

Ruolo del Papilloma virus umano nella patogenesi dell'infertilità maschile

Andrea Garolla e Francesco Muscianisi

Unità di Andrologia e Medicina della Riproduzione, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova, Padova, Italia

Corrispondenza:
andrea.garolla@unipid.it

Aspetti generali del Papilloma virus umano

I Papilloma virus umani (HPV) rappresentano un gruppo di virus con DNA e tropismo strettamente epiteliale verso cute e mucose, in particolare quelle delle regioni ano-genitale e oro-faringea. Si conoscono circa 200 genotipi di HPV che vengono classificati in alto, medio o basso rischio, sulla base della capacità di promuovere o meno la carcinogenesi dei distretti epiteliali infettati. Lo spettro patologico HPV-correlato consta dunque di manifestazioni sia benigne, quali verruche e condilomi di vario tipo, che maligne, quali il carcinoma della cervice, della regione testa-collo, dell'ano e del pene. La via di trasmissione sessuale rimane la più rilevante, rendendo quella da HPV una delle infezioni sessualmente trasmesse più diffuse, con circa 6.2 milioni di nuovi casi all'anno negli U.S.A. [1]. Tuttavia, oggi si riconosce anche una via di trasmissione manuale-genitale e orale-genitale, attraverso contatti sessuali non penetrativi.

Presenza di HPV nel liquido seminale

L'infezione da HPV nel maschio può localizzarsi anche a livello del tratto seminale e studi recenti hanno riscontrato la presenza dei virioni di HPV nel liquido seminale. Tecniche di immunofluorescenza e ibridazione fluorescente *in-situ* hanno confermato la presenza dei virioni di HPV a questo livello. Nel liquido seminale il virus può essere presente sia nelle cellule di sfaldamento che legato alla testa degli spermatozoi (figura 1), tramite il legame del glicosamminoglicano Syndecan 1 presente sulla regione acrosomiale degli spermatozoi con la proteina L1 del capsido virale [2].

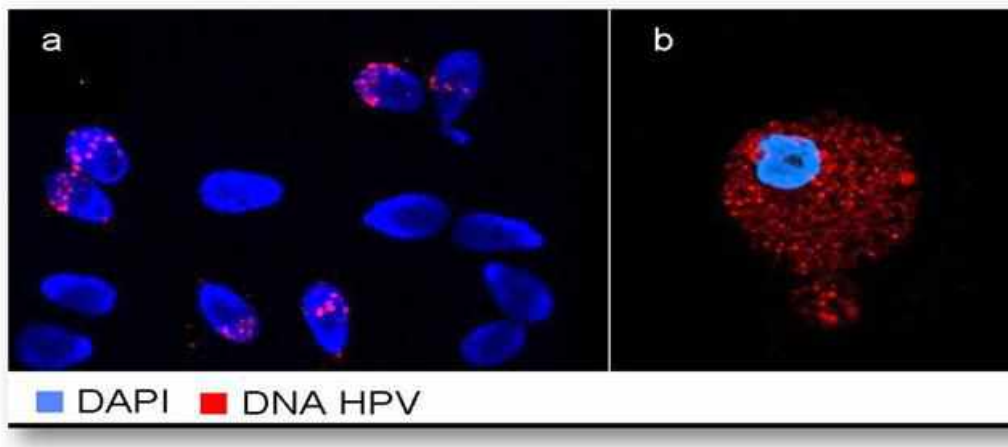


Figura 1. Immunofluorescenza al microscopio confocale che mostra la presenza del DNA di HPV nella regione acrosomiale della testa degli spermatozoi (a) e all'interno del citoplasma di una cellula di sfaldamento uroteliale

HPV parametri seminali

Nei pazienti affetti da infertilità idiopatica, è stata riportata una elevata prevalenza dell'infezione seminale (fino al 20%) rispetto ai soggetti fertili ed alla popolazione generale. In questi soggetti, numerosi autori hanno messo in luce il frequente un riscontro di astenozoospermia, ovvero di una ridotta motilità spermatica. Inoltre, nostri studi hanno evidenziato che la presenza di HPV nel liquido seminale rappresenta uno stimolo immunogenico per lo sviluppo di anticorpi anti-

spermatozoo nel liquido seminale. Anticorpi delle classi IgA e IgG sono stati riscontrati sugli spermatozoi di soggetti infetti, adesi alla regione acrosomiale, in corrispondenza dei siti di legame del virus. Si ritiene che, la presenza di tali anticorpi sia in grado di indurre un ulteriore peggioramento della motilità spermatica [3].

