

Embriologia, ciclo mestruale, fecondazione, placenta

Qualunque individuo di default è donna, a meno che non intervenga il cromosoma Y. Su questo c'è un gene chiamato SRY (sex regulatory enzyme of chromosome y) codificante per un fattore di trascrizione TDF (testis determining factor) che fa sì che la zona preposta alla formazione dei gameti evolva verso la formazione del testicolo: in questo modo le cellule del Leydig producono testosterone e quelle del Sertoli producono AMH (anti mullerian hormone). Per il fenotipo femminile, invece, la presenza di due X rende il segnale molto forte a livello trascrizionale.

Inizialmente l'apparato urogenitale si trova a livello del mesoderma (tra ectoderma e endoderma) dove si vengono a formare due dotti: mesonefrico e paramesonefrico. Entrambi dotti sfociano all'interno di un'unica cloaca che drena quindi inizialmente tutti i prodotti di escrezione sia a livello urinario che intestinale. Normalmente questa cloaca si apre quindi a livello anale e urogenitale; se ciò non avviene si avranno malformazioni.

Il dotto paramesonefrico si chiama anche dotto di **Muller** e porta alla formazione dei genitali femminili interni, mentre la porzione a partire dal terzo vaginale esterno origina dal seno bulbo vaginale, (quindi in caso di atresia dell'utero, la parte esterna della vagina comunque ci sarà). Il dotto mesonefrico invece si chiama anche dotto di **Wolff** e porta alla formazione dei genitali interni maschili. Parallelamente alla formazione di questi dotti a livello dell'allantoide (il primitivo cordone ombelicale) si formano le cellule germinali che migrano attraverso movimenti ameboidi lungo il mesentero dorsale dell'intestino primitivo fino a raggiungere la cresta genitale vicino al dotto paramesonefrico e mesonefrico.

Verso la 6^a settimana le gonadi sono formate a livello renale retroperitoneale e se l'SRY codifica per il TDF si cominciano a produrre TESTOSTERONE e AMH: il testosterone fa sì che le gonadi evolvano in testicoli e l'ormone anti mulleriano provoca l'atresia del dotto mulleriano, consentendo ai testicoli di migrare attraverso il canale inguinale nel sacco scrotale, completando così l'apparato riproduttivo maschile.

Se il corredo è XX tutto ciò non avviene e tra la 6^a e la 7^a settimana le ovaie scendono fermandosi nella fossetta ovarica e si vengono a formare utero, 2/3 interni alla vagina, tube e ovaie. Ci sono anche abbozzi del paraoforon⁽¹⁾ e del dotto mesonefrico che si possono ritrovare dal punto di vista chirurgico.

La gonade femminile, contiene 7 milioni di oociti che con il proprio rivestimento epiteliale costituiscono i follicoli. Nel secondo trimestre di gravidanza alcuni di questi follicoli diventano **follicoli primordiali** (da 7 milioni si passa a 2 milioni) ovvero follicoli contenenti gli oociti primari, bloccati in profase I. Questo blocco persiste sino alla pubertà, quando il numero si è ulteriormente ridotto a 400 mila². A questo punto la secrezione ciclica da parte dell'adenoipofisi

¹ Nella donna il dotto di Wolff regredisce quasi completamente (necessitando di testosterone per non degenerare) lasciando solo alcune vestigia: l'epooforon e il paraoforon nel legamento ovarico e la cisti di Gartner a livello del terzo superiore della vagina (lì dove originariamente sboccava il dotto di Wolff).

² In questo rimaneggiamento intervengono sinergicamente GDF9 e BMP15, proteine della super-famiglia del TGF-β che servono a far sì che nel liquido perfollicolare si attivi un processo di crescita indipendentemente dal controllo centrale. 2 2

