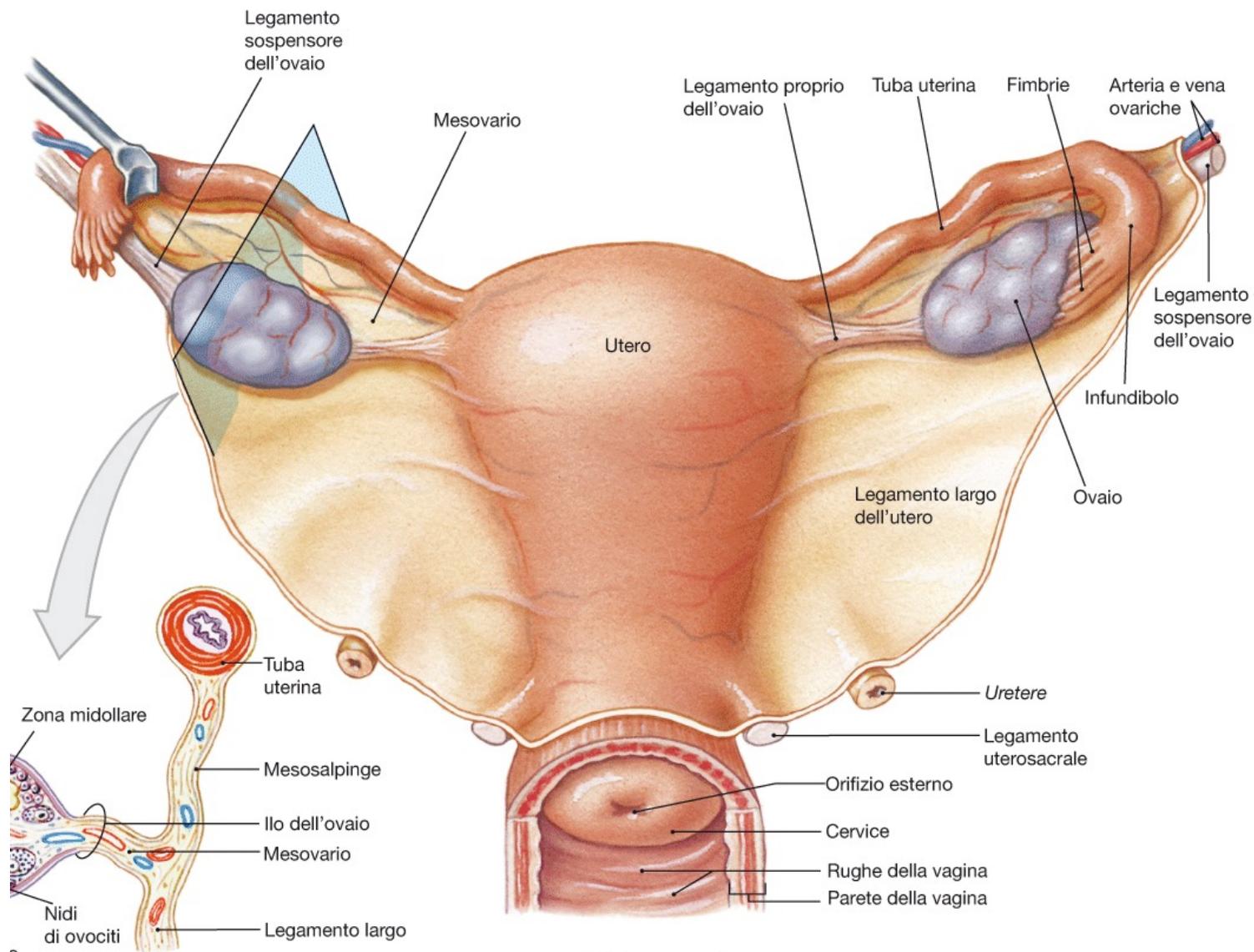
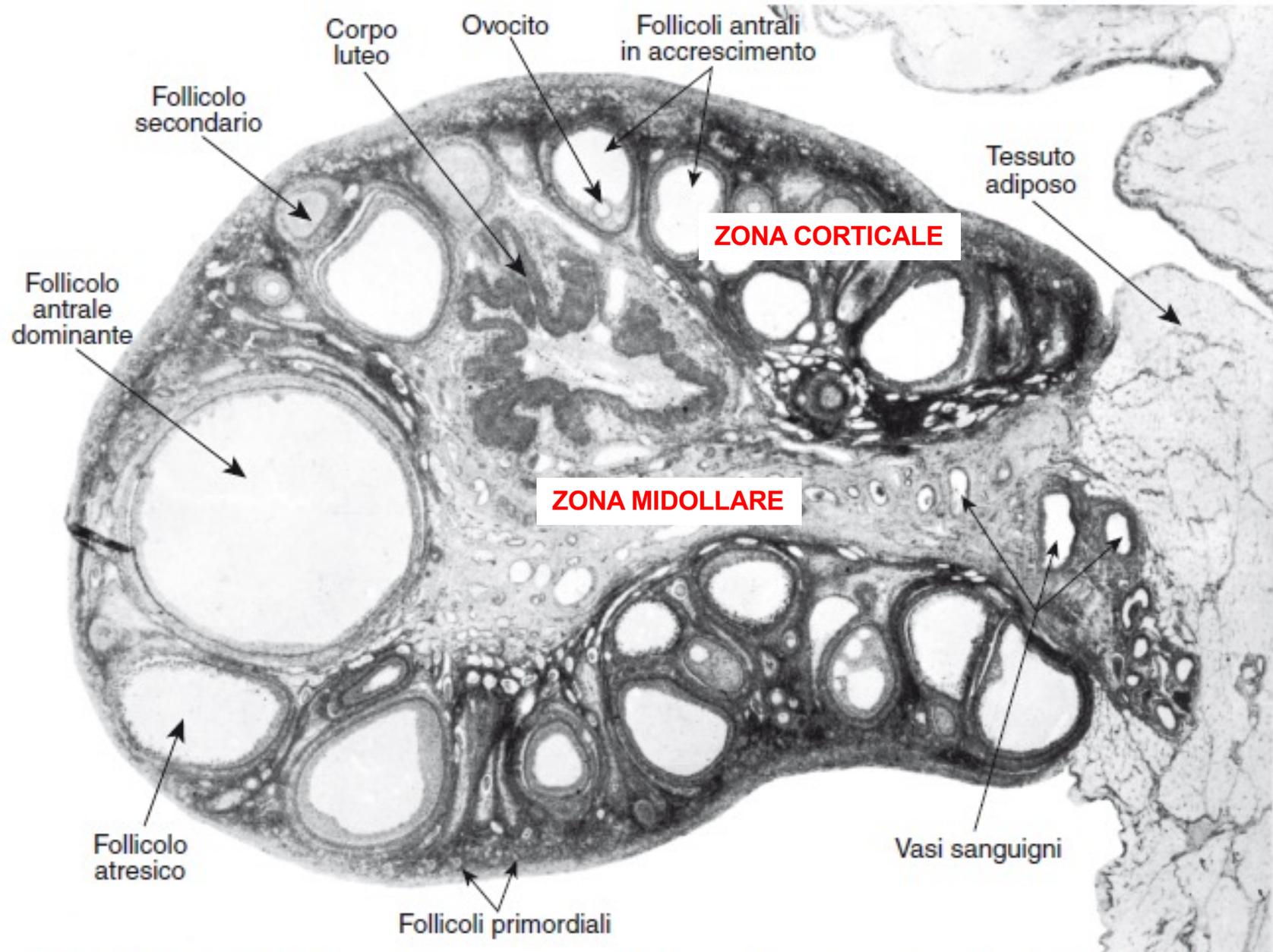


## **Apparato Genitale Femminile**

# L'APPARATO GENITALE FEMMINILE



(a) Veduta posteriore



**FIGURA 7-2** ■ Microfotografia di sezione di ovaio di *Macacus rhesus*. Ingrandimento 8x. (Da H. Mizoguchi).

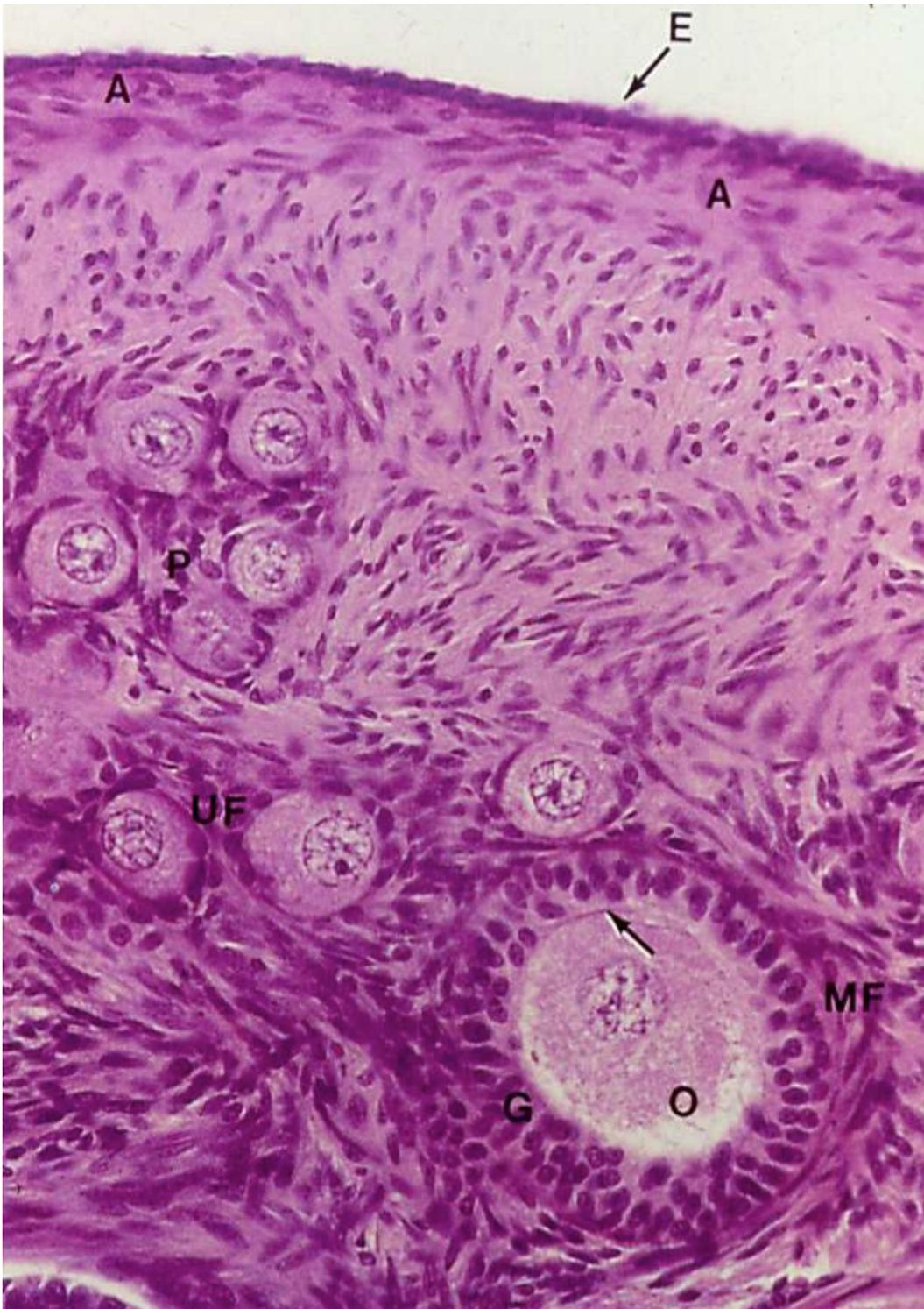


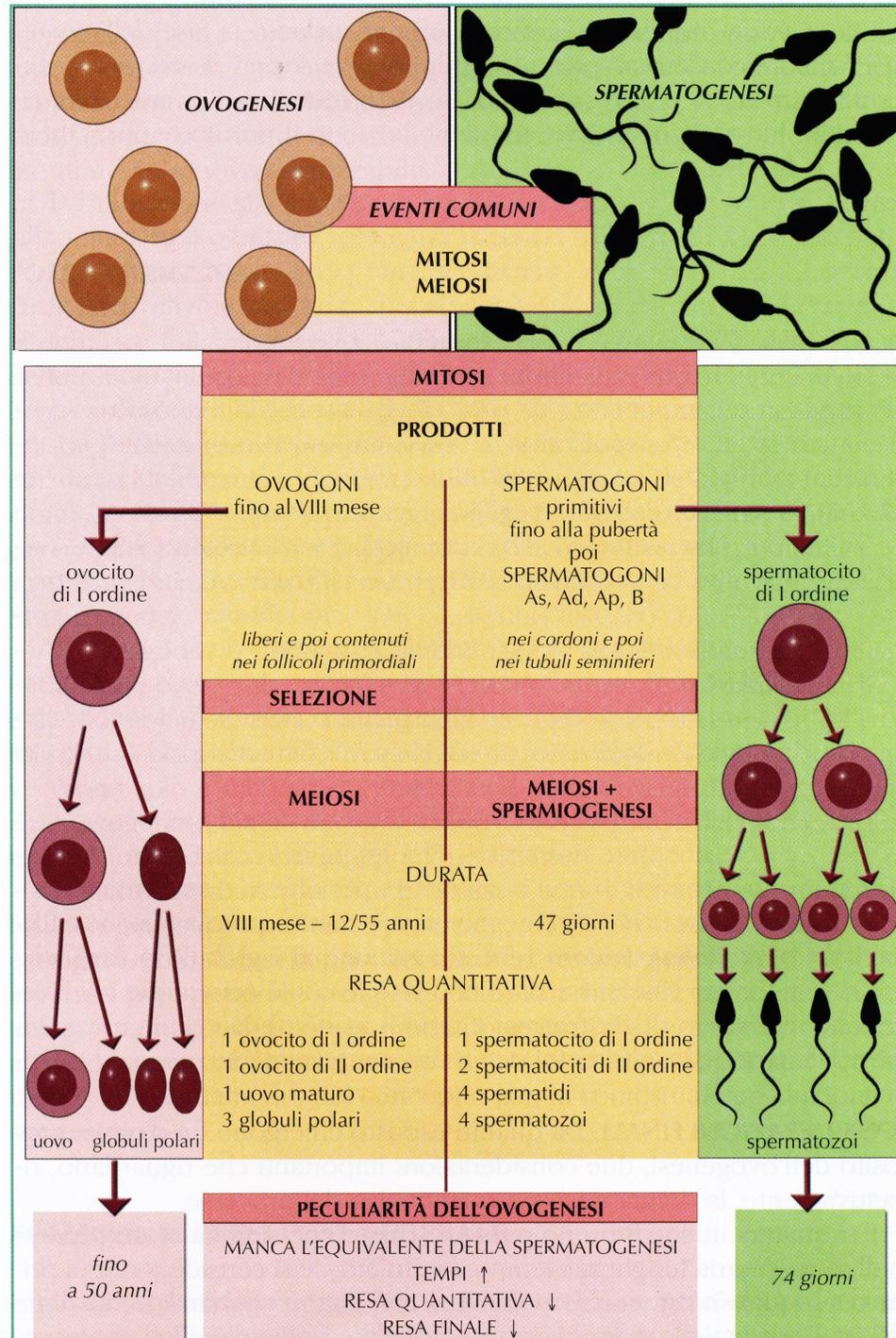
## ZONA CORTICALE o PERIFERICA

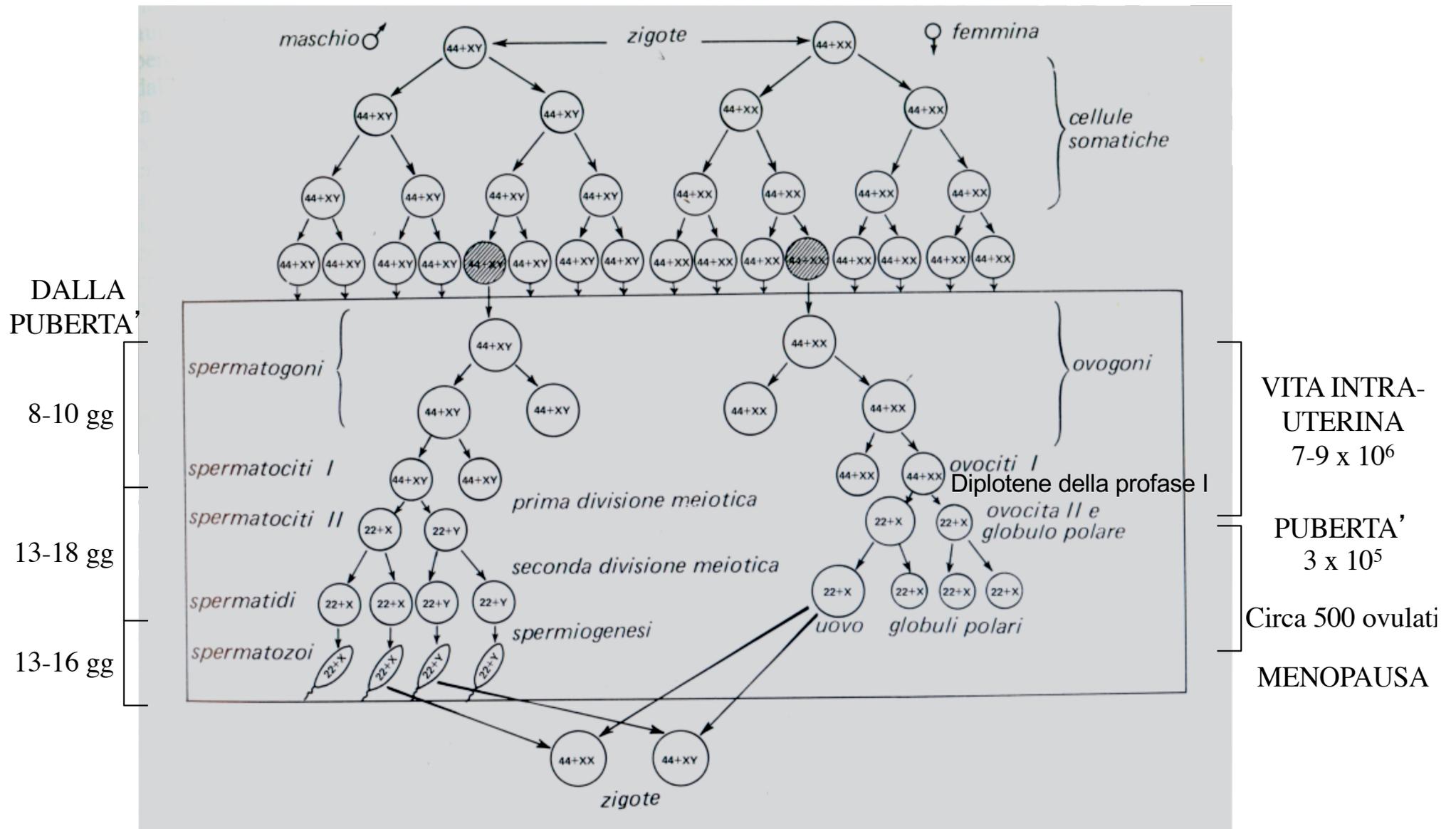
Epitelio semplice cubico di rivestimento

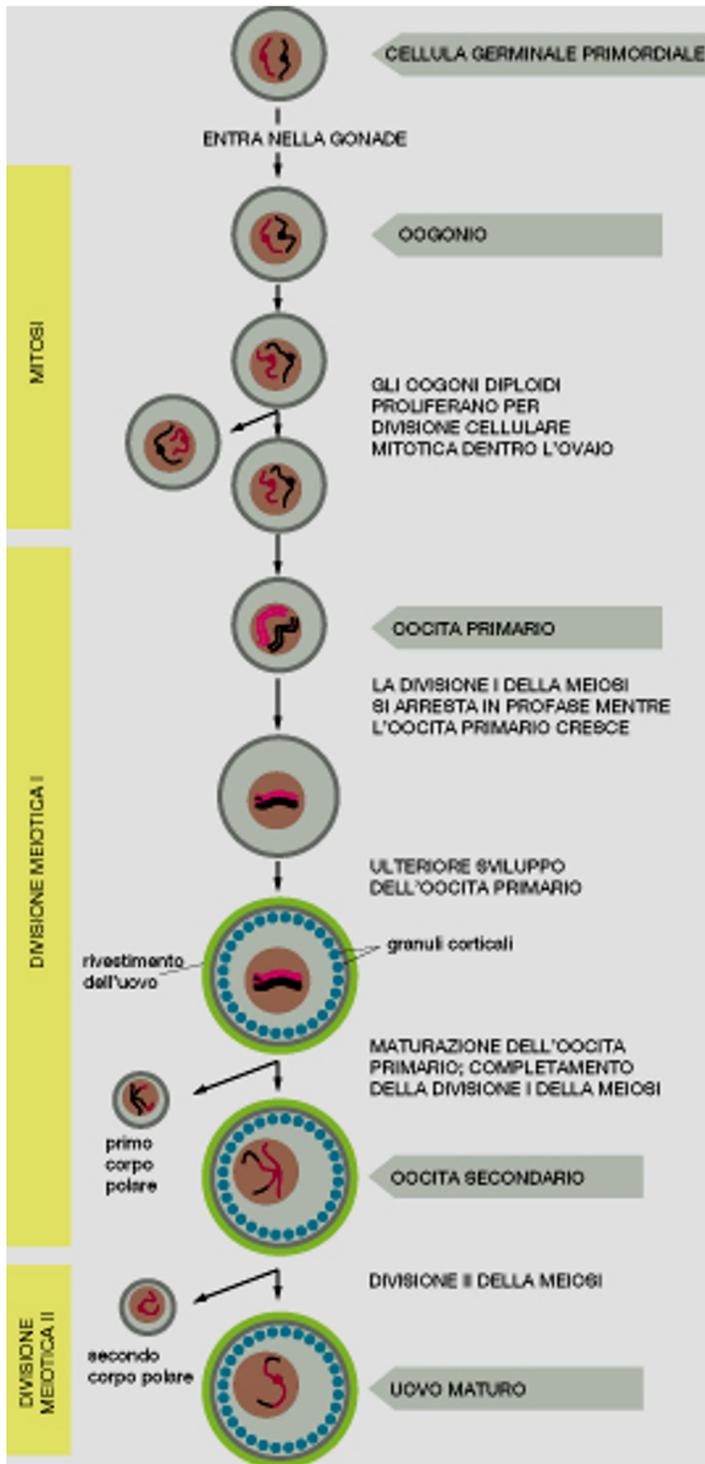
Tunica albuginea  
(connettivo)

Stroma ovarico con presenza di  
cellule germinali e follicoli

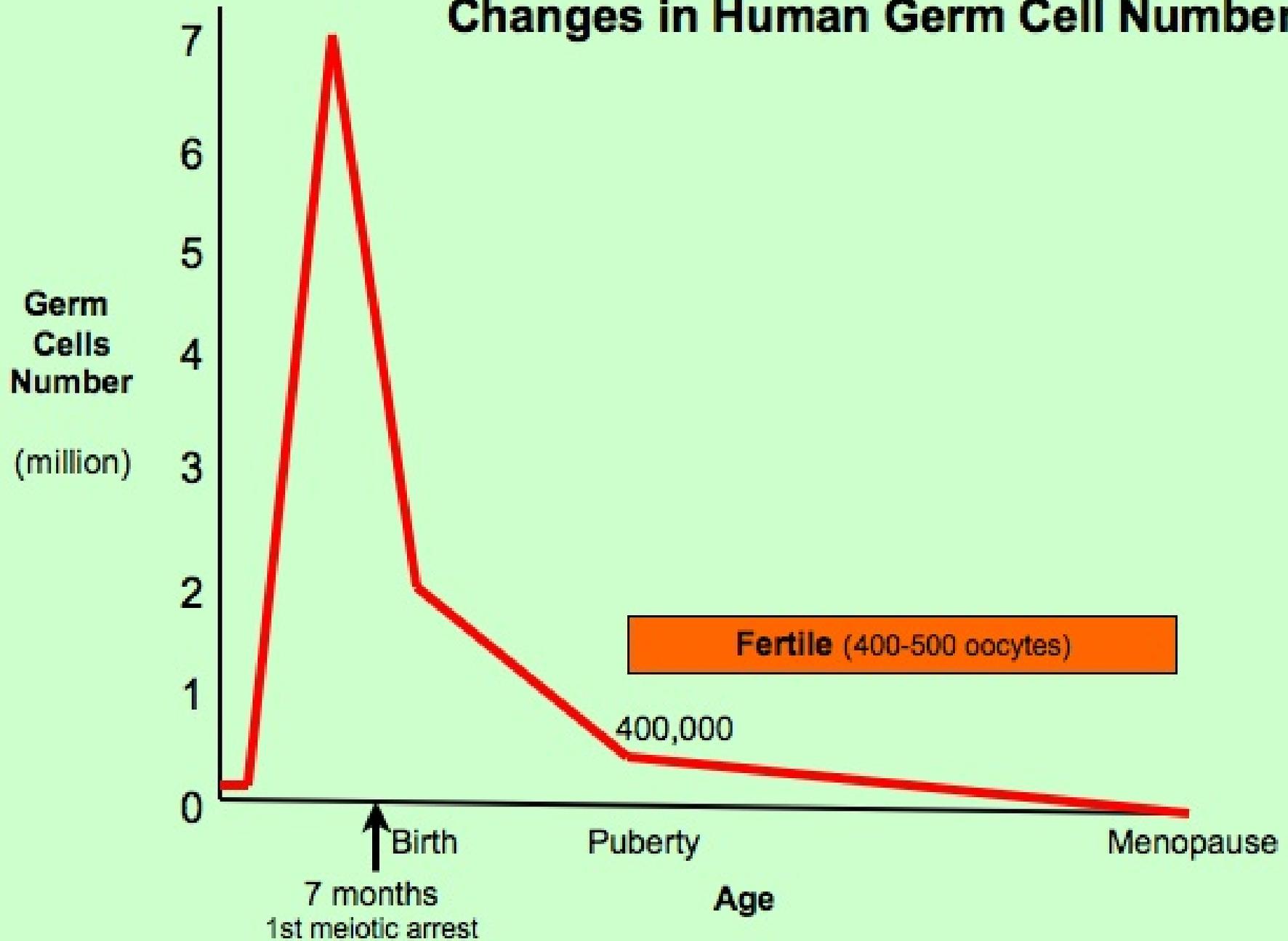


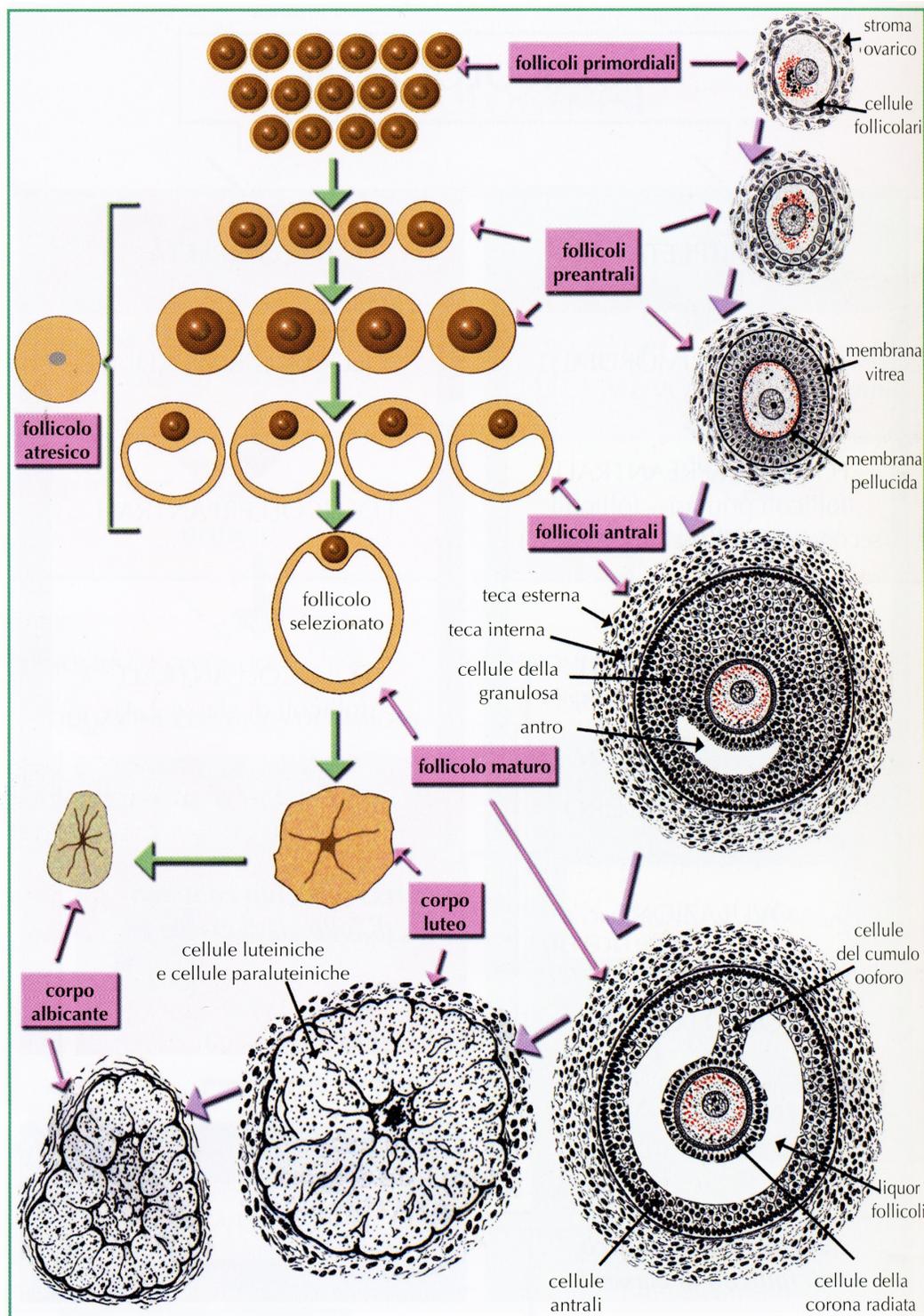






# Changes in Human Germ Cell Number





Le cellule somatiche dello stroma ovarico disposte attorno alle cellule germinali differenziano in cellule con l'aspetto di un epitelio, chiamate **cellule follicolari**.

