

Cosa è la “Maturazione in Vitro degli Ovociti” (in inglese: IVM = In Vitro Maturation)

A ogni ciclo mestruale fisiologico nelle ovaie, da un pool di piccoli follicoli (formazioni presenti nelle ovaie in cui è contenuta la cellula uovo o ovocita), si seleziona un follicolo (il follicolo dominante) che matura fino ad aprirsi e a lasciar fuoriuscire la cellula uovo matura (cosiddetta ovulazione), pronta per essere fecondata dallo spermatozoo.

Nelle procedure di procreazione medicalmente assistita (PMA) ad alta tecnologia (cosiddetta fecondazione in vitro), in genere si preferisce disporre di un maggior numero di ovociti maturi, per cui si ricorre alla somministrazione di ormoni al fine di stimolare la maturazione di più di un follicolo contemporaneamente (cosiddetta stimolazione ovarica, o induzione della crescita follicolare multipla).

Tutte le cellule uovo mature vengono prelevate dall'ovaio, e tra queste si selezionano le tre idonee per la fecondazione in vitro.

La stimolazione ovarica, utile per aumentare il numero di ovociti disponibili, purtroppo, è un trattamento costoso che può avere rischi ed effetti collaterali. Uno dei maggiori rischi della “induzione della crescita follicolare multipla” è l'insorgere della sindrome da iperstimolazione ovarica, conseguenza di una eccessiva risposta delle ovaie alla stimolazione. In seguito a questo le ovaie si ingrossano e oltre al dolore, nelle forme più gravi, si possono formare dei versamenti di liquido in addome e si può instaurare una riduzione della funzione del rene e del fegato. Fortunatamente tutto questo è in genere reversibile senza danni permanenti.

Allo scopo di evitare o drasticamente ridurre il ricorso ai farmaci per l'induzione dell'ovulazione è stata sviluppata la tecnica della “maturazione in vitro degli ovociti (IVM)”. La maturazione in vitro degli ovociti è stata realizzata per la prima volta nei primi anni 60 e poi reintrodotta nella pratica clinica dalla fine degli anni 90. Tale tecnica consente di far maturare in vitro, cioè al di fuori del corpo della donna, gli ovociti prelevati ancora immaturi dal pool iniziale di piccoli follicoli, prima che il follicolo dominante si sviluppi e impedisca agli altri follicoli di maturare. In questo modo è possibile recuperare più di un ovocita, anche in un ciclo naturale non stimolato dai farmaci.

Come si realizza la maturazione in vitro degli ovociti

L'IVM è una procedura di PMA di 2° livello terapeutico (fecondazione in vitro) molto semplificata da un punto di vista clinico in quanto non vengono usati farmaci per l'inibizione della funzione ipofisaria, normalmente aggiunti alla

stimolazione ormonale in preparazione della procedura, e non vengono utilizzati o sono ridotti al minimo i farmaci per l'induzione della crescita follicolare multipla. Gli ovociti vengono prelevati da un ovaio non stimolato e vengono sottoposti a maturazione in laboratorio.

Preparazione alla procedura e monitoraggio dell'ovulazione

I tempi di preparazione della procedura IVM dedicati al monitoraggio dell'ovulazione (esecuzione delle ecografie pelviche transvaginali e prelievi ormonali) al fine di individuare il momento più opportuno in cui eseguire il recupero degli ovociti dall'ovaio (prelievo o pick up degli ovociti) sono molto semplificati.

In genere sono necessarie solo 2 ecografie e in 8-9 giornata del ciclo, la donna è pronta al prelievo degli ovociti (in pratica dopo 8-9 giorni dall'inizio di una mestruazione).

Prelievo degli ovociti dall'ovaio

Il prelievo degli ovociti avviene con le modalità usuali come è tipico per le tecniche di fecondazione in vitro in cui è, ovviamente, necessario recuperare gli ovociti dall'organismo della donna e fecondarli in laboratorio. In genere viene eseguito con una breve anestesia generale.

