

RAPAMYCIN – MỘT TRIỂN VỌNG MỚI CHO ĐIỀU TRỊ HIỂM MUỘN BẰNG KỸ THUẬT IVM

Qiyu Yang, Qingsong Xi, Meng Wang, Jing Liu, Zhou Li, Juan Hu, Lei Jin, Lixia Zhu.

Rapamycin improves the developmental competence of human oocytes by alleviating DNA damage during IVM.

Human Reproduction Open, Volume 2022, Issue 4, 2022

CNSH. Cái Thị Diệu Ánh – IVF Vạn Hạnh, Bệnh viện Vạn Hạnh

Kỹ thuật trưởng thành noãn non trong ống nghiệm (IVM) ở người có bề dày lịch sử, bắt nguồn từ các nghiên cứu sơ khởi vào năm 1944 bởi Rock và Menkin, và tiếp tục phát triển với những bước tiến quan trọng của Edwards vào năm 1965. Tuy nhiên đến năm 1991, phương pháp này mới thực sự đánh dấu một bước ngoặt với sự ra đời của đứa trẻ đầu tiên từ noãn IVM do Cha và cộng sự thực hiện. Kể từ đó, IVM đã trở thành một phương pháp quan trọng trong việc giảm rủi ro hội chứng kích thích buồng trứng cho bệnh nhân PCOS và cung cấp cơ hội nghiên cứu sâu về quá trình trưởng thành của noãn. Trong thực tế, IVM đã phát triển theo nhiều hướng khác nhau. IVM truyền thống tập trung vào việc lấy các phức hợp tế bào noãn cumulus (COC) từ các nang noãn tự nhiên và nuôi cấy chúng đến giai đoạn Metaphase II. Mặt khác, “rescue IVM” được áp dụng cho các tế bào noãn không trưởng thành thu được trong quá trình kích thích buồng trứng có kiểm soát. Mặc dù IVM mang lại hy vọng lớn, các noãn IVM thường cho thấy khả năng phát triển thấp hơn so với noãn trưởng thành tự nhiên. Điều này đã thúc đẩy nhiều nghiên cứu nhằm cải thiện chất lượng của tế bào noãn IVM. Các nghiên cứu gần đây cho thấy hai phương pháp chính để cải thiện chất lượng noãn IVM: một là mô phỏng môi trường trưởng thành tự nhiên của tế bào noãn, bao gồm việc duy trì cấu trúc

của COC và tăng cường cAMP trong tế bào noãn để đồng bộ hóa sự phát triển của nhân và tế bào chất; hai là bổ sung các yếu tố tăng trưởng từ môi trường nang noãn tự nhiên vào môi trường nuôi cấy. Nguyên nhân chính được xác định là có thể do sự thiếu hụt hỗ trợ từ nang noãn và các rối loạn chuyển hóa, dẫn đến tăng tổn thương DNA. Do đó, giảm thiểu các thiệt hại này là chìa khóa để nâng cao chất lượng và kết quả của IVM.

TIỀM NĂNG CỦA RAPAMYCIN

Rapamycin, còn được biết đến với tên gọi sirolimus, là một hợp chất được sản xuất bởi vi khuẩn *Streptomyces hygroscopicus*. Được phát hiện lần đầu vào năm 1975 từ một mẫu đất trên đảo Rapa Nui (còn gọi là Đảo Phục Sinh), rapamycin ban đầu được xác định như một loại kháng sinh có tác dụng chống nấm. Tuy nhiên, sau này nó được chú ý hơn vì khả năng ức chế miễn dịch mạnh mẽ của mình, dẫn đến việc sử dụng rộng rãi trong y học, đặc biệt là trong lĩnh vực ghép tạng để ngăn chặn sự từ chối cơ quan sau phẫu thuật ghép.

Cơ chế hoạt động chính của rapamycin liên quan đến việc ức chế một protein quan trọng gọi là mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR là một phần của một phức hợp enzyme lớn hơn có ảnh hưởng đáng kể đến nhiều quá trình tế bào quan trọng, bao gồm tổng hợp protein, phân chia tế bào, và tự thực bào. Khi rapamycin ức chế mTOR, nó

ngăn chặn các tín hiệu tăng trưởng và phân chia tế bào, điều này làm giảm phản ứng miễn dịch và tăng trưởng của các tế bào, bao gồm cả tế bào ung thư. Rapamycin kích hoạt tự thực bào, giảm mức độ phiên mã mRNA của gen BAX và tăng gen ức chế apoptosis BCL-XL, làm giảm ROS và cải thiện khả năng sửa chữa DNA. Điều này giải thích tại sao rapamycin không chỉ được sử dụng trong điều trị sau ghép tạng mà còn trong điều trị một số loại ung thư.

