

Chương 15. Cấu trúc và chức năng của hệ miễn dịch

Mục lục

Chương 15. Cấu trúc và chức năng của hệ miễn dịch	1
15.1. Giới thiệu.....	3
15.2. Mô và cơ quan bạch huyết	3
15.3. Cơ quan bạch huyết trung tâm	3
15.3.1. Tuyến ức	4
15.3.2. Tủy xương.....	5
15.4. Cơ quan bạch huyết ngoại biên.....	6
15.4.1. Hạch bạch huyết.....	6
15.4.2. Lách	7
15.4.3. Mô bạch huyết liên quan đến niêm mạc	8
15.5. Hệ tuần hoàn bạch huyết.....	10
15.6. Các tế bào của hệ mô lưới hạch bạch huyết.....	10
15.6.1. Lympho bào	11
15.6.2. Tế bào có nguồn gốc từ tuyến ức.....	12
15.6.3. Tế bào T CD4 ⁺	13
15.6.4. Chức năng chính của tế bào hỗ trợ T:.....	13
15.6.5. CD8 ⁺ tế bào T	14
15.6.6. Tế bào T nhớ.....	16
15.6.7. Thụ thể tế bào T.....	16
15.6.8. Tác động của siêu kháng nguyên lên tế bào T.....	17
15.6.9. Chức năng tác động của tế bào T.....	17
15.6.10. Chức năng điều hoà của tế bào T.....	19
15.7. Tế bào có nguồn gốc từ tủy xương	20
15.7.1. Tế bào B.....	20

15.7.2. Một số điểm lưu ý của tế bào B	20
15.7.3. Nguồn gốc của tế bào B	21
15.7.4. Hoạt hoá tế bào B.....	22
15.7.5. Chức năng tác động (phản ứng lại kích thích) của tế bào B.....	22
15.8. Tế bào trình diện kháng nguyên.....	22
15.8.1. Đại thực bào	22
15.8.2. Tế bào tua.....	25
15.8.3. Tế bào tua ở nang.....	25
15.9. Tế bào hiệu ứng có chức năng loại bỏ kháng nguyên.....	26
15.9.1. Tương bào	26
15.9.2. Tế bào tiêu diệt tự nhiên	26
15.9.3. Bạch cầu hạt.....	28
15.10. Phức hợp chính phù hợp với mô	28
15.10.1. Phức hợp HLA	29
15.10.2. Phân tử MHC nhóm I.....	30
15.10.3. Phân tử MHC nhóm II	30
15.10.4. Phân tử MHC nhóm III.....	31
15.10.5. Đặc điểm sinh học quan trọng của MHC	31
15.10.6. Phân kiểu HLA	32

15.1. Giới thiệu

Hệ thống mô lưới hạch bạch huyết là một tổ chức phức tạp của tế bào có hình thái đa dạng, phân bố rộng khắp ở các cơ quan và mô khác nhau của cơ thể người và đảm nhận chức năng miễn dịch. Hệ thống này bao gồm hạch bạch huyết và các thành phần của mạng lưới nội mô và đóng vai trò cho phản ứng miễn dịch của cơ thể chủ.

Tế bào bạch huyết gồm bạch cầu lympho và tương bào (plasma cell) đóng vai trò trong miễn dịch đặc hiệu. Mặt khác hệ lưới nội mô gồm tế bào thực bào và tương bào đảm nhận vai trò miễn dịch không đặc hiệu. Những tế bào này sẽ tiêu diệt vi sinh vật gây bệnh và yếu tố ngoại lai khác đồng thời loại bỏ chúng khỏi máu và mô.

15.2. Mô và cơ quan bạch huyết

Có hai loại phản ứng miễn dịch đặc hiệu đối với kháng nguyên đó là: (a) miễn dịch dịch thể hay miễn dịch qua trung gian kháng thể, trong đó trung gian qua kháng thể được các tương bào tạo ra và (b) miễn dịch qua tế bào, miễn dịch qua lympho bào nhạy cảm. Hệ miễn dịch được tổ chức trong một số mô đặc biệt được gọi là bạch huyết hay mô miễn dịch. Mô này đã tiến hóa đến cấp độ cao về sự chuyên biệt trong chức năng được gọi là cơ quan bạch huyết.

Cơ quan bạch huyết gồm mô bạch huyết liên quan đến ruột - amidan, mảng Peyer và appendix - cũng như tập hợp của mô bạch huyết trong các khoảng không dưới niêm mạc (submucosal space) của hệ hô hấp và tuyến niệu dục. Dựa trên chức năng của chúng, các cơ quan bạch huyết được phân thành: (1). Cơ quan bạch huyết trung tâm (chủ yếu) và (2). Cơ quan bạch huyết ngoại biên (thứ yếu).

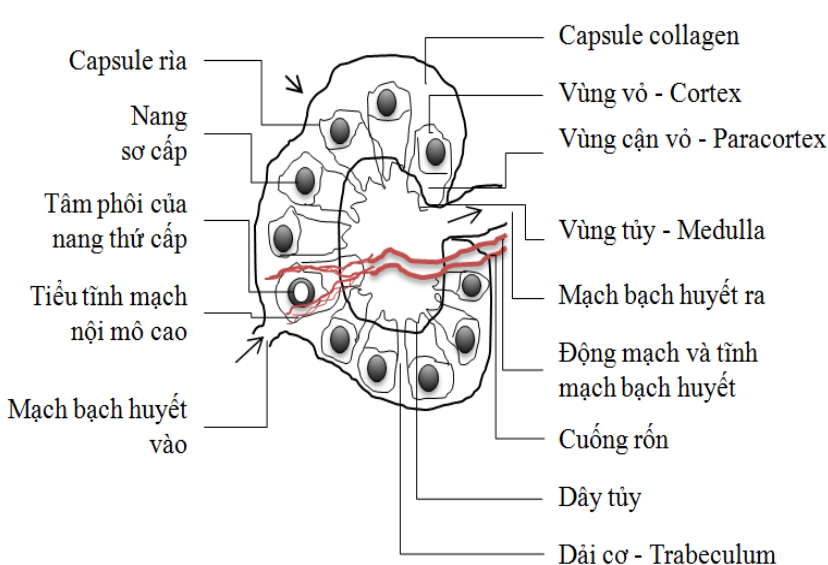
15.3. Cơ quan bạch huyết trung tâm

Cơ quan bạch huyết trung tâm là những vị trí chính để tạo ra lympho bào (lymphopoiesis). Các cơ quan này có khả năng tạo ra các tế bào tiền thân (progenitor) của dòng tế bào lympho. Đây là những cơ quan mà ở đó có tế bào lympho tiền thân sinh sản, phát triển và biệt hoá thành tế bào mầm bạch huyết để trở thành tế bào có chức năng miễn dịch. Các cơ quan bạch huyết trung tâm gồm tuyến ức và tủy xương. Ở động vật có vú, tế bào T trưởng thành trong tuyến ức và tế bào B trưởng thành trong gan và tủy xương phôi. Sau khi có được khả năng miễn dịch, tế bào lympho di chuyển đến các cơ quan bạch

huyết thứ cấp để cảm ứng phản ứng miễn dịch khi có sự phơi nhiễm kháng nguyên.

15.3.1. Tuyến ức

Tuyến ức là cơ quan bạch huyết phát triển đầu tiên. Cơ quan này tự nó đạt kích thước cực đại khi cơ thể đến giai đoạn dậy thì và sau đó teo lại, do sự sụt giảm đáng kể về cả tế bào thuộc vùng vỏ và vùng tủy nhưng tổng lượng chất béo của cơ quan này tăng lên. Tuyến ức là một cơ quan có dạng hình dẹt, hai thùy, vị trí nằm trên tim. Mỗi thùy được bao trong một khoang và được chia thành các thùy con, tách biệt với nhau nhờ các dải cơ



liên kết (trabeculae). Mỗi tiểu thùy được tổ chức thành hai vùng: vùng vỏ (cortex) và vùng tủy (medulla). Mô đệm của cơ quan này được cấu tạo từ tế bào tua, tế bào biểu mô và đại thực bào.

Hình 15.1. Minh họa cấu trúc của tuyến ức.

Vùng vỏ: chủ yếu gồm (a) các tế bào tuyến ức thuộc vùng vỏ, tế bào lympho T miễn dịch chưa thành thực và (b) một lượng nhỏ đại thực bào và tương bào. Thêm vào đó vùng vỏ có chứa hai nhóm tế bào biểu mô, tế bào chăm sóc thuộc biểu mô và tế bào biểu mô vỏ, các tế bào này hình thành mạng lưới trong vùng vỏ.

Vùng tủy: chủ yếu chứa tế bào lympho T trưởng thành và có tỷ lệ tế bào biểu mô/lympho bào lớn hơn so với trong vùng vỏ. Các vòng đồng tâm gồm các tế bào biểu mô vẩy còn gọi là tiểu thể Hassall chỉ được phát hiện trong vùng tủy. Tuyến ức là một vị trí sản sinh ra sự đa dạng lớn về các tế bào T và vì vậy chúng có thể nhận biết và hoạt động chống lại nhiều kháng nguyên - phức hợp phù hợp với mô chính (MHC). Tuyến ức cũng cảm ứng đối với cái chết của các tế bào T này, phản ứng với kháng nguyên tự thân MHC và đưa ra mối nguy hiểm về bệnh tự miễn dịch. Hơn 95% tất cả tế bào tuyến ức chết là do chết theo chương trình (apoptosis) diễn ra trong tuyến ức mà chưa đạt đến giai

đoạn trưởng thành.

Chức năng của tuyến ức: ở động vật có vú, tuyến ức chỉ là một cơ quan bạch huyết có chức năng sau:

(a). Chức năng chủ yếu của tuyến ức là sản sinh ra các lympho bào tuyến ức. Nó cũng có cơ quan chính làm sinh sôi nảy nở các lympho bào trong cơ thể.

(b). Cơ quan này được cho là có vai trò chính trong việc xác định sự biệt hóa của lympho bào T. Các lympho bào này trong quá trình thành thực sẽ thu nhận được kháng nguyên bề mặt mới (kháng nguyên *Thy*) và được gọi là lympho bào T hay tế bào T (phụ thuộc tuyến ức). Tuyến ức làm cho các tế bào này có khả năng miễn dịch trong thời gian mà chúng ở trong cơ quan này. Không giống như các cơ quan bạch huyết ngoại biên, sự sinh sôi của lympho bào trong tuyến ức thì không phụ thuộc vào sự kích thích của kháng nguyên.

(c). Lympho bào T chủ yếu có vai trò cho miễn dịch qua trung gian tế bào (CMI). Trong thí nghiệm cắt bỏ tuyến ức ở chuột sơ sinh, người ta nhận thấy có sự gia tăng khiếm khuyết của CMI, hậu quả là làm giảm chức lympho bào, khiếm khuyết về từ chối mô ghép (graft rejection) và phản ứng mô ghép khác loại (runting disease). Sự bất sản bẩm sinh của tuyến ức trong hội chứng Di-George ở nam giới là một ví dụ khác về sự khiếm khuyết miễn dịch qua trung gian tế bào do không có tuyến ức.

