

LAURA FRANCESCA RIENZI

*Aspetti clinici e biologici della Procreazione  
Medicalmente Assistita e della Gestazione per  
altri*

ABSTRACT

Dal 1861, il tasso di natalità è in costante calo, con la fertilità stabilmente sotto il tasso di sostituzione, minacciando la stabilità economica e sociale. Le cause principali includono stili di vita, fattori ambientali, età avanzata delle coppie e condizioni patologiche. La Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) aiuta a preservare la fertilità, ottimizzare il recupero ovocitario, superare barriere fisiche alla fecondazione e selezionare embrioni con maggiori possibilità di impianto, contribuendo alla lotta contro la denatalità con oltre 10 milioni di nascite in 40 anni. La “Gravidanza per altri” (GPA) è un percorso di PMA nel quale una donna gestisce una gravidanza per conto di un'altra persona o coppia. È indicata in caso di assenza o malformazioni dell'utero, rischi per la salute della gestante o del nascituro, aborti ricorrenti o fallimenti di PMA. Inoltre, rappresenta un'opzione per chi non può biologicamente concepire, come persone transgender o coppie omosessuali di uomini.

*Since 1861, the birth rate has been steadily declining, and fertility remains below the replacement level, posing a threat to economic and social stability. The main causes include lifestyle and environmental factors, advanced parental age, and medical conditions. In vitro fertilization (IVF) helps preserve fertility, optimize oocyte retrieval, overcome physical barriers to fertilization, and select embryos with the highest implantation potential. Over the past 40 years, IVF has contributed to the fight against declining birth rates, resulting in more than 10 million births worldwide. Gestational Surrogacy (GS) is an IVF procedure in which a woman carries a pregnancy on behalf of another person or couple. It is indicated in cases of uterine absence or malformation, health risks for the pregnant person or baby, recurrent miscarriage, or IVF failure. It is also an option for individuals who cannot conceive biologically, such as transgender people or male same-sex couples.*

PAROLE CHIAVE

Gestazione per altri, Etica riproduttiva, Equità riproduttiva, PMA.

KEY WORDS

*Gestational Surrogacy, Reproductive Ethics, Reproductive Equity, IVF.*



LAURA FRANCESCA RIENZI\*

*ASPETTI CLINICI E BIOLOGICI DELLA PROCREAZIONE  
MEDICALMENTE ASSISTITA E DELLA GESTAZIONE PER ALTRI*

SOMMARIO: 1. Infertilità e variabili socio-demografiche. 2. Gestazione per altri (GPA): definizioni. 3. Indicazioni, criteri e requisiti di accesso al percorso di GPA. 4. Come si inserisce la GPA nel percorso di PMA: dal laboratorio alla clinica. 5. Le basi biologiche dell'impianto embrionale nel contesto della GPA. 6. Esiti clinici della GPA. 7. Conclusioni. 8. Bibliografia.

## **1. Infertilità e variabili socio-demografiche**

L' Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce l'infertilità una patologia, caratterizzata dall'assenza di concepimento dopo 12 mesi di regolari rapporti sessuali mirati non protetti (Zegers-Hochschild et al., 2009). Recentemente, l'American Society for Reproductive Medicine (ASRM) ha ampliato la sua definizione di infertilità, fornendo un'interpretazione più "inclusiva", che riguarda tutte le persone «indipendentemente dallo stato civile, dall'orientamento sessuale o dall'identità di genere» (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address, 2020). Questa nuova prospettiva mira a soddisfare le esigenze di un gruppo eterogeneo di pazienti con diverse necessità terapeutiche, consentendo anche l'utilizzo di gameti o embrioni donati per raggiungere una gravidanza di successo, sia individualmente che in coppia.

L'infertilità riguarda circa 50 milioni di coppie nel mondo e 186 milioni di individui (Ombelet, 2020). In particolare, circa una persona su sei è affetta da infertilità nel corso della vita, ovvero circa il 17.5 % della popolazione adulta (Organization, 2023).

Le cause di infertilità sono numerose e di diversa natura, tra cui patologie dell'apparato riproduttivo femminile e maschile, uno stile di vita

---

\* Università degli Studi di Urbino Carlo Bo.

non salutare (consumo eccessivo di alcol e tabacco, obesità, sedentarietà), l'età materna avanzata, fattori genetici, patologie infettive e l'esposizione ad interferenti endocrini (Anwar and Anwar, 2016, Deyhoul et al., 2017).

A livello mondiale, si osserva un marcato declino della fertilità, con una conseguente riduzione di quasi il 50% delle nascite per donna dal 1960 ad oggi (da una media di 5 figli a circa 2.5) (Skakkebaek et al., 2022). La diminuzione delle nascite potrebbe derivare da problemi legati alla salute riproduttiva attribuibili, a loro volta, ad alterazioni nei fattori biologici, ma anche da una serie di cambiamenti nella società, cultura ed economia. È fondamentale evidenziare come il concetto di genitorialità stia subendo un notevole cambiamento tra le nuove generazioni. Mentre in passato la maternità e la paternità rappresentavano pietre miliari per molte persone, ad oggi i valori e le priorità riflettono prospettive radicalmente diverse (Datta et al., 2023, Zabak et al., 2023).

In Europa, le coppie hanno in media 1.5 figli, al di sotto del tasso di sostituzione della popolazione, fissato a 2.1. Anche in Italia, si registra un netto calo delle nascite: dal 2008, anno in cui il numero massimo di nati vivi è stato registrato dagli inizi degli anni 2000, si è verificata una diminuzione di 183 mila nascite (da 576.659 bambini nel 2008 a 392.600 nel 2022; -31,8%) (Report ISTAT, 2023).

La Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) ha assunto un ruolo sempre più rilevante nel supportare le coppie affette da infertilità. Nel periodo compreso tra il 1997 e il 2016, si è verificato un notevole aumento nel numero di trattamenti di PMA registrati (5.3 volte in Europa, 4.6 volte negli USA, 3.0 volte in Australia e Nuova Zelanda) (De Geyter et al., 2020) e secondo i dati preliminari ICMART (International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies), attualmente, si stima che vengano effettuati circa 4 milioni di cicli di PMA ogni anno a livello mondiale, risultanti in circa 1 milione di nascite (Adamson et al., 2023). «Possiamo affermare con un alto grado di sicurezza - ha dichiarato Adamson in un'intervista durante il Congresso ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) - che ci sono stati almeno 12 milioni di bambini nati da fecondazione in vitro dal primo nel mondo nel 1978».

