

ĐA HÌNH GEN *MMP-3* (-1171 5A/6A) VÀ NGUY CƠ TIỀN SẢN GIẬT

Nguyễn Thị Ngọc Thảo¹, Phạm Thị Tâm¹, Nguyễn Thanh Thúy¹
và Lê Ngọc Anh²✉

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

Tiền sản giật là một rối loạn thai kỳ nghiêm trọng liên quan đến bất thường trong quá trình hình thành nhau thai. Matrix Metalloproteinase-3 (*MMP-3*) đóng vai trò quan trọng trong quá trình xâm lấn của nguyên bào nuôi và tái cấu trúc động mạch xoắn tử cung. Đa hình gen *MMP-3* (-1171 5A/6A) có thể ảnh hưởng đến biểu hiện gen và liên quan đến nguy cơ tiền sản giật. Nghiên cứu bệnh chứng được thực hiện trên 70 thai phụ TSG và 72 thai phụ bình thường tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội, nhằm tìm hiểu mối liên quan của đa hình gen *MMP-3* (-1171 5A/6A) với nguy cơ mắc tiền sản giật ở thai phụ Việt Nam. Kiểu gen *MMP-3* được xác định bằng kỹ thuật PCR-RFLP. Kết quả cho thấy tỷ lệ kiểu gen 5A/5A, 5A/6A, và 6A/6A lần lượt là 0%; 38,6% và 61,4% ở nhóm tiền sản giật; 0%; 15,3% và 84,7% ở nhóm thai phụ bình thường. Thai phụ mang kiểu gen 5A/6A tăng nguy cơ mắc tiền sản giật với OR = 3,5 (95%CI: 1,6 - 7,8; p = 0,002), đặc biệt là tiền sản giật khởi phát muộn với OR = 4,5 (95%CI: 1,9 - 11,1; p = 0,001). Như vậy, đa hình gen *MMP-3* (-1171 5A/6A) có thể là yếu tố nguy cơ di truyền của tiền sản giật, đặc biệt là thể khởi phát muộn. Nghiên cứu góp phần làm sáng tỏ cơ chế bệnh sinh tiền sản giật.

Từ khóa: Tiền sản giật, Matrix Metalloproteinase (*MMP*), đa hình gen *MMP-3*.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiền sản giật (TSG) là một rối loạn đa cơ quan tiến triển liên quan đến thai nghén, đặc trưng bởi sự khởi phát tăng huyết áp, thường xảy ra sau tuần thứ 20 của thai kỳ hoặc sau sinh.¹ Tỷ lệ mắc TSG toàn cầu ước tính từ 2% đến 15% tổng số ca mang thai và là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong mẹ và chu sinh.² Mặc dù nguyên nhân gây bệnh chưa được xác định, một số nghiên cứu báo cáo TSG là kết quả của tương tác phức tạp giữa yếu tố di truyền, miễn dịch và môi trường, trong đó yếu tố di truyền ảnh hưởng đến hơn một nửa số trường hợp mắc bệnh. Phụ nữ có thân nhân trực hệ (mẹ, chị gái) mắc TSG tăng nguy cơ

gấp 5 lần, trong khi người có thân nhân cấp độ hai (bà, dì) tăng nguy cơ gấp 2 lần.³ Do đó, xu hướng nghiên cứu hiện nay tập trung phân tích vai trò của yếu tố di truyền, nhằm cung cấp bằng chứng y học về cơ chế bệnh sinh của TSG và phân tầng nguy cơ, sàng lọc bệnh.

Matrix metalloproteinase (*MMP*) là một họ endoproteinase phụ thuộc kẽm có tác dụng làm phân giải các protein thuộc chất nền ngoại bào, đóng vai trò quan trọng trong quá trình hình thành phôi, làm tổ, hình thành nhau thai và tân tạo mạch. Hoạt động của các *MMP* được điều hòa chặt chẽ ở nhiều mức độ bao gồm điều hòa phiên mã, hoạt hóa pro-enzym *MMP* và ức chế hoạt động của *MMP* bằng chất ức chế mô của metalloproteinase (*TIMP*).⁴ *MMP-3*, hay được gọi là stromelysin-1, là thành viên quan trọng của họ *MMP* liên quan đến khả năng di chuyển của nguyên bào nuôi định hướng về phía mô mẹ thông qua sự phân cắt protein liên kết yếu

