

## **CHƯƠNG V.**

### **NHỮNG ĐẶC TRƯNG CỦA ĐỐI THOẠI HÓA HỌC VÀ MIỄN DỊCH GIỮA PHÔI VÀ NỘI MẠC TỬ CUNG TRONG QUÁ TRÌNH LÀM TỔ**

## Bài 2.

# NHỮNG ĐẶC TRƯNG CỦA ĐỐI THOẠI HÓA HỌC VÀ MIỄN DỊCH GIỮA PHÔI GIAI ĐOẠN PHÂN CHIA VÀ NỘI MẠC TỬ CUNG TRONG QUÁ TRÌNH LÀM TỔ

Âu Nhựt Luân<sup>1</sup>, Đỗ Thị Ngọc Mỹ<sup>2</sup>

© Bộ môn Phụ Sản, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

<sup>1</sup> Bộ môn Phụ Sản, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: aunhutluan@ump.edu.vn.

<sup>2</sup> Bộ môn Phụ Sản, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: dtnmy2003@yahoo.com.

### Mục tiêu bài giảng

- Trình bày được bản chất hóa học-miễn nhiễm của hiện tượng làm tổ.
- Trình bày được vai trò của human Chorionic Gonadotrophin (hCG) trong giai đoạn sớm của thai kỳ.
- Trình bày được sự phát triển của thai cho đến thời điểm xác nhận thai lâm sàng.
- Giải thích được một số hiện tượng hoặc ứng dụng thường gặp dựa trên cơ sở các hiểu biết về làm tổ của phôi.

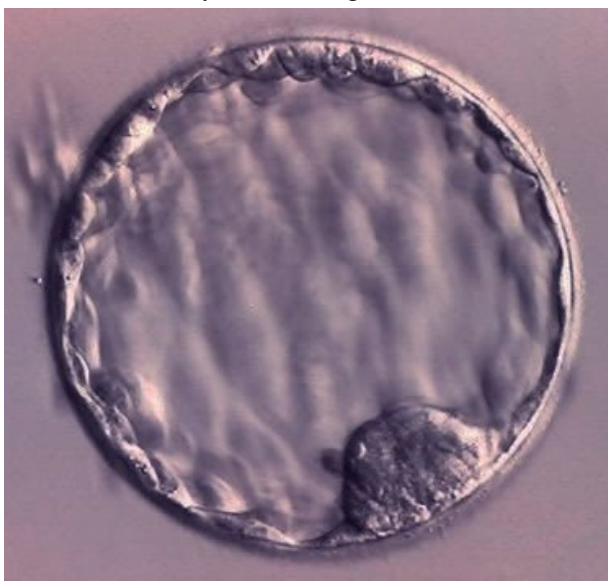
## 1. NHỮNG THAY ĐỔI HÌNH THÁI CỦA PHÔI THOÁT MÀNG

Khi đến buồng tử cung, phôi đã ở giai đoạn phôi nang gồm 2 khối tế bào: khối tế bào trong và ngoại bì lá nuôi.

Phôi nang gồm 2 khối tế bào:

- Một khối tế bào trung tâm, đậm đặc (inner cells mass) (ICM) sau này sẽ trở thành phôi thai.
- Một lớp tế bào trắng bên trong lòng ZP gọi là ngoại bì lá nuôi (trophectoderm) là tiền thân của nhau thai và các cấu trúc ngoài phôi.

Các khối tế bào này có hoạt động rất khác nhau.



Hình V.2.1. Phôi nang.

Phôi gồm 2 khối tế bào ICM và trophectoderm. ICM sẽ trở thành phôi thai sau này. Trophectoderm sẽ trở thành các phần phụ của thai.

Nguồn: 4.bp.blogspot.com.

Ngày thứ sáu sau thụ tinh, phôi nang thoát khỏi zona pellucida và chuẩn bị làm tổ.

Sáu ngày sau thụ tinh. Lúc này phôi đã ở hẳn trong buồng tử cung, cửa sổ làm tổ đã mở, tử cung đã ở trong trạng thái thư giãn, ZP trở nên quá chật chội so với phôi và cung cấp dinh dưỡng thông qua ZP trở nên không còn thích hợp nữa. Phôi cần phải làm tổ.

