



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea
SCIENZE BIOLOGICHE

*INVECCHIAMENTO DELLA DONNA: ERRORI NELLA SEGREGAZIONE
CROMOSOMICA NELL'OVOCITA*

*AGING OF WOMEN: ERRORS IN CHROMOSOMAL SEGREGATION IN THE
OOCYTE*

Tesi di Laurea di:
SILVIA SABATINI

Anno Accademico
2022/2023
Sessione Autunnale

Docente Referente Chiar.mo
Prof: **GIORGIA GIOACCHINI**

La durata della vita riproduttiva diminuisce significativamente con l'aumentare dell'età nella donna.

L'aumento dell'età della donna corrisponde ad una diminuzione della fertilità dovuta ad effetti di invecchiamento del microambiente ovarico e una riduzione di follicoli ovarici

- Sviluppo di aneuploidie (non disgiunzione di interi cromosomi o di cromatidi fratelli; errori nel processo di assemblaggio del fuso meiotico)
- Aborti spontanei
- Difetti congeniti

Una corretta segregazione del fuso garantisce una meiosi priva di errori; questa avviene tramite diversi eventi come:

- **LA NUCLEAZIONE DEI MICROTUBULI** grazie alla presenza del gradiente RAN-GTP disposto attorno ai cromosomi
- **L'ALLINEAMENTO DEI CROMOSOMI** grazie a proteine simili alla chinesina disposte sui bracci dei cromosomi

