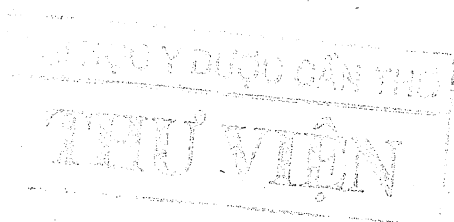


616.073

41401

BỘ Y TẾ



SINH LÝ BỆNH VÀ MIỄN DỊCH PHẦN MIỄN DỊCH HỌC

SÁCH ĐÀO TẠO BÁC SĨ ĐA KHOA

Mã số: Đ.01.Y.10

Chủ biên:

GS.TS. VĂN ĐÌNH HOA

GS. NGUYỄN NGỌC LANH

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

HÀ NỘI - 2011

CHỈ ĐẠO BIÊN SOẠN

Vụ Khoa học & Đào tạo, Bộ Y tế

CHỦ BIÊN

GS.TS. Văn Đình Hoa

GS. Nguyễn Ngọc Lanh

NHỮNG NGƯỜI BIÊN SOẠN

GS.TS. Văn Đình Hoa

GS. Nguyễn Ngọc Lanh

GS.TSKH. Phan Thị Phi Phi

PGS.TS. Phan Thị Thu Anh

PGS.TS. Trần Thị Chính

PGS.TS. Nguyễn Thị Vinh Hà

THƯ KÝ BIÊN SOẠN:

BS. Hồ Quang Huy

THAM GIA TỔ CHỨC BẢN THẢO

ThS. Phí Văn Thâm

BS. Nguyễn Ngọc Thịnh

© Bản quyền thuộc Bộ Y tế (Vụ khoa học và Đào tạo)

LỜI GIỚI THIỆU

Thực hiện một số điều của Luật Giáo dục, Bộ Giáo dục và Đào tạo và Bộ Y tế đã ban hành chương trình khung đào tạo Bác sĩ đa khoa. Bộ Y tế tổ chức biên soạn tài liệu dạy – học các môn cơ sở, chuyên môn và cơ bản chuyên ngành theo chương trình trên nhằm từng bước xây dựng bộ sách chuẩn về chuyên môn để đảm bảo chất lượng đào tạo nhân lực y tế.

Sách “*Sinh lý bệnh và Miễn dịch (Phần Miễn dịch học)*” được biên soạn dựa trên chương trình giáo dục đại học của Trường Đại học Y Hà Nội trên cơ sở chương trình khung đã được phê duyệt. Sách được các nhà giáo giàu kinh nghiệm và tâm huyết với công tác đào tạo biên soạn theo phương châm: Kiến thức cơ bản, hệ thống; nội dung chính xác, khoa học, cập nhật các tiến bộ khoa học, kỹ thuật hiện đại và thực tiễn Việt Nam.

Sách “*Sinh lý bệnh và Miễn dịch (Phần Miễn dịch học)*” đã được Hội đồng chuyên môn Thẩm định Sách và Tài liệu dạy - học chuyên ngành Bác sĩ đa khoa của Bộ Y tế thẩm định vào năm 2006. Bộ Y tế quyết định ban hành làm tài liệu dạy - học đạt chuẩn chuyên môn của ngành y tế trong giai đoạn 2006-2010. Trong quá trình sử dụng, sách phải được chỉnh lý, bổ sung và cập nhật.

Bộ Y tế xin chân thành cảm ơn các giảng viên Bộ môn Miễn dịch - Sinh lý bệnh, Trường Đại học Y Hà Nội đã dành nhiều công sức hoàn thành cuốn sách này. Cảm ơn GS.TS. Phạm Hoàng Phiệt, GS.TSKH. Phạm Mạnh Hùng đã đọc, phản biện để cuốn sách được hoàn chỉnh, kịp thời phục vụ cho công tác đào tạo nhân lực y tế.

Vì lần đầu xuất bản, chúng tôi mong nhận được ý kiến đóng góp của đồng nghiệp, các bạn sinh viên và các độc giả để lần xuất bản sau được hoàn thiện hơn.

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

LỜI NÓI ĐẦU

Sách “*Sinh lý bệnh và Miễn dịch - phần Miễn dịch học*” này phục vụ đào tạo bác sĩ đa khoa hệ 6 năm. Họ cần được trang bị những kiến thức cơ bản những *hệ thống* về Miễn dịch học, mà chưa cần quá sâu như các đối tượng sau đại học. Nhưng sau khi học mỗi bài, họ phải đạt được trình độ tư duy ở mức sau đây:

- Trình bày lại được những điều đã học (theo các mục tiêu ghi ở đầu bài).
- Vận dụng tốt kiến thức trong bài cũng như của các bài trước, dùng chúng giải thích một số hiện tượng trong phòng bệnh, bệnh lý và lâm sàng liên quan tới bài học. Với một số bài, sinh viên còn có thể tập giải quyết một vài tình huống giả định có thể gặp trong thực tế - mặc dù Miễn dịch học là môn cơ bản có nhiệm vụ chuẩn bị cho sinh viên học tốt các môn khác trong chương trình đào tạo.

Chúng tôi mong sẽ tiến tới chỗ sinh viên đọc trước bài giảng ở nhà; tới lớp họ được kiểm tra kiến thức (theo mục tiêu), được giải đáp những điều họ đọc nhưng chưa hiểu đầy đủ. Giảng viên sẽ không cần thuyết trình lại bài mà giành phần lớn thời gian giúp sinh viên vận dụng kiến thức bằng cách thảo luận một số câu hỏi do giảng viên nêu ra. Đó là cách Dạy và Học tích cực đang được áp dụng ở những nước tiên tiến.

Trong khuôn khổ quy định cho môn Miễn dịch học của khung chương trình đào tạo bác sĩ đa khoa hệ 6 năm, cuốn sách này bao gồm chủ yếu các bài thuộc miễn dịch cơ bản, một ít bài miễn dịch bệnh lý phổ biến trong cộng đồng (quá mẫn, thiếu năng miễn dịch, tự miễn, miễn dịch chống vi sinh vật). Bộ môn khuyến khích sinh viên tham khảo thêm sách giáo khoa “*Miễn dịch học*” xuất bản lần thứ II năm 2003.

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn và tiếp thu các ý kiến đóng góp của Quý vị!

Hà Nội, ngày 01 tháng 06 năm 2005

GS.TS. Văn Đình Hoa

GS. Nguyễn Ngọc Lanh

MỤC LỤC

1. Khái niệm về đáp ứng miễn dịch	<i>GS.TS. Văn Đình Hoa</i>	11
2. Các cơ quan và tế bào tham gia quá trình miễn dịch	<i>GS.TS. Văn Đình Hoa</i>	20
3. Phân tử MHC và sự trình diện kháng nguyên	<i>GS.TSKH. Phan Thị Phi Phi</i>	33
4. Tế bào lympho T và đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào	<i>PGS.TS. Phan Thị Thu Anh</i>	46
5. Tế bào lympho B và đáp ứng miễn dịch dịch thể	<i>PGS.TS. Trần Thị Chính</i>	57
6. Bỏ thể	<i>GS.TS. Văn Đình Hoa</i>	69
7. Kết hợp kháng nguyên - kháng thể	<i>PGS.TS. Trần Thị Chính</i>	80
8. Kiểm soát và điều hòa đáp ứng miễn dịch	<i>GS. Nguyễn Ngọc Lanh</i>	93
9. Quá mẫn	<i>GS. Nguyễn Ngọc Lanh</i>	104
10. Thiếu năng miễn dịch	<i>PGS.TS. Phan Thị Thu Anh</i>	119
11. Bệnh lý tự miễn	<i>PGS.TS. Nguyễn Thị Vinh Hà</i>	132
	<i>GS.TS. Văn Đình Hoa</i>	
12. Miễn dịch chống nhiễm vi sinh vật	<i>PGS.TS. Trần Thị Chính</i>	146

CHỮ VIẾT TẮT

ADCC:	Antibody dependent cell mediated cytotoxicity
ADA:	Adenosine diaminase
AIDS:	Acquired immuno deficiency syndrom
APC:	Antigen presenting cell
BALT:	Bronchus associated lymphoid tissues
BCTT:	Bạch cầu hạt trung tính
BCAK:	Bạch cầu hạt ái kiềm
BCAT:	Bạch cầu hạt ái toan
BCR:	B cell receptor
BCGF:	B cell growth factor
BCDF:	B cell differentiation factor
BK:	Bacillus Kock
C:	Complement
CD:	Cluster of differentiation
CMI:	Cell mediated immunity
CRP:	C-reactive protein
DAF:	Decay accelerating factor
ĐTB :	Đại thực bào
EBV:	Epstein barr virus
ECF:	Eosinophile chemotaxis factor
ELISA:	Enzyme linked immunosorbent assay
Fab:	Antigen binding fragment
Fc :	Crystalisable fragment
GALT:	Gut associated lymphoid tissues
HIV:	Human immunodeficiency virus
HLA:	Human leucocyte antigen
ICAM:	Intercellular adhesion molecule
IL:	Interleukin
IFN:	Interferon

Ig :	Immunoglobulin
Ir:	Immune reaction
K:	Killer cell
KN:	Kháng nguyên
KT:	Kháng thể
KST:	Kí sinh trùng
LAK:	Lymphokin activated killer cell
LFA:	Lymphocyte function antigen
LGL:	Large granular lymphocyte
LPS:	Lipopolysaccharid
MAC:	Membrane attack complex
MAF:	Macrophage activation factor
MCP:	Membrane cofactor protein
MD:	Miễn dịch
MDTB:	Miễn dịch qua trung gian tế bào
MDDT:	Miễn dịch dịch thể
MHC:	Major histocompatibility complex
mHC:	Minor histocompatibility complex
MIF:	Migration inhibition factor
NADPH:	Nicotinamid adenin dinucleotid phosphat
NK:	Natural killer cell
PAF:	Platelet activating factor
PHMD:	Phức hợp miễn dịch
PNP:	Purine nucleoside phosphorylase
SCID:	Severe combined immuno deficiencies
sIg:	Surface immunoglobulin
SRS-A:	Slow reacting substance A
TCR:	T cell receptor
Th:	T helper
Tc:	T cytotoxic
TNF:	Tumor necrosis factor
Ts:	T suppressor

Bài 1

KHÁI NIỆM VỀ ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH

MỤC TIÊU

1. Trình bày vai trò đáp ứng miễn dịch tự nhiên trong hệ thống đề kháng của cơ thể.
2. Trình bày khái quát đáp ứng miễn dịch thu được.
3. Trình bày cơ chế viêm không đặc hiệu, viêm đặc hiệu

1. ĐẠI CƯƠNG

Từ thời văn minh cổ đại, con người đã có khái niệm về miễn dịch, nhưng phải đến cuối thế kỷ XIX khi Jenner dùng đậu bò chủng cho người tạo được trạng thái miễn dịch chống bệnh đậu mùa, Pasteur, Roux và Jersin chế tạo thành công một số vaccin từ vi khuẩn, virus, độc tố vi khuẩn... để phòng bệnh thì miễn dịch mới có cơ sở khoa học. Miễn dịch học phát triển mạnh ở những thập niên cuối của thế kỷ XX và đã có những đóng góp to lớn cho các ngành sinh học động thực vật và y học trong việc phát hiện, phòng và chữa bệnh.

Miễn dịch (immunity) là khả năng của cơ thể nhận biết, đáp ứng và loại bỏ các yếu tố lạ gây hại. Do vậy, miễn dịch là phương thức đề kháng tự vệ hết sức quan trọng của cơ thể.

Khi bị yếu tố gây bệnh (miễn dịch học gọi là kháng nguyên) xâm nhập, trước tiên cơ thể vận hành ngay một số tế bào và phân tử sẵn có để kịp thời ngăn chặn, xử lý, sau đó tạo ra các tế bào và phân tử đặc hiệu tương ứng với từng loại kháng nguyên khác nhau để loại trừ chúng. Đáp ứng miễn dịch ở người được chia thành hai loại: Đáp ứng miễn dịch tự nhiên (còn gọi là miễn dịch không đặc hiệu) và miễn dịch thu được (còn gọi là miễn dịch đặc hiệu).

2. ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH TỰ NHIÊN

Miễn dịch tự nhiên hay là miễn dịch bẩm sinh (natural immunity or innate immunity), còn gọi là miễn dịch không đặc hiệu (non specific immunity), được hình thành trong quá trình tiến hoá của động vật để chống lại sự xâm nhập gây nhiễm của các vi sinh gây bệnh.

2.1. Đặc điểm của miễn dịch tự nhiên

- Là miễn dịch sẵn có của cơ thể từ khi mới sinh ra, được hình thành sớm trong quá trình tiến hóa của động vật với vai trò chống lại sự xâm nhập của các vi sinh vật gây bệnh, là khả năng nhận biết và phân biệt cái gì là của mình (self), cái gì không phải của mình (non self). Miễn dịch tự nhiên không để lại trí nhớ, khá ổn định, ít bị sai sót.
- Có tính chất di truyền, khác nhau giữa các loài và các cá thể trong cùng một loài.
- Các yếu tố thuộc miễn dịch tự nhiên là phương tiện chung dùng để chống lại sự xâm nhiễm của các vi sinh gây bệnh không phân biệt đó là vi khuẩn hay ký sinh trùng hoặc virus.

2.2. Các mô, tế bào, phân tử tham gia vào đáp ứng miễn dịch tự nhiên

2.2.1. Da và niêm mạc

Da và niêm mạc là hàng rào đầu tiên có tác dụng ngăn cản sự xâm nhập của các vi sinh gây hại.

Da có nhiều lớp tế bào, đặc biệt là tế bào sừng hoá (keratocyte) ở ngoài cùng luôn đổi mới, khi bong ra kéo theo vi sinh bám trên đó. Do chứa nhiều acid béo và acid lactic nên pH của da nghiêng về toan làm cho vi khuẩn không tồn tại được lâu.

Niêm mạc tuy chỉ có một lớp tế bào nhưng được bao phủ bởi một lớp chất nhầy (niêm dịch) che chở bảo vệ, không cho các yếu tố gây bệnh bám vào gây tổn thương và tiến vào sâu. Niêm mạc có diện tích gấp khoảng 200 lần so với diện tích da, nơi tiếp xúc nhiều các chất lạ theo đường tiêu hoá và hô hấp, nên đã hình thành một tổ chức đề kháng phong phú và hiệu quả. Dịch tiết của hệ thống niêm mạc (mắt, hô hấp, tiêu hoá, tiết niệu) có tác dụng vừa làm loãng vừa rửa sạch. Dịch tiết của niêm mạc còn chứa nhiều lysozym (bản chất là muramidase) có tác dụng tiêu vỡ của một số vi khuẩn. Một protein khác của niêm dịch có tác dụng làm tăng tính thấm của vi khuẩn: BPI (Bacterial Permeability Increasing Protein) có thể liên kết với lipopolysacharid vách vi khuẩn để rồi chọc thủng vi khuẩn. Niêm mạc đường hô hấp còn có các vi nhung mao có tác dụng ngăn cản bụi, vi khuẩn; phản xạ ho, hắt hơi có tác dụng tống các chất lạ ra ngoài.

2.2.2. Các tế bào

Các tế bào tham gia đáp ứng miễn dịch tự nhiên gồm: Tế bào thực bào (đại thực bào, tiểu thực bào), tế bào diệt tự nhiên, một số tế bào tham gia trong phản ứng viêm như bạch cầu ái toan, bạch cầu ái kiềm, tế bào mast...

2.2.2.1. Thực bào

Thực bào là các tế bào có khả năng nuốt, tiêu các vi sinh vật. Thực bào bao gồm hai loại: *Tiểu thực bào* (microphage) là các bạch cầu hạt trung tính và *đại thực bào* (macrophage) bao gồm bạch cầu đơn nhân to ở máu (monocyte) và tế bào của hệ thống võng ở một số mô.

- *Tiểu thực bào*: Bạch cầu hạt trung tính (BCTT) làm nhiệm vụ tiểu thực bào (ăn các đối tượng có cỡ nhỏ bé), là loại bạch cầu đông đảo nhất ở máu ngoại vi (chiếm khoảng 60% tổng số bạch cầu máu ngoại vi). Trên bề mặt BCTT có các thụ thể (receptor) đối với các chất hoá hướng động giúp chúng di chuyển, thụ thể với Fc của IgG, IgA, thụ thể với C₃b của bổ thể, thụ thể với các yếu tố sinh trưởng. Trong viêm, khi có yếu tố hoại tử u (TNF: Tumor necrosis factor), interleukin-6 (IL-6) của đại thực bào tiết ra, BCTT còn tiết ra một số phân tử kết dính bề mặt giúp chúng bám vào thành mạch và chui ra ngoài tới ổ viêm.
- *Đại thực bào*: Đại thực bào (ĐTB) là tế bào có khả năng nuốt và xử lý các vật lạ kích thước lớn. Nếu đối tượng ở dạng tiểu thể, hạt, tế bào, mảnh mô thì được gọi là "ăn" (phagocytosis), nếu ở dạng phân tử thì gọi là ẩm bào (pinocytosis). Tùy theo nơi cư trú hoạt động mà đại thực bào có những tên khác nhau: Monocyte (máu), kupffer (gan), langerhans (da), đại thực bào phế nang (phổi), đại thực bào phúc mạc (ổ bụng), glia ở não... Đối với một số chất, sau khi nuốt và xử lý thì đại thực bào sẽ trình diện các peptid kháng nguyên để hoạt hóa các tế bào lympho, do vậy chúng còn có tên: Tế bào trình diện kháng nguyên (APC: Antigen presenting cell).

Trên bề mặt ĐTB có nhiều thụ thể: Thụ thể hoá hướng động, thụ thể bám dính giúp chúng thâm nhập vào mọi nơi; thụ thể có bản chất lectin kết dính được với gốc đường (mannose, fucose) có trên màng vi khuẩn; thụ thể với C₃ của bổ thể, với Fc của globulin miễn dịch (Ig) nên khả năng thực bào tăng lên khi kháng nguyên kết hợp với kháng thể. Trên bề mặt ĐTB có phân tử MHC lớp I và lớp II có vai trò quan trọng trình diện kháng nguyên cho các tế bào lympho, mở màn cho miễn dịch thu được (miễn dịch đặc hiệu).

- *Quá trình thực bào*: Được chia ra 3 giai đoạn chính:
 - + Giai đoạn tiếp cận, gắn với đối tượng: Các vi sinh vật và sản phẩm của chúng có tính hấp dẫn đối với các thụ thể hoá hướng động trên bề mặt thực bào, dẫn đến hoạt hoá kinase, hình thành giả túc giúp chúng vận động di chuyển đến đối tượng. Thụ thể kết dính giúp thực bào áp sát và gắn với đối tượng, tín hiệu được chuyển vào trong và thực bào được hoạt hoá.
 - + Giai đoạn nuốt: Màng tế bào và nguyên sinh chất hình thành gọng kìm ôm kín đối tượng, chuyển đối tượng vào bên trong tạo thành hốc thực bào (phagosome).

- + Giai đoạn tiêu: Lysosom tiến đến phagosome, cả 2 tiểu thể này hoà màng tạo nên một tiểu thể chung: Phagolysosom. Vi sinh trong phagolysosom bị tiêu diệt theo 2 cơ chế:

Cơ chế phụ thuộc oxy. Oxy trong tế bào được chuyển thành anion superoxyd (O_2^-), H_2O_2 nhờ NADPH oxydase. H_2O_2 chuyển thành acid hypochloro (HOCl) nhờ myeloperoxydase có tác dụng tiêu diệt vi khuẩn, virus. Enzym tổng hợp oxyd nitơ (NO synthetase) tạo ra oxyd nitric cũng có tác dụng diệt khuẩn.

Cơ chế không phụ thuộc oxy. Các enzym tiêu protein (cathepsin); lysozym... và các enzym thuỷ phân khác tiêu huỷ các đối tượng.

2.2.2.2. Bạch cầu hạt ái kiềm (BCAK), tế bào mast, bạch cầu hạt ái toan (BCAT)

BCAK, tế bào mast, BCAT tham gia phản ứng viêm, có vai trò trong cơ chế đề kháng tự nhiên của cơ thể.

- Bạch cầu hạt ái kiềm và tế bào mast.

BCAK có mặt chủ yếu trong máu, tế bào mast có mặt chủ yếu trong các mô. Trong nguyên sinh chất của BCAK và tế bào mast có các hạt chứa các chất có hoạt tính sinh học: histamin, heparin, arylsulfat, glucuronidase. Trên bề mặt của 2 loại tế bào này có thụ thể với Fc của IgE, do đó hầu hết IgE của cơ thể đều gắn trên bề mặt của chúng. Khi có kháng nguyên đặc hiệu kết hợp với kháng thể (IgE), tế bào bị mất hạt và giải phóng ra các hoá chất trung gian nói trên gây ra các hiện tượng dẫn mạch, tăng tính thấm, tăng tiết dịch, co thắt cơ trơn trong viêm, dị ứng. BCAK còn tiết ra chất hoạt hoá tiểu cầu (PAF: platelet activating factor) làm tiểu cầu mất hạt giải phóng serotonin. Khi hoạt hoá, tế bào mast tiết nhiều prostaglandin, leucotrien... (sản phẩm của phospholipid màng) là những chất vận mạch trong viêm.

- Bạch cầu hạt ái toan.

Trong nguyên sinh chất của BCAT có các hạt chứa protein kiềm (MBP: Major basic protein), protein mang điện âm (MCP: Major cationic protein) có tác dụng gây độc tế bào, đặc biệt đối với ấu trùng ký sinh trùng.

2.2.2.3. Tế bào diệt tự nhiên (NK: Natural killer cell)

Tế bào diệt tự nhiên là những tế bào dạng lympho to, không có các thụ thể của tế bào lympho T hoặc B nhưng có hạt chứa perforin và granzym, nên gọi là LGL (Large granular lymphocyte). Với thụ thể KAR (Killer activated receptor) NK sản xuất perforin gây tan tế bào, nhờ vậy mà NK có khả năng tiêu diệt các tế bào nhiễm virus, tế bào ung thư khi các tế bào này không hoặc ít biểu lộ MHC lớp I. Chức năng diệt của NK bị ức chế khi gặp các tế bào biểu lộ MHC lớp I trên bề mặt vì bản thân NK có thụ thể KIR (killer cell inhibitory receptor). NK còn có thụ thể với phần Fc của IgG nên còn tham gia vào phức hợp gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể: (ADCC: Antibody dependent cell

mediated cytotoxicity). Khi được IL-2 hoạt hóa thì NK biến thành tế bào LAK (Lymphokine activated killer cell) có khả năng tiêu diệt một số tế bào u.

2.2.3. Các phân tử

Có nhiều chất, nhiều phân tử trong các mô, các dịch của cơ thể tham gia vào quá trình đáp ứng miễn dịch tự nhiên. Hệ thống bổ thể, protein phản ứng C, interferon đóng vai trò quan trọng hơn cả.

– Hệ thống bổ thể

Hệ thống bổ thể (Complement) là một hệ thống protein enzym hoạt động theo hệ thống dây chuyền. Khi gặp các yếu tố gây hoạt hóa như: lipopolysaccharid, hydratcarbon, phức hợp kháng nguyên-kháng thể, hệ thống bổ thể được hoạt hóa và tạo ra phức hợp tấn công màng (MAC: Membrane attack complex) có tác dụng chọc thủng các màng tế bào mang kháng nguyên. Trong quá trình hoạt hóa, một số thành phần bổ thể được tách ra thành một số mảnh (C_3a , C_5a ...) có tác dụng sinh học: Hóa hướng động bạch cầu, gây dẫn mạch, tăng tính thấm thành mạch... C_3b còn dính vào vi khuẩn, giúp các thực bào dễ tiếp cận và tiêu diệt vi khuẩn.

– Protein phản ứng C (CRP: C-Reactive protein)

CRP tăng cao trong viêm, là một trong những protein pha cấp. CRP liên kết với phosphoryl cholin trong carbohydrat của phế cầu, làm phế cầu không phân triển được.

– Interferon (IFN)

Là một cytokin của các tế bào sau khi hoạt hóa tiết ra có hoạt tính không đặc hiệu chống các virus gây nhiễm các tế bào cùng loài. Một số tế bào, sau khi bị nhiễm virus cũng có khả năng tiết ra IFN ngăn virus xâm nhập vào các tế bào lành khác (kể cả virus cũ và virus mới xâm nhập). IFN còn hoạt hóa protein khác của tế bào có tác dụng hạn chế sự sao chép của virus ở khâu mARN.

Khả năng đáp ứng miễn dịch tự nhiên còn phụ thuộc vào đặc điểm về hình thái và chức năng các cơ quan của từng cá thể (cơ địa) như: Tình trạng sức khỏe, tình trạng thần kinh, hoạt động của nội tiết, di truyền.... Vì thế khả năng đề kháng này khác nhau giữa các loài và các cá thể trong cùng loài.

2.3. Viêm không đặc hiệu

Hoạt động của hệ thống đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu được biểu hiện trong hiện tượng thường gặp, đó là viêm không đặc hiệu. Cơ chế của các biểu hiện: *Sưng, nóng, đỏ, đau* trong loại viêm này là do bản thân các yếu tố gây viêm (do kháng nguyên) gây ra, chưa có kháng thể đặc hiệu tham gia, Yếu tố gây viêm cùng các sản phẩm của chúng và các sản phẩm do huỷ hoại tế bào, do hoạt hoá các tế bào viêm tiết ra (enzym thuỷ phân; amin hoạt mạch: histamin, serotonin; cytokin: TNF, IL-1, IL-6; sản phẩm của phospholipid màng: prostaglandin, leucotrien, thromboxan; protein pha cấp...) làm xuất

hiện một loạt các phản ứng tại chỗ và toàn thân. Phản ứng tế bào là trung tâm của viêm. Dẫn mạch, thành mạch tăng tính thấm, bạch cầu tập trung về ổ viêm, hình thành dịch rỉ viêm... đều nhằm mục đích hạn chế ổ viêm, tiêu diệt đối tượng gây viêm.

3. ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH THU ĐƯỢC

3.1. Đặc điểm của miễn dịch thu được

- Miễn dịch thu được (acquired immunity) hay là miễn dịch đặc hiệu (specific immunity) là trạng thái miễn dịch xuất hiện do kháng thể đặc hiệu tương ứng với từng kháng nguyên được tạo ra sau khi cơ thể tiếp xúc với kháng nguyên. Có hai cách tiếp xúc kháng nguyên:
 - + *Tiếp xúc một cách ngẫu nhiên* trong cuộc sống: Có nhiều người có phản ứng mantoux dương tính (có kháng thể chống vi khuẩn lao) nhưng chưa bao giờ bị lao cũng chưa từng tiêm phòng BCG, thực ra trước đó họ đã tiếp xúc với vi khuẩn lao nhưng không biết,
 - + *Tiếp xúc chủ động*: Tiêm các vaccin phòng bệnh.
- Sản phẩm chủ yếu của miễn dịch thu được là các kháng thể đặc hiệu (kháng thể dịch thể, kháng thể tế bào) và các chất có hoạt tính sinh học (cytokin).
- Miễn dịch thu được giữ vai trò rất quan trọng bởi 2 đặc điểm cơ bản của chúng: Khả năng nhận dạng được hầu hết các kháng nguyên và để lại trí nhớ miễn dịch.

3.2. Hai phương thức của miễn dịch thu được

Miễn dịch thu được bao gồm:

- Miễn dịch thể dịch (humoral immunity) do các tế bào lympho B đảm nhiệm với các globulin miễn dịch lưu hành trong các dịch: IgG, IgM, IgA, IgE, IgD.
- Miễn dịch qua trung gian tế bào (CMI: Cell mediated immunity) do các tế bào lympho T đảm nhiệm với các dưới nhóm của chúng: T_{DTH} , T_C , T_S , T_h và các cytokin do chúng tiết ra.

Chi tiết của miễn dịch thu được: Xem bài miễn dịch dịch thể và bài miễn dịch qua trung gian tế bào. Bài này chỉ trình bày khái quát các giai đoạn của miễn dịch thu được.

3.3. Các giai đoạn của miễn dịch thu được

Nhìn chung, miễn dịch thể dịch và miễn dịch qua trung gian tế bào đều trải qua 3 giai đoạn.

3.3.1. Nhận diện kháng nguyên

Trừ một số kháng nguyên không phụ thuộc tuyến ức (polysacharid, protein có cấu trúc lặp đi lặp lại nhiều lần) thì tế bào lympho B có khả năng nhận diện trực tiếp nhờ thụ thể BCR của chúng, còn hầu hết các kháng nguyên phải được các tế bào trình diện kháng nguyên xử lý thành các đoạn peptid nhỏ cùng với phân tử hoà hợp mô chủ yếu (MHC: major histocompatibility complex) trình cho thì tế bào lympho T mới nhận diện được nhờ thụ thể TCR (T cell receptor). Những kháng nguyên nằm ngoài tế bào được đại thực bào (có MHC lớp II) xử lý và trình cho tế bào lympho T hỗ trợ (Th: T helper). Những kháng nguyên nội bào (kháng nguyên ung thư, virus) trong các tế bào có nhân (có MHC lớp I) trình cho tế bào lympho T gây độc (Tc: T cytotoxic).

3.3.2. Hoạt hoá

Sự tiếp xúc giữa phức hợp MHC-peptid (kháng nguyên) với thụ thể của tế bào lympho T (TCR) cùng với các phân tử khác trên bề mặt (phân tử kết dính) tạo ra các tín hiệu truyền vào trong tế bào làm cho tế bào hoạt hoá. Hoạt hoá, thực chất là một chuỗi phản ứng bên trong tế bào nhằm củng cố và tăng cường khả năng nhận diện kháng nguyên. Những tế bào được hoạt hoá này tiết ra các cytokin có tác dụng hoạt hoá nhiều tế bào khác, kích thích tăng sinh. Phần lớn các tế bào hoạt hoá này sẽ biệt hoá thành các tế bào sản xuất kháng thể đặc hiệu với kháng nguyên được nhận diện (kháng thể dịch thể: globulin miễn dịch, kháng thể tế bào: kháng thể bám trên bề mặt tế bào lympho T). Một số tế bào hoạt hoá trở thành tế bào nhớ (memory cell). Nếu kháng nguyên xâm nhập trở lại, các tế bào nhớ này nhanh chóng phát triển và sản xuất ra một lượng kháng thể đặc hiệu nhiều hơn và kéo dài hơn so với đáp ứng lần đầu.

3.3.3. Hiệu ứng

Sau khi được miễn cảm, các tế bào lympho sản xuất ra các kháng thể đặc hiệu, kháng thể này sẽ kết hợp với kháng nguyên tương ứng để loại trừ kháng nguyên ấy.

Trong miễn dịch qua trung gian tế bào, sự kết hợp kháng nguyên-kháng thể có thể xảy ra như sau:

Nếu kháng nguyên gắn trên tế bào (tế bào đích mang kháng nguyên) sẽ kết hợp trực tiếp với kháng thể tương ứng trên bề mặt tế bào lympho T gây độc (Tc). Sự tiếp xúc này dẫn đến việc Tc sản xuất chất perforin tiêu diệt tế bào mang kháng nguyên.

Nếu là kháng nguyên hoà tan thì kháng nguyên sẽ kết hợp với kháng thể tương ứng trên bề mặt tế bào lympho T hỗ trợ (Th). Phản ứng kết hợp KN-KT này làm KN mất hiệu lực, Th tiết ra IL-2 có tác dụng hoạt hoá nhiều tế bào miễn dịch khác như: Tế bào lympho gây quá mẫn chậm (T_{DTH}), hỗ trợ tế bào lympho B sản xuất kháng thể, hoạt hoá đại thực bào...

Trong miễn dịch thể dịch, sự kết hợp kháng nguyên-kháng thể tạo thành các phức hợp miễn dịch. Các phức hợp này sẽ bị các thực bào ăn và xử lý. Khả năng thực bào tăng lên khi phức hợp miễn dịch được gắn thêm bổ thể. Một số phức hợp có thể lắng đọng tại chỗ (khi thừa kháng thể): Hiện tượng Arthus, hoặc ở dạng hoà tan (khi thừa kháng nguyên) gây lắng đọng ở thành mạch, khớp, màng đáy cầu thận... dẫn đến viêm rải rác.

3.4. Phân loại miễn dịch thu được

- Miễn dịch chủ động: Cơ thể chủ động sản xuất ra kháng thể đặc hiệu sau khi được miễn cảm với kháng nguyên.
 - + Miễn dịch chủ động tự nhiên: Do tiếp xúc với kháng nguyên một cách ngẫu nhiên trong cuộc sống.
 - + Miễn dịch chủ động có chủ ý: Chủ động miễn cảm cho cơ thể một loại kháng nguyên nào đó để cơ thể tự sản xuất ra kháng thể: tiêm chủng vaccin.
- Miễn dịch thụ động: Đưa kháng thể từ ngoài vào.
 - + Miễn dịch thụ động tự nhiên: Kháng thể từ mẹ chuyển sang cho con qua nhau thai, qua sữa.
 - + Miễn dịch thụ động có chủ ý: Huyết thanh điều trị, tiêm kháng huyết thanh hoặc kháng thể đặc hiệu tương ứng cho người bệnh: huyết thanh chống bạch hầu, chống uốn ván, γ globulin....

3.5. Viêm đặc hiệu

Là viêm do kết hợp giữa kháng nguyên và kháng thể gây ra. Biểu hiện của viêm đặc hiệu cũng bao gồm: *Sưng, nóng, đỏ, đau* như viêm không đặc hiệu. Đặc trưng của viêm đặc hiệu là thâm nhiễm tế bào đơn nhân.

Cơ chế chính của viêm đặc hiệu: KN kết hợp KT làm hoạt hoá hệ thống bổ thể tạo ra phức hợp tấn công màng (MAC: Membrane Attack Complex) gây ly giải tế bào, dẫn đến tổn thương tổ chức thứ phát. Trong quá trình hoạt hoá, một số mảnh bổ thể được phóng thích ra (C_{3a} , C_{5a}) có tác dụng hấp dẫn bạch cầu, gây dẫn mạch, tăng tính thấm thành mạch... Bổ thể hoạt hoá kéo theo hoạt hoá hệ thống đông máu (yếu tố XII) gây đông máu trong lòng mạch, hoạt hoá hệ thống kinin huyết tương làm thành mạch càng dẫn và tăng tính thấm.

Khi đáp ứng miễn dịch thể dịch là chủ yếu thì phản ứng viêm thường xảy ra nhanh (hiện tượng Arthus). Khi đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào là chủ yếu thì phản ứng viêm xảy ra chậm, ổ viêm rắn cứng (phản ứng mantoux).

Chia ra 2 loại miễn dịch thể dịch và miễn dịch tế bào là chỉ tương đối. Thực tế, ít có loại kháng nguyên chỉ gây ra đơn thuần một loại đáp ứng. Trong nhiều trường hợp, cả hai đáp ứng đều xảy ra, tuy nhiên ở trường hợp này có thể đáp ứng thể dịch trội hơn, trường hợp kia đáp ứng tế bào trội hơn..

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày các đặc điểm của miễn dịch tự nhiên (không đặc hiệu)?
2. Hãy phân tích vai trò của da và niêm mạc trong hệ thống đề kháng của cơ thể?
3. Trình bày những chất (phân tử) tham gia hệ thống miễn dịch tự nhiên?
4. Nêu các loại tế bào tham gia vào đáp ứng miễn dịch tự nhiên?
5. Trình bày các giai đoạn thực bào?
6. Tại sao xếp interferon và hệ thống bổ thể vào miễn dịch tự nhiên?
7. Viêm không đặc hiệu là cơ chế bảo vệ của cơ thể, tại sao?
8. Trình bày đặc điểm của miễn dịch thu được (miễn dịch đặc hiệu)?
9. Phân loại miễn dịch thu được (đặc hiệu)?
10. Trình bày các bước chủ yếu trong quá trình đáp ứng miễn dịch thu được?
11. Nêu một vài hiện tượng viêm đặc hiệu trong lâm sàng, cơ chế của viêm đặc hiệu?
12. Phân tích vai trò của miễn dịch thu được (đặc hiệu) chủ động và miễn dịch thu được thụ động?

Bài 2

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

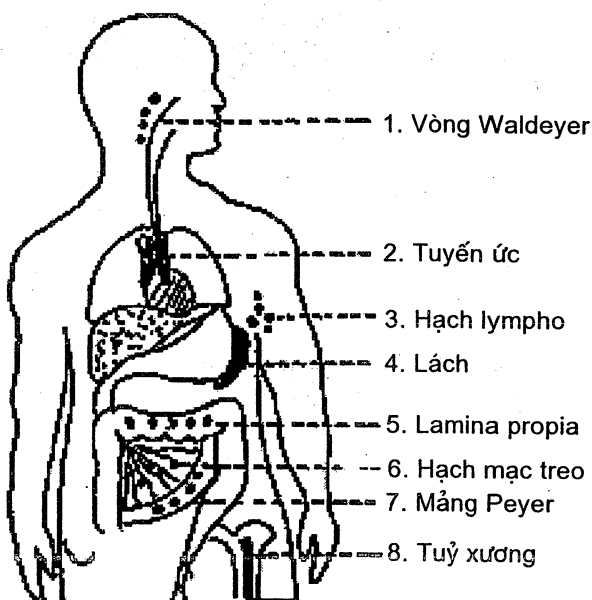
MỤC TIÊU

1. *Nêu được các cơ quan miễn dịch trung ương và ngoại vi, sự khác nhau về chức năng của chúng.*
2. *Mô tả cấu trúc và chức năng của tuyến ức, hạch lympho.*
3. *Trình bày khái quát các tế bào tham gia đáp ứng miễn dịch (thực bào, tế bào lympho, các tế bào máu khác).*

Hệ thống miễn dịch bảo vệ sự sinh tồn của cơ thể trước những xâm nhiễm của vô số vi sinh vật gây bệnh. Tuy nhiên, việc phát hiện đầy đủ cơ quan và tế bào của hệ thống này mới chỉ hoàn thành cách đây không lâu. Các cơ quan miễn dịch nằm rải rác nhiều nơi trong cơ thể (Hình 2.1). Các tế bào tham gia đáp ứng miễn dịch có mặt khắp nơi trong tất cả các mô các cơ quan của cơ thể, kể cả các cơ quan nằm rất xa cơ quan gốc sinh ra chúng.

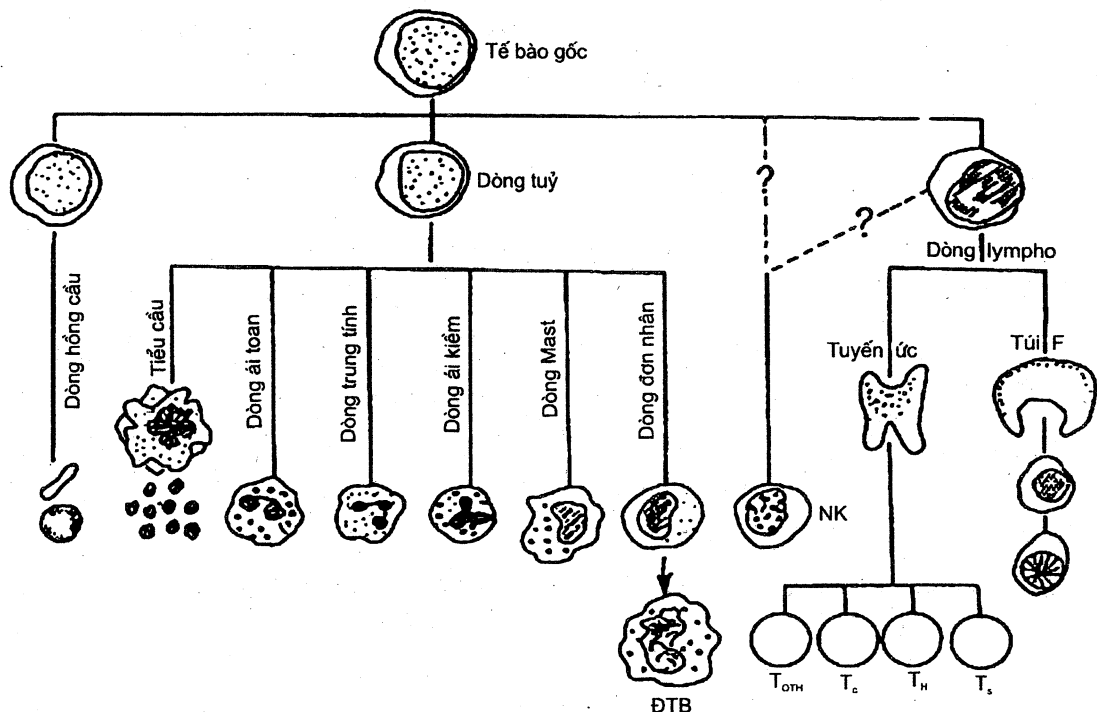
* Tế bào miễn dịch

Các tế bào thuộc các quần thể lympho và đại thực bào có vai trò chủ yếu, bạch cầu hạt (trung tính, ái toan, ái kiềm), tế bào mast (mastocyte), tiểu cầu... cũng có những chức năng nhất định trong quá trình đáp ứng miễn dịch. Đại thực bào có vị trí đặc biệt: Nó là cầu nối giữa miễn dịch không đặc hiệu với miễn dịch đặc hiệu. Các bài sau sẽ dần dần đề cập đầy đủ hơn.



Hình 2.1: Các cơ quan và mô lympho chủ yếu

Dù nhiều loại và phức tạp, nhưng tất cả các tế bào kể trên thoạt đầu đều được sinh ra từ một loại *tế bào gốc đa năng* của tủy xương, rồi sự biệt hoá và phân nhánh của tế bào này lại tạo ra nhiều loại *tế bào đa năng định hướng* là tế bào gốc của từng dòng tế bào miễn dịch riêng. Trong quá trình biệt hoá, nhiều phân tử protein mới đã xuất hiện trên bề mặt tế bào, một số phân tử protein cũ biến mất. Căn cứ vào đó, người ta xác định được tế bào thuộc dòng nào và mức độ biệt hoá của nó đã tới giai đoạn nào. Các phân tử protein nói trên được xem là các “dấu ấn bề mặt”, hay CD (cluster differentiation: cụm biệt hoá) trên các quần thể tế bào có chức năng khác nhau. Hình 2.2 cho thấy một tế bào gốc đa năng đã phát triển và biệt hoá thành (ít nhất) ba dòng tế bào định hướng: dòng hồng cầu, dòng tủy và dòng lympho; trong đó dòng tủy lại chia thành nhiều dòng nhánh. Các bạch cầu dòng tủy thuộc hệ miễn dịch *không đặc hiệu*; còn tế bào dòng lympho chủ yếu phụ trách *miễn dịch đặc hiệu* (trừ NK).



Hình 2.2: Sơ đồ sinh sản và biệt hoá của các dòng tế bào miễn dịch (và hồng cầu).

Mỗi dòng tiếp tục sinh sôi và ngày càng biệt hoá, qua nhiều bước, cho tới khi tế bào có thể thực hiện được chức năng quy định. Quá trình phân chia biệt hoá được chia thành hai giai đoạn: Giai đoạn *chưa tiếp xúc* với kháng nguyên (thực hiện ở các cơ quan miễn dịch trung ương) và giai đoạn *đã tiếp xúc* với kháng nguyên (sự biệt hoá thực hiện ở cơ quan miễn dịch ngoại vi). Tủy xương có vai trò đặc biệt: là nơi sinh sản, nơi để nhiều dòng tế bào biệt hoá đến tận cuối (kiếm cả cơ quan MD trung ương và ngoại vi).

Dòng/loại tế bào	Nơi biệt hoá	
	Cơ quan MD trung ương	Cơ quan MD ngoại vi
Hồng cầu, tiểu cầu; Bạch cầu dòng tuỷ, NK	Tuỷ xương	Tuỷ xương
Lympho-bào T	Tuyến ức (ở loài có vú và chim)	Hạch lympho, lách, mô lympho ở ruột, phổi, hạch amidan...
Lympho-bào B	Tuỷ xương (ở loài có vú) Túi Fabricius (ở loài chim)	

* Cơ quan miễn dịch

Các cơ quan chịu trách nhiệm miễn dịch đều thuộc mô lympho và chia thành: Các cơ quan trung ương và ngoại vi.

Các cơ quan lympho *trung ương* là nơi sinh sản và biệt hoá tế bào lympho đến trưởng thành, đủ tư cách xử lý kháng nguyên, sau đó các tế bào lympho chuyển tới cơ quan *ngoại vi*, trú ngụ lâu dài và biệt hoá dưới tác dụng của kháng nguyên.

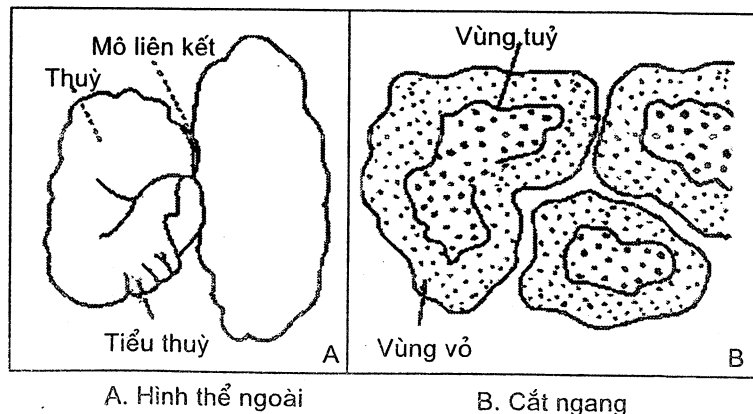
1. CƠ QUAN LYMPHO TRUNG ƯƠNG

1.1. Tuỷ xương

Tuỷ xương là cơ quan trung ương của mọi tế bào máu, gồm cả dòng lympho. Đó là một mô có cấu trúc lưới (võng), bao gồm tuỷ *tạo cốt*, tuỷ *tạo máu*, tuỷ *mỡ* (nuôi), tuỷ *xơ* (cái khung). Tuỷ tạo máu là mô liên kết đặc biệt nằm ở đầu xương dài và trong các xương dẹt. Lưới mô võng của tuỷ tạo máu chứa các tế bào gốc đa năng và các thế hệ sau nó, nói chung rất nhạy cảm với tia xạ và các thuốc chống phân bào.

1.2. Tuyến ức (thymus)

Tuyến ức nằm sau xương ức, gồm 2 thùy lớn. Mỗi thùy lại chia thành nhiều tiểu thùy (đường kính 0,5 - 2mm), gồm vùng *vỏ* và vùng *tuỷ* (hình 2.3, 2.4). 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. Các tế bào lympho nhỏ và nhỏ



Hình 2.3: Tuyến ức

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 đi vào vùng tuỷ. Vùng tuỷ là nơi trưởng thành của các thymo bào chưa chín thành các tế bào lympho T chín và rời tuyến đi vào máu. Tuyến ức đảm nhiệm được chức năng huấn luyện, phân chia, biệt hoá các tế bào lympho T là nhờ các tế bào biểu mô của tuyến đã sản xuất ra một số yếu tố hoà tan (thymulin, thymosin α_1 , thymosin β_4 , thymopoietin ...).

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

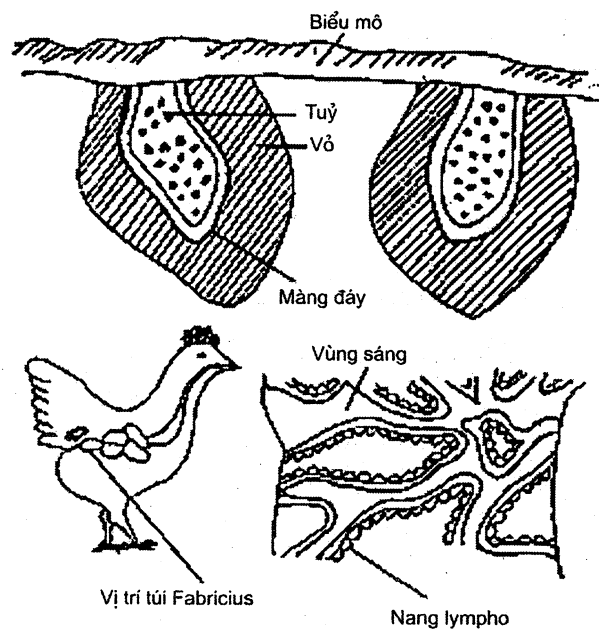
Tuyến ức xuất hiện sớm trong thời kỳ phôi thai. Tuyến ức ở trẻ mới sinh có trọng lượng 10-15g, phát triển tối đa ở tuổi dậy thì 30-50g sau đó thoái triển dần và chỉ còn 15g ở người già.

