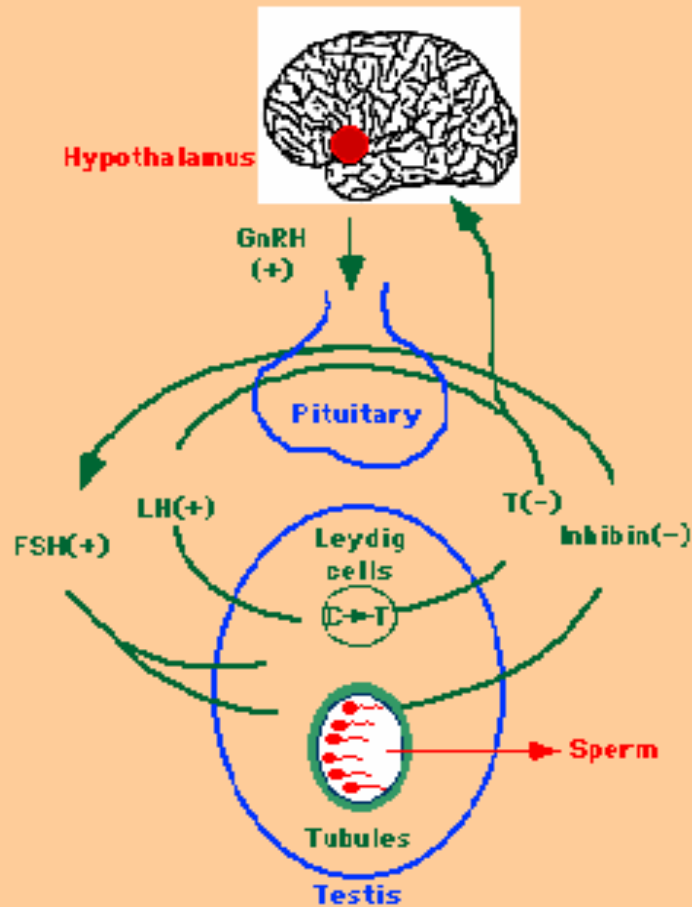


GONADI MASCHILI



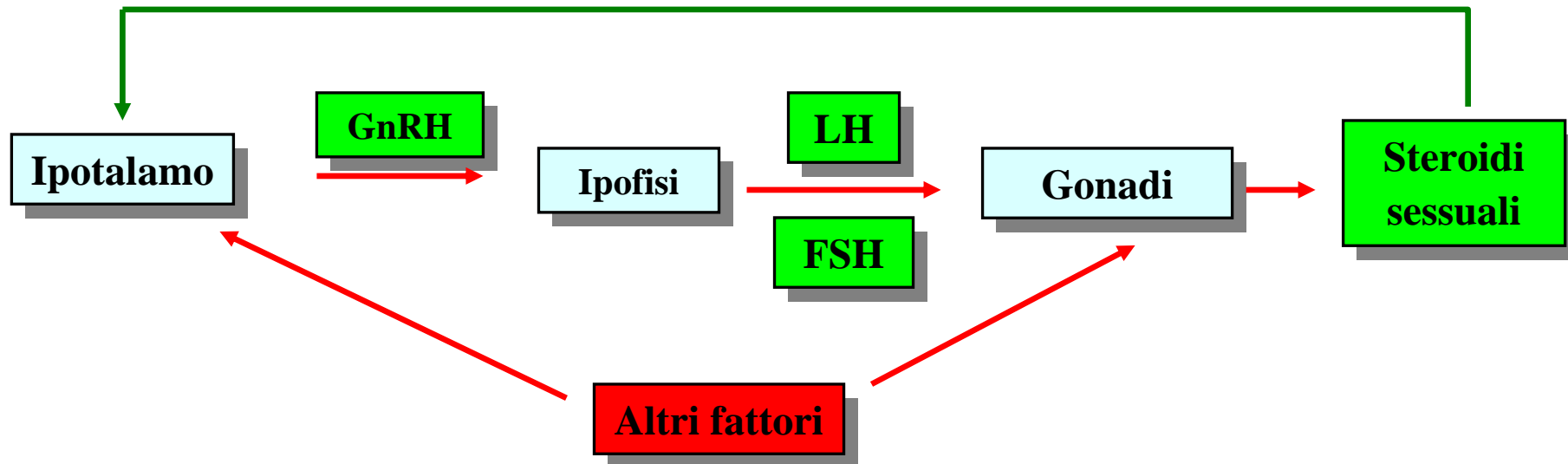
Le gonadi maschili producono:

- ormoni steroidei (principalmente testosterone)
- cellule germinali.

Entrambe le funzioni sono sotto il controllo dell'asse ipotalamo-ipofisi

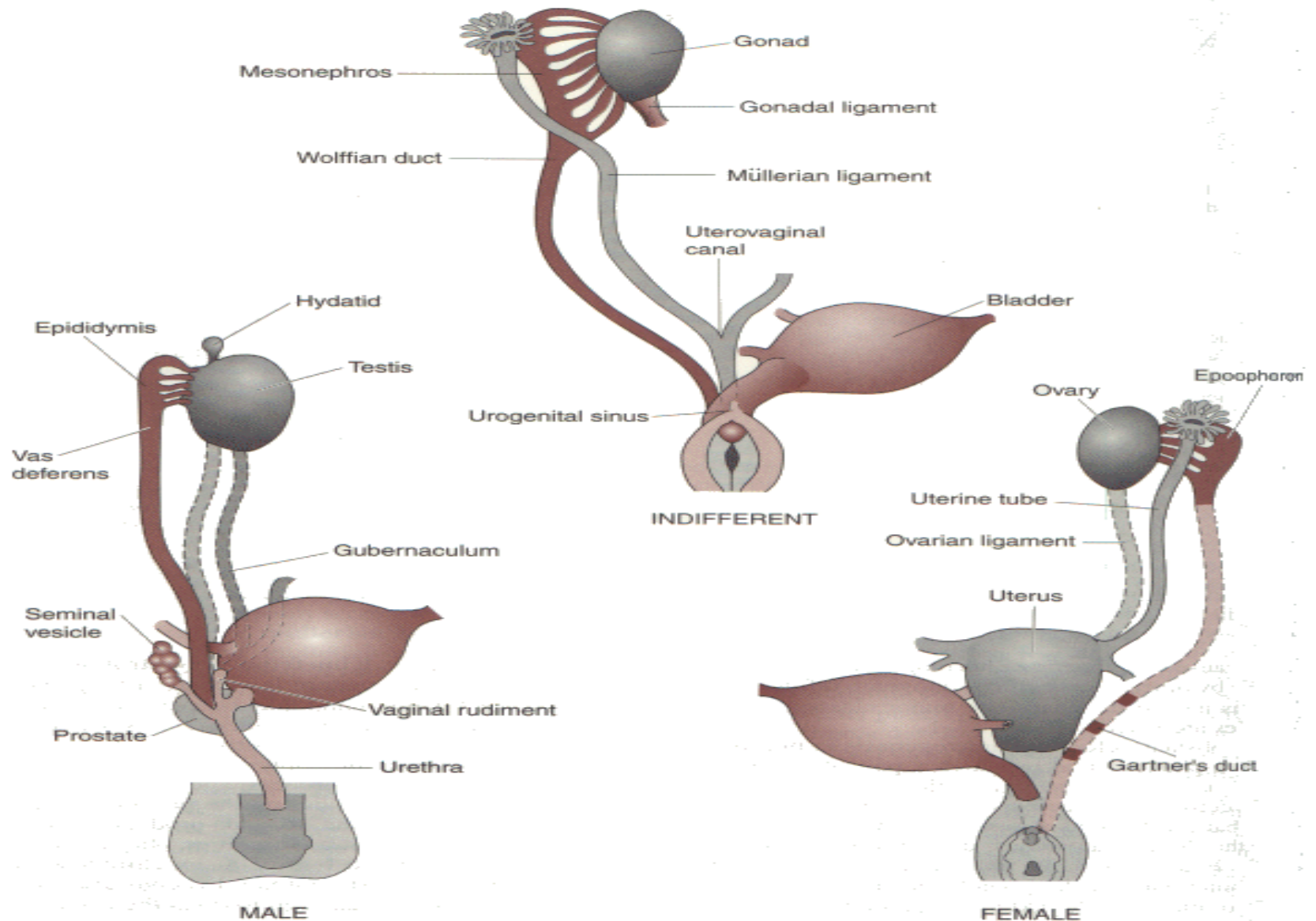
Gli ormoni sessuali

Il controllo della liberazione degli ormoni prodotti dalle gonadi sono sotto il controllo delle gonadotropine ipofisarie le quali a loro volta vengono liberate in maggiore o minore quantità a seconda della quantità di fattore di rilascio ipotalamico GnRH (*gonadotropine releasing hormone*)



Gli steroidi controllano il rilascio di GnRH con un meccanismo a feedback.

Differenziazione dei sessi nell'embrione

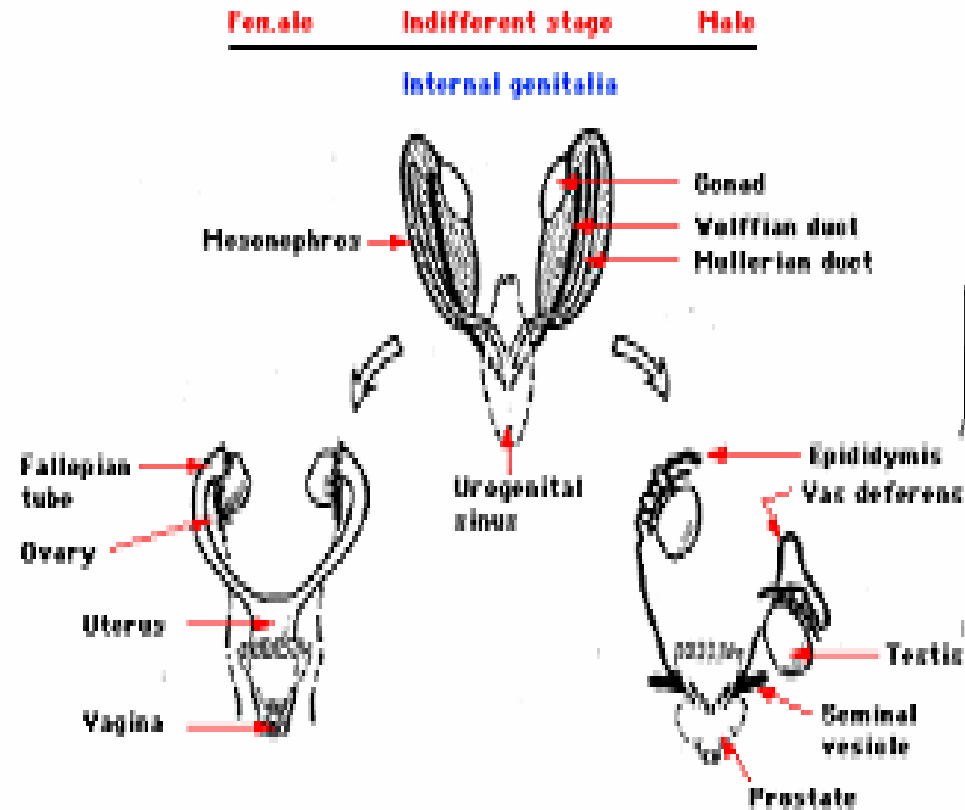


Differenziazione delle gonadi durante la vita embrionale

Sino alla ottava settimana di vita, l'apparato riproduttivo ha la potenzialità di differenziarsi in genitali di entrambi i sessi.

