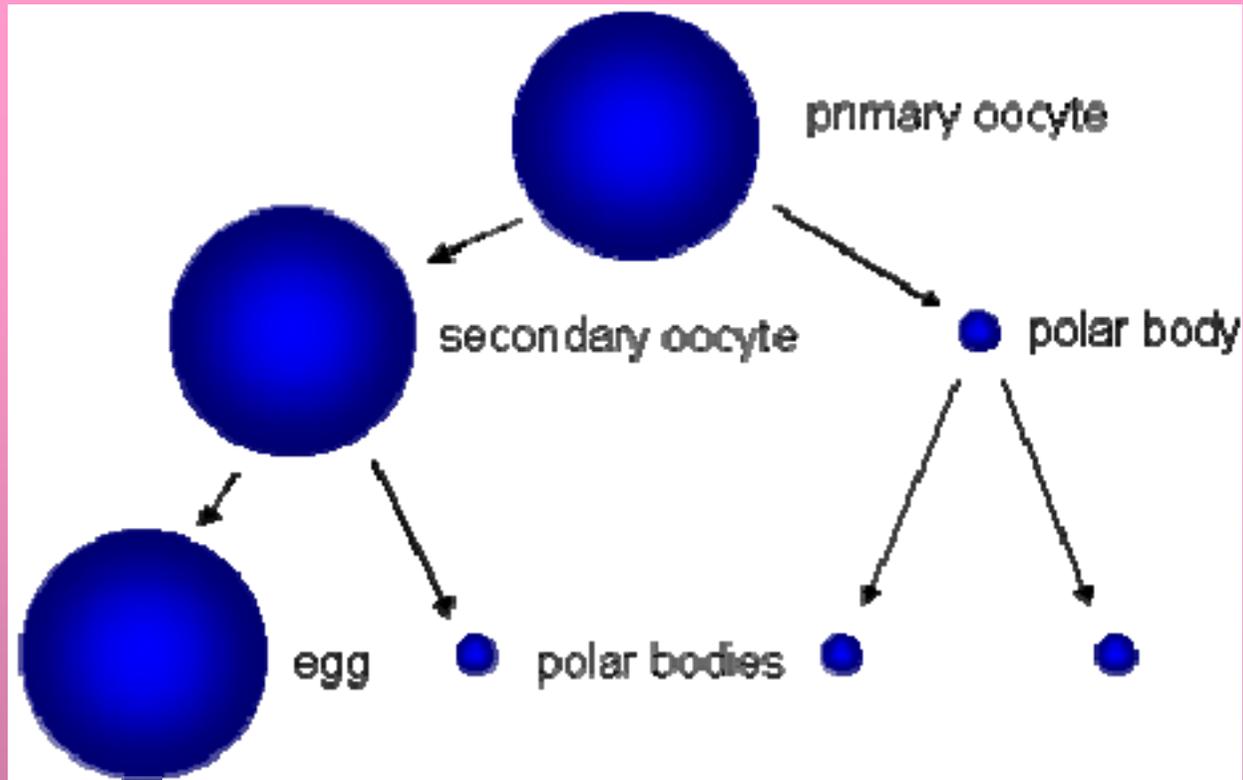


Lo sviluppo dell'ovocita e il ciclo mestruale



www.fisiokinesiterapia.biz

Siti utili

<http://faculty.clintoncc.suny.edu/faculty/Michael.Gregory/files/Bio%20102/Bio%20102%20lectures/Animal%20Reproduction/animal.htm>

<http://www.erin.utoronto.ca/~w3bio380/lecture/Lect03/L3.htm>

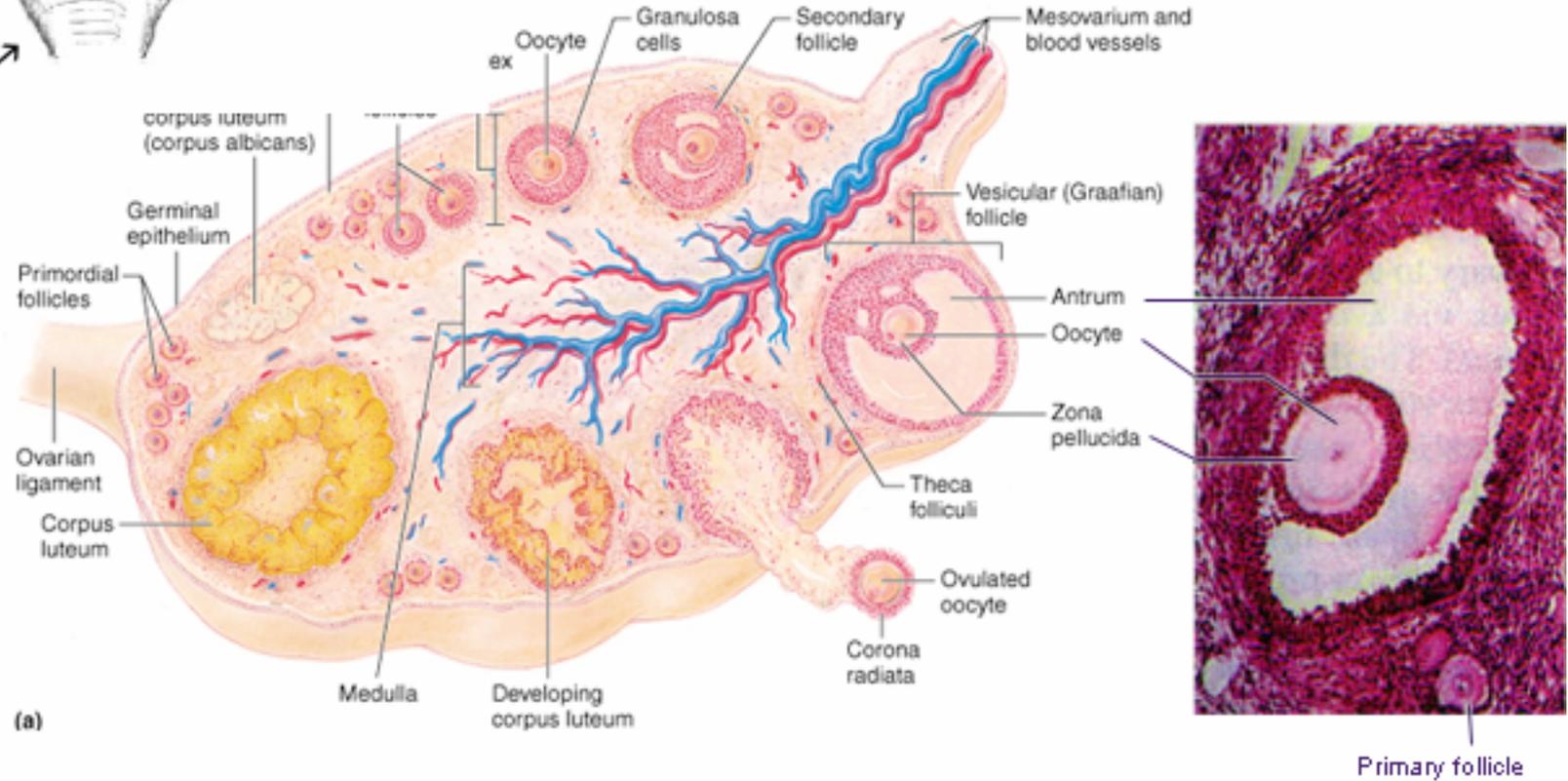
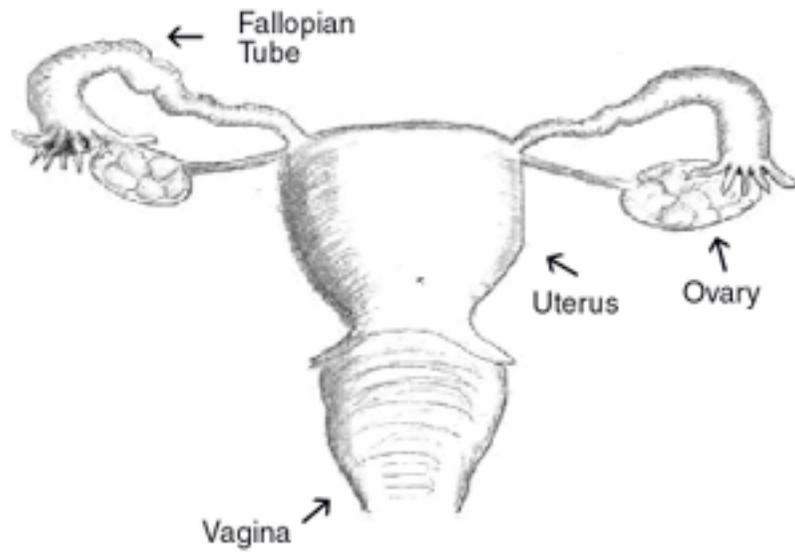
<http://bioweb.wku.edu/courses/Biol131/stokes/131s98chap28.html>

<http://wwwmgs.bionet.nsc.ru/mgs/gnw/trrd/thesaurus/Fe/ovary.html>

<http://www.udel.edu/Biology/Wags/histopage/colorpage/cfr/cfr.htm>

Ovary

La gonade femminile



generalità

- Processo complesso, che inizia durante la vita embrionale, progredisce a maturazione alla pubertà e termina alla fine dell'età fertile
- È intimamente connesso con le modificazioni del follicolo
- Risente di fattori ormonali e paracrini ed è regolato anche da interazioni cellula-cellula
- Lo sviluppo dell'ovocita coinvolge processi di proliferazione, maturazione, differenziamento, apoptosi

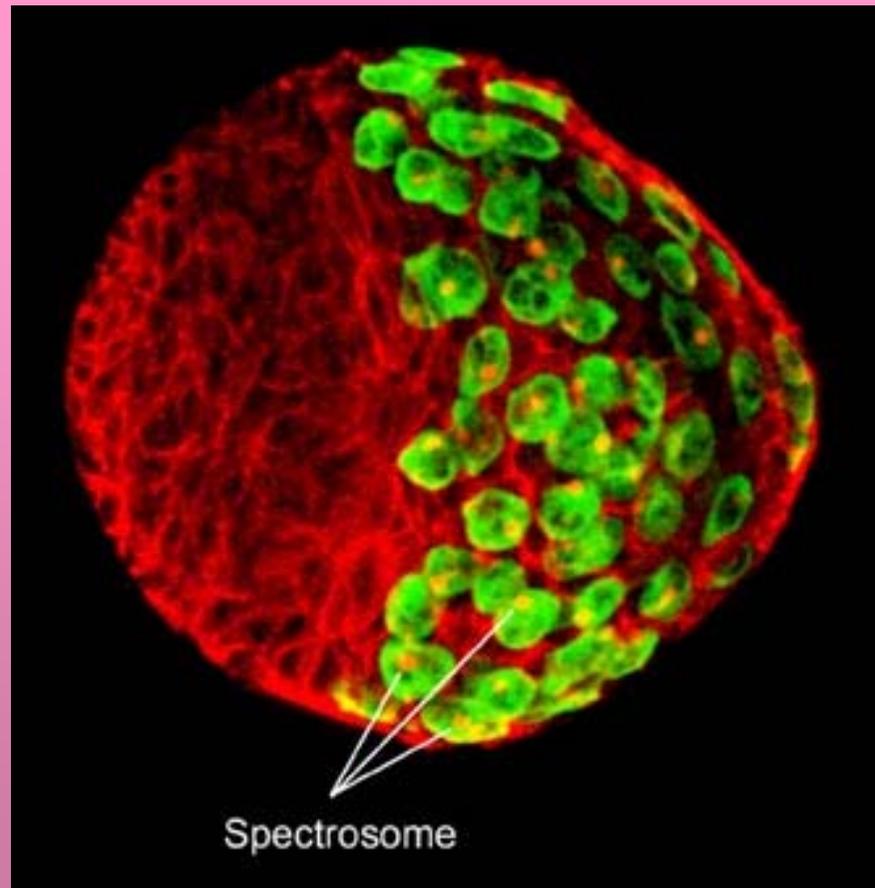
processi embrionali e fetali

1. Specificazione delle cellule germinali primordiali
2. Migrazione e proliferazione
3. Colonizzazione della cresta genitale
4. Formazione dei follicoli primordiali
5. Inizio della meiosi
6. Differenziamento della gonade

1- Specificazione delle cellule germinali primordiali (PGC)

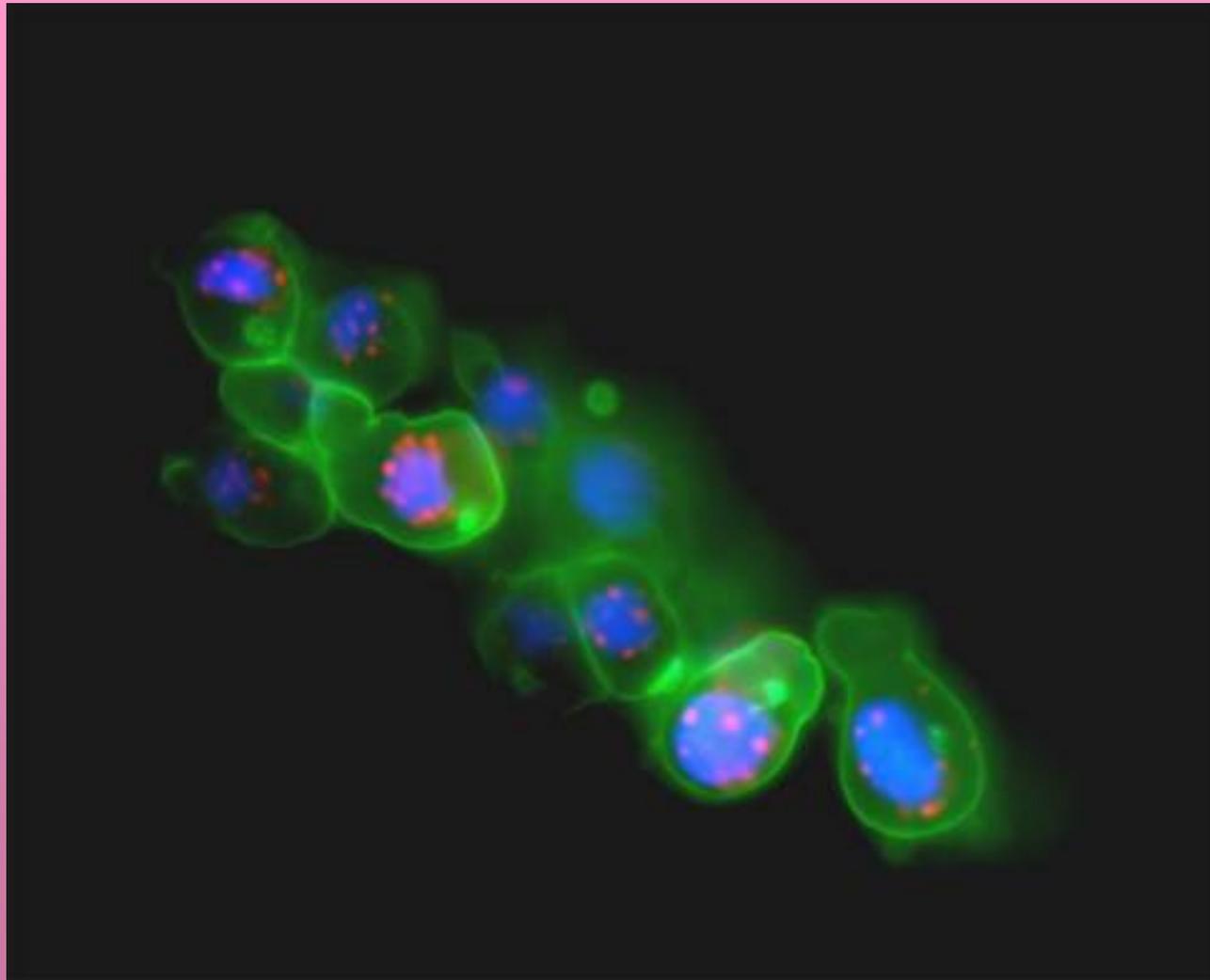
- Nella *Drosophila* e in *Xenopus* le PGC sono caratterizzate da geni materni (*oskar*, *nanos* e *Xdaz1*), in *C. elegans* e *zebrafish* dalla distribuzione ineguale di materiale citoplasmatico (germoplasma)
- Nei mammiferi sono state identificate almeno due molecole segnale, BMP4 e BMP8b, prodotte dall'ectoderma extraembrionale, che si legano a recettori di un numero limitato di cellule dell'epiblasto.
- Quando si localizzano nel sacco vitellino, tali cellule non necessitano più di questi segnali.
- Nell'uomo le PGC sono riconoscibili a partire dalla 4^o settimana dopo il concepimento