Tác giả liên hệ: Lê Ngọc Anh

Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

Email: lengocanh.ump@vnu.edu.vn

Ngày nhận: 09/09/2025

Ngày được chấp nhận: 25/09/2025

tổ tăng trưởng giống insulin-1 (IGFBP-1). Hơn nữa, MMP-3 còn phân giải trực tiếp và gián tiếp nhiều thành phần chất nền ngoại bào nhờ khả năng hoạt hóa một số MMP khác như MMP-1, -2, -7 và -9 và cả pro-MMP3 giúp nguyên bào nuôi xâm nhập vào nội mạc tử cung và động mạch xoắn.⁵ Gen mã hóa MMP-3 nằm trên nhiễm sắc thể 11q22.3. Nhiều đa hình đơn nucleotide đã được xác định trên gen này, trong đó biến thể phổ biến nhất là rs35068180 (-1171 5A/6A). Đa hình nằm ở vị trí -1171 vùng promoter, với trình tự nucleotide ở alen thứ nhất có 5 adenine và alen thứ hai có 6 adenine. Đã có một số nghiên cứu về đa hình này nhưng kết quả chưa thống nhất. Theo Sakowicz và cộng sự, đa hình gen MMP-3 (-1171 5A/6A) làm tăng nguy cơ mắc TSG trên thai phụ người Ba Lan, tuy nhiên nghiên cứu của Coolman và cộng sự cho rằng không có mối liên quan giữa biến thể này với TSG ở thai phụ Hà Lan.^{6,7} Tại Việt Nam nghiên cứu về đa hình gen MMP-3 (-1171 5A/6A) và mối liên quan với TSG còn hạn chế. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm tìm hiểu mối liên quan giữa tính đa hình gen MMP-3 (-1171 5A/6A) với nguy cơ mắc TSG ở thai phụ Việt Nam và giúp bổ sung dữ liệu di truyền đặc thù cho người Việt Nam, hỗ trợ định hướng sàng lọc TSG.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nghiên cứu thực hiện trên 142 thai phụ trong độ tuổi sinh sản (18 - 45 tuổi), bao gồm 70 thai phụ được chẩn đoán TSG, 72 thai phụ bình thường (nhóm chứng) tương đồng về tuổi mẹ và tuần thai, được theo dõi thai kì đến khi sinh tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Nhóm thai phụ TSG (nhóm bệnh): Thai phụ mang thai sau 20 tuần, được chẩn đoán TSG theo “Hướng dẫn Sàng lọc và điều trị dự

phòng tiền sản giật” của Bộ Y tế năm 2021.⁸ TSG được chẩn đoán khi thai phụ có tăng huyết áp (huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg, đo 2 lần cách ít nhất 4 giờ, xuất hiện sau 20 tuần thai kỳ ở trường hợp có huyết áp trước đó bình thường), và xuất hiện protein niệu (protein niệu 24 giờ ≥ 300 mg/24 giờ; hoặc ≥ 2 (+) với que thử nước tiểu tương ứng protein niệu ≥ 1 g/L). Trong trường hợp protein niệu âm tính, xuất hiện các triệu chứng sau: tiểu cầu < 100 G/L, giảm chức năng thận (nồng độ creatinin huyết thanh $> 1,1$ mg/dl hoặc nồng độ creatinin tăng gấp đôi sau khi loại trừ các bệnh lý thận khác), giảm chức năng gan (các enzym gan tăng ít nhất gấp 2 lần ngưỡng trên giới hạn bình thường), phù phổi, xuất hiện triệu chứng thần kinh, thị giác (đau đầu không đáp ứng với thuốc giảm đau sau khi loại trừ các bệnh lý khác, nhìn mờ, lóa sáng, ám điểm). Nhóm bệnh được chia thành 2 phân nhóm là TSG khởi phát sớm (tuần thai < 34 tuần) và nhóm TSG khởi phát muộn (tuần thai ≥ 34 tuần).

- Nhóm thai phụ bình thường (nhóm chứng): Thai phụ khỏe mạnh, không có triệu chứng của TSG và không có tiền sử mắc TSG.

Tiêu chuẩn loại trừ

Thai kỳ có hỗ trợ sinh sản, đa thai, thai nhi bất thường về cấu trúc hoặc nhiễm sắc thể, tiền sử thai chết lưu, mẹ mắc bệnh lý mạn tính như tăng huyết áp, rối loạn nội tiết (đái tháo đường, bệnh Graves...), ung thư, bệnh tự miễn, bệnh truyền nhiễm (HIV, viêm gan), bệnh thận hoặc các bệnh nhiễm trùng cấp tính khác. Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu bệnh chứng.

Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 07/2022 đến tháng 06/2024.

Địa điểm nghiên cứu

Bộ môn Sinh lý bệnh - Miễn dịch, Trường Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện Phụ sản Hà Nội.

Cỡ mẫu và chọn mẫu:

Cỡ mẫu được tính theo công thức tính cỡ mẫu bệnh chứng:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2}{[\log_e(1-\varepsilon)]^2} \left[\frac{1}{P_1^*(1-P_1^*)} + \frac{1}{P_2^*(1-P_2^*)} \right]$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu tối thiểu cho nhóm thai phụ nhóm TSG và nhóm chứng; Z = 1,96 (sai lầm loại 1 ở mức độ 1- α /2); Độ chính xác tương đối (ε) = 0,5; P_1 là tỷ lệ thai phụ TSG mang alen 5A trong nghiên cứu của Sakovicz = 0,55; P_2 là tỷ lệ thai phụ nhóm chứng mang alen 5A = 0,39.⁶

Tính ra n = 66.

Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi đã thu thập được 142 thai phụ (70 thai phụ nhóm bệnh và 72 thai phụ nhóm chứng) đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn của đối tượng nghiên cứu.

Quy trình tiến hành nghiên cứu:

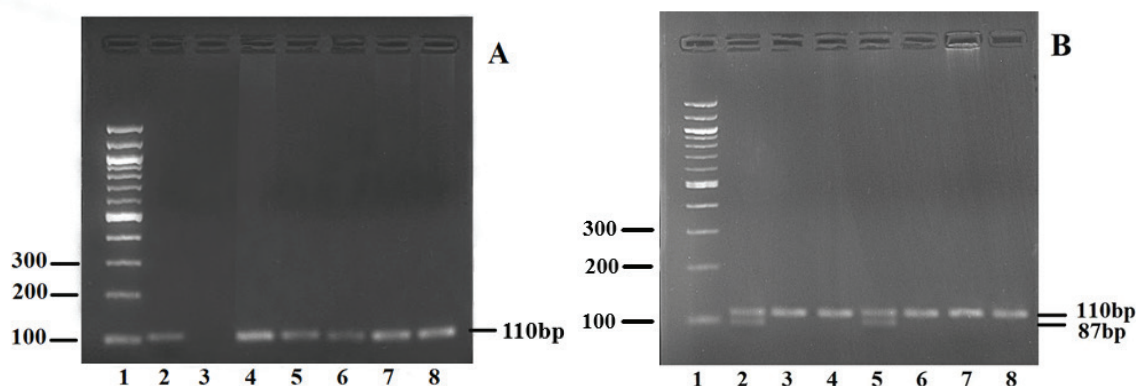
- Thông tin về lâm sàng, cận lâm sàng của thai phụ được thu thập từ mẫu bệnh án lâm sàng vào bệnh án nghiên cứu. Đối với nhóm TSG, thông tin thu thập tại thời điểm thai phụ nhập viện, được chẩn đoán TSG, chưa điều trị thuốc hay nhận bất kỳ can thiệp nào. Thai phụ nhóm chứng được lấy ghép cặp với nhóm TSG, tương đồng về tuổi mẹ và tuần thai, và được theo dõi đến khi sinh (đảm bảo thai phụ không khởi phát TSG hay mắc các biến chứng thai kỳ khác.)

- Thu thập 2 - 5ml máu tĩnh mạch vào ống chống đông bằng EDTA. Tách chiết DNA từ máu ngoại vi theo quy trình QIAamp® DNA Blood Mini Kit (QIAGEN GmbH - Đức).

- PCR-RFLP xác định đa hình gen *MMP-3* (-1171 5A/6A):

+ Khuếch đại đoạn gen *MMP-3*: Sử dụng cặp mồi đặc hiệu theo công bố của tác giả Behforouz A. với mồi xuôi có trình tự 5'-TTTCAATCAGGACAAGACGAAGTTT-3'; mồi ngược có trình tự 5'-GATTACAGACATGGGTCACA-3.⁹ Kiểm tra sản phẩm PCR bằng điện di trên gel agarose 1,5%, cùng chứng dương (là sản phẩm PCR gen *MMP-3* đã được giải trình tự gen có kích thước 110bp) và chứng âm (là nước cất chạy PCR của hãng Invitrogen).

+ Phân tích RFLP: sản phẩm PCR được ủ với enzyme cắt giới hạn *Pdml* ở nhiệt độ 37°C trong 2 giờ và điện di trên gel agarose 2%, đọc kết quả. Chứng 5A/6A và chứng 6A/6A được ủ cùng mỗi lần chạy mẫu. Nhận định kiểu gen từ sản phẩm gen *MMP-3*: alen 6A không bị phân cắt nên vẫn giữ nguyên kích thước tạo ra một băng 110bp, alen 5A bị cắt tạo hai băng có kích thước 87bp và 23bp, tạo ra 3 kiểu gen: kiểu gen 5A/5A có 2 băng trên điện di tương ứng 87bp, 23bp; kiểu gen 5A/6A có 3 băng trên điện di là 110bp, 87bp, 23bp. Do đó, kiểu gen 6A/6A có 1 băng trên hình ảnh điện di tương ứng 110bp (Lưu ý: vì băng 23bp có kích thước rất nhỏ nên khó quan sát trên bản thạch điện di).



