

# PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA NELLA REALTA'

## Indice

Breve profilo del Prof. Claudio Manna

PRESENTAZIONE

LA FECONDAZIONE NATURALE

CAUSE E TERAPIE NELL'INFERTILITA'

TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

- Inseminazione Intrauterina
- Fivet
- Icsi
- Tese
- Altre tecniche

I RISULTATI DELLA PMA

FECONDAZIONE ETEROLOGA

LA CRIOCONSERVAZIONE : Embrioni, Ovociti pronucleati, Ovociti maturi

LA DIAGNOSI PREIMPIANTO E LE MALATTIE GENETICHE

I RISCHI DELLA PMA

DOMANDE PIU' FREQUENTI

COSA SI PUO' FARE CON LA LEGGE 40/2004 IN VIGORE

VOCABOLARIO

BIBLIOGRAFIA

**Prof. Claudio Manna – breve profilo**

*Laureatosi nel 1980 in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Bologna, inizia a occuparsi di infertilità di coppia già dal 1978, svolgendo una tesi sperimentale sulla microchirurgia della tuba. Neolaureato, ottiene una borsa di studio del Consiglio Nazionale delle Ricerche (C.N.R.) per uno stage di perfezionamento sulla Microchirurgia tubarica e la terapia dell'infertilità a Lione (Francia).*

*Nell'82 vince il concorso pubblico del C.N.R. per la formazione triennale di ricercatori nel settore Biologico Medico durante il quale approfondisce le sue ricerche sulla riproduzione umana.*

*Facendo della Riproduzione Assistita la principale area di ricerca, ottiene due borse di studio del C.N.R. per stages clinici e laboratoristici presso il C.M.C.O. dell' Université L. Pasteur di Strasburgo, diretto dal Prof. P. Dellenbach, primo Centro al mondo ad introdurre il prelievo transvaginale ecoguidato degli ovociti e ad ideare la tecnica di Inseminazione Diretta Intraepitoneale.*

*E' stato membro del Gruppo di Ricerca del Progetto Strategico C.N.R. sui "Meccanismi molecolari del Processo Riproduttivo Biologico". Dopo uno stage di perfezionamento delle tecniche di Riproduzione Assistita presso la Bourn-Hall Clinic di Cambridge, dove lavorava il Prof. R. G. Edwards.*

*celebre per aver fatto nascere la prima bambina al mondo mediante fecondazione in vitro.*

*A partire dal 1996 è docente presso la Scuola di Specializzazione in Ginecologia ed Ostetricia dell'Università di Roma "Tor Vergata" presso la quale insegna "Tecniche di Riproduzione Assistita". Presso la stessa Università ricopre il ruolo di Ricercatore. Nel '98 svolge uno stage di perfezionamento alla Cornell University di New York, nel prestigioso "Center for Reproductive Infertility". E' Segretario della sezione italiana della Mediterranean Society for Human Reproduction.*

*Il Prof. Claudio Manna ha al suo attivo numerose pubblicazioni scientifiche, la maggior parte delle quali su riviste internazionali. Attualmente si sta dedicando a lavori di ricerca sul riconoscimento, tramite computer, della qualità di ovociti ed embrioni ed all'individuazione di cause ormonali che portano al fallimento dei tentativi di fecondazione in vitro.*

*Svolge da molti anni attività di volontariato presso Associazioni di coppie infertili e si occupa di approfondire i temi di bioetica collegati alla sua attività.*

*Dirige attualmente diversi Centri di Infertilità e Procreazione Medicalmente Assistita*

## **Introduzione**

L'infertilità e la Procreazione Medicalmente Assistita ( Fecondazione Assistita o Riproduzione Assistita) sono argomenti molto attuali per la crescente diffusione del problema di desiderare un figlio che invece non arriva. Nonostante ciò, verifico quotidianamente che l'informazione in proposito è spesso carente, talora confusa se non fuorviante. Tale situazione si è accentuata dopo l'entrata in vigore della legge 40/2004. Non sono stati infatti pochi i casi in cui qualche mamma delle mie pazienti mi ha persino chiesto: "Dottore, ma è vero che non si può più fare la fecondazione in vitro?". Non poche coppie ancora pensano che gli embrioni malati vengono per forza trasferiti in utero. Mi sono convinto, allora, che è necessario cercare di chiarire, con rigore scientifico ma semplicemente, come stanno veramente le cose e quali reali conseguenze la legge 40 ha portato nella pratica. Accanto alle descrizioni delle varie tecniche, infatti, sotto la voce *Commento* ho inserito un approfondimento critico delle conseguenze pratiche che la legge ha determinato nei confronti delle coppie infertili (spesso nessuna conseguenza nonostante le apparenze). Desidero chiarire tra le righe che per un medico impegnato nel campo dell'infertilità, il problema primario non è quello di essere favorevole o contrario alla legge (la quale deve essere per se stessa comunque rispettata finché resta in vigore). Si tratta semmai di informare correttamente le persone senza pregiudizi ideologici, per consentire alle coppie infertili di affrontare serenamente il loro problema in Italia. Questo diventa particolarmente urgente se le persone si sono fatte un'idea irrealistica delle cose che gli crea uno stato di sfiducia ingiustificata. Sono convinto che la grandissima maggioranza di queste coppie, infatti, potrà affidarsi nel nostro paese a professionisti competenti e sensibili che li aiuteranno ad avere il figlio tanto desiderato. Anche l'opinione pubblica del resto potrà formarsi un giudizio concreto sulla materia, solo quando gli verranno forniti dati certi e spiegazioni semplici. In definitiva penso che cercare tutta la verità conoscibile sia alla fine premiante per tutti, indipendentemente dai differenti punti di vista che ognuno ha il diritto di avere e sostenere. Accanto alla necessità di certezze scientifiche, però, non si possono tacere i tanti limiti che in questo tipo di medicina esistono. Provo infatti un senso di grande rispetto e umiltà verso il mistero di embrioni all'apparenza "bellissimi" che poi non si impiantano quando vengono trasferiti in utero, **come** nei confronti di un embrione unico e "bruttino" che è, invece, destinato a dare un figlio ad una coppia. Ho notato a questo proposito che qualora le coppie si sottopongono a tecniche di Fecondazione Assistita sono ben contente di salvaguardare gli embrioni a patto che gli venga spiegato come si può fare.

Al di là delle polemiche suscitate dalle varie opinioni sull'argomento della Fecondazione Assistita, non è superfluo insistere sul fatto che numerosissime coppie infertili vivono spesso una realtà di intensa, ma nascosta sofferenza, la quale può essere davvero compresa solo se questa esperienza si è vissuta. Al di là

del tecnicismo esasperato, credo sia decisivo far percepire a queste persone la nostra vicinanza, anzitutto con l'ascolto paziente, che è fatto di tempo dedicato e gesti o parole giuste per un loro scopo che è sicuramente di amore verso la famiglia. Questo sentimento che posso toccare con le mani quotidianamente mi sembra in piacevole controtendenza rispetto all'idea apparentemente dominante in Italia di non volersi riprodurre. La constatazione che queste coppie generalmente molto unite vogliono infatti investire primariamente nella famiglia (nonostante le difficoltà da superare siano tante) mi carica di ottimismo e fiducia sull'orientamento più vero che abita nel loro cuore. Nutro perciò molto rispetto per queste persone che con la loro decisione in realtà esprimono fiducia sul destino del nostro paese che, ovviamente, non avrebbe futuro senza figli.

## LA FECONDAZIONE NATURALE

Per comprendere le tecniche di Riproduzione Assistita è opportuno riassumere la normalità del processo di fecondazione naturale.

Il ciclo ovulatorio si compone di due fasi. La prima ha una durata variabile (più frequentemente 14 giorni), e riguarda lo sviluppo del follicolo ovarico che contiene l'ovocita. Inizia con la mestruazione e termina con l'ovulazione, cioè, con l'apertura del follicolo ovarico e la fuoriuscita dell'ovocita. La seconda fase ha una durata fissa di 14 giorni, inizia con l'ovulazione e termina con la mestruazione successiva, se non si instaura la gravidanza.

Invece per iniziare una gravidanza è opportuno che gli spermatozoi vengano depositi in vagina tra il decimo e il dodicesimo giorno di un ciclo mestruale di 28. In questo periodo infatti il muco cervicale prodotto dal collo dell'utero è massimo in quantità e filanza. Con il suo aiuto gli spermatozoi risalgono dal canale cervicale alla cavità uterina ed i più veloci imboccano infine le tube. Qui incontrano l'ovocita che ha percorso anch'esso la tuba, ma dalla parte opposta, per essere fecondato (Fig.1 e 1a).

