

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE OVOCITÁRIA POR INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

Daniela Paes de Almeida Ferreira Braga, DVM, PhD



**I SIMPÓSIO
FERTGROUP**

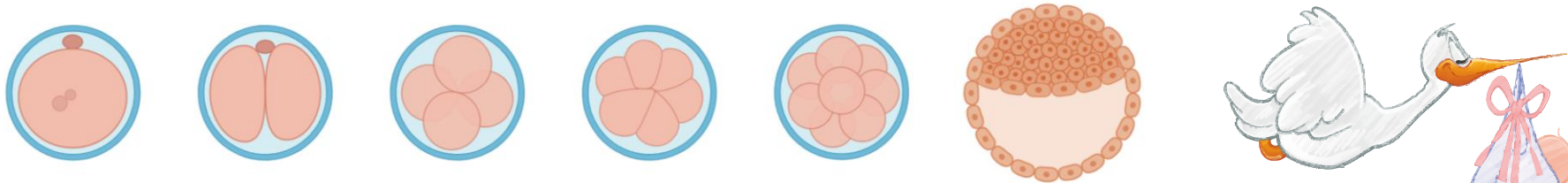
INOVAÇÃO E
TECNOLOGIA
EM REPRODUÇÃO
HUMANA ASSISTIDA



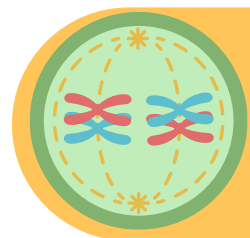
I SIMPÓSIO
FERTGROUP

INOVAÇÃO E
TECNOLOGIA
EM REPRODUÇÃO
HUMANA ASSISTIDA

O papel do ovócito no desenvolvimento embrionário

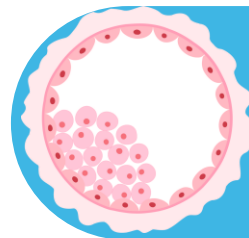


Maquinária complexa que influencia o desenvolvimento do embrião



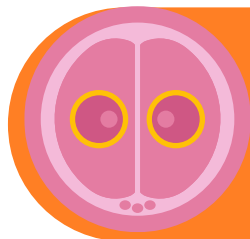
Retomada da meiose

01



Desenvolvimento ao
estágio de blastocisto

03



Clevagem após a
fertilização

02



Estabelecimento da
gestação

04

Maturação ovocitária



Maturação Nuclear



Maturação citoplasmática

Interferência na maturação – Falha de desenvolvimento



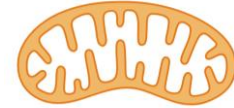
Síntese e Degradação
de RNAs



Transcrição
de RNAs



Tradução
de proteínas



Redistribuição
de organelas



Acúmulo
de moléculas



Preparo
Para eventos pós
fertilização

Influence of oocyte dysmorphisms on blastocyst formation and quality

Daniela Paes Almeida Ferreira Braga, D.V.M., M.Sc.,^{a,b} Amanda S. Setti, M.Sc.,^{a,b}
Rita de Cássia S. Figueira, M.Sc.,^a Rogério Bonassi Machado, M.D., Ph.D.,^c Assumpto Iaconelli Jr., M.D.,^a
and Edson Borges Jr., M.D., Ph.D.^{a,b}

^a Fertility, Centro de Fertilização Assistida, São Paulo, São Paulo, Brazil; ^b Instituto Sapientiae, Centro de Estudos e Pesquisa em Reprodução Humana Assistida, São Paulo, São Paulo, Brazil; and ^c Faculdade de Medicina de Jundiaí, Jundiaí, São Paulo, Brazil

TABLE 2

Ordinal regression analysis of oocyte dysmorphisms that may affect the blastocysts' degree of expansion and hatching status.

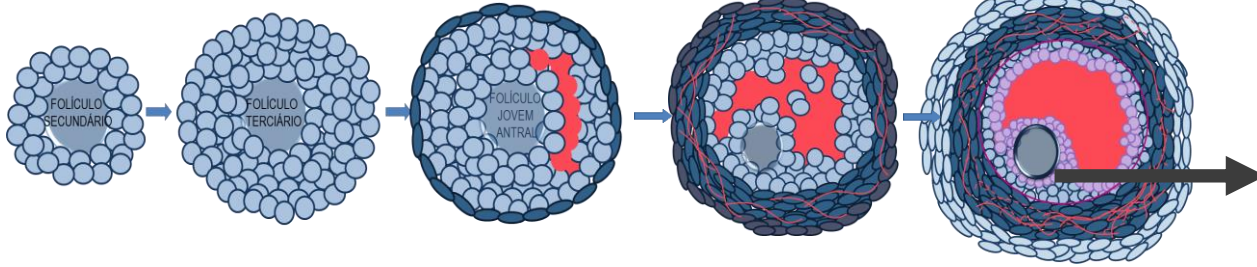
Response variable	Predictor variable	P value	OR	CI: lower	CI: upper
Degree of expansion and hatching status	Cytoplasmic granularity	.084	1.33	0.96	1.84
	Cytoplasmic color	.083	1.88	0.92	3.82
	Vacuoles in the ooplasm	.178	1.21	0.92	1.60
	Aggregates of smooth ERC	.020 ^a	0.61	0.40	0.93
	Large PVS	< .001 ^a	0.80	0.71	0.91
	PVS granularity	.955	1.45	1.22	0.91
	ZP abnormalities	.235	0.84	0.64	1.12
	Shape abnormalities	.002 ^a	0.75	0.24	0.95

^a Statistically significant.

Braga. Oocyte defects and blastocyst quality. *Fertil Steril* 2013.

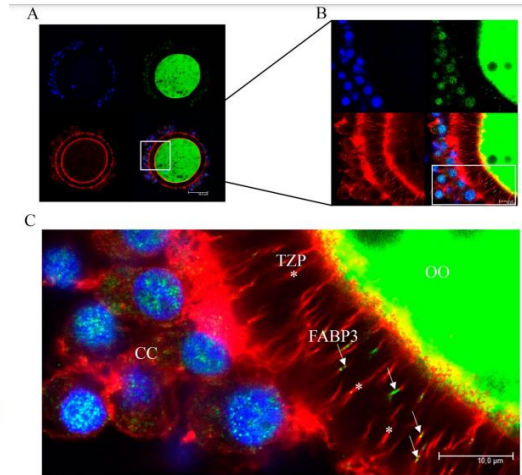
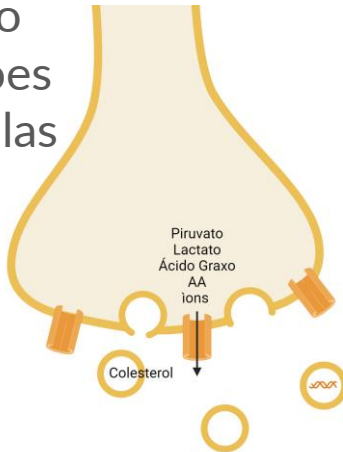
- ✓ Identificação individual de distúrbios ovocitários pode ser uma ferramenta prognóstica para o desenvolvimento e qualidade do blastocisto.

Células da granulosa: interface do gameta com o ambiente ovariano



CC: entregam compostos essenciais ao ovócito, recebem metabólitos, protegem e participam do processo de maturação

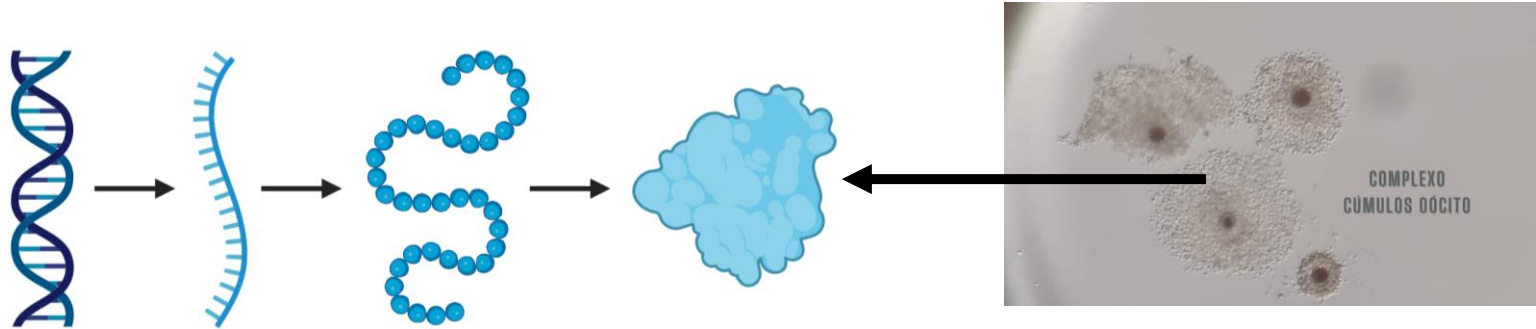
Sinalização
 TZP: Junções Gap/Vesículas



Podem fornecer informações valiosas sobre a qualidade e genética do ovócito e de seu ambiente

Avaliação das células do cumulus

- ✓ CC removidas e descartadas após a denudação.
- ✓ Material biológico valiosos, sem barreiras éticas.
- ✓ Ferramenta não invasiva e de fácil acesso para a avaliação do ovócito.