Hình 1. Kết quả điện di sản phẩm PCR-RFLP xác định kiểu gen *MMP-3*

Hình A: sản phẩm PCR (Giếng 1: Marker 100bp, Giếng 2: chứng dương, Giếng 3: chứng âm, Giếng 4→8: sản phẩm PCR gen *MMP-3* kích thước 110bp)

Hình B: kết quả RFLP (Giếng 1: Marker 100bp, Giếng 2: chứng 5A/6A, Giếng 3: chứng 6A/6A, Giếng 4, 6→ 8: kiểu gen 6A/6A, Giếng 5: kiểu gen 5A/6A)

Xử lý số liệu

Số liệu được quản lý và phân tích bằng phần mềm SPSS 26.0. Biến định tính được trình bày dưới dạng tần suất, tỷ lệ phần trăm. Biến định lượng tuân theo quy luật phân phối chuẩn Kolmogorov-Smirnov được trình bày là trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn ($\bar{X} \pm SD$), biến định lượng không tuân theo phân phối chuẩn được trình bày là trung vị, khoảng tứ phân vị (Median,

IQR). So sánh tỷ lệ hai nhóm bằng kiểm định χ^2 khi tần số mong đợi của mỗi ô trên 5 và dùng Fisher Exact test khi tần số mong đợi dưới 5. Đối với biến định lượng: so sánh hai trung bình bằng kiểm định T-test, so sánh trung vị bằng kiểm định Mann-Whitney U.

3. Đạo đức nghiên cứu

Đây là một trong những nội dung, kết quả của đề tài cấp Sở Khoa học và Công nghệ Thành phố Hà Nội “Đánh giá biểu hiện gen của các enzym tiêu protein gian bào (MMP) và một số yếu tố liên quan với tiền sản giật ở các thai phụ tại Hà Nội”. Đề tài đã được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học, Bệnh viện Phụ sản Hà Nội chấp thuận thông qua (số 734 CN/BVPS - TT ĐT CĐT) ngày 21/12/2021.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm TSG (n = 70)	Nhóm chứng (n = 72)	p
Tuổi mẹ (năm) ($\bar{X} \pm SD$)	29,3 $\pm$ 5,1	30,3 $\pm$ 5,6	0,302*
Tuần thai (tuần) (Median, IQR)	35,0 (29,8; 38,0)	35,5 (28,3; 39,0)	0,452**

Đặc điểm	Nhóm TSG (n = 70)	Nhóm chứng (n = 72)	p
HATT (mmHg) (Median, IQR)	150,0 (140,0; 160,0)	110,0 (110,0; 110,0)	< 0,001**
HATTr (mmHg) (Median, IQR)	100,0 (90,0; 100,0)	70,0 (70,0; 70,0)	< 0,001**
Protein niệu (g/L) (Median, IQR)	1,9 (0,8; 6,8)	0 (0; 0)	< 0,001**
Tiểu cầu (G/L) (Median, IQR)	213,0 (173,0; 258,3)	236,0 (193,0; 258,5)	0,172**
AST (IU/l) (Median, IQR)	24,6 (19,0; 36,2)	17,6 (15,4; 20,0)	< 0,001**
ALT (IU/l) (Median, IQR)	16,1 (11,5; 32,0)	12,0 (9,1; 16,1)	< 0,001**
Creatinin (μmol/L) (Median, IQR)	68,2 (60,7; 81,3)	56,8 (50,9; 63,2)	< 0,001**
Đau đầu (n, %)	Có	28 (40,0%)	< 0,001***
	Không	42 (60,0%)	
Nhìn mờ (n, %)	Có	5 (7,1%)	0,027****
	Không	65 (92,9%)	

HATT: Huyết áp tâm thu, HATTr: Huyết áp tâm trương

* Kiểm định T-test; ** Kiểm định Mann-Whitney U;

*** Kiểm định χ^2 ; **** Kiểm định Fisher's Exact Test

Không có sự khác biệt về tuổi mẹ, tuần thai, số lượng tiểu cầu giữa 2 nhóm bệnh và nhóm chứng. Thai phụ mắc TSG có chỉ số huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, protein niệu,

nhồng độ AST, ALT, và creatinin lớn hơn có ý nghĩa so với thai phụ bình thường ($p < 0,001$). Tỷ lệ đau đầu và nhìn mờ ở nhóm TSG lần lượt là 40% và 7,1%.

Bảng 2. Phân bố kiểu gen và alen của đa hình gen *MMP-3* (-1171 5A/6A)

Kiểu gen và alen	Nhóm TSG (n = 70) (n, %)	Nhóm chứng (n = 72) (n, %)	OR (95% CI)	p
5A/5A	0 (0%)	0 (0%)	3,5 (1,6 - 7,8)	0,002
5A/6A	27 (38,6%)	11 (15,3%)		
6A/6A	43 (61,4%)	61 (84,7%)		

Kiểu gen và alen	Nhóm TSG (n = 70) (n, %)	Nhóm chứng (n = 72) (n, %)	OR (95% CI)	p
5A	27 (19,3%)	11 (7,6%)	2,9 (1,4 - 6,1)	0,004
6A	113 (80,7%)	133 (92,4%)		
p HWE	0,046	0,48		

HWE: Hardy Weinberg

Kiểm định χ^2

Tần suất kiểu gen 5A/5A, 5A/6A và 6A/6A lần lượt là 0%; 38,6% và 61,4% ở nhóm TSG; 0%; 15,3% và 84,7% ở nhóm chứng. Phân bố tần số alen 5A và 6A ở nhóm TSG là 19,3% và 80,7%, ở nhóm chứng là 7,6% và 92,4%. Kiểu gen dị hợp tử 5A/6A và alen 5A phổ biến hơn

có ý nghĩa ở thai phụ TSG so với thai phụ bình thường ($p < 0,05$). Kiểm định cân bằng Hardy-Weinberg cho thấy nhóm chứng tuân theo cân bằng di truyền ($p = 0,483$), nhóm TSG lệch khỏi cân bằng HWE ($p = 0,046$).

