

VAI TRÒ CỦA NHIỄM SẮC THỂ GIỚI TÍNH X TRONG VÔ SINH NAM

ThS. Võ Như Thanh Trúc

IVFAS

GIỚI THIỆU

Hiếm muộn, vô sinh hiện là vấn đề đang được quan tâm đối với những cặp vợ chồng trong độ tuổi sinh sản. Hiện nay, vô sinh nam chiếm khoảng 50% các trường hợp hiếm muộn, vô sinh. Có nhiều nguyên nhân gây ra các vấn đề vô sinh nam. Bên cạnh các cơ chế bệnh sinh do các ảnh hưởng của môi trường, lối sống, nhiều nghiên cứu cũng được thực hiện nhằm khảo sát các nguyên nhân di truyền liên quan đến vấn đề vô sinh nam. Kết quả các nghiên cứu chỉ ra rằng các gene liên quan đến tình trạng vô sinh nam có thể nằm trên nhiễm sắc thể thường và nhiễm sắc thể giới tính, trong đó đa số các gene này được định vị trên nhiễm sắc thể giới tính. Trên các cơ sở dữ liệu, đa số các y văn đều cho thấy tình trạng vô sinh nam gắn liền với các rối loạn di truyền trên nhiễm sắc thể Y, đặc biệt là các rối loạn liên quan đến gene SRY (Sex-determining region Y gene) và AZF (Azoospermia Factor). Các rối loạn di truyền trên nhiễm sắc thể Y gây vô sinh nam ở nhiều mức độ khác nhau, từ thiếu tinh đến vô tinh, tùy thuộc vào loại rối loạn di truyền cũng như tùy thuộc vào kích thước đoạn gene bị ảnh hưởng. Như chúng ta đã biết, nhiễm sắc thể X và nhiễm sắc thể Y đều có vai trò trong quá trình quy định các tính trạng về giới tính. Vậy nhiễm sắc thể X có vai trò như thế nào đối với tình trạng vô sinh ở nam giới? Trong bài này, chúng ta sẽ thảo luận về vai trò của nhiễm sắc thể X trong các trường hợp vô sinh ở nam giới.

CẤU TRÚC VÀ CHỨC NĂNG CỦA NHIỄM SẮC THỂ X TRONG CHỨC NĂNG SINH SẢN NAM GIỚI

Nhiễm sắc thể X có kích thước khoảng 155Mb, trong khi nhiễm sắc thể Y chỉ có kích thước 55Mb. Nhiễm sắc thể X chứa khoảng 800 gene mã hóa với nhiều bệnh lý di truyền đã được ghi nhận. Nhiễm sắc thể X và Y có các vùng tương đồng và vùng không tương đồng. Đa số vùng tương đồng giữa 2 nhiễm sắc thể này nằm trên cánh ngắn của nhiễm sắc thể X. Ở người, nam giới có cặp nhiễm sắc thể quy định giới tính là XY, chính tính dị hợp tử ở cặp nhiễm sắc thể giới tính ở nam giới cho phép các gene liên kết với nhiễm sắc thể X (X-linked gene) điều hòa các biểu hiện tính trạng giới tính ở nam giới và có thể tạo thuận lợi cho việc chọn lọc tích cực các biến thể có lợi. Vài báo cáo cũng chỉ ra nhiễm sắc thể X biểu hiện một số gene quy định các tính trạng phân biệt giới tính và hoạt động sinh tinh. Tuy nhiên, các gene liên kết với nhiễm sắc thể X được cho là không hoạt động trong quá trình giảm phân tạo giao tử ở nam giới theo cơ chế bất hoạt nhiễm sắc thể X. Nhiều giả thuyết cho rằng các vùng gene nhiều bản sao (multicopy gene) trên nhiễm sắc thể X có thể đóng vai trò quan trọng với sự sinh trưởng và phát triển của tế bào mầm. Tuy nhiên, nghiên cứu của Kruger và cộng sự lại cho rằng số lượng bản sao của các gene nhiều bản sao trên nhiễm sắc thể X dường như không thực sự cần thiết trong quá trình sinh tinh. Các thí nghiệm gây

đột biến mất các palindrome lớn chứa các gene này trên nhiễm sắc thể X không làm giảm khả năng sinh sản ở chuột đực (Kruger và cs., 2018).