L'insieme dell'oocita primario e delle cellule follicolari che lo avvolgono prende il nome di **follicolo primordiale**.

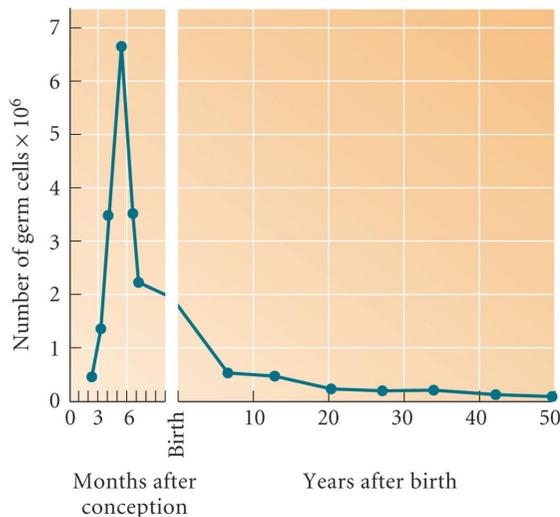
Il processo di maturazione dell'oocita e delle cellule follicolari che lo circondano prende il nome di **FOLLICOLOGENESI**

## Stadi della follicologenesi nella specie umana

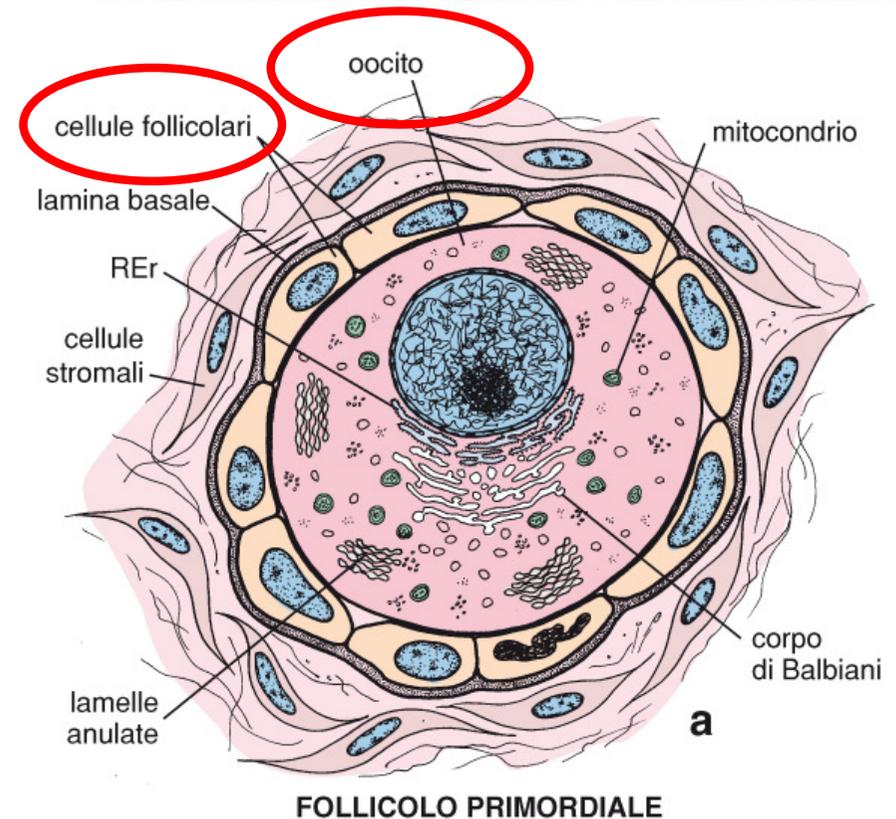
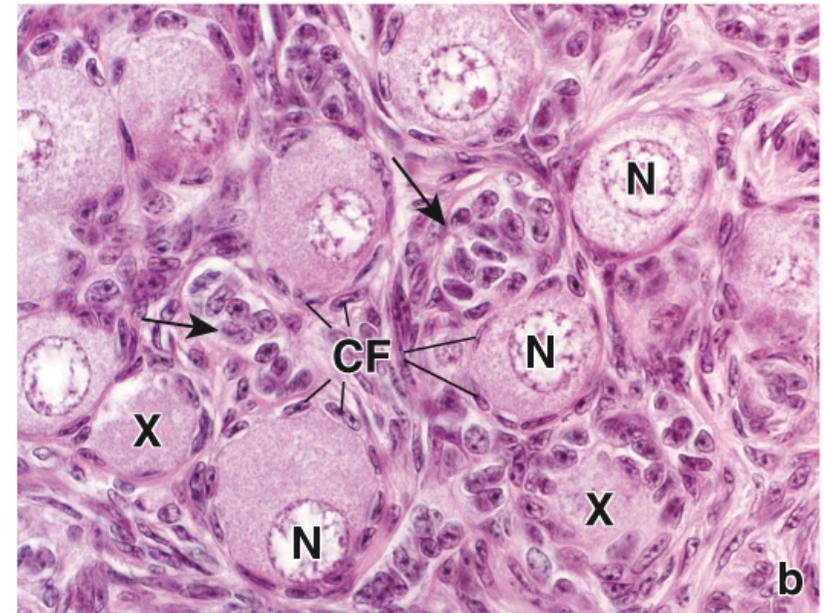
<b>Stadio del follicolo</b>	<b>Descrizione del follicolo</b>	<b>Dimensioni del follicolo</b>
<i>Primordiale</i>	Quiescente, piccolo, solo uno strato appiattito di cellule follicolari.	0.03-0.05 mm di diametro. L'ovocita è di 20-25 $\mu\text{m}$ .
<i>Primario</i>	Le cellule della granulosa diventano cuboidali e successivamente formano più strati. Presenza di mitosi. Formazione della zona pellucida e della teca.	Per lo più 0.1 mm di diametro. Le dimensioni dell'ovocita aumentano.
<i>Secondario o Antrale</i>	Quando le cellule della granulosa hanno raggiunto i 6-10 strati, compaiono tra di loro piccoli spazi ripieni di liquido (liquor folliculi). Gli spazi confluiscono poi tra di loro in un'unica cavità semilunare denominata antro follicolare.	0.2 mm di diametro. L'ovocita raggiunge la sua dimensione massima (circa 100 $\mu\text{m}$ ).
<i>Terziario (Di Graaf)</i>	Le cellule della granulosa continuano a proliferare e la cavità antrale aumenta di dimensioni. L'ovocita assume una posizione eccentrica nel follicolo. Le cellule follicolari che circondano il follicolo costituiscono il cumulo ooforo. Ad ogni ciclo 15-20 follicoli raggiungono stadi più o meno avanzati della fase antrale.	A questo stadio i follicoli vengono divisi in 5 classi a seconda delle dimensioni (Classe 1, 0,2 mm; Classe 5, circa 5 mm).
<i>Terziario tardivo</i>	Aumento di dimensioni senza ulteriore citodifferenziazione. Il numero dei follicoli che continua a crescere si riduce finché ne rimane uno solo (follicolo dominante).	Da Classe 6 (10 mm) a Classe 8 (20 mm). I follicoli non dominanti crescono comunemente fino a Classe 5, ma raramente c'è la presenza di più di un follicolo in Classe 8.
<i>Preovulatorio</i>	Solo un follicolo raggiunge solitamente questo stadio. Gli altri follicoli vanno incontro ad atresia.	25 mm

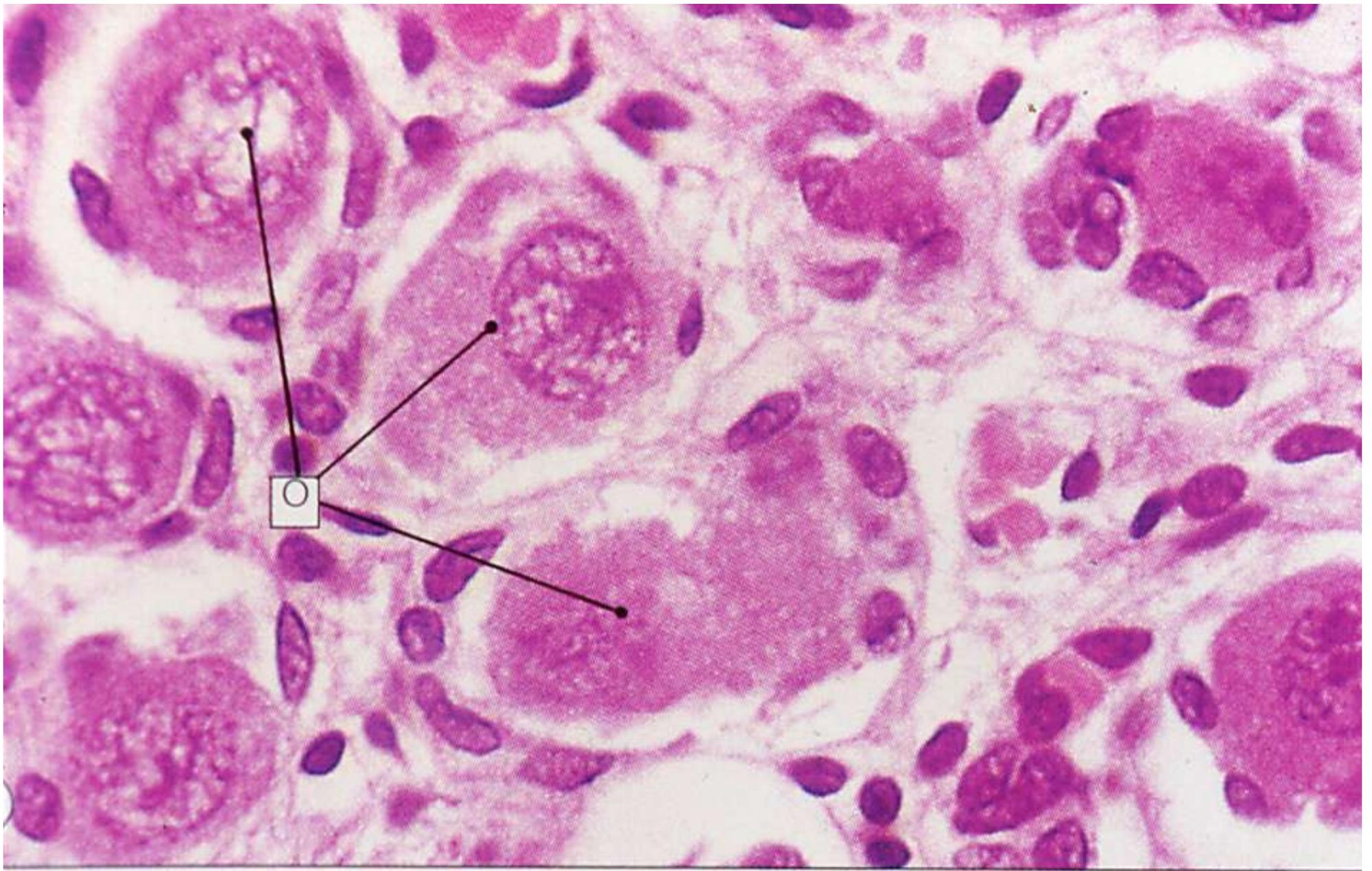
# Follicoli primordiali

- Situati nella parte più esterna della corticale.
- Sono follicoli quiescenti che si sono originati durante la vita fetale.
- L' oocito è bloccato in diplotene della 1<sup>a</sup> divisione meiotica ed ha un diametro di circa  $25 \mu\text{m}$ .
- Alla nascita sono in nr di 1-2 milioni; alla pubertà ne rimangono 400-500 mila.
- Solo 400-500 follicoli raggiungono la maturazione completa durante la vita di una donna.

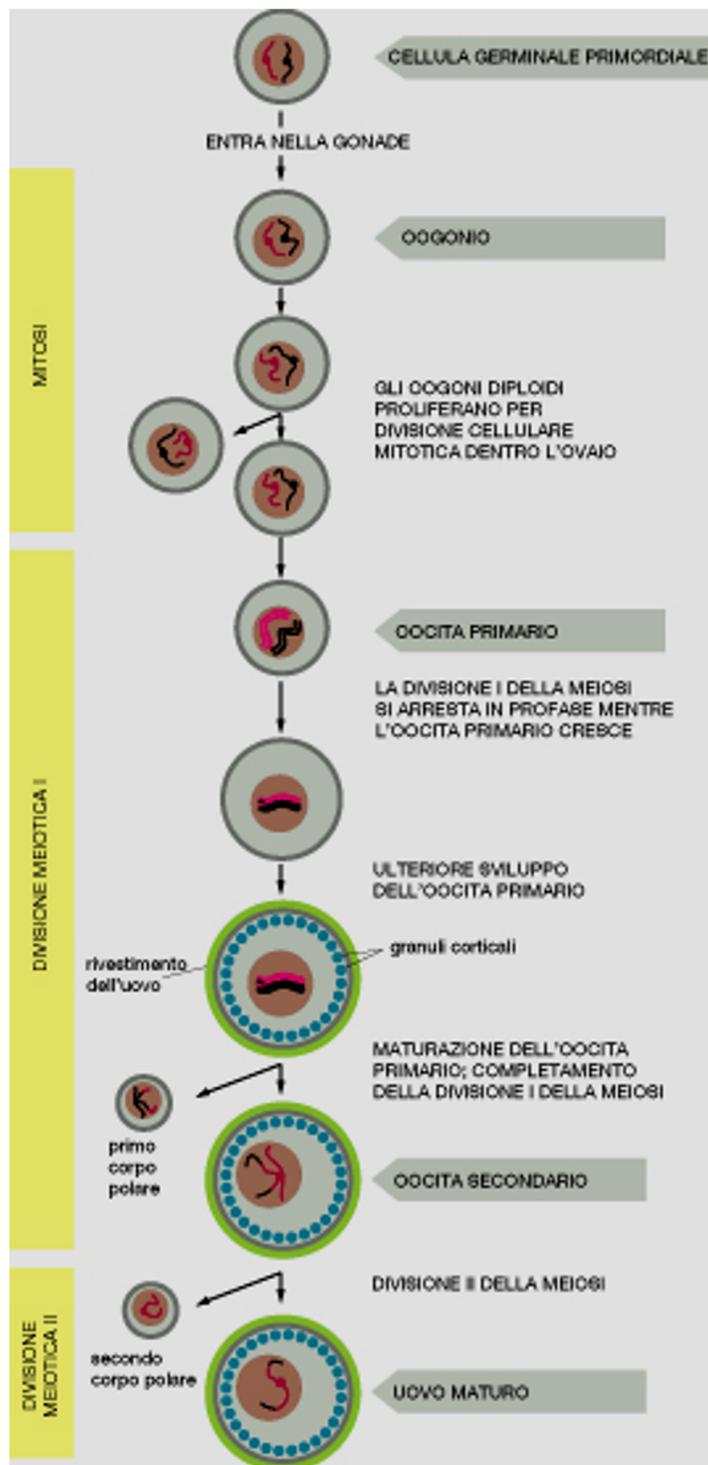


DEVELOPMENTAL BIOLOGY, Seventh Edition, Figure 19.21 © 2003 All rights reserved.





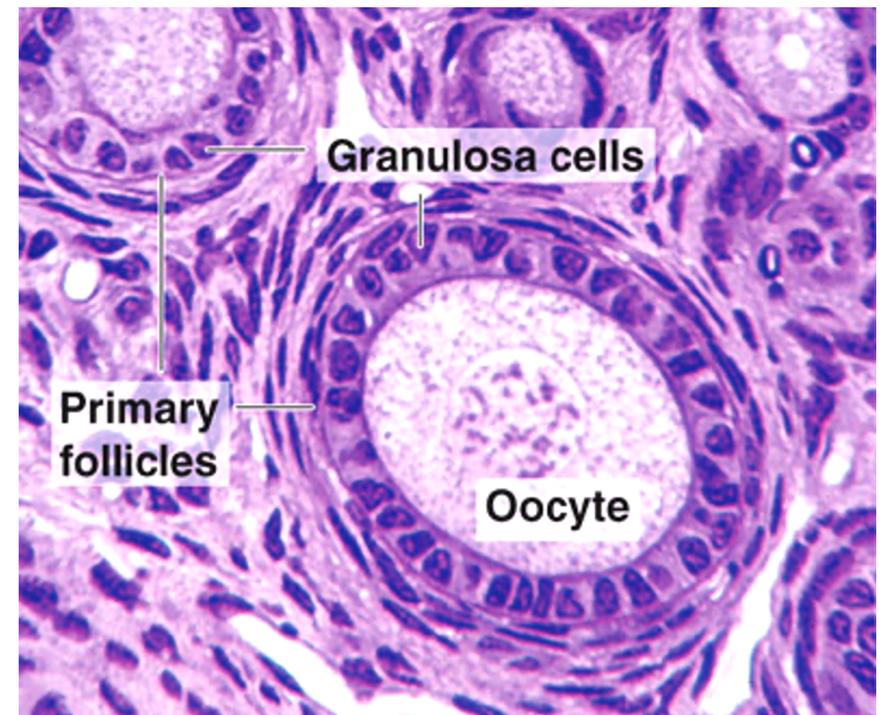
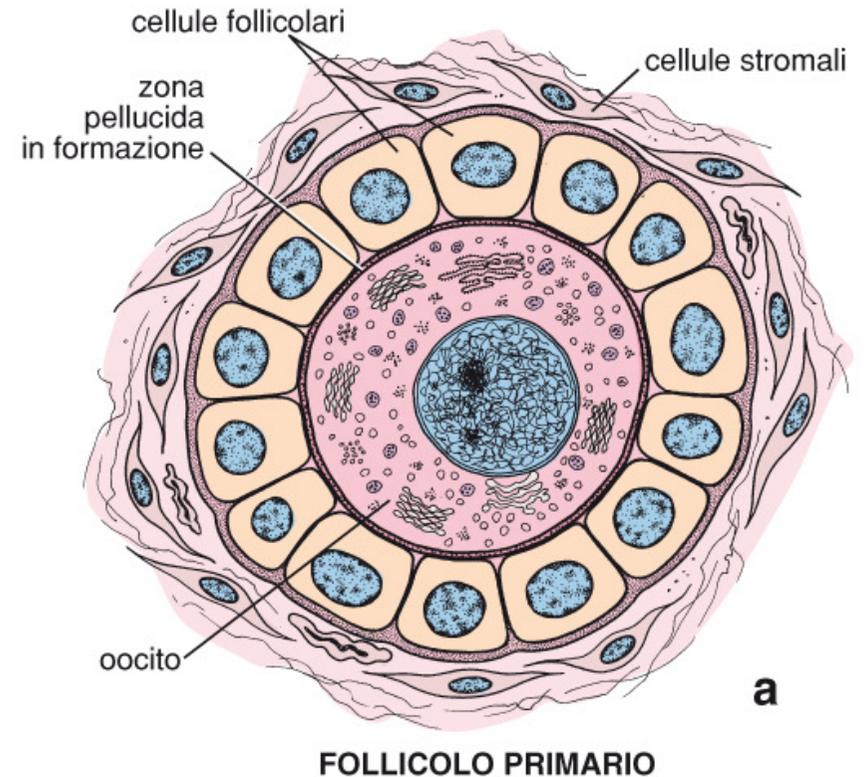
18.18 Follicoli primordiali.



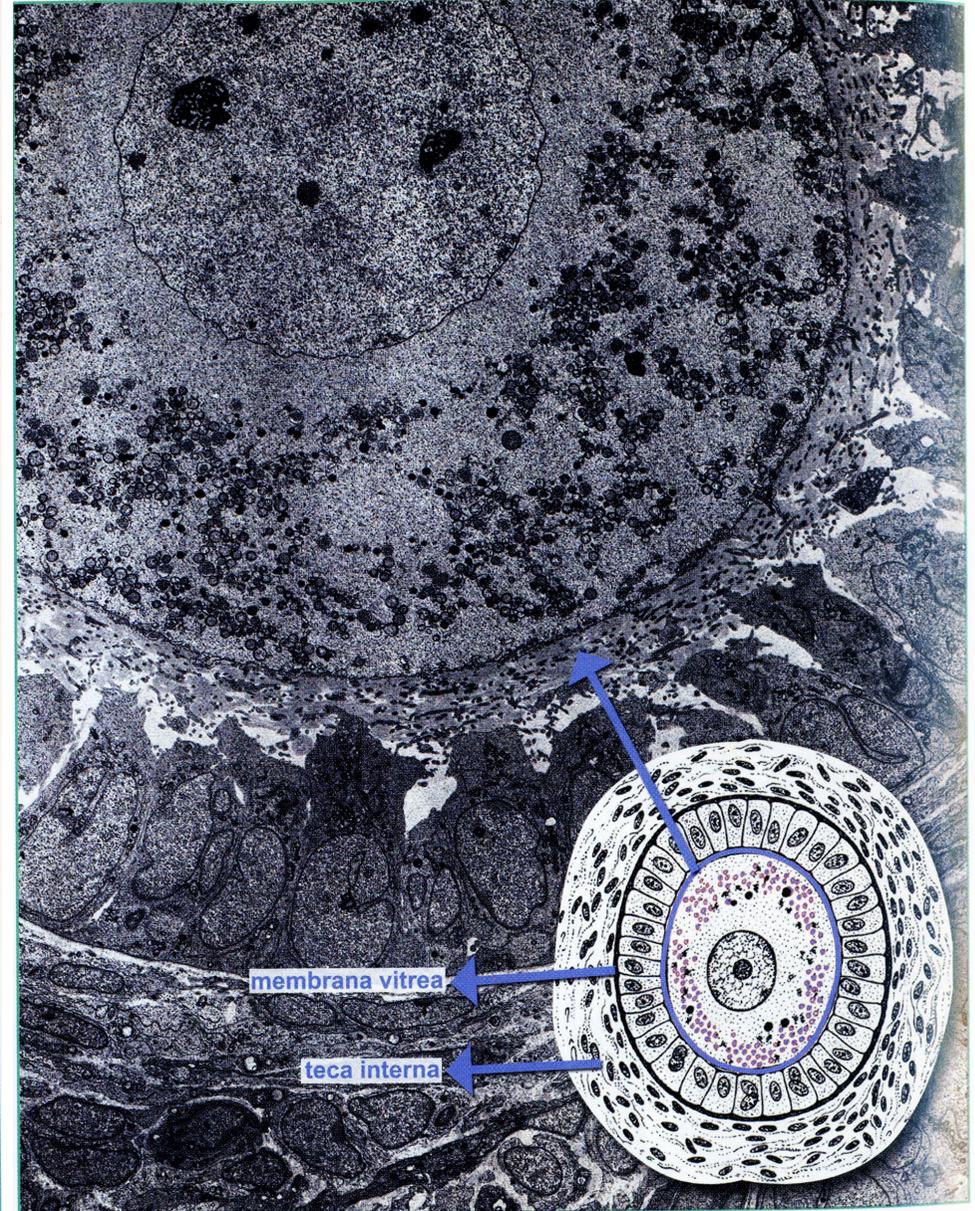
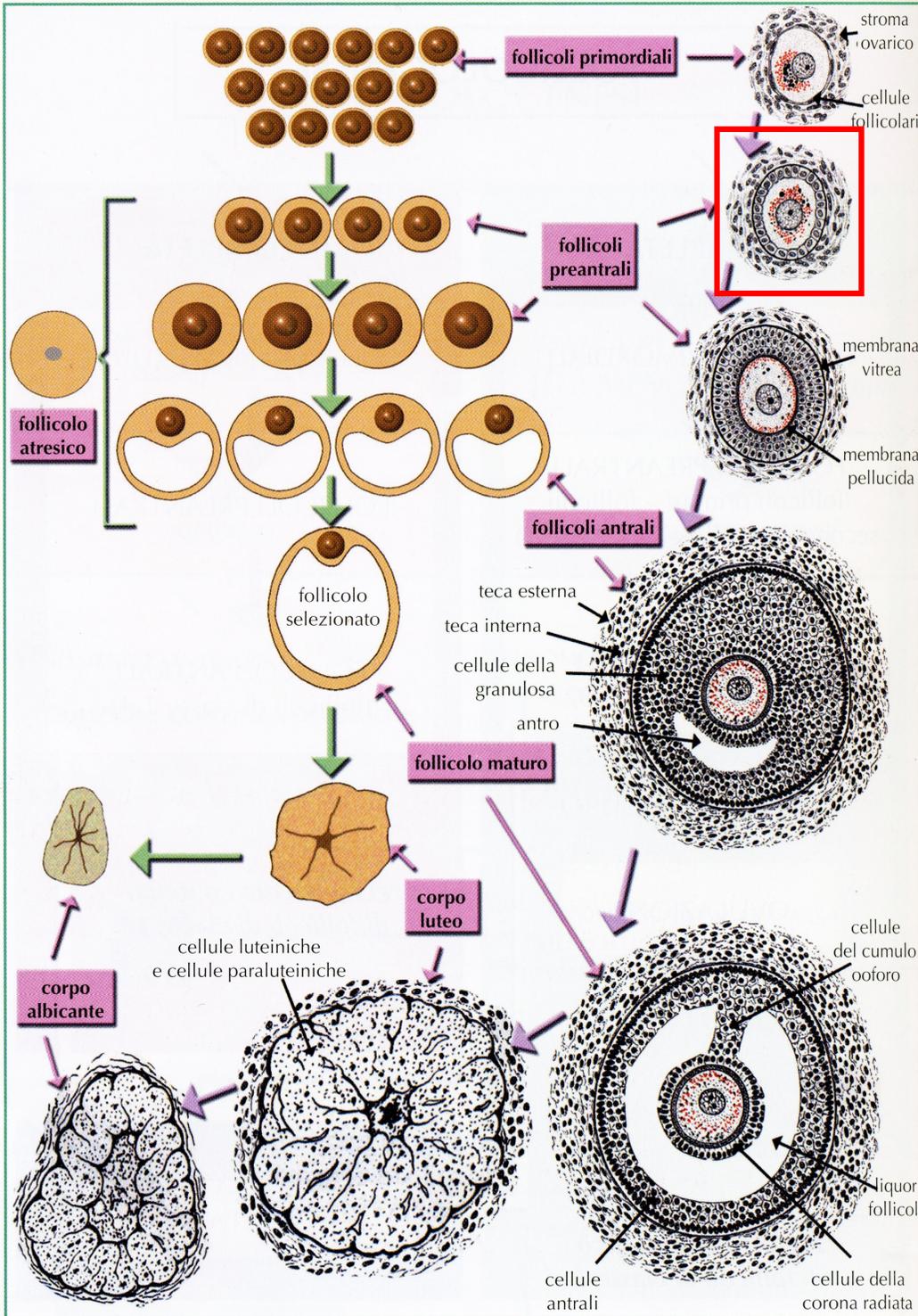
FOLLICOLI PRIMORDIALI

# Follicoli primari

- All' inizio della maturazione follicolare:
  - le cellule follicolari da piatte diventano cubiche ed iniziano a proliferare;
  - l' oocito riprende la meiosi ed aumenta di volume (fino a 125-150  $\mu\text{m}$  di diametro);
  - tra oocito e cellule follicolari compare la **zona pellucida** (rivestimento acellulare);
  - inizia ad organizzarsi la **teca** (stroma ovarico).
- I follicoli primari precoci hanno un unico strato di cellule follicolari, successivamente le cellule proliferano ed il numero degli strati aumenta, formando la **granulosa**
- I follicoli primari si sviluppano **spontaneamente e contemporaneamente** dai f. primordiali

