

SISTEMA RIPRODUTTIVO FEMMINILE

Ringiovanimento



L'OVAIO HA ENTRAMBE LE FUNZIONI, sia quella riproduttiva che quella-endocrina. La funzione riproduttiva è controllata principalmente dall'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio (HPO) durante ogni ciclo mestruale fisiologico. La funzione endocrina ovarica comporta la secrezione di ormoni steroidei, inclusi gli estrogeni, il progesterone oltre a una piccola quantità di androgeni e varie citochine.

Il complesso controllo della funzione riproduttiva attraverso l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, sottolinea il ruolo critico della funzione endocrina ovarica nella secrezione ormonale e la sua influenza su vari organi riproduttivi. Evidenzia altresì l'importanza della riserva follicolare nel controllo delle funzioni riproduttive ed endocrine, con un calo del numero e della qualità dei follicoli che si verifica dopo i 35 anni, portando ad un invecchiamento ovarico accelerato. Questo processo, caratterizzato dalla transizione verso la menopausa, è caratterizzato da cambiamenti fisiologici e da un declino follicolare irreversibile, che culmina infine nella menopausa. L'influenza dell'innervazione simpatica ovarica sulla regolazione ormonale è determinata dal ruolo dell'ormone anti-Mülleriano (AMH) come indicatore chiave della riserva ovarica. L'interazione dinamica tra l'ormone follicolo-stimolante (FSH), l'ormone luteinizzante (LH) e la funzione ovarica sottolinea la complessità dei cambiamenti ormonali legati all'età, che alla fine portano alla menopausa, il segno definitivo dell'invecchiamento ovarico.

L'invecchiamento del sistema riproduttivo femminile, in particolare delle ovaie, ne accentua le implicazioni cliniche come l'infertilità, le complicazioni della gravidanza, i disturbi mestruali e gli effetti sistemici dovuti alla carenza di estrogeni. L'invecchiamento delle ovaie ha ridotto i tassi di gravidanza e aumentato gli esiti avversi dopo i 31 anni di età, insieme a varie manifestazioni dell'invecchiamento ovarico, tra cui irregolarità mestruali e sanguinamento uterino anomalo. La carenza di estrogeni determina cambiamenti significativi a livello delle ovaie, dell'endometrio, della pelle e del sistema cardiovascolare, osseo e muscolo-scheletrico. Questa panoramica completa sottolinea le molteplici conseguenze dell'invecchiamento ovarico sulla salute e sul be-

L'invecchiamento ovarico è caratterizzato da un graduale declino del numero e della qualità degli ovociti, che porta al declino riproduttivo e alla possibile perdita della fertilità, accompagnato da disfunzioni endocrine e anomalie del ciclo mestruale. Oggi possiamo osservare l'inefficacia delle terapie in relazione a questa patologia, in particolare l'insufficienza ovarica prematura, che colpisce circa l'1% delle donne sotto i 40 anni e lo 0,1% delle donne sotto i 30 anni

MIGUEL GUILLERMO GARBER

*Direttore medico dell'unità di Medicina iperbarica Ospedale universitario La Zarzuela, Madrid
Direttore scientifico Reyou Suisse*

nessere delle donne. Dobbiamo sottolineare gli intricati meccanismi alla base dell'invecchiamento ovarico nel ruolo dell'attivazione del follicolo primordiale (PMF) nella follicologenesi ovarica e nel mantenimento della fertilità. La complessa relazione tra danno ovarico durante la follicologenesi e l'invecchiamento, imponendo la deplezione follicolare all'atresia massiva e all'ovulazione. Studi che abbracciano oltre tre decenni sono serviti a chiarire i meccanismi regolatori della follicologenesi, evidenziando il ruolo di vari ormoni, citochine e il ruolo dell'autofagia e dell'apoptosi nell'atresia follicolare, con particolare attenzione alla disfunzione mitocondriale e all'impatto del deficit di MCL-1. Inoltre, sono serviti a capire il contributo dei prodotti finali della glicazione avanzata (AGE) all'invecchiamento ovarico e la conseguente diminuzione della riserva ovarica e dell'apporto vascolare.