Focalizzandoci sull'Italia, dati più recenti provenienti dal 17° Report del 2023 del Registro Nazionale di PMA dell'Istituto Superiore di Sanità rivelano un significativo aumento della percentuale di bambini nati con le tecniche di PMA dallo 0.7% del 2005 al 4.2% del 2021.

La legge 40/2004 costituisce un pilastro fondamentale nel contesto della PMA in Italia, delineando un quadro normativo che ha lasciato un'impronta duratura sui percorsi di fecondazione assistita e sulle dinamiche legate alle nascite attraverso questa pratica.

Fin dalla sua implementazione, la Legge 40, considerata una delle più restrittive in Europa, ha suscitato numerosi ricorsi che hanno generato, e continuano a generare, sentenze che ne modificano gli aspetti.

Dal 2008 ad oggi, sono state emesse diverse sentenze da tribunali ordinari, dalla Corte europea per i diritti dell'uomo (CEDU) e dalla Corte costituzionale. Gli interventi di primaria importanza sono stati tre:

- Con il primo intervento (151/2009) è stato eliminato il tetto massimo della produzione di tre embrioni e soprattutto l'obbligo di impianto contemporaneo, ritenuto incompatibile con il principio di autonomia del medico e con quello di tutela della salute della donna.
- Il secondo (162/2014) si è espresso sulla fecondazione eterologa, eliminandone il divieto. La Corte costituzionale ha ritenuto che il divieto di eterologa sia illegittimo perché viola il diritto alla salute: dal momento che la sterilità è una patologia, vietarne il trattamento diventa incostituzionale. Inoltre, il divieto viola anche il diritto di autodeterminazione, in quanto la scelta di avviare un progetto genitoriale spetta ai genitori stessi e non allo Stato. La fecondazione eterologa prevede l'utilizzo di gameti (ovociti e/o spermatozoi) provenienti da una donazione volontaria di un donatore qualora le problematiche di infertilità rendano non utilizzabili o non disponibili i gameti di uno o entrambi gli aspiranti genitori.
- La terza modifica (96/2015) ha sancito che il divieto di effettuare diagnosi preimpianto sugli embrioni viola il diritto degli aspiranti genitori di conoscere le condizioni di salute dell'embrione.

La legge 40 in vigore contiene ancora dei divieti che non sono stati rimossi:

- Gli embrioni soprannumerari crioconservati non possono essere usati per fini di ricerca scientifica, né smaltiti, ma devono essere conservati a tempo indefinito a causa di considerazioni etiche relative alla tutela della vita embrionale.

- Attualmente, lo Stato ha riconosciuto che anche le coppie formate da persone dello stesso sesso possono essere legalmente considerate famiglie. Tuttavia, la legge 40 mantiene ancora il divieto per queste coppie di accedere alla procreazione medicalmente assistita, così come è precluso ai single: l'accesso alla PMA è infatti riservato esclusivamente alle coppie eterosessuali.
- Infine, è vietato ricorrere alla gestazione per altri (GPA) come parte del processo di PMA. «...Chiunque, in qualsiasi forma, realizza, organizza o pubblicizza la commercializzazione di gameti o di embrioni o la surrogazione di maternità è punito con la reclusione da tre mesi a due anni e con la multa da 600.000 a un milione di euro ...», così cita l'art. 12, comma 6, della Legge 40. L'esistenza del divieto in Italia ha indotto molti cittadini a ricorrere alle pratiche di surrogazione di maternità all'estero, nei paesi che hanno regolamentato e consentito questa procedura, dando luogo a fenomeni noti come "turismo procreativo". Tutto questo ha generato, a sua volta, nuove questioni giuridiche nel contesto nazionale, portando la giurisprudenza penale e civile ad esaminare diverse questioni: - se sia possibile perseguire i cittadini che realizzano la maternità surrogata all'estero, violando la normativa nazionale ma nel rispetto delle leggi straniere; - se sia possibile perseguire tali cittadini quando chiedono in Italia la trascrizione dell'atto di nascita del minore generato mediante maternità surrogata, per i reati di alterazione di stato (art. 567, comma 2 ) e false dichiarazioni al pubblico ufficiale su qualità personali (art. 495, comma 2, n. 1, c.p.); - se sia possibile trascrivere in Italia nei registri dello stato civile l'atto di nascita redatto all'estero, che attribuisce la genitorialità del bambino nato attraverso maternità surrogata alla coppia "committente".

## **2. Gestazione per altri (GPA): definizioni**

La gestazione per altri, spesso abbreviata in GPA, o maternità surrogata, è una modalità di procreazione assistita in cui una donna, definita madre surrogata o gestante per altri, sceglie in maniera libera, autonoma e volontaria di portare avanti la gravidanza per conto di un soggetto singolo o di una coppia di genitori intenzionali i quali, non

potendo procreare in maniera naturale, acquisiranno la responsabilità genitoriale nei confronti del nascituro (Shenfield et al., 2005).

Esistono due tipologie di percorso di gestazione per altri, il percorso completo e il percorso parziale/genetico. Nel primo caso, la gestante non ha alcun legame biologico con il bambino. La fecondazione in vitro viene eseguita con l'ovocita della futura madre o di una donatrice ed il liquido seminale del futuro padre (Zegers-Hochschild et al., 2009).

Nel secondo caso invece, la gestante utilizza i propri ovociti che vengono inseminati artificialmente con gli spermatozoi del futuro padre o di un donatore. Questo crea un legame genetico tra la gestante e il bambino che porta in grembo. Tuttavia, la gestante, in qualità di madre biologica, deve rinunciare ai suoi diritti di genitore affinché il bambino possa essere cresciuto dai genitori designati, ossia coloro che hanno commissionato la surrogazione (Soderstrom-Anttila et al., 2016).

