

e. Legame all'acido ialuronico (selezione dei gameti maturi, che presentano il recettore per l'acido ialuronico vs gli immaturi che non lo possiedono)

Alcuni autori hanno ipotizzato che la selezione degli spermatozoi con maggiore potenziale di fertilità potrebbe essere eseguita sfruttando la loro capacità chemiotattica di migrare verso l'Acido Ialuronico (AI) e di legarsi allo stesso (19). Il razionale di questa metodica presuppone che gli spermatozoi normali dal punto di vista genetico e funzionale siano quelli che esprimono elevati livelli della proteina HSPA2 (20, 21), la chaperonina che prende parte al complesso sinaptonemale che dirige e controlla i processi meiotici (22, 23). Sarebbero questi gli spermatozoi che hanno completato correttamente il processo spermiogenetico (transizione da spermatide rotondo, a spermatide allungato, a spermatozoo maturo), che prevede vari processi maturativi: rimodellamento della membrana plasmatica, estrusione del citoplasma e sostituzione delle proteine nucleari degli istoni con le protammine. Solo questi gameti possiederebbero i recettori per l'AI. Questa sostanza, che è normalmente presente nel tratto riproduttivo femminile e ad alte concentrazioni nella matrice extracellulare del cumulo ooforo che avvolge l'ovocita, parteciperebbe del processo di fertilizzazione. In accordo con tale ipotesi, l'analisi degli spermatozoi che si legano all'AI hanno mostrato un minor grado di frammentazione nucleare (25, 25) e una minor percentuale di aneuploidie rispetto ai campioni seminali pre-trattamento (19, 26). Nonostante questo metodo riduca ma non sia in grado di escludere la possibilità di selezionare spermatozoi con alterazioni cromosomiche, è stato ipotizzato che la sua associazione alla ICSI potesse migliorare i risultati di questa tecnica.

Esistono sul mercato due sistemi ready-to-use disegnati appositamente allo scopo di selezionare in modo non invasivo gli spermatozoi prima della iniezione intracitoplasmatica sulla base della loro capacità di legarsi al AI. Nel primo caso si tratta di una piastra di Petri contenete AI hydrogel attaccato sul fondo (PICSI Sperm Selection Device; MidAtlantic Diagnostic-Origio) nel secondo caso invece è stato più semplicemente concepito un mezzo di coltura viscoso contenete AI (Sperm Slow; MediCult-Origio).

Gli spermatozoi in grado di legarsi al AI durante la PICSI rimangono adesi col la testa sul fondo della piastra mentre il flagello rimane mobile inducendo un movimento a spirale. Gli spermatozoi vengono quindi aspirati uno ad uno immobilizzati e quindi iniettati.

Quando viene utilizzato lo Sperm slow, la viscosità stessa del mezzo rallenta il movimento degli spermatozoi che appaiono, quando in grado di legarsi al AI, lenti e allineati. Dopo la selezione si procede con la immobilizzazione e la ICSI direttamente in questa soluzione.

Uno studio prospettico randomizzato (7) ha dimostrato che i due sistemi (PICSI e Sperm slow) sono sostanzialmente equivalenti e permettono di ottenere risultati comparabili in termini di tasso di fertilizzazione e sviluppo embrionale.

Alcuni Autori suggeriscono inoltre che questi sistemi che non comportano l'utilizzo del polyvinylpyrrolidone (PVP) possano essere considerati più fisiologici e meno invasivi per l'ovocita (8).

Le evidenze ad oggi riportate in letteratura ed analizzate in due review indipendenti (9,10) sono risultate insufficienti per suggerire che l'utilizzo del AI nella selezione degli spermatozoi possa migliorare le possibilità di gravidanza in PMA. Le evidenze sono inoltre insufficienti per dimostrare un beneficio in termini di efficacia laboratoristica (tasso di fertilizzazione e qualità embrionale). L'uso routinario di questa tecnica non è quindi raccomandata e ulteriori studi sono necessari per identificare eventuali benefici collegati alla selezione degli spermatozoi sulla base del legame con AI.

Referenze

1. Cayli S, Jakab A, Ovari L, Delpiano E, Celik-Ozenci C, Sakkas D, et al. Biochemical markers of sperm function: male fertility and sperm selection for ICSI. *Reprod Biomed Online* 2003;7:462–8.
2. Huszar G, Ozenci CC, Cayli S, Zavaczki Z, Hansch E, Vigue L. Hyaluronic acid binding by human sperm indicates cellular maturity, viability, and unreacted acrosomal status. *Fertil Steril* 2003;79(Suppl 3):1616–24.
3. Huszar G, Jakab A, Sakkas D, Ozenci CC, Cayli S, Delpiano E, et al. Fertility testing and ICSI sperm selection by hyaluronic acid binding: clinical and genetic aspects. *Reprod Biomed Online* 2007;14:650–63.

4. Jakab A, Sakkas D, Delpiano E, Cayli S, Kovanci E, Ward D, et al. Intracytoplasmic sperm injection: a novel selection method for sperm with normal frequency of chromosomal aneuploidies. *Fertil Steril* 2005;84:1665–73.
5. Parmegiani L, Cognigni GE, Bernardi S, Troilo E, Ciampaglia W, Filicori M. “Physiologic ICSI”: hyaluronic acid (HA) favors selection of spermatozoa without DNA fragmentation and with normal nucleus, resulting in improvement of embryo quality. *Fertil Steril* 2010;93:598–604.
6. Parmegiani L, Cognigni GE, Ciampaglia W, Pocognoli P, Marchi F, Filicori M. Efficiency of hyaluronic acid (HA) sperm selection. *J Assist Reprod Genet* 2010;27:13–6.
7. Parmegiani L, Cognigni GE, Bernardi S, Troilo E, Taraborrelli S, Arnone A, Maccarini AM, Filicori M. Comparison of two ready-to-use systems designed for sperm-hyaluronic acid binding selection before intracytoplasmic sperm injection: PICSI vs. Sperm Slow: a prospective, randomized trial. *Fertil Steril*. 2012 Sep; 98(3):632-7.
8. Strehler E, Baccetti B, Sterzik K, Capitani S, Collodel G, De SM, et al. Detrimental effects of polyvinylpyrrolidone on the ultrastructure of spermatozoa (*Notulae seminologicae* 13). *Hum Reprod* 1998;13:120–3.
9. McDowell S, Kroon B, Ford E, Hook Y, Glujovsky D, Yazdani A. Advanced sperm selection techniques for assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 28;(10):CD010461
10. Beck-Fruchter R, Shalev E, Weiss A. Clinical benefit using sperm hyaluronic acid binding technique in ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2016 Mar;32(3):286-98.