

Deep In



FERTILITÀ/INFERTILITÀ



DeepIn è un servizio di aggiornamento scientifico in tema di **Fertilità/Infertilità**.

Con cadenza bimestrale verranno selezionati i più importanti studi scientifici e proposti in una sintesi ragionata in lingua italiana.

In questo primo numero viene presentata la **sintesi di 5 recenti studi di biologia molecolare**, un campo di ricerca destinato ad avere un ruolo sempre più importante nella conoscenza e nel trattamento dei disordini riproduttivi.

Il **primo studio**, pubblicato nel gennaio 2016, affronta un problema purtroppo assai frequente dopo la fecondazione *in vitro*: il **fallimento ricorrente dell'impianto** (RIF).

Gli altri **quattro studi**, pubblicati tutti nel 2015, hanno come oggetto di analisi i **microRNA** (miRNA) e la loro importanza nella funzione riproduttiva.



Studio sul RIF



An endometrial gene expression signature accurately predicts recurrent implantation failure after IVF

Un profilo di espressione genica endometriale predice con accuratezza il fallimento ricorrente dell'impianto dopo la fecondazione *in vitro*

Gli autori

Yvonne E. M. Koot, Sander R. van Hooff, Carolien M. Boomsma, Dik van Leenen, Marian J. A. Groot Koerkamp, Mariëtte Goddijn, Marinus J. C. Eijkemans, Bart C. J. M. Fauser, Frank C. P. Holstege, Nick S. Macklon

Pubblicato in *Scientific Reports* 2016 Jan 22;6:19411

Background



Nonostante le sempre maggiori conoscenze e i miglioramenti nelle tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA), la maggior parte dei cicli non si conclude con una gravidanza.

Il principale fattore limitante per la riuscita di un ciclo di PMA è rappresentato dalla fase di impianto embrionario.

Il fallimento ricorrente dell'impianto (RIF) – definito come l'assenza di impianto dopo tre o più trasferimenti di embrioni di elevata qualità – è, purtroppo, **una condizione che le coppie che intraprendono la strada della PMA si trovano molto spesso a dover affrontare.**

Sebbene a oggi non siano stati ancora identificati marker molecolari o istologici in grado di indicare/discriminare la recettività endometriale, l'**analisi trascrittomico e secretomica dell'endometrio umano** sta fornendo dettagli sempre maggiori sui *pattern* di espressione genica o proteica che caratterizzano la recettività endometriale.



Descrizione dello studio

Sono state effettuate delle biopsie endometriali su donne sottoposte a tecniche di PMA, confrontando 43 donne che avevano presentato RIF e 72 donne che erano riuscite ad avere una gravidanza (controlli). Il tasso medio di impianto per embrione trasferito era 3,2% nelle pazienti con RIF e 62,7% nelle pazienti-controllo.

Risultati

Dal prelievo bioptico è stato ottenuto un profilo di espressione genica (mRNA expression profile) e, attraverso l'analisi bioinformatica, è stato identificato un caratteristico pattern (signature) contenente 303 geni predittivi per il RIF.

Conclusioni

La potenziale identificazione del profilo di espressione genica in grado di essere predittiva per il RIF potrebbe essere utilizzata non solo a livello prognostico come eventuale test, ma anche allo scopo di definire in maniera precisa gli interventi terapeutici.

L'importanza di questo studio è enorme poiché ha dimostrato come l'espressione genica endometriale sia diversa tra le donne che hanno RIF e i controlli sani.



Studi sui miRNA



MicroRNAs in ovarian function and disorders

I miRNA nella funzione ovarica e nei disordini correlati

Y. Li, Y. Fang, Y. Liu, X. Yang. *J Ovarian Res* 2015 Aug 1;8:51

MicroRNAs in ovarian function

I miRNA nella funzione ovarica

S. W. Maalouf, W. S. Liu, J. L. Pate. *Cell Tissue Res* 2016 Jan;363(1):7-18

Follicular fluid and mural granulosa cells microRNA profiles vary in in vitro fertilization patients depending on their age and oocyte maturation stage

L'espressione dei miRNA nel fluido follicolare e nelle cellule della granulosa variano nelle donne sottoposte a FIV in funzione dell'età e dello stadio di maturazione dell'ovocita