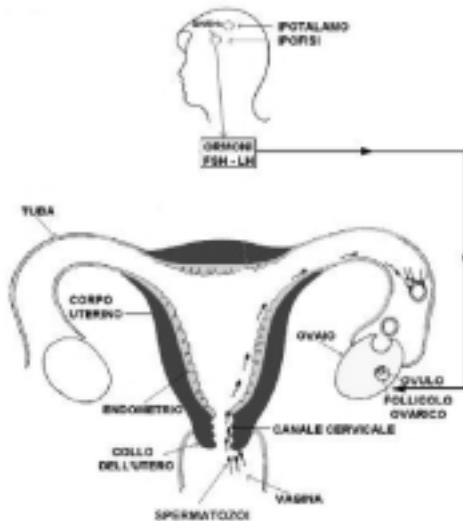


Fig.1 CICLO MESTRUALE

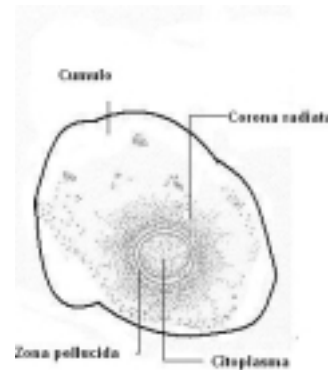


Fig.1a OVOCITA CON CUMULO

La fecondazione è un lungo processo che dura circa 20 ore, cioè quasi un giorno.

Inizia quando molti spermatozoi prendono contatto con la superficie esterna dell'**ovocita** (Fig.2a)

In 30 minuti uno spermatozoo tra questi penetra all'interno dell'ovocita (Fig.2b): dopo alcune ore, sono ben visibili il **pronucleo maschile** ed il **pronucleo femminile** che, separati nettamente e ben delimitati tra loro da una membrana, contengono rispettivamente i **cromosomi** dell'ovocita e quelli dello spermatozoo. (Fig.2c) Questa condizione permane per circa 15 ore. Poi i 2 pronuclei si avvicinano, si toccano e scompaiono le membrane che li delimitano; quindi i cromosomi del pronucleo paterno e quelli del pronucleo materno, si cercano e si fondono per dare vita ad un individuo unico e inscindibile, lo **zigote** (Fig 2d). *E' terminata la fecondazione.*

Dopo alcune ore lo zigote si divide in due cellule circondate dallo stesso involucro translucido (**zona pellucida**) che apparteneva all'ovocita: si è formato l'**embrione**. (Fig 2e)

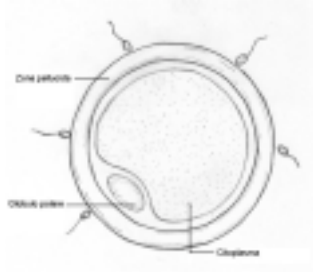


Fig. 2a OVOCITA MATURO

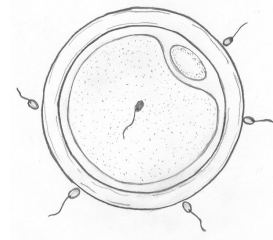


Fig. 2b INGRESSO SPERMATOZOO NELL'OVOCITA

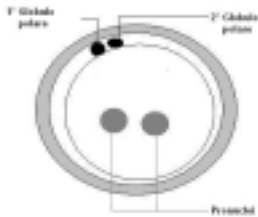


Fig. 2c OVOCITA PRONUCLEATO



Fig. 2d ZIGOTE

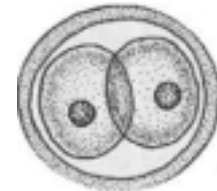


Fig. 2e EMBRIONE A DUE CELLULE

Le sue cellule continuano a moltiplicarsi e, quando sono già 4, i cromosomi del nuovo individuo cominciano autonomamente ad ordinare la fabbricazione delle nuove sostanze.

L'embrione, mentre continua a svilupparsi, percorre tutta la tuba verso l'utero grazie al delicato battito delle ciglia vibratili ed alla coordinata spinta della muscolatura, entrambe parti importantissime della tuba (Fig.3). Dopo cinque giorni dalla fecondazione l'embrione che a questo stadio si chiama **blastocisti** si libera della **zona pellucida** che lo ha sinora protetto e prende contatto stabile con l'**endometrio** : si verifica cioè l'impianto. Durante tutto il processo descritto l'endometrio si era sviluppato molto grazie gli ormoni secreti dal follicolo prima e dopo l'ovulazione

In natura una coppia normalmente fertile utilizza mediamente tre mesi di rapporti non protetti per ottenere una gravidanza. Il tasso di abortività spontanea viene stimato nel 14,5% per donne di età compresa tra 30 e 39 anni ma non sono pochi quegli aborti precocissimi che si verificano prima che avvenga la normale mestruazione e di cui la donna neanche si accorge.

Con l'avanzare dell'età femminile la percentuale di abortività aumenta considerevolmente perché aumenta la percentuale degli embrioni difettosi che in questa fase della vita si formano (un fenomeno simile ovviamente si osserva anche nella Fecondazione Assistita).

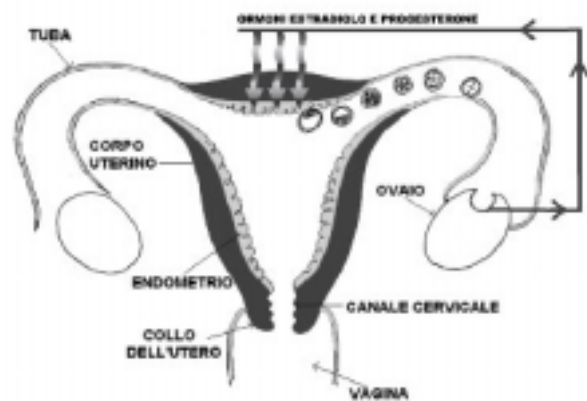


Fig.3 IMPIANTO

## CAUSE E TERAPIE DELL' INFERTILITA' NELLA COPPIA

Si definisce infertilità quella condizione per cui dopo un anno di rapporti sessuali non protetti una coppia non riesce ad avere un figlio. Viceversa le coppie normali mediamente riescono ad iniziare una gravidanza dopo 2-3 mesi di rapporti sessuali.

L'infertilità è una condizione che riguarda dal 10% al 15% delle coppie in età fertile. In Italia 500.000 coppie, ogni anno, chiede un consulto per infertilità. Questo fenomeno sembra, inoltre, in aumento sia perché la coppia decide sempre più tardi di avere un bambino sia, forse, per fattori ambientali sfavorevoli come l'inquinamento.

L'infertilità per un terzo dipende esclusivamente dalla donna, per un terzo soltanto dall'uomo e, per un altro terzo, dipende da entrambi contemporaneamente.

In generale possono essere utilizzate sia per l'uomo che per la donna terapie mediche (cioè basate solo sui farmaci), chirurgiche o tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita come la Fivet.

## **NELLA DONNA**

### **CAUSE TUBARICHE**

Di tutte le cause di infertilità nella coppia le affezioni a carico delle tube costituiscono almeno il 20% dei casi. In genere fattori infettivi (come la *Clamidia* anche senza che la paziente se ne sia mai accorta), o precedenti interventi chirurgici addominali, oppure l'endometriosi possono provocare un danneggiamento delle tube in un punto qualsiasi del loro percorso non consentendo all'ovulo di viaggiare bene dalle ovaie all'utero.

La terapia potrebbe essere chirurgica solo quando le tube presentano danni lievi o moderati e le pazienti sono abbastanza giovani. Oggi la convenienza nel ricorrere a questa terapia si riduce sempre più in favore della Fivet che è meno invasiva e, specie nei casi più severi, dà risultati migliori.

### **DEFICIT ORMONALI**

Si tratta, principalmente, di carenze ormonali che impediscono l'ovulazione e che costituiscono almeno il 25% delle cause di infertilità femminile. Possono essere congenite, da stress e da cause ancora non ben chiare come la cosiddetta *sindrome dell'ovaio policistico*. A scopo terapeutico si somministrano farmaci (in genere ormoni) per stimolare l'ovulazione.

### **CAUSE UTERINE**

Le malformazioni uterine congenite sono responsabili di una modesta percentuale di infertilità femminile (circa il 3%) e possono condurre ad aborti precoci e ripetuti; stesse conseguenze si hanno quando fattori infettivi provocano, seppur raramente, cicatrici all'interno dell'utero (aderenze o sinechie uterine). La terapia è chirurgica.

### **ABORTO RICORRENTE**

È il fallimento di 3 o più gravidanze consecutive prima della 24ª settimana. Le cause più frequenti di aborto ricorrente sono anomalie cromosomiche, anomalie anatomiche dell'utero, fibromi, "debolezza" della cervice, squilibri ormonali, disturbi immunologici. La terapia in genere è farmacologia.

### **ALTRE CAUSE DI INFERTILITÀ FEMMINILE**

Sono numerose ma non frequenti. Da segnalare l'*endometriosi*

La terapia può essere chirurgica associata eventualmente a farmaci oppure, più frequentemente, utilizza la Fivet.

## **CAUSE DI INFERTILITÀ NELL'UOMO**

Sembra che le cause di infertilità maschili siano in reale aumento. Sia lo stile di vita odierno che fattori ambientali possano giocare un ruolo rilevante.

Causa frequente è il *varicocele*, una dilatazione delle vene (varici) che fanno parte dei funicoli spermatici. Anche le infezioni sono spesso alla base dell'infertilità maschile. Entrambe queste condizioni possono disturbare per un tempo molto lungo la formazione degli spermatozoi e portare danni notevoli, a volte irreversibili, ai testicoli.

Per fortuna le terapie oggi disponibili consentono in pratica di affrontare tutti i tipi di infertilità maschile, persino quando non si trovano spermatozoi nel liquido seminale (*azoospermia*). In questo caso si può ricorrere alla loro ricerca nel testicolo (TESE) per cui è raro che, oggi, un medico possa dire al maschio: "non c'è nulla da fare".

