

# ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH DỊCH THỂ

Các tế bào lympho B chín “trình nữ” bộc lộ hai lớp kháng thể trên bề mặt của chúng là IgM và IgD. Các kháng thể này đóng vai trò là các thụ thể dành cho kháng nguyên. Khi một tế bào lympho B “trình nữ” được hoạt hoá bởi kháng nguyên và các tín hiệu khác nó sẽ tăng sinh tạo ra một clon các tế bào đặc hiệu kháng nguyên và biệt hoá thành các tế bào plasma chế tiết kháng thể. Các kháng thể do tế bào plasma chế tiết có cùng tính đặc hiệu kháng nguyên giống như các kháng thể là thụ thể trên màng tế bào lympho B “trình nữ” ban đầu đã nhận diện kháng nguyên ấy. Trong quá trình biệt hoá, một số tế bào plasma chuyển sang sản xuất các kháng thể thuộc các lớp khác nhau để thực hiện các chức năng sinh học khác nhau sao cho hiệu quả nhất trong việc loại bỏ kháng nguyên. Nếu tiếp xúc kéo dài với cùng một kháng nguyên thì cơ thể sẽ tạo ra các kháng thể có ái lực cao hơn với kháng nguyên ấy. Lần đầu tiên cơ thể tiếp xúc với một kháng nguyên thường phản ứng chậm và yếu hơn so với những lần tiếp xúc tiếp theo với cùng kháng nguyên ấy. Trong bài này chúng ta sẽ tìm hiểu quá trình hoạt hoá tế bào lympho B để tạo kháng thể chống lại các kháng nguyên có bản chất là protein và không phải protein; các cơ chế đáp ứng miễn dịch dịch thể (humoral immune response) loại bỏ kháng nguyên; cơ chế và ý nghĩa của hiện tượng tạo ra các lớp kháng thể khác nhau cũng như hiện tượng tăng cường ái lực của kháng thể đối với kháng nguyên khi cơ thể được tiếp xúc kéo dài với kháng nguyên; đặc điểm của đáp ứng tạo kháng thể lần đầu và lần sau với cùng một kháng nguyên cũng như ý nghĩa và ứng dụng của việc phân tích các đặc điểm này.

## 1. Hoạt hoá tế bào lympho B

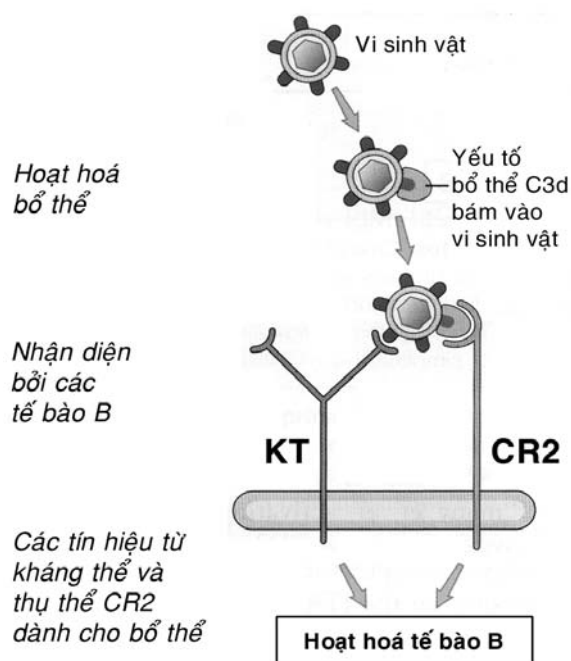
### 1.1. Hoạt hoá tế bào lympho B bởi kháng nguyên

Các đáp ứng miễn dịch dịch thể được bắt đầu khi các tế bào lympho B đặc hiệu với kháng nguyên ở trong các nang lympho của lách, các hạch lympho, và các mô lympho của màng nhầy nhận diện các kháng nguyên. Một số kháng nguyên của vi sinh vật thâm nhập vào các mô hoặc vào máu được chuyển đến và tập trung trong các nang giàu tế bào lympho B của các cơ quan lympho ngoại vi. Tế bào lympho B đặc hiệu với một kháng nguyên nào đó sử dụng các thụ thể có bản chất là các kháng thể trên màng của chúng để nhận diện các kháng nguyên ở dạng cấu hình không gian nguyên thuỷ (tức là không cần phải qua xử lý kháng nguyên, không gắn với các phân tử MHC). Sự nhận diện kháng nguyên sẽ châm ngòi cho các con đường dẫn truyền tín hiệu có tác dụng khởi động quá trình hoạt hoá tế bào lympho B.

Khi một kháng nguyên có khả năng gắn và làm cho các thụ thể có bản chất là các kháng thể trên màng tế bào lympho B nối kết vào với nhau (liên kết chéo với nhau) thì sẽ phát ra các tín hiệu hoá sinh được dẫn truyền vào bên trong tế bào lympho B. Liên kết chéo xảy ra khi hai hoặc nhiều hơn nữa các phân tử kháng nguyên đã gắn vào thụ thể ngưng tập lại với nhau, hoặc một phân tử kháng nguyên nhưng phân tử này có nhiều quyết định kháng nguyên giống nhau bám vào các phân tử thụ thể đứng cạnh nhau trên màng tế bào lympho B. Các polysaccharide, lipid và các kháng nguyên không phải protein khác thường có nhiều quyết định kháng nguyên giống nhau trên cùng một phân tử nên chúng có khả năng cùng một lúc gắn vào nhiều thụ thể là kháng thể trên màng một tế bào lympho B tạo liên kết chéo mạnh. Kết quả cuối cùng của việc dẫn truyền các tín hiệu phát ra từ thụ thể vào bên trong các tế bào lympho B đó là sự hoạt

hoá của các yếu tố phiên mã (transcription factor) có tác dụng bật mở các gen mà các sản phẩm protein do chúng mã hoá tham gia vào quá trình tăng sinh và biệt hoá của tế bào lympho B. Đây là tín hiệu thứ nhất xuất phát từ kháng nguyên.

Tương tự như quá trình hoạt hoá tế bào lympho T, quá trình hoạt hoá tế bào lympho B cũng cần có hai tín hiệu kích thích, trong đó kháng nguyên là tín hiệu thứ nhất. Một trong số các tín hiệu thứ hai ấy là bổ thể. Trên bề mặt các tế bào lympho B có thụ thể tít 2 dành cho bổ thể (ký hiệu là CR2 hay phân tử CD21). Thụ thể này sẽ gắn vào C3d, một sản phẩm của quá trình hoạt hoá bổ thể có tác dụng cung cấp tín hiệu hoạt hoá tế bào lympho B. Khi bổ thể được hoạt hoá bởi một vi sinh vật nào đó sẽ tạo ra những sản phẩm phân cắt trong đó có sản phẩm phân cắt của yếu tố C3 là mảnh C3d gắn lên bề mặt vi sinh vật (xem bài Bổ thể). Các tế bào lympho B đặc hiệu với các kháng nguyên của một vi sinh vật nào đó sẽ sử dụng thụ thể có bản chất là kháng thể trên bề mặt đặc hiệu với kháng nguyên để nhận diện các kháng nguyên nhưng đồng thời cũng sử dụng thụ thể CR2 dành cho bổ thể để nhận diện C3d đã bám vào vi sinh vật đó (hình 6.1). Khi thụ thể CR2 được gắn với bổ thể sẽ làm tăng mạnh các đáp ứng hoạt hoá tế bào lympho B bởi kháng nguyên. Như vậy, bổ thể đã cung cấp tín hiệu thứ hai để hoạt hoá tế bào lympho B (kháng nguyên là tín hiệu thứ nhất), khởi động quá trình tăng sinh và biệt hoá của tế bào lympho B. Vai trò này của bổ thể trong các đáp ứng miễn dịch dịch thể, một lần nữa lại minh hoạ cho thấy các đáp ứng miễn dịch tự nhiên không đặc hiệu chống vi sinh vật đã cung cấp các tín hiệu cần thiết để hoạt hoá các tế bào lympho trong đáp ứng miễn dịch thích ứng đặc hiệu.



**Hình 6.1: Hoạt hoá tế bào lympho B bởi kháng nguyên và bổ thể.** Tế bào lympho B được hoạt hoá khi nhận được 2 tín hiệu kích thích từ kháng nguyên và từ bổ thể phủ trên kháng nguyên ấy thông qua các thụ thể tương ứng là phân tử kháng thể bề mặt (KT) và phân tử thụ thể CR2 dành cho bổ thể.

Sau khi được hoạt hoá bởi kháng nguyên và các tín hiệu thứ hai, các tế bào lympho B bắt đầu tăng sinh, biệt hoá và chuẩn bị cho các tương tác với các tế bào lympho T hỗ trợ (nếu như kháng nguyên đó có bản chất là protein). Các tế bào lympho B đã hoạt hoá bước vào chu trình tế bào và bắt đầu tăng sinh làm tăng số lượng tế bào thành một clon tế bào đặc hiệu với kháng nguyên. Các tế bào này cũng có thể bắt đầu tổng hợp nhiều IgM hơn, trong đó có một số IgM ở dạng chế tiết (dạng có cấu trúc pentamer). Như vậy, kích thích của kháng nguyên đã tạo ra pha sớm của đáp ứng miễn dịch dịch thể. Đáp ứng ở pha sớm này sẽ mạnh hơn nếu kháng nguyên có nhiều quyết định kháng nguyên giống nhau trên cùng một phân tử kháng nguyên. Lý do là vì kháng nguyên như vậy sẽ tạo ra được liên kết chéo của nhiều thụ thể dành cho kháng nguyên hơn, hoạt hoá bổ thể cũng mạnh hơn và như vậy cung cấp tín hiệu hoạt hoá tế

bào lympho B mạnh hơn. Các tính chất này thường thấy ở các polysaccharide. Kích thích bởi kháng nguyên tạo ra ít nhất là ba biến đổi ở các tế bào lympho B để làm tăng khả năng tương tác của chúng với các tế bào lympho T hỗ trợ:

- Tăng biểu lộ các phân tử đồng kích thích B7, là phân tử có chức năng cung cấp các tín hiệu thứ hai để hoạt hoá các tế bào lympho T;
- Tăng biểu lộ của các thụ thể dành cho các cytokine để tế bào lympho B dễ nhận các kích thích từ tế bào lympho T hỗ trợ cung cấp;
- Giảm số lượng thụ thể dành cho các chemokine (là những cytokine có hoạt tính hấp dẫn hoá học) được tạo ra ở trong các nang lympho có tác dụng giữ các tế bào lympho B ở lại trong các nang lympho. Giảm số lượng thụ thể dành cho chemokine làm cho tế bào lympho B hoạt hoá có thể đi ra vùng rìa nang lympho tiến về phía đang tập trung các tế bào lympho T (hình 6.2).

