



www.socialnews.it

Anno 9 - Numero 5
Maggio - Giugno 2012

Una questione di lobby
di Eugenia Roccella

**Per evitare
un figlio malato**
di Maria Antonietta
Farina Coscioni

**Una questione
europea**
di Fiorenza Bariani,
Alessandro Nanni Costa

**La legge 40:
critiche e valutazioni**
di Marilisa D'Amico

**Fra cultura
e legislazione**
di Annibale Volpe,
Giovanna Sighinolfi

**Fattori di rischio
e prevenzione**
di Carlo Foresta,
Alberto Ferlin, Damiano Pizzol

**Una questione
ambientale**
di Andrea Lenzi

**L'etica delle piccole
virtù**
di Carlo Flamigni

**La cultura
della riproduzione**
di Manuela Simoni

Con il contributo satirico
di Vauro Senesi

realizzazione e distribuzione gratuita

SOCIAL NEWS

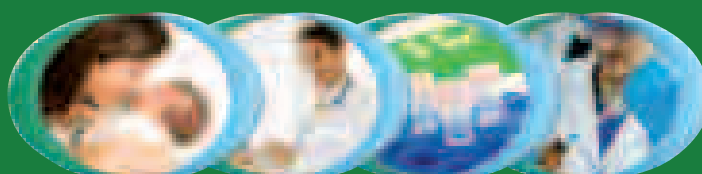
Con il patrocinio
Rai Segretariato Sociale CULTURE A CONFRONTO - MENSILE DI PROMOZIONE SOCIALE
www.segretariatosociale.rai.it

PREMIATO
EUROMEDITERRANEO 2003

MEDICINA RIPRODUTTIVA



DALLA LEGGE 40 ALLA SELEZIONE DELL'EMBRIONE



COMITATO ITALIANO PROGETTO MIELINA

Poste Italiane s.p.a. Spedizione in A.P. - D.L. 353/2003 (Conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art. 1. comma 2, DBC TS

3. **L'evoluzione secondo etica e scienza**
di Massimiliano Fanni Canelles
4. **La genetica della riproduzione**
di Daniela Toniolo
5. **Fra cultura e legislazione**
di Annibale Volpe, Giovanna Sighinolfi
6. **Una questione di lobby**
di Eugenia Roccella
7. **Una questione di costi**
di Juerg Stamm
8. **Per evitare un figlio malato**
di Maria Antonietta Farina Coscioni
9. **Una questione europea**
di Fiorenza Bariani, Alessandro Nanni Costa
12. **La legge 40: critiche e valutazioni**
di Marilisa D'Amico
14. **Nancy Brilli "Il male di Marilyn ha colpito anche me"**
di Michela Auriti
15. **L'etica delle piccole virtù**
di Carlo Flamigni
17. **La cultura della riproduzione**
di Manuela Simoni
19. **Fattori di rischio e prevenzione**
di Carlo Foresta, Alberto Ferlin, Damiano Pizzol
21. **Quando la cicogna non arriva**
di Adele Menniti
23. **Una questione ambientale**
di Andrea Lenzi
25. **La selezione naturale**
di Giuseppe Simoni
27. **La Diagnosi Genetica Preimpianto**
di Marina Baldi
28. **Miomi uterini e donne infertili**
di Pietro Litta
30. **Il turismo riproduttivo**
di Luca Gianaroli
31. **Le vie della vita**
di Antonio Irlando
32. **Una libertà per la donna**
di Pasquale Bilotta
33. **Prevenzione della sterilità femminile**
di Filippo Maria Ubaldi
35. **Perchè crioconservare**
di Eleonora Porcu
38. **Un problema endocrino**
di Giuseppina Basini, Francesca Grasselli

Per contattarci:

redazione@socialnews.it, info@auxilia.fvg.it

I **SocialNews** precedenti. Anno 2005: Tsunami, Darfur, I genitori, Fecondazione artificiale, Pedopornografia, Bambini abbandonati, Devianza minorile, Sviluppo psicologico, Aborto. Anno 2006: Mediazione, Malattie croniche, Infanzia femminile, La famiglia, Lavoro minorile, Droga, Immigrazione, Adozioni internazionali, Giustizia minorile, Tratta e schiavitù. Anno 2007: Bullismo, Disturbi alimentari, Videogiochi, Farmaci e infanzia, Acqua, Bambini scomparsi, Doping, Disagio scolastico, Sicurezza stradale, Affidì. Anno 2008: Sicurezza e criminalità, Sicurezza sul lavoro, Rifiuti, I nuovi media, Sport e disabili, Energia, Salute mentale, Meritocrazia, Riforma Scolastica, Crisi finanziaria. Anno 2009: Eutanasia, Bambini in guerra, Violenza sulle donne, Terremoti, Malattie rare, Omosessualità, Internet, Cellule staminali, Carcere. Anno 2010: L'ambiente, Arte e Cultura, Povertà, Il Terzo Settore, Terapia Genica, La Lettura, Il degrado della politica, Aids e infanzia, Disabilità a scuola, Pena di morte. Anno 2011: Cristianesimo e altre Religioni, Wiki... Leaks...pedia, Musica, Rivoluzione in Nord Africa, Energie rinnovabili, Telethon, 150 anni dell'Unità d'Italia, Mercificazione della donna, Disabilità e salute mentale, Le risorse del volontariato. Anno 2012: Inquinamento bellico e traffico d'armi, Emergenza giustizia, Il denaro e l'economia, Gioco d'azzardo.

Direttore responsabile:
Massimiliano Fanni Canelles

Redazione:
Capo redattore
Claudio Cettolo
Redattore
Elena Turchetto
Valutazione editoriale, analisi e correzione testi
Tullio Ciancarella
Grafica
Paolo Buonsante
Ufficio stampa
Elena Volponi, Luca Casadei, Alessia Petrilli
Ufficio legale
Silvio Albanese, Roberto Casella, Carmine Pullano
Segreteria di redazione
Paola Pauletig
Edizione on-line
Gian Maria Valente
Relazioni esterne
Alessia Petrilli
Newsletter
David Roici
Spedizioni
Alessandra Skerk
Responsabili Ministeriali
Serenella Pesarin (Direttrice Generale Ministero Giustizia),
Paola Viero (UTC Ministero Affari Esteri)
Responsabili Universitari
Cristina Castelli (Professore ordinario Psicologia dello Sviluppo Università Cattolica),
Pina Lalli (Professore ordinario Scienze della Comunicazione Università Bologna),
Maurizio Fanni (Professore ordinario di Finanza Aziendale all'Università di Trieste),
Tiziano Agostini (Professore ordinario di Psicologia all'Università di Trieste)

Collaboratori di Redazione:
Roberto Casella
Rossana Carta
Giulia Cella
Angela Deni
Eva Donelli
Gemma d'Urso
Marta Ghelli
Susanna Grego
Bianca La Rocca
Ilaria Liprandi
Elisa Mattaloni
Christian Mattaloni
Cinzia Migani
Maria Rita Ostuni
Patrizia Pagnutti
Russo Grazia
Enrico Sbriglia
Cristina Sirch
Claudio Tommasini
Elena Turchetto
Valeria Vilardo

Con il contributo di:
Gemma d'Urso
Elisa Mattaloni
Cinzia TH Torrini
Gianfranco Turano

Vignette a cura di:
Paolo Buonsante
Vauro Senesi

Periodico
Associato



Si ringrazia per la collaborazione e i contributi la professoressa Antonietta Gatti, associato all'Istituto ISTECCNR di Faenza e Visiting Professor of the Institute for Advanced Sciences Convergence (Department of State, USA)

QR CODE

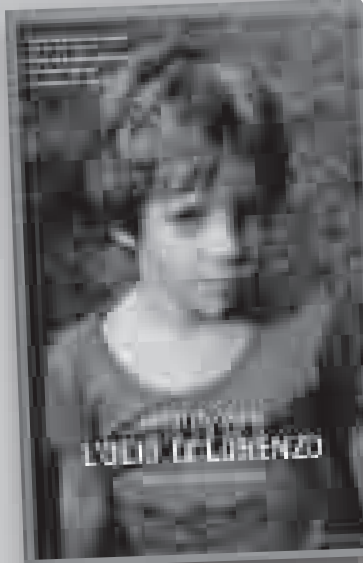


Questo periodico è aperto a quanti desiderino collaborarvi ai sensi dell'art. 21 della Costituzione della Repubblica Italiana che così dispone: "Tutti hanno diritto di manifestare il proprio pensiero con la parola, lo scritto e ogni mezzo di diffusione". Tutti i testi, se non diversamente specificato, sono stati scritti per la presente testata. La pubblicazione degli scritti è subordinata all'insindacabile giudizio della Redazione: in ogni caso, non costituisce alcun rapporto di collaborazione con la testata e, quindi, deve intendersi prestata a titolo gratuito. Tutte le informazioni, gli articoli, i numeri arretrati in formato PDF li trovate sul nostro sito: **www.socialnews.it** Per qualsiasi suggerimento, informazioni, richiesta di copie cartacee o abbonamenti, potete contattarci a: **redazione@socialnews.it** Ufficio stampa: **ufficio.stampa@socialnews.it** Registr. presso il Trib. di Trieste n. 1089 del 27 luglio 2004 - ROC Aut. Ministero Garanzie Comunicazioni n° 13449. Proprietario della testata: Associazione di Volontariato @uxilia onlus www.auxilia.fvg.it - e-mail: info@auxilia.fvg.it Stampa: **AREAGRAFICA - Meduno PN - www.areagrafica.eu** Qualsiasi impegno per la realizzazione della presente testata è a titolo completamente gratuito. Social News non è responsabile di eventuali inesattezze e non si assume la responsabilità per il rinvenimento del giornale in luoghi non autorizzati. È consentita la riproduzione di testi ed immagini previa autorizzazione citandone la fonte. Informativa sulla legge che tutela la privacy: i dati sensibili vengono trattati in conformità al D.L.G. 196 del 2003. Ai sensi del D.L.G. 196 del 2003 i dati potranno essere cancellati dietro semplice richiesta da inviare alla redazione.



Il Comitato Italiano Progetto Mielina CIPM, www.progettomielina.it, è partner di Telethon, ed è il ramo Italiano del Myelin Project Americano www.myelin.org. Sostiene la ricerca medica per la terapia nelle malattie demielinizanti. L'obiettivo che si propone è quello di trovare il modo di ricostruire la guaina mielinica del sistema nervoso, persa a causa di malattie ereditarie o acquisite. Nel 1989, Augusto Odone e la moglie Michaela Teresa Murphy fondano negli U.S.A. il Myelin Project. Erano appena riusciti a trovare una cura per il figlio, Lorenzo, affetto da adrenoleucodistrofia, utilizzando una miscela di trigliceridi, l'Olio di Lorenzo, in grado di bloccare la progressione della malattia. A questa incredibile storia Phil Collins ha dedicato la canzone "Lorenzo" e Hollywood ne ha fatto un film "L'olio di Lorenzo", i cui attori principali sono Nick Nolte e Susan Sarandon. Oggi il Comitato Italiano Progetto Mielina - CIPM cofinanzia il progetto Telethon GPP1007, modulazione della neuregulina per il trattamento di neuropatie demielinizzanti presso l'Istituto San Raffaele di Milano. La ricerca punta a stimolare un fattore di crescita che aumenti la produzione della mielina, la guaina che avvolge le fibre nervose. Recentemente si è scoperto che, nella Sclerosi Multipla, il recettore GPR17 regola la produzione della mielina. Il recettore GPR17 agisce regolando la maturazione degli oligodendrociti verso la produzione di mielina.

Il libro:
L'olio di Lorenzo.
Una storia
d'amore,
Mondadori Editore.



Augusto, italiano, funzionario della Banca Mondiale, sposato con Michaela. Il loro figlio Lorenzo a sei anni inizia a mostrare degli strani sintomi: è aggressivo con gli altri bambini, non riesce a tenersi in equilibrio sulla bicicletta. La diagnosi dei medici non lascia scampo: "Adrenoleucodistrofia... un disordine neurologico... la progressione è molto rapida... non sopravvivono per più di due anni... Ma Augusto e Michaela non si rassegnano, non si arrendono.....

L'evoluzione secondo etica e scienza

di Massimiliano Fanni Canelles

L'età sempre più avanzata in cui si decide di intraprendere una gravidanza, l'inquinamento ambientale che riduce la fertilità ed il progresso scientifico nella diagnosi prenatale sono i fattori che inducono una coppia ad avvicinarsi al mondo della medicina riproduttiva. In questo settore, in particolare nella procreazione assistita, le tecniche divenute più familiari al grande pubblico sono la fecondazione in vitro (FIVET), l'iniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo (ICSI) e l'inseminazione intrauterina (IUI). In Italia, queste procedure sono disciplinate dalla legge 40, entrata in vigore nel 2004. Essa ammette il ricorso a questa specialità medica in caso di «problemi riproduttivi derivanti dalla sterilità o dalla infertilità umana (...) qualora non vi siano altri metodi terapeutici efficaci per rimuovere le cause di sterilità o infertilità (...) finalizzata ad un unico e contemporaneo impianto, e comunque non superiore a tre». La stessa fonte vieta il ricorso alla fecondazione eterologa (donatore esterno) e l'utilizzo dell'embrione per sperimentazioni. E' consentito un unico e contemporaneo impianto di non più di tre embrioni ed è proibita la conservazione degli stessi tramite crioconservazione. E', inoltre, vietata la selezione dell'embrione sano anche nei casi di possibili malattie ereditarie. In seguito ad un acceso dibattito etico-scientifico, questi ultimi punti sono stati dichiarati illegittimi dalla Corte Costituzionale. Una sentenza della Corte europea per i Diritti dell'Uomo ha inoltre stabilito che consentire per legge alle coppie sterili di ricorrere alla fecondazione in vitro eterologa non viola più la Convenzione europea dei Diritti dell'Uomo. A causa di questi interventi successivi, la 40 risulta oggi confusa, foriera di conseguenze inapplicabili e fonte di imbarazzo nei centri specialistici di medicina della procreazione. Da sempre la procreazione assistita è osservata attentamente a causa dei rischi sanitari a cui sono esposti la madre ed il feto. Questi si riconducono alla sindrome da iperstimolazione ovarica ormonale, trattabile con adeguate indicazioni specialistiche. Molta attenzione è stata invece posta ai risvolti etici e morali di tali procedure, le quali coinvolgono la natura stessa dell'essere umano ed il concetto di vita. In qualità di Presidente del Comitato Italiano Progetto Mielina, che si occupa di malattie rare neurologiche, desidero soffermare l'attenzione su un punto attualmente molto sentito e contemporaneamente contestato: mi riferisco all'ipotesi in cui i genitori siano potenzialmente portatori di malattie genetiche e desiderino per i propri figli una vita degna di essere vissuta. In ciò assume notevole rilievo la Diagnosi Genetica Preimpianto (PGD), una procedura in cui gli embrioni prodotti con tecniche di Procreazione Umana Medicalmente Assistita (PMA) vengono analizzati e selezionati dal punto di vista genetico prima di essere trasferiti all'interno dell'utero materno. Attualmente, nei casi in cui esista il rischio di una patologia genetica in capo al nascituro, si prevede la possibilità di eseguire la villocentesi (CVS) o l'amniocentesi. Si tratta di tecniche diagnostiche entrambe largamente utilizzate, ma possibili solo quando il feto si è già sviluppato nell'utero. In caso di riscontro positivo della malattia ereditaria, le coppie possiedono – quale unica alternativa – la scelta di interrompere la gravidanza o portarla comunque a termine. La PGD consente, invece, la selezione degli embrioni esenti dalla patologia. Evita, pertanto, che venga impiantato l'abbozzo cellulare malato il quale, in seguito, formerà l'embrione ed il feto. Come Uomo, come cattolico, come cittadino, mi domando se sia più etico permettere di bloccare una vita esattamente come avviene nella contraccezione da spirale intrauterina - che impedisce l'impianto dell'embrione - oppure costringere all'aborto terapeutico, quando ormai braccia, testa ed organi interni, quali il cuore ed il cervello, si sono già sviluppati. Penso sia evidente come una legge che obbliga in tal senso possa considerarsi un'offesa all'intelligenza e alla dignità umana.

Daniela Toniolo

Capo Unità Ricerca Divisione di Genetica e Biologia cellulare
Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

La genetica della riproduzione

L'innalzamento dell'età in cui si cerca di fare il primo figlio provoca spesso amare sorprese. Un grande numero di coppie si rivolge quindi ai centri di fertilità per quella che si chiama "infertilità idiopatica maschile e femminile".

La riproduzione e la fertilità dipendono da molti fattori. Il numero e la vitalità delle cellule germinali, gli ovociti e gli spermatozoi sono i principali determinanti delle capacità riproduttive di una coppia. Essi sono influenzati da fattori ambientali (il fumo, l'attività fisica, le abitudini alimentari, il peso corporeo, ecc.), fisiologici, tra i quali l'età, e, infine, da fattori genetici.

Fino alla prima metà del 1900, da ogni coppia nascevano numerosissimi figli, fino a 10-12: le coppie cominciavano a fare figli molto giovani, intorno ai 20 anni, ne facevano prima a distanza anche di un solo anno e poi con meno frequenza, in qualche modo scendendo la naturale diminuzione della fertilità. L'infertilità colpisce circa il 15% delle coppie e riguarda ambedue i sessi in parti circa uguali. Questa percentuale è aumentata negli ultimi 50 anni. Ciò è da ascrivere soprattutto ai profondi cambiamenti nello stile di vita avvenuti nel secolo scorso. Come conseguenza, l'età media in cui in una coppia arriva il primo figlio si è drasticamente spostata in avanti: la percentuale di donne primipare a 30 anni, o più tardi, è stata stimata nel 25% in uno studio del 2002 (1). Per gli uomini, l'età è ancora più alta: più del 30% vive la prima paternità a 30 anni o più tardi. Oggi, il dato potrebbe essere ulteriormente aumentato.

In tutto il mondo occidentale, il fattore età ha causato conseguenze enormi, perché la fertilità diminuisce con l'età. A questo proposito, rileviamo differenze fondamentali tra maschi e femmine. L'uomo è in grado di produrre spermatozoi, e quindi di riprodursi, per tutta la sua vita. Gli ovociti derivano, invece, da cellule capaci di dividersi solo durante la vita fetale ed il loro numero è stabilito alla nascita. La vita fertile di una donna ha una durata limitata, dal menarca alla menopausa. In ambedue i sessi, però, la "qualità" delle cellule germinali peggiora negli anni, contribuendo alla diminuzione della fertilità. Questo fenomeno di invecchiamento precoce, parecchio accelerato rispetto ad altri organi, è di nuovo particolarmente evidente nelle donne, le quali sono completamente fertili solo fino a circa 30 anni. A questa età, la fertilità comincia a diminuire per arrivare vicina a zero a 40 anni, più di dieci anni prima dell'età della menopausa. Per gli uomini, la situazione non è così drammatica, ma anche in questo caso l'aumentare dell'età, con la diminuzione del numero e della qualità degli spermatozoi e dei livelli di ormoni, quali il testosterone, contribuisce a ridurre la fertilità.

Si comprende, quindi, come l'innalzamento dell'età in cui si cerca di fare il primo figlio possa provocare, e spesso provochi, amare sorprese, e come un grande numero di coppie si rivolga ai centri di fertilità per quella che si chiama "infertilità idiopatica maschile e femminile".

Ciononostante, molte donne hanno avuto naturalmente il primo figlio anche molto dopo i 40 anni e molti uomini possono avere figli in età molto avanzata. Esistono, evidentemente, delle differenze individuali, solo in parte dovute a fattori ambientali ed allo stile di vita individuale. Donne di 40 anni in ottima salute, con un aspetto giovanile ed un ciclo mestruale perfetto, possono essere assolutamente infertili. Bisogna, quindi, considerare anche l'altra variabile, la componente genetica della fertilità. Il numero di cellule germinali alla nascita, la loro qualità e la loro capacità di maturare a oociti ed essere fecondati ed il loro invecchiamento dipendono anche da fattori genetici. Studi su famiglie e, soprattutto, su coppie di gemelli, hanno mostrato che una misura compresa tra il 30 ed il 45% della variabilità individuale nella capacità riproduttiva è dovuta a fattori genetici.

Sono in corso molti studi volti ad identificare i geni responsabili di questa variabilità. Fino a qualche anno fa, questi studi erano limitati ai casi estremi di infertilità. Hanno, comunque, già contribuito ad identificare alcuni geni coinvolti in menopausa precoce (una percentuale dell'1-2% delle donne va in menopausa prima dei 40 anni) o in azoospermia/oligospermia (mancanza o numero ridotto di spermatozoi). Il sequenziamento del genoma umano e lo sviluppo delle nuove tecniche della genomica hanno permesso di procedere più speditamente negli studi genetici e, soprattutto, di studiare la fertilità e la riproduzione in gruppi molto più grandi di popolazione, anche normale. Tra il 2010 ed il 2012, sono stati completati i primi grandi studi per l'identificazione dei geni che determinano l'età della menopausa e del menarca ed i livelli di alcuni ormoni importanti per la riproduzione, come il testosterone, il principale androgeno testicolare (2,3,4).

Nel giro di pochi anni sono stati identificati molti geni che spiegano una parte ancora piccola (tra il 3 ed il 5%) delle differenze individuali e che hanno messo in evidenza alcuni dei processi molecolari rilevanti per la riproduzione. Interessanti, in particolare, sono quelli

relativi alla riparazione dei danni al DNA, quali quelli causati da irradiazioni, agenti chimici, gas ed altri agenti dannosi a cui siamo esposti quasi giornalmente, a dimostrazione che il nostro organismo è pronto a difendersi dal presentarsi di mutazioni nelle generazioni future. Altri nuovi geni identificati, relativi al funzionamento del sistema immunitario e dell'autoimmunità, hanno, in qualche modo, confermato un ruolo rilevante del sistema immunitario nella funzionalità dell'ovaio ed identificato nuovi processi molecolari che potrebbero contribuire alla sviluppo di terapie appropriate.

Non è però ancora possibile spiegare tutte le differenze individuali. Sarà necessario identificare altri geni, determinare l'effetto delle loro interazioni e dell'interazione tra geni ed ambiente che ci aspettiamo abbiano un valore molto rilevante nella determinazione del rischio individuale di infertilità. Ma, considerando la velocità con cui avanzano le nostre conoscenze sul genoma umano, ci aspettiamo di pervenire, nel giro di non molti anni, ad una visione complessiva delle basi molecolari e genetiche della riproduzione.

Certamente, una migliore programmazione della politica a favore della famiglia, che permetta alle coppie di avere figli quando la fertilità è ancora elevata, costituirebbe la soluzione migliore al problema dell'aumento dell'infertilità. Un contributo importante verrà però sicuramente dalla nuova "medicina genomica", la quale potrà analizzare il nostro DNA e leggerci la predisposizione genetica di ciascuno di noi non solo a malattie, ma anche a preferenze di vario tipo e modi di essere. Pensiamo sarà possibile predire, entro limiti abbastanza precisi, l'età della menopausa ed il periodo di vita fertile delle donne, che rappresenta il fattore maggiormente limitante nella fertilità della coppia. L'utilizzo di test diagnostici precisi e, forse, in alcuni casi, di terapie appropriate, permetteranno alle coppie che lo desiderino una programmazione della loro vita lasciata, fino ad oggi, al caso.

Bibliografia

1. Martinez GM, et al. Vital Health Stat 23 2006; (26): 1-142.
2. Stolk I et al. Nat Genet. 2012; 44(3): 260-8
3. Elks CE et al. Nat Genet. 2010; 42(12): 1077-85
4. Ohlsson C et al. PLoS Genet. 2011; 7: e1002313

Annibale Volpe

Professore Ordinario di Ginecologia,
Direttore del Reparto di Ostetricia dell'Ospedale Policlinico di Modena
Giovanna Sighinolfi
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Fra cultura e legislazione

La legge 40 ha portato ad un crescente sforzo della ricerca medica per perfezionare le tecniche al fine di creare un'alternativa valida quanto il congelamento degli embrioni, in pochi anni, dal 2004 al 2012, la sperimentazione ha consentito di affinare in modo significativo le tecniche.



Fonte: Sterilità di Coppia diagnosi e cura, medicina della riproduzione
Ospedale Misericordia Grosseto.

Negli ultimi anni, a causa delle importanti evoluzioni sociali, economiche e lavorative avvenute nella società italiana, l'età media della prima gravidanza è andata spostandosi sempre più avanti, portando ad un conseguente aumento della difficoltà per le coppie di concepire e portare a termine una gravidanza. La fertilità spontanea della donna diminuisce, infatti, all'aumentare dell'età anagrafica, tanto che, già a 30 anni, nell'ovaio si trova solo il 13% dei follicoli presenti alla nascita. Questo numero scende drammaticamente al 2% quando la donna raggiunge i 40 anni. Le aumentate difficoltà hanno comportato che un numero sempre crescente di persone abbia chiesto di poter usufruire delle tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA).

In Italia, dall'entrata in vigore, nel 2004, della legge 40, soprattutto dell'articolo 14, il quale prevede ci debba essere un "unico e contemporaneo impianto, comunque non superiore a tre (embrioni)", è vietato il congelamento di embrioni da utilizzare per eventuali successivi tentativi in caso di fallimento del primo ciclo "a fresco". Ciò comporta che, nell'eventualità in cui non si instauri la gravidanza, la donna debba ripetere l'intero iter di stimolazione ormonale, con tutto quello che tale procedura comporta in termini di salute fisica e disagio emotivo.

Se, da un lato, ha limitato la possibilità di creare embrioni in esubero, la legge 40 ha però portato ad un crescente sforzo della ricerca medica per perfezionare le tecniche al fine di creare un'alternativa valida quanto il congelamento degli embrioni, ma meno invasiva rispetto alla ripetizione di più cicli a fresco. Questa alternativa è stata trovata nel congelamento degli ovociti. In pochi anni, dal 2004 al 2012, la sperimentazione ha consentito di affinare in modo significativo le tecniche. La conservazione degli ovociti, oltre che nell'ambito della fecondazione in vitro, assume un'importanza fondamentale anche per preservare la fertilità in giovani donne che si debbano sottoporre a trattamenti citotossici sull'ovaio, trattamenti, cioè, che possono comportare un danno permanente sulla gonade. In questi casi, il congelamento

degli ovociti (o quello, ancora in fase sperimentale di ricerca, del tessuto ovarico) può rappresentare l'unica chance riproduttiva.

Fra le tecniche di congelamento degli ovociti, particolarmente promettente risulta il metodo della vitrificazione: assicurando la sopravvivenza allo scongelamento di circa il 90% degli stessi, permette di ottenere risultati simili a quelli conseguiti con ovociti "freschi".

Al congelamento degli ovociti si affiancano altre tecniche che consentono di intervenire sulla componente maschile di infertilità. Anche in questo campo la ricerca ha portato, oltre ad un perfezionamento di quelle già esistenti, alla nascita di nuove metodologie. Tra queste, citiamo l'IMSI (Intracytoplasmic Morphologically Selected Sperm Injection), che permette la scelta degli spermatozoi con cui fecondare l'ovocita utilizzando un microscopio ad alto ingrandimento e che viene utilizzata nei casi di grave oligo-asteno-terato spermia (numero ridotto di spermatozoi con motilità compromessa e con anomalie della morfologia). Oltre all'IMSI ricordiamo anche la TESA (testicular sperm aspiration) e la TESE (testicular sperm extraction) che consistono nel prelevare direttamente gli spermatozoi dal testicolo.

Le possibilità per le coppie con problemi di sterilità si sono dunque diversificate e, assieme alle richieste di procreazione medicalmente assistita, sono notevolmente aumentate anche le chance di successo del concepimento. Questo aumento pone in modo urgente la questione dei costi sociali legati alle gravidanze che derivano da questo tipo di tecniche.

Uno degli effetti più evidenti del trasferimento di più embrioni in utero è quello delle gravidanze gemellari. Queste risultano maggiormente esposte al rischio di complicanze, sia materne, sia fetali, rispetto alla gravidanza singola. In particolar modo, in caso di gravidanza bigemina o trigemina, aumenta il rischio di parto pretermine, con tutti i costi che questo comporta in termini di assistenza al neonato prematuro.

Per ovviare a questo problema, la strada attualmente più praticabile è quella del single embryo transfer (SET), praticata con ottimo successo in molti Paesi del Nord Europa. Consiste nel trasferimento in utero di un unico embrione altamente selezionato attraverso una coltura prolungata (trasferimento in 5^a-6^a giornata allo stadio di blastocisti). Naturalmente, con questa tecnica aumenta il rischio che non ci siano embrioni da trasferire, in quanto nessuno è stato in grado di sopravvivere fino a questo stadio fuori dall'utero materno, ma, in caso di successo, diminuisce notevolmente il rischio di gravidanze multiple.

Al momento, la sfida della ricerca, muovendosi all'interno di una legge restrittiva come la 40, è mirata a migliorare le tecniche sopra citate in modo da potere raggiungere un equilibrio sempre più ottimale tra successo della PMA, preservazione della salute della donna e prevenzione di gravidanze multiple nell'interesse dei genitori, dei nascituri e della società.

Eugenia Roccella

Giornalista e politica italiana. Già sottosegretario al Ministero della Salute

Una questione di lobby

Ci sono enormi interessi economici che ruotano intorno alla procreazione assistita ed alle sue diverse opzioni. L'attuale legge ha finora resistito ai vari attacchi, dimostrandosi, nel tempo, saggia e lungimirante.



La legge 40 sulla procreazione medicalmente assistita è stata fin dall'inizio fortemente osteggiata e combattuta, sia attraverso strumenti di democrazia diretta (il referendum che tutti ricordano), sia attraverso il ricorso ai tribunali. Va detto, però, che questa aggressione massiccia e continuata proviene da lobby ben organizzate più che dall'opinione pubblica e dagli elettori, tant'è vero che, quando si è trattato di decidere sui quesiti referendari, gli Italiani hanno preferito disertare le urne, manifestando un profondo disinteresse (è stato uno dei voti a più bassa partecipazione della storia d'Italia) per le modifiche proposte alla legge. In realtà, l'attacco proviene dal vasto giro di interessi economici che ruotano intorno alla procreazione assistita ed alle sue diverse opzioni, più ancora che da posizioni ideologiche. Ma la legge ha finora resistito ai vari tentativi di smantellarla, dimostrandosi, nel tempo, saggia e lungimirante, capace di tutelare tutti gli interessi in gioco, quelli delle coppie e dei futuri nati in primo luogo.

Così, ancora una volta, con il pronunciamento del 22 maggio scorso, la Corte Costituzionale ha confermato l'impianto della 40 e, in particolare, il divieto di fecondazione eterologa (cioè con gameti estranei alla coppia), rimandando indietro i quesiti di legittimità ai tribunali che li avevano formulati e proposti.

Di fatto, la Consulta ha chiesto ai tribunali di rivedere i quesiti alla luce della sentenza definitiva della Corte dei

Diritti dell'Uomo di Strasburgo: ribaltando un precedente pronunciamento, la Corte ha stabilito che il divieto di fecondazione eterologa non viola la Convenzione europea sui diritti umani e rientra a pieno titolo nei margini di autonomia dei singoli Stati.

Alcuni tribunali italiani, invece, si erano rivolti alla Consulta per contestare la legittimità del divieto in Italia, basandosi su una precedente sentenza, non definitiva, della stessa Corte, la quale, in un primo momento, aveva stabilito l'illegittimità di una norma analoga vigente in Austria. Con la sentenza definitiva, però, gli orientamenti della Corte europea sono cambiati e l'Austria, affiancata da Italia e Germania, ha vinto.

Ora, la strada per un nuovo ricorso italiano è tutta in salita e sembra difficile che si possa giungere a stravolgere la legge 40 in questo modo.

Bisogna dire che il tentativo di giungere ad una modifica della legge senza passare dal Parlamento si sarebbe rivelato comunque fallimentare. Dopo il risultato referendario, la strategia di chi intende modificare quelle norme è stata, infatti, di evitare di chiedere il consenso degli elettori e rivolgersi, piuttosto, alla magistratura. Ritengo si tratti di una strategia destinata a naufragare. Infatti, se la Consulta avesse deciso di consentire la fecondazione eterologa, si sarebbe creato un vuoto normativo impossibile da colmare solo con provvedimenti quali decreti o regolamenti ministeriali: sarebbero stati necessari interventi legislativi importanti e, dunque, un voto parlamentare.

