

Kỹ thuật tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (ICSI) được thực hiện cho tất cả các chu kỳ thụ tinh ống nghiệm. Chuyên viên phôi học phân loại noãn theo giai đoạn mầm, kỳ giữa I hay kỳ giữa II (dựa vào sự hiện diện của thể cực) và quyết định có thụ tinh sau 17 – 20 giờ sau thủ thuật dựa vào số lượng noãn có 2 tiền nhân. Tỷ lệ thụ tinh là tổng số noãn được thụ tinh chia cho số lượng noãn kỳ giữa II. Phôi được theo dõi số lượng tế bào và chất lượng hình thái (1 = tốt nhất đến 5 = tệ nhất) vào ngày 3. Phôi đạt 6 – 8 tế bào vào ngày 3 được xem là phân chia tốc độ bình thường, trong khi những phôi có ≤ 5 tế bào và ≥ 9 tế bào được xếp là phân chia chậm hoặc tăng tốc. Trong phân tích nghiên cứu, các tác giả xếp những phôi có chất lượng cao nếu chúng có ít nhất 8 tế bào vào ngày 3 và chất lượng hình thái là 1 hoặc 2 điểm. Bệnh nhân được chuyển tối đa 4 phôi, theo Quy định pháp luật Hy Lạp về hướng dẫn chuyển phôi (Greek National Authority of Assisted Reproduction; Law 3305/01/2005; <http://eaiya.gov.gr/en/law-fek/>).

Xác định có thai khi nồng độ β -hCG > 20 IU/l đo được sau 14 – 21 ngày sau lấy noãn. Có

thai lâm sàng được xác định khi có sự xác nhận của siêu âm là có thai trong lòng tử cung (ít nhất 1 túi phôi và có tim thai ở tuần thứ 6 của thai kỳ) và tỷ lệ sinh sống khi đứa bé được sinh ra hoặc thai kỳ kéo dài trên 24 tuần. Tất cả những thông tin lâm sàng, bao gồm chẩn đoán vô sinh, nồng độ nội tiết tố và phác đồ điều trị đều được tóm tắt từ bệnh án điện tử của bệnh nhân. Kết quả ban đầu là việc cấy phôi, thai lâm sàng và tỷ lệ sinh sống, trong khi dự trữ buồng trứng, tỷ lệ thụ tinh và các chỉ số chất lượng phôi được sử dụng như kết quả trung gian.

(còn tiếp kỳ 2)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Afeiche MC, Chiu YH, Gaskins AJ, Williams PL, Souter I, Wright DL, Hauser R, Chavarro JE and Team ES (2016). Dairy intake in relation to in vitro fertilization outcomes among women from a fertility clinic. *Hum Reprod*, 31, 563-71.
2. Braga DP, Halpern G, Setti AS, Figueira RC, Iaconelli, A., Jr. & Borges, E., Jr. 2015. The impact of food intake and social habits on embryo quality and the likelihood of blastocyst formation. *Reprod Biomed Online*, 31, 30-8.
3. Broughton, D. E. & Moley, K. H. 2017. Obesity And Female Infertility: Potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*, 107, 840-847.
4. Diamanti-Kandarakis, E., Dattilo, M., Macut, D., Duntas, L., Gonos, E. S., Goulis, D. G., Gantenbein, C. K., Kapetanou, M., Koukkou, E., Lambrinoudaki, I., Michalaki, M., Eftekhari-Nader, S., Pasquali, R., Peppas, M., Tzanela, M., Vassilatou, E., Vryonidou, A. & Combo Endo, T. 2017. Mechanisms in endocrinology: aging and anti-aging: A combo-endocrinology overview. *Eur J Endocrinol*, 176, r283-r308.
5. Garruti, G., De Palo, R. & De Angelis, M. 2017. Weighing the Impact of Diet and Lifestyle on Female Reproductive Function. *Curr Med Chem Online*. available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28521685> accessed may 17.

Tiếp theo
trang 64

TÍNH AN TOÀN VÀ TÁC DỤNG PHỤ CỦA GEL VI BỌT ExEm

Tóm lại, dữ liệu về an toàn cũng như tác dụng phụ của gel và bột đáng tin cậy, ủng hộ trong ứng dụng lâm sàng vì lợi ích vượt trội nguy cơ. Sử dụng HEC và GLY được coi là an toàn trong các trường hợp áp dụng bơm vào trong tử cung, qua ống dẫn trứng vào khoang bụng, thậm chí nếu thoát vào trong mạch máu trong một vài trường hợp hiếm gặp. Phản ứng dị ứng và tác dụng phụ chưa được báo cáo. Tuy nhiên, phải thận trọng, hạn chế dùng gel vào giai đoạn tiền rụng trứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Benson JJ, Woods EJ, Walters EM, Critser JK, 2012. The cryo- biology of spermatozoa. *Therogenology* 78, 1682–1699.

