

# CÁC TẾ BÀO VÀ CƠ QUAN MIỄN DỊCH

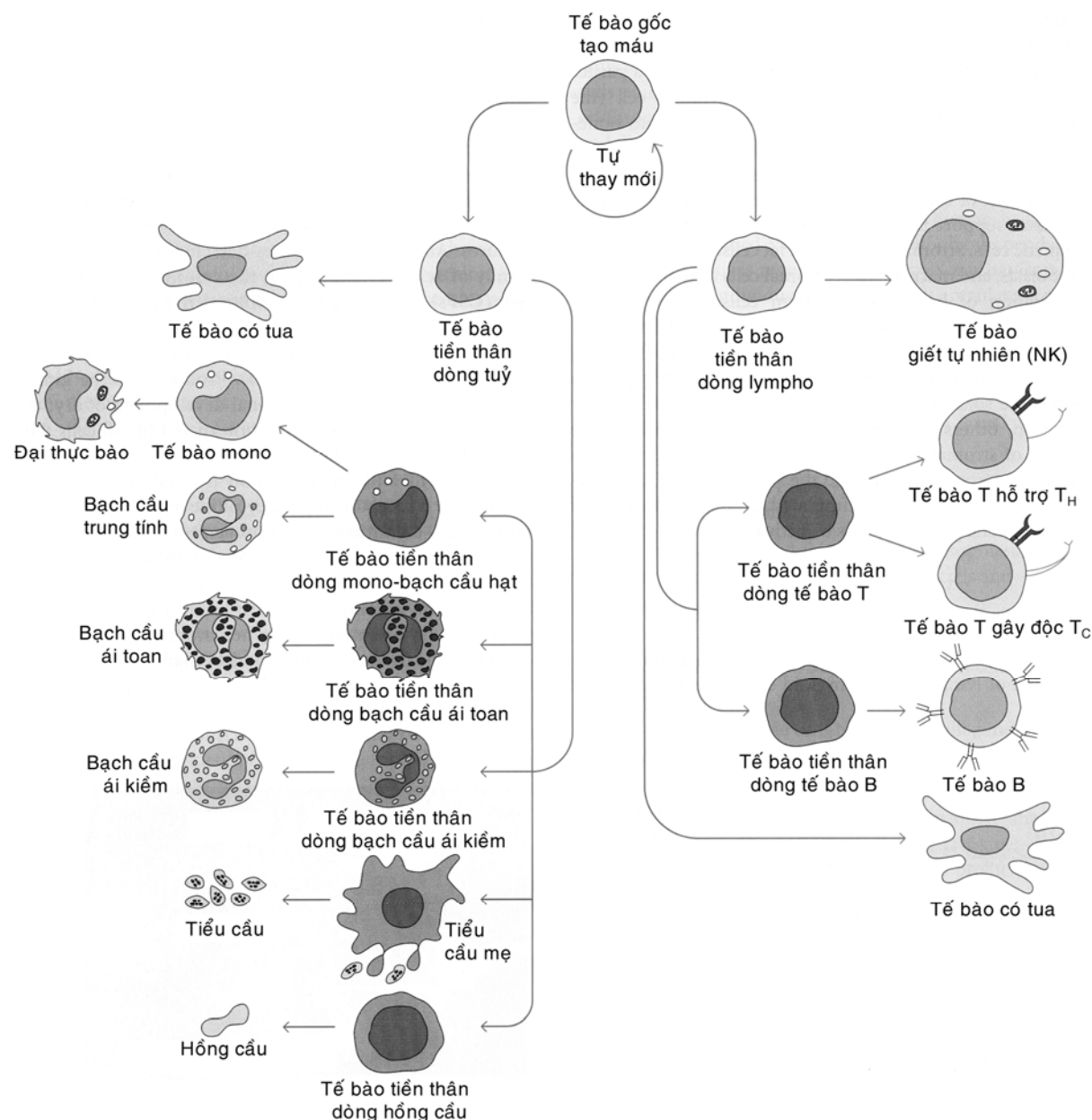
## 2

Hệ thống miễn dịch bao gồm nhiều cơ quan và các mô có tính đa dạng về cấu trúc và chức năng được phân bố khắp cơ thể. Những cơ quan này có thể được phân làm hai loại dựa trên sự khác biệt về chức năng: cơ quan lympho trung ương (central lymphoid organ) và cơ quan lympho ngoại vi (peripheral lymphoid organ). Cơ quan lympho trung ương cung cấp một vi môi trường thích hợp cho sự trưởng thành của các tế bào lympho. Cơ quan lympho ngoại vi là nơi bắt các kháng nguyên từ bên ngoài thâm nhập vào cơ thể và cũng là nơi các tế bào lympho tương tác một cách hiệu quả với các kháng nguyên này. Nối giữa các cơ quan này là hệ thống mạch máu và hệ thống mạch bạch huyết liên kết lại thành một hệ thống chức năng hoàn chỉnh. Các tế bào tham gia vào đáp ứng miễn dịch lưu thông trong máu và bạch huyết và tập hợp lại với nhau trong các cơ quan lympho. Nhiều loại bạch cầu tham gia vào quá trình hình thành đáp ứng miễn dịch. Tuy nhiên, trong số những tế bào này thì chỉ có các tế bào lympho mới có tính đa dạng, tính đặc hiệu, trí nhớ miễn dịch và khả năng nhận biết những gì thuộc và không thuộc về bản thân cơ thể. Tất cả những tế bào khác đóng vai trò phụ trợ trong đáp ứng miễn dịch đặc hiệu, phục vụ cho sự hoạt hoá tế bào lympho, hoặc làm tăng hiệu quả thanh lọc kháng nguyên thông qua hiện tượng thực bào, hoặc tiết ra các phân tử có chức năng miễn dịch khác nhau. Một số bạch cầu, đặc biệt là các lympho T, chế tiết các protein khác nhau được gọi là các cytokine. Các cytokine hoạt động như các hormone điều hoà miễn dịch, có vai trò quan trọng trong việc điều hoà các đáp ứng miễn dịch. Trong bài này chúng ta sẽ đề cập đến sự hình thành của các tế bào máu, đặc điểm của những tế bào khác nhau của hệ thống miễn dịch, và chức năng của các cơ quan lympho.

### 1. Sự tạo máu

Tất cả các tế bào máu đều bắt nguồn từ một loại tế bào được gọi là tế bào gốc tạo máu (hematopoietic stem cell – HSC). Tế bào gốc là những tế bào có khả năng biệt hoá thành các loại tế bào khác. Tế bào gốc có khả năng "tự thay mới" (self-renewal) bằng hình thức phân bào kiểu không đối xứng tạo ra một tế bào biệt hoá hơn còn một tế bào vẫn giữ nguyên là tế bào gốc, bằng cách đó luôn duy trì được các tế bào gốc không bị mất đi. Ở người, quá trình hình thành và phát triển của hồng cầu, bạch cầu bắt đầu diễn ra ở túi noãn hoàng trong những tuần đầu của thời kỳ bào thai. Tại đây các tế bào gốc noãn hoàng biệt hoá thành các tế bào dạng hồng cầu nguyên thủy có hemoglobin bào thai. Đến tháng thứ ba thì các tế bào gốc di chuyển từ túi noãn hoàng tới gan bào thai, sau đó đến lách. Hai cơ quan này có vai trò chủ yếu trong quá trình tạo máu từ tháng thứ ba đến tháng thứ bảy của thai nhi, sau đó tuỷ xương trở thành cơ quan tạo máu chủ yếu. Ngay khi sinh ra thì gan và lách ngừng tạo máu.

Điều đáng chú ý là mọi tế bào máu trưởng thành và đã biệt hoá về phương diện chức năng đều bắt nguồn từ một tế bào gốc chung. Khác với các tế bào đơn nguyên chỉ có khả năng biệt hoá thành một loại tế bào riêng, tế bào gốc tạo máu là loại tế bào đa tiềm năng (multipotent), có khả năng biệt hoá theo một số con đường và sinh ra hồng cầu, tế bào hạt, tế bào mono, tế bào mast, tế bào lympho và tiểu cầu mẹ (hay mẫu tiểu cầu). Các tế bào gốc có số lượng ít, thường có tỷ lệ thấp hơn 1 tế bào gốc trong 100.000 tế bào tuỷ xương (hình 2.1).



**Hình 2.1: Sinh tạo máu.** Các tế bào gốc tạo máu sinh ra các tế bào tiền thân dòng lympho và dòng tủy. Tất cả các tế bào thuộc dòng lympho đều bắt nguồn từ tế bào tiền thân dòng lympho và tất cả các tế bào dòng tủy đều bắt nguồn từ tế bào tiền thân dòng tủy - ngoại trừ các tế bào có tua (một số bắt nguồn từ tế bào tiền thân dòng lympho, một số khác lại bắt nguồn từ tế bào tiền thân dòng tủy).

Do khả năng “tự thay mới” các tế bào gốc được duy trì ở mức độ ổn định trong suốt cuộc đời. Tuy nhiên, khi có yêu cầu tạo máu thì các tế bào gốc sẽ thể hiện khả năng tăng sinh mạnh mẽ. Điều này có thể chứng minh ở chuột nhắt đã bị phá hủy hoàn toàn hệ thống tạo máu bằng chiếu xạ liều chí tử (950 rad). Những chuột bị chiếu xạ như vậy sẽ chết trong vòng 10 ngày trừ khi chúng được truyền các tế bào tủy xương bình thường lấy từ chuột nhắt đồng gen. Một chuột nhắt bình thường có khoảng  $3 \times 10^8$  tế bào tủy, vì vậy chỉ cần truyền  $10^4$ - $10^5$  tế bào tủy xương từ cơ thể cho (chiếm 0,01 tới 0,1% tổng số lượng tế bào tủy xương) cũng đủ để hồi phục hoàn toàn hệ thống tạo máu. Điều này chứng minh rằng các tế bào gốc của tủy xương cơ thể cho tuy ít nhưng có khả năng tăng sinh và biệt hoá rất lớn.

Trong giai đoạn sớm của quá trình tạo máu một tế bào gốc đa tiềm năng biệt hoá theo một trong hai con đường, sẽ làm xuất hiện tế bào tiền thân dòng lympho chung hay tế bào tiền thân dòng tủy chung. Chúng loại và số lượng các yếu tố sinh trưởng trong vi môi trường đặc biệt kiểm soát sự biệt hoá của tế bào gốc và tế bào tiền thân trong môi trường đó. Trong quá trình phát triển của các dòng lympho và dòng tủy, các tế bào gốc sẽ biệt hoá thành các tế bào tiền thân, các tế bào tiền thân mất khả năng “tự thay mới” và đã nhận một nhiệm vụ đặc biệt để biến thành một dòng tế bào nhất định. Các tế bào tiền thân dòng lympho chung sẽ sinh ra các tế bào lympho B, lympho T và tế bào giết tự nhiên (natural killer – viết tắt là NK), và một số tế bào có tua. Các tế bào tiền thân dòng tủy sẽ sinh ra các tế bào tiền thân của hồng cầu, các loại bạch cầu (bạch cầu trung tính, bạch cầu ái toan, bạch cầu ái kiềm, tế bào mono, tế bào mast, tế bào có tua) và tiểu cầu. Quá trình chuyển thành đặc nhiệm của tế bào tiền thân phụ thuộc vào khả năng đáp ứng đối với các yếu tố sinh trưởng và các cytokine đặc biệt. Khi có các yếu tố sinh trưởng và cytokine thích hợp, các tế bào tiền thân sẽ tăng sinh và biệt hoá làm xuất hiện các tít tế bào trưởng thành tương ứng (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu mẹ). Các tế bào này sẽ đi vào các kênh ở tủy xương rồi từ đó vào vòng tuần hoàn.

Ở tủy xương, các tế bào tạo máu sinh sôi và chín trên một mạng lưới tế bào thân (somatic cell) gồm các tế bào không tạo máu nhưng hỗ trợ sự sinh trưởng và biệt hoá của các tế bào tạo máu. Các tế bào thân bao gồm các tế bào mỡ, tế bào nội mô, nguyên bào sợi và các đại thực bào. Các tế bào thân tác động lên quá trình biệt hoá của tế bào gốc tạo máu bằng cách cung cấp một vi môi trường kích thích tạo máu gồm chất căn bản tế bào và các yếu tố sinh trưởng có tác dụng thúc đẩy quá trình phát triển và biệt hoá. Trong quá trình nhiễm trùng thì sự sinh tạo máu được kích thích bởi các yếu tố sinh trưởng tạo máu do các đại thực bào và các tế bào lympho T hoạt hoá tạo ra.