- ✓ Análise genômica, transcriptômica, proteômica e metabolômica das CC na busca por novos marcadores de competência ovocitária e resultado da gravidez.

The human cumulus cell provides poor predictive transfer outcome



BIOGRAPHY

Álvaro Martínez-Moro is a PhD Candidate and MSc degrees in human reproductive biomedicine. He is an Embryologist at IIVF investigating molecular markers of oocyte competence and the kinetics of embryo development.

Álvaro Martínez-Moro^{1,2}, Leopoldo González-Brusi¹, Ismael Lamas-Toranzo¹, Pilar González-Dosal², Félix Rodríguez-Juárez², Pablo Bermejo-Alvarez^{1,*}

Wyse *et al.* *Journal of Ovarian Research* (2020) 13:93
<https://doi.org/10.1186/s13048-020-00696-7>

RESEARCH

Open Access


Transcriptomics of cumulus cells – a window into oocyte maturation in humans

Brandon A. Wyse^{1†*} , Noga Fuchs Weizman^{1†}, Seth Kadish¹, Hanna Balakier¹, Mugundhine Sangaralin Clifford L. Librach^{1,2,3,4}



Reproductive biology

Metabolomics analysis of human cumulus cells obtained from cumulus–oocyte complexes with different developmental potential

Álvaro Martínez-Moro^{1,2}, Leopoldo González-Brusi¹, Ana Querejeta-Fernández³, Ester Padilla-Ruiz², Javier García-Blanco² and Pablo Bermejo-Alvarez^{1,*} 

¹Animal Reproduction Department, INIA, CSIC, Madrid, Spain

²IVF Spain, Madrid, Spain

³Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Complutense, Madrid, Spain

*Correspondence address: Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Complutense, 28040 Madrid, Spain.

E-mail: bermejo.pablo@inia.csic.es  <https://orcid.org/0000-0001-9907-2626>

Journal of Ovarian Research

Human Reproduction, 2023, **38**(11), 2187–2195
<https://doi.org/10.1093/humrep/dead181>
Advance Access Publication Date: September 11, 2023
Original Article

Clinical Epigenetics

Open Access

Cloning of granulosa cells and its effect on gene expression and functions in oocyte maturation



Pooja Sagvekar¹, Pankaj Kumar², Vijay Mangoli³, Sadhana Desai³ and Srabani Mukherjee^{1*} 

J Assist Reprod Genet (2016) 33:1571–1583
DOI 10.1007/s10815-016-0800-7

ASSISTED REPRODUCTION TECHNOLOGIES

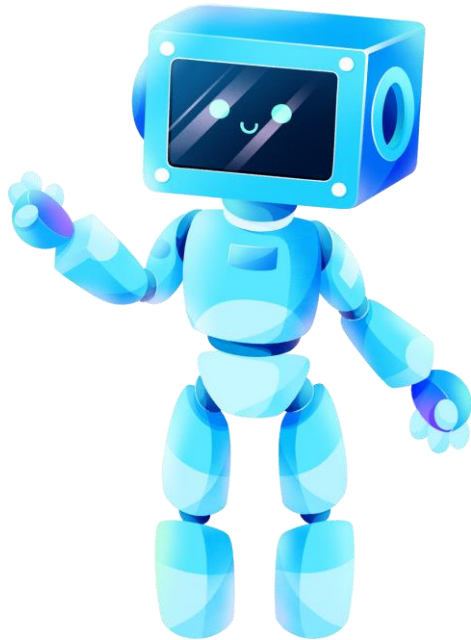
Protein expression in human cumulus cells as an indicator of blastocyst formation and pregnancy success

Daniela Paes Almeida Ferreira Braga^{1,2,3} · Amanda Souza Setti^{1,3} · Edson Guimarães Lo Turco² · Fernanda Bertuccez Cordeiro² · Elaine Cristina Cabral⁴ · Sylvia Sanches Cortezzi³ · Erika Ono³ · Rita Cássia Sávio Figueira¹ · Marcos Nogueira Eberlin⁵ · Edson Borges Jr.^{1,2}



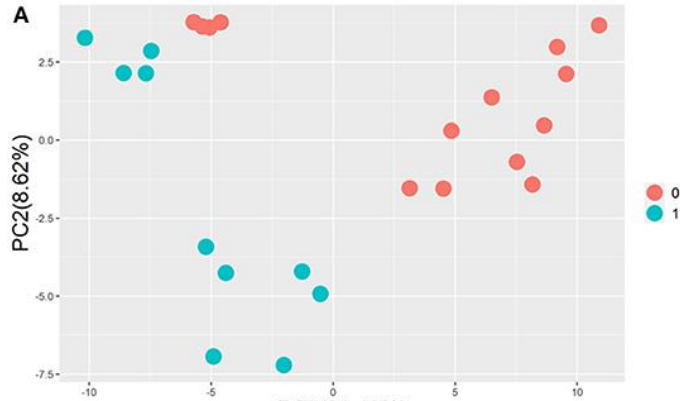
Aplicação da IA na reprodução assistida

- ✓ Técnicas avançadas de bioinformática e *machine learning* para compreensão da influência do transcriptoma das CC nos resultados de gestação em pacientes submetidas à ICSI

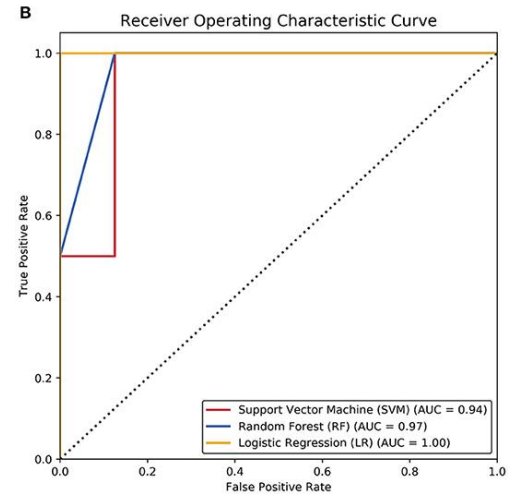


Multi-Omics Analysis and Machine Learning Prediction Model for Pregnancy Outcomes After Intracytoplasmic Sperm Injection–*in vitro* Fertilization

Aplicação do *machine learning* à identificação de genes que influenciam na gestação



Análise de Componentes Principais (PCA) dos perfis de metilação, mostrando um plano de separação notável entre os grupos de gestação positiva e negativa



Área sob a curva (AUC) sob aplicação do aprendizado de máquina 97%


Aplicação da IA na reprodução assistida

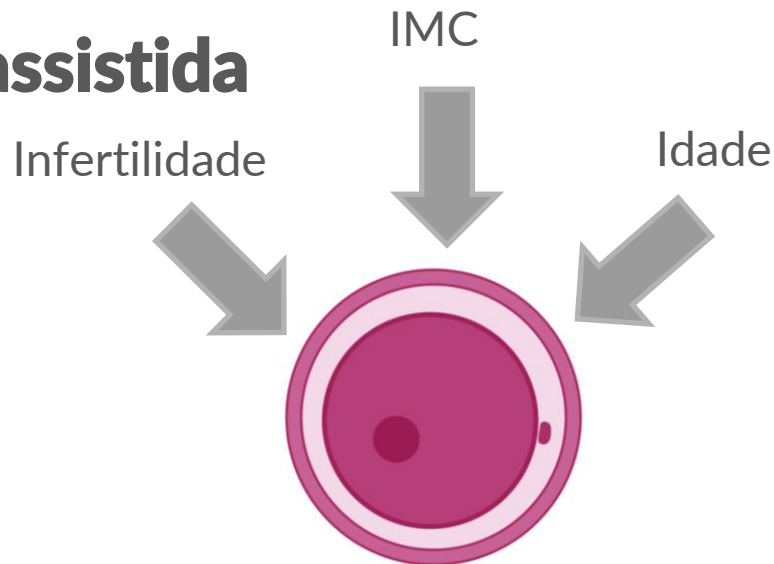
Reproductive Sciences (2023) 30:642–655
<https://doi.org/10.1007/s43032-022-01046-2>