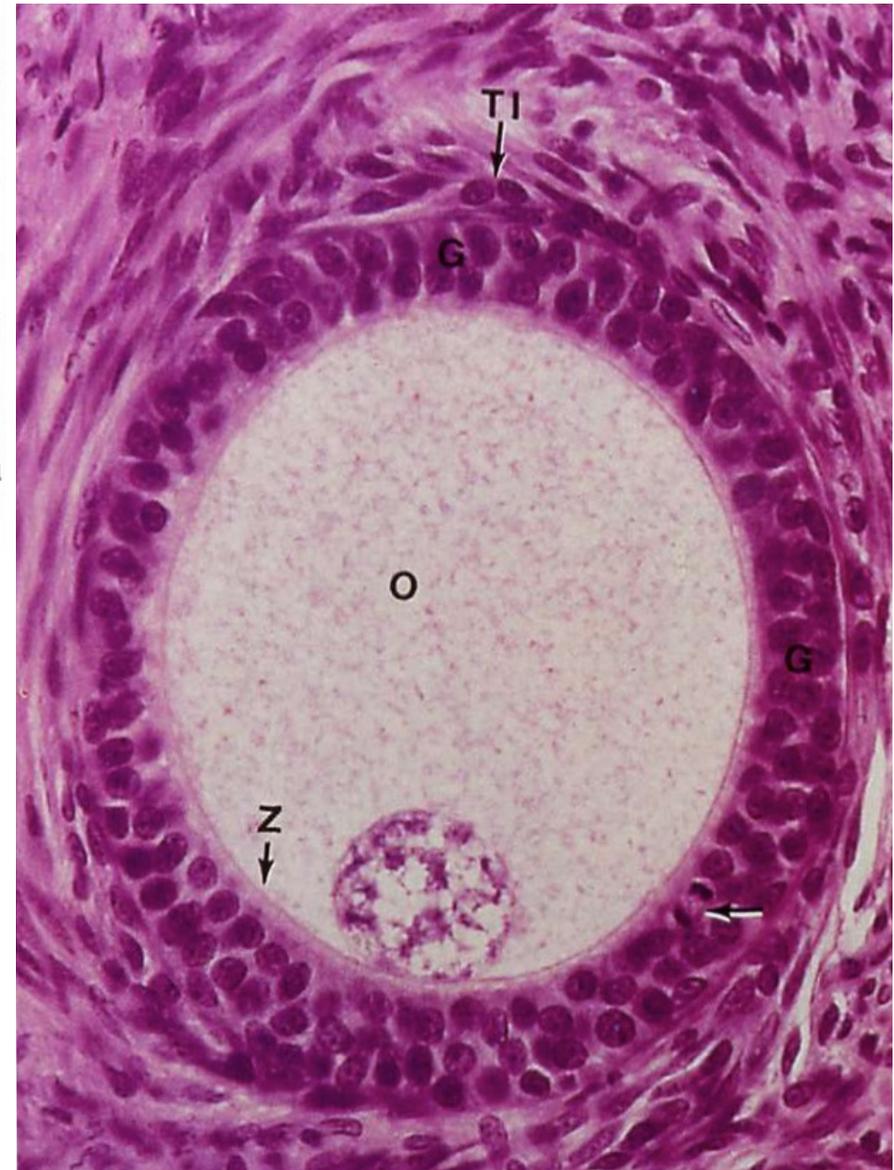
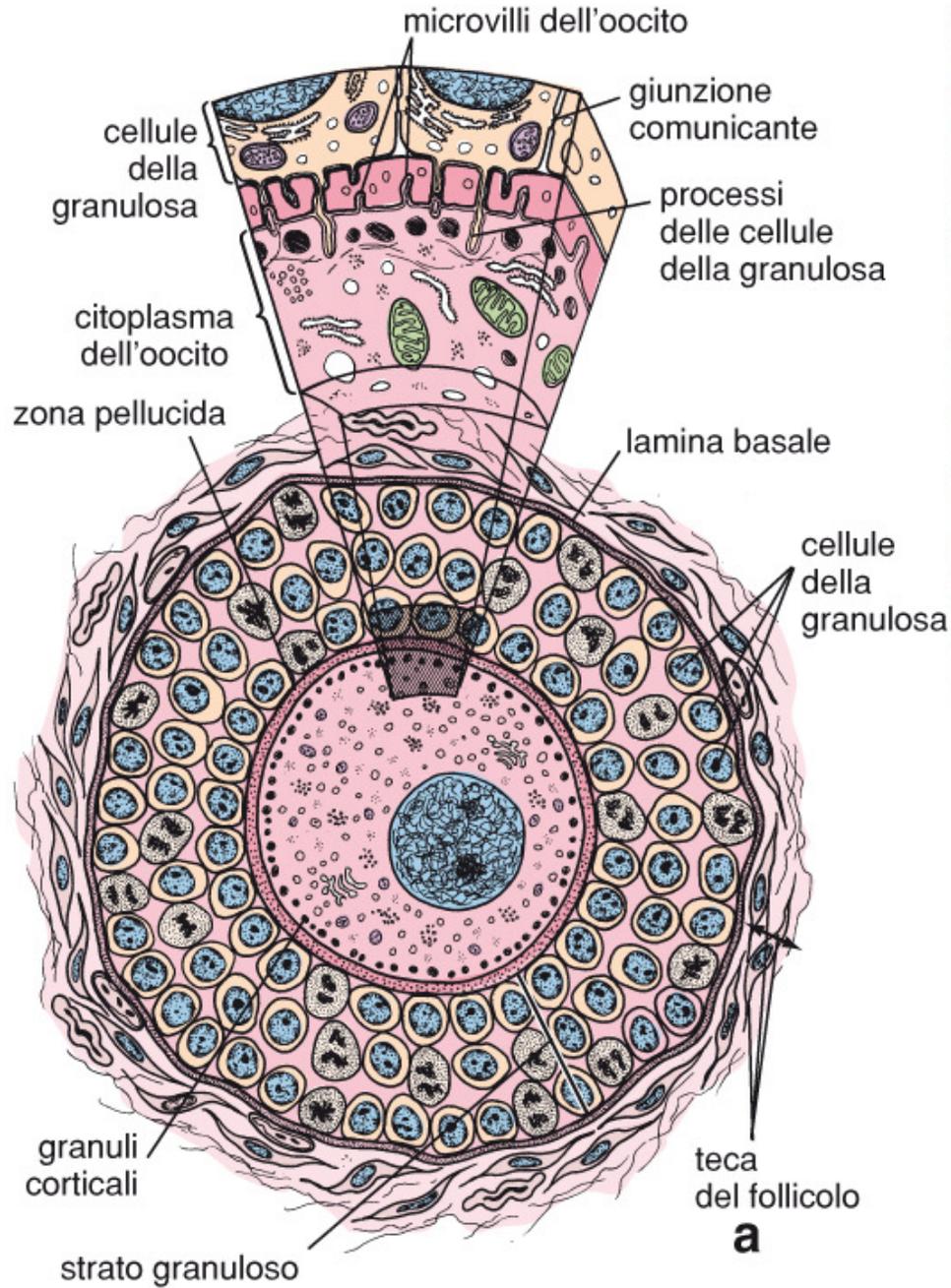


# FOLLICOLO PREANTRALE FOLLICOLO PRIMARIO UNILAMINARE PRIMARY FOLLICLE



Inizia a formarsi la Zona Pellucida

**FOLLICOLO PREANTRALE**  
**FOLLICOLO PRIMARIO MULTILAMINARE**  
**SECONDARY FOLLICLE**



**Formazione dei granuli corticali**

# Zona pellucida

- La **zona pellucida** è uno strato di materiale glicoproteico che si accumula tra l'ovocita e le cellule della granulosa.
- Microvilli dell'ovocita e delle cellule della granulosa sono in contatto nella zona pellucida – gap junctions.
- La zona pellucida è costituita da fibrille costituite da eterodimeri ripetuti delle proteine glicosilate ZP2 e ZP3. Le fibrille sono tenute assieme dalla ZP1.

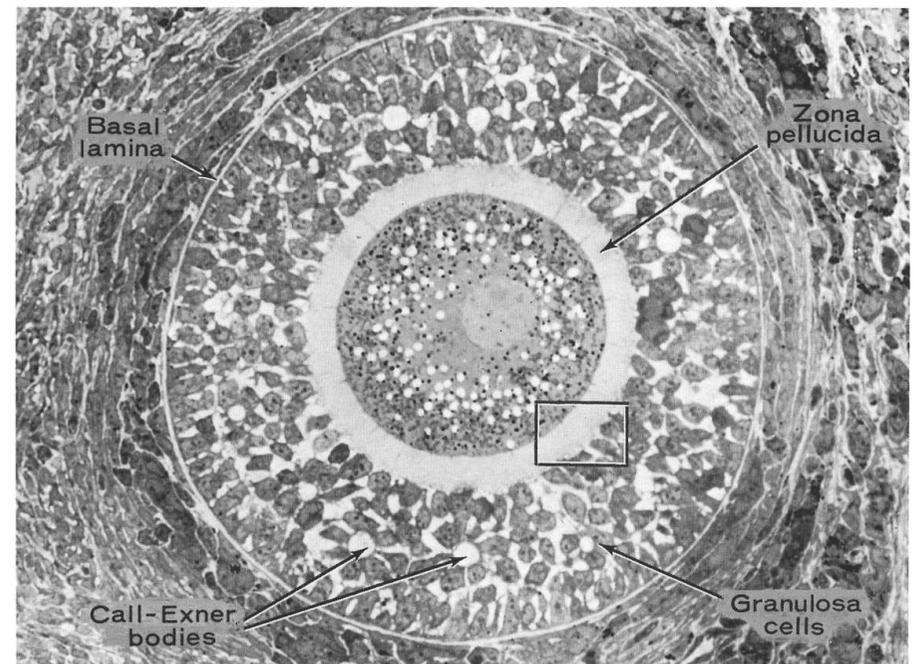
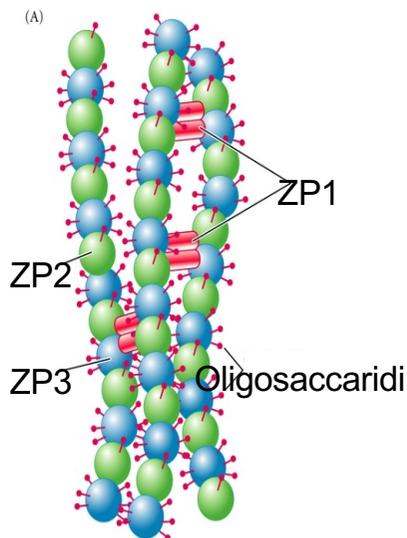


Figure 32-10. Photomicrograph of a follicle comparable with that in Figure 32-8, showing the stratified follicular epithelium, its prominent basal lamina, and the thick zona pellucida around the oocyte. The spherical clear areas among the granulosa cells are Call-Exner bodies. An area similar to that in the rectangle is shown in an electron micrograph in Figure 32-11. (Photomicrograph courtesy of E. Anderson.)

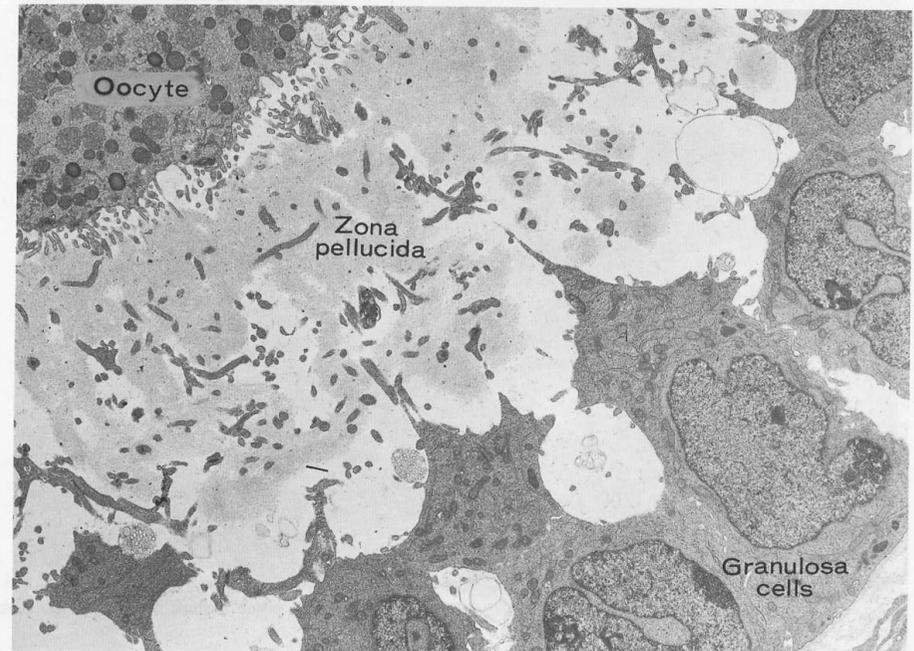
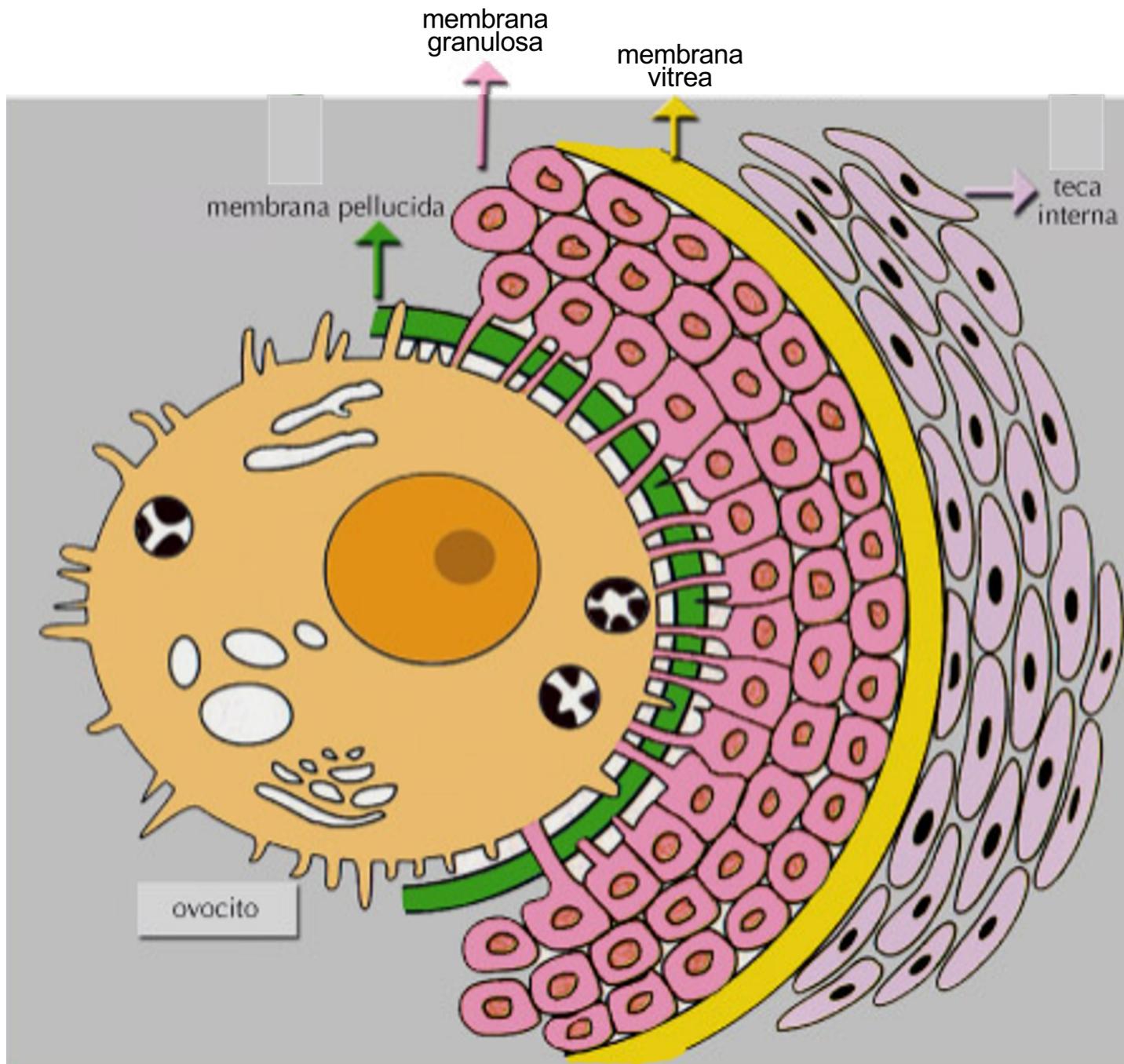
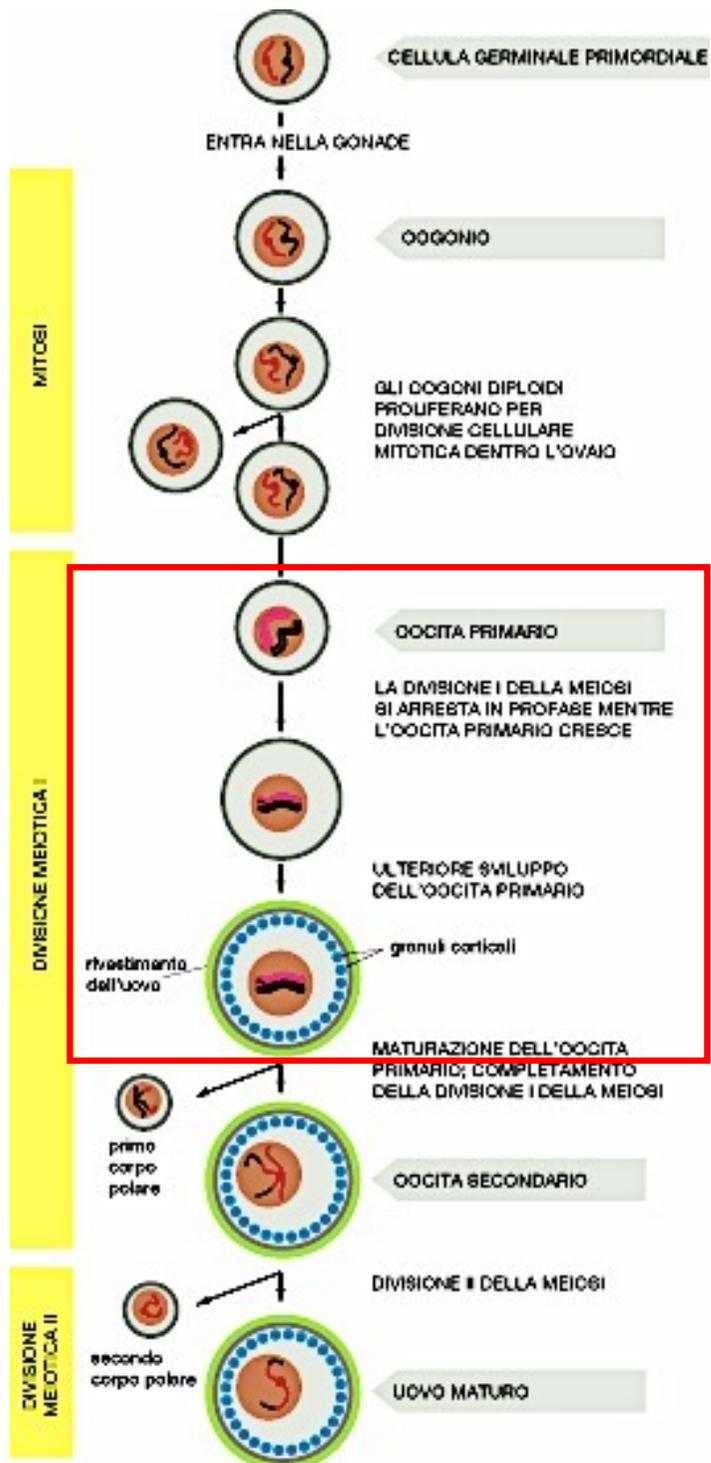


Figure 32-11. Electron micrograph of an area similar to that enclosed in the rectangle in Figure 32-10, but in a younger follicle. There are many microvilli on the oocyte and slender irregular apical processes on the follicular cells, which extend into the substance of the zona pellucida. (Micrograph courtesy of E. Anderson.)



Tra le cellule della granulosa e l'ovocito si formano delle giunzioni comunicanti, ma i citoplasmi non si mescolano mai

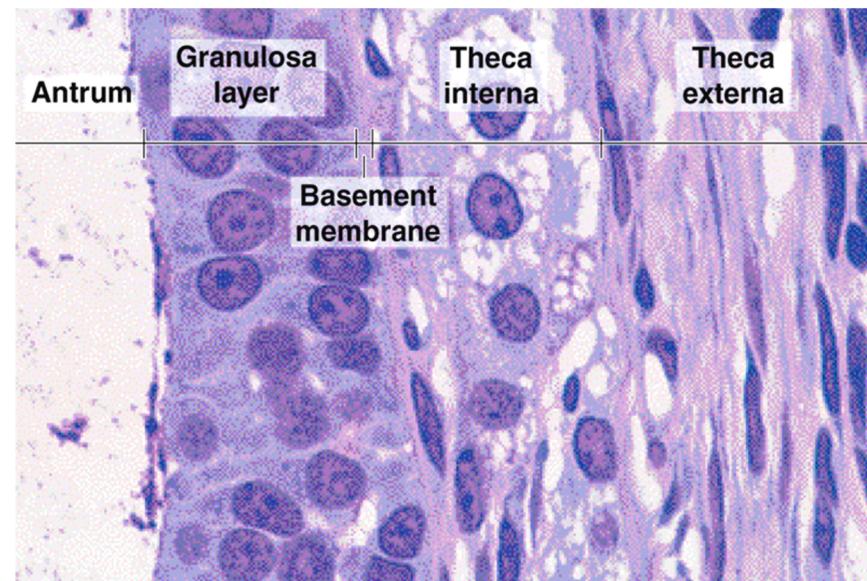
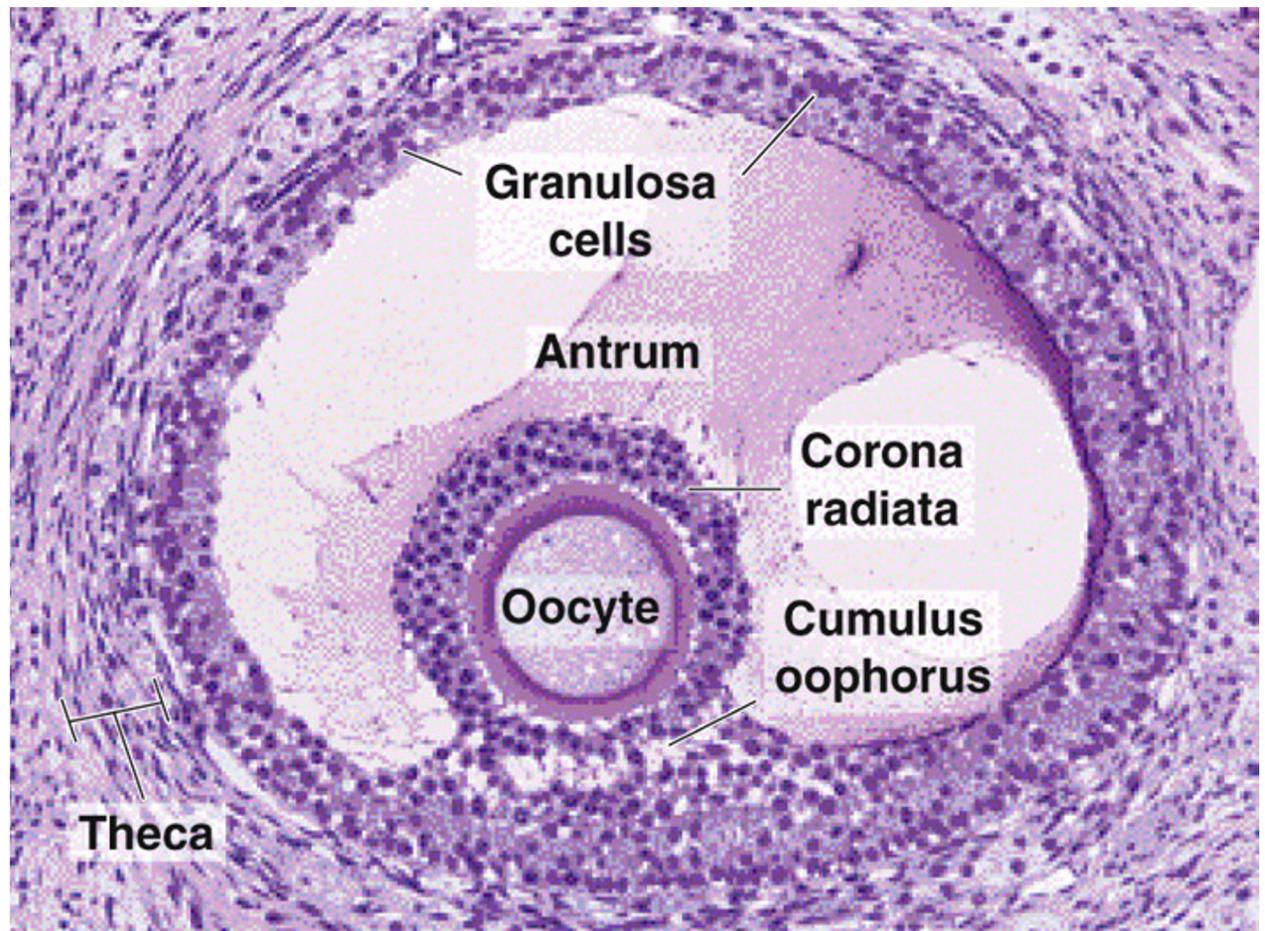


L'ocita aumenta di volume accumulando nel citoplasma sostanze nutritive e materiali necessari al futuro zigote.