Quá trình tạo máu diễn ra liên tục để tạo ra một sự ổn định, trong đó sự sản xuất của các tế bào máu sẽ tương ứng với sự mất đi của chúng (chủ yếu do các tế bào già). Hồng cầu có thời gian sống trung bình là 120 ngày. Khi tế bào đã già thì hồng cầu bị thực bào và tiêu hoá bởi các đại thực bào trong lách. Các tế bào bạch cầu khác nhau có thời gian sống khác nhau, dao động từ vài ngày (đối với những bạch cầu trung tính) cho tới 20 đến 30 năm (đối với một số tế bào lympho T). Để duy trì tình trạng ổn định thì trung bình một ngày cơ thể phải sản xuất khoảng  $3,7 \times 10^{11}$  tế bào máu. Tất nhiên quá trình tạo máu phải có những cơ chế điều hoà phức tạp để góp phần tạo ra trạng thái nội cân bằng của từng loại tế bào. Quá trình điều hoà này phải tạo ra trạng thái ổn định của hồng cầu, các loại bạch cầu và cũng phải có tính linh hoạt để tăng sản xuất nhanh chóng lên gấp 10 đến 30 lần, đáp ứng cho nhu cầu chống lại nhiễm trùng hoặc mất máu. Tình trạng ổn định của quá trình tạo máu được kiểm soát bởi nhiều yếu tố trong đó có việc kiểm soát số lượng và chủng loại các cytokine do các tế bào thân trong tủy xương tiết ra; sản xuất các cytokine có tác dụng kích thích tạo máu của các loại tế bào khác như đại thực bào và tế bào lympho T hoạt hoá; điều hoà sự bộc lộ của các thụ thể dành cho cytokine ở các tế bào gốc tạo máu và các tế bào tiền thân; loại bỏ các tế bào bởi quá trình chết tế bào có kiểm soát. Bất kỳ một sai lệch của một hoặc của tổ hợp các cơ chế kiểm soát này đều dẫn đến các hậu quả nghiêm trọng. Ví dụ sự bất thường về việc biểu lộ của các cytokine tạo máu hay các thụ thể dành cho cytokine có thể dẫn tới tăng sinh tế bào một cách không kiểm soát được và có thể là nguyên nhân dẫn đến các bệnh ung thư máu như bệnh bạch cầu.

## 2. Các tế bào miễn dịch

### 2.1. Các tế bào dạng lympho

Các tế bào lympho chiếm 20% đến 40% tổng số bạch cầu của cơ thể và chiếm tới 99% số tế bào trong dịch lympho (bạch huyết). Trong cơ thể có khoảng  $10^{11}$  tế bào lympho (dao động từ  $10^{10}$  đến  $10^{12}$  tùy theo kích thước cơ thể và tuổi). Các tế bào lympho liên tục lưu hành trong máu, dịch lympho và có khả năng di chuyển vào kẽ mô và các cơ quan dạng lympho, làm cho hệ thống miễn dịch trở thành một hệ thống có tính tương tác cao.

Dựa vào chức năng và các dấu ấn bề mặt tế bào người ta chia tế bào lympho thành 3 loại lớn là tế bào lympho B, tế bào lympho T, và tế bào NK. Cả 3 loại tế bào này đều là những tế bào nhỏ, di động. Về mặt hình thái thì không thể phân biệt được các loại tế bào này với nhau. Tế bào lympho B và T có dấu ấn bề mặt là các thụ thể dành cho kháng nguyên còn tế bào NK là tế bào lympho có kích thước lớn, có nhân và không có các dấu ấn bề mặt như các tế bào lympho B và T.

Các tế bào lympho B và T khi chưa phản ứng với kháng nguyên thì được gọi là các tế bào “trình nữ” (naive cells) hay tế bào chưa mẫn cảm (unprimed cells). Các tế bào này tồn tại ở giai đoạn nghỉ ngơi ở pha  $G_0$  của chu trình tế bào. Đây là những tế bào lympho nhỏ có đường kính khoảng 6  $\mu\text{m}$ , bào tương của chúng hình thành một lớp mỏng xung quanh nhân. Những tế bào nghỉ ngơi này có nhiều chromatine đậm đặc, một số ít ty thể và một hệ thống lưới Golgi và lưới nội bào tương phát triển nghèo nàn. Sự tương tác của tế bào lympho “trình nữ” với kháng nguyên sẽ kích thích tế bào lympho bước vào các pha  $G_1$ , S,  $G_2$  và M của chu trình tế bào. Khi diễn ra chu trình tế bào, các tế bào lympho to ra thành một nguyên bào có đường kính 15  $\mu\text{m}$ , được gọi là nguyên bào lympho (lymphoblast). Những nguyên bào lympho có tỷ lệ bào tương/ nhân tăng lên và có nhiều phức hợp các bào quan. Các nguyên bào lympho biệt hoá tiếp thành các tế bào thực hiện khác nhau hoặc một quần thể tế bào mang trí nhớ miễn dịch. Nhìn chung các tế bào thực hiện có thời gian sống ngắn dao động từ vài ngày đến vài tuần. Các tế bào plasma (hay còn gọi là tương bào) là những tế bào “thực hiện” của quá trình biệt hoá lympho B. Những tế bào này có bào tương đặc trưng điển hình cho sự chế tiết tích cực: lưới nội nguyên sinh phong phú phân bố thành các lớp dày đặc và rất nhiều bộ máy Golgi. Các tế bào “thực hiện” của dòng lympho T gồm có các tế bào T hỗ trợ ( $T_H$ ) và T gây độc ( $T_C$ ). Các tế bào mang trí nhớ miễn dịch có đời sống dài, tồn tại ở pha  $G_0$  cho đến khi được hoạt hoá lại bởi kháng nguyên đặc hiệu.

Các dòng tế bào biệt hoá khác nhau hoặc các giai đoạn trưởng thành có thể phân biệt được nhờ sự xuất hiện của các phân tử trên màng tế bào. Có thể nhận biết được các phân tử này bằng các kháng thể đơn clon đặc hiệu. Đầu tiên mỗi phân tử trên màng được nhận diện bởi một kháng thể đơn clon được đặt tên bởi các nhà nghiên cứu phát hiện ra chúng. Điều này đã dẫn tới những tên gọi khác nhau cho cùng một phân tử trên màng. Năm 1982 hội thảo Quốc tế đầu tiên về các kháng nguyên biệt hoá bạch cầu người đã được tổ chức để thống nhất thuật ngữ gọi tên các phân tử màng của bạch cầu. Hội thảo này đã thống nhất rằng cần phải tập hợp tất cả các kháng thể đơn clon phản ứng với một phân tử trên màng đặc biệt thành một nhóm và gọi nhóm này là cụm biệt hoá (cluster of differentiation, viết tắt là CD) và được đánh số riêng biệt. Cách hiểu này khá trừu tượng nên nhiều người thường coi phân tử bề mặt được các kháng thể đơn clon nhận diện ấy chính là phân tử CD. Hơn nữa ở giai đoạn sau này khi người ta phát hiện ra các phân tử mới hoặc tạo ra các kháng thể đơn clon gắn vào một phân tử mới thì cũng sẽ kí hiệu cho phân tử mới này theo phân loại CD. Về sau thuật ngữ CD được mở rộng cho các phân tử trên bề mặt các loại tế bào khác của người cũng như của các loài khác như chuột nhắt. Vì các phân tử CD thường được dùng để phân biệt các tế bào khác nhau nên có người còn gọi CD là “cluster of determining” hoặc “cell determining” có nghĩa là các phân tử xác định xem đó là tế bào gì. Bảng 2.1 liệt kê một số CD thường được dùng để phân biệt các tiểu quần thể tế bào lympho có chức năng khác nhau.

### 2.1.1. Tế bào lympho B

Người ta gọi chúng là các lympho B vì chúng chín ở trong túi Fabricius (Bursa of Fabricius) ở loài chim. Chữ B cũng đúng với vị trí trưởng thành chủ yếu của các tế bào này ở động vật có vú là tủy xương (Bone marrow). Có thể phân biệt các tế bào lympho B chín với các tế bào lympho khác bằng sự có mặt của các phân tử kháng thể (còn gọi là globulin miễn dịch - immunoglobulin, viết tắt là Ig) trên màng tế bào. Có tài liệu gọi các phân tử kháng thể này là kháng thể bề mặt (surface immunoglobulin, viết tắt là SIg). Đây là những phân tử kháng thể có phần đuôi của chuỗi nặng cắm xuyên qua màng tế bào vào bào tương của tế bào và

đóng vai trò là các thụ thể của tế bào lympho B dành cho kháng nguyên (hình 2.2). Mỗi tế bào lympho B chín có khoảng  $1,5 \times 10^5$  phân tử kháng thể trên màng và chúng thuộc hai lớp kháng thể là IgM và IgD. Điều đặc biệt là, dù có rất nhiều phân tử và thuộc hai lớp kháng thể nhưng tất cả các phân tử kháng thể ấy đều có phần gắn kháng nguyên giống hệt nhau, và như vậy chúng chỉ có thể gắn được vào cùng một quyết định kháng nguyên duy nhất (xem bài Kháng nguyên). Điều đó có nghĩa là mỗi tế bào lympho B chỉ có thể tương tác với một quyết định kháng nguyên duy nhất có trong tự nhiên. Tương tác thích hợp giữa kháng nguyên và các thụ thể của chúng trên màng tế bào lympho B cùng với sự tương tác với tế bào lympho T và đại thực bào sẽ tạo ra sự lựa chọn clon tế bào lympho B (xem Thuyết lựa chọn clon). Tế bào lympho B được lựa chọn sẽ phân chia và biệt hoá tạo ra một quần thể tế bào plasma (plasmocyte) và tế bào mang trí nhớ miễn dịch (memory cell). Các tế bào plasma không có các kháng thể bề mặt, thay vào đó chúng chế tiết một cách chủ động các kháng thể chế tiết. Tất cả các kháng thể do tế bào plasma chế tiết ra và các tế bào lympho B mang trí nhớ miễn dịch thuộc clon biệt hoá từ một tế bào B ban đầu sẽ kết hợp đặc hiệu với cùng một loại quyết định kháng nguyên đã kích thích tế bào lympho B ban đầu ấy.

Bên cạnh các kháng thể, trên bề mặt tế bào lympho B chín còn có các phân tử sau:

- Phân tử B220 (một dạng của phân tử CD45) thường được coi là một dấu ấn (marker) của các tế bào B và tiền thân của tế bào B. Tuy nhiên khác với kháng thể bề mặt, phân tử B220 còn có trên bề mặt của các tế bào khác nữa.
- Các phân tử MHC lớp II cho phép tế bào B có thể có chức năng như một tế bào trình diện kháng nguyên (antigen-presenting cell – viết tắt là tế bào APC).
- Các thụ thể CR1 (CD35) và CR2 (CD21) dành cho các sản phẩm của quá trình hoạt hoá bổ thể.
- Phân tử FcγRIII (CD32) là thụ thể dành cho Fc của kháng thể IgG.
- Phân tử B7-1 (CD80) và B7-2 (CD86) là các phân tử tương tác với các phân tử CD28 và CTLA-4 là những phân tử điều hoà quan trọng có trên bề mặt các loại tế bào lympho T khác nhau, trong đó có tế bào  $T_H$ .
- CD40 là phân tử tương tác với phối tử của CD40 (CD40 ligand - kí hiệu là CD40L) trên bề mặt của tế bào T hỗ trợ. Mối tương tác giữa hai phân tử này có vai trò thiết yếu trong việc tồn tại của các tế bào lympho B sau khi đã được kích thích bởi kháng nguyên cũng như sự phát triển của tế bào này thành tế bào plasma chế tiết kháng thể hay tế bào B mang trí nhớ miễn dịch.
- Phân tử CD19 có vai trò tham gia vào cấu tạo nên thụ thể hoạt hoá tế bào lympho B. Phân tử này có trên hầu hết các tế bào lympho B và người ta ứng dụng phân tử CD19 vào định số lượng tế bào lympho B.

### 2.1.2. Tế bào lympho T

Người ta gọi chúng là các lympho T vì chúng chín chủ yếu ở tuyến ức (Thymus). Giống như tế bào lympho B, các tế bào lympho T cũng có các phân tử bề mặt đặc trưng. Tất cả các tế bào lympho T đều có thụ thể của tế bào dành cho kháng nguyên. Số lượng phân tử thụ thể trên bề mặt mỗi tế bào cũng rất nhiều nhưng tất cả các phân tử này giống hệt nhau và chỉ đặc hiệu với một quyết định kháng nguyên duy nhất. Về mặt cấu trúc, thụ thể trên màng tế bào T dành cho kháng nguyên khác các kháng thể bề mặt nhưng chúng cũng có một số đặc điểm cấu trúc giống nhau, đặc biệt nhất là ở cấu trúc của vị trí kết hợp kháng nguyên (hình 2.2).

Có thể phân biệt các tiểu quần thể tế bào lympho T với nhau nhờ sự có mặt của một trong hai phân tử trên màng là CD4 hay CD8. Các tế bào T mang dấu ấn CD4 nhận diện các kháng nguyên kết hợp với phân tử MHC lớp II, trong khi đó các tế bào T mang dấu ấn CD8 nhận diện các kháng nguyên kết hợp với phân tử MHC lớp I. Sự biểu lộ của CD4 hay CD8 tương ứng với việc hoạt động của tế bào T đó bị giới hạn bởi phân tử MHC lớp II hay lớp I. Nhìn

chung thì sự biểu lộ của CD4 và CD8 cũng xác định được 2 tiểu quần thể lympho T mang những chức năng chủ yếu. Các tế bào TCD4<sup>+</sup> thường có chức năng là các tế bào T hỗ trợ (T<sub>H</sub>) và bị giới hạn bởi các phân tử MHC lớp II, còn các tế bào TCD8<sup>+</sup> thường hoạt động chức năng như những tế bào T gây độc (T<sub>C</sub>) và bị giới hạn bởi các phân tử MHC lớp I. Sau khi nhận diện các kháng nguyên được trình diện cùng phân tử MHC lớp II trên màng tế bào trình diện kháng nguyên thì các tế bào T<sub>H</sub> tăng sinh một cách ô ạt. Các tế bào T<sub>H</sub> chế tiết nhiều cytokine khác nhau, thường được gọi là các lymphokine, đóng vai trò trung tâm trong quá trình hoạt hoá tế bào B, tế bào T<sub>C</sub> và nhiều tế bào khác tham gia vào đáp ứng miễn dịch. Tế bào T<sub>C</sub> được hoạt hoá nhờ vào tương tác giữa phức hợp kháng nguyên-phân tử MHC lớp I trên bề mặt tế bào của bản thân cơ thể đã bị biến đổi (ví dụ các tế bào đã nhiễm virus) khi có mặt các lymphokine thích hợp. Các tế bào T<sub>C</sub> đã hoạt hoá được gọi là các tế bào T gây độc có khả năng giết chết các tế bào đã bị biến đổi. Bằng việc xác định số lượng tế bào T mang các dấu ấn CD4 và CD8 chúng ta có thể tính được tỷ số giữa các tế bào T<sub>H</sub> và T<sub>C</sub>. Tỷ số này ở trong máu ngoại vi của người bình thường vào khoảng 1,5 đến 2. Trong một số bệnh như bệnh suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS) hoặc các bệnh tự miễn thì tỷ số này bị biến đổi rõ rệt.

