

# MIỄN DỊCH BẨM SINH (KHÔNG ĐẶC HIỆU)

Quách Thanh Lâm

BM Miễn Dịch- Sinh Lý Bệnh ĐH Y Dược TP HCM

# MỤC TIÊU

1. Phân biệt sự khác nhau cơ bản giữa MD bẩm sinh và MD thích nghi
2. Mô tả các thụ thể chính của MD bẩm sinh để nhận diện vi sinh vật và tế bào tổn thương
3. Mô tả các thành phần của MD bẩm sinh
4. Giải thích hoạt động của hệ thống MD bẩm sinh và cách thức vi sinh vật lẩn tránh MD bẩm sinh
5. Giải thích được mối quan hệ khăng khít và hỗ trợ nhau giữa MD bẩm sinh và MD thích nghi

# NỘI DUNG

1. Đặc điểm cơ bản của MD bẩm sinh
2. Các thụ thể của MD bẩm sinh
  - Toll-Like Receptor
  - Các Receptor khác
3. Các thành phần của MD bẩm sinh
  - Hàng rào MD thứ nhất
    - Hàng rào vật lý và cơ học
    - Hàng rào hoá sinh học
  - Hàng rào MD thứ hai: đáp ứng viêm
    - Protein huyết tương (Bổ thể, đông máu, kinin...)
    - Tế bào (Tb mast, BC hạt, đơn nhân/thực bào, NK)
4. Hoạt động của hệ thống MD bẩm sinh
5. Liên quan giữa MD bẩm sinh và MD thích nghi

# Đặc điểm cơ bản của MD bẩm sinh

- MD bẩm sinh (innate immunity) = MD tự nhiên (natural immunity) = MDKĐH (non specific immunity)
- MD thích nghi (adaptive immunity) = MD thu được (acquired immunity) = MDĐH (specific immunity)
- 2 loại đáp ứng MD bổ túc, khuếch đại và điều hoà hiệu quả của chúng → bảo vệ cơ thể
- MD bẩm sinh đáp ứng cùng kiểu cách khi gặp lại cùng tác nhân gây bệnh (không có trí nhớ MD)
- Hệ thống MD bẩm sinh nhận diện các cấu trúc của nhiều loại vi sinh vật (không biểu hiện ở TB chủ)

# Khác nhau cơ bản giữa MD bẩm sinh và MD thích nghi

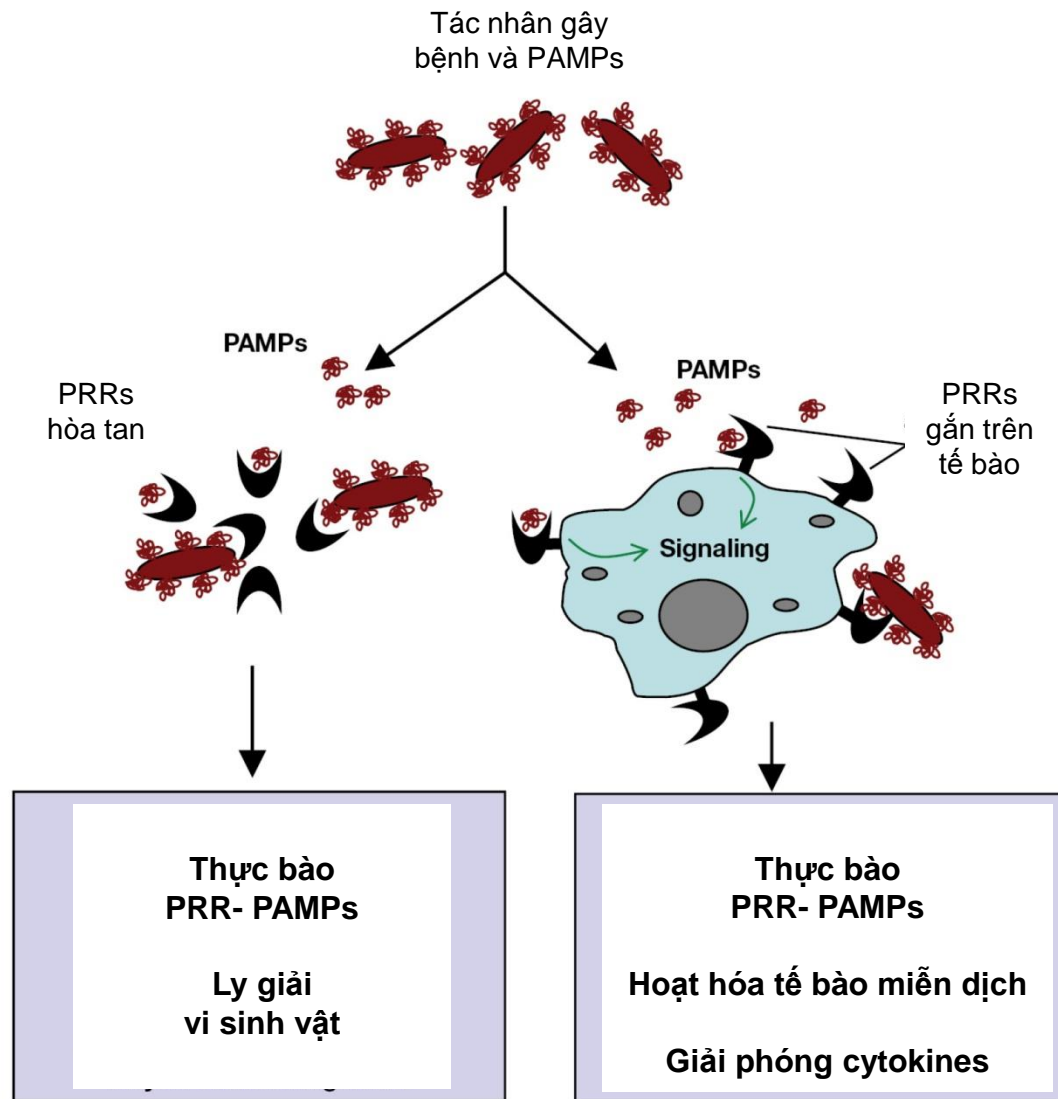
		MD bẩm sinh	MD thích nghi
Quá trình tiến hoá		Rất sớm từ đơn bào	Từ động vật có xương sống
Thời gian để có đáp ứng		Tức thì	Cần thời gian
Đáp ứng lúc tiếp xúc lại		Như lúc đầu	Đáp ứng thì hai nhanh hơn, cường độ cao hơn, hiệu quả hơn
Thành phần	Dịch thể	Lysozyme CRP Bổ thể IFN...	Kháng thể (nhiều đặc hiệu)
	Tế bào	Bạch cầu hạt Đơn nhân thực bào Tế bào mast Tế bào NK...	Lymphocyte (nhiều đặc hiệu)

# Đặc điểm cơ bản của MD bẩm sinh

- **PAMPs** (*pathogen-associated molecular patterns*) –  
Kiểu mẫu phân tử liên quan đến tác nhân gây bệnh
  - Là các phân tử trên các tác nhân gây bệnh (chia sẻ bởi nhiều vi sinh vật) được MD bẩm sinh nhận diện
- **DAMPs** (*damage-associated molecular patterns*) –  
Kiểu mẫu phân tử liên quan đến tổn thương
  - Là các phân tử phóng thích từ TB tổn thương được MD bẩm sinh nhận diện → thải loại TB và sửa chữa tổ chức

