



Tạp chí Khoa học Đại học Quốc gia Hà Nội:
Khoa học Y Dược

Website: <https://js.vnu.edu.vn/MPS>



Phòng sinh học miễn dịch học người và ứng dụng trong y, dược học

Nguyễn Thị Huyền¹, Từ Thị Thu Hiền¹, Bùi Thanh Tùng¹,
Phạm Thị Minh Huệ², Nguyễn Thanh Hải^{1,*}

¹*Khoa Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam*

²*Đại học Dược Hà Nội, 15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam*

Nhận ngày 10 tháng 5 năm 2018

Chỉnh sửa ngày 21 tháng 5 năm 2018; Chấp nhận đăng ngày 12 tháng 6 năm 2018

Tóm tắt: Phòng sinh học là một phân ngành khoa học có tiềm năng ứng dụng to lớn, có hiệu quả cao trong rất nhiều lĩnh vực nghiên cứu cũng như ứng dụng vào cuộc sống của con người. Nghiên cứu hệ thống về cơ chế miễn dịch của động vật nói chung và của con người nói riêng đã giúp phát triển rất nhiều phương pháp tối ưu phục vụ cho việc phòng tránh, chẩn đoán, điều trị bệnh tật. Qua việc nghiên cứu, ứng dụng mô phỏng các thành phần của hệ thống phức tạp này, các nhà khoa học đã, đang và sẽ phát triển thêm những tri thức, kỹ thuật, sản phẩm mới rất có giá trị trong y dược học nhằm phục vụ cho lợi ích của con người. Có thể nói, miễn dịch học và mô phỏng hệ miễn dịch có triển vọng gần như vô hạn trong khoa học sức khỏe. Tuy nhiên trong bài này tập trung chính vào nội dung mô phỏng các đặc tính của kháng thể, kháng thể đơn dòng trong việc chẩn đoán và điều trị bệnh tật.

Từ khóa: Phòng sinh học; KT đơn dòng; hệ miễn dịch.

Thuật ngữ “biomimetics” bắt nguồn từ từ tiếng Hy Lạp “bios” (*cuộc sống*) và “mimesis” (*bắt chước*). Trên thực tế phòng sinh học (*Bionics/Biomimetics*) là ngành khoa học công nghệ chuyên nghiên cứu các chức năng, đặc điểm và hiện tượng... của sinh vật trong tự nhiên và mô phỏng các khả năng đặc biệt đó để thiết kế, chế tạo các hệ thống kỹ thuật và công nghệ hiện đại, hữu ích nhằm cải tiến hoạt động và đáp ứng nhu cầu của con người [1, 2]. Phòng

sinh học đã và đang được ứng dụng rộng rãi và có hiệu quả trong rất nhiều các lĩnh vực như hóa học, sinh học, kiến trúc, kỹ thuật, y học và kỹ thuật y sinh. Với y học, phòng sinh học miễn dịch học người là một lĩnh vực nghiên cứu tiềm năng và có nhiều ứng dụng trong phòng tránh, chẩn đoán và điều trị bệnh tật. Bài tổng quan này tập trung vào nội dung mô phỏng các đặc tính của kháng thể (*KT*) của hệ thống miễn dịch người trong việc chẩn đoán và điều trị bệnh tật.

* Tác giả liên hệ. ĐT.: 84-913512599.

Email: haipharm@yahoo.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4117>

1. Hệ thống miễn dịch người

1.1. Giới thiệu

Miễn dịch là sự đề kháng của cơ thể chống lại bệnh tật, đặc biệt là các bệnh do nhiễm vi sinh vật và các yếu tố ngoại lai. Hệ thống miễn dịch người bao gồm các tế bào, các mô và phân tử tham gia vào quá trình chống lại vi sinh vật và các yếu tố ngoại lai khác xâm nhập vào cơ thể. Bên cạnh tác dụng đề kháng với vi sinh vật, hệ thống miễn dịch còn ức chế sự phát triển của một số loại khối u, một số phương pháp điều trị ung thư, sử dụng cơ chế đáp ứng miễn dịch chống lại tế bào, đang được phát triển. Đáp ứng miễn dịch cũng tham gia vào dọn dẹp các tế bào đã chết và sửa chữa mô.

Trên thực tế, miễn dịch học đã được ứng dụng rất rộng rãi trong việc phòng tránh nhiều bệnh tật một cách lý tưởng. Hàng nghìn năm trước đây, con người cổ đại đã biết lấy vẩy bong của người bị bệnh đậu mùa, hong khô tự nhiên, tán nhỏ rồi rắc vào mũi những người khỏe mạnh để phòng bệnh đậu mùa. Hình thức tiêm chủng thô sơ đó đã tạo ra được một chất mà y học ngày nay gọi là KT, tồn lưu trong máu và có tác dụng phòng bệnh một cách đặc hiệu và hiệu quả [3]. Sau này, ứng dụng cơ chế miễn dịch học, tất nhiên bệnh dịch có khả năng đe dọa sự tồn vong của nhân loại đã được phòng tránh một cách hiệu quả (*vaccine phòng sởi, uốn ván, ho gà, bạch hầu, bại liệt, viêm gan B và các bệnh do HIB, ung thư cổ tử cung ...*). Rất nhiều tình trạng bệnh, trước đây vô phương cứu chữa, cũng đã được điều trị đạt hiệu bằng các liệu pháp miễn dịch học (*như tiêm huyết thanh kháng nọc rắn, huyết thanh kháng virut dại ...*). Gần đây nhiều tình trạng bệnh mạn tính của não bộ do lạm dụng ma túy, đã gây ra rất nhiều thảm họa cho mỗi người người, mỗi gia đình và xã hội cũng đã được tiếp cận theo cách tiêm chủng để phòng tránh. Vaccine cho loại ma túy điển hình là heroin đã được các nhà khoa học hoàn thành giai đoạn nghiên cứu trên động vật thí nghiệm và chuẩn bị chuyển sang giai đoạn thử nghiệm trên người tình nguyện [4].

