:

- Khi tiêm anti T15 cho chuột BALB/C sẽ ức chế kháng thể chống PC (tức ức chế sản xuất idiotyp T15) có lẽ do kháng thể anti T15 gắn với các tế bào B đặc hiệu PC là các tế bào có idiotyp T15 trên receptor với kháng nguyên PC. Trong các hệ thống

thí nghiệm khác các kháng thể anti - idiotyp có thể hoặc tăng cường hoặc ức chế đáp ứng miễn dịch.

- Khi mẫn cảm chuột BALB/C với PC sau vài ngày sẽ thấy tăng sinh các tế bào B đặc hiệu có biểu lộ idiotyp T15 và sẽ tiết các kháng thể có idiotyp T15 chống PC. Nhưng khi số lượng các tế bào B tiết anti T15 tăng lên thì tế bào B đặc hiệu chống PC (tế bào có idiotyp T15) trong lách giảm xuống. Các kết quả nghiên cứu đó đã chứng minh rằng trong một súc vật để chống lại một kháng nguyên lạ, thì đồng thời có thể hoạt hóa các tế bào lympho có idiotyp T15 và cả tế bào lympho có anti - idiotyp T15 bổ cứu.

4.2.2. Tương tác idiotyp - antiidiotyp cũng xảy ra với tế bào T

Đem chia đôi tế bào T ở máu ngoại vi của một cá thể X làm hai phần: 1/2 số lympho T (X) được cấy với các lympho của các cá thể Y đã chiếu xạ của cùng một loài. Các tế bào T (X) tăng sinh và blast hóa có idiotyp mới để chống lại kháng nguyên MHC lớp II dị gen của cá thể Y. Nếu đem cấy các tế bào blast T (X) này cho 1/2 số T (X) còn lại, chúng lại sẽ gây tăng sinh cho các T (X), trong 1/2 số còn lại này có một quần thể có thể nhận biết các idiotyp của chính các T (X) đã blast hóa tăng sinh do kháng nguyên MHC dị gen Y kích thích (do chúng có các anti - idiotyp bổ cứu với T (X))

Chứng minh tác dụng điều hòa đáp ứng miễn dịch của anti - idiotyp:

+ Khi có tương tác của các tế bào T idiotyp và anti idiotyp bổ cứu thì xảy ra đáp ứng miễn dịch.

+ Hoạt hóa đa clon tế bào T (ví dụ với Con - A) rồi phân tích bằng pha loãng giới hạn để có một số tế bào đáp ứng với kháng nguyên đặc hiệu. Trong các lỗ giếng cấy có ít tế bào T, tần số đáp ứng đặc hiệu xấp xỉ 1%. Khi tăng số lượng tế bào T trong mỗi giếng thì đáp ứng với kháng nguyên lạ lại bị giảm thấp rõ rệt. Có thể là khi có nhiều tế bào trong giếng cấy thì đồng thời có mặt cả tế bào đáp ứng đặc hiệu với idiotyp mới và cả tế bào ức chế đáp ứng với anti - idiotyp. Trong các giếng có ít tế bào cấy có thể ngẫu nhiên là không có tế bào ức chế với anti - idiotyp đặc hiệu.

4.2.3. Các loại tương tác idiotyp trong điều hòa miễn dịch

Thí nghiệm đã chứng minh: kháng nguyên được mẫn cảm cho súc vật thứ nhất để có kháng thể chống kháng nguyên đó. Người ta đem tinh khiết kháng thể này và đánh số là kháng thể 1 (tức idiotyp 1). Sau đó người ta đem tiêm Id1 cho súc vật thứ hai để có kháng thể 2 (tức idiotyp 2). Người ta lại đem tinh khiết Id2 để mẫn cảm cho súc vật thứ 3 và cứ tiếp tục như thế.

Kết quả thấy rằng kháng thể 2 (Id2) chính là anti Id1: nó nhận biết idiotyp 1 có trên KT1 nhưng đồng thời cũng nhận biết được Id1 có mặt trên T3 (chính là anti Id2 tức là id3). Như vậy KT4 có tính chất giống của KT2.v.v... nhưng chỉ có một phần nhỏ của KT3 (anti Id2) là kết hợp với kháng nguyên đầu tiên. Như thế một Id có thể có nhiều phản ứng chéo với nhiều nhóm quyết định khác nhau của kháng nguyên có thể khởi động các tế bào B đặc hiệu khác nhau, nên thường có một mạng idiotyp chung hay idiotyp gây phản ứng chéo để điều hòa đáp ứng miễn dịch cho đến khi nồng độ kháng

nguyên hay kháng thể giảm dần rồi trở về như lúc chưa miễn dịch, nghĩa là đáp ứng miễn dịch. Sau khi kháng nguyên bị loại trừ, mạng lưới idiotyp có thể cho phép đáp ứng miễn dịch “chạy không” trong một thời gian dài để duy trì quần thể tế bào nhớ. Các tế bào Th miễn dịch tiếp xúc với các Id chung trên các tế bào nhớ khác nhau và đặc hiệu với kháng nguyên nhất định để tăng cường nhanh chóng đáp ứng thứ phát.

Tuy vậy ý nghĩa của điều hòa idiotyp trong đáp ứng miễn dịch còn chưa rõ với các kháng nguyên có nhiều idiotyp.

5. TÁC DỤNG ĐIỀU HÒA MIỄN DỊCH CỦA CÁC CYTOKIN

Ngoài tác dụng điều hòa của các kháng nguyên, các sản phẩm Ig, TCR của tế bào miễn dịch, các tế bào Th, Ts và các tế bào hỗ trợ khác thì các cytokin do các tế bào T hoạt hóa tiết ra có thể tăng cường hay ức chế đáp ứng miễn dịch. Tác dụng của các cytokin thường là không đặc hiệu. Các cytokin có tác dụng kích thích thường gây các vòng khuếch đại để làm tăng số lượng các lympho đặc hiệu với bất kỳ kháng nguyên nào và động viên được nhiều cơ chế hiệu lực cần thiết để loại trừ kháng nguyên đó. Các cytokin thường được sản xuất liên tiếp nhau và ảnh hưởng lẫn nhau (cả về số lượng lẫn chức năng). Ví dụ nổi bật nhất về vòng khuếch đại đáp ứng miễn dịch của cytokin là tương tác hai chiều của tế bào T và đại thực bào. Tế bào Th CD4⁺ tiết IFN gamma làm tăng sự biểu lộ các phân tử MHC lớp II trên đại thực bào, làm cho các đại thực bào trở thành các APC tốt hơn, trở lại tăng cường sự hoạt hóa của các Th.

Tế bào CD4⁺ tiết IL-4 làm tăng biểu lộ các phân tử MHC lớp II trên tế bào B, làm tăng tương tác giữa các Th có cùng MHC với các tế bào B. Một số CTL hoạt tính giới hạn trong các phân tử MHC lớp I, tiết IFN gamma, LT, TNF là các cytokin làm tăng biểu lộ các phân tử MHC lớp I trong các tế bào đích, nên tăng cường tương tác giữa CTL và tế bào đích.

Các cytokin còn có tác dụng ức chế miễn dịch, TGF- β được nhiều loại tế bào tiết, kể cả tế bào T, là yếu tố ức chế miễn dịch mạnh.

6. ẢNH HƯỞNG CỦA CÁC YẾU TỐ DI TRUYỀN VÀ THẦN KINH – NỘI TIẾT ĐẾN ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH

6.1. MỘT VÀI GEN ẢNH HƯỞNG ĐẾN TÍNH ĐÁP ỨNG CHUNG THÔNG QUA CHỨC NĂNG CỦA ĐẠI THỰC BÀO

Có thể bằng cách phối, chọn lọc qua nhiều thế hệ các chủng chuột để tạo các dòng có đáp ứng kháng thể cao hay thấp hằng định, rồi so sánh các đại thực bào của hai dòng này. Đại thực bào của dòng có đáp ứng kháng thể cao khi tiếp xúc với các hạt carbon hay hồng cầu cừu sẽ giữ được nhiều kháng nguyên trên bề mặt hơn so với đại thực bào của dòng có đáp ứng kháng thể thấp. Song dòng có đáp ứng kháng thể thấp khi nhiễm *Salmonella typhimurium* sẽ có tỷ lệ sống sót cao hơn dòng kia. Các đại thực bào của dòng này cũng tái sinh listeria ít hơn dòng có đáp ứng kháng thể cao. Vậy đại thực bào có thể tăng cường hay ức chế miễn dịch. Hơn 10 cụm gen tham gia trong đáp ứng miễn dịch thì một số cụm có ảnh hưởng đến khả năng xử lý và trình diện kháng nguyên của đại thực bào.

+ Gen đáp ứng miễn dịch gắn liền với các gen Ig: chủng chuột A/J có đáp ứng với hapten pazophenylarsonate. Idiotyp của kháng thể này gây phản ứng chéo có liên quan với idiotyp ARS. Nghiên cứu phối các chủng để tạo ra được 1 chủng có khả năng di truyền idiotyp này người ta thấy rằng gen mã cho idiotyp này gắn với gen mã cho vùng hằng định của Ig trên nhiễm sắc thể, do đó người ta đã sản xuất được kháng thể đặc hiệu idiotyp. Khả năng gây các loại đáp ứng kháng thể khác nhau có thể bị giới hạn do số lượng gen V của Ig trên nhiễm sắc thể là có hạn. Song khả năng tạo kháng thể là đa dạng, nên sự suy giảm miễn dịch nhiều phần không phải do sự nghèo nàn của kho gen mã cho vùng thay đổi V của Ig. Tuy rằng đôi khi súc vật thiếu gen V sẽ không sản xuất được kháng thể tương ứng (ví dụ: súc vật không đáp ứng được với dextran là do thiếu gen Vdex)

+ Đáp ứng miễn dịch có liên quan đến phức MHC: sự phát hiện ra đáp ứng kháng thể đối với các kháng nguyên đơn giản, phụ thuộc tuyến ức do gen Ir của phức hợp MHC quyết định, đã thu hút sự chú ý của nhiều nhà nghiên cứu.

Chuột nhất có haplotip H-2^b đáp ứng tốt với (T, G) - A - L * nhưng kém với (H,G)-A-L*. Ngược lại các chuột đáp ứng kém với (T,G)-A-L lại đáp ứng tốt với (H,G)-A-L. Như thế mỗi một chủng có khả năng đáp ứng với từng kháng nguyên một, nhất là các kháng nguyên đơn giản. Mỗi gen Ir kiểm soát đáp ứng với một epitop. Không thể nào các kháng nguyên có nhiều epitop sẽ được các gen Ir phối hợp để có một đáp ứng hằng định cao hay thấp. Với các kháng nguyên như vậy thường đáp ứng liên kết với H-2 chỉ xảy ra khi liều kháng nguyên miễn cảm quá thấp, lúc này nhóm quyết định miễn dịch trội sẽ được hệ miễn dịch nhận biết. Đáp ứng miễn dịch cao hay thấp có liên quan đến gen Ir hay các phân tử MHC lớp II vì:

- Kháng nguyên phải được kết hợp với các phân tử MHC lớp II mới được trình diện, giới thiệu cho tế bào miễn dịch.

Có các tế bào Th đặc hiệu hay không? Hay do dung thứ của tế bào T vì phản ứng chéo. Các kháng nguyên lạ gần giống với kháng nguyên bản thân hoặc do các tế bào T non tiếp xúc với kháng nguyên MHC sẽ gây đáp ứng thấp hay không có đáp ứng?

Có thể có hay không có sự hoạt hóa của các tế bào Ts.

6.2. VAI TRÒ ĐIỀU HÒA CỦA HỆ THẦN KINH - NỘI TIẾT

Các mối liên quan này đã chứng minh rằng hệ miễn dịch hoạt động trong một cơ thể thống nhất.

6.2.1. Tác động của hormon và thần kinh trên tế bào miễn dịch

Các tế bào miễn dịch có receptor với nhiều hormon như: các corticosteroid, insulin, GH, oestradiol, testosterone, acetylcholin, endorphin, enkephalin. Các glucocorticoid, androgen, oestrogen, progesteron ức chế đáp ứng miễn dịch trong lúc các GH, thyroxin và insulin có tác dụng ngược lại. Khi con vật bị cắt thượng thận hay bị

* Bạn đọc mới làm quen MDH có thể bỏ qua những chữ viết tắt mà không giải thích, chỉ cần hiểu: mỗi dòng chuột có thể đáp ứng mạnh hay yếu với những kháng nguyên nhất định.

stress đều có liên quan đến sự biến đổi các tế bào tiết kháng thể. Các bệnh tự miễn có nhiều khác biệt trong các giới khác nhau.

Các cơ quan miễn dịch có các thần kinh tự động và cảm giác. Khi cắt thần kinh giao cảm của sơ sinh bằng 6-hydroxydopamin hoặc cắt bỏ thần kinh lách của trẻ - đứa trẻ sẽ tăng cường đáp ứng miễn dịch.

Dưỡng bào có liên quan với thần kinh về giải phẫu. Các yếu tố tăng trưởng thần kinh gây mất hạt dưỡng bào. Các chất P, somatostatin, VIP (peptid hoạt mạch ở ruột) ở hệ tiêu hóa sẽ ức chế sự tăng sinh lympho ở mảng Peyer, ức chế tiết prolactin sẽ ức chế hoạt tính tế bào T. Cyclosporin A ức chế chọn lọc các tế bào Th, có receptor chung với prolactin trên tế bào T.

6.2.2. Tác động của hệ miễn dịch trên hệ thần kinh - nội tiết

Sau thách thức với kháng nguyên khi kháng thể đạt đỉnh cao, nồng độ glucocorticoid cao sẽ ức chế đáp ứng miễn dịch. IL-1 (và có thể có 1 lymphokin chưa biến nữa) đã kích thích sự tổng hợp các glucocorticoid thông qua trục tuyến yên - thượng thận. Trong vùng lành vết thương có tương tác giữa các tế bào viêm và yếu tố tăng trưởng thần kinh, IL-1 cũng gây tăng yếu tố tăng trưởng thần kinh ở đoạn thần kinh hông cô lập. IL-1 và các IFN gây sốt thông qua các trung tâm điều nhiệt.

Các tương tác giữa hệ miễn dịch và hệ thần kinh - nội tiết đi theo các mạch kín.

Mạch thứ nhất liên quan đến sự tổng hợp các glucocorticoid dưới ảnh hưởng của IL-1, glucocorticoid lại ức chế ngược trở lại IL-1 và IL-2.

Mạch thứ hai liên quan đến hormon, receptor với hormon (coi như idiotyp); với anti - hormon và với anti - idiotyp (anti receptor). Mạch này có thể có liên quan đến cơ chế bệnh sinh của bệnh tự miễn và chống trực tiếp các receptor với hormon (chống receptor với acetylcholine trong bệnh nhược cơ là 1 ví dụ).

6.3. TÁC DỤNG CỦA CHẾ ĐỘ ĂN, LUYỆN TẬP, SANG CHẤN VÀ TUỔI TÁC TRÊN ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH

+ *Suy dinh dưỡng* làm giảm đáp ứng miễn dịch, sự nhạy cảm với nhiễm khuẩn tăng lên trong các cá thể suy dinh dưỡng, điều đó có thể do vệ sinh chung và vệ sinh cá nhân kém (đồng dân, giáo dục y tế đông đầy đủ), nhưng chủ yếu do teo tổ chức lympho lan rộng nhất là khi giảm 50% các Th CD4+ làm rối loạn nghiêm trọng đáp ứng miễn dịch tế bào. Đáp ứng kháng thể cũng như thực bào vi khuẩn có thể bình thường, nhưng khả năng diệt khuẩn nội bào kém. Thiếu kẽm trong chế độ ăn làm giảm hoạt tính sinh học của hormon tuyến ức và làm giảm đáp ứng miễn dịch tế bào.

+ *Tập luyện nặng* sẽ gây stress làm tăng nồng độ cortisol, catecholamin, IFN gamma, IL-1, β -endorphin, tenkephalin trong huyết tương, có thể gây giảm IgA, suy giảm miễn dịch, tăng nhạy cảm với nhiễm khuẩn.

+ *Sang chấn*, mổ xẻ đều ức chế miễn dịch, tăng nguy cơ nhiễm khuẩn. Trong căng thẳng, corticosteroid, PGE2 (được giải phóng từ tổ chức tổn thương), nội độc tố (được giải phóng từ vi khuẩn ruột)... tất cả đều gây suy giảm miễn dịch.

+ Tuổi tác cao thường giảm đáp ứng miễn dịch tế bào. Những người có tuổi thọ cao thường có chức năng miễn dịch tốt. Đáp ứng miễn dịch dịch thể không thay đổi rõ rệt khi tuổi cao, nhưng thường chỉ những người trên 40 tuổi ở vùng C_γ2 của IgG có tăng các oligosaccharid không có galactose. Điều này có liên quan gì đến mắc bệnh tự miễn cao ở người cao tuổi hay không, cũng chưa rõ.

Kết luận

Sự tiếp xúc với kháng nguyên của hệ miễn dịch đã gây ra các đáp ứng miễn dịch hay dung thứ. Sự điều hòa để cân bằng hoạt động của hệ miễn dịch, giữ hằng định nội môi, là do rất nhiều yếu tố khác nhau. Cơ chế tác dụng của chúng có thể ở pha nhận biết kháng nguyên, pha hoạt hóa các tế bào miễn dịch hay pha hiệu lực của các đáp ứng miễn dịch. Sự nhận biết kháng nguyên do lympho đặc hiệu có sự tham gia của APC và các phân tử MHC. Sự hoạt hóa tế bào miễn dịch có ảnh hưởng của tế bào hỗ trợ, ức chế, của mạng lưới idiotyp. antiidiotyp. Người ta chưa biết rõ sự điều hòa ở pha hiệu lực của đáp ứng miễn dịch. Có thể là vì hoạt tính của các sản phẩm của hệ miễn dịch có đời sống ngắn.

Như trên ta đã nói, hiểu biết về kiểm soát, điều hòa đáp ứng miễn dịch không phải chỉ có vai trò trong miễn dịch sinh lý mà còn có ích trong việc thiết kế vacxin, cho việc điều trị các bệnh lý miễn dịch như suy giảm và quá mẫn.

Phần 2: Miễn dịch học trong bệnh lý

CHƯƠNG X

MIỄN DỊCH CHỐNG NHIỄM VI SINH VẬT

Trong cuộc sống, cơ thể luôn bị đe dọa bởi rất nhiều yếu tố gây bệnh, trong đó chủ yếu là các vi sinh vật (vi khuẩn, virus, ký sinh trùng). Để tự bảo vệ, cơ thể đã sử dụng các cơ chế miễn dịch tự nhiên và miễn dịch đặc hiệu. Trong khi đó vi sinh vật cũng sử dụng nhiều hình thức để né tránh, để tồn tại và phát triển. Một cuộc đấu tranh bền bỉ, liên tục, có những lúc khốc liệt trong cơ thể chủ, nhằm loại trừ các yếu tố gây bệnh. Trong nhiều trường hợp, chính những phản ứng tự vệ này lại dẫn đến những tổn thương bệnh lý mà cơ thể phải gánh chịu.

Chúng ta lần lượt xem xét khả năng bảo vệ của cơ thể chủ, các hình thức đối phó, lẫn tránh của vi sinh vật và tìm hiểu cuộc đấu tranh giữa hai phía trong các trường hợp cụ thể như: nhiễm vi khuẩn, virus và ký sinh trùng.

1. KHÁI QUÁT VỀ CÁC CƠ CHẾ BẢO VỆ MIỄN DỊCH CỦA NGƯỜI

1.1. MIỄN DỊCH KHÔNG ĐẶC HIỆU

Khi xâm nhập vào cơ thể, hàng rào đầu tiên vi sinh vật gặp phải - đó là da và niêm mạc. Ở da với các chất như acid lactic, acid béo của mồ hôi; ở niêm mạc với các chất nhầy, sự hoạt động của nhung mao và các dịch tiết (nước mắt, nước mũi; dịch ở đường hô hấp, tiêu hóa, tiết niệu, sinh dục...) chứa nhiều lysozym, lactoperoxidase, muramidase... có tác dụng diệt khuẩn, chống viêm. Trong thực tế, có những trường hợp bị khô mắt do thiếu vitamin A mà mắt dễ bị viêm loét, hoạt tử và mù.

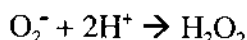
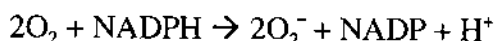
Qua được hàng rào cơ học với các dịch tiết, vi sinh vật lại lập tức gặp phải hàng rào hóa học của máu và dịch gian bào: lysozym, protein C, các thành phần của bổ thể, interferon... với sự có mặt của Ca^{++} , có tác dụng trên phế cầu trùng. Bổ thể được hoạt hóa bởi các chất hydratcarbon, polysaccharid của vi khuẩn dẫn đến chọc thủng thành vi khuẩn. Interferon từ các bạch cầu, nguyên bào sợi, lympho T và cả những tế bào đã bị nhiễm virus tiết ra có tác dụng che chở cho những tế bào chưa nhiễm, nó kích thích các tế bào sinh ra một protein phong bế quá trình sao chép mRNA của virus, nhờ vậy tế bào không nhiễm ngay cả với virus khác. Interferon còn làm tăng hoạt tính diệt virus của tế bào NK (nature killer). Trong máu và dịch gian bào vi sinh vật gặp phải một hàng rào nữa rất quan trọng trong cơ chế bảo vệ không đặc hiệu - đó là các tế bào thực bào: bạch cầu trung tính và các đại thực bào, các mảnh C3a, C5a sinh ra do kết quả của hoạt hóa bổ thể theo con đường cạnh có tác dụng co cơ trơn, dẫn mạch, tăng tính thấm thành mạch, đồng thời có tính hấp dẫn bạch cầu. Kết quả các tế bào thực bào sẽ tập trung đến nơi xuất hiện vi sinh vật. Các mảnh C3b cũng được sinh ra trong quá trình hoạt hóa bổ thể đã gắn sẵn trên yếu tố gây bệnh, làm các tế bào thực bào dễ dàng tiếp cận với phức hợp vi khuẩn - C3b thông qua các receptor của nó với bổ thể mở đầu cho quá trình thực bào. Vi khuẩn bị thực bào nằm trong một nang gọi là phagosome. Tiếp đó lysosome tiến

tới hoà màng tạo thành phagolysosom và giải phóng các chất. Đó là các enzyme tiêu của lysosom và của hạt trong bào tương bạch cầu đổ vào để tiêu hủy vi sinh vật. Khi đó bạch cầu mất hạt và vi sinh vật bị tiêu diệt. Có 2 cơ chế chính giúp tiêu diệt vi sinh vật trong phagolysosom:

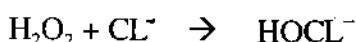
- Một là cơ chế không phụ thuộc oxy, hoạt động nhờ các enzyme trong lysosom như hydrolase acid. Chúng phân huỷ yếu tố gây viêm và cũng có thể cả tế bào thực bào khi enzyme này thoát ra khỏi phagolysosom. Những hạt trung tính trong tiểu thực bào (bạch cầu đa nhân trung tính) có chứa lysozym, lactoferrin, BPI (bacterial permeability increasing protein) có tác dụng đục thủng màng vi khuẩn, tế bào lạ ... phá huỷ chúng tương tự như phức tấn công màng (C5-C9) của bổ thể.

- Hai là cơ chế phụ thuộc oxy: quá trình thực bào theo cơ chế này thường có kèm sự bùng nổ oxy hoá do hoạt động của 3 hệ thống enzyme chính:

+ NADPH oxydase khử O_2 thành O_2^-



+ Myeloperoxydase (MPO): trong sự có mặt của Cl^- MPO khử H_2O_2 thành HOCL theo phương trình:



Các gốc oxy tự do này là chất oxy hoá, đặc biệt HOCL⁻ là chất oxy hoá mạnh có tác dụng diệt vi khuẩn hiệu quả.

+ NO synthetase: từ arginin và O_2 tạo ra NO giúp chống yếu tố gây viêm thông qua việc làm huỷ hoại protein, acid nhân ... của vi khuẩn.

Các oxydase chỉ có trong hốc thực bào do vậy chúng có tác dụng diệt các vi sinh vật ngoại bào, còn NO synthetase thì ở ngay trong bào tương của mọi tế bào có nhân có hay không có thẩm quyền miễn dịch giúp tế bào chống lại đối tượng thực bào là vi sinh vật nội bào.

Cùng tham gia thực bào, đặc biệt trong tiêu diệt virus còn có tế bào. Tế bào này có khả năng làm tan rất nhanh, trong vòng 3 - 5 phút các tế bào nhiễm virus, tế bào ung thư khi chúng tiếp xúc. Các tế bào NK tiết ra các chất đục thủng màng tế bào nhiễm, nó có cấu trúc tương tự như C9, gọi là các perforin hay cytolysin.

Với các trường hợp vật lạ là giun, sán quá to, bạch cầu không thể thực bào được thì tiêu diệt chúng chủ yếu bằng cơ chế ngoại bào do bạch cầu ái toan thực hiện. Các hạt ái toan có nhiều chất gây độc tế bào như các protein kiềm chủ yếu (Major basis protein - MBP) protein cation chủ yếu (major cationic protein MCP) các enzyme aryl sulfat B, phospholipid D và histaminase. Những chất này làm tổn thương màng tế bào kí sinh trùng. Khi hoạt hóa bạch cầu ái toan còn sinh ra các gốc oxy hoạt động do tăng cường hô hấp tế bào. Chúng cũng có các protein đục thủng màng tế bào đích như perforin của tế bào NK hay C9.

Với sự hoạt động của các cơ chế miễn dịch không đặc hiệu vừa nêu, vật lạ sẽ bị khu trú lại và bị tiêu diệt dưới dạng một ổ viêm không đặc hiệu.

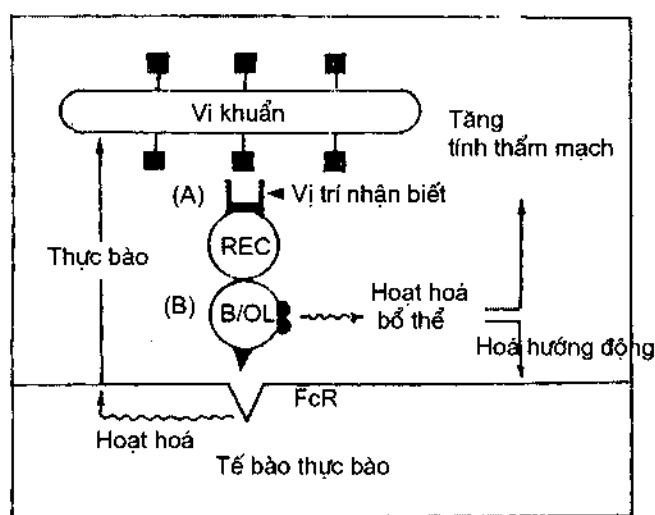
1.2. MIỄN DỊCH ĐẶC HIỆU

Thực bào là một phần quan trọng của cơ chế bảo vệ không đặc hiệu đồng thời nó cũng là khâu mở đầu của cơ chế bảo vệ đặc hiệu.

Đại thực bào sau khi xử lý vật lạ, nó trình diện các quyết định kháng nguyên (epitop) cho các tế bào có thẩm quyền miễn dịch, đó là các lympho bào T và B.

Lympho B chịu trách nhiệm cho đáp ứng miễn dịch dịch thể. Sau khi nhận biết kháng nguyên bằng các globulin miễn dịch bề mặt - sIg (surface immunoglobulin), nó chịu sự biến đổi: tăng sinh, biệt hóa với sự chọn lọc, tổ hợp các gen để sản xuất một loại globulin miễn dịch đặc hiệu cho một epitop kháng nguyên. Các tế bào cuối cùng của sự biệt hóa làm nhiệm vụ sản xuất kháng thể dịch thể đặc hiệu, đó là tế bào plasma, một số khác chuyển thành tế bào nhớ cho đáp ứng lần sau với chính kháng nguyên đó.

Các kháng thể dịch thể (Ig) với thành phần thay đổi nằm ở mảnh Fab làm nhiệm vụ nhận biết kháng nguyên, kết hợp đặc hiệu với chúng, nhờ đó mà độc tố bị trung hòa, vi khuẩn bị ngưng kết; chúng không bám dính, phát triển và xâm nhập được vào cơ thể (ở niêm mạc), đó là vai trò của IgA.



Hình X.1. Chức năng phân tử Ig

- Phân thay đổi (v) trên Fab nhận biết kháng nguyên (a)

Phân hằng định (c) với chức năng sinh học hoạt hoá bổ thể và tế bào thực bào (b)

Phần Fc làm nhiệm vụ kết hợp với những phân tử hoặc tế bào khác để thực hiện được những chức năng có hiệu quả như: IgG, IgM, hoạt hóa bổ thể theo con đường cổ điển làm ly giải tế bào lạ, chúng còn giúp các tế bào thực bào như bạch cầu trung tính, đại thực bào và tế bào NK thực bào tốt hơn nhờ hiện tượng opsonin hóa hay độc qua trung gian tế bào ADCC (antibody - dependent cell mediated cytotoxicity) thông qua các receptor của nó với Fc và C'. IgE gắn trên tế bào ái kiềm, sau khi kết hợp đặc hiệu với kháng nguyên, nó sẽ làm tế bào này hoạt hóa và các chất hoạt mạch được giải phóng như: serotonin, histamin... làm co cơ trơn, dẫn mạch, tăng tính thấm thành mạch, như

tác dụng của C3a và C5a. Kết quả các kháng thể đặc hiệu, các tế bào thực bào sẽ tập trung đến nơi có vật lạ và tiêu diệt chúng.

Lympho T với các receptor bề mặt TcR (T cell receptor) nhận biết kháng nguyên chịu trách nhiệm cho đáp ứng miễn dịch tế bào.

Các tế bào Th (T CD4+) sau khi nhận biết kháng nguyên có trong phức hợp MHC II (major histocompatibility complex) trên các APC (antigen presenting cells) thực bào, chúng được hoạt hóa và giải phóng ra các cytokin. Tế bào Th2 sản sinh IL-4, -5, -6 và IL-10 hỗ trợ cho sự phát triển và hoạt động của Ly B. Th1 với các cytokin IL-2 và IFN- γ hoạt hóa các tế bào T dưới nhóm, đẩy mạnh đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Trong những trường hợp nhiễm virus, có tế bào u, Tc (T cytotoxic – T CD8+) được hoạt hóa và diệt trực tiếp tế bào mang kháng nguyên lạ trong sự kết hợp với nguyên tử MHC I bằng cách tiết ra các chất gây độc tế bào như: lymphotoxin, IFN, TNF (Tumor necrosis factor). Khi Th, Tc hoạt hóa, chúng còn sản xuất lymphokine giúp đại thực bào giết vi sinh nội bào, giúp Tc diệt tế bào nhiễm virus... cũng như tế bào lympho B, lympho T sau khi hoạt hóa cũng dành một số trở thành tế bào nhớ đáp ứng cho lần sau với chính kháng nguyên đó.

Nhìn chung tùy từng loại vi sinh vật gây bệnh và vị trí xâm nhập của chúng mà miễn dịch dịch thể, miễn dịch tế bào hoặc cả hai cùng tác động. Trong các phản ứng bảo vệ này có sự tham gia của những phần tử, những tế bào đặc hiệu với những phương thức thực hiện hợp lý, có hiệu quả và dưới hình thức một ổ viêm đặc hiệu, vi sinh vật gây bệnh sẽ bị loại trừ ra khỏi cơ thể.

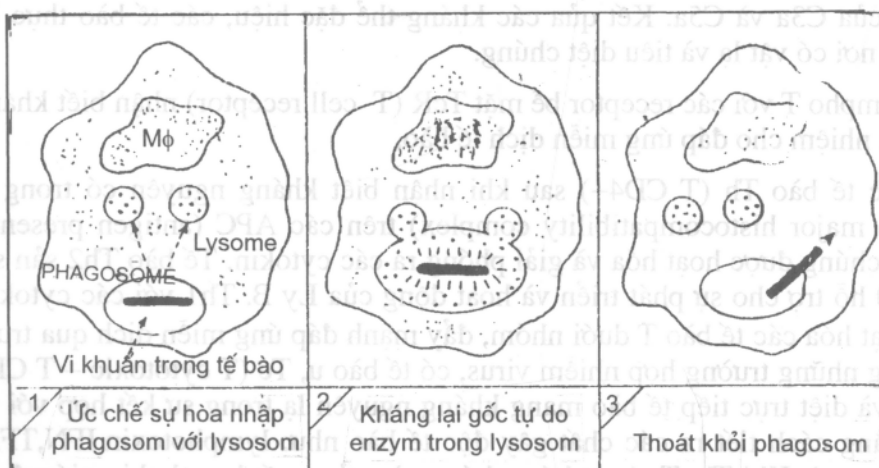
2. KHÁI QUÁT VỀ CÁC BIỆN PHÁP NÉ TRÁNH CỦA VI SINH VẬT

2.1. SỰ ẨN DẬT CỦA VI SINH VẬT

Một số vi sinh vật vào vật chủ (gồm vi khuẩn, virus, ký sinh trùng) chúng tìm chỗ cư trú ngay trong các tế bào của cơ thể chủ như: ký sinh trùng sốt rét trong hồng cầu, HBV trong tế bào gan, HIV trong tế bào lympho T CD4+... ở đó chúng tránh được các nguy cơ bị loại trừ bởi kháng thể, bổ thể và thực bào. Chúng có thể yên ổn phát triển và nhân lên. Một số khác trú ngụ ngay trong các tế bào thực bào, ở đó đương nhiên chúng phải có các cách để tránh khỏi bị tiêu hủy trong các tế bào thực bào như :

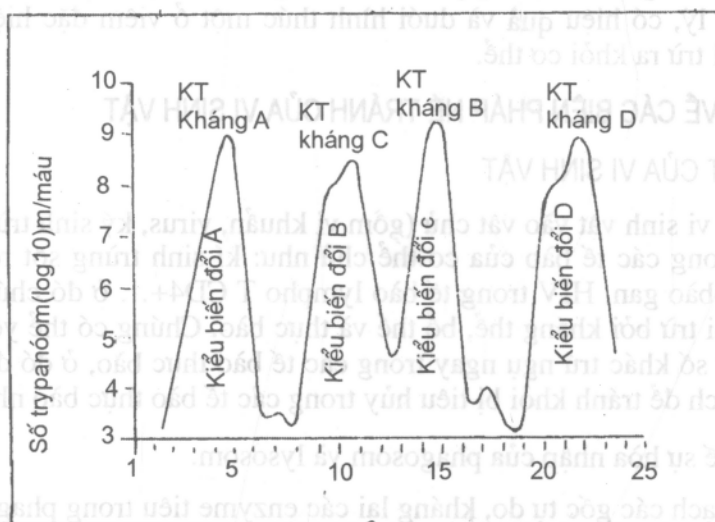
- Ức chế sự hòa nhập của phagosome và lysosome.
- Dọn sạch các gốc tự do, kháng lại các enzyme tiêu trong phagolysosome
- Đục thủng màng phagosome thoát vào bào tương trước khi có sự hòa nhập của phagosome và lysosome.

Chúng có thể sử dụng những vỏ bọc sau đó rũ bỏ vào môi trường lỏng ngay từ đầu hoặc sau khi đã gắn bổ thể và kháng thể thông qua hiện tượng opsonin hóa. Lớp vỏ bọc ấy có tính nguy trang tốt hơn khi có cấu trúc tương đồng với một số chất của bản thân cơ thể chủ như glycolipid của kháng nguyên nhóm máu ABO và những phần tử MHC II mà *S. Mansoni* hay *Schistosoma* đã sử dụng hoặc kháng nguyên bề mặt glycoprotein 120 (gp-120) của HIV với phần tử IL-2 (Interleukin-2) một cytokin của tế bào T CD4⁺.



Hình X2. Sự lẩn tránh khỏi bị tiêu diệt bởi quá trình thực bào của các vi khuẩn nội bào

2.2. THAY ĐỔI KHÁNG NGUYÊN



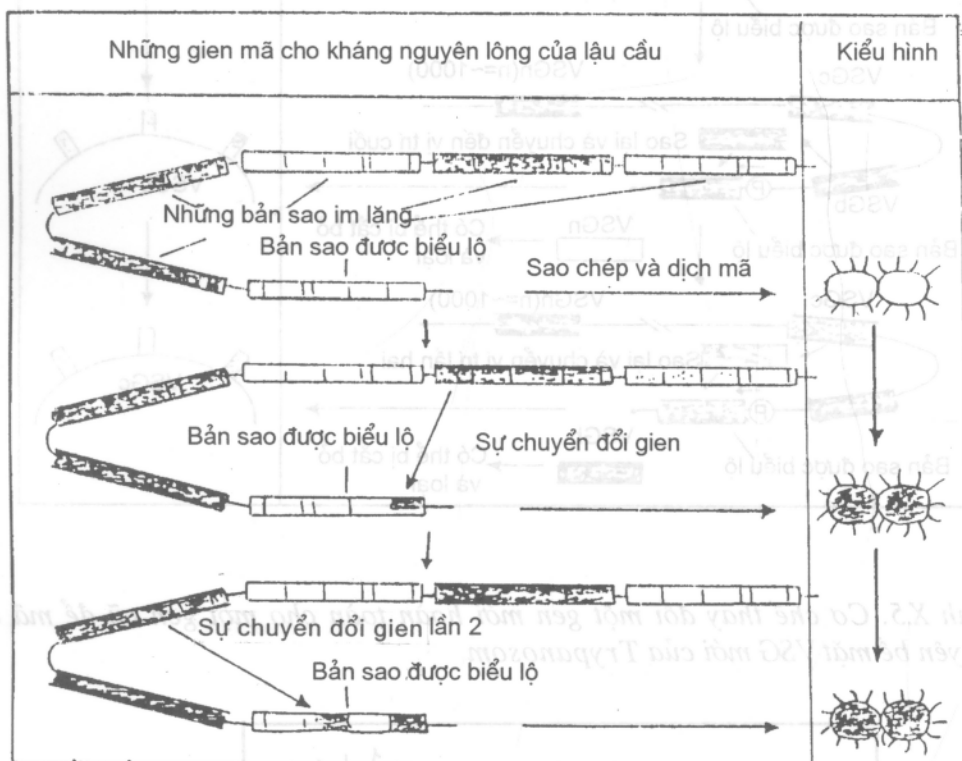
Hình X3. Sự thay đổi kháng nguyên bề mặt (VSG) trong quá trình nhiễm trypanosom. Mỗi sóng A, B, C, D... biểu hiện một kháng nguyên VSG mới xuất hiện thay kháng nguyên cũ.

Một biện pháp khác nhờ đó mà vi sinh vật có thể tồn tại và phát triển được trong cơ thể chủ. Đó là sự thay đổi kháng nguyên bề mặt. Sự thay đổi có thể xảy ra giữa các giai đoạn phát triển khác nhau của vi sinh vật trong cơ thể chủ như: ký sinh trùng sốt rét, kháng nguyên bề mặt ở giai đoạn thể thoa trùng khác với giai đoạn thể thoái dị... chúng cũng có thể khác nhau liên tục như kháng nguyên bề mặt VSG (variable surface

glycoprotein) của Trypano som; kháng nguyên lông của cầu trùng lấu, kháng nguyên bề mặt của virus cúm, HIV.

Sự thay đổi kháng nguyên có thể được thực hiện theo các cách sau:

- Thay thế một số nucleotid của một đoạn DNA đang hoạt động bằng một số nucleotid khác lấy ở những đoạn tiềm ẩn (ví dụ kháng nguyên lông của cầu trùng lấu). Bằng cách này người ta tính ra nó có thể đạt tới 10^6 ... cách tái tổ hợp khác nhau.

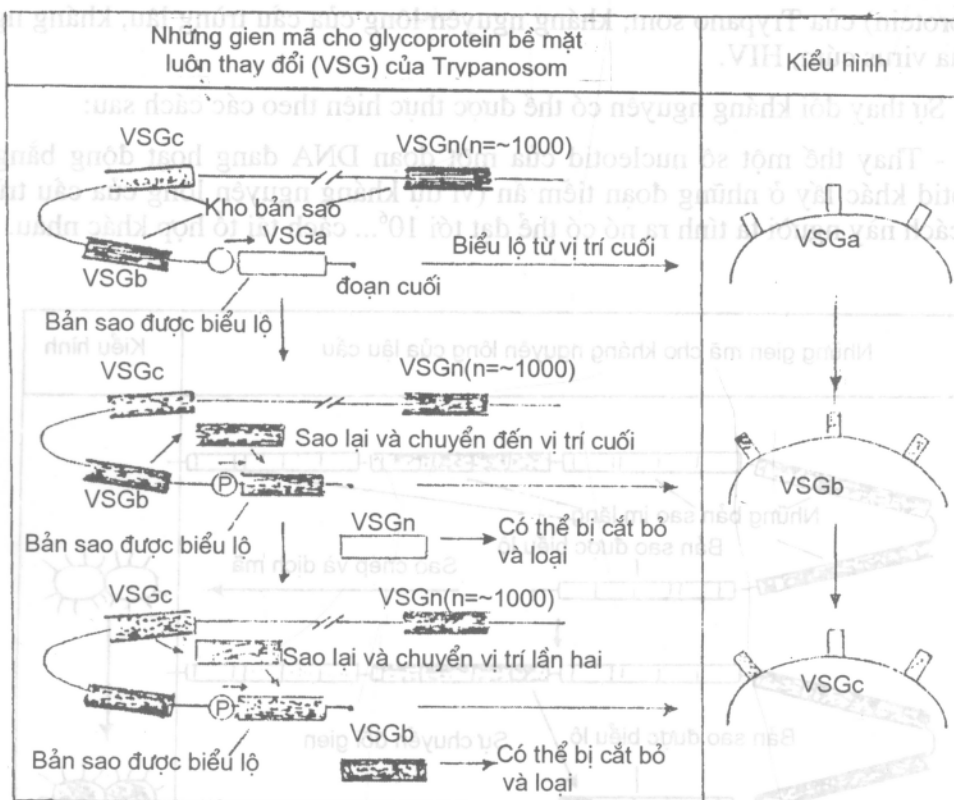


Hình X4. Cơ chế chuyển đổi nucleotid để tạo ra một gen mới mã cho một protein kháng nguyên lông mới thay thế ở lấu cầu.

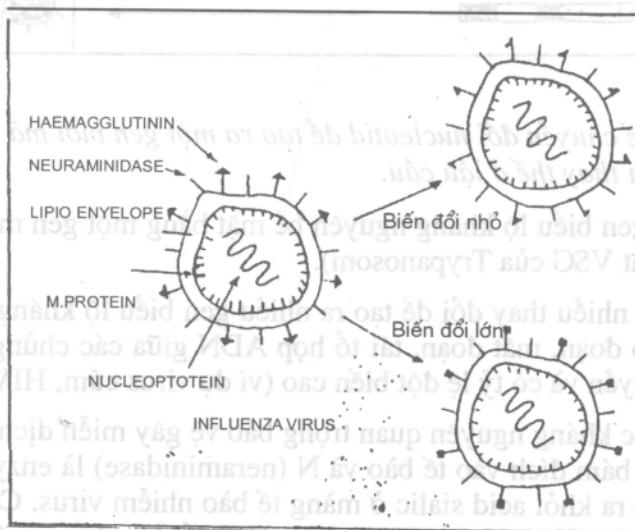
- Thay thế một gen biểu lộ kháng nguyên bề mặt bằng một gen mới hoàn toàn (ví dụ kháng nguyên bề mặt VSG của Trypanosom).

- Chúng kết hợp nhiều thay đổi để tạo ra nhiều gen biểu lộ kháng nguyên bề mặt như dính vào nhau, đảo đoạn, mất đoạn, tái tổ hợp ADN giữa các chủng. Kết quả virus luôn thay đổi tính di truyền và có tỷ lệ đột biến cao (ví dụ virus cúm, HIV).

Virus cúm có các kháng nguyên quan trọng bảo vệ gây miễn dịch là ngưng kết tố H (haemagglutinin) để bám dính vào tế bào và N (neraminidase) là enzyme để tách các virus con mới tổng hợp ra khỏi acid sialic ở màng tế bào nhiễm virus. Có thể có các đột biến nhỏ trong gen mã cho H và N (Drift) hay các thay đổi lớn do trao đổi chất liệu gen của virus cúm với các virus khác nhau có trong túc chủ (Shift) để tạo ra các kháng nguyên mới làm mất hiệu lực miễn dịch đã có.

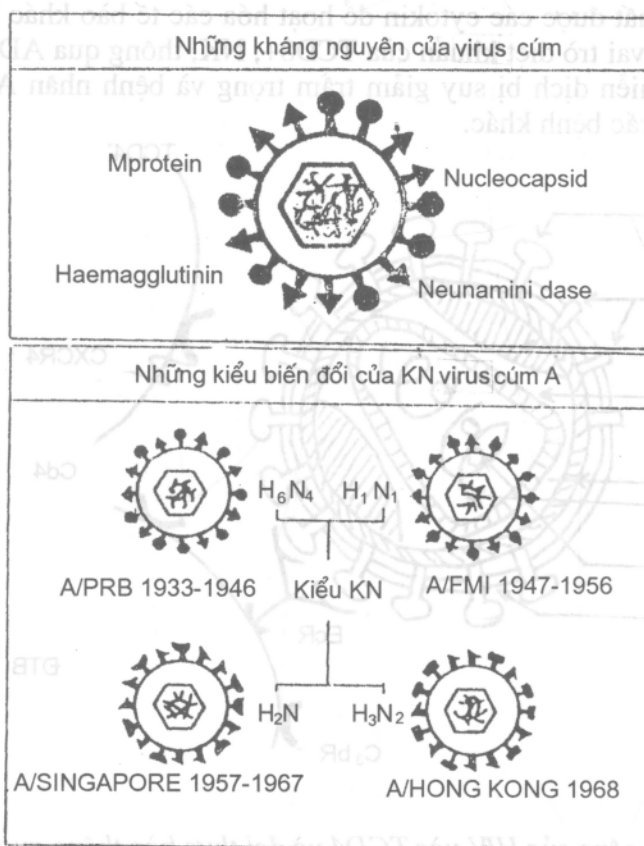


Hình X.5. Cơ chế thay đổi một gen mới hoàn toàn cho một gen cũ để mã cho kháng nguyên bề mặt VSG mới của Trypanosom



Hình X.6. Sự thay đổi kháng nguyên bề mặt H và N của virus cúm

Do sự vô hiệu hóa đáp ứng miễn dịch mà các vụ dịch cúm mới tiếp tục xảy ra ở các thời gian tiếp theo.



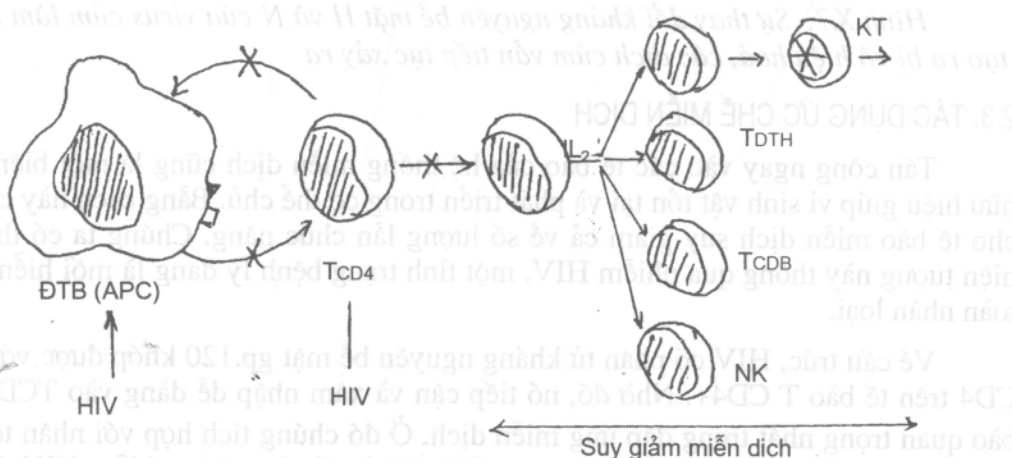
Hình X7. Sự thay đổi kháng nguyên bề mặt H và N của virus cúm làm kháng thể tạo ra bị vô hiệu hoá, các dịch cúm vẫn tiếp tục xảy ra

2.3. TÁC DỤNG ỨC CHẾ MIỄN DỊCH

Tấn công ngay vào các tế bào của hệ thống miễn dịch cũng là một biện pháp rất hữu hiệu giúp vi sinh vật tồn tại và phát triển trong cơ thể chủ. Bằng cách này chúng làm cho tế bào miễn dịch suy giảm cả về số lượng lẫn chức năng. Chúng ta có thể thấy rõ hiện tượng này thông qua nhiễm HIV, một tình trạng bệnh lý đang là mối hiểm họa cho toàn nhân loại.

Về cấu trúc, HIV có phân tử kháng nguyên bề mặt gp.120 khớp được với receptor CD4 trên tế bào T CD4+. Nhờ đó, nó tiếp cận và xâm nhập dễ dàng vào TCD4, một tế bào quan trọng nhất trong đáp ứng miễn dịch. Ở đó chúng tích hợp với nhân tế bào chủ rồi nhân lên, phá vỡ tế bào và lan sang tế bào khác. Trường hợp nhiễm HIV đã chuyển thành AIDS, số lượng tế bào T CD4+ đã giảm dưới 200 tế bào/mm³, trong khi bình thường chúng khoảng 450-1280 tế bào/mm³. Cùng lúc, chúng cũng tấn công vào đại

Hình X8. Sự tấn công của HIV vào TCD4 và đại thực bào thông qua các receptor



Hình X.9. Suy giảm miễn dịch do HIV

Kết quả, do quá trình chọn lọc tự nhiên (hay nói khác, với các biện pháp né tránh hữu hiệu) mà vi sinh vật đã có thể tồn tại và phát triển trong cơ thể chủ. HIV là một trường hợp điển hình cho sự đối phó thành công trước sức đề kháng của cơ thể chủ. Do có các biện pháp né tránh của vi sinh vật mà cho đến nay, các cố gắng của y học trong việc điều trị bệnh nhân, trong việc tạo một số vaccin ở một số loại bệnh nhân gặp không ít khó khăn. Đây vẫn còn là những vấn đề phải tiếp tục nghiên cứu.

3. MIỄN DỊCH CHỐNG VI KHUẨN NGOẠI BÀO

Các vi khuẩn ngoại bào có thể sống và nhân lên bên ngoài tế bào chủ (nghĩa là trong hệ tuần hoàn, ngoài tổ chức liên kết, trong đường hô hấp, ống tiêu hóa...). Nó bao gồm các vi khuẩn Gram(+) sinh mủ như: Staphylococcus, Streptococcus; các trực khuẩn Gram(+), clostridium; các vi khuẩn Gram(-): cầu khuẩn Gram(-), nấm mô cầu, lậu cầu; trực khuẩn Gram(-) như E.coli.

Các vi khuẩn ngoại bào gây bệnh có thể bằng việc tạo ra các phản ứng viêm dẫn đến hủy hoại tổ chức hoặc bằng các độc tố của chúng. Độc tố gồm nội độc tố, đó chính là thành phần của màng tế bào vi khuẩn, chúng có bản chất là lipopolysacharid (LPS) và ngoại độc tố, đó là sản phẩm tiết của vi khuẩn.

Đáp ứng miễn dịch của cơ thể chống lại vi khuẩn ngoại bào, chính là nhằm mục đích loại trừ vi khuẩn và trung hòa độc tố của chúng.

3.1. CƠ CHẾ BẢO VỆ KHÔNG ĐẶC HIỆU

Bảo vệ không đặc hiệu hay miễn dịch tự nhiên với vi khuẩn ngoại bào được thực hiện theo 3 cơ chế:

- Thực bào: đây là cơ chế chính; nó được thực hiện bởi bạch cầu đa nhân trung tính, monocyt, đại thực bào ở tổ chức (mô). Khả năng thực bào sẽ bị giảm khi độc lực của vi khuẩn càng cao.

- Hoạt hóa bổ thể: đây là cơ chế quan trọng trong việc loại trừ vi khuẩn ngoại bào. LPS nội độc tố của vách trực khuẩn Gram(-) là một trong những tác nhân hoạt hóa bổ thể theo con đường cạnh không có kháng thể; kết quả tạo được C3b gây opsonin hóa vi khuẩn, giúp cho quá trình thực bào, tạo nên phức hợp tấn công màng gây dung giải vách của vi khuẩn. Các thành phần C3a và C5a, sản phẩm của sự hoạt hóa bổ thể, làm tăng quá trình viêm và tạo điều kiện cho các tế bào thực bào tiêu diệt vi khuẩn gây bệnh.

- Nội độc tố (LPS): kích thích đại thực bào, các tế bào viêm khác, tế bào nội mạc mạch sản xuất nhiều cytokin (như TNF, IL-1, IL-6) và các chất gây viêm khác, gây bầm dính và xuyên mạch của bạch cầu, làm tăng phản ứng viêm cấp và hoạt hóa cả tế bào miễn dịch đặc hiệu để loại trừ vi khuẩn gây bệnh. Tuy nhiên nếu phản ứng bảo vệ này xảy ra quá mạnh (quá nhiều cytokin) nó có thể gây tổn thương tổ chức như đông máu nội mạch rải rác, sốc nội độc tố.

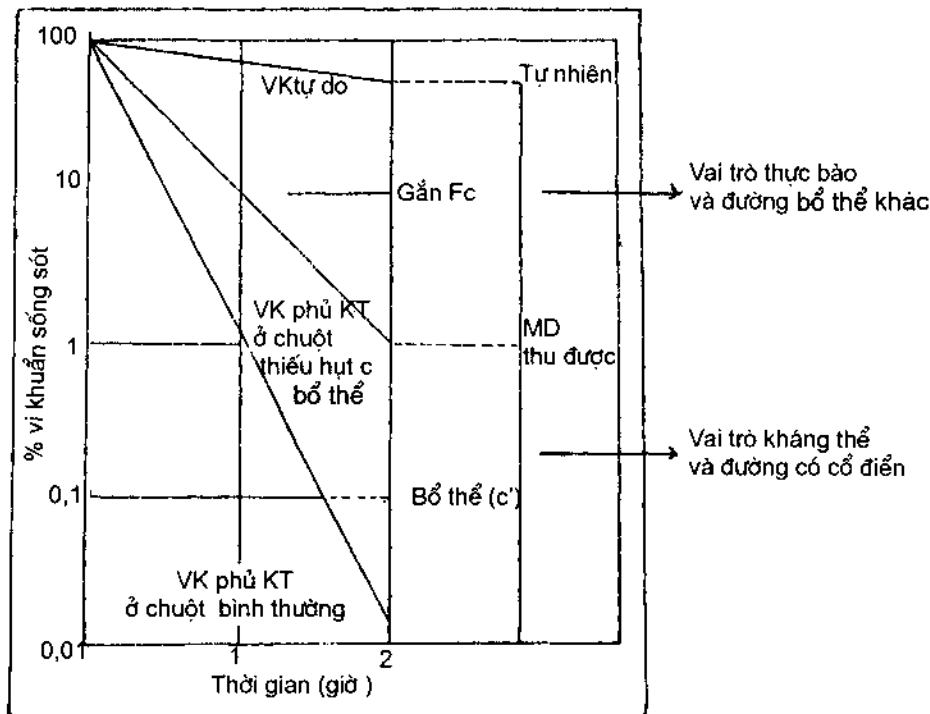
3.2. CƠ CHẾ BẢO VỆ ĐẶC HIỆU

Miễn dịch dịch thể là đáp ứng miễn dịch đặc hiệu bảo vệ chính của cơ thể chống lại vi khuẩn ngoại bào. Những kháng nguyên không phụ thuộc tuyến ức (LPS) có trong thành phần vỏ vi khuẩn khi tiếp xúc với lympho B sẽ trực tiếp kích thích chúng sản xuất

ra kháng thể dịch thể IgG đặc hiệu. Những phần kháng nguyên vi khuẩn được đại thực bào xử lý và trình diện cùng với phân tử MHC II cho tế bào T CD4+, khi đó những tế bào này được hoạt hóa và tiết ra IL-4, IL-5, IL-6 giúp lympho B sản xuất Ig.

Gần đây người ta thấy rằng một số độc tố vi khuẩn kích thích gần như toàn bộ dòng tế bào T, gây tiết rất nhiều cytokin, gây những biểu hiện bệnh lý như sốc nhiễm khuẩn do LPS. Các kháng thể (KT) IgM và IgG chống lại những kháng nguyên (KN) và độc tố vi khuẩn theo các cơ chế sau:

- Tăng cường thực bào nhờ việc opsonin hóa vi khuẩn. Các Ig một mặt gắn đặc hiệu với vi khuẩn, mặt khác gắn với tế bào thực bào thông qua các receptor FcR. Kết hợp KN-KT (IgG và IgM) hoạt hóa bổ thể thông qua các receptor FcR và C3bR, tế bào thực bào tiếp cận và tiêu kháng nguyên dễ dàng hơn. Ngoài ra sự hoạt hóa bổ thể còn chọc thủng vỏ vi khuẩn mở đầu cho quá trình ly giải chúng. Nhờ có opsonin hóa mà vi khuẩn nhanh chóng bị tiêu diệt và đào thải.



Hình X.10. Hiệu quả của kháng thể và bổ thể opsonin hóa với tốc độ loại trừ các vi khuẩn ngoại bào

- Trung hòa độc tố vi-khuẩn để ngăn cản chúng với tế bào đích. Phức hợp kháng nguyên - kháng thể này nhanh chóng bị đào thải thông qua hiện tượng thực bào đó chính là cơ sở dùng huyết thanh điều trị thụ động như trong uốn ván, bạch hầu. IgA tiết ra niêm mạc như ở đường hô hấp, tiêu hóa cũng có tác dụng trung hòa độc tố và ngăn cản vi khuẩn bám vào niêm mạc và vì vậy hạn chế chúng xâm nhập cơ thể.

Như đã nêu ở trên, viêm cấp và sốc do độc tố là hai hậu quả có hại của việc bảo vệ chống vi khuẩn ngoại bào. Trong cơ chế miễn dịch đặc hiệu còn gặp một biến chứng khác, đó là hiện tượng miễn dịch chéo. Một số kháng nguyên, đặc biệt của liên cầu dung huyết β là protein M, có cấu trúc tương tự như protein của cơ tim. Kháng thể do chúng kích thích tạo ra có thể phản ứng chéo với cơ tim, gây ra viêm cơ tim, cho nên bệnh tại khớp nhưng nguy hiểm lại tại tim. Khi viêm họng do liên cầu cũng vậy, bệnh tại họng nhưng nguy hiểm lại tại thận vì phức hợp KN-KT lắng đọng ở cầu thận sẽ hoạt hóa bổ thể gây ra viêm cầu thận cấp. Nhiễm khuẩn liên tiếp có thể gây ra hoạt hóa đa clon lympho bào, điều đó cũng có thể đóng góp vào cơ chế dẫn đến bệnh tự miễn.

3.3. SỰ NÉ TRÁNH CÁC CƠ CHẾ MIỄN DỊCH CỦA VI KHUẨN NGOẠI BÀO

Trước nguy cơ bị tiêu diệt bởi sự đề kháng miễn dịch của cơ thể chủ, vi khuẩn ngoại bào đã sử dụng các phương pháp đối phó như sau:

- Các protein bề mặt của vi khuẩn có khả năng bám dính vào các tế bào chủ, từ đó chúng có thể tiếp cận và xâm nhập.
- Các vi khuẩn có vỏ bọc chứa nhiều acid sialic có khả năng chống lại thực bào, ức chế hoạt hóa bổ thể, bất hoạt các sản phẩm của bổ thể. Ngoại độc tố vi khuẩn gây độc cho các tế bào thực bào.
- Biến đổi kháng nguyên bề mặt (ví dụ như lậu cầu, E. coli) làm kháng thể đặc hiệu không nhận biết được kháng nguyên vi khuẩn, không bất hoạt hay làm tan được vi khuẩn.

Chính nhờ những phương thức như vậy, vi khuẩn ngoại bào trong nhiều trường hợp đã né tránh được sự phản công lại của cơ thể chủ.

4. MIỄN DỊCH CHỐNG VI KHUẨN NỘI BÀO

Một số vi khuẩn, nấm, sống và nhân lên ngay bên trong tế bào túc chủ (ví dụ như trực khuẩn lao, phong...). Các kháng thể lưu thông không tiếp cận được với vi khuẩn nội bào, do đó các cơ chế miễn dịch để loại trừ các vi khuẩn nội bào khác với cơ chế loại trừ vi khuẩn ngoại bào.

4.1. CƠ CHẾ BẢO VỆ KHÔNG ĐẶC HIỆU

Cơ chế bảo vệ không đặc hiệu chủ yếu dựa vào thực bào. Tuy nhiên trong nhiều trường hợp, vi khuẩn vẫn sống và tăng sinh ngay trong tế bào thực bào. Do vậy miễn dịch tự nhiên không có hiệu quả mà cơ thể chỉ trông cậy vào đáp ứng miễn dịch thu được.

4.2. CƠ CHẾ BẢO VỆ ĐẶC HIỆU

Đáp ứng bảo vệ đặc hiệu với vi khuẩn nội bào chủ yếu là miễn dịch qua trung gian tế bào (CMI – Cell mediated immunity). Chứng cứ là chỉ có thể truyền tình trạng miễn dịch thụ động bằng các tế bào lympho của động vật đã nhiễm, hoặc đã miễn cảm, chứ không phải truyền bằng huyết thanh của nó. Đại thực bào không tiêu diệt nổi vi khuẩn, nhưng chúng vẫn trình diện được một số kháng nguyên protein của vi khuẩn đối với các tế bào T. TCD4 tăng cường sản xuất các cytokin trong đó quan trọng là IFN γ .

Chấy này đẩy mạnh khả năng tiêu diệt trực khuẩn của đại thực bào. Cũng giống như TCD4+, TCD8+ cũng hỗ trợ, kích thích thực bào. TĐTH gây ra hiện tượng dị ứng, tức là viêm cục bộ, nó đã đóng góp vào quá trình tiêu diệt cả thực bào đã hay chưa bị nhiễm. Chính khi tiêm phòng lao bằng BCG đã gây ra đáp ứng miễn dịch như vậy và thử nghiệm Mantoux bằng Tuberculin hay PPD ở người bị nhiễm, tùy theo đã có miễn dịch hay chưa và có phản ứng dương hay âm. Khi phản ứng dương tính quá mạnh thường là biểu lộ một quá trình nhiễm đang tiến triển mạnh.

Nhiễm khuẩn nội bào (do trực khuẩn hay nấm) ít nhiều đều gây ra viêm cục bộ kéo dài có hoại tử và phát triển tổ chức xơ. Cơ thể phản ứng bằng tụ tập tại chỗ những đại thực bào hoạt hóa vây quanh trực khuẩn tạo ra u hạt (granuloma), nếu rộng lớn có thể gây rối loạn chức năng. Như thế có thể nói rằng, chính đáp ứng của vật chủ gây ra tổn thương (tính phản ứng này phụ thuộc nhiều vào cơ địa của vật chủ). Điều này có thể thấy rõ ở những bệnh nhân phong với các thể khác nhau. Trong thể ác tính (lepomatous leprosy) có tình trạng đáp ứng CMI yếu nhưng hiệu giá kháng thể đặc hiệu cao, trực khuẩn tồn tại, sinh sôi nảy nở bên trong đại thực bào và có những tổn thương ở da và xương. Trái lại thể của (tuberculoid leprosy) có mức độ kháng thể thấp nhưng đáp ứng CMI vẫn tốt gần như bình thường nên phản ứng đã tạo ra những u hạt xung quanh đây thần kinh. Tùy nơi bị mà gây ra các hiện tượng như mất cảm giác, rối loạn dinh dưỡng, có thể dẫn đến hậu quả co quắp, rụng ngón chân, ngón tay... Có các thể khác nhau như vậy, người ta cho rằng ở những cá thể này dưới tác dụng kích thích của *M. leprae* có sự hoạt hóa quần thể tế bào T, gồm cả dưới nhóm như Th1 và Th2 khác nhau, thông qua cytokin mà hỗ trợ chọn lọc, hoặc tế bào B hoặc đại thực bào.

Tóm lại, nhiễm khuẩn nội bào là vấn đề phức tạp, ngoài tính kháng nguyên, đường vào của vi khuẩn còn có vai trò của khả năng đề kháng và tính phản ứng của cơ thể. Đây là những vấn đề còn đòi hỏi nhiều nghiên cứu để có những biện pháp phòng chống có hiệu quả.

4.3. SỰ NÉ TRÁNH CÁC CƠ CHẾ MIỄN DỊCH

Các vi khuẩn nội bào lẩn tránh các phản ứng miễn dịch bằng các cơ chế:

- Chống 2 hiện tượng thực bào: các *Mycobacteria* ức chế sự hòa nhập của phagosome với lysosome, do vậy các bào quan này không vận động đến được với nhau.
- Các glycolipid có phenol ở vỏ *Mycobacteria leprae* dọn sạch các gốc tự do để bảo vệ vi khuẩn khỏi sự tiêu diệt của các tế bào thực bào.

Các *Listeria monocytogenes* sản xuất nhiều hemolysin, có tác dụng đục thủng màng phagosome, giải phóng vi khuẩn vào bào tương, tránh sự tấn công của các enzym trong phagolysosome.

5. MIỄN DỊCH CHỐNG VIRUS

Virus là loại vi sinh vật nội bào: về cấu trúc chúng chỉ gồm có vỏ bọc và nhân (ARN hay ADN). Muốn sống và nhân lên, chúng phải tồn tại trong các tế bào khác, sử dụng acid nucleic cùng với bộ máy tổng hợp protein của tế bào túc chủ. Để xâm nhập vào tế bào, trước tiên chúng phải gắn với các phân tử có trên bề mặt tế bào đó, ví dụ HIV gắn với phân tử CD4 có trên mặt các tế bào lympho TCD4, EBV với CR2 có trên

lympho B; virus gây sổ mũi (Rhinovirus) gắn với phân tử bám dính ICAM-1 có trên nhiều loại tế bào, nhất là tế bào biểu mô niêm mạc mũi.

Sau khi vào được tế bào, nhân của virus tích hợp với nhân của tế bào túc chủ và gây bệnh theo các phương thức sau:

- Virus nhân lên và phá vỡ tế bào, lan sang tế bào khác, có thể lại ly giải tế bào và bệnh phát triển.

- Chúng nằm tiềm ẩn trong tế bào túc chủ, làm tế bào sản xuất những protein lạ, gây đáp ứng miễn dịch, dẫn đến tổn thương tế bào hoặc gây chuyển biến tế bào túc chủ thành tế bào ác tính. Đó là hình thức hoạt động của một số virus sinh u.

Trước sự tấn công như vậy, cơ thể tự bảo vệ mình bằng các cơ chế sau:

5.1. CƠ CHẾ BẢO VỆ KHÔNG ĐẶC HIỆU

Có hai cơ chế chính của miễn dịch tự nhiên chống virus:

Tăng sản xuất IFN từ tế bào nhiễm: Chất này ức chế sự nhân lên của virus tại chỗ cũng như đối với các tế bào lân cận, hạn chế sự lan truyền của yếu tố gây bệnh.

Tế bào NK tăng hoạt động, ly giải những tế bào nhiễm virus.

Ngoài ra còn có sự tham gia của bổ thể, của hoạt động thực bào vào quá trình tiêu diệt virus gây bệnh.

5.2. CƠ CHẾ BẢO VỆ ĐẶC HIỆU

Miễn dịch đặc hiệu chống virus bao gồm có miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào.

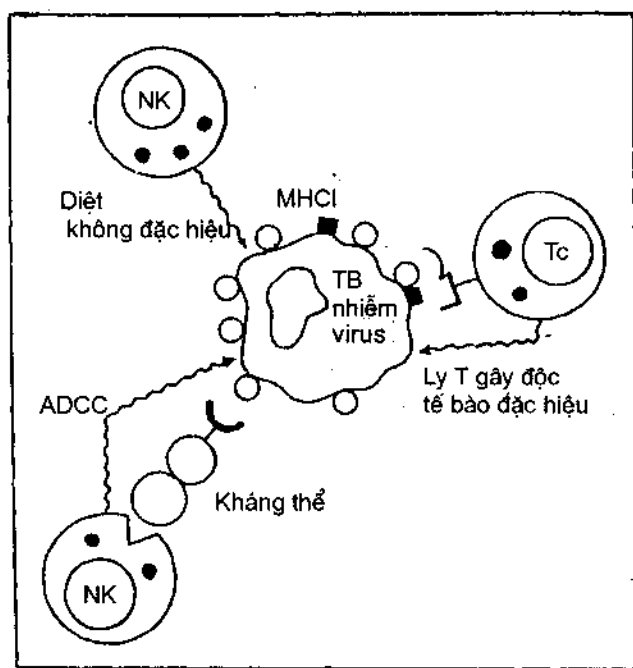
Các kháng thể dịch thể đặc hiệu virus có vai trò quan trọng trong giai đoạn sớm của quá trình nhiễm, khi virus vẫn còn tự do chưa xâm nhập vào tế bào. Các IgM và sau đó là IgG sẽ gắn với các protein của vỏ nhân hoặc bao ngoài virus, ngăn cản chúng bám dính và đi vào tế bào túc chủ. Kháng thể IgA tiết có tác dụng ngăn chặn sự tấn công của virus theo đường niêm mạc. Nói chung, kháng thể dịch thể trong một số trường hợp chúng tỏ có hiệu quả. Vì vậy một số vaccin thực sự có ý nghĩa trong phòng chống bệnh như vaccin bại liệt...

Tuy vậy, với nhiều loài virus khác, kháng thể dịch thể không có tác dụng. Bằng chứng là chúng không gây được miễn dịch thụ động khi tiêm các Ig đặc hiệu cho cơ thể chưa bị nhiễm. Như trong HIV, các kháng thể kháng glycoprotein vỏ như gp 120, gp 41 mặc dù có hiệu giá cao nhưng chúng cũng chỉ có giá trị trong chẩn đoán giúp phát hiện những trường hợp bị nhiễm.

Nhìn chung, kháng thể dịch thể trong một số trường hợp cũng có vai trò nhất định, nhưng tự nó không đủ để loại bỏ nhiễm virus. Cơ chế chính của miễn dịch đặc hiệu chống virus là vai trò của miễn dịch tế bào mà chủ yếu là tế bào lympho độc CTL (Cytolytic Tlymphocyte), tức Tc.

Các CTL mang dấu ấn CD8+ nó nhận biết kháng nguyên virus trong sự kết hợp với phân tử MHC I, hầu hết các tế bào trong cơ thể đều mang dấu ấn này. CTL có tác

dụng ly giải tế bào nhiễm, kích thích các enzyme, cytokin hoạt động như interferon, hạn chế sự xâm nhập hoặc tiêu diệt virus. Nhưng chính cơ chế này trong một số trường hợp gây tổn thương mô. CTL ly giải mạnh các tế bào bị nhiễm gây ra những đám hoại tử lớn, điển hình là bị nhiễm virus viêm gan B. Bản thân virus không phá hủy tế bào gan bị nhiễm, nhưng tùy theo mức độ phản ứng miễn dịch của cơ thể mà ta có thể có những thể bệnh khác nhau. Khi có hoại tử lan tràn thì bệnh nhân ở thể tối cấp hay cấp. Khi hoại tử xảy ra dần dần, kéo dài, cộng thêm xuất hiện tự kháng thể và tổ chức xơ thì gây ra thể viêm gan mạn. Trong trường hợp đáp ứng miễn dịch vừa đủ để tiêu diệt được virus mà tổn thương gây ra hồi phục được thì bệnh nhân lành, không có biến chứng.



Hình X.10. Sự diệt các tế bào nhiễm virus

- Cơ chế không đặc hiệu: tế bào NK độc không có kháng thể
- Cơ chế đặc hiệu: + tế bào NK độc phụ thuộc kháng thể (ADCC)
+ Tc với receptor nhận biết kháng nguyên đặc hiệu kết hợp với phân tử MHC I

Nhiều trường hợp, sự phối hợp cả 2 cơ chế dịch thể và tế bào là nguyên nhân của trạng thái bệnh lý nặng nề như trong sốt xuất huyết dengue. Kháng thể opsonin hóa, bổ thể tạo thuận lợi cho thực bào, nhưng đó lại là điều kiện thuận lợi cho virus tiếp cận và vào tế bào thực bào (đại thực bào) thông qua FcR và CR của đại thực bào, đồng thời tế bào nhiễm lại trở thành đối tượng của CTL. Sự dung giải các thực bào giải phóng ra các

cytokin và các chất khác gây ra hàng loạt những thay đổi miễn dịch như thấy trong sốt hay sốc: hoạt hóa bổ thể theo cả 2 con đường, giảm tiểu cầu...

Bên cạnh tác dụng tích cực có tính chất bảo vệ, đáp ứng miễn dịch đặc hiệu chống virus là vấn đề phức tạp, còn cần phải nghiên cứu nhiều. Nó cũng gây không ít những hậu quả nghiêm trọng như trong một số trường hợp vừa nêu. Tuy vậy chúng ta vẫn có thể nói rằng đáp ứng miễn dịch đặc hiệu, đặc biệt là miễn dịch tế bào, có một ý nghĩa quan trọng trong nhiễm virus hay nhiễm khuẩn nội bào nói chung, vì ở những con vật bị cắt tuyến ức, bị chiếu xạ hệ lympho toàn thân hay người bị ung thư được tiêm các thuốc chống ung thư. Những người được ghép cơ quan phải dùng các thuốc ức chế miễn dịch đều rất nhạy cảm với nhiễm virus và vi khuẩn nội bào.

5.3. SỰ NÉ TRÁNH CÁC CƠ CHẾ MIỄN DỊCH

Cũng như các vi sinh vật khác, khi xâm nhập, virus cũng tìm cách lẩn tránh sức đề kháng miễn dịch của cơ thể như:

- Thay đổi kháng nguyên: virus cúm là một ví dụ điển hình, nhờ có sự thay đổi liên tục tính kháng nguyên mà chúng né tránh được sự đề kháng miễn dịch đã hình thành. Vì vậy, kháng thể đặc hiệu tạo ra mất tác dụng (xem phần 2.2).

- Virus làm tổn thương tế bào miễn dịch: như HIV tấn công tế bào T CD4+, đại thực bào. Đặc biệt TCD4+ là tế bào quan trọng trong cơ chế miễn dịch, làm nó mất chức năng nhận diện kháng nguyên và hoạt hóa các tế bào miễn dịch khác. Kết quả bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch trầm trọng và dễ dàng bị các bệnh nhiễm trùng cơ hội. EBV tấn công limpho B. Chúng có gen tạo ra chất ức chế tiết cytokin như IL-2 IFN- γ làm giảm khả năng đề kháng của cơ thể chủ.

6. MIỄN DỊCH CHỐNG KÝ SINH TRÙNG

Nhiễm ký sinh trùng là một bệnh khá phổ biến, nó gây tử vong cao hơn hẳn những loại nhiễm trùng khác, đặc biệt ở những nước đang phát triển. Theo thống kê thì khoảng 30% dân số thế giới bị nhiễm ký sinh trùng, riêng sốt rét khoảng 300 triệu người, số người chết hàng năm là 1-2 triệu. Ở Việt Nam 2/3 diện tích đất đai và 40% dân số sống trong vùng sốt rét lưu hành, hàng triệu người bị sốt rét và hàng nghìn người tử vong hàng năm. Tỷ lệ nhiễm ký sinh trùng chung, khoảng 80% (có từ 1-2 ký sinh trùng đường ruột). Các bệnh ký sinh trùng đang là vấn đề nan giải, nó thường mang đặc điểm mạn tính, ký sinh trùng có nhiều cách thoát khỏi sự đào thải miễn dịch của vật chủ. Các thuốc diệt chúng ít hiệu lực hoặc quá độc. Đáp ứng miễn dịch chống ký sinh trùng diễn ra dai dẳng, lâu dài nhưng kết quả đôi khi lại dẫn đến những tổn thương bệnh lý nghiêm trọng.

6.1. CƠ CHẾ BẢO VỆ KHÔNG ĐẶC HIỆU

Ký sinh trùng sau khi xâm nhập vào cơ thể có thể theo đường da, niêm mạc hay đường máu như: giun chỉ, sốt rét, giun đũa... Chúng sẽ gặp phải:

- Bổ thể hoạt hóa: các kháng nguyên ký sinh trùng xuất hiện là tác nhân hoạt hóa bổ thể theo con đường cạnh, kết quả dẫn đến ly giải ký sinh trùng nhờ phức hợp tấn

công màng. Tuy nhiên cách này ít hiệu quả vì ký sinh trùng trút bỏ những phân tử bề mặt đã gắn bổ thể.

- Thực bào: đại thực bào có thể ăn các ký sinh trùng, nhưng cơ chế này rất yếu, thường là ký sinh trùng chống được các cơ chế diệt tế bào của cả tiểu và đại thực bào, thậm chí vẫn tồn tại và phát triển ngay trong tế bào thực bào.

Nhìn chung cơ chế bảo vệ không đặc hiệu ít giá trị và phương thức bảo vệ chủ yếu dựa vào miễn dịch đặc hiệu.

6.2. CƠ CHẾ BẢO VỆ ĐẶC HIỆU

Tính kháng nguyên cũng như phương thức tồn tại, phát triển của ký sinh trùng trong cơ thể chủ là rất khác biệt và đa dạng, do vậy các cơ chế bảo vệ đặc hiệu cũng có tính đặc thù riêng, nó được thực hiện theo các cách:

6.2.1. Đáp ứng miễn dịch dịch thể

Đáp ứng miễn dịch dịch thể được dành cho các ký sinh trùng xâm nhập vào đường máu như: sốt rét, Trypanosom. Quá trình đó được thực hiện như sau:

- Tăng sản xuất IgE đặc hiệu và tăng bạch cầu ái toan như thường gặp trong nhiễm giun sán ở người; hay giun xoắn, giun chỉ, Schistosoma ở chuột. Bình thường hàm lượng IgE trong huyết thanh khoảng 100 ng/ml. Nhưng trong những trường hợp bệnh lý này có thể tăng tới 10.000 ng/ml. Ở Việt Nam, những người nhiễm ký sinh trùng đường ruột thì bạch cầu ái toan có thể lên tới >6%. Đáp ứng này là do kháng nguyên ký sinh trùng kích thích TCD4+ tiết IL-4, IL-5 là những cytokin thúc đẩy lympho B sản xuất IgE và tủy xương sản xuất bạch cầu ái toan. Thử nghiệm cho thấy nếu dùng kháng thể kháng IL-4 thì IgE không tăng cao trong máu, nếu dùng kháng thể chống IL-5 thì bạch cầu không tăng cao trong máu. Sự hoạt động giữa IgE và bạch cầu ái toan là theo cơ chế gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể ADCC. Cho ấu trùng Schistosoma vào cùng với bạch cầu ái toan và IgE lấy từ chuột đã nhiễm ký sinh trùng này, thì thấy IgE bám vào ấu trùng, bạch cầu ái toan tới và mất hạt, ấu trùng bị tiêu hủy. Các hạt này có các protein chủ yếu kiềm (MBP) tác dụng còn mạnh hơn cả những enzyme tiêu protein hay các gốc tự do có trong các tế bào thực bào. IgE gắn trên bạch cầu ái toan qua thụ thể FcεR khi kháng nguyên giun gắn với IgE, trên bạch cầu ái toan sẽ hoạt hóa chúng và giải phóng các chất trong các hạt MBP, MCP... để giết và làm tan ký sinh trùng.

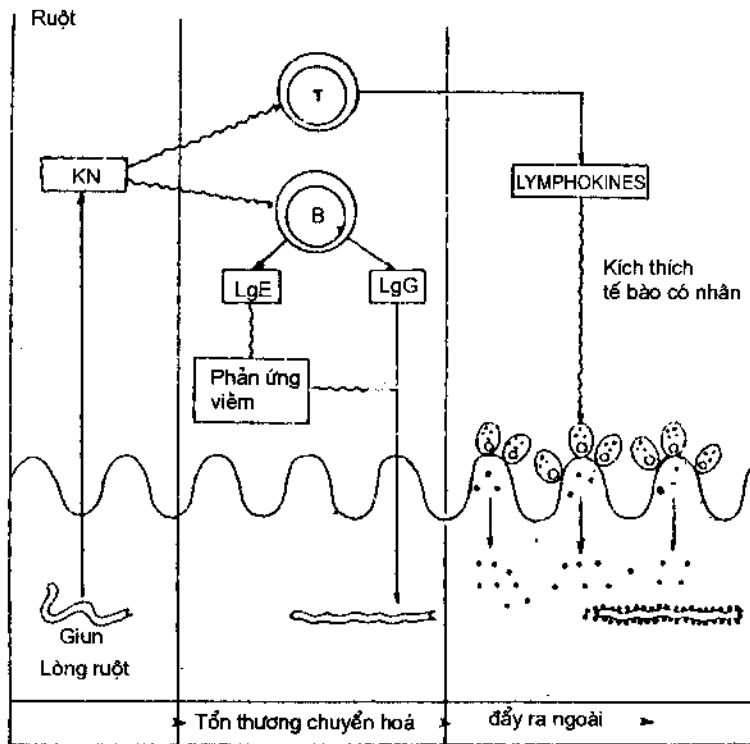
- Một số Ig khác có khả năng hoạt hóa bổ thể, opsonin hóa ký sinh trùng để tăng thực bào, giết ký sinh trùng. Chính vì vậy, người ta có thể truyền thụ động để có miễn dịch đặc hiệu như truyền IgG2 đặc hiệu Schistosoma để chống Schistosoma trên chuột thử nghiệm; hoặc người ta có thể nhận IgG từ những người trưởng thành có miễn dịch bền vững sống trong vùng sốt rét để bảo vệ khỏi nguy cơ bị sốt rét.

- Đại thực bào khi được hoạt hóa cũng có khả năng trực tiếp nuốt và tiêu ký sinh trùng thông qua các gốc tự do NO và TNF.

- Một số ký sinh trùng gây các u hạt, phát triển nhiều tổ chức xơ: u hạt xung quanh Schistosoma để chống lại sự bành trướng của ký sinh trùng.

6.2.2. Đáp ứng miễn dịch tế bào

Trong nhiễm ký sinh trùng, tế bào T CD4+ và các cytokin có thể đóng góp vào việc đẩy lùi bệnh nhưng cũng có thể làm bệnh trầm trọng thêm. Trong thí nghiệm khi đại thực bào hoạt hóa, chúng sẽ tăng tạo IFN và TNF giúp chuột đề kháng được leishmania. Ngược lại IL-4 có nồng độ cao, thường đi kèm với mức độ trầm trọng các tổn thương của bệnh. Việc tiêm kháng thể kháng IL-4 giúp chuột tăng sức đề kháng, ngược lại kháng thể kháng IFN γ và INF làm chuột dễ nhiễm bệnh. Người ta còn cho rằng IFN- γ và TNF làm tăng hoạt động của đại thực bào, còn IL-4 ức chế hoạt động của chúng. Trong sốt rét, TNF có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của sốt rét ác tính. Ở nồng độ thấp, nó có tác dụng diệt ký sinh trùng, gây sốt... nhưng ở nồng độ cao nó gây nhiều rối loạn bệnh lý như tổn thương phổi của chuột sốt rét nặng, sốt rét thể não và có thể đưa đến cái chết. Vì vậy nếu tiêm kháng thể kháng TNF có thể làm hạn chế mức độ trầm trọng của bệnh.



Hình X.11. Loại trừ giun ký sinh trong ruột non. Ký sinh trùng bị thương tổn bởi kháng thể IgG có trong lòng ruột non có thể là do phản ứng viêm trung gian IgE và phản ứng ADCC. Các lymphokin được giải phóng ra do vai trò của kháng nguyên đặc hiệu tế bào T kích thích làm tăng sinh các tế bào có chân ở bề mặt niêm mạc ruột và bài tiết ra các dịch của niêm mạc, các dịch này bao phủ các ký sinh trùng bị tổn thương và đẩy chúng ra khỏi cơ thể, nhờ tăng nhu động ruột, do các chất trung gian của tế bào mast.

TCD8+ cũng có vai trò bảo vệ trong sốt rét. Hiệu quả này dường như cũng phụ thuộc TNF và IFN γ , những cytokin này đã ức chế sự nhân lên của ký sinh trùng. Tuy cơ chế chưa được rõ, tuy nhiên, sự tham gia của miễn dịch dịch thể hay miễn dịch tế bào (hay cả 2) là tùy thuộc vào loại nhiễm ký sinh trùng cụ thể. Ví dụ cho sự phối hợp cả 2 loại đáp ứng miễn dịch là sự loại trừ giun ký sinh trong ruột.

Nhìn chung, trong nhiễm ký sinh trùng, đáp ứng miễn dịch tế bào cũng chỉ cho những hiệu quả giới hạn, đáp ứng miễn dịch dịch thể có tăng, trong nhiều trường hợp, đó là do có phản ứng đa clon. Theo Cohen thì chỉ có khoảng 5% kháng thể là đặc hiệu với ký sinh trùng. Cũng như đáp ứng miễn dịch tế bào, đây là nguyên nhân của những bệnh lý khác, có thể xuất hiện kèm theo phản ứng bảo vệ của miễn dịch dịch thể. Sự hoạt hóa đa clon lympho là nguyên nhân dẫn đến sự tạo ra những tự kháng thể của những bệnh tự miễn. Ví dụ trong nhiễm ký sinh trùng sốt rét hay nhiễm *Schistosoma*, kháng thể đặc hiệu hình thành kết hợp với kháng nguyên ký sinh trùng đã hình thành phức hợp miễn dịch. Các phức hợp miễn dịch này lưu hành và có thể lắng đọng trong các thành mạch, như ở cầu thận gây viêm mạch, viêm cầu thận. Có thể sự nhiễm ký sinh trùng sốt rét, *Trypanosom* gây ngủ ở châu Phi còn gây sản xuất tự kháng thể chống kháng nguyên bản thân. Ngoài lý do có sự kích thích đa clon lympho, người ta cho rằng, nó còn có thể do hệ miễn dịch bị ức chế bởi các cytokin của đại thực bào hoặc lympho T đã được hoạt hóa dưới tác dụng của các ký sinh trùng.

6.3. SỰ NÉ TRÁNH CÁC CƠ CHẾ MIỄN DỊCH CỦA KÝ SINH TRÙNG

Để tồn tại và phát triển trong cơ thể chủ, tùy loại ký sinh trùng mà chúng có những cơ chế lẩn tránh hệ miễn dịch của cơ thể chủ khác nhau. Tuy vậy ta có thể nhìn nhận chúng một cách tổng quát như sau:

- Một số ký sinh trùng tìm chỗ ẩn nấp ngay bên trong tế bào như *Plasmodium*, *Toxoplasma gondii* ức chế sự kết hợp nhân của phagosome và lysosome bằng cách này, chúng lẩn tránh được tác động của kháng thể. Trường hợp tế bào mà chúng ký sinh lại là những tế bào thực bào (như đại thực bào), chúng phải phong tỏa được các cơ chế diệt khuẩn. Ví dụ *Toxoplasma*... bằng cách sắp thành hàng mitochondrie của tế bào vật chủ dọc theo màng của các phagosome; *Trypanosom cruzi* thoát khỏi vòng giam hãm của các túi phagosome và các enzym trong phagolysosome bằng cách ly giải màng phagosome và thâm nhập vào bào tương trước khi xảy ra sự hòa nhập của phagosome và lysosome. Còn *Leishmania* được bao quanh bởi một lipophosphoglycan có tác dụng giúp chúng thoát khỏi quá trình oxy hóa bằng cách thu hút và giam giữ các gốc tự do.

- Ký sinh trùng ẩn mình trong một vỏ bọc như amip, giun xoắn... nên mọi phương tiện để kháng miễn dịch không tấn công tới được. Lớp vỏ này còn làm mất hiệu lực của bổ thể như với *Schistosoma*, sau khi ký sinh trùng này hoạt hóa bổ thể một cách trực tiếp, chúng liền đẩy C3b đã gắn màng bằng cách lột bỏ lớp vỏ của mình. Một cách tương tự *Trypanosom brucei* rũ bỏ kháng nguyên bề mặt tự do hoặc đã gắn kháng thể và rồi sau đó lại tự tạo ra một lớp vỏ mới. Bằng cách này ký sinh trùng chỉ tiếp xúc một cách thoáng qua với hệ miễn dịch thoát được sự đề kháng miễn dịch.

- Ký sinh trùng ngụy trang bởi một lớp vỏ bọc protein của cơ thể chủ như ấu trùng *S. mansoni* và *Schistosoma*, sau khi xâm nhập qua da, chúng đến phổi và rồi sau đó vào tuần hoàn. Thời gian ở phổi, chúng được phủ ngoài bởi một lớp glycolipid nhóm

máu ABO và những phân tử MHC lớp II của cơ thể chủ nên phần lớn tránh được đáp ứng miễn dịch.

- Thay đổi kháng nguyên bề mặt: suốt chu trình sống trong cơ thể chủ, ký sinh trùng luôn thay đổi kháng nguyên bề mặt. Có hai hình thức thay đổi:

+ Thay đổi kháng nguyên qua từng giai đoạn: ví dụ ký sinh trùng sốt rét, với các giai đoạn khác nhau như giai đoạn ở thể thoa trùng sporozoite hay giai đoạn ở thể hoa thị merozoite... chúng đều có những kháng nguyên khác nhau. Nên khi cơ thể vừa tạo ra được kháng thể đặc hiệu với giai đoạn này thì ký sinh trùng đã chuyển sang giai đoạn khác vì vậy tránh được sự đe dọa của đáp ứng miễn dịch.

+ Sự thay đổi liên tục kháng nguyên bề mặt như trypanosom: mỗi đợt ký sinh trùng này tràn vào máu là một lần chúng thay đổi tính kháng nguyên. Làm được như vậy là do nó có một glycoprotein bề mặt thay đổi (VSG-variable surface glycoprotein). Ký sinh trùng này có tới trên 1000 gen VSG: khác nhau, mỗi lần một gen mới được sao ra và biểu lộ thay gen cũ bị loại đi. Cách thay đổi kháng nguyên này khác với hiện tượng chuyển gen dẫn đến sự thay đổi kháng nguyên của lậu cầu trùng.

Sự thay đổi tính kháng nguyên của ký sinh trùng đã gây ra một khó khăn lớn cho việc tạo ra một vaccin hữu hiệu đối với ký sinh trùng.

Ký sinh trùng làm suy giảm đáp ứng miễn dịch. Sự suy giảm miễn dịch trong nhiễm ký sinh trùng có thể xảy ra theo một số cơ chế: chúng tạo ra các tế bào trợ miễn dịch (kháng nguyên giun chỉ) gây rối loạn trong sản xuất cytokin, ức chế đại thực bào, giảm hoạt hóa lympho T, khởi động các tế bào Ts (trong nhiễm Leishmania). Chính vì vậy khi đã lọt được vào máu, tổ chức (mô) chúng có khả năng sống và tăng sinh.

Tóm lại, đáp ứng miễn dịch tự nhiên (bảo vệ không đặc hiệu), miễn dịch đặc hiệu thu được trong quá trình sống (bảo vệ đặc hiệu) hợp tác với nhau để chống nhiễm trùng, bảo vệ cơ thể. Bỏ thể, kháng thể, bạch cầu đa nhân, đại thực bào chống đa số các vi sinh ngoại bào. Trong lúc tế bào T, các cytokin hòa tan, tế bào NK giải quyết nhiễm khuẩn nội bào. Cuộc chiến đấu bảo vệ này diễn ra không ngừng, bởi vì các vi sinh vật không ít cách lẩn tránh và đối phó để chúng cũng có thể tồn tại và phát triển tại nơi chúng đã xâm nhập.

Tuy vậy, trong cuộc chiến đấu, đôi khi chính phản ứng của cơ thể cũng gây ra những hậu quả bệnh lý mang đặc điểm của phản ứng quá mẫn, của bệnh lý phức hợp miễn dịch (gây viêm đặc hiệu), u hạt mạn tính, bệnh tự miễn hay suy giảm miễn dịch làm cơ thể nhạy cảm với nhiễm trùng.

Vấn đề đặt ra cho các nhà miễn dịch học là phải có những biện pháp tăng sức đề kháng miễn dịch, hạn chế phản ứng có hại của cơ thể chủ và tìm ra những vaccin hữu hiệu nhằm điều trị có hiệu quả và ngăn chặn sự lưu hành của các bệnh nhiễm trùng.

MIỄN DỊCH VÀ UNG THƯ

Mở đầu

Miễn dịch học thực sự xâm nhập vào lĩnh vực ung thư kể từ khi người ta biết rõ bản chất của một số kháng nguyên ung thư. Kháng nguyên ung thư cũng như các kháng nguyên khác, khi có mặt trong cơ thể sẽ chịu sự kiểm soát của hệ thống miễn dịch: nhận biết kháng nguyên và phản ứng chống kháng nguyên, nhằm loại trừ kháng nguyên đó, để đảm bảo sự hằng định của nội mô. Mặc dù có một số ung thư có thể lẩn tránh khỏi sự kiểm soát của hệ thống miễn dịch bằng nhiều cơ chế như dung nạp, kháng thể phong bế, gây suy giảm miễn dịch, nhưng phần lớn ung thư có đáp ứng miễn dịch.

1. CÓ ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH CHỐNG UNG THƯ

Có nhiều bằng chứng thể hiện có sự kiểm soát của hệ thống miễn dịch của vật chủ đối với kháng nguyên ung thư.

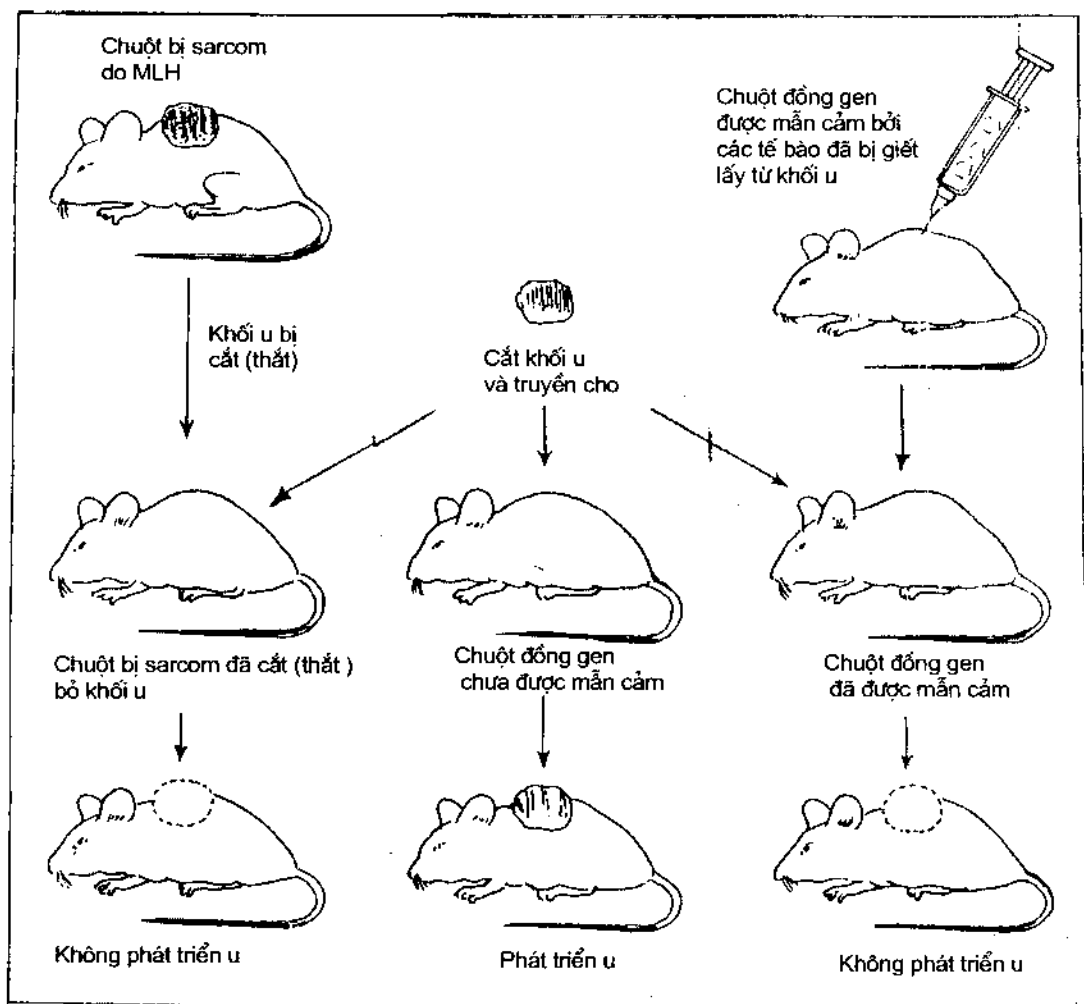
1.1. TRONG THỰC NGHIỆM

1.1.1. Thí nghiệm ghép u ở chuột

Người ta tiến hành miễn cảm chuột bằng ghép những mảnh sarcoma nhỏ, lấy từ chuột bị sarcoma cho một con chuột khác trong dòng thuần chủng. Sau khi khối u phát triển một thời gian, người ta thắt dẫn khối u làm cho máu không đến khối u, khối u sẽ teo và chết (thắt hoặc bằng cách cắt bỏ khối u). Sau 1 thời gian con chuột này được ghép lại mảnh sarcoma cùng loại thì mảnh ghép bị thải bỏ. Nhưng nếu ghép mảnh ghép loại khác thì nó không có hiện tượng thải ghép. Như vậy chuột đã có miễn dịch (miễn cảm) với tế bào u loại nào thì không mắc u loại đó nữa.

Tiêm cho chuột các tế bào ung thư đã bất hoạt bởi hóa chất (mitocycin C hoặc tia xạ) sau đó tiêm tế bào ung thư sống cùng loại (lấy từ khối u thắt hoặc cắt không bất hoạt) thì ung thư không phát triển được.

Nếu tiêm các tế bào ung thư đó cho chuột không được gây miễn dịch thì ung thư phát triển.



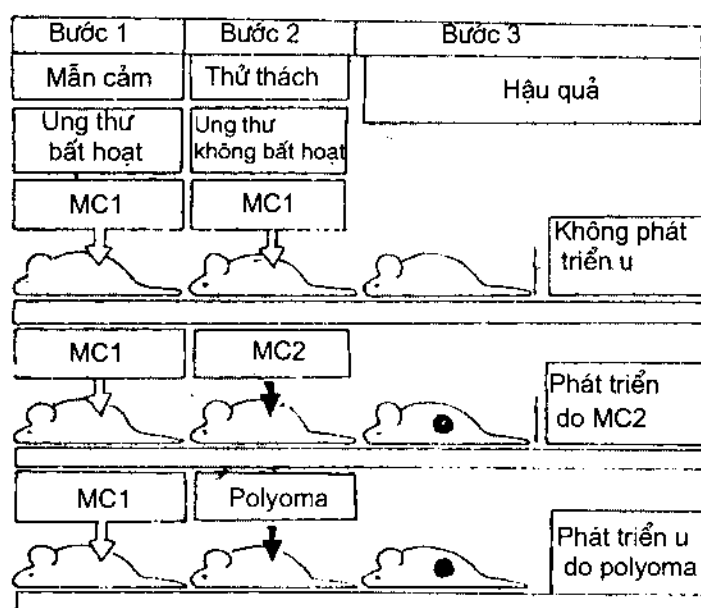
Hình XI.1. Sơ đồ chứng minh có miễn dịch chống ung thư

Thí nghiệm trên chứng tỏ cơ thể vật chủ có đáp ứng miễn dịch đặc hiệu chống kháng nguyên ung thư. Kháng nguyên ung thư khác với kháng nguyên của mô bình thường, vì thế nếu thay mẫn cảm chuột với các mảnh ghép sarcoma nhỏ, gồm các tế bào ung thư đã bất hoạt, bằng các mô bình thường (da hoặc tế bào) thì chuột không có khả năng ngăn cản ung thư phát triển.

1.1.2. Ung thư do hóa chất

Gây miễn dịch cho nhóm chuột với tế bào ung thư đã được làm bất hoạt (ung thư gây bằng chất Methyl - cholanthrene - MC_1). Sau đó nhóm A được ghép lại tế bào ung thư cùng loại (MC_1) dù chưa làm bất hoạt thì ung thư cũng không phát triển. Trong khi đó nhóm B ghép lại bằng ung thư cùng loại khác do methylcholan - threne (MC_2) và

nhóm B ghép lại bằng ung thư do virus (polyoma) thì thấy chúng đều phát triển thành ung thư, qua đó chứng tỏ mỗi ung thư gây bởi hóa chất có kháng nguyên đặc biệt riêng. Hai kháng nguyên gây ra bởi một hóa chất MC₁, MC₂ nhưng ở hai cơ thể khác nhau hoặc hai cơ quan khác nhau, thậm chí hai phần khác nhau của cùng một cơ quan đều có kháng nguyên riêng cho từng khối u, không có phản ứng chéo với nhau và với ung thư do virus.



