

Tế bào M: cánh cổng miễn dịch đường ruột

Đinh Minh Thành, Lê Đào Hoàng Anh, Trần Văn Hiếu*



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

TÓM TẮT

Tế bào M là tế bào biểu mô ruột chuyên biệt, hiện diện trong biểu mô liên kết nang (FAE) thuộc đốm Payer (PPs). Tế bào M đóng vai trò quan trọng như cánh cổng miễn dịch và khởi sự các phản ứng miễn dịch niêm mạc ở đường ruột. Tế bào M trưởng thành, có nguồn gốc từ tế bào gốc ở ruột, phân bố rải rác khắp đường ruột. Hình thái của tế bào M đặc trưng với các vi nhung mao kém phát triển và một lớp glycocalyx mỏng so với các tế bào biểu mô ruột khác. Tế bào M biểu hiện cao glycoprotein 2 (GP2) có thể thu nhận kháng nguyên mầm bệnh trong lòng ruột thông qua tương tác phối tử-thụ thể, sau đó vận chuyển kháng nguyên đến vùng vòm dưới biểu mô (SED) để khởi sự quá trình sản xuất IgA ở niêm mạc. Do đó, các ứng dụng nhằm trúng đích tế bào M đang rất được chú ý. Trong bài tổng quan này, chúng tôi tóm tắt nguồn gốc, đặc điểm, quá trình trưởng thành của tế bào M; từ đó, bàn thêm về việc phát triển vaccine uống nhằm trúng đích tế bào M nhằm khắc phục các nhược điểm liên quan đến phân tán kháng nguyên trong ruột và hạn chế dung nạp miễn dịch trong việc kích thích hiệu quả sinh miễn dịch niêm mạc để phòng ngừa các mầm bệnh đường ruột. Hơn nữa, kết hợp chiến lược nhắm trúng đích tế bào M và các hệ thống phân phối vaccine có sẵn không chỉ kích thích hệ miễn dịch niêm mạc hiệu quả mà còn bảo vệ được hoạt tính kháng nguyên, đặt nền móng cho nghiên cứu và phát triển vaccine uống trong tương lai.

Từ khoá: biểu mô liên kết nang (FAE), đốm Payer (PPs), hệ thống phân phối vaccine, nhắm trúng đích tế bào M, sự biệt hóa tế bào M, tế bào M

GIỚI THIỆU

Hiện nay, nhiễm khuẩn đường tiêu hóa là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới. Bệnh do sự xâm nhập của mầm bệnh qua đường miệng hoặc các vi khuẩn cơ hội cư trú tại niêm mạc gây ra. Biểu chứng của bệnh bao gồm viêm ruột, ung thư trực tràng, và tiêu chảy, nghiêm trọng nhất có thể dẫn đến tử vong^{1,2}. Do đó, chúng ta cần phải chú trọng hơn trong phòng bệnh nhiễm khuẩn đường tiêu hóa.

Ở niêm mạc ruột, Immunoglobulin A (IgA) đường như là kháng thể chủ yếu được tìm thấy, có thể liên kết đặc hiệu với kháng nguyên mầm bệnh đường ruột³. Điều này ngăn chặn sự xâm nhập mầm bệnh qua niêm mạc vào cơ thể. Để phòng bệnh nhiễm khuẩn đường tiêu hóa, chúng ta cần phải kích thích quá trình tạo ra các đáp ứng IgA ở niêm mạc. Nghiên cứu của Smet và cộng sự (2013) đã chỉ ra rằng chủng ngừa đường uống có thể tăng cường sản xuất IgA dạng tiết (secretory IgA- sIgA) đặc hiệu với kháng nguyên mô hình protein OVA (protein ovalbumin) ở niêm mạc ruột⁴. Do đó, vaccine uống là chiến lược phù hợp để kích thích đáp ứng miễn dịch niêm mạc, hiệu quả ngăn chặn sự xâm nhập của mầm bệnh qua niêm mạc. Ở đường ruột, tính dung nạp miễn dịch xảy ra với các

kháng nguyên được cơ thể xem như là vô hại chẳng hạn như thực phẩm, hay hệ vi sinh vật cư trú và sống cộng sinh trên bề mặt niêm mạc ruột của vật chủ⁵. Điều này làm giảm các đáp ứng không cần thiết/quá mức đối với các kháng nguyên lạ nhưng không có hại cho cơ thể. Ngoài ra, tổng diện tích bề mặt đường tiêu hóa được đo khoảng 32 m²⁶. Hơn nữa, với bề mặt rộng lớn của hệ tiêu hóa dẫn đến sự phân tán kháng nguyên khắp bề mặt làm giảm nồng độ kháng nguyên tối thiểu được yêu cầu để kích thích đáp ứng miễn dịch. Điều này dẫn đến kháng nguyên mục tiêu bị dung nạp miễn dịch. Các thông tin trên chứng tỏ để kích thích miễn dịch đường ruột hiệu quả, vaccine đường uống cần giải quyết hai thách thức lớn đó là dung nạp miễn dịch và phân tán kháng nguyên.

Để có thể giải quyết vấn đề này, chúng ta cần có cái nhìn tổng quát về mô bạch huyết liên kết ruột (gut-associated lymphoid tissue- GALT). Thông tin về GALT ở người đã được phân tích sâu trong bài tổng quan của Morbe và cộng sự (2021)⁷. GALT là các mô bạch huyết ở ruột, đóng vai trò trong việc tạo ra các đáp ứng miễn dịch ở niêm mạc ruột để ngăn chặn sự xâm nhập của mầm bệnh vào cơ thể, bao gồm các đốm Payer (Payer's patches- PPs) ở ruột non. PPs có số lượng tăng dần từ tá tràng đến hồi tràng. Hơn nữa, PPs được tổ chức thành các vùng chức năng bao gồm

Khoa Sinh học – Công nghệ Sinh học,
Trường Đại học Khoa học Tự nhiên,
ĐHQG-HCM, Việt Nam

Liên hệ

Trần Văn Hiếu, Khoa Sinh học – Công nghệ Sinh học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM, Việt Nam

Email: tvhieu@hcmus.edu.vn

Lịch sử

- Ngày nhận: 03-8-2021
- Ngày chấp nhận: 04-11-2021
- Ngày đăng: 26-12-2021

DOI: 10.32508/stdjns.v5i4.1111



Bản quyền

© ĐHQG Tp.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



Trích dẫn bài báo này: Thành D M, Anh L D H, Hiếu T V. **Tế bào M: cánh cổng miễn dịch đường ruột.** *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.*; 5(4):1732-1747.

vùng nang (follicle) chứa tế bào B và tế bào tua nang, vùng liên nang (intrafollicular) chứa tế bào T, vùng vòm dưới biểu mô (subepithelial dome- SED) chứa tế bào tua, và biểu mô liên kết nang (follicle-associated epithelium- FAE)⁸. Trong FAE có hai loại tế bào bao gồm tế bào ruột và tế bào M. Tế bào M có hình thái đặc trưng với các vi nhung mao kém phát triển, cũng như lớp glycocalyx mỏng. Điều này làm tế bào M trở thành mục tiêu xâm nhập của nhiều mầm bệnh như *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, và *Brucella abortus*^{9,10}. Nghiên cứu của Hase và cộng sự (2009) đã chỉ ra rằng vi khuẩn *Escherichia coli* xâm nhập vào PPs qua trung gian tế bào M được vận chuyển xuyên tế bào đến SED, bị bắt bởi tế bào tua; ngoài ra, tế bào tua có thể trực tiếp bắt lấy kháng nguyên trong lòng ruột⁹. Sau khi thu nhận kháng nguyên, tế bào tua xử lý kháng nguyên trình diện lên bề mặt, kích thích các tế bào miễn dịch tiết kháng thể. Thông qua trung gian tế bào M, kháng nguyên ngoại lai trong lòng ruột có thể được vận chuyển xuyên bào đến các tế bào tua ở vùng SED để kích thích quá trình sản xuất IgA¹¹. Do đó, tế bào M đóng vai trò quan trọng trong việc khởi sự đáp ứng miễn dịch niêm mạc.

Vì vậy, vaccine uống nhắm trúng đích tế bào M có thể khắc phục được cả hiện tượng phân tán kháng nguyên và dung nạp miễn dịch để tạo ra các đáp ứng miễn dịch niêm mạc hiệu quả chống lại các mầm bệnh đường ruột. Bài tổng quan của Wang và cộng sự năm 2014 đã trình bày hiểu biết về sự phân bố, chức năng của tế bào M trong việc hình thành các phản ứng miễn dịch đường ruột¹². Ở bài tổng quan này, chúng tôi tổng hợp nguồn tài liệu hiện có và trình bày hiểu biết về nguồn gốc, đặc điểm sinh học, cơ sở phân tử, các cặp thụ thể của tế bào M và phối tử tương ứng làm cơ sở để hiểu rõ hơn chiến lược nhắm trúng đích tế bào M cũng như các nghiên cứu đã thực hiện về chiến lược này, tạo tiền đề để phát triển và hoàn thiện vaccine uống trong tương lai.

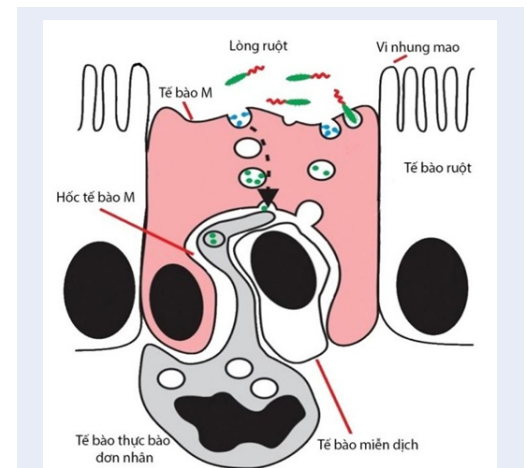
TẾ BÀO M

Nguồn gốc của tế bào M

Tế bào M là tế bào có nguồn gốc từ các tế bào gốc ở ruột và có số lượng ít trên bề mặt ruột. Khi các nghiên cứu được thực hiện với mục đích tìm hiểu về các loại tế bào ở biểu mô ruột, các nhà khoa học đã phát hiện tế bào có cấu trúc đặc biệt so với tế bào ruột khác trong FAE thuộc PPs, đó là tế bào M (microfold cell)¹³. Sự bảo tồn của tế bào M được tìm thấy ở nhiều loài, điều này chứng tỏ tế bào M không thể thiếu ở đường ruột. Tuy nhiên, số lượng tế bào M chỉ chiếm khoảng 5 - 10% trên tổng số tế bào FAE ở người và chuột^{13,14}. Điều này gây khó khăn trong việc phân lập tế bào

M. Theo nghiên cứu của Barker và cộng sự (2007), tế bào CBC Lgr5+ (Crypt Base Columnar Leucine-rich repeat-containing G-protein coupled receptor 5+) là tế bào gốc của các tế bào biểu mô ruột non và ruột già, cư trú ở vùng hẻm tuyến (crypt)¹⁵. CBC Lgr5+ có chu kỳ phát triển nhanh, không chỉ có khả năng tự làm mới mà còn có thể phát triển thành tế bào tiên thân/tế bào TAC (transit amplifying cell)¹⁶. Tế bào TAC sẽ biệt hóa thành các dòng tế bào ruột khác nhau như tế bào ruột, tế bào nội tiết, tế bào Goblet, tế bào Paneth, tế bào Tuft, và tế bào M¹⁷. Mô hình nuôi cấy của Lau và cộng sự (2012) đã chỉ ra rằng tế bào CBC Lgr5+ đã biệt hóa thành tế bào M trưởng thành ở PPs khi được kích thích bởi một số yếu tố có trong vùng liên kết giữa SED và hẻm tuyến của đường ruột¹⁸. Nghiên cứu của Rouch và cộng sự (2016) cũng cho kết quả tương tự¹⁹. Do đó, tế bào CBC Lgr5+ được xem như tiền thân của tế bào M. Tuy nhiên, khó khăn trong việc phân lập tế bào M từ các tế bào ruột ở người gây trở ngại cho các nghiên cứu về tế bào M hoặc các nghiên cứu liên quan đến tế bào M. Vì thế, để tạo ra mô hình tế bào M phục vụ trong các nghiên cứu liên quan đến tế bào M, Gullberg E và cộng sự vào năm 2000, đã nghiên cứu đồng nuôi cấy tế bào Caco-2 và tế bào Raji B, biệt hóa thành công tế bào có các đặc điểm và chức năng giống với tế bào M (M-like cells)²⁰.

