

Ragionare sulla Fertilità

Il termine paradigma sta per **“modello di riferimento di valore fondamentale”**.

Applicando

il termine alla misurazione dei parametri che compongono il

peraltro

complicato puzzle dedicato alla predittività sulla procreazione umana ne esce un quadro che, purtroppo, dà risposte parziali e spesso inconsistenti.

Ancora purtroppo, complice la rete che consente a chiunque di *“studiare la problematica”*

le risposte, spesso di per se stesse inconcludenti, vengono prese per

affidabili e su di esse viene *“costruito”* un castello di conseguenze

predittive che non hanno il minimo senso scientifico ma solo di realtà

percepita come la temperatura delle previsioni meteo.

Appare

perciò ragionevole iniziare una discussione, se non una vera e propria

cernita, sui dati scientificamente condivisibili in raffronto a quello

che, per usare un termine di moda, sono solo fake-news.

Introduzione

Per definizione condivisa l'Infertilità è quella situazione in cui la coppia non ha concepito dopo un anno di rapporti regolari e non protetti.

Per regolari si valuta che debbano essere almeno due rapporti alla settimana, quindi si parla di almeno cento rapporti all'anno onde coprire le 10-14 ovulazioni.

Tale situazione, per stima della WHO, colpisce il 15-20% delle coppie dei paesi industrializzati e si parla di coppie in cui la partner femminile ha mediamente un'età di almeno 15 anni superiore a quella in cui può biologicamente iniziare a procreare. Stesso dicasi del partner maschile.

Appare perciò ovvio che la scelta di procreare in età "biologicamente attempata" sia uno dei fattori, se non il principale fattore causale della infertilità di coppia.

Le statistiche di cui si dispone indicano la presenza di un fattore maschile coesistente nel 20-60% dei casi. Una forbice così ampia non sorprende poichè dipende essenzialmente dalla mancanza di strumenti adeguati alla misurazione del potenziale riproduttivo maschile essendo essi basati tuttora sull'esame seminale i cui parametri di riferimento della normalità sono tanto convenzionali quanto slegati dalla realtà. Purtroppo sono recepiti come predittivi anche da buona parte dei medici.

L'aggettivo "*idiopatico*" viene poi affibbiato a tutti quei casi di infertilità in cui, indipendentemente dalla presenza o meno di dispermia, non si riconosce una causa dimostrabile alla base del problema. Sarebbe ora di

aggiungere

all'aggettivo in questione la frase "*per mancanza di strumenti adeguati*".

Lo scopo di questo scritto è di prendere in considerazione alcuni

aspetti nodali e conosciuti per distinguerli dalle fake-news.

La dispermia

Si intende per dispermia lo scostamento dei parametri dell'esame seminale dai valori di riferimento.

A parte il caso del **criptorchidismo** e del [varicocele](#) come cause conosciute associabili alla dispermia si è enfatizzata la presenza di polimorfismi genetici.

Oltre

a queste ed altre cause meno frequenti, l'attenzione dei ricercatori si

è soffermata soprattutto sulla integrità del DNA spermatico e sulla

eccessiva produzione di ROS.

E' poco noto, peraltro, il fatto che un certo grado di potenziale ossidante sia necessario alla "normale"

funzione spermatica essendo i ROS nodali nella capacitazione, nella

motilità attivata e nella reazione acrosomiale, passaggi essenziali per

la fecondazione in vivo. Uno sbilanciamento verso l'eccesso dei ROS si

compendia in danno del DNA, in perossidazione lipidica e in alterazione

delle membrane mitocondriali.

Tutto ciò non può però essere

contrastato semplicisticamente andando a vivere in un ambiente privo di

inquinamento e smettendo di fumare. I più credono che attraverso la

supplementazione di antiossidanti si ripiani il problema e il danno

senza nulla rischiare in termini di effetti negativi.

Tuttavia,

pur facendo passare l'integrazione alimentare naturale come scevra da

effetti collaterali non è possibile sottrarre al conto il fatto che

molte di queste molecole o associazioni delle stesse hanno un vero

effetto farmacologico con altrettanta probabilità di danno tra cui

spicca l'overdose.