Các sản phẩm của tế bào miễn dịch cũng được sử dụng rộng rãi trong thực hành: các KT

được sử dụng như một thuốc thử đặc hiệu trong các test lâm sàng hoặc nghiên cứu để phát hiện nhiều phân tử có trong tuần hoàn, tế bào và mô. KT cũng được thiết kế để ngăn chặn, loại trừ các phân tử và tế bào gây hại trong các bệnh về miễn dịch, ung thư và các rối loạn khác [5].

KT là các phân tử glycoprotein được sản xuất bởi các tương bào trong đáp ứng miễn dịch thể, được hệ miễn dịch sử dụng để trung hòa các tác nhân gây bệnh như vi khuẩn và virus. KT có thể tồn tại ở hai dạng, một dạng hòa tan trong huyết tương, và một dạng liên kết màng trên màng của tế bào B và được gọi là thụ thể của tế bào B (*BCR*). BCR chỉ được tìm thấy trên bề mặt của tế bào B, tạo điều kiện cho sự hoạt hóa của các tế bào này thành các nhà máy KT gọi là tế bào plasma, hoặc thành tế bào B nhờ tồn tại trong cơ thể và tạo ra đáp ứng nhanh hơn, mạnh hơn khi tiếp xúc lại với kháng nguyên đó. KT gây đáp ứng miễn dịch theo ba cách: ngăn chặn các tác nhân gây bệnh xâm nhập hoặc làm tổn thương các tế bào bằng cách gắn kết với chúng; kích thích đại thực bào và các tế bào khác tiêu diệt tác nhân gây bệnh; kích hoạt sự phá hủy các tác nhân gây bệnh bằng cách kích thích các đáp ứng miễn dịch khác như con đường bổ thể [5, 6].

1.2. Kháng thể đơn dòng

KT được tạo ra khi cơ thể tiếp xúc với kháng nguyên là KT đa dòng hay còn được gọi là kháng huyết thanh. Các KT đa dòng liên kết với nhiều epitope (*một phần của kháng nguyên được nhận diện bởi KT*) và thường được tạo ra bởi một số dòng tế bào plasma khác nhau. Các KT này khác nhau về ái lực và tính đặc hiệu với kháng nguyên. Trong điều trị bệnh việc sử dụng kháng huyết thanh hiệu quả chưa cao. Trên cơ sở đó năm 1975, Georges Köhler và César Milstein đã thành công trong việc hợp nhất các dòng tế bào tủy với các tế bào lympho B để tạo ra các tế bào lai có thể tạo ra các KT đặc hiệu cho các kháng nguyên được sử dụng (*thành tựu này đã được trao giải Nobel về Y học vào năm 1984*). KT đơn dòng (*mAb hoặc moAb*) là các KT được tạo ra bởi các tế bào miễn dịch đồng nhất, tất cả đều là bản sao của một tế bào ban

đầu. Các KT đơn dòng có cùng ái lực, chúng liên kết với cùng một epitope. Các KT đơn dòng bispecific (*nhận biết được hai epitope*) cũng có thể được thiết kế bằng cách tăng các mục tiêu điều trị của một KT đơn dòng từ một lên hai epitope [7, 8].

Phương pháp sản xuất KT đơn dòng: kháng nguyên được tiêm vào chuột, sau đó các tế bào sản sinh KT ở lách sẽ được tách ra và lai với các tế bào myeloma không có khả năng sinh KT nhưng có khả năng nhân lên liên tục, lưu giữ trên polyethylene glycol, thu được các tế bào lai có khả năng sản sinh KT. Các dòng KT sau đó sẽ được nuôi cấy riêng rẽ trong môi trường hypoxanthine-aminopterin-thymidine, cho phát triển khoảng 2-3 tuần. Sau đó thêm kháng nguyên để đánh giá hiệu lực của từng dòng KT, lựa chọn dòng KT tối ưu tiếp tục đi nuôi cấy hoặc có thể tiêm các tế bào mang dòng KT đó vào chuột để tiếp tục nhân lên rồi thu lấy KT [7].

Các KT đơn dòng được sản xuất từ chuột khá thích hợp khi sử dụng *in vitro* (hình 1). Tuy nhiên, khi sử dụng trên người có liên quan đến các biến chứng miễn dịch, vì chúng có vai trò là kháng nguyên với cơ thể người. Hơn nữa, để có hiệu quả, các KT cần tương tác với các thụ thể biểu hiện trên các tế bào đích. Do có nguồn gốc từ chuột, những KT này không tương tác đúng với các thành phần của hệ miễn dịch người và hiệu quả sinh học của chúng bị hạn chế. Vì vậy ngày nay, sản xuất KT đơn dòng từ người được ưu tiên phát triển [9].

