

BẰNG CHỨNG VỀ SARS-COV-2 Ở CƠ QUAN SINH DỤC NAM

ThS. Phạm Hoàng Huy, BS. Lê Long Hồ

IVFMD – Bệnh viện Mỹ Đức Phú Nhuận

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đại dịch COVID-19 được cho là bắt nguồn tại thành phố Vũ Hán, Trung Quốc và từ tháng 12 năm 2019 đến nay, dịch bệnh đã lây lan nhanh chóng ra toàn cầu. Bệnh do virus SARS-CoV-2 thuộc nhóm betacoronavirus gây ra, với bệnh cảnh viêm đường hô hấp cấp, có thể diễn tiến nhanh sang suy hô hấp cấp và tử vong. SARS-CoV-2 là virus có hệ gen RNA dương sợi đơn kèm nucleocapsid đối xứng xoắn ốc. Virus chứa bốn protein cấu trúc chính gồm protein gai (S), màng (M), vỏ (E) và nucleocapsid (N). Virus xâm nhập vào tế bào chủ bằng cách gắn protein gai (S) của mình với thụ thể men chuyển angiotensin 2 (ACE2) trên bề mặt của tế bào chủ. Ngoài ra, virus cũng cần protease xuyên màng serin 2 (TMPRSS2) để hòa màng virus với màng tế bào chủ. TMPRSS2 là một protease thiết yếu cho quá trình phân cắt protein S, cho phép rút ngắn khoảng cách giữa virion của virus và màng tế bào vật chủ, từ đó xảy ra quá trình hòa màng, giúp bóc trần lớp vỏ tế bào và giải phóng RNA virus vào trong tế bào vật chủ. Thụ thể ACE2 và protease TMPRSS2 hiện diện ở nhiều loại mô trong cơ thể với mức độ biểu hiện khác nhau, đặc biệt có hiện diện ở cơ quan sinh dục nam. Trước đây, các bằng chứng cho rằng SARS-CoV-2 chỉ bị thu hút bởi các tế bào đồng biểu hiện hai protein ACE2 và TMPRSS2. Tuy nhiên, trong trường hợp tế bào đích biểu hiện không đủ TMPRSS2 hay khi phức hợp virus-

ACE2 không gặp được TMPRSS, virus vẫn được nội hóa vào trong tế bào vật chủ qua các túi endolysosome và sau đó giải phóng RNA virus thông qua các cơ chế hỗ trợ khác. Chính vì lý do trên mà các nhà khoa học lo ngại virus có thể xuất hiện ở cơ quan sinh dục nam và ảnh hưởng đến chức năng sinh sản. Các báo cáo gần đây về sự hiện diện của SARS-COV-2 trong tinh dịch và tinh hoàn đã được công bố^[1]. Tuy vậy, kết quả đang gây tranh cãi. Bài tổng quan này cung cấp các bằng chứng hiện có về cơ chế xâm nhiễm và sự hiện diện của SARS-COV-2 ở cơ quan sinh dục nam.

SỰ BIỂU HIỆN CỦA ACE2 VÀ TMPRSS2 VÀ VAI TRÒ Ở ĐƯỜNG SINH DỤC

Thụ thể men chuyển Angiotensin 2 (ACE2)

Thụ thể men chuyển angiotensin 2 (ACE2) là một glycoprotein màng tế bào, thuộc hệ thống renin-angiotensin-aldosterone. Hệ thống này đóng vai trò điều hòa huyết áp và cân bằng thể dịch. ACE2 giúp chuyển đổi angiotensin 2 thành angiotensin 1-7 tham gia quá trình điều hòa sinh lý tim mạch. Angiotensin 1-7 giúp giãn mạch, chống viêm và chống xơ hóa mô liên kết. Sự biểu hiện của thụ thể ACE2 đã được báo cáo trên các tế bào Leydig và Sertoli trưởng thành của tinh hoàn người, mặc dù cơ chế chính xác trong chức năng sinh sản của nam giới chưa được xác

