



GIAN CARLO DI RENZO

GIÁO SƯ

Tổng Thư ký danh dự

Liên đoàn Sản – Phụ khoa quốc tế (FIGO)

GS Đại học Y khoa Perugia (Ý)

Giám đốc Trung tâm Sức khỏe sinh sản

TP. Perugia (Ý)

HỘI NGHỊ SẢN PHỤ KHOA
VIỆT - PHÁP - CHÂU Á - THÁI BÌNH DƯƠNG
LẦN THỨ
TP. HỒ CHÍ MINH, 19 & 20/5/2016



GIỚI TÍNH TỒN TẠI TRONG BÁNH NHAU



G.C. Di Renzo, MD, PhD, FACOG, FRCOG, FICOG
University of Perugia , Italy

MỞ ĐẦU

GIỚI TÍNH THAI VÀ CHŨNG TỘC

Tỷ lệ giới tính trung bình lúc sinh (nam/ nữ) là 1.06

- Tỷ lệ giới tính cao nhất ở khu vực Châu Á – Thái Bình Dương (1.06)
- Tỷ lệ giới tính của chủng tộc Tây Ban Nha là 1.04, nằm giữa 2 nhóm gốc da trắng (1.04) và gốc da màu (1.05)
- Tỷ lệ giới tính của sơ sinh Mỹ lai Ấn là thấp nhất (1.028)
- Các nghiên cứu ở Châu Âu báo cáo tỷ lệ giới tính khu vực này là 1.05

Tỷ lệ giới tính có liên quan đến độ dài thai kỳ

Tỷ lệ giới tính cực cao (248:100) ở những thai sinh khoảng từ 16-19 tuần. Tỷ lệ này giảm nhanh xuống còn 130:100 ở những thai sinh ở khoảng 20 tuần, và giữ ổn định mức này đến 36 tuần. Khi thai đủ tháng thì tỷ lệ này còn khoảng 100:100.

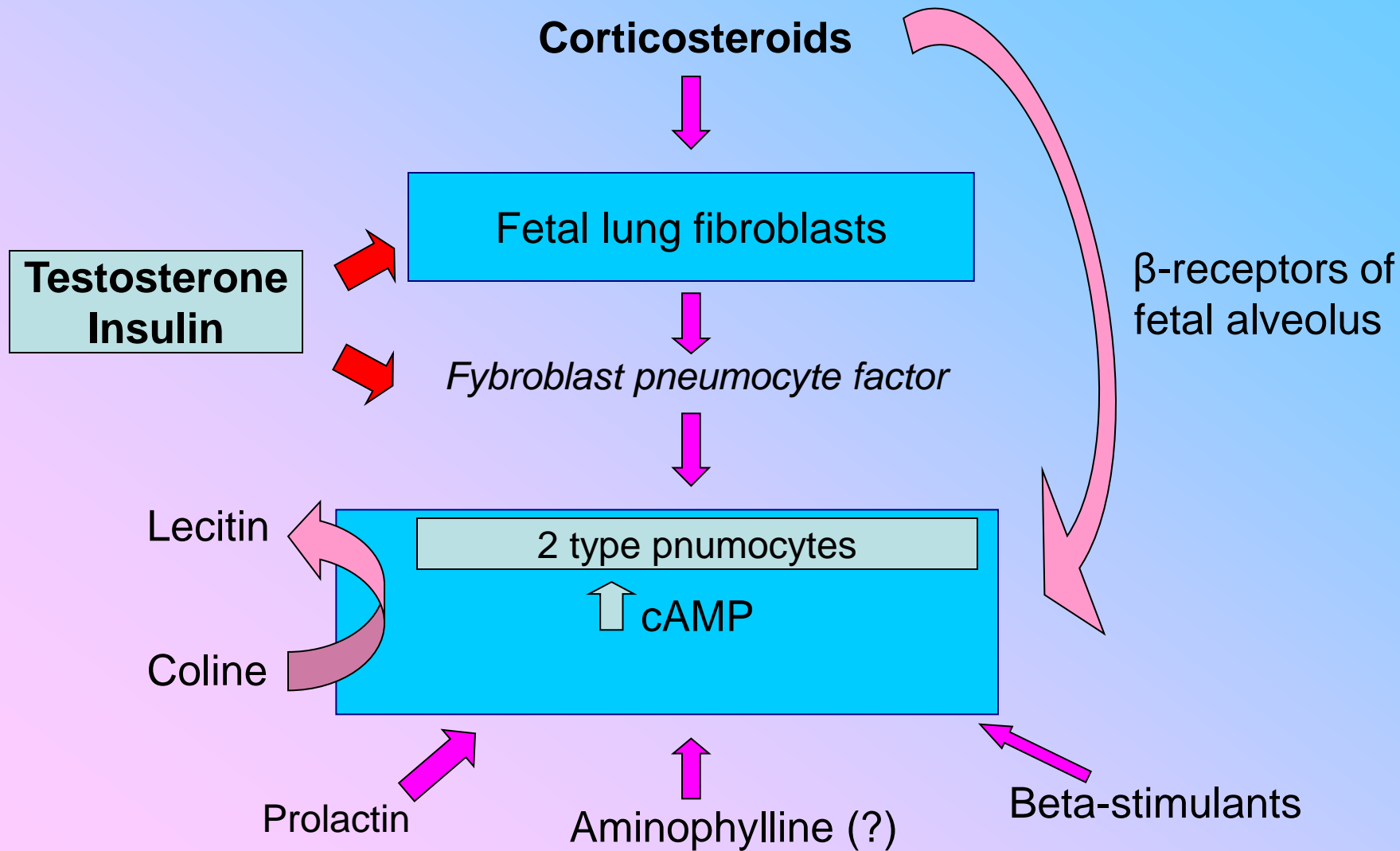


Jongbloet , Am J Obstet Gynecol 2005

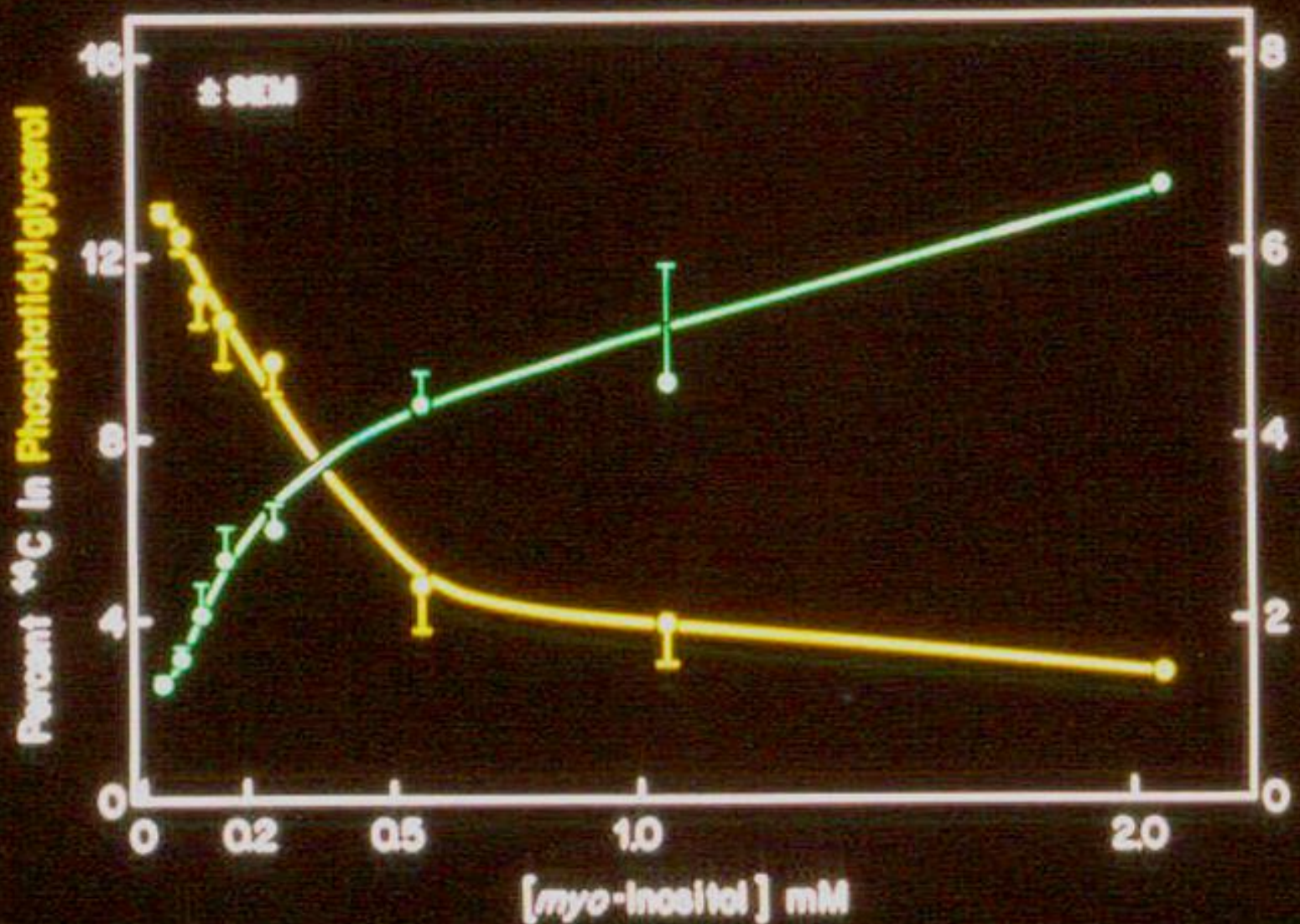
GIỚI TÍNH THAI VÀ SINH NON

- Dữ liệu quốc gia từ Thụy Điển cho thấy rằng bé trai có nguy cơ sinh non cao hơn, chiếm 55-60 % các trẻ sơ sinh từ 23 đến 32 tuần.
- Sơ sinh tử vong từ 23-32 tuần cũng thường gặp hơn ở bé trai . Năm 1993 , tỷ lệ tử vong năm đầu tiên (gồm tất cả các tuần thai) ở Thụy Điển là 5,4 % cho bé trai và 4,1 % đối với bé gái.
- Sự khác biệt về tỷ lệ tử vong sơ sinh (trong năm đầu) biểu hiện rõ nhất ở tuổi thai 23-24 tuần, với 62 % cho các bé trai so với 38 % cho bé gái.

CORTICOSTEROIDS & HỘI CHỨNG NGUY KỊCH HÔ HẤP: CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG



EFFECT OF MYO-INOSITOL ON INCORPORATION OF [¹⁴C] GLYCEROL INTO PHOSPHATIDYLGLYCEROL AND PHOSPHATIDYLINOSITOL



Dựa trên phân tích hồi quy đa biến đánh giá những tác động độc lập của tuổi thai , giới tính và tình trạng thai chậm tăng trưởng trong tử cung lên tỷ lệ tử vong , loạn sản phế quản phổi , xuất huyết não thất; cho thấy rằng tuổi thai là yếu tố đóng vai trò quan trọng nhất, ảnh hưởng lên cả ba kết cục; tình trạng thai chậm tăng trưởng trong tử cung góp phần làm tỷ lệ tử vong tăng lên; và giới tính nam liên quan với chứng loạn sản phế quản phổi .

