

GIỚI TÍNH THAI & GIỚI TÍNH BÁNH NHAU?



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



HỘI NGHỊ SẢN PHỤ KHOA LẦN THỨ
VIỆT - PHÁP - CHÂU Á **19**
THÁI BÌNH DƯƠNG

TIỀN ĐỀ

Các khía cạnh về giới tính và chủng tộc

Tỉ lệ giới tính (nam/nữ) lúc sinh ở mức trung bình 1.06

Khu vực châu Á – Thái Bình Dương có tỉ lệ nam/nữ lúc sinh cao nhất thế giới (1.06). Tỉ lệ giới tính lúc sinh ở nhóm Latinh (1.04) nằm ở khoảng giữa đối với chủng tộc da trắng (1.05) và da đen (1.03). Người dân da đỏ bản xứ ở Mỹ có tỉ lệ giới tính lúc sinh thấp nhất (1.028). Trong khi các nghiên cứu tại châu Âu báo cáo tỉ lệ giới tính ở khu vực này xấp xỉ 1.05.

Tỉ lệ giới tính liên quan đến độ dài thai kỳ

Tỉ lệ giới tính (nam/nữ) cực kì cao được tìm thấy ở những thai kì chấm dứt tại thời điểm 16-19 tuần: 248:100. Tỉ lệ này giảm nhanh chỉ còn 130:100 vào thời điểm 20 tuần thai và giữ gần như hằng định ở mức này đến 36 tuần, và dần bình ổn về mức cân bằng ở thai đủ ngày: 100:100.

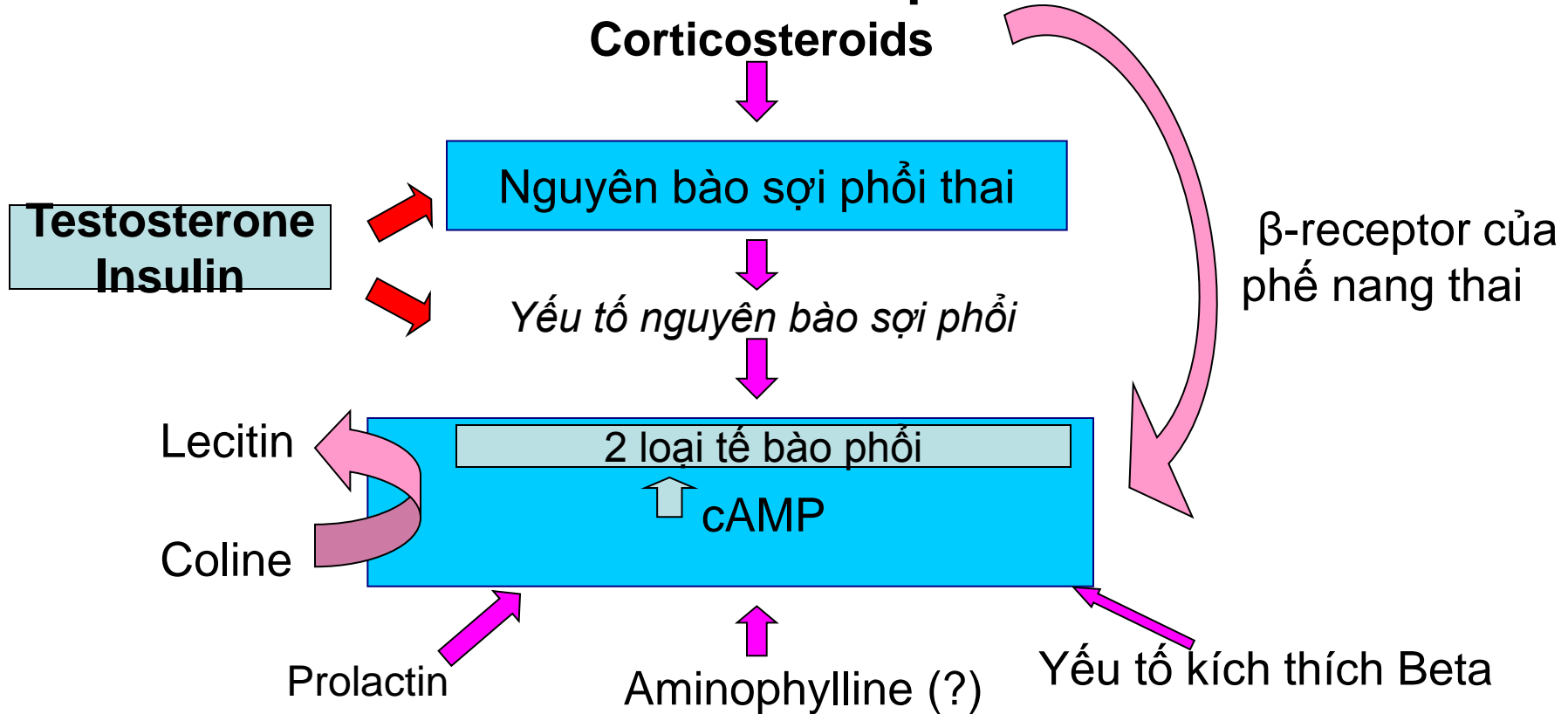
Jongbloet , Am J Obstet Gynecol 2005



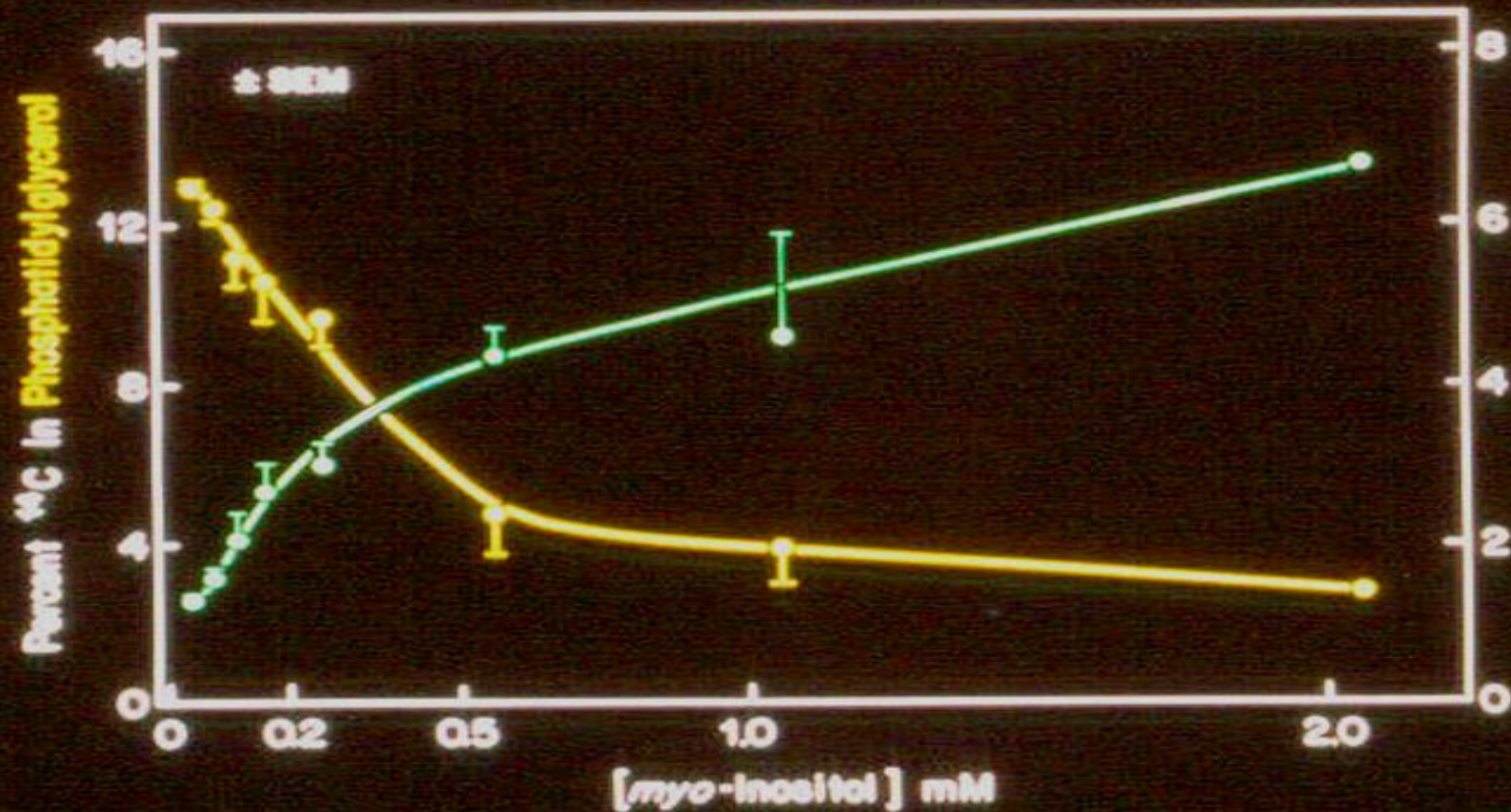
Khía cạnh giới tính trong sinh non

Số liệu quốc gia của Thụy Điển cho thấy thai **nam** có xu hướng sinh non cao hơn, chiếm **55-60%** những thai kì sinh trong khoảng 23-32 tuần. Số lượng chết sơ sinh ở những tuổi thai này cũng nhiều hơn ở trẻ nam. Năm 1993, tỉ lệ tử vong chung ở thời điểm 1 tuổi (không phân biệt tuổi thai lúc sinh) tại Thụy Điển là 5.4% với trẻ nam và 4.1% đối với trẻ nữ. Tử suất trẻ em dưới 1 tuổi khác biệt nhất giữa 2 giới là khi trẻ sinh ra ở tuổi thai 23-24 tuần với tần suất **62% là nam** và 38% là nữ.

