

RUOLO DELL'INNERVAZIONE INTRAOVARICA NELLA PCOS

Rossana G. Iannitti

FISIOPATOLOGIA DELLA PCOS

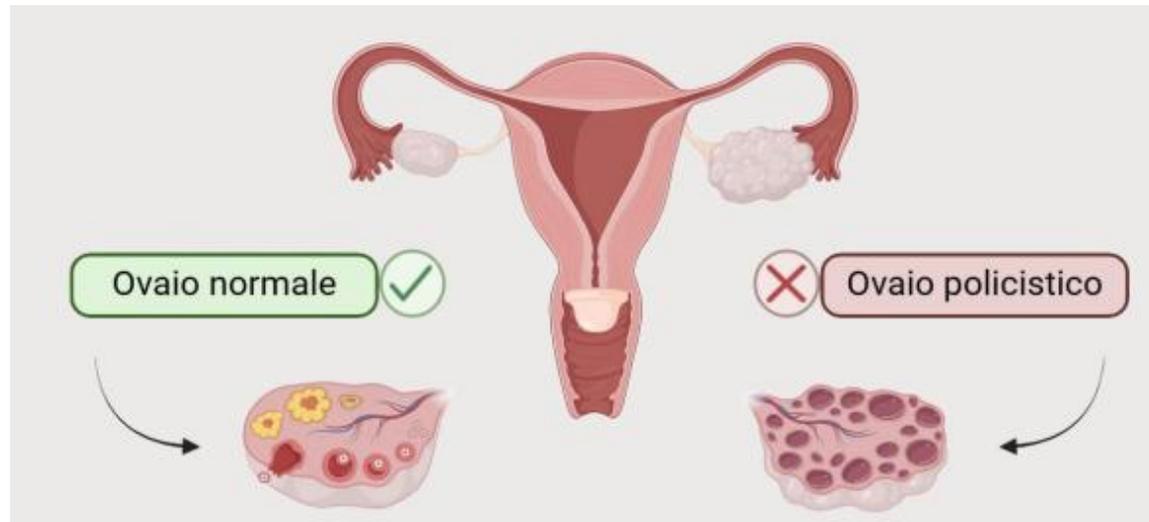
OVAIO NORMALE

- Ovulazione
- Normale produzione di ormoni
- Assenza di cisti ovariche

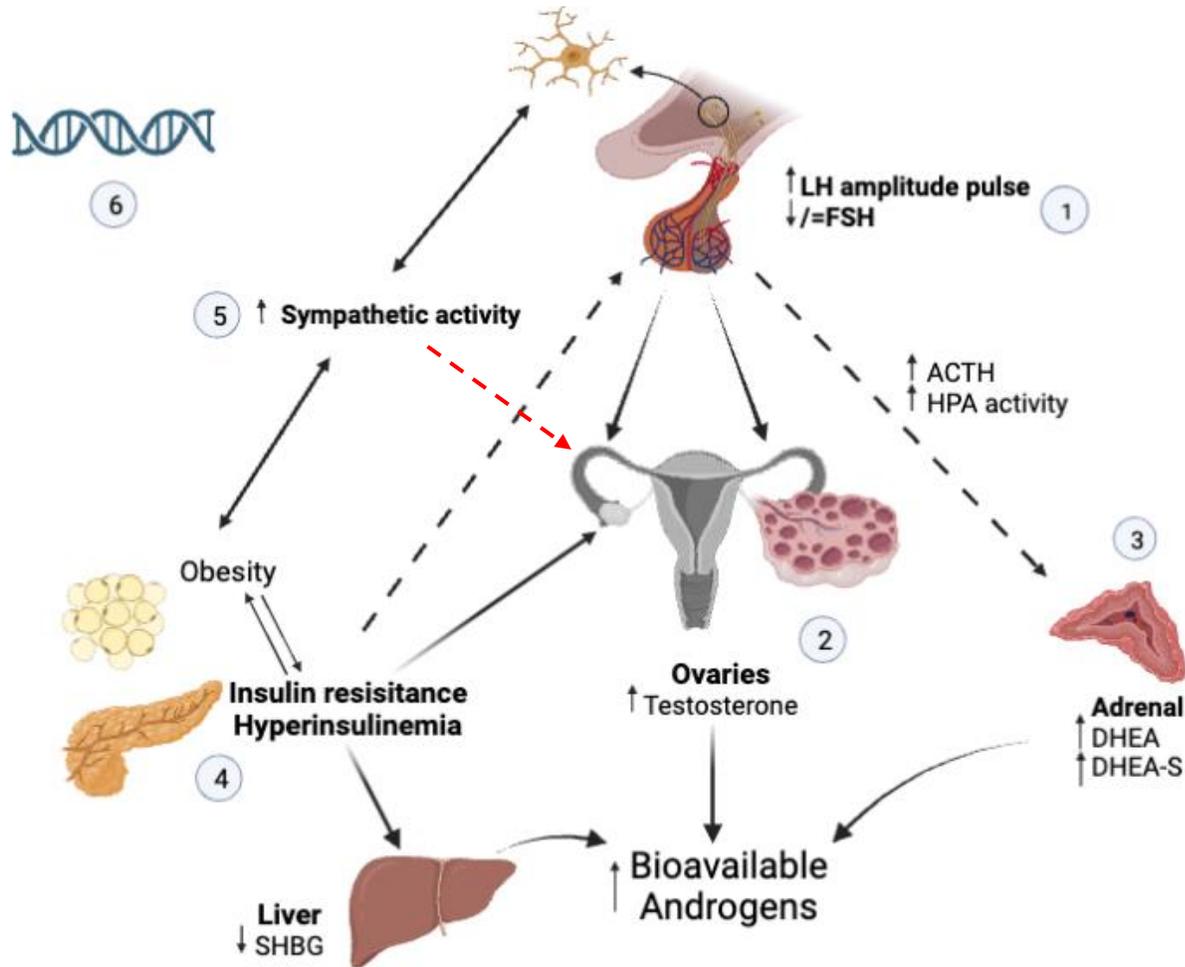
OVAIO PCOS

(criteri di Rotterdam)

- Oligo/anovulazione
- A livello ecografico presenza di cisti ovariche
- Iperandrogenismo

