

GIẢI NOBEL SINH LÝ-Y HỌC NĂM 2011



Bruce A. Beutler sinh năm 1957 tại Chicago, Hoa Kỳ. Ông tốt nghiệp bác sĩ ở Đại học Chicago năm 1981 và làm việc như một nhà khoa học tại Đại học Rockefeller ở New York và Đại học Texas ở Dallas, nơi ông đã khám phá ra thụ thể LPS. Từ năm 2000, ông là giáo sư di truyền học và miễn dịch học ở Viện Nghiên cứu Scripps, La Jolla, Hoa Kỳ.



Jules A. Hoffmann sinh năm 1941 tại Echternach, Luxembourg. Ông theo học tại Đại học Strasbourg ở Pháp, và nhận học vị tiến sĩ tại đây năm 1969. Sau khi theo học chương trình hậu tiến sĩ tại Đại học Marburg ở Đức, ông trở về Strasbourg và lãnh đạo phòng thí nghiệm nghiên cứu từ năm 1974 đến 2009. Ông cũng là giám đốc của Viện Sinh học Tế bào Phân tử ở Strasbourg và trong giai đoạn 2007-2008 là Chủ tịch Viện Hàn lâm Khoa học Quốc gia Pháp.



Ralph M. Steinman sinh năm 1943 tại Montreal, Canada, nơi ông theo học ngành sinh học và hóa học tại Đại học McGill. Sau khi học y khoa tại Trường Y khoa Harvard ở Boston, MA, Hoa Kỳ, ông tốt nghiệp bác sĩ năm 1968. Từ năm 1970, ông gia nhập Đại học Rockefeller ở New York, và làm giáo sư miễn dịch học tại trường đại học này từ năm 1988, ông cũng là giám đốc của Trung tâm Miễn dịch học và Bệnh miễn dịch. Ông mất ngày 30/9/2011, bốn ngày trước khi được Viện Karolinska quyết định trao tặng giải Nobel.

Ngày 3/10/2011, Hội đồng Nobel gồm 50 giáo sư tại của Viện Karolinska (Thụy Điển) đã quyết định trao giải Nobel Sinh lý/Y học cho ba nhà khoa học Bruce A. Beutler, Jules A. Hoffmann và Ralph M. Steinman về những khám phá trong sự kích hoạt miễn dịch bẩm sinh và sự phát hiện tế bào tua và vai trò của nó trong miễn dịch thích nghi.

Hai tuyến phòng vệ trong hệ miễn dịch

Chúng ta đang sống trong một thế giới thù địch. Các vi sinh vật gây bệnh (vi khuẩn, virút, nấm và ký sinh trùng) liên tục đe dọa nhưng chúng ta được trang bị các cơ chế phòng vệ mạnh mẽ. Tuyến phòng vệ thứ nhất, miễn dịch bẩm sinh, có thể phá hủy các vi sinh vật xâm nhập và châm ngòi hiện tượng viêm góp phần ngăn chặn sự tấn công của các tác nhân gây bệnh. Nếu vi sinh vật chọc thủng tuyến phòng vệ này, miễn dịch thích nghi sẽ được huy động để tự vệ. Với các tế bào T và tế bào B, hệ thống miễn dịch này tạo ra các kháng thể và các tế bào sát thủ phá hủy các tế bào bị nhiễm bệnh. Sau khi chiến đấu thành công chống lại sự tấn công của tác nhân nhiễm khuẩn, hệ miễn dịch thích nghi của chúng ta bảo lưu một ký ức miễn dịch cho phép huy

động các lực lượng phòng vệ nhanh hơn và mạnh hơn trong lần xâm nhập tiếp theo của cùng loại vi sinh vật gây bệnh ấy. Hệ miễn dịch với hai tuyến phòng vệ đem lại sự bảo vệ hữu hiệu chống nhiễm khuẩn nhưng chúng đặt ra một nguy cơ, nếu ngưỡng kích hoạt quá thấp, hoặc nếu các phân tử nội sinh có thể hoạt hóa hệ miễn dịch, có thể sẽ gây nên bệnh viêm.

