

MIỄN DỊCH TỰ NHIÊN

Tất cả các cơ thể đa bào bao gồm thực vật, động vật không có xương sống, động vật có xương sống đều có những cơ chế đề kháng để tự bảo vệ cơ thể chúng chống lại nhiễm vi sinh vật. Do các cơ chế đề kháng này luôn luôn tồn tại, truyền từ đời này sang đời sau theo di truyền, xuất hiện tự nhiên trong quá trình tiến hoá và từ khi mới sinh ra đã luôn ở trong trạng thái sẵn sàng nhận diện và loại bỏ các vi sinh vật nên chúng được gọi là miễn dịch tự nhiên (natural/native immunity hay innate immunity). Các thành phần của miễn dịch tự nhiên tạo thành hệ thống miễn dịch tự nhiên. Đặc điểm chung của các cơ chế miễn dịch tự nhiên là chúng nhận diện và đáp ứng lại các vi sinh vật mà không phản ứng chống lại các chất không phải của vi sinh vật. Miễn dịch tự nhiên cũng có thể được châm ngòi bởi các tế bào của cơ thể bị tổn thương do tác động của các vi sinh vật. Miễn dịch tự nhiên có tác dụng ngay khi vi sinh vật xâm nhập vào các mô của cơ thể còn miễn dịch thích ứng thì cần phải có sự kích thích của vi sinh vật sau đó hệ thống miễn dịch phản ứng lại sự có mặt của vi sinh vật thì miễn dịch thích ứng mới có tác dụng. Ngoài ra các đáp ứng miễn dịch thích ứng có thể chống lại các kháng nguyên của vi sinh vật cũng như kháng nguyên không phải của vi sinh vật.

Trong nhiều năm người ta cho rằng miễn dịch tự nhiên yếu và không hiệu quả chống lại hầu hết các nhiễm trùng. Tuy nhiên hiện nay người ta đã biết là kiểu miễn dịch này định hướng tới các vi sinh vật và là cơ chế đề kháng rất công hiệu ở giai đoạn sớm, có khả năng kiểm soát và thậm chí loại bỏ được nhiễm trùng trước khi miễn dịch thích ứng có hiệu lực. Miễn dịch tự nhiên không chỉ cung cấp khả năng đề kháng ở giai đoạn sớm mà còn định hướng cho hệ thống miễn dịch thích ứng đáp ứng lại các vi sinh vật khác nhau bằng những cách khác nhau, sao cho có thể chống lại các vi sinh vật đó một cách hiệu quả nhất. Ngược lại thì đáp ứng miễn dịch thích ứng thường sử dụng các cơ chế của miễn dịch tự nhiên để loại bỏ nhiễm trùng. Vì thế có một mối liên hệ hai chiều chặt chẽ giữa miễn dịch tự nhiên và miễn dịch thích ứng. Với những lý do đó người ta rất quan tâm tới việc xác định các cơ chế của miễn dịch tự nhiên và tìm cách khai thác những cơ chế này nhằm tối ưu hoá khả năng đề kháng chống nhiễm trùng.

1. Đặc điểm của miễn dịch tự nhiên

Đặc điểm chung của các cơ chế miễn dịch tự nhiên là chúng nhận diện và đáp ứng lại các vi sinh vật mà không phản ứng chống lại các chất không phải của vi sinh vật. Hệ thống miễn dịch tự nhiên không phản ứng chống lại cơ thể. Sự không phản ứng chống lại các tế bào và phân tử của cơ thể phần nào có thể do tính đặc hiệu trong di truyền của miễn dịch tự nhiên đối với các cấu trúc của vi sinh vật và phần nào có thể do các tế bào của động vật có vú có các phân tử điều hoà trên bề mặt của chúng, ngăn không cho các phản ứng miễn dịch tự nhiên tấn công chúng.

Miễn dịch tự nhiên có tác dụng ngay khi vi sinh vật xâm nhập vào các mô của cơ thể, không cần có sự tiếp xúc trước với vi sinh vật (miễn dịch thích ứng thì cần phải có sự kích thích của vi sinh vật, sau đó hệ thống miễn dịch phản ứng lại sự có mặt của vi sinh vật thì miễn dịch thích ứng mới có tác dụng; ngoài ra, các đáp ứng miễn dịch thích ứng có thể chống lại các kháng nguyên của vi sinh vật cũng như kháng nguyên không phải của vi sinh vật).

Cường độ của đáp ứng miễn dịch tự nhiên không mạnh lên sau mỗi lần tiếp xúc với vi sinh vật (cường độ của đáp ứng miễn dịch thích ứng thì mạnh lên sau mỗi lần cơ thể tái tiếp xúc với cùng một kháng nguyên). Hệ thống miễn dịch tự nhiên đáp ứng lại theo cùng một cách đối với những lần tiếp xúc khác nhau với cùng một vi sinh vật, trong khi đó hệ thống miễn dịch thích ứng đáp ứng ngày càng hiệu quả hơn sau mỗi lần giao chiến với cùng một vi sinh vật. Nói cách khác là hệ thống miễn dịch thích ứng ghi nhớ rồi điều chỉnh sao cho thích hợp sau mỗi lần phải chiến đấu chống lại mỗi vi sinh vật. Hiện tượng này được gọi là trí nhớ miễn dịch. Trí nhớ miễn dịch bảo đảm cho các phản ứng đề kháng của cơ thể có hiệu quả cao hơn chống lại những trường hợp tái nhiễm hoặc nhiễm trùng dai dẳng. Trí nhớ miễn dịch là một đặc điểm đặc trưng của miễn dịch thích ứng và điều này không có ở miễn dịch tự nhiên.

Các thành phần của miễn dịch tự nhiên nhận diện các cấu trúc giống nhau giữa các vi sinh vật khác nhau mà cấu trúc đó không hề có trên các tế bào của cơ thể túc chủ. Các cấu trúc giống nhau đó thường được gọi là các kiểu mẫu phân tử (molecular pattern) để ám chỉ chúng là những thành phần giống nhau của các vi sinh vật cùng loại. Các thụ thể của miễn dịch tự nhiên nhận diện những cấu trúc chung này được gọi là các thụ thể nhận diện kiểu mẫu (pattern recognition receptor). Mỗi thành phần của miễn dịch tự nhiên có thể nhận diện nhiều vi khuẩn, virus, hoặc nấm và vì thế nhìn dưới góc độ mầm bệnh thì các đáp ứng miễn dịch tự nhiên thuộc loại đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu (non-specific immune response). Thí dụ các tế bào làm nhiệm vụ thực bào có các thụ thể dành cho các lipopolysaccharide (viết tắt là LPS và còn gọi là nội độc tố – endotoxin) của vi khuẩn. LPS có ở nhiều loại vi khuẩn khác nhau nhưng không hề có ở các tế bào của động vật có vú. Các thụ thể khác của tế bào làm nhiệm vụ thực bào nhận diện các gốc đường mannose ở đầu tận cùng của các glycoprotein; các glycoprotein của nhiều loại vi khuẩn có phân tử đường mannose ở đầu tận cùng trong khi đó các glycoprotein của động vật có vú thì ở đầu tận cùng lại là phân tử acid sialic hoặc N-acetylgalactosamine. Các tế bào làm nhiệm vụ thực bào nhận diện và đáp ứng chống lại các phân tử RNA ở dạng xoắn kép – một dạng thường thấy ở nhiều loài virus mà không gặp ở các tế bào của động vật có vú.

Về phương diện di truyền thì các thụ thể của hệ thống miễn dịch bẩm sinh thường được mã hoá ở dòng mầm (germline) và không được tạo bởi sự tái tổ hợp thân của các gene. Các thụ thể nhận diện kiểu mẫu được mã hoá ở dòng mầm này đã tiến hoá như một dạng chọn lọc tự nhiên để bảo vệ chống lại các vi sinh vật có tiềm năng gây nguy hiểm. Ngược lại thì các thụ thể của các tế bào lympho dành cho kháng nguyên (các kháng thể trên bề mặt lympho B hoặc thụ thể trên bề mặt lympho T dành cho kháng nguyên) lại được tạo ra do sự tái tổ hợp của các gen mã hoá các thụ thể trong quá trình trưởng thành của các tế bào này. Quá trình tái tổ hợp gen có thể tạo ra số thụ thể có cấu trúc khác nhau nhiều hơn số thụ thể được tạo ra bởi các gen của dòng mầm, tuy nhiên các thụ thể khác nhau này lại không có tính đặc hiệu được xác định sẵn đối với vi sinh vật như các thụ thể của miễn dịch bẩm sinh. Vì thế tính đặc hiệu của miễn dịch thích ứng đa dạng hơn nhiều so với tính đặc hiệu của miễn dịch bẩm sinh và hệ thống miễn dịch thích ứng có khả năng nhận diện rất nhiều loại cấu trúc hoá học khác nhau.