**Bảng 2.1: Các dấu ấn CD thường dùng để phân biệt các quần thể tế bào lympho**

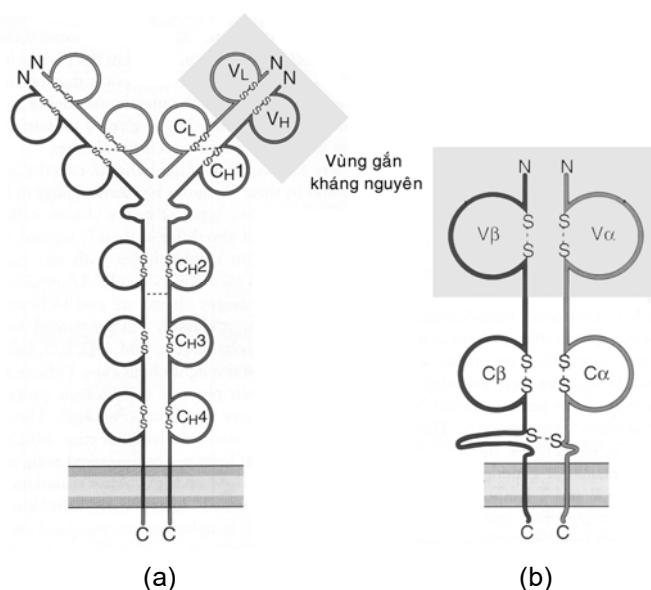
Kí hiệu CD và (tên gọi khác)	Chức năng	Loại tế bào			
		B	T <sub>H</sub>	T <sub>C</sub>	NK
CD2	Phân tử kết dính (thụ thể dành cho hồng cầu cừu); dẫn truyền tín hiệu	-	+	+	+
CD3	Nguyên tố dẫn truyền tín hiệu của thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên	-	+	+	-
CD4	Phân tử kết dính nhận diện và gắn vào phân tử MHC lớp II; dẫn truyền tín hiệu	-	+	-	-
CD8	Phân tử kết dính nhận diện và gắn vào phân tử MHC lớp I; dẫn truyền tín hiệu	-	-	+	±
CD16 (FcγRIII)	Thụ thể ái lực thấp dành cho Fc của IgG	-	-	-	+
CD19	Tham gia tạo nên phức hợp thụ thể hoạt hoá tế bào B	+	-	-	-
CD21 (CR2)	Thụ thể dành cho bổ thể (C3d) và virus Epstein-Barr	+	-	-	-
CD28	Thụ thể dành cho phân tử đồng kích thích B7 trên các tế bào trình diện kháng nguyên	-	+	+	-
CD32 (FcγRII)	Thụ thể dành cho Fc của IgG	+	-	-	-
CD35 (CR1)	Thụ thể dành cho bổ thể (C3b)	+	-	-	-
CD40	Dẫn truyền tín hiệu	+	-	-	-
CD45	Dẫn truyền tín hiệu	+	+	+	+
CD56	Phân tử kết dính	-	-	-	+

Việc phân loại các tế bào CD4<sup>+</sup> bị giới hạn bởi các phân tử MHC lớp II là các tế bào T<sub>H</sub> và các tế bào CD8<sup>+</sup> bị giới hạn bởi các phân tử MHC lớp I là các tế bào T<sub>C</sub> không phải là tuyệt đối. Thật vậy, một số tế bào có chức năng là tế bào T<sub>H</sub> lại cho thấy có mang dấu ấn CD8 và nhận diện các kháng nguyên kết hợp với phân tử MHC lớp I, và một số tế bào có chức năng như tế bào T<sub>C</sub> lại bị giới hạn bởi phân tử MHC lớp II và mang dấu ấn CD4. Ngay cả sự phân

loại về mặt chức năng cũng không phải là tuyệt đối. Chẳng hạn như nhiều tế bào  $T_C$  lại chế tiết các cytokine khác nhau và có ảnh hưởng lên các tế bào khác giống như tác dụng của tế bào  $T_H$  lên các tế bào đó. Vì thế sự phân biệt giữa tế bào  $T_H$  và tế bào  $T_C$  rõ ràng không phải là tuyệt đối mà vẫn còn những mập mờ dễ nhầm lẫn giữa hai loại. Tuy nhiên những sự mập mờ này chỉ là ngoại lệ chứ không thành qui luật nên người ta thường coi các tế bào  $T_H$  là các tế bào mang dấu ấn CD4 và bị giới hạn bởi các phân tử MHC lớp II và các tế bào  $T_C$  mang dấu ấn CD8 và bị giới hạn bởi các phân tử MHC lớp I.

### 2.1.3. Các thụ thể của tế bào lympho dành cho kháng nguyên

Các thụ thể của các tế bào lympho B và T dành cho kháng nguyên (hình 2.2 và 2.3) có một số đặc điểm quan trọng liên quan đến chức năng của chúng trong các đáp ứng miễn dịch thích ứng như được liệt kê trong bảng 2.2.



**Hình 2.2: Các thụ thể của tế bào lympho dành cho kháng nguyên.** (a) Kháng thể bề mặt (SIg) đóng vai trò là thụ thể của tế bào lympho B dành cho kháng nguyên. (b) Thụ thể của tế bào lympho T dành cho kháng nguyên. Hai loại thụ thể có điểm tương đồng về cấu trúc của vùng gắn kháng nguyên.

Các thụ thể của các tế bào lympho B và T dành cho kháng nguyên nhận diện các cấu trúc khác nhau về phương diện hoá học. Các tế bào lympho B có khả năng nhận diện về hình dáng hay cấu trúc lập thể của các đại phân tử ở dạng cấu trúc không gian nguyên thủy bao gồm các protein, lipid, carbohydrate, và các acid nucleic cũng như các gốc hoá học đơn giản hoặc các đoạn của các đại phân tử. Ngược lại thì hầu hết các tế bào lympho T lại chỉ có thể nhận diện được các peptide và cũng chỉ khi các peptide này được trình diện cùng với các phân tử MHC trên bề mặt các tế bào trình diện kháng nguyên.

Về phương diện cấu trúc, các phân tử thụ thể dành cho kháng nguyên bao gồm các vùng hay còn gọi là các domain (lĩnh vực) tham gia vào nhận diện kháng nguyên và những vùng hằng định có vai trò giữ cho cấu trúc ấy ổn định và đồng thời cũng tham gia vào một số chức năng khác của các thụ thể này. Vùng biến đổi của các thụ thể khác nhau giữa các clon khác nhau. Thành phần có vai trò nhận diện kháng nguyên nằm ở vùng biến đổi (ký hiệu là vùng V – viết tắt của chữ variable). Tuy nhiên, ngay ở trong vùng biến đổi này lại có những vùng đặc biệt biến đổi hay còn gọi là vùng siêu biến. Về phương diện chức năng thì đây mới đích thực là vùng trực tiếp nhận diện kháng nguyên, nên còn được gọi là vùng quyết định bổ cứu (complementarity determining region – viết tắt là CDR) do bản chất của tương tác giữa chúng với kháng nguyên là tương tác bổ cứu về hình dạng (tức là hình dạng của thành phần này khớp với hình dạng của thành phần kia). Bằng cách khu trú những thay đổi trong trình tự acid amine vào những vùng nhỏ của thụ thể đã cho phép

cùng một lúc tạo ra nhiều kiểu cấu trúc khác nhau để phù hợp với nhiều kháng nguyên có cấu trúc khác nhau xong vẫn duy trì được cấu trúc cơ bản của thụ thể. Ngoài ra, có những cơ chế di truyền đặc biệt để tạo ra những biến đổi ở vùng nhận diện kháng nguyên của các thụ thể trong khi chỉ cần một số lượng nhất định gen mã hoá cho hầu hết các polypeptide cấu tạo nên thụ thể.

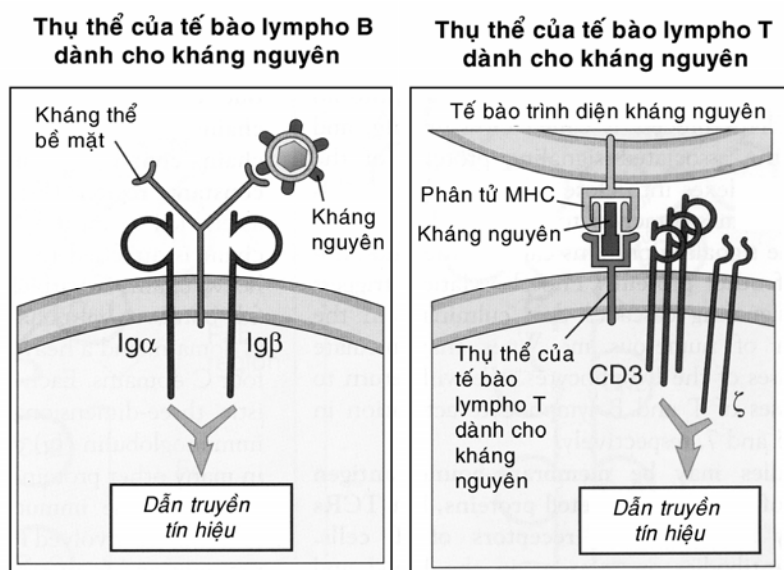
**Bảng 2.2: Đặc điểm của các thụ thể của tế bào lympho dành cho kháng nguyên**

<b>Đặc điểm hoặc chức năng</b>	<b>Thụ thể của tế bào B dành cho kháng nguyên</b>	<b>Thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên</b>
Dạng kháng nguyên chúng nhận diện	Các đại phân tử (các protein, polysaccharide, lipid, nucleic acid) Các epitope lập thể hoặc các epitope dạng mạch thẳng	Các peptide được trình diện bởi các phân tử MHC trên các tế bào trình diện kháng nguyên Các epitope dạng mạch thẳng
Tính đa dạng	Mỗi clon có một tính đặc hiệu riêng; có thể có trên một tỉ ( $10^9$ ) clon có tính đặc hiệu khác nhau	Mỗi clon có một tính đặc hiệu riêng; có thể có trên một trăm tỉ ( $10^{11}$ ) clon có tính đặc hiệu khác nhau
Bộ phận tham gia nhận diện kháng nguyên	Vùng biến đổi (vùng V) của các chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của các phân tử kháng thể trên màng tế bào B	Các vùng biến đổi (vùng V) của các chuỗi $\alpha$ và chuỗi $\beta$
Bộ phận tham gia dẫn truyền tín hiệu	Các protein (Ig $\alpha$ và Ig $\beta$ ) gắn với phân tử kháng thể trên màng tế bào B	Các protein (CD3 và $\zeta$ ) gắn với thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên
Cấu trúc tham gia gắn kháng nguyên	Cấu tạo từ ba vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng và ba vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ	Cấu tạo từ ba vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi $\alpha$ và ba vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi $\beta$
Cấu trúc của kháng nguyên gắn vào	Các quyết định kháng nguyên ở dạng mạch thẳng hoặc lập thể của các đại phân tử và các hoá chất nhỏ	Chỉ 1-3 gốc acid amine của 1 peptide và các gốc đa kiểu hình của 1 phân tử MHC
Ái lực gắn với kháng nguyên	Kd từ $10^{-7}$ đến $10^{-11}$ M; ái lực trung bình tăng lên trong mỗi đáp ứng miễn dịch và sau mỗi lần đáp ứng với cùng kháng nguyên	Kd từ $10^{-5}$ đến $10^{-7}$ M; ái lực không tăng
Tốc độ gắn và tốc độ tách	Tốc độ gắn nhanh, tốc độ tách biến thiên	Tốc độ gắn chậm, tốc độ tách chậm
Phân tử phụ trợ tham gia vào tương tác	Không	Phân tử CD4 hoặc CD8 gắn đồng thời vào các phân tử MHC

Các thụ thể dành cho kháng nguyên gắn theo kiểu không đồng hoá trị với các phân tử khác có cấu trúc ổn định và các phân tử này có vai trò dẫn truyền các tín hiệu hoạt hoá được phát ra khi các thụ thể nhận diện kháng nguyên vào bên trong tế bào (hình 2.3). Như vậy hai chức năng khác nhau của các thụ thể này (nhận diện kháng nguyên và dẫn truyền tín hiệu) được thực hiện bởi hai bộ phận khác nhau trong cấu trúc của thụ thể. Phần cần phải uốn chuyển để phù hợp cho việc nhận diện các kháng nguyên khác nhau nằm ở chính vùng biến đổi trên phân tử thụ thể, còn phần đảm nhiệm nhiệm vụ dẫn truyền tín hiệu nằm ở các protein phụ trợ có cấu trúc hằng định. Tập hợp bao gồm thụ thể dành cho kháng nguyên và các phân tử dẫn truyền tín hiệu trên các tế bào lympho B được gọi là phức hợp thụ thể của tế bào B dành cho kháng nguyên. Tập hợp tương tự như vậy trên các tế bào lympho T được gọi là phức hợp thụ thể của tế bào T dành cho kháng nguyên. Khi



các thụ thể ở cạnh nhau trên cùng một tế bào lympho nhận diện hai hay nhiều phân tử kháng nguyên thì các thụ thể này được kéo cụm lại với nhau. Hậu quả là hai hay nhiều thụ thể được nối lại với nhau bằng các phân tử kháng nguyên và quá trình này được gọi là liên kết chéo (cross-linking). Khi liên kết chéo được thiết lập sẽ làm cho các phân tử có nhiệm vụ dẫn truyền tín hiệu được kéo gần lại với nhau và các enzyme gắn với các phân tử này ở phía bào tương sẽ xúc tác quá trình phosphoryl hoá các protein khác (gắn thêm gốc phosphate vào các phân tử protein ấy). Quá trình phosphoryl hoá sẽ châm ngòi cho chuỗi các hoạt động dẫn truyền tín hiệu và kết quả cuối cùng là tạo ra hàng loạt những phân tử có chức năng tham gia vào các đáp ứng của của tế bào lympho. Chúng ta sẽ quay lại với các quá trình này trong phần trình bày về quá trình hoạt hoá các tế bào lympho T và B trong các bài Miễn dịch dịch thể và Miễn dịch qua trung gian tế bào.