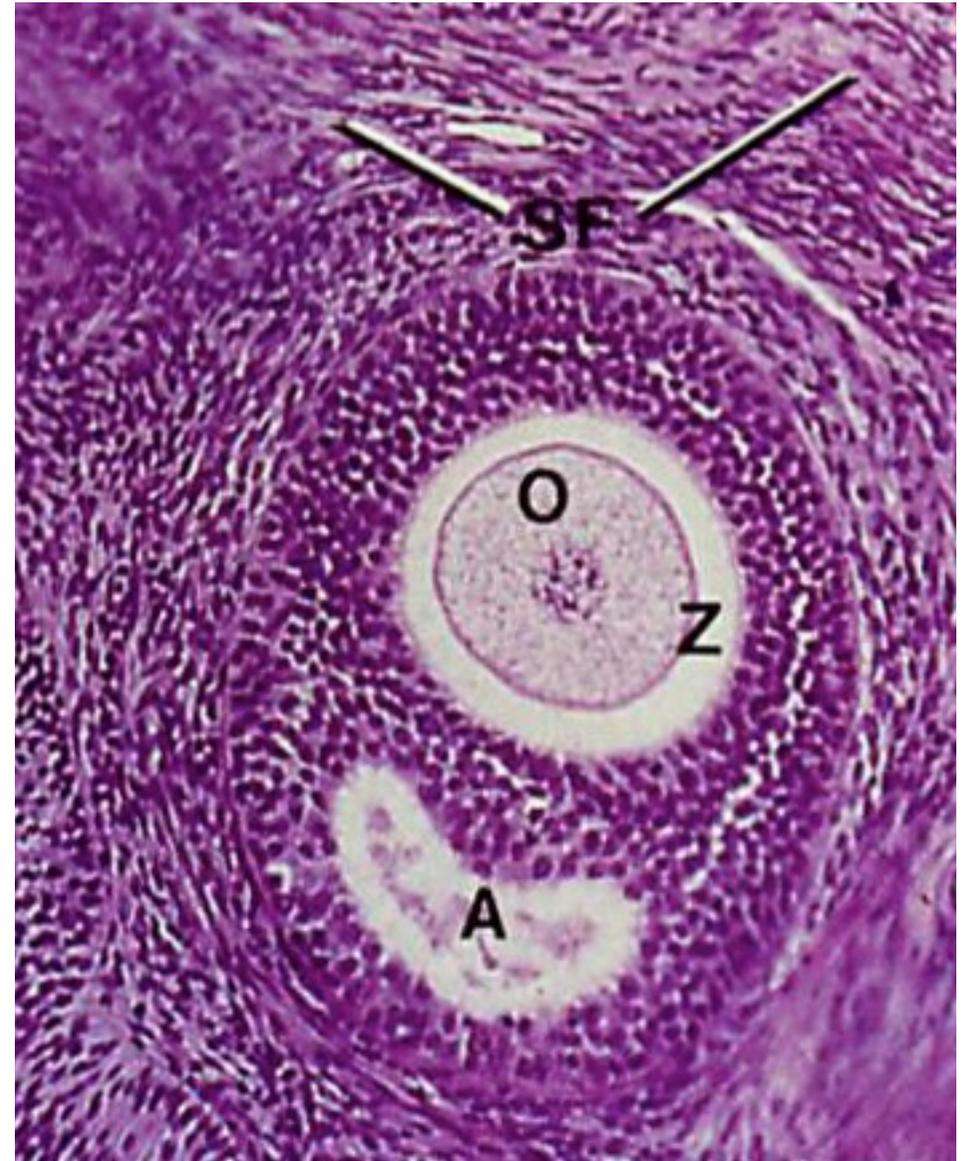
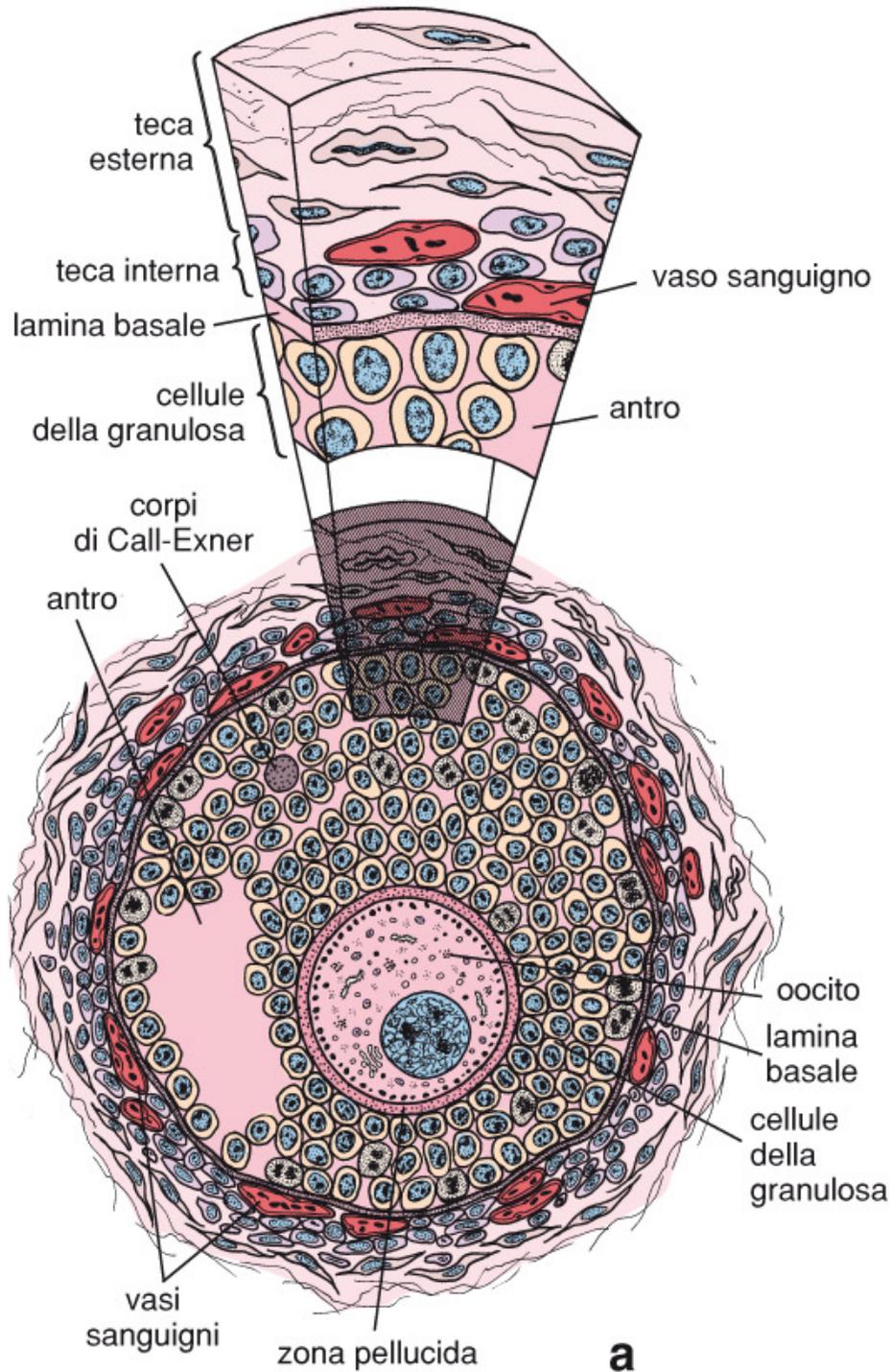
L'ocita accumula anche alla sua periferia delle vescicole di secrezione che prendono il nome di **granuli corticali**. Questi granuli verranno secreti solo se l'ocita verrà fecondato, e servono per evitare la fecondazione da parte di più di uno spermatozoo.

# Follicolo secondario

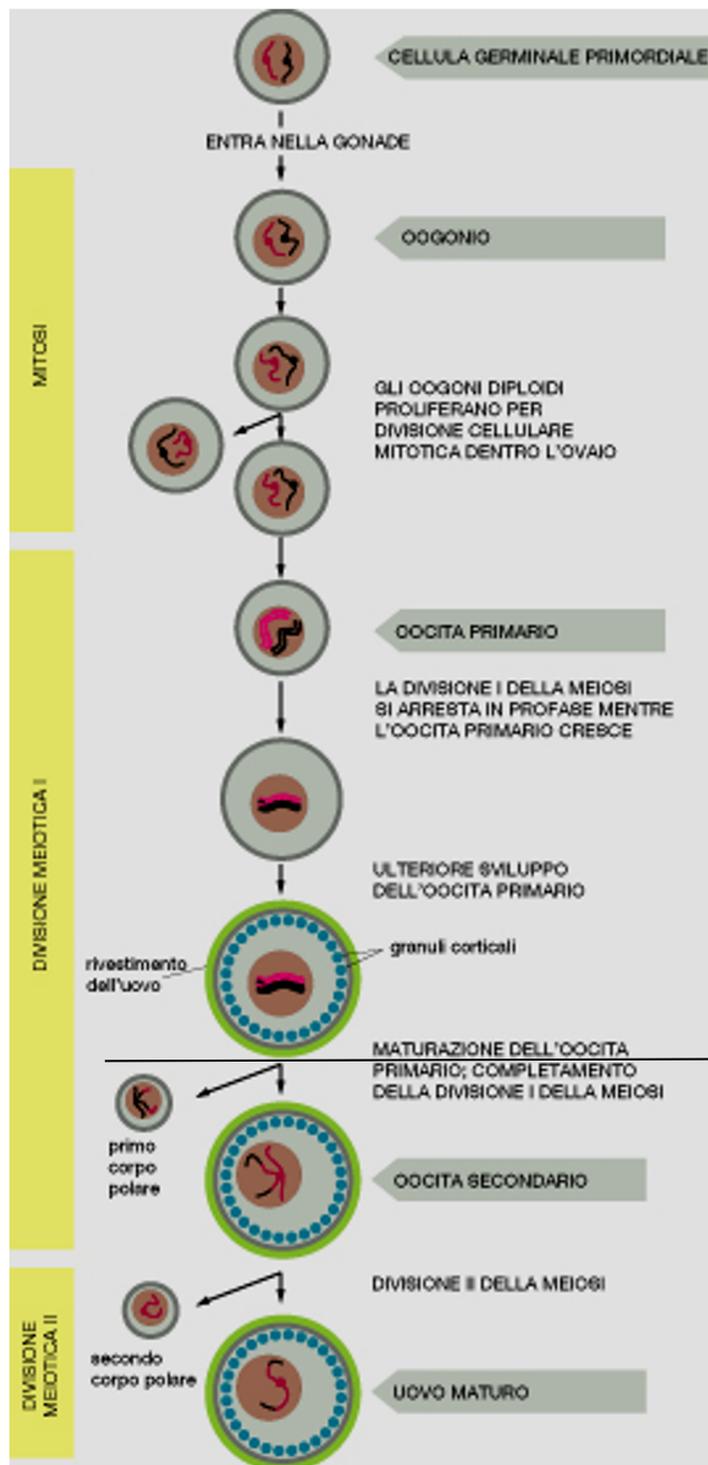
- Il follicolo diventa secondario con la comparsa di cavità contenenti **liquor folliculi** tra le cellule della granulosa;
- in seguito le cavità confluiscono in un' unica cavità detta **antro** nella quale sporge il **cumulo ooforo** contenente l' oocito; le cellule della granulosa a stretto contatto con l' oocito costituiscono la **corona radiata**;
- si distinguono una **teca interna** costituita da **cellule steroidogeniche** che secernono **androgeni** ed una **teca esterna formata** da cellule stromali.



# FOLLICOLO ANTRALE o FOLLICOLO SECONDARIO TERTIARY FOLLICLE

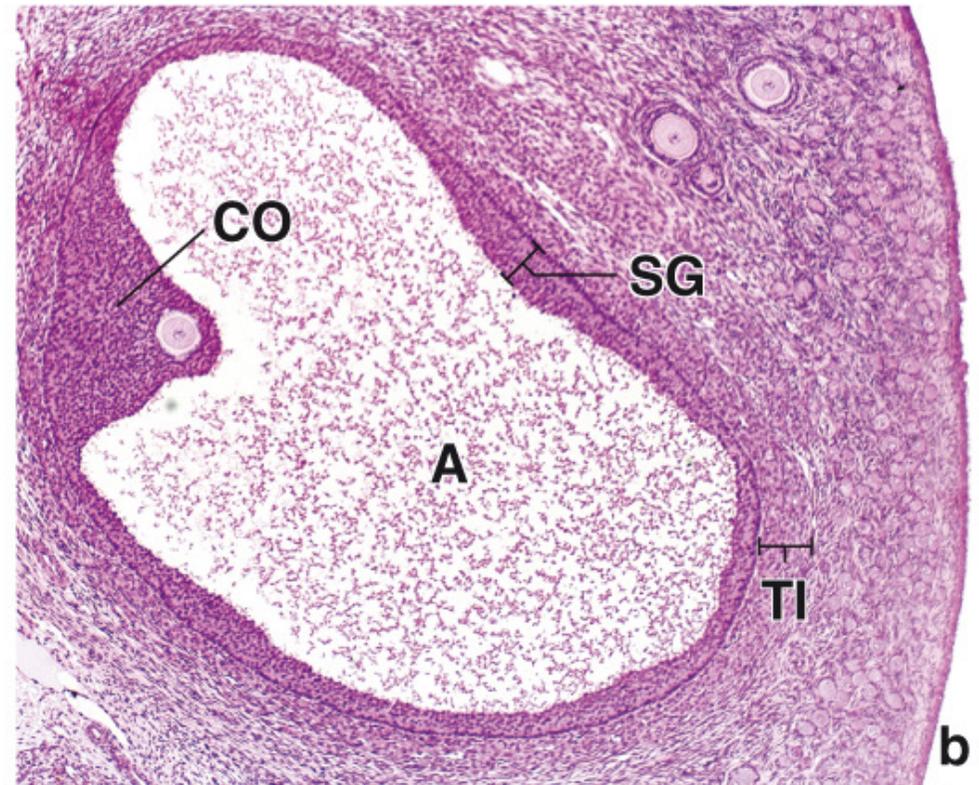
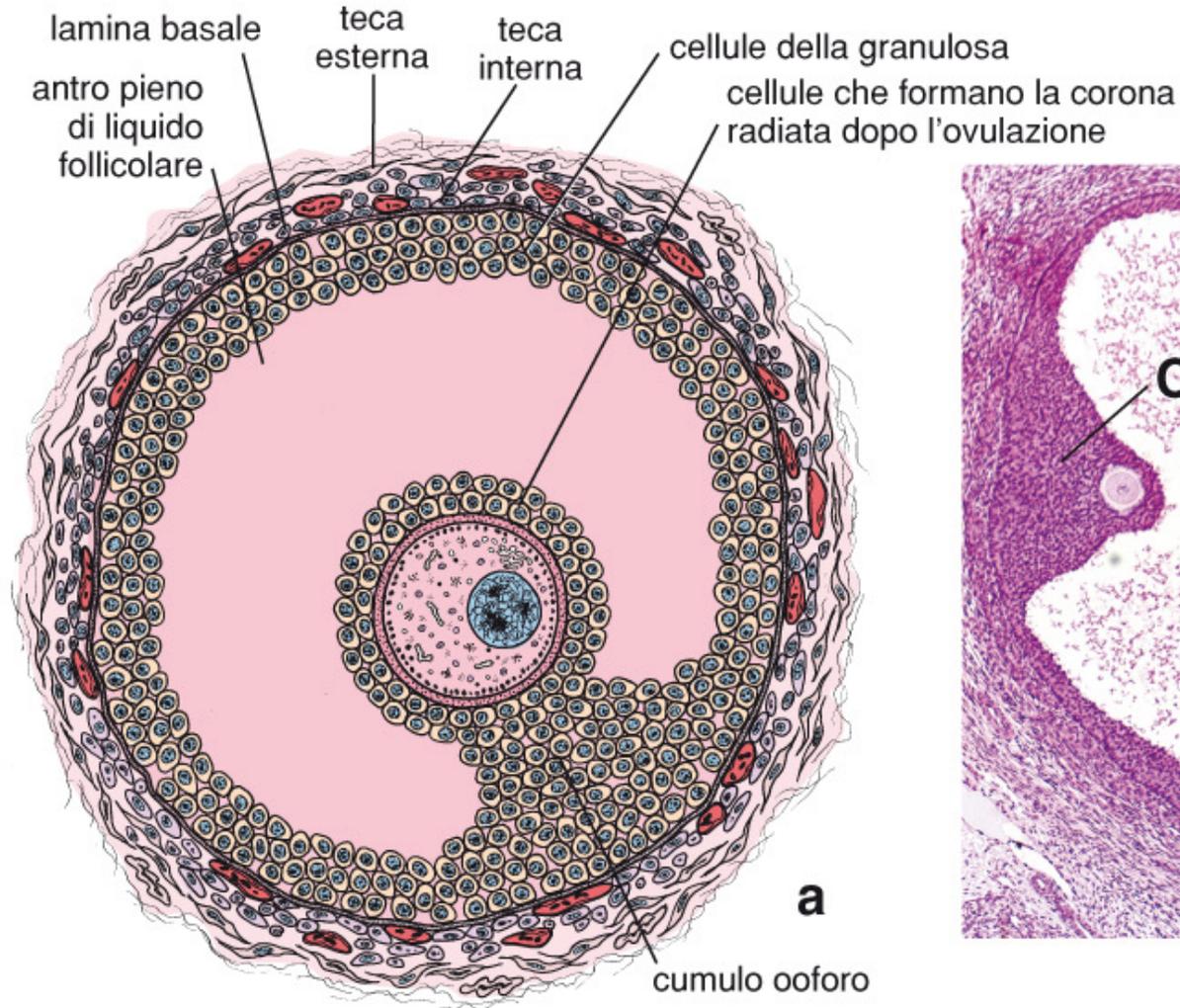


**a**



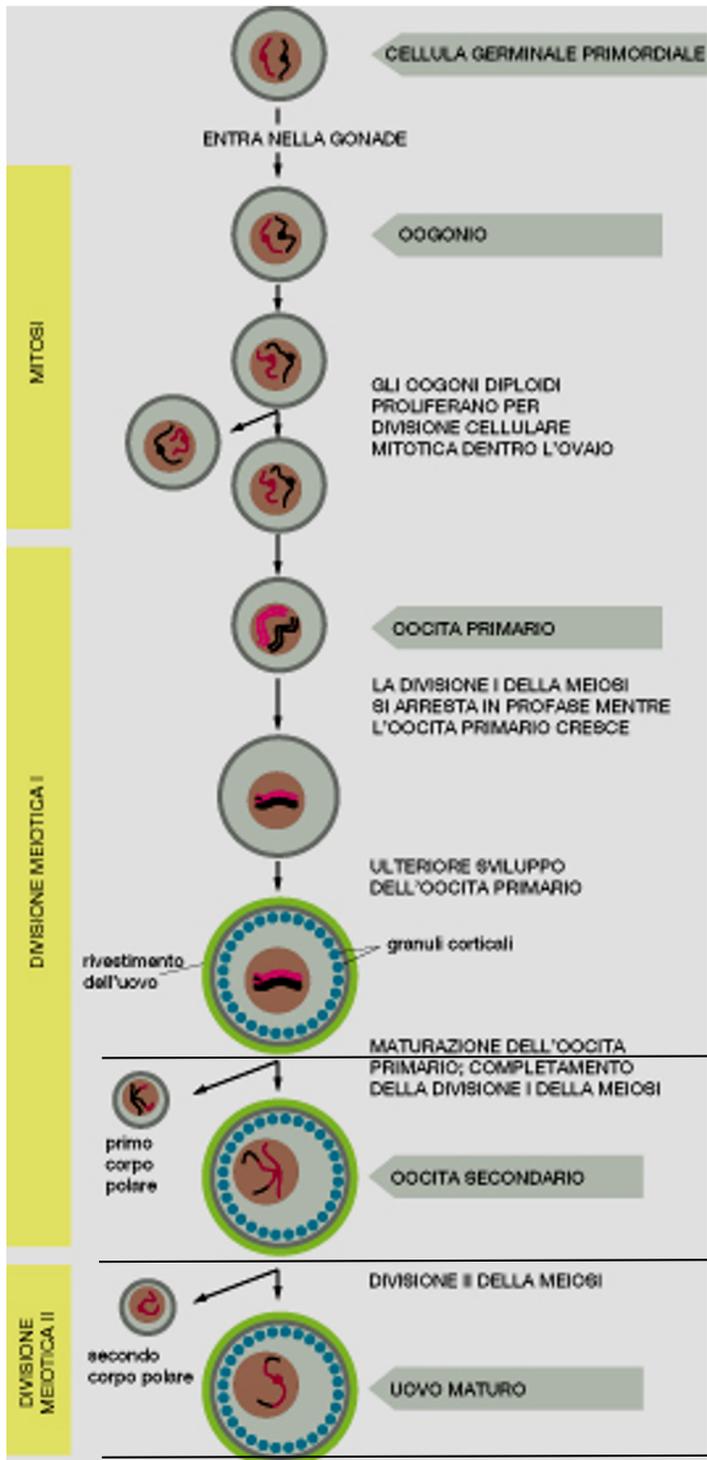
FOLLICOLI SECONDARI o ANTRALI

# FOLLICOLO PREEVULATORIO O DI GRAAF O TERZIARIO



## FOLLICOLO MATURO O DI GRAAF

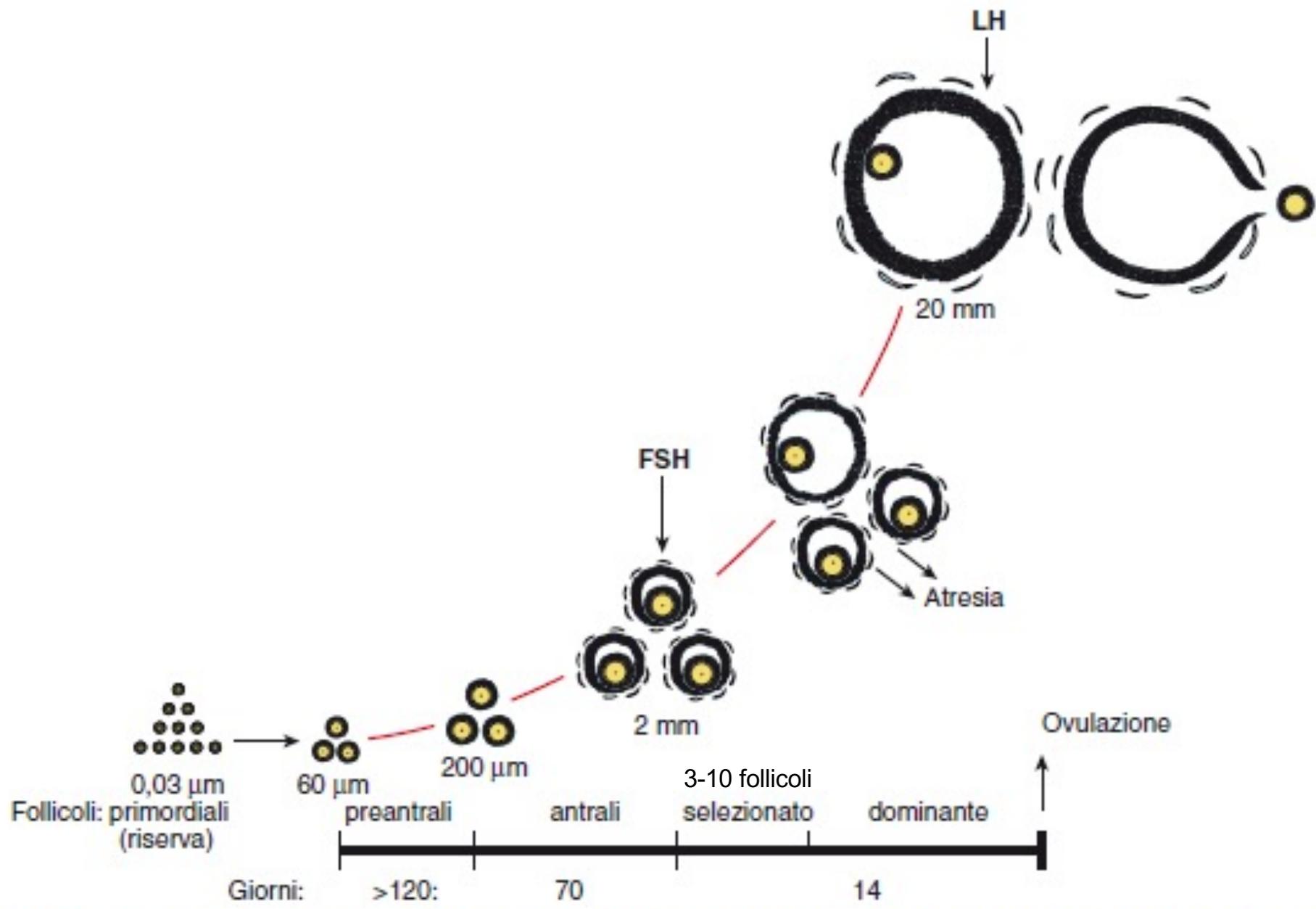
Il follicolo antrale (2mm) comincia a rispondere agli ormoni (FSH) che inducono la proliferazione della granulosa (2cm) in 14gg



FOLLICOLI MATURI o DI GRAAF

OVULAZIONE

FECONDAZIONE



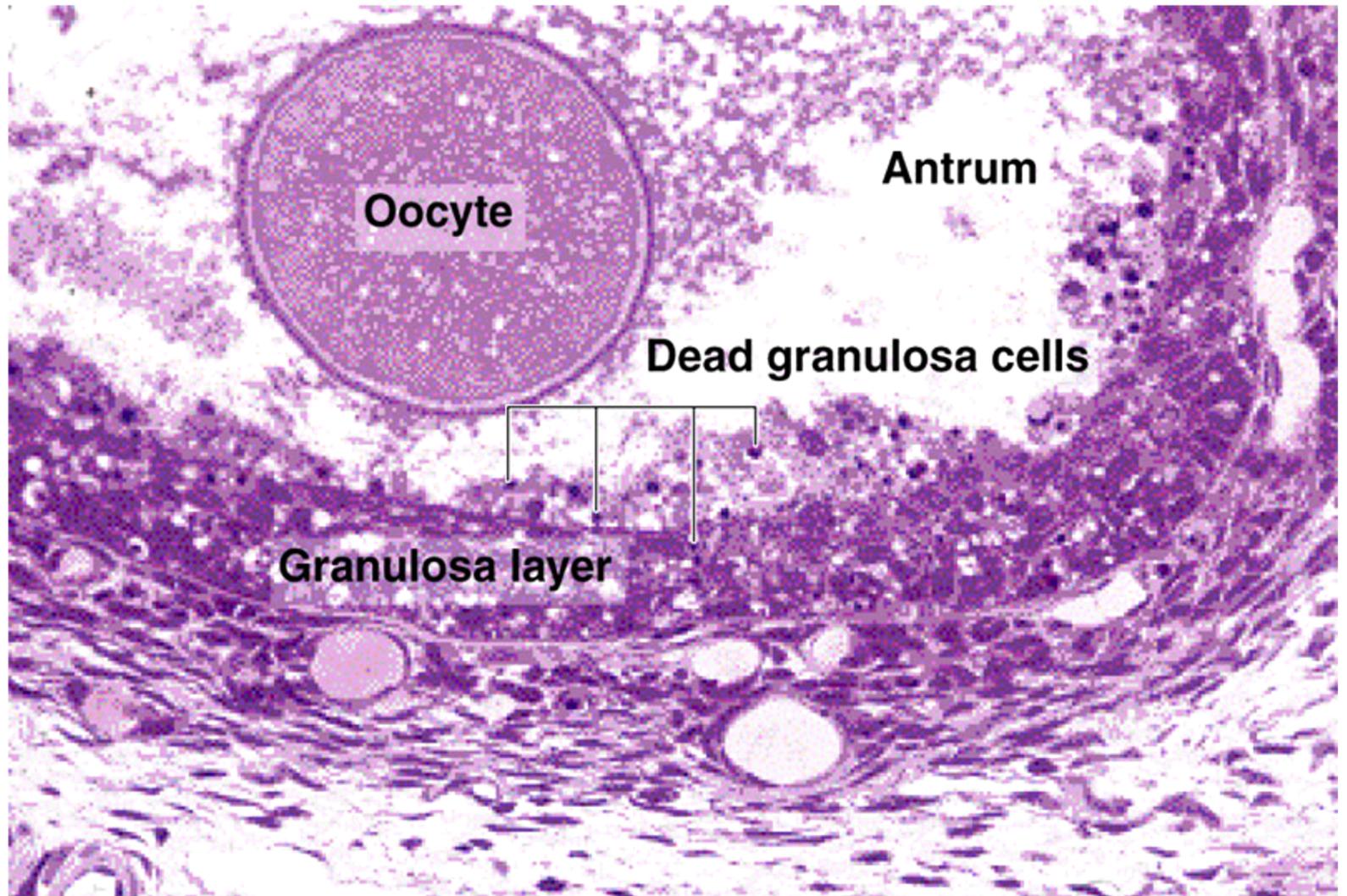
**FIGURA 7-5** ■ Rappresentazione schematica dell'andamento temporale dello sviluppo del follicolo umano.

# Atresia Follicolare

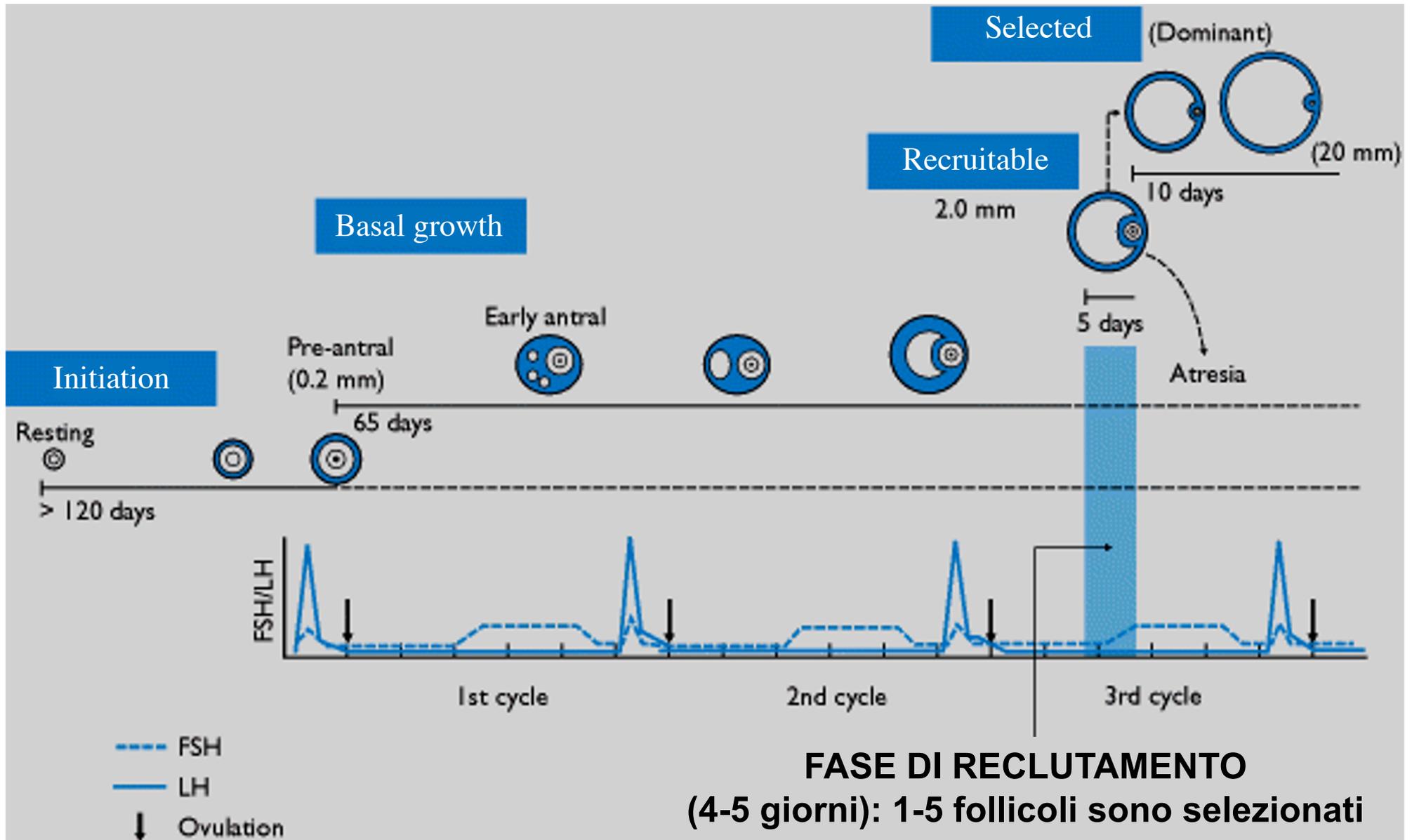
- Molti follicoli maturano contemporaneamente, ma di norma uno solo raggiunge l'ovulazione ad ogni ciclo ovarico.
- Tutti i follicoli che iniziano la maturazione ma non la completano vanno incontro ad *atresia* (degenerazione).
- Durante il periodo di fertilità della donna (dal menarca alla menopausa) circa 400 follicoli (di norma uno per ogni ciclo ovarico, cioè meno dell'1% dei follicoli presenti alla pubertà) raggiungono la maturazione completa e ovulano. Pertanto, l'atresia costituisce il destino di oltre il 99% dei follicoli.
- L'atresia può colpire un follicolo in qualsiasi stadio di maturazione

# Atresia follicolare

- L' atresia può colpire i follicoli in qualsiasi stadio di maturazione.
- Le cellule della teca interna dei follicoli degenerati persistono e diventano **cellule interstiziali** che secernono **androgeni**.



