

## Sinh bệnh học và phản ứng của cơ thể với SARS-CoV-2

Bệnh học của SARS-CoV-2 bắt đầu bằng sự xâm nhiễm của virus và tiến triển nặng hơn khi rối loạn đáp ứng của hệ miễn dịch. Bệnh khi trở nặng được chia thành giai đoạn hội chứng suy hô hấp cấp tính (tổn thương phổi xảy ra trên diện rộng, bệnh nhân không đảm bảo chức năng trao đổi khí, gây ra thiếu oxy máu) và nhiễm trùng máu (cơ thể không kiểm soát được các phản ứng viêm, dẫn đến sốc nhiễm trùng máu và suy đa tạng). Do vậy, các liệu pháp điều trị đích vào quá trình xâm nhiễm của virus hay sự rối loạn chức năng đáp ứng miễn dịch có thể là các phương pháp tiềm năng trong điều trị COVID-19. Thêm vào đó, các đáp ứng miễn dịch của tế bào T (thích ứng) và B (kháng thể) cũng đóng vai trò quan trọng trong việc giải quyết căn bệnh này.

### Sinh lý bệnh học của SARS-CoV-2

Hiện tại có 7 loại coronavirus gây bệnh trên người đã được biết đến. Bốn trong số đó xâm nhiễm vào đường hô hấp trên (229E, NL63, OC43, HKU1) nên chỉ gây ra cảm lạnh nhẹ. Ba loại còn lại (SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2) có thể tiếp cận và nhân lên ở đường hô hấp dưới, do đó có thể gây ra viêm phổi với tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cao hơn. Nhiễm SARS-CoV-2 đã được chứng minh đạt tải lượng virus cao nhất ở thời điểm 5-6 ngày sau khi khởi phát triệu chứng, sớm hơn SARS-CoV (đạt cực đại vào khoảng 10 ngày). Đáng chú ý, SARS-CoV-2 trong dịch tiết đường hô hấp trên đã được tìm thấy ở những người không có triệu chứng, do vậy ngay cả những bệnh nhân không có triệu chứng hoặc biểu hiện nhẹ đều có thể có khả năng truyền virus.

SARS-CoV-2 gây ra hội chứng

suy hô hấp cấp tính (ARDS). Dựa trên các nghiên cứu sơ bộ về bệnh nhân Trung Quốc bị nhiễm SARS-CoV-2, sinh lý bệnh của bệnh này gần giống với bệnh SARS-CoV (mô hình tăng mức độ nghiêm trọng theo tuổi rất phù hợp với dịch tễ học của SARS-CoV và MERS-CoV), mặc dù cơ chế này vẫn chưa rõ ràng. Các nghiên cứu được thực hiện trong đợt dịch COVID-19 vừa qua cho thấy tổn thương phổi ở bệnh nhân bắt nguồn từ các phản ứng viêm do sự nhân lên của virus trong đường hô hấp. Nói cách khác, chính phản ứng miễn dịch của vật chủ với virus (chứ không phải là do virus tự gây ra) là yếu tố quyết định, có khả năng xác định mức độ bệnh và tình trạng bệnh lý ở bệnh nhân.

ARDS được đặc trưng bởi các triệu chứng như khó thở và thiếu oxy máu. Bệnh nhân cũng dễ bị nhiễm vi khuẩn và nấm thứ cấp. ARDS có thể trực tiếp dẫn đến

suy hô hấp, nguyên nhân chính gây tử vong (70% trường hợp tử vong), hoặc làm tim ngừng đập (15% trường hợp tử vong). Trong một số trường hợp, một lượng lớn cytokine được hệ miễn dịch giải phóng trong cơ thể để phản ứng với việc nhiễm virus và/hoặc nhiễm trùng thứ phát, dẫn đến một phản ứng miễn dịch nghiêm trọng (được gọi là “cơn bão” cytokine), gây ra các triệu chứng của nhiễm trùng máu (28% trường hợp tử vong). Trong một số trường hợp, “cơn bão” cytokine có thể gây ra suy đa tạng, bao gồm suy thận (4% trường hợp tử vong). Trong nhiễm SARS-CoV-2, hầu hết bệnh nhân tiến triển thành suy thận sẽ tử vong.