Hầu hết các kháng nguyên hoà tan có bản chất là protein thì thường lại không có nhiều quyết định kháng nguyên giống nhau trên cùng một phân tử kháng nguyên, và vì thế chúng không có khả năng tạo ra được các liên kết chéo giữa các thụ thể của tế bào lympho B dành cho kháng nguyên. Kết quả là tự chúng không thể hoặc chỉ có thể kích thích tạo ra được các đáp ứng miễn dịch dịch thể yếu. Tuy nhiên, nếu có sự hỗ trợ của tế bào lympho T thì các kháng nguyên ấy vẫn kích thích sinh kháng thể được. Các tế bào lympho T ấy được gọi là lympho T hỗ trợ nhằm nói lên vai trò của chúng kích thích hoặc hỗ trợ các tế bào lympho B sản xuất kháng thể. Những kháng nguyên như vậy được gọi là “kháng nguyên phụ thuộc tế bào lympho T” hay “kháng nguyên phụ thuộc tuyến ức” (vì tuyến ức là nguồn cung cấp các tế bào lympho T cho cơ thể; động vật cắt tuyến ức không còn khả năng này). Những kháng nguyên có khả năng kích thích tạo kháng thể mà không cần có sự hỗ trợ của tế bào lympho T thì được gọi là “kháng nguyên không phụ thuộc tế bào lympho T” hay “kháng nguyên không phụ thuộc tuyến ức”. Người ta đã hiểu rất rõ vai trò của các tế bào lympho T hỗ trợ trong quá trình sản xuất kháng thể và bài này chủ yếu sẽ dành để trình bày về các đáp ứng tạo kháng thể chống lại các kháng nguyên phụ thuộc tuyến ức có bản chất là protein.

## 1.2. Chức năng của tế bào lympho T hỗ trợ trong đáp ứng tạo kháng thể

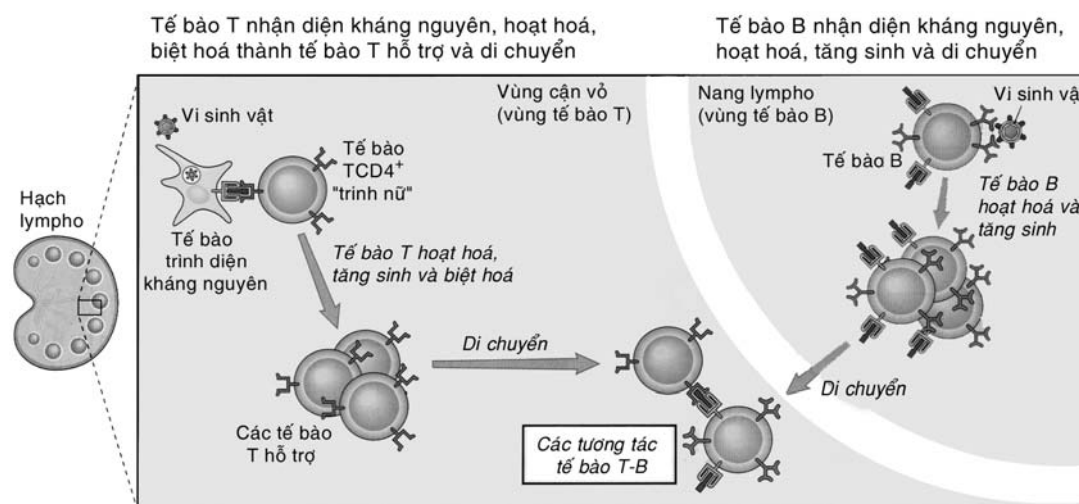
Để cho một kháng nguyên protein có thể kích thích sinh đáp ứng tạo kháng thể thì các tế bào lympho B và lympho T hỗ trợ đặc hiệu với kháng nguyên ấy phải tiến lại gần nhau, tương tác với nhau trong các cơ quan lympho. Tế bào lympho T sẽ kích thích các tế bào lympho B tăng sinh và biệt hoá thành tế bào plasma tiết các loại kháng thể khác nhau. Đây là một quá trình hết sức hiệu quả vì các kháng nguyên protein có thể kích thích tạo ra kháng thể rất mạnh trong vòng 3 đến 7 ngày sau khi tiếp xúc với kháng nguyên. Tính hiệu quả của quá trình này đặt ra rất nhiều câu hỏi.

- Làm thế nào để các tế bào lympho T và B đặc hiệu với các quyết định kháng nguyên của cùng một kháng nguyên có thể tìm ra nhau, vì ước tính lượng tế bào đặc hiệu với mỗi kháng nguyên ở cả hai loại tế bào này rất hiếm, chỉ khoảng dưới mức 1 trên 100.000 tế bào lympho trong cơ thể?
- Làm thế nào để các tế bào lympho T đặc hiệu với một kháng nguyên tương tác với các tế bào lympho B cũng đặc hiệu với cùng kháng nguyên ấy chứ không phải là các tế bào lympho B không liên quan gì đến kháng nguyên đó?
- Những tín hiệu nào được các tế bào lympho T hỗ trợ phát ra tác động lên tế bào lympho B làm cho các tế bào này không chỉ chế tiết các kháng thể mà còn tạo nên những đặc điểm chuyên biệt của đáp ứng tạo kháng thể chống lại các protein - đó là sự chuyển lớp kháng thể và sự thuần thực ái lực của kháng thể được chế tiết ra?

Những câu hỏi này sẽ được giải đáp trong phần dưới đây.

### 1.2.1. Hoạt hoá và di chuyển của các tế bào lympho T hỗ trợ

Các tế bào lympho T và B chín ra khỏi tuyến ức và tủy xương thường xuyên lưu hành trong máu và đi tới các cơ quan lympho ngoại vi để tìm kiếm kháng nguyên. Nếu tế bào lympho T hoặc B tìm được kháng nguyên đặc hiệu (kháng nguyên mà các thụ thể dành cho kháng nguyên của các tế bào này có thể gắn vào được) thì tế bào lympho ấy sẽ được “lựa chọn” để phát triển thành một clon tế bào đặc hiệu kháng nguyên (xem Thuyết lựa chọn clon trong Bài mở đầu). Nếu tế bào lympho không gặp được kháng nguyên phù hợp thì sẽ tiếp tục lưu hành tìm kiếm tiếp cho đến khi tế bào già và chết tự nhiên. Khi một kháng nguyên ngoại lai thâm nhập vào cơ thể sẽ bị bắt giữ và đưa về các cơ quan lympho ngoại vi. Vào thời điểm đó đồng thời có tế bào lympho B và tế bào lympho T đặc hiệu với kháng nguyên ấy đi qua thì sẽ diễn ra quá trình nhận diện kháng nguyên. Khác với tế bào lympho B có thể nhận diện trực tiếp kháng nguyên ở cấu trúc không gian nguyên thủy không qua quá trình xử lý kháng nguyên, tế bào lympho T hỗ trợ  $CD4^+$  chỉ có thể nhận diện kháng nguyên đã qua xử lý và được trình diện bởi phân tử MHC lớp II trên bề mặt các tế bào trình diện kháng nguyên (xem bài Kháng nguyên). Sau khi nhận diện được kháng nguyên, các tế bào lympho T hỗ trợ  $CD4^+$  được kích thích tăng sinh và biệt hoá thành các tế bào thực hiện chế tiết các cytokine. Các tế bào lympho T thực hiện đã biệt hoá này bắt đầu di chuyển ra khỏi nơi cư trú thường xuyên của chúng. Một số tế bào lympho T này sẽ đi vào vòng tuần hoàn, tìm kiếm các kháng nguyên của vi sinh vật tại những vị trí cách xa vị trí hoạt hoá ban đầu của chúng. Một số tế bào lympho T hỗ trợ đã biệt hoá thì di chuyển về phía rìa của các nang lympho cùng với thời điểm các tế bào lympho B được kích thích bởi kháng nguyên ở trong các nang lympho cũng di chuyển ra vị trí ấy. Sự di chuyển có định hướng này của các tế bào lympho T và B về phía của nhau phụ thuộc vào những thay đổi trong sự biểu lộ của các thụ thể dành cho các chemokine nhất định trên các tế bào lympho đã hoạt hoá và việc tạo ra các chemokine bám vào các thụ thể này trong các nang lympho và trong vùng giàu tế bào lympho T của hạch lympho. Các tế bào lympho T và B gặp nhau ở vùng rìa của các nang lympho và bước tương tác tiếp theo giữa các tế bào này diễn ra tại đây (hình 6.2).

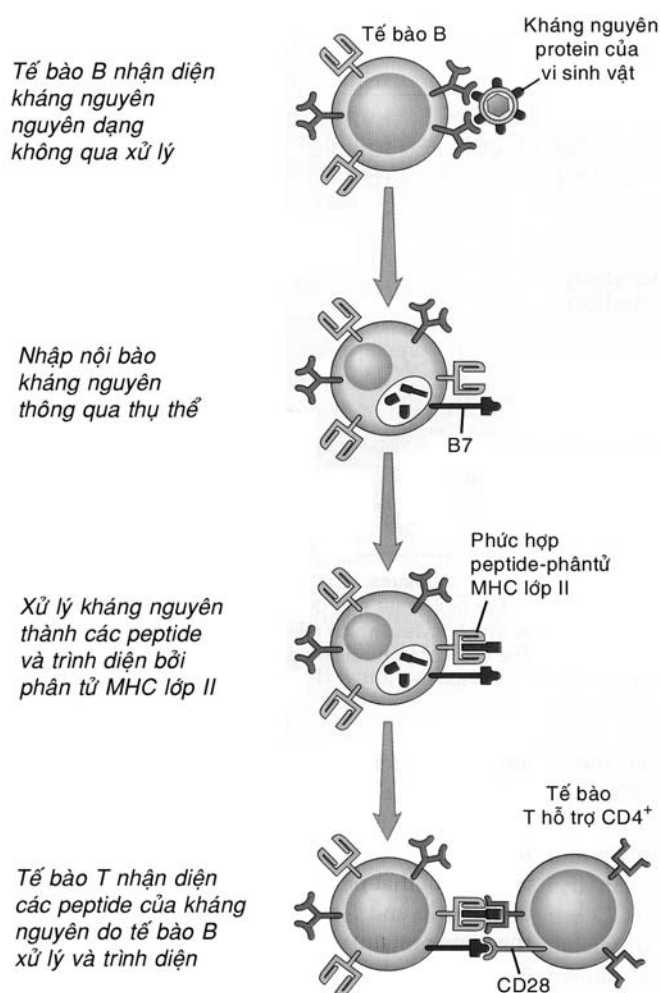


**Hình 6.2: Di chuyển có định hướng của các tế bào lympho T và B đặc hiệu với kháng nguyên.**  
Các tế bào lympho B và T nhận diện cùng một kháng nguyên ở hai vị trí khác nhau sau đó cùng tiến ra vùng rìa của nang lympho để tương tác với nhau

### 1.2.2. Tế bào lympho B trình diện kháng nguyên cho tế bào lympho T hỗ trợ

Khi kháng nguyên protein gắn vào các thụ thể có bản chất là các kháng thể trên bề mặt tế bào lympho B thì kháng nguyên sẽ bị tế bào lympho B thu tóm vào bên trong tế bào thông qua quá trình nhập nội bào (endocytose). Sau đó kháng nguyên bị tế bào lympho B xử lý trong

các bong chứa trong bào tương rồi trình diện các peptide kháng nguyên cùng các phân tử MHC lớp II để cho các tế bào lympho T hỗ trợ  $CD4^+$  nhận diện (hình 6.3). Kháng thể trên màng tế bào lympho B là một thụ thể có ái lực cao giúp cho tế bào lympho B có thể gắn đặc hiệu vào một kháng nguyên ngay cả khi nồng độ kháng nguyên này rất thấp. Ngoài ra, kháng nguyên khi đã bám vào thụ thể trên màng tế bào lympho B sẽ bị nhập nội bào rất hiệu quả rồi được chuyển vào các bong endosome trong bào tương. Tại đây kháng nguyên protein sẽ bị xử lý thành các peptide rồi được gắn vào các phân tử MHC lớp II (xem bài Kháng nguyên). Vì thế các tế bào lympho B là các tế bào trình diện kháng nguyên rất hiệu quả đối với các kháng nguyên đặc hiệu mà chúng nhận diện. Lưu ý là mỗi tế bào lympho B bất kỳ có thể gắn vào một quyết định kháng nguyên có cấu trúc lập thể của một kháng nguyên protein, nhập kháng nguyên đó vào trong tế bào rồi xử lý chúng và trình diện nhiều peptide của kháng nguyên đó cho các tế bào lympho T nhận diện. Như vậy các tế bào lympho B và tế bào lympho T có thể nhận diện các quyết định kháng nguyên khác nhau của cùng một kháng nguyên. Do các tế bào lympho B trình diện kháng nguyên mà chúng có thụ thể đặc hiệu với kháng nguyên ấy còn các tế bào lympho T lại nhận diện các peptide kháng nguyên cũng có nguồn gốc từ cùng một kháng nguyên mà tế bào lympho B đã nhận diện, vì thế tương tác giữa các tế bào lympho B và T vẫn được bảo đảm là tương tác có tính đặc hiệu với cùng kháng nguyên.

