

Embriologia sperimentale

Gli embriologi sperimentali cercano, intervenendo in vari modi sugli embrioni, di capire quando e come viene determinato e attraverso quali meccanismi si realizza, il destino delle cellule che si originano dallo zigote durante e dopo la segmentazione. La DETERMINAZIONE precede il differenziamento, anche se nello stabilire il quando molto dipende dal livello di approfondimento a cui arrivano le tecniche usate per rilevarla. La determinazione può essere

- immediata (prevalente negli Invertebrati)
- progressiva (prevalente nei Mammiferi).

WWW.FISIOKINESITERAPIA.BIZ

Embriologia sperimentale

La determinazione immediata dà luogo a uno **SVILIPPO A MOSAICO** in cui il destino dei blastomeri è stabilito al momento della fecondazione, quando la penetrazione dello spermatozoo determina una ridistribuzione dei materiali citoplasmatici (RNA, proteine...) accumulatisi nell'uovo durante l'ovogenesi, i quali con la segmentazione si segregano nei diversi blastomeri.

La determinazione progressiva dà luogo a uno **SVILUPPO REGOLATIVO**, nel quale il destino dei blastomeri viene determinato progressivamente a seconda della loro posizione, con una restrizione progressiva delle potenzialità, dipendente da influenze esterne alle cellule stesse.

Embriologia sperimentale

Questi termini furono conati dai primi embriologi sperimentali. .Quando Roux uccise con un ago rovente uno dei primi due blastomeri di rana e vide che dal blastomero vivo si sviluppava mezzo embrione, pensò che l'embrione fosse un mosaico di parti indipendenti e che, eliminandone qualcuna, si ottenesse un animale mancante delle parti che sarebbero normalmente derivate dalle cellule distrutte.

Tuttavia Driesch, isolando i blastomeri(e non distruggendoli e lasciandoli in situ), dimostrò nel Riccio di mare che fino allo stadio di 8 blastomeri, essi sono ancora totipotenti e, facendo scivolare i nuclei dei blastomeri vegetativi in quelli animali e viceversa, dimostrò che il destino dei blastomeri non dipende dal nucleo, ma dal citoplasma in cui il nucleo si trova, intuizione sconvolgente(per le conoscenze di allora)della interazione nucleo-citoplasmatica, di cui oggi conosciamo bene le basi.

In seguito Hans Spemann, con una serie di brillanti esperimenti che gli fruttarono il premio Nobel nel 1935, dimostrò che il labbro dorsale del blastoporo negli Anfibi, attraverso cui si invaginano le cellule a destino cordale, induce le cellule dell'ectoderma soprastante a diventare placca e poi tubo neurale e lo chiamò **organizzatore primario**.

In seguito si dimostrò che anche nei Sauropsidi la linea primitiva e il nodo di Hensen, e in generale le cellule a destino cordomesodermico, si comportano come il labbro dorsale del blastoporo studiato da Spemann.

Embriologia sperimentale

Oggi sappiamo che anche le cellule del cosiddetto induttore primario vengono a loro volta indotte a diventare cordomesoderma da segnali provenienti dai blastomeri vegetativi negli Anfibi e da quelli dell'ipoblasto nei Sauropsidi e nei Mammiferi.

Lo sviluppo può dunque essere visto come una SEQUENZA DI INDUZIONI (primaria, secondaria, terziaria...). La sequenza delle induzioni non basta però a spiegare l'organizzazione spaziale delle diverse parti che realizza la morfogenesi: si pensa che debbano esistere anche informazioni spaziali o *geni del pattern* che determinano la posizione delle cellule: destra o sinistra, dorsale o ventrale, prossimale o distale..... *geni omeotici*

Esperimento di Spemann sulla equivalenza dei nuclei nella segmentazione di Anfibi

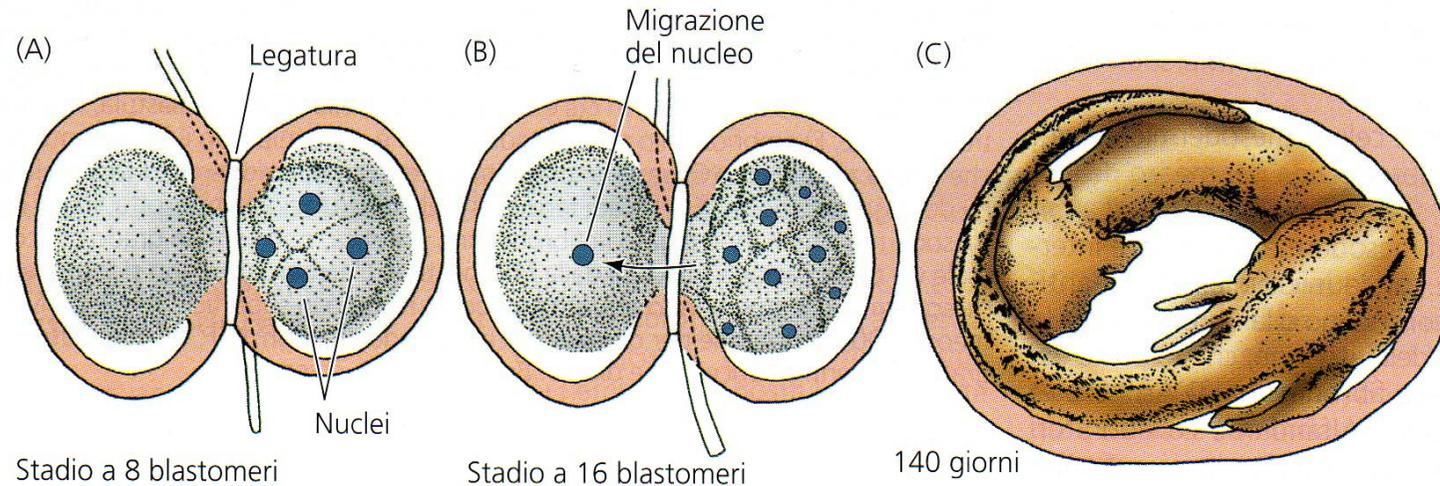


Figura 10.18

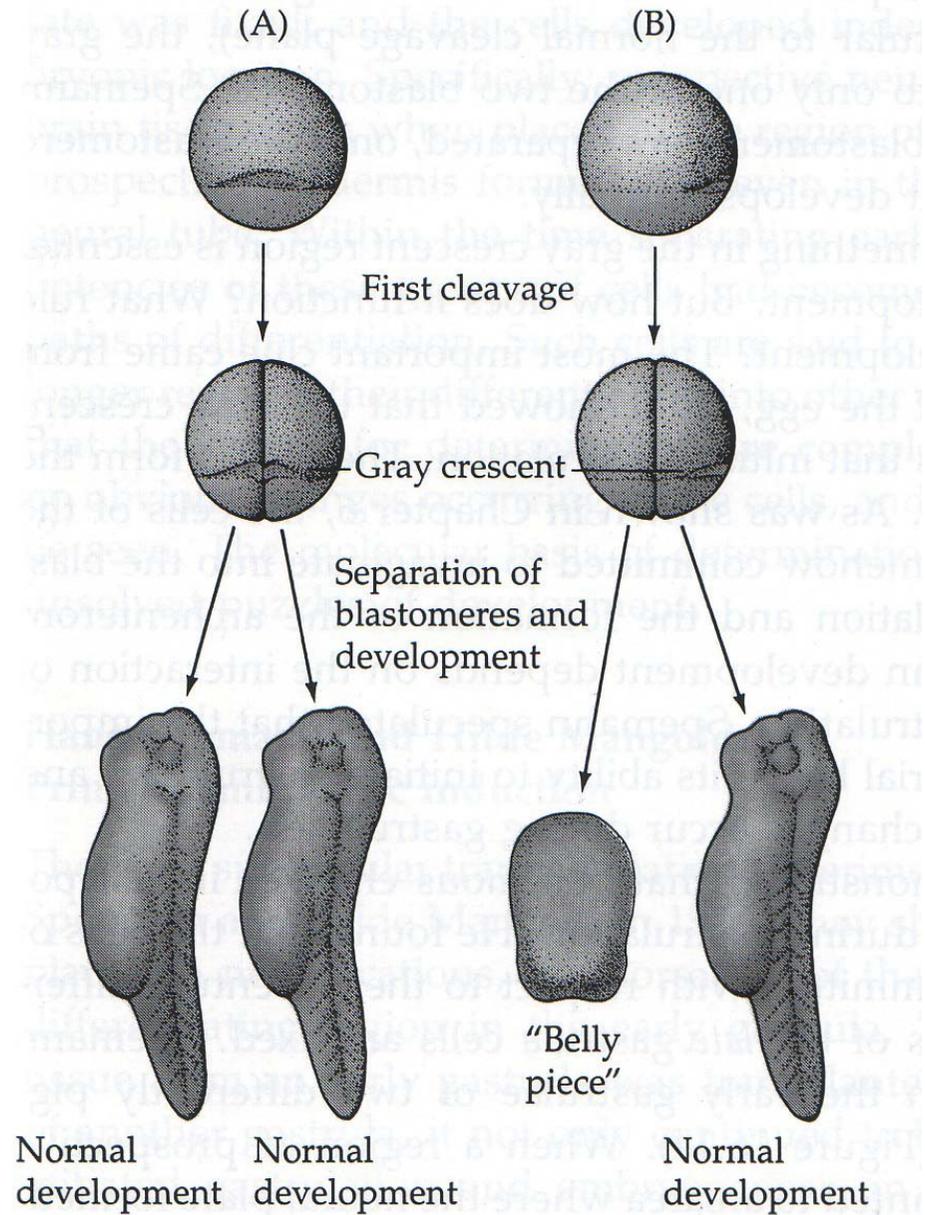
Dimostrazione di Spemann della equivalenza dei nuclei nella segmentazione di tritone.

