

ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH CỦA CƠ THỂ CHỐNG VI NẤM

Bs. Nguyễn Thanh Liêm

Bộ môn Ký sinh – Khoa Y – ĐHYD TP. HCM

MỤC TIÊU

1. Trình bày được đáp ứng miễn dịch bẩm sinh chống vi nấm
2. Trình bày được đáp ứng miễn dịch thích nghi chống vi nấm
3. Giải thích các cơ chế né tránh đáp ứng miễn dịch của vi nấm

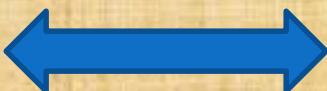
NỘI DUNG

1. Đáp ứng miễn dịch bẩm sinh chống vi nấm
2. Đáp ứng miễn dịch thích nghi chống vi nấm
3. Cơ chế né tránh miễn dịch của vi nấm

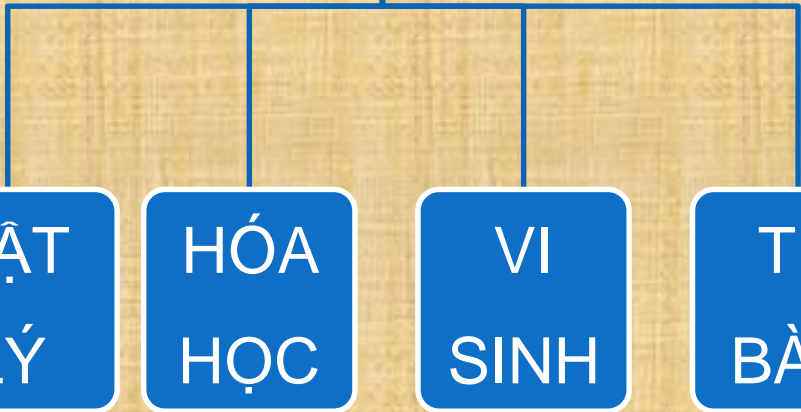


ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH (MD)

MD BẨM SINH



MD THÍCH NGHI

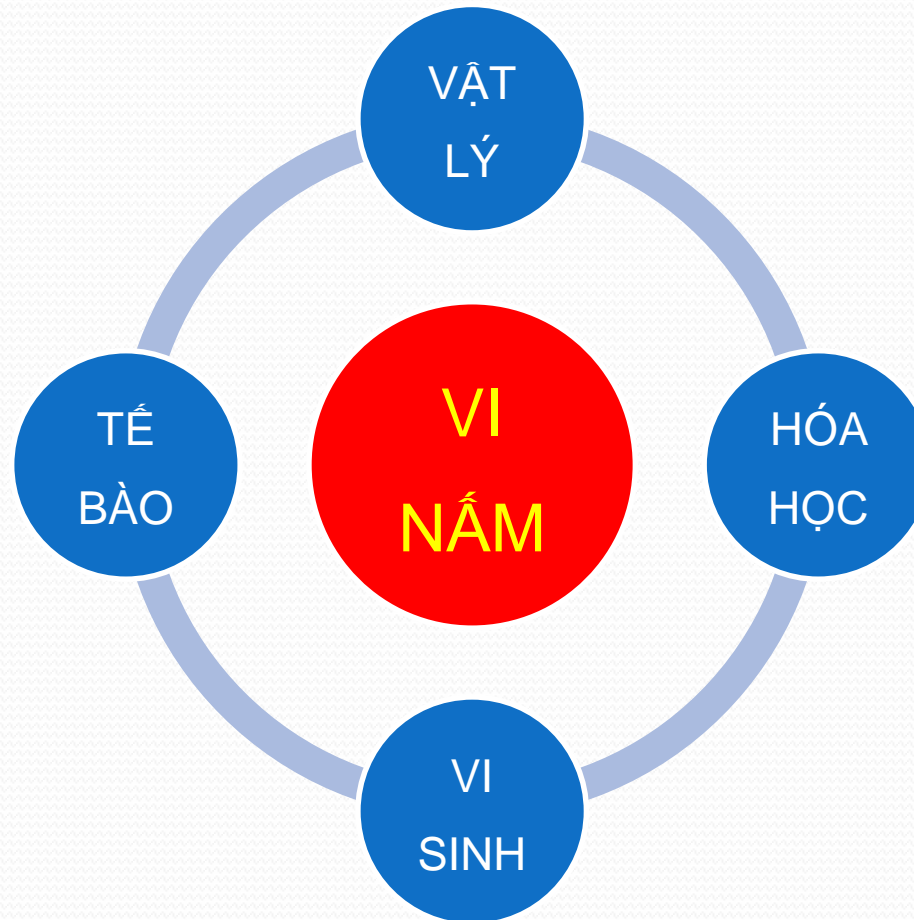


MD DỊCH THỂ



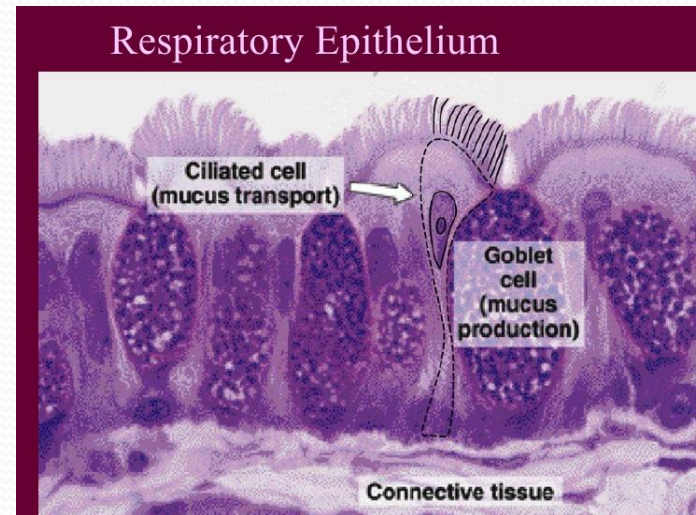
MD TẾ BÀO

I. MIỀN DỊCH BẦM SINH CHỐNG VI NẤM



HÀNG RÀO VẬT LÝ

- Tế bào lông chuyển.
- Phản xạ hắt hơi
- Da và niêm mạc
- Màng nhày ở niêm mạc bám dính lấy vi nấm.
- Nhiệt độ: vi nấm thường phát triển tốt ở $25 - 35^{\circ}\text{C}$



HÀNG RÀO HÓA HỌC

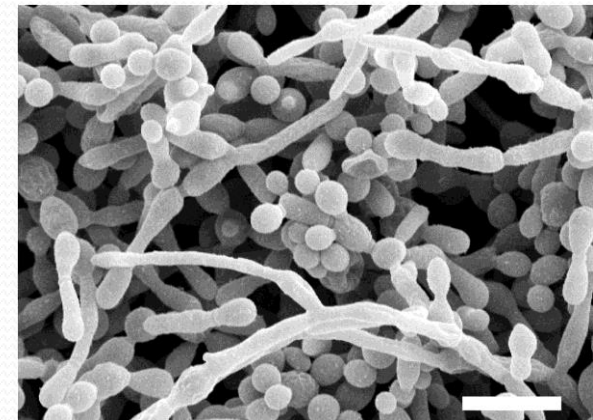
- pH thấp ở da, niêm mạc, dịch âm đạo, dịch dạ dày cản trở vi nấm phát triển
- Các lysozyme trong nước bọt, nước mắt, dịch âm đạo
- Các acid béo không bão hòa trên da
- Sắt và các kim loại nặng trong máu