Ciò impedisce lo sviluppo di **ANEUPLOIDIE**

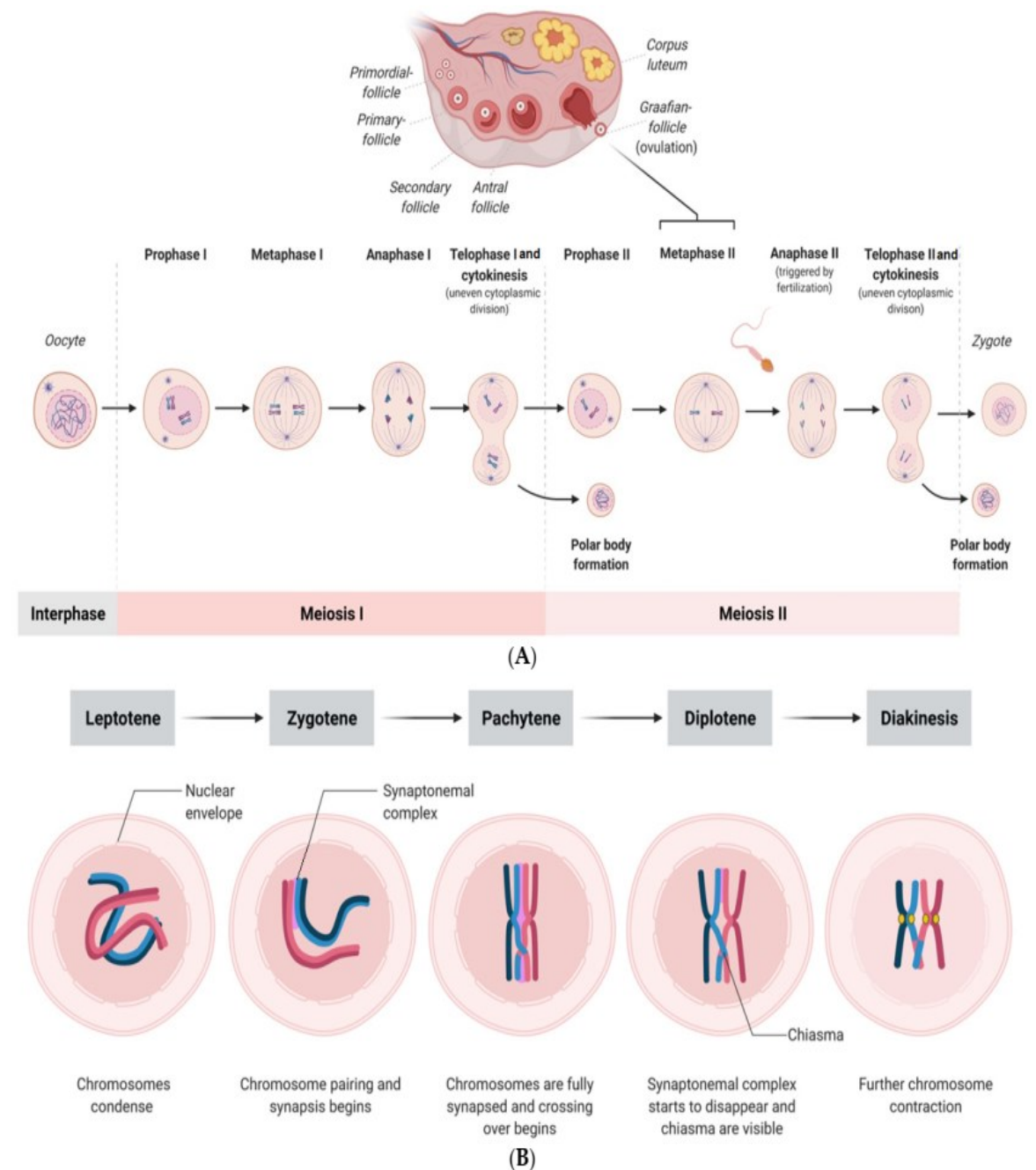
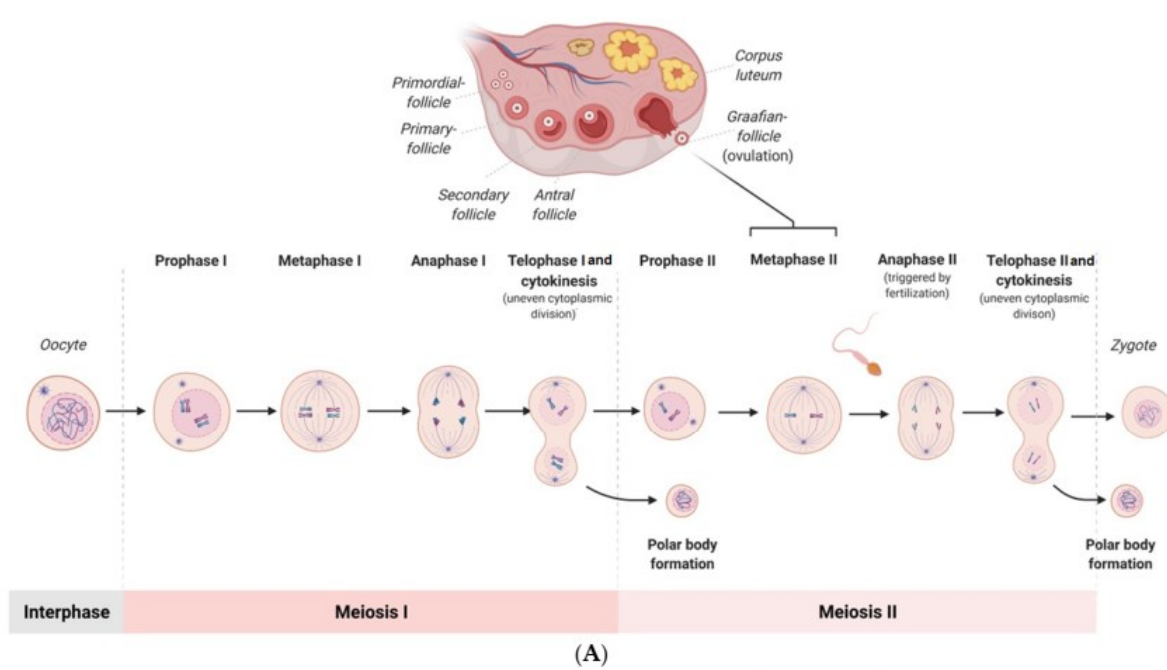
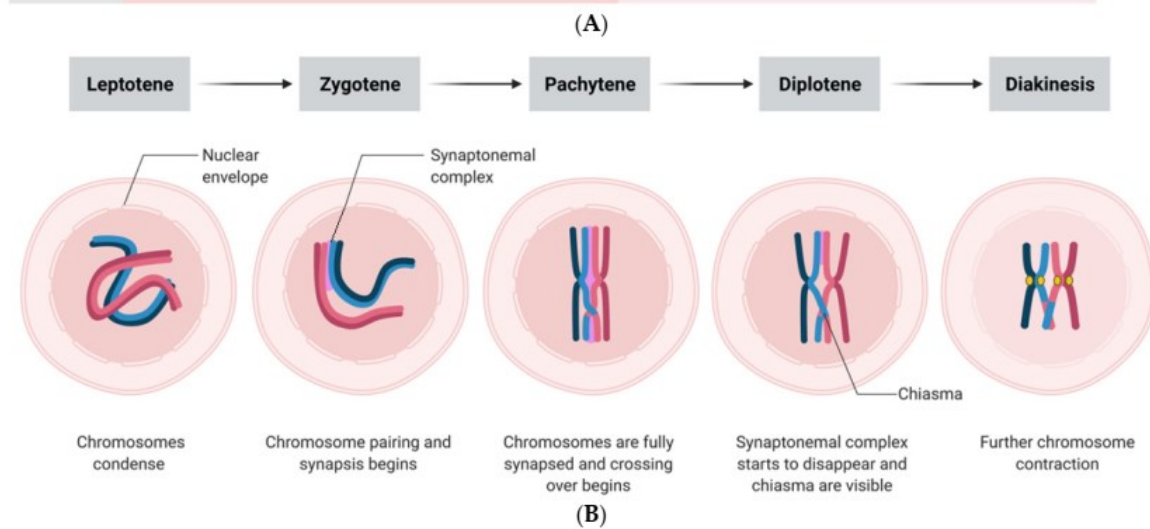