Trước đây các nghiên cứu về rapamycin cho thấy tác động tích cực của nó đối với quá trình trưởng thành noãn ở heo và bò. Nghiên cứu của nhóm tác giả trên noãn chuột đã xác nhận rapamycin giảm mức độ oxy hóa và cải thiện khả năng sửa chữa tổn thương DNA.

MỤC TIÊU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Bài nghiên cứu này đặt ra mục tiêu khám phá ảnh hưởng của rapamycin đối với sự trưởng thành và khả năng phát triển của noãn người sau IVM. Phương pháp nghiên cứu bao gồm việc sử dụng rapamycin ở nồng độ 10nM trong môi trường nuôi cấy noãn và so sánh kết quả với nhóm đối chứng không sử dụng rapamycin. Các noãn sau chọc hút được nuôi cấy 2–3 giờ trước khi tách sạch cumulus và đánh giá độ trưởng thành của noãn. Những noãn GV được thu nhận và nuôi cấy timelapse trong môi trường có và không có 10nM rapamycin.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu này được thực hiện trên 202 noãn GV được hiến tặng từ 156 phụ nữ. Các noãn được nuôi cấy trong môi trường có hoặc không có rapamycin 10 nM trong 48 giờ.

Tăng tỷ lệ GVBD

Tỷ lệ GVBD trong nhóm rapamycin đạt

91,7%, so với chỉ 66,8% trong nhóm đối chứng, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). GVBD là bước đầu tiên và quan trọng trong quá trình trưởng thành của noãn, và tỷ lệ cao hơn cho thấy rapamycin có khả năng cải thiện quá trình này. Điều này đặc biệt rõ ràng khi noãn được nuôi cấy thêm đến 48 giờ, với tỷ lệ trưởng thành của nhóm rapamycin đạt 82,7% so với 63,4% ở nhóm đối chứng ($p < 0,001$).

Không tăng tỷ lệ thụ tinh và phát triển phôi

Nghiên cứu cũng cho thấy không có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm về tỷ lệ thụ tinh bình thường và phát triển đến giai đoạn phôi nang. Điều này cho thấy rằng, mặc dù rapamycin cải thiện quá trình trưởng thành của noãn, nhưng không nhất thiết dẫn đến tăng cường tỷ lệ thành công về sự thụ tinh và phát triển ban đầu của phôi.

Giảm tổn thương DNA

Đánh giá tổn thương DNA qua việc đo histone γ H2AX – một dấu hiệu của tổn thương chuỗi kép DNA – cho thấy rằng tế bào trứng trong nhóm rapamycin có ít tổn thương DNA hơn. Cụ thể, cường độ huỳnh quang γ H2AX ở nhóm chứng là $0,6 \pm 0,1$ ($n = 12$) so với chỉ $0,3 \pm 0,0$ ở nhóm rapamycin ($n = 9$), với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,048$). Điều này chứng tỏ rằng rapamycin giúp bảo vệ DNA trong tế bào noãn khỏi tổn thương, một yếu tố quan trọng có thể ảnh hưởng đến chất lượng và khả năng phát triển của noãn.

KẾT LUẬN

Những kết quả này làm sáng tỏ về khả năng của rapamycin trong việc cải thiện các yếu tố quan trọng của quá trình IVM. Việc tăng tỷ lệ GVBD và giảm tổn thương DNA là

những yếu tố chính trong việc cải thiện chất lượng noãn và có thể có lợi trong việc tăng tỷ lệ thành công của các phương pháp điều trị vô sinh. Tuy nhiên, việc không có sự cải thiện trong tỷ lệ thụ tinh và phát triển phôi đầu tiên cũng cho thấy rằng rapamycin không phải là giải pháp toàn diện cho mọi khía cạnh của

quá trình IVM. Điều này cũng nhấn mạnh tầm quan trọng của việc tiếp tục nghiên cứu để hiểu rõ hơn về ảnh hưởng của rapamycin, cũng như cần xem xét các phương pháp điều trị toàn diện hơn trong việc cải thiện kết quả IVM./.