

ĐẠI CƯƠNG VỀ MIỄN DỊCH HỌC

Miễn dịch (immunity) là trạng thái hay khả năng đề kháng với bệnh tật, đặc biệt là các bệnh nhiễm trùng. Hệ thống miễn dịch (immune system) là tập hợp các tế bào, mô và các phân tử tham gia vào quá trình đề kháng chống nhiễm trùng. Đáp ứng miễn dịch (immune response) là phản ứng có sự phối hợp của các tế bào và phân tử thành phần của hệ thống miễn dịch. Miễn dịch học (Immunology) là môn học nghiên cứu về hệ thống miễn dịch và các đáp ứng của hệ thống này trước các tác nhân gây bệnh xâm nhập vào cơ thể. Chức năng sinh lý của hệ thống miễn dịch là ngăn ngừa những nhiễm trùng mới và loại bỏ các nhiễm trùng đã xảy ra. Tập **“Bài giảng Miễn dịch học”** này được biên soạn với mục đích giúp người học tìm hiểu hệ thống miễn dịch dưới góc độ chức năng căn bản này.

Chúng ta có thể dễ dàng nhận ra tầm quan trọng của hệ thống miễn dịch đối với sức khỏe con người qua quan sát những người bị thiếu hụt miễn dịch. Những người này dễ mắc phải các loại nhiễm trùng nguy hiểm có thể đe dọa tính mạng. Ngược lại, sử dụng vaccine để kích thích các đáp ứng miễn dịch chống lại các vi sinh vật là phương pháp hiệu quả nhất giúp cơ thể đề kháng chống lại các loại nhiễm trùng, và nhờ có vaccine chúng ta đã loại bỏ được bệnh đậu mùa (một loại bệnh gây ra bởi virus) trên phạm vi toàn cầu. Từ khi đại dịch AIDS (acquired immuno-deficiency syndrome – hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải) xuất hiện vào những năm 1980 lại càng cho chúng ta thấy rõ tầm quan trọng của hệ thống miễn dịch trong việc bảo vệ cơ thể trước các loại nhiễm trùng.

Tuy nhiên, miễn dịch học không dừng lại ở chỗ chỉ nghiên cứu về các bệnh nhiễm trùng. Nhờ có các nghiên cứu Miễn dịch ghép chúng ta mới hiểu được đáp ứng miễn dịch chính là nguyên nhân gây thải bỏ các tế bào và mô ghép khác gen, và là rào cản chủ yếu đối với sự thành công của khoa học ghép tạng - một phương pháp điều trị ngày càng được sử dụng rộng rãi để thay thế các cơ quan bị mất chức năng. Nhờ kết quả của các nghiên cứu Miễn dịch trong ung thư chúng ta đã biết chính hệ thống miễn dịch của cơ thể đóng vai trò kiểm soát sự xuất hiện và loại bỏ các tế bào ung thư. Vì thế người ta đang cố gắng điều trị ung thư bằng cách kích thích các đáp ứng miễn dịch chống lại các tế bào ung thư trong nhiều loại bệnh lý ác tính ở người. Ngoài ra, các đáp ứng miễn dịch bất thường cũng là nguyên nhân của nhiều loại bệnh lý có tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cao là đối tượng nghiên cứu của Miễn dịch bệnh lý. Vì những lý do trên, chuyên ngành Miễn dịch học đã thu hút được sự chú ý của đông đảo các nhà lâm sàng, các nhà khoa học thuộc các chuyên ngành khác và của cả cộng đồng. Mặc dù Miễn dịch học hiện đại được coi là một chuyên ngành trẻ so với lịch sử phát triển của Y học, nhưng trong hơn 100 năm tồn tại của giải Nobel đã có trên 10 công trình nghiên cứu và phát kiến Miễn dịch học được trao giải Nobel y sinh học (bảng 1.1), thể hiện sự ghi nhận các đóng góp to lớn của Miễn dịch học đối với sự phát triển của Y học nói riêng và Khoa học sự sống nói chung.

Trong bài mở đầu này chúng ta sẽ tìm hiểu một số thuật ngữ có tính danh pháp miễn dịch học, một số đặc điểm chung và nổi bật của các đáp ứng miễn dịch. Những nguyên lý cơ bản được đề cập trong bài mở đầu này sẽ còn được trình bày chi tiết hơn trong những bài sau.

Bảng 1.1: Các nghiên cứu Miễn dịch học đoạt giải thưởng Nobel

Năm	Nhà miễn dịch học	Quốc tịch	Nghiên cứu
1901	Emil von Behring	Đức	Huyết thanh kháng độc tố
1905	Robert Koch	Đức	Miễn dịch tế bào chống bệnh lao
1908	Elie Metchnikoff Paul Ehrlich	Nga Đức	Vai trò của hiện tượng thực bào (Metchnikoff) và của kháng độc tố (Ehrlich) trong miễn dịch
1913	Charles Richet	Pháp	Giải mẫn cảm
1919	Jules Border	Bỉ	Tan vi khuẩn bởi bổ thể
1930	Karl Landsteiner	Mỹ	Phát hiện nhóm máu của người
1951	Max Theiler	Nam Phi	Phát triển vaccine chống bệnh sốt rơm
1957	Daniel Bovet	Thụy Sĩ	Kháng histamine
1960	F. Marfarlane Burnet Peter Medawar	Úc Anh	Phát hiện về dung nạp miễn dịch thu được
1972	Rodney R. Porter Gerald M. Edelman	Anh Mỹ	Cấu trúc hoá học của kháng thể
1977	Rosalyn R. Yalow	Mỹ	Phát triển thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (radioimmunoassay – RIA)
1980	George Snell Jean Dausset Baruj Benacerraf	Mỹ Pháp Mỹ	Phức hợp hoà hợp mô chủ yếu (major histocompatibility complex – MHC)
1984	Cesar Milstein George E. Kohler	Anh Đức	Kháng thể đơn clon
1987	Susumu Tonegawa	Nhật	Sắp xếp gen trong quá trình tạo kháng thể
1991	E. Donnall Thomas Joseph Murray	Mỹ Mỹ	Miễn dịch ghép
1996	Peter C. Doherty Rolf M. Zinkernagel	Úc Thụy Sĩ	Vai trò của phức hợp hoà hợp mô chủ yếu trong nhận diện kháng nguyên bởi các tế bào lympho T