Essa si compendia nella incapacità dello

spermatozoo ad andare incontro alla capacitazione, alla

motilità

attivata e alla reazione acrosomiale, fenomeni senza i quali non è

possibile la fecondazione dell'ovulo e i cui meccanismi cominciano

appena adesso ad essere un poco più conosciuti.

Il plasma seminale ha un ruolo?

Gli

spermatozoi sono inizialmente accompagnati dalla secrezione testicolare

ed epididimaria. Durante l'eiaculazione, gli spermatozoi provenienti

dall'epididimo si mescolano con le secrezioni delle ghiandole accessorie

della prostata e delle vescicole seminali.

Tutte queste

secrezioni formano il plasma seminale, che consta di zuccheri, composti

organici, ioni, proteine e prostaglandine. Un tempo era considerato un

semplice mezzo passivo di trasporto mentre ora meglio si comprende il

ruolo biochimico.

L'eiaculato in vagina coagula.

Ne sono responsabili la semenogelina e la fibronectina che formano una

rete di fibre che ingloba e immobilizza gli spermatozoi. Poco dopo e con

una certa variabilità interumana nei tempi, si verifica la liquefazione e il graduale rilascio degli spermatozoi. Il fenomeno è regolato da una proteasi, la PSA e da alcune metallo proteinasi.

Interessante il fatto che lo spermatozoo liberato dal coagulo ancora non è in grado di fecondare ma procede, spedito, verso l'utero attraversando il muco cervicale.

Inizia quindi la **capacitazione** che si compendia nella capacità dello spermatozoo di spingersi fino ad attaccarsi alla zona pellucida dell'ovocita, penetrarlo e inibire il passaggio di altri spermatozoi. Questo avviene nelle tube di Falloppio.

Ancora più interessante il fatto che tale fenomeno si osserva solo in vivo ed è bypassabile dalle procedure di fecondazione in vitro come la ICSI.

Non appare secondario ricordare quanto la funzionalità tubarica sia importante in questo processo. Purtroppo ancora persiste l'equivalenza tra tuba aperta e tuba funzionale che, in assenza di un test

diagnostico

adeguato, va ad ingrossare le fila delle infertilità inspiegate.

I fattori coinvolti nella capacitazione sono una quarantina ma quelli che sono più interessanti sono le glicodeline le quali sembrano essere in grado di attivare la capacitazione e di regolarla nel senso di evitare che questa accada troppo presto e non nella sede opportuna, la tuba.

Oltre a quanto descritto, recenti evidenze suggeriscono che il **plasma seminale** abbia anche un altro ruolo non secondario nel complesso fenomeno della tolleranza immunitaria femminile.

La modulazione del sistema immunitario femminile

Il sistema immunitario, come è noto, identifica i patogeni, antigeni esterni e quant'altro di non proprio e li combatte. Nel contesto della fecondazione, sia gli spermatozoi che il feto sono *non-self* ma tollerati quindi immuni dall'aggressione da parte degli anticorpi materni.

Questo

fenomeno è stato spiegato, nel tempo, con la immaturità antigenica del

feto, con una potente soppressione del sistema immune materno durante la

gravidanza e dalla presenza della barriera emato-placentare.

Ipotesi

rivelatasi poi non vere, specialmente quella della soppressione

immunitaria considerando che la vagina è una porta aperta all'esterno e

quindi alle infezioni.

Il sistema immunitario femminile, quindi,

deve per forza avere un sistema di regolazione. In effetti, appena lo

sperma arriva in vagina si assiste ad una attivazione leucocitaria

attraverso la sintesi di citochine pro infiammatorie tra cui la IL1, la

IL6, la IL1 alfa.

Si suppone, quindi, ed è verosimile, la

presenza sul plasma seminale di fattori di regolazione del fenomeno che

inducono una qualche forma di attivazione infiammatoria tollerante. La

cosa sembra regolata da dei Linfociti particolari, i T.reg.