### **I DEFICIT ORMONALI NELL'UOMO**

Rappresentano una percentuale modesta delle cause di infertilità. Spesso si verifica un deficit ormonale dell'ipofisi (ghiandola del cervello che produce gli ormoni *FSH* ed *LH*). La terapia consiste nel somministrare gli ormoni che mancano.

#### ALTRE CAUSE DI INFERTILITÀ MASCHILE

Possono essere cause di infertilità maschile i traumi a livello dei testicoli oppure la loro mancata discesa dall'addome nella borsa scrotale (*criptorchidismo*) ma anche fattori tossici presenti nell'ambiente e deficit ormonali. In molti casi tuttavia le cause restano ignote.

#### CAUSE SCONOSCIUTE DI INFERTILITÀ NELLA COPPIA (INFERTILITÀ INSPIEGATA)

Sono il 20-30% di tutte le cause di infertilità. Significa che nonostante tutte le indagini diagnostiche eseguite, non si è potuto identificare la ragione dell'infertilità. Ciononostante esistono terapie in grado di affrontare anche queste situazioni. A scopo terapeutico infatti si somministrano farmaci (in genere ormoni contenenti *FSH*) per stimolare l'ovaio e indurre la formazione di due o più follicoli. Se anche con queste tecniche non si risolve il problema si dovrà ricorrere alla *PMA*.

### TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA (PMA)

Si definiscono come tecniche di PMA tutte quelle procedure che, agendo direttamente sugli spermatozoi (gamete maschile), gli ovociti (gamete femminile) o gli embrioni, consentono di superare alcuni ostacoli alla fecondazione naturale per un progetto finalizzato a realizzare una gravidanza.

#### Inseminazione Intrauterina (Fig.4)

È il tipo più utilizzato di inseminazione.

##### Quando si fa:

- infertilità cervicale (anche di tipo immunologico spesso definita "incompatibilità di coppia")
- infertilità inspiegata
- infertilità andrologica lieve

##### Perché si fa:

Per selezionare gli spermatozoi migliori e avvicinarli il più possibile al luogo naturale della fecondazione (la tuba) superando eventuali ostacoli a livello del collo uterino (o cervice)

##### Come si fa:

Generalmente si esegue prima una stimolazione ovarica.

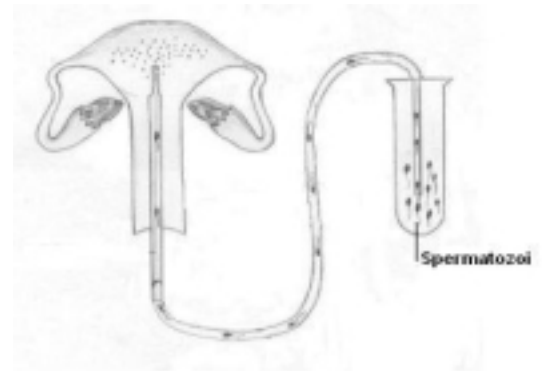


Fig. 4 INSEMINAZIONE INTRAUTERINA

Quando la crescita follicolare appare soddisfacente, il medico induce l'ovulazione mediante la somministrazione di un farmaco (HCG). Circa due ore prima del momento scelto per l'inseminazione si richiede all'uomo di fornire un campione di liquido seminale. Si procede al trattamento del seme in laboratorio per selezionare quelli dotati di maggior vitalità e per eliminare germi e detriti.

Il seme così preparato viene caricato in un tubicino di plastica (catetere) ed introdotto in cavità uterina semplicemente, senza fastidi per la paziente che dopo circa 30 minuti può tornare a casa.

##### I risultati:

Le percentuali di gravidanze sono mediamente del 15% ad ogni tentativo. Tuttavia possono variare anche in relazione alla causa di infertilità.

##### I rischi:

raramente iperstimolazione, gravidanze gemellari  
Impegno richiesto alla coppia: moderato

#### FECONDAZIONE IN VITRO ED EMBRIO TRANSFER (FIVET) (Fig.5)

E' la tecnica basilare di PMA. Si calcola che fino ad oggi nel mondo con la Fecondazione in Vitro siano nati più di un milione di bambini. Il primo nacque nel 1978 in Inghilterra ad opera degli scienziati inglesi Robert Edwards e Patrick Steptoe.

Quando si fa:

nei casi di :

- infertilità tubarica
- infertilità inspiegata
- infertilità maschile moderata.

Perché si fa:

- Per far superare all'embrione l'ostacolo di tube assenti, chiuse o danneggiate.
- Per avvicinare al massimo gli spermatozoi migliori all'ovocita da fecondare.
- Quando altre tecniche più semplici hanno fallito.

Come si fa:

si sviluppa in 4 fasi

1)Stimolazione ovarica

Si somministrano idonee quantità di ormoni ( in genere FSH) per un numero di giorni variabile secondo la risposta individuale della paziente che viene controllata con una serie di ecografie (monitoraggio follicolare) e misurazioni degli ormoni nel sangue (monitoraggio ormonale) nel corso della terapia. Quando i follicoli hanno raggiunto adeguate dimensioni si somministra un ormone, l'HCG, per far raggiungere la maturazione finale agli ovociti che dopo 36 ore circa potranno essere prelevati.

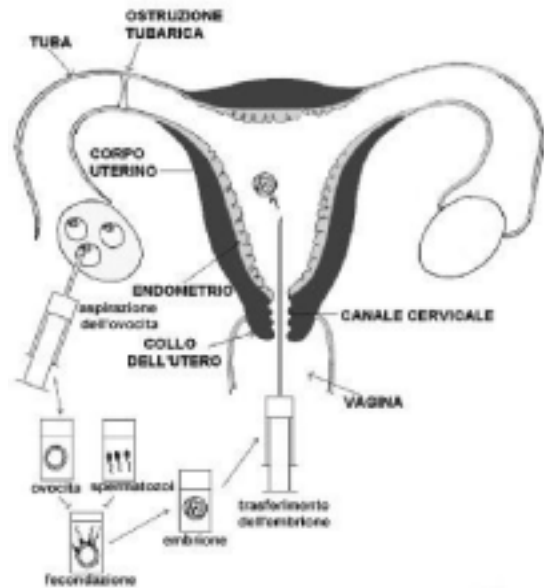


Fig.5 FIVET

*COMMENTO: Le terapie ormonali che si usano per la stimolazione ovarica non fanno male se vengono eseguite con attenzione. Non ci sono ad esempio dimostrazioni che esse provochino tumori . Lo scopo di uno studio importante recentemente pubblicato fu quello di accertare l'incidenza di tumori in un gruppo di donne sottoposte a terapie per l'infertilità in un grande Centro Inglese. Il gruppo esaminato in questo studio, iniziato il 1 gennaio 1975 e concluso il 31 dicembre 1989 comprendeva 5556 donne delle quali il 75% avevano ricevuto farmaci per la stimolazione ovarica. In queste donne la percentuale di incidenza di tumori al seno, utero ed ovaie non differiva da quella della popolazione normale rilevata dal Registro Nazionale dei tumori. Questi dati ed altri non supportano perciò l'ipotesi di un collegamento tra la stimolazione ovarica ed un aumento dei tumori al seno, all'utero o alle ovaie. Un'assunzione eccessiva di ormoni in alcuni pazienti più sensibili può invece provocare l'iperstimolazione, che però viene in genere prevenuta e se anche si verifica non provoca danni a lungo termine. L'affermazione che dover ripetere i tentativi di fecondazione in vitro in caso di fallimento esponga le donne a rischi eccessivi per la sua salute non appare, perciò, sostenuta da sufficienti dati scientifici.*

2) Prelievo degli ovociti (pick-up) (Fig.6). Introdotta la sonda vaginale (la stessa usata per il monitoraggio follicolare) mediante un ago connesso alla sonda e sotto controllo ecografico, si aspira il liquido contenuto nei follicoli. In laboratorio dal liquido follicolare vengono isolati gli ovociti da fecondare. Questa procedura è ambulatoriale, si esegue in anestesia locale o con una leggerissima anestesia completa e dura 10-15 minuti. Dopo il prelievo la paziente rimane sotto osservazione 1 - 2 ore prima di tornare a casa

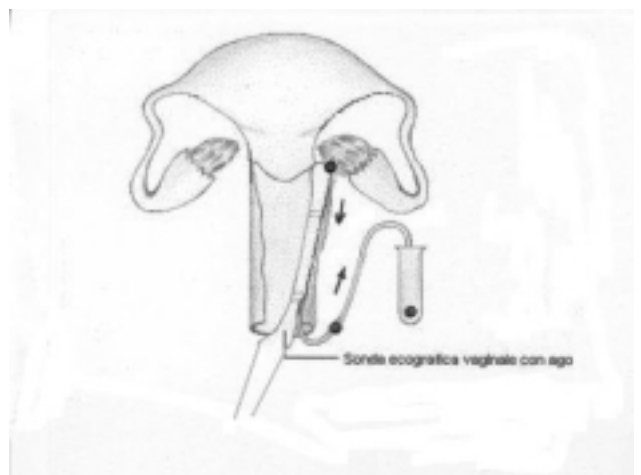


Fig. 6 PRELIEVO OVOCITARIO

3) Inseminazione e fecondazione. Gli ovociti vengono subito esaminati per la valutazione del grado di maturità, immersi in un liquido speciale di coltura e trasferiti in un particolare incubatore a 37° (la temperatura corporea della donna ) Successivamente gli ovociti vengono inseminati ossia vengono messi a contatto con gli spermatozoi la cui preparazione è simile a quella descritta per l'inseminazione

intrauterina(Fig.7) Con l'ingresso di uno spermatozoo nell'ovocita inizia il lungo processo di fecondazione che dopo circa 20 ore porterà alla fusione del "pronucleo" materno e di quello paterno (Fig.2c): a seguito di ciò si forma lo "zigote" cioè l'embrione costituito da una sola cellula (Fig.2d).