HÀNG RÀO HÓA HỌC (BỔ THỂ)

- Cả 3 con đường hoạt hóa bổ thể đều có khả năng hoạt hóa để tiêu diệt vi nấm.
- Những mảnh C3 khi hoạt hóa sẽ gắn trên bề mặt tế bào vi nấm, opsonin hóa để bạch cầu tới thực bào
- Gây phóng thích histamine và các hóa chất trung gian từ tế bào mast và bạch cầu đa nhân ái kiềm, cũng như hình thành các phức hợp miễn dịch gây hại khác

HÀNG RÀO VI SINH VẬT

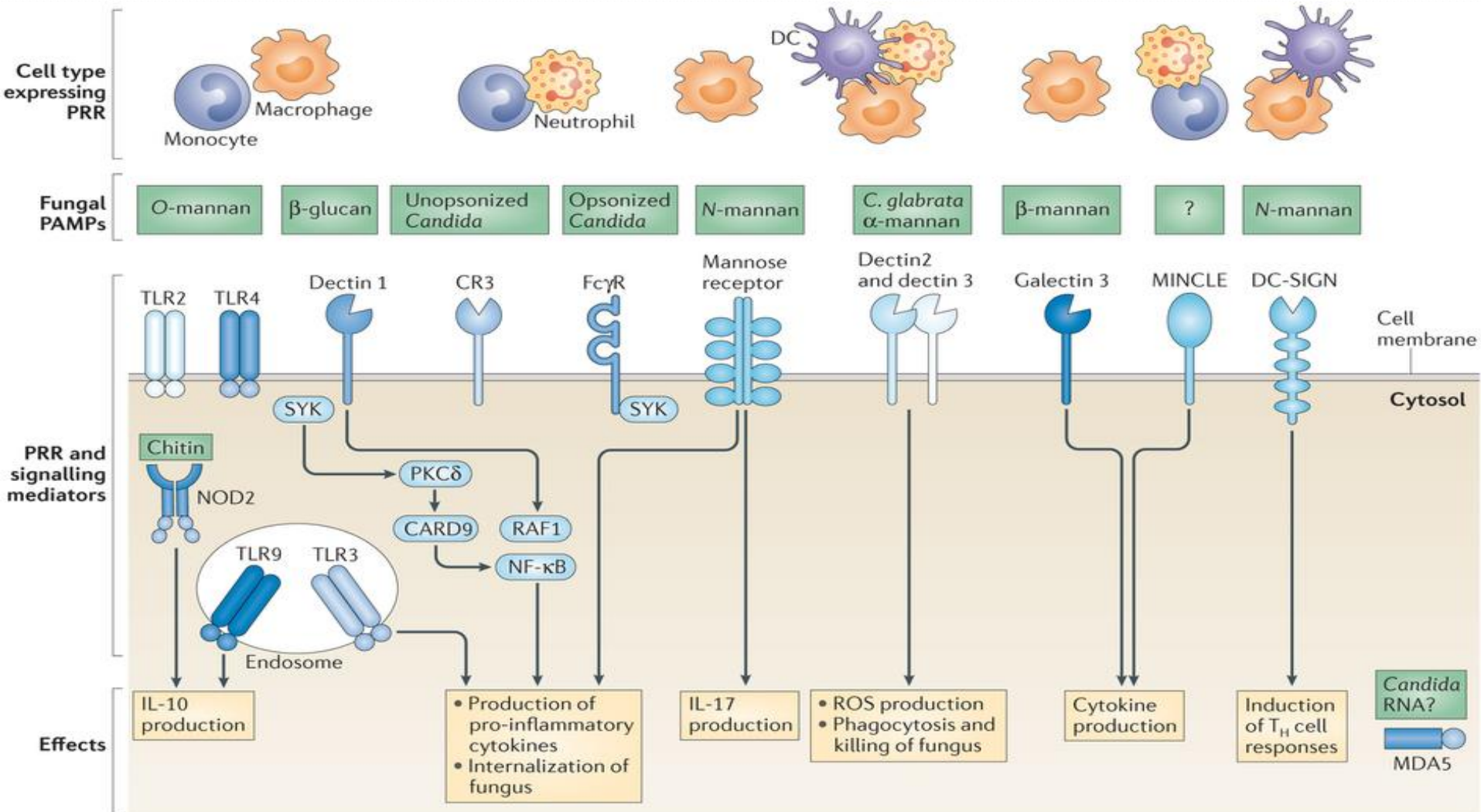
- Các vi sinh vật thường trú trên da và niêm mạc, sống hoại sinh, ngăn cản vi nấm phát triển quá mức.
- Khi có sự mất cân bằng của các vi sinh vật này thì sẽ tạo cơ hội cho các vi nấm gây bệnh.



HÀNG RÀO TẾ BÀO

- Đại thực bào
- Tế bào tua
- Bạch cầu đa nhân trung tính, ái toan, ái kiềm
- Tế bào giết tự nhiên (NK)

CÁC LOẠI TẾ BÀO THAM GIA MIỄN DỊCH BẨM SINH

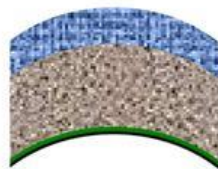


(a)



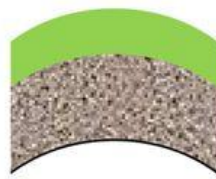
Candida yeasts and
Pneumocystis trophozoite

(b)



Aspergillus
conidium

(c)



Aspergillus
hypha

(d)



Cryptococcus
capsule and wall

(e)



Histoplasma
and *Blastomyces*

CLRs

MR	N-linked mannans mannans mannoproteins	<i>C. albicans</i> <i>P. carinii</i> <i>Cr. neoformans</i>
DC-SIGN	galactomannans mannans	<i>A. fumigatus</i> <i>C. albicans</i>
dectin-1	β -(1,3)-glucans	<i>A. fumigatus</i> <i>C. albicans</i> and others
dectin-2	α -mannans	<i>C. albicans</i>
mincle	α -mannosyl residues	<i>C. albicans</i> <i>Malassezia</i> spp.