# FOLLICOLOGENESI



La maturazione dei follicoli primordiali si pensa avvenga nell'ambito di un anno.

La maturazione di un follicolo PREANTRALE dura circa 3 cicli mestruali. Il processo inizia continuamente, per cui, in ogni momento, l'ovaio contiene follicoli in tutti gli stadi di sviluppo, e termina quando un ovocita maturo va incontro alla ovulazione.

FSH stimola il Follicolo di Graaf ad assumere una funzione endocrina producendo ESTROGENI

Gli ESTROGENI hanno due funzioni:

1) Funzione locale (autocrina)

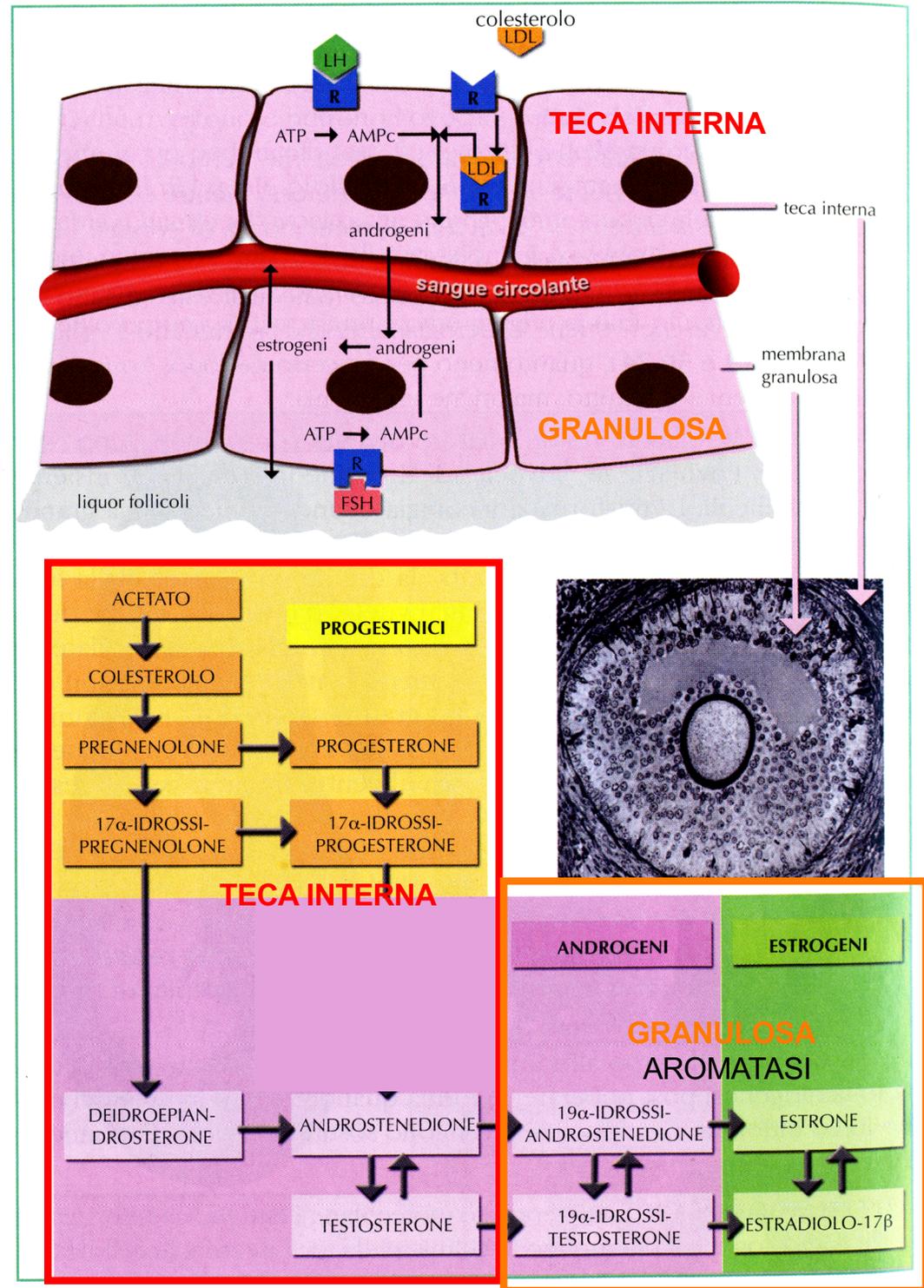
Assieme a FSH promuovono

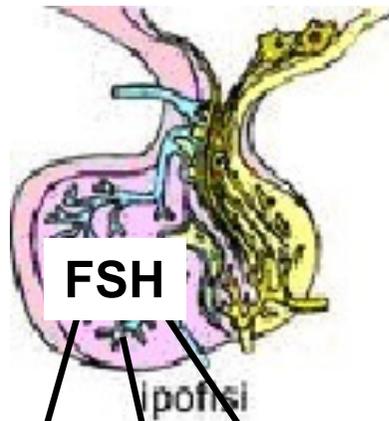
- La proliferazione della granulosa
- La comparsa recettori per LH nelle cellule della granulosa

2) Funzione distale (endocrina)

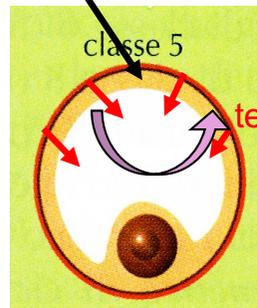
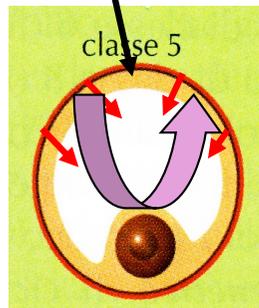
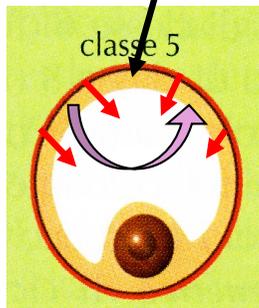
A basse concentrazione inibisce rilascio FSH (assieme all'INIBINA)

Quando la concentrazione sanguigna sale, meccanismo retroattivo sull'asse ipotalamo-ipofisario che scatena il rilascio di gonadotropine (LH) iniziano l'ovulazione





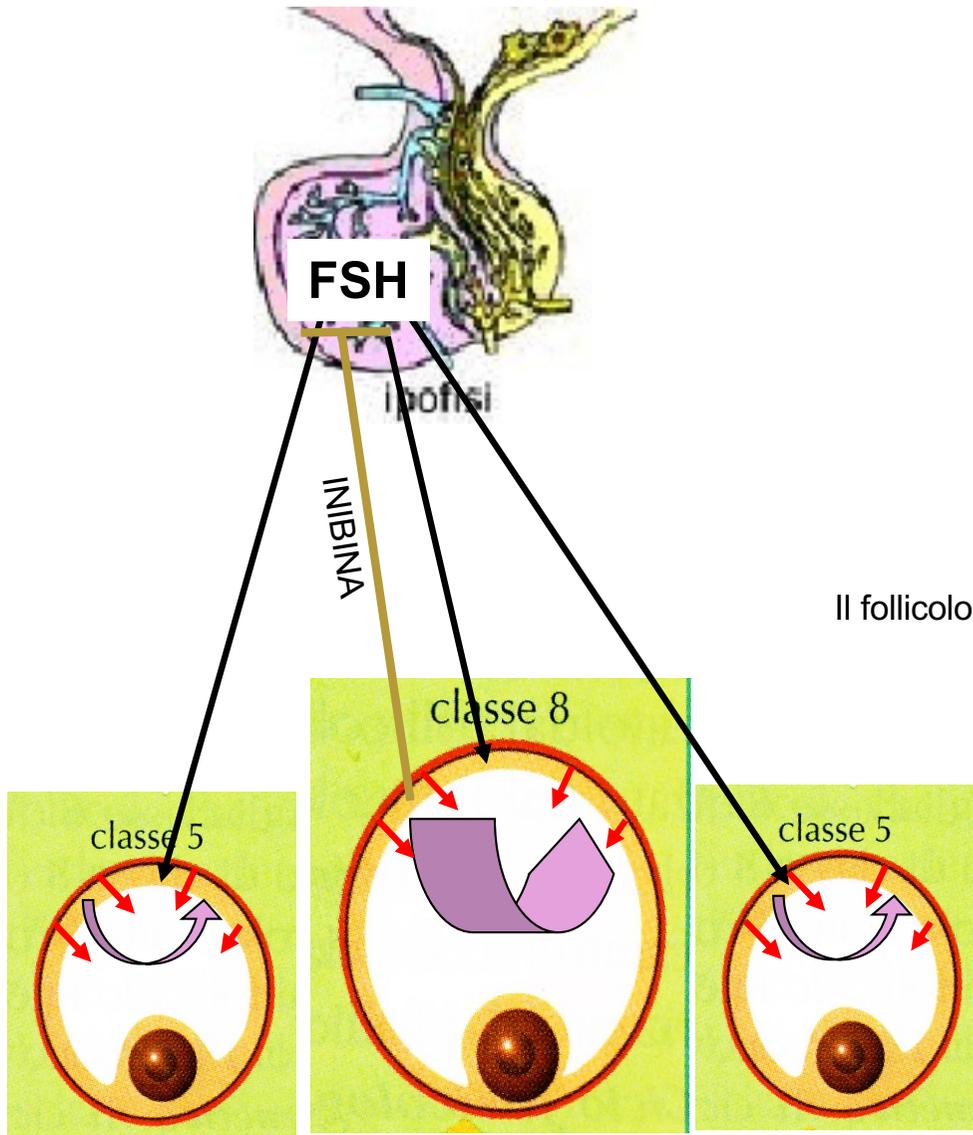
Follicoli antrali selezionati rispondono al FSH e iniziano la maturazione



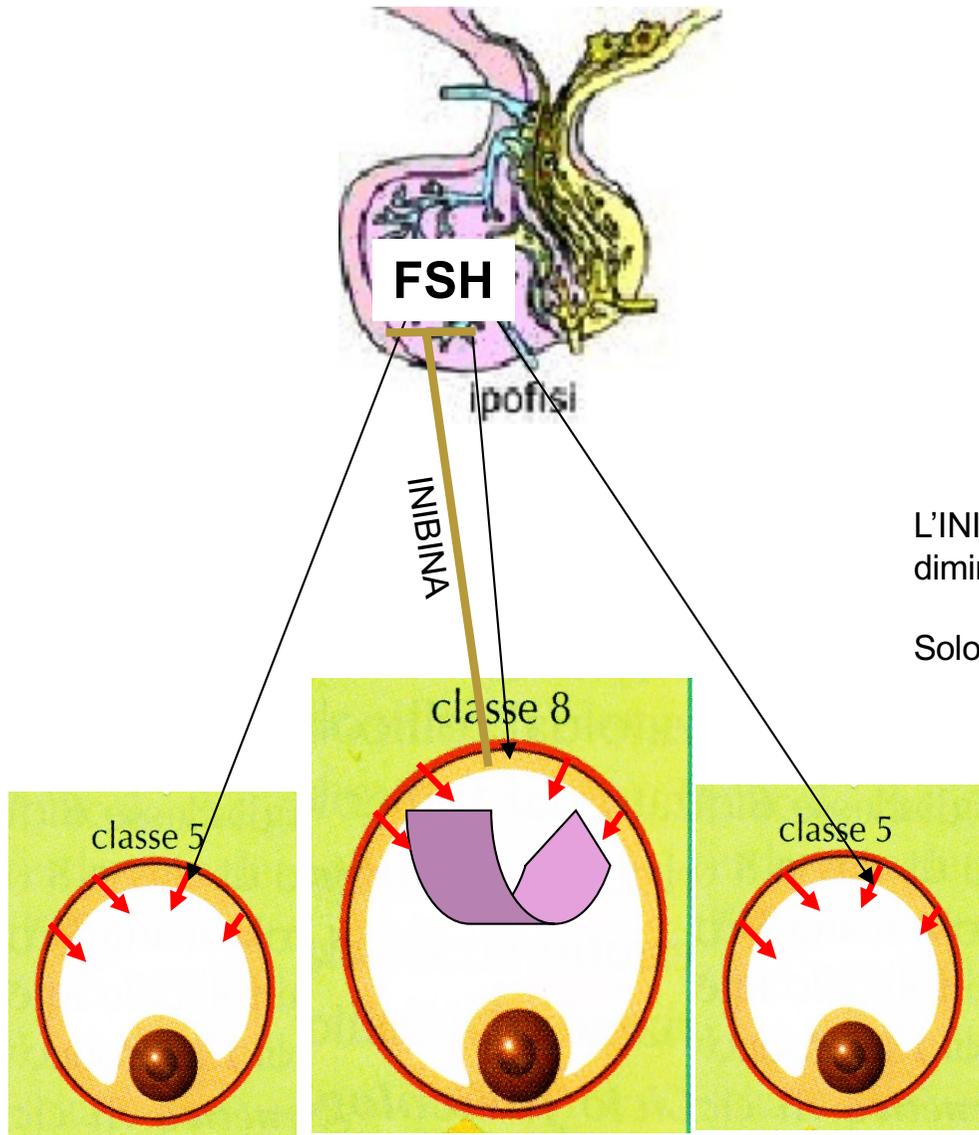
testosterone dalla teca interna

17 $\beta$ -estradiolo dalla granulosa

Questo follicolo ha piu' recettori dell'FSH degli altri o risponde meglio

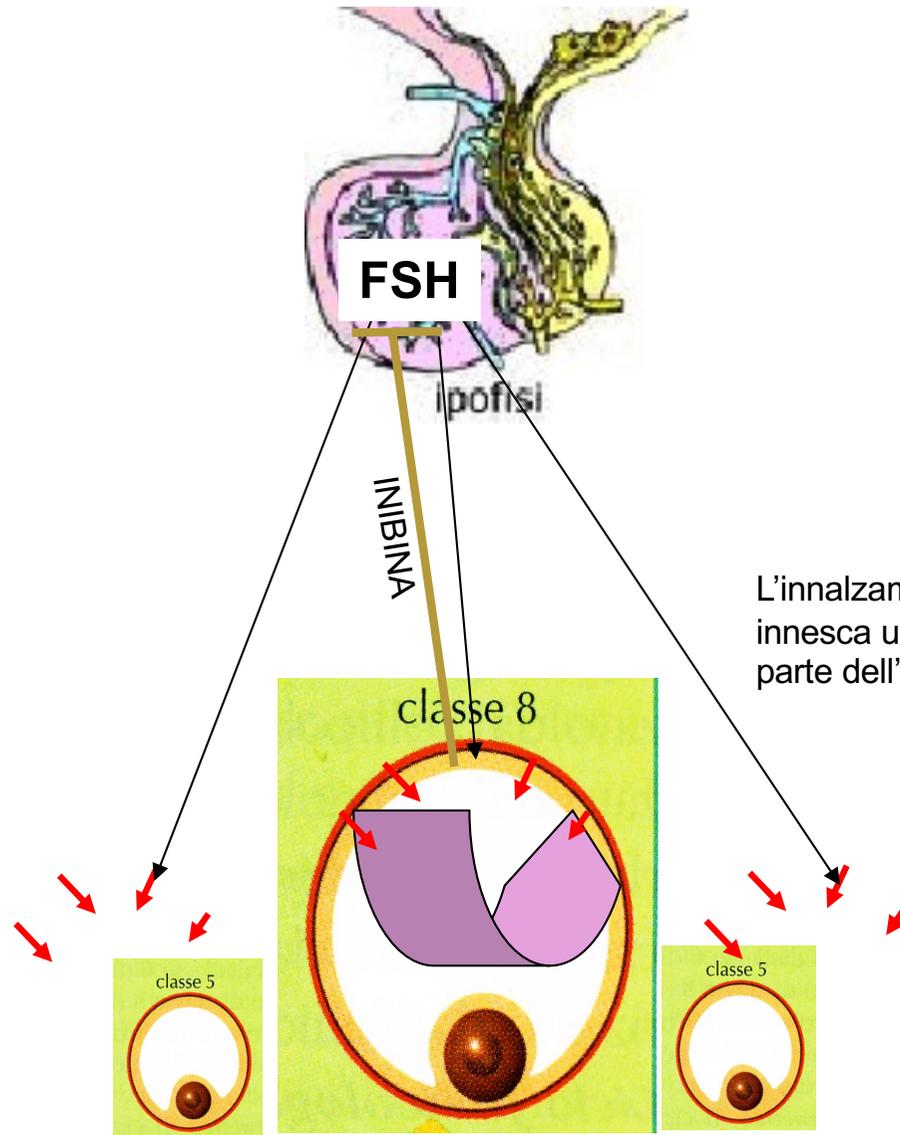


Il follicolo che risponde meglio inizia a produrre INIBINA

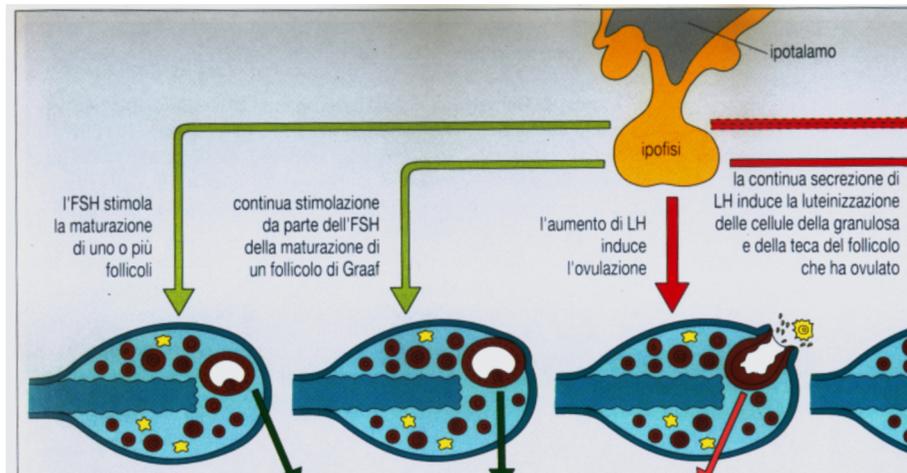


L'INIBINA agisce sull'ipofisi assieme agli estrogeni diminuendo il rilascio di FSH

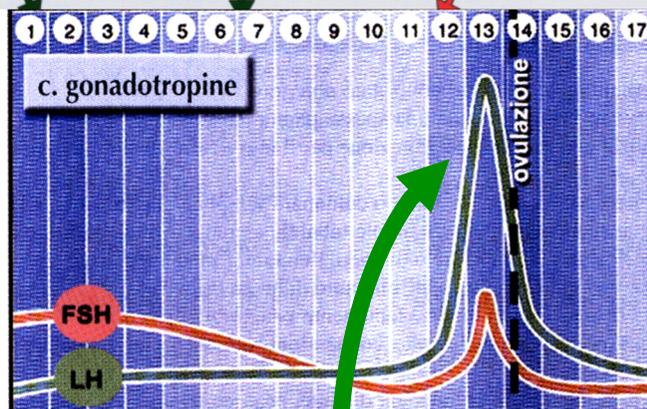
Solo il follicolo dominante continua a proliferare



L'innalzamento dei livelli di estrogeni oltre una certa soglia innesca un rilascio massiccio di gonadotropine (FSH e LH) da parte dell'ipofisi - ovulazione

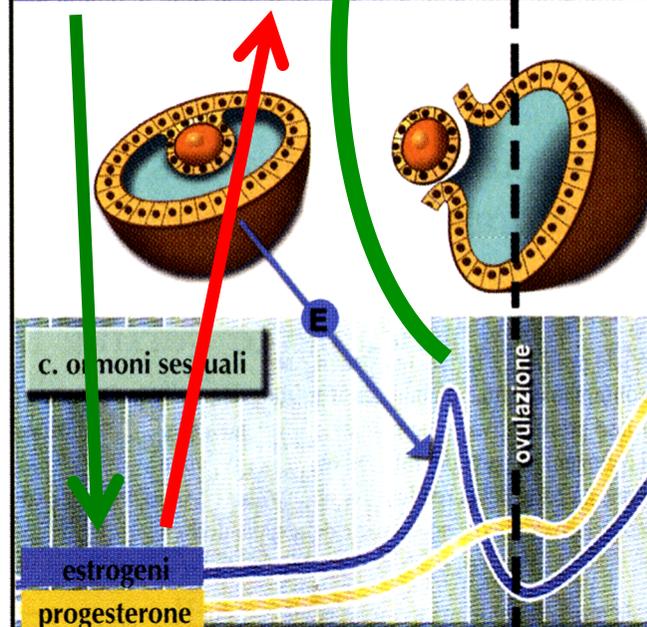


**Ormoni prodotti dall'IPOFISI** ciclo delle gonadotropine



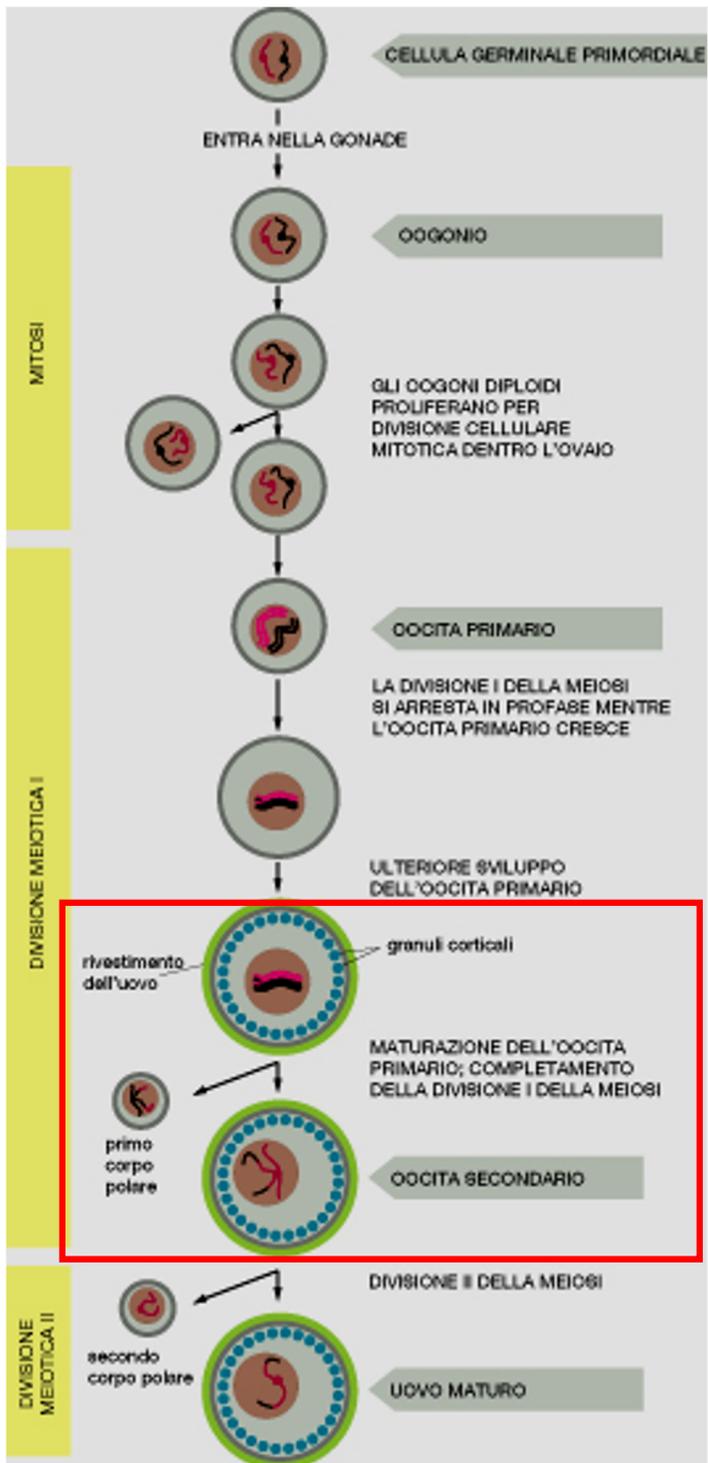
ciclo della zona corticale dell'ovaia

**Ormoni prodotti dal FOLLICOLO** ciclo degli ormoni sessuali

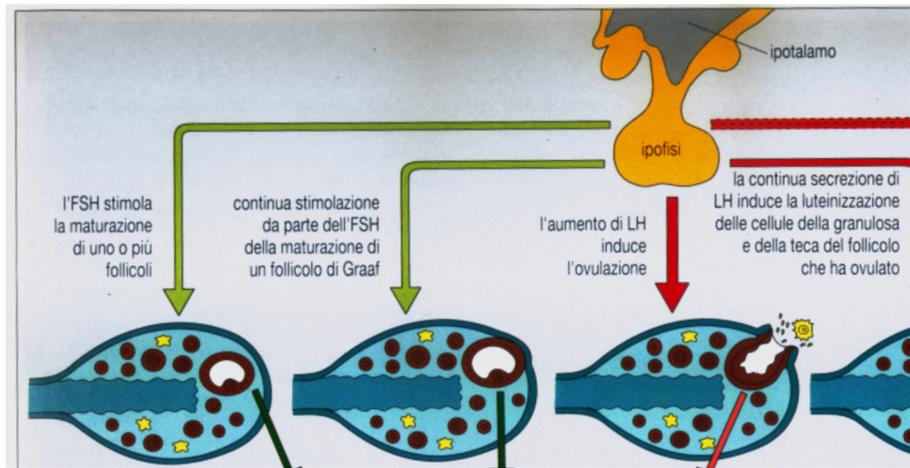


inizialmente gli estrogeni mantengono bassi i livelli di gonadotropine

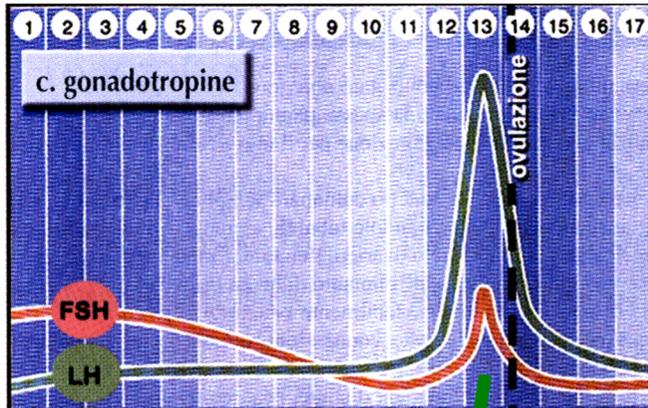
quando si ha un forte innalzamento degli estrogeni, questo induce il rilascio delle gonadotropine