2. Dreyer K, Out R, Hompes PGA, Mijatovic V, 2014. Hysterosalpingo-Foam Sonography (HyFoSy): a less painful procedure for tubal patency testing during fertility work-up compared to (serial) hysterosalpingography. A Randomised Controlled Trial. *Fertil. Steril.* doi:10.1016/j.fertnstert.2014.05. 042; pii: S0015-0282(14)00505-6, [Epub ahead of print].
3. Resorption Test, 2013. Resorption test of hydroxyethyl cellulose by mesothelial ceels in vitro, BioTeSys GMBH, Esslingen. Code No. BTS 703/13.
4. Richardson BA, Kelly C, Ramjee G, Fleming T, Makanani B, Roberts S, Musara P, Mkandawire N, Moench T, Coletti A, Soto-Torres L, Karim S.A., 2013. For the HPTN 035 Study Team. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 63, 120–125.
5. Saunders RD, Shwayder JM, Nakajima ST, 2011. Current methods of tubal patency assessment. *Fertil. Steril.* 95, 2171– 2179.
6. Ting AY, Yeoman RR, Campos JR, Lawson MS, Mullen SF, Fahy GM, Zelinski MB, 2013. Morphological and functional preservation of pre-antral follicles after vitrification of macaque ovarian tissue in a closed system. *Hum. Reprod.* 28, 1267 – 1279.
7. TOXNET, 2013. Toxicology data network, Toxline search. <http://toxnet.nlm.nih.gov>.
8. Van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, 2012. *Advances in treatment of bacterial meningitis.* *Lancet* 380, 1693– 1702.
9. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D, Luts J, Bignardi T, Condous G, Epstein E, Leone FP, Testa AC., Valentin, L., Van Huffel, S., Bourne, T., Timmerman, D., 2011a. Effect of gel-instillation sonography on Doppler ultrasound findings in endometrial polyps. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 38, 355–359.
10. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D, Daemen A, Domali E, Vandenbroucke V, De Moor B, Deprest J, Timmerman D, 2011b. Lidocaine does not reduce pain perception during gel instillation sonography or subsequent office hysteroscopy: results of a randomized trial. *Gynecol. Obstet. Invest.* 71, 236–239.