Implicazione di HPV nella fertilità naturale e assistita

L'infezione seminale da HPV gioca pertanto un ruolo rilevante nella riduzione della fertilità maschile, sia spontanea che assistita. Uno studio che confrontava 226 coppie infertili, ha mostrato che le coppie infertili con infezione seminale da HPV presentavano una riduzione del tasso cumulativo di gravidanze naturali e assistite ed un aumento del tasso di aborti quando confrontate con coppie non infette [4]. Anche per quanto riguarda la procreazione assistita con donazione di spermatozoi, nel 2019 altri autori hanno riportato l'incapacità ad ottenere gravidanze e anti nei casi di utilizzo di campioni seminali provenienti da donatori con seme infetto [5]. Non è ancora chiaro quali siano i meccanismi responsabili di questo fenomeno, tuttavia alcuni studi *in-vitro* su cellule trofoblastiche transfettate con geni di HPV hanno dimostrato un aumentato tasso di apoptosi degli embrioni ed una ridotta capacità di invasione della parete uterina. Questo processo potrebbe essere responsabile della degenerazione precoce del trofoblasto e, dunque, di aborto [2].

Strategie per il miglioramento della fertilità nei pazienti infetti

In assenza di una terapia efficace contro l'infezione da HPV, molteplici sono le strategie oggi utilizzate per contrastare l'infezione seminale nel maschio e migliorarne la fertilità.

- Counseling

Uno studio del 2014 ha dimostrato, in coppie in cui almeno un membro era affetto da HPV, che il rispetto delle seguenti regole era in grado di ridurre la trasmissione e la persistenza del virus a livello seminale: i) uso del preservativo, ii) attenta igiene del tratto riproduttivo e delle mani, iii) sospensione del fumo, iv) rimozione di eventuali lesioni condilomatose, v) uso di indumenti intimi ed asciugamani strettamente personali e loro lavaggio ad elevate temperature. In questo studio, le coppie che si attenevano strettamente al counseling avevano una significativa riduzione dell'infezione a 6, 12, 18 e 24 mesi di follow-up rispetto alle coppie infette di controllo [6].

- Vaccinazione adiuvante

Secondo le ultime evidenze, l'utilizzo del vaccino con modalità adiuvante nei maschi con infezione seminale persistente da HPV sembra in grado di accelerare l'eliminazione del virus e produrre una stabile risposta anticorpale con una riduzione significativa del tempo medio di persistenza nel tratto seminale [7].

- Lavaggio del liquido seminale

Il lavaggio del liquido seminale, attraverso uno swim-up modificato con l'utilizzo di enzimi proteolitici, si è rivelato efficace nella completa eliminazione del virus dalla superficie degli spermatozoi, senza alterarne significativamente le caratteristiche funzionali e l'integrità nucleare [2]. In figura 2 è riportata una proposta per la gestione clinica dei pazienti infertili candidati a procreazione medicalmente assistita che presentano infezione seminale da HPV

