

La notizia è di qualche settimana fa e ora si discute sulla validità del metodo, che apre nuove prospettive, ma con qualche limite

## la bimba nata da un ovulo se

In ottobre, a Roma, è venuta al mondo la prima bambina nata in seguito alla cosiddetta "diagnosi genetica pre-concepimento". La bimba, figlia di una donna non fertile e portatrice di un'anomalia genetica, è perfettamente sana e gode di ottima salute, proprio grazie a questa particolare tecnica che permette di esaminare il patrimonio genetico della mamma prima che avvenga la fusione dell'ovocita (ovulo) con lo spermatozoo.

■ La diagnosi pre-concepimento si effettua nel corso della fecondazione assistita che, in Italia, è riservata alle coppie eterosessuali con problemi di infertilità. La novità di questo metodo è che consente di individuare tutti i tipi di anomalia genetica a provenienza materna nel rispetto della legge 40, che regola la fecondazione assistita nel nostro paese e che vieta di effettuare analisi genetiche sull'embrione, formato dall'unione della cellula uovo della donna con lo spermatozoo maschile.

### Una tecnica italiana: la diagnosi pre-concepimento

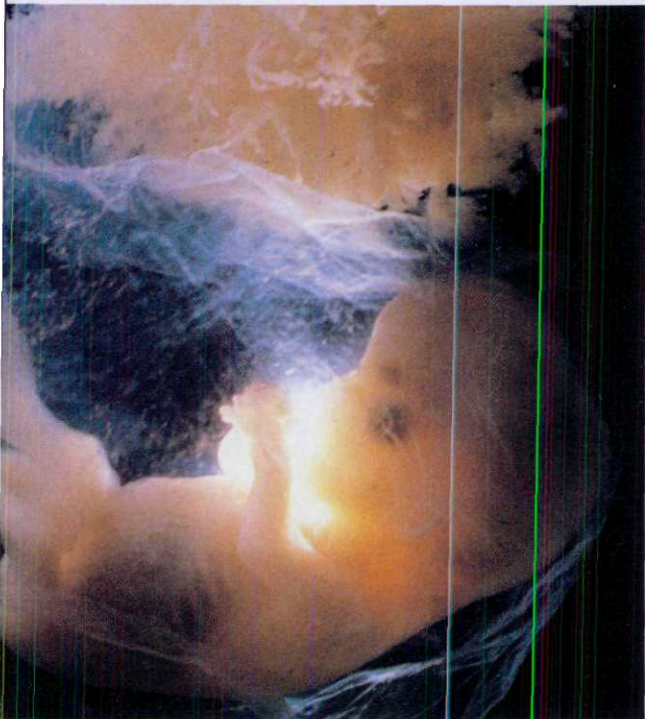
L'annuncio della nascita della bambina è stato dato a Roma nel corso del congresso della Federazione italiana di ostetricia e ginecologia (Fiog), da tutti gli esperti che si sono occupati di questa tecnica: il professor Massimo Moscarini dell'università La Sapienza Sant'Andrea; il biologo molecolare Francesco Fiorentino, direttore di Laboratorio Genoma di Roma; la dottoressa Donatella Caserta dell'uni-

versità La Sapienza di Roma.

■ La diagnosi pre-concepimento esamina e seleziona non gli embrioni, bensì l'ovulo della donna. Il procedimento è riservato alle coppie che presentano problemi di infertilità e sono portatrici di anomalie genetiche, per escludere il rischio di malattie trasmesse al feto dalla madre, come la talassemia e altre, facendo così nascere un bambino sano.

