Chương 21.
VI SINH VẬT VÀ MIỄN DỊCH HỌC

Biên soạn: Phạm Văn Ty, Nguyễn Lân Dũng

21.1. HAI LOẠI MIỄN DỊCH

Đấu tranh sinh tồn là thuộc tính của mọi cơ thể sống. Mỗi loài, bất kể là cơ thể bậc thấp hay bậc cao đều có ít nhiều khả năng tự bảo vệ mình trước sự xâm lăng của các tác nhân gây bệnh để tồn tại và bảo vệ tính toàn vẹn của cơ thể. Trong quá trình tiến hoá khả năng này dần dần được hoàn thiện và đạt đỉnh cao ở động vật có vú về mức độ tinh vi, hoàn hảo và tính hiệu quả, mà có lẽ sẽ không bao giờ có bộ máy nào do con người tạo ra có thể so sánh nổi.

Thế giới xung quanh chúng ta đầy rẫy các vi sinh vật, mỗi khi có cơ hội là xâm nhập vào cơ thể. Chúng lẫn vào thực phẩm khi ta ăn, lẫn vào không khí khi ta hít thở. Nhưng vì sao chúng ta vẫn sống khoẻ mạnh, vì sao vi sinh vật không phát triển tràn lan khắp cơ thể? Bởi vì cơ thể đã biết tự bảo vệ mình bởi hàng loạt các cơ chế chống trả lại. Khả năng của cơ thể nhận biết và loại trừ các thể lạ ấy gọi là miễn dịch. Nếu hệ thống các phản ứng miễn dịch hoạt động tốt cơ thể sẽ thoát khỏi nhiễm trùng, còn ngược lại sẽ rơi vào bệnh tật.

Miễn dịch được chia làm hai loại: Miễn dịch không đặc hiệu hay miễn dịch tự nhiên và miễn dịch đặc hiệu hay miễn dịch thu được. Cả hai loại miễn dịch này đều song song tồn tại, liên quan chặt chẽ và bổ túc cho nhau.

21.1.1. Miễn dịch không đặc hiệu

Miễn dịch không đặc hiệu mang tính tự nhiên, được hình thành sẵn trong cơ thể từ khi mới lọt lòng mà chưa cần có sự tiếp xúc với kháng nguyên, do đó không phụ thuộc vào bản chất của kháng nguyên và không có đáp ứng chọn lọc hoặc đặc hiệu với bất kỳ kháng nguyên nào. Hiệu quả miễn dịch là như nhau đối với mọi mầm bệnh.

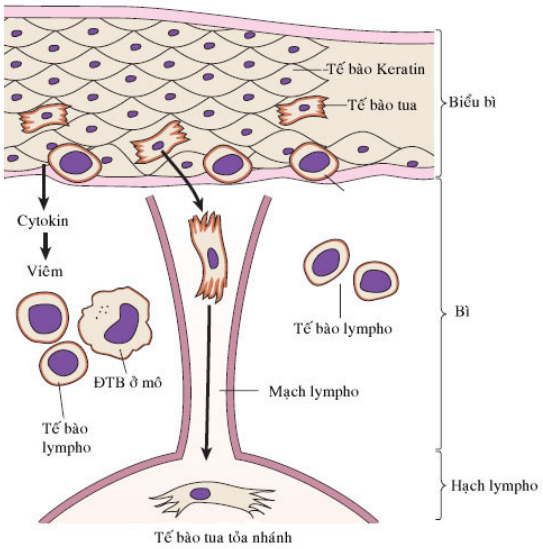
Miễn dịch không đặc hiệu bao gồm các hàng rào bảo vệ từ ngoài vào trong, nếu lọt qua hàng rào thứ nhất sẽ vấp phải hàng rào thứ hai…nhằm tiêu

diệt và ngăn cản mầm bệnh trước khi chúng kịp nhân lên, nhờ đó mà hệ thống miễn dịch đặc hiệu có đủ thời gian vận hành. Tuy nhiên, trong thực tế nhiều khi hai loại miễn dịch này xen kẽ và bổ sung cho nhau.

21.1.1.1.Hàng rào vật lý

Da và niêm mạc ngăn cách nội môi của cơ thể với ngoại môi xung quanh.

Da gồm hai lớp. Lớp ngoài mỏng là biểu bì chứa các tế bào biểu mô. Các tế bào biểu mô ken chặt và hóa sừng, chứa keratin (giống thành phần của tóc và móng tay) khiến cho nước và vi sinh vật không xâm nhập vào được.



Hình 21.1: Mô lympho da.

Tế bào keratin chiếm 90% biểu bì, chúng tiết cytokine *gây viêm để chống tác nhân gây bệnh. Tế bào Langerhans (tế bào tua) bắt giữa kháng nguyên (KN), đưa vào hạch lympho nằm dưới da. Tại đây chúng biệt hóa thành tế bào tua xòe ngón tiêu hóa và trình KN cho tế bào T hỗ trợ. Tế bào lympho biểu mô hoạt động như tế bào.(Theo L.M.Prescott, J.P.Harley, D.A.Klein,2005)*

• Lớp biểu bì bong liên tục nên loại bỏ vi sinh vật bám vào.

• Lớp da khô cản trở sự sinh trưởng mạnh của vi sinh vật.

• Vi sinh vật thường trú trên da tiết enzym phân giải lipit thành axit béo làm giảm pH, ức chế sinh trưởng của vi sinh vật. Một số vi khuẩn còn tiết ra chất kháng khuẩn.

Phía trong biểu bì là lớp bì, là nơi chứa các mao mạch. Vi sinh vật có thể theo các vết xước xâm nhập vào mao mạch sau đó nhiễm vào tuần hoàn. Tuy nhiên, dưới lớp da cũng có các tế bào lympho của da (gọi là SALT – skin associated lymphoid tissue) làm nhiệm vụ bắt giữ vi sinh vật xâm nhập, không cho chúng vào tuần hoàn.

Một trong các tế bào SALT là tế bào Langerhans. Đây là tế bào tua ở biểu bì có khả năng bắt giữ và tiêu diệt kháng nguyên theo cơ chế thực bào. Tế bào này được vận chuyển vào hạch lympho nằm gần da, tại đây chúng được chuyển hóa thành tế bào tua xòe ngón (interdigitating dendritic cell) làm nhiệm vụ trình diện kháng nguyên cho tế bào T hỗ trợ và hoạt hóa tế bào này.

Một loại tế bào SALT khác là tế bào lympho biểu mô. Chúng nằm trong da có khả năng tiết cytokin gây viêm. Trong phần bì còn chứa nhiều đại thực bào làm nhiệm vụ tiêu diệt để ngăn cản sự xâm nhập của kháng nguyên.

Niêm mạc là lớp màng nhầy bao phủ phía trong các đường hô hấp, tiêu hóa, niệu, sinh dục…giống như da, niêm mạc cũng gồm 2 lớp: lớp biểu mô trên bề mặt và lớp mô liên kết ở phía dưới. Tuyến nằm dưới biểu mô tiết chất nhầy bẫy vi sinh vật không cho chúng xâm nhập sâu vào cơ thể, đồng thời màng nhầy cũng tiết ra chất kháng khuẩn, ví dụ : dịch cổ tử cung, tuyến tiền liệt, nước mắt có chứa Lyzozym phân giải peptidoglycan của thành tế bào vi khuẩn.

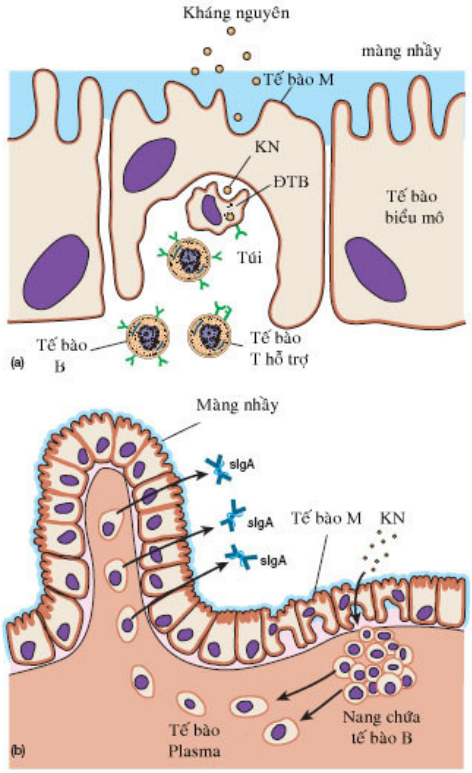
Cũng giống như da màng nhầy chứa mô lympho gọi là MALT (mucosal-associated lymphoid tissue). Trong đó dáng chú ý nhất là mô lympho ở ruột (GALT – gut associated lymphoid tissue) bao gồm các tuyến, mảng Peyer. Các mô lympho tương tự cũng thấy ở đường hô hấp như BALT (bronchial associated lymphoid tissue) và ở niệu (nhưng ở niệu không có tên gọi riêng).

Hệ thống MALT hoạt động theo 2 cơ chế:

1- Khi kháng nguyên rơi vào bề mặt màng nhầy sẽ tiếp xúc với tế bào M. Trên bề mặt tế bào M không có dạng bàn chải hay phủ lông nhỏ nhưng lại có các nang lớn chứa các tế bào T, B và đại thực bào. Tế bào M thâu lấy kháng nguyên rồi đưa vào nang. Tại đây đại thực bào tiêu diệt kháng nguyên.

2- Tế bào M cũng làm nhiệm vụ thực bào sau đó chuyển kháng nguyên vào nang lympho. Tại đây kháng nguyên gắn vào thụ thể tế bào B, hoạt hóa chúng để biệt hóa thành tế bào plasma sản xuất kháng thể IgA. Đây là kháng thể IgA tiết (sIgA = secretory IgA), sau đó sIgA được đưa tới ruột để tương tác với kháng nguyên kích thích sinh ra chúng.

Hệ hô hấp: Ở động vật có vú, hệ hô hấp hoạt động rất có hiệu quả theo các cơ chế khác nhau. Vi sinh vật cùng bụi bặm theo dòng khí vào cơ thể khi ta hít thở. Các hạt lớn (>10µm) đều bị chặn lại ở khoang mũi nhờ đám lông dày đặc. Các hạt nhỏ (<10µm) tiến sâu vào họng, tại đây chúng bị lớp lông nhỏ bao phủ màng nhầy quạt hất ra ngoài. Chất nhầy ẩm và dính cũng bẫy vi sinh vật vào khoang miệng rồi theo phản xạ khạc ra ngoài hoặc nuốt vào dạ dày rồi ra ngoài theo phân.



Hình 22.2: Chức năng của tế bào M ở màng nhầy

a – Cấu trúc tế bào M nằm giữa hai tế bào biểu mô ở màng nhầy. Tế bào M bắt giữa kháng nguyên đưa vào nang, nơi chứa các tế bào B, T hỗ trợ và đại thực bào.

b – Kháng nguyên được tế bào M chuyển vào nang lympho chứa tế bào B. Tế bào B hoạt hóa và biệt hóa thành tế bào plasma sản xuất sIgA – sIgA vào ruột để phản ứng với kháng nguyên kích thích sinh ra chúng. (Theo L.M.Prescott, J.P.Harley, D.A.Klein,2005)

Các phản xạ hắt hơi và ho có tác dụng làm bắn không khí chứa vi sinh vật ra khỏi đường hô hấp qua mũi và miệng. Nước bọt rửa trôi vi sinh vật khỏi vùng miệng và cho xuống dạ dày. Nếu vi sinh vật tới được phế nang chúng sẽ bắt gặp quần thể các tế bào làm nhiệm vụ thực bào gọi là đại thực bào phế nang (alveolar macrophage) bắt giữ và tiêu diệt.

Đường tiêu hóa: Dịch dạ dày có độ pH rất thấp (pH 2-3), là hỗn hợp bao gồm axit clohydrit, enzym phân giải protein và chất nhầy, có khả năng tiêu diệt hầu hết các vi sinh vật, ngoại trừ nang của nguyên sinh động vật, độc tố của *Clostridium* và *Staphylococcus*. Tuy nhiên một số vi sinh vật nếu được thức ăn bao bọc sẽ sống sót để đi tới ruột non. Tại đây chúng lại bị phá hủy bởi các enzym của tuyến tụy, mật, enzym trong ruột và hệ thống GALT. Nhu động ruột cũng có tác dụng loại bỏ vi sinh vật. Màng nhầy ruột chứa các tế bào Paneth sản ra Lyzozym và các peptit có tên là crytin. Crytin là chất độc đối với nhiều loại vi khuẩn.

Đường niệu và sinh dục: Bình thường đường niệu từ thận đến niệu quản và bàng quang đều vô trùng. Nước tiểu cũng vô trùng. Dòng nước tiểu rửa trôi vi khuẩn bám vào thành niệu quản. Nước tiểu diệt được một số loại vi khuẩn là do có pH thấp, do sự có mặt của ure và một số chất như axit uric, axit hippuric, indican, axit béo mucin và enzym. Niệu đạo nam (dài khoảng 20cm) cũng là rào cản ngăn không cho vi sinh vật vào bàng quang. Niệu đạo nữ ngắn hơn (khoảng 5cm) nên tỷ lệ nhiễm trùng đường niệu ở nữ thường cao hơn ở nam khoảng 14 lần.

Âm đạo lại có cơ chế bảo vệ khác. Estrogen kích thích biểu mô tăng cường tiết glycogen. Chất này được vi khuẩn kháng axit Lactobacillus axitophilus có tên gọi là trực khuẩn Döderlein phân giải tạo ra axit lactic. Thông thường trong 1ml dịch âm đạo có 10^8 vi khuẩn này. pH 3-5 của dịch âm đạo là bất lợi cho sinh trưởng của nhiều vi khuẩn. Dịch nhầy cổ tử cung cũng có tính kháng khuẩn.

Nước mắt: Nước mắt do tuyến lệ tiết ra có tác dụng rửa trôi bụi bặm chứa vi sinh vật trong mắt. Nước mắt còn chứa các chất kháng khuẩn như Lyzozym, lactoferrin và sIgA.

21.1.1.2. Hàng rào hóa học

Động vật có vú được trang bị vũ khí hóa học để chống lại vi sinh sinh vật xâm nhập. pH thấp ở da, dịch âm đạo, dịch dạ dày …ức chế sự sinh trưởng của vi sinh vật. Lyzozym trong nước bọt, nước mắt, dịch âm đạo phá hủy thành tế bào vi khuẩn. Protein gắn sắt như lactoferrin làm giảm lượng sắt trong máu, làm thiếu hụt sắt cần cho sinh trưởng của vi sinh vật. Màng nhầy tiết lactoperoxitaz là enzym tổng hợp superoxit rất độc đối với nhiều vi sinh vật, sau nữa nhiều vi khuẩn superoxit dismutaz biến superoxit thành H_2O_2 có khả năng diệt khuẩn.

Ngoài ra máu, dịch bạch huyết và một số dịch của cơ thể còn chứa bacteriocin, beta-lysin và một số polypeptit khác.

Một số vi khuẩn có khả năng tiết ra chất kháng sinh có bản chất là peptit hay protein, gọi là bacteriocin có khả năng diệt khuẩn, ví dụ E.coli tiết ra colicin hay Staphylococcus tiết ra staphyococcin. Colicin có thể bám vào receptor đặc hiệu trên màng tế bào để gây tan bào hoặc gây rối loạn quá trình tạo năng lượng.

ß-lysin là một polypeptit dạng cation do tiểu cầu tiết ra có khả năng tiêu diệt các vi khuẩn Gram (+) bằng cách làm rối loạn màng tế bào chất. Các polypeptit dạng cation khác như leukin, plakin, cecropin và phagocytin. Một số polypeptit chứa kẽm do tuyến tiền liệt tiết ra là yếu tố kháng khuẩn quan trọng.

21.1.1.3. Hàng rào vi sinh vật

Cơ thể người ta luôn có các vi sinh vật đến cư ngụ, tạo thành một khu hệ phức tạp và cân bằng trong các xoang cơ thể, trong đường tiêu hóa, sinh dục, trên da…Chúng được tạo lập từ khi mới lọt lòng đến lúc trưởng thành. Số lượng các tế bào vi sinh vật ở cơ thể lên đến 10^{14} trong khi tổng số tế bào của cơ thể người là 10^{13}. Ở người khỏe mạnh, các vi sinh vật này không những không gây bệnh mà nhiều khi còn có lợi cho cơ thể. Chúng là bạn đồng hành của con người. Chúng chiếm trước các vị trí không cho các vi sinh

vật gây bệnh đến sau bám vào, chúng tiết ra các chất kháng khẩn hoặc làm giảm pH môi trường, tạo điều kiện bất lợi cho sự sinh trưởng của các vi sinh vật gây bệnh. Tuy nhiên do một nguyên nhân nào đó, nếu thế cân bằng bị mất, một số vi sinh vật của cơ thể có thể tận dụng cơ hội để phát triển trội hơn các vi sinh vật khác thì lúc đó chúng có thể trở thành tác nhân gây bệnh. Các vi sinh vật này gọi là vi sinh vật cơ hội và các bệnh do chúng gây ra gọi là bệnh cơ hội. Ví dụ *Candida albicans* cũng là thành viên của khu hệ vi sinh vật bình thường trong âm đạo. Số lượng của chúng không vượt quá mức cho phép do bị kìm hãm bởi Lactobacillus. Vi khuẩn này tiết axit lactic, làm giảm pH, ngăn cản sự phát triển mạnh của *Candida albicans*. Khi sử dụng chất kháng sinh chống vi khuẩn nhưng không chống được nấm thì số lượng *Lactobacillus* sẽ giảm đi, tạo điều kiện cho Candida albicans phát triển mạnh và gây viêm loét âm đạo.

Vi sinh vật trong đường tiêu hóa còn tiết ra vitamin (ví dụ vitamin K) cung cấp cho cơ thể.

21.1.1.4. Viêm cấp không đặc hiệu

Viêm là đáp ứng không đặc hiệu quan trọng nhằm khu trú tác nhân gây bệnh không cho chúng lan rộng ra. Đặc điểm của viêm đã được mô tả cách đây 2000 năm, bao gồm 4 triệu chứng kinh điển là đỏ, nóng, sưng, đau.

• Đáp ứng viêm bắt đầu khi tế bào của mô bị tổn thương tiết ra tín hiệu hóa học (các chất hóa học trung gian gây viêm) để hoạt hóa dòng tế bào nội mô (endothelium nằm sát mạch máu – hình 3).

• Trong mao mạch có một loại phân tử kết dinh tế bào gọi là selectin. Chúng xuất hiện trên bề mặt tế bào nội mô thành mạch. Các chất này hấp dẫn bạch cầu trung tính và gắn một cách ngẫu nhiên các bạch cầu này vào các tế bào nội mô, rồi từ từ lăn trên mặt tế bào nội mô. Khi lăn, bạch cầu tiếp xúc với các chất hóa học trung gian gây viêm. Các chất hoạt hóa (thụ thể kết dính) nằm trên mặt bạch cầu trung tính gắn với các phân tử kết dính nội mô, ví dụ phân tử kết dính nội bào (ICAM-1-intracellular adhension molecule) và phân tử kết dính tế bào mạch (1) (VCAM-1: vascular cell adhension molecule-1) làm cho bạch cầu trung tính dính vào tế bào nội mô nên ngừng lăn. Động tác này làm cho bạch cầu trung tính thay đổi hình dạng nên dễ chui

qua kẽ thành mạch, di chuyển theo dịch mô tới các vị trí tổn thương để tấn công mầm bệnh và các chất ngoại lai khác gây phá hủy mô.

• Bạch cầu trung tính và các bạch cầu khác được hấp dẫn tới vị trí viêm nhờ các chất hóa hướng động do vi khuẩn, tế bào mast và tế bào mô tổn thương tiết ra. Tùy mức độ tổn thương mà theo chân bạch cầu trung tính còn có các loại bạch cầu khác như tế bào mono, đại thực bào và tế bào lympho vào cuộc.

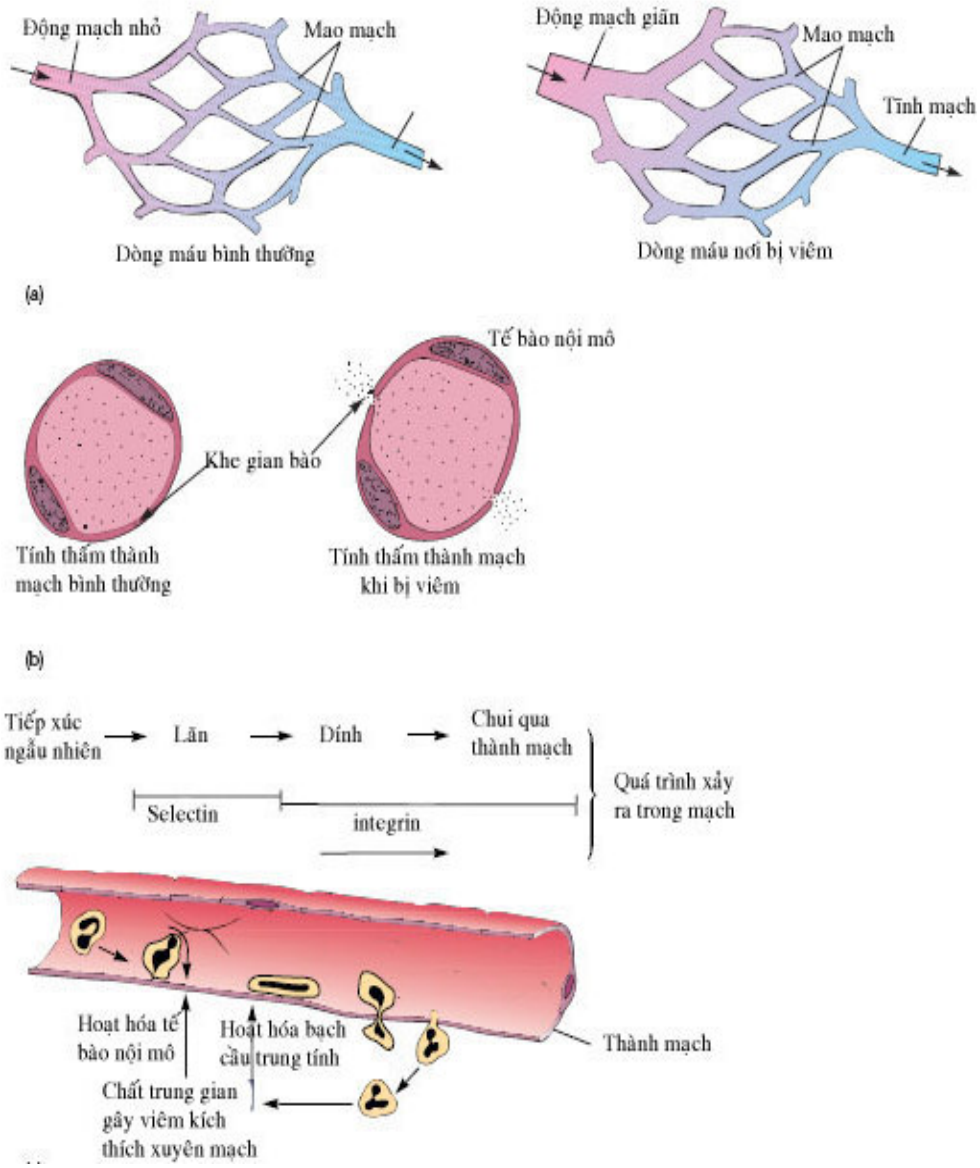
• Các chất trung gian gây viêm do tế bào mô tổn thương tiết ra, làm giảm pH dịch nội bào xung quanh. pH axit hoạt hóa enzym kallikrein dùng để tách bradykinin từ chuỗi tiền chất. Bradykinin gắn vào thụ thể ở thành mạch, mở khe gian bào làm cho dịch và các bạch cầu chui qua mạch vào vị trí viêm. Bradykinin gắn vào tế bào mast trong mô liên kết nằm ở mao mạch, hoạt hóa tế bào mast, làm cho ion Ca^{++} xâm nhập, dẫn đến làm vỡ bọng trong tế bào mast, giải phóng các chất hoạt mạch như histamin. Nếu các dây thần kinh trong vùng viêm bị phá hủy thì sẽ tiết ra chất P để gắn vào tế bào mast, làm tăng sự tiết chất hoạt mạch.

