

## Acido alfa lipolipoico e rimodellamento delle membrane amniotiche

F. FACCHINETTI, G. DANTE

L'acido alfa lipolipoico (AL) è un antiossidante che viene rapidamente assorbito e convertito in acido diidrolipoico (DHHLA) da enzimi NAD(P)H dipendenti a livello intracellulare. L'AL oltre a svolgere un ruolo fondamentale nel metabolismo mitocondriale, agisce anche come rigeneratore fisiologico di sostanze antiossidanti (vitamina C, E, glutazione), è in grado di chelare ioni metallici e stimola il metabolismo dell'insulina. Per queste funzioni è stato ipotizzato un suo ruolo nell'inibizione del rimodellamento (e conseguente indebolimento) delle membrane amniotiche sostenuto dall'azione delle citochine pro-infiammatorie. Numerosi studi infatti hanno dimostrato il ruolo di due fra queste citochine, cioè il Tumor necrosis factor alfa (TNF) e l'interleuchina-1-beta (IL-1), nel processo che induce la rottura prematura pretermine delle membrane (p-PROM), attraverso il rimodellamento del collagene ed il rilascio di prostaglandine.

La pPROM viene definita come la rottura spontanea delle membrane almeno 1 ora prima dell'insorgenza delle contrazioni, in epoca gestazionale antecedente il completamento della 36<sup>a</sup> settimana, cioè pretermine. La pPROM si presenta nel 2-3,5% delle gravidanze ed è causata di circa il 30-40% dei parti pretermine spontanei. La pPROM si associa a gravi complicanze infettive materne e fetali oltre alle ben note sequele neurologiche legate alla prematurità (1). Attualmente non vi sono trattamenti in grado di prevenirla o risolverla: la terapia antibiotica è solo in grado di attenuare le morbidità materno/fetali derivanti dalle infezioni. L'etiologia della rottura delle membrane è sconosciuta nella maggior parte dei casi, ma la presenza di un'infezione intrauterina con conseguente liberazione di citochine pro-infiammatorie è stata dimostrata con una certa frequenza.

Lo studio recentemente pubblicato su *Biology of Re-*

*production* (2), riporta esperimenti *in vitro* su frammenti di membrane amnio coriali; dopo il prelievo, i frammenti sono stati posti in incubazione con mezzo di controllo da solo oppure TNF da solo, con o senza un pre-trattamento con AL. Sono state valutate a) la resistenza alla rottura delle membrane mediante un apparecchiatura che misurava la forza necessaria ad un cilindro per perforare la biopsia posta in tensione e b) il rilascio di metalloproteinasi 9 (MMP9) e prostaglandina E2 nelle colture.

L'amnios costituisce la parte più robusta delle membrane fetali ed è composto da due popolazioni di cellule, epiteliali e mesenchimali, che sono state analizzate con diversi metodi e messe a confronto. Entrambe le popolazioni cellulari sono state trattate con TNF e IL-1, solo un gruppo ha subito il pre-trattamento con AL. Le MMP9 e la prostaglandina E2 prodotte sono state analizzate con procedure immuno-enzimatiche e di espressione genica.

I risultati dimostrano che nei tessuti trattati con solo TNF la resistenza meccanica alla rottura delle membrane è stata ridotta del 50%, con aumento del rilascio di MMP9 e prostaglandina E2, possibili mediatori di questo fenomeno. Nei casi pre-trattati con AL invece, gli effetti negativi del TNF sono stati totalmente inibiti; inoltre sono stati limitati anche gli incrementi dell'attività della MMP9 e di PGE2 (indotti dal TNF) sia nelle cellule epiteliali che in quelle mesenchimali in coltura. Infine, nei frammenti che sono stati sottoposti solo al pre-trattamento con AL, senza successiva aggiunta di TNF, non c'è stata alcuna modificazione della resistenza meccanica. Pertanto, dai risultati di questo studio si evince che il pre-trattamento con AL è in grado di inibire sia l'indebolimento delle membrane indotto dalla produzione di TNF, che il rilascio di MMP9 e prostaglandina E2 indotto dalla citochina: questo effetto è presente sia nella membrana in toto che nelle singole cellule mesenchimali in coltura.

Questo studio *in vitro* apre interessanti prospettive circa il possibile uso clinico dell'acido lipoico: tale sostanza è presente in maggiori quantità nei tessuti che sono più

ricchi di mitocondri, e nonostante essa venga sintetizzata dal nostro organismo, la si ritrova in quantità abbastanza ridotta.

L'AL è presente nelle foglie delle piante che contengono mitocondri e nei tessuti vegetali non fotosintetici, quali ad esempio i tuberi delle patate: ne sono particolarmente ricchi anche i broccoli e gli spinaci, ma la maggiore fonte alimentare di AL sono le carni rosse ed alcune frattaglie. Esistono però problemi di biodisponibilità per l'AL contenuto negli alimenti in quanto esso è presente in una forma complessata di difficile assorbimento. Per questo motivo l'assunzione dietetica si può giovare di un'integrazione: i dosaggi possono variare in funzione delle caratteristiche individuali, dello stile di vita, dell'attività fisica, dell'esposizione ai raggi solari e della dieta, ma la dose normalmente consigliata in soggetti sani è di 100-200 mg/die.

In base a questi risultati quindi si può ipotizzare che

la supplementazione dietetica con AL potrebbe essere utile nella prevenzione della pPROM, ma solo studi clinici controllati ci potranno dire se questo intervento si rivelerà efficace. Fermo restando che l'etiologia infettiva ancora può spiegare la pPROM (3) attraverso l'attivazione delle citochine proinfiammatorie, il problema è che l'evento in quanto tale resta assolutamente imprevedibile e quindi tutt'ora al di fuori di un possibile controllo.

Alla luce di quanto sopra, l'associazione dell'AL con il magnesio e la vitamina B6 (sostanze queste già note per il loro effetto tocolitico), rappresenta una valida terapia profilattica dove l'obiettivo terapeutico sia quello di mantenere una fase di quiescenza uterina per tutto il periodo della gravidanza e in particolare in quelle pazienti a rischio o per precedente parto pretermine o perché sottoposte a procedure diagnostiche invasive quali amniocentesi, cordocentesi, ecc.

## Bibliografia

1. MERCER BM. *Preterm premature rupture of the membranes*. *Obstet Gynecol* 2003; 101:178-93.
2. MORE R.M, NOVAK JB, KUMAR D, MANSOUR JM, MERCER BM, MOORE JJ. *Alpha-Lipoic Acid inhibits tumor necrosis factor-induced remodelling and weakening of human fetal membranes*. *Biol Reprod* 2009; 80: 781-787.
3. ROMERO R, QUINTERO R, OYARZUN E, et al. *Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of the membranes*. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 661-66