(A) Quando si strozzava con una legatura l'uovo fecondato di *Triturus taeniatus*, il nucleo re-

stava confinato in una metà dell'embrione. In questo lato dell'embrione la segmentazione raggiungeva lo stadio di 8 blastomeri, mentre l'altro lato restava indiviso. (B) Allo stadio di 16 blastomeri un nucleo entrava nella metà fino a

quel momento indivisa, e il laccio veniva ulteriormente stretto fino a completare la separazione delle due metà. (C) Dopo 140 giorni ciascuno dei due lati si era sviluppato in un embrione normale. (Da Spemann 1938.)

Assimetria nell'uovo di Anfibio



Determinazione dell'ectoderma nella gastrulazione di Anfibio

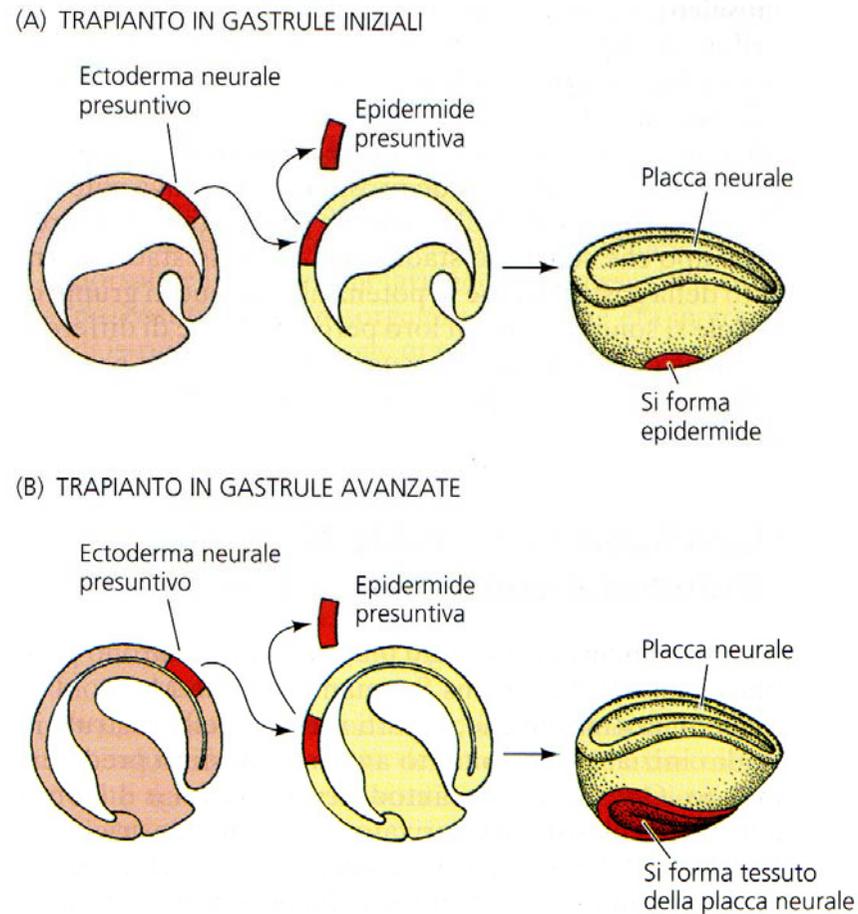
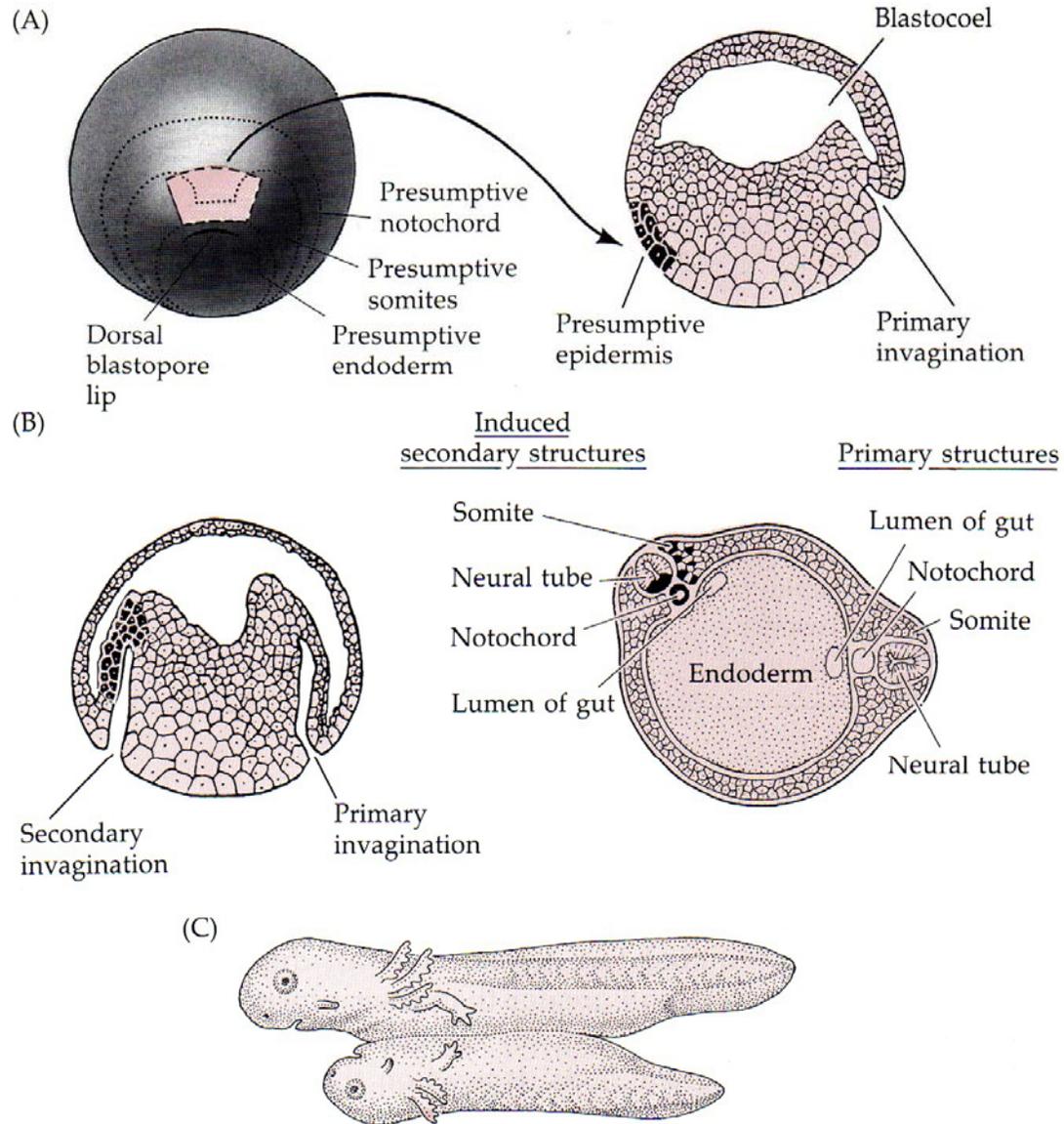


Figura 10.20

Determinazione dell'ectoderma nella gastrulazione di tritone. L'ectoderma neurale presuntivo di un embrione di tritone viene trapiantato in un altro embrione, in una regione che normalmente diventa epidermide. (A) Quando i trapianti di tessuto avvengono in gastrule allo stadio iniziale, il tessuto neurale presuntivo si sviluppa in epidermide, e si osserva una sola placca neurale. (B) Quando lo stesso esperimento viene condotto su gastrule in stadio avanzato, le cellule neurali presuntive formano tessuto neurale, provocando così nell'ospite la formazione di due placche neurali. (Da Saxén e Toivonen 1962.)