Màng ZP bị mỏng đi tại một vị trí, và qua đó, phôi nang thoát ra ngoài, trở nên tự do trong buồng tử cung, sẵn sàng cho tiến trình làm tổ. Hiện tượng này được gọi là hiện tượng phôi thoát màng (hatching).

Các tế bào trích xuất từ lớp ngoại bì lá nuôi của phôi nang có thể được dùng để khảo sát di truyền của phôi.

Tế bào (blastomere) của lớp ngoại bì lá nuôi của phôi nang có thể được dùng để khảo sát các bệnh lý di truyền của phôi. Khảo sát này được gọi là khảo sát di truyền tiền làm tổ.

Do sinh thiết được tiến hành trên các blastomere từ khối ngoại bì lá nuôi nên khảo sát này không ảnh hưởng đến phát triển sau này của bào thai.

Sinh thiết phôi có thể được thực hiện phục vụ cho mục tiêu tầm soát (Preimplantation Genetic Screening) (PGS) hay

phục vụ cho mục tiêu chẩn đoán (Preimplantation Genetic Diagnosis) (PGD).

Tùy theo mục tiêu khảo sát là tầm soát hay là chẩn đoán mà các blastomere sinh thiết được sẽ được khảo sát bằng các phương tiện khác nhau, từ đơn giản (GWAS) cho đến phức tạp (như giải trình tự gene).

Từ khảo sát các blastomere sinh thiết được, người ta có thể có được kết luận đáng tin cậy về các bất thường di truyền học của phôi, bao gồm lệch bội và các bệnh lý di truyền như thalassemia, di truyền liên kết với nhiễm sắc thể X...

Cũng do sinh thiết được thực hiện trên các blastomere thuộc khối ngoại bì lá nuôi, nên có thể xảy ra sự khác biệt giữa kết quả có được và thực trạng của khối ICM (thường do dạng khảm, rất thường thấy trên các tế bào thuộc ngoại bì lá nuôi).

## 2. THOÁT KHỎI ZP, XÂM NHẬP NỘI MẠC TỬ CUNG VÀ TIẾN VỀ CÁC MẠCH MÁU

Ngày thứ 6 sau thụ tinh, phôi thoát khỏi ZP, chu du trong môi trường buồng tử cung và tiếp cận với nội mạc tử cung.

Vào ngày thứ 6 sau thụ tinh, trao đổi khí và dinh dưỡng giữa phôi nang và mẹ thông qua ZP đã không còn thích hợp. Phôi phải thoát khỏi ZP để tìm đến nguồn cung cấp oxygen phù hợp hơn với nhu cầu ngày càng cao của nó, đồng thời có thể tiếp cận trực tiếp với nguồn dưỡng chất từ mẹ.

Màng ZP bị mỏng dần ở một vị trí, để rồi cuối cùng bị phá vỡ. Phôi nang sẽ thoát qua lỗ hổng này để đi vào buồng tử cung và chuẩn bị cho tiến trình làm tổ.

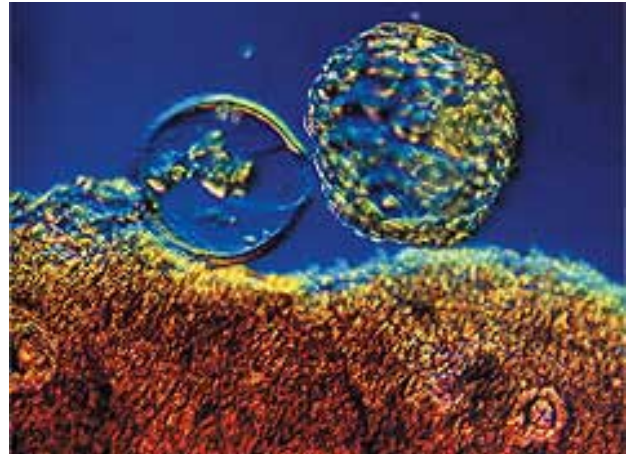
Hiện tượng này được gọi là hiện tượng thoát màng (hatching).

Đối thoại hóa học kích hoạt các biến đổi trên bề mặt nội mạc và của giao diện phôi-nội mạc.

