

Chương 25. Vi khuẩn chống lại phản ứng miễn dịch đặc hiệu

Mục lục

Chương 25. Vi khuẩn chống lại phản ứng miễn dịch đặc hiệu.....	1
25.1. Giới thiệu.....	2
25.2. Chiến lược của vi khuẩn gây bệnh chống lại phòng vệ miễn dịch đặc trưng ...	2
25.2.1. Dung nạp miễn dịch đối với kháng nguyên vi khuẩn.....	2
25.2.2. Sự ngụy trang kháng nguyên.....	3
25.2.3. Sự ức chế miễn dịch	4
25.2.4. Sự dai dẳng của đối tượng gây bệnh tại những vị trí cơ thể mà phản ứng miễn dịch đặc hiệu không thể tiếp cận	5
25.2.5. Cảm ứng kháng thể không hiệu quả	6
25.2.6. Kháng thể hấp thu bởi các kháng nguyên hoà tan.....	7
25.2.7. Sự can thiệp cục bộ vào hoạt động kháng thể	8
25.2.8. Biến đổi kháng nguyên	8

25.1. Giới thiệu

Thông thường biểu hiện viêm và phản ứng thực bào của động vật chủ chống lại vi khuẩn xâm nhiễm diễn ra ngay lập tức và thường không đặc hiệu. Tiếp ngay sau đó là phản ứng miễn dịch đặc hiệu diễn ra nhanh khi vi khuẩn xâm lấn. Miễn dịch đáp ứng thể hiện miễn dịch qua trung gian kháng thể và miễn dịch qua trung gian tế bào sẽ thể hiện vai trò của nó khi kháng nguyên vi khuẩn hiện diện trong hệ miễn dịch.

Mặc dù miễn dịch qua trung gian kháng thể (AMI) là phản ứng miễn dịch chủ yếu dùng để chống lại vi khuẩn ngoại bào một cách hiệu quả nhưng phản ứng phòng vệ và đề kháng của động vật chủ chủ yếu dùng để chống lại vi khuẩn ngoại bào, là phản ứng qua trung gian tế bào (CMI). Trên bề mặt biểu mô, sự phòng vệ miễn dịch đặc hiệu của động vật chủ chính là bảo vệ nhờ sự nỗ lực của kháng thể tiết IgA (secretory IgA). Tuy nhiên một khi bề mặt biểu mô bị xâm nhập, thì phòng vệ AMI và CMI sẽ có cơ hội độ sức.

Mặc dù cơ thể chủ triển khai nhiều chiến lược phòng thủ như vậy nhưng một số vi sinh vật gây bệnh lại có khả năng nhận biết và khám phá để triển khai chiến lược đi vòng nhằm tránh sự đề kháng miễn dịch một cách thành công hoặc vượt qua sự đề kháng miễn dịch. Vi khuẩn tiến hóa rất nhanh trong mối quan hệ với động vật chủ, vì vậy hầu hết các chiến lược khả thi chống lại vi sinh vật thường được thử nghiệm và khai thác. Kết quả là vi khuẩn gây bệnh phát triển nhiều cách để đi vòng hoặc vượt qua sự phòng thủ miễn dịch của vật chủ, chính điều này góp phần vào độc lực và bệnh lý do vi sinh vật gây ra.

25.2. Chiến lược của vi khuẩn gây bệnh chống lại phòng vệ miễn dịch đặc trưng

25.2.1. Dung nạp miễn dịch đối với kháng nguyên vi khuẩn

Sự dung nạp (tolerance) là đặc tính của vật chủ nhằm giảm sự miễn dịch đặc hiệu trong phản ứng miễn dịch đối với một kháng nguyên nhất định (Ag). Sự dung nạp đối với một Ag của vi khuẩn thì không liên quan đến việc không đáp ứng chung trong phản ứng miễn dịch nhưng sự khiếm khuyết cụ thể thì lại liên quan đến kháng thể đặc hiệu của một vi khuẩn nhất định. Nếu đó là một phản ứng miễn dịch bị suy yếu liên quan đến các kháng thể của một ký sinh, thì quá trình xâm nhiễm được thuận

lợi. Dung nạp có thể có liên quan đến hoặc miễn dịch qua trung gian kháng thể (AMI) hoặc miễn dịch qua trung gian tế bào (CMI) hoặc cả hai của phản ứng miễn dịch.