Cấu trúc và chức năng của tế bào M



Hình 1: Cấu trúc tế bào M²¹

Tế bào M là tế bào có hình thái đặc trưng với hình dạng gấp nếp, các vi nhung mao, và lớp glycocalyx khác biệt so với các tế bào biểu mô ruột khác thông qua quan sát dưới kính hiển vi quang học và kính hiển vi điện tử¹³. Phần bên dưới của tế bào M có hình dạng gấp nếp hình thành nên hốc chứa các tế

bào miễn dịch của cơ thể như tế bào B, tế bào T, tế bào tua, và đại thực bào^{22,23} (Hình 1). Đối với phần bề mặt của tế bào M là các vi nhung mao kém phát triển và lớp glycocalyx mỏng giúp tế bào M dễ tiếp xúc với các đại phân tử hơn các tế bào biểu mô ruột khác. Phần lớn trong biểu mô ruột là các tế bào ruột (khoảng 70%) nên cấu trúc tế bào M sẽ được so sánh với chúng. Các vi nhung mao của tế bào ruột mang các enzyme phân giải một số chất như protein, chất béo để cơ thể hấp thu; trong khi đó, vi nhung mao của tế bào M thì kém phát triển và không đồng đều so với tế bào ruột. Do đó, khi các đại phân tử tiếp xúc với tế bào M, chúng sẽ không bị phân hủy. Ngoài ra, thành phần khác của tế bào ruột là lớp glycocalyx dày, là một mạng lưới các proteoglycan và glycoprotein bao phủ tế bào, ngăn sự tiếp xúc nội bào với môi trường. Tế bào M có lớp glycocalyx mỏng hơn so với tế bào ruột nên sự bảo vệ xâm nhập tế bào bị giảm. Vi khuẩn đã lợi dụng đặc điểm này của tế bào M để xâm nhập vào cơ thể. Trên bề mặt tế bào M có các thụ thể bề mặt, thông qua tương tác giữa thụ thể bề mặt và phối tử tương ứng của chúng, tế bào M có khả năng thu nhận các kháng nguyên mầm bệnh trong lòng ruột¹¹. Các kháng nguyên liên kết với thụ thể trên bề mặt đỉnh tế bào M thúc đẩy quá trình thực bào, hình thành các bóng màng bao bọc kháng nguyên. Tế bào M là tế bào không có hoạt tính lysosome nên bóng màng chứa kháng nguyên sẽ không hình thành phagolysosome²⁴. Điều này đảm bảo kháng nguyên mầm bệnh vẫn toàn vẹn trong nội bào của tế bào M. Sau khi bóng màng được hình thành, tế bào M vận chuyển chúng đến vùng SED giàu tế bào tua nằm ngay bên dưới FAE. Tế bào tua thu nhận bóng màng, xử lý kháng nguyên trình diện lên bề mặt, và di chuyển đến vùng liên nang để hoạt hóa tế bào T. Tế bào T CD4+ hoạt hóa cùng với tế bào tua nang thúc đẩy sự chuyển đổi tế bào B IgM+ thành B IgA+^{25,26}. Tế bào B IgA+ trong nang di chuyển đến lớp đệm ruột (lamina propria) biệt hóa thành tương bào IgA+ với vai trò sản xuất kháng thể IgA và vận chuyển chủ động qua lòng ruột sIgA thông qua trung gian thụ thể pIgR (poly-immunoglobulin receptor). Ngoài ra, một số tế bào B không phụ thuộc vào sự hoạt hóa của tế bào T, có thể di chuyển đến vùng SED, tương tác với tế bào tua để khởi sự chuyển đổi lớp IgA²⁷. Tất nhiên, để quá trình khởi sự đáp ứng miễn dịch này được diễn ra thì phụ thuộc vào các thụ thể đặc trưng trên bề mặt đỉnh của tế bào M. Vì vậy, việc tập trung nghiên cứu về các thụ thể đặc trưng này là cần được chú trọng để tạo các phản ứng miễn dịch đặc hiệu.

CƠ SỞ PHÂN TỬ TRONG SỰ TRƯỞNG THÀNH CỦA TẾ BÀO M

Sự trưởng thành của tế bào M đóng vai trò quan trọng trong việc đảm bảo các chức năng của tế bào M hoạt động hiệu quả. Trong quá trình biệt hóa tế bào M, hình thái cũng có sự biến đổi rõ rệt. Tế bào CBC Lgr5+ là tế bào tiền thân của tế bào M trưởng thành. Sự biểu hiện của glycoprotein 2 (GP2) trên bề mặt đỉnh tế bào M là dấu hiệu đặc trưng để nhận diện tế bào M đã trưởng thành²⁸. Để quá trình biệt hóa tế bào M được diễn ra, sự có mặt của các nhân tố phiên mã SpiB, Esrrg, Sox8, Atoh8, và tín hiệu biểu hiện RANKL-RANK là cần thiết để kích thích tế bào CBC Lgr5+ (Hình 2).

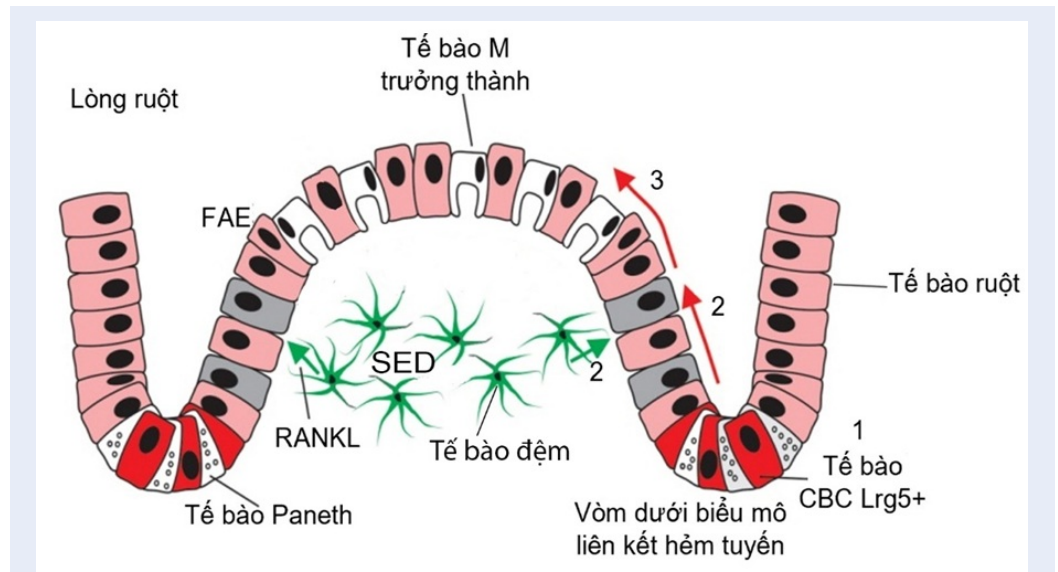
Hơn thế nữa, trong quá trình biệt hóa tế bào M cũng tồn tại nhiều gene đặc trưng khác như *marcksl1*, *anxa5*, *tnfaip2*, và *ccl9*^{18,28,29}.

Sự biểu hiện glycoprotein 2 trên tế bào M

Glycoprotein 2 (GP2) là thụ thể biểu hiện nhiều trên bề mặt đỉnh tế bào M, là protein đặc trưng trên tế bào M trong FAE nhưng không có ở các tế bào biểu mô ruột khác²⁸. Đặc biệt, GP2 có liên quan đến sự hình thành chức năng của tế bào M³⁶. Dựa vào cường độ biểu hiện của GP2 trên tế bào M được phân loại hai nhóm là biểu hiện GP2 cao và không biểu hiện/biểu hiện thấp GP2. Tế bào M biểu hiện cao GP2 đại diện cho các tế bào M trưởng thành về mặt chức năng bởi vì nhóm tế bào M có GP2 cao có khả năng thu nhận các vi hạt, kháng nguyên hiệu quả, trong khi nhóm còn lại hiếm khi thu nhận chúng, mặc dù cả hai nhóm đều biểu hiện như nhau các gene đặc trưng của tế bào M³⁶. Ngoài ra, gene *gp2* không tham gia vào quá trình biệt hóa tế bào M bởi vì chúng được tìm thấy sau khi quá trình biệt hóa kết thúc. Sự biểu hiện của gene *gp2* không ảnh hưởng đến mức độ biểu hiện các gene đặc trưng trong quá trình biệt hóa tế bào M; ngược lại, nếu thiếu đi sự biểu hiện của một số gene này dẫn đến thiếu sự biểu hiện của GP2 trên tế bào M được nêu trong Bảng 1. Do đó, sự biểu hiện của GP2 đóng vai trò quan trọng trong việc hình thành chức năng của tế bào M.

Tín hiệu RANKL-RANK hoạt hóa các yếu tố biệt hóa tế bào M

Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL) là phối tử của thụ thể RANK, là protein thuộc siêu họ tumor necrosis factor³⁷, tham gia vào quá trình tạo xương³⁸, và kích thích sự biệt hóa tế bào gốc ruột¹⁹. RANKL được ưu tiên biểu hiện ở các tế bào đệm trong vùng SED thuộc PPs, điều tương tự cũng được tìm thấy trong các đốm ở manh tràng và



Hình 2: Quá trình trưởng thành của tế bào M²¹. (1): Tế bào CBC Lgr5+ cư trú ở vùng hêm tuyến; (2): Tế bào CBC Lgr5+ được hoạt hóa bởi tế bào đệm thông qua RANKL và di chuyển giữa vùng vòm dưới biểu mô liên kết hêm tuyến; (3): Tế bào CBC Lgr5+ biệt hóa thành tế bào M trưởng thành ở FAE.

Bảng 1: Mức độ biểu hiện gene trong sự biệt hóa tế bào M kích thích RANKL³⁰⁻³⁶

Các yếu tố ảnh hưởng	Con đường tín hiệu NF-κB		Nhân tố phiên mã			
	Không điển hình	Điển hình	SpiB	Esrrg	Sox8	Atoh8
Gene đặc trưng ở tế bào M						
marcksl1	+	+	o	+	o	-
anxa5	+	+	o	o	o	-
tnfaip2	+	+	+	o	+	-
ccl9	+	+	+	+	+	o
spib	+	+	ND	o	o	-
esrrg	+	o	+	ND	o	-
sox8	+	o	o	+	ND	-
atoh8	+	o	o	o	o	ND
gp2	o	o	+	o	+	-

Ghi chú: + tăng; - giảm; o không bị ảnh hưởng; ND không xác định

đại tràng³⁹. Sự tương tác giữa RANKL trên tế bào đệm và RANK trên tế bào gốc ruột giúp khởi sự quá trình biệt hóa tế bào M. RANKL được biểu hiện bởi tế bào đệm hay tế bào cảm ứng tế bào M trực tiếp tương tác với thụ thể RANK trên các tế bào CBC Lgr5+ ở vùng hêm tuyến để kích thích quá trình biệt hóa tế bào M^{40,41}. Việc loại bỏ RANKL làm giảm khả năng thu nhận các kháng nguyên của tế bào M, đồng thời cũng giảm các tương tác giữa tế bào tua và tế bào B trong SED thuộc PPs⁴². Ngoài ra, một nghiên cứu đã chỉ

ra rằng RANKL cần thiết để tạo ra nhân tố phiên mã SpiB trong quá trình biệt hóa tế bào M từ tế bào CBC Lgr5+¹⁸. Một nghiên cứu khác cũng chứng minh RANKL kích thích sự biểu hiện các gene đặc trưng ở tế bào M, phụ thuộc vào nồng độ và thời gian¹⁹. Do đó, tín hiệu RANKL-RANK cần thiết trong sự phát triển của tế bào M.

