

GEN *FMR1* VÀ SUY BUỒNG TRỨNG SỚM Ở NỮ GIỚI

ThS. Trần Hà Lan Thanh

IVFMD Phú Nhuận

Gen *FMR1* (Fragile X Mental Retardation 1) là một gen di truyền trội trên nhiễm sắc thể giới tính X giữ vai trò chủ chốt trong dự trữ buồng trứng và quá trình sinh nang noãn. Protein *FMR1* được tìm thấy chủ yếu trong các tế bào hạt của buồng trứng. Ở 5' – UTR của gen *FMR1* có 3 nucleotide CGG thường lặp lại với số lần khác nhau ở các phụ nữ. Theo số lần lặp CGG trên *FMR1* chia thành ba nhóm: những người phụ nữ bình thường sẽ có < 54 CGG lần lặp lại; dạng tiền đột biến (premutation) 55 – 200 lần lặp lại của CGG; dạng đột biến hoàn toàn *FMR1* (full mutation) với số lần lặp lại CGG >200. Trong phạm vi lặp lại CGG bình thường còn chia thành ba nhóm nhỏ: độ dài lặp lại CGG bình thường thấp (< 26 CGG), 26 – 34 lần lặp lại CGG, độ lặp lại bình thường trung bình là 35 – 44 lần lặp lại CGG, độ lặp bình thường cao (45 – 54 CGG).

Ở dạng đột biến hoàn toàn thì gen *FMR1* bị im lặng có thể gây ra thiếu năng trí tuệ và biểu hiện dưới dạng hội chứng Fragile X ở trẻ em, phổ biến ở bé trai hơn bé gái. Hội chứng Fragile X có liên quan đến tình trạng chậm phát triển trí tuệ do tăng cường quá trình methyl hóa gen *FMR1*, ức chế phiên mã và vắng mặt protein *FMR* trong não. Còn những phụ nữ ở thể mang tiền đột biến thì có nguy cơ bị suy buồng trứng sớm.

Tiền đột biến *FMR1* có liên quan đến suy

buồng trứng sớm POI (Premature ovarian insufficiency) hoặc POF (Primary ovarian failure), tuy nhiên cơ chế vẫn chưa rõ ràng. Khi những người phụ nữ có độ lặp lại CGG gen *FMR1* ở dạng tiền đột biến thì khả năng dự trữ của buồng trứng cũng như đáp ứng buồng trứng bị ảnh hưởng kém khi kích thích buồng trứng trong thụ tinh ống nghiệm (IVF). Từ đó, có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị IVF ở những phụ nữ bị POI do gen *FMR1*.

MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐỘ LẶP LẠI CGG GEN *FMR1* VỚI DỰ TRỮ BUỒNG TRỨNG

***FMR1* có liên quan đến giảm dự trữ buồng trứng hay không (khác với POI)? Và nếu có thì độ lặp lại CGG nào gây ra nguy cơ cao nhất?**

Dự trữ buồng trứng giảm dần (diminished ovarian reserve – DOR) được chẩn đoán bằng xét nghiệm dự trữ buồng trứng bất thường ở những phụ nữ có kinh nguyệt đều đặn (nồng độ FSH cơ bản tăng cao nhưng không phải ở thời kỳ mãn kinh > 10 mIU/ml, thất bại thử nghiệm clomiphene citrate, AMH < 1,0 ng/ml hoặc AFC thấp). DOR khác với POI. Một số nghiên cứu đã cho rằng về mối liên quan giữa DOR hoặc rộng hơn là vô sinh ở các quần thể phụ nữ với độ lặp lại CGG khác nhau¹. Ngược lại, một báo

