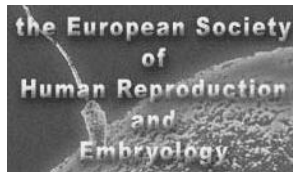


SISMER

Società Italiana Studi di Medicina della Riproduzione

Registro Italiano volontario per i concepimenti 'in vitro'



sismer Società Italiana Studi di Medicina della Riproduzione

A dieci giorni dalla discussione del disegno di legge al Senato, a Bologna, la Società Italiana di Studi di Medicina della Riproduzione e l'ESHRE (la più importante Società scientifica Europea di Fecondazione Assistita ed Embriologia) presentano i dati inediti del Registro Italiano per i Concepimenti in Vitro

*Nasce l'anagrafe italiana dei "bimbi in provetta":
sono oltre 12 mila i primi bambini iscritti*

Luca Gianaroli, direttore scientifico della Società Italiana di Studi di Medicina della Riproduzione e **Arne Sunde** Presidente dell'ESHRE: "Un grande risultato, che premia la Ricerca italiana. Ma se passa il disegno di legge per i due terzi delle 100 mila coppie che ogni anno si rivolgono ai centri, avere un bambino sarà estremamente difficile. Turismo riproduttivo ed ennesima fuga di cervelli le conseguenze più probabili".

Per due giorni, a Bologna, 150 studiosi europei fanno il punto sulle ultime novità della ricerca scientifica.

Bologna, 12 settembre 2003

Oltre **12 mila bambini italiani**, nati negli ultimi cinque anni, sono "figli della provetta".

E si tratta di bambini sani: la percentuale (2,5-3%), in termini di complicanze e malformazioni, è la stessa dei coetanei nati da parto naturale.

Sono questi i dati che emergono dal **Registro Italiano volontario per i concepimenti *in vitro***, presentato nel corso del SISMER Forum, un appuntamento scientifico che ospita a Bologna, da oggi a domani, i maggiori esperti italiani ed europei di Fecondazione Assistita e Medicina della Riproduzione

Il Registro italiano è il primo documento ufficiale sull'attività dei centri che praticano la fecondazione assistita in Italia.

Dal 1997 al 2000 sono stati eseguiti più di 58.400 cicli di fecondazione assistita e da questi sono nati, appunto, oltre 12 mila bambini.

“Pur tenendo conto della volontarietà del Registro, finalmente anche in Italia abbiamo una fotografia precisa del mondo della fecondazione assistita – dicono il dottor **Luca Gianaroli, direttore scientifico del SISMER (Società Italiana di Studi di Medicina della Riproduzione)** e **chairman del Forum**, e la dottoressa **Anna Pia Ferraretti, responsabile per l’Italia del Registro Europeo dei concepimenti in vitro**-. Secondo il Registro Italiano, il nostro Paese è in perfetta media europea anche come percentuale di successo delle tecniche impiegate. Una situazione scientificamente confortante, che rischia di essere compromessa se passerà il disegno di legge che il Senato discuterà tra pochi giorni. Il testo limita drammaticamente le possibilità di concepimento”

Quali saranno i riflessi sulla nuova anagrafe dei "bimbi in provetta" se verrà approvato il disegno di legge 1514?

Limite dei tre ovociti da inseminare

Il disegno di legge fissa in tre il limite massimo di ovociti da inseminare per tentare un concepimento. “Con soli tre ovociti disponibili per ciclo e conseguentemente di trasferirli, si abbassano drasticamente le possibilità di concepire un figlio- dice il dott. Gianaroli-. La Società Italiana di Studi di Medicina della Riproduzione ha effettuato una simulazione, tenendo conto delle limitazioni imposte dal disegno di legge, utilizzando i dati di 100 cartelle cliniche del proprio Centro di Concepimenti Assistiti. Due terzi delle coppie, che hanno avuto una gravidanza dopo un trattamento convenzionale, qualora fosse stato in vigore il limite previsto dal disegno di legge, non avrebbe concepito. Inoltre, consentendo l’inseminazione e il conseguente sviluppo di tre sole cellule-uovo, il disegno di legge nega di fatto la possibilità di effettuare la diagnosi pre-impianto, che consente di individuare tempestivamente la presenza o meno di malattie genetiche e di alterazioni cromosomiche all’interno dell’embrione. Con la diagnosi pre-impianto si possono ottenere, in breve tempo e con un impiego minimo di DNA, molte informazioni su malattie genetiche e cromosomiche come la fibrosi cistica, la talassemia, e sulle probabilità di insorgenza di tumori nel nascituro.