Tương tác giữa RANKL-RANK ảnh hưởng đến quá trình hoạt hóa con đường tín hiệu NF-κB (Nuclear factor-kappaB), là nhân tố cảm ứng phiên mã trong

nhân, điều hòa hoạt động gene trong nhiều quá trình của phản ứng miễn dịch và viêm^{43,44}. Có hai con đường tín hiệu NF- κ B, bao gồm điển hình và không điển hình, và đều có liên quan đến quá trình biệt hóa tế bào M trong FAE³³. Ở động vật hữu nhũ, có 5 nhân tố phiên mã là p50, p52, RelA, RelB, và c-Rel thuộc họ NF- κ B. Con đường tín hiệu không điển hình hoạt hóa protein p52-RelB; trong khi đó, con đường điển hình hoạt hóa protein p50-RelA, cả hai đều dẫn đến sự biểu hiện của các gene đặc trưng cho sự biệt hóa tế bào M được nêu trong Bảng 1. Tuy nhiên, sự biểu hiện của các gene đặc trưng trong con đường tín hiệu điển hình lại yếu hơn so với không điển hình, ngoại trừ *marcks1*³³. Ngoài ra, sự biểu hiện gene *gp2* cần sự đóng góp của cả hai con đường tín hiệu này³³. Nhìn chung, sự hoạt hóa của hai con đường tín hiệu điển hình và không điển hình đều cần thiết cho việc khởi sự quá trình biệt hóa tế bào M được kích thích bởi RANKL.

Mặc dù việc kích thích RANKL làm gia tăng sự biểu hiện của các gene trong quá trình biệt hóa tế bào M nhưng sự biểu hiện của GP2 trên tế bào M ít được tìm thấy ở đốm manh tràng³⁶. Điều này chứng tỏ sự trưởng thành của tế bào M trong đốm manh tràng bị ức chế. Năm 2020, protein osteoprotegerin (OPG) đã được tìm thấy có khả năng ức chế tín hiệu RANKL dẫn đến giảm sự biểu hiện của nhiều gene đặc trưng trong quá trình biệt hóa tế bào M⁴⁵. Tuy nhiên, thiếu OPG không ảnh hưởng đến chức năng của tế bào M trong FAE thuộc PPs nhưng tăng đáng kể việc thu nhận kháng nguyên của tế bào M trong đốm manh tràng. Điều này chứng tỏ OPG là nhân tố mới cần thiết trong sự phát triển tế bào M trong đốm manh tràng. Mặc dù vậy, những kết quả trên vẫn cần được nghiên cứu thêm để làm rõ các con đường điều hòa giảm/tăng biểu hiện của các gene đặc trưng cho sự phát triển của tế bào M.

Các nhân tố phiên mã trong quá trình biệt hóa tế bào M

Sự điều hòa các nhân tố phiên mã SpiB, Esrrg, Sox8, Atoh8 trong quá trình biệt hóa tế bào M qua trung gian RANKL được sơ đồ hóa ở Hình 3.

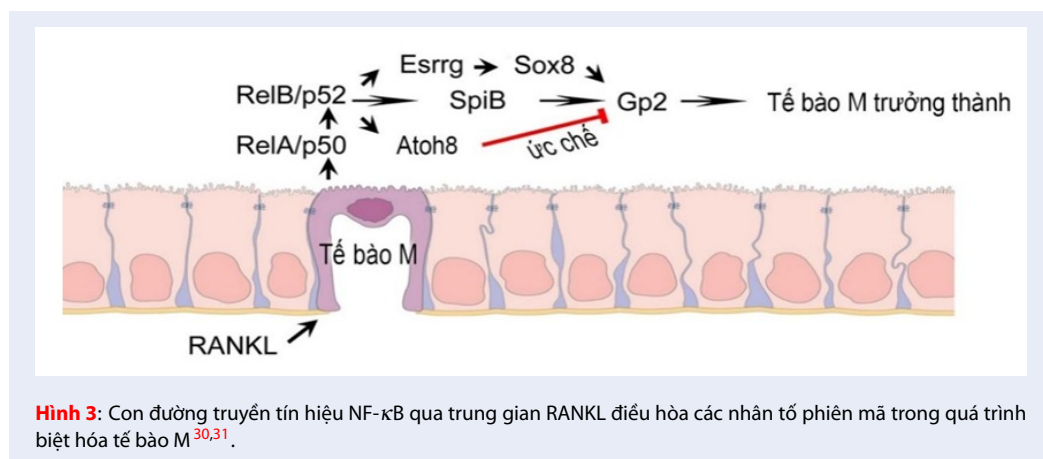
SpiB là một nhân tố phiên mã thuộc họ protein erythroblast transformation specific (họ protein của nhiều nhân tố phiên mã ở động vật), kiểm soát sự biểu hiện của các gene trong quá trình phát triển của tế bào B⁴⁶ và tế bào M¹⁸. Trong đó, nhân tố phiên mã SpiB cần cho việc kích thích quá trình biệt hóa của tế bào M³⁵, đặc biệt, gene *spib* được biểu hiện ở tế bào M nhưng không có mặt ở tế bào biểu mô ruột khác³⁴. Sự biểu hiện của gene *spib* được tạo ra bởi tín hiệu

RANKL-RANK nhằm kích thích quá trình biệt hóa tế bào M trong FAE^{18,34}, ngoài ra, sẽ ảnh hưởng trực tiếp đến sự biểu hiện của gene *gp2* (Hình 3) và một số gene khác trong quá trình biệt hóa tế bào M được đề cập trong Bảng 1. Theo nghiên cứu của Kanaya và cộng sự (2012) khả năng thu nhận kháng nguyên mầm bệnh của tế bào M trưởng thành không hiệu quả ở chuột thiếu SpiB bởi vì sự biểu hiện của gene *gp2* không được phát hiện ở tế bào M³⁴. Vì vậy, nhân tố phiên mã SpiB không chỉ cần thiết cho sự biểu hiện của các gene đặc trưng ở tế bào M mà còn hỗ trợ hình thành chức năng của tế bào M trong FAE.

Gần đây, ba gene *sox8*, *esrrg*, và *atoh8* đã được chứng minh mã hóa cho các nhân tố phiên mã cần thiết trong quá trình biệt hóa tế bào M³⁰⁻³². Các gene này được điều hòa biểu hiện bởi phức hợp điều hòa phiên mã polycomb repressive complex 2 và hiện diện trong PPs nhưng không có trong biểu mô nhung mao (villus epithelium). Sự biểu hiện của *sox8*, *esrrg*, và *atoh8* cũng được tạo ra bởi tín hiệu RANKL-RANK qua trung gian phức hợp polycomb repressive complex 2 theo con đường tín hiệu NF- κ B không điển hình. Đồng thời, giống với *spib*, sự biểu hiện của *sox8*, *atoh8* cũng ảnh hưởng đến sự biểu hiện GP2 trên tế bào M (Bảng 1). Ngoài ra, Esrrg gián tiếp dẫn đến sự tăng biểu hiện GP2 trên tế bào M thông qua trung gian *sox8* bởi việc liên kết với vùng thượng nguồn của *sox8*³¹. Mặc dù nhân tố phiên mã Sox8 và Esrrg điều hòa tăng sự biểu hiện của các gene đặc trưng ở tế bào M nhưng điều này chỉ xảy ra khi thiếu Atoh8³⁰. Tuy nhiên, thiếu *atoh8* lại tạo ra cơ hội cho sự xâm nhiễm của mầm bệnh như prion vào vật chủ thông qua chức năng của tế bào M hoặc nhiễm *Salmonella* do số lượng tế bào M có biểu hiện GP2 cao tăng không kiểm soát³⁰. Do đó, các gene này vẫn cần được nghiên cứu thêm để chúng ta có thể hiểu rõ được cơ sở phân tử trong quá trình hình thành và trưởng thành của tế bào M.

CÁC CẶP PHỐI TỬ VÀ THỤ THỂ CỦA TẾ BÀO M

Sự trưởng thành là cần thiết để tế bào M có chức năng thu nhận kháng nguyên và khởi sự tạo ra các đáp ứng miễn dịch ở niêm mạc ruột. Một trong những yếu tố quan trọng nhất tạo ra các phản ứng miễn dịch niêm mạc hiệu quả là thông qua sự tương tác giữa kháng nguyên mầm bệnh với thụ thể trên bề mặt đỉnh của tế bào M¹¹. Các cặp phối tử-thụ thể đặc trưng trên bề mặt đỉnh tế bào M được liệt kê trong Bảng 2. Các kháng nguyên mầm bệnh, thông qua sự xâm nhiễm vào tế bào M, được vận chuyển xuyên bào và chuyển cho các tế bào miễn dịch trong PPs thực hiện chức



Bảng 2: Các cặp phối tử và thụ thể của tế bào M

Phối tử tương ứng		Thụ thể trên tế bào M	Tài liệu tham khảo
Protein	FimH, FimHrb	GP2	9,47
	Hsp60	PrPc	10
	Invasin	β 1-integrin	48
	SlpA	Uromodulin	49
	CPE	Claudin 4	50
	protein σ 1	α -L-sialic acid	51
	UEA-1	glycoprotein chứa α -L-fucose	52
Kháng thể	SIgA	Dectin-1, Siglec-5	9
	NKM 16-2-4	glycoprotein chứa α -L-fucose	53
	3G7-H9	GP2	54
	9C7	Siglec-F	55
Peptide	Gb1	GP2	56
	P25d	ND	57
	RGD, GRGDS	β 1-integrin	58
	Co1, OmpH	C5aR	59,60
	CTGKSC, LRVC	ND	61
	CPE30, CPE16, CPE12	Claudin 4	62–65
	CKS9	ND	66

Ghi chú: ND không xác định.

năng xử lý và trình diện kháng nguyên. Phối tử nhắm trúng đích bề mặt tế bào M có nhiều loại, được phân loại thành protein, lectin, kháng thể, và peptide.

Các phối tử có bản chất là protein, peptide, có tiềm năng sử dụng làm hoa tiêu nhắm trúng đích tế bào M cao hơn so với các trường hợp có bản chất là lectin và kháng thể, bởi những phối tử này có thể được thu nhận bằng các hệ thống biểu hiện với chất cảm ứng dễ tìm, hiệu suất biểu hiện cao như vi khuẩn, nấm men; đồng thời, các hệ thống biểu hiện này còn có thể nâng lên quy mô công nghiệp trong tương lai một cách dễ dàng. Tuy nhiên, một vài protein có kích thước phân tử khá lớn; do đó, khi tái tổ hợp với kháng nguyên vaccine dẫn đến khó biểu hiện ở dạng tan và có khả năng gấp cuộn sai. Vì vậy, các peptide (với khối lượng phân tử khoảng 3-50 amino acid) sẽ phù hợp hơn khi ứng dụng trong nghiên cứu và phát triển vaccine đường uống phòng các bệnh nhiễm khuẩn đường ruột cụ thể.

Glycoprotein 2

Trong phần trước, chúng tôi đã đề cập Glycoprotein 2 (GP2) là dấu hiệu đặc trưng cho tế bào M trưởng thành; không những thế, GP2 còn đóng vai trò quan trọng trong chức năng của tế bào M. GP2 là protein neo glycosylphosphatidylinositol (GPI), biểu hiện nhiều ở bề mặt đỉnh của tế bào M. Sự tương tác giữa GP2 và FimH tạo điều kiện cho sự xâm nhiễm của vi khuẩn gram âm gây bệnh ở đường ruột như *Escherichia coli* và *Salmonella enterica*⁹.