Sự khác biệt về kết cục chu sinh theo giới tính
(% trên 12,000 ca sinh, Bệnh viện Đại học Perugia)

	Nam (%)	Nữ (%)	$p <$
ĐTĐ thai kỳ	5.0	2.8	0.01
Tiền sản giật	3.8	2.0	0.05
Thai chậm tăng trưởng trong TC	3.0	4.0	0.05
Sinh non (<32 wks)	1.7	0.9	0.05
Neon compos morbid	35.6	25.2	0.01
Dị tật bẩm sinh (Không kể bất thường NST)	0.7	0.4	0.05
Thai lưu	0.4	0.3	>0.05

Giới tính và kết cục thai kỳ

- ⊗ Sự khác biệt về giới thể hiện trong sự phát triển của thai nhi và tỷ lệ bệnh tật cũng như tỷ lệ tử vong sơ sinh.
- ⊗ Tỷ lệ thai lưu và tử vong sơ sinh ở thai nam cao hơn thai nữ
- ⊗ Cân nặng lúc sinh: bé trai thường nặng hơn bé gái.
- ⊗ Tỷ lệ giới tính nam/ nữ lúc sinh khác lý thuyết 1:1
- ⊗ Trong kết cục thai kỳ, giới tính ảnh hưởng lên sự xuất hiện các biến chứng:
 - ▶ Sinh non
 - ▶ Ối vỡ non,
 - ▶ Đái tháo đường thai kỳ,
 - ▶ Thai to,
 - ▶ Giục sinh thất bại,
 - ▶ Sa dây rốn,
 - ▶ Dây rốn quấn cổ, dây rốn thắt nút,
 - ▶ Tỷ lệ MLT cao ở thai kỳ mang bé trai.

GIỚI TÍNH VÀ NGUỒN GỐC HÌNH THÀNH BỆNH LÝ LÚC TRƯỞNG THÀNH (DOHaD)

- Ⓜ Bệnh lý nhau trong mô hình phụ thuộc giới tính ở thai kỳ nguy cơ cao khác biệt với rối loạn chức năng bánh nhau, biểu hiện ở trường hợp sinh non trước 33 tuần của thai kỳ
- Ⓜ Dây rốn bám màng và viêm màng rụng thường gặp ở thai kỳ nam, trong khi tỷ lệ thai kỳ nữ bị nhồi máu gai nhau lại cao hơn
- Ⓜ Sơ sinh nam có liên quan đến các biến chứng:
 - ▶ Tăng huyết áp lúc trưởng thành
 - ▶ Rối loạn lipid máu ở người trẻ
 - ▶ Nguy cơ tử vong cao do thiếu máu cơ tim
 - ▶ Tăng nguy cơ đột quỵ
 - ▶ Nguy cơ bệnh mạch vành cao
 - ▶ Xơ vữa động mạch dưới lâm sàng
 - ▶ Nhồi máu cơ tim

BÁNH NHAU TRONG SINH LÝ BỆNH CỦA MẸ VÀ THAI

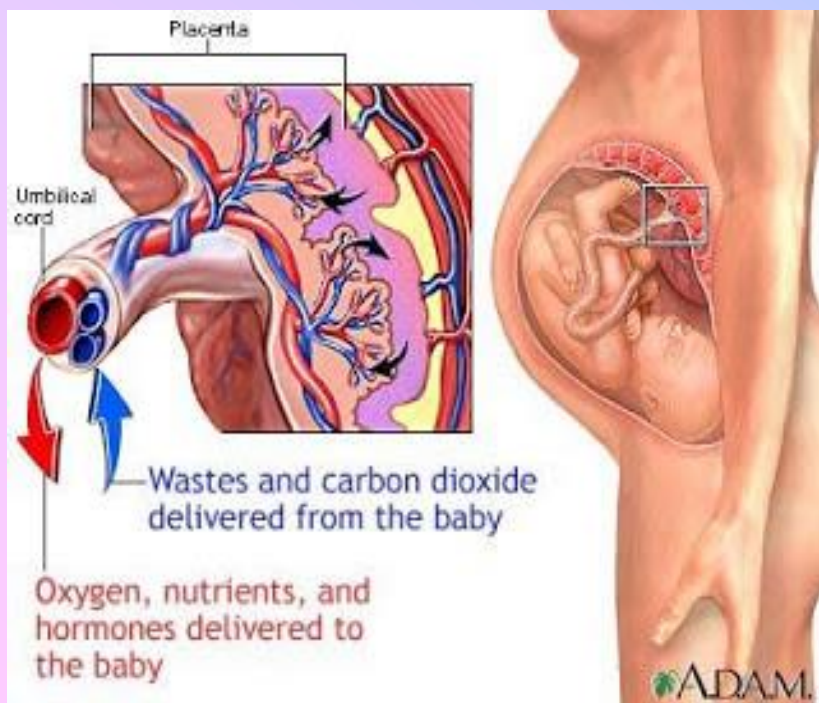
@ Mặc dù một số yếu tố góp phần vào nguy cơ bệnh tim mạch khi trưởng thành, bao gồm hút thuốc lá và chỉ số khối cơ thể cao, nhiều nghiên cứu dịch tễ học cho rằng có "nguồn gốc thai" dẫn đến những rối loạn này .

@ Hơn nữa , nhiều rối loạn trong thai kỳ có liên quan với bệnh lý nhau thai .

@ Bánh nhau đóng vai trò là cơ quan tạm thời thực hiện chức năng của một số cơ quan lúc trưởng thành.

@ Bánh nhau được thiết kế để trao đổi oxy , chất dinh dưỡng , kháng thể, kích thích tố và chất thải giữa người mẹ và thai nhi; bánh nhau có thể mang một số thông tin liên quan đến thai kỳ.

@ Nghiên cứu bánh nhau có thể cung cấp thông tin giá trị về chức năng nhau thai và giúp xác định các cơ chế phân tử, những thông tin này có nhiều ảnh hưởng trước mắt và lâu dài đối với sức khỏe của thai nhi.



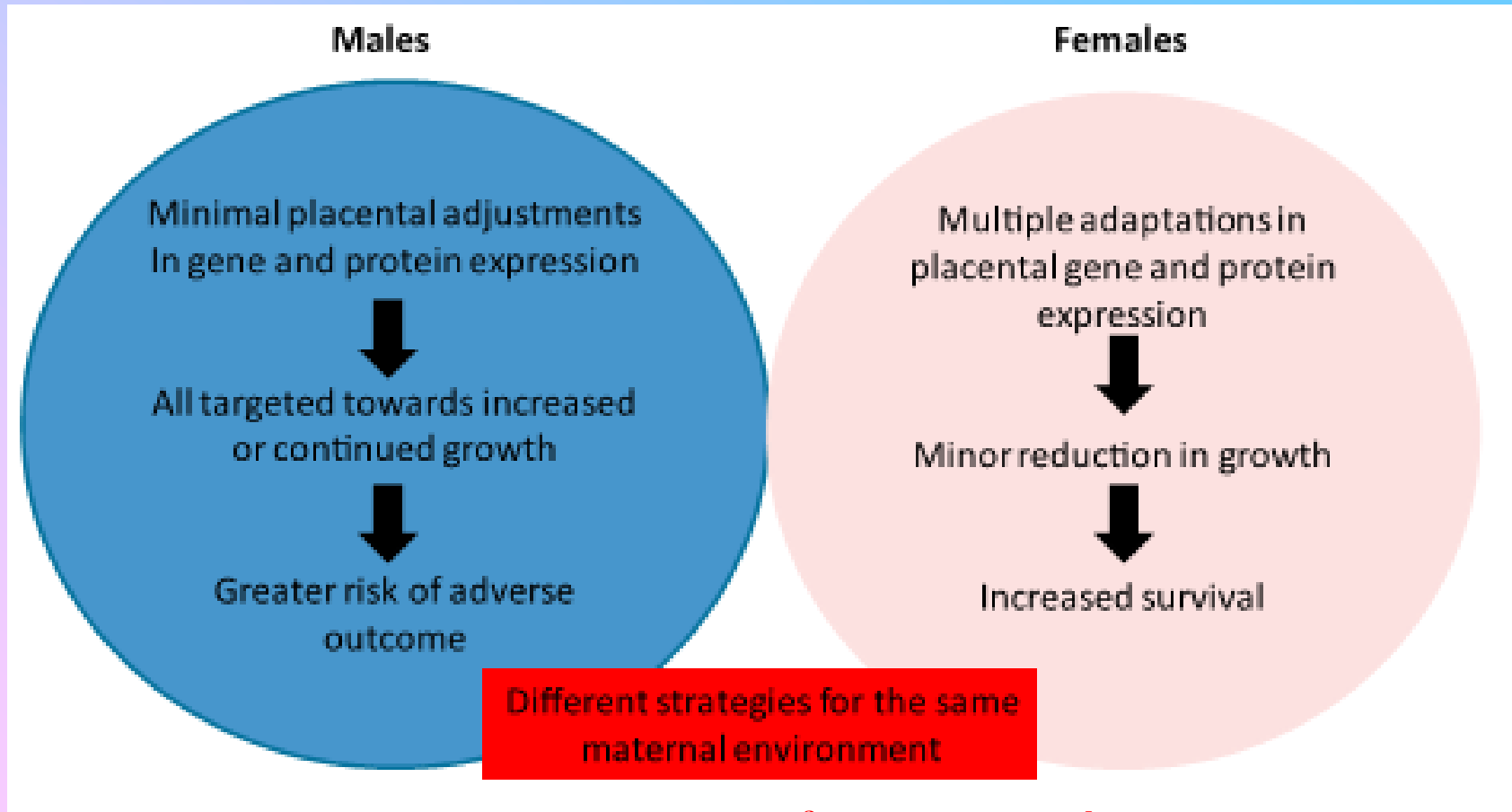
VAI TRÒ CỦA BÁNH NHAU

- Ⓜ Bánh nhau trước đây được xem là **cơ quan vô tính**, vì vậy các nghiên cứu về nhau thai không đưa giới tính của phôi vào phân tích.
- Ⓜ Xét về nguồn gốc ngoại phôi, bánh nhau có chứa **yếu tố giới tính**: các nghiên cứu cho thấy nhiều bệnh lý xuất hiện lúc trưởng thành có liên quan đến khác biệt về giới tính lúc sinh và những đặc tính trong bánh nhau.
- Ⓜ Nghiên cứu về nồng độ nhiễm sắc thể giới tính trên bánh nhau chuột cho thấy bánh nhau XY **to hơn nhiều so với** bánh nhau XX, sự khác biệt này là do **ảnh hưởng độc lập của androgen**

Mặc dù bánh nhau XY thì to hơn bánh nhau XX, cơ chế thật sự vẫn còn đang nghiên cứu.



CẤP ĐỘ PHÂN TỬ CỦA GIỚI TÍNH TRONG BÁNH NHAU



Khác biệt giới tính trong bánh nhau biểu hiện ở nhiều mức độ:

- ▶ Biểu hiện cấp độ gen
- ▶ Biểu hiện cấp độ protein
- ▶ Khả năng chỉnh sửa của DNA
- ▶ Chức năng miễn dịch
- ▶ Tính đa hình của nucleotid

BIỂU HIỆN GENE

Ⓜ Sự thay đổi bánh cấu trúc gene trong bánh nhau người đang được phân tích.

Ⓜ Sự khác biệt giới tính trong biểu hiện gen bánh nhau không giới hạn ở các gen quy định X và Y mà còn ở các gen liên quan đến con đường miễn dịch bao gồm JAK1 , IL2RB , clusterin , LTBP , CXCL1 và thụ thể IL1RL1 và TNF : biểu hiện rõ ở bánh nhau nữ hơn nam.