TLRs

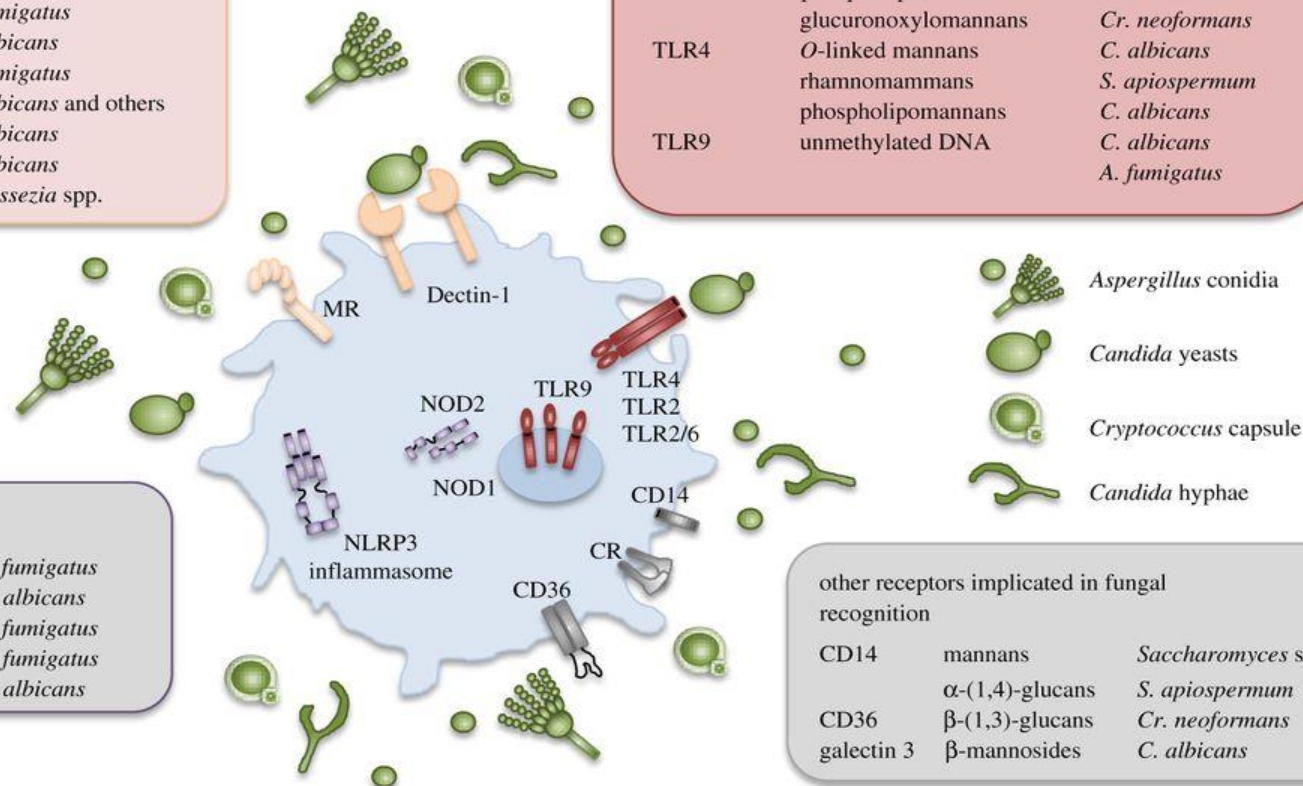
TLR2	α -(1,4)-glucans	<i>S. apiospermum</i>
TLR2/TLR1	glucuronoxylomannans	<i>Cr. neoformans</i>
TLR2/TLR6	phospholipomannans	<i>C. albicans</i>
TLR4	glucuronoxylomannans	<i>Cr. neoformans</i>
	O-linked mannans	<i>C. albicans</i>
	rhamnomannans	<i>S. apiospermum</i>
	phospholipomannans	<i>C. albicans</i>
TLR9	unmethylated DNA	<i>C. albicans</i> <i>A. fumigatus</i>

NLRs

NOD1	?	<i>A. fumigatus</i>
NOD2	chitin	<i>C. albicans</i>
	?	<i>A. fumigatus</i>
NLRP3	β -(1,3)-glucans	<i>A. fumigatus</i> <i>C. albicans</i>

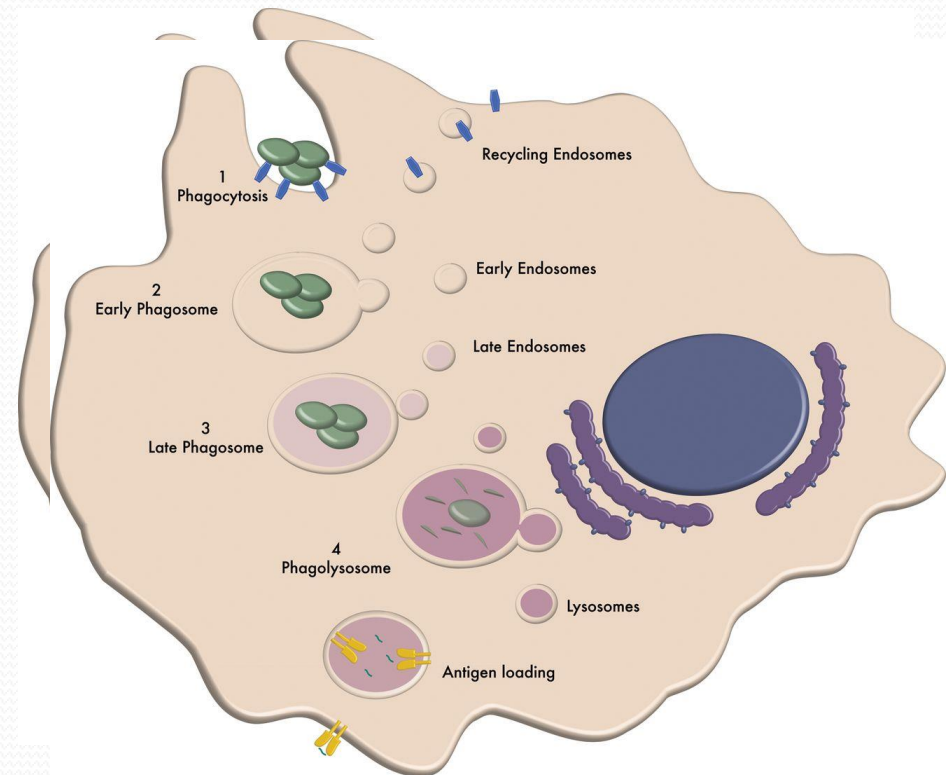
other receptors implicated in fungal recognition

CD14	mannans	<i>Saccharomyces</i> spp.
CD36	α -(1,4)-glucans	<i>S. apiospermum</i>
	β -(1,3)-glucans	<i>Cr. neoformans</i>
galectin 3	β -mannosides	<i>C. albicans</i>



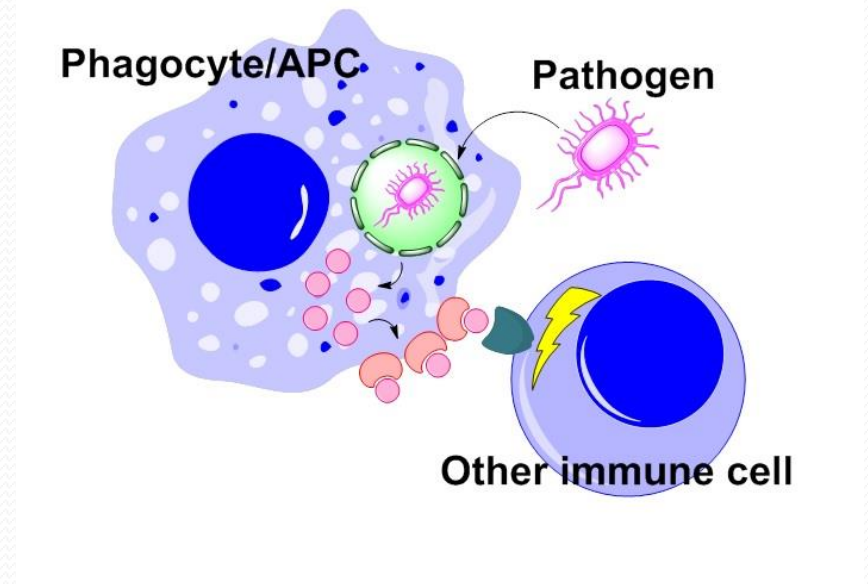
ĐẠI THỰC BÀO

- Hoạt tính kháng nấm phụ thuộc vào vị trí đại thực bào được biệt hóa, và tình trạng được hoạt hóa của đại thực bào.
- Kích hoạt đại thực bào với các cytokin có thể truyền các đặc tính diệt nấm cho các tế bào này