2. Phòng sinh học kháng thể và ứng dụng

2.1. Ứng dụng trong chẩn đoán

Việc phát hiện các KT đặc biệt là chẩn đoán phổ biến, các xét nghiệm huyết thanh học dựa trên nguyên lý này. Ví dụ, trong một xét nghiệm sinh hóa, hiệu giá KT chống lại virus Epstein-Barr hoặc bệnh Lyme được định lượng. Nếu những KT này không có, hoặc là người đó không bị nhiễm bệnh hoặc nhiễm trùng xảy ra từ rất lâu, và các KT đặc hiệu này đã bị phân

hủy [10, 11]. Trong miễn dịch lâm sàng, các globulin miễn dịch được đo bằng phương pháp đo độ đục [12]. Sự tăng các loại globulin miễn dịch khác nhau đôi khi hữu ích trong việc xác định nguyên nhân gây tổn thương gan ở những bệnh nhân chẩn đoán không rõ ràng. Ví dụ, IgA tăng cao cho thấy xơ gan do rượu, IgM tăng cao biểu hiện viêm gan siêu vi và xơ gan tiên phát, trong khi IgG tăng cao trong viêm gan siêu vi, viêm gan tự miễn và xơ gan. Các rối loạn tự miễn thường do các KT liên kết với các epitope của chính cơ thể và có thể được phát hiện thông qua xét nghiệm máu. Các KT chống lại các kháng nguyên bề mặt hồng cầu trong thiếu máu tan máu qua trung gian miễn dịch được phát hiện bằng xét nghiệm Coombs [13]. Xét nghiệm Coombs cũng được sử dụng để sàng lọc KT trong chuẩn bị truyền máu và ở phụ nữ trước khi sinh [13].

Một số phương pháp chẩn đoán miễn dịch dựa trên phát hiện phức hợp kháng nguyên – KT được sử dụng để chẩn đoán các bệnh truyền nhiễm, như ELISA, miễn dịch huỳnh quang, Western blot, miễn dịch khuếch tán, miễn dịch điện di, miễn dịch từ tính và miễn dịch phóng xạ.

KT đơn dòng trong phân tích sinh hóa: Các xét nghiệm chẩn đoán dựa trên việc sử dụng mAb làm thuốc thử thường được sử dụng trong xét nghiệm phóng xạ (RIA) và xét nghiệm miễn dịch liên kết enzyme (ELISA). Những xét nghiệm này đo nồng độ của các hormon (*insulin, HCG, hormone tăng trưởng, progesterone, thyroxine, triiodothyronine, hormon kích thích tuyến giáp, gastrin, renin*) và một số sản phẩm tế bào, mô khác (*kháng nguyên nhóm máu, yếu tố đông máu, interferon, interleukin, marker khối u...*). Hiện nay có thể thực hiện chẩn đoán sớm các bệnh/tình trạng: mang thai, ung thư, rối loạn nội tiết, bệnh truyền nhiễm [14, 15].

KT đơn dòng trong chẩn đoán hình ảnh: kỹ thuật sử dụng KT đơn dòng của kháng nguyên các mô đích được gắn phóng xạ trong chẩn đoán hình ảnh, gọi là immunoscintigraphy. Các đồng vị phóng xạ thường được sử dụng là Iod 131 và Technetium 99. Các mAb được gắn đồng vị phóng xạ được tiêm vào bệnh nhân theo

đường tĩnh mạch, phân bố tập trung tại các vị trí cụ thể mang kháng nguyên và có thể được phát hiện bằng hình ảnh phóng xạ. Trong những năm gần đây, máy chụp cắt lớp phát xạ photon (*SPECT*) được sử dụng, có thể cho hình ảnh ba chiều từ những tín hiệu của sự phân bố các KT đơn dòng có gắn phóng xạ. Phương pháp gắn fluoride phóng xạ trên KT đặc hiệu của mô cho phép sử dụng kỹ thuật ghi hình bằng bức xạ positron (*PET*) để chẩn đoán ung thư [16]. Immunoscintigraphy là một công cụ chẩn đoán tốt hơn so với các kỹ thuật hình ảnh khác như quét CT, siêu âm và cộng hưởng từ. Ví dụ, immunoscintigraphy có thể phân biệt giữa sự phát triển của khối u và không phải khối u, điều này là không thể với các kỹ thuật hình ảnh khác. KT đơn dòng được sử dụng thành công trong chẩn đoán hình ảnh các bệnh tim mạch, ung thư và các vị trí nhiễm trùng do vi khuẩn [17, 18].

2.2. Ứng dụng trong liệu pháp tiền sản

Yếu tố Rh còn được gọi là kháng nguyên RhD, là một kháng nguyên được tìm thấy trên các tế bào hồng cầu; những người có Rh dương tính (*Rh+*) có kháng nguyên này trên các tế bào hồng cầu, những người có Rh âm tính (*Rh-*) thì không. Trong quá trình sinh đẻ bình thường, khi có chấn thương hoặc biến chứng trong thai kỳ, máu từ thai nhi có thể xâm nhập vào tuần hoàn của người mẹ. Trong trường hợp mẹ và con không tương thích Rh, sẽ có nguy cơ tan huyết ở trẻ sơ sinh trong lần thai kỳ này và các lần tiếp sau. KT globulin miễn dịch Rho (D) là đặc hiệu đối với kháng nguyên RhD ở người. KT kháng RhD được dùng như một phần của phác đồ điều trị trước khi sinh để ngăn chặn sự nhạy cảm có thể xảy ra khi người mẹ có Rh- và thai nhi Rh+. Tuy nhiên cần điều trị trước khi kháng nguyên có thể kích thích các tế bào B của người mẹ "ghi nhớ" kháng nguyên Rh bằng cách tạo ra các tế bào B nhớ. Sau điều trị hệ thống miễn dịch của người mẹ sẽ không tạo ra KT kháng Rh, và sẽ không tấn công các kháng nguyên Rh của thai nhi hiện tại hoặc sau đó [19, 20].