EMBRYOLOGY: ORIGINAL ARTICLE



Bioinformatic Analysis of Human Cumulus Cells to Unravel Cellular's Processes that Could Be Used to Establish Oocyte Quality Biomarkers with Clinical Application

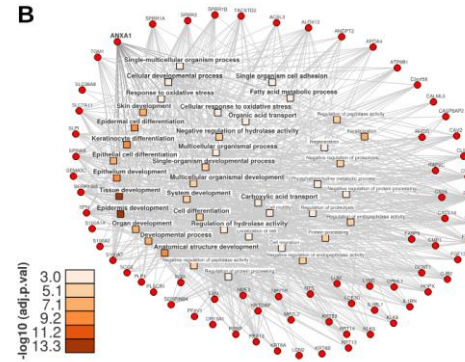
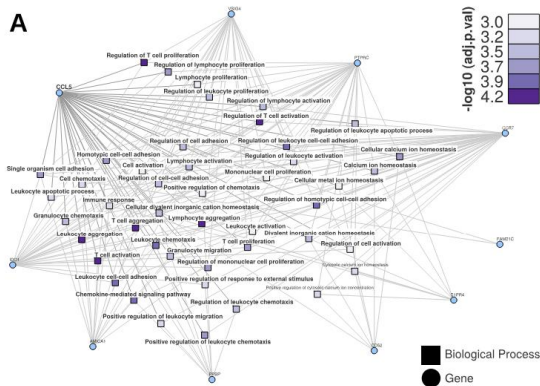
Lucia von Mengden^{1,2,3}  · Marco Antônio De Bastiani^{1,2,3} · Lucas Kich Grun^{2,3,4,5} · Florencia Barbé-Tuana^{3,4,5} · Tom Adriaenssens⁶ · Johan Smitz⁶ · Leticia Schmidt Arruda⁷ · Carlos Alberto Link⁷ · Fábio Klant^{1,2,3}



Associação de biomarcadores de qualidade do ovócito e características individuais do paciente com o potencial de blastulação, por meio de bioinformática.

Aplicação da IA na reprodução assistida

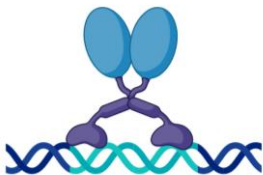
O estudo revelou vários processos celulares positivamente e negativamente associados ao desenvolvimento embrionário e ao potencial de gestação.



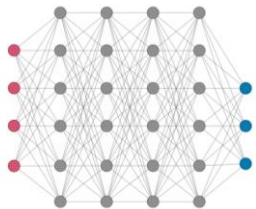
O experimento foi validado internamente com amostras clínicas

Os dados confirmaram a associação dos biomarcadores selecionados com a formação de blastocisto e as taxas de gravidez

Aplicação da IA na reprodução assistida: teste Ostera®



**Expressão
gênica**



**Inteligência
artificial**



**Embrião de
alto
potencial**



**Informação
para as
pacientes**



**Preservação
da fertilidade**

LIMITAÇÃO

Denudação Individual

Aplicação da IA na reprodução assistida

IA na medicina reprodutiva é um caminho sem volta



Diminuição na carga de trabalho no laboratório

Aconselhamento de pacientes

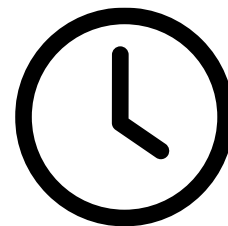


Compreensão dos motivos para falha de fertilização/implantação

Segurança na tomada de decisão



Quanto mais cedo a informação vier, melhor



RBMO

ARTICLE

An artificial intelligence tool predicts blastocyst development from static images of fresh mature oocytes



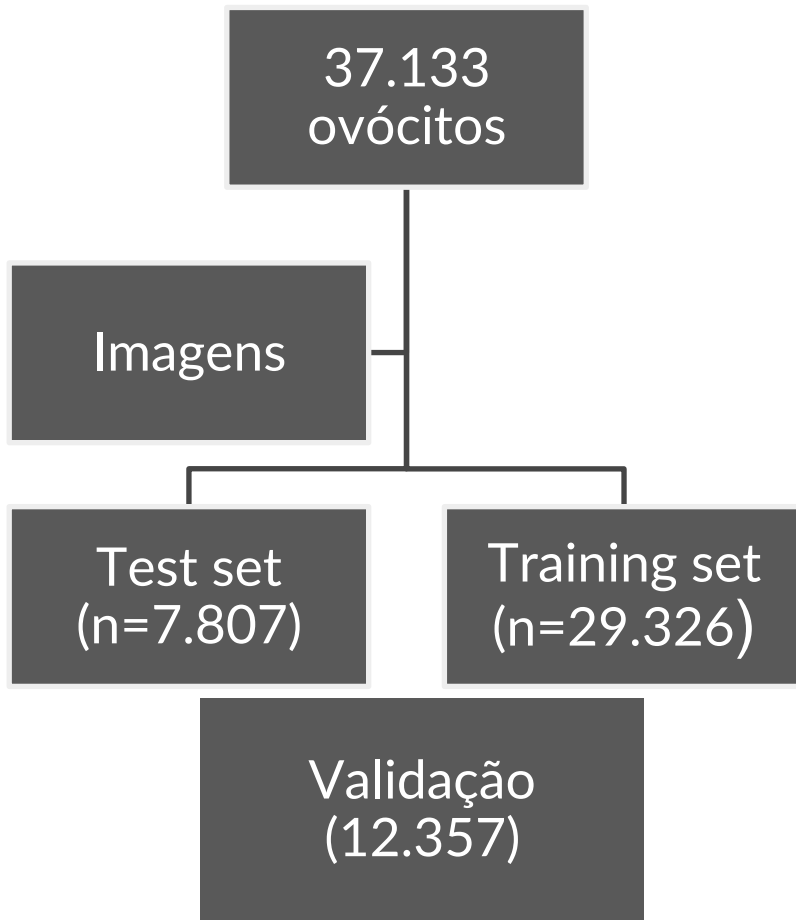
BIOGRAPHY

Julin Fjeldstad's career began at a Canadian IVF clinic in 2007. With a BSc in Biology and an MSc in Clinical Embryology (University of Leeds, UK), she is currently Head of Clinical Embryology and Scientific Operations at Future Fertility, Toronto (Canada). Passionate about innovative technology, she leads clinic collaborations, fostering research and enhancing ART practices.

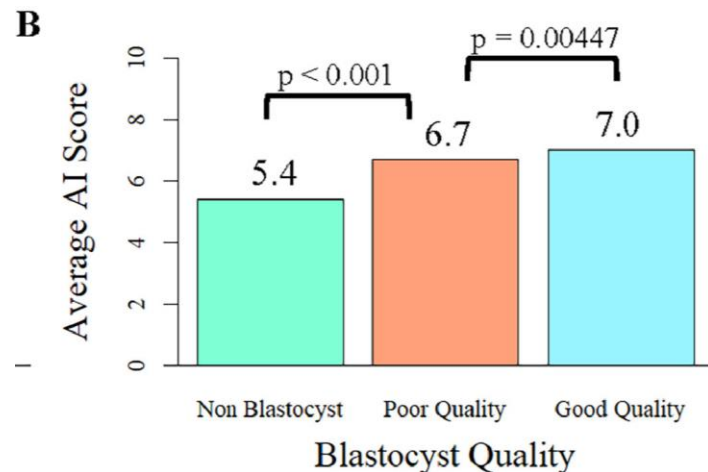
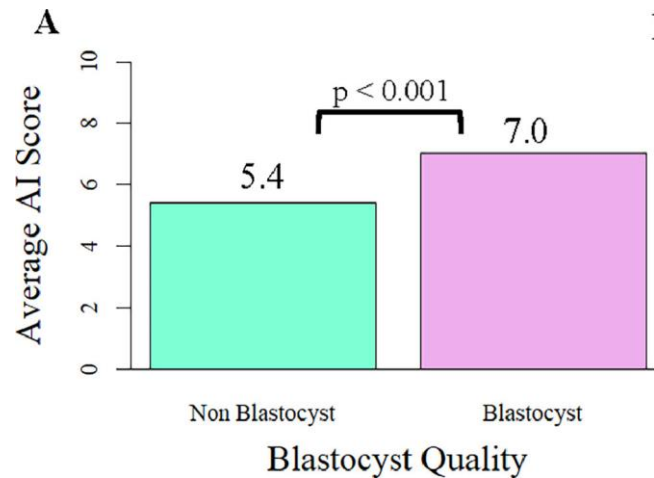
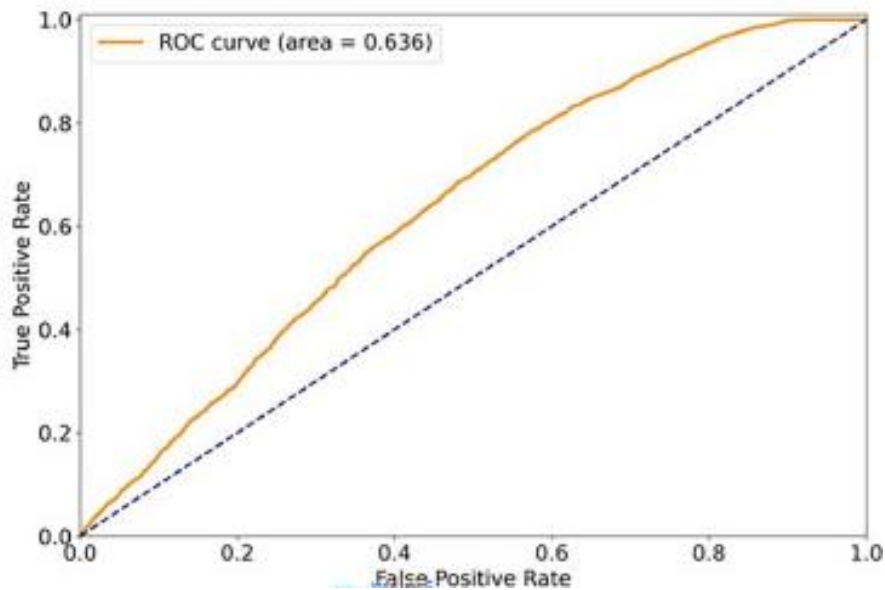
Julin Fjeldstad^{1,*}, Weikai Qi¹, Natalie Mercuri¹, Nadia Siddique¹, Jim Meriano², Alex Krivoi¹, Dan Nayot¹