Stato indifferenziato:

Dotti di Muller
Dotti di Wolff

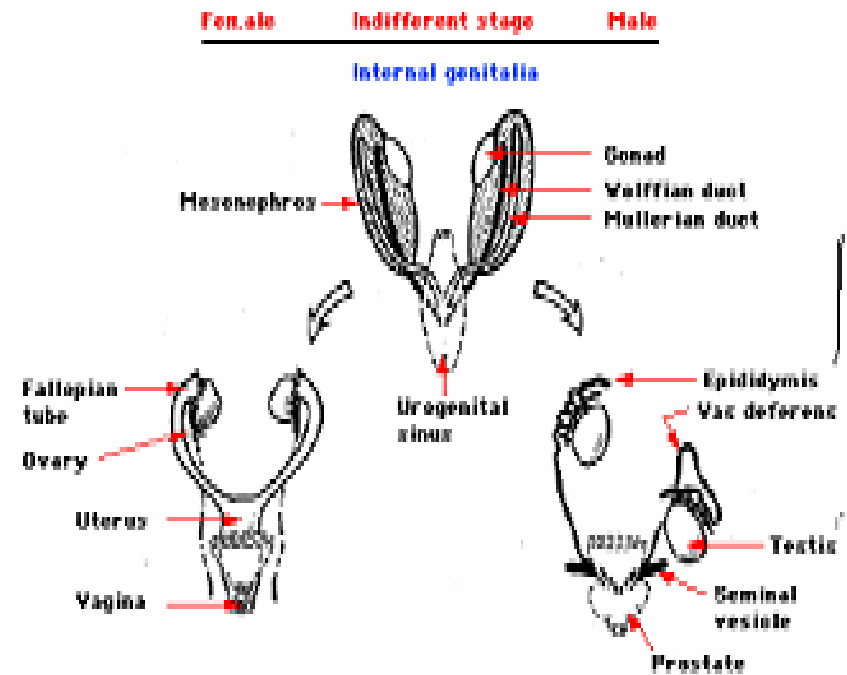


I dotti di Muller se permangono daranno luogo a:

- corpo e la cervice uterina,
- tube di Falloppio,
- parte della vagina.

I dotti di Wolff hanno la potenzialità di differenziarsi in

- epididimo,
- vasi deferenti,
- vescicole seminali

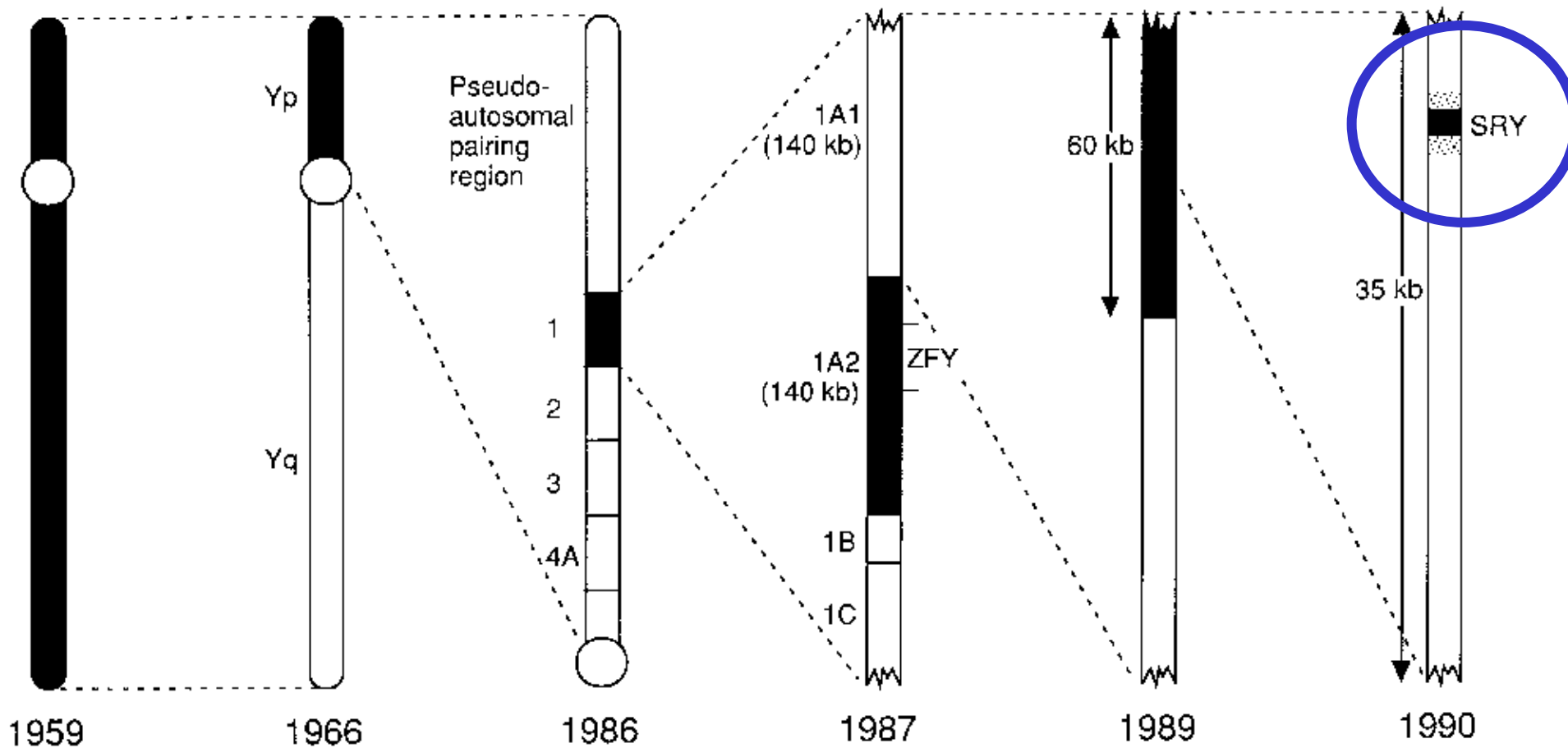


Differenziazione delle gonadi durante la vita embrionale

I geni che controllano la differenziazione delle gonadi in gonadi maschili sono localizzati sul *braccio corto del cromosoma Y*.

Sotto l'influenza del **gene SRY** (sex determining Region of Y chromosome), localizzato sul cromosoma y, le gonadi iniziano a differenziarsi come gonadi maschili dopo **45-50** giorni di gestazione.