Tế bào lympho trong tuyến ức (trước đây gọi là “ức bào”- thymocyte) là từ tuỷ xương di cư tới. Tuyến ức đã tạo ra một vi môi trường thuận lợi để các tế bào lympho này biệt hoá thành dòng tế bào lympho T, nhưng vai trò chủ yếu của tuyến ức là chọn lọc, do vậy ở đây có khoảng 90% tổng số lympho-bào chết vì “không phù hợp”.

nhận ra MHC của chính cơ thể; c) Có thụ thể (TCR) chỉ nhận ra kháng nguyên không phải của mình (non-self). Các tế bào lympho T này còn có khả năng đề kháng với corticosteroid, mang trên bề mặt các phân tử MHC và các CD (Cluster Differentiation) đặc trưng. Cụ thể, nếu mang CD_2 , CD_3 , CD_4 ... sẽ là tế bào Th; nếu là CD_2 , CD_3 , CD_8 ... sẽ là Ts. Sẽ nói chi tiết hơn ở các bài sau.

1.3. Túi Fabricius (bursa Fabricius)

- Túi Fabricius chỉ có ở loài chim và là một cơ quan lympho biểu mô nằm ở gần ổ nhót. Túi Fabricius chứa các nang lympho và cũng gồm vùng vỏ và vùng tuỷ (Hình 2.5). Gà bị cắt bỏ túi này thì lượng globulin miễn dịch (Ig) trong máu giảm, không có tương bào, thiếu vắng các trung tâm mầm của dòng B ở các mô lympho ngoại vi. Đó là những bằng chứng của một suy giảm miễn dịch dịch thể.



Hình 2.5: Vị trí Fabricius ở gà và sơ đồ cấu trúc.

- Ở động vật có vú, tuỷ xương là nơi sinh ra và cũng là nơi phân chia biệt hoá của tế bào lympho B qua các giai đoạn: Thoạt đầu là tế bào hướng B, trên bề mặt có MHC, CD_{34} , CD_{10} . Tiếp đến, sự biệt hoá tạo ra *tiền B*, trên bề mặt mất CD_{34} và có thêm CD_{20} , trong bào chất đã có polypeptid chuỗi nặng và dần hình thành polypeptid chuỗi nhẹ của phân tử Ig. Cuối cùng là tế bào lympho B chín (trưởng thành), trên bề mặt chỉ còn CD_{19} , CD_{20} và globulin miễn dịch bề mặt (sIg: Surface immunoglobulin) như: sIgM, sIgD (sIg chính là thụ thể bề mặt của tế bào lympho B: BCR, B cell receptor). Các tế bào lympho B trưởng thành này (còn gọi là B chín, nhưng còn trình theo nghĩa chưa gặp kháng nguyên) rời tuỷ xương đến các mô lympho ngoại vi.

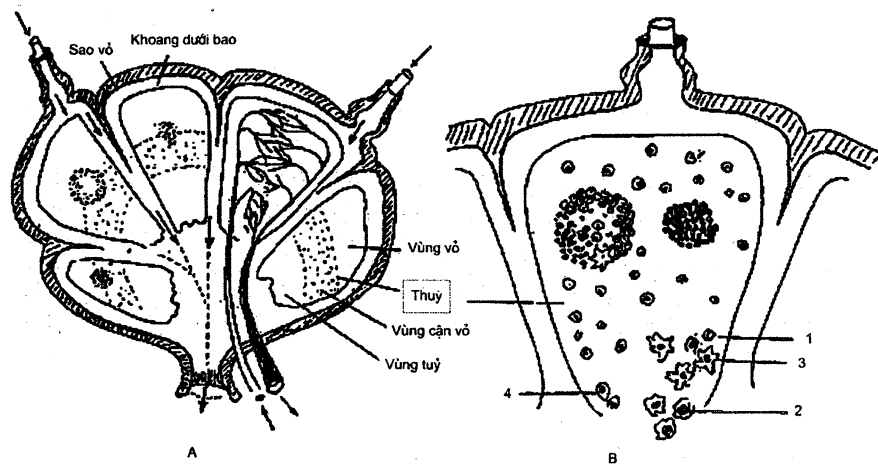
2. CƠ QUAN LYMPHO NGOẠI VI

2.1. Hạch lympho

Đại thể: 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... với đường kính từ

1-25mm, và to lên rõ rệt khi có nhiễm khuẩn, kháng nguyên kích thích, bị u ác tính. 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, cuối cùng đổ vào ống ngực. Còn hệ tuần hoàn (động và tĩnh mạch) vào-ra ở rốn hạch. Hai đặc điểm về cấu tạo đại thể của hạch liên quan đến chức năng miễn dịch của chúng: có hai hệ thống mạch vào-ra khỏi hạch (hệ tuần hoàn và hệ bạch huyết) cho nên hầu hết các tế bào và các chất của cơ thể đều đi qua hạch; đường ra bạch huyết của hạch trước chính là đường vào bạch huyết của hạch sau cho nên đáp ứng miễn dịch nhanh chóng được lan rộng.

Vi thể: Hạch lympho gồm các thuỳ, mỗi thuỳ cũng được chia làm hai vùng chính: Vùng vỏ và tuỷ. Vùng vỏ lại được chia ra hai vùng nhỏ: Vùng vỏ nông và vỏ sâu (hay còn gọi là vùng cận vỏ) (Hình 2.6).



Hình 2.6: Sơ đồ cấu trúc hạch lympho.

A: Toàn thể: Thấy rõ đường bạch huyết (vào, ra), động và tĩnh mạch, các thuỳ. Trong thuỳ có các nang bạch huyết tiên phát (dày đặc tế bào lympho) và thứ phát (với trung tâm mầm, sáng).

B: Một thuỳ: Vẽ to ra, thấy ở nang thứ phát có tế bào nhiều chân (bạch tuộc). Ở vùng tuỷ có các tế bào lympho T (1); đại thực bào (2); tế bào lưới (võng) (3); và tương bào (4).

Vùng vỏ nông là nơi tập trung các tế bào lympho 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 tế bào lympho non (bào tương nhiều, màu sáng). *Vùng cận vỏ*, tập trung nhiều tế bào lympho T, có ít đại thực bào và tế bào lympho B. Do vậy vùng cận vỏ được gọi là vùng phụ thuộc tuyến ức. *Vùng tuỷ* là trung tâm của hạch, các tế bào thường đứng

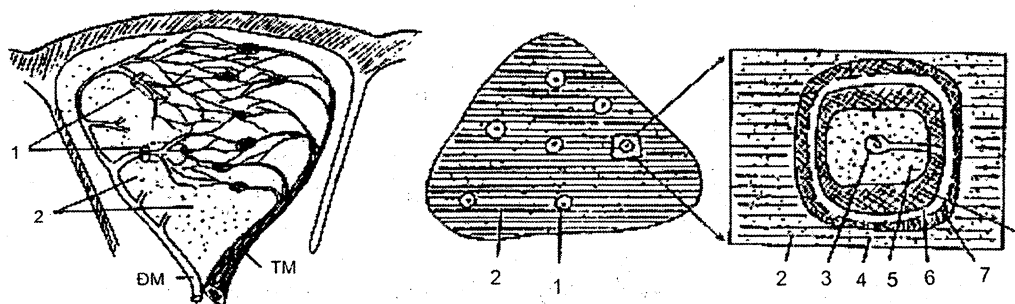
thành hàng gọi là dây nang. Vùng tuỷ có các tế bào lympho T, tương bào, đại thực bào nằm xen kẽ với các mạch bạch huyết tạo nên các hang bạch huyết, từ đây các tế bào rời hạch đi ra ngoài.

Với cấu trúc đại thể và vi thể như trên, hạch lympho được coi như một cái lọc đối với các phân tử “lạ” ngoại lai và các mảnh vụn từ mô hoại tử, đồng thời đóng vai trò là một trung tâm của sự tuần hoàn các tế bào lympho, 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 tế bào lympho ở vùng cận vỏ và ở các nang lympho. Đại thực bào ở đây là loại có nhiều giả túc kiểu con sứa. 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 hoá, tăng sinh và xuất hiện nhiều tế bào tạo kháng thể. Lúc này vùng tuỷ cũng tập trung nhiều tế bào tạo kháng thể. Sau ngày thứ 4, thứ 5 các tế bào được hoạt hoá này rời hạch di chuyển đến nơi khác làm cho đáp ứng miễn dịch lan rộng.

2.2. Lách

Lách là một cơ quan lympho lớn, nặng khoảng 75 - 150g. Lách có một vỏ liên kết, tiến từ vỏ vào trong 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: Tuỷ đỏ chiếm tới 4/5 khối lượng lách và tuỷ trắng là những điểm rải rác xen vào khối tuỷ đỏ (Hình 2.7).



Hình 2.7: Cấu tạo vi thể của lách

A: Một thùy lách; B: Các điểm tuỷ trắng nằm giữa tuỷ đỏ; C: Sơ đồ phóng đại một đám tuỷ trắng; 1: Tuỷ trắng; 2: Tuỷ đỏ; 3: Tiểu động mạch giữa tuỷ trắng; 4: Tiểu động mạch tận cùng (chảy vào xoang); 5: áo lympho T quanh động mạch; 6: Xoang rìa; 7: Vùng rìa (lympho B); 8: Nang lympho nguyên thủy (tiên phát) (lympho B) có thể trở thành thứ phát.

Tuỷ 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 tế bào lympho, tạo nên bao lympho. Có những chỗ bao lympho phình ra tạo nên các nang lympho. Tuỷ trắng có hai vùng: một vùng có các

nang lympho chứa các tâm điểm mầm của dòng tế bào lympho B - gọi là vùng không phụ thuộc tuyến ức; một vùng khác chứa các tế bào lympho T- gọi là vùng phụ thuộc tuyến ức.

Tuỷ 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. Tuỷ đỏ có nhiều xoang tĩnh mạch chứa hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và tế bào lympho.

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 tuỷ đỏ, sau đó vào tuỷ trắng (nơi có nhiều nang lympho) kích thích các tế bào lympho phân chia, biệt hoá, thành tương bào. Khác với hạch lympho, các tế bào lympho đi vào và ra khỏi lách chủ yếu bằng đường mạch máu.

2.3. Mô lympho không có vỏ bọc

Gọi thế vì không có vỏ liên kết bao bọc. Chúng nằm rải rác ở niêm mạc đường tiêu hoá, hô hấp, tiết niệu... điển hình là các mô lympho ở ruột, 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 dưới niêm mạc ruột, đặc biệt ở kết-dại tràng, dưới lamina propria. Mảng Peyer là nơi kết tụ các tế bào dạng lympho tạo nên các nang, trung tâm nang là các tế bào lympho B, bao quanh là các tế bào lympho T và đại thực bào. Các tế bào lympho B ở đây sau khi được hoạt hoá chuyển thành tương bào sản xuất IgA, IgG và có cả IgM. Các tế bào lympho T gồm chủ yếu là các Tc và Th. Hệ thống lympho của ruột trực tiếp tiếp xúc với kháng nguyên thức ăn, nước uống; và có vai trò 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. Chúng nằm dọc theo khí quản, phế quản, tiểu phế quản. Trong 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 kháng nguyên xâm nhập theo đường hô hấp, cũng như từ tuần hoàn tới.

2.3.3. Hạch hạnh nhân

Hạch hạnh nhân là các mô lympho có kích thước khác nhau ở họng, hợp lại thành vòng Waldeyer, gồm hạch nhân lưỡi, khẩu cái, hầu, vòm. Các hạch này gồm chủ yếu các đám tế bào lympho, có nang nguyên phát và nang thứ phát. Tế bào lympho B chiếm khoảng 40 - 50% tổng số tế bào lympho của

hạch. Các trung tâm mầm của các nang lympho là vùng tế bào lympho 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 hoá thành các tương bào.

3. CÁC TẾ BÀO THAM GIA ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH

3.1. Tế bào lympho

Tế bào lympho chiếm khoảng 20 - 30% tổng số bạch cầu trong máu. Đa số các tế bào lympho là loại nhỏ, đường kính 8 - 12 μm , nhân to, đậm đặc, chiếm gần hết tế bào; bào tương có các hạt bắt màu hồng trung tính (ưa azur). Dưới kính hiển vi đối pha thấy tế bào lympho chuyển động chậm chạp kiểu amip.

Dựa vào giai đoạn biệt hoá, khác biệt hình thái, chức năng, đặc biệt là nhờ các dấu ấn bề mặt mà tế bào lympho được chia thành các quần thể và dưới quần thể. Nhờ tạo được các kháng thể đơn dòng nên việc định danh, xếp loại, các quần thể tế bào lympho ngày càng chính xác. Cho đến nay hai quần thể chính của tế bào lympho được thừa nhận. Đó là quần thể tế bào lympho T và lympho B.

3.1.1. Tế bào lympho T

Các tế bào tiền thân của chúng từ tuỷ đi đến tuyến ức (thymus), phân chia, biệt hoá và chọn lọc để thành các tế bào lympho chịu trách nhiệm đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào, mang tên T. Thụ thể được phát hiện đầu tiên là thụ thể dành cho hồng cầu cừu. Tế bào lympho T chiếm khoảng 70% tổng số tế bào lympho máu ngoại vi và cũng chiếm đa số ở các mô lympho.

- + Máu: 65 - 75% tổng số tế bào lympho .
- + Tuyến ức: 95% tổng số tế bào lympho .
- + Hạch lympho: 70 - 80% tổng số tế bào lympho.
- + Lách: 20 - 30% tổng số tế bào lympho .

Dựa vào dấu ấn bề mặt (CD), ta có các tiểu quần thể T như sau.

- Tiểu quần thể tế bào lympho T có chức năng *ức chế* và *gây độc* tế bào (T_s , T_c) đặc trưng bằng CD_8 trên bề mặt: TCD_8
- Tiểu quần thể tế bào lympho T có chức năng hỗ trợ tế bào lympho B trong đáp ứng miễn dịch (T_h), có CD_4 trên bề mặt: TCD_4

Máu ngoại vi có khoảng: 450 - 1250 TCD_4/mm^3
250 - 800 TCD_8/mm^3

Tỷ lệ $TCD_4/TCD_8 = 1,4 - 2,2$.

Chức năng chính của tế bào lympho T đã được biết: gây độc qua trung gian tế bào, quá mẫn chậm, hỗ trợ tế bào lympho B, điều hoà 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 ...).

3.1.2. Tế bào lympho B

Dưới kính hiển vi điện tử cho thấy, tế bào lympho B có rất nhiều lông nhung trên bề mặt. Đó chính là vô số phân tử kháng thể (Ig, ở đây là Ig bề mặt, hay sIg: Surface Immunoglobulin). sIg có khả năng nhận biết một kháng nguyên đặc hiệu, nghĩa là có vai trò thụ thể. Các tế bào lympho B còn có thụ thể khác: Thụ thể đặc hiệu với phần Fc của Ig (Fc receptor), thụ thể với thành phần C₃d của bổ thể, với virus Epstein – Barr... Khi được kích thích bởi kháng nguyên thì tế bào lympho B phân chia và biệt hoá thành *tương bào* – là tế bào rất giàu bào tương màu xanh (do ARN) có khả năng sản xuất các kháng thể, đồng thời tạo tế bào *trí nhớ* miễn dịch. Với các kháng nguyên có nhiều nhóm quyết định giống nhau (như polysaccharid) thì các tế bào lympho B có thể độc lập tự sản xuất Ig (không cần sự hỗ trợ của Th). Ngược lại, các kháng nguyên protein (mang nhiều nhóm quyết định khác nhau) thì tế bào lympho B cần có sự hỗ trợ của Th mới đáp ứng sản xuất kháng thể. Từ đó, người ta chia ra 2 loại kháng nguyên (*phụ thuộc* và *không phụ thuộc* tuyến ức). Một số bệnh lý thiếu hụt đáp ứng sản xuất Ig có quan hệ nhiều với sự thiếu Th hơn là thiếu các tế bào tiền B.

3.2. Tế bào diệt tự nhiên (NK: Natural Killer Cell)

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

3.3. Di chuyển và tái tuần hoàn của các tế bào lympho

Không kể thời kỳ di chuyển từ tuỷ xương tới tuyến ức, các lympho-bào trưởng thành khi đã tới mô lympho ngoại vi vẫn tiếp tục không ngừng di chuyển khắp cơ thể. Chúng vào máu, sau ít lâu lại trở về mô lympho (không nhất thiết mô cũ) bằng đường bạch huyết (hình 2.8). Tuy nhiên, số có mặt trong máu chỉ bằng ~1% tổng số.

Tác dụng của sự di chuyển là tăng cơ hội bắt gặp kháng nguyên (vì mỗi nhóm tế bào lympho chống một kháng nguyên xác định chỉ gồm vài ngàn tế bào). Trung bình các tế bào lympho hoàn thành một chu trình tái tuần hoàn khoảng 1- 2 ngày. Nếu không gặp kháng nguyên, tế bào lympho nhanh chóng bị chết sau 3 - 5 ngày. Nếu có kháng nguyên kích thích thì sống lâu (khoảng 120 - 140 ngày), rồi từ bể chứa của hạch lan toả ra tạo kháng thể ở nhiều vị trí trong cơ thể trong thời gian dài.

3.4. Bạch cầu đơn nhân và đại thực bào

Tùy thuộc hình thái, tính chất và nơi trú ngụ, mà các đại thực bào 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 Kupffer, 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...

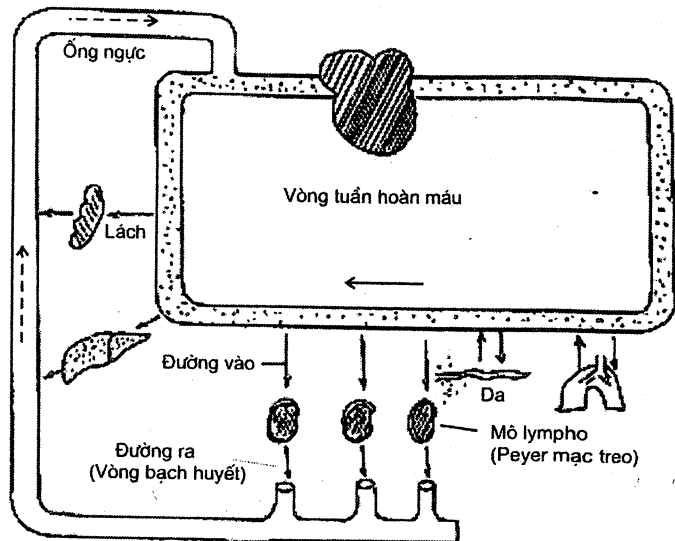
Tế bào mono chiếm 3-5% tổng số bạch cầu máu ngoại vi, là loại tế bào lớn có kích thước 15 – 25, có khi 30 μ m, nhân hình thận, hơi ưa kiềm; bào tương phong phú, hơi ưa acid, có các hạt bắt màu azur, các lysosome chứa nhiều enzym thuỷ phân. Mặt ngoài màng bào tương có diềm vi nhung mao. Tế bào mono có tính hoạt động mạnh, vận động bằng giả túc, lách qua được thành mao mạch để vào tổ chức. Chúng có một hệ thống thụ thể như: thụ thể với Ig, C₃, với virus Epstein - Barr, với IgG₁, IgG₃...

Chức năng chủ yếu của tế bào mono, đại thực bào là ăn các phần tử bé hơn 0,1 μ m bằng ẩm bào và vùi lấp các phần tử lớn hơn 0,1 μ m bằng thực bào. Đầu tiên là dính các đối tượng vào màng bào tương, sau đó nhấn chìm các đối tượng vào các bọt, rồi nhập với các lysosome (hình thành các phagolysosom). Các enzym thuỷ phân chứa trong lysosome tràn sang để tiêu huỷ đối tượng.

Một số loại đại thực bào đóng vai trò quan trọng trong việc trình diện kháng nguyên cho các tế bào miễn dịch, chúng mang các kháng nguyên hoà hợp mô (MHC), các thụ thể đối với Fc của IgG, với C₃b ... giúp cho việc liên kết kháng nguyên, nhận kháng nguyên đã opsonin hoá. 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 C2, C3, C4, C5 của bổ thể, interferon, IL-1, prostaglandin...

3.5. 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.



Hình 2.8: Sơ đồ tuần hoàn lympho bào (trong máu và trong bạch mạch)

3.5.1. 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 μ m, 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 hoà tan có tác dụng điều hoà hoạt động một số tế bào khác.

3.5.2. Bạch cầu ái kiềm (BCAK), tế bào mast (Mastocyte)

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

3.5.3. Bạch cầu ái toan (BCAT)

BCAT có khoảng 1 - 5% tổng số bạch cầu máu ngoại vi, đường kính 10 - 15 μ m, nhân có 2 - 3 múi, bào tương có các hạt đặc hiệu ưa acid. Các hạt đặc hiệu này chứa các enzym, như histaminase, có tác dụng tiêu các hoạt chất do các hạt của BCAK và tế bào mast 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.

3.5.4. Tiểu cầu

Tiểu cầu có khoảng 200.000 - 300.000/mm³ máu, chúng là những khối bào tương nhỏ, có đường kính 2- 5 μ m. 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: Fc của Ig, C1, C2, C3, C5, C6 của bổ thể. Tiểu cầu cũng được hoạt hoá bởi các yếu tố hoà tan của các tế bào khác tiết ra trong quá trình đáp ứng miễn dịch.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Kể tên các cơ quan miễn dịch trung ương? chức năng của chúng?
2. Kể tên các cơ quan miễn dịch ngoại vi? chức năng của chúng?
3. Mô tả cấu trúc và chức năng của tuyến ức?
4. Mô tả cấu trúc và chức năng của hạch lympho (bạch huyết)?
5. Đặc điểm và vai trò của các mô lympho ở khí phế quản và ở ruột?
6. Hãy kể tên các tế bào tham gia trong đáp ứng miễn dịch thu được?
7. Phân tích vai trò của bạch cầu đơn nhân to - đại thực bào trong đáp ứng miễn dịch của cơ thể?
8. Trình bày vai trò của tế bào diệt tự nhiên (NK) trong cơ chế bảo vệ cơ thể?
9. Vai trò của bạch cầu trung tính, ái toan, ái kiềm và tiểu cầu trong đề kháng miễn dịch của cơ thể?
10. Trình bày chu trình tái tuần hoàn của các tế bào lympho? Ý nghĩa của hiện tượng này?

Bài 3

PHÂN TỬ MHC VÀ SỰ TRÌNH DIỆN KHÁNG NGUYÊN

MỤC TIÊU

1. Trình bày được vai trò MHC trong đáp ứng miễn dịch.
2. Trình bày được cấu trúc khái quát phân tử MHC lớp I và MHC lớp II.
3. Phân biệt kháng nguyên do MHC-I và MHC-II trình diện.
4. Phân biệt các tế bào trình diện kháng nguyên cho TCD4 với các tế bào trình diện kháng nguyên cho TCD8.

1. SƠ LƯỢC LỊCH SỬ VỀ MHC

MHC (major histocompatibility complex) là phức hợp hòa hợp mô chủ yếu và mHC (minor histocompatibility complex) là phức hợp hoà hợp mô thứ yếu.

Vai trò trung tâm của các phân tử MHC trong đáp ứng miễn dịch (MD) với kháng nguyên protein lạ được chứng minh đầy đủ vào năm 1970 (B. Benacena, Hugh Mc. Devitt và Cs). Trước đó một loại đáp ứng MD tế bào đặc biệt đã được Gorer và Snell và CS chứng minh từ 1936 đến 1940, đó là phản ứng thải bỏ mảnh ghép dị gen trong các công trình ghép da thực nghiệm ở chuột. Các tác giả đã nhận thấy rằng có các phân tử đảm bảo cho việc nhận ghép hay thải ghép, gọi tên là các kháng nguyên (KN) hoà hợp mô (chủ yếu hay thứ yếu). Khi các KN MHC giống nhau giữa các cá thể cho và nhận mảnh ghép thì mảnh ghép sống và tồn tại, ngược lại nếu các KN MHC không giống nhau, mảnh ghép bị thải.

Đến 1958, KN hoà hợp mô đầu tiên là MAC (nay là KN HLA-A2) được Dausset phát hiện trên bạch cầu người và 10 năm sau, Turin (1968): KN hoà hợp mô được mang tên chính thức là KN HLA (Human leucocyte antigen) tương đương KN MHC, vì thế Dausset được giải thưởng Nobel năm 1980. Như vậy, HLA trên bạch cầu chính là MHC trong mọi tế bào có nhân của cơ thể. Cần chú ý rằng bạch cầu không phải chỉ có chứa các KN MHC và cũng không phải các KN MHC chỉ có mặt ở bạch cầu.

Cũng từ năm 1958, các phương pháp huyết thanh học dựa trên nguyên lý kết hợp KN-KT (KT: kháng thể) đã xác định được các sản phẩm của các gen MHC. Các gen này xác định tính cá thể sinh học (là một chứng minh đặc thù sinh học của cá thể).

Mãi đến 1974, Doherty và Zinkernagel mới phát hiện ra vai trò sinh lý cơ bản của các KN MHC. Đó là đáp ứng MD chống KN lạ chỉ xảy ra khi giữa tế bào MD và tế bào đích (tế bào trình diện KN) có cùng các phân tử MHC, nghĩa là giống nhau. Các phân tử MHC như các phân tử liên lạc, phân tử để nhận biết peptid lạ (KN lạ), không phải của mình, và phản ứng để loại bỏ KN lạ đó. Từ phát hiện này của 2 ông mới có thuật ngữ “giới hạn dị gen của phân tử MHC” (allogenic restriction).

2. CỤM GEN MHC

2.1. Sự phát hiện

Sau khi ghép da giữa các cá thể thuộc các dòng chuột nhắt, Gorer và Snell phát hiện ra qui luật ghép. Mảnh da ghép sống được và tồn tại lâu nếu là tự ghép hoặc ghép da giữa hai cá thể chuột thuộc cùng một dòng thuần chủng. Từ đó họ phát hiện ra sự tồn tại những KN trên bề mặt tế bào và những KN này quyết định mảnh ghép có sống được hay bị thải bỏ, và gọi đó là KN hoà hợp mô đã nói ở trên.

Gen MHC mã hoá cho các KN MHC là một phức hợp gồm rất nhiều gen (đa hình), nằm trên cánh ngắn nhiễm sắc thể số 6 ở người và nhiễm sắc thể 17 ở chuột. Ở người các gen MHC chia thành 2 vùng riêng biệt: Một vùng ở xa so với tâm động (centromere) là các gen lớp I, và một vùng gần hơn là các gen lớp II. Các gen lớp III ở giữa gen lớp I và lớp II, mã cho các protein bổ thể.

Cụm gen MHC được nghiên cứu kỹ ở chuột nhắt với tên gọi là H2, biểu lộ đồng trội, gồm 2 cụm gen H-2k và H-2D. Sau đó người ta phát hiện cụm thứ 3 với tên gọi L. Dần dần các gen tương đương gen lớp III ở người cũng được phát hiện ở chuột.

Ở người, khi truyền máu có bạch cầu (máu toàn phần) hoặc khi có thai nhiều lần sẽ làm xuất hiện trong máu các KT chống bạch cầu lạ, chính là chống KN HLA mà cá thể chủ không có. Chính nhờ huyết thanh của những người nói trên mà người ta đã dò tìm ra được các KN bạch cầu khác nhau, thống nhất dần việc phân nhóm KN HLA, suy ra các cụm gen phụ trách việc mã hoá chúng đồng thời định vị được các gen đó.

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

2.2. Vai trò các phân tử MHC trong đáp ứng MD

Chỉ có các hapten là được tế bào miễn dịch nhận biết trực tiếp. Còn các KN kích thước lớn, dù ở dạng nào (hòa tan, dạng hạt, dạng kết hợp trên màng tế bào) đều không thể trình diện được cho tế bào miễn dịch, đặc biệt là cho tế

bào T. Các KN ấy phải được các tế bào trình diện kháng nguyên (APC: Antigen presenting cell) xử lý, nghĩa là phải chuyển các protein hình cầu lớn thành các đoạn peptid đủ nhỏ, và thẳng (từ 10 - 20 acid amin), phù hợp với kích thước các rãnh gắn peptid lạ của các phân tử MHC của chính tế bào APC đó.

Các KN lạ được tổng hợp từ bên ngoài các APC được gọi là các KN ngoại bào. Các APC thực bào, giáng hóa tạo ra các đoạn peptid, được đưa ra bề mặt tế bào ở dạng gắn với các phân tử MHC (ở đây là MHC lớp II). Phức hợp peptid lạ - MHC lớp II này được trình diện trên bề mặt APC và được các tế bào TCD4+(Th) có cùng phân tử MHC lớp II nhận biết.

Các KN lạ được tổng hợp bên trong tế bào APC (KN nội sinh) được xử lý trong một khu vực nội bào khác với KN ngoại bào. Các đoạn peptid mới tổng hợp này thường được kết hợp với các phân tử MHC (MHC lớp I). Phức hợp này được trình diện trên bề mặt APC và thường được các tế bào TCD8+(Tc) có cùng các phân tử MHC lớp I nhận biết.

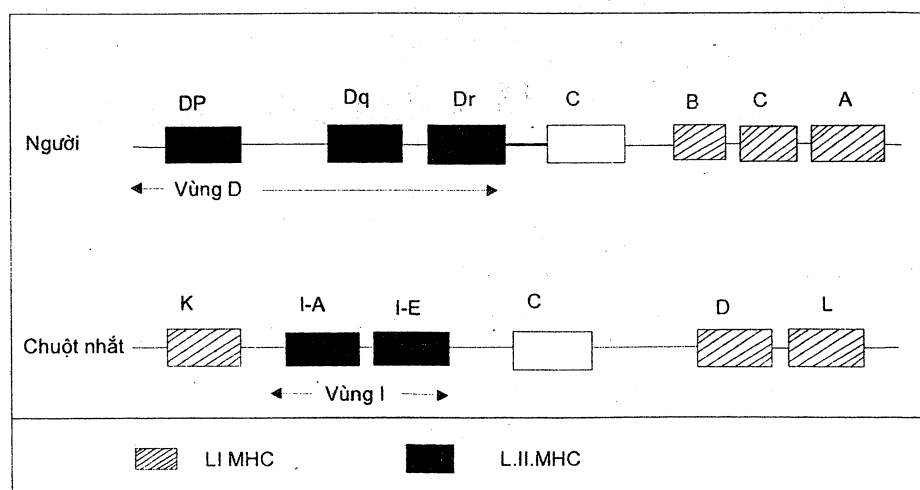
Tóm lại các tế bào MD (cả B và T) đặc biệt là các tế bào T chỉ nhận biết và có đáp ứng MD với peptid KN lạ khi peptid này được kết hợp với các phân tử MHC tương đồng và tương ứng.

Trước đây người ta cũng đã biết rằng gen đáp ứng MD (Ir: Immune response) nằm trong cụm gen MHC, nhưng chưa được định vị rõ.

2.3. Sự tổ chức bộ gen MHC

Ở người, các gen MHC cư trú trên cánh ngắn của nhiễm sắc thể thứ 6, nay đã rõ cách sắp xếp. Riêng gen mã $\beta 2$ -microglobulin (cấu thành của lớp I) nằm ở nhiễm sắc thể 15.

Bộ gen MHC ở người dài khoảng 3500 - 4000Kb (Các gen khác ở người cũng chỉ có từ 5-100 Kb, còn 3500 Kb là kích thước toàn thể bộ gen của con *Escherichia coli*) (hình 3.1).



Hình 3.1: Bản đồ cụm gen MHC ở người (trên) và ở chuột nhắt (dưới)

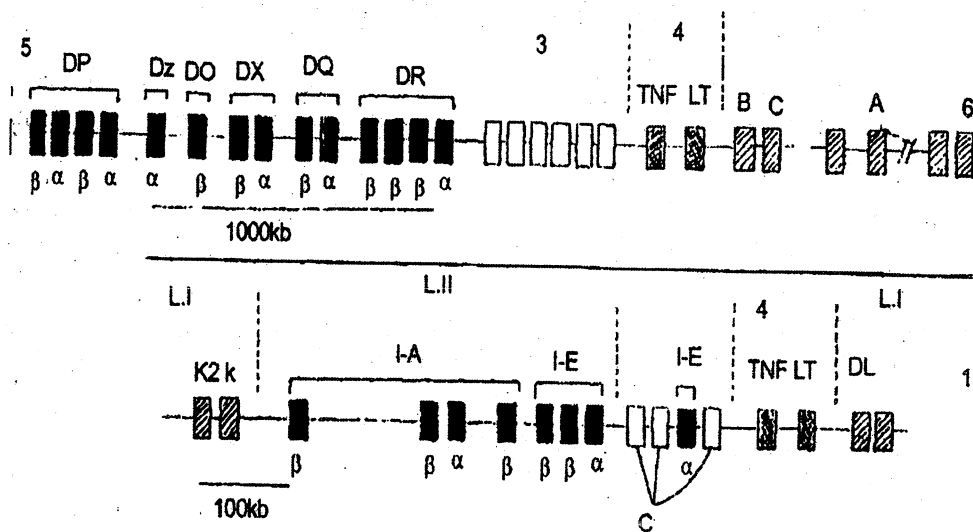
Các gen lớp II cư trú ở gần tâm nhiễm sắc thể (centromere) theo thứ tự -DP, -DQ và -DR. Gen lớp II có thể có 2 hay 3 gen β có chức năng, trong lúc chỉ có 1 gen α có chức năng. Điều này làm số lượng các phân tử lớp II nhiều hơn hẳn so với lớp I. Đối với lớp I, các cá thể dị hợp tử có 6 alen đa hình khác nhau (3 từ mỗi bên bố mẹ) và có 6 loại phân tử lớp I trên một tế bào. Còn ở lớp II, mặc dù cá thể cũng chỉ nhận được 6 cụm gen đa hình, nhưng lớp II có nhiều hơn 6 loại phân tử dị dimer $\alpha\beta$ có thể biểu lộ trên một tế bào (thường là từ 10-20 loại kiểu hình $\alpha\beta$ lớp II trên một tế bào). Điều này 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 đặc hiệu.

Ngoài ra có các gen giả của lớp I, II, các gen giống lớp II chưa rõ chức năng là DZ (gắn chặt với DP), DO và DX (gắn chặt với DQ)

3. CẤU TRÚC CỦA CÁC PHÂN TỬ MHC

3.1. Các phân tử MHC 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.



Hình 3.2: Tổ chức bộ gen MHC ở người (trên) và ở chuột nhắt (dưới).

1: Lớp I; 2: Lớp II; 3: Hệ bổ thể; 4: Các cytokin; 5: Đầu hướng tâm

Chuỗi α ở người gồm một nhân đa peptid khoảng 40 KD và chứa 1 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 gắn không đồng hóa trị với phần ngoại bào của chuỗi α và không gắn trực tiếp với tế bào. Dựa trên cấu trúc tinh thể của các phân tử HLA-A2; phân tử HLA-An 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:

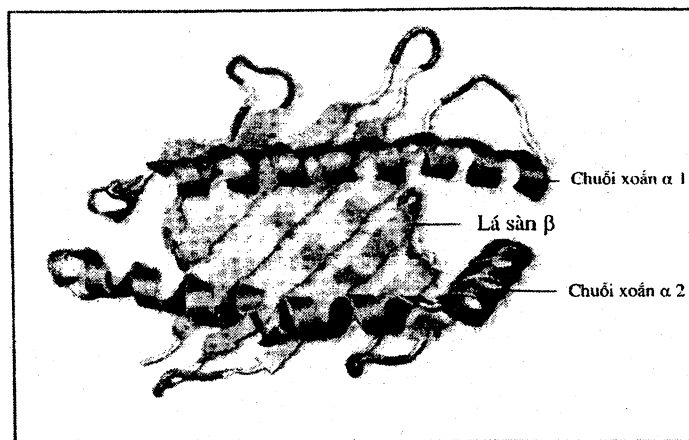
1 vùng có đầu tận amin ngoại bào để gắn peptid.

1 vùng ngoại bào giống phân tử Ig.

1 vùng xuyên màng và 1 vùng trong bào tương.

3.1.1. 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: 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 MHC-I". Nó phải nhận biết kép: Peptid lạ và phân tử MHC trên tế bào trình diện kháng nguyên giống với phân tử MHC của chính tế bào miễn dịch.



Hình 3.3: 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

3.1.2. Vùng giống Ig

Đó là đoạn $\alpha 3$ của chuỗi nặng α , có quãng 90 acid amin ngoại bào, nằm giữa nhóm tận cacboxyl 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-sulfua. Qua cấu trúc tinh thể của HLA-A2 người ta xác định rằng hai vùng $\alpha 3$ và $\beta 2$ -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 $\beta 2$ -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 $\alpha 1$, $\alpha 2$. Các tương tác giữa $\beta 2$ - microglobulin với các chuỗi $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ là để giữ cấu hình của phân tử lớp I. Khi bị mất chuỗi $\beta 2$ -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 $\alpha 3$ 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.

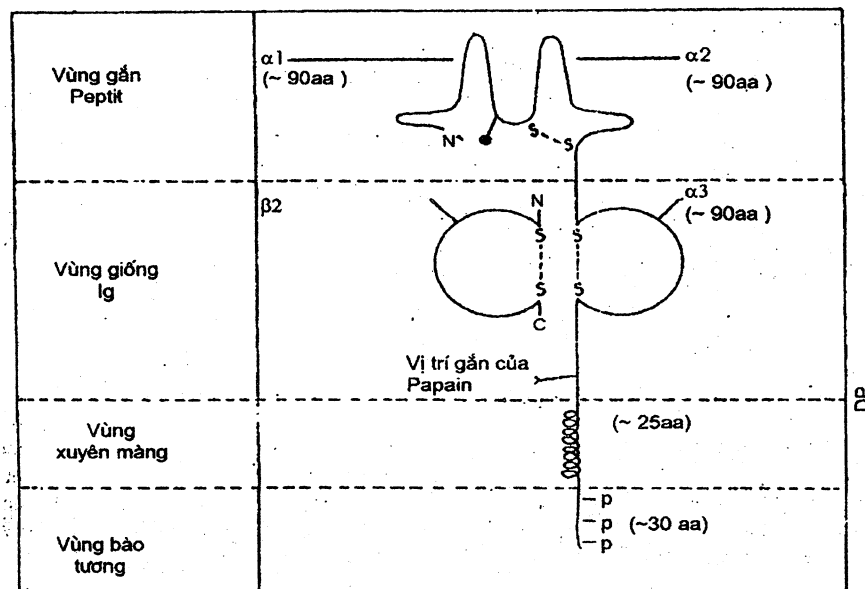
3.1.3. Vùng xuyên màng

Phần xuyên màng là chuỗi đa peptid chạy từ cuối $\alpha 3$ đến một vùng kỵ nước có quãng 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.

3.1.4. 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, được phosphoryl hóa với protein-kinase A phụ thuộc AMPc và với 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 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 3.4: Sơ đồ các vùng của phân tử MHC lớp I

3.2. Các phân tử MHC 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.

3.2.1. 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 rãnh gắn peptid, nên là lá β có 8 lớp, đỡ hai cánh $\alpha 1$ và $\beta 1$. $\alpha 1$ của các phân tử lớp II không có cầu nối di-sulfua, 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

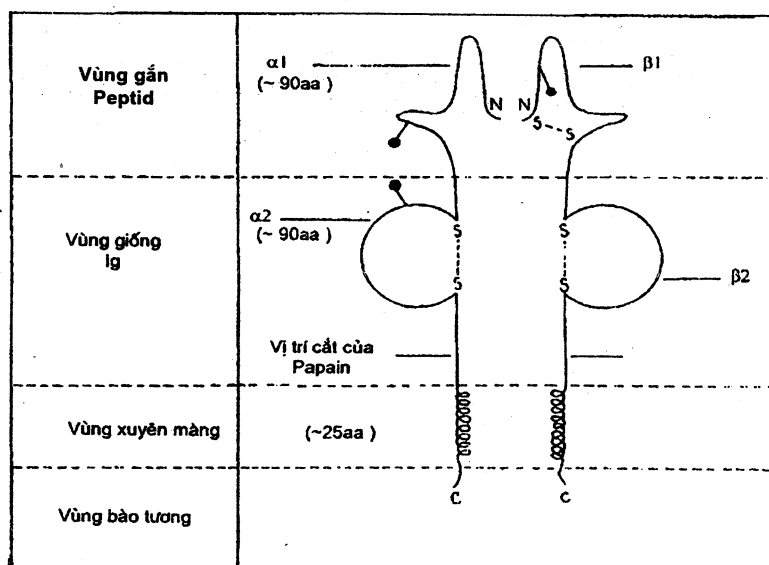
học đặc hiệu của rãnh, quyết định tính đặc hiệu và ái tính gắn peptid của rãnh. Ngoài ra tính đa hình của gen MHC còn quyết định sự nhận biết đặc hiệu của TCR với phân tử MHC. Tuy vậy giống như các phân tử lớp I, tính đặc hiệu và ái tính với peptid lạ của các phân tử MHC lớp II thấp hơn nhiều khi so với receptor KN thực sự (như sIg hay TCR).

3.2.2. Vùng giống Ig

Cả hai đoạn $\alpha 2$ và $\beta 2$ của lớp II đều có các cầu nối di-sunfua bên trong chuỗi. Phân tích trình tự acid amin của các peptid $\alpha 2$ và $\beta 2$ thấy chúng cũng 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 một trong các chuỗi β của cùng cụm gen đó và ít khi thấy cặp đôi với chuỗi β của cụm gen khác.

3.2.3. 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 3.5: Sơ đồ các vùng của phân tử MHC lớp II

4. CÁC TẾ BÀO TRÌNH DIỆN KN (APC) (CÒN GỌI LÀ CÁC TẾ BÀO GIỚI THIỆU KN)

4.1. Các tế bào trình diện KN ngoại bào cho Th: TCD4+

Hai đặc tính cần thiết để một tế bào được xem là tế bào trình diện KN (APC) cho các Th:

- 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.

4.2. Các tế bào trình diện KN nội sinh cho tế bào Tc: TCD8+

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 trình diện KN protein lạ, nội sinh cho các Tc, là các tế bào biểu lộ các phân tử lớp I giống của APC và hoạt tính bị giới hạn trong các phân tử lớp I. Có thể xem các APC như các tế bào đích của CTL.

5. SỰ TRÌNH DIỆN CÁC KN PROTEIN NGOẠI BÀO KẾT HỢP VỚI CÁC PHÂN TỬ MHC LỚP II

5.1. 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 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 $<1 \mu m$) 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 (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 1 số KN không cần phải có protease xử lý khi đoạn cuối của nó (chưa gấp cuộn lại) móc được ở rãnh gắn 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 cầu phức tạp như cytochrom 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.

5.2. 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:

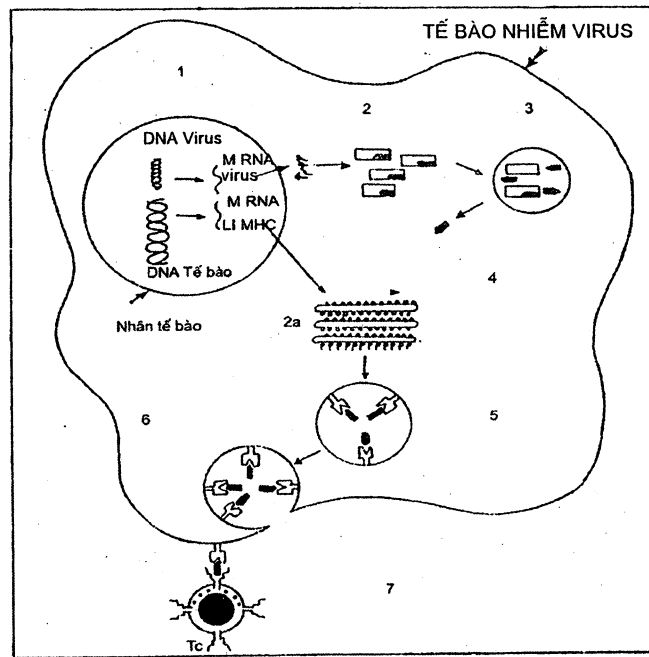
- Đưa các KN protein lạ ở ngoại môi vào trong APC.
- Xử lý các KN này trong các endosome acid, sinh ra các đoạn peptid nhỏ còn khả năng sinh MD, nhưng vẫn giữ nguyên cấu trúc peptid ban đầu.
- Gắn các peptid vào các phân tử MHC lớp II bên trong các APC.
- Biểu lộ các phức hợp peptid-phân tử MHC lên bề 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.

6. SỰ TRÌNH DIỆN CÁC KN NỘI SINH KẾT HỢP VỚI CÁC PHÂN TỬ LỚP I (HÌNH 3.6)

Như đã giới thiệu là các tế bào TCD8⁺ 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 hủy 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 3.6: Con đường trình diện kháng nguyên nội sinh của phân tử MHC lớp I.

Ghi chú: 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+

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày sơ lược lịch sử phát hiện ra hệ thống MHC, HLA?
2. Trình bày vai trò của MHC trong đáp ứng miễn dịch?
3. Mô tả cấu trúc khái quát của phân tử MHC lớp I?
4. Mô tả cấu trúc khái quát phân tử MHC lớp II?

5. Hãy trình bày loại kháng nguyên mà MHC lớp I trình cho tế bào miễn dịch?
6. Hãy trình bày loại kháng nguyên mà MHC lớp II trình cho tế bào miễn dịch?
7. Nêu đặc tính cần thiết cần có của tế bào trình diện KN cho tế bào TCD4?
8. Hãy kể tên các tế bào trình diện kháng nguyên cho tế bào TCD4?
9. Hãy kể tên, đặc điểm của các tế bào trình diện kháng nguyên cho tế bào TCD8?
10. Trình bày các bước mà KN ngoại bào phải trải qua để được TCD4 nhận diện?
11. Trình bày các bước mà KN nội sinh phải trải qua để được TCD8 nhận diện?

Bài 4

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

MỤC TIÊU

1. Trình bày nguồn gốc và quá trình biệt hoá của tế bào lympho T.
2. Trình bày chức năng của tế bào lympho T trong đáp ứng miễn dịch.
3. Trình bày quá trình hình thành, vai trò của miễn dịch qua trung gian tế bào.

Bên cạnh đáp ứng miễn dịch dịch thể, đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào (CMI: Cell mediated immunity) là một phương thức đáp ứng đặc hiệu nhằm loại trừ kháng nguyên. Gọi là đáp ứng *miễn dịch qua trung gian tế bào* (MDTB) vì muốn gây miễn dịch thụ động phải dùng hỗn dịch tế bào đã miễn cảm, mà không thể dùng kháng thể trong dịch thể. Trong quá trình tiến hóa sinh vật, MDTB có trước, miễn dịch dịch thể có sau và chịu sự chi phối của MDTB.

1. TẾ BÀO LYMPHO T

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

1.1. Nguồn gốc và sự di cư tới tuyến ức

Tế bào lympho T cùng nguồn gốc với tế bào lympho B và mọi tế bào miễn dịch - huyết học khác: Đó là tủy xương. Tế bào nguyên thủy của tủy xương (cơ quan lympho trung ương) sau một số lần biệt hóa đã tách ra nhánh lympho, rồi từ đây lại tách ra 2 nhánh nữa: T và B, cùng được đưa vào vòng tuần hoàn từ rất sớm, khi cơ thể còn ở giai đoạn bào thai; trong đó tế bào lympho T bị tuyến ức giữ lại nhờ lực hấp dẫn hóa hướng động rất lớn của chất thymotaxin do tuyến ức tiết ra. Bình thường hầu như trong máu không gặp tế bào lympho T gốc, nhưng thí nghiệm cắt bỏ tuyến ức lại rất dễ thấy tế bào này. Điều này xác minh hành trình của tế bào lympho T là từ tủy xương, qua tuần hoàn tới tuyến ức. Trước đây, do chưa hiểu đầy đủ, người ta gọi các tế bào lympho T

non ở tuyến ức là "ức bào" (thymocyte), một từ đến nay vẫn còn được dùng. Vùng vỏ tuyến ức là nơi định cư đầu tiên, ở đây có các tế bào non nhất, và đông đảo nhất (chiếm 90-95% tổng số ức bào). Nhờ các hormon "tại chỗ" do tuyến ức tiết ra (nay đã biết rõ cấu trúc và chức năng của chúng gồm: Thymulin; $\alpha 1$; $\beta 4$ -thymosin và thymopoietin) các ức bào có một vi môi trường phù hợp để sinh sản, biệt hóa, chọn lọc và trưởng thành, sau đó di cư vào vùng tủy ức, tiếp tục được chọn lọc và chín, và được tung ra máu để định cư lâu dài ở các cơ quan và mô lympho ngoại vi như hạch, lách, niêm mạc... Trong máu, tế bào lympho T có tỷ lệ và số lượng cao (60-70%) hơn hẳn B, rất phù hợp với chức năng săn lùng và nhận biết những KN mới xâm nhập.