cáo khác lại không thấy có mối liên hệ nào giữa độ dài lặp lại CGG trên *FMR1* và DOR². Nhiều nghiên cứu đã so sánh kết quả nội tiết sinh sản được sử dụng để đo dự trữ buồng trứng giữa các nhóm phụ nữ có độ dài lặp lại CGG *FMR1* khác nhau. Nghiên cứu với cỡ mẫu lớn trên 3.006 bệnh nhân DOR độ lặp CGG bình thường, không có sự khác biệt về số noãn thu được, tỷ lệ phôi nguyên bội, tỷ lệ hủy chu kỳ khi đáp ứng buồng trứng kém giữa nhóm 3 bệnh nhân có độ lặp CGG bình thường thấp, bình thường cao và độ lặp 26 – 34 CGG³. Nghiên cứu của Banks và cộng sự (2016) với cỡ mẫu lớn 3.290 bệnh nhân có dự trữ buồng trứng bình thường từ 4.690 chu kỳ IVF cho thấy không có mối tương quan giữa độ lặp bình thường thấp (< 26 CGG) khi so độ lặp 26 – 34 CGG, độ lặp bình thường cao và trung bình đối với chất lượng phôi, tỷ lệ thai, tỷ lệ trẻ sinh sống. Và theo kết quả một phân tích cộng gộp (năm 2019) thì không có mối tương quan giữa độ dài lặp lại CGG trên *FMR1* với tỷ lệ mang thai IVF ở những phụ nữ có độ dài lặp lại 26 – 35 CGG khi so với nhóm lặp lại bình thường thấp và bình thường cao (OR = 1,0; KTC 95%, 0,87 – 1,15)¹.

SUY BUỒNG TRỨNG SỚM DO ĐỘT BIẾN GEN *FMR1*

Suy buồng trứng sớm (Premature ovarian insufficiency – POI) là bệnh lý lâm sàng buồng trứng mất chức năng với tiêu chí chẩn đoán là có thiếu kinh/vô kinh trong ít nhất 4 tháng và nồng độ FSH tăng cao (> 25 IU/L) ở 2 lần cách nhau ít nhất 4 tuần ở phụ nữ dưới 40 tuổi. POI do nhiều nguyên nhân gây ra trong đó có 10 – 13% nguyên nhân từ bệnh lý về gen bao gồm bất thường nhiễm sắc thể hay gen. Những bất thường gen với tần suất cao trong POI là mất hoặc thêm nhiễm sắc thể số 21 như hội chứng Turner (45, X), trisomy

X (47, XXX), tiền đột biến gen *FMR1*, đột biến gen *BRCA 1/BRCA 2*. Một trong những nguyên nhân về gen phổ biến nhất chiếm khoảng 20% của POI là tiền đột biến trên gen *FMR1* (Fragile X mental retardation 1) hay là suy buồng trứng sớm có liên quan đến fragile X (fragile X associated POI – FXPOI), đó là sự lặp lại CGG (khoảng 55 – 200 lần lặp lại) ở đầu 5' – UTR của gen *FMR1*.

Những phụ nữ có gen *FMR1* ở dạng tiền đột biến với mức độ lặp lại khoảng 55 – 200 CGG thì sẽ có nguy cơ cao bị POI gấp 5,4 lần (OR = 5,4; KTC 95%, 1,7 – 17,4) so với những người bình thường (theo Murray và cộng sự, 2014). Nghiên cứu của Sullivan và cộng sự (2005), cho thấy rằng nguy cơ POI có thể cao nhất đối với kích thước lặp lại từ 59 – 99 CGG, trong khi nguy cơ này sẽ giảm trong phạm vi 100 – 200 CGG lặp lại.