SRY



Sex-determining Region of the Y chromosome

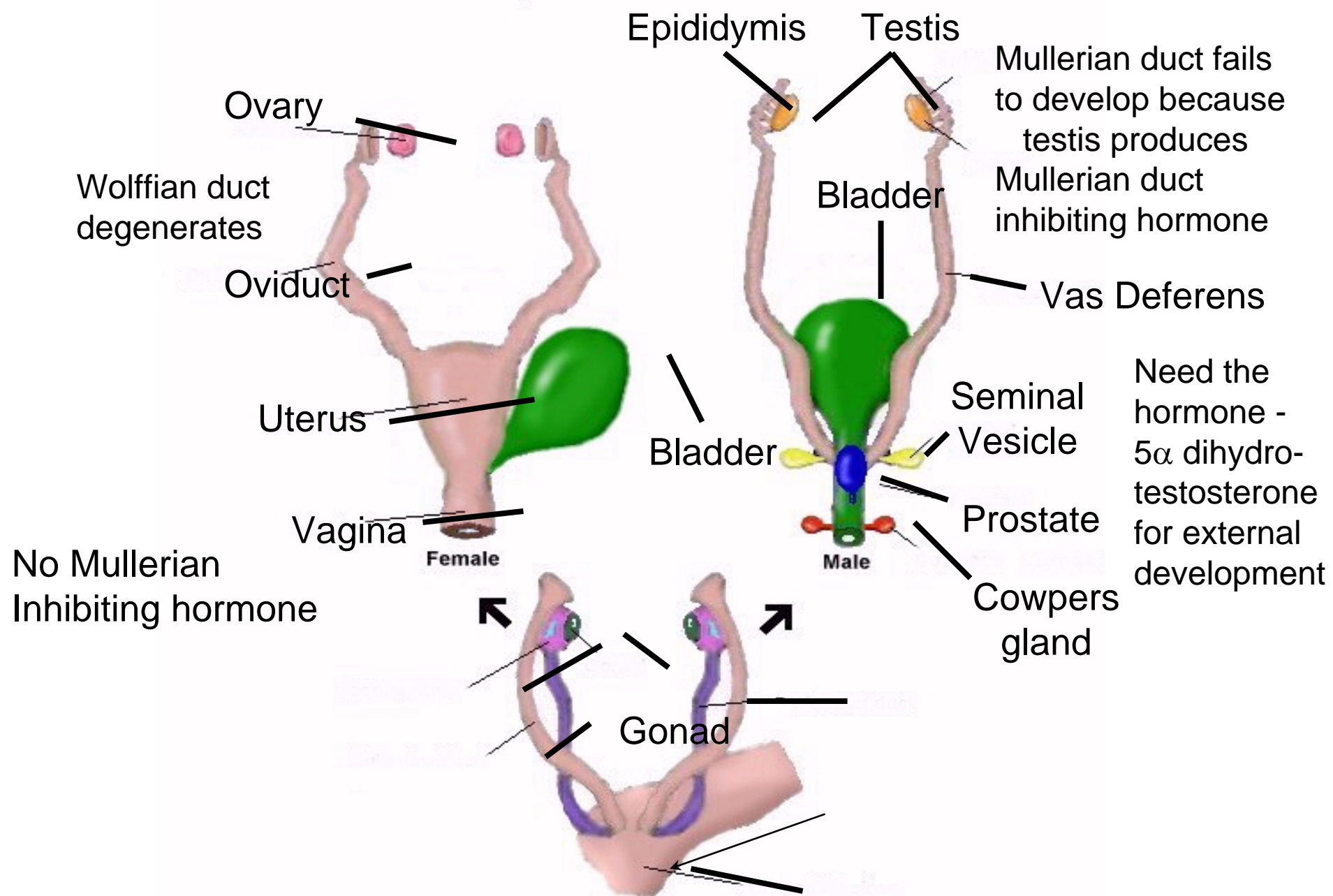
Determinazione del sesso

- Nell'uomo, il gene SRY viene espresso già nello zigote
- Ha la funzione di REGOLARE la Trascrizione di numerosi geni responsabili del differenziamento delle gonadi
- Uno dei geni trascritti sotto induzione da SRY è MIS (Mullerian inhibiting substance)

Differenziazione delle gonadi durante la vita embrionale

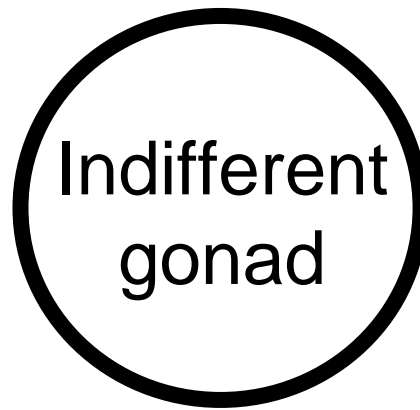
In presenza di testicoli funzionanti, i dotti di Muller vanno incontro ad involuzione sotto l'influenza *dell'ormone Anti-Mulleriano*, una glicoproteina secreta dalle cellule del Sertoli.

La differenziazione dei *dotti di Wolff* è stimolata dalla secrezione di Testosterone da parte del testicolo



no SRY

In assenza di SRY, a circa 6 settimane di vita embrionale il gene DAX inizia la produzione di un ovaio nell'embrione



SRY



Gonadal sex

Determinazione del sesso

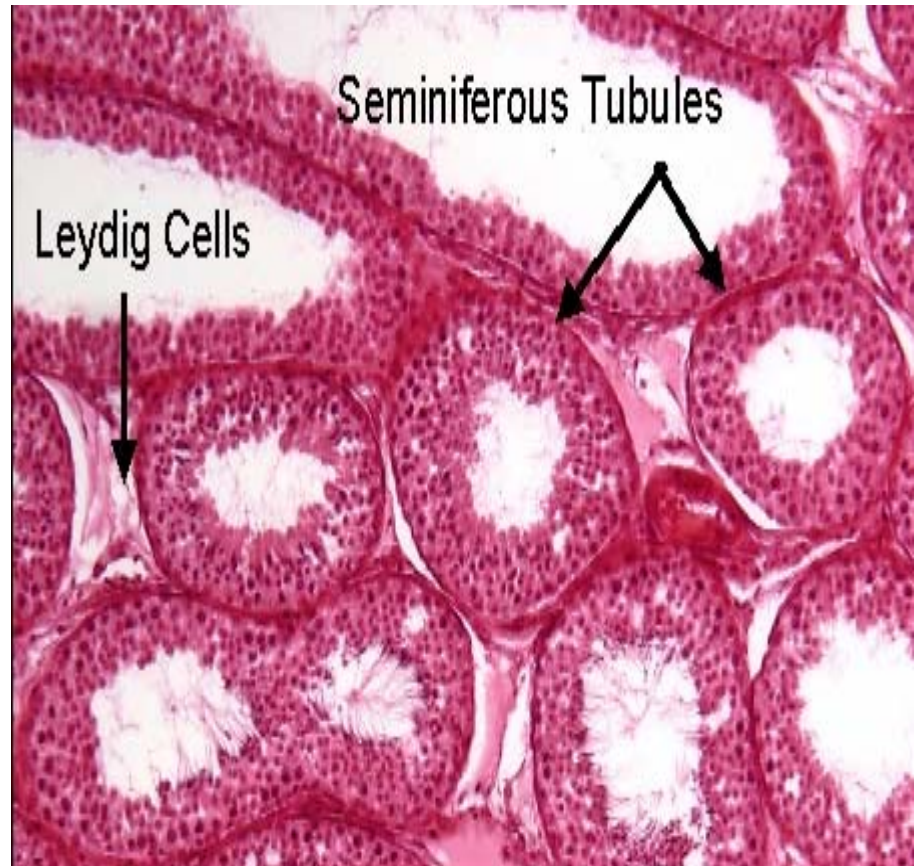
- La presenza di un cromosoma Y funzionante è necessaria e sufficiente per lo sviluppo delle gonadi maschili.
- La presenza di **caratteristiche somatiche maschili** è dovuta all'azione del testosterone (TST) e del diidrotestosterone (DHT) prodotti dal testicolo nell'embrione

GONADI MASCHILI

2 componenti cellulari principali strutturalmente separate che svolgono funzioni differenti:

- **Cellule del Leydig**
- **Tubuli seminiferi**

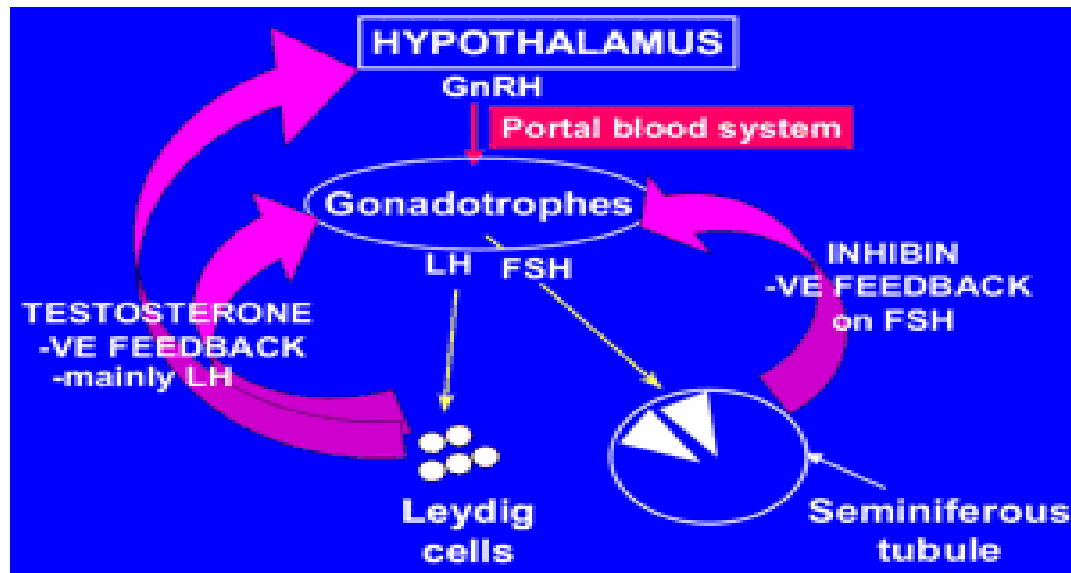
Queste due unità funzionali richiedono un asse ipotalamo-ipofisi intatto per iniziare e mantenere la propria attività.



STRUTTURA E FUNZIONI DELLE GONADI MASCHILI:

CELLULE DEL LEYDIG o cellule interstiziali:

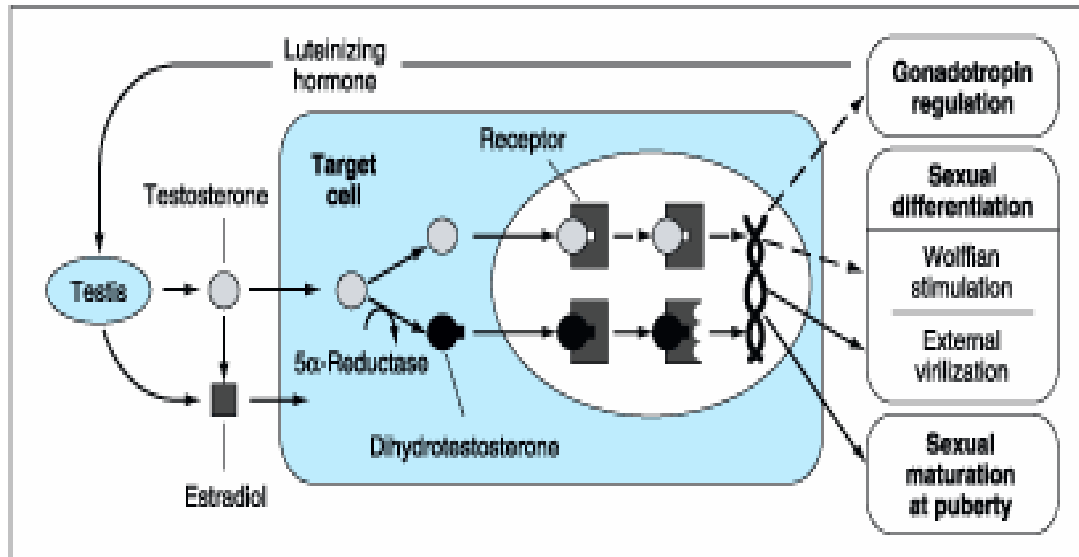
Rappresentano la componente endocrina. Il principale ormone secreto è il **TESTOSTERONE**



La funzione delle cellule del Leydig è sotto il controllo dell'LH.

