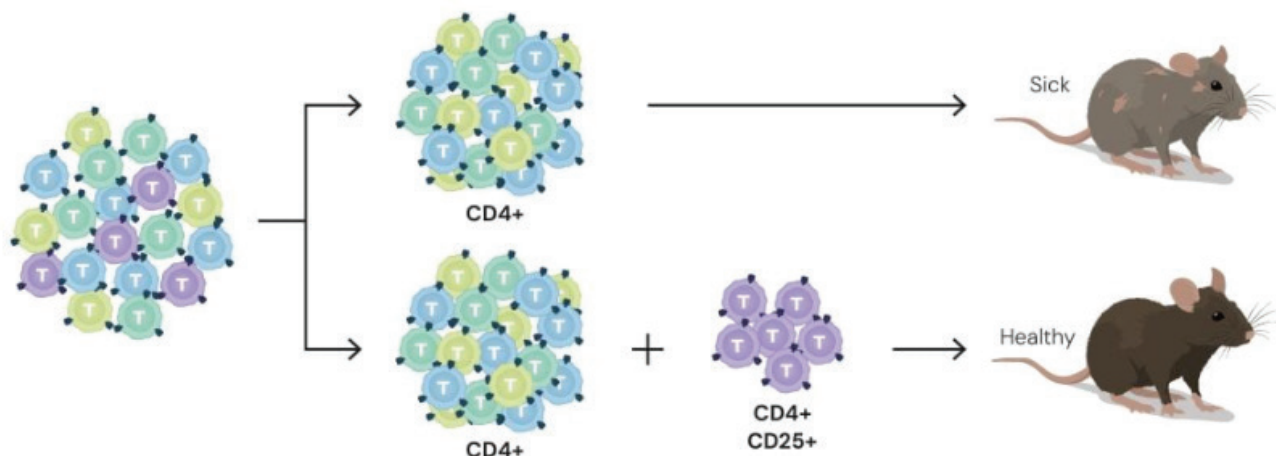




Sơ đồ mô tả thí nghiệm phát hiện ra tế bào T điều hòa trong kiểm soát bệnh tự miễn của nhóm nghiên cứu Sakaguchi. Ảnh: NNC.

PHÁT HIỆN MỚI LIÊN QUAN TỚI HỆ MIỄN DỊCH

Trần Thụy Hương Quỳnh

Đại học Y khoa Kansai, Osaka, Nhật Bản

“

Hệ miễn dịch là bộ máy quan trọng giúp cơ thể chống lại vi rút, vi khuẩn và các vi sinh vật lạ mỗi ngày. Nếu không có hệ miễn dịch, con người khó có thể tồn tại. Nhiệm vụ chính của hệ miễn dịch là nhận diện, phát hiện và loại bỏ mầm bệnh, dù chúng có rất nhiều đặc điểm khác nhau, thậm chí giống tế bào khỏe mạnh. Vậy hệ miễn dịch làm thế nào để phân biệt tế bào cần tấn công và tế bào cần bảo vệ?

”

T rước đây, các nhà khoa học tin rằng, họ biết câu trả lời cho câu hỏi trên, tế bào miễn dịch trưởng thành thông qua một quá trình gọi là dung nạp miễn dịch trung tâm (central immune tolerance). Tuy nhiên, trên thực tế hệ miễn dịch của cơ thể người phức tạp hơn chúng ta nghĩ.

Năm 2025, ba nhà khoa học Mary E. Brunkow, Fred Ramsdell và Shimon Sakaguchi đã được trao Giải Nobel Y sinh cho những phát kiến quan trọng liên quan đến dung nạp miễn dịch ngoại vi (peripheral immune tolerance). Nghiên cứu của họ tập trung vào tế bào T điều hòa (regulatory T cell) - một thành phần được xem như “hàng phòng ngự” của hệ miễn dịch. Công trình này mở ra nhiều hướng nghiên cứu mới trong điều trị bệnh tự miễn, ung thư và cấy ghép tế bào gốc.

Tế bào T là gì?

Tế bào lympho T (hay tế bào T) là một loại bạch cầu thuộc dòng tế bào lympho, đóng vai trò quan trọng trong hệ thống miễn dịch đáp ứng của cơ thể. Tế bào lympho T có nguồn

gốc từ tế bào gốc tạo máu tủy xương và được trưởng thành ở tuyến ức. Tế bào T được chia làm 2 nhóm:

T hỗ trợ (Helper T cells): là nhóm tế bào liên tục “tuần tra” dọc suốt cơ thể, một khi phát hiện ra vi sinh vật xâm nhập, chúng sẽ gửi các tín hiệu báo động đến các tế bào miễn dịch khác, sau đó các tế bào miễn dịch sẽ tấn công mầm bệnh.