#### Come si svolge la procedura

Nella fecondazione assistita, si procede prelevando gli ovociti (ovuli "maturati") della donna. A questo punto viene effettuata l'analisi genetica, non sull'ovocita, che verrà poi utilizzato per la fecondazione, ma sul primo globulo polare (il secondo si forma dopo la fecondazione), una struttura che viene eliminata dalla cellula uovo e che riporta informazioni genetiche fonda-



## L'ESPERTO

### "Tutela la salute del nascituro, nel rispetto della legge"

# L'intervista

Professor **Massimo Moscarini**, presidente dell'Associazione ginecologi universitari italiani (Agui), ordinario di Ostetricia e Ginecologia all'università La Sapienza di Roma e direttore dell'unità operativa di Ginecologia dell'azienda ospedaliera Sant'Andrea.

**Questa tecnica esiste solo in Italia: per quale motivo avete deciso di proseguire nella ricerca in questa direzione?**

Lo studio dell'ovocita apre numerosi campi di ricerca, non solo quello della fertilità: permette di studiare l'endometriosi, la menopausa precoce, i tumori dell'ovaio. Inoltre, consente di eseguire la diagnosi nelle portatrici di malattie genetiche prima della fecondazione dell'ovulo, eliminando così la selezione degli embrioni, che costituisce un problema etico sia per la coppia sterile e portatrice di anomalia genetica sia per gli operatori del settore. Teniamo anche presente che se la legge 40 non vieta espressamente di esaminare gli embrioni ottenuti con la procreazione medicalmente assistita, dal punto di vista delle malattie genetiche però

vieta la selezione degli embrioni, anche di quelli eventualmente portatori di difetti genetici. Questo mette la coppia nell'obbligo di accettare tutti gli embrioni, salvo poi ricorrere all'interruzione di gravidanza quando scopre di avere un figlio malato. La diagnosi pre-concepimento tutela il diritto alla salute del nascituro e, al tempo stesso, non contravviene alla legge vigente.

**Alcuni esperti del mondo scientifico che sono intervenuti sulla questione, affermano che questa tecnica non è nuova, perché è praticata da oltre dieci anni negli Usa e che, inoltre, non mette al riparo da eventuali rischi. Lei che cosa risponde?**

Chi fa queste affermazioni, in realtà, non conosce bene la questione. È vero che la diagnosi sul globulo polare si effettua negli Usa da anni, ma viene eseguita dopo la fecondazione, quindi quando la fusione dei due patrimoni genetici è già avvenuta. La nostra tecnica è innovativa perché la diagnosi viene effettuata prima della fecondazione. La difficoltà della tecnica è dovuta al fatto che, per effettuare l'analisi genetica del primo globulo polare, prima della fertilizzazione, vi è un tempo massimo di sei ore. Questa capacità di analizzare il patrimonio genetico della donna in breve tempo permette di mantenere in condizioni ottimali la qualità degli

ovociti che, deteriorandosi, non consentirebbero più una soddisfacente capacità fecondativa. I risultati raggiunti sono frutto di un intenso lavoro durato due anni, da parte di ginecologi e biologi.

**Con l'analisi genetica del globulo polare della cellula femminile, però, non potete esaminare il patrimonio genetico del maschio...**

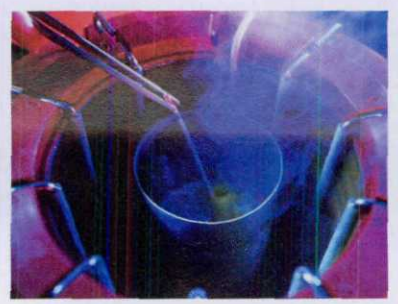
Sì, è vero. I limiti della tecnica sono più di uno: la componente maschile resta esclusa dalla possibilità di diagnosi, il numero di ovociti da recuperare deve essere sufficiente, e per il momento è nato solo il primo bambino. I vantaggi sono però innegabili: non si producono embrioni (che comunque non possono essere esaminati) ed è possibile diagnosticare le malattie da parte materna. Inoltre, se la coppia è portatrice sana di malattie genetiche portate dalla mamma, come per esempio la talassemia, è possibile escludere gli ovociti con la mutazione materna, evitando così il concepimento di un bambino malato: al massimo, sarà portatore sano. Inoltre, la donna evita di doversi sottoporre a più stimolazioni grazie alla possibilità di congelare gli ovociti sani che non vengono usati per la fecondazione. Siamo all'inizio, ma sicuramente abbiamo avuto un risultato importante che ci spinge a proseguire.