Figura 1.(UN) Schema che mostra i processi di meiosi I e II dell'ovocita umano e la formazione dello zigote dopo la fecondazione. **(B)** Schema che mostra gli stadi fisiologici della profase I (prima divisione meiotica) negli ovociti, che consiste negli stadi di leptotene, zigotene, pachitene, diplotene e diacinesi. (Per una migliore visualizzazione, i fusi vengono mostrati più grandi della loro dimensione fisiologica rispetto alla dimensione dell'ovocita)
 Creata da BioRender.com adattato da «Stages of Meiotic Profase I»



Lo spostamento del fuso dal centro alla periferia della cellula uovo avviene grazie a microfilamenti di actina, in particolare grazie al complesso Arp2/3. Avviene, dunque, una citocinesi asimmetrica che porta allo sviluppo dell'ovocita grande e dei piccoli corpi polari



Quando il primo globulo polare viene espulso, si forma il secondo fuso meiotico. Infine, quando arriva lo sperma, termina la meiosi 2 e si forma il secondo globulo polare.

Figura 1.(UN) Schema che mostra i processi di meiosi I e II dell'ovocita umano e la formazione dello zigote dopo la fecondazione. **(B)** Schema che mostra gli stadi fisiologici della profase I (prima divisione meiotica) negli ovociti, che consiste negli stadi di leptotene, zigotene, pachitene, diplotene e diacinesi. (Per una migliore visualizzazione, i fusi vengono mostrati più grandi della loro dimensione fisiologica rispetto alla dimensione dell'ovocita)
 Creata da BioRender.com adattato da «Stages of Meiotic Profase I»

