

SUPPLEMENTO AL
Volume XXX n. 6/7- 2008

GIORNALE ITALIANO
DI OSTETRICIA
E GINECOLOGIA

ORGANO UFFICIALE ISGE ITALIA, FIOG, AGUI

Atti del

1°
**CONGRESSO
NAZIONALE
della
FEDERAZIONE
ITALIANA
di OSTETRICIA
e GINECOLOGIA**

16° CONGRESSO NAZIONALE AGUI
14° CONGRESSO NAZIONALE A.GI.CC
10° CONGRESSO NAZIONALE AGEO

Roma, 5-7 novembre 2008

*La donna
tra scienza e società*

fio
Federazione Italiana di
Ostetricia e Ginecologia



CIC Edizioni Internazionali

ANEUPLOIDIE SPERMATICHE: INDICE DI QUALITÀ DELLO SPERMATOZOO

Calogero A.E., Condorelli R., Aiello B., Burrello N., La Vignera S., Vicari E.

Sezione di Endocrinologia, Andrologia e Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Biomediche,
Università degli Studi di Catania

Una serie di studi hanno focalizzato l'attenzione sull'assetto cromosomico del gamete maschile nei pazienti infertili con alterazione dei parametri del liquido seminale. Le aneuploidie colpiscono indistintamente tutti i cromosomi finora studiati, ma con frequenza maggiore interessano gli eterocromosomi e il cromosoma 21 (1). Ciò sembra correlato ad un meccanismo di non-disgiunzione legato al fatto che tali cromosomi presentano un solo chiasma alla prima divisione meiotica che ne altera la segregazione durante l'anafase I (2); tali cromosomi andrebbero quindi incontro con maggiore frequenza ad un alterato appaiamento e ricombinazione.

La principale evidenza che l'ibridizzazione fluorescente *in-situ* (FISH), tecnica utilizzata nell'ultimo decennio per lo studio delle aneuploidie spermatiche, ha permesso di stabilire è che i pazienti con oligo-asteno-teratozoospermia (OAT) hanno un tasso di aneuploidie spermatiche aumentato rispetto ai soggetti normozoospermici nonostante un cariotipo somatico normale (3). Il tasso di aneuploidie correla inversamente con la densità spermatica e nell'oligozoospermia severa è stata osservata una frequenza significativamente più elevata di aneuploidie dei cromosomi sessuali (4). L'utilizzo di spermatozoi di origine testicolare o epididimaria in pazienti con azoospermia che si sottopongono ad tecniche di fecondazione assistita (ART) ha permesso di valutare l'assetto cromosomico di questi gameti. I risultati hanno mostrato che gli spermatozoi di origine testicolare o epididimaria hanno un tasso di aneuploidie significativamente maggiore rispetto a quelli eiaculati (5, 6), ma i primi, ottenuti da pazienti con azoospermia non ostruttiva, hanno un tasso di aneuploidie spermatiche significativamente superiore rispetto ai secondi, ottenuti da pazienti con azoospermia ostruttiva (7). Queste osservazioni confermano quindi che la gravità del danno testicolare influenza negativamente anche i meccanismi che controllano la segregazione cromosomica (3).

Per quanto concerne la relazione tra motilità nemaspermica e le aneuploidie spermatiche, i dati in letteratura sono controversi; è emerso che pazienti con severa asteno-teratozoospermia dovuta ad alterazioni morfologiche gravi dei flagelli presentano un rischio significativamente più elevato di produrre spermatozoi aneuploidi (8). Infine, il tasso di aneuploidie correla inversamente con la percentuale di spermatozoi con forme normali. È stato inoltre riportato che pazienti con te-

ratozoospermia isolata presentano un tasso di aneuploidie spermatiche simile a quello riscontrato nei pazienti con OAT, suggerendo quindi che la teratozoospermia potrebbe rappresentare un segno distintivo della presenza di alterazioni citogenetiche dei gameti (9). Studi condotti prevalentemente su case report indicano che lo spermatozoo con testa ingrandita presenta più frequentemente alterazioni del numero dei cromosomi (10, 11). Una recente revisione della letteratura riassume la relazione tra teratozoospermia e aneuploidie spermatiche nella seguente maniera:

- nei casi di teratozoospermia polimorfica si ha un lieve, ma significativo aumento dei tassi di aneuploidie, non differente da quello riscontrato nei pazienti con OAT;
- nei casi di spermatozoi con macrocefalia e code multiple il tasso di aneuploidie approssima il 100%;
- nei pazienti con globozoospermia, infine, è stato riportato un aumento di aneuploidie degli eterocromosomi e dei cromosomi acrocentrici (12).

