

Research project: Preconceptional and periconceptional factors to identify pregnancy at risk: molecular, biochemical and biophysical markers of the maternal-fetal-placental unit

Introduction: In the last decades an increased incidence of obstetric complications, such as preterm birth, preeclampsia, gestational diabetes and fetal growth restriction, with high maternal and perinatal morbidity, has been observed. Nowadays, it is evident that women are delaying the first childbearing resulting in an increased frequency of infertility and uterine disorders (endometriosis, adenomyosis and uterine fibroids), associated with endometrial and myometrial changes that makes more complex the process of embryo implantation and trophoblast development. Identification of women whose pregnancies are at higher than average risk of gestational diseases would allow the possibility to develop preventive strategies, providing the women with higher level antenatal care. Accordingly, clinical and basic science are combined to improve obstetric care.

Methods: A clinical and basic science approach are used for the purpose of this research project. From the clinical point of view, a structured questionnaire is administered to all pregnant women, investigating all the potential preconceptional and periconceptional factors, in particular related to the presence of infertility and/or uterine disorders, and a number of biophysical data were collected during pregnancy (i.e. cervical length, uterine arteries Doppler, estimated fetal weight). Regarding the basic science approach, new molecular markers have been testing in women with uterine disorders which may be predictive for pregnancy complications. In particular, as first hypothesis of the project, we investigate whether sphingosine 1-phosphate (S1P) signaling, one of the main bioactive sphingolipids involved both in cell proliferation and inflammation, is deregulated in human uterine fibroids. We compared the expression of genes related to S1P metabolism (SK, SPL, SPP) and signaling (S1P receptors and S1P specific transporter SPNS2) between fibroids and healthy myometrium. The same analysis has been performed in trophoblast and membranes specimens from women with pregnancy complications (preterm birth, preeclampsia and fetal growth restriction).

Results: For the clinical approach, the required sample size is 1000 cases and the enrollment is ongoing. Regarding basic science approach, preliminary findings showed that the expression of genes related to S1P metabolism and signaling is significantly different in fibroids compared to healthy myometrium, suggesting that altered levels of expression of S1P related genes might be linked to leiomyoma pathogenesis. In particular, S1P3 receptor, whose role in the induction of fibrosis is well established, was significantly upregulated in uterine fibroids. Data on placenta specimens are not yet available.

• **Abstracts e partecipazione a congressi e corsi: autori, titolo della presentazione, nome e date del congresso**

