

VAI TRÒ CỦA KISSPEPTIN TRONG HỖ TRỢ SINH SẢN

BS. Phan Thị Thanh Thảo¹, BS. Hoàng Lê Trung Hiếu², BS. Hồ Ngọc Anh Vũ²

¹Bệnh viện Đại học Y Dược Buôn Mê Thuật, ²Bệnh viện đa khoa Mỹ Đức

MỞ ĐẦU

Kisspeptin có vai trò quan trọng trong hệ sinh sản của người phụ nữ, là cầu nối giữa nội tiết tố sinh dục và cơ chế kiểm soát sự chế tiết GnRH (Gonadotropins releasing hormone). Trong cơ chế điều hòa hoạt động của hệ sinh sản, tế bào thần kinh GnRH (GnRH neuron) là trung tâm chính điều khiển quá trình giải phóng các nội tiết sinh sản từ tuyến yên thông qua chế tiết các xung GnRH vào dòng máu mao mạch cửa – tuyến yên. Các tế bào thần kinh GnRH được điều hòa chính bởi kisspeptin thông qua thụ thể gắn protein G (G-protein-coupled receptor – GPCR). KISS1R là một trong những GPCR quan trọng nhất trong việc kiểm soát chức năng sinh sản của hệ thần kinh nội tiết, và phối tử kisspeptin có ảnh hưởng rất lớn đến vùng dưới đồi. Tuy nhiên các nghiên cứu liên quan đến ứng dụng của kisspeptin còn hạn chế, bài viết dưới đây sẽ trình bày vai trò của kisspeptin trong hỗ trợ sinh sản.

NHẮC LẠI VỀ KISSPEPTIN

Kisspeptin được tổng hợp ở hai phần chính của vùng dưới đồi: nhân cung và nhân cạnh não thất. Tên gọi kisspeptin bắt nguồn từ nơi phát hiện ra chúng, khi các nhà khoa học đang tìm kiếm một gene ngăn ngừa sự di căn ung thư ở thị trấn Hershey, Pennsylvania – là nơi nổi tiếng nhất với sô-cô-la “Hershey's Kiss” (Lee và cs., 1996). Thêm nữa, “SS” trong “KISSPEPTIN” đại diện cho trình tự ức chế “suppressor sequence”, ngăn

chặn một số quá trình sinh học xảy ra trong cơ thể. Về cấu trúc, kisspeptin là một nhóm peptid có cấu trúc tương tự nhau được mã hóa bởi gen KISS1, gồm 4 đồng phân là Kp-54, Kp-14, Kp-13 và Kp-10. Các dạng đồng phân đều có chung một chuỗi decapeptid đầu C (Kp-10), cần thiết để liên kết với thụ thể KISS1R (còn gọi là GPR54). Nhiều năm sau, kisspeptin được các nhà khoa học chú trọng với vai trò điều hòa giải phóng xung GnRH, có nhiều tác động đến chức năng sinh sản của người phụ nữ bao gồm tiết gonadotropin, khởi phát dậy thì, sự biệt hóa giới tính ở não, sự phóng noãn và điều hòa chuyển hóa khả năng sinh sản. Kisspeptin hoạt động ở đa cơ quan bao gồm não và các cơ quan ngoại vi theo cơ chế cận tiết và tự tiết tùy vào các tình trạng sinh lý khác nhau. Bất kỳ sự rối loạn điều hòa tín hiệu kisspeptin nào đều có thể ảnh hưởng tiêu cực đến chức năng buồng trứng, dẫn đến rối loạn chức năng sinh sản và nghiêm trọng hơn là hiếm muộn.

VAI TRÒ CỦA KISSPEPTIN TRONG HOẠT ĐỘNG SINH SẢN

Các bằng chứng hiện tại cho thấy con đường tín hiệu kisspeptin có vai trò quan trọng trong khởi phát dậy thì. Xung GnRH được điều hòa bởi trung tâm chức năng gồm các tế bào thần kinh KISS1, liên quan với các yếu tố ngoại sinh (chu kỳ ánh sáng, dinh dưỡng) và nội sinh (nội tiết tố chuyển hóa) (Prevot và cs., 2018). Mất chức năng KISS1R sẽ dẫn đến suy chức năng

trục hạ đồi – tuyến yên – buồng trứng, biểu hiện là không xảy ra hiện tượng dậy thì do suy giảm bài tiết gonadotropin. Ngược lại, các đột biến gây ra hoạt động quá mức của KISS1R dẫn đến dậy thì sớm. Những kết quả này cho thấy rằng kisspeptin đóng một vai trò không thể thiếu trong việc điều hòa khởi phát dậy thì (Cao và cs., 2019).