Fase di laboratorio per la maturazione degli ovociti immaturi

Gli ovociti immaturi recuperati vengono identificati e posti in terreni di coltura in appositi incubatori che ricreano un ambiente il più simile possibile a quello naturale (cioè simile a quello presente all'interno dei follicoli). In questi incubatori gli ovociti rimangono per circa 30 ore che è il tempo necessario per la loro completa maturazione in vitro. Alla fine della maturazione, gli ovociti maturati "in vitro" sono identici a quelli maturati all'interno dell'ovaio della donna e possono essere fecondati in vitro. Da questo punto in poi non ci sono più differenze con le classiche tecniche di fecondazione in vitro. Gli embrioni prodotti vengono mantenuti in coltura per 2- 3 giorni e quindi inseriti nell'organismo materno con una semplice e indolore procedura (cosiddetto trasferimento degli embrioni nell'utero) come è tipico per le procedure di fecondazione in vitro con trasferimento degli embrioni.

In quali casi è indicata

La metodica della Maturazione In Vitro degli ovociti con successiva Fecondazione In Vitro ha le stesse indicazioni delle tecniche di PMA ad alta tecnologia, ma poiché la maturazione in vitro degli ovociti non richiede la stimolazione farmacologica necessaria per indurre una crescita follicolare multipla, è in particolare indicata per tutte le donne che sono a rischio di

rispondere eccessivamente alla stimolazione ormonale. Infatti, l'IVM è particolarmente indicata per:

- le donne con Ovaio Policistico o Policistosi Ovarica. Questa condizione è determinata da uno squilibrio ormonale che causa la mancanza di una regolare ovulazione e la conseguente presenza di numerosi piccoli follicoli non maturi all'interno delle ovaie (questi numerosi follicoli appaiono come tante piccole cisti nell'ovaio, da cui il termine ovaio policistico). La mancanza dell'ovulazione è quindi la causa della loro infertilità: per questo devono essere sottoposte a terapie di induzione farmacologica dell'ovulazione. Purtroppo queste terapie in queste donne possono causare la produzione di un eccessivo numero di follicoli e espongono al rischio di incorrere nella sindrome da iperstimolazione ovarica. La presenza invece di un elevato numero di piccoli follicoli fa della donna con policistosi ovarica la candidata ideale per la metodica della maturazione in vitro perché consente di prelevare un maggior numero di ovociti immaturi senza stimolazione;
- le donne che hanno già avuto precedenti esperienze di induzione dell'ovulazione con un'eccessiva risposta e quindi sono ad alto rischio di sviluppare una sindrome da iperstimolazione ovarica;
- le donne giovani senza patologie a carico dell'ovaio ovvero con una buona funzione ovarica (esistono specifici esami che possono prevedere l'efficienza dell'ovaio) e che ricorrono alla fecondazione in vitro per la presenza di un fattore di infertilità maschile o tubarico;
- le donne con malattie per le quali il trattamento ormonale per la stimolazione ovarica è controindicato (esempio presenza di un tumore sensibile all'azione degli ormoni come nel caso del tumore delle mammelle). Per queste pazienti la metodica IVM può essere utilmente proposta anche in assenza di un immediato desiderio di figli ma prima dell'inizio di terapie specifiche per la cura del tumore (chemioterapia) che potenzialmente possono danneggiare, a volte anche irreversibilmente, la funzione dell'ovaio stesso.

Quanto funziona

Con lo sviluppo di nuovi terreni di coltura l'efficienza della procedura per quanto riguarda la percentuale di ovociti che maturano in vitro è significativamente aumentata e attualmente è circa del 60-70% ma si prevede che possa ulteriormente migliorare.

La percentuale di fecondazione (cioè la percentuale di ovociti che sono fecondati in vitro dallo spermatozoo e che si sviluppano in un embrione) e la qualità degli embrioni stessi (classificata in I, II o III, IV, V grado a seconda della loro integrità o frammentazione) è sovrapponibile a quella ottenuta da ovociti maturati nell'ovaio. Il tasso di successo in termini di gravidanza clinica risulta inferiore a quello ottenuto con le metodiche standard. Questo potrebbe dipendere dal numero di ovociti disponibili che, durante una procedura IVM eseguita in un ciclo naturale, è ovviamente minore rispetto a quanto ottenuto con una induzione dell'ovulazione mirata.

