

Chết tế bào theo chương trình và vai trò của nó trong nhiễm SARS-CoV-2

Nguyễn Thị Huyền^{1*}, Phan Thị Minh Phương¹

(1) Bộ môn Miễn dịch - Sinh lý Bệnh, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Apoptosis là một tip của chết tế bào theo chương trình đóng một vai trò quan trọng trong việc loại bỏ các tế bào dư thừa, các tế bào bị tổn thương hoặc các tế bào nhiễm virus nhằm giúp duy trì cân bằng nội môi của các tổ chức. Có ba con đường hoạt hoá apoptosis gồm con đường nội sinh qua ty thể, con đường ngoại sinh qua các thụ thể chết) và con đường perforin/granzyme. Apoptosis được xem như là cơ chế bảo vệ của cơ thể vật chủ nhưng khi quá trình này bị rối loạn thì dẫn đến các bệnh lý. Trong nhiễm SARS-CoV-2, apoptosis được hoạt hoá theo con đường ngoại sinh và nội sinh liên quan đến protein ORF3a và protein 7a. Các nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa apoptosis với khả năng gây bệnh và mức độ trầm trọng của bệnh. Do đó, hiểu rõ cơ chế của apoptosis giúp cho chúng ta có những chiến lược điều trị mới trong nhiễm SARS-CoV-2 và đồng thời giúp làm giảm thương tổn do đáp ứng miễn dịch quá mức gây ra.

Từ khóa: chết tế bào theo chương trình, apoptosis, caspase, SARS-CoV-2, COVID-19.

Abstract

Programmed cell death and its role in SARS-CoV-2 infection

Nguyen Thi Huyen^{1*}, Phan Thi Minh Phuong¹

(1) Department of Immunology - Pathophysiology, University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Apoptosis is a type of programmed cell death that plays a vital role in removing the redundant cells, damaged cells, or virally infected cells to help maintain homeostasis in tissues. There are three initiating pathways of apoptosis activation including the intrinsic via mitochondrial, extrinsic via death receptor, and perforin/granzyme pathway. Apoptosis is considered as a protective mechanism in the host but when this disordered program causes pathological outcomes. In SARS-CoV-2 virus infection, extrinsic and intrinsic pathways of apoptosis are associated with ORF3a and 7a proteins, respectively. Many studies showed that inappropriate apoptosis is involved in different pathogenicity and severity of COVID-19. Therefore, understanding apoptosis mechanism helps us to have new therapeutic strategies in the treatment of SARS-CoV-2 virus infection and be able to decrease the damage caused by excessive immune responses.

Keywords: programmed cell death, apoptosis, caspase, SARS-CoV-2, COVID-19.

1. GIỚI THIỆU

Virus corona gây hội chứng hô hấp cấp tính nặng 2 viết tắt là SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome corona virus 2) là một chủng của coronavirus gây ra bệnh viêm đường hô hấp cấp xuất hiện lần đầu tiên vào tháng 12 năm 2019 ở thành phố Vũ Hán, Trung Quốc và bắt đầu lây lan nhanh chóng, sau đó trở thành một đại dịch toàn cầu [1]. Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã đặt tên bệnh gây ra bởi SARS-CoV-2 là COVID-19. Tính đến ngày 26 tháng 09 năm 2021, SARS-CoV-2 đã lây nhiễm cho hơn 231 triệu người trên toàn thế giới và đã có hơn 4.7 triệu người tử vong [2]. Các biểu hiện nặng của COVID-19 gồm sốt và viêm phổi, dẫn đến hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS: acute respiratory distress syndrome). Các biểu hiện nặng này chiếm khoảng 20% các trường hợp mắc COVID-19 và 1/4 các bệnh nhân trong số

đó cần phải chăm sóc và điều trị ở khoa hồi sức tích cực (ICU) [3], [4]. Tăng nồng độ interleukine (IL)-6 huyết thanh và các cytokine viêm khác có mối tương quan với ARDS và các biểu hiện lâm sàng khác của bệnh [5]. Đáp ứng viêm tại phổi xảy ra do sự tập trung của các tế bào miễn dịch tại phổi và sản xuất các cytokine gây viêm quá mức dẫn đến tổn thương phổi nghiêm trọng cũng như gây ra rối loạn chức năng đa cơ quan. Do đó, việc tìm hiểu về cơ chế đáp ứng viêm do virus SARS-CoV-2 gây ra rất có giá trị để hình thành các chiến lược điều trị hiệu quả cho các bệnh nhân mắc COVID-19. Một trong những cơ chế phân tử hiện nay đang được nghiên cứu là các cơ chế gây chết tế bào theo chương trình.

