

GENETICA CONFLITTI TRA MADRE E FETO

Il ruolo dei geni nella durata della gravidanza

E sul rischio del parto pretermine



CARLO SBIROLI
Past president Aogoi

NONOSTANTE ANNI DI RICERCHE, molte delle dinamiche biologiche che regolano la durata della gravidanza e il momento del parto sono ancora poco conosciute. Ciò che si sa è come madre e figlio comunicano tra loro. Questo dialogo, mediato da numerose varianti genetiche, avviene attraverso continui scambi di segnali molecolari che giocano un ruolo fondamentale nel determinare la durata della gestazione e l'avvio del travaglio del parto. In altri termini, possiamo immaginare questa interazione come una conversazione codificata, in cui piccole modifiche genetiche possono determinare significative ripercussioni sull'andamento della gravidanza, portando a potenziali rischi di parto pretermine o ad una protrazione della gestazione stessa.

Quest'area di ricerca si sta rivelando uno degli ambiti scientifici di maggiore rilevanza e complessità. Si cerca di colmare una lacuna nelle nostre conoscenze relative alle cause del parto pretermine. Ancor oggi l'incidenza di questa patologia rimane alta con profonde implicazioni per la salute neonatale. In Italia, oltre 30mila bambini nascono prematuramente ogni anno, rappresentando il 6,9% delle nascite totali, come riportato dalla *European Foundation for the Care of Newborn Infants* (Efcni).

E sebbene ci siano stati significativi miglioramenti nella sopravvivenza, la prematurità rimane la principale causa di mortalità neonatale e nei bambini sotto i cinque anni.

Negli ultimi decenni, la componente genetica ha acquisito un rilievo sempre maggiore nella determinare la durata della gravidanza. Alcuni studi dimostrano, ad esempio, che esiste una correlazione tra una storia familiare di parti pretermine e un aumento del rischio di prematurità in gravidanze successive. Non solo: donne che hanno avuto un parto prematuro sono più esposte al rischio di ripetere questa esperienza.

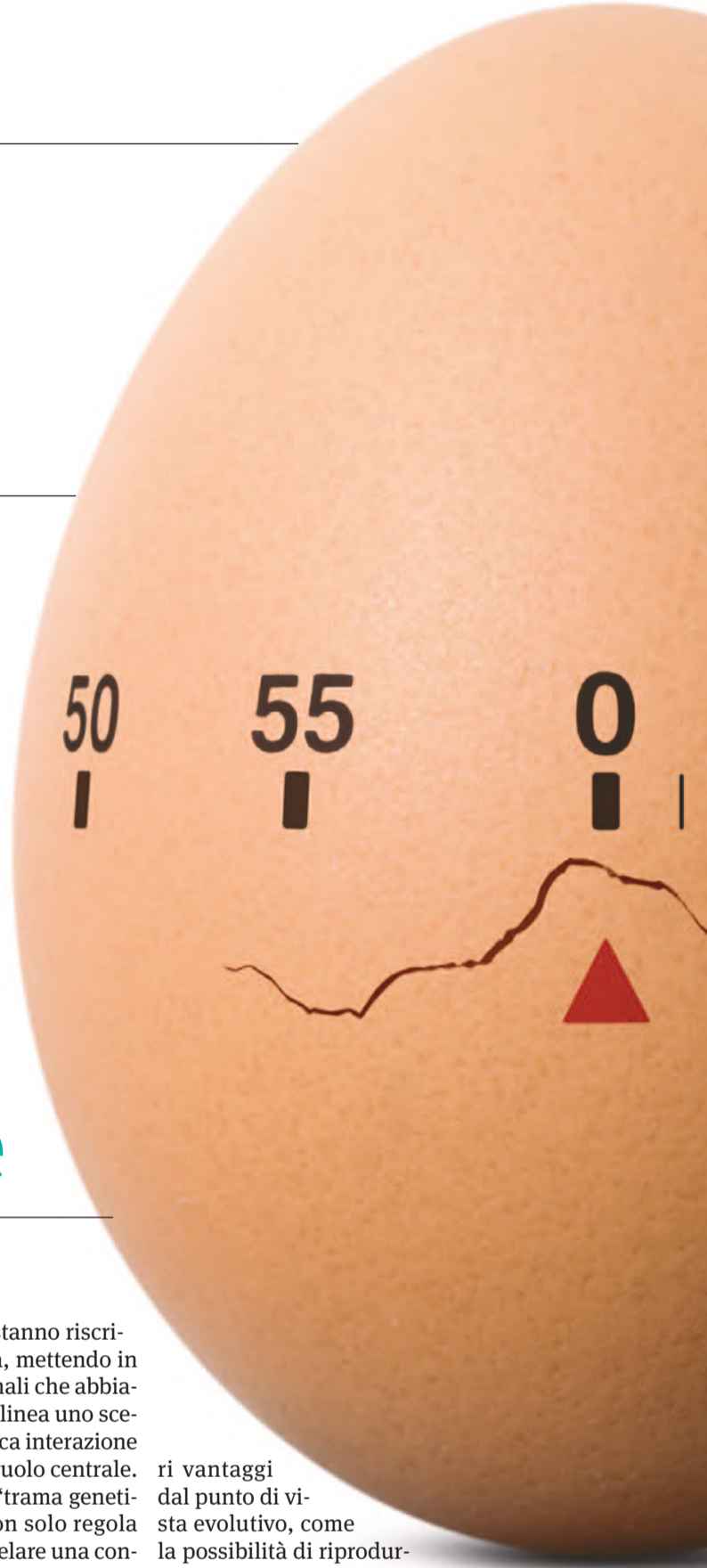
MA C'È DI PIÙ. Le recenti ricerche stanno riscrivendo la biologia della gravidanza, mettendo in discussione le nostre idee tradizionali che abbiamo sempre dato per scontate. Si delinea uno scenario interessante dove una specifica interazione tra geni materni e fetali riveste un ruolo centrale. Come vedremo in seguito, questa "trama genetica", come alcuni la chiamano, non solo regola l'attività dell'utero, ma potrebbe svelare una contesa evolutiva con ripercussioni sul neonato che si potrebbero estendere ben oltre la nascita. In questa complessa dinamica, la durata della gestazione emerge come il risultato di un intreccio di influenze: geni materni, geni fetali, fattori ambientali e fisiologici.