CORTICOSTEROIDS & RDS: CƠ CHẾ TÁC DỤNG



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



Phân tích hồi quy đa biến logistic nhằm đánh giá những tác động độc lập của tuổi thai, giới tính, IUGR trên tử suất, loạn sản phế quản phổi, và xuất huyết trong não thất đã cho thấy tuổi thai là yếu tố quan trọng nhất đóng góp vào cả 3 biến kết cục đầu ra; trong khi IUGR chỉ làm tăng tử suất và **giới tính nam** làm tăng khả năng xuất hiện **loạn sản phế quản phổi**.

KHÁC BIỆT GIỚI TÍNH VÀ KẾT CỤC THAI KÌ



- Ⓞ Sự khác biệt về giới tính dẫn đến khác biệt trong tăng trưởng,, tử suất và bệnh suất chu sinh.
- Ⓞ Tử suất ở giới tính nam cao hơn nữ khi xét về số lượng thai lưu và tử vong sơ sinh.
- Ⓞ Khác biệt về cân nặng: bé trai thường nặng hơn bé gái, bé gái dễ bị giới hạn tăng trưởng hơn
- Ⓞ Số lượng bé trai thường nhiều hơn bé gái được sinh ra, không theo tỉ lệ 1:1 như dự tính.
- Ⓞ Giới tính thai có những ảnh hưởng quan trọng đến kết cục và các biến chứng của thai kì:
 - ▶ Sinh non
 - ▶ Ối vỡ non
 - ▶ Đái tháo đường thai kì
 - ▶ Thai to
 - ▶ Chuyển dạ ngưng tiến ở giai đoạn 1 và 2
 - ▶ Sa dây rốn
 - ▶ Dây rốn thắt nút và dây rốn quấn cổ
 - ▶ Tần suất mổ lấy thai cao hơn ở bé trai

Khác biệt về đầu ra thai kì theo giới tính (% trên 12,000
thai kì, Bệnh viện Đại học Perugia

	Trai (%)	Gái (%)	$p <$
Đái tháo đường thai kì	5.0	2.8	0.01
Tiền sản giật	3.8	2.0	0.05
IUGR	3.0	4.0	0.05
Sinh non (<32 tuần)	1.7	0.9	0.05
Bệnh suất sơ sinh gộp	35.6	25.2	0.01
Bất thường thai (ngoài bất thường nhiễm sắc thể)	0.7	0.4	0.05
Thai lưu	0.4	0.3	>0.05

KHÁC BIỆT GIỚI TÍNH VÀ NGUỒN GỐC CỦA BỆNH TẬT Ở NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH (DOHaD)



@ **Có sự khác biệt về kiểu hình bệnh học bánh nhau phụ thuộc giới tính** trong các thai kỳ nguy cơ cao với rối loạn chức năng bánh nhau nặng, được định nghĩa bởi sinh non trước 33 tuần.

@ Nhiều trường hợp **dây rốn bám màng** và **viêm màng ối** ở thai nam, trong khi ở thai nữ tình trạng **nhồi máu gai nhau** dễ gặp hơn.

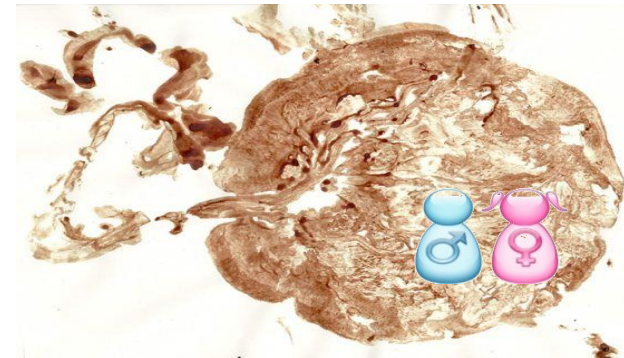
@ Bé trai được sinh ra từ các thai kỳ có bất thường về bánh nhau thường có liên quan đến một số bệnh lý vào thời kỳ trưởng thành:

- ▶ Tăng huyết áp
- ▶ Bất thường lipid máu khi còn trẻ
- ▶ Tử suất cao hơn do bệnh tim thiếu máu cục bộ
- ▶ Tăng nguy cơ đột quỵ
- ▶ Tăng nguy cơ bệnh mạch vành
- ▶ Xơ vữa động mạch chưa có biểu hiện lâm sàng
- ▶ Nhồi máu cơ tim

VAI TRÒ CỦA BÁNH NHAU



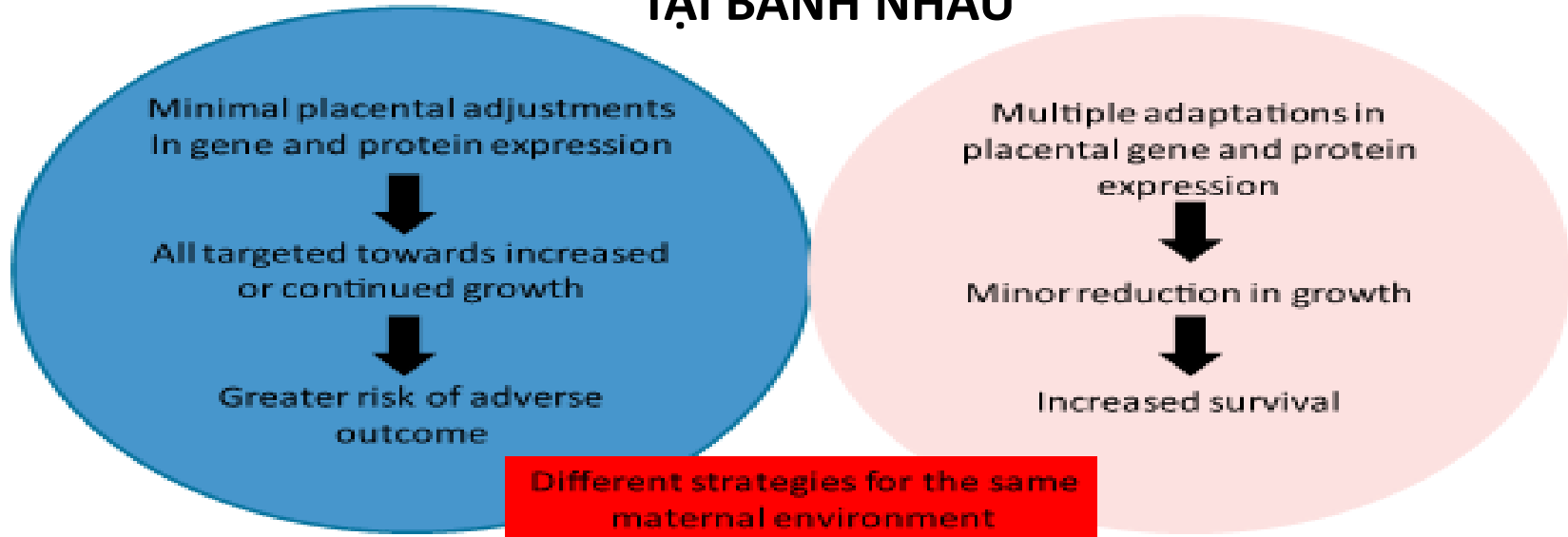
- Ⓜ Nhau thai vẫn luôn được xem là **vô tính**, và vì vậy nhiều nghiên cứu về bánh nhau không quan tâm đến giới tính của phôi thai.
- Ⓜ Tuy vậy với nguồn gốc ngoại phôi, bánh nhau thật sự **có giới tính**: nhiều nghiên cứu về bệnh lý phôi thai cũng như nguồn gốc bệnh tật người trưởng thành chỉ ra rằng những bất thường liên quan đến giới tính có thể xảy ra sớm trong thai kì và đặc biệt là tại bánh nhau.
- Ⓜ Số lượng nhiễm sắc thể giới tính có tác động trên kích thước bánh nhau ở chuột, với bánh nhau XY **lớn hơn đáng kể** so với bánh nhau XX, và sự khác biệt này hoàn toàn **độc lập với tác dụng của androgen**.
Các nghiên cứu cho thấy việc sở hữu chỉ 1 nhiễm sắc thể X làm kích thước bánh nhau to hơn khi mang 2 nhiễm sắc thể X, dù vậy cơ chế đưa đến vấn đề trên còn đang được tìm hiểu.