BỆNH IN DẤU DI TRUYỀN VÀ NGUY CƠ MẮC PHẢI KHI SỬ DỤNG KỸ THUẬT HỖ TRỢ SINH SẢN

ThS. Dương Nguyễn Duy Tuyên

Bệnh viện Mỹ Đức

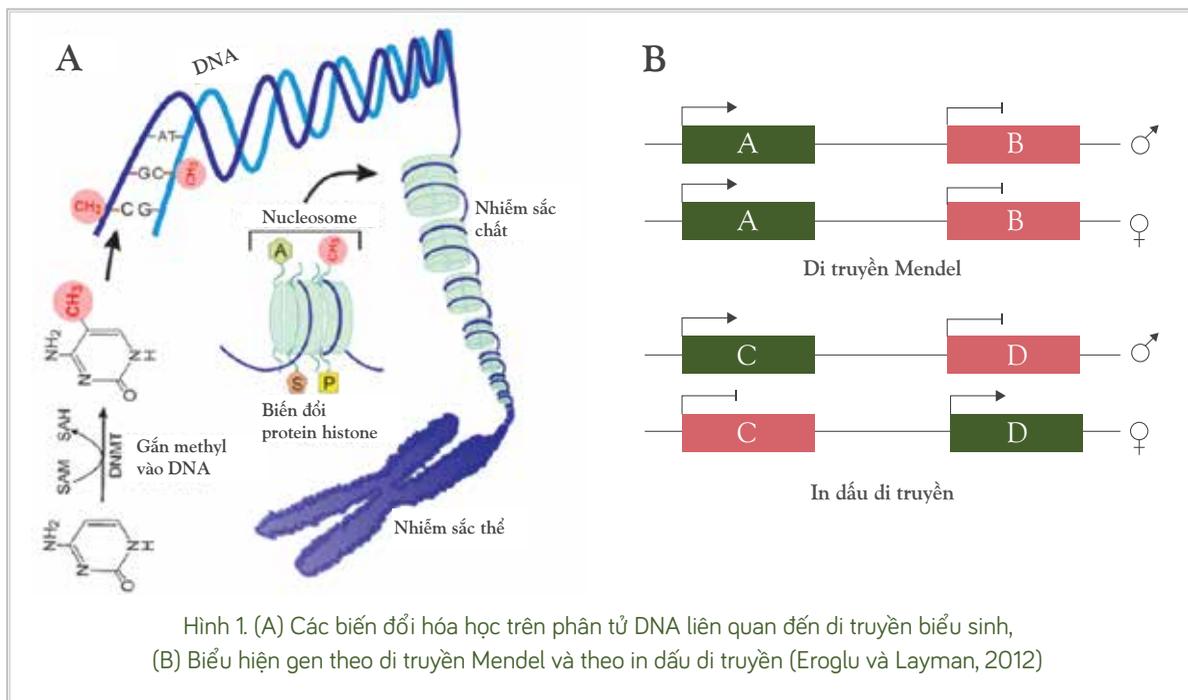
Trong vài thập kỷ gần đây, kỹ thuật hỗ trợ sinh sản đóng vai trò to lớn trong việc duy trì nòi giống cho nhân loại, khi mà độ tuổi lập gia đình và sinh con ngày càng muộn cộng với môi trường sống ô nhiễm, áp lực công việc cao làm cho sức khỏe sinh sản suy giảm dẫn đến tình trạng hiếm muộn hoặc vô sinh. Kỹ thuật hỗ trợ sinh sản ra đời đã mang đến niềm vui cho hàng triệu gia đình trên khắp thế giới khi đưa trẻ đầu tiên được sinh ra từ kỹ thuật thụ tinh trong ống nghiệm vào năm 1978. Cho đến nay, tỷ lệ trẻ sinh ra từ kỹ thuật hỗ trợ sinh sản chiếm từ 1% đến 3% số trẻ được sinh ra hàng năm ở các nước công nghiệp phát triển. Tuy nhiên, trong những báo cáo y văn gần đây cho thấy trẻ được sinh ra nhờ kỹ thuật hỗ trợ sinh sản có tần suất mắc các bệnh in dấu di truyền cao hơn hẳn trẻ được sinh thường. Trong bài này, tôi xin trình bày những kiến thức cơ bản về bệnh in dấu di truyền cũng như mối liên hệ của bệnh này với kỹ thuật hỗ trợ sinh sản.

BỆNH IN DẤU DI TRUYỀN

Thông tin di truyền được mã hóa trong trình tự DNA gồm tổ hợp của những đơn phân nucleotide A, T, G, C và được sao chép thông qua quá trình nhân đôi để truyền lại cho thế hệ sau. Thông tin chứa đựng trong trình tự gen được chuyển sang phân tử RNA thông tin, từ đó RNA thông tin được sử dụng làm khuôn để tổng hợp sản phẩm protein tương ứng và các phân tử protein sẽ thực hiện các chức năng trong tế bào. Quá trình biểu hiện từ gen sang protein là một

quá trình được điều hòa nghiêm ngặt gồm nhiều bước và cực kỳ phức tạp, trong đó có việc tiếp nhận các tín hiệu từ môi trường bên ngoài. Các yếu tố môi trường có thể kích hoạt hoặc bất hoạt biểu hiện gen thông qua các biến đổi hóa học trên phân tử DNA (gắn gốc methyl) và phân tử protein histone của nhiễm sắc chất (gắn các gốc methyl, acetyl, sumo, ubiquitin, và phosphate) mà không làm thay đổi trình tự DNA (Hình 1A), điều đặc biệt là các biến đổi này có thể được di truyền từ đời bố mẹ sang các thế hệ sau. Quá trình điều hòa các biến đổi hóa học trên DNA còn được gọi là di truyền học biểu sinh (epigenetics), một ngành khoa học mới được tập trung nghiên cứu nhiều trong thời gian gần đây (Eroglu và Layman, 2012; Hiura và cs, 2014; Monk và cs, 2019) (Hình 1).

