



## Papà a Più di 40? Ecco Come l'Età Paterna Influisce sulla Fertilità!

Paola Piomboni, Francesca Paola Luongo

Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo - Università di Siena

Negli ultimi anni, la fertilità maschile è diventata oggetto di crescente attenzione scientifica e mediatica, in parte a causa di un declino globale osservato e attribuito a una combinazione di fattori ambientali, stili di vita poco salutari, inquinamento, obesità, stress cronico e, non ultimo, l'invecchiamento. Con l'avanzare dell'età, la qualità del seme maschile tende a diminuire progressivamente, condizione che può influenzare la capacità di concepire e, potenzialmente, il benessere della prole. Tuttavia, la disponibilità sempre più diffusa delle tecnologie di riproduzione assistita (ART) ha ampliato la possibilità di concepimento anche per coppie con partner maschili in età avanzata. Questo ha portato a un aumento dell'età media dei padri al primo parto, e a una maggiore consapevolezza riguardo i potenziali impatti dell'età paterna avanzata (APA), generalmente definita oltre i 40 anni, sui parametri di fertilità e sui rischi associati alla salute riproduttiva. L'età paterna avanzata si è rivelata influente su diversi aspetti della fisiologia riproduttiva maschile. Uno studio di coorte recente, condotto su 200 pazienti normozoospermici, ha confrontato 105 uomini di età inferiore o uguale a 35 anni (considerati non-APA) con 95 uomini di età pari o superiore a 42 anni (APA). I risultati hanno mostrato una significativa differenza nei parametri di qualità dello sperma, evidenziando che gli uomini APA avevano livelli di frammentazione del DNA spermatico più alti (21,7% contro 15,4% dei non-APA). Questo aumento della frammentazione del DNA è un indicatore di danno genetico che può incidere negativamente sulla fertilità e, in alcuni casi, anche sugli esiti di salute della prole. Un'altra osservazione importante riguarda la crioconservazione, tecnica largamente utilizzata per preservare la fertilità. Se per gli uomini non-APA la qualità dello sperma risultava meno compromessa dopo il congelamento e scongelamento, per gli uomini APA l'indice di frammentazione del DNA aumentava ulteriormente, passando dal 21,7% al 26,7% dopo la crioconservazione. Questa vulnerabilità aggiuntiva suggerisce che l'invecchiamento non solo influisce negativamente sulla qualità spermatica "fresca", ma amplifica anche il danno durante i processi di conservazione, probabilmente a causa di una maggiore suscettibilità allo stress ossidativo. L'integrità mitocondriale è un altro fattore critico emerso. Negli spermatozoi freschi e congelati degli uomini APA, è stata riscontrata una concentrazione di mtDNA (mtDNAcn) più elevata rispetto a quelli dei pazienti più giovani. Questo parametro suggerisce una qualità mitocondriale inferiore, segnale di una minore capacità degli spermatozoi di produrre energia, essenziale per la motilità e per il successo nel processo di fecondazione. Durante la crioconservazione, gli spermatozoi dei pazienti più anziani mostrano un'intensità di fluorescenza media pari alla metà rispetto ai giovani, indicativa di un declino significativo nella funzionalità mitocondriale. Questo può essere dovuto a un processo di fusione mitocondriale accentuato negli uomini APA, probabilmente indotto da eventi alterati di fusione e scissione mitocondriale, in parte legati all'incremento di specie reattive dell'ossigeno (ROS). Per gli uomini in età avanzata che desiderano concepire, questo scenario rappresenta una sfida considerevole. Molti di loro, nonostante le potenziali difficoltà biologiche, manifestano un crescente desiderio di paternità. L'attuale cultura sociale e il prolungamento della vita attiva consentono a molti uomini di considerare l'opzione della paternità anche in età più avanzata. Tuttavia, il desiderio di fertilità in età avanzata non è esente da complicazioni: la qualità del seme diminuisce progressivamente e il rischio di anomalie genetiche aumenta, rendendo più difficile ottenere embrioni vitali e, di conseguenza, gravidanze di successo. Questi uomini possono scegliere di sottoporsi a crioconservazione precoce del seme per prevenire il deterioramento futuro della qualità spermatica, anche se i rischi legati