Bảng 3. Phân bố kiểu gen và alen đa hình gen *MMP-3* -1171 5A/6A theo phân nhóm

Kiểu gen, alen	Nhóm TSG khởi phát sớm (n = 30)		Nhóm TSG khởi phát muộn (n = 40)		Nhóm chứng (n = 72)		p	OR (95%CI)
	n	%	n	%	n	%		
Kiểu gen								
5A/6A	9	30,0%	18	45,0%	11	15,3%	p = 0,003	-
							p ₁ = 0,088	
6A/6A	21	70,0%	22	55,0%	61	84,7%	p ₂ = 0,001	4,5 (1,9 - 11,1)
							p ₃ = 0,202	
Alen								
5A	9	15,0%	18	22,5%	11	7,6%	p = 0,007	-
							p ₁ = 0,107	
6A	51	85,0%	62	77,5%	133	92,4%	p ₂ = 0,002	3,5 (1,6 - 7,9)
							p ₃ = 0,266	

Không có thai phụ mang kiểu gen 5A/5A

Kiểm định χ^2 . p so sánh giữa 3 nhóm; p_1 so sánh giữa nhóm TSG khởi phát sớm và nhóm chứng; p_2 so sánh giữa nhóm TSG khởi phát

muộn và nhóm chứng; p_3 so sánh giữa nhóm TSG khởi phát sớm và nhóm TSG khởi phát muộn

Có sự khác biệt phân bố kiểu gen và alen của đa hình gen *MMP-3* -1171 5A/6A giữa ba

nhóm thai phụ ($p < 0,05$). Thai phụ mang kiểu gen 5A/6A tăng nguy cơ mắc TSG khởi phát muộn gấp 4,5 lần so với thai phụ mang kiểu

gen 6A/6A. Alen 5A có xu hướng tăng ở nhóm TSG khởi phát muộn, tăng nguy cơ mắc bệnh lên 3,5 lần.

Bảng 4. Mối liên quan giữa đa hình gen *MMP-3* -1171 5A/6A với một số triệu chứng ở thai phụ TSG ($n = 70$)

Kiểu gen	Nhóm TSG khởi phát sớm		p	Nhóm TSG khởi phát muộn		p
	5A/6A ($n = 9$)	6A/6A ($n = 21$)		5A/6A ($n = 18$)	6A/6A ($n = 22$)	
HATT (mmHg) (Median, IQR)	160 (140; 165)	150 (140; 160)	0,592*	150 (140; 180)	150 (140; 150)	0,672*
HATTr (mmHg) (Median, IQR)	100 (90; 100)	100 (90; 101,5)	0,740*	100 (90; 107)	90 (90; 100)	0,180*
Protein niệu (g/l)	3,6 (1,1; 11,2)	3,2 (1,3; 8,4)	0,821*	1,6 (0,6; 9,2)	1,5 (0,8; 3,4)	0,494*
Tiểu cầu (G/l) (Median, IQR)	180 (123,5; 261)	253 (197; 318,5)	0,044*	211 (170,0; 226,3)	211 (172; 254,5)	0,422*
AST (IU/l) (Median, IQR)	28,2 (22,9; 31,33)	30,4 (20; 44,3)	0,667*	24,7 (19,0; 37,2)	19,1 (16,9; 27,6)	0,097*
ALT (IU/l) (Median, IQR)	18,1 (12,7; 23,9)	19 (14,2; 37,6)	0,651*	13,7 (11,0; 33,1)	12,0 (9,9; 29,2)	0,438*
Creatinin ($\mu\text{mol/L}$) (Median, IQR)	75 (60,7; 82,1)	65,6 (57,6; 92,2)	0,428*	73,9 (62,7; 81,6)	65,4 (57,3; 76,2)	0,150*
Đau đầu	Có	2 (22,2%)	0,109***	7 (38,9%)	6 (27,3%)	0,509**
	Không	7 (77,8%)		11 (61,1%)	16 (72,7%)	
Nhìn mờ	Có	1 (11,1%)	-	1 (5,6%)	1 (4,5%)	-
	Không	8 (88,9%)		17 (94,4%)	21 (95,5%)	

Chú thích: Không có thai phụ mang kiểu gen 5A/5A. HATT: Huyết áp tâm thu, HATTr: Huyết áp tâm trương.