Ⓜ Sự khác biệt trong **biểu hiện gen miễn dịch** có thể đóng góp cho sự khác biệt giới tính trong các **phản ứng của thai bị nhiễm trùng hoặc viêm**.

Ⓜ Sự khác biệt đặc trưng cho cá thể trong bánh nhau minh họa cho sự đa dạng của dân số và cho thấy mỗi cá thể bánh nhau có thể có một sự thích nghi riêng về mặt **phân tử trong cùng cơ thể mẹ**.

Placenta expresses anti-Müllerian hormone and its receptor: Sex-related difference in fetal membranes



R. Novembri ^a, L. Funghi ^a, C. Voltolini ^a, G. Belmonte ^b, S. Vannuccini ^a, M. Torricelli ^a,
F. Petraglia ^{a,*}

Placenta. 2015 Jul;36(7):731-7

^a Obstetrics and Gynecology, Department of Molecular and Developmental Medicine, University of Siena, Siena, Italy

^b Department of Biomedical Sciences, Applied Biology, University of Siena, Siena, Italy

Bánh nhau đủ tháng và màng thai phóng thích ra AMH và AMHRII mRNA và peptide.
Bán định lượng IHC cho thấy có nhiều chất này trong màng thai nam.
Tính chất mô nhau thai không khác biệt giữa nam và nữ
Miễn dịch huỳnh quang cho thấy có lượng lớn hợp chất AMH và AMHRII

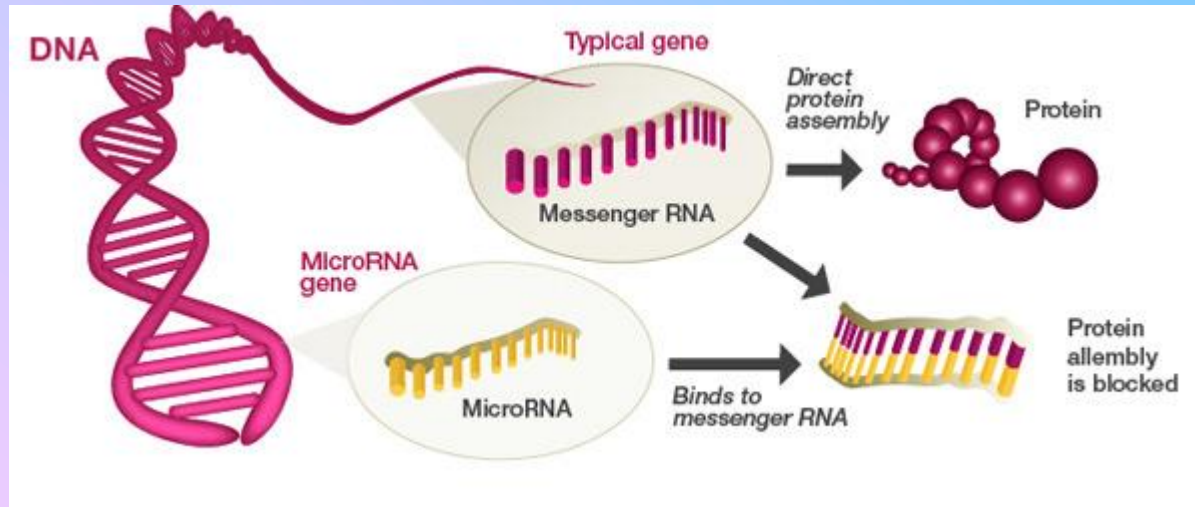
The Human Placental Sexome Differs between Trophoblast Epithelium and Villous Vessel Endothelium

Silvija Cvitic¹, Mark S. Longtine², Hubert Hackl³, Karin Wagner⁴, Michael D. Nelson², Gernot Desoye¹,
Ursula Hiden^{1*}

The key findings of our study are: (i) all four cell types analyzed *in vitro* varied in the extent of sex-biased gene expression, despite the fact that these cells originate from the same organ; (ii) transcripts of male fetuses prevailed in the epithelial compartment, represented by cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts, whereas the endothelial compartment, represented by arterial and venous endothelial cells, showed more female-biased genes; (iii) sex-biased genes in both the epithelial and endothelial compartments clustered with groups of genes linked to distinct biological functions and molecular pathways.

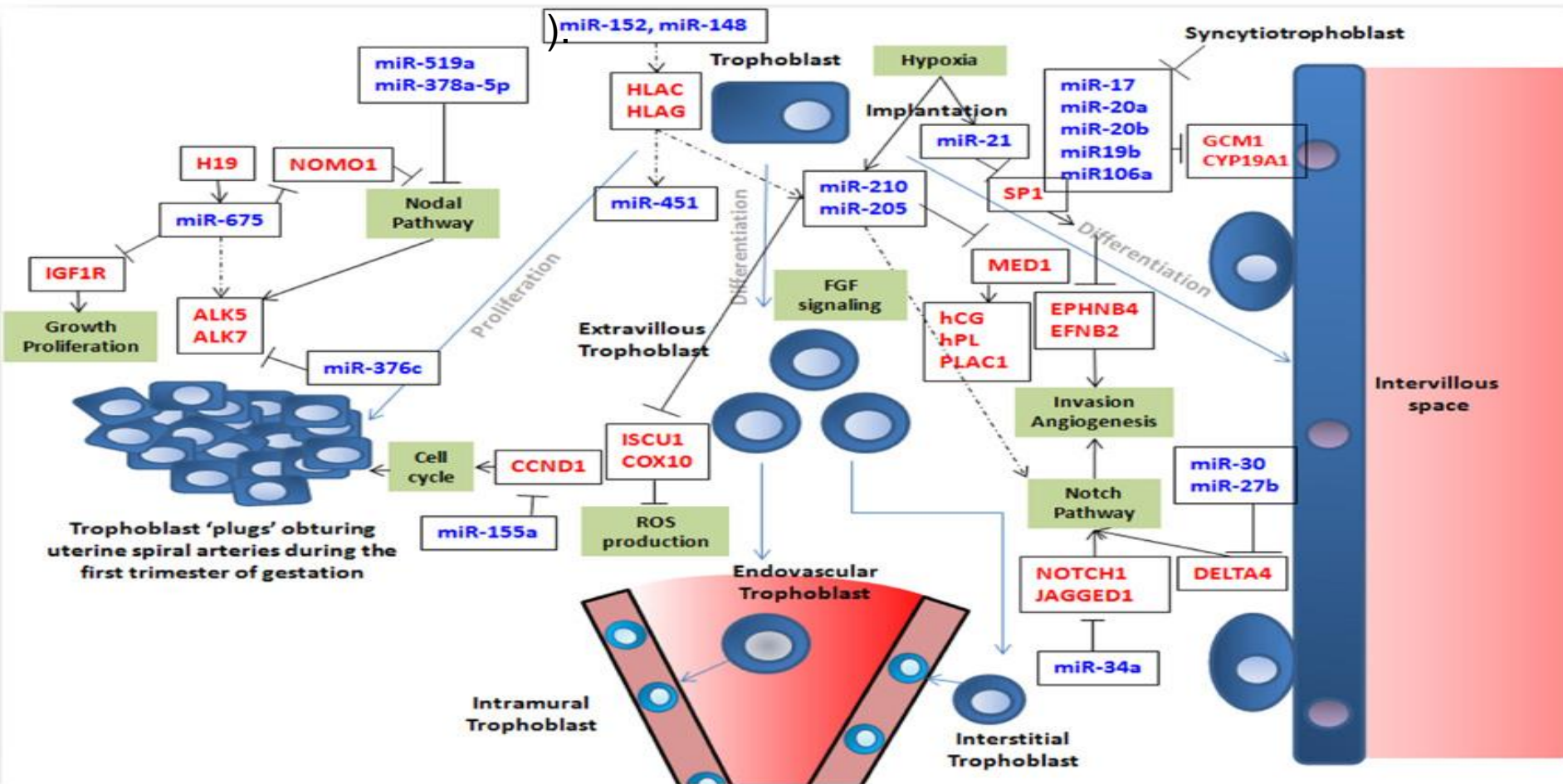
Biểu hiện MiRs

- Vi RNA (MIRS) , phân nhóm các RNA nhỏ không mã hóa có liên quan đến cơ chế sau phiên mã của protein mã hóa mRNA , có thể đóng một vai trò trong việc điều hòa biểu hiện gen giới tính.



- Khi tìm kiếm từ khóa MiRs và “trophoblast” hoặc “placenta” trên Pubmed có 137 kết quả, bài báo đầu tiên xuất bản năm 2006.
- Một nghiên cứu xuất bản vào năm 2012 bởi Morales - Prieto và cs. đã thiết lập các sơ đồ của miRNA - quy định trong các tế bào của lá phôi bánh nhau. Tác giả đã trình chiếu 762 miRNA người nằm trong tế bào nuôi ở bánh nhau đủ tháng và bánh nhau ba tháng đầu thai kỳ.

MiRs EXPRESSION



Identification of clusters of placenta-specific miRNAs: C19MC, 54 miRNAs on chr 19, C14MC, 34 miRNAs on chr 14, and another minor cluster on chr 19

BIỂU HIỆN MiRs



Dữ liệu sơ bộ của Osei - Kumah tại Hiệp hội Bánh nhau quốc tế ở Adelaide (2009) cho thấy bánh nhau nữ trong thai kỳ bình thường có sự khác biệt tương đối về Mir so với bánh nhau nam.

Hiện nay đã có một số bài báo đánh giá sự khác biệt cụ thể về giới trong MIRS nhau thai.

- **Effect of preeclampsia on placental function: influence of sexual dimorphism, microRNA's and mitochondria.**

[Myatt L¹](#), [Muralimanoharan S](#), [Maloyan A](#).

[Adv Exp Med Biol](#). 2014;814:133-46

- [Sexual dimorphism in miR-210 expression and mitochondrial dysfunction in the placenta with maternal obesity.](#)

Muralimanoharan S, Guo C, Myatt L, Maloyan A.

Int J Obes (Lond). 2015 Aug;39(8):1274-81.

Osei-Kumah A, Hodyl N, Kong W-C, Owens J, Clifton VL. Sex specific differences in human placental microRNA expression. Placenta 2009.

Biểu hiện MiRs

Hiện nay chưa có nghiên cứu nào về sự khác biệt giới tính đặc hiệu trong bánh nhau MiRs nhưng những số liệu sơ bộ cho thấy sự biểu hiện MiR yếu tố nữ trong bánh nhau ở thai kỳ bình thường có sự khác biệt so với yếu tố nam trong bánh nhau.