Qualora la legge diverrà esecutiva, se verranno trasferiti embrioni malati, in caso di gravidanza la coppia, dopo aver eseguito un’ amniocentesi o il prelievo dei villi coriali, si troverà di fronte ad un drammatico bivio: dare alla luce un figlio malato o abortire. L’impossibilità di condurre una diagnosi pre-impianto innesca un cortocircuito terapeutico, che favorisce di fatto il ricorso all’aborto”.

“Il divieto al congelamento di embrioni, come dispone il disegno di legge, ci obbligherà a trasferire anche tre embrioni - aggiunge la dottoressa Ferraretti-. Qualora tutti e tre gli embrioni si sviluppassero, aumenterebbero anche le probabilità di incorrere in gravidanze multiple e, con esse, salirebbe al 20% il rischio che i nascituri abbiano handicap o problemi perinatali”.

“In nessun paese del mondo, inclusa l’Africa e l’Asia, esiste una legislazione equiparabile alla proposta italiana. Il limite dei tre ovociti, è importante sottolinearlo, è previsto solo dal disegno di legge italiano.

Il divieto di fecondazione eterologa. Il rischio del “turismo riproduttivo”.

Il disegno di legge 1514 vieta la fecondazione eterologa, ovvero il ricorso al seme o agli ovociti di un donatore esterno alla coppia. “Anche questa disposizione non ha corrispondenza nelle altre legislazioni europee in materia di fecondazione assistita” afferma il prof. Karl Nygren, presidente del Consorzio del Registro Europeo . “E’ un divieto che vuole garantire l’identità biologica del nascituro- dice il dottor Gianaroli – ma in realtà non la tutela affatto. La coppia, infatti, può ricorrere alla fecondazione eterologa presso un altro centro europeo. Questo ha come conseguenza diretta per il concepito l’impossibilità di accedere all’eventuale terapia genica. Prima della stesura della legge, in Italia si

poteva accedere ai dati sanitari del donatore, ad esempio per verificare una compatibilità di midollo osseo per il concepito affetto da malattie come la leucemia. Ora tutto questo non sarà più possibile. Non tutte le legislazioni consentono l'accesso ai dati personali del donatore. Ad incoraggiare la fuga delle coppie all' estero contribuirà un altro elemento non trascurabile: il Servizio Sanitario Nazionale non rimborserà neanche parzialmente il ricorso alle tecniche di fecondazione assistita, mentre a pochi km dai nostri confini queste sono economicamente accessibili o addirittura gratuite”.

Le conseguenze del turismo riproduttivo

“Il turismo riproduttivo- afferma la dottoressa François Shenfield, coordinatrice della task force per l'Etica dell'ESHRE” - avrà gravi ripercussioni su molteplici livelli, favorirà il flusso di denaro all'estero anche per aspetti della medicina collegati alla genetica (tecniche che impiegano cellule staminali, cure preventive per il cancro, ecc.) ed allontanerà dall'Italia pazienti e ricercatori”

Concludono gli esperti: “L'esodo degli esperti, motivato dall'impossibilità di utilizzare le tecniche di fecondazione assistita più appropriate ed avanzate, provocherà la graduale riduzione nelle Università dell'insegnamento di materie e discipline scientificamente rilevanti, previste dagli accordi dell'Unione Europea. Questo impoverimento culturale rischia di portarci ulteriormente fuori dall'Europa vanificando lo sforzo che ci ha portato oggi ad avere la prima anagrafe in Italia della fecondazione assistita.”

Ufficio Stampa

Marco Landucci

DISEGNO DI LEGGE N° 1514

“NORME IN MATERIA DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA”

(Scheda riassuntiva)

Iter legislativo

Il disegno di legge, dopo essere stato trasmesso dalla Camera dei Deputati alla XII Commissione Igiene e Sanità del Senato nel giugno del 2002, è stato approvato integralmente lo scorso 9 luglio. Nessuno dei quasi 400 emendamenti presentati è stato accolto nel testo.

Ora la parola passa all’Aula del Senato per l’approvazione definitiva.