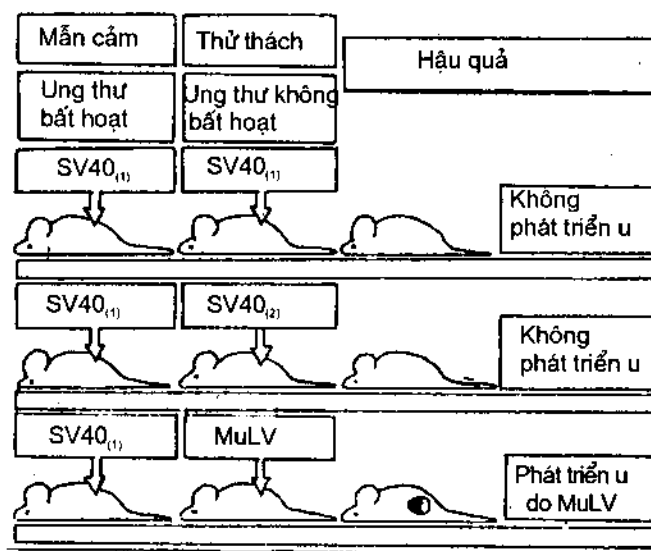
Hình XI.2. Ung thư hóa chất có kháng nguyên riêng. Các nhóm A,B,C đều được mẫn cảm bằng tế bào ung thư MC₁ (bước 1). Sau đó, mỗi nhóm được ghép một loại ung thư. Kết quả như ở bước 3.

1.1.3. Ung thư do virus

Các ung thư do một virus hoặc một hệ virus từ các mô khác nhau có kháng nguyên chung.

Ví dụ: 3 nhóm chuột được gây miễn dịch với ung thư do SV40₍₁₎ đã bất hoạt; sau đó 1 nhóm được ghép lại ung thư do SV40₍₁₎ không bất hoạt, nhóm 2 được ghép lại với ung thư do SV40₍₂₎ cũng không bất hoạt; kết quả cho thấy ung thư không phát triển ở cả 2 nhóm. Trong khi đó nhóm thứ 3 được ghép lại với ung thư do MuLV thì ung thư phát triển. Như vậy mẫn cảm bởi ung thư do SV40₍₁₎ chỉ có khả năng đáp ứng miễn dịch với kháng nguyên do một hệ virus SV40₍₁₎ và SV40₍₂₎, không có khả năng đáp ứng với kháng nguyên ung thư do hệ virus khác (MuLV).

Chuột được gây miễn dịch với virus SV40₍₁₎ vẫn có khả năng chống lại tác dụng gây ung thư của SV40₍₂₎, nhưng bị ung thư do virus MuLV.



Hình XI.3. Chuột được gây miễn dịch với virus SV40₍₁₎ vẫn có khả năng chống lại tác dụng gây ung thư của SV40₍₂₎, nhưng bị ung thư do virus MuLV.

1.2. Ở NGƯỜI

1.2.1. Nhận xét lâm sàng

Người ta nhận thấy có nhiều điểm liên quan giữa miễn dịch và ung thư ở người. Ví dụ: 1 số ung thư tự thoái lui (chorio epithelioma, melanoma và neuroloma). Những trường hợp cơ thể không có globulin thì thường lymphoma phát triển; hoặc lympho sarcoma thường xuất hiện trong thiếu máu dung huyết tự miễn.

Chưa gây được ung thư thực nghiệm ở người bằng virus. Song người ta thấy có mối liên quan giữa nhóm virus Herpes với một số ung thư ở người (như lymphom Burkitt, nasopharyngeal carcinoma).

Nhờ có kháng thể đơn clon, người ta có thể phát hiện được một số kháng nguyên ung thư ở người bình thường như kháng nguyên ung thư phôi thai AEP có trong ung thư gan, CEA trong ung thư đại tràng, kháng nguyên trong ung thư não và kháng nguyên trong melanoma.

1.2.2. Xác định kháng nguyên bằng thử nghiệm nuôi cấy tế bào hỗn hợp

Thí nghiệm dựa trên nguyên lý cấy hỗn hợp một chiều, sau đó đo hoạt tính độc của tế bào lympho đối với tế bào ung thư trong điều kiện dị gen hoặc đồng gen.

Trong điều kiện dị gen:

Cấy tế bào NKLy (tế bào ung thư máu dị gen của chuột Random) đã xử lý với mitomycin C (để hủy tính đáp ứng) với tế bào lympho máu ngoại vi. Sau 7 ngày nuôi cấy, thu tế bào lympho và thử tính độc đối với tế bào NKLy.

Trong điều kiện đồng gen:

Cấy tế bào NKLy với tế bào lympho của dòng chuột thuần chủng C₃H. Thu hoạch tế bào lympho sau nuôi cấy và thử tính độc đối với tế bào NKLy như trong điều kiện dị gen.

2. KHÁNG NGUYÊN UNG THƯ

Sự phát triển bất thường của các khối u ác tính là do virus hoặc hóa chất gây đột biến gen bình thường thành gen mất khả năng điều hòa tổng hợp protein và phân triển tế bào. Vì vậy các tế bào ung thư xuất hiện các protein mà tế bào bình thường không có hoặc có rất ít. Các protein mới đó là các kháng nguyên ung thư và “lạ” đối với túc chủ, là những đích cho của tế bào hiệu ứng miễn dịch tự nhiên, như tế bào NK và các đáp ứng miễn dịch đặc hiệu.

2.1. CÁC KHÁNG NGUYÊN GHÉP ĐẶC HIỆU UNG THƯ (TUMOR SPECIFIC TRANSPLANTATION ANTIGENS = TSTA_s)

TSTA_s được phát hiện bằng cách ghép các mảnh ung thư, gồm các protein của các tế bào ung thư đã xử lý và trình diện trong phân tử MHC. Phức TSTA_s-MHC là đích để thụ thể của tế bào lympho T và kháng thể tiếp cận. Đặc điểm TSTA_s của các ung thư do hóa chất hoặc tia xạ là tính đặc hiệu của kháng nguyên phụ thuộc vào mô mà ung thư phát triển, chứ không phụ thuộc loại hóa chất gây ung thư. Có lẽ kháng nguyên này là sản phẩm của các tế bào bị hoại tử do hóa chất gây đột biến hình thành các kháng nguyên khác nhau. Ngược lại, TSTA_s của các mô khác nhau, do cùng 1 virus hoặc 1 hệ virus gây ra, có thể là các protein của virus loại ARN hoặc các sản phẩm được kiểm soát bởi các gen của virus loại ADN.

Đáp ứng miễn dịch đặc hiệu chống TSTA_s mới chỉ xác định được trong thực nghiệm ghép ung thư. Điều khó khăn hiện nay là chưa chứng minh được các đặc tính sinh lý quan trọng, quá trình phát triển ung thư cũng như đáp ứng miễn dịch đối với TSTA_s in vivo.

2.2. KHÁNG NGUYÊN ĐẶC HIỆU MÔ (TISSUE SPECIFIC ANTIGENS - TSA_s)

TSA_s có trên bề mặt các tế bào bình thường và có đặc tính riêng cho từng loại tổ chức. Ung thư xuất hiện từ mô nào thường biểu hiện kháng nguyên đặc hiệu ở mô đó. TSA_s là một phần tế bào bình thường, chúng không kích thích các đáp ứng miễn dịch chống ung thư. Song ý nghĩa lâm sàng của chúng trong ung thư là sử dụng như cái đích cho miễn dịch điều trị và làm “dấu ấn” tìm nguồn gốc xuất phát mô ung thư. Vì vậy kháng thể dùng cho TSA_s là rất cần thiết. Ví dụ: U lympho gây chuyển dạng ác tính hóa các tế bào B. Chẩn đoán ung thư dòng tế bào B bằng cách xác định 1 dấu ấn bề mặt, có đặc điểm của tiền tế bào B bình thường, đó là CD₁₀ (trước đây gọi là Common acute lymphocytio leukemia antigen = CALLA). Ung thư phát sinh từ tế bào B chín thì có đặc điểm là trên bề mặt tế bào có sIg.

2.3. KHÁNG NGUYÊN UNG THƯ PHÔI THAI (ONCOFETAL ANTIGENS)

Kháng nguyên ung thư phôi thai thuộc nhóm kháng nguyên liên quan đến ung thư. Chúng được sản xuất ra một cách bình thường do các tế bào phôi thai mà khi ra đời chúng không được sản xuất hoặc chỉ còn sản xuất 1 lượng rất ít nên khó có thể phát hiện được. Những kháng nguyên này tái xuất hiện do mất khả năng kiểm chế các gen chịu trách nhiệm sản xuất kháng nguyên phôi thai (cơ chế chưa rõ) ở các tế bào ác tính của cơ thể trưởng thành. Vai trò kháng nguyên này trong đáp ứng miễn dịch cho đến nay chưa rõ. Kháng nguyên phôi thai, không chống túc chủ, chúng xuất hiện như protein của chính mình. Có 2 ví dụ: AFP (Alphafetoprotein) và CEA (carcino embryonic antigen). AFP là một α -globulin đầu tiên có mặt trong huyết thanh, có trọng lượng phân tử là 70 kD (kilo-dalton) và được tổng hợp một cách bình thường, trước tiên do túi noãn hoàng sau đó là nội bì và gan phôi thai. Độ đậm của nó trong huyết thanh phôi thai có thể cao tới 2-3 mg/ml. Ở người lớn protein này lại được chuyển thành albumin và chỉ còn 1 lượng rất thấp (<5 ng/ml). Trong huyết thanh AFP tăng cao rất có ý nghĩa ở bệnh nhân ung thư gan, ung thư tế bào mầm, ung thư tụy. Bằng kỹ thuật miễn dịch mô học người ta có thể xác định được AFP ở các lát cắt tổ chức, giúp cho việc nhận định về bệnh học các tế bào ung thư tốt hơn. Giá trị chẩn đoán của AFP như 1 dấu ấn đặc hiệu cho ung thư thì bị hạn chế, bởi vì trong thực tế AFP cũng tăng trong huyết thanh ở những bệnh gan khác, không phải ung thư, như xơ gan.

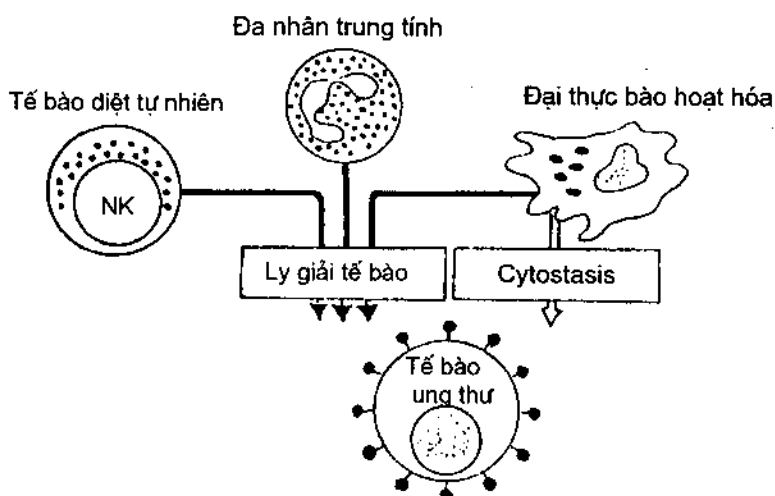
CEA (Carcino - Embryonic Antigen)

Là protein màng bị glycosyl hóa cao, có trọng lượng phân tử 180 kD. Nó là thành viên của siêu gia đình gen của Ig, do tế bào đại tràng phôi thai tiết ra. CEA bị ly giải ở dịch ngoại bào và tăng cao trong các bệnh ruột, viêm tụy, trong 3 tháng đầu và giữa của có thai, trong dịch nhầy của viêm đại tràng ở người lớn và trong sữa mẹ. CEA tăng rất cao trong huyết thanh bệnh nhân ung thư đại tràng. Các thử nghiệm phát hiện CEA huyết thanh góp phần quan trọng trong việc giám sát tốc độ phát triển của ung thư đại tràng hoặc ung thư tái phát sau điều trị. Những nghiên cứu gần đây đã chứng minh chức năng của CEA như phân tử kết dính trong tế bào, hoạt hóa các tế bào tiết CEA, giúp cho chúng gắn với các tế bào khác. Vì vậy CEA đóng vai trò tác động qua lại giữa các tế bào ung thư với các tế bào khác và với các mô có tế bào tiết CEA đang phát triển.

3. ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH TRONG UNG THƯ

3.1. ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH KHÔNG ĐẶC HIỆU

Do các tế bào có khả năng ly giải các tế bào ung thư một cách tự nhiên mà không cần miễn dịch trước. Các tế bào hiệu ứng miễn dịch không đặc hiệu bao gồm đại thực bào, tiểu thực bào và tế bào NK (hình 92) có thể gây độc tế bào làm cho tế bào ung thư ly giải hoặc bị kìm hãm, ức chế sự phát triển. Đáp ứng miễn dịch loại này không cần có kháng thể và kháng nguyên đặc hiệu.



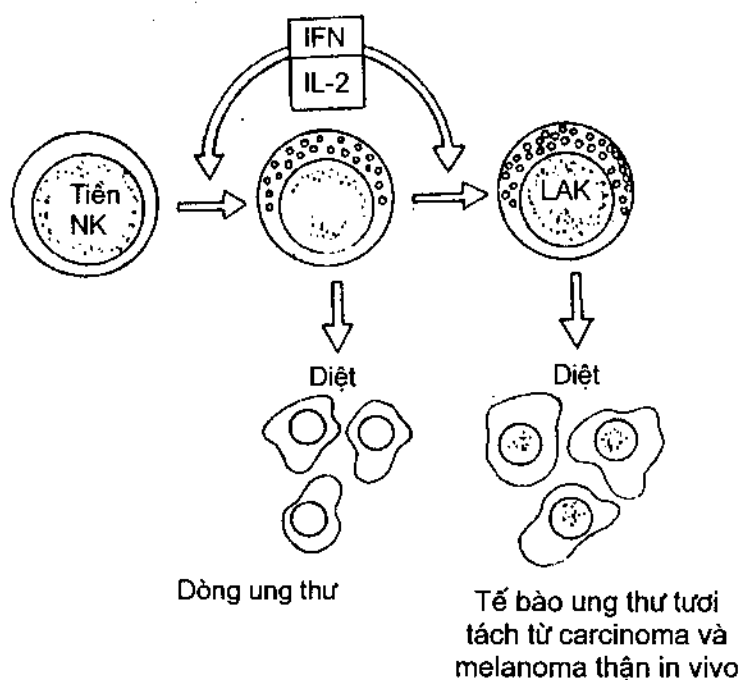
Hình XI.4. Đáp ứng miễn dịch tự nhiên (không đặc hiệu)

3.1.1. Tế bào NK (Natural killer cell) trong ung thư

Tế bào NK là tế bào hiệu ứng của các đáp ứng miễn dịch tự nhiên và mắc phải. Nó là 1 loại lympho bào có hạt to (large granular lymphocyte = LGL). Sở dĩ được gọi như vậy vì trong bào tương của loại tế bào này có các hạt bắt màu azur và có tỷ lệ nhân/bào tương cao, chiếm 2-5% lympho bào máu ngoại vi, có thụ thể với Fc, có ái tính thấp (CD_{16}) đối với phân tử IgG, không có tính chất dính và không có khả năng thực bào. Cơ chế diệt tế bào đích nói chung và tế bào ung thư nói riêng, tương tự CTL/Tc (Cytolytic T Lymphocytes). Vì vậy chúng không cần biểu lộ các receptor với kháng nguyên như tế bào T. Các tế bào NK có đặc tính là phản ứng tự nhiên với nhiều loại tế bào ung thư, tế bào nhiễm virus, các tế bào ung thư chác và các loại tế bào khác mà không cần tính đặc hiệu kháng nguyên.

Nhờ có các cytokin IFN (interferon), yếu tố hoại tử u TNF (Tumor necrosis factor) và IL-2 (interleukin 2), các tế bào NK tăng khả năng diệt tế bào ung thư. Tính gây độc của NK tăng sau vài giờ khi cho ủ với INF hoặc IL-2 (hình 92). Hoạt tính của các tác nhân này có thể gây chuyển NK từ chỗ không có khả năng gây ly giải tế bào trở thành có khả năng ly giải tế bào đích. NK sản sinh ra $IFN\gamma$ (có thể xác định bằng kháng thể chống $IFN\gamma$) để gắn vào các tế bào đích, giúp cho quá trình tiếp cận tế bào đích dễ hơn. Ngoài ra, vai trò của tế bào NK trong miễn dịch chống ung thư còn phụ thuộc vào sự kích thích bằng các cytokin của các tế bào lympho T và đại thực bào để trở thành LAK.

Khi dùng liều cao IL-2, thấy tăng số lượng tế bào LAK (lymphokine activated killer cells) ở máu ngoại vi và tăng khả năng ly giải không đặc hiệu của tế bào TIL (Tumor infiltrating lymphocytes: các tế bào lymphocyte thâm nhiễm ở khối u) đối với các tế bào ung thư khác (ở bệnh nhân ung thư được điều trị liều cao IL2).

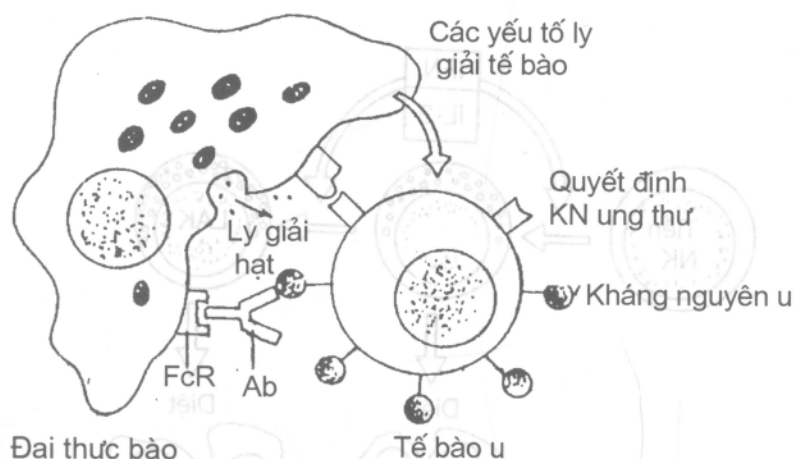


Hình XI.5. Vai trò diệt tế bào ung thư của NK, LAK

Vai trò sinh học của các receptor trên bề mặt tế bào, các kháng nguyên của tế bào đích tham gia vào hoạt hóa các tế bào NK thì chưa được khẳng định một cách chắc chắn. Song có bằng chứng gián tiếp từ thực nghiệm là chúng có khả năng thải bỏ các tế bào ung thư ghép, loại bỏ ghép tủy và ngăn cản di căn. Khi số lượng tế bào NK giảm trong máu ngoại vi thì đồng thời tiến triển bệnh tăng lên. Các hiệu quả chống ung thư của tế bào NK là đáp ứng miễn dịch tự nhiên (không đặc hiệu) và chúng được sử dụng trong miễn dịch trị liệu ung thư vay mượn (xem phần 5.2.3).

3.1.2. Đại thực bào trong ung thư

Đại thực bào là tế bào trung gian rất quan trọng của đáp ứng miễn dịch chống ung thư. Vai trò của chúng rất lớn trong việc hoạt hóa và ly giải mạnh các tế bào bình thường và các tế bào ung thư. Về cơ chế tại sao đại thực bào lại có khả năng ly giải mạnh các tế bào ung thư thì chưa rõ. Đại thực bào cũng giống tế bào NK là có receptor với Fc (FcR), từ đó có thể tiếp cận được các tế bào ung thư đã được phủ kháng thể. Đại thực bào diệt các tế bào đích là các tế bào ung thư tương tự với diệt các tế bào bị nhiễm khác nhờ enzyme trong lysosom bằng phản ứng oxy hóa và các phản ứng hóa học khác.



Hình XI.6. Cơ chế diệt tế bào ung thư do đại thực bào

3.1.3. Bạch cầu ái toan trong ung thư

Vai trò của bạch cầu ái toan trong ung thư chưa được nghiên cứu nhiều. Trong đáp ứng miễn dịch tế bào nói chung và đặc biệt đáp ứng miễn dịch tế bào chống ung thư nói riêng, bạch cầu ái toan hoạt hóa nhờ có lymphokin của TDTH (Delayed Type Hypersensitivity T lymphocytes).

Bạch cầu ái toan tăng tiết histaminase, gây giảm histamin (trong dị ứng) là 1 chỉ điểm của sự phát triển và tiến triển của ung thư.

Ví dụ: u đầu tụy có di căn, lượng histamin trong máu giảm xuống dưới 35 ng/ml (bình thường = 60ng/ml $\pm$ 20). Sau khi cắt bỏ khối u lượng histamin trong máu đa số trở về trị số bình thường. Trên bề mặt của bạch cầu ái toan cũng có các receptor với C', Fc của IgG (như các tế bào K, Tc và đại thực bào). Vì vậy 1 vai trò quan trọng của bạch cầu ái toan trong ung thư là thực bào và tiêu diệt các tế bào ung thư cũng theo cơ chế có tác dụng của bổ thể và phụ thuộc kháng thể (xem 3.2.1). BC ái toan chứa MBP (Major basic protein, ECP (Eosionophíle Cationic protein), neurotoxin có tác dụng gây tổn thương mô ung thư.

3.2. ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH ĐẶC HIỆU TRONG UNG THƯ

Các phản ứng miễn dịch in vitro chống kháng nguyên ung thư đặc hiệu ở động vật thực nghiệm đã được chứng minh. Phần lớn các kháng nguyên ung thư ở người cũng có thể gây được các phản ứng miễn dịch như ở vật ung thư thực nghiệm. Song hiện nay các nhà miễn dịch học chưa xác định được cơ chế đáp ứng miễn dịch có hiệu quả cao đối với các ung thư phát triển tự nhiên (không phải ung thư thực nghiệm). Có ít nhất hai đáp ứng miễn dịch đặc hiệu.

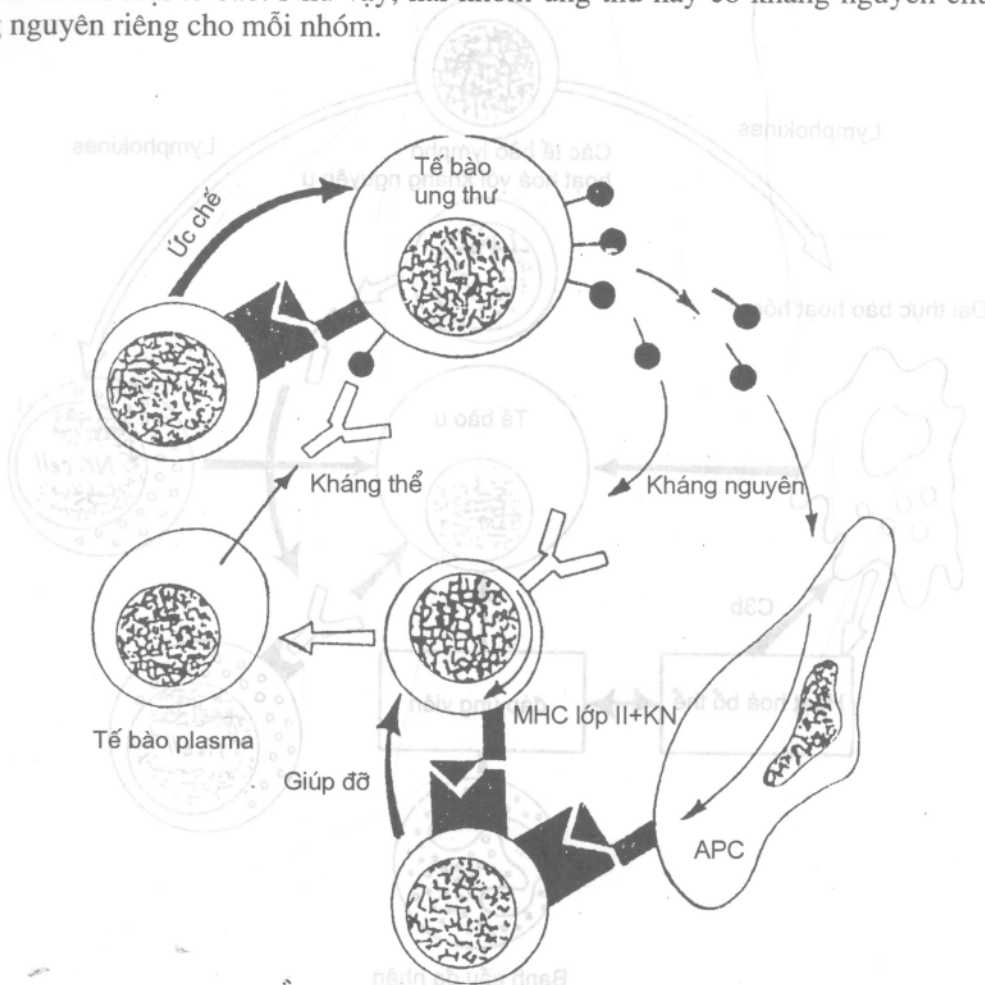
3.2.1. Đáp ứng miễn dịch dịch thể

Vai trò của đáp ứng miễn dịch dịch thể trong ung thư không rõ bằng đáp ứng miễn dịch tế bào, song những ví dụ dưới đây phần nào cũng chứng minh được trong ung thư có kháng thể đặc hiệu.

- Huyết thanh bệnh nhân bị lymphoma Burkitt có kháng thể có khả năng gắn với tế bào u Burkitt và có thể phát hiện được bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang.

- Những huyết thanh của các bệnh nhân ung thư nhạy cảm với hóa trị liệu, cho kết quả miễn dịch huỳnh quang màng tốt hơn huyết thanh của những bệnh nhân trở với hóa trị liệu. Điều đó chứng tỏ đáp ứng kháng thể biểu hiện phần nào kết quả điều trị.

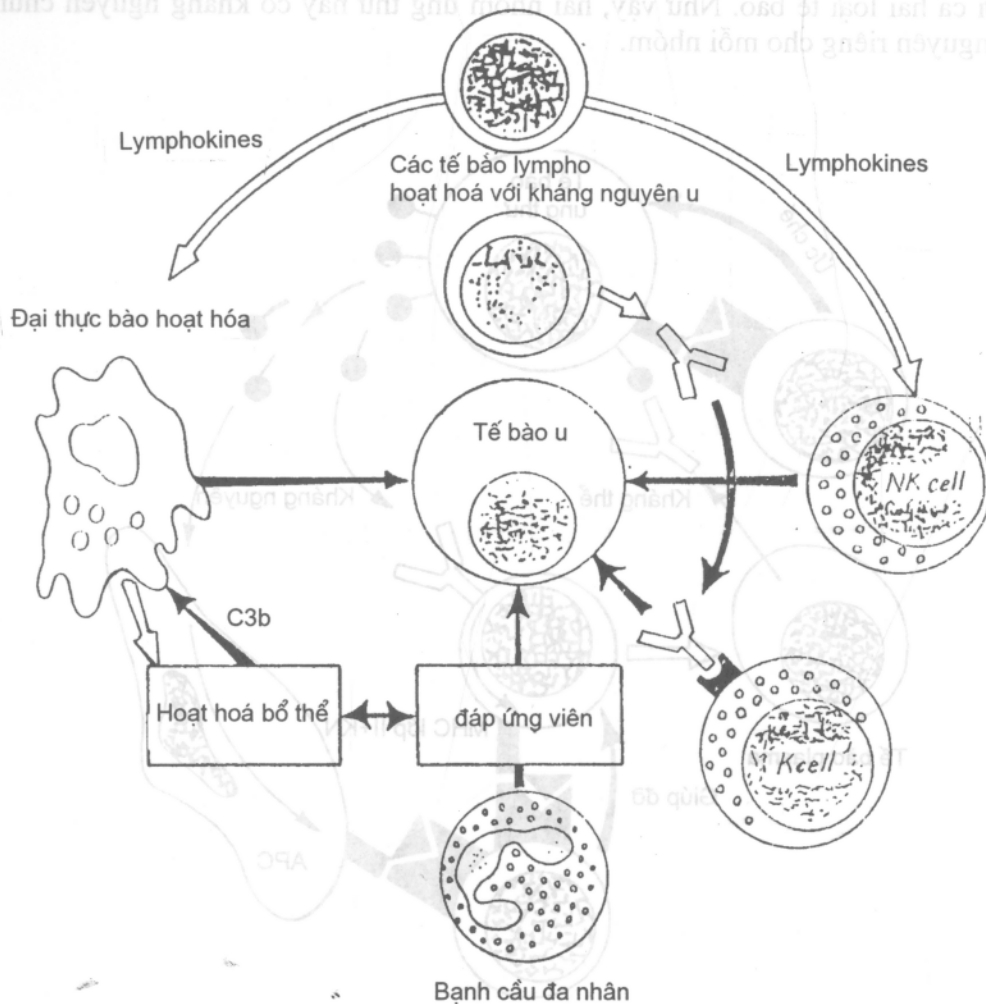
- Huyết thanh bệnh nhân bị melanoma có kháng thể đặc hiệu, không phản ứng với tế bào sarcoma. Trong khi đó, huyết thanh người bị sarcoma lại cho phản ứng dương tính với cả hai loại tế bào. Như vậy, hai nhóm ung thư này có kháng nguyên chung và kháng nguyên riêng cho mỗi nhóm.



Hình XI.7. Sơ đồ hình thành miễn dịch đặc hiệu (dịch thể và tế bào) đối với tế bào ung thư.

3.2.2. Đáp ứng miễn dịch tế bào

Đáp ứng miễn dịch đặc hiệu đối với kháng nguyên ung thư chủ yếu là loại miễn dịch chống kháng nguyên ghép phụ thuộc tế bào lympho T và các kháng nguyên glycoprotein bề mặt của các tế bào khác (hình 95). Ung thư ở người, đầu tiên được nghiên cứu về đáp ứng miễn dịch tế bào bằng thử nghiệm ức chế tạo cụm (colony inhibition assay) là u nguyên bào thần kinh (neuroblastoma). Điều đó chứng tỏ u nguyên bào thần kinh có kháng nguyên ung thư gây phản ứng miễn dịch tế bào. Các tế bào lympho hoạt hóa, bao gồm Th và dưới nhóm của Ts, như T1. Các tế bào Tc nhận biết kháng nguyên ung thư được trình trong MHC lớp I. Nhờ có quá trình hoạt hóa, tế bào Th đã sản xuất ra các lymphokine rất cần cho việc bổ sung và hoạt hóa đại thực bào, tế bào NK và tế bào LAK (tế bào lympho hoạt hóa do lymphokine).



Hình XI.8. Sơ đồ tổng hợp đáp ứng miễn dịch (không đặc hiệu và đặc hiệu) đối với ung thư

*** Vai trò của các phân tử MHC trong miễn dịch chống ung thư.**

Các protein MHC hiện diện trên bề mặt tế bào ung thư là mục tiêu để tế bào lympho T nhận biết kháng nguyên và diệt các tế bào ung thư. Tế bào lympho T chỉ nhận biết kháng nguyên trong phân tử MHC. Có thể một số tế bào ung thư kích thích đáp ứng miễn dịch đủ để biểu lộ MHC, trong khi đó một số tế bào ung thư khác lại không gây được miễn dịch để có thể biểu lộ được MHC. Vẫn chưa rõ mối liên quan của mức độ biểu lộ MHC (ở thực nghiệm cũng như ở các tế bào ung thư người) và tính chất phát triển của các tế bào ung thư.

Ví dụ: trong ung thư có di căn (lẩn tránh được sự tấn công của hệ miễn dịch) do không biểu hiện protein MHC một cách bình thường mà có thể biểu hiện nhiều hoặc ít hơn so với ung thư không di căn. Mặc dù đã có nhiều công trình nghiên cứu để cố gắng phân tích và chứng minh vai trò biểu lộ của MHC trong phát triển ung thư là in vivo, nhưng cũng chưa đủ bằng chứng cho phép kết luận một cách tổng quát được. Riêng tầm quan trọng của MHC trong đáp ứng miễn dịch của các ung thư do virus thì đã có một vài mô hình thực nghiệm xác minh.

Sức đề kháng của động vật thuần chủng đối với ung thư do virus thường liên quan với các halotyp gen MHC.

Ví dụ: một số virus ARN gây ung thư chỉ gây được ung thư ở một vài dòng chuột nhất thuần chủng chứ không gây độc ung thư ở các dòng khác. Điều đó chứng tỏ, để có đáp ứng miễn dịch chống ung thư còn phải phụ thuộc vào các alen của MHC. Peptid có ưu thế miễn dịch là khi nó được gắn với alen MHC lớp I. Như vậy chỉ có ở dòng chuột nào có biểu hiện alen đó thôi.

*** Vai trò của Tc trong miễn dịch chống ung thư:**

Tế bào Tc, tế bào hiệu ứng thuộc MHC lớp I, có vai trò quan trọng trong đáp ứng miễn dịch chống ung thư. Các thí nghiệm phần lớn chứng minh vai trò kiểm soát miễn dịch của lympho Tc trên các tế bào ung thư do virus ở dòng chuột nhất và chuột cống trắng. Tc máu ngoại vi ở người bị carcinoma và melanoma có khả năng ly giải các tế bào ung thư đó. Cơ chế ly giải tế bào ung thư giống cơ chế ly giải mô ghép dị gen, song tiền Tc đối với mô ghép dị gen lại khác với tiền Tc đối với ung thư.

Khả năng đáp ứng miễn dịch của Tc đối với ung thư cũng giống Th và B: đều có đáp ứng lần 2 vì sau lần một được miễn cảm bởi kháng nguyên ung thư sẽ hình thành Tc nhớ. Vì vậy khi gặp lại ở các lần sau, kháng nguyên ung thư tương ứng sẽ giúp cho khả năng gây độc của Tc tăng và nhanh hơn lần đầu.

Tc nhận biết kháng nguyên trên bề mặt tế bào ung thư cũng như kháng nguyên của tế bào nhiễm virus đều nhờ MHC. Tc và tế bào ung thư phải có cùng MHC.

Ví dụ: chuột được gây miễn dịch với một loại virus gây ung thư nào đó thì lympho Tc của con chuột này chỉ có thể diệt tế bào ung thư do virus trên gây ra ở chính cơ thể mình hoặc ở những con chuột đồng gen (xem chương MDTB ở MD cơ bản). Đưa Tc này vào cơ thể chuột dị gen thì nó không biểu lộ khả năng gây độc với tế bào u.

Các tế bào đơn nhân thâm nhiễm ở các khối ung thư người, gọi là các lympho thâm nhiễm khối u (TIL = Tumor infiltrating lymphocytes) cũng có khả năng ly giải tế bào ung thư. Còn đặc tính chống ung thư của các tế bào miễn dịch lấy từ mô ung thư cũng như từ máu ngoại vi cho đến nay vẫn chưa biết rõ.

4. SỰ TƯƠNG TÁC GIỮA KHỐI U VÀ ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH CỦA CƠ THỂ

4.1. TÍNH BẢO VỆ CỦA ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH

Đáp ứng miễn dịch của cơ thể đối với kháng nguyên ung thư cũng như đối với các kháng nguyên “ lạ ” khác là đáp ứng mang tính chất bảo vệ, nhằm loại trừ kháng nguyên đó khỏi cơ thể. Tuy nhiên, trong ung thư đã có những trường hợp kháng thể kết hợp với kháng nguyên và phức hợp này bám vào tế bào NK, tế bào K (nhờ thụ thể dành cho Fc) lại phong bế hoạt động của các tế bào này. Vì vậy kháng thể được tạo ra của đáp ứng miễn dịch, không những không bảo vệ cơ thể mà còn tạo điều kiện cho ung thư phát triển nhanh hơn (hiện tượng tạo thuận). Hầu hết các đáp ứng miễn dịch đều có thể gây ly giải tế bào ung thư nhờ có bổ thể hoặc phụ thuộc kháng thể (ADCC) và các lymphokin, sản phẩm của đáp ứng miễn dịch tế bào, nhằm hạn chế sự phát triển của ung thư. Kết quả là một số ung thư thoái triển tự nhiên.

Nguyên nhân thoái triển của ung thư có thể do sự điều chỉnh các rối loạn chuyển hóa hoặc do tăng cường các phản ứng miễn dịch.

4.2. HOẠT ĐỘNG NÉ TRÁNH CỦA MÔ UNG THƯ

Ung thư dù có tính sinh miễn dịch yếu hay mạnh đều có thể né tránh sự phá huỷ bởi các cơ chế miễn dịch và tiếp tục phát triển ác tính ở vật chủ. Người ta gọi quá trình này là “né tránh ung thư”; điều đó có thể do 1 hoặc nhiều cơ chế sau:

- Một số ung thư có tính sinh miễn dịch yếu, chúng không biểu lộ đủ các phân tử MHC cần thiết cho việc gắn và trình diện kháng nguyên đã được tế bào ung thư xử lý. Vì vậy hệ thống miễn dịch cơ thể tức chủ không thể nhận diện được và không có đáp ứng miễn dịch.

- Do giảm biểu lộ của MHC trên tế bào ung thư nên không tạo được phức kháng nguyên và MHC để kích thích miễn dịch.

- Vật chủ dung nạp một số kháng nguyên ung thư gặp lúc mới đẻ hoặc tế bào ung thư trình diện các kháng nguyên thuộc dạng dung nạp (kháng nguyên liều cao hoặc không có các đồng yếu tố thích hợp) cho hệ thống miễn dịch. Ví dụ như: khi người ta gây dung nạp cho chuột mới đẻ bằng virus gây ung thư vú. Khi chuột trưởng thành gặp lại virus này sẽ không coi kháng nguyên virus đó là “lạ” và không kích thích đáp ứng miễn dịch. Nếu đem tiêm kháng nguyên virus này cho chuột đồng gen chưa nhiễm virus thì vẫn gây được đáp ứng miễn dịch ở chuột được tiêm.

- Hiện tượng “lén qua” (speaking through) với 1 lượng kháng nguyên quá ít đến nỗi cơ thể vật chủ không nhận diện được, không đủ để kích thích miễn dịch. Nhưng sau 1 thời gian số lượng những tế bào ung thư đó phát triển, khi hệ thống miễn dịch cơ thể vật chủ phát hiện được thì khối u đã phát triển quá lớn.

- Một số các tế bào ung thư đột biến, không biểu hiện các protein có khả năng sinh miễn dịch, đặc biệt các protein sẽ trở thành ác tính, làm mất các kháng nguyên mà các clon tế bào lympho Tc có thể nhận biết. Vì vậy ung thư phát triển và di căn.

- Các phân tử kháng thể gắn với các phân tử kháng nguyên trên bề mặt tế bào ung thư, tạo thành liên kết làm biến động protein màng, kháng nguyên sẽ tập trung về 1 cực của tế bào, kháng nguyên chìm vào trong màng tế bào. Cơ chế lẩn tránh sự kiểm soát miễn dịch này gọi là cơ chế điều biến kháng nguyên ung thư. Kháng thể của liên kết này mất khả năng cố định bổ thể, tế bào ung thư sẽ không bị ly giải.

- Các kháng nguyên rời khỏi các khối u kết hợp với kháng thể tạo thành phức kháng nguyên và kháng thể. Hoạt động của phức này như các yếu tố phong bế và đặc biệt làm mất chức năng điều hoà của các tế bào Th với kháng nguyên đặc hiệu ung thư.

- Các kháng nguyên bề mặt của tế bào ung thư có thể lẩn tránh hệ thống miễn dịch do các phân tử glycocalyx gồm có acid sialic có chứa mucopolysaccharid tạo nên cái "màng che kháng nguyên". Các tế bào ung thư thường bọc lộ những phân tử glycocalyx nhiều hơn các tế bào bình thường. Một số ung thư tự lẩn tránh khỏi hệ thống miễn dịch bằng cách hoạt hóa hệ thống đông máu nên chúng đã tự khoác cho mình 1 cái "kén fibrin".

- Do suy giảm miễn dịch bởi các sản phẩm của ung thư hoặc các tác nhân hóa học, vật lý, nhiễm trùng gây chuyển dạng ác tính các tế bào. Ví dụ một sản phẩm của nhiều ung thư gây suy giảm miễn dịch là TGF - α (transforming growth factor - α). TGF - α ức chế chức năng của lymphocyte và đại thực bào. Các tác nhân là carcinogen (tia xạ, hóa chất trị liệu và virus) gây suy giảm miễn dịch bằng cách diệt hoặc ức chế chức năng của các lymphocyte.

5. KHẢ NĂNG ỨNG DỤNG MIỄN DỊCH HỌC TRONG UNG THƯ HỌC

5.1. TRONG CHẨN ĐOÁN

- In vitro:

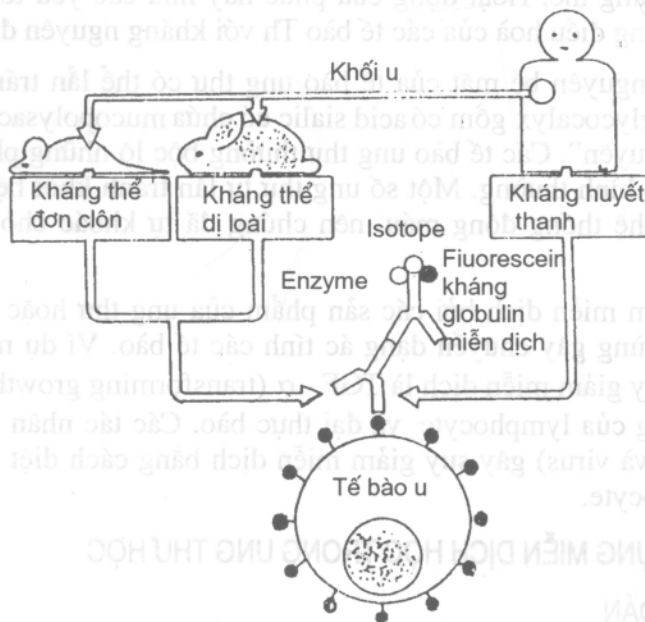
Các nhà nghiên cứu đã dùng các kỹ thuật khác nhau để xác định kháng nguyên trên bề mặt tế bào ung thư, bằng các kháng thể đặc hiệu có trong huyết thanh bệnh nhân hoặc súc vật thí nghiệm đã có miễn dịch với ung thư đó. Kháng thể kháng kháng thể đặc hiệu được đánh dấu (kỹ thuật gián tiếp) với chất huỳnh quang, đồng vị phóng xạ hoặc enzyme. Ví dụ: dùng kháng thể đánh dấu huỳnh quang để phát hiện IgA trong huyết thanh bệnh nhân ung thư vòm họng (nasopharyngeal carcinoma) chống VCA (viral capsid antigen), EA (early antigen) và EBNA (Epstein - Barr Nuclear Antigen) ở các dòng tế bào bắt từ do nhiễm virus Epstein - Barr.

Gần đây, người ta dùng kháng thể đơn clon để xác định loại tế bào ở các giai đoạn biệt hóa khác nhau của leucose, lymphoma, các dấu ấn đặc biệt có trong từng mô ung thư, số lượng của các tế bào và các phân tử protein tham gia vào đáp ứng miễn dịch chống ung thư như kháng thể chống phân tử MHC của TCD₄ (TH), CD₃ của TCD₈ (Tc)...

- In vivo:

Kháng thể đặc hiệu đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ được sử dụng để tiêm vào cơ thể. Kháng thể này sẽ đến tập trung tại nơi có kháng nguyên đặc hiệu. Theo dõi vị trí tập trung phóng xạ có thể xác định được mô bị ung thư.

Thử nghiệm ở động vật nhằm theo dõi sự phát triển của khối u dạng lympho bằng cách tiêm kháng thể gây độc phụ thuộc cùng với tế bào ung thư và đại thực bào (có MHC phù hợp) khối u sẽ không phát triển hơn nếu như không có hiện tượng tạo thuận xảy ra.



Hình XI.9. Phát hiện kháng nguyên ung thư bằng kháng thể đánh dấu

Giá trị của kháng thể đơn clon in vivo rất lớn. Người ta có thể xác định một số kháng nguyên ung thư với 1 lượng rất ít trên tế bào, bằng cách gắn kháng thể đơn clon với các chất đánh dấu rồi tiêm vào cơ thể để phát hiện một số ít tế bào di căn hoặc còn sót sau phẫu thuật hoặc sau lý liệu. Có thể gắn kháng thể đơn clon với các thuốc diệt tế bào ung thư. Khi tiêm phức hợp kháng thể và thuốc vào cơ thể, kháng thể sẽ đưa thuốc vào nơi có ung thư. Bằng phương pháp này sẽ tránh được các tác dụng của thuốc đối với các mô bình thường ở lân cận.

5.2. TRONG ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG

Trước đây, các biện pháp miễn dịch được sử dụng để điều trị ung thư đều mang tính chất không đặc hiệu. Các chất thường được dùng là nhằm kích thích đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu chống ung thư như BCG, levamisol và một số dược liệu khác. Mười năm gần đây nhờ những hiểu biết khá rõ về hệ thống miễn dịch đã giúp cho các nhà

miễn dịch học và sinh vật học ung thư sử dụng kết hợp cả phương pháp không đặc hiệu lẫn các phương pháp đầy hứa hẹn mang tính chất đặc hiệu chống ung thư.

5.2.1. Kích thích các hiệu ứng miễn dịch

- Phòng vệ các ung thư do virus bằng cách chủng vaccin với những kháng nguyên virus. Ví dụ: leukemia ở mèo, bệnh Marek ở gà và virus viêm gan B trong ung thư gan ở người.

- Kích thích miễn dịch không đặc hiệu với các tá chất, BCG... không liên quan đến ung thư. Trong thực nghiệm có thể kích thích không đặc hiệu cho chuột ghép fibrosarcoma bằng cách tiêm liều thấp kháng thể chống CD3. Liều cao kháng thể chống CD3 lại có tác dụng ức chế miễn dịch được dùng chống thải ghép.

5.2.2. Kháng thể trị liệu

Người ta có nhiều cách sử dụng các kháng thể đặc hiệu chống kháng nguyên ung thư trong điều trị ung thư:

- Sử dụng các kháng thể chống idiotyp dùng cho lymphoma tế bào B (kháng thể kháng idiotyp gây miễn dịch cho tỏ với ung thư tế bào B của bệnh nhân). Các tế bào lymphoma cố định bổ thể hoặc kháng thể phụ thuộc bị diệt.

- Sử dụng các kháng thể chống trực tiếp receptor của yếu tố phát triển (IL-2R) dùng trong điều trị thực nghiệm ung thư lympho bào T người như HTLV-1 liên quan với leukemia và lymphoma. IL-2 có tác dụng kích thích phát triển tế bào ung thư này do các kháng thể gây điều hòa hoặc phong bế chức năng của IL-2R. Mặt khác, nhờ có kháng thể còn có tác dụng ly giải các tế bào ung thư có biểu lộ IL-2R.

- Các kháng thể đặc hiệu đối với sản phẩm là oncogen: kháng thể đơn clon chống protein bề mặt tế bào được mã bởi new oncogen, làm cho các tế bào chuyển dạng do Neu trở lại thành tế bào không chuyển dạng in vitro và cũng những kháng thể đó có thể ức chế sự phát triển của ung thư ở chuột.

- Các kháng thể chống ung thư gắn với phân tử gây độc, chất phóng xạ và được phẩm cũng được sử dụng trong miễn dịch trị liệu cho bệnh nhân ung thư và ung thư thực nghiệm.

Ví dụ: các độc tố như ricin hoặc độc tố thương hàn đã ức chế mạnh tổng hợp protein. Với 1 liều rất thấp gắn với kháng thể đặc hiệu ung thư sẽ trở thành độc tố miễn dịch.

- Các kháng thể cộng hợp đa loài, (heteroconjugate antibodies); các tế bào hiệu ứng gây độc tìm đến đích có trên bề mặt tế bào ung thư, bằng các kháng thể cộng hợp đa loài. Điều đó có nghĩa là một kháng thể đặc hiệu với kháng nguyên gắn đồng hóa trị với kháng thể chống protein có trên tế bào hiệu ứng gây độc (NK hoặc CTLs). Như vậy các kháng thể cộng hợp đa loài đã giúp các tế bào NK hoặc CTLs đến các tế bào đích (tế bào ung thư): Ví dụ kháng thể chống CD₃ trên bề mặt CTLs sẽ gắn với kháng thể chống protein trên bề mặt tế bào ung thư, làm tăng ly giải tế bào ung thư của CTLs. Kháng thể chống CD₃ không những đưa CTL đến với tế bào ung thư mà còn hoạt hóa CTL.

- Cộng hợp của các kháng thể và hormon: các kháng thể chống CD₃ gắn với hormon có tác dụng kích thích melanocyte, làm tăng khả năng phá huỷ của CTLs đối với các tế bào melanoma người gắn hormon. Các mục 5.2.1 và 5.2.2 không dành cho người tự học. Bạn đọc mới làm quen MDH chỉ cần nhớ: đã có nhiều ứng dụng hoặc có nhiều thực nghiệm có triển vọng về điều trị và dự phòng ung thư bằng phương pháp miễn dịch học.

5.2.3. Miễn dịch trị liệu vay mượn

Miễn dịch trị liệu vay mượn là phương pháp truyền các tế bào miễn dịch nuôi cấy đã có phản ứng chống ung thư cho vật chủ bị ung thư đó. Có 2 phương pháp được dùng thử trong lâm sàng.

- Trị liệu bằng NK hoạt hóa bởi lymphokin (lymphokin activated killer cell - LAK cell). Người ta nuôi cấy tế bào lympho bào phân lập từ máu bệnh nhân ung thư bạch cầu trong môi trường có IL-2 đậm độ cao. Sau 3-5 ngày sẽ xuất hiện tế bào LAK, tiêm tế bào LAK trả lại cho bệnh nhân ung thư. Tế bào LAK có khả năng làm tan các tế bào ung thư mà không làm tan các tế bào bình thường.

- Trị liệu bằng tế bào lympho thâm nhiễm trong khối u (tumor-infiltrating-lymphocyte therapy) sau khi nuôi cấy in vitro với IL-2 (như trên).

5.2.4. Cytokin trị liệu

Người ta sử dụng các cytokin để trị liệu ung thư là vì căn cứ vào khả năng của chúng làm tăng một hoặc nhiều thành phần chức năng của miễn dịch tế bào. Hiệu quả của các cytokin không đặc hiệu cho các tế bào hiệu ứng miễn dịch trực tiếp chống ung thư.

Các cytokin đang được dùng là:

- IL-2 là glycoprotein có khả năng hoạt hóa tế bào NK và/hoặc CTL và biệt hóa LAK. IL-2 có thể gây độc, gây sốt và sốc. Hiệu quả gây độc có thể gián tiếp do hoạt tính của IL-2 trên các tế bào lympho khác làm tăng sản xuất TNP, IFN γ và lymphotoxin. IL-4 cũng có khả năng hoạt hóa CTL và đang được sử dụng trong lâm sàng. Hiệu quả điều trị tăng lên nhiều khi sử dụng kết hợp cả 2 cytokin này.

- TNF, được dùng để điều trị các ung thư nguyên phát. TNF có tác dụng chống ung thư in vitro, nhưng nó gây nhiều hậu quả không mong muốn và độc tính của nó cao, nhất là những liều đủ để diệt tế bào ung thư in vivo.

Alphainterferon (IFN α) do bạch cầu sản xuất ra. IFN α có tác dụng chống tăng sinh tế bào in vitro, làm tăng khả năng ly giải tế bào ung thư của tế bào NK và tăng bộc lộ MHC lớp I ở nhiều loại tế bào khác nhau..

- IFN γ được dùng để điều trị cho các ung thư mô tạo máu và các ung thư chắc nhưng hiệu quả điều trị còn hạn chế. Người ta hy vọng rằng nó gây hoạt hóa tế bào NK và đại thực bào để làm thay đổi cytokin này, như là làm tăng bộc lộ phân tử MHC, tăng điều hòa lên để giúp cho khả năng miễn dịch chống ung thư tăng lên.

- Các yếu tố phát triển kích thích tạo máu (hematopoietic growth factors) bao gồm các yếu tố kích thích tạo clon đại thực bào, bạch cầu hạt (GM-CSF) và yếu tố kích thích tạo clon bạch cầu hạt (G-CSF). Các yếu tố này có tác dụng làm tăng đáp ứng miễn dịch chống ung thư, rút ngắn thời gian giảm bạch cầu trung tính sau hóa trị liệu hoặc sau ghép tủy xương tự thân vì chúng có tác dụng kích thích trưởng thành bạch cầu hạt.

6. KẾT LUẬN

Về mặt lý luận, miễn dịch học và ung thư học có mối liên quan qua lại rất chặt chẽ. Xuất phát từ việc tìm thấy các kháng nguyên ung thư, kháng nguyên có khả năng kích thích và là đích của các đáp ứng miễn dịch, vì vậy có nhiều công trình nghiên cứu với nhiều mô hình thực nghiệm nhằm chứng minh các đáp ứng miễn dịch mang tính chất bảo vệ. Nhưng rất khó có thể chứng minh được các đáp ứng miễn dịch mắc phải hoặc tự nhiên đối với hầu hết các ung thư ở người. Còn các đáp ứng thải ghép đặc hiệu thì chỉ được chứng minh ở ung thư súc vật thực nghiệm. Các kháng nguyên ung thư khác như kháng nguyên biệt hóa mô và kháng nguyên phôi thai thì được vật chủ dung nạp. Các phân tử MHC là các “dấu ấn” để chẩn đoán có lợi và cần thiết cho đáp ứng miễn dịch, vì trong một số ung thư có sự thay đổi biểu hiện của các phân tử này.

Hầu hết tất cả cơ chế hiệu ứng miễn dịch đã biết đối với các tế bào ung thư in vitro thì 1 hoặc nhiều cơ chế có thể ứng dụng cho các tế bào in vivo. Tùy theo loại ung thư mà có cơ chế hiệu ứng thích hợp.

Có rất nhiều phương pháp khác nhau dùng cho điều trị ung thư như kháng thể chống ung thư, miễn dịch trị liệu vay mượn bằng tế bào, cytokin và một số được liệu thảo mộc có tác dụng điều biến miễn dịch.

Trong tương lai, vấn đề sử dụng kháng thể đơn clon trong điều trị ung thư máu và sử dụng kháng thể đơn clon như phương tiện chuyên chở các thuốc, chất phóng xạ, hóa chất... đến đúng vị trí khối u, sẽ ngày càng phát triển. Bằng phương pháp này sẽ giảm bớt được lượng thuốc và ít hoặc không ảnh hưởng đến các mô lân cận.

Gần đây, nhờ sự tiến bộ của kỹ nghệ gen học, trong thực nghiệm người ta đã thành công trong việc gây nhiễm cho các tế bào ung thư gen sinh cytokin IL-2 hoặc IL-4 hoặc IFN hoặc tất cả in vitro. Sau đó ghép các tế bào này vào súc vật bị ung thư. Bằng cách này tại mô ung thư cytokin sẽ được sinh ra rất nhiều và kích thích miễn dịch đặc hiệu đồng thời ức chế khối u phát triển. Hy vọng phương pháp này trong tương lai chắc chắn sẽ được sử dụng và có nhiều kết quả trong điều trị các ung thư ở người.

BỆNH LÝ TĂNG SINH TẾ BÀO HỆ THỐNG MIỄN DỊCH

1. KHÁI NIỆM CHUNG

Theo quy ước, các tế bào tăng sinh trong hội chứng tăng sinh tế bào miễn dịch là tế bào có nguồn gốc lympho, mà không phải chung từ nguồn gốc đơn nhân. Kỹ thuật hóa miễn dịch cho phép phát hiện trong huyết thanh bệnh nhân mang hội chứng tăng sinh tế bào miễn dịch có những kháng thể đơn clon, qua đó giúp ta xác định những đặc điểm của một số bệnh lý (như bệnh đa u tủy xương chẳng hạn...). Các kỹ thuật xác định dấu ấn bề mặt lympho bào giúp ta cách tiếp cận mới, rất hiệu quả trong nghiên cứu, ở mức tế bào với các hội chứng tăng sinh tế bào miễn dịch. Nhờ vậy, có thêm nhiều hiểu biết mới về sinh lý bệnh, về nguồn gốc và bản chất các tế bào tăng sinh, cũng như mức độ đã biệt hóa của chúng.

Cũng nhờ vậy mà việc phân loại thêm chính xác. Ví dụ: đưa vào nhóm này một số bệnh trước kia cho là do nguyên nhân khác như bệnh tăng sinh mô vống và tách ra những bệnh trước kia bị gộp làm một, hoặc loại ra khỏi nhóm những bệnh ác tính trước đây xếp vào nguồn gốc lympho (như bệnh Hodgkin...).

Ngoài việc giúp ích cho công tác y tế, các hội chứng này đã giúp chúng ta hiểu biết thêm về đặc tính các tế bào miễn dịch, các sản phẩm của chúng và các rối loạn chức năng miễn dịch do chúng gây ra. Nó giúp chúng ta hiểu biết thêm đặc điểm các đáp ứng miễn dịch sinh lý. Các hội chứng tăng sinh tế bào lympho B đã được nghiên cứu đầy đủ nhất vì thường gặp nhất. Các hội chứng tăng sinh tế bào T ít gặp hơn và còn nhiều vấn đề chưa rõ.

Trước tiên cần hiểu rõ 2 khái niệm liên quan đến bệnh lý tăng sinh tế bào miễn dịch đó là:

- Thế nào là Ig đơn clon.
- Thế nào là tăng sinh tế bào lympho đơn clon.

1.1. KHÁI NIỆM VỀ Ig ĐƠN CLON

Ig đơn clon là do một tương bào nhất định tổng hợp một loại Ig độc nhất và có các phân tử Ig giống nhau. Trong cơ thể bình thường có rất nhiều clon tương bào khác nhau sản xuất nhiều loại phân tử Ig khác nhau, nên khi điện di huyết thanh các Ig có hình ảnh phân tán. Ngược với tính chất đa dạng của các Ig trong cơ thể bình thường là tính chất đồng nhất của các Ig đơn clon: chúng có cùng chuỗi H, cùng chuỗi L cố thể xếp loại theo typ, theo lớp, dưới lớp của chuỗi H; theo typ chuỗi L bằng các phương pháp miễn dịch. Tất cả các phân tử Ig đó có mang cùng một kháng nguyên allotyp và idiotyp, nghĩa là sản phẩm của các tế bào từ cùng 1 clon. Vì có cùng điện tích nên trên điện di hiện thành 1 đỉnh hẹp giúp chẩn đoán và định lượng Ig đơn clon lưu hành chính xác.

Từ lâu các Ig đơn clon được xem là các protein bất thường (trước đây gọi là paraprotein). Trong huyết thanh người bình thường, có một số lượng nhỏ phân tử Ig đơn clon. Các đặc tính sinh học khác nhau trong cơ thể bình thường là do các Ig đơn clon, nhất là hoạt tính kháng thể (ví dụ hoạt tính anti IgG của IgM đơn clon). Nhiều hoạt tính kháng thể của Ig đơn clon là hoạt tính của tự kháng thể. Nhiều tác giả đã giả thuyết rằng: các tế bào sản xuất tự kháng thể rất nhạy cảm với sự biến chuyển ác tính (ví dụ trong bệnh myeloma, kích thích kháng nguyên xảy ra trước triệu chứng lâm sàng vài ba chục năm và các tác giả cho rằng các hiện tượng đó xảy ra trong 2 thì. Thì thứ nhất là đáp ứng miễn dịch với kích thích kháng nguyên. Thì thứ hai là tăng sinh các clon bị kích thích và tiếp theo là sự biến chuyển ác tính của một trong các số các clon đó để sản xuất ra các Ig đơn clon).

Các Ig đơn clon cũng không hoàn toàn do hội chứng tăng sinh tế bào miễn dịch sản xuất mà còn gặp trong nhiều trường hợp khác như:

- *Sự suy giảm miễn dịch nguyên hay thứ phát*: khi có kích thích kháng nguyên nhưng lại giảm số lượng các clon tế bào nhạy cảm với các kích thích đó sẽ làm xuất hiện các Ig đơn clon. Khi ta phát hiện một Ig đơn clon ở một đứa bé thì cần phải tìm ngay một suy giảm miễn dịch có thể chưa rõ ở đứa bé đó. Thông thường sự hồi phục đáp ứng miễn dịch sau khi ghép tủy xương thường kèm với sự xuất hiện nhiều Ig đơn clon khác nhau (khi xét nghiệm điện di).

- *Nhiễm trùng cấp* (do vi khuẩn, virus) hay chảy mủ kéo dài (đường mật, đường tiết niệu). Trong thực nghiệm có thể thu được nhiều loại kháng thể đơn clon bằng cách miễn dịch với một vài kháng nguyên như các polysaccharid các phế cầu khuẩn hay liên cầu khuẩn. Các yếu tố di truyền kiểm soát khả năng sản xuất các kháng thể đơn clon:

- Một số bệnh của da (lichen, phù niêm dịch, bệnh Gaucher, viêm mủ da hoại thư), bệnh tạo keo, xơ gan.

- Ở người bình thường, đặc biệt tăng lên ở người cao tuổi (3% người trên 70 tuổi)

1.2. KHÁI NIỆM TĂNG SINH LYMPHO ĐƠN CLON

Những trường hợp có hội chứng tăng sinh tế bào miễn dịch thì các tế bào tăng sinh ở một bệnh nhân nhất định thuộc cùng một clon (xác định tính chất đơn clon bằng enzyme, dấu ấn miễn dịch hay rối loạn nhiễm sắc thể đặc trưng).

Với dòng lympho B sự tổng hợp Ig đơn clon là một dấu hiệu rất quý của tăng sinh đơn clon trong quá trình biệt hóa tế bào B. Sự tổng hợp Ig phát hiện được ở các tiền B (tổng hợp các chuỗi H nội bào và chưa có receptor ở màng). Các tế bào B sản xuất các sIg và thường có 2 isotyp chuỗi H ở màng.

Sau kích thích của kháng nguyên, tế bào B chín thành tương bào, sản xuất các Ig tiết ra ngoài tế bào. Sự tổng hợp các Ig của tế bào B bị giới hạn cao độ về lớp chuỗi H, typ chuỗi L về allotyp và nhất là về idiotyp. Trong trường hợp tăng sinh đơn clon thì tất cả các tế bào xuất phát từ một clon sẽ sản xuất rất nhiều các phân tử Ig giống nhau về các đặc điểm nói trên và nó đồng nhất nên dễ nhận dạng.

Trong thực hành việc chứng minh Ig đơn clon huyết thanh dễ dàng nhưng chứng minh các sIg đơn clon khó hơn và phải dựa vào idiotyp của các sIg. Tuy phần lớn các hội chứng tăng sinh tế bào miễn dịch đơn clon có tính chất ác tính, song hiện tượng tăng sinh đơn clon không đồng nghĩa với tính chất ác tính của bệnh. Ví dụ điển hình là bệnh chuỗi anpha: bệnh nhân tổng hợp một Ig bất thường chỉ gồm chuỗi nặng α , thiếu chuỗi L. Bệnh tiến triển qua 2 giai đoạn:

1.2.1. Giai đoạn lành tính

Có thâm nhiễm tương bào hay lympho, tương bào trong hệ tiêu hóa. Giai đoạn này điều trị khỏi với kháng sinh. Nếu không điều trị sẽ tiến triển sang giai đoạn 2.

1.2.2. Giai đoạn 2 xuất hiện lymphoma ác tính

Bắt nguồn từ clon tương bào đầu tiên, vì tế bào lymphoma cũng tổng hợp các chuỗi α như ở giai đoạn 1.

Bệnh chuỗi nặng α chỉ thấy trong các vùng địa lý và lệ thuộc vào điều kiện kinh tế xã hội nhất định, đồng thời chúng thường kết hợp với các nhiễm trùng ở đường tiêu hóa.

Và lại, các hội chứng tăng sinh tế bào miễn dịch ác tính thực cũng có thể là đa clon hay 2 clon về phương diện miễn dịch học. Đó là khi tăng sinh một tế bào gốc có khả năng chín thành các typ tế bào khác nhau như ở cơ thể bình thường. Ví dụ rõ nhất là bệnh leucose tủy mạn (CML: chronic myeloleukose) có sự tăng sinh tế bào gốc và biệt hóa thành các dòng tế bào máu khác nhau như hồng cầu, bạch cầu và cũng có thể cả tế bào B hay T nữa. Việc xác định các tế bào B thuộc clon tăng sinh ác tính (leucose) dựa vào các dấu ấn enzyme, miễn dịch và dấu ấn di truyền tế bào (nhiễm sắc thể Philadelphia). Các quần thể tế bào B thường khác nhau ở các bệnh nhân khác nhau. Dựa vào sự sản xuất các Ig đa clon với các chuỗi H và L khác nhau để xác định các quần thể tế bào B. Các ví dụ về tăng sinh tế bào T đơn clon ít gặp hơn (sẽ trở lại sau này)

2. CÁC HỘI CHỨNG TĂNG SINH LYMPHO

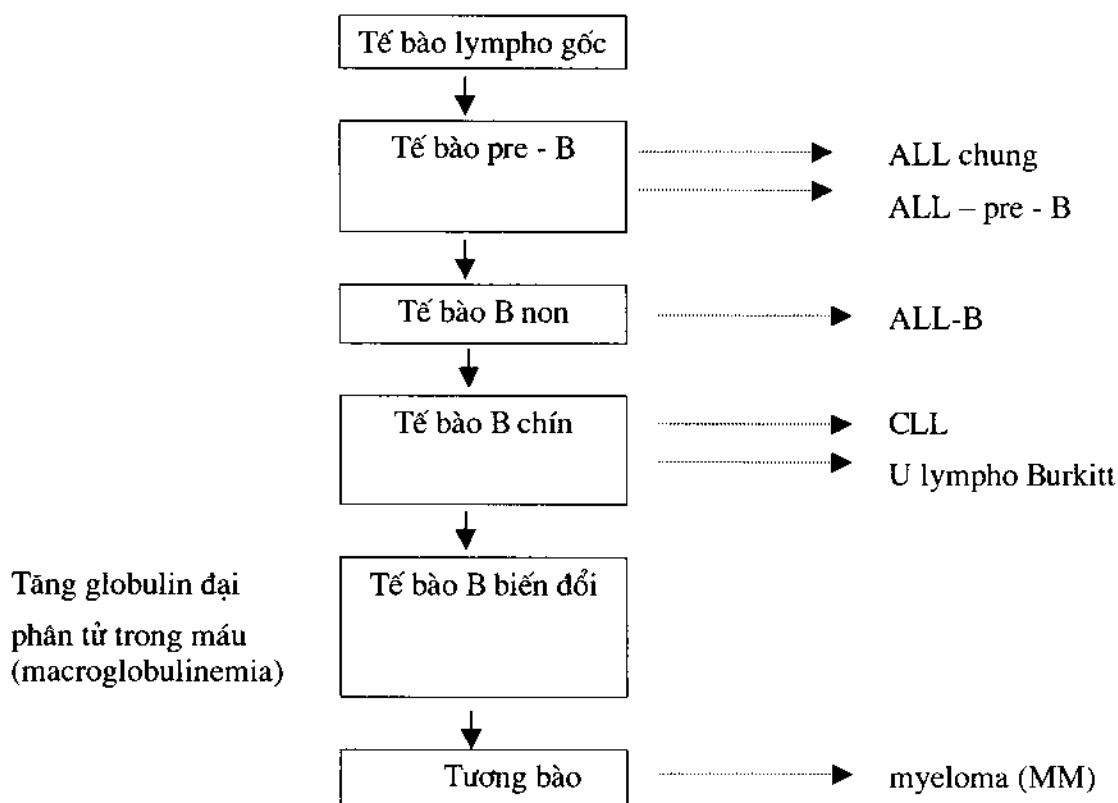
2.1. TĂNG SINH DÒNG LYMPHO B ĐƠN CLON

Dựa vào khả năng biệt hóa tế bào mà chia ra 2 loại:

- *Tăng sinh đơn clon B và ngừng biệt hóa*: ví dụ đa số trường hợp CLL (chronic lympholeukose - ung thư lympho mạn).

- *Tăng sinh đơn clon B và biệt hóa thành tương bào*: ví dụ myelome multiple (MM - đa u tủy xương).

Dưới đây là sơ đồ đơn giản về biệt hóa tế bào B và các hội chứng tăng sinh B:



Hình XII.1. Sơ đồ đơn giản về biệt hóa tế bào B và các hội chứng tăng sinh B có thể gặp: ALL (ung thư lympho cấp - acute lympholeukose), CLL (ung thư lympho mạn - chronic lympholeukose), MM (đa u tủy - multiple myeloma).

2.1.1. Bệnh đa u tủy xương (MM)

Đặc trưng của các MM là sự tăng sinh đơn clon tương bào ác tính chủ yếu trong tủy xương và có Ig đơn clon trong huyết thanh. Ngoài tương bào ra, người ta còn gặp các tế bào có tuổi trẻ hơn như lympho B, pre-B của cùng một clon. Bệnh này thường gặp ở người cao tuổi. Nguyên nhân của bệnh không rõ và không thấy có yếu tố di truyền đặc biệt nào. Tuy vậy trong súc vật thực nghiệm thấy có vai trò của yếu tố di truyền: ở chuột nhắt, bệnh xuất hiện tự phát ở một vài chủng như C₃H. Với chủng BALB/C thì dễ gây bệnh bằng cách tiêm vào ổ bụng chúng dầu khoáng (mineral oil) hay cầy đĩa nhựa. Việc gây u tương bào thực nghiệm trên chuột BALB/C cho thấy rằng cần thiết phải có một kích thích kháng nguyên để tăng sinh và phát triển clon tương bào. Ở người, bệnh thường gặp ở tuổi 68, ít gặp ở tuổi dưới 40, tần suất khoảng 4/100.000 dân. Sau chiến tranh thế giới thứ hai 20 năm, những người có tiếp xúc với phóng xạ trong chiến tranh bị bệnh MM. Ngoài ra người ta còn gặp bệnh này ở công nhân gỗ, thuộc da, dầu hỏa. Các cựu chiến binh Mỹ tham chiến ở Việt Nam có phơi nhiễm với chất diệt cỏ da cam tạt nhiễm dioxin sau nhiều năm đã bị bệnh MM với tần suất cao hơn quần thể dân cư Hoa Kỳ (veterans and agent orange - Update 2000, Viện Y học thuộc Viện Hàn lâm khoa học Hoa Kỳ). Nước ta chưa có các công bố chính thức về bệnh lý liên quan tới phơi nhiễm chất da cam/dioxin.

Không thấy rõ rối loạn oncogen trong bệnh MM ở người. Các tế bào B lưu thông có sIg có cùng idiotyp với Ig đơn clon huyết thanh. Bệnh có tỉ lệ cao trong số các bệnh máu ác tính (13% ở người da trắng, 33% ở người da đen) (theo Harisson-lần xuất bản thứ 14).

Vị trí xương của tương bào tăng sinh ác tính đã giải thích dễ dàng các biểu hiện lâm sàng và sinh học của bệnh:

Các tương bào ác tính trong bệnh MM bài tiết một đa peptid hoạt hoá các hủy cốt bào (OAF-osteoclaste activating factor) và rút Ca của xương, đưa vào máu làm Ca tăng trong máu. Có 2 typ hình ảnh tổn thương xương trên X quang, đó là: các lỗ rỗng xương giống lỗ đục, hay thấy ở xương dẹt (sọ, sườn, chậu) và ở thân các xương dài; vùng loãng xương khu trú hay lan rộng chủ yếu ở cột sống. Do đó, bệnh nhân có triệu chứng đau xương cố định và đau nhiều, thậm chí có khi gãy xương bệnh lý đặc biệt là lún và sụt cột sống, ít sờ thấy u xương.

Tổn thương cột sống có thể gây các biến chứng thần kinh (u tương bào cạnh tủy xương chèn ép tủy xương). Các cơ quan khác có thể tổn thương do tăng sinh tương bào (gan to, lách to, các nội tạng khác...) đặc biệt ở các giai đoạn bệnh tiến triển nặng.

Tủy đồ: Tăng tỉ lệ % tương bào trong tủy đồ (thường là trên 20%). Có thể có rối loạn hình thái, đặc biệt rối loạn nhân tế bào. Khi cần, phải sinh thiết tủy xương để tìm sự tăng sinh tương bào.

Có 3 yếu tố cơ bản phối hợp trong bệnh MM:

- Tăng sinh tương bào trong tủy xương.
- Ig đơn clon trong huyết thanh.
- Tổn thương xương.

Ngoài tác dụng chẩn đoán bệnh, 3 yếu tố phối hợp đó còn nói lên tiên lượng bệnh rất xấu.

Việc xâm lấn tương bào trong tủy xương sẽ gây ra suy tủy xương với các mức độ khác nhau (bằng triệu chứng thiếu máu nhẹ hay nặng). Khi bệnh nhân bị suy tủy xương nặng hay khi bệnh nhân dùng hóa trị liệu mới thấy có giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu.

Bình thường ít khi bệnh MM tiến triển thành ung thư máu, tuy cũng có thể kết thúc bệnh bằng ung thư tương bào cấp.

Các hậu quả khác của tăng Ig đơn clon huyết thanh trong bệnh MM.

+ *Suy giảm miễn dịch thứ phát:*

Đáp ứng miễn dịch dịch thể suy giảm làm giảm hàm lượng các Ig bình thường, giảm Ig kháng thể lưu thông và ức chế đáp ứng nguyên phát với nhiều kháng nguyên, miễn dịch tế bào bình thường hay giảm nhẹ dù không sử dụng các thuốc gây độc tế bào.

Suy giảm miễn dịch dịch thể là do giảm tổng hợp Ig và tăng giáng hóa Ig. Số lượng tế bào B có chức năng bình thường giảm, có ít tương bào bình thường. Có tác giả chứng minh rằng tương bào ác tính bài tiết một yếu tố dịch thể gây ức chế sự tổng hợp

các Ig hoặc kích thích các đại thực bào có tác dụng ức chế các tế bào B bình thường. Mức độ suy giảm miễn dịch có thể nặng lên khi sử dụng hóa trị liệu, vì còn có thêm cả giảm bạch cầu trung tính. Rối loạn chức năng bạch cầu đa nhân làm tăng cả tần suất và mức độ nghiêm trọng của biến chứng nhiễm trùng (đặc biệt là nhiễm trùng đường hô hấp) và là nguyên nhân đầu tiên của bệnh.

+ Các tổn thương thận:

Thường gặp là bệnh ở ống thận, gây suy thận mạn tiến triển, ít khi gây suy thận cấp tính. Nó có liên quan giữa suy thận và đái ra protein Bence - Jones*, chính là sản phẩm đơn clon của dòng tương bào ác tính hóa. Đó là chuỗi L sản xuất thừa, được lọc qua cầu thận.: protein Bence - Jones kết hợp với các protein huyết tương khác tạo thành các trụ thận nhiều lớp làm tắc ống thận. Đáng chú ý nhất là teo tế bào biểu mô ống thận. Nguyên nhân có thể do protein Bence - Jones độc với thận (được cầu thận lọc và bài tiết ở ống thận) hay do sự tạo thành các trụ thận ở môi trường pH thuận lợi, nó tủa ở nồng độ tối thuận và ứ đọng các protein Bence - Jones trong ống thận. Các tổn thương ở cầu thận cũng hay gặp nhưng không điển hình.

Các yếu tố khác gây suy thận trong bệnh MM như quá tải calci (Ca) tổn thương do cryoglobulin, viêm thận kẽ gắn liền với nhiễm trùng tiết niệu, thâm nhiễm tương bào ở thận, tăng độ quánh máu làm giảm dòng máu ở thận, thiếu máu thận.

2.1.2. CLL - B (leucose lympho mạn, dòng B)

CLL - B Là bệnh tăng sinh đơn clon tế bào lympho B và ngừng biệt hoá. Trên tế bào B có sIg đơn clon và thường không thấy Ig đơn clon trong huyết thanh. Bệnh hay xảy ra ở người cao tuổi, chủ yếu ở nam giới, hiếm gặp bệnh ở người dưới 50 tuổi. Bệnh gặp ở mọi nơi trên thế giới, nhưng rất hiếm ở Nhật, Trung Quốc v.v.. chưa thấy công bố chính thức là có gặp ở Việt Nam.

a) Đặc điểm tăng sinh lympho B

Lympho B - tăng vừa phải trong máu (20.000 - 50.000 tế bào/mm³ máu) vì các tế bào CLL- B phân bào yếu, chủ yếu tăng lympho trong máu là do giảm chu trình tái tuần hoàn lympho từ máu đến hạch và các tổ chức khác nên chúng tích lũy lại trong máu.

- Tủy đồ giàu lympho, số lượng lympho chiếm quá 30% tế bào tủy. Sinh thiết tủy thấy có thâm nhiễm lympho lan tràn hay khu trú thành hạt trong một tủy xương giàu tế bào. Sinh thiết tủy xương có giá trị nhất là khi tủy đồ có tỷ lệ lympho dưới 30%.

- Hạch thường sưng to, cân xứng, nông và sâu. Sinh thiết hạch thấy mất cấu trúc hạch bình thường do tăng sinh đơn điệu các tế bào lympho.

- Ít gặp lách to

Các tế bào lympho tăng sinh ác tính không khác tế bào lympho nhỏ bình thường về hình thái vi thể và siêu cấu trúc.

Về miễn dịch: tăng sinh tế bào B, các tế bào B của CLL tổng hợp các Ig bề mặt (sIg) có tỉ trọng thấp, vẫn biểu lộ receptor với C', với Fc γ và Fc μ , với hồng cầu chuột nhắt. Không có dấu ấn của tế bào T và không có một số kháng nguyên của tế bào B

chín. Phenotyp này là của tế bào ác tính. Gần đây nhiều tác giả đã chứng minh là có khoảng 2% các lympho bào hạch và amidan có phenotyp của tế bào B bình thường trong CLL. Tỷ lệ tế bào T trong máu giảm (do B tăng sinh mạnh), số lượng T tuyệt đối vẫn bình thường hoàn toàn hay tăng cao. Do tỷ lệ T giảm nên đáp ứng yếu và chậm khi nuôi cấy với PHA (phytohemagglutinin).

Hiếm gặp CLL do tăng sinh tế bào T và hiếm gặp thể hỗn hợp cả B và T.

Sự tăng sinh B là đơn clon, tất cả tổng hợp 1 sIg đồng nhất, giống khả năng tổng hợp của tế bào bình thường, chủ yếu là lớp sIgM và thường đồng thời phối hợp với sIgD, có cùng VH và VL.

Tế bào mang sIgG hiếm gặp hơn; ngoại lệ là tế bào có sIgA.

Trong đa số trường hợp lớp Ig đơn clon có trên tế bào lympho không có trong huyết thanh. Không có tương bào có chứa Ig đơn clon đó trong máu. Người ta cho rằng các lympho bào bị phong bế khả năng biệt hóa đến tương bào. Chỉ có 10% trường hợp CLL là phát hiện được đỉnh Ig đơn clon trong huyết thanh (trên điện di) và thường là IgM đơn clon. Đó là các trường hợp còn có một số ít tế bào CLL-B (ác tính) còn giữ khả năng biệt hóa đến tương bào nên có Ig đơn clon trong huyết thanh. Trong một số trường hợp CLL do kích thích kháng nguyên nhiều lần lặp lại và sự suy giảm miễn dịch trong bệnh CLL nên có Ig đơn clon trong huyết thanh chứ không phải do clon tăng sinh ác tính sản xuất ra.

Sự thay đổi bản chất tế bào của bệnh: thông thường các CLL-B tiến triển im lặng nhiều năm. Bệnh đột ngột nặng lên thường do 1 bệnh máu ác tính hơn: do kết hợp với 1 sarcome tế bào lớn (biến chuyển ác tính hơn của tế bào lympho tăng sinh) hay bệnh CLL bị thay thế hẳn bằng sarcome. Các tế bào sarcome là các tế bào B có cùng sIg với tế bào B của CLL.

Bệnh CML* (CML: Chronic Myeloleukemia = bệnh leucose dòng tủy mạn tính) thì ngược lại, nó thường tiến triển thành leucose cấp trong lúc sự biến chuyển cấp ít thấy trong CLL. Nếu có thì tế bào blast và tế bào CLL là cùng 1 clon và có cùng 1 sIg. Như vậy tế bào CLL có thể biến chuyển thành sarcome hay Leucose.

b) Ảnh hưởng của CLL trên chức năng miễn dịch

Về cơ chế thì chưa rõ, nhưng về ảnh hưởng thì người ta thấy có 2 loại rối loạn:

- *Suy giảm miễn dịch thứ phát:*

Thường gặp ở bệnh CLL, nhất là khi nghiên cứu đáp ứng kháng thể sau miễn cảm kháng nguyên hơn là tình trạng giảm gamma globulin trong máu. Khi bệnh nặng có thể giảm toàn bộ các Ig huyết thanh hay giảm chọn lọc 1 lớp nào đó.

- *Sự suy giảm miễn dịch thể hiện:*

Đáp ứng kháng thể bị ức chế, nồng độ kháng thể chống kháng nguyên hồng cầu như anti - A, anti - B giảm và giảm đáp ứng với tiêm chủng. Đáp ứng kháng thể với các kháng nguyên cũ đã gặp thì vẫn bảo tồn, nhưng không có khả năng miễn cảm với kháng nguyên mới.

Người bệnh khi bị suy giảm miễn dịch tế bào cũng vậy, tức là vẫn đáp ứng bình thường với kháng nguyên cũ đã tiếp xúc còn với kháng nguyên mới thì bị ức chế hoàn toàn.

Do vậy, bệnh nhân hay bị nhiễm trùng: vi khuẩn, virus và nấm. 6 - 10% các ca CLL bị ung thư liên bào trên nền suy giảm miễn dịch, có một tần suất cao hơn so với người cùng lứa tuổi có sức khỏe bình thường.

- Biểu hiện tự miễn:

Hoặc có biểu hiện lâm sàng hay chỉ biểu hiện sinh học (có tự kháng thể trong máu). Thiếu máu tan máu tự miễn là biến chứng chủ yếu của CLL, nó xảy ra trong khoảng 30% bệnh nhân. Còn có thể gặp nhiều bệnh tự miễn khác như: ban xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch, hội chứng Sjogren; viêm đa khớp dạng thấp (PAR: polyarthritis rhumatoide). Tỷ lệ bệnh tự miễn thường cao trong CLL nên trong thực hành y tế phải đi tìm các thể tăng sinh lympho tiềm tàng trong bệnh nhân tự miễn hay ngược lại là phải tìm tự kháng thể và bệnh tự miễn trong bệnh nhân CLL.

2.1.3. Bệnh tăng globulin đại phân tử trong máu (macroglobulinemia): bệnh macroglobulinemia của Waldenstrom

Đó là bệnh đặc trưng bằng tăng sinh lympho đơn clon đa hình thái kết hợp với hàm lượng cao có đỉnh IgM đơn clon trong huyết thanh. Đó là một ví dụ chính xác về tăng sinh lympho B đơn clon và không bị ngừng biệt hóa. Vì khó chia ranh giới giữa hai bệnh mà nhiều tác giả còn xếp riêng biệt, đó là:

CLL có đỉnh IgM đơn clon huyết thanh.

Macroglobulinemia có tăng sinh lympho.

Song, xu hướng chung là gọi CLL khi sự tăng sinh lympho mạnh và đơn clon và đơn hình thái với IgM < 10 g/lít. Khi IgM đơn clon của huyết thanh tăng cao và rất cao, thường > 10 g/lít cùng với có tăng sinh lympho hay không tăng sinh lympho thì gọi là macroglobulinemia. Tuy vậy, hai bệnh cũng có nhiều tính chất chung.

Cũng giống CLL, bệnh Waldenstrom thường gặp ở đàn ông hơn là đàn bà (thường từ 50 - 70 tuổi) và có cơ địa di truyền. Nhiều gia đình, có nhiều người có IgM đơn clon cao trong huyết thanh và có yếu tố dạng thấp.

Hiện tượng tăng sinh lympho trong bệnh Waldenstrom có định khu ở tủy xương, hạch, lách, giống như trong CLL. Các tế bào lympho tăng sinh đa hình thái với các thể trung gian từ lympho nhỏ đến tương bào. Tất cả đều thuộc dòng B, tổng hợp 1 sIgM đơn clon có cùng một chuỗi nhẹ và có cùng một hoạt tính kháng thể như IgM đơn clon trong huyết thanh. Đa số tế bào sản xuất sIgD giống IgM về chuỗi L, về idiotyp và hoạt tính kháng thể. Hình như không thấy sIgD trên tương bào vì thông thường sIgD biến mất khi tế bào B chín đến giai đoạn cuối là tương bào.

Không thấy mối liên quan giữa nồng độ IgM đơn clon huyết thanh và mức độ tăng sinh lympho.

Đáp ứng của tế bào lympho tăng sinh với mitogen (*Mitogen: chất kích thích phân bào*) cũng bị rối loạn như ở bệnh nhân bị CLL.

Sự tăng sinh lympho có thể biến đổi typ tế bào và có thể xuất hiện sarcome gây suy giảm miễn dịch và biến chứng nhiễm trùng, tỉ lệ bị ung thư và bệnh tự miễn tăng cao và cũng có thể suy tủy xương như trong bệnh CLL.

Các rối loạn khác chủ yếu là rối loạn protein máu: tăng VSS, tăng protid máu, điện di miễn dịch thấy đỉnh nhọn IgM. Miễn dịch điện di không định typ được chuỗi L của IgM (vì các anti - K và anti - λ đã phản ứng với IgG và IgA trước rồi) mà phải có kỹ thuật khác mới định typ được chuỗi L của IgM.

Siêu ly tâm phân tích được chuỗi H của IgM đơn clon huyết thanh. Thường chúng ở dạng monome 8S, trong một số ít trường hợp nó kết hợp với IgM pentame. Bệnh đái ra nhiều protein Bence - Jones ít gặp, thường có ít chuỗi L tự do trong nước tiểu như trong CLL.

IgM đơn clon tăng trong huyết thanh làm tăng độ quánh máu, pha loãng máu (thiếu máu giả) hoặc gây thiếu máu thực do giảm sản xuất hồng cầu và tan máu tự miễn) người ta thường thấy xuất huyết nặng, nhất là ở niêm mạc.

Khi IgM là cryoglobulin thì hậu quả lâm sàng thường nặng. Các cryoglobulin thường là IgM đơn clon hay Ig hỗn hợp (kết hợp giữa IgM đơn clon với IgG đa clon) và phức hợp này tủa trong lạnh, trong đó IgM là một kháng thể chống IgG.

Các biến chứng giảm khi thay huyết tương nhiều lần.

2.1.4. Tăng sinh lympho đa clon và không ngừng biệt hóa

Yếu tố trên xảy ra với các tế bào B có sIgA hay sIgG, nó chỉ khác với bệnh Waldenstrom ở chuỗi nặng của phân tử Ig. Vì trong nhiều trường hợp không tìm được Ig đơn clon tương ứng trong huyết thanh hay nước tiểu nên gọi là các bệnh đa u tủy xương không tiết.

2.1.5. Bệnh do ngưng kết tổ lạnh

Bệnh này do hoạt tính kháng thể đặc biệt của một Ig đơn clon trong huyết thanh. Đó là một tự kháng thể chống kháng nguyên I hồng cầu (anti-I), hoạt động ở 4°C và thường có bản chất là IgM - K.

2.1.6. Bệnh các chuỗi nặng (H)

Trong huyết thanh có các Ig thiếu chuỗi L và chỉ có chuỗi H hay 1 phần chuỗi H. Tế bào có thể sản xuất được 1 typ chuỗi L nhưng không gắn được với chuỗi H để thành phân tử Ig hoàn chỉnh. Các chuỗi L tự do bài tiết trong nước tiểu dưới dạng protein Bence - Jones.

mARN mã cho chuỗi nặng rất ngắn, do đó các chuỗi H bệnh lý cũng rất ngắn và sau khi tổng hợp đôi khi còn bị tiêu protein ở đầu tận -NH₂ do đó các chuỗi H bệnh lý có tính không đồng nhất.

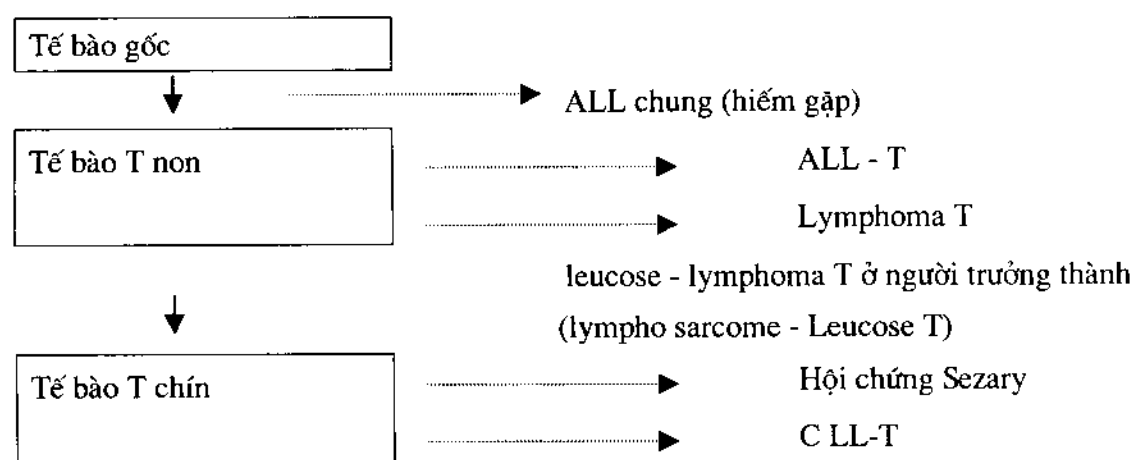
Người ta chưa hiểu rõ cơ chế gây rối loạn tổng hợp Ig, chưa biết tại sao không tổng hợp được hay không gắn được chuỗi L vào chuỗi H, liệu có phải do rối loạn sự kết nối các mARN không? Người ta chỉ thường thấy bệnh chuỗi α 1. Trong cấu trúc, các

chuỗi này có nhiều glucid lưu hành trong huyết thanh dưới dạng polyme với kích thước khác nhau.

2.1.7. Tăng sinh 2 clon tế bào

Nó có thể tăng sinh đồng thời 2 clon tế bào lympho và tương bào, với 2 loại hay 1 loại phân tử Ig đơn clon. Cả 2 clon này thường có một nguồn gốc chung, do đó chúng có cùng các chuỗi L và vùng VH của Ig đơn clon huyết thanh và cùng sIg đơn clon ở màng tế bào. Có thể do cùng nguyên nhân làm tổn thương 2 clon tế bào khác nhau. Người ta hay gặp là sự tăng sinh tế bào T kết hợp và tăng sinh tế bào B. Đó cũng có thể là một sự trùng hợp ngẫu nhiên.

2.2. TĂNG SINH TẾ BÀO T ĐƠN CLON



Hình XII.2. Các ví dụ có thể gặp trong tăng sinh tế bào T

2.2.1. Hội chứng Sezary

Hội chứng Sezary biểu hiện bằng các u máu ở da, với dấu hiệu phù nề, có sắc tố và thâm nhiễm tế bào tăng sinh trong da. Trong máu và trong da, trong hạch, tủy xương và các tổ chức khác có thể có các tế bào rất đặc biệt, thuộc tế bào T chín, có thể là các T helper (Th).

Bệnh Mycosis fungoides: gần giống hội chứng Sezary, có u tế bào máu ở da và cũng là u tế bào T chín.

2.2.2. CLL - T

Là bệnh hiếm gặp ở châu Âu, bệnh gặp ở châu Á, chủ yếu là ở Nhật

Đa số bệnh nhân bị:

- Lách to
- Bạch cầu hạt giấm

- Tế bào lympho T trong máu và trong tủy xương thâm nhiễm mức độ trung bình.
Đây là bệnh của tế bào T chín, đơn clon.

2.2.3. ALL -T và sarcoma ở người trưởng thành

Bệnh thấy ở Nhật và một số đảo ở Caribe, cho là do HTLV.human T leukemia virus).

2.3. CÁC TĂNG SINH LYMPHO PHỨC TẠP, NHIỀU KHI KHÔNG XÁC ĐỊNH ĐƯỢC RÕ RÀNG:

2.3.1. Đối với ALL: việc xếp loại chủ yếu là để tiên lượng bệnh

+ *ALL-B*: hiếm gặp (1% số ca), tiên lượng xấu nhưng tốt hơn T-ALL. Tế bào tiền B sớm, tế bào tiền B thường có tiên lượng tốt hơn tế bào B chín..

Một số ca có phenotyp của tế bào u Burkitt, tức là tế bào B đơn clon.

+ *ALL-T*: gặp trong 20% số ca thường ở trẻ em trai từ 6 - 10 tuổi, tiên lượng rất xấu (kèm khối u trung thất, rất tăng cao bạch cầu).

+ *ALL - non B, non T*: đó là tế bào Null không nhận dạng được là tế bào T hay B, có thể là các tế bào non (trẻ) dòng B, 20% là pre - B, có các chuỗi H nội bào tương mà không có chuỗi L hoặc tế bào gốc chưa biệt hóa, tiên lượng tốt nhất trong các ALL.

+ *Cấp tính hóa các leucose kinh*: CLL-B hay CLL-T có thể chuyển cấp thành cơn ALL. CLL thường gây các cơn chuyển leucose tủy cấp (blastic crisis) và cũng có thể chuyển thành ALL. Nó thường là tế bào pre-B còn giữ các dấu ấn di truyền của tế bào bệnh. Sở dĩ như vậy vì trong giai đoạn mạn tính, tế bào gốc bị rối loạn có thể biệt hóa theo dòng myeloide hay dòng lymphoide.

2.3.2. Sarcoma hạch

Trong sarcoma, tế bào lympho biệt hóa tốt: đó là do tăng sinh tế bào gắn với CLL-B, nhiều tác giả xem sarcom hạch là một thể khu trú của CLL: ví dụ u lympho Burkitt có liên quan đến virus Epstein-Barr và là bệnh của vùng châu Phi. Nó có chuyển vị nhiễm sắc thể đặc biệt: t (8 ; 14). (thể thường gặp) hoặc 2 hay 22. Các nhiễm sắc thể 14, 2, 22 mang các gien mã chuỗi H, gien mã chuỗi K và λ thấy ở vùng gãy nhiễm sắc thể, gặp trong tế bào u Burkitt. Kiểu chuyển vị nhiễm sắc thể của tế bào Burkitt có liên quan đến typ chuỗi nhẹ như t(vi 2;8), typ K, t(8; 22), typ λ và t(8; 14) thì hoặc typ K hoặc λ. Đa số u lympho thể hạt (nodule) có nguồn gốc tế bào B còn đa số các sarcoma là lympho non - B, non T, ít biệt hóa. Các sarcoma có nguyên bào lympho T ở trẻ em rất gần với thể ALL-T. Các sarcoma có tế bào lớn (tên cũ là reticulosarcoma) là một bệnh không thuần nhất, có nguồn gốc tế bào B, đôi khi là non T, non B, rất hiếm khi là T.

2.3.3. Sưng hạch và thâm nhiễm tế bào miễn dịch với phì đại mạch máu (angioimmunoblastic lymphadenopathy)

Những bệnh này thường gặp ở người từ 25 - 80 tuổi, bệnh xuất hiện nhanh, ô ạt. Sưng to hạch lan tràn, cứng, không đau, không viêm quanh hạch.

+ Toàn trạng giảm sút, sốt, mồ hôi ra vào ban đêm, toàn thân mỏi mệt. Người ta thấy có tới 1/3 trường hợp bị phát ban da do dị ứng thuốc.

Hạch ở bệnh nhân mất cấu trúc vi thể bình thường, thâm nhiễm các lympho, biến chuyển thành nguyên bào miễn dịch và tương bào chúng tăng sinh phì đại, đặc biệt các tiểu tinh mạch sau mao mạch.

+ Suy giảm miễn dịch: bệnh nhân chống nhiễm trùng kém, bị tổn thương dòng T với giảm lympho trong máu và có các biểu hiện tự miễn, có yếu tố dạng thấp và kháng thể chống cơ trơn.

Mặc dù có vẻ lành tính về mô bệnh học nhưng bệnh tiến triển nặng, với từng đợt nặng tăng lên, do thâm nhiễm lympho trong tủy xương và giảm toàn bộ tế bào trong máu, dẫn đến bội nhiễm nặng. Người bệnh sống được 12 - 18 tháng trung bình, song cũng có trường hợp tự lành, không cần điều trị.

2.3.4. Leucose mạn thể tế bào tủy

Tế bào “tủy” đặc trưng có trong lách, tủy xương, máu; lách to, giảm mono trong máu, (đặc biệt gần như giảm tuyệt đối) và có liên quan với một số bệnh nhiễm trùng, ví dụ lao. Người bị bệnh lao có thể bị giảm toàn bộ tế bào trong máu. Các tế bào “tủy” thường có đặc điểm của dòng B (thường có sIg đơn clon hay nội bào tương), đôi khi có dấu ấn của T hay mang dấu ấn hỗn hợp cả của B, T và mono (ví dụ thực bào). Người ta có thể gây biến đổi phenotyp tế bào tủy in vitro bằng các chất gây phân bào. Thực chất chưa hiểu rõ tế bào tủy.

3. HAI BỆNH THƯỜNG KẾT HỢP VỚI CÁC HỘI CHỨNG TĂNG SINH LYMPHO

Đó là amylose và cryoglobulin - huyết, tuy chúng có thể là các thực thể riêng biệt.

3.1. AMYLOSE

Bệnh Amylose là bệnh do ứ đọng chất amyloid (dạng tinh bột) trong các tổ chức khác nhau, ở bên ngoài tế bào có cấu trúc sợi, xếp nếp - bê ta rất đặc biệt do đó làm nó không hòa tan, đề kháng với các enzyme tiêu protein và dễ bắt màu khi nhuộm.

Bản chất hóa học của “chất amyloide” chưa rõ, nó thay đổi tùy bệnh nguyên và tùy đặc tính di truyền của cá thể. Chất dạng tinh bột được tạo từ nhiều protein với tỉ lệ khác nhau. Hai trong số các protein đó quan trọng nhất là các protein AL và AA (Glenner và Frankhn phân lập, 1971, 1972):

- Protein AL: là chuỗi nguyên phát và tính kháng nguyên giống với đoạn thay đổi của một vài chuỗi nhẹ của phân tử Ig. Thường protein AL hay phối hợp với tăng sinh lympho đơn clon.

- Protein AA là một protein không phải Ig, phân tử lượng 8500, là protein chủ yếu thấy trong amylose của các bệnh viêm, bệnh nhiễm trùng mạn tính. Người ta đã phân lập được trong huyết thanh một protein có MW 180.000 gọi là SAA, là một polyme của AA gắn trên 1 giá đỡ. Định lượng bằng kỹ thuật RIA người ta thấy ở người

bình thường có SAA với nồng độ rất thấp, còn ở người amylose thể AA thì nồng độ rất cao.

Sinh lý bệnh học của amylose:

Các chuỗi nhẹ của Ig và SAA là hai chất tiền thân chính của chất “dạng tinh bột”, đem phân tích trình tự base của gen người ta thấy có sự giống nhau và có tính kháng nguyên chéo giữa hai protein này và chất “dạng tinh bột”. In vitro đã gây được các sợi xếp nếp - β sau khi gây biến tính các chuỗi nhẹ.

Một số chuỗi L và SAA có tính sinh tinh bột (amyloidogene các chất tiền thân này tích vào trong các thực bào để phân rã hoàn toàn hay để chuyển thành dạng xếp nếp β không hòa tan. Bốn yếu tố có vai trò trong bệnh sinh amylose là :

- Sự tạo thành quá mức các chất amyloidogen trong các bệnh Ig đơn clon và trong các bệnh viêm, bệnh nhiễm trùng mạn tính.
- Các chất tiền thân bị rối loạn giáng hóa trong thực bào.
- Cơ địa di truyền tiền đề cho khả năng amyloidogen của các protein và hoạt tính của thực bào.
- Với protein AL, các chuỗi L typ λ rất nhạy với các enzyme tiêu protein in vivo và in vitro.

3.2. CRYOGLOBULIN HUYẾT(TĂNG CRYOGLOBULIN TRONG MÁU)

Cryoglobulin là các globulin huyết thanh tủa ở nhiệt độ thấp dưới 37°C.

Phân loại theo hóa miễn dịch

- Cryoglobulin nhóm I là các IgM, IgG đơn clon. Hiếm thấy IgA hay protein Bence - Jones. Cơ chế bị tủa trong lạnh chưa rõ, có lẽ do cấu trúc của các cryoglobulin.
- Nhóm II là typ hỗn hợp trong đó có 1 Ig là đơn clon, 1 là đa clon: ví dụ IgM - IgG (IgM đơn clon là kháng thể anti IgG, IgG là đa clon). Riêng IgM không tủa trong lạnh, nó chỉ tủa trong lạnh khi kết hợp với IgG bình thường. Ít khi gặp kháng thể chống IgG có bản chất là IgA đơn clon hay IgG đơn clon.
- Nhóm III: là hỗn hợp đa clon; gồm chủ yếu các IgM, IgG, đôi khi là IgM, IgG, IgA tạo các phức hợp miễn dịch (IC) (IgM đa clon anti IgG). Có khi kháng nguyên không phải là các Ig mà là các chất đa đường hay các acid nucleic, các yếu tố dạng thấp, có phản ứng với IgG của bản thân và kết hợp với một kháng nguyên.