È importante ricordare che anche gli spermatozoi di forma normale nei pazienti con OAT presentano un tasso di aneuploidie spermatiche sovrapponibile a quello degli spermatozoi con morfologia alterata e circa 2-3 volte più elevato di quello riscontrato negli spermatozoi di forma normali dei soggetti normozoospermici (13, 14). Questa osservazione indica che il rischio di selezionare uno spermatozoo aneuploide per l'ART è molto elevato nel caso che la coppia sia stata avviata a tale procedura per un fattore maschile di infertilità.

In considerazione del fatto che i pazienti con un'alterazione più grave dei parametri del liquido seminale sono costretti a ricorrere ad ART per poter procreare, esiste un rischio concreto che la maggior parte di essi abbia un aumentato tasso di aneuploidie. A tal riguardo, è stato riportato che il 75-80% dei pazienti che si sottopongono a iniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo (ICSI) presenta un elevato tasso di aneuploidie spermatiche (15).

Le aneuploidie spermatiche sembrano avere un impatto negativo sui risultati clinici della ART e sebbene nessun effetto significativo è stato riportato sui tassi di fecondazione e di clivaggio è stato dimostrato che bassi livelli di aneuploidie correlano con più alti tassi di gravidanza nei programmi di ICSI e che le aneuploidie spermatiche sembrano essere associate a un ridotto tasso di gravidanza e ad un più alto tasso di aborto (16, 17). Uno studio recente, condotto su pazienti che si

sono sottoposti a ICSI, ha confermato che i partner delle coppie che non raggiungono la gravidanza hanno un tasso di aneuploidie spermatiche significativamente più elevato di quello riscontrato nei partner di coppie che hanno raggiunto la gravidanza e che questa differenza è indipendente da altre variabili in grado di influenzare il risultato clinico. L'interesse di questa ricerca è che è stata riscontrata una diminuzione di 2,6-volte della probabilità di raggiungere la gravidanza per ogni 1% di aneuploidie spermatiche totali, almeno per i cromosomi studiati, ossia 13, 18, 21, X e Y. Se confermata da altri studi, questa osservazione indica che le aneuploidie spermatiche potrebbero rivestire un ruolo predittivo di successo nei cicli di ICSI (18).

Dato l'effetto negativo delle aneuploidie spermatiche sui risultati clinici dell'ART, un approccio integrato clinico e laboratoristico è sempre più necessario per ottenere campioni di liquido seminale che, sebbene con parametri alterati, abbia un basso tasso di aneuploidie. Non ci sono, al momento, evidenze sostanziali sulla relazione esistente tra aneuploidie spermatiche e patologie andrologiche, né sugli eventuali effetti di un possibile trattamento specifico. D'altro canto sono invece stati pubblicati dati su tecniche di separazione *in vitro* degli spermatozoi in grado di ridurre significativamente il tasso di aneuploidie rispetto al campione di partenza. Van Dyk e collaboratori hanno già riportato che questo tipo di selezione degli spermatozoi è possibile mediante legame con la zona pellucida (16). Più recentemente Husznar e colleghi, con una serie di studi, hanno dimostrato che la separazione degli spermatozoi mediante legame con acido ialuronico è altrettanto efficace e potrebbe trovare impiego nei laboratori di ART (19). Questo approccio potrebbe contribuire al miglioramento della "qualità" del gamete maschile con ripercussioni positive non solo sulle percentuali di successo della metodica, ma anche nella riduzione del rischio di generare embrioni aneuploidi.