Le PGC di *Drosophila* presentano un organulo specifico, lo spettrosoma, ricco di proteine del citoscheletro



Ovaio della larva di *Drosophila*

PGC di *zebrafish* con
caratteristici granuli perinucleari



2- Migrazione e proliferazione

- Le PGC migrano dal sacco vitellino agli abbozzi della gonade, le creste genitali, che si sviluppano dal mesoderma che circonda la cavità addominale
- Nel corso della migrazione le PGC iniziano a proliferare; la proliferazione continua una volta raggiunto l'abbozzo della gonade
- La migrazione è guidata da proteine della matrice, in particolare fibronectina, collagene IV e laminina; le PGC esprimono caderine e integrine specifiche; vi sono indubbiamente segnali di migrazione
- Proliferazione e sopravvivenza dipendono da vari segnali: FGF, TNF-alfa, neuregulina-beta (ligando per ErbB2 e ErbB3), LIF e, soprattutto, Kit. Il ligando di Kit è espresso sulla superficie delle cellule che si trovano sulla via di migrazione.
- Le vie di trasduzione attivate da Kit sono molteplici; in periodo fetale coinvolgono l'attivazione della PI3-K.

3- Colonizzazione della cresta genitale

- Una volta giunte negli abbozzi delle gonadi, le PGC (ovogoni) si associano con le cellule somatiche epiteliali derivate dalla cresta genitale
- Il DNA delle PGC viene demetilato, cancellando ogni imprinting e riattivando il cromosoma X inattivo; nel corso della gametogenesi verrà poi introdotto un imprinting sesso-specifico

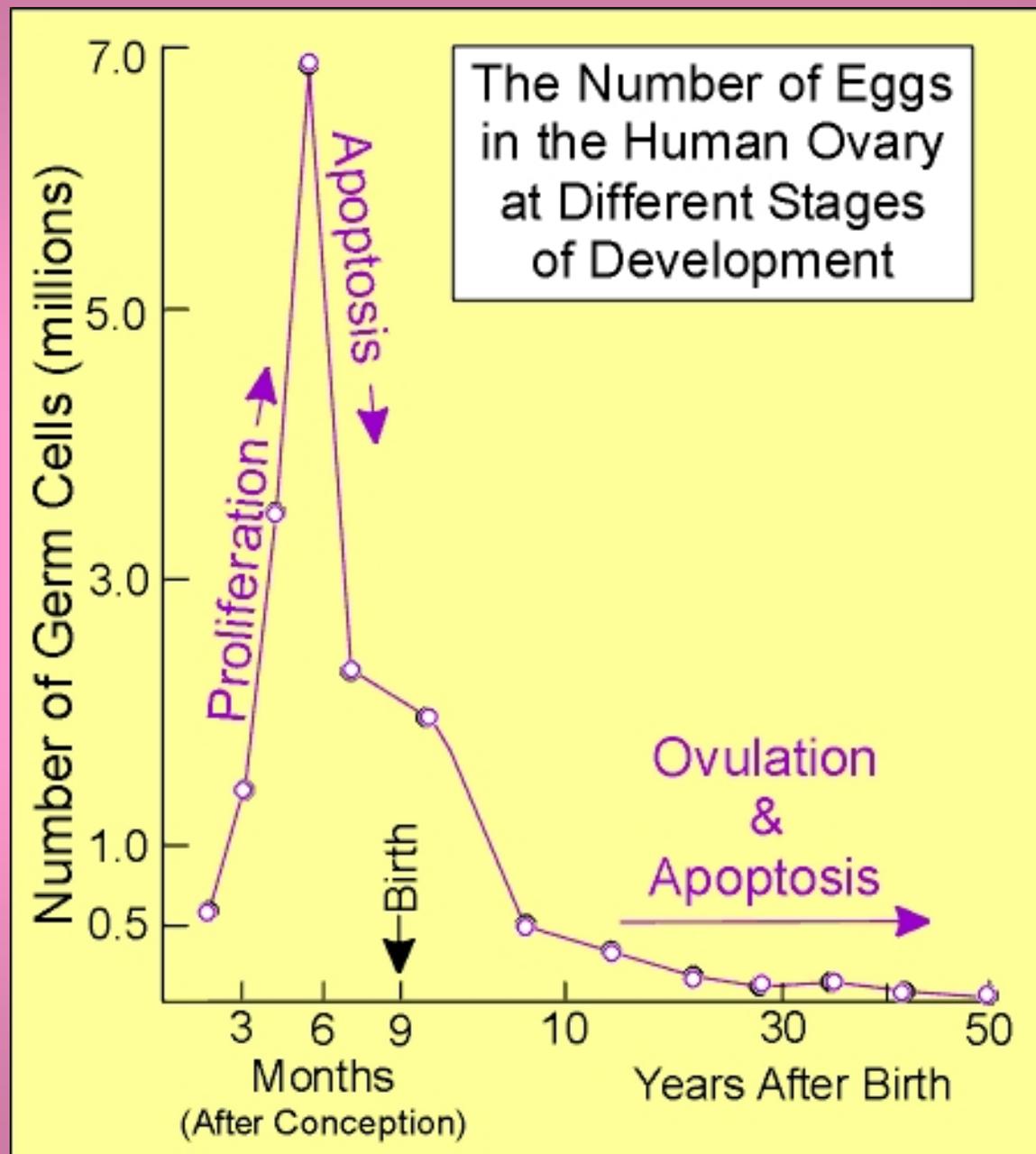
4- Formazione dei follicoli primordiali

- Nell'uomo, a 22 settimane gli ovogoni si trovano associati con i cordoni cellulari della pre-granulosa; i follicoli primordiali sono costituiti da un singolo strato di cellule appiattite che circonda un ovogonio.
- Questa fase richiede l'interazione mediata da caderine e da Kit-KL; gli ovociti che non esprimono il fattore di trascrizione FIG-alfa non formano follicoli; tale fattore in seguito sarà necessario per la trascrizione dei geni delle proteine della zona pellucida

5- Inizio della meiosi

- Gli ovogoni si differenziano in ovociti I ed entrano in meiosi, che si arresta allo stadio di diplotene della profase I (vedi oltre).
- In contemporanea si assiste ad una massiccia apoptosi, che porterà alla scomparsa di circa il 70% dei follicoli; tale apoptosi è mediata da TGF-beta1, TGF-beta2 e da Fas e coinvolge la regolazione di fattori antiapoptotici (Bcl-2, Bcl-XL) e proapoptotici (Bax).

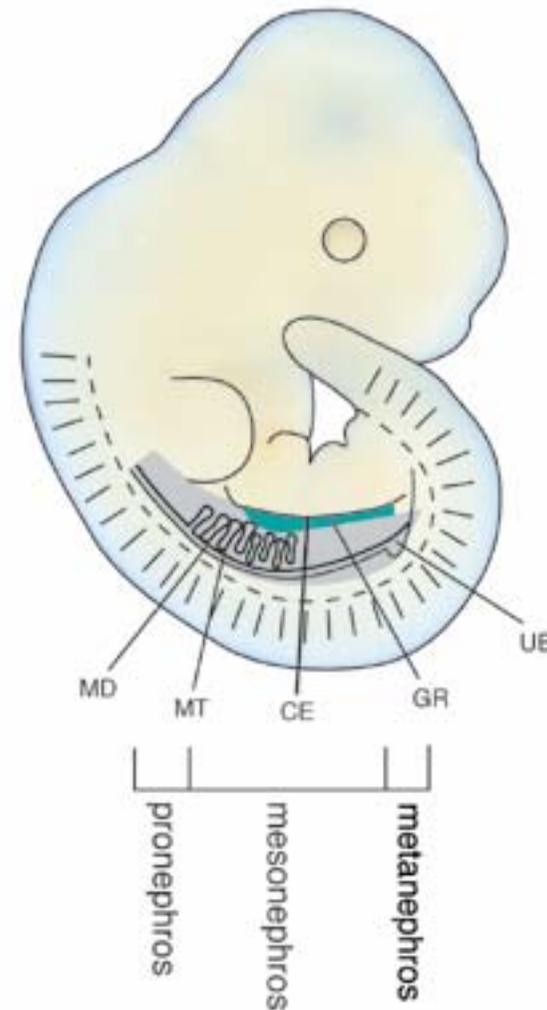
Da 7
milioni di
follicoli
primordiali
a 400
follicoli
maturi....



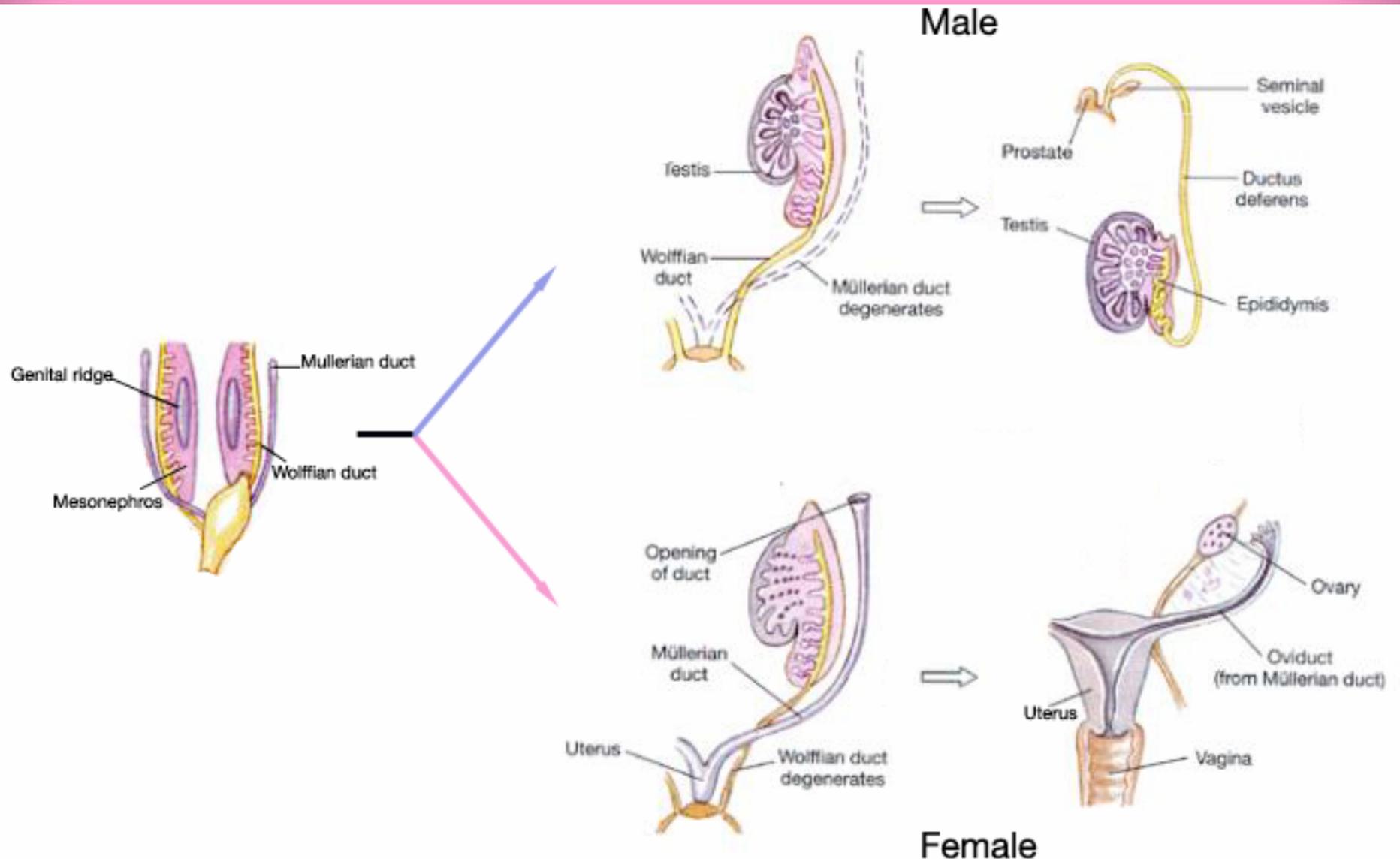
6- Differenziamento della gonade

- Lo sviluppo della componente somatica della gonade femminile dipende da una cascata di geni.
- Wt-1 è espresso nella gonade indifferenziata e la sua espressione è necessaria per lo sviluppo della granulosa e delle cellule epiteliali.
- Wt-1 attiva Dax-1, che inibisce la steroidogenesi (reprime l'espressione di StAR, lega e inibisce il fattore steroidogenico SF-1)
- SF-1 nelle fasi precoci è indispensabile per lo sviluppo delle gonadi di entrambi i sessi, ma in un secondo tempo favorisce quella maschile.