Vai trò trong sự phát triển của nang noãn

Kisspeptin hiện diện trong tế bào vỏ của các nang noãn đang phát triển, ở các tế bào nền của lớp tế bào hạt nang tiền phóng noãn, và ở các tế bào hạt hoàng thể, tăng dần theo sự trưởng thành của hoàng thể. Sự phân bố kisspeptin tại buồng trứng ở các giai đoạn phát triển sinh lý khác nhau gợi ý vai trò tiềm năng của hoạt chất này trong sự phát triển của nang noãn. Sự biểu hiện của mRNA KISS1 ở buồng trứng tăng dần từ giai đoạn sơ sinh đến tuổi vị thành niên. Buồng trứng chưa trưởng thành có biểu hiện KISS1 không đáng kể. Sau dậy thì, buồng trứng chuột không có biểu hiện KISS1/KISS1R thấp hơn so với buồng trứng của nhóm chuột bình thường. Trong điều kiện bình thường, bổ sung kisspeptin ở buồng trứng làm giảm số lượng nang thứ cấp và tăng số lượng nang vượt trội. Thụ thể FSH (FSHR) chịu trách nhiệm cho sự phát triển của nang noãn, nhưng kisspeptin có thể ngăn chặn sự gia tăng biểu hiện FSHR bởi isoproterenol (ISO, chất đồng vận β -adrenergic). Ngoài ra, việc bổ sung kisspeptin cũng làm tăng nồng độ AMH ở chuột 6 tháng và 10 tháng tuổi. AMH sẽ ức chế sự chiêu mộ các nang nguyên thủy bằng các phản hồi âm. Như vậy, kisspeptin điều hòa xuống sự phát triển của các nang tiền hóc bằng cách tăng sản xuất AMH và làm giảm độ nhạy cảm của nang với FSH bằng cách ức chế biểu hiện FSHR bởi các chất hoạt hóa giao cảm, do đó làm giảm việc chiêu mộ các nang nguyên thủy (Cao và cs., 2019).

Vai trò trong quá trình trưởng thành noãn và gây phóng noãn

Tại buồng trứng, tế bào hạt là nơi tổng hợp kisspeptin. Biểu hiện mRNA của KISS1 trong

buồng trứng thay đổi theo giai đoạn trong một chu kỳ, đạt nồng độ tối đa ở giai đoạn tiền phóng noãn khi xuất hiện đỉnh gonadotropin. Ngược lại, sự ức chế tổng hợp prostaglandin, gây rối loạn nghiêm trọng cho quá trình phóng noãn, gây ra sự sụt giảm rõ rệt nồng độ mRNA KISS1 của buồng trứng và ngăn chặn khả năng kích thích biểu hiện của KISS1 trong buồng trứng (Ricu và cs., 2012). Tín hiệu kisspeptin trong buồng trứng có liên quan đến nhiều chức năng bao gồm kiểm soát sự hình thành nội tiết tố sinh dục, trưởng thành noãn và phóng noãn. Nghiên cứu của Fernandois và cộng sự (2016) cho thấy khi tiêm chất đối kháng kisspeptin vào buồng trứng dẫn đến hiện tượng dậy thì muộn và rối loạn phóng noãn ở chuột, và nếu tiêm kisspeptin trực tiếp vào buồng trứng sẽ gây tác dụng ngược lại (Fernandois và cs., 2016). Như vậy, kisspeptin dường như có vai trò trong việc kiểm soát động học của nang noãn và quá trình phóng noãn. Tuy nhiên, những tác động trực tiếp của kisspeptin trên buồng trứng khó phân biệt rõ ràng do bị chồng lấp với những tác động của kisspeptin ở vùng hạ đồi trong kiểm soát xung GnRH và sự chế tiết gonadotropin của tuyến yên (Ruohonen và cs., 2020) (Hình 1).