Tế bào người chứa 46 nhiễm sắc thể, trong đó 23 nhiễm sắc thể có nguồn gốc từ bố và 23 nhiễm sắc thể có nguồn gốc từ mẹ. Các nhiễm sắc thể này tương đồng theo từng cặp với nhau tạo thành 22 cặp nhiễm sắc thể tương đồng trừ trường hợp cặp nhiễm sắc thể giới tính X và Y. Như vậy một gen sẽ có hai bản sao (alen) nằm tại vị trí tương đồng (locus) trên hai nhiễm sắc thể tương đồng, trong đó một bản sao có nguồn gốc từ bố và một bản sao có nguồn gốc từ mẹ. Theo di truyền học Mendel, ở đời con các alen từ bố và mẹ được điều hòa biểu hiện như nhau, cùng bị bất hoạt hay cùng được kích hoạt. Tuy nhiên không phải gen nào cũng tuân theo quy luật này, có một nhóm gen chỉ có một trong



Hình 1. (A) Các biến đổi hóa học trên phân tử DNA liên quan đến di truyền biểu sinh, (B) Biểu hiện gen theo di truyền Mendel và theo in dấu di truyền (Eroglu và Layman, 2012)

hai alen được kích hoạt hoặc bị bất hoạt biểu hiện, hiện tượng này được gọi là in dấu di truyền (genetic imprinting), và các gen này được gọi là gen in dấu (imprinted gene) (Hình 1B). Tùy vào từng gen mà alen bị bất hoạt hoặc kích hoạt có nguồn gốc từ bố hay từ mẹ, chứng tỏ giới tính đóng vai trò quan trọng trong điều hòa biểu hiện gen ở đời con cháu.

Cho đến nay có khoảng 100 gen in dấu được tìm thấy ở người, rối loạn biểu hiện của các gen này dẫn đến các bệnh in dấu di truyền (genetic imprinting disorder) (Monk và cs, 2019). Mặt khác, các gen in dấu thường nằm gần nhau và tạo thành cụm gen in dấu trên nhiễm sắc thể cho thấy chúng có thể tham gia vào cùng một quá trình phát triển nào đó. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng gen in dấu có vai trò quan trọng trong quá trình phát triển bào thai và nhau thai, đặc biệt là sự phát triển của hệ thần kinh. Việc bất hoạt hay kích hoạt các gen in dấu phụ thuộc chủ yếu vào sự methyl hóa cytosine ở các vùng trình tự có chứa nhiều nucleotide CG hay còn gọi là đảo CpG (CpG island) thông qua việc gắn gốc methyl vào DNA làm bất hoạt biểu hiện gen. Nhìn chung, các biến đổi ở phân tử DNA dẫn đến các bệnh in dấu di truyền, gồm sự tăng

methyl hóa hay sự khử methyl của các gen in dấu và các vùng trình tự DNA in dấu trung tâm (imprinting center), đột biến mất hoặc tăng bản sao các gen in dấu hay vùng in dấu trung tâm, cặp nhiễm sắc thể tương đồng ở đời con có nguồn gốc chỉ từ bố hoặc từ mẹ. Các sai hỏng liên quan đến các vùng DNA in dấu gây bệnh cho đến nay được phát hiện chủ yếu ở các nhiễm sắc thể số 6, 7, 11, 14, 15, và 20 (Monk và cs, 2019). Một số bệnh in dấu di truyền với vùng nhiễm sắc thể liên quan và triệu chứng lâm sàng được trình bày ở Bảng 1.

NGUY CƠ MẮC PHẢI BỆNH IN DẤU DI TRUYỀN KHI SỬ DỤNG KỸ THUẬT HỖ TRỢ SINH SẢN

In dấu di truyền cần được tái thiết lập theo giới tính ở mỗi thế hệ, trong đó chủ yếu liên quan đến sự methyl hóa DNA hay còn được gọi là quá trình tái lập trình di truyền biểu sinh (epigenetic reprogramming). Quá trình này gồm ba giai đoạn chính: xóa in dấu di truyền, thiết lập in dấu di truyền, và duy trì in dấu di truyền (Hình 2) (Monk và cs, 2019). Sự xóa các in dấu di truyền cụ thể ở đây là sự khử methyl khỏi DNA xảy ra ở các tế bào mầm nguyên thủy (primordial germ

Bảng 1. Tóm tắt đặc điểm một số bệnh in dấu di truyền.