Một đặc điểm khác của miễn dịch tự nhiên tạo cho dạng miễn dịch này trở thành một cơ chế đề kháng rất hiệu quả đó là các thành phần của hệ thống miễn dịch tự nhiên đã được tiến hoá để nhận diện các cấu trúc của vi sinh vật mà các cấu trúc này thường có vai

trò sống còn cho sự tồn tại và khả năng lây nhiễm của vi sinh vật. Vì thế một vi sinh vật không thể dễ dàng lẩn tránh khỏi miễn dịch tự nhiên bằng cách đột biến hoặc không bộc lộ các mục tiêu cho hệ thống miễn dịch tự nhiên tấn công nữa – vì một khi chúng không bộc lộ các cấu trúc này thì chúng sẽ mất khả năng lây nhiễm vào và định cư được trong cơ thể túc chủ. Ngược lại thì các vi sinh vật lại thường né tránh các đáp ứng miễn dịch thích ứng bằng cách đột biến các kháng nguyên bị nhận diện bởi các tế bào lympho, vì các kháng nguyên này thường không có vai trò thiết yếu cho sự sống của các vi sinh vật.

2. Các thành phần của miễn dịch tự nhiên

Các thành phần của miễn dịch tự nhiên tạo thành hệ thống miễn dịch tự nhiên bao gồm:

- Các biểu mô (da và niêm mạc) tạo nên lớp rào chắn tự nhiên chống lại sự xâm nhập của vi sinh vật.
- Các tế bào làm nhiệm vụ thực bào, các tế bào giết tự nhiên (tế bào NK) có mặt trong hệ tuần hoàn và trong các mô.
- Các protein trong huyết tương bao gồm các protein của hệ thống bổ thể.
- Các cytokine.

Các thành phần này có những vai trò khác nhau nhưng bổ trợ cho nhau để ngăn chặn không cho vi sinh vật xâm nhập vào các mô của cơ thể, và một khi vi sinh vật đã vào mô rồi thì loại bỏ chúng.

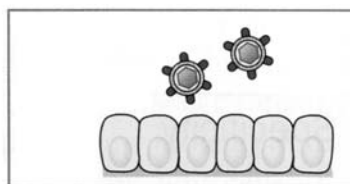
3. Các cơ chế miễn dịch tự nhiên

3.1. Các cơ chế cơ học và hoá học

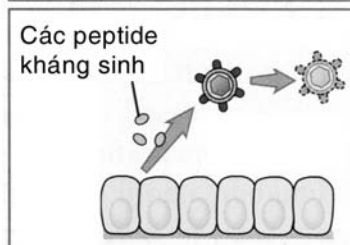
Ba vị trí tiếp giáp giữa cơ thể và môi trường bên ngoài là da, đường tiêu hoá và đường hô hấp. Vi sinh vật có thể xâm nhập vào cơ thể từ môi trường bên ngoài qua những chỗ tiếp giáp đó thông qua tiếp xúc trực tiếp, do nuốt hoặc hít vào. Cả ba cửa ngõ này đều được che phủ bởi các biểu mô nối liền với nhau có tác dụng như những hàng rào sinh lý ngăn cản không cho vi sinh vật xâm nhập. Các tế bào biểu mô còn tạo ra các chất kháng sinh có bản chất là các peptide có tác dụng tiêu diệt vi khuẩn, ví dụ như enzyme lysozyme trong dịch nhầy có tác dụng phá huỷ màng peptidoglycan trong vách tế bào vi khuẩn. Bên cạnh đó độ toan của dịch dạ dày giúp hạn chế và tiêu diệt nhiều loại vi khuẩn xâm nhập theo đường tiêu hoá.

Ngoài ra biểu mô còn có một loại tế bào lympho có tên là các tế bào lympho trong biểu mô (intraepithelial lymphocyte). Các tế bào này về bản chất là các tế bào thuộc dòng lympho T nhưng lại có các thụ thể dành cho kháng nguyên khá thuần nhất. Các tế bào lympho trong biểu mô nhận diện các lipid của vi sinh vật và các cấu trúc khác mà các vi sinh vật cùng loại thường có giống nhau. Các tế bào lympho trong biểu mô được coi như người gác cổng ngăn không cho các tác nhân nhiễm trùng xâm nhập qua các biểu mô. Bên cạnh đó còn có một quần thể các tế bào lympho B có tên gọi là lympho B-1 cũng có các thụ thể dành cho kháng nguyên có cấu trúc tương đối thuần nhất. Các tế bào lympho B-1 không chỉ có ở biểu mô mà hầu hết thường thấy ở trong ổ bụng. Các tế bào lympho B-1 ở ổ bụng có thể đáp ứng chống lại các vi sinh vật và độc tố của chúng khi chúng chui qua thành ruột. Hầu hết các kháng thể IgM trong máu ở những người bình thường, còn gọi là các kháng thể tự nhiên, là sản phẩm do các tế bào lympho B-1 tạo ra. Rất nhiều trong số các kháng thể này đặc hiệu với các carbohydrat có trên vách của nhiều loại vi khuẩn.

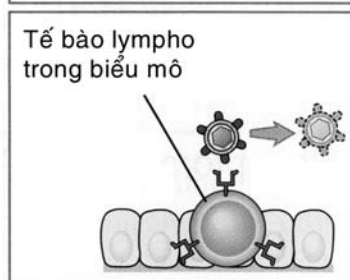
Hàng rào vật lý
chống nhiễm trùng



Giết các vi sinh vật
bằng các peptide
có tính kháng sinh
được sản xuất tại chỗ



Các tế bào lympho
trong biểu mô giết các
vi sinh vật và các
tế bào bị nhiễm chúng



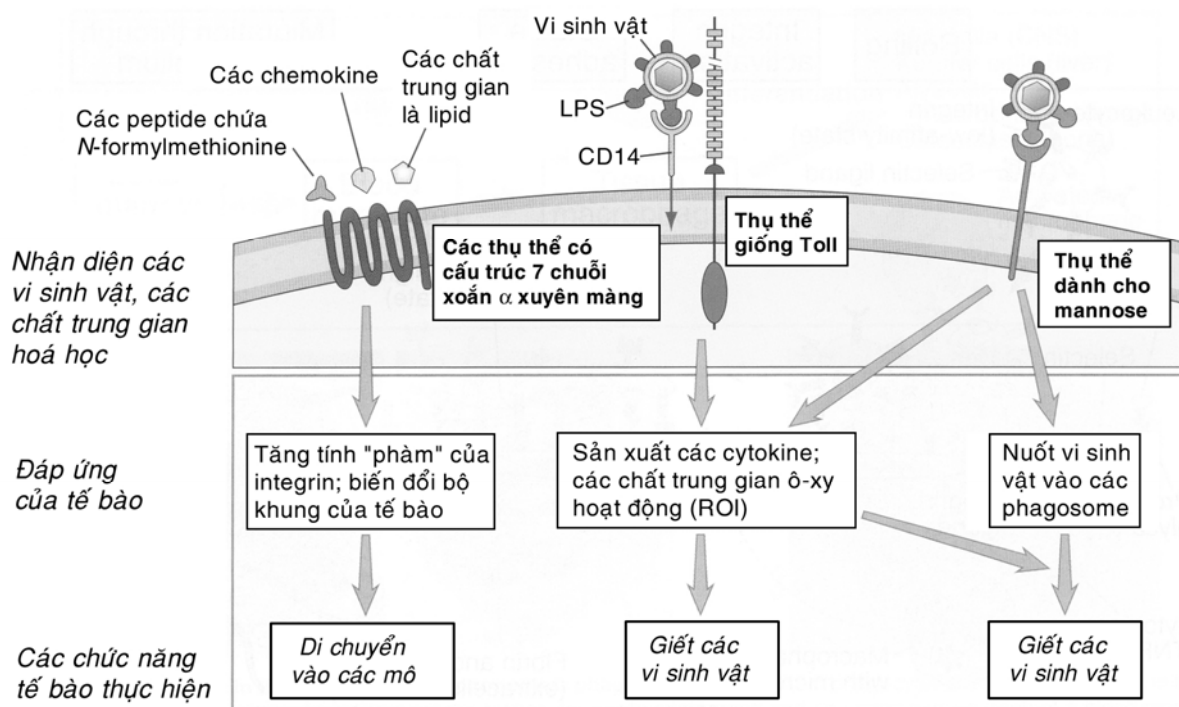
Hình 3.1: Các chức năng của biểu mô trong miễn dịch tự nhiên

3.2. Các cơ chế tế bào

3.2.1. Các tế bào làm nhiệm vụ thực bào

Hai loại tế bào làm nhiệm vụ thực bào trong máu là các bạch cầu trung tính và các tế bào mono. Đây chính là các tế bào máu được điều động đến các vị trí có nhiễm trùng để nhận diện rồi nuốt các vi sinh vật và giết các vi sinh vật đó. Các bạch cầu trung tính (còn được gọi là các bạch cầu nhân đa hình – polymorphonuclear leukocyte) là các tế bào bạch cầu có tỷ lệ cao nhất trong máu, khoảng 4.000 đến 10.000 tế bào/ 1 mm^3 máu. Khi có nhiễm trùng thì tủy xương nhanh chóng tăng cường sản xuất các bạch cầu trung tính và có thể đạt tới số lượng 20.000 tế bào/ 1 mm^3 máu. Quá trình sản xuất các bạch cầu trung tính ở tủy xương được kích thích bởi các cytokine có tên gọi là các yếu tố kích thích tạo bào lạc (colony-stimulating factor – viết tắt là CSF). Các yếu tố này do rất nhiều loại tế bào tạo ra khi có nhiễm trùng và tác động lên các tế bào gốc ở tủy xương, kích thích chúng tăng sinh và kích thích quá trình chín của các tế bào tiền thân của các bạch cầu trung tính làm cho chúng nhanh chóng trở thành các bạch cầu trung tính. Các bạch cầu trung tính là các tế bào đầu tiên đáp ứng lại hầu hết các loại nhiễm trùng, đặc biệt là nhiễm vi khuẩn và nhiễm nấm. Chúng nuốt các vi sinh vật ở trong máu, sau đó chúng nhanh chóng chui qua thành mạch máu vào các mô tại những vị trí đang xảy ra nhiễm trùng. Tại đây chúng cũng nuốt các vi sinh vật và sau đó chết tại đó sau vài giờ.

