

ẢNH HƯỞNG CỦA HUMAN PAPILLOMAVIRUS ĐẾN KHẢ NĂNG SINH SẢN Ở NAM GIỚI

CN. Tăng Lê Thái Ngọc, CN. Không Tiết Mây Như, ThS. Phan Thị Kim Anh

IVFMD Tân Bình, Bệnh viện đa khoa Mỹ Đức

TỔNG QUAN VỀ VIRUS HPV

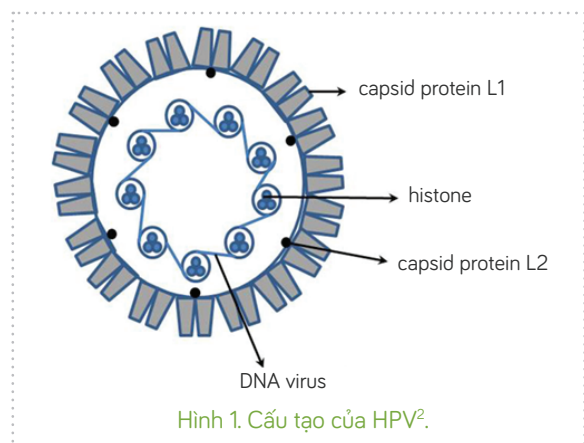
Giới thiệu chung

Vô sinh hiện nay chiếm khoảng 10 – 30% các cặp vợ chồng trong độ tuổi sinh sản. Một trong những nguyên nhân của vô sinh là các bệnh lây truyền qua đường tình dục như lậu, HPV, virus Herpes, Chlamydia. Trong đó, nhiễm HPV là phổ biến nhất vì khoảng 80% đàn ông và phụ nữ có hoạt động tình dục sẽ nhiễm virus này ít nhất một lần trong đời. Nghiên cứu trong vài năm gần đây được thực hiện trên khắp thế giới đã xác định tầm quan trọng của HPV; đây có thể là nguyên nhân gây sảy thai hoặc vô sinh. Các tài liệu khoa học cũng cho rằng nhiễm HPV phổ biến gấp 3 lần trong số các ca sảy thai tự nhiên so với phá thai chủ động¹.

HPV là virus DNA thuộc họ Papillomaviridae, có hình cầu, không vỏ, đường kính 52 – 55 nm. Cấu trúc virus gồm một phân tử DNA chuỗi kép có khoảng 8000 kb gắn kết với histon và nằm trong một capsid protein gồm 72 đơn vị. Capsid được tạo thành từ hai protein cấu trúc bao gồm L1 và L2, cả hai được mã hóa bởi các gen của virus (Hình 1). Bộ gen virus được chia thành 3 vùng bao gồm vùng giải mã sớm (E) cần cho sự nhân lên của virus, gây sự tăng sinh và biến đổi tế bào để hình thành tế bào bất tử; vùng giải mã muộn (L) cần thiết cho sự

tổ hợp hạt virion; vùng kiểm soát dài (LCR) điều hòa quá trình biểu hiện gen của virus.

HPV lây truyền chủ yếu qua đường tình dục. Các con đường lây truyền phổ biến bao gồm: thông qua tiếp xúc da kề da của bộ phận sinh dục, ngả âm đạo, hậu môn và miệng. HPV là một loại virus DNA có ái tính đặc hiệu đối với biểu mô sừng và niêm mạc. Đa số các trường hợp nhiễm virus HPV thường không biểu hiện triệu chứng bất thường. Một số người nhiễm HPV có biểu hiện sang thương dưới dạng u nhú, mụn cóc. Trong các trường hợp nhiễm trùng tồn tại dai dẳng do một số chủng HPV nguy cơ cao, DNA của virus HPV có thể xâm nhập vào bộ gen vật chủ, khiến tế bào trở nên bất tử. Từ đó các tế bào bị nhiễm HPV hình thành sự mất ổn định bộ gen, có thể dẫn đến sự tiến triển thành ung thư³.



Phân loại

Theo thống kê cho thấy có hơn 150 loại HPV được xác định, giải trình tự và chia thành phân nhóm có nguy cơ cao (HR-HPV) và thấp (LR-HPV) tùy thuộc vào mối liên hệ của chúng với các tổn thương ung thư hoặc lành tính⁴.

