

**Attività scientifica svolta nel 2° anno di Dottorato, Anno Accademico
2018/2019**

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

Background: The uterus is the physiological container for the fetus, from the early stage of embryo implantation on the decidualized endometrium till delivery by the activity of myometrial contractions. Starting from the physiology of endometrial and myometrial cells, the new concept is that uterine disorders, including endometriosis, adenomyosis, uterine fibroids, may affect embryo implantation and pregnancy progress through endometrial/myometrial derangements. In addition, the predisposition to the development of those disorders in adult life may find its rationale in intrauterine and early life exposure (“the first 1000 days theory”) of uterine tissues to an abnormal endocrine milieu. Previous studies have shown, for instance, that women with endometriosis were significantly more frequently born from a pregnancy complicated by preterm birth or preeclampsia, and were more likely to be formula fed than breastfed. This creates a vicious circle, where women with uterine disorders have an increased risk of pregnancy complications, but obstetrics diseases make themselves more likely to predispose to an abnormal background where the uterus develops in early life.

Thus, the research project aims to elucidate the uterine pathophysiological mechanisms, which influence the development of pregnancy complications, by combining clinical and basic science findings. Those observations aim to find biophysical and biochemical predictive markers of adverse pregnancy outcome in women with uterine disorders. On the other side, the evaluation of intrauterine and early life factors of women already affected by uterine disorders aims to assess also the contribution of epigenetic factors in the development of those conditions.

Methods and preliminary results: A clinical and basic science approach are used for the purpose of this research project. From the clinical point of view, a structured questionnaire on the first 1000 days of life and on adolescence exposures has been administered to a group of pregnant women (including low risk and high risk pregnancies) (n=250) and to a group of women with uterine disorders (n=150). Preliminary results show a significant impact of heavy menstrual bleeding and pain at menstruation in the development of placenta disorders and postpartum bleeding. Furthermore, an observational study on biophysical predictive markers, including junctional zone measurement in early pregnancy (6-8 weeks’ gestation) (*part of the project on adenomyosis performed in Paris, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Cochin*), cervical length throughout pregnancy and uterine artery Doppler, in pregnancies of women with history of uterine disorders is ongoing (study population n=100).

Regarding the basic science approach, we investigate whether sphingosine 1-phosphate (S1P) signaling, one of the main bioactive sphingolipids involved both in cell proliferation and inflammation, is deregulated in trophoblast and membranes specimens from women with history of uterine disorders, comparing those with normal outcome versus those with pregnancy complications, such as preterm birth, preeclampsia and fetal growth restriction). Collection of specimens is ongoing.

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

❖ ***Abstract***

1. “Quale valore di cut off della cervicometria è predittivo per il parto pretermine nella gravidanza gemellare?”
Vannuccini S, Magro-Malosso E, Di Tommaso M.
Ricerca&Pratica, 2018. 34; 215-221.
2. “Endometriosis, a long-term disease”
Fambrini M, **Vannuccini S**, Capezzuoli T, Sorbi F, Pavone D, Turrini I, Petraglia F.
Abstracts of XX FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics
International Journal of Obstetrics and Gynecology, Volume 119, Issue S3 - S152.4
doi: 10.1002/ijgo.12584
3. “Sphingosine 1-Phosphate (S1P) Pathway in Uterine Fibroids and Adenomyosis”
Vannuccini S, Donati C, Cencetti F, Bernacchioni C, Petraglia F
66th Annual Scientific Meeting - Society for Reproductive Investigation (SRI)
Supplement to Reproductive Sciences, Vol 26 Issue 1, Pages 33A – F-052 – Poster presentation.