• Histamin gây dãn mạch (làm cho khe gian bào rộng ra) tạo điều kiện cho bạch cầu, kallikrein, tiền chất bradykinin thoát ra ngoài gây sưng. Sau đó bradykinin bám vào tế bào sát mao mạch kích thích chúng sản ra prostaglandin (PGE-2 và PGE-2a) làm sưng vùng bị nhiễm. Prostaglandin cũng gắn vào đầu dây thần kinh, kích thích và gây đau.

• Sự thay đổi tính thấm màng sinh chất của tế bào mast làm hoạt hóa photpholipaz A2 là enzym tách axit arachidonic khỏi photpholipit màng tế bào. Tùy thuộc vào typ tế bào mast, từ axit này có thể tạo ra prostaglandin và tromboxan A2 nhờ enzym cyclooxyaz và tạo ra leukotrien nhờ enzym lipoxyaz.

Prostaglandin và tromboxan A2 là chất gây co thắt cơ trơn phế quản.

Leucotrien là chất phản ứng chậm của phản vệ (SRS – slow reacting substance of anaphylaxis), có khả năng gây co thắt phế quản gấp 100 – 1000 lần so với histamin và prostaglandin.


Động mạch nhỏ
Mao mạch
Dòng máu bình thường
Động mạch giãn
Mao mạch
Tĩnh mạch
Dòng máu nơi bị viêm
(a)
Tế bào nội mô
Khe gian bào
Tính thấm thành mạch bình thường
Tính thấm thành mạch khi bị viêm
(b)
Tiếp xúc ngẫu nhiên
Lăn
Dính
Chui qua thành mạch
Selectin
integrin
Quá trình xảy ra trong mạch
Hoạt hóa tế bào nội mô
Hoạt hóa bạch cầu trung tính
Chất trung gian gây viêm kích thích xuyên mạch
Thành mạch

Hình 21.3: Các sự kiện xẩy ra trong viêm cấp

a) Viêm gây giãn mạch, dòng máu dồn vào động mạch nhỏ làm cho đường kính to ra. Vùng viêm bị xưng (xung huyết).

b) Bình thường khe gian bào giữa hai tế bào nội mô của mạch đủ hẹp không cho dịch và các phân tử lớn lọt qua. Khi bị viêm, khe rộng ra làm cho dịch và các phân tử lớn rò rỉ vào dịch mô, gây sưng.

c) Bình thường bạch cầu (ví dụ bạch cầu trung tính) nằm trong mạch, khi bị viêm selectin và integrin làm cho bạch cầu dính vào thành mạch, thay đổi hình dạng, thò "chân giả" chui qua khe gian bào (xuyên mạch).

d) Sau khi chui qua thành mạch các bạch cầu bị hấp dẫn bởi các chất hóa hướng động, tập trung tới vùng viêm để làm nhiệm vụ thực bào, tiêu diệt các vi sinh vật và các tế bào mô chết.(Theo L.M.Prescott, J.P.Harley, D.A.Klein,2005)

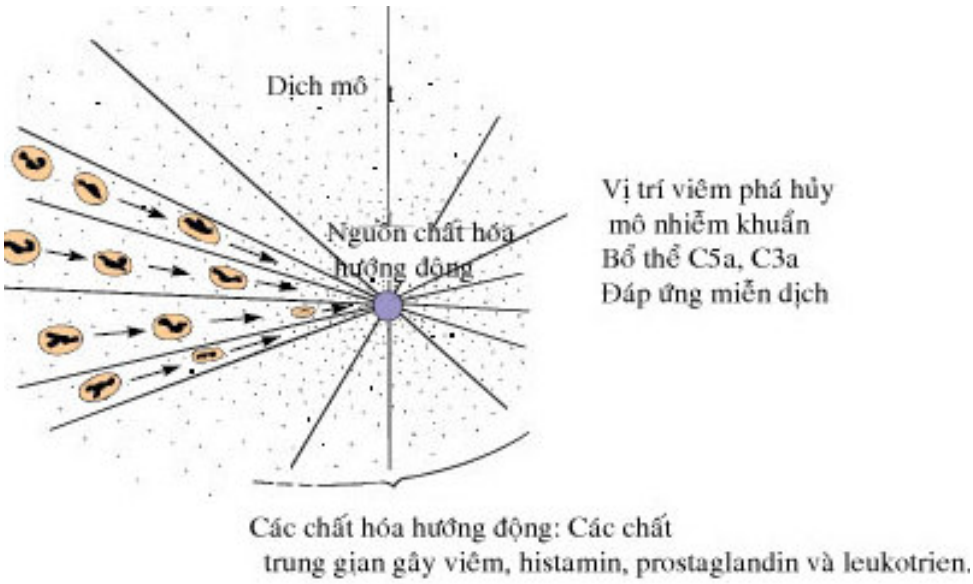
Trong viêm cấp mầm bệnh bị trung hòa hoặc loại trừ do các nguyên nhân sau:

• Sự giãn mạch làm máu dồn tới mang theo bạch cầu và các yếu tố kháng khuẩn tới vùng nhiễm.

• Máu dồn đến làm tăng nhiệt độ kích thích đáp ứng viêm.

• Tạo ra các đám tơ huyết ngăn chặn sự lây lan của vi sinh vật, khu trú chung tại chỗ bị tổn thương.

• Bạch cầu tập trung tại vùng viêm để làm nhiệm vụ thực bào. Ngoài ra, các chất hóa học cũng kích thích tủy xương sản ra bạch cầu trung tính và bạch cầu hạt.



21.1.2. Miễn dịch đặc hiệu

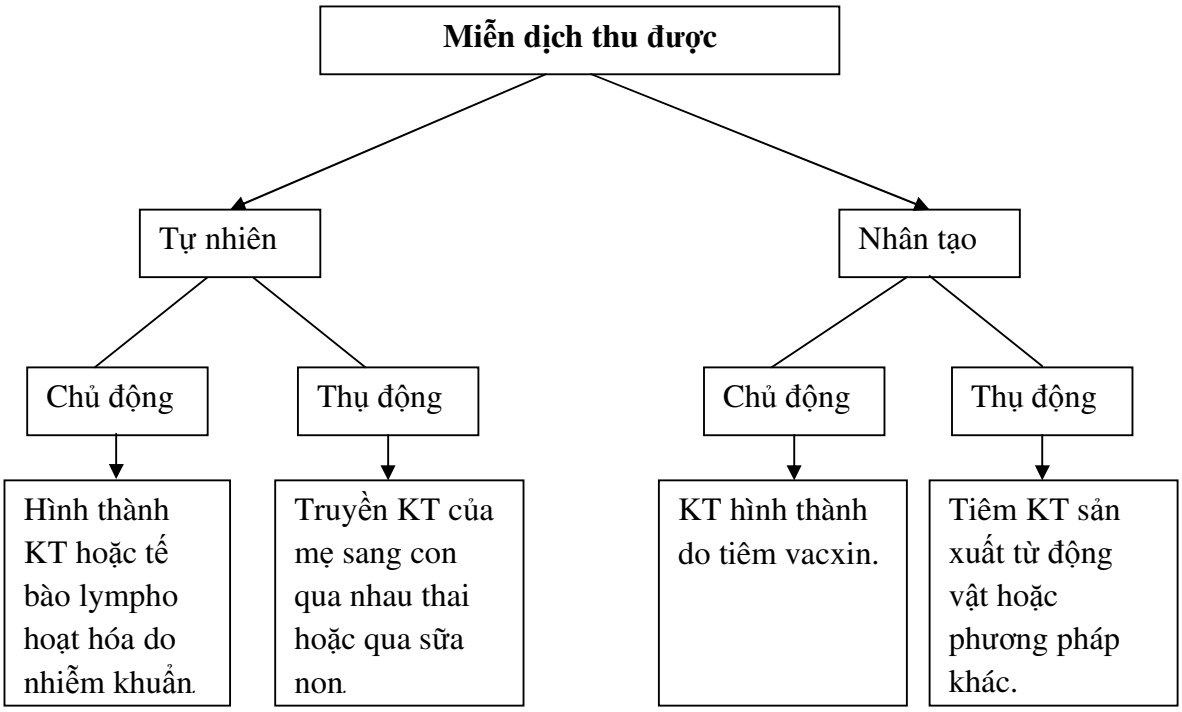
Miễn dịch đặc hiệu còn gọi là miễn dịch thu được là trạng thái miễn dịch khi cơ thể đáp ứng lại một cách đặc hiệu với kháng nguyên. Đáp ứng miễn dịch là kết quả của sự hợp tác rất chặt chẽ, phức tạp và hài hòa giữa các tế bào và các phân tử của hệ thống miễn dịch. Hệ thống miễn dịch đặc hiệu ở động vật có xương sống có 3 chức năng chính:

1. Nhận diện bất kỳ "kẻ" nào được coi là lạ đối với cơ thể.

2. Đáp ứng lại (đánh trả) "kẻ xâm nhập" ấy.

3. Ghi nhớ "kẻ xâm phạm".

• Sự nhận diện mang tính đặc hiệu cao. Hệ thống miễn dịch của cơ thể phân biệt được các vật lạ, các tế bào ung thư, tế bào nhiễm virut, nhận diện được các protein và tế bào của mình (self), các protein và tế bào không phải của mình (nonself).

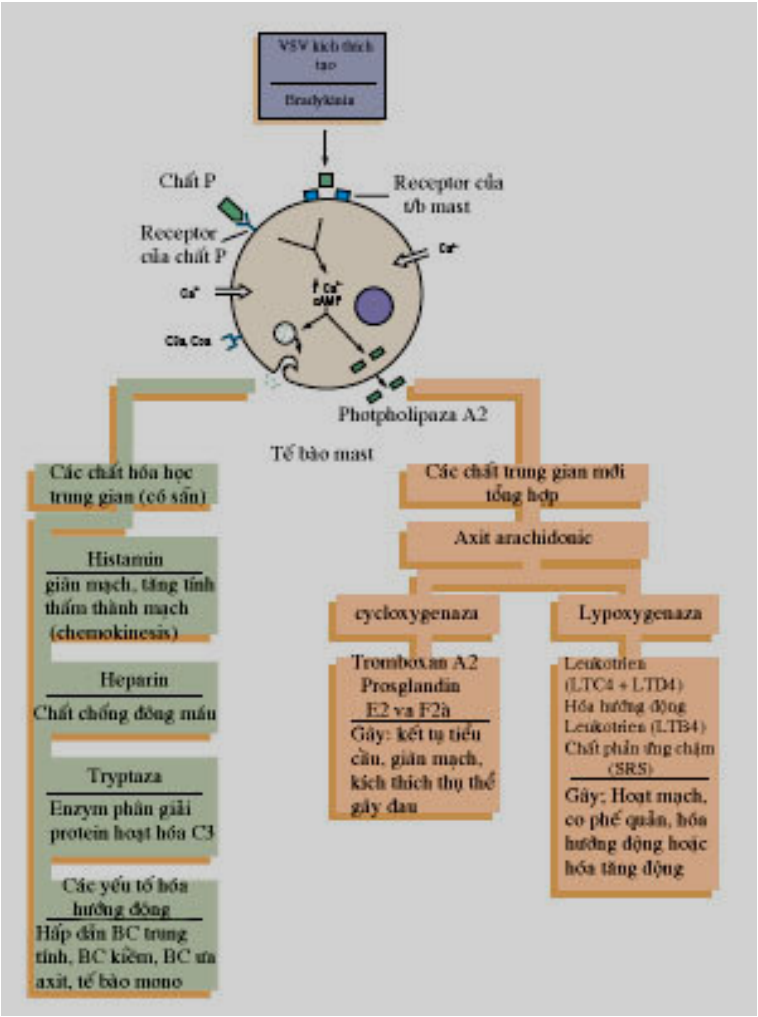


Hình 21.4: Các loại miễn dịch thu được

• Sau khi nhận diện là giai đoạn đáp ứng. Hệ thống miễn dịch tuyển mộ các tế bào và các phân tử phù hợp để tấn công "kẻ xâm phạm". Hiện tượng này gọi là đáp ứng hiệu ứng (effector respond). Đáp ứng này nhằm loại trừ vật lạ hoặc biến chúng thành vô hại đối với vật chủ, do đó ngăn chặn được bệnh.

• Nếu tác nhân gây bệnh xâm phạm lần sau thì hệ thống miễn dịch sẽ nhớ để đáp ứng lại một cách nhanh và mạnh hơn.

Miễn dịch đặc hiệu được chia làm hai loại là miễn dịch thể dịch (còn gọi là miễn dịch qua trung gian kháng thể) và miễn dịch tế bào (hay miễn dịch qua trung gian tế bào)



Hình 21 5: Hoạt hóa tế bào mast và sự tạo thành các chất trung gian của tế bào mast
dẫn đến viêm (Theo L.M.Prescott, J.P.Harley, D.A.Klein,2005)

Miễn dịch thể dịch dựa trên sự hoạt động của kháng thể (protein hòa tan trong thể dịch của cơ thể và có trên màng tế bào B). Kháng thể lưu động gắn đặc hiệu với vi sinh vật, độc tố do chúng sinh ra và virut ngoại bào để trung hòa hoặc làm tan chúng theo một cơ chế riêng.

Miễn dịch tế bào dựa trên sự hoạt động của các loại tế bào T đặc hiệu tấn công trực tiếp tế bào nhiễm virut, tế bào ung thư, các tế bào của mô ghép…Tế bào T có thể làm tan các tế bào này hoặc tiết ra các chất hóa học gọi là cytokin để tăng cường đáp ứng miễn dịch.

Miễn dịch thu được chia ra thành miễn dịch thu được tự nhiên và miễn dịch thu được nhân tạo, có thể là chủ động hay thụ động.

Miễn dịch thu được tự nhiên chủ động được hình thành khi có sự xâm nhập của kháng nguyên, ví dụ khi bị nhiễm khuẩn. Hệ thống miễn dịch đáp lại bằng cách sản ra kháng thể và hoạt hóa các tế bào lympho để làm bất hoạt hoặc phá hủy kháng nguyên. Miễn dịch có thể tồn tại suốt đời (ví dụ đậu mùa) hoặc chỉ vài năm (ví dụ uốn ván).

Miễn dịch thu được tự nhiên thụ động được hình thành khi truyền kháng thể từ cá thể này cho cá thể khác. Ví dụ kháng thể miễn dịch của mẹ truyền sang thai nhi. Một số kháng thể của mẹ cũng có thể truyền cho con ở thời kỳ đầu qua dòng sữa non. Điều này rất cần thiết vì hệ thống miễn dịch của bé chưa hoàn thiện để có thể tự lập. Tiếc rằng loại miễn dịch này chỉ tồn tại trong một thời gian ngắn, trong vài tuần hoặc vài tháng.

Miễn dịch thu được nhân tạo chủ động được hình thành khi đưa vacxin vào cơ thể để tạo đáp ứng miễn dịch hoặc đưa các tế bào lympho đã hoạt hóa.

Miễn dịch thu được nhân tạo thụ động được hình thành khi tiêm vào cơ thể kháng huyết thanh (huyết thanh chứa kháng thể). Đây là hành động chi viện có tác dụng ngay, nhưng thời gian sống của kháng thể rất ngắn, chỉ mấy tuần hoặc mấy tháng.

21.2. CHẤT SINH MIỄN DỊCH VÀ KHÁNG NGUYÊN

21.2.1. Chất sinh miễn dịch (immunogen)

Là chất có khả năng tạo ra một đáp ứng miễn dịch. Tất cả các chất sinh miễn dịch đều là kháng nguyên, nhưng có một số kháng nguyên không phải là chất sinh miễn dịch. Chúng là kháng nguyên không trọn vẹn và được gọi là hapten.

Bất kỳ chất nào liên kết được với kháng thể (KT) hoặc thụ thể tế bào T (TCR) một cách đặc hiệu đều được gọi là kháng nguyên (antigen-KN). Ba điều kiện của kháng nguyên là:

- Tính lạ (nonself): Chất được coi là KN trước hết phải là chất lạ. Cơ thể không tạo đáp ứng miễn dịch (ĐƯMD) đối với KN bản thân. Trước khi sinh, cơ thể rà soát các protein, các phân tử của mình và loại bỏ các tế bào T

đặc hiệu với KN của mình, chỉ giữ lại các tế bào T phản ứng lại với các KN lạ.

- Khối lượng phân tử đủ lớn: KN thường có khối lượng phân tử >10000Da. Nếu nhỏ hơn thì khả năng sinh miễn dịch yếu hoặc không có.

- Cấu trúc phân tử phức tạp: Một số chất như polysacarit có khối lượng lớn nhưng khả năng sinh ĐƯMD yếu vì có cấu tạo đơn giản do cấu trúc lặp đi lặp lại, trong khi hapten có khối luợng phân tử nhỏ nhưng nếu gắn với protein thì lại trở thành chất sinh miễn dịch.

21.2.2. Kháng nguyên

Không phải toàn bộ phân tử KN nhận diện và liên kết với phân tử KT hoặc TCR mà chỉ có một phần nhất định của KN gọi là quyết định kháng nguyên (antigenic determinant) còn gọi là epitop, mới kết hợp với phần tương ứng nằm trên KT, gọi là vị trí kết hợp kháng nguyên hay paratop hoặc với TCR. Sự kết hợp giữa paratop và epitop mang tính đặc hiệu cao giống như enzym với cơ chất hay khóa với chìa.

Các loại kháng nguyên

a. Theo thành phần hóa học

Dựa theo thành phần hóa học người ta chia ra KN protein, polyxaccarit, lipit, axit nucleic. Trong đó protein luôn là KN mạnh nhất vì vừa có khối lượng phân tử lớn, vừa có cấu trúc phức tạp.

b. Theo nguồn gốc

• KN đồng loài (alloantigen) là các KN khác nhau ở các cá thể trong cùng một loài, do có sự khác biệt di truyền. Ví dụ KN nhóm máu ABO.

• KN khác loài (heteroantigen) là KN chung cho mọi cá thể của nhiều loài hay nhiều chủng vi sinh vật. Ví dụ albumin của người và thỏ.

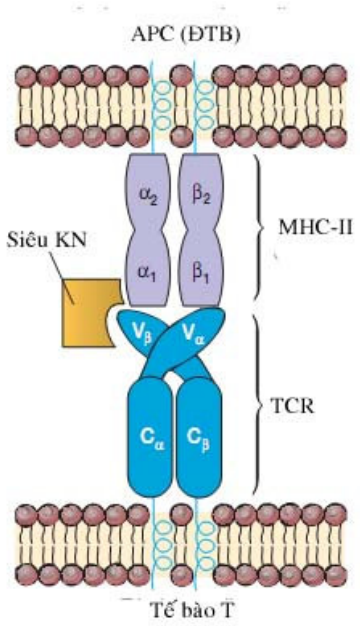
• Tự kháng nguyên là KN của bản thân cơ thể kích thích để tạo tự kháng thể, gọi là hiện tượng tự miễn.

c. Siêu kháng nguyên (superantigen)

Các KN có khả năng đáp ứng kích thích ĐƯMD cực mạnh thì gọi là siêu KN. Siêu KN kích thích không đặc hiệu tế bào T gây tăng sinh nhờ vừa

liên kết với bề mặt ngoài của phân tử MHC-II của tế bào trình diện KN vừa gắn với TCR của tế bào T mà không mà không cần phải nhờ tế bào trình diện kháng nguyên (APC) chế biến.

Ví dụ điển hình của siêu KN là độc tố tụ cầu gây ngộ độc thực phẩm. Siêu KN gây ra triệu chứng là do kích thích tế bào T thoát ra một lượng lớn cytokin.



Hình 21.6: Siêu kháng nguyên

Hầu hết thụ thể KN phổ biến của tế bào T là TCR. Siêu KN một mặt gắn với V_β của TCR, một mặt gắn với MHC-II (α_1) nên có thể hoạt hóa tế bào T mà không cần phải được tế bào APC chế biến như ở các KN bình thường.

(Theo L.M.Prescott, J.P.Harley, D.A.Klein,2005)

d. KN phụ thuộc tuyến ức (gọi tắt là KN phụ thuộc T – Thymus dependent antigen)

Là loại KN phải có sự hỗ trợ của tế bào T mới kích thích được tế bào B biệt hóa thành tế bào plasma để sản xuất KT. Phần lớn KN đều là KN phụ thuộc T.