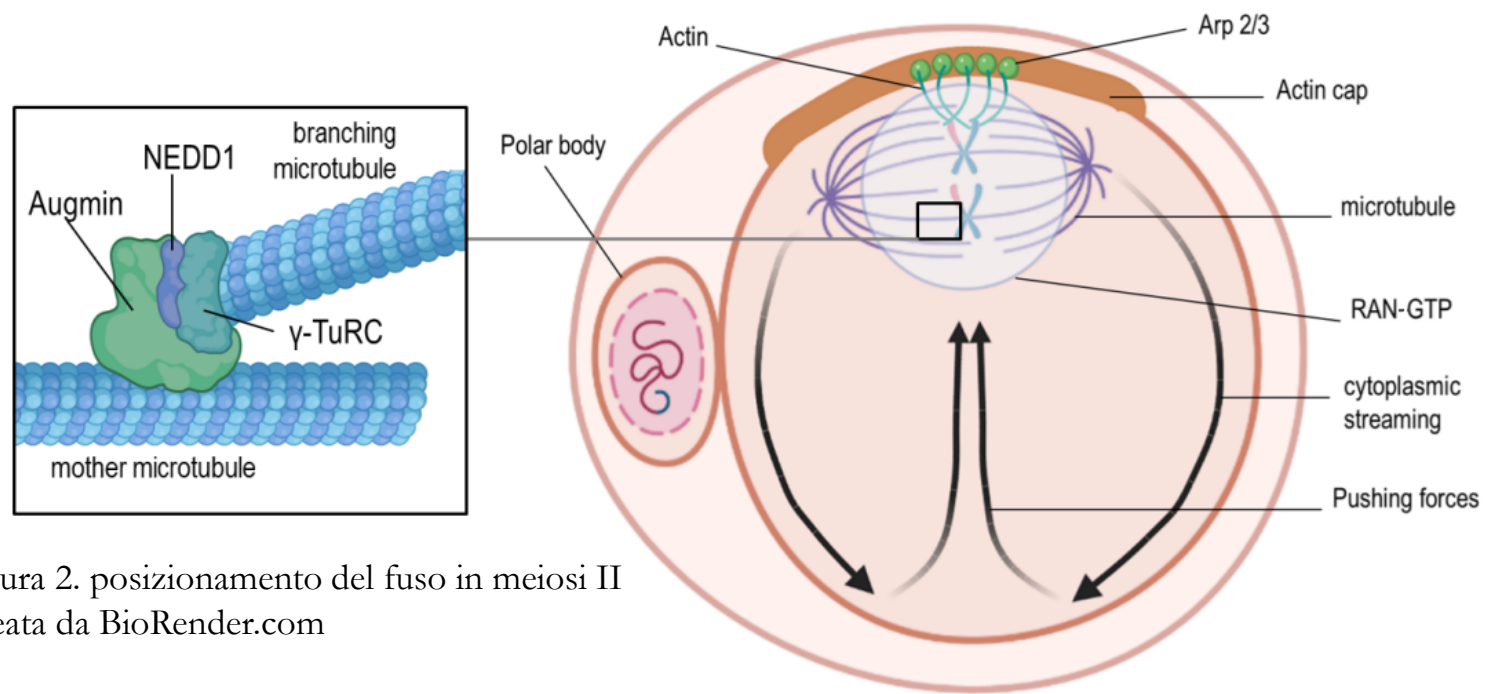


Figura 2. posizionamento del fuso in meiosi II
 Creata da BioRender.com

Nel processo di assemblaggio del fuso sono coinvolti i centri di organizzazione dei microtubuli (MTOC), i quali durante la maturazione meiotica si dispongono lungo l'involucro nucleare dal quale, poi, raggiungono i cromosomi a seguito della sua rottura. Questo determina un **CORRETTO ASSEMBLAGGIO DEL FUSO**.

Ci sono due vie coinvolte nella nucleazione dei microtubuli e nell'assemblaggio del fuso:

1. La via dipendente da Augmin
2. La via dipendente dal complesso cromosomico passeggeri (CPC).
 - PROTEINA DEL CENTROSOMA INTERNO (INCENP)
 - BOREALINA
 - SURVIVINA
 - CHINASI AURORA B

Alcuni autori sostengono che gli errori nella segregazione siano correlati a difetti nel SAC il quale è composto da:

- MEMBRI DELLA FAMIGLIA DI PROTEINE NON INIBITE DAL BENZIMIDAZOLO (BUB)
- MEMBRI DELLA FAMIGLIA DI PROTEINE CON DEFICIT D'ARRESTO MEIOTICO (MAD)
- FUSO MONOPOLARE (MPS1)



Ciò è stato dimostrato in esperimenti di topo con componenti specifiche di SAC come Mad2, Bub1 e BubR1 espressi.