1.2. Quá trình biệt hóa và chọn lọc ở tuyến ức

Sự sinh sản ức bào ở vùng vỏ rất mãnh liệt nhưng tỷ lệ chết cũng rất cao (tới 97 hay 99%). Một giả thuyết có nhiều bằng chứng ủng hộ cho rằng tế bào lympho T ở giai đoạn biệt hóa sớm, nếu gặp lượng lớn KN (so với số tế bào), sẽ bị chết. Đây chính là những kháng nguyên của bản thân cơ thể đã gây ra sự tiêu diệt các dòng lympho T có tiềm năng chống lại tự kháng nguyên trong tương lai (xem bài Bệnh tự miễn). Thí nghiệm cũng cho thấy, nếu lúc này, ta đưa KN ngoại sinh vào cơ thể bào thai, thì dòng tế bào lympho tương ứng cũng bị diệt hết, và cơ thể suốt đời sẽ không chống lại KN đó. Các ức bào vùng vỏ rất nhạy cảm với corticosteroid của vỏ thượng thận. Tiêm liều nhỏ chất này có thể làm chết phần lớn ức bào khiến vùng vỏ được mô tả là "hoang vắng". Điều này gián tiếp nói lên tốc độ phân bào ở tuyến ức.

Gần đây, phát hiện trên bề mặt tế bào lympho tuyến ức những protein biến đổi theo giai đoạn biệt hóa của tế bào: Một số được sản xuất mới, một số lại biến đi (vĩnh viễn hoặc tạm thời). Điều này đã được sử dụng để phân loại và xác định giai đoạn chín của tế bào lympho T, đồng thời, còn có thể phân biệt T với các tế bào khác không phải T. Cũng do đó, các protein trên được coi là "dấu ấn" bề mặt của tế bào. Từ nhiều tên gọi do nhiều tác giả đặt cho, đến nay đã thống nhất chọn tên cho các protein dấu ấn đó là CD, kèm theo con số nói lên thứ tự phát hiện ra nó (C: Cluster hay class, là cụm, lớp; D: Determinant hay differentiation, là xác định, biệt hóa). Chẳng hạn, tế bào non nhất ở vùng vỏ tuyến ức có CD38 (và một số CD giống như của tế bào lympho ở tủy xương). Tiếp đó, xuất hiện 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 ức, các tế bào lympho tách ra 2 dòng nhỏ: a) Một dòng mất CD8 (còn CD4 và các CD khác), đó là tiền thân của T hỗ trợ (Th); và b) Một dòng mất CD4 (còn CD8 và các CD khác), đó là tiền thân của T ức chế (Ts) và T gây độc (Tc). Có thể so sánh: Th (hỗ trợ): có CD4, CD2, CD3, CD5, CD7...

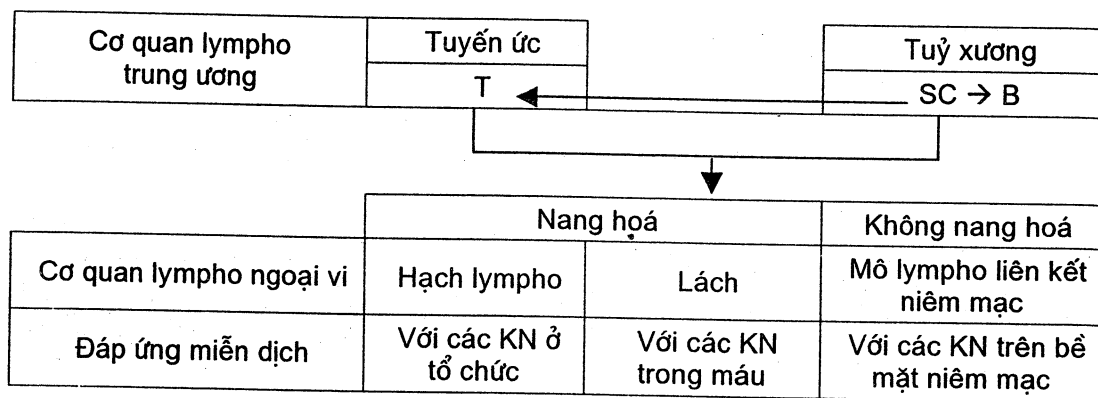
Tc (gây độc): có CD8, CD2, CD3, CD5, CD7...

Là những protein khác nhau, mỗi CD có mặt hay mất đi đều liên quan đến chức năng mà nó phụ trách. Đến nay, nhiều CD đã được nghiên cứu đầy đủ về gen mã hóa, cấu trúc, chức năng... trong tổng số hơn 130 CD được phát

hiện. Ví dụ, CD4 là một thụ thể, có chức năng giúp cho Th (hỗ trợ) nhận ra phân tử MHC II ; còn CD8 là một protein giúp cho Tc (gây độc) nhận biết MHC I. Điều lưu ý là số lượng một loại CD có thể tăng, giảm tùy thuộc vào trạng thái hoạt động của tế bào, tùy nguồn kích thích, có khi tăng hay giảm gấp hàng chục lần ban đầu.

Khi đã hoàn toàn trưởng thành, nghĩa là đủ tư cách nhận biết KN, tế bào lympho T theo tuần hoàn đến các cơ quan lympho ngoại vi. Ở đây, chúng tự sinh sản để duy trì quần thể ; còn tuyến ức có thể teo dần, mất chức năng. Đời sống tế bào lympho 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 4.1 tóm tắt nguồn gốc và quá trình biệt hoá của tế bào lympho T.



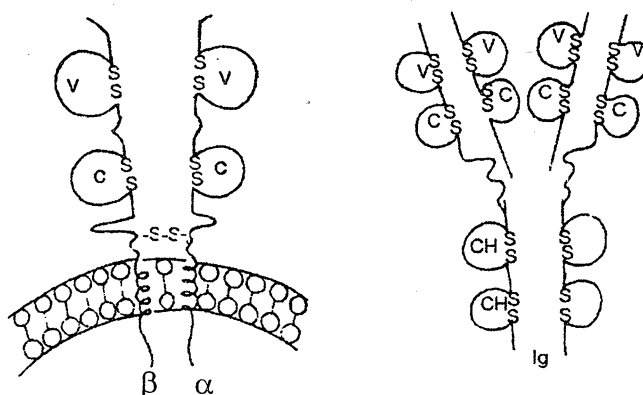
Hình 4.1: Nguồn gốc và quá trình chín của lympho bào T.

2. CHỨC NĂNG TẾ BÀO LYMPHO T TRONG ĐÁP ỨNG MDTB

2.1. Chức năng nhận biết kháng nguyên

2.1.1. Vai trò của thụ thể tế bào lympho T (TCR: T cell receptor)

Phân tử CD4 hay CD8 là thụ thể 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 một thụ thể khác của lympho T (TCR). Thụ thể này có cấu trúc đại thể tương tự như kháng thể, nghĩa là cũng gồm 2 chuỗi protein α và β , mang các gốc glucid, nối liên chuỗi và nội chuỗi bằng các cầu



Hình 4.2: Sơ đồ cấu trúc đại thể của TCR (trái) so với Ig (phải)

S-S. Đặc biệt cũng có vùng hằng định (C) và vùng biến đổi (V). Chính vùng biến đổi này quy định một dòng Th hoặc Tc chỉ nhận ra một KN đặc hiệu. Suy ra, cơ thể phải có vô số TCR trên Th hay Tc ứng với vô số kháng nguyên (epitop) khác nhau. Có sự sắp xếp lại gen khi tổng hợp vùng V. Vì vậy, TCR được xếp vào đại gia đình Ig và cùng có tính đa dạng như Ig.

Các gen và sự sắp xếp lại gen khi sản xuất TCR: Gen mã hóa chuỗi α của TCR xếp hàng dọc trên nhiễm sắc thể số 14, còn chuỗi β ở nhiễm sắc thể số 7. Các gen nguyên thủy phải trải qua nhiều lần biến đổi và khi tế bào 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.

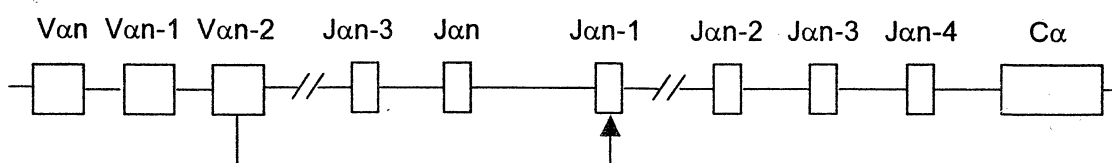
Sự sắp xếp xảy ra chủ yếu dành cho vùng thay đổi (V). Các gen mã cho vùng V của chuỗi α gồm ít nhất 50 gen V và trên 100 gen J (Join: Nối). Tổ hợp lại, vùng V của chuỗi α có thể có vô số biến thể khác nhau. Vùng V của chuỗi β cũng vậy: Có 6 gen V, 2 gen D (Diversity: Tính đa dạng) và 13 gen J.

2.1.2. Vai trò MHC và các phân tử kết nối

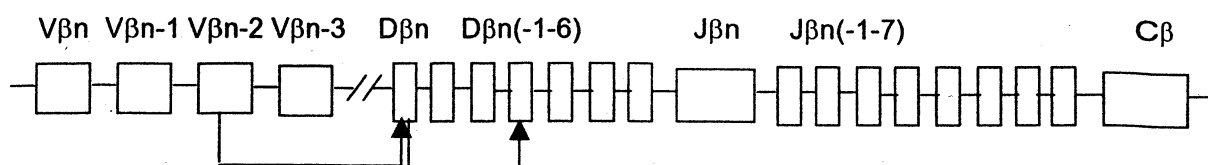
MHC là phân tử có nhiệm vụ trình diện kháng nguyên cho tế bào lympho T sau khi tế bào trình diện đã thực bào và xử lý kháng nguyên đó, nghĩa là kháng nguyên từ dạng protein hình cầu (do chuỗi peptid cuộn chặt lại) phải được cắt thành các đoạn peptid đủ nhỏ và thẳng, có kích thước phù hợp với rãnh chứa peptid của các phân tử MHC (xem bài MHC). Nếu một protid bị cắt ra thành n peptid kháng nguyên, thì tế bào trình kháng nguyên phải có ít nhất n loại phân tử MHC đặc hiệu cho từng peptid đó. Nếu một vi khuẩn bị thực bào giải phóng ra hàng chục protein thì số peptid kháng nguyên được trình ra càng lớn gấp bội. Mỗi loại thụ thể (TCR) chỉ nhận ra một peptid kháng nguyên tương ứng.

Sự giới hạn của MHC trong trình diện KN: Tế bào trình diện KN và cho tế bào nhận diện KN phải tuyệt đối có cùng MHC, có nghĩa là quá trình này chỉ được thực hiện trong một cá thể, hoặc giữa hai cá thể sinh đôi cùng trứng. Nhận định này rút ra từ nhiều thực nghiệm. Ví dụ, tế bào Tc của chuột thuộc hệ thống H2D chỉ có thể nhận diện và tiêu diệt tế bào nhiễm virus cũng thuộc H2D; còn tế bào Tc của chuột thuộc hệ thống H2K chỉ có thể nhận biết và tiêu diệt tế bào nhiễm virus thuộc H2K.

A. Cụm gen mã cho chuỗi α :



B. Cụm gen mã cho chuỗi β :



Hình 4.3: Sơ đồ các gen mã cho TCR.

2.1.3. Vai trò các phân tử kết dính

Đến đây, ta thấy tế bào lympho T liên kết với APC ít nhất bằng hai lực: a) CD4 (hoặc CD8) với MHC (II hoặc I); và b) TCR với peptid kháng nguyên. Thực tế, số lực liên kết còn nhiều hơn nữa, vì sự có mặt nhiều phân tử kết dính hai tế bào đó lại, đưa lại hai tác dụng: a) Để neo chặt hai tế bào khiến chúng không bị các chuyển động va chạm bên ngoài làm tách rời nhau ra; nhưng quan trọng hơn là, b) Để có sự truyền thông tin cần thiết giữa hai tế bào đưa đến sự hoạt hoá tế bào T. Thực tế, các cặp liên kết phân tử MHC-CD và TCR-KN cũng là những cặp kết dính.

Nhiều phân tử kết dính khác đã được tìm hiểu rất đầy đủ. Trên bề mặt tế bào trình KN có các phân tử kết dính như: ICAM (Intercellular Adhesion Molecule), dính kết liên tế bào, LFA-3 (Lymphocyte Function Antigen: KN chức năng của lympho-bào) v.v... Còn trên tế bào nhận biết (TCD4, TCD8) có các phân tử mang tên LFA-1 và các CD khác làm nhiệm vụ kết dính.

Hình 4.4 ở dưới nêu sơ đồ đã đơn giản hoá các lực kết dính chủ yếu giữa Th và Tc với tế bào trình kháng nguyên.

2.2. Chức năng hoạt hoá, điều hoà và kiểm soát miễn dịch

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

2.2.1. Chức năng hoạt hoá

Quá trình Th, Tc nhận biết KN không thể thiếu vai trò của cytokin, nó là một trong những tín hiệu để tế bào lympho T hoạt hoá và cũng là hoạt chất do tế bào hoạt hoá tiết ra.

2.2.1.1. Tín hiệu hoạt hoá

- Tín hiệu cần và đủ để Th được hoạt hoá, gồm:

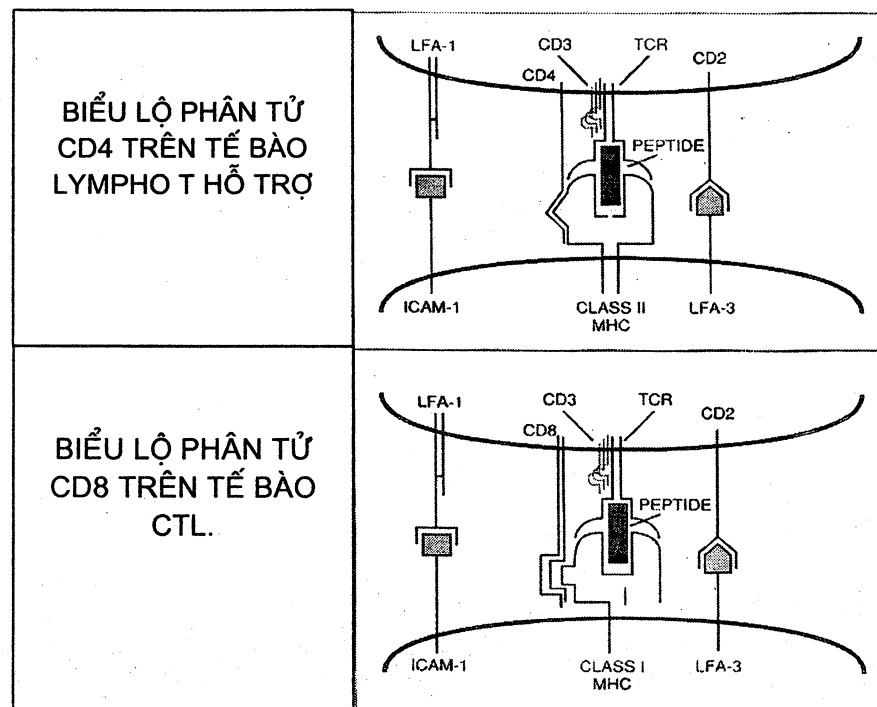
Tín hiệu 1: Kháng nguyên được trình diện bởi đại thực bào ở MHC lớp II.

Tín hiệu 2: Interleukin-1 (IL-1) do đại thực bào hoạt hoá tiết ra.

- Tín hiệu cần và đủ để Tc hoạt hoá:

Tín hiệu 1: Kháng nguyên được trình diện bởi tế bào nhiễm virus hoặc tế bào ung thư sau khi đã xử lý trong nội bào thành các đoạn peptid mới ở MHC I.

Tín hiệu 2: IL-2 do tế bào Th hoạt hoá tiết ra.



Hình 4.4: Một số phân tử kết dính trong hoạt hoá tế bào lympho T. Ngoài TCR với MHC, CD4, CD8 với peptid, còn cần thêm nhiều liên kết khác nữa.

2.2.1.2. Vai trò các cytokin

Các hoạt chất do *tế bào hoạt hoá* tiết ra gây được tác dụng lên các tế bào khác được gọi là cytokin (cyto: tế bào, kinin: chất có hoạt tính). Cytokin là tên chung, dưới nó còn nhiều nhóm nhỏ được phân chia theo nguồn gốc, phạm vi và cách tác dụng...

Ví dụ, dưới cytokin còn có leukin (nếu là do *bạch cầu nói chung* tiết ra), lymphokin, monokin (nếu do tế bào lympho và bạch cầu đơn nhân tiết ra). Về chức năng, cũng có các tên interleukin (viết tắt IL) nếu do một bạch cầu tiết ra gây tác dụng lên một bạch cầu khác. Hiện đã có IL-1, IL-2... IL-10 và hơn nữa. Về khoảng cách, nếu một cytokin gây tác dụng ở rất xa thì có tên telecrin (tele: 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 vừa là paracrin vừa là autocrin, vì trong số tế bào có thụ thể với IL-2 có cả Th.

Sự hoạt hóa Th thể hiện ở các chất tiết IL-2, IL-4 hay IL-5 tác động lên một loạt tế bào khác, mà trước hết là tác động lên bản thân Th (như một autocrin), rồi Tc, T_{DTH} , B... là lý do để trước đây người ta đặt tên Th là Ti (từ chữ inducer = tế bào gây cảm ứng).

2.2.2. Chức năng điều hoà và kiểm soát miễn dịch

2.2.2.1. Chức năng điều hoà 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 gián tiếp loại trừ KN (ví dụ như hỗ trợ tế bào lympho B sản xuất KT), vai trò gây độc của Tc và vai trò gây viêm dị ứng của T_{DTH} . Đó là nhờ Th tiết ra các interleukin thích hợp, trước hết là IL2, IL-4, IL-5... 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 (tức điều hoà ngược); chẳng hạn, khi lượng KT đủ cao, lượng TNF đủ lớn... (so với số tế bào mang KN - tế bào đích) thì sự hoạt hoá Th giảm đi và ngừng.

2.2.2.2. Chức năng kiểm soát của Ts

Ts là phân nhóm của tế bào lympho T, có CD8 trong tuyệt đa số trường hợp. Như vậy, nó gần gũi với Tc (tế bào gây độc). 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 và bắt đầu gây hại. Trên thực tế, vai trò Ts còn rộng hơn nhiều: nó còn kìm hãm suốt đời những quần thể (dòng) Th “tự phản ứng”, tức là những Th có tiềm năng chống lại các KN của chính cơ thể chủ (mà tuyến ức chưa loại trừ hết). Nhờ vậy, cơ thể không mắc nhiều bệnh tự miễn (xem bài bệnh lý tự miễn). Vai trò Ts sẽ được đề cập đủ hơn ở bài “kiểm soát và điều hoà đáp ứng miễn dịch”. Ở đây, cần hiểu rằng trong vai trò này thì MDTB có vai trò bao trùm hơn so với MD dịch thể.

2.3. Chức năng loại trừ KN của MDTB

2.3.1. Vai trò của Th

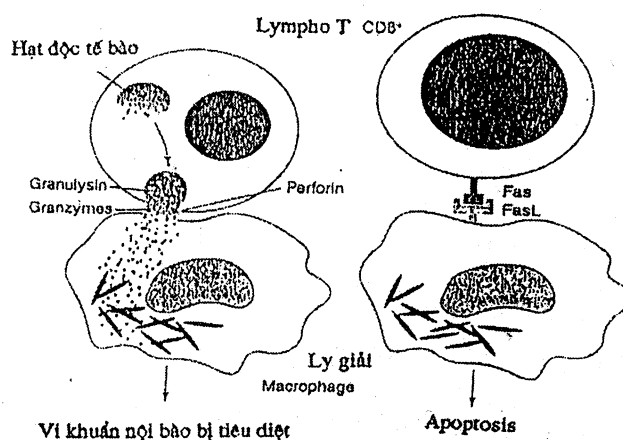
Hỗ trợ tế bào lympho B: Với những kháng nguyên phụ thuộc tuyến ức, tế bào lympho B phải được sự hỗ trợ của Th mới sản xuất được kháng thể. Dưới tác động của interleukin do Th hoạt hoá tiết ra như IL-4, IL-5... tế bào lympho B trở thành tương bào, và sinh kháng thể dịch thể đặc hiệu với kháng nguyên mà Th đã nhận biết trước đó. Nói chính xác, Th đã nhận biết kháng nguyên nào thì chỉ có khả năng hoạt hoá dòng B tương ứng.

Các cytokin (IL-2...) do Th tiết ra không những tác động lên tế bào lympho B, mà còn tác động lên chính Th, giúp Th phân triển. tác động lên Tc, giúp Tc thành Tc hoạt hoá... Như vậy mặc dù Th không trực tiếp loại trừ kháng nguyên nhưng có vai trò “nhạc trưởng” chỉ huy dàn nhạc miễn dịch – gồm cả MD tế bào lẫn dịch thể - đặc biệt với các kháng nguyên phụ thuộc tuyến ức.

2.3.2. Vai trò của Tc

Sự hoạt hoá của Tc thể hiện bằng tiết ra các “độc tố” (đối với) tế bào, có tên chung là cytotoxin. Cơ chế diệt tế bào đích (tế bào nhiễm virus, tế bào ung thư) của Tc là:

- Diệt trực tiếp bởi TNF (Tumor necrosis factor: Yếu tố hoại tử u). Thoạt đầu thấy TNF có khả năng gây hoại tử tế bào ung thư, do đó nó có tên như vậy. Trên thực tế TNF còn có nhiều tác dụng khác, ví dụ diệt tế bào mang KN.
- Diệt trực tiếp bởi chất tiết của Tc là *perforin* (chất gây thủng). Perforin có vai trò như C9 của bổ thể, tạo nên lỗ thủng ở màng tế bào đích, khiến tương chất thoát ra, muối và nước đi vào làm vỡ tế bào.
- Diệt phụ thuộc kháng thể (ADCC = Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity - Gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể). Cũng như một số tế bào khác, tế bào Tc có thụ thể với Fc nên nhận biết được các tế bào đích nếu nó đã có kháng thể đặc hiệu kết hợp trước đó. Cách diệt này hiệu quả hơn hai cách trên.
- Diệt tế bào đích thông qua việc gắn với CD95 Fas-Fas L để hoạt hoá quá trình chết theo chương trình (apoptosis), đồng thời khởi động quá trình chết của tế bào. Hình 4.5 tóm tắt một số cách Tc diệt tế bào mang kháng nguyên.



Hình 4.5: Cơ chế diệt tế bào đích của TCD8

2.3.3. Vai trò của tế bào lympho T loại quá mẫn muộn (T_{DTH} : delayed type hypersensitivity)

T_{DTH} tham gia vào phản ứng quá mẫn muộn, có vai trò tạo ra ổ viêm (xem bài Quá mẫn). Dưới tác dụng của chemokin, các tế bào viêm (chủ yếu là đại thực bào) sẽ tập trung đến ổ viêm nhằm khu trú kháng nguyên lại và loại trừ kháng nguyên tại chỗ. Vì có phân tử CD4 trên bề mặt nên tế bào T_{DTH} cũng có khả năng nhận biết kháng nguyên ngoại lai (tín hiệu 1) được trình bày bằng MHC lớp II và cytokin IL-2 (tín hiệu 2) do Th tiết ra. Các cytokin do T_{DTH} hoạt hoá tiết ra là MIF (migration inhibition factor: yếu tố ức chế di tản bạch cầu), MAF (Macrophage activation factor: yếu tố hoạt hoá đại thực bào). Cả hai yếu tố này đều có vai trò loại trừ kháng nguyên một cách có hiệu quả bằng cách tập trung đại thực bào, ức chế di tản của chúng và hoạt hoá chúng, làm tiết ra các chất gây viêm: IL-6, TNF...

2.3.4. Vai trò của một số tế bào diệt khác

- NK (Natural killer cell: tế bào diệt tự nhiên) là các tế bào lympho có hạt to (Large Granular lymphocyte = LGL) bắt màu azua, chiếm 2 đến 5% tế

bào lympho máu ngoại vi, có thụ thể với Fc của Ig. Cơ chế tiêu diệt tế bào đích tương tự Tc và đã nói ở phần miễn dịch không đặc hiệu (xem bài khái niệm về đáp ứng miễn dịch).

- LAK (Lymphokin activated killer cell): là tế bào NK được hoạt hoá bởi một số lymphokin như IL-2, IFN... tế bào LAK có khả năng diệt tế bào đích mạnh mẽ hơn tế bào NK và K.
- K (Killer cell = Tế bào diệt): các tế bào này được phủ kháng thể do số lượng thụ thể Fc của chúng rất lớn, nên chúng có khả năng diệt tế bào đích rất hiệu quả. Cơ chế diệt này cũng giống như Tc đã thực hiện, đều là ADCC.

2.4. Chức năng ghi nhớ miễn dịch

Khi tế bào lympho T ở hạch gần nhất gặp kháng nguyên lần đầu sẽ tăng sinh rất mạnh và trên bề mặt sẽ hình thành thụ thể đặc hiệu với nhóm quyết định kháng nguyên tương ứng. Sau sáu ngày các tế bào lympho T được miễn cảm này có thể nhận biết kháng nguyên đó và phát động các cơ chế loại trừ, đồng thời tạo nên những tế bào lympho có trí nhớ, có tên là tế bào *Th nhớ*, sau đó là cả *lympho B nhớ* và *Tc nhớ*. Khi gặp KN lần 2, chỉ cần sau 10 giờ (thay vì 6 ngày) là đã có đáp ứng.

3. QUÁ TRÌNH HÌNH THÀNH MDTB (CMI=CELL MEDIATED IMMUNITY)

3.1. Điều kiện để có MDTB

- Có hai quần thể tế bào: trình diện (đại thực bào) và quần thể tế bào nhận biết (tế bào lympho T) ở cơ thể đáp ứng miễn dịch.
- Hai quần thể tế bào này phải có cùng kháng nguyên hoà hợp mô chủ yếu.

Thí nghiệm chứng minh điều kiện để có CMI: Người ta chiếu tia xạ cho chuột với mục đích huỷ hoạt động của hai quần thể tế bào trình diện và tế bào nhận biết KN. Sau đó tiêm trả lại cho chúng một trong hai quần thể tế bào này lấy từ chuột đồng chủng thì chuột không có CMI. Nhưng nếu tiêm trả lại cho chúng cả hai thì CMI xuất hiện. Hiện tượng này chỉ có thể thực hiện khi hai quần thể tế bào này có cùng kháng nguyên hoà hợp mô.

3.2. Miễn cảm để hoạt hoá tế bào lympho T

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

Kháng nguyên được đại thực bào đưa theo đường bạch huyết đến hạch gần nhất. Tế bào lympho T ở vùng vỏ hạch đó tăng sinh mạnh làm sưng to hạch. Trên bề mặt tế bào lympho T hình thành receptor đặc hiệu với quyết định kháng nguyên. Sau 6 ngày, những tế bào lympho này được miễn cảm, rời hạch tới lách, các hạch khác và vào tuần hoàn để nhận biết kháng nguyên lạ đó và loại trừ chúng.

3.2.2. Mẫn cảm lần sau (viêm đặc hiệu)

Nếu kháng nguyên gây mẫn cảm lần trước vào lại thì chỉ cần 10 giờ sau tại chỗ tiêm sẽ xuất hiện viêm. Phản ứng viêm này tăng dần và đạt mức tối đa khoảng 48 - 72 giờ sau. Các tế bào thâm nhiễm ở ổ viêm là bạch cầu đơn nhân, tế bào langerhan biểu bì, tế bào lympho T và một ít tế bào lympho B.

3.3. Kết quả của MDTB

- Hoạt hoá các tế bào có thẩm quyền miễn dịch.
- Phân triển quần thể tế bào lympho Th và các tế bào khác như Tc, T diệt, T_{TDH} .
- Hoạt hoá tế bào lympho B.
- Hoạt hoá tế bào lympho Tc.
- Tập trung nhiều tế bào viêm đến nơi có kháng nguyên gây viêm đặc hiệu, gây quá mẫn chậm.
- Tạo ra các tế bào lympho Th nhớ, Tc nhớ và tế bào lympho B nhớ.

3.4. Một số hiện tượng MDTB

- Hiện tượng Kock (1890): Hiện tượng này do Rober Kock (người Đức) tiêm vi khuẩn lao (BK: Bacillus Kock) vào dưới da chuột lang. Ổ lao xuất hiện tại chỗ tiêm và chuột chết nếu như chưa từng bị lao (chuột chưa mẫn cảm). Nếu chuột đã bị nhiễm vi khuẩn lao (đã được mẫn cảm với kháng nguyên lao) thì ổ viêm cứng, thâm nhiễm đại thực bào và lympho bào.
- Phản ứng Mantoux: Tiêm trong da mặt trước cẳng tay 0,1 ml chứa 5 - 10 đơn vị PPD. Sau 72 giờ xuất hiện một nốt sần cứng trên nền đỏ, chứa đầy tế bào lympho T_{DTH} và đại thực bào. Nếu cơ thể đã được mẫn cảm thì ổ viêm có đường kính 5 - 10 mm, còn nếu lớn hơn 10 mm kèm theo có loét là lao đang tiến triển. Nếu cơ thể bị suy giảm MDTB thì dù trước đó đã tiếp xúc với kháng nguyên lao vẫn không xuất hiện ổ viêm.
- Hiện tượng bong mảnh ghép: Mảnh ghép dị gen sẽ bong sau 1 - 2 tuần nếu như có đáp ứng MDTB, biểu hiện tuần hoàn giảm dần, mảnh ghép thiếu nuôi dưỡng nên tái đi và tím lại, hiện tượng hoại tử xuất hiện từ ngoài lan dần vào toàn thể mảnh ghép và bong. Các tế bào thâm nhiễm ở mô ghép là tế bào lympho, tế bào mono và rất ít tương bào. Nếu mảnh ghép này được ghép lại ở các lần sau thì sẽ bong nhanh hơn, mảnh ghép bong ngay sau ghép gọi là ghép trắng.

KẾT LUẬN

Trong quá trình tiến hoá của sinh vật, MDTB hình thành trước miễn dịch dịch thể, là một trong hai phương thức đáp ứng miễn dịch đặc hiệu có ý

nhĩa rất lớn trong bảo vệ cơ thể. Tế bào lympho T có vai trò quan trọng bậc nhất trong nhận biết và loại trừ kháng nguyên. Th hỗ trợ tế bào lympho B trong sản xuất kháng thể dịch thể, hỗ trợ T_c , T_{DTH} và T diệt trong tiêu diệt tế bào đích (tế bào nhiễm virus, tế bào ung thư). Ở cơ thể suy giảm MDTB sẽ kèm theo suy giảm miễn dịch dịch thể (KN phụ thuộc tuyến ức) và dễ bị nhiễm khuẩn cơ hội và ung thư như trong nhiễm HIV. Ts có vai trò ức chế miễn dịch, nhờ đó mà cơ thể không mắc các bệnh quá mẫn và tự miễn.

Hai phương thức đáp ứng miễn dịch tế bào và miễn dịch dịch thể có mối liên quan và hỗ trợ cho nhau một cách rất chặt chẽ nhằm loại trừ kháng nguyên lạ khỏi cơ thể và đảm bảo tính toàn vẹn của cơ thể.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày đặc điểm quá trình phân chia biệt hoá của dòng tế bào lympho T tại tuyến ức?
2. Các dấu ấn và các dưới nhóm của dòng tế bào lympho T khi ra khỏi tuyến ức?
3. Hãy kể các chức năng của tế bào lympho T?
4. Nêu các yếu tố giúp tế bào lympho T nhận biết kháng nguyên?
5. Hãy kể các tín hiệu cần và đủ cho TCD4 hoạt hoá?
6. Hãy kể các tín hiệu cần và đủ cho TCD8 hoạt hoá?
7. Trình bày khái quát chức năng của T_s , T_h ?
8. Hãy kể cơ chế diệt tế bào đích của T_c ?
9. Để hình thành miễn dịch tế bào cần có những điều kiện gì?
10. Hãy kể một vài hiện tượng thường gặp trong lâm sàng khi MDTB bị suy giảm?

TẾ BÀO LYMPHO B VÀ ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH DỊCH THỂ

MỤC TIÊU

1. *Trình bày nguồn gốc, quá trình biệt hoá của tế bào lympho B.*
2. *Mô tả cấu trúc khái quát của phân tử globulin miễn dịch (Ig), chức năng của 5 lớp Ig.*
3. *Trình bày chức năng sinh học của Ig.*

Khi một kháng nguyên (KN) xâm nhập cơ thể, hệ thống miễn dịch sẽ nhận biết, nhờ vậy được hoạt hoá để loại trừ KN này. Đáp ứng miễn dịch tế bào và đáp ứng miễn dịch dịch thể là hai phương thức đặc hiệu bảo vệ cơ thể. Đối với đáp ứng miễn dịch dịch thể, các kháng thể (KT) hòa tan, tổng quát hơn là các globulin miễn dịch (immunoglobulin, viết tắt Ig) đảm đương chức năng này. Nó được sản xuất từ tế bào plasma (plasmocyte), 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 trưởng thành của hệ miễn dịch dịch thể vốn có nguồn gốc từ gan và tủy xương thai nhi, sau đó sinh sản, biệt hoá và chọn lọc ở Bursa Fabricius (ở loài chim), xem bài cơ quan và tế bào miễn dịch. Ở người không có cơ quan nào tương đương về giải phẫu với túi Fabricius, nhưng đã phát hiện tủy xương (bone marrow) có vai trò này. Nói khác, tế bào lympho B loài có vú đã xuất hiện tại tủy xương và cũng trưởng thành ngay tại đó rồi di cư tới các cơ quan và mô lympho ngoại vi.

1.2. Quá trình tăng sinh, biệt hóa của tế bào lympho B

Dưới kính hiển vi điện tử tế bào lympho B có bề mặt xù xì, vì vô số lông nhung: đó là các phân tử globulin miễn dịch trên bề mặt, viết tắt là sIg (surface immuno globuline). Quá trình tăng sinh và biệt hóa tế bào lympho B diễn ra với sự thay đổi sIg. Một cách khái quát, có thể chia quá trình này thành hai giai đoạn.

1.2.1. Giai đoạn 1: Biệt hoá không cần kháng nguyên

Các tế bào B gốc trong tuỷ xương phát triển thành tiền tế bào lympho B với đặc điểm là chưa có sIg mà chỉ có IgM trong bào tương. Tiếp theo các tiền tế bào lympho B phát triển thành tế bào lympho B chưa chín, có sIgM. Sau đó các tế bào này tiếp tục phát triển thành tế bào lympho B chín, với sự xuất hiện khoảng $0,5 - 1,5 \cdot 10^5$ phân tử sIg, gồm sIgM và sIgD (một tỷ lệ nhỏ có cả sIgG và sIgA). Về các Ig, sẽ nói đủ hơn ở dưới và bài sau. Các sIg hoạt động như các thụ thể (B Cell Receptor - BCR), tức là có khả năng nhận biết đặc hiệu KN nhưng chưa có khả năng sản xuất kháng thể. Cho đến đây, sự phát triển của tế bào lympho B không cần sự kích thích của KN và sự hỗ trợ của tế bào lympho T.

1.2.2. Giai đoạn 2: Sự hoạt hoá dưới tác dụng của kháng nguyên

Giai đoạn này diễn ra khi có sự xuất hiện của KN và sự hợp tác của tế bào lympho T hỗ trợ (với KN phụ thuộc tuyến ức).

1.2.2.1. Quá trình xử lý và trình diện KN

Khi KN xâm nhập tại một vị trí của cơ thể, các tế bào trình diện KN (APC: Antigen presenting cell) sẽ tiếp cận, nuốt và xử lý rồi trình diện các nhóm quyết định KN (epitop) cho các tế bào lympho T và lympho B.

Trong giới hạn của đáp ứng miễn dịch dịch thể thì các KN là các phân tử, tế bào, các vi sinh vật, bao gồm vi khuẩn, virus, ký sinh trùng và ấu trùng của nó, tất cả chúng tồn tại và sống ở các dịch ngoại tế bào (KN ngoại bào).

Các tế bào trình diện KN trong trường hợp này là các đại thực bào, tế bào Dendritic, tế bào Langerhans của da, tế bào nội mạc mạch. Tế bào lympho B cũng là một APC. Tuy nhiên nó không có khả năng nuốt những KN có cỡ khổ lớn nhưng nhờ có sIg (BCR) mà nó có khả năng tiếp nhận những KN nhỏ hoà tan và đặc hiệu với sIg. Sau khi kết hợp cả phức hợp KN-KT này được chuyển vào nội bào và KN sẽ được xử lý như ở các tế bào trình diện KN loại to và sau đó tự mình, tế bào lympho B trình diện KN cho tế bào lympho T. Như đã nêu, số sIg trên bề mặt lympho B chín có từ $0,5 \rightarrow 1,5 \cdot 10^5$ phân tử, điều này cho phép lympho B chín có khả năng nhận biết nhiều loại epitop KN khác nhau trên cùng một KN hay trên nhiều KN.

Điều kiện để các APC có thể trình diện được KN đó là chúng có khả năng xử lý các KN đã thực bào và có biểu lộ phân tử MHC II trên bề mặt. Thông thường với các KN phụ thuộc tuyến ức, các APC sau khi xử lý KN sẽ trình diện epitop KN liên kết phân tử MHC II cho tế bào lympho T và lympho B (các tế bào B có cả hai phân tử MHC lớp I và MHC lớp II) tại các hạch lympho gần nhất, lúc này tế bào lympho T sẽ tiết ra IL-2 để hoạt hoá tế bào lympho B.

Đối với KN không phụ thuộc tuyến ức, chủ yếu có nguồn gốc polysaccharid với các epitop nhắc đi nhắc lại, tế bào lympho B có thể bị hoạt hoá trực tiếp, không cần sự hỗ trợ của tế bào lympho T.

Đối với hapten thì phải có chất mang tải mới có thể miễn cảm được.

1.2.2.2. Sự hỗ trợ của tế bào lympho T: Tăng sinh, biệt hoá tế bào lympho B

Với phần lớn các KN, đặc biệt là protein, để hoạt hoá tế bào lympho B thì ngoài việc nhận diện được KN (qua Th), vẫn phải có sự hỗ trợ của tế bào lympho T (Th2) thông qua các lymphokin, gồm các loại chủ yếu sau:

- IL-4 hay BCGF (B cell growth factor: yếu tố sinh trưởng tế bào B): làm phân triển mạnh các tế bào B đặc hiệu với KN gây mẫn cảm.
- IL-5, IL-6 còn được gọi là BCDF (B cell differentiation factor: Yếu tố biệt hoá tế bào B) giúp tế bào này chuyển thành tế bào sản xuất ra các loại KT dịch thể khác nhau (IL-4, -5, -6 cần cho IgG, IgM; IL-5 cần cho IgA; IL-4 cần cho IgE).

1.2.2.3. Kết quả

- Sau khi nhận biết kháng nguyên (loại phụ thuộc tuyến ức) bằng cách tăng sinh, biệt hoá thành nguyên tương bào, tế bào lympho B sẽ phát triển thành những quần thể không những tại hạch địa phương mà còn đi đến các hạch khác trong toàn cơ thể. Bằng chứng là các nang lympho trong hạch nở rộng ra và xuất hiện tâm điểm mầm. Nguyên tương bào chuyển thành tế bào plasma (tương bào), bắt đầu sản xuất KT. Mỗi dòng tế bào plasma chỉ sản xuất ra một loại globulin miễn dịch đồng nhất, có vị trí kết hợp đặc hiệu với KN giống như của sIg mà KN đã chọn để gắn, nhưng ái tính với KN thì cao hơn hẳn. Một số tế bào lympho B chuyển thành tế bào nhớ cho đáp ứng lần sau.
- Với KN không phụ thuộc tuyến ức, tế bào lympho B cũng tăng sinh, biệt hoá thành tế bào plasma sản xuất ra KT dịch thể, loại IgM và không có tế bào nhớ.

2. GLOBULIN MIỄN DỊCH

2.1. Cấu trúc của globulin miễn dịch

2.1.1. Cấu trúc khái quát của phân tử kháng thể

Khi nghiên cứu ở mức phân tử, người ta phát hiện rất nhiều chất có cấu trúc cơ bản giống như KT, chúng hợp thành một gia đình với tên gọi chung là "globulin miễn dịch", viết tắt Ig: MHC là một ví dụ, TCR là một ví dụ khác. KT dịch thể (do tế bào lympho B mẫn cảm sản xuất) là các phân tử điển hình và tiến hoá nhất của gia đình Ig. Mỗi phân tử kháng thể gồm một hay nhiều đơn vị cơ bản, mỗi đơn vị có 4 chuỗi polypeptid giống nhau từng đôi một: 2 chuỗi nhẹ và 2 chuỗi nặng nối với nhau bằng các cầu nối disulfua (S-S).

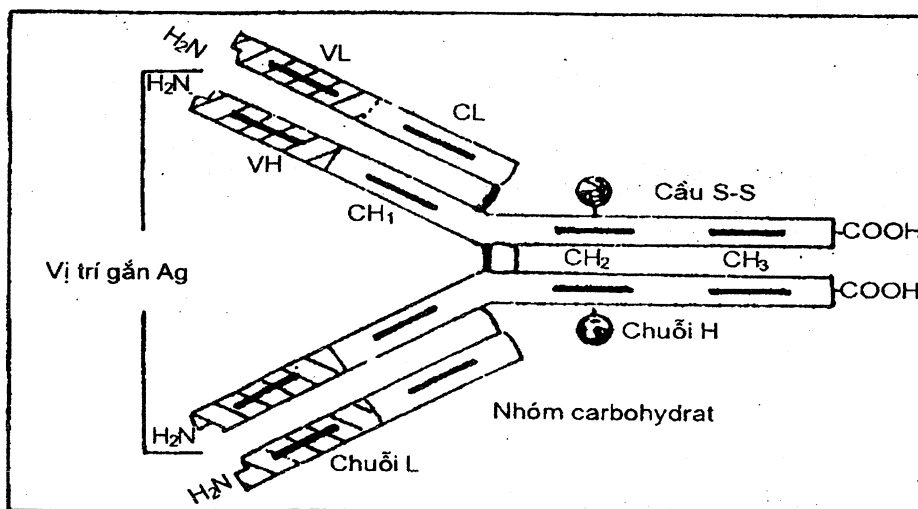
2.1.2. Chuỗi nhẹ: Ký hiệu L (light chain)

Có trọng lượng phân tử khoảng 23.000 D. Có 2 loại chuỗi nhẹ chung cho tất cả các lớp globulin miễn dịch. Chuỗi Kappa (ký hiệu K hay *k*); Chuỗi

Lambda (ký hiệu λ). Ở người tỷ lệ mang chuỗi nhẹ k và λ của các globulin miễn dịch là 2:1 (riêng IgD thì đa số là λ).

Một phân tử globulin miễn dịch chỉ chứa một loại chuỗi nhẹ, hoặc k , hoặc λ , không khi nào mang cả hai loại đồng thời. Về cấu tạo chung, chuỗi nhẹ gồm 211 - 221 acid amin và chia thành 2 phần dài tương tự nhau:

- Phần hằng định, ký hiệu C (constant) có tận cùng $-\text{COOH}$ 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 $-\text{NH}_2$ với trật tự acid amin trong phần này thay đổi từng nhóm một, rất khác nhau từ kháng thể này đến kháng thể khác và ngay trong một loại kháng thể cùng chống một loại kháng nguyên. Phần này được ký hiệu V_k (cho typ kappa) và V_λ (cho typ lambda). Trong phần này, lại có những vị trí mà sự sắp xếp của các acid amin cực kỳ thay đổi.



Hình 5.1: Các phần V và C của một đơn vị Ig

2.1.3. Chuỗi nặng: Ký hiệu H (Heavy chain)

Chuỗi nặng có trọng lượng phân tử từ 50.000 D đến 70.000 Da. 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 k hoặc λ ; do vậy nếu phối hợp lại ta có:

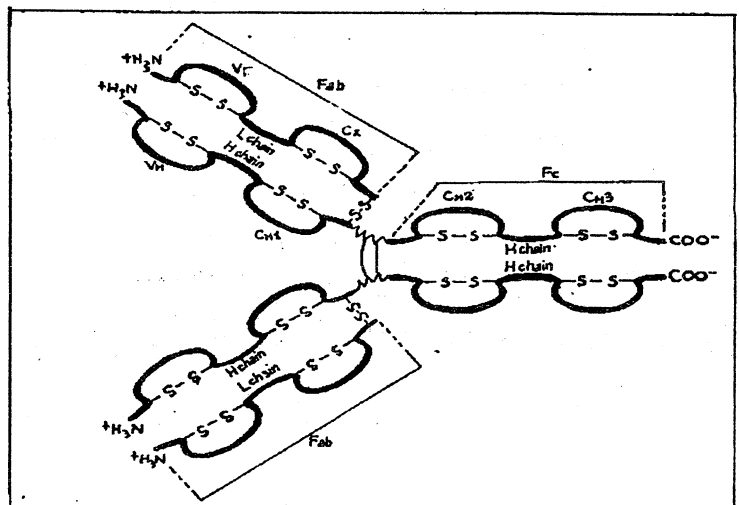
- Chuỗi nặng γ -globulin, tức IgG, có thể mang ký hiệu $\gamma_2 k_2$ hoặc $\gamma_2 \lambda_2$;
- Chuỗi nặng α -globulin, tức IgA, có thể ký hiệu $\alpha_2 k_2$ hoặc $\alpha_2 \lambda_2$;
- Chuỗi nặng μ -globulin, IgM, có thể ký hiệu $(\mu_2 k_2)_5$ hoặc $(\mu_2 \lambda_2)_5$;

- 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 $\varepsilon_2 k_2$ hoặc $\varepsilon_2 \lambda_2$;
- 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 KN 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, phần này của chuỗi nặng nằm ở phía tận cùng NH_2 . Trong trật tự acid amin cũng có một số đoạn cực kỳ thay đổi xen giữa những đoạn ít thay đổi hơn. 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 KN (paratop).

2.1.4. Cấu disulfua và các domain globulin miễn dịch

Trong phân tử globulin miễn dịch cấu disulfua hình thành ở các gốc cystein của hai chuỗi, trong đó nhóm SH liên kết nhau (sau khi loại bỏ hydro) để tạo thành $-\text{S}-\text{S}-$. Chúng nối các chuỗi polypeptid lại với nhau, duy trì cấu trúc bậc 4 của phân tử.

Cấu disulfua, ngoài việc nối các chuỗi với nhau, còn nối các gốc cystein trong cùng một chuỗi, khiến một đoạn peptid bị uốn cong (tạo ra một quai) và bện chặt lại thành hình cầu - được gọi là domain. Chuỗi nhẹ có 2 cầu nối nội chuỗi, do vậy tạo ra 2 domain, chuỗi nặng có 4 domain, mỗi domain có khoảng 100 acid amin. Những vòng peptid nối các đoạn ở các bề mặt tiếp xúc của 2 domain V tạo ra cấu trúc bề mặt gắn KN (paratop).



Hình 5.2: Cấu S-S, các domain và các mảnh phân tử lg.

2.1.5. Vùng bản lề

Trong chuỗi nặng, có khoảng một chục acid amin nằm giữa domain CH_1 và CH_2 được gọi là vùng bản lề. Vùng bản lề có mang những cầu disulfua giữa

các chuỗi nặng, do có nhiều prolin nên vùng này hoạt động như một miếng đệm mềm dẻo, giúp cho 2 cánh của phân tử globulin miễn dịch di động được (mở ra, khép vào từ $0 - 180^\circ$), nhờ đó mà nó dễ dàng kết hợp với các epitop trên phân tử kháng nguyên kích thước lớn.