Phôi đã thoát màng thực hiện trao đổi tín hiệu hóa học với nội mạc tử cung.

GF (Growth Factor) và các cytokins từ phôi thúc đẩy những biến đổi ở nội mạc tử cung.

Tại giao diện giữa vi nhung mao của nguyên bào nuôi và tế bào chân hình kim, các tín hiệu tế bào (signal) gồm LIF (Leukemia Inhibitory Factor) và EGF (Epidermal Growth Factor) thúc đẩy tương tác giữa 2 loại tế bào này.



**Hình V.2.2.** Phôi ngày thứ 6 hoàn tất tiến trình thoát khỏi Zona Pellucida.

Vào ngày thứ sáu sau thụ tinh, ZP bị mỏng dần ở một vị trí, và bị phá vỡ. Hiện tượng phôi thoát màng xảy ra. Phôi nang sẽ thoát qua lỗ hổng này để đi vào buồng tử cung và chuẩn bị cho tiến trình làm tổ.

Trên hình chụp, ta thấy màng ZP bị phá thủng ở vị trí 3 giờ, qua đó phôi nang thoát ra và tiếp cận với nội mạc tử cung.

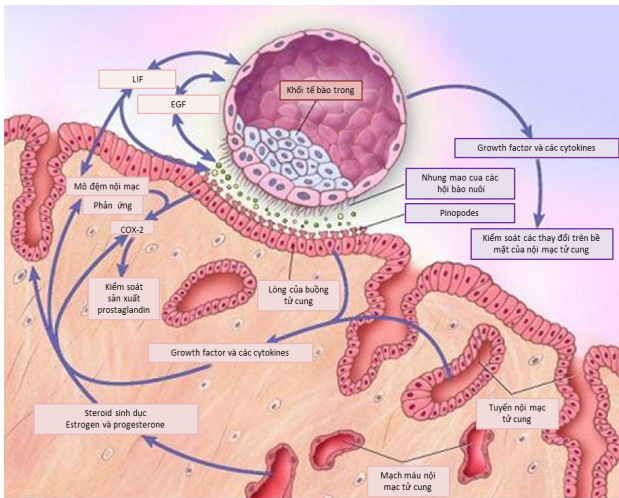
Nguồn: Science.

Hệ thống miễn dịch tế bào đóng vai trò quan trọng trong tiếp nhận hay thải trừ mảnh bán dị ghép.

Khi phôi tiếp cận với nội mạc tử cung, nó sẽ sớm bị nhận diện. Hệ thống miễn dịch tế bào (Cell Mediated Immunity) (CMI) được kích hoạt.

Như vậy, song hành xảy ra 2 chiều hướng đáp ứng miễn dịch, một theo chiều hướng thải trừ thông qua T helper 1 (Th1) và một còn lại theo chiều hướng tiếp nhận thông qua T helper 2 (Th2).

Progesterone làm cơ chế miễn dịch tế bào đi theo hướng ưu thế Th2, tạo điều kiện thuận lợi cho việc tiếp nhận mảnh bán dị ghép.



**Hình V.2.3.** Bản chất hóa học-miễn nhiễm của đối thoại trước làm tổ giữa phôi và nội mạc tử cung.

Phôi đã thoát màng trao đổi tín hiệu hóa học với nội mạc tử cung. Đối thoại này thúc đẩy những biến đổi ở nội mạc tử cung, đồng thời ảnh hưởng đến giao diện giữa vi nhung mao của nguyên bào nuôi và tế bào chân hình kim.

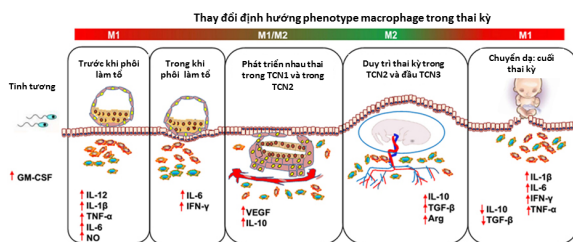
Nguồn: [abortionpills.ca](http://abortionpills.ca).

Đáp ứng miễn dịch thiên Th2 được duy trì cho đến cuối thai kỳ.