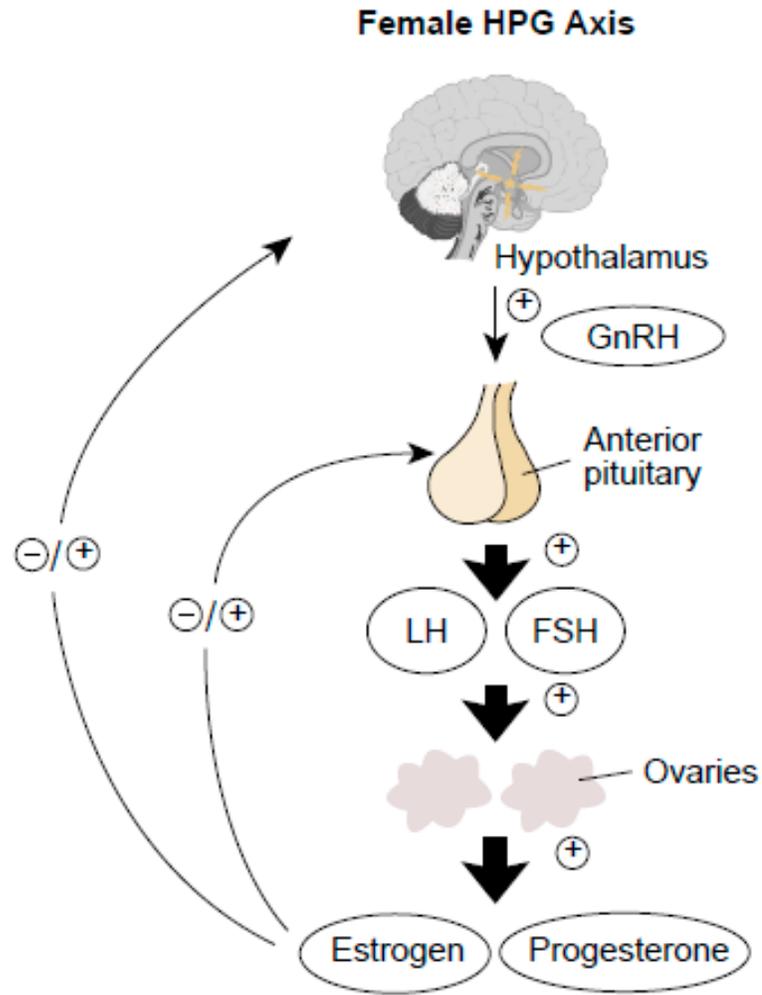


FISIOPATOLOGIA DELLA PCOS

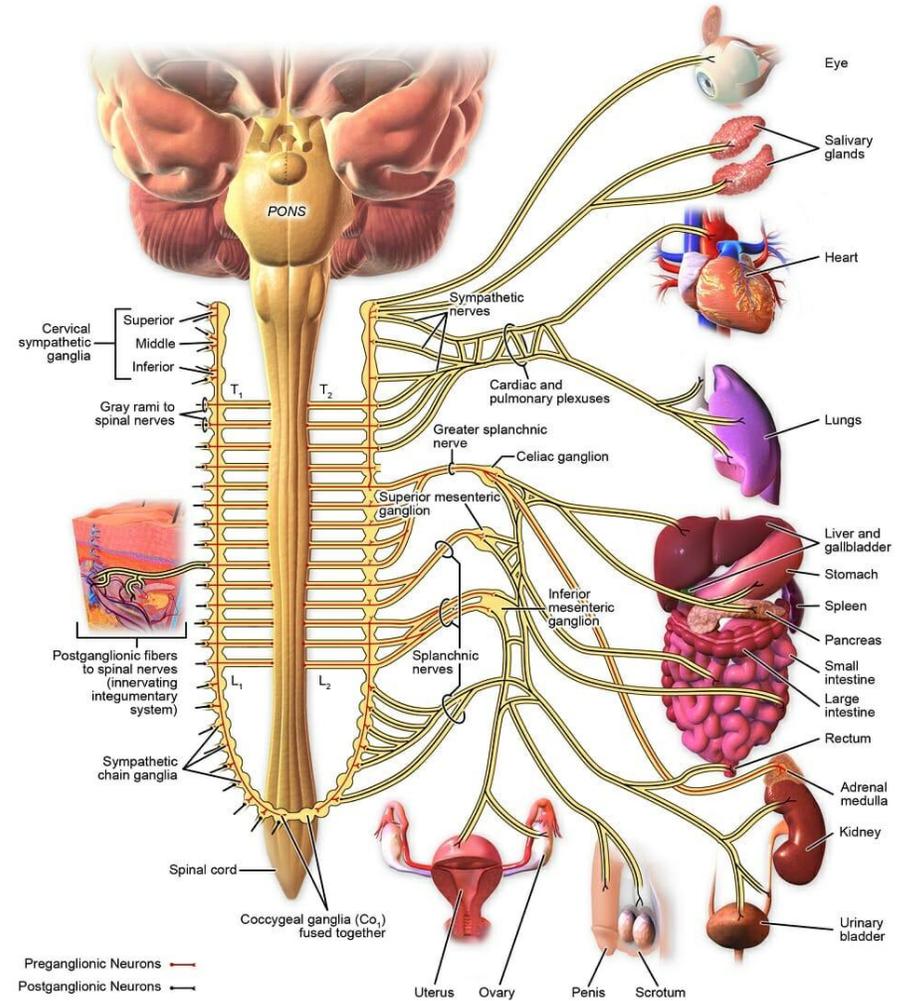


1. Difetti neuroendocrini (rapporto LH/FSH)
2. Steroidogenesi ovarica alterata
3. Produzione di androgeni surrenalici alterata
4. Alterazione del metabolismo del cortisolo
5. Resistenza all'insulina e iperinsulinemia
6. Aumento dell'attività nervosa (s.n. simpatico)
7. Fattori genetici

REGOLAZIONE DELLA FUNZIONE OVARICA



Oltre alla regolazione della funzione ovarica tramite l'asse ipotalamo-ipofisi, **l'OVAIO è controllato anche dal Sistema Nervoso Autonomo**



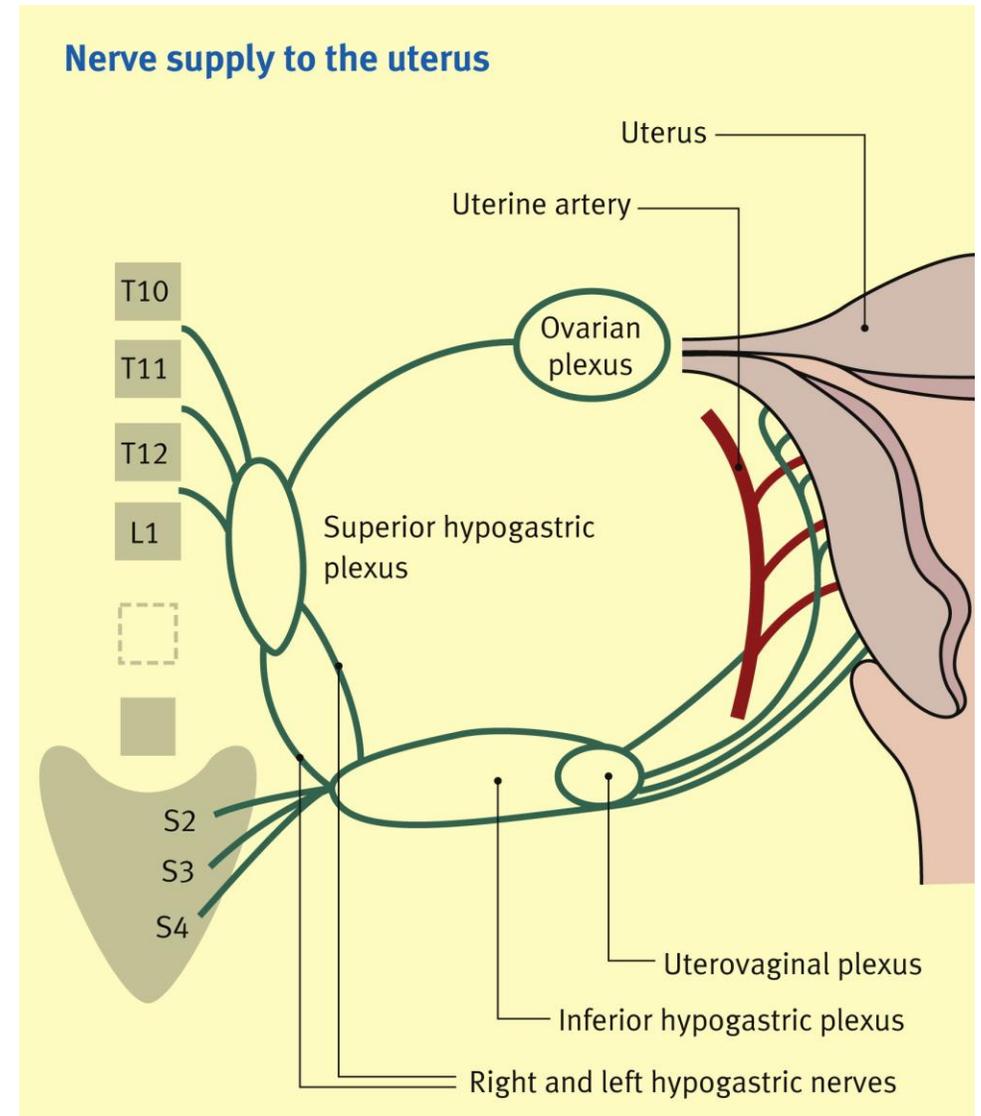
INNERVAZIONE OVARICA

I **nervi dell'Ovaio** provengono dal **simpatico toraco-lombare** e dalle fibre parasimpatiche che fuoriescono dai **fori sacrali S2-S4**. Questi nervi giungono all'ovaio tramite i vasi arteriosi attorno ai quali formano un ricco plesso.

Il **plesso utero-ovarico**, è costituito da **fibre nervose, provenienti dal plesso pelvico, seguono il ramo ovarico dell'arteria uterina**. Dalle ricche reti nervose della midollare emanano fibre che, o seguendo i vasi o isolate, si portano alla corticale: si tratta di fibre mieliniche adrenergiche e colinergiche, destinate per lo più all'innervazione vasomotoria.