15.3.2. Tủy xương

Một số tế bào bạch huyết phát triển và trưởng thành trong tủy xương nên được gọi là tế bào B (B ký hiệu cho Bursa fabricius hay tủy xương). Ở chim, chức năng của tủy Fabricius đóng vai trò như tủy xương ở người. Tủy xương là vị trí để sản sinh ra tế bào mầm (stem cell) và là nguồn gốc của các tế bào tiền B cũng như sự thành thực của chúng để trở thành các lympho bào sản sinh ra immunoglobulin.

Các tế bào B chưa thành thực sẽ sinh sôi và biệt hóa trong tủy xương. Tế bào cơ liên kết (stromal cell) có trong tủy xương sẽ tương tác trực tiếp với tế bào B và tiết ra nhiều cytokine cần thiết cho sự phát triển của tế bào B. Giống như sự chọn lọc của tuyến ức trong tiến trình trưởng thành của tế bào T, quá trình chọn lọc trong tủy xương nhằm loại bỏ các tế bào B có các thụ thể kháng thể tự phản ứng.

Lympho bào B phát triển thành các thụ thể tế bào B (BCR) nhờ tái sắp xếp lại DNA. Chúng biểu hiện các phân tử hỗ trợ như Ig- α và Ig- β và bắt đầu biểu hiện IgM trên bề mặt của chúng trước khi rời khỏi tủy xương. Tiếp theo đó lympho bào B trưởng thành cũng có các thụ thể C3 và Fc trên bề mặt. Trên bề mặt của lympho bào B hoặc chỉ mang IgM hoặc có sự kết hợp với IgG hay IgA phụ thuộc vào việc sản sinh ra nhóm immunoglobulin cụ thể. Lympho bào B được chuyển vào tương bào và tiết ra kháng thể. Lympho bào B chủ yếu chịu trách nhiệm cho miễn dịch qua trung gian kháng thể.

15.4. Cơ quan bạch huyết ngoại biên

Cơ quan bạch huyết ngoại biên (thứ cấp) gồm (a) hạch bạch huyết, (b) lách và (c) các cấu trúc không tạo capsule như các mô bạch huyết liên quan đến niêm mạc (MALT). Những cơ quan này được sử dụng như là những vị trí tương tác của lympho bào trưởng thành với kháng nguyên.

15.4.1. Hạch bạch huyết

Hạch bạch huyết có số lượng cực kỳ lớn và phân tán rộng khắp cơ thể. Chúng có vai trò rất quan trọng và giữ vai trò động lực trong các giai đoạn khởi đầu hay cảm ứng phản ứng miễn dịch. Hạch bạch huyết có kích thước 1 - 25 mm, bao xung quanh là capsule của mô liên kết. Hạch bạch huyết có hai phần: (a) vùng vỏ gọi là cortex và (b) vùng tủy gọi là medulla. Mạng lưới hoặc khung lưới của hạch bạch huyết được cấu tạo từ các thực bào và các kiểu chuyên biệt của tế bào lưới hay tế bào tua (Hình 15.1).

Vùng vỏ: vùng vỏ (cortex) và vùng vỏ sâu (deep cortex) còn được gọi là vùng cận ngoài, thường dày đặc lympho bào. Khu vực hình cầu xù xì có các lympho bào dày đặc được gọi là nang bạch huyết sơ cấp hay gọi là hạch, các đặc điểm này được phát hiện trong vùng vỏ. Lympho bào B và T được tìm thấy trong các khu vực khác nhau trong vùng vỏ.

Nang bạch huyết sơ cấp chủ yếu chứa các lympho bào B. Chúng cũng chứa các đại thực bào, tế bào tua và một số lympho bào T. Nang thứ cấp này được sắp xếp dày đặc các tế bào lympho nhỏ, không liên quan đến hoạt động trong phản ứng miễn dịch. Các nang lớn hơn, ít dày đặc hơn gọi là nang thứ cấp được tìm thấy trong vùng vỏ của hạch bạch huyết, nơi mà sự xâm nhiễm xảy ra. Các nang thứ cấp chứa tâm phôi, nơi lympho

bào B phân đôi chủ động là kết quả của sự kích thích của kháng nguyên.

Lympho bào T chủ yếu được tìm thấy trong phần vỏ sâu hay vùng cận vỏ; điều này là do vùng cận vỏ được thiết kế như là vùng phụ thuộc T. Các tế bào xò ngón cũng được phát hiện trong khu vực này, nơi mà chúng có kháng nguyên cho lympho bào T.

Vùng tủy (medulla): được cấu tạo chủ yếu là các sợi tủy (medullary cord). Các sợi này được kéo dài phân nhánh thành các dải lympho bào, tương bào và đại thực bào. Chúng dẫn vào các mạch bạch huyết ra rốn (hilar efferent lymphatic vessel). Tương bào cũng được tìm thấy trong các dây tủy.

Theo sau là giai đoạn phân đôi, đây là quá trình chọn lọc khắt khe, theo đó có trên 90% tế bào B sẽ chết do quá trình chết theo chương trình (apoptosis). Khi kháng nguyên được mang vào hạch vùng nhờ bạch huyết, nó sẽ bị bắt, chế biến và trình diện với các phân tử MHC nhóm II bằng cách đan vào các tế bào tua trong vùng cận vỏ, kết quả là làm hoạt hóa các tế bào T_H . Sự hoạt hóa ban đầu tế bào B cũng được cho là diễn ra trong vùng cận vỏ giàu tế bào T. Khi được hoạt hóa, các tế bào T_H và B hình thành các tiêu điểm nhỏ gồm các tế bào B đang sinh sôi tại rìa của vùng cận vỏ. Một số tế bào B trong các tiêu điểm này biệt hóa thành tương bào và tiết ra IgM và IgG.

Chức năng của hạch bạch huyết: hạch bạch huyết có những chức năng như sau:

(a). Hoạt động như là phễu lọc bạch huyết, dịch và thành phần tế bào của hệ tuần hoàn lympho bào bạch huyết.

(b). Cung cấp vị trí để trộn lympho bào, bạch cầu đơn nhân và tế bào tua cho sự khởi đầu của phản ứng miễn dịch. Hầu hết các tế bào B đã được hoạt hóa - kháng nguyên phân đôi và biệt hóa thành tương bào sản sinh kháng thể trong các nang bạch huyết, nhưng chỉ có một số ít tế bào B trong quần thể đã được hoạt hóa - kháng nguyên được tìm thấy trong tâm phiôi. Các tế bào này trải qua một hoặc nhiều vòng phân đôi, trong quá trình này gen mã hoá cho kháng thể đột biến có tỷ lệ cao bất thường.

(c). Hạch bạch huyết tiến hành thực bào vi sinh vật gây bệnh và các chất ngoại lai khác.

15.4.2. Lách

Lách là cơ quan bạch huyết lớn nhất. Là cơ quan bạch huyết thứ cấp, có kích

thước lớn, dạng hình trứng nằm phía trên bên trái khoang bụng. Nhu mô lách thường không đồng nhất (heterogeneous) và được cấu tạo từ tủy trắng và tủy đỏ (red pulp). Lách được capsule bao xung quanh, capsule này được cấu tạo từ mô liên kết. Lách không giống như hạch bạch huyết ở chỗ chúng không có các mạch bạch huyết. Thay vào đó kháng nguyên qua đường máu và lympho bào được mang vào lách thông qua động mạch lách. Các tiểu động mạch hẹp ở trung tâm, xuất phát từ động mạch lách sau khi đã phân nhánh được mô bạch huyết bao xung quanh (periarteriolar lymphatic sheath). Trong tủy trắng, lympho bào T được tìm thấy trong ống bạch huyết trực tiếp bao xung quanh tiểu động mạch. Lympho bào B được tìm thấy chủ yếu trong vùng quanh nang lông, tâm phôi (germinal center) và lớp giữa thành ống thân kinh nguyên thủy (mantle layer).

Chức năng của lách: lách có vai trò chính trong:

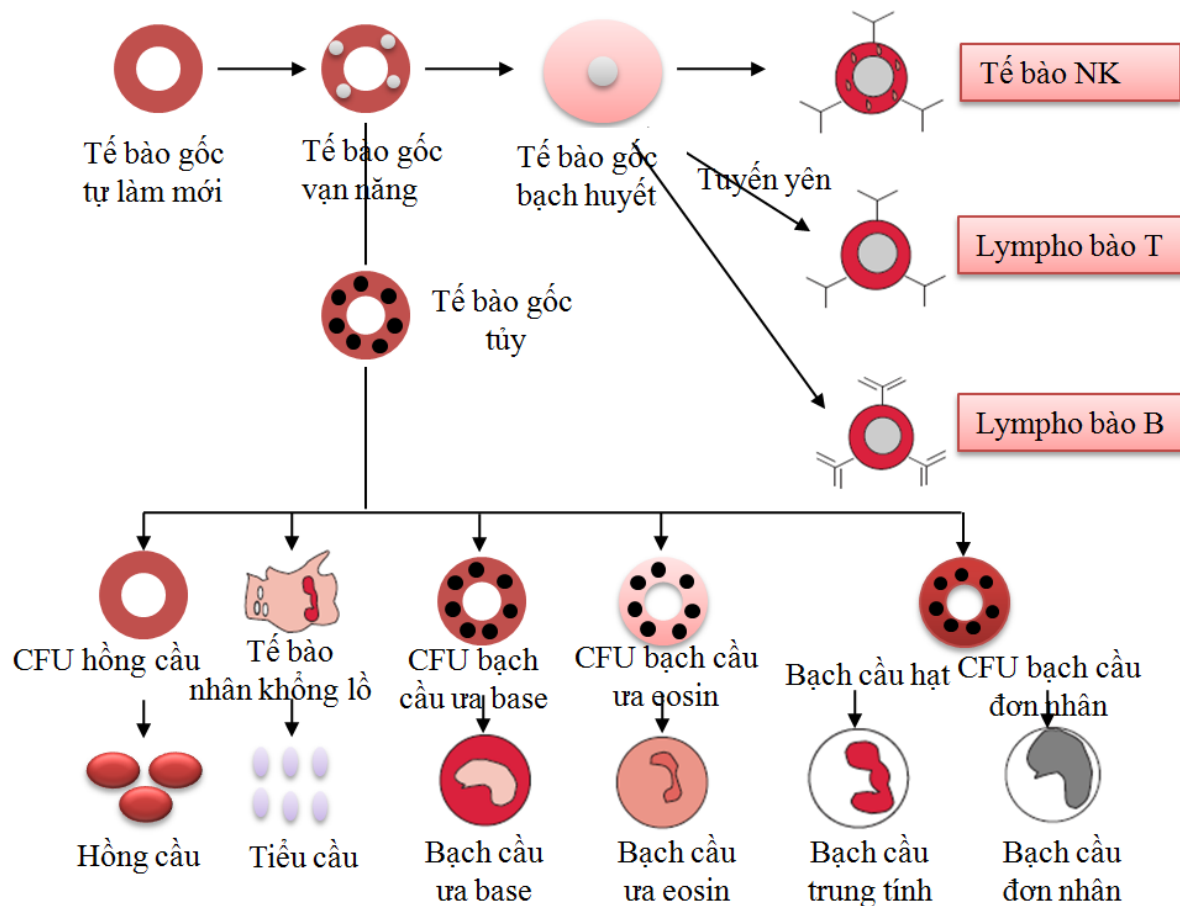
(a). Gắn kết các phản ứng miễn dịch với kháng nguyên trong máu. Kháng nguyên tuần hoàn do các đại thực bào bắt được hiện diện trong vùng rìa. Sau đó kháng nguyên được các đại thực bào này chế biến, di chuyển sâu hơn vào trong tủy trắng và bắt đầu phản ứng miễn dịch bằng cách tương tác với các lympho bào T và B.