Đến cuối thai kỳ, sự chuyển đổi từ thiên hướng Th2 sang Th1 sẽ dẫn đến hàng loạt các thay đổi về miễn dịch và nội tiết học, dẫn đến chuyển dạ.

Dưới đáp ứng miễn dịch theo chiều hướng Th2, phôi thai sẽ làm tổ thành công, sự xâm nhập và phát triển của nguyên bào nuôi được đảm bảo.

Ưu thế đáp ứng miễn dịch bất thường theo chiều hướng Th1 sẽ dẫn đến thất bại trong xâm nhập của nguyên bào nuôi, dẫn đến các kết cục xấu của thai kỳ.



**Hình V.2.4.** Thay đổi định hướng phenotype macrophage trong thai kỳ

Trong thai kỳ, định hướng phenotype của macrophage thay đổi theo chiều hướng dung nạp.

Ưu thế của phenotype M1 vào thời điểm xâm nhập của nguyên bào nuôi sẽ chuyển dần sang ưu thế của phenotype M2 trong suốt thai kỳ.

Ưu thế M2 sẽ giúp thai kỳ tồn tại và phát triển.

Vào cuối thai kỳ, ghi nhận sự trở lại của ưu thế của phenotype M1, dẫn đến việc phát khởi chuyển dạ.

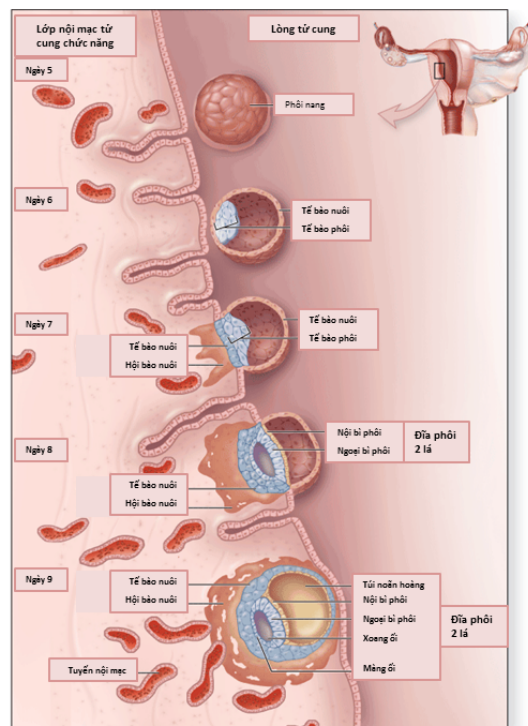
Nguồn: Yong-Hong Zhang. *Front. Immunol.*, 09 February 2017.

Chỉ đến ngày thứ 9 sau thụ tinh, các hội bào nuôi mới tiếp cận được các mạch máu xoắn ốc của nội mạc tử cung.

Ngày thứ 7, sau khi tiếp cận thành công với nội mạc tử cung, các hội bào nuôi (syncytiotrophoblast) phát triển từ khối nguyên bào nuôi (trophoblast) sẽ bắt đầu tiến trình tách rã các tế bào nội mạc tử cung, làm cho phôi chìm dần vào nội mạc tử cung. Tiến trình tách rã tế bào nội mạc được thực hiện qua các men gây ly giải cầu nối giữa các tế bào nội mạc. Đồng thời, các tế bào có nguồn gốc lá nuôi cũng phóng thích VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), là tác nhân quan trọng cho tái cấu trúc và phân bố mạch máu nội mạc phù hợp với sự hiện diện của phôi.

Ngày thứ 8, các hội bào nuôi vẫn tiếp tục phát triển mạnh, bắt đầu tạo ra các hốc bên trong lòng của khối hội bào nuôi. Tuy nhiên, cho đến tận thời điểm này, phôi vẫn chưa có các trao đổi trực tiếp với máu mẹ, do chưa tiếp cận với mạch máu nội mạc tử cung.

Ngày thứ 9, phôi đã chìm hẳn vào nội mạc tử cung. Hội bào nuôi phát triển tạo nên các hốc rỗng, tiền thân của hồ máu sau này. Hội bào nuôi cũng đã tiếp cận với mạch máu nội mạc, nhưng vẫn chưa phá vỡ chúng ở thời điểm này.