Organizzazione di un asse secondario da parte del labbro dorsale del Blastoporo



Risultati dei trapianti di tessuti negli stadi iniziale e avanzato della gastrula di Tritone

Tabella 10.1 Risultati dei trapianti di tessuti negli stadi iniziale e avanzato della gastrula di tritone

Regione donatrice	Regione ricevente	Differenziamento del tessuto trapiantato	Conclusione
GASTRULA IN STADIO INIZIALE			
Neuroni prospettici	Epidermide prospettica	Epidermide	Sviluppo dipendente (condizionato)
Epidermide prospettica	Neuroni prospettici	Neuroni	Sviluppo dipendente (condizionato)
GASTRULA IN STADIO AVANZATO			
Neuroni prospettici	Epidermide prospettica	Neuroni	Sviluppo indipendente (autonomo) (determinato)
Epidermide prospettica	Neuroni prospettici	Epidermide	Sviluppo indipendente (autonomo) (determinato)

I gemelli

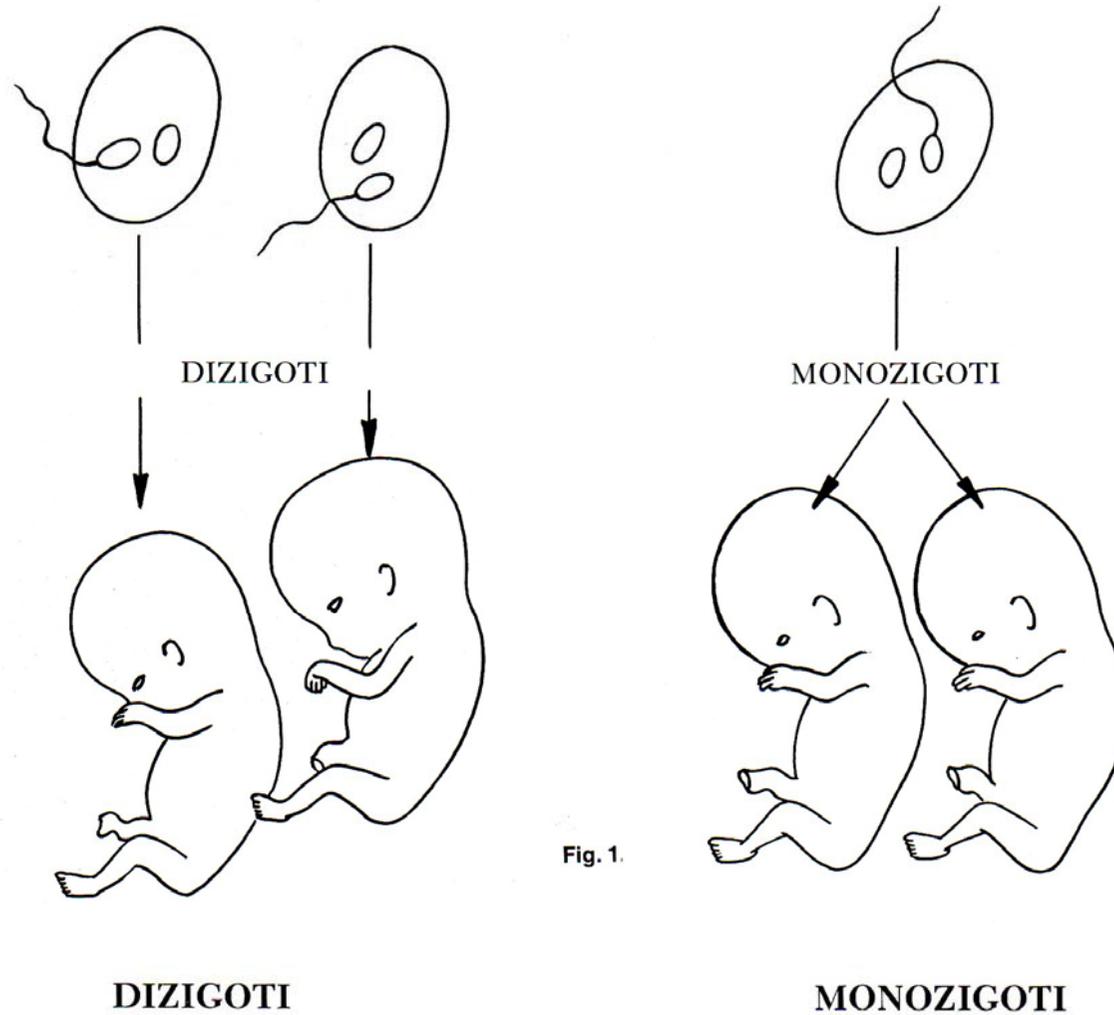


Fig. 1.

DIZIGOTI

o biovulari,
o dicoriali.

- Circa il 70% dei gemelli,
- ossia 7 ogni 1000 nascite.

MONOZIGOTI

o monoovulari,
o monocoriali.

- Circa il 30% dei gemelli,
- ossia 3 ogni 1000 nascite.

Gemelli monozigoti

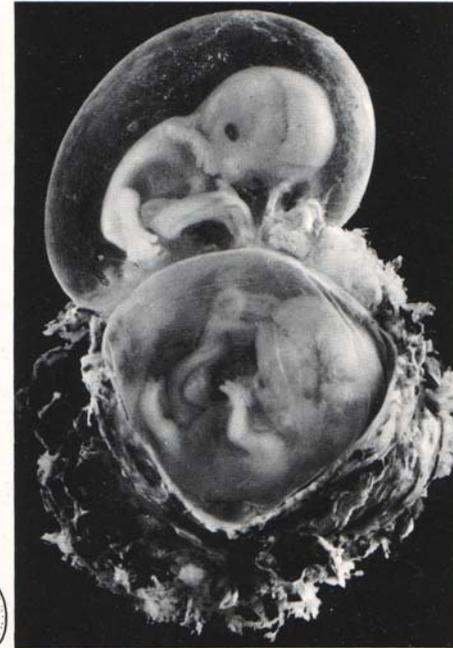
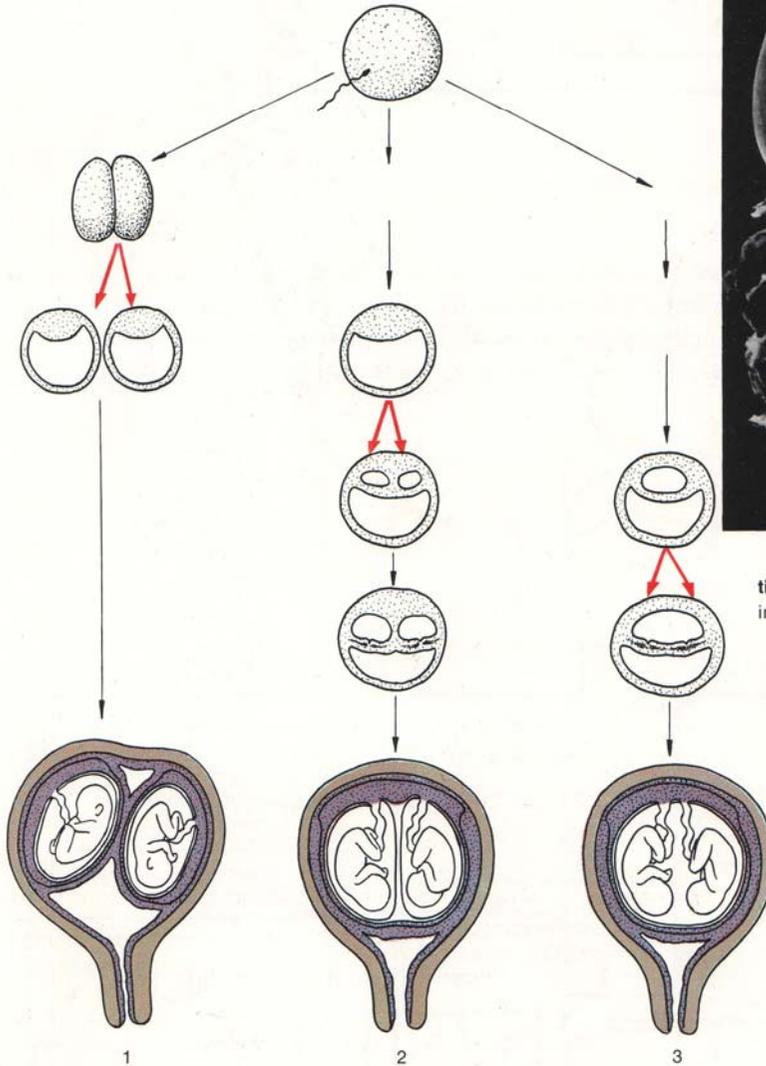


Fig. 2. — Gravidanza gemellare di-amniotica, monooriale (gravidanza extra-uterina interrotta).

Teratogenesi

E' lo studio delle malformazioni congenite. Le più frequenti sono le anomalie del sistema nervoso centrale e del sistema cardiovascolare.

CAUSE DELLE MALFORMAZIONI

- **Fattori genetici** : l'anomalia può derivare da mutazione genica (es. nanismo acondroplastico) o da aberrazione cromosomica (es. mongolismo da trisomia 21, Sindrome di Turner e Sindrome di Klinefelter ecc.)
- **Fattori estrinseci** : questo tipo di agenti teratogeni può essere studiato sperimentalmente: Gli agenti teratogeni possono essere a) *fattori fisici*: radiazioni ionizzanti, raggi X; b) *fattori chimici*: pesticidi, antitumorali, ipoglicemizzanti, neurolettici, chinino, farmaci in genere, alcool, droghe, fumo; c) *fattori alimentari*: squilibri vitaminici come iper o ipovitaminosi (soprattutto vit. A); d) *fattori ormonali*: androgeni, progesteronici, sintetici, cortisone....; e) *fattori infettivi*: Toxoplasmosi, Rickettsiosi, virus : Citomegalovirus, Herpes Simplex, HIV, il virus della Rosolia.....