CÁC KHÍA CẠNH ĐẠI THỂ VÀ VI THỂ CỦA SỰ KHÁC BIỆT GIỚI TÍNH TẠİ BẢNH NHAU

Males

Females



Khác biệt giới tính được quan sát tại bánh nhau ở nhiều mức độ:

- ▶ Số đo sinh học
- ▶ Biểu hiện gene
- ▶ Biểu hiện protein
- ▶ Thay đổi DNA theo cơ thể epigenetic
- ▶ Chức năng miễn dịch
- ▶ SNPs



Contents lists available at ScienceDirect

Placenta

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



Sex specific adaptations in placental biometry of overweight and obese women

Chiara Mandò*, Stefania Calabrese, Martina Ilaria Mazzocco, Chiara Novielli, Gaia Maria Anelli, Patrizio Antonazzo, Irene Cetin

Department of Mother and Child, Hospital L. Sacco, Department of Biomedical and Clinical Sciences L. Sacco, and Center for Fetal Research Giorgio Pardi, Università degli studi di Milano, Italy

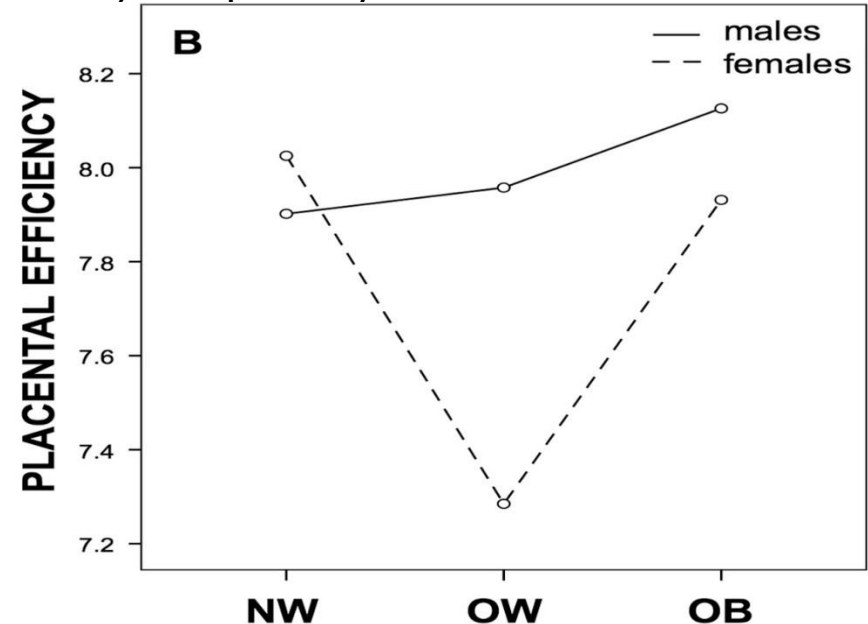
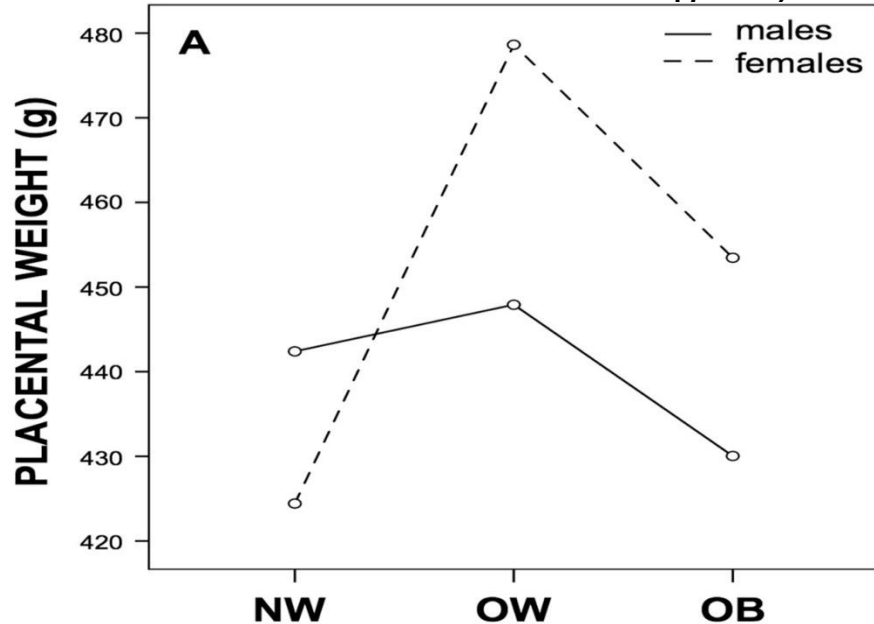


- Ⓜ Trọng lượng và diện tích bánh nhau lúc sinh phụ thuộc chủ yếu vào tình trạng dinh dưỡng thai phụ, tuy nhiên, các đặc tính khác của thai phụ có liên quan đến kiểu hình bánh nhau cần được đánh giá thêm.
- Ⓜ Oxy, được chuyên chở bởi Hemoglobin, là yếu tố tối quan trọng trong hình thành bánh nhau và có thể gây thay đổi kích thước bánh nhau.
- Ⓜ Vì vậy tình trạng thiếu sắt được báo cáo có liên quan không chỉ đến tình trạng thiếu máu ở thai phụ mà còn tình trạng béo phì của thai phụ, từ đó thay đổi môi trường trong tử cung với sự hoạt hóa các con đường hướng viêm đưa đến một bánh nhau bệnh lý.
- Ⓜ Việc đáp ứng với môi trường bệnh lý trong tử cung có thể khác nhau tùy theo giới tính thai

SỐ ĐO SINH HỌC BÁNH NHAU



Trọng lượng bánh nhau trung bình (A) và tỉ lệ cân nặng thai/nhau chuẩn (B) cho nam (-) và nữ (- -) xét trên cân nặng phụ nữ trước mang thai chia thành 3 nhóm BMI (bình thường NW, thừa cân OW, béo phì OB).



Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa BMI mẹ và giới tính thai nhi với trọng lượng bánh nhau và tỉ lệ cân nặng thai/ nhau đều có ý nghĩa thống kê với ($p = 0.019$) và ($p = 0.019$).

SỐ ĐO SINH HỌC THAI



- ④ Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm BMI mẹ và giới tính thai với trọng lượng bánh nhau và tỉ lệ trong lượng thai/nhau, cho thấy sự liên quan giữa giới tính thai và các đặc điểm của bánh nhau dựa trên BMI tiền thai.
- ④ Sự khác biệt nhiều nhất giữa các nhóm BMI thường chỉ hiện diện ở những thai giới tính nữ hơn là nam, gợi ý rằng sự đáp ứng bánh nhau khác nhau với môi trường trong tử cung ở nhóm thừa cân và béo phì tùy thuộc vào giới tính thai.
- ④ Nhiều nghiên cứu đưa ra giả thiết rằng phôi thai nam và nữ đặt ra những chiến lược khác nhau để đối phó với cùng một môi trường bất lợi từ mẹ.
- ④ Những khác biệt này có lẽ đến từ sự điều hòa bánh nhau đặc trưng theo giới tính.

BIỂU HIỆN GENE



Ⓢ **Biến đổi tổng thể của gene trong nhau thai người đã và đang được phân tích**

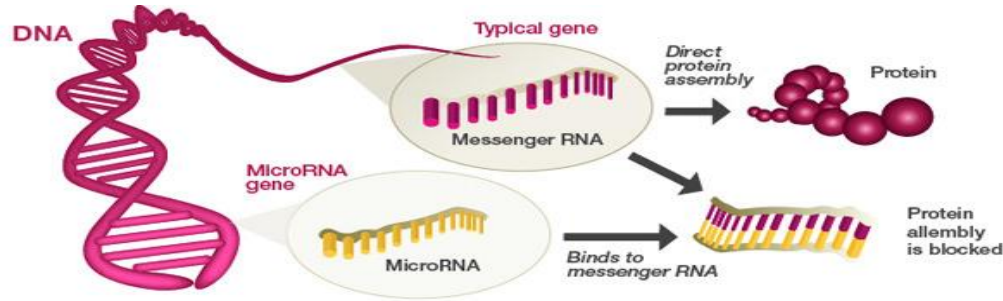
Ⓢ Có những khác biệt đặc trưng về giới tính trong biểu hiện gene bánh nhau không chỉ giới hạn ở các gene trên nhiễm sắc thể X và Y mà còn liên quan đến nhiễm sắc thể thường gắn liền với con đường miễn dịch như thụ thể JAK1, IL2RB, Clusterin, LTBP, CXCL1 và IL1RL1 và TNF: Những thụ thể này biểu hiện nhiều hơn ở bánh nhau giới tính nữ hơn là nam.

Ⓢ Những khác biệt trong **biểu hiện gene miễn dịch** có thể góp phần vào sự khác biệt giới tính trong cách mà thai đáp ứng với **viêm và nhiễm**.

Ⓢ Thực tế rằng có nhiều sự khác biệt giữa từng cá thể trên biểu hiện gene bánh nhau nhằm minh chứng cho sự đa dạng trong cộng đồng con người và gợi ý rằng mỗi bánh nhau có thể thể hiện đáp ứng riêng biệt về mặt phân tử với cùng môi trường thai kì.

BIỂU HIỆN MiRs

MicroRNAs (MiRs), là một nhóm RNA nhỏ không mã hóa liên quan đến điều hòa hậu mã hóa của mRNA mã hóa protein, có thể đóng vai trò trong biểu hiện gene đặc trưng theo giới tính.



Tra cứu trên PubMed với từ khóa “MiRs” và “trophoblast” hay “placenta,” cho ra 137 kết quả, các tư liệu đầu tiên được công bố từ 2006.

Nghiên cứu tiền đề đã giới thiệu khái niệm về sự điều hòa miRNA trong tế bào của nguyên bào nuôi, được công bố vào năm 2012 bởi Morales-Prieto et al. (2012). Các tác giả đã tầm soát 762 miRNAs người để tìm ra các mức độ biểu hiện của chúng lúc sinh và trong giai đoạn lá nuôi tế bào trong 3 tháng đầu.

BIỂU HIỆN MiRs



Hiện tại chưa có tài liệu nào được công bố về những khác biệt đặc trưng giới tính trong MiRs nhau thai nhưng những số liệu báo cáo tiền đề cho thấy bánh nhau giới tính nữ trong thai kì bình thường có **biểu hiện MiR tương đối khác** với bánh nhau nam.



Osei-Kumah et al Placenta 2009.

THAY ĐỔI EPIGENETIC CỦA DNA



Ⓜ Thay đổi epigenetic là những thay đổi của DNA xảy ra mà không gây ra bất kì biến đổi nào về trình tự DNA nền và có thể được điều chỉnh kể cả khi gene được biểu hiện hay không và bất kể bao nhiêu tín hiệu được tạo ra.

Ⓜ Mỗi tế bào trong cơ thể có cùng trình tự chuỗi DNA nền nhưng trong đó các gene biểu hiện khác nhau tạo nên cho chúng ta các nhóm mô khác nhau, ví dụ: mô cơ và mô gan.