(b). Lọc hoặc làm sạch (i) vi sinh vật xâm nhiễm; (ii) các yếu tố hình thành trước đó còn khiếm khuyết hoặc đã già ví dụ như hồng cầu tròn (spherocyte), hồng cầu hình bầu dục (ovalocyte) và (iii) vật chất dạng hạt (particulate matter) từ máu ngoại vi (peripheral blood). Hơn nữa lách sẽ bắt các kháng nguyên và vi sinh vật qua đường máu. Chức năng lọc chủ yếu được tiến hành nhờ các đại thực bào nằm trong dây lách (splenic cord).

Tác động của việc cắt bỏ lá lách lên hệ miễn dịch phụ thuộc vào tuổi của cá thể bị bỏ lách: (i). Ở trẻ, việc cắt bỏ lách thường dẫn đến làm gia tăng tỷ lệ nhiễm trùng khuẩn, chủ yếu là *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* và *Haemophilus influenzae*. (ii). Ở người lớn, tác động đảo ngược thì ít hơn; mặc dù trong một số trường hợp, việc cắt bỏ lách làm cho cơ thể chủ nhạy cảm hơn với bệnh nhiễm trùng qua trường máu.

15.4.3. Mô bạch huyết liên quan đến niêm mạc

Mô bạch huyết liên quan đến niêm mạc (Mucosa-associated lymphoid tissue - MALT) gồm các mô bạch huyết của đường ruột, tuyến niệu dục, bộ/cây phế quản và tuyến vú. Tất cả MALT thì không tạo capsule và chứa cả lympho bào T và B, nhưng lympho bào B thì nổi trội hơn. Về mặt cấu trúc, các mô này gồm nhiều chùm tế bào bạch huyết trong lớp đệm niêm mạc (lamina propria) của lông nhung ruột (intestinal villi), amidan, appendix và mảng Peyer (Peyer's patch).



Hình 15.2. Sơ đồ minh họa sự sinh sôi và phát triển của các tế bào trong hệ thống mô lưới hạch bạch huyết.

MALT đóng vai trò quan trọng trong hệ thống phòng thủ của cơ thể chủ là người. Điều này được chứng minh bởi số lượng lớn tương bào sản sinh kháng thể có trong MALT, số lượng các tương bào này vượt xa số lượng tương bào có trong lách, hạch bạch huyết và tủy xương, khi kết hợp chúng lại với nhau. Hơn nữa cùng với lách và hạch bạch huyết, MALT tạo thuận lợi cho sự tương tác giữa các bạch cầu tuần hoàn (circulating

leukocyte).

Amidan: hiện diện trong miệng - hầu và chủ yếu là lympho bào B. Đây là vị trí tăng cường kích thích kháng nguyên, biểu hiện do sự hiện diện của nhiều nang sơ cấp cùng với đó là tâm phôi trong hốc amidan (tonsill arcrypt).

Mảng Peyer: là những cấu trúc bạch huyết được tìm thấy trong lớp dưới niêm mạc (submucosal layer) thuộc lớp lót ruột (intestinal lining). Các nang của mảng Peyer thì cực kỳ giàu tế bào B, tế bào này biệt hóa thành các tương bào sản sinh IgA. Các tế bào biểu mô chuyên biệt như tế bào M được phát hiện nhiều trong vòm biểu mô của mảng Peyer, nhất là tại hồi tràng (ileum). Các tế bào này hấp thụ các hạt nhỏ, virus, vi khuẩn, ... và phân phối chúng cho các đại thực bào ở lớp dưới niêm mạc, nơi mà vật liệu huyền phù được chế biến và trình diện trước lympho bào T và B.

15.5. Hệ tuần hoàn bạch huyết

Bạch cầu (leukocyte) và những sản phẩm của chúng dùng trong hai hệ tuần hoàn đó là hệ tim mạch và hệ tuần hoàn bạch huyết. Hệ tim mạch chịu trách nhiệm cho tuần hoàn máu khắp cơ thể. Máu ngoại vi được lọc nhờ lách và gan. Vi sinh vật và kháng nguyên xâm nhập trực tiếp vào hệ tuần hoàn sẽ bị bẫy trong hai cơ quan này, trong đó lá lách đóng vai trò quan trọng nhất như là cơ quan bạch huyết. Nói cách khác, hệ tuần hoàn bạch huyết, là mạng lưới mao quản rộng khắp, thu thập bạch huyết, dịch nước sạch có bạch cầu và xác tế bào từ nhiều cơ quan và mô.

15.6. Các tế bào của hệ mô lưới hạch bạch huyết

Các tế bào của hệ mô lưới hạch bạch huyết thì cần thiết để hệ miễn dịch phân biệt với các phân tử, tế bào và cơ quan của chính nó hay còn gọi là tự thân với các phân tử, tế bào và cơ quan có nguồn gốc từ bên ngoài hay còn gọi là không phải tự thân. Miễn dịch bẩm sinh thực hiện vấn đề này bằng cách nhận biết các thụ thể có kiểu mã hóa dòng tế bào sinh dục (germline-encoded pattern recognition receptor) trên bề mặt của chính các tế bào đó, các thụ thể nhận biết cấu trúc vi sinh vật có khả năng xâm lấn. Mặt khác miễn dịch đáp ứng thực hiện điều này bằng cách sử dụng thụ thể tế bào T (TCR) có epitope và thụ thể tế bào B (BCR). Các thụ thể này được tạo ra một cách ngẫu nhiên trong mỗi lympho bào T và lympho bào B nhờ sự tái tổ hợp gene trước khi chạm trán với kháng

nguyên. Tế bào liên quan trong các phản ứng miễn dịch đáp ứng là (a) lympho bào, (b) tế bào trình diện kháng nguyên (APC) và (c) tế bào hiệu ứng (effector cell) có chức năng loại bỏ kháng nguyên.

15.6.1. Lympho bào

Lympho bào chiếm giữ một vị trí rất quan trọng trong số các bạch cầu, bao gồm:

(a). Chúng tham gia vào các phản ứng miễn dịch do khả năng của chúng tương tác một cách chuyên biệt với các chất kháng nguyên và phản ứng với các yếu tố quyết định kháng nguyên không phải tự thân.

Bảng 15.1. Sự khác nhau giữa tế bào T và tế bào B.

Đặc điểm	Tế bào T	Tế bào B
Kháng nguyên nhận biết thụ thể	Thụ thể tế bào T	Ig liên kết màng
Kháng nguyên glycoprotein bề mặt	CD3	CD19
IgM trên bề mặt	-	+
Tổng hợp immunoglobulin	-	+
Tổng hợp IL-2, IL-4, IL-5 và gamma interferon	+	-
Thụ thể đối với mảnh Fc của IgG	-	+
Hình thành hoa thị EAC (thụ thể đối với phần C3 của bổ thể)	-	+
Tế bào máu đỏ cừu (SRBC) hoa thị (E)	+	-
Tác động của miễn dịch qua trung gian tế bào	+	-
Kháng nguyên đặc hiệu cho tuyến ức (thymus-specific antigen)	+	-
Trưởng thành trong bìu (bursa) hoặc cấu trúc tương đương	-	+
Thụ thể kháng nguyên nhận biết peptide được chế biến với MHC	+	-

(b). Chúng cũng góp phần vào chức năng nhớ của hệ miễn dịch. Các lympho bào này gồm quần thể các tế bào dị thể, khác nhau đáng kể về tuổi thọ, khu vực lưu trú ưa thích trong các mô bạch huyết, cấu trúc bề mặt và chức năng so với tế bào ban đầu.

Chúng biệt hóa từ tế bào mầm (stem cell) trong gan của phôi thai, tủy xương và tuyến ức thành nhóm tế bào chức năng chính là: tế bào B và tế bào T. Các lympho bào này được tìm thấy trong máu ngoại biên và trong tất cả các mô bạch huyết.

Việc phân nhóm lympho bào phụ thuộc vào nơi chúng phát triển và sinh sản: (a) lympho bào T hay tế bào T trải qua quá trình phát triển trong tuyến ức hay (b) lympho bào B hay tế bào B trải qua quá trình phát triển trong tủy xương. Sự khác nhau giữa tế bào T và tế bào B được tóm tắt trong Bảng 1.

15.6.2. Tế bào có nguồn gốc từ tuyến ức

Lympho bào T hay được gọi là tế bào T sở dĩ được gọi tên như vậy là vì tuyến ức đóng vai trò chính trong biệt hóa chúng. Tế bào T là những cầu thủ chính trong miễn dịch đáp ứng. Chúng tham gia trực tiếp vào các phản ứng miễn dịch cũng như trong các hoạt động phối hợp và điều hòa các tế bào khác.

(a). Tế bào T cấu thành 65 - 80% của nhóm tuần hoàn thuộc lympho bào có kích thước nhỏ.

(b). Chúng được phát hiện trong các vùng dưới vỏ (inner subcortical region) nhưng lại không có ở trong tâm phôi của hạch bạch huyết.

(c). Tế bào T có tuổi thọ nhiều tháng hoặc nhiều năm dài hơn so với lympho bào B.

(d). Chúng bị kích thích phân đôi khi phơi nhiễm với một số mitogen như phytohemagglutinin hay concavalin A, tế bào T có thể bị kích thích để phân đôi.

(d). Hầu hết tế bào T có thụ thể trên bề mặt của chúng cho tế bào máu cừu và có khả năng hình thành hoa thị (rosette) với tế bào máu cừu; đặc điểm này được dùng để phân biệt tế bào T trong quần thể các tế bào. Lympho bào T tiến hành hai nhóm chức năng quan trọng như sau: (i) điều hòa phản ứng miễn dịch và (ii) chức năng của nhiều yếu tố hiệu ứng.

Điều hòa phản ứng miễn dịch: chức năng điều hòa được thực hiện chủ yếu qua trung gian tế bào T ($CD4^+$) để sản sinh ra interleukin.

Chức năng của nhiều yếu tố hiệu ứng: chức năng hiệu ứng được thực hiện chủ yếu qua trung gian tế bào T tiêu diệt tế bào ($CD8^+$). Tế bào này tiêu diệt mảnh dị ghép

(allograft), tế bào khối u và tế bào nhiễm virus. Căn cứ vào đặc điểm hoặc có protein CD4 hoặc có protein CD8 trên bề mặt, tế bào T được phân thành hai nhóm chính: (a) CD4 + tế bào T và (b) CD8+ tế bào T. Tế bào T trưởng thành có hoặc protein CD4 hoặc protein CD8, nhưng không bao giờ có cả hai.