Comunque, in Italia, non potendo utilizzare più di tre ovociti per volta, la differenza di efficienza tra le metodiche è minima. L'IVM, inoltre, come già riportato, è maggiormente indicata nelle donne con una buona o addirittura eccessiva funzione ovarica ed in queste donne si possono ottenere risultati sovrapponibili a quelli delle classiche metodiche di fecondazione in vitro.

Quali sono i possibili danni/rischi

Per quanto riguarda i **rischi per l'organismo della donna**, principalmente attribuibili all'iperstimolazione ovarica, si può affermare che l'IVM, non utilizzando, o riducendo di molto, l'uso dei farmaci causa meno problemi.

Per quanto riguarda la sicurezza in termini di **rischi di anomalie congenite** legati alla procedura IVM, nulla di definitivo può essere detto. Attualmente si stima che i bambini nati dalla tecnica di maturazione in vitro degli ovociti siano circa duemila. Gli studi diretti a valutare la salute dei bambini nati grazie a questa metodica, sono incoraggianti, ma sono ancora pochi per poter esprimere un giudizio definitivo. Bisogna, comunque, tenere presente che la necessità di una continua sorveglianza si applica a tutte le metodiche di procreazione medicalmente assistita ad alta tecnologia, in particolare per le più recenti. Tra queste un esempio è il congelamento di ovociti, procedura dalla quale sono nati più o meno lo stesso numero di bambini di quelli nati con la tecnica IVM.

La crioconservazione degli ovociti

La crioconservazione (conservazione delle cellule mediante freddo) degli ovociti umani, ottenuti in soprannumero durante una procedura di PMA, è una tecnica ampiamente utilizzata in Italia che ha dimostrato una discreta efficienza sia mediante il congelamento cosiddetto lento che con quello rapido o vitrificazione.

Anche gli ovociti immaturi possono essere crioconservati con buoni risultati. Infatti, questi ovociti hanno lo stesso tasso di sopravvivenza e la stessa percentuale di fecondazione degli ovociti maturati in vivo.

L'associazione dell'IVM alla Crioconservazione degli Ovociti è una possibilità molto importante per le donne che hanno un tumore ormono-sensibile (per cui non possono utilizzare farmaci per la stimolazione ovarica) e/o che devono sottoporsi immediatamente a una terapia antitumorale (chemioterapia) e desiderano preservare la loro fertilità in quanto consente di conservare gli ovociti per non perdere l'opportunità di aver figli dopo la guarigione. Questa possibilità aiuta psicologicamente le donne ad affrontare il tumore e l'impegno dei trattamenti chemioterapici.

Conclusione

La stimolazione farmacologica della ovaie con la produzione di numerosi ovociti, è, a tutt'oggi, più efficace in quanto offre la possibilità di ottenere una maggiore quantità di ovociti e una gravidanza. Rimane, però, l'importante problema dei rischi, degli effetti collaterali e dei costi legati all'uso dei farmaci per l'inibizione ipofisaria e per l'induzione dell'ovulazione.

La maturazione in vitro degli ovociti (IVM) rappresenta oggi una efficace alternativa per le donne giovani, per le donne a rischio di sviluppare una iperstimolazione ovarica o che, per motivi di salute o scelte personali, non possono o non vogliono sottoporsi ad una terapia farmacologica.

Infine, l'IVM è meno costosa per il servizio sanitario che deve supportare il costo dei farmaci ed è meno impegnativa per la donna. Questa metodica ha, inoltre, una significativa possibilità di miglioramento con il progredire delle tecnologie di laboratorio per la maturazione degli ovociti.