2.1.6. Các mảnh cấu phân 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.

- Với papain: Thu được 3 mảnh
 - + 2 mảnh Fab (antigen binding fragment), gọi thế vì khi bị cắt ra khỏi phân tử kháng thể nó vẫn còn khả năng kết hợp đặc hiệu với kháng nguyên. Chỉ có một vị trí kết hợp được với KN.
 - + 1 mảnh Fc (crystalisable fragment), vì kết tinh được. Mảnh này có trọng lượng phân tử 60.000D, có khả năng gắn lên bề mặt một số tế bào. Nó giữ vai trò nhất định trong việc hoạt hóa bổ thể và thực bào.
- Với pepsin: Thu được 2 mảnh
 - + Mảnh lớn có trọng lượng phân tử 100.000 D, 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 KT hoàn toàn, do đó tạo được phản ứng kết tủa (precipitation) và ngưng tụ (agglutination).
 - + Mảnh nhỏ còn lại Fc' có trọng lượng phân tử khoảng 56.000 Da.

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

2.2. Lớp và dưới lớp của globulin miễn dịch

2.2.1. Globulin miễn dịch G-IgG (ký hiệu IgG)

Ở người, IgG chiếm khoảng 70- 75% tổng số Ig trong huyết thanh bình thường. Nồng độ trung bình trên 1000 mg/100 ml, riêng của người Việt Nam là 1.400 mg/ 100ml. Phân tử IgG tồn tại ở dạng monomer (4 chuỗi) với hằng số lắng 7S và trọng lượng phân tử 140.000 Da. Căn cứ vào sự khác biệt tính KN ở vùng hằng định của chuỗi gamma, globulin miễn dịch lớp IgG được chia thành 4 dưới lớp IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Các dưới lớp của IgG có một số tính chất sinh học:

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

- Trừ IgG 2, các IgG khác có khả năng “cắm” phần Fc lên thụ thể trên màng nhiều loại bạch cầu: tế bào mast, tế bào đơn nhân to, đại thực bào, bạch cầu trung tính, bạch cầu ái toan, bạch cầu ái kiềm, tiểu cầu, tế bào NK... vì các tế bào này có receptor với phần Fc của các IgG.
- Các phân tử của cả 4 dưới lớp IgG đều có khả năng chuyển qua nhau thai, từ mẹ vào máu thai nhi, do tế bào nhau thai có thụ thể đặc hiệu cho Fc của phân tử IgG. Nhờ có đặc điểm này mà IgG giúp trẻ sơ sinh có khả năng phòng ngự ở những tháng đầu tiên của cuộc sống.

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

2.2.2. Globulin miễn dịch A - IgA

Có hai loại IgA: IgA trong huyết thanh và IgA tiết ở dịch niêm mạc:

- IgA huyết thanh chiếm khoảng 15 - 20% tổng số Ig có trong huyết thanh, với 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 Da. 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 phế quản, niêm mạc đường sinh dục - tiết niệu, ống tiêu hóa:

IgA tiết là loại dimer (8 chuỗi) có hằng số lắng 11S và trọng lượng phân tử 400.000 Da. 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 tương bào, hợp phần tiết là sản phẩm của tế bào biểu mô nhầy được gắn thêm vào. Hợp phần tiết ngoài chức năng nối hai monomer IgA với nhau, nó còn giúp IgA tiết chống lại các enzym tiêu protein.

IgA có 2 lớp phụ: IgA₁ IgA₂. IgA tiết là kháng thể bảo vệ niêm mạc của cơ thể.

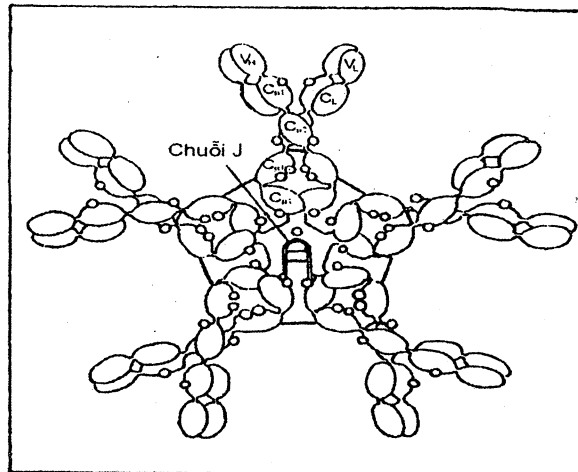
2.2.3. Globulin miễn dịch M- IgM

IgM chiếm khoảng 10% tổng lượng Ig huyết thanh, với nồng độ 120 mg/100 ml (người Việt Nam 170 mg/100 ml). Về cấu trúc, IgM do 5 đơn vị cơ bản hợp thành, trong đó phần Fc liên kết lại bằng chuỗi J, còn các Fab chia ra các phía giống hình sao 5 cánh. IgM có hằng số lắng 19S và trọng lượng phân tử khoảng 900.000 Da. Do có 5 F(ab)₂ chia ra 5 phía nên phân tử IgM có háo tính cao trong việc kết hợp với KN, thuận lợi trong việc tạo phản ứng ngưng kết hoặc ngưng tụ. Nó cũng là KT hoạt hoá bổ thể mạnh nhất vì luôn đáp ứng yêu cầu của bổ thể là có hai Fc nằm kề nhau.

Khi có KN 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.

2.2.4. Globulin miễn dịch D - 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 Da và hằng số lắng là 7-8S. 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.



Hình 5.3: Cấu trúc của IgM

2.2.5. Globulin miễn dịch E- 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 Da (8S) vì phần Fc có thêm một domain. Nồng độ của IgE trong huyết thanh là 0,05 mg/100 ml. Trước kia IgE được gọi là reagin, nay biết nó là KT ái tế bào. Nói chính xác, tế bào mast và bạch cầu ái kiềm có thụ thể ái tính rất cao với Fc của IgE khiến hầu hết IgE bị cố định nhanh chóng, số lưu hành chỉ là tỷ lệ cực nhỏ. Sự kết hợp IgE với KN đặc hiệu cũng chủ yếu thực hiện trên bề mặt tế bào mà nó “cắm” vào (xem bài Quá mẫn).

2.3. Các dấu ấn KN trên phân tử globulin miễn dịch

Nếu coi globulin miễn dịch như là KN (tiêm cho động vật thí nghiệm) thì căn cứ vào kháng thể chống nó, người ta chia Ig ra 3 tít khác nhau (về mặt KN).

2.3.1. Khác biệt isotyp: Đặc thù cho từng loài

Trên mọi cá thể của cùng một loài, ở tất cả chuỗi nặng hay chuỗi nhẹ phân hàng định của một lớp globulin miễn dịch nào đó có cùng một số nhóm quyết định KN, những quyết định KN này được gọi là isotyp. Ví dụ trên chuỗi gamma của tất cả mọi người có một số quyết định KN giống nhau và huyết thanh thỏ miễn dịch chống các quyết định này sẽ kết hợp với tất cả các phân tử IgG của người.

2.3.2. 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 KN có tính di truyền cá thể, chúng xác định loại allotyp. Ví dụ ở chuỗi nhẹ kappa vùng hàng định (C κ) ở vị trí 191 nếu là leucin thì cá thể ấy có quyết định 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.

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).

2.3.3. 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 thuần chủng tức giống nhau về bộ gen. Trước khi gây miễn cảm con A với KN thương hàn, lấy máu ký hiệu là Ao, sau khi đã có KT chống thương hàn, lấy máu lần nữa, ký hiệu là A1. Cho huyết thanh A1 kết hợp với KN 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 KN thương hàn. Như vậy thỏ B có KT chống đặc hiệu với KT 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 KN thương hàn đã trở thành nhóm quyết định KN mới, để miễn cảm thỏ B sinh ra KT chống lại. KT B chống KT A1 chống thương hàn được gọi là KT idiotyp.

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 1974.

2.4. Chức năng của globulin miễn dịch

Vùng V trên Fab có chức năng nhận biết cái lạ (KN), kết hợp đặc hiệu với nó, bất hoạt nó. Phần Fc làm nhiệm vụ tương tác với các phân tử, tế bào khác, hoạt hoá cơ chế miễn dịch không đặc hiệu. Qua đó, thực hiện sự kết hợp chặt chẽ miễn dịch đặc hiệu và không đặc hiệu.

2.4.1. Chức năng nhận biết, kết hợp đặc hiệu KN: Vai trò của Fab

Chức năng nhận biết được thực hiện thông qua việc phân tử Ig kết hợp đặc hiệu với epitop KN. Vị trí kết hợp nằm ở vùng V - domain V của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng, đầu tận cùng -NH₂. Phân tử Ig monomer với cấu trúc đối xứng nên có 2 vị trí kết hợp KN hoàn toàn giống nhau. Như vậy, mỗi clon tương bào chỉ sản xuất một loại KT đặc hiệu với một loại epitop KN. Mỗi epitop KN sẽ có một bề mặt phù hợp được tạo ra bởi domain V của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng (paratop). Nhờ khả năng kết hợp đặc hiệu mà Ig có thể tác động trực tiếp lên KN và làm:

- Bất hoạt các phân tử có hoạt tính: trung hoà độc tố do vi khuẩn tiết ra (uốn ván, bạch hầu). Cơ chế khử hoạt:

- + 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 với thụ thể trên tế bào đích.
- + Cấu hình của vị trí có hoạt tính bị biến dạng không còn đặc hiệu với đích nữa.
- + Phân tử có hoạt tính thay đổi hình thể không gian.
- Bất hoạt virus: KT làm cho virus mất khả năng kết hợp với thụ thể của tế bào đích, do vậy virus không xâm nhập được vào nội bào, nhanh chóng chết ở ngoại bào. Trường hợp virus đã lọt được vào nội bào thì khi xuất hiện những epitop KN trên bề mặt tế bào sẽ bị KT kết hợp. Trường hợp này, KT không trực tiếp diệt virus nhưng có tác dụng hấp dẫn đại thực bào, tế bào NK đến tiêu diệt tế bào nhiễm virus lẫn virus bên trong. Đó là cơ chế "Gây độc phụ thuộc KT".
- Bất hoạt vi khuẩn, ký sinh vật và ấu trùng của chúng: do các cánh Fab của phân tử Ig kết hợp đặc hiệu với những epitop KN của chúng:
 - + Xoắn khuẩn mất khả năng di động.
 - + Tốc độ nhân lên của vi khuẩn giảm rõ rệt hoặc mất. Vi khuẩn bị tiêu diệt nhanh hơn do thực bào, do hoạt hoá bổ thể hoặc do thuốc..., sự kết hợp nói trên là tác nhân mở màn.
 - + Ký sinh vật đơn bào và một số đa bào (sốt rét, trypanosom, amip, giun chỉ ...) bị KT diệt như cơ chế diệt vi khuẩn. Nhiều loại ấu trùng (giun, sán) bị IgG, IgA ở ruột làm chậm hay ngừng phát triển, tỷ lệ nở, trưởng thành giảm rõ rệt, hoặc chúng bị ngăn chặn bám vào màng nhầy nên không xâm 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 ái toan và đại thực bào tiêu diệt chúng.

Như thế, các globulin miễn dịch với phân Fab kết hợp đặc hiệu KN sẽ gây ra hiện tượng tủa, ngưng kết. Bằng cách gây tủa, ngưng kết, KT có vai trò làm cho KN từ dạng phân tán trở thành tập trung lại, sẽ không di chuyển, xâm nhập, do vậy hạn chế khả năng lan rộng của chúng, đồng thời tạo điều kiện quy tập các biện pháp bảo vệ không đặc hiệu vào nơi KN bị tập trung (viêm, thực bào, độc tế bào, bổ thể...).

2.4.2. Chức năng hoạt hoá hệ miễn dịch không đặc hiệu

Đây là chức năng của phần Fc, tuy nhiên nó chỉ thực hiện được khi phần Fab đã kết hợp đặc hiệu với KN.

2.4.2.1. Chức năng hoạt hoá bạch cầu

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

- Hoạt hoá bạch cầu thực bào (hiện tượng opsonin hoá).

Các đại thực bào và bạch cầu trung tính có receptor với phần Fc (FcR) của phân tử IgG và IgM. Vi khuẩn hay đơn bào (mang KN) đã gắn IgM hay IgG thì chúng dễ bị các tế bào thực bào bắt, nuốt và tiêu huỷ. Đại thực bào và bạch cầu trung tính không chỉ có FcR mà còn có C3bR và vì vậy khả năng thực bào sẽ được tăng cường nếu đối tượng thực bào có gắn cả IgM hay IgG và C3b. Có thể hình dung KT, C3b là cầu nối phân tử giữa các tế bào thực bào với đối tượng thực bào. Hiện tượng này được gọi là "Sự opsonin hoá".

- Hoạt hoá tế bào gây độc.

- + Bạch cầu ái toan có thể trở thành tế bào gây độc nếu FcR của nó được Fc (của IgE, IgG) gắn vào. Bằng cách này bạch cầu ái toan diệt ký sinh trùng và ấu trùng của nó dễ dàng hơn khi các đối tượng này bị phủ bởi KT đặc hiệu;
- + Tương tự như vậy, độc tính của NK tăng lên và chúng trở thành có định hướng khi có IgG làm cầu nối giữa chúng và tế bào đích (tế bào mang virus, tế bào ung thư ...).

Nhờ cách tiếp cận này, các tế bào độc tiết ra các chất gây độc làm chết tế bào mang KN. Đây là cơ chế "Gây độc phụ thuộc KT" (ADCC: Antibody dependent cell - Mediated cytotoxicity).

- Hoạt hoá tế bào ái kiềm, tế bào Mast:

Tế bào ái kiềm, tế bào Mast có FcR gắn với Fc của IgE, IgG1, IgG3 và IgG4. Khi Fab của chúng kết hợp KN và thông qua FcR sẽ hoạt hoá các tế bào này làm các hạt bên trong tế bào phóng thích các hoá chất trung gian như serotonin, histamin ... các chất hoạt mạch này làm tăng tính thấm thành mạch, do đó KT trong máu và các tế bào thực bào dễ dàng lọt qua thành mạch tới nơi có KN xâm nhập.

2.4.2.2. Hoạt hoá cơ chế vận chuyển Ig qua màng tế bào

- Tế bào biểu mô ruột có FcR, nhờ có receptor này mà IgA tiết được vận chuyển qua các tế bào thành ruột rồi giải phóng vào lòng ruột thực hiện vai trò bảo vệ niêm mạc ruột. Tương tự như vậy, KT này được tiết ra ở nước bọt, sữa, niêm mạc đường hô hấp và các niêm mạc khác hay IgA tiết từ sữa mẹ được hấp thu qua ống tiêu hoá của trẻ đang thời kỳ bú mẹ.
- Trên mặt hợp bào nuôi ở nhau thai cũng có receptor với Fc của IgG, do vậy có cơ chế vận hành tích cực chuyển IgG từ máu mẹ sang cơ thể thai, đặc biệt giai đoạn cuối của bào thai làm cho máu trẻ sơ sinh (máu cuống rốn) có nồng độ IgG cao hơn cả máu mẹ.

2.4.2.3. Hoạt hoá bổ thể

Fab của Ig kết hợp KN hình thành phức hợp KN - KT. Việc kết hợp KN đã làm thay đổi cấu hình không gian của phân tử Ig, nó bộc lộ vị trí gắn bổ thể trên Fc. Khả năng hoạt hoá bổ thể chỉ có ở IgM, IgG1, IgG2 và IgG3. Với IgG để hoạt hoá bổ thể nó cần có 2 phân tử kết hợp với 2 epitop KN nằm kề nhau trên bề mặt tế bào, điều này không đòi hỏi cho IgM vì bản thân IgM đã tự thoả mãn, nó luôn có 2 Fc ở kề nhau. IgM là Ig hoạt hoá bổ thể mạnh nhất.

Kết quả nếu KN là tế bào, vi khuẩn chúng sẽ bị đục thủng, dung giải. Những sản phẩm sinh ra trong quá trình hoạt hoá 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 ...

2.4.2.4. Chức năng KT trong phối hợp miễn dịch đặc hiệu và không đặc hiệu

Như đã nêu, khi không có KT, các phân tử (bổ thể), các tế bào tham gia phản ứng viêm (thực bào, độc tế bào ...) tham gia miễn dịch không đặc hiệu vẫn được huy động bảo vệ cơ thể. Nhưng khi có KT, KT kết hợp KN thì KN bị tập trung lại (hiện tượng tủa, ngưng kết) đồng thời hấp dẫn và hoạt hoá các cơ chế miễn dịch không đặc hiệu hướng về nơi tập trung KN, nhờ vậy KN càng nhanh chóng bị loại trừ. Có thể nói, KT như cầu nối phối hợp miễn dịch đặc hiệu và không đặc hiệu.

KẾT LUẬN

Khi KN lạ vào cơ thể, chúng sẽ trực tiếp mẫn cảm lympho-bào B (KN không phụ thuộc tuyến ức) hoặc với sự hỗ trợ của tế bào lympho T (KN phụ thuộc tuyến ức) tạo KT đặc hiệu. KT này với phần Fab sẽ trung hoà khi KN là phân tử (độc tố) và ngưng kết nếu là tế bào, vi sinh vật ngoại bào, lúc này qua phần Fc KT sẽ tăng cường và định hướng miễn dịch không đặc hiệu. Kết quả KN sẽ bị khu trú và loại trừ dưới hình thức một ổ viêm đặc hiệu.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày quá trình biệt hoá tế bào lympho B tại tuỷ xương?
2. Hãy phân biệt các loại kháng nguyên mà tế bào lympho B tiếp nhận và biệt hoá?
3. Nêu điều kiện để tế bào lympho B tăng sinh và biệt hoá thành tế bào plasma sản xuất kháng thể?
4. Hãy kể tên những cấu phần chủ yếu nhất của phân tử Ig?
5. Hãy kể tên 5 lớp Ig? Chức năng chủ yếu của mỗi lớp?
6. Hãy cho biết nếu cắt phân tử IgG bằng papain thì ta thu được mấy mảnh, còn pepsin thì được mấy mảnh?
7. Hãy cho biết chức năng của Fab, F(ab)₂, Fc?
8. Trình bày các dấu ấn isotyp, allotyp của Ig, ứng dụng?
9. Ig của những lớp nào làm được chức năng hoạt hoá bổ thể? Tại sao?
10. Trình bày chức năng sinh học chủ yếu của Ig?

Bài 6

BỔ THỂ

MỤC TIÊU

1. *Trình bày hoạt hoá bổ thể theo đường cổ điển.*
2. *Nêu các bước hoạt hoá bổ thể theo đường alternative.*
3. *Trình bày tác dụng sinh học của hoạt hoá bổ thể.*

1. ĐẠI CƯƠNG

Huyết tương có một số hệ thống gồm những protein có khả năng phản ứng kiểu dây chuyền đưa đến kết quả bảo vệ cơ thể. Nguyên lý hoạt động chung của mỗi hệ thống là: chất đầu tiên khi gặp tác nhân hoạt hoá sẽ trở thành tác nhân hoạt hoá (thường là từ tiền-enzym trở thành enzym) đối với chất sau nó, cứ như vậy khi chất cuối cùng tham gia phản ứng thì tác dụng sinh học (bảo vệ) của hệ thống phát huy đầy đủ; mỗi hệ thống đều tự điều chỉnh, ngoài tác nhân hoạt hoá khởi đầu, còn có nhiều tác nhân ức chế và kích thích để phản ứng xảy ra ở mức sinh lý, không quá mạnh hoặc quá yếu. Hiện đã biết rõ:

- Hệ thống *đông máu*: giúp máu đông lại khi ra khỏi mạch (tác dụng làm ngừng chảy máu) và hệ thống *chống đông*: giúp máu không tự phát đông lại trong lòng mạch.
- Hệ thống *kinin*: hình thành ổ viêm.
- Hệ thống *bổ thể*: diệt (làm tan) tế bào mang kháng nguyên (vi khuẩn), tham gia phản ứng viêm, và là thành phần chính của đáp ứng miễn dịch dịch thể không đặc hiệu.

1.1. Lịch sử phát hiện bổ thể

Năm 1895 Bordet thấy huyết thanh của con vật đã được miễn cảm (với vi khuẩn) không những có khả năng làm vi khuẩn đó ngưng kết mà sau đó còn làm vi khuẩn tan ra. Tiếp đó phát hiện huyết thanh của con vật này chứa 2 yếu tố, một yếu tố làm vi khuẩn kết dính lại với nhau (ngưng kết) và một yếu tố làm cho vi khuẩn ly giải (tan ra).

Yếu tố thứ nhất: xuất hiện *sau khi* con vật được miễn cảm, bền với nhiệt, có tác dụng làm vi khuẩn ngưng kết lại với nhau. Yếu tố này, ban đầu gọi là amboceptor, sau đó và hiện nay gọi là kháng thể (antibody).

Yếu tố thứ hai: có *sẵn* trong huyết thanh, không bền với nhiệt (mất tác dụng sinh học ở 56°C, tốc độ phân huỷ cao ở nhiệt độ bình thường. Yếu tố này làm tan vi khuẩn *sau khi* bị kháng thể làm ngưng kết, trước đây gọi là alexin, nay (do tác dụng bổ sung cho kháng thể, nên) gọi là bổ thể: complement ("bổ sung" viết tắt là C).

Bổ thể hoạt động không có tính chất đặc hiệu loài, bổ thể của bất cứ loài động vật nào cũng có khả năng làm tan vi khuẩn sau khi ngưng kết với kháng thể của loài khác. Bất cứ tế bào nào sau khi bị kháng thể làm ngưng kết cũng có thể bị tan do bổ thể, vì vậy, bổ thể được xếp vào miễn dịch không đặc hiệu.

Hoạt tính bổ thể khác nhau giữa các loài, cao nhất ở chuột lang, trung bình ở người và chó, thấp nhất ở chuột nhắt, thỏ.

Về thành phần, bổ thể là một hệ thống gồm nhiều protein. Đầu tiên, người ta phân lập được 4 thành phần (fraction): C1, C2, C3, C4, sau đó thấy C3 không thuần nhất, nên đã tách ra được các thành phần mới: C5, C6, C7, C8, C9. Thực tế, các thành phần của bổ thể hoạt hoá không hoàn toàn theo thứ tự đã được đặt tên (C1, C2, C3, C4...). Trong đường cổ điển, bổ thể hoạt hoá theo thứ tự: C1-C4-C2-C3-C5-C6-C7-C8-C9.

1.2. Các ký hiệu quy ước

Bổ thể có ký hiệu chung là C' (chữ C hoa có dấu phẩy trên đầu bên phải, để phân biệt với ký hiệu hoá học của chất carbon), mỗi thành phần của hệ thống bổ thể được kèm theo một con số: C1, C2...C9. Riêng C1 gồm 3 bán đơn vị và có tên: C1q, C1r, C1s. Một số chất của đường alternative gọi là yếu tố: B, D, P... Khi một thành phần, một phức hợp, được hoạt hoá (có hoạt tính) thì được thêm một gạch ngang ở trên, ví dụ C1_{4,2}; nếu bị ức chế bất hoạt thì thêm chữ i (inactivated) ở phía trước, ví dụ iC3b. Các chất ức chế, chất kìm hãm có ký hiệu riêng: INH (inhibitor), INA (inactivator) hoặc được ký hiệu bằng các chữ cái như: H, S.

Khi bị hoạt hoá, một số thành phần bổ thể bị tách thành 2 mảnh ký hiệu a và b ở cuối, ví dụ C3a, C5b. Mảnh a nhỏ, được phóng thích vào môi trường, và do có hoạt tính sinh học nên được gọi như vậy (a: activated). Mảnh b lớn hơn và vẫn còn gắn vào bề mặt tế bào, nên được gọi như vậy (b: binding). Nếu còn bị tách nhỏ thêm nữa thì dùng c, d...

1.3. Nơi sản xuất bổ thể

Khi nuôi cấy in vitro, thấy hai loại bạch cầu - đại thực bào và đơn nhân - sản xuất được hầu hết các thành phần bổ thể, nhưng ở trong cơ thể (in vivo) thì chưa rõ chúng tham gia đến mức nào. Ngoài ra, đã xác định được gan là cơ

quan sản xuất mọi thành phần bổ thể cho máu, trừ C1 là do biểu mô đường tiêu hoá và tiết niệu sản xuất.

Bảng 6.1: Các cấu phần chủ yếu của hệ thống bổ thể

Tên	Trọng lượng PT (kDa)	Nồng độ (mg/l)
C1q	410	70
C1r	85	35
C1s	85	70
C2	117	25
C3	185	1400
C4	200	400
C5	200	160
C6	130	75
C7	120	65
C8	155	80
C9	79	200
bB	95	250
D	25	2
P	220	25

2. HOẠT HOÁ BỔ THỂ

Ở những động vật cấp thấp, hệ thống bổ thể rất đơn giản, chỉ có C3, yếu tố B (là một protein) và yếu tố D (là một enzym). C3 thường xuyên bị tách thành C3a (vào môi trường) và C3b (bám vào thụ thể một số tế bào). Đồng thời D thường xuyên có tác dụng tách yếu tố B thành Bb (bám vào tế bào) và Ba (bong vào môi trường). Cuối cùng hình thành phức hợp C3bBb. Mức độ hoạt hoá thường trực này rất thấp, nhưng khi có vi khuẩn xâm nhập (có các protease của vi khuẩn, giúp tăng cường phân cắt C3), hoạt hoá bổ thể sẽ mạnh lên, các sản phẩm tạo ra sẽ bám lên màng vi khuẩn và làm tổn thương vi khuẩn. Sau khi tách ra, mảnh C3b bọc lộ ra một vị trí bám được lên màng vi khuẩn, nhờ vậy mà C3b lôi kéo được yếu tố B cùng gắn vào. Phức hợp C3bB trở thành đối tượng để yếu tố D phân cắt tách mảnh Ba ra, chỉ còn lại C3bBb: đây là một enzym mới có khả năng phân cắt mạnh mẽ C3. Vòng khuếch đại khép kín này làm vi khuẩn bị tổn thương, thu hút bạch cầu đến ăn, vi khuẩn bị tiêu diệt.

Phương thức mà động vật cấp thấp sử dụng vẫn tồn tại ở động vật bậc cao, nhưng rất yếu và trở thành sự hoạt hoá *thường trực*. Ở động vật bậc cao, sự xuất hiện yếu tố P (properdin) trong quá trình tiến hoá với vai trò làm bền

vững các phức hợp bổ thể mới hình thành, sự hoạt hoá bổ thể càng tinh vi và đạt hiệu quả cao trong cơ chế bảo vệ cơ thể....

Đến nay, có 3 con đường hoạt hoá bổ thể ở người đã được biết:

- Đường cổ điển (classical pathway): gọi thế, vì đường này được tìm ra trước, nhưng về tiến hoá thì con đường này được hình thành sau các đường khác. Yếu tố mở màn của đường cổ điển là phức hợp KN-KT (nghĩa là cơ thể phải có thời gian để sản xuất ra KT chống KN ấy). Đây là sự tiến hoá của hoạt hoá bổ thể, chỉ hình thành khi ở động vật cấp cao đã có miễn dịch đặc hiệu (có kháng thể).
- Đường khác (alternative pathway). Về tiến hoá, nó có trước đường cổ điển, phát triển từ đường nguyên thủy của động vật cấp thấp.
- Đường lectin gắn mannose (mannose binding lectin: MB-lectin), được phát hiện gần đây.

Ba đường hoạt hoá bổ thể trên đây chỉ khác nhau ở các chặng đầu, giao điểm ở C3 và giống nhau ở các chặng cuối (gọi là cái *thân chung*).

2.1. Hoạt hoá bổ thể theo đường cổ điển

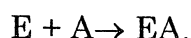
2.1.1. Tác nhân hoạt hoá

- Phức hợp kháng nguyên kháng thể (KN trên màng tế bào kết hợp với KT đặc hiệu tương ứng). Đây là tác nhân phổ biến và gây hoạt hoá bổ thể mạnh nhất. Chỉ có IgM và đa số phụ lớp IgG (IgG1, IgG2, IgG3) là có khả năng này. Trường hợp KN không gắn trên màng tế bào, nhưng nếu phức hợp KN-KT mà chúng tạo ra có cấu trúc đủ lớn ở dạng mạng lưới cũng gây được hoạt hoá bổ thể.
- Các phân tử IgG, IgM, IgA nếu ở dạng vón tụ.
- Một số vi sinh và một số chất khác: một số virus, vi khuẩn (*E coli*, *Salmonella*), plasmin, thrombin, protein phản ứng C...

2.1.2. Các bước hoạt hoá

Để đánh giá mức độ hoạt hoá toàn phần của bổ thể, người ta thường dùng phản ứng gây dung huyết: hồng cầu (thường là hồng cầu cừu) dùng làm kháng nguyên, ký hiệu là E (erythrocyte), kháng thể chống hồng cầu, ký hiệu A (antibody) (kháng thể này có tên gọi thông thường: hemolyzin).

- Đầu tiên, phải có phức hợp KN-KT (để mở màn) bằng cách trộn E với A, ta có:

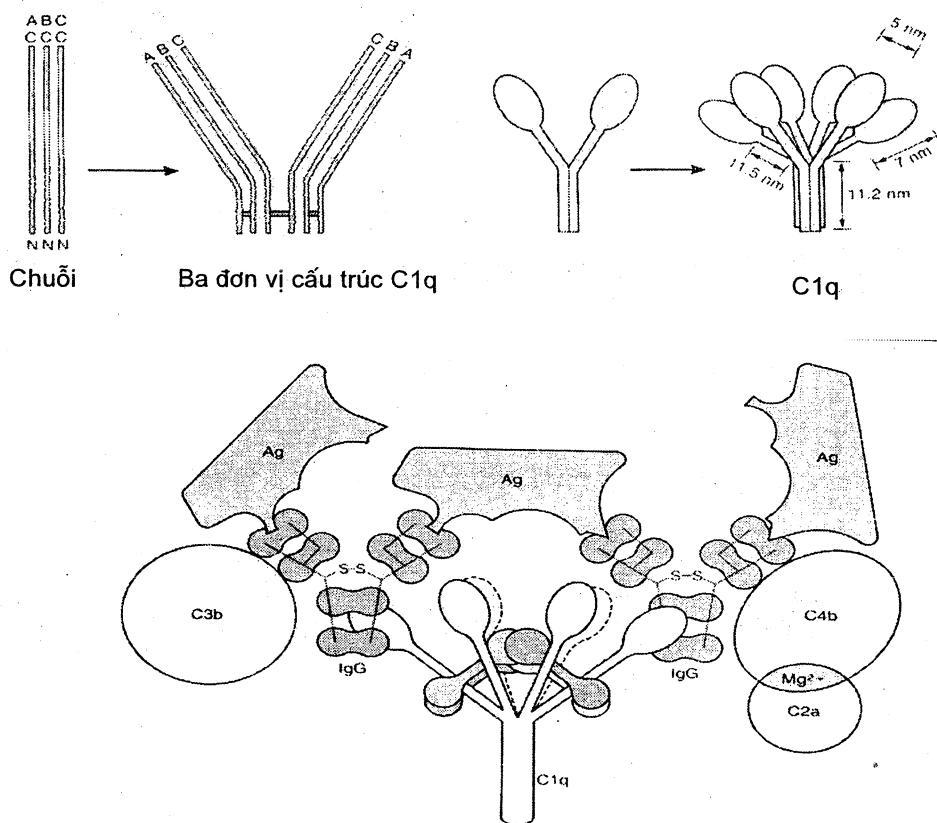


Khi kết hợp với kháng nguyên, phần Fc của kháng thể thay đổi cấu hình để bộc lộ ra một vị trí cho C1q gắn vào và khởi phát cho chuỗi phản ứng sau

đó. Như vậy, trong cơ thể C1q thường xuyên tiếp xúc với kháng thể, nhưng vì chưa có KN nên sự hoạt hoá bổ thể đường cổ điển không xảy ra.

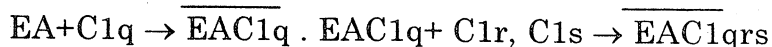
– Gắn C1: Trước tiên, C1q được gắn vào phức hợp EA.

Phân tử C1q gồm 6 tiểu đơn vị giống nhau, được hình dung như một bó hoa sen (hay tulip) gồm 6 cánh bó lại với nhau và 6 bông hoa toả ra các phía. Mỗi tiểu đơn vị gồm 3 chuỗi peptid xoắn cuộn với nhau, đầu tận cùng COOH tự do tạo thành một khối bầu dục (bông hoa), chính là nơi gắn vào phần Fc của phân tử Ig, phần còn lại (cánh) được bó lại với nhau. Điều kiện phải có để quá trình hoạt hoá bổ thể tiếp tục diễn ra là phải có ít nhất 2 phân tử IgG đứng gần nhau (IgG là đơn phân, cấu tạo chỉ có một Fc) để được 2 ‘bông hoa’ gắn vào đồng thời. IgM được cấu tạo bởi 5 đơn vị, có 5 Fc chụm lại với nhau, cho nên luôn luôn thoả mãn điều kiện trên.



Hình 6.1: Cấu trúc C1q (hình trên) và C1q gắn với Fc (dưới)

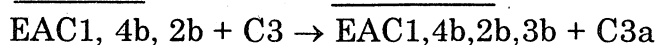
Sau khi C1q được gắn thì 2 phân tử C1r và 2 phân tử C1s liên kết lại với nhau thành nhóm và gắn vào C1q, tạo thành phức hợp C1qrs với sự có mặt của Ca⁺⁺. Cả phức hợp này là một protein có hoạt tính enzym gọi là C1-esterase tác động tiếp lên C4. Ta có:



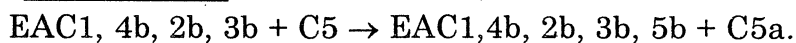
- **Hoạt hoá C4, C2.** EAC1qrs phân cắt đặc hiệu C4 thành 2 mảnh: một mảnh có trọng lượng phân tử nhỏ (6000): C4a, rơi ra môi trường; mảnh kia có trọng lượng phân tử lớn (200.000): C4b, gắn vào phức hợp. Tổ hợp EAC1,4b mới hình thành có hoạt tính mạnh mẽ lên C2 làm C2 tách ra 2 mảnh: mảnh có trọng lượng phân tử nhỏ (30.000): C2a (mảnh này trước đây gọi là C2b), mảnh kia có trọng lượng phân tử lớn (70.000): C2b gắn vào phức hợp EAC1,4b thành tổ hợp EAC1,4b,2b là một enzym đặc hiệu phân cắt C3, gọi là C3- convertase.



- **Hoạt hoá C3.** Với sự có mặt của Mg^{++} , phức hợp $\overline{\text{EAC1,4b,2b}}$ phân cắt C3 thành 2 mảnh: 1 mảnh: C3a (9000) có hoạt năng phản vệ, thải ra môi trường; mảnh (C3b) gắn vào phức hợp, tạo ra: $\overline{\text{EAC1,4b,2b,3b}}$, đây là C5 convertase, tác dụng đặc hiệu lên C5.



- **Hoạt hoá C5.** C5 convertase ($\overline{\text{EAC1, 4b, 2b, 3b}}$) phân cắt C5 thành C5a (có tác dụng tăng thấm mạch, hấp dẫn bạch cầu) thải ra môi trường, còn C5b gắn vào phức hợp.



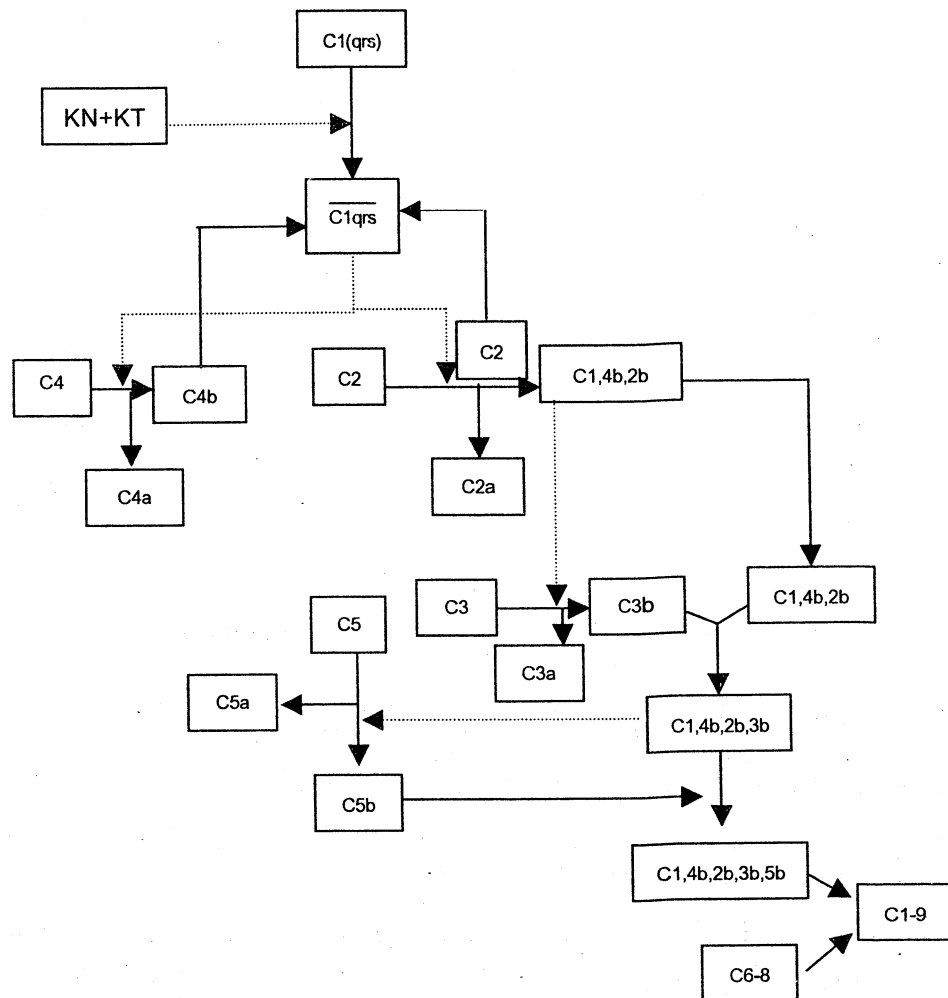
Từ đây (từ C5) cho đến kết thúc chặng đường hoạt hoá bổ thể của đường cổ điển và đường alternative (đường khác) hoàn toàn giống nhau.

- **Hoạt hoá C6,7,8,9:** C6, 7 và 8 tự động cùng gắn vào phức hợp, bắt đầu làm thủng màng tế bào, sau đó C9 gắn thêm vào có tác dụng khuếch đại thêm. $\overline{\text{EAC1-5}} + \text{C6 - 9} \rightarrow \overline{\text{EAC1 - 9}}$

2.2. Hoạt hoá bổ thể đường alternative (đường khác)

Được đặt tên như vậy vì ban đầu tưởng rằng đường cổ điển là duy nhất.

Một số kháng nguyên trực tiếp gây được hoạt hoá bổ thể ngay khi cơ thể chưa kịp sinh kháng thể đặc hiệu chống lại, nghĩa là chưa có phức hợp miễn dịch, do vậy còn gọi là đường không đặc hiệu. Từ đó có thể suy ra: a) Đường này có trước đường cổ điển, tiến hoá phát triển của đường nguyên thủy ở động vật cấp thấp; b) Khi một vi khuẩn vào cơ thể, phải có thời gian để hoàn thành đáp ứng đặc hiệu; trong khi chờ đợi thì đường này (và thực bào) là yếu tố bảo vệ cơ thể.



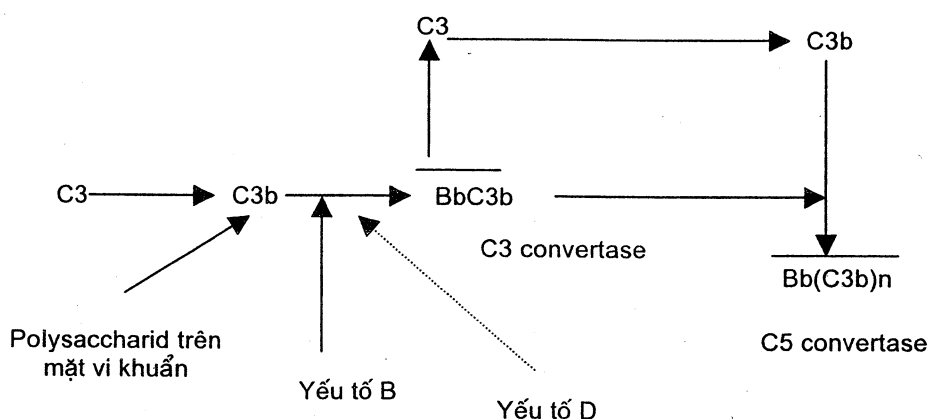
Hình 6.2: Hoạt hoá bổ thể đường cổ điển

2.2.1. Sự hoạt hoá C3 thường trực

C3 có sẵn với nồng độ rất cao trong huyết thanh và thường xuyên bị các protease phân giải, tạo ra C3b (nồng độ rất thấp). Với sự tham gia của yếu tố B và yếu tố D, C3b tạo ra một phức hợp có tính enzym phân cắt C3 mạnh hơn, tạo ra nhiều phân tử C3b mới bổ sung. Quá trình xảy ra như sau. Thoạt đầu, C3b có sẵn kết hợp với B để thành BC3b. Dưới tác dụng của D (có hoạt tính enzym) và Mg^{++} , phức hợp BC3b loại ra cấu phần Ba của B, chỉ để lại Bb, tạo ra phức hợp BbC3b có hoạt tính phân cắt C3 mạnh hơn. Nhờ đó, sự hoạt hóa có thể tự duy trì.

Khi có mặt vi khuẩn, các phân tử C3b mới được tạo ra gắn thêm vào phức hợp BbC3b và bám lên màng vi khuẩn tạo ra phức hợp $Bb(C3b)_n$ có hoạt tính enzym phân cắt C5, gọi là C5 convertase. Người ta thấy phức hợp $Bb(C3b)_n$ có

thời gian bán huỷ 5 phút (in vitro), khi được gắn thêm P (properdin) thì phức hợp này được ổn định và kéo dài thời gian bán huỷ 30 phút. Điều này phù hợp khi xảy ra in vivo. Chặng đường trên đây khác với đường cổ điển. Chặng đường còn lại (hoạt hoá C6 - 9) giống đường cổ điển.



Hình 6.3: Các chặng đầu của đường alterne.

2.2.2. Tác nhân hoạt hoá

Vòng thường trực được khuếch đại khi có các tác nhân:

- Bề mặt các vi khuẩn gram (-) và (+), ký sinh trùng (sốt rét, trypanosom, schistosoma, ...), nấm (candida albicans), virus;
- Một số chất: Polysaccharid tự nhiên (zymosan ở màng vi khuẩn) hoặc nhân tạo (inulin), chất cao phân tử (màng lọc thận nhân tạo), một số chế phẩm dùng làm thuốc cản quang có chứa iod, độc tố vi khuẩn...
- Ngoài ra, IgA vón tụ, hoặc sự toan hoá huyết thanh... cũng có thể đóng vai trò tác nhân hoạt hoá.

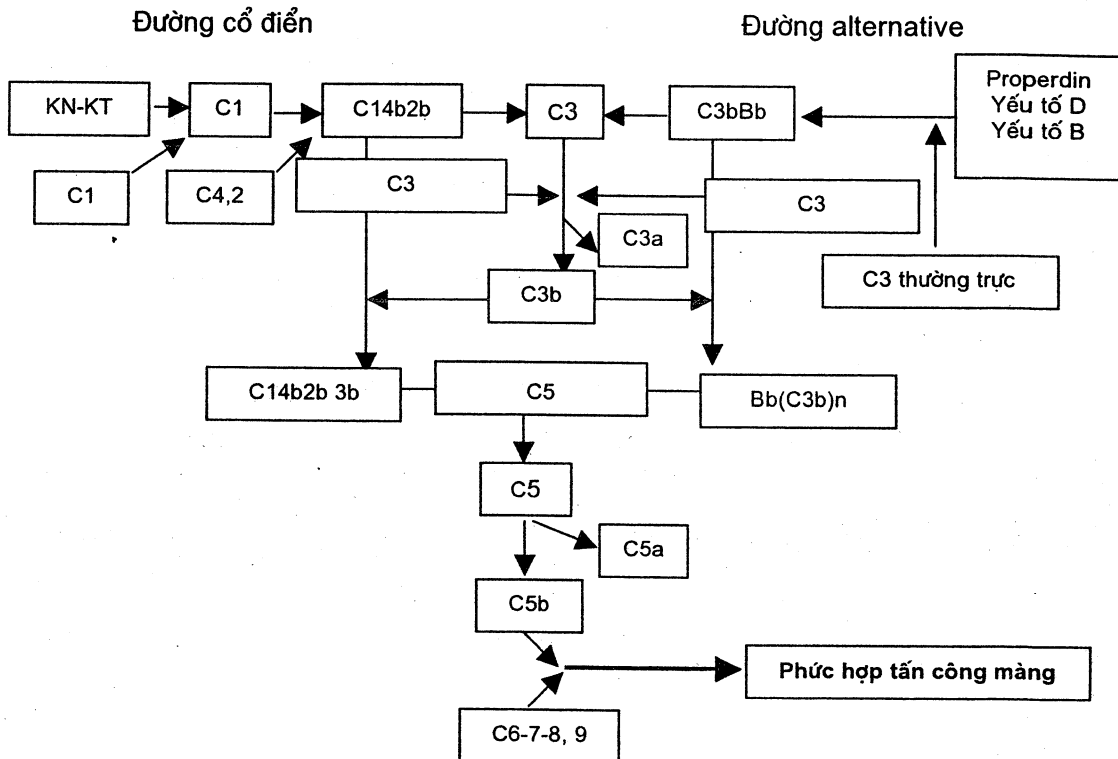
2.3. Hình thành phức hợp tấn công màng

Đây là đoạn đường tiếp nối chung của cả 2 con đường, từ C5 và kết thúc ở C9. C5 convertase của đường cổ điển cũng như của đường alternative có hoạt năng cắt C5 thành C5a và C5b. Mảnh C5a phóng thích ra môi trường, mảnh C5b gắn vào phức hợp được tạo ra trước đó và bám vào màng tế bào, kéo C6, C7, C8, C9 gắn tiếp vào, tạo thành một phức hợp có tác dụng chọc thủng màng tế bào mang kháng nguyên. Màng tế bào bị tổn thương, nước ở ngoài vào làm tan tế bào.

2.4. Hoạt hoá theo đường lectin gắn mannose

Ở vách vi khuẩn rất phổ biến một cấu trúc hoá học, đó là các phân tử mannose liên kết với nhau. Chất lectin của cơ thể có cấu trúc giống C1q nên gắn

được vào mannose khi vi khuẩn xâm nhập. Hai protease của huyết thanh có tên là protease 1 và 2 kết hợp với lectin đã gắn mannose. Sự kết hợp này (mang tên mannose-binding-lectin-associate protease 1 & 2, viết tắt MAPS1, MAPS2) có tác dụng hoạt hoá C4, và từ đây quá trình hoạt hoá bổ thể giống như đường cổ điển. Con đường này không cần C1 nhưng lại đòi hỏi có C4 và C2. Vì vậy con đường này có sau đường alternative, nhưng có trước đường cổ điển.



Hình 6.4: Sơ đồ tóm tắt hoạt hoá bổ thể theo đường cổ điển và đường alternative

2.5. Điều hoà hoạt hoá bổ thể

Hoạt hoá bổ thể quá mạnh hoặc quá yếu đều đưa đến các tình trạng bệnh lý. Do đó cơ thể đã tạo ra một hệ thống điều hoà để bổ thể chỉ hoạt hoá ở mức phù hợp với yêu cầu bảo vệ cơ thể.

2.5.1. Điều hoà đường cổ điển

Yếu tố C1-INH có tác dụng ức chế đặc hiệu phức hợp C1qrs khi nồng độ của phức hợp này quá cao so với nhu cầu.

C4bp (protein gắn C4: C4 binding protein) là một protein có tác dụng phân ly phức hợp C4b2b thành C4b và C2b tạo điều kiện cho yếu tố I (endopeptidase) tách C4b thành C4c và C4d không hoạt động. Yếu tố I cũng bất hoạt C3b thành C3bi.

Trên một số tế bào còn có “Yếu tố tăng nhanh thoái hoá”, có tên DAF (decay accelerating factor), protein đồng yếu tố màng: MCP (membrane cofactor protein). Hai yếu tố này ức chế hoạt hoá bổ thể ngay trên các tế bào có chúng.