15.6.3. Tế bào T CD4⁺

Tế bào CD4 còn được biết là tế bào hỗ trợ T (Th). Chúng chiếm khoảng 65% tế bào T ngoại biên và chủ yếu tìm thấy trong vùng tủy ức (thymic medulla), amidan và máu. CD4 được phô bày trên bề mặt của tế bào T nhận biết phần cầu nối không phải peptide của các phân tử MHC nhóm II. Vì vậy CD4⁺ tế bào T được giới hạn để nhận biết các phức hợp pMHC nhóm II. Lympho bào hỗ trợ T liên quan trong cảm ứng và điều hòa các phản ứng miễn dịch. CD4⁺ tế bào T tiến hành các chức năng hỗ trợ sau: (i) hỗ trợ tế bào B để chuyển hóa thành tương bào, (ii) hỗ trợ CD8⁺ tế bào T để trở thành tế bào T có hoạt tính tiêu diệt tế bào, (iii) hỗ trợ các đại thực bào để giàn xếp thực hiện các phản ứng siêu mẫn cảm được làm trễ.

Tất cả các chức năng này được thực hiện qua trung gian tế bào Th-1 và Th-2, đây là hai nhóm tế bào thuộc CD4⁺ tế bào T:

(a). Tế bào Th-1 hoạt hóa tế bào T tiêu diệt tế bào nhờ sản sinh ra IL-2. Chúng hỗ trợ phát triển các phản ứng siêu mẫn cảm nhờ chủ yếu sản sinh ra IL-2 và gamma interferon.

(b). Tế bào Th-2 tiến hành chức năng hỗ trợ tế bào B bằng cách chủ yếu sản sinh ra IL-4 và IL-5. Sự cân bằng giữa tế bào Th-1 và Th-2 được điều hòa bằng gamma interferon và IL-12. Gamma interferon ức chế sản sinh ra tế bào Th-2, ngược lại IL-12 làm gia tăng số lượng tế bào Th-1, nhờ đó làm tăng sự phòng vệ của cơ thể chủ chống lại vi sinh vật cần kiểm soát bằng phản ứng siêu mẫn cảm được làm trễ. Sự khác nhau giữa tế bào Th-1 và tế bào Th-2 được mô tả tại Bảng 2.

15.6.4. Chức năng chính của tế bào hỗ trợ T:

Chức năng chính của tế bào hỗ trợ T được tóm tắt như sau:

- (1). Hỗ trợ hoạt hóa chuyên biệt kháng nguyên của tế bào B và tế bào T hiệu ứng.
- (2). Th-1 cytokine hoạt hóa phản ứng viêm tiêu diệt tế bào và phản ứng siêu mẫn

cảm được làm trễ.

(3). Tế bào Th-2 hỗ trợ sản sinh interleukin và nhờ đó giúp sản sinh kháng thể, nhất là IgE.

(4). Th-2 cytokine có liên quan với sự điều hòa kháng thể mạnh và phản ứng dị ứng.

Bảng 15.2. So sánh đặc điểm khác nhau giữa tế bào Th-1 và tế bào Th-2.

Đặc điểm	Tế bào Th-1	Tế bào Th-2
Tăng cường miễn dịch qua trung gian tế bào (CMI) và phản ứng siêu mẫn cảm được làm trễ	Có	Không
Tăng cường sản sinh kháng thể	Không	Có
Hoạt hóa lympho bào T tiêu diệt tế bào	Có	Không
Được IL-12 kích thích	Có	Không
Được IL-4 kích thích	Không	Có
Sản sinh IL-2 và gamma interferon	Có	Không
Sản sinh IL-4, IL-5, IL-6 và IL-10	Không	Có

15.6.5. CD8⁺ tế bào T

CD8⁺ tế bào T được biết là tế bào T tiêu diệt tế bào (Tc) và tế bào T ức chế (Ts). Chúng chiếm khoảng một phần ba trong tất cả tế bào CD8⁺ trưởng thành. Các tế bào này chủ yếu được phát hiện trong tủy xương người và trong mô bạch huyết ruột.

Glycoprotein của CD8⁺ T được phô bày trên bề mặt của các tế bào T này nhằm nhận biết phần liên kết không phải peptide của các phân tử MHC nhóm I. Vì thế CD8⁺ tế bào T được giới hạn để nhận biết phức pMHC nhóm I.

CD8⁺ tế bào T chủ yếu tiến hành chức năng tiêu diệt tế bào. Chúng tiêu diệt (a) tế bào bị nhiễm virus, (b) tế bào dị ghép (allograft) và (c) tế bào khối u. Đặc tính tiêu diệt tế bào (cytotoxicity) qua trung gian tế bào T là một quá trình chết theo lập trình (apoptotic process) được thực hiện gián tiếp qua hai con đường khác nhau:

(i). Con đường thứ nhất liên quan đến việc phóng thích protein như perforin, protein này tự chúng chèn vào màng tế bào mục tiêu để hình thành kênh màng. Các kênh màng này cho phép khuếch tán các enzyme như granzyme, là những serine esterase, vào

tế bào chất. Cách thức chính xác mà theo đó granzyme cảm ứng chết theo chương trình (apoptosis) chưa được thiết lập, nhưng chết theo chương trình nhờ cảm ứng granzyme thì phụ thuộc vào Ca^{2+} .

(ii). Con đường khác thì phụ thuộc vào tín hiệu phát ra từ tế bào tiêu diệt tế bào đến tế bào mục tiêu, điều này đòi hỏi có sự tiếp xúc giữa tế bào với tế bào. Con đường này cũng phụ thuộc vào Ca^{2+} . Ở người bình thường, tỷ lệ giữa CD4^+ và CD8^+ tế bào T khoảng 2:1 trong máu ngoại biên. Điều này có thể làm thay đổi đáng kể bệnh khiếm khuyết miễn dịch, bệnh tự miễn dịch (autoimmune) và các bệnh do rối loạn khác. Sự khác nhau giữa tế bào T CD4 và CD8 được tóm tắt ở Bảng 15.3.

Bảng 15.3. Sự khác nhau giữa tế bào hỗ trợ T (CD4) và tế bào T (CD8) tiêu diệt tế bào.

Tế bào hỗ trợ T	Tế bào T tiêu diệt tế bào
Mang chỉ dấu (marker) CD4	Mang tế bào CD8
Hỗ trợ hoặc cảm ứng phản ứng miễn dịch	Hoạt tính tiêu diệt tế bào chiếm ưu thế
Nhận biết kháng nguyên liên kết với MHC nhóm II	Nhận biết kháng nguyên liên kết với MHC nhóm I
Đại thực bào được hoạt hóa để tiêu diệt vi sinh vật nội bào nhờ cytokine tiết	Trực tiếp phá hủy tế bào bị nhiễm virus và tế bào khối u

Hoạt hóa tế bào T: việc nhận biết phức trên bề mặt APC như đại thực bào và tế bào tua, gồm cả kháng nguyên và protein MHC nhóm II nhờ TCR hiện diện trên tế bào T, là những đặc điểm quan trọng nhất để hoạt hóa tế bào hỗ trợ T. Hai tín hiệu đòi hỏi để hoạt hóa tế bào T là:

(a). Sự tương tác của kháng nguyên và protein MHC với kháng nguyên chuyên biệt cho thụ thể tế bào T, là tín hiệu đầu tiên đòi hỏi trong quá trình hoạt hóa. IL-1 được các đại thực bào tiết ra cũng cần thiết cho sự hoạt hóa tế bào hỗ trợ T một cách hiệu quả.

(b). Tín hiệu đồng kích thích (costimulatory signal) là tín hiệu thứ hai đòi hỏi để hoạt hóa tế bào T. Trong tín hiệu này, protein B7 trên APC phải tương tác với protein CD28 trên tế bào hỗ trợ T. Tiếp theo sau tín hiệu đồng kích thích, IL-2 được tế bào hỗ trợ T sản sinh ra, IL-2 này có ý nghĩa quan trọng nhất để tế bào hỗ trợ T có khả năng tiến

hành các chức năng điều hòa, tác động và chức năng nhớ.

Sau khi hoạt hóa xong tế bào T, một protein khác được gọi là CTLA-4 xuất hiện trên bề mặt tế bào T và liên kết với B7 bằng cách đòi chỗ CD28. Sự tương tác của CTLA-4 với B7 sẽ làm ức chế hoạt hóa tế bào T bằng cách ngăn chặn tổng hợp IL-2. Điều này làm cho tế bào T vẫn còn trong trạng thái tĩnh và vì vậy đóng vai trò quan trọng trong nội cân bằng (homeostasis) tế bào T. Mặt khác các tế bào T đột biến thiếu mất CTLA-4 và vì thế không thể được hoạt hóa để tham gia nhiều hơn nữa trong các bệnh tự miễn dịch.

15.6.6. Tế bào T nhớ

Sở dĩ có tên gọi tế bào T nhớ là nhằm ám chỉ sự miễn dịch của cơ thể chủ có khả năng phản ứng nhanh chóng và mạnh mẽ trong nhiều năm sau khi được phơi nhiễm lần đầu với vi sinh vật hay các chất ngoại lai khác. Khả năng nhớ được tạo ra để chống lại kháng nguyên cụ thể có những đặc điểm sau:

- (a). Tế bào nhớ tồn tại trong nhiều năm hoặc có khả năng tái tạo ra chúng.
- (b). Một lượng lớn tế bào nhớ được tạo ra và nhờ vậy phản ứng thứ cấp được tăng cường và lớn hơn so với phản ứng sơ cấp (lần đầu).
- (c). Tế bào nhớ được hoạt hóa bởi một lượng nhỏ kháng nguyên và đòi hỏi đồng kích thích (costimulation) ít hơn so với tế bào T chưa được hoạt hóa lần nào.
- (d). Tế bào nhớ đã hoạt hóa sản sinh ra một lượng lớn interleukin hơn so với tế bào T được hoạt hóa lần đầu.

15.6.7. Thụ thể tế bào T

Thụ thể tế bào T (TCR) cho kháng nguyên gồm hai polypeptide là: alpha và beta. Hai peptide này liên quan với protein CD3. Mỗi tế bào T chỉ có duy nhất TCR trên bề mặt, điều này ngụ ý rằng có hàng trăm triệu tế bào T khác nhau xuất hiện trong mỗi người. Tế bào T được hoạt hóa cũng như tế bào B được hoạt hóa sản sinh ra một lượng lớn tế bào đặc hiệu cho kháng nguyên của chúng. Polypeptide alpha và beta cho tế bào T biểu hiện nhiều đặc điểm tương tự về chuỗi nặng immunoglobulin trong nhiều trường hợp sau đây:

- (a). Các gene mã hóa cho polypeptide tế bào T được hình thành bằng cách sắp xếp

lại nhiều vùng DNA.

(b). Có hơn 10^7 thụ thể protein khác nhau do sự sắp xếp lại của các vùng dao động V, đa dạng D, liên kết J và ổn định C.

(c). RAG-1 và RAG-2 là hai gene mã hóa cho enzyme recombinase, xúc tác cho sự sắp xếp lại các gen này thì giống nhau trong tế bào T và tế bào B. Tuy nhiên tế bào T có khác với immunoglobulin trong nhiều trường hợp sau:

(i). Tế bào T có hai chuỗi thay vì bốn chuỗi immunoglobulin.

(ii). Tế bào T nhận biết kháng nguyên chỉ khi có sự liên kết với protein MHC, ngược lại immunoglobulin nhận biết được kháng nguyên tự do.