Ⓜ Đóng vai trò là đường vào để tiếp cận với thai, bánh nhau có thể bị tác động bởi nhiều yếu tố môi trường khác nhau bao gồm **tình trạng dinh dưỡng, tình trạng oxy mô. Những yếu tố này làm thay đổi các dấu chỉ epigenetic và biểu hiện gene tại bánh nhau** và từ đó đưa đến biến đổi chức năng và phát triển của bánh nhau.

Ⓜ Những thay đổi trên các dấu chỉ epigenetic có thể làm thay đổi các lựa chọn tính năng tế bào, sự phát triển tiếp theo của mô và cơ quan, và sau đó chịu trách nhiệm đáp ứng khác nhau đối với các thử thách về sau như trong **môi trường tăng đường huyết theo từng giới tính.**

THAY ĐỔI EPIGENETIC CỦA DNA

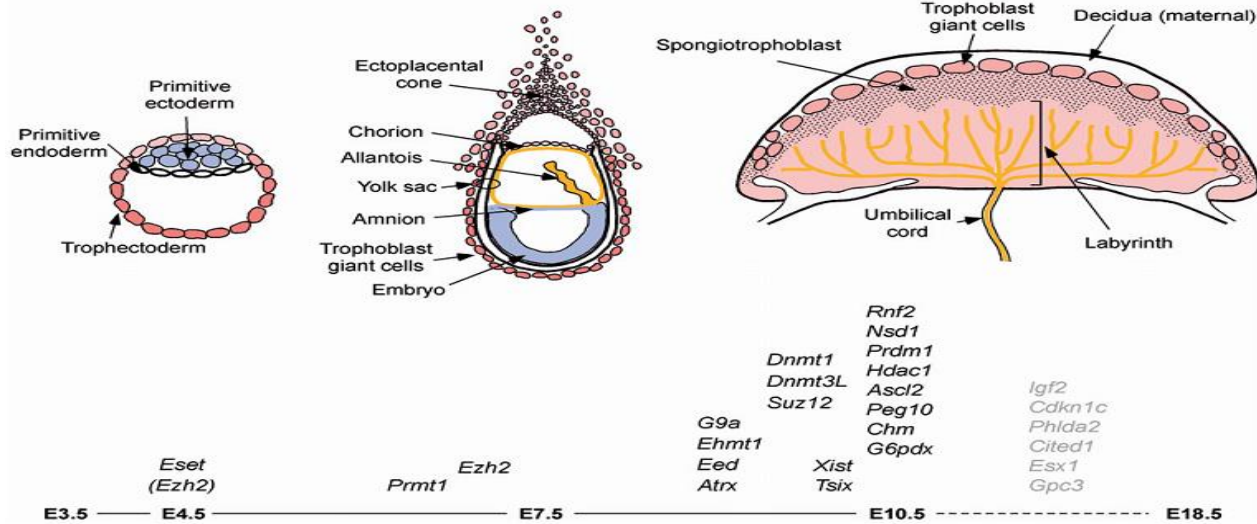


- Ⓞ Giới tính bánh nhau và môi trường có ảnh hưởng lên bộ epigenome của chính nó, và lên cả bộ epigenome trong phát triển phôi thai. Trong tất cả các mô ở người trưởng thành được khảo sát cho đến hiện tại bao gồm cả mô sinh dục và não cho thấy **biểu hiện của rất nhiều gene được điều chỉnh tùy theo giới tính.**
- Ⓞ Cấu trúc chất nhiễm sắc và các dấu chỉ epigenetic khác nhau giữa các mẫu tế bào gan và não ở nam và nữ.
- Ⓞ Tuy nhiên, cho dù với những phát triển gần đây trong lĩnh vực này, chúng ta vẫn chưa biết nhiều về các cơ chế đằng sau các biểu hiện đặc trưng giới tính của gene và mạng lưới gene nhận được từ điều hòa epigenetic tại bánh nhau.
- Ⓞ Hầu hết các nghiên cứu về nguồn gốc bệnh tật ở người trưởng thành DOHaD đã báo cáo tính di truyền và/hoặc tác động đặc trưng giới tính, nhưng rất ít các nghiên cứu đánh giá về các cơ chế epigenetic, đặc biệt tại bánh nhau.
- Ⓞ Sự ghi nhận quá trình methyl hóa DNA làm nổi bật lên đặc tính độc đáo của epigenome trong nhau thai người trong việc tạo dấu ấn genome và sự methyl hóa liên quan đến gene đặc trưng bánh nhau. **Các loại tế bào nhau thai có mô hình methyl hóa genome khác biệt rất nhiều so với các tế bào cơ thể với mức độ methyl hóa thấp ở một số yếu tố.**

THAY ĐỔI EPIGENETIC CỦA DNA



Ở nhau thai chuột, sự methyl hóa toàn bộ DNA cũng thay đổi theo giới tính ở động vật được cho các bữa ăn có kiểm soát, và cho thấy mức độ methyl hóa trong bánh nhau ở thai giới tính đực thấp hơn ở giới tính cái. Với khẩu phần ăn nhiều chất béo, sự sụt giảm methyl hóa được quan sát thấy chỉ ở những bánh nhau giới tính cái. Và giống với quan sát trên, biểu hiện của gene mã hóa **DNA methyl-transferase cofactor Dnmt3l bị điều hòa ngược chỉ ở cá thể cái.**



Dựa trên sự quan trọng của dấu ấn gen trên nhau, những quan sát này cung cấp những manh mối quan trọng cho việc tìm hiểu sâu hơn về **tính lưỡng hình của bánh nhau.**

- Ⓢ Khác biệt về giới tính của hệ thống miễn dịch thai-nhau đã được tìm thấy trong mối liên quan đến sinh non.
- Ⓢ Khảo sát mô học bánh nhau của thai giới tính nam sinh trước 32 tuần cho thấy có **hiều sang thương viêm mãn tính nặng** hơn nhau thai chứng từ giới tính nữ.
- Ⓢ Những vị trí có sang thương viêm mãn tính là **khu vực có tương tác giữa tế bào nuôi trong mô kẽ và màng ối**, từ đó cho thấy hệ thống miễn dịch của mẹ khởi phát đáp ứng viêm với bánh nhau thông qua màng ối.

Histologic placental lesions in women with recurrent preterm delivery

CHỨC NĂNG MIỄN DỊCH



- Ⓜ Trẻ sơ sinh trai thường có bánh nhau bị nhiễm trùng nhiều hơn sơ với trẻ sơ sinh gái với sự thấm nhập tế bào lympho vào màng ối nhiều hơn.
- Ⓜ Bánh nhau giới tính nam có nhiều biểu hiện của thụ thể TLR-4 và nhiều đáp ứng của TNF-alpha gây độc tế bào hơn ở giới tính nữ.
- Ⓜ Lượng đại thực bào trong bánh nhau nam cao hơn ở nữ trong thai kì bình thường: đáp ứng TNF- alpha tăng cường có thể đến từ **sự khác nhau về giới tính trong các tế bào miễn dịch.**

Khác biệt về giới tính trong sản xuất cytokine có thể góp phần vào việc tăng nguy cơ sinh non ở nam.

CHỨC NĂNG MIỄN DỊCH



🕒 Các số liệu này cho thấy chức năng miễn dịch bánh nhau có thể một phần hoặc hoàn toàn đặc trưng theo giới tính và gợi ý rằng **bánh nhau đáp ứng với tình trạng viêm của mẹ tùy theo giới tính.**

🕒 Những phát hiện này gợi ý cho sự thiếu hiểu về tình trạng nhiễm trùng, siêu vi hay kí sinh trùng trong thai kì như HIV, viêm phổi hay sốt rét trên sự phát triển và sống còn của thai.

🕒 Điều này cũng liên quan đến những hiểu biết của chúng ta về tác động của trạng thái viêm của mẹ có thể gây ảnh hưởng xấu lên thai kì như béo phì, viêm khớp dạng thấp, hen, bệnh Crohn. Tiền sản giật đã được nhận diện là một trong những tình trạng viêm của người mẹ và cũng ảnh hưởng đến chức năng bánh nhau tùy thuộc giới tính.

🕒 Vì hệ thống miễn dịch bánh nhau đóng vai trò trong điều hòa chết tự động của tế bào, tổng hợp prostaglandin, tính thấm thành mạch và lên chương trình cho hệ thống miễn dịch của thai nhi, rất có thể tất cả các cơ chế này đều có tính **lượng tính.**

SNPs

- ⊗ Trong những năm gần đây, nhiều nghiên cứu đã tập trung vào vai trò của **hiện tượng đa hình gene chẳng hạn như hiện tượng đa hình đơn Nucleotide (SNPs)** trong sự ảnh hưởng đến quá trình phát triển của bệnh lý hay đáp ứng với bệnh nguyên, tác nhân hóa học hay thuốc.
- ⊗ Gene người chứa khoảng 10 triệu SNPs, vài trong số đó liên quan đến các cơ chế điều hòa miễn dịch (nội tiết, chuyển hóa, và chết tế bào), và một số có thể là tiền đề cho các kết cục xấu của thai kì, chẳng hạn sinh non.
- ⊗ Vài SNPs của gene chịu trách nhiệm về phản ứng viêm, như các đa hình trong gene cho cytokine đã được nghiên cứu rất rộng rãi: TNF- α nucleotide 308, interleukin- 1β (IL- 1β) nucleotides 3953 and 3954, and IL-6 nucleotide 174, làm nổi bật sự liên quan của chúng với **các tiền đề của sinh non.**