Biến đổi ngoại gen

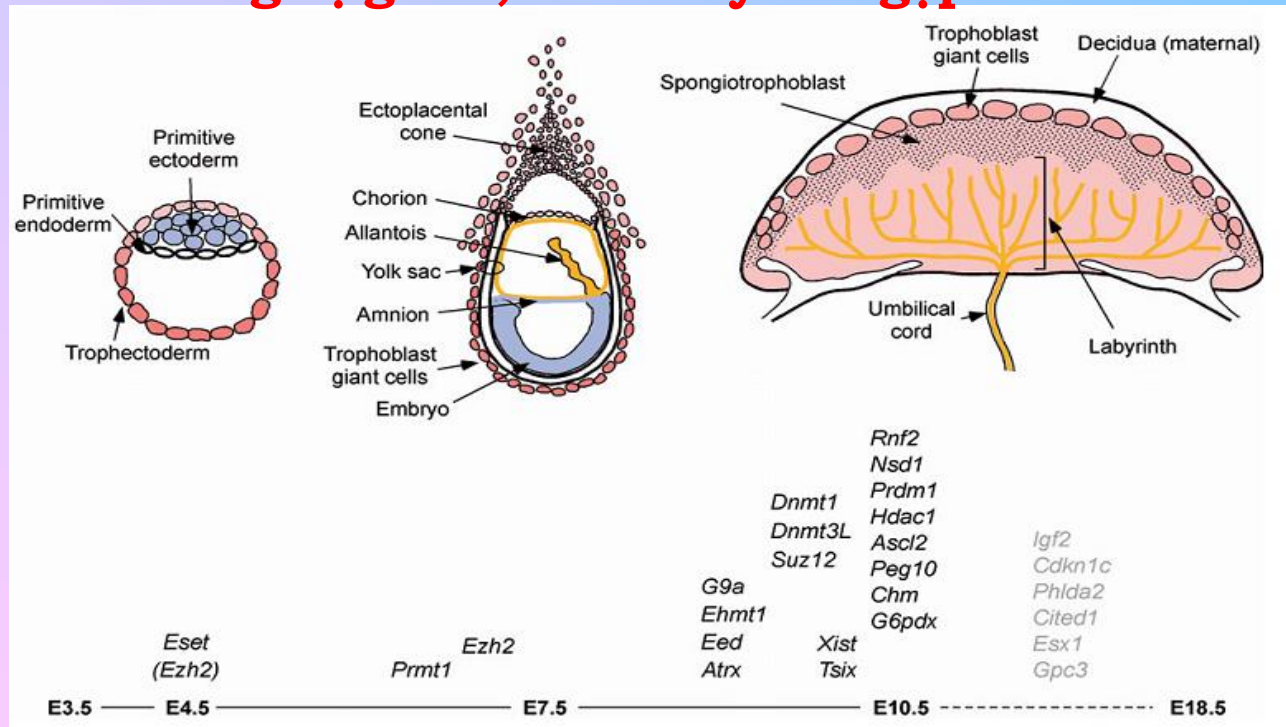
- Biến đổi ngoại gen là những biến đổi xảy ra trên DNA mà không làm thay đổi trình tự của chuỗi, nó điều khiển việc hoạt động hay không của gen và số lượng thông tin di truyền được tổng hợp.
- Mỗi tế bào trong cơ thể có trình tự gen giống nhau nhưng việc hoạt động hay không của một số gen tạo nên sự khác nhau của các mô, như mô cơ, mô gan.
- Được xem là cầu nối tới thai, bánh nhau chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố môi trường **như tình trạng dinh dưỡng, nồng độ oxy trong mô, các yếu tố này có thể làm thay đổi những dấu ấn ngoại gen và biểu hiện của gen trong bánh nhau.**
- Sự thay đổi những dấu ấn ngoại gen có thể làm thay đổi việc đưa tế bào vào chu trình chết, góp phần đảm bảo sự phát triển và tăng trưởng của mô ,cơ quan, cũng như chịu trách nhiệm cho những pháp ứng không phù hợp sau này như **sự tăng đường huyết do môi trường khác nhau ở mỗi giới.**

Biến đổi ngoại gen của DNA

- Giới tính của bánh nhau và môi trường có ảnh hưởng lên hệ ngoại gen của nó, tác động lên hệ ngoại gen của thai. Ở mô người trưởng thành, bao gồm hệ sinh dục và não, **biểu hiện của nhiều gen được điều hòa tùy theo đặc tính riêng về giới.**
- Cấu trúc nhiễm sắc chất và các dấu ấn ngoại gen trong mô não và gan có sự khác nhau giữa nam và nữ.
- Tuy nhiên, với sự phát triển gần đây trong lĩnh vực này, chúng ta còn hiểu rất ít về cơ chế ẩn dưới sự biểu hiện đặc thù giới tính sớm của hệ gen và sự ảnh hưởng lên sự điều hòa ngoại gen trong bánh nhau.
- Hầu hết các nghiên cứu của DOHaD đã báo cáo rằng có sự chuyển giao và/ hoặc ảnh hưởng về đặc thù giới tính, nhưng rất ít nghiên cứu nói về mối liên quan đến cơ chế ngoại gen của giới tính, đặc biệt là trong bánh nhau.
- Sự định hình methyl hóa DNA nêu bật tính chất riêng của hệ ngoại gen bánh nhau người đối với gen mã hóa và sự methyl hóa gen liên quan cụ thể bánh nhau. **Các loại tế bào nhau thai có mô hình của hệ gen methyl hóa trong đó có sự khác biệt đáng kể với các mô tế bào methyl hóa thấp ở một số các yếu tố lặp đi lặp lại.**

Biến đổi ngoại gen của DNA

- Trong bánh nhau chuột, toàn bộ sự methyl hóa DNA cũng có **tính lưỡng hình về giới**.
- Trong những động vật có chế độ ăn được kiểm soát, **sự methyl hóa trong nhau thai được thấp hơn trong bánh nhau thai cái**.
- Trong chế độ ăn nhiều chất béo, có sự giảm methyl hóa trong bánh nhau thai cái. Như vậy sự biểu hiện của gen mã hóa **DNA methyl-transferase cofactor Dnmt3l cũng bị giảm, điều này chỉ gặp ở thai cái**.



Sự quan trọng của các gen mã hóa trong bánh nhau, những bằng chứng mới trong nghiên cứu tính **lưỡng hình về giới trong bánh nhau**.

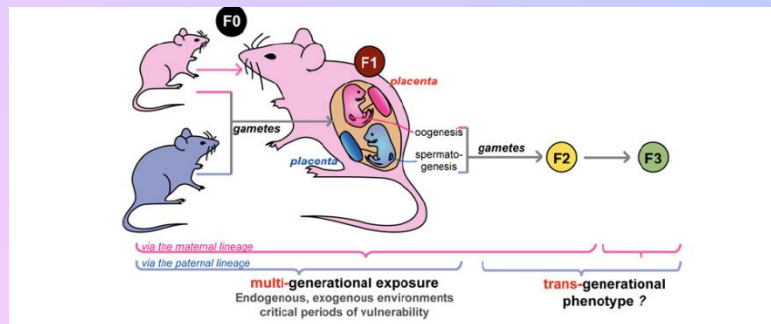
REVIEW

Open Access

Placental contribution to the origins of sexual dimorphism in health and diseases: sex chromosomes and epigenetics

Anne Gabory¹, Tessa J Roseboom^{2,3}, Tom Moore⁴, Lorna G Moore⁵ and Claudine Junien^{1,6*}

Kết cục đặc thù về giới do ảnh hưởng sự tăng trưởng của nhau lên sự lập trình thai



Hình ảnh này cho thấy ảnh hưởng như thế nào cho thế hệ tiếp theo, và minh họa cho vai trò trung tâm của nhau thai lên đặc trưng giới tính của những ảnh hưởng có nguồn gốc từ cha mẹ.

Điều quan trọng là phải biết vai trò của nhau thai và khả năng dấu ấn ngoại gen của cha mẹ mang theo trong các giao tử hình thành hợp tử con.

- Bánh nhau nữ và nam giới có hệ sao mã tối ưu khác nhau có thể ảnh hưởng đến sự phát triển của thai nhi và khả năng nhiễm bệnh sau này.
- Sự khác biệt trong cách nam và nhau thai nữ đối phó với điều kiện căng thẳng chỉ ra rằng mô bánh nhau cũng nên được đưa vào lưu trữ nếu chúng ta muốn tìm hiểu nó góp phần lượng hình giới tính sau này trong cuộc sống như thế nào .
- Cuối cùng, việc làm sáng tỏ các dấu ấn và cơ chế bên dưới những khác biệt giới tính trong quỹ đạo sinh lý để đáp ứng với những thay đổi về môi trường bên ngoài vẫn còn là một thử thách lớn trong y khoa.

CHỨC NĂNG MIỄN DỊCH

- Có mối liên quan giữa hệ thống miễn dịch nhau- thai ở 2 giới tính với kết cục chuyển dạ sinh non.
- Kết quả xét nghiệm mô học bánh nhau những bé trai sinh ra trước 32 tuần cho thấy có **hiều sang thương viêm mạn tính** hơn trong bánh nhau của những bé gái cùng độ tuổi.
- Vị trí viêm mạn tính thường nằm ở chỗ **liên kết khoảng gian các nguyên bào nuôi và màng ối của mẹ** hơn là nằm trong các gai nhau hay màng nhau, điều này gợi ý hệ thống miễn dịch cả mẹ làm giảm các đáp ứng viêm của phần bánh nhau gần màng ối.

Acta Obstet Gynecol Scand 2005; 84: 547-550
Printed in UK. All rights reserved

Copyright © Acta Obstet Gynecol Scand 2005

**Acta Obstetrica et
Gynecologica Scandinavica**

ORIGINAL ARTICLE

Histologic placental lesions in women with recurrent preterm delivery

ALESSANDRO GHIDINI AND CAROLYN M. SALAFIA

Chức năng miễn dịch

- Sơ sinh nam thường có nhiễm trùng bánh nhau nhiều hơn sơ sinh nữ vì bánh nhau nữ có sự trao đổi tế bào lympho qua màng ối nhiều hơn.
- Bánh nhau nam có nhiều thụ thể TLR-4, chất này thúc đẩy endotoxin sản xuất TNF (yếu tố hoại tử mô).
- Trong thai kỳ bình thường, do đáp ứng của TNF, bánh nhau nam có nhiều đại thực bào hơn bánh nhau nữ, tạo nên **sự khác biệt về số lượng tế bào miễn dịch ở 2 giới.**
- **Sự sản xuất cytokin khác nhau ở 2 giới góp phần làm tăng nguy cơ chuyển dạ sinh non ở những thai kỳ mang bé trai.**

Chức năng miễn dịch

- Các dữ liệu cho thấy rằng bánh nhau ở hai giới đáp ứng khác nhau với **tình trạng viêm của mẹ**.
- Các nghiên cứu cũng đưa ra những hiểu biết về ảnh hưởng của sự nhiễm virus, vi khuẩn, ký sinh trùng (như HIV, phế cầu, KST sốt rét) trong thai kỳ lên sự phát triển và tồn tại của thai.
- Tình trạng viêm của người mẹ có thể gây ra các biến chứng trong thai kỳ: béo phì, viêm khớp dạng thấp, hen phế quản, bệnh Crohn. Tiền sản giật là một tình trạng viêm và gây ảnh hưởng lên hệ thống miễn dịch khác nhau ở mỗi giới.
- Vì hệ thống miễn dịch bánh nhau đóng vai trò điều hòa các quá trình: chết tế bào, tổng hợp prostaglandin, tính thấm thành mạch, tổ chức hệ miễn dịch thai; **nên tất cả các cơ chế này có thể mang tính lưỡng hình về giới.**

Tính đa hình của Nucleotid

- Gần đây, nhiều nghiên cứu tập trung vào vai trò của tính **đa hình gen** ảnh hưởng lên sự phát triển bệnh tật hoặc đáp ứng với các yếu tố bệnh lý, hóa chất, thuốc.
- Bộ gen người chứa 10 triệu SNPs, trong số đó có các SNPs liên quan đến cơ chế điều hòa miễn dịch (nội tiết, chuyển hóa, chết tế bào), một số SNPs có khả năng gây kết cục xấu cho thai kỳ như sinh non.
- Một số SNPs của gen có vai trò trong quá trình viêm, như cytokin, đã được nghiên cứu rất nhiều là có **liên quan khởi phát chuyển dạ sinh non** : TNF- α nucleotide 308, interleukin-1 β (IL-1 β) nucleotides 3953 and 3954, and IL-6 nucleotide 174.

