

# *HPV e alterazioni della fertilità*

*Anna Gillio Tos*

**Centro Unificato Screening Cervico Vaginale – SGAS, Torino**  
*AOU Città della Salute e della Scienza*  
*S.C. Anatomia ed Istologia Patologica 1U*

WORKSHOP  
PROGR. REGIONALE DI SCREENING PER IL CERVICOCARCINOMA PREVENZIONE SERENA  
29 NOVEMBRE 2019

*Anna Gillio Tos – Workshop CC – Torino, 29 Novembre 2019*

L' Infezione da **HPV**  
può essere considerata un potenziale  
**co-fattore** di Infertilità



## Alterazione della fertilità

OMS 2016 : circa **15%** coppie nei paesi industrializzati è affetta da problemi di **Infertilità**

 *Definizione :*

assenza di concepimento  
dopo **12 mesi** di rapporti  
non protetti

**Napoli 29 Ott 2019:** Convegno Nazionale Ginecologia e Ostetricia

 **Allarme Infertilità:**

- interessa il **25%** degli Italiani, in egual misura uomini e donne
- misure per educazione a salute riproduttiva

## Alterazione della fertilità

Fattori di  
rischio

Età

Stili di vita

Fumo

Esposizione ad Inquinanti

Iperattività fisica

Infezioni sessualmente trasmesse: **HPV**

Clamidia Trachomatis, Neisseria Gon.  
Treponema Pall.

→ replicazione HPV in vitro e in vivo  
viene promossa dalla  
stimolazione ormonale

Gloss et al, EMBO J 1987;  
Arbeit et al, PNAS 1996

# HPV e Alterazione della fertilità maschile

Evidenze  
dalla  
letteratura



interferenza  
negativa sulla  
qualità  
liquido  
seminale

- > prevalenza infez HPV [**HPV16**] negli uomini infertili o con leucocitospermia  
>10<sup>6</sup> leuco/ml sperma=inflammazione

Lyu et al, BMC Inf Dis 2017  
Foresta et al, Andrology 2015  
Bezold et al, Fertil Steril 2007

- HPV contamina liquido seminale e induce:
  - alterazioni **qualità** liquido seminale
  - **frammentazione del DNA** spermatozoi e apoptosi

Depuydt et al Facts V V Obgyn, 2016  
Lyu et al, BMC Inf Dis 2017  
Damke et al, Biomed Res In 2017  
Xiong et al, Asian J Andr 2018  
Perez Andino et al, PONE 2009

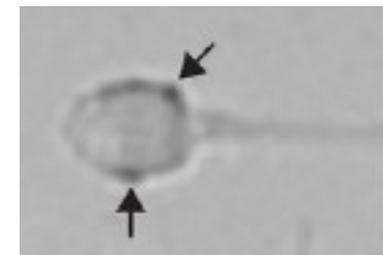
- riduzione della **motilità** totale degli spermatozoi:

Kaspersen, PONE 2011

legame L1 con 2 siti equatoriali (proteoglicani)  
della testa spermi con riduzione dell'ampiezza  
dei movimenti di lateralità della testa  
e variazione del pH

aumento degli anticorpi anti spermatozoi (ASA)

- minore efficienza di legame con gli ovociti



Ibridazione in situ

## HPV e Alterazione della fertilità maschile

Evidenze  
dalla  
letteratura



trasmissione HPV  
al prodotto del  
concepimento

Gli spermatozoi HPV infetti mantengono la loro capacità di fertilizzare gli ovociti, di veicolare l'HPV al loro interno con **espressione dei geni HPV** nel prodotto del concepimento.