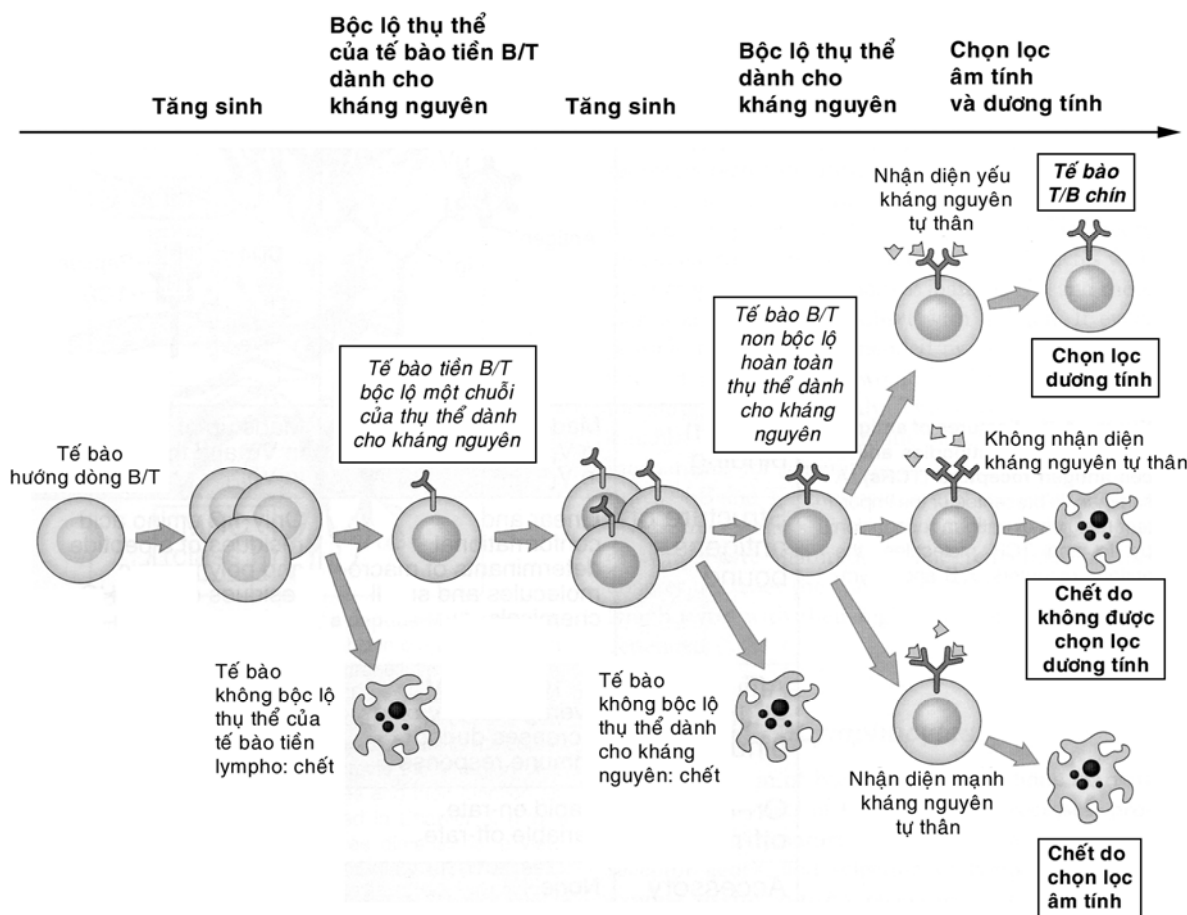


Hình 2.3: Các phức hợp thụ thể của tế bào lympho dành cho kháng nguyên

#### 2.1.4. Quá trình chín của các tế bào lympho

Quá trình chín của các tế bào lympho từ các tế bào gốc ở tủy xương bao gồm ba quá trình: các tế bào non tăng sinh, biểu hiện các gen mã hoá thụ thể dành cho kháng nguyên, chọn lọc các tế bào lympho có các thụ thể dành cho kháng nguyên hữu ích (hình 2.4). Các sự kiện này diễn ra giống nhau ở cả tế bào T và tế bào B, mặc dù các tế bào B thì chín ở trong tủy xương còn các tế bào T thì lại chín ở trong tuyến ức.

Trong quá trình chín, các tế bào lympho non tăng sinh mạnh mẽ ở một vài giai đoạn của quá trình này. Sự tăng sinh của các tế bào lympho đang trong giai đoạn phát triển nhằm đạt đến số lượng tối đa các tế bào lympho có thể biểu lộ các thụ thể hữu ích dành cho kháng nguyên và để chín thành các tế bào lympho có thẩm quyền thực hiện các chức năng miễn dịch. Quá trình tăng sinh của các tế bào tiền thân dòng lympho ở giai đoạn sớm nhất được kích thích chủ yếu bởi yếu tố tăng trưởng IL-7. Yếu tố này do các tế bào thân ở trong tủy xương và trong tuyến ức tạo ra. IL-7 kích thích các tế bào tiền thân của tế bào B và tế bào tiền thân của tế bào T tăng sinh trước khi chúng bộc lộ các thụ thể dành cho kháng nguyên, nhờ đó tạo ra được số lượng lớn hỗn hợp các tế bào và trong đó các thụ thể dành cho kháng nguyên khác nhau đã có thể được tạo ra. Sau khi các protein là thụ thể dành cho kháng nguyên đã được tạo ra thì các thụ thể này sẽ đảm đương nhiệm vụ dẫn truyền tín hiệu biệt hoá để bảo đảm rằng chỉ có các clon tế bào có các thụ thể có cấu trúc hoàn chỉnh (là tế bào có thẩm quyền miễn dịch) mới được nhân lên.



**Hình 2.4: Các bước trong quá trình chín của các tế bào lympho**

Các thụ thể dành cho kháng nguyên được tạo ra từ một số mảnh gen riêng rẽ ở trong các gen dòng mầm và các gen này tái tổ hợp với nhau trong quá trình chín của các tế bào lympho. Nhờ thay đổi trình tự các nucleotide tại vị trí tái tổ hợp đã tạo ra được số lượng rất nhiều loại thụ thể, mỗi thụ thể có cấu trúc khác nhau đặc hiệu với một kháng nguyên nào đó có trong tự nhiên (kể cả các kháng nguyên mà cơ thể có), và do vậy tạo ra được sự đa dạng trong tính đặc hiệu của các tế bào lympho, giúp cho các tế bào lympho có khả năng nhận diện được vô số loại kháng nguyên khác nhau có thể có trong tự nhiên.

Các tế bào lympho chưa chín được tạo ra rất đa dạng bao gồm cả các tế bào có ích, tế bào vô ích và cả tế bào có hại. Chính vì thế chúng phải được cơ thể chọn lọc một cách rất tinh tế để loại bỏ các tế bào vô ích và tế bào có nguy cơ gây hại cho cơ thể. Quá trình chọn lọc diễn ra ở một số thời điểm trong quá trình chín của các tế bào lympho. Việc chọn lọc dựa vào sự biểu lộ của các thụ thể dành cho kháng nguyên hoàn chỉnh và những gì mà những thụ thể này nhận diện. Các tế bào tiền lympho không có khả năng bộc lộ các thụ thể dành cho kháng nguyên (là tế bào vô ích) sẽ chết theo phương thức chết tế bào theo chương trình (hay apoptosis). Các tế bào lympho chưa chín có thụ thể có khả năng nhận diện được các phân tử kháng nguyên MHC của cơ thể được bộc lộ trên bề mặt các tế bào ở tuyến ức và tủy xương thì sẽ được cho phát triển tiếp. Quá trình này được gọi là chọn lọc dương tính (positive selection). Trong số các tế bào có khả năng ấy lại có các tế bào có thể phản ứng quá mạnh gây hại cho cơ thể thì cần phải được chọn lọc tiếp thông qua cơ chế chọn lọc âm tính (negative selection). Nguyên tắc loại bỏ của chọn lọc âm tính là loại đi các tế bào lympho B và T chưa chín nhận diện với ái lực cao các kháng nguyên MHC có

mặt trong tuỷ xương và tuyến ức. Các tế bào này cũng bị loại bỏ bằng chết tế bào theo chương trình. Mục đích của các quá trình chọn lọc dương tính và âm tính là tuyển chọn các tế bào có ích và loại bỏ các tế bào có nguy cơ gây hại cho cơ thể. Kết quả là chỉ có các tế bào có khả năng nhận diện được một kháng nguyên nào đó trong tự nhiên và không gây hại cho cơ thể mới được tuyển chọn cho phát triển thành tế bào lympho chín. Nhờ được chọn lọc như vậy mà các tế bào lympho có khả năng nhận biết được "lạ-quen", đây là kháng nguyên của cơ thể (sẽ không phản ứng) và đâu không phải là kháng nguyên của cơ thể (sẽ phản ứng).

### 2.1.5. Các tế bào giết tự nhiên

Các tế bào giết tự nhiên (natural killer cell - viết tắt là tế bào NK) lần đầu tiên được mô tả vào năm 1976 khi người ta thấy một số tế bào thể hiện hoạt tính gây độc chống lại một số lượng lớn tế bào ung thư mà không cần bất kỳ sự mẫn cảm nào trước đó với ung thư. Sau đó người ta nhận thấy rằng các tế bào NK đóng một vai trò quan trọng trong đáp ứng của túc chủ chống lại các tế bào ung thư. Các tế bào ung thư bị giết chết bởi một số yếu tố gây độc do tế bào NK tiết ra. Tế bào NK chiếm từ 5-10% tổng số tế bào lympho trong máu ngoại vi của người. Các tế bào này không có các thụ thể tế bào dành cho kháng nguyên và các phân tử trên màng tế bào như các tế bào lympho B và T. Mặc dù tế bào NK không có thụ thể dành cho kháng nguyên nhưng chúng có thể nhận ra tế bào đích để tấn công theo hai cách. Theo cách thứ nhất, tế bào NK sử dụng thụ thể của mình để nhận ra các tế bào bất thường có số lượng phân tử MHC lớp I giảm do các tế bào này bị nhiễm một số loại virus hay chuyển dạng thành tế bào ung thư. Theo cách thứ hai, thì một số tế bào ung thư hoặc tế bào nhiễm virus có bọc lộ kháng nguyên ung thư hay kháng nguyên của virus ra bề mặt tế bào bị ung thư hay nhiễm virus. Cơ thể có thể sinh ra kháng thể IgG chống lại các kháng nguyên này và chúng sẽ bám vào các kháng nguyên trên bề mặt các tế bào ung thư hay tế bào nhiễm virus. Tế bào NK sử dụng thụ thể trên màng dành cho phân tử Fc của phân tử kháng thể IgG để tiếp cận các tế bào đích bằng cách gắn vào các kháng thể kháng ung thư hay kháng virus đã phủ trên bề mặt các tế bào đích, sau đó phá huỷ tế bào đích. Quá trình này được gọi là hiện tượng gây độc tế bào bởi tế bào phụ thuộc kháng thể (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) và thường được gọi tắt là hiệu quả ADCC (xem bài Đáp ứng miễn dịch dịch thể).

Có nhiều bằng chứng cho thấy tế bào NK có vai trò quan trọng trong miễn dịch chống ung thư. Ví dụ như ở người có hội chứng Che' diak-Higashi do bị thiếu các tế bào NK, đại thực bào và bạch cầu trung tính làm cho những bệnh nhân này có nguy cơ mắc các bệnh lymphoma. Tương tự như vậy, các chuột nhắt có biến đổi gen lặn tự thân gọi là chuột be (*beige mouse*), do thiếu các tế bào NK nên các chuột này bị tăng nguy cơ mắc ung thư hơn so với chuột bình thường khi ta tiêm các tế bào ung thư sống vào cơ thể chúng.

