

FECONDAZIONE IN VITRO: è oggi possibile ottenere altissime percentuali di successo grazie a nuove tecniche di analisi genetiche della blastocisti e degli spermatozoi ed alla possibilità di effettuare anche in Italia la fecondazione eterologa con matching genetico

Nuove tecniche di diagnosi genetica degli embrioni ed un miglioramento delle qualità del tessuto uterino (endometrio) consentono di ottenere il 70% di gravidanza trasferendo in utero anche un solo embrione allo stadio di blastocisti, con l'80% delle coppie che rimangono in gravidanza fin dal primo tentativo.

Le tecniche di fecondazione assistita (FIVET, ICSI, IMSI) presentano, come evidenziato dai dati riportati annualmente dal nostro Registro Nazionale ancora basse percentuali di successo. Ciò è dovuto essenzialmente al fatto che gli embrioni una volta prodotti vengono solitamente trasferiti nell'utero materno in terza giornata di sviluppo in base ad una selezione di tipo prettamente morfologica. Recentemente diversi studi scientifici hanno chiarito che la capacità degli embrioni di annidarsi nell'utero non dipende dalla loro qualità morfologica come un tempo si pensava ma piuttosto da due fattori critici: per il 70% dalla loro normalità genetica e per il 30% dalla capacità del tessuto all'interno dell'utero detto endometrio di produrre alcune molecole essenziali per l'impianto. Grazie a queste ricerche si è potuto scoprire che anche nelle pazienti giovani (età < 35 anni) il 40-50% degli embrioni prodotti in un trattamento di fecondazione in vitro non è sano geneticamente e presenta cioè un alterato di numero dei cromosomi (aneuploidie) indipendentemente dalla qualità morfologica degli stessi e dallo stato genetico dei genitori e quindi non in grado o di impiantarsi o di dare una gravidanza evolutiva. Se vogliamo pertanto dare ad una coppia le massime possibilità di successo con la fecondazione in vitro senza doverla sottoporre a molteplici tentativi dobbiamo agire su entrambe le componenti suddette. Le conseguenze cliniche del trasferimento in utero di un embrione geneticamente malato sono:

- a) ripetuti fallimenti della fecondazione in vitro
- b) aborto spontaneo
- c) aborto terapeutico per patologie cromosomiche fetali accertate mediante diagnosi genetica prenatale (villocentesi, amniocentesi).

L'articolo 14, comma 5, legge 40/2004, consente a tutte le coppie che si sottopongono alla PMA (FIVET, ICSI, IMSI) il diritto di conoscere lo stato di salute dei propri embrioni prima che questi vengano trasferiti all'interno dell'utero materno. La recente tecnica di analisi cromosomica mediante NGS (next generation sequencing) consente di valutare, a differenza delle precedenti (PCR, aCGH), non solo tutti i cromosomi dell'embrione ma anche il DNA mitocondriale, la centrale energetica che ha un ruolo fonda-

mentale nello sviluppo embrionario e poi fetale. La diagnosi preimpianto viene effettuata a livello di blastocisti (embrioni in V giornata di sviluppo) prelevando 5/10 cellule dal trofoectoderma ossia da quel tessuto che darà origine alla placenta che sono geneticamente identiche a quelle embrionarie. E' come fare praticamente una villocentesi a livello embrionario. Questo tipo di biopsia non essendo fatta direttamente sull'embrione come si faceva una volta non ha nessuno impatto negativo sull'impianto dello stesso. Molti studi scientifici internazionali evidenziano che a prescindere dall'età della donna il trasferimento di un'unica blastocisti sana consente di ottenere circa il 70% di successo con una percentuale di aborto del solo 10%. Le percentuali di errore della tecnica è inferiore all'1%.

I pazienti per i quali è indicata questa tecnica sono

- **pazienti giovani nei quali si voglia effettuare un embrio transfer singolo**, ottimizzando le % di impianto e azzerando quasi le possibilità di gravidanze multiple (4%)
- **pazienti con età materna avanzata** (>36 anni compiuti)
- **pazienti con abortività ripetuta** (almeno due/ tre aborti)
- **pazienti con ripetuti insuccessi** (almeno tre tentativi o più di dieci embrioni trasferiti)
- **pazienti portatori di malattie genetiche** (es. traslocazioni, inversioni, l'anemia mediterranea, la fibrosi cistica, l'emofilia, distrofia muscolare, l'X fragile ma generalmente tutte quelle malattie genetiche in cui è la sequenza genetica è conosciuta)

La diagnosi genetica preimpianto può essere effettuata sia su embrioni freschi sia su embrioni congelati già prodotti in precedenti cicli di PMA.

