

È il bambino che apre il parto

INDUZIONE DEL PARTO COME MECCANISMO INFIAMMATORIO INNESCATO dal DNA FETALE

Mark Phillippe , *Cell-free Fetal DNA. A Trigger for Parturition, New England Journal of Medicine* 2014; 370: 26

di Mauro Bologna

Il tentativo di comprendere il meccanismo di induzione naturale del parto è antico di secoli, sia nello studio dei mammiferi che dell'uomo. Oggi, finalmente, abbiamo indizi molteplici del fatto che sarebbe in gioco un meccanismo infiammatorio, modulato ed influenzato da eventi materni, fetali e placentari.

Alla fine degli anni '90 si osservò la presenza a fine gestazione di quantitativi di DNA fetale libero nel plasma materno ben più alti di quelli misurabili nelle prime fasi della gestazione. In seguito si è compreso che il DNA fetale libero deriva dal trofoblasto placentare, e che i livelli aumentano con apoptosi e necrosi in tale sede. Infine si è osservato che i livelli di DNA fetale libero nel plasma materno a fine gestazione sono di ben 12 volte superiori a quelli iniziali, con un picco terminale.

Nelle donne che partoriscono prematuramente si registrano livelli di DNA fetale circa doppi rispetto a donne di controllo della stessa età gestazionale. Con una chiara relazione tra livelli di DNA fetale sierico materno e probabilità di un parto prematuro. Nelle gravidanze plurifetali, tale fenomeno potrebbe essere responsabile della nota tendenza all'accorciamento del periodo gestazionale.

DNA fetale libero è stato riscontrato anche nelle gravidanze di topi, bovini, cavalli, pecore e scimmie, con elevazioni a termine di gravidanza e crolli a livelli non misurabili dopo il parto.

Ma quale può essere il meccanismo dell'associazione tra livelli di DNA fetale e induzione del parto? Un candidato responsabile del meccanismo può essere il recettore TLR9 linfocitario, attivato da DNA circolante ipometilato, poiché gli agonisti di TLR9 possono indurre il parto pretermine se iniettati nelle topine gravide. Anche DNA fetale iniettato nelle topine gravide produce riassorbimento fetale (aborti interni), mentre il DNA di adulto non produce lo stesso effetto né si ottiene il risultato in topi deficitari del recettore TLR9 iniettando loro DNA fetale.

Il meccanismo generale dunque potrebbe essere una reazione infiammatoria sostenuta da citochine e chemochine pro-infiammatorie (che intervengono in utero con macrofagi e neutrofili in parallelo con reazioni prostaglandiniche ed ossitociniche) innescate -in assenza di infezione uterina e di invasione microbica- proprio da un segnale placentare e fetale costituito dal DNA fetale libero in progressivo aumento a termine di gestazione per attivazione del sistema immunitario innato operata dalla stimolazione dei recettori TLR9 (o da altri sensori delle sequenze di DNA fetale libero). Se questa ipotesi fosse confermata, il meccanismo potrebbe essere comune a tutti i mammiferi studiati.

La sequenza di eventi sarebbe dunque: maturazione placentare e sua senescenza (trofoblasto placentare) >> aumento del DNA fetale libero nel plasma materno >> attivazione dei recettori TLR9 su leucociti e macrofagi materni >> attivazione di una risposta immunitaria innata nel corion, nella decidua, nel miometrio e nel collo uterino >> aumento delle citochine e chemochine pro-infiammatorie >> aumento dell'attivazione uterina, miometriale e della cervice >> rottura delle membrane e contrazioni fasiche fino al parto.

Queste nuove vedute aprono sicuramente la strada a nuove possibilità terapeutiche in questo ambito e sottolineano l'ampiezza delle relazioni tra risposte infiammatorio-immunitarie ed equilibri endocrini.

[N Engl J Med.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24963574) 2014 Jun 26;370(26):2534-6. doi: 10.1056/NEJMcibr1404324.

Cell-free fetal DNA--a trigger for parturition. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24963574>