ĐẠI THỰC BÀO

- Đại thực bào phế nang có vai trò lớn diệt các bào tử nấm xâm nhập từ đường hô hấp
- Diệt nấm qua cơ chế phụ thuộc oxy và không phụ thuộc oxy



TẾ BÀO TUA

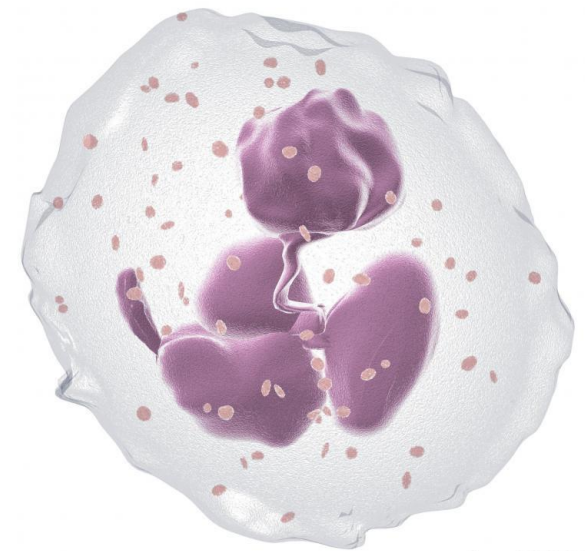
- Đối với nấm *Cryptococcus* cần được opsonin bởi bổ thể hoặc kháng thể trước khi thực bào
- Đối với vi nấm khác các receptor của tế bào tua có thể nhận diện qua các ligand trên bề mặt tế bào nấm
- Hình thái vi nấm có thể ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch của tế bào tua: *Candida albicans* và bào tử của *Aspergillus fumigatus* là Th1, các nấm sợi khác là Th2

Cytotoxic T Cell

Antigen Presenting Cell

BẠCH CẦU ĐA NHÂN TRUNG TÍNH

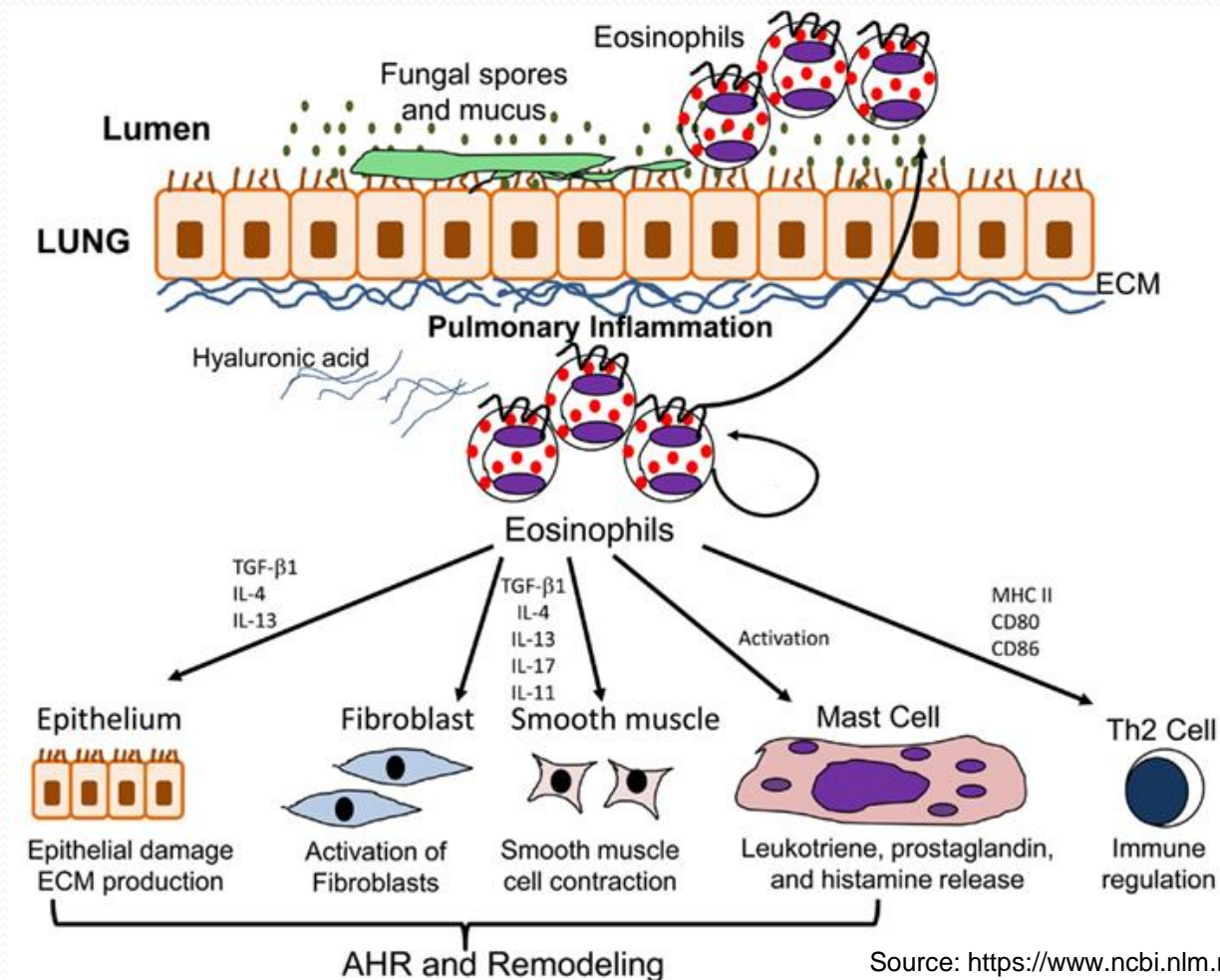
- Nhanh chóng tới vị trí nhiễm nấm
- Gắn lên bề mặt vi nấm đã được opsonin bởi bổ thể C3 hoặc kháng thể IgG thông qua các receptor.
- Hoặc các receptor của bạch cầu nhận diện qua các ligand trên bề mặt tế bào vi nấm
- Tiêu diệt tế bào nấm bằng cơ chế phụ thuộc oxy hoặc không phụ thuộc oxy.



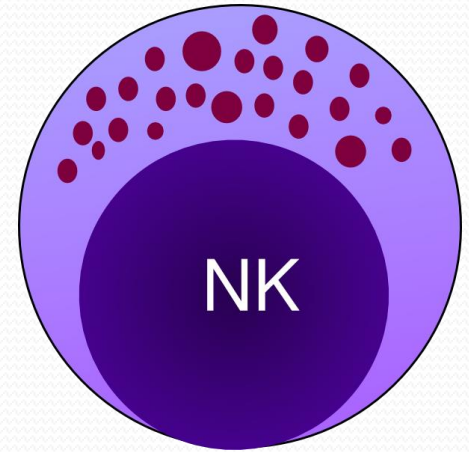
wiseGEEK

BẠCH CẦU ĐA NHÂN ÁI TOAN

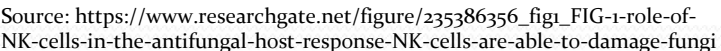
- Chủ yếu liên quan đến các bệnh vi nấm gây dị ứng