KN không phụ thuộc T là KN không cần có sự hỗ trợ của tế bào T cũng có thể kích thích tế bào B biệt hóa thành tế bào plasma sản xuất KT, do vậy vẫn kích thích tạo KT ở cơ thể không có tuyến ức hoặc không còn tuyến ức. Trên phân tử có nhiều quyết định KN trùng lặp, thường có bản chất là

polysacarit (ví dụ polysacarit của phế cầu khuẩn typ III) là KN không phụ thuộc tuyến ức. KT sinh ra bởi KN này thuộc lớp IgM.

e. Tá chất (adjuvant)

Là các chất trơ. Ví dụ hydroxit nhôm, parafin…khi trộn với kháng nguyên sẽ tăng cường đáp ứng miễn dịch với kháng nguyên đó.

f. Hapten

Là phân tử có khối lượng thấp chỉ có thể trở thành chất sinh miễn dịch nếu kết hợp với chất mang phù hợp.

21.3. CÁC CƠ QUAN CỦA HỆ MIỄN DỊCH

21.3.1. Các cơ quan lympho trung tâm

Các tế bào nguồn (còn gọi là tế bào gốc) từ tủy xương không khác nhau về hình thái, chúng vào tuần hoàn tới cư trú tại cơ quan lympho trung tâm, đó là tuyến ức và túi Fabricius (ở gia cầm) hoặc cơ quan tương đương túi (ở động vật có vú).

• Tại đây chúng biệt hóa và tăng sinh không phụ thuộc bởi KN.

• Dòng tế bào nguồn nếu đi vào tuyến ức sẽ được biệt hóa thành tế bào T, còn nếu đi vào túi (Bursa) Fabricius sẽ được biệt hóa thành tế bào B (B=Bursa). Ở người và động vật có vú không có túi Fabricius thì tủy xương và mô bạch huyết ở thành ruột (mảng Peyer) được coi là tương đương túi Fabricius.

21.3.1.1. Tuyến ức

Tuyến ức là khối dẹt gồm 2 thùy nằm sau xương ức. Tuyến ức xuất hiện sớm nhất so với các cơ quan lympho khác, đạt trọng lượng tương đối lớn ở thời kỳ phôi, sau khi trẻ ra đời tiếp tục lớn và đạt trọng lượng cao nhất (30-40g) ở tuổi dậy thì, sau đó thoái hóa dần, đến khi già chỉ còn những đám lympho biểu mô.

Tuyến ức được chia làm hai phần: vỏ và tủy

• Vùng vỏ: chứa phần lớn tế bào tuyến ức, mật độ dầy đặc. Vùng vỏ chứa tế bào lympho, nhiều tế bào biểu mô và một ít đại thực bào. Các tế bào này làm lá chắn ngăn chặn sự xâm nhập của kháng nguyên.

• Vùng tủy: chủ yếu chứa các nguyên bào lympho, rất hiếm đại thực bào và chứa cấu trúc đặc biệt gọi là thể Hassall. Thể Hassall gồm các tế bào biểu mô dẹt xếp đồng tâm.

21.3.1.2. Túi Fabricius

Là cơ quan lympho trung tâm chỉ có ở gia cầm, nằm gần hậu môn, là nơi biệt hóa tế bào nguồn thành tế bào B. Động vật có vú không có túi Fabricius nên sự biệt hóa tế bào B xảy ra ngay trong tủy xương.

21.3.2. Các cơ quan lympho ngoại vi

Các tế bào T và B sau khi chín sẽ được vận chuyển đến các cơ quan lympho ngoại vi để tiếp xúc với KN thực hiện đáp ứng miễn dịch, bao gồm các cơ quan có vỏ bọc (lách, hạch, lympho) và không có vỏ bọc (mảng Payer, hạch hạnh nhân ở họng, các mô lympho ở dưới da, dưới niêm mạc).

21.3.2.1. Lách: là cơ quan lympho ngoại vi lớn nhất, là nơi bẫy KN vào theo đường máu và là nơi chính tạo KT. Lách được chia ra thành các vùng:

- Vùng tủy đỏ: có chức năng tiêu hóa hồng cầu và các tế bào hư hại mà không gây miễn dịch.

- Vùng tủy trắng: có hai loại cấu trúc

(1) Cấu trúc dạng ống: các tế bào lympho T dọc theo động mạch bè, gọi là khu vực phụ thuộc tuyến ức.

(2) Những nang chứa các tế bào lympho B, gọi là khu vực không phụ thuộc tuyến ức.

KN bị tế bào lưới ở vùng rìa bắt giữ, chế biến, đưa đến vùng phụ thuộc tuyến ức trình cho tế bào T và hợp tác với tế bào B để tạo KT.

21.3.2.2 Hạch lympho: hình hạt đậu nằm rải rác khắp cơ thể hoạt động như hệ thống sàng lọc, thu giữ KN theo đường bạch huyết, di chuyển chậm theo các mạch hẹp, dích dắc để tăng sự tiếp xúc với đại thực bào và các tế bào lympho. Hạch chia thành 3 vùng:

- Vùng vỏ: có các nang lympho chứa chủ yếu tế bào B, một ít lympho T và các tế bào tua.

- Vùng vỏ sâu: nằm ở khoang giữa, chứa lympho T và đại thực bào tạo khu vực phụ thuộc tuyến ức.

- Vùng lõi: vùng chứa lẫn lộn các lympho T, B, đại thực bào và tương bào (tế bào plasma).

Hạch là nơi thu gom và tập trung KN từ các vùng khác nhau theo mạch bạch huyết và là nơi sản xuất kháng thể rồi chuyển vào hệ tuần hoàn máu.

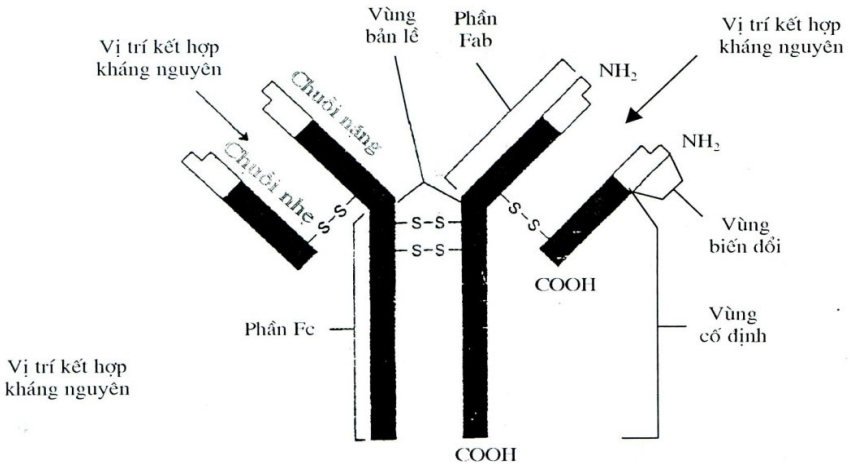
21.4. KHÁNG THỂ

Kháng thể (KT-antibody): là các gama globulin (Ig) có trong huyết thanh của động vật có khả năng liên kết đặc hiệu với KN đã kích thích sinh ra nó. Ở đây ta chỉ xét các kháng thể miễn dịch (KTMD).

21.4.1. Cấu trúc của KTMD

Tất cả các KT đều có cấu trúc giống nhau gồm 4 chuỗi polypeptit. Hai chuỗi nhẹ kí hiệu là L và hai chuỗi nặng kí hiệu là H, gắn với nhau bởi cầu disulfua (S-S) (*hình 21.7*).

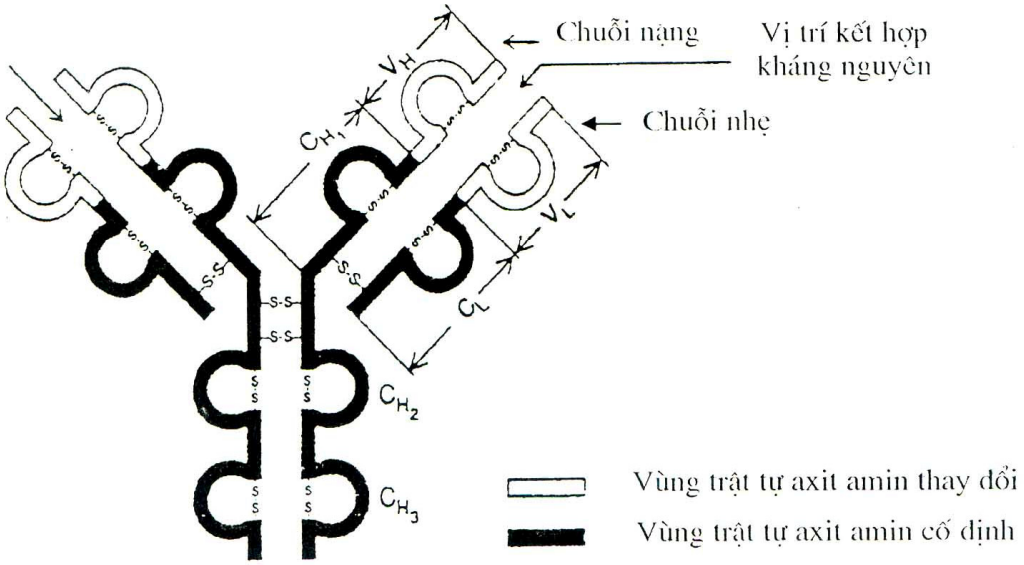
Chuỗi nhẹ: Trật tự axit amin của hai chuỗi nhẹ giống nhau và được chia làm hai vùng. Vùng có trật tự axit amin thay đổi gọi là vùng biến đổi (kí hiệu V_L), nằm phía đầu amin ($-NH_2$) của phân tử. Vùng có trật tự không thay đổi gọi là vùng cố định (ký hiệu C_L) nằm phía đầu cacboxyl (-COOH). Trật tự axit amin vùng cố định của chuỗi nhẹ luôn giống nhau ở tất cả các lớp kháng thể, hoặc theo trật tự lamda hoặc theo trật tự kappa. Ngược lại, trật tự ở vùng biến đổi luôn khác nhau, kể cả ở các kháng thể do cùng một tế bào sinh ra.



Hình 21.7: Cấu tạo của kháng thể

Chuỗi nặng: Mỗi chuỗi nặng có 4 vùng axit amin : một vùng biến đổi và ba vùng cố định. Vùng biến đổi (kí hiệu là V_H) nằm phía đầu amin đối xứng với vùng biến đổi của chuỗi nhẹ tạo thành vị trí kết hợp KN (paratop). Vùng cố định nằm phía đầu cacboxyl, chia làm 3 vùng nhỏ có kí hiệu C_H1, C_H2 và C_H3. Giữa vùng C_H1 và C_H2 là vùng khớp nối có tác dụng như bản lề làm cho phân tử có hình chữ Y và có thể điều chỉnh cho hai paratop gắn với epitop của KN.

Dưới tác dụng của papain, phân tử KT bị phân giải tại vùng bản lề thành 3 mảnh: hai mảnh nhỏ chứa chứa toàn bộ chuỗi nhẹ và một nửa chuỗi nặng có đầu amin. Đây là nơi gắn với KN và được gọi là mảnh Fab (Fragment of antigen binding). Mảnh còn lại của chuỗi nặng phía đầu cacboxyl có thể kết tinh được gọi là mảnh Fc (Fragment crystalizable). Mảnh này có thể liên kết với đại thực bào, tế bào B và bổ thể.



Hình 21.8: Các axit amin nằm xa nhau trên cùng một chuỗi có thể gắn với nhau nhờ cầu nối S-S để tạo vùng gấp (domain)

Dưới tác dụng của pepxin thu được hai mảnh: Mảnh lớn gần như một kháng thể trọn vẹn với hai paratop và mảnh nhỏ thuộc phần Fc.

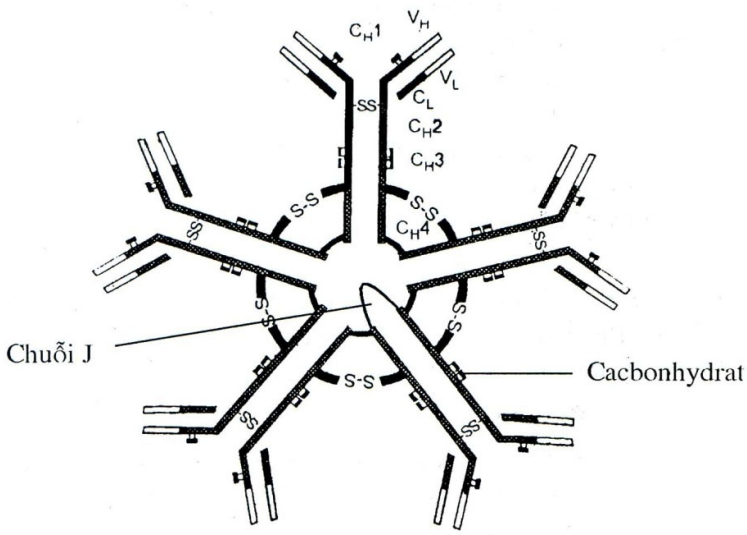
21.4.2. Các lớp kháng thể

Có 5 lớp kháng thể mang tên chuỗi nặng là IgG, IgM, IgA, IgD và IgE. Tính chất và đặc điểm của các kháng thể miễn dịch được ghi ở bảng dưới đây:

Đặc điểm	**IgG**	**IgA**	**IgM**	**IgD**	**IgE**
Tính chất vật lý					
Khối lượng phân tử (×1000Da)	150	160	90	180	19
Số phân tử/đơn vị	1	1 hoặc 2	5	1	1
Chuỗi nặng	Γ	α	μ	Σ	ε
Chuỗi nhẹ	λ/K	λ/K	λ/K	λ/K	λ/K
Các chuỗi peptit khác	-	J +/- S	J	-	-
Dưới lớp	$\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$	α_1, α_2	-	-	-
Nồng độ trong huyết thanh	10g/l (66%, 23%, 7%, 4%)	2g/l (85%, 15%)	1,2 g/l	0,03 g/l	200 ng/ml
Hoạt tính sinh học					
Cố định bổ thể					
Con đường cổ điển	$\Gamma_1, \gamma_2, \gamma_3$	-	++	-	-
Con đường nhánh	+	+	-	-	-
Gắn với ĐTB	Γ_1, γ_3	+	-	-	+
Gắn với tế bào mast	-	-	-	-	++
Gắn với lympho hạt lớn	Γ_1, γ_3	-	-	-	-

Gắn với bạch cầu axit	$\gamma_1, \gamma_3, \gamma_4$	-	-	-	+
Khuyếch tán ngoài mạch	$\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$	+	-	-	+
Qua niêm mạc	-	++	+	-	-
Qua nhau thai	$\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$	-	-	-	-

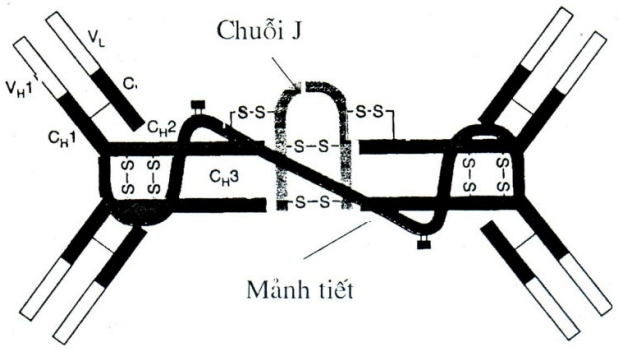
- IgG chiếm 80% tổng Ig trong huyết thanh người bình thường. Cấu tạo gồm chuỗi nhẹ Kappa hoặc lamda và hai chuỗi nặng gama. Ở người Việt nồng độ IgG trong máu là 1400 mg/100ml. IgG là kháng thể duy nhất được truyền từ mẹ sang thai nhi qua nhau thai. IgG giữ vai trò chính bảo vệ cơ thể chống tác nhân gây bệnh, đảm nhiệm các chức năng opsonin hóa (giúp đại thực bào bắt giữ KN), hoạt hóa bổ thể, gây độc qua trung gian tế bào phụ thuộc KT (giúp tế bào K diệt tế bào đích), trung hòa ngoại độc tố (độc tố uốn ván, độc tố do Clostridium botulinum gây ngộ độc thức ăn, nọc rắn, nọc côn trùng…), gây ngưng kết vi khuẩn và trung hòa virut.



Hình 21.9: Cấu trúc IgM, kháng thể có kích thước lớn gồm năm phân tử kết hợp với nhau (pentame) thành hình sao, tạo ra 10 vị trí kết hợp kháng nguyên.

- IgM chiếm 5-10% trong huyết thanh ở người bình thường. IgM có cấu tạo gồm hai chuỗi nhẹ kappa hoặc lamda và hai chuỗi muy. Năm globulin chụm lại với nhau thành phân tử lớn hình sao năm cánh nhờ cầu nối disulfua và chuỗi protein J, do vậy có tới 10 paratop. IgM xuất hiện sớm, thực hiện các chức năng như hoạt hóa bổ thể, ngưng kết hồng cầu cùng loài trong trường hợp nhóm máu ABO, ngưng kết vi khuẩn.

- IgA có cấu tạo gồm 2 chuỗi nhẹ kappa hoặc lamda với hai chuỗi nặng alpha. Có hai loại: IgA trong huyết thanh chủ yếu ở dạng mônome và IgA tiết (sIgA) luôn có dạng dime, có trong dịch tiết của cơ thể như sữa, nước bọt, nước mắt, trong dịch nhầy đường tiêu hóa, sinh dục, hô hấp. IgA monome làm nhiệm vụ hoạt hóa bổ thể theo con đường nhánh. IgA tiết chống vi khuẩn trên bề mặt niêm mạc gây nhiễm trùng đường hô hấp, tiêu hóa đồng thời chống KN nhóm máu ABO.



Hình 21.10: Cấu trúc IgA tiết

Mặc dù phần lớn IgA là monome nhưng IgA tiết là dime

- IgD có nồng độ trong máu rất thấp và cấu tạo gồm hai chuỗi nhẹ kappa hoặc lamda và hai chuỗi nặng delta. Hoạt tính sinh học của IgD còn chưa rõ nhưng nó có mặt trên tế bào B làm thụ thể cho KN.

- IgE có nồng độ trong huyết thanh rất thấp và có cấu tạo gồm hai chuỗi nhẹ kappa hoặc lamda và hai chuỗi nặng epsilon. IgE tham gia vào quá mẫn tức thì (hay dị ứng) bằng cách gắn phần Fc với tế bào mast (dưỡng bào) và phần Fab với kháng nguyên. Tế bào mast được hoạt hóa sẽ giải phóng các chất hoạt mạch như histamin, leukotrien, serotonin gây giãn mạch và tăng tính thấm thành mạch.

21.4.3. Cơ chế hình thành kháng thể miễn dịch

Việc hình thành KT là một quá trình rất phức tạp đòi hỏi có sự tham gia của nhiều tế bào: tế bào T, tế bào B và tế bào trình diện KN (APC) và phải có mối tương tác giữa các phân tử bề mặt (TCR, MHC, kháng thể bề mặt tế bào B).

Khi KN vào cơ thể sẽ theo dòng máu và hệ bạch huyết vào hạch lympho, lách và gan. KT sẽ được tạo thành ở lách và hạch lympho. Trước hết KN phải được APC trình diện. APC là đại thực bào hoặc cũng có thể là tế bào B.

- APC là tế bào B thông qua thụ thể là KT bề mặt sẽ nhận diện KN. KN vào tế bào rồi tiêu hóa trong endoxom. Các peptit được tạo thành sẽ kết hợp với phân tử MHC-II đi ra bề mặt tế bào để tương tác với TCR.

- APC là đại thực bào cũng hoạt động như vậy nhưng không có thụ thể dành cho KN. Đại thực bào thâu tóm KN, tiêu hóa và giải phóng peptit. Peptit cũng gắn với MHC-II để đưa ra bề mặt trình diện tế bào T_H như trường hợp với APC là tế bào B.

Phức hợp MHC-II-KN sẽ được trình diện cho tế bào T_H thông qua TCR. Phân tử MHC cũng tương tác với thụ thể CD_4 trên mặt tế bào T_H. Được kích thích bởi KN, tế bào T_H hoạt hóa và tăng sinh, sản ra interleukin để kích thích tế bào B tăng sinh và biệt hóa thành tế bào plasma sản xuất kháng thể và dòng tế bào B nhớ. Tế bào plasma chỉ sống được khoảng một tuần nhưng lại sản một lượng lớn KT. Tế bào B nhớ có đời sống dài và tồn tại cả khi KN đã mất. Khi được khích thích bởi KN vào lần hai, chúng sẽ biến thành tế bào plasma để sản xuất KT nhiều nhanh chóng hơn. Đó chính là đáp ứng miễn dịch lần hai và là cơ sở của việc tiêm vacxin.

Một số KN có thể kích thích tạo thành KT ở mức độ thấp mà không cần có sự tham gia của tế bào T, được gọi là KN không phụ thuộc tuyến ức. Các KN này thường có cấu tạo đơn giản, lặp đi lặp lại như polyxaccarit. KT được tạo thành thường thuộc lớp IgM, có ái lực thấp. Tế bào B đáp ứng KN này không có trí nhớ miễn dịch.

21.4.4. Thuyết chọn lọc dòng của Burnette

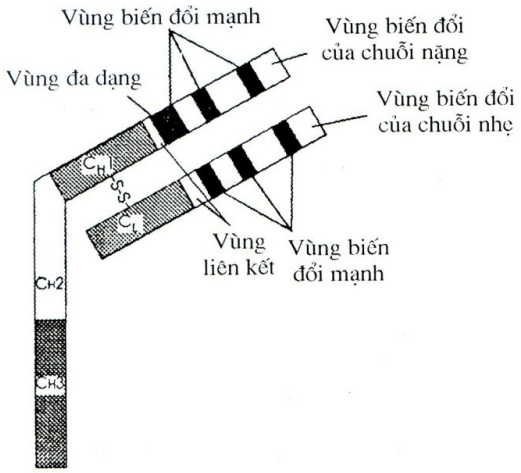
Theo Burnette thì thông tin để hình thành KT đã phải có sẵn trong tế bào B từ trước khi có KN xâm nhập. Bằng con đường đột biến, hàng loạt loại tế bào B được tạo thành. Mỗi loại có khả năng đáp ứng với một loại KN. Trong thời kỳ bào thai, loại tế bào nào chống lại KN bản thân sẽ bị ức chế. Khi ra đời, cơ thể chỉ còn giữ lại các tế bào phản ứng lại KN lạ. Khi có KN xâm nhập, chúng sẽ chọn lọc tế bào nào phù hợp (có thụ thể phù hợp với quyết định KN) để kích thích, phân chia theo con đường gián phân tạo thành dòng. Các tế bào không phù hợp với KN thì không được kích thích để tạo dòng.