FimH là thành phần chính của Fimbriae loại I trên màng ngoài của vi khuẩn *E. coli* và *S. enterica*, liên kết đặc hiệu với GP2^{9,67}. Tương tác giữa GP2 và FimH là cơ sở cho việc FimH có thể là phối tử nhắm trúng đích tế bào M. Ngoài ra, gốc đường mannose của GP2 cần thiết cho việc liên kết đặc hiệu với FimH. Điều này chứng tỏ FimH tương tác với GP2 chỉ ở một số vùng có thể liên kết với mannose. Hơn thế nữa, vùng liên kết với gốc đường trên GP2 của FimH (FimHrb) đã được dung hợp với kháng nguyên mô hình green fluorescent protein (GFP), biểu hiện thành công và tinh sạch với độ tinh sạch hơn 90% và protein dung hợp FimHrb-GFP cũng được chứng minh có khả năng liên kết với vùng PPs, chủ yếu trên tế bào M⁴⁷. Bên cạnh protein FimH, kháng thể đơn dòng 3G7-H9 cũng được sử dụng làm phối tử để phát hiện GP2⁹. Theo nghiên cứu của Khan và cộng sự (2017) thông qua sàng lọc thư viện phage display và đánh giá tương tác của các peptide với GP2 (56). Peptide Gb-1 đã cho thấy có ái lực cao với GP2 và có tiềm năng trở thành phối tử nhắm trúng đích tế bào M⁵⁶.

Glycoprotein chứa α -L-fucose

Một số glycoprotein trên bề mặt đỉnh tế bào M được cấu tạo với phần đuôi giàu α -L-fucose. Lectin ulex europaeus agglutinin-1 (UEA-1) liên kết với α -L-fucose đã được thu nhận bởi tế bào M trong FAE thuộc PPs. Clark và cộng sự (1993) đã tìm thấy tín hiệu của UEA-1 nhiều trên tế bào M bằng cách cho UEA-1 được nhuộm huỳnh quang tiếp xúc với PPs và quan sát dưới kính hiển vi huỳnh quang⁶⁸. Nghiên cứu khác của Clark và cộng sự (1995) đã chứng minh tế bào M trong FAE có thể liên kết đặc hiệu với lectin UEA-1 *in vivo* ở ruột chuột thông qua tương tác với α -L-fucose⁵². Tuy nhiên, sự hiện diện của thụ thể tương đồng α -L-fucose vẫn được tìm thấy trên tế bào biểu mô ruột khác⁶⁸. Điều này cho thấy lectin UEA-1 nhắm trúng đích tế bào M không hiệu quả. Đáng chú ý, kháng thể đơn dòng NKM 16-2-4 được sử dụng để phát hiện thụ thể α -L-fucose trên tế bào M và cho kết quả âm tính với các tế bào biểu mô ruột khác⁵⁴.

Cellular prion protein

Cellular prion protein (PrP^c) là protein neo GPI được biểu hiện nhiều ở bề mặt đỉnh của tế bào M ở ruột non, tương tự như GP2. *Brucella abortus* là vi khuẩn gram âm, gây ra các bệnh lây truyền từ động vật (brucellosis), có cơ chế xâm nhiễm vào tế bào phụ thuộc thụ thể PrP^c. Nakato và cộng sự (2012) đã chứng minh rằng sự thiếu hụt PrP^c ở tế bào M đã làm giảm sự xâm nhiễm của *B. abortus*¹⁰. Do đó, PrP^c đóng vai trò như là một thụ thể nội bào quyết định sự xâm nhiễm của vi khuẩn này. Thụ thể này ở chuột đã được biểu hiện dạng tủa, được tái gấp cuộn với hiệu suất khoảng 88%⁶⁹. Thụ thể tái tổ hợp này được dùng trong các thử nghiệm *in vitro* để đánh giá phối tử tương ứng là heat shock protein 60 (Hsp60) hiện diện trên bề mặt của *B. abortus*¹⁰. Trên cơ sở tương tác giữa PrP^c-Hsp60, Hsp60 có thể được sử dụng để làm phối tử dẫn đường nhắm trúng đích tế bào M.

β 1-Integrin

Thụ thể β 1-integrin biểu hiện nhiều trên bề mặt đỉnh của tế bào M ở PPs trong ruột non (48), và là mục tiêu liên kết của protein invasin ở màng ngoài của vi khuẩn *Yersinia enterocolitica* và *Yersinia pseudotuberculosis*. Thông qua tương tác giữa β 1-integrin và invasin, tế bào M ở PPs chuột trở thành mục tiêu của *Y. enterocolitica* và *Y. pseudotuberculosis* để xâm nhập vào cơ thể⁴⁸. Do đó, invasin có thể trở thành phối tử nhắm trúng đích tế bào M. Tuy nhiên, tình trạng thiếu oxy lại làm mức độ biểu hiện β 1-integrin trên bề mặt đỉnh tế bào M giảm đáng kể dẫn đến sự xâm nhiễm của *Y. enterocolitica* cũng giảm⁷⁰. Ngoài

ra, peptide arginine-glycine-aspartic acid (RGD) có nguồn gốc từ epitope của fibronectin nhưng không có ở invasin, cũng có thể liên kết với $\beta 1$ -integrin; trong đó, aspartic acid là cần thiết để hình thành liên kết với $\beta 1$ -integrin. Các peptide khác có motif RGD như glycine-arginine-glycine-aspartic acid-serine (GRGDS) và glycine-arginine-glycine-aspartic acid-asparagin-proline (GRGDNP) cũng liên kết với $\beta 1$ -integrin^{71,72}. Khan và cộng sự (2016) đã nghiên cứu thành công motif RGD mới là RGD844 có ái lực cao với $\beta 1$ -integrin⁵⁸. Những thông tin trên chứng tỏ các motif RGD có thể trở thành phối tử tiềm năng để nhắm trúng đích tế bào M.

Uromodulin

Protein Uromodulin hay Tamm-Horsfall, được mã hóa bởi gene *umod*, cũng là protein neo GPI biểu hiện đặc trưng trên bề mặt đỉnh tế bào M ở PPs^{33,49}. Sự biểu hiện Uromodulin trên tế bào M là cần thiết cho quá trình thu nhận *Lactobacillus acidophilus* L-92⁴⁹. L-92 là vi khuẩn có vai trò điều hòa miễn dịch ở vật chủ, hỗ trợ chống lại sự xâm nhiễm của vi khuẩn và virus. Theo nghiên cứu của Yanagihara và cộng sự (2017), surface layer protein A (SlpA) là protein bề mặt của L-92 đã tương tác với Uromodulin trên tế bào M tạo điều kiện thu nhận L-92; kết quả đánh giá tương tác *in vivo* cho thấy SlpA liên kết đặc hiệu với Uromodulin làm tăng khả năng thu nhận L-92 của tế bào M⁴⁹. Dựa trên cơ chế thu nhận L-92 vào tế bào M, SlpA có thể trở thành phối tử nhắm trúng đích tế bào M.

Complement 5a receptor

Complement 5a receptor (C5aR) được biểu hiện đặc trưng trên bề mặt đỉnh tế bào M trong FAE ở cả người và chuột, giống như GP2. Ở cả hai mô hình nuôi cấy (đồng nuôi cấy và đơn nuôi cấy) tạo tế bào M trong *in vitro* đều quan sát được sự biểu hiện của *c5ar*. Trong đó, đối với mô hình đồng nuôi cấy, sự biểu hiện mRNA của *c5ar* tăng gấp sáu lần và tạo ra tế bào giống tế bào M hơn so với mô hình đơn nuôi cấy⁶⁰. Thụ thể C5aR này tham gia vào việc thu nhận kháng nguyên của tế bào M thông qua tương tác với outer membrane protein H (OmpH) của *Y. enterocolitica*. OmpH tương đồng với vùng Skp α 1 helix của *E. coli* liên kết đặc hiệu với thụ thể C5aR trên tế bào M trong FAE⁶⁰. Một peptide khác cũng được xác nhận là có liên kết với C5aR giống như OmpH là Co1 bằng phương pháp sàng lọc phage display⁵⁹. Protein dung hợp Co1 và kháng nguyên mô hình GFP đã được biểu hiện, tinh sạch thành công, là bước đầu trong việc nghiên cứu và phát triển vaccine uống sử dụng Co1 là phối tử dẫn đường để nhắm trúng đích tế bào M⁷³.

Claudin 4

Trước đây, Claudin 4 (CLDN4) được tìm thấy ở trong các khe hẹp giữa các tế bào liên kế⁷⁴. Sự biểu hiện của CLDN4 là nhiều nhất trên bề mặt tế bào biểu mô thuộc nhung mao ở cả ruột non và ruột già⁷⁵; ngoài ra, CLDN4 là thụ thể được biểu hiện trên bề mặt đỉnh của tế bào M trong FAE ở ruột. *Clostridium perfringens* enterotoxin (CPE), là độc tố được tạo ra ở đường ruột bởi vi khuẩn *C. perfringens*, được xác nhận có liên kết với CLDN4 để xâm nhiễm vào cơ thể⁷⁴. CPE được chia làm hai vùng bao gồm vùng độc tố ở đầu N (amino acid 1-184) và vùng liên kết với CLDN4 ở đầu C (amino acid 184-319). Vùng ở đầu C của CPE sẽ tương tác với Claudin 4 trong các khe hẹp và phá hủy sự liên kết giữa các tế bào liên kế⁷⁴. Tuy nhiên, ở đường ruột, CPE lại tương tác CLDN4 trên tế bào M trong FAE thay vì CLDN4 trong các khe hẹp^{62,76}. Ở CPE, 30 amino acid ở cuối đầu C (CPE30) đã được chứng minh có thể tăng cường các phản ứng miễn dịch niêm mạc và hệ thống bằng việc chùng ngừa qua đường mũi khi nhắm trúng đích CLDN4 trên bề mặt đỉnh tế bào M⁶². Dựa trên CPE30, hai nhóm amino acid CPE16 và CPE12 đã được xác định thông qua dự đoán tin sinh học. Hai peptide này và CPE30 đều đã được dung hợp với kháng nguyên mô hình GFP, biểu hiện và tinh sạch thành công với độ tinh sạch hơn 90%; đồng thời, đã xác nhận có khả năng tương tác với CLDN4 trên bề mặt đỉnh tế bào M⁶²⁻⁶⁵.

Dectin-1, Siglec-5, Siglec-F

Dectin-1 và Siglec-5 đã được xác nhận là các thụ thể trên tế bào M trong FAE ở người, là trung gian cho quá trình vận chuyển ngược phức hợp sIgA-kháng nguyên trong lòng ruột⁵³. sIgA được tiết bởi tương bào IgA+ vào lòng ruột tạo các đáp ứng đặc hiệu với kháng nguyên mầm bệnh ở niêm mạc giúp chống lại sự xâm nhập vào cơ thể của các mầm bệnh qua niêm mạc⁴⁰. Sự vận chuyển ngược sIgA vào lại phần bên trong niêm mạc đã được chứng minh là thông qua thụ thể sIgAR (sIgA receptor) trên bề mặt tế bào M⁷⁷. Phức hợp sIgA-kháng nguyên được thu nhận và vận chuyển xuyên bào đến cho các tế bào trình diện kháng nguyên xử lý. Phần Fc của sIgA tương tác với sIgAR hiện diện trên bề mặt đỉnh của tế bào M trong FAE nhưng không có ở các tế bào biểu mô ruột khác⁷⁷. Ngoài ra, sự đường hóa của IgA là cần thiết trong việc vận chuyển ngược sIgA bởi tế bào M⁵³. Ngoài ra ở chuột, Siglec-F là dấu ấn mới được tìm thấy trên tế bào M ở ruột⁵⁵. Sự biểu hiện của Siglec-F trên bề mặt đỉnh tế bào M được chứng minh khi sử dụng kháng thể đơn dòng 9C7⁵⁵. Kháng thể 9C7 liên kết đặc hiệu với Siglec-F trên tế bào M đã được xác định

bởi các đánh giá *in vivo*⁵⁵. Điều này chứng minh kháng thể 9C7 liên kết đặc hiệu với tế bào M thông qua tương tác với Siglec-F. Do đó, chúng ta có thể lợi dụng sự tương tác của kháng thể này để làm một phối tử tiềm năng nhắm trúng đích tế bào M. Mặc dù vậy, chức năng của Siglec-5 ở người và Siglec-F ở chuột vẫn cần thêm nhiều đánh giá khác để xác nhận.