Các cấu phần của hệ miễn dịch đã được nhận diện từng bước trong thế kỷ 20. Nhờ có một loạt khám phá đã được trao giải Nobel, chúng ta đã biết được các kháng thể được cấu tạo ra sao và tế bào T nhận biết các chất lạ bằng cách nào. Tuy vậy, cơ chế châm ngòi hoạt hóa miễn dịch bẩm sinh và trung gian truyền tin giữa miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích nghi vẫn còn bí ẩn cho đến khi có các công trình nghiên cứu Beutler, Hoffmann và Steinman.

Khám phá các yếu tố cảm biến của miễn dịch bẩm sinh

Đi tiên phong trong khám phá này là Jules Hoffmann, khi vào năm 1996 ông và cs đã khảo sát cách phòng chống nhiễm khuẩn của ruồi giấm. Họ

đã gây đột biến ở một số gen khác nhau trên ruồi giấm, bao gồm Toll, một gen trước đó đã được Christiane Nüsslein-Volhard (giải Nobel 1995) chứng minh là tham gia vào sự phát triển phôi. Khi Hoffmann cho ruồi giấm nhiễm vi khuẩn và nấm, ông nhận thấy ruồi có đột biến Toll bị chết vì chúng không thể tự vệ một cách hữu hiệu để chống tác nhân nhiễm khuẩn. Ông cũng kết luận rằng sản phẩm của gen Toll can dự vào việc cảm biến các vi sinh vật gây bệnh và sự hoạt hóa gen Toll là cần thiết cho sự phòng vệ thành công chống vi sinh vật gây bệnh.

Bruce Beutler khi ấy đang nghiên cứu một thụ thể có thể gắn kết với sản phẩm lipopolysaccharide (LPS) của vi khuẩn, vốn có thể gây sốc nhiễm độc, một tình trạng đe dọa tính mạng do sự kích thích quá mức hệ miễn dịch. Năm 1998, Beutler và cộng sự khám phá ra rằng chuột nhắt kháng LPS có đột biến ở một gen khá tương tự với gen Toll của ruồi giấm. Thụ thể giống Toll (TLR) hóa ra là thụ thể LPS khó tìm. Khi nó gắn với LPS, tín hiệu được hoạt hoá gây ra viêm và khi liều LPS quá cao, sẽ gây sốc nhiễm độc. Những phát hiện này cho thấy động vật hữu nhũ và ruồi giấm sử dụng 3 phân tử tương tự nhau để hoạt hóa miễn dịch bẩm sinh khi gặp các vi sinh vật gây bệnh. Rốt cuộc, các yếu tố cảm biến của miễn dịch bẩm sinh đã được khám phá.

Những khám phá của Hoffmann và Beutler đã làm bùng nổ công cuộc nghiên cứu về miễn dịch bẩm sinh. Ngày nay, khoảng hơn một chục TLR khác nhau đã được nhận diện ở người và chuột nhắt. Mỗi TLR nhận biết một vài loại phân tử thường gặp trên các vi sinh vật. Những cá thể có một số đột biến ở những thụ thể này bị tăng nguy cơ nhiễm khuẩn trong khi các biến thể di truyền khác của TLR lại kết hợp với tăng nguy cơ của các bệnh viêm mạn tính.