Bệnh in dấu di truyền	Tần suất mắc phải và vùng gen liên quan	Biểu hiện lâm sàng
Tiểu đường ở trẻ sơ sinh (Transient neonatal diabetes mellitus -TNDM)	1/300.000 Nhiễm sắc thể số 6, cánh dài, vạch 24	Bào thai phát triển hạn chế, tiểu đường ở giai đoạn sơ sinh, lưỡi to, khiếm khuyết ở thành bụng.
Hội chứng Silver-Russell (SRS)	1/75.000 – 1/100.000 Nhiễm sắc thể số 7, nhiễm sắc thể số 11, cánh ngắn, vạch 15 Nhiễm sắc thể số 12, cánh dài vạch 14 Nhiễm sắc thể số 8, cánh dài vạch 12	Bào thai phát triển hạn chế, chậm lớn, đầu to, trán dô, cơ thể mất cân xứng, ăn uống khó khăn.
Hội chứng Birk-Barel	Nhiễm sắc thể số 8, cánh dài, vạch 24, gen KCNK9	Thiểu năng trí tuệ, nhược cơ, dị dạng.
Hội chứng Beckwith-Wiedemann (BWS)	1/15.000 Nhiễm sắc thể số 11, cánh ngắn, vạch 15	Lưỡi to, thành bụng yếu, một bên thân tăng trưởng mạnh hơn bên còn lại, u nguyên bào thận (còn gọi là bướu Wilms), tăng tiết insulin, to tuyến thượng thận, bất thường ở tế bào trung mô nhau thai, u tụy.
Hội chứng Kagami-Ogata (KOS14)	Nhiễm sắc thể số 14, cánh dài, vạch 32.	Bào thai phát triển hạn chế, dư thừa nước ối, khiếm khuyết ở thành bụng, ngực hình chuông, xương sườn dị dạng.
Hội chứng Temple syndrome (TS14)	Nhiễm sắc thể số 14, cánh dài, vạch 32. Cùng vùng gen với hội chứng Kagami-Ogata nhưng khác nhau ở mức độ biến đổi giữa alen từ bố và từ mẹ.	Bào thai phát triển hạn chế, trẻ sơ sinh chậm lớn, nhược cơ, ăn uống khó khăn, thân béo phì, vẹo cột sống, dậy thì sớm, bàn chân và bàn tay nhỏ.
Hội chứng Prader-Willi (PWS)	1/25.000 – 1/10.000 Nhiễm sắc thể số 15, cánh dài, vạch 11 và 13	Trẻ sơ sinh chậm lớn, thiếu năng trí tuệ, nhược cơ, cơ quan sinh dục kém phát triển, giảm sắc tố, béo phì, tăng sự thèm ăn.
Hội chứng Angelman (AS)	1/20.000 – 1/12.000 Nhiễm sắc thể số 15, cánh dài, vạch 11 và 13	Thiểu năng trí tuệ, đầu bị teo nhỏ, bị câm, cười gượng, mất điều hòa vận động, co giật, vẹo cột sống.
Hội chứng dậy thì sớm loại 2 (Central precocious puberty 2 – CPPB2)	Nhiễm sắc thể số 15, cánh dài, vạch 11.2, gen MKNR3	Sự kích hoạt sớm của tuyến yên và tuyến sinh dục dẫn đến dậy thì sớm.
Hội chứng Schaaf-Yang (SYS)	Nhiễm sắc thể số 15, cánh dài, vạch 11.2, gen MAGEL2	Chậm phát triển hệ thần kinh vận động, thiếu năng trí tuệ, nhược cơ.