CÁC RỐI LOẠN DI TRUYỀN TRÊN NHIỄM SẮC THỂ X GÂY RA TÌNH TRẠNG VÔ SINH NAM

Hội chứng Klinefelter: thừa nhiễm sắc thể X ở nam giới

Hội chứng Klinefelter được mô tả lần đầu vào năm 1942, đặc trưng bởi sự dư thừa số lượng nhiễm sắc thể X ở nam giới: 47,XXY. Kiểu hình đặc trưng của hội chứng này là tinh hoàn nhỏ, rắn chắc với sự hyalin hóa của các ống sinh tinh và có dấu hiệu suy giảm chức năng sinh tinh. Ngoài ra, một số biến thể khác của hội chứng Klinefelter cũng được báo cáo, gồm: 48,XXXY; 48,XXYY; 49,XXXXY; 49,XXXYY và 49,XXYYY với kiểu hình triệu chứng nghiêm trọng hơn so với biến thể đầu tiên 47,XXY. Tỷ lệ nam giới mắc phải hội chứng Klinefelter là 1:600 trong quần thể người, tỷ lệ này là 15% trong quần thể bệnh nhân vô tinh không do tắc (non-obstructive azoospermia – NOA). Hơn 90% các bệnh nhân mắc hội chứng Klinefelter có tình trạng vô tinh, trong khi các trường hợp còn lại cho thấy tình trạng suy giảm nghiêm trọng số lượng tinh trùng, từ thiếu tinh nặng đến cryptozoospermia. Mặc dù ở các bệnh nhân này vẫn ghi nhận các dấu hiệu dậy thì, phần lớn các trường hợp vẫn ghi nhận các triệu chứng suy giảm sinh tổng hợp androgen, thiếu năng sinh dục, nữ hóa tuyến vú...

Một số trường hợp mắc hội chứng Klinefelter thể khảm vẫn có thể có thai tự nhiên. Trong khi đối với các trường hợp mắc hội chứng Klinefelter không khảm, chỉ có thể mang thai thông qua điều trị thụ tinh trong ống nghiệm bằng phương pháp tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (ICSI – Intracytoplasmic Sperm Injection) với tinh trùng phẫu thuật từ tinh hoàn (Testicular Sperm Extraction – TESE) hoặc microTESE với khả năng thu nhận tinh trùng sau phẫu thuật khoảng 44% (Corona và cs., 2017).

Vô sinh nam do đột biến mất các gene liên kết giới tính X

Các biến thể số lượng bản sao (Copy number variants – CNV) là thuật ngữ chỉ loại biến thể cấu trúc liên quan đến sự thay đổi số lượng bản sao của một số vùng DNA trong DNA bộ gene. Đột biến mất CNV67 lần đầu tiên được mô tả chiếm khoảng 1,1% nam giới vô sinh ở Tây Ban Nha và Ý. Các trường hợp tương tự cũng được báo cáo ở Địa Trung Hải và Trung Quốc. Cơ chế chính xác của đột biến mất CNV67 ảnh hưởng đến quá trình sinh tinh vẫn chưa được làm rõ. Vài báo cáo cho thấy sự mất CNV67 có thể gây mất một phần bản sao của gene MAGEA9B, một trong những protein liên quan đến kháng nguyên ung thư tinh hoàn (cancer testis antigen – CTA) (Shen và cs., 2017).

Một số đột biến gene liên quan đến tình trạng NOA ở nam giới

Gene AR

Thụ thể androgen (Androgen receptor – AR) đóng vai trò khá quan trọng trong các hoạt động sinh lý và chức năng trong suốt quá trình phát triển của các tế bào thuộc cơ chế sinh tinh ở nam giới. Thụ thể này tiếp nhận các tín hiệu từ hormone steroid như androgen và từ đó truyền tín hiệu nội bào kích thích biểu hiện các gene đáp ứng với androgen. Gene AR nằm trên cánh dài nhiễm sắc thể X, vị trí Xq12. Chính vì vai trò quan trọng của AR, các đột biến trên gene mã hóa cho protein này có thể gây ra một số ảnh hưởng đến chức năng sinh tinh ở nam giới, với phổ tác động khá rộng nhưng thường gây giảm sinh tinh, chỉ một vài trường hợp ghi nhận thiếu tinh hoặc vô tinh. Có thể nói, các đột biến trên gene AR được xem như hiếm khi gây ra tình trạng vô sinh nam (Ferlin và cs., 2006).