Desenvolvimento e validação do modelo de *deep learning* para avaliação de imagens de ovócitos para gerar uma previsão do desenvolvimento de blastocistos

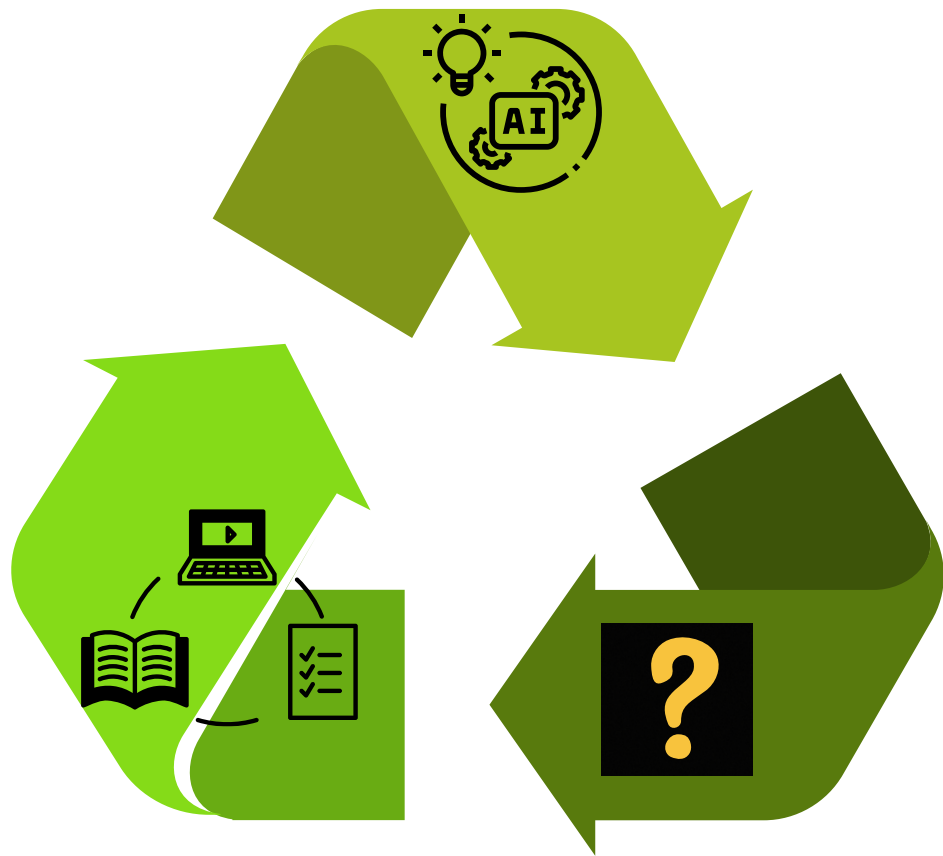


Curva ROC para as o potencial preditivo do modelo para desenvolvimento de blastocistos. AUC de 0.64 (IC 95% 0.62–0.65).





IA na reprodução assistida



Modelos de Matching Learning

- ✓ Aprendem a partir de dados brutos
- ✓ Trazem respostas importantes

Caixa preta

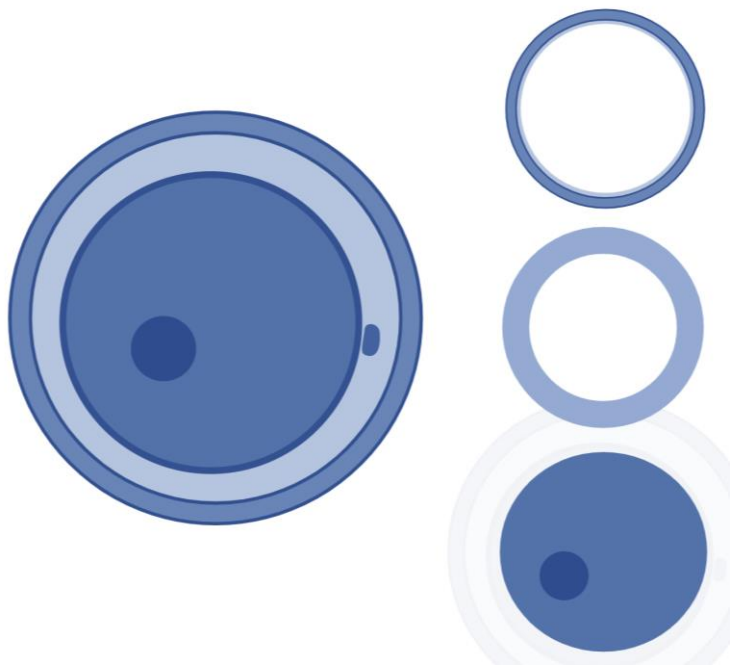
- ✓ Lacunas significativas: características relevantes
- ✓ Falta de transparência

Modelo de IA interpretável

- ✓ Maior confiança em suas previsões
- ✓ Auxiliando na conduta clínica e guiando para pesquisas futuras

Segmentação de imagens e IA

- ✓ Segmentação de imagens e extração automatizada de característica



Zona Pelúcida

Tamanho, Forma, Intensidade, Textura

Espaço Perivitelíneo


Tamanho

Ooplasma

Tamanho, Forma, Intensidade

Correlação com o potencial de desenvolvimento do ovócito

scientific reports

OPEN  Segmentation of mature human oocytes provides interpretable and improved blastocyst outcome predictions by a machine learning model

Jullin Fjeldstad¹, Weikai Qi², Nadia Siddique¹, Natalie Mercuri¹, Dan Nayot³ & Alex Krivoi²

- ✓ Modelo de aprendizado de máquina foi desenvolvido, considerando a segmentação do ovócito e obtendo características morfológicas e medidas distintas
- ✓ Regiões segmentadas do ovócito: ooplasma, ZP e EPV (máscaras)
- ✓ Combinações de características extraídas das máscaras e variáveis do paciente usadas para prever a probabilidade do ovócito atingir o estágio de blastocisto

Segmentação de imagens e IA

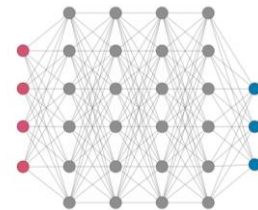
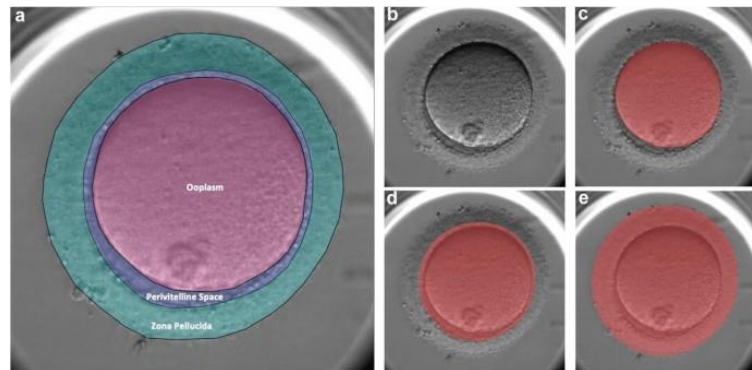
7.792 imagens de ovócitos

