

LÀM CHỦ CÔNG NGHỆ SẢN XUẤT BỘ KIT XÁC ĐỊNH MỨC ĐỘ ĐỨT GÃY ADN CỦA TINH TRÙNG

Xét nghiệm xác định mức độ đứt gãy ADN tinh trùng có ý nghĩa quan trọng trong việc chẩn đoán và điều trị vô sinh ở nam giới. Tuy nhiên, do Việt Nam chưa sản xuất được bộ kit xét nghiệm này nên ảnh hưởng lớn đến quá trình chẩn đoán và điều trị cho bệnh nhân. Để giải quyết vấn đề đặt ra, Bộ Khoa học và Công nghệ đã giao cho Công ty Cổ phần công nghệ Việt Á thực hiện dự án “Hoàn thiện quy trình công nghệ sản xuất bộ kit xác định mức độ đứt gãy ADN của tinh trùng phục vụ chẩn đoán vô sinh ở nam giới”. Kết quả của dự án đã giúp Việt Nam làm chủ công nghệ sản xuất bộ kit xét nghiệm mức độ đứt gãy ADN tinh trùng có độ chính xác cao (độ nhạy 96,91%, độ đặc hiệu 97,1%) ở quy mô công nghiệp với giá thành giảm 3-4 lần so với sản phẩm nhập ngoại.

Vô sinh - vấn đề sức khỏe toàn cầu với tỷ lệ mắc ngày càng cao

Vô sinh hiện đang là vấn đề sức khỏe toàn cầu với tỷ lệ mắc ngày càng gia tăng, ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh. Hiện nay, trên thế giới vô sinh chiếm 8-12% các cặp vợ chồng trong độ tuổi sinh sản, trong đó 30% nguyên nhân từ nam, 35% nguyên nhân từ nữ, 20% có nguyên nhân từ 2 phía và 15% chưa rõ nguyên nhân. Tại Việt Nam, theo một nghiên cứu mới đây của Bệnh viện Phụ sản Trung ương phối hợp với Trường Đại học Y Hà Nội, tỷ lệ vô sinh tại Việt Nam là 7,7%, trong đó nam, nữ chiếm tỷ lệ tương đương nhau.

Vô sinh ở nam giới có thể do nhiều nguyên nhân khác nhau, mỗi nguyên nhân cần những phương pháp điều trị khác nhau, trong đó có những nguyên nhân có thể điều trị khỏi hoàn toàn. Vì vậy, xác định chính xác nguyên nhân gây vô sinh, đặc biệt liên quan đến chất lượng tinh trùng là một yêu cầu quan trọng trong điều trị vô sinh ở nam giới.

Đứt gãy ADN tinh trùng là tình

trạng tổn thương một hoặc cả 2 mạch ADN tinh trùng, có thể xảy ra với ADN trong nhân hoặc ADN ty thể. Đặc điểm của ADN tinh trùng là khả năng tự sửa chữa kém, do đó rất dễ bị tổn thương. Đứt gãy ADN tinh trùng có thể do nguyên nhân nội sinh hoặc ngoại sinh, trong đó hay gặp nhất phải kể đến do các yếu tố: chất độc môi trường, các gốc tự do, caspase, enzym endonuclease; trong những yếu tố này, các gốc tự do và stress oxy hóa đóng vai trò quan trọng nhất. Đứt gãy ADN tinh trùng ảnh hưởng đến chất lượng tinh trùng, khả năng có thai tự nhiên, thành công của thụ tinh trong ống nghiệm (IVF), phát triển của phôi thai...

Để chẩn đoán chính xác nguyên nhân làm giảm chất lượng tinh trùng ở những bệnh nhân vô sinh nam, xét nghiệm xác định mức độ đứt gãy ADN tinh trùng đóng vai trò quan trọng và được khuyến cáo nên đưa vào xét nghiệm thường quy. Tuy nhiên, tại Việt Nam bộ kit xét nghiệm đứt gãy ADN tinh trùng hiện nay phải nhập ngoại hoàn toàn. Vì xét nghiệm này ở nước ta phụ thuộc nhiều vào nhà

cung cấp nên ảnh hưởng lớn đến kết quả chẩn đoán và điều trị cho bệnh nhân cũng như giá dịch vụ và không chủ động được về thời gian. Trong khi đó, theo thống kê tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, nhu cầu xét nghiệm xác định mức độ đứt gãy ADN tinh trùng ngày càng lớn. Chỉ riêng đối với bệnh nhân khám vô sinh là khoảng 500 người/tháng, nếu xét nghiệm cho nam giới nói chung là khoảng 800 người/tháng.