All'inizio della gestazione i geni materni e fetali agiscono congiuntamente per moderare la risposta immunitaria dell'utero al feto. E se tutto procede come previsto, il sistema immunitario materno non solo riconosce, ma supporta attivamente la presenza del feto, gettando le basi per un *coadattamento*, in modo che la gravidanza possa proseguire senza complicazioni. Si tratta di una sorta di "negoziato biologico" in cui madre e feto cercano di trovare un equilibrio ottimale sulla durata della gravidanza, al fine di massimizzare le rispettive possibilità di successo riproduttivo. Tuttavia, alcune varianti genetiche possono rompere questo equilibrio, causando un'inflammatione prematura che rischia di fare anticipare il momento del parto.

L'EQUILIBRIO OTTIMALE, che madre e feto hanno cercato di mantenere per tutta la gestazione, s'interrompe al termine della gravidanza quando è tempo di nascere. Si crea in queste circostanze un vero e proprio *conflitto genetico* tra i due protagonisti. Alla base di questo conflitto vi è la gestione delle risorse disponibili. Da un lato, per la madre, una gravidanza più breve comporta chia-

ri vantaggi dal punto di vista evolutivo, come la possibilità di riprodursi più frequentemente, di ridurre i costi energetici e i rischi associati ad una gravidanza prolungata (distocie, macrosomia, oligodramnios ecc.). D'altro canto, invece, il feto ha tutto l'interesse a prolungare il suo tempo nel grembo materno. Questo gli consente di beneficiare appieno delle risorse fornite dalla madre, garantendogli uno sviluppo ottimale. Si deve tener presente, inoltre, che questo conflitto genetico è un processo proprio, caratteristico di ogni gravidanza. È ancorato alle peculiarità antropologiche del feto umano. Rispetto alle altre specie, l'essere umano ha una nascita più precoce a causa dei limiti posti dal nostro sviluppo biologico.

PER CAPIRE COME AVVIENE questo braccio di ferro tra madre e feto, un team di ricercatori dell'Università Svedese di Göteborg, guidato da Pol Solé-Navais ha analizzato i dati del Dna di oltre 195mila donne in gravidanza con l'obiettivo di identificare le basi genetiche che determinano il tempo di gestazione. Sono stati identificati 22 varianti genetiche che giocano un ruolo decisivo nel stabilire la durata della gravidanza. Di queste, 15 interagiscono specificamente sul genoma materno, 5 hanno impatto sia sul Dna della madre che su quello del feto, mentre 2 varianti sono esclusive del feto. Ma ciò che colpisce è l'interazione che si stabilisce tra questi geni: alcune varianti genetiche materne che tendono a prolungare la gravi-





“ I risultati di queste ricerche fanno sperare in un futuro in cui l’assistenza alle madri e ai neonati sia ancora più mirata ed efficace, garantendo una gravidanza il più serena e sicura possibile

PER SAPERNE DI PIÙ

Chen J et al.: Dissecting maternal and fetal genetic effects underlying the associations between maternal phenotypes, birth outcomes, and adult phenotypes: A mendelian-randomization and haplotype-based genetic score analysis in 10,734 mother-infant pairs. *PLoS Med.* 2020 Aug 25; 17(8):e1003305. doi: 10.1371/journal.pmed.1003305.

Hasegawa K, Kumasaka N, Nakabayashi K, Kamura H, Maehara K, Kasuga Y, Hata K, Tanaka M: Genome-wide association study of preterm birth and gestational age in a Japanese population. *Hum Genome Var.* 2023 Jun 13;10(1):19. doi: 10.1038/s41439-023-00246-9. PMID: 37311799; PMCID: PMC10264385

Lopez-Tello J, Yong HEJ, Sandovici I, Dowsett GKC, Christoforou ER, Salazar-Petres E, Boyland R, Napso T, Yeo GSH, Lam BYH, Constanca M, Sferruzzi-Perri AN.: Fetal manipulation of maternal metabolism is a critical function of the imprinted *Igf2* gene. *Cell Metab.* 2023 Jul 11;35(7):1195-1208.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2023.06.007. PMID: 37437545.