Tai biến của bệnh xảy ra khi tiếp xúc lạnh

Đó là hội chứng Raynaud, biểu hiện ban xuất huyết hoại tử, hoại thư, có khi là các rối loạn vận mạch kín đáo và ban xuất huyết mạn tính. Cryoglobulin đơn clon thường phối hợp với các hội chứng tăng sinh tế bào miễn dịch như myeloma, macroglobulinemia, CLL, sarcoma.

Cryoglobulin huyết đa clon thường kết hợp với các bệnh tự miễn và một vài bệnh nhiễm trùng, một số trường hợp không rõ nguyên nhân.

Kết luận

Đa số hội chứng tăng sinh tế bào miễn dịch là ác tính ngay từ khi xuất hiện bệnh hoặc ác tính thứ phát. Bệnh thường gây tổn thương nhiều tổ chức, nhiều nội tạng quan trọng với biểu hiện suy giảm miễn dịch nguyên phát hay thứ phát nặng nề và đồng thời xuất hiện nhiều bệnh tự miễn, làm tăng các tổn thương cơ quan và các hệ thống. Do đó tiên lượng bệnh rất xấu (chết). Nói chung, việc điều trị vẫn chưa có kết quả rõ rệt: các nguyên nhân có thể có vai trò nhưng cơ chế bệnh sinh còn phụ thuộc rất nhiều vào các yếu tố di truyền chưa được xác định đầy đủ.

Dù sao, với sự xuất hiện của nhiều kháng sinh, tiên lượng của một số ít hội chứng tăng sinh lympho đã coi như hoàn toàn sáng sủa.

CHƯƠNG XIII

THIẾU NĂNG MIỄN DỊCH

ĐẠI CƯƠNG

Sự toàn vẹn của hệ thống miễn dịch đảm bảo cho quá trình đáp ứng miễn dịch của cơ thể diễn ra bình thường. Các tổn thương tiên phát hay thứ phát của một hay nhiều cấu thành nào đó thuộc hệ thống miễn dịch sẽ dẫn đến những rối loạn và suy yếu chức năng đáp ứng miễn dịch của cơ thể, làm xuất hiện các bệnh lý được gọi là thiếu năng miễn dịch.

Các bệnh thiếu năng miễn dịch rất đa dạng và phổ biến khắp nơi trên thế giới. Cơ chế bệnh sinh của bệnh đã được nghiên cứu trong nhiều thập kỷ gần đây, nhưng còn nhiều điều chưa được sáng tỏ. Dựa trên cơ sở sinh lý bệnh, người ta xếp các bệnh thiếu năng miễn dịch thành hai nhóm lớn:

Thiếu năng miễn dịch bẩm sinh:

Thiếu năng miễn dịch bẩm sinh hay tiên phát thường xuất hiện sớm và có những tổn thương về di truyền, được phân thành:

- Thiếu năng dòng lympho bào T đơn thuần.
- Thiếu năng dòng lympho bào B đơn thuần.
- Thiếu năng hỗn hợp cả hai dòng tế bào T và tế bào B.
- Thiếu năng các tế bào thực bào diệt khuẩn và bổ thể.

Thiếu năng miễn dịch mắc phải:

Thiếu năng miễn dịch mắc phải hay thứ phát, rất phức tạp, là hậu quả của nhiều quá trình bệnh lý như: suy dinh dưỡng, nhiễm khuẩn, ung thư, sau điều trị thuốc ức chế miễn dịch, hoá trị liệu, xạ trị liệu. Đáng chú ý là các bệnh thiếu năng miễn dịch do các tế bào có thẩm quyền miễn dịch bị tổn thương bởi nhiễm khuẩn, đặc biệt là nhiễm các virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) đã gây ra thảm hoạ AIDS hiện nay.

Nguyên nhân gây bệnh rất phức tạp. Mức độ tổn thương, nơi bị tổn thương rất khác nhau cho nên quá trình bệnh sinh và các biểu hiện lâm sàng rất đa dạng. Tuy vậy, các bệnh thiếu năng miễn dịch cũng có một vài đặc điểm đặc trưng chung là:

- *Rất nhạy cảm với các vi khuẩn gây bệnh, dễ bị nhiễm nhiều loại vi khuẩn, virus, nấm, ký sinh trùng. Thiếu năng miễn dịch thể dịch thường bị nhiễm các vi khuẩn sinh mủ, thiếu năng miễn dịch, tế bào thường bị nhiễm virus và các vi khuẩn nội bào.*

- *Thường bị một bệnh ung thư nào đó (đặc biệt do virus sinh u) và bệnh tự miễn kèm theo. Các bệnh nhân thiếu năng miễn dịch tế bào thường bị ung thư nhiều hơn.*

1. THIẾU NĂNG MIỄN DỊCH BẨM SINH

1.1. THIẾU NĂNG BẨM SINH DÒNG T

Những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn kéo dài và hay tái nhiễm là dấu hiệu gợi ý của một tình trạng thiếu hụt miễn dịch. Thiếu hụt miễn dịch dòng T thường bị nhiễm hầu hết các virus (như Cytomegalovirus, herpes zoster, virus sốt phát ban, sởi, đậu mùa), nhiễm một số nấm (như candida) và nhiễm một số vi khuẩn sống trong tế bào (như trực khuẩn lao, trực khuẩn Hansen, Salmonella, Brucella, Pneumocystis carinii...). Bệnh lý điển hình của thiếu năng miễn dịch dòng lympho bào T đơn thuần là hội chứng Di George.

1.1.1. Hội chứng Di George

Hội chứng Di George hay là giảm sản tuyến ức (Thymic hypoplasia) là tình trạng suy giảm chọn lọc dòng lympho bào T do tật bẩm sinh túi hầu thứ 3, thứ 4 của phổi. Các túi hầu thứ 3, 4 chịu trách nhiệm về sự hình thành và phát triển tuyến ức, tuyến cận giáp ở tuần thứ 6 - 8 và cung động mạch chủ, môi, tai ở tuần thứ 12 của phôi thai. Hội chứng Di George thể hoàn chỉnh (không có tuyến ức, không có tuyến cận giáp...) hiếm gặp. Thể không hoàn chỉnh: giảm sản tuyến ức (thiếu hụt miễn dịch qua trung gian tế bào), suy giảm tuyến cận giáp (giảm canxi máu gây co giật các cơ; tetany), phối hợp với những dị dạng tim mạch (cung động mạch chủ bất thường, tứ chứng Fallot) và dị dạng ở mặt (hai mắt cách xa nhau quá mức, hàm nhỏ, hai tai ở vị trí thấp hơn bình thường). Một số ít trường hợp Di George gặp ở những đứa trẻ của những bà mẹ nghiện rượu, thiếu kẽm hoặc có sự biến đổi ở nhiễm sắc thể 22.

Giảm sản tuyến ức làm cho dòng lympho bào T không thể trưởng thành và biệt hoá được, do đó không có hoặc có rất ít lympho bào T ở máu ngoại vi, ở các hạch bạch huyết và lách. Chức năng của dòng T giảm rõ rệt, giảm đáp ứng phân triển khi bị kích thích bởi các chất gây phân bào của thảo mộc, các tế bào dị gen và các kháng nguyên. Trẻ bị bệnh không có phản ứng quá mẫn muộn và đáp ứng thải ghép. Trái lại, số lượng lympho bào B với các globulin miễn dịch bề mặt ở máu ngoại vi tương đối cao về tỷ lệ; hàm lượng Ig huyết thanh bình thường, các tương bào và các trung tâm mầm trong các hạch bạch huyết ngoại vi bình thường. Các tế bào gốc, tiền thân của lympho bào T trong tuỷ xương cũng bình thường.

Để phát hiện và đánh giá mức độ thiếu năng miễn dịch dòng T, ngoài thăm khám lâm sàng và huyết học thì cần phải tiến hành các xét nghiệm miễn dịch:

- *Đếm số lượng lympho bào T và các dưới nhóm bằng kỹ thuật tạo hoa hồng tự nhiên với hồng cầu cừu, bằng kháng thể đơn clon để xác định các dấu ấn đặc hiệu trên lympho bào T.*

- *Các test bì để đánh giá phản ứng quá mẫn muộn.*

- *Tỷ lệ phân triển của lympho bào: chuyển dạng và phân triển của lympho bào T khi nuôi cấy với các chất gây phân bào như: PHA (phytohemagglutinin), Con A (concanavalin), PWM (pokeweed); các tế bào dị gen, các kháng nguyên (candidin, tuberculin...).*

- Ngoài ra có thể tiến hành *định lượng các chất do lympho bào T sau khi hoạt hoá tiết ra* : *lymphokin (IL: interleukin)*, *xác định hoạt tính các lympho bào Tc* (gây độc) đối với các tế bào đích khác nhau.

Về lâm sàng, trẻ bị bệnh thường bị nhiễm khuẩn rất sớm bởi các vi khuẩn vẫn sống trong cơ thể và không gây bệnh cho những trẻ bình thường. Điển hình nhất là nhiễm *candida albicans* ở lưỡi, da, viêm phổi do *pneumocystis carinii*, nhiễm virus sởi, thủy đậu.

Tiền lượng bệnh xấu, trẻ thường chết sớm. Với những tiến bộ của y học hiện nay thì việc điều chỉnh tình trạng giảm canxi máu, việc giải quyết các tình trạng nhiễm khuẩn và phẫu thuật sửa chữa các dị tật tim mạch đều có khả năng giải quyết. Nhưng vấn đề quan trọng và còn khó khăn là giải quyết tình trạng suy giảm miễn dịch dòng T để ngăn ngừa các rủi ro do nhiễm khuẩn. Biện pháp điều trị miễn dịch hiện nay là ghép tủy ức của phôi. Những trường hợp suy giảm nhẹ thì tiêm nhiều đợt các yếu tố tủy ức cho người bệnh. Ngay những tuần đầu sau ghép thì có những cải thiện đáng kể cho bệnh nhân nhưng về lâu dài ra sao, thì còn nhiều bàn cãi.

1.1.2. Thiếu năng bẩm sinh dòng T khác

a) Hội chứng Hong và Good

Rất hiếm gặp, bệnh nhân có thiếu năng miễn dịch tế bào, giảm số lượng lympho bào T, hàm lượng globulin miễn dịch bình thường. Bệnh nhân có thiếu sản tủy ức và tuyến giáp trạng.

b) Các khuyết tật trong quá trình hoạt hoá và chức năng tế bào T

Vào cuối thập kỷ 80 người ta đã phát hiện một trường hợp có các khuyết tật của quá trình hoạt hóa và chức năng tế bào T khi kích thích chúng bằng kháng nguyên hoặc các chất phân bào. Các khuyết tật này gắn liền với sự giảm sút chức năng miễn dịch của tế bào T và các triệu chứng lâm sàng rất nặng. Cơ chế sinh bệnh thường phối hợp, bao gồm:

- Khiếm khuyết sự trình diện lên bề mặt thụ thể tế bào T (TCR - T cell receptor): phức hợp CD3.

- Phức hợp CD3:

- + Tải nạp tín hiệu bất bình thường TCR.

- + Khiếm khuyết trong sản xuất cytokin như IL - 2 và IFN - γ .

- + Khiếm khuyết trong sự bộc lộ các thụ thể đối với IL - 2 và IL - 1.

- + Cơ sở phân tử của bệnh cũng như các dấu hiệu lâm sàng của bệnh đang dần dần được sáng tỏ nhờ sự phát triển mau lẹ của sinh học phân tử trong các thập kỷ gần đây.

1.2. THIẾU NĂNG BẨM SINH DÒNG B

Những bất bình thường trong quá trình phát triển và chức năng của lympho bào B đều dẫn đến giảm sản xuất kháng thể dịch thể. Các bệnh này đã được biết từ nhiều năm nay vì kỹ thuật định lượng kháng thể trong huyết thanh đã là kỹ thuật thường quy trong lâm sàng từ 1950.

Một số lượng khá nhiều các trường hợp thiếu năng bẩm sinh đáp ứng miễn dịch thể dịch (đồng B) đã biết (xem bảng XIII.1).

Thiếu năng dòng B có thể do các bất bình thường xảy ra ở các giai đoạn khác nhau trong quá trình trưởng thành của các tiền B đến tế bào B chín, hoặc do sai sót trong đáp ứng của tế bào B chín đối với sự kích thích của kháng nguyên. Chức năng hỗ trợ của các lympho bào T hỗ trợ (T_H) giảm, cũng có thể dẫn đến sự sản xuất kháng thể giảm.

Về lâm sàng, các bệnh thiếu năng dòng B đều rất dễ bị nhiễm các vi khuẩn sinh mủ như: phế cầu, liên cầu, haemophilus influenzae... Nhiễm khuẩn thường xảy ra ở bộ máy hô hấp, tai, các xoang và màng não. Ngoài ra bệnh nhân cũng dễ bị nhiễm một số virus (như bại liệt), ký sinh trùng đường ruột, như Giardia. Hiện nay đã có nhiều kỹ thuật miễn dịch giúp phát hiện và đánh giá thiếu năng miễn dịch dòng B như: xác định số lượng lympho bào B ở ngoại vi, định lượng hàm lượng các globulin miễn dịch trong huyết thanh, đáp ứng sinh kháng thể của lympho bào B sau khi được mẫn cảm.

Bảng XIII.1: Một số trường hợp thiếu năng miễn dịch bẩm sinh dòng B

Bệnh	Chức năng bị suy giảm	Cơ chế tổn thương
- Không có γ globulin máu gắn với giới tính (Bruton)	- Giảm tất cả các isotyp Ig, giảm các tế bào lympho B	- Ức chế tế bào tiền B trở thành tế bào B chín
- Thiếu năng IgA chọn lọc	- Giảm IgA ₁ và IgA ₂ huyết thanh, các tế bào B bình thường	- Tổn thương sự biệt hoá ở giai đoạn cuối cùng của B-IgA ⁺
- Thiếu năng Ig tăng IgM	- Tăng IgM; IgD bình thường hoặc tăng, các Ig khác giảm	- Khiếm khuyết sự hoán vị trong isotyp chuỗi nặng
- Thiếu năng dưới nhóm IgG chọn lọc	- Giảm một hoặc nhiều dưới nhóm IgG	- Khiếm khuyết ở sự hoán vị isotyp, hoặc biệt hoá tế bào B ở giai đoạn cuối
- Thiếu chuỗi nặng Ig	- Không có IgG ₁ , IgG ₂ hoặc IgG ₄ . Đôi khi không có IgA hoặc IgE	- Thiếu đoạn 14q32 nhiễm sắc thể (locus chuỗi nặng Ig)
- Giảm globulin máu thoáng qua ở trẻ nhỏ	- Giảm IgG và IgA. Có thể phát hiện được hàm lượng kháng thể chống vi khuẩn. Các tế bào B bình thường	Chưa biết ? ở một vài bệnh nhân thì thấy T_H chín chậm
- Thiếu năng miễn dịch chung, thường hay thay đổi	- Giảm khác nhau các isotyp Ig. Các tế bào B bình thường hoặc giảm	- Khiếm khuyết, trong quá trình chín tế bào B, thường do bất bình thường bên trong tế bào B

1.2.1. Không có gamma globulin máu gắn với giới tính hay là bệnh Bruton

Bruton là bệnh không có gamma globulin máu được mô tả năm 1952. Đó là bệnh thiếu hụt miễn dịch đơn thuần của dòng lympho bào B, loại tế bào chịu trách nhiệm tiết ra các globulin miễn dịch trong đáp ứng miễn dịch thể dịch. Bệnh được di truyền theo thể lặn của nhiễm sắc thể X, do vậy bệnh thường chỉ xuất hiện ở con trai.

Bệnh sớm có biểu hiện lâm sàng ngay năm đầu của đứa trẻ: thường vào lúc 6 - 10 tháng tuổi. Những tháng đầu sau khi trẻ sinh ra do có kháng thể của mẹ chuyển cho con để bảo vệ nên bệnh chưa xuất hiện. Sau 5-6 tháng tuổi, trẻ thường bị nhiễm khuẩn nặng và bị đi lại với các vi khuẩn sinh mủ (vi khuẩn có vỏ bọc sống bên ngoài tế bào). Viêm nhiễm thường xảy ra ở hệ thống hô hấp: tai, mũi họng; các bệnh phổi, phế quản biến diễn nặng khó điều trị. Ngoài ra cũng gặp những biểu hiện dị ứng, rối loạn tiêu hoá, viêm đa khớp kiểu tự miễn. Đối với các vi khuẩn nội bào, nấm, thì phản ứng bình thường như các trẻ không bị bệnh.

Bệnh nhân không có γ - globulin máu gắn với giới tính này luôn có hàm lượng globulin miễn dịch trong huyết thanh rất thấp hoặc không phát hiện được. Các tế bào B ở máu ngoại vi và các hạch bạch huyết giảm hoặc không có. Các hạch bạch huyết không có các tương bào và các trung tâm mầm. Đáp ứng tạo kháng thể khi được miễn cảm rất yếu ớt. Nhưng số lượng các tế bào tiền B ở tuỷ xương bình thường, các tế bào này vẫn tổng hợp chuỗi μ bình thường. Ở các bệnh nhân này tuyến ức, số lượng và chức năng lympho bào T của máu ngoại vi bình thường, đứa trẻ vẫn có phản ứng da kiểu quá mẫn muộn (viêm da tiếp xúc), vẫn đáp ứng thái ghép dị gen.

Nhiều ý kiến cho rằng: cơ chế sinh bệnh có lẽ do phong bế quá trình chín của các tế bào B từ các tế bào tiền B.

Điều trị bệnh Bruton hiện nay là tiêm gamma globulin. Trung bình 2-3 tuần tiêm 1 lần với liều lượng 100 mg/kg trọng lượng cơ thể và nên giữ đậm độ IgG trong huyết thanh người bệnh thường xuyên trên 5 g/lít.

1.2.2. Thiếu năng isotyp globulin miễn dịch chọn lọc

Có nhiều tình trạng thiếu năng miễn dịch xảy ra một cách chọn lọc ở một hay một số isotyp Ig đã được mô tả. Thông thường nhất là thiếu năng IgA (người Capca bị bệnh này với tỷ lệ khoảng 1/700). Ngoài ra có thể bị thiếu năng IgM chọn lọc, thiếu năng một số dưới nhóm IgG chọn lọc.

a) Thiếu năng IgA

Bệnh có thể mang tính di truyền, tổn thương ở nhiễm sắc thể 18, nhưng có một số trường hợp xảy ra sau khi bị nhiễm rubeol thời kỳ phôi thai. Bộ mặt lâm sàng của bệnh thay đổi rất khác nhau: có bệnh nhân gần như hoàn toàn bình thường, một số khác bị nhiễm khuẩn đường hô hấp, ỉa chảy. Một số ít bị nặng thì nhiễm khuẩn tái diễn từng đợt dẫn đến các tổn thương vĩnh viễn ở ruột và đường hô hấp kiểu tự miễn. Bệnh nhân có hàm lượng IgA rất thấp (dưới 50 $\mu\text{g/ml}$), trong khi đó IgG, IgM bình thường hoặc tăng cao. Ở các bệnh nhân này, số lượng lympho bào B mang sIgA vẫn bình thường nhưng không biệt hoá được thành các tương bào tiết IgA. Quá trình biệt hoá của B α (tế bào B mang sIgA) bị phong bế, có thể do tổn thương bên trong bản thân chúng hoặc do

tế bào T hỗ trợ (T_H) bất bình thường. Một số cytokin có tác dụng tăng tiết IgA như $TGF\beta$ (transforming growth factor- β) và IL-5 (interleukin 5) không được sản xuất đầy đủ hoặc là các tế bào B đáp ứng yếu ớt với các cytokin này.

b) Thiếu năng IgM

Là bệnh ở thể lặn của nhiễm sắc thể thường. Bệnh biểu hiện bởi tình trạng nhiễm khuẩn nặng, nhất là vi khuẩn gây viêm màng não. Cũng như trong thiếu năng IgA, các tế bào B μ (tế bào B mang IgM bề mặt) không biệt hoá được thành tương bào tiết IgM. Tổn thương có lẽ ở quá trình sinh sản, phân phối của T_H hoặc là ở khả năng đáp ứng của B μ khi T_H kích thích.

c) Thiếu năng một số dưới nhóm IgG

Hầu hết các trường hợp bệnh đều do sự bất bình thường trong quá trình biệt hoá của B γ (tế bào B sản xuất IgG), dẫn đến sự thiếu hụt các dưới nhóm IgG.

1.2.3. Thiếu năng miễn dịch chung hay thay đổi (common variable immundeficiency)

Bệnh còn có tên gọi: không có γ globulin huyết xuất hiện muộn (late-onset agammaglobulinemia) hoặc không có γ globulin máu mắc phải (acquired agammaglobulinemia).

Bệnh thường xuất hiện muộn, ở giai đoạn cuối của tuổi niên thiếu hoặc những năm đầu của tuổi trưởng thành. Tỷ lệ mắc bệnh giữa nam và nữ ngang nhau, bệnh di truyền ở nhiễm sắc thể thường. Các bệnh nhân này thường bị các bệnh tự miễn như: viêm đa khớp dạng thấp, dung huyết tự miễn... kèm theo. Dù có tên gọi “mắc phải” người ta vẫn nghĩ đến yếu tố di truyền.

Bệnh do các bất bình thường đa dạng bao gồm tổn thương tế bào B, suy giảm tế bào T_H , hoạt hoá quá mức tế bào T ức chế (T_S). Các tế bào B bị tổn thương ở giai đoạn biệt hoá cuối cùng thành các tương bào tiết Ig. Dựa vào mức độ tổn thương của lympho bào B mà người ta chia ra các thể:

- *Lympho bào B không phản ứng với kháng nguyên hoặc các chất kích thích phân bào.* Các lympho bào B không còn khả năng phân chia, không tổng hợp được Ig và không tiết Ig.

- *Lympho bào B vẫn có khả năng phản ứng với kháng nguyên, vẫn phân chia và tổng hợp Ig nhưng không có khả năng tiết Ig mới tổng hợp.* Các tế bào B ở bệnh nhân này không có thụ thể dành cho virus Epstein Barr trên bề mặt.

- *Các lympho bào B của bệnh nhân hoàn toàn bình thường nhưng chức năng của chúng bị ức chế.*

1.3. THIẾU NĂNG MIỄN DỊCH PHỐI HỢP

Thiếu năng miễn dịch phối hợp là thiếu năng miễn dịch cả dòng lympho bào T và dòng lympho bào B do giảm sút tế bào gốc dòng lympho ở tuỷ xương, do ức chế quá trình phân chia biệt hoá và chức năng của cả hai dòng (bảng XIII.2).

Bảng XIII.2. Một số bệnh thiếu năng miễn dịch phối hợp

Bệnh	Chức năng bị suy giảm	Cơ chế tổn thương
- SCID Liên kết giới tính	- Giảm nặng tế bào T, tế bào B bình thường hoặc tăng lên, giảm Ig huyết thanh	- Tổn thương quá trình chín của tế bào T
Gen lặn NST thường	- Giảm tế bào T và B, giảm Ig huyết thanh	- Tổn thương quá trình chín của tế bào T và B
- Thiếu ADA	- Giảm tế bào T và B	- Thiếu ADA dẫn đến tích lũy các chất độc chuyển hoá
- Thiếu PNP	- Giảm tế bào T, tế bào B, Ig huyết thanh bình thường	- Thiếu PNP dẫn đến tích lũy các chất độc chuyển hoá
- Thiếu MHC lớp II	- Số lượng lympho bào bình thường, Ig huyết thanh bình thường hoặc giảm, miễn dịch tế bào giảm	- Tổn thương quá trình sao chép của gen MHC lớp II
- Loạn phát hệ lưới	- Giảm nặng tế bào T, B, và các tế bào máu khác, giảm Ig huyết thanh	- Tổn thương quá trình chín của tế bào gốc tạo máu
- Hội chứng Wiskott Aldrich	- Giảm tiền tế bào T, B ; giảm IgM, giảm đáp ứng tạo kháng thể với kháng nguyên polysaccharid	Tổn thương glycosylation của các protein màng, tổn thương quá trình chín của tế bào gốc tạo máu
- Thất điều dẫn mạch	- Giảm tế bào T, tế bào B bình thường, giảm IgA, IgE và dưới lớp IgG	- Tổn thương quá trình sửa chữa ADN?

1.3.1. Thiếu năng miễn dịch phối hợp nặng (SCID: severe combined immunodeficiencies)

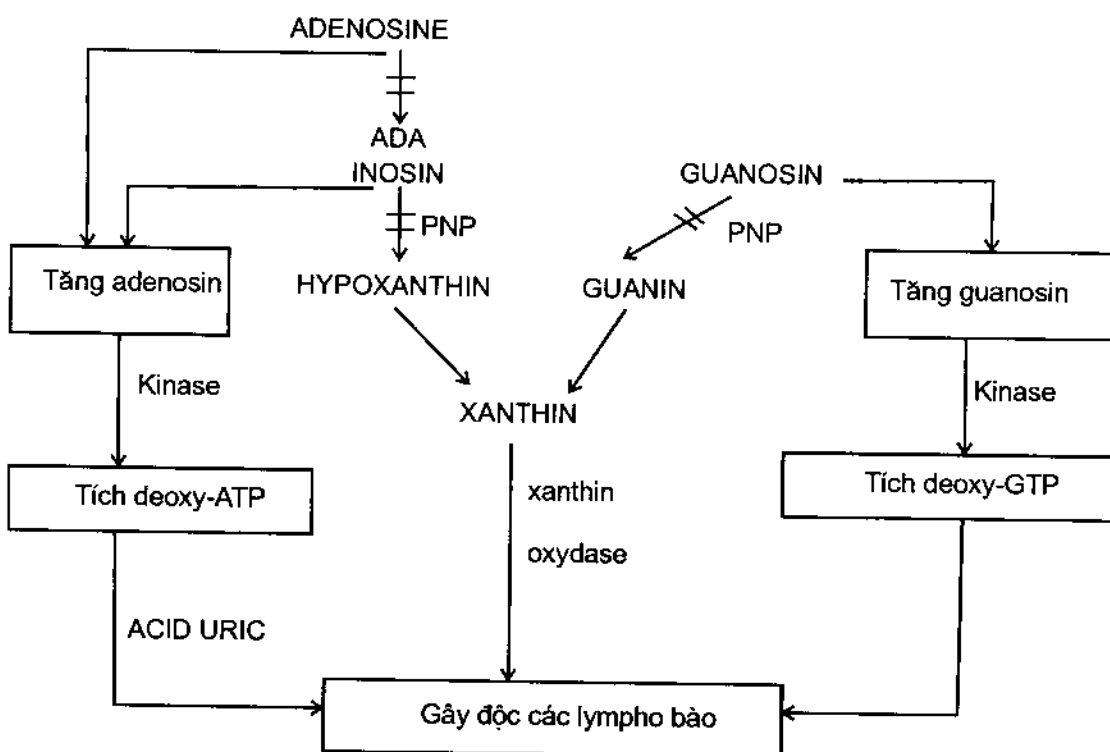
Thuật ngữ các bệnh thiếu năng miễn dịch phối hợp nặng (SCID) dành cho một nhóm không đồng nhất, được đặc trưng bởi các rối loạn quá trình phát triển các lympho bào T và B, giảm nặng nề lympho bào, suy giảm miễn dịch thể dịch và miễn dịch tế bào. Bệnh được phát hiện đầu tiên ở Thụy Sĩ năm 1950, nên được gọi với tên ban đầu là “không có γ globulin máu type SWISS”.

Di truyền của bệnh: ở thể lặn nhiễm sắc thể thường hoặc ở thể lặn nhiễm sắc thể X gắn liền với tình trạng thiếu enzyme ADA (adenozine diaminase) và PNP (purine nucleoside phosphorylase).

Bệnh SCID là do sự phát triển bất bình thường của các lympho bào T và B từ tế bào gốc của tủy xương. Tuyến ức cũng như các cơ quan bạch huyết ngoại vi không có hoặc có rất ít lympho bào. Ở trẻ sơ sinh bị bệnh, số lượng lympho bào máu giảm nặng, hiệu giá kháng thể giảm, suy giảm tất cả các chức năng miễn dịch. Nếu không được điều trị thì trẻ không chống cự được tình trạng nhiễm khuẩn ở năm đầu của cuộc đời.

- Khoảng 50% bệnh nhân bị bệnh theo kiểu di truyền gen lặn nhiễm sắc thể thường kèm theo thiếu ADA hoặc PNP.

ADA xúc tác khử amin của adenosine và deoxyadenosine thành inosine và 2'-deoxyinosine. Gen ADA nằm trên nhiễm sắc thể số 2. Thiếu ADA có thể do mất đoạn hoặc đột biến gen. ADA được phân bố khắp nơi nhưng có nhiều và hoạt động mạnh trong các lympho bào. Nếu thiếu ADA thì deoxyadenosine và deoxy-ATP tích lũy trong tế bào, đặc biệt trong các lympho bào đang phát triển. Các sản phẩm chuyển hoá này gây độc các lympho bào vì chúng phong bế tổng hợp ADN bằng cách ức chế enzyme khử ribonucleotide, tích lũy các hợp chất ức chế phản ứng chuyển methyl. Như vậy thiếu ADA sẽ dẫn đến giảm số lượng lympho bào, đặc biệt là các lympho bào T chín (xem hình XIII.1).



Hình XIII.1: Diễn tả sự bất bình thường bẩm sinh trong chuyển hoá Purin

Một số ít trường hợp SCID di truyền theo gen lặn nhiễm sắc thể thường kèm theo thiếu PNP. PNP xúc tác chuyển inosine thành hypoxanthine và guanosine thành guanine. Thiếu PNP dẫn đến tích tụ deoxyguanosine và deoxy-GTP có tác dụng gây độc tương tự như khi thiếu ADA. Gen PNP khu trú trên nhiễm sắc thể 14. Thiếu PNP do mất đoạn hoặc đột biến gen và dẫn đến suy giảm miễn dịch lympho bào T nặng. Bệnh nhân luôn bị các bệnh nhiễm khuẩn khác nhau.

- Gần đây, một kiểu bệnh SCID di truyền theo gen lặn nhiễm sắc thể thường kèm với tình trạng suy giảm biểu lộ gen MHC lớp II cũng được thừa nhận và được gọi là hội chứng lympho bào trần trụi (bare lymphocyte syndrome). Những bệnh nhân này, có ít hoặc không có kháng nguyên bạch cầu (HLA) - DP, -DQ hoặc -DR trên lympho bào B, đại thực bào và tế bào chân nhện (dendritic cell), giảm bộc lộ các phân tử MHC lớp II trong đáp ứng đối với interferon γ (IFN- γ). Hàm lượng các phân tử MHC lớp I, và β_2 microglobulin thì bình thường hoặc giảm nhẹ.

Về lâm sàng, các triệu chứng tương tự như trong trường hợp SCID có thiếu hụt ADA: nhiễm khuẩn phổi, tiêu hóa; nhiễm khuẩn máu, nhiễm candida, nhiễm virus... Bệnh nhân có globulin huyết thanh giảm, đáp ứng của lympho bào T với kháng nguyên giảm hoặc không còn đáp ứng...

Cách điều trị tốt nhất đối với các trường hợp bị SCID là tái thiết miễn dịch bằng cách sửa chữa lại gen như cài gen (ken gen) ADA bình thường vào ADN của các tế bào tuỷ lấy từ bệnh nhân rồi tiến hành ghép tuỷ tự thân. Khi trong gia đình có anh chị em có HLA lớp I và lớp II giống hết bệnh nhân thì ghép tuỷ xương của anh chị em cho bệnh nhân là hữu hiệu nhất. Trường hợp không có người có HLA giống hết thì có thể ghép tuỷ kiểu giống nhau một nửa (tuỷ của bố hoặc mẹ đẻ) hoặc ghép tế bào gan phổi, tuyến ức phổi.

1.3.2. Thiếu năng miễn dịch gắn với các tổn thương khác

Thiếu năng miễn dịch vừa có phổ rất rộng, lại hay phối hợp với những bất bình thường của một số hệ thống cơ quan, điển hình là hội chứng Wiskott-Alrich và thất điều dẫn mạch (ataxia telangiectasia).

- Hội chứng Wiskott-Alrich

Bệnh di truyền theo thể lặn nhiễm sắc thể X. Đặc điểm lâm sàng nổi bật là eczema, nhiễm khuẩn ngay những năm đầu sau khi sinh. Bệnh nhân cũng thường hay bị chảy máu kết hợp giảm tiểu cầu (chảy máu cam, dưới da, đường tiêu hoá). Trong quá trình diễn biến của bệnh có thể xuất hiện các u của tổ chức tạo máu và thường tử vong trước 10 tuổi.

- Thất điều dẫn mạch (ataxia telangiectasia):

Bệnh di truyền theo thể lặn nhiễm sắc thể thường được đặc trưng bởi dáng đi bất thường (kiểu mất điều hoà tiểu não), dị dạng mạch máu (dãn mao mạch da, kết mạc), có những hăng hụt về thần kinh tâm thần khác. Đôi khi có bệnh thần kinh ngoại vi, rối loạn phát triển tuyến sinh dục. Về miễn dịch: suy giảm nặng nề miễn dịch của cả 2 dòng T và B, mức suy giảm tăng dần theo thời gian của bệnh. Bệnh tiến triển xấu với các bệnh nhiễm khuẩn, nặng nhất là nhiễm khuẩn đường hô hấp gây dẫn phế quản, bị các bệnh tự miễn và u ác tính (u bạch huyết, leucose) phối hợp.

1.4 THIỂU NĂNG BẨM SINH CỦA CÁC THỰC BÀO DIỆT KHUẨN VÀ BỔ THỂ

Các tế bào thực bào và bổ thể đóng vai trò quan trọng, chủ yếu của miễn dịch tự nhiên (miễn dịch không đặc hiệu), là phương tiện để kháng đầu tiên của nội môi chống lại các vi khuẩn gây nhiễm. Các tế bào thực bào và bổ thể còn tham gia trong pha hiệu ứng của miễn dịch đặc hiệu. Do vậy, những rối loạn bẩm sinh của các thực bào và hệ thống bổ thể đều dẫn đến nhiễm khuẩn nặng.

Không đề cập ở đây các trường hợp giảm bạch cầu hạt do nhiều nguyên nhân đã biết mà chỉ trình bày một số trường hợp suy giảm bẩm sinh chức năng của các tế bào thực bào, đặc biệt là chức năng diệt khuẩn của chúng.

1.4.1. Bệnh u hạt mạn tính (chronic granulomatous disease)

Bệnh u hạt mạn tính hiếm gặp, tỷ lệ ước tính khoảng 1/1 triệu người. Có khoảng 2/3 các trường hợp bị bệnh di truyền theo thể lặn nhiễm sắc thể X, số còn lại di truyền theo thể lặn nhiễm sắc thể thường.

Bệnh được đặc trưng bởi hiện tượng nhiễm khuẩn từng đợt và thường bị sớm ở tuổi niên thiếu. Các bệnh nhân này, khi bị viêm thể tăng bạch cầu hạt trung tính thì các vi khuẩn không bị kiểm chế bởi các bạch cầu trung tính ấy, mặc dù rất đông đảo. Khả năng diệt khuẩn của các bạch cầu hạt trung tính ở các bệnh nhân này giảm rõ rệt qua các thử nghiệm phát quang hoá học (chemiluminescence), thử nghiệm khử nitro – bleu tetrazolium và thử nghiệm sản xuất các ion superoxyt (Các xét nghiệm đánh giá chức năng bạch cầu trung tính). Các vi khuẩn bị các thực bào nuốt vào nhưng vi khuẩn vẫn sống trong các thực bào ấy, do vậy dẫn đến việc tạo thành thể u hạt của các thực bào hoạt hoá. Bệnh thường dẫn đến tử vong, ngay cả khi tấn công bằng liều cao kháng sinh trị liệu.

Bệnh u hạt mạn tính là do tổn thương trong quá trình sản xuất anion superoxyd, một cơ chế diệt khuẩn chủ yếu của các tế bào thực bào. Trong khi đáp ứng với vi khuẩn, bạch cầu trung tính và các đại thực bào tiêu thụ oxy, nhanh chóng giải phóng superoxyt có tác dụng tiêu diệt vi khuẩn.

Bình thường NADPH – Oxydase (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate – oxydase) trong bạch cầu có tác dụng xúc tác phản ứng giảm một điện tử của oxy (O_2) thành superoxyt (O_2^-). Cytochrom b là một protein đặc hiệu của bạch cầu có trong thành phần của enzyme xúc tác phản ứng trên. Cytochrom b là một heterodimer gồm một chuỗi 91 KD và 1 chuỗi 22 KD.

Các bạch cầu hạt trung tính của bệnh nhân u hạt mạn tính di truyền theo thể lặn nhiễm sắc thể X có hàm lượng cytochrom b rất thấp, do đó thiếu NADPH-oxydase dẫn đến giảm sản xuất peroxyt.

Ở bệnh nhân u hạt mạn tính di truyền theo thể lặn nhiễm sắc thể thường thì rối loạn xảy ra ở hai protein bào tương (47KD, 67KD). Hai protein này tham gia cấu tạo NADPH – oxydase. Do vậy, cũng giảm sản xuất peroxyd (O_2^-).

1.4.2. Suy giảm khả năng bám dính của bạch cầu

Là bệnh rối loạn thể lặn nhiễm sắc thể thường, bệnh ít gặp. Cho đến nay mới có khoảng gần 100 bệnh nhân bị bệnh này được thông báo. Bệnh biểu hiện bằng từng đợt nhiễm vi khuẩn và nấm tái đi tái lại làm tổn thương quá trình hàn gắn các vết thương.

Các chức năng thuộc khả năng bám dính của bạch cầu trở nên bất bình thường bao gồm: dính vào nội mô; ngưng tập và hoá hướng động của bạch cầu hạt trung tính; thực bào; độc tế bào của tế bào NK và lympho bào T qua trung gian bạch cầu hạt trung tính.

Cơ sở phân tử của tổn thương là không có hoặc thiếu hụt sự bộc lộ β_2 integrins hoặc là các glycoprotein thuộc họ CD_{11} , CD_{18} bao gồm kháng nguyên 1 bạch cầu (LFA-1: leucocyte function - associated antigen 1, hoặc là CD_{11a} , CD_{18}), Mac-1 (CD_{11b} , CD_{19}) và $P_{150, 95}$ (CD_{11c} , CD_{18}). Gen mã hoá chuỗi này hoặc bị đột biến dẫn đến sao chép nhầm lẫn khác thường hoặc giảm khả năng sao chép.

Điều trị cho các bệnh nhân này thường phải ghép tủy. Song tốt nhất là điều trị bằng gen đặc hiệu.

1.4.3. Hội chứng Che'diak - Higashii

Là bệnh do rối loạn thể lặn nhiễm sắc thể thường, bệnh này hiếm gặp. Nó được đặc trưng bởi hiện tượng nhiễm khuẩn từng đợt các vi khuẩn sinh mủ, bạch tạng từng vùng (như ở mắt) và thâm nhiễm lympho bào ở các cơ quan khác nhau. Các bạch cầu hạt trung tính, đơn nhân to và lympho bào của các bệnh nhân này có các hạt bào chất khổng lồ.

Sự tăng tổng hợp các hạt bào chất như vậy là do sự bất bình thường trong quá trình phát triển của tế bào. Hiện tượng đó đã:

- Tác động lên các lysosom của bạch cầu hạt trung tính và đơn nhân to, làm giảm sức đề kháng đối với vi khuẩn.
- Tác động lên các tế bào hắc tố gây nên bạch tạng.
- Tác động lên các tế bào của hệ thống thần kinh gây nên các tổn thương thần kinh.
- Tác động lên tiểu cầu gây nên rối loạn chảy máu.

1.4.4. Thiếu hụt bổ thể

Thiếu hụt bổ thể: có thể thiếu toàn bộ hoặc thiếu một hay nhiều cấu phần của hệ thống bổ thể; thường là bệnh di truyền hoặc đột biến gen tự phát. Thiếu hụt một hoặc nhiều cấu phần bổ thể cũng như thiếu các yếu tố liên quan đến quá trình sản xuất, hoạt hoá, tiêu thụ bổ thể, đều có thể gây ra nhiều hậu quả bệnh lý (bảng XIII.3 và XIII.4).

Bảng XIII.3: Thiếu hụt bổ thể và các bất bình thường

Protein	Các bất bình thường về hoạt hoá	Các bệnh liên quan
C1q	Đường cổ điển (classical pathway) Tổn thương hoạt hoá đường cổ điển	- Lupus ban đỏ hệ thống; viêm cầu thận.
C1r	”	- Lupus ban đỏ hệ thống; viêm cầu thận. Nhiễm vi khuẩn sinh mủ.
C1s	”	- Lupus ban đỏ hệ thống; viêm cầu thận. Nhiễm vi khuẩn sinh mủ.
C4	”	- Lupus ban đỏ hệ thống; viêm cầu thận. Nhiễm vi khuẩn sinh mủ.
C2	”	- Lupus ban đỏ hệ thống. Viêm mạch Viêm cầu thận Nhiễm khuẩn sinh mủ
C3	Tổn thương hoạt hoá đường cổ điển và đường Alternative (Alternative Pathway)	Nhiễm khuẩn sinh mủ Viêm cầu thận
Properdin Factor	- Tổn thương hoạt hoá đường Alternative	Nhiễm khuẩn sinh mủ
Các thành phần bổ thể ở cuối giai đoạn hoạt hoá		
C5	Tổn thương sự hình thành MAC	- Nhiễm <i>Neisseria</i> rải rác
C6	”	- Nhiễm <i>Neisseria</i> rải rác
C7	”	- Nhiễm <i>Neisseria</i> rải rác Viêm cầu thận Lupus ban đỏ hệ thống
C8	”	- Như thiếu hụt C7
C9	”	- Nhiễm <i>Neisseria</i> rải rác

Ghi chú: MAC: phức hợp tấn công màng (Membrane attack complex)

Bảng XIII.4: Các bất bình thường và thiếu hụt các protein điều hoà bổ thể

Protein	Các bất bình thường về hoạt hoá	Các bệnh lý liên quan	Tên bệnh
	Các protein điều hoà		
- Ức chế C1 (C1-INH)	Điều hoà bất thường hoạt hoá đường cổ điển, tiêu thụ C3	- Phù da và niêm mạc từng đợt cấp tính - Lupus ban đỏ hệ thống, bệnh tăng sinh lympho bào B	- Phù mạch thần kinh di truyền - Phù mạch thần kinh mắc phải
- Yếu tố I	Điều hoà bất thường hoạt hoá đường cổ điển, tiêu thụ C3	Nhiễm khuẩn sinh mủ Viêm mạch Viêm cầu thận	
-Yếu tố H	"	"	
- DAF	Điều hoà bất thường hoạt tính C3 convertase	Tan máu nội mạch	Hemoglobin niệu kịch phát
- HRF	Hồng cầu tăng nhạy cảm với MAC	"	
- CR1	<i>Thụ thể bổ thể</i> Điều hoà bất thường hoạt tính C3 convertase		Lupus ban đỏ hệ thống
- CR1	Điều hoà bất thường hoạt tính C3 convertase	- Lupus ban đỏ hệ thống	
CR3		Nhiễm khuẩn sinh mủ	Giảm kết dính bạch cầu

Ghi chú: DAF (decay accelerating factor): yếu tố tăng tốc độ phân huỷ

HRF (homologous restriction factor): yếu tố hạn chế tương ứng

Thiếu hụt yếu tố C2 hay gặp ở người. Thiếu hụt yếu tố C3 thường bị nhiễm nặng các vi khuẩn sinh mủ và dễ bị tử vong. Yếu tố C3 có vai trò quan trọng trong opsonin hoá, khả năng thực bào diệt khuẩn, trong đề kháng miễn dịch. Thiếu hụt C1r, C4, C2 thường kèm theo các bệnh do phức hợp miễn dịch (lupus ban đỏ hệ thống; viêm tắc động mạch...) vì các yếu tố này có vai trò hoà tan và thanh thải các phức hợp miễn dịch. Thiếu hụt các yếu tố điều hoà: thường được chú ý nhiều là thiếu yếu tố ức chế C1

(C1 - INH). Thiếu C1 - INH thường kèm với bệnh phù mạch - thần kinh di truyền (hereditary angioneurotic edema), bệnh nhân luôn bị phù nề dưới da, phù nề thanh quản, phù thành ruột. Bệnh nhân có nồng độ C4, C2 thấp do bị tiêu thụ nhanh. Thiếu C1-INH làm C1 hoạt hoá mạnh, kéo theo hoạt hoá C4, C2 làm xuất hiện nhiều mảnh peptid C4a, C2b có tác dụng làm tăng tính thấm thành mạch. C1-INH còn tham gia kiểm soát plasmin và yếu tố Hageman nên khi thiếu nó cũng dẫn đến rối loạn đông máu (xem thêm chương VI).

2. THIẾU NĂNG MIỄN DỊCH MẮC PHẢI

Thiếu năng miễn dịch mắc phải thường phức tạp hơn nhiều so với thiếu năng miễn dịch bẩm sinh. Đáp ứng miễn dịch của cơ thể có thể bị giảm sút hoặc bị ức chế bởi nhiều yếu tố khác nhau như: suy dinh dưỡng, nhiễm khuẩn, u ác tính, các thuốc ức chế hoặc độc đối với các tế bào.

2.1. DO NHIỄM VIRUS HIV

Nhiễm virus nặng cũng như nhiễm khuẩn nặng có thể là nguyên nhân nhưng cũng có thể là hậu quả của tình trạng suy giảm miễn dịch. Các trường hợp nhiễm virus bẩm sinh (Rubella, cytomegalovirus, herpes) có thể gây ra những rối loạn miễn dịch kéo dài và tổn thương hệ thống miễn dịch, tùy theo thời gian bị nhiễm của tuổi phôi thai. Hầu hết các trường hợp nhiễm virus cấp ở trẻ em hoặc người trưởng thành đều dẫn đến suy giảm miễn dịch ở một mức độ nhất định, đặc biệt đối với các virus gây nhiễm các tế bào lympho (EBV, cytomegalovirus, sởi, retrovirus).

Do tính nguy hại ngày càng tăng đối với cộng đồng của virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV), nên sẽ tập trung đề cập một số vấn đề cơ bản dưới đây:

2.1.1. Đặc điểm sinh học của HIV (xem thêm giáo trình vi sinh học)

HIV là một thành viên lentivirus thuộc họ Retrovirus. Lentivirus bao gồm virus visna của cừu, bò, mèo, các virus gây suy giảm miễn dịch ở khỉ và tất cả các virus có khả năng gây nhiễm tiềm tàng thời gian dài hoặc gây bệnh tế bào thời gian ngắn, có thể gây tử vong ở người. HIV gồm có HIV-1 và HIV-2, chúng có cấu trúc gen và tính kháng nguyên khác nhau, nhưng đều gây nên hội chứng lâm sàng giống nhau. HIV-1 gây ra bệnh AIDS gấp nhiều lần hơn so với HIV-2 và nặng hơn.

Một HIV hoàn chỉnh có dạng hình cầu, đường kính 80-120nm, có 2 sợi ARN giống nhau, mỗi sợi dài khoảng 9,2 - 9,7 Kb (kilobases), nằm trong protein nhân. Bao quanh là một vỏ phospholipid, mặt ngoài vỏ có các gai nhú glycoprotein có trọng lượng phân tử 120, 125 KD được ký hiệu gp120, gp125, (gp120 của HIV-1; gp125 của HIV-2). Gần không đồng hoá trị với các gai nhú này là các glycoprotein nằm giữa các lớp của vỏ (glycoprotein xuyên màng) có trọng lượng phân tử 41, 36 KD được ký hiệu gp41, gp36 (gp41 của HIV-1, gp36 của HIV-2).

Các gen của HIV có cấu trúc cơ bản của Retrovirus đã biết, gồm các chuỗi nucleotid gag, env, pol.

Ngoài ra, HIV còn có 6 gen khác nhau: vif, tat, rev, nef và vpr, điều hoà tái sao virus.

Nhiễm HIV xảy ra khi các hạt virus xâm nhập và gây nhiễm một số tế bào của cơ thể. Phân tử gp120 của HIV có ái tính gắn rất cao với phân tử CD₄ có trên bề mặt lympho bào T_H, thực bào đơn nhân to, tế bào thần kinh đuôi gai... Sau khi gắn với phân tử CD₄ thì xảy ra hiện tượng hoà màng rồi xâm nhập và phát triển trong tế bào của vật chủ. Ngăn chặn gp120 của virus gắn vào CD₄ trên tế bào vật chủ là một chiến lược điều trị đã được nghiên cứu. Người ta đã dùng phân tử CD₄ hoà tan của công nghệ di truyền để tranh giành với các phân tử CD₄ của các tế bào vật chủ trong việc gắn với HIV, nhưng kết quả không đạt như mong muốn. Các tế bào bị nhiễm HIV sẽ gây nhiễm cho các tế bào lành khác bằng nhiều cách khác nhau. Sau khi bị nhiễm, các hạt virus mới tổng hợp được giải phóng ra sẽ đến gắn vào các phân tử CD₄ của các tế bào lành khác rồi xâm nhập và diễn biến như trên. Phân tử gp120 được tổng hợp trong tế bào bị nhiễm di chuyển ra bề mặt và dính với phân tử CD₄ trên bề mặt tế bào lành gần đó, tạo nên các hợp bào.

Khi HIV xâm nhập vào tế bào thì các enzyme trong phức hợp nucleoprotein trở nên hoạt động và bắt đầu chu trình tái tạo virus, có thể chia làm 2 giai đoạn là tạo ra tiền virus (provirus) và nhân lên trong tế bào bị nhiễm. Tiền virus có thể ở dạng tiềm ẩn nhiều tháng, nhiều năm gây tình trạng mắc bệnh tiềm tàng.

Những người bị nhiễm HIV thường bị nhiễm khuẩn cơ hội. Khi bị nhiễm khuẩn thường có tăng yếu tố hoại u (TNF: Tumor necrosis factor) mà TNF cũng như IL-6 lại có tác dụng kích thích trực tiếp LTRs của HIV làm tăng quá trình sản xuất các hạt HIV dẫn đến tăng các tế bào bị nhiễm.

2.1.2. Miễn dịch học nhiễm HIV

Lâm sàng của nhiễm HIV phản ánh một quá trình tác động qua lại giữa: tác động của virus lên các chức năng của các tế bào có thẩm quyền miễn dịch và các đáp ứng chống virus của vật chủ. Virus phá hoại khả năng đề kháng miễn dịch của vật chủ và vật chủ tìm mọi cách chống lại. Điều đó gây nên quá trình bệnh lý phức tạp (bảng XIII.5).

Bảng XIII.5: Cơ chế bệnh sinh suy giảm miễn dịch do HIV

Tác dụng gây bệnh	Cơ chế
- Suy giảm miễn dịch + Suy giảm các tế bào TCD_4^+ : tác động trực tiếp lên các tế bào bị nhiễm	+ Ly giải các tế bào TCD_4^+ do virus sinh sôi hoặc gắn glycoprotein env + ARN và ADN chưa kết hợp của virus gây bệnh cho tế bào + gp120 gắn với CD_4 mới tổng hợp hoặc tái chế trong tế bào gây bệnh cho tế bào
+ Suy giảm các tế bào TCD_4^+ tác động gián tiếp	- Ức chế quá trình chín tế bào TCD_4^+ - Hình thành hợp bào do gp120 trên tế bào bị nhiễm gắn với CD_4 trên tế bào lành - Phá huỷ tự miễn các tế bào TCD_4^+ còn lành do phản ứng chéo giữa các phân tử trên bề mặt tế bào T lành với các protein của virus - Ly giải MHC lớp II, giảm MHC lớp II
+ Tổn thương chức năng hệ thống miễn dịch	+ gp120 hoà tan phong bế tác động qua lại giữa các tế bào TCD_4^+ và MHC lớp II trên tế bào trình diện kháng nguyên + Suy giảm chức năng đại thực bào, tế bào NK.
- Tổn thương hệ thống thần kinh trung ương	- Giải phóng các cytokin viêm từ các đại thực bào của thần kinh trung ương bị nhiễm HIV, gp120 hoà tan có thể can thiệp hoạt động chuyển tín hiệu của các nơ-ron.

a) Bản chất và cơ chế ức chế miễn dịch

Do hướng tính đặc hiệu của gp120 HIV đối với phân tử CD_4 nên ảnh hưởng của HIV trên hệ thống miễn dịch là rộng lớn, vì phân tử CD_4 có nhiều trên các lympho bào T hỗ trợ (T_H), mà T_H lại đóng vai trò trung tâm của hầu hết các đáp ứng miễn dịch. HIV làm ly giải các tế bào TCD_4^+ hoặc bất hoạt chức năng của các tế bào này dẫn đến suy giảm tất cả các loại đáp ứng miễn dịch.

- Cơ chế ly giải tế bào TCD_4^+ do trực tiếp tác dụng của HIV:

+ Quá trình sinh sản của virus làm tăng khả năng thẩm thấu của màng tế bào TCD_4^+ . Glycoprotein env của virus ken vào, hoặc các hạt virus sinh sôi mạnh, làm ứ đọng các ion và nước, làm phân giải thẩm thấu và ứ đọng một lượng calci nguy hại.

+ Một lượng lớn ADN của virus tự do trong bào chất không được hoà nhập vào gen của tế bào bị nhiễm, đã gây độc cho tế bào. Tương tự thế, một lượng lớn mARN của virus không có chức năng sao chép cũng can thiệp vào màng tế bào.

+ Các sản phẩm của gen env, như gp120 với các phân tử CD₄ mới tổng hợp, mới tái chế trong bào chất tác động làm chết tế bào.

- Cơ chế gây suy yếu các tế bào TCD₄⁺ chưa bị nhiễm HIV

+ Có thể HIV phong bế quá trình chín của các tế bào TCD₄⁺ thông qua các cytokin của các tế bào bị nhiễm tiết ra.

+ gp120 được bộc lộ trên tế bào bị nhiễm gắn với CD₄ của tế bào TCD₄⁺ chưa bị nhiễm tạo thành các hợp bào và các tế bào nhiều nhân khổng lồ. Các hợp bào này có đời sống ngắn ngủi.

+ Tình trạng tự miễn: nhiều bệnh nhân có kháng thể chống gp120 lưu hành có thể làm trung gian phá hoại các tế bào T mang gp120 qua phản ứng độc trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC: antibody dependent cell-mediated cytotoxicity) hoặc gắn bổ thể. Một số kháng thể đặc hiệu đối với các protein virus có thể phản ứng chéo với các protein trên bề mặt các tế bào T bình thường, dẫn đến sự tàn phá tế bào. Chẳng hạn như: phân tử gp41 của virus có một vùng đồng đẳng với domain β_1 của phân tử MHC lớp II, các kháng thể chống gp41 có thể phản ứng chéo và trung gian diệt các tế bào T. Tương tự vậy gp120 của virus và IL-2 cũng có vùng đồng đẳng, kháng thể chống gp120 có thể gắn vào IL-2 làm suy giảm chức năng hoạt hoá của IL-2 đối với lympho bào T.

- Các tế bào có thẩm quyền miễn dịch khác ngoài TCD₄⁺ ở các bệnh nhân AIDS cũng bị ức chế và giảm chức năng.

Các lympho bào B tăng hoạt hoá đa clon làm hàm lượng globulin miễn dịch tăng. Các tế bào B tăng hoạt hoá đa clon do gp120, HIV hoặc do nhiễm EBV (điều không thể kiểm soát được ở người nhiễm HIV và AIDS). Mặc dù tăng hoạt hoá nhưng đáp ứng miễn dịch thể dịch của các tế bào B đối với một số kháng nguyên khác lại giảm nặng, sự kháng cự của các tế bào B cũng giảm.

Các tế bào T gây độc (CTL) cũng giảm đáp ứng do thiếu cytokin của tế bào TCD₄⁺ để biệt hoá.

Các đại thực bào thường xuyên bị nhiễm HIV, bị suy giảm chức năng, bao gồm giảm khả năng hoá ứng động, giảm tiết IL-1, giảm khả năng diệt khuẩn vì thiếu peroxyd. Khả năng trình diện kháng nguyên của bạch cầu đơn nhân to và các thực bào khác bị giảm do giảm sự bộc lộ của MHC lớp II.

Các tế bào NK cũng giảm chức năng nhưng cơ chế chưa biết.

b) Đáp ứng miễn dịch đối với HIV

Tỉ lệ tử vong cao ở những người bị nhiễm HIV-AIDS là bằng chứng nói lên các đáp ứng miễn dịch không đảm nhiệm được nhiệm vụ bảo vệ cơ thể trước virus này. Các tế bào TCD₄⁺ bị tiêu diệt hoặc bị bất hoạt quá nhiều, không triển khai được các đáp ứng miễn dịch bảo vệ của chính mình, chưa nói đến nhiệm vụ nhạc trưởng hỗ trợ đáp ứng

miễn dịch cho các tế bào khác. Mặt khác bộ gen của HIV luôn luôn thay đổi tính di truyền, có tỷ lệ đột biến cao, dính vào nhau, mất đoạn, tái tổ hợp giữa các chủng làm biến đổi tính kháng nguyên, trốn tránh sự tiêu diệt của hệ thống miễn dịch vật chủ. Đáp ứng miễn dịch của vật chủ nghèo nàn ít hiệu quả là do:

- Các đáp ứng miễn dịch có lẽ đã làm phương hại vật chủ: sự tiêu diệt các tế bào T chưa bị nhiễm bằng phương thức tự miễn hoặc qua thụ thể Fc, opsonin hoá... các tế bào chưa bị nhiễm bị tổn thương.

- Hiệu lực vaccin tiêm chủng chống lại HIV chỉ có được khi có sự hiểu biết các epitop của virus, các epitop này hầu như đều kích thích đáp ứng miễn dịch và hay thay đổi.

2.1.3. Những nét đặc trưng lâm sàng của nhiễm HIV

Do tính phức tạp về sinh học của HIV nên các biểu hiện lâm sàng của nhiễm khuẩn rất thay đổi.

Sau khi bị nhiễm HIV, người bị nhiễm không thấy có triệu chứng gì hoặc chỉ có một số triệu chứng: sốt, đau cơ, đau họng nổi ban kiểu nhiễm Influenza. Trong giai đoạn đầu này, virus sao chép nhanh mạnh và có mặt trong máu và dịch não tủy.

Tiếp theo giai đoạn đầu tiên này, virus ở ngoài tế bào biến mất. Chúng thâm nhập gây nhiễm âm ỉ các tế bào CD_4^+ , đại thực bào và các tế bào microglial của hệ thần kinh trung ương. Các kháng thể của huyết thanh chống lại HIV xuất hiện từ tuần thứ 3 sau khi virus thâm nhập. Thời gian ủ bệnh âm ỉ có thể từ 2 - 10 năm hoặc lâu hơn. Trong thời kỳ này thường có các bệnh của hạch bạch huyết.

Ở một số người nhiễm HIV có một hội chứng gọi là tổ hợp liên quan với AIDS (ARC: AIDS - related complex) được đặc trưng bởi: sốt, sụt cân, tiêu chảy. Các bệnh nhân ARC không bị nhiễm khuẩn và các khối u thường xuyên như AIDS mặc dù khả năng đáp ứng miễn dịch giảm, chức năng CD_4^+ giảm. Một số ARC tiến triển thành AIDS nhưng không phải tất cả. Do vậy ARC có phải là tiền thân của AIDS hay không thì chưa rõ.

Ngoài các triệu chứng như ARC thì bệnh nhân AIDS thường xuyên bị các bệnh nhiễm khuẩn cơ hội, u ác tính, một số bệnh của não.

2.2. DO SUY DINH DƯỠNG

2.2.1. Suy dinh dưỡng và thiếu năng miễn dịch

Suy dinh dưỡng protein - năng lượng là một vấn đề tồn tại lớn của y tế và xã hội, không chỉ đối với các nước chậm phát triển, đang phát triển mà cả với các nước phát triển. Suy dinh dưỡng tác động mạnh mẽ đến các cơ quan, các mô và các tế bào, làm suy yếu chức năng đề kháng miễn dịch, tạo điều kiện thuận lợi cho các yếu tố gây bệnh phát huy tác dụng gây tác hại đối với cơ thể. Có nhiều nguyên nhân gây nên tình trạng suy dinh dưỡng:

- Do dinh dưỡng nghèo nàn:

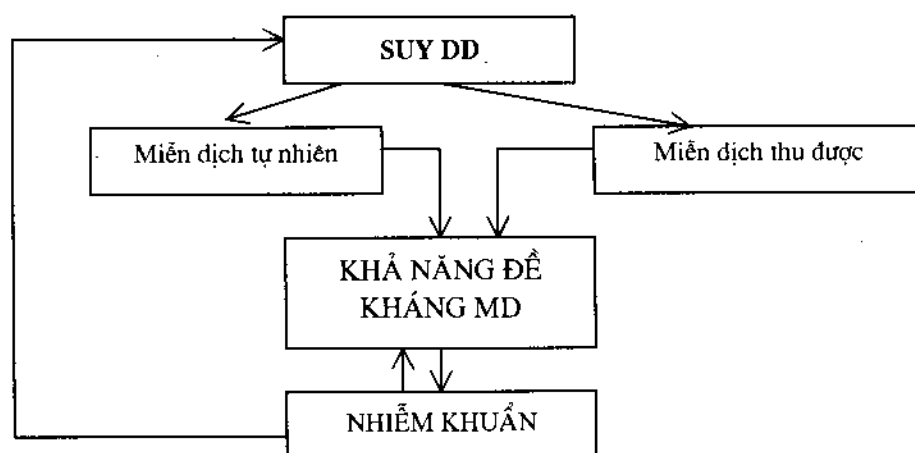
Nền kinh tế kém phát triển, thu nhập thấp, khẩu phần ăn thiếu về số lượng và không cân đối về chất lượng, do tập tục lạc hậu kiêng khem, mất vệ sinh.

- Do thứ phát sau nhiều quá trình bệnh lý làm hấp thu kém: bệnh lý đường tiêu hoá, nhiễm khuẩn.

. Giảm khả năng tổng hợp, tăng tiêu thụ: các bệnh gan, thận, ung thư, sốt, nhiễm khuẩn, các bệnh mạn tính.

. Mất ra ngoài: do chấn thương, bỏng, các lỗ rò...

Suy dinh dưỡng ảnh hưởng sâu sắc đến quá trình trưởng thành, phát triển cũng như chức năng của các cơ quan và các tế bào của hệ thống miễn dịch đưa đến tình trạng thiếu năng miễn dịch. Thiếu năng miễn dịch làm cơ thể dễ bị nhiễm khuẩn. Vi khuẩn, độc tố vi khuẩn và các sản phẩm của vi khuẩn tác động lên hệ thống miễn dịch làm cho chức năng đề kháng miễn dịch suy yếu thêm. Đồng thời nhiễm khuẩn lại làm tiêu hao mất nhiều chất dinh dưỡng và năng lượng của cơ thể làm cho suy dinh dưỡng càng thêm nặng. Do vậy, suy dinh dưỡng, đề kháng miễn dịch và nhiễm khuẩn liên quan chặt chẽ với nhau và thúc đẩy lẫn nhau (xem hình XIII.2).



Hình XIII.2. Mối liên quan giữa suy dinh dưỡng - Đề kháng miễn dịch và nhiễm khuẩn

2.2.2. Miễn dịch trong suy dinh dưỡng

Suy dinh dưỡng ở mức độ nào cũng có những ảnh hưởng nhất định đến chức năng miễn dịch, nhưng biểu hiện rõ rệt nhất là ở các thể suy dinh dưỡng nặng như Kwashiorkor và Marasmus. Thiếu các chất dinh dưỡng protein, glucid, lipid, vitamin và các chất vi lượng, các tế bào thiếu nguyên liệu và năng lượng để trưởng thành, phân triển và hoạt động. Do vậy, các cơ quan, các mô, các tế bào chịu trách nhiệm về miễn dịch sẽ suy giảm về số lượng và chất lượng, đặc biệt là suy giảm về miễn dịch qua trung gian tế bào.

- Tuyến ức và các hạch bạch huyết bị suy thoái, teo nhỏ ở các bệnh nhân bị suy dinh dưỡng. Giải phẫu bệnh lý ở bệnh nhân Kwashiorkor cho thấy tuyến ức bị tiêu biến, chỉ còn lại một viên nhỏ mờ nhạt, không có hoặc có rất ít lympho bào, tiểu thể Hassall bị thay thế bởi một tổ chức xơ. Các hạch bạch huyết teo nhỏ, vùng cận vỏ thưa thớt tế bào. Các vùng bao quanh tiểu động mạch lách rất ít các tế bào lympho, thường

xảy ra hiện tượng nhiễm mô bào (histiocyte) ở vùng xoang xoắn của hạch, lách, gan và tuyến ức.

- Số lượng lympho bào: giảm ở máu ngoại vi và ở các mô bạch huyết, có những lympho bào không điển hình (atypic). Khả năng thực bào của các đại thực bào và bạch cầu hạt giảm.

- Lympho bào T giảm rõ rệt về số lượng và chất lượng, giảm các đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Đáp ứng phản triển với các kháng nguyên, các chất phân bào và với các tế bào dị gen giảm. Giảm các phản ứng quá mẫn chậm với PPD, DNCB, candida, hemocyanin... Khả năng tiết lymphokin của các lympho bào giảm. Thời gian thải loại mảnh ghép dị gen dài hơn so với các trẻ bình thường.

- Số lượng lympho bào B hàm lượng các globulin miễn dịch ít thay đổi và không điển hình. Đa số các trường hợp suy dinh dưỡng có số lượng lympho bào B bình thường, các Ig bình thường hoặc tăng. Các trường hợp này thường có nhiễm khuẩn kèm theo. Có một số trường hợp suy dinh dưỡng, lại có giảm số lượng lympho bào B và giảm một vài loại globulin miễn dịch. Tuy nhiên, một đặc điểm chung cho các trường hợp suy dinh dưỡng là: giảm khả năng sản xuất kháng thể của các lympho bào B khi được miễn cảm.

- Hàm lượng bổ thể toàn phần: giảm rõ rệt. Các thành phần bổ thể (trừ C4) đều giảm, giảm nhiều nhất là C3.

- Đáp ứng với các vaccin: khi được tiêm chủng các vaccin phòng bệnh, các trẻ suy dinh dưỡng phản ứng rất khác nhau và có khi vacxin lại gây nguy hiểm cho trẻ. Khả năng tạo kháng thể cũng như hiệu giá kháng thể của trẻ suy dinh dưỡng thấp hơn nhiều so với các trẻ bình thường cùng lứa tuổi.

2.2.3. Cơ chế thiếu năng miễn dịch trong suy dinh dưỡng

Nhiều yếu tố phối hợp gây nên tình trạng thiếu năng miễn dịch ở các bệnh nhân suy dinh dưỡng, bao gồm một số yếu tố chính sau đây:

- *Thiếu protein:*

Chức năng tạo hình, chức năng bảo vệ (thông qua các kháng thể), chức năng điều hoà sinh học (thông qua nội tiết và các enzyme)... của protein chi phối toàn bộ sự phát triển và hoạt động của sinh vật. Thiếu glucid, lipid cũng gây ra nhiều rối loạn, đặc biệt là rối loạn về năng lượng, nhưng thiếu protid vẫn là trung tâm của nhiều tổn thương quan trọng. Thiếu protid, thiếu các acid amin cần thiết làm các tế bào không phân triển, không có nguyên liệu để tổng hợp các chất như kháng thể, bổ thể, nội tiết tố, các enzyme... dẫn đến giảm số lượng các loại tế bào; teo tuyến ức, các hạch bạch huyết và các cơ quan tổ chức khác.

- *Nhiễm khuẩn:*

Các trẻ bị suy dinh dưỡng thường bị nhiều loại vi sinh tấn công gây nhiễm như Mycobacterium, Cytomegalovirus, Rubeol, Histoplasma capsulatum, Candida albicans, Pneumococcus, Streptococcus, Meningococcus, Pneumocystis carinii, Hepatitis virus... Vi khuẩn, độc tố vi khuẩn, các sản phẩm khác của vi khuẩn gây độc hại và tổn thương hệ thống miễn dịch và ức chế các chức năng của các tế bào miễn dịch.

- Thiếu vitamin và các chất vi lượng:

Vitamin và các chất vi lượng tham gia vào các quá trình chuyển hoá các chất, xúc tác nhiều phản ứng sinh học của cơ thể. Đối với hệ thống miễn dịch, vitamin và một số chất vi lượng cũng có vai trò rất quan trọng không thể thiếu để phát triển.

Ở các bệnh nhân suy dinh dưỡng thường có thiếu một số vitamin sau đây: thiếu B₆ (pyridoxin) gây sự tàn lụi tuyến ức và mất toàn bộ lympho bào, chỉ còn các tế bào biểu mô, các hạch bạch huyết teo, giảm đáp ứng quá mẫn muộn, kéo dài thời gian sống của mảnh ghép dị gen. Thiếu B₆ làm cho quá trình phân chia các lympho bào giảm, tổng hợp ADN bị ức chế.

- Thiếu sắt và acid folic:

Chuyển hoá ADN giảm làm tổn thương chức năng các lympho bào. Thiếu sắt gắn liền với thiếu transferin đưa đến thiếu máu, giảm chuyển dạng non của các lympho bào, giảm đáp ứng quá mẫn muộn, giảm lymphokin. Thiếu folic còn làm cho quá trình phân bào bị rối loạn.

- Thay đổi một số chất trong huyết thanh bệnh nhân suy dinh dưỡng

Tăng một số polypeptid có tác dụng ức chế các lympho bào hình thành hoa hồng với hồng cầu cừu. Tăng CRP (C reaction protein) làm giảm khả năng chuyển dạng của các lympho bào, ức chế các thụ thể tự nhiên của các lympho bào.

Giảm interferon làm giảm đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào.

Tăng các nội độc tố làm hư hại hệ thống miễn dịch; hệ thống niêm mạc; các mô hạch huyết.

2.3. DO CÁC NGUYÊN NHÂN KHÁC

Ngoài HIV và suy dinh dưỡng gây ra thiếu năng miễn dịch mắc phải thì còn có nhiều nguyên nhân khác.

2.3.1. Do nhiễm khuẩn

Tất cả các trường hợp bị nhiễm khuẩn (vi khuẩn, virus, nấm, ký sinh trùng...) đều có suy giảm miễn dịch ở các mức độ khác nhau.

a) Do vi khuẩn

Các trường hợp lao kê, nhiễm liên cầu, tụ cầu, não mô cầu, giang mai, Hansen... đều có suy giảm miễn dịch nhất là giảm miễn dịch qua trung gian tế bào. Khi miễn dịch tế bào giảm nặng thì các vi khuẩn phát triển mạnh, lan tràn khắp nơi gây nên những tình trạng nguy kịch như trong phong ác tính, lao tiến triển (lao kê).

b) Do ký sinh trùng

Các trường hợp nhiễm ký sinh trùng đơn bào hoặc đa bào : Trypanosomia, Toxoplasma, amip, giun máng (Schistosomia), giun chỉ, giun đũa..., đặc biệt ở các nước nhiệt đới như nước ta thì sốt rét đã gây nên các rối loạn nặng nề về khả năng đề kháng miễn dịch của cơ thể. Sốt rét kinh điển làm giảm các đáp ứng miễn dịch, giảm bổ thể

nặng. Trong bệnh Trypanosom thì giảm miễn dịch tế bào là chính, cũng như trong bệnh Histoplasma và Blastomyces.

c) Do virus

Sau khi bị nhiễm virus, cơ thể thường bị thiếu năng miễn dịch ở các mức độ khác nhau. Virus gây viêm gan B đang là mối đe dọa cho sức khỏe các cộng đồng. Các virus sởi, virus ái tính với lympho bào người (HTLV-1; Human T lymphotropic virus -1): cả hai virus này đều gây nhiễm cho các lympho bào. HTLV-1 tạo ra một loại tế bào T xâm lấn ác tính gọi là u bạch huyết tế bào T trưởng thành (ATL: adult T cell leukemia/lymphoma). Ở các bệnh nhân này có sự ức chế miễn dịch nặng nề và hay bị nhiễm khuẩn cơ hội.

2.3.2. Do các bệnh ác tính

Các bệnh nhân ung thư lan rộng, tiến triển thường dễ bị nhiễm khuẩn vì suy giảm miễn dịch. Ung thư tuỷ xương tiên phát hoặc thứ phát (ung thư cơ quan khác di căn đến), cũng như các ung thư hạch bạch huyết đều làm cho quá trình phát triển của các tế bào lympho trở nên bất bình thường. Các tế bào khối u có thể sản xuất các chất can thiệp vào sự phát triển và chức năng của lympho bào như yếu tố biến chuyển trưởng thành β (TCF- β : transforming growth factor- β). Có nhiều mối liên quan giữa ung thư và miễn dịch, có nhiều trường hợp ung thư phát triển nhanh ở những người sẵn có tình trạng suy giảm miễn dịch và ngược lại.

Một bệnh điển hình cho sự liên quan giữa suy giảm miễn dịch và sự ác tính của bệnh, đó là Hodgkin. Bệnh Hodgkin có biểu hiện rất sớm tình trạng giảm đáp ứng quá mẫn muộn đối với các kháng nguyên phổ biến như Candida, độc tố uốn ván. Đáp ứng phân bào với các hoạt chất đa clon giảm.

Ung thư máu dòng lympho hay dòng tuỷ đều có giảm đáp ứng miễn dịch.

Sự suy giảm miễn dịch ở các bệnh nhân ung thư còn nặng nề thêm khi được điều trị tia xạ hoặc hoá trị liệu.

2.3.3. Do thuốc ức chế miễn dịch

Để thấy vai trò của thuốc gây suy giảm miễn dịch, người ta dùng cụm từ: “Suy giảm miễn dịch do thầy thuốc”.

Nhiều thuốc có hoạt tính ức chế miễn dịch đã được sử dụng khá phổ biến trong vài thập kỷ nay. Tác dụng của các thuốc thường là ức chế phân triển, diệt tế bào, gây độc và ức chế chức năng lympho bào. Ví dụ:

- Thiopurin:

Trong đó có azothioprin và 6 mercaptopurin ngăn cản chuyển hoá purin, hạn chế sự phát triển của lympho bào T làm suy giảm miễn dịch tế bào. Azothioprin hay được dùng trong ghép cơ quan và một số bệnh tự miễn.

- Cyclophosphamid:

Tác động lên ADN làm giảm chức năng lympho bào T và B, hay dùng trong bệnh tự miễn và ghép tuỷ.

- *Cycloporin:*

Mới được dùng trong ghép cơ quan, ghép tủy tổ ra có hiệu quả tốt, vì nó có tác dụng chọn lọc trên một số quần thể dưới nhóm của T thông qua ức chế các interleukin. Cycloporin không chống phân triển tế bào cho nên không độc cho tủy xương nhưng nếu dùng lâu thì độc cho thận.

- *Corticoid:*

Tác dụng chống viêm và ức chế miễn dịch được dùng nhiều và có khi lạm dụng. Liều cao corticoid có thể gây ly giải lympho bào.

- *Huyết thanh chống lympho bào:*

Có tác dụng ức chế miễn dịch mạnh, cũng được dùng phối hợp với các thuốc khác trong ghép.

- *Các kháng thể đơn clon:*

Dùng điều trị trong ghép có nhiều triển vọng song quá đắt (kháng thể đơn clon chống lympho bào, chống các CD).

- *Tia xạ và hoá trị liệu:*

Thường được sử dụng trong điều trị một số loại ung thư cũng gây nên hậu quả suy giảm miễn dịch và nhiễm khuẩn vì tiêu diệt các tế bào non, trong đó có các tế bào miễn dịch.

2.3.4. Do các bệnh khác

Suy giảm miễn dịch cũng còn gặp trong một số trường hợp bệnh lý khác như: chấn thương, suy thận, suy gan... Có một thể thiếu năng miễn dịch mắc phải cũng hay được nói đến là trường hợp không có lách. Lách bị cắt do chấn thương, hoặc cắt lách trong điều trị một số bệnh về máu như bệnh hồng cầu hình lưỡi liềm. Các bệnh nhân không có lách rất dễ bị nhiễm khuẩn, đặc biệt là các vi khuẩn có vỏ bọc như *Streptococcus pneumonia*.

Thiếu năng miễn dịch là một hội chứng phổ biến nhưng hay bị bỏ qua, trừ trường hợp nặng và rõ ràng. Thiếu năng miễn dịch bẩm sinh do những tổn thương bẩm sinh dòng lympho bào T hoặc dòng lympho bào B hoặc cả hai. Bệnh thường liên quan đến tính di truyền và tử vong sớm ở những năm đầu của cuộc đời. Thiếu năng miễn dịch thứ phát, hay là mắc phải, rất đa dạng, do nhiều nguyên nhân gây ra. Trong các bệnh thiếu năng miễn dịch mắc phải thì nhiễm HIV là trầm trọng và nguy hiểm nhất hiện nay cho cộng đồng. Mặc dù phương thức lây truyền của HIV cũng như cơ chế bệnh sinh của bệnh đã biết khá nhiều nhưng chưa có phương pháp điều trị hiệu quả, chưa có vacxin phòng bệnh hiệu lực. Suy dinh dưỡng là nguyên nhân gây thiếu năng miễn dịch chiếm tỷ lệ cao ở các nước đang phát triển. Dù thiếu năng miễn dịch bẩm sinh hay mắc phải đều dễ bị nhiễm khuẩn cơ hội, tăng tỷ lệ bị các u ác tính và liên quan đến nhiều bệnh tự miễn. Để chẩn đoán chính xác các bệnh thiếu năng miễn dịch, cần tiến hành các xét nghiệm miễn dịch. Điều trị các bệnh thiếu năng miễn dịch còn nhiều khó khăn và tốn kém. Với những tiến bộ của y học hiện nay, các phương pháp điều trị tiên tiến như kích thích đáp ứng miễn dịch, ghép tế bào, thay thế gen đang mở ra những triển vọng mới..

CHƯƠNG XIV

QUÁ MẮN

1. KHÁI NIỆM - ĐỊNH NGHĨA - PHÂN LOẠI

1.1. KHÁI NIỆM

Khi một cơ thể được gây miễn dịch (bằng phương pháp chủ động hay thụ động) tức là sẵn sàng đáp ứng với kháng nguyên, người ta gọi là nó đã có miễn cảm với kháng nguyên đó. Gây miễn dịch - tức gây miễn cảm.

Còn từ quá mẫn (cảm) dùng để chỉ tình trạng đáp ứng với kháng nguyên ở mức quá mạnh mẽ, biểu hiện bằng các triệu chứng bệnh lý. Nghĩa ban đầu của quá mẫn hàm ý cơ thể “quá nhạy bén” với một kháng nguyên.

Cùng với suy giảm miễn dịch, quá mẫn được xếp vào miễn dịch bệnh lý và chia thành nhiều typ khác nhau. Hiện đã có 4 typ đều được phát hiện từ đầu thế kỷ, nhưng cuộc tìm hiểu cơ chế của chúng thì tiếp tục đến tận ngày nay.

Năm 1902 phát hiện hiện tượng phản vệ: chó được miễn cảm với kháng nguyên chiết từ nhím biển (Urchin: con cầu gai, một động vật thân mềm), sau hai ba tuần nếu được tiêm mạch kháng nguyên trên: chó sẽ bị sốc và chết. Hiện tượng này, nay được xếp vào typ I của quá mẫn.

- Năm 1903, mô tả “bệnh huyết thanh” khi dùng các huyết thanh chống bạch hầu (sản xuất từ ngựa) chữa bệnh cho trẻ em: trẻ em sẽ nổi ban, sốt, viêm khớp, viêm thận. Nay là typ III.

- Năm 1904 Donath và Lansteiner mô tả bệnh có huyết cầu tố trong nước tiểu, do hồng cầu bị tan trong mạch mà nguyên nhân lúc đó được gán cho “lạnh”. Đó là typ II theo sự phân loại hiện nay.

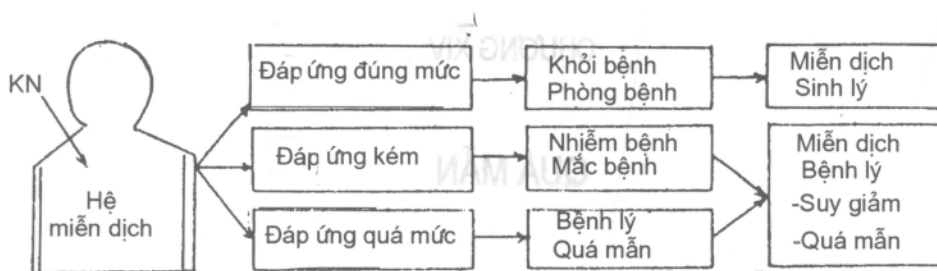
- Năm 1907 Von Pirquet mô tả phản ứng tuberculin, xảy ra ở trẻ nhiễm lao nếu được tiêm vào da nước lọc từ môi trường nuôi cấy lao. Nay được xếp vào typ IV.

1.2. ĐỊNH NGHĨA

Như trên đã nói, phản ứng của một cơ thể (đã có miễn cảm) trước một kháng nguyên đặc hiệu không phải luôn luôn tốt đẹp như trong miễn dịch mà từ lâu người ta vẫn quan niệm. Nó có thể gây ra những hậu quả xấu, không mong muốn.

Có thể coi quá mẫn là tình trạng cơ thể biểu hiện các phản ứng bệnh lý khi tiếp xúc với kháng nguyên đặc hiệu từ lần thứ hai trở đi.

Một số biểu hiện của quá mẫn mang những tên riêng, có tính chất lịch sử mà nay còn dùng: phản vệ, dị ứng, atopi... (xem dưới).

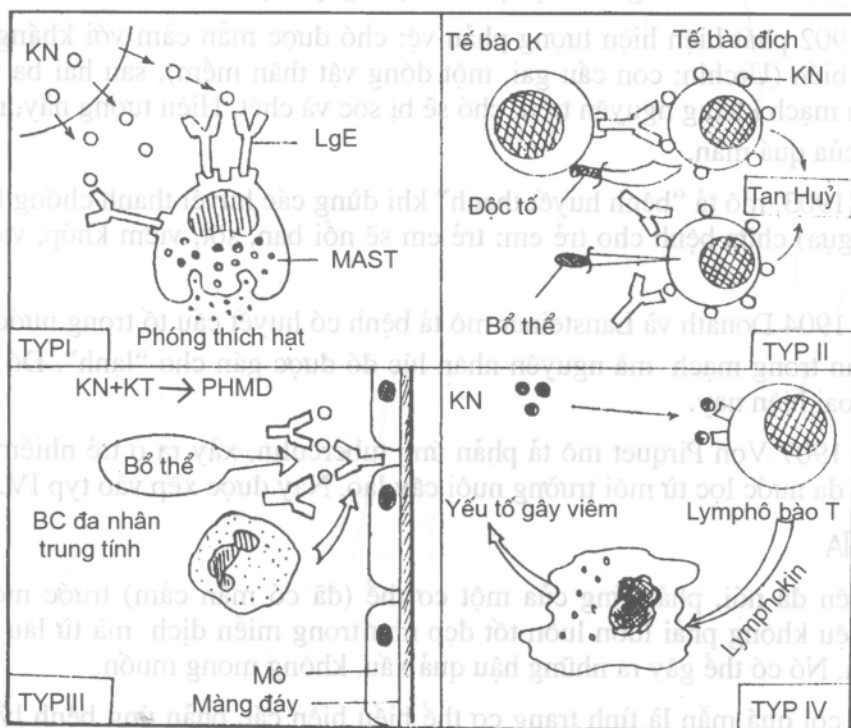


Hình XIV.1. Biểu hiện đáp ứng miễn dịch: bình thường và bệnh lý

1.3. PHÂN LOẠI

Quá mẫn biểu hiện đa dạng, phức tạp, ở mọi mô, mọi cơ quan, hệ thống, hoặc toàn cơ thể. Thoạt đầu, người ta chia ra quá mẫn *nhẹ* và quá mẫn *chậm* căn cứ vào thời gian xuất hiện các triệu chứng bệnh lý kể từ khi nhận kháng nguyên lần 2 (từ vài phút, vài giờ hay 24 - 72 giờ). Về sau, biết rằng quá mẫn *nhẹ* là do kháng thể dịch thể, còn quá mẫn *chậm* do đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Tuy nhiên, typ III (do kháng thể) nhiều khi biểu hiện rất muộn.

Năm 1962, Gell và Coombs đã ra phân loại, ngày nay vẫn được sử dụng: gồm 4 typ.



Hình XIV.2. Các typ quá mẫn

- Typ I

Quá mẫn do IgE (đôi khi kèm cả IgG). Typ này được chia làm 2 typ nhỏ:

- + Phản vệ
- + Bệnh atopy
- *Typ II*

Quá mẫn gây tan hủy tế bào, do các IgM và IgG có khả năng hoạt hóa bổ thể. Cũng có trường hợp tan tế bào do sự gây độc (qua kháng thể).

- *Typ III*

Quá mẫn do sự hình thành các phức hợp miễn dịch; chúng lắng đọng ở các vị trí thuận lợi và gây bệnh tại chỗ.

- *Typ IV*

Tương ứng với quá mẫn chậm trước đây, do đáp ứng qua trung gian tế bào lympho T với kháng nguyên, từ đó hoạt hóa đại thực bào.

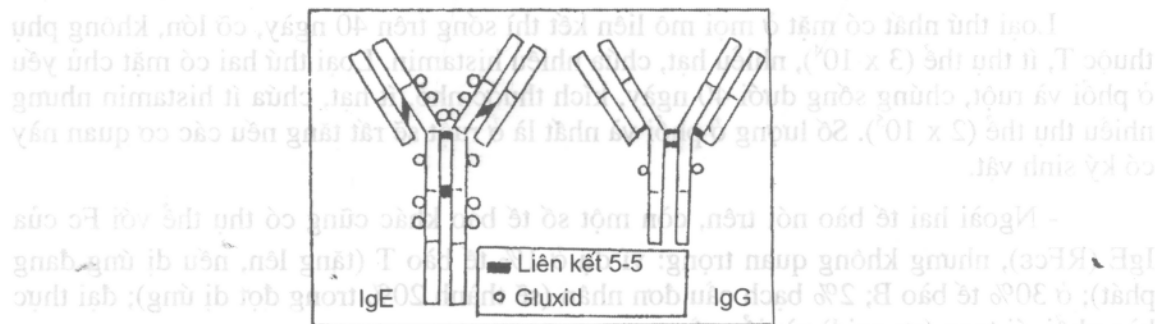
2.1. QUÁ Mẫn TYP I

Gồm quá mẫn tức khắc và quá mẫn nhanh điển hình theo cách phân loại cũ. Tham gia, có kháng thể IgE (và đôi khi cả IgG), tế bào ái kiềm và tế bào mast, cùng các chất trung gian hóa học mà các tế bào này giải phóng ra. Vai trò cơ địa tỏ ra là một yếu tố quan trọng.

2.1.1. Các yếu tố tham gia

* IgE

Được phát hiện từ 1967, về cấu trúc cũng có hai chuỗi nhẹ và hai chuỗi nặng, nhưng phân tử lượng của chuỗi nặng tới 70.000 hoặc 75.000 vì ở đây có thêm domain thứ 5 ở vùng Fc. Chính domain này làm cho phân tử lượng IgE đạt tới 190.000 - 200.000 (IgG là 150.000) và cho phép nó gắn với thụ thể đặc hiệu trên bề mặt tế bào mast và ái kiềm. Lượng IgE trong cơ thể không lớn (so với các Ig khác), mặt khác tỷ lệ IgE lưu hành so với IgE gắn vào tế bào khoảng 1/1000, do vậy IgE có nồng độ rất thấp trong máu mà gần đây mới có cách định lượng với những kỹ thuật đánh dấu (enzyme, phóng xạ).



Hình XIV.3. So sánh IgE và IgG

Ở người bình thường, IgE huyết thanh trung bình là 100 $\mu\text{g/lit}$, giao động từ 20 - 200 $\mu\text{g/lit}$ (hoặc 20 - 200 ng/ml), quy ra đơn vị quốc tế là 10 - 100 UI/ml. IgE không bền với nhiệt. Nhiệt độ 56° làm biến tính phần Fc, do đó nó không gắn vào tế bào được nữa, nhưng phần Fab vẫn kết hợp được với kháng nguyên. Đời sống ($T_{1/2}$) trong máu của IgE khoảng 2,5 ngày, so với IgG là 20-21 ngày.

Với cùng một loại kháng nguyên, cùng liều lượng, IgE được sản xuất rất khác nhau về lượng, tùy thuộc từng loài. Đặc điểm cơ địa và di truyền là rõ rệt. Ở người, sự sản xuất IgE cũng rất khác nhau tùy kháng nguyên, đường vào và tùy cá thể, biểu hiện ở nồng độ IgE trong huyết thanh người bình thường rất dao động.

Tế bào B sản xuất IgE với sự giới thiệu kháng nguyên của APC (tế bào trình diện) và Th. Tế bào B ở vùng kháng nguyên xâm nhập sản xuất tại chỗ IgE, miễn cảm các tế bào ái kiềm và mast tại vùng đó, lượng IgE thừa sẽ gia nhập tuần hoàn và tiếp tục gây miễn cảm các tế bào này trong toàn thân.

Đời sống IgE in vitro hoặc ở dạng hòa tan trong máu chỉ 2,5 ngày, nhưng khi dùng huyết thanh người bệnh miễn cảm lên da người lành, thì IgE tồn tại nhiều tuần. Như vậy, dạng tồn tại thường xuyên của IgE là gắn vào tế bào mast. Bao giờ cũng có một tỷ lệ thấp IgE lưu hành (chiếm khoảng 1/1000 lượng IgE cố định) với đời sống ngắn, do vậy nếu không có sự tái miễn cảm thì IgE trong cơ thể giảm dần đến hết.

Một trong những vai trò sinh lý của IgE là diệt ký sinh vật hoặc tạo phản ứng viêm nhanh và mạnh, giúp thải loại kháng nguyên.

** Tế bào mast và tế bào ái kiềm*

- Tế bào ái kiềm với tỷ lệ 0,5 - 1% trong máu, có kích thước tương tự các tế bào có hạt khác (trung tính, ái toan). Ở đây hạt có kích cỡ lớn, to nhỏ không đều, bắt mầu tím sẫm. Đó là các hạt chứa các hoạt chất sẽ được phóng thích ra môi trường khi tế bào bị hoạt hóa. Nơi trú ngụ và hoạt động của bạch cầu ưa base chủ yếu là bên ngoài mạch máu, mặc dù nó có nguồn gốc tủy xương như các tế bào máu khác. Trên bề mặt tế bào ái kiềm có các thụ thể cho Fc của IgE.

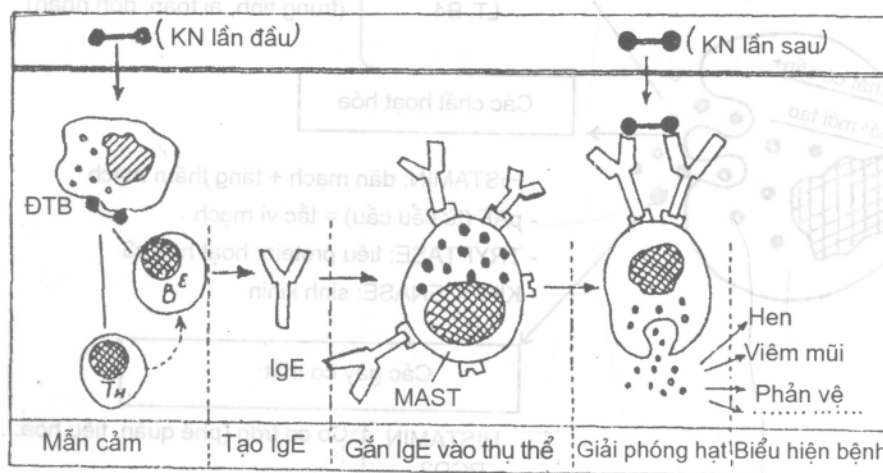
- Tế bào mast có kích cỡ lớn, cách bắt mầu, cấu trúc của hạt, của nhân có sự khác biệt giữa các loài. Trong các cá thể cùng loài có ít nhất hai loại mast bào.

Loại thứ nhất có mặt ở mọi mô liên kết thì sống trên 40 ngày, cỡ lớn, không phụ thuộc T, ít thụ thể (3×10^4), nhiều hạt, chứa nhiều histamin. Loại thứ hai có mặt chủ yếu ở phổi và ruột, chúng sống dưới 40 ngày, kích thước nhỏ, ít hạt, chứa ít histamin nhưng nhiều thụ thể (2×10^5). Số lượng ở phổi và nhất là ở ruột sẽ rất tăng nếu các cơ quan này có ký sinh vật.

- Ngoài hai tế bào nói trên, còn một số tế bào khác cũng có thụ thể với Fc của IgE (RFce), nhưng không quan trọng: ví dụ ở 1% tế bào T (tăng lên, nếu dị ứng đang phát); ở 30% tế bào B; 2% bạch cầu đơn nhân (sẽ thành 20% trong đợt dị ứng); đại thực bào phổi, ái toan (ưa acid) và tiểu cầu.

Thụ thể của IgE và mast đã được nghiên cứu đầy đủ về cấu trúc cấp I, gồm 3 chuỗi kép α, β và γ trong đó α, β là quan trọng (ta có $\alpha 2, \beta 2$). Ái tính của thụ thể với IgE

rất cao, nhưng phản ứng vẫn thuận nghịch. Nồng độ IgE chỉ cần 20 ng/ml là đủ để mẫn cảm da (xem dưới).



Hình XIV.4. Các giai đoạn của quá mẫn typ I

* Sự hoạt hóa tế bào mast, ưa kiềm - các hoạt chất chủ yếu

Các chất có sẵn trong hạt gồm

+ Histamin, phân tử lượng 111, do sự khử carboxyl của histidin mà thành, tác dụng: giãn động mạch nhỏ và mao mạch, làm vách mạch tăng thấm với protein, gây co cơ trơn (phế quản, ruột...), và gây ngứa.

+ Heparin, phân tử lượng 60.000, chống đông máu.

+ ECF (eosinophile chemotaxis factor), M = 600, tác dụng làm tập trung và hoạt hóa tiểu cầu, xúc tiến đông máu.

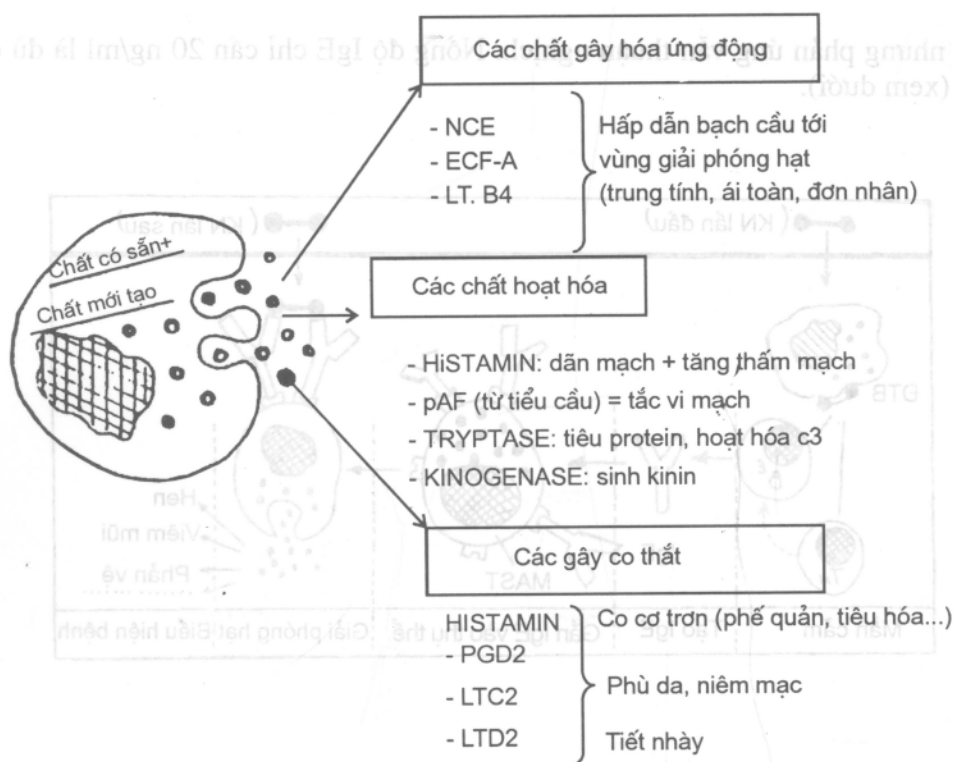
Các chất được tổng hợp mới, khi hoạt hóa tế bào, gồm:

+ SRS-A (slow reacting substance A): chất tác dụng chậm của phản vệ, gây co cơ trơn, hạ huyết áp; gồm leucotrien C4 và D4 (LTC4, LTD4).

+ Leucotrien B4 (LTB4), prostaglandin.

+ Thromboxan.

Tất cả đều có nguồn gốc ban đầu là acid arachidonic; tác dụng chung là co cơ phế quản, cơ trơn, ngưng tụ tiểu cầu, dẫn mạch, tăng tính thấm (phù), tiết dịch và tiết nhầy ở niêm mạc (hình XIV.5).



Hình XIV.5. Phân loại các hoạt chất trung gian của tế bào mast

- Tác nhân và cơ chế hoạt hóa tế bào mast và ái kiềm:

+ Các phân tử IgE “cắm” phân Fc vào thụ thể trên bề mặt tế bào, còn phần Fab tự do thì hướng ra các phía. Nếu một phân tử kháng nguyên có hai (hoặc nhiều) epitop tạo được một cầu nối giữa hai phân tử kháng thể thì quá trình giải phóng các hạt của tế bào sẽ bắt đầu, với cường độ phụ thuộc vào số lượng các cầu nối. Thực chất, đây là các cầu nối gián tiếp hai thụ thể của tế bào mast và ái kiềm.

+ Cũng có thể tạo cầu nối trực tiếp giữa hai thụ thể bằng kháng thể IgG chống thụ thể nói trên. Đây là thí nghiệm nhân tạo nhằm tìm hiểu cơ chế phóng thích hạt.

+ Các kháng thể IgG chống idiotyp của IgE cũng làm được nhiệm vụ cầu nối trên.

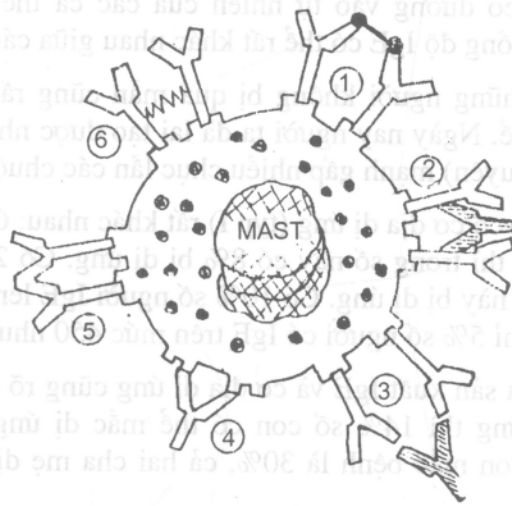
+ Các IgE kép, sản xuất nhân tạo IgE2 cũng có thể gây giải phóng hạt.

Các thí nghiệm tạo cầu nối cho phép nghiên cứu sâu hơn cơ chế giải phóng hạt của tế bào mast và ái kiềm mà khởi đầu là sự gia nhập Ca^{++} vào tế bào. Do vậy, còn nhiều chất có thể gây phải phóng hạt, chẳng hạn:

+ Các lectin (như PHA, concanavalin A): nối các gốc glucid có mặt trên IgE, tức tạo cầu nối.

+ Nọc ong, với chất melitin, có tác dụng giúp Ca^{++} vào tế bào mast. Hiện tượng sưng, đau do ong đốt là do tác dụng này.

+ Chất 48/80, ACTH tổng hợp, codein, morphin: cơ chế tương tự.