In caso di assenza di gameti competenti o di condizioni genetiche severe nei futuri genitori, si procede con la donazione dei gameti o con la donazione degli embrioni e successivo trasferimento nell'utero della gestante per altri (Shenfield et al., 2005).

Tutti i percorsi descritti presentano complessità etiche, legali ed emotive, con implicazioni profonde per tutte le parti chiamate in causa. La scelta tra le due opzioni dipende dalle preferenze e dalle circostanze specifiche delle persone coinvolte, nonché dalle leggi vigenti nel contesto giurisdizionale in cui si svolge la pratica della gestazione per altri.

Esiste un'ulteriore classificazione della GPA, ovvero la GPA di natura commerciale o di natura altruistica. Nel primo scenario, esiste un accordo contrattuale in cui la gestante per altri riceve un compenso finanziario per il suo servizio oltre alle spese mediche e logistiche coperte. Questo tipo di pratica è ampiamente diffuso in paesi in cui la surrogazione è legale e regolamentata.

Nel caso della GPA altruistica, la gestante per altri non riceve un compenso finanziario diretto, ma può essere rimborsata per le spese mediche direttamente correlate alla gravidanza (Reproduction and Women's, 2008).

La normativa nazionale varia considerevolmente a livello mondiale in materia di GPA. Alcuni paesi proibiscono esplicitamente qualsiasi forma di maternità surrogata come ad esempio l'Italia, la Francia, la Spagna, la Germania; altri invece consentono la maternità surrogata in tutte le sue forme, come la Russia e l'Ucraina. Allo stesso tempo, ci sono nazioni che

impongono restrizioni basate sullo stato civile, l'orientamento sessuale, la nazionalità, il paese di residenza o il motivo medico per intraprendere la GPA (Brandao and Garrido, 2022).

### **3. Indicazioni, criteri e requisiti di accesso al percorso di GPA**

L'accesso al percorso di GPA è soggetto ad indicazioni specifiche, criteri rigorosi e requisiti che variano notevolmente in base a diversi fattori, tra cui leggi nazionali, condizioni mediche e requisiti psicologici. Il trattamento di GPA si configura come una soluzione primaria e imprescindibile in situazioni caratterizzate dall'assenza congenita o acquisita di un utero funzionante, come ad esempio nella Sindrome di Rokitansky o agenesia uterina (Practice Committee of the American Society for Reproductive and Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Electronic address, 2022). Altre condizioni mediche che giustificano l'accesso a questo percorso includono patologie uterine che possono compromettere la sua funzionalità o che pongono a rischio la salute della donna e del feto, come il cancro uterino o la Sindrome di Asherman, caratterizzata dalla presenza massiccia di aderenze nella cavità uterina che rendono difficile la distensione dei tessuti e il concepimento. In aggiunta, gravi condizioni psicofisiche, una storia precedente di aborti ripetuti o insuccessi dopo la PMA rappresentano altri scenari in cui l'accesso al percorso di GPA può essere preso in considerazione. Da non trascurare infine, l'incapacità biologica di concepire o avere un figlio, come nel caso di uomini single o coppie di uomini (Dempsey, 2013). A tal proposito, in Inghilterra, dove la GPA altruistica è legale, si osserva un costante incremento nel numero di trattamenti di maternità surrogata, ed in particolare la proporzione di coppie dello stesso sesso maschile che intraprendono questo percorso sta giocando un ruolo determinante in tale crescita (Horsey et al., 2022).

Prima di avviare un percorso di GPA sia la gestante per altri che i futuri genitori devono sottoporsi ad uno screening dettagliato per accedere al trattamento. In particolare, la gestante per altri dovrebbe avere preferibilmente un'età compresa tra i 21 e i 45 anni. Idealmente, dovrebbe avere già completato con successo almeno una gravidanza senza complicazioni, con un limite massimo di cinque parti precedenti o tre parti cesarei, di cui il più recente risalente ad almeno 12-18 mesi prima

dell'inizio del trattamento (Practice Committee of the American Society for Reproductive and Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Electronic address, 2022). Inoltre, la gestante è sottoposta ad un'attenta valutazione psicosociale, che include la valutazione dell'ambiente familiare, l'eventuale relazione attuale, il percorso educativo ed occupazionale, nonché lo stile di vita. La sua storia medica viene esaminata nel dettaglio, e vengono condotte indagini genetiche approfondite. Infine, vengono eseguiti test di laboratorio, quali lo screening per malattie infettive (ad esempio, HIV, Hepatitis, cytomegalovirus), analisi del gruppo sanguigno e del fattore Rh, esame delle urine e screening per il cancro del collo dell'utero e mammografia.

Per quanto riguarda invece i futuri genitori, si procede ad una scrupolosa valutazione psicosociale e ad uno screening medico. Nella prima, viene valutata la capacità di mantenere una relazione rispettosa con la gestante per altri, la stabilità della relazione attuale, l'accordo sulla decisione della gestante riguardo al numero di embrioni da trasferire, oltre ad altre valutazioni rilevanti. Lo screening medico comprende l'anamnesi di entrambi i genitori, indagini genetiche nel caso in cui vengano utilizzati i loro gameti (ad esempio, atrofia muscolare spinale, fibrosi cistica, talassemia), e lo screening per malattie infettive.

#### **4. Come si inserisce la GPA nel percorso di PMA: dal laboratorio alla clinica**

I centri di PMA che offrono trattamenti di gestazione per altri sono costituiti da un team eterogeneo di professionisti che offre consulenze, orientamento ed accompagnamento a coloro che desiderano diventare genitori mediante questo percorso. Tipicamente, il team è composto da ginecologi, biologi, ostetriche, avvocati, psicologi e da un comitato etico. Inoltre, ad oggi, la vasta gamma di tecnologie disponibili nel campo della fecondazione assistita consente una personalizzazione del trattamento, mirando a massimizzare le possibilità di successo. Questo approccio multidisciplinare garantisce dunque un supporto completo, prendendo in considerazione gli aspetti medici, legali, psicologici ed etici coinvolti nella GPA.