2.3. Ứng dụng trong điều trị bệnh

KT đơn dòng có nhiều ứng dụng trong điều trị đặc hiệu bệnh tật như: điều trị ung thư, cấy ghép tủy xương và các cơ quan, bệnh tự miễn, bệnh tim mạch và các bệnh truyền nhiễm. Các ứng dụng trị liệu của mAb được phân thành 2 nhóm: (A) Sử dụng trực tiếp mAb làm tác nhân trị liệu; (B) mAb là các đích tác dụng.

2.3.1. Ứng dụng mAb làm các tác nhân điều trị trực tiếp

KT đơn dòng có thể được sử dụng trực tiếp để tăng cường chức năng miễn dịch của vật chủ. Trong tiêu diệt sinh vật gây bệnh: mAb thúc đẩy sự tiêu diệt các sinh vật gây bệnh (bằng cách phủ KT) và tăng cường thực bào. Trên thực tế, mAb đã được sử dụng để chống lại một số virus (*viêm gan B*) và vi khuẩn (*E. coli*, *Haemophilus influenza*, *Streptococcus sp* và *Pseudomonas sp*) [21, 22].

a. Trong điều trị ung thư

Sử dụng mAb chống lại các kháng nguyên của tế bào ung thư, rất hữu ích trong điều trị ung thư. Các KT liên kết với các tế bào ung thư và tiêu diệt chúng bằng đáp ứng qua trung gian tế bào, hệ thống bổ thể và thực bào tế bào ung thư (đã gắn mAb) bởi hệ thống lưới nội mô. Các bệnh nhân bị bệnh bạch cầu, ung thư đại trực tràng, u lympho và khối u ác tính đã được điều trị bằng mAb. Tuy nhiên, tỷ lệ thành công rất khác nhau. KT đơn dòng đặc hiệu cho các tế bào của bệnh bạch cầu được sử dụng để tiêu diệt các tế bào ung thư bạch cầu mà không ảnh hưởng đến các tế bào khác. Ngoài ra, mAb cũng được sử dụng trong *in vitro* để loại bỏ các tế bào khối u còn sót lại trước khi cấy ghép tủy xương tự thân (cấy ghép tế bào tủy xương của chính bệnh nhân, do không có người hiến phù hợp). Hạn chế khi sử dụng trực tiếp mAb trong điều trị ung thư gồm:

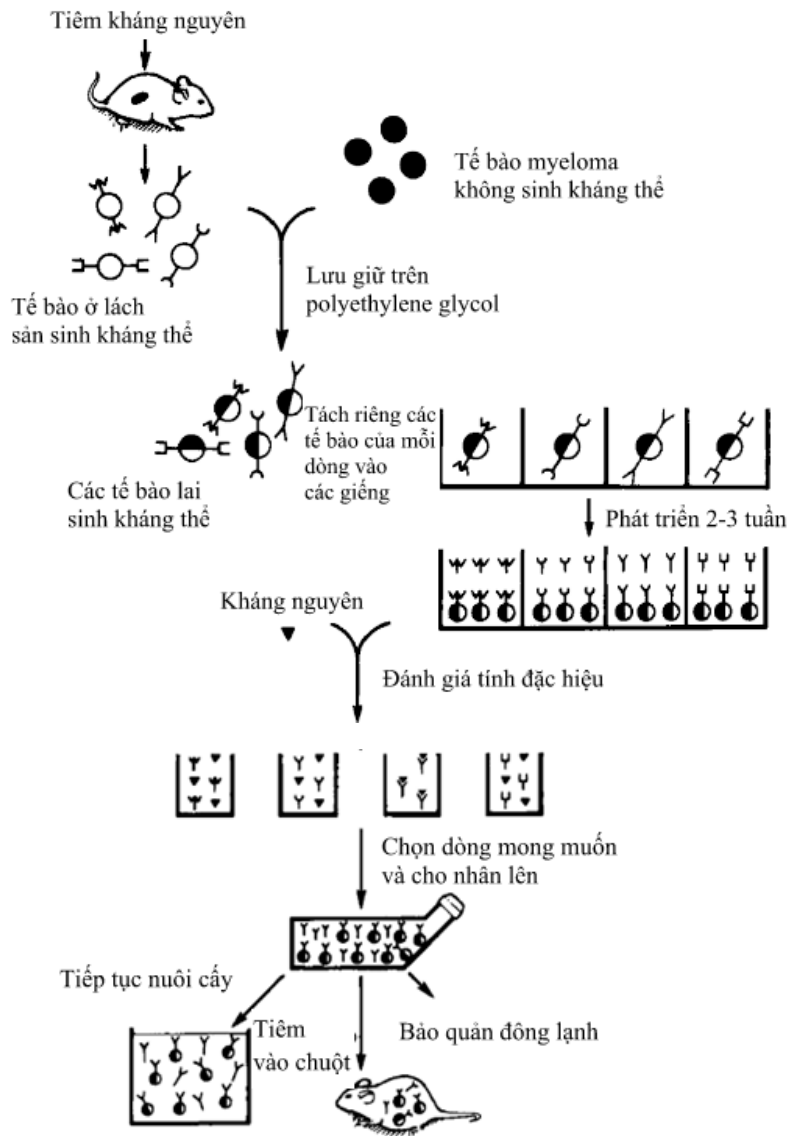
- + Các mAb được sản xuất từ chuột và được sử dụng trực tiếp cho mục đích điều trị có thể dẫn đến sự phát triển KT chống lại và phản ứng quá mẫn.

