

# La fecondazione

## intelligente

di MANUELA MONTI e CARLO ALBERTO REDI

**P**uò risultare strano ma, nonostante le conoscenze acquisite per provare a raggiungere Marte (forse accadrà tra 25 anni, come ha ipotizzato Luca Parmitano) o tornare sulla Luna, i biologi dello sviluppo stanno ancora studiando i dettagli molecolari sottesi a quel fantastico e intrigante momento in cui lo spermatozoo incontra e si fonde con la cellula uovo: la fecondazione.

Nei mammiferi l'adesione tra i due gameti è controllata da tre proteine della superficie di membrana: Cd9 (Cluster of Differentiation 9) e Juno (da Giunone, antica divinità del matrimonio e del parto) nell'uovo; Izumo1 (chiamato così in onore della divinità giapponese del matrimonio) nello spermatozoo. Gli animali che mancano di queste proteine sono sterili sebbene producano gameti in quantità, e dalla morfologia del tutto normale, poiché l'interazione ligando-recettore (attuata da Izumo1–Juno) realizza solo l'adesione e non la fusione.

Questa conclusione deriva dal fatto che diversi tipi cellulari ove è indotta l'espressione forzata di questi due poetici geni sono incapaci di fondersi tra loro; il che ha scatenato la caccia per le candidate proteine «fusiogene». Poche settimane fa Enrica Bianchi e Gavin Wright (Laboratorio dei segnali di superficie cellulare, Cambridge, Regno Unito) hanno identificato ben quattro geni che codificano per proteine della superficie di membrana dello spermatozoo e coinvolte nella fusione: SPERM ACrosome membrane-Associated protein 6 (Spaca6), Fertilisation Influencing Membrane Protein

(Fimp), Sperm–Oocyte Fusion required 1 (Sof1), e TransMEMbrane protein 95 (Tmem95).

Grazie a queste informazioni oggi sappiamo che una volta realizzata l'adesione tra i due gameti, grazie all'interazione Juno–Izumo1, le proteine spermatiche Spaca6, Tmem95, Sof1 e Fimp assicurano l'interazione fusiogenica tra i due.

L'identificazione di tali proteine rappresenta un importante contributo per la piena comprensione della fecondazione e apre le porte per sviluppare contraccettivi non ormonali e nuovi saggi di fertilità per terapie mirate contro la sterilità/subfertilità umana. Non solo, potremo migliorare le tecniche di riproduzione assistita nella specie umana e, poiché queste proteine sono altamente conservate tra i mammiferi, sarà possibile attuare programmi di incremento numerico delle specie in via di estinzione e assicurare migliori protocolli di riproduzione per le scienze della produzione animale.



Per secoli scienziati, filosofi e poeti si sono interessati delle storie del ciclo vitale degli organismi viventi che si riproducono per via sessuata, affascinati dalle tante e diverse modalità per realizzare l'incontro tra i due gameti, necessaria premessa alla fecondazione, producendo trattati e bellissime illustrazioni. Nelle specie a fecondazione esterna la sincronizzazione del rilascio, nell'ambiente, dei gameti maturi è premessa del loro successivo incontro. In ambiente acquatico miliardi di spermatozoi (come nel modello classico di studio, il riccio di mare)

trascinati dalle correnti «vanno alla ricerca» dell'uovo della propria specie riconoscendolo per attrazione chimica (chemiotassi) specie-specifica tra «fertilina» e «antifertilina».

Ben più complicato è lo studio dei processi che precedono la fecondazione nelle specie a fecondazione interna. Mentre gli etologi descrivono e studiano le soluzioni che, evolutivamente, assicurano ad un determinato maschio l'accesso alle risorse sessuali femminili (richiami, competizioni, corteggiamenti), gli immunologi vedono nella fecondazione il primo evento evolutivo nel quale due cellule si riconoscono (*come self*) accettandosi: una forma primigenia dello sviluppo del sistema immunitario. Non è un caso che le mutazioni T nel topo (T per *tailless*, senza coda) co-localizzino sullo stesso cromosoma a fianco dei geni del «maggior complesso di istocompatibilità»: i mutanti T impediscono la ricombinazione del «maggior complesso di istocompatibilità» e sono sterili o subfertili.

Nelle specie a fecondazione interna va precisato che è la femmina ad essere discriminativa, è lei che sceglie il maschio (e noi *sapiens* ben lo sappiamo). In alcuni casi l'accettazione da parte femminile non è scontata e i maschi divengono fugiashi, dopo avere abbandonato un piccolo vasetto di spermatozoi (spermofora) nella speranza che il «dono nuziale» venga raccolto da una femmina (come nel comune «pesciolino d'argento» *Lepisma saccharina* delle nostre case). Se lo sforzo riproduttivo per i maschi umani prevede anche cene, fiori e così via, quello dei maschi della mantide reli-

giosa (*Mantis religiosa*) prevede il sacrificio estremo di trasformarsi in risorsa trofica per la femmina nel corso dell'accoppiamento. Cannibalizzati! Chiara prova dell'accessorieta del sesso maschile.