Se il Senato approverà il disegno di legge, l’Istituto Superiore di Sanità dovrà presentare una relazione al Ministro della Salute sulle attività delle strutture autorizzate ad applicare le tecniche di fecondazione assistita.

Il Ministro della Salute riferirà successivamente in Parlamento, stabilendo così le “linee guida”.

Principi del disegno di legge

- Per accedere alle tecniche di procreazione medicalmente assistita è obbligatoria la diagnosi medica di sterilità o infertilità umana (inspiegata o da causa accertata)
- Sono due i criteri di applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita:
 1. *Gradualità*. Al fine di evitare interventi particolarmente gravosi, i medici che applicheranno le tecniche di procreazione assistita dovranno attenersi al principio della “minore invasività”
 2. *Consenso informato*. La coppia- in età potenzialmente fertile, maggiorenne e di sesso diverso- che ricorre alla procreazione assistita deve esprimere per iscritto il consenso e deve essere informata sui rischi psicologici e sanitari legati a queste tecniche, nonché sulle alternative (adozione, affidamento) alla procreazione assistita e sui costi da sostenere in strutture private. Dalla manifestazione del consenso all’applicazione della tecnica devono trascorrere non meno di sette giorni.
 - E’ vietata la fecondazione eterologa
 - Sono vietate la clonazione e la sperimentazione
 - Gli ovociti da trasferire non potranno essere più di 3
 - E’ riconosciuto il diritto a nascere del concepito
 - E’ riconosciuta l’obiezione di coscienza al personale sanitario

Strutture autorizzate

Le Regioni stabiliscono autonomamente i requisiti e le caratteristiche delle strutture e del personale che potranno applicare le tecniche di procreazione medicalmente assistita.

Queste strutture dovranno essere obbligatoriamente iscritte nel Registro che sarà istituito dal Ministro della Salute presso l’Istituto Superiore di Sanità.

L’Istituto Superiore di Sanità ha la facoltà di raccogliere le proposte ed i suggerimenti di Società Scientifiche e utenti.

Fondo per le tecniche di procreazione medicalmente assistita

Presso il Ministero della Salute viene istituito il Fondo Speciale per le tecniche di procreazione medicalmente assistita, da ripartire tra le Regioni.

La cifra a disposizione, a partire dal 2003, è di **6,8 milioni di euro**.

Sanzioni

Il disegno di legge prevede anche una serie di sanzioni amministrative, civili e penali.

La fattispecie più grave si riferisce al tentativo di clonazione, punibile con la reclusione da 10 a 20 anni ed una multa compresa tra 600.000 e 1 milione di euro.

Per il commercio di embrioni o gameti la pena prevista va dai 3 mesi ai due anni, con multa da 600.000 a 1 milione di euro.

Chi utilizza gameti estranei alla coppia rischia una multa da 300.000 a 600.000 euro.

Le strutture che praticano la fecondazione assistita senza autorizzazione rischiano fino a 300.000 euro di sanzioni amministrative.

**LEGGI SULLA FECONDAZIONE ASSISTITA:
EUROPA A CONFRONTO**

Contenuti della legge	Italia	Francia	Germania	Gran Bretagna	Spagna	Svezia	Grecia	Belgio	Austria	Norvegia
FIVET/ICSI con limite di ovociti inseminati	Si	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Congelamento zigoti	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Congelamento embrioni	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Fecondazione eterologa	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
FIVET con donazione di ovociti	No	Si	No	Si	Si	No	Si	Si	No	No
Diagnosi pre-impianto	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Fecondazione donne single	No	No	No	Si (decisione Authority)	Si	No	No	Si	No	No
Inseminazione con seme partner deceduto	No	No	No	Si (decisione Authority)	Entro sei mesi dal decesso	No	Entro due anni dal decesso	-	No	No
Ricerca scientifica su embrioni soprannumerari	No	Si	No	Si	Si	Si	Si		No	No
Produzione di embrioni per la ricerca	No	No	No	Si	No	No				

Come si può dedurre dalla tabella, il limite degli ovociti inseminati, il divieto di ricorrere alla fecondazione eterologa e quello di congelare gli zigoti vigono solamente in **Italia**.

Il congelamento degli embrioni, invece, è presente anche nella legislazione tedesca.

La donazione di ovociti è consentita in Francia, Gran Bretagna, Spagna, Grecia e Belgio, mentre **la diagnosi pre-impianto** è vietata solo in Italia e Germania.