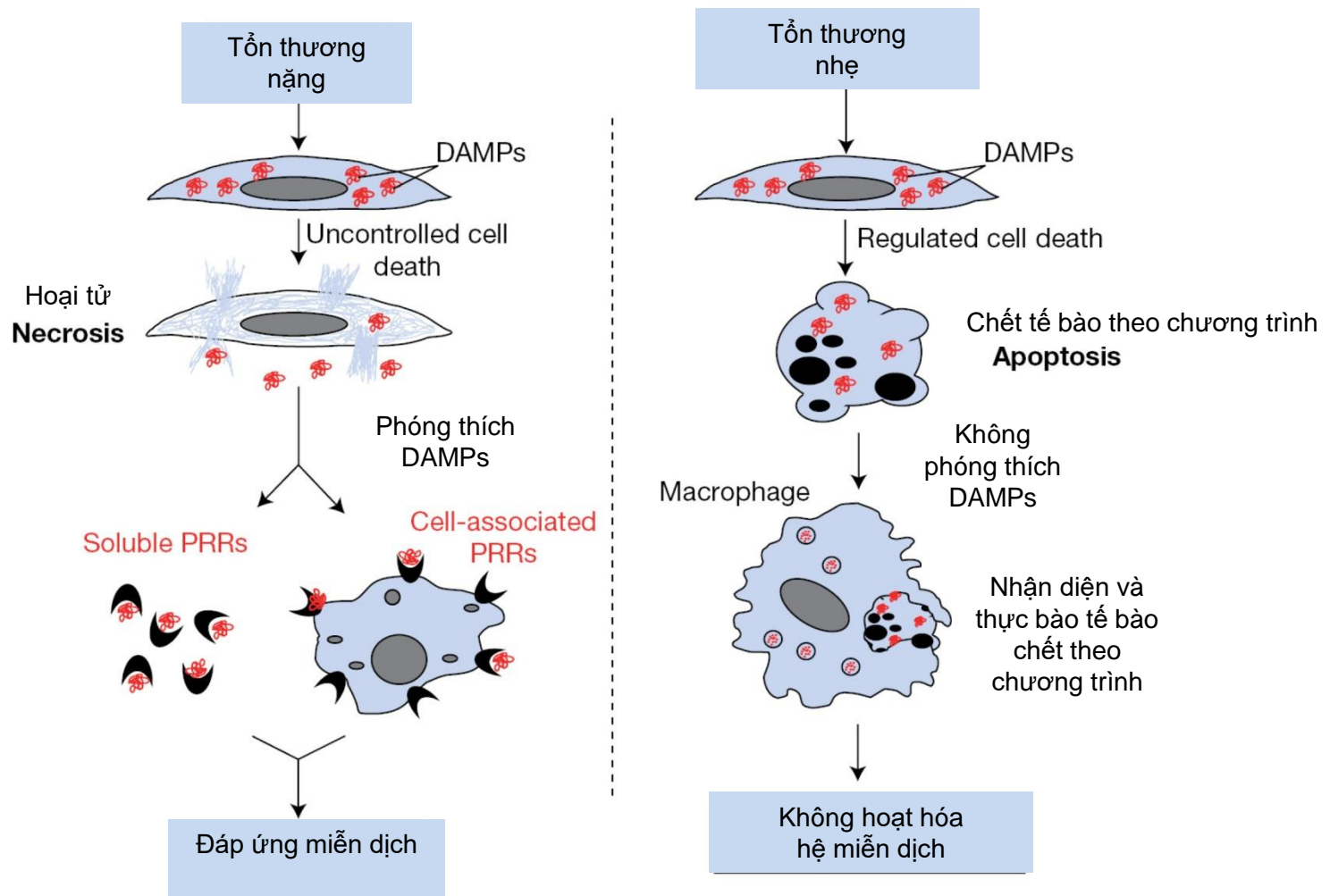
# Đặc điểm cơ bản của MD bẩm sinh

- **PRR** (pattern recognition receptors) –  
Thụ thể nhận diện mẫu  
Dạng hòa tan và dạng gắn trên tế bào
- Các thụ thể của MD bẩm sinh giống nhau trong mọi tế bào → nhiều loại TB có thể nhận diện và đáp ứng với cùng tác nhân gây bệnh
  - 100 loại receptors nhận diện 1000 PAMPs và DAMPs



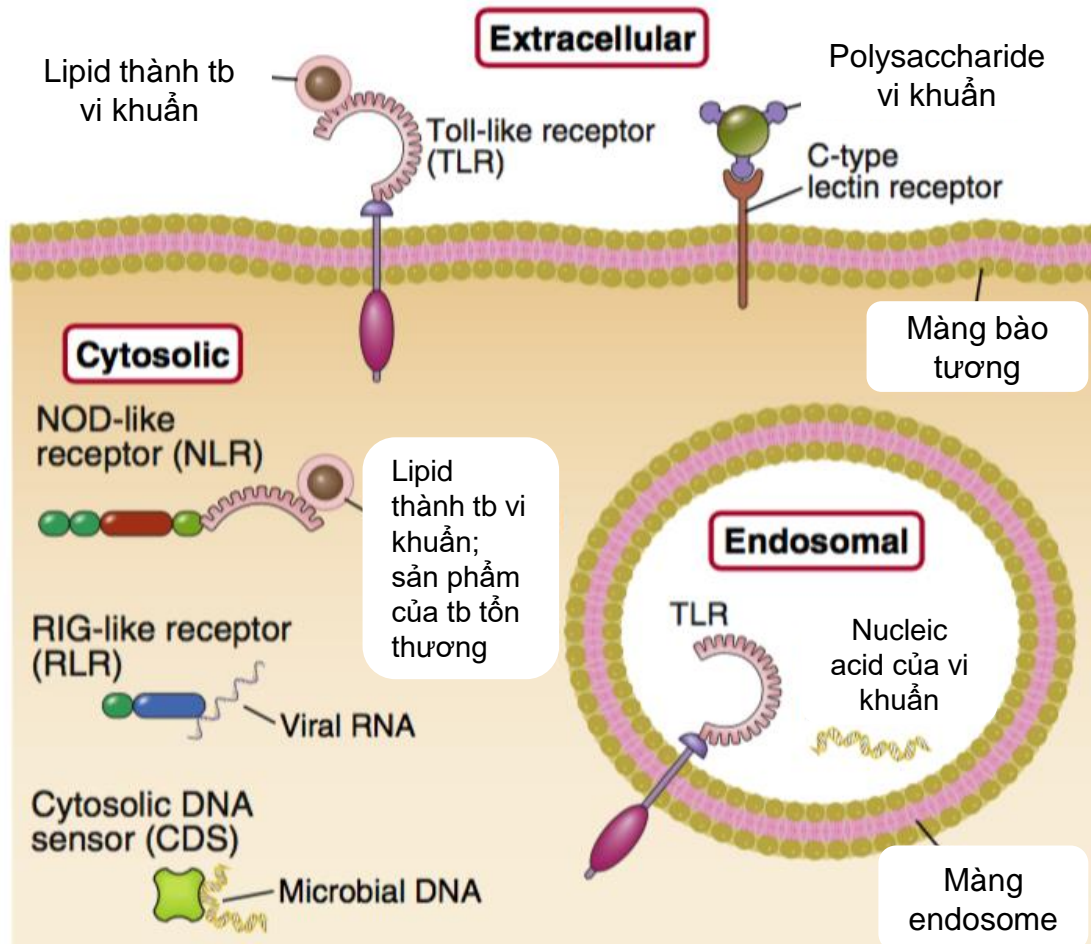
**Figure 1.2** Pattern recognition receptors (PRRs) detect pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) and initiate immune responses. PRRs can be either soluble or cell-associated and can instigate a range of responses upon encountering their appropriate ligands.