Một loại tế bào mới kiểm soát miễn dịch

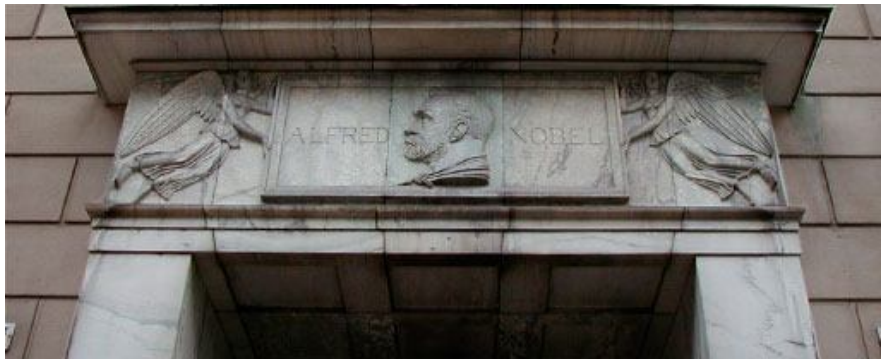
thích nghi

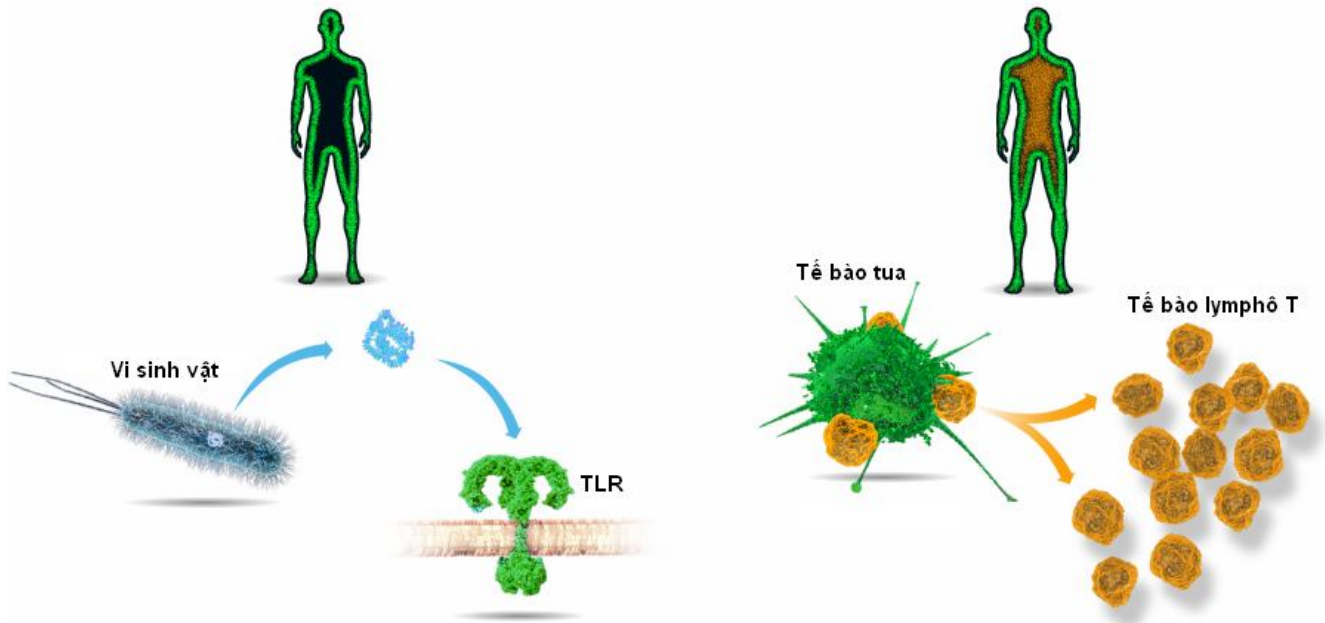
Năm 1973, Ralph Steinman đã tìm ra một loại tế bào mới mà ông gọi là tế bào tua. Ông cho rằng tế bào này có thể quan trọng trong hệ miễn dịch và tiếp tục kiểm định xem tế bào tua có thể hoạt hóa các tế bào T hay không. Tế bào T là loại tế bào giữ vai trò then chốt trong miễn dịch thích nghi và phát triển ký ức miễn dịch chống nhiều chất khác nhau. Trong các thử nghiệm nuôi cấy tế bào, ông đã chứng minh rằng sự hiện diện của tế bào tua gây nên những đáp ứng mạnh mẽ của tế bào T đối với các chất như vậy. Những phát hiện này lúc đầu đã gặp sự chỉ trích nhưng những công trình sau đó của Steinman đã chứng minh rằng tế bào tua có nhiều năng lực hoạt hóa tế bào T.

Những nghiên cứu sâu thêm của Steinman và những nhà khoa học khác tiếp tục giải quyết vấn đề làm thế nào mà cơ thể quyết định sẽ hoạt hóa hay không hoạt hóa hệ miễn dịch thích nghi khi gặp các chất khác nhau. Các tín hiệu xuất phát từ sự đáp ứng của hệ miễn dịch bẩm sinh và được tế bào tua cảm nhận được chứng minh là cơ chế hoạt hóa tế bào T. Điều này giúp hệ miễn dịch có thể phản ứng với các vi sinh vật gây bệnh trong khi tránh tấn công lên các phân tử nội sinh của cơ thể.

