

LE LEGGI DELLA BIOLOGIA E LA DONNA IN MENOPAUSA

Il grande sviluppo della neuroendocrinologia in questi ultimi cinquant'anni ha permesso di conseguire risultati di grande rilevanza nel campo della fisiologia della riproduzione, risultati che hanno avuto una ricaduta importantissima nel campo applicativo sia umano che zootecnico.

Solamente nella prima decade di questo secolo vennero avviate le ricerche sui meccanismi che regolano i processi riproduttivi dopo un lungo periodo di ipocrita, vittoriana ignoranza di questi problemi da parte della comunità scientifica. Infatti, a differenza di altri campi della fisiologia, l'approccio sperimentale nello studio della riproduzione nei mammiferi si ebbe solo all'inizio di questo secolo.

A quel tempo, sebbene la funzione gametogenetica dell'ovario e del testicolo fosse ben conosciuta, nulla si sapeva circa la loro funzione endocrina. Era l'epoca, ai primi di questo secolo, in cui l'ipofisi, lungi dal sospettarne la funzione endocrina, veniva considerata tra l'altro come un organo emopoietico, oppure emolitico, un emuntorio e così via. Finché Gaetano Fichera, docente di Patologia Generale nell'Università di Roma, nel 1905 per primo, mediante esperimenti di castrazione nel gallo, osservò la comparsa di particolari cellule nell'adenoipofisi (le cosiddette cellule da castrazione). Veniva così scoperto il *feed-back* tra il testicolo e l'ipofisi, prima ancora (esattamente cinque anni prima) che Crowe, Cushing e Homans scoprissero negli Stati Uniti, mediante esperimenti di ipofisectomia nel cane, l'azione gonadotropa dell'ipofisi.

Ci vollero altri venti anni perché queste osservazioni venissero integrate sulla base dei risultati di numerose ricerche sperimentali che si erano andati accumulando, cioè nel 1932 quando Moore e Price enunciarono il concetto di interazione tra le gonadi e l'ipofisi.

Con lo sviluppo della chimica delle sostanze naturali, seguirono le scoperte della struttura steroidea degli ormoni sessuali e quando si sviluppò la chimica delle proteine, si decifrò anche quella degli ormoni proteici dell'ipofisi e delle gonadi. Negli anni cinquanta l'ungherese Flerko scoprì

il *feed back* lungo tra le gonadi e l'ipotalamo sancendo così la nascita della neuroendocrinologia.

Ho voluto ricordare le principali tappe delle conquiste scientifiche della fisiologia della riproduzione, perché rappresentano le basi concettuali e metodologiche per le importanti applicazioni che si sono avute nel campo della riproduzione. Applicazioni che ebbero tra l'altro come obiettivo il controllo delle nascite. Gregory Pinkus, embriologo noto per i suoi esperimenti di partenogenesi sperimentale nel coniglio, cambiò il suo indirizzo di ricerca quando intuì il significato di una semplice osservazione fatta da Makepiece e collaboratori nel 1937, secondo cui le iniezioni di progesterone inibivano l'ovulazione nel coniglio.

Di qui Pinkus e Chang misero a punto la pillola anticoncezionale. Quasi contemporaneamente si sviluppava la riproduzione assistita e ciò avveniva in campo veterinario con la fecondazione artificiale. Nel dopoguerra la fecondazione artificiale venne introdotta anche in campo umano. L'idea della banca del seme è legata a questa pratica. La FIVET invece derivò da una tecnica messa a punto negli anni cinquanta con lo scopo di accertare quanto fosse importante il patrimonio genetico nel determinismo del cancro della mammella, e quanto invece fosse importante l'ambiente intrauterino. Per esaminare il problema, gli ovociti di topolina appena fecondati vennero prelevati dall'utero della madre portatrice di cancro della mammella, e gli embrioni trasferiti nell'utero di un'altra topolina. La risposta di questi esperimenti fu che effettivamente il patrimonio ereditario conta poco, mentre invece conta molto l'ambiente intrauterino per contrarre il cancro della mammella.

Dopo questi esperimenti, che dettero un contributo molto importante alla patogenesi del cancro della mammella, i veterinari applicarono questa tecnica soprattutto negli allevamenti bovini, utilizzando ovociti ottenuti mediante superovulazione indotta in vacche di razza pregiata che vengono fecondate in vitro e poi gli embrioni trasferiti in vacche di poco pregio con enormi vantaggi economici per le aziende zootecniche. Dopo le esperienze in campo veterinario, la FIVET è stata estesa alla donna.

Perché questa premessa? Perché la ricerca in tutti i campi nasce dal desiderio di conoscere, connaturato con l'uomo che in tal modo può realizzare un tratto fondamentale del suo essere, desiderio svincolato da ogni interesse applicativo e comunque speculativo.

Uno dei momenti della fisiologia riproduttiva femminile che recentemente è stato oggetto di riflessione bioetica, è la menopausa.

La menopausa si accompagna a modificazioni funzionali che talora possono sconfinare in una vera patologia che richiede l'assistenza medica. Si

è così sviluppata, grazie ai progressi conseguiti nella fisiologia della riproduzione, la cosiddetta "terapia sostitutiva". Questa è stata estesa anche ai casi in cui tali disturbi non compaiono o sono del tutto trascurabili con l'intento di ritardare il blocco della ciclicità mestruale. La terapia sostitutiva ha sollevato discussioni non solo in campo medico, ma anche in quello etico-filosofico, anche perché essa è stata estesa alla pratica della gravidanza post-menopausale.