Per spiegare quali aspetti della fecondazione eterologa dovrebbero essere normati, per renderla effettivamente accessibile in caso di una sentenza negativa della Consulta, ho scritto una lettera a tutti i parlamentari, entrando nel merito dei problemi tecnici (il testo integrale è pubblicato sul giornale on-line L'Occidentale, al link: <http://www.loccidentale.it/node/116272>), ma vorrei chiarire che, quando si parla di eterologa, non si può pensare semplicemente ad una tecnica tra le altre. Siamo di fronte, invece, ad un modo totalmente nuovo di concepire la famiglia e le relazioni fondamentali della persona, un modo che apre questioni di vertiginosa complessità.

Quali sono, dunque, i nodi che il legislatore dovrebbe affrontare se si volesse ammettere questa tecnica, con cui il patrimonio genetico di un donatore estraneo alla coppia viene trasmesso al figlio? Provo ad elencare i principali:

- Conoscenza delle modalità con cui il soggetto è stato concepito. Bisogna stabilire se il nato da eterologa abbia diritto o meno di sapere se è nato da questo tipo di tecnica e, nel caso, chi detenga la responsabilità di fornirgli questa informazione;
- Anonimato o meno del donatore. Bisogna valutare se il nato da eterologa abbia diritto o meno di accedere all'identità della persona che ha fornito ovociti o liquido seminale, il cosiddetto "genitore biologico". Se sì, bisogna regolamentarne le modalità: chi detiene la responsabilità di fornire l'informazione, a che età, se sia necessario porre condizioni;
- Rete parentale biologica. Bisogna decidere se il nato da eterologa abbia diritto ad accedere ai dati biografici della rete parentale del "genitore biologico", cioè se maturi il diritto a conoscere i propri consanguinei. Se sì, anche qui vanno regolamentate le modalità;
- Possibilità di rapporti incestuosi. Bisogna disporre come un nato da eterologa possa chiedere informazioni su un partner per sapere se sia suo parente biologico o meno. La numerosità di figli dello stesso "donatore" è spesso oggetto di cronache giornalistiche scandalistiche. E' necessario tutelare i nati da eterologa e, al tempo stesso, evitare indagini indiscriminate e immotivate sul patrimonio genetico dei cittadini: vanno normate le modalità di richiesta di informazioni da parte di nati da eterologa e le modalità di accesso ai dati personali del partner con cui si intende escludere un'eventuale parentela;
- Accesso all'eterologa. Bisogna stabilire se solo uno dei due componenti della coppia abbia accesso o entrambi possano ricorrere all'eterologa – cioè se i gameti con cui avviene il concepimento possano essere tutti estranei alla coppia che accede alle tecniche – nel qual caso il nato non avrebbe alcun legame biologico con

i genitori sociali. Se si ammettesse questa possibilità, andrebbe valutata anche la possibilità analoga, cioè l'adozione di embrioni, un provvedimento, tra l'altro, attualmente in discussione in Parlamento;

- Gratuità della cessione di gameti. La legge italiana prevede già che la donazione di tessuti e cellule sia volontaria e gratuita. Qualunque indennità è esclusa, come del resto per la donazione del sangue o di altri tessuti e cellule umane. Sappiamo, però, che in altri Paesi esiste un vero e proprio mercato nell'ambito della fecondazione eterologa: sarebbe dunque di grande importanza normare questo punto con una legge che prevedesse anche una pena specifica. In particolare, per ciò che riguarda la cosiddetta "donazione" di ovociti, sappiamo che, in realtà, nell'assoluta maggioranza dei casi, si tratta di vera e propria compravendita, con pesanti forme di sfruttamento a carico, soprattutto, di giovani donne povere, le quali corrono gravi rischi per la propria salute. Le proporzioni di questo mercato sono tali che parlare di "donazione" è davvero fuorviante. Sono pochissime le donne che accettano di sottoporsi a trattamenti ormonali pesanti e prolungati, ed al piccolo intervento chirurgico necessario per prelevare gli ovociti, senza una remunerazione consistente. Basta una ricerca sul web per constatare le dimensioni di questo mercato e le spregiudicate forme di pubblicità dirette alle ragazze più giovani, spesso studentesse che devono pagarsi l'Università. In Italia, invece, nel campo della donazione di cellule e tessuti (pensiamo al sangue, in primo luogo) possiamo contare su una preziosa e solida tradizione di gratuità e solidarietà, sostenuta da una rete di associazioni e di volontariato, che deve essere tutelata ed incoraggiata, vietando l'introduzione, più o meno mascherata da "rimborso", di forme di profitto e di un nuovo e pericoloso mercato del corpo umano.

Esiste, poi, il problema delle informazioni che le biobanche di gameti possono gestire. E' noto che, nei Paesi in cui l'eterologa è ammessa, le coppie che vi accedono hanno la possibilità di scegliere alcune caratteristiche dei "donatori", contenute, spesso, in veri e propri cataloghi: aspetti somatici, appartenenza etnica, ma anche livello di istruzione e, persino, religione. Talvolta sono richieste anche foto da bambino del donatore.

Una modalità di questo tipo contrasta con l'assetto normativo italiano. La legge 40 vieta esplicitamente "ogni forma di selezione a scopo eugenetico degli embrioni e dei gameti". Recentemente, poi, la Corte di Cassazione ha stabilito che l'adozione internazionale di minori non possa avvenire in base a preferenze etniche. Pur essendo adozione e procreazione assistita due fattispecie assai diverse, il principio della non discriminazione, alla base della sentenza della Cassazione, non può non essere esteso anche alle norme sulla procreazione assistita, considerando che in Italia non esistono leggi eugenetiche. Appare quindi necessario normare le modalità di gestione dei dati personali dei "donatori" da parte delle biobanche, in accordo con la giurisprudenza del nostro Paese. Questi accenni, probabilmente, bastano per comprendere come la fecondazione eterologa tocchi punti molto sensibili delle relazioni umane e crei una catena di problemi sociali ed etici a cui bisognerebbe dare risposta. Sarebbe impossibile farlo evitando di passare dal Parlamento e senza aprire un dibattito serio ed approfondito nel Paese. Non si può, insomma, pensare di introdurre modifiche così importanti nei delicati equilibri che regolano la procreazione e le relazioni parentali senza interpellare l'opinione pubblica, schierarsi con chiarezza, assumere pubblicamente una posizione e lasciando il giudizio ultimo agli elettori.

Una questione di costi

Strana la divergenza del costo finanziario per le stesse pratiche di fecondazione (da 2.000 a 10.000 Franchi svizzeri) per una pregnancy rate che non cambia proporzionalmente all'aumento del fatturato.

Strana la medicina della procreazione. Anni fa, il nostro Centro si chiamava "Centro di sterilità". Anni dopo, è stato chiamato "Centro di fertilità". Oggi dovrebbe essere denominato "Centro della procreazione".

Strano questo cambiamento linguistico nel campo della medicina: non c'è stato un cambiamento in ginecologia, chirurgia o dermatologia.

È come se si volesse "addolcire" un dato contraddittorio alla medicina, l'"insuccesso", non nominando più la sterilità a favore del termine inferilità, o per rivolgere una domanda "non politicamente corretta": la medicina della procreazione consegue veramente un successo paragonabile a quello della ginecologia, della chirurgia?

Strano il fatto di vedere, in anni di pratica, lacrime ritenute ed a volte copiose negli occhi di tante donne (i mariti, compagni, oggi chiamati partner, sembrano meno sensibili) suscettibili, nel primo colloquio, alla percezione della possibilità di un fallimento terapeutico dei trattamenti di procreazione medicalmente assistita.

Strano l'imperativo di un medico del ramo della procreazione di ottenere un successo terapeutico simile ad altre specializzazioni della medicina occidentale, ma di ritrovarsi, anno dopo anno, con risultati paragonabili agli anni precedenti; ritrovarsi con colleghi e sentirli parlare di "successi" che sembrano il doppio dei propri e rincontrare annualmente gli stessi colleghi alla presentazione dei risultati della nostra attività (FIVNAT: registro anonimo dei Centri della medicina della procreazione, Svizzera) e di veder notificato una baby home take rate di un 15%.

Strana anche la divergenza del costo finanziario per le stesse pratiche di fecondazione (da 2.000 a 10.000 Franchi svizzeri) per una pregnancy rate che non cambia proporzionalmente all'aumento del fatturato.

Sono le incongruenze di questa medicina. Forse queste discrepanze nascondono il bisogno di scotomizzare l'"insuccesso" a favore del profitto e, magari, riportare percentuali di successi alte per autoconvincersi ed "accarezzare" l'anima dei professionisti in confronto alla disillusione vissuta dai pazienti.

Ciononostante, e dopo 30 anni di attività, continuo a praticare questa medicina spinto soprattutto dalla fiducia trovata in tante coppie nel percorrere un cammino assieme, comunque di crescita e nella speranza di un risultato positivo, ma anche senza illusioni e con l'impressione definitiva di una stima e rispetto reciproco.

Rimangono, in questa medicina, è una mia convinzione da esperienza clinica, due trattamenti associati ad ottimi risultati: l'uso di sperma di donatore in caso di coppie con l'uomo azoospermico e la donazione di ovociti in donne con problemi ovulatori e/o di età avanzata, sempre che entrambi i coniugi-partners abbiano psicologicamente elaborato ed accettato il ricorso a queste donazioni.

Juerg Stamm
Ginecologo-ostetrico, specializzato in endocrinologia ginecologica
e medicina della riproduzione,
Primario responsabile del Centro Cantonale di Fertilità,
Ente Ospedaliero Cantonale di Locarno

Maria Antonietta Farina Coscioni
Deputato, componente della XII Commissione Affari Sociali della Camera dei Deputati

Per evitare un figlio malato

La legge 40 consente la fecondazione medicalmente assistita, ma vieta l'applicazione dell'unica tecnica, l'eterologa, che in base alla patologia della coppia, può dare loro un figlio. Resta solo una possibilità: andare all'estero.



Ci sono situazioni, fatti, che "dicono" più di qualsiasi discorso. Ad esempio, le storie di drammi vissuti e raccontati nelle lettere che mi giungono alla Camera dei Deputati o arrivano all'Associazione Luca Coscioni. Un caso fra i tanti: Maria e Giuseppe, coppia felice, con un cruccio: desiderano un figlio, che però non arriva. Sono affetti da sterilità. La legge 40 consente la fecondazione medicalmente assistita, ma la stessa legge vieta l'utilizzo dell'unica tecnica - l'eterologa - la quale, sulla base della patologia della coppia, può donare ad essa un figlio. Resta un'unica possibilità: recarsi all'estero. "Ci siamo sentiti cittadini senza cittadinanza" - scrive Maria - "costretti ad andare all'estero per esaudire un semplice e naturale desiderio: ciò è significato tanti sacrifici, economici, psicologici e fisici..."

Quanti sono i casi simili a quelli di Maria e Giuseppe? E' giusto che le coppie debbano recarsi all'estero per colpa di una legge retrograda come quella che la maggioranza di centro-destra ed il Vaticano hanno imposto al Paese? Secondo i dati riportati dalla recente pubblicazione "Fecondazione e(s)terologa" dei ginecologi Carlo Flamigni ed Andrea Borini (Edizioni dell'Asino), con i suoi assurdi divieti, la 40 ha costretto migliaia di coppie a cercare

al di fuori del nostro Paese ciò che in esso è vietato. Nel 2005, primo anno dopo l'entrata in vigore della legge, ben 3.610 coppie si sono rivolte a centri specializzati all'estero. Un vero e proprio "turismo procreativo".

La legge 40 è stata imposta otto anni fa con motivazioni ideologiche: non si è inteso considerare i problemi delle coppie affette da infertilità né, tanto meno, quelli della salute delle donne e le possibilità che la scienza mette oggi a disposizione. Per superare questa assurda situazione, insieme ai miei compagni radicali ed all'Associazione Coscioni, abbiamo presentato un testo di legge per la preservazione della fertilità. Questo tratta la donazione di gameti ed embrioni con regole precise per i donatori: la gratuità dell'azione è tassativa e viene prevista la possibilità di mantenere l'anonimato del donatore.

La Relazione annuale sullo stato di attuazione della legge, presentata al Par-

Numero di cicli iniziati da tecniche a fresco (FIVET-ICSI) nel 2009



Fonte: relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della legge contenente norme in materia di procreazione medicalmente assistita.

lamento il 12 luglio scorso, contiene dati interessanti: aumentano le coppie che si sottopongono a fecondazione assistita, le gravidanze ed i bambini nati: nel 2010, oltre 12.000. Diminuiscono le gravidanze a rischio, crescono quelle da embrioni crioconservati. Si tratta di numeri che confermano la correttezza della nostra posizione: quando sollevammo la questione, riuscimmo a portarla alla Corte Costituzionale, la quale riconobbe l'illegittimità del limite di embrioni producibili e l'obbligo di contemporaneo impianto. In seguito a questa sentenza - che ha smantellato in modo significativo l'impianto originario della 40 - i tribunali hanno operato in modo da garantire sia la tutela della salute e dei soggetti coinvolti, sia l'applicazione di tecniche mediche che non possono essere subordinate ad un'ideologia.

Rimane un'urgenza: è quella delle persone che soffrono, ed alle quali possiamo garantire una cura grazie alla ricerca. Mi chiedo dove sia la morale dei tanti che dicono no all'uso di embrioni abbandonati, preferendo che si spengano nel freddo di celle di conservazione. La legge 40, infatti, non vieta la ricerca sulle embrionali, ma impone che si lavori su linee cellulari derivate all'estero. Se questa non è ipocrisia! Non solo. Nel novembre scorso, l'onorevole Palagiano, dell'Italia dei Valori, con l'accordo del centro-destra e del Governo Berlusconi, ha fatto approvare, in sede di commissione Affari Sociali, un testo base secondo il quale gli embrioni abbandonati possono essere adottati e non, come noi radicali sosteniamo, donati. Non si tratta di una sfumatura lessicale. L'adozione comporta che l'embrione sia equiparato agli esseri umani. Con ciò si pone in essere l'ennesimo disegno oscurantista ed antiscientifico. Imbrogli consumati in clandestinità, al di fuori delle sedi istituzionali, senza accettare e consentire dibattito, confronto, conoscenza.

Gli Italiani non devono sapere. Si continua a trattarli non come cittadini, ma da sudditi.

Fiorenza Bariani
Ufficio PMA
Alessandro Nanni Costa
Direttore Centro Nazionale Trapianti, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Una questione europea

Il ruolo e l'attività del Centro Nazionale Trapianti nel settore della procreazione medicalmente assistita e l'applicazione alle cellule riproduttive dei requisiti di qualità e sicurezza europei.

Il quadro di riferimento

Negli ultimi anni, l'Europa si è impegnata in molti settori tecnici, dettando normative che unificassero, nei diversi Paesi del vecchio continente, comportamenti e requisiti tecnici, per favorire una sempre maggiore integrazione ed armonizzazione dei diversi Stati.

Uno dei settori in cui si è legiferato fin dal 2004 è stato quello della donazione, della conservazione e del trapianto di materiali di origine umana (sangue, cellule, tessuti e cellule riproduttive), nella convinzione che temi così delicati, eticamente sensibili e con impatti potenzialmente assai rilevanti per la salute dei cittadini, dovessero trovare una regolamentazione rapida e condivisa.

E' nato, quindi, un corpus di tre direttive tecniche, la prima del 2004 e le due successive del 2006, che hanno stabilito requisiti di qualità e sicurezza nella raccolta, lavorazione, conservazione e distribuzione di cellule e tessuti umani applicati sull'uomo. Le direttive hanno stabilito uno standard comune europeo in termini di qualità e sicurezza per tutti i cittadini che debbano ricorrere a questo tipo di trapianto per ragioni di salute, tutelando, al contempo, la sicurezza e l'anonimato anche dei donatori, nonché accrescendo la trasparenza generale del sistema. Le direttive sono state recepite dalla legislazione italiana nel 2007 (DE 23/2004, con il D. Lgs. 191/2007) e nel 2010 (DE 16/2008 e 86/2006, con il D. Lgs. 16/2010), diventando legge dello Stato.

Da una parte, questi decreti hanno definito requisiti obbligatori per i cosiddetti "istituti dei tessuti", le strutture sanitarie che raccolgono, conservano e distribuiscono cellule, cellule riproduttive e tessuti umani (cornee, ossa, cute, membrana amniotica); dall'altra, hanno identificato delle autorità competenti in ogni Paese per verificare che le strutture rispondessero ef-

fettivamente a questi standard.

E' stato, quindi, creato un sistema di vigilanza e tracciabilità, a garanzia della qualità e della sicurezza del cittadino-paziente, che preveda la comunicazione e l'indagine degli eventi e delle reazioni avverse gravi connesse con l'utilizzo di questo tipo di materiali. Le autorità competenti indicate in Italia per questa attività sono il Ministero e le Regioni, che si avvalgono del supporto e della collaborazione del Centro Nazionale Trapianti per lo svolgimento di quanto la legge prevede. Il CNT è una struttura sanitaria, organismo tecnico del Ministero della Salute, istituita con la legge 91 del 1999, che svolge attività di coordinamento della rete trapiantologica per organi, tessuti e cellule. E' un organismo nazionale, chiamato a dialogare da una parte con le istituzioni (Ministero, Regioni), dall'altro con le strutture ed i professionisti sanitari (centri di prelievo e trapianto di organi e tessuti, banche dei tessuti, centri che trattano cellule staminali ematopoietiche, centri di procreazione medicalmente assistita).

L'esperienza del CNT

Fin dall'approvazione della prima direttiva europea nel 2004, il CNT ha iniziato, tra i primi Paesi in Europa, a lavorare per regolamentare e verificare gli standard di qualità e sicurezza del-

le banche dei tessuti. L'art. 7 del D. Lgs. 191 prevede, infatti, che il CNT supporti le Regioni per effettuare verifiche biennali alle banche dei tessuti al fine di verificare l'applicazione dei requisiti di qualità e sicurezza dei tessuti conservati e distribuiti. La norma richiede, inoltre, che vengano raccolti ed inviati periodicamente i dati di donazione, lavorazione e trapianto di cellule e tessuti, e che venga istituito un sistema sicuro di tracciabilità di tutte le cellule e tessuti che permetta di percorrere immediatamente il tragitto della cellula o del tessuto dal donatore al ricevente e viceversa, tramite un sistema di codici anonimizati. Questo è un aspetto cruciale per la sicurezza dei cittadini, perché permette un intervento tempestivo in caso di segnalazione di eventi o reazioni avverse gravi, situazioni che, purtroppo, possono accadere quando si utilizzano cellule o tessuti di origine umana pur mettendo in atto tutte le possibili precauzioni.

La prima attività in cui il CNT si è impegnato in questo settore è stata la stesura di Linee Guida specifiche per ogni tipologia di tessuto, che stabilissero criteri di qualità e sicurezza per il funzionamento delle Banche. Le Linee Guida sono state redatte basandosi sui requisiti previsti dalla DE 23/2004, da un gruppo di esperti del settore del banking, sotto la guida del CNT, e sono servite, da una parte, come standard per chi lavora nelle banche tessuti;

dall'altra, sono state utilizzate dal CNT come standard di conformità nelle ispezioni alle Banche. L'attività sicuramente più impegnativa è stata l'ideazione del programma ispettivo e la creazione del gruppo di ispettori. Oggi abbiamo 4 ispettori del CNT, senza alcuna particolare affiliazione con una banca tessuti, ma con esperienza nel settore sanitario, della qualità e trapiantologico in particolare, ed un gruppo di circa 20 ispettori esperti, provenienti dalle banche stesse, solitamente responsabili di banca, di laboratorio o di qualità, specificatamente formati. So-



no stati organizzati due corsi interattivi teorico-pratici di due giorni ciascuno, con lezioni teoriche e simulazioni di casi pratici, addestramento su procedure e documentazione da completare, organizzazione di mini ispezioni a vere banche tessuti, seguite da elaborazione di report con classificazione delle non conformità, discussione e confronto in plenaria dei rilievi trovati, oltre che approfondimenti sugli atteggiamenti comportamentali corretti da tenersi durante le visite per garantire un approccio comune e criteri omogenei di valutazione. Ciascun ispettore ha poi partecipato ad almeno un'ispezione come osservatore e ad una in affiancamento prima di ricevere la qualifica di ispettore esperto ed essere inserito nel gruppo CNT. Contemporaneamente, sono state scritte le procedure sull'organizzazione del programma ispettivo ed è stata definita la documentazione di supporto. La data dell'ispezione viene programmata e concordata con la Banca e con il Centro Regionale Trapianti almeno un mese prima. Viene poi inviata lettera di comunicazione ufficiale con un modulo preispezione allegato che contiene informazioni sull'organizzazione e l'attività. La Banca deve restituirlo compilato al team almeno 10 giorni prima dell'ispezione. Ogni ispezione è condotta da almeno un ispettore CNT ed un ispettore esperto, proveniente da una regione e da una tipologia di banca diversa da quella ispezionata, per garantire un approccio indipendente, ma competente. L'ispezione in sede ha una durata di uno o due giorni, a seconda delle dimensioni della Banca. Alla fine della visita, il team si ritira per confrontarsi e decidere sulle eventuali non conformità, le quali vengono presentate allo staff della Banca in una riunione finale. Questa è anche l'occasione per confrontarsi con la struttura e, se necessario, chiarire eventuali dubbi. Entro un mese dall'ispezione, il team notifica alla Banca, e per conoscenza al CRT, la lettera nella quale sono riportate le non conformità rilevate dal team, suddivise in critiche (nelle quali la sicurezza del paziente, dell'operatore o dei materiali è posta seriamente e direttamente a rischio), maggiori (nelle quali il sistema o le procedure non sono completamente conformi ai requisiti e sussiste un rischio indiretto) e commenti (situazioni nelle quali il team individua aspetti migliorabili o approcci alternativi. In questi casi, la Banca non è tenuta a rispondere). La Banca è tenuta a rispondere, entro un mese dal ricevimento della lettera, presentando un piano per la risoluzione delle non conformità. Se il team ritiene adeguata la risposta, viene rilasciata la certificazione di conformità alle Linee Guida delle Banche Tessuti, della durata di due anni. Altrimenti, possono essere richiesti ulteriori informazioni e chiarimenti o, addirittura, potrebbe essere necessaria un'ulteriore visita in loco prima di arrivare alla conclusione dell'iter.

VISITA PREMATRIMONIALE

DOC, IO E MIO MARITO
VOGLIAMO ESSERE SICURI
SULLA QUALITÀ DEL FIGLIO
CHE VORREMMO AVERE.

...DIFFICILE A DIRSI.



Oggi, il programma è ovviamente tuttora attivo e nel tempo è stato esteso ai centri che trattano cellule staminali ematopoietiche (dal 2006, in collaborazione anche con il Jacie, programma di accreditamento specifico del settore) ed alle strutture che trattano isole pancreatiche. Con il recepimento delle direttive europee nella normativa italiana, i requisiti degli istituti dei tessuti e le modalità ispettive sono stati aggiornati ed adeguati.

Ad oggi, il CNT ha svolto più di 120 visite alle Banche Tessuti, 15 ai centri di CSE (in collaborazione con il Centro Nazionale Sangue), 4 visite a 2 parti terze (strutture esterne che svolgono una fase critica del processo in favore di una o più BT), oltre a 2 ispezioni a seguito di segnalazione di eventi avversi gravi, poi risolti positivamente. Tutte le Banche Tessuti autorizzate in Italia sono state ispezionate per il rilascio della certificazione, che viene poi confermata ogni due anni. Oggi, pertanto, alcune strutture stanno ricevendo la quarta visita periodica. In tre occasioni, alla prima visita sono state rilevate delle non conformità critiche e in un caso la Regione ha sospeso l'attività della Banca. La classificazione delle non conformità rilevate mostra un'evoluzione nel tempo protesa verso il miglioramento. Il sistema risulta pienamente soddisfacente ed adeguato, le Banche hanno risposto in modo partecipe e collaborativo e lo spirito che anima la visita è quello della collaborazione e della crescita.

In Italia, oggi esistono 32 Banche dei Tessuti certificate, autorizzate dalle Regioni, ciascuna specializzata in diverse tipologie di tessuti. Lo status della certificazione di ogni Banca è riportato anche sul sito web del CNT (www.trapianti.salute.gov.it) per evidenziare in modo trasparente ai cittadini ogni specifica situazione (come previsto dal D. Lgs. 191, all'art. 10).

Lo sviluppo del programma per i centri di procreazione medicalmente assistita

Sulla base dell'esperienza acquisita nei settori affini dei tessuti e delle cellule staminali ematopoietiche, e forte della conduzione di alcuni progetti europei nel settore (Eustite, in particolare), nel 2010 il CNT ha condiviso con le Regioni italiane e con il Ministero un programma, iniziando un percorso per regolamentare anche questo nuovo delicato settore per il controllo e la verifica di conformità dei Centri di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) italiani alle Direttive Europee ed ai relativi Decreti Legislativi.

I compiti attribuiti al CNT sono, in realtà, gli stessi previsti per le Banche Tessuti e per i centri di cellule staminali ematopoietiche. Tuttavia, si è reso necessario declinare queste responsabilità adattandole al mondo particolare e specifico delle cellule riproduttive, che presentava aspetti diversi e peculiari come, per esempio, l'ammissibilità di centri privati, il divieto di donazione ad un terzo esterno alla coppia, la presenza di oltre 350 centri e quella di un'altra normativa specifica preesistente che regolamentava gli aspetti relativi alla clinica, limitando o indirizzando le possibilità di effettuare i trattamenti.

Data la numerosità dei Centri di PMA (356, di cui circa 200 di II e III livello) e la novità dell'argomento, si è pensato, come primo passo, a creare un questionario di autovalutazione non obbligatorio per verificare la realtà italiana del settore rispetto ai requisiti richiesti e per definire i criteri di priorità per le visite ispettive, nell'ottica di un più ampio sistema di comuni-

cazione e scambio di informazioni tra CNT, Regioni e Centri di PMA.

La scheda di ciascun centro comprendeva una prima parte anagrafica e dei dati di attività complessivi e poi il questionario vero e proprio, suddiviso nelle seguenti sezioni sui diversi ambiti interessati dalle DE: organizzazione, sistema qualità, strutture e strumentazione, prelievo, conservazione e lavorazione, rilascio, eventi e reazioni avverse gravi.

Per ottimizzare il flusso informativo, il CNT ha sviluppato un applicativo web ad accesso protetto con tre profili operativi specifici per il ruolo svolto, Centro di PMA (invio di dati), Regione (monitoraggio dell'attività di invio dei questionari da parte di ogni centro e rilascio dei dati al CNT), CNT (supporto tecnico, reportistica ed analisi dei risultati dei questionari).

Oltre il 70% dei Centri PMA ha inviato i dati. In generale, il livello di aderenza ai requisiti è sembrato buono, in particolare sugli aspetti organizzativi e sul prelievo.

Sono emerse alcune difficoltà nell'applicazione dei criteri relativi alla formazione ed all'addestramento del personale, alla gestione degli ambienti del laboratorio, alla notifica ed all'indagine degli eventi e delle reazioni avverse gravi. Il questionario si è dimostrato un metodo efficace per ottenere una prima fotografia della realtà italiana dei centri PMA ed uno strumento per stabilire un contatto tra i centri PMA ed il CNT, ente nuovo in questo settore. Sulla base dell'elaborazione dei questionari, il CNT ha avviato, nelle diverse Regioni italiane, il programma delle ispezioni, sulla base di alcuni criteri condivisi di priorità (livelli di attività dei centri, presenza di centri-satellite, centri che, dai risultati del questionario, sembravano presentare scostamenti significativi).

Il programma di ispezioni è coordinato dal CNT ed è attuato in collaborazione con le singole Regioni. Quale passo preliminare, è stato costituito e formato il gruppo dei certificatori regionali, in analogia con il percorso seguito per gli ispettori delle Banche Tessuti.

E' stato richiesto ad ogni Regione di individuare un certo numero di persone, con caratteristiche suggerite dal CNT in analogia a quelle suggerite dalla Commissione Europea per la condotta delle ispezioni (esperienza sanitaria, ma non del settore, per garantire competenza ed indipendenza nella valutazione), in relazione al numero di Centri PMA presenti nella Regione.

I certificatori indicati hanno partecipato a tre edizioni di un corso teorico pratico di tre giorni, nel corso del quale sono stati affrontati aspetti relativi alla normativa, le fasi del processo di pma, il percorso di certificazione, la modulistica a supporto, più una parte pratica di mini ispezione presso un Centro PMA. A questa fase teorica segue un affiancamento pratico nelle ispezioni come osservatore, prima che il candidato possa essere inserito effettivamente nel gruppo dei certificatori. Il CNT sta sviluppando il programma ispettivo in accordo con ogni singola Regione per adattarlo alle specifiche realtà regionali. Il team ispettivo è composto da almeno un ispettore CNT ed un ispettore regionale, in ragione della grandezza del centro. In alcuni casi, potrebbe essere presente anche un esperto del settore, se l'ispezione lo dovesse richiedere. L'obiettivo della visita è quello di verificare la conformità del centro ai requisiti previsti nei Decreti Legislativi 191/2007 e 16/2010. In ogni Regione si valuta il numero di centri di II-III livello presenti, più eventuali particolarità dei centri di I livello (per esempio, la presenza di banche del seme) che potrebbero suggerire la necessità di un visita in loco e si esegue una programmazione basata sui criteri indicati precedentemente. Si verifica la disponibilità del centro in alcune date proposte dal team, poi si invia, almeno un mese prima, la lettera di comunicazione con il modulo preispezio-

ne (TED) allegato che il centro deve restituire compilato circa 10 giorni prima dell'ispezione. La visita dura uno o due giorni. Le modalità di conduzione della visita e le fasi del processo di valutazione sono esattamente le stesse sviluppate per le Banche Tessuti. Alla fine, quando il team ha concluso la valutazione con esito positivo, propone il centro per la certificazione di conformità ai D. Lgs. 191/2007 e 16/2010, che viene rilasciata solitamente a doppia firma CNT - Regione.

Il programma di visite è iniziato nel febbraio del 2011. Finora, è già stato avviato con Liguria, Friuli Venezia Giulia, Calabria, Marche, Toscana, Veneto, Puglia. Dovrà comunque coprire tutte le Regioni e prevedere una cadenza biennale nelle verifiche per confermare la certificazione.

Ad oggi, sono stati ispezionati 18 centri, oltre che un ulteriore centro a seguito della segnalazione di un evento avverso grave, e sono già state programmate altre 10 ispezioni nei prossimi quattro mesi.

Il livello di aderenza dei centri si è rivelato molto variabile, con alcuni centri veramente eccellenti, molti con alcuni scostamenti, ma risolvibili con un lavoro di adeguamento e qualcuno più problematico, per il quale il livello di scostamento si è rivelato più significativo e sul quale la Regione sta valutando come intervenire a livello di autorizzazione. Le non conformità rilevate sono relative soprattutto ad aspetti di gestione delle strutture, del sistema qualità, dello stoccaggio, mentre, in genere, non sono stati segnalati scostamenti significativi per quanto riguarda la gestione clinica dei pazienti, le modalità di prelievo/raccolta, la tracciabilità e l'identificazione di pazienti e cellule.

Un altro ambito di attività nel quale il CNT si impegna sempre in questo settore è quello della formazione/informazione per gli operatori del settore, per aiutarli nella non sempre semplice interpretazione dei requisiti delle direttive.

Anche in questo caso le risultanze dei questionari on-line sono servite come fonte di informazione, indicando alcuni argomenti da approfondire in alcuni corsi di formazione dedicati agli operatori dei laboratori PMA. A partire dal novembre del 2010, il CNT ha organizzato con cadenza semestrale questo tipo di corsi, nei quali vengono approfonditi aspetti normativi, oltre che particolari requisiti "difficili" richiesti nei Decreti Legislativi. E' prevista anche una parte pratica di visita presso il laboratorio classificato di una Banca Tessuti, per vedere come, in un settore simile che ha introdotto da più tempo gli stessi requisiti normativi, è stato possibile rispondere alle richieste della norma. Ad oggi, sono state organizzate quattro edizioni. Un'altra sarà effettuata a novembre e sono già state formate oltre 100 persone. Inoltre, personale del CNT interviene a convegni del settore per informare i professionisti sulle novità normative.