SNPs và sinh non

- Bên cạnh quá trình viêm, stress oxy hóa, chết tế bào vốn được nghĩ là nguyên nhân chính khởi phát sự thoái hóa bánh nhau, dẫn đến quá trình chuyển dạ.
- Trong thai kỳ, cả cơn gò chuyển dạ và sự mất cân bằng của các chất phản ứng oxy hóa và chống oxy hóa sẽ dẫn đến quá trình **stress oxy hóa quá mức, khởi phát sự chết của nguyên bào nuôi.**
- Protein Mst3 được biểu hiện trong bánh nhau người và đóng vai trò quan trọng thai trưởng thành, Mst3 điều hòa sự chết nguyên bào nuôi theo lập trình (khởi phát bởi stress oxy hóa và sự thoái hóa bánh nhau)
- Sự chết nguyên bào nuôi theo lập trình được điều hòa bởi Mst3, hoạt hóa theo con đường MAP kinase bao gồm JNK (c-Jun N-terminal kinases) hoặc Mapk8, sau đó được điều hòa bằng TNF alpha, MMP-9. Đích cuối của con đường này là **Caspase 3, chất ảnh hưởng lên sự chết theo lập trình của bánh nhau.**

TOTAL ANTIOXIDANT CAPACITY IN PREGNANCY AND IN CORD BLOOD

mM
Trolox eq

5.7

5.5

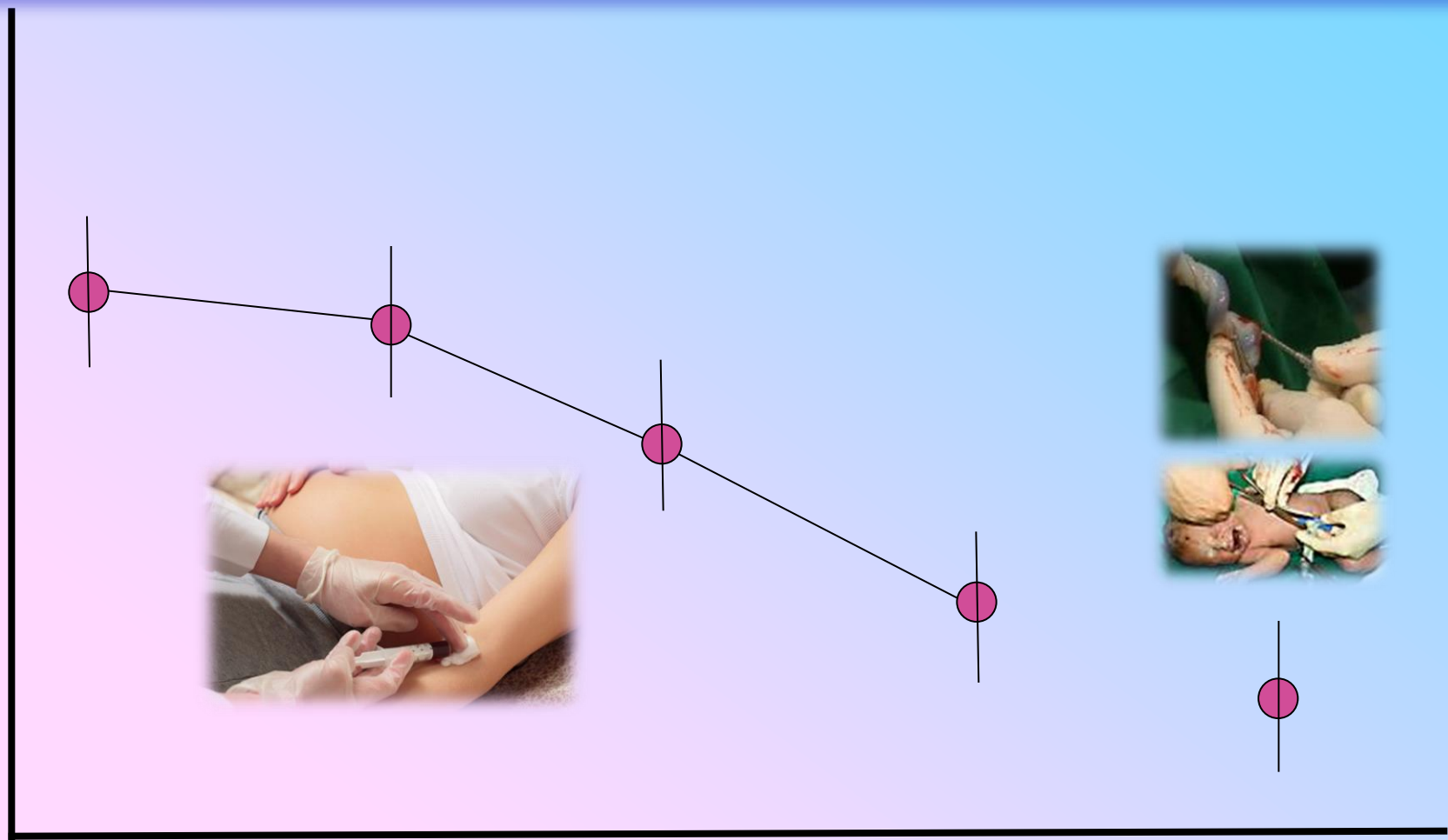
5.3

5.1

4.9

4.7

4.5



12-14 wks

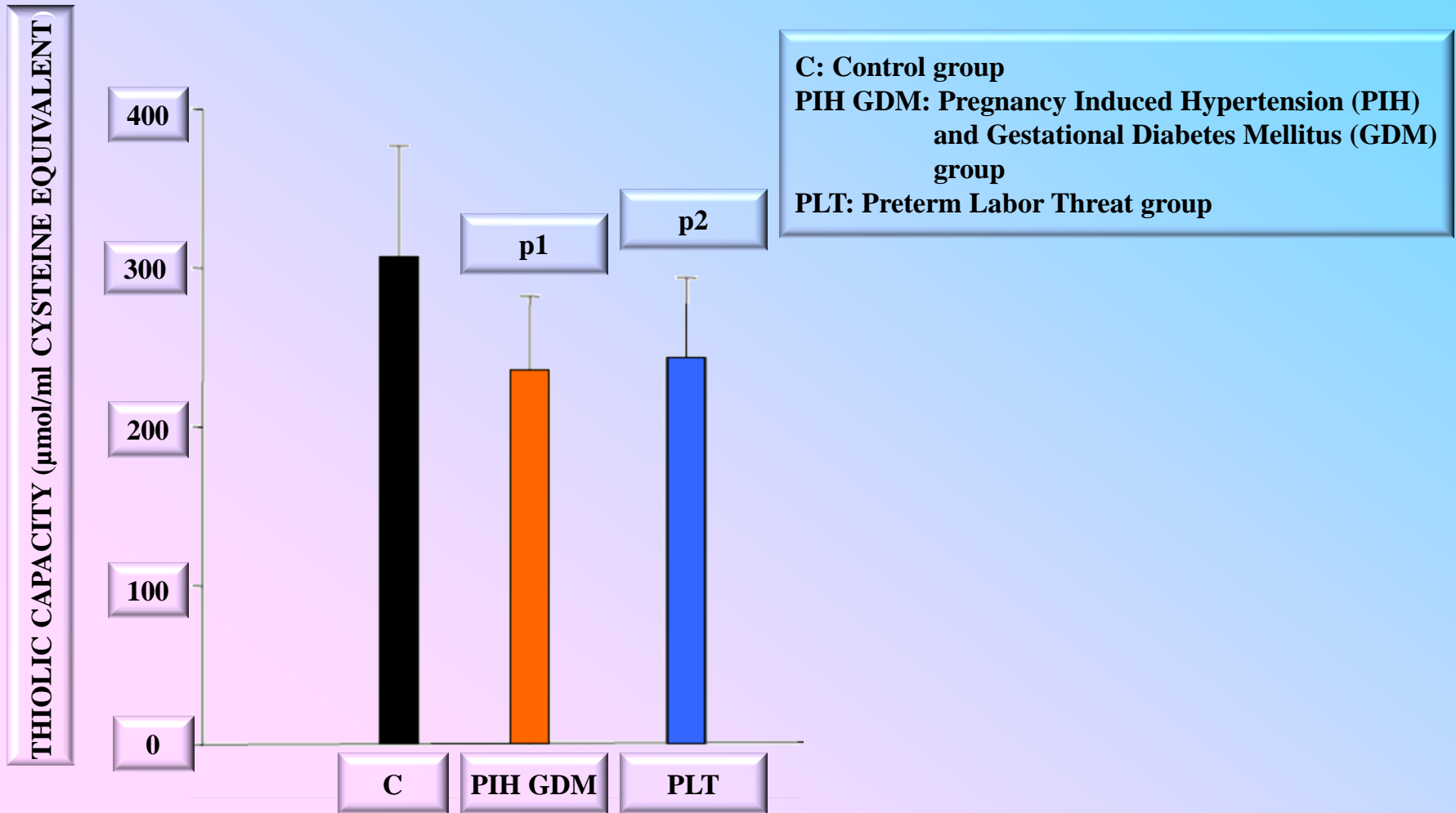
22-24 wks

32-36 wks

Delivery

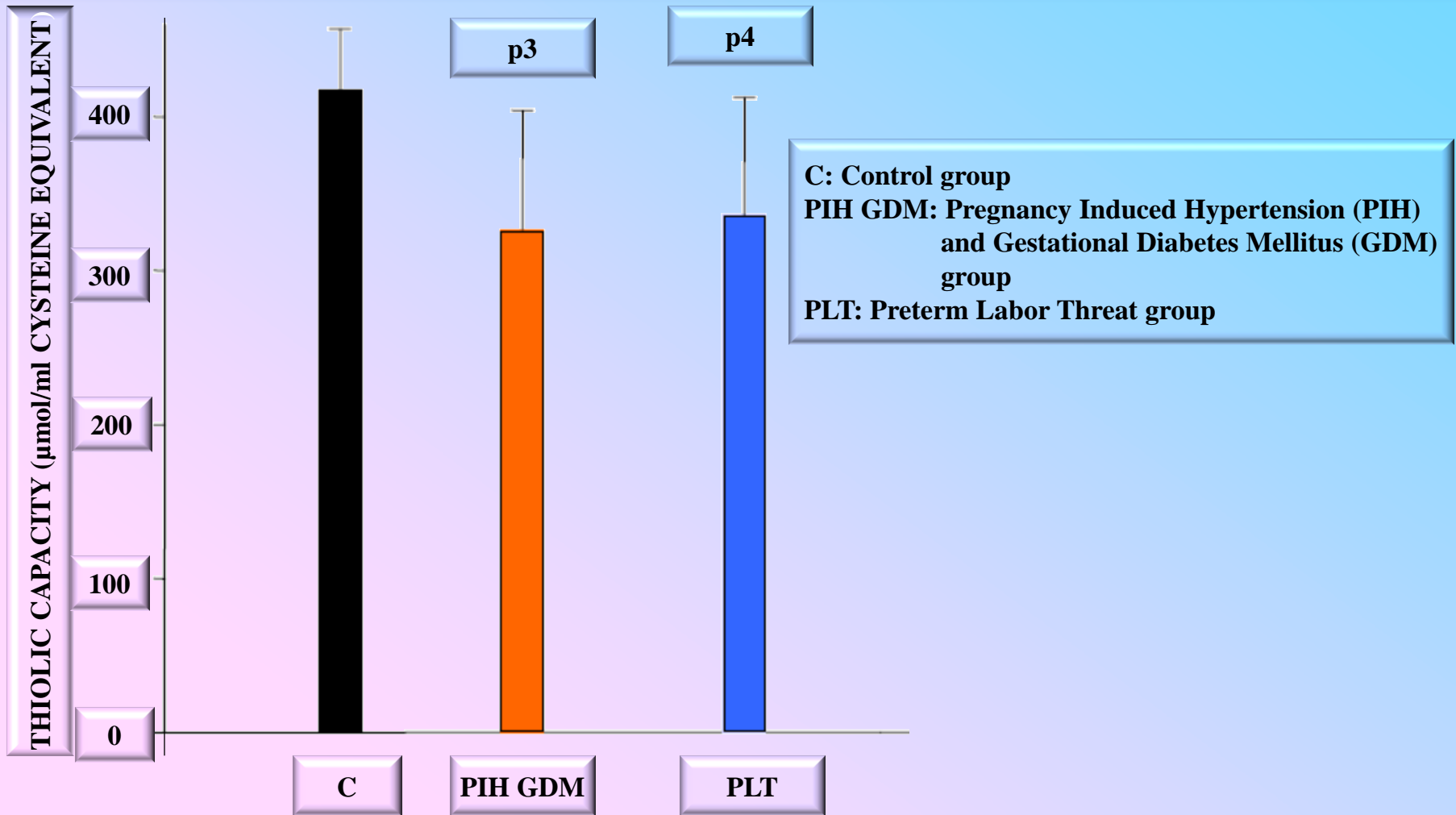
Umb Cord

TOTAL ANTIOXIDANT CAPACITY (TAC)