Hình XIV.6. Cơ chế giải phóng hạt từ tế bào mast

Cơ chế đặc hiệu và mạnh mẽ nhất là IgE kết hợp với kháng nguyên trên bề mặt tế bào mast. Như vậy, 2 thụ thể IgE được nối nhau, khiến Ca^{++} gia nhập tế bào, khởi đầu quá trình giải phóng hạt. Theo cơ chế này, có thể gây phản ứng giải phóng hạt bằng các cách:

- (1) KN kết hợp với IgE trên bề mặt tế bào mast
- (2) Kháng thể chống Fc của IgE
- (3) Kháng thể chống idiotyp IgE
- (4) Kháng thể chống thụ thể của IgE
- (5) Tạo IgE kép
- (6) Dùng chất có đặc tính nối kết các glucid trên phân tử IgE (như lectin)

* Vấn đề cơ địa

IgE, xuất hiện muộn trong quá trình tiến hóa sinh vật, có vai trò trong bảo vệ cơ thể chứ không phải một sai lầm của tạo hóa như đã từng bị quy kết, mặc dù nó đóng vai trò chủ yếu trong cơ chế bệnh sinh quá mẫn typ I.

Khi IgA ở bề mặt niêm mạc (ruột hô hấp) không ngăn được sự xâm nhập của ký sinh vật và vi khuẩn, thì IgE sẽ được sản xuất mạnh mẽ. Nó có thể ra lòng ruột diệt ký sinh vật (cùng bạch cầu ưa acid), hoặc nó kích hoạt tế bào mast gây một phản ứng viêm mà kết quả là khu trú và diệt ký sinh vật; nó cũng có tác dụng kích thích IgG và bổ thể ra lòng ruột diệt ký sinh vật. Nhiễm ký sinh vật luôn luôn làm tăng IgE trong máu, nhất là trong hội chứng Loeffler (quá mẫn phổi do ấu trùng giun đũa).

Sự sản xuất IgE ở người mang tính cơ địa và di truyền rõ rệt:

+ Có những kháng nguyên nếu dùng cách tiêm thì IgE sản xuất như nhau giữa các cá thể, tuy vậy tùy theo đường vào tự nhiên của các cá thể đó có dễ lọt kháng nguyên hay không, do đó, nồng độ IgE có thể rất khác nhau giữa các cá thể đó.

+ Nồng độ IgE ở những người không bị quá mẫn cũng rất khác nhau, sự giao động rất lớn, tùy từng cá thể. Ngày nay người ta đã lai tạo được những chủng chuột sản xuất IgE (với một kháng nguyên) mạnh gấp nhiều chục lần các chuột khác.

+ IgE ở những người có cơ địa dị ứng (typ I) rất khác nhau: 65% tổng số người có nồng độ dưới 60 đơn vị/ml thì trong số này có 8% bị dị ứng. Có 20% số người từ 50 - 200 đơn vị/ml thì tới 1/5 số này bị dị ứng. Có 10% số người IgE lên tới 200 - 450 đơn vị thì 40% số này bị dị ứng. Chỉ 5% số người có IgE trên mức 450 nhưng hầu hết bị dị ứng.

+ Sự di truyền cơ địa sản xuất IgE và cơ địa dị ứng cũng rõ rệt, dựa vào nhận xét sau: cha mẹ không bị dị ứng thì 14% số con có thể mắc dị ứng; nếu một trong hai (cha/mẹ) bị dị ứng thì số con mắc bệnh là 30%, cả hai cha mẹ dị ứng thì số con mắc bệnh là 50%.

Ngoài ra, HLA cũng liên quan đến cơ địa sản xuất nhiều IgE. Các số liệu trên là của châu Âu; các báo cáo cũng cho thấy người châu Phi có nồng độ IgE cao rõ rệt, dù họ sống ở châu Phi hay đã nhiều đời định cư ở châu Mỹ. Số liệu đầu tiên ở Việt Nam cho thấy nồng độ IgE thấp hơn người châu Phi nhưng cao hơn người châu Âu.

2.1.2. Các thể lâm sàng của quá mẫn typ I

a) *Sốc phản vệ thực nghiệm*

Thí nghiệm lịch sử được thực hiện năm 1902 do Portier và Richet (Pháp) tiến hành trên chó, với kháng nguyên là chất chiết từ một loài thân mềm ở biển. Khi chó đã có kháng thể trong máu, nếu tiêm nhanh một liều kháng nguyên lớn vào tĩnh mạch, chó sẽ chết nhanh. Hiện tượng này được gọi là phản vệ.

Tên gọi phản vệ (anaphylaxie) là muốn nói lên hiện tượng “không được bảo vệ”, “ngược lại với được bảo vệ”. Nó được chứng minh là có cơ chế miễn dịch: kháng thể đặc hiệu đã sinh ra. Lúc đầu người ta chỉ phát hiện ra kháng thể gây tử (IgG), sau này mới thấy IgE là quan trọng bậc nhất trong phản ứng phản vệ.

Một thời gian dài nhiều chục năm, rất nhiều thí nghiệm được tiến hành liên tiếp để đi đến các kết luận sau đây:

- *Có thể gây phản vệ thụ động* bằng cách truyền huyết thanh đã mẫn cảm, sau đó 30 phút - 24 giờ thì truyền kháng nguyên. Ngày nay chúng ta hiểu đó là thời gian để kháng thể IgE cố định vào tế bào. Sốc thụ động xảy ra thường không nặng, ít tử vong.

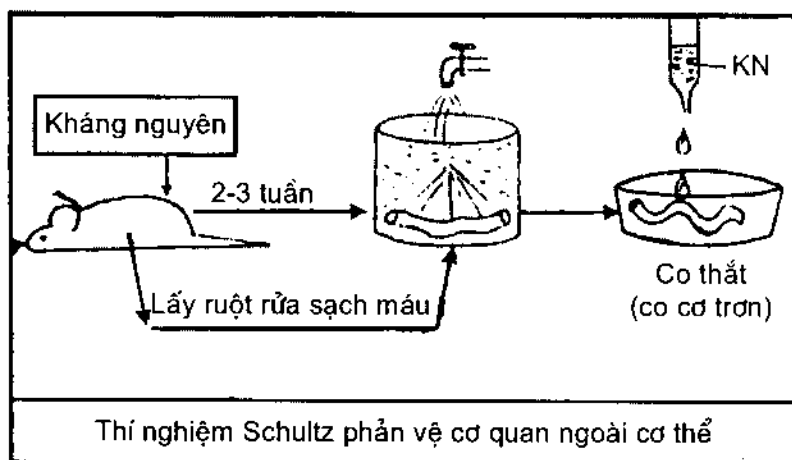
- *Triệu chứng phản vệ rất nặng*: hiện tượng này còn gọi là “sốc” phản vệ. Ở chó, có các biểu hiện như sau: sau khi tiêm vài phút chó khuyu xuống, da ỉa vãi, khó thở, tụt huyết áp và chết. Nếu mổ chó ra thì thấy: gan tím ngắt, mạc treo ứ máu tĩnh mạch do co thắt tĩnh mạch trên gan. Ở chuột lang, biểu hiện hô hấp rất nặng: gãi mũi, tím niêm

mạc, khó thở và chết ngạt do cơ thắt phế quản. Có thể nói: sốc phản vệ tương tự nhau giữa các cá thể trong một loài và khác nhau giữa các loài. Người ta đã gây được phản vệ ở nhiều loài khác nhau với các kháng nguyên khác nhau, thường là kháng nguyên hòa tan và không độc.

Phản vệ có thể xảy ra “tại chỗ”, như trong 2 hiện tượng dưới đây:

+ *Hiện tượng Schultz - Dale*:

Schultz (Nhà Bác học Đức) dùng ruột chuột lang (đã miễn cảm, có IgE) rửa sạch, nuôi trong ống nghiệm; nếu nhỏ kháng nguyên đặc hiệu vào cơ thể chuột thì ruột của chuột co thắt giống như ở chuột bị sốc phản vệ, Schultz cho rằng kháng thể phản vệ thuộc loại ưa tổ chức (mô). Dale (người Anh) cũng làm như vậy, nhưng lấy ruột từ chuột đã miễn cảm với hai kháng nguyên khác nhau; sau khi thử như trên, khi ruột đã hết co với kháng nguyên thứ nhất, rửa sạch, ruột lại tiếp tục co với kháng nguyên thứ hai. Ngày nay hiện tượng Schultz - Dale dễ dàng cắt nghĩa nếu biết rõ tính chất IgE là gắn vào tế bào mast mà tế bào mast có mặt ở cơ trơn và mọi chỗ trong cơ thể. Thí nghiệm miễn cảm với 2 kháng nguyên càng chứng tỏ tính đặc hiệu trong cơ chế phản vệ.

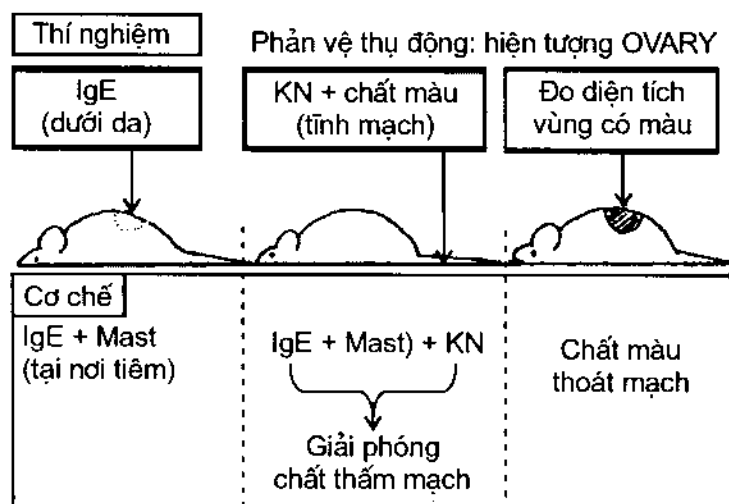


Hình XIV.7. Sơ đồ gây hiện tượng Schultz - Dale

+ *Hiện tượng Ovary*:

Tiêm huyết thanh miễn cảm (có IgE) vào trong da cho chuột lang, đợi ít phút, tiêm kháng nguyên trộn với chất màu “xanh Evans” vào tĩnh mạch đuôi chuột (chất này gắn vào albumin và khó thoát khỏi mạch) ta sẽ thấy tại nơi tiêm kháng thể có màu xanh. Như vậy, tại đó có hiện tượng tăng thấm mạch mà nguyên nhân là do histamin và nhiều chất hóa học trung gian khác được phóng thích từ các tế bào mast cư trú tại nơi tiêm kháng thể.

Trong phản vệ toàn thân ở súc vật có vai trò phụ trợ của IgG. Khi gây miễn cảm cho động vật thí nghiệm có thể theo dõi hiệu giá IgG bằng phản ứng tủa để phán đoán về sự sản xuất IgE. Tuy nhiên đó là thời kỳ người ta chưa có cách đo IgE và thực tế là chúng không song hành nhau.



Hình XIV.8. Sơ đồ và cơ chế hiện tượng Ovary

- Lượng kháng nguyên tiêm lần 2

Lượng kháng nguyên này phải đủ lớn thì mới gây được sốc phản vệ toàn thân cho súc vật thí nghiệm, ta gọi đó là liều quyết định. Ngày nay, người ta hiểu là IgE lưu hành sẽ kết hợp một số kháng nguyên, do vậy kháng nguyên tiêm vào phải thừa để có thể kết hợp với IgE trong tổ chức mới gây được cơn phản vệ.

- Liều quyết định kháng nguyên nếu được chia nhỏ

Tiêm cho súc vật nhiều lần, cách nhau 30 phút - 1 giờ thì không gây được sốc. Liều nhỏ, như ta biết, chỉ đủ để kết hợp với IgE trong máu. Tiếp đó, do sự cân bằng, một tỷ lệ IgE sẽ từ tế bào mast ra máu. Cứ như vậy, có thể làm con vật cạn hết IgE đặc hiệu, ta gọi là nó được giải miễn cảm.

Phản vệ là một việc được nghiên cứu rất kỹ. Đó là hiện tượng quá mẫn đầu tiên mà người ta phát hiện ra. Chính nó mở đầu cho sự ra đời của một ngành học miễn dịch bệnh lý, bao gồm quá mẫn, bệnh tự miễn và suy giảm miễn dịch. Dầu sao, phản vệ là bệnh lý nhân tạo do con người gây ra cho động vật, bằng cách:

(1) Tiêm (tiêm nhân tạo).

(2) Dùng những kháng nguyên không thâm nhập tự nhiên (ví dụ: lòng trắng trứng đối với chuột lang). Do vậy trong điều kiện tự nhiên không động vật nào bị phản vệ.

b) Sốc phản vệ ở người

Cũng như ở động vật thực nghiệm, sốc phản vệ ở người rất nặng nề, dễ gây chết, phải xem như một cấp cứu khẩn cấp. Sốc phản vệ cũng chỉ xuất hiện gần đây, từ khi con người biết sản xuất các chế phẩm nhân tạo (thuốc, hóa chất có tính kháng nguyên và có tính sinh IgE) đồng thời biết sử dụng bơm tiêm đưa chúng vào cơ thể với mục đích điều

trị, chẩn đoán. Trường hợp sốc phản vệ do kháng nguyên vào cơ thể bằng đường tiêu hóa, hô hấp là rất hiếm, chẳng hạn dị ứng ở trẻ sơ sinh với sữa bò (hiện tượng “chết trong nôi”).

Các kháng nguyên có thể gây phản vệ ở người như: huyết thanh khác loài, γ -globulin, dextran, tinh chất cơ quan, các enzym, chymotrypsin, papain, streptokinase, một số hormon, chất cản quang có iod, thuốc tê (procain), đặc biệt là penicillin.

- *Biểu hiện*: chỉ sau 5 - 30 phút kể từ lúc tiêm thuốc vào cơ thể đã xuất hiện khó thở, tụt huyết áp cấp, rồi trạng thái sốc xuất hiện như: tái xám, mồ hôi lạnh,... Nhiều khi có những dấu hiệu thực vật (nôn nao, mưa ối, run rẩy...) và dấu hiệu da (ban, mẩn, ngứa...) kèm theo.

Nhiều trường hợp, một mũi tiêm adrenalin kịp thời có thể cứu sống nạn nhân, kết hợp với các biện pháp hồi sức tích cực khác.

- *Việc làm test với penicillin coi như bắt buộc*:

Tiêm trong da một giọt dung dịch, đợi 10 - 30 phút, nếu có phản ứng phù trên nền đỏ thì coi là dương tính. Trường hợp quá nhạy cảm, phản ứng da có thể lan rộng, kể cả các hiện tượng toàn thân, cần xử lý. Nếu cần, thực hiện phản ứng Pransitz-Kusner thì tránh được nguy hiểm. Đó là phản ứng mưng da người làm lạnh nơi kết hợp kháng nguyên (penicillin) với kháng thể IgE (huyết thanh). Xem tiếp ở phần sau.

2.1.3. Bệnh atopi

Đây là bệnh được coi là của riêng loài người, thậm chí chỉ ở một số cá thể. Cơ địa và di truyền rõ ràng có một vai trò rất quan trọng. Thực ra, ở chó có thể có viêm mũi theo mùa, nhưng rất hiếm. Các loài khác chưa gặp bệnh atopi.

** Lịch sử*

Bệnh được biết từ rất lâu, rất đa dạng, hầu như biểu hiện ở mọi cơ quan, tùy từng cá thể (da, mũi, hô hấp, tiêu hóa...), nhưng tới năm 1923 Coca mới tổng hợp các đặc điểm chung nhất của bệnh và đặt tên là nhóm bệnh “atopi”. Về sau, nhiều đặc điểm sinh học được bổ sung thêm, đó là sự xuất hiện theo đợt (con) xen vào những khoảng thời gian hoàn toàn bình thường. Con xuất hiện hơi bất ngờ và cũng thoái lui đột ngột, nhưng sẽ tái diễn. Triệu chứng biểu hiện ở nhiều cơ quan khác nhau, nhưng triệu chứng chung là: mẩn ngứa, phù (nếu ở da), tiết dịch (nếu là niêm mạc), co cơ trơn (nếu là cơ quan có cơ trơn). Ngoài ra còn thấy tăng bạch cầu ái toan ở máu (lúc ngoài cơn) và ở dịch tiết (lúc có cơn) đồng thời tăng histamin trong máu. Atopi có tính chất gia đình rõ rệt. Các thuốc ức chế miễn dịch và thuốc kháng histamin có tác dụng điều trị, nhưng không làm khỏi hẳn. Về sau, trong nhiều trường hợp phát hiện được nhân tố gây bệnh: đó là những chất có tính kháng nguyên nhưng tùy từng cá thể (nghĩa là tùy cơ địa). Có những bằng chứng về sự có mặt kháng thể, không phải loại gây kết tủa hay ngưng kết (IgG, IgM), do vậy đặt tên là reagin có nghĩa là “chất gây phản ứng”, nay đã biết reagin thuộc lớp IgE.

** Sự phát hiện reagin*

Dựa vào phản ứng Praunitz - Kusner.

Kusner bị dị ứng với cá, còn Praunitz bị dị ứng với phấn hoa. Họ dùng huyết thanh của mình tiêm vào da người kia. Sau 30 phút, nếu tiêm kháng nguyên đặc hiệu vào chỗ tiêm huyết thanh sẽ gây được phù, ngứa, trên một nền đỏ. Ngày nay người ta đã hiểu rằng đó là sự mưng da và mastocyt của một người để thử phản ứng: nó vẫn được dùng để dò tìm các kháng nguyên gây atopi, tránh được phản ứng quá mạnh đôi khi xảy ra, nếu dùng chính da người bệnh.

Cơ chế bệnh sinh của atopi: cũng giống như cơ chế phản vệ, nhưng khác là biểu hiện tại chỗ, nhẹ, so với phản vệ.

*

* *

Ngày nay, theo thói quen, bệnh atopi của Coca được gọi là bệnh “dị ứng”, nếu hiểu theo nghĩa hẹp. Bản thân từ “dị ứng” cũng không còn nghĩa như hồi Pirquet (1906) dùng để chỉ phản ứng viêm trong lao nữa.

Nói chung, trong bệnh atopi kháng nguyên vào cơ thể bằng các đường tự nhiên (da, niêm mạc).

* *Biểu hiện lâm sàng của atopi*

Tùy theo từng cá thể, atopi hay gặp ở da, niêm mạc, hô hấp, tiêu hóa.

- *Chứng sốt mùa:*

Có sốt, viêm mũi (chảy nhiều nước trong, có bạch cầu ái toan và histamin). Nếu bội nhiễm vi khuẩn thì mũi chảy dịch đặc lẫn bạch cầu trung tính (dạng mủ). Kháng nguyên vào bằng đường hô hấp.

- *Rối loạn tiêu hóa do thức ăn:*

Đau bụng do co thắt, ỉa lỏng do tiết nhầy và tăng co bóp ở ruột.

- *Mày đay (urtlicaire):*

Biểu hiện ở da, có phù và ngứa từng mảng ở da, lan rộng nhanh nếu gãi nhiều và giảm đi nếu chườm nóng. Yếu tố làm xuất hiện có thể là các hóa chất, thuốc, cũng có thể là lạnh (liên quan với cryoglobulin - một protein dễ vón tủa do lạnh). Mày đay thường biến đi nhanh rồi lại tái hiện sau thời gian dài hay ngắn.

- *Vết chàm atopi (eczema) (để phân biệt với các vết chàm khác).*

Da dày hơn ở từng mảng, đỏ và ngứa, trên bề mặt có những nốt phỏng ly ti, dễ vỡ do gãi, do đó dễ bội nhiễm.

Vết chàm atopi thường gặp ở trẻ nhỏ, dai dẳng, có thể khỏi khi trẻ 2-3 tuổi, đôi khi tới dậy thì mới khỏi.

Cơ chế: do kháng nguyên, kết hợp các đặc điểm cơ địa, như suy giảm tạm thời Ts đối với IgE, rối loạn chuyển hóa acid béo, prostaglandin, rối loạn đáp ứng beta-adrenergic... là những phát hiện được ở một số bệnh nhân. Tuy nhiên, còn nhiều điều chưa rõ về cơ chế.

- Hen atopi:

Chiếm 90% các trường hợp hen ở người trẻ và chiếm 50% các trường hợp ở người trên 40 tuổi. Có thể phát hiện dị nguyên bằng phản ứng bì hoặc thử cho hít khí dung kháng nguyên (có thể nguy hiểm). Nhiều trường hợp không tìm ra kháng nguyên. Hiện đã gặp hen với phấn hoa, bụi nhà (chứa protein của một số động vật chân đốt), vảy, da hoặc lông súc vật nuôi, nấm *Aspergillus*. Loại nấm này có thể gây sản xuất cả IgG làm phức tạp thêm cơn hen và gây viêm cả phế quản, phổi. Ngoài ra, cũng gặp kháng nguyên là các hóa chất (hen liên quan nghề nghiệp) hoặc thuốc điều trị. Nhiều trường hợp kháng nguyên gây bệnh là thành phần của vi khuẩn ký sinh ở mũi họng, đường thở.

Tế bào mast có vai trò trung tâm. Các chất trung gian có hoạt tính của nó gây co thắt và phù phế quản, tiết nhầy phế quản, tiếp đó thâm nhiễm bạch cầu ái toan và cả trung tính (có thể kéo dài hàng chục giờ) cùng các chất gây co thắt muôn khác.

** Vài nguyên lý chẩn đoán, điều trị atopi, sốc phản vệ:*

Chẩn đoán:

- Dựa vào lâm sàng để nghĩ đến quá mẫn typ I.
- Dựa vào đo IgE trong máu: có một giá trị nhất định, nhưng ta biết rằng có một số bệnh nhân atopi có nồng độ IgE bình thường và một số người bình thường có IgE cao.
- Dựa vào test đặc hiệu (test bì) để thử cho người bệnh các kháng nguyên nghi ngờ. Có nhiều cách: tiêm vào bì, nhỏ một giọt kháng nguyên rồi dùng kim chọc nhẹ qua giọt đó, bôi kháng nguyên lên giấy rôn dán vào da (con tem). Nếu sự phản ứng mạnh thì pha loãng kháng nguyên hoặc làm phản ứng trên da người khác (phản ứng Praunitz - Kusner). Cũng có khi thử gây cơn nhẹ: cho hít (khí dung), cho nuốt (ít dùng).

Điều trị:

- Nếu phát hiện ra kháng nguyên: có biện pháp phòng hoặc tránh xa (kể cả đổi nghề) hoặc giải phẫu miễn cảm bằng cách tiêm liều kháng nguyên cực nhỏ cách nhau 1 - 2 ngày để sản xuất IgG4 mà ít sản xuất IgE. IgG sẽ chiếm giữ các epitop của kháng nguyên xâm nhập làm nó không gặp được IgE nữa. Đó là sự gây kháng thể “phong bế”.

Giải miễn bằng tiêm liều histamin tăng dần nhằm kích thích sự sản xuất histaminase và các chất cố định histamin (nay ít dùng): đó là giải miễn cảm không đặc hiệu.

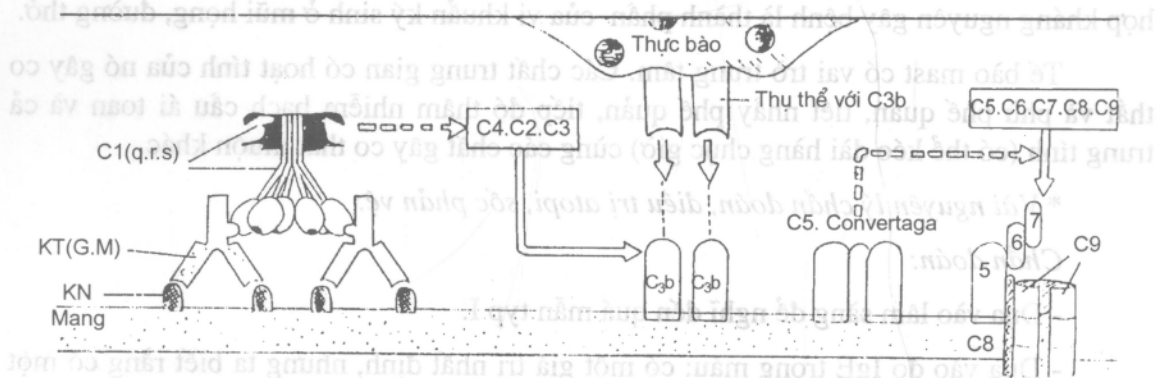
Biện pháp điều trị dùng thuốc, tùy giai đoạn, ta có (xem Dược lý học):

- Các thuốc ức chế sản xuất IgE (ức chế miễn dịch).
- Các thuốc ức chế phong thích hạt.
- Các thuốc trung hòa hoặc đối kháng với hóa chất trung gian.
- Các thuốc chữa triệu chứng: chống tiết dịch, chống co cơ trơn...

2.2. QUÁ MÀN TYP II

Đặc điểm của typ này là sự tan hủy do cơ chế miễn dịch các tế bào mang kháng nguyên. Ở đây, kháng nguyên là một thành phần cấu trúc của tế bào hoặc từ ngoài được gắn vào tế bào (thuốc, hóa chất). Trường hợp đầu, kháng thể thuộc loại tự miễn (cơ chế: xem bệnh tự miễn).

Các tế bào mẫn cảm bị hủy chủ yếu do bổ thể, gặp trong phần lớn trường hợp, với mức độ mạnh. Ngoài ra còn hủy tế bào mẫn cảm do bạch cầu K, đại thực bào, trung tính, ái toan, với tỷ lệ thấp và phạm vi hẹp hơn.



Hình XIV.9. Sơ đồ cơ chế quá mẫn typ II

2.2.1. Các yếu tố tham gia

* Kháng thể

Tuyệt đa số trường hợp là kháng thể thuộc nhóm cố định bổ thể, đó là IgM, IgG1, IgG3. Khi các Ig này kết hợp với kháng nguyên, phần Fc của chúng lộ ra một vị trí để cho C1q gắn vào, mở màn quá trình hoạt hóa bổ thể. Các tế bào có thụ thể với Fc như tiểu thực bào (trung tính, ái toan), đại thực bào (đơn nhân các loại) và tế bào K cũng diệt tế bào bằng thực bào hoặc các chất cytokin. Về cấu trúc các loại kháng thể trên: xem bài kháng thể (chương IV,V).

* Kháng nguyên

Ngoài các kháng nguyên là thuốc, hóa chất (quinin sulfamid, penicillin, kháng sinh, thuốc hạ nhiệt, hóa chất công nghiệp và nông nghiệp...) thì kháng nguyên còn có thể là một thành phần của màng tế bào và hay gặp nhất là các tế bào máu (hồng cầu, với các hệ kháng nguyên của nó, bạch cầu, tiểu cầu). Các kháng nguyên ngoại sinh cũng hay gắn lên các tế bào này để gây bệnh. Có trường hợp, thuốc làm thay đổi kháng nguyên của tế bào, từ đó sinh ra kháng thể chống tế bào (mà không chống thuốc), ví dụ: metyldopa

**Bổ thể và các tế bào hiệu ứng (effector)*

- Trong quá mẫn typ II, bổ thể được hoạt hóa theo đường cổ điển. Sự giảm hoạt tính bổ thể và giảm nồng độ các thành phần của đường cổ điển là dấu hiệu quan trọng, gặp đồng thời với tình trạng giảm số lượng tế bào đích (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu). Trong máu, và nước tiểu có nhiều sản phẩm của sự phân hủy (huyết cầu tố, kháng nguyên bạch cầu, acid nhân...).

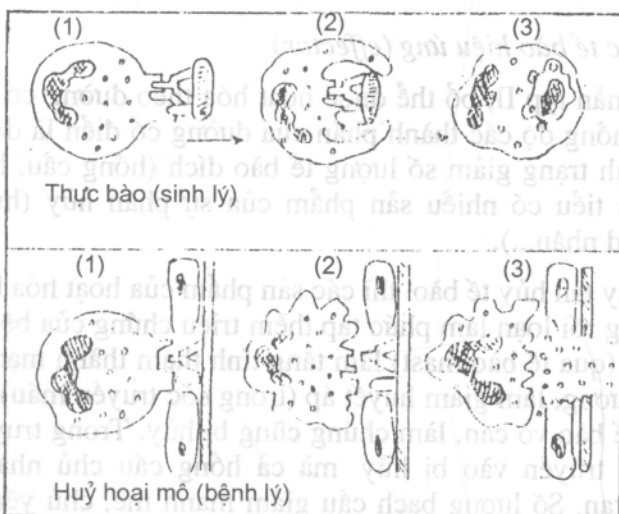
Ngoài việc gây tan hủy tế bào thì các sản phẩm của hoạt hóa bổ thể (với nồng độ cao) còn gây ra những rối loạn làm phức tạp thêm triệu chứng của bệnh ; ví dụ C3a, C5a trực tiếp và gián tiếp (qua tế bào mast) làm tăng tính thấm thành mạch, có thể gây thoát protein trong huyết tương, làm giảm huyết áp (trong sốc truyền máu). Phức hợp C7, 8, 9 có thể bám lên các tế bào vô can, làm chúng cũng bị hủy. Trong truyền máu trái nhóm, không chỉ hồng cầu truyền vào bị hủy mà cả hồng cầu chủ nhà (thể hiện ở giảm hematocrit) cũng bị tan. Số lượng bạch cầu giảm mạnh mẽ, chủ yếu là giảm bạch cầu trung tính. Sự hoạt hóa bổ thể tạo ra C5a, ngoài tác dụng gây tăng thấm mạch, C5a còn hấp dẫn và tập trung bạch cầu đa nhân trung tính. Trong quá mẫn typ II, bạch cầu này có thể giải phóng các enzyme của mình với tác dụng hủy hoại những tế bào (hoặc vách mạch) bị kháng thể và C3b bám vào. Đó là những tế bào “đích”, chịu sự tổn thương chủ yếu của quá mẫn typ này. Bảng dưới đây cho thấy các yếu tố ảnh hưởng đến hoạt tính bạch cầu trung tính.

Bảng XIV.1: Các yếu tố kích thích hoạt tính sinh học của bạch cầu trung tính

Hoạt tính sinh học	IgG	C3	IgG + C3	C5a	C5b6, 7	IgA
Kết dính	+	+++	+++	+	-	+
Kích hoạt chuyển hóa oxy	+	±	++++	+++	+	+
Giải phóng enzyme của lysosom	+	+	++++	+++	+	+
Hóa ứng động	+	-	+	+++	+	-
Thực bào	+	±	++++	-	-	-

Khi vi khuẩn bị kết hợp bởi IgG, IgM (kháng nguyên + kháng thể) và tiếp đó là các thành phần bổ thể (cũng bám vào trong quá trình hoạt hóa), vi khuẩn sẽ trở thành đối tượng bị thực bào mạnh mẽ. Trong quá mẫn typ II, typ III, kháng thể, bổ thể còn bám lên nhiều tế bào khác, kể cả nội mạc mạch máu. Nếu không thực bào được các đối tượng đó, bạch cầu trung tính sẽ giải phóng ra các enzyme từ lysosom (thể tiêu) có tác dụng hủy hoại rất mạnh, gây ra những rối loạn có tính chất bệnh lý.

- Các bước hoạt hóa bổ thể (xem lại bài bổ thể)



Hình XIV.10. So sánh vai trò sinh lý của bạch cầu trung tính (tế bào thực bào) với vai trò bệnh lý của nó trong quá mẫn typ III

2.2.2. Các thể lâm sàng

* Hồng cầu

- Phản ứng truyền máu

Một tai nạn (ngày càng hiếm gặp) do truyền máu không phù hợp về các kháng nguyên ABO (ABH). Đến nay, tai nạn chỉ xảy ra do lỗi thiếu thận trọng khi ghi nhãn và xem nhãn các chai máu (lẫn lộn).

Một người không có tự kháng thể chống nhóm ABO của mình là theo cơ chế dung nạp miễn dịch. Còn kháng thể chống hồng cầu lạ xuất hiện là do sự kích thích của kháng nguyên (A hoặc B) có trong một số vi khuẩn (ruột) và thức ăn. Nếu được truyền cầu trái nhóm, ghép trái nhóm (ABO) thì kháng thể chống A, B càng tăng hiệu giá (nhóm O nguy hiểm).

Kháng thể chống A, B là IgM, không qua nhau thai, do vậy mẹ - thai vẫn hòa hợp dù trái nhóm ABO.

Biểu hiện tức khắc của tai nạn truyền máu là tụt huyết áp, rét run, sốc (do hoạt hóa bổ thể, vỡ hồng cầu hàng loạt, độc kali, giãn mạch), thiếu oxy trầm trọng ở mô, não (do đông máu); biểu hiện muộn là vô niệu, viêm ống thận và chảy máu.

Xem thêm: bài thực tập (sốc do truyền máu).

- **Tan huyết, vàng da trẻ sơ sinh** do mâu thuẫn Rh giữa mẹ và thai.

Người ta đã phát hiện được hemoglobin bào thai ở máu mẹ (do hồng cầu qua nhau). Do đó, nếu thai có hồng cầu Rh(+) (của cha) còn mẹ có hồng cầu Rh(-) thì mẹ sẽ sinh kháng thể chống Rh. Đây là kháng thể IgG, qua được nhau để sang thai. Trong số

các kháng nguyên hệ Rh, thì mạnh nhất là RhD. Lần có thai đầu tiên, kháng thể tạo ra muộn và hiệu giá không cao, cho nên hầu hết thai sinh ra an toàn. Các lần mang thai về sau, tai biến có thể xảy ra: thai bị thiếu máu, vàng da (do sản phẩm chuyển hóa của nhân hem trong Hb), đẻ non, kể cả sảy thai.

Nhóm máu Rh(-) ở nước ta chỉ chiếm tỷ lệ rất thấp (dưới 1%) do vậy số tai biến trên rất ít.

- Tan hồng cầu do các nhóm kháng nguyên khác

Còn nhiều hệ kháng nguyên khác có mặt ở vỏ hồng cầu. Nếu một người được truyền máu nhiều lần thì cơ hội nhận các hệ kháng nguyên lạ (isoantigen) từ máu truyền vào sẽ tăng lên, do đó trong huyết thanh sẽ xuất hiện những kháng thể tương ứng, có khả năng làm tan hồng cầu truyền vào nếu có sự phù hợp. Truyền máu nhiều lần cũng sinh ra các kháng thể chống hệ kháng nguyên bạch cầu (nếu không hợp nhóm). Hậu quả là những lần truyền máu về sau hay có biến chứng, làm hủy hồng - bạch cầu truyền vào, và hủy cả hồng bạch cầu bản thân. Sự tan huyết không mạnh mẽ, mà chậm, nhiều trường hợp tan huyết xảy ra ở hệ vớng nội mô: thiếu máu dần và xuất hiện vàng da. Đã có những trường hợp không thể chọn được máu truyền thích hợp, sau một số lần truyền máu không chọn lọc (chỉ phù hợp nhóm ABO).

Các kháng nguyên hồng cầu mạnh là tế bào K (hệ Kell), Fy^a (hệ Duffy), JK^a (hệ Kidd), S và s (hệ MNs)...

Đến nay, việc chọn nhóm máu thích hợp để truyền cho những người nhận máu nhiều lần đã có nhiều tiến bộ. Một loạt người cho máu đã được xác định những kháng nguyên hồng cầu quan trọng, do vậy có thể chọn lựa ngay, khi cần có loại máu thích hợp để truyền.

- Tan hồng cầu trong bệnh tự miễn (cơ chế: xem bài Bệnh tự miễn)

Cơ thể sản xuất tự kháng thể chống hồng cầu bản thân. Kháng thể thuộc loại đơn hóa trị, vì vậy phải phát hiện bằng test Coombs (dùng huyết thanh kháng IgG sản xuất từ thỏ), test này cũng dùng phát hiện kháng thể chống Rh.

Người ta đã tìm thấy 3 loại tự kháng thể chống hồng cầu:

- + Tự kháng thể “nóng”, gọi thế vì phản ứng phải xảy ra ở 37°;
- + Tự kháng thể “lạnh” cho phản ứng ở dưới 37°;
- + Tự kháng thể do thuốc (gồm cả tự miễn và không tự miễn: xem dưới).

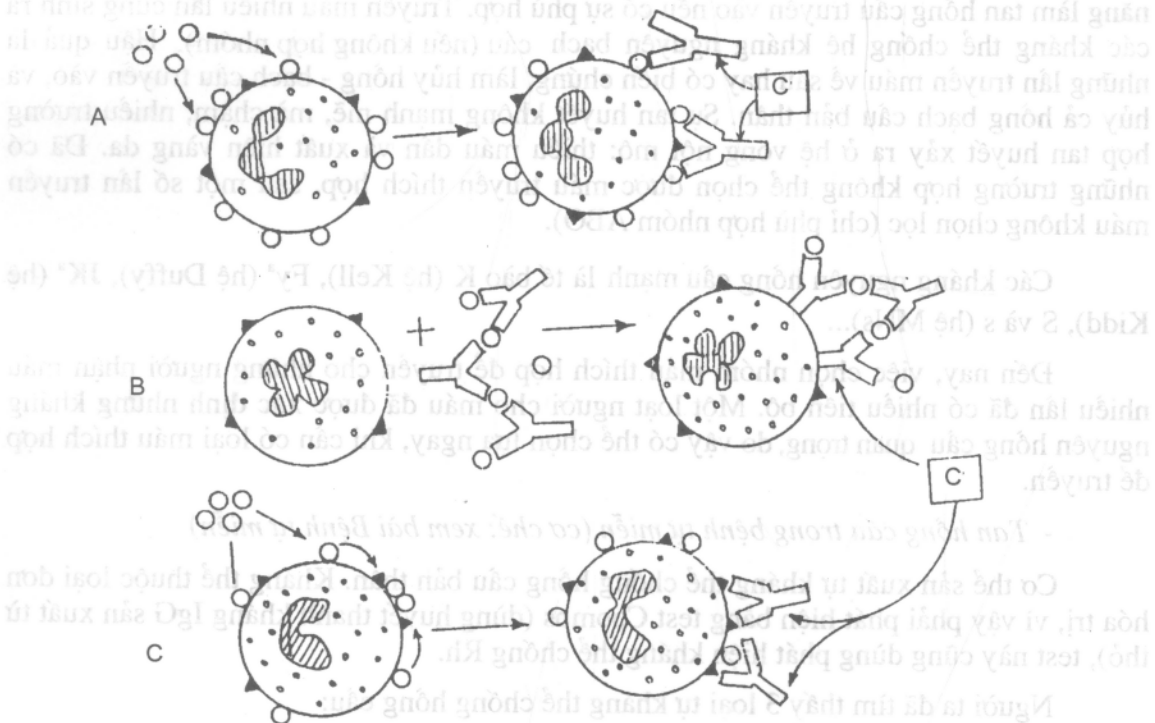
Các tự kháng thể nóng gây thiếu máu do thực bào ở lách hơn là do bổ thể; ở người bệnh thường có những tự kháng thể chống các cơ quan khác nữa, nghĩa là có cơ địa tự miễn. Tự kháng thể lạnh hay gặp hơn trong thực tế, nó thường chống lại kháng nguyên I (hệ I của hồng cầu) và phát huy tác dụng vào mùa lạnh khi mao mạch da có nhiệt độ dưới 30°. Ở đây tan hồng cầu là do hoạt hóa bổ thể...

- Thiếu máu tan huyết còn gặp sau một nhiễm khuẩn, có thể do vi khuẩn có những kháng nguyên giống như của hồng cầu (gây phản ứng chéo), hoặc có thể do vi khuẩn phá vỡ cơ chế dung nạp.

*** Giảm các loại huyết cầu do thuốc theo cơ chế miễn dịch**

Loại này xảy ra theo 3 cách:

- Thuốc hoặc chất chuyển hóa của thuốc gắn lên tế bào máu, từ đó nó kích thích tạo kháng thể chống lại phức hợp “thuốc - huyết cầu”.
- Thuốc kết hợp với kháng thể chống nó thành phức hợp, sau đó mới gắn lên tế bào máu, thu hút bổ thể, gây ly giải tế bào.
- Cuối cùng, thuốc có thể gây rối loạn khả năng dung nạp, khiến tự kháng thể xuất hiện theo cơ chế bệnh tự miễn (xem: bệnh tự miễn).



Hình XIV.11. Cơ chế tan tế bào máu (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu) do thuốc.

Các hạt hình tròn, màu trắng: các phân tử thuốc hoặc sản phẩm chuyển hoá của thuốc

Các tam giác đen trên bề mặt tế bào máu: kháng nguyên nhóm máu

A- Thuốc gắn trên bề mặt tế bào máu, sau đó bị kháng thể chống lại

B- Thuốc và kháng thể tạo thành phức hợp miễn dịch (KN-KT) sau đó bám lên bề mặt tế bào máu

C- Thuốc làm rối loạn khả năng dung nạp, hoặc làm thay đổi kháng nguyên nhóm máu, do đó bị kháng thể “tự nhiên” chống lại

Cả ba trường hợp, với sự tham gia của bỏ thể làm cho tế bào máu bị ly giải.

Trong lâm sàng còn có thể gặp trường hợp giảm riêng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu hoặc giảm kết hợp. Chẳng hạn, penicillin, quinin, sulfamid gây giảm hồng cầu; apronalid, sedormid gây giảm tiểu cầu... Truyền máu cho bệnh nhân có kháng thể chống bạch cầu rất dễ xảy ra sốt vì bạch cầu bị hủy sẽ giải phóng ra các chất gây sốt (IL-1; TNF...).

** Bong ghép tối cấp:*

Có cơ chế quá mẫn typ II do bỏ thể và các tế bào K, tiểu thực bào, đại thực bào. Kháng thể chống các kháng nguyên hệ MHC I sẽ tăng vọt mạnh mẽ nếu trước đó cơ thể đã được ghép cơ quan và đã từng bị bong, nay lại ghép lại (xem thêm bài ghép).

** Phản ứng chống màng đáy cầu thận (hội chứng Goodpasture):*

Hội chứng liên quan đến tổn thương cấp các màng cơ bản (của thận và phổi) với kháng thể, bỏ thể (màng đáy: màng cơ bản).

** Các kháng thể chống mô khác:*

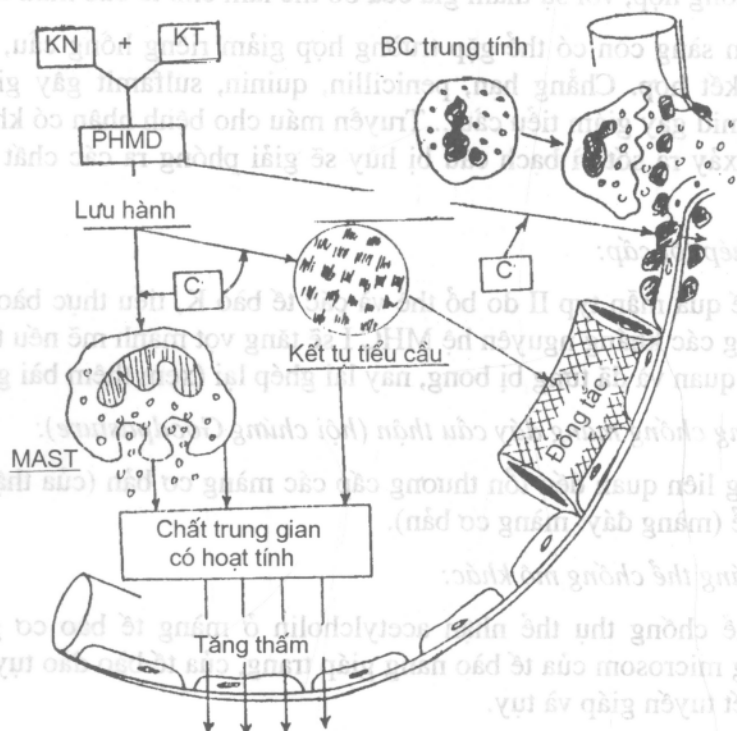
Kháng thể chống thụ thể nhận acetylcholin ở màng tế bào cơ gây nhược cơ. Kháng thể chống microsom của tế bào nang giáp trạng, của tế bào đảo tụy gây suy giảm chức năng nội tiết tuyến giáp và tụy.

2.3. QUÁ MÃN TYP III

Là loại quá mẫn mà nhưng tập hợp kháng thể kết hợp với kháng nguyên - gọi là phức hợp miễn dịch - đóng vai trò bệnh sinh chủ đạo. Sau một thời gian lưu hành, phức hợp miễn dịch hoặc bị loại trừ hoặc lắng đọng ở các mô. Trong trường hợp thứ hai nó gây ra một ổ viêm rất đặc trưng cho loại quá mẫn này.

Trước kia, quá mẫn typ III được xếp vào loại nhanh, theo nguyên tắc do kháng thể dịch thể gây ra. Trên thực tế, đa số trường hợp quá mẫn typ III xuất hiện khá muộn, kể từ khi kháng thể kết hợp với kháng nguyên (bên cạnh số trường hợp ít hơn biểu hiện tương đối sớm). Ổ viêm do quá mẫn typ III phần lớn là khu trú, diễn biến kéo dài hoặc chỉ là bán cấp.

Cũng có những bệnh nằm giữa ranh giới typ II (tan hủy tế bào) và typ III (do phức hợp miễn dịch). Ví dụ thuốc chống sốt rét quinin có thể gây sản xuất kháng thể, tạo ra phức hợp miễn dịch. Nhưng phức hợp này lại có ái tính với hồng cầu, bám vào bề mặt hồng cầu và hoạt hóa bỏ thể tại đó, gây ra tan huyết trong mạch.



Hình XIV.12. Sơ đồ cơ chế quá mẫn typ III

KN hoà tan kết hợp với KT (tạo ra phức hợp miễn dịch-PHMD). Nó gây hoạt hoá bổ thể mà các sản phẩm làm kết tụ tiểu cầu và giải phóng hạt tế bào mast. Một hậu quả nghiêm trọng là làm tăng tính thấm thành mạch. Khi PHMD lắng đọng nó tiếp tục hoạt hoá bổ thể, hấp dẫn bạch cầu trung tính mà tác dụng bệnh lý là huỷ hoại vùng lắng đọng PHMD. Các biểu hiện bệnh lý này gặp đầy đủ trong hiện tượng Arthus.

2.3.1. Các yếu tố tham gia quá mẫn typ III

a) Kháng thể và kháng nguyên hòa tan

Ở đây, kháng thể cũng tương tự như kháng thể của typ II: IgM, IgG (loại 1, 2, 3) và đôi khi cả IgA. Các kháng thể IgM và IgG gây hoạt hóa bổ thể khi chúng kết hợp với kháng nguyên. Còn IgA nếu ở dạng kết tụ cũng có tác dụng đó (hoạt hóa theo đường thứ 2).

- Kháng nguyên gây quá mẫn typ III phải ở dạng hòa tan, nghĩa là không phải ở dạng cấu trúc của tế bào hoặc gắn chặt vào tế bào. Do vậy, khi chúng kết hợp với kháng thể sẽ tạo ra các tập hợp kháng nguyên - kháng thể có cấu trúc mạng, phát triển 3 chiều trong không gian. Đó là do một phân tử kháng thể (hóa trị 2 và 10) có thể liên kết nhiều phân tử kháng nguyên. Ngược lại trên bề mặt phân tử kháng nguyên cũng có nhiều epitop, có thể cùng lúc kết hợp nhiều phân tử kháng thể. Kết quả là tạo thành *phức hợp miễn dịch* (PHMD).

Kích thước của PHMD phụ thuộc trước hết vào tỷ lệ của kháng nguyên và kháng thể. Khi quá thừa kháng thể thì chúng sẽ vây bọc lấy một phân tử kháng nguyên, làm kháng nguyên không liên kết nhau được. Khi quá thừa kháng nguyên, cùng với cơ chế này, làm cho PHMD có kích thước nhỏ. Mặt khác kích thước còn phụ thuộc vào ái tính, háo tính, hóa trị kháng nguyên và nhiệt độ. Nồng độ bổ thể cao có tác dụng làm tan PHMD, đó là giai đoạn đầu. Về sau, khi hoạt tính bổ thể giảm đi (do hoạt hóa mà không sản xuất kịp để bù) thì PHMD sẽ lớn lên.

Những PHMD có kích thước rất lớn sẽ bị hệ nội vãng mô (với những đại thực bào tại chỗ) bắt giữ trong vòng vài phút vì phức hợp này có nhiều Fc để gắn vào các thụ thể trên bề mặt thực bào. Nếu kích thước đủ nhỏ thì sự bắt giữ PHMD sẽ kéo dài hơn rõ rệt. Trên thực tế, đây là loại gây bệnh trong đa số trường hợp của quá mẫn typ III.

Mặt khác, sự tồn tại kéo dài của PHMD trong máu làm cho nó dễ có cơ hội lắng đọng và gây bệnh còn do 3 cơ chế quan trọng là:

+ Trong nhiễm khuẩn mạn tính:

Ví dụ, trong viêm nội tâm mạc do liên cầu, sốt rét do *P.vivax*, viêm gan do virus... kháng thể liên tục được sản xuất để kết hợp với kháng nguyên có mặt thường trực, do đó PHMD luôn luôn hình thành.

+ Trong các bệnh tự miễn: kháng nguyên cũng tồn tại liên tục, do đó thường xuyên hình thành PHMD trong máu (như ở bệnh lupus) và gây ra sự quá tải cho hệ nội vãng mô.

+ Kháng nguyên thường xuyên thâm nhập từ ngoài: ví dụ, do nghề nghiệp, một số nông dân (phương Tây) thường nhiễm kháng nguyên (nấm, mốc từ rơm rạ, vẩy và lông súc vật chăn nuôi...), do đó bị bệnh phổi do IgG và PHMD (không phải do IgE).

b) Sự lắng đọng vào các mô

Bản thân PHMD lưu hành không gây nhiều rối loạn nếu nó không lắng đọng. Nếu tồn tại lâu trong máu, chúng dễ có cơ hội lắng đọng trước khi bị bắt giữ và loại trừ. Mặt khác những điều kiện tại chỗ cũng có vai trò rất lớn: PHMD dễ lắng đọng ở vùng máu chảy xoáy (các xoang mạch), ở vùng mao mạch có áp lực cao, ở nơi mạch máu rẽ đôi. Tính thấm mạch cũng là tác nhân quan trọng: các thuốc gây tăng thấm mạch làm PHMD lắng đọng nhiều hơn và ngược lại với các thuốc gây giảm thấm mạch. Trong bệnh lupus ban đỏ thì PHMD rất có ái tính với màng cơ bản của cầu thận; trong viêm đa khớp dạng thấp thì PHMD tạo ra tại chỗ, đồng thời có ái tính với khớp.

- Phức hợp miễn dịch gây hoạt hóa bổ thể ngay từ khi nó còn lưu hành. Các sản phẩm C3b, C3d có mặt ở PHMD giúp cho sự bắt giữ bởi đại thực bào dễ dàng hơn (thụ thể).

- Khi đã lắng đọng, việc hoạt hóa bổ thể tiếp tục với sự hình thành tại chỗ các yếu tố tăng thấm mạch, tập trung bạch cầu đa nhân (C5a, C3a) và phức hợp tấn công màng (C7, 8, 9) làm tổn thương vách mạch. Do có Fc và bổ thể nên bạch cầu đa nhân bị

hấp dẫn tới, thực bào PHMD cùng tế bào tổn thương và tiếp tục giải phóng các enzyme protease, các cytokin. Tiểu cầu cũng có mặt với số lượng lớn gây ra đông máu. Hình ảnh vi thể của viêm do PHMD rất đặc trưng cho quá mẫn typ III.

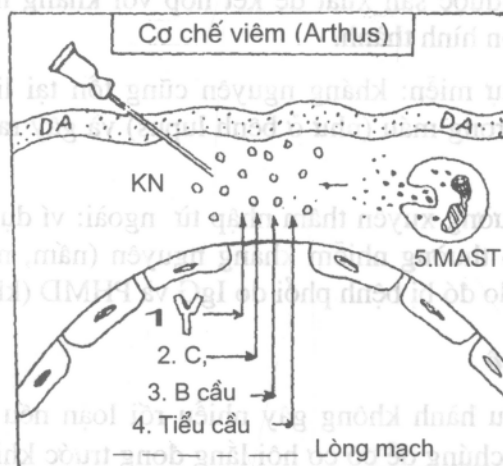
2.3.2. Các thể thực nghiệm và lâm sàng

a) Thực nghiệm

- *Hiện tượng Arthus (1906)*: tiêm nhiều lần albumin trứng vào dưới da, cùng một vị trí, cách nhau 2 - 4 ngày, đến mũi tiêm thứ 4 - 5 có thể thấy một ổ viêm vô trùng: đỏ, sưng, phù, có thể hoại tử (loét). Quan sát vi thể thấy mao mạch đầy hồng cầu, tổn thương vách mạch và đông máu trong lòng mạch, bên ngoài rất nhiều tiểu thực bào; sau 24 giờ là đại thực bào, nhưng rất ít lympho bào. Tổn thương biểu hiện rõ nhất sau 4 - 10 giờ, thoái lui sau 48 giờ.

+ Các thuốc ức chế bạch cầu trung tính làm cho phản ứng Arthus giảm đi nhiều.

Cũng có thể gây hiện tượng trên bằng cách gây mẫn cảm (tạo kháng thể) đời khi có nhiều kháng thể thì tiêm một mũi kháng nguyên cùng loại vào dưới da hoặc nội bì. Phản ứng càng mạnh nếu tỷ lệ kháng nguyên - kháng thể thích hợp.



Hình XIV.13. Tóm tắt cơ chế viêm trong hiện tượng Arthus. KT trong máu có mặt do được mẫn cảm từ trước. KN tích tụ và tồn tại lâu thành ổ ở dưới da do tiêm và PHMD dần dần xuất hiện ở đó, kéo theo sự hoạt hoá bổ thể, rồi hấp dẫn các tế bào khác. Tế bào Mast có mặt từ trước

Trên lâm sàng ít gặp hiện tượng Arthus.

+ Chuột NZB và NZW (New Zealand Black/White) được 5 - 6 tuần tuổi thì sinh kháng thể (tự miễn) loại IgG, từ đó tạo ra PHMD gây viêm khớp và viêm cầu thận. Các thuốc tăng thấm mạch làm bệnh tiến triển sớm hơn và nhanh hơn, còn các thuốc đối kháng thì tác dụng ngược lại. Mô hình minh họa các các tổn thương do PHMD trong bệnh tự miễn.

- *Bệnh huyết thanh*: từ rất lâu đã thấy nếu tiêm albumin bò (liên tiếp) để gây kháng thể thì con vật có thể bị viêm thận: chính bệnh huyết thanh ở người được nghiên cứu qua mô hình này.

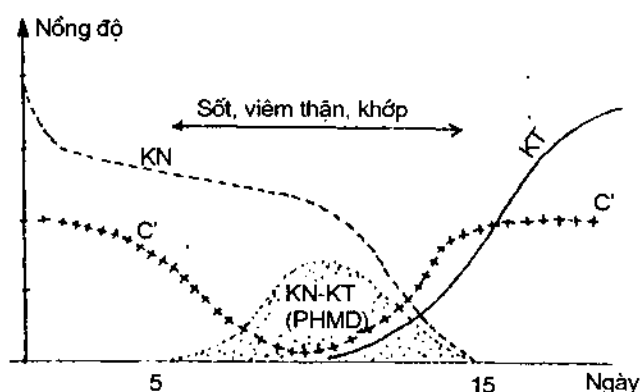
b) Lâm sàng

Nhiều bệnh ở người thuộc typ III quá mẫn.

- Bệnh huyết thanh

Từ đầu thế kỷ, bắt nguồn từ công trình được giải thưởng Nobel 1890 của Behring và Kitasato, người ta dùng huyết thanh chống độc tố bạch cầu (sản xuất từ ngựa) để điều trị trẻ em mắc bệnh đưa lại kết quả rất tốt đẹp, nhưng cũng có nhiều trường hợp biến chứng. Người ta chia ra 2 nhóm: nhóm do phản vệ, trẻ chết nhanh khi được điều trị bằng huyết thanh (ngựa) như trường hợp con trai hai tuổi của Langherhans (người phát hiện đảo tụy). Nhóm thứ hai, gọi là bệnh huyết thanh, lần đầu được Pirquet mô tả năm 1903 với các triệu chứng sốt, phát ban, viêm các khớp, thải ra protein mà ông gọi là sự “xung đột” kháng nguyên và kháng thể.

Sau đó bệnh được nghiên cứu ở người và nhất là trên thực nghiệm. Ở người, huyết thanh ngựa một mặt chứa kháng thể chống độc tố bạch hầu, mặt khác với tư cách kháng nguyên nó kích thích sự hình thành kháng thể (chống ngựa). Sau 5 ngày đến hai tuần, nếu được tiếp tục điều trị bằng kháng huyết thanh (từ ngựa) thì bệnh xuất hiện. Đôi khi bệnh xảy ra chỉ do tiêm một lượng tương đối lớn huyết thanh, được cắt nghĩa do kháng thể đã tạo ra kết hợp với kháng nguyên còn tồn tại trong cơ thể. Khi kháng nguyên vào cơ thể lần thứ hai, người ta thấy bỏ thể và kháng thể tụt thấp, đồng thời PHMD tăng lên, song song với sự xuất hiện các triệu chứng bệnh. Tổn thương thận và khớp do sự lắng đọng của PHMD, lôi kéo bỏ thể và bạch cầu, tiểu cầu, gây một ổ viêm.



Hình XIV.14. Nồng độ các yếu tố tham gia cơ chế bệnh huyết thanh

Nồng độ KN giảm nhanh là do KT bắt đầu xuất hiện (kết hợp với KN), cũng là thời điểm bắt đầu hình thành PHMD. Khi hết hẳn KN trong máu cũng là lúc bắt đầu xuất hiện KT tự do. PHMD gặp từ ngày 5-10 làm bỏ thể bị tiêu thụ mạnh mẽ trong những ngày ấy.

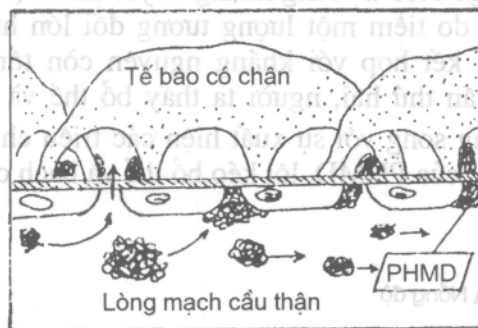
Ngày nay, bệnh huyết thanh do dùng huyết thanh ngựa không còn nữa, vì nó được thay bằng gamma globulin tinh chế từ người, nó rất ít gây biến chứng. Tuy nhiên, lại xuất hiện các dạng bệnh typ III do thuốc và hóa chất: penicillin G, cephalosporin, tetracyclin, isoniazid, acid paraaminosalicylic, streptomycin, barbituric, dextran, sulfamid, phenylbutazon...

Bệnh huyết thanh có thể biểu hiện toàn thân, bán cấp, kèm các biểu hiện tại chỗ (khớp, thận, da...), nếu nhẹ thì chỉ biểu hiện ở địa phương (thận, khớp)

- Viêm cầu thận sau nhiễm khuẩn

Bệnh xảy ra ở người bị một nhiễm khuẩn, thường là Streptococque (ở mũi, họng, da...). Sau 1 - 2 tuần trở đi, xuất hiện viêm thận: sốt, đau vùng lưng, nước tiểu có protein, bạch cầu, trụ và dần dần phù (do đái ít). Nếu diễn biến cấp thì thấy thận to, căng sưng, lâm râm xuất huyết do hình ảnh tổn thương cầu thận. Ví thể: cầu thận đầy hồng cầu, máu đông, bạch cầu. Các nghiên cứu sâu hơn thấy có mặt kháng nguyên liên cầu, kháng thể chống liên cầu, bổ thể.

Vị trí của PHMD: tùy kích thước, nghĩa là ở trong màng đáy (nếu lớn) hay ngoài màng đáy (nếu nhỏ).



Hình XIV.15. Sơ đồ mao mạch cầu thận với sự lắng đọng PHMD (trong viêm thận). PHMD lưu hành trong máu, khi qua mao mạch cầu thận, rất dễ lắng đọng vì áp lực máu ở đó rất cao. Những PHMD kích thước lớn, thường đọng ở mặt trong mao mạch và bám chặt vào màng cơ bản và tế bào nội mạc (lót mạch máu). Những PHMD kích thước đủ nhỏ có thể bị đẩy ra ngoài mao mạch, lắng đọng ở bên ngoài (xem thêm cấu trúc mô học và sinh lý học cầu thận).

- Viêm đa khớp dạng thấp

Tương bào tại khớp sinh ra kháng thể chống IgG bản thân, tạo thành PHMD lắng đọng ở khớp.

- Bệnh lupus ban đỏ

Cũng là bệnh tự miễn; kháng thể chống nhân tạo thành PHMD (trong đó acid nhân có ái tính với màng đáy cầu thận) đọng ở nhiều cơ quan khác nhau: thận, gan, da, phổi....

- Bệnh viêm mạch nút, viêm phổi nhà nông...
- Các biểu hiện khác

Tổn thương da và quanh mạch trong bệnh phong ác tính, hồng ban sốt, viêm phổi nhà nông, viêm mạch máu dị ứng.

2.3.3. Các ứng dụng trong chẩn đoán, điều trị

Các triệu chứng lâm sàng và tiền sử giúp thầy thuốc chẩn đoán cơ quan tổn thương và hướng về quá mẫn typ III.

Các xét nghiệm thường cho kết quả là có phức hợp miễn dịch lưu hành trong máu; giảm hoạt tính và nồng độ bổ thể rõ rệt; giảm C3. Sinh thiết cơ quan cho thấy hình ảnh viêm kiểu Arthus. Từ đó có thể tìm hiểu sâu hơn vào nguyên nhân và cơ chế: tìm kháng thể chống IgG (viêm đa khớp dạng thấp) tìm kháng thể chống nhân (nếu nghi ngờ lupus..)

Điều trị:

- + Các thuốc ức chế sản xuất kháng thể.
- + Các thuốc bảo tồn chức năng cơ quan tổn thương.
- + Các thuốc chữa triệu chứng.
- + Đề phòng các nguyên nhân gây bệnh, nếu có thể, như tích cực chữa viêm da, mũi họng để phòng biến chứng viêm thận...

2.4. QUÁ Mẫn TYP IV

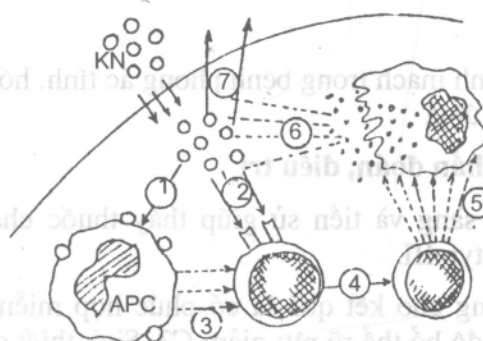
Quá mẫn typ IV còn gọi là quá mẫn chậm (muộn) theo phân loại trước đây, để phân biệt với quá mẫn “nhanh” do kháng thể. Nếu dùng test da để phát hiện quá mẫn typ này, phải đợi ít nhất là 12 giờ, trung bình 48 giờ, có trường hợp 72 giờ. Vai trò chủ đạo gây quá mẫn typ IV thuộc về tế bào T, phụ trách miễn dịch qua trung gian tế bào (CMI) và hầu hết chỉ là phản ứng cục bộ.

2.4.1. Các yếu tố tham gia

** Các tế bào*

Từ rất lâu, Lansteiner (1942) đã thấy quá mẫn muộn chỉ có thể chuyển sang cơ thể khác bằng tế bào. Các tế bào tham gia quá mẫn muộn cũng chính là các tế bào đáp ứng miễn dịch đặc hiệu qua lympho T.

Đại thực bào cũng bắt giữ kháng nguyên và giới thiệu kháng nguyên đã tiêu hóa cho lympho bào Th (CD4), từ đó mẫn cảm Tc và TDTH (CD8) để gây miễn dịch, hoặc quá mẫn, hoặc cả hai. Chuột lang được tiêm kháng nguyên lao, sau đó được tiêm vi khuẩn lao dưới da thì tại đây có viêm mạch với sự xâm nhập đại thực bào, lympho bào gây hiện tượng sưng, cứng, loét, rồi tạo thành một sẹo xấu. Đó là *quá mẫn*. Vi khuẩn lao tiêm vào, bị bao vây, không phát triển và lan rộng được nên chuột không mắc bệnh lao. Đó là miễn dịch. Thí nghiệm này đã được thực hiện từ đầu thế kỷ, chứng minh sự tồn tại song song cả miễn dịch và quá mẫn.



Hình XIV.16. Sơ đồ cơ chế quá mẫn typ IV

KN xâm nhập cơ thể đã được tế bào trình diện bắt giữ (1). Từ đó nó trực tiếp và gián tiếp tác động lên lympho bào T (2,3). Tế bào này được hoạt hoá (4) và sản xuất lymphokine (như MIF, MAF...)(5), khiến đại thực bào diệt KN bằng thực bào hoặc bằng các hoạt chất (6), cuối cùng tạo ra viêm typ IV và loại trừ KN(7).

Nói chung, lần mẫn cảm đầu tiên tạo ra các tế bào đáp ứng, phát triển thành những clon đồng đảo và thành tế bào trí nhớ. Lần thứ hai, chúng tăng sinh và tập trung rất nhiều ở nơi có mặt kháng nguyên (TCD8) nhưng các biểu hiện bệnh lý của quá mẫn lại do đại thực bào thực hiện là chủ yếu. Sự hấp dẫn đại thực bào do các lympho bào mẫn cảm tiết ra các lymphokine riêng (MIF, MAF).

* Kháng nguyên

Đó là các loại kháng nguyên của vi khuẩn (lao, hủi...), thuốc, hóa chất... nằm trong nhóm phụ thuộc tuyến ức. Ngoài tính chất kích thích đáp ứng miễn dịch tế bào, chúng có thể có khả năng (hay không có khả năng) kích thích miễn dịch thể dịch. Đa số kháng nguyên gây quá mẫn typ IV là kháng nguyên không hoàn toàn, cấu trúc tương đối đơn giản.

* Thử nghiệm đầu tiên

Koch (người tìm ra vi khuẩn lao) đã dùng nước chiết từ môi trường nuôi cấy lao tiêm dưới da người thử. Nếu là người chưa từng tiếp xúc lao thì phản ứng âm tính (-), vết tiêm lặn dần đi, sau 2 - 6 giờ. Nếu là người đang mắc lao thì một phản ứng tại chỗ sẽ hình thành: sau 10 - 12 giờ có sưng, đỏ, giữa là một nhân cứng dần dần hiện rõ. Đó là phản ứng dương tính.

Phản ứng (+) mạnh nhất sau 48 giờ, có thể loét ra. Với người đã nhiễm lao nhưng không mắc bệnh (miễn dịch) phản ứng cũng (+) như vậy. Ví thể: 1/3 tế bào là lympho, 1/3 là đại thực bào, còn lại là các tế bào khác, nhưng rất ít đa nhân trung tính. Hình ảnh viêm này rất đặc trưng cho typ IV.

Về sau, thử nghiệm được cải tiến là: tiêm trong da thay vì tiêm dưới da để phản ứng quá mẫn khỏi quá mạnh, còn nước chiết môi trường thì được tinh chế (gọi là

tuberculin) và về sau còn tiếp tục được tinh chế thêm (gọi là PPD). Thử nghiệm được dùng để phát hiện những cơ thể đã có lần tiếp xúc với vi khuẩn lao hay chưa.

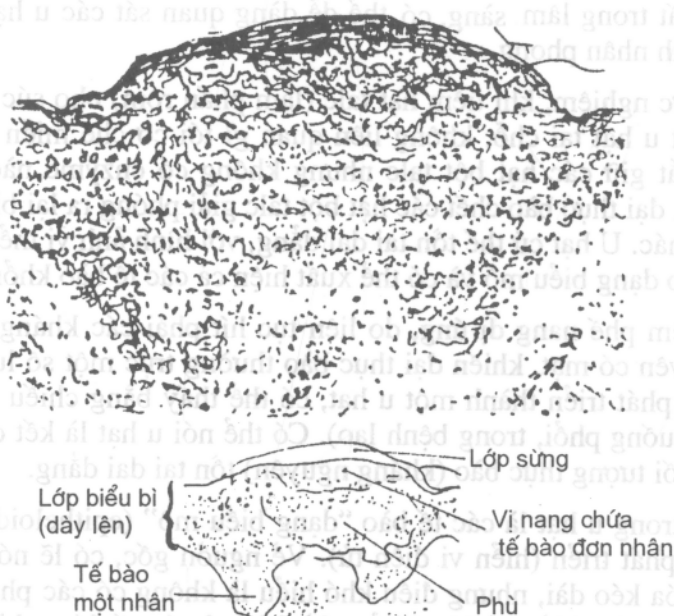
2.4.2. Các thể lâm sàng của quá mẫn typ IV

* Quá mẫn kiểu tuberculin

Các kháng nguyên hủi (phong), *Leishmania tropica*, bạch hầu, một số nấm... cũng tạo được phản ứng giống như phản ứng tuberculin nếu tiêm trong da (intradermic) cho cơ thể đã có mẫn cảm đặc hiệu. Phản ứng ít ý nghĩa lâm sàng, mà do thấy thuốc chủ động gây ra nhằm mục đích chẩn đoán và tiên lượng hoặc theo dõi bệnh là chủ yếu. Chẳng hạn, những người bệnh nhiễm nấm *Candida* sẽ cho phản ứng với candidin (kháng nguyên nấm). Nhưng ở người bị SIDA/AIDS, nấm này dễ phát triển, dễ chẩn đoán, nhưng phản ứng lại (-). Ở đây, phản ứng được dùng để theo dõi khả năng miễn dịch (tế bào) và tiên lượng.

* Quá mẫn do tiếp xúc

Ở cơ thể đã mẫn cảm với một số kháng nguyên, nếu sau đó lại có dịp tiếp xúc với kháng nguyên đó qua da thì tại nơi tiếp xúc xuất hiện vết chàm (eczema): đỏ, da dày lên, rất ngứa, bề mặt có những mụn phỏng nhỏ ly ti, dễ vỡ (do gãi), tạo cơ hội cho những nhiễm khuẩn thứ phát. Từ khi tiếp xúc (từ lần thứ 2 trở đi) đến khi vết chàm biểu hiện rõ rệt: là 48 giờ.



Hình XIV.17. Hình vi thể của viêm da do tiếp xúc với KN (hoá chất)

Phía dưới là sơ đồ giải thích hình vi thể ở trên. Dưới lớp sừng, tổ chức thượng bì dày lên rõ rệt (có thể sờ thấy) do phù. Nhiều vị nang chứa các tế bào một nhân.

- Kháng nguyên gây bệnh tùy từng cá thể: **nikel acrylic**, hợp chất hóa học trong cao su, thuốc nhuộm, nhựa cây sơn... Trong đa số trường hợp, đó là những hapten.

- Một chất thường được sử dụng trong phòng thí nghiệm là dinitrochlorobenzen (DNCB) có khả năng gây mẫn cảm cho 80 - 90% số người. Đây là hợp chất nhân tạo, không có trong thiên nhiên, dùng để thăm dò khả năng đáp ứng miễn dịch tế bào. Dem bôi lên da, băng kín thì không gây phản ứng tại chỗ. Sau hai tuần, nếu có đáp ứng miễn dịch thì bôi lần 2 (ở chỗ khác) sẽ nổi một vết chàm đặc hiệu cho viêm typ IV.

Phản ứng bong mảnh ghép: không kể trường hợp bong tối cấp do kháng thể và bổ thể (ví dụ, ghép lần hai cùng một kháng nguyên hoặc ghép trái nhóm ABO), còn đa số trường hợp ghép bị bong là do một phản ứng miễn dịch tế bào, kết quả là một viêm đặc hiệu với lympho bào, đại thực bào thâm nhiễm mảnh ghép, gây sưng, phù, tắc mạch: xem bài Miễn dịch ghép.

** Phản ứng tạo u hạt (granulome)*

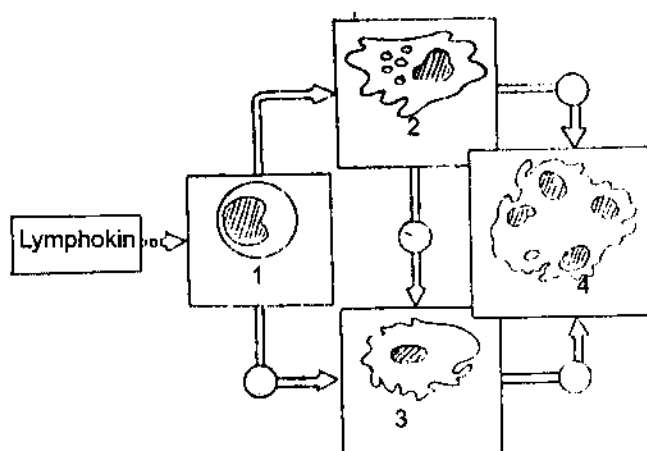
- Khi nhiễm vi khuẩn phong (T. Lepae) tùy theo khả năng đáp ứng miễn dịch tế bào của cơ thể mà bệnh có nhiều thể. Thể củ, trong đó vi khuẩn bị bao vây không phát triển được, là thể lành tính nhất. Ở cực đối lập, là thể "hủi", trong đó vi khuẩn lan rộng, phát triển, với những tổn thương không khu trú lại được. Các thể trung gian: kéo dài, có thể sinh ra các u hạt. Với vi khuẩn lao cũng tương tự: hoặc nó bị khu trú lại và mất khả năng phát triển; hoặc nó hoàn toàn không bị kiểm chế, gây một thể bệnh nặng. Ở mức trung gian, sự cầm cự kéo dài có thể đưa đến một u hạt. Đây là loại quá mẫn xếp vào typ IV, quan trọng nhất trong lâm sàng, có thể dễ dàng quan sát các u hạt (gây u hạt) sờ sờ trên da mặt bệnh nhân phong.

- Trong thực nghiệm, khi tiêm hạt talc (làm phấn rôm) cho súc vật, vào dưới da, cũng tạo được một u hạt tại chỗ, không liên quan gì tới cơ chế miễn dịch. Ta biết đại thực bào có thể bắt giữ các hạt bột talc nhưng không có enzyme nào phân hủy được chúng. Do vậy, khi đại thực bào chết các hạt bột talc giải phóng ra lại bị bắt giữ ngay bởi các đại thực bào khác. U hạt cứ thế tồn tại dai dẳng, với hình ảnh vì thể là viêm có nhiều đại thực bào, tế bào dạng biểu mô và có thể xuất hiện cả các tế bào khổng lồ.

- Trong viêm phế nang dị ứng, do liên tục hít phải các kháng nguyên làm cho PHMD thường xuyên có mặt, khiến đại thực bào thường trực một số lượng lớn tại phổi. Chúng sẽ dần dần phát triển thành một u hạt, có thể thấy bằng chiếu X quang (như đã phát hiện u hạt ở cuống phổi, trong bệnh lao). Có thể nói u hạt là kết quả phản ứng của hệ miễn dịch với đối tượng thực bào (kháng nguyên) tồn tại dai dẳng.

Đặc trưng trong u hạt là các tế bào "dạng biểu mô" (epitheloide): hình dẹt, lớn, lưới nội tương rất phát triển (hiển vi điện tử). Về nguồn gốc, có lẽ nó phát triển từ đại thực bào bị hoạt hóa kéo dài, nhưng điều khó hiểu là không có các phagosome (hạt thực bào). Ngoài ra, còn thấy nhiều tế bào khổng lồ: kích thước rất lớn, nhiều nhân, có lẽ do các đại thực bào hợp nhất lại mà thành, có tên là tế bào Langhans (không phải Langherhans) hay tế bào khổng lồ.

Sơ đồ giả thuyết được tóm tắt ở hình sau:



Hình XIV.18. Giả thuyết về nguồn gốc của tế bào dạng biểu mô và tế bào khổng lồ (Langhans).

Dưới tác dụng của lymphokin, các bạch cầu đơn nhân và đại thực bào (1) biến thành đại thực bào hoạt hóa (2), cũng có thể (2) biến thành tế bào biểu mô (3). Tế bào khổng lồ (4) với nhiều nhân rõ ràng do nhiều tế bào hợp thành, có thể từ đại thực bào hoạt hóa hoặc từ tế bào biểu mô.

Một u hạt điển hình có một trung tâm gồm các tế bào đại thực và tế bào dạng biểu mô, đôi khi lẫn vào những tế bào khổng lồ. Trong lao, vùng trung tâm có thể có chỗ hoại tử (kiến trúc mô bị hủy hoàn toàn, chứa chất giống bã đậu). Xung quanh nhân là hàng rào lympho bào nhiều lớp, các tế bào xơ non (fibroblast) mà sản phẩm là các sợi xơ: sợi collagen.

Ở phổi (nhiệt đới) người ta còn mô tả phản ứng sarcoidose, cũng là một dạng u hạt, nhưng chưa rõ kháng nguyên (mặc dù nghi do vi khuẩn). Điều lạ là trong sarcoidose, phản ứng tuberculin đang (+) sẽ thành (-), nói lên sự ức chế miễn dịch tế bào. Nếu làm phản ứng tuberculin kèm tiêm cortison thì phản ứng lại (+). Như vậy trong sarcoidose, Ts đã hoạt động mạnh, gây ra tình trạng vô ứng (anergic). Trong khi đó, cortison làm phản ứng tuberculin ở người thường vốn (+) sẽ trở thành (-).

Quá mẫn và suy giảm miễn dịch cùng với bệnh tự miễn, là 3 nội dung của miễn dịch bệnh lý. Cùng với bệnh tâm thần và tim mạch, miễn dịch bệnh lý được xem là bệnh lý của loài người.

Phạm vi của quá mẫn rất rộng, rất phổ biến. Đến nay người ta thống kê được bệnh lý quá mẫn có mặt ở mọi mô, mọi cơ quan. Mỗi cơ quan có thể mắc các bệnh khác nhau thuộc cả 4 typ quá mẫn. Ví dụ: phổi có thể bị hen (typ I), hội chứng Good - Pasture (typ II), viêm phổi nông dân (typ III) và sarcoidose (typ IV). Mặt khác, cùng một kháng nguyên, có thể gây ra cả 4 typ quá mẫn, tùy từng cơ thể. Chẳng hạn, penicillin.

Khi nhiễm khuẩn, hệ miễn dịch giúp cơ thể chống được bệnh, đó là sự hoạt động bình thường của hệ này, trong một cơ thể khỏe mạnh. Cố nhiên, một số hiện tượng bệnh lý xảy ra ở cơ thể nhiễm khuẩn (do sự phát triển, chống lại, hoặc né tránh của vi khuẩn, hoặc do phản ứng tất yếu của cơ thể: viêm, sốt, đau, mạch nhanh...) chưa thể xếp vào quá miễn cũng như miễn dịch bệnh lý. Trong ghép, nếu hệ miễn dịch bình thường thì viêm sẽ xảy ra, làm bong miếng ghép lạ dù đó là miếng ghép sẽ cứu sống người bệnh. Thật khó xếp hiện tượng bong mảnh ghép là “miễn dịch bệnh lý”.

Do vậy, về quan niệm, chỉ nên xếp vào miễn dịch bệnh lý các bệnh do sự rối loạn hoạt động của hệ miễn dịch (quá mức hoặc chưa đủ mức) đưa lại những tác hại rõ rệt, cần xử lý, so với lợi ích mà cơ chế miễn dịch đem lại.

CHƯƠNG XV

BỆNH LÝ TỰ MIỄN

ĐẠI CƯƠNG

Nói chung, hệ miễn dịch bình thường của một cơ thể không có phản ứng chống lại các kháng nguyên của cơ thể ấy. Đó là hiện tượng dung thứ (hay dung nạp) miễn dịch. Ngược với dung thứ là hiện tượng tự miễn dịch (tức là khi mà hệ miễn dịch chống lại kháng nguyên bản thân cơ thể). Đó là cơ sở để xuất hiện các bệnh tự miễn. Hiểu được cơ chế dung thứ là nền tảng quan trọng để hiểu cơ chế bệnh tự miễn.

Giả thuyết đầu tiên có cơ sở thực nghiệm về dung thứ là khi hệ miễn dịch phát triển và biệt hóa (giai đoạn bào thai hoặc sơ sinh), nếu kháng nguyên nào có mặt thì suốt đời sẽ được dung thứ, nghĩa là không bị hệ miễn dịch chống lại nữa. Giai đoạn này, nếu đưa vào cơ thể một kháng nguyên ngoại lai, nó cũng được đối xử như kháng nguyên bản thân, nghĩa là được dung thứ suốt đời cá thể. Người ta thí nghiệm: tiêm tinh chất tế bào lách (kháng nguyên) của dòng chuột này cho bào thai một dòng chuột khác, thì sau này những chuột dòng thứ 2 sẽ vĩnh viễn nhận miếng da ghép lấy từ dòng chuột đầu. Từ đó người ta cắt nghĩa một số bệnh (như viêm nốt một mắt (lành) do tổn thương mắt kia; viêm tinh hoàn thứ 2 do tổn thương tinh hoàn kia) là do kháng nguyên của các cơ quan này không “trình diện” hệ miễn dịch từ giai đoạn bào thai, do vậy đã bị chống lại khi chúng bất ngờ xuất hiện trong máu do cơ quan bị tổn thương. Các bệnh tự miễn dịch của buồng trứng, tuyến giáp... cũng được giải thích tương tự. Kháng thể tự miễn đã được tìm thấy, có vai trò rất lớn trong chẩn đoán và tiên lượng bệnh.

Tuy nhiên, sự tiến bộ trong nghiên cứu miễn dịch cơ bản đã cải chính nhiều sai sót trong các giả thuyết trước đó, làm sáng tỏ thêm cơ chế dung thứ và tự miễn.

1. SƠ LƯỢC VỀ DUNG THỨ MIỄN DỊCH

1.1. VAI TRÒ CHỦ YẾU CỦA LYMPHO BÀO T TRONG DUNG THỨ

Lympho bào B với tiềm năng biến dị cao độ có thể sinh sản vô số dòng khác nhau, phản ứng (bằng sản xuất kháng thể) với mọi kháng nguyên cả nội lẫn ngoại lai, với ái tính ngày càng cao nếu được kháng nguyên kích thích liên tục. Nhưng lympho bào B trong đa số trường hợp, phụ thuộc vào tế bào Th. Cơ chế dung thứ dựa trên sự loại trừ hoặc sự gây vô cảm cho một dòng Th, hoặc ức chế dòng này.

Thí nghiệm: hai dòng chuột tương đồng về mọi kháng nguyên, chỉ khác nhau một điểm: dòng thứ nhất có thành phần ổ thể C5, còn dòng thứ 2 không có C5, vì bị tự kháng thể chống lại. Việc phân lập lympho bào của hai dòng trên, nuôi cấy in vitro, cho thấy: lympho bào B của cả hai dòng đều có khả năng sản xuất kháng thể chống C5, nhưng ở dòng thứ hai thiếu các lympho bào Th thích hợp, giúp tế bào B sản xuất kháng thể chống C5.

1.2. CÁC CƠ CHẾ CHỦ YẾU TÁC ĐỘNG LÊN TẾ BÀO T TRONG DUNG THỨ

- Loại trừ các dòng Th tự phản ứng: khi dòng T sinh sản và biệt hóa ở tuyến ức tức là giai đoạn sớm của sự trưởng thành miễn dịch - nếu tiếp xúc kháng nguyên nào thì dòng tự phản ứng tương ứng sẽ bị tiêu diệt. Như vậy các kháng nguyên bản thân đã làm loại trừ vô số dòng T tự miễn, do đó chỉ còn các dòng T chống lại các kháng nguyên ngoại lai. Đây cũng là giai đoạn có thể gây dung nạp suốt đời một kháng nguyên lạ cho con vật. Như vậy, về lý thuyết không thể có bệnh tự miễn chống một kháng nguyên dòng Th tương ứng đã bị loại trừ.

- Tuy nhiên, người ta đã chứng minh được là vẫn còn tồn tại một số dòng tế bào Th tự phản ứng, nhưng nó đã bị làm cho vô cảm, nghĩa là không nhận biết được kháng nguyên bản thân nữa. Trường hợp này, vẫn có tiềm năng xuất hiện bệnh tự miễn, nếu dòng T vô cảm lại trở nên cảm thụ.

- Cuối cùng người ta đã chứng minh được một cơ chế dung thứ nữa, đó là sự tồn tại của Ts. Ts cũng gồm nhiều dòng, với chức năng ức chế các Th tương ứng. Trong bệnh tự miễn gây thiếu C5 ở chuột (nói trên) dòng Th của chuột lành không mất đi, không vô cảm, mà do Ts ức chế nó suốt đời. Trường hợp dung thứ theo cơ chế này vẫn còn tiềm năng xuất hiện các bệnh tự miễn, nếu một dòng Ts vô cảm, hoặc mất đi.

1.3. TỰ DUNG THỨ NHÂN TẠO

Tự dung thứ nhân tạo có thể gây bằng thực nghiệm

Thí nghiệm sớm nhất (1923) là thí nghiệm tiêm kháng nguyên polysaccharid phế cầu với liều lượng gấp 10 - 100 lần liều miễn cảm. Kết quả là con vật không sản xuất kháng thể tương ứng, kéo dài nhiều tháng. Nhiều kháng nguyên khác cũng gây được dung thứ, miễn là dùng liều lớn. Hiện tượng này đã từng được dùng để cắt nghĩa sự dung thứ với kháng nguyên bản thân, vì các kháng nguyên này luôn có mặt với liều lớn trong cơ thể.

- Còn có thể gây dung thứ nhân tạo với kháng nguyên liều bình thường, nhưng kèm các biện pháp ức chế miễn dịch. Ở đây, vẫn là tương quan tương đối giữa liều lượng kháng nguyên với số tế bào của hệ miễn dịch.

- Liều quá thấp kháng nguyên cũng gây dung thứ. Điều này được vận dụng để giải thích một số bệnh tự miễn (xem dưới).

Có thể nhận định chung là:

Dung thứ nhân tạo chỉ có tính chất tạm thời, không kéo dài (suốt đời), như dung thứ tự nhiên (sinh lý).

2. HIỆN TƯỢNG TỰ MIỄN VÀ BỆNH TỰ MIỄN

Không phải bao giờ tự miễn cũng là bệnh lý. Nhờ những tiến bộ kỹ thuật, người ta phát hiện được trong cơ thể (động vật và người thường) nhiều tự kháng thể, không gây ra hiện tượng bệnh lý nào. Chẳng hạn, từ giai đoạn rất sớm của phát triển cá thể, đã xuất hiện những kháng thể chống idiotyp mà không liên quan tới bất kỳ sự xâm nhập kháng nguyên nào. Muộn hơn, là những kháng thể khác nhau ở mọi lứa tuổi, ở động vật cũng

như người: kháng thể chống cytochrom C, xantin oxydase, transferin, acid nucleic, hoặc kháng thể chống hồng cầu già... Chúng được gọi là kháng thể “tự nhiên” với hàm ý vô hại. Nhiều người còn cho rằng chúng có những vai trò sinh lý: loại trừ các tế bào và phân tử già cỗi, kích thích cơ quan hoạt động. Nói chung, chúng có nồng độ và ái tính thấp.

Trong thực nghiệm, có thể gây sản xuất tự kháng thể bằng cách dùng các chất “kích thích đa clon” tác dụng lên lympho bào in vitro. ví dụ, dùng virus Epstein - Barr, dùng kháng nguyên ký sinh vật, hoặc chất lectin. Ở người sốt rét, có tăng rõ rệt IgM và IgG, trong đó kháng thể chống sốt rét chỉ chiếm tỷ lệ rất thấp, còn lại là những kháng thể không đặc hiệu hoặc tự kháng thể.

Ngoài các trường hợp kháng thể tự miễn không gây bệnh, còn lại là những trường hợp kháng thể tự miễn thật sự là thủ phạm gây những rối loạn bệnh lý, gọi chung là bệnh tự miễn.

2.1. PHỔ CỦA BỆNH TỰ MIỄN

Có những bệnh tự miễn đã xác định được kháng nguyên là chất thuộc một tế bào của một cơ quan đặc trưng, và kháng thể thật sự là thủ phạm gây bệnh cho cơ quan đó. Ví dụ, trong bệnh viêm tuyến giáp do Hashimoto mô tả đầu tiên, thì tự kháng nguyên là chất thyroglobulin trong nang tuyến giáp, bị các tự kháng thể chống lại mà xét nghiệm miễn dịch cho kết quả dương tính ở 99,9% trường hợp bệnh. Đó là bệnh tự miễn đặc hiệu cơ quan. Trong nhóm này, có thể kể: bệnh nhiễm độc do tuyến giáp tiết quá nhiều, suy thượng thận tự miễn, đái đường tự miễn (có kháng thể chống tế bào tuyến), nhược cơ tự miễn (có kháng thể tranh giành thụ thể của acetylcholin), viêm mắt và viêm tinh hoàn sau tổn thương, thiếu máu do tan hồng cầu (có kháng thể chống hồng cầu), viêm đại tràng tự miễn, xuất huyết dưới da do giảm tiểu cầu (có kháng thể chống tiểu cầu)... vân vân.

Bên cạnh đó, là những bệnh tự miễn mà kháng thể không chống riêng cơ quan nào, mà nó chống những kháng nguyên có chung trong nhiều cơ quan, được gọi là kháng thể “không đặc hiệu cơ quan”. Ví dụ, kháng thể chống IgG, chống ty lạp thể, chống collagen, chống ADN, chống màng nhân, hạch nhân... Chúng gây nên những bệnh hệ thống có thể biểu hiện đồng thời ở nhiều cơ quan. Chẳng hạn kháng thể chống nhân gây bệnh lupus ban đỏ, biểu hiện ở khớp, thận, da..., kháng thể chống bộ “xương tế bào” gây biểu hiện bệnh lý ở gan...

Giữa hai nhóm này có những nhóm trung gian ít nhiều nghiêng về phía này hay phía kia tạo thành một phổ bệnh tự miễn khá liên tục. Đặc biệt, dễ gặp là bệnh tự miễn cơ quan vẫn phát hiện được những kháng thể chống nhân, chống IgG và bệnh hệ thống vẫn kèm theo các kháng thể chống dạ dày, tuyến giáp...

2.2. VAI TRÒ - GIÁ TRỊ CỦA TỰ KHÁNG THỂ TRONG BỆNH TỰ MIỄN

- Không phải tự kháng thể nào trong bệnh tự miễn cũng có vai trò bệnh lý. Trong bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto ngoài kháng thể chống giáp (ở hầu hết bệnh nhân) ta còn gặp tự kháng thể chống dạ dày và chống nhân mà vai trò gây bệnh chỉ ở mức độ rất thấp hoặc vô hại. Trong bệnh nhược cơ thì acetylcholin không gặp được thụ thể của nó để thực hiện cơ chế dẫn truyền (gây cơ co) vì bị tự kháng thể cạnh tranh. Còn có một điều lạ nữa là không phải khi nào hiệu giá kháng thể cao thì bệnh sẽ tiến triển. Kháng

thể kháng nhân gặp ở 99% bệnh nhân lupus ban đỏ, nhưng hiệu giá kháng thể liên quan không tương xứng với mức độ bệnh lý.

Nghiên cứu tự kháng thể còn cho thấy các bệnh tự miễn không có ranh giới rõ rệt. Một bệnh có thể có nhiều tự kháng thể, ngoài tự kháng thể chủ yếu có vai trò sinh bệnh còn có những kháng thể khác (chống cơ quan khác và chống kháng nguyên không đặc hiệu cơ quan) vẫn có mặt, vai trò bệnh sinh không cao hoặc hoàn toàn không rõ.

Bệnh tự miễn cơ quan điển hình là viêm giáp Hashimoto, ngoài kháng thể chống giáp gặp ở hầu hết bệnh nhân người ta còn phát hiện kháng thể chống dạ dày (cơ quan), chống nhân và chống IgG (không đặc hiệu cơ quan). Bệnh tự miễn hệ thống điển hình là lupus ban đỏ, ngoài 99% trường hợp có kháng thể chống nhân, người ta còn gặp kháng thể chống tuyến giáp và dạ dày (cơ quan) và chống IgG (xem bảng dưới).

Bảng XV.1. Tỷ lệ % trường hợp tự kháng thể chống tuyến giáp, dạ dày, nhân và IgG ở một số bệnh tự miễn

Tên bệnh	% trường hợp có tự kháng thể chống lại			
	Giáp	Dạ dày	Nhân	IgG
- Viêm giáp Hashimoto	99,9	32	8	2
- Thiếu máu do tan huyết	55	89	11	-
- Viêm khớp dạng thấp	11	16	50	75
- Lupus ban đỏ	2	2	99	35
Người thường (tùy tuổi)	0 - 15	0 - 16	0 - 19	2 - 5

Bảng XV.1 đưa ví dụ 2 bệnh cơ quan và 2 bệnh hệ thống. Ở bệnh cơ quan, ngoài kháng thể đặc trưng chủ yếu là các tự kháng thể chống cơ quan thì vẫn có một tỷ lệ thấp kháng thể không đặc hiệu cơ quan; ngược lại, trong bệnh hệ thống thì chủ yếu là những kháng thể không đặc hiệu cơ quan, còn có một tỷ lệ thấp các kháng thể chống cơ quan. Điều này cho phép xếp các bệnh tự miễn thành một phổ (nhưng ranh giới có thể chồng chéo) với 30 - 40 bệnh đã được nghiên cứu. Mặt khác, nó cũng cho thấy thật sự có một “cơ địa tự miễn”, liên quan với di truyền và cho phép dự đoán những biểu hiện tự miễn khác nhau trên cùng một cá thể. Ở nhóm chúng, càng cao tuổi càng xuất hiện tự kháng thể trong máu, mặc dù chưa biểu hiện thành bệnh tự miễn. Tuy nhiên, nhiều bệnh tự miễn xuất hiện cùng tuổi già, nó gợi ý có sự rối loạn hoạt động miễn dịch qua năm tháng của cuộc sống. Một giả thuyết cho rằng già nua có thể do tự kháng thể gây ra, nghĩa là tự kháng thể ở tuổi già là nguyên nhân gây ra sự lão hóa chứ không phải là hậu quả.

2.3. NGUYÊN NHÂN - CƠ CHẾ PHÁT SINH BỆNH TỰ MIỄN

2.3.1. Phải có sự kích thích của tự kháng nguyên

Đã tạo được giống gà tự phát bệnh viêm tuyến giáp khi nó sống đến một tuổi nhất định. Nếu cắt bỏ tuyến giáp ngay trước tuổi đó thì hoàn toàn không xuất hiện kháng thể chống giáp.

Như vậy, nguyên nhân đầu tiên có thể nghĩ đến là sự xuất hiện một tự kháng nguyên mà từ thời kỳ bào thai kháng nguyên đó không có mặt trong máu. Thí nghiệm tiêm tinh trùng bản thân con vật cho chính con vật đó đã gây được kháng thể là một minh chứng. Với chất thyroglobulin cũng được cắt nghĩa tương tự. Trên thực tế, khi một nhân cầu bị tổn thương làm cho các chất tiền phòng mắt thoát vào máu, chỉ sau 1-2 tuần sẽ có kháng thể làm viêm (mờ) mắt còn lại, mà cách chữa là khoét bỏ mắt tổn thương, kết hợp các thuốc ức chế miễn dịch.

Tuy nhiên, đến nay người ta đã thấy các chất trong tuyến giáp và trong tiền phòng không phải bị cách ly triệt để với cơ thể mà vẫn thoát ra ngoài với số lượng rất thấp. Nó vẫn có dịp tiếp xúc với hệ miễn dịch. Dòng (clon) tế bào Th và B đặc hiệu vẫn còn. Bệnh tự miễn không xảy ra, có thể do số lượng kháng nguyên quá thấp, chưa đủ để kích thích hệ miễn dịch (qua sự trình diện nhờ MHC).

2.3.2. Một số kháng nguyên ngoại sinh có những epitop giống như kháng nguyên nội sinh

Một số kháng nguyên ngoại sinh có những epitop giống như kháng nguyên nội sinh, do vậy kháng thể của nó có khả năng phản ứng chéo với kháng nguyên nội sinh. Đã tìm ra những tương đồng giữa kháng nguyên của liên cầu khuẩn với kháng nguyên cơ tim, do vậy có thể cắt nghĩa những thương tổn cơ tim theo cơ chế tự miễn trong nhiều trường hợp nhiễm liên cầu khuẩn ở trẻ em và người lớn.

2.3.3. Các tác nhân vật lý (lạnh, nóng, xạ...), hóa học (thuốc, hóa chất) và sinh học virus, vi khuẩn...

Các tác nhân vật lý, hóa học và sinh học có thể làm kháng nguyên cơ thể thay đổi tính chất, cấu hình, từ đó kích thích sinh kháng thể chống lại các tế bào, mô, cơ quan mang kháng nguyên đó. Cũng có thể do kháng nguyên xuất hiện thêm một epitop bị một dòng tế bào T nhận biết (không phải dòng tự phản ứng truyền thống) và từ đó kích thích dòng B đặc trưng để sinh tự kháng thể.

Cơ chế tự miễn do “bất chước” kháng nguyên:

Các khả năng có thể gặp khi kháng nguyên tiếp xúc với hệ miễn dịch:

+ Nếu là kháng nguyên lạ có 2 epitop, chúng bị cả tế bào B và T nhận ra, hình thành đáp ứng chống lại.

+ Nếu là tự KN, nó không bị chống lại vì dòng tế bào T không chống lại (do bị loại, bị vô cảm, bị ức chế) chỉ còn tế bào B nhận ra, do vậy không có đáp ứng chống lại bản thân.

+ Kháng nguyên nội sinh có thêm 1 epitop (gắn vào do nhiều nguyên nhân) bị tế bào T nhận ra, từ đó xuất hiện phản ứng miễn dịch chống tự kháng nguyên đó.

2.3.4. Sự biểu hiện sai lạc của MHC

Những biểu hiện sai lạc của MHC cũng được xem là nguyên nhân và cơ chế của tự miễn. Bình thường kháng nguyên ngoại lai được đại thực bào và tế bào tua trình diện bằng MHC lớp II còn kháng nguyên bản thân (nằm trong tế bào, sau quá trình biến hóa) được trình bởi MHC lớp I. Có nhiều tác nhân làm tăng sự biểu hiện của MHC lớp II (về lượng) và làm nó xuất hiện ở các tế bào khác ngoài đại thực bào. Chẳng hạn do virus (thông qua sản xuất interferon). Từ đó kháng nguyên nội sinh bị hệ miễn dịch chống lại. Có một số bằng chứng ủng hộ giả thuyết này là : dùng interferon - gamma cảm ứng được sự biểu hiện các phân tử MHC lớp II trên bề mặt tế bào biểu mô tuyến giáp, để tiếp đó tế bào này trình diện được một peptid của virus cúm cho các tế bào T đặc hiệu. Hoặc đã phân lập tế bào biểu mô tuyến ức chuột, làm nó biểu hiện MHC lớp II (nhờ tác dụng của interferon và acetat myristat phorbol). Người ta cũng đã phân lập được từ bệnh nhân bị bệnh tự miễn tuyến giáp những dòng (clon) tế bào Th phản ứng đặc hiệu với kháng nguyên HLA-DR trên tế bào giáp trạng. Người ta đã thấy tế bào beta đảo tụy biểu hiện MHC lớp II cùng với sự thâm nhiễm TCD8+, TCD4+, kháng thể, bổ thể... vào đảo tụy một trẻ em mắc đái đường ... vân vân .

2.3.5. Sự biến dị thân (soma) của các tế bào miễn dịch

Sự biến dị thân (thứ phát, không do di truyền lại) của các tế bào miễn dịch cũng được xem là nguyên nhân của bệnh tự miễn, vì chúng làm mất cân bằng sự điều hoà và kiểm soát miễn dịch. Trong bệnh lupus ban đỏ, người ta thấy rõ tế bào Ts bị giảm số lượng, do đó không kiểm chế được các clon Th tự phản ứng; trong viêm khớp dạng thấp thì Th suy yếu, không nhận biết được các kháng nguyên MHC lớp II và không hoạt hóa được Ts. Trong hội chứng Sjogren, thì Th hoạt hóa mạnh. Như vậy những nghiên cứu sâu, chi tiết, cho thấy cơ chế đưa đến các bệnh tự miễn khác nhau có thể khác nhau.

2.4. VAI TRÒ DI TRUYỀN

2.4.1. Sự liên quan đến huyết thống

Kết quả điều tra:

- Thống kê cho thấy bệnh có tần suất cao rõ rệt trong những người thân thuộc, cùng huyết thống với bệnh nhân. Điều lý thú là ở thân nhân người bệnh điển hình dù chưa có biểu hiện bệnh thật sự về lâm sàng thì cũng tìm thấy nhiều tự kháng thể khác nhau trong máu (tự miễn sinh học). Cũng đã công bố những kết quả điều tra: thân nhân người bệnh Hashimoto dễ bị viêm giáp tự miễn (rõ ràng hay thể ẩn), đồng thời mắc bệnh giáp ngoài tự miễn (bướu cổ có nang)... vân vân. Nếu cha (hoặc mẹ) bị lupus ban đỏ thì thế hệ con có tần suất mắc bệnh gấp đôi quần thể nói chung; bệnh này nếu gặp ở anh (chị) em sinh đôi thì số người cùng cặp đồng hợp tử cũng mắc là 63% nếu là dị hợp tử thì chỉ 10%.