Conclusioni

Un sistema in atto di vigilanza e sorveglianza gioca un ruolo fondamentale nel garantire la sicurezza delle cellule riproduttive, degli embrioni e dei tessuti applicati ai pazienti. In alcuni casi, favorisce un intervento rapido da parte dei professionisti o delle autorità regolatorie per prevenire ulteriori danni. In generale, assicura lo scambio di informazioni fondamentali per supportare lo sviluppo di sistemi e procedure volte a garantire la salute di donatori e pazienti. Le visite ispettive, se svolte con spirito di collaborazione, sono vissute come momento di confronto e crescita per entrambe le parti. E' questo l'impegno del CNT in questo ambito, supportato anche dalla collaborazione nazionale ed internazionale con altri enti regolatori simili e con i professionisti del settore.

Marilisa D'Amico
Professore Ordinario di Diritto Costituzionale, Facoltà di Giurisprudenza
Università degli Studi di Milano

La legge 40: critiche e valutazioni

La sentenza n. 151 del 2009 costituisce una vittoria importante dello Stato costituzionale, poiché rende chiaro che la difesa dei valori e dei principi (in uno Stato basato sui principi di una Costituzione rigida) è affidata al legislatore, alla Corte Costituzionale, ai giudici e, in definitiva, ai cittadini.

1. Un po' di storia. Le modalità di approvazione della legge e il fallimento del tentativo referendario

La legge n. 40 del 2004 è l'atto normativo cui occorre fare riferimento in Italia per la pratica della fecondazione medicalmente assistita. Come noto, ma è bene ricordarlo, si tratta di una legge assai restrittiva, frutto di un percorso politico che ha visto contrapporsi ferocemente una posizione laica ed una di matrice cattolica, la quale è, in ultima analisi, prevalsa a colpi di maggioranza, a dispetto dell'esigenza di una mediazione che tenesse conto in modo serio delle evidenze medico-scientifiche in possesso in quel momento.

Basti considerare, a titolo di esempio, che la legge si apre con una norma manifesto, l'art. 1, che mette sullo stesso piano, quali soggetti da tutelare nelle pratiche di fecondazione assistita, tutti i soggetti in essa coinvolti, compreso il concepito. Il legislatore considera parimenti meritevoli di tutela, quindi, embrione ed aspiranti genitori, salvo poi prevedere, con un'impostazione, per così dire, bipolare o ondivaga, una serie di eccezioni alle norme poste a tutela dell'embrione. Non si può non menzionare l'art. 6, che impone alla donna, una volta prestato al medico il consenso alla formazione degli embrioni, di impiantarli tutti, pur lasciando aperta - ma spetta al medico la facoltà di ricorrervi - la scappatoia dei motivi sanitari quale giustificazione del mancato impianto ed il divieto di diagnosi preimpianto, che sembra ricavarsi dall'art. 13, la norma sulla ricerca scientifica, e dalle linee guida ministeriali, ma viene a scontrarsi con l'art. 14, comma 5, secondo il quale la coppia ha diritto di essere informata sullo stato di salute degli embrioni. Norme senz'altro restrittive e unidirezionali sono, invece, l'art. 4, comma 3, che sancisce il divieto assoluto di fecondazione eterologa, e l'art. 14, comma 1, che vieta di produrre più di tre embrioni per ciclo di stimolazione ormonale, ne prevede l'unico e contemporaneo impianto e ne vieta la crioconservazione, salvi i casi di grave e documentata causa di forza maggiore relativa allo stato di salute della donna.

non prevedibile al momento della fecondazione, per cui scatta una possibilità di deroga.

Date queste premesse, non stupisce che, nel gennaio del 2005, la legge fosse sottoposta ad una tornata referendaria (4 sono stati i quesiti tenutisi in tutto), che però non ha condotto ad alcun risultato concreto, non essendo stato raggiunto il quorum necessario per la validità del referendum medesimo (doveva andare a votare almeno il 50% più uno degli aventi diritto, mentre così non è stato, anche a causa della mobilitazione del partito dell'astensionismo, promosso da parte dei Cattolici). Volendo esprimere una valutazione critica complessiva, può notarsi come questa legge presenti un problema di fondo, oltre alle sue contraddizioni interne: essa, infatti, tende ad ingabbiare la terapia utilizzabile dal medico in limiti generali ed astratti di carattere rigido, impedendogli di adattare gli strumenti offerti dalle tecniche di fecondazione assistita al caso concreto. È questo il punto di vista da seguire per comprendere i problemi posti dalla 40 nella sua applicazione concreta, e che costituisce, pertanto, il filo rosso delle brevi considerazioni che seguono.

2. I primi passi della legge 40 del 2004: giudici e medici alle prese con i problemi posti dalla sua applicazione nella realtà delle coppie infertili

I problemi che la rigidità della legge 40 del 2004 produce emergono nel giro di pochi anni anche dinanzi all'autorità giudiziaria. Il primo caso alla ribalta attiene al divieto di diagnosi genetica preimpianto. Il giudice di Cagliari viene infatti adito da una coppia di genitori malati di betalassemia che chiede di sapere, prima dell'impianto, se l'embrione ha ereditato la malattia genetica. Il giudice di Cagliari, dopo aver tentato, nel 2005, di coinvolgere la Corte Costituzionale, senza ottenere una risposta nel merito per via di alcuni vizi processuali enfatizzati dalla Corte stessa, forse allo scopo di sottrarsi alla decisione della delicata questione, si risolve di "fare da solo" e, riaperto il processo nel 2007, concede ai genitori

ri la diagnosi preimpianto con un'interpretazione innovativa conforme a Costituzione. Viene seguito, in questo senso, a breve termine, già alla fine del 2007 dal Tribunale di Firenze e, all'inizio del 2008, dal Tar del Lazio il quale, in quanto giudice amministrativo, esercita il proprio potere annullando l'atto normativo del Governo. A differenza dell'ambiguo testo della legge 40, prevede in modo esplicito il divieto di diagnosi genetica preimpianto e, al contempo, assieme ad altri giudici di Milano e di Firenze, solleva questione di legittimità costituzionale dinanzi alla Corte Costituzionale, nella parte in cui si prevede il limite massimo dei tre embrioni ed il divieto di crioconservazione.

3. L'intervento nel merito della Corte Costituzionale con la sentenza n. 151 del 2009: crolla il limite massimo dei tre embrioni e si amplia l'eccezione al divieto di crioconservazione

La sentenza n. 151 del 2009 costituisce una vittoria importante dello Stato costituzionale, poiché rende chiaro che la difesa dei valori e dei principi (in uno Stato basato sui principi di una Costituzione rigida) è affidata al legislatore, alla Corte Costituzionale, ai giudici e, in definitiva, ai cittadini.

Il significato profondo della decisione – che va oltre la legge n. 40 e coinvolge il modo stesso di “fare le leggi” – è contenuto nell’affermazione da cui prende le mosse la motivazione della sentenza: la 40 non impone una tutela assoluta dell’embrione, ma contiene un bilanciamento di quest’ultima con le esigenze della procreazione. Venendo al cuore della questione di legittimità costituzionale, emerge che la Corte ha dichiarato l’illegittimità costituzionale dell’art. 14, commi secondo e terzo, nella parte in cui, rispettivamente, prevedevano il limite massimo di tre embrioni producibili per ciclo di stimolazione ormonale e non prevedevano una deroga al divieto di crioconservazione allorché il trasferimento degli embrioni dovesse essere effettuato “senza pregiudizio della salute della donna”.

Ciò perché limiti e divieti rigidi posti al potere del medico di adottare il trattamento migliore per il singolo caso - sulla base delle più aggiornate ed accreditate conoscenze tecnico-scientifiche - si pongono in contrasto con il principio di uguaglianza e con il diritto alla salute della donna ed, eventualmente, del feto.

Ma quali sono, quindi, le conseguenze della sentenza? Si tratta di una domanda cruciale, anche perché gli operatori sanitari, tra cui i medici, a ridosso della decisione sono rimasti disorientati, a causa dal repentino passaggio da un sistema di limiti rigidi ad un altro in cui la tecnica di fecondazione assistita deve essere calibrata a seconda delle condizioni di salute della paziente che il medico si trova dinanzi. Dunque: i medici in forza della sentenza 151 possono, e devono, formare un numero di embrioni "strettamente necessario" inteso come idoneo, a seconda delle condizioni di salute della singola donna, della sua età, della qualità dei gameti che ciascuna coppia può produrre, a garantire alla coppia un tentativo serio di fecondazione assistita. Se ricorre la necessità, potranno quindi andare oltre il limite di tre, indicato in origine dalla legge. Così come potranno, quando il contemporaneo impianto di tutti gli embrioni creatisi rechi pregiudizio allo stato di salute della donna, crioconservare gli embrioni non impiantati.

E' inoltre molto importante sottolineare che, nella decisione, si dà per presupposto che la diagnosi preimpianto sia lecita, e ciò sulla base di un'interpretazione conforme a Costituzione, sempre che sia chiesta dai genitori per essere informati sullo stato di salute degli embrioni e non sia posta in essere per finalità di mera ricerca scientifica (l'interpretazione in questione è stata poi confermata, ad esempio, dal Tribunale di Bologna nel 2009 e dalla stessa Corte Costituzionale con l'ord. n. 97 del 2010).

Da altro punto di vista, è bene precisare che la decisione della Corte rientra tra le sentenze di accoglimento manipolative, con effetti che si producono, a partire dal giorno dopo la pubblicazione della decisione sulla Gazzetta Ufficiale, erga omnes, cioè validi nei confronti di tutti i soggetti che si trovino ad avere a che fare con la norma dichiarata incostituzionale.

In conclusione, la Corte non travolge il principio della tutela dell'embrione e della preferenza per il divieto di crioconservazione, ma rende possibile l'applicazione della norma anche in situazioni più difficili, introducendo una deroga al principio stesso. Si tratta, dunque, della vittoria dell'autonomia della scienza medica rispetto al tentativo di bloccare la speranza di tante coppie per un capriccio del legislatore, sebbene ciò costituisca senz'altro un problema.

Tra gli effetti, questa volta indiretti, della sentenza della Corte Costituzionale vi è poi quello della discriminazione tra coppie infertili portatrici di patologie genetiche e coppie fertili affette dalle medesime patologie, considerato che la legge 40 riserva alle sole coppie infertili l'accesso alla fecondazione assistita. Solo per le prime, alla luce di questo limite, è possibile, dopo la sentenza n. 151, usufruire delle tecniche mediche di procreazione assistita, ovvero produrre gli embrioni in vitro ed impiantare solo quelli sani, cioè che non hanno ereditato la malattia, se ciò consente di salvaguardare la salute, anche psichica, della donna. Il problema della discriminazione è giunto dinanzi al Tribunale di Salerno, adito da due genitori, fertili, che avevano trasmesso in pre-



cedenti casi la gravissima malattia di cui erano portatori, andando incontro, pertanto, a dolorose gravidanze dall'esito infausto. Ebbene, il giudice di Salerno, con un'ardita interpretazione conforme a Costituzione, è giunto ad ammettere tali genitori, sebbene fertili, alle tecniche di fecondazione assistita, superando così il divieto letterale della legge 40. Tuttavia, il problema non può dirsi certo risolto, producendo questa decisione effetti solo nel singolo caso, al contrario di quelle di incostituzionalità pronunciate dalla Corte Costituzionale. Da un punto

di vista tecnico, ma anche per ineludibili ragioni di giustizia, non ci si può astenere dall'osservare che una decisione della Corte Costituzionale in un frangente come questo, oltre ad essere quella costituzionalmente corretta per le competenze ad essa spettanti, consentirebbe di giungere ad una soluzione uguale per tutti.

4. Un problema ancora aperto: il divieto di fecondazione eterologa

Un ulteriore profilo di criticità della legge 40, in questo senso una delle più restrittive d'Europa, è costituito dal divieto assoluto ed inderogabile di donazione dei gameti. Le coppie italiane che possono superare i loro problemi di infertilità solo con la fecondazione eterologa sono costrette, quindi, a recarsi all'estero e, spesso, in ragione delle loro condizioni economiche, le destinazioni predilette sono i Paesi dell'Est, dove i donatori non sono sottoposti agli adeguati controlli sanitari. I casi di coppie che tornano dall'estero con malattie anche gravissime, come l'Aids, o con un figlio malato, sono molti ed è per questo che il divieto assoluto di fecondazione eterologa rappresenta una minaccia per il diritto alla salute, garantito, invece, dall'articolo 32 della Costituzione.

Il problema è stato evidenziato sin dal momento dell'approvazione della legge, senza che il legislatore abbia mai provveduto ad una riflessione e ad un'eventuale riforma della previsione. Sulla questione del divieto di fecondazione eterologa è intervenuta da ultimo la Corte Costituzionale, con l'ordinanza n. 150 del 2012. In essa, la Corte ha sostanzialmente rinviato la decisione.

Tre Tribunali (Firenze, Catania e Milano) avevano, infatti, posto la questione di legittimità costituzionale sul divieto assoluto contenuto nella legge 40, in quanto aditi da coppie che chiedevano di vedersi riconosciuto il diritto di accedere alla fecondazione con donazione di gameti.

La decisione della Corte di ordinare la restituzione degli atti ai giudici remittenti viene motivata sulla base del fatto che le ordinanze di rimessione hanno posto in primo piano il profilo di legittimità costituzionale relativo all'art. 117, primo comma, della Costituzione, in relazione alla Convenzione Europea dei Diritti dell'Uomo, per come interpretata, laddove tutela il diritto alla vita privata e familiare e sancisce il principio di non discriminazione, dalla Corte Europea dei Diritti dell'Uomo con la prima decisione resa nei confronti dell'Austria, il cui ordinamento prevede un divieto di fecondazione eterologa in parte simile a quello italiano. Con questa decisione, la Corte EDU aveva stabilito che sussisteva una violazione della Convenzione Europea da parte dell'ordinamento austriaco. Poiché nel novembre del 2011 è intervenuta la decisione definitiva resa dalla Grande Camera della Corte Europea sul caso austriaco di segno opposto, la Corte

Salute e Scienza

La battaglia dell'attrice contro l'endometriosi

Nancy Brilli "Il male di Marilyn ha colpito anche me"

La Monroe ne soffre per tutta la vita. E la nostra bionda racconta: "La diagnosi è arrivata solo a 30 anni e per caso". "C'era anche un tumore: mi operarono d'urgenza e dissero che non sarei mai diventata madre". "donne, ecco cosa fare".

Per quella sua aria buffa da bambina capricciosa, la seduttività innata e il talento brillante, molti la paragonarono a Marilyn Monroe. Ma la bionda Nancy Brilli ha anche qualcosa di poco piacevole in comune con la diva americana: soffre di endometriosi, malattia difficilmente diagnosticabile che colpisce 3 milioni di donne in Italia, 150 nel mondo e che a Marilyn costò patimenti tutta la vita senza un perché. Se n'è scoperta ora l'origine genetica, cosa che porterà a rivoluzionare prevenzione, diagnosi precoce e terapie. Intanto, Nancy decide per la prima volta di raccontare la sua lunga battaglia, a conferma del carattere forte e del desiderio di aiutare tante donne nella sua stessa condizione. Come sempre, lo fa con il sorriso: lo stesso che da venticinque anni incanta gli uomini e piace tanto anche a noi donne.

Nancy, che sintomi aveva?

"Direi uno solo, ma costante, un appuntamento fisso mensile. Fin dalla comparsa delle prime mestruazioni, all'età di 12 anni, il mio ciclo è stato fortemente emorragico e dolorosissimo, tanto che mi cedevano le gambe e capitava che cadessi a terra. Per molti anni non ho capito da cosa potesse dipendere. Chiedevo ai medici e ginecologi, che ipotizzavano disturbi svariati, primo fra tutti la dismenorrea, senza però arrivare al nocciolo del problema. Perché i sintomi di questo male, purtroppo, sono facilmente confondibili con innumerevoli altri, e neanche esami specifici come l'ecografia riescono talvolta a snidarlo".

Finché?

"Finché un giorno sono andata in ospedale, per trovare un rimedio a quello che credevo essere l'apoteosi del raffreddore. Non passava mai, da settimane, con occhi lacrimanti, naso e orecchie perennemente chiusi. Pensavo ad un attacco allergico e mi preparavo alle analisi di rito, quando ebbi una delle mie crisi: caddi a terra in preda ai dolori. Mi visitarono, feci una Tac e finalmente capirono l'origine del mio male".

Cioè?

"Una grossa cisti, provocata dal tessuto che riveste la parete interna dell'utero, e cioè l'endometrio, s'era formata in un'ovaia e alimentava l'emorragia. Questa presenza anomala può verificarsi anche in altre zone, come le tube, la vagina, l'intestino. Nel mio caso, purtroppo, la cisti era degenerata in tumore... Insomma, nel mio corpo era in atto una specie di anarchia del sistema immunitario e questo aveva portato ad un "impazzimento" delle mucose, provocandomi anche quello che credevo un ostinato raffreddore. La scoperta fu del tutto casuale, ma non voglio pensare alle conseguenze se quella cisti si fosse staccata: forse non sarei neanche qui a raccontarlo".

Cosa accadde?

"Mi dissero: "Dobbiamo operarla domani. Occorre risalire verso l'utero, c'è un'infezione, e poi saliamo ancora finché troviamo tessuti da asportare". Mi hanno tolto un'ovaia e mezza, ho festeggiato i miei trent'anni in ospedale".

Endometriosi e tumore sono collegati?

"No, lo sapevo di avere entrambe le patologie, ma non necessariamente dall'endometriosi deriva un tumore".

L'intervento è risolutivo?

"Purtroppo no, la probabilità di recidiva è alta. Esiste però la terapia ormonale che in genere consiglia, ma se la cisti è troppo grossa bisogna per forza di cose asportare. La conseguenza può essere la sterilità, che a me infatti era stata diagnosticata. Ricordo perfettamente cosa ci fosse scritto sulla mia cartella clinica e le parole del professor Cesare Aragona, del Policlinico Umberto I: "Cara signora, nelle sue condizioni rimanere incinta sarebbe un vero miracolo. Lei ha solo il 10% di possibilità".

Ma lei ci è riuscita. Sorretta anche da un desiderio di maternità fortissimo, confessato proprio a Oggi.

"Sì, ma prima è stato necessario asportare un'altra grossa cisti. Quindi mi sono sottoposta alla terapia ormonale, più di cento iniezioni, che evidentemente hanno favorito anche la gravidanza. All'epoca ero sposata con Luca Manfredi e il 13 febbraio 2000 è nato Francesco: un dono del cielo. Sai? Mi avevano detto che i dolori del parto hanno qualcosa di terribile, ma a me, che alla sofferenza ero abituata, sono sembrati pari a quelli mestruali.

Le hanno consigliato cure?

"Strano, ma vero, la cura per l'endometriosi è fare figli. In gravidanza, si blocca la produzione di ovuli e il tessuto endometriale non si sfalda più. Una cura mirata di ormoni può funzionare: blocca il ciclo mestruale e di conseguenza la produzione di endometrio. Ma può avere effetti collaterali indesiderati e fastidiosi. Aiuta anche l'alimentazione: frutta, verdura e carni bianche, perché quelle rosse incoraggiano la produzione di tessuto endometriale. Io, invece, che ero fortemente anemica, mangiavo solo bisteche: avrei dovuto supplire con bei piattoni di lenticchie, ma come potevo saperlo?"

Cosa può suggerire alle donne che presentano i suoi stessi sintomi e non trovano rimedio?

"Di fare un esame, il CA125, che consente una diagnosi precisa. E di studiare. Il sito dell'APE, l'Associazione di pazienti affetti da endometriosi (www.apeonlus.info, ndr), offre informazioni e sostegno utilissimi. Confrontandomi con altre donne, ho scoperto che possono passare fino a sette o più anni tra la comparsa dei dolori e la diagnosi. Un tempo infinito, inutile e fisicamente terribilmente doloroso che andrebbe ridotto al minimo".

Michela Auriti

Per gentile concessione del settimanale Oggi, 25 marzo 2009, da pag. 96

Costituzionale ha ritenuto che i giudici debbano procedere ad una nuova valutazione della questione, con riguardo al primo comma dell'art. 117 della Costituzione, alla luce della nuova interpretazione che la Grande Camera ha fornito della Convenzione Europea.

La restituzione degli atti ai Tribunali lascia del tutto impregiudicata ogni valutazione di merito sulla questione, che potrà quindi essere eventualmente riproposta sia in relazione al primo comma dell'art. 117 Cost., sia con riferimento agli altri parametri costituzionali, poiché la Corte Costituzionale non ha affrontato nel merito alcuno dei relativi profili di illegittimità costituzionale.

5. Osservazioni conclusive: la legge 40 del 2004 tra politica, giudici e Corte Costituzionale

Alla luce del quadro brevemente delineato, si può osservare, come conclusione, che la legge 40 del 2004 è stata, fin dalla sua presentazione in Parlamento come disegno di legge, oggetto di un'aspra contesa tra opposte parti politiche, le quali non sono riuscite a trattare i problemi posti dalla fecondazione assistita con il necessario approfondimento scientifico. La legge è stata così sottoposta a diversi momenti di tensione, primo fra tutti il referendum, è stata oggetto, nel 2009, del sindacato nel merito della Corte Costituzionale, nonché di pronunce di giudici di merito ed amministrativi che hanno spesso utilizzato il metodo dell'interpretazione conforme a Costituzione per attenuare le rigidità dei divieti ed i limiti posti dalla legge. Ciò che emerge, specie alla luce del problema del divieto di fecondazione eterologa, è poi un ulteriore piano da tenere in considerazione nell'esame delle criticità della legge: ci si riferisce al piano sovranazionale, costituito dalle decisioni della Corte Europea. Certamente, a fronte della perdurante inerzia del legislatore, non si può fare altro che limitarsi ad osservare che, auspicabilmente, la Corte Costituzionale tornerà ad esercitare un ruolo cruciale, nella ricerca di un bilanciamento dei diritti costituzionali in conflitto conforme alla Costituzione, nel caso, ad esempio, della fecondazione eterologa, ma anche degli ulteriori elementi di irragionevolezza che ancora caratterizzano l'impianto della legge.

Distribuzione delle coppie trattate con cicli a fresco secondo le cause di infertilità nel 2009



Fonte: relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della legge contenente norme in materia di procreazione medicalmente assistita.

Carlo Flamigni

Membro del Comitato Nazionale per la Bioetica

L'etica delle piccole virtù

La legge 40 del 2004 aveva regolato le tecniche di fecondazione assistita in modo decisamente astruso. Gli interventi della Magistratura (in particolare quello della Corte Costituzionale) hanno eliminato gran parte dei divieti.

Come accade per tutte le cose nelle quali è coinvolta una grande quantità di denaro, anche per la fecondazione assistita si deve ammettere l'esistenza di molti comportamenti scorretti e disdicevoli. Posso cercare di non accorgermi di quante persone cerchino continuamente di prendere possesso del palco della popolarità, attribuendosi meriti certamente inesistenti, dichiarandosi autori di innovazioni rubacciate da varie parti, sempre e comunque con lo scopo di richiamare l'attenzione per attrarre pazienti: quello che dovrebbe essere sanzionato con energia è il continuo ricorso a piccole e disoneste astuzie per dimostrare che i propri risultati sono migliori di quelli degli altri. Ma questa storia dei risultati merita qualche commento. Agli esordi, le probabilità di successo di queste tecniche erano talmente modeste che nessuno riusciva ad immaginare, per loro, un'utilizzazione routinaria. Col tempo, i risultati sono migliorati, ma con percentuali diverse per le differenti classi di età e ci si è accorti che, superata un'età collocabile intorno ai 40 anni, i risultati cambiavano pochissimo, malgrado il miglioramento complessivo delle tecniche. Si è così arrivati alla decisione di sconsigliare alle donne di età superiore ai 43 - 44 anni di sottoporsi a questi trattamenti, perché le speranze di successo non erano più calcolabili statisticamente ed erano comunque molto vicine allo zero. Contemporaneamente, si decise di non calcolare più i risultati complessivi che un centro riusciva ad ottenere, ma di suddividerli secondo le diverse classi di età, cosa che, purtroppo, viene fatta solo in alcuni ospedali.

Ma la scorrettezza più comune nel riferire le possibili probabilità di successo riguarda il modo in cui i risultati sono calcolati. In realtà, le probabilità si possono riferire non solo al numero di coppie ammesse alle terapie, ma anche a quello di casi in cui si è giunti al prelievo di oociti ed a quello di effettivi trasferimenti embrionari, calcolando come successi le prove di gravidanza positive, la verifica ecografica di un battito cardiaco fetale o il numero di bambini nati sani e capaci di sopravvivere. E' evidente che, a seconda di come questi dati vengano incrociati, lo stesso laboratorio può dichiarare di poter contare sul 10 o sul 40% di probabilità di successo. Non credo sia necessario indicare come queste "disattenzioni" dei medici possano essere evitate, i mezzi sono assolutamente ovvi. Un altro problema che deve essere corretto e che riguarda il modello di medicina al quale la maggior parte dei medici che si occupano di PMA si ispira ha invece a che

fare con la scarsa quantità di informazioni fornite alle coppie: sappiamo tutti che non è più il tempo del paternalismo medico, siamo consapevoli di essere tutti portatori di diritti e che il nostro primo diritto, per quanto riguarda la gestione dei nostri problemi di salute, riguarda la scelta, un diritto che ci deriva dalla nostra autonomia. Ebbene, non è possibile scegliere con saggezza se non si possiedono le conoscenze corrette e queste conoscenze ce le deve fornire il medico: cosa che non accade praticamente mai.

La legge 40 del 2004 aveva regolato le tecniche di fecondazione assistita in modo decisamente astruso, proibendo di fertilizzare più di tre oociti e di eseguire accertamenti genetici sugli embrioni prima dell'impianto. Altri divieti riguardavano la donazione di gameti e l'accesso alle coppie portatrici di malattie genetiche o infettive, ma normalmente fertili. Gli interventi della Magistratura (in particolare quello della Corte Costituzionale) hanno eliminato gran parte di questi divieti, mantenendo solo quello di donazione di gameti, oltretutto ancora oggetto di valutazione da parte di alcuni tribunali che dubitano della sua costituzionalità. Uno dei principi più importanti affermati dalla Corte Costituzionale nel dichiarare illegittimi questi divieti è stato quello relativo alla necessità che i medici si adoperino per fare in modo che le coppie ricevano il trattamento più adatto a conseguire i loro specifici interessi. Sarebbe interesse delle coppie che i laboratori si mettessero in grado di crioconservare gli embrioni soprannumerari, attività svolta solo da alcuni centri. Altri preferiscono congelare oociti e altri ancora hanno paura di irritare il Ministero della Salute, il quale ha continuato a dichiararsi contrario alla crioconservazione degli embrioni ed a manifestare addirittura sospetti (infondati) sulla liceità di questa tecnica. Ebbene, è mio fermo convincimento che in questi centri le coppie ricevano un trattamento inadeguato e che questi comportamenti dovrebbero essere sottoposti al giudizio della Magistratura. Allo stesso modo, dovrebbero essere denunciati i centri che rifiutano di eseguire accertamenti genetici pre-impiantatori sulla base di un immaginario, residuo, divieto legislativo, aspetto anche questo che induce molte coppie a cercare migliore fortuna all'estero. Ma veniamo ai problemi specifici che riguardano l'evoluzione delle tecniche.

Se si fa eccezione per tutta la parte che riguarda i problemi genetici e la conservazione della fertilità per un impiego futuro, non si può certamente affermare che lo statuto

scientifico posto alle spalle delle tecniche di procreazione assistita abbia goduto, sinora, di uno stato particolarmente avanzato. E' possibile che le cose siano destinate a cambiare e alcuni dei temi che la ricerca scientifica correlata alle PMA sta affrontando lo fanno supporre.

Temi importanti della ricerca attuale sono certamente quelli della preparazione di protocolli di stimolo ovarico più razionali, che tengano conto delle differenti caratteristiche delle gonadotropine disponibili e ne facciano un uso più adeguato. L'uso di questi protocolli dovrà riguardare soprattutto le donne che rispondono male agli stimoli ovulatori, una fetta piuttosto consistente (e in crescita) della popolazione femminile che ricorre alle cure per la sterilità. Fanno parte di questa stessa ricerca anche le indagini rivolte ad identificare, sempre nelle low responders, gli oociti migliori, una ricerca a tutto campo che investe problemi di ordine genetico, metabolico ed enzimatico e che tiene conto persino del tipo di vascolarizzazione dei follicoli ovarici, esaminati con ecografi particolarmente sensibili. Al momento, la ricerca scientifica è indirizzata a migliorare le conoscenze relative ai terreni di coltura ed alla sintesi di gonadotropine adatte a specifiche condizioni e a particolari momenti del ciclo, con vita media più lunga e maggiore potenza biologica.

La maggior parte dei fallimenti della fecondazione in vitro avviene nel momento dell'impianto della blastocisti in utero, un evento che si verifica tra i 7 e gli 8 giorni dopo la fecondazione dell'uovo e che attualmente viene studiato con particolare impegno. Sono oggetto di indagine soprattutto le interazioni tra trofoblasto ed epitelio endometriale, e tutte le sostanze secrete dall'endometrio che interferiscono con questo rapporto. In tempi relativamente brevi sono attesi importanti progressi nel campo delle indagini genetiche pre-impiantatorie, delle terapie geniche, delle separazioni tra spermatozoi portatori del cromosoma x e del cromosoma y (cioè del sesso femminile e del sesso maschile) e della crioconservazione degli oociti e del tessuto ovarico. La Cornell University di New York ha affrontato questo stesso problema dell'impianto embrionale con l'impiego di un modello sperimentale molto avanzato, che consente di studiare gli effetti dei farmaci che dovrebbero facilitare il rapporto tra embrione ed endometrio con una sorta di elementare ectogenesi.

Fanno parte di un'area di ricerca molto avanzata gli studi relativi alla possibile pro-

tezione dei gameti in vitro nel corso di chemioterapia o di radioterapia utilizzate per curare tumori maligni. Attenzioni particolari vengono dedicate alla maturazione in vitro di oociti immaturi e di cellule ancora diploidi della linea germinale maschile e alla cosiddetta moltiplicazione dei pre-embrioni. Quest'ultima è già stata eseguita con successo in molti mammiferi trasferendo singoli blastomeri prelevati da un embrione a 4 o a 8 cellule all'interno di oociti enucleati: la totipotenza di ciascuno di questi blastomeri consente, infatti, di dare inizio allo sviluppo di un normale embrione, identico geneticamente (se non per il poco Dna mitocondriale contenuto nell'ooplasma degli oociti) a tutti gli embrioni prodotti con blastomeri di identica provenienza. Questa ricerca è stata iniziata con successo anche nell'uomo alcuni anni or sono, negli Stati Uniti, utilizzando embrioni anomali, ma è stata oggetto di critiche particolarmente violente e non è stata, per quanto mi è dato sapere, ripetuta.

Vediamo ora quali sono le aree di sviluppo possibile, quelle la cui crescita è minacciata per problemi squisitamente scientifici (grandi problemi teorici e pratici da risolvere, costi enormi) e per l'ostacolo fortissimo delle critiche morali a loro rivolte.

Sappiamo che tutte le cellule contengono un numero fisso di cromosomi, diverso per le differenti specie. Nell'uomo, le cellule somatiche (tutte le cellule del corpo esclusi i gameti) hanno una copia paterna ed una copia materna di ciascun cromosoma (23 più 23) con un assetto diverso per i maschi (caratterizzati dalla presenza di un cromosoma x e di un cromosoma y) e per le femmine (dotate di due cromosomi x): queste cellule si definiscono diploidi. I gameti hanno solo un set di cromosomi (23 in tutto, sia gli oociti, sia gli spermatozoi) che rappresenta una miscela di Dna materno e paterno per un fenomeno di rimescolamento (crossing over) verificatosi durante la divisione cellulare che porta alla loro formazione: queste cellule si chiamano aploidi. I gameti si differenziano notevolmente per quanto riguarda i cromosomi sessuali, sempre x negli oociti, a volte x e a volte y negli spermatozoi (responsabili, perciò, della determinazione del sesso); combinandosi fra loro, riportano il numero di cromosomi a quello caratteristico delle cellule somatiche, cioè 46. È dunque facile capire che per la fertilità occorrono cellule aploidi.