Thuyết chọn lọc dòng được công nhận vì nó giải thích được nhiều hiện tượng miễn dịch như dung nạp miễn dịch (không tạo KT chống KN bản thân) và trí nhớ miễn dịch.

21.4.5. Cơ chế di truyền của sự tạo thành kháng thể

Một vấn đề đặt ra là làm thế nào có thể có khả năng tạo ra một lượng lớn và đa dạng các loại KT đến như vậy để đáp ứng lại các loại KN muôn hình muôn vẻ. Nếu theo quan niệm trước đây, một gen mã hóa cho một protein (hoặc một chuỗi polypeptit) thì có thể phải cần đến hàng tỷ gen mới có thể sản xuất được một lượng khổng lồ các loại KT. Điều đó vượt quá tiềm năng gen của cơ thể. Ngày nay vấn đề này đã được giải thích nhờ phát hiện ra sự tái sắp xếp lại các trình tự ADN và ARN xảy ra trong quá trình biệt hóa tế bào B. Sự sắp xếp này đóng góp rất lớn vào việc tạo ra sự đa dạng của KT trong cơ thể. Muốn hiểu rõ cơ chế di truyền của sự tổng hợp kháng thể, chúng ta cần nghiên cứu chi tiết hơn cấu trúc kháng thể và sự sắp xếp lại gen.

- Cấu trúc kháng thể: các kháng thể khác nhau có trật tự sắp xếp các axit amin khác nhau ở vùng biến đổi. Trong vùng biến đổi lại có những vùng nhỏ có trật tự axit amin thay đổi rất mạnh, gọi là vùng siêu biến (HVR – Hypervariable region) chính là vị trí kết hợp với kháng nguyên.



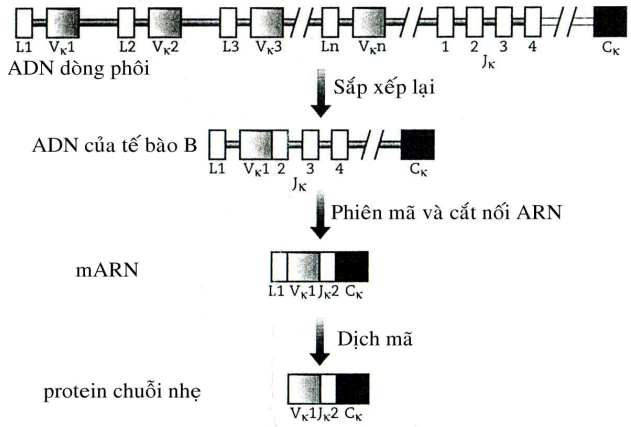
Hình 21.11: Biểu hiện cách sắp xếp lại trình tự ADN mã hóa cho protein chuỗi nhẹ, K.

Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ cũng như chuỗi nặng có 3 vùng siêu biến, được mã hóa bởi các gen vùng biến đổi (gen V) nằm trên ADN của tế bào B trong quá trình chín ở tủy xương. Tại vùng siêu biến thứ 3 của chuỗi nặng còn có một vùng được mã hóa bởi gen riêng gọi là gen D (từ chữ diversity – đa dạng) và một vùng nối giữa vùng đa dạng (D) với vùng cố định (C_H) gọi là

vùng nối (J) được mã hóa bởi gen J, ở chuỗi nhẹ không có vùng D. Vùng J nối giữa vùng V với vùng C_L, cuối cùng là vùng cố định được mã hóa bởi các gen C_L.

Mỗi vùng biến đổi được mã hóa bởi hai đoạn gen (tức exon): một đoạn gen biến đổi (V) trong đó có vùng siêu biến và một đoạn gen nối gọi là J (joining). Sợi ADN ban đầu dòng phôi nằm trên nhiễm sắc thể thứ 2 chứa khoảng 40 exon V_K và 5 exon J_K. Trong quá trình phát triển của tế bào B ở tủy xương, nhờ sự chọn lọc ngẫu nhiên để biểu hiện một đoạn exon J_K và một đoạn exon V_K trong mỗi tiền tế bào B, bằng cách tái sắp xếp lại ADN để có thể liên kết bất kỳ một exon J_K với bất kỳ một exon V_K nào (tức V_K1 và J_K2 ở hình 12). Vùng nối giữa hai exon V-J đã được tổ hợp sẽ mã hóa cho vùng HVR3 của vùng biến đổi. Ở vùng cố định của chuỗi nhẹ κ chỉ có một exon (C_K) nằm ở gần vùng J. Khi phiên mã, toàn bộ locut gen tạo thành ARN tiền chất sau đó được cắt nối thành mARN gồm V-J-C hoàn chỉnh để mã hóa cho chuỗi nhẹ κ của kháng thể.

Locut gen mã hóa cho chuỗi nhẹ λ nằm trên NST số 22 và quá trình tái sắp xếp và biểu hiện của nó cũng giống như đối với chuỗi nhẹ κ. Có khoảng 30 exon V_λ, 4 exon J_λ và 1 exon C_λ.

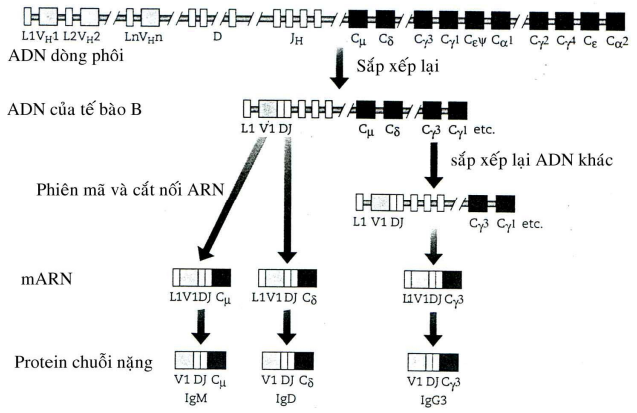


Hình 21.12: Tổ chức và sắp xếp lại các gen mã hóa cho chuỗi nhẹ κ.

Kí hiệu C_κ = vùng cố định của chuỗi κ, L đoạn dẫn đầu, J = vùng nối, $V_\kappa1$, $V_\kappa2$…$V_\kappa n$ = các vùng biến đổi.(Theo R.Gordon, T. Ian, 2000)

Sự đa dạng của KT còn bao gồm sự tái sắp xếp ADN mã hóa cho chuỗi nặng, nằm trên NST số 14. Chuỗi nặng gồm 65 exon V_H, 6 exon J_H, ngoài ra

còn có 27 exon nằm giữa vùng V và J gọi là exon D. Bước đầu tiên trong quá trình tái sắp xếp lại ADN là sự chọn lọc ngẫu nhiên một exon D nối lại với một exon J, tiếp đó là nối với exon V_H. Trong trường hợp này tạo nên tổ hợp các exon V-D-J hình thành chuỗi nặng HVR3. Sự tái tổ hợp các exon tạo ra các gen vùng biến đổi được xúc tác bởi phức hệ các enzym tái tổ hợp recombinaz V(D)J.



Hình 21.13: Tổ chức và sắp xếp lại gen mã cho chuỗi nặng.

Kí hiệu C_K = vùng cố định của chuỗi K, L đoạn dẫn đầu, J = vùng nối, V_K1, V_K2…V_Kn = các vùng biến đổi (Theo R.Gordon, T. Ian, 2000)

Trong các tế bào B chưa chín (tức các tế bào chưa được hoạt hóa bởi các KN), các sợi ARN tiền chất được cắt nối, sao cho đoạn gen vùng biến đổi được nối với đoạn gen vùng cố định C_μ ví dụ C_γ, C_α, C_μ, C_δ hoặc C_ε để tạo ra các phân tử tương ứng IgG, IgA, IgM, IgD hoặc IgE.

Nguồn gốc của sự đa dạng

Các yếu tố đóng vai trò quan trọng để hình thành tính đa dạng của KT ở động vật có vú được liệt kê ở bảng sau:

Sự đa dạng của các vùng mã hóa cho kháng thể	
Các gen dòng phôi	Các exon V, D và J
Sự tái sắp xếp các exon	Sự chọn lọc ngẫu nhiên các exon V, D và J, tái sắp xếp để biểu hiện.
Đa dạng của sự kết nối	Sự gắn các nucleotit sai hoặc cài xen các nucleotit vào điểm nối V-D-J.
Tái tổ hợp chuỗi H và L	Sự lựa chọn độc lập các gen vùng

	biến đổi của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng trong mỗi tế bào B.
Đột biến xoma	Đột biến điểm trong các gen vùng biến đổi của tế bào B hoạt hóa.

Sự đa dạng được mã hóa trong genome lưỡng bội và được hình thành nhờ sự chọn lọc ngẫu nhiên của các exon V, D và J trong mỗi tiền tế bào B. Hơn nữa sự đa dạng trong HRV3 được tạo thành trong quá trình liên kết các đoạn V và J hoặc V, D và J do sự tạo thành một cách ngẫu nhiên các biến dị trong trình tự nucleotit của tổ hợp gen mới. Những biến dị này được tạo thành do được chèn thêm hoặc mất đi các nucleotit, dẫn đến mã hóa cho axit amin khác, tạo ra đột biến điểm, có thể làm thay đổi cấu hình của KT.

Một điều cần chú ý là sự chọn lọc và tái sắp xếp của các exon chuỗi nặng V, D và J và các exon chuỗi nhẹ V và J, xảy ra hoàn toàn độc lập với nhau. Điều này dẫn đến sự đa dạng rất lớn về các vị trí liên kết KN (paratop), đưa đến sự đa dạng về tính đặc hiệu của KT với KN. Ví dụ 2 tế bào B biểu hiện các vùng V_H giống hệt nhau có thể nhận các vùng V_L hoàn toàn khác nhau và do đó chúng đặc hiệu với các KN khác nhau.

Mức độ cuối cùng của sự đa dạng xẩy ra trong các tế bào B hoạt hóa và tăng sinh trong đáp ứng miễn dịch. Điều này bao gồm đột biến điểm (thay thế các nucleotit trong quá trình sao chép ADN) đặc biệt là trong các trình tự mã hóa cho HVR có thể dẫn đến sự thay đổi các gốc axit amin gắn với KN. Trong một số trường hợp đột biến xoma này tạo ra các tế bào B với thụ thể có ái lực cao với KN, sau đó các tế bào B này mới được chọn lọc trong trung tâm mầm để hoàn thiện thành tế bào plazma hoặc tế bào B nhớ.

Sự loại trừ alen và chọn lọc dòng

Sự tái sắp xếp các gen của KT trong qúa trình biệt hóa tế bào B không phải luôn thành công. Ví dụ có sự sắp lại các gen tạo thành tổ hợp không mã hóa cho chuỗi nặng và chuỗi nhẹ hữu hiệu. Tuy nhiên mỗi tiền tế bào B có một số cơ hội tạo thành các tổ hợp có ý nghĩa do chúng có 2 alen trong mỗi gen của genome lưỡng bội, cùng với khả năng sử dụng 2 loại chuỗi nhẹ (kappa và lamda). Thứ tự tái sắp xếp bắt đầu với mỗi alen của chuỗi nặng và tiếp sau đó là các alen của chuỗi nhẹ kappa và cuối cùng, nếu cần thiết là các

alen của chuỗi nhẹ λ. Một sự tái sắp xếp đúng sẽ ngăn chặn sự tái sắp xếp khác cùng loại. Ví dụ nếu một alen của chuỗi nặng được sắp xếp thành công thì alen của chuỗi nặng khác sẽ không bao giờ được sử dụng trong tế bào B đó và một alen chuỗi lamda sẽ chỉ được sử dụng nếu cả hai đều tiến hành tái sắp sếp lại các alen chuỗi κ nhưng không tạo ra tái tổ hợp hữu hiệu.

Sự loại trừ alen này đảm bảo rằng tất cả các KT bề mặt (trên tế bào B) hoặc KT tiết (IgA) được sinh ra từ tế bào B đều có vùng V_H và V_L giống nhau và do đó đều đặc hiệu với cùng một KN. Điều này giải thích cơ sở di truyền của các ĐƯMD đặc hiệu với KN được tăng lên bởi sự chọn lọc dòng, được mô tả ở phần 5.4. Điều đó có nghĩa là khi các tế bào lympho B có thụ thể (BCR) phù hợp nhất với epitop của KN sẽ được kích thích để hoạt hóa và phân chia tạo nhiều tế bào cùng loại, gọi là một dòng. Trong một số trường hợp có nhiều tế bào cùng được kích thích để phân chia dẫn đến đáp ứng đa dòng chứa các phân tử KT có ái lực khác nhau đối với epitop. Các KT được tạo thành trong ĐƯMD thứ cấp (lần 2) thường có ái lực cao và được ưu tiên nhân rộng tạo thành một dòng phù hợp nhất với một KN.

Các đáp ứng đơn dòng (monoclonal) và ít dòng (oligoclonal) thường được coi là trường hợp đặc biệt, ví dụ ở bệnh u tủy (myelomatosis) trong quá trình phục hồi sau ghép tủy xương hay khi lai tế bào plasma sinh KT với tế bào u tủy để tạo dòng tế bào lai đơn dòng (monoclonal hybridoma).

Kháng thể đơn dòng

Trong tự nhiên, KN có nhiều epitop do đó khi đưa vào cơ thể sẽ kích thích cơ thể tạo ra nhiều KT. Muốn nhân một loại KT thì phải tiến hành tách chiết, vừa khó khăn vừa tốn kém. Năm 1975 lần đầu tiên Köhler và Milstein mô tả phương pháp tạo KT đơn dòng bằng cách lai tế bào plasma với tế bào u tủy. Tế bào plasma có khả năng tạo KT nhưng không nhân lên được trong môi trường nhân tạo, vì chúng là tế bào đã biệt hóa tận cùng. Ngược lại tế bào u tủy có thể phân chia rất nhanh, nhưng không có khả năng tạo KT. Tế bào lai sẽ được ưu điểm của hai loại tế bào trên: vừa có khả năng tạo ra KT, vừa phân chia rất nhanh trên môi trường nhân tạo.Nhưng tế bào lai này giống như các tế bào plasma đặc hiệu KN ban đầu, sẽ là đa dòng. Nhưng nếu pha thật loãng, rồi rỏ vào các giếng của bản nhựa, sao cho mỗi giếng chỉ có một

tế bào riêng lẻ, rồi cho phân chia thì sẽ được một dòng tế bào có khả năng tạo ra một loại KT đặc hiệu với một loại epitop KN mong muốn. Do vậy người ta định nghĩa KT đơn dòng là KT do một dòng tế bào B sinh ra để đáp ứng đặc hiệu với một epitop KN.

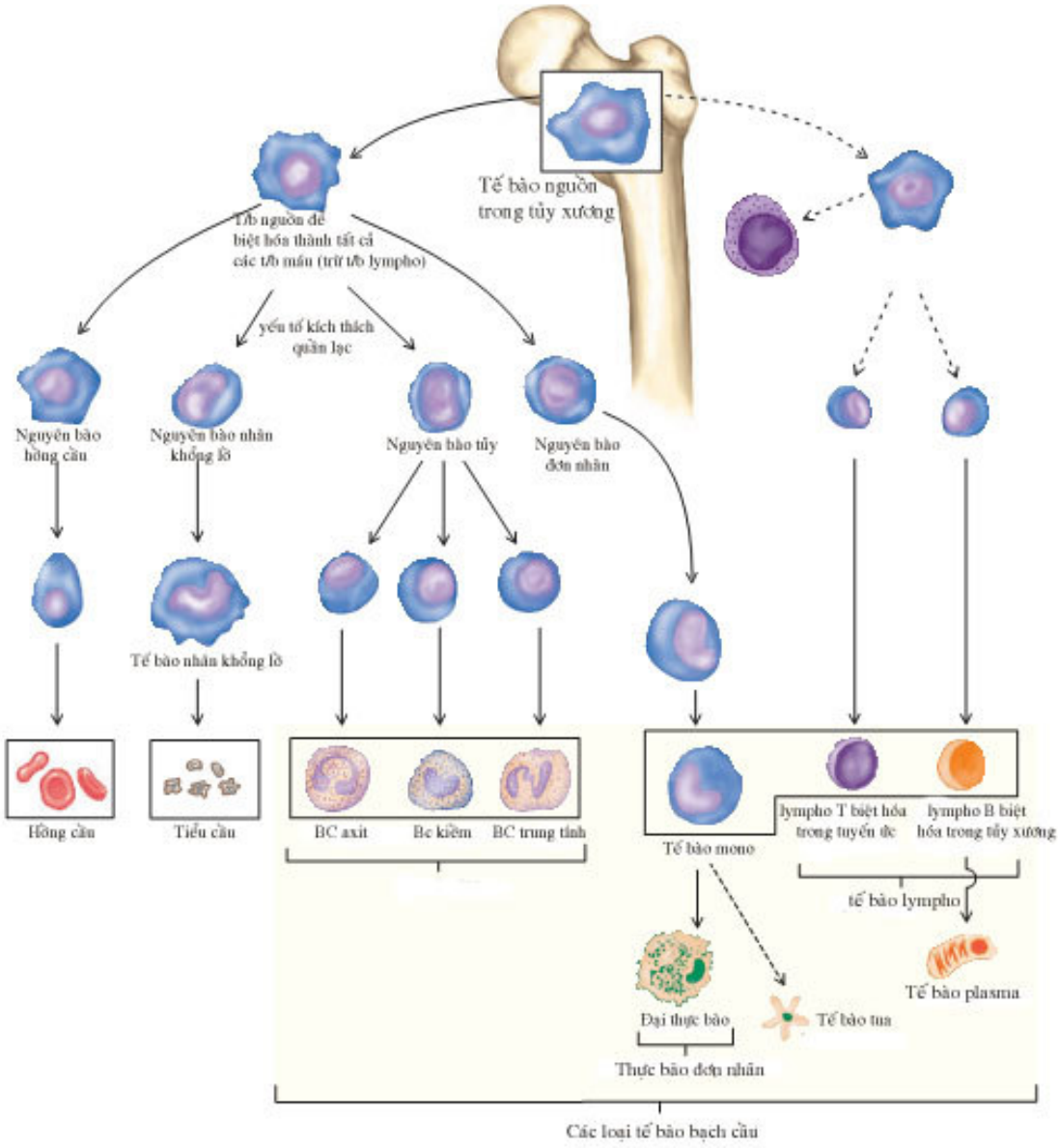
Ngày nay, KT đơn dòng được sử dụng rộng rãi bao gồm việc định loại vi sinh vật và xác định các tế bào biểu hiện các dấu ấn (marker) bề mặt khác nhau sử dụng trong y học thực hành, ví dụ theo dõi, quản lý các KT kháng CD3 đối với bệnh nhân ghép thận để ức chế tế bào T gây thải ghép, sử dụng để xác định doping trong thể thao, xác định liều lượng thuốc trong ngành dược.

21.5. CÁC TẾ BÀO THAM GIA VÀO ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH

Tất cả các tế bào tham gia vào đáp ứng miễn dịch (ĐƯMĐ) đều có nguồn gốc chung là tế bào gốc ở tủy xương; chúng được biệt hóa để tạo thành các dòng tế bào khác nhau.

- Dòng tạo máu biệt hóa thành các tế bào mono (monocyte, tiếng Hy Lạp: mono = đơn, cyte = tế bào), từ tế bào này tạo ra đại thực bào và tế bào tua, tức là các tế bào đơn nhân; các tế bào đa nhân (granulocyte) còn gọi là bạch cầu nhân đa hình (PMN) bao gồm bạch cầu trung tính, bạch cầu kiềm, bạch cầu axit; dòng hồng cầu tạo hồng cầu; dòng tế bào nhân khổng lồ tạo tiểu cầu.

- Dòng lympho được tạo thành do các tế bào nguồn biệt hóa ở các cơ quan lympho trung tâm. Nếu vào tuyến ức sẽ tạo thành các tế bào T (từ chữ thymus = tuyến ức), còn nếu vào túi Bursa Fabricius thì sẽ tạo thành tế bào B. Ở động vật có vú không có túi Fabricius thì tế bào B được hình thành trong tủy xương hoặc gan bào thai



Hình 21.14: Các tế bào tham gia vào ĐƯMĐ
(Theo L.M.Prescott, J.P.Harley, D.A.Klein, 2005)

21.5.1. Đại thực bào (ĐTB)

ĐTB là các tế bào đơn nhân có nguồn gốc từ tủy xương. Thường có kích thước lớn có khả năng thức bào, tức là bắt và nuốt các phân tử lạ, kể cả các vi sinh vật. ĐTB có những hình thái khác nhau và cư trú ở nhiều nơi khác nhau. Trong huyết tương chúng ở dạng lưu động, đó là ĐTB thực sự, đóng vai trò trung tâm trong ĐƯMĐ. Trong tế bào chất có nhiều lyzoxom chứa các

enzym tiêu hóa, dễ bắt màu thuốc nhuộm dành cho esteaz không đặc hiệu, các peroxitaz và hydrolaz axit.

- ĐTB tiết ra các sản phẩm sau:

• Các thành phần của bổ thể C1, C2, C3, C4, C5, và các yếu tố B, D, propecdin, I, H.

• Các proteaz trung tính (collagenaz, elastaz, chất hoạt hóa plasminogen).

• Cytokin: Interleukin IL-1, -6, -8, -10, -12, yếu tố hoại tử ung thư α (TNF-α), yếu tố kích thích quần lạc (CSF), interferon α (IFN-α).

• Các yếu tố gây đông tụ: tromboplastin mô, yếu tố V, VII, IX, X.

• Prostaglandin (PGE2, PGF2α)

- Trên bề mặt ĐTB có các thụ thể:

• Dành cho Fc của KT (phần Fab của KT gắn với KN)

• Dành cho C3b (để rồi C3b lại gắn vào KN)

• Dành cho lectin gắn vào đường mannoza trên thành tế bào vi khuẩn.

ĐTB được biệt hóa từ tế bào mono. Khi di chuyển tới các mô trở thành ĐTB cố định. Tùy theo từng loại mô mà có các tên gọi khác nhau. Ở phế nang thì gọi là ĐTB phế nang (alveolar), ở ổ bụng là ĐTB phúc mạc, ở dưới da là Langerhans (một dạng tế bào tua), ở gan là Kupffer, ở hạch lympho và lách là tế bào tua, ở mô thân kinh là tế bào hình sao.

