

# ETA' MASCHILE E OUTCOME NEL CONCEPITO

Fabrizio M. Castiglioni  
UOC Urologia e  
SSD Urologia Pediatrica  
ASST Settelaghi, Varese



XXXVIII  
SABATO DELL'ANDROLOGIA  
COLLOQUI IN PMA  
TRA GINECOLOGI,  
BIOLOGI E ANDROLOGI

PADERNO DUGNANO, 17 FEBBRAIO 2018

- AUMENTO DELLA ASPETTATIVA DI VITA
- FATTORI SOCIO-ECONOMICI
- MUTAMENTO DEL RUOLO DELLA DONNA NELLA SOCIETA'

RICERCA DI PROLE IN ETA' PIU' AVANZATA

AUMENTO DELLA RICHIESTA PMA

Quali limiti dovrebbero essere stabiliti per l'uomo?  
Bravemam, 2017

## ETA' PATERNA E OUTCOME DELLA PROLE

La maggiore incidenza di malformazioni e patologie nei nati da padri in età avanzata è un dato epidemiologico.

I meccanismi alla base di tale evenienza sono ancora poco noti e, globalmente, meno studiati e compresi rispetto all'impatto dei fattori materni.

Jenkins et al, 2014; Kim et al, 2013; Carolan et al, 2011

Le prime supposizioni, peraltro, di una correlazione tra età paterna e problemi genetici risalgono all'inizio del '900 (Weinburg, 1912). Nel 1955, Penrose dimostrò il legame tra età avanzata e Acondroplasia

RARAMENTE QUESTI ASPETTI VENGONO DISCUSSI IN SEDE CLINICA

# Male Reproductive Aging

Sexual  
function &  
activity

Age

Oxidative  
stress

Nutrition  
& lifestyle

Inflammatory  
& immune  
diseases

Telomere  
shortening

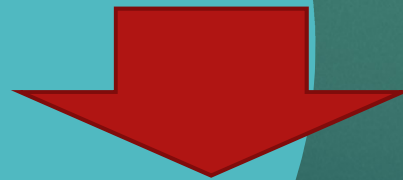
Decreased  
hormones

Genetics  
& genome  
stability

# OBIETTIVI

DEFINIRE QUALE SOGLIA DI ETA'

ILLUSTRARE I CORRELATI CLINICI



**COUNSELLING ADEGUATO PER I FUTURI PADRI IN ETA'  
AVANZATA**



## ETA' PATERNA: QUALE SOGLIA?

I PARAMETRI SEMINALI DI UN SOGGETTO NORMALMENTE FERTILE  
RIMANGONO INVARIATI SINO AI 34 ANNI

Kidd et al, 2001

Il primo parametro a venire interessato dal fattore età risulta la Conta  
Totale (35 – 40 anni)

Motilità, morfologia e vitalità iniziano a ridursi dopo i 40 anni (42 – 45)

Stone et al, 2013; Zhu et al, 2011

## ETA' PATERNA: QUALE SOGLIA?

American College of Medical Genetics Guidelines panel:

**DOPO I 40 ANNI**, SONO PIU' FREQUENTI CONDIZIONI CLINICHE LEGATE AD MUTAZIONI DI SINGOLE BASI  
IN PARTICOLARE, SI FA MENZIONE DELLE MUTAZIONI DEI RECETTORI DEI FIBROBLASTI CHE COMPORTANO MAGGIORE RISCHIO DI ACONDROPLASIA, SINDROME DI APERT, SINDROME DI CROUZON

L'articolo definisce come *advanced paternal age* un'età superiore ai 40 anni.

Toriello & Meck, 2008

Pur non essendoci consenso unanime per quanto riguarda l'età maschile, la soglia di età più comunemente utilizzata negli studi di correlazione con possibili problematiche del nascituro va dai 35 ai 40 anni (utilizzando stratificazioni: 35-39, 40 – 45, etc).

Alcuni Autori, infine, sostengono che risultati statisticamente significativi si abbiano unicamente considerando una età maschile > 55 anni.

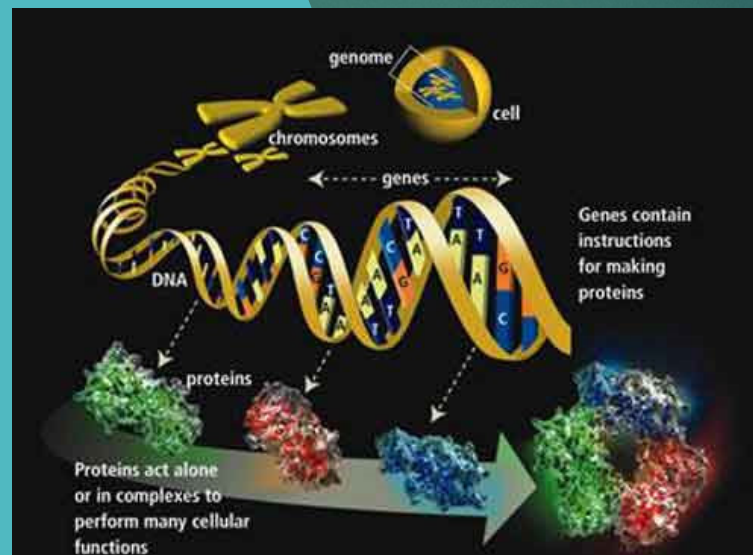
Ramasamy, 2016; Rosenfield et al, 2010; Torrey, 2009