1. Phân loại miễn dịch và đáp ứng miễn dịch

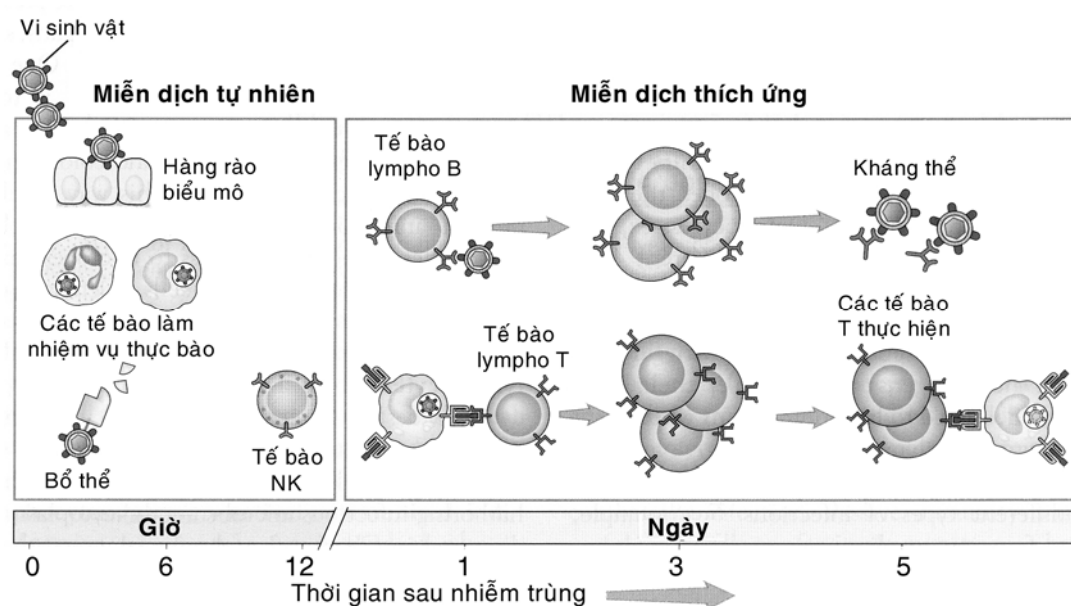
1.1. Miễn dịch tự nhiên/không đặc hiệu và miễn dịch thích ứng/đặc hiệu

Miễn dịch tự nhiên (natural/native immunity hay innate immunity) là trạng thái miễn dịch luôn luôn tồn tại một cách tự nhiên ở các cá thể sinh ra và phát triển bình thường, có tác dụng thường trực bảo vệ cơ thể ngay lập tức (ngay khi mới sinh ra cũng như ngay khi nhiễm trùng mới xảy ra) ngăn chặn không cho vi sinh vật xâm nhập vào các mô và nhanh chóng loại bỏ các vi sinh vật nếu như chúng đã xâm nhập vào mô rồi. Trạng thái miễn dịch này có được thông qua quá trình tiến hoá lâu dài của mỗi loài sinh vật và được di truyền từ đời này qua đời khác.

Tham gia bảo đảm cho cơ thể có được khả năng đề kháng tự nhiên đó là hệ thống miễn dịch tự nhiên. Phòng tuyến đầu tiên của miễn dịch tự nhiên bao gồm hàng rào biểu mô (da và niêm mạc), các tế bào chuyên biệt và các chất kháng sinh tự nhiên có mặt ở biểu mô. Tất cả các thành phần này có chức năng chung là ngăn chặn sự xâm nhập của vi sinh vật vào cơ thể. Nếu các vi sinh vật đã xuyên qua được lớp biểu mô này và xâm nhập vào các mô hoặc vào hệ tuần hoàn thì chúng sẽ bị tấn công bởi các tế bào làm nhiệm vụ thực bào, các tế bào giết tự

nhiên (natural killer cell – gọi tắt là tế bào NK), và các protein trong huyết tương và dịch gian bào như các protein của bổ thể (hình 1.1).

Hệ thống miễn dịch tự nhiên có khả năng nhận diện và phản ứng chống lại các vi sinh vật nhưng không phản ứng chống lại các chất ngoại lai không có nguồn gốc từ các vi sinh vật. Các cơ chế khác nhau của miễn dịch tự nhiên có thể nhận ra các phân tử được tạo ra bởi các loại vi sinh vật khác nhau. Tuy nhiên, hệ thống này phản ứng bằng các cơ chế giống nhau trước sự tấn công của nhiều loại vi sinh vật khác nhau. Nói cách khác là các cơ chế đề kháng của miễn dịch tự nhiên không có tính đặc hiệu với từng loại vi sinh vật. Chính vì thế mà nhìn dưới góc độ mầm bệnh thì khả năng miễn dịch này được gọi là miễn dịch không đặc hiệu (non-specific immunity), và các cơ chế đáp ứng của hệ thống miễn dịch tự nhiên còn được gọi là đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu (non-specific immune response).



Hình 1.1: Các cơ chế căn bản của miễn dịch tự nhiên/không đặc hiệu và miễn dịch thích ứng/đặc hiệu. Miễn dịch tự nhiên được thực hiện bởi các cơ chế cơ và hoá học (hàng rào biểu mô), cơ chế tế bào (các tế bào làm nhiệm vụ thực bào, tế bào NK) và các protein của huyết thanh như bổ thể. Miễn dịch thích ứng được thực hiện bởi các cơ chế do các tế bào lympho đảm trách, xuất hiện muộn hơn, tham gia vào bảo vệ cơ thể chống nhiễm trùng ở giai đoạn muộn hơn nhưng hiệu quả hơn.

Mặc dù miễn dịch tự nhiên có thể chống lại một cách hiệu quả nhiều loại nhiễm trùng, song các vi sinh vật gây bệnh cho người lại tiến hoá để chống lại khả năng đề kháng tự nhiên của người. Hậu quả là trong nhiều trường hợp vi sinh vật vẫn thâm nhập sau đó tồn tại và nhân lên trong cơ thể. Cơ thể cần tạo ra các cơ chế đề kháng để chống lại chúng và đó chính là chức năng của các thành phần của hệ thống miễn dịch thích ứng (adaptive immunity). Nói cách khác miễn dịch thích ứng là loại đề kháng của cơ thể bình thường chưa có, sau đó được kích thích tạo ra bởi các vi sinh vật khi chúng đã xâm nhập vào các mô rồi, và như vậy kiểu đáp ứng này là để “thích ứng” (adapt) với sự có mặt của các vi sinh vật khi chúng đã xâm nhập vào cơ thể.

Trong khi các cơ chế của miễn dịch tự nhiên nhận diện các cấu trúc giống nhau giữa các vi sinh vật khác nhau để tấn công vào đó (và như vậy không đặc hiệu với loại mầm bệnh nào cả) thì các tế bào lympho là thành phần của đáp ứng miễn dịch thích ứng lại có khả năng phân biệt và nhận diện các chất khác nhau do các vi sinh vật tạo ra để tấn công bằng các cơ chế riêng biệt cho mỗi vi sinh vật (và như vậy là đặc hiệu với từng mầm bệnh). Ví dụ, các kháng thể (sản phẩm của tế bào lympho B hoạt hoá tạo ra) có chức năng loại bỏ các vi sinh vật có trong

các dịch ngoại bào; các tế bào lympho T hoạt hoá thì loại bỏ các vi sinh vật sống bên trong các tế bào của tủy chủ (hình 1.1). Vì thế các đáp ứng miễn dịch thích ứng còn được gọi là đáp ứng miễn dịch đặc hiệu (specific immune response). Các phân tử mà vi sinh vật tạo ra cũng như những phân tử không có nguồn gốc từ vi sinh vật khi xâm nhập vào cơ thể có khả năng kích thích sinh ra đáp ứng miễn dịch thích ứng thì được gọi là các kháng nguyên (antigen) (xem bài Kháng nguyên).