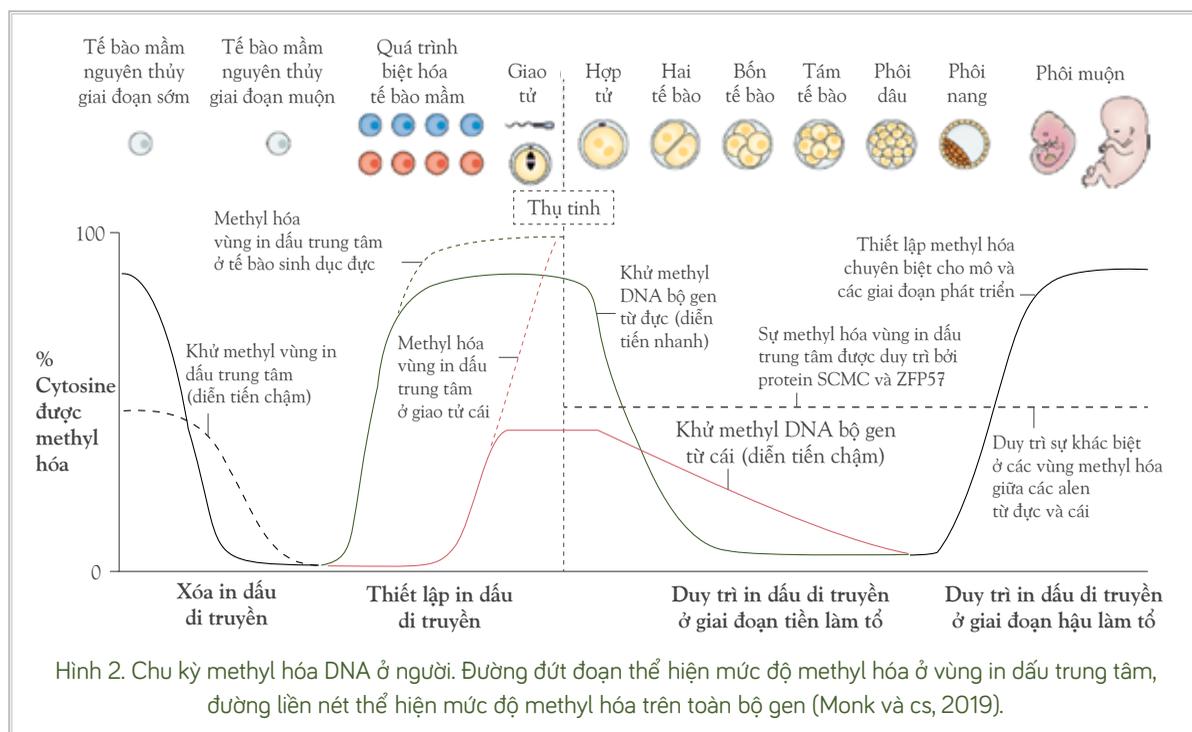
cells – CPGs), là tế bào tiền thân của tế bào sinh dục sau này sẽ phát triển thành giao tử. Ở giai đoạn này, sự khử methyl ở các vùng in dấu trung tâm diễn ra chậm hơn so với toàn bộ gen. Giai đoạn tiếp theo, khi các tế bào mầm nguyên thủy biệt hóa thành tế bào sinh dục và sau đó tạo giao tử, các vùng in dấu trung tâm được methyl hóa trở lại nhưng với tốc độ và mức độ khác nhau giữa đực và cái, cụ thể ở tế bào sinh dục đực xảy ra nhanh hơn ở tế bào sinh dục cái. Khi giao tử được hình thành, quá trình methyl hóa các vùng in dấu trung tâm cũng như các vùng khác

của bộ gen kết thúc. Giai đoạn thứ ba là khi quá trình thụ tinh xảy ra và hợp tử được hình thành, lúc này sự methyl hóa cũng như sự khác biệt về methyl hóa giữa các vùng in dấu trung tâm có nguồn gốc từ giao tử đực và giao tử cái được duy trì không đổi xuyên suốt đến lúc hình thành và phát triển của thai, chỉ có sự methyl hóa phần còn lại của bộ gen bị xóa một lần nữa và tái thiết lập trong quá trình phát triển phôi cần cho sự phát triển và biệt hóa của các mô ở cơ thể sau này. Dưới tác động của một nhân tố nào đó làm thay đổi sự thiết lập in dấu di truyền ở tế bào

sinh dục và giao tử, hay làm thay đổi sự duy trì khác biệt methyl hóa (giữa alen từ bố và alen từ mẹ) ở các vùng in dấu trung tâm trong giai đoạn phát triển của phôi đều gây ra các rối loạn biểu hiện của các gen in dấu dẫn đến bệnh in dấu di truyền (Eroglu và Layman, 2012; Hiura và cs, 2014; Monk và cs, 2019) (Hình 2).