Năm 1972, Kerr và cộng sự đã đặt tên cho chết tế bào theo chương trình là apoptosis. Apoptosis là một quá trình giúp duy trì cân bằng nội môi, thường

Địa chỉ liên hệ: Nguyễn Thị Huyền, email: nthuyen@huemed-univ.edu.vn

Ngày nhận bài: 2/1/2022; Ngày đồng ý đăng: 14/6/2022; Ngày xuất bản: 30/10/2022

DOI: 10.34071/jmp.2022.5.8

xảy ra trong quá trình phát triển và lão hóa để giữ các tế bào bình thường tồn tại ở trong mô [18]. Quá trình này có vai trò quan trọng đối với việc loại bỏ các tế bào dư thừa về số lượng hoặc bị biến đổi. Mặt khác apoptosis còn xảy ra trong quá trình chọn lọc dòng tế bào lympho để đảm bảo cho sự phát triển và chức năng thích hợp của hệ thống miễn dịch cũng như xảy ra trong quá trình phát triển của phôi thai. Do đó, rối loạn quá trình apoptosis dẫn đến nhiều bệnh lý như rối loạn sự phát triển, suy giảm miễn dịch, bệnh tự miễn, thoái hóa thần kinh và ung thư [1].

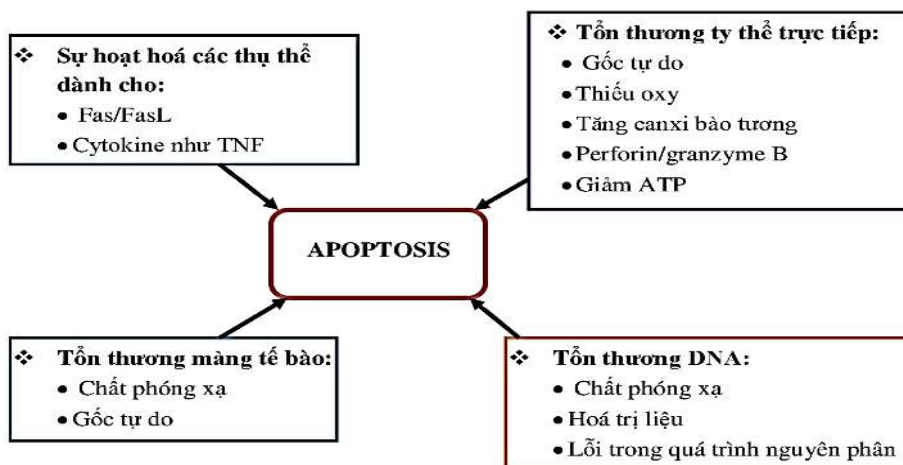
Quá trình apoptosis tạo ra các mảnh của tế bào được gọi là các thể apoptotic. Các thể này sẽ được các tế bào thực bào nhanh chóng để loại bỏ trước khi các thành phần bên trong tế bào thoát ra ngoài gây ra các tổn thương cho các tế bào xung quanh. Apoptosis cũng có thể hoạt động như là cơ chế bảo vệ như trong đáp ứng miễn dịch hay trong trường hợp tế bào bị tổn thương do các độc tố hoặc do các

bệnh lý gây ra. Có rất nhiều nguyên nhân và yếu tố kích hoạt apoptosis như các thuốc và liệu pháp hoá trị trong điều trị ung thư, tia UV, chất phóng xạ, các cytokine....[18]. Trong bệnh COVID-19, apoptosis được kích hoạt bởi hiệu lực của yếu tố hoại tử u (TNF: tumor necrosis factor) và interferon- γ (IFN- γ). Trong bài trình bày này chúng tôi sẽ đề cập đến cơ chế cũng như vai trò của apoptosis trong nhiễm SARS-CoV-2, đồng thời đề cập đến những hướng nghiên cứu về chiến lược điều trị mới trong nhiễm SARS-CoV-2 dựa trên cơ chế của apoptosis.