Các đáp ứng miễn dịch thích ứng thường chỉ được tạo ra khi đáp ứng miễn dịch tự nhiên không ngăn cản được vi sinh vật và đã để cho chúng hoặc các kháng nguyên của chúng xâm nhập qua hàng rào biểu mô gây nguy hiểm cho cơ thể. Khi bị vi sinh vật xâm nhập, các thành phần của miễn dịch tự nhiên sẽ báo động cho các thành phần của hệ thống miễn dịch thích ứng, khởi động hệ thống này nhằm tạo ra các cơ chế hiệu quả hơn để loại bỏ các vi sinh vật và kháng nguyên của chúng. Hệ thống miễn dịch tự nhiên “báo động” và “khởi động” đáp ứng miễn dịch thích ứng qua việc thu tóm và vận chuyển các kháng nguyên của vi sinh vật tới các cơ quan lympho để trình diện cho các tế bào lympho của hệ thống miễn dịch thích ứng nhận diện đồng thời cung cấp các tín hiệu để hoạt hoá các tế bào này.

Các đáp ứng miễn dịch thích ứng thường sử dụng chính các tế bào và phân tử của hệ thống miễn dịch tự nhiên để loại bỏ các vi sinh vật, đồng thời miễn dịch thích ứng cũng làm tăng cường một cách mạnh mẽ các cơ chế kháng vi sinh vật của miễn dịch tự nhiên. Ví dụ như các kháng thể (một thành phần của miễn dịch thích ứng) bám vào các vi sinh vật và các vi sinh vật đã bị các kháng thể bao phủ như vậy sẽ dễ dàng bám vào và hoạt hoá các tế bào làm nhiệm vụ thực bào (một thành phần của miễn dịch tự nhiên) có vai trò nuốt và sau đó phá huỷ các vi sinh vật. Nói cách khác là miễn dịch thích ứng sử dụng các cơ chế của miễn dịch tự nhiên, “vũ trang” cho chúng để cho chúng tấn công mạnh hơn và nhắm đặc hiệu vào một vi sinh vật cụ thể. Có rất nhiều ví dụ tương tự về sự hợp tác giữa miễn dịch tự nhiên và miễn dịch thích ứng sẽ được đề cập đến trong các bài tiếp theo.

1.2. Miễn dịch tự nhiên và miễn dịch thu được; miễn dịch chủ động và miễn dịch thụ động

Như trên đã trình bày, khả năng miễn dịch tự nhiên không đặc hiệu có ngay từ khi mới sinh ra còn khả năng miễn dịch thích ứng đặc hiệu ban đầu không có, khả năng này xuất hiện muộn hơn, nên trạng thái miễn dịch thích ứng còn được gọi là miễn dịch thu được (acquired immunity). Có hai khả năng để một cơ thể có được trạng thái miễn dịch thu được:

- Thứ nhất, tự cơ thể đó tạo ra sau khi tiếp xúc với kháng nguyên do bị nhiễm trùng tự nhiên hoặc sau khi dùng vaccine (vi sinh vật hoặc kháng nguyên của vi sinh vật không có khả năng gây bệnh nhưng vẫn có khả năng kích thích cơ thể sinh ra đáp ứng miễn dịch thích ứng) thì gọi là miễn dịch chủ động (active immunity). Một cá thể nào đó đã tiếp xúc với các kháng nguyên của một vi sinh vật sẽ hình thành một đáp ứng chủ động để loại bỏ vi sinh vật đó và tạo ra khả năng đề kháng chống lại vi sinh vật đó trong lần nhiễm tiếp theo. Cá thể đó được gọi là đã miễn dịch với vi sinh vật đó. Ngược lại, cá thể chưa có miễn dịch với một vi sinh vật nào đó là cá thể trước đó chưa từng tiếp xúc với các kháng nguyên của vi sinh vật này (qua lây nhiễm hoặc dùng vaccine). Chúng ta sẽ tập trung chủ yếu vào các cơ chế miễn dịch chủ động.
- Thứ hai, do cơ thể đó được chuyển các sản phẩm của đáp ứng miễn dịch chủ động (kháng thể hoặc các tế bào lympho) từ cơ thể đã có đáp ứng miễn dịch chủ động sang thì gọi là miễn dịch thụ động (passive immunity). Điều này cũng có thể diễn ra tự nhiên (ví dụ các kháng thể được chuyển từ mẹ sang thai nhi và trẻ sơ sinh qua nhau thai và sữa mẹ) hay nhân tạo (sử dụng huyết thanh hay tế bào lympho trong điều trị). Một số tài liệu còn chia nhỏ khả năng này thành hai và gọi trạng thái miễn dịch có được nhờ chuyển các kháng thể là miễn dịch thụ động, còn trạng thái miễn dịch có được nhờ chuyển các tế bào lympho là miễn dịch vay mượn (adoptive immunity).

Trong một khoảng thời gian nhất định tương ứng với thời gian tồn tại của các tế bào lympho hoặc các kháng thể được đưa vào, thì cơ thể nhận ấy có khả năng chống lại được nhiễm trùng. Vì thế các biện pháp tạo miễn dịch thụ động rất hữu ích trong việc nhanh chóng cung cấp trạng thái miễn dịch ngay cả trước khi cá thể đó hình thành được đáp ứng miễn dịch chủ động. Tuy nhiên miễn dịch thụ động không tạo ra được sức đề kháng lâu bền chống lại nhiễm trùng.

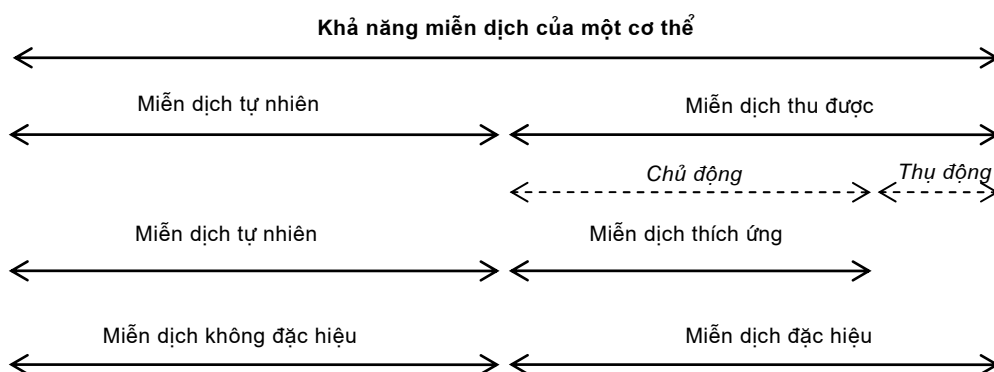
Hiện nay trong các tài liệu tiếng Anh sử dụng một số cách phân loại các trạng thái miễn dịch và đáp ứng miễn dịch khác nhau làm xuất hiện nhiều thuật ngữ và cặp thuật ngữ khác nhau (bảng 1.2). Các cách phân loại này dựa vào các tiêu chí khác nhau và xuất hiện theo trình tự thời gian khác nhau. Một số tài liệu dùng thống nhất một phương án, nhưng cũng có tài liệu giáo khoa dùng đồng thời nhiều phương án khác nhau sinh ra phức tạp và có thể dẫn đến hiểu nhầm. Câu hỏi nhiều người băn khoăn là liệu các thuật ngữ ở các phương án phân loại này có đồng nhất với nhau hay không, nói cách khác là có thể dùng hoán vị cho nhau được không?