Le fibre nervose sono presenti attorno a follicoli.

Le fibre sensitive dell'ovaio raggiungono il midollo spinale attraverso le radici posteriori di T10-12, L1, S2-S4.



L'INNERVAZIONE OVARICA AUMENTA NELLA PCOS

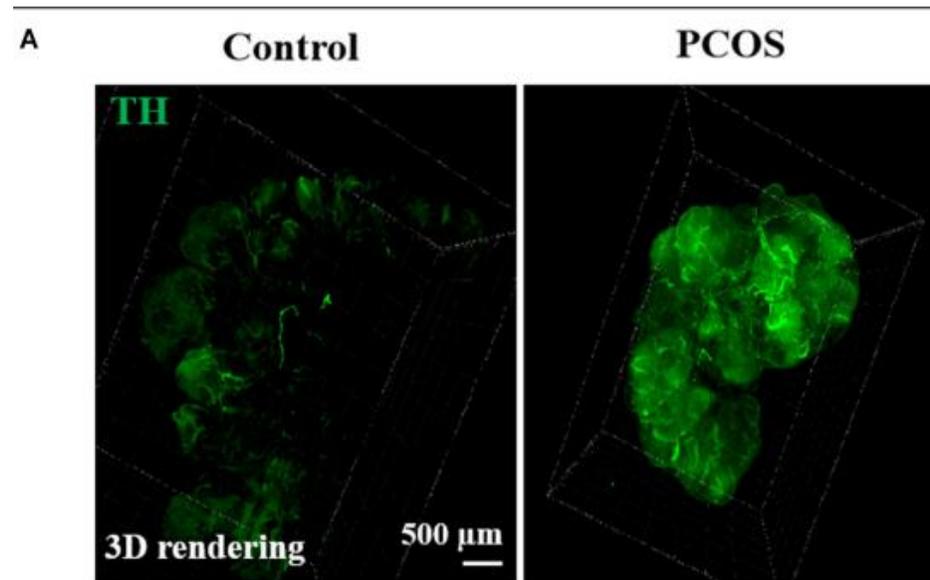
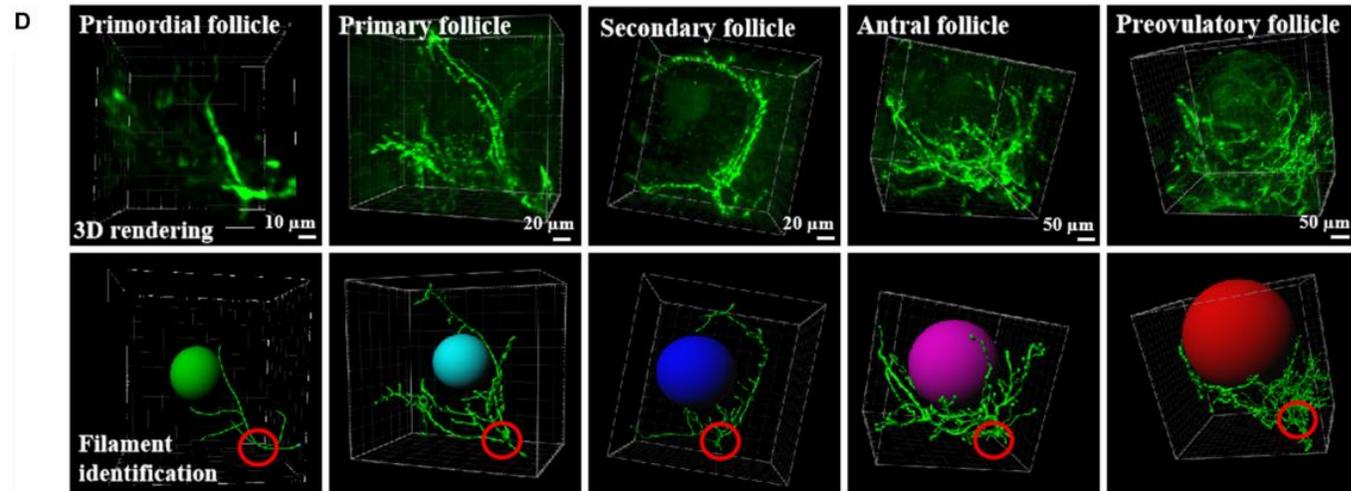


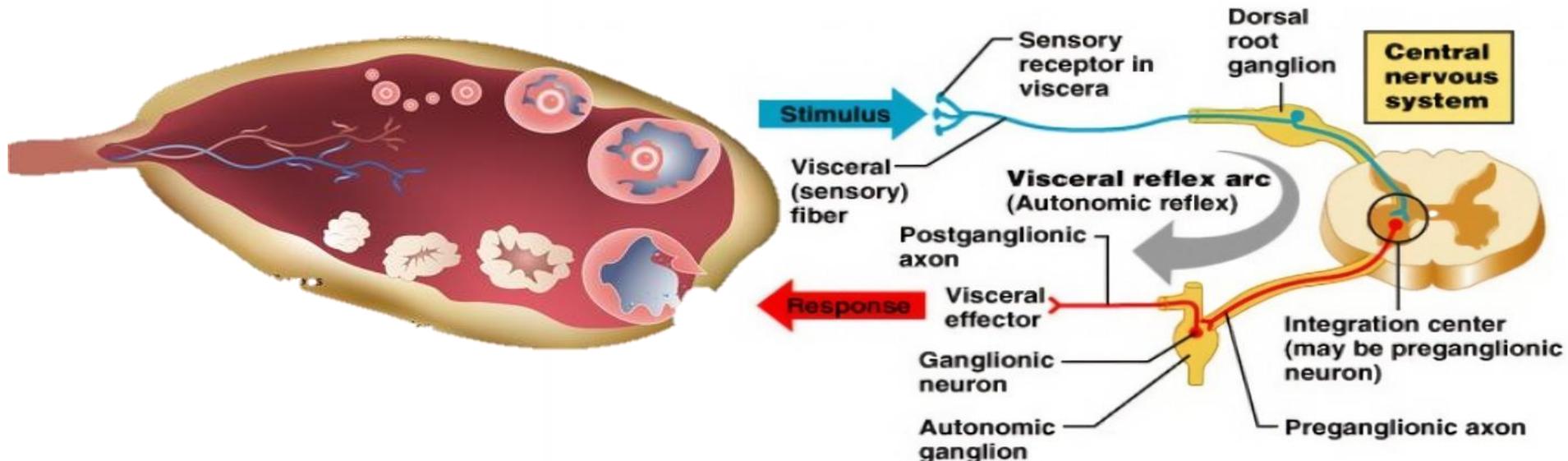
FIGURE 1 | Ovarian innervation of mice at different ages. **(A)** Ovaries from mice at 10, 21, and 60 days of age were cleared using the CUBIC technique prior to immunostaining using TH antibodies. **(B)** Ovarian innervation at different time-points after gonadotropin stimulation. **(C)** Tracing of ovarian nerve fibers of 21-day-old mice. Left panel: TH staining of the whole ovary. Right panel: tracing using the Filament tool in Imaris. **(D)** Tracing of individual follicles from primordial to primary, secondary, antral, and preovulatory stages.