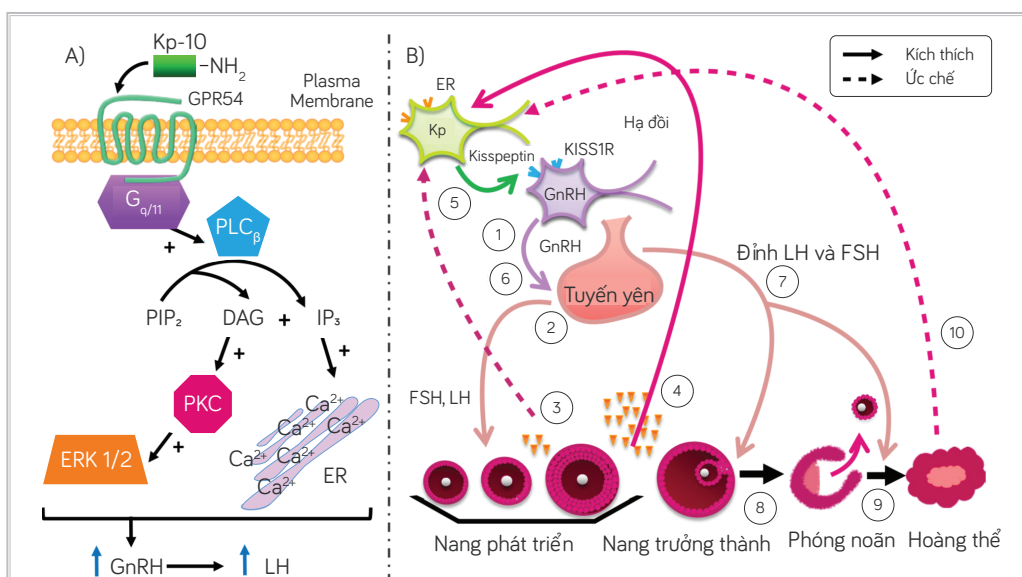
Romero-Ruiz và cộng sự (2019) đã tiến hành một nghiên cứu sử dụng kisspeptin nhằm gây phóng noãn ở chuột và nhóm phụ nữ có hội chứng buồng trứng đa nang. Kết quả cho thấy Kp-54 tạo được đáp ứng với gonadotropin và gây phóng noãn ở một số trường hợp. Kisspeptin thiết lập và đồng bộ hóa xung GnRH, làm giảm sự rối loạn điều hòa hệ thống GnRH/gonadotropin ở phụ nữ có hội chứng buồng trứng đa nang. Tuy nhiên, hạn chế trong việc sử dụng kisspeptin tự nhiên là khả năng gây phóng noãn chưa rõ ràng, hiệu quả sẽ giảm sau vài giờ và có thể bị ảnh hưởng bởi kiểu hình của hội chứng buồng trứng đa nang (Romero-Ruiz và cs., 2019). Các nhà nghiên cứu cũng cho rằng một chất đồng vận KISS1R cụ thể thay cho kisspeptin tự nhiên có thể làm tăng đáng kể lợi ích lâm sàng tiềm năng của liệu pháp điều

trị nhắm vào con đường kisspeptin (Matsui và Asami, 2014; Nishizawa và cs., 2016). Năm 2020, Abbara và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu so sánh tác dụng gây phóng noãn của chất đồng vận KISS1R, MVT-602 với kisspeptin tự nhiên trên nhóm phụ nữ rối loạn phóng noãn. Nghiên cứu cho thấy ngoài khả năng khắc phục được các nhược điểm của hCG và GnRH đồng vận là tăng nguy cơ hội chứng quá kích buồng trứng và suy hoàng thể sớm, MVT-602 còn có thời gian tác dụng dài hơn và ổn định hơn so với Kp-54. MVT-602 làm tăng giải phóng Ca^{2+} nội bào và kéo dài thời gian kích thích tế bào