Il processo inizia con un approfondito screening della gestante per altri e dei futuri genitori. Questa fase comprende analisi mediche, valutazioni

psicologiche e consulenze legali. L'obiettivo è garantire che tutti i soggetti coinvolti siano fisicamente e mentalmente idonei, nonché consapevoli delle implicazioni etiche e legali della procedura. La consulenza psicologica contribuisce a gestire gli aspetti emotivi e a creare un ambiente di supporto per affrontare le sfide che possono emergere durante il percorso (Practice Committee of the American Society for Reproductive and Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Electronic address, 2022).

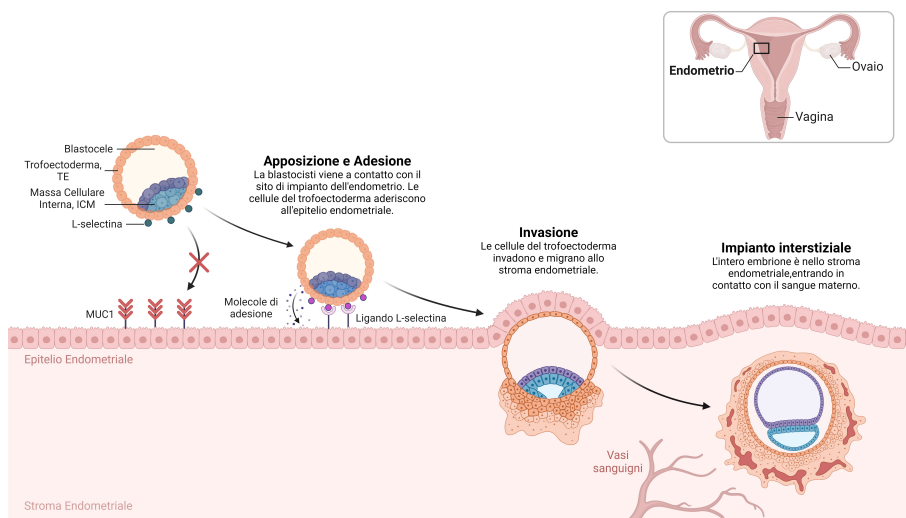
Una volta superate le valutazioni iniziali, si procede con la stimolazione ovarica, un processo finalizzato a promuovere una crescita follicolare multipla nella donna, al fine di recuperare un numero maggiore di ovociti. Nel contesto della GPA, la stimolazione ovarica può essere effettuata dalla gestante per altri, dalla futura madre o da una donatrice di ovociti, a seconda se si tratti di un processo parziale o completo, come precedentemente illustrato.

Quando i follicoli hanno raggiunto una maturità e una dimensione adeguate, si procede al prelievo ovocitario, attraverso un piccolo ago che raggiunge le ovaie per via transvaginale, con la paziente sotto leggera anestesia. Contestualmente, avviene la raccolta del liquido seminale del futuro padre o di un donatore, per la fecondazione degli ovociti.

Gli embrioni risultanti vengono poi attentamente seguiti nel loro sviluppo, valutando la loro qualità e vitalità, e l'embrione selezionato viene successivamente trasferito nell'utero della gestante. Nel caso di una gravidanza, la gestante per altri viene costantemente monitorata. Dopo la nascita, il neonato viene affidato ai futuri genitori, i quali potranno stabilire in accordo con la gestante, se e quale tipo di rapporto mantenere nel corso della vita del figlio.

## **5. Le basi biologiche dell'impianto embrionale nel contesto della GPA**

L'impianto è il processo durante il quale l'embrione aderisce ed invade l'endometrio, il tessuto che riveste la superficie interna dell'utero. Ha inizio circa 6 giorni dopo la fecondazione e viene completato entro 9-10 giorni (Figura 1).



**Figura 1. Processo di impianto dell'embrione.** L'impianto è il processo mediante il quale l'embrione aderisce all'endometrio e penetra al suo interno, dando inizio alla gestazione. Tra il quinto e il sesto giorno di sviluppo, l'embrione inizia a schiudersi, privandosi della zona pellucida, la membrana proteica esterna che lo protegge nei primi giorni post-fecondazione. Intorno al settimo giorno dopo la fecondazione, l'embrione si posiziona sul tessuto endometriale e si orienta in modo che la sua massa cellulare interna sia rivolta verso l'endometrio, favorendo la corretta formazione della placenta. Successivamente, il trofoectoderma della blastocisti aderisce all'epitelio endometriale grazie all'azione delle molecole di adesione come integrine, L-selectine, proteoglicani e fibronectine. La blastocisti, più precisamente il trofoblasto o trofoectoderma embrionale, prolifera nell'endometrio, sposta le cellule epiteliali e invade lo stroma endometriale, entrando in contatto con il sangue materno. In questo momento, si verifica uno "strappo" nell'endometrio, attraverso il quale si formano nuove terminazioni che consentono al futuro embrione di aderire alla parete uterina per continuare il suo sviluppo. L'intero meccanismo di invasione è regolato da citochine ed altre molecole che agiscono da mediatori dell'impianto e permettono un dialogo tra l'embrione e l'endometrio.