Obtenção das características
segmentadas

51.831 imagens de ovócitos

Predição de blastulação: AUC:
0,63

Modelo de máscaras + Deep
learning: AUC: 0,67



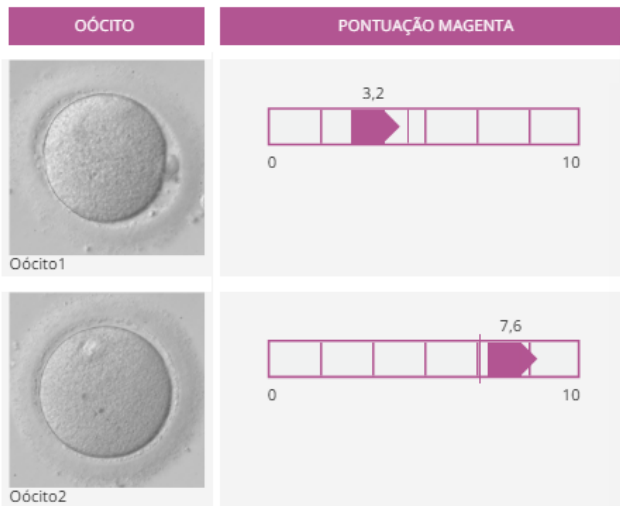
Estudo colaborativo (Future Fertility + Fertility-FertGroup)