2.5.2. Điều hoà đường alternative

Yếu tố P: tạo điều kiện thuận lợi cho sự hoạt hoá, khi có P gắn vào thì C3 convertase (BbC3b) và C5 convertase (Bb(C3b)n) đều được ổn định hơn và kéo dài thời gian hoạt động hơn.

Yếu tố H (β 1H globulin): tác nhân kìm hãm hoạt động C3b, làm tan rã BbC3b, Bb(C3b)n. Yếu tố H cạnh tranh với B, chiếm lấy C3b tạo thành C3bH- một phức hợp dễ bị C3b. INH (yếu tố I) phá huỷ thành C3c và C3d.

Yếu tố DAF: một chất có ở màng, bất hoạt BbC3b, cũng bất hoạt cả C4b của đường cổ điển.

MCP: protein đồng yếu tố màng (membrane cofactor protein), cũng có tác dụng như DAF.

2.5.3. Điều hoà ở giai đoạn hình thành phức hợp tấn công màng

Protein S: (hay là vitronectin) có trong huyết thanh, gắn vào C5b,6,7 trở nên một phức hợp bất hoạt và khó gắn lên màng tế bào.

HRF: yếu tố tương đồng hạn chế (homologous restriction factor): chỉ có tác dụng hạn chế trong cùng loài. HRF ức chế hoạt năng của bổ thể bằng cách ngăn cản quá trình polyme hoá C9 để bảo vệ màng tế bào. Những vi khuẩn không có yếu tố này dễ bị bổ thể tấn công, ngược lại (nếu có) thì kháng được bổ thể vì loại trừ được vai trò C9.

3. VAI TRÒ SINH HỌC CỦA BỔ THỂ

Chức năng sinh học chủ yếu của bổ thể: Làm ly giải tế bào mang kháng nguyên lạ (chủ yếu là vi sinh vật gây bệnh: Vi khuẩn, ký sinh trùng, virus), tham gia hình thành viêm, xử lý và loại trừ phức hợp miễn dịch. Bổ thể đóng vai trò quan trọng chống nhiễm khuẩn, hầu hết các trường hợp thiếu bẩm sinh các thành phần bổ thể đều bị nhiễm khuẩn liên tiếp.

3.1. Ly giải tế bào mang kháng nguyên

Bổ thể tham gia làm tan các tế bào mang kháng nguyên (chủ yếu là các vi sinh gây bệnh, các tế bào bị nhiễm virus hoặc vi khuẩn, tế bào khác loài...) nhờ sự hình thành phức hợp tấn công màng. Trong giai đoạn đầu (giai đoạn mẫn cảm hay là mới nhiễm lần đầu), bổ thể hoạt hoá theo đường alternative, khi đã có kháng thể thì hoạt hoá theo đường cổ điển (còn gọi là đường đặc hiệu) để cùng tạo ra phức hợp tấn công màng làm tan tế bào. Bổ thể còn tham gia gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể: ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity). Khi các đường hoạt hoá xảy ra song song thì đường cổ điển có hiệu quả hơn cả (chiếm ~70% hiệu lực làm tan vi khuẩn) nói lên miễn dịch đặc hiệu (kháng thể) là yếu tố quan trọng hỗ trợ miễn dịch không đặc hiệu.

3.2. Hình thành phản ứng viêm

Các sản phẩm của hoạt hoá bổ thể, nhất là các mảnh C3a, C5a có hoạt tính sinh học quan trọng trong hình thành phản ứng viêm. Một số mảnh có ái tính gắn trên màng một số tế bào, lôi kéo các tế bào này tham gia vào phản ứng viêm.

C3a, C5a có tác dụng hấp dẫn bạch cầu, gây co cơ trơn, gây tăng tính thấm thành mạch giúp bạch cầu xuyên mạch đến ổ viêm, hình thành dịch rỉ viêm. C5a còn bám vào tế bào mast và bạch cầu ái kiềm làm giải phóng ra amin hoạt mạch (histamin) gây tăng tính thấm (thứ phát) rất mạnh.

C3b còn bám trên một số nhóm tế bào lympho T và B (nhờ thụ thể) có tác dụng hoạt hoá các tế bào này. Nó cũng có thụ thể trên màng bạch cầu đa nhân trung tính và có tác dụng kích thích thực bào.

C1q có thụ thể trên tiểu cầu, xúc tiến quá trình đông máu tại ổ viêm.

3.3. Xử lý phức hợp miễn dịch

Xử lý và thải trừ các phức hợp miễn dịch trở nên dễ dàng hơn nhiều khi có bổ thể tham gia. Các phức hợp KN-KT lưu hành trong máu (gọi là phức hợp miễn dịch: Immuno- complex) nếu có gắn bổ thể sẽ giúp các thực bào tăng khả năng bắt giữ (ăn) và tiêu huỷ chúng, nhờ vậy hạn chế khả năng gây bệnh của chúng (xem bài Quá mẫn, vai trò gây bệnh của phức hợp MD lưu hành).

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Kể các con đường hoạt hoá bổ thể?
2. Phân tích các tác nhân hoạt hoá bổ thể theo con đường cổ điển?
3. Hãy tóm tắt các bước hoạt hoá bổ thể theo con đường cổ điển?
4. Những yếu tố nào tham gia vào phức hợp enzym cắt C3 để hoạt hoá bổ thể theo đường alternative?
5. Phân tích các tác nhân hoạt hoá bổ thể theo con đường alternative?
6. Trình bày thân chung 2 đường hoạt hoá bổ thể (cổ điển và alternative)?
7. Sự khác nhau căn bản của hoạt hoá bổ thể theo 2 con đường?
8. Hiện tượng opsonin hoá là gì? Hiệu quả của opsonin hoá?
9. Trình bày cơ chế ly giải tế bào mang kháng nguyên của bổ thể?
10. Trình bày vai trò của bổ thể trong việc hình thành phản ứng viêm và xử lý phức hợp miễn dịch?

KẾT HỢP KHÁNG NGUYÊN - KHÁNG THỂ

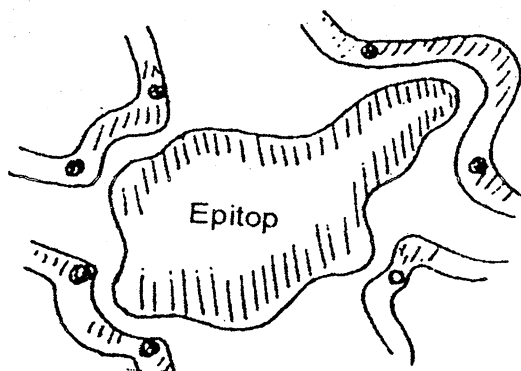
MỤC TIÊU

1. Trình bày đặc tính, lực liên kết trong phản ứng kết hợp KN-KT.
2. Trình bày nguyên lý và các loại phản ứng tủa.
3. Trình bày nguyên lý và các loại phản ứng ngưng kết.
4. Trình bày các loại kỹ thuật đánh dấu.

1. ĐẠI CƯƠNG

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

- *Sự kết hợp là thuận nghịch*: Phức hợp 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 khỏi KN - KT gắn vào giá đỡ trong cột sắc ký.
- *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.
- *Phản ứng tạo nhiệt*: Nhiệt giải phóng ra từ 2,0 - 4,0 Kcal/mol khi KN kết hợp với KT. Các KT gọi là 'lạnh' có thể giải phóng ra 30 - 40 Kcal/mol, nhưng 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.



Hình 7.1: Sơ đồ hình tượng về sự "khớp" giữa paratop của Ig kháng một epitop KN.

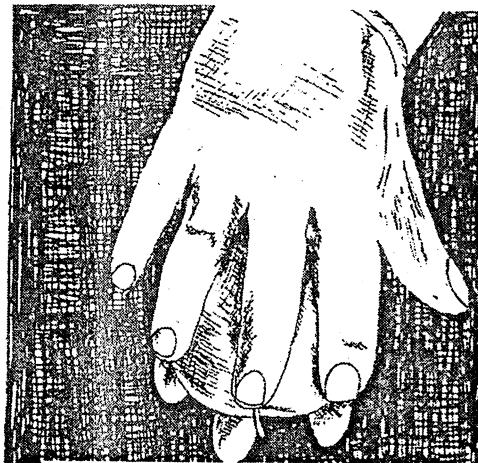
1.2. Paratop và epitop

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).

Các chấm đen là vị trí của acid amin trong paratop của KT.

Hãy hình dung một người dùng các ngón tay (của hai bàn tay) giữ 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; quả bưởi là phân tử KN, các vị trí trên quả bưởi tiếp xúc với đầu ngón tay là epitop. Ta thấy ít nhất phải có 3 vị trí do VH và VL góp vào mới giữ được quả bưởi trong không gian. Các acid amin ở những vị trí này 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.

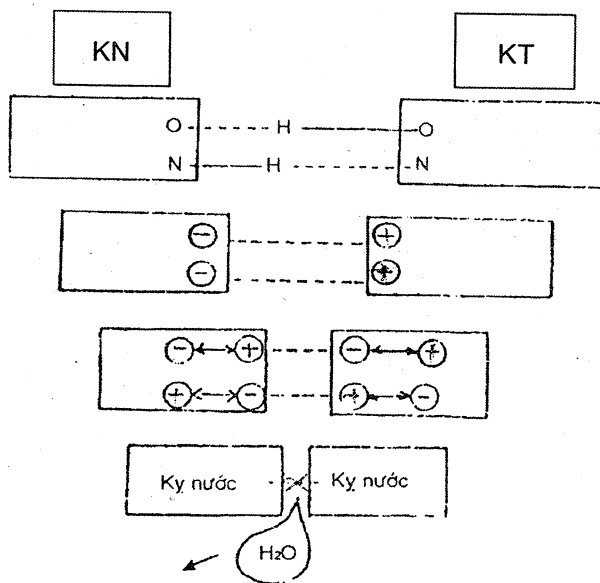


Hình 7.2: Mô phỏng sự kết hợp kháng nguyên (quả bưởi) với kháng thể (những ngón tay)

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 enzym với cơ chất (chất nền); hormon với chất mang; hormon với tế bào đích; phân tử có hoạt tính với thụ thể tế bào; TCR và MHC với mảnh peptid kháng nguyên... Các lực này gồm (xem hình 7.3):

- **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 đủ gần 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.



Hình 7.3: Các lực liên kết KN-KT (giữa epitop và paratop). Theo thứ tự từ trên xuống: cầu nối hydro, lực hút tĩnh điện, lực Van der Waals, lực hút kỵ nước.

- *Lực của cầu nối hydro*: Tạo ra giữa H^+ (trên phân tử KN hoặc KT) với O^- , hoặc với N^- (trên phân tử KT hoặc KN), thực chất đây cũng là lực hút tĩnh điện do vậy cũng phụ thuộc vào khoảng cách.
- *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 nói chung.
- *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 7.3).

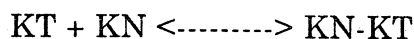
Có thể có hai nhận xét:

- + 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.

1.4. Ái tính (affinity) của KT với KN

Ái tính KT với KN 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 môi trường 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:

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

K: Hằng số kết hợp, biểu thị bằng lít/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).

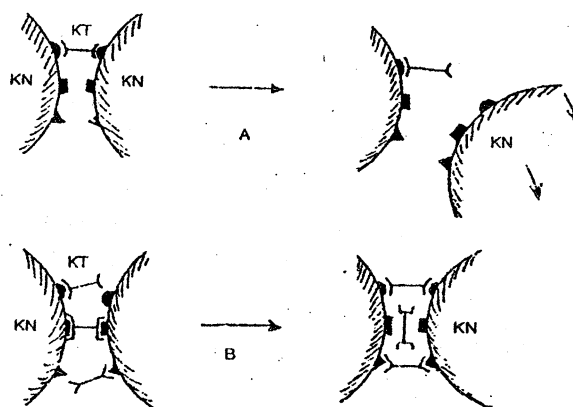
1.5. Háo tính của KT

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 (của từng cặp epitop-paratop), 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 háo 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 tiết có thể có 4, IgM có 10 hóa trị). Ngoài ra, háo 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 , $K_3...$

của KT_1 , KT_2 , KT_3 , với các epitop 1, 2, 3... của KN. Trường hợp này, háo tính không phải là tổng số $K_1 + K_2 + K_3...$ mà được khuếch đại rất lớn: $K_1 \times K_2 \times K_3...$

Ái tính có ý nghĩa lý thuyết, còn háo 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, KT là IgM (hóa trị 10) để đạt háo tính cao (sao cho chỉ cần 10 giây đồng hồ là toàn bộ hồng cầu phải ngưng kết nếu gặp KT tương ứng).



Hình 7.4: A: Ái tính (kết hợp hoặc phân ly). B: Háo tính (sự luân phiên kết hợp của các kháng thể với các epitop của kháng nguyên)

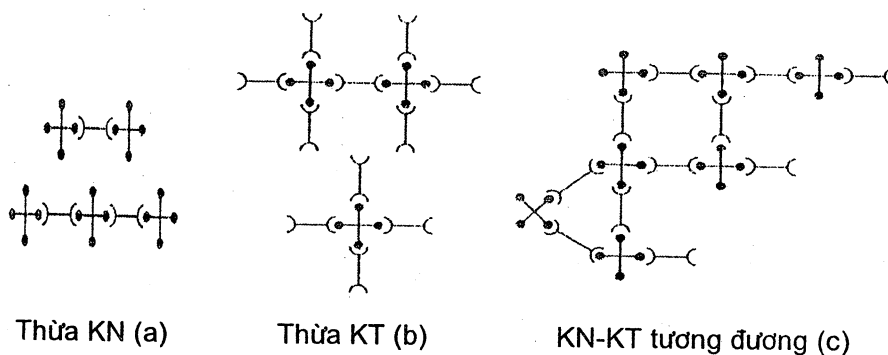
2. CÁC LOẠI PHẢN ỨNG KẾT HỢP KN - KT IN VITRO

2.1. 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, thiếu KN để liên kết các tập hợp đó lại, nên cũng không có tua.



Hình 7.5: Nguyên lý phản ứng tua

Không xuất hiện tua: KN thừa (hình a), hoặc KT thừa (hình b).
Tua: KN tương đương KT (hình c).

2.1.1. Phản ứng tua phát hiện KN hoặc KT trong môi trường lỏng

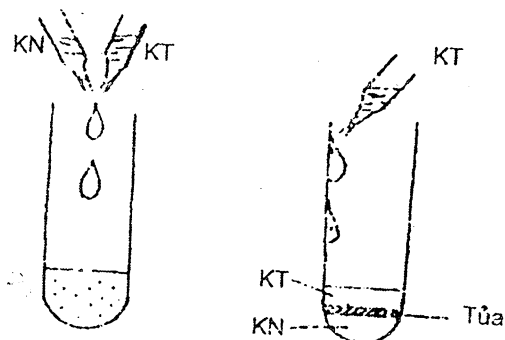
Khi trộn dung dịch KN với dung dịch KT sẽ xảy ra hiện tượng tua làm cho dung dịch từ trong suốt trở thành mờ, đục, vẩn. Từ rất lâu nó đã được sử dụng để phát hiện KN (hoặc KT) nếu có sẵn thứ kia, ví dụ trong chẩn đoán, trong đánh giá kết quả gây miễn cảm...

– *Phản ứng tua hình đĩa (vòng): Để định tính.*

Ở đây 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 tua mỏng (hình bên phải), dễ thấy hơn là trộn đều KT với KN (hình bên trái).

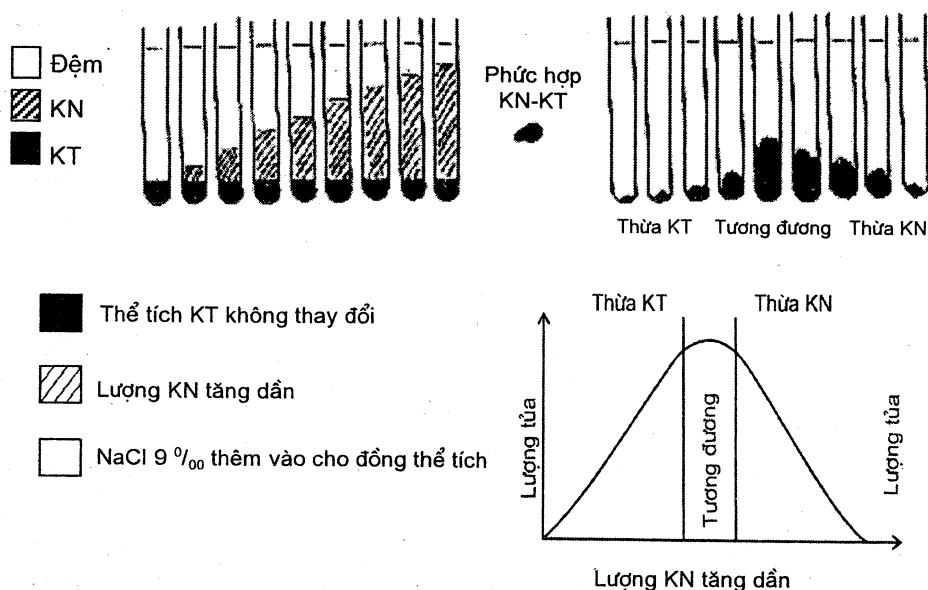
– *Phương pháp Heidelberg-Kendall:*

Dùng để đánh giá một kháng huyết thanh, hoặc để tìm tỷ lệ thích hợp cho phản ứng kết hợp KN-KT.



Hình 7.6: Phản ứng tua hình đĩa

Trong một loạt ống nghiệm chứa cùng một thể tích KT không thay đổi, ta thêm lần lượt những lượng KN tăng dần, rồi bù bằng NaCl 9‰ để cuối cùng mỗi ống nghiệm chứa cùng một thể tích như nhau. Kết quả thường gặp là những ống đầu và cuối không có hoặc rất ít tủa vì thừa KT hoặc thừa KN, còn những ống ở giữa thì tủa xuất hiện, tăng dần đến cực đại, rồi giảm dần.



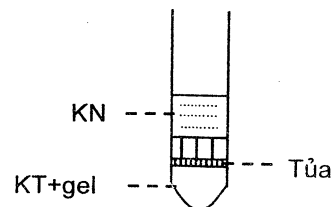
Hình 7.7: Kết tủa trong môi trường lỏng: phương pháp Heidelberg và Kendall

2.1.2. Phản ứng tủa trong gel

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 sẽ tạo được một cấu trúc gel.

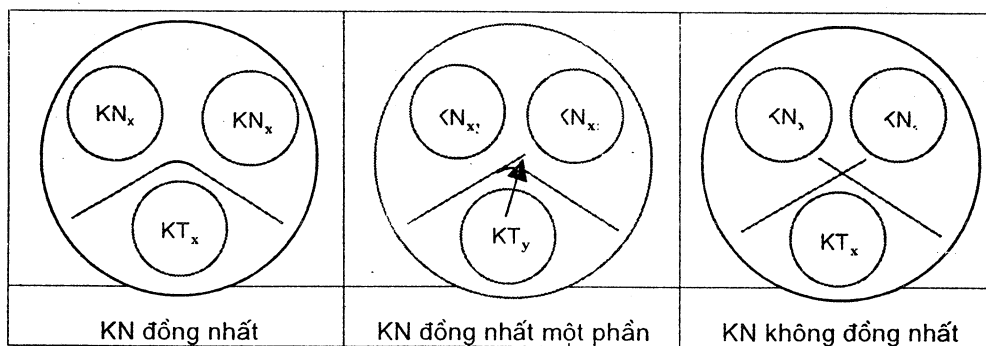
– Kỹ thuật định tính:

- + *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 (hoặc KT); 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 tủa 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.



Hình 7.8. KN (lỏng) khuếch tán vào gel chứa KT, tại vị trí có nồng độ KN phù hợp sẽ tạo tủa, lắc không bị tan.

- + **Khuếch tán Ouchterlony:** 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, tủa sẽ hình thành ở vị trí mà nồng độ KN và KT thích hợp. Kỹ thuật này có thể dùng để nhận định: có hay không KN (hay KT) trong dịch nghiên cứu khi đã biết trước KT (hay KN); có thể dùng một hỗn hợp KT để phát hiện nhiều KN trong một dung dịch hoặc có thể nhận định các KN có đồng nhất hay không, đồng nhất một phần hay đồng nhất toàn phần.
- + **Điện di đối lưu - kỹ thuật Kohn:** Cũng như các kỹ thuật điện di khác (sẽ trình bày ở dưới), kỹ thuật điện di đối lưu là một cải tiến rất có ý nghĩa. Đó là sự kết hợp phản ứng tủa với sự di chuyển trong điện trường. 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 dương, KN và KT sẽ không khuếch tán tứ 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).
- + **Điện di miễn dịch:** 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 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) tủa 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 trên 30 protein (KN), thay vì 5-6 trong điện di thường và 8-10 trong kỹ thuật Ouchterlony.



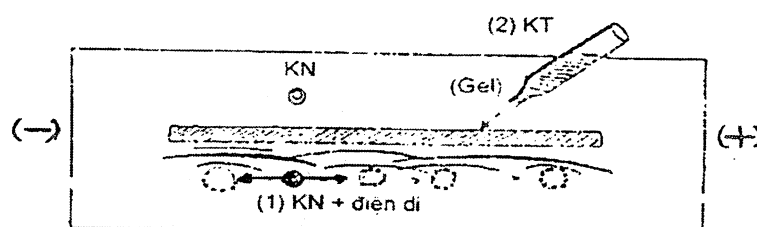
Hình 7.9: Miễn dịch khuếch tán Ouchterlony

- Kỹ thuật định lượng

- + **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

dầu sẽ tạo tủa đến đó, còn KN thừa sẽ tiếp tục khuếch tán xa hơn để tạo tủa mới. Diện tích hay đường kính của vòng tròn (hình thành bởi tủa 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.

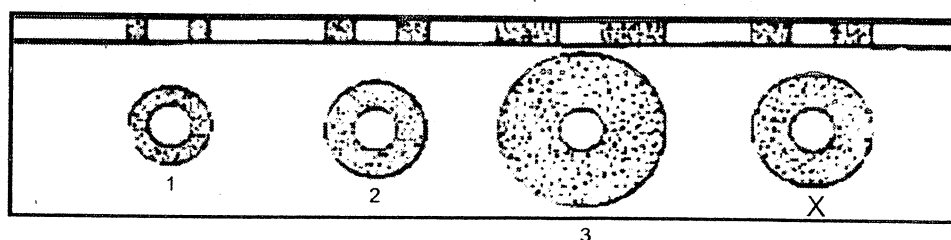
- + Điện di "tên lửa" - Laurell: KN di chuyển trong điện trường gặp KT chứa trong gel ta sẽ được các đám tủa có hình "tên lửa", mà diện tích hoặc chiều dài của hình "tên lửa" cũng nói lên lượng KN. Đây là kỹ thuật do Laurell đề xuất và cho kết quả sau 1-2 giờ, thay cho 24-48 giờ (Mancini). Nó rất thuận lợi để trả lời kết quả xét nghiệm cho lâm sàng.
- + Điện di miễn dịch hai chiều: (Kỹ thuật Laurell "hai chiều").



Hình 7.10: Miễn dịch điện di

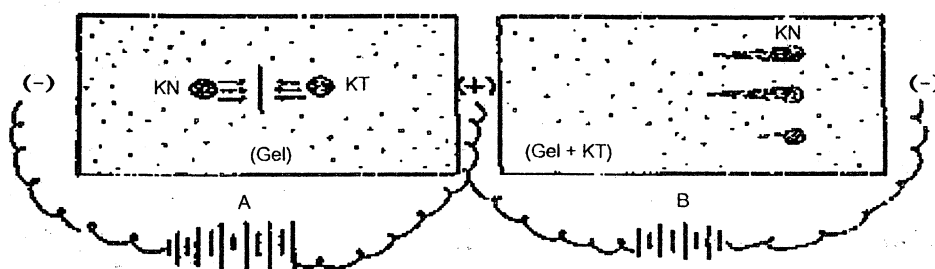
Điện di miễn dịch hai chiều thường được dùng để nhận định thành phần của một hỗn hợp. Trước hết, thực hiện một điện di bình thường để tách rời các thành phần KN. Cắt băng gel thạch đó và đặt lên một lam kính khác có sẵn gel thạch đã trộn kháng huyết thanh. Làm điện di một lần nữa, thẳng góc với chiều điện di lần trước. Kết quả sẽ thu được các đám tủa giữa KN và KT tương ứng. Chúng cũng có hình "tên lửa" (nhưng chân rộng hơn, phụ thuộc vào vết điện di lần thứ nhất). Kỹ thuật này cho phép nhận định có bao nhiêu KN và lượng ít hay nhiều (dựa vào diện tích hoặc chiều cao đám tủa) trong dịch cần nghiên cứu.

Kỹ thuật này nhanh và nhất là nhạy hơn kỹ thuật miễn dịch điện di, nó được sử dụng cho việc nghiên cứu phân tích các dịch sinh học.



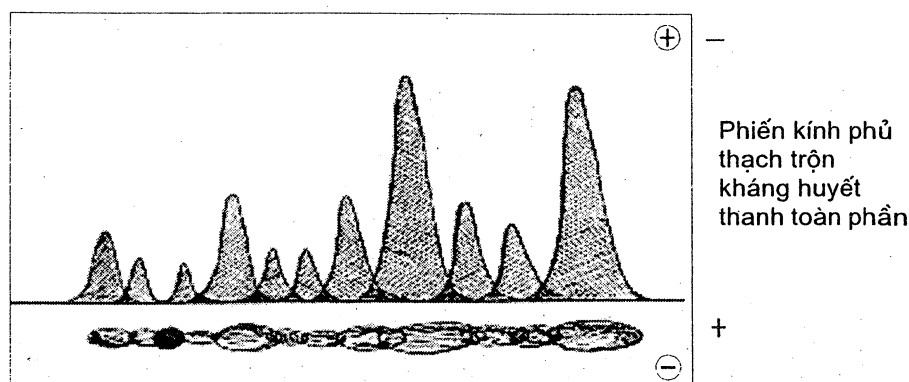
Hình 7.11. Diện tích hay đường kính vòng tủa thể hiện nồng độ KN.

1,2,3: KN chuẩn với các nồng độ khác nhau ; X: mẫu thử



Hình 7.12: Dùng điện trường để đẩy nhanh tốc độ phản ứng KN-KT.

A : Điện di đối lưu - Kohn B: Điện di "tên lửa" - Laurell.



Hình 7.13. Miễn dịch điện di hai chiều

+ và - là các cực điện trong thí 1.

⊕ và ⊖ là các cực điện trong thí 2

2.2. Phản ứng ngưng kết

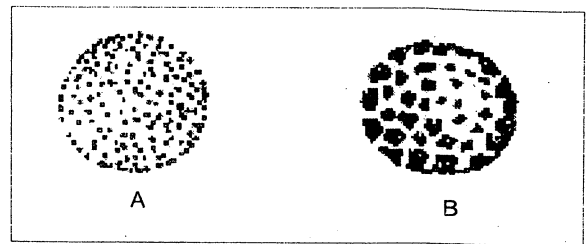
Là phản ứng liên kết các tiểu thể (kích thước nhỏ tính bằng micromet) thành một cấu trúc lớn, quan sát được bằng mắt thường. Trong miễn dịch, các tiểu thể có thể là tế bào (hồng cầu, bạch cầu), hạt trơ nhân tạo, có mang KN một cách tự nhiên - tức là KN là một cấu phần trên bề mặt tiểu thể - hoặc KN được 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.

2.2.1. 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. 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 7.14: Phản ứng ngưng kết hồng cầu, ứng dụng là xác định nhóm máu

- Phản ứng cổ điển Widal để chẩn đoán thương hàn: 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 ngưng kết với 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 4°C.

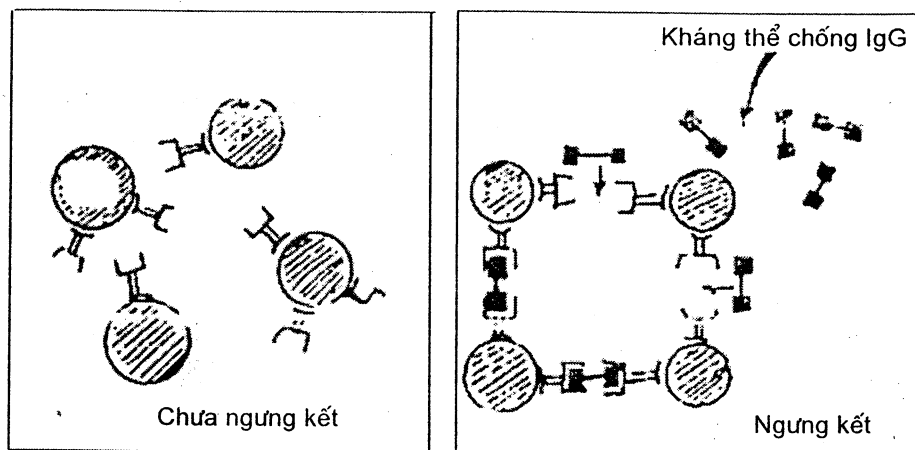
2.2.2. Ngưng kết thụ động (hay gián tiếp)

Khi KN (phân tử) được gắn nhân tạo lên tiểu thể, tức là lên “giá đỡ” (có thể dùng hồng cầu nhóm O, hồng cầu cừu, hạt latex...), gọi là “ngưng kết thụ động thuận”. 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 trợ 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).

2.2.3. 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 7.15: Phản ứng Coombs để phát hiện KT không hoàn toàn (1 hoá trị)

2.3. 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...).

2.3.1. 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 (Hình 7.16A).

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 cho mục đích phát hiện các kháng nguyên khác nhau.

– Phương pháp gián tiếp

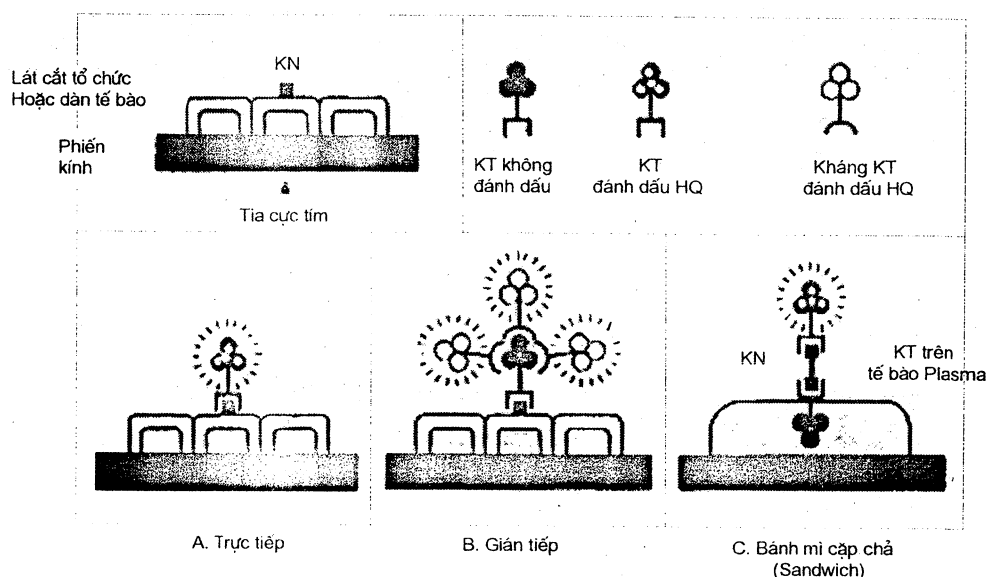
Ví dụ: Để phát hiện kháng thể chống nhân (trong bệnh lupus ban đỏ) người ta làm như sau: Tế bào có nhân, với tư cách KN (ví dụ: bạch cầu) được trải lên phiến kính, phủ huyết thanh người bệnh lên (nghĩ là có KT chống

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 nhân tế bào bạch cầu phát quang (Hình 7.16B).

Ưu điểm của kỹ thuật huỳnh quang gián tiếp: có thuận lợi là KT chống IgG người sau khi gắn chất huỳnh quang có thể sử dụng cho các trường hợp khác nhau trong bệnh lý ở người, khi mà tự kháng thể gây bệnh thuộc lớp IgG. Ví dụ tìm KT kháng nhân trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống. Phản ứng cũng tăng độ nhạy vì mỗi phân tử IgG gây bệnh có thể bị nhiều phân tử KT gắn huỳnh quang bám vào, khiến độ phát quang tăng lên, dễ phát hiện.

– Kỹ thuật “bánh kẹp” (Sandwich)

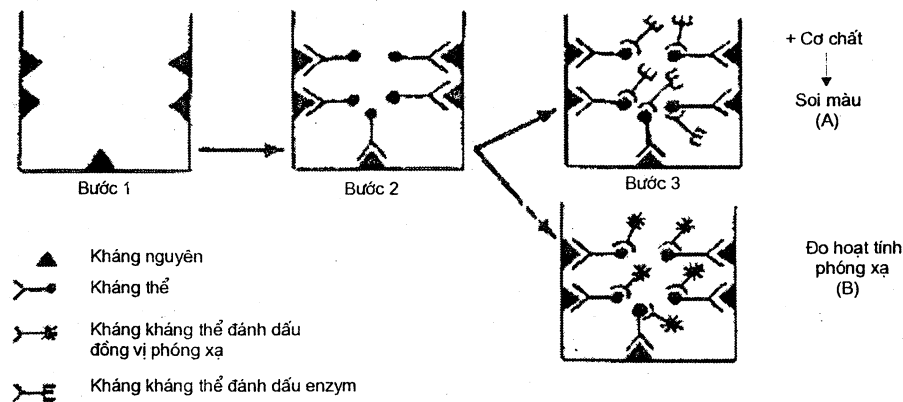
Là một dạng của miễn dịch huỳnh quang để phát hiện các tế bào tạo KT. Ví dụ: cắt một mảnh tổ chức dạng lympho (cắt trong đông lạnh). Đặt mảnh cắt lên phiến kính lấy KN phủ lên mảnh cắt. Rửa để loại trừ KN không gắn với KT trên bề mặt lympho bào. Sau đó nhỏ tiếp lên tiêu bản KT đặc hiệu đánh dấu huỳnh quang. Rửa, đọc kết quả (Hình 7.16C). Trong kỹ thuật này lớp KN được kẹp giữa hai lớp KT giống như bánh kẹp (Sandwich).



Hình 7.16: Nguyên lý kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang (HQ)

2.3.2. 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 (ví dụ 3,3' diaminobenzidin), cho phản ứng lên màu. Ưu điểm là nhạy hơn nhiều lần so với kỹ thuật huỳnh quang và có thể phát hiện KT hoặc KN dạng phân tử, không cần gắn với tế bào.



Hình 7.17: Kỹ thuật miễn dịch enzyme (A) và miễn dịch phóng xạ (B) .

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

2.3.3. Miễn dịch phóng xạ (RIA: Radio-Immunoassay)

Về nguyên lý cũng tương tự hai kỹ thuật trên, trong miễn dịch phóng xạ chất đánh dấu là chất đồng vị phóng xạ, ví dụ thymidin H³, carbon 14, iod 125... Đo hoạt tính phóng xạ sẽ xác định được lượng KT hoặc KN trong huyết thanh hay trong dịch nghiên cứu.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Hãy kể 3 đặc tính của phản ứng kết hợp KN-KT?
2. Trình bày 4 loại lực liên kết giữa KN-KT (giữa epitop và paratop)?
3. Trình bày khái quát về ái tính, háo tính của KT đối với KN?
4. Kể tên các kỹ thuật tua định tính để phát hiện KN hoặc KT?
5. Hãy kể tên các kỹ thuật tua sử dụng để định lượng KN hoặc KT?
6. Có mấy loại phản ứng ngưng kết, hãy kể tên? Cho ví dụ?
7. Ngưng kết chủ động (trực tiếp) khác ngưng kết thụ động (gián tiếp) ở điểm nào? Hãy cho mỗi loại một ví dụ ứng dụng?
8. Hãy nêu sự khác nhau giữa ngưng kết thụ động thuận và thụ động ngược, mỗi loại cho một ví dụ?
9. Trình bày nguyên lý, ưu điểm của miễn dịch đánh dấu?
10. Nêu ưu điểm và ứng dụng của kỹ thuật ELISA?

KIỂM SOÁT VÀ ĐIỀU HÒA ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH

MỤC TIÊU

1. Trình bày được vai trò dung nạp trong cơ chế điều hoà kiểm soát miễn dịch của cơ thể.
2. Trình bày vai trò của kháng nguyên; tế bào T_H , T_S ; kháng thể; cytokin trong điều hoà kiểm soát đáp ứng miễn dịch.
3. Trình bày vai trò của hệ thần kinh, nội tiết trong điều hoà đáp ứng miễn dịch.

Đáp ứng miễn dịch xảy ra khi hệ miễn dịch nhận ra kháng nguyên. Trong hầu hết trường hợp, đáp ứng đem lại kết quả bảo vệ, sinh lý (khỏi bệnh, phòng bệnh); ngược lại nếu đáp ứng quá mức cần thiết hoặc chưa đủ mức có thể gây hậu quả bệnh lý - gọi là *quá mẫn* hay *suy giảm* miễn dịch (xem bài *Quá mẫn* và bài *thiếu năng miễn dịch*). Để có đáp ứng phù hợp, hệ miễn dịch của cơ thể phải hoạt động dưới những cơ chế *kiểm soát* và *điều hoà* chặt chẽ và chính xác, bao gồm cả kiểm soát và điều hoà để hệ miễn dịch không chống lại cơ thể (anti-self), nếu không sẽ xuất hiện *bệnh tự miễn* (xem bài *bệnh lý tự miễn*). Quá mẫn, suy giảm và tự miễn là nội dung của *Miễn dịch bệnh lý*, sinh ra chủ yếu do những rối loạn kiểm soát và điều hoà miễn dịch.

Đáp ứng MD là một quá trình, gồm nhiều khâu. Có thể nói ở tất cả các khâu đều có sự kiểm soát và điều hoà, cho tới những khâu cụ thể nhất. Bài này đề cập đến những khâu quan trọng và có ý nghĩa nhất. Tham gia kiểm soát và điều hoà 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 T_H , T_S và sản phẩm của chúng (cytokin...).

Một kháng nguyên (antigen) khi vào cơ thể có thể có một trong hai vai trò:

- a) Như một chất sinh (tạo) miễn dịch (immunogen)
- b) Hoặc như một chất gây dung nạp (hay dung thứ - tolerogen), nghĩa là làm cho cơ thể dung nạp nó mà không chống lại.

Cơ chế 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, có vai trò loại bỏ KN (đa số có hại).

1. VAI TRÒ CỦA DUNG NẠP TRONG KIỂM SOÁT MIỄN DỊCH

Bình thường tuyệt đa số kháng nguyên bản thân là các *chất gây dung nạp* (hay “dung nạp nguyên”: tolerogen). Một kháng nguyên cụ thể có thể là chất gây miễn dịch (immunogen) hay gây dung nạp tùy theo bản chất, dạng lý hóa, liều lượng, cách miễn cảm và đường vào của nó. Do vậy, cùng một KN, trong điều kiện này là chất sinh miễn dịch, trong điều kiện khác lại là chất sinh dung nạp. Tuy nhiên, trên thực tế, hầu hết KN là chất sinh miễn dịch.

Dung nạp không phải là *suy giảm* miễn dịch (là không đáp ứng với mọi KN). Dung nạp miễn dịch có thể tồn tại đồng thời với đáp ứng miễn dịch. Ví dụ, cơ thể đang dung nạp với kháng nguyên A (không sinh kháng thể chống A) nhưng vẫn đáp ứng bình thường với kháng nguyên B, C, D... Như vậy, dung nạp cũng mang tính đặc hiệu.

Một KN có thể ở dạng a gây MD, và dạng b gây dung nạp. Nếu cơ thể liên tiếp nhận kháng nguyên đó ở dạng a (sinh miễn dịch) thì các đáp ứng (thứ phát) càng về sau càng mạnh. Khi đó nếu cơ thể nhận song song cả KN này ở dạng b (gây dung nạp) thì cả hai hiện tượng (sinh miễn dịch và sinh dung nạp) cùng xảy ra. Cơ thể cứ sinh kháng thể chống kháng nguyên dạng a, đồng thời không sinh kháng thể chống dạng b của KN đó. Nói khác, dòng lympho-bào chống dạng a có đáp ứng, còn dòng chống dạng b bị bất hoạt (mà không nhất thiết chết hẳn). Như vậy, sự bất hoạt đặc hiệu tế bào lympho trước một kháng nguyên là đặc tính chung của mọi loại dung nạp khác nhau. Dung nạp 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 MHC) của dòng chuột khác ấy - thể hiện bằng mảnh da ghép suốt đời không bong. Các thí nghiệm về sau cho thấy: Dù là gây dung nạp hay gây đáp ứng miễn dịch thì kháng nguyên cũng phải được nhận biết (qua sIg của tế bào B và TCR của tế bào T). Kết quả đưa đến dung nạp 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 nạp với một kháng nguyên là hiện tượng *thu được* trong quá trình sống của cá thể.

Cơ chế chung của dung nạp 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.*

1.1. Cơ chế dung nạp tế bào T

Dung nạp tế bào T có vai trò duy trì sự dung nạp vĩnh viễn với các kháng nguyên của bản thân. Có hai cơ chế: Loại trừ clon (dòng), và vô cảm dòng.

1.1.1. Các clon Tc và Th

Các dòng Tc và Th “tự phản ứng” (với KN bản thân) thường bị chết hết khi biệt hoá ở tuyến ức do tiếp xúc với những KN đó quá sớm. Có hai trường hợp không dung nạp: a) kháng nguyên bản thân không có mặt ở tuyến ức thì clon Th, Tc tương ứng không bị loại trừ, sau này có thể gây bệnh tự miễn. b) Trường hợp khác, nhiều clon dù tiếp xúc với kháng nguyên ở giai đoạn sớm vẫn không bị loại trừ hẳn, nhưng vẫn có dung nạp nhờ cơ chế gây vô cảm kéo dài (xem dưới). Tiềm năng tự miễn vẫn còn.

1.1.2. 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 sẽ xảy ra với Th nếu đại thực bào không tạo ra được kích thích dịch thể khi trình diện kháng nguyên đó. Sự vô cảm cũng có thể từ giai đoạn Th biệt hóa ở tuyến ức làm nó mất khả năng nhận ra KN.

1.2. Dung nạp 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 tuỷ xương, nếu tiếp xúc quá sớm với kháng nguyên (giai đoạn này thì KN là của bản thân). 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 trợ, 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

KN là 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 đó.

2.1. Cấu trúc kháng nguyên

Sự khác nhau về cấu trúc hóa học gây các đáp ứng khác nhau: Kháng nguyên polysaccarid và lipid không gây được đáp ứng miễn dịch tế bào. Kháng thể chống các kháng nguyên này chủ yếu là IgM có ái tính thấp. Vi khuẩn có vỏ bọc thường có kháng nguyên polysaccharid và chỉ gây được đáp ứng ngắn hạn. *Các kháng nguyên protein* gây cả đáp ứng dịch thể và tế bào, gặp trong

nhiễm một số vi khuẩn và đa số virus. Có 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 có thể là cả đời.

2.2. Liều lượng và đường vào kháng nguyên

Các *liều* rất lớn thường gây ức chế. Lượng lớn kháng nguyên polysaccharid (hay protein, nếu có các nhóm quyết định giống nhau) có xu hướng gây dung nạp các tế bào B đặc hiệu, ức chế sản xuất kháng thể. Đó là lý do tại sao bệnh nhân bị một số nhiễm khuẩn nặng (có lượng kháng nguyên lớn) đôi khi không đáp ứng MD. *Đường vào* dưới da thường là sinh miễn dịch; đường tiêm (tĩnh mạch) hay đường uống thường không đáp ứng là do cảm ứng sự dung nạp của tế bào T hay B, hay do kích thích các Ts đặc hiệu. Cũng có thể ở vị trí vào của kháng nguyên thiếu các tế bào T chín đặc hiệu, hay thiếu các phân tử MHC tương ứng để epitop lạ kết hợp (trình diện).

2.3. Nồng độ kháng nguyên trong máu

Nếu giảm tới hạn sẽ kéo theo giảm đáp ứng. Khi miễn cảm, các tế bào đặc hiệu kháng nguyên sinh sôi. Chúng và các kháng thể sẽ loại bỏ dần kháng nguyên, tới lúc sẽ làm giảm dần và tắt hẳn đáp ứng. Nhờ vậy, cơ thể 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.

3. VAI TRÒ TẾ BÀO TRONG ĐIỀU HOÀ ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH

3.1. Vai trò tế bào Ts trong điều hoà đáp ứng miễn dịch

3.1.1. Ts là một dưới nhóm của tế bào lympho T, có chức năng ức chế giai đoạn hoạt hóa trong đáp ứng miễn dịch. Lần đầu tiên chứng minh có sự tồn tại Ts là vào cuối thập kỷ 1960, do vậy y học biết thêm một biện pháp gây dung nạp (là *ức chế*, bên cạnh hai biện pháp đã biết: là *loại trừ* vĩnh viễn dòng đáp ứng, hoặc làm *vô cảm* dòng đó).

3.1.2. Vai trò của Ts quan trọng trong các trường hợp sau:

- *Ức chế đáp ứng miễn dịch với các tự kháng nguyên (sinh lý).*
- *Có thể ức chế đáp ứng với các kháng nguyên lạ (bệnh lý).*

Bằng thực nghiệm, thấy sự hoạt hoá Ts vẫn là do Th (có loại Th cảm ứng miễn dịch – giúp hoạt hoá Tc, T_{DTH}; có loại giúp đỡ Ts). Ts thường được cảm ứng khi tiếp xúc với các liều kháng nguyên lớn hoặc vào bằng đường tĩnh mạch, hoặc khi hapten đưa vào không kèm chất tải.

3.2. Vai trò tế bào Th trong điều hòa đáp ứng miễn dịch

Động vật bị cắt bỏ tuyến ức không những mất đáp ứng miễn dịch tế bào, mà còn giảm sút cả đáp ứng sinh kháng thể, qua đó thấy Th có cả vai trò trong MD dịch thể. Khi tiêm một hapten (phải có chất tải) để gây kháng thể thì *trước hết* Th nhận ra các quyết định kháng nguyên của protein tải; còn tế bào B nhận biết các quyết định của hapten. Cũng hapten đó nhưng dùng một chất tải mới thì cơ thể lại phải tạo ra đáp ứng mới để có KT mới (cũng chống hapten đó). *Sau đó*, Th tạo thuận lợi cho đáp ứng của tế bào B, và Tc, chủ yếu là thông qua các cytokin của Th. Th còn tạo thuận lợi cho các đáp ứng nhớ. Với các kháng nguyên phụ thuộc tuyến ức, không thể thiếu vai trò Th. Do đó khi thiếu các tế bào hỗ trợ sẽ gây suy giảm miễn dịch hay dung nạp. Tiêm vaccin dưới da hay trong da kèm với phụ chất (để tập trung các đại thực bào về ổ kháng nguyên) tạo ra các đáp ứng miễn dịch hệ thống có hiệu quả nhất. Một số vi khuẩn trong vỏ có chứa các phụ chất nên rất ảnh hưởng đến kiểu đáp ứng và cường độ đáp ứng, ví dụ chất Muramyl dipeptid của Mycobacteria (lao).

4. VAI TRÒ KHÁNG THỂ

4.1. Điều hòa âm tính ngược của kháng thể

4.1.1. Hiện tượng

Kháng thể một khi được sản xuất lại 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 mẫn cảm với kháng nguyên tương ứng (hoặc tiêm ngay trong thời gian đang 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.

4.1.2. Cơ chế điều hòa âm tính ngược

- Kháng thể tiêm vào đã kết hợp và loại trừ KN, qua đó loại trừ được kích thích khởi động cho đáp ứng miễn dịch.
- Kháng thể tiêm vào phong bế các epitop kháng nguyên, không cho chúng tiếp cận với sIg trên tế bào B để gây hoạt hóa nó (do đó có thuật ngữ kháng thể phong bế).
- Kháng thể tiêm vào đã kết hợp với KN tạo ra “phức hợp miễn dịch” (xem bài Quá mẫn) có nhiều Fc và epitop tự do. Hai nhóm này khi đồng thời gắn vào thụ thể Fc (FcR) và Fab của sIgM ở bề mặt tế bào B sẽ ức chế sinh KT mới. Người ta cho rằng sự ức chế ngược của KT chủ yếu qua vai trò phong bế FcR trên bề mặt tế bào B. Ngoài ra phức hợp miễn dịch còn có thể điều hòa (ức chế) đáp ứng của tế bào T.
- Sự cảm ứng mạng lưới idiotyp - antidiotyp để điều hòa đáp ứng miễn dịch dịch thể và tế bào (xem dưới).