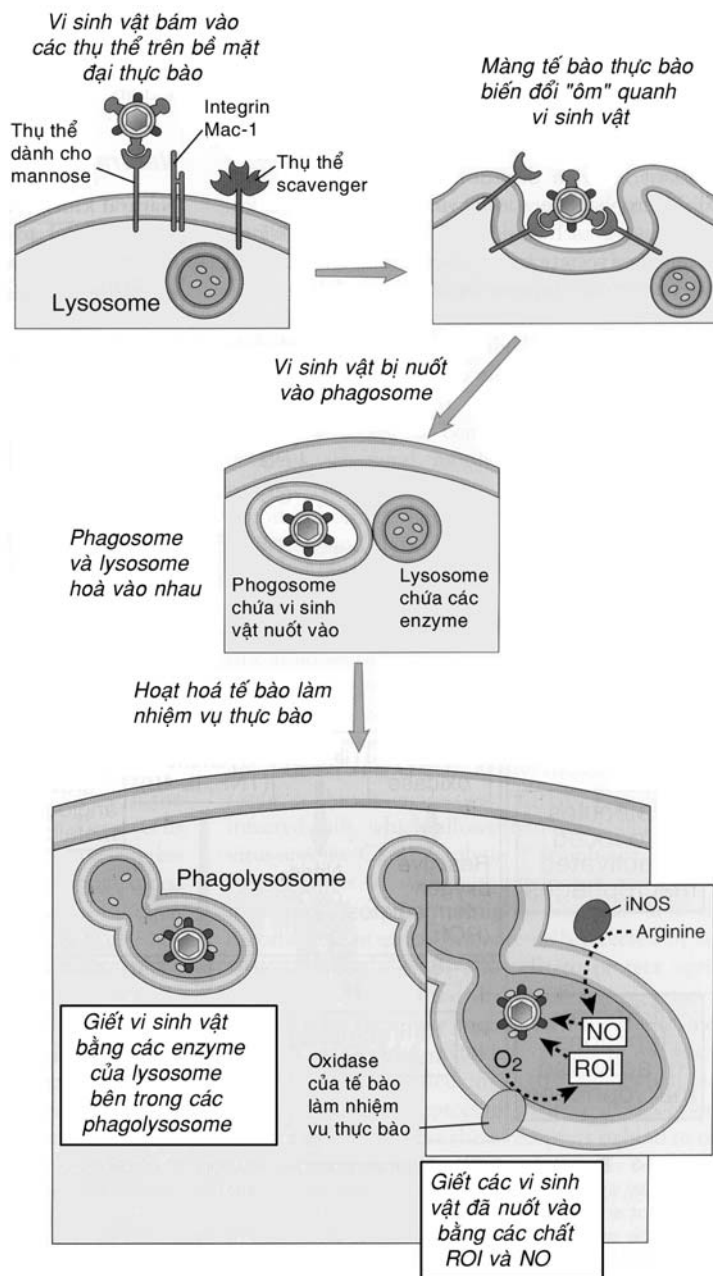
Các tế bào mono thì chiếm tỷ lệ thấp hơn so với các bạch cầu trung tính trong máu. Tỷ lệ các tế bào mono trong máu vào khoảng 500 đến 1.000 tế bào/ 1 mm^3 máu. Các tế bào này cũng nuốt các vi sinh vật trong máu và ở các mô. Khác với các bạch cầu trung tính, các tế bào mono sau khi thoát mạch vào các mô thì tồn tại ở đó lâu hơn. Tại các mô, các tế bào mono biệt hoá thành các tế bào có tên gọi là đại thực bào. Các tế bào mono trong máu và các đại thực bào ở các mô là hai giai đoạn của cùng một dòng tế bào và vì thế chúng thường được gọi là hệ thống các tế bào đơn nhân làm nhiệm vụ thực bào. Các đại thực bào cư trú trong các mô liên kết và trong tất cả các cơ quan của cơ thể, tại đó chúng có cùng chức năng như những tế bào đơn nhân làm nhiệm vụ thực bào vừa mới được điều động từ máu vào mô. Đại thực bào ở trong các mô thường được gọi bằng các tên gọi riêng (tế bào Kuffer ở gan, tế bào Langerhans ở da, đại thực bào phế nang, ...).



Hình 3.2: Các thụ thể và các đáp ứng của các tế bào làm nhiệm vụ thực bào

Các bạch cầu trung tính và đại thực bào nhận diện các vi sinh vật trong máu và trong các mô nhờ các thụ thể trên bề mặt của chúng đặc hiệu với các sản phẩm do vi sinh vật tạo ra (hình 3.2). Có một số loại thụ thể khác nhau, mỗi loại đặc hiệu với các cấu trúc hoặc các “kiểu mẫu phân tử” khác nhau thường có ở các vi sinh vật. Các thụ thể giống Toll (Toll-like receptor – viết tắt là TLR) là các thụ thể có cấu trúc giống như một protein có ở ruồi *Drosophila* có tên là Toll. Protein này có vai trò thiết yếu giúp ruồi đề kháng chống lại nhiễm trùng. Các thụ thể TLR đặc hiệu với các thành phần khác nhau của vi sinh vật. Ví dụ như TLR-2 có vai trò thiết yếu giúp các đại thực bào đáp ứng chống lại một số lipoglycan của vi khuẩn, TLR-4 đặc hiệu với các lipopolysaccharide (viết tắt là LPS, còn có tên gọi khác là các nội độc tố) của vi khuẩn, TLR-5 đặc hiệu với flagellin (một thành phần cấu trúc nên các lông roi của vi khuẩn), và TLR-9 đặc hiệu với các nucleotide CpG không methyl hoá là các nucleotide cũng thấy có ở các vi khuẩn. Các tín hiệu được tạo ra khi các thụ thể TLR gắn với các phối tử của chúng sẽ hoạt hoá một yếu tố phiên mã gen có tên NF- κ B (viết tắt của chữ nuclear factor κ B – yếu tố nhân κ B), yếu tố này kích thích sản xuất các cytokine, các enzyme, và các protein khác tham gia vào các chức năng chống vi sinh vật của các tế bào làm nhiệm vụ thực bào hoạt hoá (sẽ đề cập đến ở phần sau). Các bạch cầu trung tính và các đại thực bào có các thụ thể có khả năng nhận diện trực tiếp các cấu trúc khác của vi sinh vật và điều này làm tăng cường khả năng thực bào và giết các vi sinh vật của chúng. Các thụ thể này bao gồm thụ thể nhận diện các peptide có chứa N-formylmethionine (loại peptide này chỉ có ở các vi sinh vật mà không có ở các tế bào của túc chủ), các thụ thể đặc hiệu với đường mannose (đã trình bày ở phần trên), các phân tử integrin (chủ yếu là loại có ký hiệu Mac-1), và các thụ thể scavenger (scavenger receptor), các thụ thể này đặc hiệu với một số phân tử có ở các vi sinh vật gây bệnh và cả ở cơ thể túc chủ. Các đại thực bào cũng có các thụ thể dành cho các cytokine như thụ thể dành cho interferon- γ (viết tắt là IFN- γ), một cytokine được tạo ra trong các đáp ứng miễn dịch tự nhiên và đáp ứng miễn dịch đặc hiệu. IFN- γ là một chất hoạt hoá rất mạnh các chức năng diệt vi sinh vật của đại thực bào. Ngoài ra các đại thực bào còn có các thụ thể dành cho các sản phẩm của quá trình hoạt hoá bổ thể và các kháng thể. Các thụ thể

này bám rất “phảm” vào các vi sinh vật đã bị phủ bởi các protein bổ thể hoặc các kháng thể (các vi sinh vật phủ bởi kháng thể gặp trong đáp ứng miễn dịch thích ứng). Quá trình phủ lên các vi sinh vật bằng các protein bổ thể hoặc bằng các kháng thể để cho các tế bào làm nhiệm vụ thực bào dễ “ăn” các vi sinh vật hơn được gọi là opsonin hoá (bắt nguồn từ chữ *opsonium* trong tiếng Latin có nghĩa là làm cho ngon miệng).