# GENETICA ED EPIGENETICA

I fattori genetici sono relativi ai cromosomi e alle loro alterazioni (mutazioni o anomalie di numero).

I fattori epigenetici sono invece le proteine responsabili della stabilità del nucleo cellulare e della trascrizione ed espressione dei geni.

ENTRAMBI QUESTI FATTORI (E LE LORO ALTERAZIONI) SONO FONDAMENTALI NEL RENDERE RAGIONE DELLE PROBLEMATICHE CORRELATE ALL'ETA' PATERNA





# MALE AGING: QUALI CORRELATI GENETICI E CLINICI?

**FATTORI AMBIENTALI**

## SINDROMI GENETICHE

Singoli errori di replicazione del DNA  
Mutazioni genetiche de novo  
Anomalie cromosomiche

CELLULE GERMINALI

PROBLEMATICHE NEUROCOGNITIVE E PSICHIATRICHE

FORME NEOPLASTICHE

**FATTORI EPIGENETICI**

Herati et al, 2017; Ramasamy, 2016

# DANNO DEL DNA ED ETA'

STRESS OSSIDATIVO → FRAMMENTAZIONE DEL DNA

MUTAZIONI DE NOVO (ERRORI DI REPLICAZIONE, TRASCRIZIONE,..)

ANEUPLOIDIE

APOPTOSI (PER RIDUZIONE DEI TELOMERI)

EVENTI EPIGENETICI → MODIFICAZIONI DEGLI ISTONI: ALTERATA  
ESPRESSIONE GENICA

Pasqualotto et al, 2005; Angelopoulou et al, 2007; Esteves et al, 2011

# MALE AGING: GENETICA

## FRAMMENTAZIONE DEL DNA

LO **STRESS OSSIDATIVO** E' RESPONSABILE DELL'80% DELLA FRAMMENTAZIONE DEL DNA

→ RISULTATO DI INFEZIONI, INFIAMMAZIONI E VARIE CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE ALL'INFERTILITA' MASCHILE OLTRE ALL'ETA'

## CORRELAZIONE TRA INCREMENTO DELL'ETA' E DANNO AL DNA

DNA FRAGMENTATION INDEX (DFI):

< 30 ANNI DFI = 15.2 %

30 – 35 ANNI DFI = 19.4%

35 – 40 ANNI DFI = 20.1%

40 - 45 ANNI DFI = 26.4%

➤ 45 ANNI DFI = 32%

Moskovtsev et al, 2006

# MUTAZIONI DE NOVO

AUMENTO DEL 4% PER ANNO DELLE MUTAZIONI DI ORIGINE PATERNA  
(ETA' MEDIA: 29,7 ANNI)

Kong et al, 2012

A 20 anni: 150 repliche cromosomiche

A 50 anni: 840 repliche cromosomiche

→ ELEVATA POSSIBILITA' DI ERRORE

Crow, 2000

**ACONDROPLASIA:** MUTAZIONE DEL FATTORE DI CRESCITA DEI FIBROBLASTI

Gorlely, 2012; Glaser et al, 2000

**MUTAZIONI DEL CROMOSOMA Y** → AZOOSPERMIA NON OSTRUTTIVA

Sun et al, 1999

# ANEUPLOIDIE

Il 10% degli spermatozoi della popolazione sana presenta aneuploidie.

L'1% delle gravidanze aneuploidi con nati vivi comporta sindromi con gravi anomalie o ritardo mentale

Effects of paternal age on some of the chromosomal aneuploidies

Trisomy 21  
Trisomy 18  
Trisomy 13  
Trisomy 16  
Trisomy 15  
47,XXY  
45, X

INCREMENTO CON L'ETA' PATERNA

Lopez-Otin, 2013

SINDROME DI KLINEFELTER

Templado et al, 2011; Hassold et al, 2001

TABLE 1

Various genetic conditions in offspring that may be associated with advanced paternal age.