Trong nhóm LR-HPV, các chủng phổ biến nhất là HPV-6 và HPV-11, thường gây ra mụn cóc lành tính và đôi khi liên quan đến khối u lành tính. Bên cạnh đó, nhóm HR-HPV thường gặp là HPV 16, 18, 31, 33, 45, 51, 52, 56, 67 – 70. Những chủng HPV này có khả năng tích hợp DNA vào hệ gen người, làm rối loạn quá trình nhân lên của tế bào vật chủ và hình thành các khối u ác tính.

Một số loại virus HPV xuất hiện trong tinh dịch ở nam giới là HPV-16, HPV-18/52 và HPV-33. Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy các chủng HR – HPV gây ung thư như 16, 31, 52, 56, 42 có ở khoảng 67 – 83% nam giới vô sinh. Ngoài ra, mức độ nghiêm trọng của các trường hợp nhiễm còn tăng lên khi có hai hoặc nhiều kiểu gen virus cùng xuất hiện⁵.

Tỷ lệ mắc virus

HPV lây nhiễm cho cả nam và nữ, không phụ thuộc độ tuổi. Tần suất xuất hiện ở nam giới là 3,5 – 45% trong khi ở nữ giới là 2 – 44%⁶. Cho tới hiện nay vẫn không có sự đồng thuận về tỷ lệ nhiễm HPV ở nam giới do sự khác biệt ở kỹ thuật xét nghiệm HPV và quần thể nghiên cứu. Tại châu Âu, tỷ lệ nhiễm HPV ở dân số nói chung là 7,8 – 12,4%; trong khi ở những quần thể có nguy cơ cao với các hoạt động tình dục không an toàn, tỷ lệ nhiễm HPV ở nam giới trung bình gần 31%¹. Một nghiên cứu được thực hiện tại Hoa Kỳ cho thấy tỷ lệ nhiễm HPV ở nam giới từ 14 – 19 tuổi, 20 – 24 tuổi, 25 – 29 tuổi và 30 – 59 tuổi lần lượt là 12,5%; 38,2%; 48,5% và 45,7–51,0%. Ngoài ra, nam giới vô sinh có

tỷ lệ nhiễm HPV cao hơn khi so với nhóm sinh sản bình thường, cụ thể là 10,2 – 16% so với 2,2 – 10%⁶. Đặc biệt khi so sánh trên quần thể chung, tỷ lệ nhiễm HPV cao nhất được ghi nhận ở nam giới châu Âu (15,2%), trong khi tỷ lệ này ở nam giới vô sinh được cho là cao nhất ở nam giới Mỹ Latinh (38,2%)⁷.

ẢNH HƯỞNG CỦA HPV ĐẾN SỨC KHỎE SINH SẢN NAM GIỚI

HPV trong tinh dịch được ghi nhận bằng xét nghiệm PCR (real-time hoặc nested). Sự hiện diện của DNA virus HPV ở đầu tinh trùng được phát hiện trong 25% tổng số tinh trùng trong mẫu⁸. Bài tổng quan gần đây đã mô tả mối tương quan đáng kể giữa HPV trong tinh dịch và vô sinh nam ([aOR]:3,02; KTC 95%, 2,11 – 4,33)⁹. Cụ thể là HPV ảnh hưởng đến các thông số tinh dịch đồ và tính toàn vẹn DNA tinh trùng; từ đó suy giảm khả năng sinh sản.

Thông số tinh dịch đồ và tỷ lệ phân mảnh DNA

Trước đây, trong nghiên cứu của Lai và cộng sự khi lần đầu phân tích ảnh hưởng của HPV trên bề mặt tinh trùng, kết quả cho thấy tỷ lệ tinh trùng di động kém ở những bệnh nhân nhiễm HPV-16 và 18 cao hơn đáng kể so với nhóm đối chứng không nhiễm bệnh (75% so với 8%)¹⁰. Đến năm 2010, khi đánh giá một nhóm gồm 200 nam giới hiến tinh trùng, Foresta đã quan sát thấy sự giảm đáng kể khả năng di động của tinh trùng ở những bệnh nhân nhiễm HPV¹¹. Ngoài ra, nghiên cứu của Garolla cũng đã báo cáo tỷ lệ tế bào tinh trùng dương tính với kháng thể kháng tinh trùng (Antisperm antibodies – ASA) cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân bị nhiễm bệnh so với những bệnh nhân không bị nhiễm bệnh lần lượt là 34,7% và 15,8%. Đặc biệt, những bệnh nhân có cả tinh trùng