định. Các nghiên cứu trên chuột cho thấy vai trò của thụ thể ACE2 Ang1-7 Mas trong điều hòa quá trình sinh tinh: sự bất hoạt thụ thể Ang1-7 dẫn đến giảm trọng lượng tinh hoàn và túi tinh, biểu mô ống sinh tinh, sự sản xuất tinh trùng hàng ngày, tỷ lệ sinh tinh nói chung và tăng quá trình apoptosis tế bào trong biểu mô ống phóng tinh^[2]. Gần đây, sự biểu hiện ACE2 trong các mô tinh hoàn của người đã được nghiên cứu, đặc biệt biểu hiện cao trong các tế bào Leydig và Sertoli. Wang và cộng sự, đánh giá mức độ biểu hiện ACE2 trên các loại tế bào khác nhau ở mô tinh hoàn: cao nhất là tế bào Sertoli và Leydig, tiếp theo là tế bào mầm sinh tinh. Biểu hiện ACE2 mức độ thấp cũng được báo cáo trong các tế bào biểu mô và tế bào soma, tinh tử ở nhiều giai đoạn phát triển và tinh bào^[3]. Mức độ biểu hiện của thụ thể ACE2 cao nhất ở quanh tuổi 30, cao hơn cả nhóm quanh 20 tuổi và thấp nhất ở quanh 60 tuổi. Điều này có nghĩa là virus SARS-CoV-2 có thể ảnh hưởng đến sinh sản nam ở nhóm trẻ tuổi hơn là nhóm lớn tuổi, đặc biệt nhóm tuổi này sinh sản tốt^[1].

Transmembrane Serine Protease 2 (TMPRSS2)

Protease serine xuyên màng (TMPRSS2) có vai trò quan trọng trong cân bằng nội mô, tạo mạch thông qua quá trình phân giải protein và là thụ thể tế bào trong dẫn truyền tín hiệu^[4]. Các nghiên cứu trước đây cho thấy TMPRSS2 biểu hiện cao ở tuyến tiền liệt, tiếp đến là ruột già và biểu hiện thấp ở dạ dày, mào tinh hoàn, vú, thậm chí cả tế bào Leydig và thận. Ngoài ra, biểu hiện TMPRSS2 trong tất cả các dòng tế bào của tinh hoàn đã được báo cáo bằng cách phân tích các trình tự RNA tế bào đơn, đặc biệt là tinh tử và tinh trùng. Tuy nhiên, biểu hiện RNA đến protein khác nhau ở các mô tinh hoàn. Các báo cáo về biểu hiện protein TMPRSS2 ở cơ quan sinh dục nam không đồng nhất, tập trung nhiều ở tuyến tiền liệt, túi tinh và tinh hoàn^[3].

Đồng biểu hiện ACE2 và TMPRSS2

Các nghiên cứu gần đây đã cho thấy ACE2 và TMPRSS2 đồng biểu hiện trong các tế bào của tuyến tiền liệt. Wang và các đồng nghiệp đã ghi nhận TMPRSS2 biểu hiện ở tinh tử và tinh trùng, trong khi ACE2 biểu hiện cao trong tế bào Leydig, Sertoli và tinh trùng. Một tỷ lệ thấp đồng biểu hiện ở tế bào gốc sinh tinh^[3].

BẰNG CHỨNG PHÁT HIỆN SARS-COV-2 Ở ĐƯỜNG SINH DỤC NAM

Bằng chứng sự có mặt của SARS-COV-2 trong tinh dịch

Li và cộng sự đã sử dụng kỹ thuật RT-PCR (real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction) để tìm sự hiện diện của SARS-CoV-2 trong mẫu tinh dịch của bệnh nhân COVID-19. Bệnh nhân được tuyển từ Bệnh viện Shangqui Municipal, Hà Nam chuyên điều trị cho bệnh nhân COVID-19. Kết quả có 6/38 mẫu tinh dịch dương tính với SARS-CoV-2, trong đó bốn ca trong giai đoạn cấp tính và hai ca hồi phục được hai, ba ngày. Tuy nhiên, nghiên cứu bị đánh giá là có nguy cơ tạp nhiễm cao, vì các bệnh nhân tham gia đều đang điều trị tại bệnh viện chuyên điều trị COVID-19, nơi có nhiều khả năng tạp nhiễm^[5]. Sau đó, nhiều nghiên cứu khác được thực hiện trong năm 2020 ở bệnh nhân COVID-19 giai đoạn hồi phục đều không tìm thấy sự có mặt của virus trong mẫu tinh dịch, kể cả bệnh nhân nhiễm mức độ nhẹ hay trung bình. Kayaaslan kiểm tra 16 mẫu tinh dịch của bệnh nhân COVID-19 trong giai đoạn cấp cũng không tìm thấy SARS-CoV-2^[6]. Mãi đến năm 2021, Machado phát hiện thêm 1/15 mẫu tinh dịch có sự hiện diện của SARS-CoV-2. Để giảm nguy cơ tạp nhiễm, nghiên cứu này đã tuyển bệnh nhân trong cộng đồng, trước khi lấy mẫu, bệnh nhân được yêu cầu tắm toàn thân, lau khô, đặt lọ đựng ngay sau khi lấy mẫu^[7]. Cho đến hiện tại, chỉ có duy nhất 7 mẫu tinh dịch từ hai nghiên cứu trên phát hiện sự có mặt của virus

SARS-CoV-2. Các nghiên cứu trên đều có cỡ mẫu khá nhỏ và chưa thể khẳng định chắc chắn liệu virus SARS-CoV-2 có xuất hiện trong tinh dịch hay không. Tuy nhiên, đây là một cảnh báo đối với các phòng xét nghiệm thao tác trên tinh dịch đồ để thiết lập các quy trình giúp hạn chế lây nhiễm.