* Kiểm định Mann-Whitney U; ** Kiểm định χ^2 ; *** Kiểm định Fisher Exact

Trong nhóm TSG khởi phát sớm, số lượng tiểu cầu thấp hơn có ý nghĩa ở thai phụ mang kiểu gen 5A/6A so với thai phụ mang kiểu gen 6A/6A ($p = 0,044$). Không có mối liên quan giữa đa hình gen *MMP-3* -1171 5A/6A với triệu

chứng tăng huyết áp, đau đầu, nhìn mờ ở 2 nhóm TSG. Phân bố kiểu gen của đa hình này không ảnh hưởng đáng kể đến số lượng tiểu cầu, nồng độ protein niệu, AST, ALT, creatinin ở thai phụ TSG khởi phát muộn.

IV. BÀN LUẬN

Điều hòa bài tiết và tương tác của MMP với vi môi trường miễn dịch ở giao diện tử cung-nhau thai đóng vai trò quan trọng trong quá trình xâm lấn của nguyên bào nuôi giúp tái cấu trúc nội mạc tử cung, và động mạch xoắn, nhằm cung cấp lượng máu phù hợp cho sự phát triển của thai nhi.¹ Đa hình đơn nucleotide vùng promoter của gen *MMP* đã được khảo sát trong nhiều bệnh lý sản khoa như thai chậm phát triển trong tử cung, sảy thai liên tiếp, sinh non, và TSG. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá mối liên quan giữa đa hình gen *MMP-3* (-1171 5A/6A) với nguy cơ mắc TSG ở quần thể người Việt Nam.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đa hình gen *MMP-3* (-1171 5A/6A) là một yếu tố nguy cơ TSG. Cụ thể, kiểu gen 5A/6A xuất hiện nhiều hơn đáng kể ở thai phụ TSG (OR = 3,5, $p < 0,05$) và thai phụ mang alen 5A có nguy cơ mắc TSG hơn hai lần so với thai phụ mang alen 6A, OR = 2,9. Tương đồng với kết quả của chúng tôi, nghiên cứu của Sakowicz và cộng sự tại Ba Lan (gồm 86 cặp mẹ-con thai phụ TSG và 85 cặp mẹ-con thai phụ khỏe mạnh) khẳng định kiểu gen 5A/5A ở mẹ làm tăng khả năng mắc TSG (OR = 2,76, $p < 0,05$), đặc biệt khi kết hợp với kiểu gen 5A/6A ở con, nguy cơ tăng gấp đôi với OR = 4,57. Thai phụ mắc TSG mang alen 5A nhiều hơn có ý nghĩa so với thai phụ nhóm chứng ($p < 0,001$).⁶ Tuy nhiên, Coolman nghiên cứu trên 159 thai phụ TSG, 163 thai phụ bình thường tại Hà Lan lại không tìm thấy mối liên quan giữa đa hình gen *MMP-3* (-1612 5A/6A) với nguy cơ mắc bệnh (đa hình *MMP-3* -1612 5A/6A trước đây quy ước là *MMP-3* -1171 5A/6A do ban đầu được phát hiện thông qua giải trình tự từ một dòng clone mang đảo đoạn trình tự gen).⁷

Đáng chú ý trong nghiên cứu này, không trường hợp mang kiểu gen đồng hợp tử 5A/5A

nào được phát hiện ở thai phụ Việt Nam, khác biệt so với hai báo cáo trước tại châu Âu (tần suất kiểu gen 5A/5A trong nghiên cứu của Sakowicz là 37% ở nhóm bệnh, và 14% ở nhóm chứng, còn trong nghiên cứu của Coolman lần lượt là 23,9% và 29,4%). Sự vắng mặt hoàn toàn kiểu gen 5A/5A trong nghiên cứu hiện tại có thể xuất phát từ sự khác biệt về nền tảng di truyền - quần thể hoặc do cỡ mẫu chưa đủ lớn, có sai số chọn mẫu. Tuy nhiên, việc nhóm chứng tuân theo cân bằng HWE cho thấy quần thể nghiên cứu được lựa chọn là phù hợp, trong khi sự sai lệch khỏi HWE ở nhóm bệnh là một chỉ dấu cho thấy có thể tồn tại một áp lực chọn lọc liên quan đến bệnh lý TSG lên kiểu gen của đa hình này, gợi ý vai trò của gen *MMP-3* trong bệnh sinh TSG.

Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi và Sakowicz phần nào giải thích được kết quả một số nghiên cứu khác về nồng độ MMP-3 trong huyết thanh và tế bào màng rụng nội mạc tử cung tăng cao ở thai phụ TSG so với nhóm chứng.^{11,12} Alen 5A làm tăng hoạt động vùng promoter gấp 2 lần so với alen 6A, do yếu tố ức chế phiên mã NF- κ B có ái lực với alen 6A mạnh hơn alen 5A, điều này có thể là nguyên nhân dẫn đến tăng biểu hiện MMP-3.¹³ Hoạt tính MMP-3 gia tăng dẫn tới phân giải chất nền quá mức, phá vỡ cân bằng giữa xâm nhập nguyên bào nuôi và tái tạo mạch máu, từ đó gây rối loạn tưới máu nhau thai và góp phần vào cơ chế bệnh sinh của TSG.