Riferimenti bibliografici

M.B. Dal Canto, et al., *IVM The first choice for IVF in Italy*, in *Reproductive Biomedicine Online*, vol. 13 n.2, 2006, pp.159-165;

R. Fadini, et al., *Predictive factors in in-vitro maturation in unstimulated women with normal ovaries*, in "*Reproductive Biomedicine Online*", vol.18 n.2, 2009, p 251-261;

R. Fadini, et al., *The effect of different gonadotrophin priming on In-vitro maturation of oocytes in women with normal ovaries: a prospective randomized study*, in press on "Reproductive Biomedicine Online";

R. C. Chain, *Laboratory aspects of IVM treatment*, in "In-vitro maturation of human oocytes", Eds S.L. Tan, R.C. Chain, W.M. Buckett, 2007, Informa Healthcare, UK;

M.W. Jurema. D. Nogueira, *In-vitro maturation of human oocytes for assisted reproduction*, in "Fertility and Sterility", 2006, vol. 86, n.5, p. 1277-1291;

B. Gulekli et al., *Immature oocyte collection*, in "In vitro maturation of human oocytes" eds. S.L. Tan, R.C. Chain, W.M. Buckett, 2007, Informa Healthcare U.K;

J.L. Hwang, Y.H. Lin, *Combination of FSH priming and hCG priming in IVM cycles*, in "In vitro maturation of human oocytes" Eds S.L. Tan, R.C. Chian, W.M. Buckett, 2007 Informa Healthcare, UK;

A. L. Mikkelsen, *FSH priming in IVM cycles*, in "In vitro maturation of human oocytes", Eds S.L.Tan, R. C. Chian, W. M. Buckett, 2007 Informa Healthcare, UK;

A. L. Mikkelsen et al., *Impact of oestradiol and inhibin A concentrations on pregnancy rate in in-vitro oocyte maturation*, in "Human Reproduction", vol. 15, 2000, p.1685-90;

A. L. Mikkelsen et al., *Basal concentrations of oestradiol may predict the outcome of IVM in regular menstruating women*, in "Human Reproduction", vol.16, 2001, p. 862-7;

V. Soderstrom Anttila et al, *Favourable pregnancy results with insemination of in vitro matured from unstimulated patients*, in "Human Reproduction", vol.20, 2005, p.1534;

A. L. Mikkelsen, S. Lindenberg, *Benefit of FSH priming of women with PCOS to the in-vitro maturation procedure and the outcome. A randomized prospective study*, in "Reproduction" vol.122, 2001, p. 587-92;

J.B. Russell et al., *Unstimulated immature oocyte retrieval: early versus midfollicular endometrial priming*, in "Fertility and Sterility", vol. 67, 1997, p. 616-20;

R.C. Chian et al., *In vitro maturation of human oocytes*, in "Reproductive Biomedicine Online", 2004, vol.8, pp.148-66.

M. Benkhalifa, et al., *Natural cycle IVF and oocyte in-vitro maturation in polycystic ovary syndrome: a collaborative prospective study*, in "Reproductive Biomedicine Online", 2009, Jan, vol.18, n.1, pp.29-36;

R.C., Chain, et al., *State of the art in in-vitro oocyte maturation*, in "Current Opinion in Obstetrics and Gynecology", 2004 Jan, vol.16.n.3, pp.211-9;

C.C. Chang, et al., *Human oocyte vitrification: in-vivo and in-vitro maturation outcomes*; in "Reproductive Biomedicine Online", 2008 Nov., vol. 17, n.5, pp.784-8;

R.C., Chain, *Obstetric outcomes following vitrification of in vitro matured oocytes*, in "Fertility and Sterility", 2008 Jun., vol. 23 in stampa;

R.C. Chian, et al., *Live birth after vitrification of in vitro matured human oocytes*, in "Fertility and Sterility", 2008, May vol. 29, in stampa;

S.L. Reinblatt, W. Buckett, *In vitro maturation for patients with polycystic ovary syndrome*, in "Semin. Reprod. Med.", 2008 Jan, vol.26, n. 1, pp.121-6;

C. Grondahl, *Oocyte maturation. Basic and clinical aspects of in vitro maturation (IVM) with special emphasis of the role of IFF-MAS*, in "Danish Medical Bulletin", 2008, Feb., vol.155. n.1, pp.1-16;