Bằng chứng sự có mặt của SARS-CoV-2 trong mô tinh hoàn thủ thuật

Yang M và cộng sự thực hiện sinh thiết tinh hoàn của 12 ca tử vong do COVID-19 có độ tuổi từ 42 đến 87. Sử dụng kính TEM (kính hiển vi truyền qua) quan sát ba mẫu mô tinh hoàn trong 12 ca thì không tìm thấy virus. Sử dụng RT-PCR đối với các mẫu mô đó thì tác giả phát hiện một ca dương tính với CT (cycle threshold – giá trị ngưỡng chu kỳ) là 30. Bệnh nhân này có tải lượng virus cao ở phổi, thận, lách và mẫu sinh thiết có các mạch máu nên tác giả nghĩ rằng RT-PCR phát hiện được virus từ trong máu hơn là từ mô tinh hoàn^[8]. Achua và cộng sự sinh thiết tinh hoàn và soi mẫu mô dưới kính TEM của 5 bệnh nhân COVID, trong đó 4 ca tử vong thì phát hiện cấu trúc gai giống virus SARS-CoV-2 ở một bệnh nhân tử vong và một bệnh nhân còn sống^[9]. Tương tự, Ma và cộng sự cũng phát hiện cấu trúc giống virus với các gai khi quan sát mẫu mô tinh hoàn dưới kính TEM^[10].

Bằng chứng sự có mặt của SARS-CoV-2 trong dịch tuyến tiền liệt

TMPRSS2 hiện diện nhiều ở tế bào biểu mô tuyến tiền liệt và được phóng thích vào tinh dịch dưới dạng các prostasomes. Prostrasomes là cấu trúc túi bóng ngoại bào và có nhiều vai trò như thúc đẩy di động tinh trùng, ổn định màng tinh trùng, giúp tinh trùng đến gặp noãn, tương tác với acrosome và giúp tinh trùng xâm nhập vào màng trong suốt trong quá trình thụ tinh. Như vậy, nếu virus liên kết với TMPRSS2 trên prostasomes thì có thể xuất hiện trong tinh dịch

bệnh nhân. Tuy nhiên, các bằng chứng hiện tại chưa tìm thấy sự hiện diện của RNA virus SARS-CoV-2 trong dịch tuyến tiền liệt^[11].

Bằng chứng sự có mặt của SARS-CoV-2 trong nước tiểu

Trong nước tiểu của nam bệnh nhân mắc COVID-19 có virus SARS-CoV-2 hay không vẫn chưa chắc chắn. Ling và cộng sự phát hiện 4 mẫu nước tiểu dương tính khi xét nghiệm RT-PCR cho 58 bệnh nhân COVID-19. Tương tự, Frithiof và cộng sự cũng tìm thấy virus trong mẫu nước tiểu của 6 bệnh nhân bằng RT-PCR. Ngược lại, nhiều nghiên cứu khác đều không tìm thấy virus trong nước tiểu nam giới mắc COVID-19^[11].

KẾT LUẬN

Với những bằng chứng có được cho tới hiện tại, chúng ta biết được rằng thụ thể ACE2 và protein TMPRSS2 có mặt ở nhiều mô khác nhau của cơ quan sinh dục nam. Nhưng chúng ta vẫn chưa thấy được sự xâm nhập của virus qua con đường thụ thể trên. Từ kết quả của các nghiên cứu trên, có thể đưa ra giả thiết về sự có mặt của virus trong mẫu tinh dịch và mẫu mô tinh hoàn là từ tạp nhiễm bên ngoài, từ máu hoặc từ nước tiểu. Trong thực hành trên mẫu tinh dịch, cần hướng dẫn bệnh nhân lấy mẫu đúng cách và an toàn, như hạn chế hắt hơi trong lúc lấy mẫu, đặt nắp lọ đựng tinh trùng kín sau khi lấy. Nhân viên phòng thí nghiệm cũng nên cẩn trọng và có quy trình để xử lý các mẫu từ bệnh nhân nhiễm hoặc nghi nhiễm.

Các bằng chứng trên cho thấy cơ quan sinh dục nam tiềm ẩn nhiều nguy cơ bị ảnh hưởng bởi virus SARS-CoV-2. Nếu COVID-19 thật sự tác động xấu đến chức năng sinh sản nam thì vấn đề còn nghiêm trọng hơn vì ảnh hưởng đến tương lai nhân loại. Cần nhiều nghiên cứu hơn để trả lời.

 **Mời xem tiếp**
ở trang 43