15.6.8. Tác động của siêu kháng nguyên lên tế bào T

Một số protein như độc tố đường ruột của staphylococcus và độc tố gây hội chứng sốc do nhiễm độc (TSST) và một số protein virus như yếu tố gây u vú trên chuột nhắt được xem là siêu kháng nguyên.

Các yếu tố này được gọi là siêu vì chúng hoạt hóa một lượng lớn tế bào hỗ trợ T và điều này thì không giống như kháng nguyên bình thường chỉ hoạt hóa một hoặc một vài tế bào hỗ trợ T. Siêu kháng nguyên đóng vai trò rất quan trọng trong phát sinh bệnh do TSST của *Staphylococcus aureus* gây ra. Trong trường hợp này, độc tố gây hội chứng sốc do nhiễm độc được *S. aureus* tạo ra sẽ liên kết trực tiếp với các protein MHC nhóm II mà không cần qua bước chế biến độc tố. Kế tiếp độc tố này tương tác với phần dao động của chuỗi beta ($V\beta$) thuộc thụ thể tế bào T. Sự hoạt hóa của tế bào T dẫn đến làm phóng thích interleukin, IL-2 từ tế bào T và yếu tố gây hoại tử khối u (TNF) từ các đại thực bào. Các interleukin này chịu trách nhiệm cho nhiều biểu hiện lâm sàng được quan sát thấy trong các bệnh do độc tố staphylococcus gây ra.

15.6.9. Chức năng tác động của tế bào T

Tế bào T tiến hành hai chức năng quan trọng đó là: (a) hoạt tính tiêu diệt tế bào và (b) siêu mẫn cảm được làm trẻ.

Hoạt tính tiêu diệt tế bào: hoạt tính tiêu diệt tế bào (cytotoxicity) của tế bào T là chức năng chủ yếu cần thiết để tiêu diệt tế bào bị nhiễm virus và tế bào khối u. Nó cũng đóng vai trò quan trọng trong việc từ chối mảnh ghép. Tế bào T tiêu diệt tế bào sẽ giết

chết tế bào bị nhiễm virus theo các phương thức sau: (i) bằng cách chèn perforin và granzyme (enzyme bẻ gãy) vào tế bào bị nhiễm, (ii) bằng tương tác phối tử Fas - Fas (FasL) và (iii) bằng cơ chế tiêu diệt tế bào phụ thuộc vào kháng thể (ADCC).

Bằng cách chèn perforin và granzyme (enzyme bẻ gãy) vào tế bào bị nhiễm: perforin được chèn vào tế bào, dẫn đến hình thành kênh xuyên màng. Điều này làm cho các thành phần của tế bào mất đi và cuối cùng làm tế bào chết. Granzyme là protein phá huỷ protein trong màng tế bào, điều này cũng làm mất thành phần tế bào. Các enzyme này cũng hoạt hoá enzyme caspase gây ra cái chết theo lập trình (apoptosis), làm chết tế bào.

Bằng tương tác ligand (phối tử) Fas-Fas (FasL): tế bào T tiêu diệt tế bào sẽ giết chết tế bào bị nhiễm virus nhờ tương tác FasL. FasL là một protein biểu hiện trên bề mặt của nhiều tế bào. Khi thụ thể tế bào T (TCR) tiêu diệt tế bào nhận biết epitope trên bề mặt tế bào nhiễm virus, thì FasL sẽ xuất hiện trên tế bào T tiêu diệt tế bào. Khi đó Fas và tương tác FasL sẽ làm tế bào mục tiêu chết hoặc chết theo lập trình. Tế bào NK cũng có thể tiêu diệt tế bào mục tiêu bằng tương tác FasL.

Bằng cơ chế tiêu diệt tế bào phụ thuộc vào kháng thể (ADCC): tế bào nhiễm virus cũng có thể bị tiêu diệt bằng cơ chế ADCC. Trong quá trình này, tế bào mục tiêu được giết chết nhờ sự kết hợp của IgG và tế bào thực bào. Kháng thể liên kết bề mặt tế bào bị nhiễm sẽ được thụ thể trên bề mặt tế bào thực bào tiêu diệt. Ví dụ đại thực bào, tế bào NK nhận biết và tế bào nhiễm virus sẽ bị tiêu diệt. Sau khi tiêu diệt tế bào bị nhiễm virus, tế bào T tiêu diệt tế bào sẽ không bị tổn thương và có thể tiếp tục tiêu diệt các tế bào bị nhiễm virus tương tự. Tuy nhiên tế bào T tiêu diệt tế bào không có bất kỳ tác động nào đối với virus tự do; chúng chỉ có tác động trên tế bào bị nhiễm virus mà thôi.

Tế bào T tiêu diệt tế bào giết tế bào khối u thông qua hoạt động gọi là giám sát miễn dịch (immune surveillance). Kháng nguyên mới thường được phát triển trên bề mặt của nhiều tế bào khối u. Các kháng nguyên này liên kết với protein nhóm I được tế bào T tiêu diệt tế bào nhận biết, điều này được IL-2 hoạt hoá để sinh sôi. Dòng tổng hợp (resultant clone) của tế bào T tiêu diệt tế bào có thể giết tế bào khối u.

Tế bào T tiêu diệt tế bào cũng đóng vai trò quan trọng trong từ chối mảnh ghép.

Trong quá trình này, Tế bào CD8 tiêu diệt tế bào nhận biết các phân tử MHC nhóm I trên bề mặt tế bào ngoại lai. Tế bào hỗ trợ CD4 nhận biết các phân tử MHC nhóm II ngoại lai có trên một số tế bào như đại thực bào và lympho bào trong mảnh ghép. Tế bào hỗ trợ được hoạt hoá sẽ tiết ra IL-2, làm kích thích tế bào tiêu diệt tế bào để sản sinh ra dòng tế bào mà theo đó sẽ tiêu diệt tế bào dị ghép.

Phản ứng siêu mẫn cảm được làm trễ: tế bào CD4 mà cụ thể là tế bào Th-1 và đại thực bào dần xếp phản ứng siêu mẫn cảm được làm trễ nhằm chống lại kháng nguyên của nhiều yếu tố gây bệnh nội bào. Tế bào CD4 sản sinh ra interleukin như gamma interferon, yếu tố hoạt hoá đại thực bào và yếu tố ức chế đại thực bào dần xếp cho phản ứng siêu mẫn cảm được làm trễ.

Tế bào Th-1 sản sinh ra IL-12-gamma interferon, yếu tố này làm hoạt hoá đại thực bào và nhờ đó làm đại thực bào tăng cường khả năng tiêu diệt *Mycobacterium tuberculosis*. Vì vậy gamma interferon đóng vai trò quan trọng trong miễn dịch của cơ thể chủ để kiểm soát bệnh nhiễm trùng do *M. tuberculosis*, *Listeria monocytogenes* và các vi sinh vật nội bào khác. Sự khiếm khuyết của CMI làm cho chúng ta trở nên nhạy cảm hơn đối với bệnh nhiễm trùng do các vi sinh vật này gây ra.

15.6.10. Chức năng điều hoà của tế bào T

Tế bào T đóng vai trò chính trong điều hoà sản xuất kháng thể và ức chế một số phản ứng miễn dịch. (a). Điều hoà sản sinh kháng thể, (b). Kích thích tế bào hỗ trợ T và tế bào T tiêu diệt tế bào tham gia trong CMI và (c). Ức chế một số phản ứng miễn dịch.

Điều hoà sản sinh kháng thể: sản sinh kháng thể do tế bào B có thể (a) phụ thuộc tế bào T, đòi hỏi có sự tham gia của tế bào hỗ trợ T (phản ứng phụ thuộc tế bào T), hay (b) không phụ thuộc vào tế bào T (phản ứng độc lập với tế bào T).

Trong phản ứng phụ thuộc tế bào T, tất cả các nhóm immunoglobulin như IgG, IgM, IgA, IgE và IgD được tổng hợp. Phản ứng phụ thuộc tế bào T sản sinh ra tế bào B nhớ. Trong phản ứng không phụ thuộc tế bào T (phản ứng độc lập với tế bào T), chỉ có kháng thể IgM được tổng hợp. Phản ứng này không sản sinh ra bất kỳ tế bào nhớ nào. Vì thế phản ứng kháng thể thứ cấp không xảy ra. Trong phản ứng này, các đại phân tử đa hoá trị như capsule dạng polysaccharide của vi khuẩn thì không được APC chế biến và

trình diễn một cách hiệu quả; vì vậy không hoạt hoá được tế bào hỗ trợ T. Điều này là bởi vì polysaccharide không liên kết với protein MHC nhóm II, ngược lại kháng nguyên dạng peptide thì có khả năng liên kết.

Kích thích tế bào hỗ trợ T và tế bào T tiêu diệt tế bào tham gia trong CMI: trong CMI, kháng nguyên được đại thực bào chế biến và trình diễn trong sự kết hợp với các phân tử MHC nhóm II trên bề mặt. Các tương tác này với thụ thể trên tế bào hỗ trợ T, sau đó hoạt hoá để sản sinh ra IL-2, yếu tố tăng trưởng tế bào T kích thích tế bào hỗ trợ T chuyên biệt và tế bào T tiêu diệt tế bào để phát triển và tham gia vào CMI.

Ức chế một số phản ứng miễn dịch: tế bào T biểu hiện ức chế một số bệnh qua trung gian miễn dịch ở động vật. Tế bào T điều hoà (TR), còn được gọi là tế bào T ức chế, là tập hợp con của tế bào T và có liên quan đến sự ức chế một số phản ứng miễn dịch. Tế bào TR còn được gọi là tế bào T ức chế có đặc trưng nhờ chế biến chỉ dấu CD25 (marker) và chiếm khoảng 5 - 10% tế bào CD4⁺. Cơ chế chính xác của tế bào điều hoà ức chế miễn dịch thì chưa được hiểu rõ. Sự mất cân bằng về số lượng hay hoạt động giữa tế bào CD4 và CD8 cũng có thể dẫn đến làm suy yếu phản ứng miễn dịch qua trung gian tế bào của cơ thể chủ.

15.7. Tế bào có nguồn gốc từ tuỷ xương

Lympho bào có nguồn gốc từ tuỷ xương được biết là lympho bào B hoặc là tế bào B. Tương bào có nguồn gốc từ tế bào B trưởng thành. Cả tế bào B và tương bào đều tổng hợp và tiết immunoglobulin.

15.7.1. Tế bào B

Lympho bào B hay tế bào B sở dĩ có tên gọi như vậy là do túi Fabricius (bursa of Fabricius), một cơ quan bạch huyết nằm gần phần cuối đuôi của ruột chim, đóng vai trò chính trong biệt hoá tế bào B. Một lượng tương đương túi (bursa) này được phát hiện ở động vật có vú. Ở đây các giai đoạn sớm của sự trưởng thành của các lympho bào này xảy ra trong tuỷ xương.

