Tế bào T CD4 trong HBV: Không độc hại mà là có lợi

Theo Upkar S. Gill, Neil E. McCarthy

Trung tâm Miễn dịch, Viện Bilzard – Đại học Y khoa London, Đại học Queen Mary – London-Anh

Hiểu được đầy đủ về sự đáp ứng miễn dịch của bệnh viêm gan B mãn tính (CHB) sẽ là chìa khóa để đưa ra phác đồ điều trị HBV, cho phép chúng ta thực hiện một loạt các đáp ứng bạch cầu trên vật chủ nhằm loại bỏ hoàn toàn virus. Các nghiên cứu trước đây đã tập trung vào việc khôi phục chức năng của các tế bào T CD8 đặc hiệu virus bị suy yếu, nhưng thiếu các nghiên cứu đánh giá tầm quan trọng của nhóm tế bào T CD4 và các nhân bản CD4+ trong việc kiểm soát HBV.

Các tế bào T CD4 có vô số chức năng quan trọng trong hệ miễn dịch của vật chủ, bao gồm thúc đẩy sản xuất kháng thể tế bào B, kêu gọi bạch cầu hạt đến các vị trí nhiễm trùng và hỗ trợ kích hoạt kháng nguyên qua các tương tác CD40: CD40L. Cụ thể, với tình trạng viên gan B mãn, các tế bào phôi thai T CD4 có khả năng phân lập thành các tập hợp con chuyên biệt về chức năng dưới sự kiểm soát của các yếu tố phiên mã đặc hiệu và các cytokine phân cực.

Các phân nhóm chính bao gồm các
- tế bào T-helper (Th)1, tạo ra các tế bào IFNγ / IL-12,
- Th2 chủ yếu sản sinh ra các tế bào IL-4,
- Th17 tạo ra IL-17 / IL-21 (phụ thuộc vào RORγT) và -
- tế bào T-điều hòa (T-reg) phụ thuộc vào FoxP3.

Mặc dù các nghiên cứu gần đây tập trung vào chức năng tế bào T CD8 trong điều trị HBV, nhưng các số liệu từ những năm 1980 cho thấy các tế bào T CD4 là tác nhân chính hỗ trợ cho các đáp ứng với HBV thông qua trung gian tế bào T-CD8 và đóng vai trò thiết yếu trong việc thúc đẩy chức năng và hình thành bộ nhớ của tế bào T-CD8

Việc thiếu tế bào T CD4 thậm chí được coi là nguyên nhân chính gây ra sự cạn kiệt tế bào đặc hiệu với virut T CD8, việc này phụ thuộc vào việc tiếp tục cung cấp nhiều cytokine để duy trì chức năng tế bào thực thi. Cũng theo khái niệm này, các nhà nghiên cứu khác đã quan sát thấy rằng việc mất đi tế bào T CD4 trong quá trình nhiễm trùng cấp tính có thể tạo ra ngăn chứa tế bào T-CD8 với bộ nhớ bị lỗi, bao gồm lỗi không sản xuất IL-2, do đó chỉ tạo ra đáp ứng yếu khi tiếp xúc với mầm bệnh thứ cấp.

Nhiễm virus mãn tính rõ ràng có khả năng làm giảm mật độ tế bào T CD4 tương tự như các tế bào T CD8, nhưng hiện tại lĩnh vực này chưa được nghiên cứu nhiều. Một báo cáo gần đây chỉ ra rằng trong quá trình nhiễm trùng mãn tính, các tế bào T CD4 có biểu hiện tăng các yếu tố mã hóa mRNA, cho thấy có mặt của các tập hợp tế bào Th khác nhau. Các dữ liệu này chỉ ra rằng các tế bào T CD4 cạn kiệt không chỉ làm giảm khả năng sản xuất các cytokine – mà chúng còn thể hiện cấu hình chức năng bị thay đổi, là hệ quả của sự thay đổi trong các cấu

trúc biệt hóa. Cụ thể, các tế bào T CD4 có vai trò chính trong việc sản xuất IL-21, có khả năng kéo dài các đáp ứng T CD8 lên các tế bào nhiễm trùng mãn tính, do đó sự biệt hóa cấu hình chức năng có thể là một yếu tố quan trọng quyết định kết quả điều trị bệnh nhân.