Hình 3.3: Thực bào và giết các vi sinh vật bên trong tế bào

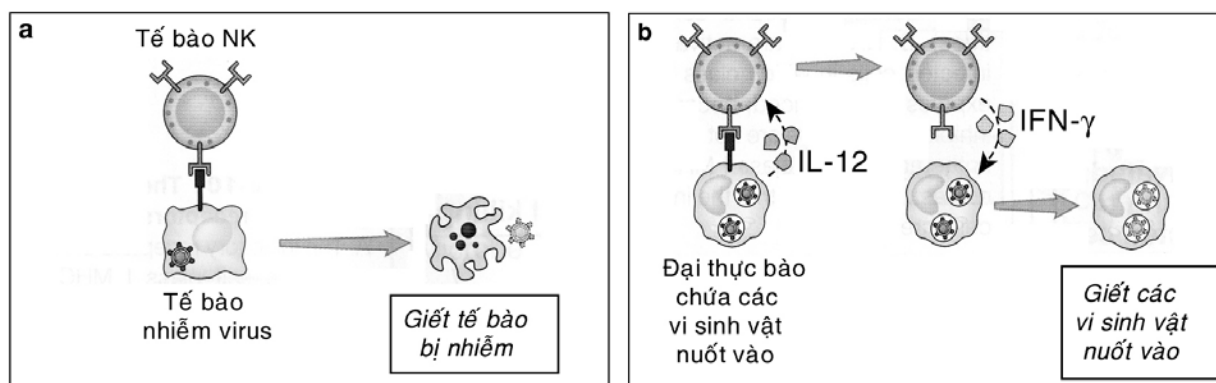
Quá trình thực bào diễn ra qua 3 giai đoạn.

- Giai đoạn bám: chịu ảnh hưởng của các yếu tố: nhiệt độ môi trường; bản chất hoá lý của vật lạ; sự opsonin hoá.
- Giai đoạn nuốt: quá trình hoà màng, hình thành phagolysosome - giai đoạn này đòi hỏi tiêu tốn nhiều năng lượng của tế bào thực bào.
- Giai đoạn kết: có thể có 3 khả năng xảy ra: tiêu, tồn tại và nhân lên.

Sau khi nhận diện các vi sinh vật thì các bạch cầu trung tính và các đại thực bào sẽ nuốt các vi sinh vật. Đồng thời việc nhận diện vi sinh vật còn có tác dụng là hoạt hoá các tế bào làm nhiệm vụ thực bào giết các vi sinh vật mà chúng đã nuốt vào (hình 3.3). Quá trình thực bào diễn ra bằng cách các tế bào làm nhiệm vụ thực bào mở rộng màng nguyên sinh chất của chúng ra “ôm” lấy các vi sinh vật hoặc vật lạ mà nó đã nhận diện, sau đó màng này đóng lại và đoạn màng đó bứt ra khỏi màng nguyên sinh chất của tế bào làm nhiệm vụ thực bào tạo thành một bong bên trong có chứa vi sinh vật hoặc vật lạ. Bong này được gọi là phagosome. Các phagosome sẽ hoà màng vào với các lysosome (tiêu thể) để tạo thành các phagolysosome. Cùng lúc với việc các các thụ thể của tế bào làm nhiệm vụ thực bào bám vào vi sinh vật để nuốt chúng thì các thụ thể ấy cũng gửi các tín hiệu hoạt hoá một số enzyme trong các phagolysosome. Một trong số các enzyme này là oxidase của tế bào làm nhiệm vụ thực bào có tác dụng chuyển phân tử ô-xy thành anion superoxide và các gốc tự do. Các chất này được gọi là các chất trung gian ô-xy phản ứng (reactive oxygen intermediate – viết tắt là ROI) có tác dụng độc đối với các vi sinh vật đã bị tế bào làm nhiệm vụ thực bào nuốt vào. Enzyme thứ hai là inducible nitric oxide synthase (viết tắt là iNOS) xúc tác quá trình chuyển đổi arginine thành nitric oxide (ô-xít ni-tơ, viết tắt là NO) cũng là một chất có tác dụng diệt vi sinh vật. Nhóm các enzyme thứ ba là các protease của lysosome có tác dụng phân cắt các protein của vi sinh vật. Tất cả các chất kháng vi sinh vật này được tạo ra chủ yếu ở trong các lysosome và các phagolysosome và chúng tác động lên các vi sinh vật đã được nuốt vào ở bên trong các bong đó nên không hề gây tổn thương gì cho các tế bào thực bào. Trong những trường hợp phản ứng quá mạnh thì các enzyme kể trên có thể được giải phóng ra khoang gian bào và có thể gây tổn thương cho các mô của cơ thể. Đó là lý do tại sao các phản ứng viêm thường là phản ứng bảo vệ cơ thể chống lại nhiễm trùng nhưng đôi khi cũng có thể gây ra cả các tổn thương cho các tế bào lành của cơ thể.

3.2.2. Các tế bào giết tự nhiên

Các tế bào giết tự nhiên (natural killer cell – gọi tắt là tế bào NK) là một nhóm các tế bào lympho có khả năng đáp ứng chống lại các vi sinh vật sống bên trong tế bào của chủ bằng cách giết chết các tế bào nhiễm chúng và bằng cách chế tiết ra IFN- γ , một cytokine có tác dụng hoạt hoá đại thực bào (hình 3.4).

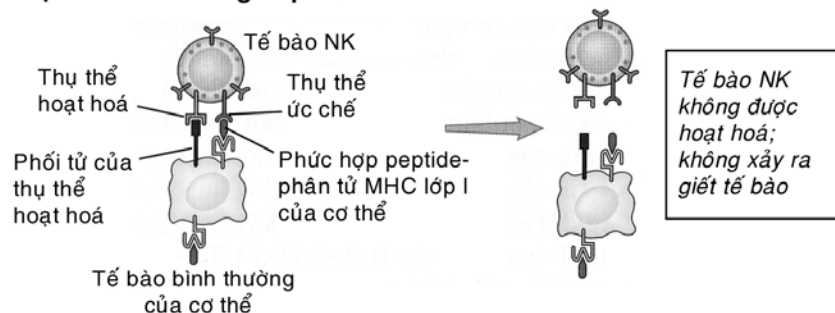


Hình 3.4: Các chức năng của các tế bào NK.
Giết tế bào nhiễm vi sinh vật (a) và hoạt hoá đại thực bào (b)

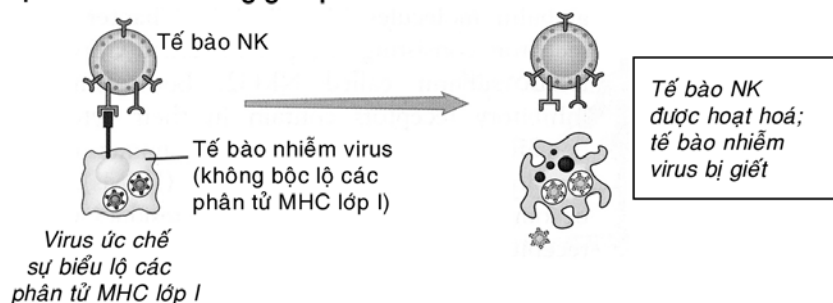
Các tế bào NK chiếm tỷ lệ khoảng 5-10% tổng số các tế bào lympho trong máu và các cơ quan lympho ngoại vi. Các tế bào này có chứa các hạt lớn ở trong bào tương và có các dấu ấn đặc biệt trên bề mặt, trong khi đó thì trên bề mặt của chúng lại không có các phân tử kháng thể để nhận diện kháng nguyên như các tế bào lympho B và cũng không có các thụ thể dành cho kháng nguyên để nhận diện kháng nguyên như các tế bào lympho T.

Các tế bào NK nhận diện các tế bào của cơ thể đã bị biến đổi do nhiễm vi sinh vật hoặc do chuyển dạng thành tế bào ung thư. Các tế bào NK có các thụ thể dành cho các phân tử có trên bề mặt của các tế bào của chủ. Trong số các thụ thể đó thì một số có tác dụng hoạt hoá tế bào NK, một số có tác dụng ức chế tế bào NK. Các thụ thể hoạt hoá là các thụ thể nhận diện các phân tử ở trên bề mặt của tế bào - thường thấy trên bề mặt của các tế bào của chủ bị nhiễm virus và trên bề mặt của các đại thực bào bị nhiễm virus hoặc đang có chứa các vi sinh vật nhiễm vào. Các thụ thể hoạt hoá khác gồm có các thụ thể nhận diện các phân tử trên bề mặt của các tế bào bình thường của cơ thể. Về mặt lý thuyết thì các phân tử này có tác dụng hoạt hoá các tế bào NK giết các tế bào bình thường của cơ thể. Tuy nhiên điều này thường lại không xảy ra vì các tế bào NK còn có các thụ thể ức chế có khả năng nhận ra những tế bào bình thường của cơ thể và ức chế sự hoạt hoá các tế bào NK. Nhiều loại virus có khả năng tạo ra các cơ chế làm ngăn cản sự biểu lộ của các phân tử MHC lớp I trên bề mặt của các tế bào mà chúng nhiễm vào, và bằng cách đó chúng có thể lẩn tránh khỏi sự tấn công bởi các tế bào lympho T gây độc CD8⁺ (cytolytic/cytotoxic T lymphocyte) là các tế bào có khả năng tấn công đặc hiệu các tế bào nhiễm virus (xem bài Đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào). Tuy nhiên, những virus đó cũng khó qua mặt được các tế bào NK vì nếu điều này xảy ra thì khi các tế bào NK gặp các tế bào nhiễm virus đó, các thụ thể ức chế của các tế bào NK sẽ không có các phân tử MHC để cho chúng bám vào, và do vậy các thụ thể này trở nên không hoạt động. Hậu quả là không còn yếu tố ức chế tế bào nên tế bào NK trở thành hoạt hoá và sẽ tấn công để loại bỏ tế bào đã nhiễm virus đó (hình 3.5). Khả năng chống nhiễm trùng của các tế bào NK còn tăng hơn nữa khi chúng được kích thích bởi các cytokine do đại thực bào tiết ra khi chúng tiếp xúc với các vi sinh vật. Một trong số các cytokine do các đại thực bào tiết ra có tác dụng hoạt hoá tế bào NK là interleukin-12 (IL-12). Các tế bào NK còn có các thụ thể dành cho phần Fc của một số kháng thể IgG và tế bào NK sử dụng các thụ thể ấy để bám vào các tế bào đã được phủ kháng thể (opsonin hoá bởi kháng thể). Vai trò của phản ứng này trong miễn dịch dịch thể do các kháng thể thực hiện sẽ được đề cập trong bài Đáp ứng miễn dịch dịch thể.