Sự dung nạp đối với một Ag có thể nảy sinh nhiều cách, nhưng có lẽ có ba cách liên quan đến sự xâm nhiễm ở vi khuẩn là: (1). Sự phơi nhiễm của bào thai với kháng nguyên (Ag), (2). Sự bền vững cao đối với kháng nguyên tuần hoàn, và (3). Nguy trạng phân tử.

(1). Sự phơi nhiễm của bào thai với kháng nguyên (Ag): nếu thai nhi bị nhiễm ở các giai đoạn phát triển miễn dịch, thì kháng nguyên vi sinh vật có thể được xem như tự thân "self", vì vậy sự dung nạp cảm ứng nhưng không đi đến phản ứng miễn dịch đối với Ag có thể tiếp tục đến thời kỳ sau khi sinh.

(2). Sự bền vững cao đối với kháng nguyên tuần hoàn: sự dung nạp với một vi khuẩn hoặc sản phẩm của nó có thể nảy sinh khi một lượng lớn kháng nguyên vi khuẩn đang tuần hoàn trong máu. Khi đó hệ miễn dịch trở nên áp đảo.

(3). Nguy trạng phân tử: nếu một kháng nguyên vi khuẩn rất giống với các kháng nguyên vật chủ, thì phản ứng miễn dịch đối với kháng nguyên này có thể bị làm yếu đến mức phải dung nạp. Sự tái cân bằng giữa kháng nguyên vi khuẩn và kháng nguyên động vật chủ được xem là sự nguy trạng phân tử. Trong trường hợp này yếu tố quyết định kháng nguyên của vi khuẩn này có quan hệ gần với thành phần hoá học của mô chủ nên tế bào miễn dịch không phân biệt được giữa hai kháng nguyên và vì vậy phản ứng miễn dịch không được đẩy lên. Một số capsule vi khuẩn có cấu tạo từ polysaccharide (hyaluronic acid, sialic acid) nên tương đồng với polysaccharide của mô chủ nên không gây phản ứng miễn dịch.

25.2.2. Sự nguy trạng kháng nguyên

Một số vi khuẩn gây bệnh có thể ẩn giấu kháng nguyên của chúng nhằm thoát khỏi sự opsonin hóa. Vi khuẩn có thể phủ các protein như fibrin, fibronectin hoặc thậm chí là các phân tử immunoglobulin giống như của vật chủ lên tế bào của chúng. Trong trường hợp này chúng có thể giấu các thành phần bề mặt kháng nguyên của chúng thoát khỏi sự phát hiện của hệ miễn dịch.

S. aureus sản sinh ra coagulase bao tế bào và yếu tố đông tụ làm cho fibrin vón

cục và đọng lại trên bề mặt tế bào. Có thể đây chính là sự nguy trang của vi khuẩn để không bị nhận biết kháng nguyên và mục tiêu là không làm xuất hiện phản ứng miễn dịch.

Protein A và Protein G lần lượt được vi khuẩn *S. aureus* và *Streptococcus pyogenes* sinh ra, liên kết với phần Fc của phân tử immunoglobulin. Vì vậy làm mất phương hướng của phản ứng miễn dịch do có sự bao phủ kháng thể lên vi khuẩn và xóa bỏ khả năng bị opsonin.

Áo choàng fibronectin của *Treponema pallidum* đóng vai trò nguy trang miễn dịch cho xoắn khuẩn.

E. coli K1 gây bệnh viêm màng não ở trẻ sơ sinh có capsule cấu tạo chủ yếu là sialic acid đóng vai trò nguy trang kháng nguyên, tương tự như capsule hyaluronic acid của *Streptococcus pyogenes*.

25.2.3. Sự ức chế miễn dịch

Một số vi sinh vật gây bệnh chủ yếu là virus và sinh vật đơn bào (protozoa) hiếm khi là vi khuẩn gây ức chế miễn dịch trong vật chủ mà chúng xâm nhiễm. Điều này có nghĩa là vật chủ biểu hiện các phản ứng ức chế miễn dịch với kháng nguyên, bao gồm các phản ứng của vi sinh vật gây bệnh đang xâm nhiễm.