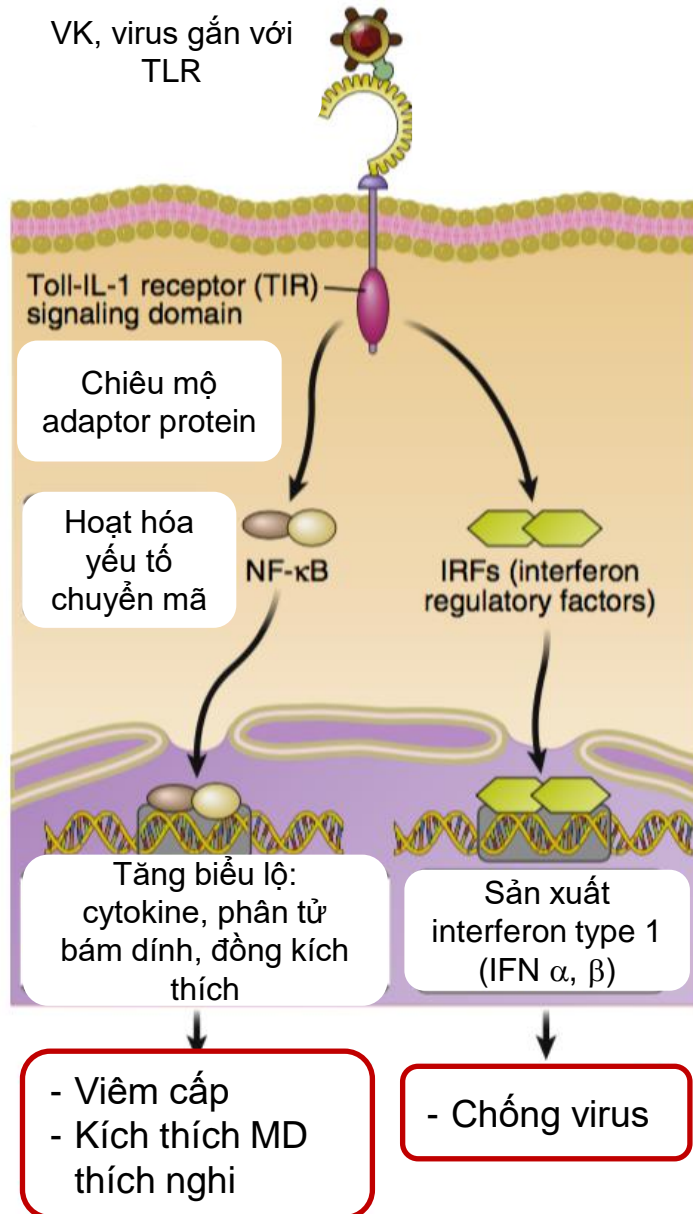


**Figure 1.3** Necrotic cells release danger-associated molecular patterns (DAMPs), whereas apoptotic cells typically do not. Stimuli that induce necrosis frequently cause severe cellular damage, which leads to rapid cell rupture with consequent release of intracellular DAMPs. DAMPs can then engage cells of the immune system and can promote inflammation. On the other hand, because stimuli that initiate apoptosis are typically physiological and relatively mild, apoptotic cells do not rupture and their removal is coordinated by macrophages and other cells of the innate immune system, before release of DAMPs can occur. For this reason, apoptosis is not typically associated with activation of the immune system.

# Các thụ thể của MD bẩm sinh



# Toll-like receptors (TLRs)



- TLRs nhận diện nhiều thành phần khác nhau của vi sinh vật
- Các tín hiệu tạo ra khi TLRs gắn với vi sinh vật → hoạt hoá tín hiệu chuyển mã → kích thích biểu lộ gene mã hoá cytokine, enzyme... → chống vi sinh vật

## *Các Receptor khác*

- NOD-Like Receptor (NLRs): nhận diện DAMPs và PAMPs trong bào tương
- RIG-like Receptor (RLRs): nhận diện RNA của virus trong bào tương → IFN loại I
- Cytosolic DNA sensor (CDSs): nhận diện DNA của virus trong bào tương → IFN loại I
- C-type lectin receptors (CLRs) trong màng bào tương: liên quan đến thực bào nấm và vi khuẩn

# *Các thành phần của MD bẩm sinh*

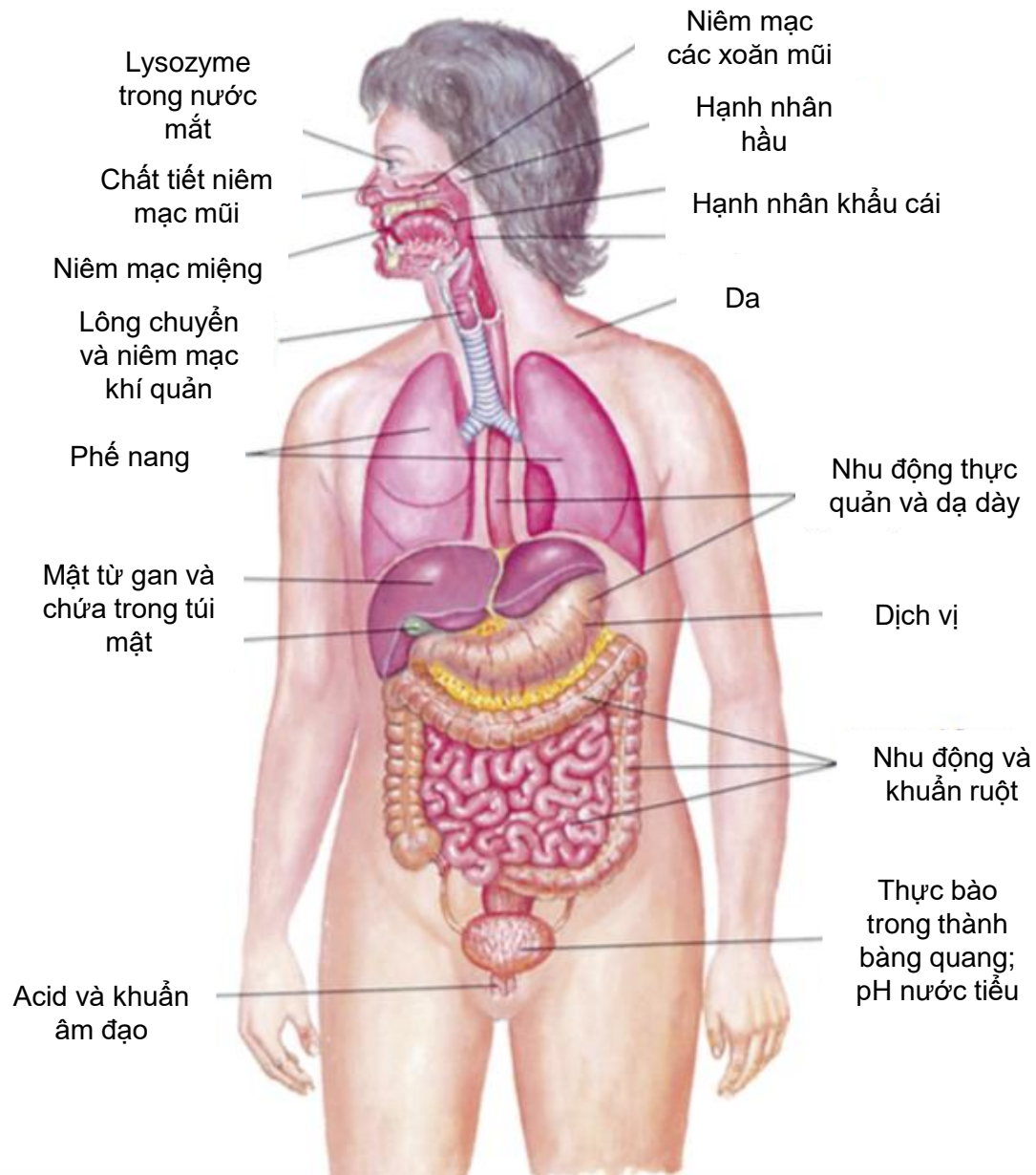
- Hàng rào MD thứ nhất
  - Hàng rào vật lý và cơ học
  - Hàng rào hoá sinh học
- Hàng rào MD thứ hai: đáp ứng viêm
  - Protein huyết tương (Bổ thể, đông máu, kinin)
  - Tế bào
    - Tế bào mast
    - BC trung tính
    - đơn nhân/thực bào
    - Tế bào NK