La prima eccezione a questa regola è stata fatta con la clonazione, della quale ricordo il principio biologico: si tratta di enucleare un oocita e posizionare, al posto del nucleo asportato, il nucleo prelevato da una cellula somatica, diploide e completamente differenziata, dedita, cioè, ad un'attività specifica, diversa a seconda del tessuto dal quale è stata prelevata. Questo nuovo nucleo viene sollecitato da messaggi provenienti dall'ooplasma a regredire nella differenziazione fino a diventare totipotente: da questo momento, l'oocita si comporta come uno zigote, comincia a dividersi e forma un embrione. I tentativi di creare gameti, cioè cellule aploidi, utilizzando le tecniche di trasferimento nucleare sono per ora falliti. Le ricerche attuali sono rivolte alla possibilità di costruire gameti a partire da cellule staminali, in particolare da quelle cellule ottenute a partire da cellule specializzate e fatte regredire fino alla condizione di staminali embrionali.

Un'interessante, ma ancora molto iniziale, linea di ricerca riguarda la possibilità di aumentare il numero di gameti per migliorare la potenzialità riproduttiva dei soggetti ipofertili. Ciò dovrebbe risultare più facile per quanto riguarda l'uomo, anche se, fino a questo momento, la coltura in vitro di tubuli seminiferi contenenti cellule germinative primordiali non ha avuto successo. Per quanto riguarda i gameti femminili, bisogna ricordare che gli oociti sono andati incontro ad una differenziazione definitiva prima della nascita e che, in circostanze normali, niente può indurli a dividersi o a cambiare morfologia. Per questa ragione sono state proposte alcune linee di ricerca che studiano la possibilità di arrestare la divisione meiotica e consentire agli oociti di dividersi più volte per mitosi, aumentando così il proprio numero.

Uno dei problemi più importanti che i medici debbono affrontare oggi nella terapia della sterilità è il progressivo aumento dell'età delle loro pazienti: in molti centri di PMA, l'età media delle donne trattate supera i 38 anni. Un problema non dissimile è quello legato all'aumento continuo delle donne che sopravvivono a trattamenti

per malattie neoplastiche e si ritrovano guarite, ma sterili. Si pone, quindi, il problema della conservazione della fertilità, realizzabile ricorrendo a oociti e tessuto ovarico. Al momento, le probabilità di avere una gravidanza utilizzando la fertilità "messa da parte" sono ancora modeste, ma stanno aumentando lentamente e, tra non molto, potrà essere offerta un'occasione concreta anche alle donne che scelgono queste tecniche per il cosiddetto "social freezing", la cui motivazione (rinviare il momento in cui diventare madre a domani per poter utilizzare più tempo per la propria carriera) trova ancora molti dissensi e molte critiche.

Ectogenesi significa normale sviluppo di un prodotto di concepimento fuori dal grembo materno. Per quanto mi è noto, c'è solo un esempio di un impianto sperimentale di un embrione umano in un utero mantenuto vitale in vitro con un sistema cuore-polmoni: la sperimentazione fu eseguita a Bologna quasi venticinque anni or sono e fu interrotta dopo tre giorni. Sistemi di ectogenesi molto semplificata sono stati proposti, oltre che dalla Cornell, anche dal Karolinska Institutet di Stoccolma, nel 2007, ma sempre con finalità molto limitate. È probabile che placente artificiali siano allo studio in qualche laboratorio, ma non ci sono pubblicazioni su questo argomento. È stato invece utilizzato con successo, nelle pecore, un sistema che consente la sopravvivenza di feti piccolissimi, il cui cordone ombelicale viene attaccato ad un sistema automatico il quale, oltre a pompare ed estrarre il sangue, provvede a depurarlo, arricchirlo di ossigeno ed a trasfondere tutte le sostanze necessarie per la crescita.

Almeno in alcune specie, la partenogenesi non è incompatibile con la vita. Esistono tartarughe e lucertole che utilizzano esclusivamente questa forma di riproduzione e ce ne sono altre che la usano in modo intermittente. Che esista anche nell'uomo la possibilità di una riproduzione per sviluppo della cellula uovo non fecondata sembra potersi escludere, anche se esistono casi in cui un individuo riceve entrambe le copie di un particolare cromosoma dallo stesso genitore (isodisomia uniparentale). Poiché una divisione partenogenetica può iniziare anche a seguito di stimoli meccanici, è possibile che la microiniezione di spermatozoi nell'ooplasma o il prelievo del primo globulo polare siano responsabili di un evento di questo tipo, destinato a concludersi quasi immediatamente per un'intrinseca incapacità di crescere. Esiste anche una forma di riproduzione – la ginogenesi – nella quale lo spermatozoo attiva la partenogenesi (cioè il genoma paterno non viene incorporato nell'embrione): questo tipo di riproduzione è stata osservata in alcune salamandre e soltanto quando la temperatura ambientale si abbassa.

Può sembrare strano questo grande interesse degli studiosi di biologia riproduttiva umana per queste particolari forme di riproduzione. In effetti, è l'uovo che è al centro dell'attenzione degli scienziati, molto più di quanto non lo siano i vari tipi di riproduzione. Si cerca di scoprire quale sia la fonte di messaggi che partono certamente dall'ooplasma e condizionano i comportamenti nucleari. Ho già detto che nella clonazione l'ooplasma induce il nucleo di una cellula somatica, ormai totalmente differenziata e cronicamente dedicata ad una sola funzione, a regredire, differenziarsi e tornare ad assumere le potenzialità di una cellula embrionaria. E, cambiate le condizioni di sopravvivenza e di stimolo, è sempre dall'ooplasma che giungono, ad un nucleo diploide trapiantato, messaggi che lo inducono a produrre cellule staminali, formando corpi embrionali invece di embrioni. Esistono, dunque, alcune capacità sostanziali nell'oocita la cui conoscenza potrebbe migliorare moltissimo le tecniche di procreazione assistita, evitando, al contempo, i rischi, le critiche e le perplessità delle attuali sperimentazioni empiriche.

In attesa che almeno alcune di queste linee di ricerca arrivino a conclusione, quella che abbiamo a disposizione resta una tecnica piuttosto empirica, poco generosa di risultati e perciò responsabile di un grande numero di cocenti delusioni. Mi sembra indispensabile che i medici se ne rendano conto e sappiano gestire la loro responsabilità con saggezza. La morale di senso comune impone loro di adottare un modello di medicina basato sull'etica delle piccole virtù, virtù che nessuno di noi può dichiarare di non possedere o evitare di esercitare: la pazienza, la compassione, la capacità di ascolto, la comprensione del significato della responsabilità. Virtù piccole, ma fondamentali.

Manuela Simoni

Professore Ordinario di Endocrinologia - Dipartimento di Medicina, Endocrinologia, Metabolismo e Geriatria, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

La cultura della riproduzione

La ricerca dei biologi della riproduzione e degli embriologi, soprattutto la ricerca di base, ha consentito il raggiungimento di risultati di una rilevanza che va ben oltre il problema riproduttivo in sé.

Il rapporto sull'invecchiamento della popolazione in Europa pubblicato dalla Commissione Europea produce proiezioni demografiche dell'evoluzione della struttura delle popolazioni dei 27 Stati membri nei prossimi decenni. L'ultima versione del 2012 ci aiuta a comprendere come il continuo incremento della vita media, il tasso di fertilità basso ed i movimenti migratori costituiscano i fattori decisivi della composizione demografica di una popolazione. Prevedere l'evoluzione della composizione di una popolazione è fondamentale per impostare politiche lungimiranti e sostenibili in materia di welfare, nonché per impostare strategie di sviluppo. Che cosa ha a che fare tutto ciò con la Medicina della Riproduzione?

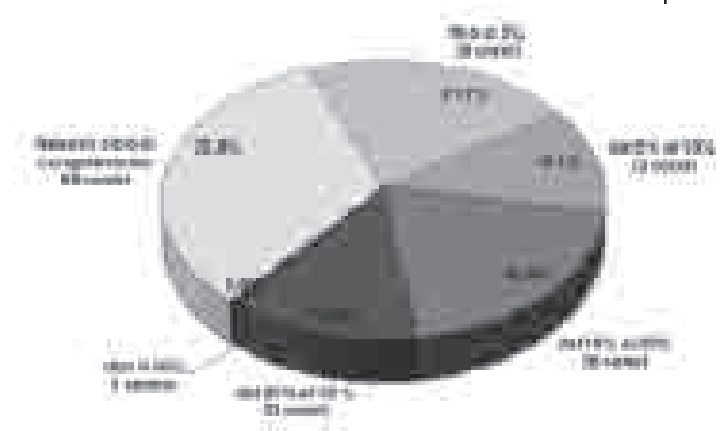
Una popolazione si mantiene in equilibrio ad un tasso di fertilità di 2,1 bambini per ogni donna. Attualmente, in EU, il tasso di fertilità è attestato ad 1,57, con previsione di un leggero aumento ad 1,68 nel 2060. Per converso, l'aspettativa di vita aumenterà ad 84,6 anni per gli uomini ed 89,1 per le donne, mentre l'immigrazione diminuirà di circa il 30%. L'Europa invecchia e la sostenibilità del suo intero sistema sociale è a rischio. In Italia, già ora le persone economicamente dipendenti dal sistema sociale, cioè in età non-lavorativa (inferiore a 15 anni e superiore a 65), sono oltre il 60% di quelle in età lavorativa. Questo tasso aumenterà ad oltre il 90% nel 2060.

Tra i molti motivi che hanno portato alla riduzione del tasso di fertilità, uno non viene mai preso in considerazione adeguatamente: l'insufficiente o mancata considerazione della biologia e fisiologia della riproduzione all'interno delle coppie fa posporre la data della gravidanza fino al confine con il limite naturale della fertilità (la menopausa) se non oltre. In realtà, mentre l'uomo mantiene la propria capacità riproduttiva fisiologica inalterata anche in tarda età, la fertilità della donna declina progressivamente nel corso della vita fertile, mentre aumenta il tasso di abortività spontanea. Se una donna studia, non raggiunge una situazione stabile prima dei 30-35 anni, età in cui la probabilità di una gravidanza è già diminuita del 30-40% rispetto alla seconda decade di vita. Dai 35 ai 40 anni, il tasso di fertilità dimezza ulteriormente (dal 35% si passa a solo il 17% di donne che riescono ad ottenere una gravidanza), mentre l'abortività spontanea aumenta (dal 22% al 50% di aborti spontanei). Per una donna, decidere di avere il primo figlio dopo i 35 anni di età è ormai la norma. Ci si prova per un po', ma la gravidanza non arriva. Ci si rivolge, quindi, ad un centro di fertilizzazione assistita e ci si mette in fila. Intanto passano altri mesi e c'è un investimento cospicuo, emotivo ed economico, da parte della coppia per ottenere dei risultati, tutto sommato, poco soddisfacenti: la maggior parte delle coppie che arrivano alla fertilizzazione assistita non raggiunge lo scopo, spesso perché il problema non è solo anagrafico, ma esiste una patologia di base che causa l'infertilità non scoperta prima. Alcune coppie rinunciano, ma molti non mollano, migrando da un centro all'altro e praticando un turismo riproduttivo verso altri Paesi con una legislazione diversa, che offrano, ad esempio, la possibilità della ovodonazione o della diagnosi genetica pre-impianto per selezionare

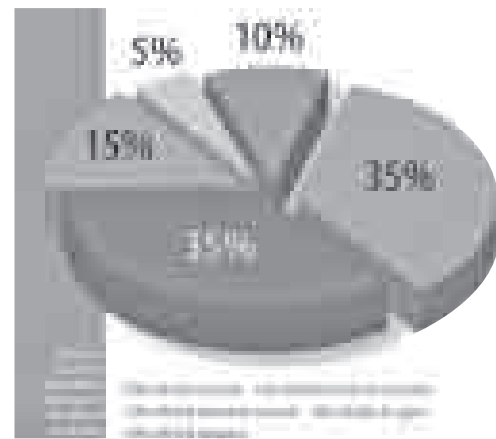
gli embrioni migliori. Gli aspetti etici e legali di tutto ciò sono trattati in modo molto diverso nei diversi Paesi UE, ennesimo esempio, se ancora ce ne fosse bisogno, di quanto l'Europa sia lontana da una reale armonizzazione e vera unità. In tutto ciò, molti lucrano.

La sterilità non è una malattia mortale per l'individuo, ma lo è potenzialmente per la specie. La diminuzione del tasso di fertilità della popolazione, che contribuisce già ora all'impovertimento generale dei cittadini europei, non è un problema medico, ma squisitamente politico. L'infertilità dell'individuo scoperta troppo tardi, invece, costituisce un problema medico ignorato, perché non percepito come tale. In una società tutta protesa ad estendere la durata della vita all'infinito, le priorità della ricerca medica e di base sono "ovviamente" altre: il cancro, le malattie cardiovascolari e neurologiche, le malattie metaboliche. Persino l'obesità, condizione dovuta essenzialmente alla disponibilità illimitata di cibo, è percepita come un problema medico meritevole di ricerca. Dell'infertilità, invece, sembra non importare a nessuno, tranne che alle persone colpite, le quali ne soffrono in segreto e nell'intimità. Le fondazioni e le associazioni dedicate alla ricerca sul cancro fioriscono perché fanno leva sulla sensibilità per una malattia che toglie la vita. Esse nascono spesso per ricordare una persona che ne ha sofferto, oppure sono fondate o finanziate da un paziente guarito e si avvantaggiano della generosità della gente, particolarmente sensibile al problema soprattutto se ne hanno avuto un caso in famiglia. L'uomo, o la donna, sterile, al contrario, non ama far sapere della propria incapacità di procreare e, ancorché facoltoso, non si prodiga nello sforzo economico e mediatico necessario per finanziare la ricerca sulla riproduzione. E qui il paradosso è ancora più grande perché la coppia infertile investe notevolissime risorse eco-

Distribuzione dei centri secondo la percentuale di cicli da tecniche a fresco (FIVET e ICSI esclusa GIFT) in cui si è effettuato il congelamento di ovociti rispetto ai prelievi nel 2009



Fonte: relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della legge contenente norme in materia di procreazione medicalmente assistita.

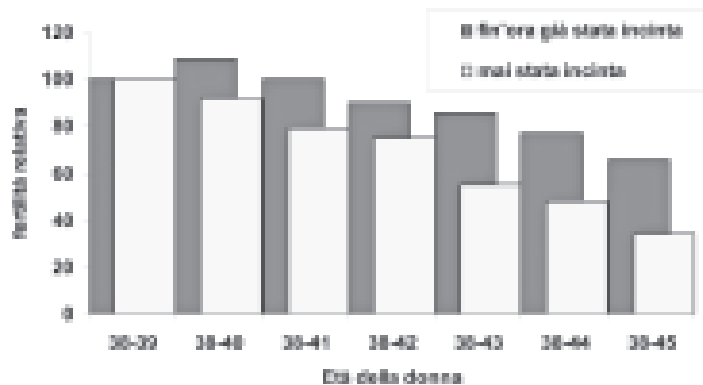


Tratto da: Sterilità di Coppia diagnosi e cura, medicina della riproduzione Ospedale Misericordia Grosseto.

nomiche di tasca propria per risolvere il proprio problema, mentre non deve sopportare, se non in piccola parte, i costi dell'assistenza per altri problemi medici. La società che investe così tanto nell'evitare la fine della vita non percepisce la ricerca sull'inizio della vita come altrettanto essenziale.

Eppure, la ricerca dei biologi della riproduzione e degli embriologi, soprattutto la ricerca di base, ha consentito il raggiungimento di risultati di una rilevanza che va ben oltre il problema riproduttivo in sé. Senza queste ricerche non ci sarebbero cellule staminali e medicina rigenerativa, né si comprenderebbero i meccanismi della proliferazione cellulare o gli effetti degli agenti che modificano permanentemente i caratteri delle generazioni successive. Tutta la medicina clinica sarebbe più povera. Lo studio della biologia dei gameti, del controllo endocrino della gametogenesi, degli effetti degli agenti esterni sui gameti (e, quindi, sulla prole) e delle cause dell'infertilità sono fondamentali non solo in ambito riproduttivo, ma per l'intero sapere medico. Che fare?

Grafico sulla diminuzione della fertilità della donna dai 38 anni che rinuncia alla contraccezione e ai provvedimenti che migliorano la fertilità

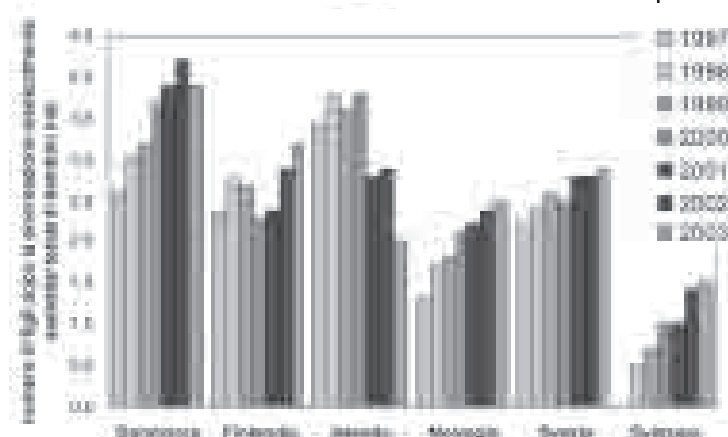


Rischi autentici e inevitabili della terapia di coppie sterili
A. Raggi, Ch. De Geyter

Anche in questo campo della medicina sono essenziali ricerca e prevenzione. Entrambe sono possibili solo se si crea una cultura della riproduzione a tutti i livelli: individuale, sociale, politica e professionale. La cultura della riproduzione passa attraverso l'informazione e l'educazione nelle scuole, la sensibilizzazione degli operatori sanitari rispetto ai problemi legati alla fertilità ed alla sessualità, il rafforzamento del ruolo dell'andrologia (in questo campo della medicina è il sesso maschile quello più maltrattato ed ignorato) e la creazione della corretta percezione che i problemi della sfera riproduttiva costituiscono materia medica e non qualcosa di cui vergognarsi. La prevenzione deve iniziare dai giovani adulti, soprattutto i ragazzi, anche con una semplice visita medica: gli organi genitali maschili, sicuramente le parti del corpo più citati (a sproposito) nel parlare quotidiano, sembrano non esistere nella realtà e vengono ignorati anche dai medici. In questo senso, iniziative di divulgazione e prevenzione quali "Amico Andrologo" (www.amicoandrologo.it) e "Androlife" (www.androlife.it), rivolte ai giovani maschi, sono fondamentali. Riconoscendo la rilevanza sociale dell'andrologia per il Sistema Salute del nostro Paese, il Ministero della Salute ha recentemente dedicato un numero monografico dei suoi "Quaderni" a questa disciplina, con il Quaderno nr. 13 "Criteri di appropriatezza strutturale, tecnologica e clinica nella prevenzione, diagnosi e cura delle patologie andrologiche" (<http://www.quadernidellasalute.it/archivio-quaderni/13-gennaio-febbraio-2012.php>).

È necessario, poi, che la ricerca nel campo della medicina della riproduzione sia libera e, soprattutto, rafforzata nell'ambito delle istituzioni pubbliche a ciò deputate. Il mancato riconoscimento della rilevanza politica e medica della ricerca sull'infertilità confina il problema in ambito privato con finalità governate, a volte addirittura indotte, dai detentori d'interesse, provocando spreco di risorse e false speranze per i pazienti. Altri Paesi europei stanno iniziando a realizzarne l'importanza ed hanno avviato programmi finalizzati specifici in questo campo. Se, come si spera, gli investimenti in ricerca e tecnologia troveranno la necessaria attenzione anche in Italia, la medicina e la biologia della riproduzione dovranno essere adeguatamente considerate.

Crescita del numero di figli con l'utilizzo della procreazione medicalmente assistita in relazione al numero totale di figli in alcuni Paesi europei dal 1997 al 2003



Adele Menniti

Dirigente di Ricerca presso il CNR (Consiglio Nazionale delle Ricerche)
Istituto di Ricerche sulla Popolazione e le Politiche Sociali

Quando la cicogna non arriva

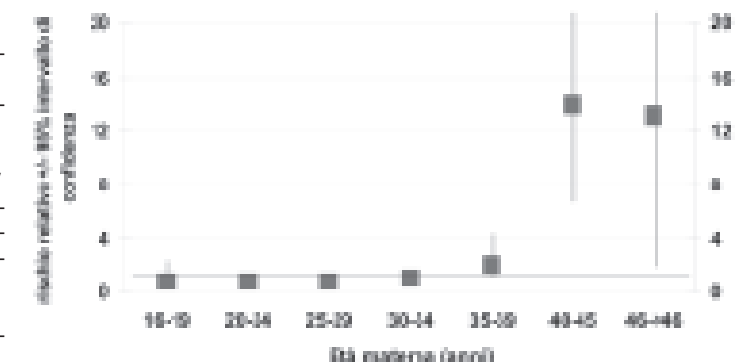
La quota di donne senza figli ha registrato un aumento continuo con il passare delle generazioni, ed ha superato il 25% in alcune regioni italiane, come Friuli Venezia Giulia, Veneto e Toscana.

Negli ultimi decenni si è prodotto un graduale e profondo cambiamento della fecondità degli Italiani: si è notevolmente ridotto il numero delle nascite, si sono colmati i divari nord-sud, sono mutati i contesti ed i tempi della riproduzione. Ripercorriamo i tratti più salienti. Come noto, il numero di nascite, dopo l'anno del cosiddetto "baby boom", ha registrato una diminuzione costante, protrattasi fino alla metà degli anni '90, quando si è raggiunto il minimo storico di 1,19 figli per donna e l'Italia si è collocata nelle posizioni più basse della graduatoria mondiale della fecondità. Successivamente, il trend discendente si è arrestato, alimentando un certo 'ottimismo' sulla futura evoluzione del fenomeno. Al recente aumento delle nascite hanno contribuito le donne over 30 e le straniere, portatrici di modelli più prolifici di quelli degli Italiani. Un altro fattore importante associato al cambiamento del modello riproduttivo italiano riguarda la parità. In Italia si è progressivamente indebolito il modello di famiglia numerosa. Si sono osservati una riduzione graduale delle donne con 2 o più figli ed un aumento parallelo di quelle senza o con un figlio. Appare importante rilevare il raddoppio delle donne che, a conclusione della loro vita feconda, rimangono senza figli: quelle nate negli anni '50 erano 1 su 10, quelle della metà degli anni '60 1 su 5. La quota di donne senza figli ha quindi registrato un aumento continuo con il passare delle generazioni, ed ha superato il 25% in alcune regioni italiane, come Friuli Venezia Giulia, Veneto e Toscana. Non avere figli è dunque un'esperienza sempre più comune nel nostro Paese. Si sono, infine, spostati ad età sempre più avanzate i tempi della maternità/paternità. I dati dell'Istituto Centrale di Statistica documentano la veloce progressione delle nascite delle over-40: 36.000 ad inizio decennio, 8.000 in più rispetto



a soli 6 anni prima. Nella società attuale, la decisione sul se/quando avere figli appare sempre più complessa: preferenze e scelte di un partner devono adattarsi a quelle dell'altro e sono a loro volta sottoposte a vincoli/opportunità offerte dal contesto familiare, istituzionale e sociale. Il progetto di genitorialità è divenuto oggetto di mediazioni, si rivede e si modifica durante l'arco della vita e non risulta sempre possibile realizzarlo come e quando lo si desidera.

L'età della donna al momento del concepimento influisce in maniera rilevante sul rischio di aborto. Il rischio c'è già dal 30° anno e aumenta di 13 volte al 40° anno



Rischi autentici e inevitabili della terapia di coppie sterili
A. Raggi, Ch. De Geyter

Il tema della posticipazione della vita riproduttiva riveste grande attualità: una volta deciso di compiere il grande passo, le coppie "ritardatarie" possono incontrare notevoli difficoltà, contribuendo ad aumentare il numero delle "senza figli". Al crescere dell'età della donna diminuisce, infatti, la probabilità di concepire e, nel caso in cui si ricorra a tecniche di procreazione assistita, aumentano gli insuccessi. Non solo. Crescono i rischi di aborto, malformazioni del feto, ipertensione e diabete.

All'interno della complessa realtà di chi non ha figli (tralasciando coloro i quali non possono averne) possiamo individuare due macro gruppi: chi sceglie di non averne e chi, pur volendoli, non può procreare. Al primo caso appartengono persone che "rifiutano" consapevolmente la genitorialità ed optano per un'esistenza senza figli. Questi non trovano spazio in una vita che si pone obiettivi più rilevanti o a cui si tiene maggiormente. Si tratta, al momento, di un gruppo minoritario, ma molto interessante, sia perché evidenzia un aspetto inedito nella realtà demografica italiana, sia per il significato culturale, sociale e psicologico che tale scelta rappresenta. Il secondo gruppo - composto da coloro i quali non rinunciano a priori alla maternità/paternità, ma si ritrovano alla fine del loro periodo fecondo a non avere figli - è il settore più indagato nelle

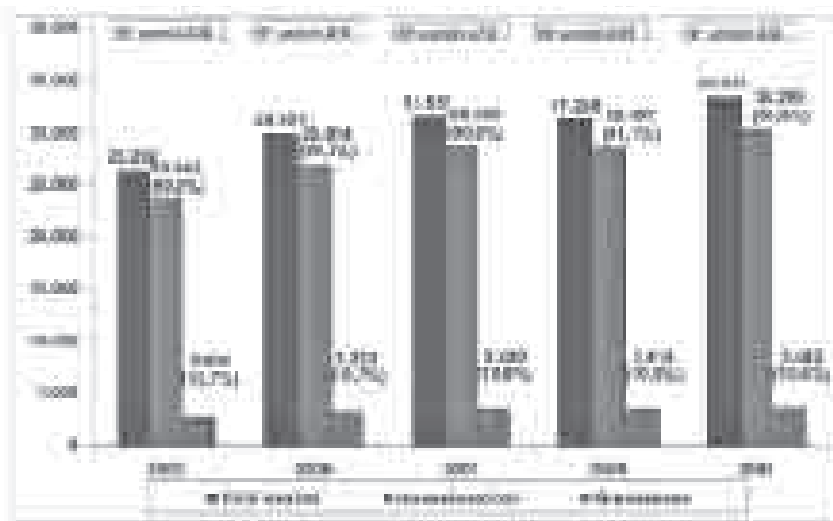
analisi della non genitorialità. In questo caso, non avere figli non è il frutto di una scelta deliberata, ma l'effetto imprevisto della catena di posticipi (allungamento del periodo di formazione, aumento dell'età di accesso al mondo del lavoro ed al matrimonio) alla quale si uniscono valutazioni individuali e di coppia. Non si tratta del risultato di una programmazione, ma può definirsi come un desiderio frustrato, inizialmente dal conte-

sto, poi dalla strettoia biologica della fine della vita feconda. Su questa situazione può influire anche la ricerca di sicurezze ricercate dalle coppie prima di operare una scelta indubbiamente impegnativa: economiche, professionali, affettive e del futuro che si prospetta ai propri figli. Questa richiesta di sicurezza non trova sempre riscontro nella realtà attuale ed ha contribuito a delineare le nuove strategie riproduttive degli Italiani, i quali decidono, come si è detto in precedenza, di "compiere il grande passo" ad età via via più posticipate. Emblematica, a tale proposito, è anche l'evoluzione dell'età della prima maternità, pari a 24,7 anni nel 1975 e cresciuta di ben 5 anni nell'arco di 3 decenni. Un aumento straordinario se pensiamo ai tempi lunghi della transizione.

Al momento non è possibile avanzare ipotesi se questa ricerca della sicurezza sia destinata a dissolversi. Certo è che costituisce un freno alla realizzazione dei desideri di fecondità che tutte le indagini indicano superiore a quella effettiva. La situazione odierna non permette di essere ottimisti: l'uscita di casa dei giovani rimane tardiva e l'accesso al lavoro sempre più difficoltoso, il mantenimento di un'occupazione sempre più incerto ed il sostegno offerto dallo Stato alle coppie con figli non appare, almeno nel breve periodo, destinato ad aumentare.

In questa situazione, la categoria della "scelta" non appare adattarsi alla realtà poiché chi ritarda la decisione di avere figli può non essere pienamente consapevole delle conseguenze. Si tratta di persone le quali, nel momento in cui si sentono in grado di intraprendere una gravidanza, scoprono di essere "fuori tempo massimo". Alcune, raggiunta una "certa età", possono entrare nel modello del rifiuto ed abbandonare definitivamente l'idea di avere un figlio: credono di avere un'età avanzata e poco adatta a gestire le attività di cura per il figlio. Altro esito del posponimento è che le cop-

Cicli iniziati, inseminazioni effettuate e gravidanze ottenute per cicli di inseminazione semplice (IUI) nel 2005-2009



Fonte: relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della legge contenente norme in materia di procreazione medicalmente assistita

pie che rimandano la nascita dei figli rimangano intrappolate dall'"orologio biologico", che non consente loro di avere figli. E' probabile che vi sia una scarsa consapevolezza da parte delle coppie sul tema, spesso sottovalutato o del tutto ignorato. In questo modo, il processo di posponimento rende possibile - pur non volendolo - rimanere senza figli anche per cause fisiologiche.

Esistono soluzioni? La risposta è affermativa: nel nostro Paese sussistono limitazioni, vincoli ed ostacoli ad un progetto di fecondità. Le ricerche lo dimostrano, così come sottolineano la necessità di avviare una serie di interventi a sostegno delle coppie che non riescono a realizzare i loro desideri, interventi che si pongono l'obiettivo di progettare una società maggiormente a misura di bambino e di genitore, rispondere alla richiesta di sicurezza degli Italiani e rendere più compatibili responsabilità familiari e professionali. Il legame fra mancata genitorialità e ritardo dovrebbe portare ad introdurre interventi volti ad anticipare l'età alla maternità/paternità e flessibilizzare i rigidi tempi di vita italiani, in modo tale da favorire un'indipendenza più precoce dei giovani dalla famiglia di origine agendo sulla formazione e sul (ri)collocamento nel mercato del lavoro, in particolare dei giovani e dei neo-genitori. Dall'indagine ISTAT sulle nascite emerge, infatti, che molte delle neomadri impiegate in un lavoro precario o a tempo determinato hanno perso l'occupazione dopo l'arrivo dei figli. Altri interventi utili appaiono le campagne di informazione e sensibilizzazione alla popolazione che aumentino la conoscenza della fisiologia riproduttiva e dei rischi della maternità tardiva, in modo tale da contenere le conseguenze dell'orologio biologico o, comunque, contribuire ad aumentare tra le Italiane e gli Italiani la consapevolezza della sua inesorabile presenza.

Adele Menniti è Dirigente di ricerca del Consiglio nazionale delle ricerche. Lavora a Roma presso l'Istituto di ricerche sulla popolazione e le politiche sociali ed è responsabile della Linea di ricerca Analisi dei comportamenti sociali e demografici.



Carlo Foresta

Professore Straordinario di Patologia Clinica,
Presidente della Società Italiana di Fisiopatologia della Riproduzione presso l'Università di Padova

Alberto Ferlin

Ricercatore in Patologia Clinica, Università di Padova

Damiano Pizzol

Dipartimento di Medicina Molecolare,

Servizio per la Patologia della Riproduzione Umana, Padova

Fattori di rischio e prevenzione

Studi epidemiologici hanno messo in evidenza che, in circa il 30% dei casi, l'infertilità è da attribuire all'uomo ed un altro 20% a fattori ascrivibili ad entrambi i partner. Il maschio si trova così coinvolto nel 50% dei casi di infertilità.