T độc (Killer T cells): là nhóm tế bào có chức năng “tiêu diệt” các tế bào đã nhiễm bệnh, hoặc tế bào ung thư.

Bên cạnh hai loại T hỗ trợ và T độc, hệ miễn dịch còn có các loại tế bào khác với chức năng riêng biệt. Tuy nhiên, trong nội dung bài viết, sẽ chỉ bàn xung quanh tế bào T.

Phát hiện về tế bào T điều hòa của nhóm nghiên cứu Sakaguchi

Tất cả các tế bào T đều có một loại protein đặc biệt trên bề mặt gọi là thụ thể tế bào T (T-cell receptor). Các thụ thể này được ví như một loại cảm biến. Nhờ các cảm biến này, tế bào T có thể sàng lọc được các loại tế bào khác và tấn công các vật thể lạ. Thụ thể tế bào T vô cùng đặc biệt, với nhiều hình dạng khác nhau. Các thụ thể này được tạo nên từ việc kết hợp ngẫu nhiên nhiều gen khác nhau. Về lý thuyết, điều này nghĩa là cơ thể chúng ta có thể tạo ra hơn 10^{15} loại thụ thể tế bào T khác nhau.

Số lượng lớn thụ thể các tế bào T khác nhau đảm bảo được rằng cơ thể người luôn có khả năng tạo ra các máy quét để phát hiện hình dạng của các vi sinh vật xâm nhập, bao gồm các loại virus mới như COVID-19. Tuy nhiên, cơ thể cũng sẽ có thể tạo ra các thụ thể tế bào T bám vào các phần mô của chính cơ thể. Vậy điều gì khiến các tế bào T phản ứng với vi khuẩn gây bệnh nhưng lại không phản ứng với tế bào của chính cơ thể?

Trước đây các nhà khoa học giả thiết rằng, khi tế bào T trưởng thành ở tuyến ức, chúng sẽ được kiểm tra kỹ lưỡng và loại bỏ những tế bào T nào phản ứng với tế bào của chính cơ thể. Một vài nhà khoa học tin

rằng, trong cơ thể người có một loại tế bào gọi là tế bào T ức chế (suppressor T cell), tế bào này sẽ xử lý những tế bào có nguy cơ. Tuy nhiên, nhà khoa học Sakaguchi đã đưa ra một ý tưởng khác biệt, ông tin rằng hệ miễn dịch cần phải có “hàng phòng ngự”.

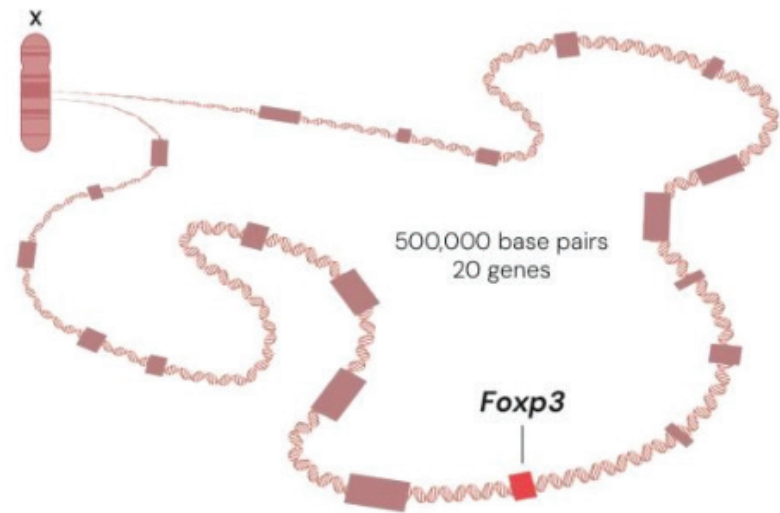
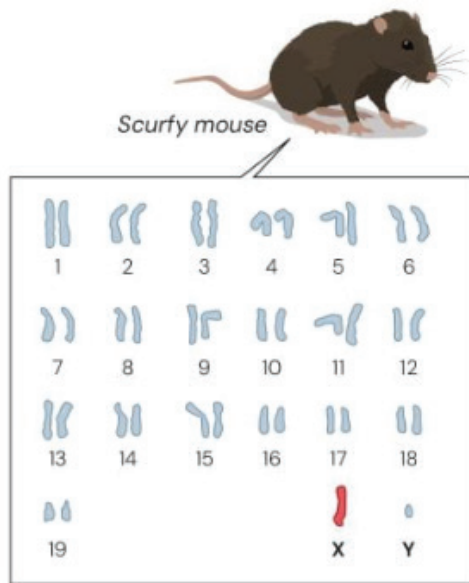
Trong một nghiên cứu, nhóm của Sakaguchi đã cắt bỏ tuyến ức của chuột con mới sinh và dự đoán rằng chuột bị loại bỏ tuyến ức sẽ có ít tế bào T hơn và hệ miễn dịch yếu hơn. Tuy nhiên, khi phẫu thuật cắt bỏ tuyến ức của chuột con sau khi sinh được 3 ngày, thì hệ miễn dịch lại phát triển rầm rộ, dẫn tới một số bệnh tự miễn. Để hiểu rõ hơn về hiện tượng này, từ những năm 1980, nhóm của Sakaguchi đã tách tế bào T từ chuột trưởng thành và tiêm vào chuột bị cắt tuyến ức. Kết quả là tế bào T được tiêm vào có thể bảo vệ chuột khỏi các bệnh tự miễn. Điều này giúp Sakaguchi tin rằng, hệ miễn dịch cần phải có một “hàng phòng ngự” nào đó để kiểm soát các tế bào T khác.