In proposito vorrei soffermarmi sul significato della menopausa. In natura assistiamo a mirabili fenomeni di adattamento che sono il risultato di esperienze e di selezioni durate tempi lunghissimi nel corso dell'evoluzione. Un esempio ci è offerto dalla stagionalità dell'attività riproduttiva sia nel mondo animale che in quello vegetale.

Nella maggioranza delle specie animali infatti il parto e la schiusa delle uova sono sincronizzati con le stagioni primaverile e autunnale, certamente le più favorevoli allo sviluppo dei neonati. Negli animali domestici l'attività riproduttiva si è estesa a ogni stagione dell'anno. Ciò è accaduto probabilmente per l'uomo stesso, l'animale che ha inventato la domesticazione. Infatti, sebbene l'uomo si riproduca durante tutto l'anno, sembra che vi siano indicazioni per ritenere che ai primordi della sua storia evolutiva abbia avuto dei cicli stagionali, primaverili, secondo i risultati di analisi statistiche delle nascite mensili seguite da Edwards negli anni trenta. L'ambiente favorevole contro le calamità naturali di cui avrebbe goduto a un certo punto l'uomo, avrebbe permesso il prolungarsi dell'attività riproduttiva durante tutto l'anno.

Ormai sono abbastanza noti i meccanismi neuroendocrini che utilizzano le variazioni ambientali (in particolare la luce e la temperatura) come fattori predisponenti a particolari adattamenti. Tali meccanismi sono stati particolarmente studiati negli ovini dal gruppo di Karsch e da quello di Lincon e Short. Restano purtroppo ancora poco conosciute le cause del cosiddetto periodo refrattario, cioè il periodo successivo alla riproduzione in cui è impossibile indurre un nuovo ciclo riproduttivo. Rientra questo tra i cosiddetti ritmi endogeni, ereditariamente fissati, di grande rilevanza adattativa.

Anche il ritmo circalunare o circatrigintano del ciclo mestruale è probabilmente di natura endogena come risulta da osservazioni eseguite su una donna volontaria che è rimasta in una caverna per 88 giorni, isolata da qualsiasi sincronizzatore. Un'altra osservazione eseguita su una donna che presentava una lunga storia di cicli irregolari e che, dopo una esposizione notturna a luce diffusa durante i giorni dell'ovulazione, regolarizzava il ciclo, ha portato a speculare sul probabile significato adattativo di

questo carattere. La comparsa del ciclo mensile della donna sembra perdersi nella notte dei tempi prima ancora che il sinantropo, un preominide vissuto all'incirca mezzo milione di anni fa, imparasse a usare il fuoco e a rifugiarsi nelle caverne.

Così anche le cure parentali si sono sviluppate in alcune specie quale carattere adattativo per il migliore sviluppo della prole. Nell'uomo, esse richiedono da parte dei genitori sufficienti energie, energie che vanno declinando con l'avanzare degli anni. Certamente anche la menopausa è il risultato dell'evoluzione, cioè di processi di selezione durati probabilmente centinaia di migliaia di anni.

Ecco perché da molti viene data una valutazione negativa della gravidanza postmenopausale. Sebbene questa si verifichi per lo più all'interno di una struttura familiare, alle preoccupazioni etiche derivanti dalla ovodonazione, si devono aggiungere gli aspetti negativi derivanti dal divario di età tra genitori e figlio: un genitore ultrasessantenne non avrà a disposizione l'energia e il tempo necessario davanti a sé per un adeguato processo educativo.

A queste considerazioni si potrebbe obiettare che la vita media è aumentata in particolare nelle donne. Ma sono menopausa e senescenza fenomeni tra loro correlati? In proposito bisogna considerare che se per la menopausa è prevedibile un periodo della vita abbastanza definito, nel caso della senescenza tale previsione è impossibile, presentando la vita media oscillazioni notevoli. Inoltre nel caso della menopausa il blocco della ovulazione, stando ai dati in nostro possesso, è un carattere strettamente genetico, di tipo somatesessuale. Infatti, a differenza delle vie genitali, caratteri di tipo eusessuale, non risponde ai trattamenti ormonali nella post-menopausa.

Tali osservazioni portano a considerare la menopausa un carattere adattativo della specie fissato ereditariamente a seguito di lunghissime esperienze evolutive.

Non mi soffermo su altri aspetti etici del management postmenopausale, la cui discussione è molto più articolata dal punto di vista medico. Comunque, a mio avviso, ogni intervento che il progresso mette a nostra disposizione teso a migliorare la qualità della vita, così nel caso della senescenza come in quello della menopausa, è da considerare eticamente doveroso. Si tratta di problemi che certamente emergeranno dalla discussione di questa tavola rotonda e concludo con le parole di Cicerone a proposito della senescenza, ma che possono riferirsi anche ad altri fenomeni naturali: *"In questo io sono saggio, che io seguo la natura, guida ottima, come un dio e a lei ubbidisco"* (Cicerone, *De senectute*).