

# La placenta umana

## "SPAZZINO"

### di difetti genetici, ma anche origine di malattie croniche

**Geneticamente la placenta è un pasticcio. Le sue cellule hanno mutazioni simili a quelle di alcuni tumori pediatrici. Diverse malattie croniche dell'adulto hanno origine da una alterata funzione di quest'organo, ma nel contempo elimina i difetti genetici lasciando il feto "pulito" da errori**



**CARLO SBIROLI**  
Past president Aogoi

**PARLIAMO DI PLACENTA.** Lo richiede, quasi lo impone, la recente pubblicazione di un lavoro di rilievo internazionale e di sicuro interesse presentato sul numero di marzo di *Nature*. Si tratta di un'indagine approfondita sull'architettura genomica della placenta umana. Il team di ricerca dell'Università di Cambridge e del Wellcome Sanger Institute, coordinato dall'oncologo Sam Behjati, ha dimostrato che al momento della nascita, quando il feto si separa dalla placenta, quest'ultima viene utilizzata come "discarica". Come sito per depositare, e quindi eliminare, i difetti genetici. In questo modo il feto resta "pulito" perché riesce a correggere o evitare questi errori.

**LA PLACENTA È UN ORGANO DOTATO DI CARATTERISTICHE STRAORDINARIE, CHE NON FINISCE MAI DI STUPIRCI.** "Ci offre, e ancora in parte nasconde, la testimonianza viva della nostra storia evolutiva. E con le sue straordinarie capacità adempie ad alcuni requisiti fondamentali per la nostra peculiarità umana", scrive nel suo libro, "Life's vital link: the astonishing role of the placenta" (Oxford University Press, Inc., 2013), Y.W. Loke, professore di immunologia riproduttiva all'università di Cambridge. E così continua "È un organo fondamentale per la riproduzione. Si forma in un momento preciso della vita di un individuo, grazie all'input di una nuova vita, geneticamente diversa dall'ospitante".

Negli ultimi trent'anni molti "segreti" dell'attività placentare sono stati chiariti, anche se rimangono ancora alcune zone d'ombra. Sappiamo, ad esempio, come quest'organo si forma subito dopo la fecondazione: per differenziamento dello zigote dopo il suo impianto nella parete dell'utero. Conosciamo i meccanismi biologici che, intorno alla decima settimana di gravidanza, permettono

alla placenta di avere accesso alla circolazione materna senza problemi di rigetto (come nel caso degli organi trapiantati), nonostante l'estraneità dei due patrimoni genetici dei genitori. Conosciamo le modalità con cui, utilizzando i villi coriali, la placenta riesce ad ancorarsi alla parete dell'utero, infiltrando ampiamente il tessuto materno con cellule trofoblastiche di origine fetale. Realizzando in questo modo un vero e proprio "trapianto", senza che si verifichi un rigetto. È noto poi che la placenta sa gestire perfettamente le esigenze sia della madre che del feto: trasferisce ossigeno e sostanze nutritive dalla madre al feto; rimuove i prodotti di scarto; regola gli ormoni importanti per il mantenimento della gravidanza. Ma nonostante questo "onorato servizio", subito dopo il parto la placenta cessa la sua esistenza e diventa un rifiuto biologico.

**LA PLACENTA HA AVUTO PARTICOLARI ATTEZIONI NEGLI ULTIMI DECENNI.** La vera discriminante si è avuta negli anni a cavallo del nuovo millennio con gli studi epidemiologici di David Baker che evidenziarono una relazione inversa tra peso del feto e insorgenza di alcune malattie croniche in età adulta. Per la prima volta veniva dimostrato in modo chiaro che il rapporto tra peso del feto alla nascita e peso della placenta, noto come efficienza placentare, è associato a patologie croniche che possono insorgere più avanti nella vita, come ad esempio cardiopatie, diabete e ipertensione. "Tutto questo non deve meravigliare", spiega Kent L. Thornburg Professore alla School of Medicine della Oregon Health and Science University a Portland (Usa), "perché durante la vita intrauterina le cellule embrionali hanno un po-

tenziale differenziativo notevole". E precisa: "In altri termini le basi del programma corporeo e dei principali sistemi e organi vengono impostati durante questo periodo: processo noto col nome di programmazione dello sviluppo. Ne consegue che le influenze nutrizionali o di tipo ambientale possono alterare la struttura e la capacità funzionale dei principali sistemi e organi per la vita. Questi cambiamenti predispongono i nati a una varietà di disturbi che possono manifestarsi in età adulta".

Si deve tener presente inoltre che la placenta è un organo notevolmente plastico che si adegua facilmente ai cambiamenti strutturali e funzionali che si verificano nel corso della gravidanza. In particolare questa plasticità modera gli insulti materni avversi, come la privazione di nutrienti e l'esposizione a farmaci, tossine o ipossia. In altri termini la placenta riesce a creare un ambiente protettivo, riducendo al minimo l'esposizione del feto ad agenti patogeni e parassiti.