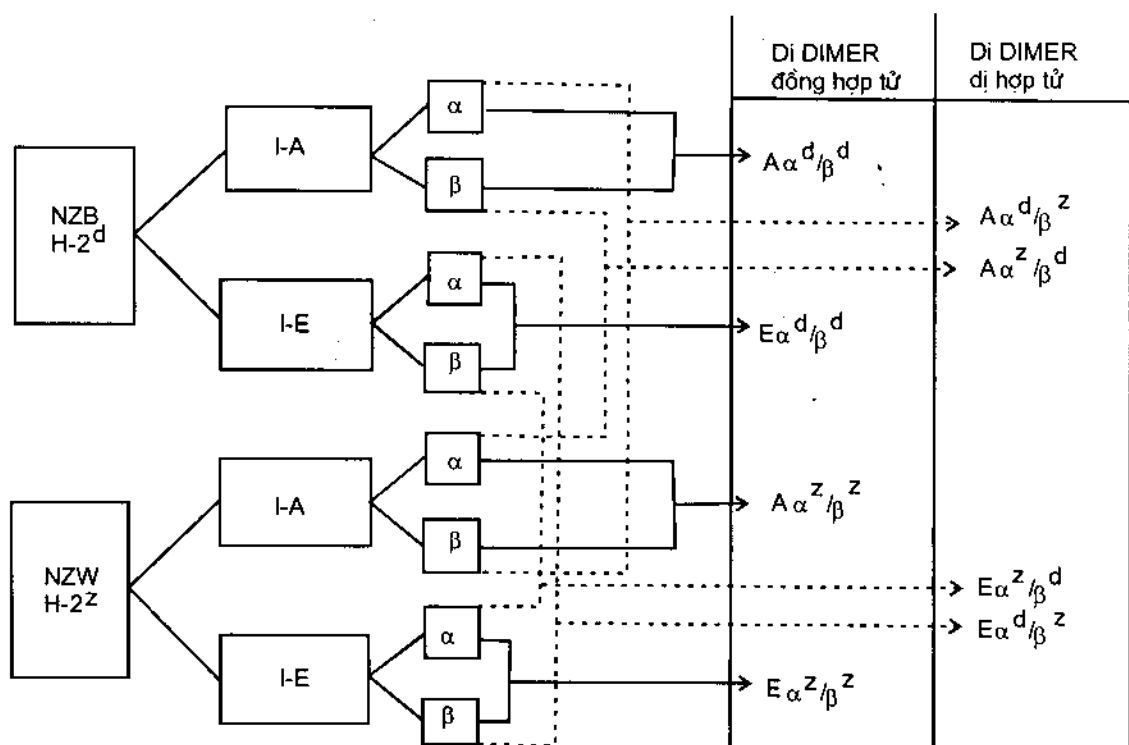
Đến nay, tính chất gia đình, bẩm sinh đã được thừa nhận chung.

2.4.2. Vai trò MHC lớp II

Tác dụng của MHC cũng được nêu, với nhiều bằng chứng cho thấy liên quan với tự miễn. Bệnh nhân viêm khớp dạng thấp hay có MHC là- DW4 và- DR4, còn lupus ban đỏ là -DR2,- DR3... vân vân.

Trong thực nghiệm, đã tạo được nhiều chủng chuột tự phát mắc bệnh tự miễn và có thể chết vì bệnh ấy, chẳng hạn viêm khớp, lupus ban đỏ (chuột), viêm tuyến giáp (gà).

Chuột đen NZB (New Zeland Black) vốn bị thiếu máu tự miễn do tan huyết, nếu được lai với chuột trắng NZW (White) thì thế hệ F1 mắc lupus ban đỏ thể hiện ở thân. Điều đó nói lên sự liên quan gen học giữa các bệnh tự miễn, đồng thời cũng cho thấy MHC II nếu là dị hợp tử thì dễ dàng trình diện tự kháng nguyên để sinh ra tự miễn. Các công trình lai ngang hoặc lai ngược hai dòng chuột trên cho phép kết luận có ít nhất 3 gen quyết định sự biểu lộ bệnh.



Hình XV.1. Các khả năng phối hợp (đồng dị hợp tử) của 2 chuỗi dị dimer ab (MHC lớp II) trong chuột lai (NZB x NZW) F1

2.5. CÁC TÁC NHÂN KHÁC

Có vai trò làm bệnh tự miễn dễ xuất hiện hay chậm xuất hiện, nặng hơn hoặc nhẹ hơn, nghĩa là có vai trò thứ phát.

2.5.1. Vai trò của môi trường và dinh dưỡng

Đã được đề cập từ lâu và phát hiện gần đây càng thêm minh chứng (1993): bệnh nhân mắc bệnh đái đường tự miễn hầu hết có trong máu một kháng thể chống lại một peptid thuộc albumin bò, đồng thời có các tế bào T phản ứng đặc hiệu với peptid trên, giúp giải thích tác dụng thúc đẩy bệnh của chế độ ăn sữa bò.

2.5.2. Vai trò của các loại thuốc

Nhiều loại thuốc có vai trò đã được khẳng định trong cơ chế gây bệnh tự miễn (xem quá mẫn) hoặc thúc đẩy sự xuất hiện bệnh. Bệnh tự miễn gây giảm các dòng tế bào máu có thể liên quan với các thuốc alpha - metyl - dopa, glafenin, phenacetin, quinin, sunfamid, amidopurin...; có thể gây bệnh pemphigut như D - penicilinamin... Một cơ chế là thuốc làm biến đổi tự kháng nguyên hoặc đóng vai trò hapten kết hợp với một protein của cơ thể kích thích sự miễn dịch.

2.5.3. Vai trò của tia xạ, tia tử ngoại

Thực nghiệm cho thấy tia tử ngoại kích thích tế bào Langerhans ở da tiết nhiều IL-1 làm cho kháng nguyên nhân biểu lộ ở màng tế bào và làm tổn thương ADN trong nhân (ở vị trí cytosine/thymin là những nucleotid sinh miễn dịch mạnh). Từ đó, dễ xuất hiện kháng thể kháng nhân.

2.5.4. Vai trò của virus, vi khuẩn

Virus, vi khuẩn có vai trò phổ biến và rất lớn trong phát bệnh tự miễn. Từ rất lâu, người ta đã dùng Mycobacterium tuberculosis để gây viêm khớp thực nghiệm cho chuột. Gần đây người ta thấy nhiều bệnh tự miễn ở người có liên quan đến nhiễm virus Rubella bẩm sinh và các virus khác. Chẳng hạn viêm đa khớp dạng thấp thường xảy ra đồng thời với nhiễm (hoặc tái nhiễm) Rubella, Parvovirus, virus Epstein-Barr (EBV). Người ta đã thấy hiện tượng tăng tổng hợp kháng nguyên nhân (ở các tế bào B nhiễm EBV) có cấu trúc giống kháng nguyên ở bao khớp, hoặc giống kháng nguyên EBV và một số kháng nguyên MHC lớp II. Nhiều trường hợp bệnh tự miễn khởi phát vì kháng nguyên virus tương tự (giả mao) các tự kháng nguyên.

2.5.5. Vai trò của hormon

Hormon cũng được đề cập từ lâu, khi thấy tỷ lệ phụ nữ mắc bệnh tự miễn gấp 2 - 10 lần nam giới (tùy bệnh). Khi có thai, bệnh viêm đa khớp thường tiến triển chậm, hoặc thoái lui, ngược lại có thai làm lupus ban đỏ nặng lên nhiều. Người ta hiếm gặp hoặc chỉ gặp thể nhẹ lupus ban đỏ trước đây thì và sau mãn kinh. Tất cả điều đó nói lên vai trò của hormon oestrogen. Ngược lại, trong thực nghiệm và trên lâm sàng, khi cắt bỏ buồng trứng hoặc tiêm androgen sẽ làm giảm nhẹ bệnh lý ở phụ nữ (hoặc con vật cái), còn tiêm oestrogen sẽ làm bệnh nặng thêm ở cả nam giới.

2.6. CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA TỔN THƯƠNG

Chỉ khi tự kháng thể (hoặc tế bào T tự phản ứng) gây ra những rối loạn bệnh lý và khi loại trừ chúng thì mất hoặc giảm các rối loạn đó, người ta mới coi đó là bệnh lý tự miễn.

Cơ chế tổn thương tế bào, mô, hoặc cơ quan trong bệnh tự miễn về cơ bản cũng giống như cơ chế tổn thương trong quá mẫn. Tuy nhiên, người ta chưa gặp bệnh tự miễn do IgE. Có lẽ IgE chỉ chống kháng nguyên ngoại lai. Kháng thể trong tự miễn đa số trường hợp là IgM.

2.6.1. Cơ chế thứ nhất

Cơ chế đầu tiên là kháng thể trực tiếp tấn công các tế bào mang tự kháng nguyên đặc hiệu, chẳng hạn trong bệnh tự miễn tan huỷ hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu. Ở đây có vai trò quan trọng của bổ thể. Các trường hợp tương tự như hội chứng Goodpasture có kháng thể chống màng cơ bản của phổi và thận, bệnh viêm giáp trạng Hashimoto, nhiễm độc giáp (kháng thể chống thụ thể TSH), thiếu máu ác tính tự miễn (kháng thể chống yếu tố nội)...

2.6.2. Cơ chế thứ hai

Cơ chế thứ hai là sự lắng đọng của phức hợp miễn dịch, cũng như trong lupus ban đỏ.

Đáng lưu ý là một khi mô đã bị tổn thương do phức hợp miễn dịch thì càng tạo điều kiện để phức hợp miễn dịch tiếp tục lắng đọng thêm.

2.6.3. Cơ chế do tế bào T

Tế bào T chống lại các tự kháng nguyên cũng gặp ở nhiều bệnh tự miễn. chúng hoạt động riêng rẽ hoặc kết hợp với kháng thể. Có thể kể ra một số ví dụ sau:

- Viêm teo dạ dày (dẫn đến thiếu máu do thiếu vitamin B12).
- Viêm gan mạn tự miễn.
- Viêm tuyến giáp Hashimoto.
- Viêm não tự miễn thực nghiệm, vô tình trùng thực nghiệm vân vân.

2.6.4. Cơ chế khuếch đại

Sự khuếch đại các tổn thương trong bệnh tự miễn cũng tương tự như trong quá mẫn. Tổn thương nguyên phát do kháng thể, phức hợp miễn dịch hay tế bào T tự phản ứng có thể được mở rộng bằng vai trò bổ thể, các enzyme hủy hoại của bạch cầu đa nhân, các lymphokin. Người ta thấy IL-1, IL-6 và TNF- α có tác dụng gây tổn thương rất mạnh trong viêm đa khớp dạng thấp.

2.7. SO SÁNH BỆNH TỰ MIỄN CƠ QUAN VÀ BỆNH TỰ MIỄN HỆ THỐNG

2.7.1. Giống nhau

Bên cạnh tự kháng thể (hoặc tế bào T tự miễn) gây tổn thương vẫn có những tự kháng thể khác, phản ứng với các thành phần khác của cơ thể (không gây tổn thương).

- Kháng thể có thể xuất hiện trong mỗi lớp Ig chính (đa số là M hoặc G).
- Phụ nữ mắc bệnh với tỷ lệ cao hơn hẳn nam giới.

- Quá trình bệnh không phải luôn luôn tăng, mà có giảm, nghĩa là thường diễn biến theo đợt.

- Liên quan rõ rệt với HLA (MHC), gia đình, di truyền.

- Các test kháng thể có giá trị chẩn đoán, nhưng không nhất thiết có giá trị tiên lượng.

- Một số động vật bị bệnh tự phát: tức là được “chương trình hóa” theo gen.

2.7.2. So sánh sự khác nhau giữa bệnh tự miễn cơ quan và bệnh tự miễn hệ thống

Bảng XV.2

Bệnh cơ quan (ví dụ: viêm giáp, viêm dạ dày, suy thượng thận)	Bệnh hệ thống (ví dụ: lupus ban đỏ)
- Kháng nguyên có nồng độ thấp. - Kháng thể và tổn thương đặc hiệu cơ quan - Có sự chống chéo về lâm sàng và huyết thanh học (ví dụ: viêm giáp - viêm dạ dày -suy thượng thận) - Gia đình có xu hướng mắc bệnh đặc hiệu cơ quan - Tổn thương mô thường do kháng thể và tế bào T - Điều trị: chủ yếu là kiểm soát và khắc phục rối loạn chuyển hóa - Xu hướng: ung thư cơ quan - Thí nghiệm tiêm tự kháng nguyên trộn với tá chất Freund gây được tự kháng thể ở động vật bình thường - Gây được bệnh thực nghiệm bằng kháng nguyên trộn với tá chất Freund	- Kháng nguyên có nồng độ cao . - Kháng thể và tổn thương không đặc hiệu cơ quan - Chống chéo với các bệnh hệ thống (viêm khớp dạng thấp - viêm mô liên kết...) - Gia đình có xu hướng mắc bệnh viêm mô liên kết - Tổn thương thường do phức hợp miễn dịch - Điều trị chủ yếu là ức chế tạo kháng thể, chống viêm - Xu hướng: bệnh ác tính hệ thống lympho và hệ thống lưới - Thí nghiệm cũng như vậy nhưng không tạo kháng thể tương ứng - Gây và chọn lọc được các chủng động vật tự phát bệnh

3. MỘT SỐ BỆNH TỰ MIỄN

Số bệnh được xếp vào nhóm tự miễn có thể nhiều chục, hoặc hàng trăm - tùy theo quan niệm và tiêu chuẩn đặt ra.

** Với những tiêu chuẩn quan trọng nhất, như :*

- Có kháng thể tự miễn hoặc có tế bào T tự phản ứng, chống lại chính các tế bào và các kháng nguyên của cơ thể mình.

- Tự kháng thể hoặc tế bào T tự phản ứng nói trên, phải có vai trò gây được tổn thương cho mô đích, tế bào đích đặc trưng cho từng bệnh.

** Và với những tiêu chuẩn khác, như :*

- Có các kháng thể tự miễn “kèm theo”, chống những mô khác, tế bào khác “ngoài đích”, mà không có vai trò gây tổn thương rõ rệt nào ở chính bệnh nhân.

- Có thể có các bệnh tự miễn khác kèm theo bệnh chính, nhẹ hơn hoặc rất nhẹ.

- Thân nhân cùng huyết thống cũng có thể có những liên quan : cũng có bệnh tự miễn (cùng loại hay khác loại); hoặc cũng có kháng thể tự miễn, dù không thể hiện bệnh. .

- Tỷ lệ bệnh cao rõ rệt ở nữ so với nam.

- Có tần suất cao đối với một vài nhóm HLA nhất định

- Các thuốc ức chế miễn dịch thường có tác dụng tốt ở nhiều mức độ ...

Từ cơ sở đó, người ta xếp nhiều bệnh vào nhóm tự miễn, với các tiêu chuẩn ít hay nhiều điển hình.

Trong các cách phân loại, người ta hay chia bệnh tự miễn thành hai nhóm lớn:

- **Bệnh hệ thống:** trong đó, kháng thể (hoặc tế bào T phản ứng) chống lại một mô, chống lại các kháng nguyên mô mà không chống lại một cơ quan . Do vậy, tùy trường hợp, bệnh thể hiện ở nhiều cơ quan khác nhau, với điều kiện các cơ quan đó phải chứa kháng nguyên đích. Bệnh lupus ban đỏ rải rác được coi là điển hình cho nhóm này, với yếu tố bị chống là các kháng nguyên của nhân tế bào. và bệnh thể hiện ở thận, khớp, da, gan, phổi...

- **Bệnh cơ quan:** kháng thể chống lại các kháng nguyên ít nhiều đặc hiệu cho một cơ quan nhất định. Tuy nhiên, một cơ quan có thể bị nhiều bệnh tự miễn, với các kháng thể tự miễn khác nhau. Chẳng hạn, trong bệnh tự miễn tuyến giáp, bệnh tan huyết tự miễn...

3.1. BỆNH TỰ MIỄN HỆ THỐNG

3.1.1. Bệnh lupus ban đỏ rải rác

Còn gọi là bệnh lupus ban đỏ hệ thống. Nó được coi là bệnh điển hình của tự miễn hệ thống nói riêng. Kháng thể chống nhân tế bào được phát hiện ở gần 100% bệnh nhân; tuy nhiên, có nhiều loại kháng thể chống lại các thành phần khác nhau của nhân tế bào. Hầu hết kháng thể được phát hiện bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang.

** Kháng thể: gồm nhiều loại*

- Loại chống desoxyribonucleoprotein, biểu hiện bằng ảnh huỳnh quang đồng nhất phủ lên toàn bộ nhân tế bào. Hiệu giá cao rất có giá trị chẩn đoán và tiên lượng; nó hạ thấp khi bệnh thoái lui.

- Loại chống phân tử ADN xoắn kép biểu hiện bằng một mẫu phát huỳnh quang hình vòng và được coi là đặc hiệu nhất cho lupus

- Loại chống các thành phần khác trong nhân biểu hiện bằng sự phát quang lốm đốm. Tính đặc hiệu không cao lắm trong lupus xếp theo thứ tự giảm dần là :

+ Kháng nguyên Smith (viết tắt Sn), chưa thật rõ bản chất.

+ Kháng nguyên protein ribonuclear, bị tự kháng thể chống trong nhiều bệnh tự miễn khác nữa như xơ cứng bì, nhiễm collagen...

+ Kháng nguyên Ro (do Robert phát hiện) là một kháng nguyên hòa tan.

+ Kháng nguyên La (do Lane phát hiện), cũng là một kháng nguyên hoà tan.

Cả hai còn có mặt trong các bệnh tự miễn khác, nên ít có tính đặc hiệu.

-Loại chống hạch nhân, chống màng nhân: có mặt cả trong xơ cứng bì.

- Ngoài ra, còn thấy nhiều loại tự kháng thể khác, nhưng chưa rõ vai trò của chúng trong lupus ban đỏ .

** Yếu tố cảm ứng:*

Đó là những yếu tố ngoại cảnh làm bệnh xuất hiện sớm hoặc diễn biến nhanh. Có thể gặp: khí hậu, môi trường, hóa chất, stress... Đặc biệt đã thống kê được hàng chục loại hóa chất và thuốc có vai trò cảm ứng bệnh.

** Bệnh nguyên, bệnh sinh*

- Ở dòng chuột tự phát sinh bệnh này, cũng có giảm rõ rệt tỷ lệ các tế bào T ức chế và tăng tỷ lệ lympho B, giống như ở người. Nó minh họa cho một giả thuyết nói bệnh tự miễn có một cơ chế là các clon tế bào chống tự kháng nguyên vốn bị Ts ức chế, nay được giải phóng.

- Yếu tố di truyền thể hiện khi so sánh tỷ lệ có kháng thể tự miễn nói chung cũng như kháng thể chống nhân nói riêng ở nhóm thân nhân bệnh nhân với nhóm chứng; hoặc khi phát hiện một tỷ lệ cao rõ rệt nhóm HLA-DR2 và - DR3 ở các bệnh nhân.

- Bệnh chủ yếu rơi vào nữ giới; sự hoạt động của buồng trứng làm cho bệnh nặng lên rõ rệt: tuổi sinh đẻ nhất là khi mang thai, sau đẻ...

- Tổn thương của bệnh có cơ chế chung của miễn dịch bệnh lý trong lupus ban đỏ nó thuộc cơ chế thứ 2, tức là do phức hợp miễn dịch. Phức hợp này đặc biệt có ái tính với thận, nhưng vẫn có thể lắng đọng ở nhiều nơi khác như khớp, da, máu, tiêu hóa, gan, thần kinh, hô hấp, mặc dù với tỷ lệ thấp hơn. Sự hoạt hóa bổ thể và sự phóng thích các hoạt chất của bạch cầu trung tính là tác nhân gây tổn thương chủ yếu. Triệu chứng lâm sàng thể hiện nơi (cơ quan) bị bệnh và mức độ tổn thương.

3.1.2. Viêm khớp dạng thấp

Gọi như trên và ban đầu thấy bệnh biểu hiện tương tự một thấp khớp (vốn có cơ chế dị ứng). Ngày nay đã có đủ tiêu chuẩn để phân biệt rõ ràng hai bệnh này: thấp và dạng thấp.

Bệnh thể hiện bằng viêm mạn tính, gây đau, tái phát ở các khớp, dần dần thoái hóa và biến dạng khớp. Thường bắt đầu từ tuổi trên 30, với tỷ lệ nữ cao gấp 3-4 lần nam và tiến triển mạnh nhất ở giai đoạn buồng trứng còn hoạt động.

* *Kháng thể*: đặc trưng cho bệnh này là một IgM chống lại loại kháng thể IgG của bản thân mà lúc đầu gọi là “yếu tố dạng thấp”. Trong “yếu tố dạng thấp” cũng gặp cả một số IgM 7S, IgA hay IgG 7S. Ngoài ra còn gặp cả kháng thể kháng nhân, nhưng chưa thấy nó có vai trò bệnh sinh nào. Đáng chú ý là ở một số người bình thường (nhất là người có quan hệ gia đình với bệnh nhân) cũng có các loại kháng thể nói trên, mặc dù hiệu giá nói chung là thấp.

* Một phần quan trọng yếu tố dạng thấp được các tế bào B trong ổ khớp sản xuất ra, tạo thành phức hợp miễn dịch lắng đọng tại chỗ, gây tổn thương cho khớp theo cơ chế thứ 2 do hậu quả của hoạt hóa bổ thể và thực bào. Trong các đợt tiến triển, có thể thấy nồng độ bổ thể giảm ở máu, nhất là trong dịch khớp.

* *Di truyền* biểu hiện qua tần suất HLA-DR4 rất cao, và tỷ lệ cao rõ rệt về các bệnh tự miễn, các tự kháng thể ở thân nhân cùng huyết thống với người bệnh (so với nhóm chứng).

* *Điều trị* cũng như với lupus ban đỏ và các bệnh tự miễn khác, chủ yếu là chống viêm, chống hoạt hóa miễn dịch, bên cạnh chữa triệu chứng.

* *Hội chứng Felty*: một bệnh viêm khớp được coi là trung gian giữa viêm khớp dạng thấp và lupus ban đỏ, đặc trưng là:

- + 95% bệnh nhân thuộc HLA-DR4,
- + Yếu tố dạng thấp có hiệu giá rất cao
- + Đa số bệnh nhân có kháng thể kháng nhân.
- + Bệnh không chỉ biểu hiện tại khớp, mà cả ngoài khớp.

3.1.3. Viêm khớp dạng thấp thiếu nhi

Bệnh nhân thường dưới 16 tuổi, nếu là thể cấp diễn thì có sốt cao, sưng hạch, to lách..., nhưng triệu chứng viêm khớp thì không nổi bật, tỷ lệ bệnh nhân khoảng 1/5. Một thể khác chiếm tỷ lệ 2/5 gồm viêm đa khớp (từ 5), đa số là nữ. Cuối cùng là thể viêm ít khớp (4 trở xuống), ít tuổi (6 trở xuống) nữ vẫn chiếm đa số và diễn biến thường là nặng hơn rõ rệt. Trong máu có kháng thể kháng nhân (ở 10 - 20% bệnh nhân), có yếu tố dạng thấp (tới 65% bệnh nhân) và có phức hợp miễn dịch.

3.1.4. Hội chứng Gougerot - Sjogren

Gồm hai thể: tiên phát, nếu hội chứng này là đơn độc và thứ phát, nếu nó đi kèm viêm khớp dạng thấp hoặc lupus ban đỏ, trong đó hai bệnh sau tỏ ra nổi bật hơn.

Mô đích bị cơ chế tự miễn chống lại trong hội chứng Gougerot - Sjogren là các tuyến ngoại tiết của cơ thể, do vậy triệu chứng hay gặp nhất và nổi rõ là khô miệng và khô mắt vì tuyến nước bọt và nước mắt bị tổn thương. Ngoài ra, hội chứng khô và thiếu tiết còn có thể gặp ở mọi nơi khác trong cơ thể: dạ dày, đường hô hấp, các niêm mạc khác (âm đạo, tiết niệu), tụy, da...

Kháng thể:

- Có tăng gama - globulin trong máu.
- Có kháng thể kháng nhân ở trên 60% trường hợp, dù không bị lupus.
- Có yếu tố dạng thấp ở 90% trường hợp, kể cả nguyên phát.

Đặc trưng là có kháng thể chống ống tuyến nước bọt, nhất là về mô bệnh học có sự thâm nhiễm lympho bào vào tuyến, đồng thời có tiết chất beta 2 - micro - globulin (một thành phần đặc trưng của tế bào tuyến) ra nước bọt.

3.1.5. Xơ cứng bì hệ thống

Thành phần bị cơ chế tự miễn chống lại là tế bào nội mạc mạch máu, từ đó gây rối loạn chức năng các nguyên bào sợi (fibroblast) của mô liên kết, mà kết quả là làm cho nó tăng cường sản xuất chất collagen, do vậy bệnh còn được xếp vào nhóm nhiễm collagen (collagenosis). Bệnh biểu hiện chủ yếu ở da và hệ mạch với sự phát triển lan tỏa của chất collagen trong mô bệnh. Bệnh xuất hiện ở tuổi đã trưởng thành, trong đó tỷ lệ nữ gấp 3 lần nam giới.

** Các thể:*

- Thể tiến triển chậm, mạn tính.
- Thể tiến triển nhanh, có thể dẫn tới tử vong.

- Thể tương đối nhanh: có biểu hiện xơ cứng da ở nhiều vị trí rải rác và các tổn thương mạch máu. Nếu chỉ biểu hiện riêng ở da thì có tên là hội chứng CREST (đó là viết tắt của 5 triệu chứng, gồm C = calcinose, tức nhiễm calci, calci hóa; R = hội chứng Raynaud; E = esophageal hypomotility, tức giảm co bóp thực quản; S - sclerodacty, tức xơ hóa ngón tay; và T - Telangiectasia, tức giãn mạch).

- Thể khu trú có tổn thương không lan rộng, nhẹ.

Nhiều yếu tố làm bệnh sớm xuất hiện hoặc tiến triển nhanh hơn đã được các nhà lâm sàng thống kê (nghề nghiệp, hóa chất, thuốc, sau ghép cơ quan...).

** Kháng thể*

Trong máu có kháng thể kháng nhân, chủ yếu là loại kháng thể chống kháng nguyên nhân hòa tan, chống hạch nhân, trung thể hoặc chống kháng nguyên Scl - 70. Giá trị lâm sàng của các kháng thể này rất khác nhau. Có thứ giúp phán đoán chiều hướng phát triển bệnh (kháng thể chống lại kháng nguyên chiết xuất và tinh chế được, gặp ở 40 - 90% bệnh nhân); có thứ giúp khẳng định bệnh (nếu có kháng thể chống hạch nhân), hoặc đặc trưng cho hội chứng CREST như kháng thể chống trung thể, chống Scl - 70...

* *Bệnh sinh*: chưa thật rõ. Người ta cho rằng tổn thương tế bào nội mạc mạch kéo dài đã dẫn đến kích thích các tế bào xơ non khiến nó sản xuất nhiều collagen, đẩy nhanh quá trình xơ hóa da và các mô khác.

3.1.6. Một số bệnh hệ thống khác

- Viêm cân: được xem là một thể khác của xơ cứng bì mà vị trí tổn thương là các lá cân, có thêm triệu chứng tăng bạch cầu ưa acid trong máu.

- Viêm đa cơ (polymyosite)
- Viêm bì cơ (dermo-myosite).

Cả hai có đặc trưng là có kháng thể kháng nhân (ở 32% người bệnh) mà kháng nguyên có tên PM-1; có thâm nhiễm lympho bào vào các mô tổn thương (cơ, da); có lắng đọng IgM, IgG và bổ thể ở vách mạch máu của mô tổn thương; tuổi phát bệnh hay gặp là trên 40, hoặc 50, trong đó nữ có thể gấp 2 - 3 lần nam, tùy thống kê.

3.2. BỆNH TỰ MIỄN CƠ QUAN

Đa số bệnh tự miễn tập trung vào nhóm này, từ thể rất điển hình đến những bệnh còn tranh cãi về xếp loại.

3.2.1. Bệnh tự miễn của máu

* *Thiếu máu tự miễn do tan hồng cầu*

Biểu hiện chung là thiếu máu do hủy hồng cầu trong cơ thể do kháng thể tự miễn chống hồng cầu. Những khác biệt giữa các thể là cấp tính hay mạn tính, hồng cầu hủy trong lòng mạch hay ở ngoài (ở lách, gan, mô liên võng) và kháng thể là loại phản ứng ở nhiệt độ thấp (4°) hay cao (trên 30°) - và do đó có tên là kháng thể “lạnh”, hay kháng thể “nóng”, được phát hiện bằng các test Coombs khác nhau.

Cách phân loại khác: tan huyết tự miễn nguyên phát (khi không tìm được tác nhân cảm ứng) và tan huyết thứ phát (nếu là do cảm ứng với nhiễm khuẩn, ung thư, hay do các loại thuốc và hóa chất). Cố nhiên phải loại trừ trường hợp thuốc và hóa chất trực tiếp hủy hồng cầu hoặc đóng vai trò kháng nguyên hay hapten.

* *Giảm tiểu cầu tự miễn*

Kháng thể phát hiện được là IgG và IgM, khi bám lên bề mặt tiểu cầu nó có thể gây ngưng kết và làm tan tiểu cầu thông qua sự hoạt hóa bổ thể, nhưng cơ chế chủ yếu là tiểu cầu sau khi bị kháng thể kết hợp thì bị bắt giữ và bị thực bào ở lách; do vậy một biện pháp điều trị là cắt lách. Trường hợp cả gan cũng tham gia hủy tiểu cầu thì bệnh thuộc thể nặng hơn, cắt lách rất ít kết quả.

Bệnh biểu hiện bằng giảm số lượng tiểu cầu trong máu, tiến tới các nốt xuất huyết (purpura). Cũng có trường hợp giảm tiểu cầu do thuốc cảm ứng mà không phải thuốc trực tiếp hủy tiểu cầu hoặc đóng vai trò một hapten.

* *Giảm bạch cầu do kháng thể tự miễn* cũng đã được phát hiện, với kháng thể chống bạch cầu. Tuy nhiên, trên thực tế ít gặp giảm bạch cầu tự miễn đơn thuần mà đa số trường hợp là kết hợp với giảm hồng cầu, tiểu cầu.

Dưới đây là một số bệnh tự miễn chủ yếu của hệ nội tiết:

Tên bệnh	Tự kháng thể
Viêm tuyến giáp Hashimoto	Chống thyroglobulin
Viêm giáp sau đẻ	Chống microsom
Grave thể cường giáp	Như trên
Grave thể mắt và da	Kích thích giáp chưa xác định
Tiểu đường phụ thuộc insulin	Chống tế bào beta đảo tụy
Tiểu đường kháng insulin	Chống thụ thể của insulin
Addison	Chống tế bào vỏ thượng thận
Thiếu năng cận giáp	Chống tế bào cận giáp
Viêm tinh hoàn	?

* Bệnh Hashimoto

Bệnh phổ biến có thể chiếm 1 - 2% các trường hợp mổ tử thi (ở Mỹ), trong đó có nhiều thể nhẹ, xuất hiện muộn, tỷ lệ nữ mắc bệnh nhiều gấp 4 lần nam. Tính chất di truyền khá rõ, mặc dù chưa thấy liên quan chặt chẽ với nhóm HLA nào.

- Nếu tuyến phát triển theo chiều hướng xơ hóa thì bướu và sự nhược năng tuyến sẽ xuất hiện trong quá trình bệnh sinh. Kèm theo là nồng độ hormon kích thích giáp (TSH từ tuyến yên) cũng tăng cao trong máu.

- Nếu là thể tăng sinh tế bào thì triệu chứng cường năng có thể phát triển đến mức gây độc cho cơ thể, trường hợp này có tên là Hashimoto gây độc (hashitoxicose).

Về miễn dịch, có sự thâm nhiễm của bạch cầu đại thực bào (chiếm 1/4 tế bào), lympho bào B (chiếm 1/3); còn ở máu có kháng thể chống thyroglobulin và cả kháng thể chống microsom. Bên cạnh đó, có thể gặp các tự kháng thể khác không liên quan tuyến giáp. Mặt khác, kháng thể chống thyroglobulin và chống microsom có thể gặp phổ biến ở thân nhân bệnh nhân và ở 5% trong nhóm chứng, nhưng hiệu giá thấp và không có vai trò gây bệnh. Người ta đã chứng minh được vai trò gây độc của các kháng thể và lympho bào T ở thí nghiệm in vitro, nhưng không liên quan chặt chẽ với mức độ gây tổn thương tuyến giáp in vivo. Kháng thể từ mẹ có thể qua nhau thai sang con, nhưng không gây độc cho tuyến giáp của thai.

** Bệnh Grave*

Bệnh cũng biểu hiện ở tuyến giáp nhưng luôn luôn đưa lại hậu quả cường giáp, với bướu cổ lan tỏa và nồng độ thyroxin cao trong máu. Nữ mắc bệnh nhiều hơn nam, đến mức có thể đạt 0,4% trong quần thể dân chúng. Nhóm HLA - DRS và HLA - B8 chiếm tỷ lệ cao trong số bệnh nhân.

Trong huyết thanh đã phát hiện được nhóm kháng thể có tác dụng kích thích sự sinh sản các tế bào tuyến, do vậy nó mang tên chung là TSI (viết tắt của thyroid stimulating immunoglobulin = kháng thể kích thích giáp). Theo phân loại đây là bệnh ưu năng “tại tuyến” vì nồng độ hormon kích thích giáp (TSH từ tuyến yên) không tăng mà thay vào đó là chất LATS (Long Acting Thyroid Stimulator) - một kháng thể trong nhóm TSI. Tuy nhiên, không nhất thiết LATS có nồng độ cao thì bệnh sẽ nặng hơn mà có thể ngược lại.

Ngoài ra, còn phát hiện ở xấp xỉ 100% bệnh nhân có kháng thể chống thyroglobulin và khoảng 70% có kháng thể chống microsom, chưa kể số có kháng thể chống insulin, glucagon...

Một tỷ lệ cao bệnh nhân có triệu chứng lồi mắt cũng được cho là có cơ chế tự miễn dịch.

** Tiểu đường tự miễn*

Đây là bệnh tiểu đường nhóm I phụ thuộc insulin, phát sinh ở các bệnh nhân trẻ, có liên quan tới nhóm HLA - DR3 và HLA - DR4.

Trong máu 70% bệnh nhân có thể tìm thấy kháng thể chống tế bào beta của đảo tụy. Kháng thể tự miễn này xuất hiện khá sớm (ngay từ khi chưa phát bệnh) và sau đó thì tỷ lệ dương tính ngày càng giảm: sau phát bệnh 10 năm tỷ lệ này chỉ còn khoảng 10%. Rất hiếm gặp kháng thể này ở nhóm người bình thường, nhưng có thể gặp với tỷ lệ 0,9% ở nhóm thân nhân của người bệnh.

* Một thể tiểu đường khác có tên tiểu đường kháng insulin, trong đó tụy tiết nhiều insulin nhưng hormon này không thực hiện được hoạt tính của mình vì các thụ thể của nó trên bề mặt các tế bào đã bị kháng thể tự miễn phong bế.

** Bệnh Addison - viêm thượng thận tự miễn*

Bệnh Addison mà hậu quả là suy thượng thận với sự có mặt của kháng thể chống lại các kháng nguyên của tế bào lớp cầu và lớp bó của vỏ thượng thận. Ngoài ra, cũng phát hiện cả các kháng thể chống microsom (ở 60% bệnh nhân). Tuy nhiên, các kháng thể vừa kể cũng có thể phát hiện ở 4 - 15% bệnh nhân nội tiết khác và ở 0,1% người bình thường. Bệnh liên quan với nhóm HLA - B8, HLA - DR3 và cũng hay gặp ở nữ hơn là ở nam giới. Cuối cùng, bệnh Addison cũng hay kết hợp với các suy giảm chức năng một số tuyến khác như sinh dục, cận giáp...

Bệnh Addison “vô căn”, hay “ngẫu phát” ở phụ nữ trước đây, nay cũng được xếp vào nhóm bệnh tự miễn vì đã phát hiện được tự kháng thể.

3.2.3. Bệnh tự miễn của một số cơ quan khác

** Tiêu hóa*

- Viêm tiêu hóa ngẫu phát: mạn tính, có loét, hay gặp ở đại tràng hơn là các đoạn ruột khác. Trong nhiều trường hợp đã tìm thấy trong máu có kháng thể chống chất nhầy và chống tế bào biểu mô của đại tràng (cơ chế chủ yếu là ADCC).

- Viêm teo dạ dày kèm thiếu máu ác tính: cũng là một viêm mạn tính trong nhiều trường hợp đã phát hiện được kháng thể chống tế bào viền của tuyến dạ dày và kháng thể chống yếu tố nội (là chất của niêm mạc dạ dày bảo vệ vitamin B12 trong thức ăn). Có ý kiến cho rằng viêm teo dạ dày nguyên phát là do vi khuẩn *Campylobacter* gây ra, còn sau đó là viêm thứ phát do cơ chế tự miễn.

- Viêm gan mạn tiến triển: còn gọi là viêm gan mạn tấn công, với hàm ý bệnh luôn luôn tiến triển theo đợt, xen giữa là các thời kỳ ổn định - đôi khi khá dài. Bệnh được xếp vào nhóm tự miễn vì hay kèm các bệnh tự miễn khác; gặp nhiều ở nữ hơn là ở nam; ở nhóm HLA có tần suất cao (HLA - B8); trong máu có tự kháng thể chống tế bào gan (đồng thời có thể có các kháng thể tự miễn khác: chống cơ trơn, chống nhân...); glucocorticoid và các thuốc ức chế miễn dịch khác có tác dụng tốt.

- Viêm gan u hạt; trong số bệnh nhân mắc bệnh này có 1/3 chưa rõ nguyên nhân, nay được coi là do cơ chế tự miễn vì thấy trong máu có nồng độ cao IgM và trong 90% trường hợp có tăng hiệu giá tự kháng thể chống ty lạp thể (mitochondria).

** Thần kinh - cơ*

- Nhược cơ nặng: đã phát hiện được kháng thể chống thụ thể của acetylcholin ở 90% bệnh nhân, do vậy đã giải thích được cơ chế gây nhược cơ trong bệnh này: acetylcholin không kết hợp được với thụ thể của mình làm cho sự dẫn truyền thần kinh tới cơ bị gián đoạn. Kháng thể từ mẹ sang thai cũng gây được nhược cơ (tạm thời) cho trẻ sơ sinh; mặt khác khi tiêm huyết thanh bệnh nhân cho chuột cũng gây được các triệu chứng của nhược cơ. Ngày nay người ta đã thành công trong gây mô hình thực nghiệm bệnh này theo cơ chế miễn dịch.

Tần suất HLA - DR3 và HLA - B8 ở nhóm bệnh nhân cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng. Đặc biệt, ở 70% bệnh nhân có bất thường ở tuyến ức, 25 - 40% bệnh nhân có tự kháng thể chống ADN và yếu tố dạng thấp, nhưng chưa rõ vai trò. Đã có những thí nghiệm chứng minh tuyến ức sản xuất một tự kháng nguyên có cấu trúc tương tự thụ thể acetylcholin.

Các cơ quan khác cũng có một số bệnh tự miễn, chẳng hạn, viêm mắt giao cảm một bên khi có chấn thương thủy tinh thể bên kia. Trường hợp viêm tinh hoàn cũng có cơ chế tương tự như vậy.

CHƯƠNG XVI

MIỄN DỊCH GHÉP

Ghép mô và cơ quan là một can thiệp sinh học nhân tạo, nhưng đó là một cách điều trị (tạm thời hoặc lâu dài) cho các trường hợp đã mất chức năng của một cơ quan hoặc một mô nào đó. Ghép giác mạc đã hồi phục khả năng nhìn cho hàng trăm ngàn bệnh nhân. Ghép da cũng thường xuyên được tiến hành cho các bệnh nhân bị bỏng. Từ năm 1960 ghép thận đã kéo dài được đời sống của nhiều người bị suy thận mạn tính. Ghép tủy xương được tiến hành khá rộng rãi để điều trị thiếu máu do suy tủy và cũng tỏ ra hữu hiệu cho một số trường hợp ung thư bạch cầu và nội chứng thiếu hụt miễn dịch. Ghép tủy xương cũng đang được đánh giá là một phương pháp để chỉnh lý một số bệnh di truyền nhất định. Trong những năm gần đây, ghép tim và gan đã trở thành phổ biến. Người ta đang tiến hành để ghép thành công phổi, tụy và các cơ quan khác. Ở Việt Nam, năm 1992 ghép thận lần đầu tiên đã được thực hiện.

1. CÁC PHƯƠNG PHÁP CỦA GHÉP MÔ VÀ CƠ QUAN

1.1. CÁC PHƯƠNG PHÁP

Có 4 phương pháp được phân loại dựa trên mối quan hệ di truyền giữa cơ thể nhận và cơ thể cho.

Thuật ngữ hiện thời	Thuật ngữ trước đây
Synograft	Isograft
Auograft	Homograft
Xenograft	Heterograft
Autograft	Autograft

1.1.1. Phương pháp synograft - “ghép cùng gen” hoặc “mô ghép cùng gen”

Nghĩa là mô ghép được trao đổi giữa hai cơ thể giống nhau hoàn toàn về di truyền (ví dụ: hai anh em sinh đôi cùng trứng hoặc các cơ thể động vật trong cùng dòng thuần khiết).

1.1.2. Phương pháp allograft - “ghép khác gen cùng loài” hoặc “mô ghép khác gen cùng loài”

Là ghép mô giữa hai cơ thể tuy cùng loài nhưng không giống nhau về di truyền. Trên thực tế lâm sàng hầu như tất cả các trường hợp ghép, mô ghép đều có nguồn gốc khác gen cùng loài.

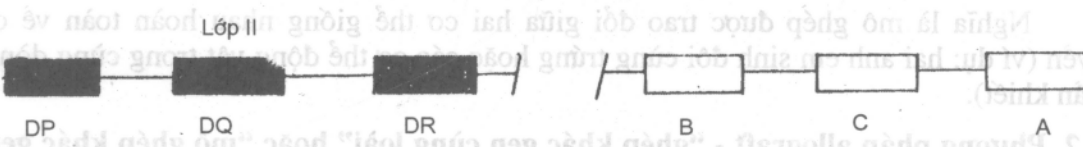
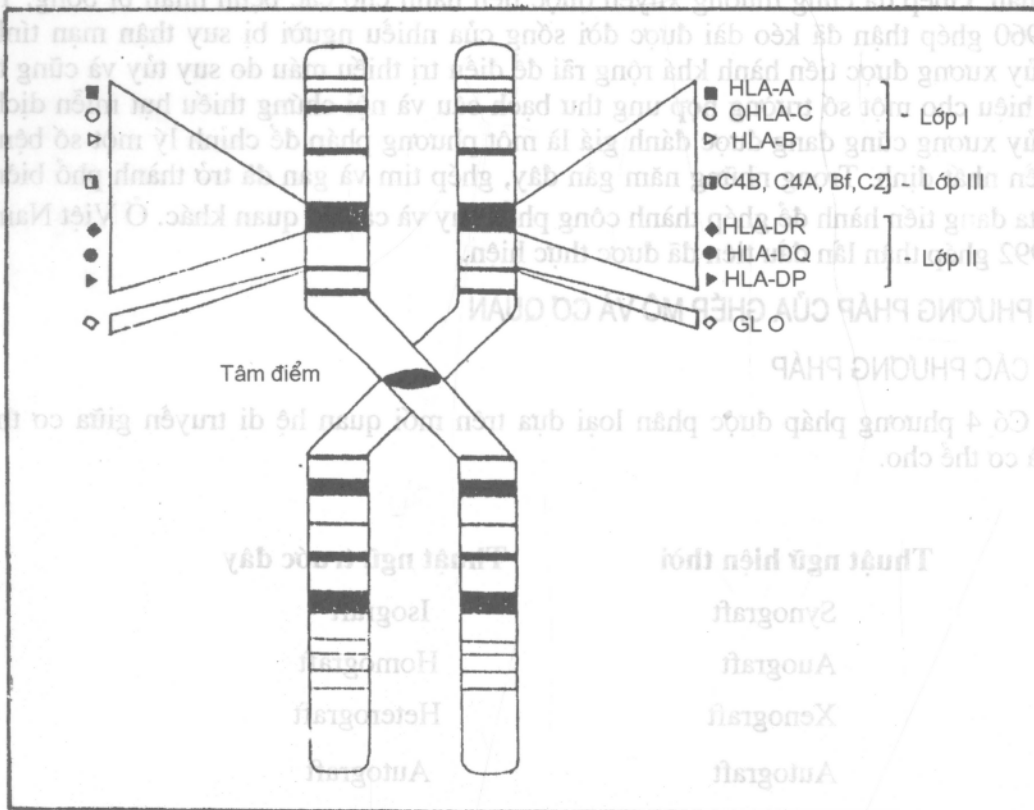
1.1.3. Phương pháp xenograft - “ghép khác loài” hoặc “mô ghép khác loài”

Là mô ghép được trao đổi giữa hai cơ thể thuộc hai loài khác nhau. Tuy rất hiếm, nhưng người ta thực hiện ghép tim và thận lấy từ động vật cho người.

1.1.4. Phương pháp autograft - “ghép tự thân” hoặc “mô ghép tự thân”

Là mô ghép lấy từ chỗ này ghép sang chỗ khác trên cùng cơ thể. Ở bệnh nhân bỏng, lấy da ở nơi lành để ghép vào nơi bị bỏng để kích thích sự lành vết thương.

1.2. CÁC KHÁNG NGUYÊN GHÉP

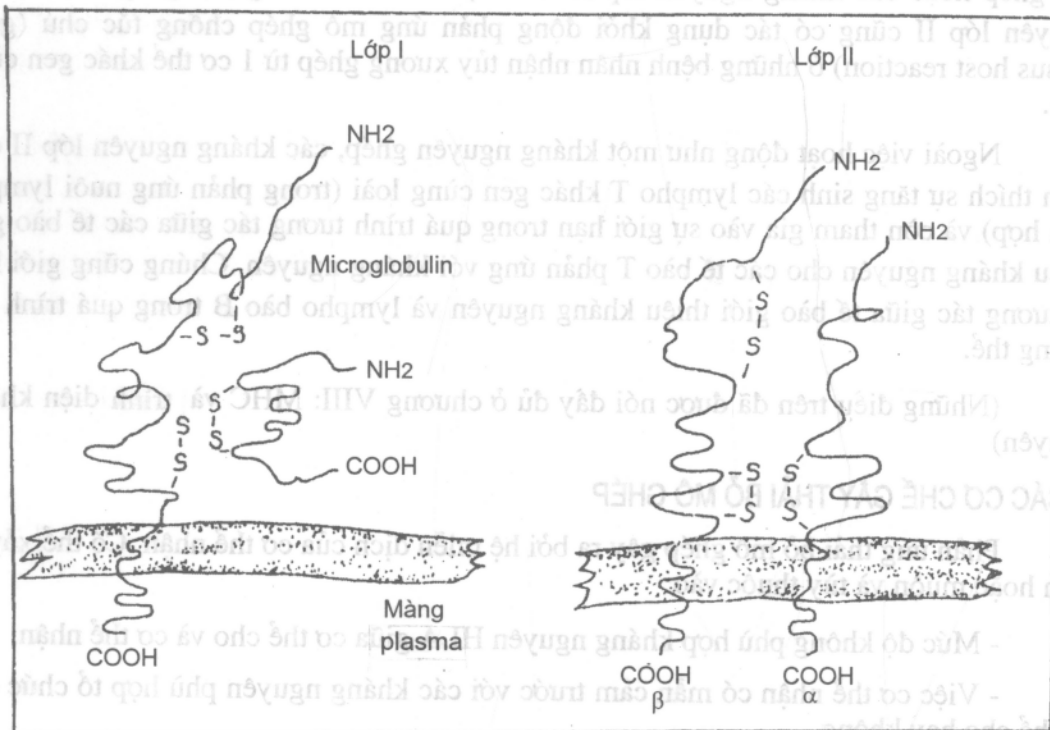


Hình XVI.1. Sự định vị các locus HLA trên nhiễm sắc thể 6

Các cơ thể bình thường khi nhận ghép đều có đáp ứng miễn dịch chống lại mô ghép. Việc mô ghép sống hoặc bị thải bỏ được quyết định bởi các protein do các gen

nằm trong phức hợp gen phù hợp mô chủ yếu (MHC) mã hoá - gọi là kháng nguyên ghép hoặc kháng nguyên phù hợp mô. Ở người, kháng nguyên phù hợp mô chủ yếu được gọi là hệ thống HLA (và ở chuột nhất là hệ thống H-2). Các gen kiểm soát hệ thống HLA được định vị trên nhiễm sắc thể 6 còn các gen H-2 nằm ở nhiễm sắc thể 17.

Các kháng nguyên trong hệ thống HLA cũng như hệ thống H-2 được chia thành 2 lớp: lớp I và lớp II.



Hình XVI.2. Sơ đồ cấu trúc HLA lớp I và HLA lớp II

1.2.1. Lớp I

Các kháng nguyên lớp I gồm hai chuỗi polypeptid (chuỗi α , chuỗi β 2 microglobulin) có mặt trên hầu hết các tế bào có nhân. Ở người, lớp I gồm HLA-A, HLA-B, HLA-C (và gần đây thêm HLA-E). Ở chuột nhất, lớp I gồm H-2K, H-2D, H-2L. Các kháng nguyên lớp I, hoạt động như những đơn vị nhận dạng, quyết định tính đặc hiệu trong việc tấn công bởi lympho bào T gây độc tế bào (Tc) chống các tế bào nhiễm virus, tế bào ung thư, tế bào khác alen cùng loài. Sự cần thiết giống nhau về di truyền của kháng nguyên lớp I giữa tế bào Tc và tế bào đích là một trong số ví dụ giới hạn do di truyền trong hợp tác tế bào của các đáp ứng miễn dịch.

1.2.2. Lớp II

Các kháng nguyên lớp II (cũng gồm 2 chuỗi polypeptid α và β được mã hóa bởi các gen nằm trong hệ thống gen HLA (vùng D) hoặc hệ thống gen H-2 (vùng 1). Các kháng nguyên lớp II chỉ có mặt ở các tế bào đáp ứng miễn dịch: tế bào giới thiệu kháng nguyên, lympho bào B, tế bào biểu mô trong tuyến ức, tế bào nội mạc và các lympho bào T hoạt hóa). Có rất nhiều bằng chứng cho thấy yếu tố kích thích gây ra hoạt hóa các đáp ứng của vật chủ thải bỏ mô ghép chính là các kháng nguyên lớp II có trong bản thân mô ghép hoặc các kháng nguyên lớp II trên bạch cầu lặn trong mô ghép. Các kháng nguyên lớp II cũng có tác dụng khởi động phản ứng mô ghép chống túc chủ (graft versus host reaction) ở những bệnh nhân nhận tủy xương ghép từ 1 cơ thể khác gen cùng loài.

Ngoài việc hoạt động như một kháng nguyên ghép, các kháng nguyên lớp II còn kích thích sự tăng sinh các lympho T khác gen cùng loài (trong phản ứng nuôi lympho hỗn hợp) và còn tham gia vào sự giới hạn trong quá trình tương tác giữa các tế bào giới thiệu kháng nguyên cho các tế bào T phản ứng với kháng nguyên. Chúng cũng giới hạn sự tương tác giữa tế bào giới thiệu kháng nguyên và lympho bào B trong quá trình tạo kháng thể.

(Những điều trên đã được nói đầy đủ ở chương VIII: MHC và trình diện kháng nguyên)

2. CÁC CƠ CHẾ GÂY THẢI BỎ MÔ GHEP

Phản ứng thải bỏ mô ghép gây ra bởi hệ miễn dịch của cơ thể nhận. Có thể xảy ra sớm hoặc muộn và tùy thuộc vào:

- Mức độ không phù hợp kháng nguyên HLA giữa cơ thể cho và cơ thể nhận.
- Việc cơ thể nhận có miễn cảm trước với các kháng nguyên phù hợp tổ chức của cơ thể cho hay không.
- Mức độ ức chế đáp ứng miễn dịch của cơ thể nhận (do sử dụng các biện pháp ức chế miễn dịch).

Tổn thương của mô ghép chủ yếu là tổn thương mạch máu, trong đó vai trò chính là tế bào nội mạc vì chúng vừa là tế bào miễn dịch, vừa là tế bào đích trong cơ chế thải ghép.

Với chức năng là tế bào miễn dịch, tế bào nội mạc mô ghép tập trung tế bào miễn dịch của người nhận đi vào mảnh ghép và trình diện kháng nguyên cho chúng nhận diện:

Trên tế bào nội mạc có các protein dính đặc hiệu trước hết là nhóm selectin có khả năng bám dính các bạch cầu làm cho chúng di chuyển chậm lại, làm tăng thời gian tiếp xúc giữa bạch cầu người nhận và tế bào nội mạc cơ quan ghép. Tiếp theo là các protein dính thuộc gia đình Ig: ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1 và LFA-1 gắn với các LFA-1, VLA-4 của bạch cầu làm tăng cường sự bám dính bền vững giữa bạch cầu và tế bào nội mạc. Kết quả là tế bào miễn dịch của vật chủ dính vào tế bào nội mạc của mô ghép

một cách bền vững. Mặt khác tác dụng của các cytokin như IL-8, IL-1, IL-2, TNF làm dẫn mạch, tăng tính thấm giúp các tế bào miễn dịch dễ di chuyển qua thành mạch vào lớp dưới nội mô.

Cũng như tế bào ĐTB và tế bào tua, tế bào nội mạc của mảnh ghép có khả năng giới thiệu kháng nguyên cho tế bào lympho T của người nhận, vì chúng có MHC-II, có protein dính và có thể tiết các IL-6, IL-1 làm tăng sinh lympho T.

Kết quả của sự tập trung tế bào miễn dịch và sự giới thiệu kháng nguyên của tế bào nội mạc đã gây nên đáp ứng miễn dịch của cơ thể nhận mà hậu quả là các kháng thể và tế bào Tc miễn cảm với kháng nguyên mô ghép đã đến tác động vào tế bào nội mạc như là tế bào đích gây ra sự tổn thương mạch máu trong quá trình thải ghép tối cấp, cấp và mạn.

Người ta phân ra ba loại phản ứng thải bỏ mô ghép dựa vào thời gian được tính từ lúc ghép cho đến khi có biểu hiện thải bỏ.

2.1. PHẢN ỨNG TỐI CẤP

Phản ứng tối cấp xuất hiện từ vài phút đến vài ngày sau khi ghép. Phản ứng tối cấp “tức thì” xảy ra do cơ thể nhận đã có sẵn kháng thể chống các kháng nguyên của cơ thể cho. Các kháng thể đó được tạo ra là do trước đó cơ thể đã nhận kháng nguyên ghép (như được truyền máu có bạch cầu mang các kháng nguyên MHC, do chứa đẻ hoặc đã có ghép lần trước). Một ví dụ của phản ứng tối cấp tức thì là trường hợp ghép thận hoặc tim từ cơ thể cho, có máu nhóm A và B sang cơ thể nhận có nhóm máu O (bình thường cơ thể nhận này đã sẵn có kháng thể kháng A và kháng B). Các cơ quan ghép bị loại bỏ nhanh đến nỗi chưa kịp có các mạch máu tân tạo. Bởi vậy rất cần thiết kiểm tra trước khi ghép xem cơ thể nhận có sẵn các kháng thể chống các kháng nguyên của cơ thể cho hay không, để tránh phản ứng bong tối cấp.

- Cơ chế phản ứng thải tối cấp

Như đã nói, tế bào đích của phản ứng thải tối cấp là tế bào nội mạc mạch máu ở mô ghép bị kháng thể chống nội mạc và bổ thể phá hủy. Các tổn thương thường xảy ra sớm, nghiêm trọng và lan rộng. Tế bào nội mạc bị tổn thương gây tắc mạch lan rộng trong mảnh ghép. Điều đó dẫn đến việc điều trị rất khó khăn, vì phải loại bỏ kháng thể lưu động và bổ thể trong máu người nhận. Về chiến lược, là phải tìm cách phong bế sự kết hợp giữa tế bào Tc người nhận với tế bào ghép, hoặc phong bế sự xuất hiện của MHC của tế bào ghép trước khi ghép, hoặc bảo vệ tế bào ghép khỏi bị phá hủy bởi bổ thể.

2.2. PHẢN ỨNG CẤP

Các phản ứng bắt đầu xuất hiện vào cuối tuần thứ nhất sau khi ghép thận nhưng không kéo dài đến vài tuần ngay cả ở những bệnh nhân đã được điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch mạnh. Tổn thương chủ yếu là tế bào nội mạc mao mạch do cả 2 cơ chế: dịch thể và tế bào.

Đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào gây tổn thương thận ghép, thể hiện lâm sàng bằng sốt, đái ít, suy thận, cơ thể suy yếu. Chẩn đoán bằng sinh thiết thận: thấy có

thâm nhiễm rất nhiều tế bào đơn nhân xung quanh mao mạch, phù và teo biểu mô ống thận; cầu thận bình thường. Sử dụng corticoid liều cao có thể làm giảm các phản ứng này.

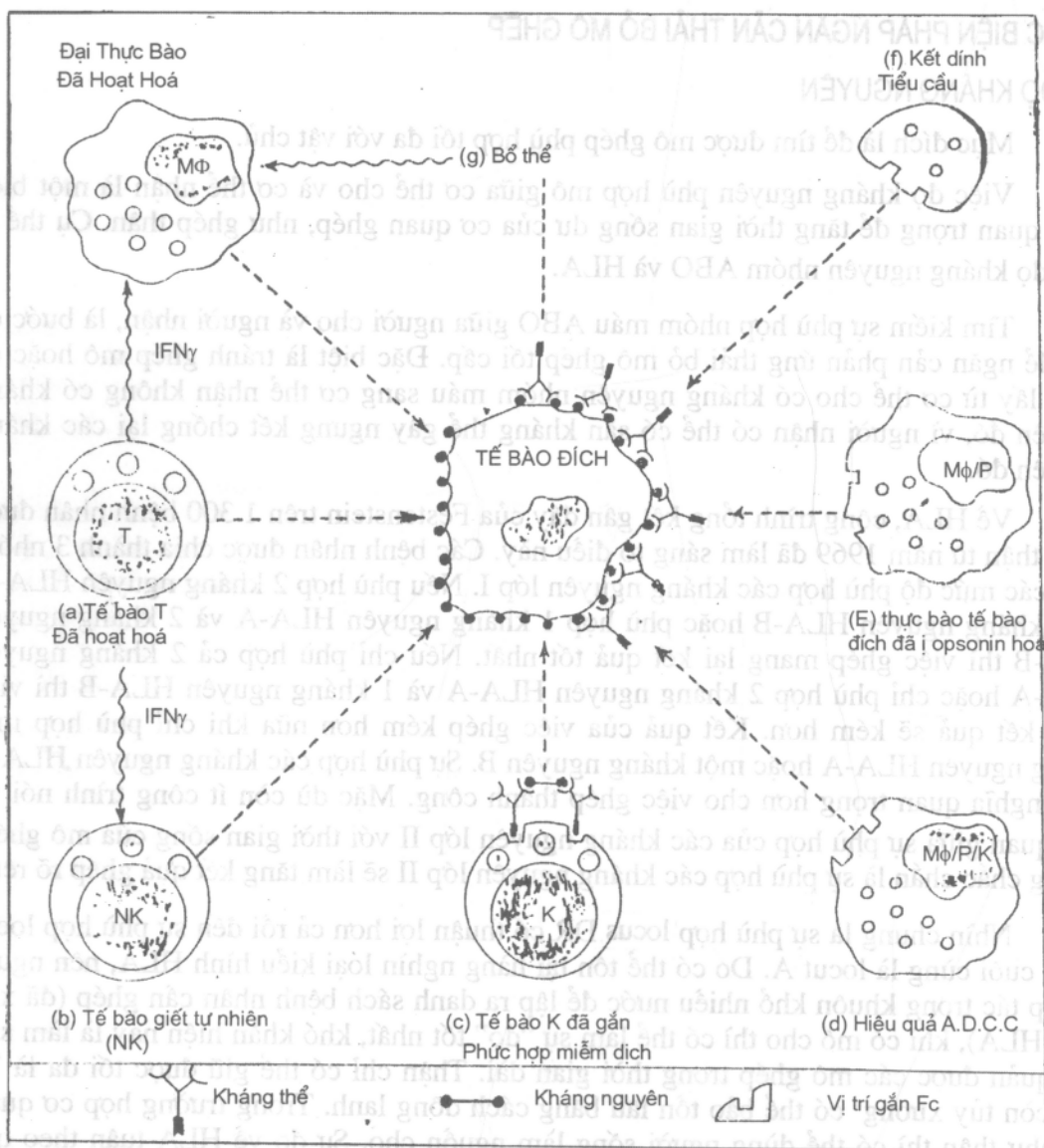
Hiện tượng này là một bằng chứng về sự tham gia của kháng nguyên phù hợp mô lớp II trong việc kích thích gây ra thải bỏ mô ghép. Nguyên tắc của hiện tượng là: các tế bào T phản ứng được hoạt hóa bởi kháng nguyên lớp II trở thành các tế bào Tc (gây độc) hướng vào quyết định kháng nguyên. Về thực chất sự nhận dạng các phân tử lớp II sẽ giúp đỡ việc sinh sản tế bào thực hiện chống lại các phân tử lớp I. Điều này làm ta nhớ lại hệ thống protein tải - hapten trong hợp tác T- B, trong đó lớp II tương tự protein tải và lớp I giống hapten.

Các kháng thể mới được cơ thể nhận sinh ra để chống lại các kháng nguyên mô ghép sẽ tác động vào MHC-I và MHC-II làm suy thận ghép. Sau một giai đoạn thận ghép đã hoạt động bình thường, bắt đầu có đái ít và suy thận. Hình ảnh trên hiển vi khi sinh thiết thận cho thấy tắc các mao mạch, lắng đọng fibrin, hoại tử ống thận. Các thuốc ức chế miễn dịch không có tác dụng khi đã xảy ra phản ứng.

2.3. PHẢN ỨNG MẠN TÍNH

Phản ứng thải bỏ xuất hiện sau nhiều tháng và thường kết hợp với sự giảm dần dần chức năng của mô ghép. Đối với ghép thận thì biểu hiện chính của phản ứng mạn tính là protein niệu và cao huyết áp. Kết quả xét nghiệm mô học cho thấy có tăng sinh nội mạc mạch máu, làm hẹp các động mạch nhỏ. Cơ chế là do các tổn thương nhỏ trên nội mạc lặp đi lặp lại nhiều lần làm tăng sinh thứ phát lớp trong và tắc dần lòng mạch với sự ngưng tụ tiểu cầu lẫn fibrin. Trong đám ngưng tập có cả kháng thể và bổ thể. Điều trị phản ứng mạn tính bằng thuốc ức chế miễn dịch ít mang lại hiệu quả. Ở đây cả đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào lẫn kháng thể đều tham gia, trong đó có cả sự tham gia của các lympho bào Tc, các lymphokin, gây độc do tế bào K, thông qua ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity).

Cơ chế thải bỏ mô ghép được tổng hợp trong sơ đồ của Roitt dưới đây.



Hình XVI.3. Sơ đồ tổng quát về cơ chế thải ghép, M=đại thực bào, P=bạch cầu trung tính, k=tế bào K.

(a) giết trực tiếp bởi tế bào T gây độc; (b) giết bởi tế bào nhiễm khuẩn (được hoạt hoá bởi IFN γ), (c) giết đặc hiệu bởi tế bào K đã gắn phức hợp miễn dịch, chúng nhận dạng kháng nguyên mô ghép nhờ vị trí kết hợp còn tự do, (d) giết đặc hiệu bởi hiệu ứng ADCC, (e) thực bào xảy ra với tế bào đích đã gắn kháng thể (hiện tượng opsonin hoá) được tăng cường bởi bổ thể, (f) kết dính tiểu cầu và kháng thể đã bám vào bề mặt tế bào nội mô mao mạch mô ghép gây ra vi huyết khối, (g) gây độc tế bào qua bổ thể, (h) đại thực bào được hoạt hóa không đặc hiệu bởi BCG, nội độc tố, IFN: có lẽ chúng sinh ra do các gốc tự do O_2 và gây độc cho tế bào, đôi khi độc cho tế bào ung thư đang phân chia.

3. CÁC BIỆN PHÁP NGĂN CẢN THẢI BỎ MÔ GHÉP

3.1. ĐỘ KHÁNG NGUYÊN

Mục đích là để tìm được mô ghép phù hợp tối đa với vật chủ.

Việc độ kháng nguyên phù hợp mô giữa cơ thể cho và cơ thể nhận là một biện pháp quan trọng để tăng thời gian sống dư của cơ quan ghép, như ghép thận. Cụ thể là phải độ kháng nguyên nhóm ABO và HLA.

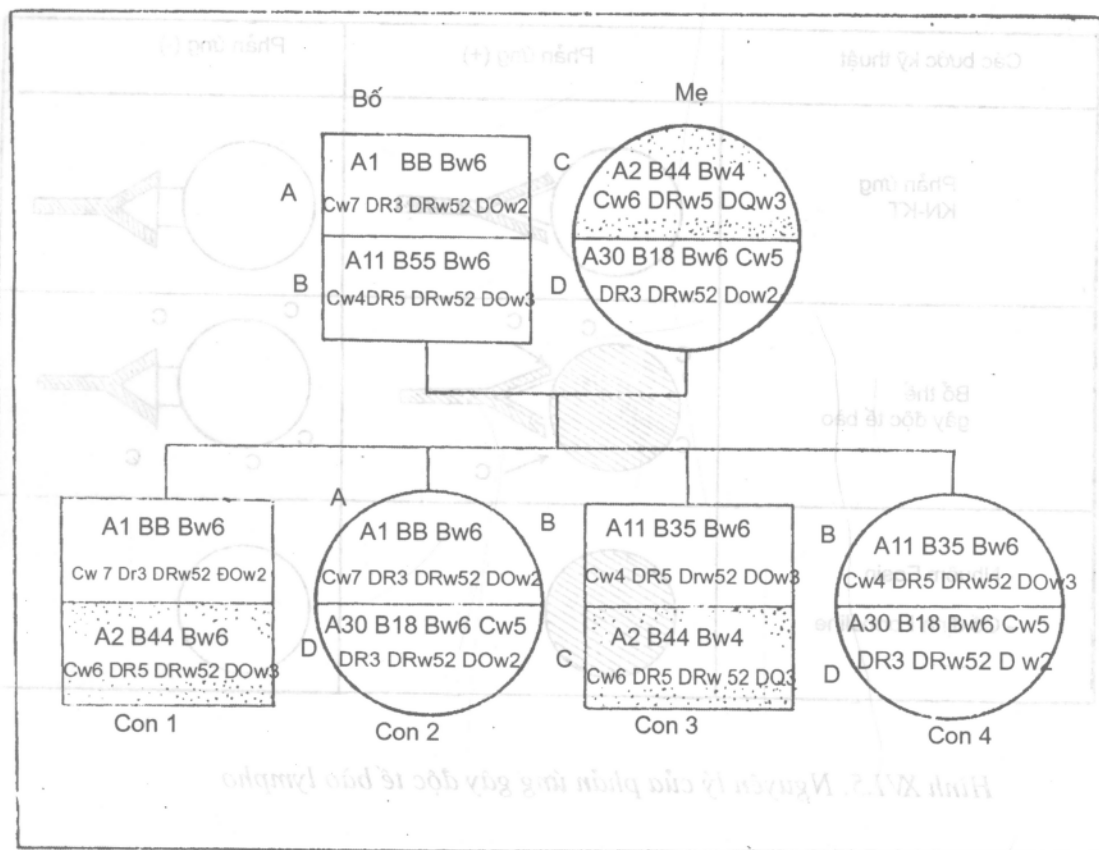
Tìm kiếm sự phù hợp nhóm máu ABO giữa người cho và người nhận, là bước cơ bản để ngăn cản phản ứng thải bỏ mô ghép tối cấp. Đặc biệt là tránh ghép mô hoặc cơ quan lấy từ cơ thể cho có kháng nguyên nhóm máu sang cơ thể nhận không có kháng nguyên đó, vì người nhận có thể có sẵn kháng thể gây ngưng kết chống lại các kháng nguyên đó.

Về HLA, công trình tổng kết gần đây của Festenstein trên 1.300 bệnh nhân được ghép thận từ năm 1969 đã làm sáng tỏ điều này. Các bệnh nhân được chia thành 3 nhóm theo các mức độ phù hợp các kháng nguyên lớp I. Nếu phù hợp 2 kháng nguyên HLA-A và 2 kháng nguyên HLA-B hoặc phù hợp 1 kháng nguyên HLA-A và 2 kháng nguyên HLA-B thì việc ghép mang lại kết quả tốt nhất. Nếu chỉ phù hợp cả 2 kháng nguyên HLA-A hoặc chỉ phù hợp 2 kháng nguyên HLA-A và 1 kháng nguyên HLA-B thì việc ghép kết quả sẽ kém hơn. Kết quả của việc ghép kém hơn nữa khi chỉ phù hợp một kháng nguyên HLA-A hoặc một kháng nguyên B. Sự phù hợp các kháng nguyên HLA-B có ý nghĩa quan trọng hơn cho việc ghép thành công. Mặc dù còn ít công trình nói về liên quan giữa sự phù hợp của các kháng nguyên lớp II với thời gian sống của mô ghép, nhưng chắc chắn là sự phù hợp các kháng nguyên lớp II sẽ làm tăng kết quả ghép rõ rệt.

Nhìn chung là sự phù hợp locus DR có thuận lợi hơn cả rồi đến sự phù hợp locus B, và cuối cùng là locus A. Do có thể tồn tại hàng nghìn loại kiểu hình HLA, nên người ta hợp tác trong khuôn khổ nhiều nước để lập ra danh sách bệnh nhân cần ghép (đã xác định HLA), khi có mô cho thì có thể làm sự “độ” tốt nhất, khó khăn hiện nay là làm sao bảo quản được các mô ghép trong thời gian dài. Thận chỉ có thể giữ được tối đa là 72 giờ, còn tủy xương có thể bảo tồn lâu bằng cách đông lạnh. Trong trường hợp cơ quan đôi như thận thì có thể dùng người sống làm nguồn cho. Sự độ về HLA tuân theo qui luật di truyền (hình XVI.4).

Qua sơ đồ này ta thấy:

- Bố, mẹ và con có thể cho nhau tạng với sự phù hợp về HLA là 0 haplotype).
- Anh em ruột: 50% phù hợp 1 haplotype, 25% phù hợp hoàn toàn 2 haplotype và 25% không phù hợp. Chính vì vậy khi có nhiều anh chị em ruột tình nguyện cho nhau tạng để ghép thì cần phải làm xét nghiệm cẩn thận để chọn ra các trường hợp phù hợp tối ưu.



Hình XVI.4. Di truyền hệ thống HLA giữa bố mẹ và con

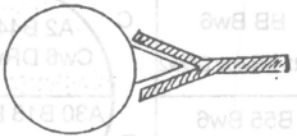
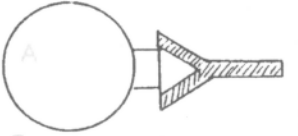
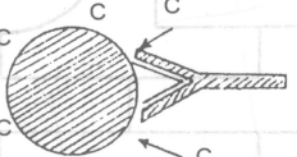
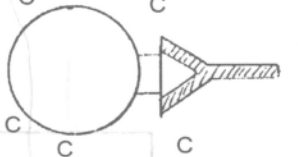
3.2. ĐỊNH TYP MÔ

Có thể sử dụng huyết thanh của những người đã được truyền máu nhiều lần hoặc phụ nữ có thai nhiều lần để nhận dạng các kháng nguyên ghép ở người, vì trong huyết thanh này giàu kháng thể chống các kháng nguyên ghép khác nhau. Hiện nay người ta đã sản xuất được kháng thể đơn clon, được tiêu chuẩn hoá và dùng để định typ mô.

Nguyên tắc thí nghiệm như sau:

Kháng huyết thanh phản ứng với các kháng nguyên có mặt trên lympho bào, nếu cho thêm bổ thể thì lympho bào sẽ bị giết. Người ta có thể biết được tỷ lệ tế bào bị giết bằng cách cho thêm chất màu (xanh trypan hoặc eozin) để xem chất màu có thấm qua màng tế bào chết và nhuộm màu các tế bào đó hay không. Đó là "Thử nghiệm không nhuộm màu" (dye exclusion test).

Nguyên tắc của phản ứng được thể hiện bằng sơ đồ sau:

Các bước kỹ thuật	Phản ứng (+)	Phản ứng (-)
Phản ứng KN-KT		
Bổ thể gây độc tế bào		
- Nhuộm Eosin - Cố định Formaline		

Hình XVI.5. Nguyên lý của phản ứng gây độc tế bào lympho

Với những kháng thể đơn clon, kỹ thuật trên cho phép xác định chính xác từng loại kháng nguyên HLA của bệnh nhân và người cho.

Dựa vào bảng danh pháp các kháng nguyên HLA đã biết, ta có thể thấy khi chúng được tổ hợp trong mỗi cá thể, thì hầu như không có hai cá thể giống nhau tuyệt đối về hệ kháng nguyên HLA (trừ khi sinh đôi cùng trứng). Bảng đã được nêu ở chương VIII.

Ngoài thử nghiệm không bắt màu, để định typ mô còn thử nghiệm nuôi bạch cầu hỗn hợp: khi nuôi hỗn hợp lympho bào của 2 dòng chuột khác nhau về kháng nguyên hòa hợp mô lớp II thì sẽ xuất hiện sự chuyển dạng lympho bào như một phản ứng chống lại các quyết định kháng nguyên lớp II trên bề mặt tế bào của quần thể khác. Ở người, khi trộn bạch cầu lấy từ hai cơ thể khác nhau về di truyền, thì các kháng nguyên phù hợp mô lớp II của cơ thể này sẽ kích thích các lympho bào của cơ thể kia tổng hợp ADN. Đó là phản ứng nuôi bạch cầu hỗn hợp. Nếu càng khác biệt về di truyền giữa cơ thể cho và cơ thể nhận thì việc tổng hợp ADN càng mạnh.

Tế bào đáp ứng trong phản ứng này chủ yếu là loại tế bào T mang CD_4^+ và được kích thích với kháng nguyên phù hợp tổ chức lớp II có trên bề mặt tế bào B, đại thực bào và đặc biệt trên tế bào giới thiệu kháng nguyên (tế bào có tua). Do vậy mà các

kháng thể chống lại quyết định kháng nguyên lớp II sẽ ức chế phản ứng nuôi lympho bào hỗn hợp.

Trên thực tế, để dễ nhận định vấn đề trên, người ta làm phản ứng chuyển dạng “một chiều” - nghĩa là bất hoạt một nguồn lympho nuôi cấy (dùng tia X hoặc chất mitomycin C) và chỉ có nguồn lympho thứ 2 tự do phản ứng khi nuôi cấy hỗn hợp 2 nguồn đó.

Trên nguyên tắc đó, người ta có thể chiếu xạ để bất hoạt lympho bào của cơ thể nhận chẳng hạn. Sau đó nuôi hỗn hợp với từng mẫu lympho bào của người cho. Người cho nào có lympho bào phản ứng thấp nhất thì đó là người cho phù hợp nhất với người nhận. Thí nghiệm trên được ứng dụng phổ biến trong ghép tủy xương, mà không dùng trong ghép mô và cơ quan khác.

3.3. PHÁT HIỆN TÌNH TRẠNG MẮN CẢM SẴN

Nếu cơ thể có sẵn các kháng thể chống kháng nguyên ghép thì có thể dẫn đến hậu quả xấu ngay sau khi ghép với “phản ứng tối cấp tức thì”. Người ta có thể phát hiện kháng thể này bằng cách cho huyết thanh của cơ thể nhận phản ứng với các lympho bào của một panel bạch cầu có đầy đủ các kháng nguyên phù hợp mô. Cần phải xác định hiệu giá kháng thể và xác định kháng nguyên đặc hiệu với kháng thể. Ngoài ra cần phải đo chéo bằng cách lấy huyết thanh của cơ thể nhận cho phản ứng với lympho bào của cơ thể cho dự tuyển (phản ứng Cross - Match).

Các thí nghiệm cần phải tiến hành ở nhiệt độ 22°C, 37°C và cả ở 4°C. Nếu thí nghiệm dương tính mạnh ở 37°C thì là một chống chỉ định ghép cơ quan lấy từ cơ thể cho đó. Các kháng thể hoạt động ở nhiệt độ thấp (4°C) và nếu chỉ chống lại các kháng nguyên của lympho bào B thì không nguy hiểm cho mô ghép, miễn là trước khi tiến hành ghép phải “hâm” cơ quan ghép lên 22°C. Các kháng nguyên của lympho bào T có thể gây ra nguy hiểm cho mô ghép.

Ngoài ra cần phát hiện các kháng thể tham gia vào việc thải bỏ mô ghép theo hiệu ứng ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity). Các kháng thể này gắn với các tế bào trong mô ghép làm cho các tế bào trở nên nhạy cảm với sự tấn công của lympho bào K. Vì vậy sự có mặt của các loại kháng thể này trong huyết thanh người nhận có thể dẫn đến thải bỏ mô ghép. Mặc dù về lý thuyết các lympho bào T gây độc tế bào (Tc) có thể gây ra phản ứng tối cấp nhanh, nhưng trong thực tế hiện nay, rất ít khi người ta thực hiện các thí nghiệm phát hiện các tế bào này, vì không cần thiết.

Đối với ghép tủy xương, ngay cả khi tất cả các thí nghiệm trên có kết quả phù hợp giữa người cho và người nhận thì phản ứng mô ghép chống tức chủ vẫn cứ có thể xảy ra.

Vogelsang mô tả một thử nghiệm để dự đoán phản ứng mô ghép chống tức chủ như sau: lấy lympho bào của cơ thể cho tủy xương cấy vào trong da cơ thể nhận, hình ảnh tổ chức học của thử nghiệm dương tính tương tự với hình ảnh mô học trong bệnh do phản ứng mô ghép chống tức chủ. Vogelsang đưa ra một ví dụ để minh họa giá trị của thử nghiệm này: trong 32 bệnh nhân được truyền tủy lấy từ các cơ thể cho đã được đo phù hợp mô thì có 18 người thử nghiệm trên đây dương tính và trong nhóm 18 người có

16 người bị bệnh do phản ứng mô ghép chống túc chủ. Tuy vậy, trong nhóm 14 bệnh nhân còn lại thì dù thử nghiệm âm tính vẫn cứ có 3 bệnh nhân bị bệnh do phản ứng mô ghép chống túc chủ.

3.4. TRUYỀN MÁU TOÀN BỘ

Năm 1973 Opelz nhận thấy truyền máu ngay trước khi ghép đã cải thiện tình trạng sống của mô ghép. Nhận xét này sau đó đã được khẳng định bởi nhiều nhóm nghiên cứu về ghép và hiện nay việc truyền máu đã trở thành thường qui. Tổng kết 174 người được ghép thận lấy từ tử thi thì nhóm được truyền máu trên 10 lần trước khi ghép có 84% số người giữ thận ghép được 1 năm, trong khi đó ở nhóm ghép không truyền máu thì chỉ có 23% thận sống được 1 năm (Opelz, 1981).

Theo Roitt, hiện nay người ta khẳng định rằng việc truyền máu nhiều lần trước khi ghép có tác dụng kéo dài thời gian sống dư. Điều này có lẽ liên quan đến việc sinh ra dung nạp.

Cơ chế của việc truyền máu trước khi ghép vẫn chưa được sáng tỏ. Có nhiều giả thuyết, trong đó có ý kiến cho rằng truyền máu trước khi ghép đã kích thích cơ thể nhận sản xuất các yếu tố huyết thanh có tác dụng hoạt hoá các lympho bào T ức chế.

3.5. SỬ DỤNG CÁC THUỐC ỨC CHẾ MIỄN DỊCH

Hầu như toàn bộ những người nhận ghép đã được dùng các thuốc ức chế miễn dịch trước khi ghép. Phác đồ điều trị thay đổi tùy theo kinh nghiệm của nhóm nghiên cứu và loại mô hoặc cơ quan ghép.

Chúng ta đều biết, việc phát triển một đáp ứng miễn dịch đòi hỏi có sự nhân lên mạnh mẽ của một số lượng tương đối nhỏ các dòng lympho bào nhạy cảm với kháng nguyên để hình thành một quần thể tế bào đủ lớn về số lượng. Do vậy, nhiều thuốc ức chế miễn dịch đang dùng hiện nay, thoát đầu được sử dụng trong điều trị ung thư (do chúng có tính độc với tế bào đang phân chia). Ngoài biến chứng gây ức chế miễn dịch lan tỏa, các thuốc ức chế phân bào này đặc biệt là rất độc với tế bào tủy xương và ruột non, vì vậy phải được dùng hết sức thận trọng.

Một trong các thuốc nói trên được dùng phổ biến là azathioprin. Thuốc có tác dụng chủ yếu với các phản ứng miễn dịch qua trung gian tế bào T. Cơ chế chủ yếu là ức chế tổng hợp acid nucleic.

Một thuốc khác là methotrexat, với tác dụng như là một chất đối kháng của acid folic. Nó cũng ức chế tổng hợp acid nucleic. Cyclophosphamid, dẫn xuất N-mustard có khả năng tấn công ADN thông qua sự alkyl hóa và liên kết chéo vì vậy ngăn cản việc nhân bản ADN trong quá trình phân chia tế bào. Các thuốc này thể hiện hiệu quả làm tổn thương tế bào trong quá trình phân bào nguyên nhiễm và vì vậy phát huy tác dụng lớn nhất, nếu dùng đúng vào lúc các tế bào nhạy cảm kháng nguyên đang phân chia sau khi được trình diện kháng nguyên.

Cyclosporin A, một peptid vòng kỵ nước và trung tính, chứa 11 acid amin, là đại diện cho lớp hợp chất hoàn toàn mới có ảnh hưởng kỳ diệu đến kết quả ghép trên người. Đó là một chất chuyển hóa không tan trong nước, lấy từ nấm. Điểm đặc biệt có lợi là

chất này thấm vào các tế bào T nhạy cảm kháng nguyên ở giai đoạn S0 đến S1 và phong bế một cách chọn lọc khâu dịch mã của ARN thông tin (mARN) mã hóa các lymphokin thông qua ái lực cao trong quá trình gắn với cytophylin hoạt động như một isomerase peptidyl prolyl, một enzyme tham gia vào sự gấp protein. Một số nghiên cứu đã chỉ ra sự nhạy cảm đặc biệt của các tế bào trình diện kháng nguyên đối với thuốc này. Điều thật sự ngạc nhiên là trong một số trường hợp người ta đã thấy việc điều trị bằng cyclosporin A dẫn đến hình thành các tế bào T ức chế đặc hiệu có khả năng duy trì dung nạp.

Tuy nhiên cũng có những tác dụng phụ. Phải dùng với liều thấp để tránh gây độc cho thận, vì vậy phải giám sát nồng độ ở máu bằng kỹ thuật RIA. Cũng có một nguyên nhân nào đó liên quan đến việc cyclosporin làm cho bệnh nhân nhạy cảm với u lympho do virus Epstein Barr (virus EB) gây ra, vì thuốc ức chế tế bào T mà tế bào này kiểm soát sự chuyển dạng tế bào B in vitro dưới tác dụng kích thích của virus EB. Tuy nhiên các kết quả mới nhất đã cho thấy tỷ lệ u lympho tương đối thấp nên cyclosporin A đang tỏ ra có giá trị rất lớn trong lâm sàng.

Một thuốc ức chế miễn dịch khác có tác dụng đặc hiệu trên tế bào T là FK506. Nó được phân lập mới đây từ giống streptomyces, có tác dụng tương đồng với cyclosporin A trong việc phong bế sản xuất lymphokin. Nó có tác dụng tốt hơn cyclosporin, nhưng rất độc cho loài linh trưởng. Một cánh cửa đã hé mở cho ta đi vào lĩnh vực tìm ra các thuốc có tác dụng chọn lọc trên tế bào T. Gần đây nhất, là đã tìm ra rapamycin một sản phẩm của nấm streptomyces hygroscopicus có phân tử giống như FK506 và hoạt động mạnh hơn cyclosporin A khi tiêm vào phúc mạc sau ghép.

Các steroid, ví dụ prednison, can thiệp vào nhiều điểm trong đáp ứng miễn dịch bằng cách làm thay đổi sự tái tuần hoàn của lympho bào và sự sản sinh của các tế bào gây độc. Ngoài ra chúng còn có tác dụng chống viêm như ức chế khả năng bám dính của bạch cầu trung tính vào các tế bào nội mô mao mạch trong vùng bị viêm và ức chế chức năng của đại thực bào và BC đơn nhân trong việc diệt vi khuẩn và đáp ứng với tác dụng của lymphokin. Các corticosteroid hình thành các phức hợp với các thụ thể bên trong tế bào, sau đó gắn vào các gen điều hòa và phong bế sự dịch mã của TNF, interferon, IL - 1, IL-2, IL-3, IL-6 và các phức hợp mô chủ yếu lớp II, tức là chúng ngăn cản sự xuất hiện của các lymphokin và các monokin trong khi cyclosporin A có tác dụng chủ yếu trên các lymphokin.

3.6. PHẢN ỨNG MÔ GHEP CHỐNG VẬT CHỦ

Một hình thái bệnh lý ngược lại sẽ xảy ra là cơ thể nhận bị suy giảm miễn dịch thì tế bào miễn dịch có mặt trong mô ghép sẽ miễn cảm với các kháng nguyên phù hợp tổ chức lớp II của cơ thể nhận, sinh ra đáp ứng miễn dịch chống lại cơ thể nhận. Trên thực tế phản ứng này xuất hiện khi ghép tủy xương lấy từ cơ thể cho bình thường, vào cơ thể nhận mà chức năng miễn dịch đã bị tổn thương do thiếu hụt miễn dịch bẩm sinh hoặc do tai nạn phóng xạ, hoặc dùng các thuốc ức chế miễn dịch. Tuy vậy phản ứng này còn có thể xuất hiện khi truyền máu toàn bộ vào cơ thể đã suy giảm miễn dịch. Phản ứng cấp tính là một biến chứng thường gặp sau ghép tủy xương, mặc dù thử nghiệm tiến

hành trước ghép không phát hiện được sự không phù hợp tổ chức giữa cơ thể cho và cơ thể nhận.

Việc đánh giá mức độ của bệnh do phản ứng ghép chống túc chủ có tầm quan trọng cho việc tiên lượng và chọn lọc phương pháp điều trị thích hợp. Nhìn chung, nếu bệnh nhẹ thì chỉ có biểu hiện ở da mà không có biểu hiện ở gan và đường tiêu hoá. Với các trường hợp này không cần điều trị miễn dịch đặc hiệu, mà phần lớn bệnh nhân đã qua khỏi. Các trường hợp bệnh nặng có ỉa chảy nhiều, mất nước, mất cân bằng điện giải và có tổn thương da dưới dạng mụn phỏng thì cần phải điều trị tích cực, nhưng tỷ lệ tử vong của các trường hợp này còn rất cao.

Khoảng 25% bệnh nhân nhân tủy xương ghép sẽ có bệnh do phản ứng mô ghép chống túc chủ mạn tính. Những trường hợp chỉ có da và gan bị tổn thương thì thường diễn biến nhẹ và có tiên lượng tốt. Nhưng phần lớn trường hợp bệnh mô ghép chống túc chủ mạn tính diễn ra nặng hơn: viêm mạn tính ở da, gan, tuyến nước bọt, tuyến nước mắt và màng nhầy của đường tiêu hoá. Cuối cùng là dẫn đến hội chứng giống như xơ cứng bì, kèm theo bệnh phổi tắc nghẽn và cứng khớp, suy mòn tiến triển.

ĐẠI CƯƠNG VỀ HỆ THỐNG MIỄN DỊCH

(cấu trúc và chức năng chống nhiễm khuẩn)

Hệ thống miễn dịch, về quan niệm, cũng là một hệ thống như tuần hoàn, hô hấp, tiết niệu hay thần kinh, nội tiết.

Sự phát hiện muộn hệ thống này là do cơ quan và tế bào của nó không nằm tập trung mà rải rác khắp cơ thể. Cũng do đó, môn Miễn dịch học ra đời tương đối muộn và thoát đầu được ghép vào vi khuẩn học vì các Nhà Vi khuẩn học có công nghiên cứu khởi đầu. Sau đó, người ta thấy vi khuẩn học là môn học nghiên cứu thực vật, còn miễn dịch là một chức năng của động vật nên không thể gộp chung. Do những thành tựu lớn thu được trong bốn thập kỷ gần đây, miễn dịch học được nghiên cứu và giảng dạy như một môn học riêng.

Bảng XVII.1. Thành phần của hệ miễn dịch

Thành phần của hệ miễn dịch bẩm sinh	
Tế bào	1) Các thực bào: Bạch cầu trung tính (tiểu thực bào) Đơn nhân (ở máu và ở hệ nội vớng mô) Đại thực bào Eosino: thực bào rất kém 2) Tế bào tiết các chất gây viêm: baso, eosino, mastocyt 3) NK
Phân tử	1) Các yếu tố và thành phần bổ thể 2) Các protein của pha cấp (trong viêm) 3) Các cytokin
Thành phần của hệ miễn dịch thu được	
Tế bào	1) Lympho bào T (tế bào T, T cell) 2) Lympho bào B (tế bào B, B cell)
Phân tử	Kháng thể

Sự phát triển của miễn dịch học khiến nó phải chia ra nhiều phân môn. Để phân loại về mặt sinh học ta có miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thu được; về phương thức loại trừ vi khuẩn (kháng nguyên nói chung) ta có miễn dịch dịch thể (do các phân tử hòa tan trong dịch thể thực hiện) và miễn dịch tế bào (do các tế bào trực tiếp thực

hiện (tuy nhiên, ngày càng thấy cách phân loại thứ hai chỉ mang tính tương đối). Ngoài ra còn cách phân loại khác: miễn dịch sinh lý (với vai trò bảo vệ cơ thể) và miễn dịch bệnh lý (nếu hoạt động của hệ miễn dịch đưa lại bệnh tật); hoặc miễn dịch học cơ bản và miễn dịch học ứng dụng...

Về định nghĩa, có thể coi hệ thống miễn dịch là một tổ chức gồm các tế bào và phân tử được biệt hóa để chống lại sự xâm nhiễm của vi khuẩn, virus và một số ký sinh vật. Đây là chức năng “cổ” nhất của hệ thống miễn dịch - khi nó mới hình thành ở động vật nói chung.

Khí xuất hiện yếu tố xâm nhiễm, cơ thể đề kháng lần lượt qua 3 bước:

- Thoạt tiên là *hàng rào da và niêm mạc*: có vai trò ngăn cản (cơ học) và chống bám dính; tuy nhiên đây không thuộc chức năng miễn dịch theo đúng nghĩa.

Sau đó lần lượt là:

- *Miễn dịch bẩm sinh*;

- *Miễn dịch thu được*;

với đặc tính khác hẳn da và niêm mạc: đó là sự nhận biết.

1. SỰ NHẬN BIẾT MIỄN DỊCH

Trong miễn dịch học, người ta hay sử dụng các từ, như “nhận biết”, “thông tin”, “truyền tín hiệu”, “sao chép”, “chết theo chương trình”... và nhiều từ khác. Nó đánh dấu giai đoạn môn Thông tin học phát triển mạnh mẽ và xâm nhập vào sinh học nói chung, thúc đẩy môn này phát triển.

Hệ miễn dịch chỉ chống lại những yếu tố mà nó *nhận biết* được. Rõ ràng, hàng rào da và niêm mạc không làm được điều này.

Trên bề mặt các tế bào miễn dịch có rất nhiều loại thụ thể khác nhau, nhưng để được xếp vào nhóm tế bào khởi phát thì phải có những thụ thể *nhận biết*, có khả năng gắn đặc hiệu với yếu tố lạ (kháng nguyên) và truyền thông tin vào nội bào, tới nhân, và gây ra hiện tượng sao chép gen để sản xuất những phân tử protein có hoạt tính. Do vậy, đến nay người ta thay đổi định nghĩa kháng nguyên, đó là: phân tử gắn đặc hiệu vào thụ thể nhận biết của tế bào miễn dịch*.

Kích thước các thụ thể chỉ từ 600 đến 1700 Å⁰ đường kính (tương đương kích thước của một cụm 5 - 10 acid amin), do vậy trong đa số trường hợp mỗi thụ thể chỉ nhận biết được phần rất nhỏ của phân tử kháng nguyên - đó là epitop - và sau này cũng chỉ trực tiếp chống lại phần này mà thôi. Tuy nhiên, những phần khác của kháng nguyên sẽ được các thụ thể khác nhận ra. Nói cách khác, một phân tử kháng nguyên có thể có nhiều epitop khác nhau và đồng loạt bị nhận biết bằng những thụ thể đặc hiệu khác nhau.

Sau khi gắn, nếu kháng nguyên gây được đáp ứng thì được gọi là “chất sinh miễn dịch immunogen). Trên thực tế, hầu hết kháng nguyên là có tính sinh miễn dịch

* Trước đây, có lúc kháng nguyên được định nghĩa là “chất kích thích sinh ra kháng thể”, “chất gây được một đáp ứng đặc hiệu của hệ miễn dịch”...

(immunogenic), chỉ một số ít kháng nguyên bản thân chưa phải immunogen nhưng nếu có những điều kiện nhất định sẽ trở thành immunogen. Ví dụ : hapten, do kích thước quá nhỏ nên đòi hỏi một “chất mang” (carrier) để trở thành immunogen. Hầu hết protein đều là immunogen vì mỗi epitop có thể lấy phần cạnh nó làm chất mang. Các glucid đôi khi trở thành kháng nguyên nếu có kích thước phân tử rất lớn, nhưng để thành immunogen cũng phải có chất mang là protein.

Một chất không phải kháng nguyên nhưng có tác dụng làm tăng tính sinh miễn dịch của kháng nguyên thì có tên là chất *bổ trợ* miễn dịch (adjuvant). Vô vi khuẩn có nhiều chất không phải kháng nguyên nhưng là adjuvant (như LPS, muramyl dipeptid...).

2. MIỄN DỊCH BẨM SINH

Bao gồm mọi đáp ứng miễn dịch không có trí nhớ, nghĩa là đáp ứng như nhau (về cường độ và quy mô) nếu yếu tố xâm nhiễm như nhau, bất kể đó là xâm nhiễm lần đầu hay những lần sau. Đây là loại miễn dịch hình thành rất sớm trong quá trình tiến hóa của động vật đa bào, do vậy rất bền vững, ổn định, ít sai sót khuyết tật khi truyền từ thế hệ này sang thế hệ khác (so với miễn dịch thu được); tuy nhiên y học vẫn tả các trường hợp (hiếm) thiếu sót bẩm sinh (do gen) của hệ này đưa đến tử vong; ví dụ bệnh u hạt, do bạch cầu thực bào được nhưng không tiêu huỷ được vi khuẩn ở nội bào.

Một đặc điểm của hệ bẩm sinh là tế bào miễn dịch chỉ nhận ra một số rất ít các loại kháng nguyên đặc trưng cho vi khuẩn mà động vật đa bào không có. Đó là cơ sở để nghĩ rằng hệ này hình thành khởi thủy nhằm chống lại sự xâm nhiễm. Ví dụ, đại thực bào và tiểu thực bào có thụ thể để nhận ra mannose (một glucid đơn, đồng phân của glucose, chỉ có ở vi khuẩn nói riêng và thực vật nói chung), nhất là khi mannose kết hợp nhau (gọi là mannan), rất đặc trưng cho vỏ vi khuẩn.

Tóm lại, hệ miễn dịch bẩm sinh chính là hệ đặc trách việc phân biệt một yếu tố là “ta” (self) hay “không phải ta” (non self).

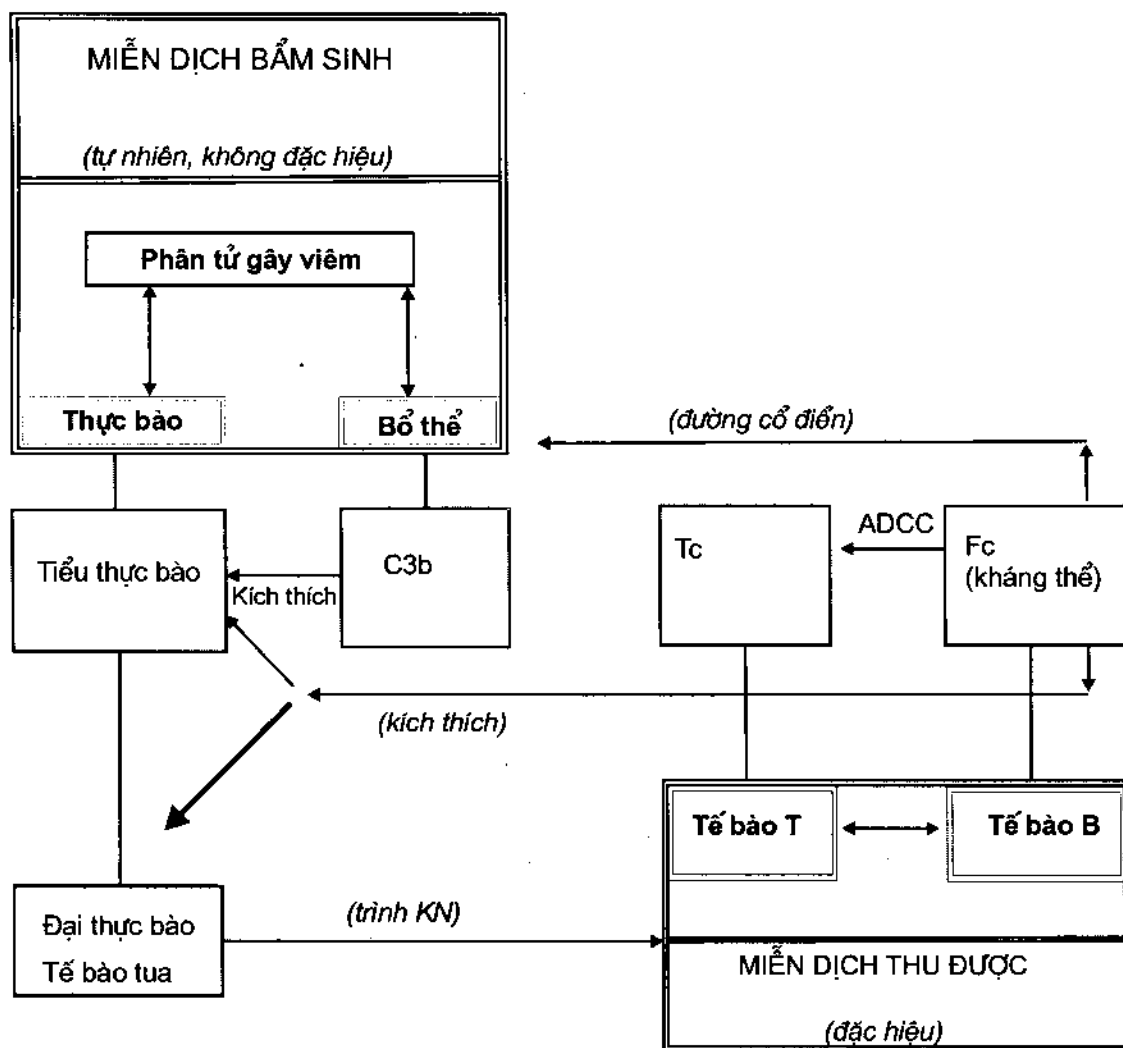
2.1. TẾ BÀO CỦA HỆ MIỄN DỊCH BẨM SINH

Các tế bào của hệ miễn dịch bẩm sinh còn có thụ thể cho bổ thể (C3b), nghĩa là chúng có chức năng kết hợp trong nội bộ hai biện pháp chống vi khuẩn : thể dịch và tế bào. Vi khuẩn xâm nhập gây hoạt hóa bổ thể và do vậy bị phủ bằng C3b rồi bị ly giải; những vi khuẩn chưa bị ly giải nhưng bị phủ C3b sẽ kích thích thực bào rất mạnh mẽ : đại và tiểu thực bào sẽ diệt chúng. Những tế bào của cơ thể bị “chết theo chương trình” (Apoptosis) cũng được gắn C3b để đại thực bào tới dọn sạch chúng.

Ngoài ra, các tế bào của hệ miễn dịch bẩm sinh, gồm cả NK, cũng có thụ thể cho Fc của kháng thể; qua đó có sự kết hợp giữa miễn dịch bẩm sinh (không đặc hiệu) với miễn dịch thu được (đặc hiệu). Vi khuẩn bị phủ kháng thể, trong đó Fab làm vi khuẩn bị kết tụ lại, không thể lan rộng và sinh sản (nhưng kháng thể không làm chết được vi khuẩn); còn Fc của kháng thể vẫn tự do sẽ là đối tượng rất hấp dẫn và rất kích thích đối với bổ thể (C1q), đại thực bào, tiểu thực bào cũng như NK.

