MẤT CÂN BẰNG GIỮA TẾ BÀO T ĐIỀU HÒA VÀ TẾ BÀO T GÂY ĐỘC TẾ BÀO TRONG RỤNG TÓC TỪNG MẢNG: KHI ĐẶC QUYỀN MIỄN DỊCH SỤP ĐỔ

Trần Thùy Dương[1], Đỗ Tiến Sơn[2], và Lê Thị Minh Hương[3,*]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Rụng tóc từng mảng (AA) là bệnh lý rụng tóc không để lại sẹo do tự miễn. Các nghiên cứu gần đây nhấn mạnh vai trò trung tâm của sự mất cân bằng giữa tế bào T điều hòa (Treg) và tế bào T gây độc (CTL) trong cơ chế bệnh sinh.

Phương pháp: Tổng quan tài liệu trên PubMed và các cơ sở dữ liệu trong giai đoạn từ tháng 01/2010 đến tháng 3/2025, tập trung vào cơ chế miễn dịch tại nang tóc, đặc biệt là vai trò của các tế bào lympho và cytokine.

Kết quả: Suy giảm chức năng Tregs cùng với hoạt hóa quá mức CTL phá vỡ "đặc quyền miễn dịch" của nang tóc, khiến nang tóc trở thành mục tiêu tấn công của hệ miễn dịch. IFN-γ thúc đẩy biểu hiện bất thường của phân tử MHC lớp I và II, từ đó tăng cường nhận diện kháng nguyên. Nồng độ cao IL-15 tại vùng tổn thương duy trì hoạt hóa tế bào T nhớ và NK, tạo ra vòng xoắn bệnh lý.

Kết luận: Mất cân bằng miễn dịch giữa Treg và CTL, kết hợp với hoạt hóa các trục IFN-γ-MHC và IL-15-NK, là cơ chế then chốt trong sụp đổ của "đặc quyền miễn dịch" tại nang tóc. Việc hiểu rõ các yếu tố này mở ra cơ hội phát triển các liệu pháp điều biến miễn dịch trong điều trị AA.

Từ khóa: Rụng tóc từng mảng, T điều hòa, IFN-γ, IL-15, đặc quyền miễn dịch.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Rụng tóc từng mảng là bệnh lý tự miễn đặc trưng bởi các mảng rụng tóc hình tròn hoặc bầu dục, có thể xuất hiện ở da đầu hoặc bất kỳ vùng có lông nào trên cơ thể. Bệnh ảnh hưởng đến khoảng 0,1 - 0,2% dân số toàn cầu, không phân biệt giới tính và có thể xuất hiện ở mọi lứa tuổi, mặc dù thường khởi phát trước 30 tuổi.[1] Tùy theo mức độ nghiêm trọng, bệnh được phân thành nhiều dạng: Từ dạng rụng từng mảng nhỏ (patchy alopecia), rụng toàn bộ tóc trên da đầu (alopecia totalis), đến rụng toàn bộ lông trên cơ thể (alopecia universalis).

Đặc điểm mô bệnh học của AA bao gồm sự xâm nhập của các tế bào viêm quanh nang tóc, tạo thành hình ảnh "bầy ong vây quanh" ("swarm of bees") đặc trưng. Các tế bào viêm này chủ yếu gồm lympho T CD4+ và CD8+, tế bào đuôi gai (dendritic cells), đại thực bào và tế bào mast.[2] Sự xâm nhập này tập trung chủ yếu ở vùng hành nang tóc, nơi chứa các tế bào gốc và tế bào ma trận tạo ra thân tóc.

Về mặt lâm sàng, bệnh thường bắt đầu với những mảng rụng tóc tròn hoặc bầu dục, da trong vùng rụng tóc vẫn giữ được cấu trúc bình thường, không có hiện tượng viêm đỏ, teo hoặc sẹo. Tại ranh giới của vùng rụng tóc có thể xuất hiện tóc dạng "dấu chấm hỏi" (exclamation mark hairs), là dấu hiệu đặc trưng của bệnh.[3]

[1] Trường Đại học Y Hà Nội
[2] Bệnh viện đa khoa Tâm Anh Hà Nội
[3] Bệnh viện đa khoa quốc tế Vinmec Times City
** Tác giả liên hệ: PGS.TS. Lê Thị Minh Hương:*
Email: v.huongltm9@vinmec.com
DOI: 10.56320/tcdlhvn.51.327

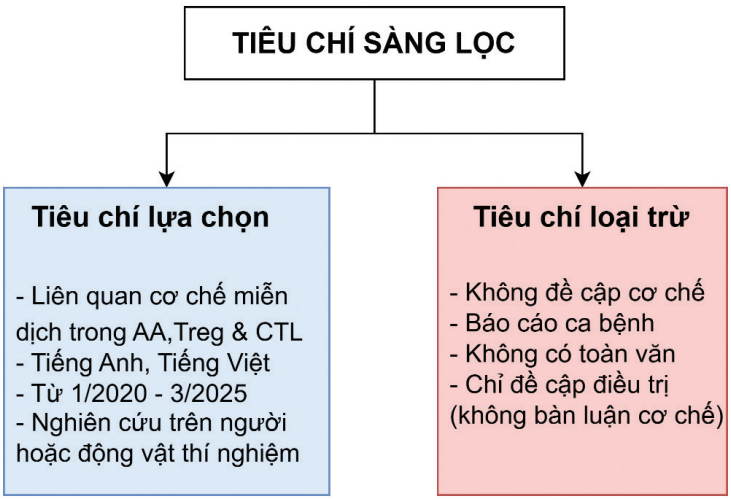
Trong những năm gần đây, các nghiên cứu đã làm sáng tỏ vai trò quan trọng của hệ thống miễn dịch trong bệnh sinh của AA, đặc biệt là mất cân bằng giữa tế bào T điều hòa (Treg) và tế bào T gây độc tế bào (CTL). Bài tổng quan này nhằm phân tích chi tiết mối quan hệ phức tạp giữa hai quần thể tế bào T này và ảnh hưởng của chúng đối với sự phát triển và tiến triển của bệnh rụng tóc từng mảng.