2. CÁC YẾU TỐ HOẠT HOÁ VÀ CÁC GIAI ĐOẠN CỦA APOPTOSIS

2.1. Các yếu tố hoạt hoá apoptosis

Có 4 nhóm yếu tố chính gây ra apoptosis gồm: hoạt hoá các thụ thể, tổn thương ty thể, tổn thương màng tế bào và tổn thương DNA (hình 1):



Hình 1. Các yếu tố hoạt hoá apoptosis

2.2. Các giai đoạn của apoptosis

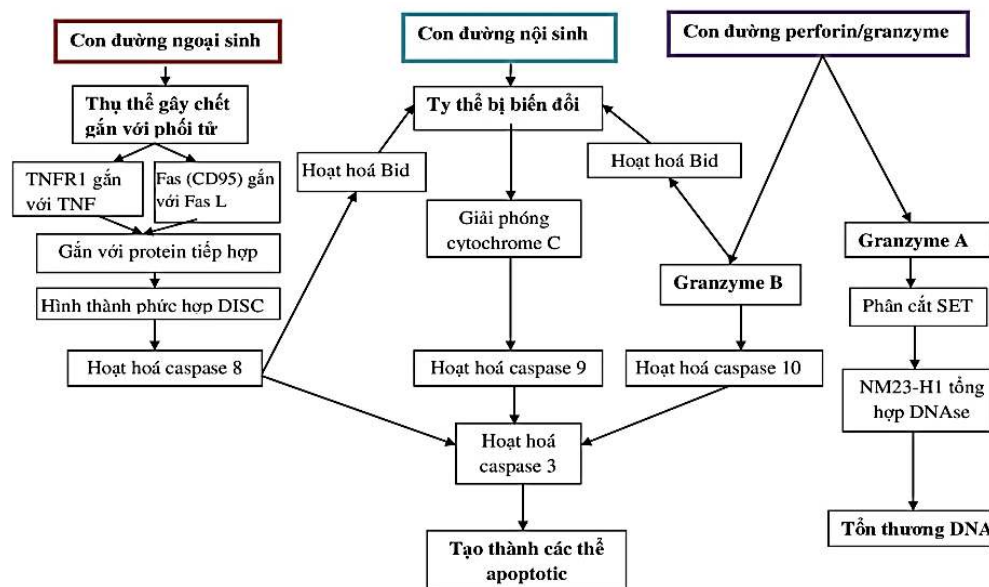
Quá trình apoptosis trải qua các giai đoạn liên quan đến sự thay đổi về hình thái của tế bào, bao gồm:

- Sự co rút của tế bào
- Ngưng tụ chất nhiễm sắc
- Sự phân mảnh DNA ở nhân
- Tan màng tế bào
- Sự hình thành các thể apoptotic

Sau khi các thể apoptotic được hình thành thì chúng nhanh chóng bị thực bào bởi các đại thực bào [6].

3. CÁC CƠ CHẾ GÂY APOPTOSIS

Các con đường hoạt hoá apoptosis rất phức tạp, xảy ra theo dạng dòng thác của các phân tử phụ thuộc năng lượng được gọi là các caspase. Các caspase được biểu hiện rộng rãi ở hầu hết các tế bào nhưng dưới dạng không hoạt động (gọi là pro-caspase). Một khi các caspase được kích hoạt thì sẽ dẫn đến khuếch đại con đường tín hiệu, hình thành các thể apoptotic và sau đó gây chết tế bào do hoạt động phân giải protein của chúng.



Hình 2. Các con đường hoạt hoá apoptosis

Có hai con đường hoạt hoá apoptosis chính là con đường nội sinh (intrinsic pathway) hay còn gọi là con đường ty thể và con đường ngoại sinh (extrinsic pathway) hay còn gọi là con đường qua thụ thể chết [9]. Một con đường hoạt hoá apoptosis khác cũng đã được công nhận liên quan đến perforin/granzyme-A hoặc B, là những thành phần được giải phóng bởi tế bào lympho T gây độc (cytotoxic T lymphocyte) và tế bào diệt tự nhiên (NK: natural killer). Cả ba con đường này cuối cùng đều dẫn đến chết tế bào bằng cách kích hoạt caspase-3/7, làm co rút tế bào, ngưng tụ chất nhiễm sắc và phân mảnh DNA, thoái hoá nhân tế bào [8].