15.7.2. Một số điểm lưu ý của tế bào B

Một số điểm của tế bào B cần lưu đó là:

- (a). Có gần 30% lympho bào nhỏ tuần hoàn bao gồm cả tế bào B;

(b). Tế bào B có đời sống ngắn chỉ trong một vài ngày hoặc vài tuần. Mỗi ngày có gần 10^9 tế bào B được sản sinh ra;

(c). Tế bào B được phát hiện trong tâm phôi của hạch bạch huyết, trong tuỷ trắng của lách và có trong MALT và

(d). Tế bào B tiến hành hai chức năng quan trọng đó là: (i) thứ nhất, chúng biệt hoá thành tương bào và sản sinh ra kháng thể; (ii) thứ hai, chúng có thể trình diện kháng nguyên trước tế bào hỗ trợ T.

15.7.3. Nguồn gốc của tế bào B

Theo thuyết về sự chọn lọc dòng lý giải nguồn gốc của sự hình thành kháng thể. Theo đó mỗi tế bào B có năng lực miễn dịch sở hữu thụ thể tế bào B hoặc cho IgM hoặc cho IgD có thể kết hợp với một kháng nguyên hoặc các kháng nguyên có quan hệ gần nhau. Sau khi liên kết với kháng nguyên, tế bào B được hoạt hoá sản sinh và hình thành một dòng tế bào. Tế bào B chọn lọc được biến đổi thành tương bào, tiết ra kháng thể chuyên biệt cho kháng nguyên. Tương bào tổng hợp immunoglobulin có tính đặc hiệu về kháng nguyên tương tự như tế bào B được hoạt hoá. Sự chọn lọc dòng tương tự cũng xảy ra với tế bào T.

Tế bào tiền thân (precursor) của tế bào B, trong quá trình phát sinh phôi (embryogenesis), chúng được sinh sôi và phát triển trong gan phôi (fetal liver). Từ đó chúng di chuyển tới tuỷ xương, vị trí chính để tế bào B trưởng thành ở người lớn. Không giống như tế bào T, chúng không đòi hỏi tuyến ức để trưởng thành. Tế bào tiền B chỉ có chuỗi nặng μ trong tế bào chất nhưng không có immunoglobulin bề mặt và chuỗi nhẹ. Tế bào tiền B được phát hiện trong tuỷ xương, trong khi tế bào B được tìm thấy trong tuần hoàn. Tế bào B trưởng thành trong hai phase:

(a). Phase độc lập với kháng nguyên, phase này gồm tế bào mầm (stem cell) và tế bào tiền B.

(b). Phase phụ thuộc kháng nguyên, phase này gồm các tế bào như tế bào B được hoạt hoá và tương bào sinh sôi khi có sự tương tác của kháng nguyên với tế bào B. Tế bào B có IgM bề mặt, IgM này hoạt động như là thụ thể cho kháng nguyên. Một số tế bào B cũng mang IgD bề mặt đóng vai trò làm thụ thể cho kháng nguyên. Có nhiều phân tử

khác được biểu hiện trên bề mặt tế bào B, các phân tử này có các chức năng khác nhau. Một vài phân tử thuộc nhóm này là B220, các phân tử MHC nhóm II, CR1 và CR2, CD40,

15.7.4. Hoạt hoá tế bào B

Hoạt hoá tế bào B là nhằm sản sinh ra đầy đủ các kháng thể cần thiết cho thụ thể kháng nguyên của tế bào T nhận biết epitope và để các tế bào hỗ trợ T tạo ra IL-4 và IL-5. Hơn nữa điều này cũng đòi hỏi có sự tương tác đồng kích thích (costimulatory interaction) khác xảy ra giữa CD28 nằm trên tế bào với B7 nằm trên tế bào B. Tương tác CD28 - B7 thì cần thiết để tạo ra IL-2. Tương tác cũng bao gồm CD40L trên tế bào T phải tương tác với CD40 trên tế bào B. Tương tác CD40L - CD40 cần thiết để chuyển từ IgM sang IgG và cần thiết cho chuyển đổi giữa các nhóm immunoglobulin với nhau để thực hiện.

15.7.5. Chức năng tác động (phản ứng lại kích thích) của tế bào B

Việc sản sinh ra nhiều tương bào sẽ chấm dứt sự hoạt hóa của tế bào. Đến lượt các tương bào sẽ tạo ra một lượng lớn immunoglobulin chuyên biệt cho epitope của kháng nguyên. Một số tế bào B được hoạt hóa cũng tạo ra tế bào nhớ, các tế bào nhớ này vẫn lưu giữ trạng thái không hoạt động trong nhiều tháng hoặc nhiều năm. Hầu hết tế bào B nhớ có IgG bề mặt, hoạt động như là thụ thể kháng nguyên, nhưng một số tế bào thậm chí có IgM bề mặt hoạt động như là thụ thể kháng nguyên. Các tế bào nhớ ở trạng thái không hoạt động được hoạt hóa một cách nhanh chóng khi được tái phơi nhiễm với kháng nguyên. Các tế bào B nhớ sản sinh ra interleukin, tạo thuận lợi cho tế bào B nhớ sản sinh ra kháng thể. Sự có mặt của các tế bào này đóng vai trò cho việc xuất hiện nhanh kháng thể trong phản ứng miễn dịch thứ cấp.

15.8. Tế bào trình diện kháng nguyên

Tế bào trình diện kháng nguyên (APC) gồm (a) đại thực bào và (b) tế bào tua.

15.8.1. Đại thực bào

Hệ thống thực bào đơn nhân gồm bạch cầu đơn nhân (monocyte) tuần hoàn trong máu và đại thực bào trong mô. Bạch cầu đơn nhân được xem là bạch cầu (leukocyte) khi di chuyển trong máu, trở thành đại thực bào (macrophage) khi được cố định trong mô.

Bạch cầu đơn nhân và đại thực bào cũng như bạch cầu hạt (granulocyte) có thể tiêu hóa vật chất dạng hạt như vi sinh vật, tế bào, các hạt tro, ... và vì lý do này nên chúng được xem có chức năng thực bào. Đại thực bào có hoạt tính thực bào lớn hơn bạch cầu đơn nhân, nhất là sau khi được hoạt hóa nhờ các chất môi giới hòa tan. Các chất môi giới này được phóng thích trong các phản ứng miễn dịch. Sự biệt hóa của bạch cầu đơn nhân thành đại thực bào trong mô liên quan đến một số thay đổi sau:

- (i). Kích thước tế bào lớn hơn gấp 5 - 10 lần.
- (ii). Cơ quan tử nội bào của thực bào tăng lên về số lượng và mức độ phức tạp.
- (iii). Đại thực bào đòi hỏi khả năng thực bào tăng lên.
- (iv). Đại thực bào sản sinh ra các enzyme thủy phân ở mức cao hơn.
- (v). Đại thực bào bắt đầu tiết ra nhiều yếu tố hòa tan.

Tế bào tương tự như đại thực bào có chức năng khác nhau trong các mô khác nhau và được đặt tên theo vị trí mô của chúng. Ví dụ (a) đại thực bào phế nang (alveolar macrophage) ở phổi, (b) đại thực bào cố định (histiocyte) trong các mô nối, (c) tế bào Kupffer ở gan, (d) đại thực bào trong túi bao trong búi mao mạch của cuộn tiểu cầu thận (mesangial cell), (e) tế bào tiểu thần kinh đệm (microglial cell) trong não và (f) tế bào hủy xương (osteoclast) trong xương. Vì sự tham gia của chúng trong phản ứng miễn dịch, nên các đại thực bào này cần phải được kích thích và đạt trạng thái kích hoạt.

- Đại thực bào có thể được hoạt hóa do nhiều cytokine, các thành phần của thành tế bào vi khuẩn và các chất môi giới của phản ứng viêm.
- Gamma interferon do tế bào hỗ trợ T tạo ra, là yếu tố hoạt hóa tiềm năng của các đại thực bào và được tiết ra từ nhiều loại tế bào trong các phản ứng để kích thích phù hợp. Lipopolysaccharide của vi khuẩn (nội độc tố), peptidoglycan vi khuẩn và DNA vi khuẩn là những phức hợp cũng có khả năng hoạt hóa các đại thực bào.
- Trong nhiều trường hợp, các đại thực bào được hoạt hóa có năng lực hơn so với các đại thực bào bình thường, như có khả năng thực bào lớn hơn và khả năng gia tăng để tiêu diệt các vi sinh vật được nuốt vào. Chúng là các APC tốt hơn và chúng hoạt hóa phản ứng tế bào T một cách hiệu quả hơn. Bằng cách tiết ra nhiều protein có độc tính tế bào, chúng hỗ trợ trong việc loại bỏ nhiều đối tượng gây bệnh, bao gồm cả tế bào

nhiễm virus, tế bào khối u và vi khuẩn nội bào.

Chức năng của đại thực bào: đại thực bào tiến hành ba chức năng chính là: (a) thực bào, (b) trình diễn kháng nguyên và (c) sản sinh cytokine. Các chức năng của đại thực bào được tóm tắt ở Bảng 15.4.

Sự thực bào: tiến hành thực bào vi khuẩn, virus và các hạt ngoại lai khác là chức năng quan trọng nhất của đại thực bào. Trên bề mặt tế bào của đại thực bào có thụ thể Fc, tương tác với phần Fc của IgG, nhờ đó tạo thuận lợi để đại thực bào nuốt các vi sinh vật đã được opsonin hóa vào. Chúng cũng có thụ thể cho C3b, một opsonin quan trọng khác. Sau khi nuốt vào, thể thực bào (phagosome) chứa vi sinh vật dung hợp với lysosome (tiêu thể) hình thành nên thể thực bào sinh tan (phagolysosome). Vi sinh vật trong thể thực bào sinh tan bị tiêu diệt bằng oxygen phản ứng, phức nitrogen oxygen phản ứng và enzyme lysosome.

Bảng 15.4. Chức năng quan trọng của đại thực bào.

Đặc điểm	Cơ chế
Thực bào	Nuốt và tiêu diệt vi sinh vật trong thể thực bào sinh tan (phagolysosome)
Hoạt tính kháng vi khuẩn và độc tính tế bào	Tiêu diệt phụ thuộc oxygen: bằng superoxide, nitric oxide và hydrogen peroxide Tiêu diệt không phụ thuộc oxygen: bằng yếu tố gây hoại tử khối u, lysozyme và enzyme thủy phân
Chế biến kháng nguyên	Kháng nguyên thực bào

Trình diễn kháng nguyên: sau khi nuốt vào và bẻ gãy vật liệu ngoại lai, các mảnh kháng nguyên được trình diễn trên bề mặt tế bào thực bào trong sự liên kết với các protein MHC nhóm II để tương tác với TCR của CD4+ tế bào hỗ trợ T.

Sự phá hủy protein ngoại lai được dừng lại sau khi có sự kết hợp của kháng nguyên với protein MHC nhóm II trong tế bào chất. Tiếp theo sau đó là sự vận chuyển của phức hợp này lên bề mặt tế bào nhờ protein vận chuyển.

Sản sinh cytokine: đại thực bào sản sinh ra một số cytokine gồm IL-1, TNF và IL-8. IL-1 đóng vai trò quan trọng trong hoạt hóa tế bào hỗ trợ T, trong khi đó TNF có

vai trò quan trọng như là yếu tố môi giới trong phản ứng viêm. IL-8 hấp dẫn bạch cầu trung tính và tế bào T đến vị trí nhiễm.