Thụ thể ức chế có gắn phối tử



Thụ thể ức chế không gắn phối tử



Hình 3.5: Chức năng của các thụ thể ức chế ở các tế bào NK. Thụ thể ức chế cần được gắn vào phân tử MHC lớp I để phát tín hiệu ức chế tín hiệu hoạt hoá tế bào do thụ thể là thụ thể hoạt hoá đem lại. Khi thụ thể ức chế không có phối tử là phân tử MHC gắn vào sẽ mất tín hiệu ức chế và tế bào NK được hoạt hoá tấn công tế bào đích mà nó tiếp xúc.

Khi các tế bào NK được hoạt hoá chúng sẽ đáp ứng theo hai cách (hình 3.4). Theo cách thứ nhất, quá trình hoạt hoá sẽ châm ngòi làm giải phóng các protein chứa trong các hạt trong bào tương của tế bào NK về phía tế bào bị nhiễm. Các protein chứa trong các hạt này của tế bào NK bao gồm các phân tử có khả năng tạo ra các lỗ thủng trên màng nguyên sinh chất của tế bào bị nhiễm, đồng thời các phân tử khác trong số các protein ấy “chui” sang tế bào bị nhiễm để hoạt hoá các enzyme của chính tế bào bị nhiễm ấy làm kích hoạt quá trình chết tế bào theo chương trình (programmed cell death – còn gọi là apoptosis). Các cơ chế làm tan tế bào đích của các tế bào NK cũng giống như các cơ chế do các tế bào lympho T gây độc sử dụng để giết các tế bào bị nhiễm vi sinh vật (xem bài Đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào). Kết quả của các phản ứng này là các tế bào NK giết chết các tế bào của tước chủ đã bị nhiễm vi sinh vật. Bằng cách giết các tế bào của tước chủ bị nhiễm vi sinh vật, các tế bào NK cũng như các tế bào lympho T gây độc thực hiện chức năng loại bỏ các ổ nhiễm trùng tiềm ẩn bên trong các tế bào của tước chủ bằng cách tiêu diệt các vi sinh vật lây nhiễm và nhân lên bên trong tế bào của tước chủ như các virus. Ngoài ra các tế bào NK hoạt hoá tổng hợp và chế tiết ra cytokine IFN- γ , một yếu tố hoạt hoá đại thực bào làm tăng khả năng giết các vi sinh vật đã bị các đại thực bào nuốt vào. Các tế bào NK và các đại thực bào hoạt động hợp tác với nhau để loại bỏ các vi sinh vật nội bào: các đại thực bào nuốt các vi sinh vật và sản xuất ra IL-12, IL-12 hoạt hoá các tế bào NK chế tiết IFN- γ , sau đó IFN- γ lại hoạt hoá các đại thực bào giết các vi sinh vật mà chúng nuốt vào.

Như vậy, cả tước chủ và các vi sinh vật đều tham gia vào cuộc đấu tranh sinh tồn liên tục và dai dẳng. Tước chủ thì sử dụng các tế bào lympho T gây độc để nhận diện các kháng nguyên của virus do các phân tử MHC trình diện. Về phần mình các virus lại ngăn chặn sự biểu lộ của các phân tử MHC. Các tế bào NK đã tiến hoá để đối phó với việc biến mất của các phân tử MHC. Chưa biết tước chủ hay vi sinh vật sẽ là kẻ chiến thắng, kết quả của cuộc chiến này sẽ quyết định nhiễm trùng có xảy ra hay không.

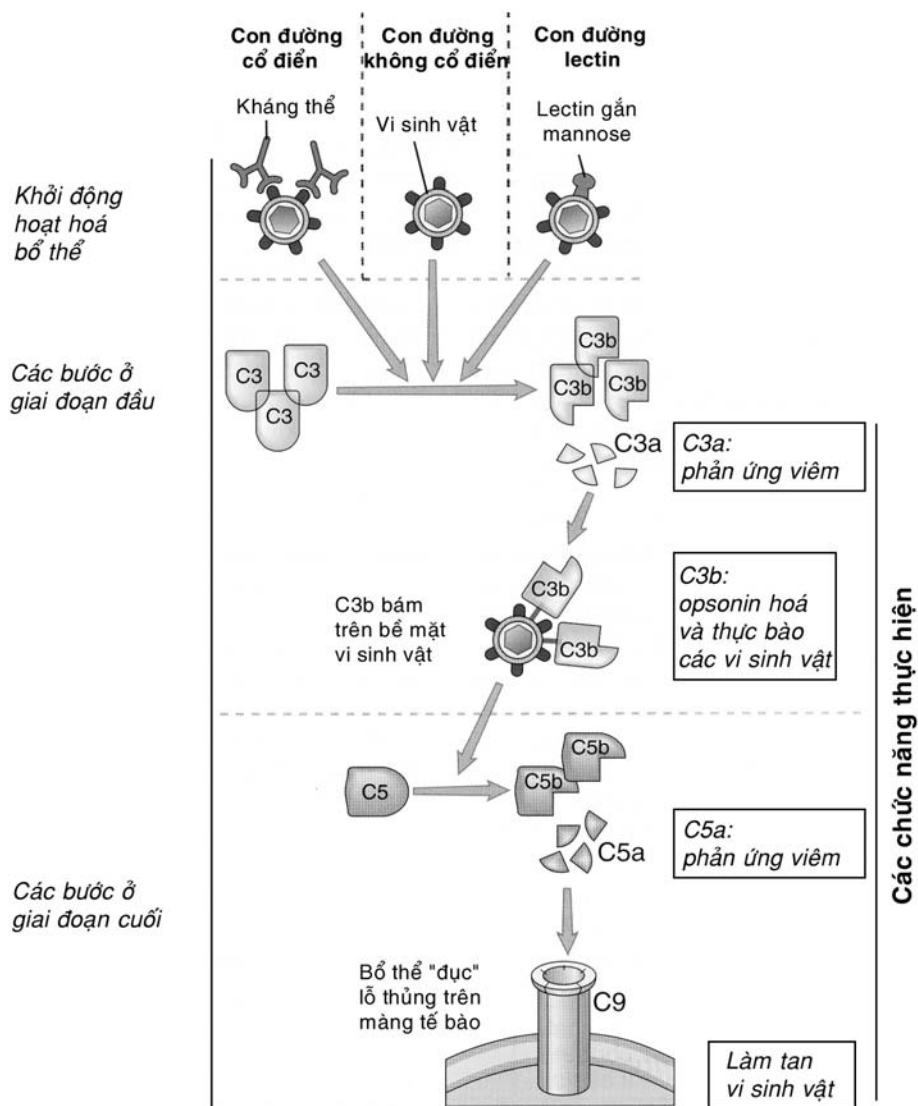
3.3. Các cơ chế thể dịch

3.3.1. Bổ thể (complement)

Hệ thống bổ thể là một tập hợp các protein gắn trên các màng và protein lưu hành trong hệ thống tuần hoàn có vai trò quan trọng trong đề kháng chống vi sinh vật. Rất nhiều trong số các protein của hệ thống bổ thể là các enzyme thủy phân protein và quá trình hoạt hoá bổ thể chính là sự hoạt hoá kế tiếp nhau của các enzyme này theo kiểu phản ứng dây chuyền, do đó đôi khi còn được gọi là “dòng thác” enzyme (enzymatic cascade). Hệ thống bổ thể có thể được hoạt hoá bằng một trong ba con đường khác nhau (hình 3.6): Con đường cổ điển (classical pathway) được khởi động sau khi các kháng thể gắn vào các vi sinh vật và các kháng nguyên khác, đây là con đường gắn với đáp ứng miễn dịch dịch thể. Con đường không cổ điển (alternative pathway – con đường khác; tên gọi con đường không cổ điển nhằm phân biệt với con đường cổ điển, mặc dù từ "alternative" trong tiếng Anh có nghĩa là "khác" hay "cạnh") được khởi động khi một số protein của bổ thể được hoạt hoá ở trên bề mặt các vi sinh vật. Các vi sinh vật không ngăn cản được quá trình này do chúng không có các protein điều hoà bổ thể mà chỉ có các tế bào của cơ thể mới có các protein này. Con đường không cổ điển là một thành phần của miễn dịch tự nhiên. Con đường lectin (lectin pathway), được hoạt hoá khi một protein của huyết tương có tên là lectin gắn mannose (mannose-binding lectin) gắn vào các gốc mannose ở đầu tận cùng của các glycoprotein trên bề mặt của các vi sinh vật. Phân tử lectin này sẽ hoạt hoá các protein của con đường cổ điển, tuy nhiên quá trình này lại không cần có sự tham gia của các phân tử kháng thể và do vậy con đường lectin cũng là thành phần của đáp ứng miễn dịch tự nhiên. Các protein của bổ thể sau khi đã được hoạt hoá có chức năng như những enzyme thủy phân protein có tác dụng phân cắt các protein khác của chính hệ thống bổ thể.