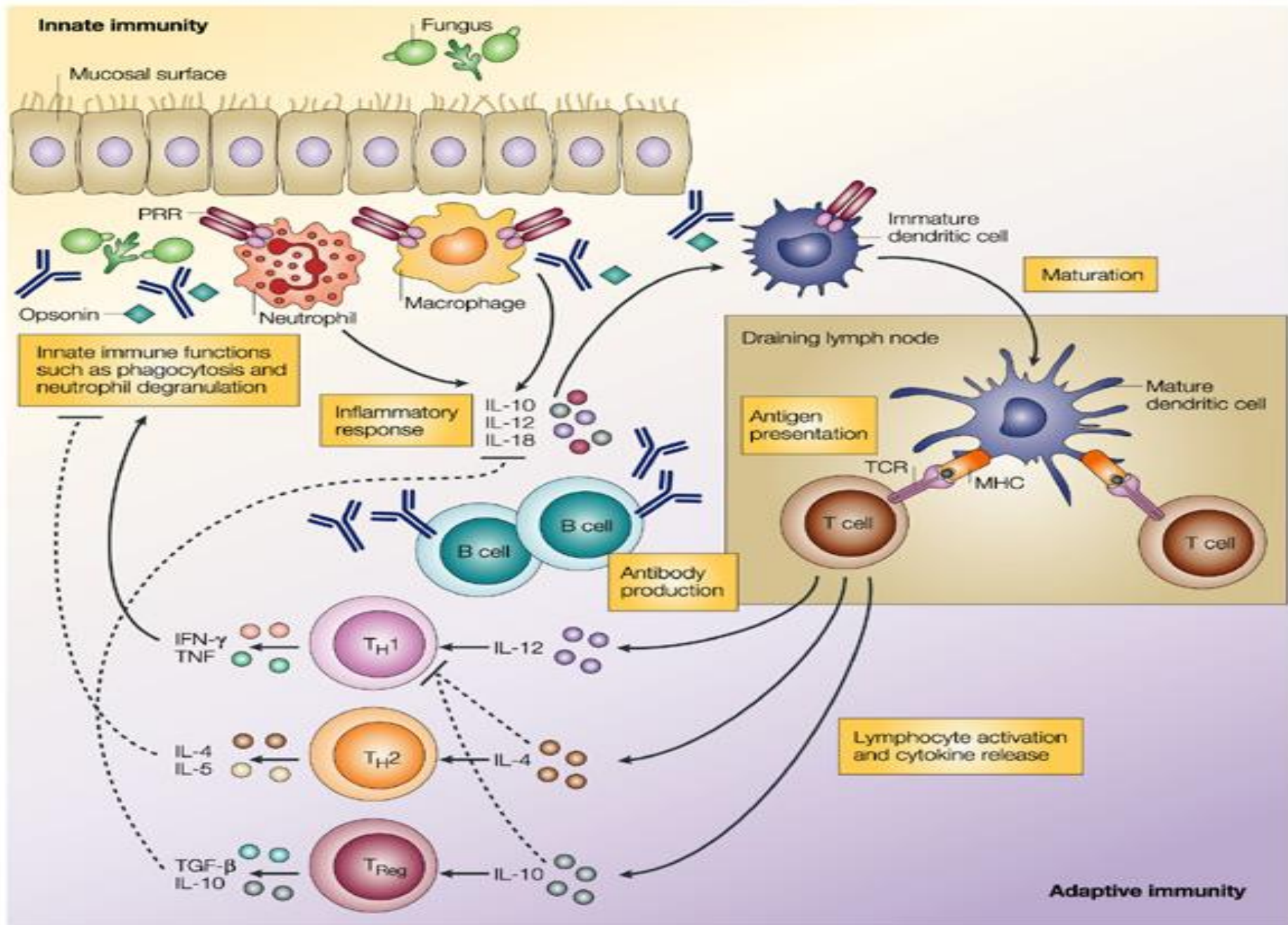


TẾ BÀO NK



- Là một biến thể của tế bào lympho
- Tiết ra các cytokin
- Gắn với tế bào nấm *Cryptococcus neoformans*, ức chế sự phát triển và tiêu diệt tế bào nấm
- Gắn với tế bào nấm *Candida albicans* tiết các cytokin như: GM-CSF, TNF- α , IFN- γ , các cytokin này kích hoạt thực bào của bạch cầu trung tính và bạch cầu đơn nhân.





II. MIỄN DỊCH THÍCH NGHI CHỐNG VI NẤM

- Cũng giống như các vi sinh vật khác, sau khi xâm nhập vào ký chủ sẽ phải đối mặt với hệ thống miễn dịch bẩm sinh trước.
- Cấu trúc vi nấm bao gồm nhiều thành phần, cấu trúc phần tử lớn, ngoại kháng nguyên. Cần phải có sự trình diện kháng nguyên của các tế bào miễn dịch bẩm sinh

II. MIỄN DỊCH THÍCH NGHI CHỐNG VI NẤM

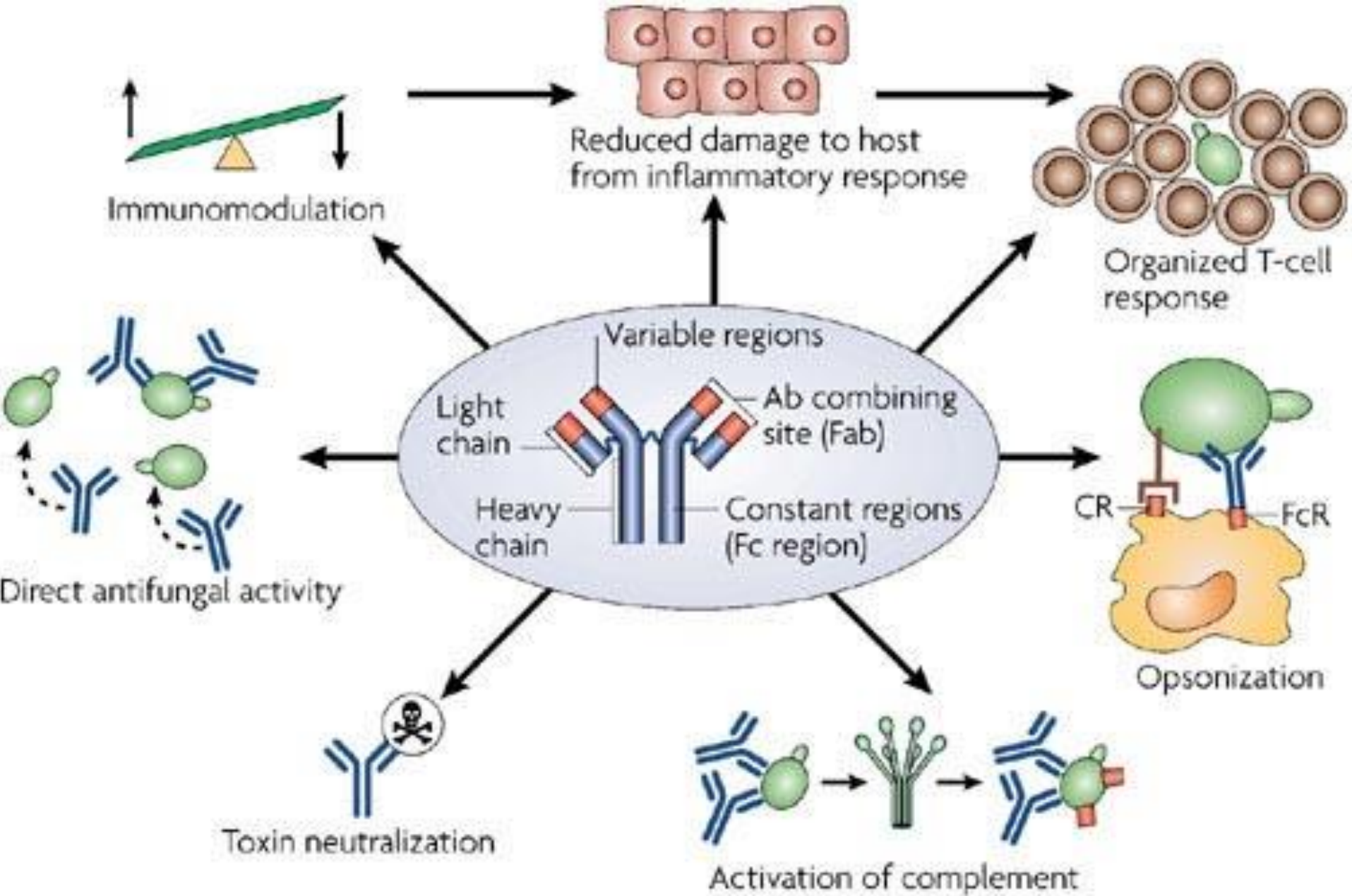
- Hai loại miễn dịch thích nghi:
 - Miễn dịch dịch thể
 - Miễn dịch qua trung gian tế bào
- Miễn dịch thích nghi đối với vi nấm chủ yếu liên quan đến miễn dịch qua trung gian tế bào