Modalità di azione degli agenti teratogeni

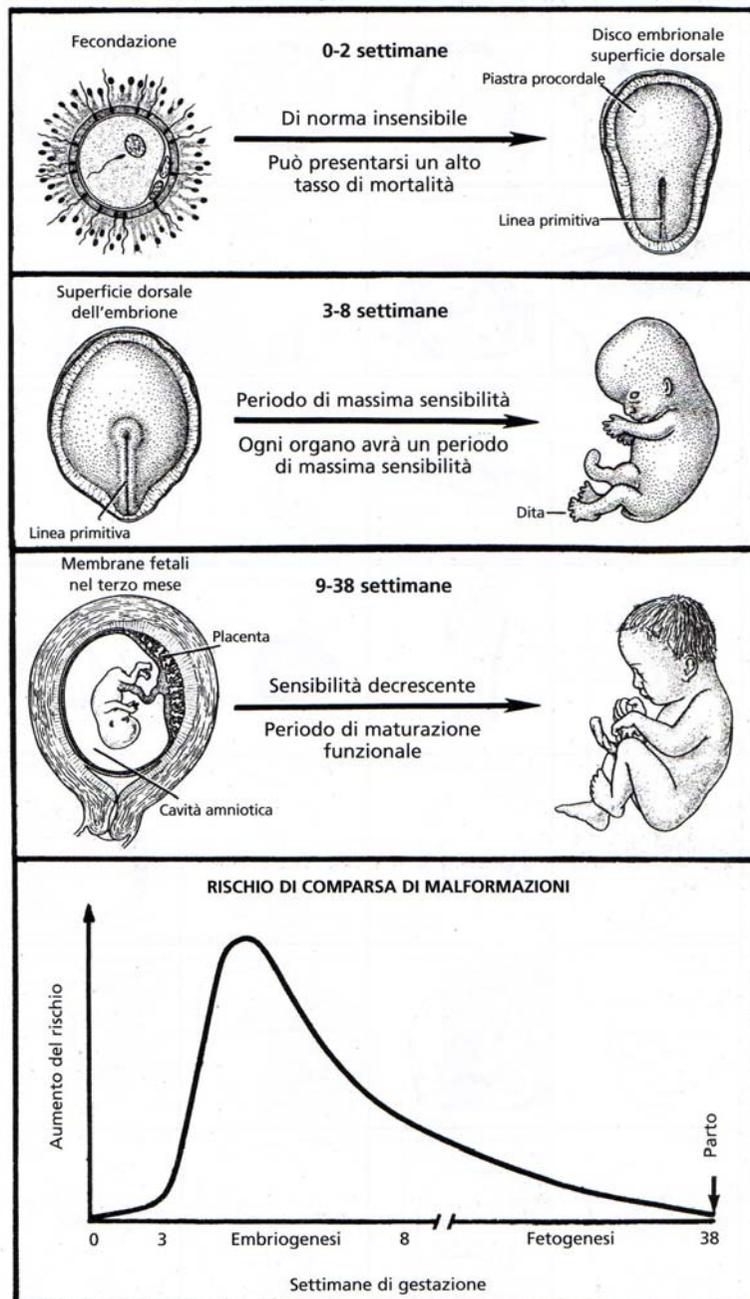
L'effetto teratogeno dipende essenzialmente dallo stadio di intervento (fattore cronologico) e dalla costituzione genetica (fattore costituzionale). Prima dell'impianto gli agenti esterni, a seconda della loro intensità, provocano o lesioni completamente reversibili o lesioni definitive, letali.

Dopo l'impianto e mentre avviene l'organogenesi si ha il periodo teratogeno per eccellenza (dal 14° al 60° giorno).

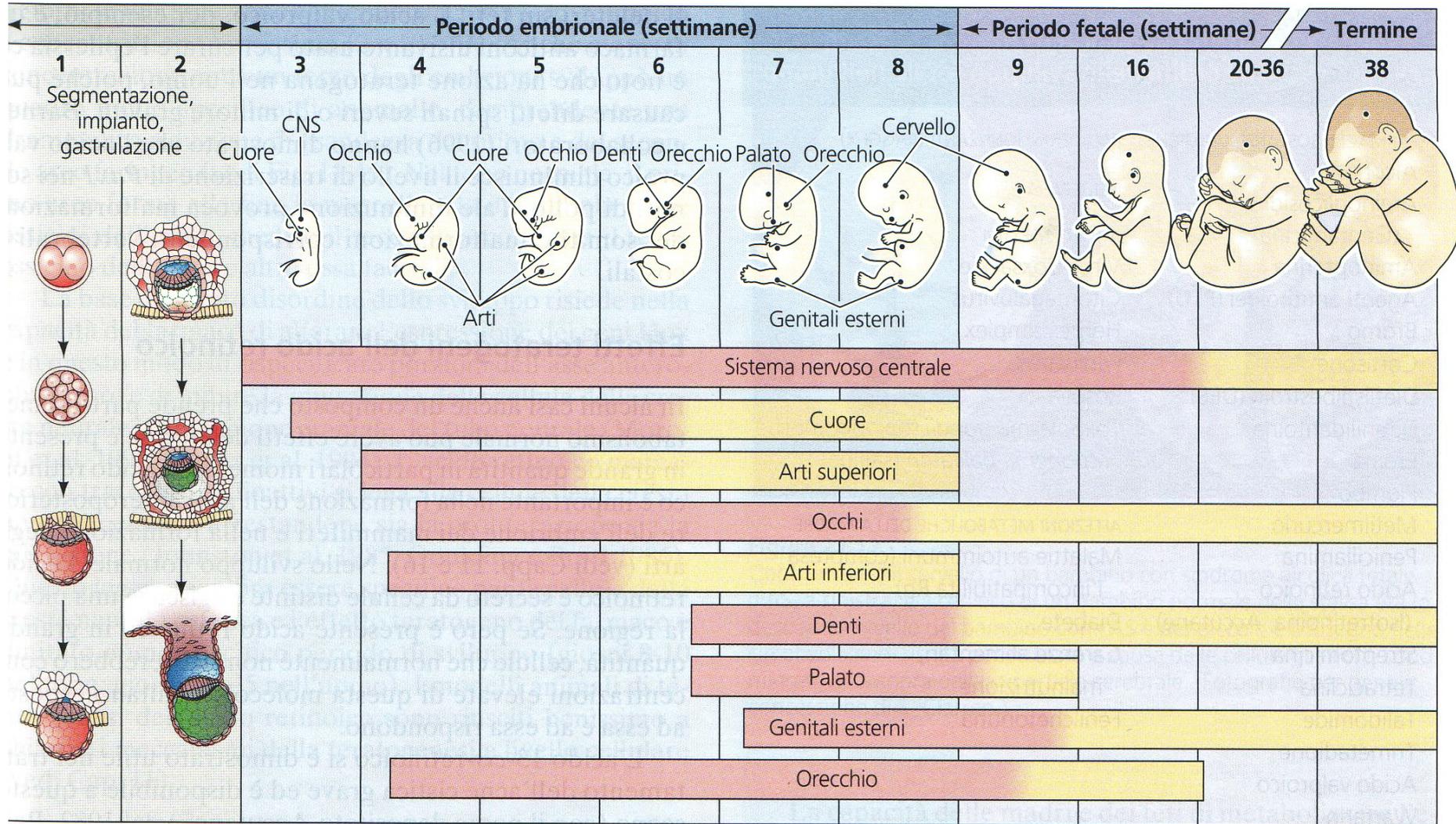
È al momento della sua comparsa che un abbozzo è più sensibile ad azioni teratogene; uno stesso prodotto può anche causare malformazioni associate, data la simultaneità di sviluppo di più abbozzi.

Esiste anche una sensibilità di razza e di individuo.

Periodi di suscettibilità ai teratogeni



Periodo (in settimane) e grado di sensibilità degli organi embrionali ai teratogeni



Le malformazioni sono causa di morte

● Sede abituale di azione dei teratogeni

■ Gravi anomalie congenite

■ Difetti funzionali e anomalie congenite di minore gravità

Diagnosi genetica preimpianto



Figura 21.10

La diagnosi genetica preimpianto viene eseguita su uno o due blastomeri (visibili qui all'interno della pipetta) prelevati da una blastocisti iniziale. Si usa poi la reazione a catena della polimerasi per stabilire se in queste cellule determinati geni sono presenti, assenti o mutati. (Fotografia per gentile concessione di The Institute for Reproductive Medicine and Science of St. Barnabas, Livingston, NJ.)