Tiểu và đại thực bào bắt giữ, rồi tiêu huỷ vi khuẩn bằng rất nhiều hóa chất khác nhau, gồm cả các enzyme, amin superoxyd, gốc hydroxyl, anti-microbial cationic,

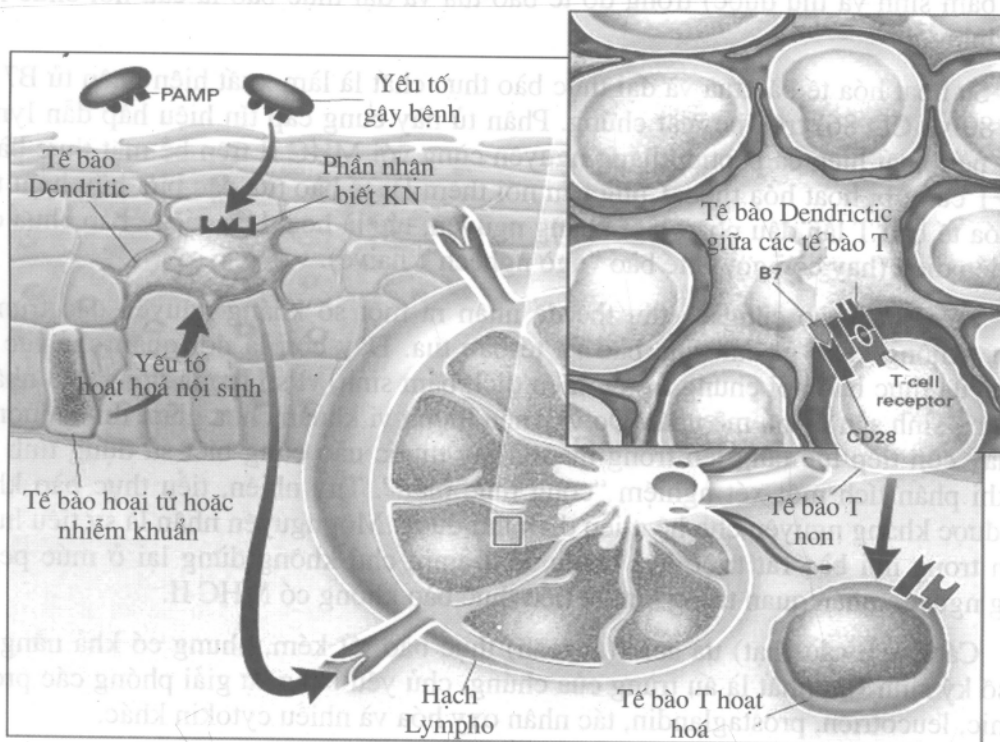
hypochlorous acid, nitric oxyd, lysozym... Mặt khác, các thực bào cũng bắt giữ và tiêu hủy tế bào đang hoặc đã chết của cơ thể, ví dụ khi chúng bị hoại tử, bị apoptosis (chết theo chương trình, hay chết tự nhiên, chết già). Đó là do thực bào có thụ thể nhận ra một số chất nội sinh (như phosphatidyl serin). Cụ thể, khi một số tế bào hoại tử tại chỗ (ở một mô) sẽ giải phóng các chất bên trong làm khơi mào một phản ứng viêm (dù tối thiểu, không nhận ra); hoặc khi tế bào chết tự nhiên do endonuclease gây tiêu ADN cũng làm biểu hiện ra bề mặt các phân tử phosphatidyl serin nói trên.



Hình XVII.1. Liên quan trong miễn dịch bẩm sinh và với miễn dịch thu được

Một thành phần tế bào của miễn dịch bẩm sinh được nghiên cứu nhiều, suốt vài thập kỷ gần đây là *tế bào (có) tua* (hình bàn tay), kích thước lớn; ví dụ tế bào Langerhans ở da. Chúng có vai trò đại thực bào “tại chỗ”, nhưng khác tế bào của hệ

liên vòng ở chỗ có thể trình kháng nguyên (như đại thực bào). Bình thường, chúng lắng lắng và cần miễn tiêu huỷ các tế bào “chết già”, nhưng khi chúng thực bào các yếu tố ngoại lai (vi khuẩn, ký sinh vật đơn bào) thì chúng được hoạt hóa mạnh mẽ để trở thành tế bào trình diện kháng nguyên giống như chức năng đại thực bào.



Hình XVII.2. Chức năng của tế bào tua

-Hình nhỏ bên trái: mẫu phân tử gây bệnh (PAMP) hay tế bào gây bệnh đều bị gắn vào thụ thể của tế bào tua, từ đó chúng bị lôi kéo vào nội bào, phân huỷ thành các peptid rồi được MHC lớp II trình ra bề mặt, tế bào tua sẽ tới hạch

-Hình ở giữa: một hạch bạch huyết tiếp nhận tế bào tua nói trên

-Hình bên phải: tế bào tua nằm giữa một quần thể tế bào T (trong hạch bạch huyết). Hình vẽ thể hiện sự tiếp xúc của một tế bào T (có TCR và CD28) với tế bào tua. Sau đó tế bào T này trở thành “được hoạt hoá” và ra khỏi hạch, tìm diệt các hình mẫu và tế bào gây bệnh

Tế bào tua nhận dạng kháng nguyên theo “khuôn mẫu”; có thể nhận ra các kháng nguyên chứa mannose (mannan), LPS và acid teichoic - là những chất phổ biến và rất đặc trưng cho vỏ vi khuẩn. Hai loại thụ thể chủ yếu của tế bào tua là 1) thụ thể nhận ra phân tử gây bệnh (PAMP : pathogen-associate molecular pattern) và 2) thụ thể nhận ra tế bào gây bệnh. Vào nội bào, các phân tử protein ngoại lai bị phân cắt thành các peptid và được trình ra bề mặt để các tế bào của hệ miễn dịch thu được (miễn dịch đặc hiệu) nhận biết. Cái “đĩa” để đặt peptid kháng nguyên lên và trình ra bề mặt tế bào chính là cái rãnh đặc hiệu của phân tử MHC II. Như vậy, mannose, LPS hay acid

techoic** chỉ là kháng nguyên của riêng hệ miễn dịch bẩm sinh; còn các peptid mà nó trình ra thì không phải kháng nguyên đối với nó. Ngược lại, các peptid nói trên là kháng nguyên của hệ miễn dịch đặc hiệu, nhưng hệ này không coi mannose, LPS hay acid techoic là kháng nguyên của mình. Ta thấy thêm mối liên hệ giữa hai hệ miễn dịch (bẩm sinh và thu được) trong đó tế bào tua và đại thực bào là cầu nối chức năng giữa chúng.

Sự hoạt hóa tế bào tua và đại thực bào thực chất là làm xuất hiện phân tử B7 (nay là CD 80 và CD 86) trên bề mặt chúng. Phân tử này cung cấp tín hiệu hấp dẫn lympho bào T; nếu xuất hiện cả peptid kháng nguyên cùng với MHC II trên bề mặt thực bào thì tế bào T cũng bị hoạt hóa theo. Cùng cần nói thêm là: tế bào tua đặc biệt hữu hiệu trong hoạt hóa tế bào T lần đầu nhận biết kháng nguyên, tức là hoạt hóa các tế bào chưa có trí nhớ miễn dịch (hay còn gọi là tế bào “ngờ ngạc”: naive).

Tiểu thực bào cũng có thụ thể để nhận ra một số kháng nguyên đặc trưng vi khuẩn., không khác gì đại thực bào và tế bào tua. Đây còn là đội quân chủ lực diệt khuẩn của thực bào nói chung trong miễn dịch bẩm sinh, vì số lượng đông đảo nhất và khả năng sinh sản mạnh mẽ nhất. Do vậy nếu lượng vi khuẩn chưa giảm thì số lượng tế bào này còn tiếp tục tăng lên trong máu. Thấy thuốc nào cũng biết sử dụng tính chất này khi phân tích một xét nghiệm “công thức máu”. Tuy nhiên, tiểu thực bào không trình được kháng nguyên cho hệ miễn dịch thu được. Một nguyên nhân là sự tiêu huỷ vi khuẩn trong nội bào rất triệt để : thành acid amin chứ không dừng lại ở mức peptid, nhưng nguyên nhân quan trọng hơn là tiểu thực bào không có MHC II.

Các bạch cầu (hạt) ưa acid (ái toan) thực bào rất kém, nhưng có khả năng diệt một số ký sinh vật, nhất là ấu trùng của chúng, chủ yếu bằng sự giải phóng các protein cationic, leucotrien, prostaglandin, tác nhân oxy hóa và nhiều cytokin khác.

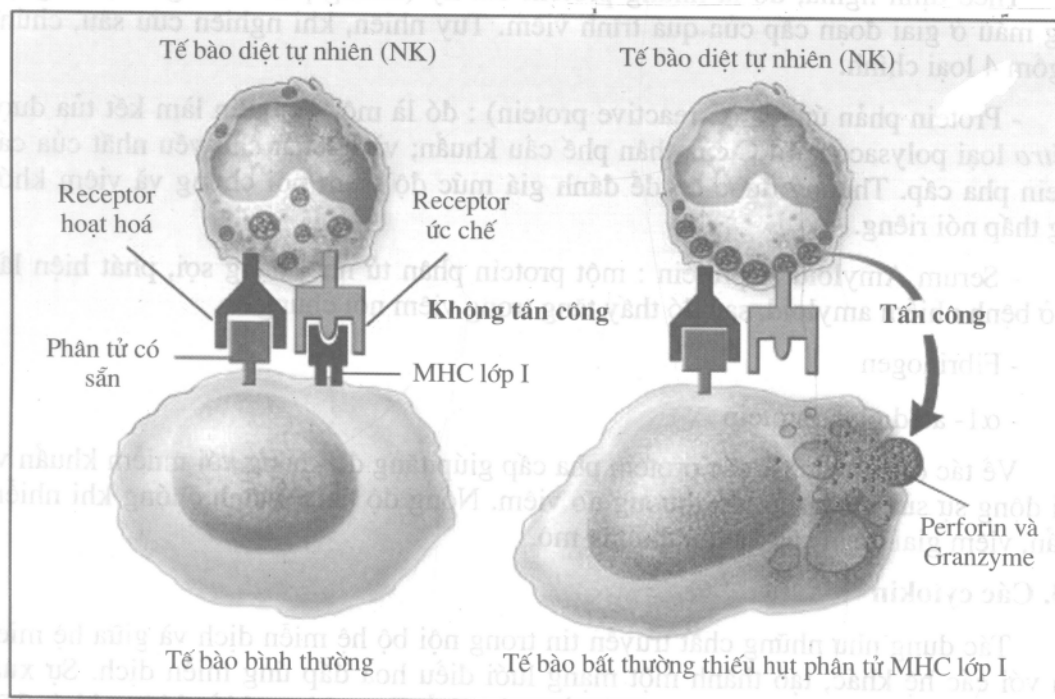
Bạch cầu ưa base và tế bào mast có chức năng tương tự nhau, đều có thụ thể với phần Fc của IgE, với ái tính rất cao; đến mức 95 hay 99% tổng số IgE phủ lên bạch cầu này, chỉ còn 1-5% lưu hành trong máu. Rất nhiều tác nhân làm bạch cầu này phóng thích hạt (chứa yếu tố gây viêm và diệt khuẩn, nhất là diệt động vật ký sinh), nhưng tác nhân mạnh mẽ nhất làm nó phóng thích hạt là sự kết hợp kháng nguyên với IgE trên bề mặt bạch cầu.

Các kháng nguyên vi khuẩn (chủ yếu mannose) còn làm hoạt hóa bổ thể theo con đường cổ nhất. Đó là khi chất mannose binding lectin (MBL) ở máu, như tên gọi, nhận ra được mannose ở vỏ vi khuẩn; ngoài ra một số kháng nguyên khác của vi khuẩn, nấm (nhất là chất LPS, zymosan) cũng hoạt hóa bổ thể theo đường alterne (xem bài Các hệ thống hiệu ứng huyết tương, phần Bổ thể).

Hệ miễn dịch bẩm sinh còn có tế bào NK, với 2 thụ thể khá đặc biệt. Thụ thể thứ nhất dùng để nhận biết các phân tử có mặt phổ biến trên các tế bào của cơ thể, cũng như tế bào lạ. Nhưng nó có diệt các tế bào đó hay không thì còn phải chờ tín hiệu của thụ thể thứ hai. Đây là thụ thể nhằm nhận ra các phân tử MHC lớp I. Kết quả:

** Acid teichoic : một nhóm đa dạng các polymer trên màng tế bào vi khuẩn, có chứa phosphat liên kết với chuỗi xương sống của các gốc glucid; gắn vào đó còn có D-alanin...

- (1) Nếu tế bào (đích) có MHC lớp I thì chớ có diệt (đó là tế bào lành của cơ thể).
- (2) Nếu tế bào đích không có MHC lớp I thì đó là tế bào lạ, tế bào ung thư, tế bào thoái hoá...hãy diệt ngay.



Hình XVII.3. Cách thức NK chọn tế bào đích để tiêu diệt. NK tiếp cận tế bào đích bằng thụ thể thứ nhất (và chuẩn bị diệt). Thụ thể thứ hai nhận biết “quen” và “lạ”, cụ thể là nhận biết MHC lớp I: nếu có, đó là quen (không diệt); nếu không có, đó là lạ (phải diệt)

2.2. CÁC PHÂN TỬ HOÀ TAN CỦA MIỄN DỊCH TỰ NHIÊN

2.2.1. Bể thể

Dù được hoạt hóa kiểu gì, bể thể cũng sinh ra rất nhiều C3b. Bề mặt vi khuẩn có thụ thể để C3b gắn lên dày đặc, còn một đầu của phân tử C3b lại có thụ thể ở tế bào thực bào; và do vậy vi khuẩn phủ C3b là đối tượng hấp dẫn thực bào di chuyển tới; nhưng quan trọng hơn, C3b giúp bạch cầu tăng năng lực thực bào. C3a, C4a, C5a có vai trò làm giải phóng yếu tố gây viêm (từ mastocyt); riêng C5a là tác nhân tập hợp bạch cầu trung tính (tiểu thực bào). Phức hợp C5-9 có khả năng làm thủng màng tế bào vi khuẩn.

Thoạt đầu, khi chưa có hệ miễn dịch đặc hiệu, bể thể chỉ hoạt hóa bằng sự tiếp xúc với một số ít các loại kháng nguyên trên bề mặt vi khuẩn (con đường lectin và con đường alterne). Nhưng ở giai đoạn tiến hóa cao hơn, khi xuất hiện kháng thể (sản phẩm của miễn dịch thu được) thì có thêm một con đường hoạt hóa bể thể mạnh nhất (đường

cổ điển). Kháng thể có khả năng nhận biết vô số loại kháng nguyên vi khuẩn, sau đó nó hoạt hóa bổ thể; và như vậy bổ thể chống (gián tiếp) được nhiều kháng nguyên hơn trước.

2.2.2. Các protein pha cấp (acute phase protein)

Theo định nghĩa, đó là những protein bất kỳ (không phải kháng thể) tăng lên trong máu ở giai đoạn cấp của quá trình viêm. Tuy nhiên, khi nghiên cứu sâu, chúng chỉ gồm 4 loại chính.

- Protein phản ứng C (C-reactive protein) : đó là một globulin làm kết tủa được *in vitro* loại polysaccharid C của thân phẩy cầu khuẩn; và là chất chủ yếu nhất của các protein pha cấp. Thường được đo để đánh giá mức độ viêm nói chung và viêm khớp dạng thấp nói riêng.

- Serum Amyloid A protein : một protein phân tử nhỏ, dạng sợi, phát hiện lần đầu ở bệnh nhiễm amyloid, sau đó thấy tăng trong viêm nói chung.

- Fibrinogen

- α 1- acid glycoprotein

Về tác dụng thực tế, các protein pha cấp giúp tăng đề kháng với nhiễm khuẩn và khởi động sự sửa chữa mô tổn thương do viêm. Nồng độ tăng nhanh chóng khi nhiễm khuẩn, viêm giai đoạn cấp và tổn thương mô.

2.2.3. Các cytokin

Tác dụng như những chất truyền tin trong nội bộ hệ miễn dịch và giữa hệ miễn dịch với các hệ khác, tạo thành một mạng lưới điều hoà đáp ứng miễn dịch. Sự xuất hiện của cytokin được tế bào nhận biết bằng thụ thể. Tuy nhiên nhiều khi ta khó phân biệt một cytokin với thụ thể của nó; vì có những thụ thể ở dạng hoà tan và những cytokin gắn lên màng tế bào.

Ngoài vai trò chất truyền tin, một số cytokin trực tiếp có vai trò phòng vệ; ví dụ α -interferon do các tế bào bị nhiễm virus tiết ra có vai trò phòng vệ cho các tế bào lân cận khỏi bị lan nhiễm.

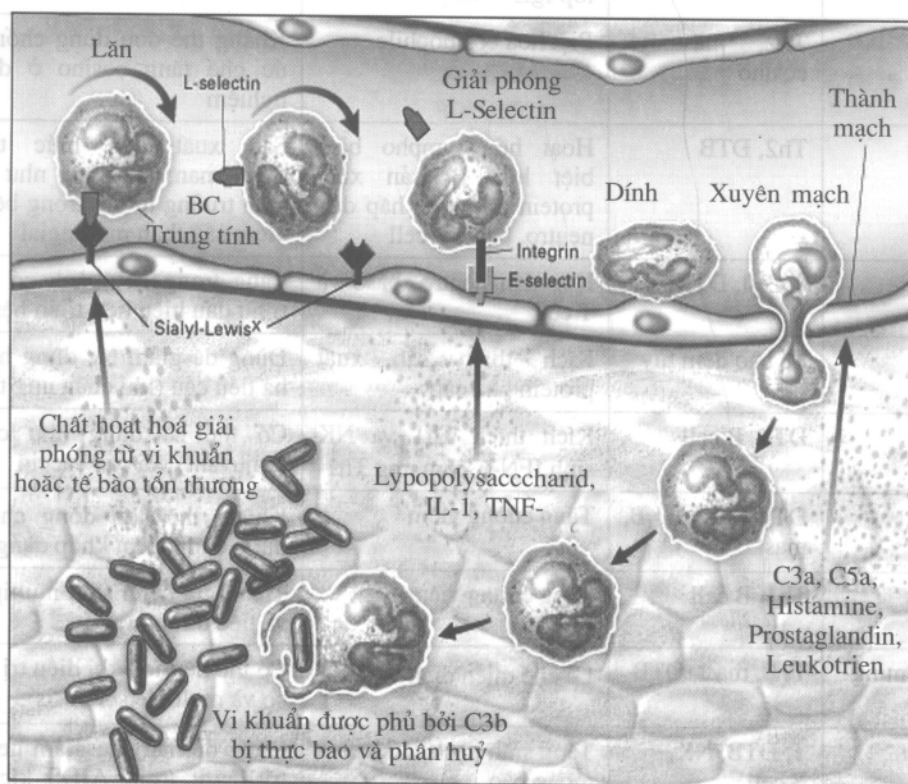
Nhiều cytokin (và chất đối kháng thụ thể của chúng) đã được sử dụng trong điều trị; ví dụ, IL-2 phối hợp IFN- α điều trị hiệu quả viêm khớp dạng thấp. Đến nay, rất nhiều cytokin đã có ý nghĩa thực tiễn và lâm sàng (bảng 1)

2.3. ĐÁP ỨNG VIÊM CẤP

Nhiễm khuẩn khiến tế bào tại chỗ bị hoại tử. Sản phẩm vi khuẩn và tế bào hoại tử hấp dẫn tế bào và phân tử miễn dịch tới, từ đó hình thành ổ viêm.

Bổ thể bị kháng nguyên vi khuẩn làm cho hoạt hóa tạo ra C3b bao bọc bề mặt vi khuẩn. C5a, C3a, C4a lôi kéo bạch cầu trung tính tới đồng thời làm mastocyt giải phóng các chất gây tăng thấm thành mạch (histamin) và các chất trung gian gây viêm. Các chất do vi khuẩn và mô hoại tử phóng thích ra làm xuất hiện các phân tử kết dính trên bề mặt nội mạc mao mạch giúp cho bạch cầu bám vách, trải rộng và chui qua vách mạch. Phân tử L-selectin (L=leucocyt) trên bề mặt bạch cầu trung tính nhận ra cấu

trúc glucid (như sialyl-Lewis) của phân tử kết dính ở tế bào nội mạc) do vậy làm bạch cầu lăn dọc theo vách mạch. Sau đó, selectin bị thay bằng các chất kết dính khác, quan trọng nhất là integrin. Integrin kết hợp với E-selectin (E= endothelium) của nội mạc mao mạch dưới ảnh hưởng của các chất trung gian gây viêm (như LPS của vi khuẩn, IL-1 và α -TNF của đại thực bào...) tạo ra một nhóm chất có tên chung là *chemokine* (chất hấp dẫn hóa học; chất hóa ứng động) giúp đa nhân trung tính tập trung vào ổ viêm, nơi tập trung vi khuẩn. Thực bào càng diễn ra mạnh mẽ nếu đối tượng bị phủ bằng C3b và kháng thể.



Hình XVII.4. Đáp ứng viêm cấp

Diễn viên chính của màn kịch viêm cấp là bạch cầu đa nhân trung tính, nhưng hầu hết tế bào và phân tử của hệ miễn dịch bẩm sinh phải tham gia tích cực để bạch cầu trung tính diệt được yếu tố gây viêm. Hình vẽ cho thấy các sản phẩm của vi khuẩn (và của tế bào hoại tử do vi khuẩn) đã làm cho bạch cầu trung tính bám vào vách mạch (qua phân tử sialyl-lewis), lăn tròn, trải mỏng và lách ra ngoài mao mạch để diệt khuẩn

Đã phát hiện một số bệnh bẩm sinh của tiểu thực bào : không bám dính, không thực bào; hoặc không tiêu huỷ được vi khuẩn sau thực bào.

Bảng XVII.2. Một số cytokin: ý nghĩa và ứng dụng lâm sàng

Cytokin	Từ đâu	Các tác dụng chính	Ý nghĩa lâm sàng
IL-1	ĐTB	Hoạt hóa T và ĐTB; khởi động viêm	Tham gia bệnh sinh của sốc nhiễm khuẩn; viêm khớp dạng thấp và xơ vữa mạch
IL-2	Th1	Hoạt hóa lympho bào, NK và ĐTB	Dùng để cảm ứng NK; dùng trong điều trị di căn carcinom thận; melanom và các u khác
IL-4	Th2, mast, eosino, basophil	Hoạt hóa lympho bào, mono bào; và gây chuyển lớp IgE	Mẫn cảm mastocyt, qua đó tăng đề kháng ký sinh trùng, tăng dị ứng
IL-5	Th2, mastocyt, eosino	Biệt hóa eosinophile	Kháng thể đơn dòng chống IL-5 làm ức chế tăng eosino ở dị ứng thực nghiệm
IL-6	Th2, ĐTB	Hoạt hóa lympho bào, biệt hóa B, sản xuất protein pha cấp; hấp dẫn neutro, baso, T cell	Sản xuất quá mức trong bệnh Castleman; tác dụng như một yếu tố sinh trưởng tự tiết trong bệnh u tủy và viêm cầu thận mesangial
IL-8	T Cell, ĐTB	Hấp dẫn neutro, baso và T cell	Tăng trong các bệnh có tăng neutro (như dấu hiệu tiến triển bệnh)
IL-11	Tế bào đệm tủy	Kích thích sản xuất protein pha cấp	Dùng để giảm tác dụng hóa chất gây hạ tiểu cầu (khi chữa ung thư)
IL-12	ĐTB, B cell	Kích thích Th1 và NK sinh IFN- γ , cảm ứng Th1	Có thể sử dụng như chất bổ trợ (adjuvant) với các vaccin
TNF- α	ĐTB, NK, T, B, mast	Tăng cường viêm	Kháng thể đơn dòng chống TNF- α dùng chữa viêm khớp dạng thấp
TNF- β	Th1, B cell	Tăng cường viêm	Tham gia bệnh sinh multiple sclerosis và tiểu đường typ I
Transforming-GF- β	T, B, mast, ĐTB	Ức chế miễn dịch	Có thể hữu ích khi điều trị bệnh nhược cơ và multiple sclerosis
GM-CSF	T, ĐTB, NK, B cell	Tăng sinh bạch cầu hạt và mono bào	Dùng để hạn chế giảm neutro do hóa trị liệu u, trong AIDS; kích thích sinh sản tế bào sau ghép tủy
TNF- α	Tế bào nhiễm virus	Giúp tế bào lân cận đề kháng với virus	Điều trị sarcom kaposi (do AIDS), melanom, viêm gan mạn B và C
TNF- β	Tế bào nhiễm virus	Giúp tế bào lân cận đề kháng với virus	Giúp giảm tần số và độ nặng tái phát bệnh multiple sclerosis
IFN- γ	Th1, NK	Hoạt hóa ĐTB, ức chế Th2	Dùng tăng cường khả năng diệt khuẩn của ĐTB trong bệnh u hạt

2.4. VỀ MHC

Gọi MHC lớp I hay lớp II chỉ là sự phân loại mang tính hình thức, do MHC I được nghiên cứu trước (khi tìm cách ghép mô). Lúc đó MHC còn có tên “kháng

nguyên bạch cầu người” (HLA : human leucocyte antigen). Sáng kiến dùng huyết thanh của người được truyền máu nhiều lần hoặc có thai nhiều lần (chứa các loại kháng thể chống các kháng nguyên bạch cầu) đã đưa đến sự phân loại ban đầu các kháng nguyên bạch cầu và áp dụng kết quả trong chọn mảnh ghép. Tuy nhiên, câu hỏi là chức năng thật sự của các kháng nguyên này (tức các phân tử protein bề mặt của bạch cầu) là gì. Ta không thể trả lời rằng chúng sinh ra để “chống ghép”; vì ghép là việc làm nhân tạo gần đây của y học, còn kháng nguyên bạch cầu đã có mặt từ hàng trăm triệu năm trước đó. Nay đã rõ : chúng trình kháng nguyên cho tế bào T. Điều này rất then chốt, vì tế bào Th - nhạc trưởng của dàn nhạc miễn dịch - chỉ nhận ra kháng nguyên khi được MHC trình cho.

MHC lớp II chỉ trình được các kháng nguyên ngoại lai đã qua sự xử lý của tế bào tua và đại thực bào để giới thiệu cho hệ miễn dịch đặc hiệu; do vậy MHC II chỉ có mặt ở số ít loại tế bào : đó là đại thực bào, B, tế bào tua và một số tế bào trình kháng nguyên khác (gọi chung là APC : antigen-presenting cells). Một lý do phải cắt nhỏ kháng nguyên thành peptid là để phá huỷ phân tử gây bệnh hay phân tử độc tố : đó là chức năng số một của các thực bào; nhưng một lý do khác là vị trí nhận biết kháng nguyên của thụ thể lympho bào T (gọi tắt là TCR = T cell receptor) chỉ có kích thước rất nhỏ, mặc dù bản thân phân tử thụ thể cũng như phân tử trình diện (bản chất đều là protein) có kích thước không nhỏ.

3. MIỄN DỊCH THU ĐƯỢC

Tế bào của hệ này là lympho bào, gồm hai loại lớn là T và B. chúng phát triển tự nhiên ở bào thai và sơ sinh, tại các cơ quan lympho trung ương : gan, tủy, tuyến ức (không cần có mặt kháng nguyên); sau đó khi đã phân bố về các cơ quan lympho ngoại vi (thứ phát) thì đòi hỏi sự kích thích của kháng nguyên để phát triển thành các tế bào hành động (effector).

3.1. CẤU TRÚC THỤ THỂ ĐẶC HIỆU KHÁNG NGUYÊN

3.1.1. Thụ thể của tế bào B và các kháng thể hoà tan

Thụ thể của tế bào B và các kháng thể hoà tan thực chất là một, cả về cấu trúc và khả năng kết hợp kháng nguyên. Các điểm khác nhau giữa chúng nếu tính tỉ mỉ thì rất nhiều, vẫn chỉ là những chi tiết. Đơn vị cấu trúc của chúng gồm *ít nhất* hai chuỗi polypeptid (dimer) nối nhau bằng cầu nối S-S; trong từng chuỗi lại có các cầu nối “nội chuỗi” tạo thành các domain. Khi hai chuỗi đã gắn với nhau thành dimer, có thể chia dimer thành hai vùng :

- Vùng có cấu trúc *hằng định*, nghĩa là có trình tự acid amin rất giống nhau khiến ta nghĩ rằng có các gen chung tạo ra chúng, dù kháng thể đặc hiệu với kháng nguyên nào

- Vùng có cấu trúc rất thay đổi, tùy theo kháng thể chống epitop nào của kháng nguyên. Như vậy, gọi là kháng thể “thuần” chống albumin nhưng đó vẫn là một mớ rất hỗn tạp vì gồm những kháng thể không giống nhau ở vùng thay đổi để chống lại các epitop khác nhau của phân tử albumin. Ta có thể nghĩ rằng vùng này phải do những gen khác nhau sản xuất ra.

Thoạt đầu các Nhà Miễn dịch học cổ điển rất ngạc nhiên khi thấy cơ thể động vật sẵn sàng sản xuất kháng thể đặc hiệu chống lại bất cứ kháng nguyên nào mà ta tiêm vào cơ thể chúng, thậm chí đó là những kháng nguyên nhân tạo (từ thượng cổ chưa hề xuất hiện); như vậy số gen dự trữ để sản xuất vùng thay đổi phải rất khổng lồ (sơ tính: hàng tỷ; nay tính kỹ hơn: 5×10^{15}). Nhưng tổng số gen ước lượng hồi đó của cơ thể ta chỉ khoảng 100.000 (nay qua công trình giải mã bộ gen người: chỉ tối đa 40.000). Do vậy chỉ có thể giả định rằng các gen sản xuất kháng thể của tế bào B có được là nhờ những đột biến thân (soma), không liên quan tới tế bào sinh dục, nghĩa là không di truyền (Burnet, giải thưởng Nobel).

Cũng từ nghiên cứu cấu trúc, người ta gọi kháng thể bằng cái tên gần gũi với bản chất hóa học của nó: nó là globulin (đúng ra là glycoglobulin, trong đó glucid chiếm từ 3 - 13%, có vai trò giữ vững cấu hình của kháng thể) và nó sinh ra do đáp ứng miễn dịch. Vì vậy tên gọi hiện nay là immunoglobulin (viết tắt là Ig). Dự đoán: tên gọi Ig sẽ thay thế tên kháng thể.

Thêm nữa, người ta nhận xét rằng trong hệ miễn dịch có rất nhiều phân tử cũng có cấu trúc tương tự Ig, nghĩa là cũng gồm hai chuỗi liên kết bằng cầu nối S-S để tạo ra dimer; mỗi dimer gồm các domain và chia ra hai vùng: hằng định và thay đổi; trong đó vùng thay đổi có khả năng kết hợp đặc hiệu với một phân tử có hoạt tính. Chúng hợp lại thành "họ hàng Ig" xa gần với nhau, gồm MHC lớp I và II, thụ thể nhận biết kháng nguyên của tế bào T..., nhưng gần gũi nhau nhất là kháng thể và thụ thể của tế bào B. Nói cách khác, nếu kháng thể cố định trên bề mặt tế bào B thì nó là thụ thể (gồm cả phần xuyên màng và phần nội bào để truyền tín hiệu vào tế bào); nếu thụ thể B "rụng" khỏi tế bào thì đó là kháng thể hòa tan.

Trên thực tế, đơn vị nhỏ nhất của kháng thể không phải là dimer mà là hai dimer kết hợp lại (thành tetramer)*** để có hai vị trí có thể kết hợp với hai epitop (đồng nhất) và có Fc hoàn chỉnh. Cấu trúc kiểu này làm cho kháng thể có thêm những tính chất sinh học rất quan trọng mà các thành viên trong họ hàng chúng không có. Đó là khả năng làm kháng nguyên bị kết tủa (nếu là phân tử hòa tan) hoặc bị ngưng kết (nếu các phân tử kháng nguyên gắn với màng tế bào). Cấu trúc tetramer còn làm phần Fc của kháng thể tìm được thụ thể của mình trên bề mặt rất nhiều loại tế bào (và hoạt hóa các tế bào đó: thực bào, ADCC) cũng như có khả năng hoạt hóa bổ thể (theo đường cổ điển). Kháng thể IgA và IgM còn nhân 4 và nhân 10 cấu trúc dimer cơ bản của họ hàng Ig. Không những IgA có một vị trí cho chuỗi peptid J (J = joining) mà nó còn có vị trí cho "cấu phần tiết" (secretory component) bám vào; do vậy, nó có khả năng tiết vào dịch tiêu hóa và dịch niêm mạc.

3.1.2. Thụ thể của tế bào T

Viết tắt thống nhất là TCR (T cell receptor). Khác với thụ thể của tế bào B (kháng thể), thụ thể của tế bào T tuy cũng thuộc họ hàng Ig, nhưng chỉ là dimer, gồm hai chuỗi peptid khác nhau, nối với nhau bằng cầu S - S. Mỗi chuỗi cũng có vùng hằng định đóng vai cái giá đỡ và truyền đạt tín hiệu; và vùng thay đổi là vị trí nhận biết kháng

*** Dimer, chính xác là heterodimer là cấu trúc chung của họ hàng Ig; còn kháng thể có cấu trúc tối thiểu là tetramer

nguyên. Một điểm khác biệt nữa là thụ thể tế bào B nhận biết phân tử kháng nguyên nguyên vẹn, ở dạng hoà tan,; trong khi đó TCR chỉ nhận biết “mảnh” kháng nguyên và phải do MHC trình cho.

Nghiên cứu sâu hơn về cấu trúc, té ra có hai loại TCR, tuy loại nào cũng gồm hai chuỗi, còn mỗi tế bào T chỉ có một loại thụ thể. Loại do chuỗi α và chuỗi β kết hợp thì gặp rất phổ biến và chính là loại thụ thể nhận biết mảnh kháng nguyên trong rãnh như ta vừa tả. Còn loại thụ thể do hai chuỗi γ và chuỗi δ tạo thành thì ít gặp hơn và hầu hết không nhận ra mảnh kháng nguyên khi nó nằm trong rãnh của MHC - mặc dù một vài phân tử “giống MHC”, ví dụ CD1, có thể trình vài loại kháng nguyên nào đó (nhất là kháng nguyên lipid và glycolipid) cho một số tế bào T có thụ thể γ/δ . Một số thụ thể γ/δ khác có thể nhận ra kháng nguyên một cách trực tiếp (giống thụ thể tế bào B).

3.1.3. Tính hỗn tạp của các thụ thể nhận biết kháng nguyên

Nói trên đời có bao nhiêu loại epitop thì hệ miễn dịch cũng dự trữ ngần ấy loại thụ thể... là sai, bởi vì số loại thụ thể nhiều hơn gấp bội. Tính ra, tế bào B có thể sản xuất 5×10^{15} loại thụ thể (hay kháng thể) khác nhau. Với tế bào T, sự hỗn tạp của TCR cũng tương tự. Nguồn gốc của sự hỗn tạp này chỉ bắt nguồn từ khoảng 400 gen, nhưng cái cách chúng cho ra đám sản phẩm hỗn tạp trên thì thật đáng ngạc nhiên - nếu không biết rằng đó là sự chọn lọc của hàng trăm triệu năm. Đó là sự tái tổ hợp gen (gồm cắt, nối và cải biến các gen phụ trách vùng thay đổi của 4 chuỗi peptid γ/δ và γ/δ nói trên).

Cấu phân di truyền mã hóa cho thụ thể B (và kháng thể : Ig) nằm ở 3 nhiễm sắc thể. Cụm gen (cluster) có tên IGH mã hóa cho chuỗi nặng (chuỗi H) nằm ở nhiễm sắc thể 14; cụm IGK mã hóa cho chuỗi nhẹ *kappa* nằm ở nhiễm sắc thể 2 và cụm IGL phụ trách sản xuất chuỗi nhẹ *lamda* thì ở nhiễm sắc thể 22. Mỗi phân xưởng nằm xa nhau, nhưng các chi tiết được lắp ghép hoàn hảo trong bào tương nhờ hệ thông tin chính xác.

- *Về sản xuất thụ thể B (hay kháng thể)*: bên trong IGH là 4 nhóm gen, mỗi nhóm gồm *nhiều gen* phụ trách từng *đoạn* của chuỗi nặng; ví dụ, nhóm gen V gồm tới 50 gen khác nhau. Ta có các nhóm gen V (variable=thay đổi được), nhóm gen D (diversity=đa dạng, J (joining=nối) và C (constant=hằng định). Cụm IGK và IGL chỉ phối sản xuất chuỗi nhẹ thì không có các gen D.

- *Về sản xuất TCR*: các gen cũng có tổ chức tương tự thành cụm, mỗi cụm cũng gồm các nhóm V, D, J và C (gen đoạn). Tùy theo chúng phụ trách chuỗi nào (α , β , γ và δ), mà có tên A, B, D hay G (và mỗi nhóm cũng gồm nhiều gen). Ba cụm gen : TCR-A/D (ở nhiễm sắc thể 14), TCR-B (NST 7), và TCR-G (NST 7) tương ứng với các chuỗi α/δ , β và γ ; trong đó riêng TCR-A và TCR-G không chứa các *gen đoạn* D (diversity), mà chỉ có V, J, C. Mỗi cụm này cũng gồm nhiều gen, ví dụ cụm TCR-A chứa tới 70-80 gen V và 60 gen J. Tất cả những rắc rối trên chưa phản ánh đầy đủ sự phức tạp trên thực tế, nhưng đủ để ta hình dung ra sản phẩm của chúng (các thụ thể TCR) do sự tái tổ hợp gen sẽ đa dạng và hỗn tạp đến mức nào. Sẽ có các TCR sinh ra nhưng suốt đời không dùng đến vì đoạn kháng nguyên mà nó nhận biết chưa hề vào cơ thể, thậm chí chưa xuất hiện trên đời này. Chưa nói tới sự ghép đoạn có thể không chính xác (gây ra những thay đổi nhỏ về nucleotid trong khớp nối VDJ (VDJ junction); ngoài ra enzyme desoxyribonucleotidyl-transferase có thể cài thêm các nucleotid vào

quanh khớp nối VDJ (trước khi chúng kịp nối với nhau. Cả nối sai cộng với sự cài thêm nucleotid đã làm tăng gấp bội sự hỗn tạp của TCR. Tuy nhiên, mỗi clon tế bào T (hay B) chỉ có một thụ thể duy nhất, tuyệt đối giống nhau về cấu trúc phân tử. Qua đó, có thể tính ra mỗi clon chỉ thường trực vài ngàn lympho bào. Do số lượng tế bào của mỗi clon quá hiếm hoi như vậy, chúng phải thay nhau thường xuyên tuần hành trong máu để tăng cơ hội gặp gỡ kháng nguyên; nếu không thế sự phản ứng với kháng nguyên sẽ rất chậm chạp. Khi một lympho bào gặp kháng nguyên thì clon của nó được phép nhân lên gấp bội, chiếm nhiều vùng rộng trong mô lympho (xem *Trung tâm mầm*), chưa kể số có mặt trong máu.

Khi tế bào T nhân lên để sinh sản tự duy trì hay để phát triển clon, các thụ thể của nó TCR vẫn không thay đổi cấu trúc phân tử. Nhưng với thụ thể B thì khác hẳn, đó là do tại trung tâm mầm của tế bào B vẫn có sự sắp xếp lại của gen V, gọi là quá trình “biên tập lại” hay “tu chỉnh lại” thụ thể (editing). Thực chất quá trình này là để nếu “lỡ ra” có một thụ thể B nào đó chống lại kháng nguyên bản thân thì nó được sửa chữa ngay. Như vậy, chỉ cần sửa chữa ở đoạn thay đổi (đoạn trực tiếp nhận thức kháng nguyên) là đủ. Cụ thể, gen V đang có mặt được thay bằng một gen V khác. Điều này không xảy ra đối với tế bào T, vì từ rất sớm (tuổi bào thai và sơ sinh) những tế bào T (ngẫu nhiên) chống lại cơ thể đã bị tiêu diệt ở tuyến ức rồi. Tế bào, tới 95% hay 99% số tế bào T đã bị diệt như vậy (xem Sự chọn lọc dương tính và âm tính ở tuyến ức). Nếu thay vì 95%, tuyến ức chỉ tiêu diệt 80% số tế bào T “phản bội” thì số các bệnh tự miễn của con người có thể tăng gấp nhiều lần so với hiện nay.

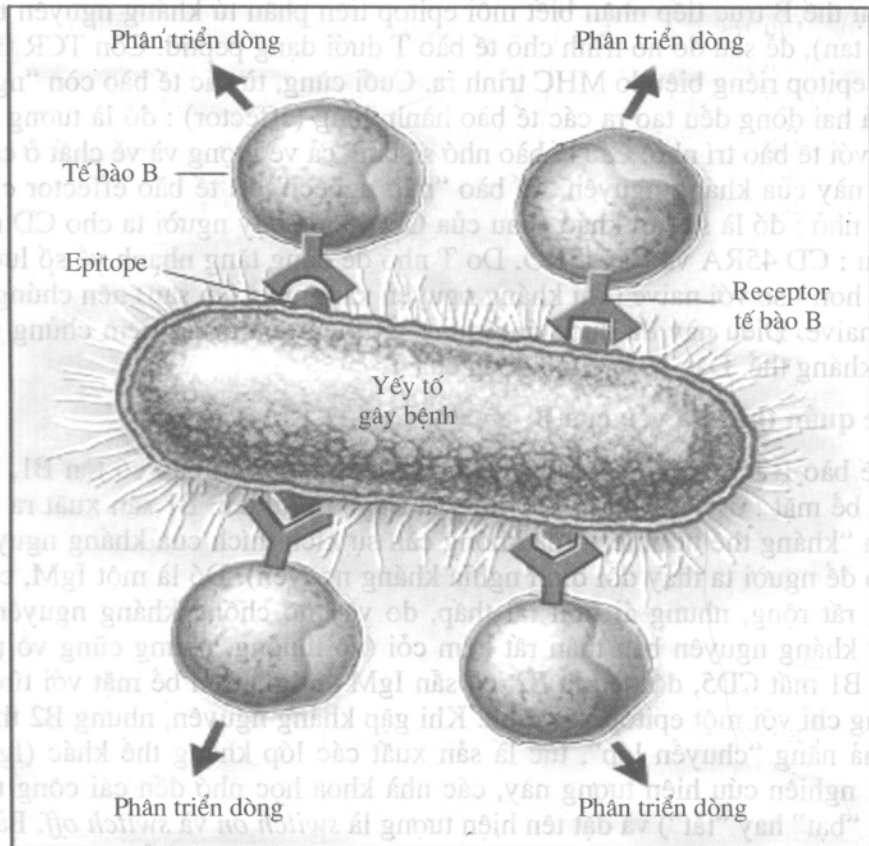
3.1.4. Sự chọn lọc dòng (clon) của B

Mỗi tế bào B được chương trình hóa để thực hiện một kháng thể duy nhất, nên một tế bào dù có hàng ngàn - chục ngàn thụ thể thì những thụ thể này cũng đồng nhất tuyệt đối về cấu trúc phân tử và về tính đặc hiệu.

Do vậy khi xuất hiện một kháng nguyên, chỉ có những clon (dòng) B nào phù hợp thì mới được chọn để phát triển (sinh sôi). Đó là một trong những biểu hiện của sự chọn dòng (clonal selection).

Thường thì kháng nguyên có nhiều epitop, mỗi epitop sẽ chọn dòng B thích hợp với mình; do vậy cùng chống một kháng nguyên duy nhất vẫn có nhiều dòng được chọn, nhưng mỗi dòng chỉ đặc hiệu (tức chống lại) một epitop xác định của kháng nguyên đó mà thôi.

Chính xác hơn nữa, phải nói rằng có trường hợp mỗi epitop có thể chọn vài ba dòng B khác nhau, mỗi dòng đặc hiệu ở mức độ khác nhau với epitop đó. Kháng thể do các dòng này sản xuất ra tuy cùng chống epitop đó, nhưng với ái lực kết hợp khác nhau. Dẫu vậy, mọi phân tử kháng thể do một dòng sản xuất ra cũng tuyệt đối giống nhau và không giống bất cứ kháng thể của dòng nào khác, dù chúng cùng chống một epitop.



Hình XVII.5. Sự phân triển các dòng tế bào

Ở trung tâm là một tế bào gây bệnh (vi khuẩn). Các tế bào B có thụ thể trên bề mặt có khả năng nhận biết mọi kháng nguyên của vi khuẩn (ở đây giả thuyết các kháng nguyên có 4 epitop: sẽ có 4 loại lympho B tới nhận diện chúng). Sau khi nhận diện các tế bào B phân triển mạnh mẽ, làm số lượng tế bào của dòng đó tăng vọt. Đó là sự phân triển dòng

Nếu một epitop nào đó nhiều lần xâm nhập cơ thể thì dòng nào có kháng thể đặc hiệu cao nhất (ái tính cao nhất) sẽ phát triển mạnh nhất, lấn át các dòng khác dù trước đây (lần đầu) chúng đã từng được chọn. Đây cũng là sự chọn dòng : chọn dòng nào có tính đặc hiệu cao nhất. Cơ chế là ái tính càng cao thì phức hợp KN-KT càng bền vững, càng dễ bị tế bào tua bắt giữ và trình ra trong trung tâm mầm.

Không giống TCR, các gen mã hóa cho thụ thể B xuất hiện là do *đột biến thân*, nghĩa là đột biến không liên quan tế bào sinh dục (do vậy không di truyền). Sự đột biến này xảy ra mạnh mẽ ở trung tâm mầm của mô lympho ngoại vi (thứ phát) đến mức có tên *hypermutation*; trong đó dòng B nào có thụ thể ái tính cao nhất sẽ phát triển mạnh, duy trì số lượng thường trực cao hơn các dòng khác (có ái tính thấp hơn) và trở thành tế bào trí nhớ (về một epitop nhất định). Sự xâm nhập lần sau của epitop đó sẽ bị lập tức chống lại.

Khi một kháng nguyên vào cơ thể, cả B và T đều nhận biết theo cách riêng của mình : thụ thể B trực tiếp nhận biết mỗi epitop trên phân tử kháng nguyên toàn vẹn (ở dạng hoà tan), để sau đó nó trình cho tế bào T dưới dạng peptid. Còn TCR thì chỉ nhận biết từng epitop riêng biệt do MHC trình ra. Cuối cùng, từ các tế bào còn “ngờ ngạc” (naive) cả hai dòng đều tạo ra các tế bào hành động (effector) : đó là tương bào, Th và Tc, cùng với tế bào trí nhớ. Các tế bào nhớ sẽ tăng cả về lượng và về chất ở các lần xâm nhập sau này của kháng nguyên. Tế bào “ngờ ngạc” và tế bào effector của T có sự phân biệt nhỏ : đó là sự hơi khác nhau của CD 45, do vậy người ta cho CD này cái tên khác nhau : CD 45RA và CD 45RO. Do T nhớ dễ dàng tăng nhanh về số lượng và đáp ứng nhạy hơn - so với naive (khi kháng nguyên xâm nhập lần sau) nên chúng phát triển trội hơn naive. Điều này đã được ứng dụng rất hiệu quả trong tiêm chủng hoặc trong sản xuất kháng thể. Đây là sự chọn dòng của T.

3.1.5. Các quần thể chủ yếu của B

Tế bào B phát triển sớm nhất trong một cá thể là tế bào có tên B1, hầu hết có CD5 trên bề mặt : đó là phân tử kết dính và truyền tín hiệu. B1 sản xuất ra loại kháng thể có tên “kháng thể tự nhiên” mà không cần sự kích thích của kháng nguyên (đây là một lý do để người ta thay đổi định nghĩa kháng nguyên). Đó là một IgM, có năng lực phản ứng rất rộng, nhưng ái tính rất thấp, do vậy nó chống kháng nguyên ngoại lai cũng như kháng nguyên bản thân rất kém cỏi (vô thưởng, nhưng cũng vô phạt). Tiếp đó, đa số B1 mất CD5, đổi tên là B2, có sẵn IgM và IgD trên bề mặt với tính đặc hiệu cao, nhưng chỉ với một epitop xác định. Khi gặp kháng nguyên, nhưng B2 thích hợp sẽ bộc lộ khả năng “chuyển lớp”, tức là sản xuất các lớp kháng thể khác (IgG, IgA và IgE). Khi nghiên cứu hiện tượng này, các nhà khoa học nhớ đến cái công tắc điện (ở trạng thái “bật” hay “tắt”) và đặt tên hiện tượng là *switch on* và *switch off*. Bản chất của hiện tượng là đơn vị VDJ (chỉ phối tính đặc hiệu của kháng thể) thì vẫn như cũ, còn vùng đặc trưng cho lớp kháng thể thì gen sản xuất lớp cũ (M) bị switch off (tắt đi), còn gen sản xuất lớp mới (G, A, E) được switch on (bật lên) để IgG, IgA, IgE thay thế IgM.

Nói cụ thể, khi gặp kháng nguyên thì phức hợp KN+KT+C' sẽ bị tế bào tua ở mô lympho ngoại vi (hạch, lách...) bắt giữ, quanh nó sẽ tập hợp các B2 thích hợp để tạo ra cái gọi là *trung tâm mầm* (germinal center). Đó là những vùng tập hợp lympho bào dày đặc; khi quan sát dưới kính hiển vi thì hình tròn, xung quanh tối (do mật độ tế bào cao, nhân sẫm màu, còn bào tương rất hẹp), còn ở trung tâm thì sáng hơn rõ rệt (do tế bào dạng non, đang phân bào rất mạnh, nên bào tương rộng (sáng), do vậy mật độ nhân thưa thớt). Trong trung tâm mầm, các B2 tiếp xúc kháng nguyên và *chuẩn bị* sản xuất kháng thể với sự switch off dần của IgM và switch on cho IgG... Cuối cùng, B2 biến thành tương bào và thực sự sản xuất kháng thể. Điều này xảy ra ở ngoài trung tâm mầm. Nói chung, tương bào sống ngắn (T1/2 chỉ vài ngày) nhưng đôi khi ở tủy xương có một số tương bào sống nhiều tuần.

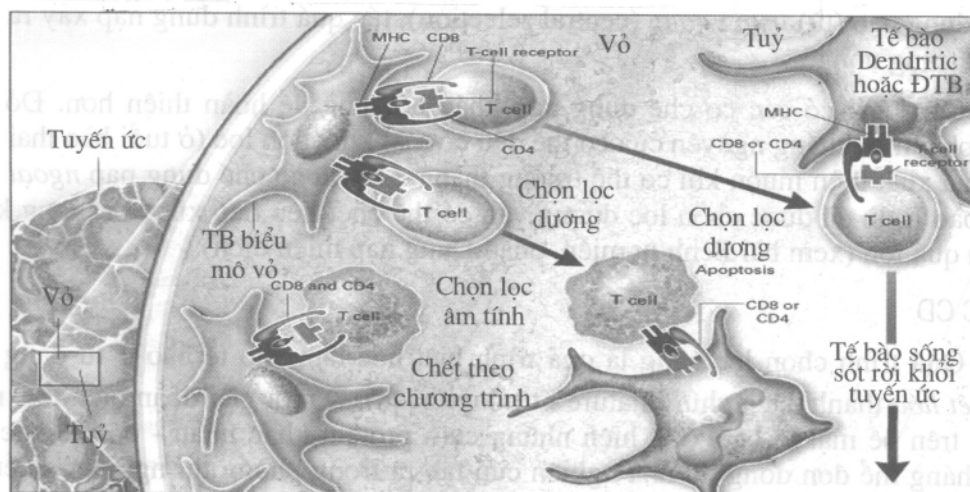
3.1.6. Tuyến ức và sự chọn dòng T

Bằng chứng gần đây cho thấy tế bào gốc liên tục từ tủy xương tới tuyến ức (suốt đời), nhưng càng về sau càng thưa thớt và sớm muộn sẽ tới lúc không đảm bảo sự thay thế cho số hao hụt (ở tuổi già). Tế bào T với thụ thể α/β có mặt đầu tiên và là đối tượng để tuyến ức chọn dòng. Ta nhớ rằng TCR nhận biết kháng nguyên (peptid lạ) được

trình trong “cái đĩa” đặc hiệu của phân tử MHC, đồng thời TCR cũng nhận biết luôn thể cái đĩa này có “quen” đối với nó không. Nói cách khác, TCR nhận biết các acid amin cấu tạo nên epitop (lạ) đồng thời cả các acid amin cấu tạo nên MHC (quen). TCR không thể nhận ra epitop nếu được trình do MHC lạ: đó là kết quả của thí nghiệm nuôi cấy tế bào T của loài này với đại thực bào của loài khác.

Mặt khác, khi hình thành TCR, hệ miễn dịch tạo ra cả một “kho” (repertoire) rất hỗn tạp, gồm cả những TCR nhận ra kháng nguyên bản thân cơ thể (những TCR “phản bội”) : cần phải loại trừ tất cả những TCR này để khỏi phát sinh bệnh tự miễn về sau và chỉ để lại những TCR nhận biết kháng nguyên ngoại lai mà thôi.

Hệ miễn dịch bẩm sinh giải quyết điều này đơn giản : đại thực bào chỉ có số ít loại thụ thể để nhận biết vài ba kháng nguyên đặc trưng vi khuẩn. Còn hệ miễn dịch đặc hiệu, với ưu thế nổi bật là khả năng nhận biết vô số kháng nguyên khác nhau, nhưng cái giá phải trả là nó có tiềm năng chống lại cả kháng nguyên của chính cơ thể. Điều này được giải quyết ở tuyến ức, mà các Nhà Miễn dịch học trước đây coi là sự “giáo dục”. Họ coi tuyến ức là trường huấn luyện để lympho bào tới “học tập”, cho đến khi chúng biết đâu là “quen” (không được phép chống lại), đâu là “lạ” (nhất thiết phải chống lại).



Hình XVII.6. Chọn lọc dương tính và âm tính ở tuyến ức

Tế bào T có chức năng nhận biết kháng nguyên ngoại lai do các phân tử MHC của cơ thể trình ra. Muốn vậy tế bào T phải có bộ phận nhận ra peptid lạ, lại phải có bộ phận nhận ra MHC (của cơ thể). Do sự sắp xếp gen một cách ngẫu nhiên nên chỉ một số rất nhỏ tế bào T làm được nhiệm vụ “kép” nói trên. Hầu hết tế bào T non có cả CD4 lẫn CD8 nên trở thành vô dụng vì chúng sẽ không nhận ra MHC (chúng sẽ chết “theo chương trình” ở vỏ tuyến ức: đó là sự chọn lọc dương tính). Còn khoảng 1% có CD4, hoặc CD8, và có khả năng nhận ra MHC sẽ vào tuỷ tuyến ức để chịu sự chọn lọc âm tính. Đây là những tế bào nhận ra MHC (tức là peptid bản thân) với ái tính khác nhau, và ái tính càng cao với MHC thì tiềm năng trở thành tế bào tự miễn càng lớn. Loại sau cần được loại trừ ở tuỷ tuyến ức: đó là chọn lọc âm tính

Giáo dục ở tuyến ức (thymic education) thực chất là sự chọn lọc dương và âm. Một tế bào T được chọn lọc *dương* sẽ được duy trì và phát triển, nhưng nếu bị chọn lọc âm sẽ bị chết theo bài bản định trước (apoptosis).

Thoát đầu, là sự chọn lọc *âm* ở vỏ tuyến ức đối với những tế bào T nhận ra được cả MHC-I lẫn MHC-II. Thế là tới 95% tế bào T chết ở đây, chỉ còn 5% tế bào nhận ra một (trong hai) MHC thì được chọn lọc dương. Cách “giáo dục” của tuyến ức là như thế. Thực ra, ở giai đoạn bào thai, tổng số T là rất nhỏ (so với tổng tế bào T ở cơ thể trưởng thành sau này), nên 95% không gây lãng phí gì ghê gớm. Sau đó, những tế bào sống sót (5%) sẽ được chọn lọc lần thứ hai ở tuỷ tuyến ức : tế bào nào không nhận ra kháng nguyên của cơ thể (self) thì được chọn dương - tức là switch off tín hiệu gây apoptosis. Chúng tồn tại mãi và được nhân lên cực kỳ đông đảo : khiến tỷ lệ lympho bào ở tuổi thơ ấu tăng vọt. Các tế bào tự phản ứng bị chọn lọc âm (tín hiệu gây apoptosis được switch on).

3.1.7. Sự dung nạp

Chọn lọc âm tính làm cho hệ miễn dịch đặc hiệu không còn các tế bào chống lại các kháng nguyên của cơ thể (các dòng tế bào tự phản ứng đã bị diệt). Tại tuỷ xương, nơi các tế bào B sinh ra và “chín” cũng có sự chọn lọc âm tính như vậy. Đó là cơ chế dung nạp (từ *trung ương* (central selection), tức quá trình dung nạp xảy ra ở mô lympho trung ương).

Còn phải có các cơ chế dung nạp khác bổ sung để hoàn thiện hơn. Đó là vì không phải mọi kháng nguyên của cơ thể đều có mặt khi chọn lọc (ở tuổi bào thai và sơ sinh), mà xuất hiện muộn khi cơ thể trưởng thành. Đây là cơ chế dung nạp *ngoại vi*; ví dụ, tế bào B dù đã được chọn lọc dương vẫn có thể chết nếu tiếp xúc với lượng kháng nguyên quá lớn (xem bài Bệnh tự miễn, phần Dung nạp miễn dịch).

3.2. CÁC CD

Quá trình chọn lọc cũng là quá trình biệt hóa làm cho tế bào T từ dạng chưa chín *biệt hóa* thành dạng chín (mature : trưởng thành). Ở mỗi giai đoạn biệt hóa, người ta thấy trên bề mặt tế bào xuất hiện những cụm protein khác nhau - có thể xác định bằng kháng thể đơn dòng do nhà nghiên cứu tạo ra trong phòng thí nghiệm. Điều này được lợi dụng ngay từ hồi đó để đánh giá mức độ biệt hóa của tế bào. Do vậy, mỗi protein nói trên được gọi tên là “cụm biệt hóa” (cluster of differentiation, viết tắt CD, kèm một con số nói lên thứ tự phát hiện theo thời gian). Chẳng hạn, nếu một tế bào mang cả CD 4 lẫn CD 8 thì đó là nó ở giai đoạn “non” hơn, so với khi nó chỉ mang một trong hai CD đó.

Thực ra, mỗi CD đều có chức năng riêng của nó, quy định sự xuất hiện hay biến mất của nó; nhưng ở giai đoạn đầu tìm hiểu, người ta chỉ coi CD là dấu ấn nói lên giai đoạn và mức độ biệt hóa. Đến nay, mọi CD đã được tìm hiểu đầy đủ (cấu trúc phân tử và chức năng). Ví dụ, CD4 là thụ thể chuyên nhận biết MHC II, còn CD8 nhận biết MHC I. Khi mới tới tuyến ức, hầu hết các tế bào T đều có cả CD4 lẫn CD 8, nhưng qua chọn lọc chỉ còn tồn tại những tế bào T mang một trong hai CD đó mà thôi.

Rồi, những protein trên bề mặt tế bào B cũng được gọi là CD.

Như ta biết, trừ vài loại tế bào trình kháng nguyên (APC), như tế bào tua, đại thực bào, B ... có MHC II, còn MHC I có mặt ở tất cả các tế bào *có nhân* còn lại. Cố nhiên, nếu tế bào không có nhân (không có gen) thì không thể sản xuất mới bất kỳ protein nào, kể cả MHC I hay II để đưa ra màng.

MHC I có khả năng trình ra các mảnh peptid kháng nguyên (lạ) được sản xuất trong chính tế bào chứ không phải kháng nguyên từ ngoài vào tế bào (nhập nội). Có thể nói, các tế bào bình thường của cơ thể nếu đã phải trình kháng nguyên bằng MHC I, có nghĩa là nó đã bị bệnh *ở nhân*, nói chung cần được loại bỏ; nếu không bệnh sẽ lan sang hầu duệ của nó khi nó phân bào. Do vậy, những Tc-CD8 đặc hiệu sẽ nhận được tín hiệu, tiếp cận và diệt những tế bào bệnh này bằng hóa chất - tức là làm tế bào chết mà không giải phóng yếu tố lan bệnh (nếu có, kháng thể sẽ tận diệt các yếu tố đó). Có thể suy ra, Tc-CD8 chống lại các tế bào cơ thể bị nhiễm virus (trình ra peptid của virus) hoặc tế bào bị ung thư hóa (trình ra kháng nguyên ung thư). Vài cuốn sách phổ biến khoa học ví Tc-CD8 là đội quân cảnh sát : chống kẻ thù bên trong).

Trái lại các effector T-CD4 không trực tiếp diệt các tế bào trình kháng nguyên bằng MHC II (chúng là những tế bào lành), mà giúp đỡ tế bào B sản xuất kháng thể (với biện pháp là tiết ra các cytokin phù hợp; và T-CD8 cũng được sự trợ giúp tương tự để thành Tc). Ta hiểu vì sao cơ thể chỉ cần số ít chủng loại APC biểu thị MHC lớp II, trong khi vô số tế bào biểu thị MHC I. . Sách phổ biến khoa học đôi khi ví tế bào B sản xuất kháng thể là đội quân chính quy (chống lại kẻ thù xâm lược; từ ngoài vào) để so với đội “cảnh sát” T-CD8 nói trên.

Còn T-CD4 “trợ giúp” mà ta vừa nói có tên chính thức Th (helper = trợ giúp). Đến nay, phát hiện hai loại Th : Th-1 và Th-2 (hình vẽ).

Tế bào B cũng có thụ thể (kháng thể bề mặt) nhận biết kháng nguyên (dạng hoà tan). Nhưng sau khi nhận biết, nó chưa thể tự mình độc lập sản xuất kháng thể nếu thiếu sự trợ giúp của Th (cũng phải là loại đã nhận biết kháng nguyên đó). Nói cho đúng, *rất ít khi* tế bào B độc lập sinh kháng thể mà không cần T. Từ đó ra đời thêm một cách phân loại kháng nguyên : kháng nguyên phụ thuộc T (phụ thuộc tuyến ức) và kháng nguyên không phụ thuộc T. Loại sau thường là những kháng nguyên có cấu tạo khá đơn điệu, đầu có cấu trúc nhỏ để trình diện thì vẫn chỉ là những epitop lặp lại, tương tự nhau. Kháng thể sản xuất ra cũng đơn điệu (hầu hết IgM), ái tính thấp và nồng độ không cao. Còn loại đầu là những kháng nguyên protein đa dạng, khả năng gây bệnh cao, mỗi đoạn peptid của nó là một epitop riêng, không giống nhau; nếu không qua xử lý của đại thực bào (rồi truyền thông tin cho T) thì không thể có các loại kháng thể phù hợp với từng epitop.

3.3. LYMPHO BÀO VÀ MÔ LYMPHO

Mô lympho luôn luôn phải tung các tế bào tuần hành trong máu để tăng cơ hội tiếp xúc kháng nguyên, vì mỗi dòng chỉ có vài ngàn tế bào và chỉ nhận ra một epitop của kháng nguyên. Chỉ sau 30 phút một lympho bào đã quay một vòng, nhưng không nhất thiết trở về đúng nơi xuất phát. Nếu kháng nguyên xâm nhập cơ thể bằng đường toàn thân (vào máu) thì các lympho bào tiếp xúc với nó thường quay về lách để tạo thành các điểm đáp ứng (trung tâm mầm); nếu kháng nguyên vào bằng đường địa phương (da, ruột, họng, phổi) thì sự đáp ứng xảy ra ở các hạch lân cận. Thực tế, đường

xâm nhập chủ yếu của kháng nguyên là đường hô hấp (hít vào) và đường tiêu hóa (ăn vào). Tại đó, kháng nguyên gặp lympho bào ở niêm mạc; như hạch hạnh nhân, amidan, mảng Peyer... Đây là loại mô lympho riêng, có một số đặc điểm:

Biểu mô niêm mạc tiêu hóa có nhiều tế bào biệt hóa (tế bào M) có khả năng mang và chuyển kháng nguyên dọc theo lớp biểu mô để tới các mảng Peyer gần đó gặp lympho bào gồm phần lớn là TCD8 α/β ; khoảng 15% là T γ/δ chức năng chưa thật rõ. Tế bào α/β sẽ từ đây vào máu để tới nơi sản xuất IgA (ví dụ, ở lớp lamina propria của ruột).

Nói chung, từ máu muốn tới mô lympho (amidan, hạch, mảng Peyer) các lympho bào lợi dụng vách tĩnh mạch ngay sau mao mạch : ở đó, tế bào nội mạc của tĩnh mạch biệt hóa thành dạng cao (không dẹt), có các phân tử bám dính có sẵn hoặc mới tạo ra (do cảm ứng), từ phía lympho bào cũng như từ phía mao mạch, hấp dẫn lympho bào chui qua vách mạch. Còn lympho bào từ máu vào lách, nơi nội mạc tĩnh mạch không có các tế bào cao, thì nó qua vùng rìa (marginal), để sau đó tế bào T chủ yếu tới vỏ bao (áo) lympho ở quanh động mạch, còn tế bào B thì vào các nang lympho. (xem bài: Cơ quan và tế bào miễn dịch).

3.4. TRUNG TÂM MẮM

Là nơi xảy ra sự đột biến thân của lympho bào B với tần suất cực lớn (gọi bằng cái tên “siêu đột biến”: hypermutation), sự *chuyển đổi lớp* kháng thể (bỏ sản xuất IgM; quay sang IgG, A, E), sự hình thành tế bào trí nhớ và các tiền thân của tương bào. Về cấu trúc, trung tâm mầm là một lưới các tế bào tua với vô số tua đan xen, ken đặc giữa các tua là các tế bào B đang phân bào nhanh; do vậy kích thước lớn, nhiều bào tương (sáng). Người ta chia ra: vùng sẫm, vùng sáng nền và vùng sáng đỉnh. Xung quanh trung tâm mầm là lớp áo gồm các tế bào B nghỉ, do vậy kích thước nhỏ, bào tương rất mỏng, nhân ken đặc (tối), Th - CD4 và đại thực bào cũng có mặt ở trung tâm mầm. Cách tổ chức của trung tâm mầm giúp cung cấp một vi môi trường tối ưu cho sự biệt hóa và phân bào B trên con đường chuẩn bị đột sản xuất kháng thể chống lại kháng nguyên vừa xâm nhập.

4. VÀI CƠ CHẾ PHẢN TỬ CỦA ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH

4.1. PHẢN ỨNG CHÉO VÀ PHẢN ỨNG ĐƠN CLON

- Hiện tượng kết hợp đặc hiệu trong miễn dịch dựa trên cơ sở hình thù (shape). Kháng nguyên kết hợp kháng thể là do paratop có cấu trúc không gian bổ cứu (khớp) với epitop. Sự kết hợp của MHC với peptid kháng nguyên mà nó trình hoặc sự kết hợp giữa TCR với kháng nguyên, cũng tương tự. Tuy nhiên, phải có lực hấp dẫn giữa hai bề mặt thì sự kết hợp mới thật sự xảy ra - nghĩa là mới thắng được chuyển động Brown của các phân tử xung quanh có xu hướng làm tan rã sự kết hợp. Như vậy, sự bổ cứu chỉ là điều kiện ban đầu để các lực liên kết nội phân tử phát huy cao độ, vì chúng đòi hỏi sự tiếp cận rất gần.

Dù khả năng phân biệt rất cao, nhưng đôi khi kháng thể và TCR vẫn cho phản ứng chéo với những kháng nguyên không liên quan nhau, có cấu trúc khá xa nhau. Điều này được cất nghĩa bằng hai kháng nguyên đó có một epitop giống nhau, thậm chí

chỉ tương tự nhau về hình thù và tích điện. Nhiều khi cấu trúc cấp 1 của hai kháng nguyên không có gì trùng nhau, nhưng protid kháng nguyên có thể gấp nếp nên những acid amin khá xa nhau có thể tham gia epitop và do đó ngẫu nhiên tạo được phản ứng chéo. Điều này đưa lại quan niệm “bất chức kháng nguyên” trong một số bệnh tự miễn (sau nhiễm streptococcus, protein M của vi khuẩn này đã gây kháng thể có phản ứng chéo với myosin của cơ tim : poststreptococcal rheumatic fever).

Bình thường, cơ thể không có đáp ứng đơn clon. Kháng thể đơn clon là nhân tạo. Đó là kháng thể do một clon tế bào B sinh ra, tuyệt đối giống nhau về cấu trúc phân tử.

Một kháng nguyên protid thường gồm nhiều epitop nên kháng thể tạo ra sẽ là đa clon (mỗi clon chống lại một epitop nhất định). Tuy nhiên, vẫn có trường hợp một epitop nào đó của kháng nguyên đặc biệt “khớp” cao độ với thụ thể, do vậy kháng thể sinh ra chống epitop này sẽ dần dần áp đảo về lượng các kháng thể khác. Cuối cùng, sau một thời gian kháng nguyên liên tục xâm nhập cơ thể, kháng thể sinh ra dường như đơn clon.

4.2. KHÁNG NGUYÊN CHỈ KÍCH THÍCH ĐÁP ỨNG B

Trên đã nói, những kháng nguyên cấu trúc đơn điệu, dù rất khổng lồ về phân tử (ví dụ, do một monomer trùng hợp lại : polysaccharid, flagellin trùng hợp hóa...) khiến các epitop có thể nhiều về lượng nhưng rất nghèo nàn về loại. Chúng có thể làm tế bào B sinh kháng thể mà không cần sự giúp đỡ của Th như thông lệ. Tuy nhiên, phản ứng miễn dịch tỏ ra rất yếu, ví dụ không bao giờ tạo được trung tâm mầm; ái tính kháng thể rất thấp, hầu hết là IgM (không có sự chuyển lớp). Điều này được cắt nghĩa là do thiếu sự tham gia của tế bào tua cũng như sự giúp đỡ interleukin của Th. Tuy nhiên, điều may mắn trên thực tế là khả năng gây bệnh của các kháng nguyên “đơn điệu” nói chung cũng không cao. Cơ thể không gặp nguy hiểm gì lớn khi chống kháng nguyên loại này ở mức vừa phải.

Đa số kháng nguyên thuộc loại “phụ thuộc tuyến ức”. Dù gọi như vậy, thụ thể của tế bào B vẫn nhận biết chúng và kết hợp đặc hiệu - tức là bắt giữ. Tiếp đó, cả cụm KN-KT lặn vào nội bào, cũng bị cắt nhỏ, cũng được MHC II trình ra bề mặt các mảnh peptid. Các T-CD4 thích hợp sẽ nhận biết tiếp và bị hoạt hóa, mà biểu hiện là xuất hiện trên bề mặt T các phân tử đồng kích thích (co-stimulator), như CD 154. CD này kết hợp đặc hiệu với CD 40 của tế bào B (trình kháng nguyên) để tạo ra tín hiệu cho tế bào B đột biến thân và chuyển lớp kháng thể. Đó là cơ sở để người ta đề nghị xếp B vào nhóm “trình kháng nguyên” (APC), mặc dù sau khi trình thì vẫn là chính nó sản xuất kháng thể. Có điều, tế bào B không thực bào (phagocytose), không “ăn” được cỡ tế bào khác (đại thực bào có khối lượng gấp 30 lần hồng cầu, còn tế bào B chỉ tương đương hồng cầu. Vậy thì nó “ấm bào” (pinocytose), tức là “uống” các phân tử kháng nguyên để sau đó trình ra.

4.3. HOẠT HÓA VÀ ĐIỀU HOÀ LYMPHO BÀO

Bản chất sự hoạt hóa một tế bào là làm nó sản xuất mới các protein chức năng của nó. TCR khi nhận biết kháng nguyên do MHC trình ra vẫn chưa đủ điều kiện để được hoạt hóa, còn phải thông qua phức hệ CD3 ở bên cạnh (gồm CD3 γ , CD3 δ và

CD3ε) mới truyền được tín hiệu vào nội bào. Từ nội bào vào tới nhân cũng còn qua nhiều cơ chế phân tử nữa (nay đã biết rõ). Kết quả cuối cùng là sự sao chép gen ở nhân để tổng hợp mới những protein thực hiện chức năng của tế bào T.

Thụ thể tế bào B sau khi nhận biết kháng nguyên cũng phải liên kết với hai phân tử bề mặt (Igα, nay thống nhất gọi là CD 79a, Igβ nay gọi là CD 79b) để chuyển tín hiệu vào nội bào; rồi cũng qua nhiều cơ chế phân tử với nhiều chất trung gian để vào nhân.

Trường hợp bề mặt tế bào chỉ trợ trợ thụ thể mà thiếu các phân tử đồng kích thích thì hậu quả không chỉ là tế bào bị trợ (anergy), mà còn đưa đến chết tế bào T (apoptosis).

Giữa T và B cũng cần sự kết hợp của những phân tử đồng kích thích. Ví dụ, khi CD40 (có sẵn trên bề mặt B) được kết nối với CD154 (xuất hiện ở T do được kháng nguyên cảm ứng) sẽ tạo tín hiệu kích thích các proteinkinase trong nội bào B để gây chuyển lớp kháng thể. Người ta đã phát hiện trường hợp bệnh lý do khuyết tật của CD154 đưa đến hội chứng tăng IgM vì không chuyển lớp được, trong khi nồng độ các kháng thể khác (G, A, E) lại rất thấp. Đây là bệnh liên quan nhiễm sắc thể X (chứng hyper IgM ở nam giới).

Hiện nay số CD đã lên tới nhiều trăm, phần lớn đã rõ công thức phân tử và vai trò. Tuy nhiên, không chỉ CD mới làm được chức năng co-stimulator mà các phân tử cytokin hoà tan trong dịch thể trong nhiều trường hợp cũng làm được vai trò này : IL-1, IL-6, α-TNF... Mặt khác, nhiều IL không kích thích mà kìm hãm, không điều hoà lên (up-regulation) mà điều hoà xuống (down-regulation).

4.4. CHỨC NĂNG HÀNH ĐỘNG CỦA T VÀ VAI TRÒ BẢO VỆ CỦA IG

4.4.1. Vai trò T

Đều là các tế bào hành động (effector) nhưng CD4 chủ yếu là tế bào trợ giúp (Th), còn CD8 chủ yếu là tế bào diệt kháng nguyên nội sinh.

T-CD4, tức Th chia làm hai nhóm : 1 và 2. Th-1 tiết ra IL-2 và γ-IFN là những cytokin có vai trò trung tâm trong đáp ứng miễn dịch, mà không tiết IL-4, 5 và 6. Th-1 có vai trò then chốt trong đáp ứng miễn dịch, nhưng cũng là đồng phạm trong bệnh tự miễn và dị ứng. Đây là nhóm Th trước đây các sách miễn dịch vẫn nói tới, và coi là “nhạc trưởng” của dàn nhạc miễn dịch (khi chưa phát hiện Th-2).

Th-2 tiết ra IL-4, -5, -6 và -10 mà không tiết IL-2 và γ-IFN. Như vậy, sự tiến bộ trong Miễn dịch học đã phân biệt rất rạch ròi hai nhóm. Các cytokin của Th-2 cũng có vai trò trung tâm, không thể thiếu trong đáp ứng miễn dịch; trước hết là đáp ứng sinh kháng thể.

Sự loại trừ tế bào nhiễm virus do Tc-CD8 phụ trách. Tc được hoạt hóa khi kháng nguyên nội bào được MHC I trình ra, nhưng đó mới chỉ là một tín hiệu cần, còn phải có những tín hiệu phát ra từ Th-1 mới đủ. Ít nhất đã phát hiện hai cách diệt tế bào mang virus : Tc tung ra các phân tử perforin làm thủng màng tế bào bệnh nhưng không giải phóng virus ra ngoài : tế bào bệnh chết do apoptosis. Cách thứ hai cũng đưa đến

apoptosis : Tc gắn với các phân tử Fas của tế bào bệnh làm hoạt hóa những enzyme caspase nội bào làm chết tế bào đích. Ngoài ra, Tc còn tiết ra nhiều cytokin (TNF, lymphotoxin, γ -IFN) giúp các tế bào lân cận tăng sức đề kháng chống virus xâm nhập.

Hiếm, nhưng đã phát hiện Th-1, Th-2 trong một số điều kiện đã biến thành Tc, nhận biết được peptid do MHC II trình ra (Hahn S., 1995 và Williams NS., 1997).

4.4.2. Vai trò kháng thể

Kháng thể có thể độc lập ngăn cản không cho vi khuẩn hoặc độc tố gắn vào tế bào đích để gây bệnh. Tuy nhiên, kháng thể không trực tiếp làm chết vi khuẩn. Trong hầu hết trường hợp, kháng thể không hoạt động đơn độc mà đóng vai trò phối hợp, tổ chức hay hướng dẫn các cấu phần khác của hệ miễn dịch cùng chống lại vi khuẩn. Cụ thể :

- Kháng thể do có 2, 4 hay 10 hóa trị (số Fab) nên đã làm vi khuẩn ngưng kết (tập trung lại), mất di động, rất thuận lợi cho các thực bào hành động. Fc của kháng thể còn tự do, vì vậy là tác nhân quan trọng hấp dẫn và hoạt hóa các tế bào thực bào (trên bề mặt chúng có thụ thể dành cho Fc).

- NK cũng bị hoạt hóa do Fc, còn Tc cũng thông qua cơ chế ADCC mà diệt khuẩn.

- Khi kháng thể kết hợp với kháng nguyên trên bề mặt vi khuẩn sẽ lôi kéo sự hoạt hóa bổ thể (đường cổ điển) mà tác dụng là làm tan huỷ tế bào vi khuẩn với tốc độ cao hơn các đường hoạt hóa khác.

Mỗi ngày cơ thể sản xuất tới 3 - 4 gram IgA (đưa ra tuyến nước bọt, sữa non, niêm mạc hô hấp, lòng ruột). Cơ chế vận chuyển IgA từ máu tới các nơi trên đã được biết rõ : trước hết chỉ IgA mới gắn được vào thụ thể có tên "polyIg-Fc-receptor", sau đó cả cụm receptor-IgA lặn qua màng dưới dạng một túi để sang phía bên kia. IgG cũng dùng cơ chế tương tự (với thụ thể riêng, là FcRn) để từ máu mẹ sang thai nhi. Với trẻ sơ sinh bú sữa mẹ, thụ thể FcRn cũng làm nhiệm vụ chuyển IgA, IgM từ lòng ruột vào máu đứa trẻ.

Về điều hoà sản xuất kháng thể : có nhiều cơ chế. Gần đây phát hiện cơ chế "nuôi dưỡng ngược" âm tính - giống như trong điều hoà sản xuất hormon. Đó là khi Fc γ R và thụ thể B bị phức hợp miễn dịch gắn vào.

Cytokin cũng có vai trò điều hoà. Ví dụ, γ -IFN do Th-1 tiết ra nếu đủ nồng độ sẽ ức chế Th-2; còn IL-10 của Th-2 cũng xử sự như vậy với Th-1.

KHÁNG NGUYÊN

1. KHÁI NIỆM VÀ ĐỊNH NGHĨA

Một đặc điểm hàng đầu của hệ miễn dịch là khả năng *nhận biết* một chất (xuất hiện trong cơ thể) và *chống lại* chất đó. Dựa vào đây, người ta đưa ra định nghĩa kháng nguyên ngày thêm chính xác. Từ đó, bất cứ chất nào bị hệ miễn dịch nhận ra và chống lại đều được gọi là kháng nguyên (antigen, viết tắt là Ag). Nguyên gốc, theo từ điển y học Dorland (2000), thì antigen là tên gọi gộp của *antibody + gen* - nghĩa là chất “sinh ra kháng thể”, có từ những năm đầu thế kỷ trước. Định nghĩa khi đó : kháng nguyên là chất khi xâm nhập cơ thể thì gây phản ứng sinh kháng thể đặc hiệu chống lại. Về sau, khi thấy cơ thể còn có thể đáp ứng với kháng nguyên bằng sinh ra tế bào T miễn cảm thì kháng nguyên được định nghĩa là chất có khả năng gây ra một *đáp ứng miễn dịch* nói chung; gồm có :

- Hoặc sản xuất ra loại kháng thể đặc hiệu với kháng nguyên ấy;
- Hoặc tạo ra loại tế bào T phản ứng; cũng đặc hiệu với kháng nguyên ấy;
- Hoặc cả hai cách trên.

Một chất cụ thể có thể tạo phản ứng miễn dịch với cơ thể này (và do vậy, nó là kháng nguyên đối với cơ thể đó) nhưng lại không tạo được phản ứng miễn dịch với cơ thể khác. Điều này phụ thuộc vào hệ miễn dịch của một cơ thể có nhận ra được chất đó “là kháng nguyên” hay không. Trong trường hợp đầu tiên, người ta đưa ra khái niệm “chất sinh miễn dịch” (immunogen) để nhấn mạnh khả năng gây miễn dịch của một kháng nguyên là hiện thực chứ không phải chỉ là tiềm năng; trường hợp thứ hai, nó vẫn thuộc khái niệm kháng nguyên nhưng không gọi là chất sinh miễn dịch.

Hàng ngày, cơ thể thu nhận vô số chất từ bên ngoài (qua niêm mạc tiêu hóa và qua vách phế nang) và tất cả đều là các chất có cấu trúc đơn giản với trọng lượng phân tử thấp. Cố nhiên, đó là những chất cần thiết mà cơ thể không chống lại. Bởi vậy, kháng nguyên hầu hết là những chất có cấu trúc phức tạp - mà protein và polysaccharid được nêu lên hàng đầu. Đó là nhận xét được đưa ra ngay từ những ngày Miễn dịch học mới ra đời. Một số chất phân tử lượng thấp vẫn bị cơ thể chống lại theo cơ chế miễn dịch thì được gọi là hapten (đôi khi dịch là “bán kháng nguyên”). Riêng bản thân hapten bị hệ miễn dịch nhận ra (và chống lại) khi nó kết hợp với một protein.

Gọi kháng nguyên là “chất” tức là người ta muốn nêu bật vai trò sinh học khi nó ở dạng phân tử. Phân tử kháng nguyên có thể tồn tại dưới dạng một chất hòa tan nhưng cũng có thể gắn với một cấu trúc hạt (particle). Gọi một vi khuẩn (hay một tế bào) là “kháng nguyên” thì không chính xác bằng nói vi khuẩn đó có những chất (sau đây) là kháng nguyên. Như vậy, kháng nguyên tồn tại ở nhiều dạng: các chất hòa tan như các độc tố, các protein ngoại lai...; các chất kết hợp trong cấu trúc hạt (khó hoặc không hòa tan) như các bộ phận của vi khuẩn, virus, ký sinh trùng, côn trùng, các cấu

phần của tế bào... Tuy nhiên, trong hầu hết trường hợp, một kháng nguyên nằm trong cấu trúc hạt phải được tách ra dưới dạng phân tử riêng lẻ thì mới được hệ miễn dịch nhận ra.

2. ĐẶC TÍNH CỦA KHÁNG NGUYÊN

2.1. TÍNH ĐẶC HIỆU CỦA KHÁNG NGUYÊN

Từ khi kháng nguyên xuất hiện trong cơ thể cho tới khi nó bị loại trừ, phải trải hai giai đoạn : bị nhận biết và bị chống lại.

- *Giai đoạn bị nhận biết*

Hệ miễn dịch bẩm sinh chỉ nhận biết được một số rất ít kháng nguyên (không phải protein). Đó là những chất (hầu hết là poly-ose) có ở vi khuẩn, nấm, virus (thực vật)... mà không có ở động vật đa bào. Các thực bào của hệ này sẽ xử lý protein trong các vi sinh vật để trình (giới thiệu) cho tế bào của hệ miễn dịch thu được (đặc hiệu). Kháng nguyên protein dưới dạng hòa tan thì bị nhận biết bởi các Ig cố định trên bề mặt của tế bào B. Cơ thể hình thành vô số dòng lympho B ngẫu nhiên mang đủ các loại Ig có khả năng kết hợp với vô số nhóm quyết định kháng nguyên khác nhau. Cũng có vô số dòng tế bào T được hình thành ngẫu nhiên mang các thụ thể khác nhau (gọi là TCR = T cell receptor) để nhận ra các nhóm quyết định kháng nguyên - nhưng phải do các thực bào của hệ miễn dịch bẩm sinh giới thiệu cho.

Tính đặc hiệu của kháng nguyên được quan niệm ở đây là kháng nguyên nào chỉ được trình diện một cách đặc hiệu; và cũng được *nhận biết* một cách đặc hiệu : do Ig cố định trên tế bào B; hay do TCR trên tế bào T. TCR tuy cũng thuộc đại gia đình Ig, nhưng về chức năng thì không thể ví như kháng thể hòa tan (có vai trò *chống lại và loại trừ*) mà chỉ tương đương với Ig cố định - vì cùng có chức năng *nhận biết*.

- *Giai đoạn bị chống lại*

Cũng mang tính đặc hiệu : hoặc do kháng thể tạo ra trong quá trình đáp ứng miễn dịch, đưa vào dịch thể; hoặc do Tc (gây độc). Nói cách khác, kháng nguyên nào thì kết hợp đặc hiệu với kháng thể tương ứng *in vivo*, cũng như *in vitro*; hoặc chỉ bị chống lại do tế bào Tc mẫn cảm cho riêng kháng nguyên đó.

Tính đặc hiệu của kháng nguyên không phải do toàn bộ cấu trúc của phân tử kháng nguyên mà chỉ do một số đoạn nhỏ, một số cấu trúc nhỏ trên phân tử kháng nguyên đó quyết định, gọi là nhóm quyết định kháng nguyên (determinant). Nhóm quyết định kháng nguyên không những quyết định tính đáp ứng đặc hiệu của hệ thống miễn dịch mà còn là nơi để cho các kháng thể đặc hiệu (Ig, TCR) gắn vào kháng nguyên. Vai trò của nhóm quyết định kháng nguyên được K.Landsteiner nêu ra từ những năm 1930: tác giả tiến hành gắn một nhóm hóa học DNP (dinitrophenyl) lên phân tử protein lòng trắng trứng (OA) làm nhiệm vụ tải (carrier) DNP, dùng kháng nguyên tổng hợp này gây mẫn cảm cho thỏ để tạo kháng thể. Kháng huyết thanh của thỏ chỉ kết hợp và tạo phản ứng tủa miễn dịch với phức hợp kháng nguyên: OA-DNP, không kết hợp với một protein nào khác (albumin bò chẳng hạn), càng không kết hợp với bất cứ một nhóm cấu trúc hóa học nào khác kể cả nhóm hóa học có cấu trúc gần gũi với DNP như TNP (trinitrophenyl). Nhóm quyết định kháng nguyên có thể gồm một hoặc nhiều epitop

đứng gần nhau tạo nên một lãnh vực có khả năng gây ra đáp ứng miễn dịch-sản xuất ra kháng thể. Mỗi kháng thể tương ứng với một epitop. Trên một phân tử kháng nguyên thường có nhiều nhóm quyết định, có những nhóm được lặp đi lặp lại, có nhóm đặc trưng riêng cho mỗi một kháng nguyên.

Epitop là một cấu trúc nhỏ, kết hợp được với một bộ cấu trúc tương ứng của kháng thể gọi là paratop. Kháng nguyên là glucid thì một epitop có khoảng 5-6 ose, kháng nguyên là protid thì một epitop có khoảng 5-10 acid amin.

Tính đặc hiệu của kháng nguyên là nghiêm ngặt, nhưng trong thực tế lại có một số trường hợp xảy ra phản ứng chéo, nghĩa là hai kháng nguyên có nguồn gốc khác nhau nhưng lại phản ứng với cùng một kháng thể. Các kháng nguyên có các nhóm quyết định giống nhau thì mới gây nên phản ứng chéo. Do quá trình tiến hóa hoặc do ngẫu nhiên, các phân tử kháng nguyên của các loài khác nhau có thể có chung một vài nhóm quyết định kháng nguyên hoặc giống nhau về cấu trúc. Phản ứng chéo hay gặp đối với kháng nguyên thuộc polysaccharide, nhưng cũng xảy ra với kháng nguyên là protein (như giữa albumin trứng gà và albumin trứng vịt). Kháng nguyên nhóm máu A và B có cấu trúc giống với kháng nguyên của một số vi khuẩn vô hại sống ở ruột. Vì vậy, KT mà cơ thể tổng hợp ra để chống các KN của các vi khuẩn đó cũng chống luôn KN.A và KN.B trên hồng cầu của người có nhóm máu O. Trong thực hành truyền máu cần lưu ý đến vấn đề này.

2.2. TÍNH SINH ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH CỦA KHÁNG NGUYÊN

Tính sinh đáp ứng MD của KN là khả năng kích thích hệ thống đáp ứng miễn dịch (mạnh hay yếu) của cơ thể sản xuất KT và tạo ra tế bào T miễn cảm. Chỉ có KN hoàn toàn (đa hóa trị) mới có khả năng này. Các hapten không có khả năng trên, nhưng khi hapten được gắn lên một protein tải thì phức hợp hapten protein mới gây được đáp ứng miễn dịch (tạo KT). Hapten không hoàn toàn đồng nghĩa với epitop và như vậy không tương ứng với cấu trúc của một nhóm quyết định KN.

Khả năng kích thích cơ thể sinh đáp ứng của KN phụ thuộc nhiều yếu tố.

Tính "lạ": nói chung, KN có nguồn gốc di truyền càng xa lạ với vật nhận bao nhiêu về mối tương quan di truyền thì tính đặc hiệu và khả năng sinh KT của KN càng mạnh bấy nhiêu. Ví dụ: gây miễn cảm cho chuột lang bằng albumin của ngựa và albumin của chuột cống trắng thì albumin của ngựa kích thích chuột lang mạnh hơn nhiều so với albumin chuột cống. Người ta đã ứng dụng đặc tính này để sản xuất kháng huyết thanh dị loài trong nghiên cứu và trong điều trị. Tuy nhiên cũng cần hiểu rằng: các KN protein có thể kích thích một cơ thể cùng loài sản xuất KT nếu có khác biệt về allotyp như hiện tượng thái bỏ ghép dị gen.

* Tính chất lý - hóa của KN: tính sinh KT của KN phụ thuộc vào KN sống hay KN chết, giảm độc lực hay không giảm độc lực. KN sống và không giảm độc lực gây đáp ứng rất mạnh nhưng thường không an toàn, đặc biệt đối với cơ thể suy yếu, đối với trẻ em, nhất là đối với trẻ em bị suy dinh dưỡng.

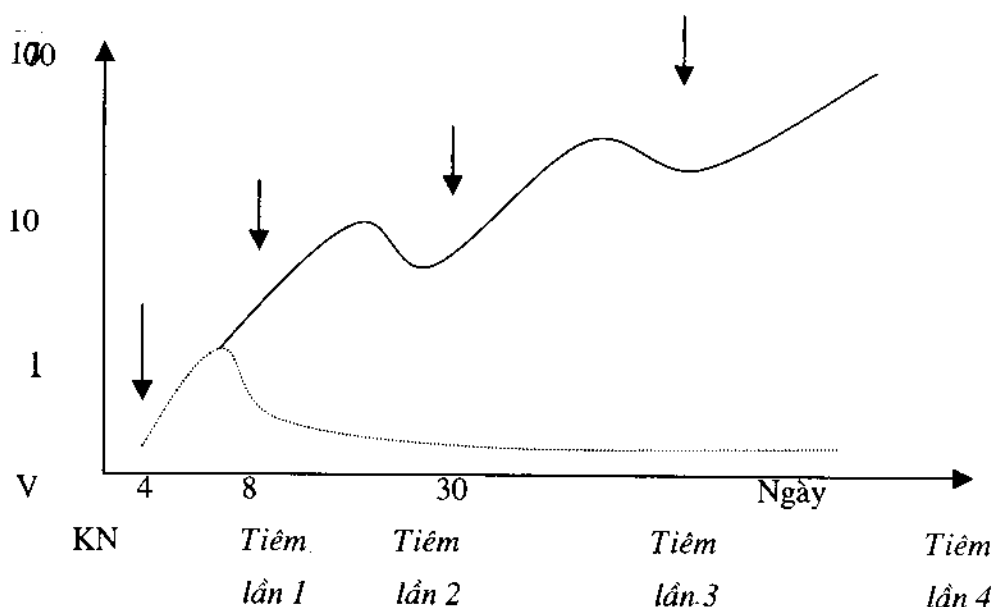
* Liều lượng KN: liều lượng KN quá ít sẽ không đủ khả năng kích thích, nhưng liều quá lớn thì lại gây ra tình trạng tê liệt miễn dịch. liều lượng KN dùng trong miễn

cảm cho động vật, nhất là liều lượng vaccin dùng trong tiêm chủng tùy thuộc vào loại KN, tùy thuộc vào trạng thái cơ thể nhận...

* Lần vào của kháng nguyên: cùng KN ấy, nếu xâm nhập vào lần thứ 2, thứ 3...thì cơ thể nhanh chóng tạo ra một lượng KT nhiều hơn và bền vững hơn so với khi KN xâm nhập lần đầu. Đó là cơ sở khoa học đối với việc tiêm nhắc lại của một số vaccin phòng bệnh - động học của sự tạo thành KT.

* Đường vào của KN: tùy đường xâm nhập mà mức độ kích thích tạo KT của KN khác nhau. KN qua da (bôi, rạch, tiêm) kích thích mạnh các mô lympho ngoại vi, vào đường tĩnh mạch thì nhanh chóng kích thích tủy xương, gan, lách. Kháng nguyên vào bằng đường hô hấp phải có kích thước, trọng lượng bé như: phấn hoa, bụi nhà... Vào qua đường tiêu hóa phải là những KN không bị các enzyme tiêu hóa phá hủy. Để có được hiệu giá kháng thể cao, trong quá trình miễn cảm cho động vật thường kết hợp nhiều đường, nhiều vị trí (da, cơ, gan bàn chân, ổ bụng, tĩnh mạch).

KT đặc hiệu



Hình XVIII.1: Động học sự tạo thành kháng thể

* Trạng thái của cơ thể nhận KN: đáp ứng tạo KT đối với KN còn phụ thuộc vào tình trạng sức khỏe, trạng thái thần kinh, nội tiết, tuổi, đặc điểm di truyền... Do đó, mức độ đáp ứng tạo KT đối với một KN nào đó thường khác nhau giữa các loài và giữa các cá thể trong cùng một loài.

Ngoài hai đặc tính cơ bản trên đây thì KN còn có một vài đặc tính khác như:

+ Tính gây dị ứng: đối với một số KN gây cho cơ thể sản xuất nhiều IgE thường dẫn đến bệnh lý quá mẫn typ I.

+ Tính gây trạng thái dung nạp: một số KN có khả năng gây miễn cảm đối với loài vật này, nhưng lại được loài vật khác dung thứ, cho tồn tại. Tính gây phân bào: kích

thích sự phân chia của tế bào như: LPS (lipopolysaccharide) của vi khuẩn gây phân bào đối với lympho.B.

3. PHÂN LOẠI KHÁNG NGUYÊN

Có nhiều cách phân loại KN đã được đề cập, dưới đây là cách phân loại mang tính thực tiễn, ứng dụng trong ngành.

3.1. PHÂN LOẠI THEO MỐI TƯƠNG QUAN DI TRUYỀN GIỮA KN VÀ CƠ THỂ NHẬN KN

Kháng nguyên khác loài (xenoantigen): đó là KN của loài vật này đối với loài vật khác. Loại KN này có tính KN rất mạnh vì nó rất xa lạ đối với hệ thống di truyền của cơ thể nhận.

Kháng nguyên đồng loài nhưng dị gen (alloantigen): do tính đa dạng về gen học cho nên trong cùng một loài một số KN có ở cá thể này nhưng không có ở cá thể kia. Điển hình cho loại KN này là: hệ thống các KN bạch cầu (HLA: Human Leucocyte Antigen). Ghép mô, cơ quan là một trong những biện pháp điều trị thay thế các mô, cơ quan mất chức năng, nhưng khó khăn vấp phải là hiện tượng thải loại mảnh ghép do khác gen giữa mô ghép và cơ thể nhận

Tự kháng nguyên (autoantigen): bình thường cơ thể không sinh ra tự KT chống lại tổ chức của chính mình. Ở người, tự KN gặp trong các bệnh tự miễn dịch. Vì một lý do nào đó (bên trong hoặc bên ngoài) làm biến đổi cấu trúc một số KN của bản thân, làm cho hệ miễn dịch không nhận biết được, coi là "lạ" và sinh ra tự KT (autoantibody) chống lại.

Ngoài ra, sinh học phân tử còn phân thêm vào nhóm này một loại KN nữa: đó là KN idiotyp. Do cấu trúc rất hay thay đổi của vùng cực kỳ thay đổi ở các Ig, các thụ thể của các tế bào T và B làm cho các vùng đó trở nên "xa lạ" đối với tự bản thân, đó là KN idiotyp, cơ thể sinh KT chống lại gọi là anti idiotyp.

3.2. PHÂN LOẠI THEO BẢN CHẤT HÓA HỌC

Glucid: polyosid là những đại phân tử có cấu trúc đa dạng, do đó có đặc tính kích thích sinh KT rất mạnh. Tính đặc hiệu KN của các vi khuẩn: tụ cầu, phế cầu, liên cầu..., kháng nguyên các nhóm máu đều do các nhóm đường (polysaccharid) quyết định.

Lipid: các lipid đơn thuần thường gồm một chuỗi CH_2 đơn điệu, do vậy không có tính KN. Khi gắn lipid với một protein hoặc với một glucid thì phức hợp này mới có khả năng miễn cảm sinh KT. Chất cardiolipin lấy từ tim bò đã được dùng làm KN để phát hiện KT chống giang mai.

Acid nucleic: trong các bệnh tự miễn như bệnh lupus ban đỏ hệ thống, viêm đa khớp dạng thấp..., có xuất hiện KT kháng nhân (kháng DNA) trong máu.

Protein: protein là loại KN phổ biến nhất trong tự nhiên và có tính KN cao. Nói chung, tính KN của các protein tăng tỷ lệ thuận với trọng lượng phân tử và mức độ phức tạp về cấu trúc phân tử của chúng. Thông thường, các protein có trọng lượng phân tử từ 4000 trở lên thì có tính KN tốt nhất. Chất vasopressin là KN protein có trọng lượng phân tử bé nhất (1000) gồm 9 acid amin. Do cấu trúc phức tạp nên protein có nhiều nhóm quyết định KN. Trình tự các acid amin trong phân tử polypeptid (cấu trúc bậc một)

quyết định tính đặc hiệu KN của peptid. Khi có đột biến đoạn hoặc đột biến điểm (thay đổi một số hoặc một acid amin trong polypeptid) thì lập tức tính KN của peptid đó thay đổi.

Kháng nguyên tổng hợp, tái tổ hợp, siêu KN: một số chất có cấu trúc hóa học bé, khi được gắn lên một protein tải thì có tính KN. Người ta đã tổng hợp được nhiều KN kiểu này để sử dụng trong nghiên cứu, trong xét nghiệm chẩn đoán. Một số thuốc khi vào cơ thể gắn với một số protein của bản thân người đó tạo ra các dị nguyên gây bệnh dị ứng. Các phân tử như: enterotoxin, protein A - G của liên cầu, có khả năng kết hợp trực tiếp với các globulin miễn dịch bề mặt tế bào B, hoạt hóa trực tiếp tế bào B sản xuất KT, đó là các siêu KN. Sự phát triển của công nghệ sinh học phân tử cho phép phân tích và biết chính xác trình tự các acid amin của các polypeptid, từ đó biết được mRNA và DNA tổng hợp nên chúng. Khi có được DNA mong muốn thì chuyển nạp DNA này vào các vi khuẩn hoặc các tế bào của động vật có vú để chúng sản xuất polypeptid ban đầu, đó là KN-vacxin tái tổ hợp.

3.3. PHÂN LOẠI THEO ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH

- Kháng nguyên phụ thuộc tuyến ức: KN phụ thuộc tuyến ức là các KN chỉ gây được đáp ứng miễn dịch khi tuyến ức còn nguyên vẹn. Hầu hết các KN là protein đều thuộc loại này. Để hình thành quá trình đáp ứng tạo được KT (Ig, TCR) đối với loại KN phụ thuộc tuyến ức cần có 3 loại tế bào: tế bào trình diện KN, tế bào T hỗ trợ (Th), tế bào B hoặc tế bào lympho T gây độc (Tc).

- Kháng nguyên không phụ thuộc tuyến ức: là các KN gây được đáp ứng miễn dịch không cần sự hỗ trợ của tế bào Th. Các KN thuộc glucid (polysaccharid) của vi khuẩn là loại KN thoái hóa rất chậm trong cơ thể, lại có các nhóm quyết định KN hay lặp đi lặp lại, do đó có đủ khả năng trực tiếp kích thích tế bào B sản xuất KT. Flagellin là một protein nhưng trong phân tử có các nhóm quyết định KN lặp đi lặp lại nên cũng là KN không phụ thuộc tuyến ức.