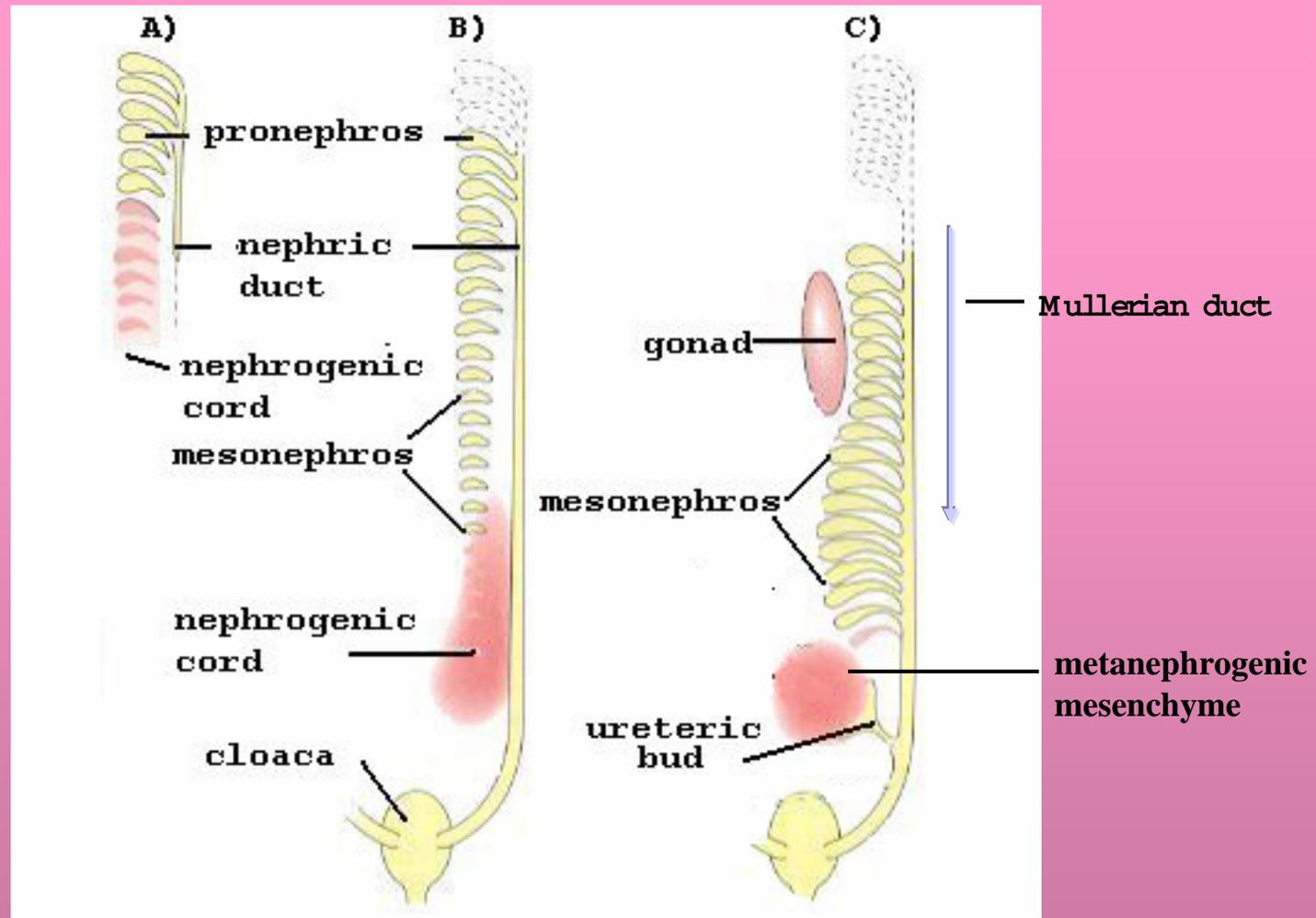
Il sistema urigenitale si forma come struttura pari nel mesoderma intermedio



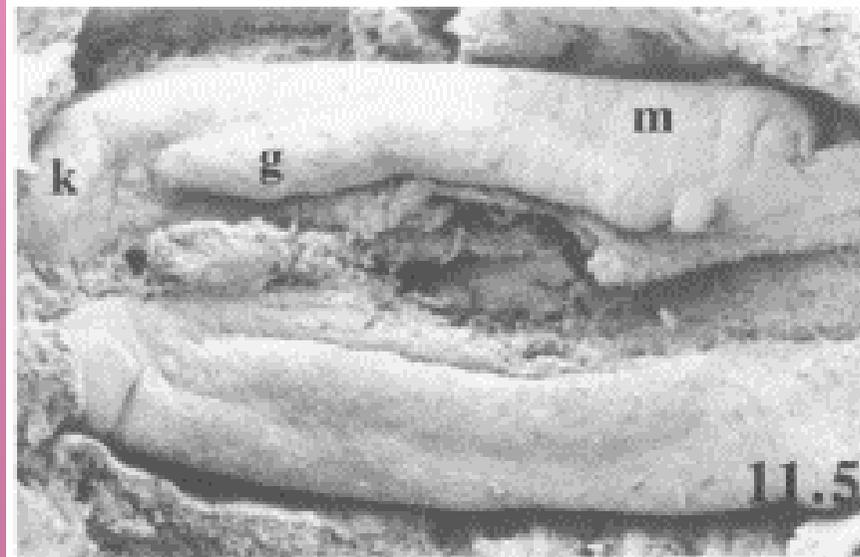
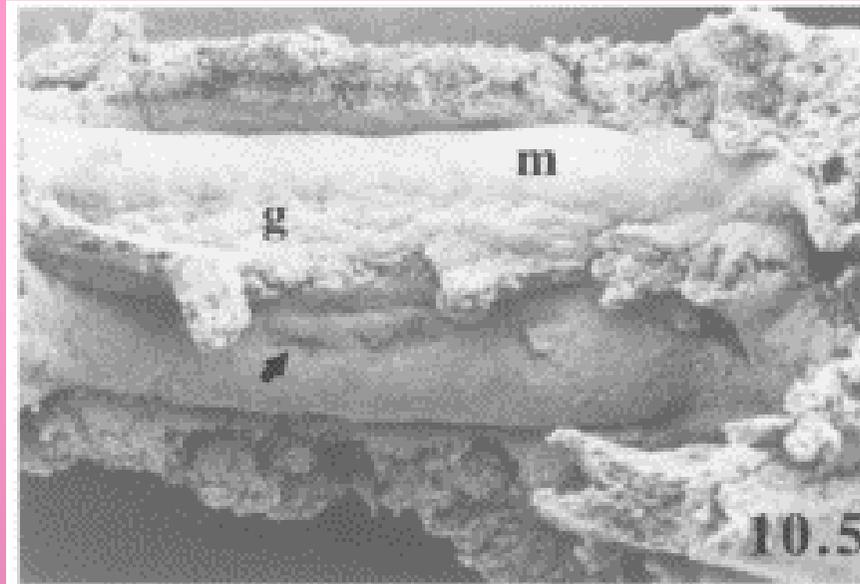
Schema del sistema urogenitale



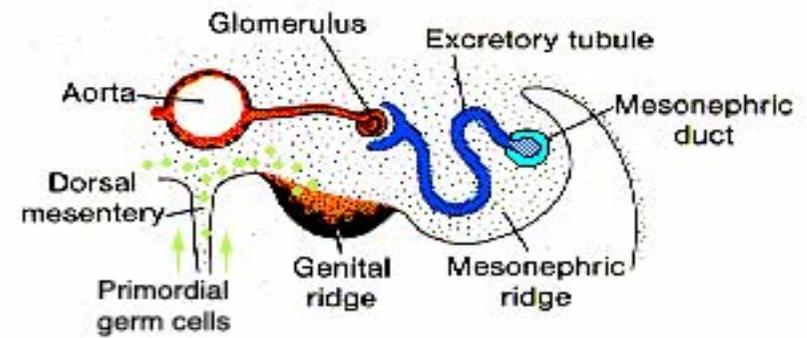
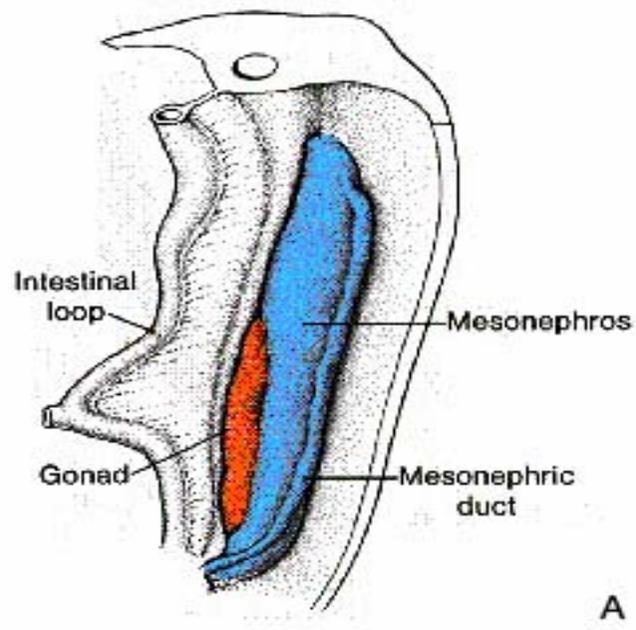
Lo sviluppo della cresta urogenitale comprende diverse tappe



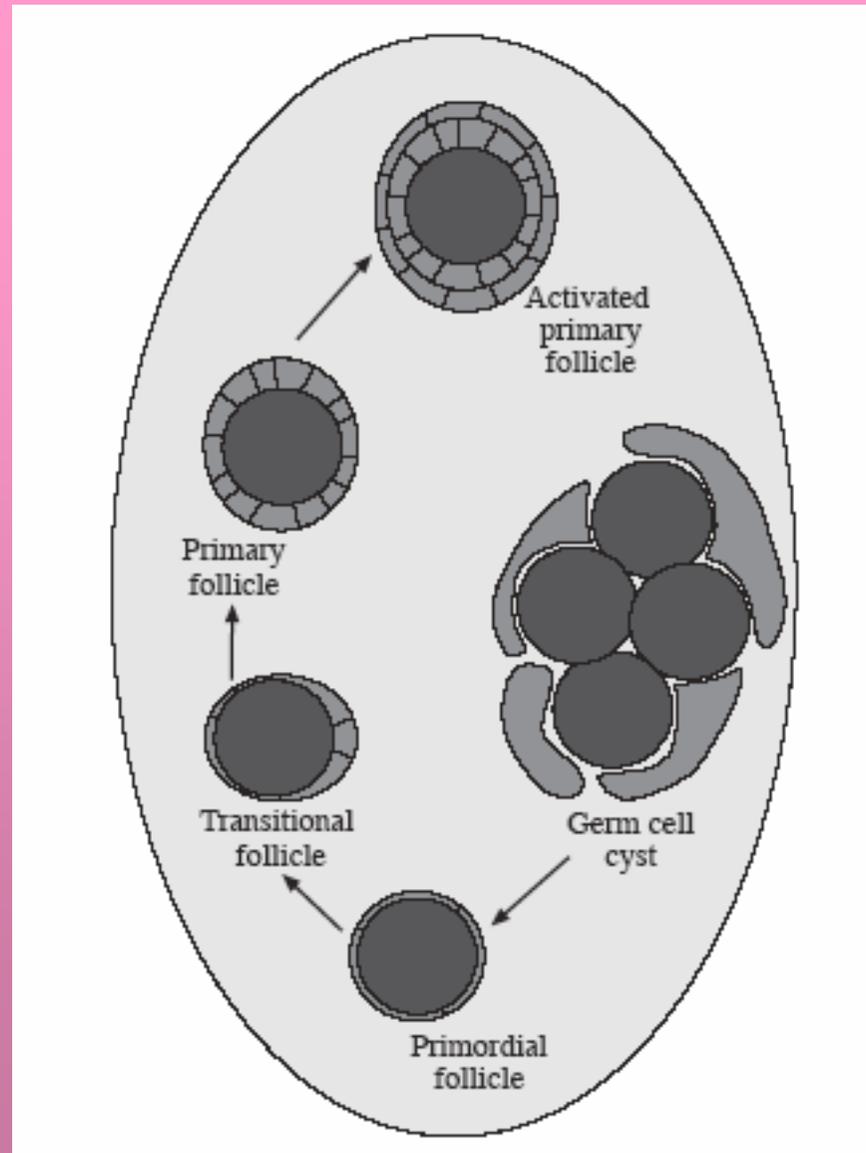
Le gonadi indifferenziate nella cresta urogenitale



Le gonadi contengono cellule somatiche e cellule germinali primordiali



Il differenziamento coordinato delle cellule germinali e di quelle somatiche nelle creste genitali della femmina porta alla caratteristica struttura follicolare dell'organo adulto



Sviluppo del follicolo

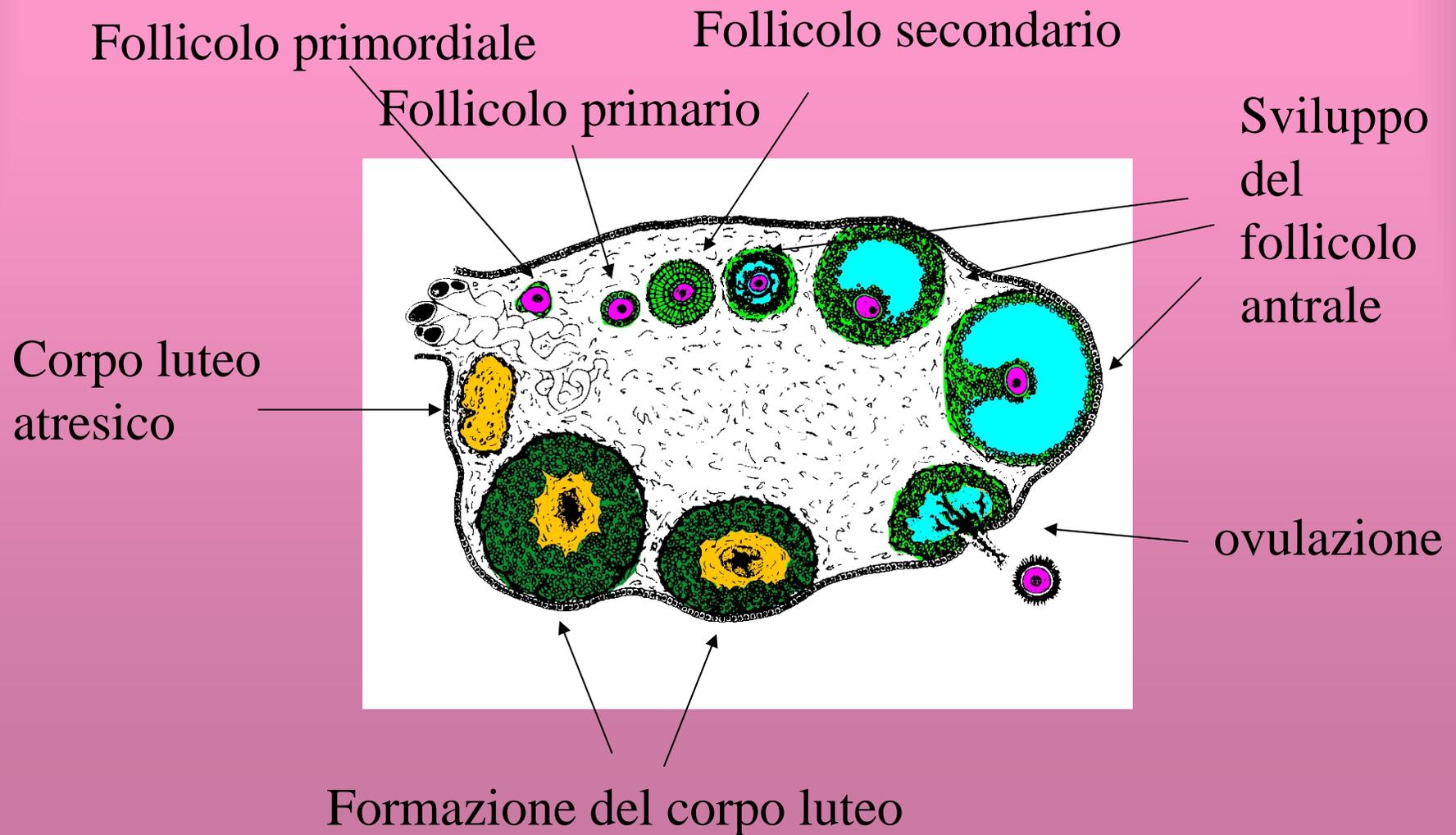
Dal pool di follicoli primordiali presenti alla nascita, provengono quelli che, a partire dalla pubertà, inizieranno a svilupparsi in maniera continua e progrediranno nel differenziamento attraverso i seguenti stadi:

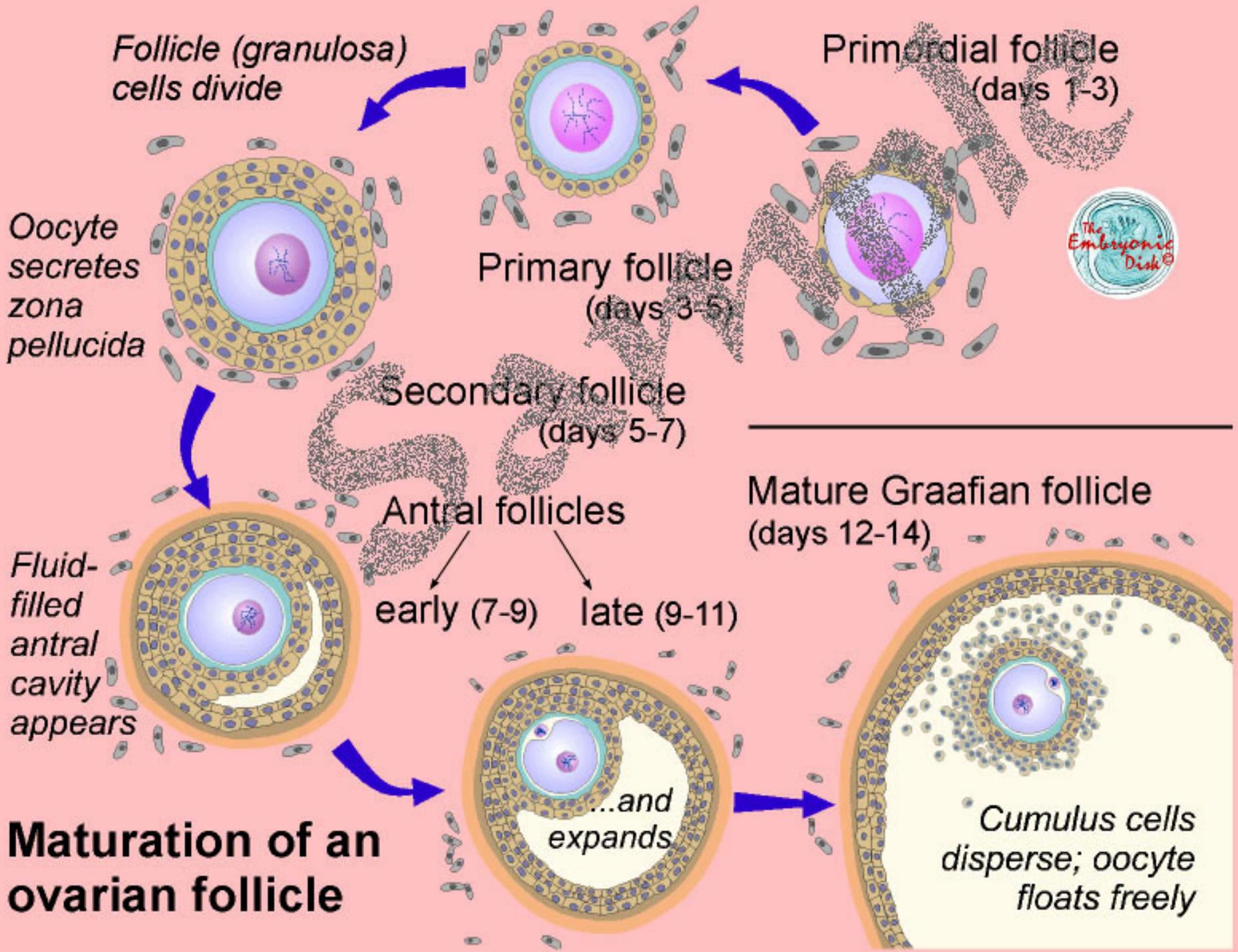
- 1- richiamo di alcuni follicoli dal pool quiescente
- 2- accrescimento
- 3- selezione del follicolo dominante
- 4- ovulazione
- 5- luteinizzazione

Stadi dello sviluppo del follicolo

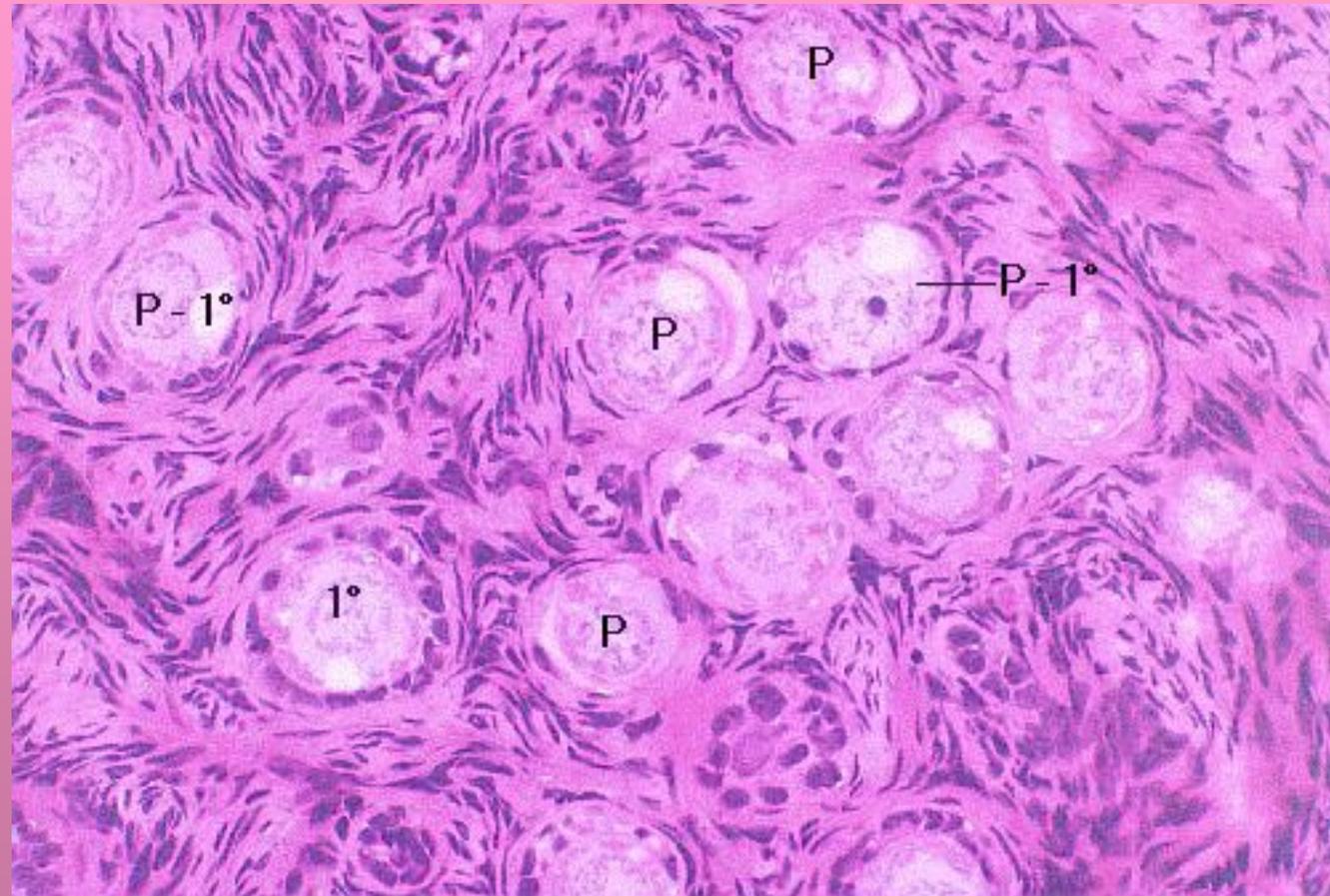
- 1- le cellule della granulosa diventano cubiche (follicolo primario); sono circondate da una membrana basale
- 2- le cellule della granulosa proliferano e l'ovocita aumenta di diametro (follicolo secondario); inizia a formarsi la **membrana pellucida**; le cellule della granulosa acquisiscono recettori per FSH e per gli ormoni steroidei
- 3- si differenziano le cellule della teca, che tuttavia restano esterne alla membrana basale (follicolo pre-antrale)
- 4- inizia ad accumularsi *liquor follicoli* e si differenzia una popolazione di cellule del cumulo ooforo e una parietale; quest'ultima acquisisce recettori per LH e capacità steroidogenica (follicolo antrale); contemporaneamente l'ovocita si è ingrandito, ha accumulato RNA specifici e in tal modo acquisito competenza meiotica
- 5- ovulazione del follicolo dominante e atresia degli altri

follicologenesi

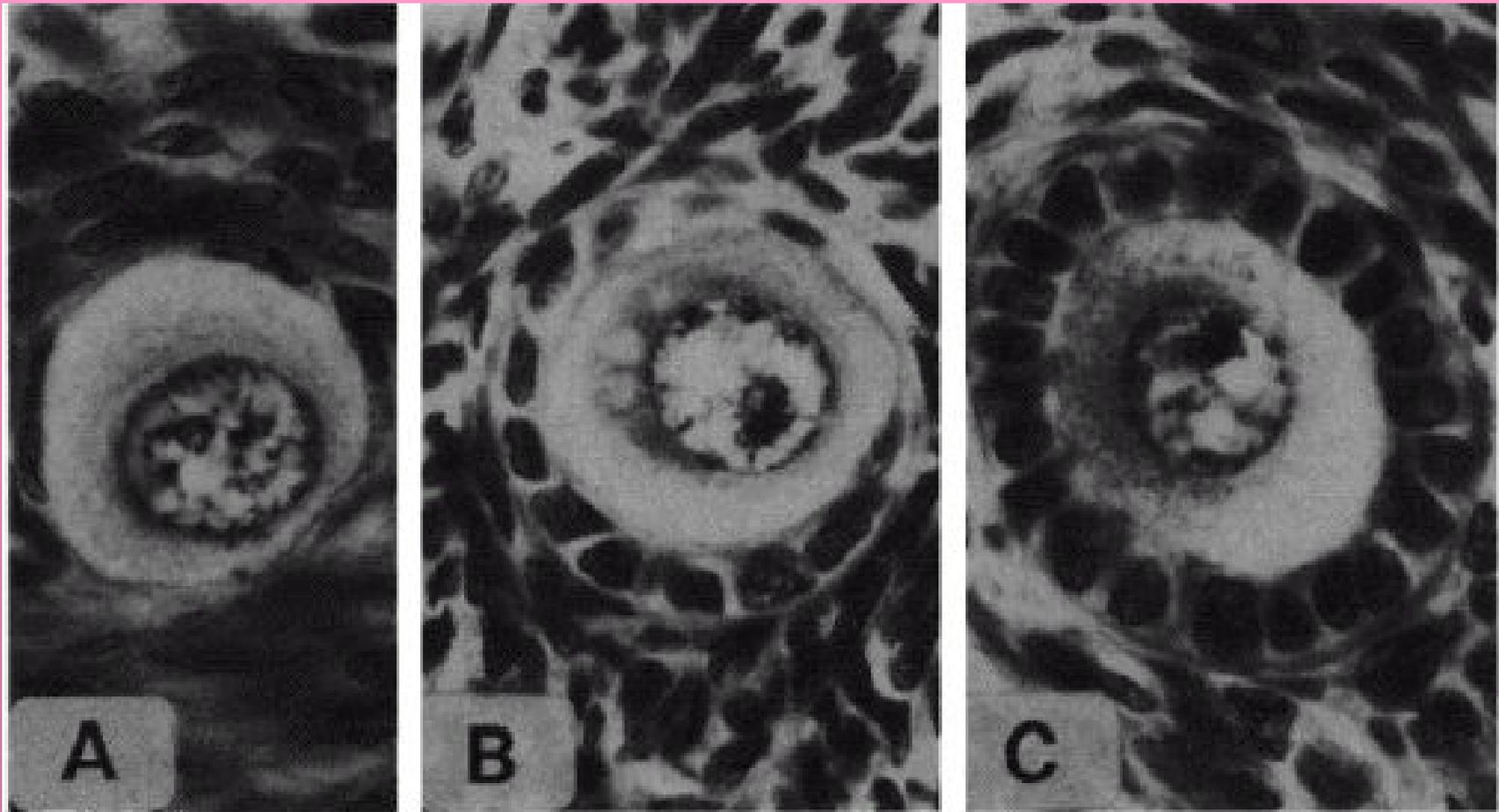




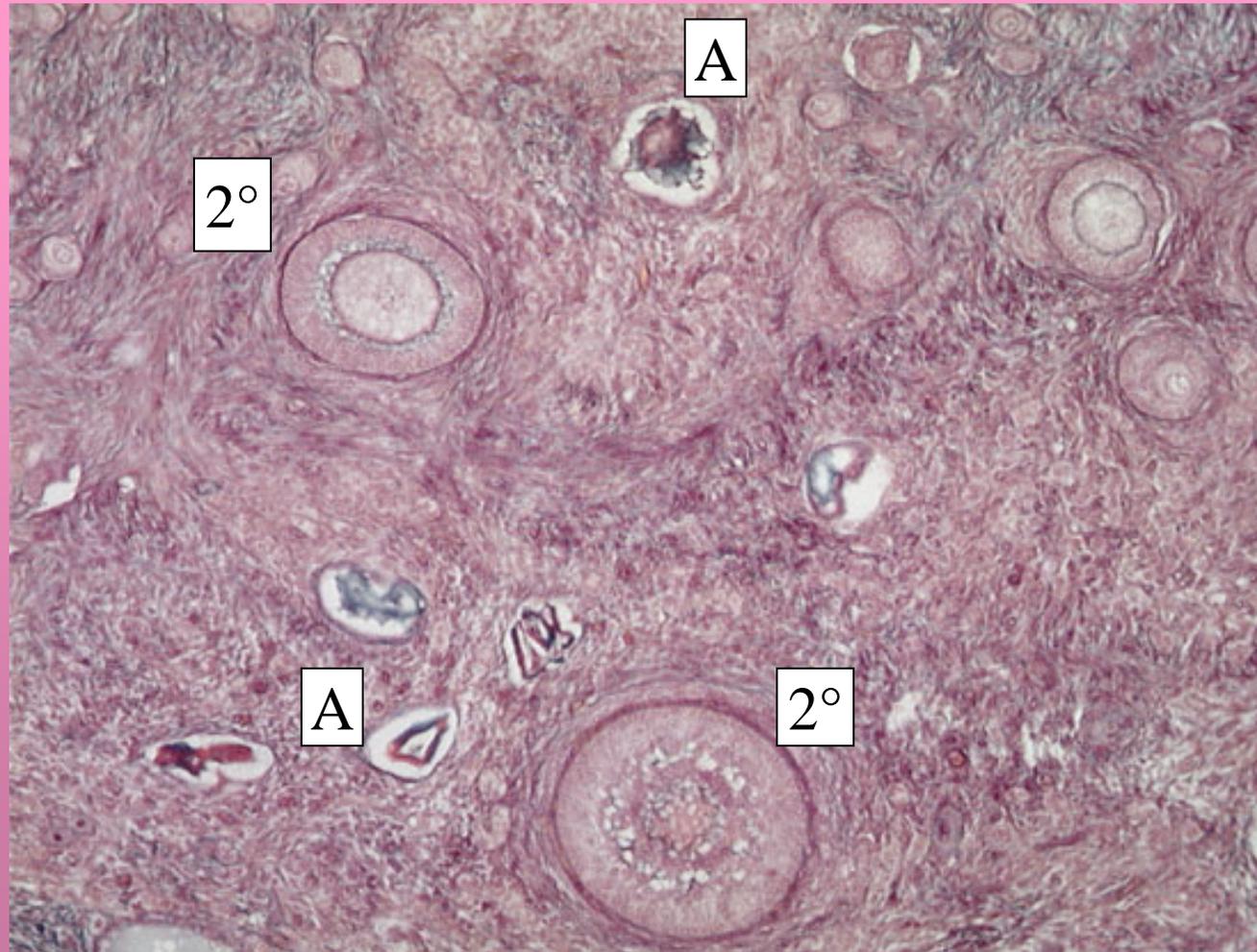
Follicoli primordiali (P) e primari (1°)