I vantaggi della tecnica di diagnosi preimpianto sono sia di tipo preventivo (riduzione del rischio riproduttivo di fallimento), terapeutico (riduzione del rischio di abortività spontanea o terapeutico) e migliorativo (aumento delle percentuali di successo delle tecniche di PMA indipendentemente dalle indicazioni). Le percentuali di impianto embrionario risultano essere del 58% rispetto al 15% della tecnica classica mentre quelle di gravidanza clinica del 69% rispetto al 25/30%. Questa tecnica risulta particolarmente valida per tutte quelle donne che presentano una elevata capacità di produrre ovociti con la stimolazione ormonale. Questo può essere valutato in maniera molto semplice preliminarmente mediante test in grado di valutare la riserva ovarica femminile, come la conta ecografica dei follicoli antrali ed il

Per San Valentino regalati il dono più bello: un figlio



dosaggio ematico dell'ormone anti-mulleriano.

Una volta che noi abbiamo embrioni sani dobbiamo però anche migliorare la qualità del "terreno" in cui andiamo ad impiantarli, questo terreno si chiama endometrio ed è il tessuto che riveste l'utero, quello sul quale viene depositato l'embrione con il transfer, in genere per via ecoguidata. Molti studi scientifici internazionali hanno evidenziato che se si effettua un particolare "graffio" sull'utero in maniera del tutto indolore (tecnica denominata pipelle o scratching) nel ciclo precedente al trasferimento embrionario si ha un notevole aumento delle percentuali di impianto degli stessi e conseguentemente delle % di gravidanza. Ciò perché questo particolare tipo di graffio aumenta la produzione di specifiche sostanze che intervengono in questa fase delicata dette citochine. Inoltre è oggi anche a disposizione un test (ERA test) che permette di verificare se il momento in cui vengono trasferiti gli embrioni è quello giusto per l'impianto.

Sicuramente anche una migliore selezione degli spermatozoi da iniettare all'interno dell'ovocita può contribuire sensibilmente ad aumentare le % di successo. Infatti è scientificamente dimostrato che l'infertilità maschile può generare maggiori anomalie cromosomiche degli embrioni soprattutto a livello dei cromosomi sessuali che possono dar luogo a nascita di bambini malati. In questo si sono rivelate fondamentali due tecniche: la selezione ad ipergrandimento degli spermatozoi (IMSI) e la selezione degli spermatozoi con un DNA integro non frammentato (MACS). Generalmente l'inserimento all'interno dell'ovocita di uno spermatozoo di non buona qualità porta o ad un mancato impianto o all'aborto.

Oggi non è più giustificato che la coppia si rechi all'estero per ricorrere alla fecondazione in vitro eterologa, maschile o femminile o per congelare embrioni

sopranumerari (che non vengono trasferiti) perché queste tecniche possono essere effettuate anche in Italia. Le % di successo dopo circa 380 casi effettuati nel nostro Centro sono del tutto simili a quelle degli altri paesi, circa il 60% di gravidanza con il 50% di bambino in braccio. **Nuovi test genetici (genescreen) permettono un più completo matching genetico tra donatrice e ricevente.** Inoltre la possibilità di effettuare un test di screening sulla salute del feto con un semplice prelievo di sangue alla madre alla decima settimana di gravidanza consentono ancora di più quel percorso che noi chiamiamo **gravidanza sicura ed informata.**

Non dobbiamo dimenticare inoltre il **social freezing** per tutte quelle donne che non hanno ancora una progettualità riproduttiva ma intendono conservare intatte le loro future possibilità riproduttive grazie al congelamento ovocitario. Questa ultima tecnica risulta fondamentale anche per tutte le pazienti oncologiche che dopo aver sconfitto malattie gravissime vogliono mantenere intatta la loro qualità di vita, in particolare quella riproduttiva (**oncofertilità**).

Per tutte quelle pazienti che inoltre hanno il timore che una stimolazione ormonale possa far insorgere una patologia neoplastica sono a disposizione nuovi test genetici in grado di valutare tale predisposizione rendendo il percorso ancora più spensierato.

Prof. Ermanno Greco

Medicina e Biologia

Della Riproduzione

European Hospital Roma

Tel: 06 65975643-0665975614

segreteria@icsiroma.it