

# OVAIO

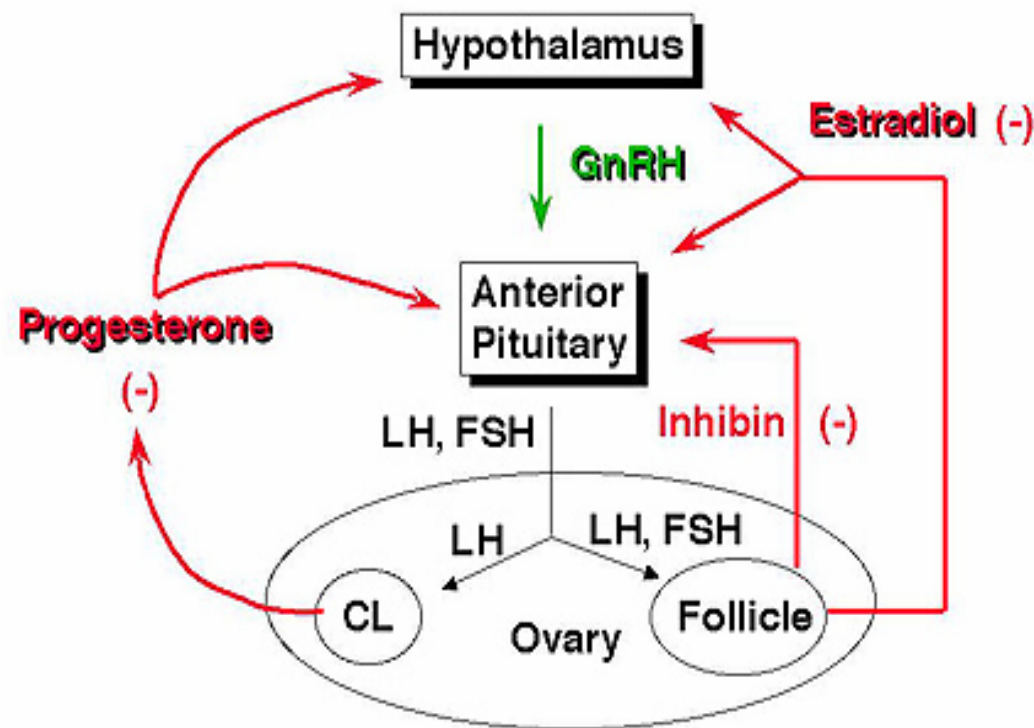
## FUNZIONE ENDOCRINA

Produzione di ormoni: Estrogeni, Progesterone, Androstenedione

## FUNZIONE RIPRODUTTIVA

Produzione di cellule germinali: Ovociti (liberati nella vita fertile adulta)