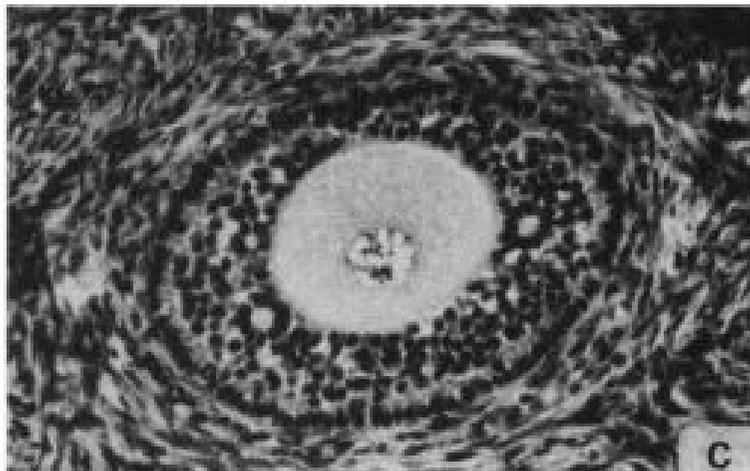
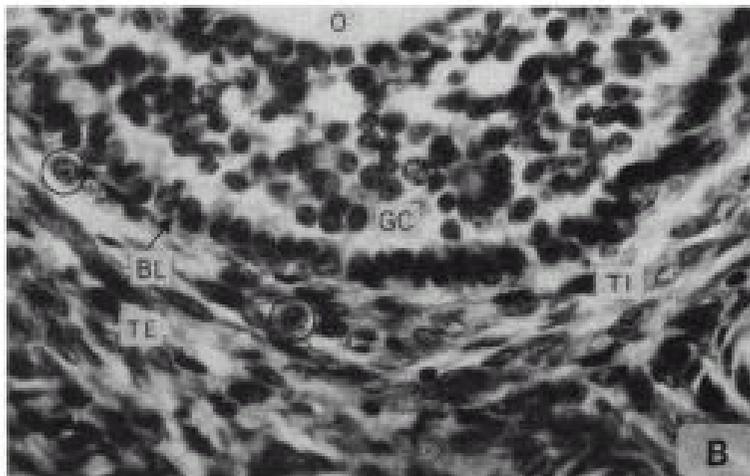
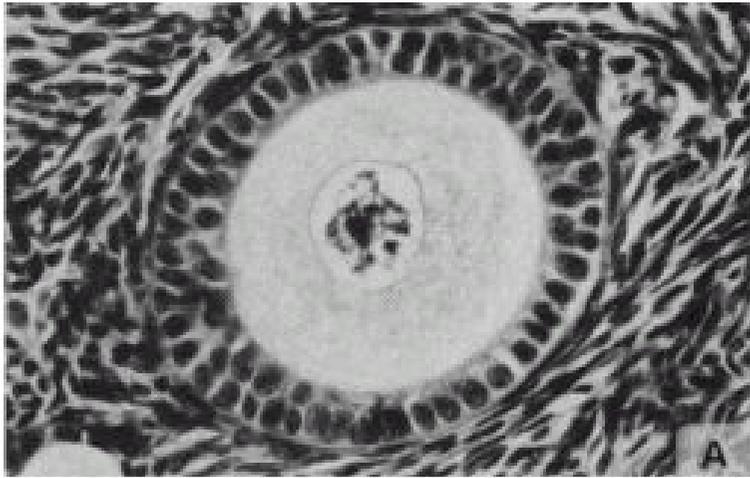
Il passaggio da follicolo primordiale a follicolo primario



Follicoli secondari (2°) e atresici (A)



Accrescimento del follicolo secondario (pre- antrale)



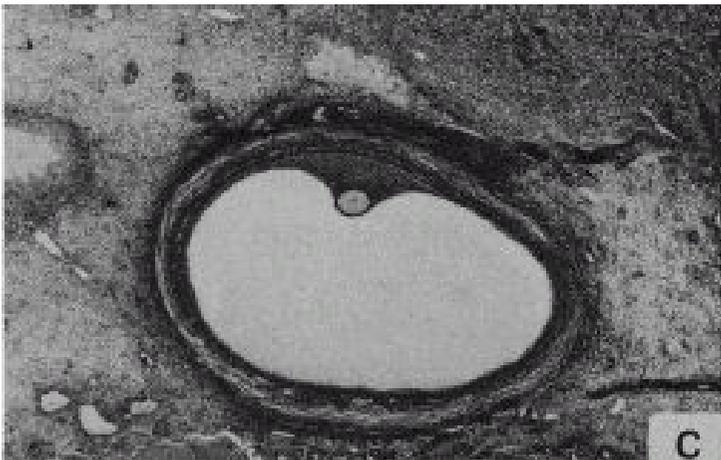
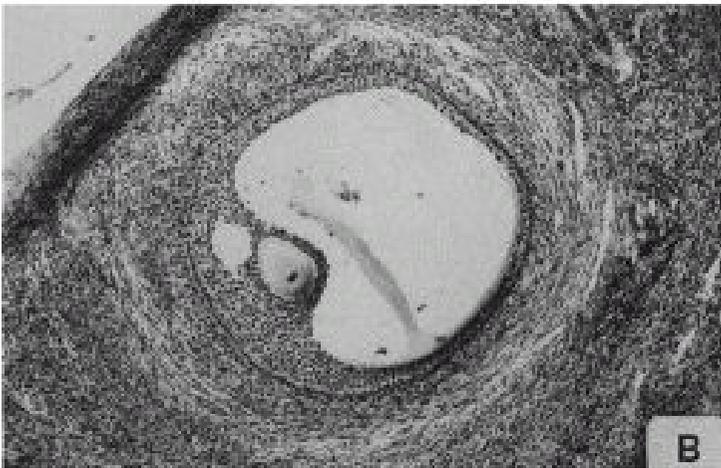
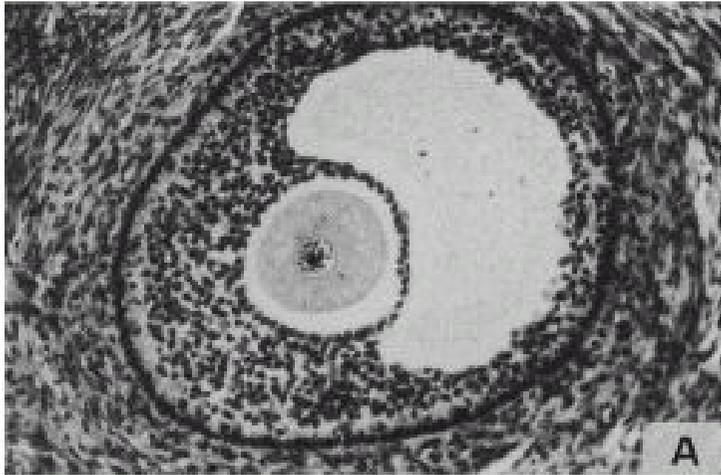
Follicolo allo stadio antrale

- 1- teca interna
- 2- cellule parietali della granulosa
- 3- ovocita
- 4- follicolo
- 5- teca esterna e cellule stromali
- 6- antro con liquor follicoli
- 7- cellule del cumulo ooforo

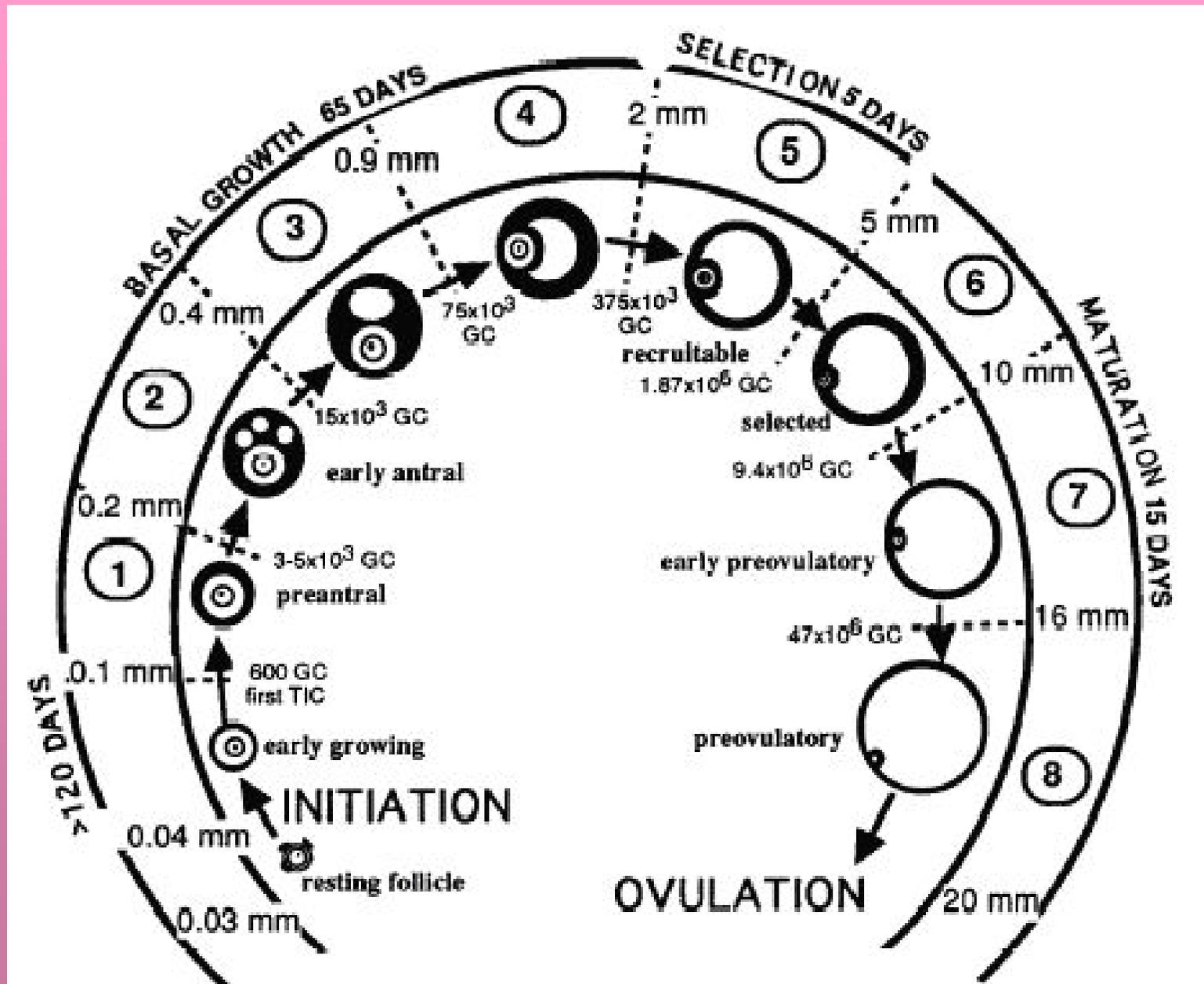


Accrescimento del follicolo antrale

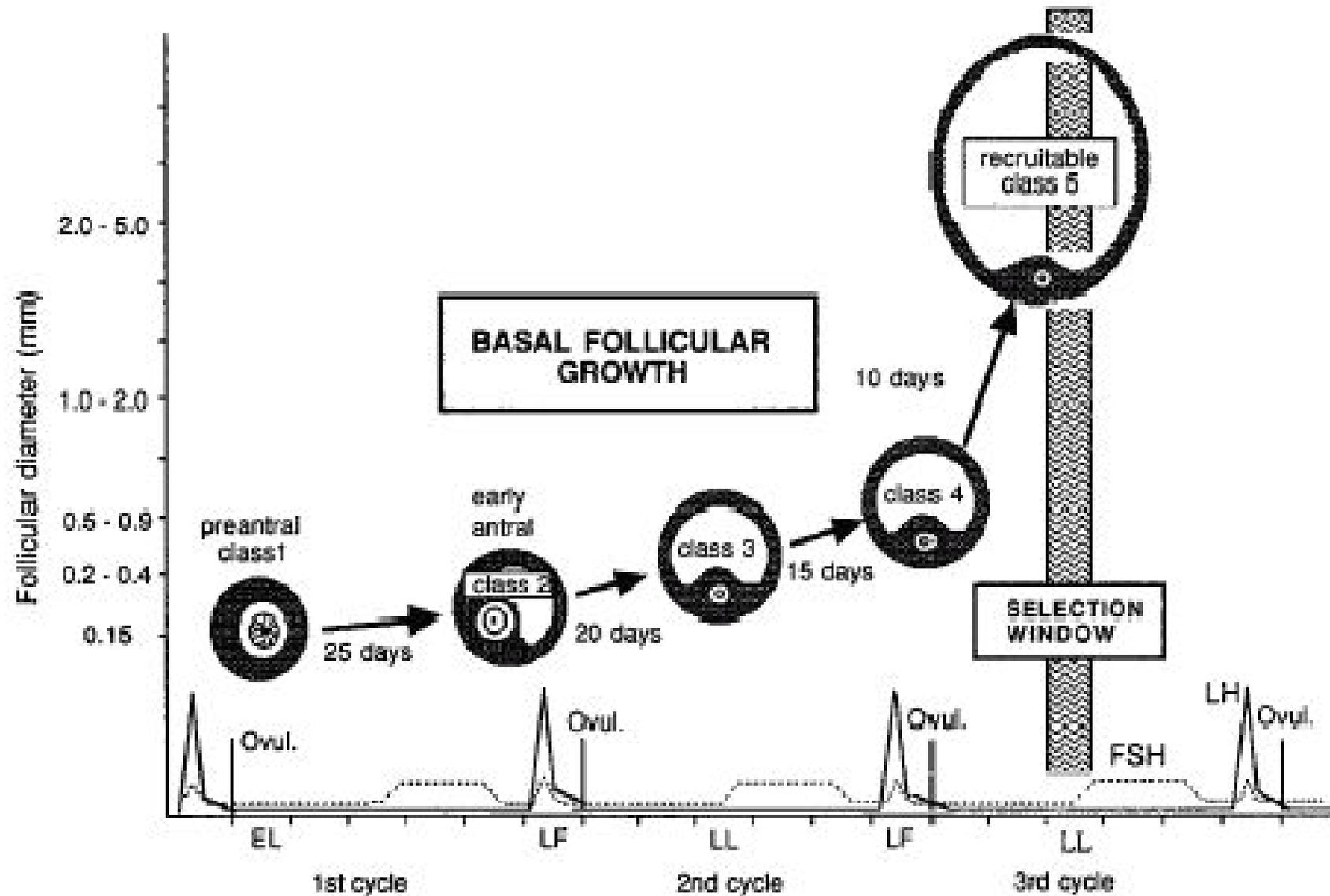
Dalla classe 2° (a) alla classe 4° (c) trascorrono 35 giorni; dopo ulteriori 10 giorni di accrescimento, il follicolo, ora di classe 5°, può essere selezionato: siamo ai primi giorni del ciclo mestruale