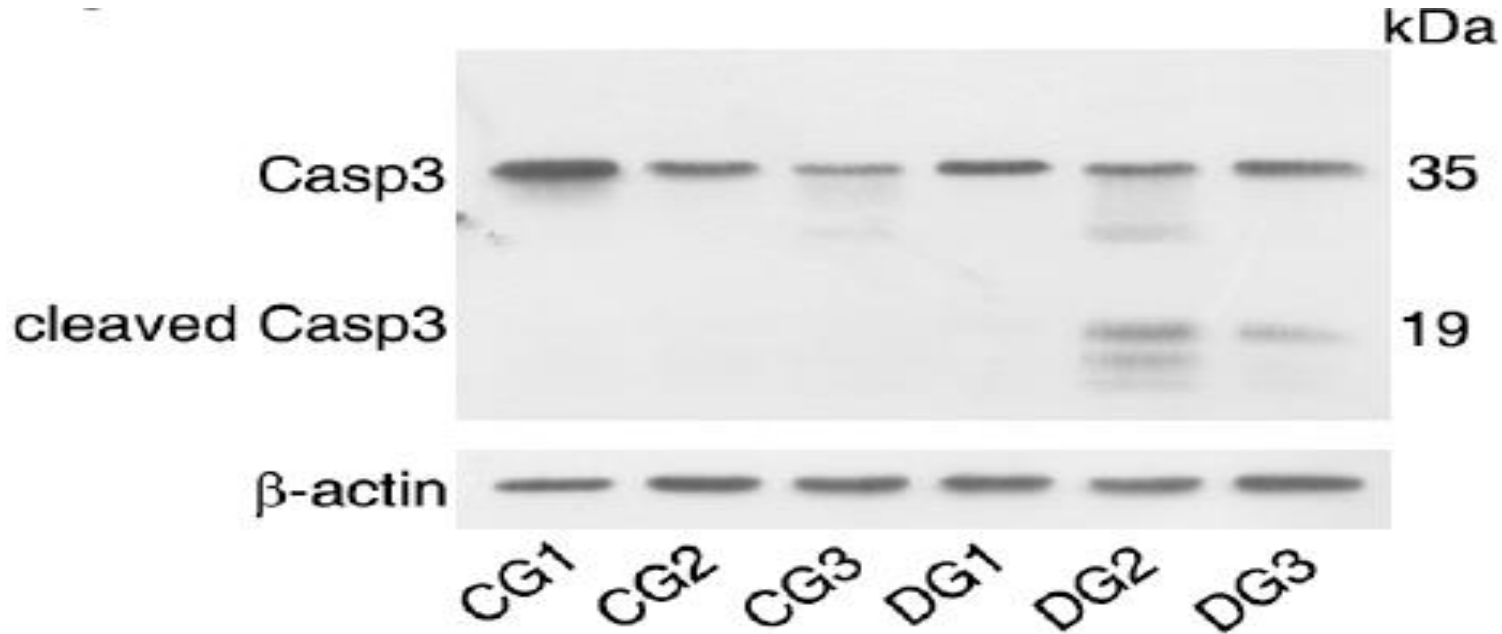
SNPs VÀ GIỚI TÍNH BÁNH NHAU

KNOW HOW

- ❖ Sự điều chỉnh theo giới tính của bánh nhau đối với môi trường có thể bắt nguồn từ sự khác biệt trong điều hòa biểu hiện gene. Muralimanoharam và cs (2015) đã quan sát thấy microRNA đặc hiệu của nhau thai (miRNA 210) gây nên bất thường chức năng của ti thể, đặc biệt ở thai phụ béo phì, làm cho bánh nhau giới tính nữ dễ bị tổn thương bởi đáp ứng viêm hơn giới tính nam.
- ❖ Vai trò của miRNA trong sự điều hòa biểu hiện gene có thể bị ảnh hưởng bởi SNPs. Gatford et al. (2014) đã cho thấy nồng độ trong huyết tương của IGF1 and IGF2 (Insulin-like Growth Factor 1 và 2) bị ảnh hưởng bởi SNPs rs680 của IGF2 ở các thể nam và nữ trưởng thành và trong thai kì. Sorice et al. (2012) phát hiện ra rằng nồng độ trong huyết tương của PGF (Placental Growth Factor) bị ảnh hưởng bởi cả SNPs rs11850328 và rs2268614 của PGF và bởi giới tính bánh nhau.

- Ⓢ Ngoài hiện tượng viêm, stress oxy hóa và tiến trình chết tế bào đã được cho rằng đóng vai trò quan trọng trong kích hoạt thoái hóa mô nhau thai và đưa đến chuyển dạ.
- Ⓢ Trong thai kì, cả các cơn co diễn ra lúc non tháng cũng như sự mất cân bằng giữa các gốc oxy phản ứng (ROS) với các chất chống oxy hóa có thể dẫn đến **stress oxy hóa quá mức làm khởi phát hiện tượng chết tế bào của nguyên bào nuôi.**
- Ⓢ Mst3 (bản sao của kinase serine / threonine được tìm thấy trong men Ste20) được biểu hiện ở nhau thai người và đóng vai trò quan trọng trong TB, điều hòa sự chết tế bào của nguyên bào nuôi khởi phát từ stress oxy hóa và thoái hóa bánh nhau.
- Ⓢ Sự chết tế bào của nguyên bào nuôi điều hòa bởi Mst3 được khởi phát bởi sự hoạt hóa con đường MAP kinase bao gồm JNK (c-Jun N-terminal kinases) hay Mapk8, sau đó lại được điều hòa bởi TNF alpha, chất được biết đến như là chất điều hòa của MMP-9. Con đường này có đích cuối là **Caspase 3, là caspase tạo hiệu ứng của quá trình chết tế bào của bánh nhau trong chuyển dạ.**

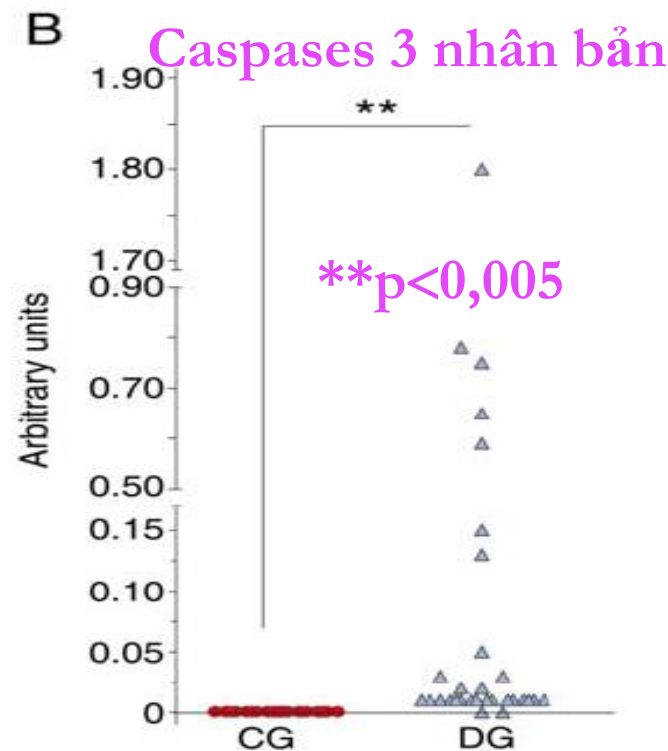
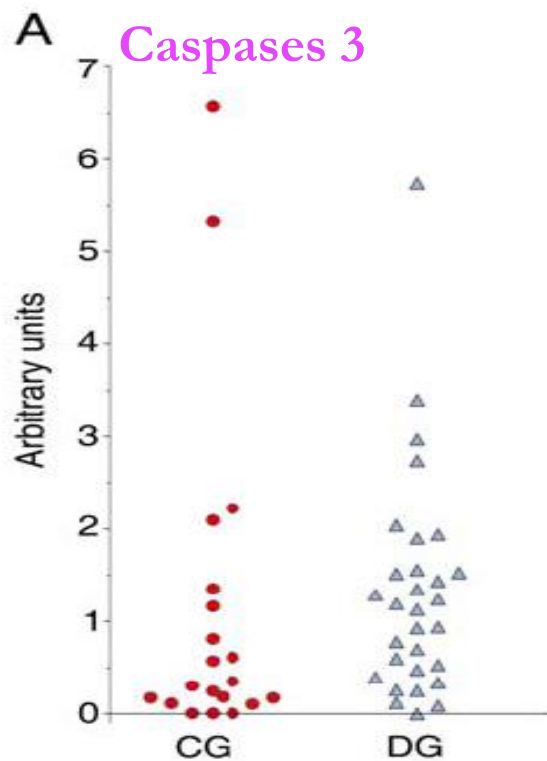
Phân tích Caspases 3



CG1,2,3 Chứng
DG1,2,3 Thai phụ đái tháo đường

Band 35kDa Caspasi 3
Band 19 kDa Caspasi 3 nhân bản
 β -actina Chứng

BIỂU HIỆN CỦA CASPASES 3 VÀ CASPASES 3 NHÂN BẢN



SNPs VÀ GIỚI TÍNH BÁNH NHAU



Xét đến sự thiếu thông tin về cơ chế phân tử của nhau thai ảnh hưởng bởi giới tính, các cơ chế này được khảo sát theo hướng liệu các khác biệt được thấy giữa 2 giới có thể bị ảnh hưởng bởi sự xuất hiện của một số SNPs và rằng bằng cách thay đổi biểu hiện của một số gene có thể gây ảnh hưởng đến phát triển thai nhi và sự bảo tồn thai trong tử cung.