Femmine affette da Sindrome di Turner (formula cromosomica XO)

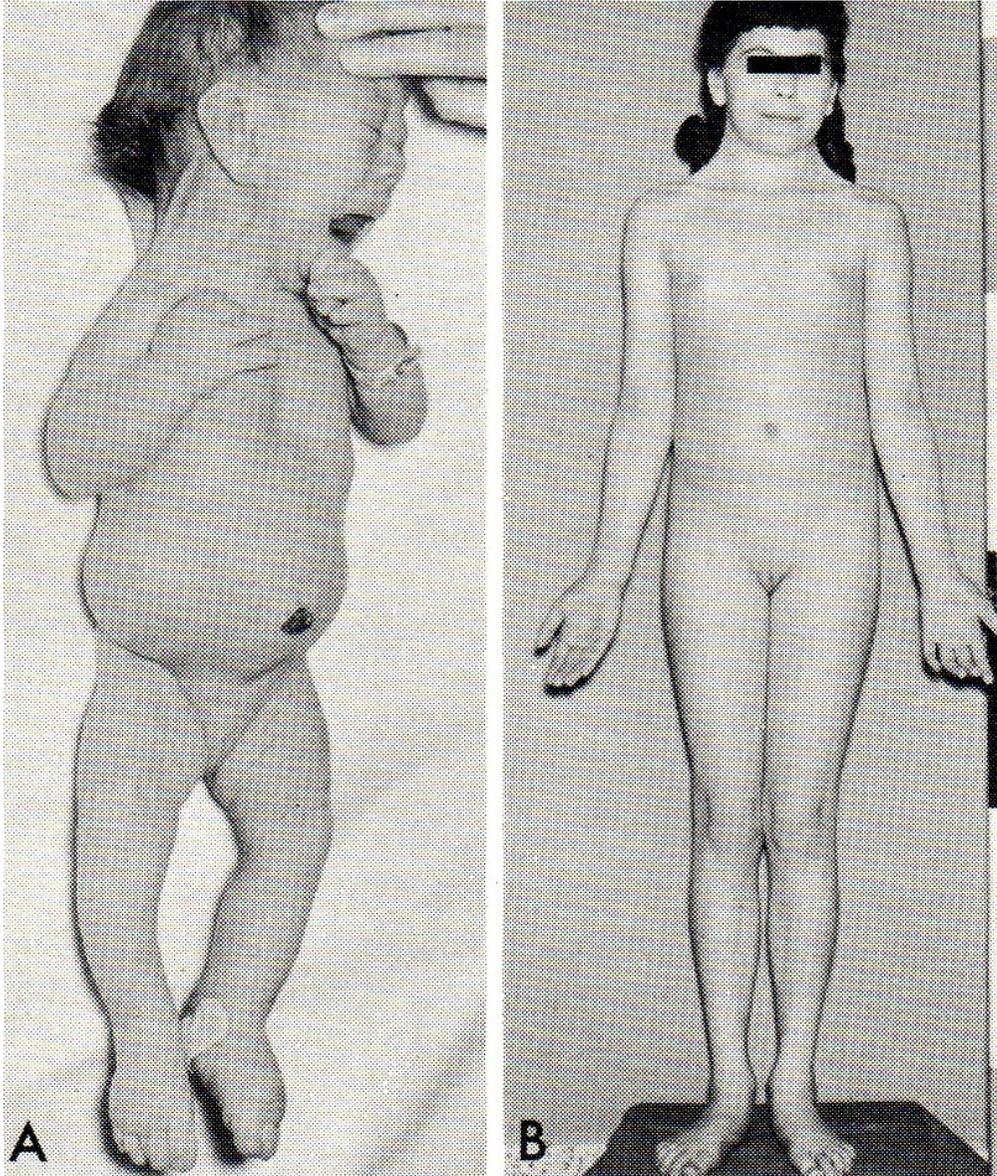
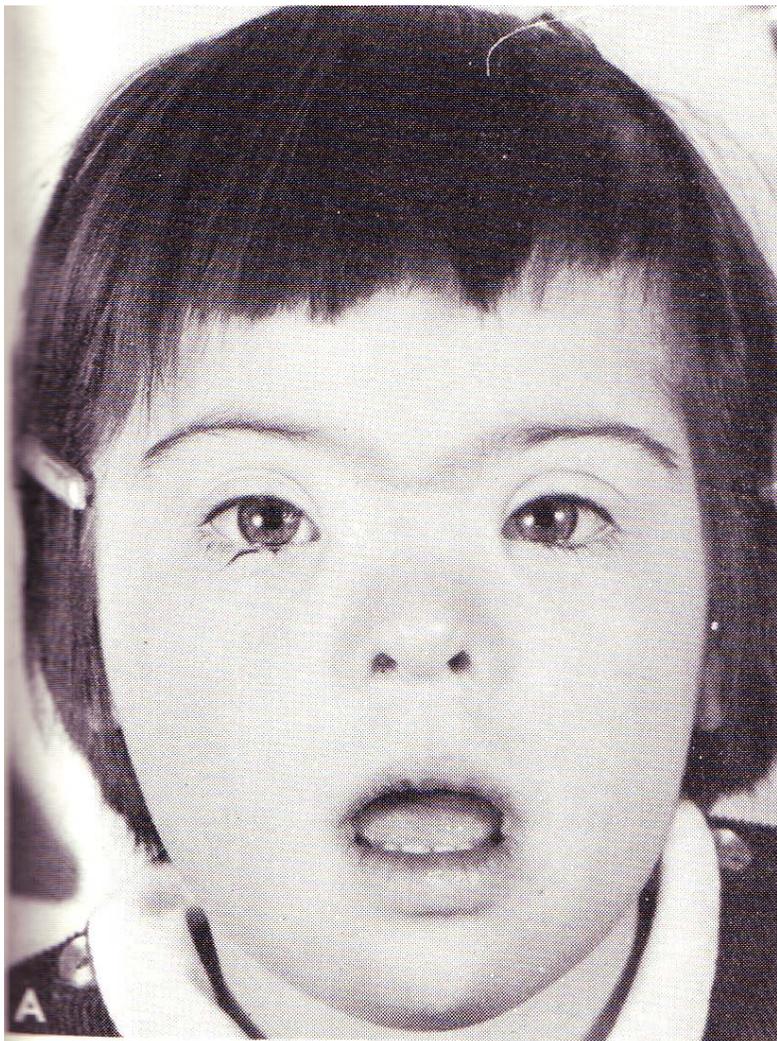
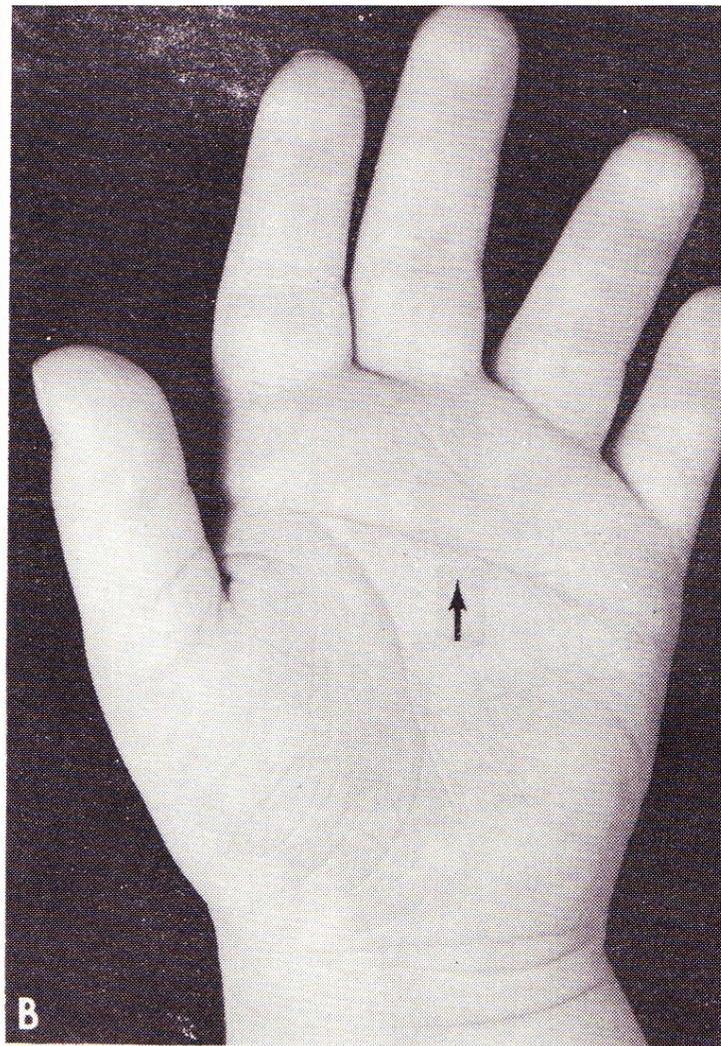


Figura 8.2. Femmine affette da sindrome di Turner (formula cromosomica XO). A, neonata. Notare il collo palmato e il linfedema delle mani e dei piedi. B, ragazza di tredici anni che presenta le caratteristiche classiche. Notare la bassa statura, il collo palmato, l'assenza dei caratteri sessuali propri della maturità, e l'ampio torace scudiforme con capezzoli nettamente distanziati. (Da Moore, K. L..