- + Tất cả các tế bào ung thư có thể không mang cùng kháng nguyên đặc hiệu với mAb. Vì

vậy, mAb có thể không gắn được vào tất cả các tế bào ung thư.

+ Các kháng nguyên tự do (của các tế bào đích) có mặt trong tuần hoàn có thể liên kết với

các mAb và ngăn chúng tác động trên các tế bào đích [23, 24, 25].



Hình 1. Mô hình sản xuất KT đơn dòng từ chuột [7].

b. Trong ức chế miễn dịch cấy ghép nội tạng

Thông thường, các thuốc ức chế miễn dịch như cyclosporin và prednisone được dùng để chống thải ghép. Trong những năm gần đây, mAb đặc hiệu với kháng nguyên bề mặt tế bào

lympho T đang được sử dụng cho mục đích này. KT đơn dòng OKT3 là mAb đầu tiên được FDA cấp phép để sử dụng như tác nhân ức chế miễn dịch sau khi cấy ghép tạng ở người. OKT3 đặc hiệu chống lại kháng nguyên CD3 của tế

bào lympho T, được sử dụng thành công trong ghép thận và tủy xương [26].

c. Trong điều trị AIDS

AIDS là hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải ở người do nhiễm virus HIV gây suy giảm các tế bào lympho T-CD4. Virus HIV liên kết với các thụ thể đặc hiệu trên tế bào CD4 bằng cách sử dụng glycoprotein bề mặt (gp120). Các nhà khoa học kỹ thuật gen đã thành công trong việc gắn phần Fc của KT đơn dòng từ chuột vào phân tử CD4 của người. Phức hợp này có ái lực cao, gắn với màng glycoprotein gp120 của các tế bào bị nhiễm virus. Đoạn Fc gây phá hủy tế bào bị nhiễm HIV qua trung gian tế bào [27].

d. Trong điều trị các bệnh tự miễn

Các bệnh tự miễn như viêm khớp dạng thấp và bệnh đa xơ cứng là một vấn đề lớn trong y học. Một số thành công đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp sử dụng mAb trực tiếp chống lại lympho B và lympho C [7, 17].

Một số thuốc điều trị đặc hiệu ứng dụng phòng sinh học miễn dịch đã được phát triển được trình bày trong bảng 1.

2.3.2. Sử dụng mAb như tác nhân hướng đích trong điều trị

Độc tố, thuốc, đồng vị phóng xạ... có thể được gắn hoặc liên kết với các KT đơn dòng đặc hiệu mô và được mang đến các mô đích. Điều này cho phép tăng nồng độ thuốc tại đích và giảm độc tính trên mô lành.

Sử dụng như độc tố miễn dịch.

Các độc tố có thể được kết hợp với mAb để tạo thành độc tố miễn dịch và được sử dụng trong các liệu pháp như độc tố bạch hầu, độc tố Pseudomonas, độc tố được sử dụng để điều trị ung thư. Anti-Tac mAb tăng lên chống lại IL2-R (thụ thể yếu tố tăng trưởng tế bào T) có thể được liên hợp với độc tố của Pseudomonas sp. Độc tố miễn dịch này có thể được sử dụng để tiêu diệt các tế bào T ác tính ở những bệnh nhân bị bệnh bạch cầu tế bào T (IL2-R được biểu hiện trong các tế bào T bất thường ở khối u lympho ác tính). Ricin là một protein độc tế bào có nguồn gốc từ cây thầu dầu. Nó bao gồm

hai chuỗi polypeptide (A và B) liên kết với nhau bởi một liên kết disulfide. Chuỗi B của ricin liên kết với bề mặt tế bào. Sự liên kết này tạo điều kiện cho chuỗi A xâm nhập vào tế bào và ức chế chức năng của ribosome (dẫn tới ức chế sinh tổng hợp tất cả các protein), gây chết các tế bào. Ricin có thể bị oxy hóa để tách thành chuỗi A và B. Các chuỗi A gây độc có thể được liên kết với mAb đặc hiệu với các tế bào ung thư và không liên kết với các tế bào bình thường. Khi chuỗi A đi vào các tế bào, nó ức chế chức năng ribosome, gây chết tế bào ung thư [17].

Ứng dụng trong vận chuyển thuốc.

Nói chung, các thuốc sử dụng trong in vivo (trong cơ thể sống) có hiệu quả kém hơn khi thử in vitro. Điều này chủ yếu do trong cơ thể sống thuốc đến mô đích không đủ nồng độ gây tác dụng. Vấn đề này có thể được giải quyết bằng cách sử dụng mAb đặc hiệu với kháng nguyên mô đích để vận chuyển thuốc. Các thuốc kết hợp với mAb (đặc hiệu với một kháng nguyên bề mặt tế bào như tế bào khối u) có thể đến đúng đích cần tác dụng để giải phóng dược chất. Trong điều trị các bệnh nhất định, có thể sử dụng tiền thuốc và sẽ được enzyme chuyển thành thuốc dạng hoạt động tại mô đích. Trong trường hợp này enzyme sẽ được kết hợp với một mAb đặc hiệu với kháng nguyên bề mặt mô đích. Cách tiếp cận này, được gọi là liệu pháp enzyme tiền thuốc hướng KT (ADEPT), cho phép đưa thuốc phân bố hiệu quả thuốc đến các tế bào đích. Một số enzyme đã được sử dụng trong ADEPT: Phosphatase kiềm chuyển hóa các tiền thuốc phosphate; carboxy peptidase chuyển hóa nhóm carboxyl không hoạt động thành dạng hoạt động; lactamase thủy phân vòng β -lactam của kháng sinh [28].