Dopo circa 44 ore dal prelievo degli ovociti l'embrione, che a questo punto di norma raggiunge lo stadio di 4 cellule, è pronto per essere trasferito nell'utero della donna(Fig.8). Il transfer può essere eseguito anche ad uno stadio più avanzato di sviluppo embrionale detto "blastocisti, (dopo 5 o 6 giorni dalla fecondazione ).

In pratica si cerca di ottenere la fecondazione di più ovociti in modo da trasferire più embrioni per aumentare le probabilità che almeno uno si impianti ed inizi così la gravidanza. Il successo della Fivet dipende molto dalla qualità degli embrioni che vengono trasferiti in utero. Tale caratteristica è solo grossolanamente valutabile dall' aspetto degli embrioni visti al microscopio. Gli embrioni di I grado sono i migliori; hanno cioè una probabilità elevata di dar inizio alla gravidanza. Poi vi sono quelli di II, III ed infine di IV grado. Nessuno, comunque, può giurare che un embrione di IV grado non potrà mai impiantarsi.

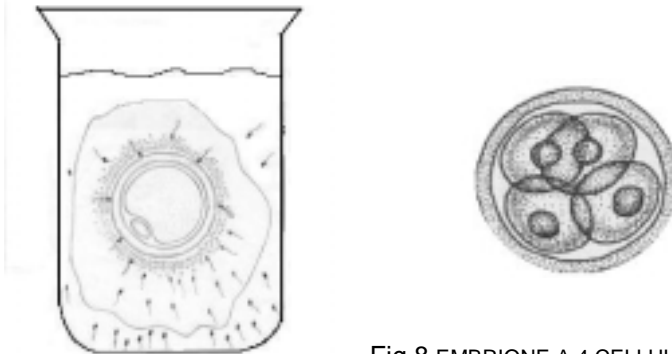


Fig.8 EMBRIONE A 4 CELLULE

Fig.7 FECONDAZIONE IN VITRO

#### Commento

*Questa fase deve portare alla fecondazione degli ovociti con la formazione degli embrioni da trasferire. Sia con la Fivet che con la ICSI la percentuale di ovociti fecondati è del 50-80%.*

*Maggior sicurezza di fecondazione si ottiene con la ICSI perché vi sono casi in cui gli spermatozoi pur risultando normali o poco alterati non riescono da soli a penetrare all'interno dei gameti femminili. Inoltre con questa tecnica è possibile vedere bene gli ovociti e selezionare, in base a determinate caratteristiche, quelli che hanno maggior probabilità di essere fecondati per dare embrioni di miglior qualità. I follicoli dotati di maggiore circolazione sanguigna, come l'ecografia può evidenziare, contengono gli ovociti migliori. La selezione di questi follicoli può essere un ulteriore aiuto alla scelta degli ovociti da inseminare. In pratica tutte queste misure possono aiutare molto ad ottenere subito il numero e la qualità idonea di embrioni (2 o 3) da far formare per il transfer visto che con la nuova legge non se ne possono produrre più di 3.*

4) Trasferimento degli embrioni (transfer). Viene effettuato in genere due o tre giorni dopo il prelievo ovocitario. E' una procedura che somiglia molto a quella dell'inseminazione intrauterina. Uno o più embrioni, sospesi nella goccia di uno speciale liquido sono aspirati in un tubicino di plastica (catetere) e delicatamente inseriti nell'utero. Il procedimento non è doloroso e richiede una decina di minuti. Dopo 30-60 minuti di riposo la paziente può tornare a casa. Nei giorni successivi al transfer si può continuare una vita normale. Dopo 10-12 giorni è possibile eseguire il test ematico di gravidanza (beta -HCG nel sangue).

E' noto che la percentuale di gravidanza dipende anche dal numero di embrioni trasferiti specialmente nelle donne meno giovani. In quelle più giovani la percentuale di gravidanze gemellari aumenta molto se si trasferiscono più di 2 embrioni. Più tentativi di Fivet si eseguono maggiori sono complessivamente le possibilità per una coppia di ottenere una gravidanza che prosegua con successo

#### Commento

*Si è discusso sul fatto che la legge 40 prevederebbe il trasferimento "forzoso" degli embrioni anche in caso di ripensamento da parte della donna.*

*In realtà è estremamente raro che una donna decida di rinunciare al transfer. Infatti l'eventuale impedimento si dovrebbe verificare proprio 2 giorni prima (quando cioè si effettua l'inseminazione degli ovociti ) o addirittura il giorno che precede il transfer ( quando l'ovocita è ancora allo stadio di pronuclei) se non il giorno stesso.*

*In ogni caso la legge prevede che per cause particolari legate alla salute della donna sia possibile crioconservare gli embrioni*

*Qualora la paziente sia molto giovane il trasferimento di tre embrioni potrebbe essere un p'ò rischioso. Per evitare questa possibilità si possono inseminare soltanto due ovociti oppure tre informando in tal caso la paziente della possibilità che gli ovociti si fecondino tutti*

### ICSI

In pratica è come la Fivet ad eccezione della fase di fecondazione. Se gli spermatozoi sono molto deboli, infatti, non basta metterli a contatto con gli ovociti. Grazie ad apparecchiature molto sofisticate (Fig.9) (il micromanipolatore) è necessario prendere gli spermatozoi uno ad uno ed inserirli direttamente in altrettanti ovociti. Questi vengono prima opportunamente preparati mediante l'asportazione delle cellule del cumulo e della corona radiata che li circonda. Dopo circa 36 ore si formano gli embrioni che, come nella Fivet, verranno trasferiti in utero.

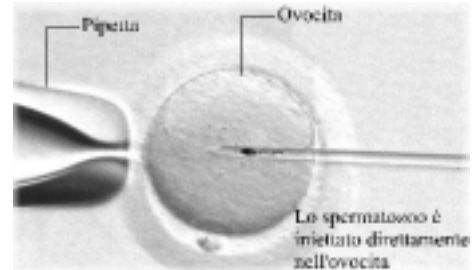


Fig.9 ICSI

Attualmente il suo utilizzo si sta estendendo anche per i casi non dovuti a deficit severo degli spermatozoi.

Nei bambini nati con questa tecnica sembra che ci sia un lieve aumento delle probabilità di trasmettere delle anomalie cromosomiche che però non si manifesteranno necessariamente dopo la nascita con alterazioni evidenti della persona. Questa osservazione potrebbe essere dovuta al fatto che si utilizzano spermatozoi alterati perché provenienti da coppie con una causa maschile severa di infertilità e non alla tecnica ICSI in sé.

### TESE

Si fa nei casi di azoospermia, quando cioè non ci sono spermatozoi nel liquido seminale .

Come si fa: prima dell'aspirazione follicolare si preleva un frammento di tessuto da uno o entrambi i testicoli; in pratica è una biopsia testicolare che si usa come fonte di spermatozoi per eseguire successivamente una ICSI.

La TESE si può eseguire ambulatoriamente in anestesia locale nella maggior parte dei casi.

I risultati dipendono molto dal ritrovamento di spermatozoi nei frammenti testicolari che avviene nel 50% dei casi. Una volta ritrovati gli spermatozoi i risultati in termini di gravidanza sono paragonabili a quelli dell'ICSI o inferiori a seconda del tipo di azoospermia esistente

I rischi sono scarsi (raramente ematomi nel testicolo) ma l' impegno per la coppia è notevole.

## ALTRE TECNICHE

### GIFT

Questa tecnica consiste nell'inserire nelle tube gli spermatozoi opportunamente trattati insieme agli ovuli prelevati dai follicoli.

Presuppone che le tube siano perfettamente funzionanti e che il seme non sia patologico (o solo lievemente deficitario).

Richiede una laparoscopia, cioè un intervento chirurgico endoscopico che necessita di ricovero in quanto gli ovuli e gli spermatozoi vengono inseriti nelle tube mediante un sondino che deve prima essere inserito nell'addome.

Inoltre con la GIFT non è possibile sapere se la fecondazione sia avvenuta oppure no.

Tutti questi svantaggi, benché i risultati appaiano buoni, limitano molto l'uso della GIFT, che oggi è pochissimo utilizzata.

**RISULTATI DELLA PMA**

L'argomento dei risultati della Fivet e della ICSI è complesso e delicato.

Infatti essi dipendono da molti fattori; quelli più importanti sono la qualità del Centro e le caratteristiche della coppia, in particolare l'età della donna.