Đôi khi phản ứng miễn dịch bị ức chế quan sát được trong quá trình xâm nhiễm mạn tính do vi khuẩn gây bệnh phong và bệnh lao. Ở trường hợp bệnh phong do *Mycobacterium leprae* gây ra, cơ thể phản ứng rất kém với kháng nguyên gây bệnh cùi và kháng nguyên khác. Sau khi bệnh nhân được điều trị thành công, sẽ tái xuất hiện các phản ứng miễn dịch. Do vậy có đề nghị cho rằng, thực tế sự ức chế miễn dịch là do bệnh tạo ra.

Ở các trường hợp nhẹ của bệnh phong thường có liên quan đến sự ức chế miễn dịch đó là tính đặc hiệu đối với các kháng nguyên của *M. leprae*. Điều này thì tách biệt với sự dung nạp, do các kháng nguyên protein của *M. leprae* liên quan đến gây ức chế miễn dịch này. Điều này có thể được diễn giải là do (i) thiếu các tín hiệu đồng kích thích (làm cản trở tiết cytokine); (ii) Sự hoạt hoá của các tế bào T ức chế; (iii) làm rối loạn hoạt tính tế bào T_{H1}/T_{H2} .

Hiện nay hiểu biết còn hạn chế về các cơ chế vi khuẩn gây bệnh ức chế phản ứng miễn dịch tổng thể. Dường như có lẽ là do sự cản trở các chức năng của tế bào B và T hay các đại thực bào. Do nhiều vi khuẩn nội bào nhiễm vào các đại thực bào, nên điều mong đợi là chúng phải thoả hiệp với vai trò của những tế bào trong phản ứng miễn dịch.

Sự ức chế miễn dịch nói chung được cảm ứng trong vật chủ có thể chỉ có giá trị tức thời đối với sự xâm lấn của vi khuẩn, nhưng nó sẽ không có ý nghĩa cụ thể đối với kẻ xâm lấn nếu như sự xâm nhiễm đơn thuần được xúc tiến bởi những vi sinh vật không có liên quan. Điều này có lẽ lý giải tại sao sự ức chế miễn dịch dường như không phải là chiến lược phổ biến được nhiều vi khuẩn sử dụng.

25.2.4. Sự dai dẳng của đối tượng gây bệnh tại những vị trí cơ thể mà phản ứng miễn dịch đặc hiệu không thể tiếp cận

Một số vi khuẩn gây bệnh có thể tránh được sự phơi nhiễm trước phản ứng miễn dịch. Đối tượng gây bệnh nội bào có thể lẫn tránh các phản ứng miễn dịch của vật chủ đủ lâu để chúng ở bên trong tế bào bị nhiễm và chúng không cho kháng nguyên vi khuẩn hình thành trên bề mặt tế bào. Điều này quan sát được ở những đại thực bào bị nhiễm *Brucella*, *Listeria* hay *M. leprae*. Các đại thực bào này hỗ trợ sự tăng trưởng của các vi khuẩn và đồng thời bảo vệ chúng khỏi các phản ứng miễn dịch. Một số đối tượng gây bệnh nội bào như *Yersinia*, *Shigella*, *Listeria* và *E. coli* có thể cư trú trong những tế bào hoặc không phải là thực bào hoặc không phải là APC và các kháng nguyên của chúng không thể hiện xâm nhiễm lên bề mặt tế bào. Chúng dường như không được hệ miễn dịch của các tế bào trông thấy.

Một số đối tượng gây bệnh tồn tại lâu dài trên các bề mặt tuyến GI, khoang miệng và tuyến tiết niệu hoặc lumen của tuyến nước bọt, tuyến vú hay tiểu quản ở thận. Nếu không có sự tiêu diệt của tế bào chủ, thì đối tượng gây bệnh có thể tránh cảm ứng gây phản ứng viêm nhiễm và không có cách nào khác làm cảm ứng tế bào lympho hoặc kháng thể tuần hoàn có thể tiếp cận đến vị trí để loại bỏ sự xâm nhiễm. IgA tiết có thể phản ứng với các kháng nguyên bề mặt trên tế bào vi khuẩn, nhưng trình tự bề mặt sẽ không bị hoạt hoá và tế bào sẽ không bị tiêu diệt. Có thể hình dung

các kháng nguyên IgA có thể làm bất hoạt vi khuẩn nhờ sự ngưng kết (agglutination) các tế bào hoặc ngăn chặn sự bám dính của vi khuẩn lên bề mặt mô hoặc tế bào, nhưng không phải như vậy, IgA sẽ tiêu diệt vi khuẩn một cách trực tiếp hoặc ức chế sự tăng trưởng của chúng.