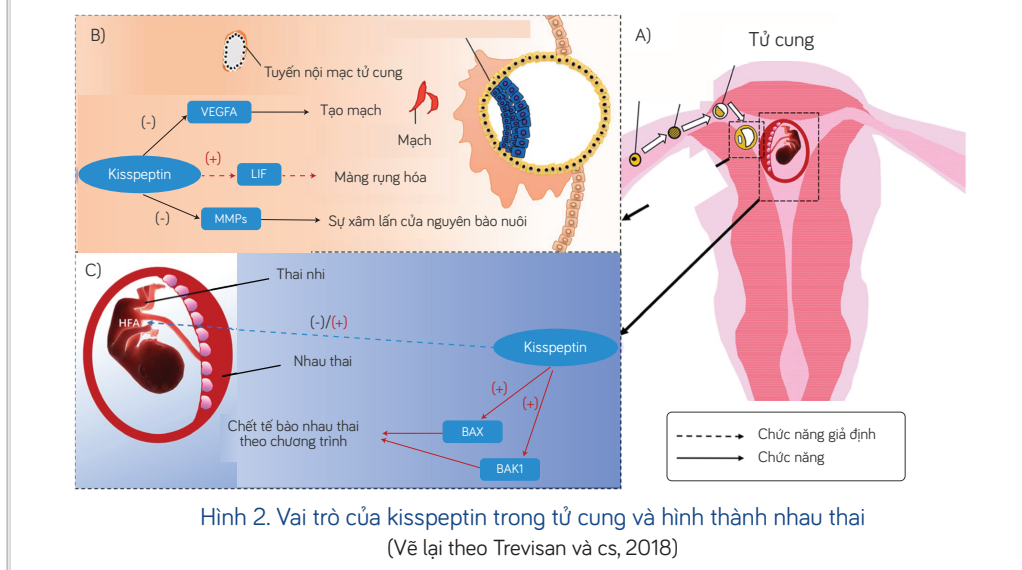
thần kinh GnRH. MVT-602 có thể kích thích kisspeptin trong một thời gian dài hơn mà không có tác dụng phụ (Abbara và cs., 2020). Như vậy MVT-602 có thể là một chất tiềm năng để điều trị rối loạn phóng noãn ở phụ nữ. Tuy nhiên, cần có những nghiên cứu sâu hơn để mô tả đầy đủ các tác động của MVT-602 trong các rối loạn cụ thể ảnh hưởng đến sức khỏe sinh sản.

Vai trò trong sinh tổng hợp nội tiết tố sinh dục buồng trứng

Một số nghiên cứu trên động vật ghi nhận Kp-10 tái tổ hợp làm tăng đáng kể mức progesterone và hCG trong tế bào hoàng thể.



Hình 1. Vai trò của kisspeptin trong quá trình phát triển nang noãn và khởi phát dậy thì. (Vẽ lại theo Trevisan và cs, 2018)



Hình 2. Vai trò của kisspeptin trong tử cung và hình thành nhau thai (Vẽ lại theo Trevisan và cs, 2018)

Kisspeptin kích thích tế bào hạt hoàng thể tiết progesterone thông qua con đường tín hiệu Erk1/2 trong các tế bào hạt (Peng và cs., 2013; Xiao và cs., 2011). Tuy nhiên, Kp-54 có thể cần gonadotropin để thúc đẩy quá trình sản xuất steroid và các đồng phân kisspeptin khác nhau có thể có ái lực khác nhau đối với KISS1R buồng trứng. Kp-54 làm tăng đáng kể sự biểu hiện của thụ thể estrogen alpha và beta (ESR1 và ESR2) trong tế bào hạt hoàng thể, cho thấy kisspeptin làm tăng nhạy cảm của tế bào hạt hoàng thể với estrogen. Các nghiên cứu cho thấy nồng độ kisspeptin trong huyết thanh cao hơn đáng kể ở phụ nữ có hội chứng buồng trứng đa nang (Cao và cs, 2019).

Vai trò trong tử cung và nhau thai

KISS1/KISS1R chủ yếu được biểu hiện trong các tế bào biểu mô và mô đệm của tử cung nhưng không có trong cơ tử cung. Các protein KISS1 và KISS1R chủ yếu khu trú với nồng độ thấp trong biểu mô tuyến. Tuy nhiên, mức độ biểu hiện mRNA của KISS1 và KISS1R tăng lên đáng kể trong quá trình biến đổi của nội mạc tử cung, và sự giảm biểu hiện của KISS1 có thể ức chế đáng kể sự biểu hiện của quá trình màng rụng hóa mô đệm, gợi ý rằng hệ thống Kisspeptin/KISS1R có thể đóng một vai trò quan trọng trong quá trình màng rụng hóa dù cơ chế vẫn chưa được hiểu rõ (Kelleher và cs., 2018). Các nghiên cứu đã chứng minh estradiol làm tăng đáng kể sự biểu hiện của mRNA KISS1 và yếu tố ức chế bạch cầu (leukaemia inhibitory factor – Lif) trong tử cung. Lif là một cytokine quan trọng trong quá trình làm tổ, được tiết ra bởi các tuyến nội mạc tử cung, có vai trò thúc đẩy sự giao tiếp giữa phôi và nội mạc tử cung, góp phần vào quá trình hình thành nhau thai (Calder và cs., 2014). Như vậy, tín hiệu kisspeptin có thể hoạt động phụ thuộc vào estradiol để kích thích biểu hiện yếu tố ức chế bạch cầu trong tử cung. Nồng độ Kp-54 trong huyết thanh tăng vài ngàn lần trong thời kỳ mang thai và trở lại bình thường trong vòng 15 ngày sau khi sinh, cho thấy nhau thai sản xuất một lượng lớn kisspeptin trong thai