II. MIỄN DỊCH THÍCH NGHI CHỐNG VI NẤM

- Tế bào có vai trò chính trong miễn dịch thích nghi chống vi nấm là CD4, tế bào CD8 có vai trò ít hơn.
- Các tế bào trình diện kháng nguyên như: đại thực bào, tế bào tua,...
- Miễn dịch thích nghi được quan tâm chủ yếu đối với vi nấm nội tạng, đặc biệt ở người cơ địa suy giảm miễn dịch

MIỄN DỊCH DỊCH THỂ

- Tương tác giữa miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào chống vi nấm thì phức tạp
- Giảm gammaglobulin trong máu không phải là yếu tố thuận lợi để vi nấm phát triển
- Ứng dụng trong chẩn đoán một số vi nấm:
Cryptococcus neoformans, Aspergillus sp.,....

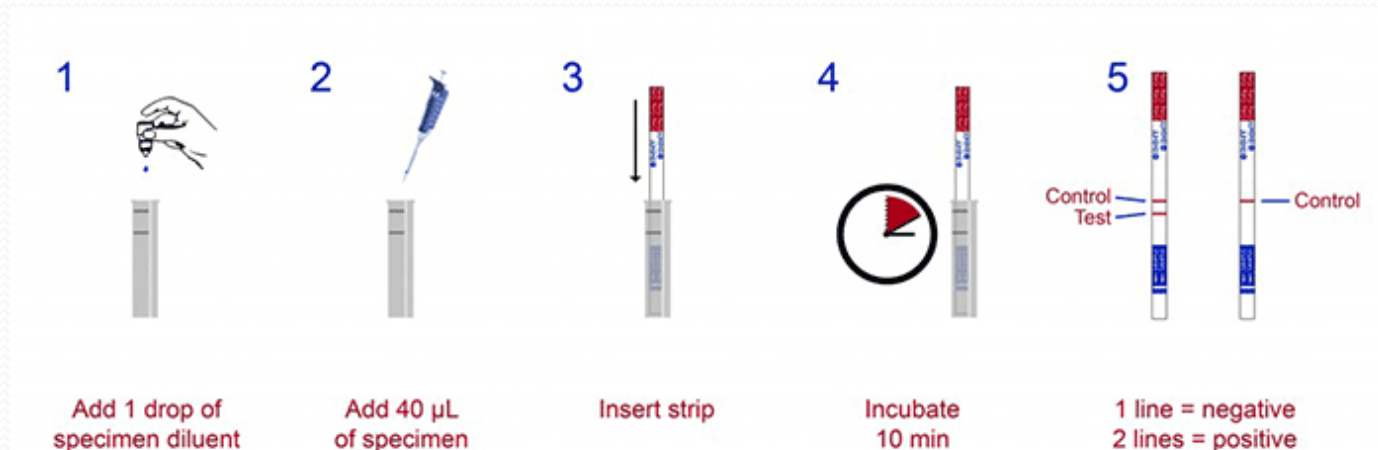


CRYPTOCOCCUS

- Đáp ứng kháng thể không có tính bảo vệ nhưng làm nhiệm vụ opsonin hóa, tạo thuận lợi cho bạch cầu trung tính, tế bào đơn nhân và NK tiêu diệt vi nấm.
- Tăng cường khả năng gây độc tế bào qua trung gian miễn dịch tế bào

CRYPTOCOCCUS

- Hầu hết bệnh nhân có suy giảm miễn dịch tế bào
- Kháng thể liên quan tới bao nang polysaccharide của vi nấm (thành phần glucuronoxylomannan).
- Ứng dụng để tìm kháng nguyên của vi nấm



CRYPTOCOCCUS

- Sự xuất hiện kháng thể đặc hiệu báo hiệu tiên lượng tốt, đặc biệt khi có trong dịch não tủy ở bệnh nhân viêm màng não chứng tỏ bệnh đang hồi phục.
- Tuy nhiên, cũng có những nghiên cứu cho thấy kháng thể không có khả năng opsonin và bảo vệ.

CRYPTOCOCCUS

- Kháng thể kháng *Cryptococcus* dọn sạch glucuronoxylomannan có hại, làm giảm phóng thích glucuronoxylomannan từ bao nang, và loại bỏ nhiều ảnh hưởng ức chế miễn dịch của glucuronoxylomannan

MIỀN DỊCH QUA TRUNG GIAN TẾ BÀO

- Đóng vai trò quan trọng trong miễn dịch bảo vệ đối với vi nấm *C.neoformans* và các loại nấm nhĩ hình
- Tham gia bảo vệ chống lại vi nấm ngoài da
- Có vai trò quan trọng chống lại nhiễm nấm *Candida* vùng hầu họng và thực quản