FUNZIONI del testosterone:

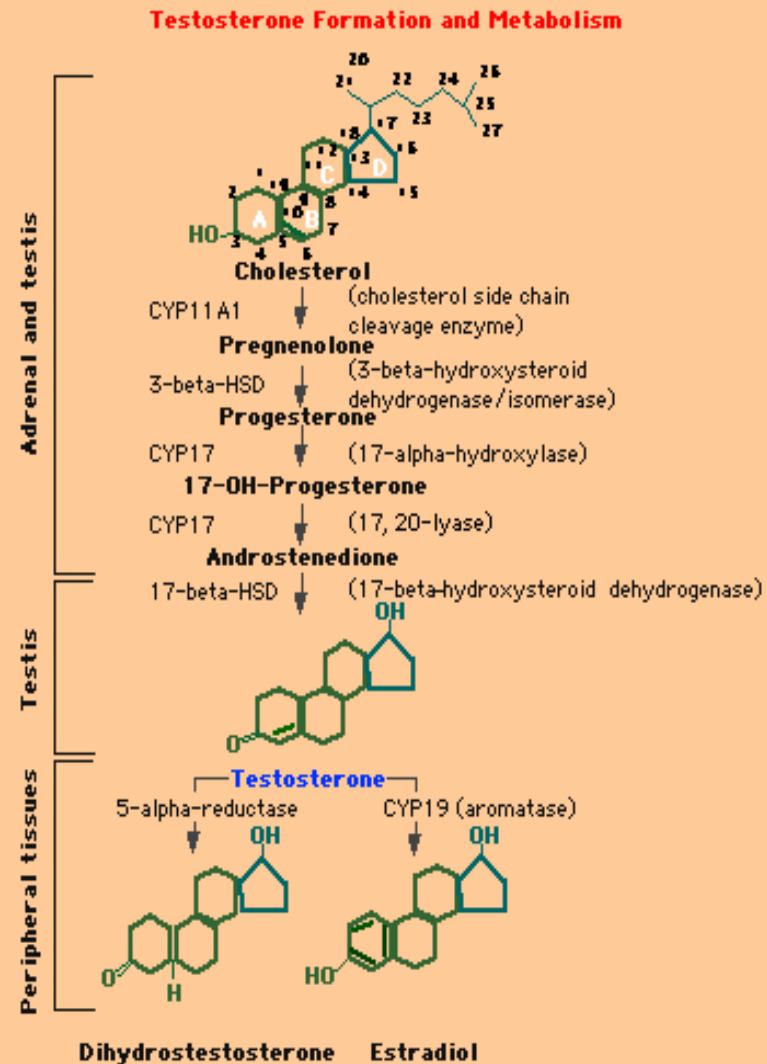
- differenziazione durante la vita embrionale dell'apparato genitale maschile
- sviluppo dei caratteri sessuali secondari alla pubertà.

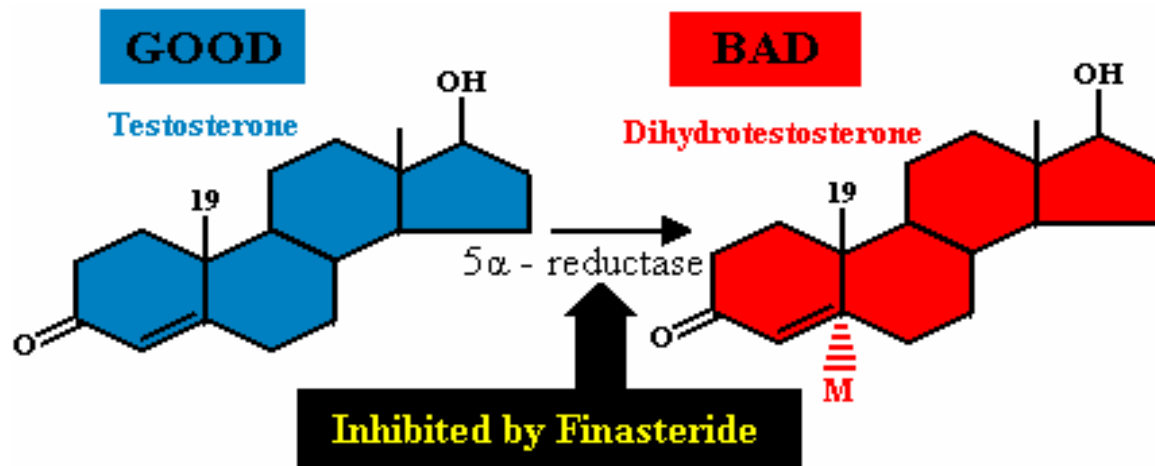
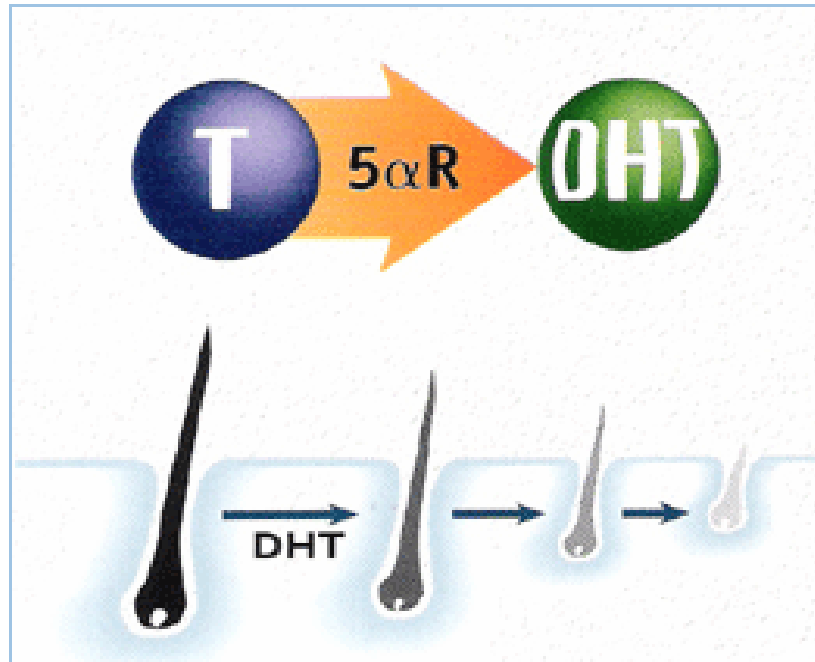


Parte del testosterone viene convertito nel suo principale metabolita
Diidrotestosterone dall'enzima 5-alfa reduttasi

Gli steroidi di primaria importanza per la riproduzione maschile sono:

- Testosterone
- Diidrotestosterone
- Estradiolo





Il testosterone circola legato a proteine di trasporto:

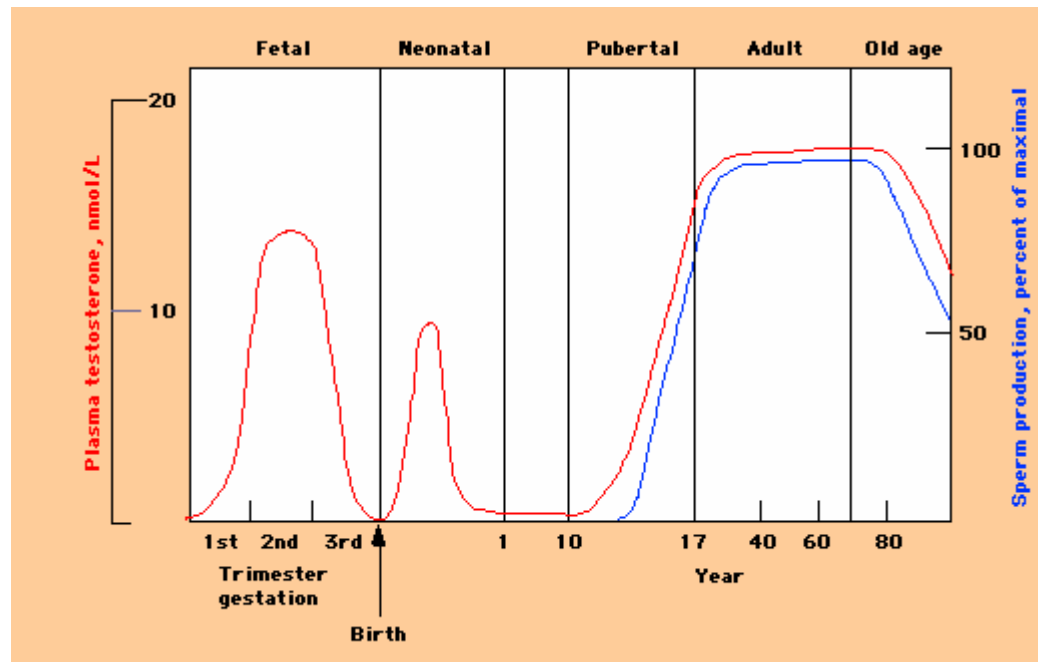
- 60% del testosterone lega l' SHBG
- il 2% circola libero (forma attiva)
- 38% lega l'albumina

Funzione testicolare nelle varie fasi della vita:

La produzione di testosterone inizia durante la vita fetale (7 settimana di gestazione)