kỳ (Horikoshi và cs., 2003). Kisspeptin ngoại vi có nhiều chức năng, bao gồm điều hòa sự xâm nhập và di chuyển của nhau thai, quá trình chết chương trình của tế bào phôi, nhau thai và sự phát triển của thai nhi (Hình 2).

Kisspeptin trong tiên lượng tình trạng sẩy thai

Nhiều nghiên cứu ghi nhận kisspeptin huyết thanh là một dấu ấn sinh học có khả năng đánh giá sự rối loạn chức năng nhau thai và tiên lượng tình trạng sẩy thai (Jayasena và cs., 2014; Sullivan-Pyke và cs., 2018). Nghiên cứu của Abbara và cộng sự (2021) cho thấy có thể kết hợp kisspeptin và β -hCG để tiên lượng sẩy thai với độ tin cậy cao, khoảng 83 – 87%. Trong hợp bào nuôi ở tam cá nguyệt 1, nồng độ kisspeptin rất cao. Hợp bào nuôi tiết men thủy phân protein cấu trúc (matrix metalloproteinases, MMPs) làm thoái triển chất nền ngoại bào và tạo điều kiện cho sự xâm nhập của nhau thai. Trong các nghiên cứu *in vitro*, kisspeptin ngăn chặn sự di chuyển của nguyên bào nuôi bằng cách ức chế hoạt động của MMPs. Nồng độ kisspeptin tăng theo tuổi thai, tương đối thấp ở những thai kỳ bị tiền sản giật so với những thai kỳ bình thường, cho thấy vai trò của kisspeptin như một dấu hiệu của sự rối loạn chức năng nhau thai. Ngoài vai trò trong sự hình thành bánh nhau, kisspeptin còn có vai trò trong điều hòa miễn dịch. Sự dung nạp miễn dịch của người mẹ là cần thiết để tránh đào thải thai nhi trong suốt thai kỳ thông qua trung gian tế bào T giúp đỡ. Kisspeptin làm tăng đáng kể sự biệt hóa của các tế bào T chưa trưởng thành thành các tế bào T giúp đỡ trong thai kỳ. Do đó, nồng độ kisspeptin thấp có thể liên quan đến giảm khả năng dung nạp miễn dịch của mẹ, làm tăng nguy cơ sẩy thai. Một cơ chế khác của kisspeptin làm tăng nguy cơ sẩy thai là vai trò của quá trình oxy hóa. Phôi thai đang phát triển cần tình trạng thiếu oxy tương đối để tồn tại và việc tiếp xúc với stress oxy hóa sớm có thể làm tăng nguy cơ sẩy thai. Kisspeptin có liên quan đến sự hình thành hệ mạch nhau thai. Hơn nữa, nồng độ kisspeptin thấp có thể

phản ánh quá trình màng rụng hóa và làm tổ bất thường, liên quan đến cơ chế sẩy thai. Mặc dù sẩy thai thường không thể tránh khỏi, nhưng có thể có biện pháp hỗ trợ trong một số trường hợp và việc xác định được nguy cơ sẩy thai cũng có thể giúp các cặp vợ chồng chuẩn bị tâm lý cho tình huống này (Abbara và cs., 2021).