Anzitutto definiamo che i risultati dovrebbero essere rappresentati come percentuali di gravidanze concluse con la nascita di bambini per ciclo di Fivet o di ICSI effettuato. Spesso si esprimono anche come percentuale di tentativi in cui si è instaurata la gravidanza e si vede il battito cardiaco fetale, (in questo caso, però, è ancora possibile che si verifichi l'aborto). In funzione dei fattori citati le percentuali di gravidanze concluse con bambini nati possono variare molto.

Statistiche del 2000 riferite ai paesi europei mostrano che con la Fivet la percentuale media di gravidanze cliniche e dei nati sono state rispettivamente del 22% e del 18,2% mentre con la ICSI rispettivamente del 25,1% e del 19,3%. Dopo i 35 anni di età i risultati si riducono molto ed ancor più dopo i 40; naturalmente le probabilità complessive di avere un figlio per una coppia aumentano con il numero di tentativi eseguiti; per questo è opportuno programmare già dall'inizio un certo numero di tentativi per ottenere buone probabilità di successo. (Fig.10)

Inferiori appaiono le percentuali di gravidanza con la TESE quando il problema è legato a un grave deficit nella produzione di spermatozoi perché essi sono dotati di una capacità fecondante e in generale riproduttiva limitata.

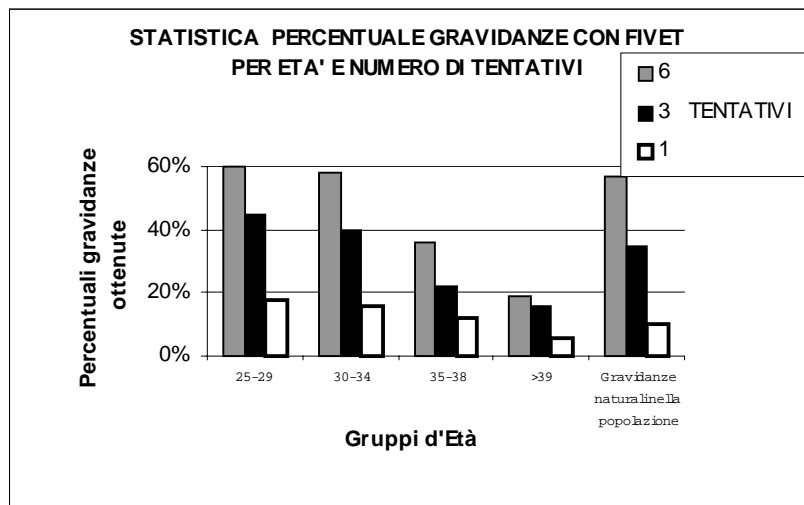


Fig.10

**Commento**

Era già noto da tempo che i risultati della Fecondazione in Vitro non dipendono necessariamente e soltanto dalla possibilità di selezionare gli embrioni migliori in laboratorio per trasferirli in utero. Infatti in paesi come la Germania e la Svizzera dove non è per legge consentita la crioconservazione degli embrioni ma solo degli ovociti allo stadio di pronuclei, i risultati sono simili a quelli degli altri paesi. (Tab. 1). Come si legge in un rapporto del 2000 che si riferisce ad un grande numero di cicli di ICSI ( 99.976 ) effettuati in 22 paesi europei aderenti ad un progetto della European Society for Human Reproduction, le percentuali di parti per ciclo di ICSI in Germania ed in Svizzera sono state del 16,5% e del 22,5% rispettivamente ; tali percentuali appaiono simili a quelle registrate ad esempio in Italia (18,4%) e in Francia ( 16,8%).

addirittura i risultati di Fivet e ICSI che provengono dal transfer di embrioni crioconservati (9,8.% nella media di 18 paesi europei )paiono inferiori a quelli avuti con l'uso di ovociti pronucleati (14,7% in Svizzera).

Da molte parti si sostiene che con l'entrata in vigore della nuova legge sulla PMA i risultati si ridurranno rispetto al passato. E' sicuramente necessario attendere un tempo congruo prima di tracciare conclusioni su questo punto. Tuttavia dai primi dati sembra emergere che non sussistono differenze sostanziali nelle percentuali di gravidanza tra il prima e il dopo legge. E' possibile che la maggior attenzione nel selezionare gli ovociti contribuisca a mantenere praticamente simili i risultati. Anche la mia esperienza (che per una decisione iniziale ha sempre evitato di eliminare o crioconservare gli embrioni) dimostra che è possibile mantenere ugualmente risultati ottimali

**TAB.1 PERCENTUALI DI GRAVIDANZE CONCLUSE CON IL PARTO PER CICLO DI ICSI EFFETTUATO IN ALCUNI PAESI**

<b>Belgio</b>	<b>20,7%</b>
Francia	16,8%
Germania	16,5%
Italia	18,4%

Spagna	18,9%
<b>Svizzera</b>	<b>22,5%</b>
Svezia	20,6%
Regno Unito	20,1%

## **FECONDAZIONE ETEROLOGA**

Si definisce Fecondazione eterologa l'insieme di tecniche nelle quali si utilizzano gameti estranei alla coppia per generare embrioni.

Il gamete estraneo può essere maschile (spermatozoi) o femminile (ovociti). Nel primo caso l'eterologa si utilizza perché la produzione di spermatozoi è completamente assente: in genere per cercare la gravidanza si ricorre all'inseminazione intrauterina con il seme di una persona estranea alla coppia. Nel secondo caso si ricorre ad ovociti al di fuori della coppia per darli a chi non li produce più. Questo accade nei rari casi di menopausa precoce genetica, chirurgica o che insorge in seguito a chemioterapia. La richiesta di ovuli "giovani" si verifica talora in donne ultraquarantenni che producono pochissimi ovociti. In tutti questi casi è necessario ricorrere alla Fivet. In pratica l'utero della ricevente viene solo preparato all'impianto degli embrioni mediante la somministrazione di ormoni estrogeni; gli embrioni sono generati dalla fecondazione di ovuli dati da un'altra persona che subisce il prelievo ovocitario (a sua volta paziente infertile o giovane donna che li dà dietro compenso).

### *Commento*

*Dopo la legge 40 non è più possibile praticare in Italia alcuna tecnica di Procreazione Medicalmente Assistita*

## **CRIOCONSERVAZIONE**

Si intendono con questo termine tutte le tecniche che consentono di mantenere in vita per un lungo periodo di tempo cellule o insieme di esse mediante l'uso di temperature molto basse. Per far questo è necessario che l'acqua in esse contenuta fuoriesca e che entrino piccole quantità di sostanze cosiddette crioprotettici. Esse eviteranno il formarsi di pericolosi cristalli con il rientro dell'acqua all'interno delle cellule quando si vorrà procedere al loro scongelamento. La crioconservazione viene utilizzata per gli spermatozoi, per gli ovociti (maturi e pronucleati) e per gli embrioni.

### *Commento*

*Lo scopo della crioconservazione degli ovociti o degli embrioni è quello di non dover ripetere la stimolazione ovarica ed il prelievo degli ovociti nel caso in cui il primo tentativo fallisce. Naturalmente è necessario produrne un numero elevato. La legge, però, non consente di far formare più di 3 embrioni per volta i quali debbono essere trasferiti tutti contemporaneamente. Ciò limita l'efficienza delle tecniche di PMA nei casi di fallimento del primo tentativo proprio perché non si possono crioconservare gli embrioni. La soluzione, però, può venire dalla crioconservazione degli ovociti specialmente allo stadio di pronuclei (prima, cioè, che la fecondazione sia conclusa). L'uso degli ovociti allo stadio di pronuclei consente ottimi risultati in termini di bambini nati ed è una tecnica sicura perché ampiamente sperimentata. Non essendo ancora embrioni il legislatore dovrebbe definitivamente indicare che possono essere utilizzati. Sembra anzi che la crioconservazione sia più efficace con gli ovociti pronucleati che con gli embrioni.*

*La crioconservazione degli ovociti maturi (prima che inizi, cioè, il processo di fecondazione) è, invece, di introduzione più recente perché più complessa. I primi risultati appaiono promettenti ma questa tecnica deve essere considerata ancora in fase di miglioramento.*

## **DIAGNOSI PREIMPIANTO**

La Diagnosi preimpianto è una tecnica molto complessa che in combinazione con la Fivet consente di diagnosticare, solo in casi particolari, la presenza di gravi anomalie geniche come l'Anemia mediterranea e la Fibrosi cistica oppure anomalie di numero dei cromosomi. Se con questa tecnica l'embrione risulta affetto

non viene trasferito in utero ma eliminato. In pratica per eseguire tale esame alcune cellule dell'embrione vengono staccate dalle altre usando lo stesso apparecchio dell'ICSI (micromanipolatore) mentre sofisticate procedure di biologia molecolare analizzano rapidamente le cellule prelevate. Questa tecnica può essere applicata a coppie infertili o fertili i cui componenti siano entrambi portatori sani del tipo di malattie citate. E' necessario chiarire come nella normale Fivet in pratica non si valuta mai se l'embrione è sano o affetto da qualche malattia genetica. Tanto è vero che finora in Italia si sono fatte circa 200 Diagnosi preimpianto sugli embrioni per le malattie geniche e sono nati solo una trentina di bambini ( a fronte di circa 10000 interventi all'anno di Fivet o ICSI)