L'infertilità

L'infertilità di coppia rappresenta un importante problema sociale e sanitario che coinvolge il 15-20% delle coppie in età fertile nei Paesi industrializzati. Tale condizione risulta stressante e difficile da gestire non solo per la coppia interessata, ma, spesso, anche per il clinico che si ritrova a dover risolvere tale problematica. Da una parte, infatti, la possibilità di non avere figli rappresenta per la coppia una minaccia per l'autostima, non solo per l'uomo, ma anche per la donna, e la ricerca esasperata di una gravidanza rischia di trasformarsi in un meccanismo a tempo, con rapporti esclusivi e mirati nel giorno e nell'ora dell'ovulazione, o nella medicalizzazione, con l'affidamento esclusivo alle tecniche di riproduzione assistita. Dall'altra, i medici chiamati a gestire tali casi clinici non sempre hanno grande familiarità con i sempre più numerosi test diagnostici presenti per studiare il problema dell'infertilità e con l'interpretazione degli stessi. Inoltre, la facilità d'accesso ad internet permette al paziente l'acquisizione di informazioni su possibili percorsi diagnostici e terapeutici estremamente variabili in termini di qualità ed esattezza, inducendolo a maturare convinzioni spesso errate sulle possibili strategie terapeutiche e sulle aspettative. Tutto ciò sottolinea ulteriormente la necessità di una solida formazione dei clinici che si occupano di infertilità e l'esigenza di individuare linee guida precise e puntuali per la gestione delle coppie infertili. Nonostante, per definizione, il problema dell'infertilità riguardi la coppia, esso viene molto spesso trattato come un problema di genere, e quello femminile è sempre stato quello più seguito e studiato. Studi epidemiologici hanno messo in evidenza che, in circa il 30% dei casi, l'infertilità è da attribuire all'uomo ed in un altro 20% a fattori ascrivibili ad entrambi i partner. Il maschio si trova così coinvolto nel 50% dei casi di infertilità (Tab. 1).

Di fronte a tali dati, diventano obbligatori una riflessione ed uno sforzo volti ad individuare l'iter più indicato per una coppia affetta da infertilità. Se, infatti, sembra ovvio un approccio graduale ad entrambi i partner per pervenire ad una diagnosi precisa di infertilità nel modo meno invasivo possibile e, di conseguenza, alla prescrizione terapeutica

più efficace, non è tuttavia insolito imbattersi in coppie nelle quali solo un partner è stato analizzato a fondo, e nella maggior parte di questi casi si tratta della donna. Inoltre, è sempre più frequente il ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) non solo legato a motivi strettamente medici, ma anche sociali, come l'età sempre più elevata in cui le coppie ricercano la gravidanza ed i ritmi frenetici e stressanti che "inducono" la coppia in uno stato di infertilità e la portano a considerare l'utilizzo di tali tecniche come unica via d'uscita.

30% Fattore maschile

- Cause pre-testicolari (10%)
- Cause testicolari (75%)
- Cause post-testicolari (15%)

35% Fattore femminile

- Fattore tubarico (13,3%)
- Infertilità endocrino-ovulatoria (4,7%)
- Endometriosi (5,9%)
- Ridotta riserva ovarica (4,5%)
- Fattore multiplo femminile (5,8%)
- Poliabortività (1,1%)

20% Fattore misto

15% Infertilità idiopatica

Tabella 1. Cause dell'infertilità di coppia (15-20% delle coppie in età fertile)

Fattori di rischio dell'infertilità maschile: ruolo della prevenzione

Considerando le dimensioni del problema dell'infertilità e l'importanza che il fattore maschile gioca a tale riguardo, si rende necessario fare luce sul significato della definizione di "infertilità da fattore maschile" al fine di identificare l'eziologia, pre- post- o testicolare, ed intervenire, quindi, più precocemente possibile nel rimuovere le cause. Recenti evidenze hanno sottolineato che, in Italia, 1 giovane su 3 è a rischio infertilità, confermando il rilievo di un problema non solo sanitario, ma anche sociale ed economico e l'urgenza di attuare un piano atto ad educare e sensibilizzare soprattutto i giovani sui rischi di comportamenti, abitudini e stili di vita che possano avere risvolti

negativi non solo sulla fertilità, ma anche sulla salute generale. Numerosi studi hanno considerato i diversi fattori di rischio per l'infertilità maschile, individuando, per alcuni di essi, solide evidenze scientifiche di correlazioni e, per altri, evidenze più limitate (Tab. 2A e 2B).

Tra i principali fattori di rischio che possono incidere negativamente sulla salute generale ed andrologica degli individui, in particolare nei ragazzi in fase di sviluppo, c'è il criptorchidismo, che rappresenta la mancata discesa alla nascita di uno o di entrambi i testicoli nel sacco scrotale. Si tratta dell'anomalia più frequente dell'apparato urogenitale (3-5% dei nati a termine) e può associarsi ad altre anomalie del tratto genito-urinario. Il varicocele, invece, è una patologia che interessa il sistema vascolare del testicolo caratterizzata da dilatazione ed incontinenza delle vene testicolari (o spermatiche) che hanno il compito di drenare il sangue dal testicolo. Quando queste vene sono dilatate, si verifica un reflusso di sangue dall'alto verso il testicolo che provoca un suo aumento di temperatura ed una condizione ambientale sfavorevole per una normale spermatogenesi.

I tumori possono incidere negativamente sulla fertilità, sia direttamente (tumore del testicolo), sia per le terapie utilizzate per la cura. Il tumore del testicolo rappresenta nel giovane la neoplasia solida più diffusa, è la più comune causa di morte per cancro tra i 20 ed i 34 anni di età e, da studi epidemiologici, è emersa un'incidenza in aumento nei Paesi industrializzati. Nella maggior parte dei casi, il tumore del testicolo si manifesta con la comparsa di una massa dura, dolente o indolente, a livello dello scroto. A volte, il tumore può essere palpabile e, per questo motivo, è fondamentale l'autopalpazione per individuarlo precocemente. Capitolo a sé meritano le malattie sessualmente trasmesse che si ripercuotono sulla fertilità, sia perché possono interessare direttamente gli organi riproduttivi con infezioni localizzate (testicoli, epididimi, prostata), sia perché possono causare malattie sistemiche che indeboliscono l'efficienza del sistema riproduttivo. Ancora, cattivi stili di vita ed abitudini alimentari non corrette possono costituire fattori di rischio per infertilità attraverso vari meccanismi. Ad esempio,

Criptorchidismo
Ipotrofia testicolare
Varicocele
Tumori del testicolo
Fattori genetici
Traumi testicolari
Infezioni del tratto riproduttivo
Cause iatrogene
Malattie sistemiche e/o endocrine
Torsione funicolo spermatico

Tabella 2A. Principali fattori di rischio di infertilità maschile.

Esposizione a fattori tossici
Stili di vita
Fumo
Temperatura scrotale
Età
Familiarità per infertilità e poliabortività
Polimorfismi genetici

Tabella 2B. Fattori di rischio con evidenze limitate.

L'obesità determina uno squilibrio ormonale con riduzione del principale ormone maschile, il testosterone, e un aumento degli ormoni "femminili", gli estrogeni. In particolar modo, se tale squilibrio si verifica nelle fasi dello sviluppo, lo scheletro potrebbe sviluppare proporzioni eunucoidi, rappresentate principalmente da un aumento dell'apertura braccia (superiore alla statura) e da una diminuzione del rapporto tra il segmento superiore/inferiore a causa dell'aumentata lunghezza delle gambe. Si potrebbe, inoltre, verificare la riduzione del volume testicolare e delle dimensioni del pene. In tale contesto, un ruolo fondamentale lo gioca anche l'abuso di alcool e droghe, mode molto diffuse tra i giovani i quali, nella maggior parte dei casi, non sono adeguatamente informati sulle drammatiche conseguenze anche sulla fertilità, con l'alterazione dei parametri seminali, in particolar modo conta e motilità, e sull'attività sessuale, con alterazioni sul desiderio, erezione ed eiaculazione. Anche l'utilizzo di sostanze dopanti per migliorare le prestazioni sportive incide negativamente sulla fertilità e, tra le sostanze più utilizzate, il testosterone ed altri ormoni come gli steroidi anabolizzanti inducono rapidamente un danno esteso al funzionamento dei testicoli e squilibri ormonali che possono avere pesanti ripercussioni su altri organi ed apparati. A questi fattori di rischio si aggiungono fattori genetici e familiarità per infertilità, traumi testicolari e torsioni del funicolo spermatico, malattie sistemiche e/o endocrine e fattori ambientali, su tutti l'aumento della temperatura scrotale. Per un corretto funzionamento, i testicoli necessitano di una temperatura scrotale inferiore di circa 2°C rispetto a quella addominale e tutte le cause che ne provocano un aumento, come l'utilizzo del PC sulle gambe ed una frequentazione assidua delle saune, rappresentano fattori di rischio per la fertilità.

Alla luce della vasta gamma di fattori di rischio che possono minare la salute andrologica e generale, soprattutto nei giovani, risulta fondamentale la prevenzione finalizzata non solo ad informare sui comportamenti a rischio e sulle condizioni patologiche, ma anche ad educare i giovani alla cura del proprio corpo ed a saper cogliere precocemente, anche mediante manovre semplici quali l'autopalpazione, i segnali che l'organismo invia mediante segni e sintomi. In tal modo, infatti, si rende possibile l'identificazione di patologie o condizioni morbose in fase precoce, permettendo, qualora necessario e possibile, un intervento terapeutico mirato a correggere lo stato patologico, intervento che risulta sempre più difficile e con minori possibilità di riuscita al persistere della patologia. La riuscita di una strategia preventiva andrebbe ad abbassare le elevate percentuali di infertilità e metterebbe al riparo giovane non solo alla salute ge-

nerale ed andrologica dell'individuo, ma anche al sistema sanitario che potrebbe vedere ridursi i costi oggi sostenuti per le coppie che intraprendono iter diagnostico-terapeutici lunghi e complicati e che, in ultima analisi, si affidano alle tecniche di procreazione medicalmente assistita.

Il medico della riproduzione

La medicina della riproduzione è una branca medica in rapida espansione. Negli ultimi decenni ha compiuto notevoli passi avanti e messo a punto numerose e nuove procedure diagnostiche in tema di fertilità, sia maschile, sia femminile. Questo fenomeno di progresso e cambiamento è calato in un contesto sociale, etico ed economico anch'esso in rapida evoluzione, soprattutto nei Paesi industrializzati. Ciò richiede a chi si occupa di riproduzione un continuo e rapido aggiornamento, non solo in termini tecnologici, ma anche legislativi, per poter esaudire il più possibile le richieste delle coppie infertili, intese come diritto alla salute, senza però, allo stesso tempo, trasgredire alle regole etiche, civili e penali. Il desiderio di una gravidanza sembra oggi sempre più subordinato al raggiungimento della tranquillità economica ed all'affermazione in carriera. Inevitabilmente, cresce sempre più l'età al primo figlio. L'età anagrafica, sommata ai fattori che maggiormente influenzano negativamente la fertilità, quali inquinamento, stress, utilizzo di farmaci, infezioni e fattori genetici, noti e non, rendono sempre meno fisiologiche le condizioni nel momento in cui la coppia decide di procreare. A questo si aggiunge, in molti casi, il ricorso della coppia, prima che al medico, ad internet, dove, potendo trovare ogni sorta di informazione, rischia di accontentarsi e fare propria quella più comoda, anche se non riflette la realtà dei fatti. Emerge chiaramente come il ruolo primario del medico della riproduzione sia quello di educare la coppia che a lui si rivolge, non solo in termini di prevenzione primaria, correggendo le abitudini e gli stili di vita che possono compromettere la fertilità e la salute generale e suggerendo gli stili di vita ideali, ma anche in termini di corretta informazione sulle reali possibilità diagnostiche e terapeutiche esistenti e percorribili. In secondo luogo, la presa in carico della coppia infertile implica la valutazione ed il follow-up di entrambi i partner della coppia al fine di garantire una valutazione graduale ed il meno invasiva possibile per entrambi, evitando così di incorrere in situazioni paradossali in cui uno solo, magari quello senza fattori di rischio per l'infertilità, venga studiato approfonditamente senza conoscere alcunché dell'altro. Questa è la via metodologica forse più razionale per giungere, laddove possibile, ad una conclusione diagnostica che risulta essere il punto di partenza dell'eventuale iter terapeutico. L'obiettivo del medico della riproduzione, infatti, dovrebbe essere quello di eseguire una diagnosi il più accuratamente possibile al fine di rimuovere le cause patogenetiche ed individuare una strategia terapeutica efficace mirata a risolvere il problema dell'infertilità con le minori conseguenze possibili sulla salute di entrambi. Il ricorso alle tecniche di PMA dovrebbe rappresentare l'ancora di salvezza per la coppia e per il clinico, non solo per le esigue percentuali di successo e per l'impegno economico, ma anche, e soprattutto, per le pesanti conseguenze sulla salute generale della donna e psicologica della coppia. Tuttavia, la decisione di intraprendere la strada della PMA è sempre più diffusa e si tratta, a volte, di una scelta già fatta, prima di rivolgersi al medico, dalla coppia che considera l'infertilità un ulteriore fattore stressante e vede in tali tecniche l'unica via d'uscita. Il ruolo della medicina della riproduzione, dunque, si rivela essere molto delicato. Non può prescindere dalla concertazione e dalla collaborazione delle varie figure che ruotano intorno ad una coppia infertile che si rivolge ad un centro per la terapia dell'infertilità, in quanto è necessaria una sintesi di tutte le competenze specialistiche che si occupano di tale coppia, al fine di avere una dettagliata analisi di entrambi i partner senza perdere mai la visione d'insieme. Da qui, la necessità, di fronte ad una coppia che si rivolge al medico per infertilità, di prendere in carico e seguire la coppia nel percorso clinico che è in procinto di intraprendere, individuare i fattori eziologici e le condizioni che hanno condotto allo status di infertilità ed impostare un corretto iter diagnostico-terapeutico atto non solo a risolvere, laddove possibile, l'infertilità, ma anche le ulteriori condizioni patologiche spesso associate all'infertilità.

Andrea Lenzi

Professore Ordinario di Endocrinologia - Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica, Policlinico Umberto I, Università di Roma "La Sapienza"

Una questione ambientale

Il peggioramento della qualità del seme nelle ultime decadi, più volte messo in evidenza in letteratura, è diventato motivo di preoccupazione, soprattutto se correlato all'aumento dell'età della prima gravidanza della partner femminile.

Introduzione

Gli effetti dell'ambiente sulla riproduzione umana rappresentano oggi un campo di ricerca scientifica di estremo interesse e, nonostante l'impatto clinico rilevante, le nostre conoscenze in tale ambito risultano spesso ancora insufficienti. Negli ultimi anni, i condizionamenti ambientali negativi di tipo sociale, in particolare quelli di tipo economico, hanno svolto un ruolo sempre più importante, tanto che, oggi, specie nei Paesi occidentali, molte coppie programmano la loro vita riproduttiva in funzione della loro ricchezza, rinviando l'eventuale gravidanza al momento della stabilizzazione della situazione lavorativa ed economica, con l'evidente ripercussione sull'elevazione dell'età media della popolazione maschile e femminile che affronta la prima gravidanza.

Altri condizionamenti ambientali riguardano lo stress fisico e psichico che, se particolarmente spinto, si è dimostrato in grado di influire negativamente su variabili oggettive quali il livello di testosterone e di altre secrezioni neuro endocrine ipotalamo-ipofisarie, alterando il corretto funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, con effetti deleteri sulla produzione nemaspermica, sul desiderio e sulla capacità riproduttiva.

Generalizzando, gli effetti deleteri sulla spermatogenesi degli inquinanti ambientali possono manifestarsi attraverso l'azione contro il sistema endocrino (Endocrine Disruptors), alterando l'espressione di geni regolatori della spermatogenesi o della steroidogenesi gonadica o esercitando effetti epigenetici con le risultanti anomalie del sistema riproduttivo della prole evidenziabili per diverse generazioni dopo l'esposizione al contaminante.

Un altro possibile meccanismo attraverso il quale l'esposizione ad inquinanti potrebbe incidere sulla fertilità è l'aumento dello stress ossidativo. Studi recenti hanno, inoltre, posto l'accento sulla necessità dell'integrità della barriera emato-testicolare per il mantenimento di un microambiente favorevole alla proliferazione ed alla maturazione delle cellule germinali.

Infine, oltre ai tossici direttamente attivi sulla spermatogenesi, come già detto per lo stress, alcuni tossici sembrano agire sulla capacità riproduttiva attraverso meccanismi psico-neuro-immuno-endocrini; i mediatori di tali azioni sarebbero ancora neuro ormoni, ormoni ipofisari ed interleuchine ad azione endocrina.

Il peggioramento della qualità del seme nelle ultime decadi, più volte messo in evidenza in letteratura, è diventato motivo di preoccupazione, soprattutto se correlato all'aumento dell'età della prima gravidanza della partner femminile. Tuttavia, le nostre conoscenze si rivelano spesso insufficienti, in quanto l'evidenza scientifica dell'impatto di determinati stili di vita e, soprattutto, di fattori ambientali esogeni risulta lacunosa e, a volte, contraddittoria.

Effetti delle abitudini voluttuarie (fumo, alcol, cannabinoidi) e dell'obesità

Tra i fattori di rischio che ritroviamo nei Paesi occidentali, un ruolo senza dubbio di primo piano hanno, per frequenza ed impatto clinico, l'obesità, il fumo di sigaretta, il consumo di alcool e di droghe. Il fumo di sigaretta ha raggiunto, nel mondo, una larghissima diffusione ed i suoi effetti patologici sui vari organi ed apparati ampiamente documentati, costituendo oggetto di dibattito culturale sociale, ma anche sanitario, nel senso della prevenzione, oltre che della terapia. La nicotina ed i suoi principali metaboliti, cotinina e trans-3-idrossicotinina, sono stati identificati nel siero di sangue ed in varie secrezioni biologiche (saliva, latte, urina, muco cervicale, fluido follicolare), compreso il liquido seminale. La concentrazione della nicotina riscontrata nel plasma seminale di fumatori è significativamente più elevata che nel siero, mentre i suoi metaboliti sono presenti in concentrazioni sovrapponibili nei due fluidi biologici. La concentrazione di tutte queste sostanze è, infine, negativamente correlata con la motilità nemaspermica. Situazioni simili, specie relativamente alla concentrazione seminale della nicotina e dei suoi derivati, sembrano verificarsi anche a livello dei cosiddetti fumatori passivi.

L'uso di droghe è divenuto così diffuso che l'impiego di marijuana, cocaina, eroina, ed altre sostanze psicotrope, tra le quali è possibile inserire, per la vastità del fenomeno, anche l'alcool, è risultato un fenomeno di ampio impatto tra i giovani adulti. Tutte le droghe impiegate, anche se diverse chimicamente, presentano una caratteristica farmacologica comune: sono delle potenti sostanze neuroattive, in grado di alterare la funzione dell'asse ipotalamo-ipofisario modificandone il controllo sulla secrezione delle gonadotropine e della prolattina. Studi su modelli animali hanno dimostrato un'alterazione della steroidogenesi testicolare, della maturazione e della motilità nemaspermica a seguito dell'esposizione a cannabinoidi, espletando tali effetti attraverso l'interazione con i recettori CB1 e CB2. Per quanto riguarda il ruolo del consumo di alcool, la maggior parte degli studi condotti non evidenziavano un impatto negativo significativo sui parametri seminali in caso di introito alcolico moderato, mentre trovavano tale correlazione negativa in etilisti cronici in termini di riduzione del numero totale di nemaspermi per eiaculato e dei livelli di testosterone. L'obesità, con un aumento significativo della sua incidenza nei Paesi ricchi negli ultimi anni, è un altro fattore altamente rilevante per la sanità pubblica. Negli ultimi anni, diversi studi hanno ipotizzato un'associazione tra obesità ed infertilità, così come un'aumentata incidenza di obesità tra i maschi infertili ed una correlazione negativa tra BMI e parametri seminali. Le evidenze scientifiche attualmente disponibili mostrano che le alterazioni seminali nei pazienti obesi (con conseguente iperestrinismo relativo), con livelli di gonadotropine (LH ed FSH) ai limiti inferiori o ridotte. È interessante notare come la somministrazione di inibitori dell'enzima aromatasi in pazienti obesi normalizzi il rapporto testosterone:estradiolo e migliori la qualità seminale. Tuttavia, l'obesità potrebbe avere effetti sulla funzione e sul numero delle

cellule del Sertoli, quindi sulla produzione nemaspermica, indipendenti dalle alterazioni delle gonadotropine, come ipotizzabile a causa della riduzione dei livelli di Inibina B sproporzionatamente maggiore di quella dell'FSH. Un ulteriore ruolo nella patogenesi delle alterazioni seminali riscontrabili nei pazienti obesi può essere assunto dalla aumentata deposizione di grasso scrotale, con conseguente aumento della temperatura scrotale.

Andrebbe, infine, discusso il ruolo del tessuto adiposo nell'accumulo di sostanze tossiche ambientali, in quanto la maggior parte degli inquinanti organici persistenti (POPs) possiede caratteristiche molecolari lipofile e potrebbe trovare nel tessuto adiposo bianco un reservoir capace di prolungarne il rilascio nell'organismo nel tempo, ben oltre il periodo di esposizione diretta.

Esposizione occupazionale

Negli ultimi anni, in letteratura è stato posto in evidenza come l'esposizione ad inquinamento fisico-chimico possa determinare effetti deleteri sulla spermatogenesi. Molti principi attivi e solventi contenuti, ad esempio, nei preparati antiparassitari di uso comune sono ritenuti, in base ad evidenze sperimentali, probabili agenti nocivi per il sistema riproduttivo umano. Tra gli esempi di infertilità indotta da esposizioni lavorative, possiamo citare il di-bromocloropropano (DBCP) ed il clordecone. L'esposizione prolungata dei lavoratori durante la produzione o l'applicazione del prodotto è stata associata a danno severo della spermatogenesi, ed il recupero al cessare dell'esposizione non è stato osservato in tutti i casi. Altro esempio è l'esposizione occupazionale ai derivati del glicol etere, come l'"etilene glicol mono metil etere". Si tratta di composti altamente volatili utilizzati come solventi in diversi processi industriali. Evidenze cliniche hanno associato l'esposizione del lavoratore a tali sostanze ad un potenziale ruolo eziologico dell'infertilità.

Sulla scia dell'esperienza con il DPCB, la ricerca si è concentrata nell'identificare il rischio occupazionale nell'esposizione ad altri pesticidi, e come questi potrebbero interferire sulla spermatogenesi o sulla fertilità del lavoratore esposto. Tuttavia, nella maggior parte di questi studi, i soggetti erano esposti a più sostanze, piuttosto che a singoli pesticidi, rendendo l'interpretazione dei dati meno attendibile.

Uno dei più noti insetticidi, il DDT, è una delle sostanze la cui influenza è ben nota. Esso agirebbe mimando l'azione degli estrogeni, inducendo, quindi, una "femminilizzazione"

nello sviluppo del feto di sesso maschile. Anche se l'impiego del DDT è stato bloccato in Europa e negli USA da circa vent'anni, è tuttora impiegato in vari Paesi, quali il Messico ed il Brasile, tanto da indurre l'OMS a considerare il suo impiego come una grave minaccia alla salute ed a sconsigliarne produzione, esportazione e, ovviamente, l'uso.

I policlorobifenili, noti spesso con la sigla PCB, sono una classe di composti organici usati in un'ampia gamma di applicazioni industriali. La loro stabilità chimica è tuttavia anche responsabile della loro persistenza nell'ambiente. I PCB ed i loro metaboliti causano un aumentato danno ossidativo a livello di DNA ed aumentano l'espressione di geni regolatori dell'apoptosi e dei loro prodotti proteici.

La temperatura è considerata, specie nel campo della medicina del lavoro, come un potenziale tossico ambientale in grado di indurre patologie di vari organi ed apparati.

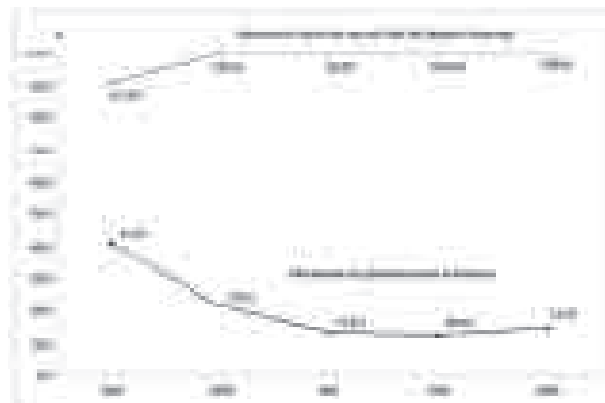
Nell'uomo vi è un ampio dibattito relativo all'effetto delle variazioni termiche sulla spermatogenesi, con particolare riferimento al deterioramento della qualità dei parametri seminali. In uno studio epidemiologico è stata valutata una popolazione di operai dell'industria della ceramica. Per la loro attività, tali soggetti sono sottoposti a temperature di base di poco inferiori a 40°C, con punte di 80°C durante le fasi di immissione ed estrazione della ceramica dai forni. I soggetti ed un gruppo di controllo sono stati studiati per la variabile epidemiologica "tempo per la gravidanza", le caratteristiche seminali microscopiche e la cinetica computerizzata.

Il "tempo per la gravidanza" si è dimostrato una variabile fortemente correlata in senso negativo con l'esposizione alla temperatura. Fra i dati seminologici, la velocità nemaspermica sembra essere quella più correlata in senso negativo con l'esposizione termica.

Esposizione a campi elettromagnetici

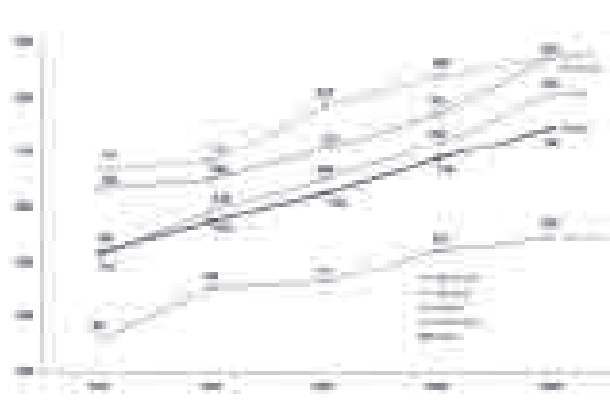
Negli ultimi anni sono stati segnalati effetti tossici derivanti dall'influenza dell'esposizione a campi elettromagnetici a seguito dell'ampia diffusione di computer e terminali video. È opinione comune che, più che alle radiazioni ionizzanti o elettromagnetiche, gli effetti negativi sull'apparato riproduttivo siano imputabili a fattori ergonomici e di stress associati all'impiego di tali sistemi. Tuttavia, recenti osservazioni hanno dimostrato che i campi elettromagnetici deboli sono in grado di interagire con vari sistemi biologici, riaprendo così il dibattito sull'argomento.

Adesione a ai centri di raccolta e percentuale di gravidanze perse al follow-up nel 2005-2006



Fonte: relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della legge contenente norme in materia di procreazione medicalmente assistita.

Cicli iniziati da tecniche a fresco (FIVET-ICSI) nel 2005-2009 per milione di abitanti e per aree geografiche



Fonte: relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della legge contenente norme in materia di procreazione medicalmente assistita.

Giuseppe Simoni

Direttore Scientifico Laboratorio "TOMA Advanced Biomedical Assays S.p.A."

La selezione naturale

Una cautela deve essere riservata a quelle coppie infertili in cui vi è presenza di un'anomalia cromosomica strutturale, come nei casi dei portatori di traslocazione (trasferimento di segmenti da un cromosoma ad un altro) o di inversione (alterazione dell'ordine dei geni contenuti in un cromosoma).

Svolgendo una ricerca in Internet, mi è capitato di leggere questa affermazione: "La selezione naturale non agisce sull'uomo civilizzato e sugli animali domestici. Pensa a tutte le persone malate che verrebbero eliminate dalla selezione naturale e che, invece, grazie alle cure ed alla tecnologia, possono vivere e riprodursi". Se ciò è solo parzialmente vero per diversi stati patologici che affliggono la popolazione umana e che un tempo non permettevano la sopravvivenza dei soggetti affetti, non è altrettanto valido per quanto riguarda la selezione naturale nel corso del processo riproduttivo. La riproduzione umana è, infatti, un fenomeno biologico molto complesso, durante il quale la selezione naturale agisce profondamente ed in maniera efficace prima e dopo il concepimento, in tutti i continenti ed a tutte le latitudini. È proprio attraverso una forte pressione selettiva che l'elevato numero di concepimenti con errori genetici grossolani viene eliminato prima della nascita, attraverso la selezione di gameti geneticamente anormali, i fallimenti dell'impianto nella cavità uterina di concepimenti anormali, l'aborto spontaneo durante le prime settimane di sviluppo della gravidanza. Questa forte selezione dei prodotti del concepimento anormali fa sì che la riproduzione umana sia, di fatto, un sistema molto efficiente, teso ad ottimizzare l'esito della gravidanza con la nascita di soggetti il più possibile sani (Figura 1).

La riproduzione avviene mediante speciali cellule denominate gameti (spermatozoi per l'uomo e cellule uovo per la donna) le quali, da un punto di vista genetico, differiscono in maniera sostanziale da tutte le altre cellule del corpo umano. Mentre in queste ultime il patrimonio genetico è contenuto in 23 coppie di cromosomi (in totale 46), ciascuna costituita da un cromosoma paterno ed uno materno, nei gameti sono presenti solo 23 cromosomi singoli. Con la fecondazione, cioè con l'unione della cellula uovo con lo spermatozoo, si ricostituisce il patrimonio di 46 cromosomi, 23 materni e 23 paterni. Si genera, così, la prima cellula del nuovo individuo, denomi-

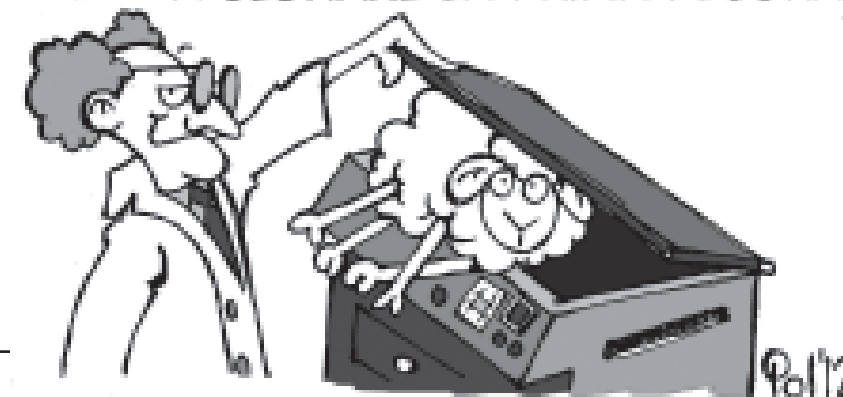
nata zigote. Mediante un elevatissimo numero di duplicazioni ed attraverso i processi differenziativi, questa darà origine prima all'embrione, poi al feto e, infine, al neonato.

Il delicato meccanismo della divisione delle cellule germinali e della riduzione del numero di cromosomi dai 46 iniziali ai 23 presenti nei gameti è soggetto a frequenti errori di numero, così che molti gameti conterranno un cromosoma in più o mancheranno di un cromosoma. Molti gameti con un contenuto genetico anormale sono sfavoriti al momento della fecondazione. Tuttavia, se questa avverrà a carico di tali gameti, si verificheranno concepimenti trisomici (nel caso vi sia presenza di un cromosoma soprannumerario) o monosomici (nel caso in cui un cromosoma sia mancante). Queste alterazioni del patrimonio genetico possono essere gravi a tal punto da non permettere il regolare sviluppo della gravidanza e del feto. Il prodotto del concepimento viene espulso in epoca molto precoce e la gestazione si può interrompere in una fase talmente iniziale da non essere riconosciuta dalla donna, la quale potrà notare soltanto un ritardo nel ciclo mestruale.