**LA PLACENTA È UN ORGANO "INTRUSIVO".** Si innesta, penetra nella parete dell'utero materno in modo deciso, distruttore. Il suo comportamento (in particolare quello delle cellule invasive del cito-





La placenta è un organo “intrusivo”. Si innesta, penetra nella parete dell’utero materno in modo deciso, destruento. Il suo comportamento (in particolare quello delle cellule invasive del citotrofoblasto) presenta un certo parallelismo con i processi di invasione e metastasi osservati nei tumori maligni

trofoblasto) presenta un certo parallelismo con i processi di invasione e metastasi osservati nei tumori maligni. Si somigliano per la loro capacità di proliferare, di invadere i tessuti, di procurarsi un buon apporto di sangue ed evitare il rigetto da parte del sistema immunitario. Si differenziano fondamentalmente per il fatto che lo sviluppo placentare è organizzato e fisiologico, mentre il cancro è caotico e patologico. Sia nello sviluppo della placenta che del tumore l’apporto di ossigeno gioca un ruolo importante. “Nella placenta lo sviluppo precoce avviene in un ambiente fisiologico a basso contenuto di ossigeno, che progressivamente aumenta con l’inizio della piena circolazione arteriosa materna verso la fine del primo trimestre”, spiega Graham J. Burton del Center for Trophoblast Research di Cambridge, “nei tumori invece c’è spesso ipossia progressiva, poiché la massa aumenta senza un parallelo incremento di apporto di sangue”.

In questo filone di ricerca, placenta-cancro, s’inserisce lo studio sull’architettura genomica della placenta umana, a cui si faceva cenno all’inizio di quest’articolo. Il lavoro conferma che la normale struttura della placenta è diversa da tutti gli altri tessuti umani e assomiglia a quella del cancro: “È composta da un mosaico di popolazioni cellulari, geneticamente distinte le una dalle altre, con caratteristiche simili a quelle di alcuni tumori pediatrici, come il neuroblastoma”. Inoltre un aspetto particolarmente interessante, ma enigmatico, della placenta è che in una piccola percentuale (1-2%) di gravidanze alcune cellule placentari presentano un numero diverso di cromosomi rispetto alle cellule del feto. Un difetto genetico che sembra non compromettere la sopravvivenza e il corretto sviluppo fetale.

Per ottenere questi risultati i ricercatori dell’Università di Cambridge hanno condotto per la prima volta uno studio ad alta risoluzione sull’architettura genomica della placenta umana, analizzando il sequenziamento dell’intero genoma di 86 biopsie e 106 microdissezioni di 42 diverse placente. Hanno così scoperto che ciascuna di queste biopsie era una “espansione clonale”, ben distinta geneticamente. In altri termini si trattava di una popolazione cellulare originata da un’unica cellula progenitrice attraverso ripetute divisioni.

**TUTTO QUESTO INDICA** un chiaro parallelismo tra la formazione della placenta umana e lo sviluppo del cancro. L’analisi ha anche identificato modelli di mutazione che si trovano comunemente nei tumori infantili, come il neuroblastoma e il rhabdomyosarcoma. “Il nostro studio conferma per la prima volta che la placenta è organizzata in modo diverso da ogni altro organo umano” ha detto il professore Steve Charnock-Jones, autore senior della ricerca. Ed ha aggiunto: “In effetti assomiglia a un mosaico di tumori. Anche i tassi e i modelli di mutazioni genetiche erano incredibilmente alti rispetto ad altri tessuti umani sani”.

Grazie all’analisi filogenetica, i ricercatori hanno ripercorso, per ciascuna placenta esaminata, l’evoluzione delle diverse popolazioni cellulari dello zigote. Hanno rilevato che le mutazioni e le aberrazioni genetiche si presentavano sin dalle prime fasi della divisione dell’ovocita fecondato, ma ri-

La “visione” della placenta umana nei disegni di Leonardo da Vinci

Sul numero di marzo 2021 di Nature si parla di un’indagine approfondita sull’architettura genomica della placenta umana



“La placenta è simile al “selvaggio west” del genoma umano. È completamente diversa nella sua struttura da qualsiasi altro tessuto umano sano. Aiuta a proteggerci da difetti del nostro codice genetico, ma rimane comunque alto il numero di malattie associate alla placenta

manevano confinate alla linea cellulare dalla quale si originava la placenta che, in questo modo, diventava una sorta di discarica dei difetti genetici, mentre il feto restava pulito. La biopsia di una placenta presa in esame, per esempio, mostrava la presenza di tre copie del cromosoma 10 in ogni cellula, due delle quali provenienti dalla madre e una dal padre, invece della solita copia di ciascun genitore. Il bambino nato da questa gravidanza aveva però solo le due normali copie del cromosoma 10. Altre biopsie prese dalla stessa placenta portavano correttamente due copie del cromosoma 10, entrambe della madre. “Un errore del numero di copie cromosomiche come questo, in qualsiasi altro tessuto sarebbe un grave difetto genetico”, ha concluso Gordon Smith, coautore dello studio. E ha continuato dicendo: “È affascinante osservare che un difetto genetico così grave, come un errore del numero di copie cromosomiche, sia stato risolto dal bambino mentre è residuo nella placenta”.

Ed è altrettanto affascinante che, contemporaneamente a questi studi, il team dell’Ospedale Fatebenefratelli, Isola Tiberina di Roma, diretto da Antonio Ragusa (ndr. vedi articolo nelle pagine seguenti) ha riscontrato per la prima volta la presenza di microplastiche all’interno della placen-

ta, rafforzando l’idea di una placenta “che si fa discarica” per salvaguardare la vita e il normale sviluppo del feto.

Sam Behjati, autore senior dello studio, ha concluso dichiarando: “La placenta è simile al “selvaggio west” del genoma umano. È completamente diversa nella sua struttura da qualsiasi altro tessuto umano sano. Aiuta a proteggerci da difetti del nostro codice genetico, ma rimane comunque alto il numero di malattie associate alla placenta. Le alterazioni genomiche placentari possono contribuire alla patogenesi della disfunzione placentare, che è determinante nelle cosiddette “grandi sindromi ostetriche” (inclusa preeclampsia, crescita fetale e natimortalità). I nostri risultati forniscono un fondamento logico per studiare l’associazione tra aberrazioni genetiche nella placenta e esiti del parto con l’alta risoluzione che abbiamo implementato e su vasta scala”.