Bảng 1.2: Các cặp thuật ngữ chỉ các loại miễn dịch

1	Miễn dịch tự nhiên (natural/native immunity) ↑↓	> <	Miễn dịch thu được (acquired immunity) ↑↓ ?
2	Miễn dịch tự nhiên (bẩm sinh) (innate immunity) ↑↓	> <	Miễn dịch thích ứng (adaptive immunity) ↑↓
3	Miễn dịch không đặc hiệu (non-specific immunity)	> <	Miễn dịch đặc hiệu (specific immunity)

Có thể nói, về trái của bảng này hoàn toàn đồng nhất với nhau và do đó có thể dùng hoán đổi cho nhau hoặc dùng cùng nhau để nhấn mạnh thêm ý nghĩa của mỗi trạng thái/đáp ứng miễn dịch. Mặc dù trong tiếng Anh từ “natural” và “native” đồng nghĩa với nhau (đều là “tự nhiên”) còn “innate” có nghĩa là “bẩm sinh”, nhưng các trạng thái miễn dịch tự nhiên và bẩm sinh đều là một nên chúng ta có thể Việt hoá cả “natural/native immunity” và “innate immunity” đều là miễn dịch tự nhiên cho thống nhất với các tài liệu tiếng Việt hiện hành. Bên cạnh đó, xét theo tính đặc hiệu với từng loại vi sinh vật thì các cơ chế đáp ứng miễn dịch tự nhiên không mang tính đặc hiệu nên về trái của Bảng 1.2 là đồng nhất. Ngoài ra khi nói “miễn dịch bẩm sinh” có thể dẫn đến hiểu nhầm khả năng miễn dịch bẩm sinh tương ứng với khả năng miễn dịch ở trẻ sơ sinh. Trẻ sơ sinh, mặc dù hệ thống miễn dịch thích ứng chưa hoàn chỉnh, nhưng ở trẻ ngoài khả năng miễn dịch tự nhiên không đặc hiệu còn có khả năng miễn dịch thu được thụ động và đặc hiệu nhờ các kháng thể được chuyển từ mẹ sang thai nhi qua nhau thai vẫn còn tồn tại trong máu của trẻ sơ sinh và các kháng thể và tế bào được chuyển từ mẹ sang trẻ qua sữa mẹ.

Ở về phải, về cơ bản thì chúng gần giống nhau và nếu chỉ quan tâm đến những vấn đề chung thì dùng thay thế cho nhau được. Tuy nhiên khi xem xét kỹ có thể thấy những điểm không trùng lặp với nhau. Các cơ chế miễn dịch thích ứng đều có tính đặc hiệu và trạng thái miễn dịch thu được dù là chủ động hay thụ động cũng đều có tính đặc hiệu nên về phải của phương án 1 và 3 là đồng nhất. Tuy nhiên, ở phương án phân loại thứ 2, nói đến miễn dịch thích ứng là ám chỉ khả năng chủ động tấn công của cơ thể đối với kháng nguyên, nên miễn dịch thích ứng chỉ tương ứng với miễn dịch thu được loại chủ động (active immunity) của phương án 1, chứ không bao gồm cả miễn dịch thu được loại thụ động (passive immunity). Hình 1.2 sơ đồ hoá khả năng miễn dịch của cơ thể và các loại miễn dịch và đáp ứng miễn dịch tạo nên khả năng đó.

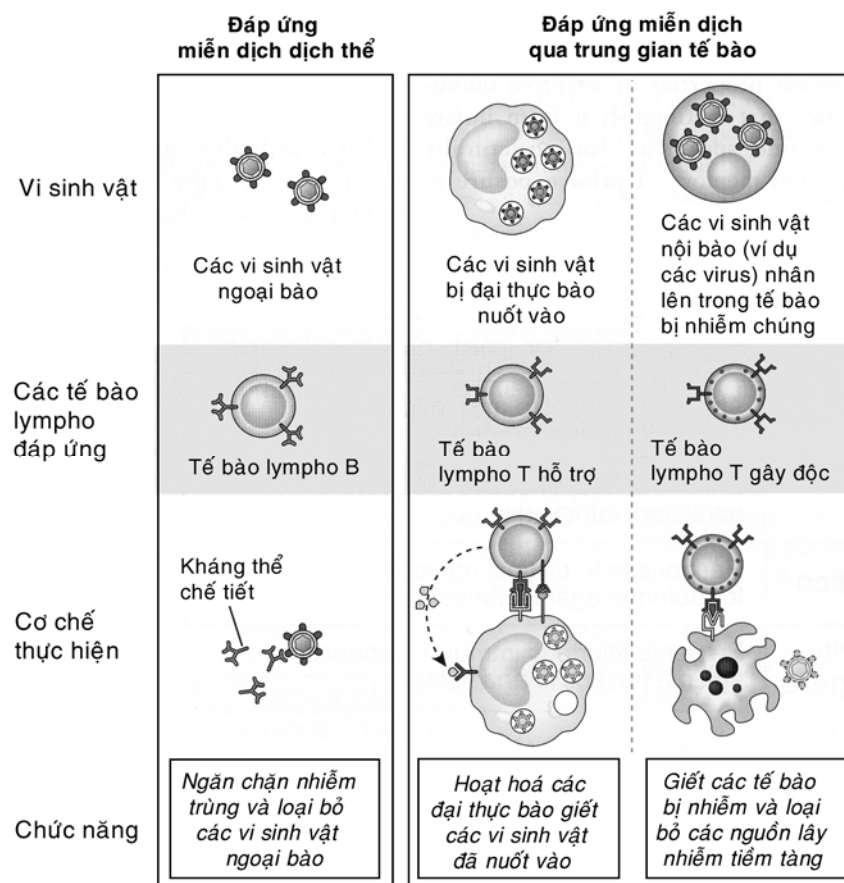


Hình 1.2: Sơ đồ hoá các phân loại trạng thái/đáp ứng miễn dịch

2. Các loại đáp ứng miễn dịch thích ứng

Có hai loại đáp ứng miễn dịch thích ứng được gọi là đáp ứng miễn dịch dịch thể (humoral immune response) và đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào (cell-mediated immune response) (gọi tắt là đáp ứng miễn dịch tế bào) được thực hiện bởi các tế bào và phân tử khác nhau. Đáp ứng miễn dịch dịch thể để chống lại các vi sinh vật sống bên ngoài còn đáp ứng miễn dịch tế bào để chống lại các vi sinh vật sống bên trong tế bào của tác chủ (hình 1.3). Đáp ứng miễn dịch dịch thể được thực hiện bởi các protein được gọi là các kháng thể (antibody) do các tế bào lympho B biệt hoá tạo ra. Các kháng thể được chế tiết vào hệ thống tuần hoàn và vào các dịch tiết của các màng nhầy. Các kháng thể có vai trò trung hoà và loại bỏ các vi sinh vật cùng các độc tố do chúng tạo ra xuất hiện trong máu và trong các lumen của các cơ quan có màng nhầy che phủ như đường tiêu hoá và đường hô hấp. Một trong số những chức năng quan trọng nhất của kháng thể đó là ngăn chặn các vi sinh vật xuất hiện ở các màng nhầy cũng như khi chúng còn đang ở trong máu, không cho chúng xâm nhập vào các tế bào và mô liên kết. Bằng cách đó các kháng thể có thể ngăn ngừa được nhiễm trùng ngay ở giai đoạn rất sớm không cho chúng xuất hiện.