1. PHƯƠNG PHÁP

1.1. Thiết kế nghiên cứu

Bài tổng quan này được thực hiện theo hướng dẫn PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 2020 để đảm bảo tính minh bạch và toàn diện trong quá trình tổng hợp tài liệu.

1.2. Tiêu chí lựa chọn và loại trừ



Hình 1. Tiêu chí lựa chọn và loại trừ

1.3. Nguồn dữ liệu và chiến lược tìm kiếm

Tìm kiếm tài liệu được thực hiện trên các cơ sở dữ liệu điện tử chính bao gồm PubMed, Scopus, Web of Science từ tháng 1/2010 đến tháng 3/2025. Các từ khóa tìm kiếm bao gồm: "alopecia areata", "immune privilege", "regulatory T cells", "cytotoxic T cells", "Tregs", "CD8+ T cells", "immune imbalance", "auto immunity", "hair follicle", "rụng tóc từng mảng", "tế bào T điều hòa", "tế bào T gây độc tế bào", "đặc quyền miễn dịch". Các thuật ngữ này được kết hợp bằng các toán tử Boolean (AND, OR) để tối ưu hóa kết quả tìm kiếm.

Ngoài ra, danh mục tài liệu tham khảo của các bài báo được chọn cũng được xem xét để xác định các nghiên cứu bổ sung có liên quan. Các tạp chí chuyên ngành về da liễu và miễn dịch học tiếng Việt cũng được tìm kiếm thủ công để đảm bảo tính toàn diện.

1.4. Quy trình sàng lọc và lựa chọn nghiên cứu

Quy trình sàng lọc và lựa chọn nghiên cứu được thực hiện theo hai giai đoạn. Đầu tiên, hai nhà nghiên cứu (T.T.D và Đ.T.S) độc lập sàng lọc tiêu đề và tóm tắt của tất cả các bài báo thu được từ tìm kiếm ban đầu để loại bỏ các nghiên cứu không liên quan. Sau đó, các bài báo còn lại được đọc toàn văn để đánh giá sự phù hợp với tiêu chí lựa chọn. Bất kỳ bất đồng nào giữa hai nhà nghiên cứu đều được giải quyết thông qua thảo luận hoặc tham khảo ý kiến của nhà nghiên cứu thứ ba (L.T.M.H).

1.5. Tổng hợp và phân tích dữ liệu

Dữ liệu từ các nghiên cứu được tổng hợp theo phương pháp tổng hợp tường thuật, tập trung vào các chủ đề chính liên quan đến vai trò của Treg và CTL trong bệnh sinh của AA. Các phát hiện được tổ chức thành các phần theo chủ đề để cung cấp góc nhìn toàn diện về mối quan hệ giữa hai quần thể tế bào này và ảnh hưởng của chúng đối với sự phát triển và tiến triển của bệnh.

2. NỘI DUNG TỔNG QUAN

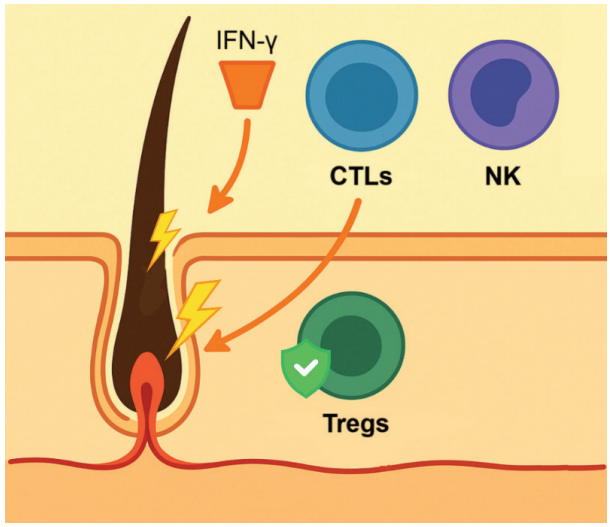
2.1. Đặc quyền miễn dịch của nang tóc

Trong điều kiện sinh lý bình thường, nang tóc được bảo vệ khỏi sự tấn công của hệ miễn dịch thông qua cơ chế "đặc quyền miễn dịch" (immune privilege - IP). Nang tóc ở giai đoạn anagen thể hiện đặc quyền miễn dịch từ vùng lồi (bulge) trở xuống đến hành nang tóc (bulb).[4] Cả cơ chế IP thụ động và chủ động bảo vệ nang tóc khỏi các đáp ứng miễn dịch không mong muốn và hạn chế giám sát miễn dịch. Đặc quyền miễn dịch là tương đối, không tuyệt đối, chủ yếu dựa trên sự vắng mặt hoặc giảm đáng kể của việc trình diện kháng nguyên trong nang tóc thông qua phân tử MHC lớp I và II.[4]