CÁC CHIẾN LƯỢC PHÂN PHỐI VACCINE NHẮM TRÚNG ĐÍCH TẾ BÀO M Ở ĐƯỜNG RUỘT

Sự đặc biệt trong cấu tạo của tế bào M giúp chúng đóng vai trò quan trọng trong hệ miễn dịch đường ruột. Thông qua tương tác phối tử-thụ thể bề mặt, tế bào M được xem như vị trí tiềm năng để kích thích đáp ứng miễn dịch đối với các kháng nguyên. Tuy nhiên, nhằm vận chuyển kháng nguyên đến trúng đích tế bào M; đồng thời, bảo vệ toàn vẹn kháng nguyên nhằm đảm bảo hoạt tính khi vật mang đi qua môi trường pH thấp ở dạ dày và enzyme phân hủy ở đường ruột⁷⁸, thì các hệ thống phân phối cần được tập trung nghiên cứu kết hợp để phát triển vaccine uống.

Hiện nay có ba hệ thống phân phối được quan tâm trong phát triển phân phối vaccine đường uống, cụ thể là: thể mang kích thước nano, vi khuẩn lactic, nấm men (Hình 4). Khi các hệ thống phân phối vaccine mang kháng nguyên được liên hợp/dung hợp với phối tử nhắm trúng đích tế bào M, điều này không chỉ bảo vệ kháng nguyên mà còn phân phối chúng đến tế bào M hiệu quả, giảm tình trạng dung nạp miễn dịch và phân tán kháng nguyên.

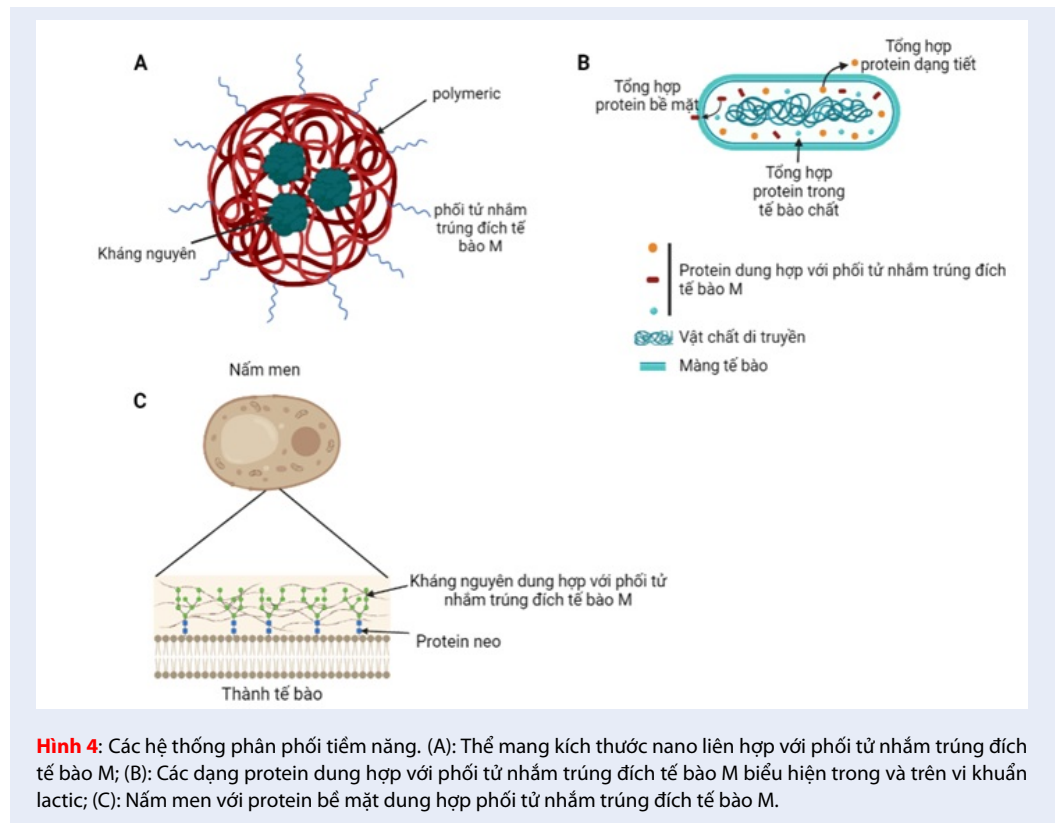
Vật liệu kháng acid liên hợp với phối tử nhắm trúng đích tế bào M

Thể mang kích thước nano (nano particles- NPs) hoặc micro (microparticles- MPs), được tạo thành trực tiếp hoặc gián tiếp qua liên hợp với các vật liệu kháng acid như polymer (PLGA, β -glucan), lipid, acid alginate hoặc vật liệu được nhũ tương hóa để không bị ảnh hưởng bởi môi trường pH thấp ở dạ dày⁷⁹⁻⁸¹. NPs hoặc MPs không chỉ được tạo thành từ vật liệu kháng acid mà còn được liên hợp với phối tử nhắm trúng đích tế bào M được đề cập trong (Hình 4A). Nghiên cứu của Malik và cộng sự (2012) chỉ ra rằng NPs được tạo thành từ chitosan và phủ thêm một lớp alginate liên hợp lectin UEA-1 vừa có khả năng kháng acid nhờ alginate, vừa có thể nhắm trúng đích tế bào M bằng UEA-1⁸². Nhiều nghiên cứu khác cũng chứng minh NPs hoặc MPs được tạo thành từ poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) và được bao phủ bởi CSK9, CPE30, UEA-1 phân phối kháng nguyên đến tế bào

M trong FAE tạo được đáp ứng hiệu quả⁸³⁻⁸⁵. Hơn thế nữa, PLGA được nhũ tương hóa với lipid cũng tăng cường hiệu quả thu nhận protein trong mô hình tế bào M *in vitro* ở người⁸⁶. Nghiên cứu của Lee và cộng sự (2017) đã chứng tỏ β -glucan NPs được liên hợp với peptide GRGDS cũng tăng khả năng thu nhận bởi tế bào M⁸⁷. Đặc biệt, β -glucan nhắm trúng đích thụ thể Dectin-1 trên bề mặt đỉnh của tế bào M đã được sử dụng để phân phối men vi sinh đến tế bào M⁸⁸. Ngoài ra, các liposome được hình thành từ một hoặc nhiều lớp kép lipid, đã được liên hợp với peptide RGD nhắm tới thụ thể β 1-integrin để phân phối kháng nguyên hiệu quả đến mục tiêu tế bào M trong FAE ở ruột chuột⁸⁹⁻⁹¹. Hơn thế nữa, vaccine liên hợp không chỉ được phân phối đến tế bào M trong FAE hiệu quả mà còn tạo ra IgA và IgG cao hơn so với NPs hoặc MPs hoặc kháng nguyên đơn thuần^{82,85,87}. Do đó, thể mang được hình thành từ vật liệu kháng acid liên hợp với phối tử nhắm trúng đích tế bào M có thể tạo ra các đáp ứng miễn dịch niêm mạc hiệu quả.

Vi khuẩn lactic

Vi khuẩn lactic (lactic acid bacteria- LAB), là vi khuẩn có thể tồn tại được trong điều kiện khắc nghiệt ở dạ dày và không gây hại cho cơ thể. LAB đã đạt nhiều tiến bộ trong kỹ thuật di truyền như sử dụng để sản xuất protein tái tổ hợp hoặc phương tiện để phân phối vaccine uống nhắm trúng đích mục tiêu tế bào M (Hình 4B). Theo nghiên cứu của Li và cộng sự (2015), IL6 là chất bổ trợ miễn dịch, protein tái tổ hợp CSK9-IL6 được tiết bởi *Lactobacillus lactis* mang lại hiệu quả trong việc phân phối vaccine đường uống đến mục tiêu tế bào M trong FAE⁹². Trong nghiên cứu đánh giá quá trình hấp thụ ở ruột *ex vivo*, Takahashi và cộng sự (2018) đã cho thấy khi sử dụng chủng *L. lactis* (LL/Nuc-OmpH) biểu hiện kháng nguyên mô hình Nuclease (Nuc) dung hợp với OmpH (là phân tử dẫn đường đến tế bào M) thì số lượng Nuc-OmpH được đưa đến PPs là cao hơn so với sử dụng chủng LL/Nuc chỉ biểu hiện Nuc⁹³. Kháng thể đặc hiệu LL/Nuc-OmpH, IgA trong phân và IgG trong huyết thanh của chuột C57BL/6 cao hơn so với nhóm chỉ cho uống LL/Nuc⁹³. Theo nghiên cứu của Ma và cộng sự (2018), protein dung hợp với phối tử nhắm trúng đích tế bào M được biểu hiện trên bề mặt của vi khuẩn *Lactobacillus casei*, có thể tạo ra đáp ứng sIgA ở niêm mạc ruột và IgG trong huyết thanh⁹⁴. Ngoài ra, LAB biểu hiện protein dung hợp phối tử nhắm trúng đích tế bào M trong tế bào chất cũng có thể chiến lược tiềm năng để phân phối vaccine uống đến tế bào M bởi việc giải phóng kháng nguyên từ tế bào chất của LAB vào trong lòng ruột trước khi chúng tiếp cận với GALT⁹⁵.



Tuy nhiên, hướng nghiên cứu này mới được đề xuất gần đây nên các nghiên cứu đánh giá khả năng phân phối hoặc tạo ra đáp ứng miễn dịch niêm mạc vẫn còn hạn chế.

Nấm men

Nấm men là vi sinh vật nhân thực không gây bệnh trên cơ thể người, được sử dụng khá phổ biến trong cuộc sống như làm bia, làm bánh mì, và đặc biệt ứng dụng trong kỹ thuật di truyền. Hệ thống biểu hiện nấm men được sử dụng khá phổ biến bởi vì dễ nuôi cấy, dễ thao tác, chi phí thấp, và có quá trình biểu hiện gene giống với người. Nấm men đã được sử dụng như công cụ để sản xuất protein tái tổ hợp và biểu hiện protein bề mặt⁹⁶⁻⁹⁸. Mai Quốc Gia và cộng sự (2020) đã biểu hiện thành công protein dung hợp giữa protein neo của *Saccharomyces cerevisiae* và nhân tố bám dính F18 của enterotoxigenic *E. coli* trên bề mặt tế bào nấm men *Pichia pastoris* nhằm tạo ra vaccine uống chống lại bệnh tiêu chảy ở heo con cai sữa⁹⁹. Hơn nữa, protein bề mặt của nấm men còn được dung hợp với phối tử nhắm trúng đích tế bào M để phân phối vaccine uống (Hình 4C). Nghiên cứu của Kenngott và cộng sự (2016) đã chứng minh tế bào nấm men *S. cerevisiae* biểu hiện protein bề mặt invasin của *Y. enterocolitica* có ái lực cao với mô hình tế bào M trong FAE

và tăng sự hấp thụ ở niêm mạc ruột non *in vivo* so với tế bào nấm men không có invasin¹⁰⁰. Do đó, có thể sử dụng nấm men phân phối vaccine một cách hiệu quả.