*Immagine è stata creata usando la piattaforma BioRender.*

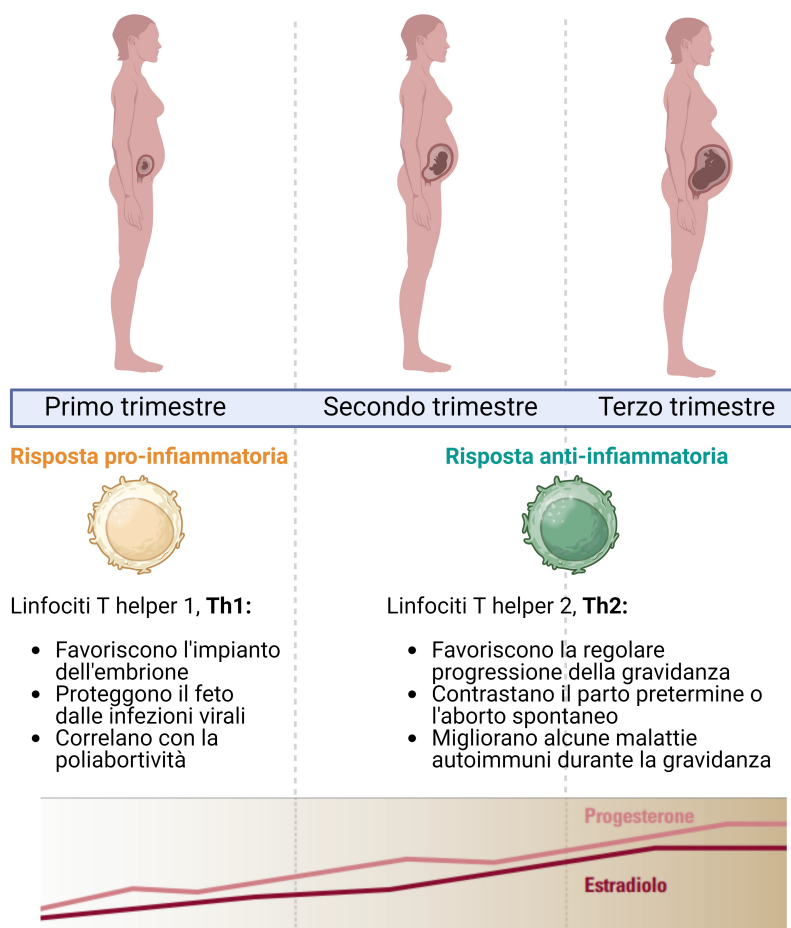
Un impianto di successo richiede un endometrio recettivo, un embrione competente allo sviluppo e un dialogo sincronizzato, mediato da segnali molecolari, tra i tessuti materni ed embrionali (Governini et al., 2021). L'endometrio è un tessuto dinamico che subisce cambiamenti molecolari e cellulari durante il ciclo mestruale in risposta agli ormoni

steroidi che portano a un periodo di massima recettività noto come "finestra di impianto", che normalmente si verifica tra i giorni 20-24 di un ciclo regolare (Macklon and Brosens, 2014), ma non per tutte le donne è uguale. Può capitare infatti che, nonostante la buona qualità dell'embrione (sviluppatosi sia in modo naturale che con tecniche di PMA), questo non riesca ad attecchirsi all'endometrio e a svilupparsi, con la conseguente mancata gravidanza. Dun-que, soprattutto quando si esegue un percorso di fecondazione in vitro è fondamentale impiantare l'embrione al momento giusto, ovvero nel periodo di massima recettività endometriale, per evitare fallimenti di impianto (assenza di gravidanza dopo diversi trasferimenti di embrioni) che anche emotivamente possono essere devastanti.

La gravidanza rappresenta uno stato fisiologico che sfida il dogma fondamentale dell'immunologia, che riguarda la capacità del sistema immunitario di distinguere e tollerare ciò che è proprio (self) e respingere ciò che è estraneo all'organismo (non-self). Come definito dal premio Nobel per la medicina Peter Medawar, «ogni gravidanza è di per sé un interessante paradosso immunologico» (Medawar, 1991). Il feto può essere considerato un semi-allotrapianto poiché esprime geni materni (self) e paterni (non-self), ma non viene rigettato dal sistema immunitario materno per un periodo di nove mesi. Nel caso della GPA, la gestante per altri deve convivere con un feto che differisce almeno per la metà della sua origine genetica, qualora venissero utilizzati i suoi ovociti, oppure con un feto completamente diverso geneticamente nel caso in cui il gamete femminile provenga dalla futura madre o da una donatrice di ovociti. L'impianto dell'embrione e lo sviluppo di una gravidanza richiedono un corretto funzionamento del sistema immunitario materno, dal momento che la gravidanza rappresenta uno stato transitorio di tolleranza immunitaria. È stato ipotizzato che se ci fosse uno squilibrio del sistema immunitario questo potrebbe causare il fallimento ricorrente dell'impianto e aborti ripetuti (Li et al., 2021, Mukherjee et al., 2023). Il riconoscimento materno degli antigeni fetali presenti sulle cellule del trofoblasto, strato esterno di cellule dell'embrione che dà origine alla placenta e ad altri annessi embrionali, e la presenza di cellule fetali nella circolazione materna, sono essenziali per l'induzione di meccanismi immunoregolatori (Petroff et al., 2022).

All'inizio della gravidanza si verifica una risposta locale di tipo infiammatorio, essenziale per consentire l'adesione e l'invasione del trofoblasto nei tessuti materni. Successivamente, si instaura una

modulazione complessa orientata verso un profilo antinfiammatorio, mirata a preservare l'integrità del sistema feto-placentare (Figura 2).



**Figura 2. Rimodellamento del sistema immunitario materno per riconoscere il feto.** Durante la gravidanza, il sistema immunitario subisce un rimodellamento che varia a seconda del momento gestazionale. Le modifiche del sistema immunitario che intervengono in gravidanza possono essere suddivise sommariamente in due fasi: nel primo trimestre prevale la risposta pro-infiammatoria, per garantire l'impianto e per tollerare la parziale allogenicità del feto; nel secondo e terzo trimestre, prevale la risposta antiinfiammatoria, in preparazione al parto. È fondamentale che sia a livello deciduale che nel sangue periferico, durante la

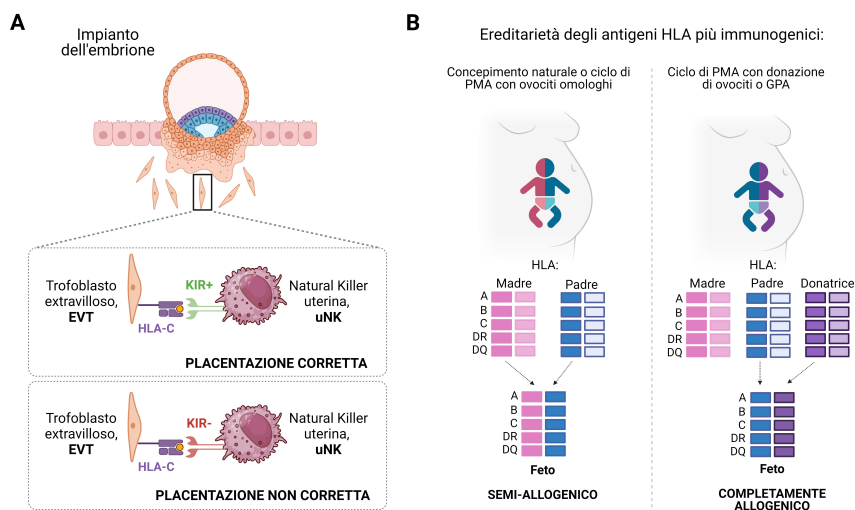
gravidanza predomina il pattern secretorio di tipo 2 (shift Th1/Th2), sotto l'influenza prevalente, ma non esclusiva, di fattori ormonali. In generale, basse concentrazioni di estradiolo promuovono l'immunità cellulo-mediata, in particolare la risposta Th1, mentre elevate concentrazioni di estradiolo incrementano la risposta dei Th2 e l'immunità umorale. Il progesterone è in grado di determinare una soppressione della risposta immunitaria materna e di alterare il rapporto Th1/Th2, spostandolo verso la risposta Th2.