Fasi dell'accrescimento del follicolo



L'accrescimento del follicolo



La selezione del follicolo

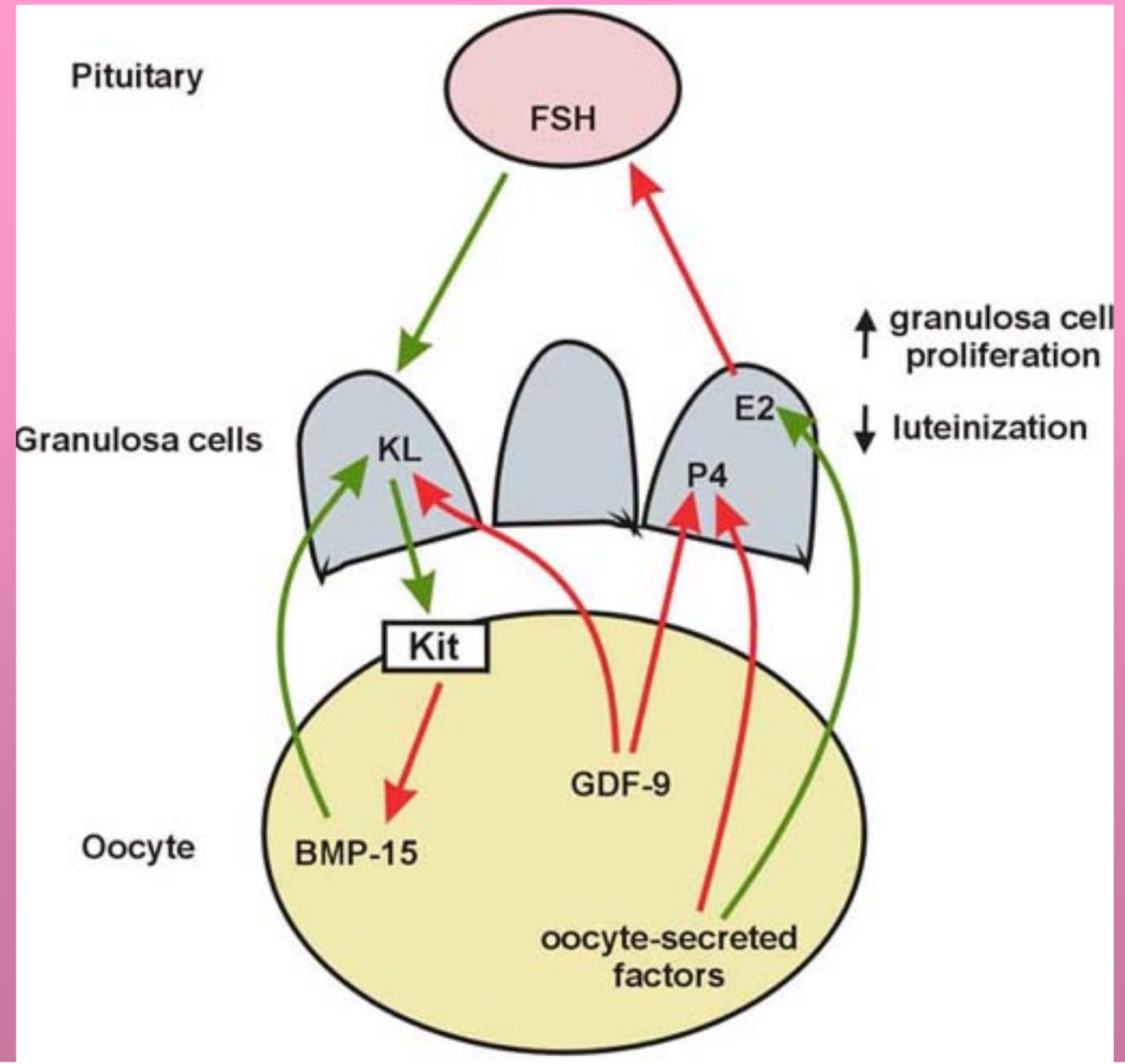
- La crescita del follicolo fino allo stadio 5° (1-2 mm di diametro) sembra richiedere solo i livelli basali di gonadotropine
- Col passare degli anni, il numero di follicoli quiescenti tende a calare per effetto di fenomeni di atresia e per l'accrescimento di numerosi follicoli; sembra che i follicoli quiescenti svolgano un ruolo inibitorio nell'accrescimento dei follicoli
- Il numero di follicoli che raggiunge lo stadio 5° (da 3 a 11) varia con l'età della donna e raggiunge un massimo intorno ai 30 anni
- I follicoli che vengono selezionati sembra siano quelli che esprimono il più alto numero di recettori per le gonadotropine
- Dopo la selezione, il follicolo esprime livelli più elevati di aromatasi e inizia a produrre estrogeni

•**RUOLO DELL'APOPTOSI NELLA SELEZIONE DEI FOLLICOLI**

Regolazione dello sviluppo del follicolo

- Lo sviluppo del follicolo è strettamente correlato allo sviluppo dell'ovocita
- La comunicazione ovocita-cellule del follicolo è bidirezionale e coinvolge sia comunicazione diretta (gap junctions), sia fattori paracrini
- Gli ormoni gonadotropici influenzano entrambi i partners
- Lo sviluppo del follicolo è accompagnato dallo sviluppo della sua vascolarizzazione

Comunicazione tra ipofisi, ovocita e cellule della granulosa



Ruolo della granulosa

- Le cellule della granulosa sono unite tra loro tramite giunzioni comunicanti
- Numerose giunzioni comunicanti si instaurano anche con l'ovocita, attraversando la membrana pellucida; la granulosa invia prolungamenti che si insinuano in profondità all'interno dell'ovocita
- La granulosa controlla l'arresto meiotico (e la successiva ripresa), l'accrescimento e il differenziamento dell'ovocita e invia all'ovocita sostanze nutritive
- A sua volta, la granulosa è controllata dall'ovocita, che invia diversi fattori che ne controllano la proliferazione, l'organizzazione, il differenziamento e la steroidogenesi.
- L'azione degli ormoni pituitari è mediata dalle cellule della granulosa
- Gli estrogeni regolano l'ipofisi in maniera dose-dipendente

Ruolo della teca

- Le cellule della teca differenziano nel corso della follicologenesi a partire dalle cellule stromali
- Sono caratterizzate da recettori per LH, che le stimola a produrre androgeni
- Gli androgeni sono modificati in estradiolo dalle cellule della granulosa, che possiedono l'enzima aromatasi
- Le cellule della teca, che esprimono Kit, sono presumibilmente regolate da quelle follicolari, che rilasciano KL; anche altri fattori prodotti dalla granulosa (come GDF-9) consentono un coordinamento tra cellule della teca e cellule della granulosa
- A loro volta, le cellule della teca sintetizzano KGF e HGF, che influenzano la rapida transizione da follicolo pre-antrale ad antrale

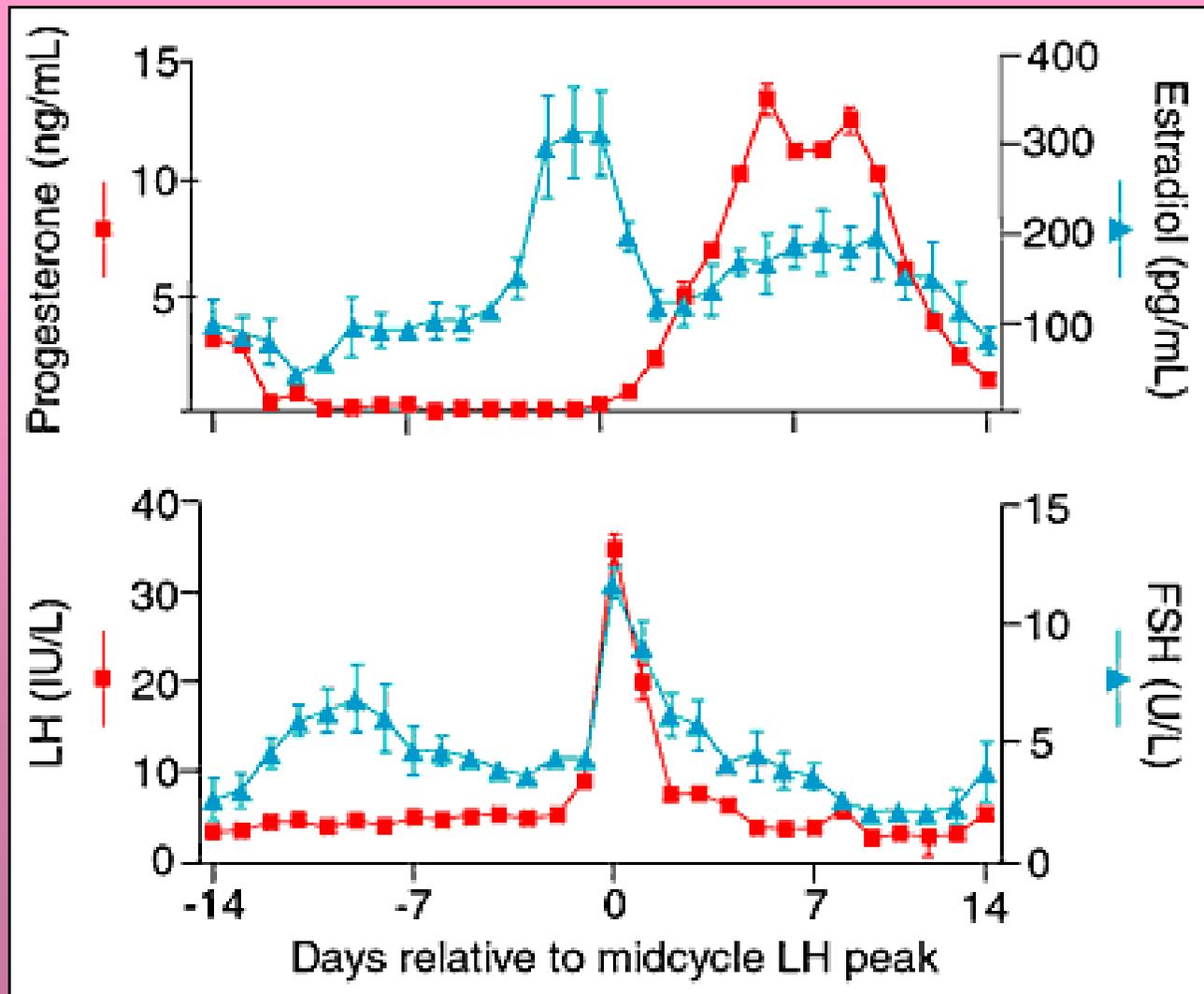
La maturazione dell'ovocita e l'ovulazione

- Nel periodo periovulatorio il rapido incremento di gonadotropine, e, in particolare, di LH, determina la ripresa della meiosi nell'ovocita
- La ripresa della meiosi comporta il completamento della profase, l'anafase e una citodieresi asimmetrica, con formazione del I globulo polare (praticamente privo di citoplasma); la meiosi prosegue subito fino allo stadio di metafase II, dove si arresterà fino all'eventuale penetrazione di uno spermatozoo (fecondazione)
- Nel frattempo si hanno delle profonde trasformazioni del follicolo, che inducono l'espulsione nella cavità addominale dell'ovocita e delle cellule del cumulo ooforo (ovulazione) e la trasformazione del follicolo in corpo luteo

Regolazione della meiosi

- Le cellule follicolari svolgono un ruolo di primo piano nell'inibire la meiosi dell'ovocita; le molecole coinvolte sono cAMP, purine, sostanza inibente mulleriana, KL (Kit Ligand).
- cAMP è forse la più importante tra esse; nella fase pre-ovulatoria l'ovocita esprime una fosfodiesterasi specifica; inoltre, sotto l'effetto dell'LH, le cellule della granulosa ritirano i prolungamenti che si estendevano all'ovocita, interrompendo l'invio di molecole-segnale attraverso le giunzioni comunicanti
- Tuttavia l'ovocita sembra in grado di produrre autonomamente cAMP; esso possiede un insolito recettore di superficie per il progesterone, che regola il livello intracellulare di cAMP
- In corrispondenza del periodo pre-ovulatorio, gli ovociti diminuiscono anche l'espressione di Kit

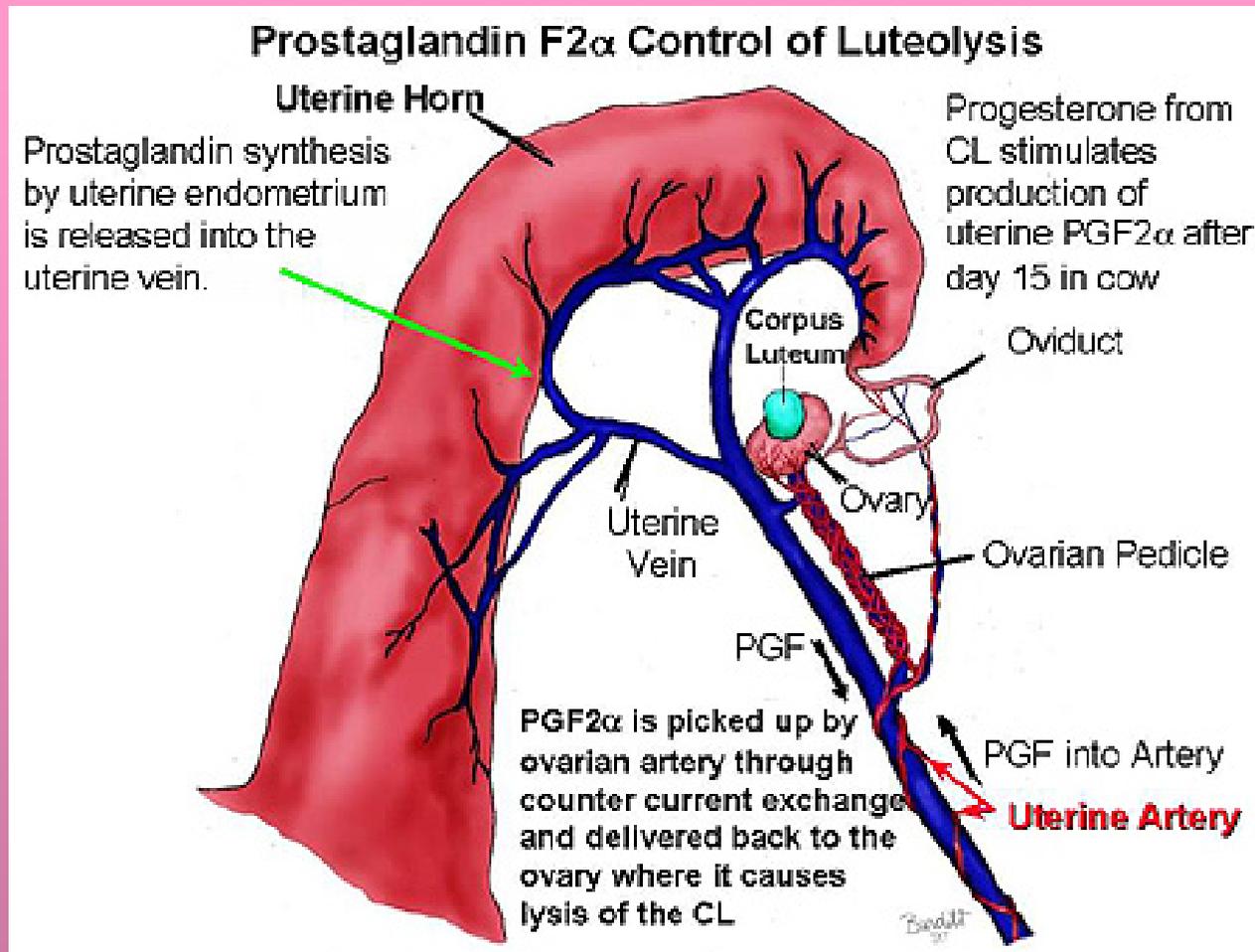
Le variazioni ormonali nel periodo ovulatorio