#### *Commento*

*La legge 40 non vieta l'uso della Diagnosi preimpianto ma l'eventuale soppressione degli embrioni malati. Non è necessario, però, ricorrere alla Diagnosi preimpianto per diagnosticare le malattie genetiche di cui possono essere portatori i componenti della coppia. Infatti le stesse informazioni si trovano nei globuli polari degli ovociti (quelli maturi e quelli pronucleati) . In quei casi particolari si può fare, cioè, la Diagnosi prefecondazione prelevando il Globulo polare dell'ovocita che verrà fecondato solo se non risulta portatore dell'anomalia (es. Anemia mediterranea o Fibrosi cistica). Anche nel caso in cui fosse lo spermatozoo il portatore della malattia l'embrione che ne deriva sarebbe al massimo un portatore sano. Inoltre l'indagine sui globuli polari potrebbe addirittura selezionare gli ovociti migliori da fecondare. Pur applicando la Legge 40, pertanto, è possibile evitare la formazione ed il trasferimento di embrioni malati nelle coppie infertili. La legge, però, non consente ancora l'uso della PMA su persone che sono normalmente fertili. Per cui le coppie che sono solo portatrici di malattie genetiche non possono utilizzare queste tecniche di Diagnosi.*

## **I RISCHI DELLA PMA**

### **IPERSTIMOLAZIONE OVARICA**

Si tratta di un complesso di sintomi che nella sua forma più severa è divenuta ormai piuttosto rara. Consiste in un aumento notevole del volume delle ovaie e nei casi più severi in un versamento più o meno abbondante di liquido nella cavità addominale.

Il dolore è il sintomo più evidente. In rari casi è possibile qualche ostacolo alla respirazione. I sintomi sono ancora maggiori quando la donna è giovane e quando la gravidanza si instaura. Sono necessari il riposo nonché controlli ecografici e di laboratorio adeguati. Qualche volta si rende necessario il ricovero. Seguendo, però, attentamente il monitoraggio della stimolazione ovarica questa condizione può essere prevenuta.

### **GRAVIDANZE GEMELLARI**

L'incidenza della gravidanza gemellare in natura è compresa tra l'1 e l'1,4% . Quelle trigemellari si verificano una volta ogni 7925-9520 parti spontanei.

Con l'avvento delle stimolazioni ovariche sia semplici che legate alla Fecondazione Assistita la frequenza di parti plurigemellari è ben maggiore di quella che si verifica in natura.

In particolare con la Riproduzione Assistita recenti dati europei mostrano un'incidenza di gravidanze gemellari del 26,3%. Quelle trigemellari variano dallo 0,2 al 5,3 % a seconda dei paesi considerati. Nelle gravidanze plurigemellari si osserva una più elevata incidenza di parto pretermine, ridotto peso neonatale, aumento di alcune malattie e complicanze neonatali (problemi respiratori e neurologici). Anche le complicanze materne sono aumentate.

Tuttavia oggi è relativamente poco rischioso gestire gravidanze trigemine da un punto di vista ostetrico anche se può essere molto costoso per la comunità . E' possibile ridurre il rischio di gravidanze gemellari limitando sia lo sviluppo del numero di follicoli nel corso delle stimolazioni ovariche che quello degli embrioni trasferiti in utero nei tentativi di Fivet o ICSI. Siccome, però, la probabilità di gravidanza è legata anche all'età della donna è necessario valutare caso per caso il numero di embrioni da trasferire.

### **ANOMALIE CROMOSOMICHE**

Non sono aumentate con la Fivet rispetto alle gravidanze spontanee. Sembra che qualche aumento ci sia con la ICSI.

## DOMANDE PIU' FREQUENTI

### D. E' vero che tante coppie infertili stanno andando all'estero per eseguire le terapie di PMA?

R. Non ci sono statistiche in proposito. E' probabile che un certo numero di coppie stia andando all'estero ma credo che il fenomeno riguardi quasi esclusivamente chi ha bisogno degli ovociti di un'altra persona perché in Italia questo non è più possibile. La diagnosi preimpianto d'altra parte si rivolge ad un numero davvero limitato di persone che devono essere informate sul fatto che questa tecnica si può applicare anche in Italia sul globulo polare degli ovociti (*Diagnosi prefecondazione*).

Immaginare di rivolgersi all'estero per una PMA da praticare all'interno della coppia appare irrealistico perché non è affatto dimostrato che i risultati in Italia sono attualmente diversi da quelli degli altri paesi. Anche il non poter congelare un certo numero di embrioni di chi ne forma in soprannumero (certamente meno del 50% delle coppie) non giustifica certo i notevoli disagi di una lunga trasferta all'estero (in relazione pure ai risultati non esaltanti ottenibili dagli embrioni scongelati). La crioconservazione degli ovociti allo stadio di pronuclei ci consente, peraltro, di sostituire in modo efficiente e sicuro quella degli embrioni.

### D. Perché finora non sono state utilizzate estesamente tecniche come la crioconservazione degli ovociti invece di quella sugli embrioni e la Diagnosi prefecondazione sul globulo polare invece che la Diagnosi preimpianto sugli embrioni?

R. Non è certo che la risposta sia una sola ma posso immaginare che sin dall'inizio dello sviluppo della PMA non vi è stato un grande interesse a cercare soluzioni tecniche in grado di salvaguardare gli embrioni. Pertanto l'abitudine a selezionare gli embrioni per ridurre le gravidanze gemellari ha scoraggiato l'uso di altre vie nel timore che potessero ridurre l'efficienza e i risultati consolidati dei centri.

Situazioni legislative come quelle in vigore in Germania e Svizzera hanno, invece, "forzato" la prassi della PMA verso tecniche alternative (uso degli ovociti pronucleati). Altri avanzamenti tecnologici specie nella biologia molecolare e nella genetica rendono possibili soluzioni più bioetiche a quelle comunemente usate come è il caso della Diagnosi prefecondazione.

### D. In pratica allora cosa è cambiato per i pazienti con questa nuova legge?

R. Anche se per la mia personale pratica non è cambiato nulla visto che per una decisione operata a monte della mia attività non ho mai praticato la PMA eterologa né selezionato embrioni, potrei dire che in generale l'unico mutamento di vero rilievo riguarda il fatto che non sarà più possibile utilizzare gli ovociti di una donna estranea alla coppia.

Certamente alcuni punti della legge sono perfettibili. Dopo i 40 anni ad esempio trasferire più di tre embrioni aumenterebbe la percentuale di gravidanza senza incrementare significativamente quella delle gravidanze trigemellari. Una certa elasticità nell'applicazione del giudizio medico su atti puramente tecnici aiuterebbe anche le coppie ad affrontare più serenamente un percorso così impegnativo senza ridurre troppo la giusta autonomia degli operatori. La pratica di crioconservare gli ovociti allo stadio di pronuclei darebbe infine la certezza di salvaguardare al 100% i risultati della PMA e contemporaneamente il destino degli embrioni.

### COSA SI PUO' FARECON LA LEGGE 40/2004 IN VIGORE

INSEMINAZIONE OMOLOGA	SI
FIVET OMOLOGA	SI
ICSI OMOLOGA	SI
DONAZIONE OVOCITI	NO
DONAZIONE SPERMATOZOI	NO
TRANSFER SINO A 3 EMBRIONI	SI
TRANSFER DI 4 O PIU' EMBRIONI	NO
CRIOCONSERVAZIONE OVOCITI MATURI	SI
CRIOCONSERVAZIONE OVOCITI PRONUCLEATI	?
CRIOCONSERVAZIONE EMBRIONI	NO
DIAGNOSI PREIMPIANTO EMBRIONI	NO
DIAGNOSI PREIMPIANTO OVOCITI	SI

**VOCABOLARIO**

**A**

**ABORTO RICORRENTE** successione di tre o più aborti spontanei che si verificano nella stessa donna prima della ventesima settimana di gravidanza

**ADERENZA** tessuto cicatriziale che si forma in seguito ad un'infezione o ad un intervento chirurgico; esso forma una connessione patologica tra due organi

**ADOZIONE PRENATALE** gravidanza ottenuta mediante il trasferimento in utero di embrioni provenienti da gameti esterni alla coppia che desidera la gravidanza. In genere si realizza con gli embrioni congelati e non più utilizzati dalla coppia di origine

**AIH** inseminazione intrauterina

**AMENORREA** assenza temporanea o permanente del flusso mestruale

**ANNIDAMENTO** impianto dell'embrione (normalmente nella parte più interna dell'utero o Endometrio)

**ANOVULAZIONE** assenza di ovulazione. Non è necessariamente sinonimo di "amenorrea". La mestruazione può, infatti, verificarsi senza ovulazione

**ASTENOSPERMIA** presenza di spermatozoi poco mobili (inferiore al 50% del numero totale)

**AZOOSPERMIA** assenza di spermatozoi nel liquido seminale

**B**

**BIOETICA** studio della condotta umana all'interno delle scienze biologiche e della medicina, ove tale condotta è vista alla luce di valori e principi morali.