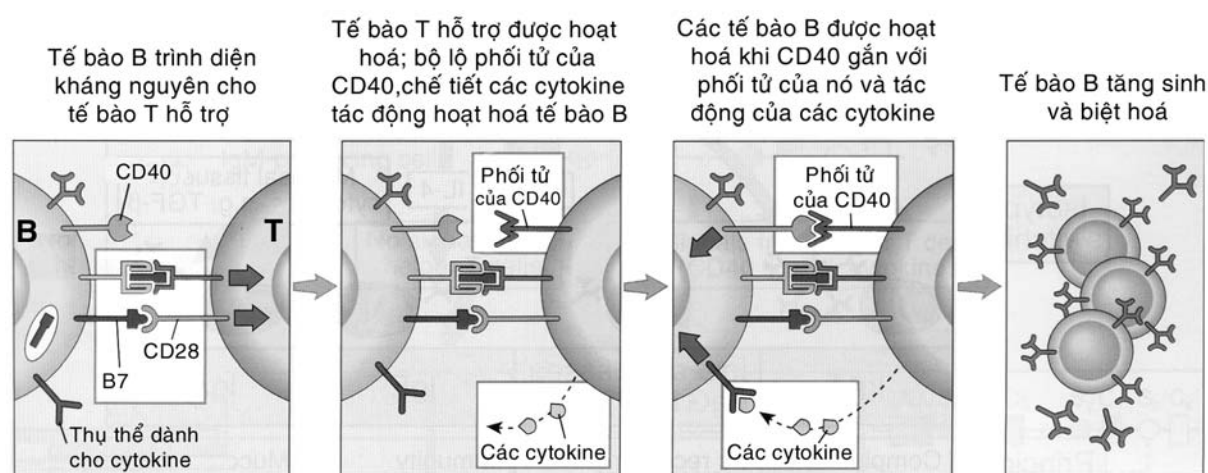


**Hình 6.3: Tế bào lympho B trình diện kháng nguyên cho tế bào lympho T hỗ trợ.**

### 1.2.3. Tế bào lympho T hỗ trợ hoạt hoá tế bào lympho B

Quá trình tế bào lympho T hỗ trợ hoạt hoá tế bào lympho B cũng tương tự như quá trình tế bào lympho T hỗ trợ hoạt hoá đại thực bào trong đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào (xem bài Đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào). Sau khi tế bào lympho T hỗ trợ nhận diện

kháng nguyên do tế bào lympho B trình diện, tế bào lympho T hỗ trợ sẽ biểu lộ các phân tử phối tử của CD40 và chế tiết ra các cytokine là hai yếu tố làm hoạt hoá tế bào lympho B (hình 6.4). Phân tử phối tử của CD40 trên bề mặt tế bào lympho T hỗ trợ gắn vào phân tử CD40 trên bề mặt tế bào lympho B. Khi hai phân tử này kết hợp với nhau sẽ phát ra các tín hiệu kích thích tế bào lympho B tăng sinh, nhân lên thành clon và biệt hoá thành tế bào plasma tổng hợp và chế tiết các kháng thể. Cùng lúc đó thì các cytokine do tế bào lympho T hỗ trợ tạo ra bám vào các thụ thể dành cho cytokine trên các tế bào lympho B và kích thích tăng sinh mạnh hơn nữa và sản xuất nhiều kháng thể hơn nữa. Yêu cầu cần có tương tác giữa phân tử CD40 và phối tử của nó để bảo đảm cho chỉ có các tế bào lympho B và T có tiếp xúc trực tiếp với nhau mới tham gia vào tương tác để tăng sinh này. Như đã trình bày, các tế bào lympho đặc hiệu kháng nguyên là các tế bào có tương tác trực tiếp với nhau để bảo đảm cho các tế bào lympho B cũng là những tế bào sẽ được hoạt hoá. Các tín hiệu từ tế bào lympho T hỗ trợ còn kích thích các quá trình chuyển lớp kháng thể và thuần thực ái lực, là hai quá trình đặc biệt chỉ thấy trong các đáp ứng tạo kháng thể chống lại các kháng nguyên protein phụ thuộc tuyến ức.



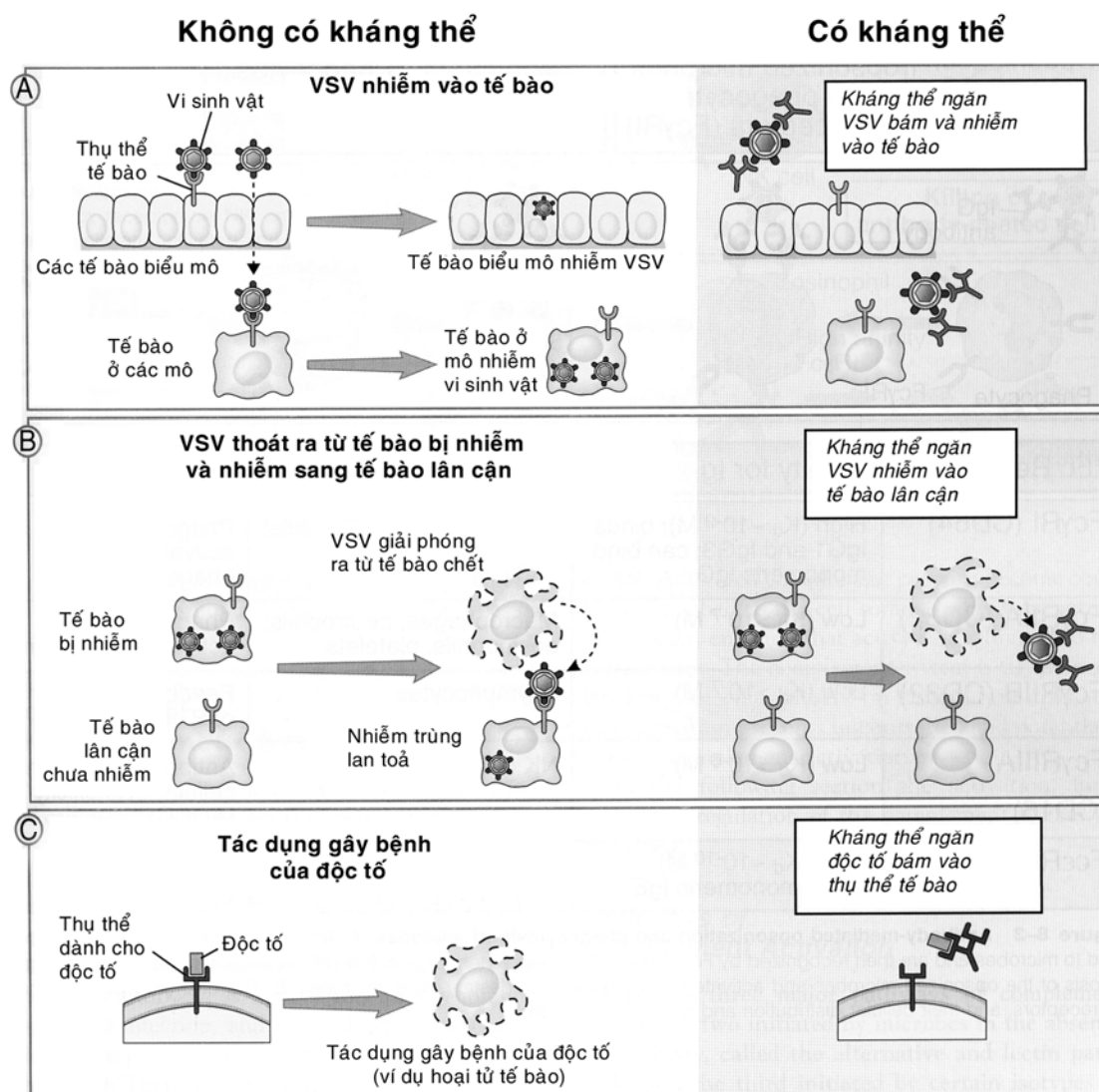
**Hình 6.4: Các cơ chế tế bào lympho T hỗ trợ hoạt hoá tế bào lympho B.** Hai yếu tố tế bào lympho T hỗ trợ đưa ra để hoạt hoá tế bào lympho B là phân tử phối tử của CD40 và các cytokine.

## 2. Các cơ chế đáp ứng miễn dịch dịch thể loại bỏ kháng nguyên

Khi đề cập đến vai trò của kháng thể trong đề kháng chống vi sinh vật, cần lưu ý là các kháng thể thường không tiêu diệt vi sinh vật chỉ thuần túy bằng cách gắn vào chúng. Để tiêu diệt được vi sinh vật, các kháng thể không chỉ nhận diện kháng nguyên vi sinh vật mà còn phải khởi động các cơ chế khác nhau để giết vi sinh vật và loại bỏ kháng nguyên. Vùng biến đổi của phân tử kháng thể đảm nhiệm việc gắn vào kháng nguyên còn vùng hằng định của chuỗi nặng giữ vai trò tương tác với các protein, tế bào và mô khác để tham gia vào các cơ chế thực hiện của đáp ứng miễn dịch dịch thể loại bỏ kháng nguyên.

### 2.1. Trung hoà vi sinh vật và độc tố

Hầu hết các vi sinh vật sử dụng các phân tử trên vỏ hoặc trên thành của chúng để gắn và sau đó thâm nhập vào tế bào của vật chủ. Các kháng thể có thể gắn vào các phân tử này, ngăn không cho vi sinh vật lây nhiễm vào tế bào và như vậy vi sinh vật đã bị trung hoà mất khả năng lây nhiễm (hình 6.5a). Đây là một cơ chế đề kháng rất quan trọng ngăn không cho nhiễm trùng xảy ra. Một khi vi sinh vật đã nhiễm vào tế bào sau đó nhân lên phá vỡ tế bào để lây nhiễm sang tế bào lành khác thì kháng thể bám vào những vi sinh vật ấy ngăn không cho nhiễm trùng lan toả từ tế bào này sang tế bào khác (hình 6.5b).