Trong quá trình phân lập tế bào T, các nhà khoa học sử dụng một loại thụ thể đặc trưng trên bề mặt tế bào. Với tế bào T hỗ trợ, thụ thể đặc trưng là CD4, với tế bào T độc, thụ thể đặc trưng là CD8. Nhóm nghiên cứu của Sakaguchi sử dụng tế bào T có thụ thể CD4 tiêm vào chuột để bảo vệ chuột khỏi bệnh tự miễn. Thông thường, tế bào T hỗ trợ sẽ kích hoạt đáp ứng miễn dịch để tấn công vật thể lạ, nhưng trong thí nghiệm, tế bào T hỗ trợ lại kìm hãm ngăn cho hệ miễn dịch tấn công cơ thể. Từ đây Sakaguchi tin rằng, trong nhóm tế bào T hỗ trợ phải có một loại tế bào đặc biệt nào đó. Tế bào này được gọi là tế bào T điều hòa.

Phát hiện về FoxP3 của nhóm hai nhà khoa học Brunkow và Ramsdell

Trong khi nhóm Sakaguchi nghiên cứu chức năng của tế bào T điều hòa, một hướng nghiên cứu khác lại tập trung vào yếu tố di truyền kiểm soát loại tế bào này.

Hai nhà nghiên cứu Mary Brunkow và Fred Ramsdell khi đang làm việc tại công ty phát triển thuốc điều trị bệnh tự miễn, đã chú ý tới một dòng chuột gọi là *scurfy* với đặc trưng khi sinh ra có làn da bong



Mô tả chuỗi gen có chứa đột biến trên gen FoxP3, là nguyên nhân gây ra bệnh tự miễn ở chuột scurfy, theo nghiên cứu của Brunkow và Ramsdell. Ảnh: NNC.

tróc và có vảy, lá lách và bạch huyết cực kỳ lớn, dòng chuột này chỉ sống được vài tuần. Dòng chuột này có một đặc trưng là con đực sẽ bệnh nặng hơn con cái (đột biến có liên quan tới nhiễm sắc thể giới tính), sau này, các nhà khoa học đã tìm ra được do cơ thể con đực bị tấn công bởi tế bào T.

Khi hai nhà nghiên cứu Brunkow và Ramsdell tìm cách lập bản đồ gen của dòng chuột trên, họ phát hiện ra rằng, đột biến nằm ở vùng giữa của nhiễm sắc thể X, trong đó có 20 gen nguy cơ gây bệnh. Tiếp theo, họ so sánh những gen này ở chuột khỏe mạnh và chuột scurfy. Sau nhiều năm nỗ lực, họ đã tìm ra đột biến trên gen FoxP3, hay còn gọi là đột biến scurfy.

Trong suốt quá trình nghiên cứu, hai nhà khoa học Brunkow và Ramsdell đã liên hệ giữa bệnh tự miễn ở chuột scurfy và bệnh tự miễn ở người (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked syndrome - IPEX, là một bệnh tự miễn cũng có liên kết với nhiễm sắc thể X), từ đó phát hiện ra đột biến của gen FoxP3 ở người cũng gây bệnh tự miễn.

Vào năm 2001, hai nhà nghiên cứu đã công bố quốc tế về phát hiện đột biến trên FoxP3 có thể gây bệnh tự miễn trên chuột scurfy và người. Khi liên hệ

phát hiện này với nghiên cứu của Sakaguchi, các nhà khoa học nhận ra FoxP3 có thể là một gen quan trọng trên tế bào T điều hòa đã được nhắc đến trước đó.

Sau này, Sakaguchi và một số nhóm nghiên cứu khác, chứng minh được rằng gen FoxP3 được xem là yếu tố điều hòa trung tâm đối với sự phát triển và chức năng của tế bào T điều hòa, giúp tế bào này ngăn các tế bào T khác không tấn công nhầm vào tế bào của cơ thể. Cơ chế này vô cùng quan trọng và được gọi là hiện tượng Dung nạp miễn dịch ngoại vi (peripheral immune tolerance). Tế bào T điều hòa cũng giúp hệ miễn dịch ổn định lại sau khi đã tấn công vi sinh vật lạ xâm nhập, để tránh tấn công các tế bào lành khác.