Correlação do Score MAGENTA® com desenvolvimento ovocitário

✓ Avaliação de imagens em 2D de ovócitos frescos



✓ Pontuações personalizadas de qualidade dos ovócitos



✓ Correlação com a chance de blastulação



✓ Detecção de características imperceptíveis ao olho humano

Avaliação da qualidade ovocitária por MAGENTA®

802 ciclos de ICSI

7.783 imagens de ovócitos
cultivados em incubadora TLI

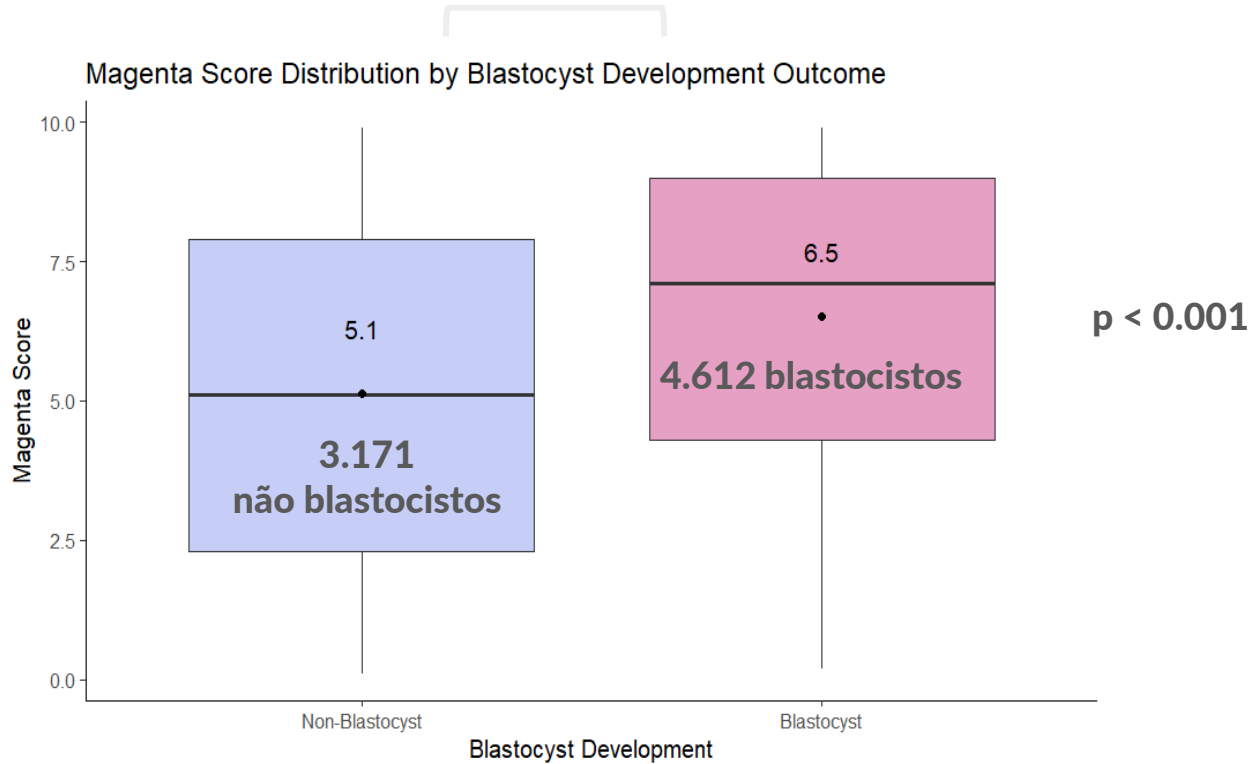
4.612 blastocistos

3.171 não blastocistos



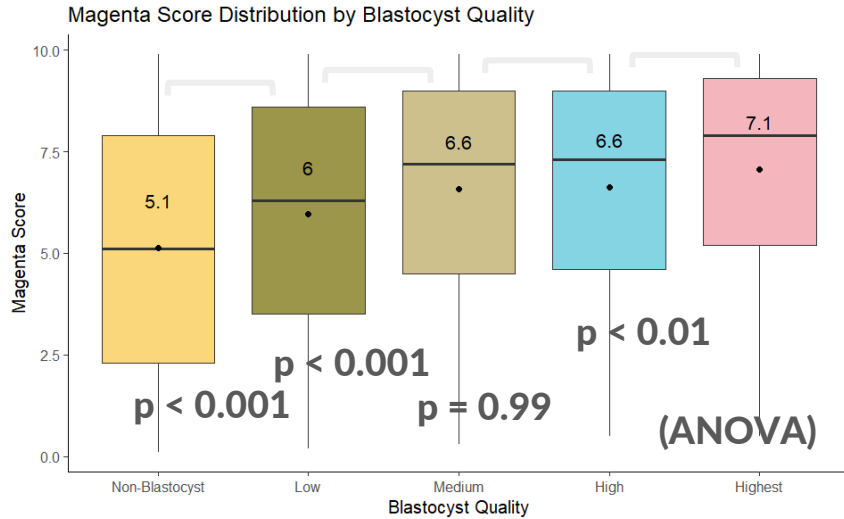


Correlação do *Score MAGENTA*® com a formação de blastocisto

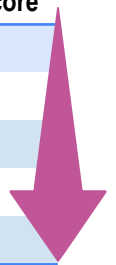




Correlação do Score MAGENTA® com a formação de blastocisto



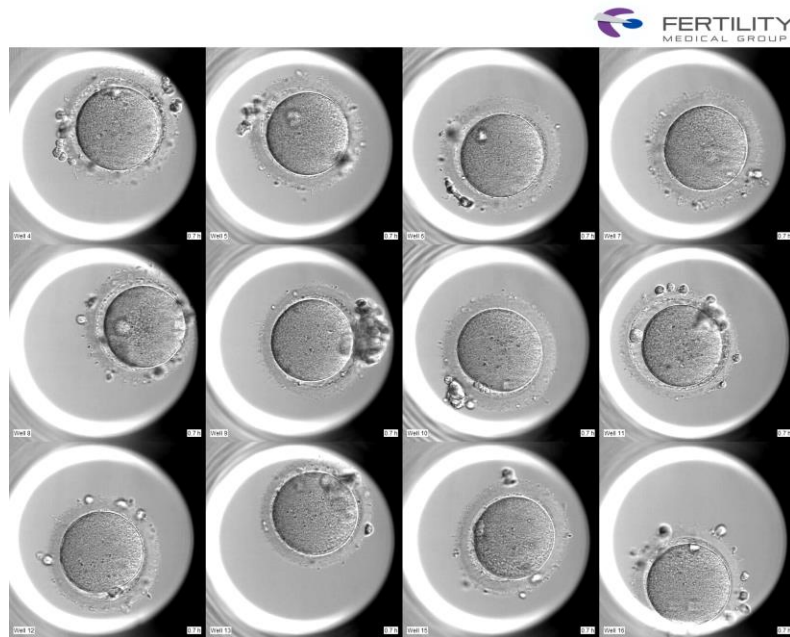
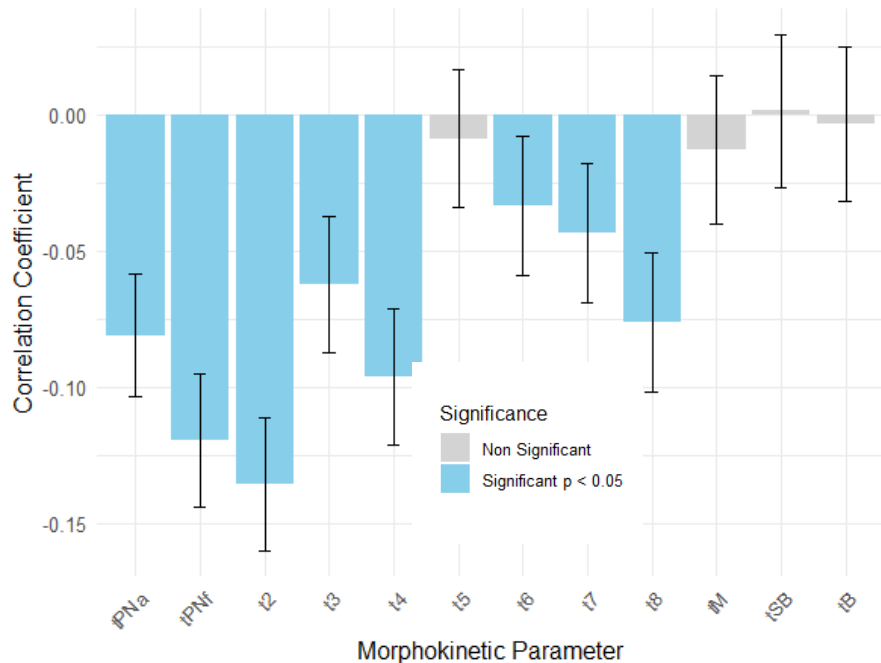
Blastocyst Quality Category	Gardner Grade Classifications	Sample Size	Average MAGENTA Score
Non-Blastocyst	Failed to develop to blastocyst embryo	3171	5.1
Low Quality	Expansion grade 1-6, ICM or TE Grade C	1365	6
Medium Quality	Expansion grade 1-6, ICM and TE Grade B	1190	6.6
High Quality	Expansion grade 1-6, ICM and TE Grade A or B (i.e., AB, BA)	964	6.6
Highest Quality	Expansion grade 1-6, ICM and TE Grade A	1085	7.1





Correlação do Score MAGENTA® com o comportamento morfocinético

Correlation of Morphokinetic Parameters with Magenta Score



Correlações negativa do Score Magenta com parâmetros morfocinéticos (divisões iniciais)

Progesterone-primed cycles result in slower embryos without compromising implantation potential and with the advantages of oral administration and potential cost reduction

Daniela Paes de Almeida Ferreira Braga, D.V.M., Ph.D.,^{a,b} Amanda Setti, M Patricia Guilherme, M.Sc.,^c Assumpto Iaconelli Jr., M.D.,^c and Edson Borges

^a Fertility/FERTGROUP- Medicina Reprodutiva, Scientific Research, Av. Brigadeiro Luis Sapientiae – Centro de Estudos e Pesquisa em Reprodução Humana Assistida, Rua Viei FERTGROUP- Medicina Reprodutiva, Clinical Department, Av. Brigadeiro Luis Anto FERTGROUP- Medicina Reprodutiva, IVF Laboratory Av. Brigadeiro Luis Antonio, Sac

TABLE 2

Comparison of morphokinetic parameters between the progestin-primed and GnRH antagonist groups.

Morphokinetic parameter (h)	Progestin-primed group	GnRH antagonist group	P value
Embryos	1,360	1,408	
tPNa	7.0 ± 0.2	6.2 ± 0.2	.008
tPNf	24.3 ± 0.3	23.6 ± 0.2	.142
t2	27.2 ± 0.3	26.2 ± 0.3	.045
t3	37.5 ± 0.4	36.6 ± 0.3	.130
t4	39.2 ± 0.4	38.8 ± 0.3	.493
t5	50.1 ± 0.6	49.2 ± 0.5	.316
t6	52.8 ± 0.6	52.5 ± 0.5	.653
t7	56.4 ± 0.7	54.7 ± 0.5	.046
t8	60.4 ± 0.8	58.7 ± 0.6	.120
tM	89.3 ± 0.8	87.1 ± 0.6	.045
tSB	101.5 ± 0.8	98.9 ± 0.1	.012
tB	111.0 ± 0.8	108.5 ± 0.7	.034
s1	2.6 ± 0.0	2.7 ± 0.0	.250
s2	1.9 ± 0.2	2.4 ± 0.2	.172
s3	10.5 ± 0.6	10.1 ± 0.4	.623
cc2	10.7 ± 0.2	10.3 ± 0.2	.170
cc3	12.9 ± 0.4	12.7 ± 0.30	.897
KIDScore	5.4 ± 0.0	5.9 ± 0.1	.465

Note: Values are means ± standard errors, unless otherwise noted. P-values in bold are statistically significant, ie, < .05.

cc2 = duration of the second cell cycle (t3-t2); cc3 = duration of third cell cycle (t5-t3); GnRH = gonadotropin hormone-releasing hormone; KIDScore = Known Implantation Data Score; s1 = time to complete t2-tPNf synchronous divisions; s2 = time to complete t4-t3 synchronous divisions; s3 = time to complete t8-t5 synchronous divisions; tPNa = time to pronuclear appearance; tPNf = time to pronuclear fading; t2 = time to 2 cells; t3 = time to 3 cells; t4 = time to 4 cells; t5 = time to 5 cells; t6 = time to 6 cells; t7 = time to 7 cells; t8 = time to 8 cells; tSB = time to start of blastulation; tB = time to blastulation.

Braga. Progesterone-priming and embryo morphokinetics. *Fertil Steril Sci* 2024.



Correlação do Score MAGENTA® com diferentes protocolos de bloqueio hipofisário

752 ciclos de ICSI

**6.244 imagens de ovócitos
cultivados em incubadora TLI**

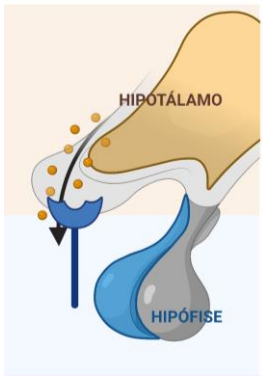
**117 ciclos e 707 ovócitos de
bloqueio com progestágenos**

**692 ciclos e 5.537 ovócitos
de bloqueio com
antagonista do GnRH**

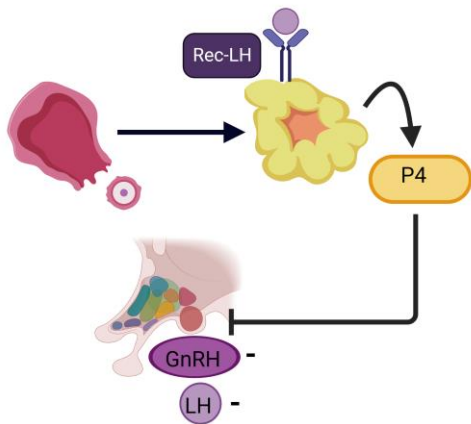




Correlação do Score MAGENTA® com diferentes protocolos de bloqueio hipofisário

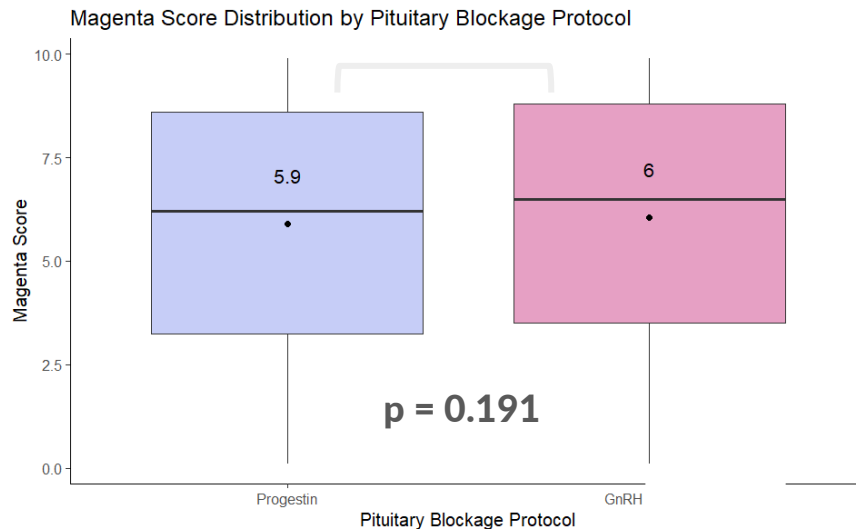


Vs.



