

SỰ PHÂN MẢNH ADN CỦA TINH TRÙNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VÔ SINH

Đặng Quang Vinh*

Sự ra đời của kỹ thuật tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (ICSI) được xem là một cuộc cách mạng trong điều trị vô sinh. Đã có thời điểm mà mọi người cho rằng với ICSI, tinh trùng hầu như không còn vai trò quan trọng đáng kể nào, ngoại trừ việc cung cấp các vật liệu di truyền cho sự hình thành hợp tử. Tuy nhiên, thời gian gần đây, các tổn thương của tinh trùng như phân mảnh ADN đang ngày càng được quan tâm. Nhiều nghiên cứu cho thấy phân mảnh tinh trùng có ảnh hưởng đến kết quả của một chu kỳ điều trị vô sinh bằng các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản. Bài viết này sẽ cung cấp một số thông tin liên quan đến nguồn gốc của tổn thương ADN của tinh trùng, các test dùng trong chẩn đoán cũng như ảnh hưởng của tổn thương này lên kết quả thụ tinh trong ống nghiệm.

Từ khóa: phân mảnh ADN tinh trùng, hỗ trợ sinh sản, TTON cổ điển, ICSI

Abstract

Sperm DNA fragmentation and assisted reproductive technique outcome

The introduction of ICSI in 1992 has been recognised as a revolution in ART treatment. It has been postulated that with ICSI, sperm has a very minus role during the process of fertilization, embryo development and implantation. Recent data suggested that sperm DNA fragmentation has some negative effects on the outcome of ART. The causes of DNA fragment, tests used to diagnose the integrity of sperm DNA as well as the correlation between ART outcomes and DNA fragmentation will be discussed in this paper.

Keywords: Sperm DNA fragmentation, ART outcomes, IVF, ICSI

(*) Trung tâm Nghiên cứu Di truyền và Sức khỏe Sinh sản, Khoa Y, Đại học Quốc gia-TP.HCM

Giới thiệu

Tinh trùng là một trong những tế bào được biệt hóa cao độ trong cơ thể nam giới.

Trong sinh lý thụ tinh tự nhiên, bên cạnh việc đóng góp trong quá trình hoạt hóa noãn cũng như cung cấp một số thành phần quan

trọng cho quá trình phân chia sau thụ tinh, tinh trùng còn đóng góp phân nửa vật chất di truyền trong hợp tử được hình thành. Các ADN của tinh trùng được sắp xếp và đóng gói một cách đặc biệt để không những đảm bảo việc đóng gói phù hợp với kích thước rất nhỏ của đầu tinh trùng, mà còn góp phần đảm bảo tính toàn vẹn của vật chất di truyền được đưa vào noãn trong quá trình thụ tinh. Đây là kết quả của một quá trình phức tạp, trong đó, histone được thay thế bởi protamine trong quá trình sinh tinh trùng.

Tuy nhiên, ADN của tinh trùng vẫn có thể bị tổn thương, biểu hiện qua tình trạng phân mảnh (DNA fragmentation). Sự phân mảnh của ADN tinh trùng có thể đặc trưng bằng hiện tượng đứt một hay hai chuỗi ADN. Do đó, nếu tình trạng này xảy ra trong hay sau khi quá trình nén ADN thì những tổn thương này sẽ trở nên không hồi phục và như vậy, các tinh trùng trưởng thành sẽ chứa các ADN có tổn thương.

Các tổn thương này có thể xảy ra trong quá trình sinh tinh hay trong quá trình di chuyển của tinh trùng. Người ta thấy có 6 nhóm nguyên nhân của tình trạng phân mảnh ADN tinh trùng (1) hiện tượng chết theo chu trình (apoptosis), (2) bất thường trong sắp xếp lại các nhiễm sắc thể trong quá trình sinh tinh, (3) hậu quả của việc tiếp xúc với các tác nhân o-xýt hóa (reactive oxygen species-ROS) trong quá trình di chuyển trong lòng ống sinh tinh và mào tinh hoàn, (4) hoạt hóa các caspases và endonucleases của tinh trùng, (5) hóa trị/xạ trị và (6) tác động của môi trường.

Trong số những nguyên nhân này, các tổn thương xảy ra sau tinh hoàn, trong quá trình vận chuyển tinh trùng trong mào tinh là thường gặp nhất. Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ tinh trùng có phân mảnh ADN trong tinh trùng ở mào tinh và trong mẫu xuất tinh

thường cao hơn so với tinh trùng trong tinh hoàn.