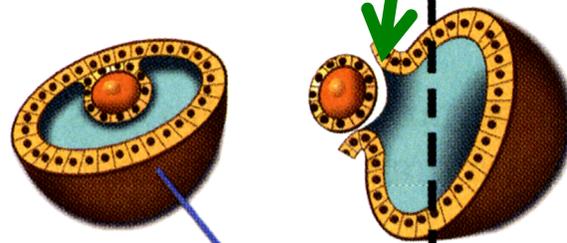
**L'ormone luteinizzante (LH) permette il completamento della prima divisione meiotica**



ciclo delle gonadotropine

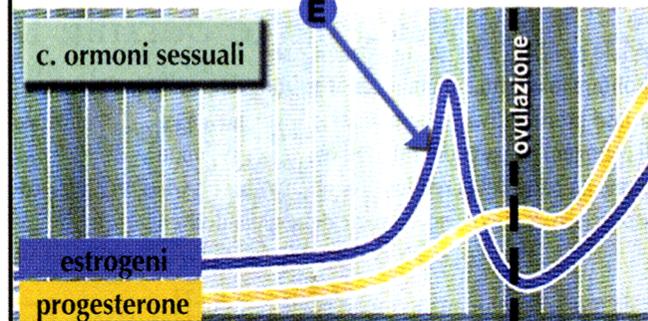


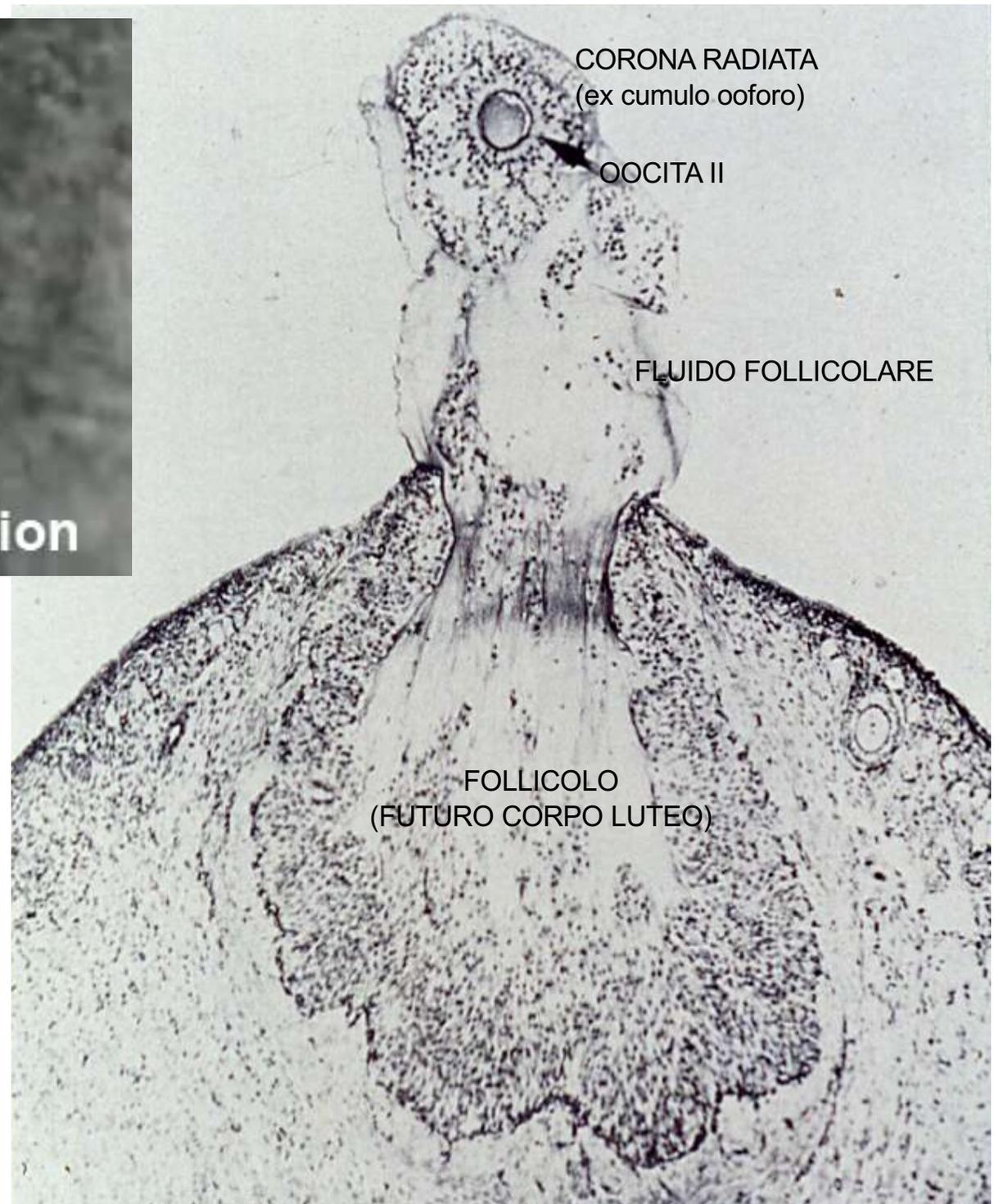
ciclo della zona corticale dell'ovaia



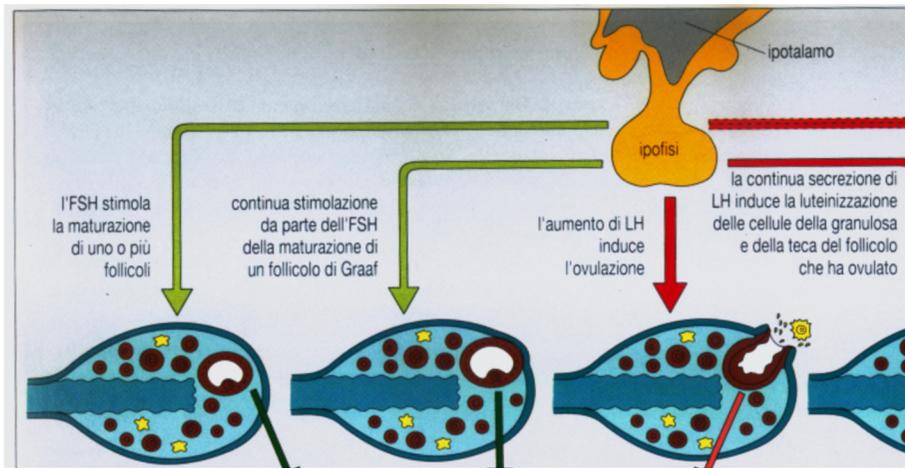
L'ormone luteinizzante induce l'ovulazione

ciclo degli ormoni sessuali

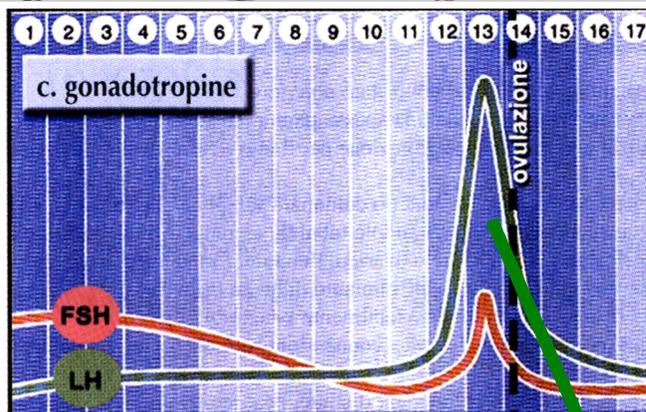




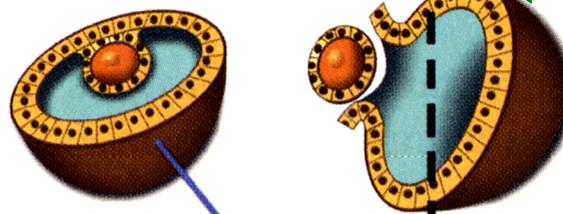
- L'ormone luteinizzante porta all'aumento della pressione del liquor follicoli
- Conseguentemente la parete del follicolo si rompe e il cumulo ooforo contenente l'oocita secondario viene espulso dall'ovario insieme a parte del liquor follicoli (liquido follicolare), per essere poi catturato dalla tuba uterina



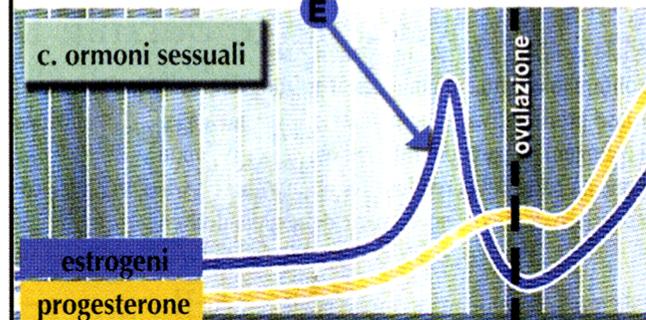
ciclo delle gonadotropine



ciclo della zona corticale dell'ovaia

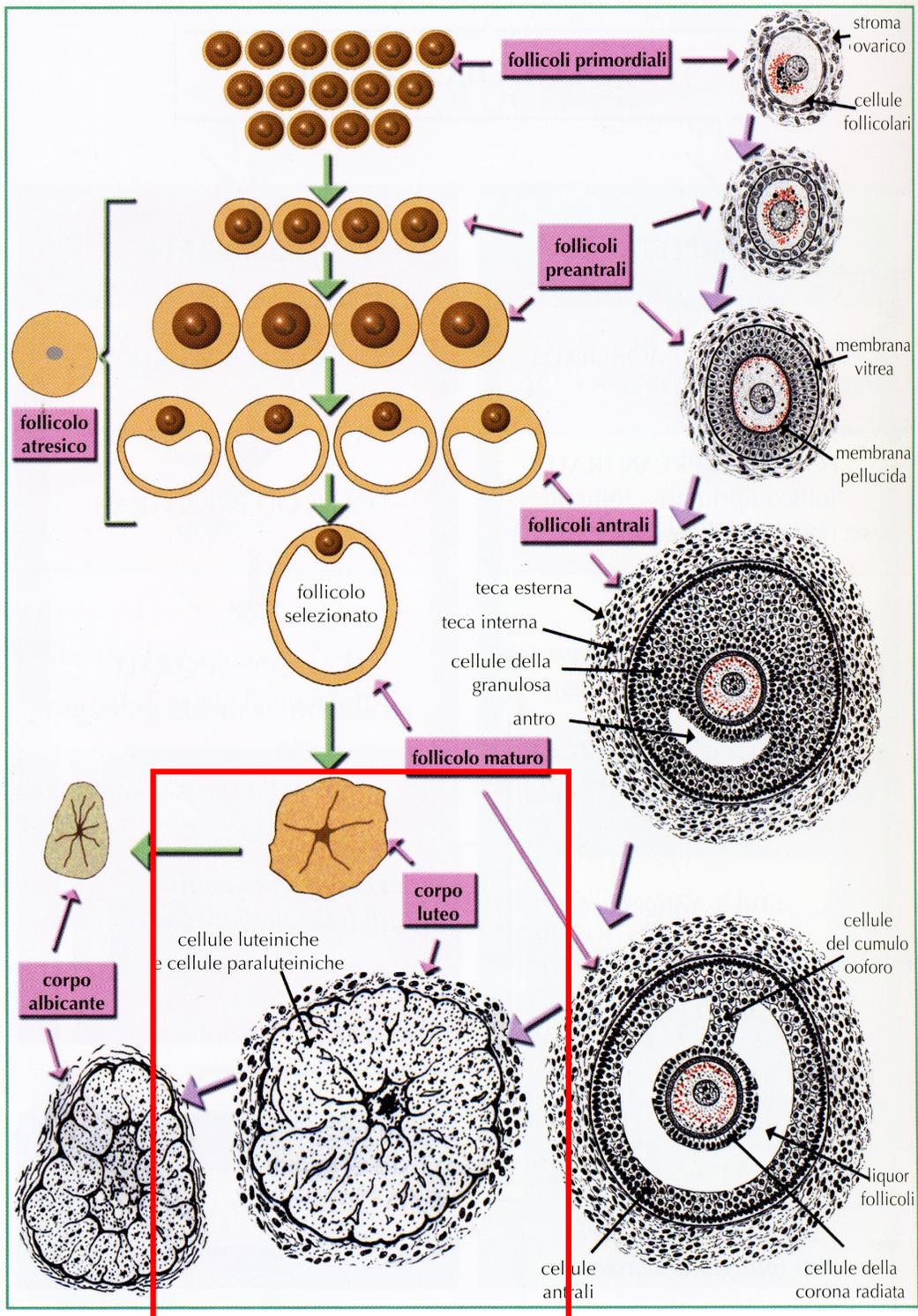


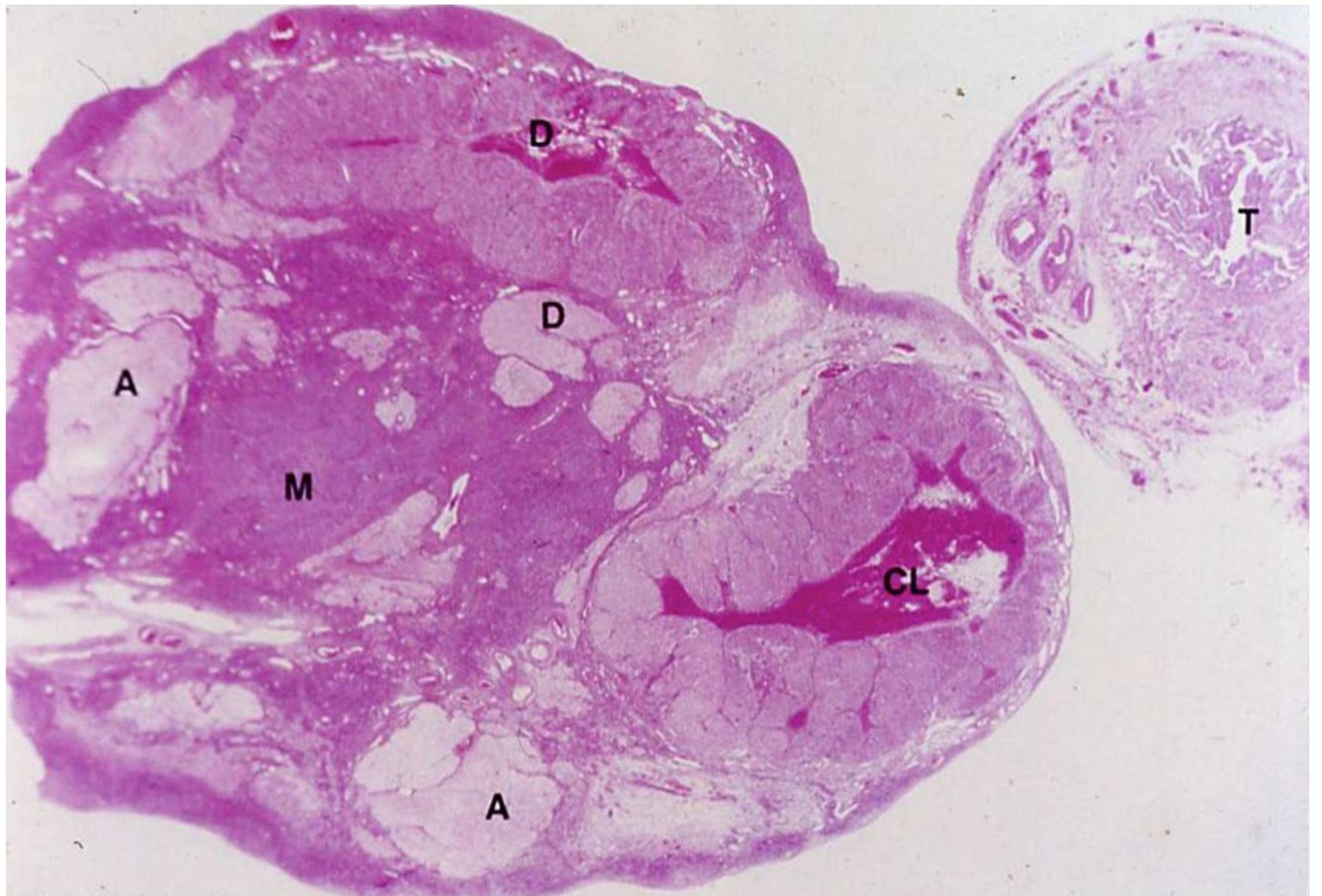
ciclo degli ormoni sessuali



L'ormone luteinizzante induce le cellule della granulosa a modificarsi, portandole a secernere progesterone.

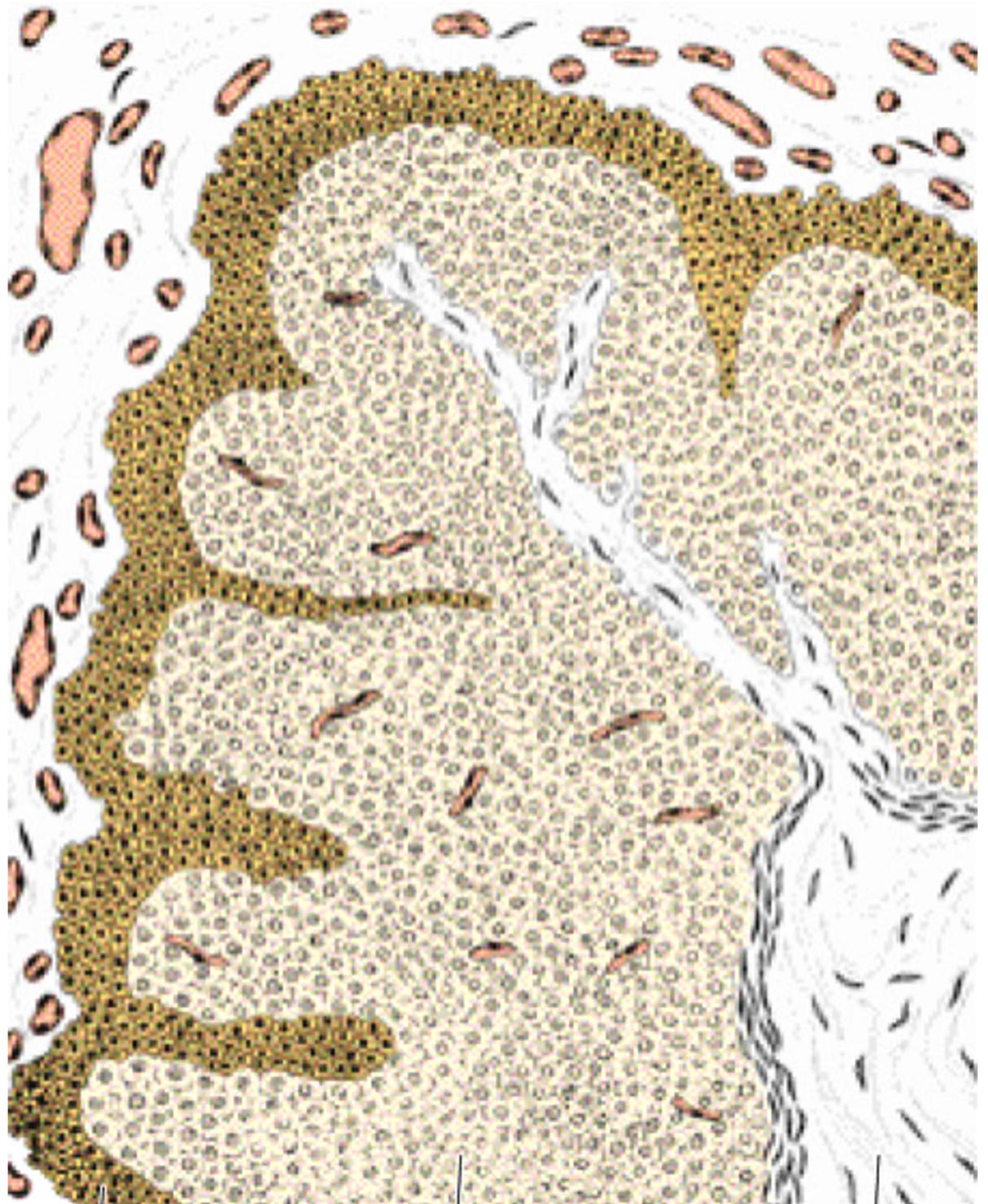
Questo è l'anticamera della formazione del **Corpo Luteo**.



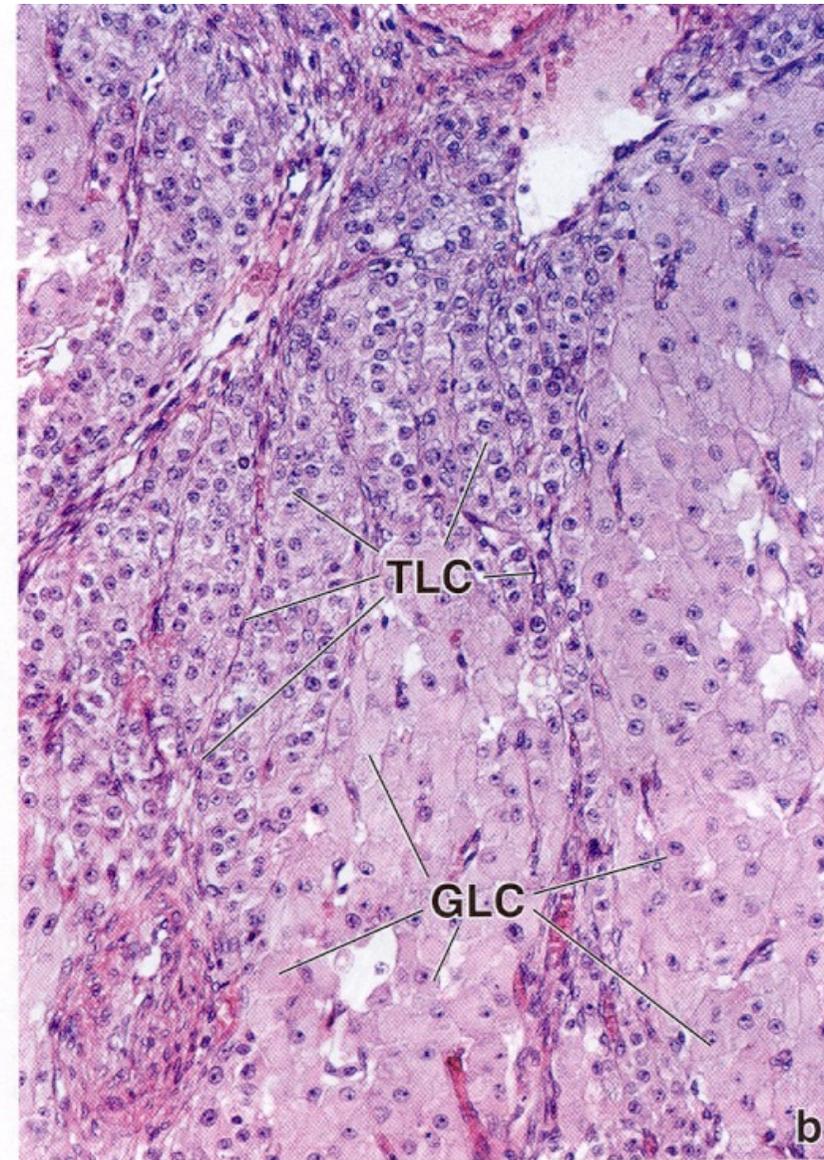
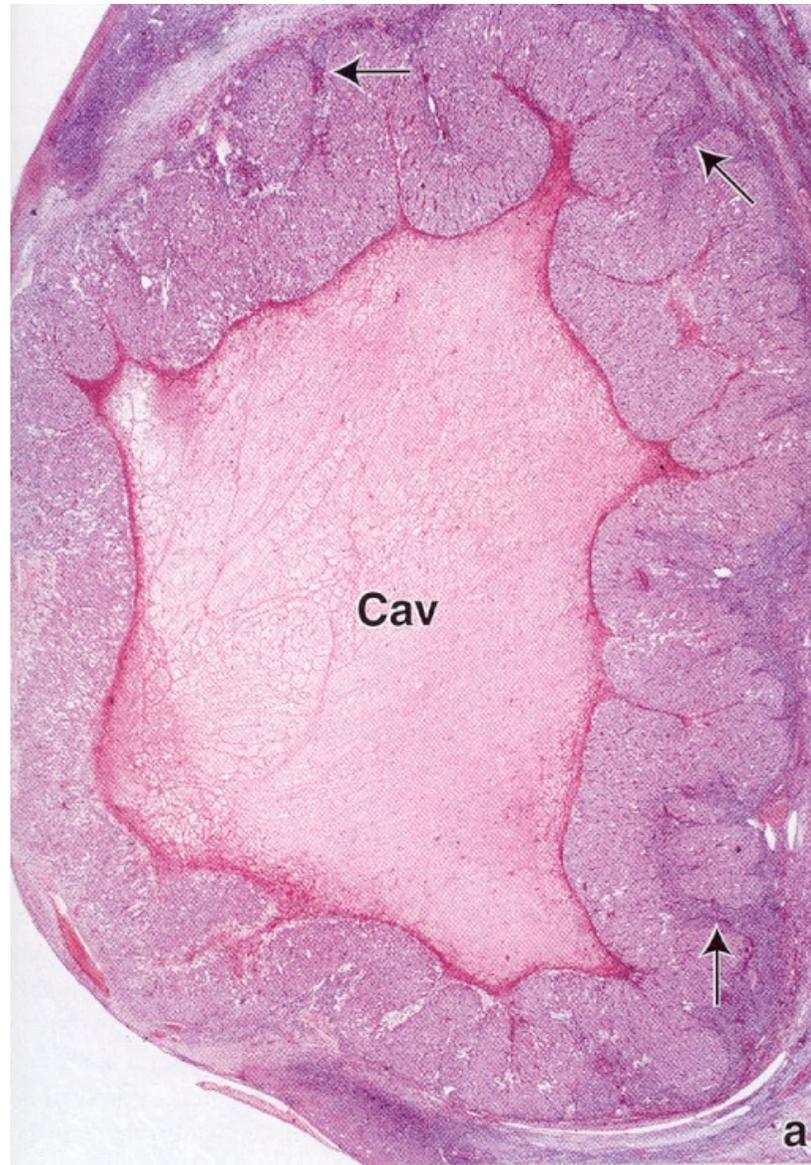


## Il corpo luteo

- Le cellule della granulosa si trasformano in grosse cellule steroidogeniche: le **cellule luteiniche della granulosa**.
- Le cellule luteiniche secernono *progesterone* ed *estrogeni* che **INIBISCONO** il rilascio di ormoni FSH e LH dall'ipofisi
- Le cellule della teca diventano **cellule luteiniche della teca** dette anche **cellule paraluteiniche**. Secernono androgeni.

