



TẾ BÀO HẠT – TIÊN LƯỢNG MỚI ĐỂ ĐÁNH GIÁ SỰ PHÁT TRIỂN CỦA PHÔI VÀ KẾT QUẢ THỤ TINH

**ThS. Nguyễn Thị Thúy An,
ThS. Võ Hồ Diệp Khánh**

*Trung tâm Nghiên cứu Di truyền và Sức khỏe Sinh sản (CGRH),
Khoa Y, Đại học Quốc gia TP HCM*

Trong thụ tinh trong ống nghiệm (IVF – in vitro fertilization), việc đánh giá chính xác chất lượng của phôi là một trong những yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến tỉ lệ thành công. Nhiều hệ thống đánh giá chất lượng phôi giai đoạn phân chia đã được đưa ra dựa trên đặc điểm hình thái của phôi như: số lượng phôi bào, tỉ lệ phân mảnh, tính đối xứng, sự hiện diện của hiện tượng đa nhân và trạng thái nén chặt của phôi. Bên cạnh đó, nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy các biểu hiện gen ở tế bào hạt (cumulus cell) có liên quan tới sự trưởng thành của noãn, chất lượng phôi và khả năng có thai ở bệnh nhân. Cùng với sự phát triển của các kỹ thuật như real-time PCR, quantitative RT-PCR, microarray cho phép tầm soát hàng nghìn gen khác nhau thì việc sử dụng tế bào hạt ở người như một tiên lượng mới để đánh giá sự phát triển của phôi và kết quả thụ tinh là một vấn đề hiện đang được quan tâm trên thế giới. Đây là một hướng nghiên cứu chưa được quan tâm ở Việt Nam.

GIỚI THIỆU

Hiện nay ở hầu hết các trung tâm IVF trên thế giới, chất lượng của phôi thường được đánh giá bằng các đặc điểm hình thái của phôi trong giai đoạn phân chia như: số lượng phôi bào, tỉ lệ phân mảnh, tính đối xứng, sự hiện diện của hiện tượng đa nhân và trạng thái nén chặt

của phôi. Các chuyên viên phôi học sẽ ghi nhận các đặc điểm của phôi dưới kính hiển vi và đánh giá mối tương quan của các đặc điểm này với tiềm năng làm tổ trong lòng tử cung của từng phôi riêng lẻ. Tuy nhiên, các chỉ tiêu đánh giá này vẫn tồn tại những hạn chế nhất định. Nhiều phôi tốt được chọn lựa để chuyển cho bệnh nhân nhưng bệnh nhân vẫn không có thai.



Sự ra đời của các kỹ thuật cho phép tầm soát hàng nghìn gen khác nhau đã mở ra một hướng mới cho việc đánh giá chất lượng của phôi dựa vào biểu hiện gen của các tế bào hạt (cumulus cell). Nhiều nghiên cứu cho thấy các gen biểu hiện ở tế bào hạt của người có liên quan đến sự trưởng thành của noãn (Feuerstein và cs., 2007), chất lượng của phôi (McKenzie và cs., 2004; Zhang và cs., 2005; Van Montfoort và cs., 2008) và khả năng có thai (Assou và cs., 2008; Hamel và cs., 2010) vì chúng có mức độ biểu hiện khác nhau tùy vào trạng thái trưởng thành của noãn, quá trình thụ tinh và các giai đoạn phát triển của phôi. Đây là hướng nghiên cứu còn khá mới mẻ và đang được quan tâm hiện nay.

CÁC DẤU ẤN SINH HỌC (BIOMARKER) CỦA TẾ BÀO HẠT – TIÊN LƯỢNG MỚI ĐỂ ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG NOÃN

Khi so sánh biểu hiện gen của tế bào hạt ở noãn thất bại thụ tinh in vitro với noãn thụ tinh và phát triển thành phôi bình thường vào ngày 3, Zhang và cộng sự (2005) nhận thấy có 60 gen có biểu hiện khác nhau giữa 2 nhóm này. Trong số đó phải kể đến biểu hiện vượt trội của các gen (PTX3, PTGS2) điều hòa sự giãn rộng của

lớp tế bào hạt ở nhóm noãn thụ tinh. Như vậy, sự giãn rộng của lớp tế bào hạt được ghi nhận khi noãn trưởng thành hoàn toàn, có khả năng thụ tinh và phát triển thành phôi (Dunning và cs., 2007; Feuerstein và cs., 2007; Anderson và cs., 2009).

Huang và cộng sự (2013) tiến hành so sánh sự biểu hiện gen của tế bào hạt ở những giai đoạn phát triển khác nhau của noãn (noãn MII so với noãn MI hoặc GV thu được từ những bệnh nhân bị hội chứng buồng trứng đa nang). Trong nhóm noãn ở giai đoạn MII, họ nhận thấy sự biểu hiện của các gen điều hòa chu kỳ tế bào, điều khiển quá trình biệt hóa và gắn kết của tế bào như gen RUNX2, PSAT1, ADAMTS9 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm còn lại. Bên cạnh đó, mức độ biểu hiện của một số gen khác ở nhóm noãn MII như CXCL1, CXCL2, CXCL3 và ITGB5 lại thấp hơn có ý nghĩa thống kê. Như vậy, sự biểu hiện của các gen kể trên ở các giai đoạn phát triển khác nhau của noãn là khác nhau. Cũng theo nghiên cứu của Huang và cộng sự thì ngoài quá trình trưởng thành noãn, các gen kể trên còn tham gia vào các quá trình khác như: quá trình tổng hợp các acid amin (PSAT1), quá trình phát triển (ADAMTS9), đáp ứng viêm nhiễm (CXCL1, CXCL2, CXCL3) và quá trình bám dính của tế bào (ITGB5).