Các test dùng trong chẩn đoán

Tinh dịch đồ hiện nay được xem là một xét nghiệm thường quy và đóng vai trò quan trọng trong việc khảo sát khả năng sinh sản của nam giới cũng như quyết định phương án điều trị cho những trường hợp hiếm muộn-vô sinh. Tuy nhiên, các chỉ số của một tinh dịch đồ không cho biết tính toàn vẹn của các vật liệu di truyền trong tinh trùng. Trong hơn hai thập niên qua, nhiều loại test đã được giới thiệu và đưa vào sử dụng để xác định tình trạng phân mảnh ADN của tinh trùng như terminal deoxynucleotidyl transferase nick end labeling (TUNEL), singlecell gel electrophoresis (COMET), in-situ nick translation (NT), DNA breakage detection fluorescence in situ hybridization (DBD-FISH), sperm chromatin dispersion test (SCD) hay Sperm chromatin structure assay (SCSA).

Nhìn chung, có thể chia các test này làm hai nhóm, (1) test khảo sát sự phân mảnh ADN trực tiếp như TUNEL, NT và (2) test khảo sát tổn thương ADN sau khi đã được tháo xoắn như SCSA, SCD, COMET. Nguyên tắc chung của các test chẩn đoán này, dù trực tiếp hay gián tiếp, là xác định số lượng ADN bị phân mảnh mà không giúp định vị vị trí của tổn thương.

Ngưỡng giá trị của các test còn là vấn đề chưa được thống nhất. Lý do là các test sử dụng khác nhau có thể cho các giá trị khác nhau, tỷ lệ tinh trùng có tổn thương ADN trong mẫu khác nhau và khả năng “sửa chữa” các sai sót của tinh trùng trong quá trình thụ tinh. Trên các bệnh nhân TTTON cổ điển, Helken và cs vào năm 2004 cho thấy khi những trường hợp có tổn thương ADN dưới 36,5% thì tỷ lệ có thai là 35% so với 19%

ở những bệnh nhân có tổn thương ADN trên ngưỡng 36,5% này. Trong khi đó, trên các bệnh nhân thực hiện ICSI, 24,3% có thể được sử dụng là ngưỡng để bắt đầu có sự thay đổi trong tỷ lệ thành công.

Vai trò của phân mảnh ADN trong hỗ trợ sinh sản

Ngày càng có nhiều nghiên cứu cho thấy có mối liên hệ mật thiết giữa vô sinh nam và giảm khả năng thụ thai tự nhiên với tình trạng phân mảnh ADN của tinh trùng. Trong các chu kỳ hỗ trợ sinh sản, nhiều nghiên cứu cũng đã được tiến hành nhằm đánh giá mối liên hệ giữa mức độ tổn thương ADN của tinh trùng và tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ phôi phân chia, tỷ lệ làm tổ, tỷ lệ thai cũng như tỷ lệ sinh sống. Trong một nghiên cứu thực hiện năm 2007, Bakos và cs cho thấy có mối liên hệ nghịch giữa tỷ lệ thụ tinh và tình trạng phân mảnh của ADN ($p < 0,05$). Khi chia tỷ lệ phân mảnh thành 3 nhóm ($< 35\%$, $35 - 55\%$ và $> 55\%$), tỷ lệ thụ tinh ở nhóm $< 35\%$ là cao nhất. Tuy nhiên, sự khác biệt này chỉ được ghi nhận trong các chu kỳ TTTON cổ điển. Trong khi đó, không có mối liên hệ nào được ghi nhận giữa tỷ lệ phân mảnh và chất lượng phôi ở cả hai nhóm, TTTON cổ điển và ICSI. Ngoài ra, các tác giả ghi nhận có sự khác biệt về tỷ lệ có thai trong các chu kỳ ICSI giữa nhóm có phân mảnh thấp so với nhóm có tỷ lệ phân mảnh cao (34% so với 48% $p < 0,05$), và sự khác biệt này càng rõ rệt trong các chu kỳ thụ tinh bằng ICSI.