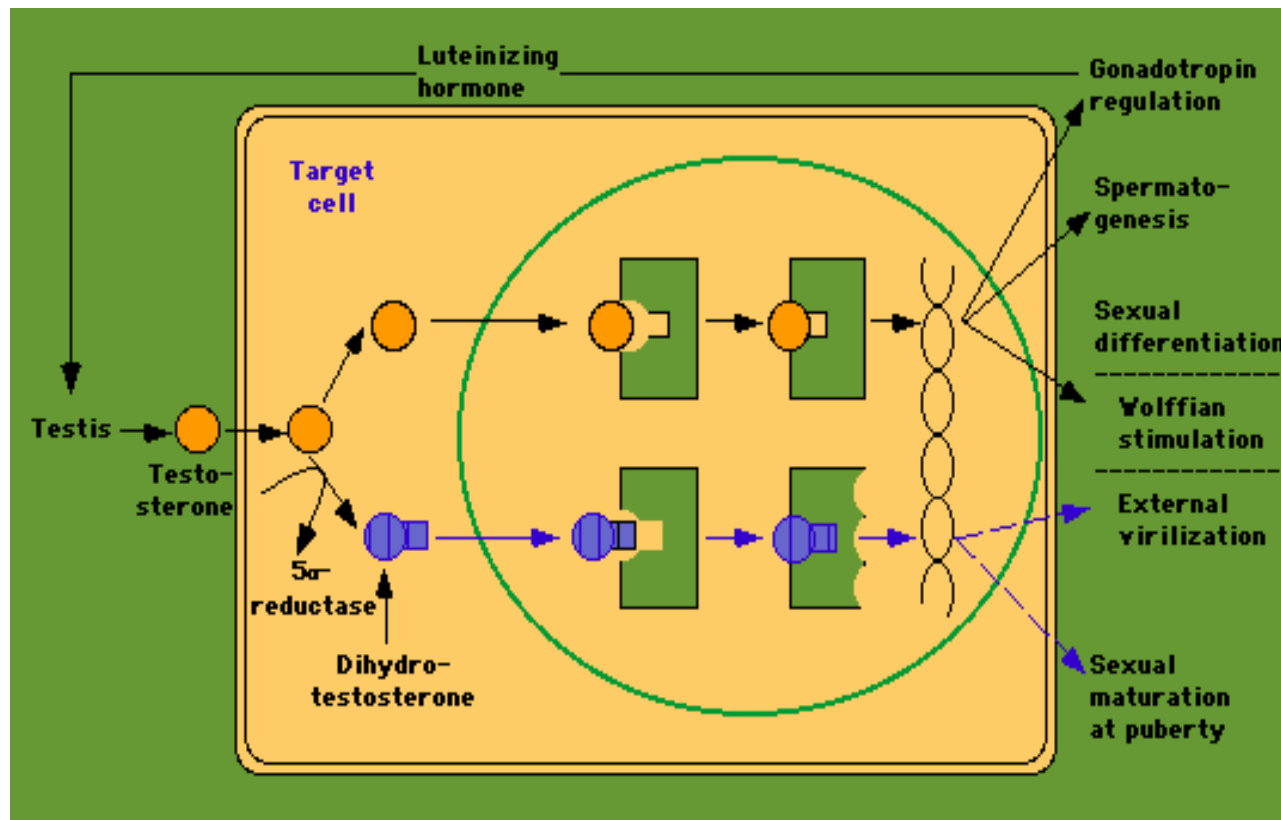
Poi la produzione si riduce e rimane simile nelle femmine e nei maschi. Subito dopo la nascita si ha un rialzo di T che dura 3-6 mesi.

I livelli di testosterone rimangono bassi fino alla pubertà.



Funzioni del testosterone:

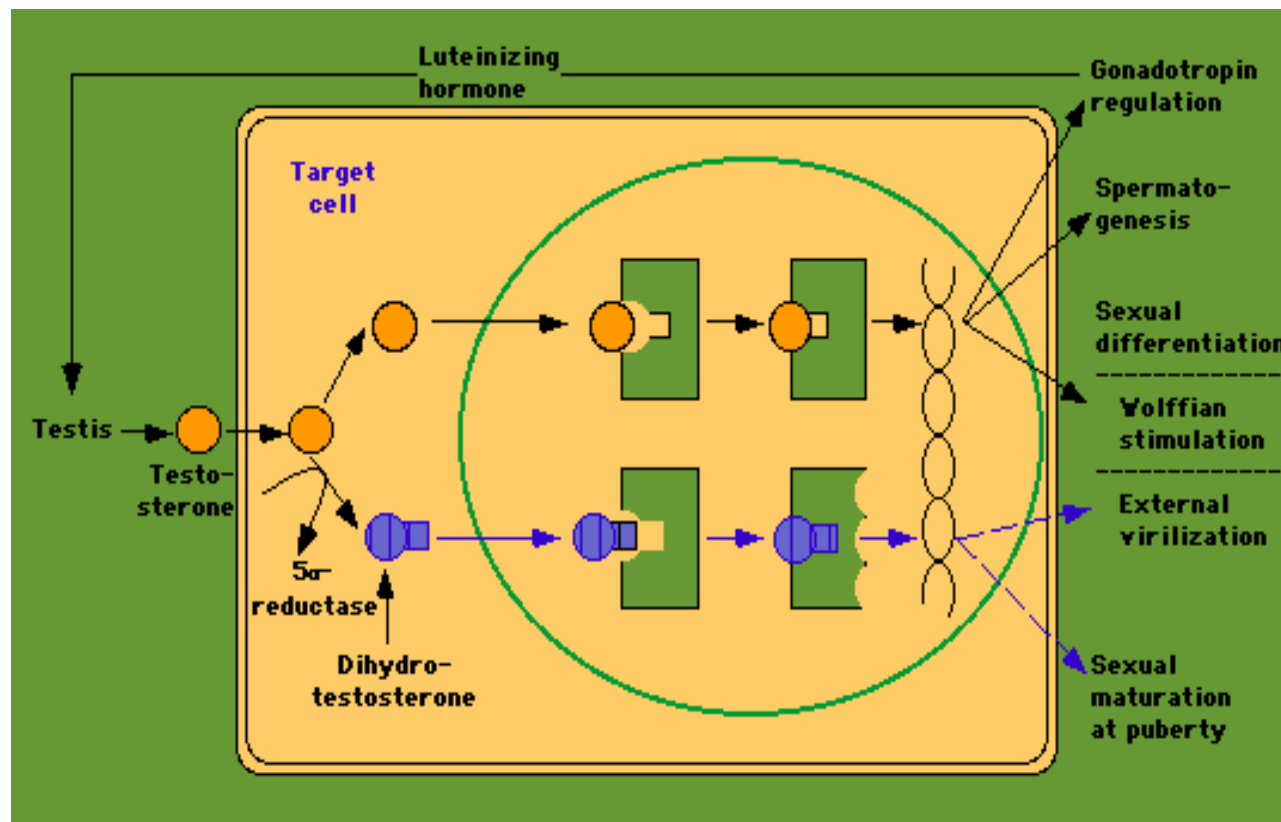
1. Regolazione delle gonadotropine (feedback negativo)
2. Spermatogenesi
3. Differenziazione sessuale
4. Differenziazione delle strutture di Wolff



Funzioni del Diidrotestosterone:

Virilizzazione genitali esterni

Maturazione sessuale alla pubertà: acquisizione caratteri sessuali secondari



Resistenza agli androgeni completa od incompleta:

Completa:

Alterazioni a livello dei recettori per gli androgeni

Cariotipo 46XY

Dotti di Wolff assenti o poco sviluppati

Genitali esterni di tipo femminile

La resistenza ormonale durante l'embriogenesi previene la mascolinizzazione dei genitali esterni e la differenziazione dei dotti di Wolff.

Deficit dell'enzima 5-alfa reduttasi:

- Difettiva conversione del testosterone in Diidrotestosterone
- Pseudoermafroditismo maschile
- Incompleta maturazione dei genitali esterni
- Normale differenziazione delle strutture di Wolff dipendenti dal Testosterone

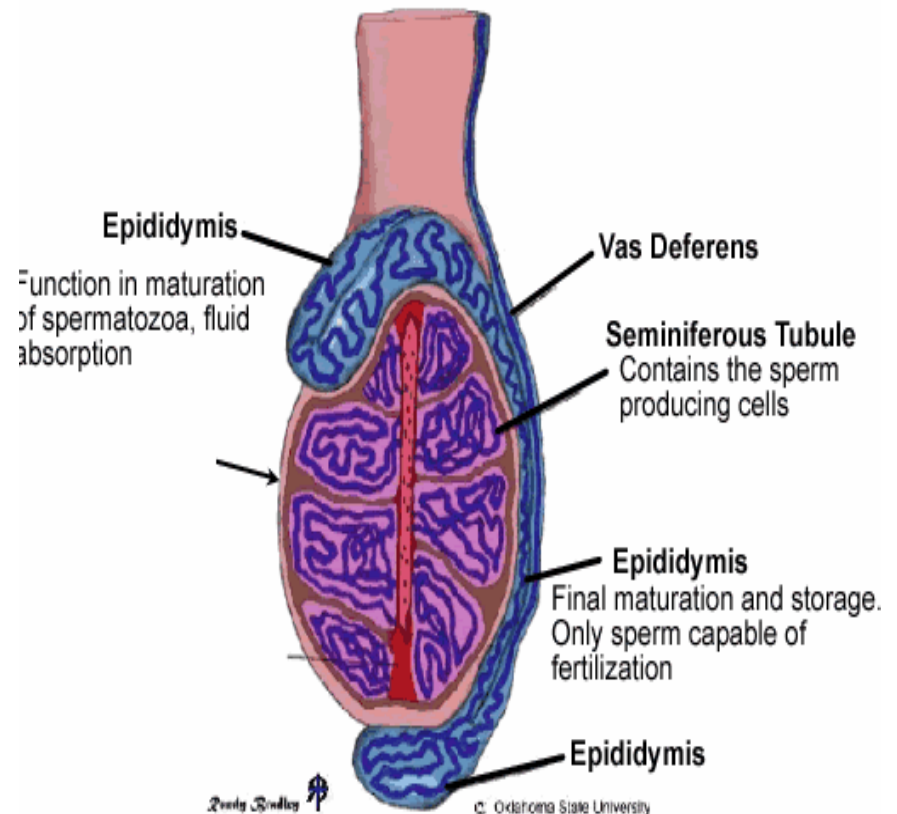
TUBULI SEMINIFERI:

Sono responsabili della produzione degli spermatozoi durante la vita riproduttiva maschile (dalla pubertà in poi).