Trong quá trình hình thành nang noãn, các noãn được bao quanh bởi các tế bào hạt, những tế bào này cần thiết cho sự phát triển thích hợp của noãn trước khi rụng. Trong buồng trứng của người, các tế bào hạt đại diện cho nguồn protein FMR chính. Cơ chế sinh bệnh học của FXPOI vẫn chưa được hiểu rõ, và có ba giả thuyết được đặt ra⁴. Thứ nhất là cơ chế tăng sự tích lũy mRNA *FMR1* của các tế bào hạt, dẫn đến tăng chức năng độc hại mRNA làm mất chức năng của hơn 30 protein gắn với RNA cụ thể⁵. Cơ chế thứ hai liên quan đến sự hình thành một bất thường protein FMR chứa polyglycine (FMRpolyG), và thứ ba có liên quan đến các lncRNA (Long noncoding RNA) mới, được đặt tên là *FMR4* và *FMR6*. Trạng thái methyl hóa vùng promoter *FMR1* ở các tế bào hạt của những phụ nữ mang tiền đột biến được quan sát thấy tương tự như những phụ nữ có độ lặp CGG bình thường. Do đó, việc gia tăng hàm lượng mRNA *FMR1* ở những thể mang tiền đột biến dường như không phải do thay đổi

tình trạng của quá trình methyl hóa *FMR1* trong tế bào hạt. Chỉ những phụ nữ mang đột biến hoàn toàn hội chứng Fragile X mới tăng cường sự methyl hóa và giảm nồng độ mRNA *FMR1* khi so với nhóm tiền đột biến và bình thường. Cơ chế gây giảm chức năng buồng trứng do tiền đột biến *FMR1* vẫn còn chưa được hiểu rõ. Số lượng nang noãn ban đầu thấp, tốc độ thoái hóa nang noãn tăng nhanh hoặc bất kỳ nguyên nhân nào có thể làm suy giảm nang, đều có thể là nguyên nhân gây ra sự suy giảm chức năng buồng trứng ở phụ nữ có tiền đột biến *FMR1*.

Dự trữ buồng trứng của phụ nữ phụ thuộc vào độ lặp lại CGG, đáp ứng buồng trứng khi kích thích cũng bị ảnh hưởng bởi mức độ lặp lại CGG. Các nghiên cứu đã báo cáo những phụ nữ mang tiền đột biến gen *FMR1* có thể bị giảm tỷ lệ thành công khi điều trị IVF thông qua số lượng noãn thu nhận thấp hơn và đáp ứng buồng trứng kém hơn so với những phụ nữ có lặp lại CGG bình thường hoặc đột biến hoàn toàn, mặc dù các kết quả này không được nhất quán¹. Kết quả đầu tiên về mối tương quan giữa độ lặp lại CGG tiền đột biến với số noãn chọc hút được báo cáo đầu tiên vào năm 2010 bởi Bibi và cộng sự. Đây là nghiên cứu cỡ mẫu nhỏ trên 18 phụ nữ mang tiền đột biến *FMR1*, ghi nhận số noãn ít hơn và liều gonadotropin cao hơn ở những phụ nữ có độ dài CGG ngắn hơn trong phạm vi tiền đột biến. Tsafir và cộng sự (2010) không tìm thấy sự khác biệt về số lượng noãn, tỷ lệ thai >12 tuần và tỷ lệ sinh sống giữa những phụ nữ tiền đột biến ($n = 22$), đột biến hoàn toàn ($n = 5$) (tổng chu kỳ 79) và đối chứng (< 40 CGG; $n = 33$; 108 chu kỳ). Kết quả của Elizur và cộng sự (2014) ghi nhận ở những bệnh nhân tiền đột biến ($n = 25$, đặc biệt nhất là đối với 80 – 120 lần lặp CGG) sẽ có số lượng noãn thấp hơn và liều gonadotrophin tương ứng cần thiết cao hơn so với những phụ nữ có số lần