J. M. Moreno, M. J. Núñez , A. Quiñonero, S. Martínez *et al.* *Fertil Steril* 2015 Oct;104(4):1037-1046.e1

Poor ovarian response in women undergoing in vitro fertilization is associated with altered microRNA expression in cumulus cells

La scarsa risposta ovarica in donne sottoposte a FIV si associa a un'alterata espressione dei miRNA nelle cellule del cumulo

C. Karakaya, O. Guzeloglu-Kayisli, A. Uyar, A. N. Kallen *et al.* *Fertil Steril* 2015 Jun;103(6):1469-76.e1-3

Background



Negli ultimi anni la ricerca scientifica sta facendo grandi sforzi per identificare **nuovi biomarcatori** da utilizzare in ambito diagnostico, prognostico e terapeutico. In tal senso, grande importanza rivestono i **miRNA**, piccoli acidi nucleici a singolo filamento localizzati all'interno del genoma e largamente diffusi.

Dislocati in diverse regioni dei cromosomi, la loro funzione principale è quella di regolare l'espressione genica a livello post-trascrizionale legandosi a specifiche sequenze dell'RNA messaggero, promuovendone la degradazione oppure sequestrandolo in specifici compartimenti subcellulari.

I miRNA, che sono trascritti da specifici geni, ma non vengono tradotti in proteina, possono regolare diverse funzioni, tra cui lo sviluppo embrionale e cellulare, la differenziazione cellulare, la proliferazione, la morte cellulare e anche il metabolismo. Si stima che il 30% circa dei geni sia regolato da almeno un miRNA.

Il rilevamento di miRNA in circolo ha dimostrato, inoltre, che tali molecole possono agire anche a distanza, muovendosi attraverso il torrente circolatorio. Di recente sono stati rilevati miRNA circolanti in vari fluidi corporei, soprattutto nel siero e nel plasma.

Numerosi studi hanno dimostrato che **l'espressione dei miRNA correla con specifici fenotipi patologici** (neoplasie, malattie cardiache, diabete ecc.). Per questo motivo si è ipotizzato il loro possibile utilizzo come biomarcatori non invasivi di patologie e il loro impiego a scopo terapeutico.

Risultati degli studi



I miRNA hanno un ruolo chiave nella funzione ovarica e, quindi, nella fertilità. Sono coinvolti, infatti, in tutti gli step dello sviluppo follicolare, inclusi la crescita, lo sviluppo, l'atresia e l'ovulazione (Maalouf *et al.*, 2015).

Alcuni studi recenti hanno dimostrato che **l'espressione differenziale e la disregolazione dei miRNA sono associate a patologie ovariche** come la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), l'insufficienza ovarica precoce (POF) e il carcinoma ovarico.

Nella PCOS i miRNA circolanti risultano essere particolarmente abbondanti nel siero e facilmente rilevabili. È stata evidenziata una **correlazione positiva** tra l'espressione di alcuni miRNA circolanti e questa patologia così come è stata rilevata la presenza di miRNA nel fluido follicolare di donne affette da PCOS (Li *et al.*, 2015).

Risultati degli studi



Nelle donne sottoposte a fecondazione *in vitro*, l'espressione dei miRNA nel fluido follicolare e nelle cellule della granulosa differisce in relazione all'età. È stato anche descritto il profilo di espressione dei miRNA in relazione allo stadio di maturazione dell'ovocita, evidenziando ulteriormente il loro coinvolgimento nella funzione ovarica (Moreno *et al.*, 2015).

Nella patogenesi della scarsa risposta ovarica (POR) in donne sottoposte a fecondazione *in vitro* i miRNA sembrano avere un ruolo rilevante. Uno studio ha infatti evidenziato un'iperespressione di 16 miRNA e una down-regolazione di altri 88 miRNA nelle donne *poor responders* paragonate alle *non poor responders* (Karakaya *et al.*, 2015).

Conclusioni



In futuro una migliore conoscenza dell'espressione e della funzione dei miRNA nell'ambito della fertilità potrebbe fornire uno strumento utile per ottenere una diagnosi rapida dei disordini riproduttivi e ottimizzare le terapie a oggi messe in atto.