Sono costituiti da:

- CELLULE DEL SERTOLI
- CELLULE GERMINALI

Formano una rete fitta di dotti detta **RETE TESTIS**

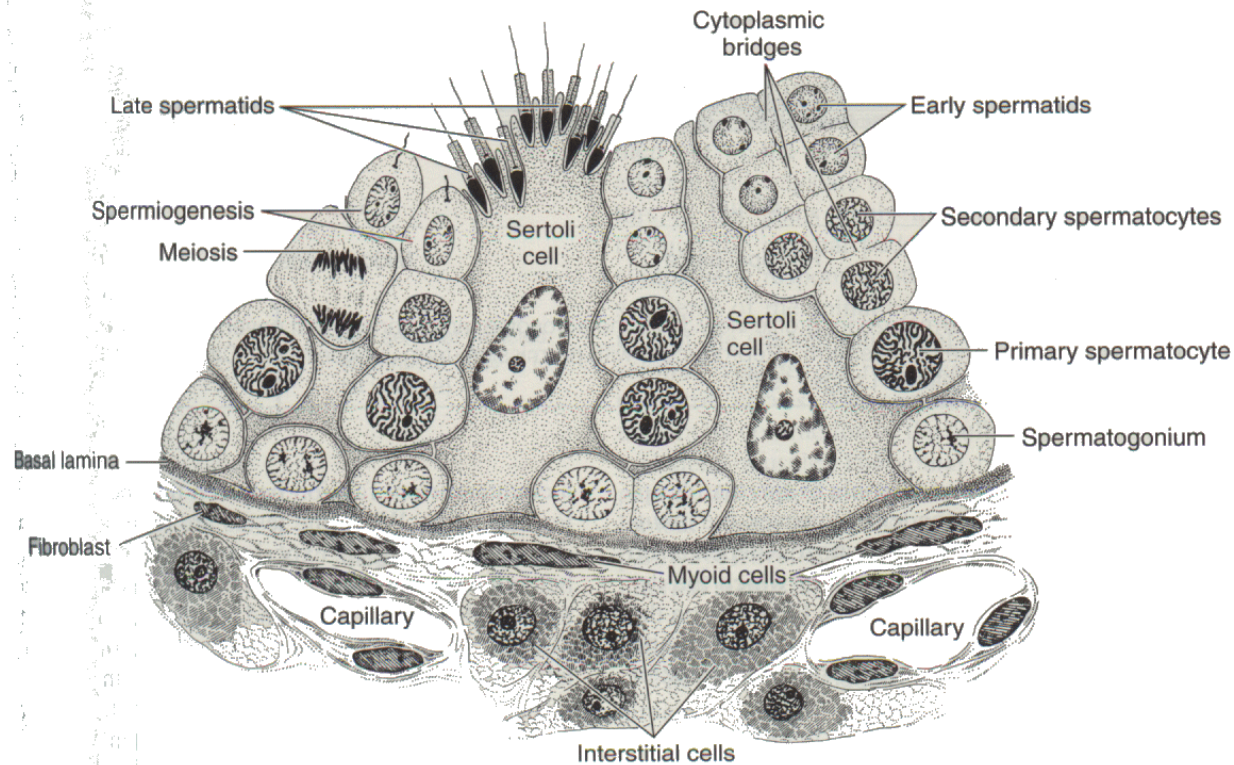


FUNZIONI DELLE CELLULE DEL SERTOLI:

- Prevengono il passaggio di proteine dallo spazio interstiziale, nel lume dei tubuli seminiferi, "barriera sangue-testicoli".
- Mantenimento di condizioni ideali per la differenziazione delle cellule germinali.
- Fagocitano attivamente le cellule germinali danneggiate ed i corpi residui
- In risposta all'FSH, secernono l'**Androgen-binding protein (ABP)**, che lega il testosterone con alta affinità.
L'ABP, entra nel lume dei tubuli, e fornisce alte concentrazioni di testosterone alle cellule germinali in sviluppo durante la spermatogenesi.

La funzione delle cellule del Sertoli è principalmente sotto il controllo dell'FSH.

Spermatogenesis

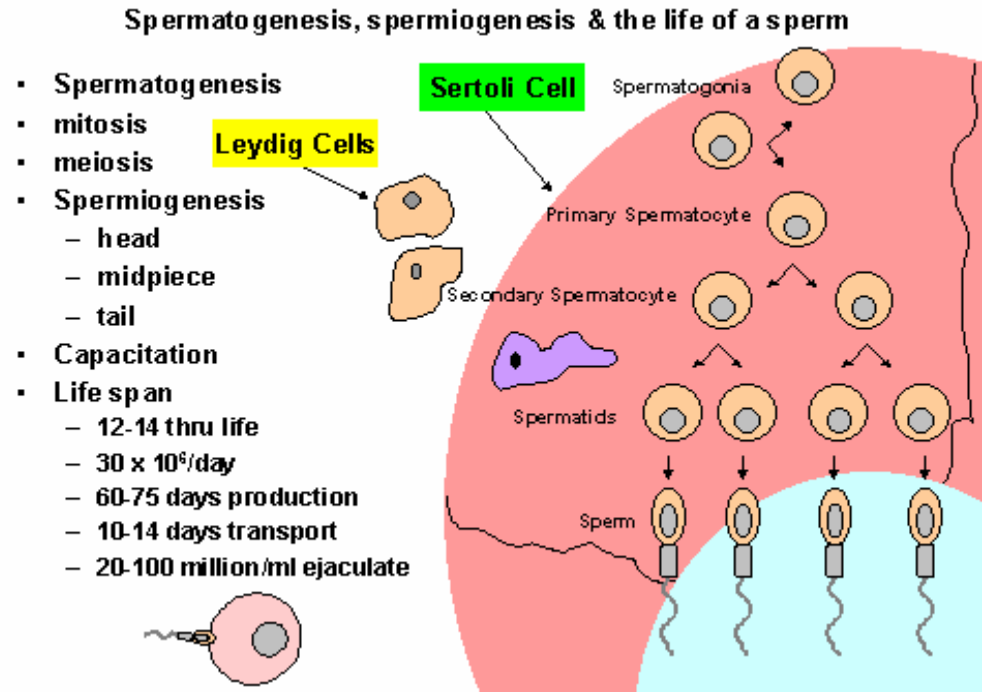


- La spermatogenesi comprende una fase meiotica che produce spermatidi e una fase di maturazione che produce spermatozoi
- per una corretta spermatogenesi è necessaria la presenza di androgeni a livello tubulare

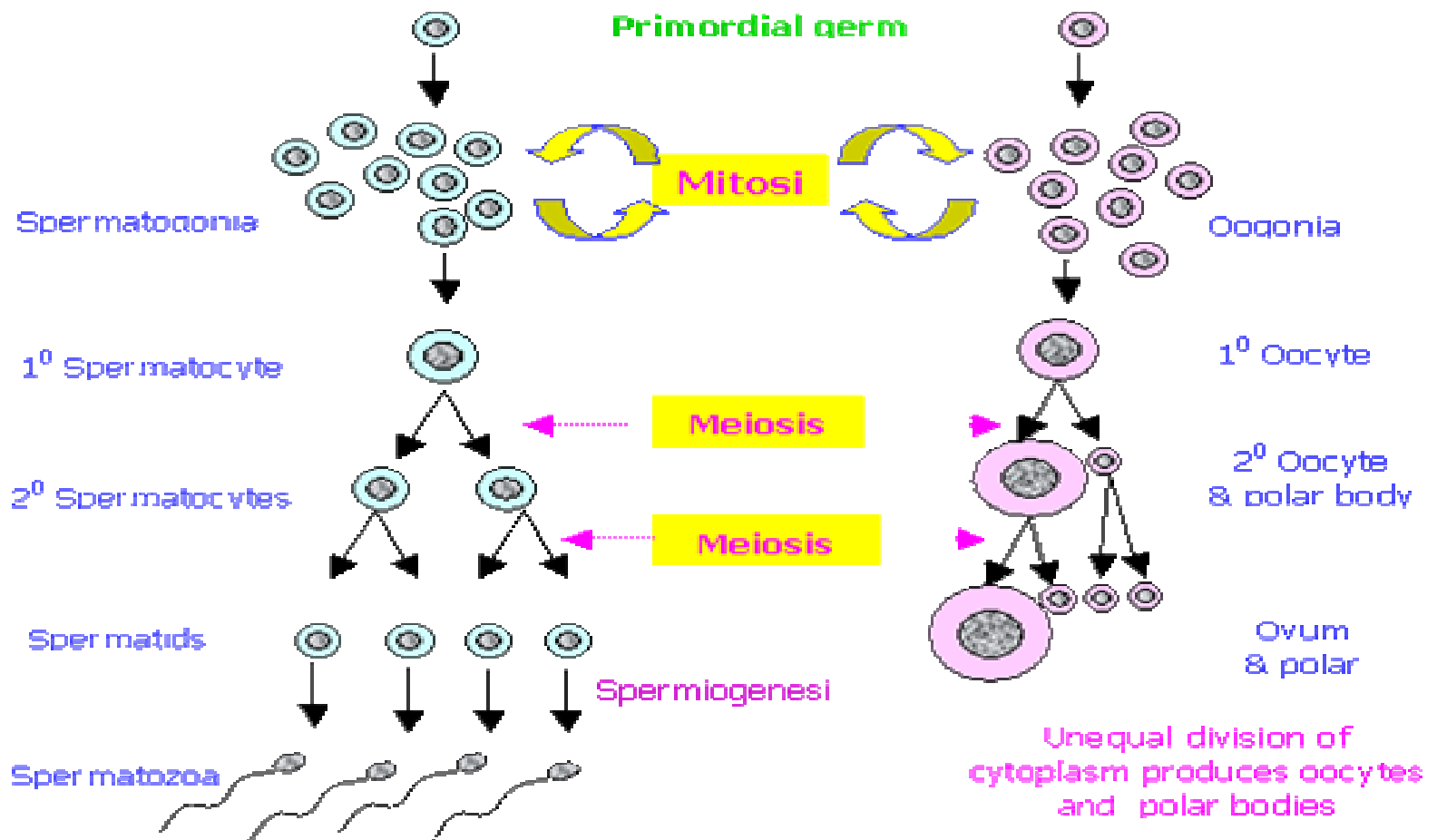
CELLULE GERMINALI

Vanno incontro a diversi stadi differenziativi:

- *Spermatogoni*
- *Spermatociti primari*
- *Spermatociti secondari*
- *Spermatidi*
- *Spermatozoi*



Il processo di maturazione degli spermatozoi va sotto il nome di **Spermatogenesi**.

