

Aborto ricorrente, quando non funziona l'impianto - II parte

LUNEDÌ 08 NOVEMBRE 2010 00:00 SCRITTO DA SEBASTIANA PAPPALARDO



Dal punto di vista clinico l'aborto spontaneo, sia quello sporadico che quello ricorrente, è considerato un disturbo attribuibile sia allo sviluppo di anomalie cromosomiche sia a fattori uterini. Numerosi problemi a livello anatomico, endocrino, immunologico e per trombofilia genetica possono essere le cause in grado di spiegare gli aborti di natura non-cromosomica, ma nessuno di questi sono risultati specifici o prevalenti.

Molte donne con abortività ripetuta, specialmente quelle che hanno subito parecchie perdite consecutive, hanno i tassi di gravidanza eccezionalmente elevati. Studi prospettici hanno dimostrato che quasi tutte le gravidanze sono il risultato di rapporti sessuali durante un intervallo di sei giorni che termina il giorno dell'ovulazione. Questo intervallo è stato definito la 'finestra fertile' e probabilmente riflette gli effetti dei crescenti livelli di estradiolo pre-ovulatorio, del muco vaginale, dell'apertura del collo dell'utero e le onde di contrazione subendometriali che consentono e facilitano il trasporto degli spermatozoi attraverso l'apparato riproduttivo femminile.

In teoria, una finestra anormalmente lunga del periodo fertile potrebbe aumentare i tassi di fertilizzazione e concepimento. Questo però non equivale necessariamente a tasso di gravidanza più elevato. Infatti, circa il 30% degli embrioni concepiti spontaneamente sono persi prima dell'impianto e oltre il 50% degli embrioni ottenuti con trattamenti di fecondazione assistita non riescono ad impiantarsi.

L'impianto è un processo biologico complesso che si fonda sulla comunicazione a due vie tra l'embrione e l'endometrio. Questo dialogo materno-embrionale richiede cambiamenti progesterone-dipendenti nell'endometrio per renderlo ricettivo ai segnali provenienti dall'embrione. I fattori che conferiscono la *ricettività endometriale* (capacità di accettare l'embrione) sono, nel processo dell'evoluzione, altamente conservati. **I principali regolatori del processo di impianto** sono i fattori di crescita, le citochine e loro recettori e le molecole di adesione cellulare come il recettore per il progesterone. Il periodo di ricettività endometriale o '**finestra di impianto**' inizia circa 6 giorni dopo l'ovulazione e non dura più di 4 o 5 giorni. Questa permette che l'embrione raggiunga la competenza all'impianto in sintonia con un ambiente uterino ottimale. Infatti, purtroppo la prevalenza di grossolani errori a carico dei cromosomi durante le divisioni cellulari negli embrioni, prima che si verifichi l'impianto, è elevata anche in giovani donne in età fertile.

Vi è ampia evidenza clinica che la refrattarietà dell'endometrio durante la finestra di impianto è causa di sub-fertilità e fallimento del trattamento di riproduzione assistita.

Recentemente G. Teklenburg e Madhuri ricercatori rispettivamente del dipartimento di Medicina della Riproduzione e Ginecologia dell'università di Utrecht e dell'Istituto di Biologia riproduttiva e dello sviluppo dell'Hammersmith Hospital di Londra stanno lavorando per trovare un *profilo proteomico* (valutazione dell'insieme

delle proteine coinvolte nella funzionalità dei meccanismi biologici di specifiche attività cellulari) per determinare le caratteristiche molecolari di un endometrio ricettivo al fine di sfruttare queste conoscenze per fini diagnostici e terapeutici. Tuttavia, questi studi non sono ancora sufficientemente predittivi per essere introdotti nella pratica clinica.

Mentre capire il profilo molecolare che conferisce la ricettività endometriale è importante nel contesto della subfertilità, altrettanto importante può essere capire i segnali che terminano la finestra di impianto per prevenire la perdita precoce della gravidanza.

La finestra di selezione naturale degli embrioni. La trasformazione deciduale dell'endometrio è in primo luogo sotto il controllo materno e avviato a metà al termine della fase secretoria di ogni ciclo, a prescindere dalla presenza o assenza di una gravidanza. La decidualizzazione dà caratteristiche uniche ed essenziali all'endometrio per la formazione della placenta, compresa la capacità di regolare l'invasione del trofoblasto, di modulare localmente le risposte vascolari e immunitarie, e di resistere a stress ambientali. Poi, una volta che il processo è avviato, l'integrità dell'endometrio diventa totalmente dipendente dal continuo stimolo del progesterone.

Le cellule dell'endometrio sono biosensori di qualità degli embrioni. I ricercatori si sono chiesti quale sia la natura dei segnali provenienti da embrioni anomali e quale sia il meccanismo che permette alle cellule endometriali di percepire e rispondere provocando la decidualizzazione. Queste domande rimangono ancora senza risposta. Si suppone che la decidualizzazione spontanea durante la fase secretoria del ciclo mestruale è un adattamento evolutivo unico che, da un lato, serve a riconoscere ed eliminare l'impianto di embrioni non idonei e, dall'altro, prepara l'utero per la placentazione. Questi meccanismi devono chiaramente lavorare cooperando per assicurare il successo riproduttivo.

L'incapacità di definire una finestra funzionale di selezione naturale degli embrioni spiegherebbe l'associazione patologica tra maggior fertilità e interruzioni persistenti di gravidanza

In realtà, il concetto di selezione degli embrioni non idonei come motivo di aborto non è nuova. Si ipotizza che nelle donne con aborto ricorrente verrebbe a mancare a livello molecolare il meccanismo di selezione degli embrioni non idonei. La valutazione della funzione delle cellule epiteliali e dei marcatori della ricettività uterina, ha portato a formulare l'ipotesi che l'aborto ricorrente è principalmente causato da una carenza di controllo naturale di qualità dell'embrione. In altre parole, gli embrioni che sono destinati a fallire sono comunque, per un difetto dei meccanismi molecolari di controllo dell'impianto, autorizzati nella prima fase della gravidanza ad impiantarsi.

La deregolazione dei marcatori ricettività epiteliale può spiegare l'eccesso di gravidanze geneticamente anormali nei pazienti con aborti ripetuti, ma non spiega perché molte di queste donne presentano una miscela di aborti non tutti imputabili a cause cromosomiche. Dallo studio fatto si è ipotizzato che la funzione delle cellule dell'endometrio come biosensori di qualità dell'embrione sulla decidualizzazione fornisce il possibile 'anello mancante', per l'assenza di selezione degli embrioni con conseguente compromissione della placentazione, a prescindere dal potenziale intrinseco di sviluppo del prodotto del concepimento. Ci sono stati numerosi tentativi di stabilire una base immunologica per la mancata gravidanza persistente anche se sinora non è stato possibile stabilire con certezza un nesso causale. Alcuni dati sembrano suggerire che i segnali della regolare differenziazione delle cellule dell'endometrio in cellule specializzate deciduali sono alterati nelle donne con aborti ripetuti. L'alterazione di uno o più segnali endocrini coinvolti in questa regolazione potrebbe essere causa dell'abortività ripetuta.