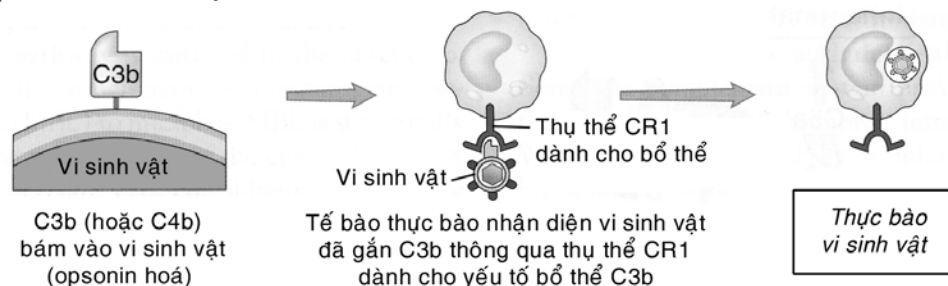
Thành phần trung tâm của hệ thống bổ thể là một protein huyết tương có tên C3, yếu tố này bị phân cắt bởi các enzyme được tạo ra ở các bước trước đó của quá trình hoạt hoá bổ thể. Sản phẩm chính sau khi C3 bị thủy phân là mảnh có ký hiệu C3b, mảnh này gắn theo kiểu đồng hóa trị vào các vi sinh vật và có khả năng hoạt hoá các protein khác ở các bước tiếp theo của chuỗi phản ứng hoạt hoá bổ thể diễn ra ngay trên bề mặt các vi sinh vật. Ba con đường hoạt hoá bổ thể khác nhau ở cách khởi động mỗi con đường nhưng chúng đều giống nhau ở những bước cuối cùng cũng như các chức năng cuối cùng của chúng cũng đều giống nhau.

Hệ thống bổ thể có ba chức năng trong đề kháng của cơ thể. Chức năng thứ nhất được thực hiện nhờ mảnh C3b, mảnh này phủ lên các vi sinh vật tạo thuận lợi cho các tế bào làm nhiệm vụ thực bào có các thụ thể dành cho C3b dễ dàng bắt giữ sau đó tiêu diệt các vi sinh vật đó (chức năng opsonin hoá bởi bổ thể). Chức năng thứ hai đó là các protein bổ thể tham gia tạo thành các phức hợp protein được gọi là phức hợp tấn công màng (membrane attack complex), khi được cài vào màng của vi sinh vật thì phức hợp này sẽ tạo ra các lỗ thủng làm cho nước và các ion từ bên ngoài chui vào trong làm chết các vi sinh vật. Chức năng thứ ba do một số sản phẩm phân cắt các của các protein bổ thể có tác dụng hoá hướng động (hấp dẫn hoá học làm các tế bào di chuyển) đối với các bạch cầu trung tính và các tế bào mono và thúc đẩy phản ứng viêm tại nơi diễn ra hoạt hoá bổ thể (hình 3.7).

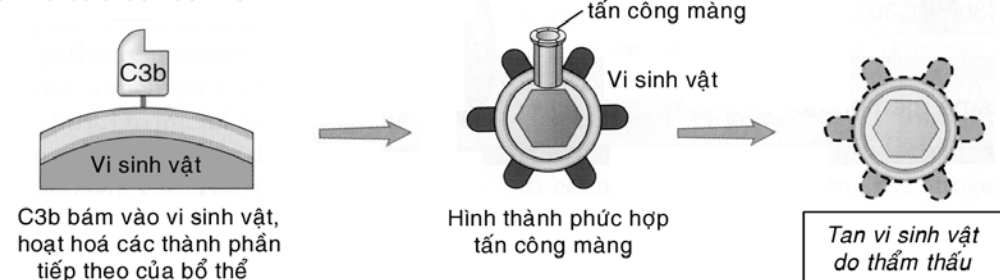


Hình 3.6: Các con đường hoạt hoá bổ thể

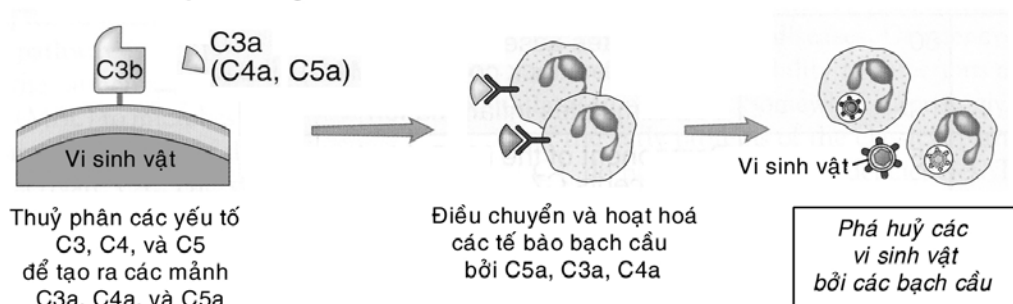
1- Opsonin hoá và thực bào



2- Tan tế bào bởi bổ thể



3- Kích thích các phản ứng viêm



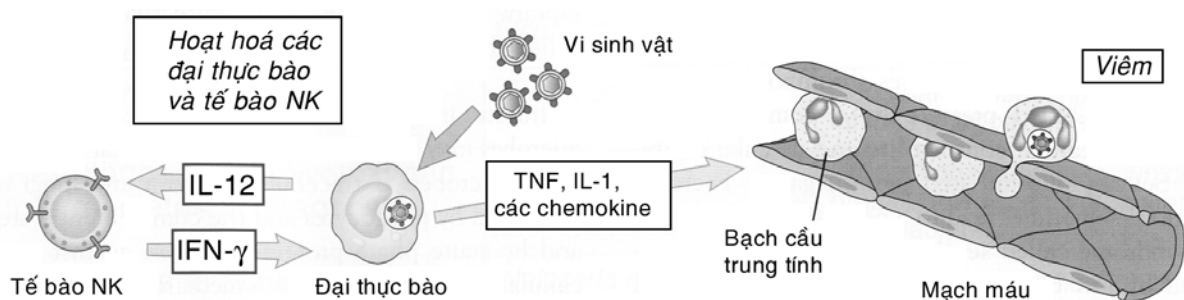
Hình 3.7: Các chức năng đề kháng của bổ thể

3.3.2. Các cytokine của miễn dịch tự nhiên

Khi có các vi sinh vật xâm nhập, các đại thực bào và các tế bào khác đáp ứng lại bằng cách chế tiết ra các protein được gọi là các cytokine có tác dụng tham gia vào rất nhiều tương tác giữa các tế bào với nhau trong đáp ứng miễn dịch tự nhiên (hình 3.8). Các cytokine là các protein hoà tan tham gia vào các phản ứng miễn dịch và phản ứng viêm. Các cytokine đóng vai trò truyền tin qua lại giữa các bạch cầu với nhau và giữa các bạch cầu với các tế bào khác. Hầu hết các cytokine đã được xác định về phương diện phân tử thì theo qui ước chung được gọi là các interleukin để phản ánh nguồn gốc các phân tử này là từ các bạch cầu và tác dụng cũng lên các bạch cầu (tên tiếng Anh là leukocyte). Tuy nhiên định nghĩa này đã trở nên quá hẹp vì thực tế có rất nhiều cytokine được tạo ra bởi nhiều loại tế bào khác và cũng có tác động lên nhiều loại tế bào khác không chỉ riêng các bạch cầu. Hơn nữa có nhiều cytokine đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn trên nhưng lại được gọi với tên gọi khác do các yếu tố lịch sử đặt tên chúng vào thời điểm người ta tìm ra chúng. Trong miễn dịch tự nhiên thì các cytokine chủ yếu được tạo ra bởi các đại thực bào hoạt hoá khi chúng nhận diện các vi sinh vật. Ví dụ như khi các LPS bám vào các thụ thể của chúng trên bề mặt các đại thực bào sẽ kích thích rất mạnh đại thực bào tiết ra các cytokine. Tương tự như vậy, các vi khuẩn cũng kích thích đại thực bào chế tiết các cytokine khi chúng bám vào các thụ thể đặc hiệu dành cho chúng trên bề mặt đại thực bào. Rất nhiều

trong số các thụ thể này là các thụ thể thuộc họ thụ thể giống Toll (các cytokine cũng được tạo ra trong đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Trong dạng đáp ứng miễn dịch đó thì các cytokine lại chủ yếu được tạo ra bởi các tế bào lympho T hỗ trợ).