di FSH provoca il passaggio di un piccolo numero di follicoli primordiali dalla fase quiescente a quella evolutiva: **follicolo primario o antrale**. Si assiste ad un aumento di volume dell'ocito associato ad un ingrandimento delle cellule dell'epitelio follicolare (cellule della granulosa) che lo circondano, che si fanno cuboidali, acquistano 5-6 strati e in parte vanno a formare la membrana di Slavianski che delimita le cellule della granulosa da quelle della teca. All'interno del follicolo primario ci sono i *corpi di Calnexer* che si fondono per dare origine all'*antro*, l'ocito si sposta da un lato e si inizia a formare il *cumulo ooforo* che poi accompagnerà l'ocito dalla sua espulsione in poi. Il passaggio da follicolo preantrale ad antrale dura circa 80-90 giorni e quindi il follicolo che ovula corrisponde a 2-3 cicli prima. Lo stadio maturativo successivo porta al passaggio da follicolo antrale a **follicolo dominante preovulatorio** (il tutto avviene attraverso 9 passaggi che non dobbiamo sapere). Dei 400 mila, circa **400** giungono e a completa maturazione e vanno incontro a ovulazione. Perché ciò avvenga è necessaria la presenza della teca interna e di quella esterna³ che circondano l'ocito e gli conferiscono la capacità di rispondere all'FSH e, in minima parte, all'LH (presente in quantità fissa nell'organismo tranne per il picco periovulatorio). Per determinare il follicolo dominante quindi, entra in gioco l'aumento dell'FSH, che dura fino al quinto giorno dall'inizio della mestruazione per reclutare i follicoli (circa un migliaio ogni ciclo) che passeranno allo stato antrale (come abbiamo detto ci metteranno 3 mestruazioni); in realtà dei 1000 solo 7-8 diventano follicoli antrali, i migliori dal punto di vista vascolare, genetico e come posizione all'interno dell'ovaio. Di questi 8 solo **uno** diventa follicolo dominante. Normalmente questo avviene alternando l'ovaio destro e il sinistro e solo raramente (circa ogni 5-6 cicli) può essere contemporaneo. A questo punto il follicolo dominante in 7-8 giorni circa (2-3 giorni prima della mestruazione e 4-5 dopo) è in grado di concentrare dentro se stesso la maggior parte di FSH e rispondere meglio all'LH (perché l'FSH stesso potenzia l'attività recettoriale dell'LH) inibendo gli altri follicoli: in pratica si autoseleziona e autocontrolla. Il suddetto follicolo acquista quindi una maggiore attività aromatasica che gli consente di produrre estrogeni (4°-5° giorno), provocando una downregulation dell'FSH a livello centrale. Da una dimensione di 8mm (è già dominante) il follicolo arriva a 22-25mm in cui è visibile livello ecografico.

Quindi nel periodo periovulatorio all'aumento dell'estradiolo corrisponde una riduzione dell'FSH (**feedback negativo**) per evitare che i follicoli arrivino tutti all'ovulazione. Questo avviene finché l'estradiolo non arrivi a superare il valore soglia di 150-200 pg nel sangue per almeno 24-46 ore: a quel punto il feedback sull'ipofisi si inverte, provocando un aumento dei recettori del GnRH nell'ipofisi con conseguente aumento dei livelli di FSH e LH intorno al quattordicesimo giorno (**feedback positivo**). Probabilmente questo meccanismo è mediato da un controllo ipotalamico (forse da parte di circuiti dopaminergici) e non più ipofisario. Se non si ha un incremento adeguato di estradiolo e quindi una diminuzione di FSH, l'ipofisi non è in grado di accumulare la quantità giusta di gonadotropine e quindi non è in grado di dare il picco LH. Infatti in uno stato iperestrogenico che modifica la risposta all'FSH non si ha il picco di LH (per esempio nella sindrome dell'ovaio policistico). Il picco di LH dura 34-36 ore, a seguire abbiamo un picco di FSH per altre 12 ore e poi l'ovulazione dell'ocito. I picchi di FSH e LH servono a liberare delle metalloproteasi che a livello del cumulo ooforo disgregano teca interna ed esterna, e quel poco che rimane di granulosa a livello della corticale dell'ovaio. Si ha un'ipovascolarizzazione mediata