# Hàng rào vật lý và cơ học

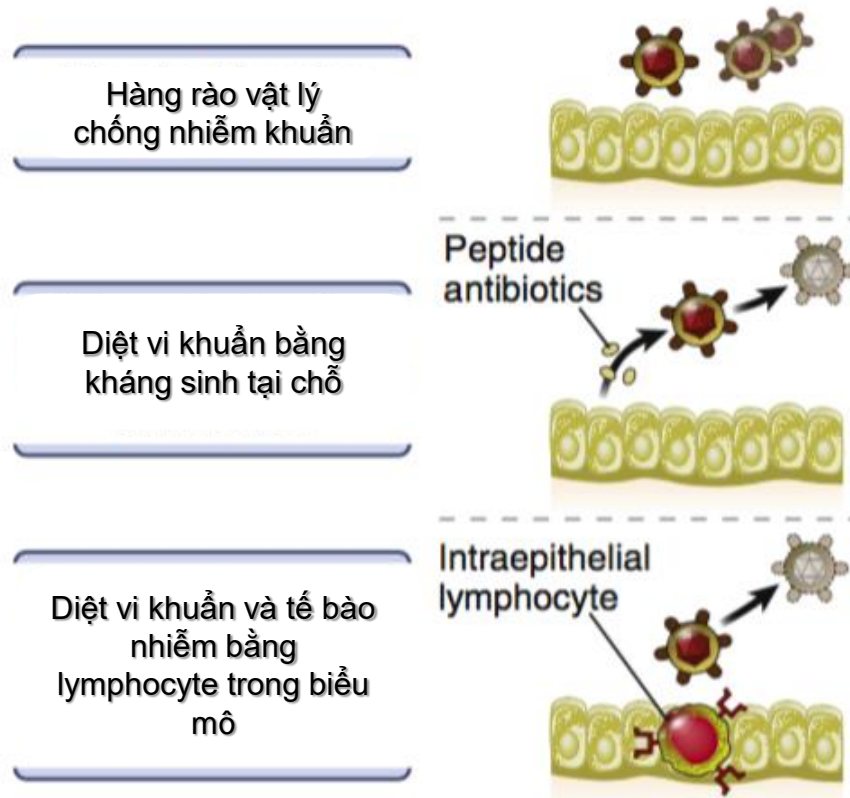
- Gian diện chính giữa cơ thể và môi trường bên ngoài (da, niêm mạc) được bảo vệ bởi lớp biểu mô liên tục → chống nhiễm khuẩn
- Keratin trên bề mặt da, chất nhầy trên niêm mạc ngăn chặn nhiễm khuẩn
- Tế bào bờ bàn chải ở khí đạo quét sạch và tống ra ngoài bụi bặm, vi khuẩn...
- Nhu động và sự lưu thông ở đường tiêu hoá, tiết niệu... hạn chế sự nhiễm khuẩn
- ...

# Hàng rào hoá sinh học

- Các hoá chất trong dịch tiết tự nhiên có tác dụng diệt khuẩn
  - Acid béo trong tuyến bã
  - Độ toan cao trong dịch vị
  - pH thấp trong dịch âm đạo
  - Lysozym trong nước mắt, nước bọt, dịch tiết mũi
    - Cắt cầu nối giữa N-acetyl glucosamin và N-acetyl muramin trong cấu tạo màng VK → ly giải một số VK
- Các VK cộng sinh không gây bệnh trên da, niêm (ngăn cản sự phát triển của VK gây bệnh)
  - Dùng kháng sinh kéo dài gây chứng loạn khuẩn → VK gây bệnh phát triển







Lớp biểu mô tạo hàng rào vật lý ngăn cản vi khuẩn xâm nhập: keratin (da), chất nhầy (hệ tiêu hoá, hô hấp, niệu dục)- liên kết chặt giữa các tế bào biểu mô

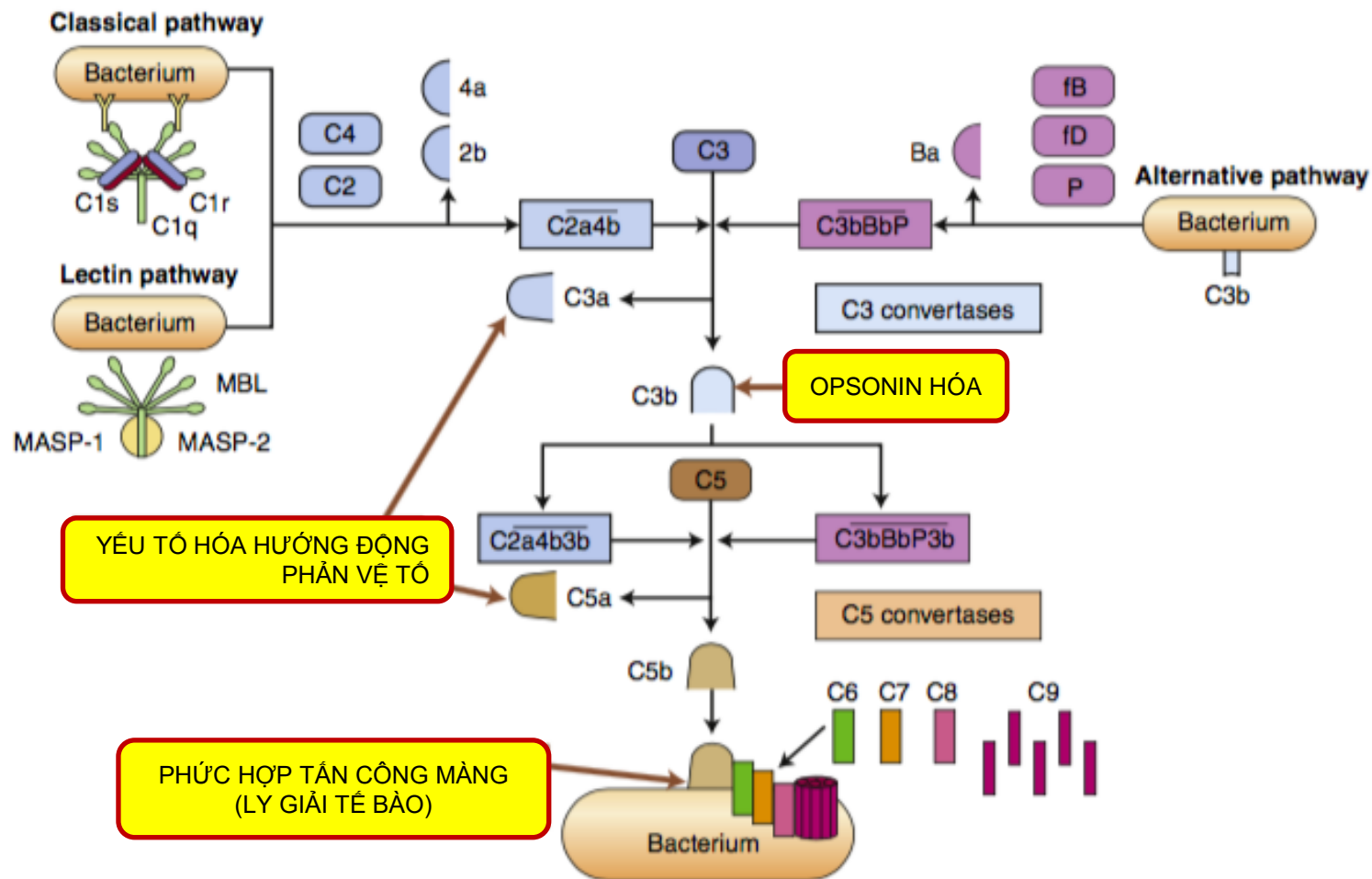
Lớp biểu mô tạo chất kháng khuẩn (defensin...)