Condition	Paternal age (y)	Relative risk	Population risk	Adjusted risk
Achondroplasia	>50	7.8	1/15,000	1/1,923
Apert syndrome	>50	9.5	1/50,000	1/5,263
Pfeiffer syndrome	>50	6	1/100,000	1/16,666
Crouzon syndrome	>50	8	1/50,000	1/6,250
Neurofibromatosis I	>50	3.7	1/3,000–1/4,000	1/810–1/1,080
Retinoblastoma	>45	3	1/15,000–1/20,000	1/5,000–1/6,667
Down syndrome	40–44	1.37	1/1,200 <sup>a</sup>	1/876 <sup>a</sup>
Klinefelter syndrome	>50	1.6	1/500 men	1/312 men
Epilepsy	40–45	1.3	1/100	1/77
Breast cancer	>40	1.6	1/8.5	1/5.3
Childhood leukemia	>40	1.14	1/25,000	1/21,930
Childhood central nervous system tumor	>40	1.69	1/36,000	1/21,302

<sup>a</sup> Maternal age 20–29.

# PARENTAL AGE EFFECT (PAE) DISORDERS

## SCHIZOFRENIA

Disturbo dovuto per il 25% all'età paterna avanzata.

Malaspina et al, 2001

Wohl & Gorwood (2007) hanno riportato come il rischio relativo di sviluppare schizofrenia passi da 1.16 per padri di età 25 – 34 a 5.92 sopra i 55 anni di età (rispetto alla fascia 20 – 24 anni).

- ACCUMULO DI MUTAZIONI DE NOVO Fransa et al, 2011
- DEREGLIAZIONE DELLA METILAZIONE DEL DNA CON MODIFICAZIONE DEGLI ISONI Perrin et al, 2007

## DISTURBO BIPOLARE

Il DSM V (2013) riporta che il rischio relativo di sviluppo di disturbo bipolare sia di **2.63 per padri < 20 anni**, mentre di **1,34 per età > 55 anni** (rispetto al range 20 – 24 anni)

→ **PROBABILMENTE DOVUTO A IMMATURITA' SPERMATICA, FATTORI AMBIENTALI E STILE DI VITA**

L'associazione tra età avanzata e DB sembra anche in questo caso dovuta a mutazioni de novo e alterazioni degli istoni (**Kaminsky et al, 2012**).

Peraltro, uno studio di Buizer – Voskamp et al (2011) non ha confermato una stretta correlazione.



# AUTISMO

Il rischio relativo per i nati da padri > 45 anni viene riportato del 3.3 (rispetto ai giovani < 20 anni)

Buizer - Voskamp, 2011

In uno studio di **Reichenberg et al (2006)**, il rischio relativo con padri > 55 anni risulta del 5.75 (rispetto a quelli < 30 anni).

E' stato riscontrata un associazione con **alterazioni dei fattori di trascrizione implicati nella espressione genica** (**Anagnosou & Taylor, 2011**): tali **fattori epigenetici** risultano di elevata ereditarietà anche trans generazionale (asse nonno – nipote, se il nonno ha generato il padre dopo i 50 anni di età).

## PREMATURITA' E LOW BIRTH WEIGH (LBW)

La prematurità (< 37 settimane) causa il 27% delle morti neonatali

Slattery & Morrison, 2002

Zhu et al (2005) riportano rischi relativi per fasce di età

35 – 39 anni = 1.4

40 – 44 anni = 1.7

45 – 49 anni = 1.6

> 50 = 2.1

Altri Autori, peraltro, non supportano una stretta associazione tra età paterna e prematurità

Abel et al, 2002; Kinzler et al, 2002

# LOW BIRTH WEIGH

## DEFINITION :LOW-BIRTH-WEIGHT (LBW)

- Babies with a birth weight of less than 2500 g, irrespective of the period of their gestation are classified as low birth weight babies.



**Alio et al (2012)** riportano un aumento del 19% di LBW per padri di età > 45 anni (rispetto alla fascia di età 25 – 29)

**Reichman et al (2006)** riscontrano un rischio relativo pari a 1.9 per i padri di età > 35 anni (rispetto al range 20 – 34 anni)

## CONCLUSIONI

Vi sono numerose evidenze che l'età paterna avanzata sia correlata a mutazioni del DNA, alterazioni cromosomiche e di fattori epigenetici.

Tuttavia, i meccanismi molecolari che sottendono gli effetti negativi sul nascituro non sono stati ancora interamente compresi.

Scienza e tecnologia future, mediante lo studio di tali meccanismi molecolari, potranno presumibilmente fornire nuovi strumenti diagnostici e terapeutici (nell'ambito dell'infertilità maschile) atti a ritardare gli effetti negativi correlati all'età.

La Letteratura più recente raccomanda di effettuare un adeguato counselling di coppia, volto ad illustrare i rischi di una paternità in età avanzata, pur senza per questo doverla scoraggiare.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