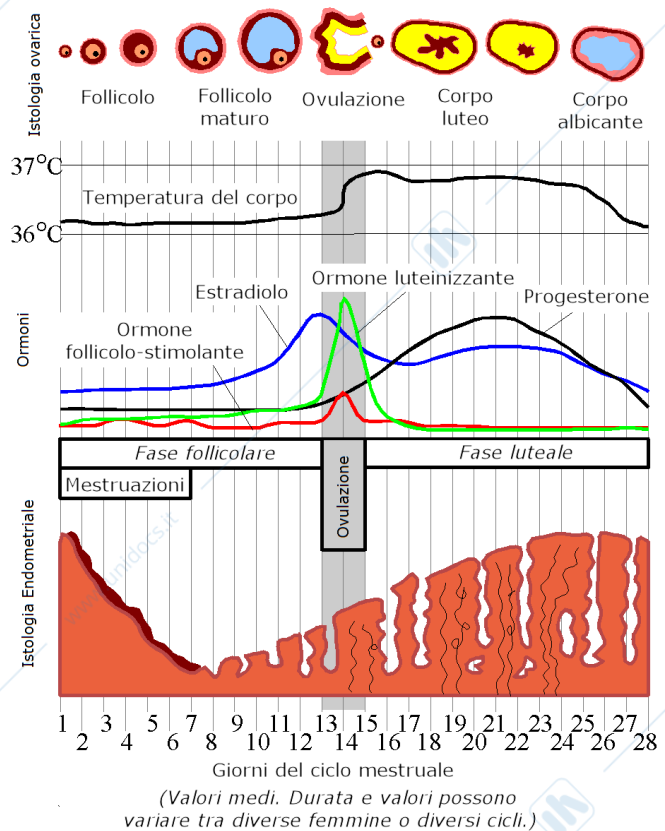
² Sempre a livello di questo liquido c'è l'OMI (oocyte maturation inhibitor) che ha il compito di mantenere l'ocito in profase I: se il passaggio da follicolo preantrale ad antrale avviene in modo precoce, ne provoca l'apoptosi.

³ La teca interna è lo strato adiacente alla lamina basale del follicolo ed oltre a essere riccamente vascolarizzata da una fitta rete capillare, è costituita da cellule steroidogeniche che captano testosterone e producono androstenedione, trasferito poi alle cellule della granulosa che lo trasformano in estradiolo in seguito alla stimolazione dell'FSH. La teca esterna è rappresentata invece da uno strato connettivale.

dal rilascio di prostaglandine PGF-2 alfa e quindi si rompono la matrice cellulare e l'epitelio ovarico, consentendo la fuoriuscita dell'ovocita.

L'aumento degli estrogeni e del progesterone nella seconda metà del ciclo (*fase luteinica*) provoca l'inibizione della secrezione di GnRH e quindi di LH. Con la riduzione dei livelli ematici di estradiolo e progesterone si ha l'esfoliazione della mucosa uterina con comparsa del flusso mestruale. Il nuovo aumento di FSH si accompagna all'inizio di un nuovo ciclo.

Dopo l'espulsione l'ovocita finisce nel cavo del Douglas, e in 2-3 minuti circa viene "catturato" per chemiotassi dalla tuba che tramite le fimbrie lo porta nel lume; ed è proprio a livello dell'ampolla, nella tuba, che può avvenire la fecondazione, circa 24-48 ore dopo l'ovulazione.



Fecondazione

Dalla fusione dei due gameti si forma lo **zigote**, che è totipotente. Questo normalmente inizia un processo di *segmentazione* durante il proprio percorso lungo la tuba, che consiste in una serie di mitosi che portano ad un aumento del numero di cellule che prendono il nome di blastomeri. Durante questo processo, ogni cellula mantiene lo stato di totipotenza. Si parla di **morula** una volta raggiunte le 16 cellule, di **blastocisti** quando il numero di cellule sale a 32-64 e si forma piccola cavità centrale, il blastocelo, contenente liquido. A 128 cellule circa raggiunge l'interno dell'utero (ci vogliono 6-7 giorni dal concepimento): i blastomeri più interni (*epiblasto o embrioblasto*) daranno origine ai tessuti embrionali, mentre quelli più esterni (*trofoblasto*), svilupperanno gli annessi embrionali, cioè quelle strutture destinate a svolgere le funzioni di scambio e di regolazione fra madre e feto nel corso dello sviluppo successivo, fino alla nascita. La placenta ha pertanto origine fetale, per questo il parto è considerato non solo l'espulsione del feto, ma anche degli annessi. Come dicevamo, l'impianto in utero arriva in 7^a giornata di vita

dell'embrione, quando questo è in grado di comunicare la sua presenza tramite la secrezione da parte del trofoblasto della **Beta**

HCG (gonadotropina corionica umana), visibile quindi tramite esami del sangue a due giorni dalla mancata mestruazione. Quindi si può dosare la beta HCG a partire dalla 25-26^a giornata del ciclo nel sangue⁴, mentre per le urine occorre qualche giorno in più⁵.