Tuy nhiên, các kháng thể lại không có khả năng tiếp cận được các vi sinh vật sống và nhân lên bên trong các tế bào của tác chủ bị nhiễm chúng. Đáp ứng đề kháng chống lại các vi sinh vật nội bào ấy được gọi là miễn dịch qua trung gian tế bào vì đáp ứng này được thực hiện bởi các tế bào có tên gọi là các tế bào lympho T. Một số tế bào lympho T có tác dụng hoạt hoá các tế bào làm nhiệm vụ thực bào tiêu huỷ các vi sinh vật mà chúng đã nuốt vào rồi chứa trong các bọt thực bào. Các tế bào lympho khác thì lại có vai trò giết chết bất kỳ tế bào nào của tác chủ có chứa các vi sinh vật trong bào tương của chúng. Như sẽ được trình bày trong các bài Kháng thể và bài Đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào, các kháng thể do các tế bào plasma biệt hoá từ tế bào lympho B tạo ra nhằm mục đích nhận diện một cách đặc hiệu các kháng nguyên của vi sinh vật ngoại bào, còn các tế bào lympho T thì nhận diện các kháng nguyên được tạo ra bởi các vi sinh vật nội bào để tiêu diệt tế bào nhiễm vi sinh vật cùng với vi sinh vật nhiễm trong tế bào ấy. Một điểm khác biệt quan trọng nữa giữa các tế bào lympho T và B đó là hầu hết các tế bào lympho T chỉ nhận diện các kháng nguyên có bản chất là protein của vi sinh vật đã qua xử lý thành các peptide trong khi đó các kháng thể có khả năng nhận diện nhiều loại phân tử khác nhau của vi sinh vật bao gồm các protein, carbohydrate và lipid ở dạng cấu hình không gian nguyên thủy không qua xử lý.



Hình 1.3: Các loại đáp ứng miễn dịch thích ứng. Đáp ứng miễn dịch dịch thể chống lại các vi sinh vật ngoại bào; đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào chống lại các vi sinh vật nội bào và các tế bào nhiễm vi sinh vật.

3. Đặc điểm của đáp ứng miễn dịch thích ứng

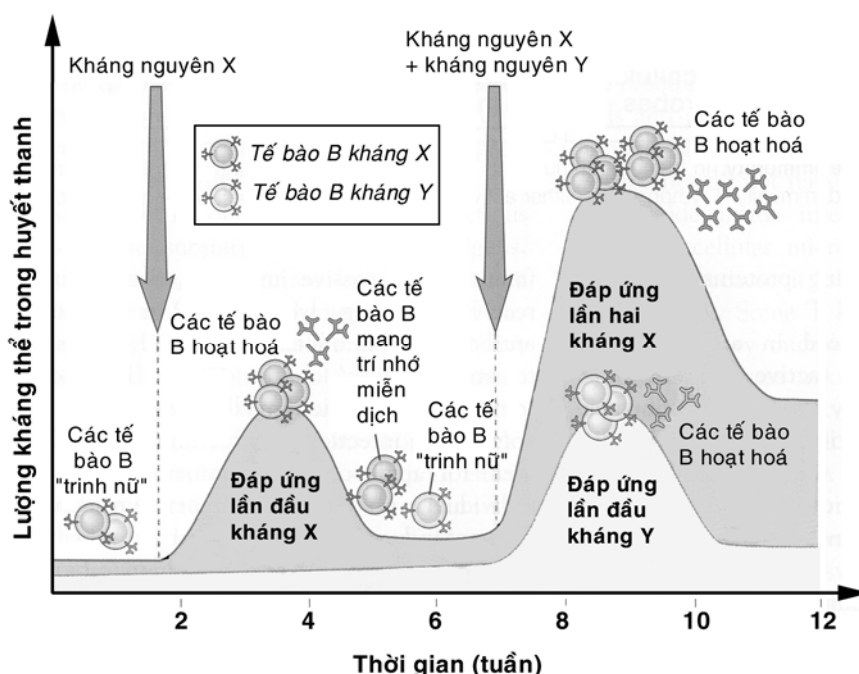
Các đặc điểm quan trọng nhất của đáp ứng miễn dịch thích ứng và cũng là các đặc điểm để phân biệt giữa miễn dịch thích ứng với miễn dịch tự nhiên đó là tính đặc hiệu đối với các kháng nguyên có cấu trúc khác nhau và trí nhớ miễn dịch đối với kháng nguyên đã tiếp xúc trước đó (bảng 1.3).

Bảng 1.3: Đặc điểm của các đáp ứng miễn dịch thích ứng

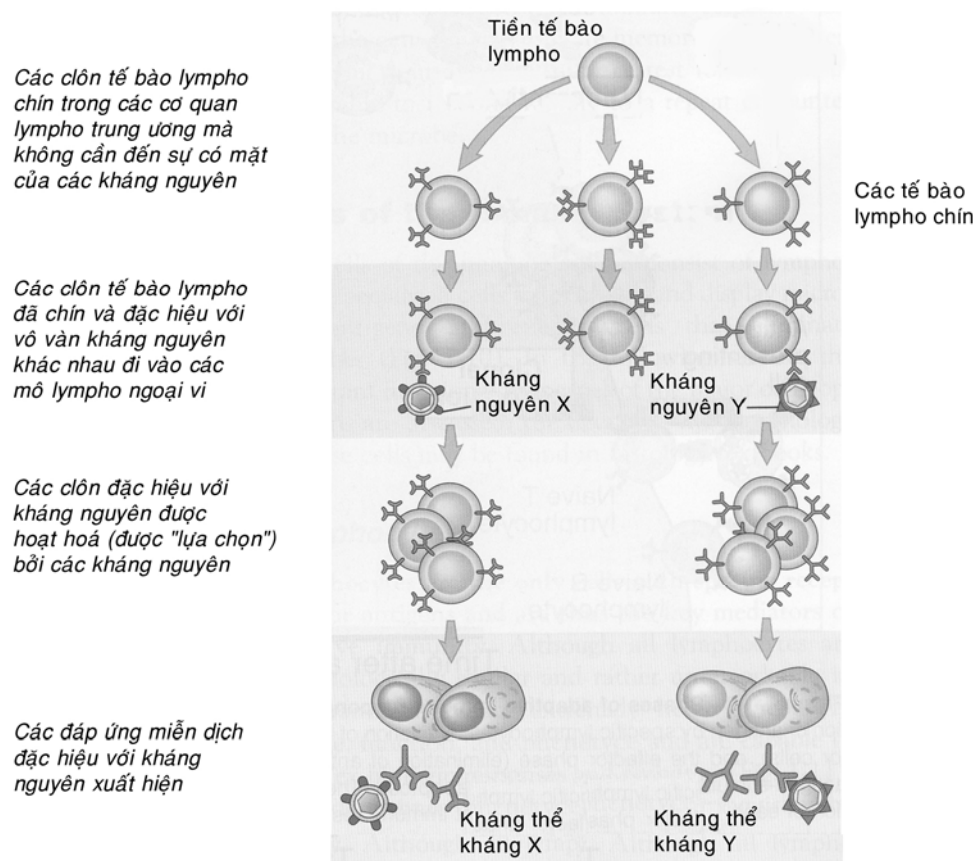
Đặc điểm	Tầm quan trọng đối với miễn dịch chống vi sinh vật
Tính đặc hiệu	Khả năng nhận diện và đáp ứng với nhiều loại vi sinh vật khác nhau
Trí nhớ	Các đáp ứng mạnh hơn đối với các trường hợp tái nhiễm hoặc nhiễm trùng kéo dài
Tính chuyên biệt	Các đáp ứng chống lại các vi sinh vật khác nhau được tối ưu hoá để chống lại các vi sinh vật đó
Tính không phản ứng với các kháng nguyên của cơ thể	Ngăn cản các đáp ứng miễn dịch gây tổn thương cho các tế bào và mô của cơ thể