Una volta indotto, lo shift Th1/Th2 si mantiene per tutta la gestazione fino alle fasi finali, quando si verificano ulteriori modificazioni in prossimità del parto.

*Immagine è stata creata usando la piattaforma BioRender.*

Nello specifico, dopo aver raggiunto la decidua, ovvero lo strato funzionale dell'endometrio durante la gravidanza, il trofoblasto si differenzia in "villosa" che dà origine ai villi coriali, senza esprimere antigeni HLA sulla superficie, e in "extravillosa (EVT)". Quest'ultimo, essenziale per l'interazione madre-feto, esprime antigeni HLA-C di origine materna e paterna, oltre a HLA-E e HLA-G non polimorfici, fondamentali per la risposta immunitaria specifica (Silvestris et al., 2023). La comunicazione tra le molecole HLA-C e i recettori KIR (killer immunoglobulin-like) sulle cellule natural killer (NK) uterine è cruciale per instaurare una tolleranza immunitaria verso il feto. Nelle gravidanze con ovodonazione e GPA, il sistema immunitario della gestante affronta una sovraesposizione a molteplici antigeni HLA-C non propri, provenienti dal donatore e dal padre del bambino, espressi sulla superficie del trofoblasto extravillosa (Silvestris et al., 2023) (Figura 3).

Il successo di una gravidanza dipende quindi fortemente da un adeguato equilibrio dei diversi componenti del sistema immunitario materno che deve garantire una risposta protettiva ma non eccessivamente reattiva durante tutte le fasi della gestazione (Wegmann et al., 1993, Morelli et al., 2015, Martinez-Varea et al., 2014). D'altro canto, è importante sottolineare che l'embrione in via di sviluppo rilascia a sua volta citochine e fattori di crescita che modulano la risposta immune materna. Questi segnali molecolari contribuiscono a creare un ambiente favorevole alla crescita e allo sviluppo dell'embrione.



**Figura 3. (A) Ruolo delle cellule Natural Killer uterine nella tolleranza immunitaria madre-feto.**

Nel primo trimestre di gravidanza, i natural killer uterini (uNK), costituiscono il 70% della popolazione linfocitaria a livello locale. Molto probabilmente esse rivestono un ruolo importante nella protezione contro le infezioni e nella modulazione della risposta immunitaria, al tempo stesso intervengono nei complessi meccanismi di regolazione che presiedono alle prime fasi di impianto ed ai fenomeni di placentazione mediante la secrezione di svariate citochine. La placentazione è regolata in particolar modo dalle interazioni tra i recettori KIR (Killer Immunoglobulin-like Receptor) materni, espressi dalle cellule uNK, e l'HLA-C fetale. Ogni perturbazione del delicato equilibrio tra le varie popolazioni cellulari immunocompetenti, sia a livello periferico che deciduale, unitamente al difettoso funzionamento di uno o più dei molteplici meccanismi che presiedono alle strategie di protezione del feto nei confronti del sistema immunitario materno a livello placentare, rappresentano potenziali cause di uno sfavorevole esito gestazionale.

**(B) Schema dell'ereditarietà degli antigeni HLA più immunogenici nel caso di concepimento naturale o di ciclo di PMA con ovociti omologhi e nel caso di ciclo di PMA con donazione di ovociti o gestazione per altri (GPA),** adattato da M.L.P. van der Hoorn et al., "Clinical and immunologic aspects of egg donation pregnancies: a systematic review", Human Reproduction Update, 2010;16(6):704–712. Nel corso del periodo gestazionale, la donna convive con l'embrione che ha caratteristiche semi-allogeneiche, o parzialmente diverse dalle sue ("allogeneico") è un termine che indica nei trapianti un organo proveniente da un altro organismo) in quanto il feto eredita antigeni del padre e antigeni della madre. Nel caso di un ciclo di fecondazione assistita con ovociti donati o di gestazione per altri, nessun antigene della madre è presente nel feto e dunque la donna convive con un embrione completamente allogeneico.

*Immagine è stata creata usando la piattaforma BioRender.*

## 6. Esiti clinici della GPA

La gestazione per altri è una tecnica di PMA che ha mostrato risultati clinici promettenti. Uno studio retrospettivo condotto da Perkins et al. nel 2016 ha evidenziato un aumento del ricorso alla GPA negli Stati Uniti tra il 1999 e il 2013, periodo in cui sono nati oltre 18.000 bambini. Le ragioni di tale incremento potrebbero riguardare il numero crescente degli Stati che hanno reso legale il ricorso alla GPA, oltre ad una maggiore consapevolezza ed accettazione della pratica a livello sociale.

L'analisi degli esiti riproduttivi di tale studio ha messo in evidenza che i cicli di PMA con GPA mostrano tassi di successo più elevati in termini di impianto, gravidanza clinica e nascita rispetto a quelli senza GPA. Questo può essere giustificato dalla giovane età delle gestanti per altri (inferiore a 35 anni) rispetto alla maggior parte delle pazienti che normalmente fanno ricorso alla PMA. Tuttavia, è importante notare che sono stati registrati anche tassi più alti di nascite multiple e di parto pretermine (Perkins et al., 2016). Questo potrebbe essere la conseguenza del tasso di impianto più elevato riscontrato nelle gestanti per altri, associato al frequente trasferimento di due o più embrioni in circa l'80% dei cicli.