TUTTO CIO' LEGATO ALL'INVECCHIAMENTO DELLA DONNA

Anche se altri autori hanno ipotizzato che errori nel SAC non siano legati allo sviluppo di aneuploidie legate all'età.



Un altro motivo di errori nella segregazione cromosomica potrebbe essere l'allentamento dell'adesione tra i cromatidi fratelli durante la meiosi i quali sono collegati dal complesso di coesione composto da:

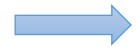
- Smc1b
- Smc3
- Reg8
- Stag3

Diversi studi hanno dimostrato che vi è una maggiore incidenza di aberrazioni cromosomiche in donne di età superiore ai quarant'anni che si riproducono naturalmente.



Ciò è stato riscontrato anche in ovociti invecchiati IN VITRO → la cui coltura ha portato allo sviluppo di fusi più corti, multipolari o disorganizzati; dunque i cromosomi risultavano sparsi nel fuso deteriorato.

Ci sono pareri contrastanti riguardo la VITRIFICAZIONE:



Alcuni studi sostengono che non ci sia alcuna differenza tra le aneuploidie riscontrate in vivo rispetto a quelle in vitro. (Alan Cooper)



Altri studi hanno riscontrato che a seguito del processo di vitrificazione si sono verificate modifiche nel fuso meiotico= **AUMENTO DI ANEUPLOIDIE**

Un altro fattore che compromette la corretta formazione del fuso è la **TEMPERATURA** la quale, inferiore ai 37°C provoca la depolimerizzazione della tubulina, la distruzione della struttura del fuso e danneggiamenti ai cromosomi; dunque la temperatura «ideale» è 37°C che determina ripolimerizzazione dei microtubuli

Esempi di aneuploidie AUTOSOMICHE nell'uomo sono le

TRISOMIE:

- 21 (associata al cromosoma 21), cioè la sindrome di Down
- 18 (associata al cromosoma 18), cioè la sindrome di Edwards
- 13 (associata al cromosoma 13), cioè la sindrome di Patau

DI SOLITO IL NEONATO NON SOPRAVVIVE PER PIU' DI QUALCHE MESE

Esempi di aneuploidie legate a CROMOSOMI SESSUALI nell'uomo sono:

- La sindrome di Klinefelter (XXY)
- La sindrome di Turner (X0)