KẾT LUẬN

Tế bào M đóng vai trò như cánh cổng miễn dịch ở đường ruột bởi hình thái đặc trưng, cấu tạo, và chức năng của chúng. Tế bào M trong FAE có nguồn gốc từ tế bào CBC Lgr5+ trong vùng hèm tuyến được kích thích bởi RANKL của tế bào đệm để khởi sự quá trình biệt hóa. Sau khi quá trình biệt hóa kết thúc, sự biểu hiện của GP2 được coi là dấu hiệu đặc trưng của tế bào M trưởng thành. Tế bào M trưởng thành có đầy đủ chức năng, giúp thu nhận và vận chuyển kháng nguyên thông qua tương tác giữa cặp phối tử-thụ thể đến vùng SED thuộc PPs giàu tế bào tua để khởi sự quá trình đáp ứng miễn dịch niêm mạc, sản xuất IgA. Thông qua các tương tác giữa phối tử và thụ thể, vaccine uống nhắm trúng đích tế bào M có thể khắc phục hai nhược điểm chính ở đường ruột, đó là dung nạp miễn dịch và phân tán kháng nguyên, đảm bảo kích thích miễn dịch của vaccine hiệu quả. Bài tổng quan này đã tổng hợp nguồn gốc, đặc điểm, cơ sở phân tử hình thành tế bào M trưởng thành, các thụ thể trên bề mặt tế bào M và phối tử tương ứng. Điều này đặt nền

móng cho các nghiên cứu vaccine định hướng đến bề mặt tế bào M sau này. Ngoài ra, việc tổng hợp các nghiên cứu về các hệ thống phân phối vaccine uống nhằm trúng đích tế bào M trong FAE ở ruột đang được nghiên cứu gần đây cho cái nhìn tổng quan về các nghiên cứu đã thực hiện nhằm hoàn thiện vaccine uống để thương mại hóa trong tương lai gần.

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

C5aR: Complement 5a receptor
CBC Lgr5+: Crypt Base Columnar Leucine-rich repeat-containing G-protein coupled receptor 5+
CLDN4: Claudin 4
CPE: Clostridium perfringens enterotoxin
FAE: Follicle-associated epithelium
GALT: Gut-associated lymphoid tissue
GFP: Green Fluorescent Protein
GP2: Glycoprotein 2
GPI: Glycosylphosphatidylinositol
GRGDS: glycine-arginine-glycine-aspartic acid-serine
GRGDNP: glycine-arginine-glycine-aspartic acid-asparagin-proline
Hsp60: Heat shock protein 60
IgA: Immunoglobulin A
LAB: Lactic acid bacteria
MPs: Microparticles
NF- κ B: Nuclear factor-kappaB
NPs: Nanoparticles
Nuc: Nuclease
OmpH: Outer membrane protein H
OPG: Osteoprotegerin
pIgR: Poly-immunoglobulin receptor
PLGA: poly (lactic-co-glycolic acid)
PPs: Payer's patches
PrP^c: Cellular prion protein
RANK: Receptor activator of nuclear factor- κ B
RANKL: Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand
RGD: arginine-glycine-aspartic acid
SED: Subepithelial dome
sIgA: Secretory immunoglobulin A
sIgAR: Secretory immunoglobulin A receptor
SlpA: Surface layer protein A
TAC: Transit amplifying cell
UEA-1: Ulex europaeus agglutinin-1

XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Các tác giả cam kết không có xung đột lợi ích.

ĐÓNG GÓP CỦA CÁC TÁC GIẢ

Tác giả Đinh Minh Thành viết, tổng hợp, và chỉnh sửa bản thảo.

Các tác giả Lê Đào Hoàng Anh, Trần Văn Hiếu tham gia chỉnh sửa bảo thảo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Axelrad JE, Olen O, Askling J, Lebwohl B, Khalili H, Sachs MC, et al. Gastrointestinal Infection Increases Odds of Inflammatory Bowel Disease in a Nationwide Case-Control Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(7):1311-22;PMID: 30389589. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.09.034>.
2. Collaborators GBDDD. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(9):909-48; Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30276-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30276-1).
3. Crabbe PA, Nash DR, Bazin H, Eysen DV, Heremans JF. Antibodies of the IgA type in intestinal plasma cells of germfree mice after oral or parenteral immunization with ferritin. *J Exp Med*. 1969;130(4):723-44;PMID: 4186443. Available from: <https://doi.org/10.1084/jem.130.4.723>.
4. Smet RD, Demoor T, Verschuere S, Dullaers M, Ostroff GR, Leclercq G, et al. beta-Glucan microparticles are good candidates for mucosal antigen delivery in oral vaccination. *J Control Release*. 2013;172(3):671-8;PMID: 24041710. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.09.007>.
5. Zivny JH, Moldoveanu Z, Vu HL, Russell MW, Mestecky J, Elson CO. Mechanisms of immune tolerance to food antigens in humans. *Clin Immunol*. 2001;101(2):158-68;PMID: 11683575. Available from: <https://doi.org/10.1006/clin.2001.5103>.
6. Helander HF, Fandriks L. Surface area of the digestive tract - revisited. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(6):681-9;PMID: 24694282. Available from: <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.898326>.
7. Morbe UM, Jorgensen PB, Fenton TM, von Burg N, Riis LB, Spencer J, et al. Human gut-associated lymphoid tissues (GALT); diversity, structure, and function. *Mucosal Immunol*. 2021;14(4):793-802;PMID: 33753873. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41385-021-00389-4>.
8. Reboldi A, Cyster JG. Peyer's patches: organizing B-cell responses at the intestinal frontier. *Immunol Rev*. 2016;271(1):230-45;PMID: 27088918. Available from: <https://doi.org/10.1111/imr.12400>.
9. Hase K, Kawano K, Nochi T, Pontes GS, Fukuda S, Ebisawa M, et al. Uptake through glycoprotein 2 of FimH(+) bacteria by M cells initiates mucosal immune response. *Nature*. 2009;462(7270):226-30;PMID: 19907495. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature08529>.
10. Nakato G, Hase K, Suzuki M, Kimura M, Ato M, Hanazato M, et al. Cutting Edge: Brucella abortus exploits a cellular prion protein on intestinal M cells as an invasive receptor. *J Immunol*. 2012;189(4):1540-4;PMID: 22772447. Available from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1103332>.
11. Rios D, Wood MB, Li J, Chassaing B, Gewirtz AT, Williams IR. Antigen sampling by intestinal M cells is the principal pathway initiating mucosal IgA production to commensal enteric bacteria. *Mucosal Immunol*. 2016;9(4):907-16;PMID: 26601902. Available from: <https://doi.org/10.1038/mi.2015.121>.
12. Wang M, Gao Z, Zhang Z, Pan L, Zhang Y. Roles of M cells in infection and mucosal vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(12):3544-51;PMID: 25483705. Available from: <https://doi.org/10.4161/hv.36174>.
13. Owen RL, Jones AL. Epithelial cell specialization within human Peyer's patches: an ultrastructural study of intestinal lymphoid follicles. *Gastroenterology*. 1974;66(2):189-203; Available from: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(74\)80102-2](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(74)80102-2).

14. Owen RL. Sequential uptake of horseradish peroxidase by lymphoid follicle epithelium of Peyer's patches in the normal unobstructed mouse intestine: an ultrastructural study. *Gastroenterology*. 1977;72(3):440-51; Available from: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(77\)80254-0](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(77)80254-0).
15. Barker N, Es JHV, Kuipers J, Kujala P, Born MVD, Cozijnsen M, et al. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. *Nature*. 2007;449(7165):1003-7; PMID: 17934449. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature06196>.
16. Hsu YC, Li L, Fuchs E. Transit-amplifying cells orchestrate stem cell activity and tissue regeneration. *Cell*. 2014;157(4):935-49; PMID: 24813615. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.02.057>.
17. Cheng H, Leblond CP. Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. V. Unitarian Theory of the origin of the four epithelial cell types. *Am J Anat*. 1974;141(4):537-61; PMID: 4440635. Available from: <https://doi.org/10.1002/aja.1001410407>.
18. Lau WD, Kujala P, Schneeberger K, Middendorp S, Li VS, Barker N, et al. Peyer's patch M cells derived from Lgr5(+) stem cells require SpiB and are induced by RankL in cultured "miniguts". *Mol Cell Biol*. 2012;32(18):3639-47; PMID: 22778137. Available from: <https://doi.org/10.1128/MCB.00434-12>.
19. Rouch JD, Scott A, Lei NY, Vargas RSS, Wang J, Hanson EM, et al. Development of Functional Microfold (M) Cells from Intestinal Stem Cells in Primary Human Enteroids. *PLoS One*. 2016;11(1):e0148216; PMID: 26820624. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148216>.
20. Gullberg E, Leonard M, Karlsson J, Hopkins AM, Brayden D, Baird AW, et al. Expression of specific markers and particle transport in a new human intestinal M-cell model. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;279(3):808-13; PMID: 11162433. Available from: <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.4038>.
21. Mabbott NA, Donaldson DS, Ohno H, Williams IR, Mahajan A. Microfold (M) cells: important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium. *Mucosal Immunol*. 2013;6(4):666-77; PMID: 23695511. Available from: <https://doi.org/10.1038/mi.2013.30>.
22. Bhalla DK, Owen RL. Migration of B and T lymphocytes to M cells in Peyer's patch follicle epithelium: an autoradiographic and immunocytochemical study in mice. *Cell Immunol*. 1983;81(1):105-17; Available from: [https://doi.org/10.1016/0008-8749\(83\)90216-2](https://doi.org/10.1016/0008-8749(83)90216-2).
23. Chabot S, Wagner JS, Farrant S, Neutra MR. TLRs regulate the gatekeeping functions of the intestinal follicle-associated epithelium. *J Immunol*. 2006;176(7):4275-83; PMID: 16547265. Available from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.7.4275>.
24. Owen RL, Apple RT, Bhalla DK. Morphometric and cytochemical analysis of lysosomes in rat Peyer's patch follicle epithelium: their reduction in volume fraction and acid phosphatase content in M cells compared to adjacent enterocytes. *Anat Rec*. 1986;216(4):521-7; PMID: 3799999. Available from: <https://doi.org/10.1002/ar.1092160409>.
25. Suzuki K, Maruya M, Kawamoto S, Sitnik K, Kitamura H, Agace WW, et al. The sensing of environmental stimuli by follicular dendritic cells promotes immunoglobulin A generation in the gut. *Immunity*. 2010;33(1):71-83; PMID: 20643338. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.07.003>.
26. Shulman Z, Gitlin AD, Weinstein JS, Lainez B, Esplugues E, Flavell RA, et al. Dynamic signaling by T follicular helper cells during germinal center B cell selection. *Science*. 2014;345(6200):1058-62; PMID: 25170154. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.1257861>.
27. Reboldi A, Arnon TI, Rodda LB, Atakilit A, Sheppard D, Cyster JG. IgA production requires B cell interaction with subepithelial dendritic cells in Peyer's patches. *Science*. 2016;352(6287):aaf4822; PMID: 27174992. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.aaf4822>.
28. Terahara K, Yoshida M, Igarashi O, Nochi T, Pontes GS, Hase K, et al. Comprehensive gene expression profiling of Peyer's patch M cells, villous M-like cells, and intestinal epithelial cells. *J Immunol*. 2008;180(12):7840-6; PMID: 18523247. Available from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.12.7840>.
29. Wood MB, Rios D, Williams IR. TNF-alpha augments RANKL-dependent intestinal M cell differentiation in enteroid cultures. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2016;311(3):C498-507; PMID: 27413168. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00108.2016>.
30. George JJ, Diaz LM, Ojanen M, Viiri K. Atoh8 is a regulator of intestinal microfold cell (M cell) differentiation. *bioRxiv*. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.05.10.443378>.
31. George JJ, Oittinen M, Diaz LM, Zapilko V, Iqbal S, Rintakangas T, et al. Polycomb Repressive Complex 2-controlled Esrrg regulates intestinal Microfold cell differentiation. *bioRxiv*. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.11.13.379610>.
32. Kimura S, Kobayashi N, Nakamura Y, Kanaya T, Takahashi D, Fujiki R, et al. Sox8 is essential for M cell maturation to accelerate IgA response at the early stage after weaning in mice. *J Exp Med*. 2019;216(4):831-46; PMID: 30877171. Available from: <https://doi.org/10.1084/jem.20181604>.
33. Kanaya T, Sakakibara S, Jinnohara T, Hachisuka M, Tachibana N, Hidano S, et al. Development of intestinal M cells and follicle-associated epithelium is regulated by TRAF6-mediated NF-kappaB signaling. *J Exp Med*. 2018;215(2):501-19; PMID: 29339448. Available from: <https://doi.org/10.1084/jem.20160659>.
34. Kanaya T, Hase K, Takahashi D, Fukuda S, Hoshino K, Sasaki I, et al. The Ets transcription factor Spi-B is essential for the differentiation of intestinal microfold cells. *Nat Immunol*. 2012;13(8):729-36; PMID: 22706340. Available from: <https://doi.org/10.1038/ni.2352>.
35. Sato S, Kaneto S, Shibata N, Takahashi Y, Okura H, Yuki Y, et al. Transcription factor Spi-B-dependent and -independent pathways for the development of Peyer's patch M cells. *Mucosal Immunol*. 2013;6(4):838-46; PMID: 23212199. Available from: <https://doi.org/10.1038/mi.2012.122>.
36. Kimura S, Kimura MY, Obata Y, Hase K, Kitamura H, Ohno H, et al. Visualization of the entire differentiation process of murine M cells: suppression of their maturation in cecal patches. *Mucosal Immunol*. 2015;8(3):650-60; PMID: 25336168. Available from: <https://doi.org/10.1038/mi.2014.99>.
37. Wong BR, Rho J, Arron J, Robinson E, Orlinick J, Chao M, et al. TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-Jun N-terminal kinase in T cells. *J Biol Chem*. 1997;272(40):25190-4; PMID: 9312132. Available from: <https://doi.org/10.1074/jbc.272.40.25190>.
38. Lum L, Wong BR, Josien R, Becherer JD, Bromage HE, Schlondorff J, et al. Evidence for a role of a tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha)-converting enzyme-like protease in shedding of TRANCE, a TNF family member involved in osteoclastogenesis and dendritic cell survival. *J Biol Chem*. 1999;274(19):13613-8; PMID: 10224132. Available from: <https://doi.org/10.1074/jbc.274.19.13613>.
39. Taylor RT, Patel SR, Lin E, Butler BR, Lake JG, Newberry RD, et al. Lymphotoxin-independent expression of TNF-related activation-induced cytokine by stromal cells in crypt-patches, isolated lymphoid follicles, and Peyer's patches. *J Immunol*. 2007;178(9):5659-67; PMID: 17442949. Available from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.9.5659>.
40. Nagashima K, Sawa S, Nitta T, Tsutsumi M, Okamura T, Penninger JM, et al. Identification of subepithelial mesenchymal cells that induce IgA and diversify gut microbiota. *Nat Immunol*. 2017;18(6):675-82; PMID: 28436956. Available from: <https://doi.org/10.1038/ni.3732>.
41. Knoop KA, Kumar N, Butler BR, Sakthivel SK, Taylor RT, Nochi T, et al. RANKL is necessary and sufficient to initiate devel-