In altri casi, il prodotto del concepimento può raggiungere alcuni mesi di sviluppo (primo trimestre), quindi viene abortito spontaneamente. Alcuni

gameti, infine, possono avere un contenuto cromosomico alterato, ma comunque compatibile con uno sviluppo completo della gravidanza. In questi casi, il bambino mostrerà difetti strutturali e funzionali variabili in relazione al tipo di anomalia cromosomica presente nel suo corredo genetico. Questo problema occorre con frequenza crescente con l'aumentare dell'età materna, sia per fenomeni di invecchiamento del gamete femminile, sia per l'aumento degli errori di numero dei cromosomi nella cellula uovo. Per queste ragioni, il rischio abortivo aumenta rapidamente con l'età della gestante, soprattutto dopo i 35 anni. Anomalie cromosomiche possono risultare nel quadro clinico ed ecografico di "uovo cieco" o "uovo chiaro" (dall'inglese blighted ovum) che consiste nel riscontro all'ecografia di un sacco gestazionale vuoto, senza la presenza delle strutture embrionali. Esso si manifesta in questo modo perché, appunto per errore cromosomico, l'embrione non si è formato o si è formato e poi, non sviluppandosi, è regredito. Data la difficoltà di raccolta dei tessuti derivati dagli aborti spontanei, i lavori scientifici riportano stime disomogenee circa la frequenza degli errori cromosomici nei prodotti abortivi del primo trimestre. I valori oscillano tra il 50% dei lavori più vecchi ed il 75 % di quelli più

NONOSTANTE I TAGLI ALLA RICERCA, SIAMO RIUSCITI ANCHE NOI A CLONARE LA PRIMA PECORA



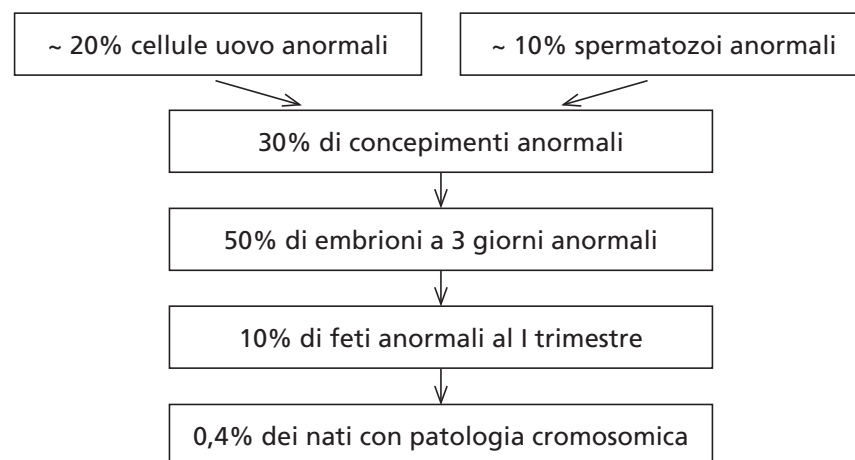
recenti, confermando la rilevanza degli errori di numero nel patrimonio cromosomico fetale come causa abortiva nelle epoche più precoci della gestazione.

Le anomalie cromosomiche non riguardano solo il loro numero, ma anche la loro struttura. A seguito di rimaneggiamenti più o meno complessi del materiale cromosomico che possono verificarsi nei gameti, uno o più segmenti cromosomici possono risultare duplicati o mancanti. Queste anomalie parziali dei cromosomi sono spesso compatibili con lo sviluppo fetale fino al termine della gravidanza, con la nascita di un prodotto che non è normale. Anche in questo caso la patologia sarà in funzione del contenuto genetico del segmento cromosomico in eccesso o in difetto. Si calcola che errori del patrimonio cromosomico nel prodotto del concepimento o nel feto siano presenti nel 5-10% di tutte le gravidanze e costituiscano un problema nella storia riproduttiva degli esseri umani. Come abbiamo sottolineato, a contrastare la rilevante quantità di anomalie del patrimonio cromosomico nella riproduzione umana agisce la selezione, la quale elimina, in fasi diverse del processo riproduttivo, la stragrande maggioranza di questi errori naturali. Pertanto, solamente lo 0,4% dei bambini nati risulta affetto da un'anomalia del corredo cromosomico significativa sul piano clinico.

Le anomalie cromosomiche alla nascita rappresentano, quindi, la punta dell'iceberg rispetto a tutte quelle che il fenomeno riproduttivo comporta e che la selezione naturale elimina a vari livelli prima della nascita.

Nel 2% circa della popolazione generale, e in circa il 5% delle coppie con due o più aborti spontanei, è presente nel corredo cromosomico di uno dei due partner un'anomalia della struttura di uno o più cromosomi che non comporta acquisto o perdita di materiale genetico. Il soggetto portatore non mostra, pertanto, sintomi patologici e risulta normale. Le conseguenze di questi tipi di anomalie si verificano nella produzione dei gameti, per i quali vi è una maggiore probabilità di contenere un assetto cromosomico non normale per la presenza di materiale cromosomico in eccesso o in difetto. Questi ultimi, se coinvolti nella fecondazione, potranno determinare aborti spontanei precoci o la nascita di figli non normali. Nel caso di coppie con aborti spontanei ripetuti senza evidente causa clinica, l'analisi cromosomica su un semplice prelievo di sangue periferico è in grado di diagnosticare o di escludere la presenza di tali anomalie le quali, come detto, predispongono a fallimenti riproduttivi su base genetica.

Ciò che sfugge alla selezione è oggi possibile riconoscere attraverso la diagnosi prenatale del corredo cromosomico (cariotipo) fetale. I metodi più sicuri ed affidabili rimangono l'amniocentesi e la villocentesi. L'amniocentesi si esegue generalmente tra la 15^a e la 17^a settimana di gestazione. Consiste nel prelievo di un campione di liquido amniotico nel quale sono contenute cellule di derivazione fetale che possono essere analizzate per riconoscere eventuali anomalie del numero o della struttura dei cromosomi del feto. La villocentesi consiste, invece, in un prelievo eseguito attorno all'11^a settimana di gravidanza di una piccola quantità di villi coriali (ramificazioni della placenta) utili all'analisi del cariotipo fetale.



Anche alcune forme di infertilità (mi riferisco a quelle con base genetica) non sono altro che una diversa espressione della selezione naturale, che tenta di ostacolare la procreazione di soggetti con caratteristiche genetiche poco valide al fine riproduttivo. L'infertilità rappresenta oggi un problema di salute sociale, dal momento che nei Paesi Occidentali circa il 15% delle coppie in età riproduttiva ne è affetta. In Italia si può stimare che, ogni anno, più di 50.000 nuove coppie siano affette da infertilità. Fattori maschili e femminili contribuiscono in percentuale analoga a determinare l'infertilità di una coppia. È ormai chiaro che alterazioni genetiche sono presenti in circa il 15% degli uomini e nel 10% delle donne infertili ed includono non soltanto gli individui con anomalie dei cromosomi sessuali, ma anche i portatori sani di alterazioni cromosomiche strutturali, per i quali si configura un alto rischio riproduttivo.

Le attuali tecniche di procreazione medicalmente assistita permettono in molti casi a soggetti infertili o sterili, affetti da anomalie dei cromosomi sessuali, di poter avere figli superando l'ostacolo naturale.

Sotto questo aspetto, le tecniche di fecondazione in vitro costituiscono un eccellente strumento attraverso il quale anche le coppie meno fortunate possono accedere alla gioia della genitorialità.

Più cautela deve essere riservata a quelle coppie infertili in cui vi è presenza di un'anomalia cromosomica strutturale, come nei casi dei portatori di traslocazione (trasferimento di segmenti da un cromosoma ad un altro) o di inversione (alterazione dell'ordine dei geni contenuti in un cromosoma).

In questi casi, il rischio di trasferire al concepimento un patrimonio cromosomico anormale è assai elevato e non sempre le tecniche attualmente disponibili possono garantire la certezza che il prodotto del concepimento sia privo di difetti genetici. Alle coppie che ricadono in questa categoria deve essere offerta un'accurata consulenza da parte del genetista medico prima di accedere alla fecondazione assistita ed alla diagnosi cromosomica prenatale, mediante l'amniocentesi o la villocentesi, una volta che la gravidanza sia iniziata.

Figura 1.

La frequenza delle anomalie cromosomiche nei gameti e durante la gravidanza dimostra l'efficacia della selezione naturale (derivato da RJ Gardner, GR Sutherland, LG Shaffer, 2012, Oxford University Press)

Marina Baldi

Biologa Genetista, Responsabile della sezione di Genetica Forense
Laboratori Genoma Molecular Genetics Laboratory

La Diagnosi Genetica Preimpianto

I primi casi di PGD risalgono alla fine degli anni '80, quando Handyside, a Londra, riferì del primo bambino nato dopo la diagnosi preimpianto. Negli ultimi vent'anni sono migliaia i bambini nati da embrioni sottoposti a tecniche di PGD.

La Diagnosi Genetica Preimpianto (PGD) è una procedura diagnostica in cui gli embrioni prodotti con tecniche di Procreazione Umana medicalmente Assistita (PMA), sono analizzati dal punto di vista genetico prima di essere trasferiti all'interno dell'utero materno. La PGD permette, quindi, a coppie a rischio di patologia genetica di individuare gli embrioni affetti, evitando così l'inizio di una gravidanza patologica. Fino a circa vent'anni fa, la Diagnosi Prenatale di particolari malattie cromosomiche era riservata alla sola diagnosi in utero del feto tramite prelievo dei villi coriali (CVS) o tramite l'amniocentesi precoce. Entrambe le tecniche sono tutt'oggi ampiamente utilizzate, soprattutto con il miglioramento delle conoscenze in campo genetico. Tuttavia, le coppie che vi fanno ricorso hanno come unica alternativa la scelta di proseguire la gravidanza o l'interruzione terapeutica della stessa in caso di diagnosi patologica.

La PGD, invece, consente di garantirsi una chance ulteriore, con la selezione degli embrioni esenti dalla patologia per cui la coppia ha un rischio riproduttivo e combina l'utilizzo delle tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) con le più innovative ricerche in campo genetico: le pazienti che richiedono la diagnosi preimpianto si sottopongono ad un trattamento di PMA che permetterà il recupero degli ovociti da fertilizzare con gli spermatozoi paterni. Una volta ottenuta la fecondazione, dagli embrioni ai primi stadi di sviluppo si preleveranno una o più cellule (blastomeri) il cui DNA sarà analizzato in maniera specifica in relazione al tipo di malattia genetica da diagnosticare. Gli embrioni che risulteranno non affetti dalla patologia genetica verranno trasferiti in utero al fine di generare una gravidanza in cui non sarà presente la malattia specifica.

I primi casi di PGD risalgono alla fine degli anni '80, quando Handyside, a Londra, riferì del primo bambino nato dopo la diagnosi preimpianto. Negli ultimi vent'anni sono migliaia i bambini nati da embrioni sottoposti a tecniche di PGD. Inizialmente, la tecnica è stata usata per individuare embrioni portatori di alcune patologie cromosomiche;

successivamente, il campo di applicazione si è ampliato enormemente, comprendendo la possibilità di diagnosticare, oltre alle malattie cromosomiche, anche le malattie mendeliane monogeniche.

La PGD non deve essere confusa con la terapia genica: essa non modifica in alcun modo il patrimonio cromosomico dell'embrione sottoposto allo studio.

Le indicazioni per le quali si consiglia la PGD sono le seguenti:

- Coppie portatrici di malattie monogeniche (es. Fibrosi Cistica, Beta Talassemia, ecc.).
- Pazienti infertili o subfertili che si sottopongono a programmi di concepimento assistito (FIVET o ICSI) con scarse possibilità di successo perché la loro storia riproduttiva ha già dimostrato una difficoltà al concepimento, naturale o assistito.
- Pazienti nella cui storia riproduttiva si annoverano due o più aborti spontanei, non dovuti a cause "meccaniche" quali patologie dell'utero (fibromi, malformazioni congenite, ecc.).
- Pazienti portatori di traslocazioni bilanciate, cioè alterazioni cromosomiche strutturali in cui i segmenti cromosomici sono disposti in modo anormale. Chi è portatore di traslocazioni bilanciate è perfettamente sano, ma ha un'alta percentuale di gameti affetti da gravi anomalie cromosomiche, i quali, il più delle volte, impediscono il concepimento, naturale o assistito.

mosomiche, i quali, il più delle volte, impediscono il concepimento, naturale o assistito.

- Coppie con un figlio affetto da una malattia genetica (es. Beta Talassemia, Anemia falciforme, Anemia Fanconi, ecc.) curabile mediante trapianto di cellule staminali (HSC). Un trapianto di HSC da un donatore HLA identico e consanguineo offre un'alta possibilità di sopravvivenza ed un ridotto rischio di rigetto o di complicanze fatali post trapianto. Per tali pazienti, la tipizzazione HLA associata alla PGD consente di individuare e trasferire gli embrioni che risulteranno non affetti dalla malattia genetica e HLA compatibili con il figlio malato.
- Coppie con un precedente figlio affetto da anomalia cromosomica.
- Coppie portatrici di malattie genetiche ad insorgenza tardiva (es. Corea di Huntington, Alzheimer), che possono essere trasmesse alla prole.

Lo studio dell'assetto cromosomico degli embrioni è stato recentemente proposto anche per il trattamento delle pazienti che accedono alle tecniche di PMA in età avanzata, nel tentativo di incrementare le percentuali di gravidanza evolutiva nelle coppie con performance riproduttiva ridotta, per ridurre l'incidenza di aborti ed anche il rischio di trasferire embrioni con al-



Miomi uterini e donne infertili

L'utero è l'organo riproduttivo per eccellenza, pur se non il più prezioso (pensiamo alle ovaie). Provvede all'intera funzione riproduttiva e, nella sua complessa struttura, si cela il segreto della procreazione, ancora non completamente soluto. Sino a trent'anni fa, l'utero era considerato un "contenitore" di gravidanza. Successivamente, si è colta l'importanza del processo della decidualizzazione dell'endometrio come fondamentale per l'inizio di una gravidanza. È naturale, quindi, che questo organo necessiti di integrità per poter consentire l'attecchimento dell'embrione, il suo sviluppo ed una gestazione corretta. I fibromi uterini rappresentano una delle patologie di più frequente riscontro nella pratica clinica ginecologica e la gestione delle pazienti con fibromi si è profondamente modificata nel corso del tempo. Probabilmente, continuerà ad evolvere nei prossimi anni. Si stima che il 20-40% delle donne in età riproduttiva ne sia portatrice e che i miomi uterini siano associati ad infertilità nel 5-10% dei casi. Attualmente, la tecnica chirurgica di riferimento nelle donne infertili è la miomectomia. La scelta dell'approccio dipende da svariati fattori, clinici e sociali: età, parità, gravità dei sintomi, numero, dimensione e localizzazione dei miomi e comorbidità. C'è stato un tempo in cui si aveva meno rispetto per l'organo uterino anche se la paziente era nullipara. Così, anni addietro, l'isterectomia rappresentava il trattamento standard, mentre la miomectomia assumeva un ruolo secondario. L'introduzione di tecniche più sofisticate quali ultrasonografia, isteroscopia, laparoscopia, tomografia assiale computerizzata e risonanza magnetica nucleare, nonché la diffusione dell'uso clinico dei GnRh analoghi, ha determinato significative modificazioni nell'approccio terapeutico, offrendo un'ampia varietà di opzioni idonee a consentire al ginecologo moderno una gestione individualizzata della fibromatosi uterina in funzione degli specifici problemi/obiettivi della singola paziente. Oggi, il ginecologo esperto può asportare i miomi lesivi della fertilità utilizzando tecniche mininvasive che consentono sicurezza, integrità dei tessuti e veloce ritorno alle attività abituali da parte delle pazienti. La miomectomia può essere affrontata con diverse tecniche chirurgiche a seconda del volume e della posizione dei miomi: per via addominale, laparoscopica o isteroscopica.

1 La miomectomia addominale (mediante incisione laparotomica o mini-laparotomica) può costituire l'opzione migliore nella donna con miomi multipli, utero significativamente ingrossato (come 14 settimane di gestazione o miomi maggiori di 8 cm) e anche in caso di leiomiomi peduncolati isolati. Le complicanze intraoperatorie includono le lesioni al grosso intestino ed al tratto urinario e le perdite ematiche. Elevate sono le aderenze, pari al 94% dei casi se l'incisione viene effettuata nella parte posteriore dell'utero ed al 55% se viene praticata su quella anteriore. L'incidenza di recidive a 5 anni si attesta al 10%.

2 La miomectomia laparoscopica può essere effettuata quando i miomi sono intramurali, sottosierosi o peduncolati di dimensioni inferiori ai 15 cm. I vantaggi del trattamento laparoscopico rispetto a quello addominale sono riconducibili a minore sintomatologia dolorosa postintervento, minore ospedalizzazione, guarigione più rapida e cicatrici di piccole dimensioni. Inoltre, la frequenza di aderenze postintervento risulta inferiore del 30%. In ogni caso, la miomectomia per via laparoscopica mostra anche i suoi minus: comporta tempi di intervento più lunghi e necessita di specifiche abilità da parte dell'operatore. Inoltre, la rimozione di miomi di dimensioni superiori ad 8 cm aumenta il rischio di emorragie. Non si osservano, invece, differenze in termini di tassi di gravidanza, aborto, nati pretermine e tagli cesarei, né in termini di recidive.

3 Secondo il Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine (2006), la miomectomia isteroscopica risulta indicata in caso di miomi intracavitari e miomi sottomucosi con almeno il 50% del loro volume situato all'interno della cavità uterina. Le complicanze sono direttamente correlate al numero ed alle dimensioni dei miomi: emorragie, lacerazioni della cervice, infezioni, perforazione uterina o sovraccarico di fluido di distensione si osservano sino al 6,6% dei casi. Il trattamento dei miomi sottomucosi con profonda infiltrazione intramurale è più complesso e possono essere necessari anche interventi ripetuti: un secondo atto chirurgico è richiesto nel 22% dei casi. Le recidive a 24 mesi si osservano nel 6% delle pazienti.

Esiste anche l'embolizzazione dell'arteria uterina, una pratica non invasiva che preserva l'utero e viene praticata da un radiologo interventista. Il vantaggio di tale intervento risiede nel fatto che le arterie uterine convogliano il 94% del flusso sanguigno complessivo che raggiunge i miomi: bloccare questo flusso significa ridurne radicalmente la loro vascolarizzazione. In questo modo, non si interviene chirurgicamente. Un aspetto temuto associato a questa tecnica è la possibilità di indurre insufficienza ovarica prematura a causa di ridotta perfusione delle gonadi.

La terapia medica con GnRh agonisti è utilizzata sostanzialmente più come trattamento pre-operatorio che come terapia risolutiva della miomatosi uterina. È efficace per bloccare eventuali metrorragie, ricostituire il patrimonio ematico e ridurre volumetricamente le masse miomatose, facilitando, quindi, l'intervento chirurgico. In media, è possibile ridurre il volume dell'utero e dei fibromi di circa il 50% dopo 3-4 mesi di terapia. Un particolare vantaggio si rileva negli interventi in isteroscopia per miomi sottomucosi: la terapia non diminuisce solo il volume dei miomi, ma ne riduce anche la vascolarizzazione migliorando la visibilità operatoria ed il flusso ematico. Molti autori sostengono, infatti, che l'indicazione principale all'uso dei GnRh agonisti sia proprio il trattamento pre-chirurgico delle pazienti con miomi sottomucosi. Comunque, indipendentemente dalla procedura chirurgica applicata con la terapia medica, i miomi vengono enucleati con minor rischio e sanguinamento della paziente e più facile scollamento dei piani di clivaggio da parte del chirurgo.

Nel futuro dovrà essere osservata un'attenzione sempre maggiore nella scelta e nell'esecuzione dell'atto chirurgico più idoneo per preservare la fertilità.

Pietro Litta

Docente nella Scuola di Specializzazione dell'Università di Padova



terazioni cromosomiche. In questo modo, la selezione degli embrioni da trasferire nell'utero della paziente si basa non solo sull'aspetto morfologico degli stessi, ma anche sul loro assetto cromosomico, che riflette la loro possibilità di dare origine ad una gravidanza a termine.

È noto, infatti, che l'incidenza di anomalie cromosomiche è direttamente proporzionale all'età materna. Nel caso di pazienti con età materna uguale o superiore a 36 anni, l'incidenza di embrioni aneuploidi aumenta proporzionalmente all'età della donna, con valori che vanno dal 63% tra i 36 - 37 anni di età all'81% in età più avanzata. Questi dati suggeriscono che la riduzione della potenzialità riproduttiva con il progredire dell'età possa essere attribuita all'elevata percentuale di embrioni con alterazioni cromosomiche. Si è quindi ipotizzato che la tendenza a produrre embrioni cromosomicamente anormali potesse rappresentare la causa del mancato impianto o di un aborto spontaneo, analogamente a quanto accade nelle donne in età riproduttiva avanzata.

Un'altra applicazione che ha trovato ampia diffusione è stata quella di offrire la PGD a coppie che avevano già avuto un figlio portatore di un'anomalia cromosomica, per evitare il ripetersi dell'evento. La PGS (Screening Genetico Preimpianto) può rappresentare un'opzione anche per pazienti con un cariotipo alterato a causa della presenza di linee cellulari a mosaico a carico dei cromosomi sessuali o gonosomi. Più recentemente, le indicazioni sono state estese anche a pazienti azoospermici che devono ricorrere al prelievo di spermatozoi dalle vie seminali mediante le tecniche microchirurgiche di MESA e TESE e che hanno fallito almeno un ciclo ICSI in precedenza. La tecnica diagnostica, la cui recente introduzione ha consentito questo importante miglioramento nelle performance diagnostiche e prognostiche, è l'ibridazione genomica comparativa su microarray (Array - Comparative Genomic Hybridization o Array-CGH). Tale procedura permette di identificare anomalie cromosomiche di tipo numerico (aneuploidie) a carico dei 22 autosomi (cromosomi dal nr. 1 al nr. 22) e dei cromosomi sessuali (X e Y), o anche variazioni del contenuto di piccole porzioni cromosomiche, come duplicazioni, delezioni e traslocazioni sbilanciate, tutte con un'unica analisi.

Il principio su cui si basa la tecnica dell'Array CGH è la co-ibridazione del DNA da esaminare (DNA test) e del DNA genomico di riferimento proveniente da un soggetto sano (reference DNA), marcati in maniera differenziale con molecole fluorescenti. Il microarray è costituito da un supporto solido sul quale vengono disposti una serie di cloni (oltre 5.000) corrispondenti a piccole porzioni di ciascun cromosoma, fino a ricomprendere l'intero assetto cromosomico umano, raggiungendo una risoluzione di circa 600 Kb.

A seguito di questa co-ibridazione, il DNA in esame e quello di controllo si legheranno ai cloni presenti su ciascun singolo

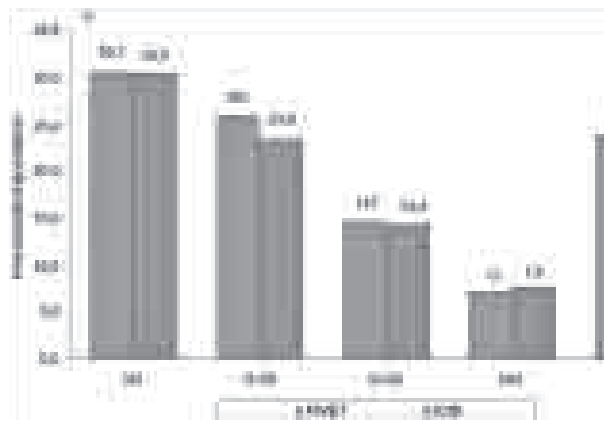
spot. Il risultato della co-ibridazione sarà l'emissione di due distinti segnali fluorescenti i quali, a seguito di lettura degli arrays mediante un apposito scanner, forniranno l'immagine su cui verrà poi effettuata l'elaborazione dei dati.

In caso di assetto cromosomico normale, il rapporto tra le due emissioni è bilanciato (1:1). Qualora vi siano nel DNA in esame (embrionale) delle delezioni (assenza di un cromosoma o parte di esso), il rapporto tra quest'ultimo ed il DNA di controllo sarà di 1:2 (monosomia completa o parziale). Nel caso di duplicazioni (presenza di un cromosoma soprannumerario o parte di esso) il rapporto tra il DNA embrionale e quello di controllo sarà di 2:1 (trisomia completa o parziale).

Nonostante la sofisticata strumentazione analitica impiegata e gli accorgimenti tecnici utilizzati, le tecniche di diagnosi preimpianto sono efficaci in circa il 95% delle cellule testate. Una piccola percentuale di embrioni potrebbe rimanere senza una diagnosi conclusiva a causa di un fallimento nell'amplificazione genica o per il conseguimento di risultati dubbi. In questi casi, il raggiungimento del 100% di efficacia dipende dalla capacità di sviluppare nuove tecnologie più efficienti. Un altro fattore che limita l'efficacia della procedura è costituito dall'occorrenza di una contaminazione con materiale cellulare esterno, a causa della quale si potrebbe determinare, oltre ad un fallimento nella diagnosi finale, anche un errore di diagnosi nel caso in cui tale contaminazione non fosse evidenziata.

Un'altra fonte d'errore è costituita dal cosiddetto fenomeno dell'ADO (Allele Drop Out). L'ADO consiste nella mancata amplificazione genica di uno dei due alleli, dovuta a motivi tecnici caratteristici della diagnosi genetica da singola cellula, la cui incidenza è stimata intorno al 5%. Se questo fenomeno si verifica, una delle mutazioni ricercate potrebbe non evidenziarsi. È quindi possibile che un embrione sano sia erroneamente diagnosticato come affetto dalla specifica malattia genetica o alterazione cromosomica investigata, e quindi non essere considerato utile per il successivo transfer; oppure che un embrione sia erroneamente diagnosticato come normale, e quindi trasferito in utero materno.

Percentuale di gravidanza sui prelievi di tecniche a fresco (FIVET e IC) per classi di età delle pazienti nel 2009



Fonte: relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della legge contenente norme in materia di procreazione medicalmente assistita.

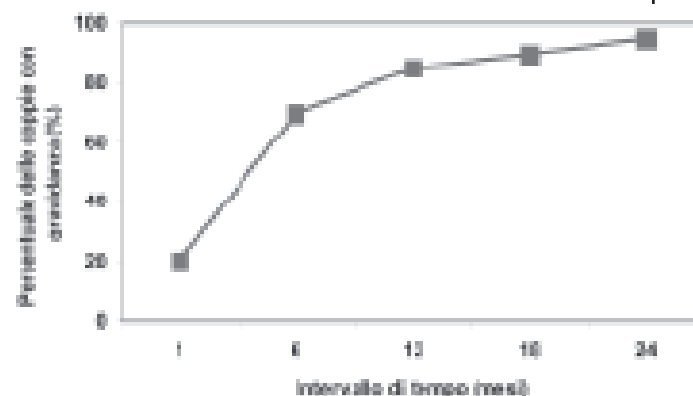
Per l'identificazione di eventuali contaminazioni o per evidenziare il fenomeno dell'ADO, i laboratori qualificati che effettuano diagnosi preimpianto impiegano degli accorgimenti tecnici che riducono al minimo il rischio di ottenere una diagnosi errata, rischio che, comunque, è sempre esistente, anche se in percentuale molto bassa (< 0.5%). In particolare, negli ultimi anni, i protocolli diagnostici su singola cellula sono stati integrati dall'introduzione di una strategia che prevede lo studio di marcatori polimorfici STR associati al gene investigato. Tale strategia permette di confermare, in maniera indiretta, la diagnosi ottenuta mediante analisi di mutazione diretta, permettendo, quindi, di ottenere un doppio controllo dei risultati.

L'impiego dei citati accorgimenti tecnici permette di ottenere delle diagnosi estremamente precise. Pertanto, sebbene in caso di gravidanza si consigli di confermare il risultato della diagnosi preimpianto mediante villocentesi o amniocentesi, il ricorso alla diagnosi prenatale per specifica malattia genetica potrebbe essere evitato, se si accetta la percentuale di rischio sopra menzionata.

Per ogni ciclo di PGD è lecito attendersi una percentuale di successo, in termini di gravidanza, intorno al 50%.

Il semplice valore numerico della percentuale di gravidanza non è però sufficiente ad interpretare i vari aspetti dell'argomento, poiché non esprime importanti elementi di giudizio. In primo luogo, la percentuale di gravidanza rappresenta una probabilità media, ossia la frequenza del verificarsi di un determinato evento (la gravidanza) nell'ambito di una popolazione di pazienti. Ma i pazienti, per loro natura, non costituiscono una classe omogenea. È facile, così, immaginare che le probabilità di successo che una coppia può attendersi possano, in specifici casi, discostarsi notevolmente, in senso positivo o negativo, dal valore medio, in dipendenza di una serie numerosa di fattori. L'età della donna è un fattore fondamentale nel determinare la qualità degli ovociti e, in ultima analisi, l'esito del trattamento. Il numero di embrioni trasferiti, ma anche la loro qualità, incidono, a loro volta, sulla percentuale di gravidanza.

Dopo circa 12 mesi, l'85% delle coppie concepisce e ottiene la desiderata gravidanza. Nei 12 mesi seguenti, concepisce l'8% delle coppie, il 7% rimane sterile.



Luca Gianaroli

Past Chairman della Società Europea di Riproduzione Umana ed Embriologia (ESHRE)

Il turismo riproduttivo

La principale conseguenza delle diversità normative in materia di PMA nei Paesi europei è il cosiddetto "cross-border", che in Italiano viene frequentemente tradotto con l'espressione "turismo riproduttivo".

L'infertilità è stata definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità una patologia complessa e multifattoriale, che può causare depressione, isolamento sociale ed influire negativamente sulla qualità della vita di chi ne è affetto. Attualmente, si stima che l'infertilità interessi il 12-15% delle coppie a livello globale.

Le cause di questa patologia includono, tra le altre, disfunzioni dell'apparato riproduttore, disfunzioni endocrine, fattori genetici e congeniti, terapie anti-tumorali, ma anche fattori ambientali o abitudini voluttuarie, come, ad esempio, il fumo. Oltre ai fattori di natura medica ed ambientale elencati sopra, occorre considerare che l'aumento dell'età alla prima gravidanza, iniziato a partire dagli anni '60, ha svolto, e tuttora svolge, un ruolo fondamentale nell'aumento dei casi di infertilità registrati a livello mondiale.

Per le coppie affette da infertilità, l'unica speranza di avere un figlio è costituita dai trattamenti di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA), tant'è che, tra il 1997 ed il 2008, in Europa, la richiesta per questo tipo di tecniche è aumentata del 158%. La raccolta dati più recente, curata dalla Società Europea di Riproduzione Umana ed Embriologia (ESHRE), mostra che, nel 2008, sono stati eseguiti 525.640 cicli, con un incremento del 6,5% rispetto all'anno precedente.

La classifica dei Paesi in base al numero di cicli iniziati nel 2008 vede ai primi posti la Francia (68.446 cicli), la Germania (65.880 cicli) ed il Regno Unito (50.555). L'Italia, con 48.329 cicli, si posiziona al 4° posto.

Effetti demografici dell'infertilità

Influendo in modo importante sulle dinamiche demografiche, l'infertilità non può e non deve essere considerata un problema circoscritto agli individui e/o alle coppie affette. Infatti, il generalizzato calo della fertilità registrato a partire dagli anni '60, in combinazione con il costante aumento della speranza di vita, fa sì che, nei Paesi Occidentali, i nuovi nati non siano sufficienti per rim-

piazzare le generazioni più anziane, rendendo le attuali dinamiche demografiche sempre più difficilmente sostenibili.

Al fine di poter contrastare efficacemente questo trend, i governi dovrebbero elaborare politiche volte a mettere i propri cittadini in condizione di formare una famiglia. Tali politiche devono contenere misure sociali in grado di permettere ai cittadini di conciliare carriera e famiglia e di garantire supporto ai redditi (soprattutto delle coppie in età riproduttiva), ma anche provvedimenti volti a facilitare l'accesso ai trattamenti di PMA per tutte quelle coppie che, per motivi diversi, allo stato attuale non hanno altre possibilità di avere figli.

In Italia, solo il 4,7% del PIL è destinato a queste politiche, a fronte di una media europea dell'8,6%.