21.5.2. Bạch cầu đa nhân (PML-polymorphonuclear leukocyte)

Bạch cầu (BC) đa nhân hay BC hạt có nguồn gốc từ tủy xương, chiếm 60-70%. Trong máu ngoại vi, chúng có khả năng bám dính và xuyên mạch. Chúng bao gồm BC trung tính, BC ưa kiềm, BC ưa axit. Chúng không có tính đặc hiệu với KN nhưng đóng vai trò quan trọng trong viêm cấp.

21.5.2.1. BC trung tính (neutrophil)

Gọi là BC trung tính là vì trong tế bào chất chứa nhiều bọng (hạt) nhỏ không bắt màu thuốc nhuộm kiềm hay axit, nhân tế bào có cấu tạo nhiều thùy

• Có khả năng thực bào mạnh

• Trên bề mặt có chứa các thụ thể dành cho lectin, Fc, C3b của bổ thể C3

• Trong bọng chứa các enzym myeloperoxitaz, Lyzozym, hydrolaz axit (ví dụ β-glucuronidaz, photphataz), peptit dạng cation (defensin).

• Có các bọng nhỏ chứa lactoferrin, lyzozym, histaminaz.

• BC trung tính cũng tiết ra các sản phẩm khác: như cytokin [IL-1, -6, -8, TNF-α, yếu tố kích thích quần lạc-(CSF), IFN-α], leukotrien [LTC4, LTD4, LTE4 (SRS)], prostaglandin (PGE2), yếu tố hoạt hóa tiểu cầu (PAF).

Khả năng giết của thực bào

ĐTB và BC trung tính đều có khả năng tiết ra các chất diệt khuẩn theo hai cơ chế: phụ thuộc oxy và không phụ thuộc oxy.

Cơ chế phụ thuộc oxy bao gồm:

(1) $O_2 \xrightarrow{\text{oxitaz màng}} 2O_2^-$ (superoxit)

(2) $2O_2^- + 2H^+ \xrightarrow{\text{superoxitaz, dismutaz}} H_2O_2 + {}^1O_2$ (singlet oxy)

(3) $H_2O_2 + O_2^- \longrightarrow OH + OH^- + {}^1O_2$ (oxy đơn gốc hydroxyl)

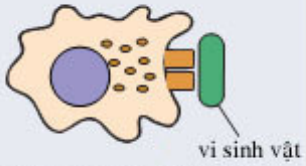
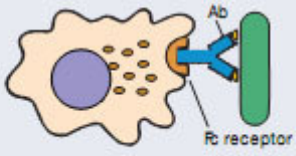
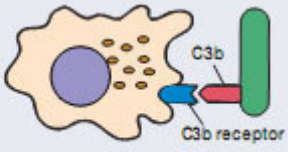
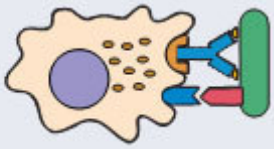
(4) $H_2O_2 + Cl^-$ (hoặc I^-) $\xrightarrow{\text{myeloperoxitaz}} OCl^-$ (hoặc OI^-) + H_2O (OCl^- = hapohalite)

(5) $OCl^- + H_2O_2 \longrightarrow {}^1O_2 + Cl^- + H_2O$

Oxit nitơ là hợp chất gây độc tế bào khác được tạo thành từ cơ chất là L-acginin và O_2 với sự xúc tác bởi syntetaz của oxit nitơ.

$$2\text{ acginin} + 2O_2 + 3NADPH + 3H^+ \longrightarrow 2\text{citrulin} + 2NO + 2HCl + 3NADP^-$$

Cơ chế không phụ thuộc oxy bao gồm

Cơ chế	Mức độ gắn	opsonin
 (a) gắn vào thụ thể không đặc hiệu	±	-
 (b)	+	Kháng thể
 (c)	+ +	Bổ thể C3b
 (d)	+ + + +	Kháng thể và bổ thể C3b

Hình 21.15: Cơ chế opsonin hóa của ĐTB với các chất opsonin là: a) thụ thể không đặc hiệu, b) là KT, c) C3b, d) phối hợp cả KT và C3b (Theo L.M.Prescott, J.P.Harley, D.A.Klein, 2005)

• Lyzozym

• Các sản phẩm của lyzoxom (protein dạng cation như defensin, serprocidin), hydrolaz

• Lactoferrin

• Proteaz trung tính

Vai trò của ĐTB và BC trung tính có thể tóm tắt như sau:

(1)Có khả năng thực bào

(2)Tiết ra các chất hóa học trung gian để diệt khuẩn và gây viêm

(3)Các tế bào này khi nhận được tín hiệu hóa học (các chất hóa ứng động) sẽ tập trung ở ổ nhiễm để gây viêm.

(4)Nhận diện tế bào đích nhờ các thụ thể bề mặt dành cho Fc của KT, lectin và C3b.

(5)Tiêu diệt vi khuẩn nhờ tạo thành phagolyzoxom hoạt hóa cơ chế diệt phụ thuộc và không phụ thuộc oxy

21.5.2.2. Bạch cầu ưa kiềm (basophil leukocyte)

Tế bào có tỷ lệ thấp (0-2%) trong máu. Trong sinh chất chứa các hạt khác nhau về kích thước bắt màu thuốc nhuộm kiềm (xanh metylen). Các hạt này chứa các amin hoạt mạnh. Các chất này được giải phóng ra ổ viêm và vị trí xảy ra quá mẫn. Trên bề mặt tế bào kiềm có các thụ thể dành cho Fc của IgE. Về mặt miễn dịch học tế bào kiềm giống như tế bào mast.

21.5.2.3. Bạch cầu ưa axit (eosinophil leukocyte)

Có trong máu ngoại vi chiếm 1-5% tổng số bạch cầu (ở người Việt là 6-10%). Trong tế bào chất chứa các hạt bắt màu thuốc nhuộm axit (eosin). Khi bị nhiễm ký sinh (giun, sán) hoặc khi bị dị ứng thì số lượng BC axit tăng lên.

BC ưa axit được hấp dẫn bởi các chất hóa ứng động [C5a, ECF (eosinophil chemotactic factor do tế bào mast tiết ra] đi đến nơi có KN. Trên bề mặt BC axit có các thụ thể dành cho Fc của IgE hoặc IgG và C3b. Các KT và C3b lại gắn với KN trên bề mặt ký sinh (giun, sán). BC axit được hoạt hóa, tiết các chất hóa học trung gian để tiêu diệt vật ký sinh

Các sản phẩm của BC ưa axit

- Có nhiều hạt đặc hiệu chứa protein chính, protein dạng cation, neurotoxin, peroxitaz.
- Các hạt nhỏ chứa các enzym aryl sulphataz, photphataz.
- Các chất hóa học trung gian gồm: H_2O_2, superoxit, leukotrien (LTB_4, LTC_4), prostaglandin (PGE2), yếu tố hoạt hó tiểu cầu; các cytokin (ví dụ IL-1α, -3, -5, -6, -8), yếu tố kích thích quần lạc của tế bào hạt và ĐTB (GM-CSF-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), yếu tố hoại tử ung thư α (TNF-α); các enzym histaminaz, photpholipaz và β-glucuronidaz.

21.5.3. Tế bào mast (dưỡng bào)

Tế bào mast (dưỡng bào) có mặt trong các mô, trong tế bào chất có các hạt ưa kiềm, nhưng nhỏ hơn các hạt trong BC kiềm. Cũng như BC kiềm, tế bào mast được hoạt hóa khi trên bề mặt các thụ thể gắn với Fc của IgE còn phần Fab gắn chéo với KN, hoặc khi có các chất gây phản vệ C3a, C5a gắn vào thụ thể bề mặt. Trong cả hai trường hợp xẩy ra nhiều sự kiện: enzym màng hoạt hóa ion Ca^{++} xâm nhập vào tế bào, các hạt (bọng) và các chất trung gian có sẵn tiết ra ngoài. Các chất hóa học trung gian mới được tạo thành từ axit arachidonic.

Đầu tiên là hoạt hóa esteaz serin tiếp theo là hoạt hóa metyl transferaz một mặt tác động lên photpholipit màng tế bào, một mặt tác động lên adenyl cyclaz, chất này làm tăng Adenosin monophotphat vòng (cAMP) và hoạt tính protein kinaz. Sự gắn metyl vào photpholipit và sự hoạt hóa photpholipaz cũng dẫn đến sự hoạt hóa protein kinaz (thông quá sự tạo thành diacylglyxerol) và liên quan đến 3 sự kiện:

- Mở kênh Canxi ở màng sinh chất, làm thoát Ca^{++} nội bào.
- Sự tạo thành fusagenic lipit làm tăng sự dung hợp giữa màng sinh chất và màng hạt.
- Sự tạo thành axit arachidonic để từ đó tổng hợp nên các chất hóa học trung gian.
- Sự hoạt hóa adenyl cyclaz, rất quan trọng với các việc thoát các chất hóa học trung gian, cho dù nếu ngăn cản sự hoạt hóa, cũng không ngăn cản sự metyl hóa photpholipit
- Khi Ca^{++} vào tế bào sẽ gắn với calmodulin nên làm tăng hoạt tính của nhiều loại enzym (trong đó có protein kinaz) và thúc đẩy quá trình, theo đó các protein khung tế bào làm co các vi sợi dần làm thoát hạt và các nội chất từ hạt. Thuốc chống dị ứng natri cromoglycat ngăn cản sự phá hạt của tế bào mast và ngăn cản sự thấm ion Canxi qua màng.

Các sản phẩm của tế bào mast

Giai đoạn nghỉ

Các chất hóa học trung gian có sẵn:

• Histamin

• Heparin proteoglycan

• Yếu tố hóa ứng động (ECF - eosinophil chemotactic factor và NCF – neutrophil chemotactic factor)

• Hydrolaz axit (ví dụ glucuronidaz, photphataz)

• Proteaz trung tính (ví dụ tryptaz, chymaz)

Giai đoạn hoạt hóa

Các chất tiết khác:

• Leukotrien: ví dụ LTB_4, LTC_4, LTD_4, LTE_4 (SRS)

• Prostaglandin: ví dụ PGD_1

• Chất hoạt hóa tiểu cầu: PAF – platelet activating factor

• Cytokin: IL1, -3, -4, -6, -8, yếu tố kích thích quần lạc của các tế bào hạt và ĐTB (GM-CSF), yếu tố hoại tử ung thư-α (TNF-α)

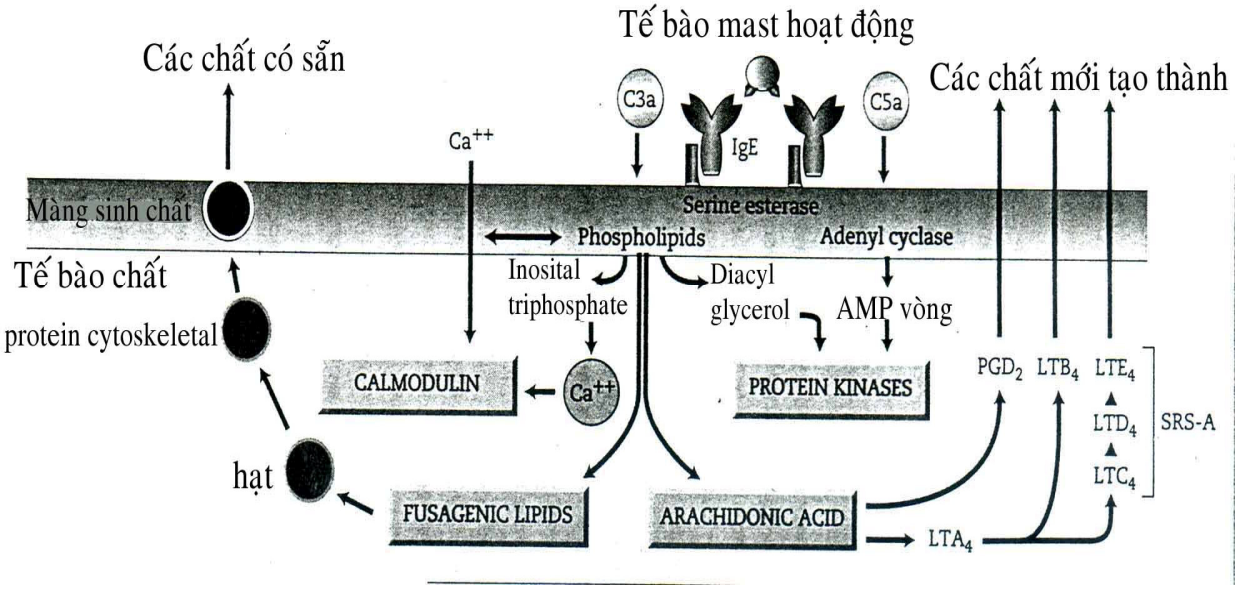
Tóm lại:

(1)Tế bào mast và BC kiềm khi trên bề mặt gắn với IgE hoặc các độc tố gây phản vệ C3a và C5a sẽ được hoạt hóa làm thoát bọng (hạt) và tiết các chất trung gian gây viêm.

(2)Một số chất trung gian của tế bào mast được hình thành từ trước và tích lũy trong hạt (ví dụ histamin). Khi tế bào được hoạt hóa chúng sẽ được giải phóng ngay. Một số chất trung gian mới được hình thành (ví dụ leukotrien, prostaglandin). Tế bào mast cũng tiết ra cytokin.

(3)BC axit có các hạt chứa các chất trung gian gây dung giải (protein kiềm) chúng được tiết ra khi có các IgE, IgG gắn trên bề mặt, ví dụ giun ký sinh.

(4)BC trung tính cũng tiết ra một số chất trung gian gây viêm (ví dụ các trao đổi axit arachidonic và cytokin) ngược lại một số chất lại có hiệu quả kháng viêm đối với các chất trung gian của tế bào mast.



Hình 21.16: Sự hoạt động và tiết chất trung gian của tế bào mast
(Theo R.Gordon, T.Ian,2000)

21.5.4. Tiểu cầu

Tiểu cầu là loại tế bào có nhân, kích thước nhỏ (3µm) được biệt hóa từ tế bào nhân khổng lồ (megakaryocyte) ở tủy xương. Khi tiếp xúc với bề mặt lạ sẽ tiết ra tromboplastin, là một loại enzym (trombokinaz) gây đông máu ngoài ra cũng sản xuất các amin hoạt mạch (histamin) khi bị kích thích bởi các yếu tố hoạt hóa tiểu cầu (PAF – platelet activating factor) tham gia vào quá trình viêm. Trên bề mặt tiểu cầu cũng có MHC-I và các thụ thể dành cho IgE.

21.5.5. Các tế bào lympho

Các tế bào gốc từ tủy xương phát triển thành 2 quần thể tế bào lympho chính. Nếu biệt hóa trong tuyến ức thì được tế bào T còn trong túi Fabricius (hoặc tủy xương của động vật có vú) thì được tế bào B. Đây là cơ quan tiếp tục sản sinh và hoàn thiện tế bào lympho trong suốt đời sống cá thể.

21.5.5.1. Sự phát triển của tế bào B

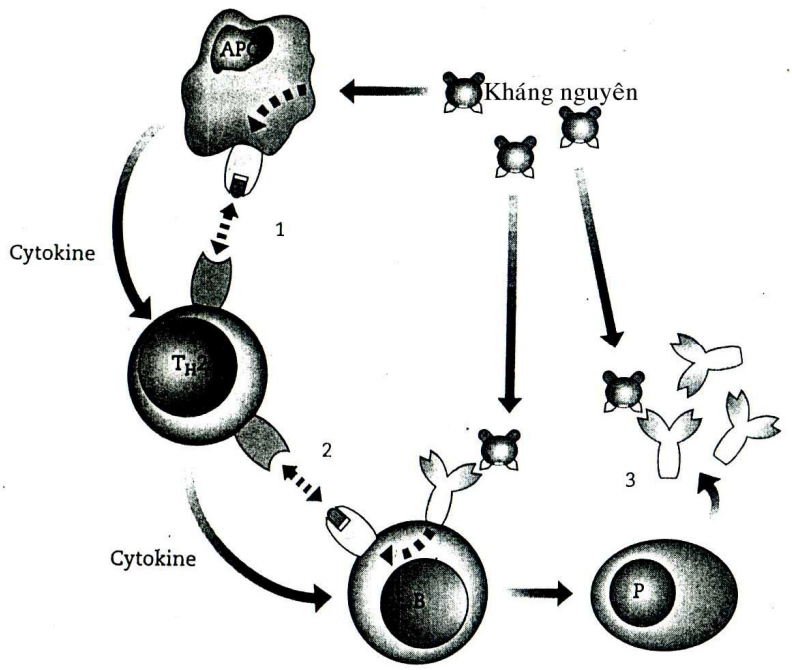
Trước hết tiền tế bào B (pre.B) được gắn với chuỗi muy của IgM, sau đó chuỗi muy lại gắn ngẫu nhiên với chuỗi nhẹ để tạo IgM nằm trên bề mặt tế bào chưa chín, với chức năng thụ thể tế bào B (BCR), có thể liên kết được với KN. Thụ thể tế bào B rất đa dạng. Sở dĩ như vậy vì có sự sắp xếp lại gen

dòng phôi. Chúng có khả năng chọn lựa một cách ngẫu nhiên các gen vùng biến đổi mã cho vị trí kết hợp với KN. Sự tái sắp xếp các gen này tạo ra trong cơ thể một lượng khổng lồ, có thể lên tới 10^8, các dòng tế bào B chuyên biệt có các BCR khác nhau và vì thế mà hệ thống miễn dịch có khả năng nhận ra nhiều loại KN khác nhau. Tuy nhiên mỗi tế bào B chỉ có một loại thụ thể giống nhau dành cho một loại KN xác định. Một số tế bào B không được trưởng thành theo cách này. Chúng không tái sắp xếp lại các gen vùng biến đổi để mã hóa cho chức năng nhận biết KN lạ, mà lại nhận biết KN bản thân, do đó chúng phải bị tự chết theo lập trình (apoptosis), theo đó ADN của chúng sẽ bị tự phân giải.

21.5.5.2. Quá trình hoạt hóa và thành thục tế bào B

Phần lớn tế bào B chín được gắn đầu tiên là IgM, sau đó là IgD trên bề mặt, sẽ rời khỏi tủy xương tới cơ quan lympho ngoại vi. Tại đây chúng sẽ được hoạt hóa bởi KN và bởi interleukin do tế bào T cung cấp, nhờ đó thúc đẩy sự biểu hiện của phân tử MHC-II (HLA-II) trên tế bào B. Kiểu đáp ứng này gọi là phụ thuộc tuyến ức, vì nó cần sự hỗ trợ của tế bào T do tuyến ức sinh ra. Ngược lại, một số KN (ví dụ cacbohydrat, glycolipit, một số protein trùng hợp) có thể kích thích hoạt hóa tế bào B một cách trực tiếp mà không cần có sự tham gia của tế bào T. Kiểu đáp ứng này gọi là độc lập với tuyến ức (TI-thymus independent). Có hai dạng: TI-1 là các mitogen – là các KN kích thích trực tiếp tế bào B tăng sinh (ví dụ lipopolysaccharit của vi khuẩn). Loại khác là KN TI-2, chúng có các epitop lặp lại, có khả năng liên kết chéo với các thụ thể của tế bào B (ví dụ lông roi vi khuẩn).

Sau khi được hoạt hóa bởi KN, tế bào B trở thành nguyên bào lympho (lymphoblast), một số chuyển thành tế bào plasma (tương bào) để sản xuất KT. Trên bề mặt tế bào plasma không có KT. Một số tế bào B khác chuyển sang trạng thái nghỉ, tạo thành một quần thể tế bào B nhớ đặc hiệu; một khi KN cũ tái xuất hiện chúng sẽ tạo ĐƯ MĐ thứ cấp nhanh và mạnh mẽ hơn.



Hình 21.17: Sự hóa hóa tế bào B nhớ
(Theo R.Gordon, T.Ian ,2000)

(1) Chế biến và trình diện KN nhờ MHC-II được tế bào T_H2 nhận diện.

(2) Tế bào B đặc hiệu KN có MHC-II sẽ gắn và chế biến KN rồi tương tác với tế bào T_H2.

(3) Hoạt hóa tế bào B tạo tế bào plasma sản xuất KT đặc hiệu với KN

Cytokine tham gia vào quá trình hoạt hóa, APC – antigen presenting cell: tế bào trình diện kháng nguyên, P: tế bào plasma sản xuất kháng thể

Tóm tắt

Tế bào B

Khi tế bào B biệt hóa trong tủy xương, chúng trở thành các tế bào có thẩm quyền miễn dịch, có khả năng tạo KT, là thụ thể cho một KN duy nhất. Sẽ có một tế bào B tạo ra một loại KT ứng với một loại KN mà ta sẽ gặp trong đời sống.

Nhận diện KN

1- Sự đa dạng của tế bào B là do tái tổ hợp di truyền. Khi xẩy ra biệt hóa, các lympho bào không biệt hóa sẽ lắp ráp ngẫu nhiên các đoạn ADN để

tạo ra hàng triệu tế bào B có ADN khác về mặt di truyền với các ADN nguyên thủy.

2- KT trên bề mặt tế bào B nhận diện KN trên bề mặt của các tác nhân gây bệnh hoặc của tế bào nhiễm.

3- Khi KT gắn với KN sẽ tạo ra phức hợp KN-KT, chúng có thể gắn khít hoặc không khít. Nếu không khít thì gọi là ái lực thấp sẽ dẫn tới ĐƯMD yếu.

Hoạt hóa tế bào B

1- Chỉ các tế bào B có thụ thể (là KT) gắn được với KN lạ mới được hoạt hóa. Các tế bào được lựa chọn này sẽ phân chia tạo ra một dòng (chọn lọc dòng). Một số tiếp tục biệt hóa tạo tế bào plasma sản xuất KT, số khác trở thành tế bào nhớ tồn tại lâu dài, để chống lại KN trong tương lai.

2- Các tế bào B có thể được hoạt hóa trực tiếp bởi KN không phụ thuộc tuyến ức. Các KN lớn với nhiều epitop giống nhau sẽ kích thích một ĐƯMD tương đối yếu.

3- Hầu hết KN phụ thuộc tuyến ức đòi hỏi phải có tế bào T_H. Tế bào T_H hoạt hóa tế bào B để nhận diện KN cùng loại.

4- ĐTB và các tế bào trình diện KN khác (APC) tiết ra cytokin gọi là interleukin-1 (IL-1) để hoạt hóa tế bào B và tế bào T_H.