Vì vậy, mục tiêu chính của nghiên cứu này là:

- 1. Lượng giá tần suất của các gene SNPs mới (nằm trên các chuỗi DNA đích của miRNA) ở mức độ nhau thai phân bố khác nhau giữa thai kì nam và nữ.**
- 2. Đánh giá liệu SNPs với sự phân bố tùy thuộc giới tính có thể có liên quan đến sự phát triển của các bệnh lý thai nhi và biến chứng thai kì (eg. Bất thường bẩm sinh thận, tim thai, tiền sản giật, sinh non, ...)**

SNPs VÀ GIỚI TÍNH BÁNH NHAU



Bệnh nhân

- ❖ 334 thai phụ được đưa vào nghiên cứu với các tiêu chuẩn:
Đơn thai, thai không dị tật về hình thái hay bất thường nhiễm sắc thể.

Phương pháp

- ❖ Mẫu mô bánh nhau lúc sinh được cấp đông trong Ni tơ lỏng và được lưu trữ ở nhiệt độ -80°C .
- ❖ DNA được trích tách bằng QiAmp DNA mini kit (Qiagen).
- ❖ Định danh gene SNP được thực hiện bằng real-time PCR (7300 Real Time PCR System; Applied Biosystems) sử dụng TaqMan SNP Genotyping Assays (Thermo Fisher Scientific).
- ❖ **Các SNPs được khảo sát là những gene có liên quan đến chết tế bào nhau thai gây ra bởi tình trạng thiếu oxy:**
 - **TNF α : rs1800683, rs1800629**
 - **CASP3: rs1049216**
 - **MST3: rs9517320**
 - **CLU: rs9331949**
 - **NFKBIA: rs696**

Tarquini, Di Renzo et al, 2018

SNPs, SINH NON VÀ KHÁC BIỆT GIỚI TÍNH: KINH NGHIỆM CỦA CHÚNG TÔI



Kết quả pha 1

- Không có khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm đủ tháng (chứng) và nhóm sinh non
- Khác biệt có ý nghĩa giữa giới tính nam và nữ trong định danh SNPs của CASP3 và MST3 được xác định trong mẫu nhau

	Neonatal sex	
	Female	Male
Controls	163 54,9%	134 45,1%
sPTB	32 57,1%	24 42,9%
p=0,755		

	CASP3 pl			p	MST3 pl			p	JNK pl			p	TNFA-1 pl			p	TNFA-2 pl			p
	0	1	2		0	1	2		0	1	2		0	1	2		0	1	2	
Female sex	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
Count	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	67	12	72		82	20	49		60	13	78		19	2	46		33	7	27	
Count	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 VÀ GIỚI TÍNH BÁNH NHAU



- ❖ Từ sự phân bố gen, người ta quan sát thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa bánh nhau nam và nữ đối với SNP của MST3 ($p=0.01$)
- ❖ MST3 dị hợp tử thường gặp ở bánh nhau nam hơn bánh nhau nữ
- ❖ Dạng đồng hợp tử của allele MST3 «hoang dã» thường gặp ở bánh nhau nữ hơn nam
- ❖ Allele đột biến thường thấy ở bánh nhau nữ trong các thai kỳ khỏe mạnh hơn trong các trường hợp tăng huyết áp thai kỳ/tiền sản giật/hội chứng HELLP

SNPs VÀ GIỚI TÍNH BÁNH NHAU



- ❖ Sự hiện diện của allele đột biến của MST3 SNP có thể có vai trò bảo vệ trong tăng huyết áp thai kì/Tiền sản giật/hội chứng HELLP ở thai kì nữ.
- ❖ Vì các stress oxy hóa đóng vai trò cơ bản trong tăng huyết áp, các giả thuyết về cơ chế phân tử giải thích cho quan sát này rằng có thể MST3 SNP đã thay đổi biểu hiện gene của nó để tăng mức độ của stress oxy hóa dẫn đến hậu quả thay đổi sự phát triển của bánh nhau.
- ❖ Tuy nhiên, đây mới chỉ là giả thuyết và cần được khẳng định với các nghiên cứu sâu hơn để giải thích tại sao những chứng cứ trên chỉ quan sát được trên thai kì nữ.
- ❖ Kiến thức về phương diện này có thể cho chúng ta những cái nhìn sâu sắc hơn có ích trong việc ngăn chặn những bệnh nói trên, những bệnh lý hàng đầu làm tăng bệnh suất và tử suất mẹ-thai.