Lymphocyte trong lớp biểu mô tiêu diệt VK và các tế bào bị nhiễm khuẩn

# Protein huyết tương: Hệ thống bổ thể

- 10% protein huyết tương
- Hoạt hoá: đường cổ điển, đường tắt, đường lectin
- Các vai trò chính:
  - Diệt khuẩn (ly giải VK bằng phức tấn công màng)
  - Gia tăng đáp ứng viêm:
    - Phản vệ tổ (C3a, C5a) → TB Mast phóng hạt
    - Yếu tố hoá hướng động (C5a) → thu hút bạch cầu
    - Opsonin hoá (C3b) → thúc đẩy thực bào

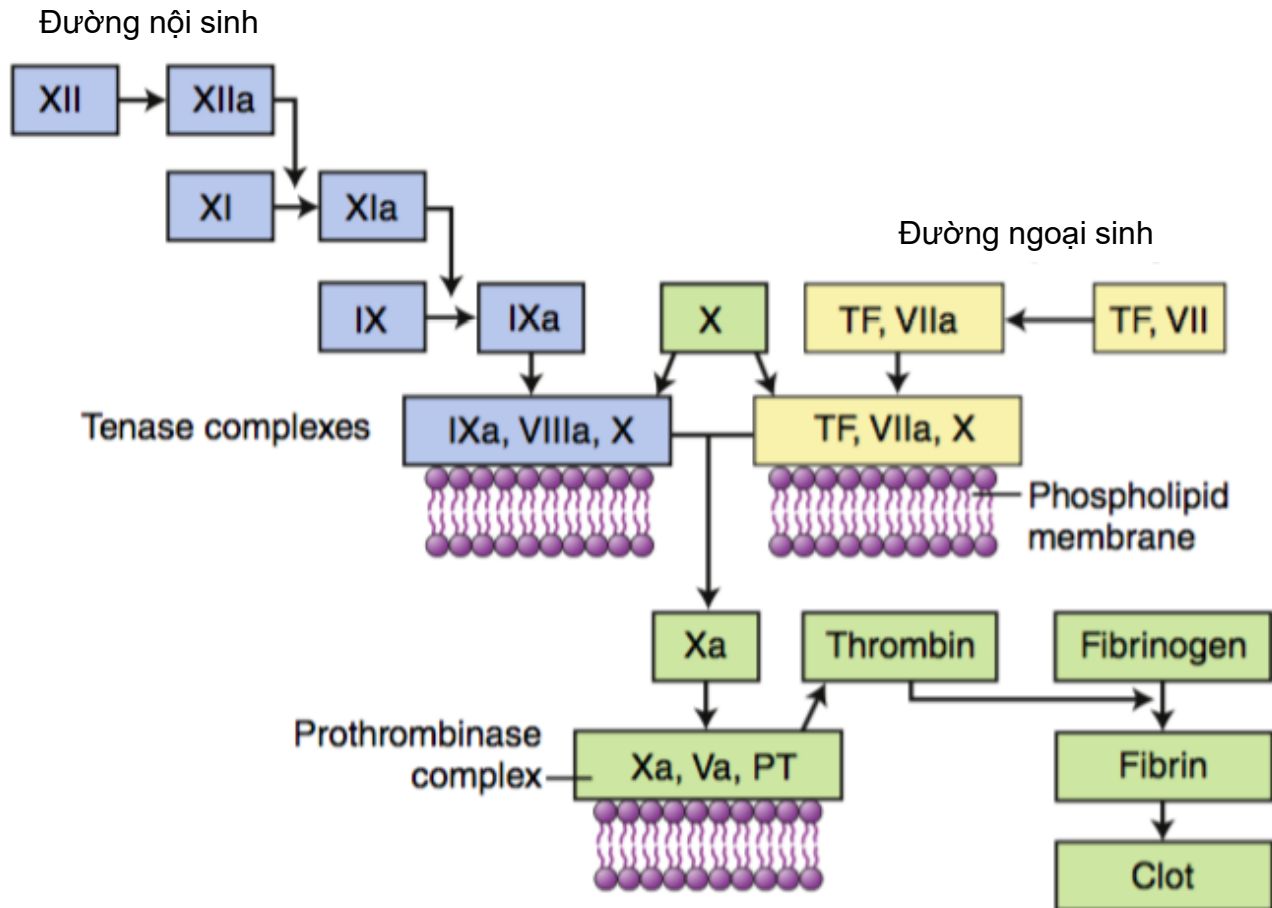
# Protein huyết tương: Hệ thống bổ thể



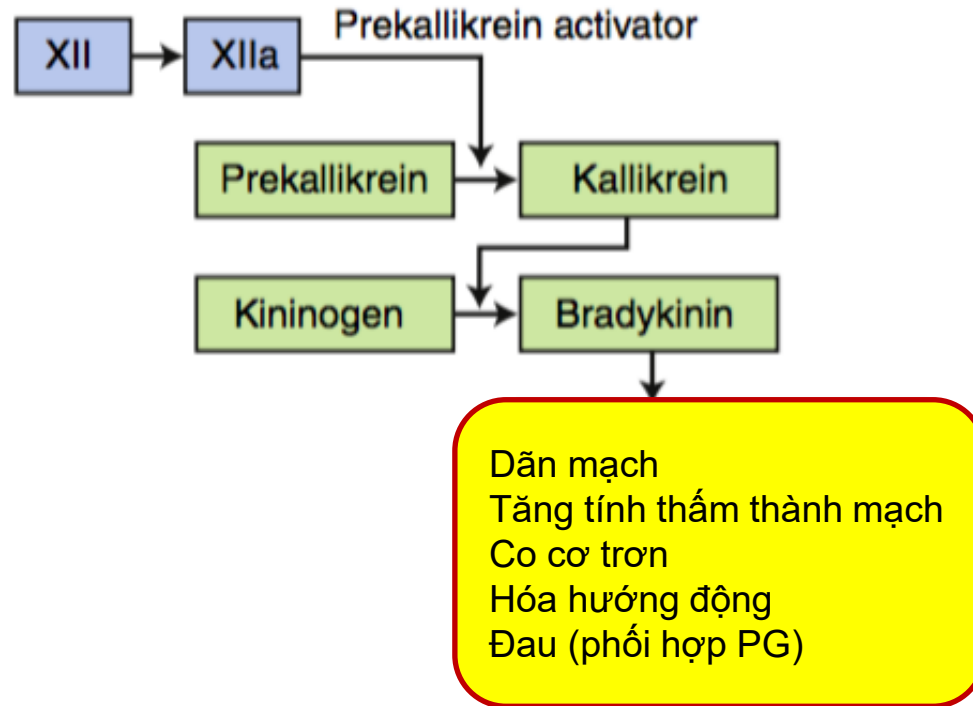
# Protein huyết tương: Hệ thống đông máu

- Hoạt hoá bởi nhiều chất từ nơi bị tổn thương và nhiễm khuẩn
- Fibrin thoát mạch → mạng lưới bắt giữ dịch viêm, VK, vật thể lạ
- Các vai trò chính:
  - Hình thành cục máu đông làm ngừng chảy máu
  - Ngăn phát tán VK
  - Giữ VK, vật lạ ở nơi thực bào mạnh nhất
  - Tạo khung cho sự sửa chữa và lành vết thương