Một số ví dụ về vi khuẩn gây bệnh tăng trưởng ở các vị trí mô thường không thể tiếp cận được tới các phản ứng của AMI và CMI được đề cập bên dưới.

Streptococcus mutans có thể khởi đầu gây bệnh sâu răng ở bất kỳ thời điểm nào sau khi răng nhú lên, bất chấp trạng thái miễn dịch của động vật chủ. Hoặc động vật chủ không tiến hành phản ứng miễn dịch hiệu quả hoặc IgA tiết không thể hiện đầy đủ vai trò trong việc ngăn chặn sự tập kết của vi khuẩn này dẫn đến mảng cao răng phát triển.

Vibrio cholerae nhân lên trong tuyến GI nơi mà vi khuẩn hình thành độc tố gây mất nước và gây tiêu chảy ở động vật chủ, đây chính là đặc điểm của bệnh tả. Kháng thể IgA chống lại các kháng nguyên của tế bào *Vibrio cholera* không hoàn toàn hiệu quả để ngăn chặn sự xâm nhiễm. Điều này đã được chứng minh qua tính không hiệu quả tương đối của vaccine cholera được điều chế từ vi khuẩn vibrio, được làm chết bằng phenol.

Sốt thương hàn là kết quả của sự xâm nhiễm dai dẳng do trực khuẩn *Salmonella typhi*. Vi khuẩn này không bị loại bỏ trong giai đoạn đầu của sự xâm nhiễm và chúng bền vững trong nhiều tháng, nhiều năm hoặc trọn đời ở động vật chủ. Ở trạng thái người mang mầm bệnh này, *S. typhi* có thể kết cụm ở túi mật thoát khỏi phản ứng miễn dịch và thải vào nước tiểu và phân.

Một số vi khuẩn gây xâm nhiễm dai dẳng ở lumen của các tuyến. *Brucella abortus* nhiễm lâu dài vào tuyến vú bò và thải ra sữa. *Leptospira* nhân lên trong lumen tiểu quản thận của chuột và thải ra đường tiêu.

Vi khuẩn gây nhiễm ở nang lông và gây ra chứng mụn trứng cá, hiếm khi có phản ứng miễn dịch.

25.2.5. Cảm ứng kháng thể không hiệu quả

Nhiều loại kháng thể (Ab) được hình thành để chống lại một kháng nguyên cụ

thể và một số thành phần của vi khuẩn có thể biểu hiện nhiều yếu tố quyết định kháng nguyên. Các kháng thể có khả năng phản ứng với Ag. Nếu Ab được hình thành để chống lại Ag vi khuẩn có khả lực thấp hoặc chúng trực tiếp chống lại các yếu tố quyết định kháng nguyên không quan trọng thì chúng có thể chỉ có tác động kháng khuẩn. Các Ab không hiệu quả như vậy (không trung hoà) thậm chí hỗ trợ đối tượng gây bệnh bằng cách kết hợp với kháng nguyên bề mặt và ngăn chặn sự bám dính của bất kỳ kháng thể chức năng nào có thể hiện diện.

Trong trường hợp của *Neisseria gonorrhoeae*, sự hiện diện của kháng thể đối với protein màng ngoài được gọi là rmp gây trở ngại cho phản ứng diệt khuẩn của huyết thanh và trong một số cách kết hợp với sự phòng vệ bề mặt của tuyết tiết niệu của giống cái. Tính nhạy cảm gia tăng cho sự tái nhiễm cao tương ứng với sự hiện diện của các kháng thể tuần hoàn rmp {RNA polymerase II subunit 5 (RPB5) - mediating protein}.