## 2.2. Các tế bào thực bào đơn nhân

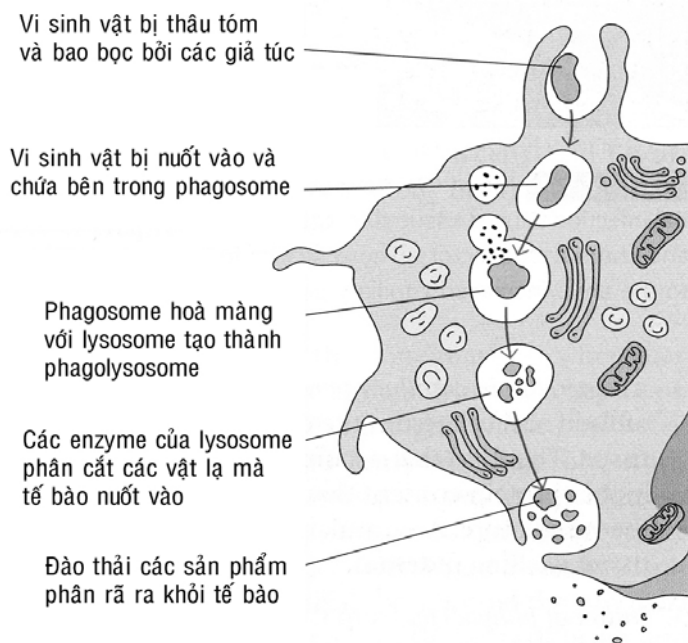
Hệ thống các tế bào đơn nhân làm nhiệm vụ thực bào bao gồm các tế bào mono lưu hành trong máu và các đại thực bào nằm trong các mô. Trong quá trình sinh tạo máu ở tuỷ xương, các tế bào tiền thân dạng tuỷ biệt hoá thành tiền tế bào mono sau đó chúng vào máu và tiếp tục biệt hoá thành các tế bào mono. Trong khi lưu hành trong máu, khoảng 8h, các tế bào mono phát triển to ra rồi di chuyển vào các mô và biệt hoá thành các đại thực bào. Trong quá trình biệt hoá tế bào có một số biến đổi như: kích thước tế bào to ra, các cơ quan nội bào tăng lên cả về số lượng và tính phức tạp của các cơ quan này, tế bào tăng khả năng thực bào và chế tiết các yếu tố hoà tan khác nhau. Các đại thực bào khu trú ở các mô khác nhau có những chức năng khác nhau và được gọi tên theo vị trí cư trú như các đại thực bào ở gan được gọi là các tế bào Kupffer, đại thực bào ở phổi gọi là đại thực bào phế nang, đại thực bào ở não được gọi là tế bào thần kinh nhỏ và các đại thực bào ở lách và hạch lympho được gọi là tế bào có tua hay tế bào dạng bạch tuộc (dendritic cell)...

### 2.2.1. Chức năng của các tế bào mono và đại thực bào

Đầu tiên người ta nghĩ rằng các tế bào mono và đại thực bào chỉ có chức năng là các tế bào làm nhiệm vụ thực bào đơn thuần. Sau đó người ta đã biết rằng thực bào chỉ là bước đầu tiên tế bào thực hiện vai trò mà chúng thực hiện trong một đáp ứng miễn dịch. Sau khi thực bào thì các tế bào thực hiện chức năng cực kỳ quan trọng, đó là đóng vai trò như một tế bào trình diện kháng nguyên và tế bào chế tiết. Khi tế bào mono biệt hoá thành đại thực bào thì rất nhiều hoạt động chức năng của chúng được tăng cường. Để tìm hiểu chức năng của đại thực bào, người ta đã tiến hành khảo sát ba chức năng đầu tiên đó là chức năng thực bào, chức năng xử lý và trình diện kháng nguyên, và chức năng chế tiết.

#### 2.2.1.1. Chức năng thực bào

Đại thực bào là các tế bào làm nhiệm vụ thực bào hoạt động có khả năng nuốt vào và tiêu hoá các kháng nguyên lạ như các vi sinh vật gây bệnh còn nguyên vẹn, các tiểu thể không hoà tan, các tế bào của cơ thể đã bị chết hoặc bị tổn thương, các mảnh vụn tế bào và các yếu tố gây đông vón đã hoạt hoá. Trước hết các đại thực bào bị hấp dẫn và chuyển động về phía có một số cơ chất được sinh ra trong quá trình đáp ứng miễn dịch. Quá trình này được gọi là hoá hướng động (chemotaxis); bước tiếp theo của quá trình thực bào là sự gắn của kháng nguyên vào màng đại thực bào. Quá trình gắn kháng nguyên tạo ra các mấu ở trên màng tế bào được gọi là các giả túc (pseudopodia) chạy dài theo vật đã gắn kết. Các giả túc sau đó hợp lại với nhau và vật lạ bị vùi trong một cấu trúc có màng bao bọc được gọi là phagosome. Cấu trúc này sau đó tham gia vào con đường xử lý nội bào. Phagosome di chuyển vào trong tế bào rồi liên hợp với lysosome tạo thành phức hợp phagolysosome. Các chất chứa trong lysosome là các hydrogen peroxide, các gốc oxy tự do, các peroxidase, các lysozyme và các enzyme thuỷ phân khác tiếp xúc với các chất đã bị thực bào và tiêu hoá chúng. Các chất đã bị tiêu hoá chứa trong phagolysosome được thải trừ ra ngoài thông qua quá trình xuất tiết tế bào.



**Hình 2.5: Diễn biến quá trình đại thực bào thực bào vi sinh vật**

#### 2.2.1.2. Chức năng xử lý và trình diện kháng nguyên

Không phải tất cả các kháng nguyên bị đại thực bào nuốt vào đều bị phân giải và thải trừ ra ngoài bởi quá trình xuất tiết tế bào. Các thí nghiệm sử dụng các kháng nguyên đánh dấu phóng xạ đã cho thấy sự có mặt của các thành phần kháng nguyên đánh dấu phóng xạ ở trên màng đại thực bào sau khi hầu hết phân tử kháng nguyên đã bị tiêu hoá và thải trừ ra ngoài.

Các kháng nguyên sau khi bị thực bào vào sẽ bị biến đổi chuyển hoá theo con đường xử lý nội bào thành các peptide, các peptide này kết hợp với một phân tử hoà hợp mô chủ yếu lớp II (phân tử MHC lớp II). Các phức hợp peptide-phân tử MHC lớp II sau đó được chuyển tới màng tế bào và ở đây các peptide kháng nguyên đã bị xử lý được trình diện cho các tế bào TCD4<sup>+</sup>. Kháng nguyên phải được trình diện cùng với phân tử hoà hợp mô lớp II là một đòi hỏi thiết yếu để hoạt hoá tế bào TCD4<sup>+</sup>. Việc trình diện kháng nguyên này giữ vai trò trung tâm cho đáp ứng miễn dịch dịch thể cũng như đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào, và điều này còn được mô tả liên tục trong các bài sau.

### 2.2.1.3. Chức năng chế tiết các yếu tố hoạt động

Đại thực bào chế tiết một số protein quan trọng đóng vai trò trung tâm cho sự phát triển của một đáp ứng miễn dịch. Khi các đại thực bào nuốt kháng nguyên thì chúng được hoạt hoá và bắt đầu chế tiết interleukin-1 (IL-1), IL-6 và yếu tố gây hoại tử  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) có tác dụng thúc đẩy phản ứng viêm. IL-1 có tác dụng đối với tế bào T<sub>H</sub> và cần thiết cho sự hoạt hoá tế bào xảy ra sau khi nhận diện kháng nguyên. IL-1, IL-6 và TNF- $\alpha$  còn tác dụng lên trung tâm điều hoà nhiệt ở vùng dưới đồi dẫn đến sốt.

Các đại thực bào hoạt hoá còn chế tiết một số yếu tố khác như bổ thể (complement) có tác dụng giúp cho cơ thể loại trừ các tác nhân gây bệnh và tạo ra được phản ứng viêm. Các enzyme thuỷ phân chứa trong các lysosome của đại thực bào cũng được các đại thực bào hoạt hoá tiết ra ngoài. Sự tích tụ các enzyme này ở mô góp phần tạo nên phản ứng viêm và trong một số trường hợp có thể gây tổn thương mô nghiêm trọng. Các đại thực bào hoạt hoá còn chế tiết các yếu tố hoà tan như TNF- $\alpha$ , có thể giết chết một số loại tế bào. Bằng việc chế tiết các yếu tố gây độc đã cho thấy các đại thực bào cũng đã góp phần gây thoái biến ung thư. Cuối cùng, như đã nói ở trên, các đại thực bào hoạt hoá còn chế tiết một số cytokine có tác dụng kích thích quá trình sinh tạo máu.

### 2.2.2. Sự tăng cường các chức năng của đại thực bào

Hoạt động của đại thực bào có thể được tăng lên do một số phân tử nhất định sinh ra trong quá trình đáp ứng miễn dịch. Màng của đại thực bào có các thụ thể dành cho các lớp kháng thể nhất định và cho các yếu tố bổ thể nhất định. Khi một kháng nguyên (chẳng hạn như một vi khuẩn) được phủ bởi kháng thể hoặc yếu tố bổ thể thích hợp thì nó bị gắn vào màng tế bào đại thực bào nhanh hơn và quá trình thực bào tăng lên. Kháng thể hoặc bổ thể đó đóng vai trò như một chất opsonin (bắt nguồn từ chữ Latinh *opsonium* có nghĩa là làm cho ngon miệng). Quá trình này được gọi là quá trình opsonin hoá. Theo một nghiên cứu thì tốc độ thực bào tăng lên tới 4.000 lần khi có mặt của kháng thể đặc hiệu với kháng nguyên. Hoạt động của đại thực bào cũng có thể được tăng lên do một số chất có tác dụng chiêu mộ các đại thực bào vào đến nơi nhiễm khuẩn. Các đại thực bào và tế bào mono được huy động đến nơi có tương tác miễn dịch bởi một loạt các yếu tố hoá hướng động - đó là các chất do tế bào T hoạt hoá tiết ra, các yếu tố bổ thể và một số yếu tố nhất định của hệ thống đông máu.

Mặc dù việc thực bào đã làm hoạt hoá đại thực bào, nhưng hoạt động của đại thực bào có thể còn tăng hơn nữa nhờ các yếu tố hoạt hoá khác nhau như IFN- $\gamma$  do tế bào T hoạt hoá tiết ra gắn vào các thụ thể trên màng đại thực bào và gây hoạt hoá chúng. Các đại thực bào được hoạt hoá như vậy sẽ tăng khả năng thực bào và nồng độ các enzyme trong lysosome, và vì thế khả năng nuốt và loại trừ các tác nhân gây bệnh sẽ được tăng lên. Thêm vào đó các đại thực bào hoạt hoá này còn chế tiết các protein gây độc (như TNF- $\alpha$ ) giúp cho đại thực bào loại trừ được nhiều tác nhân gây bệnh hơn, bao gồm các tế bào bị nhiễm virus, các tế bào ung thư và các vi khuẩn ký sinh nội bào. Vì các đại thực bào hoạt hoá biểu lộ nhiều phân tử MHC lớp II hơn do đó chúng cũng thực hiện chức năng trình diện kháng nguyên hiệu quả hơn. Cũng vì thế mà các đại thực bào và các tế bào T<sub>H</sub> có một mối quan hệ tương hỗ lẫn nhau trong quá trình đáp ứng miễn dịch, tế bào này tạo thuận cho việc hoạt hoá tế bào kia (xem bài Đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào).

### 2.3. Các tế bào bạch cầu hạt

Căn cứ vào đặc điểm hình thái tế bào và mẫu của bào tương khi nhuộm người ta chia các tế bào bạch cầu hạt thành các tế bào trung tính, ái toan và ái kiềm. Bạch cầu trung tính là các tế bào trong bào tương chứa các hạt bắt màu với cả các thuốc nhuộm acid và thuốc nhuộm base. Người ta thường gọi chúng là các tế bào nhân đa hình vì nhân của chúng có nhiều múi. Bạch cầu ái toan là các tế bào có nhân hai múi, các hạt trong bào tương bắt màu gạch non khi nhuộm bằng thuốc nhuộm acid eosin Y (vì vậy gọi tên là bạch cầu ái toan). Bạch cầu ái kiềm có một nhân chia múi, các hạt trong bào tương bắt màu kiềm đậm khi nhuộm bằng xanh methylen. Bạch cầu trung tính và bạch cầu ái toan là các tế bào thực bào còn bạch cầu ái kiềm không có khả năng thực bào. Bạch cầu trung tính chiếm 50-70% tổng số bạch cầu lưu hành trong máu, lớn gấp nhiều lần so với bạch cầu ái toan (1-3%) hay bạch cầu ái kiềm (< 1%).

#### 2.3.1. Bạch cầu trung tính

Bạch cầu trung tính được hình thành ở trong tủy xương trong quá trình sinh tạo máu. Chúng được đưa vào máu và tuần hoàn trong máu khoảng 7-10 giờ rồi di chuyển vào mô, tại đây chúng có thời gian sống là 3 ngày. Khi quan sát sự di chuyển của bạch cầu trung tính người ta nhận thấy rằng: đầu tiên tế bào dính vào nội mô của thành mạch, sau đó chúng chui qua các lỗ hổng giữa các tế bào nội mô nằm dọc theo thành mạch máu. Sở dĩ bạch cầu trung tính có thể dính vào các tế bào nội mô thành mạch là vì chúng có các thụ thể khác nhau trên màng, những thụ thể này có thể gắn vào một số phân tử kết dính có trên bề mặt tế bào nội mạc mạch. Từ những lỗ hổng này bạch cầu trung tính sẽ đi qua màng đáy của mao mạch và tiến vào khoảng kẽ các mô. Một số cơ chất sinh ra trong quá trình phản ứng viêm hoạt động như những chất hoá hướng động thúc đẩy sự tập trung của bạch cầu trung tính tại nơi viêm. Trong số các chất hoá hướng động này có một số thành phần bổ thể, các yếu tố đông máu và các sản phẩm do tế bào T hoạt hoá tiết ra. Quá trình thực bào bởi bạch cầu trung tính tương tự như bởi đại thực bào, chỉ khác ở chỗ là bạch cầu trung tính không có các lysosome; thay vào đó bạch cầu trung tính có chứa các enzyme dung giải và các chất diệt khuẩn trong các hạt nguyên thủy và các hạt thứ phát. Những hạt này liên hợp với các phagosome và sau đó các enzyme từ các hạt này sẽ tiêu hoá và loại bỏ các vi sinh vật như xảy ra ở đại thực bào.

