

Biologia del rimodellamento cervicale e ruolo del progesterone

Il rimodellamento cervicale è indispensabile per il parto. Raccorciamento e dilatazione prematura della cervice si responsabili di parto pretermine che complica circa il 12.5% delle gravidanze. La comprensione dei meccanismi biologici coinvolti nel rimodellamento cervicale è pertanto essenziale. La trasformazione della cervice da una struttura rigida e chiusa a una struttura che si dilata in modo sufficiente da consentire il passaggio del prodotto del concepimento al momento del parto è un processo dinamico ed attivo che inizia molto prima l'inizio del travaglio. Si distinguono quattro fasi di rimodellamento cervicale: "softening", "ripening", "dilatation" e "post-partum repair". Il "softening" inizia nel primo trimestre di gravidanza ed avviene in modo lento. La fase di "ripening" avviene nelle settimane o giorni precedenti il parto, si caratterizza per una rapida e massiva perdita di integrità tissutale e aumento in compliance. In presenza di attività contrattile, la cervice si dilata in modo sufficiente da consentire il parto. Dopo il parto, la cervice va incontro a fenomeni di riparazione che consentono di ricostituire l'integrità e la competenza. Ciascuna fase del rimodellamento cervicale avviene in presenza di particolari microambienti ormonali in grado di influenzare l'attività delle cellule epiteliali, stromali, immuni, ed endoteliali presenti nella cervice uterina, nonché di modificare composizione e struttura della matrice extracellulare della cervice.

La regolazione ormonale del rimodellamento cervicale è forse uno degli aspetti più studiati dalla recente letteratura scientifica. È stato proposto che la fase di "ripening" e di dilatazione cervicale in corso di travaglio di parto siano mediate, almeno in parte, da una riduzione degli effetti locali del progesterone ("local progesterone withdrawal"). Recenti reviews descrivono le evidenze a supporto di questa ipotesi. Il metabolismo locale degli ormoni steroidei all'interno della cervice uterina sarebbe fondamentale per il mantenimento della gravidanza e per l'inizio del travaglio di parto. A differenza che negli animali da esperimento, le concentrazioni plasmatiche materne di progesterone ed estrogeni si mantengono elevati durante la gravidanza e una aumentata espressione di 17β-idrossisteroide deidrogenasi type 2 (17βHSD) nell'epitelio cervicale garantisce elevati livelli di progesterone a spese di una ridotta produzione di estradiolo. Durante il "ripening" cervicale e la dilatazione, si assiste ad una downregolazione della attività dell'enzima 17β-idrossisteroide deidrogenasi type 2, con conseguente aumento della sintesi locale di estradiolo. Inoltre, l'attività dell'enzima 20α-idrossisteroide deidrogenasi (20αHSD) viene mantenuta, determinando così una riduzione locale di progesterone. Il fenomeno del "local progesterone withdrawal" nelle fasi precedenti il travaglio di parto, sarebbe pertanto secondario ad una ridotta disponibilità di progesterone a livello cervicale oltre che ad una diversa distribuzione dei suoi tipi di recettore a livello miometriale.

Tra le azioni attribuite al progesterone nel corso della gravidanza vanno ricordate: trasformazione dell'endometrio da proliferativo a secretivo, inibizione della contrattilità della muscolatura liscia uterina (effetto tocolitico mediante azione su canali ionici, gap junctions, recettori per le prostaglandine, ossitocina etc...), ruolo sul rimodellamento cervicale, effetto immunomodulatore etc. Si evince pertanto come la supplementazione di progesterone a pazienti a rischio di parto pretermine sia supportata, oltre che da studi multicentrici randomizzati, anche da complessi meccanismi biologici.

Lecture consigliate:

1. Timmons B, Akins M, Mahendroo M. Cervical Remodeling during pregnancy and parturition. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21(6):353-361.
2. Word RA et al. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. *Semin Reprod Med* 2007;25:69-79.
3. Andersson S et al. Estrogen and progesterone metabolism in the cervix during pregnancy and parturition. *J Clin Endocrinol Metabol* 2008;93:2366-2374.
4. Hassan SS et al. The transcriptome of the uterine cervix before and after spontaneous term parturition. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:778-786.
5. Mesiano S et al. Progesterone receptors in the human pregnancy uterus: do they hold the key to birth timing? *Reprod Sci* 2001;18(1):6-19.
6. Hassan SS, Romero R et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultras Obstet Gynecol* 2011;38(1):18-31.