

AGGIORNAMENTO

L'enigma evolutivo dell'aborto precoce

Circa la metà degli embrioni umani viene abortita precocemente. Perché tutti questi aborti? Perché il destino di un ovulo fecondato è spesso infruttuoso, sterile? In altri termini, perché la riproduzione umana molte volte si mostra come un processo inadeguato? Sono interrogativi che in questi ultimi anni si sono posti con insistenza i biologi evuzionisti che, a differenza di noi ginecologi, vedono nell'aborto spontaneo precoce un fatto positivo dal punto di vista evolutivo. Vediamo perché

METTI UN BIOLOGO EVOLUZIONISTA a studiare la riproduzione umana. La prima cosa che ti propone è che si tratta di un processo "inefficiente e straordinariamente dispendioso", perché gravato da alti tassi di aborti spontanei. Ti dimostra però che questa inefficienza è solo apparente. Fa parte di un preciso programma di scelta che la riproduzione umana ha sviluppato in centinaia di migliaia di anni di evoluzione allo scopo di ottenere un prodotto finale perfetto, o almeno il migliore possibile. Ti spiega, in altri termini, che far nascere un essere umano normale è un processo difficile: si ha circa il 50% di probabilità che non vada a buon fine. È un po' come vincere puntando sul rosso alla roulette.

Nel 2018 William Rice, biologo evuzionista dell'Università di California a Santa Barbara, confrontò i dati di studi riferiti ad aborti avvenuti negli Stati Uniti nella seconda metà del secolo scorso, con quelli più recenti degli ultimi quindici anni. Concluse che "l'aborto spontaneo è l'esito più frequente del concepimento. È un evento naturale, inevitabile qualunque sia l'età della donna. Se vuole aver figli, una donna non può rinunciare ad un alto rischio di aborto e se vuole avere una famiglia numerosa è praticamente impossibile che possa evitare aborti multipli".

PERCHÉ NELLA RAZZA UMANA vi è questo alto rischio di aborti spontanei? E soprattutto perché la maggior parte di questa patologia avviene nelle fasi iniziali della gravidanza, alcune volte addirittura prima che la madre abbia la percezione di essere incinta? La risposta la fornisce Laurence Hurst, biologo evuzionista al Milner Centre for Evolution dell'Università di Bath, che nel suo ultimo lavoro, pubblicato nel luglio scorso su *PLoS Biology*, scrive: "Probabilmente più del 70% degli ovociti e circa il 30-60% degli embrioni umani preimpianto hanno un numero errato di cromosomi (aneuploidia). La maggior parte di que-



CARLO SBIROLI
Past president Aogoi

ste gravidanze viene abortita prima che sia identificata. E nei casi in cui la gravidanza è clinicamente riconosciuta, il 10-20% esita in un aborto precoce, di cui più del 35% è dovuto ad aneuploidia". A questa altissima selezione, che si verifica nelle primissime fasi della gestazione umana, sfugge solo lo 0,4% delle gravidanze: sono quelle che mostrano una trisomia autosomica (ad esempio, sindrome di Down). Tutto questo non deve meravigliare perché in un sistema complesso come la gametogenesi non è detto che tutti i processi biologici avvengano sempre con precisione. A dispetto della lunga evoluzione umana, può capitare che qualcosa vada storto e che di conseguenza si possono verificare degli errori che determinano aneuploidia: accade per lo più nell'ovocita (30-70%), mentre nella cellula germinale maschile è solo l'1-4%.

MA QUALI SONO le cause che determinano una variazione del numero dei cromosomi e perché questi errori avvengono soprattutto nell'ovocita? Come si sa, lo scopo principale dell'ovogenesi è la produzione di una cellula che contenga la quantità di citoplasma, di organuli e nutrienti necessari a sostenere lo sviluppo dello zigote e del futuro embrione. Tale processo procede dall'ovogonio (fig.1), che si divide per mitosi dando origine all'ovocita primario che, a sua volta, subisce la prima divisione meiotica (Meiosi I). Tale divisione avviene in modo asimmetrico: l'ovocita primario forma un ovocita secondario più grande che contiene tutto il citoplasma e un piccolo primo globulo polare, in cui viene convogliata l'altra metà del patrimonio genetico. A questo segue la seconda divisione meiotica (Meiosi II) che determina la formazione dell'ovocita secondario e un globulo polare. I globuli polari poco dopo l'ovogenesi degenerano.