**Hình V.2.5.** Từ N<sub>7</sub> đến N<sub>9</sub>, phôi chìm dần vào nội mạc tử cung.



*N7, sau khi tiếp cận nội mạc tử cung thành công, hội bào nuôi bắt đầu tách rẽ các tế bào nội mạc tử cung, làm phôi chìm dần vào nội mạc.*

*N8, hội bào nuôi phát triển mạnh, tạo ra các hốc bên trong. Lúc này do chưa tiếp cận với mạch máu nội mạc tử cung nên phôi vẫn chưa có trao đổi chất trực tiếp với máu mẹ.*

*N9, phôi chìm hẳn vào nội mạc tử cung. Hội bào nuôi phát triển tạo các hốc rỗng, tiền thân của các hồ máu. Hội bào nuôi cũng tiếp cận với mạch máu nội mạc, nhưng vẫn chưa phá vỡ chúng ở thời điểm này.*

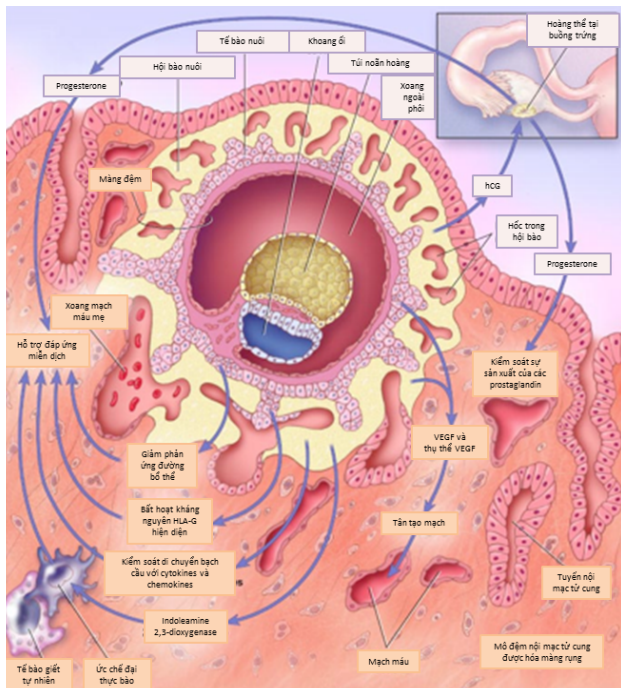
*Nguồn: Junqueira's basic histology. Text and atlas. Via: histonano.com.*

### 3. hCG THAY VAI TRÒ CỦA LH, CHUYỂN HOÀNG THỂ CHU KỲ THÀNH HOÀNG THỂ THAI KỲ

Phá hủy các mạch máu xoắn ốc và thành lập các hồ máu sơ khai cho phép phôi trao đổi chất trực tiếp với máu mẹ.

Ngày thứ 10, các hội bào nuôi phá vỡ thành công các mạch máu xoắn ốc của nội mạc tử cung. Máu từ các mạch máu bị vỡ lấp đầy khoảng trống tạo bởi các hội bào nuôi, tạo ra các hồ máu sơ khai. Kể từ thời điểm này, phôi trực tiếp nhận dưỡng chất và trực tiếp thực hiện trao đổi khí với máu mẹ thông qua hồ máu sơ khai.

Ngược lại, hội bào nuôi phóng thích hCG vào máu mẹ.



**Hình V.2.6.** *N<sub>10</sub>, các hội bào nuôi xâm thực các mạch máu nội mạc.*

*N<sub>10</sub>, phản hồi âm của P<sub>4</sub> đã gây giảm mạnh nguồn LH từ tuyến yên. Hoàng thể chuẩn bị đi vào tiến trình tự tiêu*

*vong. Cần có nguồn LH bổ sung để cứu hoàng thể khỏi tiêu vong, từ đó cứu được nội mạc tử cung.*

*Nguồn: laboratoriumwiezi.pl.*

Do có cấu trúc tương tự LH, hCG từ hội bào nuôi có hoạt tính LH, chuyển hoàng thể chu kỳ thành hoàng thể thai kỳ.