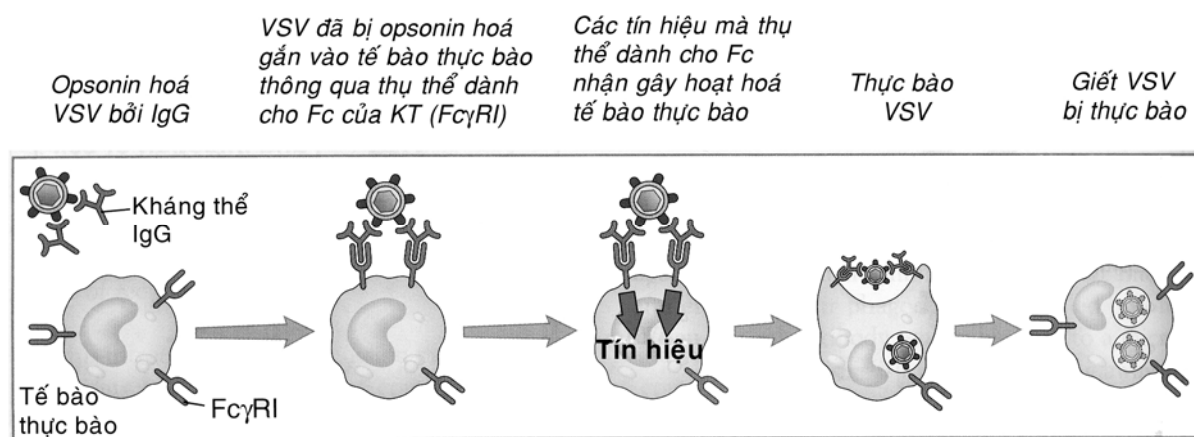
**Hình 6.5: Kháng thể trung hoà vi sinh vật và độc tố**

Có một số vi sinh vật lại không lây nhiễm vào tế bào mà tác dụng gây bệnh của chúng là do các nội độc tố hoặc ngoại độc tố của chúng. Các độc tố này sẽ bám lên các thụ thể trên bề mặt tế bào của cơ thể gây ra các tác dụng độc. Kháng thể có vai trò bám vào các độc tố ấy và trung hoà độc tố, ngăn không cho các độc tố bám và gây độc cho tế bào (hình 6.5c). Các vaccine hiệu quả nhất đang dùng hiện nay đều hoạt động bằng cách kích thích tạo ra các kháng thể trung hoà vi sinh vật hoặc độc tố của chúng. Việc phát hiện ra kiểu đáp ứng miễn dịch dịch thể tạo ra các kháng thể có tác dụng trung hoà độc tố bạch hầu là công trình đầu tiên về đáp ứng miễn dịch chống vi sinh vật. Công trình này có ý nghĩa khoa học to lớn và tác giả von Behring đã được trao giải thưởng Nobel Y học năm 1901. Hiện nay hoạt tính trung hoà vi sinh vật và độc tố của kháng thể đang được ứng dụng rộng rãi trong liệu pháp miễn dịch thụ động (passive immunotherapy) bằng cách truyền kháng thể từ cơ thể đã có miễn dịch sang cơ thể chưa có miễn dịch. Ví dụ như huyết thanh kháng dại, huyết thanh kháng uốn ván (SAT), huyết thanh kháng nọc rắn v.v. Chức năng này là do vùng biến đổi của phân tử kháng thể cung cấp nên trong nhiều trường hợp người ta sử dụng enzyme phân cắt loại bỏ phần Fc chỉ giữ lại phần Fab hoặc F(ab')<sub>2</sub> dùng trong điều trị. Mục đích là để làm giảm kích thước phân tử của kháng thể và tránh các tác dụng phụ do phần Fc gây ra, đặc biệt là các kháng thể dị loài dùng trong điều trị như kháng thể ngựa hay cừu dùng cho người.

Mỗi phân tử kháng thể có ít nhất là hai vị trí gắn kháng nguyên và mỗi kháng nguyên thường có nhiều hơn hai quyết định kháng nguyên. Vì thế, khi các phân tử kháng thể gắn vào kháng nguyên sẽ xảy ra khả năng một phân tử kháng thể gắn vào hai quyết định kháng nguyên trên hai phân tử kháng nguyên khác nhau. Kết quả là tạo thành mạng lưới phức hợp kháng nguyên-kháng thể (còn gọi là phức hợp miễn dịch – immune complex) có kích thước đủ lớn để bị các tế bào làm nhiệm vụ thực bào nuốt và loại bỏ kháng nguyên.

## 2.2. Opsonin hoá tạo thuận cho hoạt động thực bào

Hiện tượng opsonin hoá tạo thuận cho hoạt động thực bào kháng nguyên của các tế bào thực bào như đại thực bào và bạch cầu trung tính là một yếu tố quan trọng trong đề kháng chống vi khuẩn. Trên bề mặt các đại thực bào và bạch cầu trung tính có các phân tử thụ thể dành cho Fc của kháng thể (Fc receptor – kí hiệu là FcRI) có khả năng gắn vào vùng Fc của phân tử kháng thể. Khi một kháng nguyên (ví dụ một tế bào vi khuẩn) đã bị các phân tử kháng thể đặc hiệu gắn vào thì các tế bào thực bào này có thể gián tiếp tiếp cận kháng nguyên thông qua phân tử kháng thể. Khi vài phân tử thụ thể dành cho Fc gắn vào Fc của các phân tử kháng thể đã phủ lên cùng một kháng nguyên sẽ gây ra hiện tượng liên kết chéo (cross-linking) các phân tử FcRI làm khởi động con đường dẫn truyền tín hiệu, báo cho tế bào thực bào nuốt kháng nguyên đã bị phủ kháng thể (bị opsonin hoá bởi kháng thể). Các kháng nguyên sau khi đã bị thực bào sẽ bị phá huỷ bởi các tế bào thực bào.



Hình 6.6: Opsonin hoá tạo thuận cho hoạt động thực bào

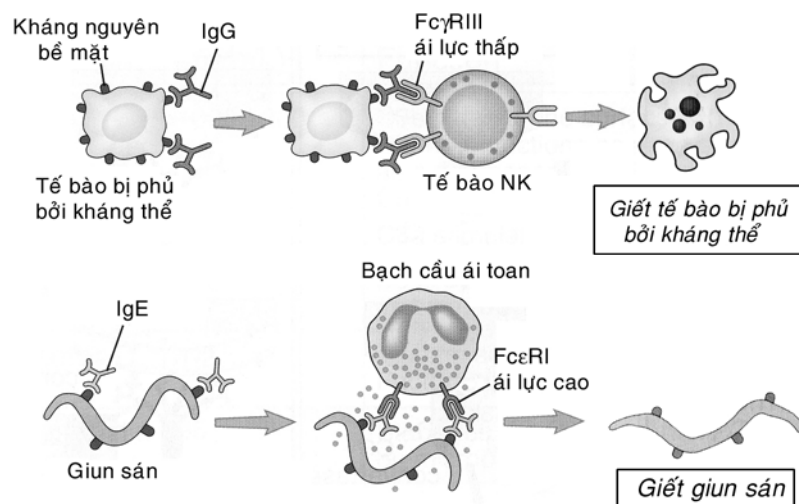
Thực bào vi sinh vật là một cơ chế của đáp ứng miễn dịch tự nhiên và không có tính đặc hiệu với một vi sinh vật nào cụ thể, trong khi đó kháng thể là sản phẩm của đáp ứng miễn dịch thích ứng có tính đặc hiệu với mỗi kháng nguyên nhất định. Như vậy, cơ chế opsonin hoá bởi kháng thể không những đã tạo thuận lợi cho hoạt động thực bào hiệu quả hơn mà còn biến một cơ chế không đặc hiệu trở nên đặc hiệu. Đây là ví dụ cho thấy đáp ứng miễn dịch thích ứng đã sử dụng chính các cơ chế miễn dịch tự nhiên không đặc hiệu, “vũ trang” cho các cơ chế này để cho nó trở nên hiệu quả hơn trong việc loại bỏ đặc hiệu từng vi sinh vật.

## 2.3. Gây độc tế bào bởi tế bào phụ thuộc kháng thể

Khi một tế bào nhiễm vi sinh vật (ví dụ tế bào nhiễm virus) bộc lộ các kháng nguyên của vi sinh vật ra bề mặt tế bào hoặc các tế bào ung thư bộc lộ các kháng nguyên ung thư ra bề mặt, thì các tế bào này sẽ bị phủ các kháng thể đặc hiệu với các kháng nguyên đó. Các tế bào như tế bào NK có các thụ thể FcγRIII trên màng dành cho Fc của lớp kháng thể IgG. Tế bào NK có thể sử dụng thụ thể ấy để tiếp cận các tế bào bị phủ kháng thể IgG đặc hiệu. Thay vì là nuốt như các đại thực bào trong hiện tượng opsonin hoá và thực bào thì tế



bào NK tiếp cận tế bào đích bị phủ kháng thể sau đó giải phóng các enzyme chứa trong các hạt về phía tế bào đích gây độc cho tế bào này. Hiện tượng này được gọi là gây độc tế bào bởi tế bào phụ thuộc kháng thể (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity hay antibody-dependent cellular cytotoxicity). Hiện tượng này thường được gọi tắt là hiệu quả ADCC trong đó tế bào NK gây độc cho tế bào đích và quá trình này cần có kháng thể đặc hiệu để xác định tế bào đích nào bị tiêu diệt.



**Hình 6.7: Gây độc tế bào bởi tế bào phụ thuộc kháng thể**

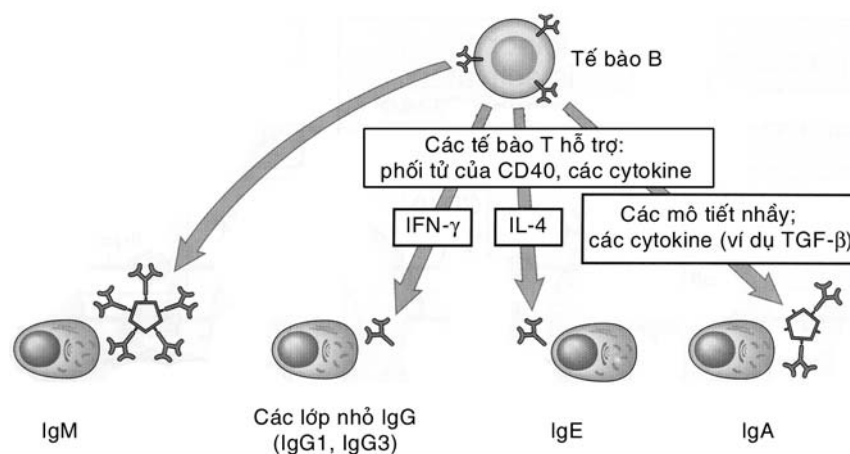
Cơ chế gây độc này còn được dùng để loại bỏ các kí sinh trùng trong đó hệ thống tế bào và kháng thể tham gia là bạch cầu ái toan và kháng thể IgE. Các kí sinh trùng bọc lộ các kháng nguyên bề mặt và cơ thể nhiễm kí sinh trùng sẽ sinh ra các kháng thể IgE đặc hiệu với các kháng nguyên này. Các tế bào bạch cầu ái toan có các thụ thể FcεRI trên màng dành cho Fc của kháng thể IgE. Tế bào bạch cầu ái toan sử dụng thụ thể ấy để tiếp cận các kí sinh trùng bị phủ kháng thể IgE đặc hiệu và sau đó giải phóng các chất độc có trong bào tương của bạch cầu ái toan về phía kí sinh trùng. Các chất độc này sẽ tiêu diệt hoặc làm tê liệt kí sinh trùng. Chính hệ thống IgE-bạch cầu ái toan tham gia vào cơ chế đề kháng chống kí sinh trùng đã giải thích tại sao bệnh nhân nhiễm kí sinh trùng thường có IgE tăng cao song hành với số lượng bạch cầu ái toan tăng (xem bài Đáp ứng miễn dịch trong nhiễm vi sinh vật).