IL NETWORK VISCERO-SIMPATICO

Il Sistema Nervoso Simpatico e il Sistema Sensoriale sono interconnessi tra loro, in quanto esistono:

- fibre afferenti sensoriali che portano informazioni dalla periferia (es. ovaio) al livello centrale
- fibre efferenti che trasmettono gli input dal livello centrale all'organo target (es. ovaio)

Questo network è definito arco riflesso viscerosimpatico



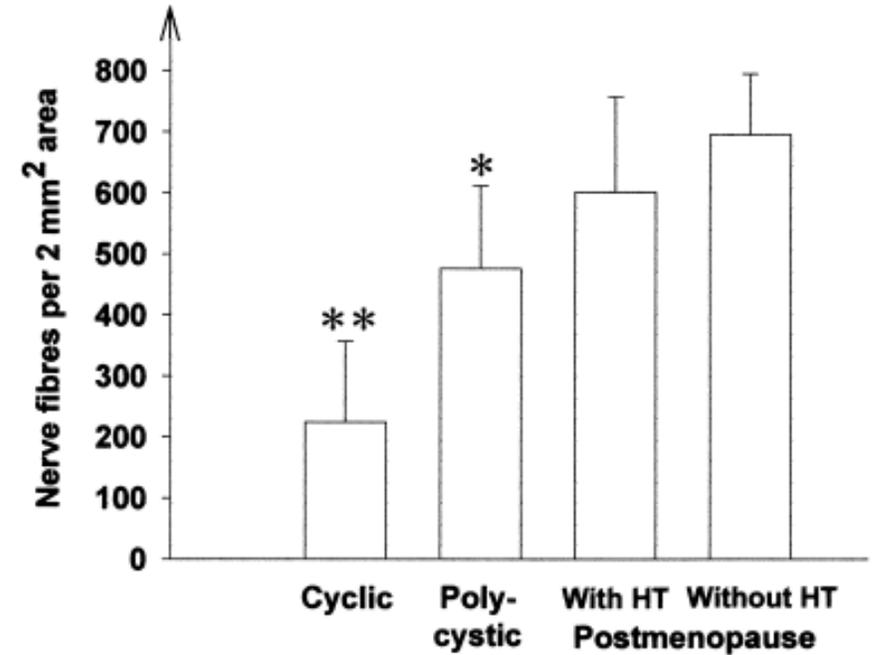
LE FIBRE NERVOSE AUMENTANO NELLA PCOS

REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY

Increase in nerve fibers and loss of mast cells in polycystic and postmenopausal ovaries

Ulrike Heider, M.D.,^a Ingo Pedal, M.D.,^b and Katharina Spanel-Borowski, M.D., Ph.D.^a

University of Leipzig, Leipzig, Germany



AUMENTA ANCHE L'ATTIVITÀ DEL SISTEMA SIMPATICO NELLA PCOS

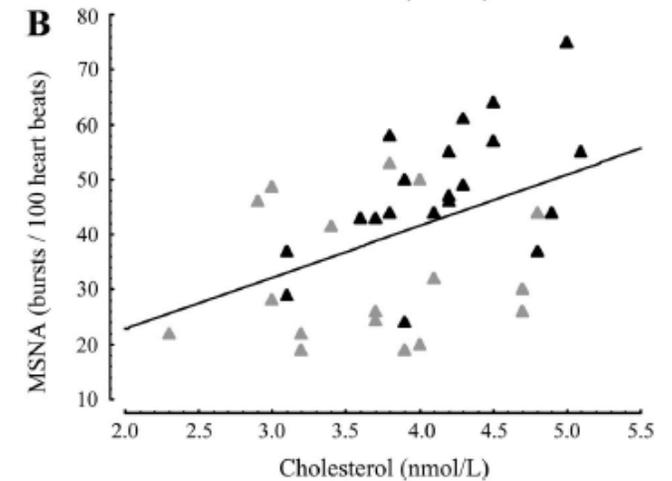
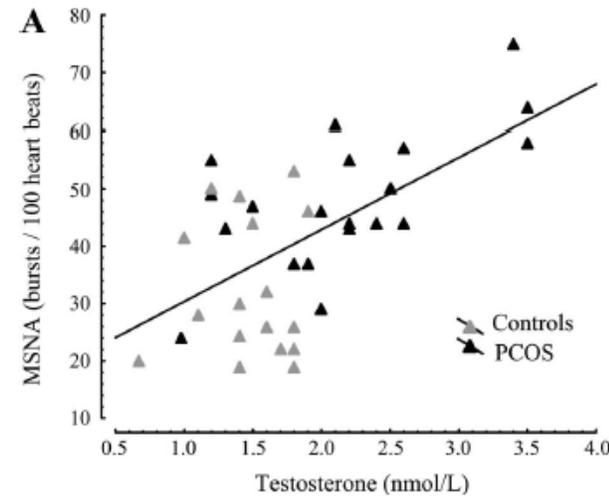
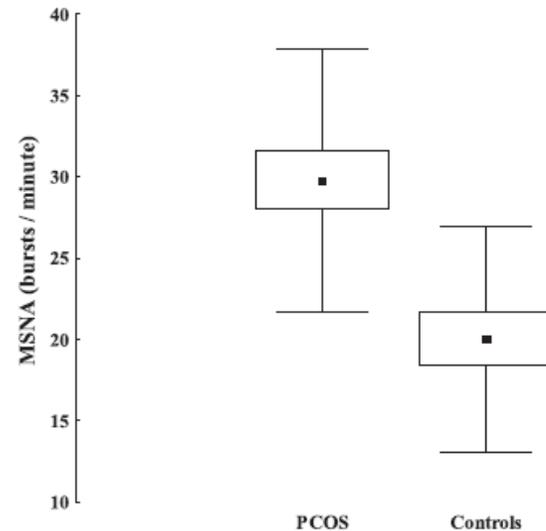
Am J Physiol Endocrinol Metab 294: E576–E581, 2008.
First published January 15, 2008; doi:10.1152/ajpendo.00725.2007.

Is polycystic ovary syndrome associated with high sympathetic nerve activity and size at birth?

Yrsa Bergmann Sverrisdóttir,¹ Tove Mogren,¹ Josefin Kataoka,¹ Per Olof Janson,²
and Elisabet Stener-Victorin¹

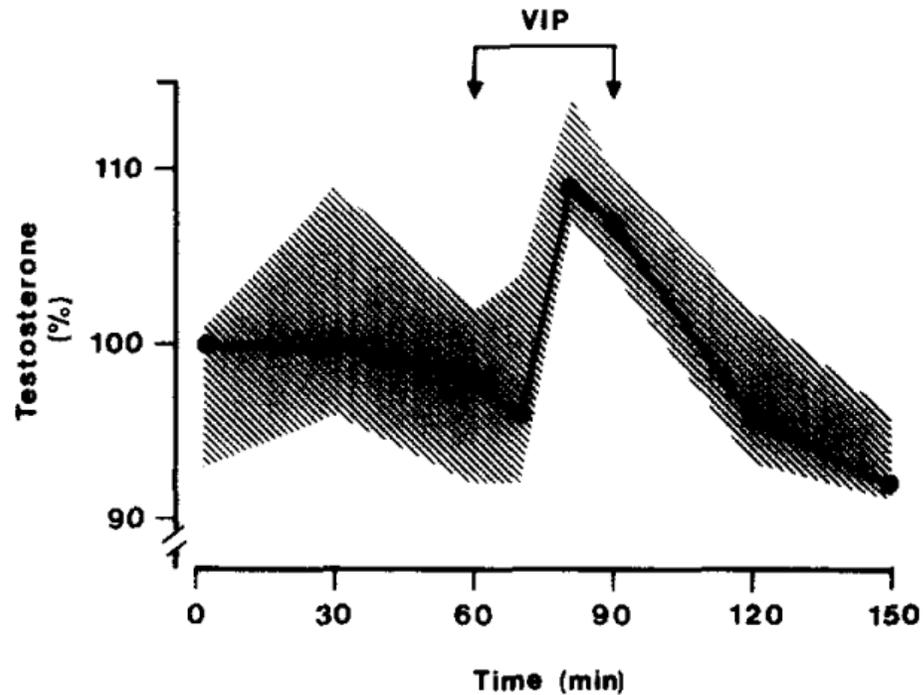
¹Institute of Neuroscience and Physiology, Department of Physiology, and ²Department of Obstetrics and Gynecology,
Sahlgrenska Academy, Göteborg University, Göteborg, Sweden