5- Tế bào T_H đã hoạt hóa tiết ra IL-2 để hoạt hóa tế bào T và B, IL-4, IL-10 để kích thích tế bào B tạo dòng và biệt hóa thành tế bào plasma, sán xuất KT. IL-5, IL-6 và IFN-γ cùng kích thích tế bào B biệt hóa thành tế bào plasma.

6- Khi hết KN, quá trình sản xuất KT cũng tắt, chỉ còn lại tế bào B nhớ. Nếu gặp lại KN đó lần sau, tế bào B nhớ sẽ tạo ra ĐƯMD nhanh và mạnh hơn mà không cần phải kích thích tế bào B nguyên thủy để nhận diện KN từ đầu.

Đáp ứng tế bào B

1- KT có thể chống KN trực tiếp hoặc gián tiếp. Một số KT gọi là kháng độc tố (antitoxin) gắn trực tiếp vào epitop độc tố của vi khuẩn để làm bất hoạt. Số khác có thể gắn trực tiếp vào KN bề mặt virut.

2- KT có thể tác động gián tiếp trong phản ứng opsonin, ADCC hoặc hoạt hóa bổ thể.

3- KT là globulin được tạo thành để chống lại KN kích thích sinh ra nó. KT có cấu tạo gồm 4 chuỗi polypeptit: 2 chuỗi dài (H) và 2 chuỗi ngắn (L) gắn với nhau bằng dây nối sulfua hydro. Ở 2 đầu (phía NH_2) của 2 chuỗi tạo vị trí kết hợp KN (paratop).

4- KT có 5 lớp: IgG, IgA, IgM, IgD và IgE.

5- Cơ thể có khả năng tạo nhiều loại KT để đáp ứng với bất kỳ KN là do chúng sắp xếp lại gen ADN dòng phôi của tế bào B.

21.5.5.3. Sự phát triển và huấn luyện tế bào T

Tế bào gốc rời tủy xương theo dòng máu vào tuyến ức, trước hết là vào mép ngoài phần vỏ, từ đây được gọi là tế bào tuyến ức hay thymo bào (thymocyte). Phần vỏ gồm tế bào tuyến ức chưa thành thục, đang biệt hóa và tăng sinh, còn phần tủy chứa các tế bào đã thành thục và các tế bào biểu mô.

Ngay sau khi xâm nhập vào tuyến ức, mỗi thymo bào bắt đầu biểu hiện chuỗi β của thụ thể tế bào T (TCR), sau đó gắn thêm chuỗi α. Cũng giống như thụ thể tế bào B đã mô tả ở trên, thụ thể tế bào T cũng phải trải qua quá trình tái sắp xếp để có hai chuỗi α và β đặc hiệu cho từng KN đã gắn với MHC. Các gen vùng biến đổi của các chuỗi α và β được lựa chọn một cách ngẫu nhiên từ một lượng rất lớn sẵn có giống như với trường hợp của tế bào B trong sản xuất KT bề mặt. Do vậy số lượng tế bào T có các TCR ứng với các KN khác nhau là rất lớn.

Tế bào T được phân chia ra hai quần thể dựa vào glycoprotein bề mặt, đó là CD_4^+ và CD_8^+. Các tế bào T CD_4^+ luôn nhận diện KN liên kết với phân tử MHC-II, trong khi tế bào T CD_8^+ lại nhận diện KN liên kết với MHC-I. Sở dĩ như vậy vì phân tử CD_4 tương tác với vùng β_2 của MHC-II, còn CD_8 lại tương tác với vùng α_3 của MHC-I.

Các tế bào T là trung tâm của việc hoạt hóa và điều hòa miễn dịch. Vì vậy điều vô cùng quan trọng là chúng chỉ tương tác có hiệu quả với KN lạ do

MHC trình diện mà không tương tác với KN của bản thân cơ thể. Có được giới hạn này là do sự lựa chọn ngay từ trong tuyến ức. Dòng tế bào T nào tương tác với KN của bản thân sẽ bị loại bỏ. Quá trình này gọi là huấn luyện tế bào T. 95% tế bào T trong tuyến ức bị thanh lọc và loại bỏ nhờ apoptosis.

Các tế bào T phân lớp

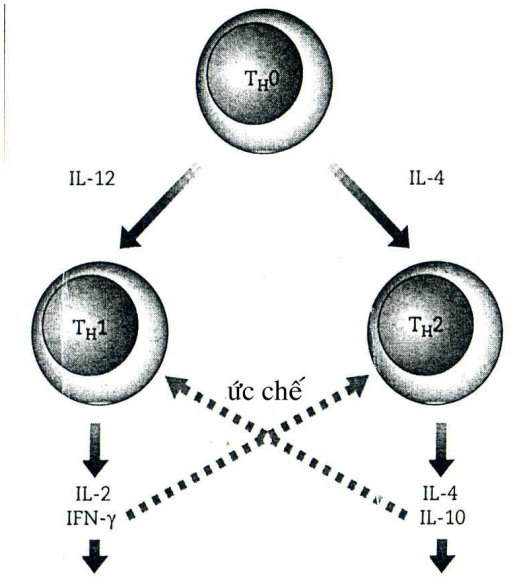
- Quần thể tế bào T CD_8^+ gọi tắt là T_8 bao gồm các tế bào T gây độc tế bào (cytotoxic T cell) gọi tắt là Tc có chức năng tấn công tiêu diệt các tế bào có KN lạ (tế bào nhiễm virut và tế bào ung thư) và tế bào T ức chế (Suppressor T cell) nên viết tắt là Ts tham gia điều hòa miễn dịch.

- Quần thể tế bào T CD_4^+, gọi tắt là T_4 , còn gọi là T hỗ trợ, viết tắt là T_H (T-helper), bao gồm T_{H1} và $T_{H2.}$ Cả hai đều có nguồn gốc chung là tế bào T_{HO}.

• T_{H1} tiết ra interleukin-2 (IL-2) để kích tế bào Tc và interferon-γ (IFN-γ) để kích thích ĐTB, dẫn đến miễn dịch qua trung gian tế bào.

• T_{H2} tiết ra IL-4 và IL-10 kích tế bào B biệt hóa, tăng sinh, tạo thành tế bào plasma để sản xuất KT, có nghĩa là tham gia vào ĐƯMĐ thể dịch.

• Hai quần thể này cũng ức chế lẫn nhau thông qua sản phẩm cytokin của chúng : IFN-γ ức chế sự tăng sinh của T_{H2}, trong khi IL-10 (một số trường hợp là IL-4) lại ức chế sự phát triển và hoạt hóa của T_{H1} (*hình 21.18*).



Miễn dịch qua trung gian tế bào Miễn dịch thể dịch

Hình 21.18: Vai trò khác nhau của tế bào T_H1 và T_H2

(Theo R.Gordon, T.Ian, 2000)

Tóm tắt

Tế bào T

1- Có hai loại tế bào T chính là T $CD8^+$ (Tc hay T độc) và T $CD4^+$ (T_H hay T hỗ trợ)

2- Tế bào Tc có thể giết các tế bào nhiễm virut và các tế bào ung thư.

Nhận diện KN của tế bào T

1- Các tế bào T nhận diện KN đã được các tế bào APC chế biến.

2- Các tế bào APC (ĐTB, tế bào B) tiêu hóa protein KN tạo ra các peptit, gắn với MHC-II tạo phức hợp KN-MHC-II đưa ra bề mặt để trình cho tế bào T_H.

3- Tế bào APC (là tế bào nhiễm virut) tiêu hóa protein KN, tạo peptit, gắn với MHC-I tạo phức hợp KN-MHC-I đưa ra bề mặt trình cho tế bào Tc.

Hoạt hóa tế bào T

1- Sau khi TCR gắn với phức hợp MHC-KN, tế bào T sẽ được hoạt hóa.

2- Các tế bào đầu tiên được hoạt hóa trong bất kỳ ĐƯMĐ nào là tế bào T_H. T_H được kích thích bởi IL-1 do ĐTB tiết ra. Khi được kích thích, T_H tiết ra IL-2 để tự kích thích mình. IL-4 cũng giúp hoạt hóa T_H.

3- IL-2 cũng hoạt hóa tiền Tc để trở thành Tc chín phân chia giống như chọn lọc dòng ở tế bào B.

Đáp ứng tế bào T

1- Các tế bào nhiễm virut phân giải protein virut tạo peptit KN. KN gắn với MHC-I tạo phức đưa ra bề mặt trình cho tế bào Tc. Tế bào Tc sau khi nhận diện KN (thông qua MHC-I) sẽ được hoạt hóa, tiết protein độc (perforin) để làm tan tế bào nhiễm.

2- T_{H1} kích thích tạo ĐƯMD tế bào. T_{H2} kích thích tạo ĐƯMD thể dịch.

21.5.6. Các tế bào giết (Killer Cells)

Nhiều loại tế bào của hệ miễn dịch có khả năng phá hủy các tế bào sống khác như vi khuẩn, protozoa, các tế bào mô ghép và thậm chí trong một số trường hợp nhất định là tế bào của bản thân cơ thể. Ví dụ ĐTB, BC trung tính, BC axit có khả năng tiết ra các gốc oxy, các enzym dung giải, các protein kiềm độc như đã nêu ở phần trên. Các tế bào khác trình bày ở đây là các tế bào giết, chúng có khả năng tiêu diệt các tế bào đích. Các tế bào lympho giết có thể chia ra làm 2 loại: Tế bào T độc (Tc = cytotoxic T cell) và lympho bào lớn có hạt (LGL – large granular lymphocyte). Chúng khác nhau ở cơ chế nhận diện nhưng giống nhau ở cơ chế gây tan bào.

21.5.6.1. Tế bào T độc (Tc)

Tế bào Tc CD_8 có thụ thể đặc hiệu liên kết với MHC-I trên bề mặt tế bào đích. Một số tế bào T CD_4 cũng có thể là tế bào gây độc tế bào nhưng chúng liên kết với phân tử MHC-II.

Sự biệt hóa tiền tế bào Tc thành tế bào Tc hoạt tính cần có sự tác động của IL-2 do tế bào T hỗ trợ (T_{H1}) tiết ra. Sự biệt hóa cũng có thể được thực hiện do tương tác với tế bào trình diện KN (APC – antigen presenting cell), nếu có đủ lượng phân tử kết dính để thúc đẩy phân tử tiền Tc tự sinh ra IL-2 của chính mình. Các tế bào tua xòe ngón (interdigitating dendritic cell) có khả năng truyền KN ngoại lai theo con đường chế biến MHC-II trong endoxom vào cytosol (tương bào), ở đó nhờ MHC-I chúng được trình cho tiền tế bào T CD_8.

Tế bào Tc đóng vai trò quan trọng trong việc làm tan tế bào nhiễm.

Tế bào Tc tiêu diệt tế bào đích theo 3 bước :

(1) – Kết dính và nhận diện

Tế bào Tc gắn vào tế bào đích nhờ phân tử dính, ví dụ CD2 và LFA-1 (KN-1 liên quan đến chức năng lympho bào lymphocyte-function associated antigen-1). Nếu tế bào đích biểu hiện phức hợp KN-MHC-I thì nó sẽ tương tác với TCR của tế bào Tc.

(2) – Gây chết

Tế bào Tc có các bọng chứa các chất trung gian gây độc tế bào. Khi TCR Gắn vào phức hợp KN-MHC-1 sẽ làm cho các hạt hướng về vị trí gắn với tế bào đích và thoát các chất trung gian vào tế bào đích. Mặc dù các chất độc này không mang tính đặc hiệu KN, nhưng chúng diệt tế bào đích mang KN đặc hiệu (ví dụ tế bào nhiễm virut), nên các tế bào ở xa không bị phá hủy. Các phân tử do tế bào Tc tiết ra sẽ tác động lên bề mặt tế bào đích để giết chúng.

(3) Sự chết của tế bào đích

Có hai cơ chế giết tế bào đích cùng tồn tại và bổ sung cho nhau, đó là dung giải nhờ áp suất thẩm thấu và gây chết theo lập trình (apoptosis).

Sau khi đánh đòn gây chết, tế bào Tc rời khỏi tế bào đích để lặp lại chu trình diệt tế bào đích khác.

21.5.7. Các tế bào lympho lớn có hạt (LGL)

Các tế bào LGL bao gồm các tế bào giết tự nhiên NK (natural killer) và các tế bào giết K (Killer cell). Chúng chứa nhiều tế bào chất hơn các tế bào T và B ở dạng nghỉ. Bên trong chứa một số hạt bắt màu xanh da trời. Chúng có mặt trong máu ngoại vi ở mức thấp (4-10% tổng tế bào lympho trong máu).

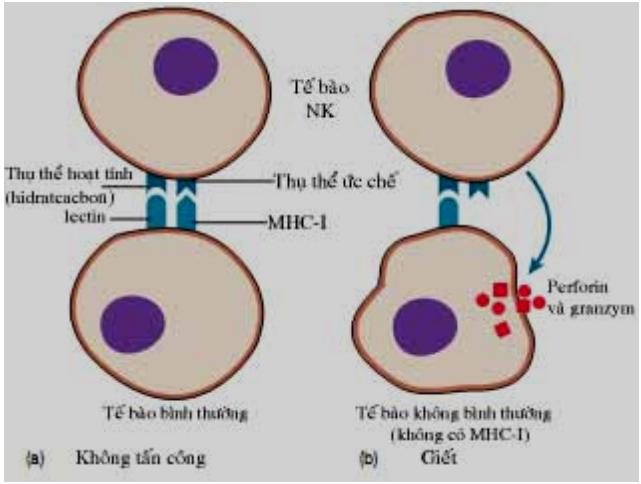
Tế bào NK được gọi là tế bào giết tự nhiên vì có thể giết nhiều loại tế bào đích mà không cần hoạt hóa KN như là tế bào T. Tuy nhiên hoạt tính sẽ được tăng lên nhiều khi tiếp xúc với một số cytokin như IFN-α và IFN-β do tế bào nhiễm virut sản ra hoặc IL-12 do ĐTB sản ra.

• Trên bề mặt LGL không có thụ thể đặc hiệu KN, nên không có sự sắp xếp lại gen để hình thành phân tử bề mặt như là TCR ở tế bào T và KT bề mặt của tế bào B.

• Trên bề mặt có phân tử lectin – là protein gắn được với hydratcacbon (thụ thể hoạt tính) trên màng tế bào đích. Nếu chỉ có sự tương tác giữa lectin và hydratcacbon thì LGL sẽ tiết protein độc giết tế bào đích. Đồng thời trên

bề mặt LGL có protein KIR – tức thụ thể ức chế tế bào giết (Killer cell inhibitor receptor) gắn với MHC-I của tế bào bình thường. Sự tương tác này ức chế tín hiệu hoạt hóa chương trình dung giải tế bào.

• Trên bề mặt các tế bào bị nhiễm virut hoặc các tế bào ung thư không có hoặc có rất ít MHC-I hay MHC-I đã bị biến đổi, nên không tương tác được với thụ thể KIR, do vậy không ức chế được tín hiệu hoạt hóa tế bào LGL tiết chất độc giết tế bào đích.



Hình 21.19: Cơ chế nhận diện tế bào đích

a) Thụ thể hoạt tính nhận diện phân tử lectin trên bề mặt tế bào bình thường. Vì thụ thể ức chế (KIR) nhận diện và tương tác với MHC-I nên phát tín hiệu ức chế LGL : không tấn công.

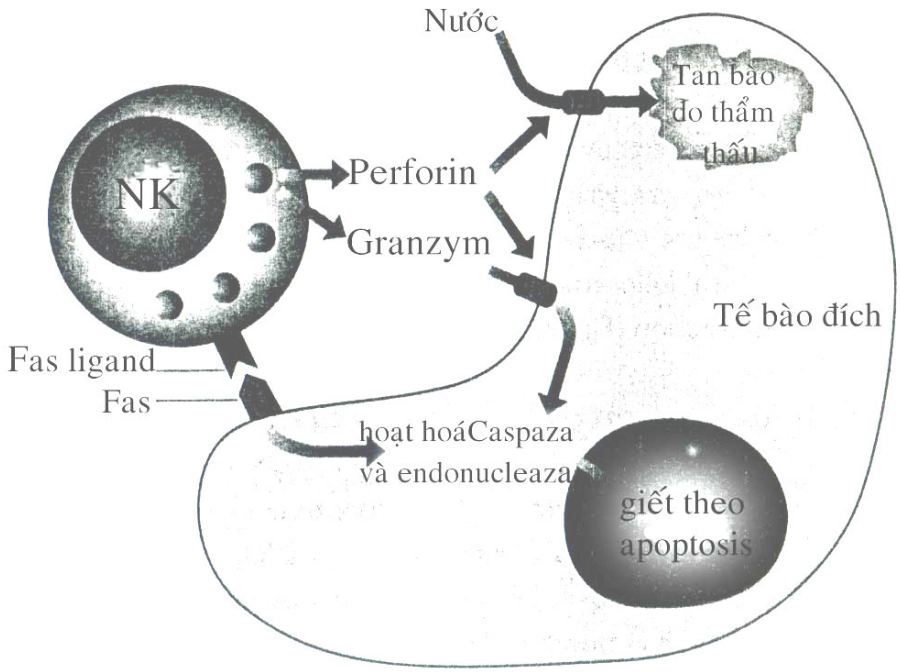
b) Ở tế bào không bình thường (nhiễm virut *hoặc ung thư) không có MHC-I, nên thụ thể ức chế không hoạt động nên không phát tín hiệu ức chế : Tế bào đích bị giết. Tế bào NK có các hạt chứa perforin và granzym. Nếu không có tín hiệu ức chế, các tế bào này sẽ làm thoát chất độc để giết. (Theo L.M.Prescott, J.P.Harley, D.A.Klein,2005)*

Gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể

Viết tắt là ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity). Đây là phản ứng giết tế bào đích của tế bào LGL (cụ thể là tế bào K) với sự tham gia của KT. LGL có thụ thể bề mặt dành cho phần Fc của IgG1 và IgG3. KT lại có phần Fab gắn với KN trên tế bào đích. LGL được hoạt hóa, tiết chất độc giết tế bào đích.

Cơ chế giết của các tế bào giết

Các tế bào giết gồm tế bào Tc và LGL (K và NK) tuy có cơ chế nhận diện tế bào đích khác nhau nhưng cơ chế giết lại giống nhau. Cả tế bào Tc và LGL đều tiết ra 2 loại chất độc là perforin và granzym.



Hình 21.20: Cơ chế giết tế bào đích của tế bào Tc và LGL
(Theo R. Gordon, T.Ian, 2000)

Về cấu trúc và chức năng thì perforin giống với bổ thể C9 tham gia vào phức hợp tấn công màng (MAC). Khi có ion Ca^{++}, phân tử perforin polyme hóa tạo cấu trúc dạng ống, đâm xuyên vào lớp lipit kép của màng tế bào đích, làm thủng màng. Một mặt làm thoát nội chất ra khỏi tế bào dẫn đến gây chết tế bào. Một mặt gây rối loạn gradien ion bình thường hoặc làm cho nước vào tế bào qua lỗ thủng do perforin tạo ra, dẫn đến tan bào do áp suất thẩm thấu.

Granzym là proteaz serin cùng thấm vào tế bào qua lỗ thủng. Khi ở bên trong tế bào, granzym hoạt hóa enzym caspaz đang ở dạng bất hoạt. Khi được hoạt hóa enzym này sẽ hoạt hóa endonucleaz để phân giải ADN, dẫn đến apoptosis (*hình 21.20*).

Protein kết nối màng

Ngoài hoạt động của các chất có trong hạt, tế bào giết còn có thể gây chết tế bào đích thông qua sự tương tác của protein kết nối trên bề mặt gọi là

ligand (phối tử). Nhiều tế bào biểu hiện protein thụ thể trên bề mặt gọi là fas. Các tế bào giết có protein gắn fas. Hai loại protein này có cấu trúc gần với thụ thể dành cho yếu tố hoại tử ung thư (TNF) và cytokin TNF một cách tương ứng. Khi các tế bào giết gắn vào tế bào đích, sự tương tác giữa protein gắn fas với fas sẽ gây apoptosis cho tế bào đích. Một số tế bào T CD_4^+ và tất cả các tế bào T CD_8^+ biểu hiện fas và có thể giết theo cách này. Như vậy, các tế bào giết có nhiều vũ khí trong ''kho quân dụng'' để giết tế bào đích. Chúng có thể ''hành quyết'' tế bào đích nhờ perforin phá hủy màng tế bào hoặc ''bức tử'' thông qua granzym hoặc sự gắn vào fas.

Tóm tắt :

Các cơ quan và tế bào của hệ miễn dịch:

1- Hệ miễn dịch là một mạng lưới bao gồm các tế bào và các cơ quan nằm khắp cơ thể.

2- Các tế bào chủ yếu là lympho bào. Có hai loại lympho bào chính là tế bào B và tế bào T.

3- Tế bào B tham gia ĐƯMD thể dịch bằng cách tạo ra kháng thể. Tế bào T tham gia ĐƯMD tế bào bằng cách tiết protein độc giết trực tiếp các tế bào có KN lạ hoặc gián tiếp bằng cách điều hòa chức năng năng hệ miễn dịch.

4- ĐTB và BC trung tính được gọi là thực bào do có khả năng bắt giữ và tiêu diệt vi sinh vật.

5 - ĐTB và BC trung tính sinh ra một loạt các chất trung gian gây độc và gây viêm.

6- Thực bào di chuyển đến vị trí nhiễm trùng hoặc viêm để đáp ứng tiến hiệu hóa hướng động và tiêu diệt vi sinh vật thông qua opsonin hóa; đồng thời tiết ra các chất độc theo cơ chế phụ thuộc và không phụ thuộc vào oxy.

7- Tế bào mast và BC kiềm được hoạt hóa nhờ KN gắn chéo với IgE trên bề mặt hoặc nhờ các độc tố phản vệ (C4a, C5a), tiết ra các chất trung gian gây viêm. Một số chất có sẵn trong hạt (histamin), một số được tạo mới khi được hoạt hóa (leukotrien, prostaglandin).

8- BC axit tiết các chất trung gian gây viêm (các chất trao đổi của axit arachidonic, cytokin), ngược lại một số chất lại có tác dụng kháng viêm do tế bào mast tiết ra.

9- Có hai loại tế bào giết : Tế bào Tc và LGL diệt tế bào nhiễm virut và ung thư.

10- Đa số tế bào Tc biểu hiện phân tử CD_8^+ tương tác với phức hợp MHC-I-KN trên bề mặt tế bào đích.