L'ovulazione



Ruolo delle prostaglandine



Espulsione dell'ovocita e del cumulo ooforo

- In risposta al picco di LH, le cellule dell'endometrio sintetizzano prostaglandine; un ruolo di regolazione importante è svolto anche da un fattore ovarico, GDF-9
- Aumenta anche nelle cellule del cumulo l'espressione di Cox-2 e viene inibita la proteasi urokinasi attivatore del plasminogeno
- Le cellule del cumulo subiscono alterazioni citoscheletriche, accumulano acido ialuronico e si trasformano in una massa meno compatta e più mucillaginosa
- La parete dell'ovaio in corrispondenza dell'are in cui si è sviluppato il follicolo si assottiglia per la presenza di collagenasi e varie proteasi
- 12 ore dopo il completamento della meiosi I l'ovocita viene espulso nella cavità addominale insieme alle cellule del cumulo, che assumono la denominazione di *corona radiata*

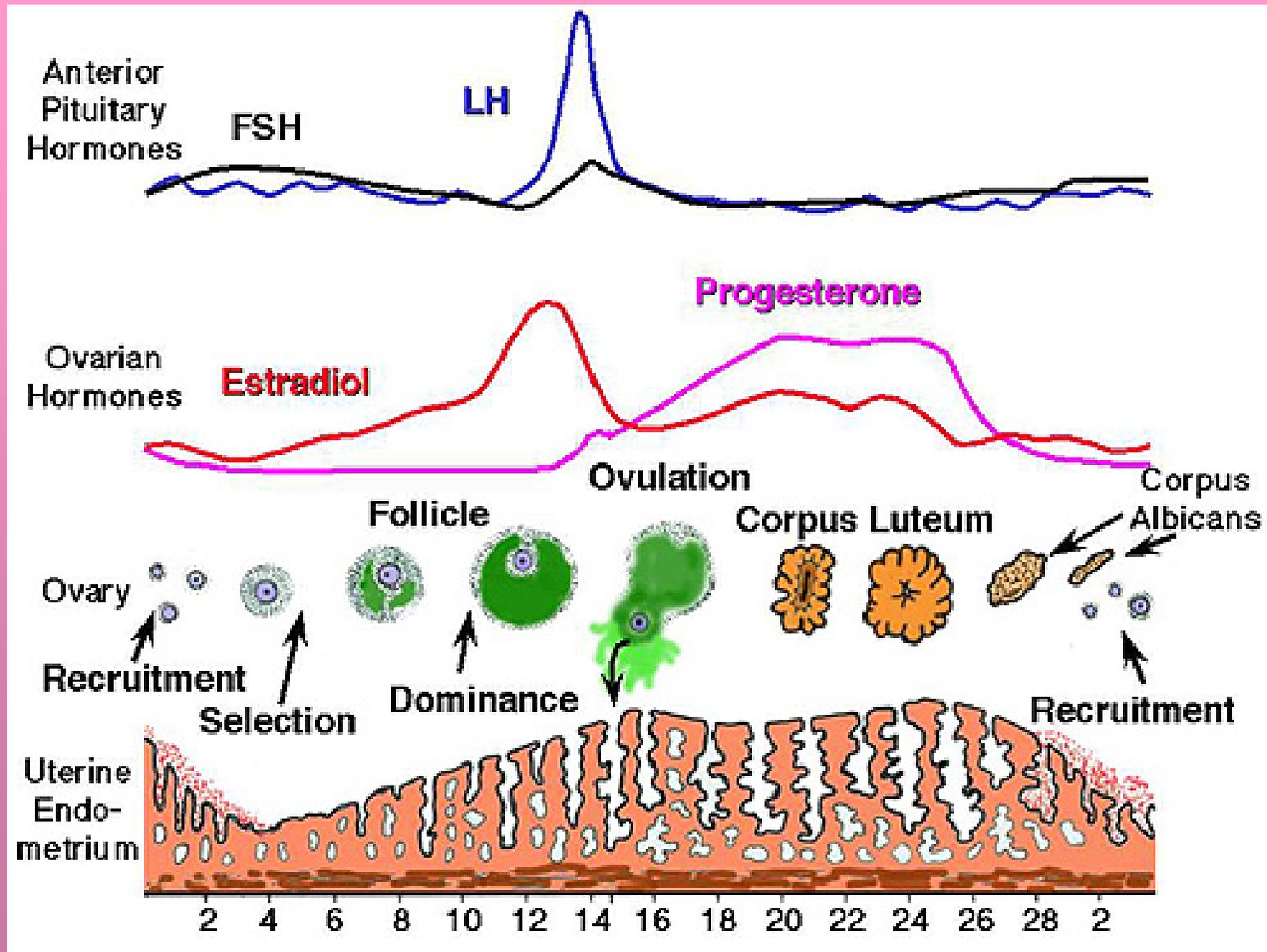
Formazione del corpo luteo

- Mentre la combinazione di FSH ed estradiolo favoriscono la proliferazione delle cellule della granulosa, queste iniziano tuttavia ad esprimere recettori per LH
- Una volta che l'ovocita è stato espulso viene meno l'azione inibente, da esso esercitata tramite GDF-9, alla sintesi di progesterone da parte delle cellule parietali del follicolo; forse un ruolo di regolazione negativa viene svolto anche da due fattori prodotti dall'ovocita, BMP-6 e BMP-15
- Il corpo luteo si forma a partire dalle cellule follicolari e da quelle della teca
- La sua azione viene meno col calo pre-mestruale dell'LH, ma può essere prolungata per tutta la gravidanza per effetto delle gonadotropine corioniche

Immagini del corpo luteo: a destra, in gravidanza



Ciclo mestruale



Regolazione del ciclo mestruale

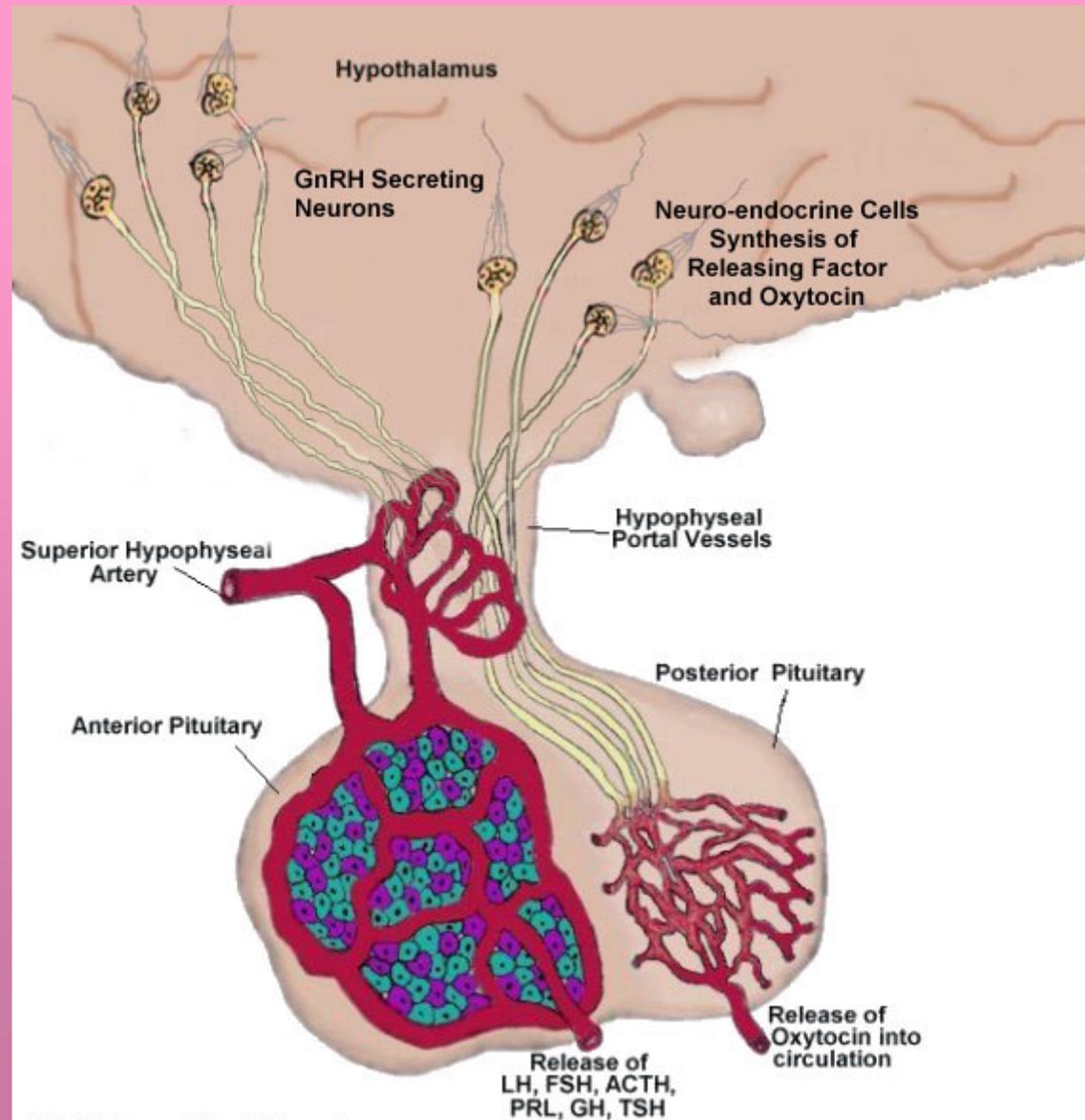
Il ciclo mestruale coinvolge ovaio, mucosa uterina, tube, epitelio vaginale, ghiandole del collo dell'utero, ghiandole mammarie.

Le modificazioni cicliche di tali organi dipendono dalle modificazioni cicliche della secrezione di tutte le ghiandole endocrine interessate e dell'ipotalamo, che controlla l'ipofisi tramite i fattori di rilascio.

IL ciclo mestruale si conta per convenzione dal I giorno del flusso mestruale (evento che non può passare inosservato).

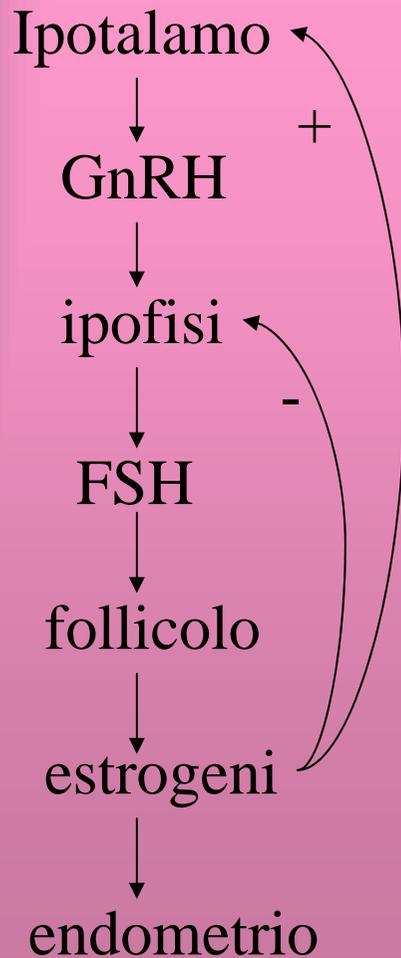
La durata **media** è di 28 giorni; la fase soggetta a variazioni è quella pre-ovulatoria, mentre dall'ovulazione alla mestruazione trascorrono **esattamente** 14 giorni perché gli eventi ormonali si controllano strettamente a cascata.