Submitted 19 November 2007; accepted in final form 3 January 2008



**Le evidenze cliniche riportano che le pazienti con PCOS presentano
Iperattività nel sistema nervoso simpatico**

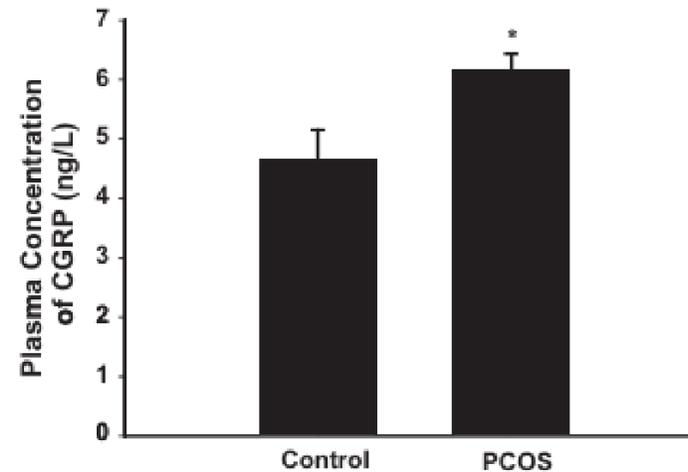
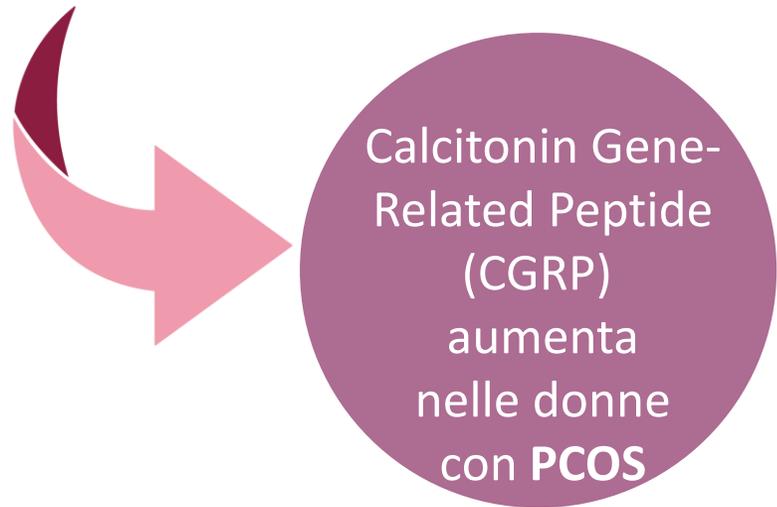
LA PCOS È CARATTERIZZATA DA UN DISORDINE NEUROENDOCRINO DEL SISTEMA SIMPATICO



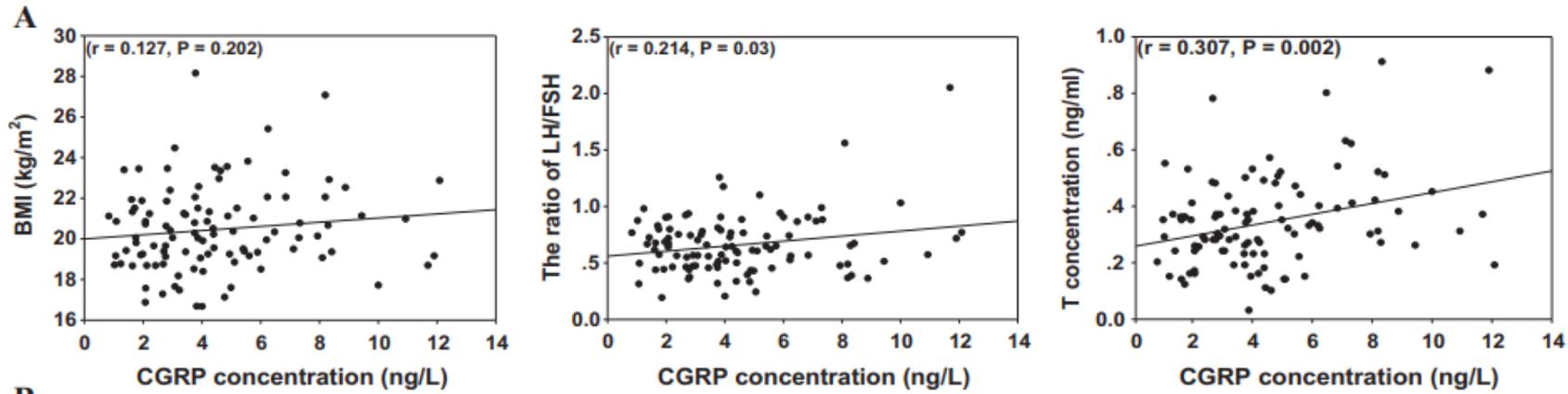
Ulteriori evidenze correlano l'aumento del mediatore del sistema simpatico VIP all'incremento della secrezione del Testosterone in vivo

La PCOS è caratterizzata da un disordine Neuroendocrino del Sistema Nervoso Sensoriale

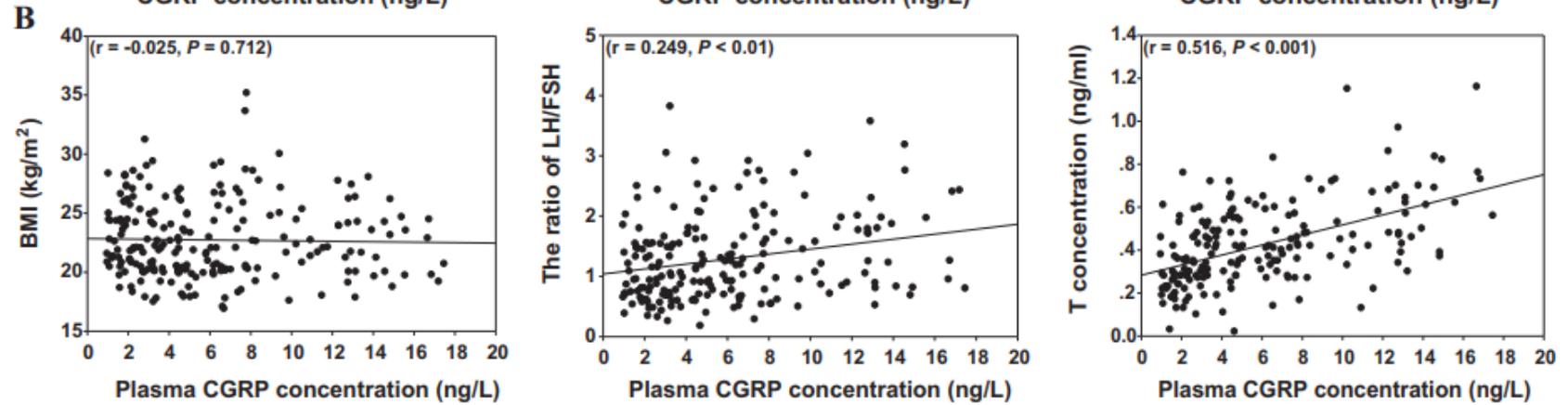
Evidenze cliniche riportano che le pazienti con PCOS presentano **iperattività** nel **Sistema Nervoso Sensoriale**



CONTROLLO



PCOS



Le donne con PCOS hanno mostrato livelli plasmatici di CGRP più elevati, che erano positivamente correlati con i **parametri ormonali e metabolici**, suggerendo che il CGRP potrebbe partecipare al processo patologico della PCOS.

NEL MODELLO PRECLINICO (ANIMALE) L'ABLAZIONE DELLE FIBRE NORADRENERGICHE PREVIENE E CURA LA PCOS

RESEARCH

Open Access

Pharmacological sympathetic denervation prevents the development of polycystic ovarian syndrome in rats injected with estradiol valerate



Julieta A. Espinoza¹, Wendy Alvarado¹, Berenice Venegas², Roberto Domínguez¹ and Leticia Morales-Ledesma^{1*}

Abstract

Background: The injection of estradiol valerate in female rats induces polycystic ovary syndrome, which is characterized by polycystic ovaries, anovulation, and hyperandrogenism. These characteristics have been associated with an increase in the ovarian concentration of norepinephrine, which occurs before establishing the polycystic ovary syndrome. The bilateral section of the superior ovarian nerve restores ovarian functions in animals with polycystic ovary syndrome. The superior ovarian nerve provides norepinephrine and vasoactive intestinal peptide to the ovary. An increase in the activity of both neurotransmitters has been associated with the development of polycystic ovary syndrome. The purpose of the present study was analyzed the participation of the noradrenergic nervous system in the development of polycystic ovary syndrome using guanethidine as a pharmacological tool that destroys peripheral noradrenergic nerve fibers.