lặp lại ở mức bình thường hoặc trung bình ($n = 15$)⁵. Một phân tích sâu hơn đã được báo cáo bởi Avraham và cộng sự (2017), nhận thấy những người mang gen tiền đột biến ($n = 51$) có số lượng noãn sau khi kích thích IVF ít hơn người mang đột biến hoàn toàn ($n = 21$; $p = 0,005$); cũng như người mang đột biến hoàn toàn có đáp ứng bình thường khi kích thích buồng trứng. Theo một nghiên cứu mới năm 2020, đã cho thấy những phụ nữ FXPOI có dự trữ buồng trứng thấp hơn và cần liều lượng FSH cao hơn nhưng vẫn có đáp ứng buồng trứng tương tự khi so với những phụ nữ mang đột biến hoàn toàn (số lượng noãn chọc hút, số noãn trưởng thành metaphase II, số phôi ngày 3, số phôi được chuyển sau khi xét nghiệm PGT-M và tỷ lệ thai)⁸. Nghiên cứu đã cho kết luận số lần lặp CGG trên *FMR1* không phải là yếu tố tiên lượng tốt về số lượng noãn chọc hút được. Tuy nhiên, hạn chế nghiên cứu với cỡ mẫu khá nhỏ. Trong tương lai, cần các nghiên cứu cung cấp dữ liệu bổ sung giúp tư vấn cho bệnh nhân FXPOI về các dự đoán trước khi tiến hành kích thích buồng trứng cho IVF.

Hơn nữa, tuổi mẹ càng lớn thì làm tăng tầm ảnh hưởng đến kết quả sinh sản và có tác động tương tác với *FMR1* thông qua việc tăng tỷ lệ mở rộng từ tiền đột biến đến đột biến hoàn toàn cho con cái khi mẹ lớn tuổi (theo Yrigollen và cs., 2014). Do đó, những phụ nữ mang tiền đột biến nên tranh thủ sớm đến các cơ sở y tế để trữ noãn bảo tồn khả năng sinh sản hoặc thực hiện IVF để tăng cơ hội thành công sau điều trị.

GIẢI PHÁP VỀ SINH SẢN ĐỐI VỚI NHỮNG PHỤ NỮ MANG TIỀN ĐỘT BIẾN *FMR1*

Bảo tồn khả năng sinh sản

Ở những phụ nữ trẻ tuổi nếu tiền sử gia đình có người bị POI hoặc hội chứng Fragile

X/tiền đột biến *FMR1* thì nên xét nghiệm di truyền sàng lọc tiền đột biến *FMR1*. Nếu là thể mang tiền đột biến *FMR1* nên đến cơ sở y tế để thực hiện xét nghiệm dự trữ buồng trứng và nội tiết (estradiol, progesterone). Đối với những phụ nữ chưa sẵn sàng lập gia đình hoặc thực hiện điều trị IVF thì nên xem xét trữ noãn để bảo tồn khả năng sinh sản nếu chẩn đoán giảm dự trữ buồng trứng so với tuổi⁶. Còn nếu đã có chồng và thực hiện IVF thì nên trữ phôi tích lũy do những phụ nữ này sẽ có thể đáp ứng kém với kích thích buồng trứng.

Điều trị IVF

Khi đã được chẩn đoán là POI do tiền đột biến thì những phụ nữ đã lập gia đình muốn điều trị IVF nên được khuyến nghị trữ lạnh phôi và thực hiện xét nghiệm PGT-M^{1,6}. Một số nghiên cứu cho thấy đáp ứng giảm đối với các chu kỳ kích thích buồng trứng có kiểm soát ở những người mang tiền đột biến nên cần liều lượng gonadotropin cao hơn nhưng có kết quả số noãn chọc hút thấp hơn, số phôi thấp hơn so với những phụ nữ bị hội chứng Fragile X^{1,7}. Do đó, cần thực hiện kích thích buồng trứng – IVF nhiều chu kỳ để gom phôi ngày 3 và tiếp tục nuôi lên đến phôi ngày 5 để làm sinh thiết phôi cho xét nghiệm PGT-M. Tùy vào dự trữ buồng trứng mà bệnh nhân sẽ được bác sĩ định hướng điều trị với số chu kỳ IVF tương ứng.