## 2.4. Hoạt hoá bổ thể

IgM và hầu hết các lớp nhỏ IgG có thể hoạt hoá được bổ thể theo con đường cổ điển sau khi các kháng thể gắn vào kháng nguyên tạo thành phức hợp kháng nguyên-kháng thể. Khi bổ thể được hoạt hoá sẽ gây ra các hoạt tính như tan kháng nguyên bởi bổ thể, opsonin hoá bởi bổ thể tạo thuận cho hoạt động thực bào, hấp dẫn hoá học lôi kéo các tế bào viêm tới nơi có nhiễm trùng, loại bỏ phức hợp kháng nguyên-kháng thể gắn C3b bởi đại thực bào ở lách hoặc gan... Như vậy, thông qua hoạt hoá bổ thể kháng thể đã gián tiếp gây ra được hàng loạt các chức năng thực hiện khác (xem bài Bổ thể). Đây là ví dụ nữa cho thấy đáp ứng miễn dịch thích ứng đã sử dụng chính các cơ chế miễn dịch tự nhiên không đặc hiệu, “vũ trang” cho các cơ chế này trở nên đặc hiệu và hiệu quả hơn trong việc loại bỏ vi sinh vật. Trong trường hợp này bổ thể là thành phần của miễn dịch tự nhiên; kháng thể đặc hiệu đóng vai trò cung cấp tính đặc hiệu cho hoạt động của bổ thể theo con đường cổ điển. Vì lẽ đó có tác giả gọi con đường hoạt hoá bổ thể cổ điển khởi đầu bằng sự hình thành của phức hợp kháng nguyên-kháng thể là “con đường đặc hiệu”.

### 3. Hiện tượng chuyển lớp kháng thể

Mặc dù các kháng thể đóng vai trò là thụ thể của tế bào lympho B để nhận diện kháng nguyên có bản chất là IgM và IgD nhưng trong các dịch của cơ thể lại có tới 5 lớp kháng thể. Hiện tượng các tế bào thuộc các thế hệ sau (các tế bào con cháu) của tế bào lympho B chín sản xuất ra các kháng thể có các chuỗi nặng khác không phải là chuỗi  $\mu$  hay  $\delta$  của IgM và IgD như của các kháng thể IgM và IgD trên bề mặt tế bào lympho B ban đầu đã nhận diện kháng nguyên được gọi là chuyển lớp chuỗi nặng hay chuyển lớp kháng thể (do chuỗi nặng quyết định lớp kháng thể mà nó tạo thành). Tầm quan trọng của quá trình chuyển lớp kháng thể là để giúp cho các đáp ứng miễn dịch dịch thể chống lại các vi sinh vật khác nhau có thể tác chiến chống lại một cách hiệu quả nhất đối với mỗi vi sinh vật. Ví dụ, một trong các cơ chế đề kháng quan trọng chống lại các vi khuẩn và virus khi chúng còn đang ở giai đoạn ngoại bào là cơ chế opsonin hoá bởi kháng thể làm cho chúng dễ bị các bạch cầu trung tính và các đại thực bào tiêu diệt và nuốt chúng. Quá trình này được thực hiện rất hiệu quả nhờ các lớp kháng thể như IgG1 và IgG3. Các kháng thể này gắn với ái lực cao vào các thụ thể trên bề mặt các tế bào làm nhiệm vụ thực bào dành cho phần Fc của chuỗi nặng  $\gamma$ , vì thế tế bào plasma sẽ chuyển hướng sang sản xuất IgG. Ngược lại thì các bạch cầu ái toan lại là các tế bào có tác dụng loại bỏ các giun sán mạnh nhất, do vậy đáp ứng miễn dịch chống giun sán lại hướng tạo ra các kháng thể có khả năng bám được vào các bạch cầu ái toan. Lớp kháng thể có khả năng này chính là IgE vì trên bề mặt các bạch cầu ái toan có các thụ thể với ái lực cao dành cho phần Fc của chuỗi nặng  $\epsilon$  của kháng thể IgE. Như vậy để có được khả năng đề kháng hữu hiệu nhất thì đòi hỏi hệ thống miễn dịch phải có khả năng tạo ra được các lớp kháng thể khác nhau chống lại các vi sinh vật khác nhau - mặc dù tất cả các tế bào lympho B “trình nữ” đặc hiệu với các vi sinh vật này đều có cùng loại thụ thể trên bề mặt dành cho kháng nguyên đó là các kháng thể IgM và IgD. Quá trình chuyển lớp kháng thể như vậy đã tạo ra tính uyển chuyển và hiệu quả nhất cho các đáp ứng miễn dịch dịch thể chống lại các vi sinh vật khác nhau.



**Hình 6.8: Chuyển lớp kháng thể từ sản xuất IgM sang lớp kháng thể khác**

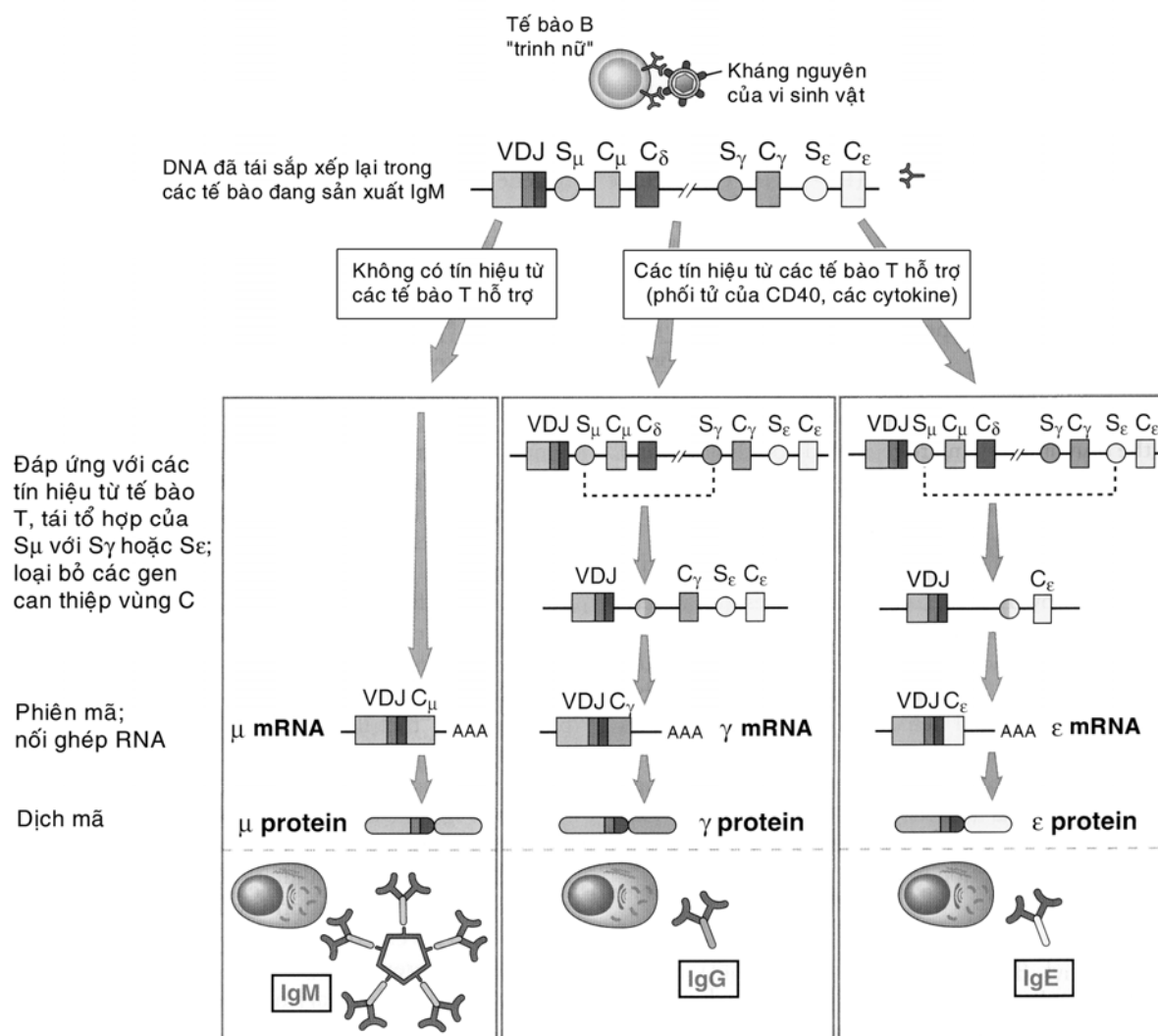
Quá trình chuyển lớp kháng thể sang sản xuất lớp kháng thể gì phụ thuộc vào bản chất của kháng nguyên và sự hỗ trợ của tế bào lympho T hỗ trợ. Quá trình này được châm ngòi nhờ các tín hiệu do phối tử của CD40 từ tế bào lympho T hỗ trợ mang đến còn việc chuyển thành phân lớp chuỗi nặng gì thì lại tùy vào cytokine gì mà tế bào lympho T hỗ trợ tiết ra. Các tín hiệu do phối tử của CD40 mang đến cùng với các cytokine tác động lên các tế bào lympho B hoạt hoá làm chuyển lớp chuỗi nặng trong một số tế bào plasma con cháu của tế bào lympho B ban đầu đã nhận diện kháng nguyên. Nếu thiếu phân tử CD40 hoặc phối tử của CD40 thì các tế bào lympho B chỉ có thể chế tiết được kháng thể IgM mà không thể chế tiết được các kháng thể thuộc các lớp khác, chứng tỏ vai trò thiết yếu của cặp thụ thể-phối tử này. Trong hội chứng

tăng IgM liên quan tới nhiễm sắc thể X (X-linked hyper-IgM syndrome) có nguyên nhân do bất hoạt các đột biến ở gen mã hoá phối tử của CD40 là gen nằm trên nhiễm sắc thể X. Trong bệnh này thì nồng độ IgM trong huyết thanh của bệnh nhân tăng rất cao do quá trình chuyển sang sản xuất các lớp kháng thể khác bị khiếm khuyết nên tế bào chỉ tổng hợp được IgM. Các cytokine có ảnh hưởng lên loại chuỗi nặng gì ( $\mu$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ , hay  $\alpha$ ) mà một tế bào lympho B và các tế bào con cháu của tế bào ấy sẽ chuyển hướng sản xuất sang để tạo ra các lớp kháng thể khác nhau.

Người ta đã hiểu rất đầy đủ về cơ chế phân tử của quá trình chuyển lớp kháng thể. Trong quá trình sinh tổng hợp chuỗi nặng có việc lắp ghép gen mã hoá vùng biến đổi của chuỗi nặng (ở trên) và gen mã hoá vùng hằng định của chuỗi nặng (ở dưới). Do đặc điểm vị trí của các gen mã hoá chuỗi nặng  $\mu$  nằm gần với đoạn mã hoá vùng biến đổi nhất nên quá trình nối kết tự nhiên sẽ là nối đoạn mã hoá vùng biến đổi với vùng hằng định chuỗi  $\mu$  tạo ra chuỗi  $\mu$  hoàn chỉnh. Chuỗi này khi kết hợp với một trong hai loại chuỗi nhẹ sẽ tạo thành kháng thể IgM. Chính vì thế mà lớp kháng thể đầu tiên do tế bào lympho B tạo ra và cũng là lớp kháng thể đầu tiên được tạo ra trong một đáp ứng miễn dịch chính là kháng thể IgM. Các tín hiệu từ phân tử CD40 và các thụ thể dành cho cytokine sẽ kích thích quá trình phiên mã nhảy cóc ở một trong những gen mã hoá vùng hằng định của các chuỗi khác nằm phía dưới gen mã hoá vùng hằng định chuỗi nặng  $\mu$  theo chiều phiên mã gen. Kết quả là đã nối gen mã hoá vùng biến đổi chuỗi nặng với một trong các gen mã hoá vùng hằng định của chuỗi nặng khác phía dưới. Như vậy, tế bào lympho B sẽ tạo ra các chuỗi nặng thuộc một lớp mới không phải chuỗi  $\mu$  và kháng thể tạo ra sẽ là một lớp mới không phải IgM. Vì tính đặc hiệu của phân tử kháng thể được xác định bởi gen mã hoá vùng biến đổi của chuỗi nặng, mà gen này lại không thay đổi trong quá trình chuyển lớp chuỗi nặng, nên lớp kháng thể mới dù có thuộc lớp nào thì vẫn có cùng tính đặc hiệu với kháng nguyên như của IgM đóng vai trò là thụ thể của tế bào lympho B ban đầu đã nhận diện kháng nguyên. Hậu quả là quá trình chuyển lớp kháng thể tạo ra các kháng thể có vùng biến đổi giống hệt nhau, chỉ khác nhau ở vùng hằng định chuỗi nặng, quyết định nên lớp kháng thể được tạo ra là lớp nào.