**BIOPSIA EMBRIONALE** prelievo, a fini diagnostici, di un frammento di tessuto embrionale (in genere blastomeri) da sottoporre a varie indagini specialmente genetiche

**C**

**CANALE CERVICALE** condotto che mette in comunicazione la vagina con la cavità uterina

**CAPACITAZIONE** fase di maturazione nella quale lo spermatozoo acquista la capacità di fecondare un'ovocita. Tale processo avviene durante il passaggio nelle vie genitali femminili, sebbene possa anche essere realizzato in vitro

**CARIOTIPO** studio del patrimonio cromosomico di un individuo (comunemente ma incorrettamente denominata "mappa cromosomica")

**CAVITA' UTERINA** zona interna dell'utero, rivestita dall'endometrio

**CELIOSCOPIA** o Laparoscopia. Esame endoscopico degli organi della cavità peritoneale, la cui via di accesso si ottiene generalmente attraverso la parete addominale

**CELLULE APOLOIDI** cellule aventi un corredo cromosomico dimezzato come ad esempio i gameti (ovocita e spermatozoo), nei quali il numero di cromosomi è appunto 23 anziché 46

**CELLULE GERMINALI** v Gamete

**CERVICE** porzione inferiore dell'utero che protrude in vagina attraverso la quale gli spermatozoi passano per raggiungere la cavità dell'utero/utero

**CHIMERA** individuo o embrione composto da due o più tipi cellulari del tutto distinti geneticamente

**CICLO MESTRUALE** periodo che va dall'inizio di un flusso mestruale al successivo

**CISTI OVARICA** formazione costituita da una parete e contenente materiale liquido o fluido. Può dar luogo a una sintomatologia caratterizzata da dolore e senso di peso

**CITOPLASMA** porzione della cellula che si trova all'esterno del nucleo. Appare come una sostanza omogenea in cui sono immerse alcune particelle

**CLONAZIONE** produzione di copie identiche (cloni) di molecole, cellule o organismi

**CONGELAMENTO** (v. crioconservazione)

**CORONA RADIATA** strato di cellule che si trova all'esterno dell'ovocita in via di maturazione, avente la funzione di fornire sostentamento all'ovocita stesso.

**CORPO LUTEO** ciò che resta del follicolo ovarico dopo l'ovulazione; secerne in particolare l'ormone "progesterone"

**CRIOCONSERVAZIONE** mantenimento della vitalità dei gameti o degli embrioni mediante tecniche di abbassamento notevole e controllato della temperatura

**CROMATIDE** ciascuna delle due subunità parallele di cui si compongono i cromosomi

**CROMOSOMA** tratto di DNA di varie dimensioni, contenente l'informazione genetica, e presente in un numero fisso per ogni specie vivente. Nell'uomo sono 46

**CUMULO OOFORO** cellule del follicolo che circondano l'ovocita

**D**

**DEISCENZA DEL FOLLICOLO** rottura del follicolo maturo, con espulsione all'esterno dell'ovocita.

**DIAGNOSI PREIMPIANTO** tecnica particolare di diagnosi sull'embrione prima che venga trasferito nell'utero. Viene utilizzata in coppie ad elevato rischio di malattie genetiche.

**DISCO EMBRIONALE** stadio iniziale dello sviluppo di un embrione che, nelle prime due settimane di gestazione, appare come un disco sottile di cellule disposte irregolarmente all'interno della primitiva massa di formazione

**E**

**ECTOGENESI** sviluppo completo di un feto al di fuori del grembo materno. E' attualmente un'ipotesi irrealizzabile

**EMBRIOGENESI** fase di formazione vera e propria dell'embrione, che va dal 15° al 56° giorno di vita endouterina

**EMBRIONE** insieme di cellule in via di sviluppo che si forma poche ore dopo la fine del processo di fecondazione a partire dallo zigote

**ENDOMETRIO** rivestimento interno dell'utero che subisce le alterazioni ormonali del ciclo mestruale e che va incontro a sfaldamento durante la mestruazione

**ENDOMETRIOSI** presenza della mucosa endometriale ("endometrio") in un punto anomalo come le tube, le ovaie, la cavità peritoneale; spesso è causa di intenso dolore mestruale e infertilità

**ENZIMA** proteina in grado di intervenire ed aiutare le reazioni chimiche e biologiche dell'organismo

**EPIDIDIMO** rete di tubuli che sormonta il testicolo in cui vengono immagazzinati gli spermatozoi

**ESTRADIOLO** ormone estrogeno sintetizzato e secreto dal follicolo ovarico. Ha la funzione principale di stimolare la crescita dell'endometrio

**ESTROGENI** ormoni sessuali secreti principalmente dalle ovaie. Il più importante è l'estradiolo

**ETEROLOGA** procedura di riproduzione assistita eseguita usando gameti esterni alla coppia

**EUGENETICA** disciplina che si propone il miglioramento delle qualità ereditarie della specie umana

**F**

**FASE LUTEALE** la seconda fase del ciclo mestruale che segue l'ovulazione, nel corso della quale il corpo luteo produce progesterone

**FECONDAZIONE** il concepimento derivante dall'insieme di fenomeni che vanno dal contatto dell'ovulo con lo spermatozoo alla fusione completa dei patrimoni genetici maschile e femminile

**FECONDAZIONE ASSISTITA** V. RIPRODUZIONE ASSISTITA

**FECONDAZIONE ETEROLOGA** fecondazione ottenuta con gameti esterni alla coppia, ovocita donato o spermatozoi donati

**FECONDAZIONE IN VITRO** quando la fusione dei due gameti avviene al di fuori del corpo femminile

**FECONDAZIONE OMOLOGA** fecondazione ottenuta con i gameti della coppia

**FETO** prodotto del concepimento, successivo alla fase dell'embrione, che si sviluppa in utero oltre l'ottava settimana di gravidanza

**FIBROSI CISTICA** patologia genetica in cui vi è un difetto a carico della secrezione delle ghiandole; la conseguenza è una aumentata densità delle secrezioni e gravi malattie specie a livello polmonare

**FIVET** (fecondazione in vitro ed embrio transfer) tecnica di Riproduzione Assistita che consiste nella fecondazione dell'ovocita da parte dello spermatozoo al di fuori del corpo, in laboratorio; a questa fase segue il trasferimento dell'embrione che ne deriva nell'utero

**FOLLICOLO OVARICO** formazione tondeggianti liquida dell'ovaio contenente l'ovocita

**FSH** follicle stimulating hormone (ormone follicolo-stimolante); è l'ormone prodotto dalla ghiandola "ipofisi" che nella donna stimola la maturazione del follicolo e nell'uomo concorre alla formazione degli spermatozoi

**FUNICOLO SPERMATICO** fascio di vasi sanguigni e nervi, deputati alla nutrizione della gonade e alla sua funzione, nel quale è immerso anche il dotto deferente, cioè la struttura deputata all'emissione degli spermatozoi

## G

**GAMETE** cellula riproduttiva: nell'uomo lo spermatozoo e nella donna l'ovocita

**GENE** unità fondamentale del codice ereditario in un cromosoma. E' un tratto di DNA (acido desossiribonucleico) che contiene l'informazione genetica per la produzione di una determinata proteina

**GENOMA** l'insieme di tutti i geni di un individuo

**GIFT** (gamete intra fallopian transfer) tipo di Riproduzione Assistita nella quale gli ovociti e gli spermatozoi vengono introdotti all'interno della tuba, affinché il concepimento avvenga all'interno del corpo

**GNRH** ormone di origine ipotalamica, che stimola la secrezione di FSH ed LH da parte dell'ipofisi

**GONADI** le ghiandole riproduttive che producono i gameti e gli ormoni sessuali Sono le ovaie nella donna e i testicoli nell'uomo

**GONADOTROPINA CORIONICA** ormone sintetizzato e secreto dall'abbozzo embrionale della placenta, la cui presenza nel sangue materno conferma lo stato di gravidanza. E' utilizzato nel trattamento dell'infertilità e viene somministrato 36 ore prima del prelievo ovocitario

**GONADOTROPINE** ormoni FSH ed LH prodotti dalla ghiandola ipofisaria, che agiscono sulle gonadi ( ovaie e testicoli )

**GRAVIDANZA CHIMICA** gravidanza che si manifesta solo attraverso la positività delle  $\beta$ -HCG nel sangue materno

**GRAVIDANZA ECTOPICA** ( o extrauterina) gravidanza che si instaura al di fuori dall'utero

**GRAVIDANZA GEMELLARE** gravidanza in cui si impiantano due o più embrioni

**GRAVIDANZA TUBARICA** gravidanza in cui l'impianto dell'embrione non avviene nella cavità uterina, ma nella tuba

## H

**HCG** human chorionic gonadotrophin ( v. gonadotropina corionica )

## I

**ICSI** intra cytoplasmic sperm injection; tecnica avanzata di fecondazione in vitro che consiste nell'introdurre un singolo spermatozoo nell'ovocita con l'ausilio di speciali apparecchiature miniaturizzate

**IDROSALPINGE** accumulo di liquido chiaro nella tuba uterina, conseguente alla chiusura della tuba stessa, in genere dopo un processo infiammatorio

**IMPIANTO** l'attecchimento dell'embrione alla parete interna dell'utero (Endometrio)

**INFERTILITA'** condizione di chi non è in grado di procreare

**INFERTILITA' INSPIEGATA** quando non viene riscontrata alcuna patologia in entrambi i partner, ma non si instaura in ogni caso la gravidanza