#### 2.3.2. Bạch cầu ái toan

Bạch cầu ái toan cũng giống như bạch cầu trung tính là những tế bào di động và thực bào. Chúng có thể di chuyển từ máu vào khoảng gian các mô. Vai trò thực bào của nó kém quan trọng hơn so với bạch cầu trung tính và người ta cho rằng chúng có vai trò chủ yếu trong đề kháng chống ký sinh trùng. Việc tiết các chất chứa trong các hạt ái toan sẽ làm tổn thương màng của ký sinh trùng (xem bài Miễn dịch trong nhiễm vi sinh vật).

#### 2.3.3. Bạch cầu ái kiềm

Bạch cầu ái kiềm không phải là những tế bào thực bào mà chúng hoạt động bằng cách tiết ra những cơ chất hoạt hoá có tác dụng được lý từ những hạt bào tương của chúng. Chúng có vai trò chủ yếu trong đáp ứng dị ứng, chúng giải phóng ra các chất chứa trong các hạt. Cơ chế hoạt động tương tự như hoạt động của tế bào mast, chỉ khác ở chỗ là bạch cầu ái kiềm lưu hành trong máu còn tế bào mast thì khu trú tại các mô (xem bài Quá mẫn).

#### 2.3.4. Các tế bào mast

Các tế bào tiền thân của tế bào mast được hình thành ở tủy xương trong quá trình sinh tạo máu, chúng được giải phóng vào máu dưới dạng các tế bào tiền thân chưa biệt hoá hết và chúng chỉ biệt hoá tiếp khi đã rời dòng máu đi vào các mô. Tế bào mast cư trú ở nhiều mô khác nhau (da; mô liên kết của nhiều mô khác nhau; mô thượng bì nhầy đường tiêu hoá, đường tiết niệu sinh dục, đường hô hấp). Cũng giống như các bạch cầu ái kiềm, tế bào mast có một lượng lớn các hạt bào tương chứa histamin và các chất hoạt động được lý khác. Những tế

bào này cùng với bạch cầu ái kiềm trong máu có vai trò quan trọng trong bệnh sinh của dị ứng (xem bài Quá mẫn).

### 2.3.5. Các tế bào có tua

Người ta đặt tên cho chúng như vậy là vì chúng có các tua dài giống như các tua của tế bào thần kinh. Ngoài việc có các tua dài bất thường, các tế bào có tua cũng có những đặc điểm chung về cấu trúc và chức năng. Trên bề mặt của chúng có nhiều phân tử MHC lớp II, chúng hoạt động như những tế bào trình diện kháng nguyên để hoạt hoá tế bào lympho T. Sau khi thâm nhập được kháng nguyên ở các mô, các tế bào có tua di chuyển đến các cơ quan dạng lympho khác nhau. Tại đây chúng giới thiệu kháng nguyên cho các tế bào lympho. Các tế bào có tua có mặt cả trong các cơ quan và mô dạng lympho, máu và dịch lympho cũng như các cơ quan và mô không thuộc hệ lympho.

Các tế bào nằm trong các mô không thuộc hệ lympho bao gồm các tế bào Langerhans ở da và các tế bào có tua ở các mô khác (tim, phổi, gan, thận, đường tiêu hoá). Các tế bào này thâm nhập kháng nguyên và chuyển kháng nguyên đến các hạch lympho khu vực. Khi những tế bào có tua không nằm trong các hệ thống lympho di chuyển vào máu và dịch lympho, chúng thay đổi hình thái và trở thành các tế bào “mạng” (“veiled” cells). Trong máu những tế bào này chiếm khoảng 0,1% tổng số bạch cầu. Khi ghép cơ quan, các tế bào có tua của cơ quan ghép có thể di chuyển từ cơ quan ghép vào các hạch lympho khu vực hoạt hoá tế bào lympho T của người nhận sinh ra đáp ứng miễn dịch chống lại các kháng nguyên có mặt trên mảnh ghép dẫn đến thải ghép.

Các tế bào có tua của mô lympho gồm có các tế bào có tua xòe ngón (interdigitating dendritic cell) và các tế bào có tua nang (follicular dendritic cell). Những tế bào có tua xòe ngón có ở trong những vùng giàu tế bào T của cơ quan dạng lympho (lách, hạch lympho, tuyến ức). Các tế bào T và những tế bào có tua xòe ngón này tạo thành những đám ngưng tập lớn gồm nhiều tế bào thúc đẩy sự giới thiệu kháng nguyên cho các tế bào T. Các tế bào có tua nang chỉ được tìm thấy trong những vùng có cấu trúc nang lympho của hạch lympho, vì vậy được gọi là tế bào có tua nang. Tại đây có nhiều tế bào B và người ta cho rằng các tế bào có tua nang làm nhiệm vụ bẫy kháng nguyên và thúc đẩy quá trình hoạt hoá tế bào B. Các tế bào có tua nang có nhiều thụ thể trên màng tế bào dành cho kháng thể và bổ thể. Các phức hợp kháng nguyên-kháng thể tuần hoàn sẽ gắn vào các thụ thể này và tồn tại trên màng tế bào có tua trong một thời gian dài từ vài tuần đến hàng tháng. Một lớp đậm đặc điện tử của các phức hợp kháng nguyên-kháng thể bao phủ các tua của tế bào này. Sự có mặt của các phức hợp kháng nguyên-kháng thể ở trên màng tế bào có tua nang có thể có vai trò trong quá trình chọn lựa các tế bào lympho B có khả năng tạo ra các kháng thể có ái lực cao với kháng nguyên trong quá trình thuần thực ái lực (affinity maturation) và phát triển tế bào lympho B mang trí nhớ miễn dịch (xem bài Đáp ứng miễn dịch dịch thể).

## 2.4. Các tế bào trình diện kháng nguyên

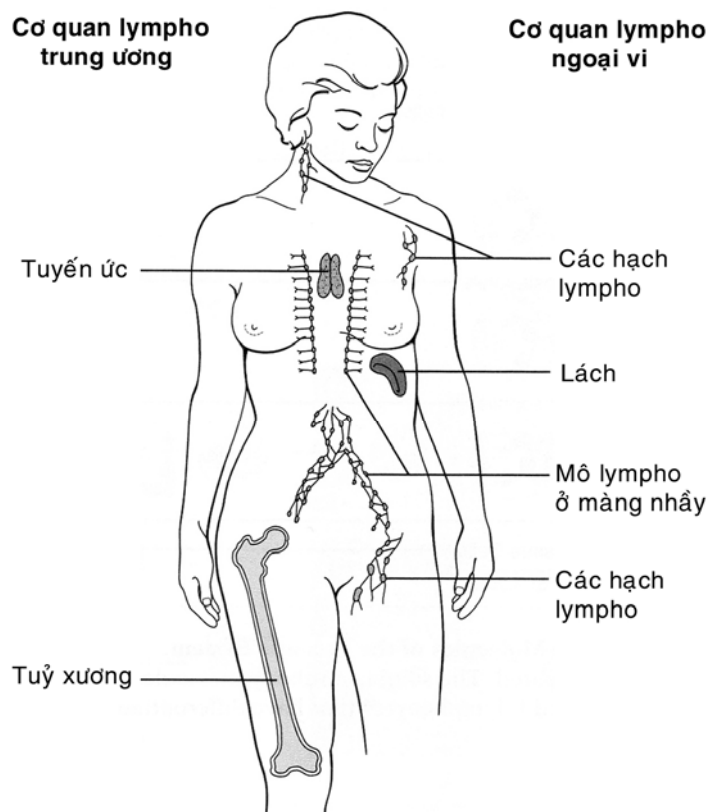
Sự hoạt hoá cả đáp ứng miễn dịch dịch thể và đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào đều đòi hỏi sự kích thích của các cytokine do tế bào  $T_H$  sản xuất ra. Một điều cơ bản là sự hoạt hoá của tế bào  $T_H$  phải được điều hoà một cách chặt chẽ bởi vì nếu để xảy ra đáp ứng của các tế bào  $T_H$  một cách không thích hợp với các cấu thành của bản thân thì có thể dẫn đến những hậu quả tự miễn nghiêm trọng. Để có được sự điều hoà chặt chẽ, các tế bào  $T_H$  cần phải được hoạt hoá sau khi nhận dạng kháng nguyên. Điều này chỉ xảy ra sau khi các kháng nguyên được trình diện cùng với các phân tử MHC trên bề mặt các tế bào đặc biệt được gọi là các tế bào trình diện kháng nguyên (antigen presenting cell – viết tắt là tế bào APC). Các tế bào trình diện kháng nguyên là một tập hợp gồm nhiều loại tế bào, bao gồm một số đại thực bào, các tế bào B, các tế bào có tua, các tế bào nội mô. Đặc điểm chính của những tế bào này là trên bề mặt của chúng có rất nhiều phân tử MHC lớp II. Ngoài ra chúng còn có khả năng thâm nhập các kháng nguyên ngoại lai nhờ hiện tượng thực bào hoặc ẩm bào sau đó tái xuất hiện một phần

các kháng nguyên này trong khuôn khổ kết hợp với phân tử MHC lớp II trên màng của chúng. Nhờ sự giới thiệu kháng nguyên này mà các tế bào  $T_H$  có thể nhận dạng được kháng nguyên một cách thích hợp và sau đó sinh ra các đáp ứng miễn dịch đặc hiệu nhắm đúng vào đối tượng cần tấn công. Cơ chế chi tiết của hoạt động trình diện kháng nguyên sẽ được trình bày trong các bài sau.

### 3. Các cơ quan miễn dịch

Hệ thống miễn dịch có một số cơ quan khác nhau về hình thái và chức năng và cũng có những vai trò chức năng khác nhau trong sự phát triển của một đáp ứng miễn dịch. Về phương diện chức năng có thể chia các cơ quan này thành cơ quan lympho trung ương và cơ quan lympho ngoại vi (hình 2.5). Các tế bào lympho non sinh sôi trong quá trình sinh tạo máu ở tủy xương, chín và trở thành các tế bào đặc nhiệm kháng nguyên chuyên biệt ở trong các cơ quan lympho trung ương. Chỉ sau khi các tế bào lympho đã chín ở trong các cơ quan lympho trung ương thì chúng mới có đủ thẩm quyền miễn dịch (tức là chúng có khả năng sinh ra một đáp ứng miễn dịch). Cơ quan lympho trung ương ở động vật có vú là tủy xương (bone marrow) - nơi các tế bào lympho B chín, và tuyến ức (thymus) - nơi các tế bào lympho T chín.

Có rất nhiều cơ quan lympho ngoại vi. Mỗi cơ quan phụ trách một vùng nhất định để thu tóm kháng nguyên từ các mô hoặc các hệ thống mạch máu, và cũng là nơi mà các tế bào lympho chín có thẩm quyền miễn dịch thường xuyên ghé qua để tìm kiếm kháng nguyên, tương tác một cách hiệu quả với các kháng nguyên đã bị thu tóm. Các hạch lympho có chức năng là thu thập kháng nguyên từ dịch gian bào của các mô còn lách thì sàng lọc các kháng nguyên mà máu mang đến. Đường hô hấp và ống dạ dày ruột lại có những tập hợp mô lympho gắn với niêm mạc của chúng bao gồm các mảng Payer, hạch hạnh nhân, amidal, ruột thừa. Chúng thu tóm các kháng nguyên xâm nhập vào qua các bề mặt niêm mạc khác nhau.