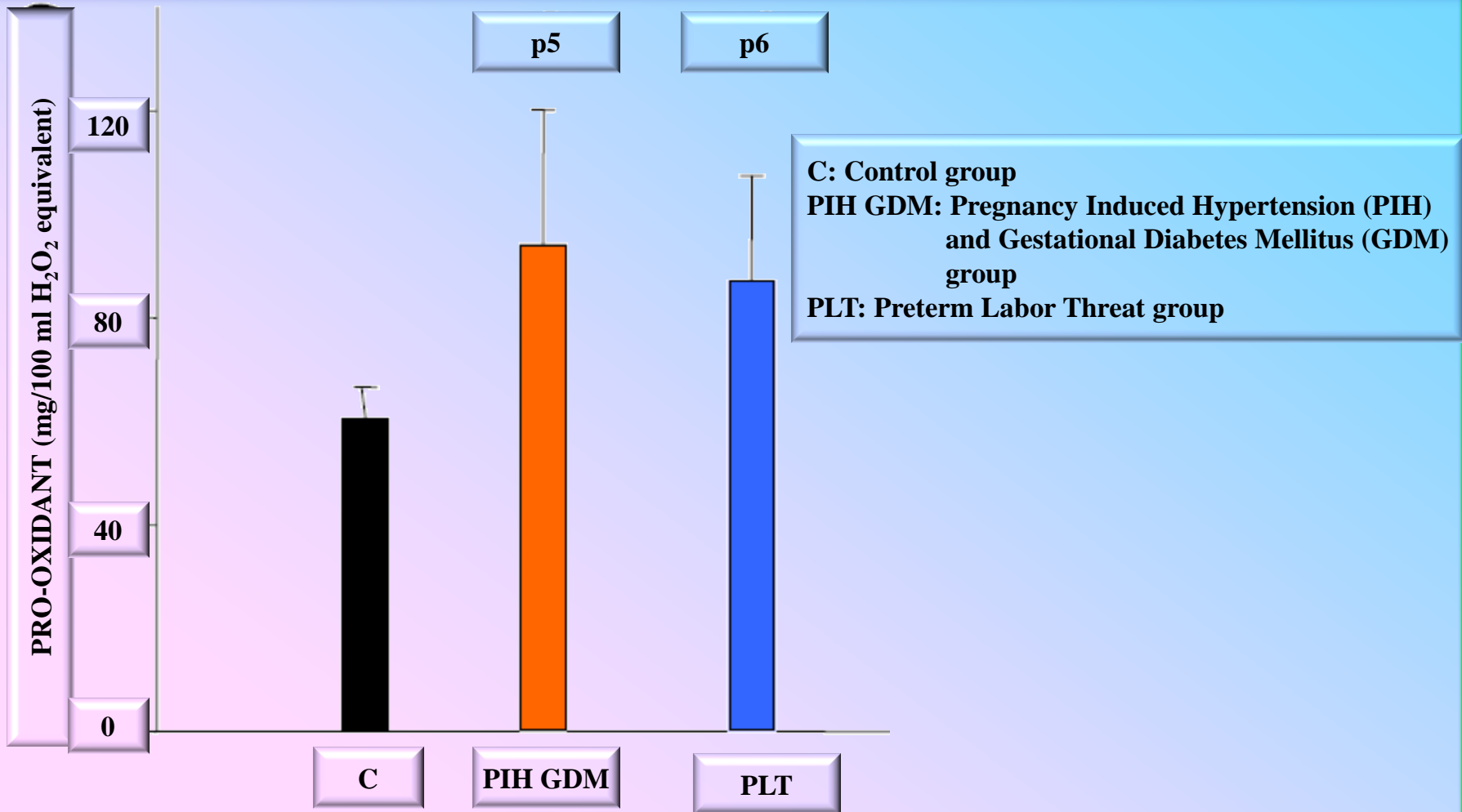
$p1=0.0086$ ($p1<0.05$) PIH GDM vs C
 $p2=0.0479$ ($p2<0.05$) PLT vs C

THIOLIC CAPACITY (TC)



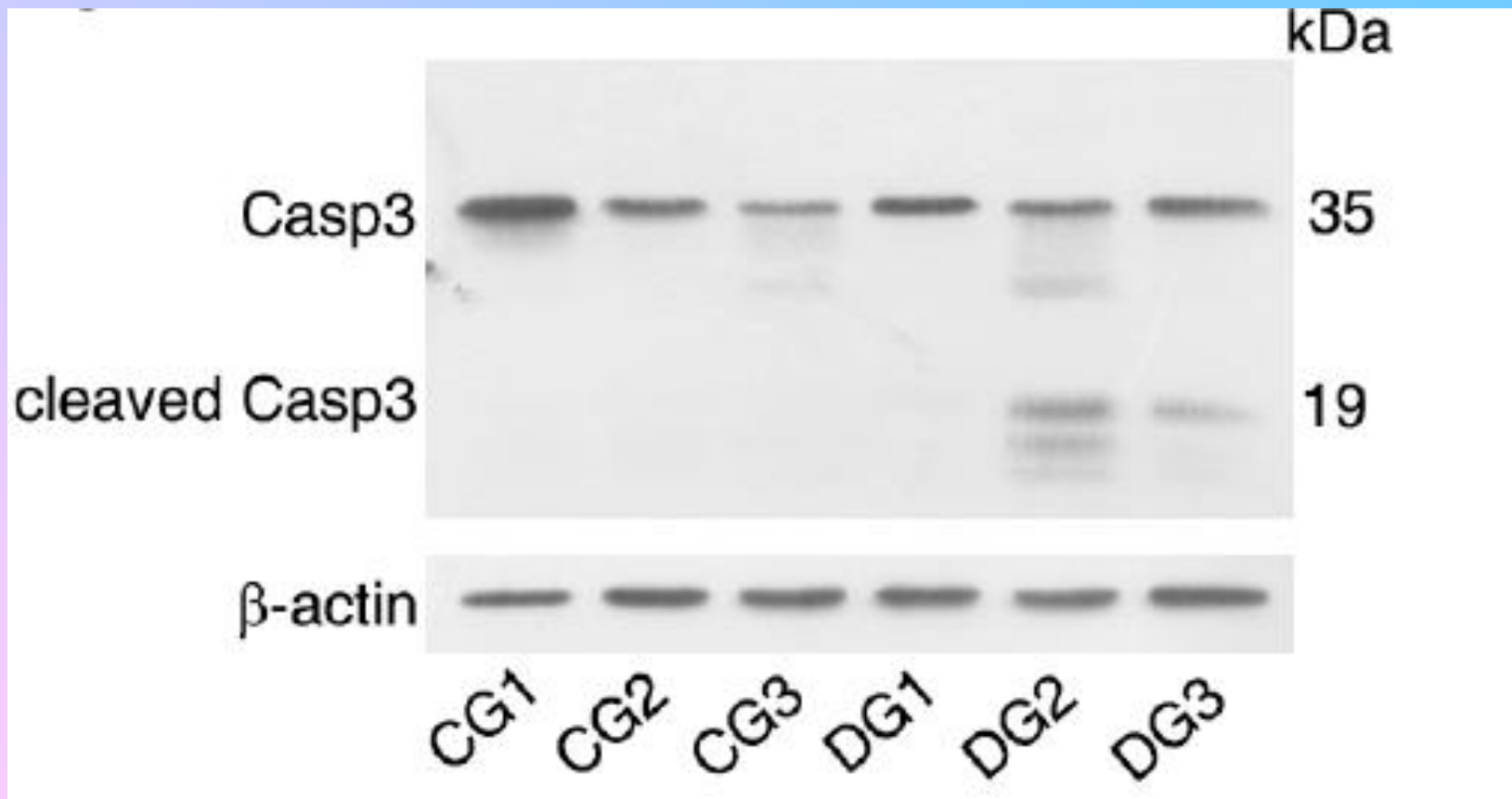
p3=0.0029 (p3<0.05) PIH GDM vs C
p4=0.0084 (p4<0.05) PLT vs C

PRO-OXIDANT CAPACITY (TC)