3.1. Cơ chế gây apoptosis theo con đường nội sinh

Con đường nội sinh được khởi đầu bởi các yếu tố kích hoạt bên trong tế bào chẳng hạn như tình trạng thiếu oxy và nồng độ Ca^{2+} trong bào tương quá cao [10]. Tất cả những yếu tố kích hoạt này sẽ làm cho ty thể tăng tính thấm và giải phóng ra cytochrome C vào bào tương. Con đường nội sinh được điều hoà bởi hai nhóm protein. Nhóm protein thứ nhất gồm Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-W, Bfl-1 và Mcl-1, là những protein có vai trò chống apoptosis. Nhóm protein Bcl-2 này tham gia điều hoà apoptosis thông qua cơ chế ngăn chặn sự giải phóng cytochrome C từ ty thể. Nhóm protein thứ hai được gọi là pro-apoptosis gồm Bax, Bak, Bad, Bcl-Xs, Bid, Bik, Bim và Hrk tham gia điều hoà apoptosis bằng cách thúc đẩy việc giải phóng cytochrome C, ngược với cơ chế hoạt động của nhóm protein Bcl-2. Sự cân bằng hoạt động giữa

nhóm protein chống apoptosis và nhóm thúc đẩy apoptosis sẽ quyết định cho cách thức kích hoạt quá trình apoptosis.

Sự giải phóng cytochrome trong con đường nội sinh từ ty thể dẫn đến sự hình thành apoptosome và hoạt hoá caspase 8 và 9. Sau khi được hoạt hoá, các caspase này tiếp tục hoạt hoá các caspase xuôi dòng như caspase 3 dẫn đến chết tế bào (hình 2).

3.2. Cơ chế gây apoptosis theo con đường ngoại sinh

Con đường ngoại sinh được kích hoạt bởi một phối tử (L: ligand) liên kết với một thụ thể gây chết (death receptor) tương ứng. Có rất nhiều thụ thể gây chết khác nhau, tuy nhiên thụ thể dành cho TNF (được gọi là TNFR1) và Fas (CD95) được biết đến nhiều nhất [11]. Các thụ thể này có một vùng gây chết đòi hỏi phải kết hợp với các protein tiếp hợp. Vùng gây chết của TNFR1 gắn với protein TRADD (TNF receptor type 1-associated death domain protein) và vùng chết của Fas gắn protein FADD (Fas-associated protein with death domain) [12]. Các protein này liên kết với các thụ thể gây chết tế bào và tạo ra một phức hợp phối tử - thụ thể - protein tiếp hợp được gọi là phức hợp tín hiệu gây chết (DISC: death inducing signalling complex) [13]. Sau khi phức hợp DISC được tạo thành, pro-caspase 8 hoạt hoá thành caspase 8 và enzyme này tiếp tục phân cắt trực tiếp các caspase xuôi dòng gây ra apoptosis [10]. Ngoài ra, caspase 8 cũng có thể hoạt hoá gián tiếp các caspase khác thông qua phân cắt BH3 của protein Bid thuộc con đường nội sinh [9] (hình 2).

3.3. Cơ chế gây apoptosis theo con đường perforin/granzyme

Ngoài hai con đường hoạt hoá apoptosis nội sinh và ngoại sinh, hiện nay có một con đường khác được bổ sung liên quan đến cơ chế diệt tế bào phụ thuộc vào perforin-granzyme của tế bào Tc và tế bào NK. Các tế bào Tc và NK có thể tiêu diệt các tế bào đích qua con đường ngoại sinh nhờ sự tương tác giữa Fas và FasL [14]. Tuy nhiên, các tế bào này cũng có thể gây độc các tế bào khối u và các tế bào bị nhiễm virus thông qua một con đường mới bằng cách tiết phân tử perforin đục thủng màng tế bào đích, sau đó phóng thích granzyme A và granzyme B từ các hạt ở bào tương đi qua các lỗ thủng vào tế bào đích gây chết tế bào.

Granzyme B phân cắt protein tại các gốc aspartate và hoạt hóa pro-caspase 10. Granzyme B có thể thông qua con đường ty thể để khuếch đại tín hiệu gây apoptosis bằng cách phân cắt Bid và gây giải phóng cytochrome C. Ngoài ra, granzyme B cũng có thể kích hoạt trực tiếp caspase-3 hình thành các thể apoptotic (hình 2). Một số tác giả nhận định rằng hoạt hoá apoptosis do granzyme B gây ra qua con đường ty thể và sự hoạt hóa trực tiếp caspase-3 đóng vai trò quan trọng hơn so với các cơ chế hoạt hoá apoptosis khác của granzyme B [15].