TỔNG LƯỢNG CHẤT CHỐNG OXY HÓA TRONG THAI KỲ VÀ MÁU CUỐNG RỒN

5.7

5.5

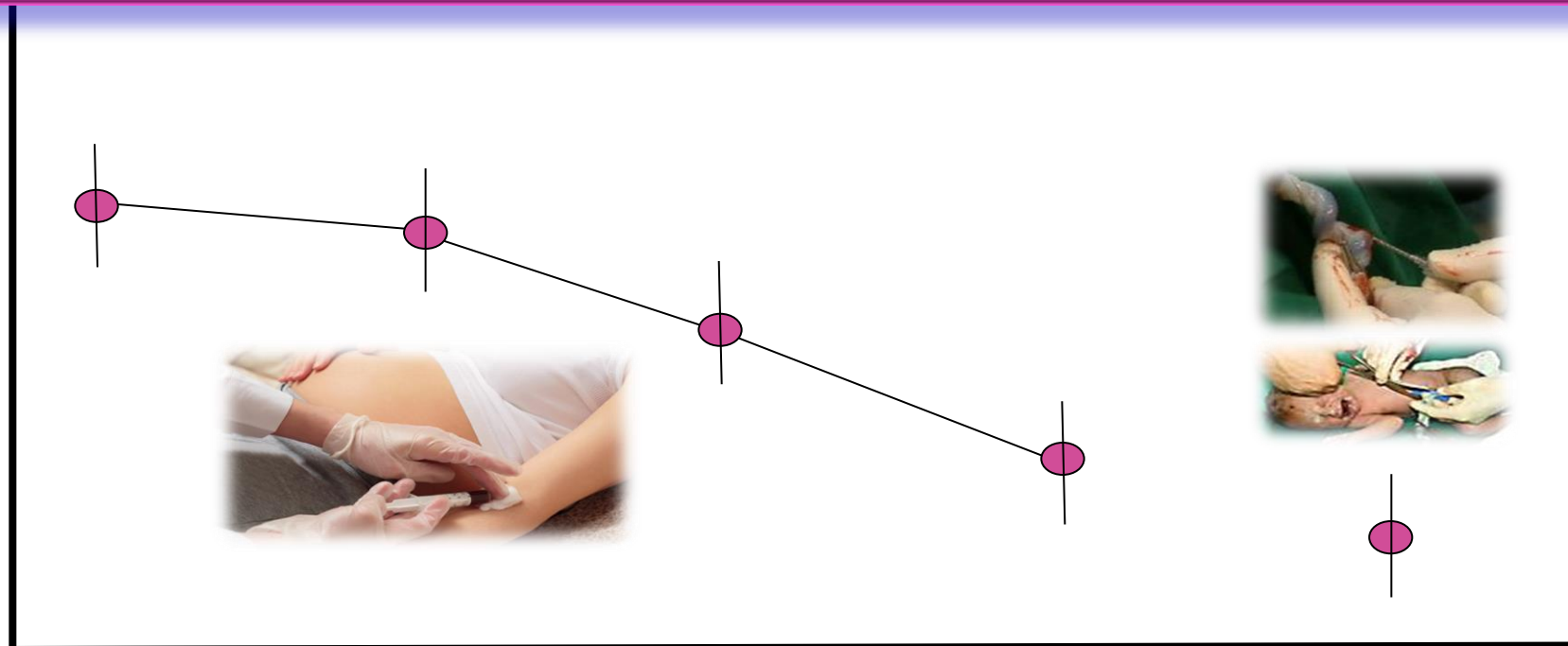
5.3

5.1

4.9

4.7

4.5



12-14 wks

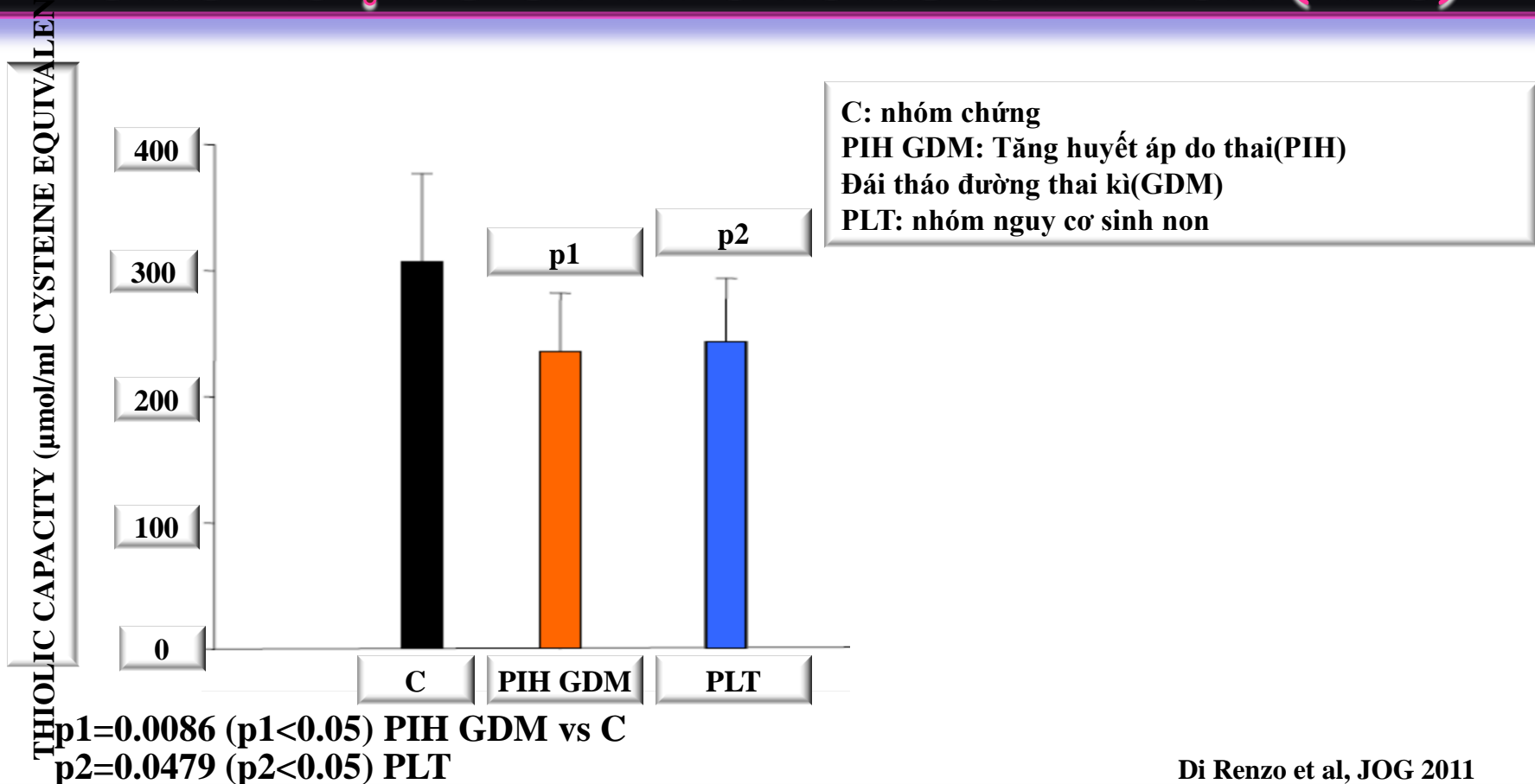
22-24 wks

32-36 wks

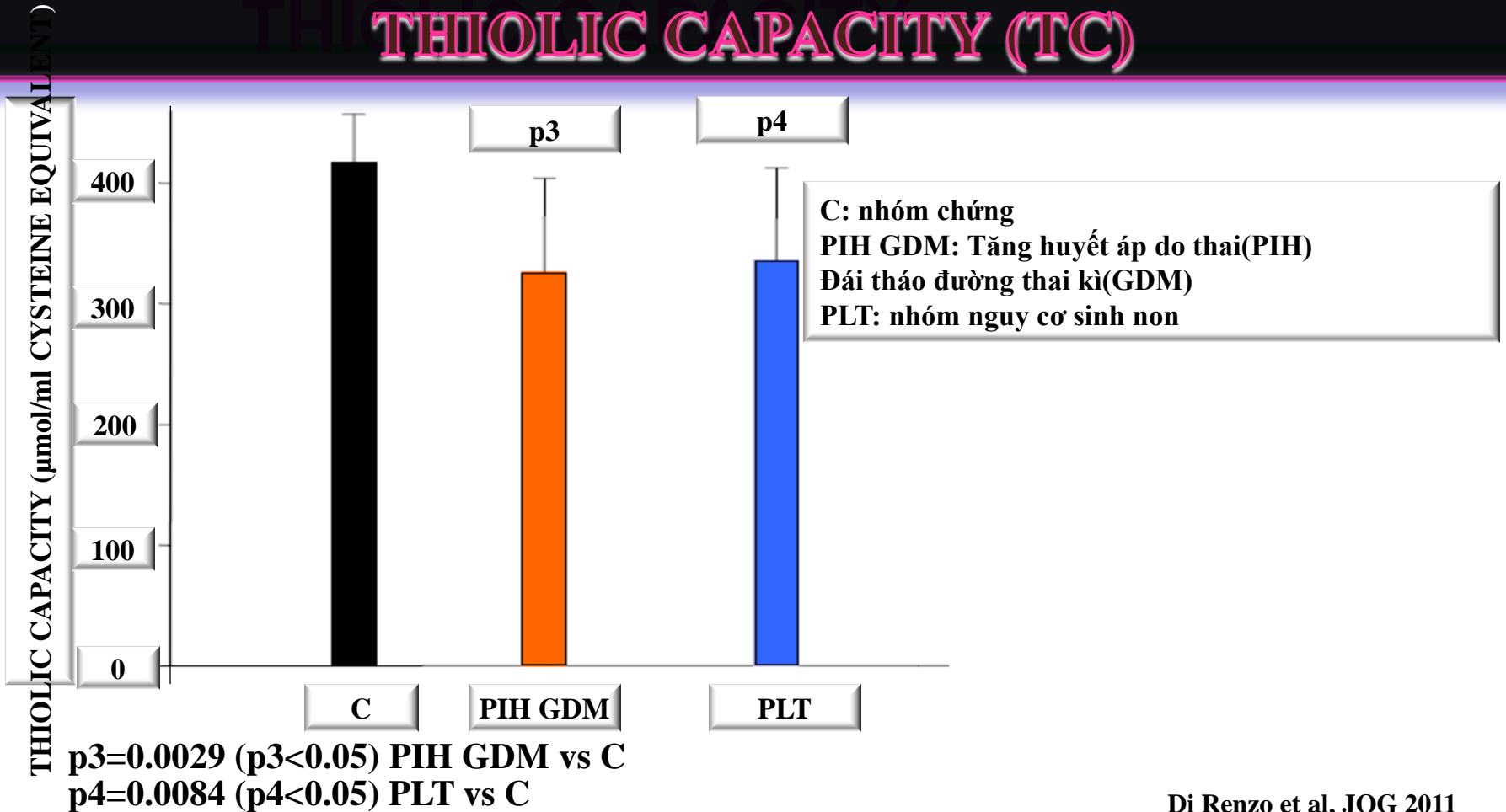
Delivery

Umb Cord

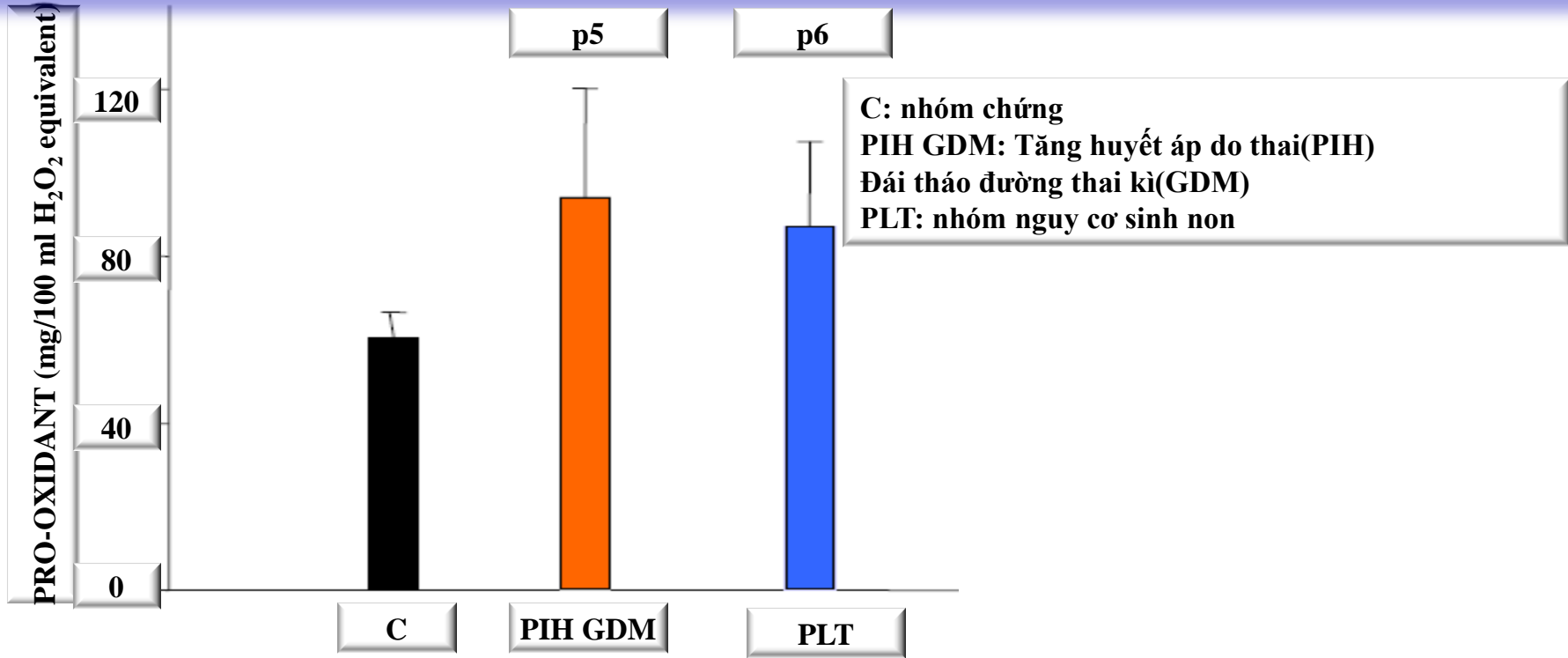
TỔNG LƯỢNG CHẤT CHỐNG OXY HÓA (TAC)



THIOLIC CAPACITY (TC)



PRO-OXIDANT CAPACITY (TC)



p5=0.00034 (p5<0.05) PIH GDM vs C

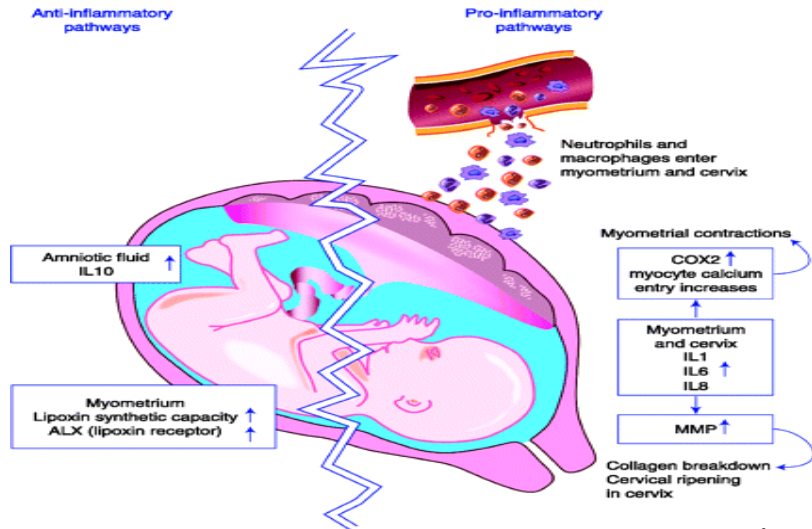
p6=0.00044 (p6<0.05) PLT vs C

SINH NON, STRESS OXY HÓA VÀ HIỆN TƯỢNG VIÊM



Bánh nhau là nhân tố chính của môi trường trong tử cung điều hòa các tương tác giữa mẹ và thai. Các tín hiệu sinh lý và bệnh lý từ mẹ được phiên dịch qua bánh nhau và có thể ảnh hưởng đến chương trình phát triển của thai nhi.