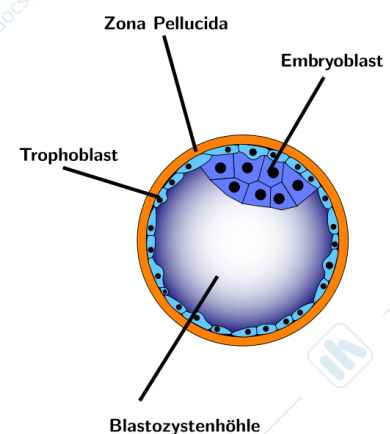


Figura 1 Blastula

⁴ L'accuratezza sembra essere massima per il test fatto dal primo giorno di ritardo.

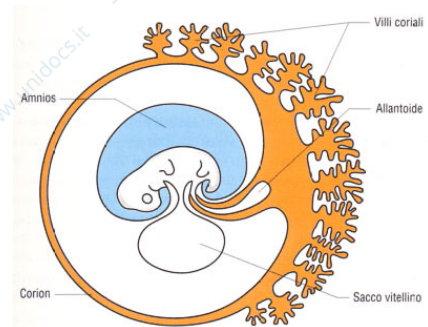
L'ormone specifico della gravidanza viene quindi prodotto intorno al 21-22° giorno del ciclo, ma attenzione, questo avviene solo se si ha un ciclo regolare e l'ovulazione è avvenuta al 14 giorno.

Una volta impiantato, il trofoblasto si divide in due gruppi di cellule:

- il *sinciziotrofoblasto*, un gruppo di cellule esterne con maggiore capacità litica, necessaria a distruggere le cellule endometriali per far penetrare la blastocisti nell'endometrio e al contempo liberare nutrienti;⁶
- il *citotrofoblasto*, gruppo interno di cellule a diretto contatto con il blastocele.

Quindi al 14° giorno dopo la fecondazione la blastocisti è stata totalmente incorporata nello stroma dell'endometrio materno e il tessuto epiteliale uterino nella zona di attacco si è riformato. Per ricapitolare, a questo punto la blastocisti dall'esterno all'interno è costituita dal sinciziotrofoblasto, poi il citotrofoblasto, quindi l'epiblasto (popolazione di cellule che circonda la cavità amniotica, la cui parte a primo contatto con l'endometrio si trasforma in cellule più sferiche chiamate amnioblasti) e l'ipoblasto (popolazione di cellule che circonda la cavità del sacco vitellino), a contatto tra loro.

A partire dal 15° giorno inizia la **gastrulazione**: a livello dell'epiblasto, alcune cellule migrano con movimenti ameboidi dalla periferia verso l'asse centrale, creando un ispessimento chiamato *linea primitiva*, che si allunga sempre più fino a formare alla sua estremità craniale la fossetta primitiva, sormontata da un rilievo distinguibile detto nodo primitivo o di Hensen. Lungo questa linea le cellule migranti dell'epiblasto proliferano, cambiano forma e poi si invaginano all'interno del disco embrionale (*processo di invaginazione*). Quelle che si invaginano per prime si inseriscono tra epiblasto e ipoblasto, espandendosi e sostituendo man mano l'ipoblasto: questo nuovo strato si chiama **endoderma**. Quelle che si invaginano successivamente si spostano lungo la membrana basale dell'epiblasto, riempiendo lo spazio tra epiblasto e endoderma: questo è il **mesoderma**. Le cellule dell'epiblasto che non migrano verso la linea primitiva andranno a costituire l'**ectoderma**⁷. Successivamente questi tre strati si chiudono dall'esterno verso l'interno acquisendo una tridimensionalità ed espellendo il sacco vitellino. L'embrione mentre si chiude compie un minimo movimento rotazionale prendendo connessione con il mesoderma extraembrionario che formerà, tappezzato dall'ectoderma dove ci sono già gli amnioblasti, anche il cordone ombelicale. Oltre all'embrione si chiude anche il sacco amniotico che va a tappezzare anch'esso il cordone. Quindi gli amnioblasti partecipano alla chiusura dell'embrione, coprono il cordone e coprono anche la placenta.



Questo processo di gastrulazione, accompagnato sia da un accrescimento del disco che da un allungamento nonché dallo spostamento delle invaginazioni e del nodo di Hensen verso le zone posteriori, verrà completato solo alla quarta settimana. Al sedicesimo giorno si creano delle depressioni circolari, dove l'ectoderma si salda fortemente con

⁵ Un test di gravidanza dosato su urine o sangue viene considerato negativo se il valore di Beta-Hcg, risulta inferiore a 10ui/l, positivo se la quantità d'ormone dosato risulta uguale o superiore a questo valore.