Đặc quyền miễn dịch của nang tóc được duy trì bởi nhiều yếu tố, bao gồm: Giảm biểu hiện phân tử MHC lớp I, hiện diện của các phân tử ức chế miễn dịch như α-MSH (alpha-melanocyte stimulating hormone), TGF-β (transforming growth factor-beta), và sự hiện diện của Treg.[5] Nang tóc biểu hiện các tín hiệu "không nguy hiểm" như CD200 và tạo ra môi trường tín hiệu ức chế miễn dịch thông qua các hoạt động bài tiết của nang tóc.[4]

Tế bào mast quanh nang tóc, Tregs và các tế bào miễn dịch khác cũng có thể đóng góp vào duy trì IP của nang tóc trong da người khỏe mạnh. Đặc biệt, tế bào Treg cư trú ở da là "người bảo vệ" đặc quyền miễn dịch của nang tóc, chúng định vị tại ổ tế bào gốc nang tóc (HFSC) và thúc đẩy tái tạo tóc.[5]

Trong AA, đặc quyền miễn dịch này bị phá vỡ do nhiều yếu tố, trong đó có sự gia tăng biểu hiện của các cytokine tiền viêm như IFN-γ (interferon-ga mma). IFN-γ kích thích tăng biểu hiện MHC lớp I trên tế bào nang tóc, làm chúng trở thành mục tiêu dễ nhận biết của CTLs.[6] Quá trình phá vỡ đặc quyền miễn dịch này là bước đầu tiên trong chuỗi bệnh sinh dẫn đến rụng tóc từng mảng.



Hình 2. Cơ chế phá vỡ đặc quyền miễn dịch nang tóc với CTLs và IFN-γ

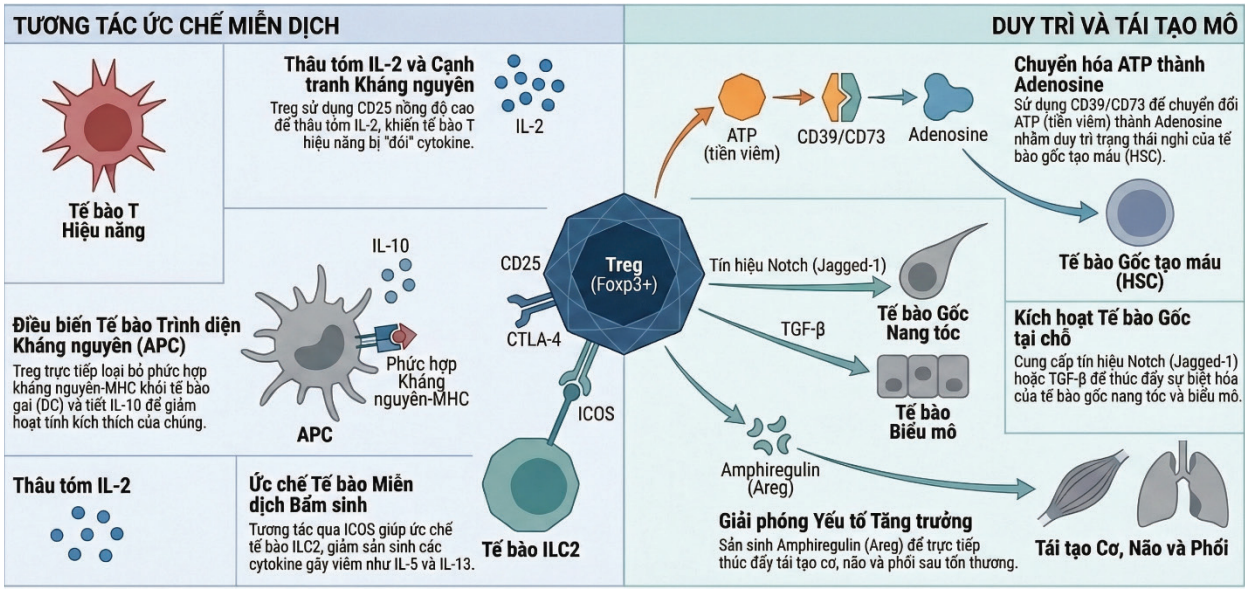
Sự sụp đổ IP ở nang tóc anagen là điều kiện tiên quyết cần thiết cho AA tiến triển.[4] Trong AA, nang tóc bị tổn thương nhanh chóng bị xâm nhập bởi tế bào T NKG2D+ và tế bào natural killer (NK), trong khi tế bào mast quanh nang tóc có kiểu hình viêm mạnh mẽ và tương tác với tế bào T CD8+ tự phản ứng.[4]

2. TẾ BÀO T ĐIỀU HÒA VÀ TẾ BÀO T GÂY ĐỘC TẾ BÀO

Tế bào T điều hòa là một phân nhóm đặc biệt của tế bào T CD4+, đặc trưng bởi biểu hiện cao của CD25 (chuỗi α của thụ thể IL-2) và yếu tố phiên mã FOXP3 (forkhead box P3).[7] FOXP3

là yếu tố phiên mã chủ chốt điều khiển sự phát triển và chức năng của Tregs, đóng vai trò thiết yếu trong duy trì tự dung nạp miễn dịch và ngăn ngừa tự miễn.[8]