Mặt khác, từ hồ máu sơ khai, hCG sẽ đi vào máu mẹ.

hCG (human Chorionic Gonadotropin) là một hormone được sản xuất từ hội bào nuôi và có hoạt tính hướng tuyến sinh dục.

Phân tử LH và phân tử hCG có cấu tạo rất giống nhau, ngoại trừ phân tử hCG dài hơn do có thêm đoạn C-terminal.

Cấu tạo giống LH giúp hCG có thể thay thế hoàn toàn LH và đảm trách nhiệm vụ của LH.

Đoạn C-terminal làm hCG có thời gian bán hủy rất dài so với LH. T<sub>1/2</sub> dài đảm bảo hCG duy trì được hoạt tính LH một cách hiệu quả trong thời gian dài.

Trong một chu kỳ không có thai, sự ly giải hoàng thể sẽ bắt đầu xảy ra từ ngày thứ 11 sau phóng noãn.

Trong chu kỳ có thai, sự có mặt đúng lúc của hCG vào thời điểm LH tuyến yên bị sút giảm sẽ giúp hoàng thể tiếp tục tồn tại và phát triển thành hoàng thể thai kỳ. Hoàng thể thai kỳ tiếp tục hoạt động sản xuất steroid sinh dục để duy trì thai kỳ.

Hiện diện của hCG trong máu mẹ là bằng chứng của hiện tượng làm tổ.

Từ khi có hiện diện hCG trong máu, người phụ nữ được xem là có thai về mặt sinh hóa.

Những phân tử hCG đầu tiên xuất hiện trong máu mẹ kể từ ngày thứ 10 sau thụ tinh, khi hội bào nuôi đã phá vỡ được các mạch máu xoắn ốc của nội mạc, tiếp xúc trực tiếp với máu mẹ.

Hiện diện của hCG là bằng chứng của hiện diện của nguyên bào nuôi, là bằng chứng của hoạt động làm tổ của trứng thụ tinh. hCG là bằng chứng sinh hóa của thai kỳ.

### 4. TỪ THAI SINH HÓA ĐẾN THAI LÂM SÀNG

Ở loài người, có sự chênh lệch rất lớn giữa tỉ lệ có thai sinh hóa và tỉ lệ có thai lâm sàng.

Ở loài người, tỉ lệ làm tổ thất bại của trứng đã thụ tinh rất cao. Chỉ có khoảng chưa đến 30% số chu kỳ có phóng noãn và thụ tinh là đi đến thai lâm sàng.

Có 3 nhóm lý do chủ yếu để giải thích hiện tượng này:

1. Lệch bội ở phôi.
2. Đáp ứng miễn dịch thiên lệch Th1.
3. Bất thường kiểm soát thượng di truyền.

Lệch bội ở phôi là hiện tượng thường gặp.

Lý do thứ nhất khiến tỉ lệ làm tổ thành công thấp là các bất thường kiểu lệch bội ở bào thai.

Khảo sát tiền lâm tổ thực hiện trên các phôi có được từ thụ tinh trong ống nghiệm xác nhận tính phổ biến của lệch bội ở phôi tiền lâm tổ.

Bất thường di truyền ở các mức độ khác nhau có thể ảnh hưởng lên tiến trình điều hòa các gene quan trọng của phôi, làm ngưng tiến trình phát triển phôi.

Miễn dịch tế bào có ảnh hưởng quan trọng lên giai đoạn trước thai lâm sàng.

Về mặt miễn nhiễm, sau làm tổ, tương quan Th1:Th2 có ý nghĩa quan trọng trong thành công hay thất bại của thai kỳ.

Ưu thế Th1 (pro-inflammatory) thường dẫn đến một thai kỳ thất bại, hay các thai kỳ với kết cục sản khoa xấu (phát triển bào thai bất thường, tăng huyết áp thai kỳ...).

Ưu thế Th2 (anti-inflammatory) liên quan đến một thai kỳ thành công. Ưu thế Th2 sẽ được duy trì trong suốt thai kỳ bình thường.

Bất thường thượng di truyền của nội mạc tử cung hay của phôi ảnh hưởng đến khả năng phát triển của phôi.

Các bất thường của các yếu tố nội tại hay ngoại lai có thể ảnh hưởng đến các cơ chế kiểm soát thượng di truyền của cả nội mạc tử cung lẫn phôi thai.