⁶ È responsabile della reazione deciduale e produce hCG, un fattore che salva il corpo luteo, trasformandolo in corpo luteo gravidico impedendo quindi le mestruazioni. Infine determina la protezione immunologica dell'embrione al contatto con i tessuti materni.

⁷ NB: questa parte è stata integrata e rimaneggiata con wikipedia e libro di embriologia. Il dott. Terranova ha fatto gran confusione durante questa parte della spiegazione, ma ad onor di cronica vi segnalo che secondo lui (≠ resto comunità scientifica mondiale) l'ordine di formazione è prima ectoderma, poi endo e infine mesoderma(?). ndr

l'endoderma: quella anteriore viene chiamata *membrana faringea* e la posteriore *membrana cloacale*. Inoltre dal sacco vitellino parte un'estroflessione in direzione del peduncolo di connessione chiamata *allantoide*.

Durante la chiusura dell'embrione su se stesso avviene anche la **neurulazione**, considerabile come una parte della gastrulazione vista la contemporaneità dei due processi. A livello dorsale l'ectoderma si richiude di nuovo e a livello della placca neurale⁸ inizia un processo di invaginazione su se stesso che porta alla formazione del midollo spinale. Il tubo neurale si chiude tra la 25 e la 27^a giornata di vita (6^a settimana dall'amenorrea), restando circondato dal mesoderma che darà vita all'apparato muscolo-scheletrico e quindi alle ossa attraverso i *somiti* che daranno vita alle vertebre.

Abbiamo visto che il tubo neurale si chiude a 6 settimane, quindi somministrare acido folico a 7 settimane è inutile. Il test di gravidanza si fa solitamente a 5 settimane, e sarebbe comunque già tardi; per una corretta chiusura del tubo neurale si dovrebbe prendere l'acido folico (400microgrammi/die) almeno tre mesi prima della gravidanza.

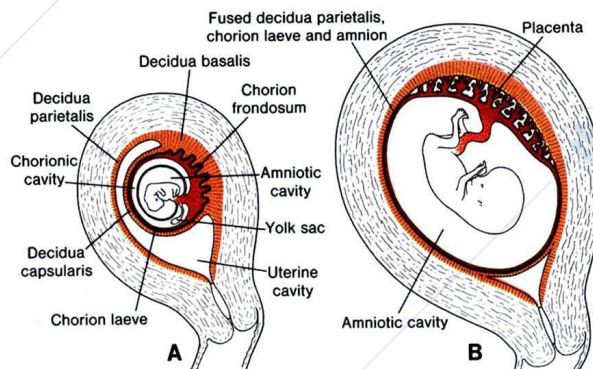
A questo punto il sacco grande che si vede all'eco è il *sacco gestazionale* pieno di liquido extracelomatico; il *sacco amniotico* invece, a contatto col mesoderma extraembrionario e contenente il liquido amniotico, è piccolo (frecche gialle in foto). Prima di fare l'amniocentesi si deve aspettare che il sacchetto sia abbastanza grande perché se "flaccido" il prelievo potrebbe provocare la fuoriuscita del liquido amniotico. La formazione completa del sacco amniotico si conclude alla 16^a settimana di amenorrea: da allora di può praticare l'**amniocentesi** (rischio di aborto di 1 su 200). Alla 14^a settimana è invece possibile praticare la **villocentesi**, con un rischio di aborto di 1 su50.



Figura 2 Eco a otto settimane.

La Placenta

A 7 - 8 giorni dal concepimento, l'abbozzo placentare che circonda il feto è formato da citotrofoblasto e sinciziotrofoblasto, in uno stadio definito *pre-lacunare*. Tra i giorni 8 e 9 nello strato sinciziale si formano numerosi vacuoli che ampliandosi e conflueno assieme danno origine a grandi lacune bagnate dal sangue materno (*stadio lacunare*). Alcune cellule mesenchimali, derivati dal mesoderma extraembrionale, si stratificano contro la superficie interna del trofoblasto: questa somma (sinciziotrofoblasto + citotrofoblasto + mesoderma) viene detta **corion**. Il corion rappresenta quindi la membrana più esterna dell'uovo fecondato, composta da due parti, che si



⁸ è la struttura embrionale di origine ectodermica da cui avrà origine il sistema nervoso centrale; si forma nella zona compresa tra il nodo di Hensen e la membrana buccofaringea.

distinguono tra loro nel corso del secondo mese di vita intrauterina: corion villosa, o frondosa (*chorion frondosum*), che darà origine alla placenta, e corion liscio, o calvo (*chorion laeve*), nel quale i villi coriali si atrofizzano. Il corion inoltre protegge l'embrione.