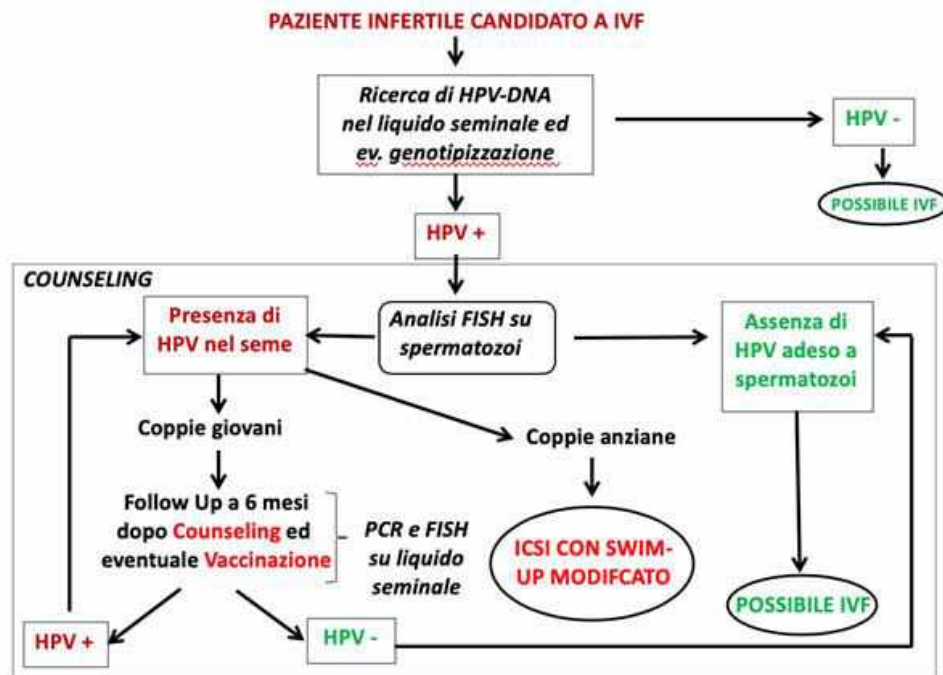


Figura 2. Diagramma di flusso per la gestione dei pazienti infertili candidati a tecniche di procreazione assistita con infezione seminale da HPV. HPV: Human Papillomavirus; PCR: Polymerase chain reaction; ICSI: Intra-cytoplasmic sperm injection; FISH: Fluorescent in-situ hybridization; IVF: In-Vitro Fertilization.

Conflitti di interesse. Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana

Studi sugli animali. Gli autori non hanno eseguito studi sugli animali

Lettere Consigliate

1. McQuillan G, Kruszon-Moran D, Markowitz LE. Prevalence of HPV in adult aged 18-62: United States, 2011-2014. NCHS Data Brief 2017; 280:1-8.
2. Garolla A, Lenzi A, Palù G, Pizzol D, Bertoldo A, De Toni L, Foresta C. "Human papillomavirus sperm infection and assisted reproduction: A dangerous hazard with a possible safe solution", Hum Reprod, vol. 27, no. 4, pp. 967-973, 2012.
3. Garolla A, Pizzol D, Bertoldo A, De Toni L, Barzon L, and Foresta C, "Association, prevalence, and clearance of human papillomavirus and antisperm antibodies in infected semen samples from infertile patients", Fertil Steril, vol. 99, no. 1, p. 125-131.e2, 2013a.
4. Garolla A, Engl B, Pizzol D, Ghezzi M, Bertoldo A, Bottacin A, Noventa M, Foresta C, "Spontaneous fertility and in vitro fertilization outcome: New evidence of human papillomavirus sperm infection", Fertil Steril, vol. 105, no. 1, p. 65-72.e1, 2016.
5. Depuydt CE, Donders GGG, Verstraete L, Vanden Broeck D, BeertJFA, Salembier G, Bosmans E, Dhont N, Van Der Auwera I, Vandenborne K, Ombelet W, "Time has come to include Human Papillomavirus (HPV) testing in sperm donor banks", Fact, views & visions in Obgyn, vol. 10, no 4., 2019.
6. Garolla A, Pizzol D, Vasoin F, Barzon L, Bertoldo A, Foresta C, "Counseling reduces HPV persistence in coinfecting couples", J Sex Med, vol. 11, no. 1, pp. 127-35, 2014.
7. Foresta C, Garolla A, Parisi S, Ghezzi M, Bertoldo A, Di Nisio A, and De Toni L, "HPV Prophylactic Vaccination in Males Improves the Clearance of Semen Infection", EBioMedicine, pp. 1487-1493, 2015.