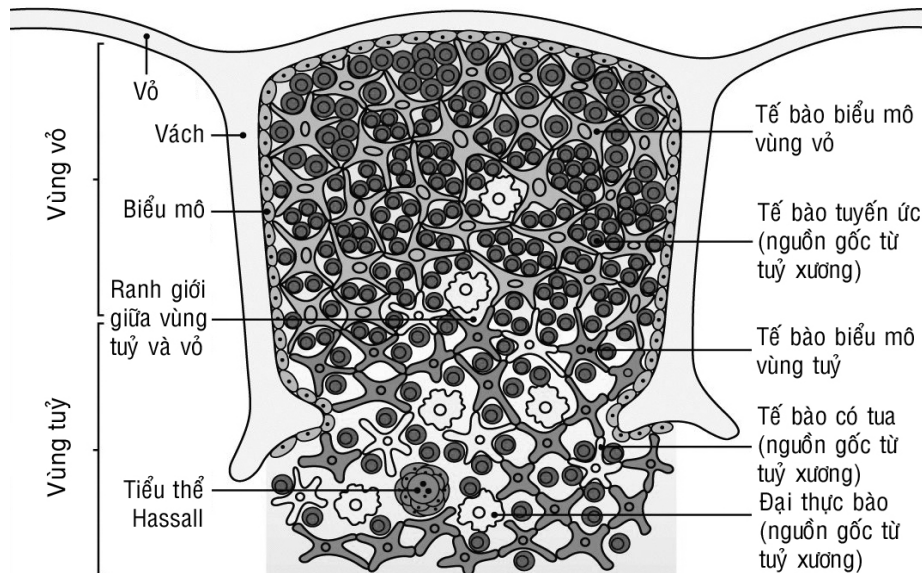
Hình 2.6: Cơ quan lympho trung ương và ngoại vi



### 3.1. Cơ quan lympho trung ương

#### 3.1.1. Tuyến ức

Các tiền tế bào T được hình thành trong quá trình sinh tạo máu đi vào tuyến ức được gọi là các thymo bào (hay tế bào tuyến ức) chưa chín, sau đó chúng chín tại đây để trở thành tế bào T có thẩm quyền miễn dịch đặc nhiệm kháng nguyên. Tuyến ức là một cơ quan 2 thùy dẹt nằm ở trung thất trước trên. Mỗi thùy được bao bọc xung quanh bởi một nang. Thùy lại được chia thành các tiểu thùy ngăn cách nhau bởi các dải mô liên kết gọi là các thớ. Cấu tạo mỗi tiểu thùy gồm có 2 vùng: vùng ngoài hay vùng vỏ chứa đầy các thymo bào; vùng trong hay vùng tuỷ có các thymo bào nằm thưa thớt. Cả vùng tuỷ và vùng vỏ đều được cấu tạo bởi một mạng lưới không gian ba chiều bất chéo nhau của các tế bào đệm bao gồm các tế bào biểu mô, các tế bào có tua xòe ngón và các đại thực bào. Hệ thống các tế bào này tạo thành bộ khung của tuyến ức và góp phần vào quá trình chín của các thymo bào. Rất nhiều tế bào đệm này có tương tác trực tiếp theo kiểu cọ sát với các thymo bào trong quá trình phát triển của chúng (hình 2.7). Các tế bào biểu mô khác ở vùng vỏ có phần bào tương nhô ra và nối với nhau tạo thành một mạng lưới tương tác với rất nhiều thymo bào khi chúng đi ngang qua vùng vỏ. Tại vùng tiếp giáp giữa vùng tuỷ và vùng vỏ có các tế bào có tua xòe ngón có nguồn gốc tuỷ xương. Các tế bào này cũng có phần nhô ra dài và các phần này cũng tương tác với các thymo bào trong quá trình chín của chúng. Chính các tế bào biểu mô đã "đào tạo" các tế bào lympho bằng cách cho chúng nhận diện các kháng nguyên của cơ thể được bọc lộ trên bề mặt các tế bào này để chúng phát triển (chọn lọc dương tính) và dùng chính các kháng nguyên ấy để kiểm tra và loại bỏ các tế bào phản ứng quá mạnh với các kháng nguyên của cơ thể (chọn lọc âm tính) (xem phần trên). Nhờ tiếp xúc với các tế bào biểu mô ở tuyến ức mà các tế bào lympho đã "học thuộc" được các kháng nguyên của cơ thể và từ đó biết phân biệt được "lạ-quen" khi chúng tiếp xúc với một kháng nguyên nào đó trong tương lai.



Hình 2.7: Cấu tạo tiểu thùy tuyến ức.

#### 3.1.2. Tuỷ xương

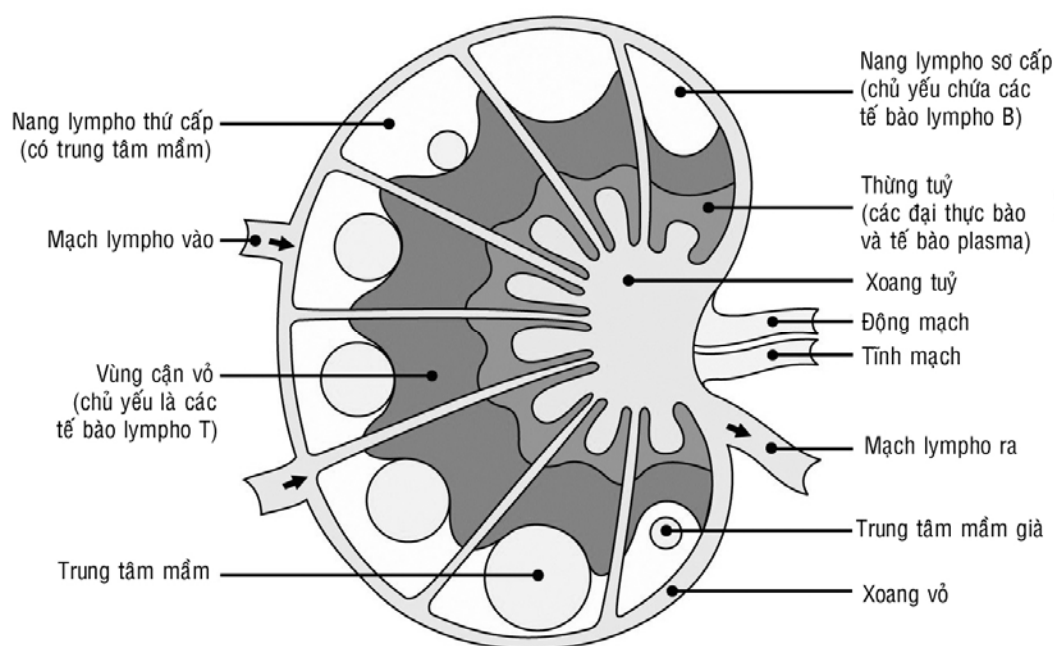
Loài chim có một cơ quan lympho trung ương nơi các tế bào lympho B chín đó là túi Fabricius (Bursa of Fabricius). Động vật có vú không có túi này và cũng không có một cơ quan riêng lẻ nào như vậy. Thay vào đó một số vùng của tuỷ xương và có thể cả một số mô lympho khác thực hiện chức năng tương đương như túi Fabricius, đó là nơi diễn ra quá trình chín của các tế bào lympho B.

Trong quá trình tế bào tiền lympho B phát triển ở tủy xương chúng được tiếp xúc với các tế bào thân của tủy xương. Các tế bào này cung cấp các tín hiệu phát triển, các yếu tố tăng trưởng tế bào cho tế bào tiền lympho B. Tương tự như các tế bào biểu mô tuyến ức, các tế bào thân của tủy xương cũng sử dụng các kháng nguyên mà chúng có để chọn lọc các tế bào lympho B chưa chín thông qua các quá trình chọn lọc dương tính và chọn lọc âm tính, chọn ra các tế bào có thẩm quyền miễn dịch và không gây nguy hại cho cơ thể cho phát triển thành tế bào lympho B chín.

### 3.2. Cơ quan lympho ngoại vi

#### 3.2.1. Hạch lympho

Dịch lympho - loại dịch lỏng, đục, giàu protein - chảy từ các khoảng mô gian bào vào các mao mạch lympho và sau đó chảy vào một loạt các mạch thu gom lớn hơn gọi là hệ bạch mạch. Trong quá trình di chuyển từ mô tới hệ bạch mạch thì dịch lympho liên tục được làm giàu số lượng tế bào lympho. Mạch bạch huyết vận chuyển dịch lympho qua các hạch lympho khu vực, tại đây nó được lọc qua một mạng lưới tế bào bao gồm các tế bào làm nhiệm vụ thực bào và các tế bào có tua đan thành lưới. Các tế bào này sẽ thu tóm kháng nguyên do dịch lympho mang đến. Mạch bạch huyết lớn nhất cơ thể là ống ngực, ống này đổ vào tĩnh mạch dưới đòn trái ngay cạnh tim. Đây là nơi tiếp nối giữa hệ bạch huyết và hệ tuần hoàn máu do vậy tế bào lympho có thể lưu thông từ dịch lympho vào máu.



**Hình 2.7: Cấu tạo hạch lympho**

Hạch lympho là các cơ quan có cấu trúc hình hạt đậu có vỏ bao bọc, bên trong có một mạng lưới chứa các tế bào lympho, các đại thực bào và các tế bào có tua. Hạch lympho thường nằm tập trung thành từng cụm tại những vị trí tiếp nối của hệ thống bạch mạch và là các cơ quan đầu tiên nghênh chiến với hầu hết các kháng nguyên xâm nhập vào cơ thể. Về phương diện hình thái học có thể chia một cách tương đối hạch thành 3 vùng đồng tâm: vùng vỏ (hay vùng vỏ ngoài), vùng cận vỏ (hay vùng dưới vỏ) và vùng tủy (hình 2.7). Lớp ngoài cùng hay vùng vỏ chứa các tế bào lympho (chủ yếu là các lympho B) và các đại thực bào phân bố rải rác ở một số cụm nhất định được gọi là các nang sơ cấp. Sau khi đã được tiếp xúc với kháng nguyên thì các nang này to ra tạo thành nang thứ cấp và xuất hiện một vòng đồng tâm dày đặc

các tế bào lympho xung quanh một trung tâm gọi là trung tâm mầm, trong đó có chứa nhiều nguyên bào lympho có kích thước lớn và các tế bào plasma xen kẽ với các đại thực bào và các tế bào có tua nang. Trung tâm mầm là nơi diễn ra sự hoạt hoá mạnh mẽ các tế bào lympho B và biệt hoá thành các tế bào plasma hoặc các tế bào mang trí nhớ miễn dịch (ở trẻ em bị thiếu hụt tế bào lympho B thì ở vùng vỏ thường thấy thiếu các nang nguyên thủy cũng như những trung tâm mầm). Bên dưới vùng vỏ là vùng cận vỏ chứa các lympho T. Vùng cận vỏ cũng có các tế bào có tua và người ta cho rằng các tế bào có tua này đã di chuyển từ mô vào hạch. Các tế bào này có rất nhiều phân tử MHC lớp II cần thiết cho sự hoạt hoá tế bào  $T_H$  bởi kháng nguyên. Khi nghiên cứu hạch lympho của chuột nhắt bị cắt tuyến ức ngay khi mới sinh ra, người ta thấy vùng cận vỏ bị giảm rất mạnh số lượng các tế bào - vì thế người ta gọi vùng cận vỏ là vùng phụ thuộc tuyến ức, khác hẳn với vùng vỏ là vùng không phụ thuộc tuyến ức. Vùng trong cùng là vùng tuỷ chứa ít tế bào lympho, nhưng rất nhiều tế bào plasma ở đây chế tiết chủ động các phân tử kháng thể.

Có rất nhiều mạch bạch huyết vào chui qua vỏ của hạch và đổ dịch lympho vào các khoang dưới vỏ. Dịch lympho từ các mô ngấm dần vào trong qua vùng vỏ, vùng cận vỏ rồi vùng tuỷ, tạo điều kiện cho các tế bào làm nhiệm vụ thực bào và các tế bào có tua bắt giữ các vi khuẩn hoặc vật lạ do dịch lympho mang đến. Sau khi nhiễm khuẩn hoặc có kháng nguyên xâm nhập vào cơ thể thì dịch lympho rời hạch qua đường các mao mạch bạch huyết ra. Dịch này so với dịch lympho đi vào hạch thì có nồng độ kháng thể cao hơn, do vừa mới được các tế bào plasma chế tiết ra ở vùng tuỷ, và có số lượng tế bào lympho cũng nhiều hơn, tới 50 lần, so với dịch lympho đi vào hạch. Lượng tế bào lympho tăng như vậy một phần là do các tế bào lympho tăng sinh trong hạch để đáp ứng lại kháng nguyên, nhưng phần lớn là do tái xuất hiện các tế bào lympho trong máu do chúng di chuyển qua một lớp tế bào nội mô đặc biệt nằm dọc theo các tĩnh mạch sau mao mạch của hạch. Người ta ước tính rằng có tới 25% số tế bào lympho đi ra khỏi hạch là các tế bào lympho đã từ vòng tuần hoàn máu di chuyển qua lớp nội mô này để vào hạch. Chỉ cần một kích thích của kháng nguyên ở trong hạch có thể làm tăng số tế bào lympho di chuyển theo kiểu này lên gấp 10 lần, đồng thời nồng độ tế bào lympho trong hạch liên quan đến đáp ứng miễn dịch chủ động cũng có thể tăng lên nhanh chóng dẫn đến kết quả là làm cho hạch sưng to. Người ta cho rằng có một số yếu tố được giải phóng ra ở trong hạch trong quá trình kích thích bởi kháng nguyên có tác dụng làm tăng quá trình di chuyển của các tế bào lympho qua lớp nội mạc này.

### 3.2.2. Lách

Lách là cơ quan lympho ngoại vi lớn nằm ở phía trên, bên trái ổ bụng. Khác với hạch lympho là cơ quan chuyên biệt bắt giữ kháng nguyên từ các khoang mô cạnh hạch, lách được cấu tạo và khu trú thích hợp cho việc lọc máu và bắt giữ các kháng nguyên mà máu mang đến. Vì vậy lách có một nhiệm vụ quan trọng trong việc chống lại các nhiễm trùng toàn thân. Lách được bao bọc bởi một vỏ có những thớ đi vào phía trong chia lách ra thành từng xoang. Có 2 loại xoang gọi là tuỷ đỏ và tuỷ trắng có vùng rìa lan toả vào nhau. Tuỷ đỏ có chứa một mạng các xoang chứa nhiều đại thực bào và hồng cầu. Đây là nơi mà các hồng cầu già hoặc khuyết tật bị phá huỷ và loại trừ. Rất nhiều đại thực bào trong tuỷ đỏ có chứa các tế bào hồng cầu đã bị nuốt gọn hoặc các sắc tố do thoái hoá hemoglobin. Tuỷ trắng bao quanh các tiểu động mạch hình thành các bao dạng lympho quanh tiểu động mạch là nơi tập trung của các tế bào T. Các đám tế bào lympho B trong các bao dạng lympho quanh tiểu động mạch hình thành nên các nang tiên phát nằm chủ yếu ở vị trí ngoại vi. Khi có kháng nguyên thử thách các nang tiên phát này sẽ biến thành các nang thứ phát điển hình có nhiều trung tâm mầm, tại đây xảy ra sự phân chia nhanh chóng của các nguyên bào lympho B và biến thành tế bào plasma rồi hình thành các đám đậm đặc tế bào lympho.