Bibliografia essenziale

1. TEMPLADO C, MARQUEZ C, MUNNÈ S, COLLS P, MARTORELL MR, CIEPLY K, BENET J, VAN KIRK V, NAVARRO J, ESTOP AM. AN ANALYSIS OF HUMAN SPERM CHROMOSOME ANEUPLOIDY. CYTOGENET CELL GENET. 74: 194-200, 1996.
2. KOEHLER KE, HAWLEY RS, SHERMAN S, HASSOLD T. RECOMBINATION AND NONDISJUNCTION IN HUMANS AND FLIES. HUM MOL GENET. 5: 1495-1504, 1996.
3. CALOGERO AE, BURRELLO N, DE PALMA A, BARONE N, D'AGATA R, VICARI E. SPERM ANEUPLOIDY IN INFERTILE MEN. REPROD BIOMED ONLINE 6: 310-317, 2003.
4. MIHARU N. CHROMOSOME ABNORMALITIES IN SPERM FROM INFERTILE MEN WITH NORMAL SOMATIC KARYOTYPES: OLIGOZOOSPERMIA. CYTOGENET GENOME RES. 111: 347-351, 2005.
5. BERNARDINI L, GIANAROLI L, FORTINI D, CONTE N, MAGLI C, CAVANI S, GAGGERO G, TINDIGLIA C, RAGNI N, VENTURINI PL. FREQUENCY OF HYPER-, HYPOHAPLOIDY AND DIPLOIDY IN EJACULATE, EPIDIDYMAL AND TESTICULAR GERM CELLS OF INFERTILE PATIENTS. REPROD BIOM HUM REPROD. 15: 2165-2172, 2000.
6. BURRELLO N, CALOGERO AE, DE PALMA A, GRAZIOSO C, TORRISI C, BARONE N, PAFUMI C, D'AGATA R, VICARI E. CHROMOSOME ANALYSIS OF EPIDIDYMAL AND TESTICULAR SPERMATOZOA IN PATIENTS WITH AZOOSPERMIA. EUR J HUM GENET. 10: 362-366, 2002.
7. PALERMO GD, COLOMERO LT, HARIPRASHAD JJ, SCHLEGEL PN, ROSENWAKS Z. CHROMOSOME ANALYSIS OF EPIDIDYMAL AND TESTICULAR SPERM IN AZOOSPERMIC PATIENTS UNDERGOING ICSI. HUM REPROD. 17: 570-575, 2002.
8. RIVES NMD. CHROMOSOME ABNORMALITIES IN SPERM FROM INFERTILE MEN WITH NORMAL SOMATIC KARYOTYPES: ASTHENOZOOSPERMIA. CYTOGENET CELL GENET. 111: 358-362, 2005.
9. CALOGERO AE, DE PALMA A, GRAZIOSO C, BARONE N, ROMEO R, RAPPAZZO G, D'AGATA R. ANEUPLOIDY RATE IN SPERMATOZOA OF SELECTED MEN WITH ABNORMAL SEMEN PARAMETERS. HUM REPROD. 16: 1172-1179, 2001.
10. VICARI E, DE PALMA A, BURRELLO N, LONGO G, GRAZIOSO C, BARONE N, ZAHY M, D'AGATA R, CALOGERO AE. ABSOLUTE POLYMORPHIC TERATOZOOSPERMIA IN PATIENTS WITH OLIGO-ASTHENOZOOSPERMIA IS ASSOCIATED WITH AN ELLEVATED SPERM ANEUPLOIDY RATE. J ANDROL. 24: 598-603, 2003.
11. COLLODEL G, MORETTI E. SPERM MORPHOLOGY AND ANEUPLOIDIES: DEFECT OF SUPPOSED GENETIC ORIGIN. ANDROLOGIA. 38: 208-215, 2006.
12. MACHEV N, GOSSET P, VIVILLE S. CHROMOSOME ABNORMALITIES IN SPERM FROM INFERTILE MEN WITH NORMAL SOMATIC KARYOTYPES: TERATOZOOSPERMIA. CYTOGENET GENOME RES. 111: 352-357, 2005.
13. RYU HM, LIN WW, LAMB DJ, CHUANG W, LIPSHULTZ LI, BISCHIFF FZ. INCREASED CHROMOSOME X, Y, AND 18 NONDISJUNCTION IN SPERM FROM INFERTILE PATIENTS THAT WERE IDENTIFIED AS NORMAL BY STRICT MORPHOLOGY: IMPLICATION FOR INTRACYTOPLASMIC SPERM INJECTION. FERTIL STERIL. 76: 879-883, 2001.
14. BURRELLO N, ARCIDIACONO G, VICARI E, ASERO P, DI BENEDETTO D, DE PALMA A, ROMEO R, D'AGATA R, CALOGERO AE. MORPHOLOGICALLY NORMAL SPERMATOZOA OF PATIENTS WITH SECRETORY OLIGO-ASTHENO-TERATOZOOSPERMIA HAVE AN INCREASED ANEUPLOIDY RATE. HUM REPROD. 19: 2298-2302, 2004.
15. CALOGERO AE, DE PALMA A, GRAZIOSO C, BARONE N, BURRELLO N, PALERMO I, GULISANO A, PAFUMI C, D'AGATA R. HIGH SPERM ANEUPLOIDY RATE IN UNSELECTED INFERTILE PATIENTS AND ITS RELATIONSHIP WITH INTRACYTOPLASMIC SPERM INJECTION OUTCOME. HUM REPROD. 16: 1433-1439, 2001.