Tregs thực hiện chức năng ức chế miễn dịch thông qua nhiều cơ chế: (1) Tiết ra các cytokine ức chế như IL-10, TGF-β và IL-35; (2) Cạnh tranh IL-2 với tế bào T effector, gây ra hiện tượng "đói cytokine" (cytokine starvation); (3) Tương tác trực tiếp với tế bào trình diện kháng nguyên (APC) để giảm khả năng hoạt hóa tế bào T; (4) Gây ra cái chết tế bào thông qua con đường granzyme/perforin; (5) Ức chế sản xuất ATP qua CD39/CD73, tạo ra adenosin có tác dụng ức chế tế bào T.[9]



Hình 3. Cơ chế tương tác miễn dịch của Treg

Trong da và nang tóc bình thường, Treg đóng vai trò quan trọng trong duy trì đặc quyền miễn dịch và ngăn chặn các phản ứng tự miễn nhắm vào các cấu trúc tự thân. Tế bào Treg cư trú ở da là "người bảo vệ" đặc quyền miễn dịch của nang tóc, chúng định vị tại ổ tế bào gốc nang tóc và thúc đẩy tái tạo tóc.[5]

Tế bào T gây độc tế bào hay tế bào T CD8+ là thành phần chính của hệ miễn dịch tế bào, có vai trò tiêu diệt các tế bào bị nhiễm virus, tế bào ung thư và các tế bào bất thường khác.[10] Tế bào T CD8+ nhận biết các peptide kháng nguyên được trình diện bởi phân tử MHC lớp I trên bề mặt tế bào đích.

Khi được hoạt hóa, tế bào T CD8+ tiết ra các phân tử gây độc tế bào như perforin (tạo lỗ trên màng tế bào đích) và granzyme (kích hoạt con đường apoptosis), cũng như các cytokine tiền viêm như IFN-γ và TNF-α[11]. Ngoài ra, tế bào T CD8+ cũng có thể gây ra apoptosis thông qua tương tác Fas-FasL.[12]

Trong điều kiện bình thường, hoạt động của tế bào T CD8+ được kiểm soát chặt chẽ bởi nhiều cơ chế, trong đó có Treg, để tránh gây tổn thương cho mô lành. Tuy nhiên, trong các bệnh tự miễn như AA, kiểm soát này bị phá vỡ, dẫn đến tấn công không kiểm soát vào các cấu trúc tự thân.[13]

3. MẤT CÂN BẰNG GIỮA TREG VÀ CTL TRONG AA

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh sự mất cân bằng giữa Treg và CTL trong bệnh sinh của AA. Phân tích mô bệnh học từ da đầu bệnh nhân AA cho thấy giảm đáng kể tỷ lệ Tregs/CD8+ T cells so với da đầu khỏe mạnh.[14] Đặc biệt, số lượng Treg giảm đáng kể ở vùng nang tóc bị ảnh hưởng, trong khi tế bào T CD8+ tăng mạnh.

Ngoài thay đổi về số lượng, chức năng của Treg trong AA cũng suy giảm. Treg từ bệnh nhân AA cho thấy khả năng ức chế tế bào T effector kém hơn so với Treg từ người khỏe mạnh.[15] Điều này được cho là do giảm biểu hiện của FOXP3 và các phân tử ức chế như CTLA-4, cũng như thay đổi trong sản xuất các cytokine ức chế như IL-10 và TGF-β.

Một cơ chế khác góp phần vào mất cân bằng này là biểu hiện bất thường của các phân tử đồng kích thích và đồng ức chế trên tế bào T. Trong AA, có tăng biểu hiện của các phân tử đồng kích thích như CD28, ICOS (Inducible Co-Stimulator) và giảm biểu hiện của các phân tử đồng ức chế như CTLA-4, PD-1 (Progra mmed Cell Death Protein 1).[16] Những thay đổi này dẫn đến hoạt hóa quá mức của tế bào T CD8+ và giảm khả năng ức chế của Treg.

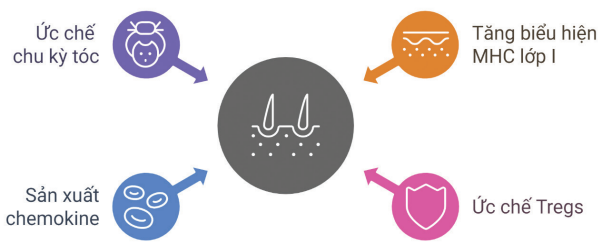
Nghiên cứu trên mô hình chuột đã chứng minh rằng việc chuyển giao tế bào T CD8+ từ chuột bị AA sang chuột khỏe mạnh có thể gây ra bệnh, trong khi việc loại bỏ tế bào T CD8+ hoặc chuyển giao Treg có thể ngăn chặn hoặc đảo ngược quá trình bệnh.[17] Điều này khẳng định vai trò then chốt của sự mất cân bằng giữa hai quần thể tế bào này trong bệnh sinh của AA.