15.8.2. Tế bào tua

Tế bào tua, sở dĩ được đặt tên như vậy là bởi vì chúng trải qua nhiều quá trình dài ra, hẹp lại giống như sợi nhánh của dây thần kinh, điều này giúp tế bào tua tiếp xúc với vật liệu ngoại lai một cách rất hiệu quả. Các tế bào tua chủ yếu hiện diện ở da (ví dụ tế bào Langerhans) và ở niêm mạc, từ đây chúng di chuyển đến các hạch bạch huyết cục bộ để trình diện kháng nguyên trước tế bào hỗ trợ T.

Có bốn loại tế bào tua đó là: (i) tế bào Langerhans, (ii) tế bào tua kẽ (interstitial dendritic cell), (iii) tế bào dạng tủy (myeloid cell) và (iv) tế bào tua bạch huyết. Tất cả các tế bào tua này chủ yếu biểu hiện các mức cao của cả hai gồm các phân tử MHC nhóm II và thành viên của nhóm đồng hiệu ứng kích thích (costimulatory) thuộc nhóm B7. Sau khi có sự xâm lấn của vi sinh vật hay có quá trình viêm, các dạng trưởng thành hoặc không trưởng thành của tế bào Langerhans và tế bào tua kẽ di chuyển vào trong các hạch bạch huyết (draining lymph node), nơi chúng tiến hành trình diện kháng nguyên có tính quyết định trước tế bào T_H , điều này là cần thiết cho sự khởi đầu các phản ứng nhờ các tế bào chủ chốt này.

Vai trò của tế bào tua: vai trò chính của tế bào tua được biểu hiện:

(a). Tế bào tua rất quan trọng trong trình diện kháng nguyên lên tế bào T trong quá trình phản ứng miễn dịch sơ cấp.

(b). Chúng là những tế bào có nguồn gốc từ tủy xương biểu hiện protein MHC nhóm II và trình diện kháng nguyên trước tế bào T $CD4^+$.

(c). Chúng có ít hoặc không có hoạt tính thực bào.

(d). Tế bào tua cũng hoạt động như là các APC chuyên nghiệp, mặc dù đại thực bào và tế bào B là các APC đóng vai trò chính.

15.8.3. Tế bào tua ở nang

Tế bào tua ở nang thì tương tự như tế bào tua ngoại trừ vị trí hiện diện và chức năng của chúng. Các tế bào này hiện diện trong tâm phôi của nang có chứa tế bào B thuộc lách và hạch bạch huyết. Các tế bào này không trình diện kháng nguyên trước tế

bào hỗ trợ T nhưng lại kết hợp với các phức kháng nguyên - kháng thể nhờ thụ thể Fc được tìm thấy trên bề mặt của chúng.

15.9. Tế bào hiệu ứng có chức năng loại bỏ kháng nguyên

15.9.1. Tương bào

Tương bào (plasma cell) có nguồn gốc từ sự biệt hóa ở giai đoạn cuối của tế bào B. Tương bào là những cấu trúc có hình dạng oval hoặc dạng trứng, đặc trưng nhờ nhân xòe ra như hình sao, thể Golgi không ăn màu và tế bào chất ưa kiềm. Tương bào có những đặc điểm sau:

(a). Chức năng chính của tương bào là để sản sinh và tiết ra tất cả các nhóm immunoglobulin vào trong dịch xung quanh tế bào.

(b). Chúng tiết cả ngàn phân tử kháng thể trên giây, các kháng thể này chuyên biệt cho epitope của kháng nguyên, tồn tại trong một vài ngày và sau đó chết đi.

(c). Tuy nhiên tương bào không biểu hiện immunoglobulin trên màng.

(d). Chúng phân đôi rất kém và thường được phát hiện trong tủy xương và trong mô bạch huyết có niêm mạc còn nguyên vẹn (perimucosal lymphoid tissue).

(e). Tuổi thọ của các tế bào này thì ngắn khoảng 30 ngày trong thời gian này chúng sản sinh ra một lượng lớn immunoglobulin.

15.9.2. Tế bào tiêu diệt tự nhiên

Tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK) là những lympho bào hình hạt lớn. Các tế bào này được gọi là những tế bào tiêu diệt tự nhiên (natural kill cell) là do chúng có khả năng tiêu diệt được một số tế bào bị nhiễm virus và tế bào khối u mà không cần làm nhạy trước. Hoạt động của chúng không cần được tăng cường nhờ sự phơi nhiễm và không đặc hiệu cho bất kỳ virus nào. Tế bào NK chiếm khoảng 5 - 10% lympho bào ngoại biên và được tìm thấy trong lách và máu ngoại biên.

Đặc điểm của tế bào NK được tóm tắt như sau: (i). Là lympho bào lớn dạng hạt; (ii). Thiếu thụ thể tế bào T, protein CD3, IgM và IgD bề mặt; (iii). Phơi nhiễm trước không làm tăng hoạt tính; (iv). Không cần tuyến yên để phát triển; (b). Số lượng vẫn còn lưu giữ bình thường trong bệnh khiếm khuyết miễn dịch tổ hợp nghiêm trọng (SCID).

Điểm lưu ý của tế bào NK: tế bào tiêu diệt tự nhiên có những điểm cần lưu ý sau:

(a). Tế bào NK thiếu cả chỉ dấu (marker) cho tế bào T (CD3) và tế bào B (immunoglobulin bề mặt);

(b). Chúng thiếu nhớ miễn dịch và không giống như tế bào T tiêu diệt tế bào, chúng không có bất kỳ TCR nào và sự tiêu diệt tế bào mục tiêu không đòi hỏi có sự nhận biết của các protein MHC;

(c). Các tế bào này không mang bất kỳ loại thụ thể kháng nguyên nào, nhưng có thể nhận biết các phân tử kháng thể liên kết với tế bào mục tiêu và phá hủy các tế bào này nhờ sử dụng cơ chế chung giống nhau liên quan đến hoạt tính tiêu diệt tế bào của lympho bào T (ADCC);

(d). Chúng cũng nhận biết cơ chế cho phép chúng phá hủy tế bào khối u và tế bào bị nhiễm virus.

Tế bào NK phát triển trong tủy xương và thiếu thụ thể TCR, nhưng lại sở hữu một bộ thụ thể khác gọi là thụ thể hoạt hóa sự tiêu diệt (killer activation receptor) và thụ thể ức chế sự tiêu diệt. Chúng cũng sở hữu tế bào T NK, một tập hợp con khác của tế bào T, có một số đặc điểm chức năng với tế bào NK. Các tế bào T NK này không giống với tế bào NK ở chỗ là được các chất như lipid, glycolipid và peptide kỵ nước kích thích, được trình diện nhờ phân tử không điển hình là CD1D nhóm I và tiết ra một lượng lớn cytokine nhất là IL-4.

Chức năng chính của tế bào NK là tiêu diệt tế bào nhiễm virus và khối u. Chúng thực hiện chức năng này bằng cách tiết ra các độc tố tiêu diệt tế bào như perforin và granzyme tương tự như chức năng của lympho bào T tiêu diệt tế bào và cũng làm tế bào chết theo chương trình qua trung gian FasL. Chúng tiêu diệt virus mà không cần có mặt của kháng thể đặc hiệu nhưng thực hiện bằng cơ chế ADCC. Cả IL-12 và gamma interferon là những yếu tố tiềm lực của tế bào NK.

Chức năng chính của tế bào NK được tóm tắt như sau:

- (i). Tiêu diệt tế bào nhiễm virus và tế bào khối u;
- (ii). Tiêu diệt không đặc hiệu tế bào nhiễm virus và tế bào khối u;
- (iii). Tiêu diệt thì không phụ thuộc vào sự trình diện kháng nguyên do các protein MHC thực hiện;

(iv). Cơ chế tiêu diệt thông qua perforin và granzyme, làm tế bào mục tiêu chết theo chương trình;

(v). Sự tiêu diệt được hoạt hóa là do sự bất thành của tế bào trong trình diện kháng nguyên với MHC nhóm I hoặc là do sự sụt giảm của các protein MHC nhóm I trên bề mặt tế bào.

15.9.3. Bạch cầu hạt

Bạch cầu hạt (granulocyte) là một tập hợp của tế bào máu trắng có nhân phân đoạn hoặc nhân phân thùy và có các hạt trong tế bào chất, thấy được bằng mắt khi được nhuộm chuyên biệt. Dựa trên hình dạng và đặc điểm nhuộm tế bào chất, bạch cầu hạt được phân thành nhóm bạch cầu trung tính (neutrophil), bạch cầu ưa eosin (eosinophil) hoặc là bạch cầu ưa kiềm (basophil).

Cả neutrophil và eosinophil có tính thực bào, ngược lại basophil thì không. Eosinophil đóng vai trò quan trọng trong phòng vệ chống lại sự xâm nhiễm do ký sinh, mặc dù vai trò thực bào của chúng thì thấp hơn đáng kể so với neutrophil. Mặt khác basophil là bạch cầu hạt không có khả năng thực bào, chúng thực hiện chức năng bằng cách phóng thích các chất có hoạt tính được lý từ các hạt tế bào chất của chúng. Các chất này đóng vai trò chính trong một số phản ứng dị ứng.

Dưỡng bào (mast cell) là các tế bào dạng hạt khác có vai trò trong hệ miễn dịch. Các tế bào này được phát hiện trong nhiều loại mô, gồm da, mô liên kết và biểu mô niêm mạc của các tuyến hô hấp, niệu dục và tiêu hóa. Giống như các basophil tuần hoàn, dưỡng bào có một số lượng lớn hạt bào tương chứa histamine và các chất có hoạt tính được lý khác. Dưỡng bào cùng với basophil máu đóng vai trò quan trọng trong phát triển dị ứng.

15.10. Phức hợp chính phù hợp với mô

Phức hợp chính phù hợp với mô (MHC) được phát hiện đầu tiên như là locus di truyền mã hóa cho phân tử glycoprotein (kháng nguyên do cấy ghép cơ quan (transplantation antigen) có vai trò trong từ chối nhanh mô ghép giữa các cá thể không giống nhau về di truyền. Năm 1930, lần đầu tiên Gorer đã xác định vai trò của kháng nguyên trong sự từ chối mảnh ghép, điều này đã dẫn đến việc khám phá ra phức hợp phù

hợp với mô chính (major histocompatible complex). Ông đã chứng minh hai kháng nguyên nhóm máu (gọi là kháng nguyên 1 và kháng nguyên 2) có ở chuột. Kháng nguyên 1 được tìm thấy trong tất cả các chủng của chuột, trong khi kháng nguyên 2 được phát hiện chỉ trong một số chủng của chuột và đóng vai trò cho sự từ chối mảnh ghép. Kháng nguyên này được đặt tên là kháng nguyên H2 và được phát hiện là kháng nguyên phù hợp với mô chính. Kháng nguyên này được mã hóa bởi một cụm đa allele liên kết gần nhau của các gene gọi là MHC, được đặt tên là phức H-2.