Chi tiết cơ chế phân tử của quá trình chuyển lớp chuỗi nặng được minh hoạ trong hình 6.9. Trong locus mã hoá chuỗi nặng của kháng thể ở các tế bào lympho B đang sản xuất IgM và chưa thực hiện việc chuyển lớp chuỗi nặng có chứa gen VDJ đã tái sắp xếp nằm ngay bên cạnh gen thứ nhất của cụm các gen mã hoá vùng hằng định đó là gen  $C\mu$ . Khi phiên mã thì RNA thông tin mã hoá chuỗi nặng được tạo ra bằng cách kết nối RNA phiên mã từ gen VDJ (mã hoá vùng biến đổi của chuỗi nặng) với RNA phiên mã từ gen  $C\mu$  (mã hoá vùng hằng định). Như vậy khi được dịch mã sẽ tạo ra chuỗi nặng  $\mu$ . Chuỗi này khi kết hợp với một trong hai loại chuỗi nhẹ sẽ tạo thành kháng thể IgM. Vì đoạn gen VDJ nằm liền kề với cụm gen mã hoá vùng hằng định chuỗi nặng  $\mu$  nên việc phiên mã tự nhiên và thuận lợi nhất sẽ nối 2 đoạn gen liền kề này vào nhau. Vì thế mà lớp kháng thể đầu tiên do tế bào lympho B tạo ra cũng như lớp kháng thể đầu tiên được tạo ra trong một đáp ứng miễn dịch chính là kháng thể IgM. Hiện tượng phiên mã nhảy cóc không nối đoạn gen VDJ vào với đoạn gen liền kề với nó là đoạn gen  $C\mu$  mà nối vào các đoạn nằm cách xa nó trong trình tự các gen theo chiều phiên mã gen. Tại đầu 5' của mỗi gen mã hoá vùng hằng định (ngoại trừ gen  $C\delta$ ) đều có một đoạn nucleotide có trình tự được bảo tồn không thay đổi được gọi là vùng chuyển đổi (switching region) ký hiệu là vùng S. Khi một gen mã hoá vùng hằng định ở phía dưới được phiên mã thì vùng chuyển đổi ở đầu 3' của gen  $C\mu$  sẽ tái tổ hợp với vùng chuyển đổi ở đầu 5' của gen mã hoá vùng hằng định bên dưới ấy và toàn bộ đoạn DNA lẫn vào giữa bị loại bỏ. Enzyme đóng vai trò chính trong các hiện tượng này là enzyme deaminase do quá trình hoạt hoá tạo ra. Quá trình này được gọi là tái tổ hợp vùng chuyển đổi (switching recombination). Quá trình tái tổ hợp vùng chuyển đổi nối

đoạn gen VDJ đã tái sắp xếp với một trong các gen mã hoá vùng hằng định phía dưới. Kết quả là tế bào lympho B bắt đầu tạo ra các chuỗi nặng thuộc một lớp mới (lớp của chuỗi nặng này được quyết định bởi gen vùng hằng định nào được phiên mã) và như vậy là tạo ra các lớp kháng thể mới có cùng tính đặc hiệu với kháng nguyên như tính đặc hiệu của tế bào lympho B ban đầu (vì tính đặc hiệu được xác định bởi sự tái sắp xếp của gen VDJ mà gen này lại không thay đổi trong quá trình chuyển lớp chuỗi nặng).



**Hình 6.9: Cơ chế phân tử quá trình chuyển lớp kháng thể**

Các cytokine do các tế bào lympho T hỗ trợ tạo ra quyết định lớp chuỗi nặng nào sẽ được tổng hợp bằng cách tác động cho gen mã hoá vùng hằng định chuỗi nào sẽ được phiên mã nhảy cóc để nối vào vùng biến đổi. Ví dụ như IFN-γ kích thích tạo ra các kháng thể có tác dụng opsonin hoá, có khả năng bám vào các thụ thể dành cho Fc trên bề mặt các tế bào làm nhiệm vụ thực bào. Các kháng thể có khả năng opsonin hoá này có tác dụng thúc đẩy quá trình thực bào, là bước đầu tiên để cho các tế bào làm nhiệm vụ thực bào có thể tiêu diệt được vi sinh vật. IFN-γ còn là một cytokine có tác dụng hoạt hoá các tế bào làm nhiệm vụ thực bào và kích thích hoạt tính tiêu diệt vi sinh vật của các tế bào này. Như vậy các tác động của IFN-γ lên các tế bào lympho B có tác dụng hỗ trợ cho các tác động của cytokine này lên các tế bào làm nhiệm vụ thực bào. Ngược lại thì IL-4 là cytokine có tác dụng kích thích chuyển lớp chuỗi

nặng sang chuỗi  $\epsilon$  và như vậy là tạo ra kháng thể IgE. Kháng thể IgE có chức năng phối hợp cùng với các bạch cầu ái toan để loại bỏ giun sán. Như vậy hình thức đáp ứng của tế bào lympho T hỗ trợ với một kháng nguyên vi sinh vật đã định hướng đáp ứng tạo kháng thể diễn ra sau đó để tối ưu hoá đáp ứng này nhằm chống lại vi sinh vật đó. Đây là những ví dụ sinh động nhất về cách thức các thành phần khác nhau của hệ thống miễn dịch được điều phối để vận hành cùng nhau nhằm chống lại các loại vi sinh vật khác nhau cũng như ví dụ minh họa vai trò “nhạc trưởng” của tế bào lympho T hỗ trợ trong việc kiểm soát các đáp ứng miễn dịch.

Bản chất lớp kháng thể được tạo ra còn chịu ảnh hưởng của vị trí diễn ra các đáp ứng miễn dịch. Ví dụ như kháng thể IgA là lớp kháng thể chủ yếu được tạo ra ở trong các mô lympho của các màng nhầy. Nguyên nhân có thể là do tại các mô nhầy có nhiều tế bào lympho B có khả năng chuyển lớp chuỗi nặng sang sản xuất IgA cũng như các tế bào lympho T hỗ trợ chế tiết các cytokine có tác dụng kích thích chuyển lớp sang sản xuất IgA. IgA là lớp kháng thể chính được chế tiết một cách chủ động qua các biểu mô có màng nhầy che phủ (xem bài Kháng thể) và cũng có thể đây là lý do tại sao các mô lympho của màng nhầy là vị trí chính sản xuất ra IgA.

#### 4. Sự thuần thực ái lực

Thuần thực ái lực (affinity maturation) là quá trình trong đó ái lực của các kháng thể được tạo ra trong một đáp ứng với một kháng nguyên protein tăng lên khi cơ thể được tiếp xúc kéo dài hoặc lặp đi lặp lại với kháng nguyên ấy. Nhờ có thuần thực ái lực mà các kháng thể có khả năng bám tốt hơn vào một vi sinh vật hoặc kháng nguyên của vi sinh vật ấy nếu như quá trình nhiễm vi sinh vật ấy diễn ra dai dẳng hoặc khi tái nhiễm chúng. Cơ chế phân tử của quá trình thuần thực ái lực được xác định khi người ta tiến hành tách chiết các kháng thể của từng clon riêng rẽ của mỗi cá thể tại các giai đoạn khác nhau của một đáp ứng miễn dịch rồi phân tích ái lực của các kháng thể ấy với kháng nguyên. Kết quả cho thấy ái lực của kháng thể tăng lên trong những trường hợp kháng nguyên tồn tại dai dẳng hoặc cơ thể tái tiếp xúc với kháng nguyên. Sự tăng ái lực ấy của kháng thể là kết quả của những đột biến điểm xảy ra trên các gen mã hoá vùng biến đổi của kháng thể và đặc biệt là ở những vùng siêu biến (là vùng trực tiếp tạo nên vị trí gắn kháng nguyên của phân tử kháng thể). Thuần thực ái lực chỉ xuất hiện trong các đáp ứng với kháng nguyên protein phụ thuộc tuyến ức và điều này cho thấy vai trò thiết yếu của các tế bào lympho T hỗ trợ trong quá trình này. Những quan sát này đặt ra hai câu hỏi thú vị là các tế bào lympho B đã trải qua quá trình đột biến gen mã hoá kháng thể như thế nào? và bằng cách nào mà chỉ có các tế bào lympho B có ái lực cao (tức là các tế bào có ích) mới được chọn lựa để tiếp tục phát triển và nhân lên?

Quá trình thuần thực ái lực diễn ra ở trong các trung tâm mầm của các nang lympho và đây là kết quả của các siêu đột biến thân của các gen mã hoá kháng thể trong các tế bào lympho B đang ở giai đoạn phân chia tế bào. Tiếp sau đó là sự chọn lọc các tế bào lympho B có ái lực cao với kháng nguyên được các tế bào có tua ở nang lympho trình diện kháng nguyên thực hiện. Một số tế bào con cháu của các tế bào lympho B hoạt hoá đi vào các nang lympho và hình thành nên các trung tâm mầm. Tại các trung tâm mầm này thì các tế bào lympho B tăng sinh nhanh chóng, đạt số lượng gấp đôi số lượng ban đầu sau 6 giờ. Ước tính sau một tuần thì một tế bào lympho B ban đầu có thể tạo ra khoảng 5.000 tế bào con cháu của nó. Tên gọi “trung tâm mầm” xuất phát từ những quan sát hình thái học cho thấy một số nang lympho có các trung tâm bắt mắt sáng khi nhuộm, vùng sáng đó tập trung rất đông các tế bào đang phân chia và trong đó cũng có rất nhiều tế bào đang chết. Trong quá trình tăng sinh này thì các gen mã hoá kháng thể của tế bào lympho B trở nên nhạy cảm với các đột biến điểm diễn ra dưới tác động của enzyme deaminase sinh ra do quá trình hoạt hoá. Ước tính tần suất của các đột biến điểm này vào khoảng 1 trên 1.000 cặp base (base pair) trong mỗi tế bào đang phân chia. Như vậy tần suất đột biến này cao hơn khoảng 1.000 lần so với tần suất đột biến ở hầu hết các gen. Vì lý do đó mà sự đột biến ở các gen mã hoá kháng thể được gọi là siêu đột biến


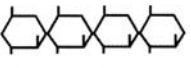
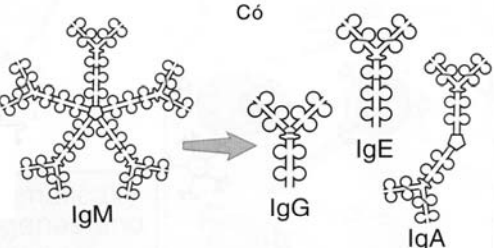
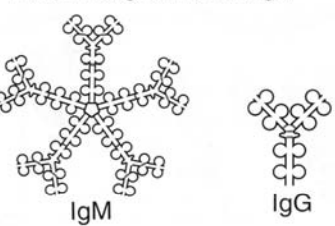
thân (somatic hypermutation). Quá trình đột biến dữ dội này sẽ tạo ra nhiều clon tế bào lympho B khác nhau có các phân tử kháng thể có thể gắn với ái lực khác nhau vào kháng nguyên đã kích thích tạo ra đáp ứng ban đầu.