Antagonista do GnRH

Progestágenos



Pituitary Blockage Protocol	Sample Size (# of oocytes)	Avg MAGENTA Score	# of Blastocysts	# of Non-Blastocysts	Blastocyst Development Rate per Mill
Progestin-primed	707	5.9	446	261	63%
GnRH	5537	6.0	3269	2268	59%

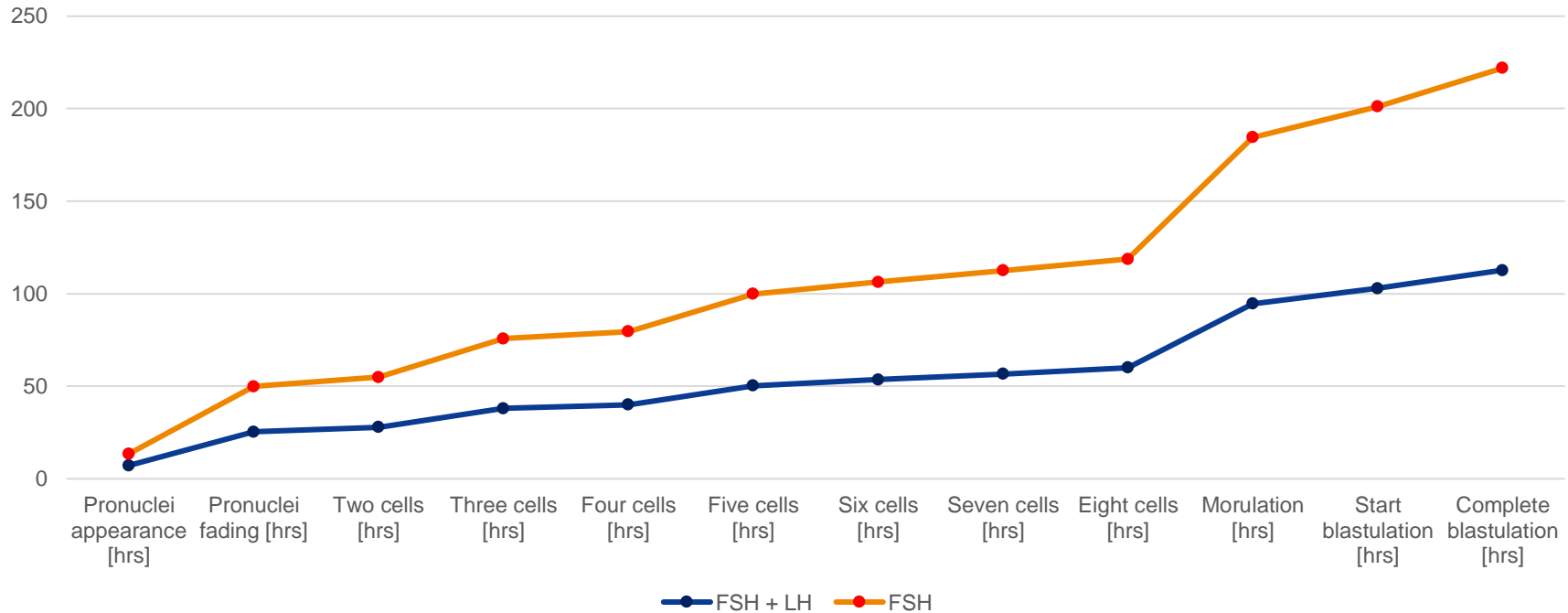


The Past, The Present, and The Pipeline

POSTER PRESENTATIONS AND ABSTRACTS

OVARIAN STIMULATION WITH
RECOMBINANT HUMAN LUTEINIZING
HORMONE AND FOLLICLE STIMULATING
HORMONE COMBINATION TREATMENT:
A DESCRIPTIVE ANALYSIS OF EMBRYONIC
MORPHOKINETIC DATA Amanda Souza Setti,
MSc

Dados morfocinéticos de embriões de ciclos com FSH e FSH + LH





Correlação do Score MAGENTA® com diferentes protocolos de EOC (FSH vs. FSH + LH)

525 ciclos de ICSI

5.149 imagens de ovócitos
cultivados em incubadora TLI

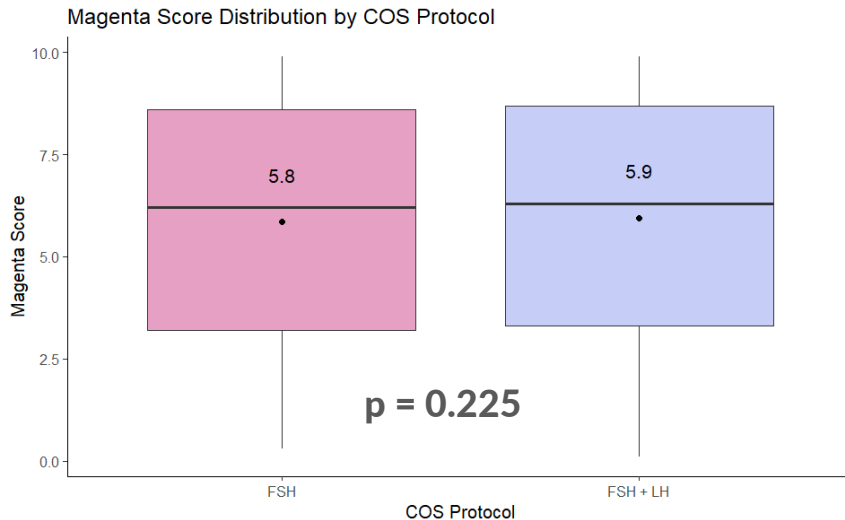
290 ciclos e 2.270 ovócitos de EOC com FSH

235 ciclos e 2.879 ovócitos de ciclos com
EOC com FSH + LH





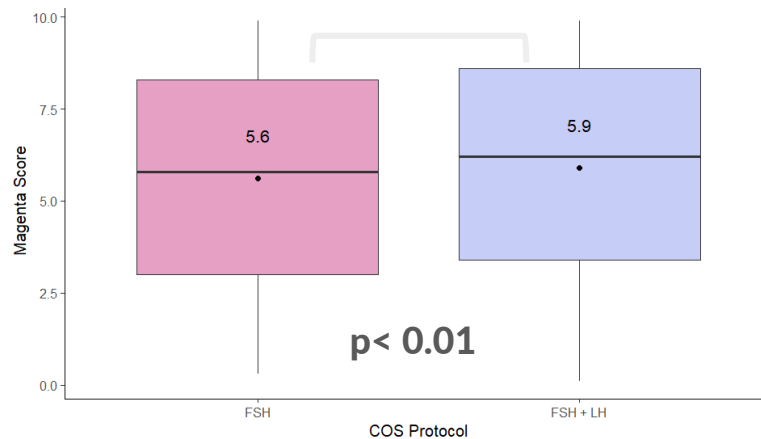
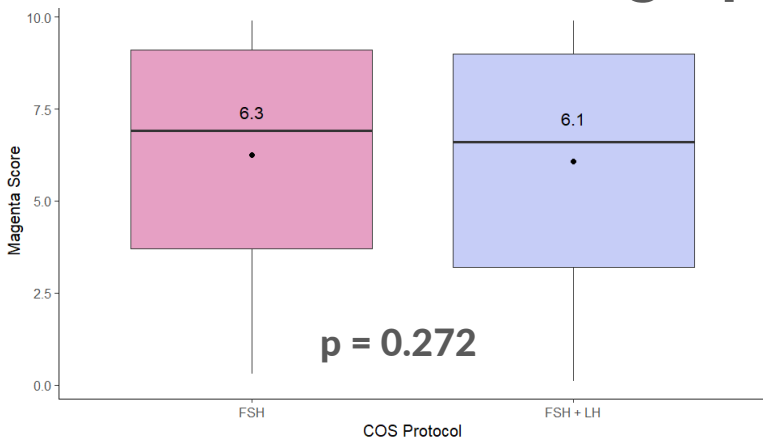
Correlação do Score MAGENTA® com diferentes protocolos de EOC (FSH vs. FSH + LH)



COS Protocol	Sample Size (# of oocytes)	Avg MAGENTA Score	# of Blastocysts	# of Non-Blastocysts	Blastocyst Development Rate per Mill
FSH	2270	5.6	1299	971	57%
FSH + LH	2879	5.9	1694	1185	59%



Correlação do Score MAGENTA® com diferentes protocolos de EOC (FSH vs. FSH + LH) em diferentes grupos de idade