Tất cả các cytokine đều được tạo ra với một lượng rất nhỏ khi có các tác nhân kích thích ngoại lai như các vi sinh vật. Các cytokine gắn vào các thụ thể có ái lực rất cao dành cho chúng ở trên bề mặt các tế bào. Hầu hết các cytokine tác động lên chính các tế bào đã tạo ra chúng và kiểu tác động này được gọi là tác động tự tiết (autocrine) hoặc tác động lên các tế bào lân cận và kiểu tác động này được gọi là tác động cận tiết (paracrine). Trong các phản ứng của miễn dịch tự nhiên chống nhiễm trùng thì số lượng đại thực bào tham gia đông đảo và lượng cytokine được tạo ra là khá lớn và do vậy có thể tác động lên cả các tế bào ở cách xa vị trí chế tiết, kiểu tác động này được gọi là tác động theo kiểu nội tiết (endocrine) (xem bài Cytokine).



Hình 3.8: Đáp ứng chế tiết cytokine của đại thực bào và chức năng của các cytokine do đại thực bào chế tiết

Các cytokine trong đáp ứng miễn dịch tự nhiên có một số vai trò khác nhau trong đề kháng của túc chủ. TNF, IL-1 và các chemokine là các cytokine chính tham gia vào quá trình điều động các bạch cầu trung tính và các tế bào mono đến các vị trí nhiễm trùng. Với nồng độ cao, TNF thúc đẩy quá trình tạo ra các cục máu đông gây nghẽn mạch và giảm huyết áp do tác dụng phối hợp giữa giảm co bóp cơ tim và giãn mạch. Trong các trường hợp nhiễm vi khuẩn gram âm nặng và rải rác thì có thể dẫn tới hội chứng sốc nhiễm khuẩn (septic shock) có thể gây tử vong. Đặc điểm của hội chứng này là tụt huyết áp gây sốc, rối loạn đông máu rải rác nội mạch, và rối loạn chuyển hoá. Tất cả các biểu hiện lâm sàng và bệnh lý học của sốc nhiễm khuẩn đều là hậu quả của tăng TNF do các đại thực bào chế tiết ra khi các LPS của vi khuẩn bám vào các đại thực bào. Khi đáp ứng với các LPS và nhiều loại vi sinh vật mà chúng ăn vào, các đại thực bào còn chế tiết ra cả IL-12. IL-12 có tác dụng hoạt hoá tế bào NK và cuối cùng lại cũng là hoạt hoá trở lại các đại thực bào như đã được trình bày ở phần trên. Các tế bào NK chế tiết ra IFN- γ có tác dụng như một cytokine hoạt hoá đại thực bào cũng đã được trình bày ở phần trên. Do các IFN- γ còn được tạo ra bởi các tế bào lympho T nên cytokine này được cho là có vai trò trong cả đáp ứng miễn dịch tự nhiên và đáp ứng miễn dịch thích ứng. Trong nhiễm virus thì các đại thực bào và các tế bào khác bị nhiễm virus sẽ sản sinh ra các cytokine thuộc nhóm các interferon (viết tắt là IFN) týp I có tác dụng ức chế không cho virus nhân lên và ngăn ngừa sự lan rộng của virus tới các tế bào chưa bị nhiễm. Một trong số các IFN týp I là IFN- α đang được sử dụng trên lâm sàng để điều trị các trường hợp viêm gan virus mạn tính.

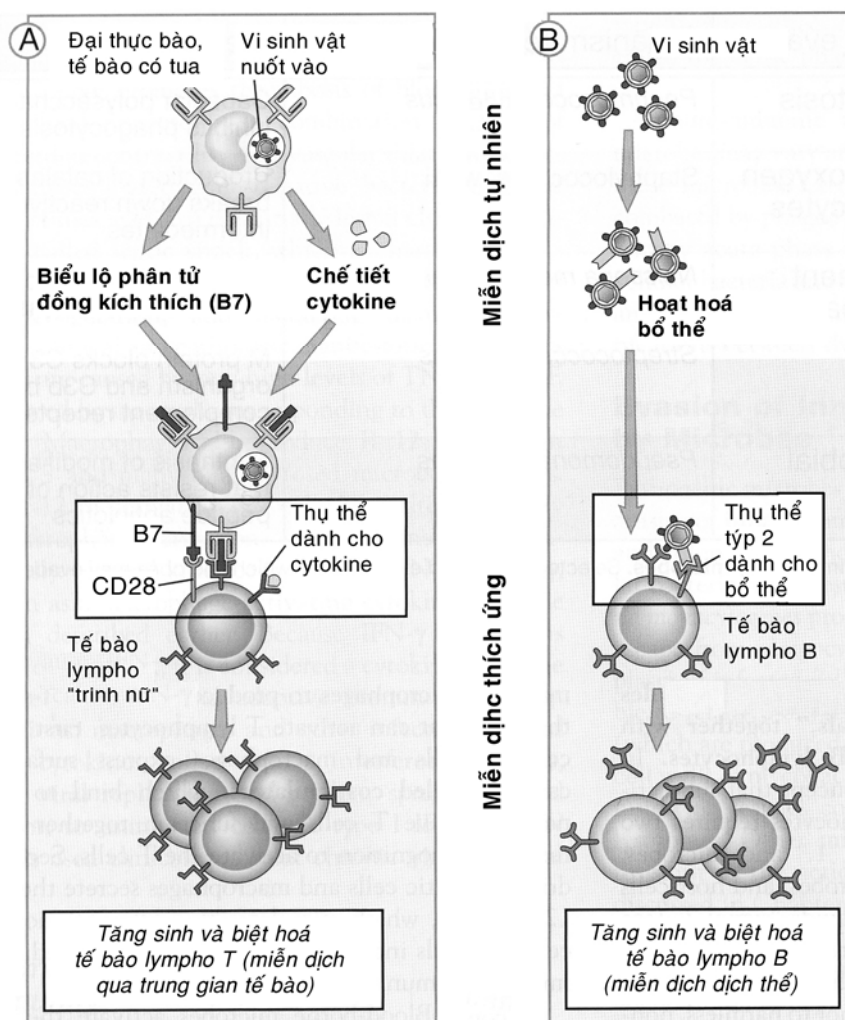
Bảng 3.1: Các cytokine tham gia vào đáp ứng miễn dịch tự nhiên

Cytokine	Tế bào chế tiết chính	Tế bào/cơ quan đích và chức năng chính
Yếu tố hoại tử u (tumor necrosis factor – TNF)	Các đại thực bào, các tế bào T	<ul style="list-style-type: none"> - Các tế bào nội mô: hoạt hoá (viêm, đông máu) - Bạch cầu trung tính: hoạt hoá - Vùng dưới đồi: sốt - Gan: tổng hợp các protein của pha cấp - Cơ, mô mỡ: dị hoá (suy mòn) - Nhiều loại tế bào khác: chết tế bào theo chương trình (apoptosis)
Interleukin-1 (IL-1)	Các đại thực bào, các tế bào nội mô, một số tế bào biểu mô	<ul style="list-style-type: none"> - Các tế bào nội mô: hoạt hoá (viêm, đông máu) - Vùng dưới đồi: sốt - Gan: tổng hợp các protein của pha cấp
Các chemokine	Các đại thực bào, các tế bào nội mô, các tế bào T, các nguyên bào sợi, tiểu cầu	<ul style="list-style-type: none"> - Bạch cầu: hoá hướng động, hoạt hoá
Interleukin-12 (IL-12)	Các đại thực bào, các tế bào có tua	<ul style="list-style-type: none"> - Các tế bào NK và tế bào T: tổng hợp IFN-γ, tăng hoạt tính gây độc (tan) tế bào - Các tế bào T: biệt hoá theo hướng thành tế bào T_{H1}
Interferon- γ (IFN- γ)	Các tế bào NK, các tế bào lympho T	Hoạt hoá đại thực bào, kích thích một số đáp ứng tạo kháng thể
Các IFN type I (IFN- α , IFN- β)	IFN- α : Các đại thực bào IFN- β : Các nguyên bào sợi	<ul style="list-style-type: none"> - Tất cả các tế bào: khả năng kháng virus, tăng biểu lộ các phân tử MHC lớp I - Các tế bào NK: hoạt hoá
Interleukin-10 (IL-10)	Các đại thực bào, các tế bào T (chủ yếu là T _{H2})	Các đại thực bào: ức chế sản xuất IL-12, giảm biểu lộ các đồng kích thích tố và các phân tử MHC lớp II
Interleukin-6 (IL-6)	Các đại thực bào, các tế bào nội mô, các tế bào T	<ul style="list-style-type: none"> - Gan: tổng hợp các protein của pha cấp - Các tế bào B: tăng sinh các tế bào tạo kháng thể
Interleukin-15 (IL-15)	Các đại thực bào, các tế bào khác	<ul style="list-style-type: none"> - Các tế bào NK: tăng sinh - Các tế bào T: tăng sinh
Interleukin-18 (IL-18)	Các đại thực bào	Các tế bào NK và tế bào T: tổng hợp IFN- γ

4. Vai trò kích thích các đáp ứng miễn dịch thích ứng của miễn dịch tự nhiên

Chúng ta vừa phân tích các cách thức hệ thống miễn dịch tự nhiên nhận diện các vi sinh vật và chống lại sự xâm nhập của chúng. Ngoài các chức năng đề kháng thì đáp ứng miễn dịch tự nhiên chống lại các vi sinh vật còn đóng vai trò quan trọng trong việc và báo động cho hệ thống miễn dịch thích ứng rằng cần phải có một đáp ứng miễn dịch hiệu quả hơn đồng thời tham gia khởi động đáp ứng này. Phần còn lại của bài này chúng ta sẽ đề cập đến một số cơ chế các đáp ứng miễn dịch tự nhiên kích thích các đáp ứng miễn dịch thích ứng (hình 3.9).