### Sự xâm nhiễm vào tế bào đích của virus và cách ngăn chặn

Bước đầu tiên trong quá trình nhiễm virus là việc bám lên tế bào chủ thông qua thụ thể đích. Các nghiên cứu trước đây về

SARS-CoV chỉ ra rằng, virus chủ yếu lây nhiễm vào các tế bào biểu mô đường hô hấp, biểu mô phế nang, nội mô mạch máu, tế bào phế nang loại II và đại thực bào trong phổi thông qua thụ thể của enzyme angiotensin convertase 2 (ACE2). Ở đợt bùng phát hiện nay, SARS-CoV-2 sử dụng cùng một thụ thể xâm nhiễm và các nhóm tế bào nêu trên cũng có liên quan đến việc xâm nhiễm virus. Nhiễm SARS-CoV làm giảm biểu hiện của ACE2 trong các tế bào phổi, điều này được cho là vấn đề cốt yếu đối với sự tiến triển của bệnh (sự mất chức năng của ACE2 ở phổi có liên quan đến tổn thương phổi cấp tính). Việc giảm chức năng ACE2 có thể gây ra rối loạn chức năng của hệ thống renin-angiotensin (RAS), hệ thống hormone điều hòa huyết áp, gây viêm và tác động đến tính thấm của mạch máu trong đường thở.

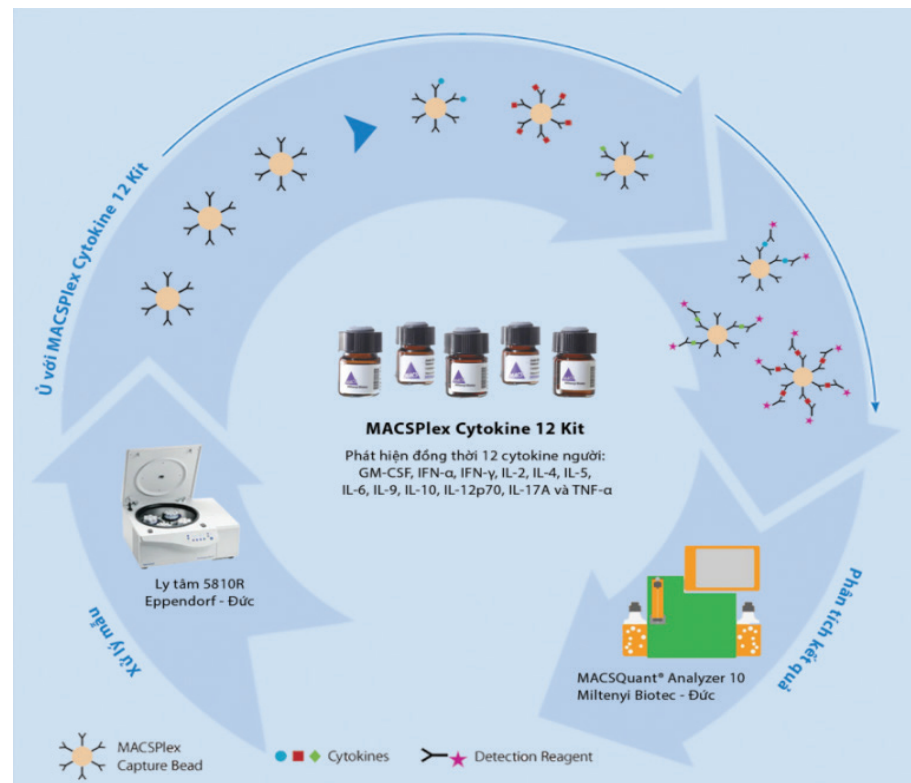
Cả SARS-CoV và SARS-CoV-2 đều có mức độ tương đồng cao về cấu trúc di truyền. Ở cả hai loại virus này, protein Spike (S) được biểu hiện trên bề mặt của các hạt virus, hình thành cấu trúc cầu gai. Protein này bao gồm hai tiểu đơn vị chính là S1 và S2. Tiểu đơn vị S1 bao gồm vùng đầu N và vùng liên kết với thụ thể (RBD). RBD này nhận biết và bám vào thụ thể đích của vật chủ (ACE2), đánh dấu sự khởi đầu của quá trình lây nhiễm. Tiểu đơn vị S2 bao gồm vùng peptide dung hợp (FP) và hai vùng lặp lại heptad (HR1 và HR2). Sau khi liên kết với thụ thể, tiểu đơn vị S1 bị tách ra khỏi protein Spike, làm lộ ra đoạn peptide dung hợp, đoạn peptide này chèn vào màng của tế bào chủ. Vùng S2 sau đó tự gấp lại để mang các vùng HR1 và HR2 lại với nhau. Việc gấp này

kéo tế bào vật chủ và màng virus gắn lại với nhau, dẫn đến sự dung hợp, đẩy virus vào tế bào chất của tế bào chủ. Trên cơ sở này, một phương pháp trị liệu kháng SARS-CoV-2 đã được đưa ra là chặn thụ thể đích ACE2 hoặc protease TMPRSS2 (hiện một số liệu pháp hướng đích đã được cấp phép để sử dụng ở người).