A volte questo processo non avviene con precisione. Hurst ha identificato diverse cause che pos-

sono portare ad una alterazione del numero di cromosomi che normalmente caratterizza un uovo fecondato (46 cromosomi, 23 della madre e 23 del padre). Questa anomalia cromosomica si verifica nelle due fasi (MI e MII) della meiosi. La più frequente è la *non-disgiunzione*, ovvero la *non separazione* dei cromosomi omologhi durante la Meiosi I. Fenomeno che determina aneuploidia, e quindi l'aborto. Una situazione analoga si può verificare anche per *asimmetria funzionale* che, come si è detto prima, si crea nella gametogenesi femminile tra ovocita e globulo polare: solo l'ovocita è "funzionale", cioè in grado di assicurare la riproduzione, mentre il globulo polare non è utile a questo scopo perché non ha ruolo di gamete e quindi non può essere fecondato. Infine, anche la diversa dimensione - *asimmetria dimensionale* -, che si stabilisce tra ovocita e globulo polare (fig.1), può costituire un'altra possibile causa di aneuploidia. È evidente che tutto questo non si verifica nella gametogenesi maschile, perché non c'è asimmetria: tutti i prodotti della meiosi (spermatozoi) sono funzionali (fig.1).

La cosa più interessante in tutta questa storia è il ruolo che assumono, ai fini evuzionistici, i *centromeri egoisti*: sono strutture che operano solo nel loro interesse (di qui il termine "egoista") al fine di replicare e perpetuare l'esistenza dei propri cromosomi. Si tratta di un processo che è stato ben studiato nei topi, nelle mosche e nelle zanzare. Ora Hurst crede che possa avvenire anche nella "femmina umana". Vediamo come.

La Meiosi è generalmente un "processo ben equilibrato", che determina un dimezzamento del corredo cromosomico: da doppia copia a singola copia. Una volta separati, ciascun cromosoma ha le stesse probabilità di finire nel gamete funzionale (ovocita) o nel globulo polare dove sarà distrutto. Va detto però che nella Meiosi I la divisione asimmetrica, sia funzionale che dimensionale, può determinare un bias di trasmissione dei cro-



Spero che queste conoscenze possano aiutare le donne che hanno difficoltà a rimanere incinte o subiscono aborti ricorrenti