3.1. Tính đặc hiệu

Tính đặc hiệu của các đáp ứng miễn dịch được minh họa bằng quan sát cho thấy tiếp xúc trước đó với một kháng nguyên sẽ tạo ra được các đáp ứng mạnh hơn trong những lần thử thách tiếp theo với cùng kháng nguyên đó, nhưng đáp ứng không mạnh hơn khi thử thách với những kháng nguyên khác, cho dù là các kháng nguyên tương đối giống nhau (hình 1.4). Như vậy đáp ứng miễn dịch chống lại mỗi kháng nguyên là độc lập với nhau và đặc hiệu cho từng kháng nguyên. Hệ thống miễn dịch có khả năng phân biệt được khoảng ít nhất là một tỉ kháng nguyên khác nhau hoặc những phần khác nhau của các kháng nguyên. Tính đặc hiệu với nhiều kháng nguyên khác nhau cho thấy tập hợp tất cả các tế bào lympho với tính đặc hiệu khác nhau, đôi khi được gọi là mức độ đa dạng trong tính đặc hiệu của tế bào lympho (lymphocyte repertoire), là vô cùng phong phú. Điểm căn bản của tính đặc hiệu và đa dạng này là các tế bào lympho biểu lộ các thụ thể phân bố thành từng clon dành cho kháng nguyên, có nghĩa là toàn bộ quần thể các tế bào lympho có chứa rất nhiều các clon tế bào khác nhau (mỗi clon là một tập hợp của các tế bào giống hệt nhau được tạo thành từ cùng một tế bào tiên thân). Mỗi clon biểu lộ một thụ thể dành cho kháng nguyên khác với các thụ thể dành cho kháng nguyên mà các clon tế bào khác biểu lộ. Giả thuyết lựa chọn clon (clonal selection hypothesis) của Burnet (giải Nobel y học 1960) được đưa ra từ những năm 1950 đã tiên đoán một cách chính xác rằng các clon của các tế bào lympho đặc hiệu với các kháng nguyên khác nhau được hình thành trong cơ thể từ trước khi chúng tiếp xúc với các kháng nguyên ấy. Một khi kháng nguyên xâm nhập vào cơ thể thì các tế bào của clon đặc hiệu với kháng nguyên ấy sẽ ra “nghênh chiến” với kháng nguyên. Sau khi nhận diện kháng nguyên tế bào lympho sẽ được hoạt hoá và tăng sinh làm tăng số lượng tế bào của clon ấy. Nói cách khác cơ thể có nhiều clon tế bào đặc hiệu với nhiều kháng nguyên khác nhau, kháng nguyên khi vào cơ thể sẽ lựa chọn và hoạt hoá các tế bào lympho của một clon đặc hiệu với nó cho phát triển để tạo nên đáp ứng miễn dịch chống lại kháng nguyên ấy (hình 1.5). Thuyết này lần đầu tiên được đưa ra để giải thích cơ chế hình thành kháng thể đặc hiệu thông qua lựa chọn clon tế bào lympho B, tuy nhiên thuyết này còn đúng với các tế bào lympho T.



Hình 1.4: Tính đặc hiệu và trí nhớ miễn dịch của miễn dịch thích ứng. Đáp ứng với kháng nguyên thứ nhất đưa vào cơ thể lần hai mạnh hơn so với đáp ứng với kháng nguyên thứ hai được đưa vào cùng nhưng là lần đầu tiên cơ thể được tiếp xúc với kháng nguyên ấy. Đáp ứng này giống đáp ứng lần đầu với kháng nguyên thứ nhất.



Hình 1.5: Thuyết lựa chọn clon. Cơ thể có sẵn các clon tế bào lympho, mỗi clon đặc hiệu với một kháng nguyên nào đó trong vũ trụ. Khi kháng nguyên xâm nhập vào cơ thể sẽ lựa chọn các tế bào của clon đặc hiệu với nó, hoạt hoá các tế bào này tạo nên đáp ứng miễn dịch đặc hiệu với kháng nguyên.