Bình thường thì các tế bào lympho B ở trung tâm mầm sẽ chết bởi quá trình chết tế bào theo chương trình nếu như tế bào lympho B đó không nhận diện và tương tác với kháng nguyên. Vào thời điểm diễn ra các siêu đột biến thân ở các gen mã hoá kháng thể ở trung tâm mầm thì kháng thể được chế tiết trước đó trong giai đoạn sớm của đáp ứng tạo kháng thể bám vào kháng nguyên đang có mặt tại chỗ. Các phức hợp kháng nguyên-kháng thể được hình thành tại đó có thể hoạt hoá bổ thể. Các phức hợp này được các tế bào có tua ở nang trình diện. Đây là các tế bào có tua cư trú tại các nang lympho và có các thụ thể dành cho phần Fc của kháng thể cũng như các sản phẩm phân cắt của bổ thể. Hai loại thụ thể này đã giúp tế bào có tua ở nang trình diện được các phức hợp kháng nguyên-kháng thể. Vì lẽ đó các tế bào lympho B đang trải qua quá trình siêu đột biến thân có cơ hội gắn vào kháng nguyên trên bề mặt các tế bào có tua ở nang lympho và vì thế chúng thoát được cơ chế chết tế bào theo chương trình. Trong quá trình đáp ứng miễn dịch phát triển hoặc khi được gây miễn dịch nhắc lại thì số lượng kháng thể được tạo ra tăng lên và do vậy làm cho số lượng kháng nguyên có mặt bị giảm xuống. Các tế bào lympho B muốn được chọn lựa để sống sót thì phải có khả năng bám được vào kháng nguyên với nồng độ ngày càng thấp hơn và như vậy các tế bào này phải là những tế bào có các thụ thể có ái lực ngày càng cao hơn. Các tế bào lympho B đã được tuyển chọn ấy sẽ rời các trung tâm mầm và chế tiết kháng thể, kết quả là làm tăng ái lực của các kháng thể được tạo ra theo thời gian các đáp ứng miễn dịch phát triển.

Các đáp ứng tạo kháng thể chống lại các kháng nguyên phụ thuộc tuyến ức diễn ra theo trình tự thành một số giai đoạn khác nhau ở các vị trí giải phẫu khác nhau của các cơ quan lympho. Các tế bào lympho B đã chín nhưng còn “trình nữ” nhận diện các kháng nguyên ở trong các nang lympho rồi di chuyển ra vùng rìa của nang để tiếp xúc với các tế bào lympho T hỗ trợ. Đây là vùng giáp ranh giữa vùng giàu tế bào lympho B và vùng giàu tế bào lympho T. Tại đây các tế bào lympho B bắt đầu tăng sinh và biệt hoá thành các tế bào chế tiết kháng thể. Các tế bào chế tiết kháng thể phát triển theo hướng này sẽ cư trú ngay trong các cơ quan lympho (thường ở bên ngoài các nang giàu tế bào lympho B), còn các kháng thể do chúng chế tiết thì được đổ vào máu. Một số tế bào plasma chế tiết kháng thể thì di chuyển đến tủy xương, tại đây chúng có thể sống hàng tháng thậm chí hàng năm, tiếp tục sản sinh ra các kháng thể ngay cả khi kháng nguyên đã được loại bỏ. Đây là lý do tại sao mà một nửa trong tổng số các kháng thể trong máu ở một người trưởng thành khoẻ mạnh là được tạo ra bởi các tế bào chế tiết kháng thể trường tồn này, và cũng chính các kháng thể đó có thể phản ánh được tiểu sử của người này rằng anh ta đã tiếp xúc với những kháng nguyên nào trong đời. Các kháng thể này tạo cho cơ thể khả năng đề kháng nhất định và tức thì nếu như kháng nguyên (vi sinh vật hoặc độc tố) tái xâm nhập và cơ thể. Quá trình chuyển lớp kháng thể cũng được bắt đầu bên ngoài các nang lympho. Quá trình thuần thực ái lực, và có thể cả quá trình chuyển lớp kháng thể, diễn ra trong các trung tâm mầm được hình thành bên trong các nang lympho. Tất cả các sự kiện này đều có thể thấy trong vòng một tuần sau khi tiếp xúc với kháng nguyên. Có một số tế bào lympho B đã hoạt hoá, thường là các tế bào con cháu của tế bào lympho B đã kinh qua quá trình chuyển lớp chuỗi nặng, lại không biệt hoá thành các tế bào chế tiết kháng thể mà trở thành các tế bào mang trí nhớ miễn dịch. Các tế bào lympho B mang trí nhớ miễn dịch không chế tiết kháng thể nhưng chúng lưu hành trong máu và có thể tồn tại hàng tháng hoặc hàng năm kể cả khi không còn kháng nguyên trong cơ thể nữa. Một khi kháng nguyên tái xuất hiện thì các tế bào mang trí nhớ miễn dịch này sẽ đáp ứng một cách nhanh chóng và mạnh mẽ với kháng nguyên tạo ra các đặc điểm của đáp ứng miễn dịch lần sau.

## 5. Đáp ứng tạo kháng thể chống kháng nguyên không phụ thuộc tuyến ức

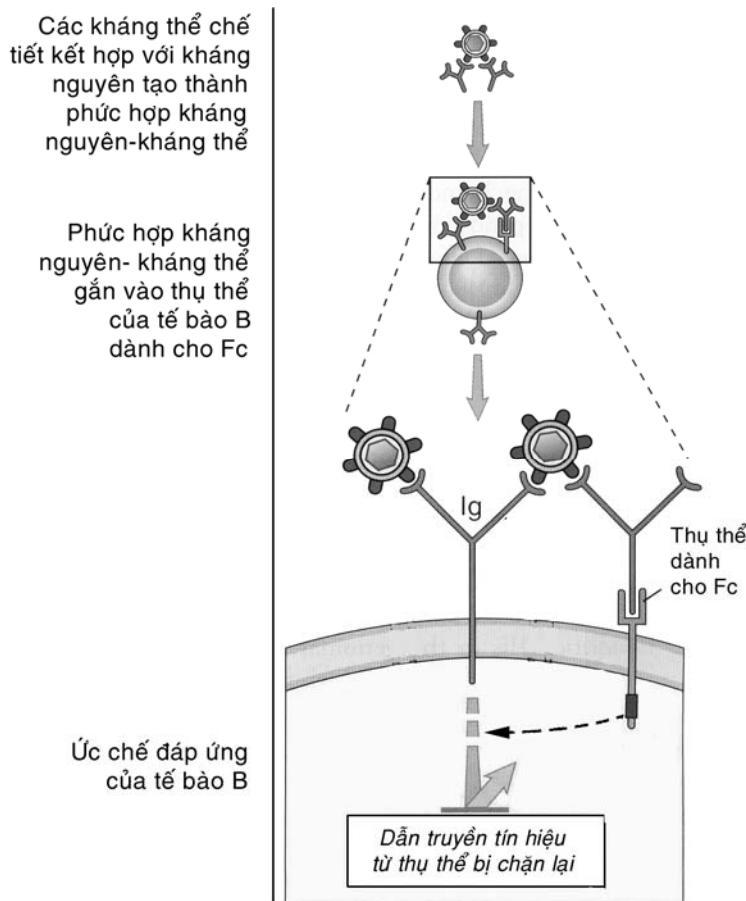
Các polysaccharide, lipid, và các kháng nguyên không phải protein khác có thể kích thích các đáp ứng tạo kháng thể mà không cần có sự hỗ trợ của các tế bào lympho T hỗ trợ. Các kháng nguyên không có bản chất là protein thì không thể gắn được vào các phân tử MHC và do vậy các tế bào lympho T không thể nhận diện được chúng. Rất nhiều vi khuẩn có vỏ giàu chất polysaccharide và cơ chế đề kháng chống lại các vi khuẩn này chủ yếu được thực hiện bởi các kháng thể bám vào các polysaccharide trên vỏ của các vi khuẩn này (opsonin hoá bởi kháng thể), làm cho chúng trở thành mục tiêu cho các tế bào làm nhiệm vụ thực bào tấn công. Mặc dù các kháng thể có vai trò quan trọng như vậy trong việc chống lại các kháng nguyên không phụ thuộc tuyến ức nhưng người ta còn chưa biết nhiều về cách thức các đáp ứng này được tạo ra như thế nào. Người ta mới chỉ biết rằng các đáp ứng tạo kháng thể chống lại các kháng nguyên không phụ thuộc tuyến ức thì khác rất nhiều với đáp ứng tạo kháng thể chống lại các kháng nguyên có bản chất là protein. Hầu hết những khác biệt đó là do vai trò của các tế bào lympho T hỗ trợ trong các đáp ứng tạo kháng thể chống lại các kháng nguyên protein (hình 6.10). Người ta cho rằng có thể do các kháng nguyên có bản chất và polysaccharide hoặc lipid thì thường có chứa nhiều tập hợp các quyết định kháng nguyên giống nhau và chúng có thể tạo ra được liên kết chéo của các thụ thể trên bề mặt một tế bào lympho B đặc hiệu với kháng nguyên ấy. Sự liên kết chéo này có thể đủ mạnh để hoạt hoá các tế bào lympho B đồng thời kích thích chúng tăng sinh và biệt hoá mà không cần có sự hỗ trợ của tế bào lympho T. Các kháng nguyên protein có trong tự nhiên lại thường không phải là các kháng nguyên có nhiều quyết định kháng nguyên giống nhau, do vậy tự bản thân chúng không thể tạo ra được các đáp ứng đầy đủ của tế bào lympho B mà cần phải có sự hỗ trợ của tế bào lympho T để có thể kích thích tạo ra được kháng thể. Tuy nhiên hiện tượng chuyển lớp kháng thể và thuần thực ái lực ít hoặc không xảy ra đối với kháng nguyên không phụ thuộc tuyến ức.

	Kháng nguyên phụ thuộc tuyến ức	Kháng nguyên không phụ thuộc tuyến ức
Bản chất hoá học	Các protein 	Các kháng nguyên có nhiều quyết định kháng nguyên giống nhau, đặc biệt là các polysaccharide; các glycolipid, và các acid nucleic 
Đặc điểm của đáp ứng tạo kháng thể		
Chuyển lớp kháng thể	Có 	Ít hoặc không: có thể có ít IgG 
Thuần thực ái lực	Có	Ít hoặc không
Đáp ứng lần hai (các tế bào B mang trí nhớ miễn dịch)	Có	Chỉ thấy ở một vài kháng nguyên

Hình 6.10: Đặc điểm của các đáp ứng tạo kháng thể chống lại các kháng nguyên phụ thuộc và không phụ thuộc tuyến ức.