Ứng dụng làm tan cục máu đông

Phần lớn các trường hợp đột tử là do tắc nghẽn động mạch hoặc động mạch não do cục máu đông (huyết khối). Fibrin là thành phần chính của cục máu đông được phân hủy bởi plasmin. Plasmin lần lượt được hình thành bởi sự kích hoạt của plasminogen bởi các chất hoạt hóa. Sự tắc nghẽn động mạch xảy ra do phân hủy không đầy đủ các cục máu đông. Chất hoạt

hóa plasminogen (tPA) có thể được sử dụng như một tác nhân trị liệu để loại bỏ cục máu đông. Một KT đơn dòng tác động lên fibrin có thể được gắn với tPA và được sử dụng để làm tan cục máu đông. Phức hợp mAb-tPA do có ái lực cao được gắn với fibrin làm tăng nồng độ tPA tại cục máu đông, chuyển plasminogen thành plasmin hiệu quả hơn, do đó làm tan cục máu đông (fibrin) [29].

Vận chuyển thuốc bằng liposome gắn mAb đặc hiệu mô.

Thuốc được gói trong liposome có gắn mAb đặc hiệu với mô đích. Tuy nhiên phương pháp này hiện còn gặp nhiều hạn chế, vì các liposome khó tới được các tế bào đích, chúng được giữ lại chủ yếu ở gan và lách (tế bào lưới nội mô) và suy thoái [30].

Ứng dụng trong liệu pháp miễn dịch phóng xạ (RAIT).

Các đồng vị phóng xạ có thể được gắn với mAb, làm tăng nồng độ tại các mô đích, có tác dụng diệt các tế bào hiệu quả (ví dụ tế bào khối u). Ưu điểm của liệu pháp miễn dịch phóng xạ là chất phóng xạ không tác động lên tế bào lành, tương tự liệu pháp immunotoxin. Tuy nhiên các tế bào bình thường lân cận cũng có thể bị ảnh hưởng. Điều này có thể được giảm thiểu bằng cách sử dụng đồng vị phóng xạ với chu kỳ bán rã ngắn. Yttrium-90 với chu kỳ bán rã 64 giờ là một đồng vị thích hợp được sử dụng trong RAIT. Hiện nay do thiếu hụt Yttrium-90, Indium-111 thường được sử dụng nhiều hơn [17].

Ứng dụng trong tinh chế protein

Cột KT đơn dòng có thể được điều chế bằng cách liên kết mAb với cyanogen bromide được hoạt hóa bởi Sepharose. Các mAb cố định theo cách này rất hữu ích cho việc tinh chế các protein bằng phương pháp ái lực miễn dịch.

Ưu điểm: Tính đặc hiệu của mAb khi liên kết với protein mong muốn, giải phóng hiệu quả từ cột sắc ký và mức độ tinh chế cao. Sắc ký ái lực miễn dịch thường được sử dụng để tinh chế các interferon tái tổ hợp. Chỉ với một bước duy nhất có thể thực hiện được hơn 5.000 lần tinh chế interferon- α 2.

Nhược điểm: Độ tinh khiết của protein không thể đạt được 100% do có một lượng nhỏ mAb bị rửa giải cùng. Hơn nữa, mAb không thể phân biệt giữa protein nguyên vẹn và một mảnh của nó với cùng vị trí kháng nguyên [7].

Các ứng dụng khác.

Các mAb xúc tác (abzymes).

Tính chất chung quan trọng và phổ biến nhất của enzyme và KT là chúng đều là protein. Liên kết giữa KT với kháng nguyên cũng tương tự như liên kết giữa enzyme và cơ chất (liên kết tĩnh điện, liên kết hydro và liên kết Van der Waals). Trên cơ sở đó các nhà nghiên cứu tìm hiểu khả năng sử dụng KT trong xúc tác. Các enzyme KT, được coi là các abzyme, là KT xúc tác. Một số phản ứng thực hiện bởi mAb: thủy phân ester, thủy phân amid và carbonat, phản ứng loại, và các phản ứng hóa học phân tử sinh học. Việc khám phá ra abzyme có một loạt các ứng dụng như cắt các peptide và DNA, làm tan các cục máu đông, diệt virus...

Ưu điểm của abzyme: Số lượng enzyme tự nhiên và chức năng xúc tác của chúng bị giới hạn. Mặt khác các KT đơn dòng là không giới hạn, và có thể được phát triển để nhận ra được vị trí tác dụng, phù hợp với chức năng xúc tác. Điều này làm cho abzyme linh hoạt với nhiều ứng dụng xúc tác khác nhau. Do đó, lĩnh vực công nghệ abzyme rất hứa hẹn, mặc dù các nghiên cứu đang ở giai đoạn sơ bộ.

Hạn chế của abzyme: Mặc dù những tiến bộ được thực hiện trong sản xuất và lợi ích của abzyme, tuy nhiên vẫn còn nhiều nghi ngờ về tính phù hợp với các enzyme tự nhiên về khả năng xúc tác. Tuy nhiên, các abzyme chắc chắn sẽ hữu ích cho một loạt các phản ứng mà các enzyme tự nhiên không thực hiện được [7].