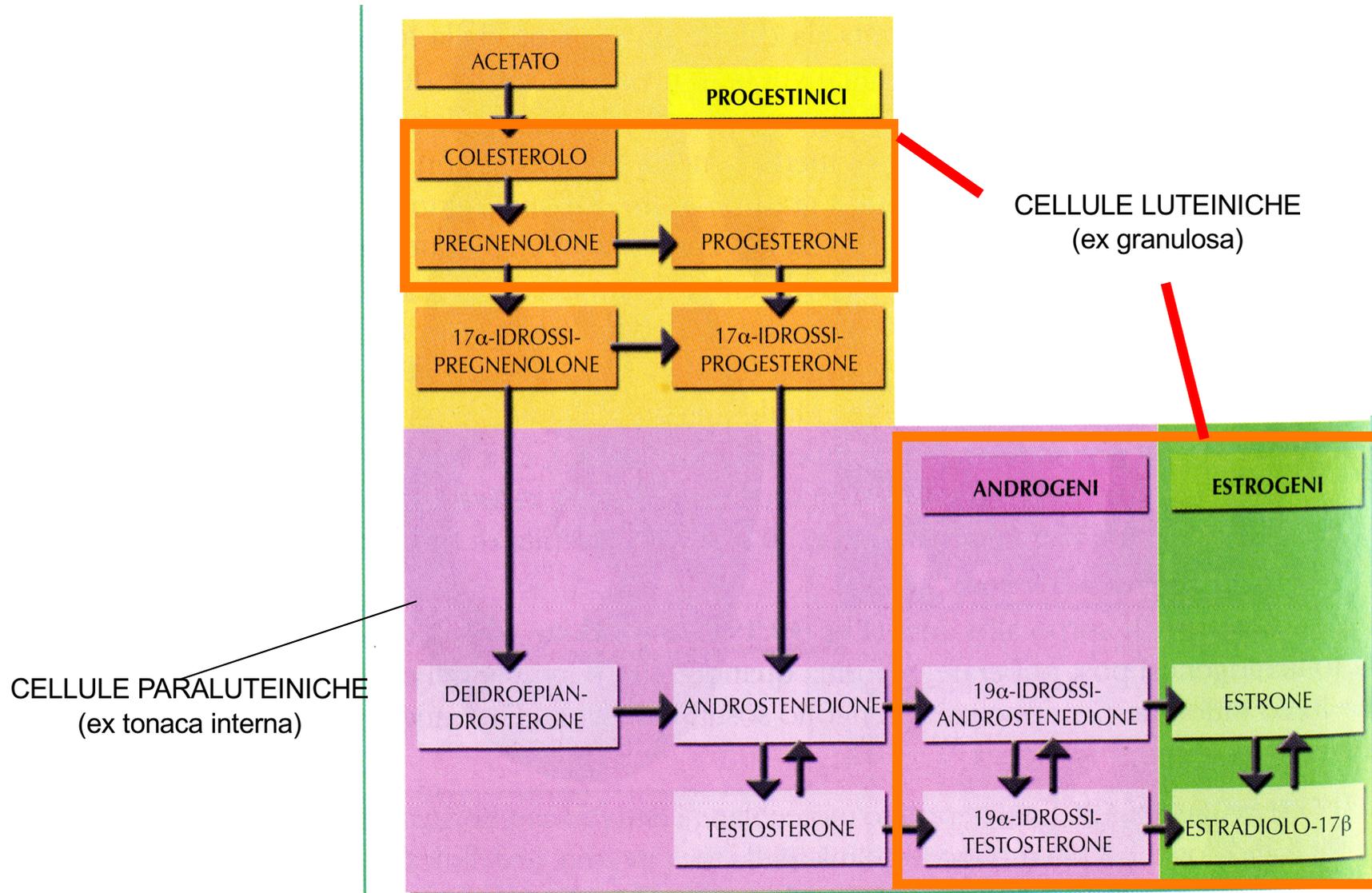


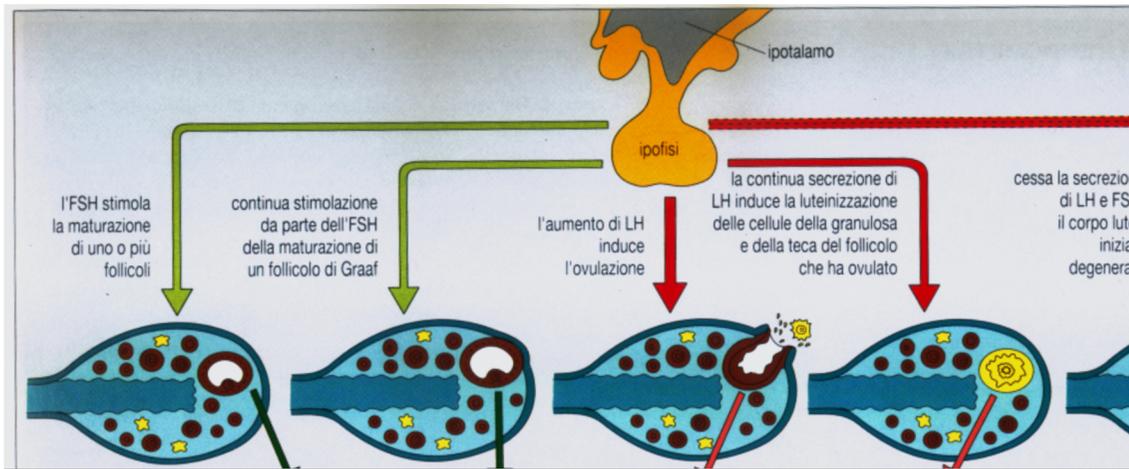
# Corpo luteo



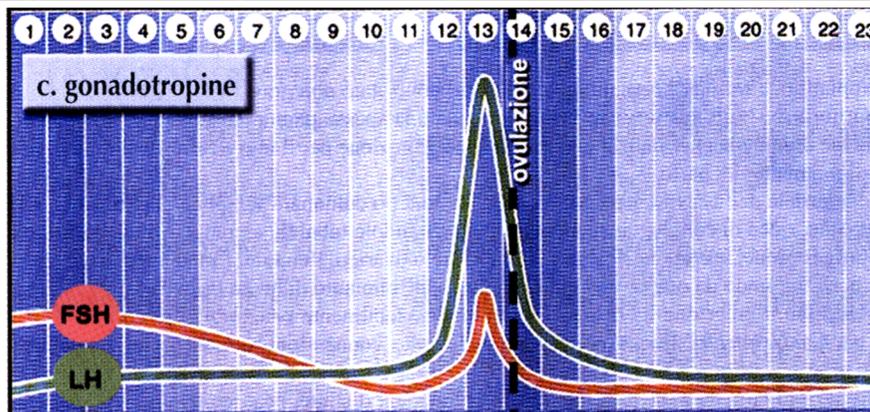
Cellule luteiniche della granulosa (**GLC**), più grandi,  
e cellule della teca (**TLC**), più piccole.

Le cellule luteiniche attivano il metabolismo necessario per produrre progesterone

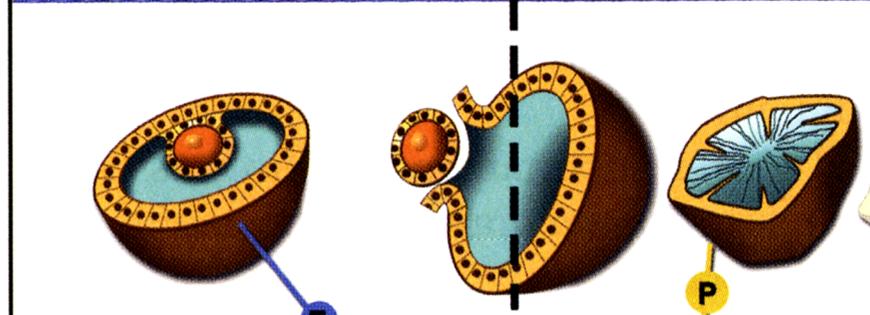




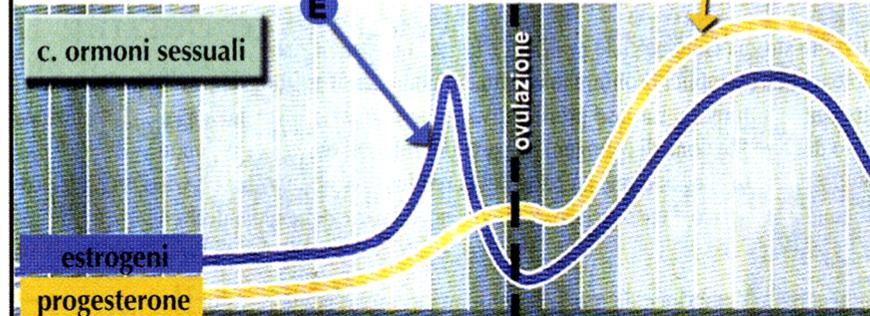
ciclo delle gonadotropine



ciclo della zona corticale dell'ovaia



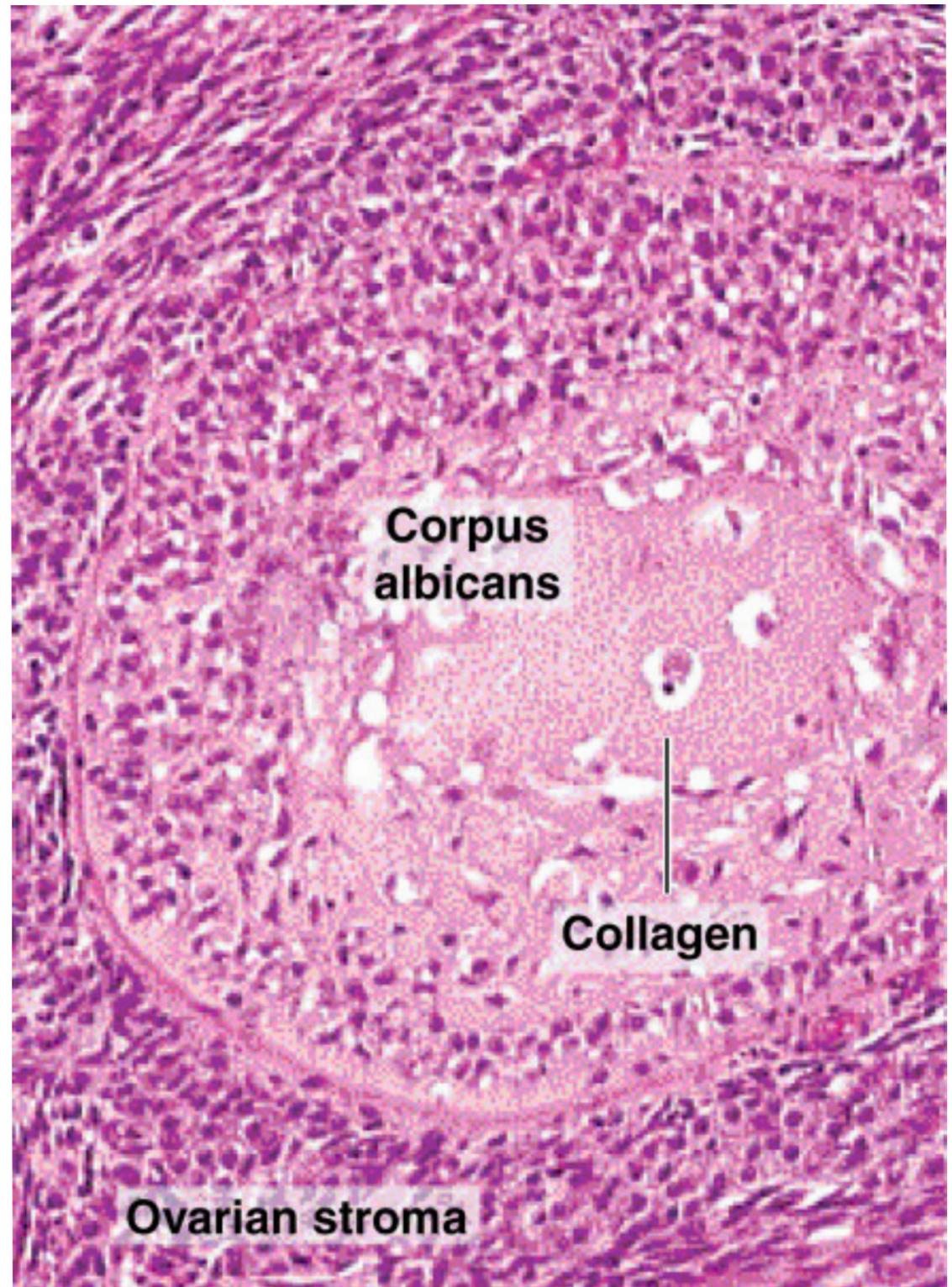
ciclo degli ormoni sessuali

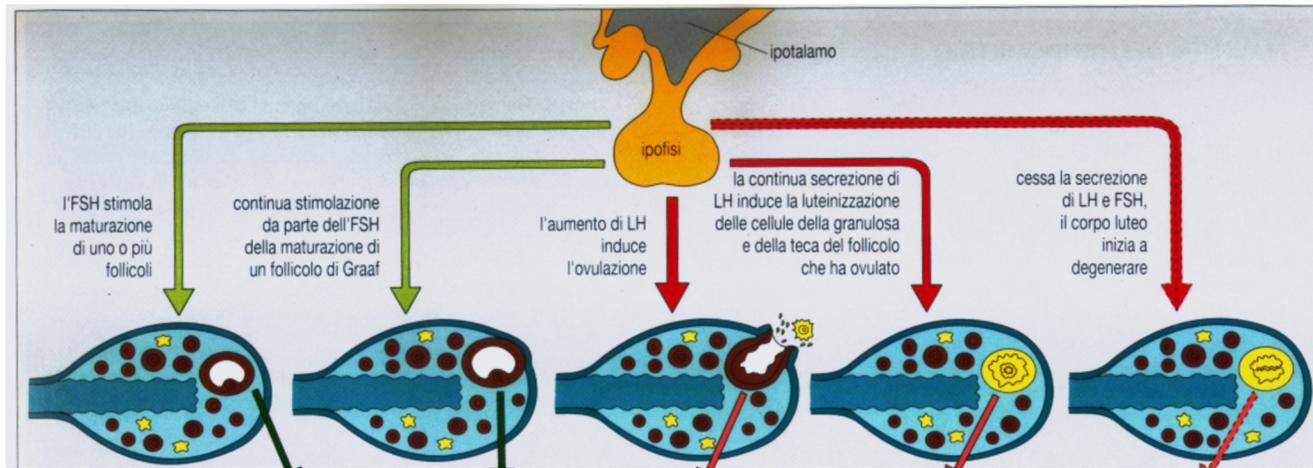


Il corpo luteo produce alti livelli di progesterone ed estrogeni, necessari per il mantenimento della struttura dell'utero

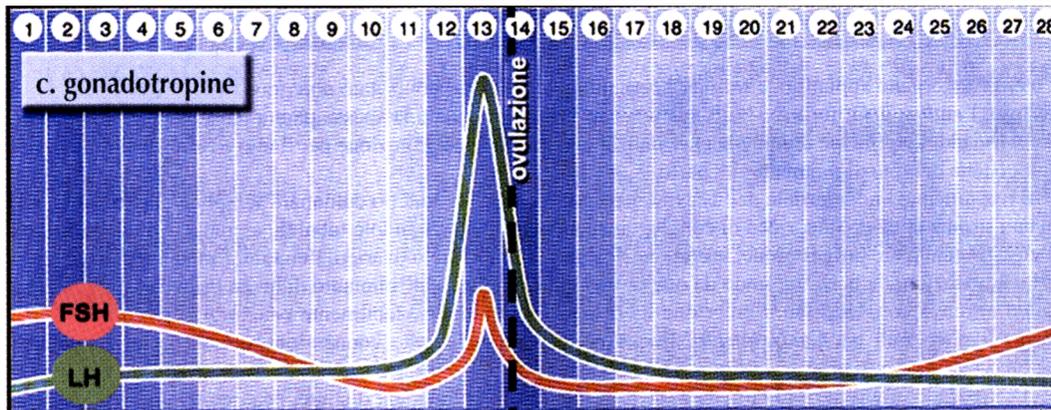
# Corpo albicante

- In seguito all' ovulazione il corpo luteo continua a svilupparsi per una decina di giorni.
- Se la fecondazione non ha luogo il corpo luteo inizia spontaneamente la fase degenerativa e diventa corpo albicante.

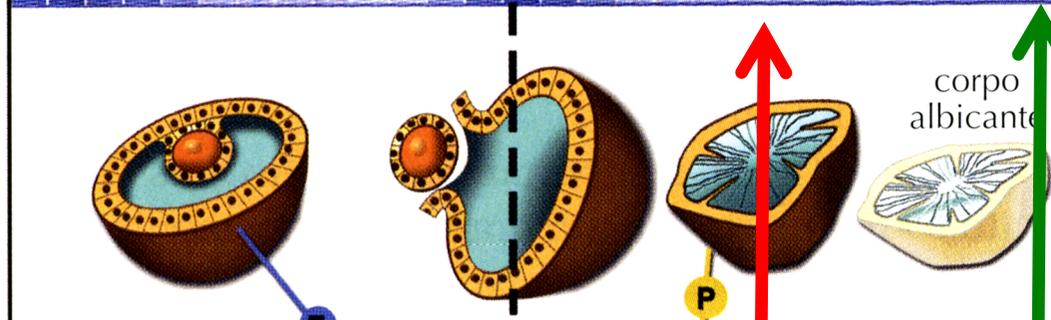




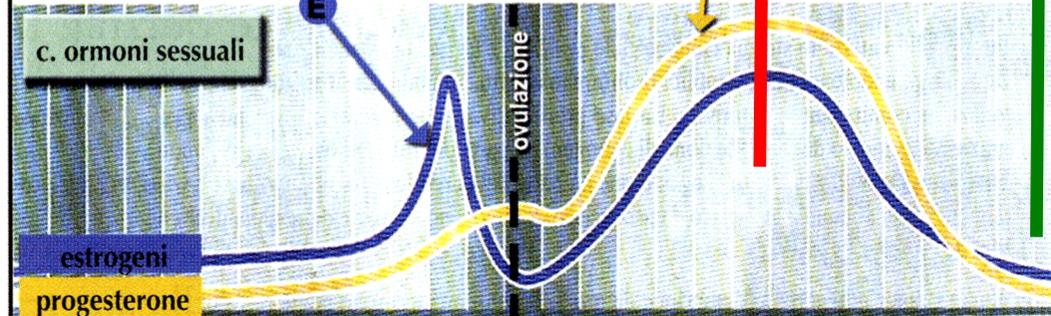
ciclo delle gonadotropine



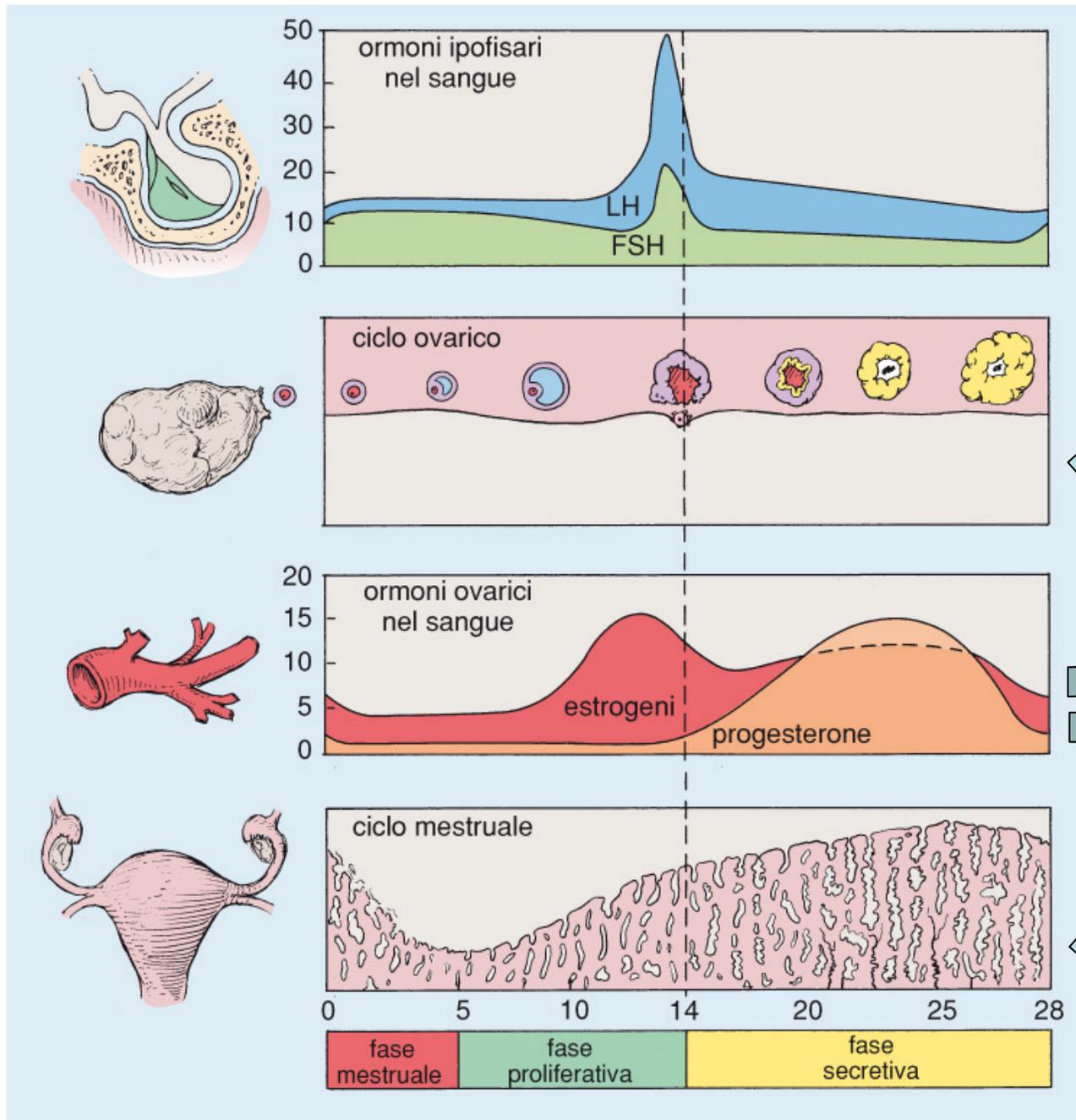
ciclo della zona corticale dell'ovaia



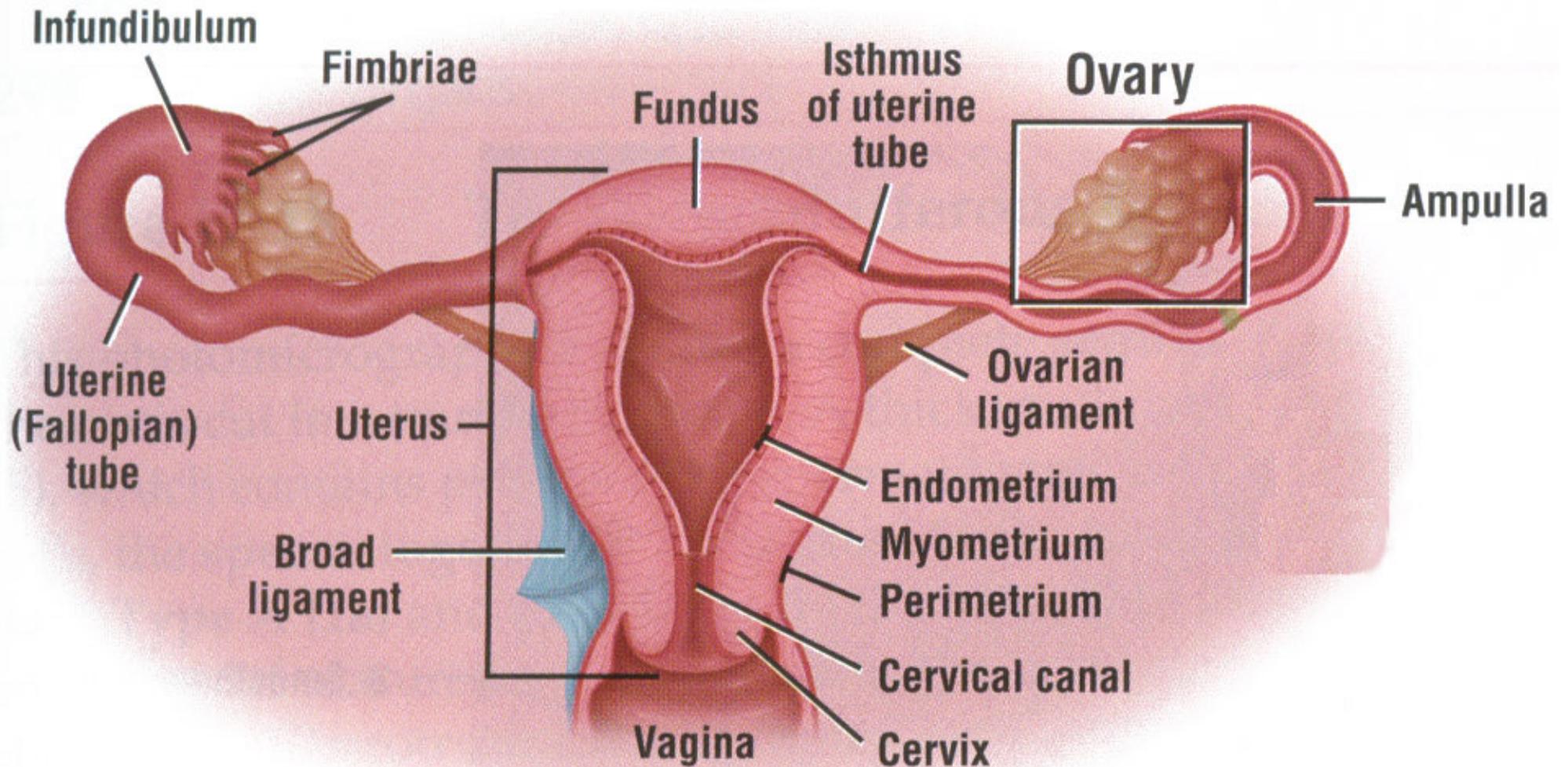
ciclo degli ormoni sessuali



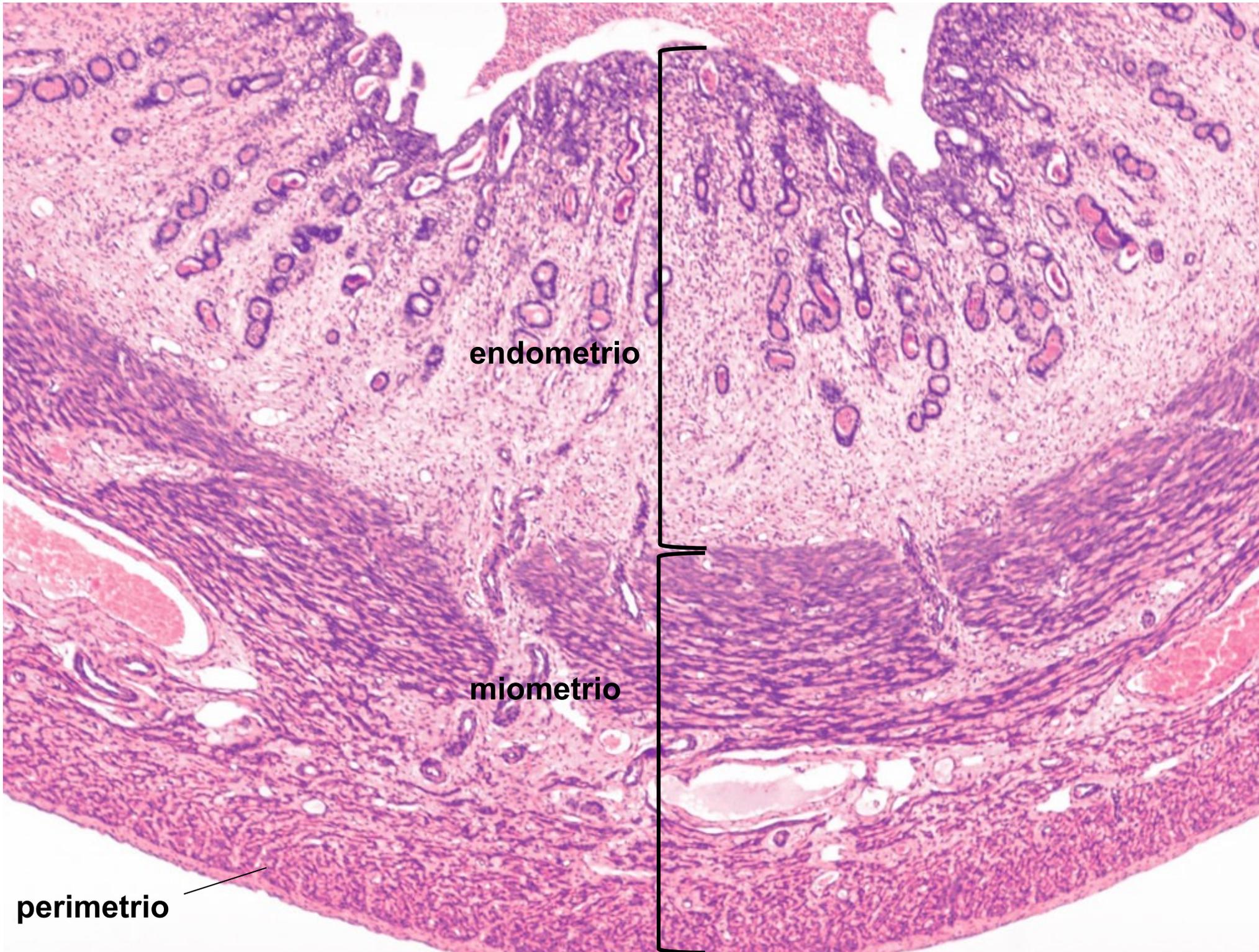
# L'UTERO E IL CICLO MESTRUALE



# Struttura dell' utero



- Mucosa: **endometrio**
- Muscolatura: **miometrio**
- Sierosa (peritoneo): **perimetrio**