Phân chia thai phụ TSG thành hai phân nhóm TSG khởi phát sớm và muộn dựa vào thời điểm khởi phát bệnh trước hoặc sau mốc thời gian 34 tuần cho kết quả thai phụ mang kiểu gen 5A/6A liên quan đến khả năng phát triển TSG khởi phát muộn gấp 4,5 lần so với thai phụ mang kiểu gen 6A/6A. Về cơ chế bệnh sinh, TSG khởi phát sớm và muộn đều liên

quan đến tổn thương nội mô và stress oxy hóa hội bào nuôi, nhưng thời điểm biểu hiện bệnh có thể phụ thuộc vào khả năng bù trừ của mẹ. Trong đó TSG khởi phát muộn chịu ảnh hưởng nhiều hơn từ các yếu tố mẹ như di truyền và tín hiệu nội bào.¹⁴ Kiểu gen 5A/6A có thể là một yếu tố nguy cơ di truyền nổi bật hơn ở thể TSG khởi phát muộn. Vì vậy có thể xây dựng marker đa hình này để sàng lọc nguy cơ TSG cho thai phụ Việt Nam.

Trong nghiên cứu này, đa hình gen *MMP-3* (-1171 5A/6A) có mối liên quan với số lượng tiểu cầu ở nhóm TSG khởi phát sớm. Thai phụ mang kiểu gen 5A/6A có chỉ số tiểu cầu thấp hơn đáng kể so với thai phụ mang kiểu gen 6A/6A. Trong TSG, giảm tiểu cầu do sự tổn thương nội mô mao mạch dẫn đến tăng hoạt hóa, kết tập, tiêu thụ tiểu cầu. Sự tổn thương tế bào nội mô do mất cân bằng giữa yếu tố tạo mạch và kháng tạo mạch, trong đó có thể có vai trò của *MMP-3*.

Nghiên cứu của chúng tôi có cỡ mẫu còn hạn chế khi phân tích dưới nhóm, nghiên cứu đơn trung tâm, chưa phân tích tương tác gen-môi trường, và chưa đánh giá biểu hiện protein *MMP-3* trong huyết thanh hoặc mô nhau thai, do đó chưa thể xác nhận mối liên hệ giữa kiểu gen và mức độ biểu hiện chức năng. Cần có các nghiên cứu tiếp theo với cỡ mẫu lớn hơn, kết hợp phân tích biểu hiện protein và các yếu tố di truyền khác để làm rõ hơn vai trò của *MMP-3* trong cơ chế bệnh sinh và ứng dụng lâm sàng.

V. KẾT LUẬN

Trong quần thể nghiên cứu của chúng tôi, đa hình gen *MMP-3* (-1171 5A/6A) thể hiện là một yếu tố liên quan đến nguy cơ TSG. Kiểu gen 5A/6A phổ biến hơn đáng kể ở thai phụ TSG so với thai phụ bình thường, tăng nguy cơ mắc TSG 3,5 lần so với kiểu gen 6A/6A, đặc biệt ở thể TSG khởi phát muộn tăng gấp 4,5

lần. Thai phụ Việt Nam không mang kiểu gen 5A/5A, khác biệt so với thai phụ ở các nước khác. Kết quả này gợi ý vai trò tiềm năng của đa hình gen *MMP-3* trong sinh bệnh học TSG, và giúp bổ sung dữ liệu di truyền ở người Việt Nam, hỗ trợ định hướng sàng lọc TSG.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được thực hiện với sự hỗ trợ kinh phí của đề tài cấp Sở Khoa học và Công nghệ Thành phố Hà Nội “Đánh giá biểu hiện gen của các enzym tiêu protein gian bào (*MMP*) và một số yếu tố liên quan với tiền sản giật ở các thai phụ tại Hà Nội” do PGS.TS. Nguyễn Thanh Thúy làm chủ nhiệm đề tài. Nhóm nghiên cứu trân trọng cảm ơn sự tham gia của GS.TS. Nguyễn Duy Ánh, ThS.BSCKII. Nguyễn Thị Minh Thanh, NHS Phạm Thị Tuyết Chinh, NHS Hoàng Thị Liên - Bệnh viện Phụ sản Hà Nội và sự tham gia kỹ thuật của CN Phan Mai Hoa, CN Đỗ Thị Hương, CN Nguyễn Minh Huyền - Trường Đại học Y Hà Nội.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Portelli M, Baron B. Clinical Presentation of Preeclampsia and the Diagnostic Value of Proteins and Their Methylation Products as Biomarkers in Pregnant Women with Preeclampsia and Their Newborns. *J Pregnancy*. 2018; 2018: 2632637. doi:10.1155/2018/2632637.
2. Laura A. Magee, M.D., Kypros H. Nicolaides, M.D., and Peter von Dadelszen, D.Phil. Preeclampsia | *N Engl J Med* 2022; 386: 1817-1832. DOI: 10.1056/NEJMra2109523.
3. Chappell S, Morgan L. Searching for genetic clues to the causes of pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond)*. 2006; 110(4): 443-458. doi:10.1042/CS20050323.
4. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia:

Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019; 124(7): 1094-1112. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.