Dấu vân tay tự động

Sự xuất hiện của các tự KT và sự liên quan của chúng trong một số bệnh nhất định cũng được biết đến (ví dụ như viêm khớp dạng thấp). Một danh mục mới về các tự KT đặc hiệu cho từng người đã được tìm ra trong những năm gần đây. Những tự KT này được sinh ra sau khi sinh và đạt tối đa sau 2 năm, sau đó không thay đổi.

Các KT đơn dòng được tạo ra chống lại tự KT trên có thể được sử dụng để phát hiện và

xác định danh tính. Kỹ thuật này được gọi là vân tay tự động, đặc biệt hữu ích cho việc phát hiện tội phạm..., thông qua các tự KT thu thập

từ các mẫu như máu, nước bọt, tinh dịch và nước mắt [7, 8].

Bảng 1. Kháng thể đơn dòng trong điều trị bệnh [31]

Nhóm	Thuốc	Điều trị bệnh	Cơ chế/Đích tác dụng
Chống viêm	Infliximab	Viêm khớp dạng thấp, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, viêm cột sống dính khớp	Ức chế TNF- α
	Adalimumab	Viêm khớp dạng thấp, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, viêm cột sống dính khớp	Ức chế TNF- α
	Basiliximab	Ngăn thải ghép trong ghép thận	Ức chế IL-2 trên các tế bào T hoạt hóa
	Daclizumab	Ngăn thải ghép trong ghép thận	Ức chế IL-2 trên các tế bào T hoạt hóa
	Omalizumab	Hen	Ức chế IgE
Chống ung thư	Gemtuzumab	Bệnh bạch cầu myeloid cấp tính	Đích là kháng nguyên CD33 trên bề mặt tế bào myeloid
	Alemtuzumab	Bệnh bạch cầu lympho	Đích là kháng nguyên CD52 trên Lympho B và T
	Rituximab	U lympho không Hodgkin	Đích là phosphoprotein CD20 trên lympho B
	Trastuzumab	Ung thư vú biểu hiện quá mức HER2/neu	Đích là thụ thể HER2/neu
	Nimotuzumab	Ung thư biểu mô tế bào vảy, Glicoma	Ức chế EGFR
	Cetuximab	Ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư đại trực tràng	Ức chế EGFR
	Bevacizumab và Ranibizumab	Liệu pháp điều trị ức chế tạo mạch khối u	Ức chế VEGF
Chống ung thư và kháng virus	Bavituximab	Ung thư, viêm gan C	Liệu pháp miễn dịch, đích là phosphatidylserin
Khác	Palivizumab	Nhiễm virus đường hô hấp ở trẻ nhỏ	Ức chế protein dung nạp của virus
	Abciximab	Ngăn ngừa đông máu trong nong mạch vành	Ức chế receptor GpIIb/IIIa trên tiểu cầu

3. Kết luận

Cùng với sự thay đổi của mô hình bệnh tật trên thế giới, miễn dịch học cũng ngày càng phát triển mở ra nhiều hướng ứng dụng mới trong phòng tránh, chẩn đoán và điều trị bệnh mới. Phòng sinh học miễn dịch học với sự ra đời của KT đơn dòng là một bước tiến lớn của khoa học miễn dịch và y học, được ứng dụng rộng rãi trong chẩn đoán và điều trị một loạt các

rối loạn của con người, bao gồm cả ung thư và các bệnh truyền nhiễm. Trong tương lai khi càng nhiều cơ chế phân tử của các bệnh được tìm ra sẽ là cơ sở giúp cho phòng sinh học miễn dịch ngày càng phát triển và chắc chắn sẽ là lĩnh vực nghiên cứu rất tiềm năng của các nhà khoa học.