❖ **Abstract**

1. "Is maternal serum pregnancy associated plasma protein-a (PAPP-A) a predictive marker of spontaneous preterm birth?"
Fantappiè G, Vannuccini S, Cappellini C, Magro Malosso ER, Di Tommaso M, Petraglia F. In: Selected Abstracts of the 20th National Congress of the Italian Society of Perinatal Medicine (Società Italiana di Medicina Perinatale, SIMP); Catania (Italy); March 22-24, 2018; Session "Prematurity". J Pediatr Neonat Individual Med. 2018;7(1):e070127. doi: 10.7363/070127. *Poster*
2. "Fetal gender pairing and obstetric outcome in twin pregnancy: a 7-years retrospective study at single centre".
Vannuccini S, Linari C, Aldinucci M, Di Tommaso M, Petraglia F. In: Selected Abstracts of the 20th National Congress of the Italian Society of Perinatal Medicine (Società Italiana di Medicina Perinatale, SIMP); Catania (Italy); March 22-24, 2018; Session "Perinatal medicine". J Pediatr Neonat Individual Med. 2018;7(1):e070131. doi: 10.7363/070131. *Presentazione orale*
3. "Abdominal circumference growth velocity (ACGV) in pregnancies at risk for fetal growth restriction (FGR)".
Vannuccini S, Clemenza S, Simeone S, Ottanelli S, Serena C, Rambaldi MP, Lisi F, Comito C, Mecacci F, Petraglia F. In: Selected Abstracts of the 20th National Congress of the Italian Society of Perinatal Medicine (Società Italiana di Medicina Perinatale, SIMP); Catania (Italy); March 22-24, 2018; Session "Perinatal medicine". J Pediatr Neonat Individual Med. 2018;7(1):e070131. doi: 10.7363/070131. *Poster*
4. "Second trimester abnormal uterine artery doppler as the main risk factor for preeclampsia in women with thrombophilia and previous thrombosis".
Simeone S, Vannuccini S, Auzzi N, Turrini I, Comito C, Lisi F, Vignoli F, Clemenza S, Rambaldi MP, Ottanelli S, Serena C, Mecacci F, Petraglia F. In: Selected Abstracts of the 20th National Congress of the Italian Society of Perinatal Medicine (Società Italiana di Medicina Perinatale, SIMP); Catania (Italy); March 22-24, 2018; Session "Perinatal medicine". J Pediatr Neonat Individual Med. 2018;7(1):e070131. doi: 10.7363/070131 - *Poster*
5. "Perceived stress scale in women undergoing surgery for uterine fibroids"
Vannuccini S, Lazzeri L, Borzi R, Tosti C, Luisi S, Petraglia F.
4th Congress of the Society of Endometriosis and Uterine Disorders - SEUD Congress 2018 - "Endometriosis: a Polygenic & Multifactorial Syndrome" - *Presentazione orale*
6. "Sphingosine 1-phosphate (S1P) pathway in uterine fibroids"
Vannuccini S, Donati C, Cencetti F, Bernacchioni C, Turrini, Sorbi F, Petraglia F
4th Congress of the Society of Endometriosis and Uterine Disorders - SEUD Congress 2018 - "Endometriosis: a Polygenic & Multifactorial Syndrome" - *Poster*
7. "L'istituzione di un ambulatorio dedicato alle pazienti con minaccia di parto pretermine contribuisce ad un migliore "outcome" della gravidanza?"
Magro-Malosso E, Vannuccini S, Di Tommaso M.
Ricerca&Pratica, 2018. 34; 155-166. Presentazione orale Giornate di Epidemiologia "Carlo Corchia" - Centro Studi Formazione e Ricerca CISL, Firenze

❖ ***Membro della Segreteria Scientifica di Congressi nazionali***

1. 23 Febbraio 2018, Firenze
Corso one-day SIMP of Cardiotocography
Membro della Segreteria Scientifica

❖ ***Congressi Internazionali in qualità di relatore***

1. 27-28 Ottobre 2017, Bordeaux (Francia)
1st SEUD Forum on Adenomyosis

Membro expert panel

2. 25-28 Aprile 2018, Firenze
4th Congress of the Society of Endometriosis and Uterine Disorders - SEUD Congress 2018 -
“Endometriosis: a Polygenic & Multifactorial Syndrome”
Presentazione orale: “Perceived stress scale in women undergoing surgery for uterine fibroids”

❖ ***Congressi internazionali in qualità di moderatore***

1. 7-10 Marzo 2018, Firenze
18th World Congress of Gynecological Endocrinology (ISGE)
Moderazione: Oral presentation session “Endometriosis: ethiology and pathogenesis”

2. 25-28 Aprile 2018, Firenze
4th Congress of the Society of Endometriosis and Uterine Disorders - SEUD Congress 2018 -
“Endometriosis: a Polygenic & Multifactorial Syndrome”
Moderazione: “Free communications on Adenomyosis”

❖ ***Congressi nazionali in qualità di relatore***

1. 14 Dicembre 2017, Roma
Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Umberto I, Prof P Benedetti Panici
Endometriosis dalla A alla Z
Relazione: “Adenomyosis”

2. 22-24 Marzo 2018, Catania
20° Edizione Congresso Nazionale Agorà Società Italiana di Medicina Perinatale SIMP
Presentazione orale: “Fetal gender pairing and obstetric outcome in twin pregnancy: a 7-years retrospective study at single centre”

3. 17-18 Aprile 2018, Roma
2° Workshop Endometriosis e Menopausa
Prof G Scambia – Prof S Lello
Relazione: “Endometriosis: fisiopatologia e diagnosi”

4. 11 Maggio 2018, Fiascherino (SP)
AGEO a Fiascherino – Attualità in Ginecologia

Relazione: “Adenomiosi: diagnosi e terapia”

5. 10-12 Maggio 2018, Centro Studi Formazione e Ricerca CISL, Firenze
Giornate di Epidemiologia “Carlo Corchia”

Relazione: “Quale valore di cut off della cervicometria è predittivo per il parto pretermine nella gravidanza gemellare?”