Sản xuất thành công bộ kit xét nghiệm đứt gãy ADN tinh trùng ở quy mô công nghiệp

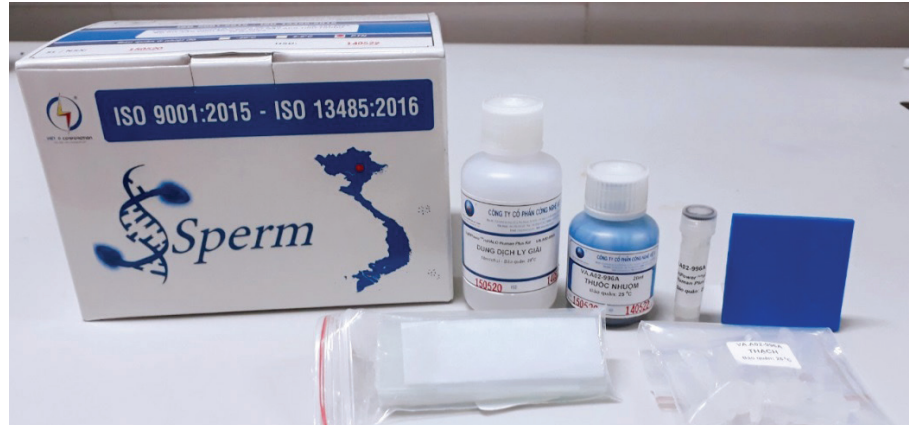
Để giải quyết nhu cầu về bộ kit xét nghiệm nhanh mức độ đứt gãy ADN của tinh trùng, Bộ Khoa học và Công nghệ đã giao cho Công ty Cổ phần công nghệ Việt Á thực hiện dự án “Hoàn thiện quy trình công nghệ sản xuất bộ kit xác định mức độ đứt gãy ADN của tinh trùng phục vụ chẩn đoán vô sinh nam giới”.

Sau 2 năm thực hiện (tháng 7/2018-6/2020), cơ quan chủ trì đã hoàn thành tốt các nội dung đề ra và làm chủ được quy trình sản xuất và sử dụng bộ kit xác định

mức độ đứt gãy ADN tinh trùng ở quy mô công nghiệp (1.000 kit/mẻ). Bộ kit do dự án sản xuất sử dụng đơn giản và dễ dàng, dựa trên nguyên lý đánh giá sự phân tán chất nhiễm sắc (sperm chromatin dispersion - SCD). Cơ chế này dựa trên nguyên tắc: ADN tinh trùng không bị đứt gãy sẽ tạo những quang sáng (halo) đặc trưng quanh lõi nhân tinh trùng, trong khi ADN tinh trùng bị đứt gãy không tạo được quang sáng hoặc tạo quang sáng rất nhỏ khi xử lý biến tính trong môi trường axit và loại bỏ các protein nhân. Quy trình xét nghiệm của dự án được cải tiến dựa trên quy trình chuẩn này và có thể sử dụng ở các phòng thí nghiệm chuyên về sinh sản mà không cần các trang thiết bị phức tạp. Ngoài ra, đây là phương pháp xét nghiệm linh hoạt vì nó cho phép sử dụng mẫu tinh trùng đông lạnh trong vòng 48 tiếng mà không cần dùng chất bảo quản để làm xét nghiệm. Đặc biệt, bộ kit này sử dụng các vật liệu sẵn có, phổ biến ở Việt Nam cộng thêm sự cải tiến trong quy trình pha chế và sử dụng bộ kit đã giúp hạ giá thành rất nhiều (giảm 3-4 lần) so với sản phẩm nhập ngoại.