Khi tế bào T CD4 không sản sinh ra IL-21, các tế bào T CD8 đặc hiệu với virut dường như mất khả năng sản xuất IL-2, TNFα và IFNγ, và hiển thị các dấu hiệu cho thấy trạng thái cạn kiệt (bao gồm mức độ cao của CD43 và PD-1).Cũng theo quan điểm của ngiên cứu này, 1 nghiên cứu trên bệnh nhân CHB cho thấy kết hợp kích thích OX40 và phong tỏa PD-L1 đã làm tăng đáng kể IFNγ và IL-21 sản xuất tế bào CD4 đặc hiệu HBV trong ống nghiệm, điều này cho thấy các phương pháp miễn dịch như vậy cũng có khả năng cải thiện đáp ứng tế bào T-CD4 đặc hiệu đối với virus trên mô sống.

Thanh thải huyết thanh của người nhiễm virus mãn được cho là thực hiện chủ yếu thông qua giải phóng IFNγ, nhưng nhóm tế bào T CD4 có thể đồng thời làm tăng bệnh lý miễn dịch bằng cách sản xuất TNFα, mà TNFα có khả năng làm các tổn thương gan trở nên tệ hơn (như mô tả trước đây trong mô hình trên chuột bị viêm gan do concanavalin-A gây ra). Một nghiên cứu gần đây đã xác định tế bào T CD4 (tế bào Th17) sản sinh ra IL-17, có nhiều trong máu và gan của bệnh nhân mắc CHB, cũng có liên quan chặt chẽ với các đợt bùng phát gan, mà trong giai đoạn bùng phát này lại có sự hiện diện của các cytokine gây viêm IL-1β , IL-6, TNFα . Nhiều nghiên cứu khác cũng cho thấy ngăn chứa tế bào T CD4 có thể là một thành phần 'viêm' quan trọng của bệnh lý CHB, bao gồm biểu hiện tăng các phối tử NKG2D làm giảm đáp ứng tế bào T CD4 đặc hiệu HBV bằng cách tương tác với thụ thể NKG2D trên các tế bào tiêu diệt tự nhiên. Dù hoạt động với vai trò điều tiết hay gây viêm, rõ ràng các tế bào T CD4 có vai trò chính trong việc làm trung gian kiểm soát và thanh thải virus, nhưng cho đến hiện tại, các nghiên cứu về CHB vẫn còn thiếu.

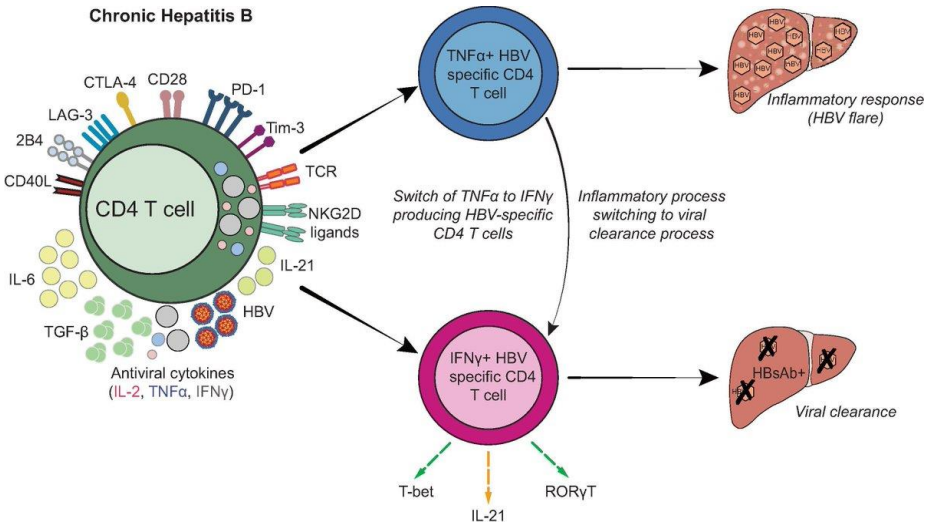
Trong Tạp chí Gan, Wang, Luo, Wan và cộng sự thực hiện phân tích miễn dịch toàn diện về đáp ứng tế bào T CD4 đặc hiệu HBV ở bệnh nhân CHB ở các giai đoạn khác nhau. Họ báo cáo rằng các tập hợp con của các tế bào T CD4 đặc hiệu HBV sản xuất ra TNFα hoặc IFNγ lần lượt có liên quan đến tổn thương gan hoặc tiêu diệt virus. Các tác giả đã sử dụng một nhóm các HLA-restricted epitopes chống lại các tế bào T CD4 và tiến hành phân tích các peptide HBV chống lại các protein lõi (HBc) và protein bề mặt/vỏ (HBs) .