# Protein huyết tương: Hệ thống đông máu



# Protein huyết tương: Hệ thống Kinin



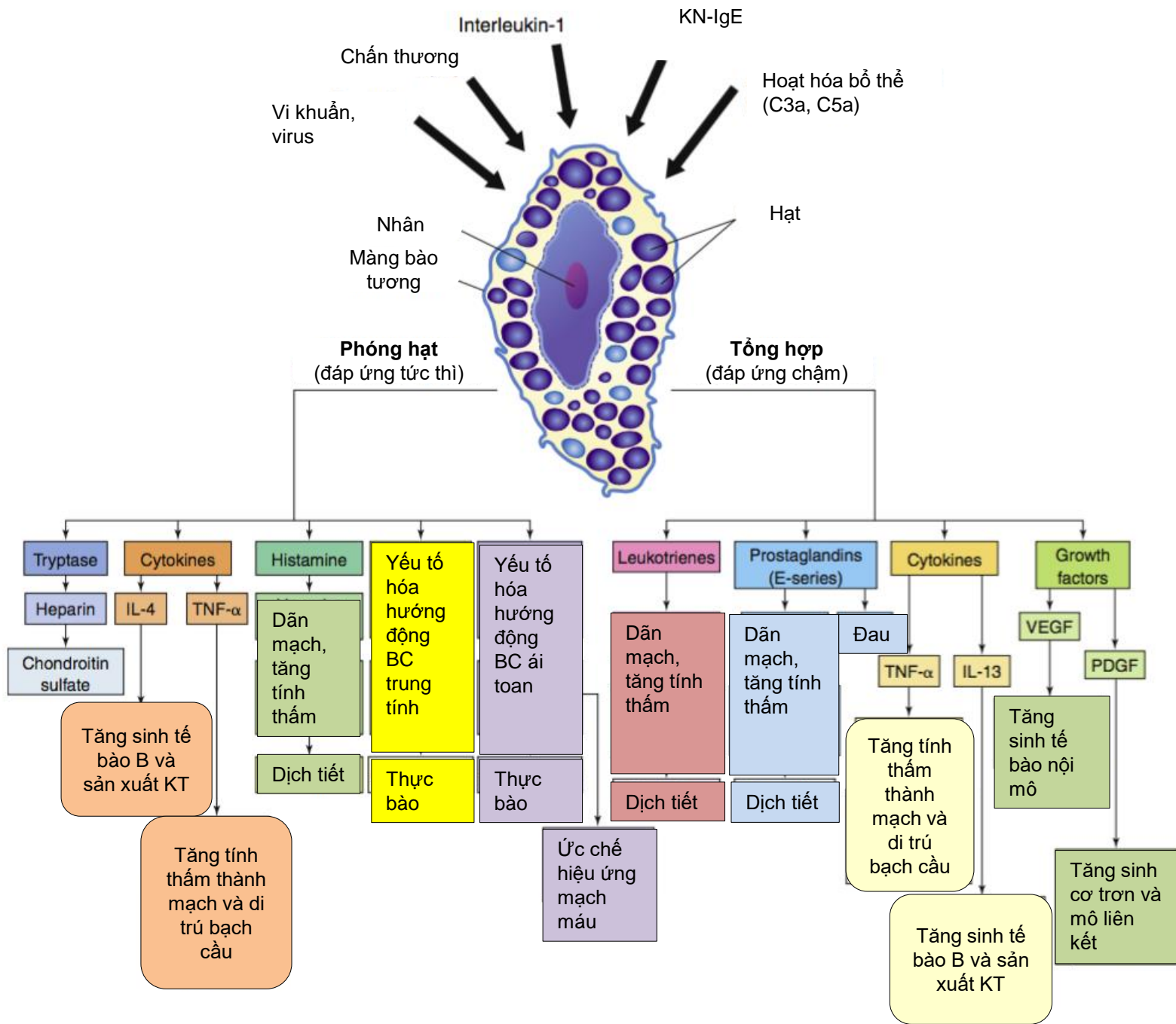
# Protein huyết tương: các protein khác

- CRP (C-reactive protein):
  - Tăng nhanh sau nhiễm khuẩn → protein của pha cấp (***acute-phase response***)
    - Gắn với phosphorylcholin trên VK gây opsonin hoá
    - Hoạt hoá con đường bổ thể cổ điển
- Interferon (IFN):
  - Được sản xuất khi TB nhiễm virus ( $\text{IFN}\alpha$ ,  $\text{IFN}\beta$ ) hay khi lymphocyte T nhận diện kháng nguyên ( $\text{IFN}\gamma$ )
  - Cản trở xâm nhập/nhân lên của virus
  - Ức chế tăng sinh u
  - Hoạt hoá đơn nhân thực bào, NK...

# Tế bào Mast

- Có nguồn gốc từ tuỷ xương
- Trong nhiều tổ chức, thường tập trung dưới niêm mạc đường tiêu hoá, hô hấp
- Có IgE trên bề mặt do có thụ thể  $Fc\epsilon R1$
- IgE tiếp xúc với dị nguyên → phóng hạt và tổng hợp hoá chất trung gian (histamin, serotonin, leucotrien, prostaglandin...)





# Các bạch cầu hạt

- BC trung tính (Neutrophil):
  - Có khả năng thực bào chủ yếu ở giai đoạn sớm của đáp ứng viêm (6-12 giờ đầu)
  - Bào tương có nhiều hạt chứa men tiêu đạm, men thuỷ phân
  - Tạo ra các gốc hoá học có tính diệt khuẩn
- BC ái toan (Eosinophil):
  - Đề kháng chống ký sinh trùng
  - Điều hoà phản ứng viêm (histaminase, arylsulfatase B) → giảm hoạt tính các chất trung gian từ TB mast
- BC ái kiềm (Basophil):
  - Tham gia phản ứng phản vệ và dị ứng tương tự tế bào mast
  - Có IgE trên bề mặt do có thụ thể  $Fc\epsilon R1$

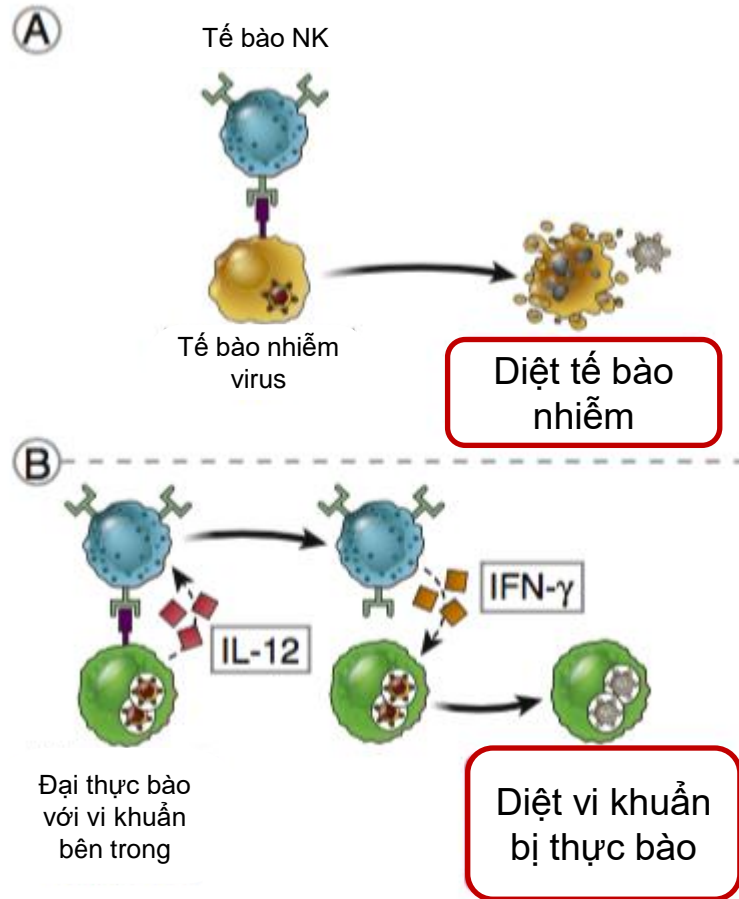
# Đơn nhân/ Thực bào (Monocyte/ Macrophage)

- Có nguồn gốc từ tủy xương
  - Monocyte lưu hành trong máu
  - Macrophage trong tổ chức (TB Kupffer ở gan, ĐTB phế nang ở phổi, ...)
- Có khả năng thực bào mạnh
- Liên quan chặt chẽ với MD thích nghi:
  - Sản xuất cytokin (IL-1, TNF)
  - Xử lý và trình diện kháng nguyên (thông qua nhóm phù hợp mô) cho lymphocyte T

# Tế bào NK (Natural Killer Cell)

- Có trong tuần hoàn, chiếm 5-15% lymphocyte
- Giống lymphocyte nhưng có hạt lớn (LGL: large granular lymphocytes)
- Không có dấu ấn đặc hiệu của lymphocyte B và T
- Có khả năng tiêu diệt một số tế bào ác tính, tế bào nhiễm virus

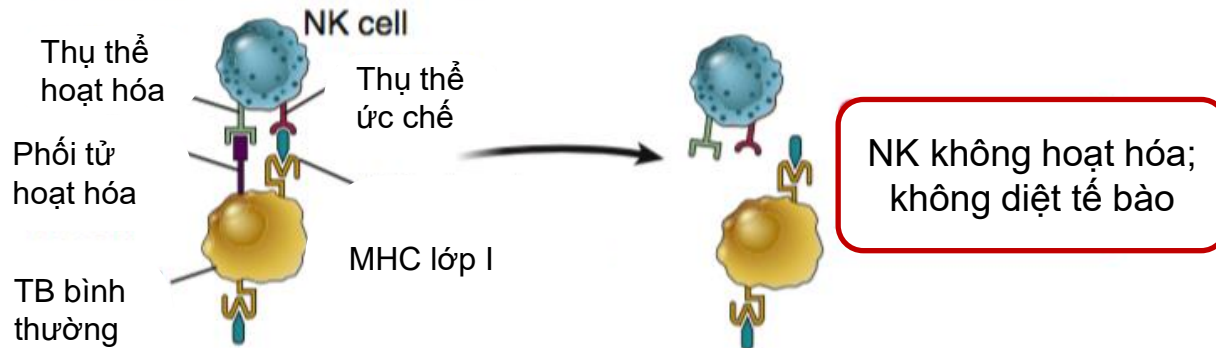
# Tế bào NK (Natural Killer Cell)