Không chỉ có giá thành hợp lý, bộ kit do dự án sản xuất hoàn toàn đảm bảo yêu cầu của một bộ xét nghiệm định lượng. Cụ thể, bộ kit có độ nhạy 96,91% và độ đặc hiệu 97,10%. Kết quả xác định mức độ đứt gãy ADN tinh trùng tương đương với bộ kit thương mại đạt chuẩn IVD - Halosperm của Hãng Halotech, Tây Ban Nha ($r=0,995$, $p<0,001$). Các kết quả này đã được xác nhận thông qua kiểm định nội bộ tại Khoa Sinh học - Di truyền (Học viện Quân y) và kiểm định quốc gia tại Viện Kiểm định quốc gia vắc xin và sinh phẩm y tế.

Ngoài ra, dự án còn ứng dụng trí tuệ nhân tạo với phương pháp



Bộ kit xác định mức độ đứt gãy ADN của tinh trùng do Công ty Cổ phần công nghệ Việt Á sản xuất.

học máy để chế tạo phần mềm đánh giá mức độ đứt gãy ADN tinh trùng tự động kết hợp kính hiển vi có máy chụp ảnh nên số lượng tinh trùng được đếm rất cao trong thời gian ngắn (100 ảnh trong 27 giây). Đây là phần mềm đầu tiên trên thế giới định lượng được mức độ đứt gãy ADN tinh trùng bằng trí tuệ nhân tạo, chỉ cần kết nối với máy tính. Khác với phần mềm hiện đang được nhà sản xuất bộ kit Halosperm (Tây Ban Nha) sử dụng là phải cài đặt vào máy quét tinh dịch đồ Casa (giá hơn 1 tỷ đồng nên không phải đơn vị nào cũng có máy). Việc ứng dụng trí tuệ nhân tạo với phương pháp học máy còn khắc phục được nhược điểm đánh giá kết quả bằng kính hiển vi thông qua người đọc hiện đang được ứng dụng rộng rãi tại nhiều đơn vị ở Việt Nam và trên thế giới.

Thành công của dự án đã cung cấp cho thị trường những sản phẩm có trình độ cao về công nghệ sinh học, giúp chẩn đoán nhanh, chính xác tình trạng đứt gãy ADN tinh trùng, phù hợp với điều kiện Việt Nam, giá cả hợp lý, phục vụ tốt hơn cho người bệnh, góp phần nâng cao hiệu quả chương trình chăm sóc sức khỏe sinh sản nam giới tại Việt Nam.

Bên cạnh ý nghĩa về khoa học và kinh tế, kết quả của dự án còn mang lại giá trị về mặt xã hội: giảm giá bộ kit xét nghiệm, giúp cho nhiều bệnh nhân có cơ hội để làm xét nghiệm hơn, đặc biệt trong những trường hợp phải làm xét nghiệm nhiều lần để theo dõi đánh giá quá trình điều trị. Thực hiện xét nghiệm xác định mức độ đứt gãy ADN tinh trùng không chỉ dẫn trở thành một xét nghiệm thường quy đối với bệnh nhân vô sinh hay bất thường sinh sản nam, mà còn trở thành xét nghiệm cần có đối với bệnh nhân trước hỗ trợ sinh sản. Kiểm soát tốt chất lượng tinh trùng sẽ góp phần tăng tỷ lệ thành công của các phương pháp hỗ trợ sinh sản, giúp tiết kiệm kinh phí cho người bệnh, mang lại niềm hy vọng lớn hơn cho các cặp vợ chồng vô sinh, hiếm muộn.

Kết quả nghiên cứu này đã được chuyển giao và ứng dụng tại nhiều bệnh viện chuyên khoa, khoa xét nghiệm, trung tâm hỗ trợ sinh sản, như Bệnh viện Phụ sản Hà Nội, Bệnh viện Bưu điện, Bệnh viện Bình Dân... ✍

Nguyễn Thị Trang

(Trường Đại học Y Hà Nội;
Công ty Cổ phần công nghệ Việt Á)