Solé-Navais Pet et al.: Genetic effects on the timing of parturition and links to fetal birth weight. *Nat.Genet.*, 2023 Apr;55(4):559-567. doi: 10.1038/s41588-023-01343-9. Epub 2023 Apr 3.

Strauss JF 3rd, Romero R, Gomez-Lopez N, Haymond-Thornburg H, Modi BP, Teves ME, Pearson LN, York TP, Schenkein HA. Spontaneous preterm birth: advances toward the discovery of genetic predisposition. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Mar;218(3):294-314.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.009. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29248470; PMCID: PMC5834399.

Zhang G, Srivastava A, Bacelis J, Juodakis J, Jacobsson B and Muglia LJ: Genetic studies of gestational duration and preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.05.003. Epub 2018 Jun 15.



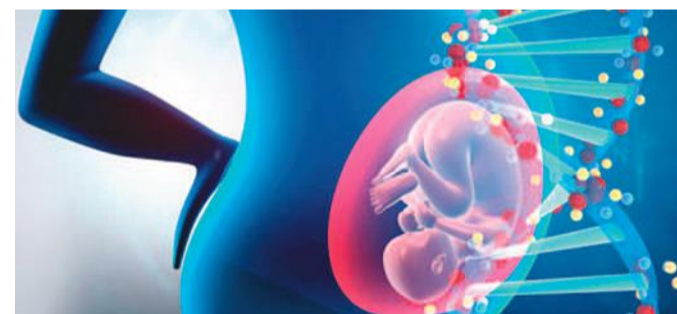
POL SOLÉ-NAVAIS
Ricercatore, dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Università di Göteborg



AMANDA N. SFERRUZZI-PERRI
Professore di fisiologia fetale e placentare, Università di Cambridge

danza possono, paradossalmente, determinare anche una riduzione del peso del neonato. Si tratta di una situazione in cui un singolo gene presenta effetti multipli (pleiotropia antagonista). In pratica, un singolo gene può avere effetti contrastanti: quello che risulta essere vantaggioso per la madre potrebbe non esserlo per il feto. “Nonostante possa sembrare controintuitivo, non è nell’interesse della madre mettere a rischio la vita del proprio figlio. Di conseguenza, molte varianti genetiche che nel Dna materno anticipano la nascita, promuovono parallelamente una crescita accelerata del feto, garantendo che nasca prematuramente, ma con un livello di maturazione adeguato”, spiega Solé-Navais.

ANCHE SE GLI STUDI su modelli animali siano importanti per la ricerca scientifica, non sempre le scoperte fatte possono essere applicate direttamente agli esseri umani. Tuttavia, in tema di conflitti genetici tra madre e feto appare importante tenere presente i risultati di uno studio, pubblicato nel luglio scorso e condotto da Amanda Sferruzzi-Perri dell’Università di Cambridge. La ricerca ha preso in esame l’effetto procurato dalla inattivazione selettiva di specifici geni fetali nei topi. Lo scopo era quello di osservare come ciò può influenzare l’apporto nutritivo che la madre fornisce al feto attraverso la placenta. È emerso che i geni paterni del feto tendono ad agire in maniera egoista, cercando di “hackerare” le risorse dell’organismo della madre che, comunque, “cerca di mantenere un equilibrio dinamico tra quanto dare al nascituro e quanto riservare a se stessa per mantenersi in salute. Si instaura così una specie di tiro alla fune fra madre e feto”, scrive Sfer-



ruzzi-Perri. Un aspetto particolarmente significativo è stato l’identificazione del gene paterno *Igf2*, responsabile della produzione di una proteina, il fattore di crescita insulino-simile, che funge da messaggero metabolico nel corpo della madre. Ciò mette in luce la tendenza dei geni paterni a spingere per una crescita fetale ottimale, mentre i geni materni cercano di bilanciarla.

APPARE EVIDENTE che queste ricerche sul ruolo dei geni nella durata della gravidanza stanno acquisendo un crescente rilievo, ridefinendo le basi biologiche del travaglio di parto in termini molto diversi rispetto a ciò che si pensava fino a poco tempo fa. La rilevanza clinica di tutto questo è indiscutibile. Una profonda conoscenza del ruolo dei geni materni e fetali permette agli specialisti di individuare le donne a rischio di parto pretermine, proponendo interventi preventivi mirati. Si profila, inoltre, la possibilità di creare uno specifico test genetico, capace di prevedere e prevenire le nascite pretermine.

Il lato farmacologico di queste scoperte è altrettanto promettente, offrendo la prospettiva di nuove terapie per prevenire un parto prematuro o, al contrario, per stimolarlo in caso di ritardi potenzialmente pericolosi per la madre.

I risultati di queste ricerche fanno sperare in un futuro in cui l’assistenza alle madri e ai neonati sia ancora più mirata ed efficace, garantendo una gravidanza il più serena e sicura possibile.