Bambina affetta da Sindrome di Down



A. Faccia piatta e larga, le fessure delle palpebre oblique, l'epicanto, la macchiatura dell'iride e il labbro inferiore segnato di rughe

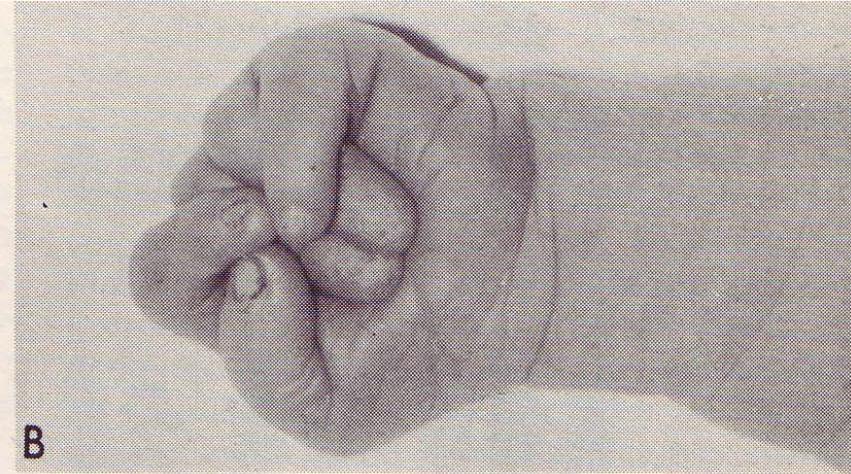


B. Tipica mano corta e ampia, presenta la caratteristica piega palmare trasversale singola o linea di scimmia (freccia)

Neonato affetto da trisomia 18



A. Occipide prominente e orecchie malformate



B



C

B. Tipiche dita flesse

C. Piedi "a dondolo"

Neonate femmine affette da Trisomia 13

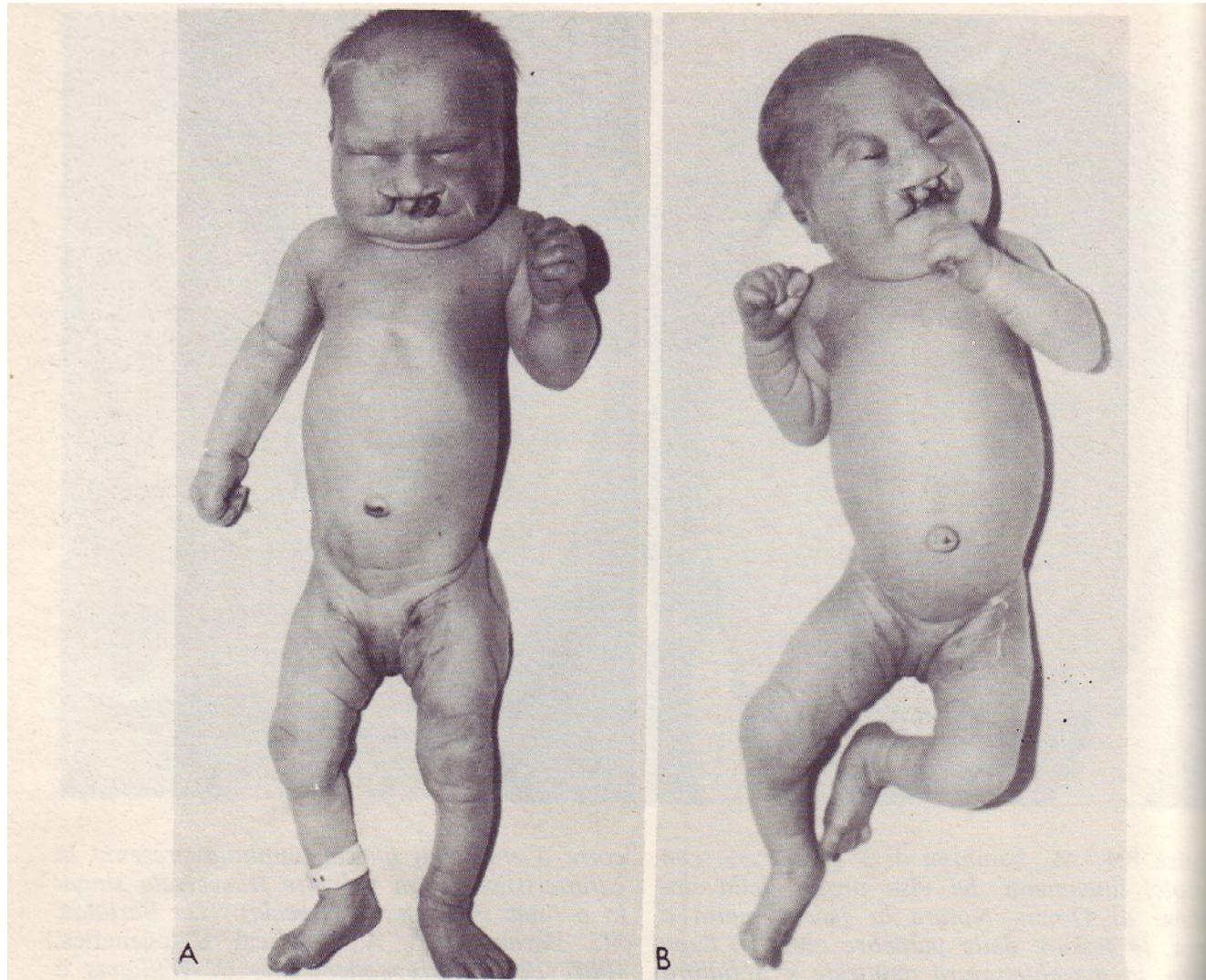
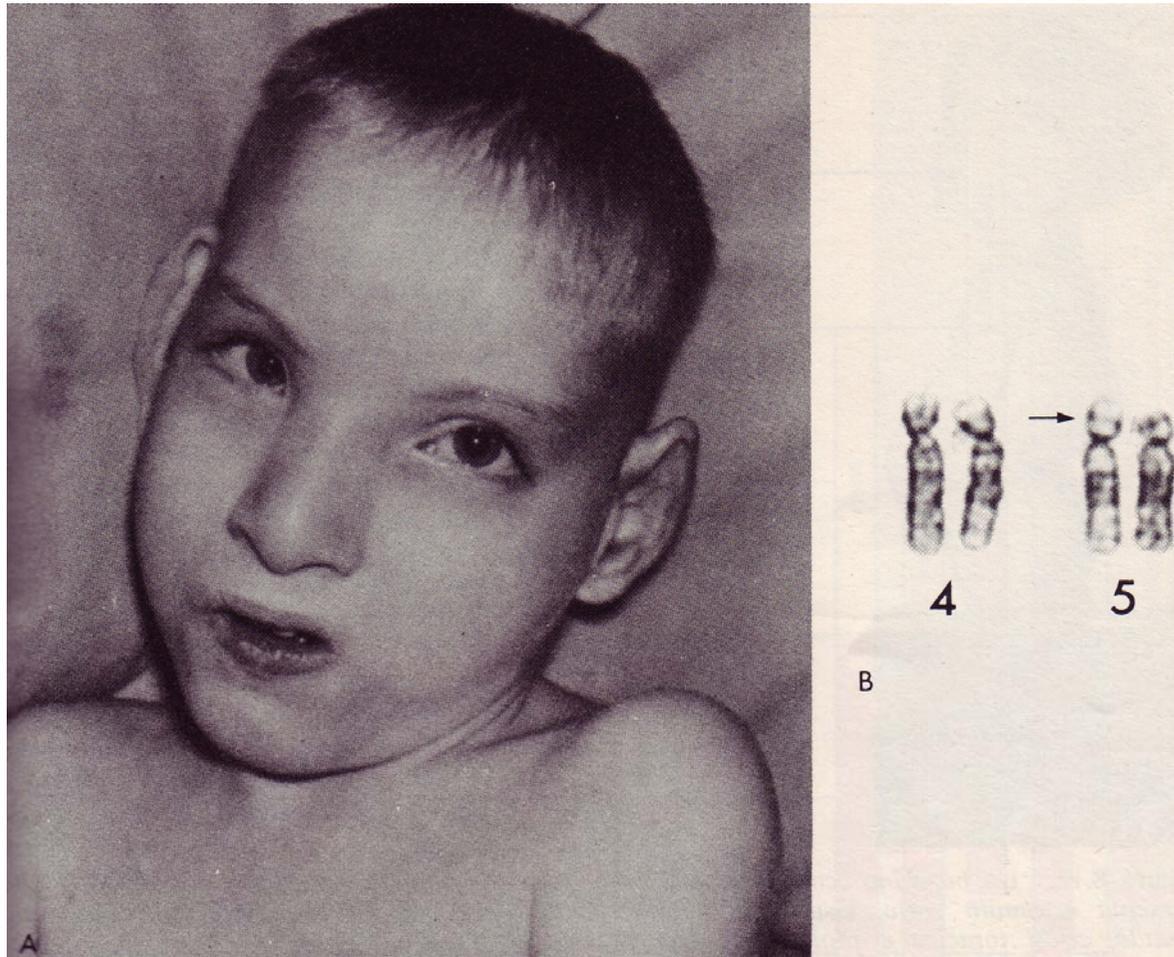


Figura 8.6. Neonate femmine affette da sindrome da trisomia 13. Notare il labbro leporino bilaterale, la fronte inclinata e i piedi

a « dondolo ». (Da Smith, D. V., Amer. Obstet. Gynecol., 90, 1055, 1964).