- opment of antigen-sampling M cells in the intestinal epithelium. *J Immunol.* 2009;183(9):5738-47;PMID: 19828638. Available from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901563>.
42. Nagashima K, Sawa S, Nitta T, Prados A, Koliaraki V, Kollias G, et al. Targeted deletion of RANKL in M cell inducer cells by the Col6a1-Cre driver. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;493(1):437-43;PMID: 28882590. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.09.004>.
 43. Galibert L, Tometsko ME, Anderson DM, Cosman D, Dougall WC. The involvement of multiple tumor necrosis factor receptor (TNFR)-associated factors in the signaling mechanisms of receptor activator of NF-kappaB, a member of the TNFR superfamily. *J Biol Chem.* 1998;273(51):34120-7;PMID: 9852070. Available from: <https://doi.org/10.1074/jbc.273.51.34120>.
 44. Wong BR, Josien R, Lee SY, Vologodskaja M, Steinman RM, Choi Y. The TRAF family of signal transducers mediates NF-kappaB activation by the TRANCE receptor. *J Biol Chem.* 1998;273(43):28355-9;PMID: 9774460. Available from: <https://doi.org/10.1074/jbc.273.43.28355>.
 45. Kimura S, Nakamura Y, Kobayashi N, Shiroguchi K, Kawakami E, Mutoh M, et al. Osteoprotegerin-dependent M cell self-regulation balances gut infection and immunity. *Nat Commun.* 2020;11(1):234;PMID: 31932605. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13883-y>.
 46. Laramee AS, Raczkowski H, Shao P, Batista C, Shukla D, Xu L, et al. Opposing Roles for the Related ETS-Family Transcription Factors Spi-B and Spi-C in Regulating B Cell Differentiation and Function. *Front Immunol.* 2020;11:841;PMID: 32457757. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00841>.
 47. Nguyen THT, Huynh KQ, Dinh PLT, Tran LT, Jang YS, Tran HV. Expression, Purification, and in vivo Evaluation of GFP-Fused M Cell Targeting Receptor Binding Domain of Protein FimH. *Protein Pept Lett.* 2019;26(9):676-83;PMID: 30950341. Available from: <https://doi.org/10.2174/0929866526666190405122805>.
 48. Clark MA, Hirst BH, Jepson MA. M-cell surface beta1 integrin expression and invasin-mediated targeting of *Yersinia pseudotuberculosis* to mouse Peyer's patch M cells. *Infect Immun.* 1998;66(3):1237-43;PMID: 9488419. Available from: <https://doi.org/10.1128/IAI.66.3.1237-1243.1998>.
 49. Yanagihara S, Kanaya T, Fukuda S, Nakato G, Hanazato M, Wu XR, et al. Uromodulin-SlpA binding dictates *Lactobacillus acidophilus* uptake by intestinal epithelial M cells. *Int Immunol.* 2017;29(8):357-63;PMID: 28992252. Available from: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxx043>.
 50. Suzuki H, Kakutani H, Kondoh M, Watari A, Yagi K. The safety of a mucosal vaccine using the C-terminal fragment of *Clostridium perfringens* enterotoxin. *Die Pharmazie.* 2010;65(10):766-9.
 51. Helander A, Silvey KJ, Mantis NJ, Hutchings AB, Chandran K, Lucas WT, et al. The viral sigma1 protein and glycoconjugates containing alpha2-3-linked sialic acid are involved in type 1 reovirus adherence to M cell apical surfaces. *J Virol.* 2003;77(14):7964-77;PMID: 12829836. Available from: <https://doi.org/10.1128/JVI.77.14.7964-7977.2003>.
 52. Clark MA, Jepson MA, Simmons NL, Hirst BH. Selective binding and transcytosis of *Ulex europaeus* 1 lectin by mouse Peyer's patch M-cells in vivo. *Cell Tissue Res.* 1995;282(3):455-61;PMID: 8581939. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF00318877>.
 53. Rochereau N, Drocourt D, Perouzel E, Pavot V, Redelingshuys P, Brown GD, et al. Dectin-1 is essential for reverse transcytosis of glycosylated SIgA-antigen complexes by intestinal M cells. *PLoS Biol.* 2013;11(9):e1001658;PMID: 24068891. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001658>.
 54. Nochi T, Yuki Y, Matsumura A, Mejima M, Terahara K, Kim DY, et al. A novel M cell-specific carbohydrate-targeted mucosal vaccine effectively induces antigen-specific immune responses. *J Exp Med.* 2007;204(12):2789-96;PMID: 17984304. Available from: <https://doi.org/10.1084/jem.20070607>.
 55. Gicheva N, Macauley MS, Arlian BM, Paulson JC, Kawasaki N. Siglec-F is a novel intestinal M cell marker. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;479(1):1-4;PMID: 27524237. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.08.055>.
 56. Khan IU, Huang J, Liu R, Wang J, Xie J, Zhu N. Phage Display-Derived Ligand for Mucosal Transcytotic Receptor GP-2 Promotes Antigen Delivery to M Cells and Induces Antigen-Specific Immune Response. *SLAS Discov.* 2017;22(7):879-86;PMID: 28346102. Available from: <https://doi.org/10.1177/2472555217690483>.
 57. Higgins LM, Lambkin I, Donnelly G, Byrne D, Wilson C, Dee J, et al. In vivo phage display to identify M cell-targeting ligands. *Pharm Res.* 2004;21(4):695-705;PMID: 15139528. Available from: <https://doi.org/10.1023/B:PHAM.0000022418.80506.9a>.
 58. Khan TA, Wang X, Maynard JA. Inclusion of an RGD Motif Alters Invasin Integrin-Binding Affinity and Specificity. *Biochemistry.* 2016;55(14):2078-90;PMID: 27015583. Available from: <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.5b01243>.
 59. Kim SH, Seo KW, Kim J, Lee KY, Jang YS. The M cell-targeting ligand promotes antigen delivery and induces antigen-specific immune responses in mucosal vaccination. *J Immunol.* 2010;185(10):5787-95;PMID: 20952686. Available from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903184>.
 60. Kim SH, Jung DI, Yang IY, Kim J, Lee KY, Nochi T, et al. M cells expressing the complement C5a receptor are efficient targets for mucosal vaccine delivery. *Eur J Immunol.* 2011;41(11):3219-29;PMID: 21887786. Available from: <https://doi.org/10.1002/eji.201141592>.
 61. Fievez V, Plapied L, Plaideau C, Legendre D, Rieux AD, Pourcelle V, et al. In vitro identification of targeting ligands of human M cells by phage display. *Int J Pharm.* 2010;394(1-2):35-42;PMID: 20417702. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.04.023>.
 62. Lo DD, Ling J, Eckelhoefer AH. M cell targeting by a Claudin 4 targeting peptide can enhance mucosal IgA responses. *BMC Biotechnol.* 2012;12:7;PMID: 22413871. Available from: <https://doi.org/10.1186/1472-6750-12-7>.
 63. Huỳnh Kiến Quang, Mai Quốc Gia, Nguyễn Hoàng An, Võ Thị Thanh Hà, Trần Văn Hiếu. Tạo dòng, biểu hiện, tinh sạch peptide CPE16 gắn định hướng tế bào M có nguồn gốc từ vùng đầu C độc tố *Clostridium perfringens* (CPE) và thử tương tác với Claudin-R4. *Tạp chí Phát triển Khoa học và Công nghệ.* 2019;3(1):38-45; Available from: <https://doi.org/10.47866/2615-9252/vjfc.1764>.
 64. Huynh KQ, Gautam V, Cho BH, Jang YS, Lee VS, Tran VH. Molecular Dynamics Simulations Reveal Novel 12-Mer Peptide Derived From CPE30 of *Clostridium Perfringens* Targeting M Cell. *IJPRAS.* 2020;9(4):1-10.
 65. Huỳnh Kiến Quang, Nguyễn Hoàng An, Phạm Thị Mộng Quỳnh, Nguyễn Phước Khải Hoàn, Trần Văn Hiếu. Tạo dòng, biểu hiện, tinh sạch và đánh giá khả năng tương tác của 30 amino acid vùng đầu C của độc tố vi khuẩn *Clostridium perfringens* với thụ thể Claudin-4. *Tạp chí Phát triển Khoa học và Công nghệ.* 2018;21(4):47-55.
 66. Yoo MK, Kang SK, Choi JH, Park IK, Na HS, Lee HC, et al. Targeted delivery of chitosan nanoparticles to Peyer's patch using M cell-homing peptide selected by phage display technique. *Biomaterials.* 2010;31(30):7738-47;PMID: 20656343. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.06.059>.
 67. Yu S, Lowe AW. The pancreatic zymogen granule membrane protein, GP2, binds *Escherichia coli* Type 1 fimbriae. *BMC Gastroenterol.* 2009;9:58;PMID: 19627615. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-9-58>.
 68. Clark MA, Jepson MA, Simmons NL, Booth TA, Hirst BH. Differential expression of lectin-binding sites defines mouse intestinal M-cells. *J Histochem Cytochem.* 1993;41(11):1679-87;PMID: 7691933. Available from: <https://doi.org/10.1177/41.11.7691933>.
 69. Trương Hà Minh Nhật, Huỳnh Kiến Quang, Trần Văn Hiếu. Tạo dòng, biểu hiện và tái gấp cuộn prion protein (PrPc) chuột