p5=0.00034 (p5<0.05) PIH GDM vs C
p6=0.00044 (p6<0.05) PLT vs C

ANALYSIS of Caspases 3



CG1,2,3

CONTROLS

DG1,2,3

DIABETIC PREGNANT PATIENTS

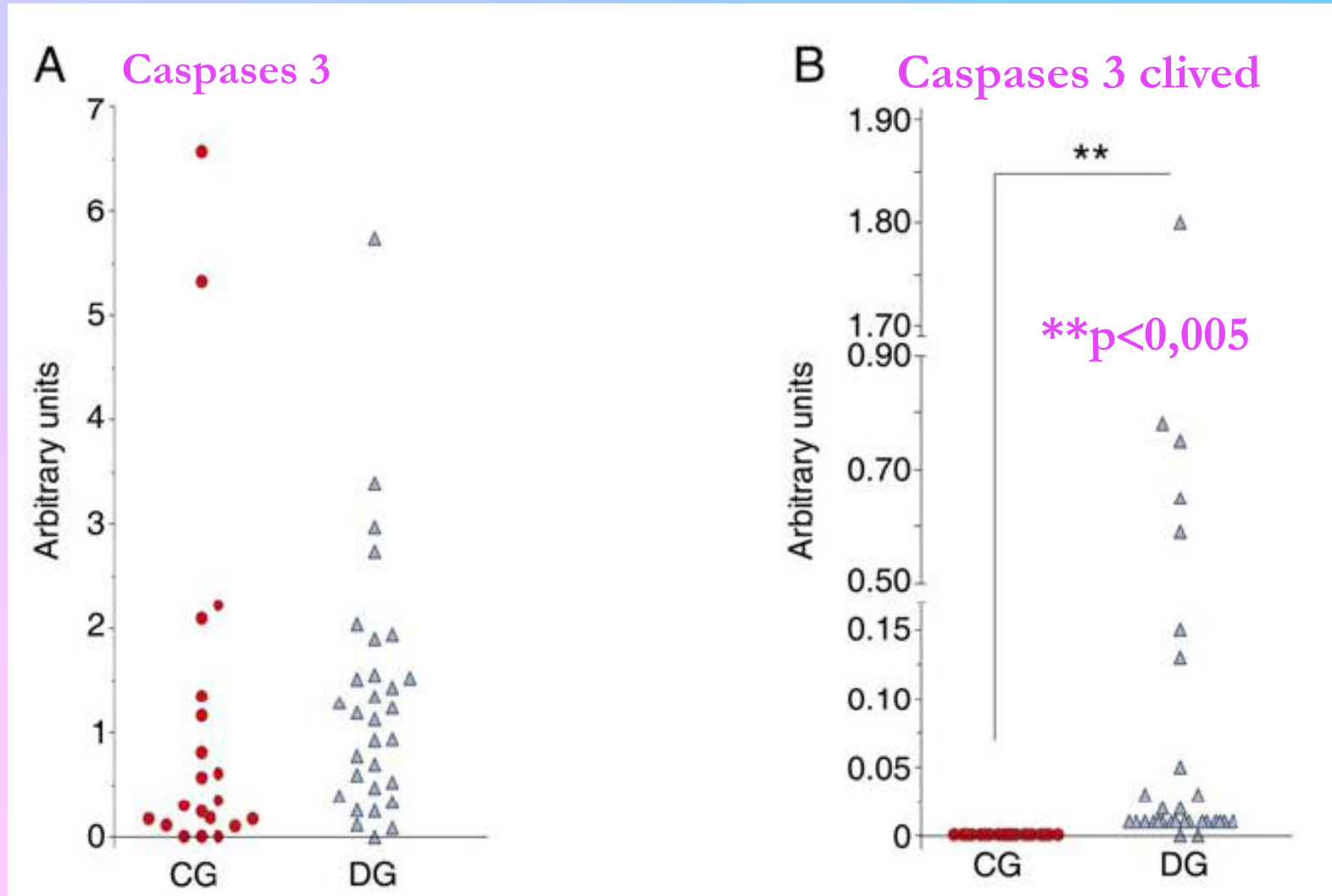
Band 35kDa Caspasi 3

Band 19 kDa Caspasi 3 clived

β -actina

Control

EXPRESSION OF CASPASES 3 AND CLIVED CASPASES 3



SNPs, sinh non và sự khác nhau về giới tính kinh nghiệm của chúng tôi

Giới thiệu

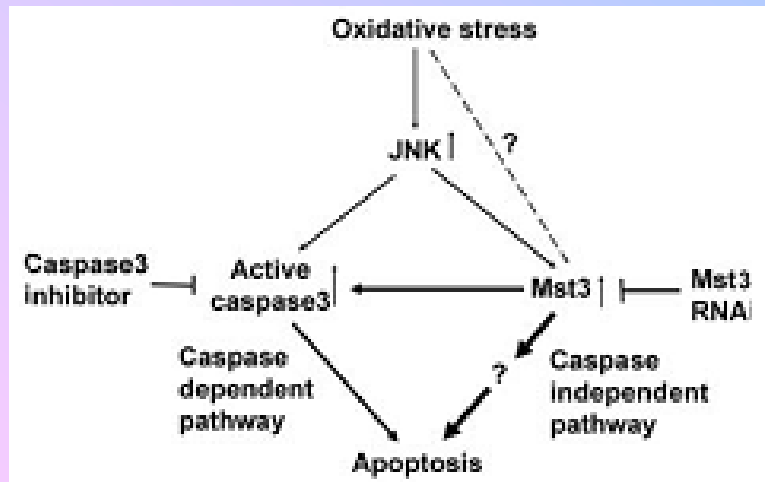
Vì sự khác nhau về giới tính có liên quan đến 1 vài bệnh lí của bánh nhau nên nghiên cứu của chúng tôi nhằm mục đích điều tra sự ảnh hưởng của nó tới việc sinh non

• Pha 1

Sự đa hình của kiểu gen liên quan đến con đường chết theo lập trình, được khởi phát bởi stress oxy hóa (TNF alpha, JNK, Mst3, Caspase 3) thì được phân tích trên 400 mẫu bánh nhau (300 vào thời điểm trưởng thành và 100 tại thời điểm sinh non) để chứng minh sự khác nhau trong cơ chế sinh bệnh học của sinh non giữa thai nam và nữ

• Pha 2

Sự đa hình của những gen TNF alpha, JNK, Mst3, Caspase 3 được phân tích trong 948 mẫu máu (914 mẫu thai trưởng thành 34 mẫu thai non tháng) để chứng minh sự khác nhau trong cơ chế sinh bệnh học của sinh non giữa thai nam và nữ



SNPs, sinh non và sự khác nhau về giới tính kinh nghiệm của chúng tôi

Kết quả pha 1

- Không có sự khác biệt đáng kể giữa nhóm chứng là (thai đủ tháng) với thai non tháng (sPTB)

	Neonatal sex	
	Female	Male
Controls	163 54,9%	134 45,1%
sPTB	32 57,1%	24 42,9%

p=0,755

- Sự khác biệt có ý nghĩa trong kiểu gen SNPs của CASP3 and MST3 giữa 2 giới được quyết định trong các mẫu bánh nhau.

	CASP3 pl				MST3 pl				JNK pl				TNFA-1 pl				TNFA-2 pl				
	0	1	2		0	1	2		0	1	2		0	1	2		0	1	2		
Female sex	Count	70	7	112	p=0,052	77	44	67	p=0,018	75	20	94	p=0,820	19	2	53	p=0,929	28	12	34	p=0,335
	%	37,0%	3,7%	59,3%		41,0%	23,4%	35,6%		39,7%	10,6%	49,7%		25,7%	2,7%	71,6%		37,8%	16,2%	45,9%	
Male sex	Count	67	12	72		82	20	49		60	13	78		19	2	46		33	7	27	
	%	44,4%	7,9%	47,7%		54,3%	13,2%	32,5%		39,7%	8,6%	51,7%		28,4%	3,0%	68,7%		49,3%	10,4%	40,3%	

Legend

SNPs	(ALLELE 1/ALLELE 2)
TNF A	G/T
CASP3	G/A
MST3	A/C
JNK	G/T

SNPs	
HOMOZIGOUS ALLELE 1	1
HOMOZIGOUS ALLELE 2	2
HETEROZIGOUS ALLELE 1/ALLELE 2	0

SNPs, sinh non và sự khác nhau về giới tính kinh nghiệm của chúng tôi

Kết quả pha 2

- Nếu tăng số lượng đối tượng được nghiên cứu, thì sẽ thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm trưởng thành và nhóm sinh non tự nhiên
- Sinh non tự nhiên thì thường gặp ở thai có giới tính nam hơn thai có giới tính nữ

	Neonatal sex	
	Female	Male
Controls	448 49,0%	466 51,0%
sPTB	10 29,4%	24 70,6%

p= 0,038

- Những kết quả của kiểu gen SNPs thì được đem phân tích thống kê

Sinh non và sự tổn thương tế bào do sự oxi hóa

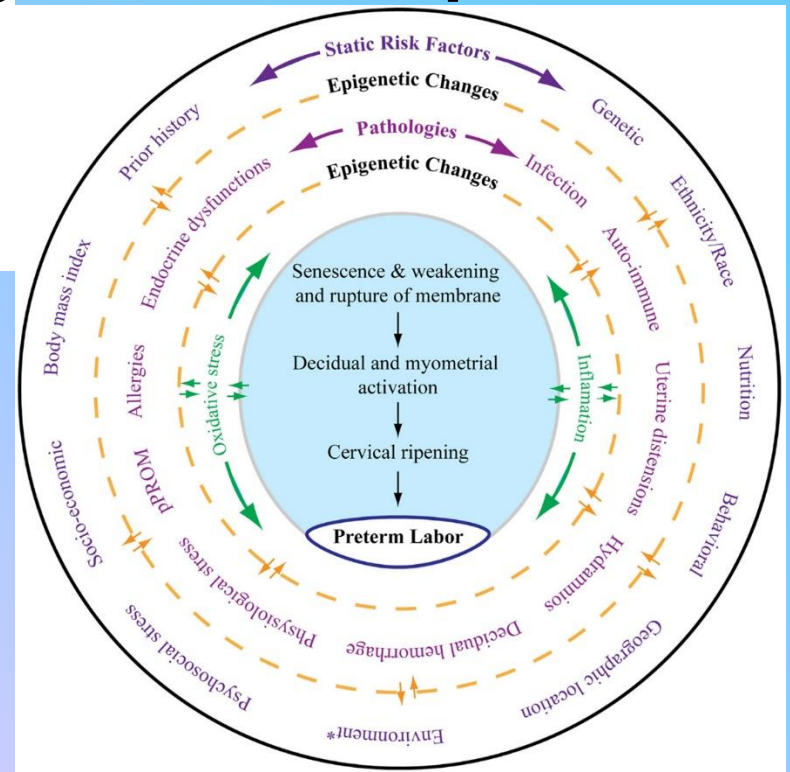


Oxidative stress damage as a detrimental factor in preterm birth pathology

Ramkumar Menon*

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, The University of Texas Medical Branch, Galveston, TX, USA

Môi trường bình thường bên trong thì giảm oxi một cách đáng kể so với môi trường bên ngoài buồng tử cung. Trong suốt thai kỳ, thai nhi chuẩn bị dần cho sự chuyển tiếp ra môi trường giàu oxi ngoài BTC, được biểu hiện bởi sự tăng đáng kể nồng độ enzymes chống oxi hoá trong suốt những tuần cuối của thai kỳ. Nếu sinh non xảy ra (đặc biệt trước 32 tuần tuổi thai) thì sự chuẩn bị này không hoàn thành và thai nhi rất dễ bị tác động bởi những yếu tố môi trường như là sự hủy hoại tế bào do oxi hóa tăng (OS). Sự mất cân bằng giữa ROS và chống oxi hóa hiện diện trong cả BTC mẹ và bánh nhau và sự tương tác giữa hai khoang này dẫn đến những biểu hiện lâm sàng của sinh non.



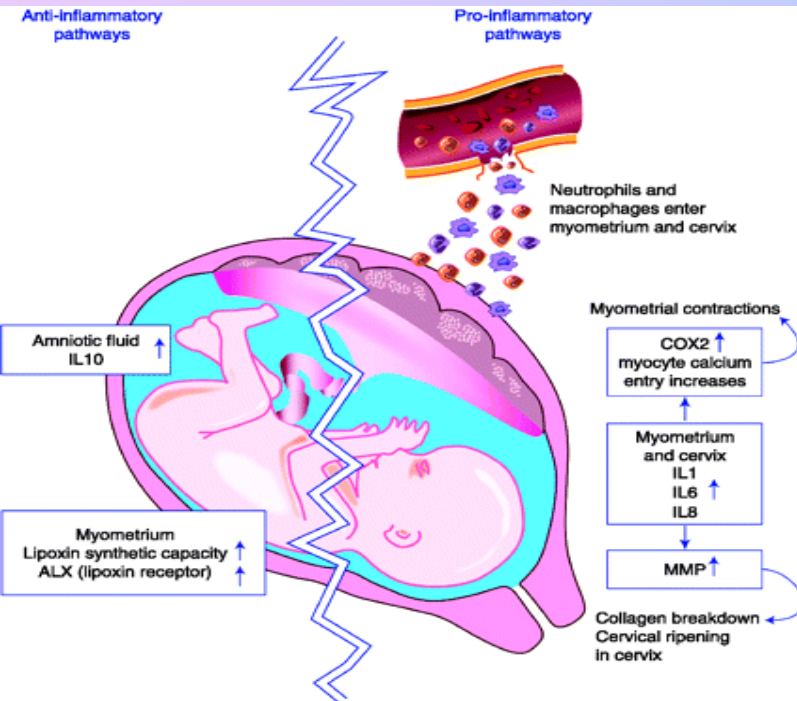
Preterm labor (the innermost circle) is an end result of multitudes of complex interacting pathologies and pathophysiologic pathways

Những yếu tố nguy cơ tĩnh và động gây ra con đường và sinh bệnh học được miêu tả bên trong quỹ đạo với đặc điểm dấu ấn sinh học duy nhất góp phần gia tăng những thay đổi khởi phát chuyển dạ dẫn đến sinh non hoặc ối vỡ non. Hành trình tác động cuối cùng đỉnh điểm trong chuyển dạ và sinh bé bao gồm quá trình viêm và OS. Ở thai kỳ bình thường, những cái này được tạo ra bởi những yếu tố mẹ và thai khác nhau đáng chú ý vào cuối thai kỳ. Trong sinh non những tín hiệu giữa mẹ -thai nhi và nguồn gốc liên quan nhân quả vẫn chưa rõ vì chúng xảy ra từ những nguyên nhân phức tạp.