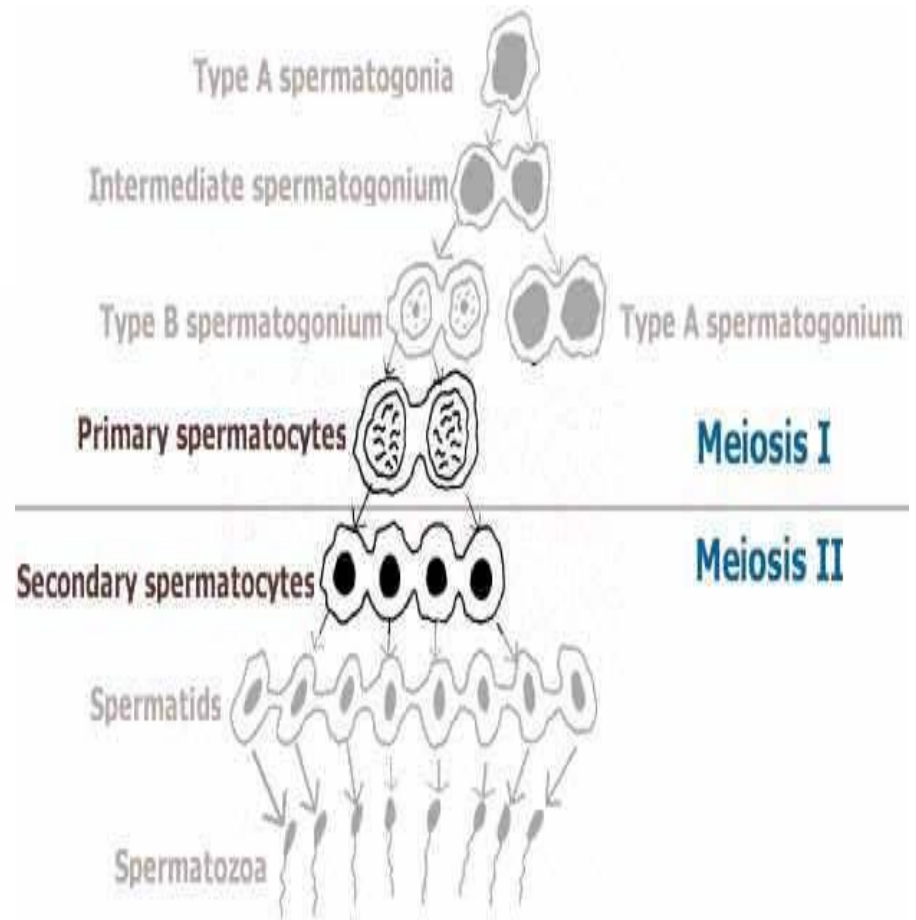


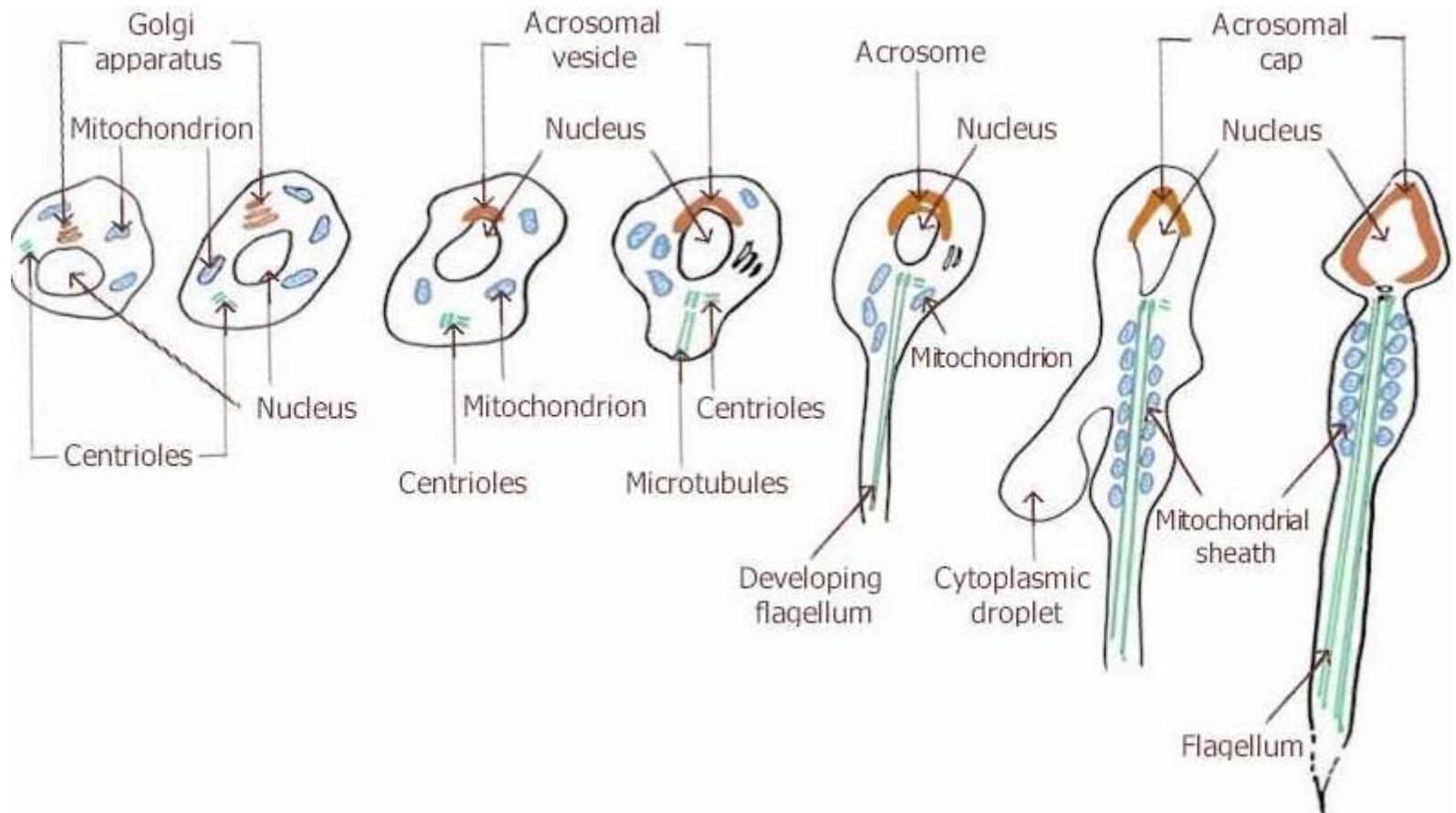
Spermatogenesi

Comprende tre processi:

- 1- Moltiplicazione delle cellule germinali
- 2- Riduzione del numero di cromosomi dallo stato DIPLOIDE allo stato APLOIDE (meiosi)
- 3- Formazione di una struttura complessa (spermatozoo) che consenta:

la motilità, la generazione di energia per promuovere la motilità, e la protezione del corredo cromosomico da possibili danni ambientali.

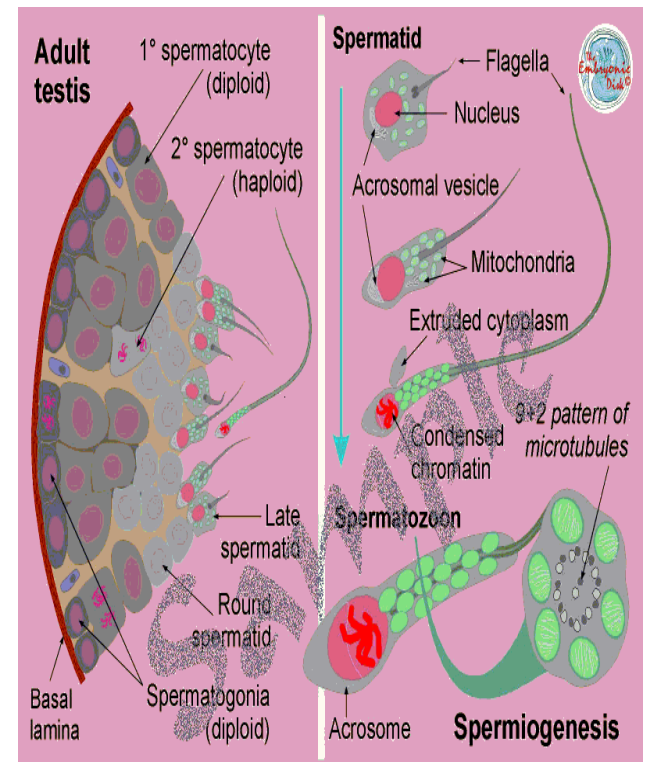
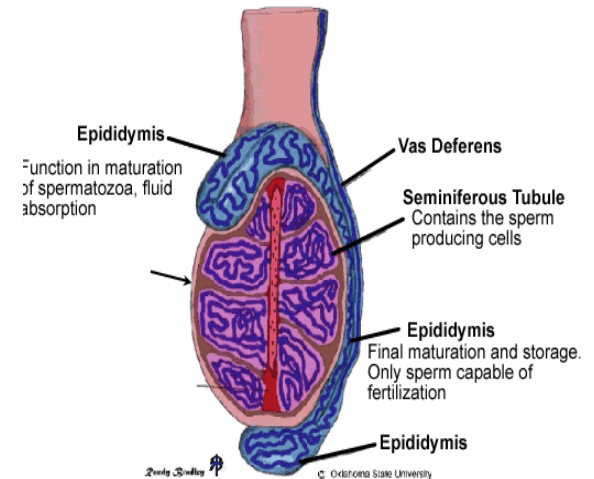




Gli spermatozoi sono trasportati lungo i tubi efferenti all'**epididimo** attraverso la pressione del fluido testicolare, il movimento delle ciglia.

Quando sono rilasciati dal testicolo, gli spermatozoi sono ancora immaturi ed incapaci di fertilizzare.

Durante circa **12 giorni di transito** lungo l'epididimo, gli spermatozoi vanno incontro a cambiamenti funzionali essenziali per il processo della fertilizzazione della cellula uovo.