E' ampio. Invece, il fronte del no alla **fecondazione delle donne single** (solo Gran Bretagna, Spagna e Belgio la consentono) e all' **utilizzo del seme del partner deceduto**, ammessa solo in Gran Bretagna, Spagna e Grecia. Queste due ultime nazioni pongono dei limiti temporali: entro sei mesi dal decesso in Spagna ed entro due anni in Grecia. Occorre inoltre il consenso scritto del partner e la presenza di un effettivo pericolo di vita (guerra, malattia letale, ecc.).

Stati Uniti ed Australia sono in linea con la legislazione europea. **No al limite di ovociti in seminati, si al congelamento di embrioni e zigoti, si alla fecondazione eterologa.**

Progetto SISMER: 'Infertilità e sterilità di coppia: diagnosi e iter terapeutico

Indice

Infertilità e sterilità di coppia

Diagnosi dell'infertilità

L'iter terapeutico

Le metodiche di Procreazione Medicalmente Assistita

Le gonadotropine: ormoni essenziali per la riproduzione umana

L'Azienda

Glossario

I. Infertilità' e sterilità' di coppia

L'**Organizzazione Mondiale della Sanità** ha recentemente stimato che nel mondo, il numero delle coppie infertili si attesta tra i 60 e gli 80 milioni.

Dai dati dell'Associazione Italiana per l'Educazione Demografica (AIED), risulta che l'infertilità, l'incapacità della coppia di concepire dopo due anni di rapporti intenzionalmente fecondi, colpisce in Italia circa il **20%** delle coppie in età riproduttiva.

Si stima quindi che ogni anno **45.000 nuove coppie** sono destinate ad incontrare difficoltà riproduttive nell'arco della loro vita futura e oltre **100.000 si rivolgono al medico per problemi di infertilità.**

Le coppie infertili

L'infertilità della coppia può dipendere da una condizione di sterilità assoluta, di subfertilità o può non essere correlata a nessuna causa evidente - sterilità idiopatica.

Coppie sterili - Vengono definite sterili quelle coppie in cui gli esami diagnostici hanno messo in evidenza una situazione tale da rendere impossibile un concepimento naturale. Questo avviene:

- *Quando il partner maschile è azospermico (non ha spermatozoi nell'eiaculato) o aspermico (non è in grado di eiaculare)*
- *Quando la partner femminile ha una occlusione tubarica bilaterale o una amenorrea ipergonadotropa (menopausa precoce) o una mancanza dell'utero*

Coppie subfertili - *Tutte le coppie che non presentano le suddette condizioni di sterilità.*

A questa categoria appartengono le coppie che hanno una *residua* possibilità di ottenere spontaneamente una gravidanza.

Nella tabella seguente viene riportata l'incidenza dei vari tipi di infertilità.

Tab.1

Tipo di infertilità	Solo nella donna	Solo nel maschio	Sia nella donna che nel maschio	% Totale di coppie
sterilità	10%	4%	7%*	21%
substerilità	15%	15%	35%	65%
Infertilità idiopatica				14%

* Nella maggior parte dei casi è presente una sterilità in uno dei due partner e una sub-fertilità nell'altro partner.

II. Diagnosi dell'infertilità

Gli esami per la diagnosi dell'infertilità sono numerosissimi, alcuni semplici, altri molto sofisticati, altri relativamente invasivi. Nonostante ciò, in molti casi non è possibile formulare una diagnosi precisa della causa primaria, ma solo evidenziare fattori correlati all'infertilità.

La Società Europea di Riproduzione Umana ed Embriologia (ESHRE) ha recentemente evidenziato come gli unici esami il cui esito sia strettamente correlato all'infertilità siano:

- analisi del liquido seminale
- valutazione della funzionalità tubarica e della cavità uterina (I.S.G., laparoscopia, isteroscopia, idrolaparoscopia)
- valutazione dell'ovulazione

Tutti gli altri esami non sono costantemente correlati all'infertilità (alcuni addirittura non hanno significato diagnostico) e quindi non sono raccomandati come esami di routine nella pratica clinica, ma solo in casi particolari da valutare di volta in volta.

III. L'iter terapeutico

Un corretto approccio terapeutico deve avere come primo obiettivo quello di informare in modo chiaro la coppia su quale sia la sua residua possibilità di avere una gravidanza spontanea, senza ricorrere ad alcun trattamento.