Kháng nguyên phù hợp với mô biểu thị cho kháng nguyên bề mặt tế bào, cảm ứng các phản ứng miễn dịch đối với cơ thể chủ không thích hợp, dẫn đến sự từ chối do dị ghép. MHC ở người được biết chính là phức hợp các kháng nguyên bạch cầu người {human leukocyte antigen (HLA) complex}. Ở người, các dị kháng nguyên này (alloantigen) hiện diện trên bề mặt bạch cầu và được gọi là HLA và tập hợp các gene mã hóa cho chúng được đặt tên là phức hợp HLA. Kháng nguyên carbohydrate của hồng cầu (nhóm máu) và kháng nguyên glycoprotein của màng tế bào là hai kháng nguyên cấy ghép mô chính của người. Năm 1980, Snell, Dausset và Benacerraf đã thắng giải Nobel Y học cho công trình MHC và kiểm soát di truyền của các phản ứng miễn dịch.

15.10.1. Phức hợp HLA

Ở người, phức hợp HLA của các gene được định vị trên cánh tay ngắn của nhiễm sắc thể thứ 6 chứa một số gene có ý nghĩa quyết định về chức năng miễn dịch (Hình 3). Phức hợp HLA của các gene được phân thành ba nhóm sau:

(1). Nhóm I: HLA-A, HLA-B và HLA-C.

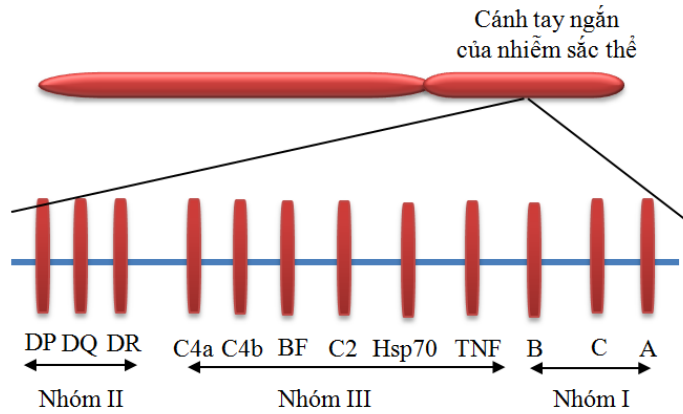
(2). Nhóm II: HLA-DR, HLA-DQ và HLA-DP. Tất cả các thành phần này hiện diện trong vùng HLA-D thuộc phức hợp HLA.

(3). Nhóm III: các locus bổ thể mã hoá cho C2, C4 và yếu tố B của hệ thống bổ thể và TNF alpha và beta.

Locus là vị trí mà theo đó một gene cụ thể được định vị trên nhiễm sắc thể. Các locus HLA thường là đa allele (multiallele), nghĩa là các gen nằm trên locus này có thể có bất kỳ một của nhiều hình thức lựa chọn. Có 24 allele tại locus HLA-A và 50 tại locus HLA-B. Mỗi allele biểu hiện cho một kháng nguyên khác biệt. Hệ thống HLA thì đa hình

và mỗi người thừa hưởng một hệ gene HLA từ cha mẹ.

Tổ chức Sức khoẻ thế giới (WHO) đã đề ra bộ hướng dẫn về danh pháp để đặt tên cho hệ thống HLA. Theo đó cách đặt tên được công nhận và tương ứng với kháng nguyên của chúng được biểu thị bằng ký tự thứ tự chữ Latin theo alphabet và số, ví dụ HLA-A1, HLA-DR7,



Các gene HLA này mã hoá cho nhiều enzyme và các phân tử cấu trúc cần thiết để hoạt hoá và thực hiện chức năng của tế bào B và T. Các gene mã hoá cho protein MHC được phân thành ba nhóm là các phân tử nhóm I, nhóm II và nhóm III.

Hình 3. Sơ đồ minh họa phức HLA.

15.10.2. Phân tử MHC nhóm I

Là các glycoprotein tìm thấy trên bề mặt gần như tất cả tế bào có nhân trong cơ thể. Protein nhóm I được các locus HLA-A, HLA-B và HLA-C mã hoá. Có khoảng 20 protein khác nhau được các allele của gene tại locus A mã hoá, trong đó gồm 40 tại locus B và 8 tại locus C (Bảng 15.5). Nhóm I hoàn chỉnh được cấu tạo từ glycoprotein xuyên màng (transmembrane glycoprotein) có trọng lượng là 45.000 Da, là chuỗi nặng, không cộng hoá trị, có liên quan với β_2 -microglobulin (là polypeptide nặng 12.000 Da). Cấu trúc của chuỗi nặng này giống như phân tử immunoglobulin có vùng dao động và vùng ổn định. Vùng dao động có tính đa hình cao. Tính đa hình của phân tử này là yếu tố quan trọng để nhận biết là phân tử tự thân hay không phải tự thân. Vùng ổn định của chuỗi nặng liên kết với protein CD8 của tế bào T tiêu diệt tế bào. Protein nhóm I liên quan tới sự từ chối mô ghép và sự ly giải tế bào qua trung gian tế bào (cell-mediated cytotoxicity).

15.10.3. Phân tử MHC nhóm II

Là các glycoprotein và không giống như protein nhóm I, chúng bị giới hạn về phân bố ở mô. Phân tử MHC nhóm II chủ yếu tìm thấy trong các đại thực bào, tế bào B và các APC khác như tế bào tua của lách và tế bào Langerhans của da. Sự biểu hiện của

chúng trên các tế bào khác (ví dụ như tế bào nội mô) có thể làm cảm ứng gamma interferon. Phân tử MHC nhóm II là các glycoprotein có tính đa hình cao gồm hai glycoprotein xuyên màng có MW khoảng 33.000 và 29.000 Da.

Các gene trên locus HLA-D mã hoá cho protein nhóm II. Các locus này lưu giữ chức năng kiểm soát đáp ứng miễn dịch và các dạng allele khác của các gene này có mức độ khác nhau về khả năng làm gia tăng phản ứng miễn dịch chống lại kháng nguyên cụ thể. Locus MHC nhóm II gồm các gene mã hóa cho các protein liên quan đến quá trình chế biến kháng nguyên, ví dụ vận chuyển liên quan đến chế biến kháng nguyên (TAP). Protein nhóm II chủ yếu đóng vai trò cho phản ứng của cơ thể chủ chống lại mảnh ghép (graft-versus-host) và phản ứng bạch cầu hỗn hợp.

15.10.4. Phân tử MHC nhóm III

Locus MHC nhóm III mã hoá cho các protein bổ thể (C2, C4) của con đường cổ điển, properdin và yếu tố B của con đường khác và một số cytokine.

15.10.5. Đặc điểm sinh học quan trọng của MHC

Hiện nay chúng ta biết rằng các phân tử MHC liên kết với kháng nguyên peptide và trình diện chúng với tế bào T. Vì vậy các kháng nguyên cây ghép này đóng vai trò cho sự nhận biết kháng nguyên nhờ thụ thể TCR. Ở khía cạnh này, TCR khác với kháng thể ở chỗ:

(a). Các phân tử kháng thể tương tác một cách trực tiếp với kháng nguyên; thụ thể TCR chỉ nhận biết kháng nguyên được trình diện nhờ các phân tử MHC trên tế bào khác là APC. Thụ thể TCR thì chuyên biệt cho kháng nguyên nhưng kháng nguyên phải được trình diện trên phân tử MHC tự thân (self-MHC molecule).

(b). Thụ thể TCR cũng chuyên biệt cho phân tử MHC. Nếu kháng nguyên được trình diện bởi một dạng allele khác của phân tử MHC trong thực nghiệm (*in vitro*), thì không có sự nhận biết của thụ thể TCR. Hiện tượng này được gọi là sự giới hạn của MHC.

Kháng nguyên peptide liên quan đến các phân tử MHC nhóm I được CD8⁺ lympho bào T có độc tính tế bào nhận biết, ngược lại kháng nguyên peptide liên quan đến nhóm II được CD4⁺ tế bào hỗ trợ T nhận biết.

15.10.6. Phân kiểu HLA

Phân kiểu HLA hay phân kiểu mô thường được tiến hành để xác định sự tương hợp MHC gần nhất giữa thể cho và thể nhận trước khi tiến hành phẫu thuật cấy ghép. Phương pháp này thường được sử dụng trong phòng thí nghiệm gồm (a) phương pháp phân tử sử dụng trình tự DNA, (b) phương pháp huyết thanh và (c) kỹ thuật nuôi cấy lympho bào hỗn hợp (MLC). Tất cả các phương pháp này được sử dụng để xác định kiểu đơn (haplotype), ví dụ các allele nhóm I và nhóm II nằm trên cả hai nhiễm sắc thể của thể cho và thể nhận.

Bảng 15.5. Đặc điểm quan trọng của một số sản phẩm gene MHC ở người.

	Nhóm I	Nhóm II
Các locus di truyền	HLA-A, -B và -C	HLA-DP, -DQ và -DR
Thành phần, khối lượng polypeptide	MW 45.000 Da + MW 12.000 Da	Chuỗi nhẹ (MW 33.000 Da), chuỗi nhẹ (MW 29.000 Da), chuỗi (MW 30.000 Da)
Phân bố tế bào	Tất cả các tế bào mầm không biệt hoá có nhân và tiểu cầu	APC (đại thực bào, tế bào B, ...) và tế bào T ở người được hoạt hoá
Trình diện kháng nguyên peptide ở thể cho	Tế bào T CD8	Tế bào T CD4
Kích thước của cầu nối peptide	811 chức	10 - 30 chức hoặc nhiều hơn

Mẫu dò DNA và kỹ thuật PCR là những phương pháp có độ đặc hiệu và độ nhạy cao được sử dụng để phát hiện các allele khác nhau. Phương pháp huyết thanh học sử dụng kháng thể chuyên biệt cho các protein khác nhau của nhóm I và nhóm II cũng được sử dụng để xác định các allele. Nếu cả hai phương pháp này không thu được dữ liệu hữu ích thì sau đó có thể sử dụng kỹ thuật MLC là phản ứng bạch cầu hỗn hợp để thu nhận kết quả.

Phản ứng lympho bào hỗn hợp: thử nghiệm này được tiến hành bằng cách sử dụng lympho bào kích thích từ thể nhận tiềm năng, đã được tiêu diệt trước bằng chiếu xạ.

Sau đó lympho bào này được trộn với lympho bào phản ứng từ thể nhận. Tiếp đến hỗn hợp này được ủ trong nuôi cấy tế bào để cho phép tổng hợp DNA, điều này được phát hiện bằng cách thêm thymidine đã được đánh dấu triti. Càng nhiều lượng DNA tổng hợp trong các tế bào phản ứng thì càng nhiều protein MHC nhóm II ngoại lai trong tế bào nhận. Vì vậy một lượng lớn DNA tổng hợp biểu thị cho các protein MHC nhóm II (HLA-D) của thể cho và thể nhận thì không giống nhau. Điều này cho thấy sự tương hợp giữa thể cho và nhận không phù hợp nên mô ghép bị từ chối. Việc sản sinh tối thiểu DNA cho thấy thể cho tốt nhất và có sự tương hợp với thể nhận.

Phân kiểu HLA được thường tiến hành: (a) trước khi cấy ghép mô, (b) dùng để xác định quan hệ cha con trong trường hợp có tranh cãi và (c) tìm kiếm sự liên quan của HLA đến các bệnh như liên quan của HLA-B27 với chứng dính khớp (ankylosing spondylitis) và HLA-DR4 với sốt thấp khớp.