I

componenti che del plasma seminale che agiscono da trigger del processo

includono le citochine prodotte dalle cellule di Sertoli e di Leydig e a

loro volta implicate nella regolazione della spermatogenesi.

Tra

queste la più studiata è il TGF beta che nel plasma seminale esiste in

due forme di cui solo una, minoritaria, attivata. Negli otto secondi che

passano dalla deposizione del seme in vagina, il pH vaginale passa da

4,3 a 7,2. Il TGF è attivato anche da molti altri enzimi plasmatici

derivanti da zone delle ghiandole accessorie diverse da quelle che

sintetizzano il TGF e che si attivano solo dopo l'eiaculazione.

Il meccanismo di TGF e PGE2 sembra essere alla base della regolazione dei linfociti materni T.reg.

Le

prostaglandine del plasma seminale, nella fattispecie la PGE1 e la

PGE2, sono in concentrazione estremamente più elevata che nel sangue.

Inducono la trascrizione e la traslazione dei geni che regolano la

ciclossigenasi 2 che aumentano la sintesi di eicosanoidi dall'acido

arachidonico. Sono quindi responsabili di uno dei meccanismi della

tolleranza immunitaria femminile attraverso la regolazione linfocitaria.

Appare

ovvio che una disregolazione delle prostaglandine, come

avviene nel
processo infiammatorio a carico di testicoli, epididimi,
prostata e
vescicole seminali possa alterare la funzione originaria ed
essere causa
di mancati concepimenti.

Discussione

Quanto sinora esposto può rivelarsi utile in termini di
diagnosi e di terapia dell'infertilità.

▪ Criptorchidismo:

la letteratura al riguardo suggerisce che l'assenza di
uno o entrambi i
testicoli sia deleteria per la salute degli stessi
qualora non corretta
chirurgicamente o con farmaci entro il secondo-terzo
anno di vita.

Nonostante

il corretto approccio, una parte di questi soggetti
presenta, in età

postpuberale, un FSH elevato, testimone della presenza
di un danno

testicolare che può essere totale e concomitante ad una
azoospermia o

parziale con presenza di spermatozoi nell'eiaculato. Non
c'è terapia che

ripristini i tubuli persi.

I soggetti ex-criptorchidi hanno qualche

probabilità in più di sviluppare, negli anni successivi,
una neoplasia

testicolare per cui è buona norma un follow-up annuale

ecografico e dei
markers tumorali.

- **Varicocele:** si rimanda alla corposissima letteratura al riguardo, perennemente contraddittoria nel suo insieme, sulla valenza negativa del varicocele nella sua genesi ed estrinsecazione. Quello che è sorprendente non è tanto il fatto che esistano due partiti pro e contro quanto che, mentre gli esperti di riproduzione umana sono tutti prudenti nell'esprimere generalizzazioni semplicizzanti, la maggior parte dei non sufficientemente esperti si schiera sulla pericolosità della associazione varicocele-dispermia e la prende per predicente della sterilità. Almeno due generazioni di giovani sono caduti vittime di tale atteggiamento e sono inutilmente stati operati senza che a nessuno sia venuto il dubbio sulla liceità scientifica di tale approccio. Le evidenze scientifiche, alcune suesposte, dovrebbero suggerire come l'infertilità, sia di coppia che del singolo, sia la risultante della somma dei fattori pro e dei fattori contro, fattori che non sono tutti perfettamente conosciuti.

- **Genetica:**

A parte le situazioni conosciute e non frequenti ricavabili dai cariotipi, dovrebbe essere posta maggior attenzione ai

meccanismi di danno epigenetico, intendendosi questi come alterazioni genetiche non presenti alla nascita ma indotte dall'ambiente in cui si vive e si lavora. Alcune sono conosciute mentre moltissime ancora non lo sono.

Non sorprende, pertanto, che gli antiossidanti vengano proposti come generica terapia per generica patologia, quello che sorprende è come viene vissuta dal paziente infertile.

Molte delle patologie che incidono sul potenziale procreativo sia maschile che femminile sono la risultante di tre-quattro decenni di esposizione a fattori negativi che si pretende di eliminare con qualche mese di terapie per lo più empiriche.