Granzyme A cũng tham gia vào cơ chế hoạt hoá apoptosis nhưng không phụ thuộc caspase mà thông qua việc làm tổn thương DNA sợi đơn [16]. Khi vào trong tế bào đích, granzyme A sẽ kích hoạt DNase là một sản phẩm của gene NM23-H1 ức chế ung thư. DNase có vai trò quan trọng đối với việc giám sát của các tế bào miễn dịch để ngăn ngừa ung thư thông qua kích hoạt quá trình apoptosis đối với tế bào ung thư. Protein SET thường ức chế gene NM23-H1. Granzyme A protease phân cắt phức hợp SET, do đó giải phóng sự ức chế đối với NM23-H1 dẫn đến tổng hợp DNase làm tổn thương DNA và kích hoạt apoptosis [17] (hình 2).

4. CƠ CHẾ VÀ VAI TRÒ CỦA APOPTOSIS TRONG NHIỄM SARS-COV-2

Tế bào của cơ thể có các hệ thống phòng thủ giúp nhận biết và ngăn cản sự xâm nhập của virus. Các hệ thống bảo vệ của tế bào này bao gồm các yếu tố hạn chế virus, các yếu tố hoạt hoá con đường gây chết tế bào, các yếu tố kích thích đáp ứng viêm, tăng sản xuất interferon, sự tham gia của miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích ứng. Sự phối hợp chặt chẽ giữa các yếu tố này là mấu chốt trong việc ngăn chặn sự lây nhiễm và lây lan của virus. Nếu virus xâm nhập được vào cơ thể thì các tế bào bị nhiễm sẽ tự chết qua các cơ chế gây chết tế bào, điều này rất quan

trọng trong việc làm giảm sự sao chép và nhân lên của virus. Trong nhiễm SARS-CoV-2, một số yếu tố kích hoạt cơ chế gây chết tế bào, đặc biệt là cơ chế apoptosis, góp phần quan trọng trong cơ chế bệnh sinh và tiến triển của bệnh.

Nhiễm SARS-CoV-2 kích hoạt các con đường apoptosis ngoại sinh và nội sinh. Bianchi M. và cộng sự đã nghiên cứu về vai trò của protein ORF3a (ORF3a: open reading frame 3a), đó là một protein phụ của virus corona được bảo tồn [18]. ORF3a là một protein xuyên màng, hoạt động như một kênh ion, có chức năng liên quan đến khả năng giải phóng virus. Các nghiên cứu trên các dòng tế bào khác nhau cho thấy ORF3a gây ra sự phân cắt và hoạt hoá caspase-8, không ảnh hưởng đến Bcl-2 [19]. Điều này có nghĩa là ORF3a gây apoptosis thông qua con đường ngoại sinh. Các chất ức chế caspase-8 hoặc caspase-9 làm giảm apoptosis đáng kể do ORF3a gây ra. ORF3a cũng hiện diện trong SARS-CoV-2 và có 73% tính tương đồng với các chủng khác của SARS-CoV. Sự liên kết màng là điều kiện cần thiết cho hoạt động pro-apoptosis của ORF3a đối với SARS-CoV-2. Tuy nhiên điều này lại không cần thiết đối với ORF3a của SARS-CoV. Ren và cộng sự đã chỉ ra rằng ORF3a của SARS-CoV có hoạt tính pro-apoptosis cao hơn ORF3a của SARS-CoV-2 [19]. Vì vậy, người ta cũng chấp nhận rằng SARS-CoV có độc lực mạnh hơn so với SARS-CoV-2, điều này góp phần vào sự khác biệt về khả năng gây bệnh giữa SARS-CoV và SARS-CoV-2. Qua cơ chế này đã giúp chúng ta giải thích được việc xuất hiện các trường hợp nhiễm không có triệu chứng trong SARS-CoV-2 và điều này góp phần giúp virus lây lan nhanh hơn. Ngoài ra nhóm tác giả này cũng cho thấy ở các bệnh nhân mắc COVID-19 nặng thì có tần suất tế bào bị chết theo cơ chế apoptosis cao hơn so với bệnh nhân mắc bệnh nhẹ. Vì vậy, chúng ta nhận thấy rằng có mối tương quan giữa apoptosis và khả năng gây bệnh cũng như mức độ nghiêm trọng của bệnh COVID-19 [19].