11- LGL (tế bào NK) không có thụ thể như TCR nhưng có lectin bề mặt tương tác với hydratcacbon. Tế bào không bị giết nếu tương tác được với MHC-I.

12- GL (tế bào K) có thụ thể dành cho Fc của Ig, thực hiện phản ứng ADCC.

13- Cả Tc, K, NK đều có cơ chế diệt giống nhau nhờ perforin và granzym.

14- T_H có hai loại là T_{H1} và T_{H2}. T_{H1} tiết IL-2, IFM γ…kích thích biệt hóa tiền Tc thành Tc chín và tham gia vào phản ứng viêm (quá mẫn muộn) tức là tham gia vào ĐƯMĐ tế bào. T_{H2} sản IL-4, IL-10…kích tế bào B biệt hóa thành tế bào plasma tạo KT, tức là tham gia vào ĐƯMĐ thể dịch.

15- Tế bào T_H biểu hiện phân tử CD_4^+, tương tác với phức hệ MHC-II-KN.

Phản ứng miễn dịch

1- Sự nhận diện miễn dịch đòi hỏi phải có sự tiếp xúc trực tiếp giữa KN và lympho bào. Lympho bào có phân tử nhận diện KN gọi là thụ thể KN. Ở tế bào B thụ thể KN là KT bề mặt, còn ở tế bào T thụ thể KN là TCR.

2- Thụ thể KN gắn vào một vùng nhỏ của KN gọi là epitop (gọi là quyết định KN) chúng khớp với nhau như khóa – chìa.

3- Hầu hết các phân tử nhỏ không có khả năng gây đáp ứng miễn dịch. Đó là hapten. Khi gắn với một protein mang lớn hơn sẽ tạo KN trong đó hapten là epitop.

4- Khi hệ thống miễn dịch không phải đang chống nhiễm trùng thì chỉ có vài lympho bào tạo ra mỗi loại thụ thể KN là tồn tại

5- Khi hoạt hóa, lympho bào nhân lên nhanh chóng để tạo dủ lượng tế bào để đấu tranh chống nhiễm trùng.

6- Một số tế bào B sau khi hoạt hóa sẽ biệt hóa thành tế bào plasma, được ví là xí nghiệp sản xuất KT. Tế bào plasma có thời gian sống ngắn nhưng sản xuất một lượng KT lớn. Các tế bào T hoạt hóa giết các tế bào nhiễm hoặc điều hòa ĐƯMD.

21.6. KHÁNG NGUYÊN PHÙ HỢP MÔ (MHC)

Thụ thể tế bào T chỉ có thể nhận diện được KN quen, đó là các KN "của mình" hoặc cùng loại với mình, gọi là KN hay phức hợp phù hợp mô chính, viết tắt là MHC (major histocompatibility complex). KN này nằm trên bề mặt tế bào bình thường và được mã hóa bởi vùng gen riêng, vùng gen MHC. MHC hoạt động như là phân tử trình diện KN vì nó tương tác đặc hiệu với cả KN lạ lẫn TCR và đóng vai trò quan trọng trong toàn bộ ĐƯMĐ.

Có hai loại MHC: MHC-I và MHC-II. MHC-I có trên bề mặt tất cả các tế bào có nhân ở động vật có xương sống, còn MHC-II chỉ có mặt trên tế bào lympho B và đại thực bào. Ở người KN phù hợp mô là hệ thống KN bạch cầu gọi là HLA (human leucocyte antigen). Có nhiều gen mã cho MHC-I, song chỉ có các gen phụ mã cho MHC-II.

Protein MHC-I có cấu tạo gồm hai chuỗi polypeptit. Một chuỗi được mã hóa bởi gen nằm trong vùng gen MHC gọi là chuỗi α và được cắm sâu vào màng chất sinh, còn chuỗi kia nhỏ hơn, được mã bởi gen nằm ngoài vùng gen MHC, gọi là chuỗi microglobulin β-2 (viết tắt là β_2m).

Protein MHC-II cũng có cấu tạo từ hai chuỗi polypeptit α và β, cả hai đều cắm sâu vào màng sinh chất và nhô ra ngoài mặt tế bào.

Cấu trúc MHC ở các cá thể khác nhau trong cùng loài cũng khác nhau, do vậy khi ghép cơ quan giữa hai cá thể có MHC không tương đồng sẽ dễ bị thải loại.

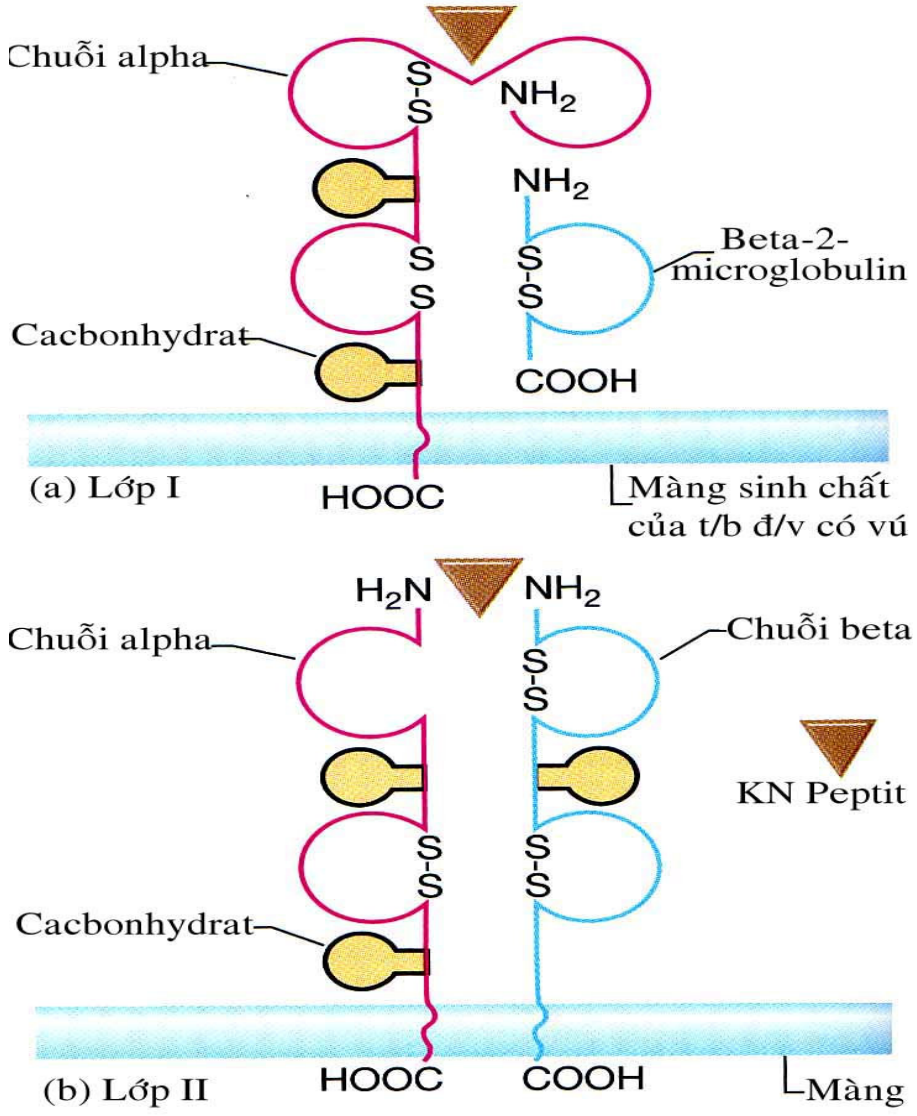
Chức năng của MHC

MHC làm nhiệm vụ trình diện KN hay nói đúng hơn là nơi trung chuyển KN cho tế bào T. Với mỗi loại MHC có một cơ chế trình diện riêng.

- *Với MHC-I*: KN sau khi được tế bào ký chủ chế biến nhờ enzym tiêu hóa, sẽ được gắn với MHC-I trong lưới nội chất. Ví dụ tế bào nhiễm virut phân giải protein virut thành các peptit rồi gắn với MHC-I. Phức hệ MHC-I-KN sẽ xuyên qua màng sinh chất và nằm trên mặt tế bào. Ở đây tế bào Tc thông qua TCR đặc hiệu KN sẽ liên kết với phức hệ trên. Đồng thời thụ thể CD_8 trên mặt tế bào Tc cũng gắn với MHC-I làm cho phức hệ mạnh hơn. Sau khi được KN kích thích, tế bào T tăng sinh và sản ra lymphokin để làm tan tế bào nhiễm. Rõ ràng tế bào T phải rà soát để nhận diện KN phù hợp với TCR của mình và TCR ấy phải tương tác được cả với epitop của KN lẫn MHC.

-*Với MHC-II*: được hình thành trong lưới nội chất cùng với các protein khác. Một chuỗi protein không đổi gọi là chuỗi I gắn trước với MHC-II để ngăn cản không cho MHC-II gắn với các peptit khác. MHC-II cùng chuỗi I được chuyển vào endoxom.

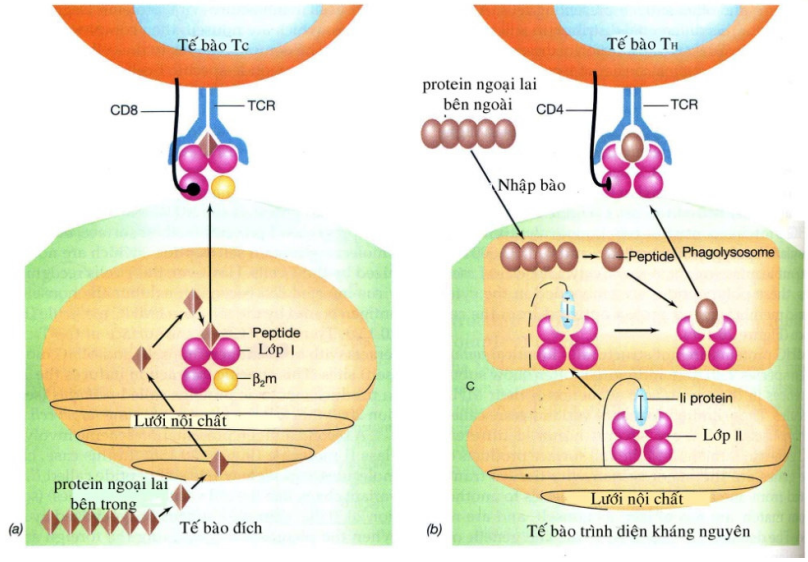
KN lạ bị tế bào APC (đại thực bào, tế bào B) thâu tóm rồi chuyển vào endoxom. Ở đây, nhờ proteinaz, chúng được phân giải cùng với protein I. Các peptit lạ KN được giải phóng ra sẽ thế chỗ cho protein I để gắn vào MHC-II tạo phức hệ chui qua màng sinh chất, trình diện tế bào T_{H2} thông qua TCR. Thụ thể CD_4 trên mặt tế bào T_{H2} cũng gắn vào MHC-II. Khi được KN lạ kích thích, tế bào T_{H2} hoạt hóa và tiết interleukin để biệt hóa tế bào B thành tế bào plasma sản xuất KT (*hình 21.20*).



Hình 21.21: Cấu trúc của MHC

(a) Lớp I: MHC-I có trên bề mặt của tất cả các tế bào có nhân

(b) Lớp II: MHC-II chỉ có mặt trên một số loại tế bào trình diện kháng nguyên như ĐTB hoặc tế bào lympho B (*Theo Brock Biology of Microorganism, Prentice Hall 9th edition*)



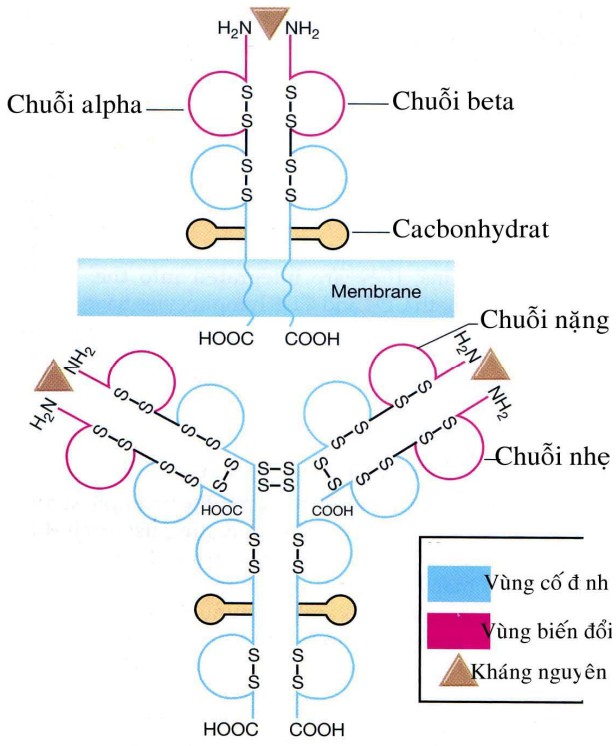
Hình 21.22: Nhận diện kháng nguyên nhờ protein MHC
(Theo Brock Biology of Microorganism, Prentice Hall 9th edition)

21.7. THỤ THỂ TẾ BÀO T

Tế bào T có khả năng nhận diện KN thông qua thụ thể bề mặt, viết tắt là TCR (T-cell receptor). Sự nhận diện này mang tính đặc hiệu cao. Chẳng hạn tế bào Tc có thể phân biệt được mỗi loại virut khi chúng xâm nhập vào cơ thể.

TCR có cấu tạo gần giống KT, gồm hai chuỗi peptit: α và β, gắn với nhau bởi cầu nối disulfua. TCR cũng có hai vùng: vùng biến đổi nằm ở phía đầu amin của mỗi chuỗi tạo nên vị trí kết hợp KN. Vùng cố định nằm phía đầu cacboxyl và cắm sâu vào màng sinh chất của tế bào T.

Các gen của thụ thể tế bào T: Các gen mã hóa cho các chuỗi α và β của TCR rất giống với các gen mã hóa KT. Vùng biến đổi của TCR được mã hóa bởi các gen V và MHC-I đối với chuỗi α và các gen V, D, MHC-I đối với chuỗi β. Hầu hết khả năng biến đổi được tập trung tại các điển nối giữa V-J và V-D-J, tạo thành những vùng chứa vị trí liên kết với KN lúc KN này đang nằm trên rãnh của MHC. Do vậy sự đa dạng của TCR cũng được thực hiện theo cùng một cơ chế như cơ chế tạo ra sự đa dạng của thụ thể tế bào B và KT. Tuy nhiên có một số điểm khác là vùng cố định của TCR không có các biến dị idiotyp, không tồn tại ở dạng tiết và không có vùng xuyên màng.



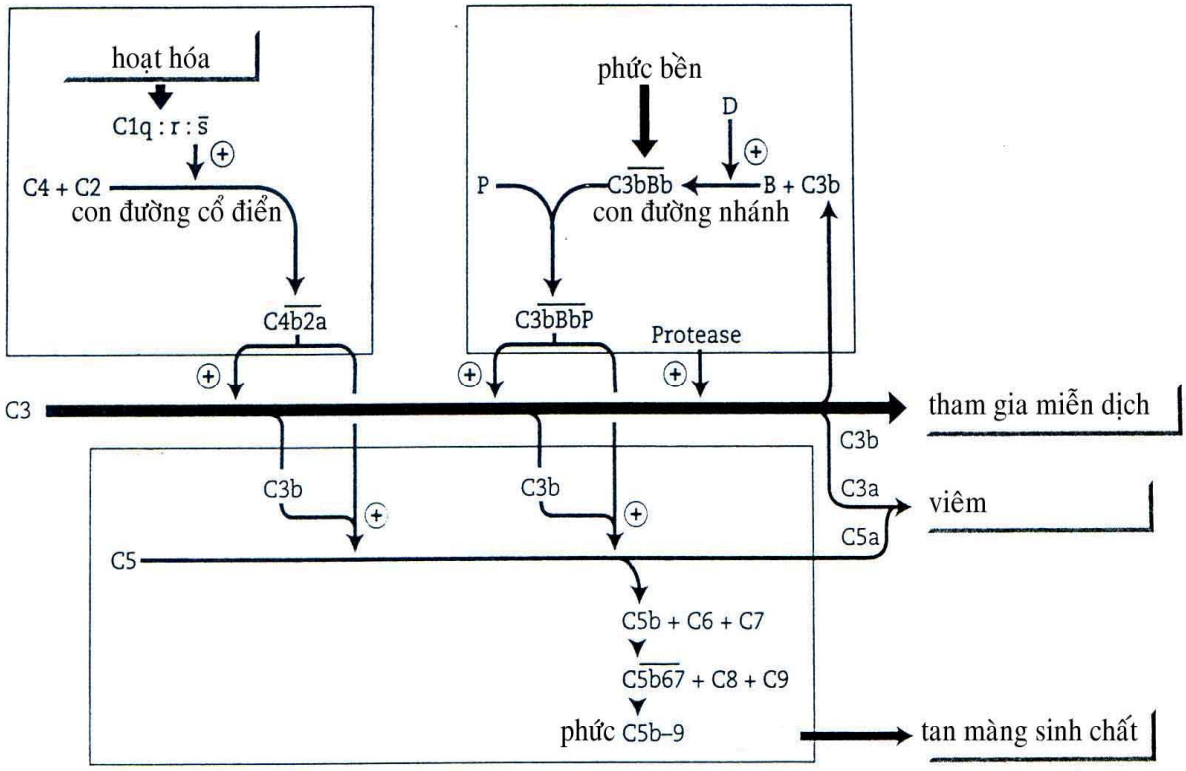
Hình 21.23: So sánh cấu trúc của TCR với KT

(Theo Brock Biology of Microorganism, Prentice Hall 9th edition)

21.8. BỔ THỂ

Bổ thể (complement) là một nhóm protein huyết thanh có đặc điểm hóa học và MD học khác nhau, có khả năng phản ứng với nhau, với KT và với màng sinh chất của tế bào. Hệ thống bổ thể bao gồm 9 protein được ký hiệu từ C1 đến C9, các yếu tố B, D và propecdin. Các bổ thể muốn hoạt dộng phải được hoạt hóa. Sự hoạt động này theo kiểu phản ứng đôminô. Một bổ thể sau khi được hoạt hóa sẽ kích thích để hoạt hóa bổ thể tiếp theo.

Có hai cách hoạt hóa bổ thể. Cách thứ nhất phát hiện sớm hơn gọi là hoạt hóa theo con đường cổ điển. Cách thứ hai phát hiện sau gọi là hoạt hóa theo con đường nhánh hay con đường propecdin. Hai con đường này chỉ khác nhau giai đoạn đầu, ở phần chót lại giống nhau, ngoài ra gần đây còn phát hiện thêm một con đường nữa gọi là con đường lectin mà về cơ bản cũng giống con đường cổ điển.



Hình 21.24: Tổng quan về các con đường hoạt hóa bổ thể
(Theo R.Gordon, T.Ian. 2000)

21.8.1. Hoạt hóa theo con đường cổ điển

Cần có sự tham gia của các bổ thể C1, C4, C2 và KT. Có thể chia ra làm 6 bước:

(1) – Tạo phức hợp KN-KT để hoạt hóa C1. C1 (esteaz) cấu tạo gồm 3 protein hợp thành: C1q, C1r và C1s. C1q gồm 3 tiểu đơn vị hợp thành. Mỗi tiểu đơn vị có hình chữ Y, đầu hình cầu. Ba tiểu đơn vị gắn với nhau như 6 bông hoa tulip. Khi C1 gắn vào phần Fc của 2 IgG (thuộc loại IgG1, IgG2, IgG3 hoặc IgM) nằm kề nhau, thì C1q được hoạt hóa. Tiểu phần này kích thích hoạt hóa C1r, rồi C1r đã hoạt hóa lại kích thích C1s. C1s đã hoạt hóa sẽ tham gia hoạt hóa C4 và C2.

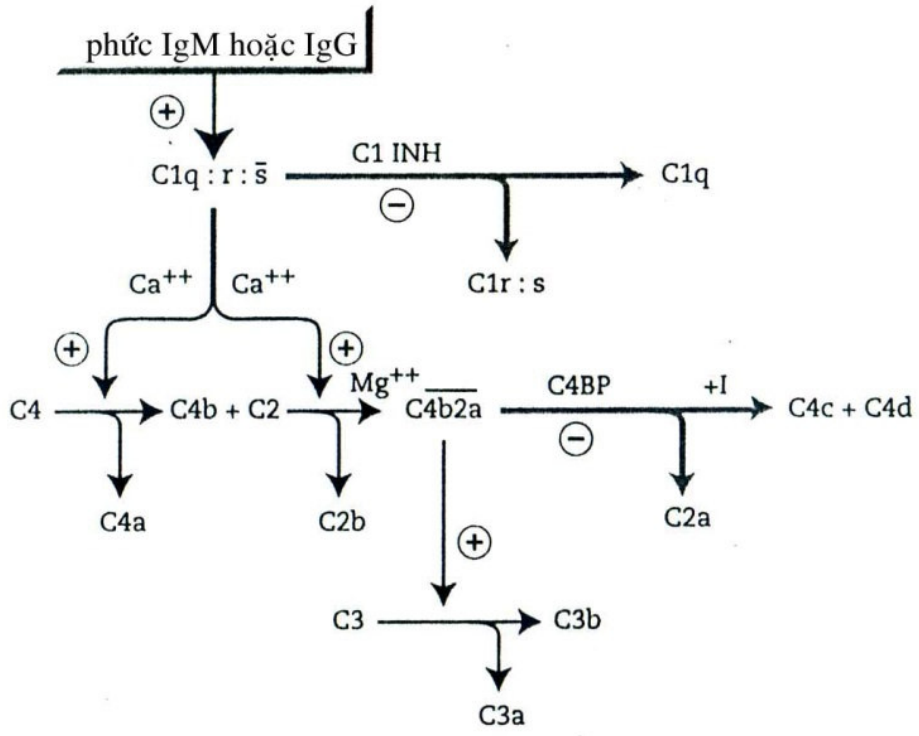
(2) – C1s đã hoạt hóa sẽ xúc tác để tách đôi C4 thành C4a (mảnh nhỏ) và C4b (mảnh lớn). C4b sẽ gắn vào màng sinh chất của tế bào và vào C2 tạo thành C4bC2. C1s đã hoạt hóa tiếp tục tách đôi C2 thành C2a (mảnh nhỏ) và C2b (mảnh lớn). C4b kết hợp với C2a thành C4b2a, đó chính là convertaz C3 (enzym bổ thể C3).