Methods: Fourteen-day old female rats of the C57BL/6J strain were injected with estradiol valerate or vehicle solution. Rats were randomly allotted to one of three guanethidine treatment groups for denervation: 1) guanethidine treatment at age 7 to 27-days, 2) guanethidine treatment at age 14 to 34- days, and 3) guanethidine treatment at age 70 to 90- days. All animals were sacrificed when presenting vaginal oestrus at age 90 to 94-days. The parameters analyzed were the number of ova shed by ovulating animals, the ovulation rate (i.e., the numbers of ovulating animals/the numbers of used animals), the serum concentration of progesterone, testosterone, oestradiol and the immunoreactivity for tyrosine hydroxylase enzyme. All data were analyzed statistically. A *p*-value of less than 0.05 was considered significant.

Results: Our results show that the elimination of noradrenergic fibers before the establishment of polycystic ovary syndrome prevents two characteristics of the syndrome, blocking of ovulation and hyperandrogenism. We also found that in animals that have already developed polycystic ovary syndrome, sympathetic denervation restores ovulatory capacity, but it was not as efficient in reducing hyperandrogenism.

Conclusion: The results of the present study suggest that the noradrenergic fibers play a stimulant role in the establishment of polycystic ovary syndrome.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, Estradiol valerate, Innervation, Ovulation, Steroid hormones

L'eliminazione delle fibre noradrenergiche prima dell'instaurarsi della sindrome dell'ovaio policistico previene due caratteristiche della sindrome, **il blocco dell'ovulazione e l'iperandrogenismo.**

Negli animali che hanno già sviluppato la sindrome dell'ovaio policistico, **la denervazione simpatica ripristina la capacità ovulatoria**, ma non è efficiente nel ridurre l'iperandrogenismo.

L'IPOTESI DI LAVORO

Evidenze precliniche e cliniche da letteratura riportano che le pazienti con PCOS presentano **un disordine del SN a livello ovarico e che l'attenuazione del sistema nervoso simpatico riduce il fenotipo PCOS nel modello preclinico.**

Scopo del Progetto:

Valutare l'iperattività del sistema nervoso simpatico e sensoriale in donne con PCOS

>> nel liquido follicolare

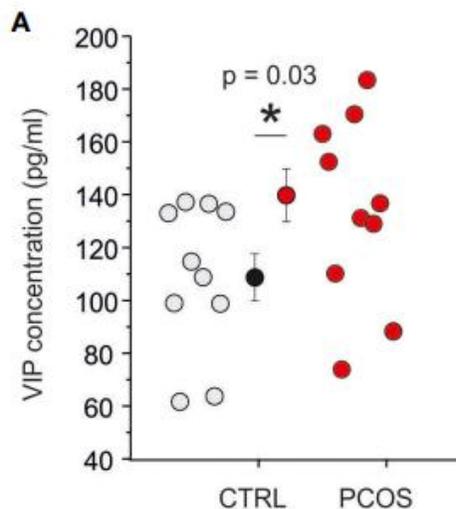
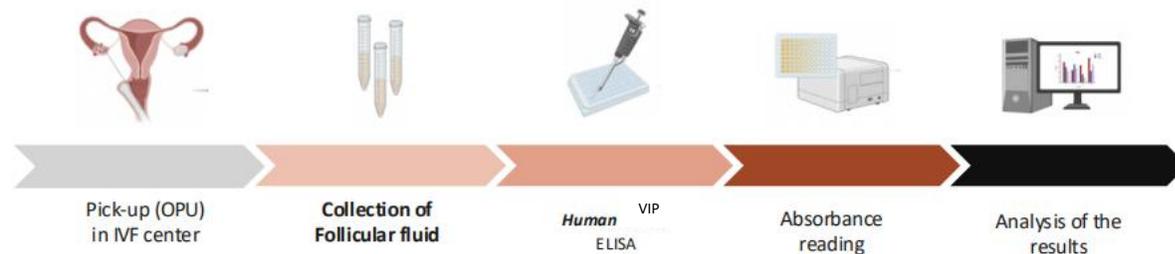
>> nel sangue e urina (sistemico)

Identificare se esiste una correlazione clinica e se può essere modulato con principi Nutraceutici

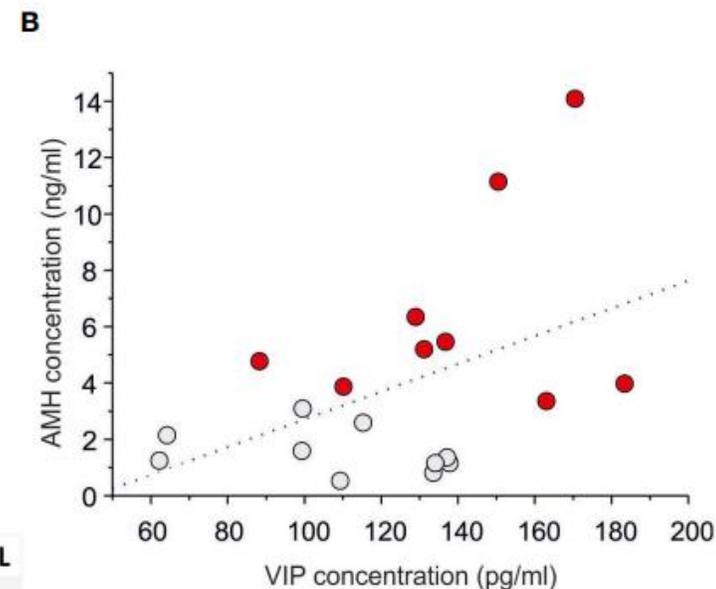
EVIDENZE DAL PROGETTO IN CORSO SU DONNE CON PCOS (IVF)

Features <i>Clinical characteristic</i>	CTRL mean \pm sd	PCOS mean \pm sd	P value
Age, years	31.5 \pm 2.9 (n=9)	35.3 \pm 4.1 (n=9)	0.09
Height, m	1.64 \pm 0.03 (n=10)	1.61 \pm 0.04 (n=9)	0.14
Weight, kg	67.8 \pm 13.8 (n=10)	63.5 \pm 5.0 (n=9)	0.53
BMI, kg/m ²	24.9 \pm 4.4 (n=10)	24.1 \pm 2.1 (n=9)	0.83
FSH, mUI/ml	7.3 \pm 1.9 (n=10)	5.8 \pm 0.8 (n=9)	0.14
LH, mUI/ml	6.7 \pm 2.8 (n=10)	6.2 \pm 3.1 (n=9)	0.79
17 β estradiol, pg/ml	55.7 \pm 26.4 (n=9)	37.9 \pm 23.3 (n=9)	0.3
AMH, ng/mL	1.6 \pm 0.6 (n=10)	6.47 \pm 2.8 (n=9)	0.003
Progesterone, ng/ml	0.7 \pm 0.3 (n=7)	0.5 \pm 0.11 (n=9)	0.23
rFSH starting, UI	255 \pm 38 (n=10)	216 \pm 17 (n=9)	0.001
rFSH cumulative, UI	2906 \pm 522 (n=10)	2345 \pm 311 (n=9)	0.001
17 β estradiol trigger, pg/ml	1238 \pm 669 (n=9)	3064 \pm 1138 (n=9)	0.0008
Progesterone trigger, ng/ml	0.93 \pm 0.65 (n=7)	1.07 \pm 0.6 (n=9)	0.68