bị nhiễm HPV và tinh trùng dương tính với xét nghiệm MAR, độ di động của tinh trùng bị suy giảm hơn nữa và tỷ lệ nhiễm HPV phù hợp với sự hiện diện của ASA¹². Cũng theo nghiên cứu tổng quan của Muscianisi về ảnh hưởng của virus HPV đến chất lượng tinh trùng, sự hiện diện của virus trên bề mặt tinh trùng được phát hiện là làm tăng độ nhớt tinh dịch, giảm chức năng acrosome, khả năng hoạt hóa cũng như giảm tỷ lệ di động tiến tới, hình dạng bình thường và gây di lệch đầu tinh trùng¹³. Ngoài ra, chỉ số phân mảnh DNA của tinh trùng tăng lên khi tinh dịch bị nhiễm liên quan đến kiểu gen HPV nguy cơ cao so với các mẫu tinh trùng nhiễm HPV nguy cơ thấp và không bị nhiễm (40,3% so với 31,5% và 28,3%, lần lượt)¹⁴. Cơ chế này được cho là do sự tích hợp DNA virus trong bộ gen của vật chủ gây ảnh hưởng tiêu cực đến tính toàn vẹn bộ gen tinh trùng. Mặt khác, nhiễm HPV ức chế trực tiếp chức năng Aquaporin-8, giảm khả năng cân bằng nội môi và có thể làm cho các tế bào tinh trùng nhạy cảm hơn với stress oxy hóa¹⁴, tăng ROS khiến DNA bị tổn thương. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu của các tác giả cũng cho thấy không có mối liên hệ nào giữa nhiễm HPV và các thông số của tinh trùng.

HPV và kết quả thai tự nhiên

Mặc dù một số giả thuyết cho rằng HPV trong tinh dịch có thể ảnh hưởng đến kết cục sinh sản tự nhiên do tình trạng này làm suy giảm các thông số tinh dịch, sản sinh kháng thể kháng tinh trùng và truyền DNA virus đến tế bào noãn, gây ra phản ứng miễn dịch^[1]; nhưng cho đến nay vẫn rất ít bằng chứng được công bố để ủng hộ giả thuyết trên. Một số ít nghiên cứu với cỡ mẫu nhỏ cho thấy sự giảm tỷ lệ mang thai tích lũy tự nhiên và tăng tỷ lệ sảy thai có liên quan đến sự hiện diện của HPV ở tinh trùng⁹. Trong đó, một báo

cáo gần đây cho thấy tỷ lệ nhiễm HPV ở tinh trùng cao hơn đáng kể ở các cặp vợ chồng có tiền căn sảy thai liên tiếp so với các cặp vợ chồng có khả năng sinh sản bình thường. Cụ thể, tình trạng nhiễm HPV được phát hiện ở 23 trong số 117 trường hợp sảy thai liên tiếp (20%; KTC 95%, 13 – 28) và ở 3 trong số 84 trường hợp thuộc nhóm đối chứng có khả năng sinh sản bình thường (4%; KTC 95%, 1 – 10)⁹. Tuy cơ chế chính xác của việc nhiễm HPV có thể làm giảm khả năng sinh sản vẫn chưa rõ ràng, kết quả này có thể thay đổi phương pháp chẩn đoán và lâm sàng đối với các cặp vợ chồng vô sinh.

Kết quả lâm sàng sau ART (IUI, IVF, ICSI)

Sự tương tác và dung hợp giữa tinh trùng và bào tương noãn được cho là bị ảnh hưởng bởi HPV trong hỗ trợ sinh sản vì HPV bám vào phần đầu hoặc đuôi tinh trùng làm giảm chức năng cũng như khả năng hoạt hóa của acrosome. Sự phát triển của phôi bị giảm đến 30% sau nhiễm HPV-16 và HPV-18 gây ảnh hưởng đến giai đoạn hình thành phôi nang. Bên cạnh đó, tinh trùng nhiễm HPV L1 capsid protein và biểu hiện gen E6/E7 có thể xâm nhập vào noãn làm tăng lượng phân mảnh DNA ở phôi nang và gây chết nguyên bào nuôi. Tỷ lệ mang thai tích lũy dù tự nhiên hay có điều trị bằng các phương pháp hỗ trợ sinh sản cũng đều giảm¹⁵. Nam giới nhiễm HPV ảnh hưởng tiêu cực đến tỷ lệ thai diễn tiến, tỷ lệ trẻ sinh sống và tăng tỷ lệ sảy thai^[16]. Trong 4 nghiên cứu gồm 446 bệnh nhân đánh giá về tỷ lệ sảy thai sau ART ở nhóm nhiễm HPV tinh dịch đều cao hơn rất nhiều so với nhóm không nhiễm (OR=5,13; KTC 95%, 2,40 – 10,94) đặc biệt trong IUI (OR=2,81; KTC 95%, 0,78 – 10,14) và IVF (OR=6,47; KTC 95%, 2,00 – 20,87). Tương tự, khi phân tích trên 1752 bệnh nhân, tỷ lệ