Significant differences between oocytes from FSH and FSH+LH COS protocols of patients ≥ 35 y by Welch's t-test ($p < 0.01$)

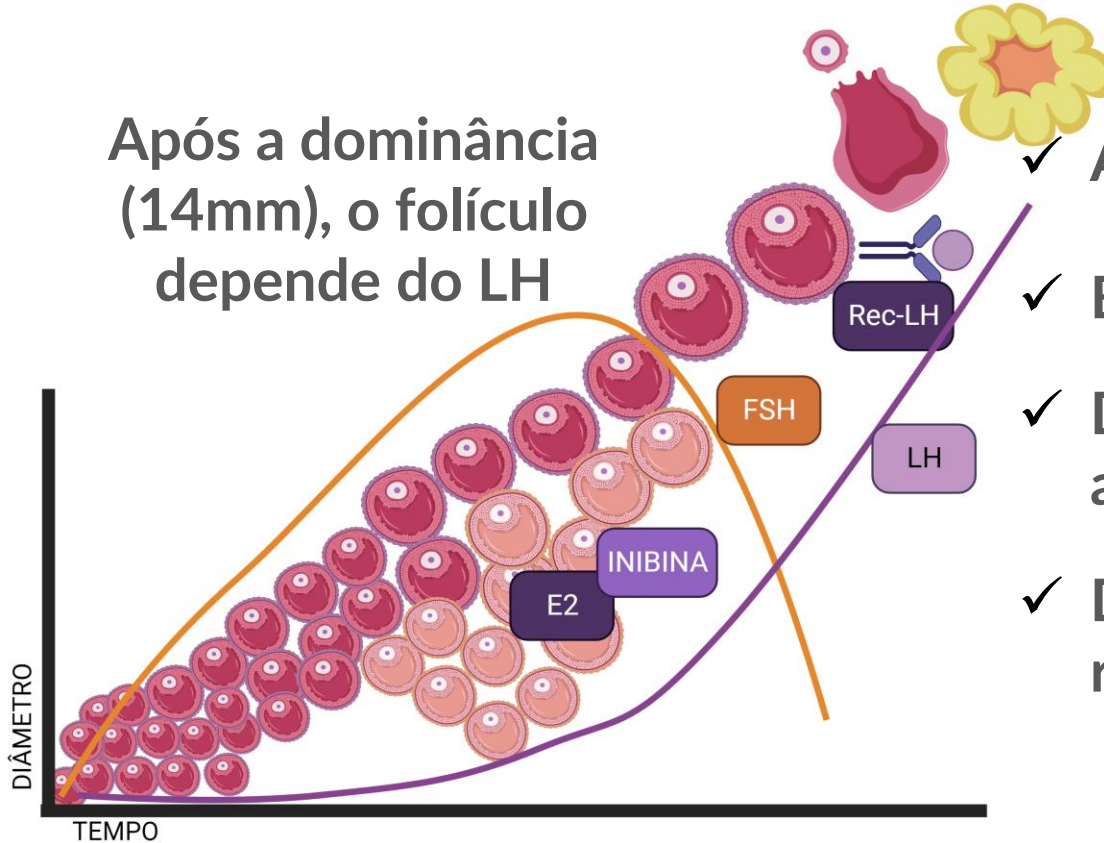
COS Protocol	Age Group	Sample Size (# of oocytes)	Avg MAGENTA Score	# of Blastocysts	# of Non-Blastocysts	Blastocyst Development Rate per Mill
FSH	< 35	806	6.3	513	293	64%
FSH + LH	< 35	636	6.1	401	235	63%
FSH	≥ 35	1464	5.6	786	678	54%
FSH + LH	≥ 35	2243	5.9	1293	950	58%



Plausibilidade biológica

Idade Materna Avançada

Após a dominância
(14mm), o folículo
depende do LH



- ✓ Atividade parácrina diminuída.
- ✓ Bioatividade do LH reduzida.
- ✓ Diminui a produção de andrógenos.
- ✓ Diminuem o número de receptores de LH funcionais.

(Sugiura et al., **Rep Med Biol.**, 2023)



Dados Fertility 2024: Efeito do MAGENTA® no dados morfocinéticos (n= 708 ovócitos de 50 ciclos)

Parâmetros morfocinéticos	B	95% IC		P
tPNa	-0,086	-0,137	-0,034	<0,001
tPNf	-0,128	-0,218	-0,038	0,005
t2	-0,246	-0,357	-0,135	<0,001
t3	-0,086	-0,249	0,078	0,306
t4	-0,085	-0,245	0,073	0,289
t5	0,017	-0,216	0,250	0,884
t6	-0,075	-0,291	0,141	0,497
t7	0,061	-0,178	0,300	0,615
t8	0,120	-0,192	0,431	0,451
tM	-0,406	-0,846	0,033	0,070
tsB	0,272	-0,142	0,686	0,198
tB	0,381	-0,106	0,867	0,125



Dados Fertility 2024: Efeito do MAGENTA® no dados morfocinéticos (n= 708 ovócitos de 50 ciclos)

Parâmetros morfocinéticos	B	95% IC		P
cc2	-0,164	-0,310	-0,017	0,029
cc3	-0,108	-0,180	0,267	0,182
S1	-0,020	-0,042	0,001	0,047
S2	-0,017	-0,124	0,089	0,748
S3	0,102	-0,163	0,367	0,449
KID Score D5	0,105	0,019	0,191	0,017



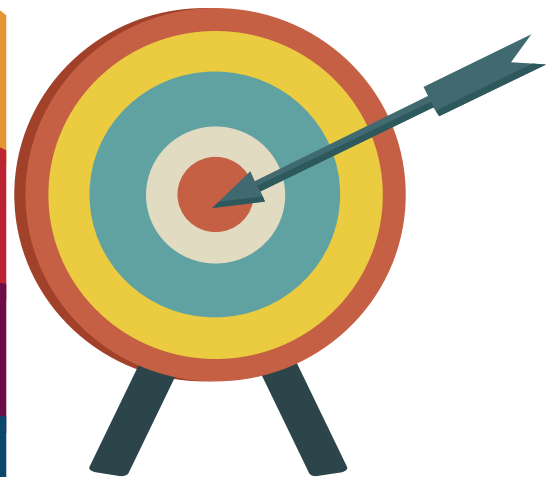
Correlação do score MAGENTA™ com o desenvolvimento de blastocistos, implantação e protocolos de estimulação ovariana "um estudo multicêntrico"

Score MAGENTA™ pode prever o desenvolvimento de blastocistos e a implantação?

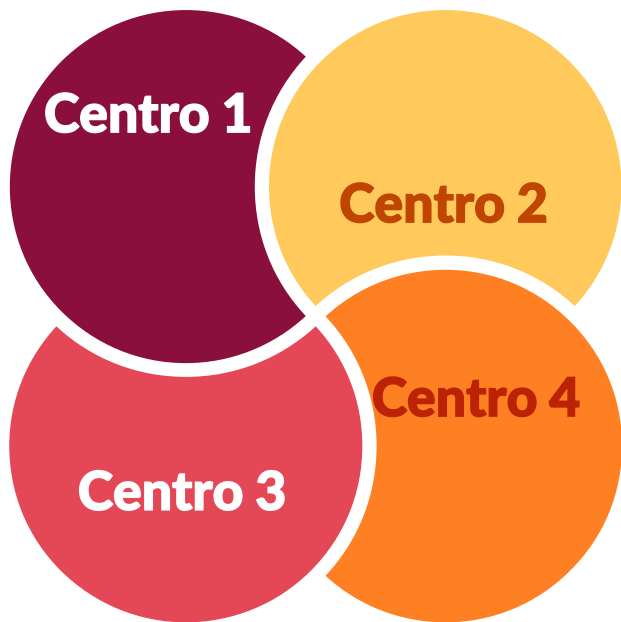
Existe influência do bloqueio pituitário na qualidade do ovócito, avaliada pelo MAGENTA™?

Existe influência do protocolo de estimulação ovariana controlada na qualidade do ovócito, avaliada pelo MAGENTA™?

Existe influência da dose de FSH na qualidade do ovócito, avaliada pelo MAGENTA™.?



Future Fertility + Fertgroup



10.000 ovócitos



Correlação entre os
grupos de estudo

Expectativas

- ✓ Estabelecer um modelo de IA que traga informações sobre os resultados reprodutivos futuros para gerenciamento de expectativas, planejamento de ciclos seguintes e planejamento de ciclos de criopreservação de ovócitos.
- ✓ Compreender e gerenciar os efeitos de diferentes tipos de bloqueio hipofisário, protocolos de estimulação e doses de gonadotrofinas na qualidade do ovócitos.



MUITO OBRIGADA