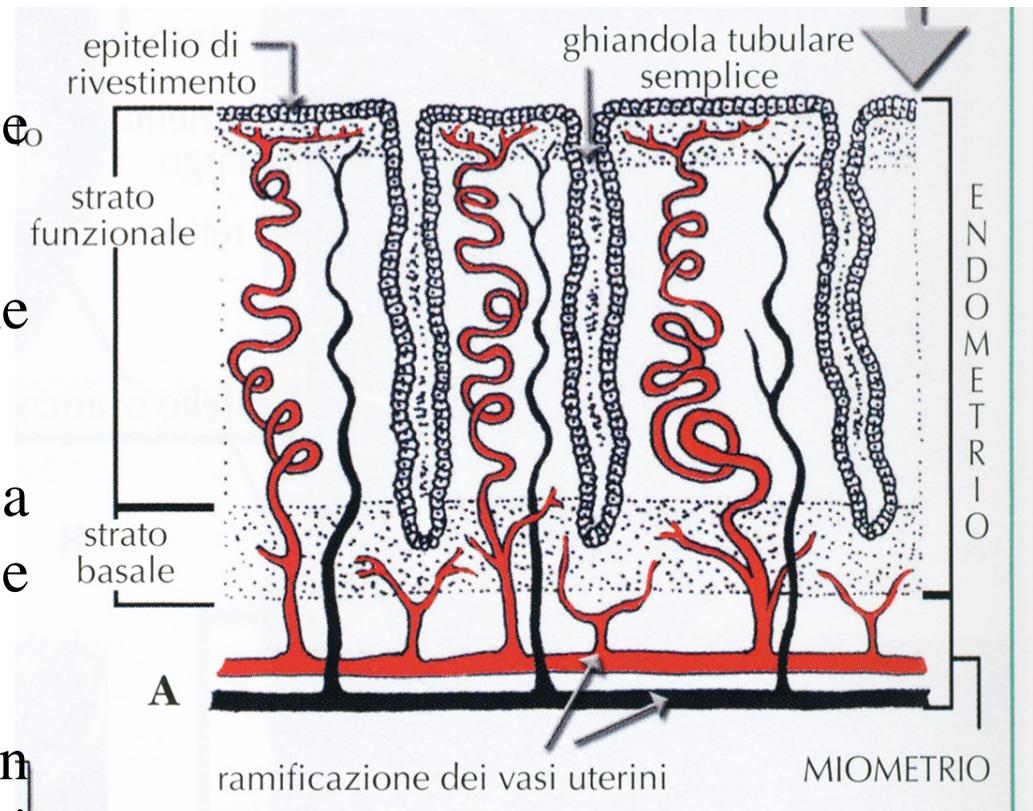
**endometrio**

**miometrio**

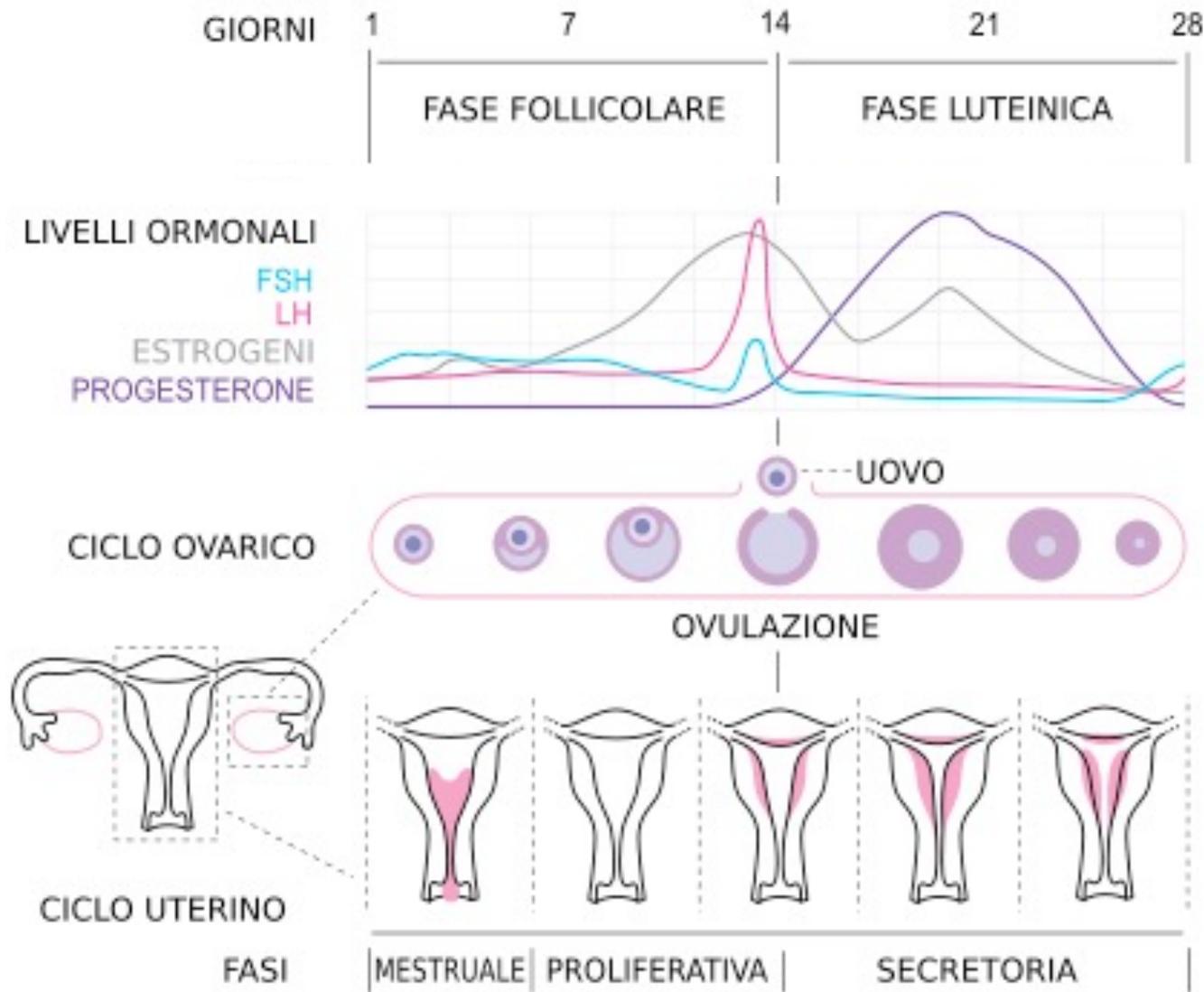
**perimetrio**

# Endometrio

- E' la mucosa dell' utero
- Struttura variabile a seconda della fase del ciclo mestruale
- **Strato funzionale** superficiale, viene eliminato durante la fase mestruale
- **Strato basale** profondo, abbastanza costante nel corso del ciclo, dopo la fase mestruale rigenera lo strato funzionale
- **Epitelio cilindrico semplice** con cellule cigliate e cellule secernenti muco
- Tonaca propria con **ghiandole tubulari semplici**
- **arterie basali** nello strato basale, **arterie spirali** nello strato funzionale

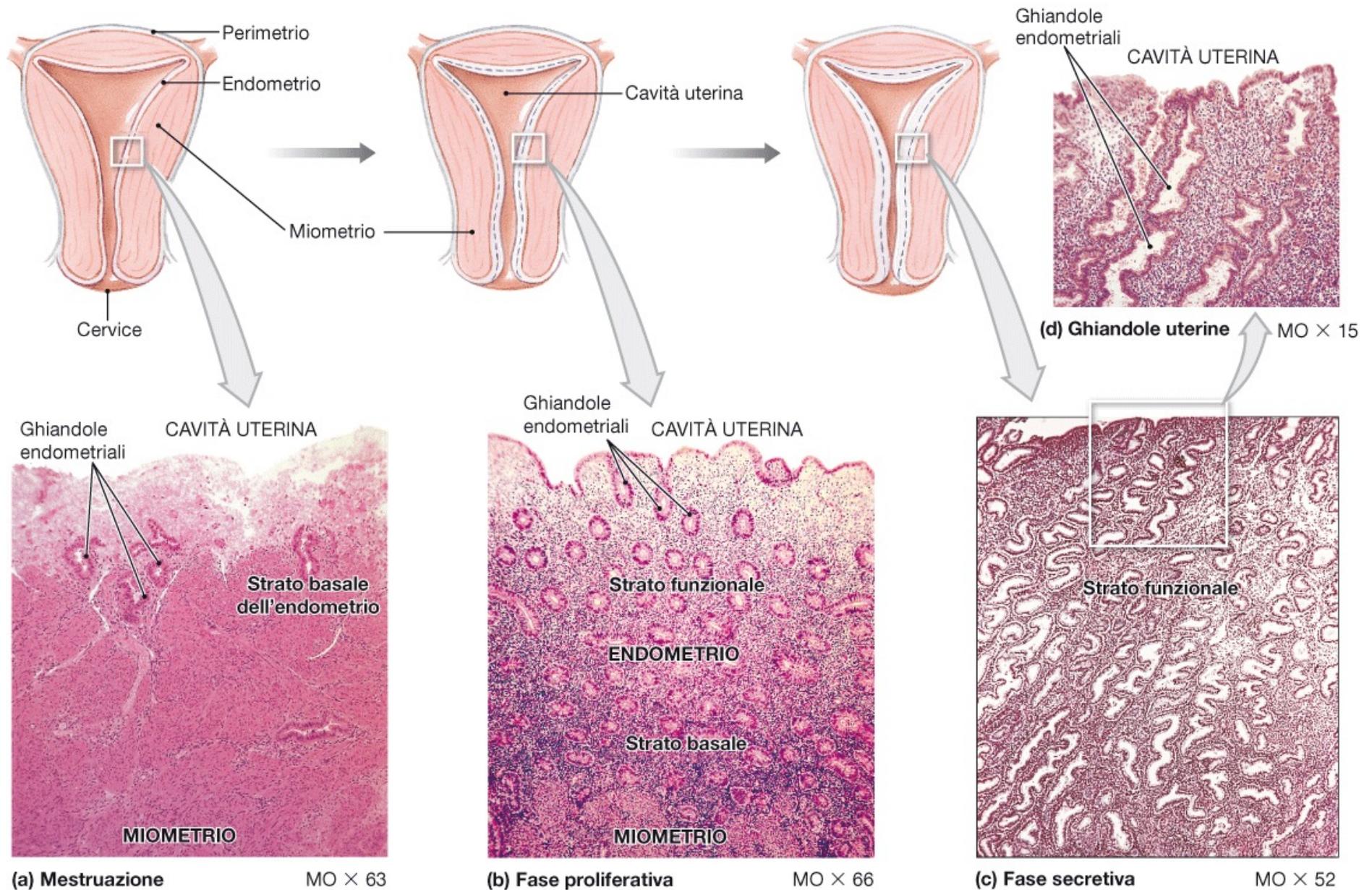


# IL CICLO MESTRUALE o UTERINO



In contemporanea con il ciclo ovarico, anche l'utero viene sottoposto a cambiamenti circamensili della struttura istologica dell'endometrio

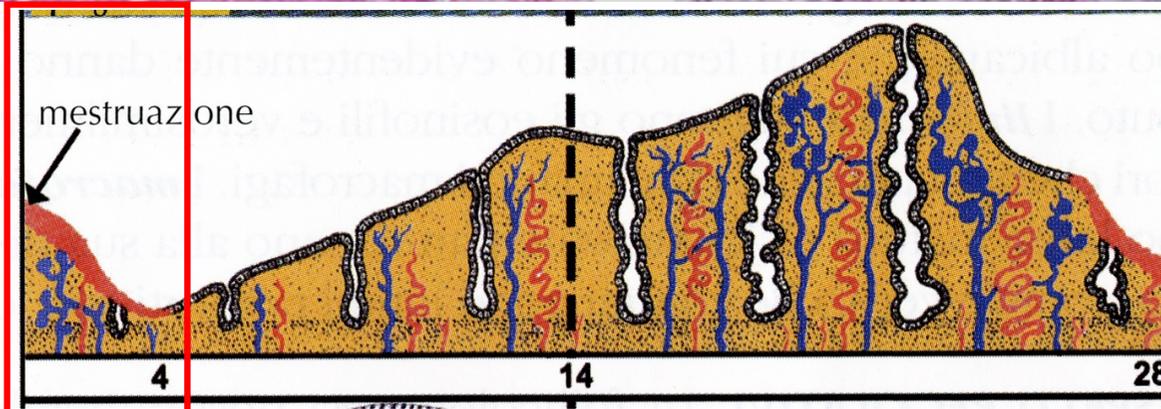
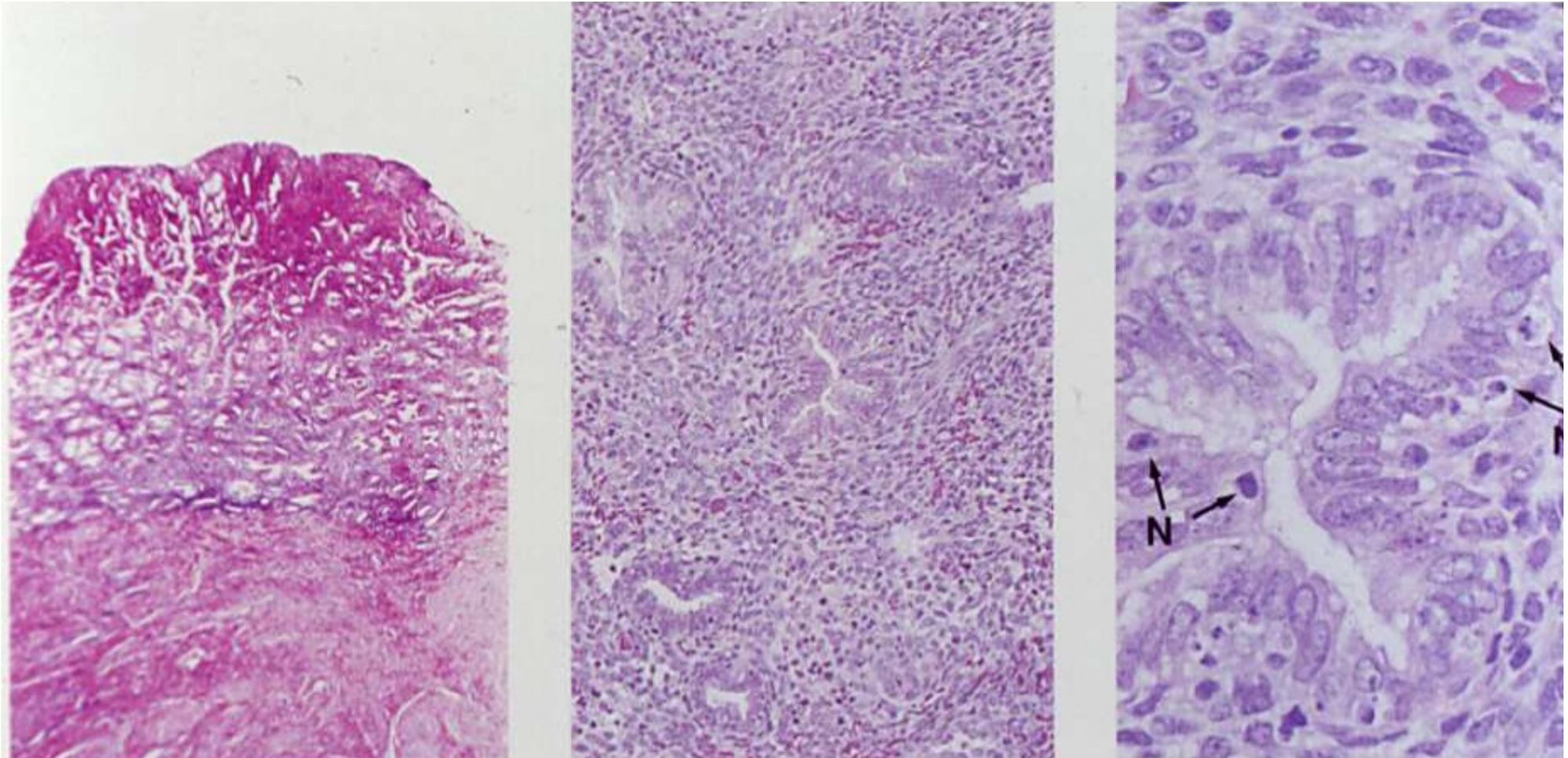
# Ciclo uterino



**Figura 27.17** Modificazioni istologiche nel ciclo uterino

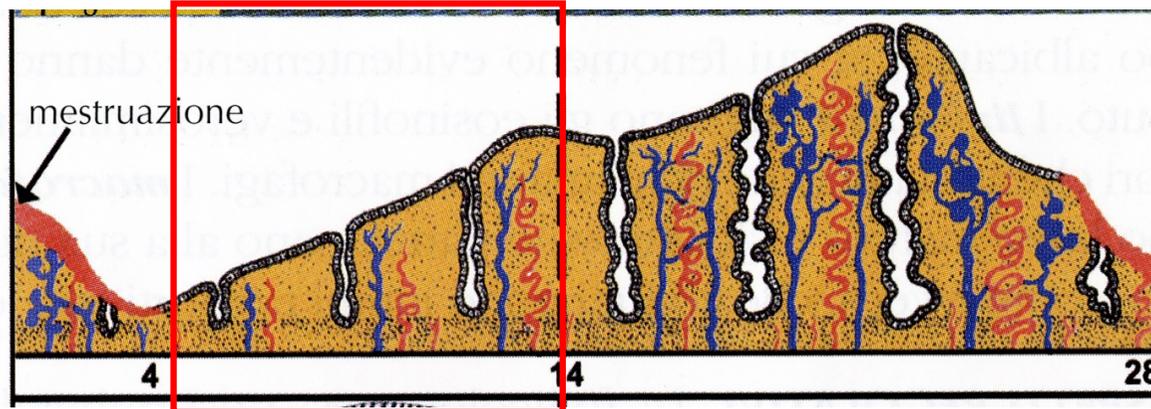
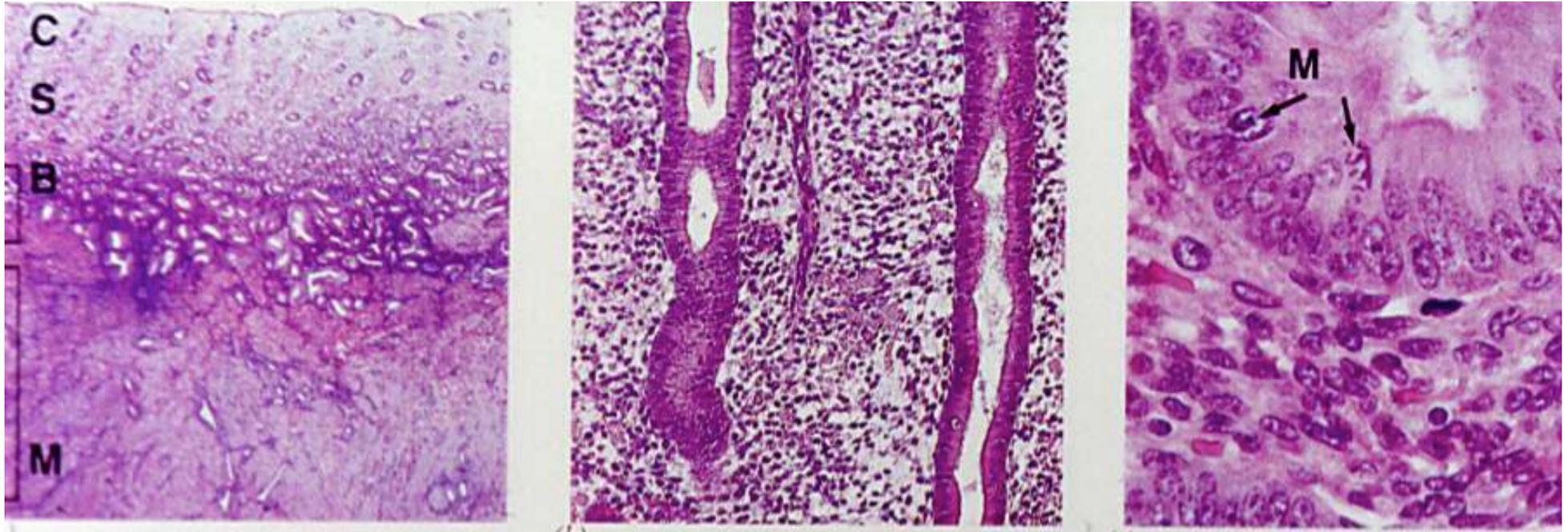
(a) Fase mestruale. (b) Fase proliferativa. (c) Fase secretiva. Lo spessore dello strato funzionale è ora tale che, a un ingrandimento comparabile a quello delle parti (a) e (b), non è possibile vedere l'intero spessore dell'endometrio in una singola immagine. (d) Ghiandole uterine.

## Endometrio. Inizio della mestruazione



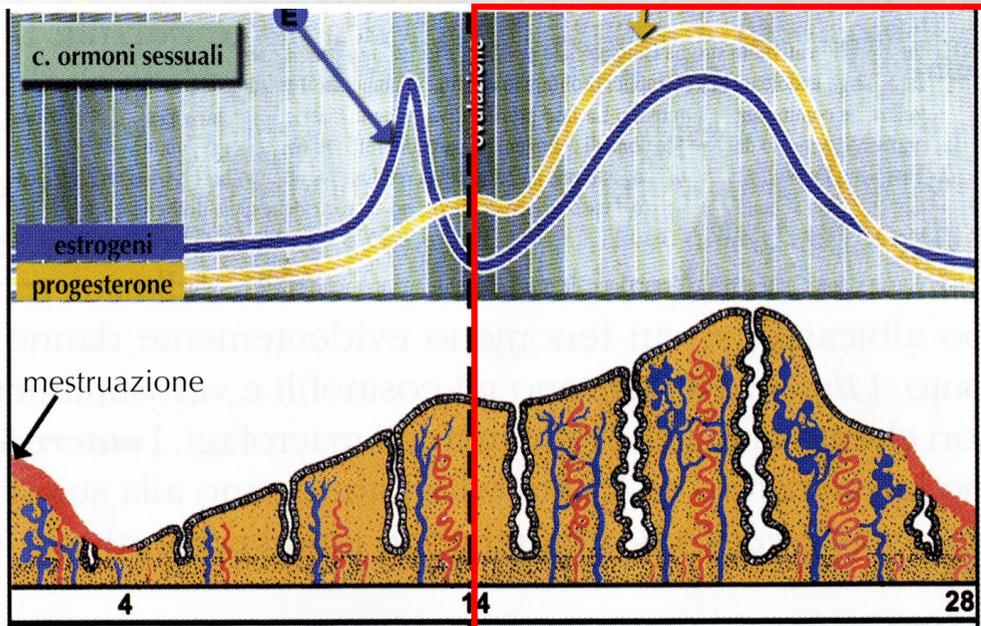
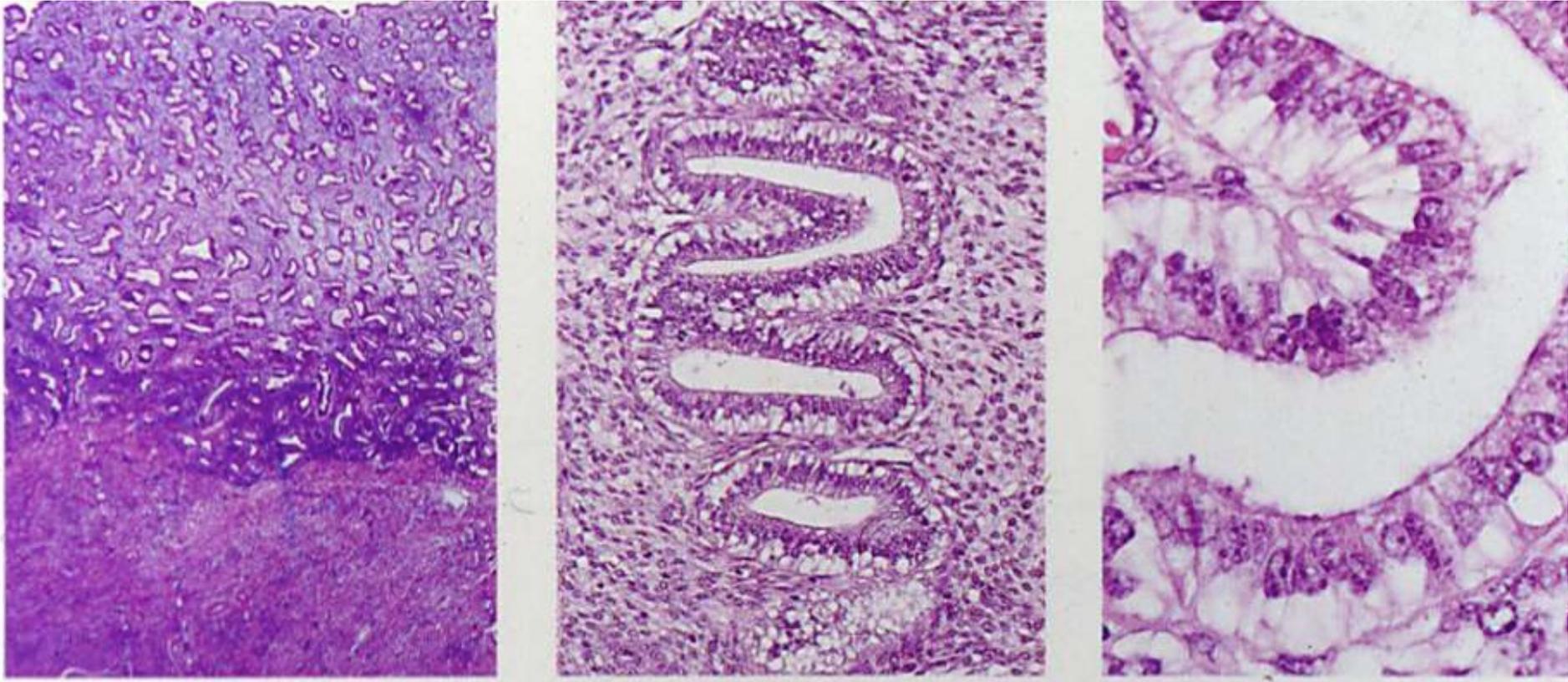
Non si osserva nessun epitelio di rivestimento, e delle ghiandole rimane solamente l'apice.

# Endometrio. Fase proliferativa precoce



Le ghiandole e l'epitelio si riformano partendo dalle cellule componenti l'apice delle ghiandole. In questa fase si ha anche la ricolonizzazione dello stroma da parte dei vasi sanguigni

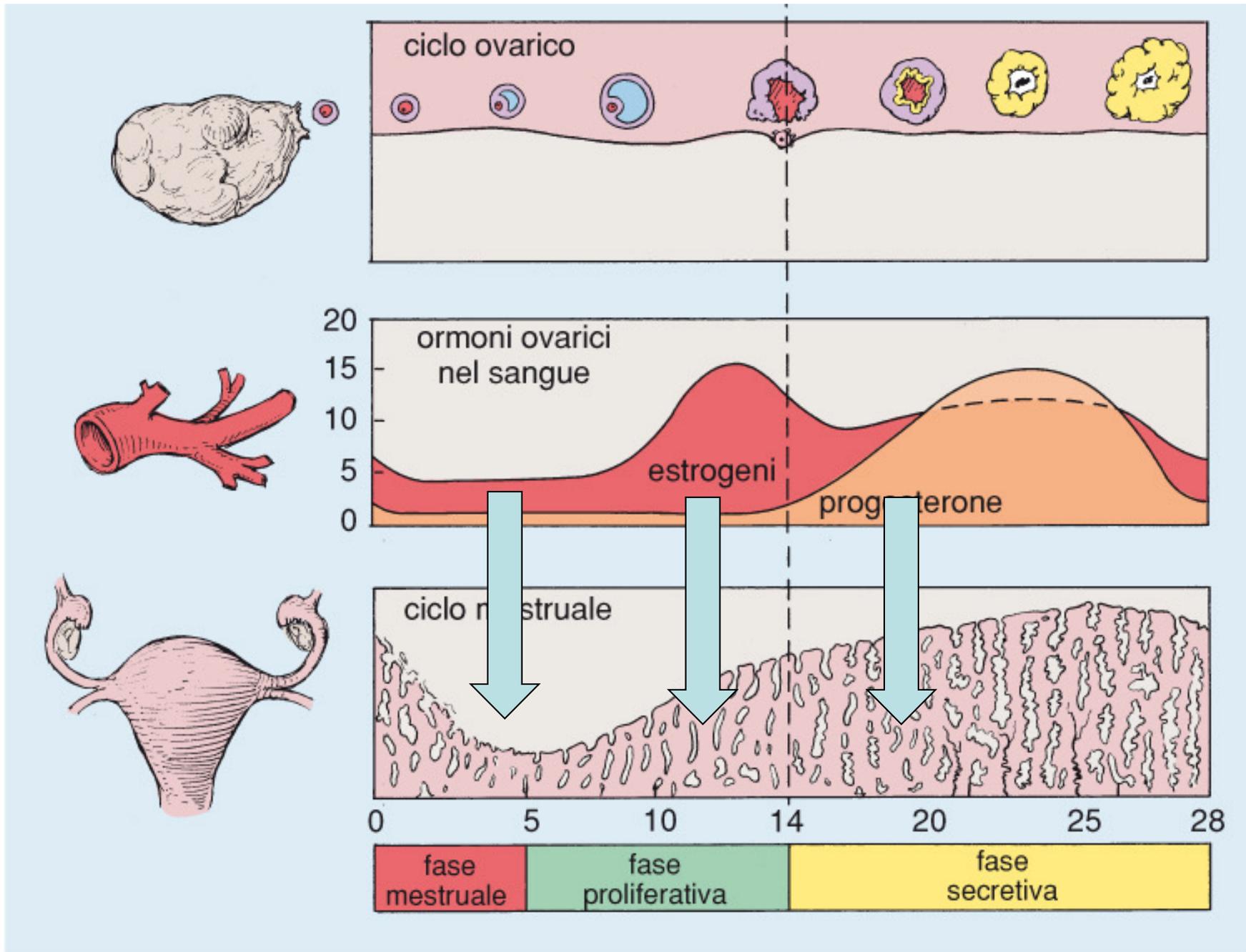
# Endometrio. Fase secretoria



Le cellule delle ghiandole diventano a secrezione mucosa

Lo stroma aumenta il suo volume

I vasi dello stroma endometriale si ramificano e aumentano il proprio flusso sanguigno.



chi mantiene la fase secretiva in caso di fecondazione e impianto?