Bên cạnh việc nhiễm virus là nguyên nhân gây bệnh, các rối loạn đáp ứng miễn dịch cũng là yếu tố chính trong sự tiến triển của bệnh. SARS-CoV-2 là một loại virus nhân lên trong tế bào chất (nó làm tổn thương và gây chết tế bào, mô bị lây nhiễm), đây là một phần của chu kỳ sao chép tự nhiên của virus. Do đó, sự lây nhiễm ở các tế bào biểu mô trong

đường hô hấp và sự nhân lên của virus có thể gây chết tế bào theo chương trình (apoptosis)/chết do viêm (pyroptosis) ở mức độ cao, có liên quan đến tăng tính thấm mạch máu (như SARS-CoV). Tế bào chết do viêm là một dạng chết tế bào được lập trình gây ra bởi phản ứng gây viêm, liên quan mật thiết với các virus xâm nhiễm vào tế bào chất, là diễn biến rõ ràng nhất của phản ứng viêm xảy ra ngay sau sự xâm nhiễm virus.

Một số liệu pháp ức chế miễn dịch nhằm hạn chế các tổn thương do miễn dịch ở COVID-19 đang được phát triển ở các giai đoạn khác nhau. Mặc dù corticosteroid không được khuyến cáo cho nhiễm SARS-CoV, nhưng các thử nghiệm vẫn đang được tiến



Quy trình tham khảo của Hãng Miltenyi Biotec (Đức) phân tích và định lượng các cytokine người từ mẫu huyết thanh, huyết tương hay môi trường nuôi cấy tế bào (MACSPlex cytokine 12 kit, human).

hành để xác định hiệu quả điều trị COVID-19. Thuốc đối kháng IL-6 là Actemra (Tocilizumab) đang được thử nghiệm lâm sàng trên 188 người và Kevzara (Sarilumab) đang được kiểm tra hiệu quả điều trị. Một liệu pháp mới là Cytosorb có tác dụng hấp thụ và làm giảm sự tuần hoàn của các cytokine, phân tử gây tổn thương (DAMPs) và liên quan đến mầm bệnh (PAMPs).

Hiện nay, nhiều phương pháp khác nhau (ELISA, Flow cytometry...) đã được sử dụng để phân tích và định lượng các cytokine trong huyết thanh, huyết tương người hoặc dịch nuôi cấy tế bào với các bộ kit đã được thương mại hóa của các hãng như Miltenyi Biotec, R&D System, Biolegend... Rõ ràng, việc đánh giá các cytokine là vô cùng quan trọng để đưa ra liệu pháp điều trị đích phù hợp đối với từng bệnh nhân, đồng thời cung cấp các dữ liệu về đáp ứng miễn dịch tế bào T của cơ thể cho các nghiên cứu sản xuất vắc-xin hiệu quả và đặc hiệu đối với SARS-CoV-2.

### **Đáp ứng miễn dịch tế bào T kháng SARS-CoV-2**

Khoảng một tuần sau khi xuất hiện các triệu chứng, có thể quan sát thấy các phản ứng miễn dịch thích nghi (cả tế bào T và B) kháng SARS-CoV-2. Những phản ứng miễn dịch thích nghi này diễn ra rất mạnh và đặc hiệu cho virus và/hoặc các tế bào bị nhiễm virus. Tế bào T có hai vai trò chính là tấn công trực tiếp và tiêu diệt các tế bào bị nhiễm virus (T CD8<sup>+</sup>), chịu trách nhiệm kích thích tế bào B và T CD8<sup>+</sup> (T CD4<sup>+</sup>) và sản xuất cytokine để tập hợp

tế bào miễn dịch. Báo cáo khám nghiệm tử thi đầu tiên của một bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 cho thấy sự tích tụ tế bào lympho (có khả năng là tế bào T) được quan sát thấy trong phổi và một lượng nhỏ các tế bào T được tìm thấy trong máu ngoại vi tăng bất thường. Cùng với các báo cáo về sự giảm bạch cầu ở bệnh nhân, những điều này cho thấy các tế bào T bị thu hút đến vị trí bị nhiễm bệnh để cố gắng kiểm soát sự lây nhiễm của virus. Hiện nay có rất ít dữ liệu về các phản ứng của tế bào T đối với việc nhiễm SARS-CoV-2. Hầu hết các dữ liệu về phản ứng của tế bào T trong quá trình nhiễm coronavirus được suy ra từ SARS-CoV và MERS-CoV.

