

# Un gene sensibile al calore riduce la fertilità

LECCE – Il riscaldamento globale è ormai un fenomeno diffuso ed assodato, che recentemente ci troviamo ad affrontare sempre più frequentemente. A partire dal 1980 c'è stata una brusca accelerazione dell'aumento della temperatura a livello globale, e in particolare gli ultimi 5 anni sono stati i più caldi di sempre, con aumenti della temperatura media nell'ordine di 1 – 1,5 °C. Basti pensare che Luglio 2019 è stato il mese più caldo da quando vengono registrate le temperature atmosferiche, ovvero dal 1880. Inoltre, in base alle proiezioni dei climatologi, entro il 2035 ci sarà un ulteriore aumento della temperatura tra 0,3 e 0,7 °C. Questi incrementi di temperatura possono indurre modificazioni importanti sulla salute dell'essere umano e l'OMS stima che i cambiamenti climatici causeranno ulteriori 250.000 morti all'anno entro il 2030.

L'aumento di temperatura potrebbe essere uno dei fattori che induce la riduzione della produzione di spermatozoi, e quindi della fertilità, dell'uomo dei paesi occidentali, poiché il testicolo è fortemente sensibile al calore, e la sua collocazione nello scroto è funzionale ad una minor temperatura, con una riduzione di 2 °C rispetto alla temperatura corporea.

Queste tematiche saranno discusse nell'ambito del XIV Convegno di Medicina organizzato sempre dalla Fondazione Foresta Onlus, che si terrà a Lecce venerdì 29 novembre presso il Castello Carlo V.

In precedenti studi i ricercatori dell'Università di Padova, coordinati dal Prof. Carlo Foresta, Direttore della UOC Andrologia e Medicina della Riproduzione, hanno dimostrato che il gene E2F1, deputato alla regolazione della divisione

cellulare, è fortemente coinvolto nella produzione degli spermatozoi e che le alterazioni costitutive di questo gene portano ad una maggiore predisposizione all'infertilità, all'anomala discesa del testicolo alla nascita (criptorchidismo) e al tumore del testicolo.

I nuovi studi sperimentali condotti dal gruppo di ricerca dell'Università di Padova coordinato dalla dott.ssa Manuela Rocca e dal dott. Andrea Di Nisio e pubblicati sulla prestigiosa rivista scientifica *Andrology*, hanno dimostrato che l'espressione di questo gene viene fortemente attivata dall'aumento della temperatura e che negli spermatozoi di pazienti infertili l'attività del gene E2F1 è fortemente aumentata, potendo quindi considerare l'aumento della temperatura come uno dei meccanismi che hanno determinato l'infertilità. Questa ipotesi è rafforzata dalla presenza di infertilità nelle condizioni in cui geneticamente è presente una alterazione di E2F1, che comporta un aumento della sua attività. Le analisi condotte su 174 infertili hanno infatti evidenziato un aumento dell'espressione del gene del 40%, rispetto a 283 soggetti di controllo.

Sorprendentemente, un'associazione non ancora spiegata è stata trovata tra il tumore della pelle, il melanoma ed infertilità maschile. Il melanoma ha come fattore di rischio importante l'esposizione solare e l'aumento della temperatura. I ricercatori di Padova hanno ipotizzato un ruolo del gene E2F1 in funzione del calore nella patogenesi del melanoma. Il gruppo di ricerca, in collaborazione con l'Istituto Oncologico Veneto, il prof Rossi e il prof Opocher, ha studiato il profilo molecolare di questo gene in oltre 550 pazienti affetti da melanoma ed ha riscontrato in questi pazienti una maggiore espressione del gene E2F1. I risultati di questo studio, pubblicati sulla rivista scientifica *Journal of Translational Medicine*, hanno evidenziato un numero significativo di casi con aumentate copie del gene E2F1, rispetto alla popolazione sana che non presenta in alcun caso anomalie di espressione di questo gene.

La predisposizione genetica ad avere un'alterazione del gene

E2F1 diventa quindi fattore di rischio delle patologie testicolari comprendenti il tumore del testicolo, l'infertilità, il criptorchidismo e giustifica l'associazione già riportata tra infertilità maschile e melanoma. Queste sperimentazioni suggeriscono per la prima volta che l'aumento della temperatura, stimolando l'espressione del gene E2F1, può essere fattore di rischio per tutte queste patologie, anche per soggetti che non esprimono alterazioni pre-esistenti di E2F1. I risultati raggiunti con questi studi permettono di identificare la suscettibilità a sviluppare questi tumori in giovani soggetti a rischio, e identificano l'aumento della temperatura, anche ambientale, come fattore di rischio per lo sviluppo di infertilità e tumore.