Gene TEX11

Gene TEX11 được định vị tại cánh dài nhiễm sắc thể X, vị trí Xq13.1, mã hóa cho protein điều hòa cơ chế tái tổ hợp DNA và hình thành cấu trúc synapse và bắt chéo của nhiễm sắc thể. Gene

này được chứng minh có mức độ biểu hiện mạnh mẽ ở các tế bào sinh tinh ở cuối chu kỳ sinh tinh và trong tinh tử ở chuột, mô hình chuột knock-out gene *TEX11* cho thấy có sự ngừng trệ quá trình giảm phân tạo giao tử, dẫn đến vô tinh ở mô hình chuột thí nghiệm. Gần đây, đột biến mất các exon 10 – 12 trên gene *TEX11* được tìm thấy trên hai bệnh nhân NOA, gây ra tình trạng ngừng sinh tinh và teo tinh hoàn (Yatsenko và cs., 2015).

Gene *MAGEB4*

Gene *MAGEB4* là gene mã hóa cho kháng nguyên u ác tính type I, thuộc họ kháng nguyên ung thư tinh hoàn, protein này thường biểu hiện trong suốt quá trình biệt hóa các tế bào mầm sinh tinh, chưa rõ chức năng cụ thể. Gene *MAGEB4* nằm trên cánh ngắn nhiễm sắc thể X, vị trí X21.2. Báo cáo của Okutman cho thấy đột biến làm mất codon kết thúc trên mRNA của gene này được tìm thấy trên vài trường hợp vô tinh và thiếu tinh. Tuy nhiên, bằng chứng này vẫn chưa đủ sức thuyết phục về vai trò của gene này trong cơ chế bệnh sinh ở bệnh nhân NOA (Okutman và cs., 2017).

Gene *HAUS7*

Gene *HAUS7* tọa lạc trên cánh dài nhiễm sắc thể X, vị trí Xq28, mã hóa cho tiểu phần của phức hợp protein Augmin trên người, với chức năng chính là sự liên kết các nhiễm sắc thể trong quá trình giảm phân. Cho đến nay, chỉ một báo cáo ghi nhận sự xuất hiện của biến thể đột biến gene *HAUS7* ở bệnh nhân thiếu tinh nặng (Li và cs., 2018). Do đó, chưa thể kết luận rõ ràng vai trò của gene này trong cơ chế bệnh sinh NOA.

Gene *RHOX*

Gene *RHOX* (gồm hai gene thành viên là *RHOXF1* và *RHOXF2*) nằm trên cánh dài nhiễm sắc thể X, vị trí Xq24. Ở một số bệnh nhân thiếu tinh nặng, một số biến thể gene *RHOXF1*

và *RHOXF2* được ghi nhận (Borgmann và cs., 2016). Tuy nhiên, vẫn chưa rõ liệu rằng các biến thể trên gene *RHOX* có thể gây ra tình trạng NOA hay không.

Một số đột biến gene liên quan đến tình trạng vô tinh do tắc (obstructive azoospermia – OA) ở nam giới

Gene *ADGRG2*

Vô tinh do tắc là kết quả của nhiều nguyên nhân khác nhau, có thể do các nguyên nhân ngoại sinh như vấn đề viêm nhiễm đường tiết niệu – sinh dục, do các chấn thương tại chỗ ở tinh hoàn, hoặc do các nguyên nhân nội sinh như bất sản ống dẫn tinh hai bên. Đa số các trường hợp bất sản ống dẫn tinh hai bên cho thấy có liên quan đến đột biến trên gene *CFTR* nằm trên nhiễm sắc thể số 7. Báo cáo của Patat và cộng sự thực hiện giải trình tự gene ở những bệnh nhân bất sản ống dẫn tinh hai bên không mang đột biến trên gene *CFTR*. Kết quả phân tích cho thấy các trường hợp này mang các đột biến mất chức năng trên gene *ADGRG2*, mã hóa cho thụ thể của protein G biểu hiện ở mào tinh và ống dẫn tinh, nằm trên cánh ngắn nhiễm sắc thể X, vị trí Xp22.13 (Patat và cs., 2016). Các đột biến sai nghĩa và đột biến sản sinh protein không đủ trình tự do tạo stop-codon sớm trên gene *ADGRG2* cũng được ghi nhận ở các bệnh nhân bất sản ống dẫn tinh hai bên.

Gene *CLDN2*

Gần đây, một biến thể đột biến sai nghĩa trên gene *CLDN2* trong một gia đình có vài thành viên vô sinh nam do OA, nằm trên cánh dài nhiễm sắc thể X, vị trí Xq22.3 (Askari và cs., 2019). Gene này mã hóa cho protein Claudin-2, một protein xuyên màng hoạt động tại hàng rào máu – tinh hoàn. Vẫn chưa đủ các bằng chứng về vai trò rõ ràng của các đột biến trên gene này có thể gây ra tình trạng OA ở người.