thai diễn tiến ở nhóm có nam nhiễm HPV cũng thấp hơn nhóm đối chứng (OR=0,33; KTC 95%, 0,13 – 0,82). Bên cạnh đó, khả năng mang thai lâm sàng ở các cặp vợ chồng thực hiện IUI bị giảm đi 4 lần khi có sự hiện diện của virion HPV trong tinh trùng¹⁷.

Trên cơ sở các tác động tiêu cực do nhiễm HPV gây ra đối với khả năng di động của tinh trùng và tỷ lệ phát hiện virus cao ở nam giới vô sinh chưa rõ nguyên nhân, việc xây dựng quy trình thích hợp để loại bỏ sự lây lan của virion HPV trước các thủ thuật ART là một trong những mục tiêu quan trọng của quá trình lọc rửa tinh trùng.

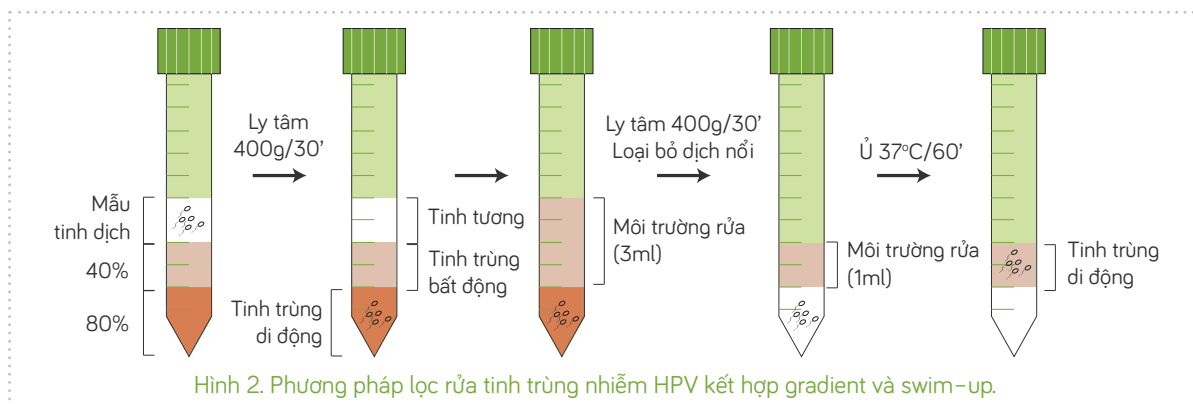
Trong số các phương pháp lọc rửa tinh trùng hiện nay ở lĩnh vực hỗ trợ sinh sản, phương pháp ly tâm trên thang nồng độ không liên tục (gradient) kết hợp bơi lên (swim-up) và phương pháp swim-up cải tiến được cho là có hiệu quả hơn trong việc loại bỏ HPV khỏi bề mặt tinh trùng. Cụ thể, trong một nghiên cứu đánh giá hiệu quả của phương pháp lọc rửa tinh trùng gradient kết hợp swim-up trong việc loại bỏ virus HPV khỏi tinh trùng, các mẫu tinh dịch dương tính HPV được thu nhận và lọc rửa bằng phương pháp trên (Hình 2). Sau đó, cả năm phân lớp bao gồm tinh tương, mảnh vụn tế bào, tế bào tròn, tinh trùng bất động và tinh trùng di động được thực hiện kỹ thuật Nested PCR để kiểm tra sự hiện diện của DNA từ HPV. Sau quá trình lọc rửa, phần cặn lắng chứa tinh

trùng di động ở tất cả mẫu đều cho kết quả âm tính với HPV¹⁷.

Bên cạnh đó, việc ứng dụng hoạt tính từ enzyme để cắt đứt liên kết của HPV với phối tử Syndecan – I nằm trên bề mặt tinh trùng cũng đang bước đầu mang đến những kết quả triển vọng. Với phương pháp này, các mẫu tinh trùng từ nam giới dương tính HPV được ủ với enzyme hyaluronidase III ở nồng độ 80 IU/mL trong 30 phút ở 37°C. Sau đó, các mẫu tinh trùng được ly tâm để loại bỏ lượng enzyme dư thừa và được lọc rửa theo quy trình swim-up. Kết quả cho thấy kỹ thuật swim up kết hợp với tác động của enzyme hyaluronidase III có thể loại bỏ hoàn toàn sự gắn kết của HPV với tinh trùng bị nhiễm bệnh mà không làm giảm khả năng di động hoặc tăng tỷ lệ phân mảnh DNA tinh trùng¹⁸.