Một nghiên cứu trước đây đã mô tả là đáp ứng tế bào T CD4 HBc và HBeAg tăng lên trong quá trình chuyển đảo huyết thanh để sản xuất kháng-HBe và kháng-HBs trong nhiễm HBV cấp tính, ngụ ý rằng việc các tế bào T chống lại các protein này là cần thiết cho việc loại bỏ virus. Ngược lại, bệnh nhân bị CHB không thể đáp ứng tế bào T hiệu quả với HBc / HBs, do đó nhiễm trùng vẫn tiếp diễn. Wang, Luo, Wan et al có báo cáo về biểu hiện chung của việc sản sinh ra TNFα, họ so sánh với biểu hiện của IFNγ, và tế bào T CD4 đặc hiệu HBc và HBs trong mẫu bệnh nhân của mình. Về các thông số lâm sàng của bệnh nhân, các tác giả báo cáo sự thống trị của TNFα được sản sinh bởi các tế bào T CD4 đặc hiệu HBV ở bệnh nhân

HBeAg + với tải lượng virus cao, trong khi đó IFNγ thể hiện tế bào T-CD4 T đặc hiệu HBV lại có mật độ cao ở bệnh nhân đang thanh thải virus (chuyển đảo huyết thanh HBeAg và mất HBsAg).

Quan trọng hơn, mức độ HBsAg có tương quan nghịch với sự hiện diện của các tế bào T CD4 đặc hiệu bề mặt HBV và IFNγ +. Do đó, độ thanh thải virus đi kèm với sự gia tăng cả về tần số và mật độ cao của các tế bào T CD4 đặc hiệu kháng nguyên sản sinh ra IFNγ. Đối với các bệnh nhiễm virut khác như CMV và nhiễm khuẩn cũng quan sát thấy diễn biến tương tự.