L'attenzione all'invecchiamento, in particolare al-

l'invecchiamento ovarico, è diventata fondamentale, spingendo alla ricerca di strategie per migliorare la fertilità e il benessere generale nel settore riproduttivo. Questa urgenza mette in luce il panorama in continua evoluzione della salute riproduttiva, dove l'attenzione è sempre più rivolta ad affrontare le sfide poste dal ritardo nella gravidanza e ad esplorare strade per allungare la fertilità e l'aspettativa di vita sana.

Interventi rigenerativi

POICHÉ LE NUOVE GENERAZIONI di donne americane ed europee rimandano il parto di alcuni anni nella loro vita, è più probabile che si trovino ad affrontare il problema dell'insufficienza ovarica nel momento in cui sono pronte ad avere figli.

Il nostro piano si basa sulla valutazione del paziente per l'eziologia dell'invecchiamento precoce nel paziente e si concentra su entrambe le strategie, lo stile di vita e i trattamenti rigenerativi. Oggi l'esplorazione della terapia con cellule staminali e vescicole extracellulari (Esosomi) derivate da cellule staminali, nonché del PRP ricco di citochine nella medicina riproduttiva, ha mostrato grandi promesse e disponibilità negli studi preclinici e clinici per ritardare, prevenire o addirittura invertire l'invecchiamento ovarico. Negli studi preclinici, le scimmie rhesus forniscono un modello adatto per studiare l'invecchiamento ovarico. La ricerca ha osservato che l'utilizzo di PRP ricco

ovarico



di citochine, cellule staminali mesenchimali derivate dal midollo osseo (MSC del midollo osseo) e frazione vascolare stromale dal tessuto adiposo per trattare pazienti con invecchiamento ovarico può aumentare il volume ovarico, rafforzare la regolazione ormonale e promuovere la rigenerazione follicolare. Recentemente, diversi studi clinici che utilizzano PRP autologo con citochine, esosomi da plasmacellule e terapie cellulari nel trattamento di pazienti con insufficienza ovarica prematura hanno dimostrato dati preliminari incoraggianti nel salvataggio della funzione ovarica complessiva, come evidenziato dall'aumento del volume ovarico, dalla ripresa delle mestruazioni oltre a livelli migliorati di estradiolo e aumento del numero di follicoli antrali stimolanti e alleviamento dei sintomi della menopausa.

Le cellule staminali derivate dal midollo osseo combinate con il plasma ricco di piastrine attivato mostrano il potenziale per migliorare i risultati riproduttivi delle donne con infertilità legata all'età, superando gli effetti riparatori del solo plasma ricco di piastrine. Sebbene siano ancora necessarie ulteriori ricerche su campioni ovarici umani, la natura autologa dei fattori delle cellule staminali raccolti mediante mobilizzazione non invasiva, la loro combinazione con plasma ricco di piastrine e la via di somministrazione locale suggeriscono che le cellule staminali combinate con il trattamento con plasma ricco di piastrine attivato potrebbero essere un'applicazione potenzialmente efficace e sicura per la pratica clinica.

Le cellule staminali derivate dal midollo osseo combinate con il plasma ricco di piastrine attivato mostrano il potenziale per migliorare i risultati riproduttivi delle donne con infertilità legata all'età, superando gli effetti riparatori del solo plasma ricco di piastrine