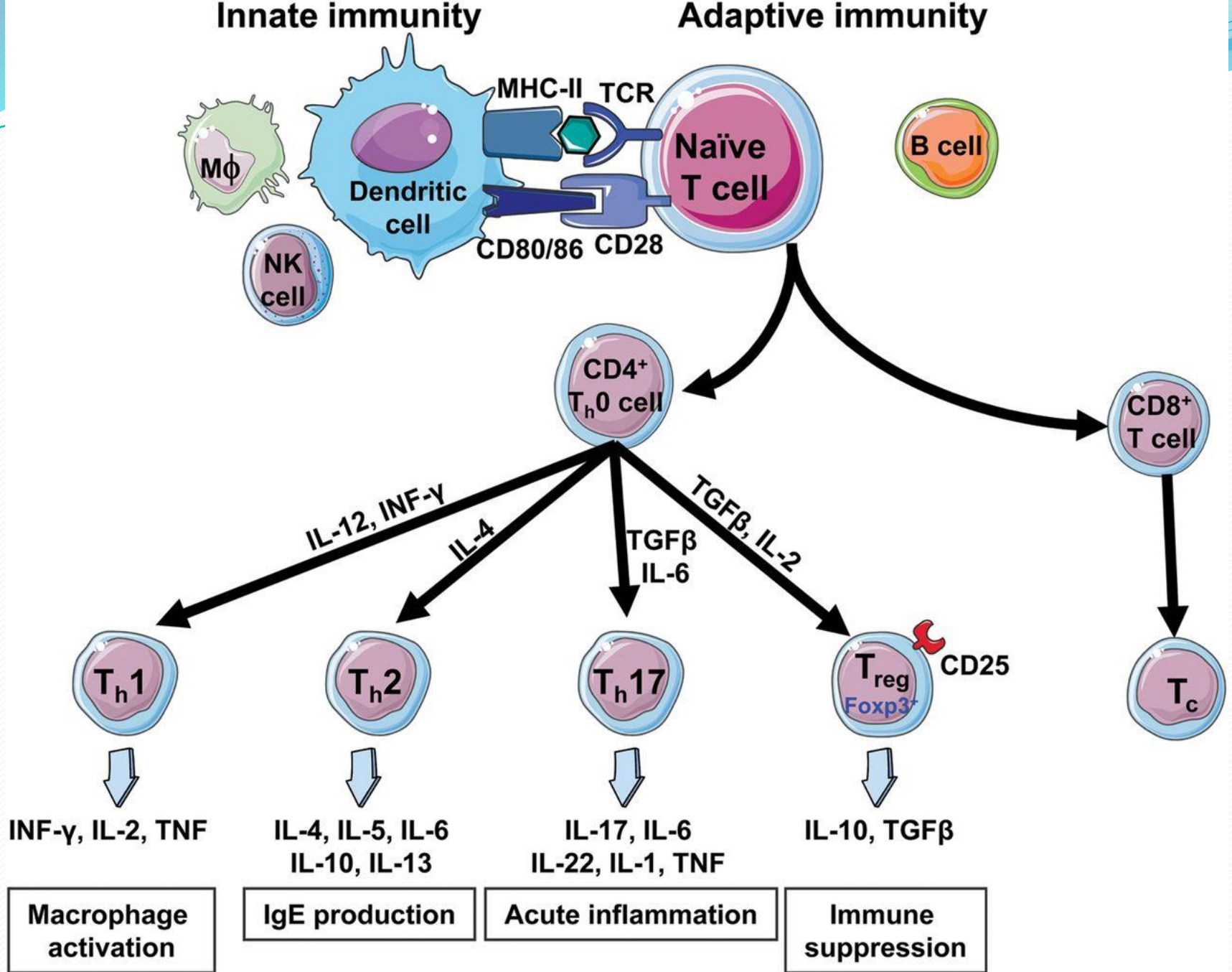
MIỄN DỊCH QUA TRUNG GIAN TẾ BÀO

Vì vậy tần suất nhiễm các loại vi nấm này tăng cao ở người suy giảm miễn dịch do:

- HIV/AIDS
- Lymphoma
- Sarcoidosis
- Dùng thuốc ức chế miễn dịch: Corticosteroides, Cyclophosphamide, Azathioprine

MIỄN DỊCH QUA TRUNG GIAN TẾ BÀO

- Sự tương tác của tế bào lympho CD4 và tế bào thực bào đơn nhân đóng vai trò là trung tâm đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào
- Sự phát triển của miễn dịch đặc hiệu qua trung gian tế bào CD4 đòi hỏi phải có xử lý kháng nguyên vi nấm của tế bào tua, sau đó trình diện kháng nguyên này cho lympho T



Th1 và Th2

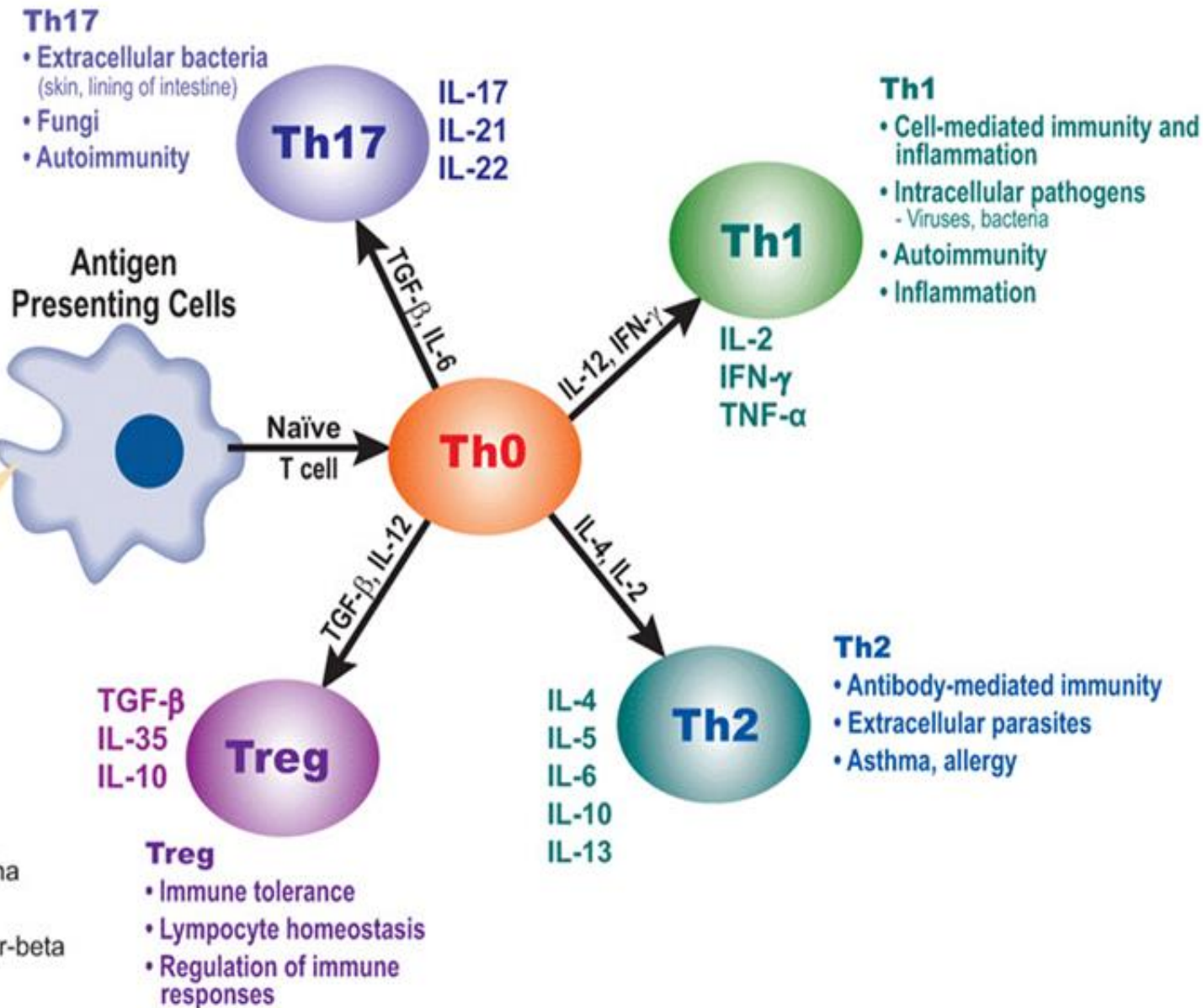
- Tế bào T CD4 được hoạt hóa theo dạng Th1 hay Th2 tùy thuộc vào nhiều yếu tố như: tín hiệu cùng kích thích từ tế bào trình diện kháng nguyên, các cytokine, liều lượng kháng nguyên,...
- Có sự ức chế điều hòa chéo giữa 2 dưới nhóm