LAURENCE HURST





FIGURA 1
Gametogenesi
maschile e femminile

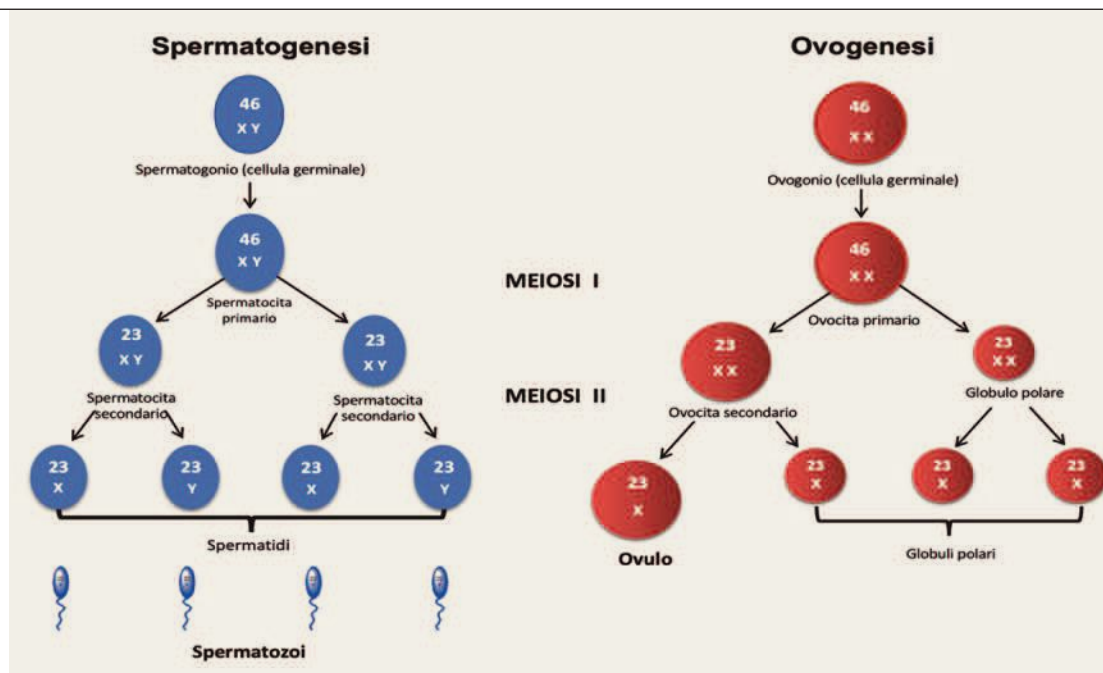
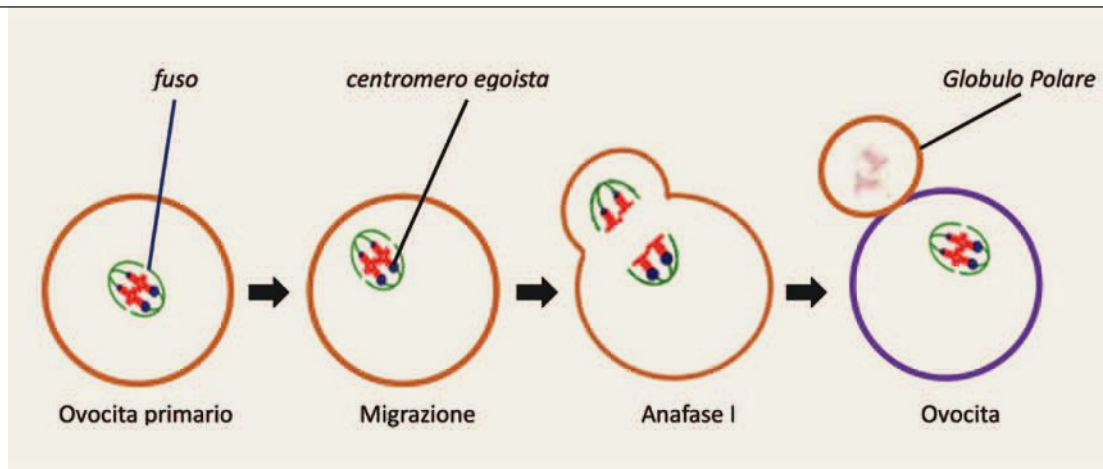


FIGURA 2
Schema della meiosi
femminile.
Il fuso della meiosi I (MI) si
forma inizialmente al centro
dell'ovocita e
successivamente migra
verso la periferia,
orientandosi
perpendicolarmente alla
membrana cellulare. A
questa fase segue la
divisione cellulare (anafase
I), altamente asimmetrica,
con formazione dell'ovocita
e del globulo polare (da
Akerá T. e coll., 2019,
modificato)



mosomi. In particolare, si può creare una pressione selettiva – *spinta centromerica* – che favorisce i centromeri egoisti (con i rispettivi cromosomi) ad essere trasferiti nell'ovocita (vedi fig.2), piuttosto che nel globulo polare. In questi casi i centromeri egoisti cercano di orientarsi verso il polo (vincente) dell'ovocita piuttosto che verso il polo (perdente) del globulo polare.

“La cosa più interessante”, scrive Hurst, “sono gli espedienti che i centromeri impiegano per fare sopravvivere i cromosomi. Se un cromosoma sa che sta per essere incorporato nel globulo polare, non ha nulla da perdere: non importa quello che fa, non può essere peggio che essere distrutto nel globulo polare, per cui cerca in tutti modi di non farsi eliminare”. Recenti prove molecolari hanno dimostrato che i centromeri impiegano diversi “trucchi” per raggiungere questo scopo. Se un cromosoma viene trascinato verso il globulo polare, si rifiuta di farsi eliminare. Si può capovolgere (flipping), cioè si può staccare dai microtubuli orientati verso il globulo polare e cercare di posizionarsi invece verso l'altro polo per essere portato nell'ovocita (fig.2). Altre volte questi cromosomi possono nascondere la propria identità, finendo con alterare il loro numero determinando conseguentemente una aneuploidia.