PER SAPERNE DI PIÙ

- Nelson SM, Telfer EE, Anderson RA. The ageing ovary and uterus: newbiological insights. *Hum Reprod Update* (2013) 19:67-83. doi: 10.1093/humupd/dms0432.
- Smits M, Janssens GE, Goddijn M, Hamer G, Houtkooper RH, Mastenbroek S. Longevity pathways are associated with human ovarian ageing. *Hum Reprod Open* (2021) 2:hoab020. doi: 10.1093/hropen/hoab0203.
- Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* (2009) 30:465-93. doi: 10.1210/er.2009-00064.
- Llarena N, Hine C. Reproductive longevity and aging: Geroscience approaches to maintain long-term ovarian fitness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* (2021) 76:1551-60. doi: 10.1093/gerona/glaa2045.
- Nikolaou D, Templeton A. Early ovarian ageing: a hypothesis. detection and clinical relevance. *Hum Reprod* (2003) 18:1137-9. doi: 10.1093/humrep/deg2456.
- Li CJ, Lin LT, Tsai HW, Chern CU, Wen ZH, Wang PH, et al. The molecular regulation in the pathophysiology in ovarian aging. *Aging Dis* (2021) 12:934-49. doi: 10.14336/AD.2020.1113
- Wu et al. 10.3389/fendo.2022.952471 *Frontiers in Endocrinology* frontiersin.org/8
- Wang S, Zheng Y, Li J, Yu Y, Zhang W, Song M, et al. Single-cell transcriptomic atlas of primate ovarian aging. *Cell* (2020) 180:585-600.e19
- Martel J, Ojcius DM, Ko YF, Chang CJ, Young JD. Antiaging effects of bioactive molecules isolated from plants and fungi. *Med Res Rev* (2019) 39:1515-52.
- Zhang S, Huang B, Su P, Chang Q, Li P, Song A, et al. Concentrated exosomes from menstrual blood-derived stromal cells improves ovarian activity in a rat model of premature ovarian insufficiency. *Stem Cell Res Ther* (2021) 12:178.
- nisimov VN, Bartke A. The key role of growth hormone-insulin-IGF-1 signaling in aging and cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* (2013) 87:201-23
- Marchante M, Buigues A, Ramirez-Martin N, Martinez J, Pellicer N, Pellicer A, Herraiz S. Single intraovarian dose of stem cell- and platelet-secreted factors mitigates age-related ovarian infertility in a murine model. *Am J Obstet Gynecol*. 2023 May;228(5):561.e1-561.e17.
- Özkaya E, Alkış İ, Bayramoğlu Tepe N, Serin IS, Seçilmiş Kerimoğlu O, Taşpınar M, et al. Autologous platelet-rich plasma treatment in severe secondary ovarian insufficiency: A case report. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(5):1072-5. doi: 10.1111/jog.13926
- Tandulwadkar S, Naralkar M, Surana A, Selvakarthick M, Kharat A, Narwane Y. Autologous intra-ovarian platelet rich plasma instillation for suboptimal ovarian response in women with diminished ovarian reserve: a case series. *J Hum Reprod Sci*. 2017;10(1):28-33. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_93_16.
- Petryk N., Petryk M. Ovarian rejuvenation through platelet-rich autologous plasma (PRP)-a chance to have a baby without donor eggs, improving the life quality of women suffering from early menopause treatment. *Reprod. Sci*. 2020 Nov;27(11):1975-1982.
- Mashayekhi M, Mirzadeh E, Chekini Z, Ahmadi F, Eftekhari-Yazdi P, Vesali S, Madani T, Aghdami N. Evaluation of safety, feasibility and efficacy of intra-ovarian transplantation of autologous adipose derived mesenchymal stromal cells in idiopathic premature ovarian failure patients: non-randomized clinical trial, phase I, first in human. *J Ovarian Res*. 2021 Jan 6;14(1):5.
- Salvatore G, De Felici M, Dolci S, Tudisco C, Cicconi R, Campagnolo L, Camaioni A, Klínger FG. Human adipose-derived stromal cells transplantation prolongs reproductive lifespan on mouse models of mild and severe premature ovarian insufficiency. *Stem Cell Res Ther*. 2021 Oct 10;12(1):537.