6. 17-18 Maggio 2018, Università di Chieti – Pescara, Chieti
Giornate abruzzesi di ginecologia dell'infanzia e dell'adolescenza

Relazione: “Trattamento conservativo dell'endometriosi”

❖ **Congressi Internazionali in qualità di uditore**

1. 16-19 Settembre 2017, Vienna, Austria
27th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 16–19 September

2. 17-18 Novembre 2017, Parma
Fondazione Menarini
International Symposium on Preterm Birth

3. 7-10 Marzo 2018, Firenze
18th World Congress of Gynecological Endocrinology (ISGE)
Corso Superiore di Ginecologia Endocrinologica AIGE

❖ **Congressi Nazionali in qualità di uditore**

1. 27 Novembre 2017, Firenze
One day SIMP Diabete Gestazionale

Corsi di formazione

1. **Surgery & Ultrasound: Corso Hands-on di ecografia transvaginale in endometriosi profonda**
Università Cattolica del Sacro Cuore – Direttore del Corso: Prof De Cicco Nardone, , Roma
24-26 Novembre 2017
Totale ore n. 25 – esame finale e prova pratica – ECM 37,5

2. **Corso intensivo in ecografia ginecologica (con Certificazione IOTA)**
Università Cattolica del Sacro Cuore - Direttore del Corso: Prof.ssa Testa, Roma
12-15 Dicembre 2017
Totale ore n. 32 – esame finale e prova pratica – ECM 22,4

3. **Corso di formazione “Emostasi e trombosi nella donna”**
SOD Medicina Interna Interdisciplinare – SOD Malattie Aterotrombotiche (Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi – AOUC Firenze)
20 Settembre 2018
Totale ore n.8 (ECM 6)

Attività di docenza

1. 25 Aprile 2018. Firenze

ELP Endometriosis Leadership Programme (IPSEN in partnership with SEUD)

Argomento: Transvaginal ultrasound for diagnosis in endometriosis and adenomyosis” (ore totali n.4)

2. 8 Maggio 2018, Firenze

Master di I livello Diagnostica clinica, strumentale e di laboratorio a supporto delle decisioni dell'ostetrica/o

Università degli Studi di Firenze. Argomento: “Microbioma e salute della donna” (ore totali n.2)

Co-relatrice di tesi di Laurea in Medicina e Chirurgia, Università di Firenze:

1. 18/12/2017: “Pregnancy-associated plasma protein A in combinazione con la cervicometria nella predizione del parto pretermine” Candidata: Maria Chiara Cappellini - Relatore: Prof.ssa Di Tommaso.
2. 20/03/2018: “Markers biochimici nel I trimestre e outcome della gravidanza” Candidata: Virginia Noferi - Relatore: Prof.ssa Di Tommaso.
3. 16/07/2018: “Outcome della gravidanza in donne con endometriosi”. Candidata: Mor Huri – Relatore Prof Petraglia.

• Pubblicazioni scientifiche: autori, titolo della pubblicazione, nome e numero della rivista, anno di pubblicazione

1. Mental health, pain symptoms and systemic comorbidities in women with endometriosis: a cross-sectional study.
Vannuccini S, Lazzeri L, Orlandini C, Morgante G, Bifulco G, Fagiolini A, Petraglia F. Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology. 2017 Oct 13:1-6. doi: 10.1080/0167482X.2017.1386171.
2. Using fetal abdominal circumference growth velocity to improve the prediction of adverse outcomes in near term small for gestational age fetuses.
Cavallaro A, Veglia M, Svirko E, Vannuccini S, Volpe G, Impey L. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Dec 20. doi: 10.1002/uog.18988.
3. The influence of fetal sex on the antenatal diagnosis of small for gestational age.
Volpe G, Ioannou C, Cavallaro A, Vannuccini S, Ruiz-Martinez S, Impey L. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018 Jan 2:1-6. doi: 10.1080/14767058.2017.1419180.
4. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis.
Vannuccini S, Luisi S, Tosti C, Sorbi F, Petraglia F. Fertil Steril. 2018 Mar;109(3):398-405. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.013.
5. Women's attitude toward gynecological pain in fertile age: Results from a cross-sectional study among Italian community pharmacies
Giua Marassi, Pistone A, Parazzini F, Vannuccini S, Petraglia F Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders 2018, Vol. 10(2) 88–94