*Điều hòa âm tính ngược của chính kháng thể đặc hiệu có nhiều ứng dụng. Một ứng dụng thực tiễn là phòng bệnh tan máu do Rh. Máu phôi (thai) 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 kháng thể chống Rh và cứ tăng dần sau nhiều lần có thai liên tiếp. Kháng thể này từ mẹ có thể qua rau, vào phôi, gây tan máu (có sự tham gia của C') và có thể làm chết thai. Để ngăn cản bệnh, người ta tiêm cho người mẹ một lượng lớn kháng thể chống Rh *ngay sau* mỗi lần đẻ để gắn vào hồng cầu Rh+ của thai (đã lọt sang mẹ vào lúc đẻ) để gây ức chế đáp ứng sinh KT chống Rh ở mẹ và sẽ ngăn cản hoàn toàn sự phát triển của bệnh.*

4.2. Idiotyp và mạng lưới *idiotyp* - *antiidiotyp* trong điều hòa miễn dịch

4.2.1. Với miễn dịch dịch thể

Tiêm một kháng thể (Ig) vào một cơ thể cùng loài (kể cả thuần chủng) nó vẫn bị cơ thể sinh KT chống lại. Điều này đã được cắt nghĩa. Mỗi phân tử kháng thể có một đoạn peptid “cực kỳ thay đổi” về thứ tự acid amin. Đó chính là vị trí phải thay đổi để KT có thể kết hợp đặc hiệu với KN đã sinh ra nó. Phần “cực kỳ thay đổi” có tên *idiotyp*, để phân biệt với các phần ít thay đổi và phần hằng định. Nói khác, *idiotyp* liên quan với paratop của phân tử KT. Kháng thể chống *idiotyp* nào chỉ nhận ra *idiotyp* đó mà không nhận ra các *idiotyp* khác – nghĩa là rất đặc hiệu.

Một KN ngoại lai khi vào cơ thể sẽ sinh KT. Tới một giai đoạn, cơ thể sẽ nhận ra *idiotyp* của KT (do chính cơ thể sinh ra) là “lạ” và sẽ sinh ra loạt KT thứ hai *chống idiotyp* của KT đầu tiên. Rồi *idiotyp* của KT thứ hai lại bị chống do cơ thể sản xuất loạt KT thứ ba. Tuy nhiên, đáp ứng càng về sau càng giảm và sẽ tới lúc tắt hẳn. Đó là một cách điều hòa MD để quá trình sinh một KT không thể mạnh quá mức.

1974 Niels Jerne được giải thưởng Nobel đánh giá chức năng điều hòa mạng lưới *idiotyp* (anti - *idiotyp*) và gọi là giả thuyết mạng lưới. Jerne nêu 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. Để 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 đã chứng minh được cả hai điều này.

4.2.2. Tương tác idiotyp - antiidiotyp cũng xảy ra với tế bào T

Dem chia đôi tế bào T lấy từ máu ngoại vi của một cá thể X làm hai phần (gọi là T1X và T2X). Dem T1X nuôi chung *in vitro* với các tế bào lympho (đã bị chiếu xạ để mất khả năng sinh sản) của cá thể Y (cùng loài) sẽ thấy các tế bào T1X 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 trộn tiếp các tế bào blast T1X này với T2 X, thì T2X lại tăng sinh - mặc dù chúng vốn chung sống từ lâu trong cùng một cơ thể.

5. TÁC DỤNG ĐIỀU HOÀ MIỄN DỊCH CỦA CÁC CYTOKIN

Cytokin do các tế bào T hoạt hóa tiết ra có thể tăng cường hay ức chế đáp ứng miễn dịch, do vậy có vai trò điều hoà. Tác dụng của các cytokin thường là không đặc hiệu, đối tượng của một cytokin là rất nhiều loại tế bào khác nhau. Các cytokin có tác dụng kích thích thường gây các vòng khuếch đại để làm tăng số lượng các tế bào 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 kín 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 hoạt động hiệu quả hơn tốt hơn. Và sự hiệu quả này lại trở lại tăng cường sự hoạt hóa của các Th.

Tế bào CD4+ tiết IL-4 làm tăng sự 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, 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.

Đến nay, đã phát hiện rất nhiều cytokin và nghiên cứu ngày càng thấu đáo về tác dụng của mỗi thứ. Tuy nhiên, sự phối hợp giữa chúng (gồm đồng thuận và đối lập, hoặc kích thích và kìm hãm) vẫn chưa hoàn toàn sáng tỏ. Mạng lưới hoạt động tổng thể của chúng tỏ ra phức tạp hơn những gì đã được biết về chúng.

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, 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 cho phép tái sinh *listeria* (một vi khuẩn) ít hơn dòng có đáp ứng kháng thể cao. Vậy đại thực bào có thể tăng cường hay ức chế miễn dịch. Tìm hiểu sâu hơn thì thấy trong hơn 10 cụm gen tham gia 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, tên gọi Ir (Immune Reaction) đã được chứng minh về sự tồn tại. Gen này quyết định mức độ đáp ứng MD của động vật trước kích thích của một kháng nguyên trong các điều kiện như nhau. Một thời gian dài chưa rõ vị trí của gen này. Nay, bước đầu thấy nó gắn liền với các gen Ig nói chung, ví dụ gen mã hoá MHC, được chứng minh ở chủng chuột chuột A/J.

Bằng cách sử dụng những kháng nguyên đơn giản (có rất ít hoặc chỉ có một epitop) người ta thấy gen Ir chi phối sự đáp ứng (mạnh hay yếu) với từng epitop khác nhau. Một ví dụ, chuột nhắt có haplotyp H-2^b đáp ứng tốt với kháng nguyên ký hiệu là (T,G)-A-L* nhưng lại đáp ứng kém với kháng nguyên (H,G)-A-L*. Ngược lại có dòng chuột đáp ứng kém với (T,G)-A-L* lại đáp ứng tốt với (H,G)-A-L*. Suy ra, cơ thể có nhiều gen Ir khác nhau (ứng với số epitop trong thiên nhiên).

Thực tế, KN thường có nhiều epitop, do vậy câu hỏi là các gen Ir sẽ phối hợp hoạt động ra sao để có phản ứng “đáp ứng chung” với KN đó (?). Các thí nghiệm cho thấy 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, thì nhóm quyết định (epitop) trội sẽ được hệ miễn dịch nhận biết tốt và có đáp ứng mạnh chủ yếu với nó. Cơ thể tuy sinh ra nhiều kháng thể khác nhau (chống lại các epitop khác nhau trên cùng một phân tử KN), nhưng tỷ lệ KT chống epitop trội sẽ cao nhất.

6.2. Vai trò điều hòa của hệ thần kinh - nội tiết

6.2.1. Tác động của hormon và thần kinh trên tế bào miễn dịch

Các tế bào miễn dịch có thụ thể với nhiều hormon (corticosteroid, insulin, GH, oestradiol, testosterone, acetylcholine, endorphine, enkephaline...) nói lên

hormon có vai trò điều hoà và kiểm soát đáp ứng MD. Các glucocorticoid, androgen, oestrogen, progesterone đã được chứng minh là gây ức chế đáp ứng miễn dịch; trong khi đó các hormon GH, thyroxin và insulin có tác dụng ngược lại. Khi con vật bị cắt thượng thận hay bị stress, đều ảnh hưởng xấu tới các tế bào tiết kháng thể. Từ lâu, đã thấy tỷ lệ và diễn biến của bệnh tự miễn rất khác nhau giữa nam và nữ. Tiêm oestrogen làm bệnh tự miễn ở nam giới nặng lên rõ ràng.

Prolactin (hormon tiết sữa) có thụ thể trên tế bào T, từ đó gây hoạt hoá T. Tình trạng ức chế tiết prolactin cũng gây ức chế hoạt động của tế bào này. Mặt khác, thụ thể này cũng cho phép chất *cyclosporin A* gắn vào, nhưng tác dụng thì ngược lại: nó ức chế chọn lọc các tế bào Th (và đại thực bào), do vậy ức chế miễn dịch ghép.

Các cơ quan miễn dịch cũng có thần kinh tự động và cảm giác. Khi cắt thần kinh giao cảm của động vật sơ sinh (bằng chất 6-hydroxydopamin) hoặc cắt bỏ thần kinh lách của con vật non sẽ đưa đến tăng cường đáp ứng miễn dịch.

Tế bào mast (dưỡng bào) có liên quan với hoạt động thần kinh. Các yếu tố tăng trưởng thần kinh đồng thời gây mất hạt tế bào mast. Các chất hormon somatostatin, VIP (peptid hoạt mạch ruột, ở hệ tiêu hóa) gây ức chế sự tăng sinh lympho ở mảng Peyer.

6.2.2. Tác động của hệ miễn dịch trên hệ thần kinh - nội tiết

Nồng độ glucocorticoid cao có tác dụng ức chế đáp ứng miễn dịch (sinh kháng thể); kể cả khi cơ thể đang sản xuất kháng thể mạnh mẽ nhất (đỉnh cao). Ngược lại, hệ miễn dịch cũng có tác động lại thần kinh- nội tiết. Ví dụ, IL-1 (và có thể có 1 lymphokin chưa biết 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 giúp tăng sản xuất yếu tố tăng trưởng thần kinh ở đoạn thần kinh hông cô lập. Ví dụ khác, IL-1, TNF và các IFN có khả năng tác động lên thần kinh (trung tâm điều hoà thân nhiệt) để gây sốt.

Các tương tác giữa hệ miễn dịch và hệ thần kinh - nội tiết đi theo các mạch khép kín.

Mạch thứ nhất liên quan đến sự tổng hợp các glucocorticoid dưới ảnh hưởng của IL-1; đến lượt glucocorticoid (khi đã tiết ra đủ mức) lại ức chế ngược trở lại IL-1 và IL-2.

Mạch thứ hai liên quan đến hormon và thụ thể của nó (coi như idiotyp); với anti-hormon và anti-idiotyp (anti-receptor). Mạch này rất có thể có liên quan đến cơ chế bệnh sinh của bệnh tự miễn mà kháng thể chống trực tiếp các receptor (thụ thể) của hormon. Cơ thể sinh hormon, đồng thời trên tế bào đích của hormon phải có thụ thể đặc hiệu để hormon gắn vào. Trong trường hợp bất

thường, một đoạn cấu trúc của thụ thể bị hệ miễn dịch coi như idiotyp và sinh kháng thể chống lại. Ví dụ, bệnh nhược cơ nặng là do cơ thể sản xuất kháng thể chống thụ thể của acetylcholine ở các cơ; có thụ thể này thì acetylcholin mới kích thích được sự co cơ; nay kháng thể (tự miễn) chiếm chỗ vì có ái tính cao, từ đó sinh bệnh. Bệnh ưu năng tuyến giáp do miễn dịch cũng có cơ chế tương tự. Trong trường hợp khác thì bản thân hormon bị tự kháng thể chống lại, cũng theo cơ chế tự miễn.

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, làm tăng nhạy cảm với nhiễm khuẩn. Điều đó một phần có thể do kém vệ sinh chung, vệ sinh cá nhân (đông dân, giáo dục y tế không đầy đủ), nhưng chủ yếu do teo mô lympho lan rộng - nhất là khi đã giảm tới 50% các Th CD4+ làm rối loạn sâu sắc 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 quá nặng* sẽ gây stress làm tăng nồng độ cortisol, catecholamin, IFN gamma, IL-1, β -endorphin, enkephalin 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 (stress), thì 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 chức năng miễn dịch tốt thường có tuổi thọ cao. 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, liệu 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 nạp. 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, phối hợp tham gia. Cơ chế tác dụng của chúng có thể ở pha (giai đoạn) *nhận biết* kháng nguyên, hoặc ở pha *hoạt hóa* các tế bào miễn dịch, hay pha hình thành *hiệu lực* của các đáp ứng miễn dịch. Sự nhận biết kháng nguyên do tế bào lympho Th hay B

đặc hiệu thực hiện với sự giới thiệu 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 – một phần quan trọng là do các sản phẩm của hệ miễn dịch có đời sống rất ngắn, khó nghiên cứu.

Như trên 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 vaccin, trong điều trị các bệnh có cơ chế miễn dịch, như suy giảm và quá mẫn.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày vai trò của dung nạp miễn dịch trong điều hoà kiểm soát miễn dịch?
2. Trình bày cơ chế dung nạp tế bào B, tế bào T?
3. Hãy phân tích vai trò của kháng nguyên trong điều hoà đáp ứng miễn dịch?
4. Nêu vai trò của T_h trong điều hoà kiểm soát miễn dịch?
5. Nêu vai trò của T_s trong điều hoà kiểm soát miễn dịch?
6. Phân tích cơ chế điều hoà ngược của kháng thể?
7. Những cytokin nào có vai trò tăng cường đáp ứng miễn dịch tế bào và miễn dịch thể dịch?
8. Những cytokin nào có vai trò ức chế đáp ứng miễn dịch tế bào và miễn dịch thể dịch?
9. Phân tích vai trò thần kinh trong điều hoà đáp ứng miễn dịch của cơ thể?
10. Phân tích vai trò của nội tiết tố trong điều hoà đáp ứng miễn dịch của cơ thể?

Bài 9

QUÁ MÃN

MỤC TIÊU

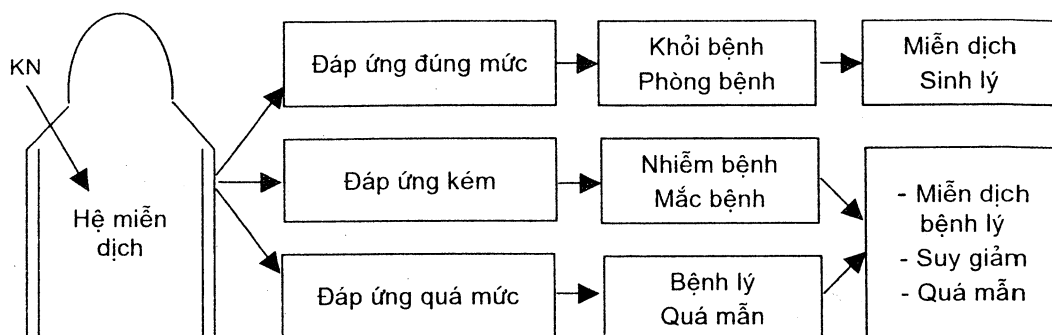
1. Trình bày định nghĩa quá mẫn, đặc điểm của bệnh lý quá mẫn.
2. Trình bày cơ chế bệnh sinh của quá mẫn typ I, cho ví dụ.
3. Trình bày cơ chế bệnh sinh của quá mẫn typ II, cho ví dụ.
4. Trình bày cơ chế bệnh sinh của quá mẫn typ III, cho ví dụ.
5. Trình bày cơ chế bệnh sinh của quá mẫn typ IV, cho ví dụ.

1. KHÁI NIỆM VÀ PHÂN LOẠI

1.1. Khái niệm

Quá mẫn được coi là tình trạng bệnh lý do đáp ứng quá mức của hệ miễn dịch. Cùng với *suy giảm miễn dịch* và *bệnh tự miễn*, quá mẫn được xếp vào Miễn dịch bệnh lý và được chia thành nhiều typ khác nhau. Hiện có 4 typ, đều được phát hiện từ đầu thế kỷ, ví dụ năm 1902 phát hiện hiện tượng phản vệ (nay xếp vào typ I), năm 1903, mô tả “bệnh huyết thanh” (nay là typ III); 1907 Von Pirquet mô tả phản ứng tuberculin (nay là IV) và 1904 Donath và Lansteiner mô tả bệnh có huyết cầu tố trong nước tiểu (nay thuộc typ II). Tuy nhiên việc tìm hiểu cơ chế của mỗi typ thì đến nay còn tiếp tục.

Nếu đáp ứng miễn dịch đưa đến kết quả bảo vệ cơ thể (loại trừ bệnh, phòng bệnh) được coi là *sinh lý*, thì quá mẫn là tình trạng *bệnh lý* do sự đáp ứng quá mức cần thiết của hệ miễn dịch. Nói khác, quá mẫn biểu hiện các phản ứng bệnh lý khi cơ thể tiếp xúc với kháng nguyên đặc hiệu từ lần thứ hai trở đi. Một số dạng quá mẫn mang những tên có tính chất lịch sử mà nay còn dùng: phản vệ, dị ứng, atopi... (xem dưới).



Hình 9.1: Biểu hiện đáp ứng miễn dịch: bình thường và bệnh lý.

1.2. Phân loại

Phân loại của Gell và Coombs (1962) nay vẫn được sử dụng: gồm 4 typ.

– *Typ I:* Quá mẫn do IgE, được chia làm 2 typ nhỏ:

- a) Phản vệ;
- b) Bệnh atopi.

– *Typ II:* Quá mẫn gây tan hủy tế bào, thông qua hoạt hóa bổ thể.

– *Typ III:* Quá mẫn do phức hợp miễn dịch lắng đọng ở cơ quan và gây bệnh tại chỗ.

Ba typ trên trước đây được xếp vào quá mẫn *sớm* (nhẹ), do kháng thể gặp KN.

– *Typ IV:* do lympho-bào T gặp kháng nguyên (trước đây là quá mẫn *muộn* (chậm)).

2. 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. Các yếu tố tham gia

2.1.1. IgE

Chuỗi nặng có phân tử lượng tới 70.000 vì có thêm domain thứ 5 (ở vùng Fc) và nhờ vậy IgE gắn được với thụ thể đặc hiệu trên bề mặt tế bào mast và ái kiềm. Nồng độ IgE trong máu rất thấp, vì: a) Lượng sản xuất rất thấp; b) Tới 99,9% IgE gắn vào tế bào. Thời gian bán hủy trong máu khoảng 2,5 ngày, nhưng khi bám vào tế bào thì dài 1-2 tuần (so với 20-21 ngày của IgG).

Mức độ sản xuất IgE phụ thuộc vào loại kháng nguyên, đường vào; đồng thời phụ thuộc vào cơ địa di truyền (loài và cá thể). Ở người (trước một kháng

nguyên), có gia đình và cá thể sản xuất IgE gấp vài lần hay hàng chục lần so với mức chung. IgE được sản xuất tại nơi kháng nguyên xâm nhập (do các tế bào lympho B tại chỗ), lẽ ra có thể theo tuần hoàn lan khắp cơ thể, nhưng do tính chất ưa tế bào (mast và ái kiềm) nên kháng thể này tập trung tại mô địa phương là chủ yếu, còn sự lan toả thì rất chậm chạp.

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.

2.1.2. Tế bào mast và bạch cầu ái kiềm

Bạch cầu ái kiềm với tỷ lệ 0,5 - 1% trong máu, có đường kính tương tự các tế bào có hạt khác (trung tính, ái toan), nhưng hạt có kích cỡ lớn, to nhỏ không đều, bắt màu tím sẫm. Đó là các hạt chứa các hoạt chất sẽ được phóng thích ra môi trường khi tế bào bị hoạt hóa. Trên bề mặt tế bào ái kiềm có các thụ thể cho Fc của IgE. Tế bào mast có kích cỡ lớn, cách bắt màu, cấu trúc của hạt, của nhân tương tự như bạch cầu ái kiềm.

2.1.3. Sự hoạt hóa tế bào mast, ưa kiềm - các hoạt chất chủ yếu

a. *Các chất có sẵn trong hạt gồm:* Histamin, 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, tác dụng chống đông máu; ECF (eosinophile chemotaxis factor), gây tập trung và hoạt hóa bạch cầu ái toan; PAF (Platelet Activating factor), gây tập trung và hoạt hóa tiểu cầu (giúp đông máu).

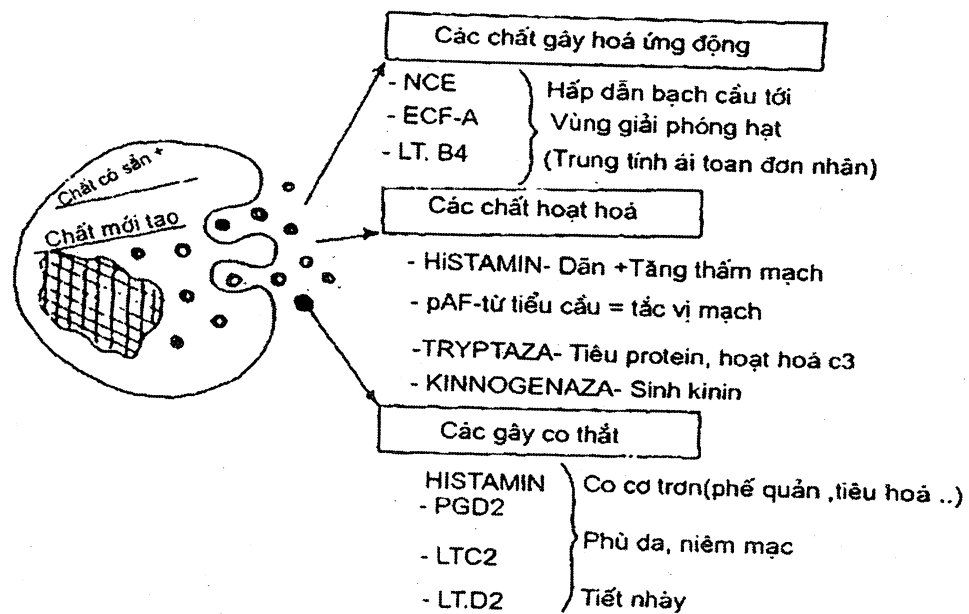
b. *Các chất được tổng hợp mới, khi tế bào mast và ái kiềm hoạt hoá, gồm:*

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 trơn (phế quản, tiêu hoá), ngưng tụ tiểu cầu, dẫn mạch, tăng tính thấm (phù), tiết dịch và tiết nhầy ở niêm mạc (hình 9.2).

c. *Tác nhân và cơ chế hoạt hóa tế bào mast và ái kiềm:*

Các phân tử IgE “cắm” phần Fc vào thụ thể trên bề mặt tế bào, phần Fab tự do hướng ra mọi phía sẵn sàng kết hợp kháng nguyên. Nếu có một *cầu phân tử* nối 2 IgE với nhau, tế bào sẽ giải phóng hạt. Nhiều tác nhân có khả năng này, nhưng mạnh mẽ nhất là kháng nguyên đặc hiệu (hai epitop của phân tử KN gắn vào hai Fab của hai phân tử IgE). Những chất khác gây mất hạt theo cơ chế trên : a) Các *lectin* (như PHA, concanavalin A): tạo cầu nối các gốc glucid có mặt trên IgE; b) 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; c) Chất 48/80, ACTH tổng hợp, codein, morphin: cơ chế tương tự.



Hình 9.2: Phân loại các hoạt chất trung gian của tế bào mast

2.1.4. 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.

Sự sản xuất IgE ở người mang tính cơ địa và di truyền rõ rệt:

- Nhiều kháng nguyên nếu dùng cách tiêm thì IgE sản xuất như nhau giữa các cá thể. Còn khi KN vào bằng đường tự nhiên (ăn, hít, tiếp xúc da...) thì nồng độ IgE có thể rất khác nhau giữa các cá thể đó. Cơ địa ở đây là khả năng ngăn KN xâm nhập.
- Nồng độ IgE ở những người bình thường vẫn rất khác nhau, tùy từng cá thể. Đã lai tạo được những chủng chuột sản xuất IgE (với một kháng nguyên) mạnh gấp nhiều chục lần các chủng khác. Cơ địa ở đây là sự trình diện KN và nhạy cảm của tế bào lympho B.
- 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 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 có 5% số người có IgE trên mức 450, hầu hết bị dị ứng.
- Vai trò di truyền cơ địa sản xuất IgE cũng rõ rệt: 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%. HLA cũng liên quan đến cơ địa này.

2.2. Các thể lâm sàng của quá mẫn typ I

2.2.1. Sốc phản vệ thực nghiệm

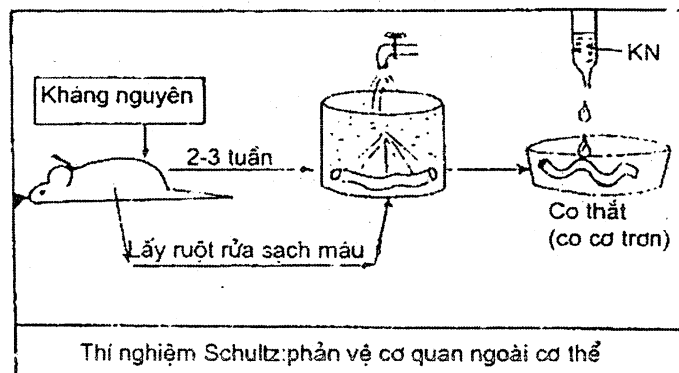
Năm 1902 Portier và Richet làm thí nghiệm ở chó, với kháng nguyên là chất chiết từ một loài thân mềm ở biển. Khi chó đã có kháng thể trong máu, nếu tiêm nhanh một liều kháng nguyên lớn vào tĩnh mạch, chó sẽ chết nhanh. Hiện tượng được gọi là phản vệ (anaphylaxie: là “không được bảo vệ”, “ngược lại với được bảo vệ”). Nó được chứng minh là có cơ chế miễn dịch: Do kháng thể đặc hiệu gây ra. Lúc đầu chỉ phát hiện ra kháng thể gây tử (IgG), sau này mới thấy IgE là quan trọng bậc nhất trong phản ứng phản vệ. Nhiều thí nghiệm đã tiến hành để chứng minh cơ sở MD của phản vệ. Ví dụ: Gây phản vệ thụ động (bằng cách truyền huyết thanh miễn 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. Và “sốc thụ động” xảy ra không nặng: con vật thường thoát chết).

- *Phản vệ*: Còn gọi là “sốc” phản vệ; ở chó, các biểu hiện gồm: Sau vài phút, chó khuỵu xuống, dài ỉa vãi, khó thở, tụt huyết áp và chết. Mổ ra, 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 co 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. Đã gây được phản vệ ở nhiều loài khác nhau, với các kháng nguyên khác nhau, thường là kháng nguyên hòa tan, không độc.

- *Phản vệ “tại chỗ”, như trong 2 hiện tượng dưới đây*

- + *Hiện tượng Schultz -*

Dale: Schultz và Dale dùng ruột chuột lang (đã miễn cảm, có IgE) rửa sạch máu, nuôi trong ống nghiệm; nếu cho kháng nguyên đặc hiệu vào thì ruột chuột co thắt giống như ở chuột bị sốc phản vệ.



- + *Hiện tượng Ovary:*

Tiêm huyết thanh miễn cảm (có IgE) vào nội bì chuột lang, đợi ít phút (để IgE bám vào tế bào mast), 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 màu xanh xuất hiện tại vết tiêm kháng thể đó.

- *Giải miễn cảm*: Con vật đã có miễn cảm (sẽ phản vệ nếu được tiêm KN đặc hiệu) có thể được giải miễn cảm bằng nhiều cách. a) Chia nhỏ liều quyết

định: nếu tiêm cả liều (lớn) vào tĩnh mạch sẽ gây sốc, nhưng cũng liều đó nếu chia nhỏ, tiêm nhiều lần cách nhau 30 phút - 1 giờ), thì không gây được sốc. b) Giải mẫn cảm bằng thay máu; cần một lượng máu gấp 5 lần máu tuần hoàn, c) Bằng thời gian: qua thời gian (nhiều tháng), IgE đặc hiệu sẽ mất dần cho tới khi không còn khả năng gây phản vệ.

- *Sốc phản vệ ở người* : Phản vệ thực nghiệm là bệnh nhân tạo (vì loại KN và cách đưa KN vào đều “không tự nhiên”). Cũng như ở động vật thực nghiệm, sốc phản vệ ở người cũng là bệnh “không tự nhiên” nhưng đã xảy ra trong thực tế (liên quan với tiến bộ y học: phát minh bơm tiêm, penicillin, chất cản quang...). Bệnh rất nặng nề, dễ gây chết, phải xem như một cấp cứu khẩn cấp. Trường hợp sốc phản vệ do kháng nguyên vào cơ thể bằng đường tiêu hóa, hô hấp là rất hiếm, chẳng hạn phản vệ ở trẻ sơ sinh với sữa bò (hiện tượng “chết trong nôi”).

Có rất nhiều chất có thể gây phản vệ ở người (tùy cá thể), đặc biệt là các hoá dược

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, vã mồ hôi, lạnh)... Nhiều khi có những dấu hiệu thực vật (nôn nao, mưa ói, 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.

2.2.2. Bệnh atopi

- Bệnh của riêng loài người, thậm chí chỉ ở một số cá thể, với tên gọi phổ thông hiện nay là “dị ứng”: hàm ý cơ thể “phản ứng khác thường” với một KN nào đó mà những cơ thể khác phản ứng bình thường. Cơ địa và di truyền rõ ràng có vai trò.
- Bệnh được biết từ rất lâu, rất đa dạng, hầu như biểu hiện ở mọi cơ quan nhưng cụ thể cơ quan nào thì tùy từng cá thể (da, mũi, hô hấp, tiêu hóa...). 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 (cơn) xen vào những khoảng thời gian hoàn toàn bình thường. Cơn 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. 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 (tùy từng cá thể và cơ địa). Có những bằng chứng về sự có mặt kháng thể, không phải loại gây

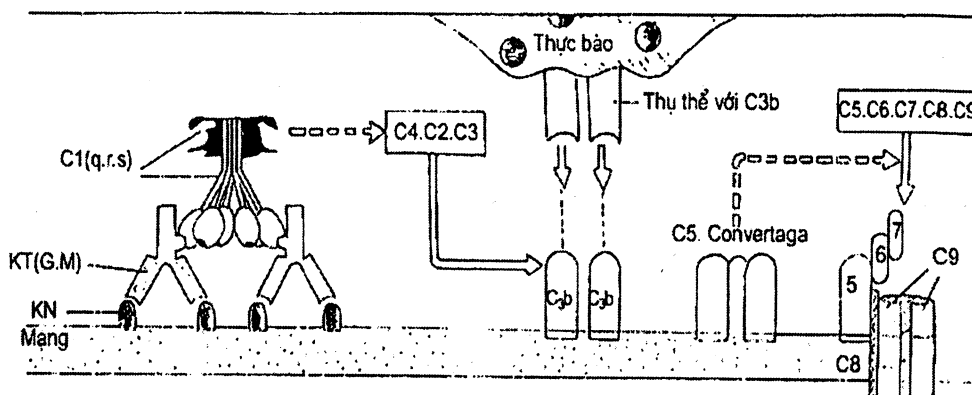
kết tủa hay ngưng kết (IgG, IgM), do vậy đặt tên là reagin có nghĩa là “chất gây phản ứng”. Nay đã biết reagin thuộc lớp IgE.

- *Cơ chế bệnh sinh và biểu hiện lâm sàng- Bệnh sinh* giống như phản vệ, nhưng khác là biểu hiện tại chỗ, nhẹ, so với phản vệ. 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. Vài thể lâm sàng (xem thêm ở dưới).
- + *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, tiêu lỏng (do tiết nhầy, tăng co bóp).
- + *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).
- + *Vết chàm atopi (eczema)* (để phân biệt với các vết chàm khác). Da dày từng mảng, đỏ, và ngứa, trên bề mặt có những nốt phỏng li ti, dễ vỡ do gãi, do đó dễ bội nhiễm. Vết chàm atopi thường gặp ở trẻ nhỏ, dai dẳng, có thể khỏi khi 2-3 tuổi, đôi khi tới dậy thì mới khỏi.
- + *Hen atopi*: Chiếm 90% các trường hợp hen ở người trẻ, và chiếm 50% ở người trên 40 tuổi. Có thể phát hiện dị nguyên bằng phản ứng bì. 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), vẩy, da, hoặc lông súc vật nuôi, nấm aspergillus. 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 muện khác.

3. QUÁ MÃN TYP II

Đặc điểm là sự tan hủy hàng loạt tế bào mang kháng nguyên do hoạt hoá bổ thể (là chủ yếu). Kháng nguyên có thể là thành phần cấu trúc tế bào, hoặc từ ngoài được gắn vào tế bào (thuốc, hóa chất). Trường hợp đầu, kháng thể thuộc loại tự miễn (xem Bệnh tự miễn).



Hình 9.4: Sơ đồ cơ chế quá mẫn typ II

3.1. Các yếu tố tham gia

- **Kháng thể:** Thuộc nhóm cố định bổ thể (IgM, IgG1, IgG3)..
- **Kháng nguyên:** Ngoài thuốc, hóa chất (quinin sulfamid, penicilin, 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, 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: thuốc 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 C_{3a} , C_{5a} 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 C_{5a} , ngoài tác dụng gây tăng thấm mạch, C_{5a} 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 C_3b bám vào. Đó là những tế bào “đích”, chịu sự tổn thương chủ yếu của quá mẫn typ này.

3.2. Các tế bào đích và các thể lâm sàng

3.2.1. Phản ứng truyền máu: Một tai nạn (ngày càng hiếm gặp) do truyền máu không phù hợp về các kháng nguyên ABO (ABH) (xem lại Sinh lý học tạo máu). 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, nhiễm độc kali, dẫn mạch), thiếu oxy trầm trọng ở mô, não (do đông máu); biểu hiện muộn là vô niệu, viêm ống thận và chảy máu.

3.2.2. Tan huyết, vàng da sơ sinh: Do mâu thuẫn Rh giữa mẹ và thai (xem lại Sinh lý học tạo máu). Nhóm Rh(-) ở nước ta chỉ chiếm tỷ lệ dưới 1%, do vậy số tai biến trên rất hiếm).

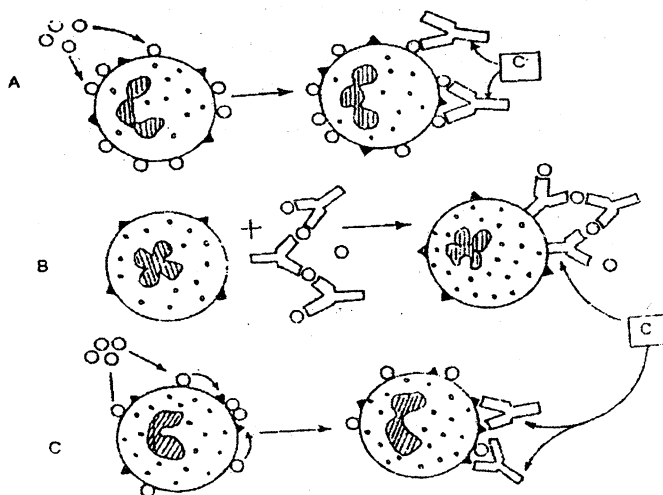
3.2.3. Tan hồng cầu do các nhóm kháng nguyên khác: Còn nhiều hệ kháng nguyên khác ở hồng cầu. Nếu một người được truyền máu nhiều lần thì cơ hội nhận các hệ kháng nguyên lạ (isoantigen) từ máu truyền vào sẽ tăng lên, trong huyết thanh sẽ xuất hiện những kháng thể tương ứng, có khả năng làm tan hồng cầu truyền vào. Truyền máu nhiều lần cũng sinh ra các kháng thể chống kháng nguyên bạch cầu. Hậu quả là những lần truyền máu về sau dễ gây hủy hồng - bạch cầu truyền vào, và hủy cả hồng bạch cầu bản thân.

3.2.4. Tan hồng cầu trong bệnh tự miễn (cơ chế: xem bài Bệnh tự miễn). Tự kháng thể *nóng* (hoạt động ở 37^0) gây thiếu máu do thực bào ở lách; 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, 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 30^0 (tan hồng cầu do bổ thể). *Thiếu máu tan huyết* còn gặp sau một nhiễm khuẩn, có thể do vi khuẩn có kháng nguyên giống như của hồng cầu (gây phản ứng chéo), hoặc có thể do vi khuẩn phá vỡ cơ chế dung nạp.

3.2.5. Giảm các loại huyết cầu do thuốc theo cơ chế miễn dịch (xem hình).

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.



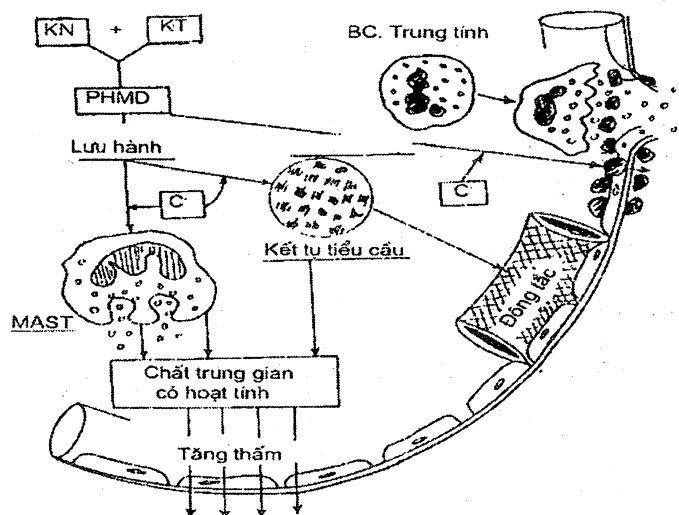
Hình 9.5: Cơ chế tan tế bào máu (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu) do thuốc.

3.2.5. Các thể lâm sàng khác

- Bong mảnh ghép tối cấp.
- 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, bổ thể.
- 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.

4. QUÁ MÃN TYP III

Là loại quá mẫn mà những 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 *nhẹ* (sớm), 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. Ổ viêm do quá mẫn typ III phần lớn 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, gây ra tan huyết trong mạch.



Hình 9.6: Sơ đồ cơ chế quá mẫn typ III

4.1. Các yếu tố tham gia quá mẫn typ III

4.1.1. Kháng thể và kháng nguyên hòa tan

- 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, do vậy, khi 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 gọi là *phức hợp miễn dịch* (PHMD: Immune Complex). Kích thước của PHMD phụ thuộc trước hết vào tỷ lệ giữa kháng nguyên và kháng thể. Khi quá thừa KT hay quá thừa KN đều khó tạo thành PHMD lớn. Kích thước PHMD 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 (xem bài kết hợp KN-KT và bài Bổ thể).

4.1.2. Số phận của PHMD

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. Sự tồn tại kéo dài của PHMD trong máu khiến nó dễ có cơ hội lắng đọng và gây bệnh.

4.1.3. Cơ chế lưu hành lâu dài của PHMD

- *Trong nhiễm khuẩn mạn tính.* Ví dụ, trong viêm nội tâm mạc do liên cầu, sốt rét do P.Vivax, hoặc viêm gan do virus... thì 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 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).

4.1.4. Sự lắng đọng vào các mô

Bản thân PHMD lưu hành không gây nhiều rối loạn, nếu nó không lắng đọng. 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 (thận), ở nơi mạch máu rẽ đôi. Tính thấm mạch cũng là tác nhân quan trọng: các thuốc gây tăng thấm mạch làm PHMD 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 tế bào khớp.

4.1.5. Bệnh sinh

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). Nhưng khi đã lắng đọng, hoạt hóa bổ thể mạnh lên, hình thành tại chỗ các yếu tố tăng thấm mạch, tập trung bạch cầu đa nhân (do 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.

4.2. Các thể thực nghiệm và lâm sàng

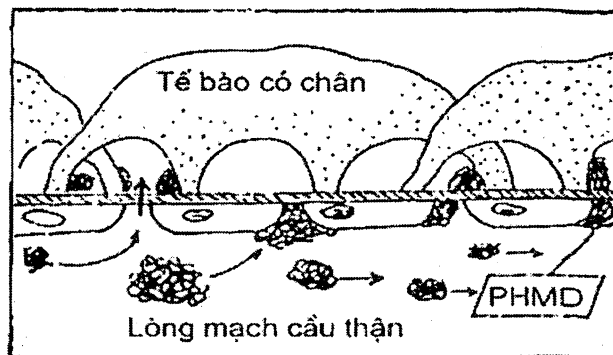
4.2.1. Thực nghiệm

- *Hiện tượng Arthus (1906)*: Tiêm dưới da nhiều lần albumin trứng, 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). 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, và sau 24 giờ là đại thực bào, nhưng rất ít tế bào lympho... 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 miễn cảm (tạo kháng thể) đợi 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.
- *Viêm khớp và thận*. Chuột NZB và NZW (New Zeland Black/White) được 5 - 6 tuần tuổi thì tự sinh kháng thể (tự miễn) IgG, tạo ra PHMD, gây viêm khớp, viêm cầu thận.

4.2.2. Lâm sàng

- *Bệnh huyết thanh*. Từ đầu thế kỷ, y học đã biết dùng huyết thanh chống độc tố bạch hầu (sản xuất từ ngựa) để điều trị trẻ em mắc bệnh. Tuy nhiên 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 Lagerhans (người phát hiện đảo tụy). Nhóm thứ hai, gọi là *bệnh (do) huyết thanh* (mô tả 1903) với các triệu chứng sốt, phát ban, viêm khớp, đái ra protein... Thực nghiệm đã chứng minh cơ chế bệnh: do PHMD. Những lần đầu tiêm huyết thanh, kháng thể (chống huyết thanh) đã sinh ra. Khi huyết thanh vào cơ thể lần thứ hai, sẽ xảy ra kết hợp KN-KT và tạo ra PHMD. Tổn thương thận, khớp do sự lắng đọng PHMD, lôi kéo bổ thể và bạch cầu, tiểu cầu, gây một ổ viêm.
- *Viêm cầu thận sau nhiễm khuẩn*: 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 máu ít). Nếu diễn biến cấp thì thấy thận to, căng sưng, lấm tấm 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.



Hình 9. 7: Sơ đồ mao mạch cầu thận với sự lắng đọng PHMD (trong viêm thận).

- Viêm đa khớp dạng thấp. Tương bào tại khớp sinh tự kháng thể chống IgG, tạo thành PHMD lắng đọng ở khớp (bệnh tự miễn).
- Bệnh lupus ban đỏ. Cũng là bệnh tự miễn; kháng thể chống nhận tạo thành PHMD đọng ở nhiều cơ quan khác nhau: thận, gan, da, phổi....
- Bệnh viêm mạch nút, viêm phổi nhà nông...

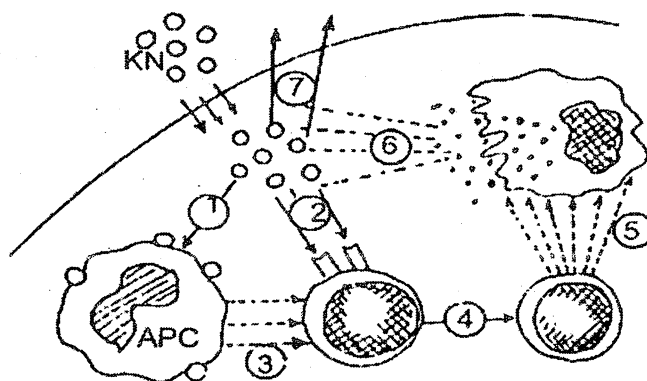
5. QUÁ MÃN TYP IV

Quá mẫn typ IV còn gọi là quá mẫn chậm (muộn) theo phân loại trước đây, để phân biệt với quá mẫn “nhanh”. Nếu dùng test da để phát hiện quá mẫn typ này, phải đợi ít nhất là 12 giờ, trung bình 48 giờ, có khi 72 giờ. Tế bào lympho T có vai trò chủ đạo.

5.1. Các yếu tố tham gia

5.1.1. Tế bào

Th sau khi nhận biết KN do đại thực bào giới thiệu sẽ mẫn cảm Tc và T_{DTH} là hai loại tế bào hiệu ứng loại trừ KN. Kết quả, hoặc là MD (sinh lý), hoặc là quá mẫn muộn (bệnh lý), hoặc cả hai. Ví dụ, chuột lang được tiêm kháng nguyên lao, sau đó được tiêm vi khuẩn lao dưới da thì tại đây có viêm (với sự xâm nhập đại thực bào và tế bào lympho) thể hiện bằng sưng, cứng, loét, rồi tạo thành một sẹo xấu. Đó là *quá mẫn*.



Hình 9.8: Sơ đồ cơ chế quá mẫn typ IV.

KN xâm nhập (1). Tác động lên tế bào lympho T (2,3). Tế bào lympho T hoạt hoá (4), sản xuất lymphokin (như MIF, MAF...) (5). Thực bào diệt KN (6), cuối cùng tạo ra viêm typ IV và loại trừ KN (7).

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 từ đầu thế kỷ này đã chứng minh sự tồn tại song song cả miễn dịch và quá mẫn.

5.1.2. Kháng nguyên

Đó là các loại từ 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 thêm 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.

5.1.3. Thực nghiệm đầu tiên

Koch (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 nhiễm lao thì phản ứng âm tính (-), vết tiêm lặn đi sau 2 - 6 giờ. Nếu là người bệnh 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 (có miễn dịch) phản ứng (+) nhẹ hơn. Ví thể: 1/3 là tế bào lympho, 1/3 là đại thực bào, còn lại là các tế bào khác, nhưng rất ít đa nhân trung tính. Hình ảnh rất đặc trưng cho typ IV.

5.2. Các thể lâm sàng của quá mẫn typ IV

5.2.1. Quá mẫn kiểu tuberculin

Kháng nguyên phong, *Leishmania tropica*, bạch hầu, một số nấm... cũng tạo được phản ứng giống như phản ứng tuberculin nếu tiêm nội bì (intradermic) cho cơ thể đã có mẫn cảm đặc hiệu. Phản ứng được dùng để theo dõi khả năng miễn dịch (tế bào) và tiên lượng.

5.2.2. 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 ở *da*, thì tại nơi tiếp xúc xuất hiện vết chàm (eczema): đỏ, da dấy lên, rất ngứa, bề mặt có những mụn phỏng nhỏ li 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.
- 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.

5.2.3. Phản ứng bong mảnh ghép

Không kể trường hợp bong tối cấp do bỏng, 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 tế bào lympho bào và đại thực bào thâm nhiễm mảnh ghép, gây sưng, phù, tắc mạch.

5.2.4. Phản ứng tạo u hạt (granulome)

- Khi nhiễm vi khuẩn phong (T. Leprae) 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 khác là trung gian. 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 kiềm 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 sần sùi trên da mặt bệnh nhân phong.
- 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 tại phổi luôn phải thực bào và dần dần phát triển thành một u hạt, có thể thấy bằng chiếu X quang.. 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 có mặt 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 tế bào Langhans hay tế bào khổng lồ.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Nêu định nghĩa hiện tượng quá mẫn, đặc điểm của hiện tượng quá mẫn?
2. Theo phân loại của Gell và Coombs, quá mẫn được chia thành mấy typ? Cụ thể?
3. Trình bày các yếu tố tham gia trong quá mẫn typ I?
4. Cơ chế bệnh sinh của quá mẫn typ I?
5. Trình bày các biểu hiện thường thấy của sốc phản vệ ở người?
6. Nêu các biểu hiện lâm sàng của bệnh Atopi, cách phòng bệnh Atopi?
7. Trình bày các yếu tố tham gia, cơ chế bệnh sinh của quá mẫn typ II?
8. Kể một vài bệnh quá mẫn typ II thường gặp trong thực tế lâm sàng?
9. Các yếu tố tham gia và cơ chế bệnh sinh quá mẫn typ III? Cho ví dụ?
10. Hãy nêu đặc điểm, cơ chế quá mẫn typ IV? Cho ví dụ?

THIẾU NĂNG MIỄN DỊCH

MỤC TIÊU

1. *Trình bày phân loại thiếu năng miễn dịch.*
2. *Trình bày các loại thiếu năng miễn dịch bẩm sinh, mỗi loại cho ví dụ.*
3. *Trình bày các loại thiếu năng miễn dịch mắc phải, mỗi loại cho ví dụ.*
4. *Trình bày cơ chế bệnh sinh của thiếu năng miễn dịch do nhiễm HIV/AIDS.*

1. ĐẠI CƯƠNG

Thiếu năng miễn dịch là tình trạng hệ miễn dịch đáp ứng dưới mức cần thiết trước các yếu tố gây hại (kháng nguyên) làm xuất hiện các bệnh lý.

Người ta phân chia thiếu năng miễn dịch thành hai nhóm lớn:

- Thiếu năng miễn dịch bẩm sinh (tiên phát).
- Thiếu năng miễn dịch mắc phải (thứ phát).