Bambino affetto da Sindrome cri du chat



A. Bambino affetto da Sindrome cri du chat

B. Un cariotipo parziale del bambino che mostra una delezione terminale dal braccio corto del cromosoma numero 5

Bambino acondroplastico

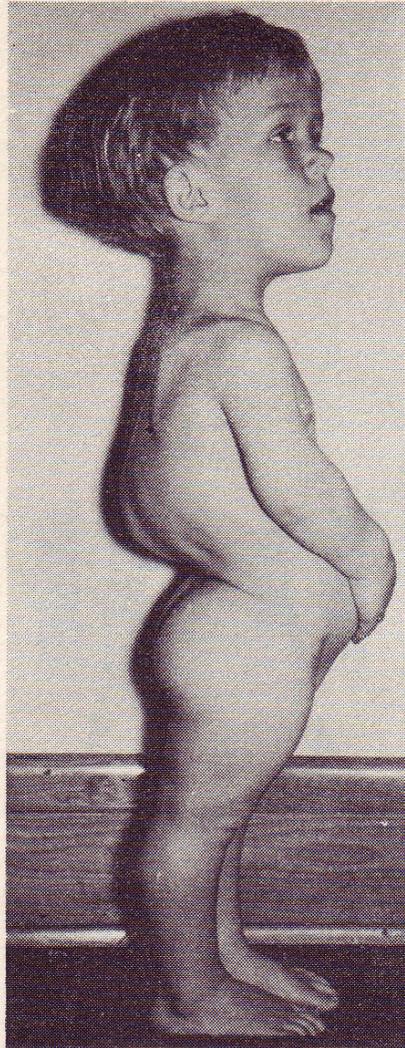


Figura 8.12. Un bambino acondroplastico che presenta estremità corte, testa relativamente grande, cifosi toracica e protrusione dell'addome. (Per gentile concessione del Dr. Harry Medovy, Children's Centre, Winnipeg).

Esempi di malformazioni umane



Fig. 1. — Focomelia. Anomalia degli arti, eccezionale se non esiste una noxa esterna (1/100.000 nascite). È una delle lesioni tipiche della talidomide: il 10% delle donne che abbiano preso questo farmaco nei primi mesi di gravidanza hanno dei figli portatori di questa anomalia caratteristica.

(Fotografia gentilmente fornita dai Prof. LEPAGE E SCHRAMM).

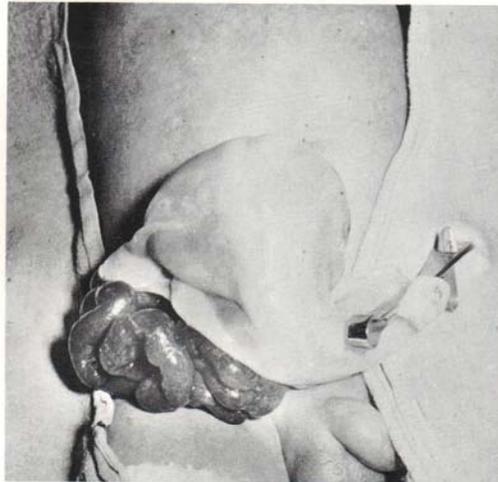


Fig. 2. — Celosomia. Difetto di chiusura della parete ventrale: posizione extra-addominale dei visceri che tuttavia si sono normalmente sviluppati.

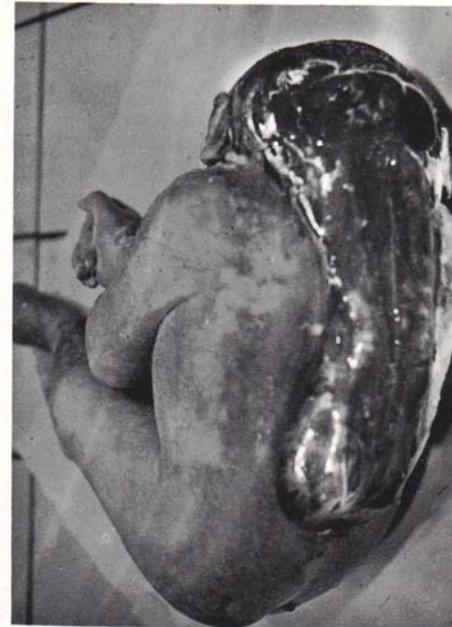
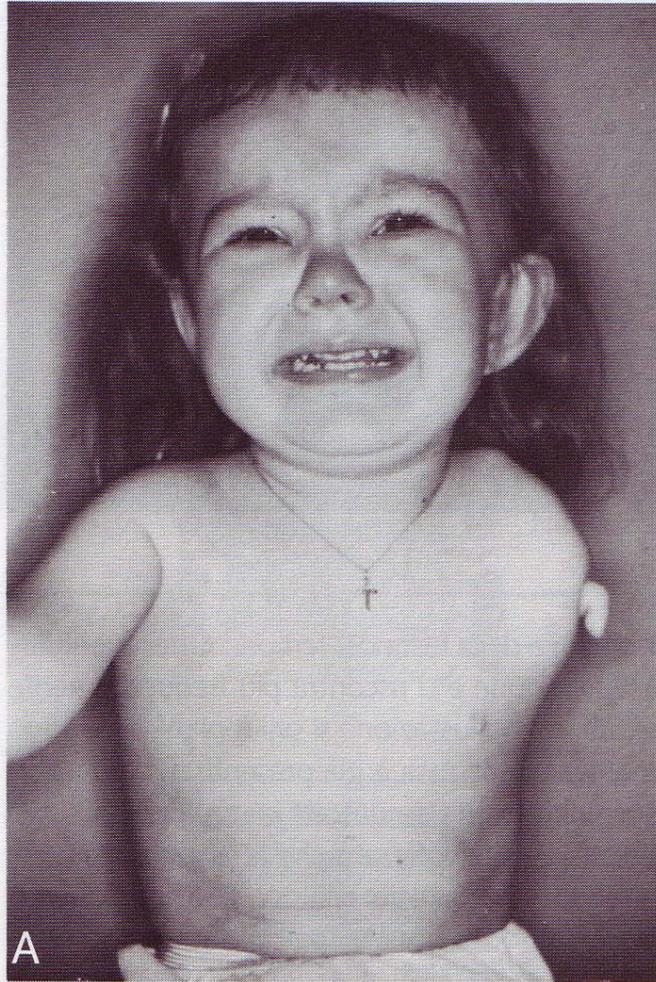
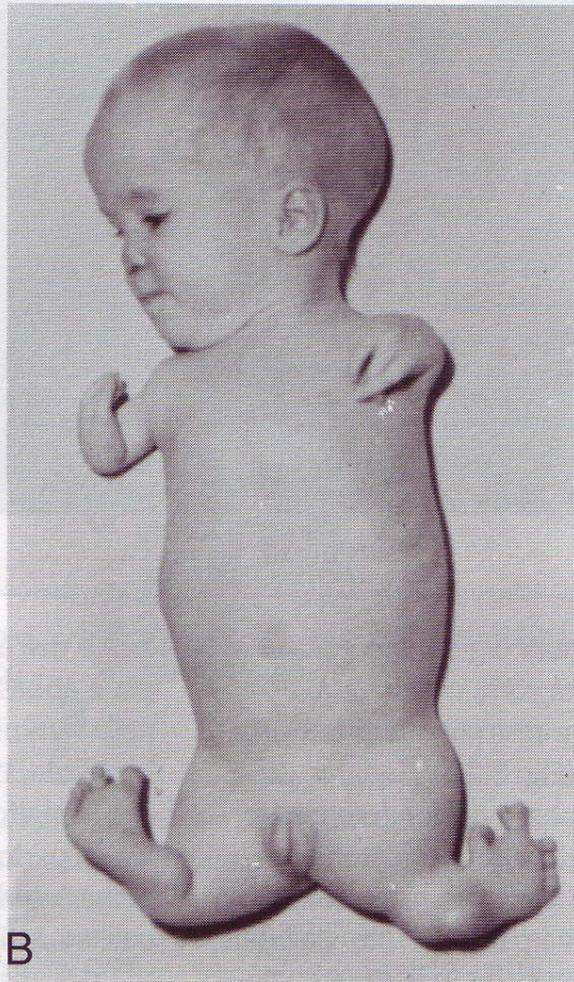


Fig. 3. — Craniorachischisi. Difetto completo di saldatura del canale neurale.

Assenza della volta cranica, assenza degli archi posteriori delle vertebre. Degenerazione angiomatosa del tessuto nervoso.



A



B

Figura 8.18 **A.** Fotografia di una bambina con amelia unilaterale. **B.** Paziente affetto da un tipo di meromelia detta focomelia. Le mani e i piedi sono attaccati al tronco da ossa malformate.