Th1 và Th2

- Biệt hóa theo dạng Th1 hay Th2 còn phụ thuộc vào dòng vi nấm đưa vào cơ thể cũng như đường đưa mầm bệnh vào cơ thể
- *Candida albicans*: đường tiêu hóa đưa đến đáp ứng Th1, qua đường tĩnh mạch gây đáp ứng dạng Th2
- *Aspergillus* sp.: Kích thích bằng bào tử cho đáp ứng Th1, sợi nấm Th2

Physical Triggers of Immune Response:

- **Infections**
 - Bacterial, viral
 - Fungal, parasitic
- **Toxins**
 - Exogenous
 - Endogenous
- **Food peptides**
- **Allergens**
- **Medications**
- **Auto antigens**



Th0: Naïve T cells

Th: Helper T cells

Treg: Regulatory T cells

IL: Interleukin

TNF- α : Tumor necrosis factor-alpha

IFN- γ : Interferon-gamma

TGF- β : Transforming growth factor-beta

Th1

- Tế bào T CD4 dưới nhóm Th1 tiết IL-2 và IFN- γ , làm kích hoạt đại thực bào, tế bào T gây độc tế bào và tế bào NK để tiêu diệt vi nấm ký sinh nội tế bào.

Th2

Th2 tiết các cytokine giúp:

- Các tế bào lympho B phát triển và biệt hóa, kiểm soát kháng thể dịch thể
- Kiểm soát các phản ứng do IgE
- Kích hoạt bạch cầu ái toan liên quan đến phản ứng dị ứng, tăng nhạy cảm

Th17

- Đáp ứng Th17 có hoạt tính kháng nấm, đặc biệt đối với vi nấm ở da và niêm mạc, ký sinh ngoại bào.
- Hoạt hóa bạch cầu đa nhân trung tính qua trung gian IL-17.
- Cảm ứng các chuỗi peptide từ tế bào thượng bì qua trung gian IL-22.

VAI TRÒ CỦA CD8

- CD8 cũng đóng vai trò quan trọng trong đáp ứng miễn dịch với nhiễm vi nấm
- CD8 phát hiện phức hợp peptide – MHC lớp I
- Những peptide này được tạo ra trong bào tương qua hoạt động của các proteasome, rồi được vận chuyển vào hệ lưới nội sinh chất

VAI TRÒ CỦA CD8

- Tại lưới nội sinh chất, các peptide kết hợp với các phân tử MHC lớp I mới được tổng hợp, rồi vận chuyển qua bộ máy Golgi để tới bề mặt tế bào.

DỊ ỨNG



- Miễn dịch thích nghi có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh dị ứng vi nấm do hít phải
- Phản ứng qua trung gian IgE đối với dị ứng nguyên là vi nấm có vai trò trong những cơn hen
- Kháng thể đặc hiệu IgE, IgG kháng vi nấm là nguyên nhân gây viêm xoang mũi mạn tính

III. CƠ CHẾ NÉ TRÁNH MIỄN DỊCH CỦA VI NẤM

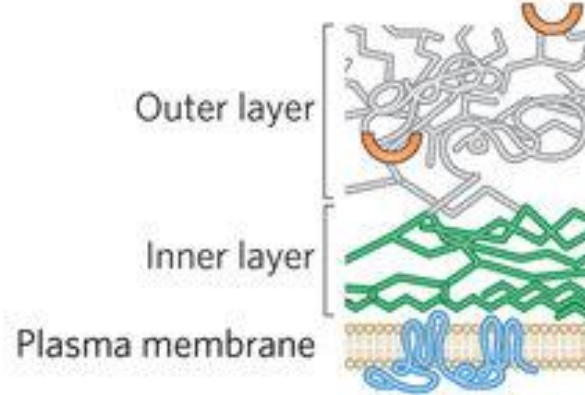
- Tàng hình (Stealth): Che dấu hoặc thay đổi kháng nguyên bề mặt.
- Kiểm soát (Control): Ức chế đáp ứng miễn dịch, hình thành các đáp ứng miễn dịch không có khả năng chống lại vi nấm

III. CƠ CHẾ NÉ TRÁNH MIỄN DỊCH CỦA VI NẤM

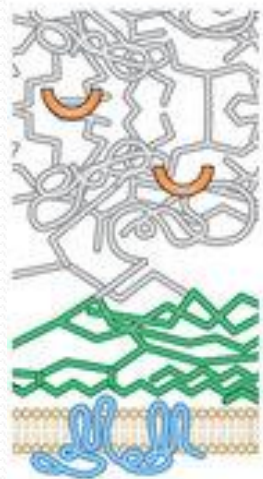
- Tấn công (Attack): trình diện trên bề mặt vi nấm , hoặc tiết ra các phân tử (độc tố, các men protease) có khả năng gây hại hoặc chống lại hàng rào miễn dịch đặc hiệu của ký chủ

III. CƠ CHẾ NÉ TRÁNH MIỄN DỊCH CỦA VI NẤM

- Né tránh đại thực bào:
 - Duy trì pH 6 – 6,5 trong đại thực bào (kỳ sinh nội tế bào)
 - Tạo bao nang bao quanh (*C. neoformans*)
 - Thay đổi hình dạng (chuyển sang dạng sợi)



Changes to
external environment



PAMP hidden by
new synthesis
of outer layer
polysaccharides

Decreased
host response



PAMP hidden by
synthesis of a
new outer
layer

Decreased
host response



Outer layer
remodelling
causing PAMP
induction

Increased
host response



Outer layer
remodelling
causing PAMP
loss

Decreased
host response



Outer layer
remodelling
causing emergence
of new PAMPs

Increased
host response



Synthesis of
virulence factors

Decreased
host response

TÓM TẮT


- Miễn dịch bẩm sinh liên quan đến nhiều hàng rào bảo vệ khác nhau, trong đó hàng rào tế bào có vai trò quan trọng đối với sự phát triển tiếp tục của vi nấm trong cơ thể.
- Đáp ứng miễn dịch bẩm sinh có tác dụng loại bỏ loại phần lớn các tác nhân vi nấm thường gặp.

TÓM TẮT

- Đáp ứng miễn dịch thích nghi cần có sự trình diện kháng nguyên của các tế bào tham gia miễn dịch bẩm sinh
- Đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào giữ vai trò quan trọng tiêu diệt vi nấm, quan trọng nhất là CD4
- Đáp ứng miễn dịch quá mức sẽ gây các phản ứng dị ứng cho ký chủ

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Xuân Mai (2015), ký sinh trùng y học, NXB y học, Tp. HCM, tr. 437 – 530.
2. Elias J. Anaissie, Michael R. McGinnis, Michael A. Pfaller (2009), clinical mycology, Elsevier, Churchill Livingstone, pp. 33 – 54.
3. Patrick R. Murray, Ken S. Rosenthal, , Michael A. Pfaller (2016), Medical Microbiology, Elsevier, Philadelphia, pp. 574 – 581.
4. Gordon D. Brown, Mihai G. Netea (2007), Immunology of Fungal Infections, Springer, The Netherlands, pp. 429 – 439.

- 
- Sinh viên nhớ làm feedback cho nội dung bài giảng và phương pháp giảng dạy.
 - Email: liem1088@yahoo.com