25.2.6. Kháng thể hấp thu bởi các kháng nguyên hoà tan

Một số vi khuẩn có thể phóng thích các thành phần kháng nguyên bề mặt ở dạng hoà tan vào dịch mô. Các kháng nguyên hoà tan này có thể kết hợp với kháng thể và trung hoà chúng trước khi tiếp cận với tế bào vi khuẩn. Ví dụ, một lượng nhỏ nội độc tố (LPS) có thể được vi khuẩn Gram âm phóng thích vào trong dịch thể xung quanh. Sự tự giải của vi khuẩn Gram âm hay vi khuẩn Gram dương có thể phóng thích thành phần bề mặt kháng nguyên ở dạng hoà tan. Ví dụ trong quá trình tăng trưởng của mình, *Streptococcus pneumoniae* và *Neisseria meningitidis* phóng thích polysaccharide vào mô. Các chất này được phát hiện trong huyết thanh của bệnh nhân bị bệnh viêm phổi do pneumococcus và trong dịch não tủy của bệnh nhân viêm màng não. Về mặt lý thuyết, những kháng nguyên bề mặt được phóng thích này có thể thu dọn kháng thể trước khi nó tiếp cận với bề mặt vi khuẩn để tạo điều kiện thuận lợi cho vi khuẩn gây bệnh. Các thành phần hoà tan của thành tế bào vi khuẩn là những kháng nguyên mạnh và là những yếu tố hoạt hoá bổ thể vì vậy chúng góp phần vào cách thức chủ yếu xuất hiện bệnh lý quan sát được ở bệnh viêm màng não và viêm phổi.

Protein A, do *S. aureus* tạo ra có thể vẫn còn liên kết với bề mặt tế bào

staphylococcus hoặc nó có thể được phóng thích ở dạng hoà tan. Protein A sẽ liên kết với vùng Fc của IgG. Trên bề mặt tế bào, protein A liên kết với IgG theo hướng không đúng (wrong orientation) để tạo ra hoạt tính kháng vi khuẩn của nó và protein A hòa tan sẽ làm ngưng kết và làm bất hoạt từng phần IgG.

25.2.7. Sự can thiệp cục bộ vào hoạt động kháng thể

Vi khuẩn gây bệnh có lẽ có một số cách can thiệp vào hoạt động kháng thể của các phân tử kháng thể. Một số vi khuẩn gây bệnh tạo các enzyme phá huỷ kháng thể.

Neisseria gonorrhoeae, *N.meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Strep. pneumoniae* và *Streptococcus mutans*, có thể phát triển trên bề mặt cơ thể, tạo ra IgA protease làm bất hoạt IgA tiết bằng cách phân cắt phân tử này tại vùng bản lề (hinge region), tách Fc ra khỏi immunoglobulin.

Nhiều dạng hoà tan của Protein A do *S. aureus* sinh ra gây ngưng kết các phân tử immunoglobulin và làm bất hoạt từng phần IgG.

25.2.8. Biến đổi kháng nguyên

Một cách mà vi khuẩn có thể đối phó với phản ứng miễn dịch đó là định kỳ thay đổi kháng nguyên. Các kháng nguyên có thể biến đổi hoặc thay đổi ở động vật chủ trong thời gian xâm nhiễm, hoặc vi khuẩn có thể tồn tại một cách tự nhiên đa dạng kiểu kháng nguyên (serotypes hay serovars). Sự biến đổi về kháng nguyên là cơ chế quan trọng được nhiều vi sinh vật gây bệnh sử dụng để thoát khỏi hoạt tính trung hoà của kháng thể.

Một số kiểu biến đổi kháng nguyên trong giai đoạn xảy ra xâm nhiễm là kết quả của sự hoán đổi vị trí chuyên biệt hay sự chuyển đổi gen hoặc sắp xếp lại gen trong bộ gen DNA của vi khuẩn. Trong những trường hợp này vi khuẩn gây bệnh sẽ thay đổi kháng nguyên trong giai đoạn xâm nhiễm bằng cách mở ra một kiểu thể tua (fimbria) này sang kiểu thể tua khác hoặc bằng cách mở ra các đầu đỉnh của thể tua. Điều này làm cho phản ứng phản ứng AMI ban đầu sẽ trở nên lỗi thời do sử dụng thể tua mới, thể tua mới này không liên kết với kháng thể trước đó.