Sinh non, stress oxi hóa và viêm

Trong môi trường tử cung, bánh nhau là thành phần chính điều hòa sự tác động qua lại giữa mẹ và thai. Những tín hiệu sinh lí và bệnh lí từ mẹ được chuyển qua bánh nhau, có thể ảnh hưởng đến thai

Vị trí bám thích hợp của bánh nhau và sự phát triển của thai cũng phụ thuộc và nồng độ những Hormone quan trọng như là leptin và adiponeptin của bánh nhau. Nồng độ leptin tăng lên ở thai và bánh nhau của những người mẹ bị ĐTĐ trong khi đó nồng độ adiponectin giảm xuống ở những đứa trẻ của họ lúc sinh ra. Nồng độ adipokine trong giai đoạn phát triển sớm có thể đóng vai trò quan trọng trong quá trình hình thành cơ thể của những cá thể riêng lẻ. Tình trạng tăng leptin máu thường thấy ở người béo phì, HC chuyển hóa và bệnh lí tim mạch



Tuy nhiên bánh nhau đại diện cho nguồn gốc quan trọng của ROS trong cả thai kì bình thường và bệnh lí. Sự stress oxi hóa bánh nhau có thể được khởi phát bởi những thay đổi trực tiếp trong phản ứng viêm tại chỗ và/ hoặc sự ô xi hóa của bánh nhau. Từ đó cho thấy rằng sinh non thường xuyên do viêm nhiễm trong TC, sự phơi nhiễm tăng lên của thai đối với sự sản xuất ROS của bánh nhau rất có thể trong thai kì này, với sự gia tăng sản phẩm của ROS được cho là góp phần đáng kể sự phát triển tình trạng sinh non.

Sự lôi kéo đáng kể của tập hợp đại thực bào trong bánh nhau dẫn sự sản xuất những sản phẩm cytokines tiền viêm như IL-6, TNF α , and TLR-4

Sinh non, stress oxi hóa , viêm và giới tính của thai

Một vài nghiên cứu cho thấy tác động đáng kể của giới tính của thai trên kết cục thai kỳ và sự phát triển các nguy cơ liên quan đến thai. Sự phát triển của bánh nhau dường như rất nhạy với giới tính thai nhi, và sự tác động qua lại giữa mẹ và thai có thể vì thế được phản ánh trong phạm vi đặc biệt của bệnh lí bánh nhau.



The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine

The impact of fetal gender on preterm birth in a southern Chinese population

Terence T. Lao, Daljit S. Sahota, Stephen S.H. Suen, Lai Wa Law & Tak Yeung Law



The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine

Male gender significantly increases risk of oxidative stress related congenital anomalies in the non-diabetic population

Ray O. Bahado-Singh, Mauro Schenone, Marcos Cordoba, Wen-Shi Shieh, Devika Maulik, Michael Kruger & E Albert Reece

Placenta 33 (2012) 568–571

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Placenta

journal homepage: www.elsevier.com/locate/placenta



Sex-specific basis of severe placental dysfunction leading to extreme preterm delivery

M.G. Walker^a, B. Fitzgerald^b, S. Keating^b, J.G. Ray^c, R. Windrim^a, J.C.P. Kingdom^{a,*}

Placenta 34 (2013) 95–99

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Placenta

journal homepage: www.elsevier.com/locate/placenta



Current topic

Fetal sex and preterm birth[☆]

J. Challis^{a,b,c,d,*}, J. Newnham^d, F. Petraglia^e, M. Yeganeh^{a,b}, A. Bocking^{a,b}

	Adipokine		ROS	Cytokine		
	Adiponectina	Leptina	GPX	TNFA	NFKB	TLR4
Males vs. females	=	↑	↓	↓	↓	↑
	<i>Gui Y, 2004</i>		<i>Stark M J, 2011</i>	<i>Myatt L, 2016</i>	<i>Yeganegi M, 2009</i>	

Adiponectin/Leptin: nồng độ Adiponectin và Leptin trong huyết tương của mẹ dẫn đến sự điều hòa quá trình vận chuyển dinh dưỡng đến thai nhi. Trong những con chuột đực, leptin huyết tương tăng lên trong khi nồng độ adiponectin không đổi.

Glutathione peroxidase: hoạt động GPX được nhận thấy thấp hơn trong bánh nhau của trẻ trai so với trẻ gái dẫn đến tăng stress oxy hóa ở trẻ sinh non

Tumor Necrosis Factor alpha: TNF alpha làm giảm quá trình hô hấp của ty thể nguyên bào lá nuôi trong kiểu lưỡng hình. Tác động này chỉ được nhìn thấy trong nguyên bào nuôi của bánh nhau nữ, và được điều chỉnh bởi yếu tố phiên mã NFκB1.

Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells: môi trường viêm nhiễm trong tử cung dẫn đến sự gia tăng miR-210 được điều chỉnh bởi an NFκ B1 trong kiểu phụ thuộc giới tính thai, dẫn đến sự ức chế quá trình hô hấp của ty thể và rối loạn chức năng bánh nhau của những thai kì là nữ

Toll Like Receptor-4: TLR-4 được biểu hiện rất nhiều trong tế bào nuôi trong bánh nhau của thai nam, và nó có thể phân phát đáp ứng viêm cao độ ở những thai này. Điều này có thể góp phần tăng thêm tỉ lệ sinh non, nhiễm trùng và kết cục xấu hơn trong suốt giai đoạn bào thai và sơ sinh

Is there a sex of the placenta?

Gian Carlo Di Renzo, Elena Picchiassi, Giuliana Coata, Graziano Clerici,
Eleonora Brillo



- Tác động lâu dài của những thương tổn trong môi trường giống nhau như là sự căng thẳng của người mẹ, hoặc tình trạng dinh dưỡng không đầy đủ có thể có những tác động khác nhau lên kiểu hình của đứa trẻ nam hoặc nữ.
- Sự chuyên biệt về giới tính của kiểu hình lúc trưởng thành đã được hình thành 1 phần trong TC và bánh nhau trong đặc điểm chuyên biệt về giới này.
- Sự biệt hóa về giới xảy ra trong những bệnh lí của người trưởng thành bao gồm bệnh lí chuyển hóa, THA, tim mạch tâm thần rối loạn thần kinh, và K. Ví dụ như đàn ông thường thiên về bệnh lí tim mạch trong khi phụ nữ thường thiên về béo phì.
- Việc giảng giải những thay đổi của mối quan hệ nhân quả chuyên biệt về giới và cách mà nam với nữ đáp ứng và thích nghi đối với sự thay đổi của môi trường giúp người thầy thuốc và bệnh nhân biết trước những bệnh lí nghi ngờ.

KẾT LUẬN

- Bánh nhau nữ và nam giới có cơ chế khác nhau để tối ưu hóa sự thích nghi và do đó hai giới đều có bộ máy sao mã tương thích khác nhau có thể ảnh hưởng đến sự phát triển của thai nhi và khả năng mắc bệnh về sau.
- Quá trình nam giới đáp ứng với môi trường bất lợi trong mẹ là sự tiếp cận tối giản với vài gen, protein hoặc thay đổi chức năng thành lập trong bánh nhau và cuối cùng là đảm bảo tiếp tục tăng trưởng trong một môi trường kém tối ưu.
- Đáp ứng này ở bé trai có liên quan tới nguy cơ chậm tăng trưởng trong tử cung, sinh non hoặc thai lưu nếu có một yếu tố bất lợi xảy ra trong thai kỳ.
- Nhau thai nữ phản ứng với môi trường bất lợi của mẹ bằng nhiều thay đổi gen và protein nhau thai dẫn đến sự giảm tăng trưởng nhưng không bị giới hạn tăng trưởng (> centile thứ 10).
- Những điều chỉnh của nữ trong chức năng bánh nhau và trong sự phát triển đảm bảo sự sống khi có yếu tố bất lợi, cơ thể bé gái vẫn có thể tiếp tục thỏa hiệp về dinh dưỡng, cung cấp oxy.

KẾT LUẬN

- Bánh nhau là một hệ thống lý tưởng để nghiên cứu những khác biệt giới tính của thai nhi về các mặt cảm giác , sự căng thẳng, tình trạng đói, rối loạn nội tiết và chế độ ăn để dẫn đến béo phì về sau.
- Vì vậy, nếu chúng ta xem bánh nhau là một chỉ báo về những hiện tượng xảy ra trong tử cung, nó rất quan trọng để hiểu làm thế nào, ngoài sự khác biệt giới tính cụ thể trong nội tiết và hệ thống miễn dịch , cấu trúc di truyền đặc trưng về cho giới tính cũng ảnh hưởng đến sự phát triển và chức năng bánh nhau, trong điều kiện bình thường hoặc rối loạn chức năng bánh nhau nghiêm trọng đều có thể gây ra biến chứng xấu khi mang thai , chẳng hạn như sinh non.





Fetal or Maternal perspective?

Bằng chứng cho thấy nữ giới có kết cục chu sinh tốt hơn nam giới, đặc biệt là sau khi sinh non. Sự khác biệt giới dường như vẫn tồn tại trong suốt cuộc đời, đặc biệt là liên quan đến những thay đổi thoái hóa do tuổi tác trong não. Mặc dù có sự khác biệt về giới có hình thành từ giai đoạn đầu sau khi thụ thai, cơ chế chính xác giải thích cho sự khác biệt giới tính về sau trong cuộc đời vẫn cần được xác định ...

Author Maureen Dowd asks if men are even necessary anymore. To add fuel to the fire, some pundits predict the death of the Y-chromosome within the next 125,000 years and believe it won't be such a devastating loss – because we'll be able to continue the human race through technology quite satisfactorily, perhaps even manufacturing people to precise and carefully determined specifications.

Dowd M. *Are men necessary? When sexes collide*. New York, NY: GP Putnam's sons; 2005:338
Sykes B. *Adam's curse: a future without men*. New York, NY: WW Norton & Co, Inc; 2006:310

**GIỚI TÍNH NAM (VÀ BÁNH
NHAU) LÀ YẾU TỐ NGUY CƠ
ĐỘC LẬP ĐỐI VỚI SINH NON**

TAKE HOME MESSAGE



♀ ♂ ? **I am ok!**

Grazie

Gracias



Danke

Thank you