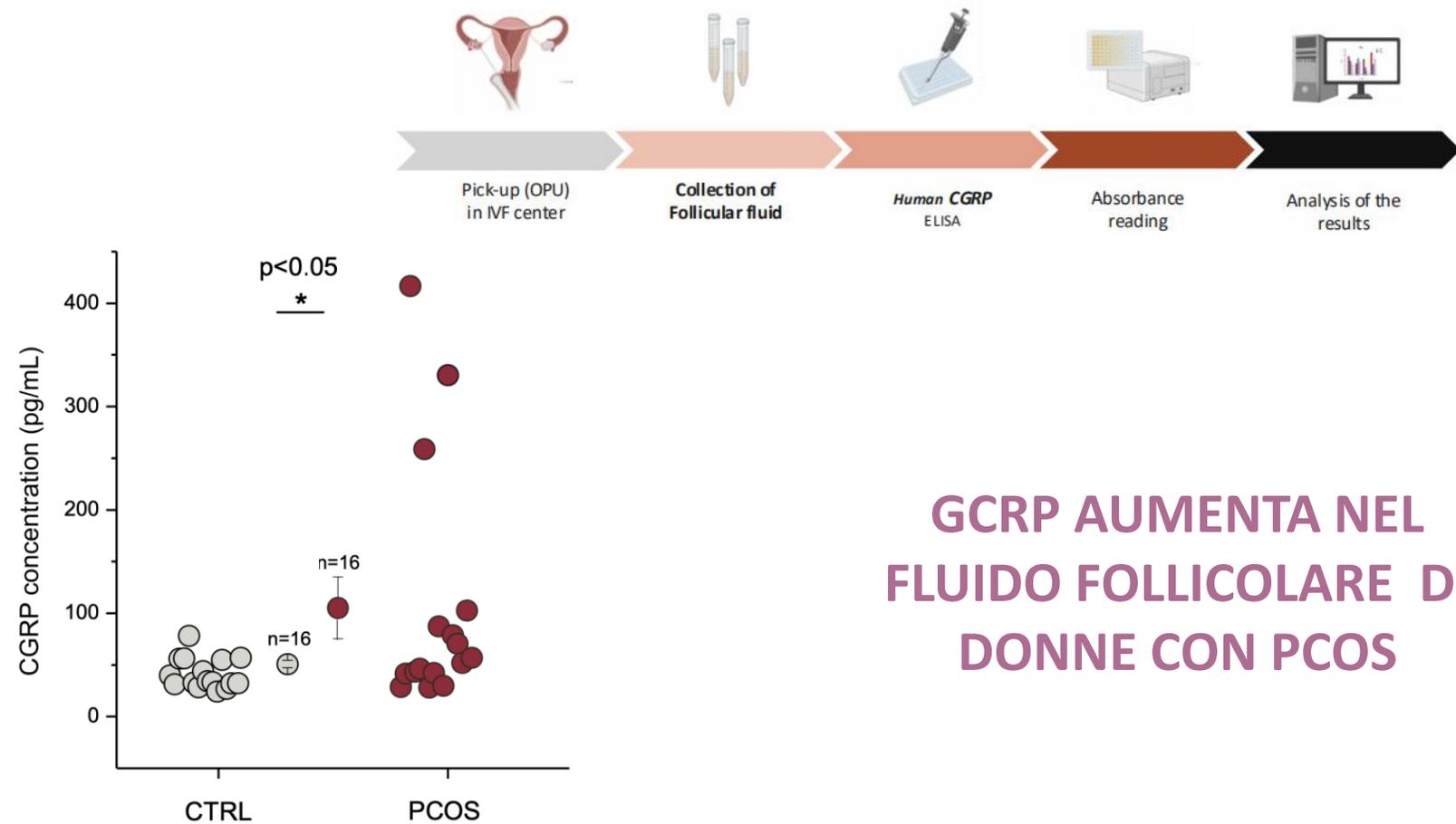
The clinical characteristics and endocrine parameters are presented as mean \pm standard deviation (sd). Statistical analysis was performed by using t test between PCOS and control group. AMH, anti-Mullerian hormone; BMI, body mass index; FSH, follicle-stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; PCOS, polycystic ovary syndrome.



	< 150 pg/mL	> 150pg/mL
CTRL	10	0
PCOS	5	4



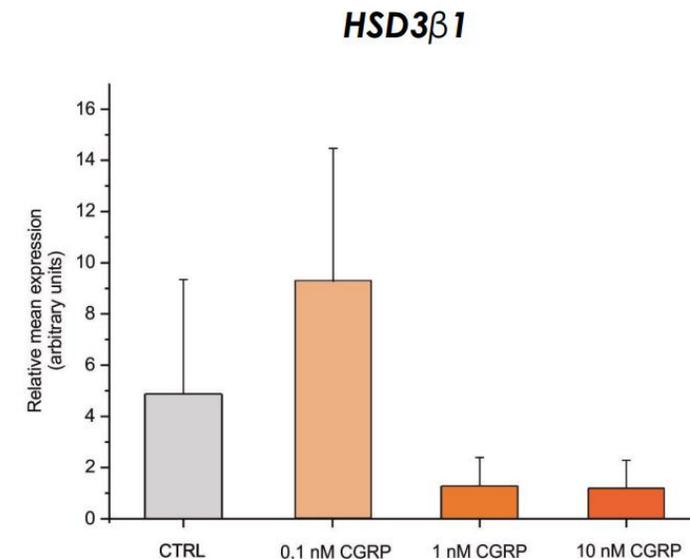
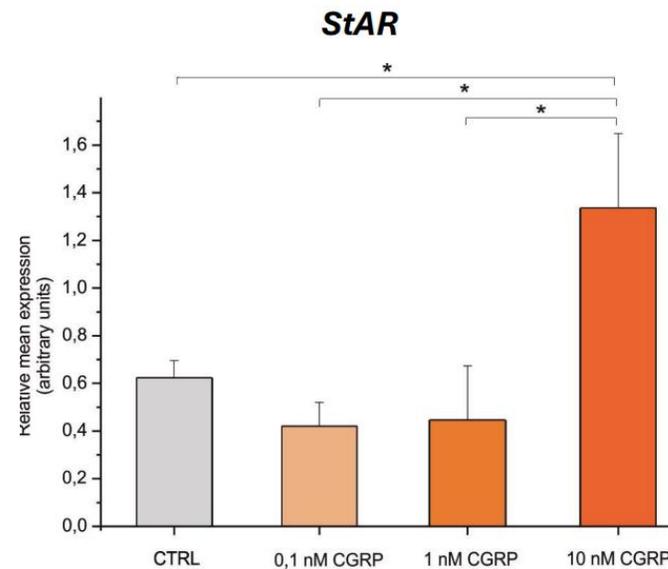
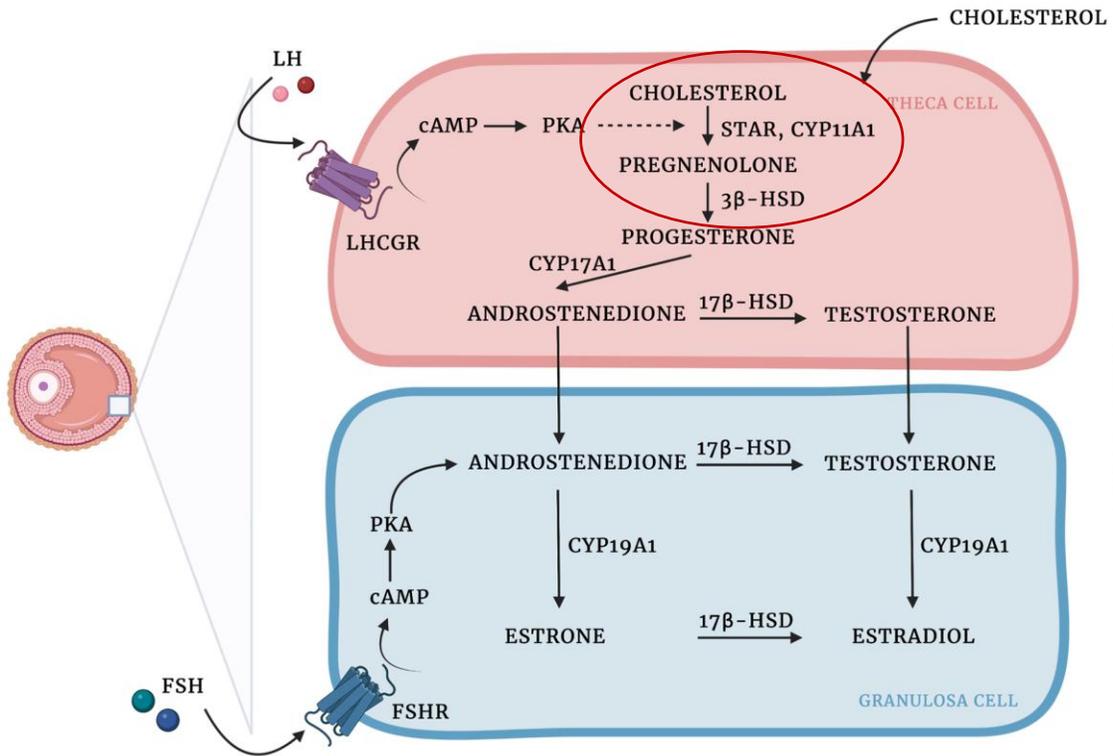
EVIDENZE DAL PROGETTO IN CORSO SU DONNE CON PCOS (IVF)