Các điểm đặc trưng của thiếu năng miễn dịch là:

- Dễ bị nhiễm nhiều loại vi khuẩn, virus, nấm, ký sinh trùng do đề kháng miễn dịch giảm sút.
- Dễ bị ung thư và bệnh tự miễn.

2. PHÂN LOẠI

2.1. Thiếu năng miễn dịch bẩm sinh

Thiếu năng miễn dịch bẩm sinh, hay tiên phát, là do những bất thường của hệ miễn dịch mang tính chất di truyền. Dựa vào những hiểu biết đã rõ về quá trình phát triển của các tế bào có thẩm quyền miễn dịch, có thể phân loại như sau:

2.1.1. Thiếu năng miễn dịch bẩm sinh dòng tế bào lympho T

Những bệnh nhân loại này thường bị nhiễm khuẩn và virus kéo dài và hay tái nhiễm. Bệnh lý điển hình là hội chứng Di George. Khởi điểm của hội chứng

là túi hấu thứ 3 và thứ 4 không phát triển. Các túi hấu này là mầm mống để hình thành tuyến ức, tuyến cận giáp, cung động mạch chủ, môi và tai.

Bệnh nhân bị bệnh có giảm sản tuyến ức, suy giảm tuyến cận giáp (giảm calci huyết và gây co giật) có thể có hay không phối hợp với một số dị tật ở tim mạch (bất thường cung động mạch chủ, tứ chứng Fallot), dị dạng ở mặt (hàm nhỏ, tai thấp, mắt cách nhau quá xa), đôi khi có biến đổi ở vùng 11 nhánh dài NST 22 (22q11).

Biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm:

- Giảm hoặc không có tế bào lympho T ở máu ngoại vi, ở các hạch bạch huyết và lách.
- Giảm đáp ứng với các test bì: PPD, tuberculin hay chất DNCB (dinitrochlorobenzen), với các chất phân bào như PHA, ConA, các kháng nguyên dị gen...
- Số lượng lympho bào B trong máu ngoại vi bình thường. Các tương bào và các trung tâm mầm trong các hạch bạch huyết ngoại vi bình thường. Hàm lượng Ig huyết thanh bình thường. Điều trị khó khăn, thường điều trị bằng cách ghép tuyến ức của phôi hoặc các yếu tố tuyến ức.

2.1.2. Thiếu năng miễn dịch bẩm sinh dòng tế bào lympho B

Bệnh lý điển hình của thiếu năng loại này là hội chứng Bruton. Bệnh được di truyền theo thể lặn qua nhiễm sắc thể X. Dẫn đến:

- Bất thường ở các giai đoạn khác nhau trong quá trình trưởng thành của tiền tế bào lympho B dẫn đến tế bào B chín;
- Kém hoặc không đáp ứng của tế bào lympho B chín đối với sự kích thích của kháng nguyên.
- Giảm chức năng hỗ trợ của tế bào lympho Th làm giảm sản xuất kháng thể của tế bào lympho B đối với kháng nguyên phụ thuộc tuyến ức.

Bệnh được biết từ lâu vì triệu chứng lâm sàng gợi ý và dễ dàng đo nồng độ gamma-globulin trong máu (nay đo Ig, chính xác hơn).

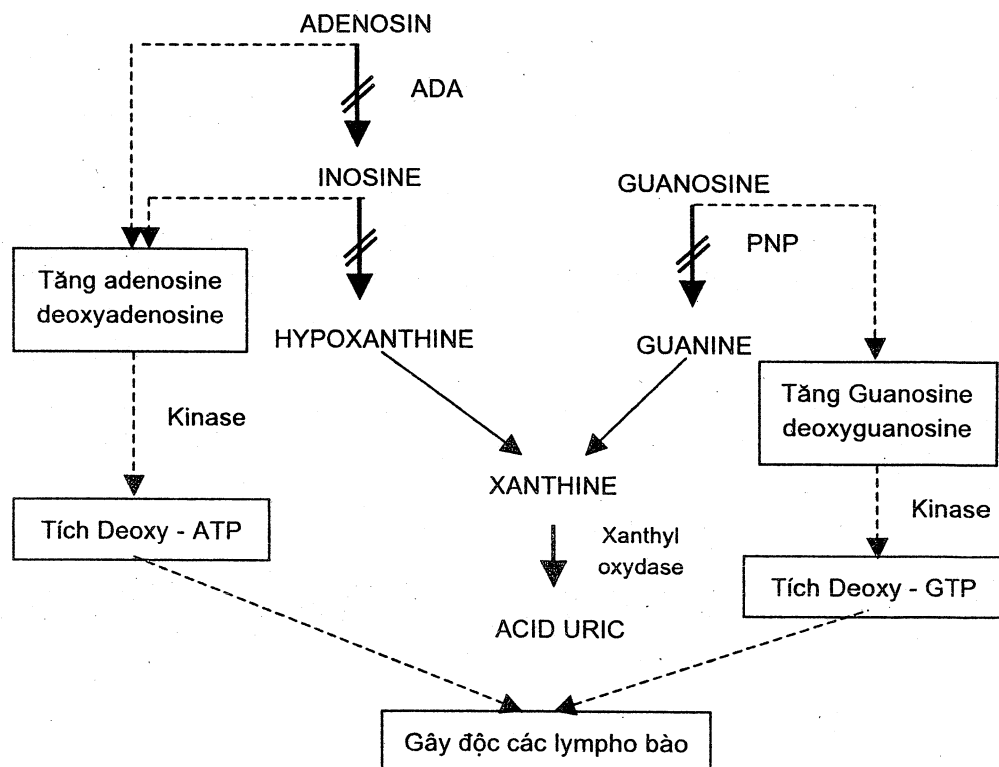
Biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm

- + Giảm số lượng tế bào lympho B ở máu ngoại vi.
- + Giảm hàm lượng globulin miễn dịch trong huyết thanh.
- + Giảm đáp ứng sinh kháng thể của tế bào lympho B khi gây miễn cảm.
- + Trẻ bị bệnh rất dễ bị nhiễm các vi khuẩn sinh mủ như phế cầu, liên cầu..., nhiễm virus và ký sinh trùng đường ruột.
- + Số lượng tế bào lympho T máu ngoại vi vẫn bình thường nên trẻ bị bệnh vẫn có đáp ứng miễn dịch tế bào.

Điều trị bằng tiêm gamma globulin.

2.1.3. Thiếu năng miễn dịch phối hợp nặng (SCID: severe combined immuno deficiencies)

Sự phát triển không bình thường của các tế bào gốc lympho T và B từ tủy xương là đặc trưng của SCID. Tuyến ức và các cơ quan bạch huyết ngoại vi không có hoặc có rất ít tế bào lympho cả B và T. Bệnh di truyền ở thể lặn do mất đoạn hoặc đột biến gen ở nhiễm sắc thể số 2 hoặc ở thể nhiễm sắc thể X gắn liền với tình trạng thiếu enzym ADA (adenosine deaminase) và PNP (purine nucleoside phosphorylase). Thiếu ADA gây nên tích lũy deoxyadenosine và deoxy-ATP trong tế bào, đặc biệt trong các tế bào lympho đang phát triển. Các sản phẩm chuyển hoá này gây độc các tế bào lympho do chúng phong bế tổng hợp ADN bằng cách ức chế enzym khử ribonucleotide và tích hợp các hợp chất ức chế phản ứng chuyển methyl. Như vậy thiếu ADA sẽ dẫn đến giảm số lượng tế bào lympho và đặc biệt tế bào lympho T chín.



ADA: Adenosine deaminase; PNP: Purine nucleoside phosphorylase

Hình 10.1: Sự bất thường bẩm sinh trong chuyển hóa purin

Một kiểu khác của SCID là di truyền gen lặn thường kèm theo tình trạng kém biểu lộ phân tử MHC II. Những bệnh nhân này ít có hoặc không có kháng nguyên bạch cầu người (HLA = human leucocyte antigen) trên tế bào APC (tế bào lympho B, đại thực bào và tế bào chân nhện: Dendritic cell).

Biểu hiện lâm sàng:

- Giảm globulin huyết thanh.
- Giảm hoặc không có đáp ứng của tế bào lympho T với kháng nguyên.
- Bệnh nhân dễ bị nhiễm khuẩn phổi, tiêu hóa, nhiễm khuẩn máu, nhiễm nấm và virus.

Hiện nay, có cách điều trị phù hợp: bổ sung gen cần thiết. Đó là ghép tủy xương, ghép tế bào gan phôi hoặc tuyến ức phôi; và tốt nhất là cài gen mã cho ADA vào ADN của các tế bào tủy lấy từ bệnh nhân rồi ghép trả lại.

2.1.4. Thiếu năng miễn dịch bẩm sinh của thực bào và bổ thể

Bệnh hiếm gặp vì đây là thành phần của hệ miễn dịch không đặc hiệu (rất ổn định khi di truyền qua các thế hệ).

- Các tế bào diệt khuẩn: Bệnh lý điển hình của thiếu năng miễn dịch bẩm sinh này là bệnh u hạt mạn tính (chronic granulomatous disease). 2/3 các trường hợp bị bệnh di truyền theo thể lặn qua nhiễm sắc thể X, còn lại là di truyền theo nhiễm sắc thể thường.

Bệnh nhân thường bị nhiễm khuẩn từng đợt và ở lứa tuổi thiếu niên. Số lượng bạch cầu trung tính không giảm nhưng không có khả năng diệt khuẩn. Bằng các thử nghiệm đánh giá chức năng bạch cầu trung tính đều thấy các vi khuẩn bị các thực bào nuốt nhưng không tiêu huỷ mà vẫn sống trong các thực bào ấy. Bạch cầu tập trung tạo thành thể u hạt gồm các bạch cầu hoạt hoá.

Ngoài thể u hạt do giảm chức năng của bạch cầu trung tính, còn có suy giảm khả năng bám dính của bạch cầu cũng như tạo các hạt khổng lồ trong bào tương. Các bệnh này đều do rối loạn thể lặn qua nhiễm sắc thể thường. Bệnh biểu hiện đặc trưng bằng nhiễm khuẩn từng đợt...

- Thiếu hụt bổ thể: Thiếu toàn bộ hoặc thiếu một hay nhiều cấu phần của hệ thống bổ thể do di truyền hoặc do đột biến gen mã cho bổ thể, hoặc các protein điều hoà bổ thể đều gây ra nhiều hậu quả bệnh lý.

Bảng 10.1: Thiếu hụt bổ thể và các bất bình thường

Protein thiếu	Các bất thường về hoạt hóa	Các bệnh liên quan
C1q	Rối loạn hoạt hóa đường cổ điển	Lupus ban đỏ hệ thống, viêm cầu thận
C1r	"	Lupus ban đỏ hệ thống, viêm cầu thận. Nhiễm khuẩn sinh mủ
C1s	"	Lupus ban đỏ hệ thống, viêm cầu thận. Nhiễm khuẩn sinh mủ
C4	"	Lupus ban đỏ hệ thống, viêm cầu thận. Nhiễm khuẩn sinh mủ

C2	"	Lupus ban đỏ hệ thống. Viêm mạch. Viêm cầu thận. Nhiễm khuẩn sinh mủ.
C3	Rối loạn hoạt hóa đường cổ điển và đường Alternative	Nhiễm khuẩn sinh mủ. Viêm cầu thận.
Properdin	Tổn thương hoạt hóa đường Alternative	Nhiễm khuẩn sinh mủ.
Các thành phần bổ thể ở cuối giai đoạn hoạt hóa		
C5	Kém/không hình thành phức hợp tấn công màng (MAC: <i>Membrane attack complex</i>)	Nhiễm <i>Nisseria</i> rải rác
C6	"	Nhiễm <i>Nisseria</i> rải rác
C7, 8 hoặc 9	"	Nhiễm <i>Nisseria</i> rải rác Viêm cầu thận. Lupus ban đỏ hệ thống.

Bảng 10.2: Các bất bình thường và thiếu hụt các protein điều hòa bổ thể

Protein thiếu	Các bất bình thường về hoạt hóa	Các bệnh lý liên quan	Tên bệnh
Các Protein điều hòa			
Yếu tố ức chế C1 (C1-INH)	Điều hòa bất thường hoạt hóa đường cổ điển, tiêu thụ C3	- Phù da, niêm mạc từng đợt cấp tính - Lupus ban đỏ hệ thống - Bệnh tăng sinh tế bào lympho B	- Phù mạch, thần kinh di truyền. - Phù mạch thần kinh mắc phải.
Yếu tố I	Điều hòa bất thường hoạt hóa đường cổ điển, tiêu thụ C3	Nhiễm khuẩn sinh mủ Viêm mạch Viêm cầu thận	
Yếu tố H	"	"	
DAF	Điều hòa 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 hòa bất thường hoạt tính C3 convertase		Lupus ban đỏ hệ thống
CR1	Điều hòa bất thường hoạt tính C3 convertase	Lupus ban đỏ hệ thống	
CR3		Nhiễm khuẩn sinh mủ	Giảm kết dính bạch cầu

2.2. Thiếu năng miễn dịch mắc phải

Thiếu năng miễn dịch mắc phải hay thứ phát rất phức tạp, là hậu quả của 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 của hệ thống miễn dịch. Dựa vào các yếu tố gây nên suy giảm miễn dịch mà có thể phân ra các loại sau:

Tùy theo thời gian bị nhiễm nặng virus cũng như vi khuẩn của tuổi phơi thai gây nên rối loạn miễn dịch kéo dài và tổn thương hệ thống miễn dịch. 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 các virus gây nhiễm trực tiếp các tế bào miễn dịch (EBV, CMV, sởi, retrovirus).

2.2.1. Do HIV

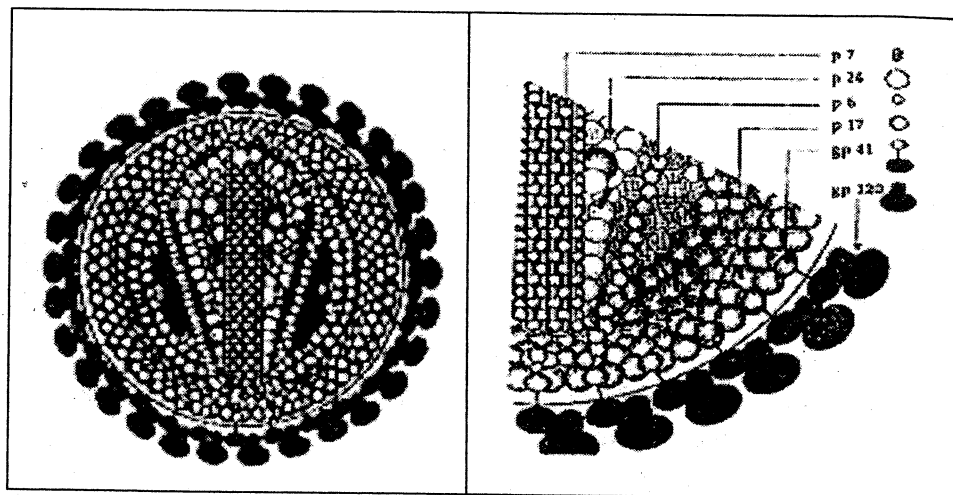
Hiện nay HIV (Human immunodeficiency virus) là loại virus gây suy giảm miễn dịch ở người gây nên đại dịch AIDS trên toàn cầu, nhưng chưa có thuốc đặc trị và vaccin.

2.2.1.1. Đặc điểm sinh học của HIV: HIV thuộc họ Retrovirus, là thành viên của Lentivirus. HIV gồm HIV-1 và HIV-2, gây bệnh cảnh lâm sàng của AIDS và đường lây giống nhau. Chúng chỉ khác nhau về kháng nguyên, trọng lượng phân tử của các thành phần cấu trúc, thời gian mang bệnh, tỷ lệ gây nhiễm và tiến triển của bệnh.

Một HIV hoàn chỉnh có dạng hình cầu, đường kính 80-120nm, gồm 3 lớp:

- Lớp vỏ ngoài là màng lipid kép, gắn lên trên màng này là các gai nhú glycoprotein (gp) có trọng lượng phân tử 120, 125 KD, nên được ký hiệu gp120 (cho HIV-1) và gp125 (cho HIV-2) và đây là những kháng nguyên dễ biến đổi. Gắn với các gai nhú này là glycoprotein xuyên màng có trọng lượng phân tử 41 và 36KD, được ký hiệu gp41 (với HIV-1), gp36 (với HIV-2)
- Lớp vỏ trong gồm 2 lớp protein: *Lớp ngoài* hình cầu được cấu tạo bởi loại protein có trọng lượng phân tử 18KD được ký hiệu p18, lớp trong có hình trụ được cấu tạo bởi protein có trọng lượng phân tử 24KD, được ký hiệu p24. *Lớp lõi trong* gồm 2 sợi ARN giống nhau có 3 gen cấu trúc: gag, env, pol. Ngoài ra còn các gen mã cho các protein điều hoà Tat, Rev, Nef và các gen mã cho các protein khác vpr, vif, vpu.

Thời gian tồn tại của các tế bào chủ nhiễm HIV ngắn, do virus sử dụng tế bào chủ để nhân lên. Hàng chục triệu virus được tạo nên trong một ngày. Sau 5-7 ngày bị phơi nhiễm những tế bào nhiễm virus di chuyển đến cơ quan lympho ngoại vi, tại đây virus nhân lên một cách nhanh chóng. Quá trình nhiễm diễn ra qua 5 giai đoạn:



Hình 10.2: Cấu trúc HIV

- Giai đoạn gắn kết: Nhờ phân tử CD_4 và các đồng thụ thể CCR_5 ở đại thực bào và $CXCR_4$ ở lympho bào, virus hoà màng của nó với màng của tế bào và xâm nhập vào tế bào chủ (chủ yếu là Th).
- Giai đoạn sao chép ngược: Nhờ RT (Reverse Transcriptase= enzym sao chép ngược), RNA của virus chuyển thành DNA, thoát tiên là phân tử lai RNA-DNA, sau đó RNA được tách ra nhờ RNA-ase và sợi DNA còn lại tự tổng hợp phần bổ cấu để thành DNA chuỗi kép. Đây là điều kiện để virus đi vào nhân và cài vào DNA tế bào chủ.
- Giai đoạn nhân lên: DNA chuỗi kép chui vào nhân tế bào chủ và tích hợp vào DNA tế bào nhờ integrase. DNA bổ xung của HIV sao mã thành RNA genom, RNA_m và sản xuất các protein cần thiết của HIV.
- Giai đoạn nảy chồi: Từ các thành phần đã được tổng hợp, các hạt HIV mới được lắp ráp ở bào tương tế bào. Chúng tiến gần màng sinh chất và đẩy màng nảy chồi.
- Giai đoạn trưởng thành: Từ các chồi, hạt virus được giải phóng khỏi tế bào và tiếp tục gây nhiễm cho tế bào mới, còn các tế bào giúp cho virus nhân lên thì bị chết.

Người bị nhiễm HIV thường tử vong vì nhiễm khuẩn cơ hội và ung thư. Các cytokin sinh ra do nhiễm khuẩn như TNF, IL-6 lại có tác dụng làm tăng quá trình sản xuất các hạt HIV dẫn đến tăng số tế bào bị nhiễm.

2.2.1.2. Miễn dịch học nhiễm HIV

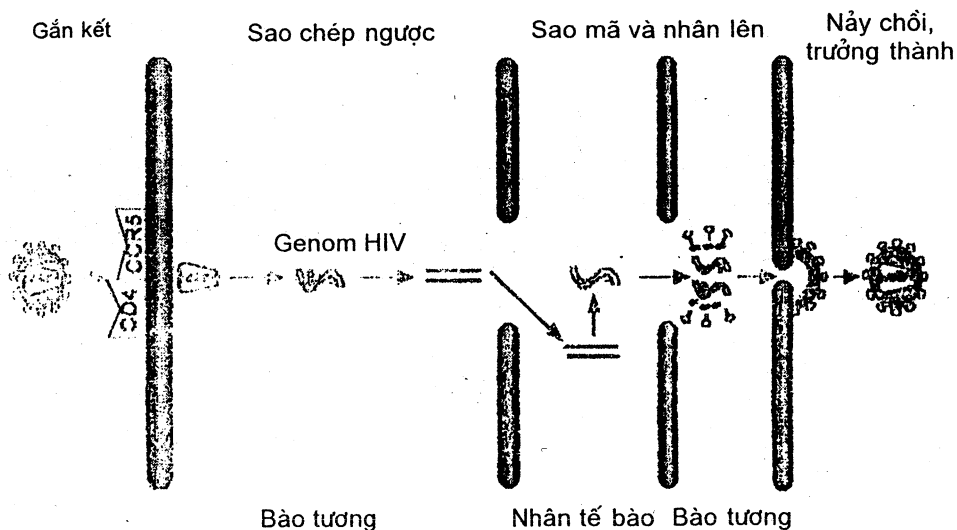
Virus HIV tác dụng trực tiếp vào các tế bào có thẩm quyền miễn dịch, vì vậy chúng phá hủy khả năng đề kháng miễn dịch của vật chủ và vật chủ tìm mọi cách chống lại nhằm loại trừ virus. Tác động qua lại giữa virus và vật chủ làm cho quá trình bệnh lý rất phức tạp:

– Cơ chế bệnh sinh suy giảm miễn dịch do HIV:

Suy giảm miễn dịch do tác động trực tiếp lên các tế bào bị nhiễm

Đối với TCD₄: rất nhiều cơ chế làm tổn thương và chết.

- + Quá trình nhân lên của virus làm tăng khả năng thẩm thấu của màng tế bào TCD₄. Glycoprotein env của virus ken vào màng hoặc các hạt virus sinh sôi mạnh làm ứ đọng các ion và nước làm tăng tính thấm của màng, làm ứ đọng một lượng canxi nguy hại dẫn đến ly giải tế bào nhiễm.
- + Một lượng lớn ADN của virus tự do trong bào tương đã gây độc tế bào và một lượng lớn mARN của virus không có chức năng sao chép cũng tác động lên màng tế bào.
- + Các sản phẩm của gen env như gp120 gắn với phân tử CD₄ mới tổng hợp trong bào tương tác động làm chết tế bào.



Hình 10.3: Chu trình phát triển của HIV

- + HIV phong bế quá trình chín của các tế bào lympho TCD₄ thông qua các cytokin của các tế bào bị nhiễm tiết ra.
- + Gp120 trên tế bào bị nhiễm gắn với phân tử CD₄ của tế bào lympho TCD₄ chưa bị nhiễm tạo thành hợp bào và các tế bào nhiều nhân khổng lồ. Các tế bào này có đời sống ngắn hơn bình thường.
- + Tình trạng tự miễn dịch: Một số kháng thể đặc hiệu với các protein của virus có phản ứng chéo với protein trên bề mặt của tế bào lympho T bình thường. Ví dụ: kháng thể chống gp41 có thể phản ứng chéo với MHC lớp II vì gp41 của virus có một vùng đồng đẳng với domain β1 của phân tử MHC lớp II. Tương tự như vậy kháng thể chống gp120 cũng có thể phản ứng chéo với IL-2 làm giảm chức năng hoạt hóa của IL-2 đối với sự phân triển của tế bào lympho TCD₄.

Đối với các tế bào có thẩm quyền miễn dịch khác:

- + Các tế bào lympho B: Gp120 của virus hoặc bội nhiễm EBV ở những người nhiễm HIV và AIDS hoạt hóa đa clon tế bào lympho B nhưng kháng thể không có tác dụng loại trừ kháng nguyên.
 - + Các tế bào lympho T gây độc (CTL) cũng giảm đáp ứng miễn dịch do thiếu cytokin (IL-2) của tế bào lympho TCD_4^+ để hoạt hóa.
 - + Các đại thực bào: Do đại thực bào cũng bị nhiễm HIV nên giảm khả năng hoá ứng động, giảm tiết IL-1, giảm khả năng diệt khuẩn vì thiếu peroxyt, giảm khả năng trình diện kháng nguyên do giảm bộc lộ MHC lớp II.
 - + Các tế bào NK cũng giảm chức năng do thiếu IL-2 của tế bào lympho TCD_4^+ để hoạt hóa.
- *Đáp ứng miễn dịch của cơ thể bị nhiễm đối với HIV*

HIV tấn công trực tiếp vào các tế bào miễn dịch làm suy giảm về số lượng và chức năng của các tế bào này, đặc biệt các tế bào lympho TCD_4^+ , là tế bào có vai trò nhạc trưởng chỉ huy đáp ứng miễn dịch tế bào và dịch thể. Mặt khác các gen của HIV có tỷ lệ đột biến cao, nên các kháng nguyên tạo ra luôn biến đổi có tác dụng trốn tránh sự tiêu diệt của hệ thống miễn dịch của vật chủ. Vì vậy các đáp ứng miễn dịch bị suy giảm, sức đề kháng giảm. Người bệnh thường tử vong vì nhiễm trùng cơ hội hoặc ung thư.

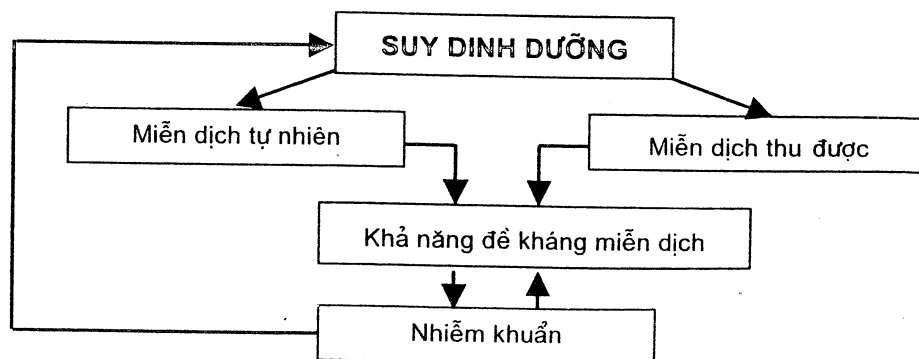
Các đáp ứng miễn dịch lại làm tăng sự tiêu diệt các tế bào lympho T chưa bị nhiễm do các phương thức tự miễn, qua thụ thể Fc, opsonin hóa...

Do kháng nguyên của virus luôn biến đổi, vì vậy chế vaccin còn khó khăn.

2.2.2. Do suy dinh dưỡng

- Suy dinh dưỡng, đề kháng miễn dịch và nhiễm khuẩn quan hệ chặt chẽ với nhau và thúc đẩy lẫn nhau:

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, đưa đến tình trạng thiếu năng miễn dịch.



Hình 10.4: Mối liên quan giữa suy dinh dưỡng - Đề kháng miễn dịch và nhiễm khuẩn.

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 miễn dịch làm cho chức năng đề kháng miễn dịch suy yếu thêm. Đồng thời khi nhiễm khuẩn tiêu hao mất nhiều năng lượng, làm cho suy dinh dưỡng càng thêm nặng.

- Miễn dịch trong suy dinh dưỡng: Biểu hiện rõ rệt nhất là ở các thể suy dinh dưỡng nặng như Kwashiorkor và Marasmus do thiếu các chất dinh dưỡng protid, lipid, glucid, vitamin và chất vi lượng. Biểu hiện:
 - + Tuyến ức và các hạch bạch huyết bị suy thoái, teo nhỏ.
 - + Giảm số lượng tế bào lympho ở máu ngoại vi và mô bạch huyết, giảm khả năng thực bào của các đại thực bào và bạch cầu hạt.
 - + Tế bào lympho T giảm rõ rệt về số lượng và chất lượng, giảm khả năng tiết lymphokine.
 - + Số lượng tế bào lympho B, hàm lượng các globulin miễn dịch ít thay đổi và không điển hình, nhưng lại giảm khả năng sản xuất kháng thể của các tế bào lympho B khi được miễn dịch.
 - + Giảm rõ rệt hàm lượng bổ thể: Các thành phần bổ thể (trừ C4) đều giảm, nhiều nhất là C3.
 - + Đáp ứng với các vaccin: Khi tiêm vaccin phòng bệnh, các trẻ suy dinh dưỡng phản ứng rất khác nhau, có thể tốt hoặc có khi vaccin lại gây nguy hiểm. 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.
- Cơ chế thiếu năng miễn dịch trong suy dinh dưỡng:
 - + Thiếu protein: Là trung tâm của nhiều tổn thương quan trọng, mất chức năng tạo hình, bảo vệ, điều hoà sinh học. Các tế bào sẽ không phân triển được, không có nguyên liệu tổng hợp kháng thể, bổ thể, nội tiết tố, enzym ..., 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: Trẻ suy dinh dưỡng thường bị nhiều loại vi sinh tấn công gây độc hại và tổn thương hệ thống miễn dịch và ức chế các chức năng của tế bào miễn dịch.
 - + Thiếu vitamin và các chất vi lượng: Gây rối loạn chuyển hóa các chất và sự xúc tác của nhiều phản ứng trong cơ thể. Ví dụ thiếu vitamin B6 (pyridoxin) ở bệnh nhân suy dinh dưỡng gây sự tàn lụi tuyến ức và mất toàn bộ tế bào lympho, 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, đồng thời làm cho quá trình phân chia các tế bào lympho giảm, tổng hợp ADN bị ức chế.

- + Thiếu sắt và acid folic: Giảm chuyển hóa ADN làm tổn thương chức năng các lympho bào, thiếu sắt gắn liền với thiếu transferin đưa đến thiếu máu, giảm chuyển dạng non các tế bào lympho, giảm đáp ứng quá mẫn muộn, giảm lymphokin và rối loạn quá trình phân bào.
- + Thay đổi một số chất trong huyết thanh: Tăng một số polypeptid có tác dụng ức chế tế bào lympho hình thành hoa hồng với hồng cầu cừu. Tăng CRP (C reaction protein) làm giảm khả năng chuyển dạng các lympho bào, ức chế các thụ thể tự nhiên của các tế bào lympho. Giảm interferon làm giảm đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Tăng các nội độc tố làm hư hệ thống miễn dịch, hệ thống niêm mạc, các mô hạch bạch huyết.

2.2.3. Do nguyên nhân khác

– Do nhiễm khuẩn:

- + 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).
- + Do kí sinh trùng: Như đơn bào hoặc đa bào (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 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, làm giảm bố thể nặng. Trong bệnh trypanosom thì giảm miễn dịch tế bào là chính, cũng như trong bệnh histoplasma và blastomyces.
- + Do nhiễm virus, cơ thể thường bị thiếu năng miễn dịch ở các mức độ khác nhau. Virus gây viêm gan B là mối đe dọa cho sức khoẻ cộng đồng. Các virus sởi, virus ái tính với tế bào lympho người (HTL V-1; human T lymphotropic virus-1): cả 2 virus này đều gây nhiễm cho các tế bào lympho HTL V-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.

– Do các bệnh ác tính:

Các bệnh ung thư lan rộng, tiến triển thường dễ bị nhiễm khuẩn vì suy giảm miễn dịch. Ung thư tủy xương tiên phát hoặc thứ phát cũng như các ung thư bạch huyết đều làm cho các quá trình phát triển của các tế bào lympho trở nên bất thường như sự sản sinh yếu tố biến chuyển trưởng thành β (TCF- β : transforming growth factor- β). Có nhiều mối quan hệ giữa ung thư và miễn dịch, nhiều trường hợp ung thư lại tiến 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. 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 tủy đều có giảm đáp ứng miễn dịch.

Sự suy giảm miễn dịch ở các bệnh nhân ung thư còn nặng nề hơn khi điều trị tia xạ hoặc hóa trị liệu.

- Do thuốc ức chế miễn dịch: Thường dùng cụm từ “suy giảm miễn dịch do thầy thuốc”. Các thuốc có tác dụng ức chế phân triển, diệt tế bào, gây độc và ức chế chức năng tế bào lympho như:
 - + Thiopurin: Trong đó có azothioprin và 6 mercaptopurin ngăn chuyển hóa purin, hạn chế sự phát triển của tế bào lympho T gây suy giảm miễn dịch. Azothioprin hay được dùng trong ghép cơ quan và một số bệnh tự miễn.
 - + Cyclophosphomid: Tác động lên ADN làm giảm chức năng tế bào lympho T và B, hay dùng trong bệnh tự miễn và ghép tủy.
 - + Cycloporin: Dùng trong ghép tạng, ghép tủy tỏ ra có hiệu quả tốt vì có tác dụng chọn lọc trên một số quần thể nhóm của tế bào lympho T thông qua ức chế các interleukin, cycloporin không chống phân triển tế bào 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 gây ly giải tế bào lympho.
 - + Huyết thanh chống tế bào lympho: Có tác dụng ức chế miễn dịch mạnh, cũng được dùng phối hợp với các thuốc khác trong ghép.
 - + Các kháng thể đơn clon: Chống tế bào lympho, chống các CD. Dùng trong điều trị ghép có nhiều triển vọng song quá đắt.
 - + Tia xạ và hóa trị liệu: Dùng trong điều trị một số loại ung thư cũng gây hậu quả suy giảm miễn dịch và nhiễm khuẩn vì tiêu diệt các tế bào non, trong đó có các tế bào miễn dịch.
- Do một số bệnh khác: Chấn thương, suy thận, suy gan, không có lách hay bị cắt lách do chấn thương hoặc do các bệnh máu như bệnh hồng cầu hình liềm. Các bệnh nhân không có lách rất dễ bị nhiễm khuẩn, đặc biệt vi khuẩn có vỏ bọc như streptococcus pneumonia.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Cơ sở để phân loại thiếu năng miễn dịch bẩm sinh và thiếu năng miễn dịch mắc phải là gì?
2. Trình bày đặc điểm thiếu năng miễn dịch bẩm sinh?
3. Nêu các biểu hiện chính (lâm sàng, xét nghiệm miễn dịch) của thiếu năng đơn thuần dòng tế bào lympho T?
4. Cơ chế bệnh sinh của hội chứng Di-George?
5. Nêu các biểu hiện chính (lâm sàng, xét nghiệm miễn dịch) của thiếu năng đơn thuần dòng tế bào lympho B?
6. Cơ chế bệnh sinh của hội chứng thiếu năng miễn dịch phối hợp nặng?
7. Trình bày các nguyên nhân gây thiếu năng miễn dịch mắc phải?
8. Trình bày quá trình xâm nhập, nhân lên của HIV trong tế bào cơ thể chủ?
9. Cơ chế gây suy giảm miễn dịch khi bị nhiễm HIV/AIDS?
10. Nêu một số đặc điểm cơ bản về đáp ứng miễn dịch của cơ thể khi bị nhiễm HIV/AIDS?

BỆNH LÝ TỰ MIỄN

MỤC TIÊU

1. Trình bày nguyên nhân, cơ chế phát sinh bệnh tự miễn.
2. Trình bày đặc điểm bệnh tự miễn cơ quan và bệnh tự miễn hệ thống.
3. Trình bày cơ chế bệnh sinh các bệnh tự miễn: lupus ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp, tan máu tự miễn.

Bình thường hệ miễn dịch của cơ thể không chống lại kháng nguyên của cơ thể mình đó là hiện tượng dung nạp (hay dung thứ) miễn dịch. Ngược với dung nạp là tự miễn dịch (tức là hệ miễn dịch chống lại một hay nhiều kháng nguyên của bản thân cơ thể gọi là tự kháng nguyên. Đây chính là cơ sở để xuất hiện các bệnh tự miễn.

1. KHÁI NIỆM VỀ DUNG NẠP MIỄN DỊCH

1.1. Vai trò của tế bào lympho T trong dung nạp

Tế bào lympho B có tính biến dị cao, có thể sinh sản ra vô số các dòng khác nhau và sinh kháng thể chống mọi kháng nguyên (cả nội và ngoại sinh) với ái tính ngày càng cao nếu được kháng nguyên kích thích liên tục. Nhưng trong hầu hết các trường hợp, đáp ứng của tế bào lympho B lại phụ thuộc vào sự hỗ trợ của tế bào Th. Cơ chế của hiện tượng dung nạp miễn dịch dựa trên sự loại trừ một dòng tế bào Th (Th trở thành vô cảm, hoặc bị ức chế, bị tiêu diệt).

Thí nghiệm được tiến hành ở hai dòng chuột tương đồng về mọi kháng nguyên, nhưng khác nhau ở điểm: dòng thứ nhất có thành phần bộ thể C5, trong khi dòng thứ hai không có C5 vì bị tự kháng thể chống lại. Khi phân lập và nuôi cấy tế bào lympho *in vitro* thì thấy: tế bào lympho B của cả 2 dòng chuột đều có khả năng sản xuất kháng thể chống C5. Như vậy, trong cơ thể dòng chuột thứ hai vẫn tồn tại sự hoạt động của các tế bào Th tương ứng giúp tế bào B sản xuất kháng thể chống C5, ngược lại ở chuột đầu các tế bào Th bị loại trừ và thành phần bộ thể C5 được dung nạp.

1.2. Các cơ chế chủ yếu tác động lên tế bào lympho T trong dung nạp

Loại trừ các dòng Th tự phản ứng: Tại tuyến ức các dòng Th được sinh sản và biệt hoá. Ở giai đoạn sớm của sự trưởng thành miễn dịch, nếu tiếp xúc

với kháng nguyên nào thì dòng tế bào Th tương ứng sẽ bị tiêu diệt. Như vậy, các kháng nguyên bản thân (tiếp xúc với các tế bào tự phản ứng trong thời kỳ phôi thai) đã làm loại trừ vô số dòng T tự miễn, chỉ còn các dòng Th chống lại các kháng nguyên ngoại lai. Đây là giai đoạn có thể gây dung nạp suốt đời một kháng nguyên lạ cho con vật bằng cách đưa KN đó vào cơ thể. Như vậy, về lý thuyết, không có bệnh tự miễn chống lại một kháng nguyên mà dòng Th tương ứng đã bị loại trừ.

Làm vô cảm dòng Th tự phản ứng. Tuy nhiên, trên thực tế người ta đã chứng minh được trong một số trường hợp, dòng Th tự phản ứng không bị loại trừ, nhưng đã bị vô cảm nghĩa là không nhận biết được kháng nguyên của bản thân. Như vậy, trường hợp này vẫn có tiềm năng xuất hiện bệnh tự miễn, nếu dòng Th vô cảm đó lại trở nên cảm thụ.

Vai trò Ts. Một cơ chế dung nạp nữa cũng đã được chứng minh: đó là sự tồn tại và hoạt động của tế bào Ts. Ts bao gồm nhiều dòng, với chức năng ức chế các Th tương ứng. Trong thí nghiệm trên đây: ở dòng chuột thứ nhất, các tế bào Th có thể không mất đi, không vô cảm, nhưng bị các tế bào Ts ức chế vĩnh viễn. Vì thế, theo cơ chế này có thể xuất hiện bệnh tự miễn nếu một dòng Ts tương ứng trở nên vô cảm, hoặc mất đi.

1.3. Dung nạp nhân tạo

Người ta đã gây được dung nạp nhân tạo trên thực nghiệm bằng cách tiêm kháng nguyên polysacarid của phế cầu với liều lớn hơn liều miễn cảm từ 10-100 lần. Kết quả là trong nhiều tháng con vật không sản xuất kháng thể tương ứng. Hiện tượng này đã cắt nghĩa được sự dung nạp với kháng nguyên bản thân, vì các kháng nguyên này luôn có mặt với lượng lớn trong cơ thể (so với số tế bào lympho chống nó).

- Còn có thể gây dung nạp nhân tạo với liều bình thường kháng nguyên kèm các biện pháp ức chế miễn dịch.
- Liều kháng nguyên quá thấp cũng gây được dung nạp. Điều này được vận dụng để giải thích một số bệnh tự miễn.

Tuy vậy, dung nạp nhân tạo chỉ có tính chất tạm thời, không tồn tại suốt đời như dung nạp tự nhiên.

2. BỆNH TỰ MIỄN

2.1. Hiện tượng tự miễn và bệnh tự miễn

Tự miễn dịch không phải bao giờ cũng là bệnh lý mà nhiều khi chỉ là hiện tượng. Nhờ các tiến bộ khoa học, người ta đã phát hiện được trong cơ thể (động vật và người bình thường) nhiều tự kháng thể nhưng không gây ra hiện tượng bệnh lý. Ví dụ, từ giai đoạn rất sớm của sự phát triển cá thể đã xuất hiện những kháng thể chống idiotyp mà không liên quan đến sự xâm nhập của

kháng nguyên. Muộn hơn là những kháng thể khác nhau ở mọi lứa tuổi (động vật và người) như kháng thể chống cytocrom C, transferin, acid nucleic, kháng thể chống hồng cầu già... Chúng đều là kháng thể "tự nhiên", vô hại, nồng độ và ái tính đều thấp. Vì thế nhiều người cho rằng chúng có những vai trò sinh lý như loại trừ các tế bào và phân tử già cỗi, kích thích cơ quan hoạt động v.v...

Chỉ gọi là bệnh tự miễn nếu các kháng thể tự miễn thật sự có hại cho cơ thể.

2.2. Phổ của bệnh tự miễn

Hiện nay 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 chống lại kháng nguyên ấy là nguyên nhân gây bệnh cho cơ quan đó. Ví dụ bệnh viêm tuyến giáp (do Hashimoto mô tả đầu tiên) thì chất thyroglobulin trong nang tuyến giáp là tự kháng nguyên, bị các tự kháng thể chống lại, xét nghiệm miễn dịch cho kết quả dương tính ở 99,9% trường hợp bị bệnh. Đây là một trong những bệnh tự miễn điển hình *đặc hiệu cơ quan*. Trong nhóm này còn có: suy thượng thận tự miễn, tiểu đường tự miễn, nhược cơ tự miễn, viêm mắt và viêm tinh hoàn sau chấn thương, xuất huyết do giảm tiểu cầu... Đây là những bệnh dễ dàng chỉ rõ tế bào nào thuộc cơ quan nào bị hệ MD của cơ thể tấn công.

Bên cạnh đó là bệnh tự miễn mà kháng thể không chống riêng cơ quan nào, mà chống những kháng nguyên có chung trong nhiều cơ quan và được gọi là kháng thể "không đặc hiệu cơ quan", ví dụ: kháng thể chống IgG, chống ty lạp thể, chống collagen, chống DNA, chống màng 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 hệ thống biểu hiện ở thận, da, khớp...

Giữa hai nhóm nói trên, có những nhóm trung gian ít nhiều nghiêng về phía này hay phía kia tạo thành một phổ bệnh tự miễn khá liên tục. Trong bệnh tự miễn cơ quan vẫn phát hiện được những kháng thể chống nhân, chống IgG và trong bệnh tự miễn hệ thống vẫn kèm theo các kháng thể chống dạ dày, tuyến giáp...

Các kết quả nghiên cứu về tự kháng thể 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 đóng vai trò sinh bệnh còn có những tự kháng thể khác nhưng vai trò sinh bệnh thấp hay không rõ. Trong bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto, ngoài kháng thể chống tuyến giáp có ở hầu hết các bệnh nhân, còn thấy có tự kháng thể chống nhân, chống dạ dày, chống IgG... nhưng những tự kháng thể này có nồng độ và ái tính thấp; ít liên quan đến mức độ và tiến triển của bệnh. Trong bệnh lupus ban đỏ: ngoài 99,9% trường hợp có kháng thể chống nhân, còn có kháng thể chống tuyến giáp, chống dạ dày...

2.3. Nguyên nhân, cơ chế phát sinh bệnh tự miễn

2.3.1. Vai trò của tự kháng nguyên

Trong thời kỳ phôi, hệ miễn dịch có chức năng nhận diện những KN của mình ("self"), để khi ra đời không chống lại chúng nhờ cơ chế loại trừ Th tự phản ứng. Thông thường, hệ thống miễn dịch chỉ sinh kháng thể chống lại những KN không được nhận diện, tức là những KN không phải của mình ("not self") hoặc không còn giống mình. Vì lý do nào đó, một số kháng nguyên của cơ thể không được hệ miễn dịch nhận diện trong thời kỳ phôi, hoặc do các yếu tố bên trong hay bên ngoài làm biến đổi cấu trúc kháng nguyên của cơ thể ... thì chúng trở thành tự kháng nguyên kích thích hệ thống miễn dịch sản sinh ra tự kháng thể, và trong nhiều trường hợp gây nên bệnh tự miễn.

2.3.1.1. Kháng nguyên của cơ thể không được nhận diện trong thời kỳ phôi

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 tuyến 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 của bản thân con vật cho chính con vật đó đã gây được tự kháng thể là một minh chứng. Chất thyroglobulin gây ra viêm tuyến giáp 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 miễn dịch.

2.3.1.2. Cấu trúc các kháng nguyên của cơ thể bị biến đổi trở thành các tự kháng nguyên

Các tác nhân vật lý, hoá học và sinh học có thể làm thay đổi kháng nguyên của cơ thể thành các tự kháng nguyên và cơ thể sinh kháng thể chống lại. Cũng có thể do kháng nguyên xuất hiện thêm một epitop bị dòng tế bào T nhận biết (không phải dòng tự phản ứng truyền thống) và kích thích dòng B đặc trưng để sinh tự kháng thể.

- Vai trò của tia xạ, tia tử ngoại: Thực nghiệm cho thấy tia tử ngoại kích thích tế bào langerhans ở da gây tiết nhiều IL-1 làm cho kháng nguyên nhân biểu lộ ở màng và làm tổn thương DNA trong nhân. Vì thế, dễ xuất hiện kháng thể kháng nhân.

- Vai trò của hoá chất và thuốc: Đến nay, đã biết và khẳng định nhiều loại hoá chất tự nhiên và nhân tạo, nhiều loại thuốc có vai trò gây bệnh tự miễn hoặc thúc đẩy sự xuất hiện bệnh. Trong bệnh tự miễn gây giảm các dòng tế bào máu có vai trò các thuốc alpha-metyl-dopa, quinine, sunfamid... Cơ chế là thuốc làm biến đổi cấu trúc kháng nguyên hoặc đóng vai trò hapten gắn với protein của cơ thể đã kích thích tự miễn dịch.
- Vai trò virus, vi khuẩn là rất lớn trong khởi phát bệnh tự miễn. Từ lâu, đã dùng mycobacterium tuberculosis để gây viêm khớp tự miễn ở chuột. Gần đây, còn thấy nhiều bệnh tự miễn ở người có liên quan đến nhiễm bẩm sinh virus Rubella và các virus khác. Viêm đa khớp dạng thấp thường xảy ra đồng thời với nhiễm hay tái nhiễm Rubella, Epstein-Barr (EBV). Còn gặp cả hiện tượng tăng tổng hợp kháng nguyên nhân (ở tế bào B nhiễm EBV) có cấu trúc kháng nguyên giống ở bao khớp hay giống kháng nguyên EBV và một số kháng nguyên MHC lớp 2. Có những trường hợp kháng nguyên virus tương tự (giả mạo) các tự kháng nguyên đã khởi phát bệnh tự miễn.

2.3.1.3. Một số kháng nguyên ngoại sinh có những epitop giống kháng nguyên cơ thể

Do vậy kháng thể của nó có khả năng phản ứng chéo với kháng nguyên tương ứng của cơ thể. Đã tìm ra những tương đồng giữa kháng nguyên của liên cầu khuẩn với kháng nguyên cơ tim, điều đó giúp cắt nghĩa những tổn thương cơ tim theo cơ chế tự miễn trong nhiều trường hợp nhiễm liên cầu khuẩn ở trẻ em và người lớn.

2.3.2. Sự biểu hiện sai lạc của MHC

Những biểu hiện sai lạc của MHC cũng được xem là một nguyên nhân và cơ chế của tự miễn. Bình thường kháng nguyên ngoại lai được đại thực bào và tế bào dendritic trình diện bằng MHC lớp II còn kháng nguyên bản thân (nằm trong tế bào, sau quá trình biến hoá) 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 của một trẻ em bị tiểu đường.

2.3.3. Sự biến dị thân (soma) của các tế bào miễn dịch

Sự biến dị thân (thứ phát, không do di truyền) của các tế bào miễn dịch cũng được xem là nguyên nhân bệnh tự miễn vì chúng làm mất cân bằng điều hoà và kiểm soát miễn dịch. Trong lupus ban đỏ, tế bào Ts bị giảm số lượng, do đó không kiểm chế được các (clon) dòng tế bào 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 hoá 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.