Pereira et al, J Pathogens 2015

Foresta et al, Andrology 2015

Perez Andino et al, PONE 2009

Calinsan et al, J Ass Repr Gen 2002

Chan et al, J Ass Repr Gen 1996

Il liquido seminale HPV positivo trasferisce sia la proteina capsidica L1 sia i geni oncogeni E6 e E7 agli **ovociti**.  
(animali di laboratorio)

Nel topo il liquido seminale HPV positivo trasmette il DNA di HPV a **trofoblasto** e **blastocisti** → frammentaz DNA e apoptosi  
→ rischio aborto precoce

Vaccino anti-HPV  
prevenzione  
infertilità maschile

# HPV e Alterazione della fertilità femminile

Evidenze dalla letteratura	Associazione con infez HPV	SI	NO
<p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">dati controversi</p> <p>evidenze non confermate</p> <p>studi con dimensioni limitate</p>	Prevalenza > in subfertili	16- 65% Spandorfer 2006 Lundqvist 2002 Javorek 2019	6-8% Streler 1999
	Trasm in placenta/aborto	Ambruster-Moraes 1994; Favre 1998; Hermonat 1997,1998; Rabreau 1997;...	Scoczynski AOGySc 2013
	Aborto	Depuydt, Gyn Obs Inv 2016 Ambhul, InDiObGy 2016	Eppel, Obs Gyn 2000 Spandorfer, Fer Ster 2006
	Tasso gravidanze	Perino, Fer Ster 2011 Spandorfer, Fer Ster 2006	Tanaka, J Rep Med 2000
	Lesioni HPV e infertilità	Van Hamont, Hum Rep 2006	Wang, Int J Gy Ob 2008

## HPV e Gravidanza (primo trimestre)

Evidenze  
dalla  
letteratura



studi con  
dimensioni  
limitate

- HPV pos e **IUI** (*Intra Uterine Insemination*) Depuydt et al, Gyn Obs Inv 2015



Effetto negativo in pregnancy rate

- rischio **interruzione gravidanza** (*miscarriage*)

Maggiore

Hermonat et al, Vir Genes 1997

Pereira et al, J Pathogens 2015



Interruz spontanea: 60% HPV pos  
Interruz volontaria: 20 % HPV pos

Minore

Scozyński et al, Acta Obs Gyn Scand 2005

Conde-Ferraz et al, Eur J Obs Gyn Rep Biol 2013

# Disegno e obiettivi dello studio

## strutture in collaborazione

Centro Unico  
Screening CV  
SC Anat Ist Pat1U  
SGAS

Centro di Fisiopatologia  
della Riproduzione e PMA  
OIRM- S.Anna SGAS

Lab Epi Mol-CERMS  
Epidem Tumori  
Molinette

CPO  
SGAS

Ipotesi e  
Disegno  
dello Studio

Test HPV-DNA

Citol Triage

Biobanca

Test HPV-RNA

p16/ki67

Reclutamento  
donne 30-43 aa  
tempo 12-18 mesi  
**1000** subfertilità nella coppia  
**500** pratiche Fecond Assistita

Questionario

PMA e FIVET

Prelievi → cell cervicali  
→ cell granulosa  
→ cell endometrio  
→ liquido coltura

Tipi HPV

Ricerca  
HPV  
in prelievi  
accessori

**Re-indirizzo**  
in  
Programma  
Screening  
Regionale  
Prevenz.  
Serena

## Disegno e obiettivi dello studio

Studio osservazionale prospettico, approvato dal Comitato Etico interaziendale

Valutare in donne con **alterazione della fertilità** di **30-43 anni** senza figli **associazione tra infezione HPV e esito trattamenti PMA** (Procreazione Medicalmente Assistita)

➔ Valutare **prevalenza infezione da HPV** in queste donne che si sottopongono a PMA in confronto **alla prevalenza in donne della popolaz generale di pari età**

➔ Valutare **gli effetti** dell' infezione da **HPV sull'esito PMA (gravidanza, nascita, aborto)**

Valutare **determinanti dell' infezione da HPV** (genotipo, carico virale, espressione di mRNA e p16/ki67) e associazione con **numero ovociti, embrioni, cinetica embrioni**