**GCRP AUMENTA NEL
FLUIDO FOLLICOLARE DI
DONNE CON PCOS**

EVIDENZE DAL PROGETTO IN CORSO SU CELLULE IN VITRO

RUOLO GCRP A LIVELLO OVARICO



La proteina regolatrice acuta steroidogenica (StAR) regola il passaggio limitante la velocità nella biosintesi degli steroidi
 GCRP sembra upregolare StAR a dosaggi più alti

Meccanismo d'azione di Nutraceutici a base di Curcuminodi sul riflesso viscerosimpatico

Research Article

Oral administration of curcumin attenuates visceral hyperalgesia through inhibiting phosphorylation of TRPV1 in rat model of ulcerative colitis

Mei Yang^{1,2}, Juan Wang^{1,2}, Chunxue Yang³, Hongxiu Han³, Weifang Rong^{1,2} and Guohua Zhang^{1,2}

MOLECULAR PAIN
 Molecular Pain
 Volume 13: 1-11
 © The Author(s) 2017
 Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
 DOI: 10.1177/1744806917726416
journals.sagepub.com/home/mpx
 SAGE

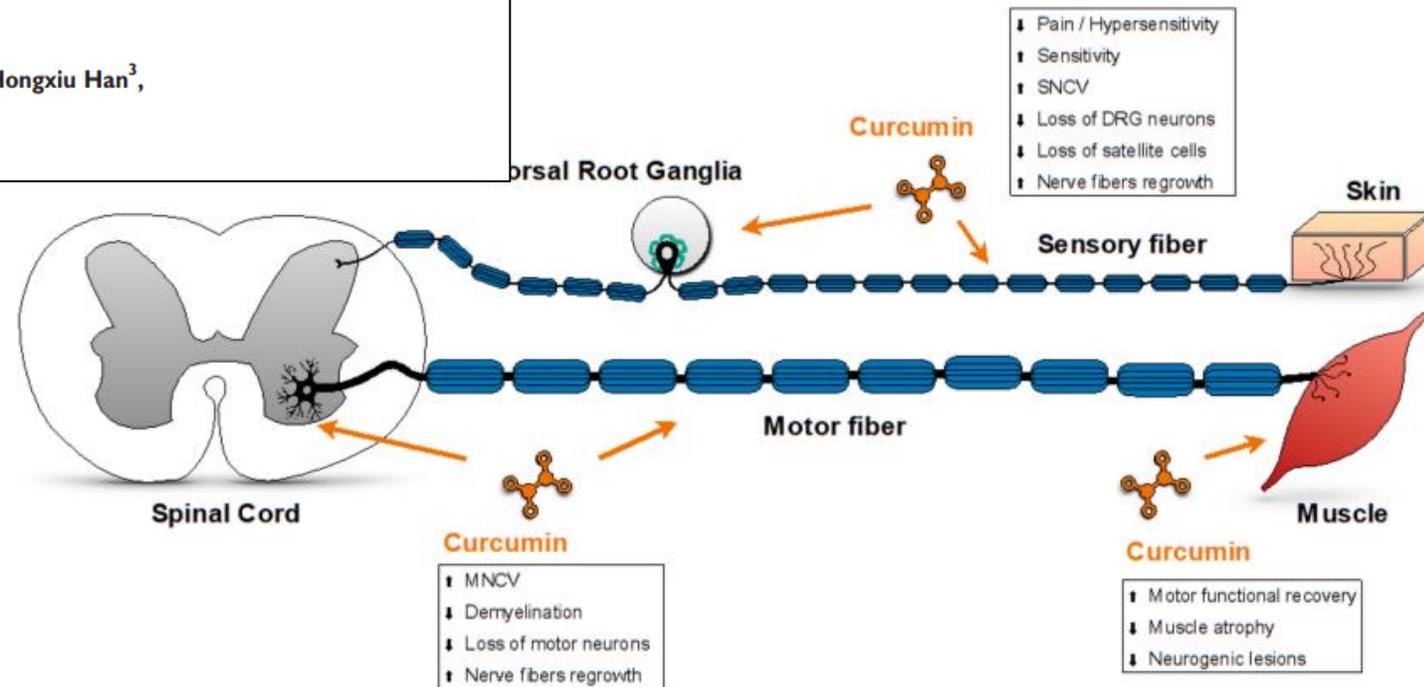
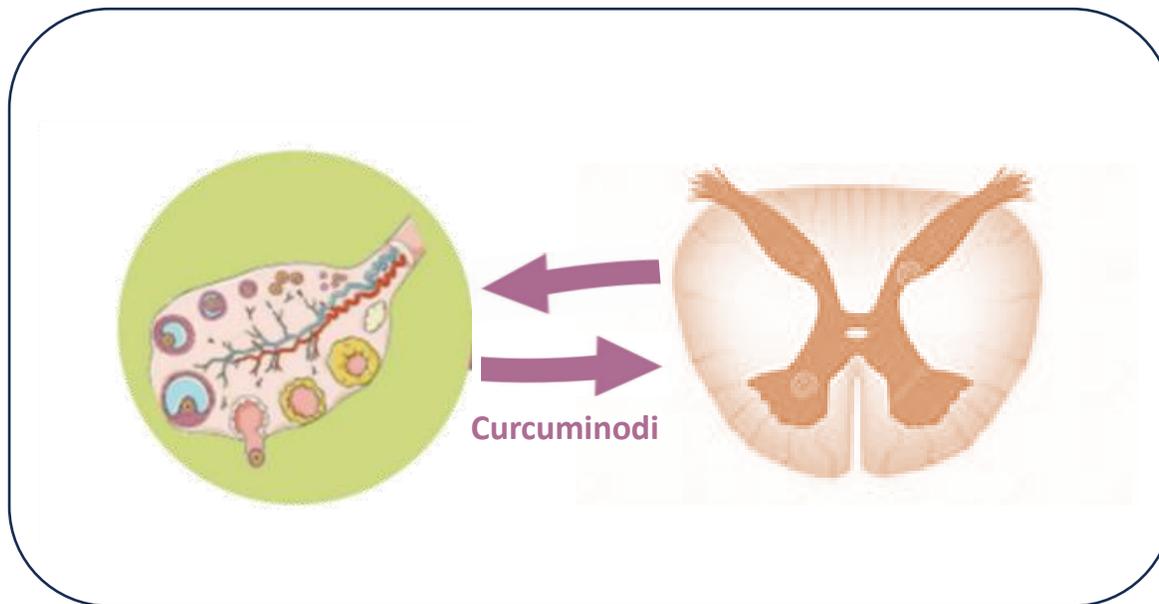


Fig. da Yang et al. 2017

Meccanismo d'azione di Nutraceutici a base di Curcuminodi (Gonalia) sul riflesso viscerosimpatico

Attraverso il legame con il recettore **TRPV1** espresso sulle **FIBRE SENSORIALI**, la curcumina attiva il rilascio lento del calcio, inibendo quindi il rilascio del neuropeptide **CGRP/VIP**



1

AZIONE SUI NEUROPEPTIDI DEL SN SIMPATICO E SENSORIALE

Progetto in corso atto a valutare la modulazione del CGRP e VIP con un principio nutraceutico a base di Curcuminoidi in donne con PCOS

CONCLUSIONI PRELIMINARI SULL'IMPATTO DEL SISTEMA NERVOSO IN PCOS E POSSIBILI APPROCCI TERAPEUTICI (1)

1. I LIVELLI DI NEUROPEPTIDI (VIP E CGRP) SONO AUMENTATI NEL FF DELLE PAZIENTI CON PCOS E SIMILMENTE IPOTIZZIAMO CHE SONO AUMENTATI NEL PLASMA DELLE PAZIENTI CON PCOS.

2. CGRP POTREBBE AVERE UN RUOLO NEL CONTROLLO STEROIDOGENESI

3. QUESTE EVIDENZE POTREBBERO ESSERE INTERESSANTI PER LA DIAGNOSI E LO SVILUPPO DI APPROCCI TERAPEUTICI A BASE DI CURCUMINOIDI CHE HANNO UN RAZIONALE D'USO

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!