Il sistema ipotalamo-ipofisi

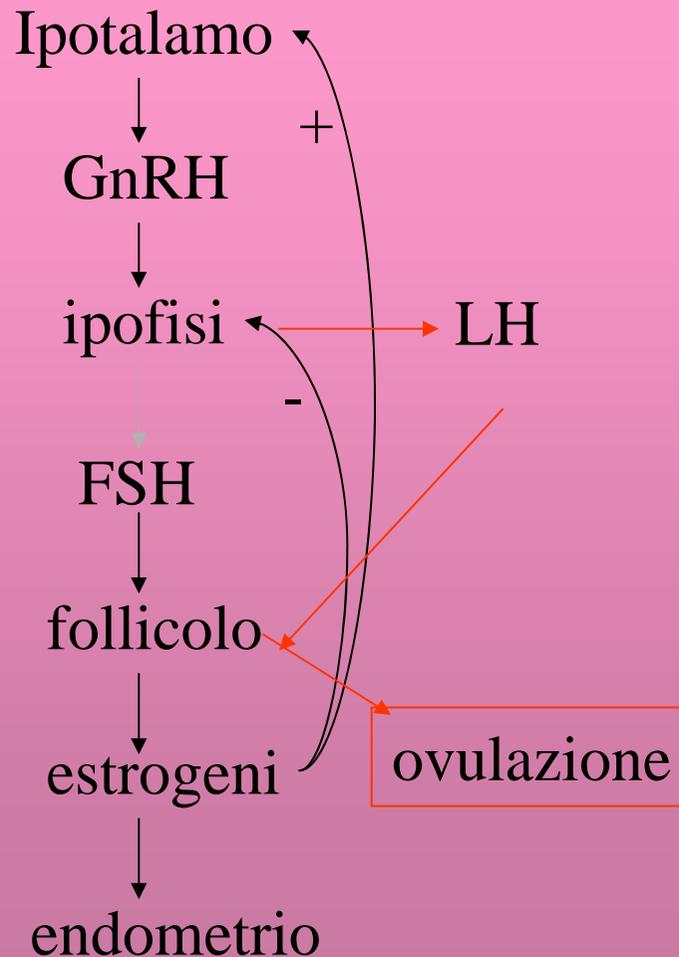


Regolazione ormonale - 1

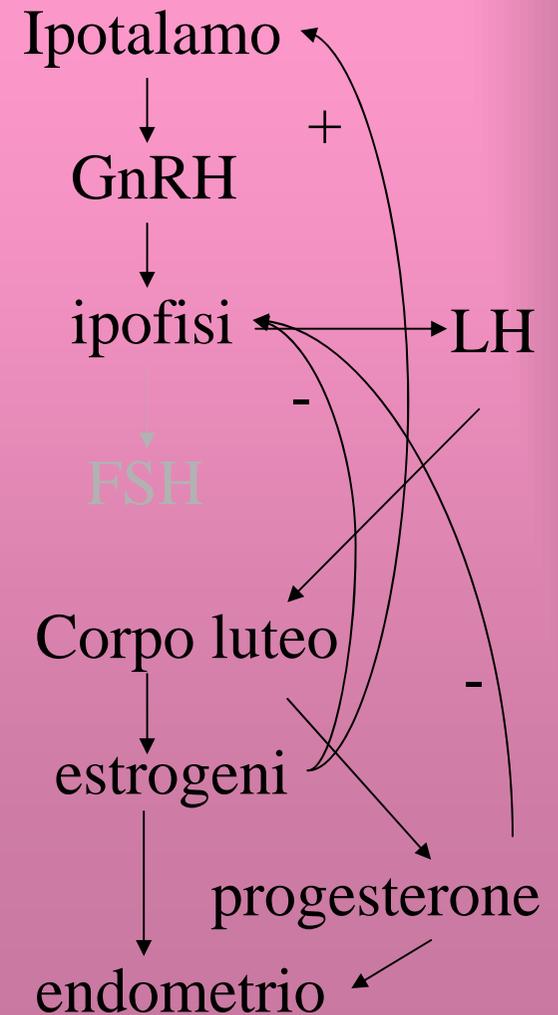
Fase follicolare 1



Fase follicolare 2

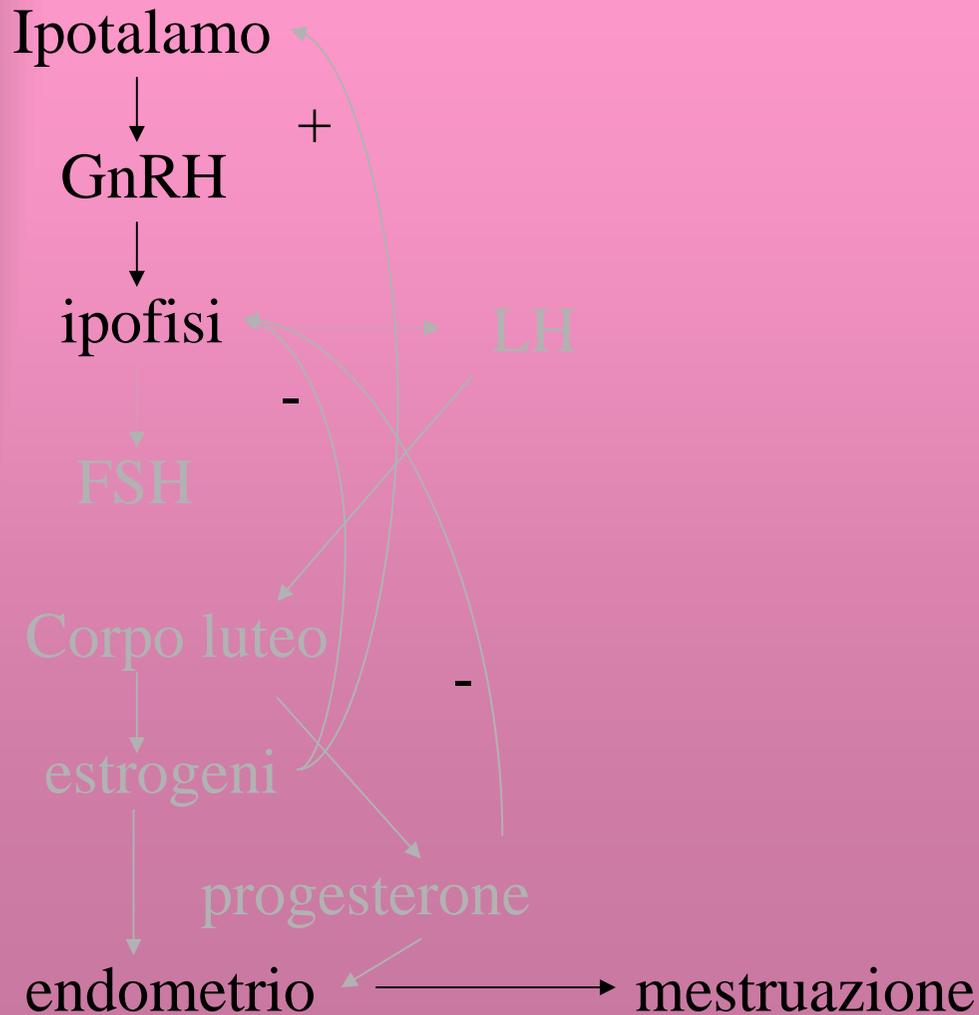


Fase luteinica

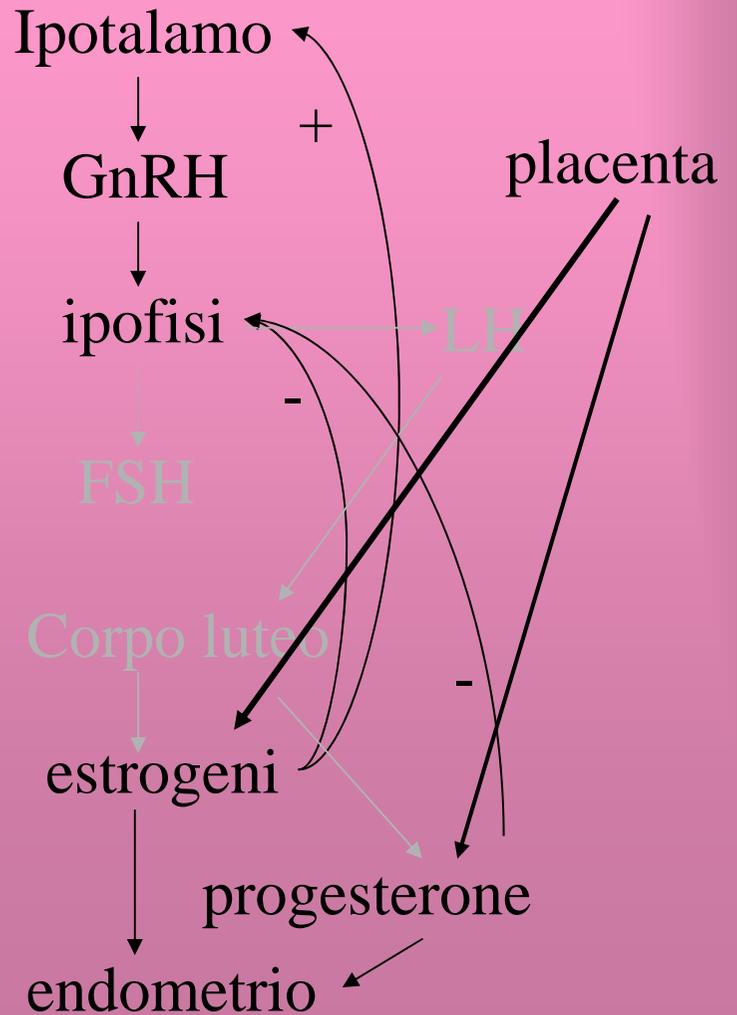


Regolazione ormonale - 2

Fase mestruale

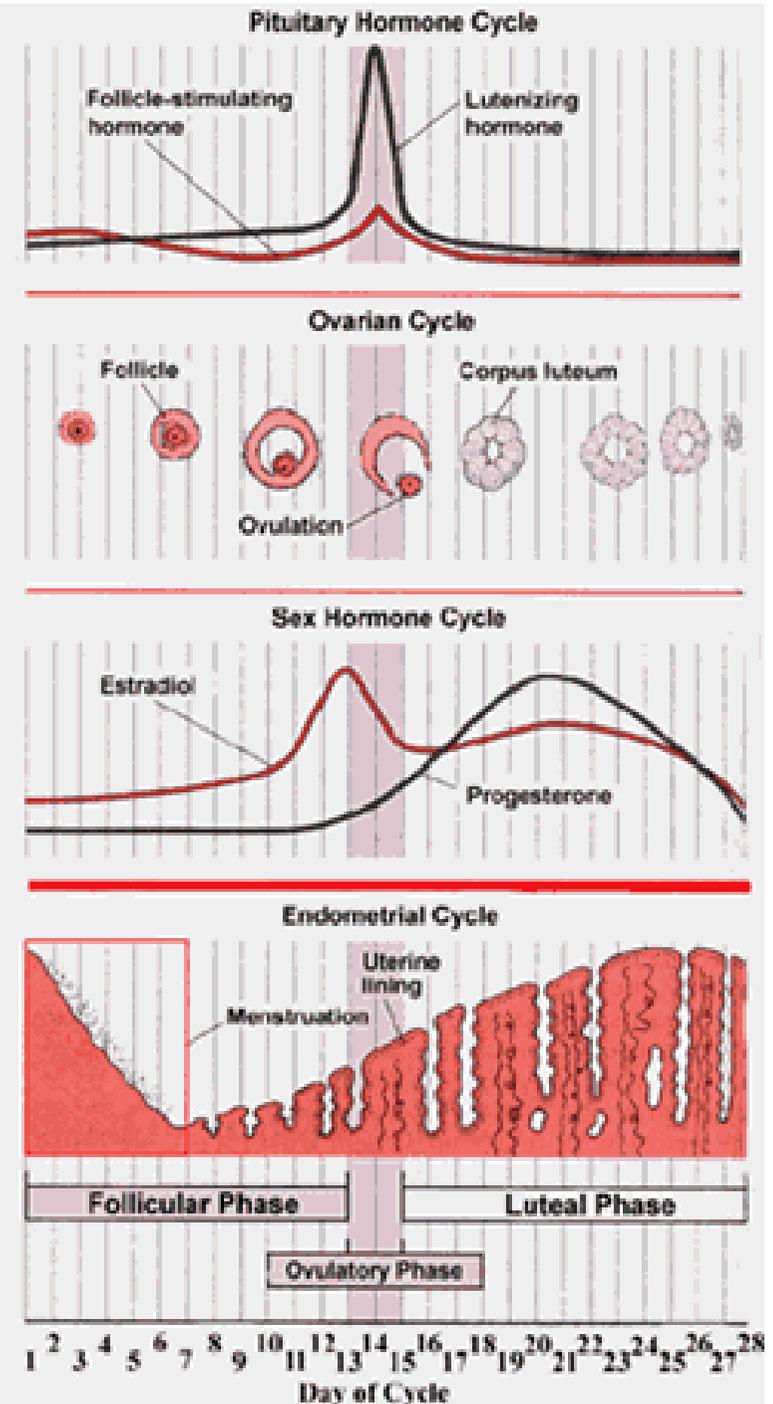


Gravidanza

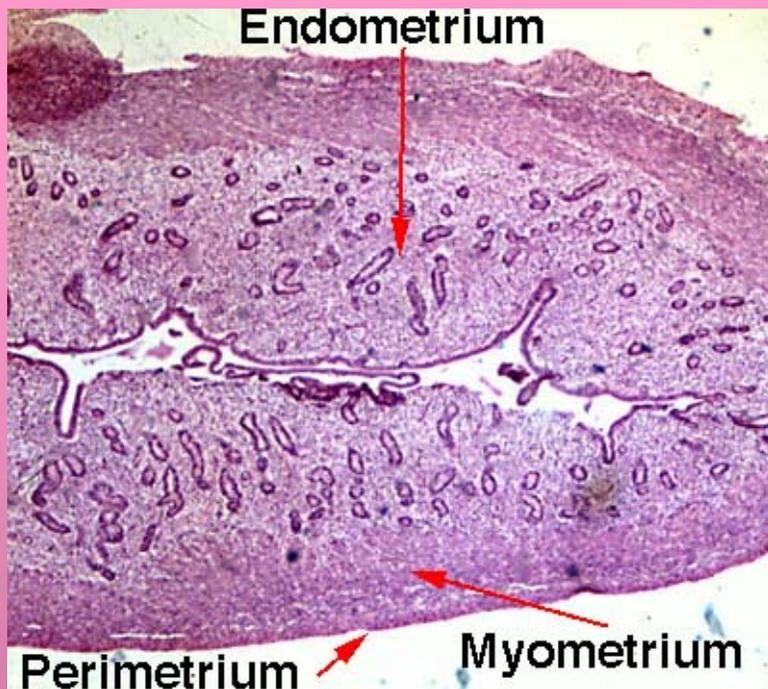


IL CICLO UTERINO

Dopo la fase mestruale, si ha la fase follicolare, in cui, sotto il controllo degli estrogeni, la mucosa uterina (epitelio di rivestimento, ghiandole, connettivo) **prolifera**. Successivamente all'ovulazione, si ha la fase luteinica, in cui, sotto il controllo del progesterone, le ghiandole raggiungono il massimo di **attività secretiva** e la mucosa il massimo spessore. Intorno al 24° giorno del ciclo, se non vi è stato l'annidamento di un embrione, si ha una fase **involutiva**, dominata dal calo del progesterone, che precede la fase mestruale.



La mucosa uterina



Le modificazioni della mucosa uterina

Le modificazioni della mucosa uterina nel corso del ciclo mestruale sono controllate da estrogeni e progesterone e sono finalizzate alla preparazione della mucosa per l'annidamento eventuale di un embrione.

Schematizzando, si può dire che gli estrogeni favoriscono la proliferazione della mucosa e il progesterone la sua funzionalità e preservazione.

Se il ciclo non è stato fecondo

L'alto livello di progesterone inibisce la sintesi ipofisaria di LH. Verso il 28° giorno, il corpo luteo comincia a regredire, il progesterone cala e la mucosa comincia ad andare incontro a *involuzione*: stenosi dei vasi, apoptosi dello strato limitante la decidua, mancanza di irrorazione della decidua stessa; ha così inizio al 28° giorno la fase mestruale, con l'eliminazione della parte funzionale della decidua ed emorragia. La stenosi dei vasi rende l'emorragia moderata.

In caso di fecondazione

L'embrione inizia l'annidamento nella mucosa uterina intorno al 20° giorno del ciclo mestruale; il corion, che si sviluppa precocemente, invia al corpo luteo segnali simili a quelli dell'LH, sostituendosi di fatto alla segnalazione luteinizzante dell'ipofisi, inibita dall'alto livello di progesterone. In tal modo, il corpo luteo non regredisce e la mucosa uterina viene preservata.

La produzione di progesterone da parte del corpo luteo aumenta nel corso della gravidanza (formazione del corpo luteo gravidico), tuttavia in tale compito si affianca anche la placenta, che, intorno al 4° mese, diviene la principale fonte di progesterone.

L'alto livello di progesterone, oltre a sostenere la mucosa uterina, inibisce la maturazione di nuovi follicoli.

Dopo il parto, il corpo luteo regredisce e, col tempo, una piccola cicatrice nell'ovaio indicherà l'area in cui si era sviluppato.