MENO DANNOSE

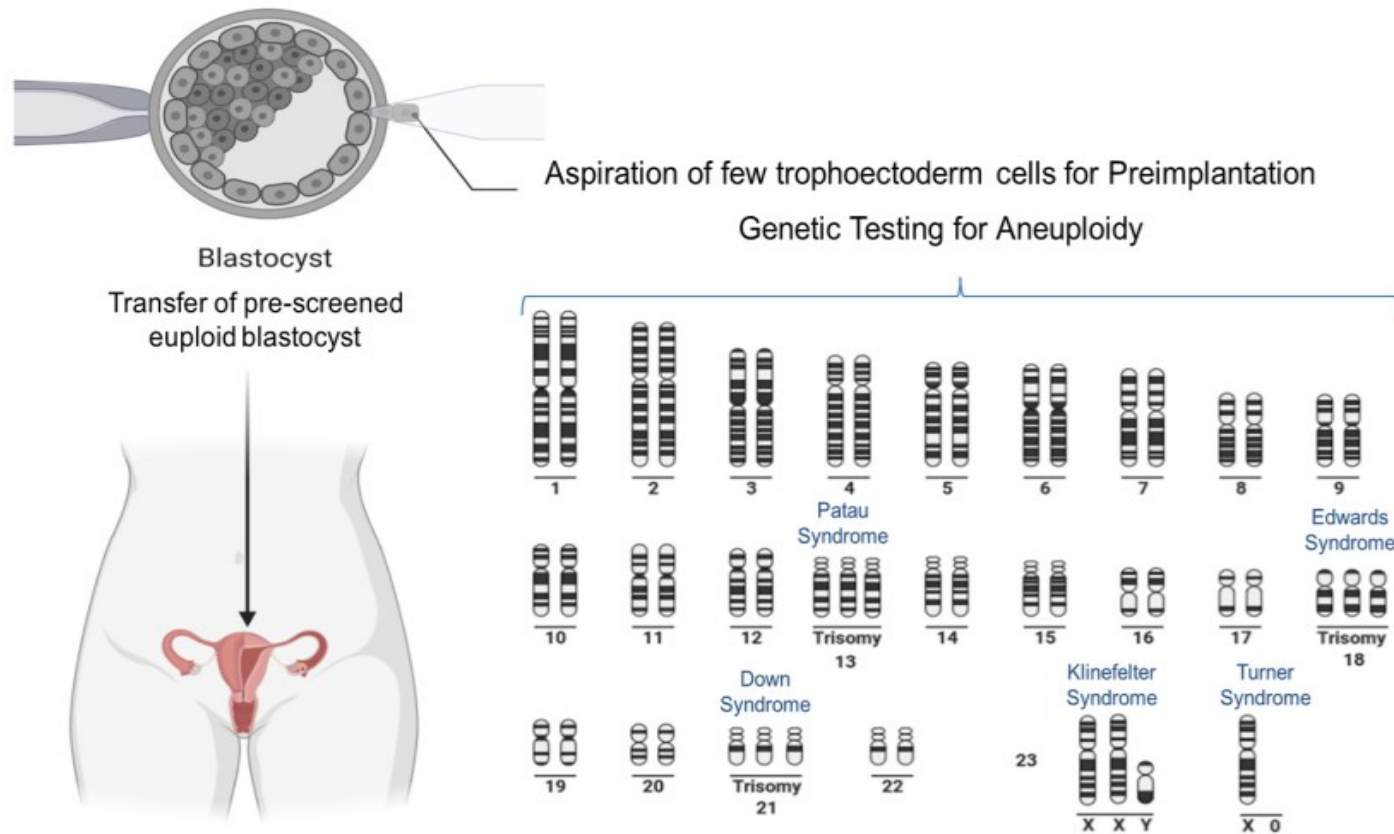
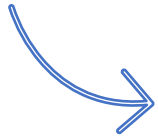


Figura 3. Schema che mostra le anomalie ben note del cariotipo umano. Vengono mostrate le trisomie dei cromosomi 13, 18 e 21. Vengono inoltre evidenziate due comuni aneuploidie dei cromosomi sessuali. La procedura di test genetico preimpianto per l'aneuploidia prima del trasferimento dell'embrione umano è disponibile solo in alcuni paesi per ragioni etiche.

- Eseguire i test genetici preimpianto permette di individuare aneuploidie negli embrioni di donne in età avanzata



AUMENTO DEL TASSO DI
NATALITA'



Alcuni studi hanno smentito questo legame tra il test genetico preimpianto e l'aumento del tasso di natalità

- Uno studio ha dimostrato che, attraverso il test genetico della blastocisti, il numero di nati vivi dopo una procedura di fecondazione in vitro sia aumentata all'81,8% rispetto a quelli non testati (77,2%)
- Essendo le aneuploidie associate alla madre conviene eseguire il test del globulo polare per ottenere lo stato di ploidia dell'embrione

CONCLUSIONI

In conclusione possiamo dire che l'euploidia è garantita da una **CORRETTA DISPOSIZIONE DEL FUSO MEIOTICO** il quale, in età materna avanzata, riscontra dei problemi. La corretta disposizione del fuso è dunque fondamentale per la sopravvivenza dell'embrione.

BIBLIOGRAFIA:

Segregazione cromosomica nell'ovocita: cosa va storto durante l'invecchiamento

Marta WasielaK- Politowska¹e Pawel Kordowitzki^{2,3}