4. VAI TRÒ CỦA CYTOKINE TRONG MẤT CÂN BẰNG TẾ BÀO T

Cytokine Th1 và vai trò trong AA

Môi trường cytokine bất thường đóng vai trò quan trọng trong mất cân bằng giữa Treg và CTL trong AA. Phân tích mẫu sinh thiết từ da đầu bệnh nhân AA cho thấy sự gia tăng đáng kể các cytokine Th1 như IFN-γ, IL-2 và TNF-α, trong khi các cytokine Th2 như IL-4 và IL-10 giảm.[15]

IFN-γ là cytokine chủ chốt trong bệnh sinh của AA, có nhiều tác động tiêu cực: (1) Kích thích tăng biểu hiện MHC lớp I trên tế bào nang tóc, làm chúng dễ bị nhận diện bởi tế bào T CD8+; (2) Ức chế sự phát triển và chức năng của Treg; (3) Kích thích sản xuất chemokine thu hút tế bào T đến nang tóc; (4) Ức chế chu kỳ sinh trưởng của tóc bằng cách gây ra sự chết tế bào của tế bào ma trận nang tóc.[18]



Hình 4. Vai trò của IFN-γ trong bệnh sinh AA

IFN-γ là cytokine chính được biểu hiện bất thường trong AA thông qua đáp ứng trung gian Th1 CD4+. IFN-γ làm suy giảm khả năng duy trì phát triển tóc của tế bào nhú bì.[19] Nồng độ IFN-γ trong huyết thanh cao hơn đáng kể ở bệnh nhân bị rụng tóc toàn bộ so với nhóm chứng.[20]

IL-2, một cytokine quan trọng khác, cũng tham gia vào mất cân bằng này. Mặc dù IL-2 cần thiết cho cả Treg và tế bào T effector, nhưng Treg phụ thuộc nhiều hơn vào IL-2 do chúng không tự sản xuất được cytokine này.[21] Trong AA, cạnh tranh IL-2 giữa các tế bào T effector được hoạt hóa và Tregs có thể dẫn đến giảm chức năng của Treg.

TNF-α là chất ức chế mạnh tăng sinh tế bào và làm giảm kích thước của ma trận và rối loạn của tế bào hắc tố nang lông.[22] TNF-α được tổng hợp trong tế bào tế bào sừng biểu bì cùng với một số cytokine khác.

Cytokine Th2 và vai trò bảo vệ

Các cytokine Th2 như IL-4 và IL-10 có vai trò bảo vệ trong AA.[23] IL-10 là một cytokine kháng viêm mạnh, có khả năng ức chế sản xuất các cytokine tiền viêm như IFN-γ, IL-2 và TNF-α[24]. IL-4 cũng có vai trò bảo vệ trong AA thông qua khả năng ức chế đáp ứng Th1 và thúc đẩy đáp ứng Th2. Nồng độ IL-4 trong huyết thanh giảm ở bệnh nhân AA so với nhóm chứng khỏe mạnh.[19]

5. VAI TRÒ CỦA NKG2D VÀ CÁC PHỐI TỬ

Một phát hiện quan trọng trong bệnh sinh của AA là vai trò thụ thể NKG2D và các phối tử (ligand). NKG2D (Natural Killer Group 2D) là một thụ thể hoạt hóa được biểu hiện trên tế bào NK và một phân nhóm tế bào T CD8+.[25] Trong điều kiện stress hoặc viêm, các tế bào nang tóc tăng biểu hiện các phối tử của NKG2D như MICA, MICB và ULBP (UL16-binding proteins).

Trong AA, tế bào T CD8+NKG2D+ tăng cao trong vùng viêm quanh nang tóc.[6] Khi tương tác với các phối tử, NKG2D kích hoạt tế bào T CD8+ tiết ra perforin và granzyme, dẫn đến chết theo chương trình của tế bào nang tóc. Nghiên cứu trên mô hình chuột đã chứng minh rằng chuột thiếu NKG2D không xuất hiện AA, nhấn mạnh vai trò quan trọng của con đường này trong bệnh sinh.[26]

MIG (monokine induced by IFN-γ) là một cytokine tăng cao trong AA và nồng độ cytokine này có tương quan với hoạt động của bệnh, tăng trong các tổn thương đang mở rộng và ngược lại. MIG làmột marker hữu ích để theo dõi tình trạng bệnh và đáp ứng với điều trị.[27]

6. YẾU TỐ DI TRUYỀN VÀ MÔI TRƯỜNG

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra vai trò quan trọng của yếu tố di truyền trong bệnh sinh của AA. Các nghiên cứu GWAS (genome-wide association studies) đã xác định nhiều locus gen liên quan đến nguy cơ phát triển AA, bao gồm các gen trong phức hợp HLA (human leukocyte antigen) và các gen liên quan đến điều hòa miễn dịch như *CTLA4, IL2/IL21*, *ULBP* (UL16-binding proteins), và *MICA* (MHC class I chain-related gene A).[28] Đặc biệt, các biến thể gen liên quan đến hoạt động của Treg và CTL, như *CTLA4* và *IL2/IL2RA*, được phát hiện có liên quan mật thiết đến nguy cơ phát triển AA, nhấn mạnh vai trò của mất cân bằng giữa hai nhóm tế bào này trong bệnh sinh.[29]

Stress được cho là một yếu tố kích hoạt quan trọng trong AA. Nồng độ TNF-α trong da tương quan dương với nồng độ ACTH trong huyết tương và mức biểu hiện thụ thể ACTH trong da dưới tác động của stress lặp đi lặp lại ở người,30 có thể gợi ý một cơ chế bệnh sinh ẩn sau vai trò đã được ghi nhận của các yếu tố gây stress trong AA.