**INGEGNERIA GENETICA** modificazioni mirate del genoma di un organismo, aventi lo scopo di prevenire malattie a trasmissione ereditaria

**INSEMINAZIONE** introduzione del seme maschile nelle vie genitali della donna. Si chiama Intracervicale se viene depositato nel canale cervicale, intrauterina se gli spermatozoi sono iniettati direttamente nell'utero

**IPOFISI** ghiandola endocrina situata alla base del cervello sulla radice del naso. Responsabile della produzione degli ormoni FSH e LH

**ISTEROSALPINGOGRAFIA** radiografia dell'utero e delle tube per verificare la loro normalità mediante l'introduzione di un liquido speciale

**ISTEROSCOPIA** esame endoscopico della cavità uterina

**ISTEROSONOROGRAFIA** esame ecografico dell'utero e delle tube mediante l'introduzione di un particolare liquido

IVF v. FIVET

## L

**LAPAROSCOPIA** esame degli organi pelvici attraverso una sonda ottica introdotta chirurgicamente nella cavità addominale

**LH** sigla di una gonadotropina, ormone ipofisario, che nella donna provoca l'ovulazione di un follicolo e la sua trasformazione in Corpo Luteo

**LIQUIDO SEMINALE** liquido composto da plasma seminale (prodotto dalla prostata) e spermatozoi

## M

**MALCONFORMAZIONE DELL'UTERO** sviluppo strutturale anormale dell'utero (es. utero bicorni, utero setto) che può essere motivo di infertilità

**MATERNITA' SURROGATA** condizione in cui una donna fa crescere nel proprio utero un embrione con il quale non ha rapporti genetici (utero "in prestito", utero "in affitto")

**MEIOSI** processo di trasformazione cellulare che porta alla formazione dei gameti (uovo e spermatozoo) contenenti un patrimonio genetico dimezzato rispetto alle altre cellule

**MENOPAUSA PRECOCE** condizione nella quale si interrompono l'ovulazione e le mestruazioni prima del tempo naturale

**META' CICLO** momento nel ciclo mestruale femminile durante il quale dovrebbe avvenire l'ovulazione

**METORRAGIA** emorragia uterina che insorge in periodi diversi dal normale ciclo mestruale

**MICROCHIRURGIA TUBARICA** intervento chirurgico sulle tube, eseguito grazie all'ausilio di un microscopio

**MICRODELEZIONE** mutazione del DNA nella quale viene persa una piccola porzione di cromosoma

**MICROINIEZIONE** iniezione di una piccola quantità di materiale all'interno di una cellula, con l'ausilio di apparecchi miniaturizzati come un micromanipolatore e un microago

**MICROPOLICISTOSI OVARICA** v. Sindrome dell'Ovaio Policistico

**MYCOPLASMA HOMINIS** microrganismo che si riscontra talora nell'apparato genitale. Può essere responsabile di salpingite

**MONITORAGGIO DELL'OVULAZIONE** controllo ecografico della crescita del follicolo ovarico

**MUCO CERVICALE** secrezione mucosa prodotta dalla cervice, che permette il passaggio degli spermatozoi nell'utero; questo muco si accentua e si fluidifica maggiormente poco prima dell'ovulazione

**N**

**NUCLEO** struttura contenente il materiale genetico e situata al centro di una cellula

**O**

**OLIGOSPERMIA** bassa concentrazione degli spermatozoi nel liquido seminale ( meno di 20 milioni per millilitro )

**OLIGOASTENOSPERMIA** diminuzione del numero e della motilità degli spermatozoi

**OLIGOASTENOTERATOSPERMIA** liquido seminale che presenta diminuzione di numero, di motilità e anomalie di forma a carico degli spermatozoi

**OMOLOGA** Tipo di riproduzione assistita che prevede l'uso di gameti appartenenti alla coppia

**OOTIDE v.Ovocita** pronucleato

**ORMONE** messaggero chimico secreto dalle ghiandole endocrine; se prodotto in laboratorio può mimare l'effetto dell'ormone naturale

**ORMONI TIROIDEI** ormoni secreti dalla ghiandola tiroide

**OVAIE** le due ghiandole sessuali femminili

**OVAIO POLICISTICO** struttura anomala delle ovaie, che non provoca però necessariamente infertilità; spesso i cicli mestruali sono più distanti l'uno dall'altro ed a volte l'ovulazione non si verifica. Sinonimo di Sindrome dell'Ovaio Policistico

**OVODONAZIONE** donazione dei gameti femminili (ovociti) da parte di una donna fertile ad un'altra che non è più in grado di produrne

**OVULAZIONE** liberazione di uno o più ovuli da parte dell'ovaio a metà circa del ciclo mestruale

**OVULO** v.ovocita

**OVOCITA** cellula germinale femminile destinata alla fecondazione ed a trasformarsi in embrione

**OVOCITA PRONUCLEATO** Ovocita che mostra i pronuclei dopo la penetrazione dello spermatozoo e prima che diventi Zigote

**P**

**PATRIMONIO GENETICO** l'insieme di tutti i geni di un individuo che si ritrova in ogni cellula

**PGD** v. Diagnosi Preimpianto

**PROGESTERONE** ormone riproduttivo femminile secreto principalmente dal corpo luteo dell'ovaio dopo l'ovulazione e in gravidanza

**R**

**RIDUZIONE DEGLI EMBRIONI** intervento di aborto per uno o più embrioni che si esegue, nei casi di gravidanze plurigemellari, iniettando una sostanza letale nella loro regione cardiaca

**RIPRODUZIONE ASSISTITA** sinonimo di RIPRODUZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA (PMA) e di FECONDAZIONE ASSISTITA

**S**

**SACTOSALPINGE** accumulo di liquido di natura infiammatoria nella tuba uterina

**SALPINGI** v. Tube di Falloppio

**SALPINGITE** infiammazione delle tube in genere dopo un'infezione. Può causare infertilità

**SALPINGOPLASTICA** intervento chirurgico sulle tube

**SCROTO** sacca cutanea dell'apparato genitale maschile che contiene i testicoli

**SELEZIONE DEL SESSO** tecnica di diagnosi genetica preimpianto utilizzata per evitare la nascita di bambini affetti da malattie legate al cromosoma sessuale X

**SINDROME OVAIO POLICISTICO** anomalia di struttura delle ovaie caratterizzata da uno squilibrio ormonale che spesso provoca mancanza cronica di ovulazione

**SPERMATIDE** cellula della linea maschile presente nei testicoli che darà origine ad uno spermatozoo maturo

**SPERMATOZOI** gameti maschili o cellule fecondanti l'ovocita

**SPERMIOGRAMMA** esame di laboratorio del liquido seminale per valutare principalmente concentrazione, mobilità e morfologia degli spermatozoi

**STERILITA'** incapacità di riprodursi. V. Infertilità

**T**

**TERATOSPERMIA** elevata presenza di forme anomale degli spermatozoi

**TESE** estrazione degli spermatozoi dai testicoli mediante una biopsia al fine di utilizzarli per una icsi

**TESTICOLO** ghiandola genitale maschile

**TRISOMIA** anomalia nel numero dei cromosomi, caratterizzata dalla presenza di un cromosoma in sovrannumero in una coppia normale di cromosomi

**TUBE di FALLOPPIO** organi posti ai lati dell'utero deputati al trasporto dell'ovocita e dell'embrione dalle ovaie verso l'utero

**U**

**UTERO** organo cavo posto nel bacino che accoglie e nutre l'embrione sino al momento del parto

**UTERO BICORNE** malconformazione dell'utero, che appare biforcuto a livello dell'estremità superiore.

**UTERO SETTO** utero che appare suddiviso interamente in due cavità. Può essere causa di infertilità

**V**

**VAGINA** canale muscolo-membranoso che fa parte degli organi genitali interni della donna

**VARICOCELE** dilatazione anomala delle vene dei funicoli spermatici ; può essere causa di infertilità

**VASI DEFERENTI** canali che connettono l'epididimo alla prostata per trasportare gli spermatozoi verso l'esterno

## BIBLIOGRAFIA

R.G. Edwards , S.A.Brody“ Principles and Practice of Assisted Human Reproduction”, W.B. SAUNDERS COMPANY 1995

“Il Rispetto della Vita Umana Nascente e la Dignità della Procreazione” Istruzione della Congregazione per la Dottrina della Fede, PAOLINE Editoriale Libri, 1989

I.D. Cooke, R.A.Sulaiman, E.A. Lenton. R.G. Parsons “Fertility and Infertility Statistics : Their Importance and application” Clinics in Obstetrics and Gynaecology- Vol. 8, No. 3, 531-547, 1981

P. Doyle, N. Maconochiel, V. Beral, A. J.Swerdlow and S.L.Tan "Cancer incidence following treatment for infertility at a clinic in the UK" Human reproduction, Vol 17, No.8, 2209-2213, 2002

Assisted Reproductive technology in Europe, 2000. Results generated from European Registers by ESHRE.

L. Veek "Atlas of the Human Oocyte and early conceptus" WILLIAMS and WILKINS 1998

Verlinsky Y., Rechitsky S., Verlinsky O, et al,"Pregnancy testing of single-gene disorders by polar body analysis", Genet Testing (1999) 3:185-190