Tài liệu tham khảo

- [1] Hwang Jangsun, Jeong Yoon, Park Jeong Min, Lee Kwan Hong, Hong Jong Wook, Choi Jonghoon, Biomimetics: forecasting the future of science, engineering, and medicine, *International Journal of Nanomedicine* 10 (2015) 5701-5713.
- [2] Nguyễn Thanh Hải, Bùi Thanh Tùng, Phạm Thị Minh Huệ, Phòng sinh học trong y dược học – Hướng nghiên cứu cần được đẩy mạnh, *Tạp chí Khoa học Đại học Quốc gia Hà Nội – Khoa học Y Dược* 33(1) (2017) 1.
- [3] Từ Minh Koóng, Nguyễn Thanh Hải, Thuốc tới đích, *Tạp chí Dược học* 389(9) (2008) 2.
- [4] Candy S Hwang, Lauren C. Smith, Yoshihiro Natori, Beverly Ellis, Bin Zhou, Kim D Janda, Efficacious Vaccine against Heroin Contaminated with Fentanyl, *ACS Chemical Neuroscience*, Just Accepted Manuscript, Publication Date (Web): 20 Mar 2018.
- [5] Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai, *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System*, fourth edition 1-22.
- [6] Borghesi L, Milcarek C, From B cell to plasma cell: regulation of V(D)J recombination and antibody secretion, *Immunol Res* 36 (1-3) (2006) 27-32.
- [7] Alisa M. Campbell, *Monoclonal Antibody and Immunosensor Technology: The production and application of rodent and human monoclonal antibodies* (1991) 1-7 21-42.
- [8] James W. Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, third edition, 116-129.
- [9] John R. Birch, Andrew J. Racher, Antibody production, *Advanced Drug Delivery Reviews* 58 (2006) 671 – 685.
- [10] Adriana R. Marques, Laboratory Diagnosis of Lyme Disease - Advances and Challenges, *Infectious Disease Clinics of North America* 29(2) (2015) 295-307.
- [11] Linde A, Diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases, *Scandinavian journal of infectious disease* 100 (1996) 83-8.
- [12] Stern P, Current possibilities of turbidimetry and nephelometry, *Klin Biochem Metab*, 14 (3) (2006) 146-151.
- [13] Douglas B. Cines, Alan D. Schreiber, Immune Thrombocytopenia — Use of a Coombs Antiglobulin Test to Detect IgG and C3 on Platelets, *The New England Journal of Medicine* 300 (1979) 106-111.
- [14] William J. Payne, JR., David L. Marshall, Robert K. Shockley, William J. Martin, Clinical laboratory applications of monoclonal antibodies, *Clinical Microbiology Review* 1(3) (1988) 313-329.
- [15] Zhang X, Soori G, Dobleman TJ, Xiao GG, The application of monoclonal antibodies in cancer diagnosis, *Expert Rev. Mol. Diagn.* 14(1) (2014) 97-106.
- [16] Erik A. Rodriguez, Ye Wang, Jessica L. Crisp, David R. Vera, Roger Y. Tsien, Richard Ting, New Dioxaborolane Chemistry Enables [18F]-Positron-Emitting, Fluorescent [18F]-Multimodality Biomolecule Generation from the Solid Phase, *Bioconjugate Chemistry* 27 (5) 1390-1399.
- [17] Waldmann TA, Monoclonal antibodies in diagnosis and therapy, *Science* 252(5013) (1991) 1657-62.
- [18] M. Z. Siddiqui, Monoclonal Antibodies as Diagnostics; an Appraisal, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 72(1) (2010) 12-17.
- [19] Urbaniak S, Greiss M, RhD haemolytic disease of the fetus and the newborn, *Blood Rev* 14 (1) (2000) 44-61.
- [20] Fung Kee Fung K, Eason E, Crane J, Armson A, De La Ronde S, Farine D, Keenan-Lindsay L, Leduc L, Reid GJ, Aerde JV, Wilson RD, Davies G, Désilets VA, Summers A, Wyatt P, Young DC, Prevention of Rh alloimmunization, *Journal of Obstetric and Gynaecology Canada* 25 (9) (2003) 765-73.
- [21] Klinguer-Hamour C, Caussanel V, Beck A, Monoclonal antibodies for treating infectious diseases, *Medecine sciences* 25(12) (2009) 1116-20.
- [22] Erin Sparrow, Martin Friede, Mohamud Sheikh, Siranda Torvaldsenc, Therapeutic antibodies for infectious diseases, *Bulletin World Health Organization* 95(3) (2017) 235-237.
- [23] Joseph Thomas Pento, Monoclonal Antibodies for the Treatment of Cancer, *Anticancerresearch* 37(2017) 5935-5939.
- [24] Andrew M. Scott, James P. Allison, Jedd D. Wolchok, Monoclonal antibodies in cancer therapy, *Cancer immunity* 12 (2012) 14.
- [25] A Coulson, A Levy, M Gossell-Williams, Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy: Mechanisms, Successes and Limitations, *West Indian Medical Journal* 63(6) (2014) 650-654.
- [26] Henri Kreis, Christophe Legendre, Lucienne Chatenoud, OKT3 in organ transplantation, *Transplantation Reviews* 5(4) (1991) 181-199.

- [27] A, Purtscher M, Muster T, Ballaun C, Buchacher A, Sullivan N, Srinivasan K, Sodroski J, Moore JP, Katinger H, Human monoclonal antibody 2G12 defines a distinctive neutralization epitope on the gp120 glycoprotein of human immunodeficiency virus type 1, *Journal of Virology* 70(2) (1996) 1100-1108.
- [28] Ann L. Daugherty, Randall J. Mersny, Formulation and delivery issues for monoclonal antibody therapeutics, *Advanced Drug Delivery Review* 58 (5-6) (2006) 686-706.
- [29] J Mimuro, Y Koike, Y Sumi, N Aoki, Monoclonal antibodies to discrete regions in alpha 2-plasmin inhibitor, *Blood* 69 (1987) 446-453.
- [30] Eloy JO, Petrilli R, Trevizan LNF, Chorilli M, Immunoliposomes: A review on functionalization strategies and targets for drug delivery, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 159 (2017) 454-467.
- [31] Rang, H. P, *Pharmacology*(2003) 241 Edinburgh: Churchill Livingstone.

Biomimetics in Human Immunology and Applications

Nguyen Thi Huyen¹, Tu Thi Thu Hien¹, Bui Thanh Tung¹,
Pham Thi Minh Hue², Nguyen Thanh Hai¹,

¹*VNU School of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam*

²*Hanoi University of Pharmacy, 15 Le Thanh Tong, Hoan Kiem, Hanoi, Vietnam*

Abstract: As a scientific discipline, biomimetics has potential applications in various research fields for improving human lives. The advances in research on human and animal immune systems and immunological mechanisms have helped develop a lot of approaches in preventing, diagnosing, and treating diseases. By studying the biomimetic models and materials mimicking the components of those systems, we have advanced our knowledge and skills in developing new products for pharmaceutical and medical applications. Therefore, immunology and biomimetics of immune systems may have limitless potential applications in health sciences. This review focuses on the application of biomimetic antibodies and monoclonal antibodies to the diagnosis and treatment of diseases.

Keywords: Biomimetics, monoclonal antibody, immune system.