- dung hợp với GST. Tạp chí Khoa học Trường Đại học Cần Thơ. 2019;55(5):16;Available from: <https://doi.org/10.22144/ctu.jvn.2019.139>.
70. Zeitouni NE, Dersch P, Naim HY, Blickwede MVK. Hypoxia Decreases Invasin-Mediated *Yersinia enterocolitica* Internalization into Caco-2 Cells. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146103;PMID: 26731748. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146103>.
 71. Kapp TG, Rechenmacher F, Neubauer S, Maltsev OV, Adam EAC, Zarka R, et al. A Comprehensive Evaluation of the Activity and Selectivity Profile of Ligands for RGD-binding Integrins. *Sci Rep*. 2017;7:39805;PMID: 28074920. Available from: <https://doi.org/10.1038/srep39805>.
 72. Gullberg E, Keita AV, Salim SY, Andersson M, Caldwell KD, Soderholm JD, et al. Identification of cell adhesion molecules in the human follicle-associated epithelium that improve nanoparticle uptake into the Peyer's patches. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;319(2):632-9;PMID: 16914557. Available from: <https://doi.org/10.1124/jpet.106.107847>.
 73. An NH, Truong DT, Hieu TV. Cloning, expression and purification of m-cell specific binding peptide (CO1) fused with GFP. *Vietnam Journal of Biotechnology*. 2018;14(4):599-604;Available from: <https://doi.org/10.15625/1811-4989/14/4/12243>.
 74. Sonoda N, Furuse M, Sasaki H, Yonemura S, Katahira J, Horiguchi Y, et al. Clostridium perfringens enterotoxin fragment removes specific claudins from tight junction strands: Evidence for direct involvement of claudins in tight junction barrier. *J Cell Biol*. 1999;147(1):195-204;PMID: 10508866. Available from: <https://doi.org/10.1083/jcb.147.1.195>.
 75. Rahner C, Mitic LL, Anderson JM. Heterogeneity in expression and subcellular localization of claudins 2, 3, 4, and 5 in the rat liver, pancreas, and gut. *Gastroenterology*. 2001;120(2):411-22;PMID: 11159882. Available from: <https://doi.org/10.1053/gast.2001.21736>.
 76. Lo D, Tynan W, Dickerson J, Scharf M, Cooper J, Byrne D, et al. Cell culture modeling of specialized tissue: identification of genes expressed specifically by follicle-associated epithelium of Peyer's patch by expression profiling of Caco-2/Raji co-cultures. *Int Immunol*. 2004;16(1):91-9;PMID: 14688064. Available from: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxh011>.
 77. Mantis NJ, Cheung MC, Chintalacharuvu KR, Rey J, Corthesy B, Neutra MR. Selective adherence of IgA to murine Peyer's patch M cells: evidence for a novel IgA receptor. *J Immunol*. 2002;169(4):1844-51;PMID: 12165508. Available from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.4.1844>.
 78. Ma T, Wang L, Yang T, Ma G, Wang S. Homogeneous PLGA-lipid nanoparticle as a promising oral vaccine delivery system for ovalbumin. *Asian J Pharm Sci*. 2014;9(3):129-36;Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.03.002>.
 79. Gong R, Li C, Zhu S, Zhang Y, Du Y, Jiang J. A novel pH-sensitive hydrogel based on dual crosslinked alginate/N- α -glutaric acid chitosan for oral delivery of protein. *Carbohydr Polym*. 2011;85(4):869-74;Available from: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.04.011>.
 80. Cavallero A, Empilli S, Brighenti F, Stanca AM. High (1 \rightarrow 3,1 \rightarrow 4)-beta-Glucan Barley Fractions in Bread Making and their Effects on Human Glycemic Response. *J Cereal Sci*. 2002;36(1):59-66;Available from: <https://doi.org/10.1006/jcrs.2002.0454>.
 81. Yu F, Ao M, Zheng X, Li N, Xia J, Li Y, et al. PEG-lipid-PLGA hybrid nanoparticles loaded with berberine-phospholipid complex to facilitate the oral delivery efficiency. *Drug Deliv*. 2017;24(1):825-33;PMID: 28509588. Available from: <https://doi.org/10.1080/10717544.2017.1321062>.
 82. Malik B, Goyal AK, Markandeywar TS, Rath G, Zakir F, Vyas SP. Microfold-cell targeted surface engineered polymeric nanoparticles for oral immunization. *J Drug Target*. 2012;20(1):76-84;PMID: 21942475. Available from: <https://doi.org/10.3109/1061186X.2011.611516>.
 83. Du L, Yu Z, Pang F, Xu X, Mao A, Yuan W, et al. Targeted Delivery of GP5 Antigen of PRRSV to M Cells Enhances the Antigen-Specific Systemic and Mucosal Immune Responses. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:7;PMID: 29423381. Available from: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00007>.
 84. Rajapaksa TE, Hamer MS, Fernandez X, Eckelhoefer HA, Lo DD. Claudin 4-targeted protein incorporated into PLGA nanoparticles can mediate M cell targeted delivery. *J Control Release*. 2010;142(2):196-205;PMID: 19896996. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.10.033>.
 85. Jiang T, Singh B, Li HS, Kim YK, Kang SK, Nah JW, et al. Targeted oral delivery of BmpB vaccine using porous PLGA microparticles coated with M cell homing peptide-coupled chitosan. *Biomaterials*. 2014;35(7):2365-73;PMID: 24342722. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.11.073>.
 86. Ma T, Wang L, Yang T, Wang D, Ma G, Wang S. PLGA-lipid liposphere as a promising platform for oral delivery of proteins. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2014;117:512-9;PMID: 24698146. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.02.039>.
 87. Lee DY, Nurunnabi M, Kang SH, Nafujjaman M, Huh KM, Lee YK, et al. Oral Gavage Delivery of PR8 Antigen with beta-Glucan-Conjugated GRGD5 Carrier to Enhance M-Cell Targeting Ability and Induce Immunity. *Biomacromolecules*. 2017;18(4):1172-9;PMID: 28278374. Available from: <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.6b01855>.
 88. Lin S, Mukherjee S, Li J, Hou W, Pan C, Liu J. Mucosal immunity-mediated modulation of the gut microbiome by oral delivery of probiotics into Peyer's patches. *Sci Adv*. 2021;7(20):PMID: 33980483. Available from: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abf0677>.
 89. Du L, Yang YH, Xu J, Wang YM, Xue CH, Kurihara H, et al. Transport and uptake effects of marine complex lipid liposomes in small intestinal epithelial cell models. *Food Funct*. 2016;7(4):1904-14;PMID: 27001385. Available from: <https://doi.org/10.1039/C6FO00066E>.
 90. Managuli RS, Wang JT, Faruqi FM, Pandey A, Jain S, Jamal KTA, et al. Surface engineered nanoliposomal platform for selective lymphatic uptake of asenapine maleate: In vitro and in vivo studies. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020;109:110620;PMID: 32228915. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110620>.
 91. Shen Y, Hu Y, Qiu L. Nano-vesicles based on phospholipid-like amphiphilic polyphosphazenes to orally deliver ovalbumin antigen for evoking anti-tumor immune response. *Acta Biomater*. 2020;106:267-77;PMID: 32058081. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.02.012>.
 92. Li HS, Piao DC, Jiang T, Bok JD, Cho CS, Lee YS, et al. Recombinant interleukin 6 with M cell-targeting moiety produced in *Lactococcus lactis* IL1403 as a potent mucosal adjuvant for peroral immunization. *Vaccine*. 2015;33(16):1959-67;PMID: 25738814. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.02.061>.
 93. Takahashi K, Yano A, Watanabe S, Langella P, Humaran LGB, Inoue N. M cell-targeting strategy enhances systemic and mucosal immune responses induced by oral administration of nuclease-producing *L. lactis*. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2018;102(24):10703-11;PMID: 30310964. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00253-018-9427-1>.
 94. Ma S, Wang L, Huang X, Wang X, Chen S, Shi W, et al. Oral recombinant *Lactobacillus* vaccine targeting the intestinal microfold cells and dendritic cells for delivering the core neutralizing epitope of porcine epidemic diarrhea virus. *Microb Cell Fact*. 2018;17(1):20;PMID: 29426335. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12934-018-0861-7>.
 95. Oh SH, Kim SH, Jeon JH, Kim EB, Lee NK, Beck S, et al. Cytoplasmic expression of a model antigen with M Cell-Targeting moiety in lactic acid bacteria and implication of the mechanism as a mucosal vaccine via oral route. *Vaccine*. 2021;39(30):4072-81;PMID: 34127296. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.06.010>.
 96. Trần Văn Hiếu, Đặng Thị Phương Thảo, Trần Linh Thuộc. Biểu

- hiện gen iap mã hóa protein p60 của *Listeria monocytogenes* trên bề mặt tế bào *Saccharomyces cerevisiae*. Tạp chí Công nghệ Sinh học. 2006;4(1):41-6.
97. Kim SH, Jung DI, Yang IY, Jang SH, Kim J, Truong TT, et al. Application of an M-cell-targeting ligand for oral vaccination induces efficient systemic and mucosal immune responses against a viral antigen. *Int Immunol*. 2013;25(11):623-32;PMID: 23900425. Available from: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxt029>.
98. Bal J, Jung HY, Nguyen LN, Park J, Jang YS, Kim DH. Evaluation of cell-surface displayed synthetic consensus dengue EDIII cells as a potent oral vaccine candidate. *Microb Cell Fact*. 2018;17(1):146;PMID: 30217208. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12934-018-0994-8>.
99. Mai Quốc Gia, Lê Văn Ngọc Trần, Trần Văn Hiếu. Tạo dòng, biểu hiện nhân tố bám dính F18 trên bề mặt tế bào nấm men *Pichia pastoris*. Tạp chí Khoa học Trường Đại học Cần Thơ. 2020;56(6):139-45;Available from: <https://doi.org/10.22144/ctu.jvn.2020.152>.
100. Kenngott EE, Kiefer R, Daum NS, Hamann A, Schneider M, Schmitt MJ, et al. Surface-modified yeast cells: A novel eukaryotic carrier for oral application. *J Control Release*. 2016;224:1-7;PMID: 26763373. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.12.054>.

M cell: intestinal immunity's gateway

Dinh Minh Thanh, Le Dao Hoang Anh, Tran Van Hieu*



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

ABSTRACT

M cells are specialized intestinal epithelial cells found in the follicle-associated epithelium (FAE) of Payer's patches (PPs). M cells play a vital role, which is known as the gateway and initiator of mucosal immune responses in the gastrointestinal tract. Mature M cells, derived from intestinal stem cells, are randomly located throughout the gastrointestinal tract. The morphology of M cells is characterized by the lack of microvilli and a thin glycocalyx layer in comparison with other intestinal epithelial cells. Glycoprotein 2 (GP2) is highly expressed on the M-cells surface, to enable the uptake of pathogens in the lumen via ligand-receptor interactions. Then, antigens are transported to the subepithelial dome (SED) region to initiate IgA production. Therefore, applications targeting M cells have been attracting researchers' attention. In this review, the origin, characteristics, and maturation of M cell were summarized, followed by discussion on the development of oral vaccine targeting M cells to solve the disadvantages of antigen dispersion in the intestine and immune tolerance in order to effectively stimulate the mucosal immunity in preventing intestinal pathogens. Furthermore, the combination of targeting M cell strategy and vaccine delivery system can not only effectively stimulate the mucosal immune but also protect the antigenic activity laying the base for research and development of oral vaccines in the future.

Key words: Follicle-associated epithelium (FAE), M cell, M cell differentiation, Payer's patches (PPs), targeting M cell, vaccine delivery system

Faculty of Biology and Biotechnology,
University of Science, Vietnam National
University Ho Chi Minh City, Vietnam

Correspondence

Tran Van Hieu, Faculty of Biology and
Biotechnology, University of Science,
Vietnam National University Ho Chi Minh
City, Vietnam

Email: tvhieu@hcmus.edu.vn

History

- Received: 03-8-2021
- Accepted: 04-11-2021
- Published: 26-12-2021

DOI : 10.32508/stdjns.v5i4.1111



Copyright

© VNU-HCM Press. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



Cite this article : Thanh D M, Anh L D H, Hieu T V. **M cell: intestinal immunity's gateway.** *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.*; 5(4):1732-1747.