Từ nghiên cứu cơ bản đến áp dụng trong y học

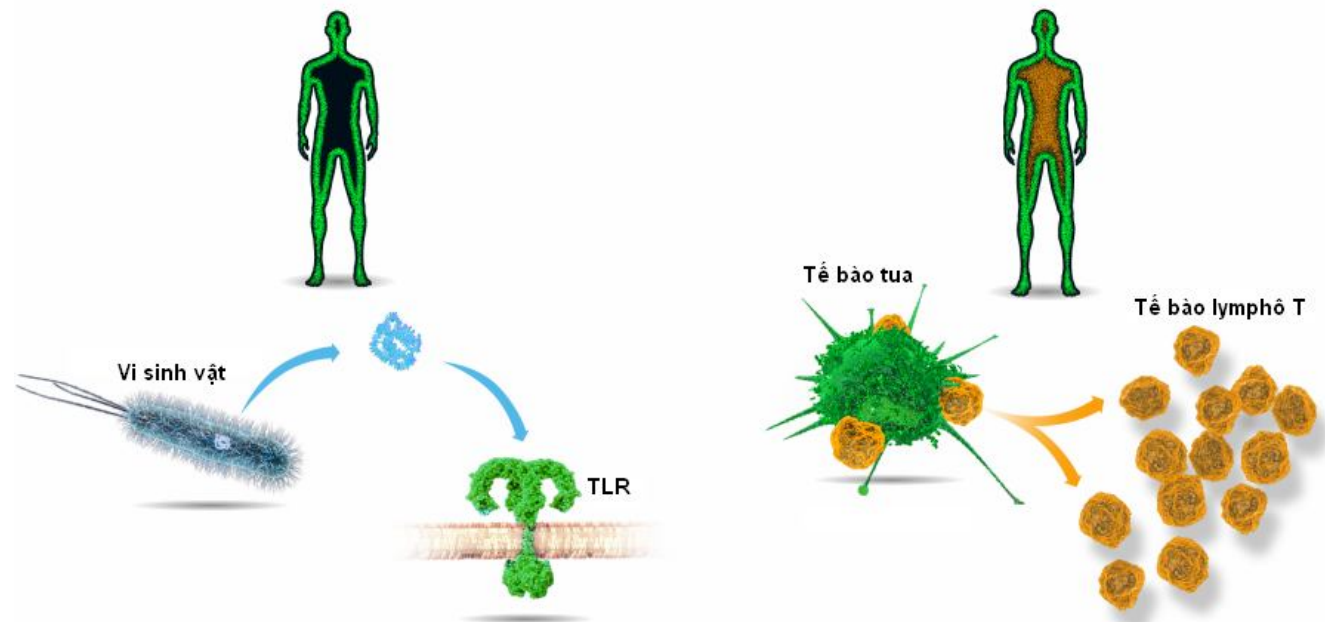
Các khám phá được trao giải Nobel năm 2011 đã cung cấp một hiểu biết mới trong sự hoạt hóa và điều hòa hệ miễn dịch của chúng ta. Chúng đem lại khả năng phát triển các phương pháp mới để phòng bệnh và chữa bệnh, chẳng hạn như các vắc xin được cải tiến chống nhiễm khuẩn và trong các nỗ lực kích thích hệ miễn dịch tấn công các khối u. Những khám phá này cũng giúp chúng ta hiểu rõ tại sao hệ miễn dịch có thể tấn công các mô của chính cơ thể, qua đó cung cấp manh mối cho các điều trị mới chống các bệnh viêm nhiễm.





Hệ miễn dịch

Sự xâm nhập của các vi sinh vật gây bệnh như vi khuẩn, virút, ký sinh trùng hoặc nấm vào cơ thể người sẽ châm ngòi đáp ứng miễn dịch. Đáp ứng này xảy ra theo một quá trình gồm hai bước: miễn dịch bẩm sinh chặn đứng nhiễm khuẩn, và sau đó miễn dịch thích nghi sẽ thanh toán nhiễm khuẩn.



Miễn dịch bẩm sinh

Các cấu phần của vi sinh vật gắn thụ thể giống Toll (TLR) nằm trên nhiều tế bào của cơ thể. Sự gắn kết này hoạt hóa miễn dịch bẩm sinh, dẫn đến viêm và sự phá hủy vi sinh vật xâm nhập.

Miễn dịch thích nghi

Tế bào tua hoạt hóa các tế bào lymphô, khởi đầu đáp ứng miễn dịch thích nghi. Một dòng thác phản ứng miễn dịch diễn ra với sự hình thành các kháng thể và tế bào sát thủ.