Studi successivi condotti nel periodo 2014-2020 hanno confermato risultati simili, indicando una maggiore probabilità di gravidanze e nascite da cicli di PMA che coinvolgono la GPA (Shandley et al., 2023).

Per quanto riguarda gli esiti neonatali, è stato osservato che il tasso di nascite pretermine (<37 settimane) nei cicli PMA con GPA è comparabile a quello dei cicli PMA senza GPA (0 -11,5% vs. 14%). Inoltre, si è riscontrato un tasso simile di neonati con basso peso alla nascita (Soderstrom-Anttila et al., 2016). In quest'ultimo lavoro, sono emersi risultati paragonabili anche per quanto riguarda i difetti alla nascita tra i bambini nati da GPA, da PMA omologa e da PMA con donazione di ovociti. Non sono state riscontrate differenze significative dal punto di vista psicologico a dieci anni dalla nascita. Al contrario, uno studio condotto da Sunkara et al. nel 2017 ha riportato un tasso più alto di neonati con un peso alla nascita elevato dopo GPA, ma nessuna differenza significativa tra i bambini nati da GPA e quelli provenienti da trasferimenti di embrioni congelati nei normali cicli di PMA (Sunkara et al., 2017).

Infine, per quanto concerne gli esiti materni, sembra che la GPA sia associata a un rischio maggiore di disturbi ipertensivi rispetto alla PMA omologa (Sunkara et al., 2017). Inoltre, è stata rilevata una percentuale più elevata di gravidanze multiple nei cicli di GPA, presumibilmente attribuibile a una maggiore incidenza di trasferimenti simultanei di più embrioni (Birenbaum-Carmeli and Montebruno, 2019). I test di personalità e psicologici condotti sulle gestanti per altri e sulle future madri hanno mostrato risultati entro i parametri normali e comparabili a quelli delle madri il cui concepimento è avvenuto naturalmente o tramite tecniche di PMA (Soderstrom-Anttila et al., 2016). In particolare, non sono emerse differenze significative nei rapporti madre-figlio e nella soddisfazione coniugale e genitoriale tra le diverse categorie di madri.

Inoltre, gli studi che hanno esaminato il rapporto tra la gestante per altri ed i futuri genitori hanno evidenziato, per la maggior parte, una relazione armoniosa e stabile. Questo si è manifestato sia durante il periodo di gestazione che dopo la nascita, (Jadvá et al., 2003, Imrie and Jadvá, 2014), persino a distanza di dieci anni (Jadvá et al., 2015).

## **7. Conclusioni**

Ad oggi, la legislazione sulla GPA presenta notevoli disparità a livello globale, sia in termini di accesso che di regolamentazione, generando un'eterogeneità normativa significativa. È importante notare che solo una limitata percentuale della popolazione che si sottopone alla PMA soddisfa i requisiti per accedere alla GPA. Ad esempio, negli Stati Uniti, i cicli di PMA che includono la GPA rappresentano solamente il 2.7% dei cicli totali. Nonostante la bassa incidenza, emerge comunque la necessità di stabilire una regolamentazione globale che includa la creazione di registri nazionali al fine di assicurare coerenza negli standard e sicurezza nel processo attraverso il monitoraggio e la tracciabilità dei risultati.

Attualmente la GPA è una procedura con risultati clinici promettenti; tuttavia, la maggior parte degli studi finora condotti presenta notevoli limitazioni metodologiche. Pertanto, sono necessari studi di follow-up a lungo termine per valutare gli effetti sulla salute dei bambini e sul benessere delle famiglie coinvolte. Affrontare questo argomento con sensibilità ed attenzione è di cruciale importanza.

## 8. Bibliografia

ADAMSON, G., DYER, S., ZEGERS-HOCHSCHILD, F., CHAMBERS, G., DE MOUZON, J., ISHIHARA, O., KUPKA, M., BAKER, V., BANKER, M. & ELGINDY, E. 2023. *O-154 ICMART preliminary world report 2019*. "Human Reproduction", 38, dead093. 187.

ANWAR, S. & ANWAR, A. 2016. *Infertility: A review on causes, treatment and management*. "Journal of Women's Health and Gynecology", 5, 2-5.

BIRENBAUM-CARMELI, D. & MONTEBRUNO, P. 2019. *Incidence of surrogacy in the USA and Israel and implications on women's health: a quantitative comparison*. "Journal of Assisted Reproduction and Genetics", 36, 2459-2469.

BRANDAO, P. & GARRIDO, N. 2022. *Commercial Surrogacy: An Overview*. "Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia", 44, 1141-1158.

DATTA, J., MAXWELL, KJ., MITCHELL, KR., LEWIS, R. & WELLINGS, K. 2023. *Factors shaping the timing of later entry into parenthood: narratives of choice and constraint*. "Social Sciences & Humanities Open", 8, 100700.

DE GEYTER, C., WYNS, C., CALHAZ-JORGE, C., DE MOUZON, J., FERRARETTI, AP., KUPKA, M., NYBOE ANDERSEN, A., NYGREN, KG. & GOOSSENS, V. 2020. *20 years of the European IVF-monitoring Consortium registry: what have we learned? A comparison with registries from two other regions*. "Human Reproduction", 35, 2832-2849.

DEMPSEY, D. 2013. *Surrogacy, gay male couples and the significance of biogenetic paternity*. "New genetics and society", 32, 37-53.

DEYHOUL, N., MOHAMADDOOST, T. & HOSSEINI, M. 2017. *Infertility-related risk factors: a systematic review*. "International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences", 5, 24-29.

GOVERNINI, L., LUONGO, FP., HAXHIU, A., PIOMBONI, P. & LUDDI, A. 2021. *Main actors behind the endometrial receptivity and successful implantation*. "Tissue and Cell", 73, 101656.

HORSEY, K., GIBSON, G., LAMANNA, G., PRIDDLE, H., LINARA-DEMAKAKOU, E., NAIR, S., ARIAN-SCHAD, M., THACKARE, H., RIMINGTON, M., MACKLON, N. & AHUJA, K. 2022. *First clinical report of 179 surrogacy*

*cases in the UK: implications for policy and practice.* "Reproductive Biomedicine Online", 45, 831-838.