# ezionato

**I GLOBULI POLARI**  
Per la diagnosi si analizza il primo globulo polare espulso dall'ovulo, che contiene in modo speculare le informazioni genetiche. Un secondo globulo polare viene eliminato dall'ovulo alla seconda divisione cellulare, cioè dopo la fecondazione.

mentali.  
■ Se il globulo polare esaminato contiene il difetto genetico, significa che l'ovocita non ce l'ha più, perché l'ha eliminato. Al contrario, se nel globulo polare il difetto manca, significa che questo è rimasto all'interno dell'ovocita, che quindi non deve essere utilizzato perché trasmetterebbe la malattia.  
■ Da questo momento in poi si procede come per la tradizionale fecondazione assistita: si

mette in contatto l'ovocita sano con gli spermatozoi, in modo che si formi l'embrione. Questo viene poi inserito nell'utero della donna e, se attecchisce, la gravidanza prosegue normalmente.  
■ Come viene imposto dalla legge italiana, vengono fecondati tre ovociti. Per la selezione pre-concepimento, però, si preleva un numero maggiore di ovociti, così si possono avere migliori probabilità di riuscita.

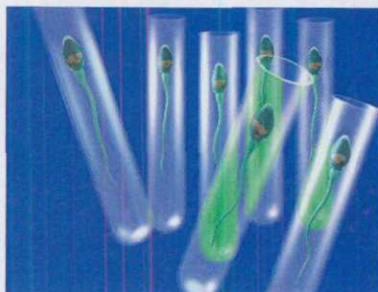




**“Non è una tecnica sbagliata, ma è meglio la diagnosi pre-impianto”**

Professor **Claudio Giorlandino**, docente universitario, presidente della Società Italiana di diagnosi prenatale e medicina materno-fetale (S.I.Di.P.), presidente del forum delle associazioni di genetica e riproduzione (ForAger).

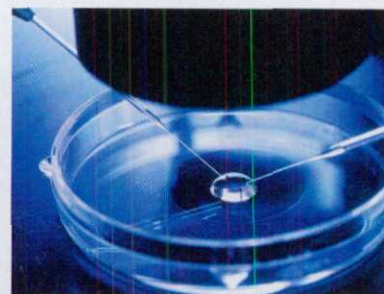
Sono favorevole alla diagnosi pre-concepimento, ma nel mondo siamo rimasti gli unici a proporla. Tale metodica, che utilizza il globulo polare dell'ovocita prima di essere fecondata, fu introdotta già nel 1996 negli Stati Uniti, e da allora non si contano gli studi e le casistiche. Progressivamente, poi, questa tecnica è caduta nell'oblio. In pratica, non è più utilizzata perché, al suo posto, si è ormai consolidata, in tutto il mondo, la diagnosi pre-impianto sulla blastocisti, cioè sul gruppo di cellule dell'embrione che si forma dopo la fecondazione. Erano infatti troppi gli errori e le limitazioni della diagnosi sul globulo polare. I primi derivano dalla possibilità che il materiale genetico del globulo polare sia poi diverso da quello che si va strutturando nella blastocisti, i secondi dal fatto che la metodica indaga poche malattie, soprattutto quelle legate al mitocondrio, e quindi lo spettro diagnostico è limitato. Oggi si esegue dappertutto la diagnosi pre-impianto sull'embrione e non c'è motivo per non eseguirla. Si tratta di una tecnica semplice e sicura, assolutamente priva di rischi. Chi si oppone lo fa per motivi ideologici. In Italia la si può eseguire, ma poi non si può selezionare l'embrione sano. Allora, se serve solo a sapere prima dell'amniocentesi o della villocentesi, perché non eseguirla? Credo che la diagnosi pre-concepimento, giunta anche in Italia da circa due d'anni, potrà avere un suo "spazio", anche se limitato e senza dare garanzie, ma se la coppia richiede maggiori informazioni e non vuole interrompere la gravidanza, penso che la diagnosi pre-impianto sia da prediligere.