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

1. 4-5 Aprile 2019, Impruneta (Firenze)
Psiconeuroendocrinologia della mestruazione
Membro della Segreteria Scientifica
2. 15-18 Maggio 2019, Montreal (Canada)
5th Congress of the Society of Endometriosis and Uterine Disorders (SEUD) –
Uterine bleeding and fibroids: from bench to bedside
Membro dell’International Committee

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

1. 4-6 Aprile 2019, Palma de Mallorca (Spain)
8th International IVIRMA
Relazione: “*Diagnosis of uterine malformations with an impact on ART*”
2. 15-18 Maggio 2019, Montreal (Canada)
5th Congress of the Society of Endometriosis and Uterine Disorders (SEUD) –
Uterine bleeding and fibroids: from bench to bedside
Relazione - *Advanced Masterclass on fibroid surgery: “Preoperative preparation and fibroid imaging”*
Relazione – “*Obstetrical and perinatal issues related to uterine disorders: endometriosis and adenomyosis*”
3. 29 Maggio – 1 Giugno 2019, Firenze

The 10th International Symposium on Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome and Pregnancy (DIP 2019)

Relazione - “The impact of fetal growth velocity on perinatal outcome”

4. 31 Maggio – 1 Giugno 2019, Valencia (Spagna)

Next Now Ginecologia, Theramex

Relazione - “Management of endometriosis: Toward value-based, cost-effective, affordable care”

5. 20 Settembre 2019, Milano

7th Humanitas Course in Reproductive Medicine – Forever Fertile

Relazione: “Uterine aging”

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

1. 15-18 Maggio 2019, Montreal (Canada)

5th Congress of the Society of Endometriosis and Uterine Disorders (SEUD) – Uterine bleeding and fibroids: from bench to bedside

Moderazione – Educational symposium: HELP (HMB: Evidence based Learning for best Practice)

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

1. 7 Novembre 2018, Fondazione Meyer – Centro Studi

I primi 1000 giorni: dal feto al bambino per la salute dell’adulto

Relazione: “I primi 1000 giorni - Una ricerca sul campo: Careggi”

2. 21-22 Marzo 2019, Roma

6° Congresso Nazionale Ginecologia Endocrinologica – Società Italiana Ginecologia Endocrinologica (AIGE)

Relazione: “Le funzioni endocrine placentari”

3. 9-10 Maggio 2019

3° Workshop Endometriosi e Menopausa - Prof G Scambia – Prof S Lello

Relazione “Endometriosi: fisiopatologia e diagnosi”

❖ ***Congressi Internazionali in qualità di uditore***

1. 12-16 Marzo 2019, Parigi (Francia)

66th ANNUAL SCIENTIFIC MEETING - Society for Reproductive Investigation (SRI)

Presentazione poster “Sphingosine 1-Phosphate (S1P) Pathway in Uterine Fibroids and Adenomyosis”

2. 18-19 Aprile 2019, Leuven (Belgio)

4th International IOTA Congress - How to classify and manage ovarian tumors?

International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group

❖ ***Congressi Nazionali in qualità di uditore***

4. 26 Ottobre 2018, Firenze
“Endometriosi e Dolore Pelvico” - Prof. Petraglia

Attività di docenza

1. 13 Marzo 2019, Firenze
Master di II livello in Andrologia, Medicina della Sessualità e della Riproduzione
Università degli Studi di Firenze. Argomento: “Le meno-metrorragie”; “Dismenorree”
(ore totali n.3)
2. 18 Giugno 2019
Master di I livello Diagnostica clinica, strumentale e di laboratorio a supporto delle
decisioni dell’ostetrica/o - Università degli Studi di Firenze.
Topic: “Microbioma e salute della donna”

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

1. 17/10/2018: “Prevenzione del parto pretermine spontaneo: utilità dell’istituzione
dell’ambulatorio dedicato di “Prematurity Clinic”” Candidata: Annalisa Bechi -
Relatore: Prof.ssa Di Tommaso.
2. 19/03/2019: “Ciclo mestruale nelle atlete: qualità della vita e stress percepito”.
Candidata: Rosine Calice L’or Ngoufack Nangue – Relatore Prof Petraglia.
3. 19/03/2019: “L’approccio delle donne al dolore ginecologico in età fertile”.
Candidata: Lucrezia Putti – Relatore Prof Petraglia.
4. 24/07/2019: “Trattamento chirurgico dell’endometriosi e qualità della vita”.
Candidata: Gabriella Alonzi - Relatore Prof Petraglia.