2.3.4. Vai trò của di truyền

- *Liên quan đến huyết thống:* Kết quả điều tra cho thấy bệnh có tần suất cao rõ rệt trong những người thân thuộc có cùng huyết thống với bệnh nhân. Cũng đã có những công bố về kết quả điều tra thân nhân người bệnh Hashimoto dễ bị viêm tuyến giáp tự miễn (thể ẩn), đồng thời mắc bệnh giáp ngoài tự miễn (bướu cổ có nang)... Nếu cha (hoặc mẹ) bị lupus ban đỏ thì thế hệ con có tần suất mắc bệnh gấp đôi quần thể nói chung. Ở anh (chị) em sinh đôi đồng hợp tử, 63% trường hợp lupus ban đỏ sẽ mắc cả cặp, nếu là dị hợp tử chỉ có 10% trường hợp mắc cả cặp.
- *Vai trò MHC lớp II:* Có nhiều bằng chứng cho thấy MHC liên quan với tự miễn. Bệnh viêm khớp dạng thấp hay có MHC là -DW4 và -DR4, còn lupus ban đỏ là -DR2, -DR3... Trong thực nghiệm, đã tạo được nhiều chủng chuột tự phát mắc bệnh tự miễn như viêm khớp và lupus ban đỏ ở chuột; viêm tuyến giáp ở gà.

2.3.5. Các tác nhân khác

Có vai trò làm bệnh tự miễn dễ xuất hiện hay chậm xuất hiện, nặng hơn hoặc nhẹ hơn.

- *Vai trò của môi trường và dinh dưỡng* được đề cập từ lâu và phát hiện gần đây cho thấy bệnh nhân đái đường tự miễn hầu hết trong máu có một loại kháng thể chống lại 1 peptid thuộc abumin bò, đồng thời có các tế bào T phản ứng đặc hiệu với peptid trên. Điều này đã giải thích tác dụng thúc đẩy bệnh của chế độ ăn sữa bò.
- *Vai trò của hormon:* Cũng được đề cập từ lâu, khi thấy 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 bệnh lupus ban đỏ nặng lên nhiều. Hiếm gặp hoặc chỉ gặp lupus ban đỏ thể nhẹ ở các phụ nữ tuổi dậy thì và sau mãn kinh. Những nhận xét này đều liên quan đến vai trò oestrogen. Thực nghiệm và lâm sàng đều thấy khi cắt bỏ buồng trứng hoặc tiêm androgen sẽ làm giảm nhẹ bệnh lý ở nữ (hay con vật cái), còn tiêm oestrogen sẽ làm bệnh nặng thêm (kể cả ở nam giới).

2.4. Cơ chế bệnh sinh các tổn thương trong bệnh tự miễn

Cơ chế tổn thương tế bào, mô và 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 do IgE chỉ chống kháng nguyên ngoại lai.

- Cơ chế đầu tiên là tự kháng thể trực tiếp tấn công các tế bào mang tự kháng nguyên đặc hiệu, cùng với bổ thể làm tan các tế bào đó, như trong bệnh tự miễn tan huỷ hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu.
- Cơ chế thứ hai là sự lắng đọng các phức hợp miễn dịch tại các mô. Khi phức hợp (tự KN-tự KT) lắng đọng sẽ hoạt hoá một số hệ thống hiệu ứng của huyết tương (đặc biệt là hệ thống bổ thể) làm tổn thương các mô (viêm mạn).
- Cơ chế thứ ba: do tế bào T. Tế bào T chống lại các tự kháng nguyên cũng gặp ở nhiều bệnh tự miễn: viêm teo dạ dày (dẫn đến thiếu máu do thiếu vitamin B12), viêm gan tự miễn, viêm tuyến giáp Hashimoto...

2.5. Xếp loại bệnh tự miễn

2.5.1. Tiêu chuẩn xác định bệnh tự miễn

- Những tiêu chuẩn chính (phải có):
 - + 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.
- Những tiêu chuẩn khác kèm theo:
 - + Có các kháng thể tự miễn khác "kèm theo", chống những mô khác, tế bào khác "ngoài đích", mà không có vai trò tổn thương rõ rệt nào ở chính bệnh nhân.
 - + Có thể có các bệnh tự miễn khác kèm theo bệnh chính, nhưng nhẹ hơn.
 - + Thân nhân cùng huyết thống có những bệnh liên quan: cũng có bệnh tự miễn (cùng loại hay khác loại); hoặc cũng có kháng thể tự miễn, dù không thể hiện bệnh.
 - + 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...

2.5.2. Xếp loại

Được xếp vào hai nhóm lớn: bệnh tự miễn *hệ thống* và bệnh tự miễn *cơ quan*.

Bệnh tự miễn hệ thống trong đó: Kháng thể (hoặc tế bào T phản ứng) 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 đều 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 tự miễn cơ quan: Kháng thể chống lại các kháng nguyên ít nhiều đặc hiệu cho một cơ quan nhất định. Tuy nhiên, một số 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. BỆNH TỰ MIỄN HỆ THỐNG VÀ BỆNH TỰ MIỄN CƠ QUAN

3.1. So sánh bệnh tự miễn hệ thống và bệnh tự miễn cơ quan

3.1.1. Giống nhau giữa hai nhóm bệnh

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 thuộc các 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), có tính chất 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 hoá" theo gen.

3.1.2. Khác nhau

Bệnh cơ quan (Ví dụ: viêm giáp, viêm dạ dày, suy thượng thận)	Bệnh hệ thống (Ví dụ "lupus ban đỏ")
<ul style="list-style-type: none"> - 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 hoá. - 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. 	<ul style="list-style-type: none"> - 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.

3.2. Một số bệnh tự miễn hệ thống

3.2.1. Bệnh lupus ban đỏ hệ thống

Còn gọi là lupus ban đỏ rải rác. Kháng thể chống nhân thấy 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 hình 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 DNA xoắn kép biểu hiện bằng một mẫu phát huỳnh quang lốm đốm. Tính đặc hiệu không cao lắm; trong lupus xếp theo thứ tự giảm dần là:

Kháng nguyên Smith, 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 hoà tan.

Kháng nguyên La (do Lane phát hiện), cũng là một kháng nguyên hoà tan.

- + 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 thuận lợi*:

Đó là những yếu tố ngoại cảnh làm bệnh xuất hiện sớm, hoặc diễn biến nhanh. Có thể gặp: khí hậu, môi trường, hoá chất, stress... Đặc biệt đã thống kê được hàng chục loại hoá chất và thuốc có vai trò cảm ứng bệnh.

– *Bệnh nguyên và bệnh sinh*:

- + Ở dòng chuột tự phát bệnh này, cũng có giảm rõ rệt tỷ lệ các tế bào Ts và tăng tỷ lệ tế bào B (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 so với nhóm chứng; hoặc 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: thuộc quá mẫn, 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 hoá, gan, thần kinh, hô hấp, mặc dù với tỷ lệ thấp hơn. Sự hoạt hoá 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 tại cơ quan bị bệnh và mức độ tổn thương.

3.2.2. Viêm khớp dạng thấp

Gọi như trên vì ban đầu thấy bệnh biểu hiện tương tự một thấp khớp (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 hoá 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 bùng trướng 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 trong bệnh sinh. Đặc biệt, 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 quá mẫn, hậu quả của hoạt hoá bổ thể và thực bào. Trong các đợt tiến triển, có thể thấy nồng độ bổ thể giảm ở máu, nhất là ở dịch khớp.
- *Di truyền*: tần suất HLA-DR4 rất cao. Thân nhân cùng huyết thống với người bệnh có tỷ lệ cao rõ rệt về các bệnh tự miễn, các tự kháng thể (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 hoá 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, bệnh được đặc trưng bằng: a) 95% bệnh nhân thuộc HLA-DR4; b) Yếu tố dạng thấp có hiệu giá rất cao; c) Đa số bệnh nhân có kháng thể kháng nhân; d) Bệnh không chỉ biểu hiện tại khớp, mà cả ngoài khớp.

3.2.3. 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 khoảng 1/5 số bệnh nhân. 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* (từ 4 trở xuống): thường gặp ở trẻ dưới 6 tuổi, nữ vẫn chiếm đa số và diễn biến thường là nặng. Trong máu có kháng thể kháng nhân (ở 10 - 20% bệnh nhân), có yếu tố dạng thấp (tới 65% bệnh nhân), và phức hợp miễn dịch.

3.2.4. Hội chứng Gougerot - Sjogren

- Gồm hai thể: a) Tiên phát, nếu hội chứng này là đơn độc; b) 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 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*. a) Có tăng gamma-globulin trong máu; b) Có kháng thể kháng nhân ở trên 60% trường hợp, dù không bị lupus; c) Có yếu tố dạng thấp ở 90% trường hợp.

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 nước bọt có chất beta-2-microglobulin (một thành phần đặc trưng của tế bào tuyến nước bọt).

3.2.5. 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 sắp xếp vào nhóm "nhiễm collagen" (collagenosis). Biểu hiện chủ yếu ở da và hệ mạch với sự phát triển lan toả 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 đến tử vong; và 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 chữ viết tắt của 5 triệu chứng, gồm C = calcinose, tức nhiễm calci, calci hoá; R = hội chứng Raynaud; E = esophageal hypomotility, tức giảm co bóp thực quản; S - sclerodacty, tức xơ hoá 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, hoá chất, thuốc, sau ghép cơ quan...)

- *Kháng thể*. Có kháng thể kháng nhân, chủ yếu là loại kháng thể chống kháng nguyên nhân hoà tan, chống hạch nhân, trung thể, hoặc chống kháng nguyên Sel-70. Giá trị lâm sàng của các kháng thể này rất khác nhau. Có thứ giúp phân đoán chiều hướng phát triển (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 Sel-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 hoá da và các mô khác.

3.3. Bệnh tự miễn cơ quan

Chiếm đa số, từ thể rất điển hình đến những bệnh còn tranh cãi về xếp loại.

3.3.1. Bệnh tự miễn của máu

- *Thiếu máu tự miễn do tan hồng cầu*

Biểu hiện chung là thiếu máu do kháng thể tự miễn chống hồng cầu. Có hai thể: Cấp và mạn, Hồng cầu huỷ trong lòng mạch hay ở ngoài (ở lách, gan, mô liên võng) và kháng thể là loại phản ứng ở nhiệt độ thấp (4°) có tên là kháng thể "lạnh", hay cao (trên 30°C) do kháng thể "nóng" (đều phát hiện bằng các test Coombs khác nhau).

Bệnh còn được phân loại: tan huyết tự miễn nguyên phát, khi không tìm được các 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 hoá chất. Cần loại trừ các trường hợp mà thuốc và hoá chất trực tiếp huỷ hồng cầu, hoặc đóng vai trò kháng nguyên hay hapten.

- *Giảm tiểu cầu tự miễn*

Kháng thể IgG và IgM, khi bám lên bề mặt tiểu cầu nó có thể gây ngưng kết và làm tan tiểu cầu thông qua hoạt hoá 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 (một biện pháp điều trị là cắt lách). Nếu cả gan cũng tham gia huỷ tiểu cầu thì bệnh sẽ nặng hơn và cắt lách ít kết quả.

Biểu hiện: giảm số lượng tiểu cầu trong máu, xuất hiện các nốt xuất huyết (purpura). Cũng có trường hợp giảm tiểu cầu do thuốc cảm ứng, mà không phải thuốc trực tiếp huỷ tiểu cầu, hoặc đóng vai trò một hapten.

- *Giảm bạch cầu do kháng thể tự miễn* cũng đã được phát hiện. Trên thực tế ít gặp giảm bạch cầu tự miễn đơn thuần, mà đa số là kết hợp với giảm hồng cầu và tiểu cầu.

3.3.2. Bệnh tự miễn của hệ nội tiết

Mọi tuyến nội tiết đều có thể bị bệnh tự miễn, nhưng thường gặp ở tuyến giáp và tụy.

– Bệnh Hashimoto.

- + Khá phổ biến, 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 hoá 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 (Hashi-toxicose).

Về miễn dịch, có sự thâm nhiễm của bạch cầu đại thực bào (chiếm 1/4 tế bào), tế bào lympho B (chiếm 1/3); trong máu xuất hiện 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 tế bào lympho 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 sang con, nhưng không gây độc cho tuyến giáp của thai.

– Bệnh Grave.

Cũng biểu hiện ở tuyến giáp, hậu quả luôn luôn là cường giáp với bướu cổ lan toả, nồng độ thyroxin cao trong máu. Nữ nhiều hơn nam. HLA-DR3 và -B8 có tần suất cao.

Đã phát hiện được trong huyết thanh bệnh nhân có nhóm kháng thể có tác dụng kích thích sự sinh sản các tế bào tuyến giáp: TSI (thyroid stimulating immunoglobulin). Ngoài ra, còn có các kháng thể chống thyroglobulin, chống microsom..

– 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 -DR4.

Trong máu 70% bệnh nhân, có thể tìm thấy kháng thể chống tế bào beta của đảo tụy; 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 tuy 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.*

Với sự có mặt của các kháng thể chống các kháng nguyên của tế bào lớp cầu và lớp vỏ thượng thận đã dẫn đến viêm-suy chức năng thượng thận. Bệnh gặp nhiều ở nữ, liên quan đến tần suất HLA-B8,-DR3. Bệnh Addison hay kết hợp với thiếu năng một số tuyến khác như: sinh dục, cận giáp...

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Phân biệt bệnh tự miễn và hiện tượng tự miễn?
2. Trình bày các tự kháng nguyên thường gặp?
3. Nêu cơ chế hình thành tự kháng nguyên do các tác nhân vật lý, hoá học, vi sinh?
4. Trình bày các tiêu chuẩn để xác định bệnh tự miễn?
5. Cơ chế bệnh sinh các tổn thương trong bệnh tự miễn?
6. Nêu những điểm giống nhau giữa bệnh tự miễn cơ quan và bệnh tự miễn hệ thống?
7. Nêu những điểm khác nhau giữa bệnh tự miễn cơ quan và bệnh tự miễn hệ thống?
8. Trình bày đặc điểm, bệnh sinh của bệnh lupus ban đỏ hệ thống?
9. Phân tích một số đặc điểm của bệnh viêm khớp dạng thấp?
10. Cơ chế bệnh sinh của bệnh tan máu tự miễn?

MIỄN DỊCH CHỐNG NHIỄM VI SINH VẬT

MỤC TIÊU

1. *Nêu 3 biện pháp chủ yếu mà vi sinh vật sử dụng để né tránh hệ thống đề kháng miễn dịch của vật chủ.*
2. *Trình bày cơ chế bảo vệ không đặc hiệu, đặc hiệu chống vi sinh vật ngoại bào.*
3. *Trình bày cơ chế bảo vệ không đặc hiệu, đặc hiệu chống vi sinh vật nội bào.*
4. *Nêu các cơ chế miễn dịch bảo vệ của cơ thể chống ký sinh vật.*

Hình thành hệ miễn dịch là kết quả của sự thích nghi và tiến hoá ở động vật đa bào trước sự xâm nhiễm của vi sinh vật. Trong quá trình ký sinh trong cơ thể vật chủ, vi sinh vật (vi khuẩn, virus, ký sinh trùng...) cũng tạo ra biện pháp né tránh để tồn tại và phát triển. Y học đã tìm hiểu rất sớm hoạt động của hệ miễn dịch trong nhiễm khuẩn cũng như các cách thích nghi của tác nhân gây bệnh.

Cơ thể có nhiều yếu tố có tác dụng kháng khuẩn, nhưng để được coi là miễn dịch thì điều kiện đầu tiên là yếu tố đó phải có khả năng nhận biết kháng nguyên thể hiện ở sự hoạt hoá sau khi đã nhận biết.

1. NHẮC LẠI CÁC CƠ CHẾ BẢO VỆ MIỄN DỊCH Ở NGƯỜI

1.1. Miễn dịch không đặc hiệu

Khi xâm nhập vào cơ thể, vi sinh vật lần lượt gặp: hàng rào da, niêm mạc; hàng rào hoá học; hàng rào tế bào... Nhờ sự hoạt động của các cơ chế miễn dịch không đặc hiệu vật lạ bị khu trú lại và bị tiêu diệt dưới dạng một ổ viêm không đặc hiệu (xem chi tiết bài Khái niệm về đáp ứng miễn dịch, Bỏ thể).

MD không đặc hiệu chỉ hoạt động đơn độc khi kháng nguyên lần đầu vào cơ thể. Một khi MD đặc hiệu đã hình thành, lập tức MD không đặc hiệu được hỗ trợ rất lớn. Ví dụ, bỏ thể có thể hoạt hoá nhờ đường cổ điển (mạnh gấp 2-3 lần các đường khác); thực bào khi được trang bị kháng thể trên bề mặt sẽ tăng tốc độ tập trung vào ổ viêm (ổ kháng nguyên) cũng như khả năng bắt giữ và tiêu KN gấp 2-3 lần bình thường.

1.2. Miễn dịch đặc hiệu

Đại thực bào sau khi xử lý vật lạ, nó trình diện các epitop kháng nguyên cho các tế bào có thẩm quyền miễn dịch, đó là các tế bào lympho T và B. Tế bào lympho T với các thụ thể (receptor) bề mặt TCR (T cell receptor) nhận biết kháng nguyên và chịu trách nhiệm cho miễn dịch qua trung gian tế bào thông qua các lymphokin của mình. Tế bào lympho B với sản phẩm tiết là các globulin miễn dịch chịu trách nhiệm cho đáp ứng miễn dịch dịch thể. Lympho T và B sau khi nhận biết kháng nguyên, được hoạt hoá thì một phần trong số chúng trở thành tế bào nhớ cho đáp ứng lần sau với chính kháng nguyên đó nhưng nhanh và mạnh hơn.

Nhìn chung tùy loại vi sinh vật, tùy vị trí vi sinh vật xâm nhập mà miễn dịch tế bào hoặc miễn dịch dịch thể hoặc cả hai cùng tác động. Trong các phản ứng bảo vệ này có sự tham gia của các phân tử, tế bào đặc hiệu cùng 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 (xem chi tiết bài “đáp ứng miễn dịch tế bào và đáp ứng miễn dịch dịch thể”).

2. CÁC BIỆN PHÁP NÉ TRÁNH CHỦ YẾU CỦA VI SINH VẬT

2.1. Sự ẩn dật của vi sinh vật

Một số vi sinh vật (vi khuẩn, virus, kí sinh trùng) đã tìm được chỗ cư trú an toàn trong cơ thể vật chủ, như: kí sinh trùng sốt rét trong hồng cầu, HBV trong tế bào gan, HIV trong tế bào lympho TCD4+... Ở đó chúng tránh được sự tiếp cận của các yếu tố MD (kháng thể, bổ thể và thực bào) để 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, mà y học đã phát hiện, 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 một vỏ bọc sau đó rũ bỏ nó vào môi trường lỏng, hoặc từ đầu hoặc sau khi đã bị gắn bổ thể và kháng thể thông qua hiện tượng opsonin hóa. Lớp vỏ bọc ấy càng có tính nguy trang tốt hơn khi có cấu trúc tương đồng với một số chất của bản thân cơ thể chủ như glycolipid (giống kháng nguyên nhóm máu ABO) hoặc những phân tử tương tự MHC II mà *S. Mansoni* và *Schistosoma* đã sử dụng, hoặc kháng nguyên bề mặt glycoprotein 120 (gp-120) của HIV (gần giống với phân tử IL-2 của tế bào TCD4 tiết ra).

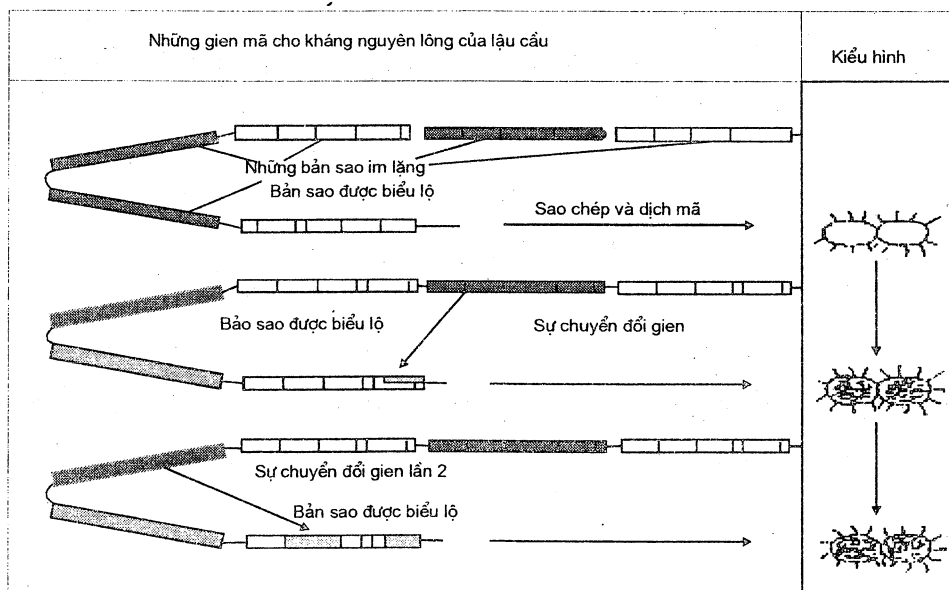
2.2. Thay đổi kháng nguyên bề mặt

Y học phát hiện 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 “nhảy cách” ở các giai đoạn phát triển khác nhau của vi sinh vật, ví dụ kí sinh trùng sốt rét có kháng nguyên bề mặt ở giai đoạn thoa trùng khác với giai đoạn thể hoa thị... KN cũng có thể khác nhau *liên tục* như kháng nguyên bề mặt VSG (variable surface glycoprotein) của trypanosom; kháng nguyên lông của cầu trùng lấu, kháng nguyên bề mặt của virus cúm, HIV...(hình 12.1, 12.2, 12.3).

Sự thay đổi kháng nguyên có thể được thực hiện theo các cách sau:

- Thay thế một số nucleotid của một đoạn ADN 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.
- 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.
- Kết hợp nhiều cách thay đổi gen biểu lộ kháng nguyên bề mặt, như gắn dính DNA vào nhau, mất đoạn, đảo đoạn, tái tổ hợp DNA giữa các chủng. Kết quả, virus luôn thay đổi tính di truyền và có tỷ lệ đột biến cao. Ví dụ virus cúm, HIV.



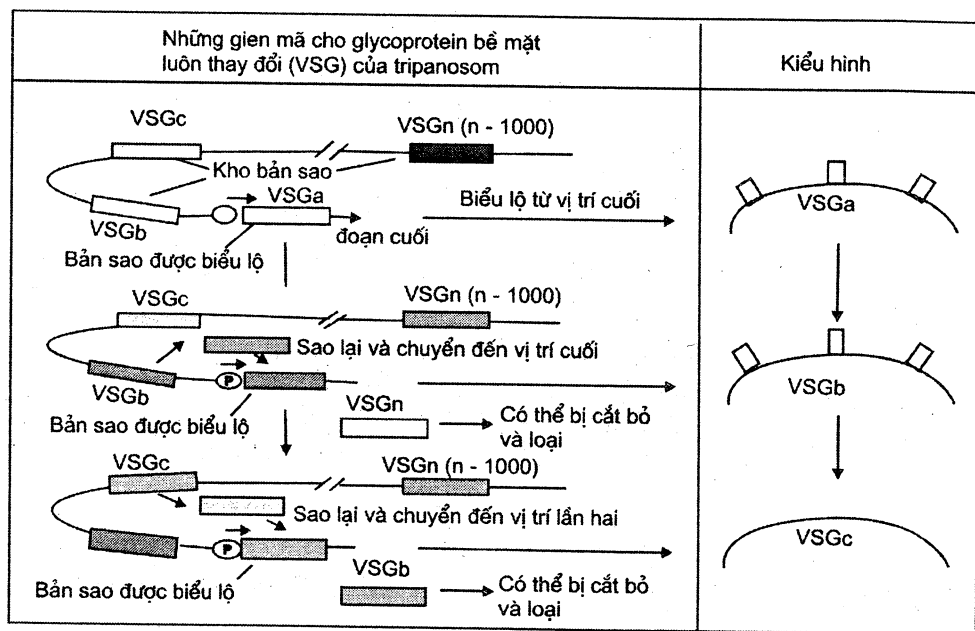
Hình 12.1: Cơ chế chuyển đổi nucleotid để tạo ra một gen mới mã cho một protein kháng nguyên lông mới thay thế ở lấu cầu khuẩn.

Virus cúm có các kháng nguyên quan trọng gây miễn dịch bảo vệ là huyết ngưng kết tố H (haemagglutinin H) để bám dính vào tế bào và N (neuraminidase) 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. Người mắc bệnh ở vự dịch trước không nhất thiết được miễn dịch ở vự sau, chính vì vậy mà các vự 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. Có thể thấy rõ hiện tượng này qua nhiễm HIV, một tình trạng bệnh lý đang là mối hiểm họa cho toàn nhân loại.

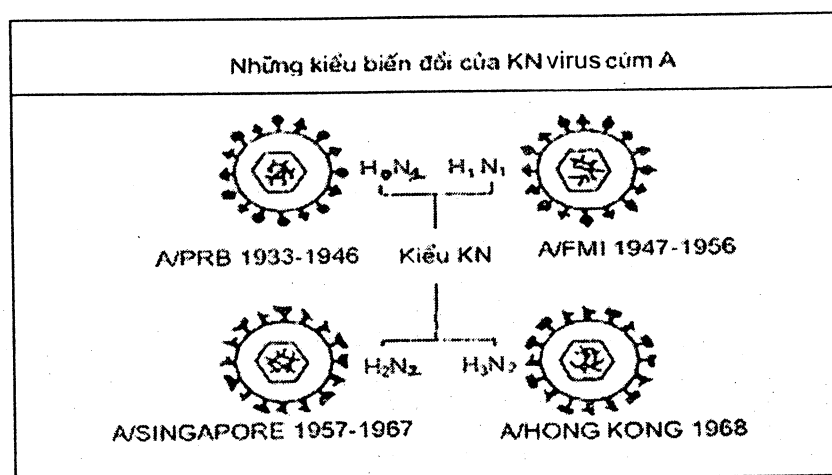


Hình 12.2: Cơ chế thay đổi một gen mới hoàn toàn cho một gen cũ để mã cho kháng nguyên bề mặt VSG mới của trypanosom.

Về cấu trúc, HIV có phân tử kháng nguyên bề mặt gp 120 khớp được với receptor CD4 trên tế bào TCD4+. 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 TCD4+ có thể 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 thực bào thông qua receptor với CD4, với Fc (FcR) và C3 (C3R). TCD4+ và đại thực bào giảm cả về số lượng và chức năng. Do đó, quá trình tương tác và trình diện kháng nguyên, khâu mở đầu của đáp ứng miễn dịch bị ảnh hưởng. Cũng từ đó thiếu các cytokin để hoạt hoá các tế bào khác TCD8+, NK, tế bào lympho B. Do vậy vai trò diệt khuẩn của TCD8+, NK, thông qua ADCC bị suy giảm. Cuối cùng

hệ miễn dịch bị suy giảm trầm trọng và bệnh nhân AIDS liên tục bị nhiễm trùng cơ hội và các bệnh khác (*Xem thêm bài Thiếu năng miễn dịch, phần Thiếu năng miễn dịch mắc phải*).

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 gặp không ít khó khăn. Đây vẫn còn là những vấn đề nan giải phải tiếp tục nghiên cứu.



Hình 12.3: 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.

3. MIỄN DỊCH CHỐNG VI KHUẨN NGOẠI BÀO

Vi khuẩn ngoại bào có thể sống và nhân lên bên ngoài tế bào chủ, ví dụ ở máu, mô liên kết, trong đường hô hấp, ống tiêu hóa... Vi khuẩn ngoại bào gây bệnh có thể bằng cách tạo ra phản ứng viêm (dẫn đến hủy hoại mô), hoặc bằng độc tố của chúng, trong đó *nội độc tố*, là thành phần của màng tế bào vi khuẩn, bản chất là lipopolysaccharid (LPS), và *ngoại độc tố* là sản phẩm tiết của vi khuẩn. Nội dung chống vi khuẩn ngoại bào là 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: được bạch cầu đa nhân trung tính, tế bào đơn nhân, đại thực bào thực hiện có sự hỗ trợ của hoạt hoá bổ thể (qua C3b, C5a).

- Hoạt hóa bổ thể: cơ chế quan trọng loại trừ vi khuẩn ngoại bào. LPS ở vách vi khuẩn là những tác nhân hoạt hóa bổ thể đưa đến kết quả làm tan vi khuẩn; ngoài ra C3a, C5a hấp dẫn thực bào tập trung tại ổ nhiễm, còn C3b gây opsonin hóa vi khuẩn, và hoạt hóa thực bào giúp cho quá trình thực bào mạnh lên.
- Nội độc tố (LPS): kích thích đại thực bào, các tế bào viêm khác và tế bào nội mạc mạch sản xuất nhiều cytokin như TNF, IL-1, IL-6 và các chất gây viêm gây bám 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) lại có thể gây tổn thương mô, như đông máu nội mạch rải rác, sốc do nội độc tố.

3.2. Cơ chế bảo vệ đặc hiệu

Miễn dịch dịch thể là đáp ứng 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 tế bào lympho B sẽ trực tiếp kích thích chúng sản xuất ra kháng thể dịch thể IgM đặc hiệu. Những phần kháng nguyên vi khuẩn được đại thực bào xử lý và trình diện bằng phân tử MHC II cho tế bào TCD4+, khiến tế bào này được hoạt hóa và tiết ra IL-4, IL-5, IL-6 giúp tế bào lympho B sản xuất các Ig đặc hiệu.

Gần đây còn thấy 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 giống sốc nhiễm khuẩn do LPS.

Kháng thể IgM và IgG chống lại kháng nguyên và độc tố vi khuẩn theo các cơ chế sau:

- Tuy không giết được vi khuẩn, nhưng kháng thể làm tập trung, bất động vi khuẩn, làm chúng ngừng phân bào. Phần Fc của kháng thể có vai trò hấp dẫn thực bào và C1q, tạo điều kiện lý tưởng cho MD không đặc hiệu hoạt hóa với cường độ cao.
- Làm tăng hiệu quả thực bào nhờ sự opsonin hóa vi khuẩn. Các Ig một đầu (Fab) gắn đặc hiệu với vi khuẩn, đầu kia (Fc) gắn với tế bào thực bào (qua các FcR), đồng thời gây hoạt hóa bổ thể theo con đường cổ điển mạnh mẽ nhất.
- Trung hòa độc tố vi khuẩn và ngăn cản chúng gặp thụ thể ở tế bào đích. Phức hợp kháng nguyên - kháng thể này nhanh chóng bị đào thải thông qua hiện tượng thực bào và đây chính là cơ sở dùng huyết thanh điều trị thụ động như trong uốn ván, bạch hầu. IgA tiết ra niêm mạc (hô hấp, tiêu hóa) cũng có tác dụng trung hòa độc tố và ngăn cản vi khuẩn bám vào niêm mạc để xâm nhập.

Như đã nêu ở trên, viêm cấp và sốc do độc tố là hai hậu quả có hại của phản ứng MD chống vi khuẩn ngoại bào. Một biến chứng khác nữa là hiện

tượng mẫn cảm chéo. Một số kháng nguyên, ví dụ kháng nguyên của liên cầu dung huyết β (gây bệnh khớp) - 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 biến chứng lại ở tim. Nhiễm khuẩn liên tiếp có thể gây ra hoạt hóa đa clon lympho, cũng có thể đóng góp vào cơ chế dẫn đến bệnh tự miễn.

4. MIỄN DỊCH CHỐNG VI KHUẨN NỘI BÀO

Một số vi khuẩn, nấm, sống và nhân lên ngay bên trong tế bào vật chủ, ví dụ trực khuẩn lao, phong, mắt hột (clamydia)... Các kháng thể dịch thể không tiếp cận được với vi khuẩn nội bào, do đó các cơ chế miễn dịch loại trừ 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 là thực bào. Tuy nhiên trong nhiều trường hợp, vi khuẩn vẫn sống và tăng sinh ngay trong tế bào thực bào, ví dụ vi khuẩn lao đối với đại thực bào. Khi đó, miễn dịch tự nhiên ít có hiệu quả, cơ thể chỉ trông cậy vào đáp ứng miễn dịch thu được.

4.2. Cơ chế bảo vệ đặc hiệu

Chủ yếu là miễn dịch qua trung gian tế bào (CMI - cell mediated immunity). Đại thực bào tuy không tiêu và diệt được vi khuẩn nhưng vẫn trình diện được một số kháng nguyên protein cho các tế bào T. T_{CD4} sau khi nhận ra KN đã tăng cường sản xuất các cytokin trong đó quan trọng là IFN γ . Chất này có tác dụng tăng cường khả năng tiêu của đại thực bào. Cũng như T_{CD4+} , T_{CD8+} cũng hỗ trợ, kích thích thực bào. T_{DTH} gây ra và tăng viêm cục bộ, đóng góp thêm vào quá trình tiêu diệt cả tế bào thực bào đã hoặc chưa ăn vi khuẩn. Tình trạng trên đã được đề cập khi nói về viêm đặc hiệu mà một đặc trưng ổ viêm tập trung nhiều đại thực bào và tế bào lympho T. Test nội bì (do Mantoux đưa ra) thực hiện bằng tiêm tuberculin hay PPD cho người nghi nhiễm lao là dựa trên hiện tượng này - để đánh giá cơ thể đã có miễn dịch hay chưa, tùy theo phản ứng dương hay âm. Nếu phản ứng dương tính quá mạnh thường nói lên tình trạng nhiễm lao đang tiến triển.

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 mô xơ tại ổ viêm. 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 có thể gây rối loạn chức năng. Như thế có thể nói, 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* (lepromatous leprosy) có tình trạng đáp ứng CMI yếu (tuy hiệu giá kháng thể đặc hiệu cao), trực khuẩn vẫn tồn tại, sinh sôi nảy nở bên trong đại thực bào gây ra những tổn thương ở da và xương. Trái lại, ở *thể củ* (tuberculoid leprosy) hiệu giá kháng thể thấp nhưng đáp ứng

CMI vẫn gần như bình thường, nên vi khuẩn bị kiềm chế, bệnh nhẹ, có những u hạt (củ) xung quanh dây thần kinh. Giữa hai thể này là nhiều thể trung gian. Người ta cho rằng cơ địa miễn dịch có vai trò quan trọng.

Chống nhiễm khuẩn nội bào không đơn giản đối với hệ MD và chưa được tìm hiểu đầy đủ đối với y học.

5. MIỄN DỊCH CHỐNG VIRUS

Virus cũng ký sinh nội bào nhưng với phương thức khác hẳn vi khuẩn nội bào nói ở phần trên. Về cấu trúc, virus chỉ gồm *vỏ bọc* (protein) và *nhân* (ARN hay ADN). Do vậy, để 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 chủ. Để xâm nhập tế bào, trước tiên vỏ của chúng phải có protein đặc biệt có khả năng gắn vào các phân tử trên bề mặt tế bào chủ (như một thụ thể), ví dụ HIV dùng protein vỏ của nó (gp120) gắn với phân tử CD4 có trên mặt tế bào lympho TCD4. Virus Epstein Bar (EBV) cũng bằng cách tương tự gắn với CR2 có trên tế bào lympho B; còn 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... v.v. Như vậy, mỗi loại virus có tế bào chủ thích hợp của mình.

Sau khi vào được tế bào, nhân của virus tích hợp với nhân của tế bào chủ và rất an toàn đối với kháng thể. Từ đây, virus nhân lên thành hàng ngàn tiểu thể mới, ra khỏi tế bào và đồng loạt lan toả sang các tế bào chủ mới. Phương thức nhân lên của virus gồm: a) Acid nhân của virus tự nhân lên nhờ các enzym tham gia phân bào của vật chủ; b) Các gen mã hoá protein vỏ của virus đưa thông tin ra bào tương buộc bộ máy microsom sản xuất sẵn vô số đơn vị protein vỏ; c) khi đã đủ về lượng, hàng ngàn tiểu thể virus mới được lắp ráp và xâm nhiễm các tế bào chủ mới. Tế bào chủ cũ bị chết do ly giải. Đó cũng là phương thức gây bệnh của virus. Phương thức gây bệnh thứ hai là virus nhân lên bằng cách bắt tế bào chủ cũng nhân lên theo. Và kết quả là tạo ra khối u (ung thư).

Tuy nhiên, khi còn nằm tiềm ẩn trong tế bào chủ, kháng nguyên protein của virus đã được MHC I trình ra bề mặt, hệ MD đã nhận ra rất sớm.

Trước sự tấn công như vậy, cơ thể tự bảo vệ mình bằng các cơ chế nêu dưới đây.

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, đồng thời chống lại sự xâm nhiễm sang các tế bào lân cận, hạn chế sự lan truyền của yếu tố gây bệnh. Điều trị các bệnh virus bằng tiêm IFN tỏ ra có tác dụng tích cực.
- Tế bào NK tăng cường sinh sản và hoạt động, làm chết nguyên vẹn (trước khi bị ly giải) tế bào nhiễm virus; nhờ vậy virus không thể thoát ra để sang tế bào khác. Ngoài ra, bổ thể và thực bào cũng có vai trò nhất định.

5.2. Cơ chế bảo vệ đặc hiệu

Miễn dịch đặc hiệu chống virus bao gồm 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 virus chưa kịp xâm nhập tế bào chủ. Lần đầu khi virus vào cơ thể, kháng thể chưa kịp xuất hiện. Sau đó, khi virus ra khỏi tế bào chủ để gây lan nhiễm thì IgM và sau đó là IgG sẽ gắn với các protein của vỏ nhân hoặc vỏ ngoài virus, ngăn cản chúng bám dính và đi vào tế bào chủ mới. Nhờ vậy số virus kịp tìm tế bào chủ mới giảm đi hàng chục hay hàng trăm lần. Có trường hợp cơ thể được miễn dịch vĩnh viễn (sau một lần nhiễm) là nhờ kháng thể. Kháng thể IgA tiết, kể cả từ sữa mẹ, có tác dụng ngăn chặn sự xâm nhiễm của virus theo đường niêm mạc. Nói chung, kháng thể dịch thể trong nhiều 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, kháng thể dịch thể không có tác dụng mong muốn, hoặc không 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 (gp 120, gp 41) mặc dù có hiệu giá cao nhưng cũng chỉ có giá trị trong chẩn đoán giúp phát hiện những trường hợp bị nhiễm. Chúng kết hợp với vỏ virus khi virus đã rút bỏ những vỏ đó ở huyết tương.

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 T-lymphocyte), tức Tc.

CTL mang CD8+ do vậy có khả năng nhận biết kháng nguyên virus do phân tử MHC I trình ra, ngay từ giai đoạn virus còn tiềm ẩn trong tế bào chủ. CTL có tác dụng ly giải tế bào nhiễm qua kích thích tạo các enzyme và cytokin hoạt động (như interferon) giúp hạn chế sự xâm nhập hoặc tiêu diệt virus. Đây là cơ chế hiệu lực nhất trong các bệnh nhiễm virus (gây bệnh cấp và gây ung thư). Nhưng chính cơ chế này trong một số trường hợp gây tổn thương mô vì CTL có thể làm ly giải mạnh các tế bào nhiễm gây ra những đám hoại tử lớn. Điển hình là khi bị nhiễm virus viêm gan B. Bản thân virus chưa phá hủy tế bào gan, nhưng tùy mức độ phản ứng miễn dịch 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 chậm, kéo dài, cộng thêm xuất hiện tự kháng thể thì gây ra thể viêm gan mạn (mô xơ phát triển). Trong trường hợp đáp ứng miễn dịch vừa đủ để tiêu diệt được virus mà tổn thương hồi phục được thì bệnh lành hẳn, không có biến chứng.

Nhiều trường hợp, sự phối hợp cả 2 cơ chế dịch thể và tế bào là nguyên nhân lành bệnh nhanh chóng, đồng thời có thể gây trạng thái bệnh lý nặng nề (như trong sốt xuất huyết dengue). Kháng thể gây opsonin hóa, bổ thể tạo thuận lợi cho thực bào, nhưng đó lại là điều kiện thuận lợi cho virus tiếp cận và vào tận tế bào thực bào (đại thực bào) thông qua FcR và C3R 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...

Miễn dịch tế bào đặc hiệu có vai trò chống virus với hiệu quả cao và hầu hết để lại tình trạng miễn dịch vĩnh viễn cho cơ thể. Từ lâu đã nhận xét những con vật bị cắt tuyến ức, bị chiếu xạ hệ lympho toàn thân, 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. Bên cạnh tác dụng tích cực có tính chất bảo vệ, đáp ứng miễn dịch đặc hiệu chống virus nhiều khi có cả “mặt trái”. Nó gây không ít hậu quả nghiêm trọng như trong các trường hợp vừa nêu.

6. MIỄN DỊCH CHỐNG KÝ SINH TRÙNG

Theo thống kê thì khoảng 30% dân số thế giới bị nhiễm ký sinh trùng, riêng sốt rét khoảng 300 triệu người, với 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, có giai đoạn hàng triệu người bị sốt rét và hàng chục ngàn người tử vong hàng năm. Tỷ lệ nhiễm ký sinh trùng nói chung, có giai đoạn tới 80% (có từ 1-2 ký sinh trùng đường ruột). Các bệnh ký sinh trùng đang là vấn đề đối với nước ta. Một số các nguyên nhân: ký sinh trùng có nhiều cách thoát khỏi sự thải trừ 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, ít kết quả mà đôi khi lại dẫn đến những tổn thương bệnh lý nghiêm trọng.

6.1. Cơ chế bảo vệ không đặc hiệu

Ký sinh trùng xâm nhập cơ thể sẽ gặp phải:

- Sự hoạt hóa bổ thể. Nhiều kháng nguyên ký sinh trùng là tác nhân trực tiếp gây hoạt hóa bổ thể (đường alternative) dẫn đến ly giải ký sinh trùng. Cách này làm giảm số KST xâm nhập, giảm tốc độ nhân lên, nhưng không loại bỏ hẳn được ký sinh trùng. Mặt khác, nhiều loại ký sinh trùng có khả năng trút bỏ những phân tử bề mặt đã gắn bổ thể.
- Thực bào: Đa số ký sinh trùng lớn hơn nhiều so với vi khuẩn, virus nên đại thực bào không nuốt nổi, vì vậy cơ chế này rất ít hiệu quả, thậm chí nhiều loại ký sinh trùng chống được các cơ chế diệt tế bào của cả tiểu và đại thực bào, chúng có thể tồn tại, phát triển ngay trong tế bào thực bào.

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, và được thực hiện theo một số cách dưới đây.

6.2.1. Đáp ứng miễn dịch dịch thể

- Tăng sản xuất IgE đặc hiệu và tăng bạch cầu ái toan, thường gặp trong nhiễm giun, sán. 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 trên 6%. Đáp ứng này là do kháng nguyên ký sinh trùng kích thích TCD4⁺ tiết IL-4, IL-5 là những cytokin thúc đẩy tế bào 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, cũng như thế nếu dùng kháng thể chống IL-5 thì bạch cầu ái toan 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). Trộn ấu trùng schistosom 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. Hạt của bạch cầu ái toan có các protein chủ yếu kiềm (major basic protein: MBP) tác dụng còn mạnh hơn cả những enzyme tiêu protein hay các gốc tự do có trong các tế bào thực bào.
- Một số Ig chống ký sinh trùng có khả năng hoạt hóa bổ thể, opsonin hóa ký sinh trùng để tăng thực bào, qua đó giết ký sinh trùng. Chính vì vậy, có thể truyền thụ động để có miễn dịch đặc hiệu như truyền IgG2 đặc hiệu schistosom để chống schistosom trên chuột thử nghiệm; hoặc có thể nhận IgG từ những người trưởng thành có miễn dịch bền vững sống trong vùng sốt rét để bảo vệ người khác 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 TCD4⁺ và các cytokin có thể đóng góp vào việc đẩy lùi bệnh nhưng cũng có thể làm bệnh trầm trọng thêm. Trong thí nghiệm, đại thực bào hoạt hóa sẽ tăng tạo IFN γ 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 TNF 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 đó. 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 gây chết. Vì vậy nếu tiêm kháng thể kháng TNF có thể làm hạn chế mức độ trầm trọng của bệnh.

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.

Sự tham gia của miễn dịch dịch thể hay miễn dịch tế bào, hay cả 2, là tùy thuộc vào loại ký sinh trùng cụ thể. Ví dụ, để loại trừ giun ký sinh trong ruột, có sự phối hợp cả 2 loại đáp ứng miễn dịch.

Nhìn chung, trong nhiễm ký sinh trùng, đáp ứng miễn dịch chỉ cho những hiệu quả giới hạn. Thí nghiệm đưa 100 trứng giun đũa vào ruột người chưa có MD thì thấy 50 giun nở ở ruột; như vậy trong quá trình ấu trùng giun xâm nhập cơ thể (lên phổi) đã có nhiều ấu trùng bị hệ MD không đặc hiệu tiêu diệt (bổ thể, thực bào). Khi người này đã hình thành MD chống giun đũa, nếu gây nhiễm lại bằng 100 trứng vẫn thấy 20 hay 30 giun đũa thoát chết trong quá trình xâm nhập mô. Theo Cohen thì chỉ có khoảng 5% kháng thể sinh ra khi nhiễm ký sinh trùng (sốt rét) là đặc hiệu với ký sinh trùng. Bên cạnh tác dụng bảo vệ, MD trong một số trường hợp cũng là nguyên nhân của những bệnh lý khác, ví dụ hội chứng Loeffler ở phổi khi nhiễm giun đũa. Trong nhiễm ký sinh trùng sốt rét hay nhiễm schistosom, kháng thể đặc hiệu kết hợp với kháng nguyên ký sinh trùng, 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 bệnh 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 tế bào lympho T đã được hoạt hóa dưới tác dụng của các ký sinh trùng.

KẾT LUẬN

Nói 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. Kháng thể, bổ 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 cũng tìm cách chống lại 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.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Hãy kể các biện pháp né tránh mà vi sinh vật sử dụng chống lại hệ thống đề kháng của vật chủ?
2. Trình bày phương thức thay đổi KN bề mặt của vi sinh vật?
3. HIV đã sử dụng những biện pháp né tránh gì, cho dẫn chứng?
4. Hãy cho biết cơ chế bảo vệ không đặc hiệu chống vi sinh vật ngoại bào?
5. Trình bày vai trò miễn dịch thể dịch trong đề kháng chống vi sinh vật ngoại bào?
6. Trình bày vai trò miễn dịch không đặc hiệu trong đề kháng chống vi sinh vật sống trong tế bào?
7. Hãy cho biết cơ chế bảo vệ đặc hiệu chống vi sinh vật nội bào?
8. Trình bày vai trò miễn dịch thể dịch trong cơ chế bảo vệ đặc hiệu chống virus?
9. Trình bày vai trò miễn dịch tế bào trong cơ chế bảo vệ đặc hiệu chống virus?
10. Trình bày vai trò đề kháng miễn dịch chống KST?

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Triệu An và cộng sự (1981). Những kỹ thuật dùng trong miễn dịch học. Tập I, Nhà xuất bản Y học.
2. Vũ Triệu An và cộng sự (1982). Những kỹ thuật dùng trong miễn dịch học. Tập II, Nhà xuất bản Y học.
3. Vũ Triệu An, Jean Claude Homberg (2001). Miễn dịch học. Nhà xuất bản Y học.
4. Nguyễn Ngọc Lanh, Vũ Triệu An, Phan Thị Phi Phi, Văn Đình Hoa, Phan Thị Thu Anh, Trần Thị Chính, Vũ Dương Quý (1997). Miễn dịch học. Nhà xuất bản Y học.
5. Nguyễn Ngọc Lanh, Vũ Triệu An, Phan Thị Phi Phi, Văn Đình Hoa, Phan Thị Thu Anh, Trần Thị Chính, Vũ Dương Quý (2003). Miễn dịch học. Xuất bản lần II, Nhà xuất bản Y học.
6. Abul K.Abbas, Andrew H.Lichtman, Jordan S.Pober (2000). Cellular and Molecular Immunology. W.B. Saunders Company.
7. Ivan Roit, Jonathan Brostoff, David K.Male (1985). Immunology. Churchill Livingstone-Edinburgh-London-Melbourne-New York. Gower Medical Publishing-London-New York.
8. Ivan Roit (1988). Essential Immunology, seventh edition. Oxford-Blackwell Scientific Publication.

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

14020

GIÁ: 41.000Đ

In 1000 cuốn, khổ 19x27 tại Xưởng in Công ty TNHH một thành viên Nhà xuất bản Y học.
Giấy phép xuất bản số: 38 - 2011/CXB/413- 191/YH
In xong và nộp lưu chiểu quý III năm 2011.