PHÒNG NGỪA HPV

Hiện nay, việc điều trị hiệu quả, giải quyết dứt điểm tình trạng nhiễm HPV và hậu quả của nó đối với khả năng sinh sản vẫn còn chưa được thống nhất. Vì vậy, trong khi chờ đợi sự phát triển của các giải pháp phòng ngừa và điều trị hiệu quả, việc nâng cao nhận thức và tư vấn cho các cặp vợ chồng bị nhiễm bệnh có thể giúp chống lại sự lây nhiễm, nâng cao tỷ lệ thanh thai cũng như giảm thiểu thời gian nhiễm virus, đặc biệt là khi họ đang gặp phải các vấn đề về khả năng sinh sản. Bên cạnh đó, các loại vaccine tứ giá hoặc cửu giá



để phòng lây nhiễm HPV có thể được sử dụng như một biện pháp điều trị cho nam giới hoặc người hiến tặng tinh trùng bị nhiễm HPV do chúng góp phần làm tăng tốc độ chuyển đổi huyết thanh và đẩy nhanh quá trình thanh thải virus ở người nhiễm. Một số nghiên cứu bước đầu đã cho thấy có sự cải thiện các thông số tinh dịch đồ và giảm tỷ lệ kháng thể kháng tinh trùng ở những bệnh nhân được tiêm phòng vaccine so với nhóm không tiêm phòng vaccine tứ giá. Hơn nữa, theo kết luận của Das và cộng sự, tỷ lệ mang thai, tỷ lệ sinh sẽ cao hơn và tỷ lệ sảy thai thấp hơn nếu người chồng được tiêm phòng vaccine¹⁹. Một số nghiên cứu nhằm giảm gánh nặng bệnh tật liên quan virus HPV đã dẫn đến sự phát triển của 3 loại vaccine hiện có (Gardasil, Cervarix và Gardasil9) và vài vaccine tiềm năng ở các giai đoạn thử nghiệm lâm sàng nâng cao¹⁹. Ba loại vaccine này mang đến hiệu quả cao đã được phê duyệt vào năm 2014 để ngăn ngừa nhiễm HPV và các bệnh liên quan. Vaccine hoạt động bằng cách ức chế sự xâm nhập của virus đến tế bào nên chúng sẽ kém hiệu quả hơn khi tình trạng nhiễm virus đã hình thành nhưng vẫn có thể cung cấp khả năng bảo vệ hạn chế chống tái nhiễm. Các vaccine này có thể chống lại 7 chủng HR-HPV (16;18;31;33;45;52;58) mang lại khả năng bảo vệ đến 89,6%⁶.

KẾT LUẬN

HPV là một trong những loại virus lây truyền qua đường tình dục phổ biến nhất ở cả nam và nữ trên toàn thế giới. Ở nam giới, nhiễm HPV làm giảm một số thông số tinh dịch đồ và tác động xấu đến toàn vẹn DNA của tinh trùng, qua đó gây ảnh hưởng tiêu cực đến khả năng sinh sản. Ngoài ra, HPV có thể được truyền sang phụ nữ thông qua hoạt động tình dục, dẫn đến giảm tỷ lệ thai và tăng sảy thai liên tiếp. Do đó, việc tiến