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

1. Di Tommaso M, Sisti G, Colombi I, Seravalli V, Magro Malosso ER, **Vannuccini S**,
Petraglia F.
Influence of assisted reproductive technologies on maternal and neonatal outcomes in
early preterm deliveries.
J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2019 Mar 18. pii: S2468-7847(18)30573-7. doi:
10.1016/j.jogoh.2019.03.008.
2. **Vannuccini S**, Petraglia F.
Recent advances in understanding and managing adenomyosis.
F1000Res. 2019 Mar 13;8.
pii: F1000 Faculty Rev-283. doi: 10.12688/f1000research.17242.1.
3. **Vannuccini S**, Reis FM, Coutinho LM, Lazzeri L, Centini G, Petraglia F.
Surgical treatment of endometriosis: prognostic factors for better quality of life.

Gynecol Endocrinol. 2019 Jun 3:1-5. doi: 10.1080/09513590.2019.1616688.

4. **Vannuccini S**, Fondelli F, Clemenza S, Galanti G, Petraglia F.
Dysmenorrhea and heavy menstrual bleeding in elite female athletes: quality of life and perceived stress.
Reprod Sciences, *in press*
5. Reis FM, Coutinho LM, **Vannuccini S**, Luisi S, Petraglia F.
Is stress a cause or a consequence of endometriosis?
Reprod Sciences, *in press*
6. **Vannuccini S**, Petraglia F.
“Endocrinology of delivery”
Encyclopedia of Endocrine Diseases, Second Edition. Second Edition. Editor: Ilpo Huhtaniemi, Luciano Martini. Academic Press. Elsevier. 2019. Volume 2 pp: 425-431.
eBook ISBN: 9780128122006 - Book ISBN: 9780128121993 doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.64357-X.
7. Pavone D, Turrini I, Sorbi F, **Vannuccini S**, Capezzuoli T, Fambrini M, Petraglia F.
Hormones and Inflammation: An Update on Endometriosis
In: Berga S., Genazzani A., Naftolin F., Petraglia F. (eds) Menstrual Cycle Related Disorders. ISGE Series. Springer, Cham, 2019, pp.177-192.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-14358-9_14.
8. Clemenza S, Campana D, **Vannuccini S**, Coutinho LM, Petraglia F. Endometriosis. In Petraglia, Felice, Fauser, Bart CJM (Eds.). Female Reproductive Dysfunction. *In press*

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

- Co-investigatore del progetto di ricerca: “*Pregnancy-associated plasma protein-A in combinazione con la cervicometria nella predizione del parto pretermine*” - Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi (AOUC) – Sperimentatore principale: Dott.ssa Viola Seravalli - approvato dal Comitato Etico Locale (n.protocollo 12073_bio - dal 26-09-2017)
- Co-investigatore: “*Ruolo della via di segnalazione di sfingosina 1-fosfato nei meccanismi endocrino-infiammatori delle patologie della placenta e dei suoi annessi*” - Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi (AOUC) – Sperimentatore principale: Prof. Felice Petraglia, approvato dal Comitato Etico (n. protocollo 13744_bio - dal 29-01-2019)
- Co-investigatore: “*Ruolo della via di segnalazione di sfingosina 1-fosfato nei meccanismi endocrino-infiammatori alla base dei disordini uterini (fibromi uterini, endometriosi, adenomiosi).*” - Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi (AOUC) – Sperimentatore principale: Prof. Felice Petraglia, approvato dal Comitato Etico (n. protocollo 13742_bio - dal 11-03-2019)
- Co-investigatore: “*Valutazione del ruolo dei polimorfismi (SNP) e delle modificazioni epigenetiche nei geni codificanti i recettori degli estrogeni e del progesterone nei disordini uterini*” – Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi (AOUC) – Sperimentatore principale: Prof. Felice Petraglia (n.protocollo 13814_bio - dal 21-03-2019)