Các đáp ứng miễn dịch tự nhiên tạo ra các phân tử đóng vai trò như “tín hiệu thứ hai” (kháng nguyên là tín hiệu thứ nhất) để hoạt hoá các tế bào lympho T và B. Để có thể hoạt hoá một cách toàn diện các tế bào lympho đặc hiệu với kháng nguyên thì cần có hai tín hiệu: kháng nguyên chính là tín hiệu thứ nhất còn lại thì các vi sinh vật, các đáp ứng của miễn dịch tự nhiên chống lại vi sinh vật hay các tổn thương của tế bào chủ do tác động của vi sinh vật có thể đóng vai trò là tín hiệu thứ hai. Yêu cầu cần có các tín hiệu thứ hai có liên quan đến vi sinh vật là để bảo đảm rằng các tế bào lympho đáp ứng chống lại các tác nhân gây bệnh chứ không chống lại các chất vô hại và không có bản chất từ vi sinh vật lây nhiễm. Trong các mô hình thực nghiệm hoặc khi sử dụng vaccine thì có thể tạo ra được các đáp ứng miễn dịch thích ứng bằng cách cho cơ thể tiếp xúc với kháng nguyên mà không cần tiếp xúc với toàn bộ vi sinh vật. Trong tất cả những trường hợp này thì các kháng nguyên thường được đưa vào cơ thể cùng với các tá chất (adjuvant) có tác dụng tạo ra các phản ứng miễn dịch tự nhiên giống như phản ứng do vi sinh vật hoàn chỉnh gây ra. Trên thực tế thì rất nhiều tá chất chính là các sản phẩm của vi sinh vật (xem bài Kháng nguyên).



Hình 3.9: Miễn dịch tự nhiên kích thích miễn dịch thích ứng

Các vi sinh vật hoặc IFN- γ do các tế bào NK đáp ứng với vi sinh vật tạo ra kích thích các tế bào có tua và các đại thực bào tạo ra hai loại tín hiệu thứ hai có thể hoạt hoá các tế bào lympho T. Thứ nhất là trên bề mặt các tế bào có tua và các đại thực bào có các phân tử

được gọi là các đồng kích thích tố (costimulator), các phân tử này bám vào các thụ thể trên bề mặt các tế bào T “trình nữ” đồng thời với việc nhận diện kháng nguyên sẽ có tác dụng hoạt hoá các tế bào T. Thứ hai là các tế bào có tua và các đại thực bào chế tiết ra IL-12 là cytokine có tác dụng kích thích quá trình biệt hoá các tế bào T “trình nữ” thành các tế bào thực hiện trong đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào (xem bài Đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào).

Các vi khuẩn trong máu hoạt hoá hệ thống bổ thể theo con đường không cổ điển. Một trong số các protein được tạo ra trong quá trình hoạt hoá bổ thể là C3d sẽ gắn theo kiểu đồng hoá trị vào vi sinh vật. Khi các tế bào lympho B nhận diện các kháng nguyên của vi sinh vật bằng các thụ thể của chúng dành cho kháng nguyên thì cùng lúc đó các tế bào lympho B cũng nhận diện C3d phủ trên bề mặt vi sinh vật bằng thụ thể của tế bào B dành cho C3d. Sự phối hợp đồng thời nhận diện kháng nguyên và nhận diện C3d sẽ khởi động quá trình biệt hoá tế bào lympho B thành tế bào plasma chế tiết kháng thể. Bằng cách đó một yếu tố bổ thể đã đóng vai trò như là tín hiệu thứ hai để khởi động các đáp ứng miễn dịch dịch thể (xem bài Đáp ứng miễn dịch dịch thể).

Các ví dụ trên đây cho thấy một đặc điểm quan trọng của các tín hiệu thứ hai đó là các tín hiệu này không chỉ kích thích đáp ứng miễn dịch thích ứng mà còn định hướng bản chất của đáp ứng miễn dịch thích ứng. Các vi sinh vật ký sinh bên trong tế bào và các vi sinh vật đã bị các tế bào làm nhiệm vụ thực bào nuốt vào thì cần được loại bỏ nhờ đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào, là một đáp ứng miễn dịch thích ứng do các tế bào lympho T thực hiện. Các vi sinh vật bị nuốt vào hoặc sống trong các đại thực bào sẽ tạo ra tín hiệu thứ hai được gọi là các đồng kích thích tố và IL-12 có tác dụng kích thích đáp ứng của tế bào T. Ngược lại thì các vi sinh vật trong máu cần bị loại bỏ bởi các kháng thể là sản phẩm của các tế bào lympho B tạo ra trong các đáp ứng miễn dịch dịch thể. Các vi sinh vật trong máu hoạt hoá hệ thống bổ thể, sau đó bổ thể lại kích thích hoạt hoá các tế bào B để sản xuất kháng thể. Bằng cách đó các loại vi sinh vật khác nhau kích thích cơ thể tạo ra các đáp ứng miễn dịch tự nhiên khác nhau; các đáp ứng này sau đó lại kích thích các loại đáp ứng miễn dịch thích ứng khác nhau để chống lại một cách hiệu quả nhất các tác nhân gây bệnh nhiễm trùng khác nhau.

Tóm tắt

- Tất cả các cơ thể đa bào đều có các cơ chế tự đề kháng chống lại nhiễm trùng, các cơ chế này tạo nên miễn dịch tự nhiên.
- Các cơ chế của đáp ứng miễn dịch tự nhiên chống lại vi sinh vật chứ không chống lại các chất không có bản chất từ vi sinh vật. Các cơ chế này đặc hiệu với các cấu trúc chung có trên các loại vi sinh vật khác nhau được gọi là các kiểu mẫu phân tử. Các cơ chế này được thực hiện thông qua các thụ thể nhận diện kiểu mẫu được mã hoá bởi các gen ở dòng mầm và các đáp ứng không mạnh hơn sau mỗi lần tiếp xúc với vi sinh vật.
- Các thành phần chính của miễn dịch tự nhiên là các biểu mô, các tế bào làm nhiệm vụ thực bào, các tế bào giết tự nhiên (tế bào NK), các cytokine, các protein trong huyết tương bao gồm các protein của hệ thống bổ thể.
- Biểu mô cung cấp các hàng rào vật lý ngăn cản sự xâm nhập của vi sinh vật, biểu mô sản xuất ra các chất kháng sinh và trong biểu mô còn có các tế bào lympho có khả năng ngăn ngừa nhiễm trùng.

- Các tế bào chính làm nhiệm vụ thực bào là bạch cầu trung tính, các tế bào mono/đại thực bào. Đây là các tế bào máu đã được điều động từ máu đến các vị trí xảy ra nhiễm trùng, tại đây chúng nhận diện các vi sinh vật nhờ các thụ thể đặc hiệu trên bề mặt của chúng. Các bạch cầu trung tính và đại thực bào nuốt các vi sinh vật sau đó phá hủy chúng ở bên trong các tế bào này. Các tế bào này còn chế tiết các cytokine và đáp ứng bằng những cách khác nhau để loại bỏ vi sinh vật và sửa chữa lại các mô tổn thương do nhiễm trùng.
- Các tế bào giết tự nhiên giết các tế bào của tủy chủ bị nhiễm các vi sinh vật nội bào và chế tiết ra IFN- γ , chất có tác dụng hoạt hoá các đại thực bào giết các vi sinh vật đã bị chúng nuốt vào.
- Hệ thống bổ thể bao gồm một họ các protein được hoạt hoá theo trình tự nối tiếp nhau khi chúng gặp các vi sinh vật hoặc khi chúng được các kháng thể hoạt hoá chúng (trong đáp ứng miễn dịch dịch thể). Các protein của bổ thể phủ lên các vi sinh vật (opsonin hoá) tạo thuận cho các quá trình tiếp cận và nuốt các vi sinh vật bởi các tế bào làm nhiệm vụ thực bào, kích thích phản ứng viêm, và làm tan rã các vi sinh vật.
- Các cytokine của miễn dịch tự nhiên có tác dụng kích thích phản ứng viêm (TNF, IL-1, các chemokine), hoạt hoá các tế bào NK (IL-12), hoạt hoá các đại thực bào (IFN- γ), và ngăn ngừa nhiễm virus (IFN α và IFN β).
- Ngoài tác dụng cung cấp khả năng đề kháng sớm chống nhiễm trùng, đáp ứng miễn dịch tự nhiên còn cung cấp các “tín hiệu thứ hai” để hoạt hoá các tế bào lympho B và T. Sự cần thiết phải có các tín hiệu thứ hai này để bảo đảm cho các đáp ứng miễn dịch thích ứng được tạo ra là do chính các vi sinh vật (tác nhân tự nhiên sinh ra các phản ứng miễn dịch tự nhiên) chứ không phải do các chất không có bản chất nguồn gốc từ vi sinh vật.