MỐI LIÊN HỆ GIỮA SỰ BIỂU HIỆN GEN CỦA TẾ BÀO HẠT VỚI SỰ PHÁT TRIỂN CỦA PHÔI VÀ KHẢ NĂNG CÓ THAI

Sự biểu hiện gen của tế bào hạt ở nhóm noãn đã thụ tinh và hình thành 2 tiền nhân (CC_{2PN}, n=130) và nhóm noãn đã thụ tinh và hình thành đa tiền nhân (CC_{MPN}, n=36) được so sánh bởi Huang và cộng sự (2013). Kết quả cho thấy mức độ biểu hiện gen PTX3

ở nhóm CC_{2PN} thấp hơn gấp 2 lần so với nhóm CC_{MPN} ($0,5 \pm 0,05$ so với $1,0 \pm 0,17$). Như vậy, biểu hiện gen PTX3 không chỉ cho thấy mức độ trưởng thành của noãn (noãn MII có biểu hiện gen này cao hơn so với nhóm noãn MI hoặc GV) mà còn là tiên lượng cho sự phát triển bình thường của hợp tử (biểu hiện gen ở nhóm CC_{2PN} thấp hơn so với nhóm CC_{MPN}). Từ kết quả này, phải chăng noãn có lớp tế bào hạt giãn rộng quá lớn không nên được chọn để thụ tinh nhân tạo?

Bên cạnh đó, họ cũng tiến hành so sánh sự biểu hiện gen của tế bào hạt ở nhóm noãn thụ tinh và phát triển thành phôi nang (CC_{B+} , B: blastocyst, n=37) với nhóm noãn thụ tinh nhưng không phát triển thành phôi nang (CC_{B-} , n=36). Trong những gen được khảo sát, nhận thấy gen RUNX2 và GPX3 biểu hiện thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm noãn phát triển thành phôi nang. Nhiều nghiên cứu cho thấy mối liên hệ giữa sự biểu hiện của gen RUNX2 với quá trình phóng noãn, tổng hợp luteinize và các hormone sinh dục (Park và cs., 2010; Fan và cs., 2011). GPX3 có liên quan đến sự gia tăng các chất gây phản ứng oxy hóa (reactive oxygen species – ROS), dẫn đến quá trình peroxide hóa lipid màng tế bào, bất hoạt các enzyme, gây tổn thương tế bào dẫn đến quá trình chết theo chương trình (apoptosis) của tế bào (Buttke và cs., 1994). Như vậy, việc tăng biểu hiện gen GPX3 ở nhóm noãn thụ tinh nhưng không phát triển thành phôi nang đồng nghĩa với việc tăng hàm lượng ROS sẽ có tác động xấu tới sự phát triển của phôi và khả năng có thai (Pasqualotto và cs., 2004; Das và cs., 2006). Do đó, chúng ta có thể tiên lượng sự phát triển của phôi thông qua sự biểu hiện 2 gen kể trên, từ đó giúp cho quá trình chọn lựa phôi tốt được tối ưu hóa hơn.

Đây là một hướng nghiên cứu mà Trung tâm Nghiên cứu Di truyền và Sức khỏe Sinh sản (CGRH), Khoa Y,

Đại học Quốc gia TP HCM đang tìm hiểu và đánh giá khả năng thực hiện và ứng dụng tại Việt Nam trong thời gian tới. Việc ứng dụng các công nghệ sinh học phân tử vào y học sinh sản có thể là hướng phát triển tiềm năng trong thời gian tới tại Việt Nam.

KẾT LUẬN

Trong các chu trình hỗ trợ sinh sản, tế bào hạt của nang noãn thường bị loại bỏ. Tuy nhiên, ngày càng nhiều nghiên cứu cho thấy sự giãn rộng và biểu hiện gen của chúng có liên quan trực tiếp tới sự phát triển hoàn thiện của noãn, chất lượng phôi và khả năng có thai. Việc giải mã được các gen của tế bào hạt cung cấp thêm một tiên lượng mới, hỗ trợ cho các chẩn đoán lâm sàng và lựa chọn phôi tốt cho bệnh nhân, giúp tăng tỉ lệ thành công của các chu trình hỗ trợ sinh sản. Hướng nghiên cứu này có thể được triển khai ở Việt Nam trong thời gian tới.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Assou S, Haouzi D, John V, Samir H (2010). Human cumulus cells as biomarkers for embryo and pregnancy outcomes. *Molecular Human Reproduction*; 6:531-538.
2. Haouzi D, Assou S, Monzo C (2012). Altered gene expression profile in cumulus cells of mature MII oocytes from patients with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*; 12:3523-3530.
3. Huang X, Hao C, Shen X, Zhang Y, Liu X (2013). RUNX2, GPX3 and PTX3 gene expression profiling in cumulus cells are reflective oocyte/ embryo competence and potentially reliable predictors of embryo developmental competence in PCOS patients. *Reproductive Biology and Endocrinology*; 11:109.
4. Myrto P, Despina M, Vasiliki D (2012). Detection of RUNX2 gene expression in cumulus cell in women undergoing controlled ovarian stimulation. *Reproductive Biology and Endocrinology*; 10:99.
5. Wathlet S, Adriaenssens T, Segers I, Verheyen G (2011). Cumulus cell gene expression predicts better cleavage-stage embryo or blastocyst development and pregnancy for ICSI patients. *Hum Reprod Advance Access*; 1-17.