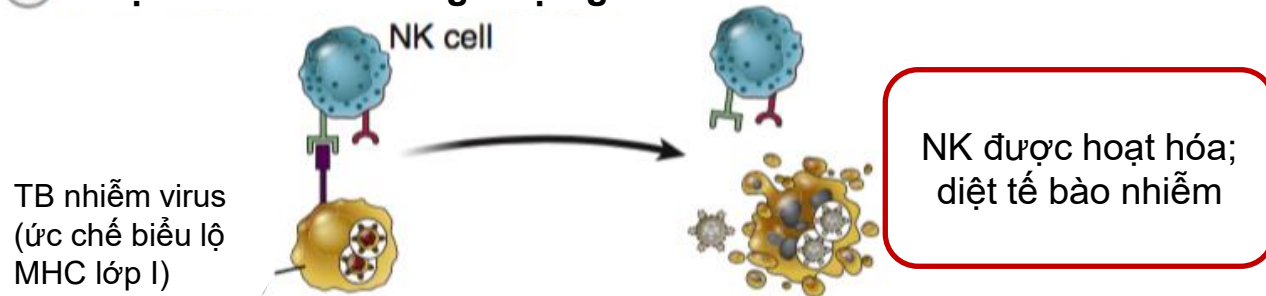
- A. Tế bào NK giết tế bào ký chủ bị nhiễm virus
- B. Tế bào NK đáp ứng với IL-12 do ĐTB tiết ra  $\rightarrow$  IFN $\gamma$   $\rightarrow$  hoạt hoá ĐTB giết VK

# Tế bào NK (Natural Killer Cell)

## A Thụ thể ức chế được gắn



## B Thụ thể ức chế không được gắn



A. TB bình thường biểu lộ MHC lớp I, được nhận diện bởi thụ thể ức chế của NK → NK không tấn công TB bình thường

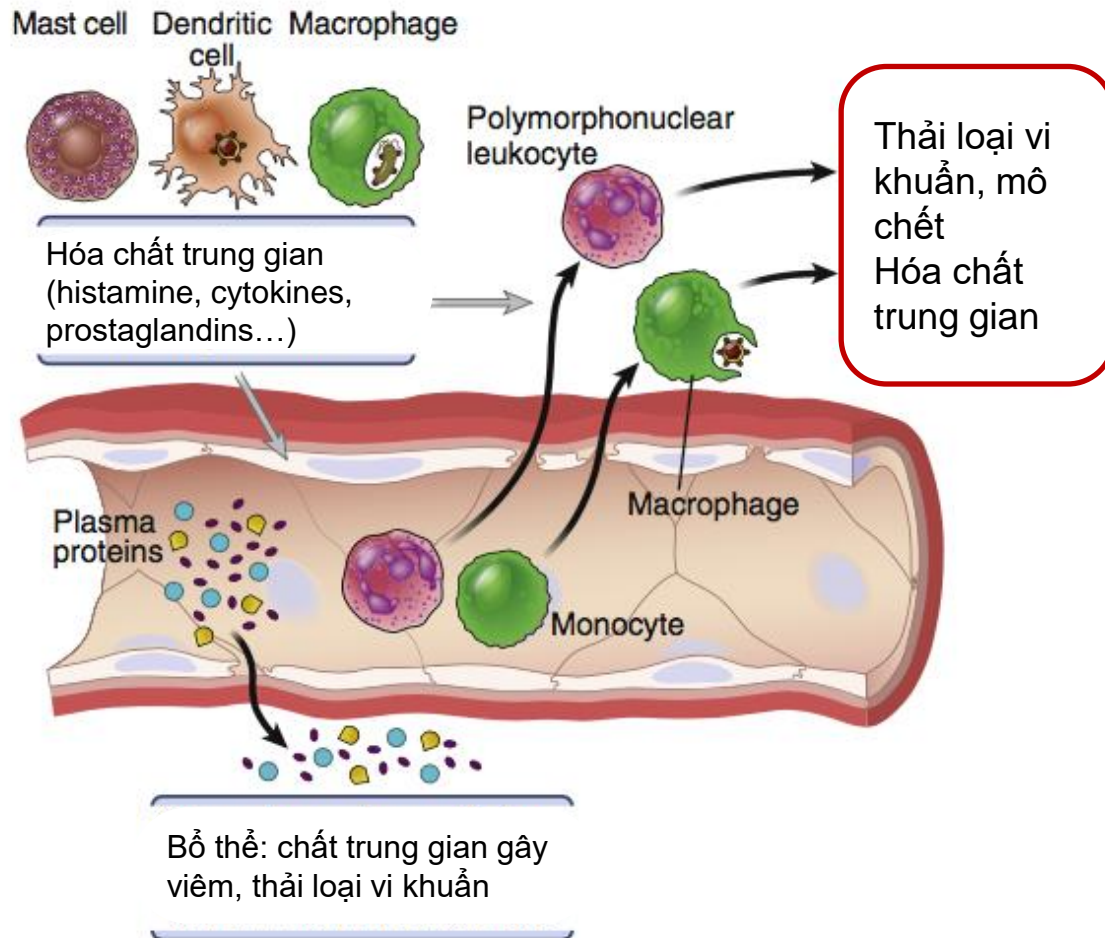
B. NK được hoạt hoá bởi TB nhiễm- biểu lộ phối tử cho thụ thể hoạt hoá của NK và giảm biểu lộ MHC lớp I → NK diệt TB nhiễm

# Hoạt động của hệ thống MD bẩm sinh

Thải loại vi sinh vật qua phản ứng viêm cấp và cơ chế đề kháng chống virus

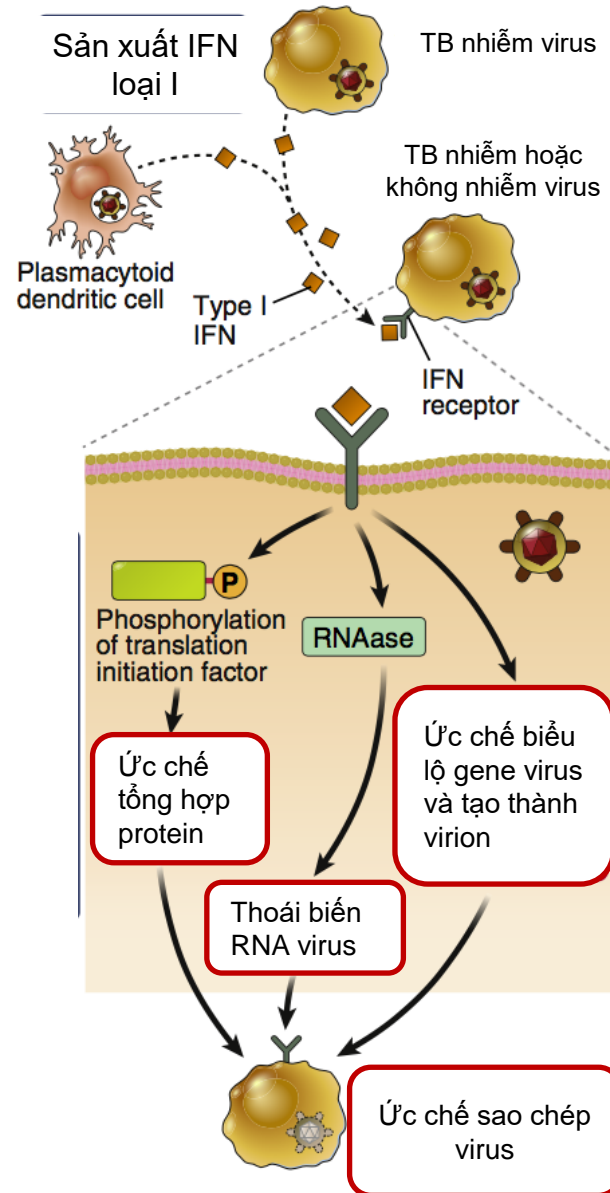
- Vi khuẩn ngoại bào và nấm: phản ứng viêm cấp
- Vi khuẩn nội bào (có thể sống trong các thực bào): các thực bào được hoạt hóa bởi Toll-like receptors, các sensors và cytokines
- Đề kháng chống virus bởi interferons type I và tế bào NK