Qualora nella coppia esista un fattore di sterilità assoluta, la possibilità di concepire spontaneamente è quasi nulla, ed è necessario impostare una terapia.

In tutti gli altri casi, continua a persistere una **“fertilità residua”** che va considerata:

- nel caso di infertilità idiopatica, la probabilità di una gravidanza spontanea diminuisce proporzionalmente in relazione all'**età** della donna e alla **durata dell'infertilità** (da quanti anni la coppia cerca figli)
- nel caso di coppie sub-fertili, la possibilità di una gravidanza

spontanea è chiaramente inferiore, e la percentuale varia in base al fattore di sub-fertilità

Dopo due anni, se non insorge una gravidanza spontanea, le probabilità diventano molto basse soprattutto se la donna ha una età superiore ai 35 anni.

E' a questo punto che diviene opportuno programmare un trattamento.

La prima scelta terapeutica deve essere sempre finalizzata, quando possibile, al ripristino di una fertilità spontanea.

Purtroppo ciò è raramente possibile, soprattutto nella forma più severa di infertilità.

IV. Le metodiche di procreazione medicalmente assistita

Per Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) si intende una serie di metodiche atte a superare eventuali condizioni presenti nella coppia che ostacolano completamente o parzialmente la possibilità di concepire naturalmente.

FIVET

La prima metodica di concepimento assistito messa a punto per la coppia sterile è stata la cosiddetta FIVET (fertilizzazione “in vitro” e trasferimento in utero di embrioni) che, nel 1978, ha permesso la nascita della prima bambina al mondo concepita “in vitro”, in una donna affetta da sterilità tubarica.

La prima nascita ottenuta nel centro S.I.S.ME.R. con la FIVET risale al 1985.

Per alcuni anni questa tecnica ha rappresentato l'unica metodica disponibile; poteva essere eseguita con seme omologo del partner o con seme di un donatore, qualora il liquido seminale del partner presentasse parametri nettamente al di sotto dei valori normali.

Le tappe fondamentali della FIVET:

- **prelievo degli ovociti**
- **fecondazione extracorporea degli ovociti**
- **trasferimento degli embrioni sviluppatasi in vitro (cioè in laboratorio) all'interno dell'utero materno**

Nel corso degli anni, partendo da questa prima metodica sono state messe a punto alcune varianti, sia nella fase clinica che di laboratorio, che hanno permesso di ampliare sempre più le indicazioni della Procreazione Medicalmente Assistita e di aumentarne l'efficacia.

Induzione della crescita follicolare multipla

La prima gravidanza del 1978 fu ottenuta in un ciclo spontaneo, prelevando cioè l'unico ovocita presente normalmente nel ciclo ovulatorio della donna e trasferendo quindi un unico embrione.

Fin dagli inizi degli anni Ottanta, fu chiaramente dimostrato che l'efficacia della FIVET aumentava qualora la paziente venisse stimolata con farmaci induttori dell'ovulazione per portare a contemporanea maturazione più follicoli,

prelevare più ovociti e trasferire così 3-4 embrioni all'interno dell'utero nello stesso ciclo.

La prima gravidanza ottenuta in un ciclo "superstimolato" risale al 1980, e da allora l'induzione multipla della crescita follicolare è divenuta una tappa fondamentale dei cicli di Procreazione Medicalmente Assistita.

Crioconservazione di embrioni

In seguito alla "superovulazione", il numero di embrioni sviluppatasi "in vitro" può superare il numero ottimale di embrioni da trasferire.

La possibilità di conservare embrioni in eccesso attraverso *crioconservazione*, un congelamento in azoto liquido (a temperature inferiori a -196°), permette alla coppia di poterli trasferire all'interno dell'apparato genitale della partner in un tempo successivo, senza dover affrontare tutte le tappe di un nuovo ciclo.

La prima gravidanza ottenuta con questa metodica risale al 1982 e da allora la crioconservazione di embrioni "in eccesso" è divenuta un imperativo morale per tutti i centri di Medicina della Riproduzione.

La prima gravidanza ottenuta nel centro S.I.S.ME.R. con questa metodica risale al 1987.