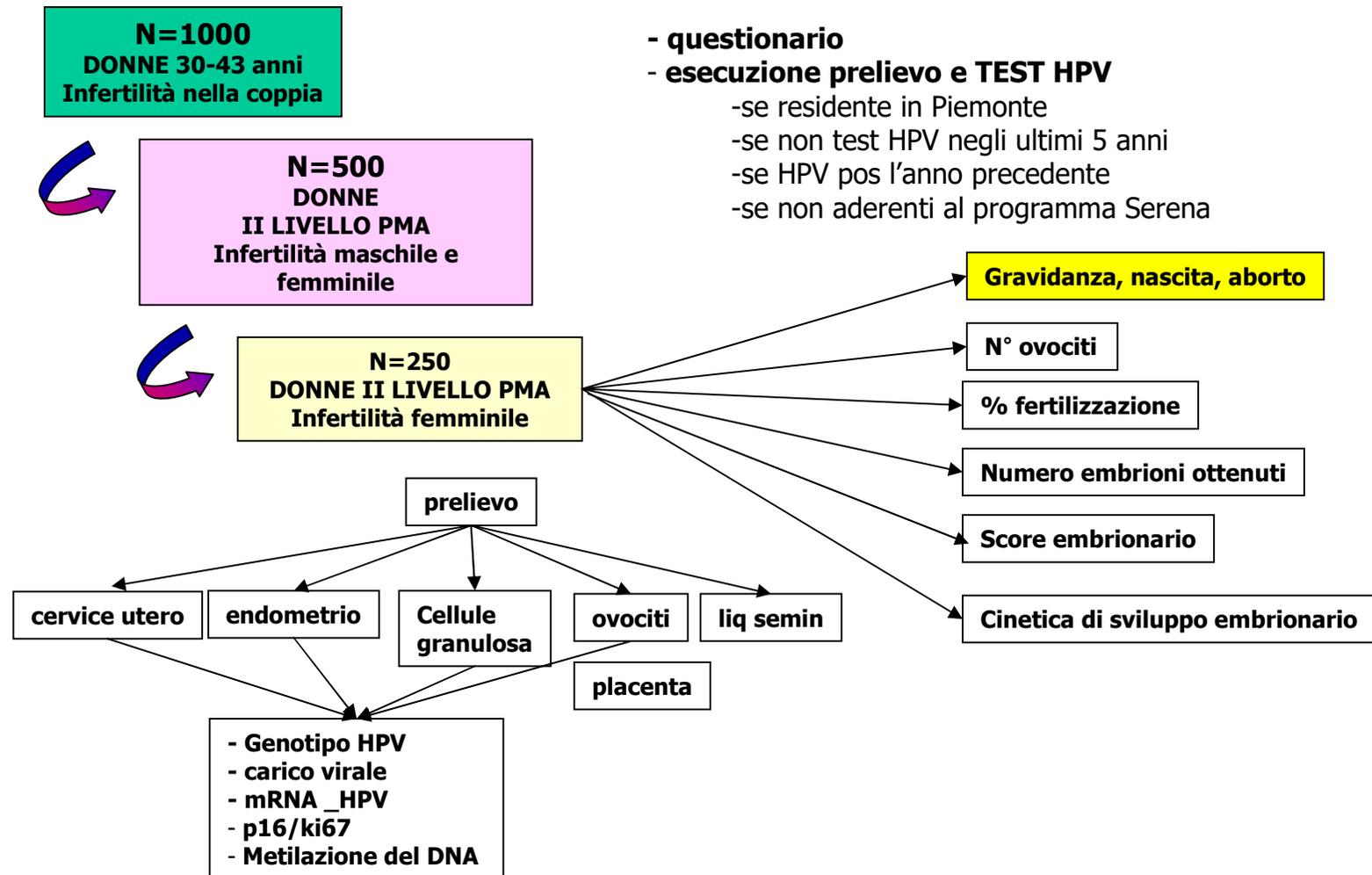
Valutare **passaggio HPV in** endometrio, cellule granulosa, liquido di coltura, ovociti

## Disegno e obiettivi dello studio

Valutare in **500** donne con **alterazione della fertilità femminile di 30-43 anni** senza figli associazione tra **infezione HPV** e **esito trattamenti PMA** (Procreazione Medicalmente Assistita)

- ➔ Utilizzare lo studio per **re-indirizzare le donne allo Screening** organizzato inserendo il test HPV proposto nel flusso e percorso (*algoritmo*) di assistenza del Programma Serena se **residente in Piemonte e in possesso di uno dei seguenti requisiti:**
- non aderente a Programma Screening Serena
  - no test HPV negli ultimi 5 anni
  - esito HPV pos l'anno precedente