Một protein khác của SARS-CoV-2 là protein 7a, không có trình tự tương đồng đáng kể với protein của các chủng virus corona khác, có thể gây ra apoptosis phụ thuộc caspase trong các tế bào có nguồn gốc từ các cơ quan khác nhau bao gồm phổi, thận và gan. Nghiên cứu của Ying và cộng sự đã chỉ ra rằng sự biểu hiện quá mức của Bcl-XL ngăn chặn quá trình apoptosis của protein 7a. Protein 7a tương tác với Bcl-XL và các protein chống apoptosis (Bcl-2, Bcl-w, Mcl-1 và A1) nhưng không tương tác với các protein pro-apoptotic (Bax, Bak, Bad và Bid). Cụ thể là protein 7a gây apoptosis bằng cách kết hợp trực tiếp với các protein chống apoptosis như Bcl-XL, Bcl-w, Mcl-1 và A1 và bất hoạt chức năng của

các protein này [20]. Từ đó, sự hoạt hoá apoptosis xảy ra thông qua kích hoạt caspase-3.

Giảm số lượng tế bào lympho là một yếu tố nguy cơ gây nhiễm virus SARS-CoV-2 và có liên quan đến mức độ nghiêm trọng của bệnh COVID-19. Các cơ chế gây giảm số lượng tế bào lympho vẫn chưa được biết rõ, nhưng có một số giả thuyết đã được đưa ra. Một trong số đó là do bão cytokine với tăng quá mức các yếu tố tiền viêm và gây ra quá trình apoptosis đối với tế bào lympho. Bằng chứng về sự tham gia của CD95 (Fas) trong việc kích hoạt apoptosis ở tế bào lympho của bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 được ghi nhận bởi Wang và cộng sự. Các tế bào TCD4+ và TCD8+ trong tuần hoàn của nhóm bị nhiễm SARS-CoV-2 tăng biểu hiện CD95 so với nhóm bình thường khỏe mạnh. Cũng trong nghiên cứu này tác giả còn cho thấy có mối tương quan giữa việc tăng biểu hiện CD95 và giảm số lượng tuyệt đối của TCD4+ [21]. Một nghiên cứu gần đây của Xiong Y. và cộng sự đã chỉ ra rằng sau khi giải trình tự RNA của các bạch cầu đơn nhân trong máu ngoại vi của các bệnh nhân COVID-19 có một số gene đã bị thay đổi, bao gồm những gene liên quan đến quá trình apoptosis và tín hiệu p53. Những gene này được biểu hiện cao ở những bệnh nhân COVID-19 so với những người hiến máu khỏe mạnh [22].

Một cơ chế khác có thể làm giảm tế bào lympho trong máu ngoại vi liên quan đến phân tử CD147. Phân tử này được xem như là một thụ thể của SARS-CoV-2 để xâm nhập vào tế bào lympho và gây ra quá trình apoptosis đối với tế bào lympho T. CD147 là một glycoprotein xuyên màng của siêu họ globulin miễn dịch. CD147 cũng là một thụ thể của một số loại virus khác như thụ thể cho sự xâm nhập của HIV vào tế bào lympho T, sự xâm nhập của CMV vào các tế bào nội mô và biểu mô, và sự xâm nhập của *Plasmodium falciparum* vào các tế bào hồng cầu. Thông qua CD147, SARS-CoV-2 xâm nhập vào tế bào lympho và gây ra sự sản xuất quá mức các phân tử tiền viêm, gián tiếp điều chỉnh các con đường apoptosis qua p53 [23]. Thử nghiệm in vitro cho thấy ức chế CD147 bằng meplazumab đã ngăn chặn đáng kể sự nhân lên của virus, đồng thời sự biểu hiện quá mức của thụ thể này thì lại thúc đẩy sự lây nhiễm virus.

Như vậy, có thể nhận thấy rằng, apoptosis là một trong những cơ chế gây ra giảm số lượng tế bào lympho trong máu ngoại vi như đã được báo cáo ở những bệnh nhân bị nhiễm COVID-19.

5. CÁC HƯỚNG NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ SARS-COV-2 DỰA TRÊN CƠ CHẾ APOPTOSIS

Các bằng chứng về apoptosis liên quan đến cơ chế gây tổn thương phổi và liên quan đến mức độ

lâm sàng nghiêm trọng của bệnh COVID-19 có thể là một chiến lược điều trị mới.