Difetti ventricolari congeniti

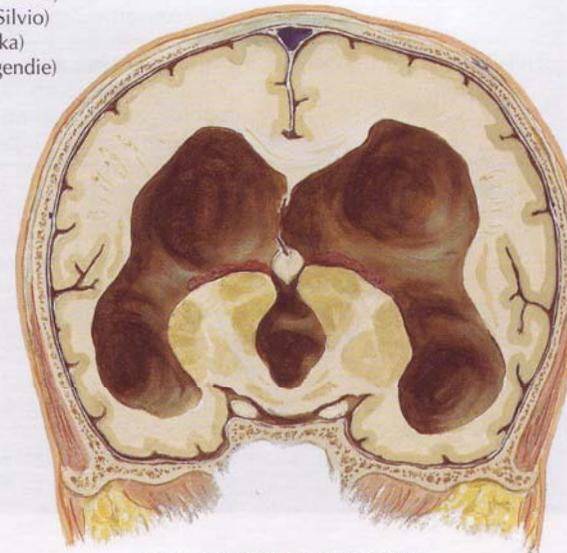
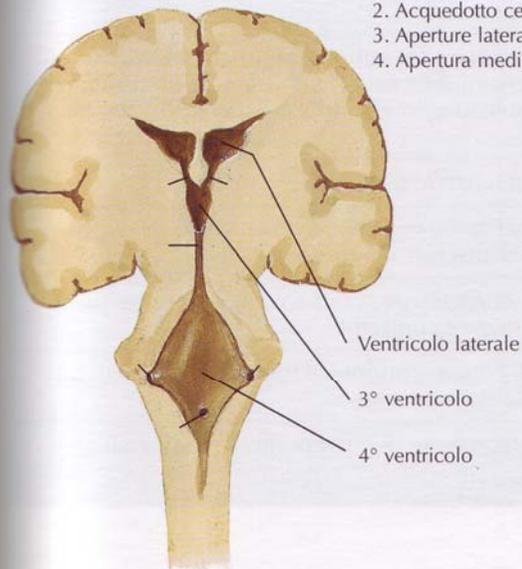


Aspetto clinico in un idrocefalo avanzato

Potenziali sedi di lesioni in caso di idrocefalo ostruttivo

1. Foro interventricolare (di Monro)
2. Acquedotto cerebrale (di Silvio)
3. Aperture laterali (di Luschka)
4. Apertura mediana (di Magendie)

F. Netter M.D.
© SAUNDERS
ELSEVIER

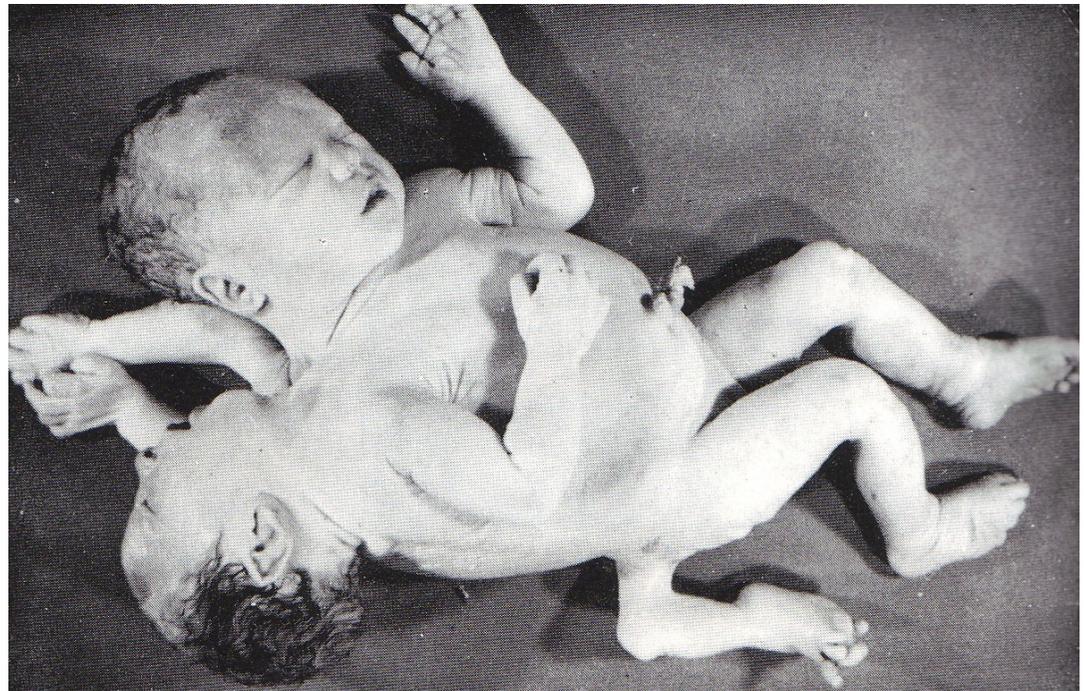


Sezione trasversale dell'encefalo in cui è visibile la marcata dilatazione dei ventricoli laterali e del 3° ventricolo

Esempi di malformazioni umane

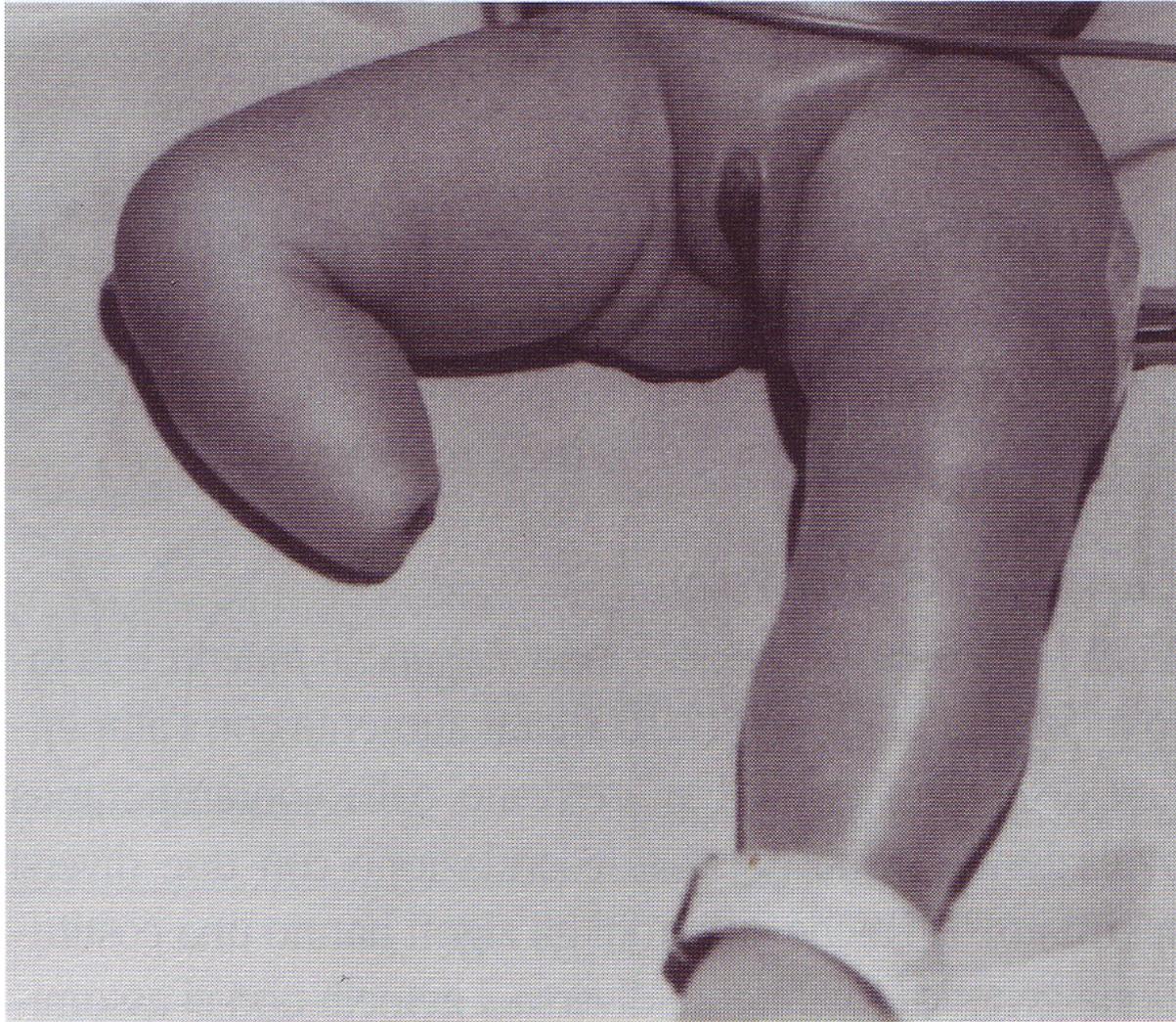


Cefalo-Toracopago tipo *Giano*



Toracopago asimmetrico

**Fotografia di un bambino che mostra l'amputazione di un arto inferiore
provocata da lacinie amniotiche**



Malformazioni congenite dell'occhio provocate dal virus della rosolia