IMRIE, S. & JADVA, V. 2014. *The long-term experiences of surrogates: relationships and contact with surrogacy families in genetic and gestational surrogacy arrangements.* "Reproductive Biomedicine Online", 29, 424-435.

JADVA, V., IMRIE, S. & GOLOMBOK, S. 2015. *Surrogate mothers 10 years on: a longitudinal study of psychological well-being and relationships with the parents and child.* "Human Reproduction", 30, 373-379.

JADVA, V., MURRAY, C., LYCETT, E., MACCALLUM, F. & GOLOMBOK, S. 2003. *Surrogacy: the experiences of surrogate mothers.* "Human Reproduction", 18, 2196-2204.

LI, D., ZHENG, L., ZHAO, D., XU, Y. & WANG, Y. 2021. *The Role of Immune Cells in Recurrent Spontaneous Abortion.* "Reproductive Sciences", 28, 3303-3315.

MACKLON, NS. & BROSENS, JJ. 2014. *The human endometrium as a sensor of embryo quality.* "Biology of Reproduction", 91, 98.

MARTINEZ-VAREA, A., PELLICER, B., PERALES-MARIN, A. & PELLICER, A. 2014. *Relationship between maternal immunological response during pregnancy and onset of preeclampsia.* "Journal of Immunology Research", 210-241.

MEDAWAR, PB. 1991. *The Nobel Lectures in Immunology. The Nobel Prize for Physiology or Medicine, 1960. Immunological tolerance.* "Scandinavian Journal of Immunology", 33, 337-344.

MORELLI, SS., MANDAL, M., GOLDSMITH, LT., KASHANI, BN. & PONZIO, NM. 2015. *The maternal immune system during pregnancy and its influence on fetal development.* "Research and Reports in Biology", 171-189.

MUKHERJEE, N., SHARMA, R. & MODI, D. 2023. *Immune alterations in recurrent implantation failure.* "American Journal of Reproductive Immunology", 89, 135-163.

OMBELET, W. 2020. *WHO fact sheet on infertility gives hope to millions of infertile couples worldwide.* "Facts, views & vision in ObGyn", 12, 249-251.

WORLD HEALTH ORGANIZATION 2023. *Infertility prevalence estimates: 1990–2021*.

PERKINS, KM., BOULET, SL., JAMIESON, DJ., KISSIN, DM. & NATIONAL ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY SURVEILLANCE SYSTEM, G. 2016. *Trends and outcomes of gestational surrogacy in the United States*. "Fertility and Sterility", 106, 435-442.

PETROFF, MG., NGUYEN, SL. & AHN, SH. 2022. *Fetal-placental antigens and the maternal immune system: Reproductive immunology comes of age*. "Immunological Reviews", 308, 25-39.

PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE, MEDICINE & PRACTICE COMMITTEE OF THE SOCIETY FOR ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY. 2022. *Recommendations for practices using gestational carriers: a committee opinion*. "Fertility and Sterility", 118, 65-74.

PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. 2020. *Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion*. "Fertility and Sterility", 113, 533-535.

FIGO COMMITTEE FOR ETHICAL ASPECTS OF HUMAN REPRODUCTION AND WOMEN'S HEALTH 2008. *FIGO Committee Report: Surrogacy*. "International Journal of Gynecology & Obstetrics", 102, 312-313.

SHANDLEY, LM., DESANTIS, CE., LEE, JC., KAWWASS, JF. & HIPPI, HS. 2023. *Trends and Outcomes of Assisted Reproductive Technology Cycles Using a Gestational Carrier Between 2014 and 2020*. "Journal of the American Medical Association", 330, 1691-1694.

SHENFIELD, F., PENNINGS, G., COHEN, J., DEVROEY, P., DE WERT, G., TARLATZIS, B., ESHRE TASK FORCE ON ETHICS AND LAW 2005. *ESHRE Task Force on Ethics and Law 10: surrogacy*. "Human Reproduction", 20, 2705-2707.

SILVESTRIS, E., PETRACCA, EA., MONGELLI, M., AREZZO, F., LOIZZI, V., GAETANI, M., NICOLI, P., DAMIANI, GR. & CORMIO, G. 2023. *Pregnancy by Oocyte Donation: Reviewing Fetal-Maternal Risks and Complications*. "International Journal of Molecular Sciences", 24.

SKAKKEBAEK, NE., LINDAHL-JACOBSEN, R., LEVINE, H., ANDERSSON, AM., JØRGENSEN, N., MAIN, K. M., LIDEGAARD, Ø., PRISKORN, L.,

HOLMBOE, SA. & BRÄUNER, EV. 2022. *Environmental factors in declining human fertility*. "Nature Reviews Endocrinology", 18, 139-157.

SODERSTROM-ANTTILA, V., WENNERHOLM, UB., LOFT, A., PINBORG, A., AITTOMAKI, K., ROMUNDSTAD, LB. & BERGH, C. 2016. *Surrogacy: outcomes for surrogate mothers, children and the resulting families-a systematic review*. "Human Reproduction Update", 22, 260-276.

SUNKARA, SK., ANTONISAMY, B., SELLIAH, HY. & KAMATH, MS. 2017. *Perinatal outcomes after gestational surrogacy versus autologous IVF: analysis of national data*. "Reproductive Biomedicine Online", 35, 708-714.

WEGMANN, TG., LIN, H., GUILBERT, L. & MOSMANN, TR. 1993. *Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon?* "Immunology Today", 14, 353-356.

ZABAK, S., VARMA, A., BANSOD, S., POHANE, MR. & VARMA SR, A. 2023. *Exploring the Complex Landscape of Delayed Childbearing: Factors, History, and Long-Term Implications*. "Cureus", 15.

ZEGERS-HOCHSCHILD, F., ADAMSON, GD., DE MOUZON, J., ISHIHARA, O., MANSOUR, R., NYGREN, K., SULLIVAN, E., VANDERPOEL, S., INTERNATIONAL COMMITTEE FOR MONITORING ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY & WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2009. *International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009*. "Fertility and Sterility", 92, 1520-1524.