# Phản ứng viêm cấp





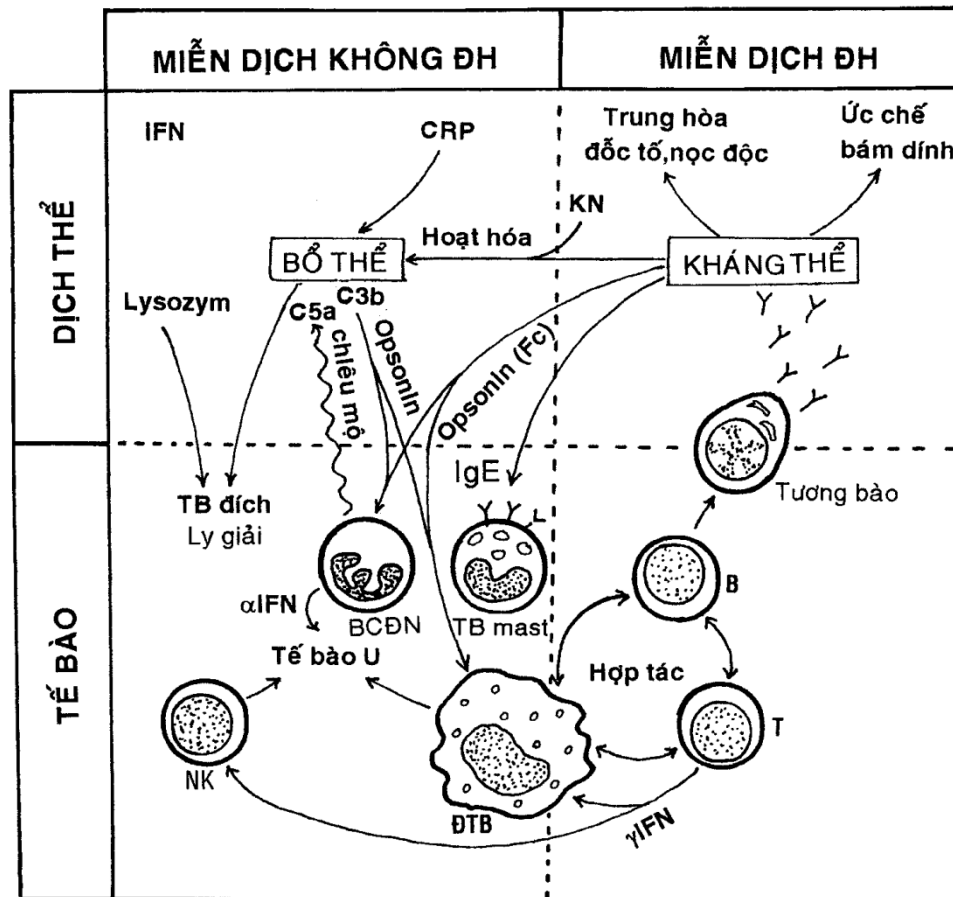
# Chống virus bởi interferons type I



# Sự lẩn tránh của vi sinh vật với MD bẩm sinh

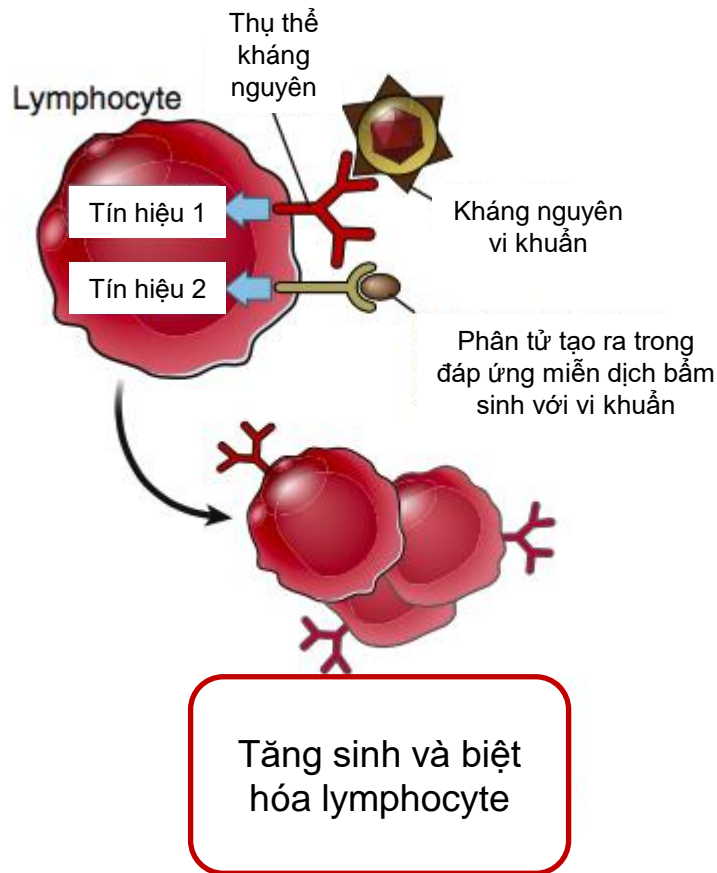
- *Listeria monocytogenes* tạo protein cho phép thoát khỏi bong thực bào và đi vào bào tương
- *Vi khuẩn lao* có thành tế bào chứa lipid ức chế hợp nhất phagosome và lysosome
- *Pneumococci* có polysaccharide ức chế thực bào
- *Staphylococci* tạo catalase ức chế thực bào
- *Neisseria meningitides*, *Streptococci* kháng lại hoạt hóa bổ thể theo đường tắt
- *Pseudomonas* tạo lipopolysaccharide kháng peptide kháng khuẩn

# Liên quan giữa MD bẩm sinh và MD thích nghi



Sự hợp tác chặt chẽ giữa MD bẩm sinh và MD thích nghi của cả thành phần dịch thể và tế bào. ĐTB tuy thuộc MD bẩm sinh song lại hợp tác với lymphocyte của MD thích nghi qua chức năng xử lý và trình diện kháng nguyên

# MD bẩm sinh kích thích đáp ứng MD thích nghi



2 tín hiệu cần thiết để hoạt hóa lymphocyte:

- nhận diện KN bởi lymphocyte tạo ra tín hiệu 1,
- các chất tạo ra trong đáp ứng miễn dịch bẩm sinh tạo ra tín hiệu 2 (đồng kích thích)

# KẾT LUẬN

1. Hệ MD hình thành và phát triển cùng sự tiến hoá của sinh vật. MD bẩm sinh hình thành trước và chỉ tới lớp động vật có xương sống mới xuất hiện MD thích nghi
2. Phân biệt sự khác nhau giữa MD bẩm sinh và MD thích nghi dựa vào đặc điểm của đáp ứng xảy ra khi kích thích lại thì hai
3. MD bẩm sinh nhận diện các cấu trúc của nhiều loại vi sinh vật (không biểu hiện ở TB chủ)- PAMPs và DAMPs- bằng các thụ thể khác nhau
4. MD bẩm sinh bảo vệ cơ thể qua nhiều tầng lớp với nhiều thành phần dịch thể và tế bào
5. MD bẩm sinh và MD thích nghi có mối liên hệ khăng khít với nhau

# TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Phạm Hoàng Phiệt, Miễn Dịch- Sinh Lý Bệnh, NXB Y Học 2004, trang 1-10
- Abbas, Lichtmann, Pillai, Basic Immunology- Functions and Disorders of the Immune System, Elsevier 5<sup>th</sup> ed, p27-54

Sinh viên làm phản hồi cho nội dung bài giảng và phương pháp giảng dạy

*E-mail: drquachlam@gmail.com*