Một số đột biến gene trên nhiễm sắc thể X liên quan đến tình trạng tinh trùng yếu (Asthenozoospermia) và tinh trùng dị dạng (Teratozoospermia).

Gene PIH1D3

Gene PIH1D3 mã hóa cho protein có chức năng gắn các protein vận động dynein vào nhánh ngoài và nhánh trong của cấu trúc đuôi tinh trùng, nằm trên cánh dài nhiễm sắc thể X ở vị trí Xq22.3. Các đột biến điểm và đột biến mất hoàn toàn gene này gây ra tình trạng rối loạn tinh trùng di động yếu (Asthenozoospermia) do các bất thường chức năng di động của cấu trúc đuôi (Knowles và cs., 2016). Ở những bệnh nhân mang các đột biến này, ICSI là giải pháp tối ưu. Tuy nhiên, các bất thường di truyền này có thể di truyền cho thế hệ sau.

Gene AKAP4

AKAP4 là protein cấu trúc chính cấu tạo nên vỏ bao bọc quanh đuôi tinh trùng. Sự mất đoạn đột ngột của gene này được báo cáo lần đầu tiên ở một bệnh nhân bị bất động toàn bộ tinh trùng do loạn sản cấu trúc vỏ bao có bản chất từ vi sợi (Dysplasia of the fibrous sheath – DFS), như vỏ bao bọc đuôi tinh trùng. Vào năm 2011, một trường hợp bệnh nhân DFS khác cũng cho thấy mang đột biến gene AKAP4 dạng dị hợp tử (Visser và cs., 2011). Tuy nhiên, ngoài hai trường hợp này, không tìm thấy thêm các chứng cứ về đột biến gene này trên các nhóm bệnh nhân DFS khác nên các cơ chế ảnh hưởng của gene này vẫn còn hạn chế.

VAI TRÒ CỦA NHIỄM SẮC THỂ X TRONG BỆNH LÝ DO SUY TUYẾN SINH DỤC Ở NAM GIỚI

Gene ANOS1 nằm trên cánh ngắn nhiễm sắc thể X, vị trí Xp22.31, còn có tên gọi khác là KAL1, mã hóa cho glycoprotein Anosmin-1 có liên quan đến sự di chuyển của các tế bào thần kinh tham gia vào quá trình truyền tín hiệu phóng

thích hormone gonadotropin (Gonadotrophin Releasing Hormone – GnRH). Đột biến mất đoạn trên gene này là nguyên nhân phổ biến gây ra hội chứng Kallmann, đặc trưng bởi tình trạng suy tuyến sinh dục bẩm sinh (Balasubramanian và Crowley, 1993). Kiểu hình ở những bệnh nhân mắc hội chứng Kallmann này có sự dao động khá lớn, từ dạng hoàn toàn không dậy thì cho đến tình trạng suy sinh dục khởi phát muộn sau khi dậy thì. Ở những bệnh nhân này, vấn đề suy giảm hoạt động sinh tinh chỉ do thiếu hụt gonadotropin nên tình trạng này có thể được cải thiện khi bổ sung gonadotropin ngoại sinh và những bệnh nhân này có thể có con tự nhiên hoặc bằng điều trị thụ tinh trong ống nghiệm sau khi hoạt động sinh tinh đã được cải thiện.

KẾT LUẬN

Các dữ liệu y văn cho thấy bên cạnh các gene quy định giới tính nam trên nhiễm sắc thể Y, nhiễm sắc thể X cũng đóng vai trò khá quan trọng trong việc quyết định khả năng sinh sản ở nam giới, bởi các ảnh hưởng trực tiếp hoặc gián tiếp đến quá trình sinh tinh. Các rối loạn di truyền trên nhiễm sắc thể X, dù là các bất thường lệch bội do thừa nhiễm sắc thể X như hội chứng Klinefelter hay các đột biến đơn gene trên nhiễm sắc thể X, đều chỉ ra các vai trò quan trọng của nhiễm sắc thể X trong điều hòa hoạt động sinh sản ở nam giới, mặc dù một số đột biến gene vẫn chỉ được báo cáo trên các trường hợp đơn lẻ, chưa đủ bằng chứng để có thể kết luận vai trò thực sự của các đột biến gene này đối với tình trạng vô sinh ở nam giới. Trong tương lai, cần có nhiều nghiên cứu hơn nữa để có thể khẳng định rõ hơn vai trò của các gene trên nhiễm sắc thể X trong quy định các tính trạng liên quan đến khả năng sinh sản ở nam giới.

 Mời xem tiếp
ở trang 86