La situazione europea

Vista l'entità di questo fenomeno, il Parlamento Europeo, nella risoluzione del 21 Febbraio 2008 sul futuro demografico dell'Europa, "rileva che l'infertilità è una patologia riconosciuta dall'Organizzazione mondiale della sanità, suscettibile di avere gravi conseguenze, come la depressione; sottolinea che la sterilità è in aumento e colpisce attualmente circa il 15% delle coppie; invita pertanto gli Stati membri a garantire il diritto delle coppie all'accesso universale al trattamento contro l'infertilità".

Tipologia delle tecniche di PMA utilizzate dai centri italiani - cicli iniziati nel 2009



Fonte: relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della legge contenente norme in materia di procreazione medicalmente assistita.

Malgrado questa raccomandazione, le legislazioni in materia di PMA, i criteri di accesso a queste tecniche e le modalità di rimborso dei trattamenti variano in modo significativo tra i diversi Paesi dell'Unione Europea.

Gli effetti di tali differenze si ripercuotono in maniera negativa principalmente sui cittadini, sottoposti a normative diverse che ampliano o riducono le loro possibilità di trattamento in base al Paese di residenza, dando origine, di fatto, ad una vera e propria discriminazione degli individui provenienti dagli Stati in cui le leggi sono più restrittive.

La principale conseguenza delle diversità normative in materia di PMA nei Paesi europei è il cosiddetto "cross-border", che in Italiano viene frequentemente tradotto con l'espressione "turismo riproduttivo".

Il cross-border implica lo spostamento di cittadini in Paesi diversi da quelli di provenienza al fine di poter accedere a trattamenti di PMA.

Nonostante attualmente non esistano dati precisi ed ufficiali, uno studio condotto dalla Task Force ESHRE, appositamente istituita con lo scopo di monitorare questo fenomeno, ha permesso di stimare che esso origini 24.000-30.000 cicli di trattamento per anno, coinvolgendo, quindi, un numero di coppie elevatissimo.

Questo fenomeno, che ha raggiunto dimensioni allarmanti, presenta numerosi effetti negativi in quanto priva i cittadini del diritto di ricevere le migliori cure nel

loro Paese e li costringe ad affrontare notevoli spese esponendoli al rischio di rivolgersi a strutture che non garantiscono elevati standards di sicurezza e qualità.

Nella maggior parte dei casi, inoltre, i costi legati ad eventuali complicanze derivanti da questi cicli ricadono sui Servizi Sanitari dei Paesi di origine delle coppie, con un conseguente danno economico.

Come si evince dai dati raccolti da ESHRE, a causa delle restrizioni imposte dalla Legge 40/2004, i cittadini italiani sono quelli più frequentemente costretti a trasferirsi all'estero per sottoporsi a trattamenti di PMA. E' importan-

te sottolineare che, a causa di un'informazione non sempre trasparente e corretta, molti cittadini italiani si recano all'estero per eseguire trattamenti che potrebbero tranquillamente effettuare nel nostro Paese.

La crescente consapevolezza dei cittadini riguardo queste tematiche ha fatto sì che i ricorsi presso la Corte Europea ed i tribunali nazionali si siano moltiplicati nel corso degli anni, portando, in alcuni casi, a modificazioni significative.

In Italia, ad esempio, la Sentenza 151/2009 della Corte Costituzionale ha apportato modifiche sostanziali alla Legge 40/2004. Recentemente, inoltre, la Corte Costituzionale si è pronunciata sulla legittimità del divieto di donazione di gameti, rinviando gli atti ai tribunali che avevano promosso i ricorsi con l'indicazione di rivalutare la questione alla luce della sentenza del 3 Novembre 2011 della Corte Europea dei Diritti dell'Uomo. Pur non avendo espresso un parere positivo sulla questione, la Corte Costituzionale ha lasciato così aperta la possibilità di futuri ricorsi.

In Germania, invece, il Parlamento ha approvato, seppure con alcune restrizioni, la legalizzazione della Diagnosi Preimpianto, che permetterà alle coppie portatrici di patologie genetiche di sottoporsi a tecniche di PMA (previo adeguato percorso di counselling ed approvazione di un'apposita commissione) per selezionare gli embrioni in grado di generare un feto non affetto dalla malattia.

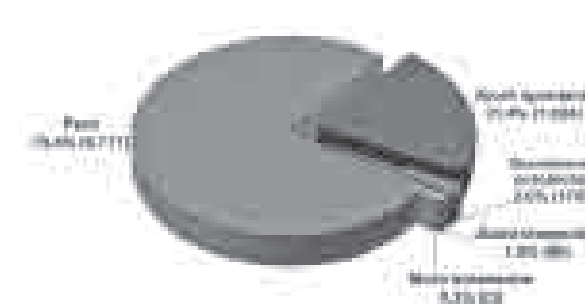
La situazione italiana

Attualmente, in Italia, la PMA è regolata dalla Legge 40/2004, la quale prevede che l'accesso a questo tipo di trattamenti sia permesso esclusivamente alle "coppie formate da maggiorenni eterosessuali, coniugate o conviventi, in cui entrambi siano viventi ed in età potenzialmente fertile".

Le modalità di erogazione dei trattamenti di PMA nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale sono stabilite dalle singole Regioni, le quali definiscono eventuali limiti di età, politiche di rimborso, tipologia dei trattamenti disponibili, costo dei trattamenti nelle strutture pubbliche, ecc.

L'accesso alle tecniche di PMA è consentito solo nel caso in cui l'infertilità non sia risolvibile altrimenti e le tecniche devono essere eseguite secondo un principio di gradualità. Sono tuttora vietati l'utilizzo di gameti esterni alla coppia (fecondazione eterologa) e la maternità surrogata.

Esiti delle gravidanze monitorate ottenute da tecniche a fresco e da tecniche di scongelamento nel 2009



Fonte: relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della legge contenente norme in materia di procreazione medicalmente assistita.

Le vie della vita

Secondo il recente 4° rapporto dell'Osservatorio sul turismo procreativo, presentato a Roma lo scorso 28 marzo, nel 2011 circa 4.000 coppie italiane si sono recate all'estero spinte dal desiderio di mettere al mondo un bambino. Di queste, più di 2.000 hanno chiesto la fecondazione eterologa, quella, cioè, derivante da un donatore esterno alla coppia, in Italia proibita per legge. Altre hanno chiesto la maternità surrogata, il cosiddetto utero in affitto, anch'essa non lecita in Italia. Alcune coppie si sono recate all'estero per scelta qualitativa, per eseguire con facilità una diagnosi genetica pre-impianto o per congelare gli embrioni prodotti con un ciclo di stimolazione. I Paesi preferiti sono Spagna, Svizzera, Repubblica Ceca, e poi quelli emergenti, Grecia, Croazia, Albania, Ucraina. La legge 40, in vigore in Italia dal febbraio del 2004, ha inteso regolamentare il ricorso alla procreazione assistita. Questa procedura è ammessa "al fine di favorire la soluzione dei problemi riproduttivi derivanti dalla sterilità e dalla infertilità umana". "Il ricorso alla procreazione medicalmente assistita è consentito qualora non vi siano altri metodi terapeutici efficaci per rimuovere le cause di sterilità o infertilità". Con l'art. 4, comma 3 "è vietato il ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo". Varie sentenze, come quella del Tribunale di Cagliari del settembre del 2007 (sulla diagnosi pre-impianto in Italia) o quella della Corte Costituzionale dell'aprile del 2009 (sull'illegittimità dell'art. 14, comma 2, riguardante la restrizione del numero degli embrioni da impiantare) hanno modificato parzialmente la legge. Ma la sentenza che tutti aspettano riguarda l'abrogazione dell'art. 4, che vieta la fecondazione eterologa attraverso l'utilizzo di materiale genetico proveniente da un donatore terzo. Secondo le critiche più aspre, questo articolo lede il principio di uguaglianza sancito dall'art. 3 della Costituzione. Si verifica, infatti, disparità di trattamento tra le coppie infertili che tuttavia producono ovuli e spermatozoi, e sono ammesse alle cure, e quelle che non ne producono e che, pertanto, ne sono escluse. Sotto la spinta di una crescente domanda, le strutture sanitarie estere dedicate alla procreazione assistita proliferano. In alcuni Paesi emergenti, gli aspiranti genitori vi accedono acquistando un pacchetto "tutto compreso" di viaggio, interprete, albergo e prestazioni mediche. Spesso, si tratta di coppie in cui lei, che ha largamente superato i 40 anni, se non è vicina ai 50, e lui, che è più anziano di 10 anni, vogliono un figlio a qualunque costo. In queste realtà, si alimenta il fenomeno della compravendita di ovociti da ragazze economicamente in difficoltà e spesso si sfocia in atteggiamenti razzisti quando si discrimina la provenienza di ovuli da giovani di colore. Il più delle volte manca un'adeguata assistenza psicologica e spesso le coppie rinunciano alla prosecuzione dei trattamenti dopo solo il primo ciclo di cure. Sono altresì frequenti le tensioni e lo stress scaricato sul rapporto di coppia. Lo scorso 22 maggio, erano in tanti a sperare che la Corte Costituzionale dichiarasse finalmente l'illegittimità dell'art. 4 della legge 40. Tanti auspicavano di non essere più obbligati ai complicati viaggi del turismo procreativo. La Consulta ha però solo rinviato gli atti ai Tribunali che avevano promosso i ricorsi. E' stata espressa solamente una posizione interlocutoria. E tanti italiani ancora si interrogano: questa legge ha realmente colto le istanze delle migliaia di coppie infertili, soddisfacendo le loro legittime aspettative e fornendo loro gli strumenti per raggiungere il risultato sperato, o ha, invece, solamente cercato di disciplinare il fenomeno della fecondazione assistita, accogliendo prescrizioni e suggerimenti di carattere etico-religioso?

Antonio Irlando
Dirigente Medico ASS 4 Medio Friuli

Nell'ambito dell'acceso dibattito su questa tematica, occorre sottolineare che, per specifiche categorie di individui, la fecondazione eterologa rimane l'unica possibilità per concepire un figlio. Un esempio significativo è costituito dai giovani in età riproduttiva sottoposti a terapie aggressive per curare patologie oncologiche.

Grazie ai progressi compiuti dalla medicina, un numero sempre maggiore di pazienti di questo tipo sopravvive alla malattia ricquisendo un elevato livello di qualità della vita. Tuttavia, a seguito di questo tipo di trattamenti, la fertilità risulta irrimediabilmente compromessa nella stragrande maggioranza dei casi. Per questi pazienti, pertanto, la donazione di gameti e/o embrioni rimane l'unica opzione terapeutica disponibile per perseguire il sogno di divenire genitori.

Pasquale Bilotta

Direttore scientifico dell'Alma Res Fertility Center di Roma
e consulente del centro "Iakentro" di Salonicco, ginecologo

Una libertà per la donna

Negli Stati Uniti questa opportunità è diventata di attualità grazie alla anchorwoman di punta della Abc Diane Sawyer, la quale ha raccomandato alle sue colleghe di concedersi una chance vitrificando i propri ovociti ad uso e consumo futuro.

Il congelamento degli ovociti è una tecnica di medicina della riproduzione che offre alla donna la possibilità di liberarsi dal problema dell'età. Per quanto attiene alla fertilità, le consente, in parte, di ristabilire un equilibrio con la fertilità degli uomini la quale, come noto, non subisce danneggiamenti importanti con il passare del tempo.

Congelare i propri ovuli a proprio beneficio futuro è un'opportunità importante e decisiva per la donna perché le consente la libertà di decidere. Essa è, e deve rappresentare, una forma di prevenzione primaria dell'infertilità futura. Per quelle donne che decidono di avere un figlio dopo i quarant'anni, e non ci riescono, se non hanno congelato i propri ovociti, l'unica alternativa è la donazione dei gameti femminili. Un dato statistico rilevante deve farci riflettere: proviene dall'Italia il 40-50% delle coppie europee che si rivolge ai centri esteri per programmi di ovodonazione.

I dati numerici non sono incoraggianti: a 23 anni ogni ovulazione si trasforma in una gravidanza nel 28% dei casi, a 39 anni nel 14%, a 40 nel 12%, a 42 nel 10% ed a 43 soltanto nell'8% dei casi.

Affidiamoci ai numeri per chiarire ancor più questa statistica: 6 donne su 100 rischiano di restare senza figli quando cominciano a cercare una gravidanza in modo naturale sotto i 30 anni; l'ipotesi sale al 14% a 35 ed arriva al 35% a 40 anni.

Tale prospettiva ha indotto il Comitato etico del Governo di Israele ad auspicare il congelamento delle uova per tutelare la fertilità futura delle donne.

Negli Stati Uniti questa opportunità è diventata di attualità grazie alla anchorwoman di punta della Abc Diane Sawyer, la quale ha raccomandato alle sue colleghe di concedersi una

chance vitrificando i propri ovociti ad uso e consumo futuro.

Una spinta all'autonomia riproduttiva

Decidere di scongelare o abbandonare un ovocita esercita un impatto emotivo diverso rispetto ad un embrione. Alla base della scelta non vi è sempre una questione di carriera: talvolta manca l'uomo giusto. L'obiettivo è dunque quello di tenersi pronte. Questo, almeno, è il ragionamento che sta spingendo molte Americane a rivolgersi a ginecologi esperti per mettere da parte i propri gameti. Negli USA, il costo di un programma di congelamento ovocitario è di circa 15.000 dollari, in Italia circa 4.000 euro.

Non si tratta di un fenomeno di costume, ma di un bisogno reale che fa parte integrante dell'evoluzione. In Italia siamo ancora agli albori, ma il fenomeno si delinea in costante crescita, man mano che le donne prendono coscienza, per via diretta o per esperienza di altre, delle problematiche di fertilità cui possono andare incontro nel rimandare la nascita di un figlio a dopo i 40 anni.

Questa possibilità va quindi presentata a tutte le donne in età fertile, con particolare attenzione a quelle che soffrono di una patologia ovarica (endometriosi, cisti congenite, cisti recidivanti, ecc.) idonea, con il passare del tempo, a ridurre significativamente la loro riserva ovarica e, quindi, la fertilità.

Un caso particolare è rappresentato dalle donne che stanno per sottoporsi ad un ciclo di chemioterapia. Ad esse è d'obbligo segnalare e sottolineare l'opportunità di mettere da parte gli ovociti, che potrebbero risultare irrimediabilmente danneggiati dal trattamento.

Andrebbe inoltre raccomandata vivamente alle fumatrici ed alle donne che presentano familiarità con precedenti di menopausa precoce; infine, a coloro le quali, dai dosaggi ormonali, in particolare l'ormone antimülleriano (AMH), mostrano una scarsa riserva ovarica, che si tradurrà inevitabilmente con una riduzione della fertilità in termini temporali e qualitativi.

L'età, però, deve essere quella giusta. L'ideale è un'età inferiore ai 35-37 anni. Superato questo limite, gli ovociti congelati hanno possibilità

ridotte. Lo svolgimento del programma è lo stesso della tecnica di procreazione assistita, con una terapia con gonadotropine atte a reclutare un certo numero di follicoli che vengono monitorizzati con gli ultrasuoni e con i dosaggi ormonali. Quando i follicoli vengono stimati maturi, vengono aspirati con un procedimento ambulatoriale, in sedazione, ed immediatamente congelati con una tecnica di vitrificazione.

Questa procedura conferisce una forza straordinaria alla donna: ferma il suo tempo biologico e la pone nella condizione vantaggiosa di poter attendere il momento giusto, l'uomo giusto, o tutti e due.

VISITE PRE MATRIMONIALI

NON TI SPOSO PIÙ
DALL'ANALISI DEL DNA
È RISULTATO CHE UN
TUO AVO ERA ATTILAI

SEMPRE MEGLIO
CHE AVERE
MESSALINAI



Filippo Maria Ubaldi

Direttore Clinico Centro di Medicina della Riproduzione GENERA, Clinica Valle Giulia, Roma

Prevenzione della sterilità femminile

La crioconservazione dell'ovocita costituisce una valida alternativa per tutte quelle donne che desiderano posticipare per qualsiasi ragione medica o sociale il loro progetto genitoriale, preservando il "loro potenziale riproduttivo".

Nella società moderna, un numero sempre più crescente di donne decide, per varie ragioni, di posticipare la propria fertilità. Secondo una recente statistica, questo fenomeno è in costante aumento: nel 1970 solo 1 donna su 100 concepiva dopo i 35 anni mentre, nel 2006, il rapporto è cresciuto ad 1 su 12. La riduzione della fecondità con l'aumentare dell'età della donna è ben documentata: inizia dalla soglia dei 30 anni, diventa più significativa dopo i 35 anni per poi accelerare dopo i 40 anni. Questo ha portato ad un incremento della domanda di Tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita, PMA, da parte di molte donne. Contestualmente, mentre il numero dei cicli di IVF per le donne di età inferiore a 35 anni è aumentato solo del 9% dal 2003 al 2009, nello stesso periodo il numero di cicli effettuati per le donne con età superiore ai 40 anni è salito in misura superiore al 40%. La crescente popolarità di queste tecniche ha fornito, tuttavia, l'impressione che la fertilità femminile possa essere manipolata in ogni stadio della sua vita, mentre i dati indicano che la percentuale di gravidanza rimane modesta per le donne con avanzata età riproduttiva, se comparata a quelle di età inferiore a 35 anni. Queste, mediante PMA, raggiungono il 41-45% di possibilità di avere un bambino in braccio. Nella fascia di età avanzata, inoltre, anche quando si ottiene una gravidanza, è doveroso considerare i rischi relativi per la donna e per il nascituro. Tra essi, l'aumento di incidenza di errori cromosomici, il basso peso alla nascita, preeclampsia e diabete gestazionale. La mancanza di consapevolezza delle proprie possibilità riproduttive da parte delle donne con età riproduttiva avanzata deve spingere noi professionisti del settore ad intervenire. Sicuramente, attraverso un'educazione preconcettuale, la quale, però, dovrebbe essere svolta nei tempi "giusti" (scuole superiori). L'obiettivo, in questo caso, è quello di aumentare la consapevolezza di ciò che possono o non possono fare le tecniche di PMA. Il messaggio primario è che, nonostante si possa avere un ciclo spontaneo regolare, questo non è sinonimo di "potenziale riproduttivo" e, con l'avanzare dell'età, si

assiste ad una "riduzione quantitativa e qualitativa degli ovociti" contro la quale le tecniche di PMA possono fare poco. Secondariamente, il nostro ruolo è di sviluppare tecnologie che possano far fronte al decadimento funzionale riproduttivo associato all'avanzare dell'età. In questo contesto, il ruolo che possiamo svolgere adesso è di informare le donne in cui la fertilità non è ancora compromessa sulle nuove possibilità per preservarla attraverso la crioconservazione degli ovociti. Questa costituisce, ad oggi, una valida alternativa per tutte quelle donne che desiderano posticipare per qualsiasi ragione medica o sociale il loro progetto genitoriale, preservando il "loro potenziale riproduttivo".

Nel contesto delle cellule riproduttive, l'ovocita è risultato indubbiamente il substrato biologico più refrattario alle procedure di crioconservazione a causa della sua peculiare fisiologia che lo rende particolarmente suscettibile al danno da congelamento. Ciò ha costituito uno stimolo importante per la ricerca nel nostro campo e l'inizio di un processo di apprendimento che ha portato non solo alla scoperta di elementi essenziali per l'applicazione pratica della crioconservazione, ma anche a comprendere i principi fisici e biologici che regolano la risposta delle cellule alle basse temperature. Mentre nei maschi la crioconservazione degli spermatozoi è una concreta possibilità ormai da molto tempo, nelle donne la possibilità di crioconservare i loro gameti è un fatto recente, reso possibile grazie al perfezionamento dei metodi di congelamento, in particolare attraverso l'introduzione della vitrificazione nei laboratori di PMA, come alternativa al tradizionale metodo di congelamento lento. Tale metodica (vitrificazione ovocitaria), ormai standardizzata, è sicura ed efficiente per la crioconservazione di ovociti soprattutto per le donne di età inferiore a 39 anni e con una buona riserva ovarica (Rienzi L, Ubaldi F et al., 2012). In un nostro recente studio, la percentuale di sopravvivenza allo scongelamento è stata del 96.8% e, quando gli ovociti vitrificati sono stati poi inseminati e trasferiti allo stadio di blastocisti in pazienti con età inferiore ai 39

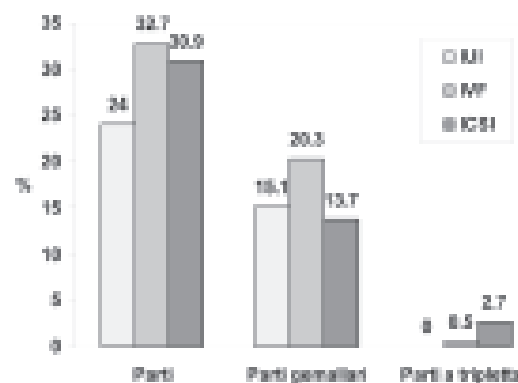
Individuato un nuovo ostacolo per le procreazioni assistite

Il suo nome scientifico è insLQ ed è un polimorfismo del recettore LH. Si tratta di un nuovo ostacolo alla gravidanza nei trattamenti di procreazione assistita individuato dal laboratorio di genetica del centro di medicina della riproduzione ProCrea di Lugano. Lo studio, presentato al 28° congresso Eshre, European Society of Human Reproduction and Embryology, ad Istanbul, è stato condotto dai medici e dai biologi di ProCrea negli ultimi due anni. "Sappiamo che la gonadotropina LH gioca un importante ruolo nella maturazione follicolare e nell'ovulazione ed è cruciale nel processo riproduttivo. Questa gonadotropina, però, in almeno il 10% delle donne, si presenta con il polimorfismo insLQ; parliamo di una variante genetica che non ha un effetto marcato sul fenotipo, ma, secondo quanto abbiamo rilevato, ha effetti potenzialmente negativi su una possibile gravidanza futura" spiega Giuditta Filippini, direttrice del laboratorio di genetica molecolare di ProCrea ed autrice della ricerca. Questo particolare polimorfismo, già conosciuto per gli studi sul tumore al seno, non era finora stato messo in relazione con l'infertilità e con le tecniche di induzione dell'ovulazione.

anni, il tasso di gravidanza a termine è risultato superiore al 60% per trasferimento embrionale (Rienzi, Ubaldi et al., Human Reproduction 2012). In qualsiasi ambito medico-scientifico, l'efficacia di una tecnica è stimabile a patto che i risultati siano sufficientemente ampi e sistematicamente riproducibili, circostanze che oggi possono ritenersi soddisfatte nel campo della criobiologia riproduttiva, anche per la metodica della vitrificazione. Si stima che, ad oggi, siano nati più di 2.000 bambini da ovociti vitrificati.

Un altro ambito applicativo del congelamento ovocitario riguarda la preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche. Negli ultimi anni, le nuove strategie antitumorali hanno portato ad un progressivo aumento della sopravvivenza media delle giovani donne affette da neoplasie, quali linfomi, leucemie, tumori della mam-

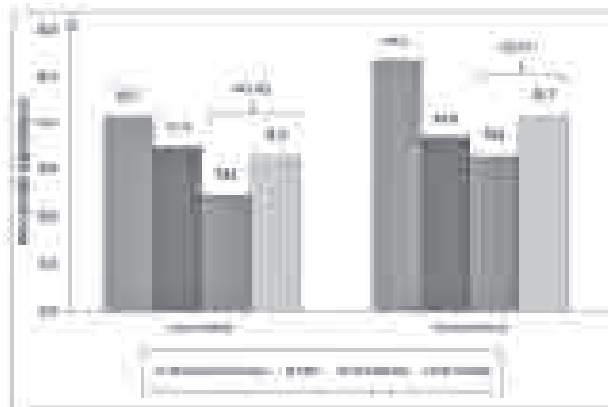
Risultati del consultorio di Basilea dal 1997 al 2006



mella e ovarici, ponendo l'attenzione sugli effetti a lungo termine delle chemioterapie e sulla qualità di vita delle pazienti dopo il trattamento. E' ben compreso l'effetto dei trattamenti chemio- e radioterapici nel causare, in una percentuale rilevante delle pazienti, alterazioni dei flussi mestruali transitorie o persistenti e, nel lungo periodo, menopausa precoce. Tali terapie sono, inoltre, in grado di danneggiare in maniera imprevedibile il patrimonio genetico degli ovociti. Sul piano psicologico, la prospettiva della perdita del potenziale riproduttivo aumenta lo stress a cui sono sottoposte le pazienti, preoccupate dal rischio di un peggioramento della qualità di vita anche a lungo termine. Oggi, grazie ai progressi nel campo della crioconservazione ovocitaria, per quei casi in cui non è controindicata la stimolazione ovarica, la possibilità di preservare la fertilità in pazienti sottoposte a trattamenti oncologici non costituisce solo una realtà, ma diventa una prerogativa indispensabile di un sistema sanitario polifunzionale che si faccia carico della qualità della vita futura delle pazienti.

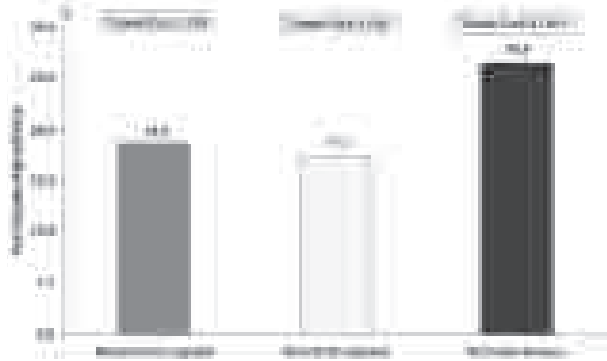
Un altro importante ambito applicativo della crioconservazione degli ovociti allo scopo di preservare la fertilità è rappresentato dalle pazienti con riferita storia familiare di esaurimento ovarico precoce, le cui madri sono andate in menopausa prima dei 45 anni e che sono ad aumentato rischio di menopausa precoce, che può sopravvenire anche in età giovanissima. I recenti progressi nell'identificazione di

Gravidanze ottenute sui cicli iniziati e su trasferimenti eseguiti nel 2009 secondo le tecniche a fresco



Fonte: relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della legge contenente norme in materia di procreazione medicalmente assistita.

Percentuali di gravidanze ottenute sui trasferimenti eseguiti da tecniche di scongelamento e da tecniche a fresco nel 2009



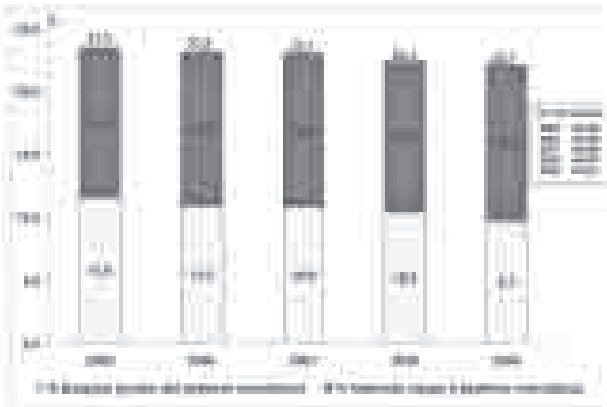
Fonte: relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della legge contenente norme in materia di procreazione medicalmente assistita.

condizioni a base ereditaria correlate e predisponenti l'insufficienza ovarica precoce candidano la crioconservazione ovocitaria a trattamento primario del fenotipo ovarico prima che questo si manifesti in futuro.

La crioconservazione degli ovociti umani rappresenta, inoltre, un'importante strategia per il trattamento stesso della sterilità umana nel contesto delle procedure di PMA, permettendo di affrontare con successo problemi legali, etici e procedurali legati alla crioconservazione embrionale. Nei casi legislativi in cui la crioconservazione embrionale sia vietata, o in quelli in cui la coppia non intenda avere embrioni soprannumerari, lo stoccaggio dei gameti femminili risulta essere l'unica possibilità percorribile. Nella gestione dei cicli di PMA per coppie infertili, inoltre, la crioconservazione ovocitaria permette di limitare la produzione soprannumeraria di embrioni umani ed il loro successivo accumulo e di gestire al meglio quei casi, seppur rari, in cui, al momento dell'inseminazione, non siano disponibili gameti maschili per qualsiasi motivo.

In ultima analisi, quindi, la crioconservazione degli ovociti umani mediante metodica della vitrificazione rappresenta per le donne un mezzo altrettanto valido di preservazione della loro fertilità che può essere intesa come un moderno concetto di equità sociale (uomo/donna) tecno-scientifica della sfera riproduttiva che può far fronte alle diverse esigenze mediche e sociali.

Cicli a fresco annullati prima del trasferimento in utero divisi per cicli sospesi e cicli interrotti nel 2005-2009



Fonte: relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della legge contenente norme in materia di procreazione medicalmente assistita.

Eleonora Porcu

Medico Ginecologo, Ricercatore Universitario, Responsabile Centro di Infertilità e Procreazione Medicalmente Assistita, Policlinico Universitario S.Orsola-Malpighi, Università di Bologna

Perché crioconservare

La crioconservazione degli ovociti arresta il processo di invecchiamento diventando una sorta di assicurazione riproduttiva per il futuro. Tale applicazione è attualmente controversa, soprattutto se oggetto di commercializzazione. Esistono, però, indicazioni mediche rappresentate da menopausa precoce, terapie antineoplastiche, disordini genetici, endometriosi, ecc.

La riproduzione femminile umana è una funzione a termine. Talvolta, è una funzione vulnerabile, a breve termine. Un sogno delle donne e dei medici è quello di conservare l'attività riproduttiva per ripristinare la fertilità in futuro.

Ma esiste una reale necessità di conservare e, successivamente, ripristinare la funzione riproduttiva femminile? E tale prospettiva è ancora un sogno?

Ci sono diverse condizioni nelle quali la conservazione dei gameti femminili è consigliabile. Nelle tecniche di fecondazione assistita, la crioconservazione degli ovociti soprannumerari costituisce l'unica alternativa per ottenere il massimo risultato nei cicli di PMA (Procreazione Medicalmente Assistita), nei casi in cui il congelamento degli embrioni sia illegale o non accettato dalle pazienti.

La crioconservazione degli ovociti può contribuire ad aumentare la flessibilità della PMA. Un fallimento inatteso nella produzione del liquido seminale o nel recupero di spermatozoi dai testicoli sono eventi che possono trovare nel congelamento degli ovociti una possibile soluzione per non perdere il ciclo di terapia. In particolari casi, la crioconservazione dei gameti, femminili e maschili, rende possibile eseguire la fecondazione in vitro in assenza fisica dei pazienti. Il rischio di sviluppare una sindrome da iperstimolazione ovarica, temibile complicanza della PMA, può trarre beneficio dalla conservazione degli ovociti, permettendo di posticipare l'inseminazione dei gameti ed il transfer degli embrioni. Questa strategia consente di evitare la produzione e la crioconservazione di un gran numero di embrioni in tali pazienti. E' stata proposta anche una possibile applicazione della conservazione degli ovociti per la pianificazione della famiglia.

In accordo con tale ipotesi, le giovani donne che desiderano rinviare la maternità per motivi di lavoro o personali potrebbero beneficiare della crioconservazione degli ovociti. Essa arresta il processo di invecchiamento di quel pool di gameti, diventando una sorta di assicurazione riproduttiva per il futuro. Tale applicazione del congelamento

degli ovociti è attualmente controversa, soprattutto se oggetto di commercializzazione.

Esistono, poi, indicazioni mediche alla crioconservazione ovocitaria, rappresentate da tutte le condizioni che aumentino il rischio di fallimento ovarico prematuro (menopausa precoce), come le terapie antineoplastiche nelle pazienti con cancro, i disordini genetici (la sindrome di Turner), l'endometriosi e la chirurgia ovarica o i fallimenti ovarici prematuri idiopatici.