Đáp ứng tế bào T bị suy giảm nghiêm trọng ở bệnh nhân trong giai đoạn cấp tính của nhiễm SARS-CoV. Kích hoạt tế bào T suy yếu ở những bệnh nhân bị nhiễm dẫn đến tăng thời gian tải lượng virus ở những người này. Một trong những lý do dẫn đến sự suy yếu đáp ứng tế bào T là sự trưởng thành và di chuyển đến các cơ quan bạch huyết của tế bào gai (DC) bị thay đổi (DC đóng vai trò quan trọng trong kích hoạt tế bào T). Các bệnh nhân nhiễm MERS-CoV có số lượng tế bào T CD8<sup>+</sup> tăng nhẹ trong khi số lượng T CD4<sup>+</sup> không thay đổi, chứng tỏ khả năng kích hoạt miễn dịch với virus không ổn định. Mặc dù đáp ứng kém, các bệnh nhân sau khi khỏi bệnh vẫn sản sinh các tế bào T nhớ (memory T cell) đặc hiệu coronavirus và các tế bào này có thể tồn tại trong hai năm sau khi hồi phục. Các đặc tính tiền viêm này là yếu tố dẫn tới các tiến triển nặng hơn sau khi nhiễm bệnh.

Tuy nhiên, có giả thuyết cho rằng các tế bào CD4<sup>+</sup> ngăn ngừa sự lây nhiễm SARS-CoV do sự thâm hụt số lượng tế bào này trong các nghiên cứu trên chuột làm giảm tốc độ thanh thải virus khỏi vật chủ và gây viêm phổi nặng hơn. Khi sử dụng chủng SARS-CoV biến đổi đáp ứng trên chuột, việc tái kích hoạt các tế bào DC đã làm tăng số lượng tế bào T CD4<sup>+</sup> và CD8<sup>+</sup> đặc hiệu virus tích lũy trong phổi và cải thiện khả năng sống sót. Ngoài ra, sau khi được truyền các tế bào T CD4<sup>+</sup> và CD8<sup>+</sup> đặc hiệu virus, chuột bị gây suy giảm miễn dịch được bảo vệ tốt hơn khi tiếp xúc với SARS-CoV biến đổi đáp ứng trên chuột.

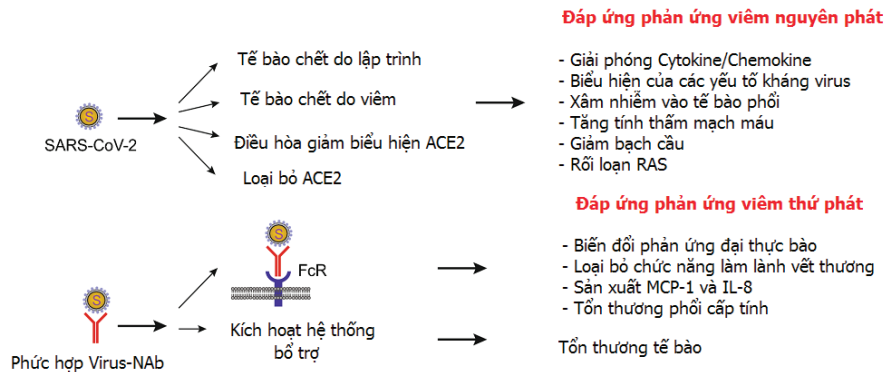
Rõ ràng là các tế bào T đặc hiệu coronavirus đóng vai trò quan trọng trong việc loại bỏ virus, kiểm soát sự phát triển của bệnh và cả trong các chiến lược sản xuất vắc-xin. Tuy nhiên, liệu chỉ với đáp ứng miễn dịch tế bào T có đủ để ngăn ngừa lây nhiễm trong cơ thể người hay không vẫn còn là câu hỏi đang được nghiên cứu.

### **Đáp ứng miễn dịch tế bào B và kháng thể kháng SARS-CoV-2**

Vai trò bảo vệ chính của các tế bào B trong các phản ứng miễn dịch với SARS-CoV và MERS-CoV là tiết ra các kháng thể trung hòa virus. Các kháng thể này liên kết đặc hiệu với các thụ thể trên vỏ virus và ngăn chặn sự liên kết của chúng với các thụ thể đích trên các tế bào chủ. Các yếu tố quyết định chính để trung hòa các kháng thể đã được xác định trên glycoprotein Spike (S) của virus. Nhiều bằng chứng cho thấy sự trùng lặp về các kháng thể

nhắm vào SARS-CoV và SARS-CoV-2. Một số kháng thể ở người và động vật gặm nhấm kháng lại các kháng nguyên có nguồn gốc từ SARS-CoV phản ứng chéo với SARS-CoV-2 nên được đề xuất như là phương thức điều trị hoặc dự phòng tiềm năng có thể được triển khai để chống lại căn bệnh này. Kháng thể được coi là tác nhân trị liệu đầy tiềm năng nhờ khả năng liên kết đặc hiệu với virus, ngăn chặn sự lây lan và tác động tích cực đến việc đào thải virus.