Trong con đường ngoại sinh, việc kích hoạt caspase-8 sẽ thúc đẩy cho sự hoạt hoá dòng thác caspase, dẫn đến chết tế bào. cFLIP (cellular FLICE-like inhibitory protein) hoạt động như là protein chống apoptotic bằng cách ức chế kích hoạt procaspase-8. Virus điều chỉnh sự biểu hiện của cFLIP dẫn đến ngăn chặn quá trình apoptosis ngoại sinh ở giai đoạn đầu để duy trì sự nhân lên của nó. Mức độ cFLIP cao đã được quan sát khi bắt đầu nhiễm SARS-CoV-2 cũng như tại phổi trên các bệnh nhân COVID-19. Do đó, việc sử dụng các phân tử chống lại cFLIP để kích hoạt caspase 8 và gây ra apoptosis ngoại sinh được đề xuất như một chiến lược quan trọng để chống lại sự nhân lên của virus [24].

Một con đường ức chế apoptosis bởi virus, bao gồm cả SARS-CoV-2, là con đường NF- κ B. Việc kích hoạt NF- κ B dẫn đến việc điều chỉnh các chất ức chế apoptosis quan trọng như Bcl-2, góp phần vào việc lây nhiễm và đáp ứng viêm của virus. Do đó, việc ức chế NF- κ B cũng có thể là một giải pháp khả thi khác cần hướng đến trong điều trị SARS-CoV-2 [25].

Cuối cùng, bão cytokine trong nhiễm SARS-CoV-2 với quá nhiều cytokine được tiết ra và trong số đó thì chỉ có TNF α và IFN- γ kích hoạt apoptosis, đưa đến các tổn thương tế bào của mô. Việc ngăn chặn con đường truyền tín hiệu gây chết tế bào qua trung gian các cytokine viêm này sẽ giúp cho bệnh nhân mắc COVID-19 hạn chế tổn thương và giảm đáp ứng viêm [26].

6. KẾT LUẬN

Các cơ chế gây chết tế bào là một quá trình cơ bản để duy trì một môi trường thích hợp cho các tế bào bình thường của cơ thể thực hiện được các chức năng của chúng. Trong số các cơ chế gây chết tế bào, apoptosis là một cơ chế gây chết tế bào theo chương trình đóng vai trò quan trọng trong cả trường hợp sinh lý và bệnh lý. Apoptosis được kích hoạt theo hai con đường chính là con đường ngoại sinh và nội sinh. Ngoài ra, apoptosis được hoạt hoá qua con đường thứ ba là thông qua perforin/granzyme. Hầu hết các con đường này sẽ dẫn đến kích hoạt caspase-3/7 và gây chết tế bào với các giai đoạn phân mảnh DNA ở nhân, co rút của tế bào, ngưng tụ chất nhiễm sắc, tan màng tế bào tan và sự hình thành các thể apoptotic.

Trong nhiễm SARS-CoV-2, ORF3a kích hoạt apoptosis theo con đường ngoại sinh, và protein 7a kích hoạt apoptosis theo con đường nội sinh. Ngoài ra, apoptosis còn tham gia vào cơ chế gây giảm số lượng tế bào lympho trong máu ngoại vi thông qua

vai trò của Fas, CD147 và các cytokine gồm TNF α và IFN- γ .

Sử dụng các phân tử ức chế cFLIP hoặc NF-kB có thể là những hướng nghiên cứu mới trong chiến lược điều trị SARS-CoV-2 nhằm ức chế sự nhân lên