E merito degli embriologi la precisa descrizione del processo a livello cellulare ottenuta grazie alla capacità di manipolare i gameti al di fuori del corpo e allo sviluppo delle tecniche di fecondazione assistita. La realizzò per la prima volta nelle rane nel 1777 e nei cani nel 1780 il gesuita Lazzaro Spallanzani, lasciando attonita la comunità scientifica. Il grande abate, protégé di Maria Teresa d'Austria, ricevette eccezionali onori e... lo sguardo riconoscente dei maschietti donatori dello sperma (a tal proposito consigliamo la lettura dei diari di Spallanzani).

La fecondazione in vitro (Ivf) è stata una delle innovazioni decisive del XX secolo riconosciuta con il Nobel per la Fisiologia e la Medicina del 2010 al biologo Robert Geoffrey Edwards, il «papà» di Louise Joy Brown (1978; la prima nata grazie a questa tecnica) e di milioni di altri bimbi. A loro volta, le tecniche di Ivf hanno fornito lo strumento indispensabile per capire il ruolo delle molecole che si ritenevano coinvolte nelle fasi di adesione e legame tra i gameti.



L'avvento di un'altra rivoluzionaria innovazione, quella che consente di «editare» il genoma (*gene editing*) così da modificare o eliminare specifici geni, ha permesso poi di superare la mera descrizione cellulare e giungere alla attuale dissezione molecolare. L'analisi di geni ritenuti coinvolti e la loro certa identificazione, ottenuta creando animali geneticamente modificati che mancano di un solo preciso gene, ha permesso di valutarne il ruolo, verificando la fertilità degli animali. Si aprono così opportunità per lo sviluppo di nuove strategie riproduttive grazie alla possibile manipolazione delle proteine fusiogene della fecondazione. Ciò può portare sia allo sviluppo del tanto atteso «pillolo» per il controllo biochimico della fertilità maschile (saremo 10 miliardi tra vent'anni; la vasectomia è risultata inefficiente) sia a terapie mirate per la sterilità maschile, sino a oggi superata solo grazie alla microiniezione nella cellula uovo di uno spermatozoo incapace a esplicare la fusione. La Icsi (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) è un'operazione di microchirurgia che permette di assicurare la fertilità a maschi sterili per scarsa produzione di spermì o spermì non funzionali. Migliaia e migliaia di bimbi sono già nati così, saltando la fecondazione, e sono tra di noi.

Varcando il portone del palazzo sede dell'ex Istituto di Zoologia di Pavia, ora un bellissimo museo, dove Spallanzani realizzò la prima fecondazione assistita si legge: *Quid hic? Intueri naturam. Quo*

*munere? Curiosum esse* («Che si fa qui? Si studia la natura. A quale scopo? Pura curiosità»). Oggi, conosciamo i dettagli molecolari della fecondazione e ne manipoliamo le fasi: la nostra curiosità pone però nuovi interrogativi all'epistemologia genetica e alla filosofia della biologia, poiché dinnanzi alla riproducibilità tecnica del vivente, la fecondazione, evento attraverso il quale siamo tutti passati, risulta accessoria e non può più essere considerata «l'inizio di una nuova vita».

© RIPRODUZIONE RISERVATA

### Le ricerche

S'intitola *Juno is the egg Izumo receptor and is essential for mammalian fertilization* («Juno è il recettore di Izumo nell'uovo ed è essenziale per la fecondazione dei mammiferi») lo studio comparso il 24 aprile 2014 sulla rivista scientifica «Nature» a firma di Enrica Bianchi, Brendan Doe, David Goulding, Gavin J. Wright e del progetto di genetica dei topi (Mouse Genetics Project) del Sanger Institute britannico. Un passo in avanti nello stesso campo di studi è costituito dalla ricerca intitolata *Find and fuse: Unsolved mysteries in sperm-egg recognition* («Trova e fondi: misteri irrisolti nel riconoscimento tra sperma e uovo») pubblicata da Enrica Bianchi e Gavin J. Wright sulla rivista «Plos Biology» del 13 novembre scorso

### I libri

Emmanuel Bettà è l'autore del saggio *L'altra genesi* (Carocci, 2012) sulla storia della fecondazione artificiale. Diversi libri sono usciti sulla controversa disciplina della procreazione assistita in Italia. Per un punto di vista favorevole a questa pratica: Chiara Valentini, *La fecondazione proibita* (Feltrinelli, 2004); Ritanna Armeni, *La colpa delle donne* (Ponte alle Grazie, 2006). Per il punto di vista cattolico: Adriano Bompiani, *Le tecniche di fecondazione assistita: una rassegna critica* (Vita e Pensiero, 2006)

### L'immagine

Hieronymus Bosch (1453-1516), *Trittico del Giardino delle delizie* (1500 circa, olio su tavola, particolare), Madrid, Museo del Prado

