

Deep In



FERTILITÀ/INFERTILITÀ



Clinical efficacy of recombinant versus highly purified follicle-stimulating hormone according to follicle-stimulating hormone receptor genotype

.....

Efficacia clinica dell'ormone follicolo-stimolante ricombinante *versus* l'ormone follicolo-stimolante altamente purificato in base al genotipo del recettore dell'FSH

.....

Gli autori

Belén Lledó, Patricia Dapena, Jose A. Ortiz,
Ruth Morales, Joaquín Llacer, Rafael Bernabeu

.....

Publicato in *Pharmacogenetics and Genomics* 2016;26:288-93

Background



L'ormone follicolo-stimolante (**FSH**) riveste un **ruolo chiave nella funzione ovarica**. La sua interazione con il recettore (FSHR), localizzato sulla superficie delle cellule della granulosa, porta infatti allo sviluppo del follicolo. Per tale motivo, nella fase di iperstimolazione ovarica controllata (COH), durante i cicli di procreazione medicalmente assistita (PMA), viene utilizzato questo ormone, da solo o in combinazione con l'ormone luteinizzante (LH). La risposta delle donne alla stimolazione con FSH è tuttavia molto difficile da predire poiché è influenzata da una molteplicità di fattori, tra cui quelli genetici.

Nel gene del FSHR sono stati individuati circa 1.000 polimorfismi a singolo nucleotide (SNP), due dei quali coinvolti nella risposta ovarica:

- ▶ **T307A**: polimorfismo determinato da una variazione nucleotidica che produce una variazione aminoacidica da treonina (T) ad alanina (A) in posizione 307;
- ▶ **N680S**: polimorfismo determinato da una variazione nucleotidica che produce una variazione aminoacidica da asparagina (N) a serina (S) in posizione 680.

I due tratti del gene FSHR che codificano per gli aminoacidi in posizione 307 e 680 del FSHR sono in *linkage disequilibrium* tra loro e originano due varianti alleliche: la variante Ala307-Ser680 e la variante Thr307-Asn680. Entrambi i siti polimorfici danno origine a **3 varianti genotipiche dell'FSHR**: TT, TA e AA in posizione 307; NN, NS e SS in posizione 680.

Background



Diversi studi clinici hanno associato la **variante N680S** a una **ridotta risposta alla stimolazione ovarica** a seguito di somministrazione di FSH, dovuta a una parziale resistenza del recettore all'ormone. Di conseguenza, le pazienti che presentano la **variante N680S** richiedono un **dosaggio maggiore di FSH** per produrre una crescita follicolare ottimale e un'adeguata concentrazione sierica di estradiolo.

Attualmente ci sono molte controversie circa la diversa efficacia clinica delle varie tipologie di FSH utilizzate per la stimolazione ovarica nei cicli di PMA. In particolare, sono presenti in letteratura numerosi studi di **confronto** tra l'FSH ricombinante (**rFSH**) e quello altamente purificato derivato da urina di donne in menopausa (**HP-FSH**).

Finora, tuttavia, **non ci sono dati sull'efficacia** delle due preparazioni ormonali in base al polimorfismo del recettore ormonale dell'FSH (FSHR) N680S nella paziente che si sottopone a COH.



Obiettivo dello studio

Comprendere l'associazione tra il polimorfismo del recettore dell'FSH N680S e la risposta ovarica in base all'utilizzo dell'rFSH oppure dell'HP-FSH.

Disegno dello studio



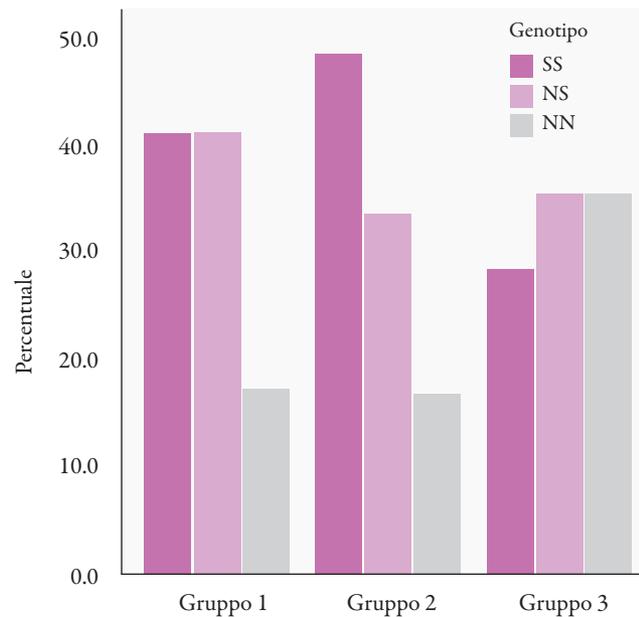
- ▶ Studio di coorte retrospettivo
- ▶ Selezione di 191 donne donatrici di ovociti (18-35 anni) secondo le linee guida American Society for Reproductive Medicine (ASRM) e European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE): donatrici giovani, fertili e con una normale riserva ovarica.
- ▶ Il DNA di ciascuna donatrice è stato isolato e utilizzato per effettuare l'analisi dei polimorfismi del gene dell'FSHR.
- ▶ Le 191 donne hanno eseguito 382 COH; tutte le donatrici si sono sottoposte a 2 cicli di stimolazione:
 - **primo ciclo con rFSH e secondo ciclo con HP-FSH (Gruppo 1, n = 63);**
 - **primo ciclo con HP-FSH e secondo ciclo con HP-FSH (Gruppo 2, n = 100);**
 - **primo ciclo con rFSH e secondo ciclo con rFSH (Gruppo 3, n = 28).**