Một nghiên cứu tổng quan hệ thống được thực hiện năm 2010 cho thấy ảnh hưởng của phân mảnh ADN tinh trùng lên chất lượng phôi còn chưa rõ ràng. Trong 28 nghiên cứu được khảo sát, các tác giả ghi nhận có 11 nghiên cứu cho thấy tổn thương ADN có liên quan đến chất lượng phôi xấu, trong khi chỉ 17 nghiên cứu khác không xác định được mối

liên quan này. Mặc dù không tính được hiệu tỷ số chênh (OR) và khoảng tin cậy 95% do số liệu trong các nghiên cứu không đầy đủ, các tác giả nhận thấy phân mảnh ADN tinh trùng lên chất lượng phôi có vẻ ít quan trọng trong các chu kỳ TTTON cổ điển so với các chu kỳ có tiêm tinh trùng vào bào tương noãn.

Trong một nghiên cứu tổng quan khảo sát trên 11 nghiên cứu với 1549 chu kỳ TTTON cổ điển hay ICSI, kết quả cho thấy tổn thương ADN tinh trùng có liên quan với tình trạng sảy thai (OR=2.48, khoảng tin cậy 95% 1,52 - 4,04). Khi khảo sát trên các chu kỳ TTTON cổ điển, nguy cơ bị sảy thai khi tinh trùng có phân mảnh ADN là 2,17 (khoảng tin cậy 95% là 1,02 - 4,6). Trong các chu kỳ ICSI, con số này là 2,73 với khoảng tin cậy 95% là 1,43 - 5,2. Nghiên cứu cũng cho thấy không có sự khác biệt về nguy cơ sảy thai giữa hai nhóm TTTON cổ điển và ICSI khi sử dụng các mẫu tinh trùng có tổn thương ADN để thụ tinh.

Các dữ liệu trên ngày càng làm tăng thêm mối lo ngại về việc sử dụng các tinh trùng có tổn thương ADN trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản và do đó, nhiều ý kiến cho rằng việc tầm soát phân mảnh ADN tinh trùng nên được thực hiện thường quy trong hỗ trợ sinh sản, bên cạnh các chỉ số thường dùng của một tinh dịch đồ.

Kết luận

Phân mảnh ADN là một dạng tổn thương cấu trúc di truyền của tinh trùng. Có nhiều nguyên nhân làm ADN của tinh trùng bị tổn thương, trong đó, các điều kiện bất lợi trong quá trình trưởng thành của tinh trùng tại mào tinh hay tác động của các yếu tố môi trường bên ngoài là thường gặp nhất. Các tổn thương này có thể được xác định bằng nhiều loại test khác nhau. Mặc dù còn tranh cãi về ngưỡng ảnh hưởng do sự khác nhau về các

test khảo sát, mẫu khảo sát..., ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy phân mảnh ADN của tinh trùng có ảnh hưởng đến khả năng thụ thai tự nhiên của nam giới cũng như kết

quả điều trị trong các chu kỳ hỗ trợ sinh sản. Việc tầm soát tính toàn vẹn của ADN tinh trùng có thể được xem xét thực hiện trước khi điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bakos HW, Thompson JG, Feil D ADN Lane M. Sperm DNA damage is associated with assisted reproductive technology pregnancy. *Int J ADNrol*. 2007; 31:518-26
2. Henkel R, Hajimohammad M, Stalf T, Hoogendijk C, Mehnert C, Menkveld R, Gips H, Schill WB ADN Kruger TF. Influence of deoxyribonucleic acid damage on fertilization ADN pregnancy. *Fertil Steril*. 2004; 81:965-972
3. Sakkas D ADN Alvarez JG. Sperm DNA fragmentation: mechanisms of origin, impact on reproductive outcome ADN analysis. *Fertil Steril*. 2010;93:1027-36
4. Sergerie M, Laforest G, Bujan L, Bissonnette F ADN Bleau G. Sperm DNA fragmentation: threshold value in male fertility. *Hum Reprod*. 2005; 20 (12): 3446-3451
5. Tarlazio BC ADN Goulis DG. Sperm DNA fragmentation assessment: is it really helpful? *Gynecol Endocrinol*. 2010; 26(5): 315-316
6. Zini A, Boman JM, Belzile E ADN Ciampi A. Sperm DNA damage is associated with an ncreased risk of pregnancy loss after IVF ADN ICSI: systematic review ADN meta-analysis. *Hum Reprod*. 2008; 23(12): 2663-2668
7. Zini A, Jamal W, Cowan L ADN Al-Hathal N. Is sperm DNA damage associated with IVF embryo quality? A systematic review. *J Assist Reprod Genet*. 2011;83:135-42