L'ALTA ABORTIVITÀ è una caratteristica di tutti i mammiferi, ma non degli uccelli, dei rettili, degli anfibi. Sono animali in cui l'embrione si sviluppa all'esterno del grembo materno: cresce nel suo uovo, covato dalla madre. In questa situazione non entrano in gioco i centromeri egoisti, perché non si forma il globulo polare. Dal punto di vista evolutivo, se in una covata con più embrioni, uno muore, i cuccioli sopravvissuti sono favoriti – *vantaggio evolutivo* – perché devono competere meno per assicurarsi le risorse. Negli esseri umani invece vi è generalmente un solo concepimento per gravidanza. Se si verifica

“
Nel genere umano se viene fecondato un uovo aneuploide, la selezione favorisce l'aborto prima possibile e in alcuni casi la donna non si accorge di aver avuto una gravidanza

l'aborto, anche qui si realizza un risparmio di risorse che possono essere trasmesse alla generazione successiva. È in questo contesto che va vista la *precocità dell'aborto* nel genere umano: se viene fecondato un uovo aneuploide, la selezione favorisce l'aborto prima possibile (in alcuni casi la donna non si accorge di aver avuto una gravidanza). Questa precocità permette alla madre di potersi riprodurre rapidamente, ottenendo in questo modo una *compensazione riproduttiva*. In altri termini, nella riproduzione umana lo “spreco dell'aborto” può essere visto come il prezzo che si è costretti a pagare per nutrire la progenie.

ORA MI ACCORGO che mi sono dilungato molto. Lo spazio è finito. Tracerò solo poche note conclusive. La biologia classica ci aveva fatto credere che la riproduzione umana fosse un processo armonico, preciso nel susseguirsi delle sue varie fasi. In questi ultimi anni invece gli studi di biologia molecolare indicano che così non è: in quel processo armonico della gametogenesi femminile si può verificare qualcosa di imprevedibile, casuale, disarmonico che porta all'aborto. È molto probabile che, come avviene ad esempio nei topi, anche negli umani si possono realizzare “strategie”, sia molecolari che evolutive, di imbroglio meiotico da parte di centromeri egoisti. Sono convinto che in un prossimo futuro la soluzione di molti aborti precoci, soprattutto di quelli abituali, si troverà nella comprensione più profonda di ciò che accade tra elementi egoisti e il resto del genoma. E concludo con Hurst: “Spero che queste conoscenze possano aiutare le donne che hanno difficoltà a rimanere incinte o subiscono aborti ricorrenti”.

PER SAPERNE DI PIÙ

Akerá T, Trimm E, Lampson MA: Molecular strategies of meiotic cheating by selfish centromeres. *Cell*, 178(5):1132-1144; 2019

Chmátal L, Schultz RM, Black BE, Lampson MA: Cell biology of cheating-transmission of centromeres and other selfish elements through asymmetric meiosis. *Prog Mol Subcell Biol*, 56:377-396; 2017

Hurst LD: Selfish centromeres and the wastefulness of human reproduction. *PLoS Biol.*, 20(7):e3001671; 2022

Kumon T, Lampson MA: Evolution of eukaryotic by drive and suppression of selfish genetic elements. *Semin Cell Dev Biol*, 128:51-60; 2022

Regan L, Rai R: Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 14(5):839-54; 2000

Schroeder CM, Malik HS: Meiosis: How gambling chromosomes beat the rules. *Curr Biol*, 29(23):R1247-R1248; 2019

Wang LI, Das A, McKim KS: Sister centromere fusion during meiosis I depends on maintaining cohesins and destabilizing microtubule attachments. *PLoS Genet*, 15(5):e1008072; 2019