all'invecchiamento del seme crioconservato rimangono. Gli studi hanno dimostrato che la crioconservazione causa alterazioni strutturali e funzionali negli spermatozoi, compromettendo la loro competenza fertilizzante. La soluzione, seppur parziale, potrebbe risiedere nell'uso di antiossidanti. In un recente studio, l'integrazione della soluzione di congelamento per gli spermatozoi con mioinositolo, un potente antiossidante, ha portato a miglioramenti nella motilità e vitalità degli spermatozoi, preservando al meglio l'attività mitocondriale. Questo suggerisce che l'integrazione con antiossidanti potrebbe attenuare gli effetti negativi della crioconservazione, ma non è una cura definitiva per i danni legati all'invecchiamento. La ricerca indica che il processo di crioconservazione potrebbe indurre la fusione mitocondriale, stimolando la sintesi di mtDNA e facilitando la replicazione indotta da ROS per prevenire la formazione di mitocondri privi di DNA, ma anche questa attività è soggetta a limiti e non elimina del tutto il rischio di danni mitocondriali. Negli studi sugli animali, lo stress ossidativo è stato indicato come una delle cause principali del declino della qualità degli spermatozoi crioconservati, correlato a tassi più bassi di fertilizzazione e sviluppo embrionale. Per gli uomini più anziani, questi danni possono influire ulteriormente sulla possibilità di concepire con successo, e sono emerse preoccupazioni significative anche sulla salute della prole. Inoltre, ricerche epidemiologiche hanno riscontrato un aumento del rischio di disordini neuropsichiatrici e genetici nei bambini concepiti da padri APA, sollevando domande sull'influenza dell'invecchiamento paterno non solo sulla fertilità, ma anche sulla salute futura dei figli. Questo rende cruciale un ulteriore approfondimento sulle strategie di protezione dello sperma, che possano contribuire a mantenere la qualità mitocondriale e ridurre i danni da ROS negli uomini APA. È chiaro che il desiderio di paternità in età avanzata può incontrare difficoltà importanti, e che la crioconservazione preventiva, integrata da antiossidanti o terapie innovative, potrebbe rappresentare una valida soluzione per preservare la fertilità maschile. Infine, la conoscenza degli effetti dell'età paterna avanzata sulla qualità dello sperma e sul potenziale riproduttivo rappresenta un'importante base per comprendere i limiti e le possibilità della riproduzione assistita in relazione all'invecchiamento. Mentre la scienza continua a esplorare strategie per mitigare i danni legati all'età, il desiderio di fertilità in età avanzata necessita di considerazioni ponderate, che tengano conto sia delle potenzialità tecnologiche disponibili, sia dei limiti biologici che, inevitabilmente, accompagnano l'invecchiamento.

#### Referenze:

Pérez Casasús S, Luongo FP, Haxhiu A, Orini M, Scupoli G, Governini L, Piomboni P, Buratini J, Dal Canto M, Luddi A. Paternal Age Amplifies Cryopreservation-Induced Stress in Human Spermatozoa. *Cells*. 2024 Apr 4;13(7):625. doi: 10.3390/cells13070625. PMID: 38607064; PMCID: PMC11011712.

Henry A. Feldman, Christopher Longcope, Carol A. Derby, Catherine B. Johannes, Andre B. Araujo, Andrea D. Coviello, William J. Bremner, John B. McKinlay, Age Trends in the Level of Serum Testosterone and Other Hormones in Middle-Aged Men: Longitudinal Results from the Massachusetts Male Aging Study, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 87, Issue 2, 1 February 2002, Pages 589–598, <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8201>

Ponchia, R.; Bruno, A.; Renzi, A.; Landi, C.; Shaba, E.; Luongo, F.P.; Haxhiu, A.; Artini, P.G.; Luddi, A.; Governini, L.; Paola Piomboni Oxidative Stress Measurement in Frozen/Thawed Human Sperm: The Protective Role of an In Vitro Treatment with Myo-Inositol. *Antioxidants* **2022**, *11*, 10. <https://doi.org/10.3390/antiox11010010>