6. An objective scoring method to evaluate image quality of middle cerebral artery Doppler.
Ruiz-Martinez S, Volpe G, **Vannuccini S**, Cavallaro A, Impey L, Ioannou C.
J Matern Fetal Neonatal Med. 2018 Jun 27:1-181.
7. Peripartum and postpartum outcomes in uncomplicated term pregnancy following ART: a retrospective cohort study from two Italian obstetric units
Vannuccini S, Ferrata C, Perelli F, Pinzauti S, Severi FM, Reis FM, Petraglia F, Di Tommaso M.
Human Reproduction Open, Volume 2018, Issue 3. doi:10.1093/hropen/hoy012
8. Is pulsating cord blood sampling a suitable and reliable method for cord gas analysis at birth?
Di Tommaso M, **Vannuccini S**.
Acta Obstet Gynecol Scand. 2018 Aug 6. doi: 10.1111/aogs.13434.
9. Human leukocyte antigen DQ2/DQ8 positivity in women with history of stillbirth.
Cozzolino M, Serena C, Calabró AS, Savi E, Rambaldi MP, Simeone S, Ottanelli S, Mello G, Rombolá G, Troiano G, Nante N, **Vannuccini S**, Mecacci F, Petraglia F.
Am J Reprod Immunol. 2018 Aug 19:e13038. doi: 10.1111/aji.13038.

❖ **Partecipazione come sub-investigatore a progetti di ricerca in corso**

- Studio osservazionale prospettico: “*Pregnancy-associated plasma protein-A in combinazione con la cervicometria nella predizione del parto pretermine*” (PI: Prof. Mariarosaria Di Tommaso) – Università di Firenze - AOU Careggi
- Studio osservazionale: “*Valutazione del ruolo dei polimorfismi (SNP) e delle modificazioni epigenetiche nei geni codificanti i recettori degli estrogeni e del progesterone nei disordini uterini*” (PI: Prof. Felice Petraglia) - Università di Firenze - AOU Careggi
- Studio osservazionale: “*Ruolo della via di segnalazione di sfingosina 1-fosfato nei meccanismi endocrino-infiammatori delle patologie della placenta e dei suoi annessi*” (PI: Prof. Felice Petraglia) - Università di Firenze - AOU Careggi
- Studio osservazionale: “*Ruolo della via di segnalazione di sfingosina 1-fosfato nei meccanismi endocrino-infiammatori alla base dei disordini uterini (fibromi uterini, endometriosi, adenomiosi)*” (PI: Prof. Felice Petraglia) - Università di Firenze - AOU Careggi
- Sottomesso progetto per Bando PRIN 2017: “*The uterus: the pathogenetic mechanisms leading from myometrial and endometrial disorders to miscarriage and pregnancy complications*” (PI: Prof. Felice Petraglia)

• **Eventuali soggiorni in altri laboratori italiani o esteri**

- ❖ Assegno di ricerca, in area Biomedica (Titolo del progetto: “*Markers biochimici e biofisici per la predizione del parto pretermine nella gravidanza multipla*” – Responsabile Scientifico Prof.ssa Mariarosaria Di Tommaso) Dipartimento di

Scienze della Salute, Università di Firenze, tipologia 3 con attività assistenziale autonoma presso il Dipartimento Materno-Infantile dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze (Tutor Prof. Felice Petraglia). Dal 01/09/2017 al 31/08/2018.

- ❖ Dal 01/10/2018, assegno di ricerca (Titolo del progetto: *Fetal and Neonatal Programming e salute dell'adulto: i primi 1000 giorni di vita* – Responsabile scientifico Prof. Gianpaolo Donzelli), Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA), Università di Firenze, tipologia 3 con attività assistenziale autonoma presso il Dipartimento Materno-Infantile dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze (Tutor Prof. Felice Petraglia).

Siena, 5 Ottobre 2018

La Dottoranda SILVIA VANNUCCINI

Il co-tutor PROFESSOR ~~FELICE~~ PETRAGLIA

Il tutor PROFESSOR VINCENZO DE LEO