5. Alicja Krejner, Malgorzata Litwiniuk & Tomasz Grzela (2016) Matrix metalloproteinases in the wound microenvironment: therapeutic perspectives, *Chronic Wound Care Management and Research*, 3:, 29-39, DOI: 10.2147/CWCMR.S73819.

6. Sakowicz A, Lisowska M, Biesiada L, et al. Association of Maternal and Fetal Single-Nucleotide Polymorphisms in Metalloproteinase (*MMP1*, *MMP2*, *MMP3*, and *MMP9*) Genes with Preeclampsia. *Disease Markers*. 2018; 2018:e1371425. doi:10.1155/2018/1371425.

7. Coolman M, de Maat M, Van Heerde WL, et al. Matrix metalloproteinase-9 gene -1562C/T polymorphism mitigates preeclampsia. *Placenta*. 2007; 28(7): 709-713. doi:10.1016/j.placenta.2006.06.017.

8. Bộ Y tế. Hướng dẫn sàng lọc và điều trị dự phòng tiền sản giật. 2021.

9. Behforouz A, Dastgheib SA, Abbasi H, et al. Association of MMP-2, MMP-3, and MMP-9 Polymorphisms with Susceptibility to Recurrent Pregnancy Loss. *Fetal Pediatr Pathol*. 2021; 40(5): 378-386. doi:10.1080/15513815.2019.1710879.

10. Chen J, Khalil RA. Chapter Four - Matrix

Metalloproteinases in Normal Pregnancy and Preeclampsia. In: Khalil RA, ed. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Vol 148. Matrix Metalloproteinases and Tissue Remodeling in Health and Disease: Target Tissues and Therapy. Academic Press; 2017: 87-165. doi:10.1016/bs.pmbts.2017.04.001.

11. Laskowska M. Altered Maternal Serum Matrix Metalloproteinases MMP-2, MMP-3, MMP-9, and MMP-13 in Severe Early- and Late-Onset Preeclampsia. *BioMed Research International*. 2017; 2017: e6432426. doi:10.1155/2017/6432426.

12. Lockwood CJ, Basar M, Kayisli UA, et al. Interferon- γ Protects First-Trimester Decidual Cells against Aberrant Matrix Metalloproteinases 1, 3, and 9 Expression in Preeclampsia. *The American Journal of Pathology*. 2014; 184(9): 2549-2559. doi:10.1016/j.ajpath.2014.05.025.

13. Ye S. Polymorphism in matrix metalloproteinase gene promoters: implication in regulation of gene expression and susceptibility of various diseases. *Matrix Biology*. 2000; 19(7): 623-629. doi:10.1016/S0945-053X(00)00102-5.

14. Dimitriadis, E., Rolnik, D.L., Zhou, W. et al. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primers* 9, 8 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00417-6>.

Summary

***MMP-3* (-1171 5A/6A) GENE POLYMORPHISM AND RISK OF PREECLAMPSIA**

Preeclampsia (PE) is a serious pregnancy-related disorder associated with abnormal placental development. Matrix Metalloproteinase-3 (MMP-3) plays a critical role in trophoblast invasion and spiral artery remodeling. The *MMP-3* (-1171 5A/6A) gene polymorphism may influence gene expression and has been implicated in PE susceptibility. This case-control study, conducted on 70 PE patients and 72 normotensive pregnant women at Hanoi Obstetrics and Gynecology Hospital, aimed to investigate the association between the *MMP-3* (-1171 5A/6A) gene polymorphism and the risk of preeclampsia among Vietnamese pregnant women. Genotyping of the *MMP-3* polymorphism was performed using the PCR-RFLP technique. The results showed that the genotype frequencies of 5A/5A, 5A/6A, and 6A/6A were 0%, 38.6%, and 61.4% in the PE group, and 0%, 15.3%, and 84.7% in the control group, respectively. Pregnant women with the 5A/6A genotype had a significantly increased risk of PE (OR = 3.5; 95% CI: 1.6 - 7.8; $p = 0.002$), particularly for late-onset PE (OR = 4.5; 95% CI: 1.9 - 11.1; $p = 0.001$). In conclusion, the *MMP-3* (-1171 5A/6A) polymorphism may represent a genetic risk factor for preeclampsia, especially in cases of late-onset disease. These findings contribute to a better understanding of the genetic basis of PE.

Keywords: Preeclampsia, Matrix Metalloproteinase (MMP), *MMP-3* polymorphism.