Tra la 13ma e la 14ma giornata si assiste alla formazione dei *villi primari*, costituiti dalla proliferazione delle cellule del citotrofoblasto all'interno delle trabecole del sinciziotrofoblasto. Quando le cellule mesenchimali del mesoderma extraembrionale cominciano a penetrare l'asse dei villi primari si formano i *villi coriali secondari*, all'interno dei quali tra i giorni 20-21, ha inizio la vascolarizzazione con formazione dei primi capillari sanguigni: *villi terziari*. Alcuni di questi villi si ancoreranno (*villi di ancoraggio*) alla decidua⁹materna; quindi la placenta ha all'interno villi materni, villi fetali che si attaccano alla decidua e in mezzo lacune nelle quali ci sono delle radici bagnate dal sangue materno.

Nella struttura della placenta, procedendo dalla faccia materna verso quella fetale, si distinguono:

- decidua basale (confinante con il miometro, a livello del quale avviene il distacco placentare nella fase del secondamento);
- villi;
- placca corionica;
- amnios (tappezza la faccia fetale della placenta).

Quando si stacca il piatto placentare ci sono migliaia di vasi che iniziano a sanguinare. Basta pensare che ogni minuto circolano 500 cc di sangue a livello di queste lacune.

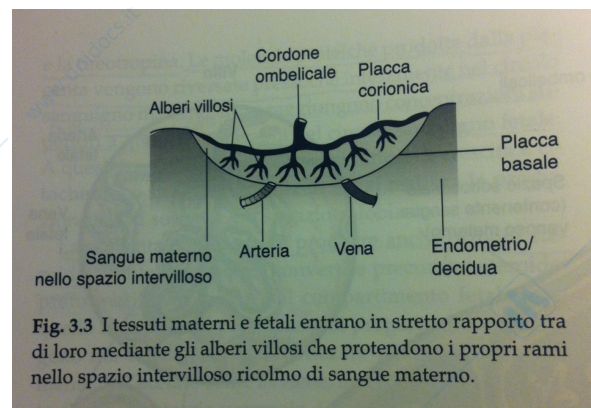


Fig. 3.3 I tessuti materni e fetali entrano in stretto rapporto tra di loro mediante gli alberi villosi che protendono i propri rami nello spazio intervilloso ricolmo di sangue materno.

Macroscopicamente la placenta appare suddivisa, mediante setti placentari intervilliosi, in compartimenti intersettali definiti *cotiledoni materni*: ognuno contiene diversi *cotiledoni fetali* costituiti a loro volta da un villo principale e le sue ramificazioni. Il cotiledone fetale può essere considerato l'unità funzionale della placenta.

I vasi fetali sono tre: due arterie (sangue non ossigenato) e una vena (sangue ossigenato). E' possibile che si formino feti con una sola arteria, mentre non possono ovviamente esistere feti senza vena. L'interfaccia fetale è caratterizzata dall'endotelio del capillare fetale, un pò di mesoderma extraembrionale, cito e sinciziotrofoblasto, seguiti dal sangue, e con il procedere della gravidanza questa interfaccia pian piano si assottiglia. Il passaggio dell'ossigeno attraverso la barriera placentare avviene per diffusione semplice: la grande avidità per l'ossigeno dell'emoglobina fetale e la policitemia del feto (17g/dl di Hb) assicurano una buona distribuzione dell'ossigeno ai tessuti fetali. La placenta funge anche da barriera protettiva impedendo il passaggio di sostanze dannose¹⁰, depura e regola i liquidi corporei del feto, consente il passaggio di sostanze nutritive, svolge una funzione endocrina (hCG e hPL) e sopprime la risposta immunitaria della madre (il bambino è a tutti gli effetti un allotrapianto: la genitrice deve accettare un qualcosa di geneticamente diverso almeno la metà da se stessa).

⁹ Decidua: superficie uterina rivestita da endometrio secretivo modificato, ricco di glicogeno.

¹⁰ NB per le future mamme: molte sostanze cattive riescono comunque ad attraversare la barriera, tra cui cocaina, alcol, nicotina e altre sostanze cancerogene nel fumo di sigaretta.