Ovodonazione

La fecondazione in vitro di ovociti umani ha reso possibile la donazione di queste cellule (cioè del gamete femminile) da una donna all'altra. Questa metodica ha aperto una possibilità di gravidanza a tutte quelle pazienti che, pur possedendo un utero integro, non sono in grado di fornire i propri ovociti per il concepimento: donne che entrano precocemente in menopausa, donne le cui ovaie sono state asportate chirurgicamente o non sono più funzionanti a causa delle terapie antitumorali.

Dal 1983, anno della nascita del primo bambino attraverso una ovodonazione, questa metodica si è diffusa rapidamente, nonostante le implicazioni etico-giuridiche che possono insorgere.

La prima gravidanza ottenuta nel centro S.I.S.ME.R. con questa tecnica risale al 1985.

GIFT – ZIFT – TET

Queste metodiche rappresentano un approccio terapeutico più fisiologico in quanto prevedono di trasferire i gameti o il prodotto del concepimento all'interno delle tube, là dove fisiologicamente avviene la fecondazione e dove l'embrione trascorre i suoi primi giorni di vita.

Qualora si trasferiscano nelle tube i gameti femminili e maschili (ovociti e spermatozoi) la tecnica utilizzata è la GIFT; in questa metodica la fecondazione avviene all'interno del corpo umano, cioè in "vivo".

Qualora il trasferimento nelle tube avvenga dopo l'ottenimento di una fecondazione in vitro, si utilizza la tecnica ZIFT se si trasferiscono gli ovociti appena fecondati (zigoti) o la tecnica TET se si trasferiscono gli embrioni già in fase di divisione (a 2-4 cellule).

E' ovvio che il trasferimento intratubarico può essere eseguito solo qualora la funzionalità delle tube sia conservata o solo lievemente alterata. Per eseguire

queste metodiche è solitamente necessario sottoporre la paziente ad una manovra chirurgica, in anestesia generale, chiamata laparoscopia o celioscopia. Come nella FIVET, la GIFT, la ZIFT e la TET possono essere eseguite utilizzando il seme del partner o, se necessario, il seme del donatore.

Queste metodiche vengono utilizzate sempre più raramente, in quanto oggi offrono percentuali di successo simili alla FIVET, tecnica che non richiede l'intervento laparoscopico.

Tecniche di microiniezione degli spermatozoi

Fino alla fine degli anni Ottanta, l'inseminazione in vitro veniva sempre eseguita mettendo a contatto l'ovocita con un certo numero di spermatozoi mobili e morfologicamente normali in una piccola quantità di terreno di coltura.

Le varie tappe della fecondazione (superamento delle barriere dell'ovocita, fusione con la membrana plasmatica dell'ovocita, penetrazione all'interno del citoplasma) avvenivano spontaneamente se pur in condizioni "in vitro".

Per poter ottenere una elevata percentuale di fecondazione, era necessario poter selezionare dall'ejaculato "in toto" un numero sufficiente di spermatozoi mobili.

I campioni di liquido seminale con un basso numero e/o mobilità di spermatozoi, non erano in grado di fecondare gli ovociti neppure "in vitro".

Le tecniche di microiniezione (metodiche di inseminazione degli ovociti), hanno rappresentato una importante conquista in quanto permettono oggi di ottenere una fecondazione "in vitro" anche in presenza di liquidi seminali con parametri estremamente scarsi, cioè con un bassissimo numero di spermatozoi e/o con una motilità estremamente ridotta.

La prima tecnica utilizzata, la SUSM, messa a punto nel 1990, è stata completamente abbandonata nel 1993 a favore della ICSI, i cui risultati sono nettamente superiori e più facilmente riproducibili.

La ICSI prevede di iniettare, con un *micromanipolatore* costruito ad hoc, un unico spermatozoo direttamente all'interno del citoplasma dell'ovocita.

Quando necessario, la ICSI può essere utilizzata in un ciclo FIVET o ZIFT o TET, o in un ciclo di ovodonazione.

Ovviamente non può essere utilizzata per un ciclo GIFT, che prevede di per sé una fecondazione spontanea all'interno delle tube.

La prima gravidanza al mondo con la ICSI è stata ottenuta nel 1993, nello stesso anno in cui questo accadeva anche nel centro S.I.S.M.E.R.

MESA – TESA/E – STW

Queste sigle indicano un prelievo chirurgico di spermatozoi dalle vie seminali.

Per MESA si intende un prelievo dall'epididimo, per TESA (e/o TESE) un prelievo dal testicolo, per STW un prelievo attraverso il lavaggio chirurgico delle vie seminali.