4. MỘT SỐ KHÁNG NGUYÊN THƯỜNG GẶP

4.1. KHÁNG NGUYÊN VI SINH VẬT

Vi sinh vật gồm vi khuẩn, virus, ký sinh trùng, côn trùng... Kháng nguyên của vi sinh vật cực kỳ phức tạp, mỗi bộ phận của vi khuẩn, virus, ký sinh trùng: vỏ, vách, thân, lông, nhân..., nội độc tố, ngoại độc tố có hàng chục đến hàng trăm KN khác nhau, được chia ra nhiều nhóm, nhiều loại, phụ loại.

Vi khuẩn: vỏ polysaccharid của *D.pneumoniae* mang tính KN đặc hiệu, có tới 80 loại KN được phân biệt bởi 80 typ huyết thanh. Đáp ứng miễn dịch trong viêm phổi phụ thuộc nhiều vào KN vỏ của *Diplococcus pneumoniae*. Polysaccharid của salmonella (vi khuẩn đường ruột) là kháng nguyên O (còn gọi là KN thân), có đến 60 loại KN khác nhau. Kháng nguyên lông của salmonella, gọi là kháng nguyên H, có trên 1000 KN lông khác nhau đã được phát hiện. Độc tố của vi khuẩn cũng là những KN rất mạnh: streptolysin O của liên cầu được dùng trong chẩn đoán; độc tố của bạch hầu, uốn ván sau khi làm giảm độc lực (không còn khả năng gây bệnh, nhưng còn khả năng gây miễn dịch) đang được làm vaccin phòng bệnh.

Virus: kháng nguyên của các virus cũng cực kỳ phức tạp được chia thành các nhóm, các typ, phụ typ... thuộc các bộ phận: bề mặt, vỏ, nhân... Virus gây bại liệt có 3 typ chính; virus gây viêm gan B có 3 KN đặc trưng đang được sử dụng trong sàng lọc, chẩn đoán, tiên lượng bệnh (kháng nguyên bề mặt: HBsAg, KN nhân: HBcAg, KN vỏ: HBeAg); virus HIV có các KN chính: p24, p18, gp120, gp41... Cũng giống như một vài loại virus khác, virus cúm thường thay đổi KN bề mặt sau một vụ dịch, chủng cúm của vụ này thường có KN chính khác với chủng cúm của vụ dịch trước đó. Đó là khó khăn của việc tạo ra vacxin phòng các bệnh virus nói chung và virus cúm nói riêng.

Ký sinh trùng, côn trùng: đây là loại vi sinh vật gây bệnh đơn bào hoặc đa bào tương đối lớn, lớn hơn nhiều so với vi khuẩn và virus. Các bộ phận của ký sinh trùng, côn trùng: đầu, thân, đuôi, chất tiết... chứa vô số các chất khác nhau có tính KN.

4.2. KHÁNG NGUYÊN HỒNG CẦU

Trên bề mặt hồng cầu có nhiều nhóm KN khác nhau. Chính vì có các nhóm KN khác nhau trên hồng cầu của cá thể này so với cá thể khác mà gây nên tai họa trong truyền nhiễm nhóm máu. Các hệ KN chính trên bề mặt hồng cầu: ABO, Rh, Lewis, Kell, Duffy, Kidd, MN, P..., trong đó hệ ABO và Rh là quan trọng nhất.

- Hệ ABO: Có 4 nhóm: A, B, AB, O.

+ Cơ thể có nhóm máu A: trên hồng cầu có KN.A, trong huyết thanh có KT chống B.

+ Cơ thể có nhóm máu B: trên hồng cầu có KN.B, trong huyết thanh có KT chống A.

+ Cơ thể có nhóm máu AB: trên hồng cầu có 2 KN.A và B, trong huyết thanh không có KT chống A, B.

+ Cơ thể có nhóm máu O: trên hồng cầu không có KN.A lẫn KN.B, nhưng trong huyết thanh có KT chống A, chống B.

Các KT chống các nhóm máu trên đây là KT đặc hiệu tự nhiên, có tính di truyền, sinh ra đã có (bảng 1: các genotyp, phenotyp và KT trong huyết thanh của 4 nhóm máu).

Bảng XVIII.1: Các genotyp, phenotyp, KT của 4 nhóm máu

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	

Tính đặc hiệu của các KN nhóm máu trong hệ ABO là do số gốc ose trong phân polysaccharid quyết định. Các KN này đều có chung một lõi sphingolipid polysaccharid. Khi lõi này gắn thêm fucose thì xuất hiện chất H. Chất H có trên bề mặt hồng cầu của hầu hết các cá thể và là cơ sở để tạo ra KN.A và KN.B. Nếu galactose cuối cùng của chất H gắn thêm gốc N - acetyl galactosamin thì được KN.A; nếu gắn thêm một galactose nữa thì được KN.B. Tham gia vào quá trình hình thành KN nhóm máu hệ ABO có các hệ thống gen Hh và hệ thống gen ABO. Các hệ thống này di truyền độc lập với nhau, các transferase xúc tác gắn các ose lên chất nền. Người có nhóm máu A, trên hồng cầu có cả gen H và gen A, do đó có enzym biến chất H thành KN.A, trên hồng cầu họ có cả chất H và KN.A. Người có nhóm máu B, có gen H và gen B, do đó có enzym biến chất H thành KN.B, trên hồng cầu có cả chất H và KN.B. Người có nhóm máu AB, có H, có cả A và B → trên hồng cầu có cả KN.A, KN.B và chất H. Người có nhóm máu O chỉ có gen H, không có gen A, gen B, do đó chất H chiếm toàn bộ bề mặt hồng cầu và dĩ nhiên hồng cầu của những cá thể này không có cả KN.A, KN.B. Cá biệt, trên hồng cầu của một số cá thể không có gen H dẫn đến không có fucosyl transferase (trường hợp đồng hợp tử hh) thì hồng cầu không thể có KN.A, KN.B, mặc dù họ có gen A, gen B. Những người này được ghi nhận là: nhóm máu O, nhưng có khả năng tạo ra kháng thể chống H. Nếu truyền máu của những người có nhóm máu O thực sự (có chất H trên hồng cầu) cho những người này thì tai biến truyền máu có thể xảy ra.

- Hệ Rh: đến nay, người ta biết trong hệ Rh có nhiều KN có tính phản ứng chéo với nhau, nhưng có tính sinh miễn dịch yếu. Duy chỉ có kháng nguyên D (gọi là Rh₀) có tính sinh miễn dịch mạnh. Vì vậy, trong thực tế người ta chỉ quan tâm đến: trên hồng cầu có hay không có KN.D, không cần biết đến các KN khác của Rh. Người có kháng nguyên D là Rh+, không có KN.D là Rh-. Người châu Âu có khoảng 15% có Rh-, người Việt Nam hầu như 100% là Rh+. Cần chú ý là: kháng thể chống D không xuất hiện tự nhiên trong huyết thanh của người Rh-, khác hẳn với KT của hệ ABO. Kháng thể chống D chỉ xuất hiện ở người có Rh- trong các trường hợp: sau khi được truyền máu của người có Rh+, phụ nữ Rh- mang thai Rh+. Các KN Rh vừa có tính KN yếu, vừa phân bố thưa thớt trên hồng cầu, do đó khó tạo ra mạng lưới ngưng kết. Kháng thể chống các kháng nguyên Rh thường là IgG (chỉ có 2 vị trí kết hợp với KN), do vậy phải sử dụng phản ứng Coombs gián tiếp để phát hiện kháng nguyên Rh.

4.3. KHÁNG NGUYÊN HÒA HỢP MÔ (XEM BÀI MIỄN DỊCH GHÉP)

Từ kết quả ghép các mô giữa các cá thể cùng loài nhưng khác gen nhau, người ta đã biết được cơ chế thải loại mảnh ghép dị gen là do sự bất đồng các KN chính yếu trên tế bào của cơ thể cho và cơ thể nhận. Các KN trên tế bào của người cho càng phù hợp với các KN trên tế bào của người nhận bao nhiêu thì thời gian sống dự của mảnh ghép càng dài bấy nhiêu. Độ KN giữa người cho và người nhận trong ghép là để tìm được đối tượng có mô phù hợp cao với người nhận. Vì thế gọi là KN hòa hợp mô: MHC (major histocompatibility complex). Hệ thống MHC có lớp I và lớp II, lớp I có 3 locus A, B, C; lớp II có 3 locus DR, DQ, DP; mỗi locus lại có rất nhiều alen khác nhau. Vì vậy, khó mà có được các cá thể hoàn toàn giống nhau về hệ thống gen MHC, trừ động vật thuần chủng và sinh đôi cùng trứng.

CHƯƠNG XIX

MIỄN DỊCH BẨM SINH

1. ĐẠI CƯƠNG

Miễn dịch tự nhiên, hay miễn dịch bẩm sinh, miễn dịch không đặc hiệu là miễn dịch có sẵn của một cơ thể đa bào, hình thành trong quá trình tiến hóa của động vật, với tác dụng chống lại tình trạng bị xâm nhiễm, chủ yếu do các vi khuẩn và sinh vật đơn bào gây bệnh.

Động vật đa bào luôn luôn bị các sinh vật đơn bào gây nhiễm, ký sinh và gây bệnh. Đó là các virus, vi khuẩn, nấm, động vật đơn bào (amip, trùng roi...), ngoài ra cũng có một số ký sinh vật đa bào... Do vậy, vật chủ phải thích nghi bằng cách chọn lọc và hình thành trong quá trình tiến hóa của mình những khả năng *nhận biết* và *đáp ứng* (chống) lại những kháng nguyên của vi khuẩn. Để khởi chống lại chính cơ thể, các tế bào miễn dịch bẩm sinh của vật chủ phải nhận ra những kháng nguyên đặc trưng cho riêng các đối tượng xâm nhiễm mà cơ thể vật chủ không có. Qua đó, có thể thấy số lượng kháng nguyên mà hệ miễn dịch bẩm sinh nhận biết được là rất không nhiều.

Miễn dịch bẩm sinh tuy có khả năng chống lại nhiều loại đối tượng xâm nhiễm khác nhau, nhưng thực chất chỉ là chống lại một vài kháng nguyên chung của chúng, bằng một số biện pháp chung, không đặc hiệu cho riêng loại đối tượng nào (ví dụ bằng thực bào, hoạt hóa NK và hoạt hóa bổ thể...).

Trong quá trình sống, dựa trên khả năng nhận biết và giới thiệu của miễn dịch bẩm sinh, cơ thể động vật đa bào còn hình thành một loại miễn dịch khác mà các tế bào có khả năng nhận biết và phản ứng đặc hiệu với một số lượng đường như vô hạn (theo tính toán lý thuyết, vào khoảng 10^{15}) các loại kháng nguyên khác nhau, bất kể nguồn gốc của chúng (nội sinh hay ngoại sinh, thiên nhiên hay nhân tạo). Đó là *miễn dịch thu được* hay *miễn dịch đặc hiệu*.

Cái giá phải trả của sự tiến hóa này là sự xuất hiện các bệnh tự miễn, do hệ miễn dịch thứ hai trong một số trường hợp bất thường không phân biệt được kháng nguyên của cơ thể (self) với kháng nguyên lạ (non-self).

2. CÁC YẾU TỐ CỦA MIỄN DỊCH TỰ NHIÊN

2.1. TẾ BÀO

2.1.1. Các tế bào thực bào

Các tế bào này gồm 3 loại chính:

- Bạch cầu đa nhân trung tính (neutrophile): loại chủ lực, chiếm trên 60% tổng số bạch cầu trong máu;

- Bạch cầu đơn nhân (monocyt)

- Đại thực bào (macrophage) và các tế bào trình diện kháng nguyên khác (APC = Antigen Presenting Cell) như: tế bào có tua (dendritic cell), tế bào Langerhans ở da...

Một đặc điểm chung của các thực bào là đều có loại thụ thể có thể nhận biết *một* số kháng nguyên đặc trưng của vi khuẩn, virus... Riêng đại thực bào và APC, như tên gọi, có thêm khả năng giới thiệu trên bề mặt của nó các mảnh phân tử kháng nguyên mà nó đã phân hủy trong nội bào để khởi động hệ miễn dịch đặc hiệu. Như vậy, chúng là trung gian của miễn dịch bẩm sinh và thu được.

2.1.2. Các tế bào tham gia phản ứng viêm

Các loại tế bào này bao gồm:

- Bạch cầu ưa base (basophile);

- Tế bào mast (mast cell/mastocyte);

- Bạch cầu ưa acid (eosinophile/acidophile).

Một số tế bào khác (không được xếp vào hệ miễn dịch bẩm sinh) cũng sản xuất các phân tử có chức năng bảo vệ, chẳng hạn, gan sản xuất C3, các protein của pha cấp...

2.2. CÁC PHÂN TỬ

- Các protein của hệ thống bổ thể: rất nhiều (xem bài Bổ thể).

- Các protein của pha cấp (acute phase proteins): như C - reactive protein.

- Các cytokin (như interferon, TNF...);

Trong khi đó, miễn dịch *đặc hiệu*/thu được chỉ gồm các tế bào:

- T - cell;

- B - cell;

- Antigen presenting cell (APC): trung gian của hai loại miễn dịch, vì vừa có khả năng thực bào, vừa trình diện được kháng nguyên. Trong thập kỷ 80 và 90 loại APC được nghiên cứu nhiều và có vai trò quan trọng là tế bào dendritic và Langerhans.

3. CÁC THỤ THỂ NHẬN BIẾT KHÁNG NGUYÊN

3.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ THỤ THỂ

Tế bào của cơ thể chỉ phản ứng với một hoạt chất khi hoạt chất đó gắn đặc hiệu lên thụ thể thích hợp có sẵn trên bề mặt tế bào. Thụ thể là phân tử protein do tế bào sản xuất ra (có các gen riêng mã hóa cho từng loại thụ thể), đưa ra bề mặt để tiếp nhận các hoạt chất. Một hoạt chất gắn vào thụ thể của nó chủ yếu theo cơ chế phù hợp về cấu hình không gian ba chiều ở một (vài) vị trí rộng chỉ vài chục hay một trăm Å⁰ trên bề mặt phân tử của chúng. Nhờ vậy các lực nối kết (bản chất hóa - lý) phát huy tác dụng tối ưu, ví dụ các cầu nối hydro, các nhóm tích điện trái dấu, các khoảng cách phù hợp để

lực Van der Waals phát huy tác dụng. Cường độ tổng hợp của các lực hấp dẫn được gọi là ái tính của thụ thể đối với hoạt chất.

Hệ miễn dịch cũng chỉ nhận biết được một loại kháng nguyên nào đó nếu kháng nguyên này tìm thấy và gắn lên thụ thể đặc hiệu của mình trên bề mặt tế bào. Kháng nguyên vi khuẩn và kháng nguyên của các đối tượng gây nhiễm khác cũng được các tế bào của hệ miễn dịch bẩm sinh nhận biết nhờ các thụ thể của chúng.

Thụ thể, về bản chất là các protein, có các gen mã hóa riêng trong nhân tế bào và được di truyền từ thế hệ cha mẹ sang thế hệ con cái tuân theo các quy luật của Mendel. Ngay từ tuổi sơ sinh, các tế bào của hệ miễn dịch bẩm sinh đã có các thụ thể này. Khả năng miễn dịch bẩm sinh, ví dụ khả năng thực bào của bạch cầu đa nhân trung tính, hoặc khả năng hoạt hóa của bổ thể..., là không thay đổi trong quá trình sống, không tăng lên dù bị nhiễm nhiều lần cùng một loại vi khuẩn và không giảm đi dù suốt đời cơ thể hoàn toàn cách ly với một vi khuẩn nào đó. Một cơ chế của hiện tượng này là miễn dịch bẩm sinh không tạo được các tế bào “trí nhớ”.

3.2. SỐ LƯỢNG CÁC THỤ THỂ KHÁC NHAU

Các loại thụ thể của hệ miễn dịch bẩm sinh chủ yếu có chức năng nhận biết kháng nguyên vi khuẩn. Như trên đã nói, số kháng nguyên này là rất không nhiều. Chẳng hạn, đó là những kháng nguyên lipopolysaccharid (LPS), kháng nguyên chứa mannose (ở dạng mannan) hoặc peptidoglycan... nghĩa là những kháng nguyên mà chỉ vi khuẩn có. Từ đó, số lượng các loại thụ thể của hệ miễn dịch bẩm sinh - và số gen khác nhau mã hóa cho chúng - cũng rất hạn hẹp. Các gen này phát sinh trong quá trình tiến hóa loài, do những đột biến gen, vì vậy có khả năng di truyền cho thế hệ sau.

Trong khi đó, các tế bào T (của miễn dịch thu được) lại có vô số loại thụ thể khác nhau, do vậy hầu như có thể nhận biết mọi loại kháng nguyên, kể cả kháng nguyên ngoại sinh hay nội sinh, kháng nguyên thiên nhiên hay nhân tạo, mà số lượng dường như vô hạn. Suy ra, số gen khác nhau mã hóa cho các loại thụ thể phải là con số rất lớn, trong khi đó tổng số gen của cơ thể người ta tối đa chỉ khoảng 40.000. Do vậy, các thụ thể này chỉ có thể hình thành bằng con đường *đột biến thân* một cách ngẫu phát (randomly) và vô hướng (non-oriented), do vậy không di truyền cho thế hệ sau. Chính lympho bào từ lâu đã được Burnet giả thuyết là có khả năng như vậy và trên thực tế đã được chứng minh đúng như vậy. Mỗi lympho bào sau khi đột biến để có một thụ thể nhận ra một kháng nguyên nào đó (chính xác, là một epitop nào đó) thì tự nhân lên thành một dòng (clone) riêng. Các dòng lympho bào khác nhau được hình thành rất sớm trong quá trình phát triển cá thể. Đó là miễn dịch thu được. Trường hợp bệnh lý, hệ miễn dịch thu được chống lại một kháng nguyên của chính cơ thể. Đó là bệnh tự miễn.

Hệ miễn dịch bẩm sinh hình thành và chọn lọc trong quá trình tiến hóa sinh vật: nhằm chống nhiễm khuẩn (infection). Nguyên nhân: vì nhiễm khuẩn là tác nhân gây bệnh phổ biến nhất, sớm nhất đối với một sinh vật đa bào (kể cả đối với thực vật), bắt đầu ngay từ khi nó còn là phôi. Cơ chế, đó là do sinh vật đơn bào xuất hiện sớm hơn, có mặt phổ biến và sau đó khi xuất hiện sinh vật đa bào thì rất nhiều loại đơn bào trở

thành ký sinh vật, thậm chí gây bệnh - mà vật chủ phải chống lại để tồn tại. Ta nhớ rằng cơ thể sinh vật đơn bào chưa hoàn chỉnh để dễ dàng sống độc lập trong môi trường.

3.3. PHÂN LOẠI THỤ THỂ (THEO CẤU TRÚC VÀ CHỨC NĂNG)

Các thụ thể của hệ miễn dịch bẩm sinh có tên là thụ thể nhận biết theo hình mẫu (Pattern-Recognition Receptors = PRR)

3.3.1. Về cấu trúc, các thụ thể này thuộc một số họ (gia đình) protein, như :

- *Loại giàu leucin (leucin rich repeat domains)*: các protein này bắt nguồn từ một protein gốc, sau nhiều lần đột biến gen trong quá trình phát triển loài, cơ thể có nhiều protein khác nữa, nhưng tất cả vẫn mang một đặc trưng cho cả họ, là có sự lặp đi lặp lại những domain chứa nhiều gốc leucin. Nhiều protein trong số này có khả năng nhận biết kháng nguyên vi khuẩn và virus.

- *Loại có cấu trúc lectin, hoạt động phụ thuộc calci (calcium dependent lectin domains)*: các protein thuộc gia đình này có những domain cấu trúc thuộc nhóm lectin nói chung, và có đặc trưng là hoạt động phụ thuộc Ca^{++} .

- *Loại "dọn rác" (scavenger receptor protein domains)*: loại protein có các domain có khả năng bắt giữ (để huỷ đi) các phân tử kháng nguyên.

Chú thích. *Domain* : một đoạn polypeptid (thuộc một protein) có cấu trúc hình cầu vững chắc, giữ được cấu hình kể cả khi bị gãy đứt khỏi protein nhờ vai trò dây nối disulfid (S-S) trong nội chuỗi.

Các immunoglobulin gồm nhiều domain, một domain khoảng 110 acid amin, có cấu trúc bậc một khá đồng nhất và do vậy cấu hình bậc ba tương tự nhau; trừ ở vùng thay đổi (V_H and V_L).

3.3.2. Về chức năng, các PRR có thể chia ra 3 lớp, hoạt động khác nhau.

- *Loại hoạt động ở ngoài tế bào*: thụ thể nhận biết hình mẫu được tiết ra khỏi tế bào (secreted pattern recognition). Như vậy, chúng không nằm trên bề mặt tế bào như quan niệm thông thường mà được tiết ra khỏi tế bào để nhận biết kháng nguyên trong môi trường dịch thể (chẳng hạn, chất opsonin). Đây là những phân tử trong dịch thể mà miễn dịch học cổ điển đã biết tới từ gần một thế kỷ nay, có chức năng bám vào các epitop kháng nguyên trên bề mặt tế bào vi khuẩn để hệ bổ thể và các tiểu thực bào dễ dàng nhận ra chúng. Dưới đây, ta sẽ lấy các phân tử mannan binding lectin mới phát hiện gần đây làm ví dụ cho loại thụ thể "tiết" này.

- *Loại hoạt động gây nhập bào*: sự nhận biết hình mẫu kháng nguyên xảy ra trên bề mặt tế bào miễn dịch sẽ đưa đến kết quả bắt giữ và đưa kháng nguyên vào nội bào để xử lý tiếp. Do vậy cách hoạt động này có tên là *nhận biết hình mẫu đưa đến nhập bào* (endocytic pattern recognition). Nếu kháng nguyên là các hạt hay tiểu thể,

quá trình nhập bào có tên là *thực bào* (phagocytosis), trường hợp kháng nguyên ở dạng phân tử thì được gọi *ẩm bào* (pinocytosis). Thực chất, thực bào hay ẩm bào (như trên mô tả) đều có cùng cơ chế.

- *Nhận biết hình mẫu tạo tín hiệu* (signaling pattern recognition): sau khi phân tử kháng nguyên gắn vào thụ thể trên bề mặt tế bào miễn dịch sẽ xuất hiện cả chuỗi dây chuyền chuyển tín hiệu vào nội bào và cuối cùng sẽ hoạt hóa cả loạt gen để sinh ra các chất loại trừ kháng nguyên; ví dụ, các chất gây viêm.

4. CƠ CHẾ NHẬN BIẾT KHÁNG NGUYÊN

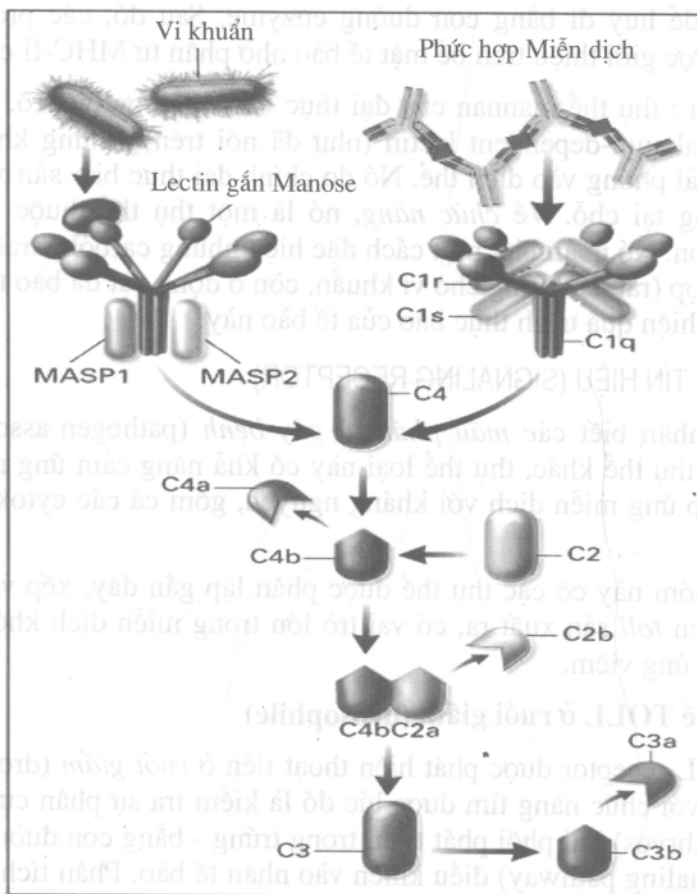
Miễn dịch bẩm sinh sử dụng 3 cơ chế được coi là quan trọng nhất, minh họa bằng các ví dụ dưới đây.

4.1. MANNAN BINDING LECTIN (MBL)

Về cấu trúc, đây là loại thụ thể thuộc nhóm có lectin, hoạt động phụ thuộc calci (tương tự C1q, C1r, C1s). Sáu phân tử (đơn vị) mannan binding lectin hình que được bó lại, với 6 đầu mút có cấu hình không gian bầu dục, như sáu nhánh hoa - rất giống C1q của hệ bổ thể. Đi sâu vào cấu trúc thì mannan binding lectin (MBL) thuộc gia đình các protein surfactant mà cấu trúc chung của chúng gồm một domain collagen kết hợp với một domain calcium dependent lectin, do vậy có tên là “cấu trúc *collectin*”. Mannan binding lectin được sản xuất ở tế bào gan, được tiết vào huyết thanh như một cấu phân của nhóm protein trong đáp ứng sớm của viêm, tức là *đáp ứng pha cấp* (acute-phase response). Như một thụ thể nói chung, khi gắn vào kháng nguyên, nó phát ra tín hiệu hoạt hóa các yếu tố của hệ miễn dịch bẩm sinh.

Về chức năng, nó không hoạt động trên bề mặt tế bào sinh ra nó (gan) như quan niệm thông thường về thụ thể, mà được giải phóng vào dịch thể. Nó có khả năng nhận ra kháng nguyên vi khuẩn, cụ thể là nhận ra và gắn vào các gốc mannose trùng hợp (do vậy, tên gọi là mannan) - đó là cấu trúc phân tử rất đặc trưng cho vỏ vi khuẩn gram (-) và (+), nấm (yeast), cũng như virus và nhiều ký sinh vật khác; qua đó, hệ bổ thể bị hoạt hóa, làm tan huỷ tế bào vi khuẩn theo con đường mới phát hiện gần đây (1996) - được gọi là “con đường lectin” - bên cạnh con đường cổ điển và con đường alterne.

Con đường lectin đã được nghiên cứu đầy đủ ở mức phân tử. Nói chung, nó chỉ đặc trưng ở giai đoạn hoạt hóa đầu tiên, nhưng cũng rất giống giai đoạn này của con đường cổ điển, trong đó mannose binding lectin tương ứng với C1q về cả cấu trúc và chức năng, còn MASP1 và MASP2 (mannan binding lectin associated protease 1 và 2) thì tương ứng với C1r và C1s, và cũng đã được giải mã về cấu trúc cũng như phương thức hoạt động. Phức hợp MBL-MASP trở thành một enzyme cắt C4 thành C4a và C4b, rồi C4b tiếp tục phân cắt C2, giống như chức năng của phức hợp C1qrs của con đường cổ điển. Tiếp đó, là cái thân chung của quá trình hoạt hóa bổ thể (từ C5 đến C9).



Hình XIX.1. Con đường lectin của sự hoạt hóa bổ thể

Mannose binding lectin là một receptor (số 1) gồm 6 tiểu đơn vị, do gan sản xuất đưa vào huyết thanh, về cấu trúc rất giống C1q. Gắn với nó là MASP1 và MASP2 - hai protease tương tự như C1r và C1s để phức hợp này trở thành một protease mới chuyên phân cắt C4 thành C4a và C4b, tương tự phức hợp C1qrs (có hoạt tính) (xem phần Hệ thống bổ thể - bài Các hệ thống hiệu ứng của huyết tương)

4.2. CƠ CHẾ NHẬN BIẾT ĐƯA ĐẾN NHẬP BÀO

Thụ thể loại này có mặt ở bề mặt các đại thực bào. Khi nó nhận ra và bắt giữ kháng nguyên sẽ đưa đến quá trình nhập kháng nguyên vào nội bào để xử lý tiếp. Do vậy, loại thụ thể này được xếp vào nhóm thụ thể nhận biết hình mẫu kháng nguyên gây nhập bào (endocytic pattern recognition receptor). Nếu kháng nguyên ở dạng tiểu thể (hạt, tế bào, mảnh mô...), quá trình trên được gọi là thực bào (phagocytosis), nếu là phân tử thì đó là ẩm bào (pinocytosis). Tuy nhiên, về bản chất, chúng cùng dựa trên một cơ chế:

Khi nhận ra phân tử kháng nguyên gây bệnh trên bề mặt vi khuẩn, thụ thể này sẽ kết hợp và qua đó hoạt hóa cơ chế bắt giữ và hoà nhập kháng nguyên vào các thể

tiêu (lysosome) để huỷ đi bằng con đường enzyme. Sau đó, các protein nguồn gốc kháng nguyên được giới thiệu trên bề mặt tế bào nhờ phân tử MHC-II của APC.

Một ví dụ : thụ thể mannan của đại thực bào đã được biết rõ. Về *cấu trúc*, nó cũng thuộc họ calcium-dependent lectin (như đã nói trên) nhưng không do gan sản xuất và không giải phóng vào dịch thể. Nó do chính đại thực bào sản xuất, đưa ra bề mặt và hoạt động tại chỗ. Về *chức năng*, nó là một thụ thể thuộc nhóm endocytic pattern recognition. Nó nhận biết một cách đặc hiệu những carbohydrat có số lượng lớn mannose trùng hợp (rất đặc trưng cho vi khuẩn, còn ở động vật đa bào thì không có) và sau đó giúp thực hiện quá trình thực bào của tế bào này.

4.3. THỤ THỂ TẠO TÍN HIỆU (SIGNALING RECEPTOR)

Sau khi nhận biết các *mẫu phân tử gây bệnh* (pathogen associated molecular pattern) như các thụ thể khác, thụ thể loại này có khả năng cảm ứng một loạt gen sản xuất các chất đáp ứng miễn dịch với kháng nguyên, gồm cả các cytokin tham gia đáp ứng viêm.

Thuộc nhóm này có các thụ thể được phân lập gần đây, xếp vào họ (gia đình) TOLL, do các gen *toll* sản xuất ra, có vai trò lớn trong miễn dịch không đặc hiệu; cụ thể là trong phản ứng viêm.

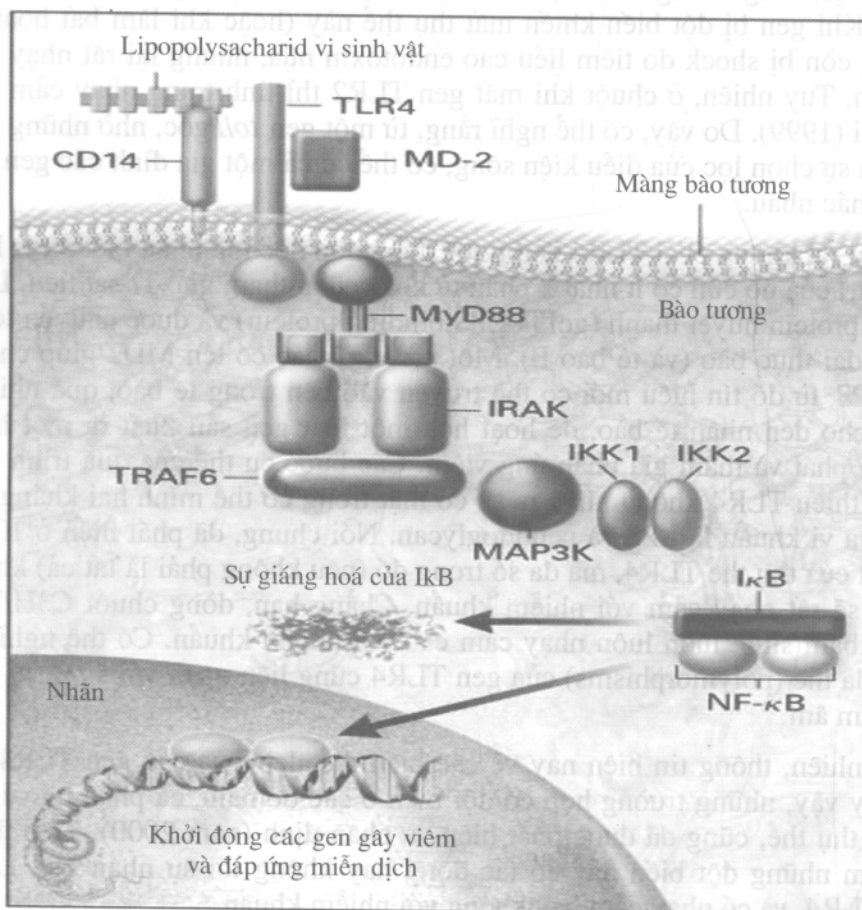
4.3.1. Các thụ thể TOLL ở ruồi giấm (*drosophile*)

Các TOLL receptor được phát hiện thoát tiên ở *ruồi giấm* (*drosophile*), do gen *toll* sản xuất ra, với chức năng tìm được lúc đó là kiểm tra sự phân cực bụng-lưng của phôi ruồi (fly embryos) khi phôi phát triển trong trứng - bằng con đường riêng : phát ra các tín hiệu (signaling pathway) điều khiển vào nhân tế bào. Phân tích trình tự của gen *toll*, người ta thấy nó mã hóa cho một protein xuyên màng mà phần ở ngoài màng tế bào có một domain rất lớn chứa những đoạn peptid giàu leucin (riche leucin repeat) - nghĩa là giống như nhiều thụ thể miễn dịch khác tìm thấy ở động vật cấp cao hơn. Còn phần nằm trong màng thì rất giống thụ thể IL-1 của loài có vú. Hơn nữa, cả thụ thể IL-1 ở người lẫn thụ thể TOLL ở ruồi giấm đều có khả năng cảm ứng *con đường truyền tải tín hiệu* (signal transduction pathway) và dẫn đến sự hoạt hóa gia đình các yếu tố kB ở nhân tế bào (NF-kB factors). Các thành viên của gia đình này có vai trò then chốt trong sự cảm ứng đáp ứng miễn dịch và viêm ở loài có vú. Ở ruồi giấm, tình trạng nhiễm khuẩn sẽ khơi mào các gen trên sản xuất ra các peptid có hoạt tính chống vi khuẩn. Thứ vị là vùng promoter của các gen mã hóa các peptid nói trên - giống như nhiều gen loài có vú tham gia viêm và đáp ứng miễn dịch - đều có chứa các vị trí có khả năng gắn với NF-kB (site binding NF-kB).

Các phát hiện nói trên đưa đến giả thuyết rằng thụ thể TOLL ở ruồi giấm, ngoài vai trò kiểm tra sự phát triển phôi còn có vai trò tham gia đáp ứng miễn dịch ở ruồi trưởng thành - mà nhóm nghiên cứu của Hoffmann đã chứng minh đầy đủ (1996). Họ thí nghiệm ở những con ruồi giấm bị mất gen *toll* (do đột biến) thì thấy chúng cảm nhiễm cao với các loại nấm (fungal) vẫn hay gây bệnh cho ruồi. Tuy nhiên, khi gây bất hoạt gen *toll* thì ruồi giấm lại không tăng nguy cơ nhiễm nấm. Ta biết, gen *toll* ở ruồi giấm sản xuất tới 8 protein, do vậy có thể nghĩ rằng các thành viên khác trong gia đình

protein nói trên đã được chương trình hóa để nhận biết tác nhân gây bệnh và cảm ứng các đáp ứng kháng khuẩn.

4.3.2. Thụ thể tương tự TOLL ở động vật cấp cao



Hình XIX.2. Thụ thể tương tự Toll

Thụ thể giống Toll-4 (ở hình vẽ ký hiệu là TLR4) kết hợp với 2 phân tử khác là CD14 và MD2 có khả năng nhận ra một kháng nguyên đặc trưng của vi khuẩn (chất lipopolysaccharid). Khi đó tín hiệu truyền vào bào tương (qua một loạt các phân tử trung gian) rồi vào nhân. Các gen sản xuất yếu tố gây viêm và các gen gây đáp ứng miễn dịch sẽ được hoạt hóa để thực hiện phản ứng viêm và các phản ứng bảo vệ khác.

Ở người, đã phát hiện các gen “giống như *toll*”, mà sản phẩm của chúng có tên là các thụ thể giống TOLL (toll-like receptor : TLRs). Gen được phân định đầu tiên là TLR4 và được chứng minh đầy đủ là nó rất đồng nhất với một gen ở ruồi - ở chỗ cùng cảm ứng sự hoạt hóa con đường NF-κB. Qua con đường này, sự hoạt hóa TLR4 đã cảm ứng sự xuất hiện cả loạt cytokin và các phân tử co-stimulators khác, đưa đến đáp ứng viêm và miễn dịch không đặc hiệu (1997). Phát hiện này cho phép nghĩ rằng các TLRs có chức năng như là các thụ thể của miễn dịch tự nhiên. Một thành viên khác, TLR2,

mới phát hiện gần đây cũng có chức năng như vậy. Các nghiên cứu sâu hơn cho thấy, phải có một phức hợp gồm ít nhất 3 phân tử mới nhận biết được kháng nguyên vi khuẩn và tạo ra tín hiệu truyền vào bên trong tế bào, gồm CD14, MD2 và TLR4.

Ở chuột, bằng chứng thu được là TLR4 nhận biết được liposaccharid (LPS, hay endotoxin). Khi gen bị đột biến khiến mất thụ thể này (hoặc khi làm bất hoạt nó) thì chuột không còn bị shock do tiêm liều cao endotoxin nữa, nhưng lại rất nhạy cảm với nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, ở chuột khi mất gen TLR2 thì tình trạng nhạy cảm với LPS không mất đi (1999). Do vậy, có thể nghĩ rằng, từ một gen *toll* gốc, nhờ những đột biến ngẫu phát và sự chọn lọc của điều kiện sống, cơ thể có cả một gia đình các gen *toll*, với chức năng khác nhau.

Ngoài ra, không phải TLR4 là thụ thể đứng đơn độc mà nhận biết được LPS, mà bên cạnh vị trí của nó còn có ít nhất 2 phân tử khác cũng tham gia. Thoạt tiên, LPS phải gắn với một protein huyết thanh (gọi là LPS-binding protein) và được chuyển tới CD14 trên bề mặt đại thực bào (và tế bào B). Một protein khác có tên MD2 giúp cho TLR4 nhận biết LPS, từ đó tín hiệu mới có thể truyền vào bên trong tế bào, qua nhiều bước trung gian, cho đến nhân tế bào, để hoạt hóa một loạt gen sản xuất ra một hệ thống cytokin khởi phát và tham gia phản ứng viêm. Các bước cụ thể của quá trình sẽ nói ở dưới. Chuột thiếu TLR4 không nhận ra sự có mặt trong cơ thể mình hai kháng nguyên đặc trưng của vi khuẩn là LPS và peptidoglycan. Nói chung, đã phát hiện ở 10 loài có vú sự có mặt của thụ thể TLR4, mà đa số trong đó (nếu không phải là tất cả) khi bị mất thụ thể này sẽ rất nhạy cảm với nhiễm khuẩn. Chẳng hạn, dòng chuột C3H/HeJ vốn thiếu TLR4 bẩm sinh, luôn luôn nhạy cảm cao với nhiễm khuẩn. Có thể nghĩ rằng, ở người, tính đa thể (polymorphisms) của gen TLR4 cũng liên quan với sự nhạy cảm với vi khuẩn gram âm.

Tuy nhiên, thông tin hiện nay về các biến thể alen của các gen TLR4 còn rất hạn hẹp. Tuy vậy, những trường hợp có đột biến ở các domain, cả phần ngoại bào lẫn nội bào của thụ thể, cũng đã được phát hiện và phân định (năm 2000). Tiếp theo, cần tìm hiểu xem những đột biến này có tác động hay không tới sự nhận biết LPS qua trung gian TLR4 và có nhạy cảm hay không với nhiễm khuẩn.

4.3.3. Con đường truyền tín hiệu

Con đường bắt đầu từ sự nhận biết LPS ở màng tế bào cho đến khi kết thúc ở nhân tế bào đã được nghiên cứu nhiều trong vài năm gần đây, có thể tóm tắt như sau :

TLR nhờ sự phối hợp của CD 14 mới nhận ra (gắn được) LPS do một protein huyết thanh vận chuyển tới, rồi nhờ MD2 mới truyền được tín hiệu vào phía nội tế bào.

Các bước truyền tín hiệu được thực hiện như sau :

(1) Thoạt tiên, tín hiệu tác động lên một protein nội bào có tên My88; đây là protein gắn sẵn với IRAK (tên gọi của một protein khác, giàu serin-threonin, có hoạt tính kinase; cụ thể, nó thực hiện chức năng *IL-1 receptor associated kinase* = IRAK).

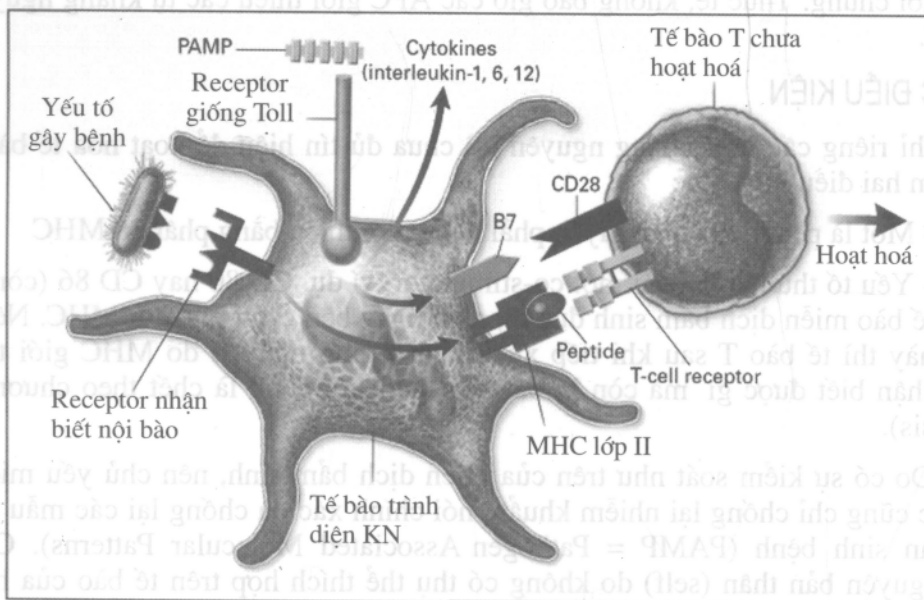
(2) Sau đó, IRAK bị phosphoryl hóa và nối kết với một yếu tố có tên TRAF-6 - viết tắt của *tumor necrosis factor-associated factor-6*).

(3) TRAF-6 được trùng hợp lại để có khả năng hoạt hóa một thành viên của gia đình có tên gọi là MAP3K (Mitogen-activated protein kinase kinase kinase).

(4) Đến lượt MAP3K lại (trực tiếp hay gián tiếp) làm hoạt hóa I κ B kinase 1 (viết tắt IKK1) và I κ B kinase 2 (IKK2).

(5) Hai kinases này gắn các gốc phosphoryl cho I κ B (vào các gốc serin) để làm phân huỷ và giải phóng NF- κ B, là chất cuối cùng của quá trình, đi vào nhân, với đặc tính kèm theo là cảm ứng và hoạt hóa một loạt gen khác nhau sản xuất ra các yếu tố gây viêm và đáp ứng miễn dịch.

5. MỘT CHỨC NĂNG CỦA MIỄN DỊCH BẨM SINH : KIỂM TRA MIỄN DỊCH THU ĐƯỢC



Hình XIX.3. Các thụ thể có vai trò liên hệ miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thu được

Trung tâm hình vẽ là một tế bào tua với 2 thụ thể: thụ thể giống toll nhận ra được phân tử gây bệnh (PAMP) và thụ thể nhận biết được tế bào gây bệnh (pathogen). Tất cả được đưa vào bào tương để chịu sự xử lý, đồng thời kích thích tiết ra IL-1, 6 và 12. Kháng nguyên sau khi bị xử lý thành các mảnh peptid sẽ được MHC lớp II trình ra với sự hỗ trợ của B7. Tế bào T có TCR thích hợp sẽ tới và nhận ra kháng nguyên, nó được hoạt hoá và khởi đầu đáp ứng miễn dịch đặc hiệu

Miễn dịch thu được hầu như có khả năng vô tận nhận ra mọi cấu trúc kháng nguyên. Đó chính là nhờ số khổng lồ các loại thụ thể của hệ này. Do mỗi thụ thể, về bản chất, là một protein, cũng do gen mã hóa, vậy những gen này chỉ có thể phát sinh bằng con đường đột biến thân. Khả năng đột biến rất cao trong quá trình nhân lên của tế bào là đặc điểm quan trọng của các lympho bào. Nói cách khác, các thụ thể này được sinh ra một cách ngẫu phát, do các đột biến vô hướng (randomly, un-oriently generated) và không di truyền cho thế hệ sau. Chính vì vậy, hệ này không thể phân biệt được đó là

kháng nguyên nội sinh hay ngoại sinh, gây bệnh hay không gây bệnh (pathogen hay non-pathogen), thiên nhiên hay nhân tạo... để chống lại hay không chống lại. Trong khi đó, các tế bào và phân tử của hệ miễn dịch bẩm sinh chỉ nhận biết được một số rất hạn hẹp các kháng nguyên và tất cả đều liên quan tới khả năng gây bệnh (với tên gọi là các mẫu phân tử liên quan sinh bệnh : pathogen-associated molecular patterns). Nhưng qua đó, hệ này có khả năng kiểm tra sự nhận biết kháng nguyên của hệ miễn dịch mắc phải.

5.1. KHÔNG GIỚI THIỆU CÁC KHÁNG NGUYÊN SELF

Tế bào T dùng receptor của mình để nhận biết một kháng nguyên phù hợp, nhưng chỉ với điều kiện kháng nguyên đó được giới thiệu bởi tế bào của hệ miễn dịch tự nhiên; ở đây là các đại thực bào nói riêng hay các tế bào trình diện kháng nguyên (APC) nói chung. Thực tế, không bao giờ các APC giới thiệu các tự kháng nguyên cho tế bào T.

5.2. CÁC ĐIỀU KIỆN

Chỉ riêng cấu trúc kháng nguyên thì chưa đủ tín hiệu để hoạt hóa tế bào T, mà phải thêm hai điều kiện nữa:

- Một là peptid kháng nguyên phải được giới thiệu bằng phân tử MHC
- Yếu tố thứ hai là phải một co-stimulator, ví dụ, CD 80 hay CD 86 (còn có tên B7) do tế bào miễn dịch bẩm sinh đưa ra, nằm ngay bên cạnh phân tử MHC. Nếu thiếu yếu tố này thì tế bào T sau khi tiếp xúc mảnh kháng nguyên do MHC giới thiệu sẽ không nhận biết được gì mà còn bị bất hoạt, và cuối cùng là chết theo chương trình (apoptosis).

Do có sự kiểm soát như trên của miễn dịch bẩm sinh, nên chủ yếu miễn dịch thu được cũng chỉ chống lại nhiễm khuẩn; nói chính xác, là chống lại các mẫu phân tử liên quan sinh bệnh (PAMP = Pathogen Associated Molecular Patterns). Còn các kháng nguyên bản thân (self) do không có thụ thể thích hợp trên tế bào của hệ miễn dịch tự nhiên nên không cảm ứng CD80 và CD 86, do đó không xuất hiện trên bề mặt tế bào APC để giới thiệu cho tế bào T. Cách kiểm soát này, kết hợp với sự chọn lọc nghiêm ngặt tế bào T ở tuyến ức (để loại trừ các dòng tế bào T tự miễn) đã giúp cho cơ thể không bị mắc các bệnh này.

5.3. MIỄN DỊCH BẨM SINH VÀ BỆNH

Nếu hệ này hoạt động rối loạn do sai sót trong di truyền, sẽ đưa đến các tình trạng bệnh lý.

Có thể gặp hai loại rối loạn do di truyền :

(1) Sự đột biến gây bất hoạt các thụ thể, hoặc bất hoạt các phân tử truyền tín hiệu vào nội bào. Dạng này sẽ đưa đến các kiểu suy giảm miễn dịch.

(2) Đột biến làm chúng bị hoạt hóa một cách tự phát, không có cơ chế kìm hãm. Dạng này đưa đến các tình trạng viêm tự phát (như dị ứng, hen, viêm khớp và các bệnh tự miễn...).

Trên thực tế, gần đây đã gặp trên lâm sàng các đột biến ở thụ thể mannose và thụ thể mannan binding lectin của đại thực bào người và chuột. Hậu quả chung là tình trạng nhạy cảm với các loại nhiễm khuẩn ở các mức độ khác nhau, đều mang tính di truyền.

Tuy nhiên, hiện nay còn ít hiểu biết về các đột biến ở thụ thể TLR và sự nghiên cứu tính trạng polymorphism của các gen này sẽ cung cấp bổ sung cái nhìn mới về nguyên nhân rối loạn miễn dịch và viêm. Gần đây, Beutler đã mô tả một trường hợp lâm sàng bị tăng nhạy cảm với vi khuẩn do đột biến gây ra bất hoạt cho thụ thể TOLL và thụ thể IL-1 (xem : Beutler DB, Tir-4 : central component of the sole mammalian LPS sensor. Curr Opin Immunol 2000, 12, 20-26).

KẾT LUẬN

Miễn dịch tự nhiên phải xuất hiện rất sớm trong cơ thể động vật đa bào vì nhiều gen của nó có mặt từ động vật không xương sống và cả ở thực vật.

Động vật cấp cao của ngành có xương sống còn có miễn dịch thu được (đặc hiệu) với nguyên tắc vận hành hoàn toàn khác với miễn dịch tự nhiên. Sự phát sinh hỗn độn một kho thụ thể cho phép hệ miễn dịch thu được (đặc hiệu) này có khả năng nhận biết hầu như mọi kháng nguyên. Nhưng cái giá phải trả là nó nhận ra và chống lại không những kháng nguyên lạ mà cả kháng nguyên bản thân. Ngược lại, hệ miễn dịch bẩm sinh chỉ nhận ra một số rất ít kháng nguyên, nhưng đều là kháng nguyên đặc trưng cho vi khuẩn (rất nhiều loại có khả năng gây bệnh). Từ đó, hệ này cảm ứng các chất đồng kích thích, các cytokin, chemokin... đưa đến sự động viên và hoạt hóa các lympho bào đặc hiệu với những mảnh kháng nguyên mà nó giới thiệu. Hệ miễn dịch đặc hiệu, nhờ vậy được khởi động, vận hành.

CHƯƠNG XX

CYTOKIN

1. ĐẠI CƯƠNG

Trong cơ thể, các tế bào tương tác với nhau qua con đường hóa học. Điều này đặc biệt càng rõ ràng trong đáp ứng miễn dịch. Một chất hóa học do một tế bào tiết ra để kích hoạt hoặc kìm hãm tác dụng của một tế bào khác thì có tên cytokinin; sau gọi là cytokin. Đó là sự kết hợp của các đoạn ngữ cyto (tế bào); kinin : chất gây tác dụng (người ta dùng đuôi -in, nếu một hóa chất mới được biết về tính chất hay nguồn gốc mà chưa rõ công thức). Tình hình hiểu biết về cytokin hiện nay cũng giống như 50 năm trước, khi người ta chưa có hiểu biết tổng quát và hệ thống về các hormon.

Từ những năm 1950-1970 của thế kỷ XX, khi nghiên cứu về viêm-nhiễm khuẩn, đáp ứng của một số tế bào khi tương tác với kháng nguyên, người ta đã phát hiện được một số protein, sản phẩm của quá trình viêm và miễn dịch có trọng lượng phân tử thấp (8000-25000 Da) đóng vai trò hoạt động truyền tin và tác động lên nhiều tế bào khác nhau. Nay chúng được xếp vào *cytokin* cùng với rất nhiều chất mới phát hiện khác.

Như vậy, cytokin là các protein do các tế bào hoạt hóa tiết ra, tác động lên nhiều tế bào khác nhau qua các thụ thể tương ứng có trên tế bào đích.

Thập kỷ 80 được coi là thời kỳ đạt được nhiều thành công trong nghiên cứu cytokin: người ta đã xác định được cấu trúc, biết được chức năng sinh học, cơ chế hoạt động, sản xuất được một số cytokin theo công nghệ sinh học phân tử, sử dụng cytokin để điều trị một số bệnh...

Cytokin do nhiều tế bào tiết ra, tác dụng đa hướng, đa năng, có thể tác dụng lên chính các tế bào tiết ra chúng và nhiều loại tế bào khác. Do vậy, ngoài tên chung là *cytokin* thì còn có nhiều tên gọi khác:

- Gọi theo chức năng sinh học của cytokin: interleukin (chất tác động giữa các bạch cầu); hoạt hóa lympho bào: LAF (lymphocyte activating factor), kích thích phân bào: MP (mitogenic protein), yếu tố phát triển lympho-T: TCGF (T cell growth factor), biệt hóa lymphocyte B: BCDF (B cell differentiation factor), hoạt hóa bạch cầu trung tính: NAF, PAF (neutrophil/platelet activating factor) ...

- Gọi theo các tế bào tiết ra chúng: lymphokin, monokin...

- Gọi theo một số tên đã quen dùng từ trước: IFN: interferon; TNF (tumor necrosis factor: yếu tố huỷ u) ...

2. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA CYTOKIN

2.1. CYTOKIN DO NHIỀU LOẠI TẾ BÀO TIẾT RA SAU KHI BỊ HOẠT HÓA

Sau khi bị kích thích, hầu hết các tế bào có nhân đều tiết ra các loại cytokin: lympho T, lympho B, tế bào đơn nhân (đại thực bào), tế bào NK, tiểu cầu, nguyên bào xơ (fibroblast), tế bào sừng (keratocyte), tế bào biểu mô, tế bào thần kinh, tế bào cơ trơn, tế bào sụn, tạo cốt bào (osteoblast), tế bào tuyến nội tiết (tuyến yên, tuyến ức, thượng thận), tế bào gan, thận...

2.2. MỘT CYTOKIN CÓ THỂ DO NHIỀU LOẠI TẾ BÀO TIẾT RA VÀ MỘT LOẠI TẾ BÀO CÓ THỂ TIẾT NHIỀU LOẠI CYTOKIN

- Yếu tố kích thích tạo clon đại thực bào, bạch cầu hạt: GM-CSF, do các tế bào lympho T, đại thực bào, tế bào nội mạc, nguyên bào xơ... tiết. Interferon alpha và beta (IFN- α , IFN- β) do tế bào thực bào đơn nhân, tế bào xơ non... tiết. Interferon gamma (IFN γ) do các tế bào lympho T, NK... tiết.

- Tế bào T hỗ trợ (TCD4) tiết ra 22 cytokin: IL-2, IL-4, IL-5, IFN..., đại thực bào cũng tiết ra 22 cytokin: IL-1, IL10, IL12, TNF- α ..., tiểu cầu tiết 8 cytokin: PDGF, TGF- β ...

2.3. HÌNH THỨC HOẠT ĐỘNG CỦA CYTOKIN: ĐI TỚI THỤ THỂ TƯƠNG ỨNG TRÊN TẾ BÀO ĐÍCH, TÙY THEO KHOẢNG CÁCH

- Autocrine: tác động trở lại đối với chính tế bào tiết ra nó: IL-2 do tế bào Th tiết ra lại tác động trở lại làm tăng sinh tế bào Th.

- Paracrine: tác động lên tế bào lân cận xung quanh

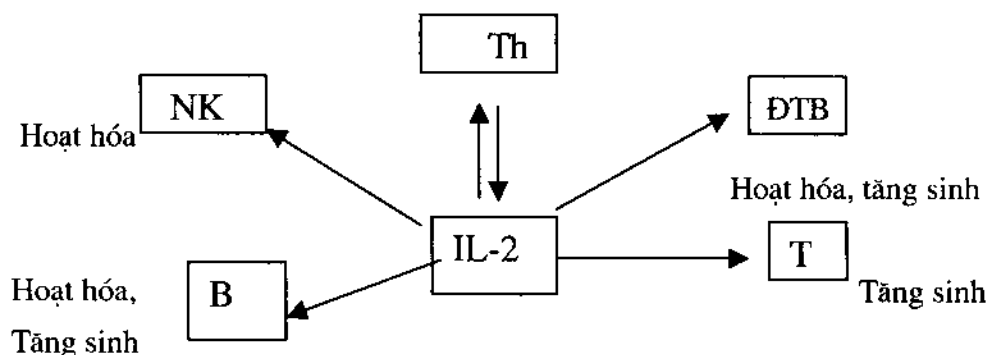
- Telecrine: vào máu tác động lên tế bào đích ở xa (giống hormon).

- Tác động trực tiếp: cytokin đóng vai trò cầu nối trực tiếp giữa tế bào tiết với tế bào đích.

2.4. TÁC ĐỘNG ĐA HƯỚNG

Một cytokin có thể tác động lên nhiều tế bào và gây ra nhiều hoạt tính sinh học khác nhau cho tế bào đích (pleiotropic). Ngược lại, các cytokin khác nhau có thể gây ra một tác động sinh học tương tự nhau cho cùng một loại tế bào đích (redundant = thừa dư). IL-2 có tác dụng làm tăng sinh tế bào T, hoạt hóa tế bào B, tế bào NK, đại thực bào, Tc... (hình1). Các cytokin IL-2, IL-4, IL-5 cùng có tác dụng : tăng sinh tế bào B.

Các cytokin có thể tác động hiệp đồng với nhau: IL-4, IL-5 hiệp đồng hoạt hóa tế bào B tiết IgE. Ngược lại, một số cytokin lại đối kháng nhau: IFN γ ức chế IL-4 trong hoạt động tiết IgE. Do tác dụng đa hướng phức tạp của cytokin như trên đã gây khó khăn cho việc quy một hoạt tính sinh học cụ thể nào đó cho một cytokin cụ thể.



Hình XX.1: Tác dụng của IL-2

2.5. NỒNG ĐỘ CYTOKIN TRONG MÁU

Nồng độ trong máu của các cytokin rất thấp và chỉ tồn tại trong thời gian ngắn. Ở nồng độ femtomolar (10^{-15} M) đã có tác dụng sinh học: điều hòa sự xuất hiện các thụ thể giành cho cytokin, làm xuất hiện cytokin mới, tiếp tục tác động lên tế bào khác...

3. CHỨC NĂNG SINH HỌC CỦA CYTOKIN

3.1. CHỨC NĂNG SINH HỌC

Đến nay người ta đã phát hiện được hơn 90 loại cytokin khác nhau. Do nhiều loại tế bào khác nhau tiết ra, lại có nhiều tác dụng sinh học đan xen nên cytokin đã có nhiều cách đặt tên, nhiều cách phân loại. Xác định chính xác một chức năng sinh học nào đó thuộc một cytokin cụ thể nào là rất khó khăn.

Chức năng sinh học chung nhất của các cytokin là trung gian trao đổi thông tin giữa các tế bào, để:

- Kích thích phân triển các dòng tế bào khác nhau của cơ thể (tế bào miễn dịch, tế bào máu, nguyên bào xương...)
- Hoạt hóa các tế bào: kích thích sự trưởng thành, biểu lộ các thụ thể trên bề mặt tế bào.
- Gây độc làm tổn thương, ức chế tế bào...

Tác dụng chính của một số cytokin tóm tắt trong bảng XX.1.

Bảng XX.1: Nguồn gốc, trọng lượng phân tử, các tác dụng chủ yếu của một số cytokin

Cytokin	Phân tử lượng (KD)	Nguồn gốc	Các tá dụng chính (sinh lý và bệnh lý)
IL - 1 α IL - 1 β)	15 - 17	Monocyt, đại thực bào	Chất gây sốt nội sinh, mất ngủ, chán ăn, viêm, biểu lộ CD54 trên tế bào nội mạc và giải phóng yếu tố mô, hoạt hóa lympho bào, sản xuất IL - 6 và CSF
IL - 2	14 -15	Tế bào T	Kích thích phân triển tế bào T đồng kích thích tế bào B phân triển và biệt hóa, tăng cường NK, LAK
IL - 3	14 - 28	Tế bào T, tế bào mast	Kích thích phân triển tế bào mast, phát triển tế bào máu đa năng.
IL - 4	20	Tế bào T, tế bào mast	Kích thích phát triển tế bào T và phát triển thành CTL, đồng kích thích phát triển tế bào B, cùng IL - 3 thúc đẩy tế bào mast phát triển, tăng sản xuất IgE và IgG4, kích thích biểu lộ và giải phóng CD23, tăng MHC lớp I trên tế bào B, chuyển Th thành Th - 2
IL - 5	45	Tế bào T, tế bào mast	Kích thích biệt hóa tế bào ái toan, tăng cường sản xuất IgA, đồng kích thích phát triển tế bào B của chuột
IL - 6	23 - 30	Monocyt, nguyên bào xơ, tế bào T (chuột)	Gây sốt, kích thích phân triển tương bào và tế bào lai, tạo thuận sản xuất Ig, tăng biểu lộ MHC lớp I trên nguyên bào xơ; cùng với IL - 2 thúc đẩy tế bào gan sản xuất protein pha cấp; cùng với IL - 3 tăng phân triển tế bào máu, gây biệt hóa CTL
IL - 7	25	Tế bào tủy xương, tế bào mô đệm tuyến ức	Kích thích tiền B, quá trình chín của tế bào tuyến ức

IL-8	6.5	Monocyte, tế bào nội mô, ĐTB phế nang, NB xơ.	- Hóa hướng động, hoạt hóa BC trung tính và tế bào T.
IL-9	30-40	Tế bào T.	- Phân triển một số tế bào T, tạo thuận để IL-3 kích thích phát triển tế bào mast.
IL-10	17-21	Tế bào T, B hoạt hóa, monocyte.	- Giảm MHC lớp II, ức chế hoạt tính MAC, giảm trình diện KN, kích thích B phân triển và sản xuất KT, kích thích TB mast, chuyển Th thành Th2.
IL-11	24	Tế bào máu ngoại vi.	- Kích thích sản xuất KT, hợp tác với IL-3 phân triển tế bào nhân khổng lồ, kích thích các tiền thân đại TB.
IL-12	75	Monocyte, ĐTB, một số tế bào B và mast.	- Hoạt hóa NK tiết IFN- γ , chuyển Th thành Th1, ức chế IL-4 kích thích tiết IgE.
IL-13	10	Tế bào B, ĐTB	- Kích thích tiết IgE.
IL-14	?	Tế bào T	- Kích thích yếu tố phát triển tế bào B.
IL-15	14 -15	Các tế bào không phải bạch huyết, cơ	- Kích thích phát triển và gây độc tế bào của NK, biệt hóa NK.
IL-16	56	Tế bào T (trước khi hình thành CD8)	Hóa hướng động CD4, kích thích CD25, tăng MHC lớp II, kìm hãm HIV phiên mã.
IL-17	20-30	Tế bào nhớ CD4.	- Đồng kích thích phân triển T, kích thích các tế bào: biểu mô, nội mạc, nguyên bào xơ tiết IL-6, IL-8 và G-CSF.
Interferon (IFN) IFN- α	18-20	Bạch cầu	- Ức chế virus sao chép và sự phát triển của khối u, tăng biểu lộ MHC lớp I và lớp II, tăng hoạt tính NK, điều biến đáp ứng của KT.
IFN- β	20	Nguyên bào xơ.	- Như IFN- α

IFN- γ	20-25	Tế bào T, tế bào NK	- Tăng MHC lớp I và II, hoạt hóa ĐTB, tăng hoạt tính NK, giảm kích thích của IL-4 tiết IgE, đồng kích thích phát triển và biệt hóa B.
Yếu tố hoại U (TNF). TNF- α (suy mòn)	17	Monocyte, ĐTB	- Kích thích IL-1, tăng các phân tử kết dính và MHC I trên tế bào nội mạc, tăng chất gây sốt, kích thích GM-CSF, tác dụng độc tế bào, kích thích tiết IFN- γ
TNF- β	25	Tế bào T	- Yếu tố độc tế bào
Yếu tố kích thích tạo clon (CSF) GM-CSF	14 -35	Tế bào T, ĐTB, Mono. Tế bào nội mạc	- Kích thích phát triển các tế bào tiền thân của BC hạt và mono, hoạt hóa ĐTB, tăng sản xuất leukotriene của BC ái toan, tăng hoạt tính diệt của monocyte.
G-CSF	18-22	Monocyte, nguyên bào xơ, tế bào nội mạc	- Kích thích phát triển bạch cầu hạt.
M-CSF	70-90	Mono, NB xơ, T.B . N.M	- Kích thích phát triển monocyte.
Yếu tố phát triển chuyển dạng (TGF) TGF- α	5-20	Ung thư rắn (carcinoma), monocyte	- Kích thích tạo mạch, phân triển tế bào sừng, tiêu tuỷ xương, phát triển u
TGF- β	25	Tiểu cầu, rau thai, thận, tuỷ xương, T và B	- Kích thích phân triển nguyên bào xơ, tổng hợp collagen và fibronectin, ức chế CTL, NK, LAK, ức chế T và B phân triển, tạo thuận quá trình tạo mạch và lành vết thương.

Ghi chú: IL: interleukin; IFN: interferon; TNF: tumor necrosis factor; GM-CSF: granulocyte monocyte colony stimulating factor; G-CSF: granulocyte colony stimulating factor; M-CSF: monocyte macrophage colony stimulating factor; TGF: transforming growth factor.

3.2. CƠ CHẾ HOẠT ĐỘNG CỦA CYTOKIN

Nói chung, cytokin sau khi gắn với thụ thể tương ứng, tế bào đích sẽ được khởi động sao chép, dịch mã gen, chế tiết các thụ thể để tiếp nhận thêm cytokin; đồng thời sản xuất cytokin mới để tác động tiếp lên các tế bào khác. Căn cứ vào cấu trúc hóa học, người ta chia thụ thể tiếp nhận cytokin thành 4 nhóm:

- Các thụ thể có đặc tính tyrosine kinase.
- Các thụ thể không có đặc tính tyrosine kinase, nhưng tác dụng qua trung gian enzyme này ở bào tương.
- Thụ thể của các chemokin liên kết với các thụ thể serpentin qua trung gian protein G (giống như thụ thể adrenalin)
- Thụ thể có đặc tính của serino treonin kinase.

Cấu trúc của thụ thể cytokin gồm có 3 phần: phần nằm ngoài tế bào (để tiếp nhận cytokin, phần xuyên màng (kỵ nước; để neo chặt), phần nằm trong bào tương (để truyền tín hiệu vào bào tương và nhân).

Qua thí dụ hoạt hóa tế bào T và B của IL-1, IL-4 dưới đây, có thể thấy rõ vai trò truyền tin của cytokin.

3.2.1 Hoạt hóa tế bào T

Quá trình phát triển của tế bào T từ giai đoạn Go (nghỉ) đến giai đoạn G1 → S (gian kỳ, DNA được nhân lên) → G2 → M (tế bào phân triển, biệt hóa) cũng tương tự như quá trình trưởng thành phân chia của các nguyên bào xơ đã biết trước đây. Tế bào T chuyển từ giai đoạn Go sang G1 đòi hỏi phải có 2 tín hiệu: tín hiệu 1 là phức hợp KN-phân tử MHC gắn lên thụ thể trên tế bào T; tín hiệu 2 là IL-1 (yếu tố đồng kích thích). Cả 2 tín hiệu này truyền tín hiệu qua màng tế bào vào hệ thống phiên mã của các gen, trong đó có gen mã cho IL-2 và thụ thể IL-2(IL-2R). Kết quả: thúc đẩy tế bào T từ Go → M (phân chia biệt hóa) và tiết các cytokin tiếp.

3.2.2. Hoạt hóa tế bào B

Quá trình hoạt hóa tế bào B cũng cần có 2 tín hiệu: tín hiệu 1 là KN gắn vào KT (sIg) trên màng tế bào B; tín hiệu 2 là IL-1, IL-4. Người ta đã chứng minh được sự tương tác giữa KN và sIg là tín hiệu mở đường đẩy tế bào B từ Go chuyển sang G1 sớm, ở giai đoạn này tế bào đáp ứng với IL-4. Sự tương tác giữa B và IL-4 đóng vai trò chuyển B từ giai đoạn G1 sớm sang giai đoạn G1 muộn rồi sang S...

4. CYTOKIN TRONG ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH VÀ TRONG MỘT SỐ QUÁ TRÌNH SINH LÝ VÀ BỆNH LÝ

4.1. Đáp ứng miễn dịch

Cytokin đóng vai trò rất quan trọng đối với quá trình đáp ứng miễn dịch của cơ thể, biểu hiện qua số lượng và chức năng của các cytokin tham gia điều hòa tương tác các tế bào miễn dịch (bảng XX.2)

Bảng XX.2: Một số cytokin chủ yếu trong đáp ứng miễn dịch

Cytokin	Chức năng
IL - 1: IL - 1 α IL - 1 β	Đối với tế bào T: hoạt hóa, kích thích Th sản xuất IL - 2. Đối với tế bào B: đẩy nhanh tốc độ chín, tăng sinh, hoạt hóa, biệt hóa sản xuất Ig. NK: hoạt hóa. BC trung tính: hoạt hóa và hóa hướng động. Ngoài ra IL - 1 còn kích thích tế bào tạo máu, kích thích tế bào gan sản xuất protein pha cấp (CRP), haptoglobin, kích thích tế bào cơ sản xuất prostaglandin, gây sốt...
IL - 2	Kích thích phân triển và hoạt hóa hầu hết các tế bào miễn dịch: tăng sinh tế bào T (Th1, Th2), Tc, tế bào B, monocyte, ĐTB, NK, tế bào máu.
IL - 3	Kích thích tăng trưởng nhiều loại tế bào: tế bào gốc tạo máu (multi - CSF), kích thích mastocyt sản xuất IgE, hoạt hóa tế bào B, BC trung tính, BCAT, BCAF.
IL - 4	Kích thích tăng sinh thymocyt, tăng trưởng tế bào T, CTL. Kích thích, hoạt hóa và tăng biểu lộ MHC lớp II của tế bào B. Kích thích biểu lộ MHC lớp I và II, tăng khả năng thực bào của ĐTB, kích thích tăng trưởng mastocyt.
IL - 5, IL - 6	Tăng sinh, biệt hóa tế bào B sản xuất Ig, đồng thời kích thích hoạt hóa tế bào Th; hoạt hóa BCAT, BCAF.
IFN	Chống virus thâm nhập tế bào lành; tăng chức năng của Tc, TĐTB, NK; tăng tổng hợp và biểu lộ MHC lớp I và II trên các tế bào.
TNF	Gây độc và hoạt tử tế bào u; cùng với IL - 1, TNF α tác động lên nhiều tế bào: T, B, BCTT, nguyên bào xơ, tế bào nội mô, tế bào tủy xương... chế tiết nhiều yếu tố tham gia hữu hiệu vào đáp ứng miễn dịch. TNF còn gây suy mòn, sốt...

Đối với các tế bào miễn dịch, các cytokin tham gia vào một số khâu chính yếu dưới đây:

Tham gia đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu: IL - 1, IL - 6, IL8, IFN γ ...

Tham gia đáp ứng miễn dịch đặc hiệu: IL - 2, IL - 4, IL - 5, IL - 12...

Phân triển tế bào gốc (chung cho tế bào miễn dịch và tế bào máu): IL-3, IL-4, IL-7, IL-9, GM-CSF...

Điều hòa miễn dịch, ức chế tăng sinh: IL-10, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , TNF...

4.2. CYTOKIN VÀ QUÁ TRÌNH TẠO MÁU

Từ tế bào gốc đa năng phân chia thành các tế bào gốc định hướng rồi phân chia biệt hóa tiếp thành các dòng hồng cầu, bạch cầu dòng tủy, bạch cầu dòng lympho, tiểu cầu qua nhiều giai đoạn. Mỗi khâu, mỗi giai đoạn đều có sự tham gia của các cytokin khác nhau:

Dòng hồng cầu: IL-3, IL-4, IL-6, G-CSF, GM-CSF, EPO.

Dòng bạch cầu hạt: IL-3, IL-6, G-CSF..., sau đó: IL-5 tham gia tạo BC ái kiềm; G-CSF tham gia tạo BC trung tính; IL-6 tham gia tạo BC ái toan; M-CSF tham gia tạo monocyte.

Dòng lympho: IL-3, IL-2, IL-4, IL-7 tham gia biệt hóa tế bào gốc định hướng dòng lympho thành tế bào tiền T, B và tế bào T, B trưởng thành. Sau đó tế bào T biệt hóa thành TCD4 nhờ: IL-1, IL-2, IL-6, IL-4; biệt hóa thành TCD8 nhờ: IL-5, IL-6. Tế bào B biệt hóa thành tương bào nhờ: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6.

Dòng tiểu cầu: IL-3, IL-6, GM-CSF, G-CSF, TPO.

4.3. CYTOKIN TRONG VIÊM

Viêm-một bệnh lý thường gặp, do nhiều nguyên nhân gây ra, là một phản ứng có tính bảo vệ của cơ thể. Đến nay, người ta đã biết trong tất cả các biến đổi tại ổ viêm như: tổn thương tổ chức, rối loạn chuyển hóa, rối loạn tuần hoàn, tế bào tăng sinh..., cũng như các biểu hiện toàn thân như: sốt, tăng tạo bạch cầu, tăng sinh KT và bỏ thể đều có sự tham gia của nhiều cytokin khác nhau.

Khởi đầu viêm (viêm cấp), các yếu tố gây viêm trực tiếp hoạt hóa các đại thực bào làm chúng tiết ra các cytokin: IL-1, IL-6, TNF- α . Ba cytokin này hiệp đồng hoạt động gây ra nhiều thay đổi tại chỗ cũng như toàn thân:

- Tại chỗ: tác động lên các nguyên bào xơ, tế bào nội mô... gây tổn thương tế bào, giải phóng nhiều chất có hoạt tính sinh lý gây dẫn mạch, tăng tính thấm thành mạch, tập trung bạch cầu tại ổ viêm... TNF và IL-1 làm tăng biểu lộ các phân tử dính trên các tế bào nội mô mạch máu như: ICAM (intercellular adhesion molecule: phân tử dính các tế bào với nhau), ELAM (endothelial leukocyte adhesion molecule: phân tử dính bạch cầu vào nội mạc), VCAM (vascular cell adhesion molecule: phân tử dính tế bào vào mạch). IL-1 và TNF còn kích thích tế bào nội mô và ĐTB sản xuất IL-8, một cytokin có vai trò huy động mạnh các BC trung tính tập trung về ổ viêm, tăng bám dính vào tế bào nội mô. TNF kích thích ĐTB và tế bào nội mô sản xuất ra một số yếu tố kích thích tạo clon bạch cầu như: M-CSF, GM-CSF, G-CSF làm tăng số lượng chung của BC. IFN- γ có tác dụng tăng khả năng thực bào của BC trung tính và ĐTB, đẩy nhanh quá trình tiêu diệt yếu tố gây viêm và dọn sạch ổ viêm.

- Toàn thân: IL-1, IL-6, TNF tác động lên vùng dưới đồi gây tăng thân nhiệt (sốt; có tác dụng ức chế sự phát triển của vi sinh vật, tăng cường đáp ứng miễn dịch); tăng

tổng hợp ACTH, hydrocortisone (tăng sản xuất bạch cầu). Các cytokin này còn kích thích tế bào gan sản xuất các protein phản ứng C: CRP (C-reactive protein). Các CRP này nhanh chóng gắn vào các vi khuẩn, kéo thêm bổ thể vào tạo ra một phức hợp hấp dẫn cho các thực bào vây bắt xử lý.

Giai đoạn hàn gắn vết thương: cùng với các cytokin khác, các chất như: TGF- β , VEGF (vascular endothelial growth factor: yếu tố phát triển nội mô mạch) cũng đóng vai trò kích thích tăng sinh tế bào xơ non, tế bào hạt, tế bào nội mô mạch máu... tạo mạch máu mới, tạo sẹo hàn gắn vết thương.

4.4. CYTOKIN TRONG MỘT SỐ BỆNH LÝ KHÁC

Bệnh lý do sản xuất cytokin cũng bao gồm hai mặt: sản xuất quá thiếu và quá thừa. Nếu có một sự khiếm khuyết nào đó trong hệ thống điều hòa nồng độ các cytokin, các thụ thể tiếp nhận cytokin sẽ dẫn đến các quá trình bệnh lý. Bệnh sinh của sốc do nhiễm khuẩn, độc tố vi khuẩn, tổn thương tế bào gan do virus, sốt rét ác tính, ung thư máu dòng tủy và dòng lympho... đều liên quan đến sự rối loạn của một số cytokin.

Các độc tố vi khuẩn kích thích mạnh các ĐTB sản xuất quá nhiều IL - 1

TNF- α gây ra dẫn mạch, hạ huyết áp, hình thành các cục máu đông rải rác trong lòng mạch...có thể dẫn đến tử vong. Một trong những biện pháp phòng và chống sốc nhiễm khuẩn hiện nay: dùng KT đơn clon chống IL-1, TNF- α , kháng thể trung hòa IL-1, TNF, kháng thể chống thụ thể IL-1, TNF tái tổ hợp để cạnh tranh...Một số độc tố của vi khuẩn (siêu kháng nguyên) trực tiếp hoạt hóa tế bào T sản xuất một lượng lớn các cytokin IL-1, TNF- α gây ra các phản ứng nặng nề như trong trường hợp nhiễm độc thức ăn. Một số cytokin như: TNF, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IFN tăng trong viêm gan. Các cytokin: TNF, IFN, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4 tăng và là cơ chế bệnh sinh trong sốt rét ác tính.

4.5. MỘT SỐ ỨNG DỤNG CYTOKIN TRONG ĐIỀU TRỊ

Với sự phát triển mạnh mẽ của công nghệ sinh học phân tử, người ta đã sản xuất được nhiều cytokin, thụ thể hòa tan giành cho cytokin với lượng lớn để sử dụng trong phòng và điều trị một số bệnh: kháng thể kháng IL-2, kháng IL-1 để ức chế Th trong điều trị kéo dài thời gian sống dư của mảnh ghép. Sử dụng interferon trong điều trị chống virus. IL-10 được dùng để ức chế miễn dịch trong ghép, bệnh tự miễn do rối loạn tế bào T. Kháng thể đơn clon kháng IL-4 nhằm ức chế sản xuất IgE trong điều trị bệnh dị ứng... Tuy nhiên sử dụng cytokin trong điều trị cũng đang có nhiều hạn chế: thời gian bán hủy của cytokin ngắn (IL-2 tái tổ hợp của người có thời gian bán hủy 7-10 phút sau khi tiêm vào tĩnh mạch), khó mà tạo ra được nồng độ cytokin cao tại chỗ trong lâm sàng. Cytokin còn gây ra nhiều tác dụng phụ không mong muốn (sốt, phát ban, tiêu chảy, nặng thì có thể bị sốc...) ...Thời gian sẽ còn tiếp tục bổ sung thêm những hiểu biết mới về tác dụng và vai trò của các cytokin cũ, cũng như phát hiện thêm các cytokin mới. Cái đích phải tới là sự hiểu biết chi tiết hơn nữa và đồng thời khái quát hơn nữa về mạng lưới cytokin, như người ta đã làm được đối với hệ thống hormon hiện nay. Các ứng dụng trong sinh học và y học sẽ càng phong phú và hiệu quả

CHƯƠNG XXI

TỪ HLA ĐẾN MHC

Một người chết do bong ghép; một phụ nữ tàn tật do thấp khớp; một em bé hôn mê do sốt rét ác tính; một em khác nhiễm khuẩn liên miên do suy giảm miễn dịch và một cụ già xơ gan tiến triển do hấp thu quá nhiều sắt... Cả 5 trường hợp bề ngoài dường như không liên quan, trừ một điều chung : tất cả đều có vai trò của HLA trong phát sinh bệnh.

HLA là tên gọi tắt quốc tế của *kháng nguyên bạch cầu người* (Human Leucocyte Antigen). Đây là tên gọi có tính lịch sử, nhưng sẽ còn được sử dụng lâu dài vì tên gọi đã được đặt cho cả các gen sản xuất ra HLA. Điều bất cập ở đây là :

- HLA để chỉ một loại kháng nguyên bề mặt của bạch cầu, nhưng bạch cầu còn có rất nhiều loại kháng nguyên bề mặt khác (các thụ thể, các CD, các protein cấu trúc màng...) tuy cũng xứng đáng gọi là *kháng nguyên bạch cầu*, nhưng lại không được gọi như thế;

- HLA không những có ở bạch cầu mà còn có ở vô số tế bào khác không phải bạch cầu. Đó là một lý do để sau này HLA còn được gọi là MHC.

HLA là một protein hết sức đa dạng được bạch cầu sản xuất dưới dạng peptid trong bào tương, lắp ráp, rồi đưa ra gắn vào bên ngoài màng. Thoạt đầu, HLA được tìm hiểu với mục đích khắc phục hiện tượng bong mảnh ghép. Ghép mô hay cơ quan của người này cho người khác sẽ thất bại nếu không phù hợp nhóm hồng cầu ABO (y hệt truyền máu); nhưng dù phù hợp ABO tỷ lệ thất bại vẫn rất cao. Điều này được dễ dàng dự đoán : do không phù hợp kháng nguyên của những tế bào khác nữa (ngoài hồng cầu). Thuận tiện nhất là lấy bạch cầu để nghiên cứu. Nguồn kháng thể chống kháng nguyên bạch cầu dễ kiếm nhất là từ huyết thanh những người được truyền máu nhiều lần và những phụ nữ có thai nhiều lần. Dùng các loại huyết thanh này làm “thuốc thử”, nhiều phòng thí nghiệm đã phát hiện trên bề mặt bạch cầu có rất nhiều kháng nguyên khác nhau và chỉ sau ít năm đã phải có các hội nghị quốc tế để thống nhất cách phân loại và tên gọi các HLA. Điều may mắn là kháng nguyên bạch cầu có thể đại diện cho kháng nguyên của hầu hết các tế bào khác trong cơ thể; do vậy khi ghép chỉ cần phù hợp HLA thì mảnh ghép vẫn tồn tại lâu. Nếu giả sử HLA không liên quan gì đến kháng nguyên của các tế bào ở mảnh ghép thì y học còn phải tốn thêm nhiều công sức và thời gian mới có được những thành tựu về ghép tạng như ngày nay. Nhưng điều may mắn hơn nữa là trong vô số kháng nguyên bạch cầu chỉ cần phù hợp một số nhất định cũng đủ để mảnh ghép tồn tại lâu (nhất là khi kết hợp với các biện pháp ức chế miễn dịch). Nói khác, tuy gọi là *kháng nguyên bạch cầu* (HLA) nhưng nó vẫn có mặt ở các tế bào không phải bạch cầu – mà số lượng các tế bào này còn cao gấp nhiều chục, hay cả trăm lần, tổng số bạch cầu trong cơ thể. Đến đây, lại xuất hiện rất tự nhiên một câu hỏi mới : *chức năng thật sự của HLA là gì*. Không thể nói HLA xuất hiện trong quá trình tiến hoá là để ... chống ghép; vì ghép là việc làm nhân tạo rất gần đây, còn HLA đã có mặt

từ nhiều triệu năm ở người và hàng trăm triệu năm ở động vật. Chẳng có cơ sở nào để cho rằng thiên nhiên dự kiến trước điều này chỉ nhằm để chống ghép.

Trong quá trình tìm hiểu vai trò sinh học của HLA người ta lần tìm tới các gen sản xuất ra chúng. Chuột nhất để kiểm nên được sử dụng sớm nhất làm đối tượng nghiên cứu và nhờ tập trung đầu tư (công sức, thời gian, tiền của) người ta đã giải mã và có bản đồ rất chi tiết một tập hợp đồ sộ các gen tham gia sản xuất kháng nguyên bạch cầu chuột. Kết quả này đưa lại hai lợi ích to lớn về lý thuyết cũng như về thực tiễn :

- Hiểu được chức năng của kháng nguyên bạch cầu nói chung;
- Giảm công sức, tiền và thời gian nghiên cứu hệ gen HLA (ở người).

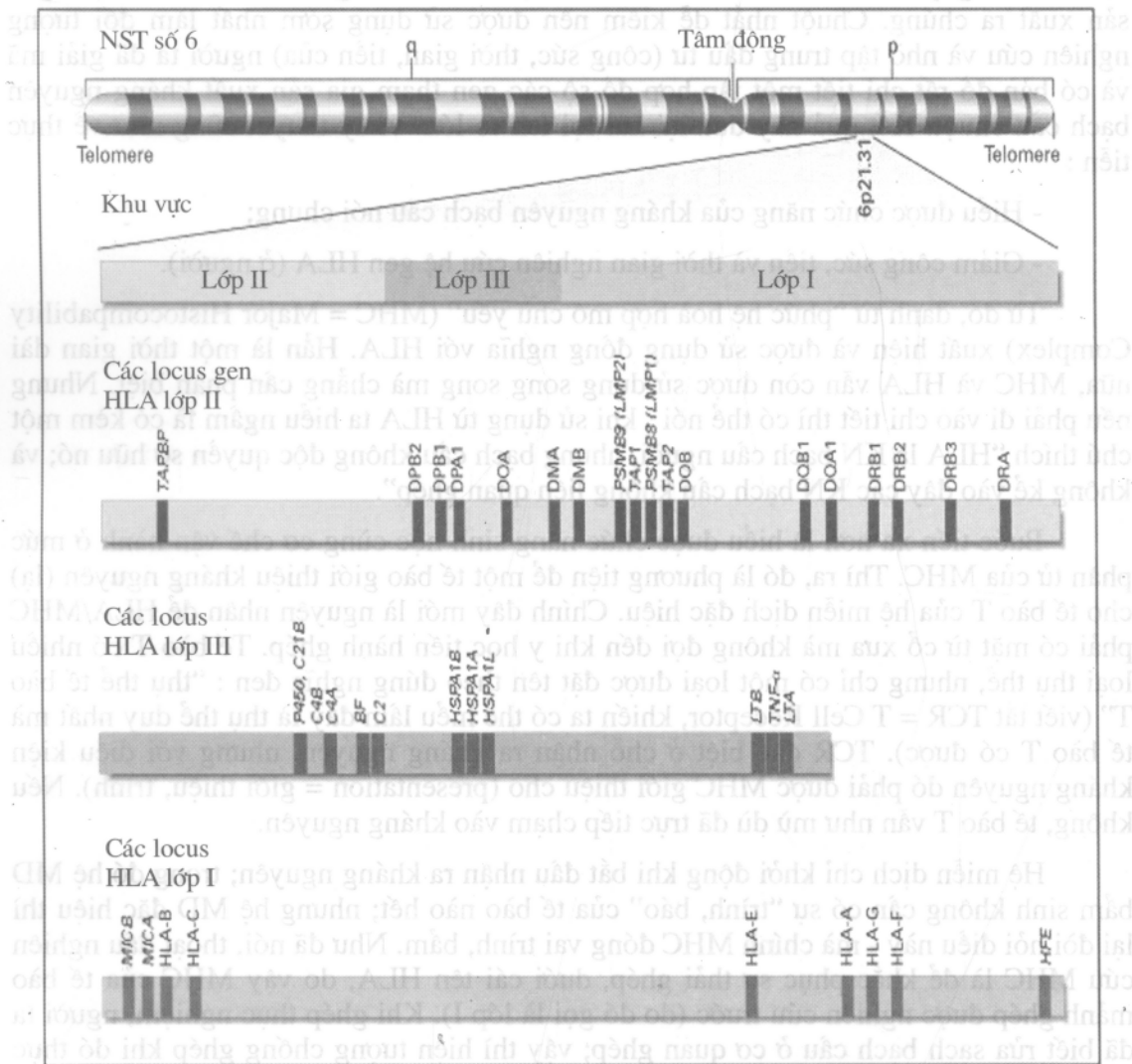
Từ đó, danh từ “phức hệ hoà hợp mô chủ yếu” (MHC = Major Histocompatibility Complex) xuất hiện và được sử dụng đồng nghĩa với HLA. Hẳn là một thời gian dài nữa, MHC và HLA vẫn còn được sử dụng song song mà chẳng cần phân biệt. Nhưng nếu phải đi vào chi tiết thì có thể nói : khi sử dụng từ HLA ta hiểu ngầm là có kèm một chú thích “HLA là KN bạch cầu người, nhưng bạch cầu không độc quyền sở hữu nó; và không kể vào đây các KN bạch cầu không liên quan ghép”.

Bước tiến xa hơn là hiểu được chức năng sinh học cùng cơ chế vận hành ở mức phân tử của MHC. Thì ra, đó là phương tiện để một tế bào giới thiệu kháng nguyên (lạ) cho tế bào T của hệ miễn dịch đặc hiệu. Chính đây mới là nguyên nhân để HLA/MHC phải có mặt từ cổ xưa mà không đợi đến khi y học tiến hành ghép. Tế bào T có nhiều loại thụ thể, nhưng chỉ có một loại được đặt tên theo đúng nghĩa đen : “thụ thể tế bào T” (viết tắt TCR = T Cell Receptor, khiến ta có thể hiểu lầm đây là thụ thể duy nhất mà tế bào T có được). TCR đặc biệt ở chỗ nhận ra kháng nguyên, nhưng với điều kiện kháng nguyên đó phải được MHC giới thiệu cho (presentation = giới thiệu, trình). Nếu không, tế bào T vẫn như mù dù đã trực tiếp chạm vào kháng nguyên.

Hệ miễn dịch chỉ khởi động khi bắt đầu nhận ra kháng nguyên; trong đó hệ MD bẩm sinh không cần có sự “trình, báo” của tế bào nào hết; nhưng hệ MD đặc hiệu thì lại đòi hỏi điều này - mà chính MHC đóng vai trình, báo. Như đã nói, thoát đầu nghiên cứu MHC là để khắc phục sự thải ghép, dưới cái tên HLA, do vậy MHC của tế bào mảnh ghép được nghiên cứu trước (do đó gọi là lớp I). Khi ghép thực nghiệm, người ta đã biết rửa sạch bạch cầu ở cơ quan ghép; vậy thì hiện tượng chống ghép khi đó thực chất là hệ miễn dịch ở *vật chủ* chống lại MHC ở các tế bào của *mảnh ghép*. Trường hợp này, nếu thay tên gọi MHC bằng HLA sẽ giảm độ chính xác.

Chức năng và cách trình báo của MHC càng sáng tỏ khi nghiên cứu cấu trúc protein của nó. Tính đa hình và đặc hiệu của MHC cũng sáng tỏ khi nghiên cứu cấu trúc gen. Phức hợp gen sản xuất HLA/MHC nằm ở cánh ngắn của nhiễm sắc thể số 6, thoát đầu thấy gồm 4 cụm chính (với tên gọi khá đơn giản : A, B, C, và D), sau phát hiện thêm một số cụm khác (E, F, G) do vậy các cụm đầu tiên được gọi là “kinh điển”, còn các cụm sau là “không kinh điển” – và quả là chúng cũng ít quan trọng hơn. Rồi thấy D không phải là một cụm mà gồm tới 3 cụm riêng rẽ: thế là ta có DP, DQ và DR. Ba chữ P, Q, R thuần tuý chỉ là 3 chữ cái liền nhau được chọn ngẫu nhiên - hay là do được liên tưởng tới 3 cấu phần lẻ của C1 (bổ thể) thì không rõ. Càng thêm chi tiết khi

trong D lại phát hiện thêm DO, DX và DZ (coi là “không kinh điển”). Từ đó, các cụm gen được chia thành *lớp* (class): I và II.



Hình XXI.1. Sơ đồ phân bố các cụm gen sản xuất MHC ở nhiễm sắc thể 6. Dưới đó là phân bố gen trong lớp II, III và I.

Có thể nói vắn tắt : các cụm gen A, B, C (cả E, F, G) hợp thành gen MHC (hay HLA) lớp I; còn các cụm DP, DQ, DR (cả O, X, Z) thuộc MHC lớp II. Nằm giữa lớp I và II lại phát hiện một cụm khổng lồ không kém : nó mang tên lớp III (là lớp gồm các gen sản xuất một số thành phần bổ thể và cytokin mà ta không đi sâu trong bài “đọc thêm” này). Nền nhớ, MHC/HLA vừa là tên gen (nằm ở ADN trong nhiễm sắc thể 6), vừa là tên protein (ở bề mặt tế bào).

MHC lớp I

Không cứ bạch cầu, mà hầu như mọi tế bào có nhân đều sản xuất được MHC lớp I nhờ các gen A, B, C như đã nói trên. Những sinh viên Y2 lấu cá, muốn dễ nhớ, đã bảo nhau : học sinh “lớp I thì phải bắt đầu từ A, B, C”; nhưng họ phải khá thông minh để suy luận rằng “tế bào không nhân thì lấy đâu ra gen để sản xuất lâu dài các protein” (gồm cả MHC). Do vậy, hồng cầu lúc non (còn nhân) vẫn có MHC trên bề mặt, nhưng khi đã mất nhân (ra máu ngoại vi) thì MHC cũng rụng dần và mất hẳn. Tiểu cầu, nếu có MHC thì bị quy là vợ được từ huyết tương hay từ đâu, chứ không ai tin nó tự sản xuất được.

MHC I (và cả lớp II) thuộc đại gia đình Ig, nên cũng có chung một cấu trúc đại cương: gồm hai chuỗi peptid (thường gọi là α và β) liên kết với nhau bằng các cầu nối S-S “liên chuỗi”; trong mỗi chuỗi lại có một hay vài-ba cầu nối S-S “nội chuỗi” để tạo thành các vòng cung, nhưng mỗi vòng cung lại cuộn lại thành một khối hình cầu, chắc đặc, gọi là domain. Cấu hình chung của phân tử MHC I đã được mô tả và minh hoạ ở chương VIII; gồm 4 phần :

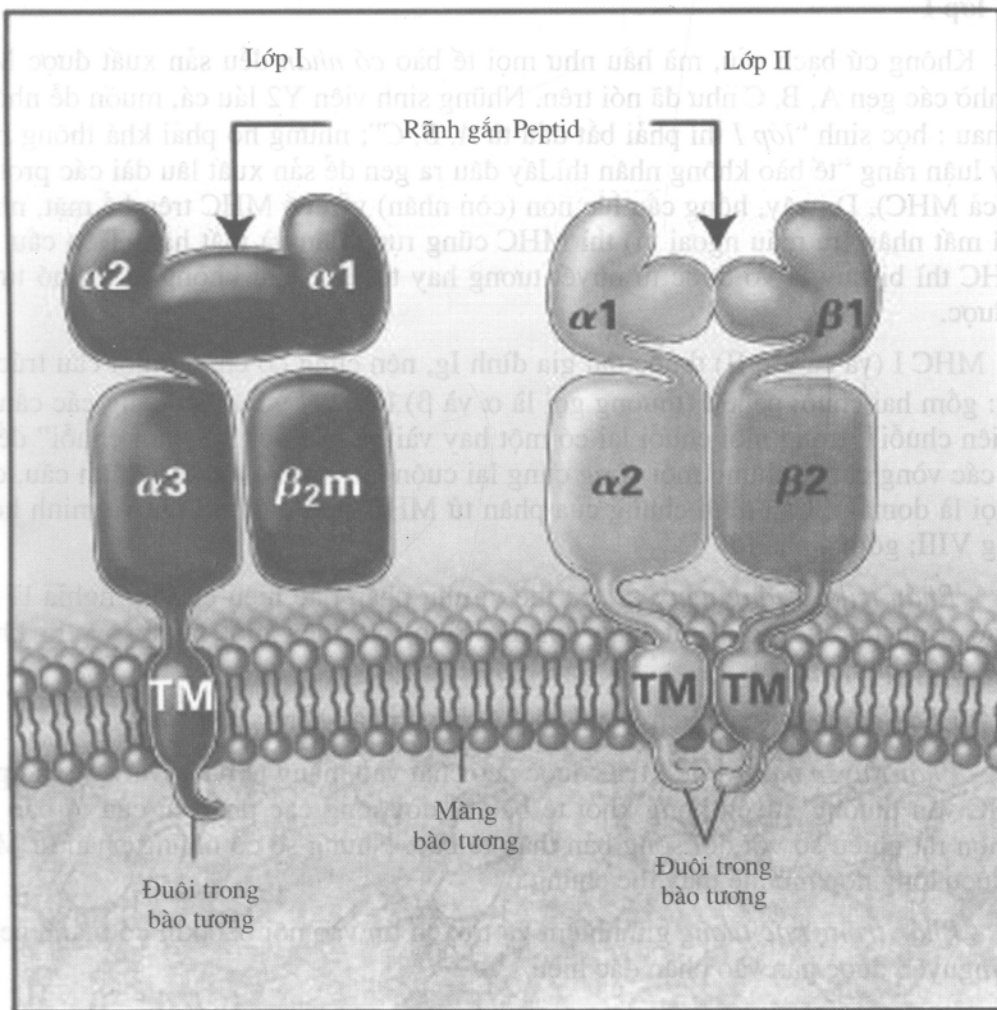
- *Phần trình kháng nguyên* : có thể ví như phần đặc hiệu của Ig, nghĩa là một đoạn có trình tự acid amin rất thay đổi để trình đặc hiệu một mảnh peptid kháng nguyên nhất định;

- *Phần giống Ig* (cố nhiên là chỉ có thể giống phần hằng định của Ig);

- *Phần xuyên màng* : để MHC được neo chặt vào màng tế bào. Dù vậy, các phân tử MHC vẫn thường xuyên bong khỏi tế bào vì đời sống các phân tử của tế bào vốn ngắn hơn rất nhiều so với đời sống bản thân tế bào. Nhưng sẽ có những phân tử MHC khác được tổng hợp mới để thay thế chúng.

- *Phần trong bào tương* giữ nhiệm vụ truyền tin vào nội bào khi có mảnh peptid kháng nguyên được gắn vào phần đặc hiệu.

Đáng chú ý là ở phân tử MHC I, hai chuỗi peptid không dài tương đương nhau (như ở mọi thành viên khác của đại gia đình Ig) mà chuỗi α lớn gần gấp ba lần chuỗi β . Với các cầu nối S-S nội chuỗi, chuỗi α được chia thành 3 domain ở ngoài tế bào, với các tên gọi $\alpha 1$, $\alpha 2$, và $\alpha 3$, trong đó một phần của domain $\alpha 1$ và $\alpha 2$ cấu tạo nên phần trình diện kháng nguyên của MHC I; phần còn lại của 2 domain này có vai trò cái giá đỡ giữ ổn định cho vị trí trình diện. Điều đáng chú ý nữa là các gen lớp I ở nhiễm sắc thể 6 chỉ sản xuất chuỗi lớn α , còn chuỗi nhỏ β lại nhờ nhiễm sắc thể 15 sản xuất. Hai chuỗi lắp ghép nhau ở bào tương rồi cùng được đưa ra mặt ngoài màng tế bào với tất cả các bước đi đến nay đã được biết rõ.



Hình XXI.2. Cấu trúc MHC lớp I (so với lớp II, vẽ ở bên phải)

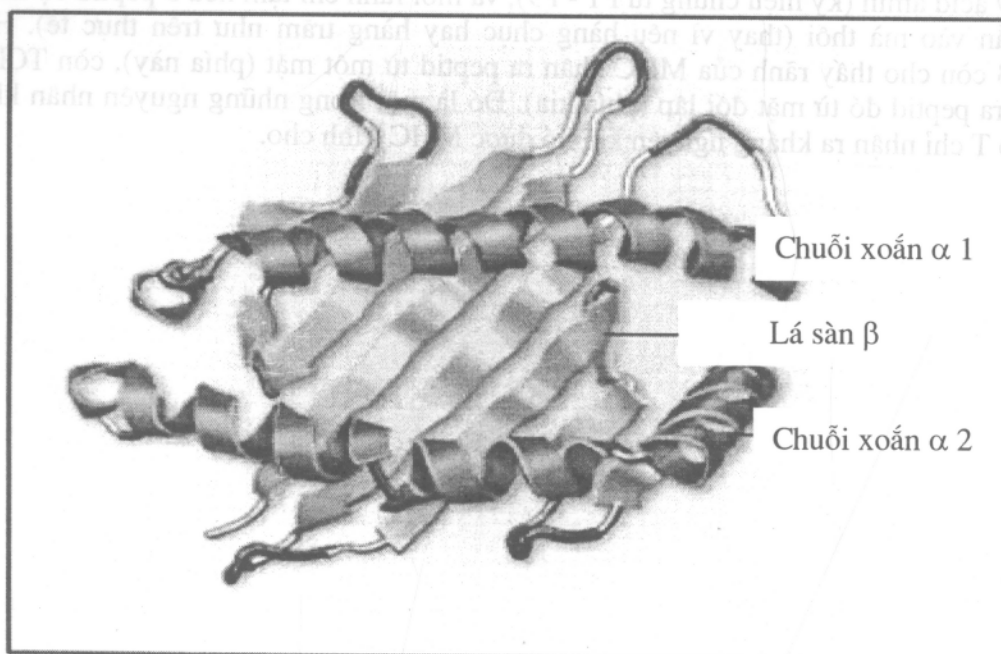
Có nhiều cách vẽ sơ đồ cấu trúc MHC, và đây là một cách: hai chuỗi α và β của lớp I (hình bên trái) dài ngắn rất khác nhau; do vậy chuỗi α phải kiêm nhiều chức năng: a) một mình tạo nên rãnh gắn peptid kháng nguyên; b) một mình neo vào tế bào, c) một mình làm nhiệm vụ truyền tin vào nội bào. Đường như chuỗi β chỉ có vai trò gia cố và giá đỡ. Những khối chắc nịch và gọn gàng chính là các domain, do sự cuộn chặt của một đoạn peptid rất dài mà thành. Đoạn xuyên màng ký hiệu TM (trans-membranous), đoạn trong bào tương bị gọi là cái đuôi, vì quả thực nó lơ lửng và (có lẽ) ve vẩy được.

