

"DELUCIDAZIONE DELLE BASI GENETICHE E DEI MECCANISMI MOLECOLARI DELL'INSUFFICIENZA OVARICA PRIMARIA (POI)"

R. Rossetti¹, S. Moleri¹, M. Bonomi^{1,2}, L. Persani^{1,2}

¹ IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Dipartimento Endocrino-Metabolico e Lab di Ricerche Endocrino-Metaboliche

² Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano

La riserva ovarica diminuisce fisiologicamente con l'avanzare dell'età della donna: la fertilità inizia a diminuire attorno ai 30 anni ed è ridotta in modo considerevole dopo i 35 anni. La completa cessazione della funzionalità riproduttiva è caratterizzata dal declino dei livelli di estrogeni e progesterone e si associa frequentemente con un aumento del rischio di patologie legate all'invecchiamento, tra cui malattie cardiovascolari, osteoartriti e osteoporosi. La cessazione prematura della funzionalità ovarica (insufficienza ovarica primaria o POI) interessa il 1-2% delle donne con meno di 40 anni. Le forme più gravi si manifestano con assenza dello sviluppo puberale e amenorrea primaria (nel 50% dei casi dovuti a disgenesia ovarica), mentre le forme a insorgenza tardiva sono caratterizzate da un arresto dei cicli mestruali (amenorrea secondaria) associato a precoce esaurimento del patrimonio follicolare. Nei Paesi occidentali, nelle ultime decadi l'età media del primo concepimento è 30-35 anni, pertanto donne a rischio di sviluppare la POI e che ritardano la gravidanza dopo i 30 anni hanno una maggiore probabilità di incorrere in difficoltà a concepire. La POI è, infatti, uno dei problemi sanitari emergenti nei Paesi sviluppati con un importante impatto clinico, sociale ed economico. Può essere determinata da diversi fattori (genetici, ambientali, iatrogeni, autoimmuni) ma nella maggior parte dei casi l'eziologia rimane idiopatica. L'incidenza di numerosi casi familiari (~30%) suggerisce un'importante base genetica della patologia. I fattori genetici noti includono anomalie cromosomiche (Sindrome di Turner), mutazioni in singoli geni (FSHR, BMP15) e una predisposizione multigenica/multifattoriale. Poiché in numerose pazienti con POI non vengono riscontrate mutazioni nei geni causativi noti, ulteriori meccanismi patogenetici restano da chiarire. Il principale obiettivo dei nostri studi è pertanto l'identificazione di nuovi geni-malattia e dei loro meccanismi patogenetici e, a tal fine, utilizziamo un approccio di Next Generation Sequencing e Whole Exome Sequencing in pazienti POI selezionate. Le eventuali varianti geniche identificate sono poi studiate a livello molecolare e funzionale (attraverso per esempio analisi di espressione genica, western blot, microscopia confocale) al fine di valutarne l'impatto patogenetico. In questa prospettiva, i nostri studi serviranno a sviluppare un test molecolare in grado di individuare precocemente le donne a rischio di sviluppare la POI e così permettere la preservazione della loro fertilità (attraverso il congelamento degli oociti o del tessuto ovarico) e per identificare nuovi target molecolari per future terapie farmacologiche mirate. Infine, i nostri studi contribuiranno a delucidare i meccanismi fondamentali alla base della follicologenesi e del mantenimento della riserva ovarica e alla comprensione della biologia della menopausa e dell'insufficienza ovarica.