Ứng dụng kisspeptin trong dự phòng hội chứng quá kích buồng trứng

Trong điều trị thụ tinh trong ống nghiệm, nhóm người bệnh có đáp ứng buồng trứng quá mức với các phác đồ kích thích buồng trứng thường được dự phòng nguy cơ hội chứng quá kích buồng trứng bằng cách sử dụng GnRH đồng vận để khởi động trưởng thành noãn và gây phóng noãn thay cho hCG. Tuy nhiên, việc sử dụng GnRH đồng vận vẫn có thể đưa đến hội chứng quá kích buồng trứng hay trong trường hợp chuyển phôi tươi có thể xảy ra tình trạng thiếu hụt pha hoàng thể, dẫn đến giảm tỷ lệ thai.

Kisspeptin đang được nghiên cứu như một chất khởi động trưởng thành noãn và gây phóng noãn thay thế do tính chất có thể tạo đỉnh gonadotropin giữa chu kỳ phù hợp với sinh lý hơn so với các hCG và GnRH đồng vận. Nghiên cứu của Jayasena và cộng sự (2014) ghi nhận kisspeptin-54 có thể gây trưởng thành noãn với tỷ lệ cao ở phụ nữ có dự trữ buồng trứng bình thường. Kisspeptin kích thích vùng hạ đồi giải phóng GnRH, từ đó thúc đẩy giải phóng LH và FSH từ tuyến yên. Đỉnh LH do kisspeptin gây ra phụ thuộc vào dự trữ GnRH/gonadotropin nội sinh, do đó có thể sử dụng kisspeptin để phòng ngừa nguy cơ hội chứng quá kích buồng trứng (Jayasena và cs., 2014). Các nghiên cứu khác cũng ghi nhận Kp-10, Kp-54 có lợi ích trong dự phòng hội chứng quá kích buồng trứng khi gây phóng noãn trong chu kỳ kích thích buồng trứng (Abbara và cs., 2015; Birinci và cs., 2021). Trong cơ chế của hội chứng quá kích buồng trứng, yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (Vascular endothelial growth factor – VEGF) đóng vai trò quan trọng trong quá trình tân tạo mạch sinh lý và bệnh lý. Kp-10 ức chế sự hình thành

mạch bằng cách điều hòa có chọn lọc biểu hiện VEGF trong tế bào nội mô (Cho và cs., 2009). Bên cạnh đó, kisspeptin còn có vai trò làm giảm nồng độ protein kinase A và protein kinase C và làm tăng yếu tố có nguồn gốc từ biểu mô sắc tố (pigment epithelium-derived factor – PEDF) ở mức độ mRNA và protein, là những yếu tố đóng vai trò quan trọng trong cơ chế hình thành hội chứng quá kích buồng trứng. Một số nghiên cứu cũng ghi nhận tỷ lệ trẻ sinh sống cao khi chuyển phôi tươi trong chu kỳ khởi động trưởng thành noãn với kisspeptin, gợi ý tiềm năng thay thế cho GnRH đồng vận và hCG để giảm hội chứng quá kích buồng trứng mà không làm giảm tỷ lệ thành công (Abbara và cs., 2015). Như vậy kisspeptin có thể được cân nhắc lựa chọn trong các trường hợp tiên lượng đáp ứng buồng trứng quá mức nhằm dự phòng nguy cơ hội chứng quá kích buồng trứng.

KẾT LUẬN

Kisspeptin có vai trò quan trọng sự phát triển dậy thì và tham gia vào nhiều sự kiện trong quá trình sinh sản của phụ nữ. Các bằng chứng cho thấy kisspeptin có thể gây ra sự trưởng thành noãn trong quá trình kích thích buồng trứng có kiểm soát, cũng như có vai trò trong quá trình làm tổ của phôi và hình thành nhau thai. Từ các đặc tính của kisspeptin trong hệ sinh sản, có thể sử dụng như một dấu ấn tiên lượng sẩy thai và ứng dụng trong dự phòng hội chứng quá kích buồng trứng. Do đó, kisspeptin có thể là một nhân tố tiềm năng trong điều trị hiếm muộn do rối loạn phóng noãn trong suy hạ đồi – tuyến yên – buồng trứng và hội chứng buồng trứng đa nang. Tuy nhiên, cần thêm nhiều nghiên cứu về việc sử dụng kisspeptin thay thế hoặc kết hợp với các liệu pháp khởi động trưởng thành noãn và gây phóng noãn hiện nay, cũng như loại chế phẩm và đường dùng của kisspeptin phù hợp để đảm bảo tính an toàn và hiệu quả trong điều trị hỗ trợ sinh sản.

 [Mời xem tiếp](#)
ở trang 63