Kỹ thuật hỗ trợ sinh sản với hai phương pháp chính gồm thụ tinh trong ống nghiệm (in vitro fertilization – IVF) và tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (Intracytoplasmic sperm injection – ICSI) đều phải kích thích rụng trứng nhờ hormone, nuôi cấy và trữ đông giao tử, nuôi cấy và trữ đông phôi. Tất cả những bước này đều được tối ưu sao cho quá trình phát triển của giao tử và phôi giống hệt như quá trình tự nhiên. Tuy nhiên có thể vẫn còn một tỷ lệ sai sót nhỏ dẫn đến nguy cơ làm rối loạn quá trình thiết lập cũng như rối loạn duy trì các vùng in dấu di truyền làm tăng nguy cơ mắc các bệnh in dấu di truyền khi sử dụng những kỹ thuật này. Đã có nhiều công bố cho thấy mối tương quan thuận giữa kỹ thuật hỗ trợ sinh sản và bệnh in dấu di truyền, tuy nhiên cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ. Trong một công bố với cỡ mẫu lớn hơn vào đầu năm nay

trên tạp chí Clinical Epigenetic cho thấy trẻ sinh ra nhờ kỹ thuật hỗ trợ sinh sản ở Nhật Bản có tần suất cao mắc 4 loại bệnh in dấu di truyền bao gồm hội chứng Beckwith – Wiedemann (BWS), hội chứng Angelman (AS), hội chứng Prader – Willi (PWS), và hội chứng Silver – Russell (SRS) (Hattori và cs, 2019) (xem thêm thông tin về các bệnh này ở bảng 1). Cụ thể hơn, nhóm tác giả đã bắt đầu một nghiên cứu dịch tễ học trên khắp nước Nhật bằng việc liên hệ 2.777 khoa nhi ở các bệnh viện và xác định được 931 trường hợp mắc bệnh in dấu di truyền được sinh ra từ năm 1985 đến năm 2015, trong đó tỷ lệ bệnh nhân được sinh ra nhờ kỹ thuật hỗ trợ sinh sản trên tổng số lần lượt với các bệnh là BWS 6% (7/117), AS 1,8% (4/227), PWS 4,6% (24/520), và SRS 11,9% (8/67). Trong số 4 bệnh trên tỷ lệ cao nhất liên quan tới kỹ thuật hỗ trợ sinh sản là hai bệnh BWS và SRS với tỷ lệ xáo trộn trong methyl hóa DNA đều ở mức 100%. Nhóm tác giả đã tiến hành phân tích mức độ methyl hóa DNA bộ gen của bệnh nhân SRS được sinh ra nhờ kỹ thuật hỗ trợ sinh sản, kết quả cho thấy thay đổi methyl hóa xảy ra ở nhiều locus khác nhau trên toàn bộ gen, sự



Hình 2. Chu kỳ methyl hóa DNA ở người. Đường đứt đoạn thể hiện mức độ methyl hóa ở vùng in dấu trung tâm, đường liền nét thể hiện mức độ methyl hóa trên toàn bộ gen (Monk và cs, 2019).

khác biệt mức độ methyl hóa chủ yếu xảy ra do tăng methyl hóa hơn là khử methyl. Điều đặc biệt là sự thay đổi methyl hóa thường xảy ra ở vùng in dấu liên quan đến DNA từ tinh trùng và các vùng này thường được methyl hóa không hoàn toàn. Nhiều nghiên cứu khác cũng đã chỉ ra rằng bộ gen từ giao tử đực được khử methyl toàn diện sau khi thụ tinh với mức độ nhanh hơn khử methyl ở bộ gen từ cái. Do đó, nhóm tác giả đã đưa ra kết luận sơ bộ rằng kỹ thuật hỗ trợ sinh sản làm ảnh hưởng đến quá trình khử methyl hóa, và quá trình duy trì methyl hóa của vùng in dấu trung tâm chủ yếu ở giai đoạn sau thụ tinh hơn là ở giai đoạn giao tử, thể hiện qua sự methyl hóa không hoàn toàn của các vùng in dấu từ DNA từ đực, bằng cách nào đó vùng in dấu trung tâm của DNA từ đực cũng bị khử methyl một phần thay vì cần phải được duy trì (Hattori và cs, 2019; Hiura và cs, 2014).