của virus. Ngoài ra, chiến lược sử dụng các phân tử ức chế hoạt động của TNF α và IFN- γ trong các trường hợp đáp ứng miễn dịch xảy ra quá mức không kiểm soát giúp làm giảm các thương tổn và giảm đáp ứng viêm trên bệnh nhân mắc COVID-19.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses (2020). The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 5, 536–544.
2. Operations Dashboard for ArcGIS. *gisanddata.maps.arcgis.com*. Truy cập ngày 26 tháng 09 năm 2021.
3. Moore, J. B. & June, C. H (2020). Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 368, 473–474.
4. Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al (2012). Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*, 307(23): 2526–33.
5. Chen, G. et al (2019). Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease. *J. Clin. Invest.* 130, 2620–2629 (2019).
6. Norbury CL, Hickson ID (2001). Cellular responses to DNA damage. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.*;41:367–401.
7. Ameisen J.C (2002). On the origin, evolution, and nature of programmed cell death: A timeline of four billion years. *Cell Death Differ.* 9:367–393.
8. Elmore S (2007). Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol.* 35:495–516.
9. Igney FH, Krammer PH (2002). Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis. *Nat Rev cancer*, 2(4):277–288.
10. Karp G (2008). Cell and molecular biology. 5th ed, John New Jersey.
11. Lee EW, Seo J, Jeong M, Lee S, Song J (2012) The roles of FADD in extrinsic apoptosis and necroptosis. *BMB Rep* 45: 496-508.
12. Schneiderer P, Tschopp J (2000). Apoptosis induced by death receptors. *PharmActa Helv.* 74:281–286.
13. O'brien MA, Kirby R (2008). Apoptosis: a review of pro-apoptotic and antiapoptotic pathways and dysregulation in disease. *J Vet Emerg Crit Care*, 18(6):572–585.
14. Brunner T, Wasem C, Torgler R, Cima I, Jakob S, Corazza N (2003). Fas (CD95/Apo-1) ligand regulation in T cell homeostasis, cell-mediated cytotoxicity and immune pathology. *Semin Immunol.* 15:167–76.
15. Goping IS, Barry M, Liston P, Sawchuk T, Constantinescu G, Michalak KM, Shostak I, Roberts DL, Hunter AM, Korneluk R, Bleackley RC (2003). Granzyme B-induced apoptosis requires both direct caspase activation and relief of caspase inhibition. *Immunity*, 8:355–65.
16. Martinvalet D, Zhu P, Lieberman J (2005). Granzyme A induces caspase independent mitochondrial damage, a required first step for apoptosis. *Immunity*, 22:355-70.
17. Fan Z, Beresford PJ, Oh DY, Zhang D, Lieberman J (2003). Tumor suppressor NM23-H1 is a granzyme A-activated DNase during CTL-mediated apoptosis, and the nucleosome assembly protein SET is its inhibitor. *Cell*, 112:659–72.
18. Bianchi M., Borsetti A., Ciccozzi M., Pascarella S (2021). SARS-Cov-2 ORF3a: Mutability and function. *Int. J. Biol. Macromol.* 170:820–826.
19. Ren Y., Shu T., Wu D., Mu J., Wang C., Huang M., Han Y., Zhang X.Y., Zhou W., Qiu Y., et al (2020). The ORF3a protein of SARS-CoV-2 induces apoptosis in cells. *Cell Mol. Immunol.* 17:881–883.
20. Ying-Xim Tan , Timothy H. P. Tan , Marvin J.-R. Lee , Puay-Yoke Tham , Vithiagarun Gunalan , Julian Druce , Chris Birch , Mike Catton , Nai Yang Fu , Victor C. Yu , and Yee-Joo Tan (2007);. Induction of Apoptosis by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 7a Protein Is Dependent on Its Interaction with the Bcl-X_L Protein, *Journal of Virology*. 12: 6346-6355.
21. Wang F., Nie J., Wang H., Zhao Q., Xiong Y., Deng L., Song S., Ma Z., Mo P., Zhang Y (2020). Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J. Infect. Dis.* 221:1762–1769.
22. Xiong Y., Liu Y., Cao L., Wang D., Guo M., Jiang A., Guo D., Hu W., Yang J., Tang Z., et al (2020). Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg. Microbes. Infect.* 9:761–770.
23. Helal M.A.; Shouman S.; Abdelwaly A.; Elmehrath A.O.; Essawy M.; Sayed S.M.; Saleh A.H.; El-Badri N (2020). Molecular basis of the potential interaction of SARS-CoV-2 spike protein to CD147 in COVID-19 associated lymphopenia. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 16, 1–11.
24. Hillert L.K., Ivanisenko N.V., Busse D., Espe J., Konig C., Peltek S.E., Kolchanov N.A., Ivanisenko V.A., Lavrik I.N (2020). Dissecting DISC regulation via pharmacological targeting of caspase-8/c-FLIPL heterodimer. *Cell Death Differ.* 27:2117–2130.
25. Miller S.C., Huang R., Sakamuru S., Shukla S.J., Attene-Ramos M.S., Shinn P., Van Leer D., Leister W., Austin C.P., Xia M (2010). Identification of known drugs that act as inhibitors of NF-kappaB signaling and their mechanism of action. *Biochem. Pharmacol.* 79:1272–1280.
26. Karki R., Sharma B.R., Tuladhar S., Williams E.P., Zalduondo L., Samir P., Zheng M., Sundaram B., Banoth B., Malireddi R.K.S., et al (2021). Synergism of TNF-alpha and IFN-gamma Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes. *Cell*, 184:149–168.e17.