**“Una prospettiva promettente, che ha comunque i suoi limiti”**

Dottoressa **Alessandra Vucetich**, consulente ginecologa per l'associazione SOSinfertilità.

Ritengo che l'analisi pre-concepimento possa essere utile per la diagnosi di alcune malattie genetiche. Validi esperti l'hanno criticata basandosi soprattutto sul metodo di esecuzione dell'analisi del globulo polare. A mio avviso, sarà importante stabilire le indicazioni per questa procedura. Per esempio, mi sembra interessante per le coppie in cui entrambi i futuri genitori sono portatori di anemia mediterranea: questa malattia è infatti codificata a livello cromosomico da un solo gene, quindi è semplice da individuare e utilizzare gli ovociti sani. È noto, però, che gli ovociti diagnosticati come sani possono subire degli "arrangiamenti" di materiale genetico successivi al momento dell'analisi sul primo globulo polare. Questo rende la diagnosi meno precisa e, quindi, meno sicuro l'utilizzo di questi ovociti per la fecondazione. Ci sono poi malattie, come per esempio la fibrosi cistica, che dipendono da più geni. In questi casi, è necessaria un'indagine più articolata, che non può limitarsi all'analisi del solo globulo polare perché si avrebbero informazioni incomplete. La stessa considerazione vale per le anomalie cromosomiche: il difetto genetico dipende soprattutto dall'elevata età materna, ma ci sono altri fattori che non sono indagabili attraverso la valutazione pre-concepimento degli ovociti. In conclusione, la diagnosi pre-concepimento sembra costituire un percorso alternativo promettente rispetto a quella pre-impianto, ma allo stato attuale delle competenze non può ancora essere impiegata nella pratica clinica.



**“Per parlare di successo servono ancora ricerche e più risultati”**

Professor **Carlo Flamigni**, docente di Ginecologia all'università di Bologna.

Non dico che questo metodo di diagnosi sia sbagliato. Penso solo che, prima di parlare di risultati e di dare speranze a tante coppie, sia necessario indagare ancora, fare ricerca e quindi disporre di dati più concreti e sicuramente più numerosi che un solo caso. Intanto, non si tratta di una metodica nuova: è stata introdotta oltre dodici anni fa negli Usa dal dottor Verlinsky, esperto nella procreazione medicalmente assistita, che ha pubblicato nel 2004 dati esaustivi in seguito a ben 16.000 cicli di fecondazione con questo sistema. In questi casi, è andato a buon fine il 14% delle gravidanze. A fronte di questi numeri, si capisce che parlare di un solo caso sia, oltre che scorretto, francamente ridicolo. Non solo: personalmente non condivido nemmeno il metodo di esecuzione. Infatti, l'analisi genetica viene fatta solo sul primo globulo polare, che consiste nell'estensione del patrimonio genetico dell'uovo quando questo viene liberato dal follicolo. Poi, quando l'ovulo stesso viene fertilizzato, libera ancora cromosomi come secondo globulo polare. Solo studiando in sequenza il primo e anche il secondo globulo polare è possibile ottenere un'informazione affidabile sul fatto che quell'uovo sia geneticamente normale. Studiando solo il primo, invece, l'informazione non è sufficiente ed è presente un elevato margine di errore. Questo è stato abbondantemente dimostrato dalle ricerche statunitensi. Quindi, si dovrebbe studiare anche il secondo globulo, ma in Italia non è possibile perché, a questo punto, l'ovulo è già fecondata.

*Servizio di Roberta Raviolo.*