(3) – Dưới tác dụng của C4b2a, C3 bị tách đôi thành C3a (mảnh nhỏ) và C3b (mảnh lớn). C3b gắn với C4b2a thành C4b2a3b, đó chính là convertaz C5 (enzym bổ thể C5).

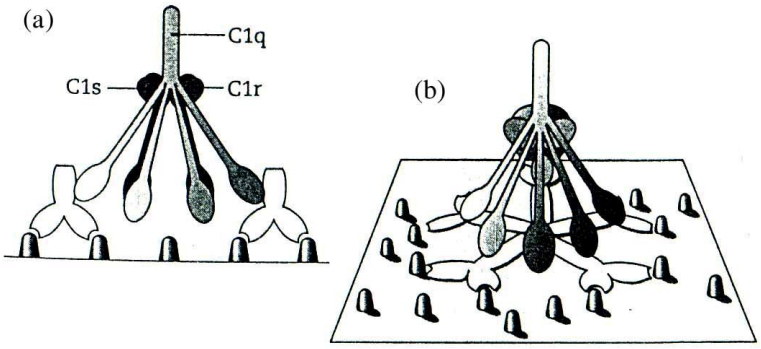
(4) – Dưới tác dụng của C4b2a3b, C5 bị tách thành 2 mảnh là C5a và C5b.

(5) – C5b gắn vào tế bào đích và vào C6 để tạo phức hợp C5b6, sau đó gắn với C7 để tạo thành C5b67. Phức hợp này bám vào lớp lipit kép của màng sinh chất.

(6) – C5b67 bám vào C8 sau đó bám tiếp vào C9. C9 trùng hợp với nhau tạo thành phức hợp tấn công màng C5b6789 khoan lỗ thủng, đâm thoát nội chất và giết chết tế bào.



Hình 21.25: Chi tiết hoạt hóa bổ thể theo con đường cổ điển
(Theo R.Gordon, T.Ian, 2000)

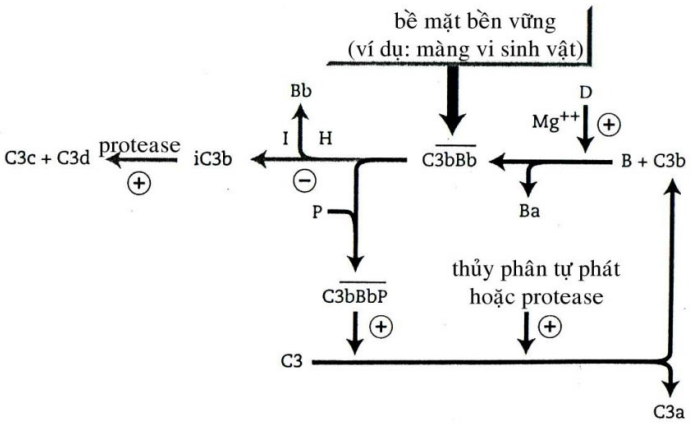


Hình 21.26: Tương tác giữa C1 và phức hợp KN-KT
(Theo R.Gordon, T.Ian, 2000)

21.8.2. Hoạt hóa theo con đường nhánh

Không cần có sự tham gia của KT, nhưng cần đến yếu tố B, D và màng tế bào vi khuẩn thay cho các bổ thể C1, C2, C4 để dẫn đến tạo thành enzym hoạt hóa C3.

C3b gắn vào màng vi khuẩn, yếu tố B gắn với C3b tạo phức hợp C3bB. Khi gắn với C3b, yếu tố B để lộ vị trí gắn chịu sự tác động của yếu tố D và bị tách ra thành Ba (mảnh nhỏ) và Bb (mảnh lớn). Mảnh Bb được giữ lại tạo thành phức hợp C3bBb (tương đương C4b2a). Đó chính là convertaz C3, dùng để bổ C3. C3bBb gắn thêm C3b tạo thành C3bBb3b (tương đương C4b2a3b). Đó chính là convertaz C5. Từ đây sự hoạt hóa bổ thể sẽ diễn ra giống như phần cuối của con đường cổ điển.



Hình 21.27: Chi tiết hoạt hóa bổ thể theo con đường nhánh (Theo R.Gordon, T,Ian,2000)

21.8.4. Hoạt hóa theo con đường lectin

Con đường cổ điển có thể được hoạt hóa bởi nhân tố khác chứ không phải bằng kháng thể. ĐTB bắt giữ và tiêu hóa vi khuẩn, virut…tiết ra cytokin kích thích tế bào gan tiết ra lectin. Lectin có khả năng gắn với đường mannoza trên mặt tế bào vi khuẩn nên có tên gọi là protein gắn mannoza (MBP = mannoz binding protein). Lectin (MBP) có cấu trúc không gian ba chiều gần giống như C1q. Hai phân tử MASP-1 và 2 phân tử MASP-2 (MBP-associated serin protein, một loại loteraz) lần lượt giống với C1r và C1s. Quá trình hoạt hóa gồm:

(1) – Lectin gắn vào các gốc đường mannoza trên bề mặt vi khuẩn.

(2) – Lectin được hoạt hóa sẽ hoạt hóa 2 phân tử MASP-1

(3) – Đến lượt mình, MASP-1 được hoạt hóa sẽ hoạt hóa 2 phân tử MASPP-2

(4) – MASP-2 được hoạt hóa sẽ hoạt hóa C2 và C4

(5) – Từ đây sự hoạt hóa bổ thể giống như con đường cổ điển.

Sự hoạt hóa bổ thể được điều hòa bởi các chất ức chế. Chất bất hoạt C1 là C1INH còn chất bất hoạt C3b là yếu tố I, yếu tố H cạnh tranh với yếu tố B để gắn với C3b, ngăn cản sự tạo thành C3bB.

- Sự hoạt hóa bổ thể dẫn đến nhiều hậu quả sinh học, trước hết là làm tan tế bào nhờ phức hệ tấn công màng (C5b6789). C3b vừa gắn với thụ thể của vi khuẩn, virut vừa gắn với đại thực bào do đó làm tăng khả năng thực bào.
- C3b bao phủ quanh tế bào đích sẽ làm tăng khả năng tiêu diệt tế bào đích của tế bào K trong hiệu ứng ADCC (gây độc tế bào phụ thuộc KT). Phần Fab của KT đặc hiệu bám vào tế bào đích, còn phần Fc bám vào tế bào K, giúp cho tế bào K diệt tế bào đích.
- C3a và C5a là độc tố gây phản vệ, chúng tham gia vào sự giải phóng histamin khỏi tế bào mast.

21.9. MIỄN DỊCH BỆNH LÝ

21.9.1. Qúa mẫn

Là những tổn thương bệnh lý xảy ra do một ĐƯMĐ quá mức và không hợp lý, gây hủy hoại mô. Quá mẫn không biểu hiện ngay sau khi tiếp xúc với KN lần đầu mà chỉ ở những lần tiếp xúc sau. Gell và Combs đã chia quá mẫn ra làm 4 loại sau:

21.9.1.1. Quá mẫn tip I hay quá mẫn tức thì

Được đặc trưng bởi các phản ứng dị ứng, xảy ra nhanh (<30 phút), ngay sau khi tiếp xúc với KN vào lần hai. Nguyên do là IgE được hình thành gắn vào thụ thể Fc của tế bào mast, phần Fab của hai IgE nằm kề nhau gắn chéo với KN, dẫn đến làm thay đổi cấu trúc không gian của thụ thể, gây biến đổi tại chỗ màng, làm thoát các bọng rồi từ bọng giải phóng các chất trung gian hoạt mạch như histamin (gây co thắt cơ trơn), serotonin (tăng tính thấm thành mạch), heparin (kìm hãm động mạch), ECF-A (yếu tố hóa hướng động bạch cầu trung tính). Sự hoạt hóa tế bào mast dẫn đến việc tổng hợp các chất mới như chất phản ứng chậm SRS-A (làm tăng tính thấm thành mạch) và yếu tố hoạt hóa tiểu cầu (PAF – gây ngưng kết tiểu cầu và giải phóng histamin)

Quá mẫn tip I có thể biểu hiện toàn thân như sốc phản vệ, sốc do dị ứng với thuốc, sốc do dùng huyết thanh điều trị hoặc bệnh chết trong nôi (KT chống protein có trong sữa bò). Quá mẫn loại này cũng có thể biểu hiện cục bộ như hen phế quản và viêm mũi dị ứng.

21.9.1.2. Quá mẫn tip II hay quá mẫn gây độc tế bào

Xảy ra khi KT gắn trực tiếp với KN trên bề mặt tế bào, cùng với sự tham gia của bổ thể và các tế bào hiệu ứng (tế bào K, tiểu cầu, bạch cầu trung tính, bạch cầu đơn nhân hay đại thực bào) dẫn tới làm tan tế bào đích. Chẳng hạn tế bào đích gắn với KT đặc hiệu, hoạt hóa bổ thể tạo phức hợp C5b-9 tấn công màng tế bào đích. Đồng thời, mảnh C3b có thể bám quanh tế bào đích và bám vào đại thực bào thực hiện oposonin hóa, giúp đại thực bào diệt tế bào đích.

Quá mẫn tip II thể hiện rất rõ trong các trường hợp sau:

- Khi truyền máu không phù hợp, chẳng hạn truyền máu nhóm A cho người có máu nhóm B, thì kháng nguyên trên mặt hồng cầu B sẽ

phản ứng với KT (IgM) kháng B có sẵn trong huyết thanh người cho. Phản ứng KN-KT sẽ hoạt hóa bổ thể gây hiệu ứng tan hồng cầu của người nhận, gây tổn thương thận do tắc nghẽn bởi một lượng lớn màng hồng cầu và gây độc do giải phóng phức hợp hem ($C_{34}H_{23}O_4N_4Fe$).

- Nhóm máu Rh: Khi bố mang máu Rh^+ và mẹ mang máu Rh^- thì 50% đứa trẻ chào đời mang Rh^+. Nếu thai nhi mang Rh^+ thì hồng cầu có thể truyền sang mẹ, kích thích tạo kháng thể kháng Rh. Kháng thể này có thể truyền cho con qua nhau thai gây tan hồng cầu của thai nhi. Để tránh tai họa cho lần có thai sau, người ta phải tiêm cho mẹ KT kháng Rh (RhoGAM) để loại bỏ KN Rh ở cơ thể mẹ.
- Bệnh ban xuất huyết: xẩy ra khi phân tử thuốc (hapten) gắn xung quanh tiểu cầu, lúc đó chúng trở thành KN mạnh. KT chống phức hợp này gây hủy tiểu cầu khi có mặt bổ thể. Vì tiểu cầu cần cho sự đông máu nên nếu thiếu sẽ gây xuất huyết trên da.

21.9.1.3. Qúa mẫn tip III

Phức hợp miễn dịch khác với quá mẫn tip II ở chỗ KT chỉ chống lại KN hòa tan phân bố rộng rãi trong máu.

Khi tiêm KN vào cơ thể sẽ kết hợp với KT kết tủa có sẵn tạo thành phức hợp KN-KT rồi lắng đọng vào giữa các tế bào nội mô và màng đáy mao mạch. Sự hoạt hóa dòng bổ thể tạo C3a và C5a (các chất gây phản vệ), làm tăng tính thấm thành mạch (gây phù nề). Các thành phần khác là các chất hóa ứng động, thu hút bạch cầu trung tính. Cùng với tiểu cầu, các tế bào này tập trung gây nghẽn mao mạch. Bạch cầu trung tính hoạt hóa sẽ tiết enzym proteaz, colagenaz và các chất hoạt mạch gây viêm loét. Kết quả là mao mạch đứt, xuất huyết dẫn đến hoại tử cục bộ. Hiện tương này gọi là phản ứng Arthus.

Bệnh viêm cầu thận là một ví dụ của quá mẫn tip III. Phức hợp KN-KT đọng lại trong gian bào nội mô và màng đáy vách mao mạch gây viêm. Kháng nguyên có thể là vi khuẩn (sau nhiễm liên cầu), ký sinh (viêm thận sau sốt rét ác tính) protein lạ (viêm thận trong bệnh huyết thanh).

21.9.1.4. Quá mẫn tip IV hay quá mẫn muộn

Là tổn thương do sự tương tác giữa KN với các tế bào T_{H1} đã mẫn cảm với các KN đó gây ra. Phản ứng xảy ra muộn, sau 24 h hoặc hơn. Các thương tổn có thể do tế bào Tc phá hủy các tế bào đích đã có các KN đặc hiệu bám trên bề mặt hoặc do tác động của lymphokin, do lympho T tiết ra có tác dụng làm cho đại thực bào tập hợp quá nhiều, nhập lại thành tế bào khổng lồ (u hạt).

Quá mẫn do tiếp xúc là một ví dụ. Một số chất như niken, cromat, các hóa chất trong cao su, đồ hóa mỹ phẩm…có trọng lượng phân tử thấp (<1kDa) nếu là hapten khi thấm qua biểu bì, gặp protein sẽ trở thành chất cộng hợp hấp thụ protein tải (KN) kích thích lympho T, đặc biệt là Tc. Mối tương tác giữa lympho T này với hapten bám trên da đã gây phản ứng viêm da.

21.9.2. Bệnh tự miễn

Bình thường cơ thể không sinh ra ĐƯMĐ chống lại KN bản thân. Khi tính tự dung nạp bị mất và cơ thể không còn khả năng phân biệt KN bản thân với KN lạ thì sẽ gây ĐƯMĐ chống lại KN bản thân và dẫn đến bệnh tự miễn. Bệnh tự miễn có thể thuộc quá mẫn tip II, III hoặc IV. Sau đây là một số ví dụ:

- Bệnh Grave (tăng năng tuyến giáp) (Tip II): là do KT gắn vào thụ thể của tế bào tuyến giáp dành cho hormon kích thích tuyến giáp. Hormon này do tuyến yên sinh ra. Kết quả là tuyến giáp bị kích thích sản một lượng ngày càng lớn hormon tuyến giáp dẫn đến biếu cổ do tuyến giáp phình to.
- Bệnh nhược cơ (Tip II) làm cho cơ suy yếu. Ấy là do KT gắn vào thụ thể dành cho axetylcolin tại điểm nối xung thần kinh cơ. Do không tiếp nhận xung thần kinh do phân tử axetylcolin, cơ sẽ bị yếu, hô hấp dừng dẫn đến tử vong.
- Luput ban đỏ hệ thống (Systemic lupus erythematosus) (tip III) là bệnh tự miễn hệ thống bao gồm các phản ứng của phức hợp miễn dịch tạo trên mặt vùng ban đỏ hình bướm hay mặt chó sói. Nguyên

nhân gây bệnh còn chưa rõ hoàn toàn, nhưng ở đây cơ thể đã tạo kháng thể chống kháng nguyên bản thân, như ADN thoát ra trong quá trình phân hủy bình thường của các mô, đặc biệt là da. Tác hại nhất của bệnh là khi phức hợp miễn dịch tích tụ trong cầu thận.

- Bệnh viêm cầu thận do nhiễm trùng dai dẳng chẳng hạn như *Streptococcus pyogens* (viêm họng), virut viêm gan B, các loại *Plasmodium* gây sốt rét, *Schistoxoma* spp. (sán lá) đã cung cấp liên tục kháng nguyên. Kháng thể được tạo thành kết hợp với kháng nguyên, tạo phức hợp lắng đọng trong màng cơ bản của mao mạch ở cầu thận gây viêm thận.
- Bệnh tiểu đường phụ thuộc insulin (Tip IV) do KT đặc hiệu tiêu diệt tế bào tuyến tụy sản sinh insulin. Việc thiếu insulin làm cho lượng đường trong máu tăng dần đến mù lòa và hoại thư...

Suy giảm miễn dịch

Suy giảm miễn dịch là sự ĐƯMĐ không đầy đủ. Nguyên nhân có thể do sự khiếm khuyết hệ thống miễn dịch mang tính bẩm sinh do sai sót hoặc thiếu các gen của hệ thống miễn dịch nhận từ cha mẹ hoặc có thể do mắc phải sau khi dùng thuốc, bị ung thư hoặc sau khi nhiễm trùng. Ví dụ bệnh Hodgkin (ung thư) làm giảm ĐƯMĐ qua trung gian tế bào hoặc nhiều loại virut giết các tế bào của hệ thống miễn dịch (HIV).

Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải(AIDS)

Virut HIV là Retrovirut mang genome ARN một sợi và enzym phiên mã ngược. Bao bọc capxit là vỏ ngoài lipoprotein. Trên mặt vỏ ngoài chứa các gai glycoprotein với trọng lượng phân tử 120kDa nên gọi tắt là gp120. Các gai này gắn vào thụ thể CD_4 nằm trên mặt tế bào T CD_4 và đại thực bào là tế bào đích chính của HIV.

Sau khi xâm nhập vào tế bào, virut cởi bỏ vỏ ngoài nhờ enzym tiêu hóa của tế bào, sau đó sợi ARN virut được sao thành ADN đơn nhờ enzym phiên mã ngược. Sợi ADN mới tổng hợp được dùng làm khuôn để tổng hợp sợi ADN mới theo cơ chế bổ sung. Hai sợi xoắn vào nhau tạo sợi ADN xoắn kép rồi vào nhân (khi tế bào phân chia) vào tích hợp vào nhiễm sắc thể chủ nhờ enzym intergraz. Ở trạng thái này người ta gọi là provirut. Provirut có thể

nằm im trong tế bào vài tháng đến vài năm. Gen HIV được biểu hiện khi có sự kích thích của yếu tố phiên mã của tế bào chủ gắn vào đầu lặp lại dài của provirut. Sự kích thích này dẫn đến phiên mã tạo ARN khác nhau nhờ ARN-polymeaz của tế bào, một số là ARN genome của virut, một số là ARN thông tin dùng để tổng hợp protein capxit. Vỏ capxit kết hợp với ARN genome tạo thành hạt virut (virion) chui ra ngoài để lặp lại vòng đời mới ở tế bào CD_4 khác. Chỉ một thời gian ngắn sau khi nhiễm đã có 1-100 tế bào chứa HIV. Lúc đầu cơ chế bảo vệ của cơ thể làm giảm tốc độ nhân lên của virut nhưng sau chúng vượt qua và nhiễm ngày càng nhiều vào các tế bào T. Dựa vào số lượng tế bào T trong máu để xác định mức độ nhiễm. Nếu lượng tế bào T trong máu xuống dưới 600/µl, bệnh nhân bắt đầu mất ĐƯMĐ qua trung gian tế bào và dẫn đến nhiễm bệnh cơ hội. Khi mới bắt đầu nhiễm nhiều dòng tế bào B được hình thành và trong huyết thanh chứa một lượng lớn IgG, IgM và IgA nhưng ở giai đoạn sau của AIDS, lượng KT giảm đột ngột và các KT kháng gp120 cũng giảm theo.

Liệu pháp thành công nhất để chống HIV là dùng dideoxynucleozit, chủ yếu là azidotimiđin hoặc ziđovuđin. Các chất này ức chế enzym phiên mã ngược của HIV và do đó cản trở sự tổng hợp genome của virut. Cho đến nay mọi loại thuốc cũng chỉ là làm giảm sự tiến triển thành AIDS. Cách tốt nhất vẫn là phòng chống, ngăn chặn sự lây lan theo các con đường quan hệ tình dục, tiêm chích ma túy và truyền máu.

21.10. CÁC PHẢN ỨNG HUYẾT THANH

KT tồn tại trong huyết thanh miễn dịch, do đó các phản ứng KN-KT dùng kháng huyết thanh gọi là phản ứng huyết thanh học. Phản ứng huyết thanh dùng để chẩn đoán KN hoặc KT khi đã biết một thành phần, gọi là phương pháp chẩn đoán huyết thanh học.

Sự kết hợp giữa KN-KT hay đúng hơn là giữa epitop và paratop dựa trên ba lực liên kết: Lực Vander-Wals, lực hút tĩnh điện giữa các nhóm chức và lực liên kết giữa các cầu nối hydro.

Phản ứng xẩy ra theo hai pha, pha đầu xảy ra nhanh, đặc trưng bởi sự hấp phụ KN gọi là pha đặc hiệu hay pha không nhìn thấy. Pha sau xảy ra chậm, biểu hiện ra ngoài có thể nhìn thấy được như kết tủa hoặc ngưng kết.

Phản ứng KN-KT phụ thuộc vào điều kiện pH, nhiệt độ, chất điện giải, các ion Na^+, Cl^-, Mg^{++}…Nhiều phản ứng xảy ra khó nhận biết do đó cần các chất chỉ thị như hồng cầu, thuốc nhuộm huỳnh quang, chất phóng xạ…

Sau đây là các phản ứng chính:

- *Phản ứng kết tủa*: Khi cho KT phản ứng với KN hòa tan. Ở nồng độ chuẩn sẽ xuất hiện tủa. Phản ứng bị ức chế khi quá thừa một trong hai thành phần trên. Phản ứng dùng để xác định KN khi đã có sẵn KT đặc hiệu hoặc xác định KT khi đã có sẵn KN hòa tan đặc hiệu.

Có thể thực hiện phản ứng kết tủa trong thạch, KN và KT khuếch tán trong thạch, nơi gặp nhau tạo thành vòng cung kết tủa.

- *Phản ứng ngưng kết*: Tương tác như phản ứng kết tủa nhưng đòi hỏi KN hữu hình có kích thước lớn như hồng cầu, tế bào vi sinh vật. KN liên kết chéo với KT kết dính với nhau tạo thành từng cụm có thể nhìn thấy bằng mắt thường.

Cho KN vào dãy ống nghiệm chứa kháng huyết thanh với độ pha loãng tăng dần. Hiệu giá KT (titer) là ở độ pha loãng cao nhất mà vẫn xẩy ra ngưng kết. Ví dụ với độ pha loãng 1/20, 1/40, 1/80, …, 1/640 đều ngưng kết thì 1/640 là hiệu giá KT.

- *Phản ứng trung hòa*: xẩy ra khi KT bao vây, trung hòa ngoại độc tố vi khuẩn hoặc bao vây virut.

Ví dụ: KT bao quanh virut và ngưng kết virut.

Kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang: dựa trên nguyên tắc là thuốc nhuộm khi bị kích thích bởi bức xạ có bước sóng đặc biệt sẽ phát sáng. Chẳng hạn fluorescein phát huỳnh quang màu vàng lục còn rodamin phát huỳnh quang màu da cam.