Hiện nay người ta đã công nhận rộng rãi rằng các đợt bùng phát viêm gan trên bệnh nhân CHB có thể dẫn tới thanh thải huyết thanh (mất HBsAg), do đó đã có rất nhiều nghiên cứu mô tả việc ngừng sử dụng các thuốc nucleos(t)ide analogue (NA) là một giải pháp điều trị tiềm năng. Để tránh nguy cơ xảy ra các đợt bùng phát gan quá mức và suy gan, các nghiên cứu về việc ngừng điều trị có kiểm soát được tiến hành, do đó, ngăn ngừa được các đợt bùng phát lớn. Trùng hợp với ý kiến này, đáp ứng tế bào T CD4 đặc hiệu với virus ở bệnh nhân ngừng sử dụng NA với mức aminotransferase tăng nhẹ cho chỉ có các đáp ứng tế bào T CD4 đặc hiệu với virut bị hạn chế. Do đó, Wang, Luo, Wan và cộng sự nghiên cứu trên những bệnh nhân bị viêm gan nặng từ trước khi bắt đầu dùng NA. Kết quả, chỉ sau khi sử dung NA, họ quan sát thấy các đáp ứng tế bào T CD4 đặc hiệu với virus TNFα + (nhân > bề mặt) ở những bệnh nhân bị tổn thương gan nặng, và sau đó là đáp ứng tế bào giảm đáng kể. Ngược lại, đáp ứng tế bào T CD4 đặc hiệu với virus IFNγ + ở những bệnh nhân này thể hiện đặc điểm của những người có khả năng thải trừ HBsAg. Những phát hiện này phù hợp với các báo cáo trước đây về TNFα huyết thanh lưu lượng cao ở bệnh nhân đang bị viêm gan B hoạt động, cho thấy cytokine này có thể góp phần gây tổn thương gan và bệnh miễn dịch (có lẽ nhằm kiểm soát tốt virus và cho phép tế bào T đặc hiệu virus tiếp tục sản sinh ra IFNγ). Đáng chú ý, các chất sản sinh kép TNFα / IFNγ và các chất sản xuất đơn IFNγ+ được phát hiện thường xuyên ở những bệnh nhân trải qua chuyển đổi huyết thanh HBeAg và HBsAg, cho thấy rằng đáp ứng tế bào T CD4 đặc hiệu với kháng nguyên chuyển từ sản sinh ra TNFα thành sản sinh ra IFNγ ở các bệnh nhân trải qua quá trình thanh thải virus (Hình 1). Cả hai mật độ đều biểu thị các yếu tố phiên mã đặc trưng di truyền, T-bet và RORγT ở mức tương đương nhau, cho thấy rằng các con đường biệt hóa Th1 và Th17 có thể là yếu tố quan trọng trong bối cảnh này (IL-21 có vẻ quan trọng hơn IL-17 trong trường hợp này). Các nghiên cứu trong tương lai sẽ tiếp tục làm sáng tỏ quá trình này một cách đầy đủ và sẽ xác định được đặc điểm của yếu tố phiên mã liên quan đến sản xuất đơn chất TNFα.



Hình 1

Sơ đồ mô tả kiểu hình của tế bào T CD4 trong viêm gan B mạn tính. Tế bào T CD4 đặc hiệu tạo ra TNFα / IFNγ trong quá trình nhiễm HBV và con đường dẫn tới đáp ứng viêm hoặc thanh thải virus. Việc chuyển đổi sản xuất cytokine từ TNFα sang IFNγ tạo ra các tế bào T CD4 đặc hiệu với virus có thể dẫn đến sự thanh thải virus, với sự có mặt của các cytokine khác và các yếu tố phiên mã chi phối quá trình biệt hóa.

Tầm quan trọng của sự biệt hóa tế bào T trong việc hình thành các đáp ứng cytokine làm cho bệnh nhân từ giai đoạn viêm (TNFα chiếm ưu thế) sang giai đoạn thanh thải virus (IFNγ) chưa được đánh giá cao trong bối cảnh bệnh lý và trị liệu CHB. Các tác giả đã làm sáng tỏ một khía cạnh mới về các tế bào T CD4 trong điều trị CHB và đã mở "lại" những cánh cửa quan trọng, làm tiền đề cho các nghiên cứu trong tương lai về các tế bào cốt lõi này. Các nhà nghiên cứu trong ngành giờ đây nên xem xét ảnh hưởng của các con đường biệt hóa tế bào T CD4 và tương tác xuôi dòng với tế bào T, B CD8 và mật độ bạch cầu tự nhiên trên các đáp ứng chống vi rút. Những phân tích như vậy không chỉ được thực hiện trong máu mà còn trong tế bào gan, cả ở những người chưa từng điều trị và những người đang điều trị bằng phương pháp lấy mẫu theo chiều dọc. Sau cùng, các phương pháp trị liệu có thể làm tăng sản sinh T-bet và tăng cường tổng hợp IL-21 trong các tế bào T CD4 của bệnh nhân cũng có thể thành công trong việc gia tăng đáp ứng tế bào T CD8 đặc hiệu với virus và các chiến lược tăng cường trong việc chữa khỏi HBV.

Hepatology- 2020 vol 72