Bên cạnh đó, những phụ nữ mang tiền đột biến *FMR1* phải được tư vấn di truyền về khả năng di truyền cho con cái với nguy cơ có thể mở rộng thành đột biến hoàn toàn gây hội chứng Fragile X. Xét nghiệm PGT-M các phôi IVF của những phụ nữ mang tiền đột biến *FMR1* nên được khuyến nghị thực hiện để phát hiện được thể mang bình thường (< 55 CGG), tiền đột biến hoặc bất thường

mang đột biến hoàn toàn¹.

Với các số liệu báo cáo hiện tại về kết quả sản khoa của những phụ nữ POI mang tiền đột biến *FMR1* dường như tương tự quần thể dân số chung, đã chứng tỏ không có nguy cơ cao về kết quả sản khoa bất lợi nào ở nhóm phụ nữ FXPOI này⁹.

KẾT LUẬN

Tiền đột biến trên gen *FMR1* với số lần lặp 55 – 200 CGG có nguy cơ cao bị suy buồng trứng sớm. Những phụ nữ bị suy buồng trứng sớm do tiền đột biến *FMR1* có thể thu nhận số noãn chọc hút ít hơn và cần liều lượng gonadotropin cao hơn khi thực hiện kích thích buồng trứng IVF. Nếu đã được chẩn đoán bị suy buồng trứng sớm do tiền đột biến gen *FMR1* nên đến cơ sở y tế để được tư vấn trữ noãn nhằm bảo tồn khả năng sinh sản đối với những phụ nữ trẻ tuổi hay chưa lập gia đình; hoặc điều trị IVF/PGT – M với định hướng làm nhiều chu kỳ để tích lũy phôi trữ lạnh ở những phụ nữ đã lập gia đình muốn có con.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. L. M. Pastore, M. S. Christianson, B. McGuinness, K. C. Vaught, J. Y. Maher, and W. G. Kearns, "Does the *FMR1* gene affect IVF success?," *Reprod Biomed Online*, vol. 38, no. 4, pp. 560–569, 2019.
2. A. Schufreider và cs, "Diminished ovarian reserve is not observed in infertility patients with high normal CGG repeats on the fragile X mental retardation 1 (*FMR1*) gene," *Hum. Reprod.*, vol. 30, no. 11, pp. 2686–2692, 2015.
3. S. J. Morin và cs, "*FMR1* gene CGG repeat variation within the normal range is not predictive of ovarian response in IVF cycles," *Reprod. Biomed. Online*, vol. 32, no. 5, pp. 496–502, 2016.
4. J. Rehnitz và cs, "*FMR1* expression in human granulosa cells increases with exon 1 CGG repeat length depending on ovarian reserve," *Reprod. Biol. Endocrinol.*, vol. 16, no. 1, pp. 1–9, 2018.
5. S. E. Elizur và cs, "Elevated levels of *FMR1* mRNA in granulosa cells are associated with low ovarian reserve in *FMR1* premutation carriers," *PLoS One*, vol. 9, no. 8, pp. 1–7, 2014.
6. A. La Marca and E. Mastellari, "Fertility preservation for genetic diseases leading to premature ovarian insufficiency (POI)," *J. Assist. Reprod. Genet.*, vol. 38, no. 4, pp. 759–777, 2021.
7. S. Avraham và cs, "The ovarian response in fragile X patients and premutation carriers undergoing IVF – PGD: Reappraisal," *Hum. Reprod.*, vol. 32, no. 7, pp. 1508–1511, 2017.
8. N. Risanavljavic và cs, "Are ovarian response and pregnancy rates similar in selected *FMR1* premutated and mutated patients undergoing preimplantation genetic testing?," *J. Assist. Reprod. Genet.*, vol. 37, no. 7, pp. 1675–1683, 2020.
9. H. S. Hipp, K. H. Charen, J. B. Spencer, E. G. Allen, and S. L. Sherman, "Reproductive and Gynecologic Care of Women with Fragile X Primary Ovarian Insufficiency (FXPOI)," *Menopause*, vol. 23, no. 9, pp. 993–999, 2016.