Sự làm tổ bánh nhau và phát triển thai phù hợp còn phụ thuộc vào nồng độ của các hormone quan trọng như leptin và adiponectin nhau thai. Tăng nồng độ leptin được tìm thấy ở những thai nhi và bánh nhau từ những bà mẹ đái tháo đường, trong khi sự giảm nồng độ adiponectin được thấy ở con của những người này khi sinh. Nồng độ Adipokine trong các giai đoạn phát triển đầu tiên có thể đóng vai trò quan trọng trong việc lập trình cho cấu tạo cơ thể. Ở người, tình trạng tăng leptin máu được thấy ở người béo phì, có hội chứng chuyển hóa hay bệnh tim mạch.



Tuy nhiên, bánh nhau còn được biết tới như là 1 nguồn quan trọng của các gốc oxy phản ứng (ROS) cả trong thai kỳ bình thường hay bệnh lý. Stress oxy hóa bánh nhau có thể được khởi đầu bằng các thay đổi trực tiếp của nồng độ oxy nhau thai và/hoặc phản ứng viêm tại chỗ của bánh nhau. Chúng ta đã biết sinh non thường là hậu quả của hiện tượng viêm trong tử cung, tình trạng thai nhi tăng tiếp xúc với sự sản xuất quá mức ROS của bánh nhau rất thường xảy ra ở thai kỳ non tháng.

Sự tích tụ đại thực bào tại bánh nhau được cho thấy là có liên quan đến việc sản xuất các cytokine tiền viêm như IL-6, TNF α , và TLR-4.

SINH NON, STRESS OXY HÓA VÀ HIỆN TƯỢNG VIÊM

Nhiều nghiên cứu cho thấy tác động quan trọng của giới tính thai lên kết cục của thai kì. Sự phát triển của bánh nhau có vẻ khá nhạy cảm với giới tính thai, và tính tương tác giữa mẹ và thai vì vậy có thể được phản ánh bằng các chỉ số nhất định của bệnh lý 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



Placenta 34 (2013) 95–99

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,*}

Current topic

Fetal sex and preterm birth[☆]

J. Challis^{a,b,c,d,*}, J. Newnham^d, F. Petraglia^e, M. Yeganegi^{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 leptin và adiponectin trong máu mẹ dẫn đến sự điều hòa vận chuyển chất dinh dưỡng trong bánh nhau đến thai. Ở chuột đực, leptin máu tăng, trong khi nồng độ adiponectin tương đối hằng định.

Glutathione peroxidase: Hoạt động của GPX được tìm thấy có vẻ ít hơn trong bánh nhau nam so với nữ, đưa đến nhiều stress oxy hóa hơn ở các thai kì sinh non.

Tumor Necrosis Factor alpha: TNF- α giảm hoạt động hô hấp tế bào của ti thể bánh tùy theo giới tính. Tác động này chỉ thấy ở tế bào nuôi ở nhau giới tính nữ và được điều hòa bởi yếu tố chuyển mã NFkB1.

Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells: môi trường trong tử cung có phản ứng viêm gây nên sự tăng miR-210 điều hòa bởi NFkB1 phụ thuộc giới tính, dẫn đến ức chế hô hấp ti thể và rối loạn chức năng nhau thai ở thai giới tính nữ.

Toll Like Receptor-4: TLR-4 biểu hiện phong phú ở tế bào nuôi của nhau thai nam và có tác dụng làm tăng các đáp ứng viêm trong thai kì. Việc này sau đó góp phần làm tăng nguy cơ sinh non, nhiễm trùng huyết và kết cục xấu hơn trong thai kì 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 từ cùng một môi trường bất lợi như sự mất cân đối trong dinh dưỡng hay stress của mẹ có thể thể hiện những kiểu hình tác động khác nhau lên thai giới tính nam hay nữ. *Bale, 2011; Aiken and Ozanne, 2013*

Ⓢ Vì vậy, tính đặc trưng về giới tính của các kiểu hình khởi phát từ tuổi trưởng thành đã được hình thành một phần từ trong thời kì bào thai và bánh nhau đóng một vai trò to lớn trong sự hình thành các kiểu hình này.

Ⓢ Sự khác biệt về giới tính được thấy ở rất nhiều bệnh lý ở người trưởng thành như các bệnh về chuyển hóa, tăng huyết áp, bệnh tim mạch, bất thường về tâm lý và phát triển tâm thần, và ung thư. Ví dụ: nam dễ mắc các bệnh về tim mạch trong khi nữ dễ béo phì.

Ⓢ Việc giải thích các biến nguyên nhân về giới tính và cách mà nam và nữ phản ứng và đáp ứng với các xáo trộn của môi trường có thể giúp bác sĩ và bệnh nhân tiên lượng được tính nhạy cảm với bệnh tật.



KẾT LUẬN

- 🕒 **Bánh nhau nam và nữ có những con đường khác nhau để phát triển tốt nhất** và vì vậy cả 2 giới có những phương thức mã hóa khác nhau để tác động đến sự phát triển thai nhi và tính nhạy cảm bệnh tật cũng như chiều hướng sức khỏe về sau.
- 🕒 **Chiến lược của giới tính nam** trong đáp ứng với điều kiện môi trường không thuận lợi là theo **hướng tối giản** với ít thay đổi về gene, protein hay chức năng trong nhau thai với mục đích cuối cùng là nhằm đảm bảo khả năng tiếp tục phát triển trong môi trường không thuận lợi.
- 🕒 Đáp ứng như vậy của giới tính nam liên quan đến nguy cơ cao hơn về IUGR, sinh non và chết lưu trong tử cung nếu có một yếu tố bất lợi khác xảy đến trong thai kì.
- 🕒 Bánh nhau **giới tính nữ** đáp ứng với môi trường bất lợi bằng **hiều thay đổi trên gene và protein bánh nhau** dẫn đến làm chậm lại sự phát triển nhưng không tới mức thai chậm tăng trưởng (>10th centile).
- 🕒 Những thay đổi của giới tính nữ ở mức độ bánh nhau và tăng trưởng giúp đảm bảo sự sống còn khi có các yếu tố bất lợi khác xảy ra.

KẾT LUẬN



🌐 Bánh nhau vì vậy có thể được xem là một **hệ thống lý tưởng** để khảo sát về sự **cảm nhận** của thai nhi về các stress, thiếu hụt về dinh dưỡng, nội tiết hay các bữa ăn và lối sống thừa năng lượng đưa đến đái tháo đường tùy thuộc **theo giới tính**.

🌐 Vì vậy nếu chúng ta sử dụng bánh nhau như dấu chỉ của những gì xảy ra trong tử cung, việc quan trọng là phải hiểu bằng cách nào mà **các cấu trúc đặc trưng giới tính có ảnh hưởng lên phát triển nhau thai và một vài chức năng nhất định**, cả trong điều kiện bình thường cũng như khi có bất thường chức năng bánh nhau nặng có thể đưa đến kết cục xấu cho thai kì.





Mẹ hay thai?

EPICRISIS

Có bằng chứng rằng nữ giới có thuận lợi hơn so với nam giới với kết cục chu sinh tốt hơn, đặc biệt là sau những trường hợp sinh non. Sự khác biệt đặc trưng theo giới tính có vẻ kéo dài đến suốt đời, đặc biệt là khi xét về những thoái hóa theo tuổi của mô não. Dù những khác biệt về giới tính này khởi nguồn từ giai đoạn đầu của thai kì, cơ chế chính xác chịu trách nhiệm cho sự tiếp diễn của các khác biệt do giới tính ở giai đoạn sau của đời người vẫn còn cần được tìm hiểu.....

Tác giả Maureen Dowd đặt câu hỏi liệu đàn ông có còn cần thiết nữa không. Và như đổ thêm dầu vào lửa, một vài học giả dự đoán cái chết của nhiễm sắc thể Y trong vòng 125.000 năm tới và tin rằng đây không phải là sự mất mát có tính hủy diệt – bởi vì chúng ta có thể duy trì sự tồn tại của loài người thông qua công nghệ, có lẽ thậm chí có thể tạo ra con người với những đặc điểm định trước chính xác.

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

THAI VÀ NHAU THAI GIỚI TÍNH NAM

(có thể thông qua các chức năng khác nhau của bánh nhau)

CÓ PHẢI LÀ MỘT YẾU TỐ NGUY CƠ ĐỘC LẬP RÚT NGẮN THAI KỲ?

TAKE HOME MESSAGE



Grazie

Gracias



Danke

Thank you