MESA e TESA/E si rendono necessarie qualora il partner maschile presenti una azospermia (cioè mancanza di spermatozoi nell'ejaculato) dovuta ad una ostruzione delle vie seminali. Il testicolo produce spermatozoi, ma questi non sono in grado di riversarsi nelle vie seminali e, quindi, nell'ejaculato.

La TESA/E è inoltre indicata in caso di parziale arresto maturativo.

L'indicazione alla STW è invece data nei casi di eiaculazione retrograda o altre patologie.

Gli spermatozoi prelevati chirurgicamente vengono utilizzati per la inseminazione in vitro degli ovociti, per lo più utilizzando la tecnica ICSI. La partner femminile deve quindi sottoporsi ad un ciclo di trattamento.

Gli spermatozoi residui possono essere crioconservati allo scopo di eseguire cicli successivi senza dover ripetere il prelievo chirurgico degli spermatozoi.

La prima gravidanza con STW e MESA sono state conseguite nel centro S.I.S.ME.R. nel 1993, con TESA nel 1997.

AZH (Assisted Zona Hatching)

Questa procedura consiste nel produrre una piccola apertura della zona pellucida degli embrioni (una membrana di protezione che fisiologicamente riveste l'ovocita e l'embrione fino al momento dell'impianto) negli embrioni subito prima del loro trasferimento nell'utero.

L'AZH è una metodica di laboratorio che ha lo scopo di favorire, quando ritenuto necessario, la fuoriuscita della blastocisti (embrione allo stadio di circa 100 cellule in grado di impiantarsi nell'organismo femminile) dalla zona pellucida per entrare direttamente in contatto con l'utero materno.

Biopsia dell'embrione

La messa a punto di sofisticate tecniche di citogenetica permette oggi di eseguire una indagine cromosomica su una unica cellula ed in tempi brevissimi (5-6 ore), quando normalmente sono richiesti 10-15 giorni ed un numero elevatissimo di cellule in divisione.

E' quindi possibile asportare un blastomero (cellule dell'embrione che si formano per ripetute divisioni dello zigote) da un embrione di 6-8 cellule senza danneggiarlo (biopsia dell'embrione) ed eseguire su di esso una valutazione cromosomica prima del trasferimento dell'embrione nell'utero materno.

Attualmente sono disponibili le sonde per analizzare i cromosomi sessuali (XY) ed i cromosomi 13-14-16-18-21-22.

La biopsia dell'embrione trova indicazione nelle seguenti situazioni.

- Pazienti di età superiore ai 38 anni, in cui il rischio della trisomia 21 (sindrome di Down) è notevolmente aumentato e in cui la possibilità di ogni singolo embrione di impiantarsi è ridotta
- Coppie con rischio di trasmissione di malattie genetiche legate al sesso
- Pazienti che hanno eseguito più di tre cicli di concepimento assistito senza aver mai ottenuto una gravidanza
- Pazienti con aborti ripetuti

Crioconservazione di ovociti

Recentemente è stata messa a punto una nuova metodica detta di "vitrificazione" che sembra essere in grado di permettere la crioconservazione degli ovociti, metodica che allo stato attuale è in fase di valutazione clinica. Qualora si dimostrasse efficace potrà in futuro permettere di ridurre al minimo, o addirittura evitare, la crioconservazione degli embrioni con evidenti vantaggi etici.

La prima gravidanza al mondo con questa metodica è stata ottenuta nel 1999 nel centro S.I.S.ME.R.

L'attività del Centro Sismer è iniziata nel 1985. Al dicembre del 1999 sono stati eseguiti 6274 cicli.

La Tav.I mostra come negli anni, la percentuale di impianto embrionale sia progressivamente aumentata, permettendo di mantenere invariata la percentuale di gravidanza pur trasferendo un numero sempre più ridotto di embrioni, e quindi riducendo l'incidenza di gravidanze multiple.