Neisseria gonorrhoeae có thể thay đổi kháng nguyên thể tua trong quá trình

xâm nhiễm. Ở giai đoạn đầu của sự xâm nhiễm, vi khuẩn bám dính vào tế bào biểu mô cổ tử cung hay niệu đạo được thực hiện qua trung gian sợi tơ thể tua. Hiệu quả đủ để bám dính vào thực bào như mong muốn. Chúng nhanh chóng mở và đóng các gen kiểm soát sợi tơ cần thiết ở những giai đoạn khác nhau của sự xâm nhiễm và *N. gonorrhoeae* có khả năng biểu hiện những đặc điểm này. Những thay đổi có sự kiểm soát về mặt di truyền cũng có thể xuất hiện trong giai đoạn xâm nhiễm. Việc kiểm soát sự biểu hiện của các gen mã hóa cho sợi tơ và protein bề mặt làm thay đổi kiểu bám dính lên các tế chủ khác nhau và làm gia tăng khả năng kháng lại sự thực bào và sự ly giải do miễn dịch (immune lysis).

Sự tái phát bệnh sốt hồi quy do xoắn khuẩn *Borrelia recurrentis* là kết quả của sự thay đổi kháng nguyên của *B. recurrentis*. Bệnh này có đặc điểm tái phát sốt rồi hết trong thời gian vài tuần hoặc vài tháng. Sau khi xâm nhiễm, vi khuẩn nhân lên trong các mô và gây sốt cho đến khi phản ứng miễn dịch bắt đầu sau một tuần hoặc lâu hơn. Sau đó vi khuẩn biến mất khỏi máu là do kháng thể dàn xếp sự thực bào, ly giải, ngưng kết, ... và dẫn đến làm hạ sốt. Sau đó thể đột biến khác biệt về di truyền xuất hiện trong cá thể bị nhiễm, nhân lên và sau 4 - 10 ngày tái xuất hiện trong máu và vì vậy đợt sốt khác sẽ tấn công cơ thể chủ. Hệ miễn dịch bị kích thích và phản ứng bằng cách chế ngự biến thể kháng nguyên mới, nhưng chu trình này cứ tiếp tục như vậy và có thể có đến 10 đợt gây sốt trước khi phục hồi hoàn toàn. Mỗi một lần tấn công một biến thể kháng nguyên mới của xoắn khuẩn xuất hiện và bộ kháng thể mới của cơ thể chủ được hình thành. Vì vậy sự thay đổi về kháng nguyên này trong giai đoạn xâm nhiễm góp phần đáng kể vào diễn biến của bệnh.

Nhiều vi khuẩn gây bệnh tồn tại trong tự nhiên nhiều kiểu kháng nguyên đa giá hay còn gọi là kiểu huyết thanh (serotype), nghĩa là chúng là những chủng biến thể của cùng một loài vi khuẩn gây bệnh. Ví dụ, nhiều kiểu huyết thanh của *Salmonella enterica* dựa trên sự khác biệt trong kháng nguyên thành tế bào (O) và kháng nguyên tiên mao (H). Có đến 80 kiểu kháng nguyên khác biệt của *Streptococcus pyogenes* dựa trên protein M nằm trên bề mặt tế bào. Trên một trăm chủng *Streptococcus pneumoniae* phụ thuộc vào kháng nguyên polysaccharide capsule của

vi khuẩn. Dựa trên những khác biệt không đáng kể về cấu trúc hóa học bề mặt, nhiều kiểu kháng huyết thanh của *Vibrio cholerae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae* và của nhiều vi khuẩn gây bệnh quan trọng khác được hình thành. Sự đa dạng về kháng nguyên cũng phổ biến trong số các virus gây bệnh.

Nếu phản ứng miễn dịch là một sự phòng vệ quan trọng để chống lại một đối tượng gây bệnh, thì phản ứng miễn dịch đó có thể rơi vào kháng nguyên cũ và sau đó có sự hiện diện kháng nguyên mới làm cho hệ miễn dịch chưa kịp điều chỉnh nên có thể cho phép đối tượng gây bệnh tiếp tục xâm nhiễm hoặc xâm lấn. Hơn nữa động vật chủ bị xâm nhiễm dường như là môi trường chọn lọc lý tưởng cho sự nổi lên của nhiều biến thể kháng nguyên mới thuộc vi sinh vật, những yếu tố quyết định độc tính khác của vi sinh vật vẫn còn nguyên vẹn. Điều này lý giải tại sao nhiều vi vật gây bệnh xâm nhiễm thành công lại có sự đa dạng lớn về kiểu kháng nguyên.