Le vescicole seminali

due strutture ghiandolari

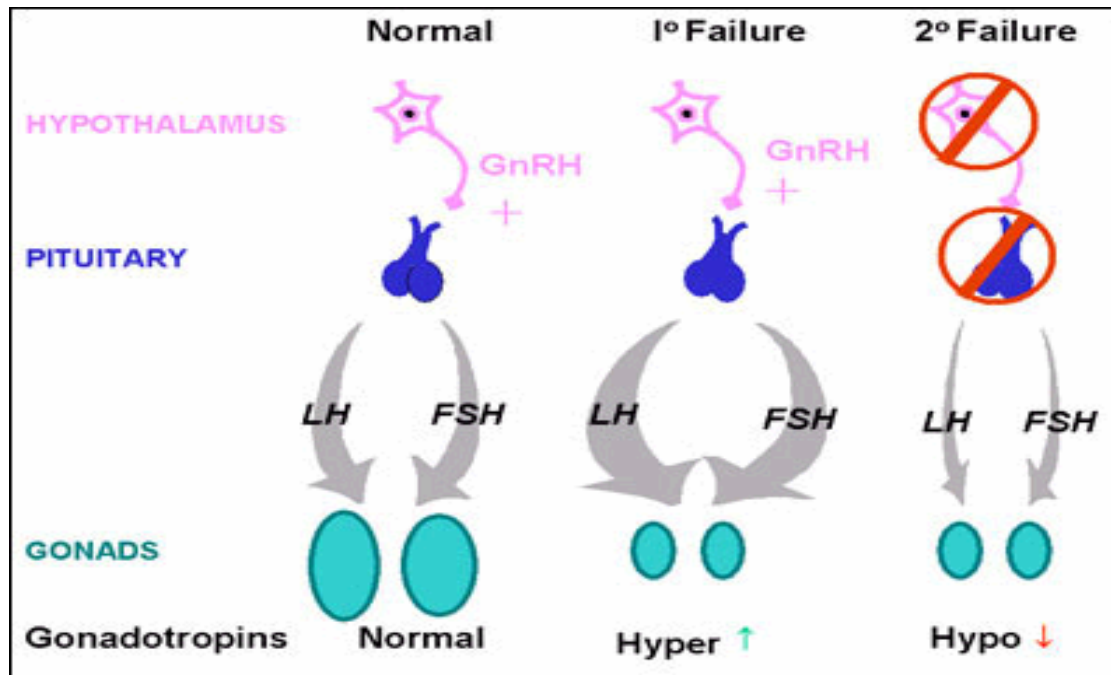
sono la fonte del fruttosio del liquido seminale, che provvede per il nutrimento degli spermatozoi.

Altra componente del liquido seminale è fornito dalla prostata: Ac. Citrico, colesterolo, fosfolipidi, zinco.

IPOGONADISMI:

Primitivi: IPOGONADISMO IPERGONADOTROPO

Secondari: IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO



Ipogonadismi Primitivi: forme congenite

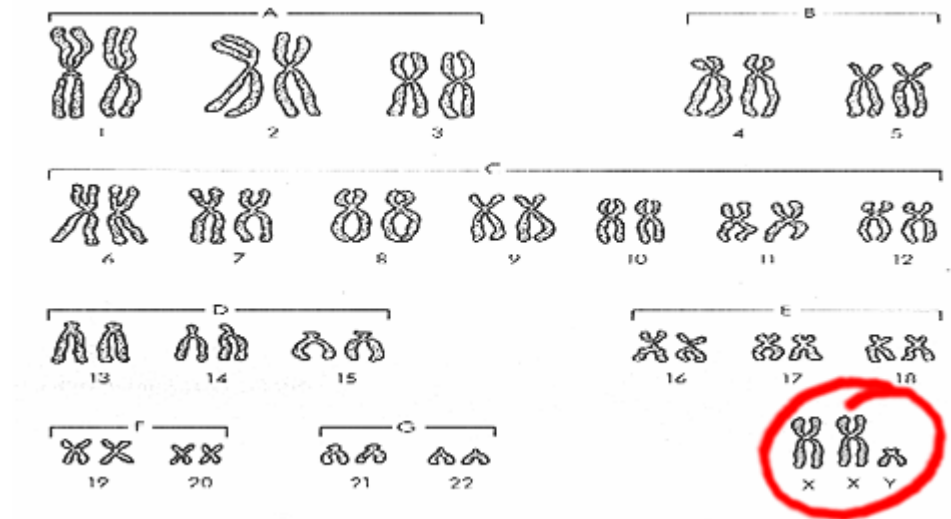
Sindrome di Klinefelter: Causa più comune di ipogonadismo primitivo.

Patogenesi:

Sindrome classica: Genotipo **XXY** dovuto ad una non-disgiunzione meiotica materna che risulta in una cellula uovo con due cromosomi X.

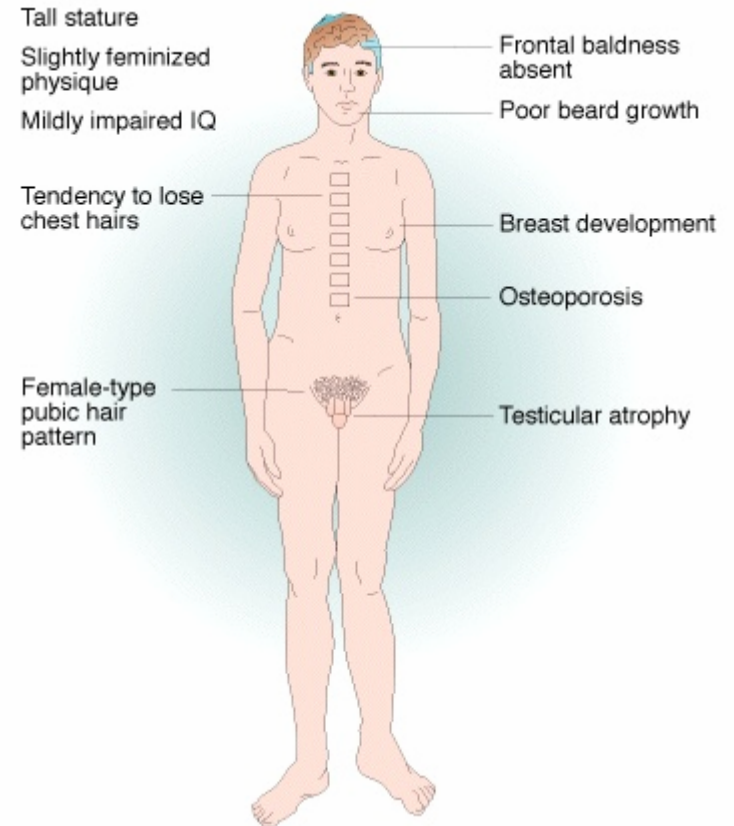
Correlazione positiva con l'età materna alla nascita.

Varianti: XXXY; XXXXY;
XXYY; XXY\mosaicismo



Caratteristiche cliniche:

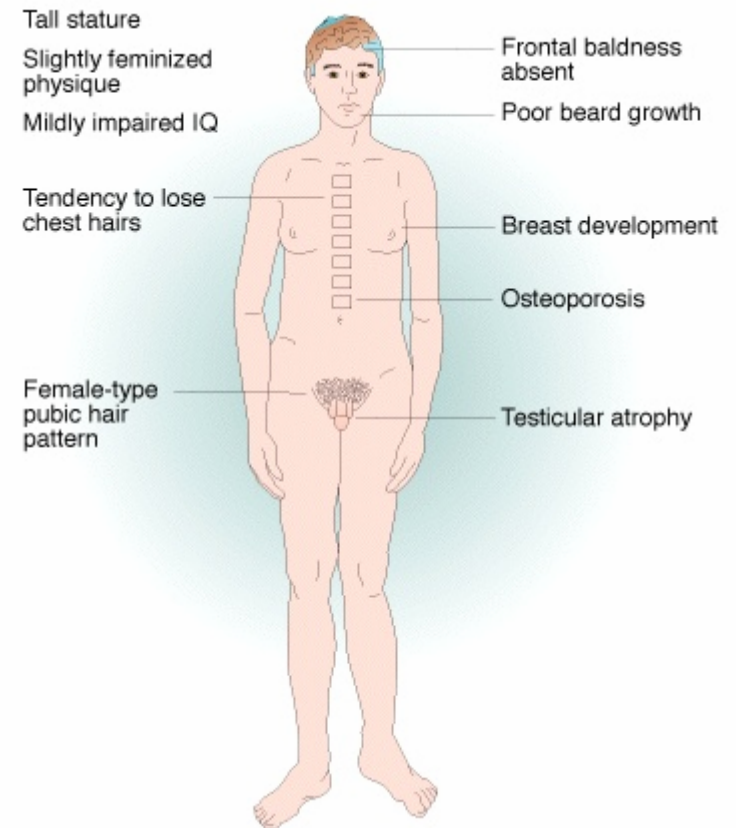
- Non evidenti fino alla pubertà.
- I tubuli seminiferi vanno incontro a *fibrosi e ialinizzazione*.
- Testicoli più piccoli di dimensione, di aumentata consistenza.
- Azospermia.
- Cellule del Leydig funzionalmente anomale
- Rate di secrezione del testosterone ridotto
- Aumento compensatorio di LH



Sindrome di Klinefelter

- Aumento LH-indotto della sintesi di *estradiolo*. Il rate elevato estradiolo\testosterone è responsabile della *ginecomastia e femminilizzazione*

- Pubertà ritardata
- Anomale proporzioni scheletriche: aumentata crescita degli arti superiori rispetto a quelli inferiori
- La presenza di più di un cromosoma Y è associata ad aggressività.



Criptorchidismo

Anomala posizione dei testicoli nello scroto.
Monolaterale o bilaterale.

Frequenza: 5 % dei maschi

Caratteristiche cliniche:

Diverse localizzazioni:

- 50% dei casi a livello dell'anello inguinale esterno.
- 19% nel canale inguinale
- 9% intraaddominale
- 23% ectopico (sede lontana dal normale pathway di discesa del testicolo dalla cavità addominale allo scroto)

Complicanze legate al Criptorchidismo

- L'aumento della temperatura del testicolo di 1.5- 2°C (temperatura differenziale tra addome e sacca scrotale) determina una depressione della spermatogenesi.
- Aumentato rischio di sviluppare neoplasie testicolari
- Aumentato rischio di sviluppare ernie inguinali

Necessità di correggere chirurgicamente il Criptorchidismo prima dei tre anni di vita.

IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO:

Disordini dell'asse ipotalamo-ipofisi

Panipopituitarismo

- Deficit isolato di LH
- Deficit di LH e FSH
- Sindrome di Prader-Willi
- Sindrome di Laurence-Moon-Biedl
- Iperprolattinemia