hành xét nghiệm HPV ở nam giới vô sinh để đưa ra các phương pháp điều trị thích hợp là điều cần thiết nếu tinh trùng của họ nhiễm virus này. Ngoài ra, việc đánh giá những lợi ích tiềm năng của tiêm phòng vaccine HPV cho cả nam giới vô sinh và kết quả sinh sản của dân số nói chung là điều cần thiết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jeršovienė V, Gudlevičienė Ž, Rimienė J, Butkauskas D. (2019). Human Papillomavirus and Infertility. *Medicina (Kaunas)*, 15;55(7):377.
2. Pańczyszyn, A., Boniewska – Bernacka, E., & Głąb, G. (2018). Telomeres and telomerase during human papillomavirus – induced carcinogenesis. *Molecular diagnosis & therapy*, 22, 421 – 430.
3. Schütze DM, Krijgsman O, Snijders PJ, Ylstra B, Weischenfeldt J, Mardin BR, Stütz AM, Korb J, de Winter JP, Meijer CJ, Quint WG, Bosch L, Witting SM, Steenbergen RD. Immortalization capacity of HPV types is inversely related to chromosomal instability. *Oncotarget*. 2016 Jun 21;7(25):37608 – 37621.
4. Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human papillomaviruses; epithelial Tropisms, and the development of Neoplasia. *Viruses*. 2015;7(7):3863–90.
5. Çağlar GS, Garrido N. The implications of male human papilloma virus infection in couples seeking assisted reproduction technologies. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2018 Mar 1;19(1):48 – 52.
6. Kombe AJ, Li B, Zahid A. Epidemiology and burden of human papillomavirus and related diseases, molecular pathogenesis, and vaccine evaluation. *Front Public Health*. 2021;8:552028.
7. Lyu Z, Feng X, Li N, Zhao W, Wei L, Chen Y, Yang W, Ma H, Yao B, Zhang K, Hu Z (2017) Human papillomavirus in semen and the risk for male infertility: a systematic review and meta – analysis. *BMC Infect Dis* 17(1):1–9.
8. Claudio F, Cecilia V, Monica Q, Bina P, Antonio G, Salomé I, Mara B, Mario C, Daria T, Valeria S. Human papillomavirus in spermatozoa is efficiently removed by washing: a suitable approach for assisted reproduction. *Reproductive BioMedicine Online*, Volume 40, Issue 5, 2020, Pages 693 – 699, ISSN 1472 – 6483.
9. Busnelli A, Garolla A, Tersigni C, Parodi V, Inversetti A, Levi-Setti PE, ... & Di Simone N (2022). Sperm human papillomavirus infection and risk of idiopathic recurrent pregnancy loss: insights from a multicenter case-control study. *Fertility and Sterility*, 119(3), 410 – 418.
10. Lai YM, Lee, JF, Huang HY, Soong YK, Yang FP & Pao CC. (1997). The effect of human papillomavirus infection on sperm cell motility. *Fertility and sterility*, 67(6), 1152 – 1155.
11. Foresta C, Patassini C, Bertoldo A, Menegazzo M, Francavilla F, Barzon L, Ferlin A. Mechanism of human papillomavirus binding to human spermatozoa and fertilizing ability of infected spermatozoa. *PLoS ONE* 2011, 6, e15036.
12. Garolla A, Pizzol D, Bertoldo A, De Toni L, Barzon L, Foresta C. Association, prevalence, and clearance of human papillomavirus and antisperm antibodies in infected semen samples from infertile patients. *Fertil. Steril*. 2013, 99, 125–131. e2.
13. Muscianisi F, De Toni L, Giorato G, Carosso A, Foresta C & Garolla A. (2021). Is HPV the novel target in male idiopathic infertility? A systematic review of the literature. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 643539.
14. Pellavio G, Todaro F, Alberizzi P, Scotti C, Gastaldi G, Lolicato M & Laforenza U (2020). HPV infection affects human sperm functionality by inhibition of aquaporin – 8. *Cells*, 9(5), 1241.
15. Gizzo S, Ferrari B, Noventa M, Ferrari E, Patrelli TS, Gangemi M, Nardelli GB (2014). Male and couple fertility impairment due to HPV – DNA sperm infection: update on molecular mechanism and clinical impact—systematic review. *Biomed Res Int*. 2014.
16. Siristatidis C, Vaidakis D, Sertedaki E, Martins WP. Effect of human papillomavirus infection on in-vitro fertilization outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(1): 87–93.
17. Depuydt C, Donders G, Verstraete L, Beert J, Salembier G, Bosmans E, Dhont N, Kerkhofs C, Ombelet W. Negative Impact of Elevated DNA Fragmentation and Human Papillomavirus (HPV) Presence in Sperm on the Outcome of Intra – Uterine Insemination (IUI). *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(4):717.
18. De Toni L, Cosci I, Carosso A, Barzon L, Engl B, Foresta C, Garolla A. Hyaluronidase – based swim – up for semen selection in patients with human papillomavirus semen infection. *Biol Reprod*. 2021 Jan 4;104(1):211 – 222.
19. Das S, Doss C GP, Fletcher J, Kannangai R, Abraham P, Ramanathan G. The impact of human papilloma virus on human reproductive health and the effect on male infertility: An updated review. *J Med Virol*. 2023 Apr;95(4) :e 28697.