Vì sự hạn chế của số lượng mẫu và vấn đề đạo đức, những nghiên cứu liên quan đến phôi học tiến hành trên người bị hạn chế, tuy nhiên ngày càng nhiều bằng chứng cho thấy phôi tiền làm tổ ở người sau khi sử dụng kỹ thuật hỗ trợ sinh sản bị biến đổi sự methyl hóa ở các vùng in dấu di truyền (Hattori và cs, 2019), và có sự thay đổi methyl hóa ở DNA nhau thai sử dụng kỹ thuật hỗ trợ sinh sản so với nhau thai thông thường (Song và cs, 2015). Trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản, một trong những yếu tố quan trọng có khả năng gây biến đổi sự methyl hóa đó là môi trường nuôi cấy phôi. Một nhóm nghiên cứu ở Anh quốc gần đây đã đưa ra ý kiến cho rằng bởi vì môi trường nuôi cấy phôi người hiện tại được thiết lập dựa trên môi trường nuôi cấy phôi chuột, tuy nhiên, thành phần môi trường cho phôi người phát triển không phải giống hoàn toàn với phôi chuột, điều đó có thể dẫn đến những thay đổi trong sự methyl hóa DNA ở phôi người (Menezo và cs, 2018). Hiện tại, các môi trường sử dụng cho nuôi phôi người đều loại bỏ axit folic và kẽm, mặc dù một số công bố cho thấy chúng có vai trò trong việc đảm bảo chất lượng của trứng cũng như sự phát triển phôi giai

đoạn đầu, trong đó folic có vai trò là nguồn cung cấp gốc methyl. Mặt khác, một số môi trường nuôi phôi còn thiếu methionine là tiền chất của S – adenosyl methionine là đồng yếu tố trong phản ứng methyl hóa (Menezo và cs, 2018). Ở một khía cạnh khác, các chất phá hủy nội tiết tố có nguồn gốc từ nhựa như BPA (Bisphenol A), DEHP (Di-(2-ethylhexyl) phthalate) và DBP (dibutyl phthalate) được tìm thấy trong nước tiểu của các bệnh nhân đang tiến hành kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (Mok-Lin và cs, 2010). Các chất này có thể tạo stress oxy hóa trong tế bào dẫn đến làm thay đổi sự methyl hóa DNA (Menezo và cs, 2018).

Tóm lại, có một tỷ lệ nhỏ dẫn đến các bệnh in dấu di truyền ở trẻ được sinh ra nhờ kỹ thuật hỗ trợ sinh sản. Nguyên nhân là do sự thay đổi methyl hóa ở các vùng in dấu di truyền. Cho đến nay, cơ chế tại sao dẫn đến sự thay đổi này vẫn chưa được sáng tỏ. Nhiều nghiên cứu đã đề xuất rằng sự thay đổi diễn ra chủ yếu ở giai đoạn đầu của quá trình phát triển phôi. Nhiều nghiên cứu chuyên sâu cần được tiến hành trong tương lai để đánh giá và hoàn thiện các quy trình hỗ trợ sinh sản. Bên cạnh đó, cần có một nghiên cứu toàn diện về tình hình dịch tễ bệnh in dấu di truyền trên quần thể người Việt Nam nói chung và trên tổng số trẻ được sinh ra nhờ kỹ thuật hỗ trợ sinh sản ở nước ta hiện nay.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Eroglu A and Layman LC (2012). Role of ART in imprinting disorders. *Seminars in reproductive medicine* 30, 92-104.
2. Hattori H, Hiura H, Kitamura A, Miyauchi N, Kobayashi N, Takahashi S, Okae H, Kyono K, Kagami M, Ogata T et al (2019). Association of four imprinting disorders and ART. *Clinical epigenetics* 11, 21.
3. Hiura H, Okae H, Chiba H, Miyauchi N, Sato F, Sato A and Arima T (2014). Imprinting methylation errors in ART. *Reproductive medicine and biology* 13, 193-202.
4. Menezo Y, Dale B, and Elder K (2018). Time to re-evaluate ART protocols in the light of advances in knowledge about methylation and epigenetics: an opinion paper. *Human fertility* 21, 156-162.
5. Mok-Lin E, Ehrlich S, Williams PL, Petrozza J, Wright DL, Calafat AM, Ye X and Hauser R (2010). Urinary bisphenol A concentrations and ovarian response among women undergoing IVF. *International journal of andrology* 33, 385-393.
6. Monk D, Mackay DJG, Eggermann T, Maher ER and Riccio A (2019). Genomic imprinting disorders: lessons on how genome, epigenome and environment interact. *Nature reviews Genetics* 20, 235-248.
7. Song S, Ghosh J, Mainigi M, Turan N, Weinerman R, Truongcao M, Coutifaris C, and Sapienza C (2015). DNA methylation differences between in vitro- and in vivo-conceived children are associated with ART procedures rather than infertility. *Clinical epigenetics* 7, 41.