Các yếu tố môi trường khác như nhiễm trùng, chấn thương và tiếp xúc với hóa chất cũng có thể kích hoạt hoặc làm trầm trọng thêm AA ở những cá nhân có nền tảng di truyền nguy cơ cao.[31]

7. ỨNG DỤNG LÂM SÀNG VÀ HƯỚNG ĐIỀU TRỊ MỚI

Thuốc ức chế JAK

Hiểu biết về vai trò của sự mất cân bằng tế bào T trong AA đã gợi mở các phương pháp điều trị mới nhắm vào cơ chế này. Một trong những tiến bộ đáng kể là sự phát triển của các thuốc ức chế JAK (Janus Kinase), như tofacitinib, ruxolitinib và baricitinib.[32]

Thuốc ức chế JAK hoạt động bằng cách ức chế con đường tín hiệu JAK-STAT, một con đường quan trọng trong hoạt hóa tế bào T và biểu hiện của các cytokine tiền viêm như IFN-γ.[33] Nhiều thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh hiệu quả của tofacitinib và ruxolitinib trong kích thích mọc lại tóc ở bệnh nhân AA nặng và kháng trị.[34]

Phân tích tổng hợp gần đây đã chỉ ra rằng thuốc ức chế JAK liên quan đến tái mọc tóc và

kết quả của thuốc ức chế JAK đường uống tốt hơn đường dùng ngoài.[32] Mặc dù độ an toàn và khả năng dung nạp của thuốc ức chế JAK là chấp nhận được, cần có các nghiên cứu ngẫu nhiên đa trung tâm dài hơn để đánh giá thêm về hiệu quả và độ an toàn của các phương pháp điều trị này cho AA.

Tháng 6/2022, FDA Hoa Kỳ đã chính thức phê duyệt baricitinib (Olumiant) là thuốc điều trị AA đầu tiên, mở ra một kỷ nguyên mới trong quản lý bệnh.[35]

Liệu pháp nhắm vào Tregs

Ngoài thuốc ức chế JAK, các liệu pháp nhắm vào việc tăng cường số lượng và chức năng của Tregs cũng đang được nghiên cứu. Sử dụng IL-2 liều thấp đã được chứng minh là có thể tăng cường chọn lọc quần thể Treg mà không kích thích tế bào T effector, và đã cho thấy kết quả khả quan trong một số bệnh tự miễn, bao gồm cả các thử nghiệm sơ bộ trên AA.[14]

Tế bào Treg đặc hiệu kháng nguyên có thể được tạo ra cho các thử nghiệm điều trị nhắm mục tiêu AA, và cần xác định khẩn cấp các tự kháng nguyên tiềm năng.[5] IL-2 liều thấp kết hợp với các điều trị khác được kỳ vọng sẽ nâng cao hiệu quả điều trị AA.

Các liệu pháp tương lai

Các hướng nghiên cứu và liệu pháp tương lai trong AA bao gồm:

1. Kháng thể đơn dòng nhắm vào các cytokine tiền viêm hoặc các phân tử đồng kích thích, như anti-IL-15, anti-CD40L, và anti-NKG2D. Đặc biệt, liệu pháp kháng NKG2D đã cho thấy kết quả đầy hứa hẹn trong mô hình động vật và đang được phát triển cho thử nghiệm lâm sàng.[35]
2. Liệu pháp tế bào gốc, bao gồm việc truyền các Treg được mở rộng *ex vivo* hoặc các tế bào gốc trung mô (MSC). MSC có khả năng điều hòa miễn dịch mạnh mẽ, có thể ức chế tế bào T effector và thúc đẩy sự phát triển của Treg. Các thử nghiệm sơ bộ đã cho thấy kết quả khả quan trong việc kích thích mọc lại tóc ở bệnh nhân AA.[36]
3. Các liệu pháp gene và RNA, như sử dụng siRNA hoặc CRISPR-Cas9 để điều chỉnh biểu hiện của các gene liên quan đến bệnh. Ví dụ, tăng biểu hiện của FOXP3 để tăng cường số lượng và chức năng của Treg, hoặc ức chế biểu hiện của các phối tử NKG2D để giảm nhận diện của nang tóc bởi tế bào T CD8+.[37]
4. Các phương pháp tiếp cận kết hợp, nhắm vào cả ức chế CTL và tăng cường Treg, có thể mang lại hiệu quả điều trị tối ưu hơn so với các liệu pháp đơn trị liệu.[38]

Mục tiêu chính cho điều trị AA hiệu quả là tái thiết lập lại đặc quyền miễn dịch chức năng của nang tóc, giảm tỷ lệ tái phát.

III. KẾT LUẬN

Mất cân bằng giữa Treg và CTL đóng vai trò trung tâm trong bệnh sinh của rụng tóc từng mảng. Suy giảm số lượng và chức năng của Treg, kết hợp với gia tăng hoạt động của tế bào T CD8+ phá vỡ đặc quyền miễn dịch của nang tóc và khởi phát quá trình viêm, cuối cùng gây ra tình trạng rụng tóc đặc trưng.

Hiểu biết sâu hơn về cơ chế phân tử và tế bào của sự mất cân bằng này đã mở ra những hướng mới trong phát triển các phương pháp điều trị nhắm mục tiêu, hứa hẹn mang lại hiệu quả cao hơn cho bệnh nhân AA. Đặc biệt, sự phát triển và phê duyệt của các thuốc ức chế JAK đánh dấu một bước tiến quan trọng trong quản lý bệnh. Tuy nhiên, cần có thêm nhiều nghiên cứu để làm rõ các cơ chế và phát triển các liệu pháp an toàn, hiệu quả hơn.