# HPV e alterazione della fertilità: Flow chart



## HPV e alterazioni della fertilità

Lo studio è **in corso** e i dati sono **molto** preliminari  
Si prevede reclutamento fino a Luglio 2020

## HPV subfertilità : Re-indirizzo nel Programma Prevenzione Serena

Donne arruolate	Nuovi Test HPV eseguiti N	Inserimento in Programma Prev Serena N (%)
329	177	87/177 <b>49%</b>

## HPV subfertilità : Positività ad HPV

Donne arruolate	Esito HPV noto N	HPV pos* N (%)
329	321	27/321 <b>8.4%</b>

\* Test di screening regionale Hybrid Capture 2

## HPV subfertilità : Popolazione dello studio

Età media 36.5 anni ( $\pm 3.66$ )  
T ricerca gravidanza 3.3 anni ( $\pm 2.24$ )  
Fumo N= 75 (22 ex) **23%**  
Vaccino anti HPV **N=0**

	N arruolate per Test HPV	N esito Test HPV	Test HPV pos N (%)	Cito pos [LSIL]
Totali	329	321	27 <b>8.4%</b>	4
nazionalità italiana	246	238	16 <b>6.7%</b>	3
nazionalità straniera	83 <b>25 %</b>	83	11 <b>13.2%</b>	1

## HPV e Alterazione della fertilità

<b>Causa Infertilità</b>		N con esito Test HPV	Infertilità femminile
Maschile			
<b>Femminile</b>	HPV pos	27	12 44%
Coppia	HPV neg	302	97 32%
Idiopatica*	Tot	329	109 33%

\*mancato riscontro di modificazioni apparato riproduttivo

## HPV e alterazioni della fertilità : prevalenza HPV

età <b>30-43 aa</b>	Test HPV* totali N	Test HPV**pos N (%)
Popolazione generale * 2014-2018	81666	10948 13 %
Popolazione dello studio	329	27 8.4%

età <b>&gt;35 aa</b> (36-43aa)	Test HPV* totali N	Test HPV**pos N (%)
Popolazione generale * 2014-2018	56967	5850 10,2 %
Popolazione dello studio	72	17 24 %

\* Donne 30-43 aa (o 36-43) afferenti al Centro Unico Screening Cerv Vag – SGAS, Torino

\*\* Il test HPV utilizzato è validato per detection di lesioni precancerose in ambito di screening

## HPV e alterazioni della fertilità : Genotipi HPV

	Genotipo cell cervicali ThinPrep	Genotipo cell endometrio	Genotipo cell della granulosa *
1	16, 59	16, 59	16, 59
2	18	18	
3	18	18	18
4	59		
5	33		
6	66		
7	53	53	
8	31, 33	31,33	
9	66, 73		
10	45,73		

\*cellule somatiche ovariche che crescono durante lo sviluppo del follicolo ovarico

## HPV e alterazioni della fertilità

### Riflessioni

- **HPV** sembra avere un ruolo come **co-fattore di infertilità**
- Non si osserva aumento prevalenza in popolazione PMA in toto, ma potrebbe osservarsi nelle meno giovani **maggiori di 35 aa**
- Conferma che HPV può propagarsi ai comparti limitrofi
- Lo studio potrebbe favorire il re-inserimento nel programma di screening cervicale di donne **non aderenti**
- **Vaccino anti-HPV** → benefici diretti su infertilità (soprattutto maschile)  
→ banche del seme

# *Grazie*

Centro Unico  
Screening CV  
*SC Anat Ist Pat1U  
SGAS*

Centro di Fisiopatologia  
della Riproduzione e PMA  
*OIRM- S.Anna*

Lab Epi Mol-CERMS  
Epidem Tumori  
*Molinette*

CPO  
*SGAS*

Macrí L  
Gillio Tos A  
De Marco L  
Allia E  
Nesi G

Revelli A  
Racca C  
Zullo F  
Leoncini S  
Gennarelli G  
Di Rienzo M

Fiano V  
Trevisan M  
Grasso C  
Sacerdote C  
Castiglione A  
Monagheddu C

Giordano L  
Armaroli P  
Larato C