Khác với hạch lympho, lách không có các mạch lympho đi vào dẫn từ các khoang mô. Thay vào đó các tế bào ở trong máu và các kháng nguyên vào lách bằng đường động mạch lách dẫn từ những vùng rìa của lách vào bên trong. Khi các kháng nguyên xâm nhập vào vùng

rìa thì chúng bị các tế bào có tua đầu bám và mang tới các bao dạng lympho quanh tiểu động mạch. Các tế bào lympho từ máu vào sẽ đến vùng rìa trong các xoang và di chuyển đến bao dạng lympho quanh tiểu động mạch. Các thực nghiệm có sử dụng các tế bào lympho đánh dấu đồng vị phóng xạ đã cho thấy rằng: hàng ngày số lượng tế bào lympho tái tuần hoàn qua lách lớn hơn số lượng tế bào lympho tuần hoàn qua tất cả các hạch lympho cộng lại. Ảnh hưởng của việc cắt lách đối với đáp ứng miễn dịch phụ thuộc vào tuổi khi cắt lách. Trẻ em khi cắt lách thường dẫn đến tăng nguy cơ nhiễm trùng máu bởi vi khuẩn, chủ yếu do *Pneumococcus*, *Meningococcus*, và *Hemophilus influenzae*. Cắt lách ở người lớn ít gây ảnh hưởng hơn nhưng cũng có thể dẫn đến nhiễm khuẩn huyết hoặc vãng khuẩn huyết.

### 3.2.3. Các mô dạng lympho gắn với niêm mạc

Một loạt mô dạng lympho khu trú dọc theo bề mặt niêm mạc. Trong số đó có một số tham gia vào quá trình phát triển của tế bào lympho B trong tủy xương. Vai trò chính của chúng giống như là mô dạng lympho ngoại vi. Chúng đóng vai trò quan trọng trong việc thu tóm kháng nguyên xâm nhập vào qua niêm mạc đường hô hấp và đường tiêu hoá, và là nơi xảy ra tương tác của lympho với các kháng nguyên này. Về phương diện cấu trúc những mô này có thừa thớt các đám tế bào dạng lympho và có kích thước nhỏ (ví dụ như trong lớp màng nhầy của nhung mao ruột) hoặc có chứa nhiều tế bào lympho và hình thành cấu trúc rõ rệt (thí dụ như ở hạch hạnh nhân, ruột thừa và mảng Payer).

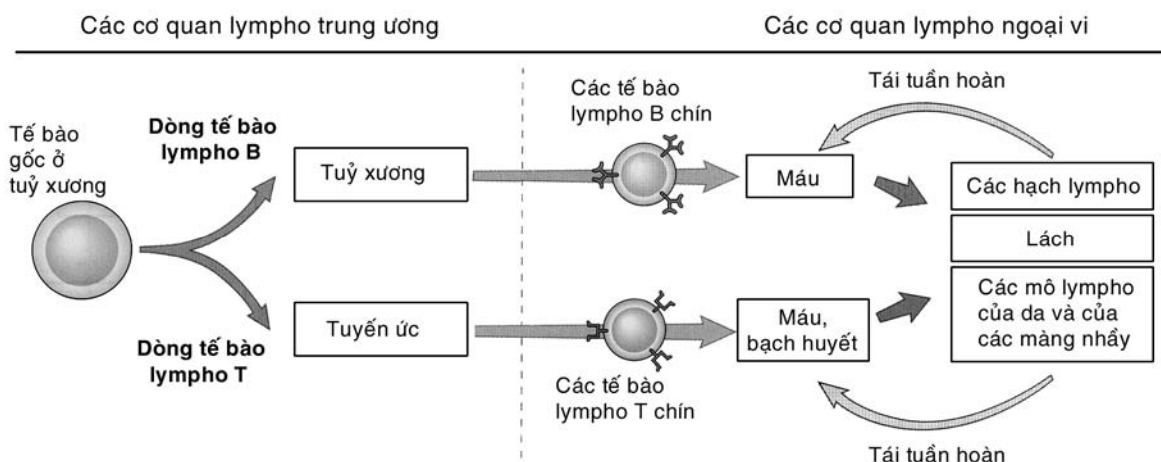
Hạch hạnh nhân có ở 3 vị trí: dưới lưỡi, thành sau miệng và trần của vòm họng. Cả 3 nhóm này hình thành nhóm hạch có chứa mạng các tế bào liên võng và các sợi xơ xen lẫn với các tế bào lympho, đại thực bào, bạch cầu hạt và tế bào mast. Trong cấu trúc còn có nang và các trung tâm mầm, cũng như các hạch lympho đó là nơi tăng sinh các tế bào B. Xung quanh trung tâm mầm là những vùng chứa các tế bào T. Hạch hạnh nhân có một vai trò quan trọng trong sức đề kháng chống lại các kháng nguyên xâm nhập qua đường niêm mạc mũi và họng.

Mảng Payer có chứa khoảng 30 đến 40 hạch dạng lympho nằm ở thành ngoài của ruột. Những cấu trúc này chứa các nang dạng lympho, trong nang có các trung tâm mầm xuất hiện khi có sự kích thích của kháng nguyên. Các nang nằm rất sát lớp biểu mô nhầy của ruột, đó là nơi các kháng nguyên xâm nhập vào qua biểu mô của ruột. Các nang này có nhiệm vụ thu thập các kháng nguyên để tập trung trong các cấu trúc dạng lympho.

## 4. Sự tái tuần hoàn của các tế bào lympho

Các tế bào lympho có khả năng tái tuần hoàn liên tục chuyển rời qua máu và dịch lympho tới các cơ quan lympho khác nhau (hình 2.8). Năm 1964 Jame Gowans đã chứng minh khả năng tái tuần hoàn này bằng cách phân lập dịch lympho từ ống ngực của chuột cống trắng và đánh dấu đồng vị phóng xạ vào các tế bào lympho, sau đó truyền chúng vào các cơ thể khác. Bằng cách theo dõi vị trí của các tế bào đã đánh dấu trong các thời điểm khác nhau tác giả đã nhận thấy rằng chúng phải mất từ 2 đến 12 giờ lưu hành trong máu trước khi tới được các cơ quan dạng lympho. Khi các tế bào lympho tái tuần hoàn chúng tiếp xúc với các kháng nguyên được trình diện trên bề mặt các tế bào trình diện kháng nguyên nằm trong các cơ quan dạng lympho ngoại vi. Điều này cho phép một số lượng tối đa các tế bào lympho đặc nhiệm kháng nguyên có thể tương tác với kháng nguyên. Do chỉ có 1 lympho trong số  $10^3$ - $10^6$  lympho có thể nhận dạng được 1 kháng nguyên đặc hiệu nên có thể là một số lớn tế bào T hoặc B đặc nhiệm kháng nguyên phải tiếp xúc với kháng nguyên trên một tế bào trình diện kháng nguyên có sẵn trong một thời gian tương đối ngắn để sinh ra một đáp ứng miễn dịch đặc hiệu. Chính sự tái tuần hoàn của các tế bào lympho đã tạo điều kiện để các tế bào lympho đặc nhiệm kháng nguyên gặp gỡ và tiếp xúc với kháng nguyên đặc hiệu. Các thực nghiệm đã chỉ ra rằng khi các kháng nguyên hữu hình xâm nhập vào cơ thể thì các tế bào T đặc hiệu với kháng

nguyên sẽ biến mất khỏi tuần hoàn trong vòng 48 giờ để đi vào các hạch lympho ngoại vi để phản ứng với kháng nguyên. Trong thời gian này thì hiện tượng tái tuần hoàn bị dừng lại.



**Hình 2.8: Lộ trình phát triển, di cư và tái tuần hoàn của các tế bào lympho.** Các tế bào lympho phát triển từ các tế bào tiền thân thành các tế bào lympho chín ở trong các cơ quan lympho trung ương. Các tế bào lympho chín rời cơ quan lympho trung ương vào máu hoặc dịch lympho để đến các cơ quan lympho ngoại vi tìm kiếm và tương tác với kháng nguyên, sau đó lại tái tuần hoàn vào máu và dịch lympho.

Để tế bào lympho tái tuần hoàn vào các cơ quan dạng lympho khác nhau hoặc các khoang mô bị viêm, tế bào lympho phải dính và chui qua lớp tế bào nội mô nằm dọc theo thành mạch máu theo một qui trình được gọi là thoát mạch. Quá trình này xuất hiện phần lớn ở những vùng có các tế bào nội mô của mao mạch đã được biệt hoá thành các tế bào nội mô hình khối tròn (còn gọi là tế bào nội mô cao). Những vùng này chính là tiểu tĩnh mạch có nội mô cao. Mỗi một cơ quan lympho ngoại vi (trừ lách) đều có các tiểu tĩnh mạch có nội mô cao.

Các tế bào nội mô cao của các tiểu tĩnh mạch có các phân tử đặc biệt trên bề mặt được gọi là các phân tử kết dính tế bào (Cell adhesion molecule - CAM). Khi một đáp ứng miễn dịch xuất hiện các lymphokine sinh ra tại vị trí đó sẽ hoạt hoá các tế bào nội mô này để làm tăng sự xuất hiện các phân tử kết dính tế bào, tạo điều kiện thuận lợi cho sự thoát mạch của bạch cầu vào các mô đang xảy ra sự hoạt hoá các tế bào miễn dịch. Các tế bào lympho, các tế bào mono và bạch cầu hạt khi tái tuần hoàn đều có các thụ thể dành cho các phân tử kết dính tế bào vì vậy chúng có thể gắn vào các phân tử này trên bề mặt các tế bào nội mô cao để từ đó có thể thoát mạch đi vào mô.

## Tóm tắt

- Tham gia vào đáp ứng miễn dịch có các bạch cầu. Tất cả các bạch cầu này đều bắt nguồn từ một tế bào gốc tạo máu chung.
- Các yếu tố phát triển tạo máu khác nhau (hay các cytokine) có tác dụng gây tăng sinh và biệt hoá các tế bào máu khác nhau. Quá trình này được điều hoà một cách chặt chẽ để đảm bảo duy trì cho mỗi loại tế bào máu khác nhau chỉ có những lượng tế bào nhất định.

- Chỉ có các tế bào lympho là các tế bào trung tâm của hệ thống miễn dịch mới có tính đa dạng, tính đặc hiệu, trí nhớ miễn dịch và khả năng nhận biết những gì là của bản thân cơ thể và những gì là lạ. Khả năng ấy có được thông qua các quá trình chọn lọc dương tính và chọn lọc dương tính, giữ lại các tế bào có thẩm quyền miễn dịch và không có nguy cơ gây hại cho cơ thể.
- Thụ thể của tế bào lympho B dành cho kháng nguyên là các phân tử kháng thể bề mặt (SIg) có trên bề mặt tế bào lympho B. Thụ thể của tế bào lympho T dành cho kháng nguyên (phân tử TCR) về cấu trúc khác với phân tử SIg nhưng có điểm chung trong cấu trúc của phần gắn kháng nguyên.
- Trên bề mặt mỗi tế bào lympho có thể có nhiều phân tử thụ thể tế bào dành cho kháng nguyên nhưng tất cả các phân tử ấy giống hệt nhau và cùng có khả năng kết hợp với cùng một kháng nguyên giống nhau (cùng đặc hiệu với một kháng nguyên).
- Tính đa dạng của tế bào lympho thể hiện ở cấu trúc đa dạng của phần gắn kháng nguyên mà các phân tử thụ thể trên màng tế bào lympho dành cho kháng nguyên. Mỗi thụ thể có khả năng gắn đặc hiệu với một kháng nguyên nào đó có trong tự nhiên. Sự đa dạng này có được nhờ quá trình tái tổ hợp các gen mã hoá vùng gắn kháng nguyên của phân tử thụ thể.
- Các tế bào mono, đại thực bào, bạch cầu trung tính là các tế bào phụ trợ của hệ thống miễn dịch, chúng có chức năng là thực bào và loại bỏ kháng nguyên. Hiện tượng thực bào được tạo thuận nhờ quá trình opsonin hoá bởi kháng thể hoặc bổ thể, do opsonin hoá sẽ làm tăng sự bám dính của kháng nguyên vào các thụ thể trên màng tế bào thực bào.
- Ngoài chức năng thực bào thì đại thực bào còn đóng một vai trò quan trọng trong việc hoạt hoá các tế bào lympho T do đại thực bào xử lý và trình diện kháng nguyên ra màng ngoài tế bào cùng phân tử MHC lớp II và đại thực bào chế tiết ra IL-1.
- Các cơ quan lympho trung ương là nơi các tế bào lympho chín và tiếp xúc với kháng nguyên. Các tế bào lympho T chín ở trong tuyến ức còn các tế bào lympho B thì chín ở trong túi Fabricius ở loài chim và ở trong tuỷ xương của động vật có vú.
- Các cơ quan lympho ngoại vi có chức năng bắt giữ kháng nguyên và là nơi các tế bào lympho tương tác với kháng nguyên và trải qua quá trình lựa chọn clon.
- Các tế bào lympho tái tuần hoàn giữa máu, dịch lympho, cơ quan lympho và kẽ mô. Các thụ thể hướng cư trú trên các tế bào lympho tương tác với các phân tử kết dính đặc hiệu mô có trên các tiểu tĩnh mạch sau mao mạch. Điều này có tác dụng định hướng cho các tế bào lympho tái tuần hoàn tới các mô đặc hiệu.