Số lượng phân tử MHC I hoặc II trên mỗi loại tế bào không ngang nhau mà rất khác xa nhau; và trên từng tế bào riêng lẻ thì cũng lúc nhiều, lúc ít - tùy thuộc vào tế bào đó đang tích cực trình nhiều loại kháng nguyên, hay không có kháng nguyên nào

để mà trình. Sự giao động ở mỗi tế bào có thể từ vài-ba trăm tới vài-ba trăm ngàn phân tử MHC.

Về vị trí gắn của peptid kháng nguyên

Cả phân tử MHC I (và II) đều sẽ chỉ để trình ra một peptid kháng nguyên tí hon, dài 8-10 acid amin. Nếu phân tử kháng nguyên cũng đồ sộ thì phải được cắt thành các peptid mới mong có cơ hội được trình. Vị trí để peptid kháng nguyên gắn vào do một phần của các đoạn $\alpha 1$ và $\alpha 2$ (thuộc chuỗi α) tạo nên. Nó là một rãnh, với bề ngang và chiều dài cho phép đặt vào đấy một peptid dài 10 acid amin. Đáy rãnh phẳng do chuỗi α trải qua trải lại để tạo thành một “lá” (nhưng lá vẫn có dăm ba hố lõm và chính những hố này quy định peptid nào có thể gắn khớp và neo vào rãnh mà không bị vênh và bong ra). Hai bờ rãnh do chuỗi α cuộn lại như hình lò xo mà thành; hai đầu rãnh bị bịt kín vì các hình lò xo cong như quả chuối - khiến peptid kháng nguyên nếu dài hơn 10 acid amin thì không thể nằm gọn trong rãnh của MHC I được.

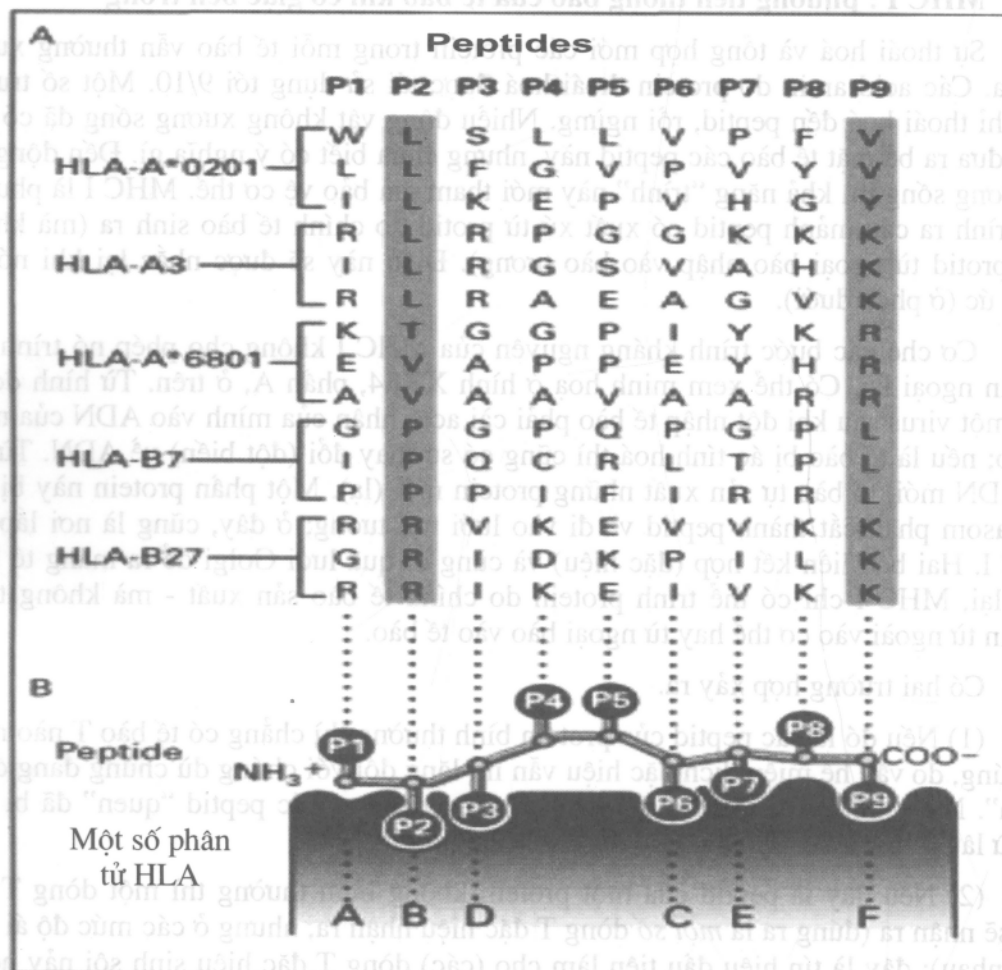


Hình XXI.3. Rãnh gắn peptid kháng nguyên (nhìn từ trên xuống)

Tính đặc hiệu của rãnh

Có thể nói “rãnh nào trình peptid kháng nguyên ấy” như ta vẫn nói “kháng thể nào kết hợp với kháng nguyên ấy”. Sự thực, so với kháng thể, mức độ đặc hiệu của MHC khi trình peptid kháng nguyên chỉ bằng 1/10 hay 1/100, nhưng vẫn cứ là đặc hiệu. Một rãnh có thể trình 10, 100 (hay hơn nữa) các peptid khác nhau, miễn là chúng hao hao giống nhau. Cố nhiên, sự liên kết có thể lỏng lẻo hay chặt vì số điểm neo kết có thể từ 2 đến 5 hay 6 (nghĩa là với ái tính khác nhau).

Khi hai acid amin nối nhau để thành một dipeptid thì các trục của chúng không thẳng hàng mà bị vênh. Nếu tiếp tục nối thêm acid amin cho dài ra thì xu hướng chung là sẽ tạo thành vòng xoắn; nghĩa là khi đặt một peptid ngắn lên mặt phẳng thì chỉ có một số acid amin tiếp xúc mặt phẳng, còn một số khác trồi lên cao. Mảnh peptid kháng nguyên cũng không thẳng, mà hơi xoắn, nhưng lại phải được đặt khớp vào rãnh (đáy phẳng). Thế là các gốc acid amin lồi ra phải lắp khớp vào các hố ở đáy rãnh - và một số khác trồi lên khỏi rãnh : chúng sẽ bị TCR nhận diện. Chỉ cần khớp vào 2 trong số 5-6 hố ở đáy rãnh là peptid không tự bong ra - và được coi là “đặc hiệu” (với một ái tính nào đó). Ngoài ra, một peptid lắp vào rãnh không được phép tùy tiện tráo đầu - đuôi, vì peptid bao giờ cũng có một đầu mang nhóm carboxyl (đầu tận C; tích điện âm) và đầu kia mang gốc amin (đầu tận N, tích điện dương). Hai đầu rãnh cũng mang điện trái dấu như vậy. Với 24 chữ cái dùng đặt tên cho các acid amin, ta có thể biểu thị rất gọn cấu trúc cấp I của một peptid. Hình 3 dưới đây tóm tắt kết quả nghiên cứu rãnh của một số MHC I (ví dụ HLA-A*0201, HLA-A3, HLA-A*6801, HLA-B7 và HLA-B27) cho phép những peptid nào có thể gắn vào. Trong hình, người ta đưa ra những peptid cụ thể, gồm 9 acid amin (ký hiệu chung từ P1 - P9), và mỗi rãnh chỉ tạm nêu 3 peptid cụ thể có thể gắn vào mà thôi (thay vì nêu hàng chục hay hàng trăm như trên thực tế). Hình XXI.3 còn cho thấy rãnh của MHC nhận ra peptid từ một mặt (phía này), còn TCR sẽ nhận ra peptid đó từ mặt đối lập (phía kia). Đó là một trong những nguyên nhân khiến tế bào T chỉ nhận ra kháng nguyên khi nó được MHC trình cho.



Hình XXI.4. Tương tác giữa rãnh gắn peptid của MHC I với một số peptid cụ thể

Phần A (ở trên) nêu kết quả một số nghiên cứu : một số peptid cụ thể (9 acid amin) có thể gắn vào rãnh của một số MHC cụ thể. Tạm đưa ra 3 peptid hao hao giống nhau có thể gắn đặc hiệu vào một rãnh. Các acid amin cụ thể được ký hiệu như sau : alanine (A), cysteine (C), aspartic acid (D), glutamic acid (E), phenylalanine (F), glycine (G), histidine (H), isoleucine (I), lysine (K), leucine (L), proline (P), glutamine (Q), arginine (R), serine (S), threonine (T), valine (V), tryptophan (W), và tyrosine (Y). Vị trí neo chính thức giữa peptid và rãnh là acid amin số 2 và số 9 (màu đậm hơn). Còn MHC gắn chúng (HLA-A*0201, HLA-A3...) ghi ở bên trái.

Phần B (ở dưới) nêu những acid amin nằm trong rãnh (khớp vào hố) và những acid amin trồi lên trên : chúng sẽ được tế bào T tìm cách nhận diện.

MHC I : phương tiện thông báo của tế bào khi có giặc bên trong

Sự thoái hoá và tổng hợp mới các protein trong mỗi tế bào vẫn thường xuyên xảy ra. Các acid amin do protein thoái hoá được tái sử dụng tới 9/10. Một số trường hợp chỉ thoái hoá đến peptid, rồi ngừng. Nhiều động vật không xương sống đã có khả năng đưa ra bề mặt tế bào các peptid này, nhưng chưa biết có ý nghĩa gì. Đến động vật có xương sống thì khả năng “trình” này mới tham gia bảo vệ cơ thể. MHC I là phương tiện trình ra các mảnh peptid có xuất xứ từ protid do chính tế bào sinh ra (mà không phải protid từ ngoại bào nhập vào bào tương). Điều này sẽ được nhắc lại khi nói về tuyến ức (ở phần dưới).

Cơ chế các bước trình kháng nguyên của MHC I không cho phép nó trình các protein ngoại lai. Có thể xem minh hoạ ở hình XXI.4, phần A, ở trên. Từ hình đó, ta thấy một virus sau khi đột nhập tế bào phải cài acid nhân của mình vào ADN của nhân tế bào; nếu là tế bào bị ác tính hoá thì cũng có sự thay đổi (đột biến) về ADN. Từ đó, với ADN mới, tế bào tự sản xuất những protein mới (lạ). Một phần protein này bị các proteasom phân cắt thành peptid và đi vào lưới nội tương; ở đây, cũng là nơi lắp ráp MHC I. Hai bên liên kết hợp (đặc hiệu) và cùng đi qua lưới Golgi để ra màng tế bào. Tóm lại, MHC I chỉ có thể trình protein do chính tế bào sản xuất - mà không trình protein từ ngoài vào cơ thể hay từ ngoại bào vào tế bào.

Có hai trường hợp xảy ra.

(1) Nếu đó là các peptid của protein bình thường thì chẳng có tế bào T nào nhận ra chúng, do vậy hệ miễn dịch đặc hiệu vẫn im lặng đối với chúng dù chúng đang được “trình”. Nói chính xác, các dòng T có khả năng nhận ra các peptid “quen” đã bị tiêu diệt từ lâu ở tuyến ức. Điều này sẽ được đề cập ở dưới.

(2) Nếu đây là peptid của một protein không bình thường thì một dòng T đặc hiệu sẽ nhận ra (đúng ra là *một số* dòng T đặc hiệu nhận ra, nhưng ở các mức độ ái tính khác nhau); đây là tín hiệu đầu tiên làm cho (các) dòng T đặc hiệu sinh sôi nảy nở và cuối cùng là xuất hiện Tc tiêu diệt tế bào trình kháng nguyên. Nó chết, nhưng trước đó đã kịp báo động cho hệ miễn dịch đặc hiệu. Nó chết, nhưng mầm mống ung thư và virus ở nội bào cũng bị tiêu diệt.

MHC lớp II

- Về mặt ghép, nó là nhân tố chính làm cho vật chủ chống lại mảnh ghép, nếu MHC II ở mảnh ghép là “lạ”

- Về chức năng, nó chỉ trình được các kháng nguyên có nguồn gốc từ các tế bào lạ, gọi là kháng nguyên ngoại sinh. Việc đầu tiên là tế bào mang MHC II phải tiếp nhận (đưa vào bào tương của mình) các kháng nguyên đó. Tế bào nào làm được việc này? Đó là :

- *Tế bào B*: trên bề mặt có các phân tử Ig, có thể nhận ra một epitop nhất định trên bề mặt phân tử protein. Sau khi kết hợp với Ig bề mặt (ký hiệu sIg), cả phân tử kháng nguyên và sIg “lặn” vào trong bào tương, bị tiêu thành peptid và được MHC II trình ra bề mặt cho tế bào T nhận diện. Ngoài việc “trình” như vừa nói; tế bào B cũng

có thể chính thức sản xuất kháng thể (chống epitop mà nó nhận ra trước đó) nhưng mức sản xuất không cao.

- *Đại thực bào*: loại tế bào đồ sộ có thể “ăn” một (hay cả một đám) tế bào “lạ”, tiêu huỷ chúng, giải phóng đồng thời nhiều kháng nguyên; mỗi kháng nguyên lại bị “tiêu” thành nhiều peptid, mỗi peptid được một loại MHC II trình ra trên bề mặt. Như vậy, đây là tế bào mang nhiều MHC II, lại đa dạng về chủng loại đặc hiệu. Thế mạnh là nó có khả năng lưu động (săn lùng kháng nguyên): nó vừa có khả năng “ăn” tế bào mang kháng nguyên (hiện tượng phagocytose = thực bào); lại vừa có khả năng “uống” các phân tử kháng nguyên riêng lẻ (hiện tượng pinocytose = ẩm bào). Khi đã trang bị đầy mình MHC kết hợp kháng nguyên, nó không di động nữa mà tìm đến các mô bạch huyết, nằm cố định tại đó để “trình” cho đám tế bào T bám đặc xung quanh.

- *Tế bào tua*: một loại đại thực bào tại chỗ, có mặt trong các hạch và mô lympho. Chức năng giống đại thực bào, nhưng bất cứ lúc nào quanh nó cũng ken chặt các tế bào T, sẵn sàng nhận diện các peptid kháng nguyên do tế bào tua trình ra. Các tua của nó chính là phần bào tương vươn dài và lách sâu vào đám tế bào T để tăng diện tích “trình”.

- *Tế bào biểu mô tuyến ức*: có MHC II với vai trò rất đặc biệt : diệt tất cả những tế bào T vô dụng hoặc có tiềm năng “phản bội”. Sẽ nói ở dưới.

- *Một số tế bào khác* cũng có MHC II và trình được kháng nguyên. Ví dụ, tế bào nội mạc khi ghép cơ quan, người ta đã rửa để mảnh ghép sạch tối đa bạch cầu, nhưng không thể loại trừ được tế bào nội mạc, do vậy MHC II của tế bào này vẫn là nguồn kích thích hệ miễn dịch của vật chủ, đưa đến đe dọa số phận miếng ghép.

Tất cả các tế bào trên được gọi chung là các *tế bào trình kháng nguyên* (APC = Antigen Presenting Cell). Đây là một tên gọi có tính quy ước (vì hầu như mọi tế bào đều có thể trình KN, với MHC I của chúng); do vậy, APC thường chỉ dành để gọi các tế bào hội đủ hai điều kiện : a) có khả năng thực bào (hay ẩm bào) và tiêu KN ngoại lai đến peptid; b) có MHC II và trình được kháng nguyên ngoại sinh.

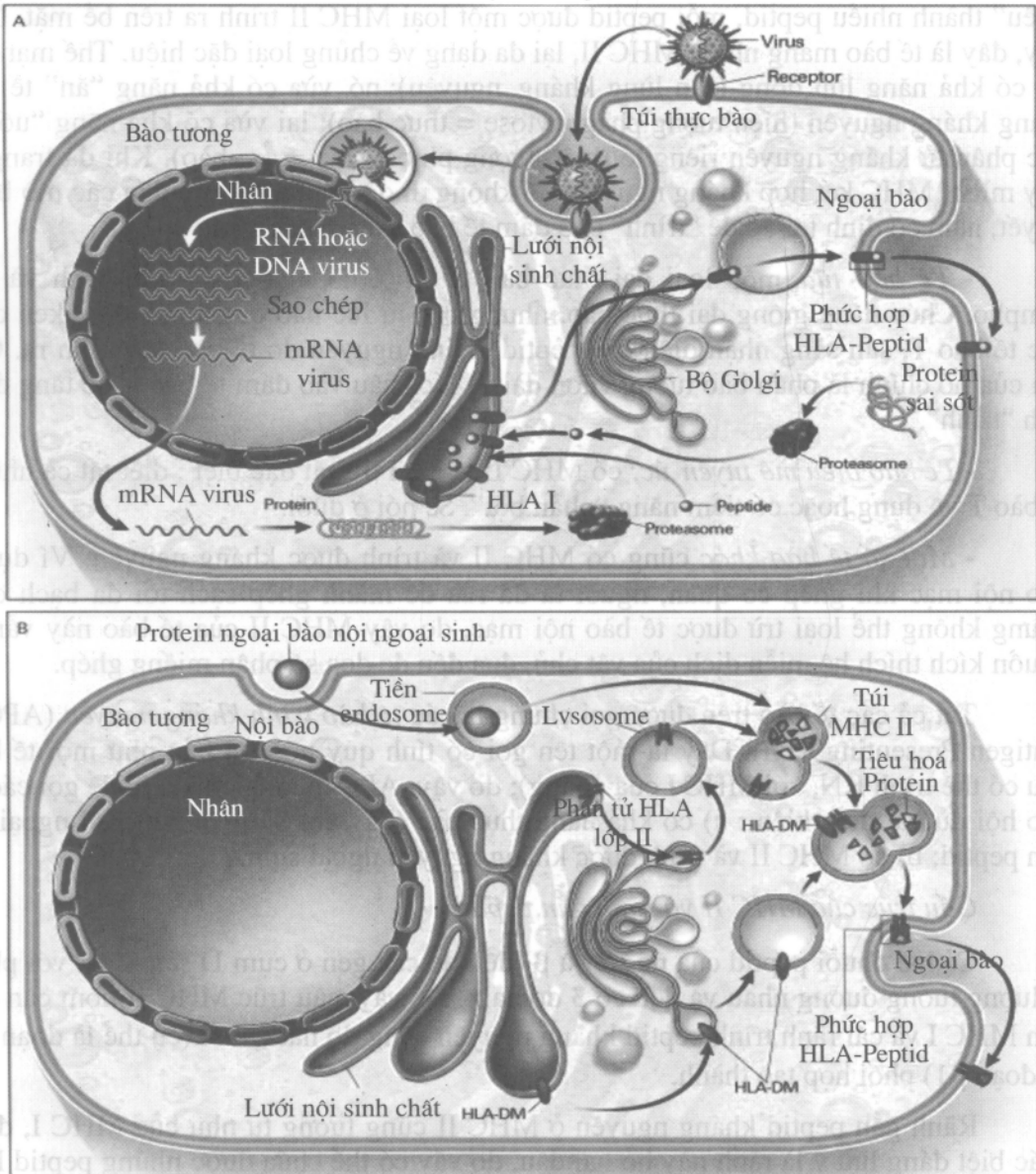
Cấu trúc của MHC II và rãnh gắn peptid

Cả hai chuỗi peptid của nó (α và β) đều do các gen ở cụm D sản xuất, với phân tử lượng tương đương nhau và đều có 3 domain. Do vậy, cấu trúc MHC II nom cân đối hơn MHC I và cái rãnh trình peptid kháng nguyên cũng do hai chuỗi (cụ thể là đoạn $\alpha 1$ và đoạn $\beta 1$) phối hợp tạo thành.

Rãnh gắn peptid kháng nguyên ở MHC II cũng tương tự như của MHC I, điều khác biệt đáng lưu ý là rãnh này hở hai đầu, do vậy có thể chứa được những peptid khá dài, ví dụ tới 13 hay 19 acid amin.

MHC II chỉ trình các kháng nguyên ngoại sinh mà các bước (từ khi kháng nguyên vào tế bào cho đến khi ra khỏi tế bào và gắn lên bề mặt) đã được tìm hiểu khá cặn kẽ, ở mức phân tử. Hình 4 (phần B, ở dưới) có tóm tắt các bước chính. Phân tử MHC II sau khi được tổng hợp ở ribosom (như MHC I và mọi protein nội sinh khác) cũng đi vào lưới nội tương. Ở đây, do đặc điểm cấu trúc của mình, MHC II gắn với một peptid đặc biệt, nhờ vậy nó không còn vị trí để kết hợp với các peptid nội sinh (dù rất

sẵn trong lưới nội tương) và được chuyển qua bộ máy Golgi. Từ đây, nó sang lysosom (là nơi đang tiêu huỷ KN thành peptid, và cũng là nơi MHC I không bao giờ bén mảng tới) để loại bỏ cái đoạn peptid “đặc biệt” trên và lộ ra vị trí kết hợp với peptid ngoại sinh nào mà nó thấy thích hợp (đặc hiệu).



Hình XXI.5. Các bước trình peptid kháng nguyên của MHC I (hình trên) và MHC II (hình dưới). MHCII ở tế bào biểu mô tuyến ức

Trước đây, khi biết lympho bào tới tuyến ức để trưởng thành (trở thành những tế bào có khả năng nhận ra một kháng và đáp ứng lại kháng nguyên đó), người ta đưa ra một giả thuyết rất được ưa chuộng : tại tuyến ức, các lympho bào non nớt được huấn luyện để nhận ra kháng nguyên của cơ thể (đây là quen và đừng có chống lại); những

kháng nguyên không có mặt đều bị coi là lạ (sẽ bị chống lại). Khi các lympho bào còn đang “học” nhận diện “người nhà” ở “trường” tuyển ỨC, nếu ta đưa một kháng nguyên lạ vào thì các lympho bào cứ coi đó là quen (và suốt đời sẽ không bị chống lại); ngược lại, một kháng nguyên dù là quen, nhưng khi đó không có mặt thì sau này vẫn bị coi là lạ và bị chống lại (bệnh tự miễn). Học xong, chúng rời khỏi tuyển ỨC và bắt đầu mang tên là tế bào T.

Kỳ thực, tuyển ỨC không “day dỗ” gì, mà chỉ tìm cách chọn ra và tiêu diệt cho hết những tế bào T nào vô dụng trong tương lai, hoặc có tiềm năng “phản bội” (chống lại kháng nguyên của cơ thể). Kết cục, có tới trên 99% tế bào T non nớt bị diệt ở đây; chỉ còn lại dưới 1% ra khỏi tuyển ỨC và có khả năng chống mọi kháng nguyên lạ - mà không chống kháng nguyên của cơ thể. Chính MHC có vai trò quan trọng tham gia sự chọn lọc này.

Việc chọn lọc ở tuyển ỨC phải tách ra được loại tế bào T có 2 khả năng, hay nói cho đúng là có “khả năng kép” : vừa phát hiện được các *kháng nguyên lạ*, lại vừa nhận ra các *MHC quen* (của chính cơ thể đã sinh ra T). Nói gọn lại, tức là “nhận ra các *kháng nguyên lạ* nếu được *MHC quen* trình ra”. Khả năng kép này sẽ đưa tới 4 hệ quả :

- Tế bào T sẽ được hoạt hoá nếu nó nhận ra kháng nguyên lạ do MHC có nguồn gốc cùng cơ thể với nó trình ra. Kháng nguyên lạ sẽ bị chống lại.

- Tế bào T sẽ “mù” nếu kháng nguyên lạ được MHC của một cơ thể khác trình ra, nó không có phản ứng gì.

- Tế bào T cũng dừng dừng nếu kháng nguyên được trình ra là quen

- Nó càng trơ, nếu kháng nguyên quen do tế bào lạ trình ra.

Muốn được như vậy, tế bào T phải có thụ thể nhận ra peptid lạ : đây chính là TCR; lại phải có thụ thể nhận ra MHC là quen : đây chính là CD8 (nhận ra MHC I), hoặc CD4 (nhận ra MHC II).

Có hai cơ chế đưa đến phải chọn lọc tế bào T.

(1) Tuyệt đa số lympho bào khi vào tuyển ỨC mang cả CD4 lẫn CD8. Với hai thụ thể cùng tồn tại trên một tế bào, sau này chúng sẽ vô dụng vì sẽ chẳng nhận ra MHC nào hết. Những tế bào này sẽ chết do apoptosis ở vỏ tuyển ỨC.

(2) Sự đột biến thân một cách ngẫu nhiên và hỗn độn khi hình thành các gen sản xuất TCR khiến cho lympho bào có đủ loại thụ thể nhận ra mọi peptid quen (và lạ), với các mức ái tính khác nhau. Nếu ái tính thấp, sẽ không đủ ngưỡng gây phản ứng tự miễn, không nguy hiểm; do vậy tuyển ỨC phải có cơ chế loại trừ những tế bào mà TCR có *ái tính cao* đối với peptid quen, kể cả peptid của MHC. Điều này sẽ được thực hiện ở tuỷ tuyển ỨC.

Có hai vùng chọn lọc và hai cách chọn lọc : dương tính và âm tính.

Ở *vùng vỏ tuyển ỨC*, các tế bào biểu mô có MHC II trình ra một “peptid quen” ở rãnh trình, như thông thường các tế bào vẫn làm (khi cơ thể còn là bào thai, chúng không thể kiếm đâu ra peptid lạ). Lympho bào tới tuyển ỨC nếu mang đồng thời cả CD4 và CD8 sau khi tiếp xúc với tế bào biểu mô sẽ chết. Nếu TCR có ái tính quá cao với

MHC (và peptid quen) sẽ không dút ra nổi : sẽ chết (chọn lọc âm tính), vì đây là loại tế bào có tiềm năng rất cao trở thành tế bào T tự miễn. Số sống sót là rất nhỏ : đó là sự chọn lọc dương (cho phép sống). Những tế bào chỉ mang riêng CD4 hay CD8 sẽ đi vào tủy tủy ức, ở đó có đầy đặc các đại thực bào và tế bào tua (có MHC II) đang chờ chúng.

Ở vùng tủy tủy ức, khi tiếp xúc với đại thực bào và tế bào tua, lại một lần nữa TCR tiếp xúc với peptid quen (và phần MHC ở ngoài rãnh). Nếu ái tính với peptid quen (và với MHC) đều cao thì tế bào T tiếp tục chết theo cơ chế apoptosis để giúp cơ thể loại trừ những tế bào tự miễn; điều này làm số bệnh tự miễn giảm đến tối thiểu. Những tế bào T có ái tính thấp với peptid quen không đủ ngưỡng phát động phản ứng miễn dịch chống lại bản thân, nhưng vẫn đủ năng lực nhận ra phần ngoại vi rãnh trình (qua CD4 và CD8) thì vẫn tồn tại và được đưa ra khỏi tủy tủy để lập ra các mô lympho thứ phát, ở khắp cơ thể. Các lympho bào đông đảo trong cơ thể ta là con cháu đám lympho bào ít ỏi sống sót này.

Sự hạn chế hoạt động của tế bào T sau thời kỳ chọn lọc ở tủy tủy

Mỗi tế bào T_{CD4} hay T_{CD8} sống sót sau quá trình chọn lọc rất ngặt nghèo ở tủy tủy khi ra các cơ quan lympho ngoại vi đều mang rất nhiều thụ thể TCR, nhưng tất cả chỉ gồm một loại, chỉ có khả năng nhận ra một loại peptid kháng nguyên. Con cái, cháu chắt của mỗi tế bào này cũng mang những thụ thể y hệt tổ tiên và hợp thành một “đòng” (clone). Để nhận ra vô số loại peptid kháng nguyên, cơ thể phải có rất nhiều “đòng”. Với số tế bào T của cơ thể, tuy rất khổng lồ nhưng không vô hạn, mỗi dòng tính ra chỉ gồm vài ngàn tế bào. Vậy mà mỗi dòng phải tuần tra trên phạm vi toàn cơ thể (quá mệnh mông so với số thành viên mỗi dòng) cho nên chỉ có một cách : ngày đêm di chuyển khắp nơi. Con đường chung của lympho bào nói khái quát là : lưu động trong máu, tới mọi ngõ ngách, từ máu thoát ra mạch bạch huyết để tới các hạch (và mô lympho nói chung), dừng chân ngắn hạn ở đó, lại quay trở lại máu tiếp tục con đường vô tận... Vậy mà phạm vi hoạt động chức năng của mỗi tế bào T còn bị hạn chế khá chặt chẽ. Hạn chế đầu tiên (đã nói trên) là mỗi tế bào T chỉ nhận ra một peptid duy nhất. Nếu một protein kháng nguyên bị phân thành vài chục mảnh peptid thì cơ thể phải huy động tế bào T của hàng trăm dòng (vì nhiều dòng cùng nhận ra một peptid nhưng với độ đặc hiệu (tức ái tính) khác nhau). Hạn chế thứ hai là nếu peptid do MHC I trình ra thì chỉ T_{CD8} nhận ra nó, còn T_{CD4} dù có thụ thể phù hợp cũng chỉ đứng ngoài; nhưng T_{CD8} sẽ vô dụng nếu peptid được trình ra bằng MHC II. Hạn chế thứ ba, bất cứ sách MDH nào cũng phải nói tới, nên sẽ được bàn sâu hơn : T_{CD4} (và T_{CD8}) chỉ nhận ra MHC II (và MHC I) nếu các MHC này là của cùng một cơ thể với T_{CD}. Nghĩa là sự phù hợp giữa tế bào mang CD (4 và 8) với tế bào mang MHC (II và I) phải ở mức cá thể, không thể ở mức họ hàng thân thuộc và càng không thể mở rộng thành mức loài. Sự hạn chế này không cho phép các Nhà Miễn dịch học thí thố tài năng trong việc áp dụng các tế bào miễn cảm của người này cho người khác, ví dụ lấy các tế bào T (đã gây miễn cảm chống ung thư) của người lành truyền cho người bệnh, mặc dù họ có thể dùng kháng thể của nhau.

Khi cần thiết, cơ thể tạm chấp nhận sử dụng kháng thể của cơ thể khác cùng loài, thậm chí kháng thể khác loài. Nhưng kháng thể không phải tế bào, không chứa ADN lạ. Xưa kia, y học đã dùng huyết thanh mẹ hay huyết thanh người lớn nói chung (có kháng thể) để chữa một số bệnh nhiễm khuẩn cho trẻ em; ngày nay cũng vẫn dùng kháng thể của người đã khỏi bệnh SARS chữa cho người đang mắc bệnh này. Thậm chí, có thời còn dùng kháng huyết thanh lấy từ súc vật (ngựa) để chữa bệnh bạch hầu, uốn ván ở người (khác loài). Để cứu chữa người bệnh trong hoàn cảnh khẩn trương, người ta đành chấp nhận những hậu quả nào đó về lâu dài (ví dụ, bệnh huyết thanh). Nhưng áp dụng cách này cho tế bào T thì không được. Tế bào T miễn cảm (có khả năng chống một bệnh nào đó) từ người này không thể dùng cho người khác, chính là vì sự hạn chế đã nói trên. Vào cơ thể mới, nó không thể nhận ra tế bào đích vì CD4 (hay CD8) của nó không sao nhận ra MHC của chủ nhà. Không những vô dụng, mà các vị khách (tế bào) này còn có thể gây hại. Điều này, thiên nhiên đã dự kiến và tìm mọi cách hạn chế, nói cho đúng, là cấm ngặt.

Sinh vật tiến hoá bằng đột biến ở ADN để tạo ra các gen mới - với những protein mới. Tuy nhiên, số đột biến có lợi chiếm tỷ lệ quá thấp; hầu hết đột biến là có hại, thậm chí gây chết - khiến cái giá của sự tiến hoá không hề rẻ. Thiên nhiên đã giải quyết vấn đề bằng cách cho phép những đột biến hy vọng có lợi xảy ra ở giai đoạn bào thai. Điều này đưa lại hai ưu thế :

(1) Nếu gây chết cái thai thì sự thiệt hại cho loài không quá lớn (so với gây chết một cá thể trưởng thành)

(2) Những protein (kháng nguyên) do đột biến sinh ra không bị hệ miễn dịch chống lại - vì ở thời kỳ này mọi kháng nguyên có mặt đều được hệ MD coi là “quen”. Sau đó, khi con vật ra khỏi bụng mẹ, mọi ADN lạ cũng như mọi protein lạ sẽ bị hệ miễn dịch cấm ngặt xâm nhập cơ thể, bất cần biết chúng có lợi hay có hại. Chúng ta thì rất hiểu quả tim ghép là cần cho người bệnh suy tim, nhưng hệ miễn dịch lại có những nguyên tắc riêng của nó. Một tế bào T có TCR nhận ra một peptid nào đó, nhưng phải là do MHC “quen” trình ra. Hiện tượng cụ thể này bắt nguồn từ những nguyên tắc cứng rắn mà hệ miễn dịch phải nhất nhất tuân theo.

ĐIỀU TRỊ MIỄN DỊCH

1. ĐẠI CƯƠNG

Trong mấy thập kỷ gần đây sự phát triển mạnh mẽ của miễn dịch học nói riêng và của sinh học phân tử nói chung đã giúp cho điều trị học thêm nhiều biện pháp chẩn đoán, phòng bệnh và chữa bệnh có kết quả đối với những bệnh thuộc hệ thống miễn dịch. Những tiến bộ đó đã mở thêm hẳn một chương mới gọi là “điều trị miễn dịch”. Tìm hiểu tác dụng của thuốc trên đáp ứng miễn dịch đã sinh ra môn “Miễn dịch dược lý học” (immunopharmacology) rồi môn “Miễn dịch độc chất học” (immunotoxicology) nghiên cứu về tác dụng độc của các chất lên đáp ứng miễn dịch. Mặc dù trong các sách về dược lý mấy môn này chưa được nêu thành đề mục riêng nhưng trên diễn đàn khoa học đã có những báo riêng và những hội nghị quốc tế về khoa học này.

Như trong các chương khác đã trình bày đáp ứng của hệ thống miễn dịch trong trường hợp bệnh lý có thể tăng hay giảm, có thể có những rối loạn tạo ra những sản phẩm bất thường và do đó sự cân bằng tự nhiên không giữ được. Mục đích của điều trị miễn dịch chính là lập lại sự cân bằng ấy. Do đó có hai hướng chính là làm tăng cường đáp ứng (immunostimulating) khi có suy giảm hay chưa đủ và làm giảm (immunosuppressing) khi có đáp ứng quá mức hay rối loạn. Nhưng cũng do trong cơ chế điều hòa và tương tác của hệ thống miễn dịch có rất nhiều khâu khác nhau và tác dụng của thuốc sử dụng cũng chưa thật rõ vào khâu nào cho nên nhiều chất được gọi là chất điều biến miễn dịch (immunomodulating).

2. TĂNG CƯỜNG ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH

Khi đáp ứng miễn dịch chưa đủ so với nhu cầu hay có suy giảm thì cần phải tăng cường đáp ứng bằng nhiều biện pháp khác nhau. Đó là vaccin, huyết thanh và các chất kích thích miễn dịch.

2.1. CÁC VACCIN

Biện pháp tiêm chủng bằng vaccin đã cho y học những thành tựu lớn lao trong việc phòng một số bệnh cho virus và vi khuẩn gây ra. Cụ thể là lần đầu tiên con người đã tiêu diệt được bệnh đậu mùa, một hiểm họa trong những thế kỷ trước mà nay việc tiêm chủng đã có thể bỏ. Nhưng đối với nhiều bệnh khác, vaccin vẫn còn đòi hỏi nhiều công nghiên cứu thêm trước khi có được kết quả khả quan.

2.1.1. Nguyên lý

Kể từ khi E.Jenner tìm ra cách dùng đậu bò chủng cho người chống lại bệnh đậu mùa rồi đến những phát minh của L. Pasteur dùng vi khuẩn chết hay đã làm giảm độc để làm vaccin thì nguyên lý vẫn là gây ra trong cơ thể sống một đáp ứng chủ động của hệ thống miễn dịch nhằm tạo ra kháng thể dịch thể hay tế bào chống lại những nhóm quyết định kháng nguyên của yếu tố có khả năng gây bệnh. Nhờ những tiến bộ khoa học và kỹ

thuật mà một số vacxin được cải tiến hay sáng chế ra có tác dụng tốt hơn đặc hiệu hơn, nhưng vẫn phải đảm bảo 4 đặc tính cơ bản là:

- Tính sinh miễn dịch hay tính miễn cảm.
- Tính kháng nguyên hay tính sinh kháng thể
- Hiệu lực
- Tính không độc

2.1.2. Đặc tính cơ bản của một vacxin

Tính sinh miễn dịch hay tính miễn cảm (immunogenicity) (xem chương II).

Trước tiên đó là khả năng gây ra đáp ứng miễn dịch dịch thể hoặc tế bào hay cả hai. Tính này phụ thuộc cả vào kháng nguyên lẫn cơ thể nhận kích thích ấy. Cho đến bây giờ người ta cũng chưa biết những điều kiện cần và đủ để một chất có tính sinh miễn dịch. Đã nói trong chương II về kháng nguyên, chất đó phải được vật chủ nhận biết ra là chất lạ đối với cơ thể, mà càng lạ thì càng có tính miễn cảm mạnh. Tính này rõ khi phân tử lớn và phức tạp. Đáp ứng của vật chủ còn tùy thuộc vào loài, vào đường vào của kháng nguyên và ở người thì tùy thuộc vào cơ địa của mỗi cá thể (chương XII).

Trong thực nghiệm (sốc phản vệ thực nghiệm) đã cho thấy rõ là với cùng một kháng nguyên mà ở những con vật khác nhau sẽ cho những đáp ứng khác nhau và trong thực tế cuộc sống cũng đã cho thấy có những bệnh riêng biệt người với vật. Vacxin đưa qua niêm mạc sẽ giúp sinh ra nhiều kháng thể IgA có hiệu lực để bảo vệ đường tiêu hoá, còn đường trong da rất tốt cho đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Đáp ứng miễn dịch phụ thuộc vào tuổi là điều quá rõ, phụ thuộc vào tình trạng của người nhận là những cái mà người thầy thuốc luôn luôn cần chú ý.

- Tính kháng nguyên hay tính sinh kháng thể

Trong mục 4.2 chương II khái niệm về hapten và chất mang tải đã giúp hiểu rõ tính chất này. Bản thân hapten có phân tử lượng quá nhỏ không gây được phản ứng sinh kháng thể nên cần phải liên kết với chất mang tải. Yếu tố gây bệnh có nhiều epitốp khác nhau trong đó có cái rất nhỏ nên không có tính sinh kháng thể nếu để nguyên. Nếu muốn chúng có thể sinh ra kháng thể bảo vệ chống lại bệnh thì cần đổi chúng thành có tính kháng nguyên. Người ta phải kết hợp chúng với một protein mang tải vô hại. Thường hay dùng nhất là kết hợp với một vacxin khác như kết hợp với vacxin đậu mùa hay trộn nhiều vacxin với nhau.

- Tính hiệu lực

Các kháng thể tạo ra không phải cái nào cũng có hiệu lực tức tiêu diệt được yếu tố gây bệnh. Do yếu tố gây bệnh có nhiều kháng nguyên khác nhau nên trong bào chế vacxin trước tiên phải làm sao cho đáp ứng miễn dịch chống lại những nhóm quyết định kháng nguyên “sinh tử” nghĩa là nếu đánh vào đó thì yếu tố gây bệnh bị tiêu diệt hay ít nhất cũng không còn khả năng sinh hại nữa. Trước đây qua kinh nghiệm người ta đã biết được một số kháng nguyên sinh ra được kháng thể bảo vệ như các kháng thể chống độc tố uốn ván, bạch cầu. Hiện nay đang có những cố gắng phân lập những kháng nguyên hay nhóm quyết định “sinh tử” ấy để làm cho vacxin được tinh khiết và thuần nhất hơn

tiến tới có thể tổng hợp được chúng. Ví dụ như trong các loại kháng thể do virus viêm gan B sinh ra thì chỉ có kháng thể chống kháng nguyên bề mặt HBs là có tác dụng bảo vệ còn kháng thể chống vỏ nhân HBc không có tác dụng ấy. Tính hiệu lực hay khả năng bảo vệ có thể được đánh giá trên thực nghiệm nhưng cái chính vẫn là trên thực địa qua đánh giá sau tiêm chủng và khả năng phòng các dịch bệnh do yếu tố gây bệnh gây ra. Tính hiệu lực cần được đánh giá trên bình diện cá thể (cho từng người) và trên bình diện tập thể (herd immunity : miễn dịch quần thể). Trong việc đánh giá tập thể này thì hiệu lực của vaccin còn phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố khác như việc bảo quản việc vận chuyển và cách sử dụng vaccin. Tất cả đã tạo nên một môn khoa học mới gọi là vaccin học (vaccinology) mà mục đích là nghiên cứu mọi biện pháp từ lúc sản xuất đến lúc tiêu dùng, để tăng tính hiệu lực của vaccin trên bình diện tập thể.

- Tính vô hại

Đó là một đòi hỏi tất nhiên nhất là khi được đem dùng cho người. Cũng như đối với các thuốc điều trị khác, mọi vaccin phải được thử qua nhiều bước, trong phòng thí nghiệm invitro trên tế bào, invivo trên súc vật khác nhau rồi mới thử trên người tự nguyện và ra đại trà. Tần suất và mức độ nặng nhẹ của các phản ứng phụ nếu có, phải được xác định trước khi được đem ra dùng chung mà vẫn còn phải được theo dõi cẩn thận.

Vaccin chết

Là loại kinh điển nhất mà nguyên tắc là làm chết yếu tố gây bệnh (virus hoặc vi khuẩn) nhưng vẫn còn giữ được tính miễn cảm và tính kháng nguyên. Người ta thường dùng biện pháp hoá học như formol, β propiolacton hay vật lý như sức nóng, tia xạ (UV, X tuyền). Hiện các vaccin loại này còn hay được dùng là vaccin chống bại liệt tiêm kiểu Salk, vaccin chống bệnh dại hay các vaccin kinh điển chống thương hàn, thổ tả. Nói chung tính hiệu lực của chúng không cao, còn thô vì phải dùng nguyên cả virus hay vi khuẩn, song lại an toàn hơn là loại vaccin sống.

Vaccin sống, giảm độc

Là loại vaccin được làm từ những chủng virus hay vi khuẩn không có hay không còn độc lực nhưng vẫn còn sống nghĩa là vẫn còn khả năng sinh trưởng trong cơ thể vật chủ.

Xưa nhất là vaccin chống đậu mùa bằng đậu bò. Virus đậu bò cũng sinh ra bệnh đậu ở người nhưng nhẹ nên không gây nguy hiểm. Nó có những kháng nguyên “bảo vệ” giống với virus đậu người mà lại không độc với người. Chính nhận xét ấy đã dẫn E.Jenner dùng nó để chủng cho người.

BCG (Bacille Calmette và Guérin)

Là một chủng trực khuẩn lao ở bò, sau nuôi cấy nhiều lần đã không còn độc lực nhưng vẫn giữ được tính kháng nguyên và đã được dùng như vaccin phòng lao. Hiệu lực thực sự còn nhiều bàn cãi (việc tiêm chủng BCG chỉ bắt buộc ở nước Pháp và các nước ảnh hưởng của Pháp). Cơ chế đột biến làm mất độc lực cũng chưa rõ.

Với thương hàn người ta tìm ra được một chủng mới là Ty21a có thể được dùng làm vaccin giảm độc uống. Nghiên cứu thực địa cho thấy có tác dụng phòng cho cá thể và cộng đồng, hiện đã được Thụy Sĩ sản xuất và bán trên thương trường.

Đối với virus thì đã có vaccin chống bại liệt Sabin uống, vaccin thủy đậu chủng OKA của Nhật và vaccin chống cytomegalovirus chủng Towne của Mỹ.

Nói chung đối với vaccin sống: người ta khuyên không nên dùng các loại vaccin này cho những người có suy giảm miễn dịch (trẻ em suy dinh dưỡng, phụ nữ có mang thai, bệnh nhân bị ung thư, bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế miễn dịch...). Lý do là trong hoàn cảnh ấy sức đề kháng miễn dịch yếu nên vi sinh có thể khôi phục lại độc lực mà sinh bệnh.

Công nghệ gen học hiện nay đã gây được những đột biến tạo ra chủng virus hay vi khuẩn nguyên có độc lực thành không độc. Khi làm mất gen thymidinkinase của chủng virus herpes (chủng đột biến tk) thì nó không gây biến chứng tại não nên có thể dùng làm vaccin được. Chủng vi khuẩn thương hàn Ty21a nói trên là do tự nhiên đột biến nên giảm một số enzym chuyển hóa galactose mà ra. Cũng có thể tạo ra những chủng giảm độc bằng cách gây ra đột biến ở những gen chịu trách nhiệm về độc lực. Còn có thể ken vào đó những đoạn ADN di động gọi là transposon (gây đột biến bằng ken ADN). Công nghệ gen học còn cho con người nhiều mơ ước trong sản xuất vaccin.

Vaccin dưới đơn vị

Đó là những kháng nguyên tương đối tinh khiết phân lập từ virus hay vi khuẩn sinh bệnh.

Đầu tiên là các vaccin chống độc tố. Một số vi khuẩn gây tác hại do độc tố chúng sinh ra, điển hình là uốn ván và bạch hầu. Người ta đã phân lập được các độc tố này rồi làm mất tính độc của chúng bằng yếu tố hóa học hay vật lý theo nguyên lý như trong loại vaccin chết trên. Các độc tố mất hoạt tính được gọi là á độc tố (anatoxin) và được dùng làm vaccin. Mức độ thuần nhất và tinh khiết hơn toàn bộ vi sinh cho nên các tính miễn cảm, sinh kháng nguyên và tính hiệu lực đều cao hơn.

Vaccin toàn phần của vi khuẩn Bordet gengou sinh ho gà có tác dụng nhưng còn cho nhiều biến chứng phụ là do vỏ polyliposacharid sinh ra. Người ta đã phân lập được phần LPF (lymphocytosis promoting factor) khử độc và dùng làm vaccin có kết quả tốt.

Những nghiên cứu về phẩy trùng tả đã cho thấy cơ chế tác dụng của chúng là làm rối loạn chuyển hóa nước trên màng tế bào ruột thông qua một độc tố gọi là enterotoxin. Một phân tử độc tố này gồm 1 dưới đơn vị A độc và 5 dưới đơn vị B không độc. Do dưới đơn vị B có tính sinh kháng thể bảo vệ nên đã được phân lập riêng và dùng làm vaccin uống có kết quả, loại vaccin mới này đang được thử đại trà.

Một ví dụ điển hình của những tiến bộ về vaccin đi từ loại thô đến loại tinh nhất là vaccin chống viêm gan virus B.

Đầu tiên Krugman đã dùng huyết thanh người có mang virus, làm bất hoạt bằng hóa chất rồi cứ như thế mà tiêm cho người tình nguyện, kết quả là có được kháng thể bảo vệ. Trepo đi sâu hơn là chiết tách từ huyết tương có virus, kháng nguyên HBs rồi mới bất hoạt dùng làm vaccin. Đó là vaccin thế hệ đầu mà sự hạn chế là số lượng huyết thanh người lành có mang nhiều virus.

Nhưng rồi công nghệ gen học cho phép đưa nguyên cả con virus viêm gan B vào bên trong một tế bào chủ như tế bào gan hay tế bào trứng chuột Hamster và chủ động nuôi cấy đại trà loại tế bào này. Cùng với sự sinh sôi nảy nở của tế bào chủ, virus sản xuất ra kháng nguyên, người ta phân lập, làm bất hoạt và dùng làm vaccin. Đó là vaccin thế hệ thứ hai mà hạn chế là kỹ thuật chiết tách kháng nguyên ra khỏi hỗn hợp tế bào vừa lâu công, vừa đắt tiền.

Gần đây khi nghiên cứu cấu trúc của virus người ta đã mô tả 3 loại protein vỏ khác nhau: protein S, protein pre - S1 và protein pre - S2 trong đó pre - S2 có khả năng gây đáp ứng miễn dịch bảo vệ nhanh và mạnh nhất. Gen mã cho protein này đã được phân lập, tái tổ hợp và trong nhân của tế bào trứng chuột Hamster (CHO) bất những tế bào này chỉ sản xuất ra kháng nguyên pre - S2 mà thôi với số lượng tùy ý dùng làm vaccin. Đó là vaccin thế hệ thứ ba, đang bắt đầu được dùng đại trà trên thế giới.

Cuối cùng cũng nên kể qua những hướng nghiên cứu mới về vaccin nhưng còn đang được nghiên cứu trong phòng thí nghiệm.

Triều đại của kháng nguyên đơn clon và sinh học phân tử cho phép xác định được nhóm quyết định kháng nguyên "sinh tử" của virus hay vi khuẩn. Từ đó (trên lý thuyết) người ta có khả năng phân lập được chúng cũng như xác định được cấu trúc của chúng và tổng hợp lại những peptid có nhóm quyết định kháng nguyên mà hệ thống miễn dịch có đáp ứng bảo vệ có hiệu lực.

Đã có ý muốn là dùng ngay kháng thể chống idiotyp, một hình ảnh bên trong của kháng nguyên (xem mục 2 chương IV). Chúng ta đã biết rằng vùng cực kỳ thay đổi của kháng nguyên có tính kháng nguyên và sinh ra kháng thể gọi là kháng thể chống idiotyp và là hình ảnh của kháng nguyên ban đầu. Nếu lấy nó làm kháng nguyên thì sẽ có được kháng thể chống kháng nguyên ban đầu, tức hoạt động như một vaccin. Nhưng trên thực tế còn đòi hỏi nhiều nghiên cứu mới có được áp dụng rộng rãi.

2.1.3. Tá chất hay tá được

Trong vaccin, người ta hay cho thêm những tá chất để tăng hiệu lực. Đây thường là những hạt rất mịn của muối silicat hay phosphat của alun, hạt bột talc. Chúng có tác dụng kích thích miễn dịch do bản thân gây viêm nhẹ, kéo các đại thực bào và các tế bào có thẩm quyền miễn dịch khác tới. Chúng làm cho kháng nguyên của vaccin lâu tiêu hơn, kéo dài sự trình diện kháng nguyên. Trong phòng thí nghiệm người ta hay dùng tá chất Freund (dầu khoáng paraffin + BCG chết) có tác dụng mạnh nhưng chưa áp dụng được trên người vì hay gây mưng mủ kéo dài nơi tiêm và nhất là có khả năng gây viêm khớp kiểu dạng thấp (đã gây thực nghiệm trên chuột).

Đối với những kháng nguyên có phân tử lượng nhỏ người ta có thể gắn với protein mang tải tổng hợp hay lấy từ huyết thanh người. Song cũng đang nghiên cứu chất mang từ những hạt mỡ nhỏ gọi là liposon hay là những đại phân tử gọi là iscon. Nhưng các nghiên cứu này còn trong phạm vi thử nghiệm, chưa có áp dụng được trên người vì còn nhiều rủi ro. Một cách nữa được nghiên cứu nhiều là tái tổ hợp các gen mã cho các kháng nguyên của nhiều vi sinh gây bệnh khác nhau vào trong cùng một vi khuẩn không gây bệnh, như vậy tạo ra một vaccin đa giá. Trên súc vật thí nghiệm người ta đã thành công tạo ra một vaccin bằng cách đưa gen Salmonella và Shigella vào trong một trực khuẩn không độc.

2.1.4. Lịch tiêm chủng

Ở các nước tiên tiến người ta có lịch tiêm chủng mà được ghi hẳn vào trong sổ sức khỏe của mỗi người để tiện việc theo dõi. Lịch đó tại Pháp như sau:

Bảng XXII.1. Lịch tiêm chủng tại Pháp

Tuổi	Chống bệnh	Chú thích
Khi mới đẻ	Viêm gan virus B	Nếu mẹ HBsAg(+)
Từ 3 tháng tuổi	Bạch cầu-uốn ván-bại liệt (DTP) lần 1 Ho gà	Bắt buộc Vaccin nguy hiểm, nên cho dùng khi trẻ ở tập thể
4 tháng tuổi	DTP lần 2	
5 tháng tuổi	DTP lần 3	
12-15 tháng tuổi	Sởi, sốt phát ban Viêm gan virus A	Nên tiêm cho tất cả các trẻ ở tập thể
15-18 tháng tuổi	DTP tiêm nhắc lại lần 1	
5-6 năm tuổi	DTP tiêm nhắc lại lần 2	
Trước 6 năm tuổi	BCG	
11-12 năm tuổi	DTP tiêm nhắc lại lần 3 Sốt phát ban BCG Viêm gan B	Bắt buộc Nếu con chưa có miễn dịch (Mantoux âm).
16-21 tuổi	DTP tiêm nhắc lại lần 4	Khuyến rất nên
Sau 21 tuổi	Sốt phát ban BCG DTP cứ 10 năm 1 lần Sốt phát ban Viêm gan B	Con chưa có miễn dịch Nếu Mantoux âm tính Khuyến rất nên Phụ nữ chưa có miễn dịch
Sau 65 tuổi	Cúm (hàng năm)	Nghề nghiệp có rủi ro Khuyến nên
Trường hợp đặc biệt	TAB Phế cầu trùng Bệnh dại	Tập thể có rủi ro (quân đội, bệnh viện) Cắt lách Khi bị súc vật cắn

Bảng XXI.2. Tiêm phòng bệnh viêm gan B ở trẻ sơ sinh khi mẹ HBsAg+

Ngày sau đẻ	Mẹ có HBsAg+	Mẹ có HBsAg(-)	Thử nghiệm
11 ngày	Ig anti HBs 200 UI	Ig anti HBs 100 UI	
	Vaccin HBV tiêm bắp	Vaccin HBV tiêm bắp	
130 ngày	Ig anti HBsAg	Vaccin HBC tiêm bắp	HBsAg nếu(+) thì ngừng
	Vaccin HBV tiêm bắp		
160 ngày	Vaccin HBV tiêm bắp	Vaccin HBV tiêm bắp	HBsAg, hiệu giá HBs
12 tháng	Vaccin HBV tiêm bắp	Vaccin HBV tiêm bắp	HBsAg anti HBs

2.2. ĐIỀU TRỊ MIỄN DỊCH BẰNG HUYẾT THANH

Việc sử dụng huyết thanh có chứa kháng thể đặc hiệu chống lại một virus hay vi khuẩn gây bệnh đã có từ thời Pasteur. Đó là phương pháp điều trị bằng huyết thanh (serotherapy). Huyết thanh đây phải được hiểu là huyết thanh có chứa kháng thể đặc hiệu nào đó.

2.2.1. Nguyên lý

Khi cơ thể mắc bệnh cấp mà chưa có miễn dịch thì có thể sử dụng kháng thể có trong huyết thanh của vật khác hay của người khác mà đưa vào tạm thời thay thế để qua khỏi lúc nguy hiểm. Đó là một biện pháp thụ động nhưng đã mang lại hiệu quả đáng kể mặc dù cũng có những biến chứng nguy hiểm.

2.2.2. Huyết thanh khác loài

Ngày xưa khi chưa có kháng sinh, người ta dùng huyết thanh ngựa hay cừu đã được siêu miễn cảm với vi khuẩn gây bệnh trong điều trị. Hay dùng là huyết thanh chống uốn ván, chống bạch hầu, chống hoại thư sinh hơi và chống nọc các loại rắn độc. Trị liệu bằng huyết thanh dị loài đã giúp cứu sống nhiều ca nguy kịch (bạch hầu ác tính, rắn độc cắn...). Nhưng do mỗi lần phải dùng quá nhiều huyết thanh dị loài (200ml/lần) cho nên hay sinh ra biến chứng là sốc phản vệ (do hình thành IgE) hay bệnh huyết thanh (do hình thành phức hợp miễn dịch) (xem chương XII về quá mẫn tức khắc). Sau để giảm lượng tiêm, người ta đã chiết tách chỉ lấy phần γ - globulin thôi. Nhưng vẫn là do huyết thanh dị loài nên khả năng sinh sốc phản vệ vẫn rất cao nhất là khi phải tiêm lần sau mà vô ý không hỏi kỹ để biết mà phòng bằng giải mẫn cảm trước. Hiện nay chỉ còn sử dụng nhiều là kháng huyết thanh chống nọc độc của rắn. Mỗi loại nọc rắn độc cần phải có một loại kháng huyết thanh đặc hiệu riêng cho nên mỗi nước cần tạo một loạt các huyết thanh chống nọc riêng của mình.

2.2.3. Huyết thanh cùng loài

Hiện nay người ta hay dùng γ globulin chiết tách từ người, như thế tránh được sốc phản vệ hay bệnh huyết thanh. Có loại được chế biến từ huyết thanh chung của nhiều người được gọi là γ globulin đa hóa trị, có loại được làm từ huyết thanh của người mới khỏi bệnh, hiệu giá kháng thể cao và rất đặc hiệu với bệnh; được gọi là γ globulin đặc hiệu, giá thành rất cao và các nguyên liệu phải được xét nghiệm không có các loại virus nguy hiểm như HBV hay HIV hoặc phải xử lý bằng những chất bất hoạt virus. Dùng huyết thanh điều trị chỉ có tác dụng vài tuần là thời gian kháng thể còn tồn tại.

- γ globulin đa hóa trị được dùng trong các trạng thái suy giảm miễn dịch thể bẩm sinh hay mắc phải khi γ globin giảm xuống dưới 4g/l (bình thường là 11g/l). Thường phải tiêm 3 tuần một lần với liều khoảng 0,2 - 3g/kg cân nặng và nó chỉ mang lại có IgG thôi. Trong trường hợp nhiễm khuẩn sơ sinh vi khuẩn Gram âm thì mỗi tuần phải tiêm một mũi (0,5 - 2g/kg).

Bảng XXII.3. Một số globulin hay dùng có bán trên thị trường

	Tên	Tiêm	Liều	Chỉ định
Đa giá	IgG,A,M	TM chậm, bắp	0,2 - 3g/kg, 21 ngày/ 1 lần hoặc 0,2 - 1g/kg ít nhất 5 ngày/lần hoặc 10 - 30ml/7 ngày/lần	Suy giảm miễn dịch như điều biến miễn dịch trong một số bệnh tự miễn: nhược cơ, Kawasaki... nhiễm trùng huyết sơ sinh Gram âm, mọi nhiễm khuẩn nặng.
Đặc hiệu	Chống Rh	TM	100 μ g (500UI)	Phòng miễn cảm mẹ có con Rh+
	Chống uốn ván	bắp	250 UI	Phòng bị thương mà chưa tiêm chủng, tiêm chủng
	Chống viêm gan B (xem bảng 2)	bắp	1 ml cho trẻ em 5 ml cho người lớn	Phòng nguy cơ nhiễm (ghép, tiếp xúc...), tiêm chủng
	Chống quai bị	bắp	5 - 30 ml	Phòng ở phụ nữ có thai, trẻ đang lớn bệnh phát triển
	Chống ho gà	bắp	0,5 - 1 ml/kg	Trẻ đang bú
	Chống dại	bắp	0,2 ml/kg	Phòng bệnh dại

- γ globulin đặc hiệu lấy từ huyết thanh những người vừa khỏi bệnh hay người khỏe mạnh nhưng có hiệu giá kháng thể chống bệnh cao. Tùy theo nguồn gốc mà có thể gọi là chống uốn ván, chống bạch hầu, chống viêm gan B... Chúng đem lại cho một sự bảo vệ tức khắc nên được chỉ định trong những hoàn cảnh sau:

+ Cần chữa khỏi hay mang lại sự thuyên giảm cho một bệnh đang phát triển như trong viêm gan cấp, bạch hầu cấp...

+ Phòng một bệnh đang chuyển thành dịch như cúm, viêm não... Nếu có thể thì dùng phối hợp cả huyết thanh lẫn tiêm chủng (bảng XXII.2)

Trong trường hợp người mẹ Rh - mang thai, muốn tránh có miễn cảm với hồng cầu Rh + của con thì có thể tiêm kháng thể chống Rh. Biện pháp này được chỉ định khi đã theo dõi hồng cầu của con có HBF trong máu mẹ. Cơ chế chưa rõ song có thể là tác dụng phản hồi kìm hãm sinh kháng thể bệnh lý.

2.2.4. Kháng thể đơn clon

Nhờ phát kiến của Milster và Kohler, nay người ta đã tạo ra được những tế bào lai (hybridom) chỉ sản xuất ra những kháng thể chống lại có một nhóm quyết định kháng nguyên (êpitốp) thôi. Do có tính đặc hiệu cao nên những kháng thể đơn clon ấy chủ yếu được dùng trong chẩn đoán (kỹ thuật đánh dấu men hay phóng xạ) hơn là trong điều trị. Hơn nữa chúng vẫn còn là nguồn gốc súc vật thí nghiệm cho nên việc sử dụng có khó khăn vì tính chất dị loài.

Người ta đang tìm cách khắc phục tính dị loài này bằng cách lai phân tử. Đem cắt riêng phần đặc hiệu tức mảnh F(ab) của phân tử kháng thể đơn clon chuột, sau đó gắn với phần Fc của người. Như thế phân tử kháng thể sẽ gồm có nửa đặc hiệu là dị loài còn nửa hằng định là đồng loài, nhờ vậy khả năng được dung nạp dễ hơn. Loại kháng thể đơn clon này còn được gọi là đã được nhân cách hoá (humanized antibodies)

Kháng thể đơn clon được dùng nhiều trong chẩn đoán còn trong điều trị miễn dịch thì hãy còn trong giai đoạn thử nghiệm. Chúng được dùng để:

- Trung hòa chất độc: kháng thể đơn clon chống lại một chất độc như của thuốc (digitalin) hay của vi khuẩn (nội độc tố vi khuẩn Gram âm) đã được dùng có kết quả. Những kháng thể này có tác dụng trung hòa chất độc và giúp đào thải chúng ra ngoài.

- Tập trung thuốc vào đích định điều trị như mô ung thư. Nguyên lý là đem gắn một chất độc như ricin vào kháng thể đơn clon đặc hiệu với mô u ấy. Sau khi đưa vào cơ thể, kháng thể sẽ tập trung nơi mô ung thư rồi mới giải phóng tại chỗ chất độc làm chết tế bào ung thư. Cũng theo cùng nguyên lý nếu gắn chất đánh dấu như phóng xạ hay chất cản quang thì có thể khu trú được vị trí khối u.

3. NHỮNG CHẤT ĐIỀU BIẾN MIỄN DỊCH (IMMUNO MODULATORS)

Trong đáp ứng miễn dịch, mối tương tác giữa các tế bào trực tiếp hay gián tiếp qua các sản phẩm của chúng, gần cũng như xa, tạo ra một mạng lưới cực kỳ phức tạp. Mỗi tế bào có nhiều loại receptor khác nhau lại có thể sản xuất ra nhiều sản phẩm khác nhau cho nên chưa có một mô hình nào tổng hợp được hết sự tương tác điều hòa ấy. Khi tác động lên một yếu tố, sẽ không chỉ có hiệu ứng đối với yếu tố tương ứng mà còn có thể có nhiều tác động phụ chưa lường trước được mà hậu quả cuối cùng có thể làm tăng đáp ứng nhưng cũng có thể là giảm đáp ứng. Do đó mà sinh ra cái danh từ “điều biến miễn dịch” mặc dù phần lớn hiện nay cho thấy có tác dụng tăng cường ức chế. Chính vì thế mà chúng được để riêng ra một mục không đưa vào trong phần các chất tăng cường đáp ứng miễn dịch. Nguồn gốc của chúng rất khác nhau nhưng có thể tạm

xếp thành 3 nhóm lớn: các chất có nguồn gốc vi khuẩn, các chất có nguồn gốc tuyến ức và các chất tái tổ hợp do công nghệ gen học cung cấp.

3.1. NHỮNG CHẤT ĐIỀU BIẾN MIỄN DỊCH CÓ NGUỒN GỐC TỪ VI KHUẨN

Những chất có nguồn gốc từ vi khuẩn tinh khiết hay không đều có nhiều tác dụng khác nhau trên bề mặt hệ thống đáp ứng miễn dịch nhưng cũng có tác dụng phụ mà ta thường hay thấy xuất hiện trong nhiễm trùng như sốt, đau mình mẩy, khó chịu toàn thân... Trong thực nghiệm chúng có tác dụng làm tăng sức đề kháng miễn dịch không đặc hiệu, nhưng chỉ có hiệu lực khi được dùng trước gây nhiễm trùng hay trước ghép mô ung thư (tác dụng phòng) còn không có hiệu lực khi dùng sau để điều trị.

3.1.1. Các chất từ trực khuẩn

Ngay từ cuối thế kỷ trước người ta đã có nhận xét là một số ung thư thu hẹp lại thậm chí mất hẳn sau khi tiêm cho bệnh nhân vi khuẩn sống hay chết. Từ lâu BCG đã được dùng như một tá chất để tăng cường thể năng của vacxin đối với động vật thí nghiệm. Vào giữa thế kỷ này BCG đã được chứng minh invitro và cả invivo là có tác dụng kích thích đại thực bào, làm tế bào sau này tiết ra LL-1 và TNF. Mathe tại Pháp đã thu được một số kết quả khích lệ trong việc dùng BCG điều trị leukemia cấp. Sau lại được dùng để điều trị lymphosarcom và melanom, ung thư phổi và ung thư buồng trứng.

Kết quả dùng BCG đã dẫn tới việc dùng *Corynebacterium* (parvum hay granulosum) và đã thấy có kết quả đối với melanom, nhưng có vẻ chỉ kích thích đại thực bào mà lại ức chế tế bào lymphô. *Pseudomonas aeruginosa* cũng đã được thử và cũng đã làm thuyên giảm leukemia cấp dòng tuỷ.

Những công trình sử dụng các chất chiết tách các thành phần của những vi khuẩn trên cho thấy có những phần có hiệu lực. Từ *Klebsiella pneumoniae* tách được biệt được Biostim hay RU41740 (Roussel-Uclaf) có tác dụng kích thích chống lại nhiễm khuẩn đường hô hấp. Chế phẩm OK-432 của hãng Orth từ liên cầu trùng có tác dụng làm tăng tổng hợp interferon và hoạt năng của NK. Trên súc vật đem tiêm những chất ấy vào phúc mạc hay phế mạc thì thấy ngăn u thực nghiệm phát triển.

Tiến thêm một bước nữa người ta đã tổng hợp được một số chất có cấu trúc gần giống như các chất lấy từ vi sinh vật nói trên. MDP (muramyl dipeptid), MTP (muramyl tripeptid) hay LKTP (lauryl tetrapeptid) đều có tác dụng gây tăng tổng hợp kháng thể, tăng chức năng đại thực bào. MDP có tác dụng rõ đối với các loại nhiễm ký sinh trùng và có thể ức chế sự phát triển của khối u; nhỏ mũi bằng chất MTP làm tăng tế bào NK và có vẻ ngăn được di căn.

3.1.2. Các chất từ nội độc tố của vi khuẩn

Đặc biệt nội độc tố của vi khuẩn như LPS hay chất chiết từ *Strep. Pyrogenes* (Picibanil-nhật) từ *klebsiella pneumoniae* (Biostim- châu Âu) có tác dụng mạnh trên tế bào lympho B và đại thực bào. Chất tinh khiết là lipid A và các chất tương tự như monophosphoryl lipid A đã được dùng như tá chất. Trên thực nghiệm kết hợp với BCG đã cho kết quả tiêu khối u thông qua gây tiết mạnh TNF.

Ubenimex (biostatin) là một dipeptid không độc chiết từ *Strep. Olivoreticuli* kích thích NK và ĐTB invitro cũng như invivo. Đã được dùng cùng với hóa chất trong điều trị có kết quả leukemia không phải dòng lympho, kéo dài được thời kỳ thoái lui.

3.2. NHỮNG CHẤT TỪ NẤM VÀ THẢO MỘC

Nấm có những polysacharid có chứa lican với giầy nối β 1,3 glycosidic có tác dụng tăng cường khả năng diệt khuẩn và tế bào u của ĐTB, tăng sản xuất IL - 1, TNF và CSE. Ở Nhật có bán dưới tên là lentinan, krestin để chữa ung thư.

Một số chất thảo mộc lấy từ y học cổ truyền có ít nhiều tác dụng điều biến miễn dịch. Trong y văn có kể hạ khô thảo (*prunella spica*), hoàng bì (*astragali radix*), bồ hoàng (*typha orientalis*). Ở nước ta đã có một số công trình nghiên cứu về rễ cây nhàu (*morinda citrifolia*) trên huyết áp, xơ cứng mạch và đáp ứng miễn dịch; vỏ đậu xanh (*vigna aureus*) trong chống viêm không đặc hiệu hay vỏ cây chay (*artrocarpus tokinensis*) trong bệnh nhược cơ. Những kết quả bước đầu đáng khích lệ.

3.3. NHỮNG CHẤT TỪ TUYẾN ỨC CÓ TÍNH ĐIỀU BIẾN MIỄN DỊCH

Sự hiểu biết về tuyến ức còn sơ sài, có lẽ nhờ các chất từ tuyến ấy ra mà có sự biệt hóa tế bào lympho T. Do vậy, một số chất được chiết từ chất nghiền và đun chín của tuyến ức đã được gọi là hormon tuyến ức. Một số tương đối thô đã được dùng trong lâm sàng. Chúng không tạo ra được những tế bào lympho T mới mà chỉ hoạt hóa tăng cường được tế bào có sẵn, kết quả là có tăng sức đề kháng miễn dịch đối với nhiễm khuẩn hay sự tấn công của mô ung thư và làm chậm quá trình lão hóa (tức chết theo chương trình). Một số biệt được như thymostimulin, T - activin, thym - uvocal và thymomodulin đã được bán để dùng phụ thêm trong điều trị ung thư hay nhiễm khuẩn...

Hiện nay có 4 chất peptid tổng hợp được gọi là peptid tuyến ức đang được dùng thử: thymopentin, thymosin- α , thymulin và yếu tố hormon tuyến ức.

Thymopentin đã được dùng ở Đức và Ý cho ung thư và suy giảm miễn dịch, hay kết hợp với zidovudin để chữa nhiễm HIV. Trên in vitro nó làm tăng sự biệt hóa T và sản xuất IL. Thymosin α cũng làm tăng IL - 2 và IL - 2R trên tế bào lympho T đang được thử tại Mỹ để chữa ung thư và viêm gan mạn tính. Yếu tố hormon tuyến ức đang được thử để chữa trạng thái tiền AIDS tại Ý.

Cuối cùng cũng nên biết là chất thẩm tích từ chất chiết bạch cầu (DLE = dialysed leucocyte extract) mà Lawrence gọi là yếu tố chuyển (TF = transfer factor) mà Kirpatrick đã tách bằng sắc ký và gọi là Imreg có tác dụng tăng cường miễn dịch qua trung gian tế bào và được dùng trong nhiễm *Candida albicans* nặng, trong HIV... Một chất tetrapeptid lấy từ mảnh Fc của Ig gọi là tutsin cũng tăng cường ĐTB, NK và bạch cầu trung tính.

3.4. CÁC HÓA CHẤT CÓ TÍNH ĐIỀU BIẾN MIỄN DỊCH

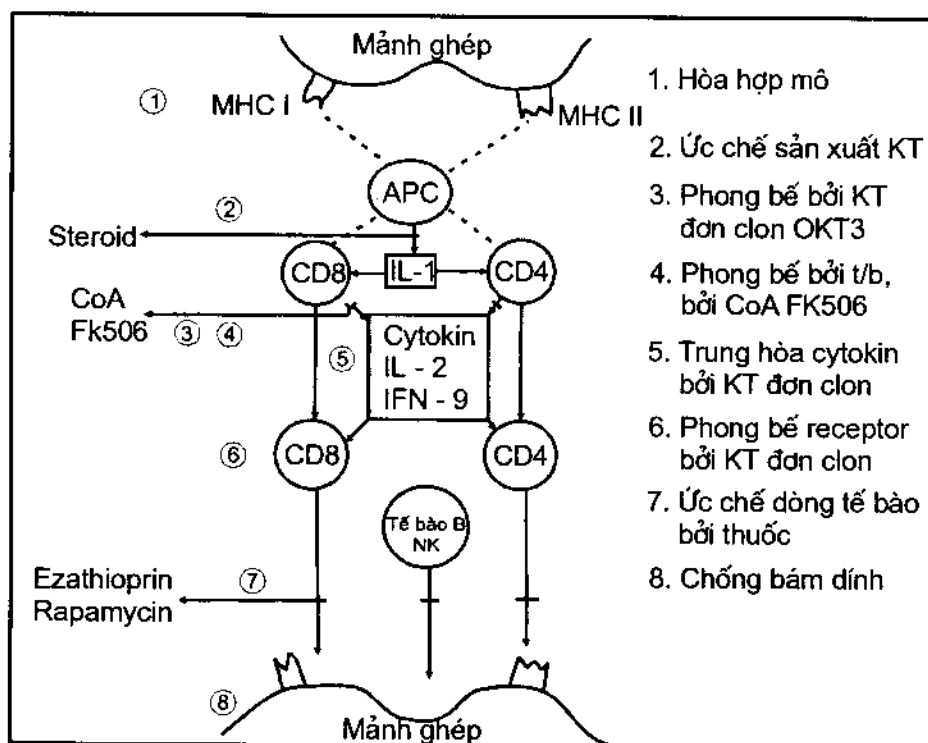
Một số thuốc với mục đích khác nhưng lại thấy có tác dụng kích thích miễn dịch nên được đặt tên là thuốc tác dụng như tuyến ức (thymomimetic drugs). Đầu bảng là

levamisol (thuốc chống giun sán) mà invitro cho thấy có tác dụng tăng cường tế bào T, DTB và bạch cầu trung tính. Có lẽ cơ chế là làm thay đổi mức độ GMP bên trong tế bào và cũng làm tăng sức đề kháng miễn dịch nên đã được dùng kết hợp với hóa chất để chữa ung thư. Ditiocarb (imuthiol) cũng vậy, ít độc hơn nên hiện đang được nghiên cứu trong điều trị nhiễm HIV, tác dụng làm giảm nhiễm trùng cơ hội. Inosin, methyl inosin monophosphat ban đầu là thuốc chống virus song do cũng tăng cường miễn dịch nên được dùng trong những bệnh có suy giảm miễn dịch như ung thư nhiễm virus, suy dinh dưỡng... Nhưng các thuốc ấy chỉ là phụ trợ thêm vào các thuốc đặc hiệu chữa bệnh khác.

3.5. CÁC CHẤT CẢM ỨNG INTERFERON

Interferon là cytokin mà tế bào sản xuất chống lại virus, đặc biệt ở lympho B khi được hoạt hóa. Một số chất có khả năng cảm ứng tế bào tiết ra INF như các chất polynucleotid tổng hợp: poly AU, poly IC (ampligen) nên đã được dùng làm tăng sức đề kháng không những chống virus mà cả chống ung thư nữa.

3.6. CÁC CYTOKIN TỰ NHIÊN VÀ TÁI TỔ HỢP



Hình XXII.1. Sơ đồ trên mô tả những vị trí tác dụng của các chất điều biến miễn dịch trên hệ thống miễn dịch. Mũi tên liền là kích thích, mũi tên chấm chấm là tác dụng điều biến

Những tiến bộ của miễn dịch học càng ngày càng phát hiện ra nhiều chất tiết của các tế bào có thẩm quyền miễn dịch mà gọi chung là cytokin đã nói trong chương VIII. Sự hiểu biết về tác dụng của chúng đã cho phép hiểu sâu hơn về mối tương tác và điều hòa cực kỳ phức tạp của hệ thống miễn dịch.

Nhưng trong vòng mười năm gần đây sinh học phân tử và đặc biệt công nghệ gen học đã cho phép phân lập và xác định được đoạn gen mã cho từng thứ và cuối cùng là đã có thể tái tổ hợp được những cytokin ấy. Hiện nay rất nhiều hãng đã đưa ra thị trường các r - cytokin như r - INF α , r - ONFg, IL - 2, r - CSF... để dùng trong điều trị miễn dịch mà còn nhiều r - cytokin khác đang được hoàn chỉnh và nghiên cứu. Có người coi đó như một cuộc cách mạng trong điều trị miễn dịch. Thêm vào cuộc cách mạng ấy là sự xuất hiện các kháng thể đơn clon đã nói trên mang cho người ta nhiều hy vọng trong chữa những bệnh cho đến nay là nan y. Hình XXII.1 cho thấy tóm tắt tác dụng của một số chất kích thích miễn dịch trên các khâu khác nhau của đáp ứng miễn dịch.

4. ĐIỀU TRỊ ỨC CHẾ MIỄN DỊCH

Đã từ lâu người ta thấy phản ứng miễn dịch dù bản chất là bảo vệ cơ thể nhưng nhiều khi lại có hại hơn là lợi. Cái đó xảy ra trong các trạng thái miễn dịch bệnh lý khi có những kháng thể dịch thể hay những tế bào không bình thường. Điều trị miễn dịch nhằm loại bỏ hay ngăn cản cơ thể không sản xuất ra chúng nữa.

4.1. ĐIỀU TRỊ LOẠI BỎ KHÁNG THỂ BẰNG THAY THỂ HUYẾT TƯƠNG

Như trong các chương trước đây nhiều trường hợp bệnh lý là do kháng thể dịch thể lưu hành trong tuần hoàn mà gây ra rối loạn. Ý nghĩa thay thế chúng bằng huyết tương bình thường đã được thực hiện có kết quả nhưng chỉ có tác dụng nhất thời.

Thay thế huyết tương (plasmapheresis) là lấy ra khoảng 500ml máu, tách và tiêm trả lại số hồng cầu với một chất khác thay thế huyết tương hay huyết tương lạnh. Làm như thế 2 - 3 lần thì có thể rút ra 500 - 900ml huyết tương có kháng thể muốn loại trong tổng số 2500ml của toàn cơ thể. Tỷ lệ loại bỏ ấy (30 - 40%) không đáng kể song đã có phương pháp điều trị cho thấy có hiệu quả. Như trong trường hợp người mẹ bị mắc cảm với yếu tố Rh có kháng thể chống D mà muốn có thai. Nếu tiến hành thay huyết tương 2 lần một tuần sẽ làm giảm tới 4 lần hiệu giá anti D tức từ 5 - 10 μ g/ml nồng độ nguy hiểm xuống còn 1 - 2,5mg/ml (nồng độ ít nguy hiểm cho cái thai hơn). Biện pháp này không có hiệu quả khi hiệu giá cao hơn 10 μ g/ml.

Thay thế huyết tương có những bất tiện sau:

- Giá đắt và tốn công nhất là khi phải làm theo phương pháp thủ công.
- Rủi ro truyền bệnh qua dịch hay huyết tương thay thế (HBV, HCV, HLTV).

Rủi ro xảy ra tai biến “thiếu phản vệ” dù hiếm nhưng cũng nguy hiểm. Cơ chế có lẽ là do bổ thể đã bị hoạt hóa khi tiếp xúc với bộ đồ truyền (phóng thích các chất như C3a, C5a).

Thay thế huyết tương được chỉ định không những để loại bỏ những kháng thể có hại mà cả những phức hợp miễn dịch và các chất độc khác như:

- Trong các bệnh đơn clon: đa u tủy, Walderstrom, khi độ nhớt máu tăng cao (trên 10 g/l) có nguy cơ gây ra bệnh lý tại tim hay não thì việc thay thế huyết tương tạm thời tránh được nguy hiểm song phải tích cực điều trị ức chế miễn dịch bằng thuốc.

- Khi có những kháng thể không mong muốn như anti - D ở người mẹ muốn có thai lần đầu, anti - HLA trong ghép tạng, anti - yếu tố VIII trong khi đang điều trị bệnh ưa chảy máu nặng.

- Khi có nhiều tự kháng thể trong bệnh tự miễn: nhược cơ nặng có khó thở, hội chứng Goodpasture.

- Khi có nhiều phức hợp miễn dịch: thay huyết tương đã được dùng trong thể nặng của lupus ban đỏ rải rác, trong viêm hạch toàn thân.

Thay thế huyết tương còn có thể có tác dụng ức chế sản xuất kháng thể có hại theo cơ chế ức chế phản hồi (xem chương VI).

4.2. ĐIỀU TRỊ ỨC CHẾ BẰNG THUỐC

Tác dụng gây tổn thương của đáp ứng miễn dịch bệnh lý chủ yếu là do viêm và huỷ hoại tổ chức. Cho nên những chất chống viêm đều có tác dụng đối với đáp ứng miễn dịch. Thường người ta gọi chung là thuốc ức chế không đặc hiệu và phân biệt ra thuốc ức chế (hay chất chống viêm) steroid và thuốc không phải steroid.

4.2.1. Các thuốc steroid

Đó là những chất ức chế miễn dịch thông dụng nhất gồm glucocorticoid và các dẫn xuất của nó. Cơ chế tác dụng của steroid rất là đa dạng nhưng chủ yếu là chống viêm. Chúng tác dụng lên đại thực bào cho nên khi dùng thì hay thấy giảm bạch cầu đơn nhân và chức năng đại thực bào bị suy giảm như giảm sản xuất IL-1 và TNF và không tăng lysosom. Cơ chế sâu bên trong là liên kết với ADN nhân tế bào có thẩm quyền miễn dịch; liên kết này ngăn cản sự sao chép ARN và phong bế quá trình sinh tổng hợp protein. Các corticoid cũng ức chế trực tiếp các tế bào lympho và phong bế sự tổng hợp interleukin -2 là chất làm tăng cường hoạt động của tế bào diệt tự nhiên (NK) và lympho Tc. Chúng còn làm giảm bạch cầu toan tính, tăng bạch cầu trung tính vì ngăn chúng ra khỏi lòng mạch, giảm sự mất hạt của các tế bào kiểm và giảm cả bổ thể trong máu.

Những dẫn xuất hay được dùng nhất là prednison và methylprednison. Liều tấn công trong bệnh tự miễn hay ghép thận là 2 mg/kg/ngày rồi giảm dần xuống 0,5 - 1 mg/kg/ngày, sau tiếp tục giảm nữa (nói chung là tránh giảm đột ngột có thể gây rối loạn nội tiết). Trong ghép khi có triệu chứng thải cấp thì liều cần cao hơn nhiều (4 - 15 mg/kg/ngày) truyền tĩnh mạch cách nhau 12 giờ sau mới trở về liều điều trị thông thường.

Dùng corticoid có sinh ra tác dụng phụ khi dùng nhiều và lâu như hội chứng kiểu Cushing, tăng huyết áp, xốp xương dễ gãy nhất là ở người có tuổi, đái tháo đường, loét hành tá tràng. Ở trẻ em dễ làm chậm lớn, rối loạn tâm thần có khi thành cơn giật.

4.2.2. Các chất ức chế miễn dịch không phải steroid

Thường đó là những chất hay dùng trong điều trị ung thư vì nói chung có tác dụng ức chế phân bào, thường là các chất:

- *Chống chuyển hoá* như 6-mercaptopurin mà một dẫn xuất hay được dùng nhất là azathioprin (imurel). Cơ chế tác dụng của nó là ức chế enzyme xúc tác chuyển đổi acid inosinic thành acid adenylic, tiền thân của guanin và adenin. Azathioprin tác dụng chủ yếu là lên trên tế bào lympho T nhưng cũng cả trên các tế bào gốc sinh huyết nữa. Khi có suy thận thì cần giảm liều và nhất là không được dùng cùng với allopurinol (một chất ức chế tổng hợp acid uric). Nếu không thì dễ sinh ra vô sinh tử; khi dùng cần theo dõi huyết đồ để kịp thời ngừng khi bạch cầu xuống dưới 3000/ μ l liều thường dùng là 1.5 - 3 mg/kg/ngày.

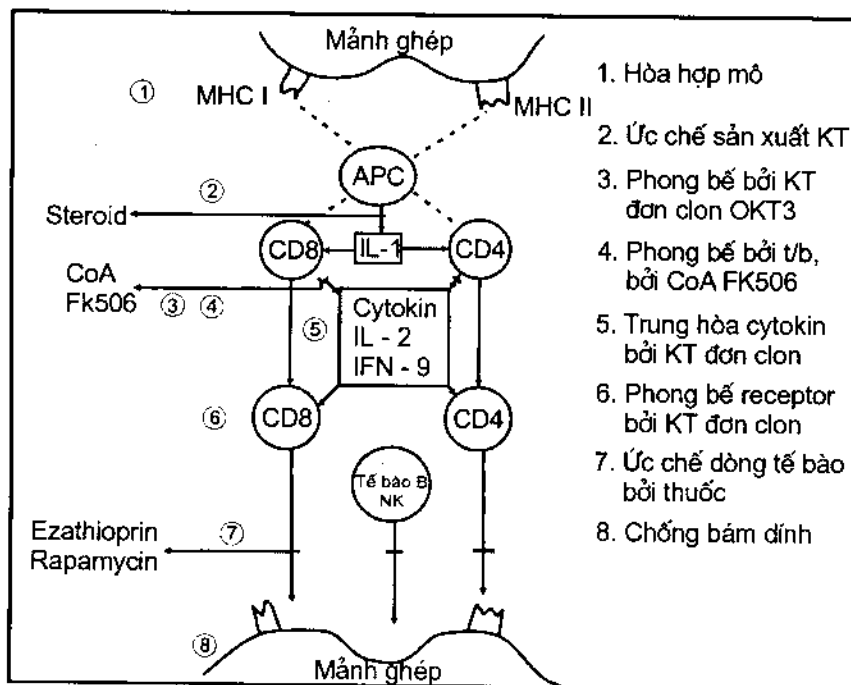
Thuốc thường được chỉ định trong ghép tạng hay trong bệnh tự miễn nặng phối hợp với glucocorticoid hoặc khi corticoid không còn tác dụng hay đã gây ra biến chứng. Gần đây nó được dùng cùng với corticoid để chữa bệnh viêm gan kinh tự miễn hoạt động, nhờ đó mà giảm được liều corticoid phải dùng.

Methotrexat cũng là một chất chống chuyển hóa nhưng cơ chế lại là phong bế sự tổng hợp acid folic: nó ức chế enzyme dihydro - folat - reductase xúc tác việc chuyển acid dihydrofolic thành acid tetrahydrofolic, do đó phong bế sinh tổng hợp ADN và sự sinh sản tế bào. Chỉ định của nó cũng như đối với azathioprin.

- *Các chất alkyl hóa* khi gắn với guanin của ADN thì tạo nên sự bất chéo các chuỗi rồi gây ra sự thoái hoá của chúng. Các tế bào phân chia sẽ bị ngừng ở thời kỳ tiền phân bào. Chất alkyl hóa có tác dụng mạnh hơn trên tế bào lympho B. Chất hay dùng là cyclophosphamid (endoxan) được chỉ định như với azathioprin (1 - 2,5 mg/kg/ngày). Vì độc tính cao nên chủ yếu được dùng trong điều trị ung thư. Chlorambucil (chloraminophen) ít độc hơn nhưng cũng kém hiệu quả hơn.

4.3. NHỮNG CHẤT SINH HỌC CÓ TÍNH ỨCHẾ MIỄN DỊCH

Năm 1969 người ta tìm thấy ở Na-uy một loại nấm *Tolypocladium inflatum* có tính kháng sinh và năm 1972 Borel đã phát hiện ra tính chất ức chế miễn dịch và chiết từ đó ra được chất đặt tên là cyclosporin - A (Cs-A). Đó là một peptid vòng có một tác dụng rất chọn lọc. CsA không có tác dụng lên tế bào lympho dòng B mà chỉ trên dòng T đã hoạt hoá. CsA chủ yếu ức chế TCD4 không sản xuất ra IL-2 và sự tổng hợp chuỗi α của receptor với IL-2 tức IL-2R (CD25, p55). Cơ chế tác dụng là ức chế con đường chuyển tin bên trong tế bào T. Bình thường khi kháng nguyên kết hợp với kháng thể trên mặt tế bào thì tạo ra tín hiệu được đưa vào bên trong thông qua hệ thống đưa tin thứ 2.



Hình XXII.2. Mảnh ghép có 2 loại phân tử MHC, sự tương tác giữa các tế bào (APC trình diện KN và các tế bào TCD4 và TCD8) qua các cytokin chính. Bên trái là nơi tác dụng của các thuốc, bên phải là 8 khả năng tác động vào các khâu khác nhau để tránh thải loại mảnh ghép (mũi tên chỉ) đang được nghiên cứu.

Tin sẽ được đưa vào tận nhân để hoạt hóa một số gen sớm như gen mã cho IL-2, cần thiết cho tế bào GO chuyển sang trạng thái G1. CsA liên kết với cyclophilin, tác động lên calcineurin nội tế bào ngăn cản kênh ion calci hoạt động. Tế bào bị ức chế không hoạt hóa được, không sinh tổng hợp và tiết ra IL - 2. Tác dụng ức chế như thế khá chọn lọc, chỉ trên tế bào lympho TCD4, không tác động lên dòng T khác như T nhớ hay trên tủy xương. Đối với ghép tạng thì việc phát hiện ra CsA được coi như một cuộc cách mạng vì nó giúp ngăn chặn hiện tượng thải loại mảnh ghép. Trước khi có CsA ghép thận chỉ kết quả lâu dài được khoảng 50% mà sau khi có CsA thì tỷ lệ kết quả lên tới 80 - 85%. Nhưng CsA có tác dụng phụ gây độc cho thận; nó gây tổn thương ở cả cầu, ống và kẽ thận nên khi bị nhiễm độc thì nhanh chóng dẫn đến suy thận và cao huyết áp khó hồi phục. Do vậy hiện nay người ta đang tìm những dẫn xuất khác ít hay không độc bằng cách thay thế một vài acid amin bên trong phân tử (ví dụ như cyclosporin G).

Gần đây người ta mới chiết được từ *Streptomyces tsukubaensis* chất FK - 506 cũng có tác dụng ức chế miễn dịch như CsA nhưng mạnh hơn và có cơ chế hoạt động tương tự, nghĩa là chủ yếu trên sản xuất IL - 2. Còn chất rapamycin chiết từ *Streptomyces hydropiscus* cũng là chất ức chế miễn dịch nhưng lại ngăn cản IL - 2 tác động lên tế bào T để không chuyển từ G1 sang S. Hai chất sau này còn đang trong thời kỳ nghiên cứu chưa được dùng đại trà.

4.4. NHỮNG BIỆN PHÁP ỨC CHẾ KHÁC

Những biện pháp ức chế khác ít được dùng hơn, song nhiều khi cũng nên biết để dùng bởi vì những chất thường dùng thành nhờn (quen) hoặc độc mà bắt buộc phải thay.

4.4.1. Huyết thanh chống lympho

Huyết thanh chống lympho (SAL = serum anti lymphocytaire) được sản xuất bằng cách miễn dịch thỏ hay ngựa với tế bào lympho người. Huyết thanh này có tác dụng mạnh chống thải cấp mảnh ghép hay trong phản ứng ghép chống vật chủ, nhưng nó có hai nguy hiểm là: gây giảm lympho nặng (tức suy giảm miễn dịch tế bào nặng) và gây phản ứng huyết thanh (do nó là protein dị loài).

4.4.2. Kháng thể đơn clon chống những phân tử làm bong mảnh ghép

Hiện đang được nghiên cứu là kháng thể đơn clon chống CD3 (OKT3), chống CD2 tức chống tế bào lympho nói chung. Có kháng thể chống IL-2R tức CD25, chống LAF1 (tức phân tử bám dính). Chúng có tác dụng ức chế miễn dịch mạnh và liều dùng thường thấp cho nên ít thấy xuất hiện biến chứng bệnh huyết thanh nhưng do là protein dị loài nên sẽ có kháng thể chống lại và dần dần làm mất tác dụng tốt ban đầu.

- *Chiếu tia cục bộ hay toàn thân* nhằm loại bỏ bạch cầu là những biện pháp làm giảm tế bào lympho, hay dùng đối với những bệnh ác tính của dòng này; cắt bỏ tuyến ức cũng có tác dụng lên một số bệnh tự miễn như nhược cơ nặng (nhất là ở phụ nữ có thêm viêm tuyến ụy). Cắt bỏ lách đôi khi được dùng trong thiếu máu dung huyết tự miễn nhưng có nhiều nguy hiểm vì rủi ro gây nhiễm trùng cao.

- Như đã nói trong chương ghép, truyền máu trước khi ghép cho người nhận có vẻ làm cho mảnh ghép dễ bắt hơn. Cơ chế có thể là do xuất hiện những tế bào ức chế hay tác dụng phản hồi trong mạng lưới idiotyp...

Hình tóm tắt các biện pháp ức chế miễn dịch khác nhau hiện nay đã được dùng hay đang được nghiên cứu trong ghép.

4.5. GIẢI MỠ MIỄN DỊCH

Giải mẫn cảm đặc hiệu là phương pháp điều trị nhằm làm giảm đáp ứng miễn dịch quá mức ngay bằng kháng nguyên đặc hiệu có lẽ bắt nguồn từ thời vua Mithridat cổ xưa. Để tránh bị đầu độc ông này đã làm quen với thuốc độc bằng cách dùng hàng ngày với liều tăng dần. Trong phương pháp giải mẫn cảm đặc hiệu do Berredska đề xướng người ta đưa kháng nguyên gây dị ứng ban đầu với liều rất ít, sau tăng dần cho đến khi với liều cao mà không xuất hiện triệu chứng mẫn cảm nữa. Cơ chế của quá trình giải mẫn cảm còn được bàn cãi nhiều và có thể có nhiều cách giải thích khác nhau.

- Kích thích kháng thể phong bế đã nói trên: chúng có thể là IgG4 và có tác dụng trung hòa dị nguyên trước khi chúng có thời gian cố định lên IgE có trên mặt các tế bào kiềm tính.

- Làm giảm sản xuất IgE sinh ra dị ứng. Sau mấy mũi đầu thì thấy IgE tăng nhưng sau đó giảm IgE đặc hiệu với dị nguyên mà sự giảm đó kéo dài trong suốt thời gian bệnh nhân đã được giải mẫn cảm.

- Làm giảm tính phản ứng của tế bào đích: sự phóng thích liên tiếp các hóa chất trung gian từ các tế bào kiềm tính làm sự tổng hợp mới chưa kịp nên tính phản ứng của chúng sẽ giảm đi.

Có thể có sự phối hợp của cả mấy cơ chế.

Các dị nguyên hay được dùng dưới hình thức chất chiết hòa tan trong nước có thể thêm tá chất là hydroxid alumin hay phosphat calci, được chuẩn hóa trên in vitro cũng như in vivo và bán trên thị trường. Song do hoàn cảnh mỗi nơi một khác nhau cho nên dị nguyên tự tạo tại chỗ vẫn có hiệu lực hơn.

Đưa dị nguyên vào để giải mẫn cảm dù liều thấp vẫn có thể có những tai biến nhẹ tại chỗ là viêm, hen; nếu nặng là sốc; cho nên phải rất cẩn thận và có đủ phương tiện cấp cứu dưới tay. Có mấy biện pháp hay dùng là:

- Giải mẫn cảm trước mùa khi bị dị ứng với phấn hoa thì trước khi đến mùa hoa có thể tiến hành giải mẫn cảm để khi đến mùa chỉ cần dùng liều duy trì thấp mà vẫn có hiệu quả. Hiện đang nghiên cứu kết hợp dị nguyên với tá chất làm chậm như phosphat calci để không phải tiêm nhiều lần.

- Giải mẫn cảm cấp tốc hay được thực hiện trong bệnh viện do cần thiết phải làm sao nhanh chóng đạt được liều cao. Hay dùng khi có dị ứng với kháng sinh. Tất nhiên có nguy hiểm nên là chỉ định bất đắc dĩ và phải được chuẩn bị về mọi mặt chu đáo.

Theo cách làm của Berredska trước đây thì cứ 10-15 phút lại tiêm dị nguyên một lần với liều ít hơn 1/10 liều điều trị 3 lần, liền sau đó tăng liều lên 1/5 và cuối cùng hết số còn lại.

5. KẾT LUẬN

Trong vòng hơn 100 năm sự tiến bộ của miễn dịch học đã làm thay đổi cách nhìn về lĩnh vực này và đã có nhiều thành quả được áp dụng vào trong điều trị.

Về mặt tăng cường miễn dịch, ngoài các vaccin càng ngày càng được cải tiến thì triển vọng những vaccin tổng hợp, tinh khiết hơn, đặc hiệu hơn và nhất là có hiệu lực hơn sẽ thay thế những vaccin cũ và sẽ đến lúc chỉ cần một liều là đủ phòng mọi bệnh cho suốt đời. Huyết thanh trị liệu sẽ cũng đặc hiệu hơn và không còn mang tính chất kháng nguyên nữa vì dù nguồn gốc nào nó cũng sẽ được xử lý để con người có thể dung nạp được cả. Các kháng thể do tính chất đặc hiệu và đa dạng nên là những chất được lý về nguyên tắc có thể tới mọi cấu trúc và cho những tác dụng sinh học chưa thể lường hết được. Hiện nay chúng đã có một vị trí rõ ràng trong điều trị miễn dịch.

Đặc biệt trong lĩnh vực các chất kích thích miễn dịch sẽ có nhiều chất sinh học cũng như hóa học tổng hợp hay lấy từ thảo mộc, có tác dụng kích thích chọn lọc. Chúng sẽ tăng cường đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu giúp cơ thể chống đỡ lại những yếu tố gây bệnh rất chung như suy giảm miễn dịch do nhiều nguyên nhân khác nhau. Những chất điều biến miễn dịch ấy sẽ tăng cường mà khi cần thì ức chế, tùy theo cân bằng miễn dịch ở trong không gian và thời gian. Riêng trong kho những thuốc y học cổ truyền có rất nhiều chất có tác dụng được lý điều biến miễn dịch mà chủ yếu là chống viêm không đặc hiệu cần được khai thác.

Đặc biệt công nghệ gen đã mang lại cuộc cách mạng là có thể sản xuất ra mọi chất có hoạt năng miễn dịch bằng con đường tái tổ hợp. Các cytokin là trung gian thông tin bên trong hệ thống miễn dịch, giữa hệ thống này với các hệ thống khác trong cơ thể. Xác định rõ chức năng của từng thứ sẽ giúp rất nhiều cho việc điều trị miễn dịch nhất là sau khi chủ động sản xuất được chúng bằng con đường tái tổ hợp. Đó quả là cuộc cách mạng trong điều trị học. Nhưng đó là một hành động rất tế nhị vì càng ngày càng thấy tính chất cực kỳ phức tạp và tinh tế của cái mạng lưới cytokin ấy.

Trong lĩnh vực ức chế miễn dịch cũng vậy, tìm ra các chất thích hợp đã giúp người thầy thuốc ngăn hệ thống miễn dịch không có những phản ứng không có lợi cho người bệnh. Cũng như với các thuốc tăng cường miễn dịch việc hiểu cơ chế của phản ứng miễn dịch giúp tìm ra nhiều loại chất đã được dùng có hiệu quả trong ghép mô và tạng. Thành công và sự mở rộng ghép hiện nay trên thế giới chính là do những tiến bộ về miễn dịch học nói chung và về tiến bộ trong các thuốc ức chế miễn dịch nói riêng.

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

MIỄN DỊCH HỌC

Chịu trách nhiệm xuất bản
HOÀNG TRỌNG QUANG

<i>Biên tập:</i>	BS. TRẦN QUYÊN
<i>Sửa bản in:</i>	TRẦN QUYÊN
<i>Trình bày bìa:</i>	CHU HÙNG

In 1000 cuốn, khổ 19 x 27cm tại Xưởng in Nhà xuất bản Y học.

Số đăng ký kế hoạch xuất bản: 23 - 2006/CXB/50 - 271/YH

In xong và nộp lưu chiểu quý IV năm 2006.

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

Địa chỉ: 352 Đội Cấn - Ba Đình - Hà Nội

Tel: 04.7625922 - 7625934 - 7.627819 - Fax: 04.7625923

E-mail: Xuatbanyhoc@fpt.vn

Website: www.cimsi.org.vn/nhaxuatbanyhoc

¥0172211

GIÁ: 49.000Đ



<http://www.hopto.org>