Tuy nhiên, việc chọn lựa các liệu pháp điều trị sử dụng kháng thể đang được xem xét do các tác dụng phụ không mong muốn có thể xảy ra. Các nghiên cứu trước đây trên mô hình động vật đã chỉ ra rằng trong nhiễm SARS-CoV, kháng thể trung hòa kháng protein S (anti-S-IgG) cũng có thể gây tổn thương phổi nghiêm trọng bằng cách thay đổi phản ứng viêm. Kết quả từ các nghiên cứu trên động vật cũng cho thấy, một số biểu hiện lâm sàng bất thường ở bệnh nhân nhiễm SARS-CoV như sự tiến triển nặng hơn của bệnh hô hấp cấp tính xảy ra đồng thời với sự chuyển đảo huyết thanh của IgG kháng virus ở 80% bệnh nhân. Ngoài ra, các nhà khoa học đã nhận thấy những bệnh nhân tạo ra kháng thể anti-S-IgG có nguy cơ tử vong cao hơn (chỉ mất trung bình 14,7 ngày để các bệnh nhân đạt được mức cường độ hoạt động tối đa của kháng thể trung hòa, trái ngược với 20 ngày đối với các bệnh nhân đã hồi phục). Các nhà khoa học đã giả định rằng, các kháng thể kháng protein S ở bệnh nhân



**Cơ chế kích thích phản ứng viêm giả định của SARS-CoV-2.** Dựa trên các nghiên cứu trước đây về SARS-CoV, các nhà khoa học đã phân tích các phản ứng viêm sau nhiễm SARS-CoV-2 thành các phản ứng nguyên phát và thứ phát. Phản ứng viêm nguyên phát xảy ra sớm sau khi nhiễm virus, trước khi xuất hiện kháng thể trung hòa (NAb). Những phản ứng này chủ yếu được thúc đẩy bởi quá trình nhân lên của virus, điều hòa giảm và loại bỏ ACE2 do virus và phản ứng kháng virus của vật chủ. Phản ứng viêm thứ phát bắt đầu bằng việc tạo ra miễn dịch thích ứng và NAb. Phức hợp virus-NAb cũng có thể kích hoạt các phản ứng viêm qua trung gian FcR và tổn thương phổi cấp tính.

có khả năng kích hoạt viêm của các tế bào biểu hiện thụ thể Fc trong phổi (như đại thực bào phế nang). Sự liên kết của các phức hợp miễn dịch kháng thể - virus (phức hợp virus-Nab) với các FcR hoạt hóa trên đại thực bào phổi gây ra sự biểu hiện của các yếu tố tiền viêm như IL-8 và MCP-1, gây kích thích miễn dịch. Các phức hợp này cũng có thể kích hoạt hệ thống bổ sung, dẫn đến sự gia tăng các phản ứng viêm không mong muốn. Vì vậy, cần thiết phải xây dựng quy trình tạo ra các kháng thể trị liệu ít hoặc không gây viêm mà vẫn giữ được hoạt tính liên kết/trung hòa virus và có thể sử dụng các kỹ thuật sản xuất protein hướng đích để đạt được mục tiêu này.

**Thay lời kết**

Bài viết đã đưa ra các giả thiết khác nhau về các cơ chế SARS-CoV-2 gây ra các phản ứng viêm

và đặc điểm bệnh lý. Các liệu pháp kháng virus với mục đích ngăn chặn hoặc loại bỏ virus cũng là yếu tố gây ra viêm do virus dẫn tới tiến triển bệnh. Mối liên quan giữa rối loạn chức năng miễn dịch và biểu hiện bệnh cũng là một lưu ý cần thận trọng trong phát triển và đánh giá. Vắc-xin gây ra các loại đáp ứng miễn dịch sai có khả năng làm tăng mức độ của bệnh (thay vì làm giảm). Do đó, cần phải xem xét đến việc kiểm soát và theo dõi các phản ứng viêm ở bệnh nhân khi được điều trị với các liệu pháp hướng đích virus

**Phạm Thu Hồng,  
Huỳnh Kiến Quang**

(lược dịch theo sph.nus.edu.sg)