3.2. Trí nhớ miễn dịch

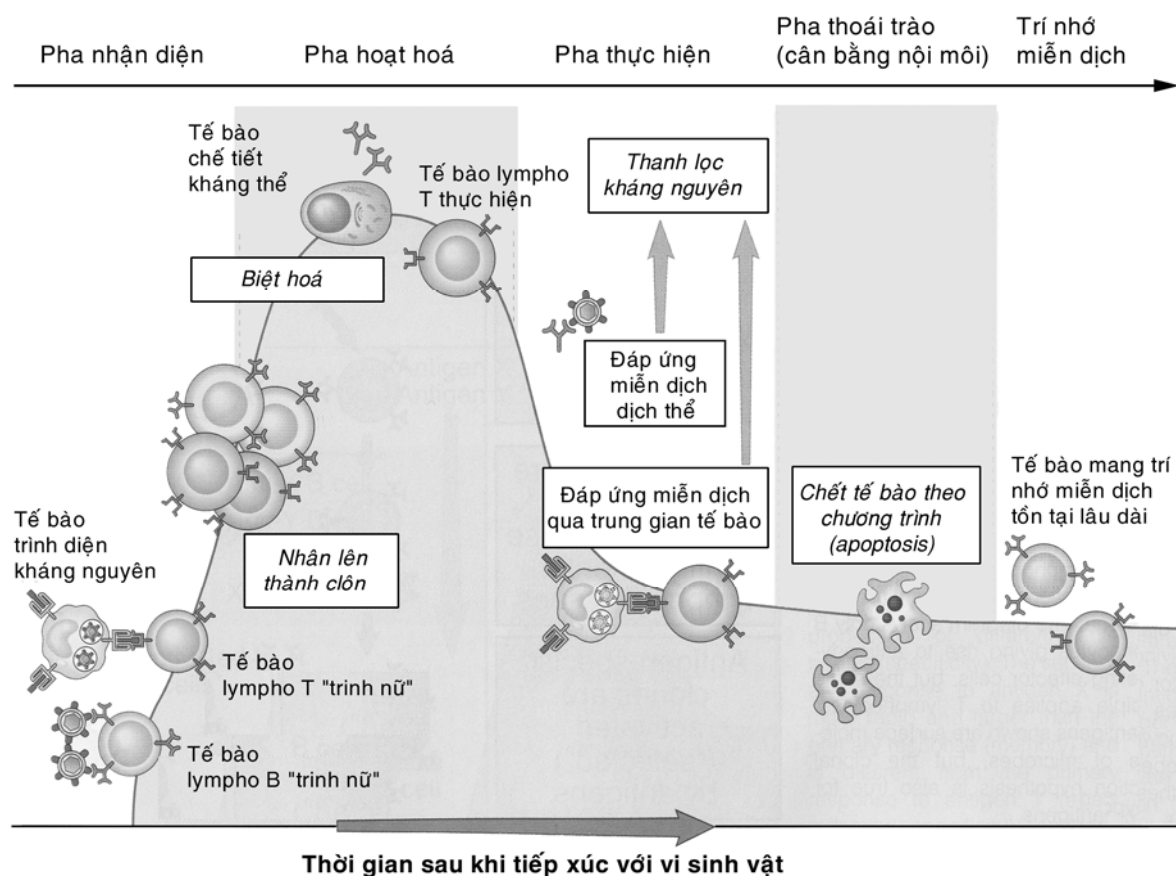
Hệ thống miễn dịch tạo ra các đáp ứng miễn dịch mạnh hơn và hiệu quả hơn khi được tiếp xúc lặp đi lặp lại với cùng một kháng nguyên. Đáp ứng với lần tiếp xúc đầu tiên được gọi là đáp ứng lần đầu (primary response) do các tế bào lympho “trình nữ” lần đầu tiên tiếp xúc với kháng nguyên thực hiện. Thuật ngữ tế bào lympho “trình nữ” (naive lymphocyte) nhằm mô tả các tế bào này về phương diện miễn dịch hầy còn non nớt, trước đó chúng chưa hề tiếp xúc hoặc đáp ứng với các kháng nguyên. Những lần sau khi cơ thể tiếp xúc với cùng kháng nguyên đó sẽ tạo ra đáp ứng được gọi là đáp ứng lần sau (lần hai - secondary response, lần ba - tertiary response, v.v.). Các đáp ứng lần sau thường xuất hiện nhanh hơn, với cường độ mạnh hơn và hiệu quả hơn so với đáp ứng lần đầu (hình 1.4). Như vậy hệ thống miễn dịch đã “ghi nhớ” các kháng nguyên mà cơ thể đã tiếp xúc. Hệ thống miễn dịch ghi nhớ kháng nguyên bằng cách tạo ra các tế bào lympho mang trí nhớ miễn dịch (memory lymphocyte). Đây là các tế bào đặc hiệu với kháng nguyên được tạo ra trong đáp ứng lần đầu và có đời sống rất dài nên chúng tồn tại cho đến những lần đáp ứng sau. Đáp ứng lần sau là kết quả của sự hoạt hoá các tế bào lympho mang trí nhớ miễn dịch ấy. Trí nhớ miễn dịch giúp tối ưu hoá khả năng của hệ thống miễn dịch chống lại các nhiễm trùng kéo dài và tái nhiễm, vì mỗi lần tiếp xúc với một vi sinh vật lại tạo ra nhiều tế bào mang trí nhớ miễn dịch hơn đồng thời lại hoạt hoá các tế bào mang trí nhớ miễn dịch đã được tạo ra trước đó. Điều này giải thích tại sao sử dụng vaccine có thể tạo ra được khả năng bảo vệ chống nhiễm trùng lâu bền.

Ngoài tính đặc hiệu và trí nhớ miễn dịch, các đáp ứng miễn dịch còn có những đặc điểm quan trọng khác về chức năng, đó là tính chuyên biệt và tính không phản ứng với các

kháng nguyên của cơ thể (bảng 1.3). Các đáp ứng miễn dịch có tính chuyên biệt, tức là các đáp ứng khác nhau được tạo ra để chống lại một cách tốt nhất đối với các loại vi sinh vật khác nhau. Hệ thống miễn dịch có khả năng chống lại rất nhiều loại vi sinh vật khác nhau cũng như các kháng nguyên ngoại lai khác, nhưng thường thì lại không phản ứng với những chất có tính kháng nguyên tiềm tàng của cơ thể, còn gọi là các kháng nguyên của bản thân hay kháng nguyên tự thân (self antigen). Khả năng này còn được gọi là khả năng phân biệt “lạ-quen” hay khả năng phân biệt “ngã và bất ngã”. Một khi hệ thống miễn dịch mất khả năng này sẽ sinh ra các đáp ứng chống lại các phân tử, tế bào hay mô của cơ thể tạo nên các rối loạn bệnh lý được gọi là các bệnh tự miễn. Tất cả các đáp ứng miễn dịch đều được tự giới hạn và sau đó thoái trào khi nhiễm trùng đã được loại bỏ, cho phép hệ thống miễn dịch trở về trạng thái nghỉ để chuẩn bị cho đáp ứng chống lại những nhiễm trùng khác. Rất nhiều nghiên cứu trong lĩnh vực miễn dịch học đã được dành cho việc tìm hiểu các cơ chế tạo nên những đặc điểm trên của các đáp ứng miễn dịch thích ứng.

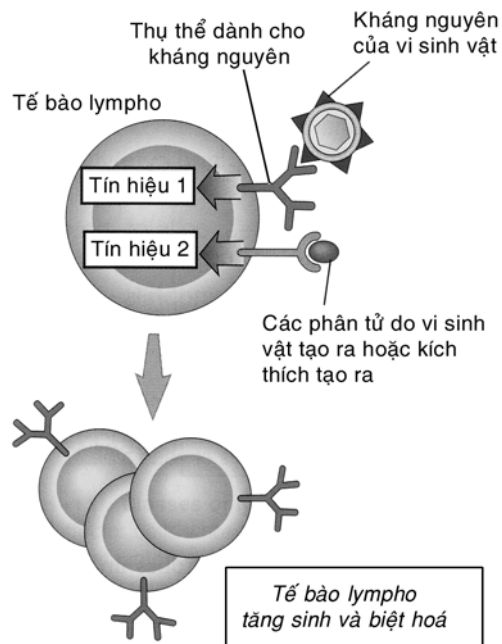
4. Các pha của đáp ứng miễn dịch thích ứng

Các đáp ứng miễn dịch thích ứng bao gồm chuỗi các pha kế tiếp nhau từ nhận diện kháng nguyên, hoạt hoá các tế bào lympho, loại bỏ kháng nguyên, thoái trào, và trí nhớ miễn dịch (hình 1.6). Mỗi pha tương ứng với những phản ứng đặc trưng của các tế bào lympho và các thành phần khác của hệ thống miễn dịch. Trong pha nhận diện kháng nguyên, các tế bào lympho đặc hiệu kháng nguyên nhưng chưa từng tiếp xúc với kháng nguyên (các tế bào lympho “trình nữ”) sẽ tìm và nhận diện các kháng nguyên của vi sinh vật. Tiếp theo đó là pha hoạt hoá của các tế bào lympho, pha này đòi hỏi phải có ít nhất là hai loại tín hiệu (hình 1.7).