Risultati



Nelle 191 donne donatrici si sono riscontrati i seguenti genotipi:

- SS (83 donne, 43%)
- NS (70 donne, 37%)
- NN (38 donne, 20%)



Nel **Gruppo 1** (rFSH /HP-FSH) sono presenti 26 donne SS (41%), 26 donne NS (41%), 11 donne NN (18%)

Nel **Gruppo 2** (HP-FSH/HP-FSH) sono presenti 49 donne SS (49%), 34 donne NS (34%), 17 donne NN (17%)

Nel **Gruppo 3** (rFSH/rFSH) sono presenti 8 donne SS (28%), 10 donne NS (36%), 10 donne NN (36%)



Gruppo 1 (rFSH/HP-FSH). Dati sulla stimolazione ovarica in relazione al genotipo S680 dell'FSHR

	Polimorfismo N680S dell'FSHR (media ± DS)											
	A Totale (126)			B SS (52)			C NS (52)			NN (22)		
	rFSH	HP-FSH	P	rFSH	HP-FSH	P	rFSH	HP-FSH	P	rFSH	HP-FSH	P
Età delle donatrici	25,6 ± 3,9			25,4 ± 4,1			26,0 ± 3,6			25,0 ± 4,3		
Durata della stimolazione (giorni)	8,8 ± 1,4	9,2 ± 1,3	0,075	9,1 ± 1,2	9,2 ± 1,2	0,743	8,5 ± 1,4	9,0 ± 1,3	0,073	8,9 ± 1,7	9,6 ± 1,3	0,278
Gonadotropine utilizzate (UI)	1979 ± 507	1965 ± 470	0,780	2071 ± 524	1988 ± 403	0,286	1866 ± 391	1884 ± 458	0,810	2030 ± 686	2107 ± 633	0,598
N. di ovociti recuperati	18,6 ± 7,7	18,2 ± 7,4	0,637	16,9 ± 6,8	18,4 ± 8,0	0,028	20,1 ± 8,6	16,9 ± 6,5	0,032	19,3 ± 7,0	20,6 ± 8,1	0,665
N. di ovociti MII	15,4 ± 6,9	15,4 ± 6,4	0,974	12,8 ± 5,2	15,5 ± 7,2	0,048	17,4 ± 7,9	14,2 ± 5,4	0,030	16,7 ± 6,6	17,9 ± 6,5	0,664
Gonadotropine/ovociti MII (UI)	129 ± 74	128 ± 74	0,895	162 ± 101	128 ± 56	0,039	107 ± 50	133 ± 85	0,035	122 ± 104	118 ± 97	0,930

FSHR, recettore dell'ormone follicolo-stimolante; HP-FSH, FSH altamente purificato; MII, ovociti in metafase II; rFSH, FSH ricombinante.

- A** Non si osserva alcuna differenza statisticamente significativa tra i diversi parametri se non si considera il genotipo delle donatrici.
- B** Le donatrici con **genotipo SS** nel ciclo di **stimolazione con HP-FSH** hanno ottenuto un **numero maggiore di ovociti prelevati e in fase MII**; inoltre hanno avuto bisogno di un **minore quantitativo di gonadotropine per ovocita MII recuperato**.
- C** Le donatrici con **genotipo NS** nel ciclo di **stimolazione con rFSH** hanno ottenuto un **maggior numero di ovociti e in fase MII**, utilizzando inoltre un **minore quantitativo di gonadotropine**.



Per confermare che le differenze emerse nel Gruppo 1 sono dovute alla diretta correlazione tra la tipologia di gonadotropina somministrata e il genotipo S680N, e per verificare un'eventuale variabilità tra i cicli nella stessa donatrice, i medesimi parametri ovarici sono stati valutati nelle donne che hanno fatto entrambi i cicli con la stessa gonadotropina (**Gruppo 2 e Gruppo 3**).

Da questa analisi non è emersa **nessuna differenza statisticamente significativa**.