- Co-investigatore progetto di ricerca: “*La mestruazione e la qualità della vita*” - Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi (AOUC) – Sperimentatore principale: Prof. Felice Petraglia, approvato dal Comitato Etico (n. protocollo 14558 - dal 30-05-2019)
- Co-investigatore progetto di ricerca: “*Fetal and Neonatal Programming e salute dell’adulto: i primi 1000 giorni di vita*” - Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi (AOUC) – Sperimentatore principale: Prof. Felice Petraglia. Sottomesso al Comitato Etico
- Co-investigatore progetto di ricerca: “*Disturbi uterini: influenze epigenetiche*” - Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi (AOUC) – Sperimentatore principale: Prof. Felice Petraglia. Sottomesso al Comitato Etico

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

- ❖ Dal 01/10/2018 al 27/04/2019 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).
- ❖ Dal 14/11/2018 al 28/11/2019 : Visiting researcher presso Universitair Ziekenhuis (UZ) Leuven, KU Leuven, Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia, Unità di Ginecologia e Ecografia Ginecologica (Tutor Prof. D. Timmerman – Dr. Van den Bosch) per lo studio ecografico del miometrio – collaborazione progetto MUSA – ISUOG.
- ❖ Dal 01/11/2018 al 27/04/2019 : Attività di ricerca clinica all’estero
Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Universitaire Paris Centre (HUPC), Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Cochin, Pôle Périnatalogie Periconceptologie Gynécologie, Service de Gynécologie Obstétrique et Médecine de la Reproduction, 58, avenue de l’Observatoire, Paris, France.
Department of Development, Reproduction and Cancer, Institut Cochin, INSERM U1016, (Equipe Pr Batteux), Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 22 Rue Mechain, 75014 Paris, France
Responsabile e Tutor estero della dottoranda: Prof. Charles Chapron
 - Progetto di ricerca su adenomiosi e endometriosi e fertilità
 - Adenomiosi: diagnosi clinica e di imaging
 - Adenomiosi e immunità: impatto sull’impianto
 - Studio ecografico e RM di adenomiosi e endometriosi
 Attività clinica come *faisant fonction d’interne (FFI)* presso l’unità di Assistance Médicale à la Procréation (AMP) – Responsabile Prof. Pietro Santulli

• **Riconoscimenti e altre attività**

❖ **Reviewer per i seguenti journal**

Publons Web of Science Researcher ID J-8927-2019

- American Journal of Obstetrics and Gynecology
- BMC Pregnancy and Childbirth
- Gynecologic and Obstetric Investigation
- Human Reproduction
- Journal of Endocrinological Investigation
- Journal of Physiology and Biochemistry
- Journal of Pregnancy
- Reproductive Sciences
- Reproductive Biomedicine Online

❖ **Membro dell'Expert Panel on Heavy Menstrual Bleeding (HELP Group), a panel of international physicians with an expert interest in HMB).**

The Formation of the HELP group and its ongoing work is supported by Bayer AG. The website is endorsed by Society of Endometriosis and Uterine Disorders (SEUD)). Componenti di HELP Group: Professor Joaquim Calaf, Professor William Catherino, Dr Jean-Philippe Estrade, Marseille, Dr Kaori Koga, Professor Agnaldo Lopes Da Silva Filho, Dr Sony S Singh, Professor Xin Yang, Beijing, China, Dr Silvia Vannuccini.

<https://www.heavymenstrualbleeding.com/>

❖ **F1000 Faculty Member for Diabetes and Endocrinology (dal 01/02/2019)**

Siena, 30 Settembre 2019

La Dottoranda SILVIA VANNUCCINI

Il co-tutor ~~PROFESSOR FELICE PETRAGLIA~~

Il tutor ~~PROFESSOR VINCENZO DE LEO~~