Trong tương lai, việc kết hợp các phương pháp điều trị khác nhau nhắm vào cả việc ức chế

CTL và tăng cường Treg, cùng với các liệu pháp hỗ trợ tái tạo nang tóc, có thể là chiến lược tối ưu để đạt được hiệu quả điều trị tốt nhất và duy trì kết quả lâu dài cho bệnh nhân rụng tóc từng mảng.

Cam kết không xung đột lợi ích: Không.

Vai trò của các tác giả: TTD, LTMH và DTS: Tham gia thiết kế nghiên cứu, thu thập dữ liệu và phân tích kết quả. DTS và TTD viết bản thảo bài báo. DTS: Đồ họa minh họa. LTMH: Đọc và kiểm tra bản thảo cuối cùng. Tất cả các tác giả đã đọc và phê duyệt bản thảo cuối cùng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mirzoyev SA, Schrum AG, Davis MDP, Torgerson RR. Lifetime incidence risk of alopecia areata estimated at 2.1% by Rochester Epidemiology Project, 1990-2009. *J Invest Dermatol*. 2014;134(4):1141-1142. doi:10.1038/jid.2013.464.
2. Ito T, Tokura Y. The role of cytokines and chemokines in the T-cell-mediated auto immune process in alopecia areata. *Exp Dermatol*. 2014;23(11):787-791. doi:10.1111/exd.12489.
3. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(2):177-188, quiz 189-190. doi:10.1016/j.jaad.2009.10.032.
4. Bertolini M, McElwee K, Gilhar A, Bulfone-Paus S, Paus R. Hair follicle immune privilege and its collapse in alopecia areata. *Exp Dermatol*. 2020;29(8):703-725. doi:10.1111/exd.14155.
5. Wan S, Xu W, Xie B, Guan C, Song X. The potential of regulatory T cell-based therapies for alopecia areata. *Front Immunol*. 2023;14:1111547. doi:10.3389/fimmu.2023.1111547.
6. Ito T, Ito N, Saatoff M, et al. Maintenance of hair follicle immune privilege is linked to prevention of NK cell attack. *J Invest Dermatol*. 2008;128(5):1196-1206. doi:10.1038/sj.jid.5701183.
7. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various auto immune diseases. *J Immunol*. 1995;155(3):1151-1164.
8. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol*. 2003;4(4):330-336. doi:10.1038/ni904.
9. Dikiy S, Rudensky AY. Principles of regulatory T cell function. *Immunity*. 2023;56(2):240-255. doi:10.1016/j.immuni.2023.01.004.
10. Zhang N, Bevan MJ. CD8(+) T cells: foot soldiers of the immune system. *Immunity*. 2011;35(2):161-168. doi:10.1016/j.immuni.2011.07.010.
11. Voskoboinik I, Whisstock JC, Trapani JA. Perforin and granzymes: Function, dysfunction and human pathology. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(6):388-400. doi:10.1038/nri3839.
12. Flores-Mendoza G, Rodríguez-Rodríguez N, Rubio RM, Madera-Salcedo IK, Rosetti F, Crispín JC. Fas/FasL Signaling Regulates CD8 Expression During Exposure to Self-Antigens. *Front Immunol*. 2021;12:635862. doi:10.3389/fimmu.2021.635862.
13. Gilhar A, Paus R, Kalish RS. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. *J Clin Invest*. 2007;117(8):2019-2027. doi:10.1172/JCI31942.
14. Castela E, Le Duff F, Butori C, et al. Effects of low-dose recombinant interleukin 2 to promote

T-regulatory cells in alopecia areata. *JAMA Dermatol*. 2014;150(7):748-751. doi:10.1001/jamadermatol.2014.504.

15. Han YM, Sheng YY, Xu F, et al. Imbalance of T-helper 17 and regulatory T cells in patients with alopecia areata. *J Dermatol*. 2015;42(10):981-988. doi:10.1111/1346-8138.12978.

16. Tembhre MK, Sharma VK. T-helper and regulatory T-cell cytokines in the peripheral blood of patients with active alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2013;169(3):543-548. doi:10.1111/bjd.12396.

17. McElwee KJ, Freyschmidt-Paul P, Hoffmann R, et al. Transfer of CD8(+) cells induces localized hair loss whereas CD4(+)/CD25(-) cells promote systemic alopecia areata and CD4(+)/CD25(+) cells blockade disease onset in the C3H/HeJ mouse model. *J Invest Dermatol*. 2005;124(5):947-957. doi:10.1111/j.0022-202X.2005.23692.x

18. Ito T, Ito N, Bettermann A, Tokura Y, Takigawa M, Paus R. Collapse and restoration of MHC class-I-dependent immune privilege: exploiting the human hair follicle as a model. *Am J Pathol*. 2004;164(2):623-634. doi:10.1016/S0002-9440(10)63151-3.

19. Gregoriou S, Papafragkaki D, Kontochristopoulos G, Rallis E, Kalogeromitros D, Rigopoulos D. Cytokines and other mediators in alopecia areata. *Mediators Infla mm*. 2010;2010:928030. doi:10.1155/2010/928030.

20. Barahmani N, Lopez A, Babu D, Hernandez M, Donley SE, Duvic M. Serum T helper 1 cytokine levels are greater in patients with alopecia areata regardless of severity or atopy. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(4):409-416. doi:10.1111/j.1365-2230.2009.03523.x

21. Malek TR, Castro I. Interleukin-2 receptor signaling: At the interface between tolerance and immunity. *Immunity*. 2010;33(2):153-165. doi:10.1016/j.immuni.2010.08.004.