Gruppo 2 (HP-FSH/HP-FSH). Dati sulla stimolazione ovarica in relazione al genotipo S680 dell'FSHR

	Polimorfismo N680S dell'FSHR (media ± DS)											
	Totale (200)			SS (98)			NS (68)			NN (34)		
	HP-FSH	HP-FSH	P	HP-FSH	HP-FSH	P	HP-FSH	HP-FSH	P	HP-FSH	HP-FSH	P
Età delle donatrici	26,1 ± 3,9			26,1 ± 3,7			26,4 ± 4,0			25,2 ± 4,2		
Durata della stimolazione (giorni)	9,4 ± 1,4	9,5 ± 1,3	0,509	9,5 ± 1,3	9,6 ± 1,2	0,381	9,4 ± 1,5	9,3 ± 1,4	0,753	9,4 ± 1,5	9,6 ± 1,3	0,522
Gonadotropine utilizzate (UI)	2063 ± 572	2118 ± 605	0,312	2120 ± 592	2223 ± 600	0,206	1999 ± 557	2057 ± 554	0,522	2025 ± 559	1941 ± 689	0,555
N. di ovociti recuperati	18,7 ± 7,9	18,3 ± 7,8	0,496	17,9 ± 8,9	18,2 ± 7,8	0,719	19,3 ± 7,7	18,5 ± 8,0	0,336	20,1 ± 5,3	18,4 ± 7,9	0,179
N. di ovociti MII	14,9 ± 5,9	14,5 ± 6,1	0,550	13,9 ± 5,7	14,7 ± 6,6	0,303	15,2 ± 6,4	14,5 ± 6,2	0,457	16,5 ± 5,1	14,7 ± 4,7	0,101
Gonadotropine/ovociti MII (UI)	138 ± 97	146 ± 99	0,324	153 ± 104	151 ± 91	0,993	132 ± 87	142 ± 89	0,357	123 ± 110	132 ± 147	0,329

FSHR, recettore dell'ormone follicolo-stimolante; HP-FSH, FSH altamente purificato; MII, ovociti in metafase II.



Gruppo 3 (rFSH/ rFSH). Dati sulla stimolazione ovarica in relazione al genotipo S680 dell'FSHR

	Polimorfismo N680S dell'FSHR (media ± DS)											
	Totale (56)			SS (16)			NS (20)			NN (20)		
	rFSH	rFSH	P	rFSH	rFSH	P	rFSH	rFSH	P	rFSH	rFSH	P
Età delle donatrici	24,9 ± 3,4			24,3 ± 3,6			25,2 ± 3,6			25,1 ± 3,5		
Durata della stimolazione (giorni)	9,0 ± 1,0	9,1 ± 1,6	0,601	9,4 ± 1,0	9,6 ± 1,9	0,732	8,4 ± 1,0	9,1 ± 1,1	0,111	9,2 ± 1,1	8,8 ± 1,7	0,555
Gonadotropine utilizzate (UI)	2043 ± 485	2051 ± 547	0,930	2138 ± 183	2053 ± 529	0,715	1875 ± 495	2033 ± 517	0,052	2136 ± 620	2068 ± 643	0,674
N. di ovociti recuperati	17,3 ± 5,6	18,8 ± 8,1	0,398	16,8 ± 5,9	18,0 ± 7,0	0,555	16,5 ± 5,2	18,7 ± 9,4	0,533	18,6 ± 6,2	19,4 ± 8,4	0,797
N. di ovociti MII	14,9 ± 5,2	16,3 ± 7,8	0,321	15,1 ± 5,0	15,2 ± 7,4	0,944	13,2 ± 4,7	16,2 ± 9,1	0,340	16,4 ± 5,9	17,2 ± 7,5	0,722
Gonadotropine/ovociti MII (UI)	137 ± 93	126 ± 70	0,259	142 ± 37	135 ± 72	0,494	142 ± 105	126 ± 57	0,643	130 ± 105	120 ± 86	0,454

FSHR, recettore dell'ormone follicolo-stimolante; MII, ovociti in metafase II; rFSH, FSH ricombinante.



Discussione

Un' inadeguata risposta alla stimolazione con le gonadotropine può inficiare il risultato di un ciclo di PMA. Per **migliorare le possibilità di successo** il dosaggio di tali ormoni dovrebbe essere scelto in base alle caratteristiche della paziente.

È sempre più evidente che i fattori genetici sono in grado di spiegare le differenze individuali in termini di risposta alla terapia. Questi stessi fattori potrebbero essere utili per identificare una **terapia su misura** che preveda un dosaggio adeguato e una precisa tipologia di gonadotropina per ottenere una migliore risposta ovarica.

Conclusioni



I risultati dello studio suggeriscono che la **risposta ovarica** prodotta dall'rFSH oppure dall'HP-FSH **risente del polimorfismo dell'FSHR**.

In particolare, in donne con **genotipo SS** è **preferibile utilizzare l'HP-FSH** che risulta più efficace in termini di ovociti MII recuperati e dosaggio di gonadotropina somministrato, mentre in quelle con **genotipo NS** è **più efficace l'rFSH**.

Per le pazienti con **genotipo NN** le due gonadotropine sono **equivalenti**.

Caratterizzare il genotipo dell'FSHR nelle donne che si sottopongono alla PMA potrebbe aiutare non solo nella **scelta del dosaggio dell'FSH** ma anche nella **tipologia di gonadotropina da utilizzare** (rFSH *versus* HP-FSH), specialmente nelle donne poor-responder dove l'ottimizzazione del protocollo è di fondamentale importanza per ottenere un maggiore numero di ovociti da poter recuperare.