## 6. Điều hoà đáp ứng tạo kháng thể

Sau khi các tế bào lympho B đã biệt hoá thành các tế bào plasma chế tiết kháng thể và các tế bào mang trí nhớ miễn dịch thì một số trong số những tế bào này có thể có đời sống dài, còn đa số các tế bào lympho B đã hoạt hoá có thể sẽ chết do quá trình chết tế bào theo chương trình. Sự giảm dần số lượng các tế bào lympho B đã hoạt hoá như vậy tạo nên trạng thái thoái trào của đáp ứng miễn dịch dịch thể. Các tế bào lympho B còn sử dụng một cơ chế đặc biệt để dập tắt quá trình sản xuất kháng thể. Trong khi các kháng thể đang được sản xuất và lưu hành khắp cơ thể thì kháng thể bám vào kháng nguyên đang có mặt trong máu và trong các mô để tạo thành các phức hợp kháng nguyên-kháng thể. Các tế bào lympho B đặc hiệu với kháng nguyên có thể bám được vào phần kháng nguyên của các phức hợp kháng nguyên-kháng thể nhờ các thụ thể của tế bào lympho B dành cho kháng nguyên. Cùng lúc đó thì phần “đuôi” Fc của phân tử kháng thể đã tạo thành phức hợp với kháng nguyên lại có thể bám vào thụ thể dành cho Fc (hình 6.11). Thành phần Fc đó sẽ truyền các tín hiệu âm tính có tác dụng dập tắt các tín hiệu được dẫn truyền bởi thụ thể dành cho kháng nguyên và như vậy dập tắt được các đáp ứng của tế bào lympho B. Quá trình kháng thể bám vào kháng nguyên rồi ức chế không tạo thêm kháng thể như vậy được gọi là phản hồi của kháng thể (antibody feedback). Hiện tượng này có vai trò dập tắt các đáp ứng miễn dịch dịch thể khi lượng kháng thể IgG được tạo ra đã đạt số lượng cần thiết.



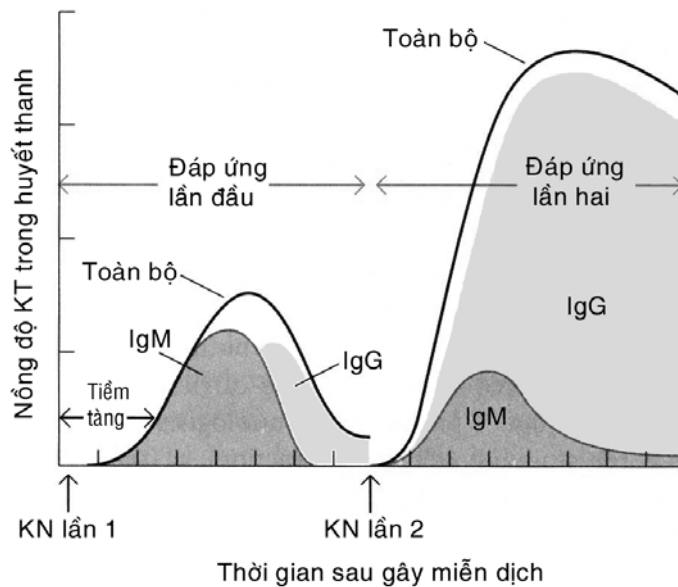
**Hình 6.11: Cơ chế hiện tượng phản hồi kháng thể.** Hiện tượng này có vai trò điều hoà dập tắt đáp ứng tạo kháng thể khi lượng kháng thể được tạo ra đã đủ lớn.

## 7. Đáp ứng tạo kháng thể lần đầu và lần sau

Các đáp ứng tạo kháng thể sau lần tiếp xúc đầu tiên với kháng nguyên được gọi là đáp ứng lần đầu (primary response). Đáp ứng với những lần tiếp xúc sau đó được gọi là đáp



ứng lần sau (secondary responses) như lần hai, lần ba. Các đáp ứng lần đầu và lần sau khác nhau hoàn toàn cả về lượng cũng như về chất (hình 8-12) với các đặc điểm cơ bản sau:



**Hình 6.12: Đặc điểm của đáp ứng tạo kháng thể lần 1 và lần 2 với cùng một kháng nguyên.**

- Thời gian tiềm tàng (thời gian từ khi kháng nguyên thâm nhập vào cơ thể đến khi phát hiện có kháng thể đặc hiệu trong huyết thanh) của lần hai ngắn hơn lần 1. Nói cách khác đáp ứng lần hai diễn ra nhanh hơn lần 1. Nguyên nhân là do đáp ứng lần 1 là của các tế bào lympho B “trình nữ” còn của lần 2 là các tế bào lympho B mang trí nhớ miễn dịch. Thời gian cần để cho tế bào lympho B “trình nữ” nhận diện kháng nguyên và hoạt hoá kéo dài hơn so với các tế bào plasma mang trí nhớ miễn dịch. Điều này có thể do tần suất xuất hiện của các tế bào mang trí nhớ miễn dịch cao hơn so với các tế bào lympho B trình nữ đặc hiệu với một kháng nguyên đã biết.
- Cường độ đáp ứng thể hiện ở tổng nồng độ các kháng thể được tạo ra ở lần 1 thấp hơn lần 2. Nguyên nhân cũng do đáp ứng lần 1 là của các tế bào lympho B “trình nữ” với số lượng ít hơn còn của lần 2 là các tế bào plasma mang trí nhớ miễn dịch với số lượng đông hơn và đáp ứng mạnh hơn.
- Thời gian tồn tại của các kháng thể được tạo ra ở lần 1 ngắn hơn lần hai do trong đáp ứng lần hai nhiều thế hệ tế bào con cháu được tạo ra hơn và có thể thời gian tồn tại của các tế bào kéo dài hơn, hậu quả là tổng thời gian tồn tại của kháng thể kéo dài hơn.
- Đối với các kháng nguyên có bản chất là protein thì ngoài tăng về số lượng kháng thể được tạo ra còn có thay đổi về chất lượng, đó là có sự tăng cường chuyển lớp kháng thể và thuần thực ái lực do kích thích lặp đi lặp lại bởi kháng nguyên sẽ làm tăng số lượng các tế bào lympho T hỗ trợ. Đáp ứng lần 1 chủ yếu tạo ra các kháng thể IgM còn lần 2 có nhiều IgG hơn, kết quả là tỷ lệ IgG/IgM ở lần 2 cao hơn tỷ lệ IgG/IgM ở lần 1.

Ý nghĩa bao trùm nhất của sự khác biệt trong đáp ứng lần sau và lần đầu với cùng một kháng nguyên đó là việc sử dụng vaccine. Sử dụng vaccine (chủng, tiêm, uống) lần đầu tiên là chủ động tạo ra đáp ứng lần đầu với kháng nguyên của vi sinh vật gây bệnh. Mặc dù là đáp ứng chậm và yếu nhưng điều rất quan trọng là đã tạo cho cơ thể các tế bào mang trí nhớ miễn dịch để khi cơ thể tiếp xúc với mầm bệnh thực thụ thì các tế bào này sẽ ra nghênh chiến và phản ứng theo cách của đáp ứng lần sau. Tuy nhiên, số lượng các tế bào mang trí nhớ miễn dịch sau đáp ứng lần đầu còn ít (đặc biệt là với các kháng nguyên có tính sinh miễn dịch thấp) và vì vậy cần sử dụng nhắc lại vaccine nhằm tạo ra số lượng tế bào đông hơn. Mặt khác, thời gian tồn tại của các tế bào mang trí nhớ miễn dịch trong nhiều trường hợp là có giới hạn vì vậy

cần sử dụng nhắc lại vaccine để tạo ra các tế bào mới thay thế các tế bào có xu hướng mất đi do già và chết tự nhiên, nhằm duy trì thường xuyên các tế bào mang trí nhớ miễn dịch trong cơ thể để thường trực sẵn sàng phản ứng với kháng nguyên gây bệnh thực thụ khi chúng xâm nhập. Việc sử dụng nhắc lại các vaccine có bản chất là các kháng nguyên protein còn tạo ra các kháng thể có ái lực cao hơn do kết quả của quá trình thuần thực ái lực, có tác dụng trung hoà kháng nguyên gây bệnh hiệu quả hơn. Do hiện tượng xuất hiện nhiều IgG hơn trong các đáp ứng lần sau nên việc phân tích tỷ lệ IgG/IgM có thể xác định được đây là đáp ứng lần đầu hay lần sau để kết luận được đây là nhiễm trùng tiên phát hay thứ phát ở một cơ thể và có thể đây là một ổ dịch mới hay ổ dịch cũ ở một quần thể dân cư. Hiển nhiên, mỗi đáp ứng đều có thời gian tiềm tàng và mất đi, vì vậy việc sử dụng vaccine cho người đi vào vùng dịch tốt nhất phải được tiến hành đủ sớm để khi người đó đi vào vùng dịch thì trong cơ thể đã có kháng thể; và nếu đã được dùng lâu rồi thì phải dùng nhắc lại để khôi phục lại trạng thái miễn dịch sẵn sàng khi phải tiếp xúc với mầm bệnh thực thụ.

### Tóm tắt

- Các tế bào lympho B chín “trình nữ” bộc lộ hai lớp kháng thể trên bề mặt của chúng là IgM và IgD. Các kháng thể này đóng vai trò là các thụ thể dành cho kháng nguyên. Khi một tế bào lympho B “trình nữ” được hoạt hoá bởi kháng nguyên và các tín hiệu khác nó sẽ tăng sinh tạo ra một clon các tế bào đặc hiệu kháng nguyên và biệt hoá thành các tế bào plasma chế tiết kháng thể. Các kháng thể do tế bào plasma chế tiết ra có cùng tính đặc hiệu kháng nguyên giống như các kháng thể là thụ thể trên màng tế bào lympho B “trình nữ” ban đầu đã nhận diện kháng nguyên ấy.
- Trong quá trình biệt hoá, một số tế bào plasma chuyển sang sản xuất các kháng thể có chuỗi nặng khác nhau, và như vậy tạo ra các lớp kháng thể khác nhau, để tham gia vào các chức năng thực hiện khác nhau nhằm chống lại một cách hiệu quả nhất các loại vi sinh vật khác nhau. Quá trình này được gọi là chuyển lớp chuỗi nặng hay chuyển lớp kháng thể.
- Nếu tiếp xúc lặp đi lặp lại với cùng một kháng nguyên sẽ dẫn đến việc tạo ra các kháng thể có ái lực cao hơn với kháng nguyên ấy. Quá trình này được gọi là thuần thực ái lực giúp tạo ra các kháng thể có khả năng bám và trung hoà các vi sinh vật và độc tố hiệu quả hơn.
- Dựa theo yêu cầu cần có sự giúp đỡ của tế bào lympho T hay không để tạo kháng thể, người ta chia các kháng nguyên thành hai loại là kháng nguyên phụ thuộc tuyến ức và kháng nguyên không phụ thuộc tuyến ức. Mặc dù không cần có sự hỗ trợ của tế bào lympho T nhưng kháng nguyên không phụ thuộc tuyến ức không hoặc ít khả năng kích thích chuyển lớp kháng thể và thuần thực ái lực.
- Các đáp ứng tạo kháng thể sau lần tiếp xúc đầu tiên với kháng nguyên được gọi là đáp ứng lần đầu. Đáp ứng với những lần tiếp xúc sau đó được gọi là đáp ứng lần sau - lần hai, lần ba... Các đáp ứng lần đầu và lần sau khác nhau hoàn toàn cả về lượng cũng như về chất đó là thời gian tiềm tàng, cường độ, thời gian tồn tại, ái lực của kháng thể và tỷ lệ IgG/IgM.