Về gen FoxP3 trong bệnh lý ung thư

Tế bào T điều hòa FoxP3⁺ ban đầu được sản xuất ở tủy xương, sau đó phát triển và biệt hóa ở tuyến ức, gọi là tế bào T điều hòa có nguồn gốc tuyến ức. Bên cạnh đó, tế bào FoxP3⁺ có thể biệt hóa từ tế bào T điều hòa trình nguyên ("naive") khi nhận diện kháng nguyên hoặc trong điều kiện có các cytokine nhất định ở mô ngoại biên, được gọi là tế bào T điều hòa có nguồn gốc ngoại biên. Theo nhiều nghiên cứu gần

đây, tăng lượng tế bào T FoxP3⁺ trong vi môi trường khối u (tumor microenvironment) có liên quan tới tiên lượng của bệnh nhân ung thư.

Trong vi môi trường khối u, tế bào T điều hòa được hoạt hóa cao, gây ức chế miễn dịch mạnh và biểu hiện yếu tố FoxP3 cao. Tế bào T điều hòa ức chế hoạt động của một số tế bào miễn dịch như tế bào T sát thủ (Teff, T effector), tế bào giết tự nhiên (NK, natural killer), bạch cầu đơn nhân/đại thực bào (monocyte/macrophage) và tế bào trình diện kháng nguyên (antigen-presenting cell) qua nhiều cơ chế khác nhau, cuối cùng dẫn đến chết tế bào theo chương trình (apoptosis) và ức chế hoạt động và tăng sinh của Teff.

Ở người khỏe mạnh, tế bào T điều hòa chiếm khoảng 5-10% tổng số tế bào CD4⁺ trong tuần hoàn. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân mắc ung thư như ung thư phổi, buồng trứng, dạ dày và melanoma lại chiếm lượng lớn đáng kể trong tổng số tế bào CD4⁺ ở máu ngoại biên. Ở bệnh nhân ung thư, tần suất hiện diện của tế bào T điều hòa tuần hoàn tăng khoảng 2 lần so với ở người khỏe mạnh.

Thống kê cho thấy, trong các trường hợp diễn hình như ung thư phổi, ung thư thận, ung thư dạ dày, ung thư vú, ung thư buồng trứng, nếu bệnh nhân có nhiều

tế bào T điều hòa FoxP3⁺ tích tụ bên trong khối u sẽ liên quan đến kết quả điều trị kém hơn và tỷ lệ sống còn ngắn hơn. Bên cạnh đó, tế bào T điều hòa FoxP3⁺ còn chỉ ra nguy cơ kháng lại của khối u với một số phương pháp điều trị miễn dịch (như thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch), dẫn tới ung thư tiến triển và tiên lượng lâm sàng kém. Tuy nhiên, nhiều báo cáo cũng chỉ ra rằng, ở một số ít loại ung thư, diễn hình như ung thư đại trực tràng, ung thư đầu cổ, việc có nhiều tế bào T điều hòa FoxP3⁺ có tiên lượng bệnh tốt hơn và tỷ lệ sống cao hơn. Vấn đề liệu tế bào T điều hòa FoxP3⁺ mang lại ý nghĩa tích cực hay tiêu cực đến tình trạng bệnh vẫn còn đang tranh cãi do phụ thuộc vào nhiều yếu tố như loại ung thư, giai đoạn bệnh và đặc điểm phân tử của khối u.

Dựa trên những phát hiện quan trọng của Sakaguchi, Brunkow và Ramsdell, hiện nay đang có rất nhiều hướng đi mới trong việc đánh giá tiên lượng và phát triển điều trị bệnh dựa trên biểu hiện và chức năng của tế bào T điều hòa. Trong tương lai, chúng ta có thể mong chờ nhiều bước tiến xa hơn trong chẩn đoán, điều trị và tiên lượng bệnh tự miễn, ung thư cũng như cấy ghép.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. The Nobel Assembly at Karolinska Institutet (2025), "They understood how the immune system is kept in check", <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2025/popular-information/>, accessed 16 November 2025.
2. R. Saleh, E. Elkord (2020), "FoxP3⁺ T regulatory cells in cancer: Prognostic biomarkers and therapeutic targets", *Cancer Letters*, **490**, pp.174-185, DOI: 10.1016/j.canlet.2020.07.022.
3. Y. Togashi, K. Shitara, H. Nishikawa (2019), "Regulatory T cells in cancer immunosuppression - Implications for anticancer therapy", *Nature Reviews Clinical Oncology*, **16**(6), pp.356-371, DOI: 10.1038/s41571-019-0175-7.