22. Philpott MP, Sanders DA, Bowen J, Kealey T. Effects of interleukins, colony-stimulating factor and tumour necrosis factor on human hair follicle growth in vitro: A possible role for interleukin-1 and tumour necrosis factor-alpha in alopecia areata. *Br J Dermatol*. 1996;135(6):942-948. doi:10.1046/j.1365-2133.1996.d01-1099.x

23. Suárez-Fariñas M, Ungar B, Noda S, et al. Alopecia areata profiling shows TH1, TH2, and IL-23 cytokine activation without parallel TH17/TH22 skewing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;136(5):1277-1287. doi:10.1016/j.jaci.2015.06.032

24. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:683-765. doi:10.1146/annurev.immunol.19.1.683.

25. Wei L, Xiang Z, Zou Y. The Role of NKG2D and Its Ligands in Auto immune Diseases: New Targets for Immunotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(24):17545. doi:10.3390/ijms242417545.

26. Xing L, Dai Z, Jabbari A, et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med*. 2014;20(9):1043-1049. doi:10.1038/nm.3645.

27. Kuwano Y, Fujimoto M, Watanabe R, et al. Serum chemokine profiles in patients with alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2007;157(3):466-473. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.07943.x

28. Petukhova L, Duvic M, Hordinsky M, et al. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive

immunity. *Nature*. 2010;466(7302):113-117. doi:10.1038/nature09114.

29. Betz RC, Petukhova L, Ripke S, et al. Genome-wide meta-analysis in alopecia areata resolves HLA associations and reveals two new susceptibility loci. *Nat Co mmun*. 2015;6:5966. doi:10.1038/nco mms6966.

30. Ito N, Ito T, Kro mminga A, et al. Human hair follicles display a functional equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and synthesize cortisol. *FASEB J*. 2005;19(10):1332-1334. doi:10.1096/fj.04-1968fje.

31. Peters EMJ, Müller Y, Snaga W, et al. Hair and stress: A pilot study of hair and cytokine balance alteration in healthy young women under major exam stress. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175904. doi:10.1371/journal.pone.0175904.

32. Liu M, Gao Y, Yuan Y, et al. Janus Kinase Inhibitors for Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2023;6(6):e2320351. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.20351.

33. Harel S, Higgins CA, Cerise JE, et al. Pharmacologic inhibition of JAK-STAT signaling promotes hair growth. *Sci Adv*. 2015;1(9):e1500973. doi:10.1126/sciadv.1500973.

34. Mackay-Wiggan J, Jabbari A, Nguyen N, et al. Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata. *JCI Insight*. 2016;1(15):e89790. doi:10.1172/jci.insight.89790.

35. Jabbari A, Dai Z, Xing L, et al. Reversal of Alopecia Areata Following Treatment With the JAK1/2 Inhibitor Baricitinib. *EBioMedicine*. 2015;2(4):351-355. doi:10.1016/j.ebiom.2015.02.015.

36. Elmaadawi IH, Mohamed BM, Ibrahim ZAS, et al. Stem cell therapy as a novel therapeutic intervention for resistant cases of alopecia areata and androgenetic alopecia. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(5):431-440. doi:10.1080/09546634.2016.1227419.

37. Wang EHC, Sallee BN, Tejeda CI, Christiano AM. JAK Inhibitors for Treatment of Alopecia Areata. *J Invest Dermatol*. 2018;138(9):1911-1916. doi:10.1016/j.jid.2018.05.027.

38. Triyangkulsri K, Suchonwanit P. Role of janus kinase inhibitors in the treatment of alopecia areata. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:2323-2335. doi:10.2147/DDDT.S172638.

SUMMARY

IMBALANCE BETWEEN REGULATORY T CELLS AND CYTOTOXIC T CELLS IN ALOPECIA AREATA: WHEN IMMUNE PRIVILEGE COLLAPSES

Tran Thuy Duong[1], Do Tien Son[2], and Le Thi Minh Huong[3,*]

ABSTRACT

Background: Alopecia areata (AA) is a non-scarring auto immune hair loss disorder. Recent studies have highlighted the central role of the imbalance between regulatory T cells (Tregs) and cytotoxic T lymphocytes (CTLs) in the pathogenesis of AA.

Methods: A literature review was conducted using recent publications from PubMed and other databases, focusing on immune mechanisms at the hair follicle, particularly the roles of lymphocytes and cytokines.

Results: Impaired Treg function, along with excessive CTL activation, disrupts the hair follicle's "immune privilege," making it a target of immune attack. Interferon-ga mma (IFN-γ) promotes abnormal expression of MHC class I and II molecules, enhancing antigen presentation. High levels of IL-15 in lesional areas sustain the activation of memory T cells and natural killer (NK) cells, creating a pathogenic feedback loop.

Conclusions: The immune imbalance between Tregs and CTLs, coupled with the activation of the IFN-γ-MHC and IL-15-NK pathways, plays a key role in the collapse of hair follicle immune privilege. Understanding these mechanisms offers new opportunities for the development of immunomodulatory therapies for AA.

Keywords: *Alopecia areata, Regulatory T cells, IFN-γ, IL-15, immune privilege.*

[1] *Hanoi Medical University*
[2] *Tam Anh Hospital, Hanoi*
[3] *Vinmec International General Hospital TimesCity*
** Correspondence: Email: v.huongltm9@vinmec.com*