Bất thường kiểm soát thượng di truyền trên nội mạc tử cung có thể có nguyên nhân nội sinh (như rối loạn phóng noãn) hay ngoại sinh (dùng thuốc ngoại lai) làm thay đổi tiến trình điều hòa gene của nội mạc tử cung, di dời vị trí của cửa sổ làm tổ, qua đó ảnh hưởng đến khả năng làm tổ của phôi.

Bất thường thượng di truyền của phôi, đặc biệt là các có được từ thụ tinh trong ống nghiệm, có thể ảnh hưởng đến chương trình hóa điều hòa gene, làm phôi thất bại trong phát triển.

Phân ly chức năng giữa lá nuôi và khối tế bào trong của phôi ngày càng rõ.

Diễn biến hCG phản ánh hoạt động lá nuôi.

Phôi càng phát triển, sự phân ly giữa phôi và lá nuôi càng trở nên rõ hơn.

Hoạt động xâm thực và chế tiết hCG của lá nuôi không liên quan và không phản ánh những gì xảy ra tại đĩa phôi. Hoạt động của lá nuôi là sản xuất hCG để duy trì thai kỳ. Biến thiên của hCG thể hiện tình trạng lành mạnh của hoạt động lá nuôi.

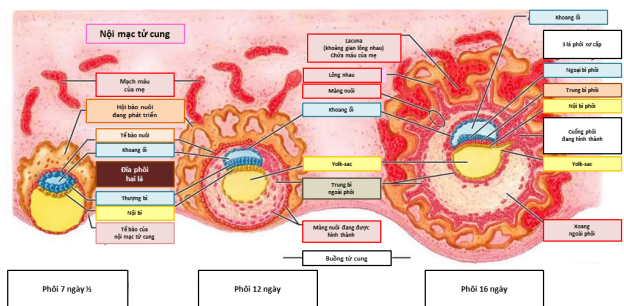
Trong khi đó, tại đĩa phôi, quá trình điều hòa gen, phân chia, biệt hóa thành tạo cơ quan là các sự kiện chính. Hoạt động của phôi không song hành, cũng không được thể hiện qua hoạt động của lá nuôi.

Ở thời điểm 3 tuần sau thụ tinh, thai kỳ được xác nhận trên lâm sàng bằng siêu âm.

Phôi hoàn tất tiến trình làm tổ vào ngày thứ 14.

Lông nhau và các cấu trúc màng đệm đã hình thành, tiếp cận với các hồ máu sơ khai.

Ở phôi, đã hình thành đĩa phôi 2 lá, túi ối (amnion) và túi noãn hoàng (yolk-sac).



**Hình V.2.7.** Từ ngày thứ 10 đến ngày thứ 14.

*N<sub>10</sub>, hội bào nuôi bắt đầu phá vỡ thành công mạch máu của nội mạc. Máu từ các mạch máu bị vỡ lấp đầy khoảng trống tạo bởi các hội bào nuôi, cho phép diễn ra trao đổi chất trực tiếp giữa mẹ và phôi. Kể từ thời điểm này, phôi trực tiếp nhận dưỡng chất và thực hiện trao đổi khí với máu mẹ qua các hồ máu sơ khai. Mặt khác, hCG từ hội bào nuôi sẽ thông qua hồ máu để đi vào máu mẹ.*

*N<sub>14</sub>, phôi hoàn tất tiến trình làm tổ. Lông nhau nguyên thủy và cấu trúc màng đệm đã hình thành, tiếp cận với hồ máu sơ khai. Trên phôi, hình thành đĩa phôi 2 lá, túi ối và yolk-sac.*

Nguồn: [apsubiology.org](http://apsubiology.org).

Khoảng một tuần sau thời điểm này, tức 3 tuần sau thụ tinh, thai kỳ có thể nhìn thấy được qua siêu âm.

Kể từ khi nhìn thấy được trên siêu âm, ta gọi là người phụ nữ có thai lâm sàng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology, 6th edition. Tác giả Jerome F. Strauss III và Robert L. Barbieri. Nhà xuất bản Saunders Elsevier 2010.

2. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.