Hình 1.6: Các pha của đáp ứng miễn dịch thích ứng. Các đáp ứng miễn dịch bao gồm một chuỗi các pha kế tiếp nhau từ khi các tế bào lympho nhận ra kháng nguyên đến khi kháng nguyên được loại bỏ ra khỏi cơ thể sau đó cơ thể còn mang “trí nhớ miễn dịch” về kháng nguyên đã tiếp xúc.

Tín hiệu thứ nhất để hoạt hoá tế bào lympho là sự gắn của kháng nguyên vào các thụ thể của tế bào lympho dành cho kháng nguyên. Tín hiệu này cần có để khởi động các đáp ứng miễn dịch. Ngoài ra cần có thêm các tín hiệu khác (gọi chung là tín hiệu thứ hai) do chính các vi sinh vật cung cấp và do các đáp ứng miễn dịch tự nhiên chống lại vi sinh vật ấy cung cấp. Tín hiệu thứ hai có vai trò cần thiết để hoạt hoá các tế bào lympho trong các đáp ứng miễn dịch lần đầu. Yêu cầu cần có tín hiệu thứ hai có liên quan trực tiếp đến vi sinh vật cung cấp để bảo đảm cho các đáp ứng miễn dịch thích ứng được tạo ra đích thực là do các vi sinh vật, để chống lại vi sinh vật chứ không phải do các kháng nguyên vô hại không có nguồn gốc từ các vi sinh vật. Nguyên tắc “hai tín hiệu” hoạt hoá lympho sẽ còn được trình bày chi tiết trong các bài sau đối với mỗi loại tế bào lympho.



Hình 1.7: Hai tín hiệu cần thiết để hoạt hoá tế bào lympho. Tín hiệu thứ nhất là vi sinh vật, tín hiệu thứ hai có liên quan trực tiếp với vi sinh vật. Đây là hai tín hiệu cần và đủ để bảo đảm đáp ứng miễn dịch đích thực là do vi sinh vật tạo ra.

Trong pha hoạt hoá, các clon tế bào lympho đã tiếp xúc với kháng nguyên sẽ nhân lên nhanh chóng do các tế bào phân chia tạo ra một số lượng lớn các tế bào con cháu. Quá trình này được gọi là nhân rộng clon (clonal expansion). Một số tế bào lympho biệt hoá từ các tế bào “trình nữ” thành các tế bào lympho “thực hiện” (effector lymphocyte) là các tế bào tạo ra các chất có tác dụng loại bỏ kháng nguyên. Ví dụ như các tế bào lympho B biệt hoá thành các tế bào thực hiện là tế bào plasma chế tiết kháng thể; một số tế bào lympho T biệt hoá thành các tế bào thực hiện có khả năng giết các tế bào của tước chủ đã bị nhiễm vi sinh vật. Các tế bào thực hiện và các sản phẩm do chúng tạo ra có tác dụng loại bỏ các vi sinh vật. Quá trình này thường có thêm cả hỗ trợ từ các thành phần của miễn dịch tự nhiên. Pha loại bỏ kháng nguyên này còn được gọi là pha thực hiện. Một khi nhiễm trùng đã được loại bỏ, yếu tố kích thích hoạt hoá tế bào lympho cũng được loại bỏ. Kết quả là hầu hết các tế bào đã được hoạt hoá bởi các kháng nguyên sẽ chết theo một qui trình chết tế bào có kiểm soát hay còn gọi là chết tế bào theo chương trình (programmed cell death hay apoptosis). Các tế bào chết sẽ nhanh chóng được dọn sạch bởi các tế bào làm nhiệm vụ thực bào mà không gây ra các phản ứng nguy hại nào. Sau khi đáp ứng miễn dịch đã thoái trào thì các tế bào còn lại sau đáp ứng đó là các tế bào lympho mang trí nhớ miễn dịch. Các tế bào này có thể tồn tại ở trạng thái nghỉ ngơi trong thời gian hàng tháng thậm chí hàng năm và chúng có khả năng phản ứng nhanh chóng trước sự tái xuất hiện của vi sinh vật. Đây chính là cơ sở của việc sử dụng vaccine phòng bệnh, trong đó đưa kháng nguyên không gây bệnh vào cơ thể kích thích tạo ra các tế bào mang trí nhớ miễn dịch. Khi cơ thể tiếp xúc với kháng nguyên gây bệnh thực thụ thì đã có các tế bào mang trí nhớ miễn dịch phản ứng nhanh, mạnh và hiệu quả ngăn không cho bệnh phát triển.

Tóm tắt

- Hệ thống miễn dịch bao gồm tập hợp các tế bào, mô và các phân tử tham gia vào quá trình đề kháng chống nhiễm trùng. Các thành phần của hệ thống này hoạt động phối hợp với nhau trong các đáp ứng miễn dịch giúp tạo ra trạng thái miễn dịch. Chức năng sinh lý của hệ thống miễn dịch là bảo vệ cơ thể chống lại các loại nhiễm trùng và sự xuất hiện của các yếu tố lạ trong cơ thể.
- Miễn dịch tự nhiên là cơ chế đề kháng sớm luôn luôn tồn tại và luôn ở trạng thái sẵn sàng chống lại và loại bỏ nhiễm trùng. Miễn dịch thích ứng là cơ chế đề kháng được tạo ra khi có các vi sinh vật kích thích. Kiểu đề kháng này có tính đặc hiệu cao với các chất lạ và khả năng đề kháng cũng hiệu quả hơn mỗi khi gặp phải vi sinh vật.
- Các tế bào lympho là các tế bào tham gia vào đáp ứng miễn dịch thích ứng, đây là những tế bào duy nhất có các thụ thể đặc hiệu dành cho kháng nguyên, phân bố thành các clon tế bào, mỗi clon đặc hiệu cho một quyết định kháng nguyên.
- Miễn dịch thích ứng bao gồm đáp ứng miễn dịch dịch thể và đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Các kháng thể là thành phần của đáp ứng miễn dịch dịch thể có tác dụng trung hoà và loại bỏ các vi sinh vật và các độc tố của chúng ở bên ngoài tế bào của cơ thể. Các tế bào lympho T là thành phần của đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào có tác dụng loại bỏ các vi sinh vật sống và nhân lên bên trong các tế bào của cơ thể bị nhiễm chúng.
- Các đáp ứng miễn dịch thích ứng bao gồm các pha kế tiếp nhau: pha nhận diện kháng nguyên do các tế bào lympho thực hiện, pha hoạt hoá các tế bào lympho để chúng tăng sinh và biệt hoá thành các tế bào thực hiện và các tế bào mang trí nhớ miễn dịch, pha loại bỏ các vi sinh vật, pha thoái trào của đáp ứng miễn dịch, và pha lưu giữ trí nhớ miễn dịch lâu dài.