Crioconservazione per motivi sociali

Nella società moderna, la quota di donne che decidono di posticipare la ricerca di una gravidanza oltre i 35 anni è aumentata fortemente negli ultimi decenni. Il recente, impressionante, aumento dell'età media delle madri è, quindi, il risultato del posticipare la prima gravidanza, piuttosto che un aumento della fertilità ad età più avanzate. Cambiamenti simili sono stati osservati nella maggior parte dei Paesi sviluppati: in Canada, la maggior parte delle donne partorisce il primo figlio dopo i 30 anni e la percentuale di primi figli dopo i 34 anni è passata dal 6% del 1975 al 18% del 1995 al 25% del 2005 (Leader A, 2006). Anche negli Stati Uniti il numero di donne di età compresa tra i 35 ed i 39 anni al primo parto è cresciuto del 36% tra il 1991 ed il 2001, e il tasso tra i 40 e i 44 anni è aumentato del 70% (Balasc, 2011). Nella società occidentale, le aspirazioni professionali e la difficoltà di raggiungere la stabilità economica costituiscono solo alcuni dei fattori responsabili dell'aumento dell'età media in cui si ricerca una gravidanza.

Sfortunatamente, la biologia riproduttiva femminile è particolarmente sensibile al passare del tempo. Il declino quantitativo della riserva ovarica ed il deterioramento qualitativo degli ovociti residui rappresentano insieme le cause della compromissione della capacità riproduttiva delle donne in età avanzata (Doherty, 2011).

Il tasso di gravidanza, infatti, cala esponenzialmente dopo i 37 anni di età

materna ed il declino è ulteriormente accelerato dopo i 40 anni. Questo calo età correlato è probabilmente associato alla più scarsa qualità ovocitaria. E' stato ipotizzato che esista una finestra fissa di 13 anni prima della menopausa durante la quale ha luogo un'accelerata atresia ovarica. Di conseguenza, donne destinate ad andare in menopausa a 45 anni (il 10% della popolazione) potrebbero aspettarsi di avere una atresia accelerata ed una conseguente riduzione della fertilità a partire dai 32 anni di età (Nikolaou, 2007).

La relazione tra tasso di gravidanza e qualità ovocitaria è confermata dai tassi di gravidanza ottenuti nei cicli di ovodonazione, che risultano strettamente correlati all'età della donatrice.

Le donne tendono spesso a pensare che gli sviluppi delle nuove tecnologie riproduttive possano compensare il declino della fertilità correlato all'età e non sono consapevoli che questa rimane la determinante singola più importante della fertilità femminile, sia per le gravidanze spontanee, sia per quelle da trattamenti. L'influenza dell'età nella fertilità è particolarmente determinante per le donne, ma è applicabile anche all'uomo, che presenta un costante declino della fertilità dall'età di 39 anni, con una riduzione del 21-23% ogni anno (Matorras, 2011). La crioconservazione degli ovociti permette alle donne di congelare i propri ovociti giovani e sani per il futuro, preservando la loro fertilità e concedendo loro la possibilità di posporre la gravidanza.

I cambiamenti demografici, il ruolo che la donna riveste nella società, le aspirazioni di carriera e di miglioramenti economici sono tutti fattori che contribuiscono alla tendenza globale a posporre la gravidanza. Questa rappresenta l'indicazione sociale alla crioconservazione ovocitaria.

La crioconservazione degli ovociti nelle donne in giovane età potrebbe permettere di raggiungere un più elevato livello di istruzione ed una migliore carriera per la propria soddisfazione personale e per poter, quindi, contribuire al reddito familiare per raggiungere una stabilità

economica prima di avere figli. Molte donne, inoltre, posticipano la gravidanza per la difficoltà a trovare il "giusto partner" in giovane età.

Nel complesso, il congelamento degli ovociti comporta molti vantaggi per le donne che desiderino posporre la maternità: permette di pianificare la propria vita professionale con calma e serenità; permette di cercare un figlio una volta raggiunta la stabilità economica; è associata ad una riduzione nell'incidenza delle anomalie cromosomiche strettamente correlate all'età degli ovociti.

Allo stesso tempo, la crioconservazione degli ovociti per motivi di ordine sociale porta con sé alcuni problemi, poiché richiede un trattamento medico e chirurgico da eseguire su donne sane e che può essere associato ad alcune complicazioni come la sindrome da iperstimolazione ovarica o il sanguinamento. Senza dimenticare che la gravidanza nelle donne di età superiore a 40 anni è complicata da un maggior rischio di preeclampsia, ipertensione cronica, disturbi cardiaci e complicazioni perinatali (Balash, 2011; Goold, 2009).

Il primo studio riportato sulle motivazioni delle donne al congelamento ovocitario mostra che il 50% sente la pressione del proprio orologio biologico e che il 15% considera il congelamento ovocitario come una polizza di assicurazione (Goold, 2009).

Un altro sondaggio mostra l'atteggiamento di 1.941 donne di età compresa tra i 21 ed i 40 anni verso il congelamento dei propri ovociti: il 31,5% delle intervistate considera sé stessa come una potenziale congelatrice di ovociti per motivi sociali, mentre il 3,1% ha considerato in modo definitivo la procedura (Stoop, 2011).

Diverse altre obiezioni sono state sollevate contro il congelamento ovocitario per motivi sociali. Primo tra tutti, il fatto che donne più vecchie più facilmente moriranno quando i figli saranno ancora giovani, lasciandoli orfani. Inoltre, figli con genitori più vecchi dovranno affrontare l'onere di prendersi cura dei loro genitori in una fase più precoce della loro vita rispetto a figli di genitori più giovani.

Il messaggio della sanità pubblica sul differimento della ricerca di una gravidanza dovrebbe essere quello di informare i pazienti sui rischi correlati alla gravidanza in età avanzata, educare le donne sulla riproduzione ed incoraggiare cautamente il concepimento ad età più giovani. E' particolarmente importante spiegare ai pazienti in modo chiaro le implicazioni della crioconservazione ovocitaria ed il potenziale fallimento di tale tecnica, in modo tale da evitare irrealistiche aspettative ed ingiustificati ritardi nella ricerca della gravidanza.

Crioconservazione per motivi medico-oncologici

La reale e più importante necessità di conservare ovociti si ritrova nelle pazienti a rischio di sviluppare un esaurimento ovarico precoce per cause genetiche, terapie antineoplastiche, endometriosi, chirurgia ovarica.

La crioconservazione è un'opzione affidabile nel preservare la fertilità? La letteratura documenta che gli ovociti possono sopravvivere con successo al congelamento ed al successivo scongelamento in una percentuale che supera l'80%. La tecni-

Percentuale e numero di ovociti inseminati, congelati e scartati sul totale degli ovociti prelevati nel 2009



Fonte: relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della legge contenente norme in materia di procreazione medicalmente assistita.

ca è quindi abbastanza efficiente. Attualmente, è necessario lo scongelamento di circa 30 ovociti in media per ottenere una gravidanza. Il tasso di nati vivi per ovocita scongelato è intorno al 3-4%. Dopo la prima gravidanza negli anni '80 (Chen, 1986), sono nati molti bambini sani (Van Uem, 1987; Porcu, 1997, 1999 a-b-c, 2000, 2002, 2005, 2008; Tucker, 1998; Polak de Fried, 1998; Kuleshova, 1999; Quintans, 2002; Boldt, 2003; Fosas, 2003; Katayama, 2003; Yoon, 2003; Borini, 2004; Chen, 2005; Ching,

2005; Levi Setti, 2005; Kuwayama, 2005).

La nostra esperienza dimostra che la conservazione degli ovociti può rappresentare una valida e concreta alternativa anche per le pazienti oncologiche (Porcu et al., 2004, 2008).

La durata della crioconservazione non sembra interferire con la sopravvivenza degli ovociti, visto che si ottengono gravidanze anche dopo molti anni di conservazione dei gameti in azoto liquido.

La gestione di queste pazienti deve tener conto di molti fattori:

1. l'età della paziente: la superovulazione non può essere proposta alle ragazze ancora in fase di maturazione riproduttiva;
2. il tipo di patologia neoplastica: nei tumori estrogeno-dipendenti, l'utilizzo di farmaci induttori della superovulazione deve essere attentamente valutato;
3. l'intervallo di tempo disponibile prima della chemio-radio-terapia.

Nella nostra esperienza, il congelamento degli ovociti è apparso un progetto realizzabile nei primi gruppi di giovani donne in cui è stato praticato. La superovulazione è risultata ottimale ed ha portato alla raccolta ed allo stoccaggio di una media di 15 ovociti. Considerando l'attuale nostro tasso di sopravvivenza e fertilizzazione degli ovociti, tali donne avranno la possibilità di effettuare circa 2 trasferimenti embrionali dopo la guarigione dalla malattia neoplastica.

Pertanto, la crioconservazione di ovociti maturi è consigliabile nelle seguenti condizioni:

1. neoplasia attentamente studiata dal punto di vista della ormonosensibilità;
2. disponibilità di un minimo di due settimane per indurre la superovulazione;
3. giovane età della paziente con buona qualità degli ovociti;
4. paziente in età post-pubere;
5. paziente con normale funzione ovarica e con livelli di FSH e di AMH nella norma.

In pazienti che necessitano di chemioterapia immediata, in adolescenti prepubere ed in donne che non possono ricevere la stimolazione ormonale richiesta per una PMA, la crioconservazione di tessuto ovarico potrebbe rappresentare l'unica possibilità per ripristinare la fertilità in futuro.

Nella crioconservazione di tessuto ovarico, la metodologia deve considerare che l'ovaio non costituisce una singola unità, ma è composto da tanti diversi tipi di cellule. Sadeu et al., 2006, hanno esaminato le caratteristiche morfologiche ed ultrastrutturali di tessuto ovarico fetale umano congelato e successivamente scongelato, documentando un elevato tasso di degenerazione in tutti i tipi di cellule; il 36% dei follicoli

(corrispondente al 20% della popolazione follicolare totale), mostrava segni di atresia, ma dopo 21-35 giorni di coltura, tale percentuale rimaneva stabile.

Il metodo standard per la crioconservazione di tessuto ovarico umano consiste in un protocollo di congelamento lento che utilizza un mezzo di coltura a base di albumina sierica umana contenente propandiole, dimetilsolfossido (DMSO) o etilenglicole come crioprotettori, associati a saccarosio (Hovatta, 2005).

Fabbri et al., 2003, hanno conservato in propandiole e saccarosio tessuto ovarico ottenuto da 22 pazienti oncologiche: morfologia, antigenicità, proliferazione cellulare e indice anti-apoptotico del tessuto ovarico esaminato sono risultati ben conservati.

La crioconservazione di follicoli isolati risulta meno efficace della conservazione di tessuto ovarico in termini di sopravvivenza follicolare e formazione di blastocisti dagli ovociti recuperati.

Attualmente, sembra che la struttura follicolare risulti più protetta dai danni della crioconservazione quando è integrata nel tessuto ovarico.

Anche la crioconservazione dell'intero ovaio è possibile, benché tecnicamente più difficile.

Il tessuto gonadico crioconservato può essere trapiantato o coltivato in vitro. Comunque, lo sviluppo di sistemi di coltura in vitro in grado di supportare con successo la maturazione dei follicoli primordiali fino allo stadio ovulatorio richiederà, probabilmente, degli anni.

Il primo caso di ripristino della funzione ovarica dopo trapianto ortotopico di corticale ovarica nella specie umana è stato descritto da Oktay (2000). Finora è stata ottenuta una sola gravidanza spontanea (Donnez et al., 2004). Di recente è stata ottenuta la prima gravidanza da fecondazione in vitro dopo trapianto ortotopico di tessuto ovarico crioconservato (Meirow et al., 2005).

La sede ideale per il trapianto dovrebbe consentire un atto chirurgico semplice, una rapida rivascularizzazione del trapianto ed una buona accessibilità per l'aspirazione dei follicoli.

Anche dopo il trapianto di tessuto ovarico nell'avambraccio sono stati dimostrati una ripresa dell'attività endocrina e la possibilità di recuperare ovociti (Oktay, 2002), nonché lo sviluppo di embrioni (Oktay, 2004). Di recente, Oktay, 2006, ha descritto un concepimento spontaneo e la nascita di un bambino dopo trapianto ovarico eterotopico in una donna di 32 anni sopravvissuta a linfoma di Hodgkin che era stata in menopausa per 2 anni e mezzo come conseguenza di una chemioterapia eseguita prima del trapianto di cellule staminali. L'autore ipotizza l'esistenza di una connessione con la linea germinale staminale.

Uno studio di Demeestere et al., 2006, ha confrontato la funzione ovarica dopo trapianto ortotopico ed eterotopico, ed ha descritto una gravidanza che, sfortunatamente, è esitata in un aborto dovuto ad aneuploidia. In accordo con tale studio, la qualità degli ovociti potrebbe risultare danneggiata dal trapianto in una sede eterotopica per differenze nella temperatura e nel flusso ematico in queste sedi rispetto alla localizzazione pelvica. D'altra parte, la possibilità di trapiantare tessuto ovarico nel residuo ovarico nativo è limitata dalle piccole dimensioni dell'organo atrofico.

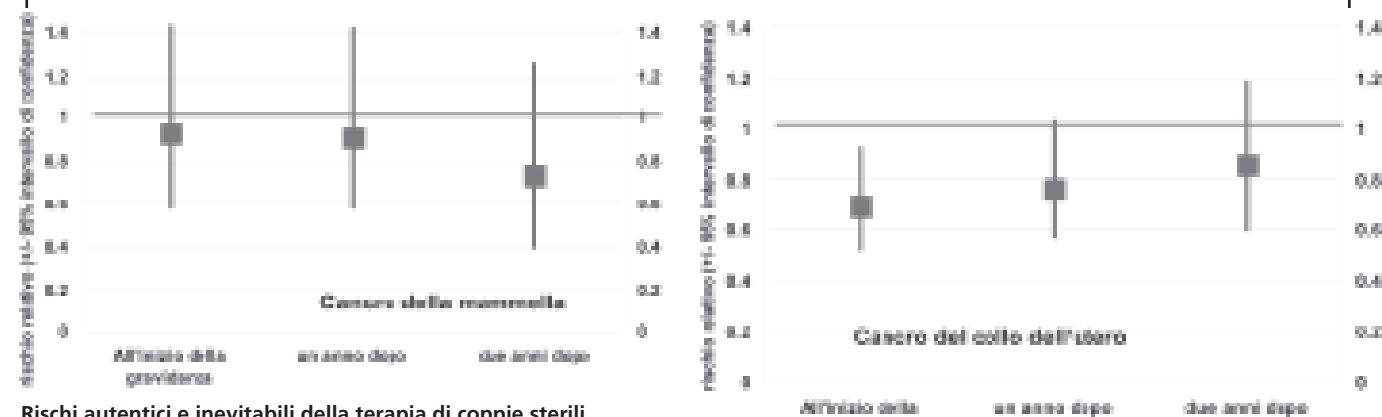
Sebbene il trapianto ortotopico e quello eterotopico di tessuto ovarico crioconservato sembrino procedure sicure, è stato riportato nei ratti lo sviluppo dei tumori stromali dopo trapianto eterotopico (Mueller et al., 2006). Inoltre, nelle pazienti con neoplasie maligne esiste il rischio che cellule tumorali possano sopravvivere nel tessuto crioconservato ed essere con questo trasferite dopo la chemioterapia.

Un ulteriore problema è rappresentato dalla limitata sopravvivenza dei trapianti ovarici. Allo stato attuale, la funzionalità ovarica dopo trapianto può variare dai 9 mesi ai 3 anni, a seconda dell'età della paziente. Tale procedura, pertanto, andrebbe effettuata solo quando la donna vuole concepire. La parziale perdita dei follicoli è confermata dai livelli elevati di FSH riscontrati dopo il trapianto (Donnez et al., 2006). Il depauperamento follicolare provocato dai crioprotettori e dalla successiva ischemia risulta essere la causa principale della limitata sopravvivenza del tessuto dopo il trapianto. L'ischemia inizia non appena il tessuto viene prelevato, e può indurre processi di apoptosi anche prima della crioconservazione, come dimostrato da un recente studio (Hussein et al., 2006). Dopo il trapianto, inoltre, l'ischemia persiste fino alla rivascularizzazione. Risulta, pertanto, necessario trovare strategie per accelerare i processi di rivascularizzazione, come, ad esempio, l'utilizzo di VEGF e la creazione di anastomosi microvascolari a partenza dai vasi epigastrici inferiori profondi (Bedaiwy e Falcone, 2004). Di recente, sono stati dimostrati nella pecora il recupero di ovociti, lo sviluppo di embrioni ed il ripristino della funzione ovarica dopo crioconservazione e trapianto dell'intero ovaio (Arav et al., 2005).

In conclusione, la crioconservazione di tessuto ovarico potrebbe costituire un'opzione per immagazzinare e ripristinare la funzione riproduttiva in casi selezionati di donne a rischio di esaurimento ovarico precoce, tenendo presente che:

1. la procedura è ancora sperimentale;
2. i trapianti ovarici hanno durata limitata nel tempo;
3. il rischio di trasferire cellule tumorali deve essere attentamente valutato;
4. la coltura in vitro di tessuto ovarico umano scongelato richiede ulteriori studi.

Rischio relativo allo sviluppo di cancro alla mammella e cancro al collo dell'utero dopo una terapia con la procreazione assistita



Rischi autentici e inevitabili della terapia di coppie sterili
A. Raggi, Ch. De Geyter

Giuseppina Basini e Francesca Grasselli

Professori Associati di Fisiologia Veterinaria, Facoltà di Medicina Veterinaria - Università degli Studi di Parma

Un problema endocrino

L'interferente endocrino è una sostanza, di origine naturale o di sintesi, in grado di alterare il funzionamento del sistema endocrino, indispensabile per consentire all'organismo di adattarsi all'ambiente.

Il sistema endocrino è deputato all'invio di "messaggi" ai vari organi e tessuti dell'organismo. Tali segnali sono forniti da sostanze chimiche di diversa natura, chiamate ormoni, termine che deriva dal verbo greco "ormao" ("sostanza che stimola o risveglia"). Gli ormoni sono in grado di intervenire su numerosi aspetti della salute e del benessere dell'uomo, comprese le funzioni riproduttive e cognitive, la crescita e le attività metaboliche. In anni recenti, la ricerca di base e numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato potenziali relazioni tra gli effetti di contaminanti ambientali ed alterazioni nel funzionamento delle cellule endocrine. Particolare preoccupazione ed attenzione destano gli interferenti endocrini, un gruppo di sostanze definite dall'Agenzia di Protezione Ambientale degli Stati Uniti come "agenti esogeni che interferiscono con la sintesi, la secrezione, il trasporto, il metabolismo, il legame o il catabolismo degli ormoni presenti nel corpo e responsabili dell'omeostasi, della riproduzione e dei processi di sviluppo". Quindi, ragionando in un'ottica di tipo fisiologico, l'interferente endocrino è una sostanza, di origine naturale o di sintesi, in grado di alterare il funzionamento del sistema endocrino, indispensabile per consentire all'organismo di adattarsi all'ambiente.

Il gruppo di molecole identificate come interferenti endocrini è in continua crescita ed è estremamente eterogeneo. Comprende:

- sostanze di sintesi quali solventi, lubrificanti e loro sottoprodotti (policlorobifenili, PCBs, polibromobifenili, PBBs, diossine), sostanze utilizzate nella preparazione delle plastiche (bisfenolo A, ftalati), pesticidi (lindano, atrazina, DDT), fungicidi e agenti farmaceutici;
- sostanze di origine naturale prodotte dai vegetali e definite come "fitoestrogeni", come isoflavoni e lignani, presenti in alimenti co-

me la soia. Attualmente, si ritiene che una buona assunzione di fitoestrogeni tramite gli alimenti possa costituire un fattore protettivo contro alcuni tumori (mammella, prostata) e migliori i sintomi della menopausa, oltre a limitare la progressione dell'osteoporosi. Sussistono, invece, perplessità riguardo all'esposizione a dosi elevate durante la gravidanza o la prima infanzia, ad esempio attraverso l'uso di integratori o latti artificiali a base di soia.

Queste sostanze possono dunque avere una distribuzione piuttosto ubiquitaria ed alterare la fisiologia endocrina senza agire secondo le comuni modalità delle sostanze tossiche.

Una questione estremamente rilevante è la loro considerevole liposolubilità, che determina, in molti casi, un loro agevole passaggio attraverso le membrane ed un progressivo accumulo a livello del tessuto adiposo. E' opportuno ricordare che, non esistendo sistemi fisiologici efficienti in grado di inattivare

queste sostanze, si assiste ad un fenomeno di progressivo bioaccumulo, enfatizzato soprattutto all'interno delle catene alimentari. Questo avviene perché, seguendo la catena alimentare, gli organismi si nutrono con cibo (ad esempio, dal plancton, ai piccoli invertebrati che si nutrono di plancton, ai pesci che si nutrono di invertebrati e così via) che presenta concentrazioni sempre maggiori di sostanze tossiche.

Occorre sottolineare, inoltre, che queste sostanze si caratterizzano per alcuni aspetti peculiari quali:

- età di esposizione: gli effetti risultano particolarmente evidenti a seguito di esposizione nei periodi di rapido accrescimento (vita fetale, infanzia);
- latenza dall'esposizione: le conseguenze possono evidenziarsi a distanza di molto tempo;
- importanza della compresenza di più interferenti endocrini: gli effetti possono risultare additivi o anche sinergici;
- assenza di modalità dose-risposta: spesso, dosi ridotte mostrano effetti più significativi rispetto a dosi elevate;
- effetti epigenetici e transgenerazionali: frequentemente, gli effetti sono a carico dei gameti e non coinvolgono direttamente la sequenza del DNA, ma risultano alterati i sistemi che regolano l'espressione genica.

Relativamente alla funzione riproduttiva maschile, negli ultimi decenni si è assistito, in alcuni Paesi, ad un aumento dell'incidenza di tumori testicolari (tumori delle cellule germinali, seminomi) e di alcune anomalie del tratto genitale maschile, quali il criptorchidismo e l'ipospadia (anomalie del tratto genito-urinario che si determinano durante lo sviluppo fetale). Parallelamente, secondo alcuni autori, si sarebbe verificato un peggioramento della qualità dello sperma ed un decremento del numero medio di spermatozoi per eiaculato. Questo scena-



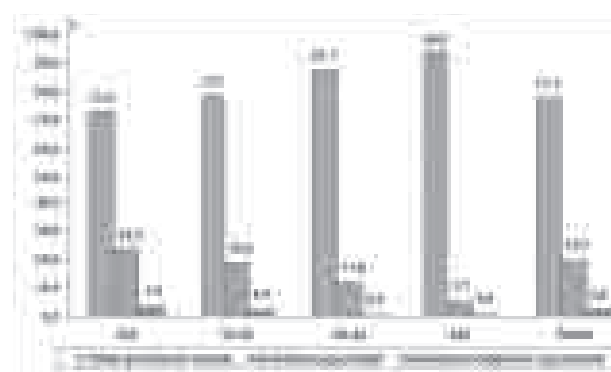
Cicli iniziati da inseminazione semplice nel 2009 secondo il tipo di stimolazione utilizzata



Fonte: relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della legge contenente norme in materia di procreazione medicalmente assistita.

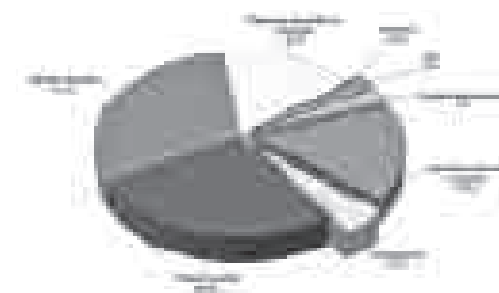
rio potrebbe rappresentare il sintomo di una diminuzione del potenziale di fertilità nella specie umana, in particolare in quella maschile. Il trend temporale di questi processi ha fatto ipotizzare una pressione ambientale negativa sul processo riproduttivo legata alla presenza di interferenti endocrini inquinanti. Questa ipotesi è avvalorata da ripetute osservazioni sulla fauna selvatica in ambienti particolarmente inquinati da specifici composti chimici: gli studi documentano, infatti, anomalie nello sviluppo degli organi riproduttivi delle diverse specie presenti, quali molluschi, pesci, anfibi, rettili, uccelli e mammiferi. Sulla base di tali osservazioni, riveste attualmente notevole interesse l'individuazione di composti ambientali idonei ad interferire negativamente con l'omeostasi del sistema endocrino, fattore chiave per le funzioni necessarie alla sopravvivenza dell'individuo (metabolismo, immunità, comportamento, sviluppo e crescita) e della specie (riproduzione). È stata avanzata l'ipotesi che le alterazioni osservate in diverse specie animali, incluso l'uomo, possano essere state causate da un aumento del livello di interferenti endocrini ad azione estrogeno-simile nell'ambiente. Il maschio sembra essere più sensibile della femmina a tali effetti in quanto il suo sviluppo è totalmente dipendente dagli ormoni fin dai primissimi stadi embrionali e, in particolare, il sistema riproduttivo in via di sviluppo è molto vulnerabile a possibili alterazioni funzionali che possono manifestarsi a distanza di decenni dall'esposizione, in epoca postpuberale. Particolare attenzione va quindi riservata alla valutazione dei rischi sia durante il periodo fetale, sia in quello infantile.

Percentuali di gravidanze secondo il genere sul totale delle gravidanze ottenute per classi di età nel 2009



Fonte: relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della legge contenente norme in materia di procreazione medicalmente assistita.

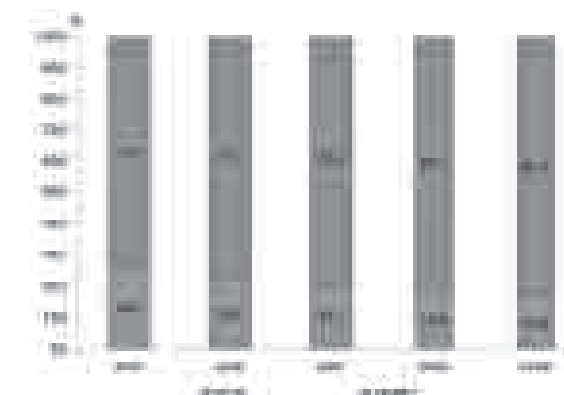
Pazienti secondo il principale fattore di indicazione di infertilità per i trattamenti di inseminazione semplice



Lo sviluppo e le funzioni dell'apparato riproduttivo femminile sono governati da delicati equilibri ormonali. Numerosi studi epidemiologici e dati sperimentali documentano la tossicità di interferenti endocrini ambientali sull'attività riproduttiva. Un crescente numero di studi suggerisce, infatti, che anche bassi livelli di queste sostanze presenti nell'ambiente potrebbero essere sufficienti ad alterare la fisiologia riproduttiva nella femmina, innescando disordini riproduttivi. Appare sempre più accreditata l'ipotesi di un ruolo significativo degli interferenti endocrini nella patogenesi della sindrome dell'ovaio policistico, dell'endometriosi, dei fibromi uterini come pure dell'aborto, del parto prematuro e del tumore del seno. Nel loro complesso, queste patologie rappresentano un serio rischio per la salute riproduttiva della donna e destano quindi crescente preoccupazione relativamente ai fattori eziologici. Nella femmina, i contaminanti ambientali agirebbero principalmente interferendo con le funzioni mediate dagli estrogeni, dagli androgeni teccali e dagli ormoni tiroidei, alterando, quindi, il fine equilibrio endocrino indispensabile per una normale attività riproduttiva.

Nel complesso, i dati sperimentali attualmente disponibili indicano che gli effetti conseguenti all'ampia diffusione di contaminanti ambientali appartenenti alla classe degli interferenti endocrini sono attualmente oggetto di un approfondito dibattito nell'ambito della comunità scientifica. L'attenta valutazione dei rischi derivanti dall'esposizione a queste sostanze risulta quindi imprescindibile per l'adozione di misure adeguate per la tutela della salute umana ed ambientale.

Percentuali di tecniche a fresco applicate dai centri italiani rispetto al numero di prelievi effettuati nel 2005-2009



Fonte: relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della legge contenente norme in materia di procreazione medicalmente assistita.

a Sostegno della Ricerca verso Leucodistrofie e Sclerosi Multipla Comitato Italiano Progetto Mielina - Onlus



Il Comitato Mielina finanzia progetti di interesse sociale. Dal 2011 destina parte dei fondi a progetti di ricerca tra i quali: GPP10007 - Modulazione della Neuregulina-1 per il trattamento di neuropatie demielinizzanti presso l'Istituto San Raffaele di Milano.



www.progettomielinea.it

REGALA LA RICERCA

AIUTA LA RICERCA DEL COMITATO ITALIANO PROGETTO MIELINA

Per finanziare il Comitato Italiano Progetto Mielina utilizza il bollettino postale allegato al giornale e compilalo con i tuoi dati. **Ricorda che le donazioni sono deducibili dal reddito.**

Conto Corrente Postale
17240003



Comitato Italiano Progetto Mielina Onlus

Ente morale con Decreto ministeriale del 6.9.1993; Iscritto nel Registro delle persone giuridiche dell'Ufficio Territoriale del Governo della Prefettura di Roma al n. 54 del 3.3.1997; Iscritto all'Anagrafe unica delle Onlus (Prot. 36647 del 19.4.2004) dell'Agenzia delle Entrate.

Sede legale: c/o Ospedale Bambino Gesù, Piazza S. Onofrio, 4 00165 Roma
Sede operativa CIPM: Via Machiavelli, 60 00185 Roma - Tel. 06/4440991 - Fax 06/49382799
www.progettomielinea.it - E-mail: info@progettomielinea.it
Presidente CIPM: Massimiliano Fanni Canelles

**DONA IL 5 PER MILLE
AL CIPM PER LA RICERCA
CF 97 065 280 584**



Augusto Odone,
Massimiliano Fanni Canelles

Per aiutarci...

CONTO CORRENTE POSTALE
N. 17240003

CONTO CORRENTE BANCO POSTA
**IT 98 E 07601 03200
000017240003**

CONTO CORRENTE BANCA SELLA
**IT 78 M 03268 47940
052859359280**

CONTO CORRENTE SAN PAOLO IMI
**IT 34 O 03069 03227
100000002400**

Intestato a:

Comitato Italiano
Progetto Mielina
Onlus

c/o Ospedale
Pediatrico
Bambino Gesù
P.zza S. Onofrio, 4
00165 Roma

Il **Progetto Mielina** è un partenariato senza fini di lucro tra medici e ricercatori da una parte e pazienti e loro familiari dall'altra. Lo scopo del **Progetto Mielina** è quello di raccogliere fondi per sostenere ed accelerare la ricerca medica sulla ricostituzione della mielina negli individui che, per malattie acquisite come la sclerosi multipla o ereditarie come le leucodistrofie, perdono progressivamente il rivestimento delle fibre nervose nel cervello e nel midollo spinale. L'unicità del **Progetto Mielina** è che, da un lato organizza annualmente un congresso nel quale i ricercatori di tutto il mondo si incontrano e possono scambiarsi informazioni e, dall'altro, non coordina un suo gruppo di ricercatori che finanzia, ma dialoga invece con qualsiasi ricercatore del mondo e lo sostiene nella ricerca fino alla soluzione. Ulteriori attività del **CIPM** sono l'assistenza sanitaria e socio-assistenziale alle famiglie ed a piccoli malati, la sensibilizzazione dell'opinione pubblica sugli aspetti delle malattie demielinizzanti e la relativa divulgazione dello sviluppo e dei risultati delle ricerche internazionali sul campo. Nel 1989, Augusto Odone, italiano di nascita, e la moglie, Michaela Teresa Murphy, fondano negli U.S.A. il **Progetto Mielina**. Con ingegno e forza di volontà erano appena riusciti a trovare una cura per il loro figlio, Lorenzo Odone, affetto da adrenoleucodistrofia, utilizzando una miscela di trigliceridi, l'Olio di Lorenzo, in grado di bloccare la progressione della malattia. A questa incredibile storia Phil Collins ha dedicato la canzone "Lorenzo" e Hollywood ne ha fatto un film "L'olio di Lorenzo" i cui attori principali sono Nick Nolte e Susan Sarandon. Il ramo italiano della fondazione americana, (**Comitato Italiano Progetto Mielina**), ha sede all'Ospedale Bambino Gesù di Roma e finanzia la ricerca verso la cura per tutte le malattie neurologiche e demielinizzanti in Italia.