Integrità funzionale dello spermatozoo

I test di integrità del DNA contenuto nel nucleo dello spermatozoo hanno effettivamente aggiunto qualcosa alla comprensione dello status. Sono di due tipi:

- uno verifica se il nucleo contiene tutti e 23 i cromosomi previsti e
- un altro verifica che le eliche del DNA siano compattate come dovrebbero.

Si

è così visto in che percentuale gli spermatozoi esaminati hanno difetti che si presume, probabilmente a ragione, siano fattori impedenti il naturale concepimento.

Difettano comunque di predittività esattamente come non è predittiva la conta spermatica: come si può avere una gravidanza con pochissimi spermatozoi così si può avere una gravidanza con anche la maggioranza, ma non tutti, degli spermatozoi scompattati.

Come per lo spermiogramma, che aiuta ad individuare le patologie pur non essendo un oracolo, si può arguire che una alta percentuale di scompattamento sia correlabile ad alterazioni del plasma seminale. Una di queste, ma non la sola, è una variazione della osmolarità responsabile della compartimentazione dei liquidi tra interno ed esterno della cellula. Un eccesso di liquidi intracellulari fa saltare le giunzioni tra le eliche del DNA, rigonfia lo spermatozoo fino

a farlo andare in lisi.

Abbiamo visto come coagulazione e liquefazione del plasma seminale siano parte di un meccanismo fisiologico con un ruolo preciso, ovvero quello di bloccare gli spermatozoi sul collo cervicale e di dismetterli in tempi successivi iniziando il processo di capacitazione.

A questo segue l'attivazione della motilità che è diversa da quella che si osserva sul vetrino al microscopio e che si può provocare in vitro con adatte procedure di laboratorio. Tale motilità accompagna lo spermatozoo fino alle vicinanze dell'ovulo dove avviene la reazione acrosomiale ovvero l'acquisizione della capacità di penetrazione. A questo segue un blocco della parete dell'ovocita che impedisce l'ingresso di altri spermatozoi.

L'integrità del sistema coagulazione-liquefazione appare quindi importante.

Dispiace che tale aspetto sia sostanzialmente ignorato poiché, essendo molto spesso correlato con processi infiammatori, logica vuole che la correzione di tali patologie possa dare notevoli vantaggi alla

fecondazione in vivo.

Sempre a proposito di infiammazione di prostata e vescicole seminali, situazione tutt'altro che infrequente nelle coppie infertili, essa determina un aumento della sintesi locale delle prostaglandine.

La corretta regolazione delle prostaglandine, delle interleuchine e del TGF appare nodale nella capacitazione ed evita che essa avvenga troppo presto con la conseguenza dell'esaurimento precoce della motilità. Dato che questo, poi, regola anche la tolleranza immunitaria femminile non è impossibile ipotizzare come un intervento terapeutico basato sul dosaggio del TGF possa essere di estremo vantaggio nel ripristino della normalità. E' pur vero tuttavia che un blocco totale del sistema prostaglandinico come si ottiene con alte dosi di antinfiammatori risulta deleterio per la funzionalità del sistema esattamente come l'eccessiva assunzione di antiossidanti. Il vantaggio del dosaggio del TGF rispetto alla leucocitospermia come indicatore di flogosi sta nel fatto che prescinde dalla presenza di leucociti i quali, nelle flogosi cronicizzate, tendono a non essere presenti nell'eiaculato.

Conclusioni

Le indagini diagnostiche sulla coppia non sono perciò utili alla predizione del concepimento ma sono estremamente utili alla correzione di quelle patologie che abbiamo visto essere fortemente implicate nel meccanismo della fertilizzazione dell'ovocita.

Occorrerà pertanto studiare un nuovo paradigma diagnostico che prenda come endpoint della ricerca i meccanismi biochimici che favoriscono il concepimento piuttosto che i valori dello spermogramma.

Fonte: liberamente tratto da [Biomed Res Int](#). 2019; 2019: 5397804.