Tav. I

<i>Periodo attività</i>	<i>1985-95</i>	<i>1986</i>	<i>1987</i>	<i>1998</i>	<i>1999</i>
<i>N° cicli</i>	407 7	476	580	578	563
<i>Tasso impianto</i>	8%	12%	22%	23%	25%
<i>N° max embrioni trasferiti</i>	4-5	3-4	3	3	2
<i>% gravidanza</i>	19 %	24%	36%	36.5%	36.5%
<i>% aborto</i>	23 %	11%	11%	9%	13%

V. Le gonadotropine: ormoni essenziali per la riproduzione umana

Le gonadotropine giocano un ruolo importante nella regolazione della riproduzione umana in quanto influenzano il controllo e le funzioni dei sistemi riproduttivi maschili e femminili.

Le gonadotropine comprendono tre ormoni:

l'ormone follicolo stimolante (FSH)

l'ormone luteinizzante (LH)

la gonadotropina corionica umana (hCG)

L'attività ovarica è completamente dipendente dalla secrezione dell'FSH e dell'LH in quanto queste influenzano la regolazione del ciclo mestruale ovarico.

Oggi i preparati a base di gonadotropine, oltre ad essere largamente impiegati nel trattamento dell'infertilità derivante da alterazioni ormonali, sono utilizzati di routine nelle donne sottoposte metodiche di Procreazione Medicalmente Assistita come la fecondazione in vitro.

La somministrazione di gonadotropine permette di indurre una crescita follicolare multipla, per ottenere diversi ovociti dalle ovaie e aumentare le probabilità di fecondazione in vitro o in vivo.

Per oltre quaranta anni le gonadotropine derivate dalle urine hanno aiutato centinaia di migliaia di coppie infertili a realizzare il sogno di un figlio. Oggi grazie all'uso della tecnologia del DNA ricombinante è possibile produrre gonadotropine con la massima purezza e con costante efficacia.

La disponibilità delle gonadotropine ricombinanti offre infatti nuove prospettive terapeutiche per il trattamento dell'infertilità sia maschile che femminile per specifiche indicazioni e popolazioni di pazienti.

VI. Serono e l'infertilità

Serono Pharma è la consociata italiana del Gruppo farmaceutico svizzero **Ares Serono**.

Fondata nel 1906 a Roma dal Professore Cesare Serono, l'Azienda, che vanta una leadership consolidata nel settore dell'infertilità, si è sviluppata specializzandosi nell'estrazione e purificazione di prodotti naturali.

L'**Istituto Farmacologico Serono** è riuscito nel 1948, a realizzare un prodotto farmaceutico composto da FSH e LH: un **preparato a base di gonadotropine urinarie umane**, il primo trattamento ad essere reso disponibile per la cura dell'infertilità.

L'Azienda, a partire dagli anni '80 a Ginevra, ha posto le basi di una vasta attività di ricerca e sviluppo nel campo delle **biotecnologie**, che ha portato alla produzione, nel 1995, del primo preparato **FSH umano ricombinante**.

Oggi questo preparato è altamente purificato e contiene il 95% di principio attivo (FSH).

Ares Serono ogni anno investe oltre il 20% del proprio fatturato in attività di ricerca e sviluppo.

GLOSSARIO

Aneuploidia

Alterato numero di cromosomi presenti in una cellula.

Blastocisti

Embrione allo stadio di circa 100 cellule in grado di impiantarsi nell'organismo femminile.

E' composto da una serie di cellule "esterne" che si differenziano nella placenta e nei suoi annessi e da un gruppo di cellule "interne" che formeranno l'embrione.

Citoplasma

Parte componente della cellula che si trova all'esterno del nucleo e all'interno della membrana plasmatica.

Crioconservazione

Procedura utilizzata per conservare a bassissima temperatura (in azoto liquido) embrioni e gameti.

Epididimo

Struttura cordoniforme disposta sul margine superiore del testicolo. Contiene un canale circonvoluto, lungo circa 4 – 6 metri, dove, dopo la produzione, gli spermatozoi sono immagazzinati, nutriti e subiscono la maturazione finale.

Eterologo

Termine riferito alla utilizzazione di gameti non appartenenti alla coppia.

Follicolo

Formazione fluida dell'ovaio contenente la cellula uovo.

Gamete femminile

Cellula germinale femminile matura (ovocita).

Gamete maschile

Cellula germinale maschile matura (spermatozoo)

Gonadotropine

Ormoni secreti dall'ipofisi sotto controllo ipotalamico. Sono l'FSH e l'LH.

Omologo

Riferito ai gameti implica la presenza di gameti appartenenti alla coppia.

Ovocita

Gamete femminile contenente il patrimonio cromosomico materno.