Sotto il controllo dell'asse ipotalamo-ipofisi



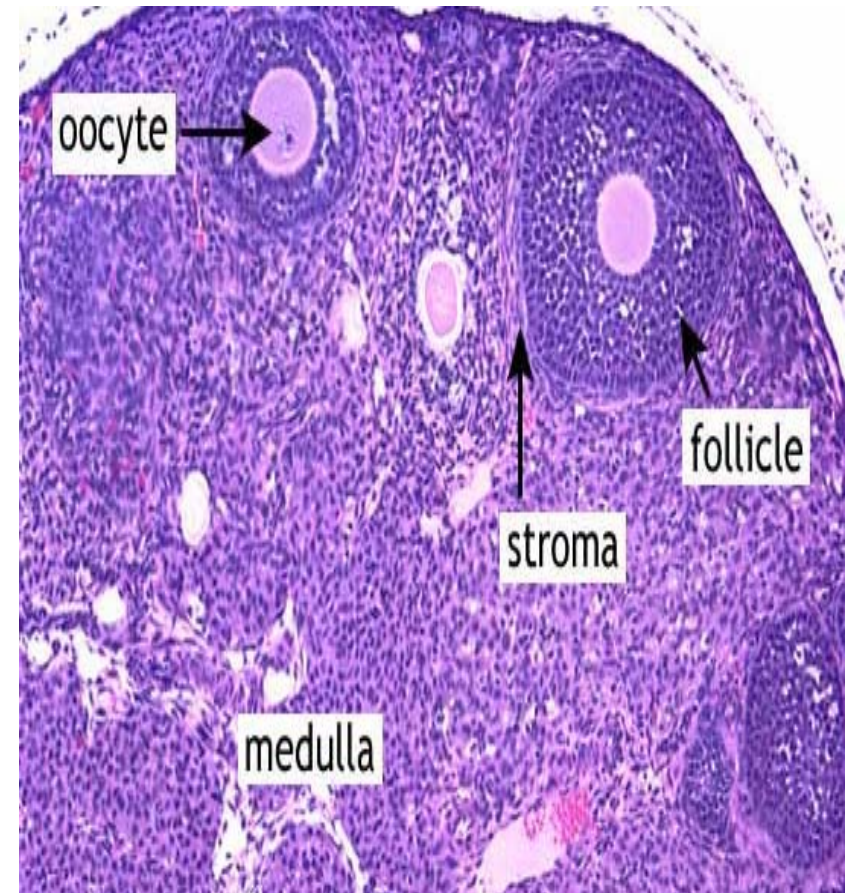
## Struttura dell'OVAIO

- **Zona centrale o Midollare:**  
rete di vasi sanguigni e tessuto connettivale

- **Zona periferica o Corteccia:**

- Follicoli* contenenti i gameti femminili o ovociti

- cellule steroidogeniche: cellule interstiziali



# Fasi di maturazione delle cellule germinali

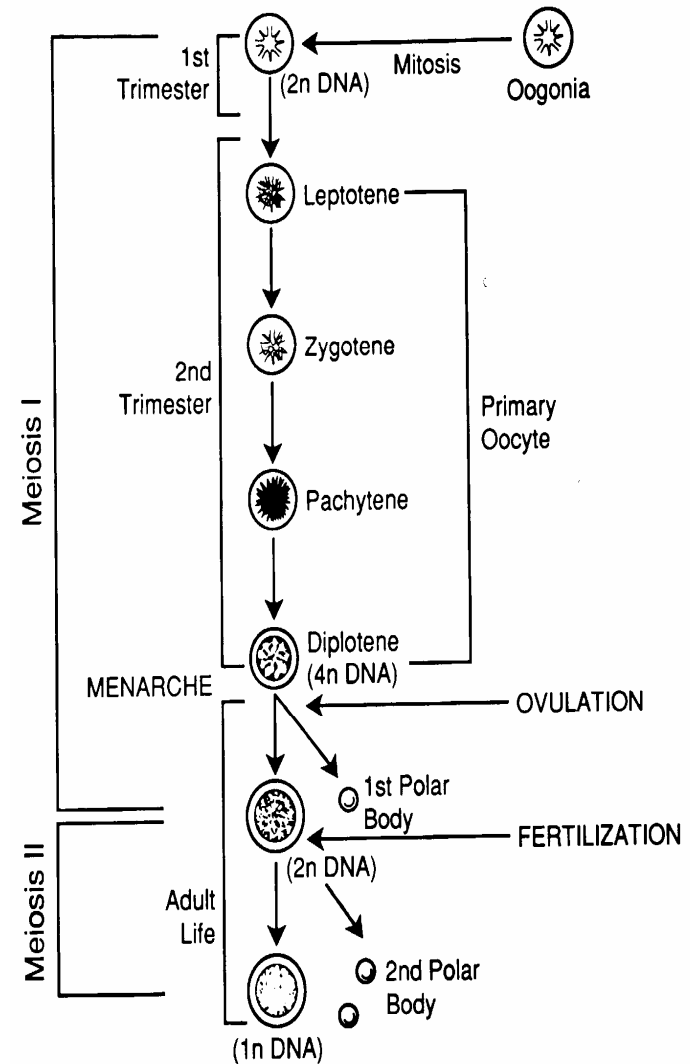
Nella vita fetale

6-7 milioni di OVOGONI

↓  
**ATRESIA**

↓  
1 milione alla nascita

↓  
400.000 al menarca



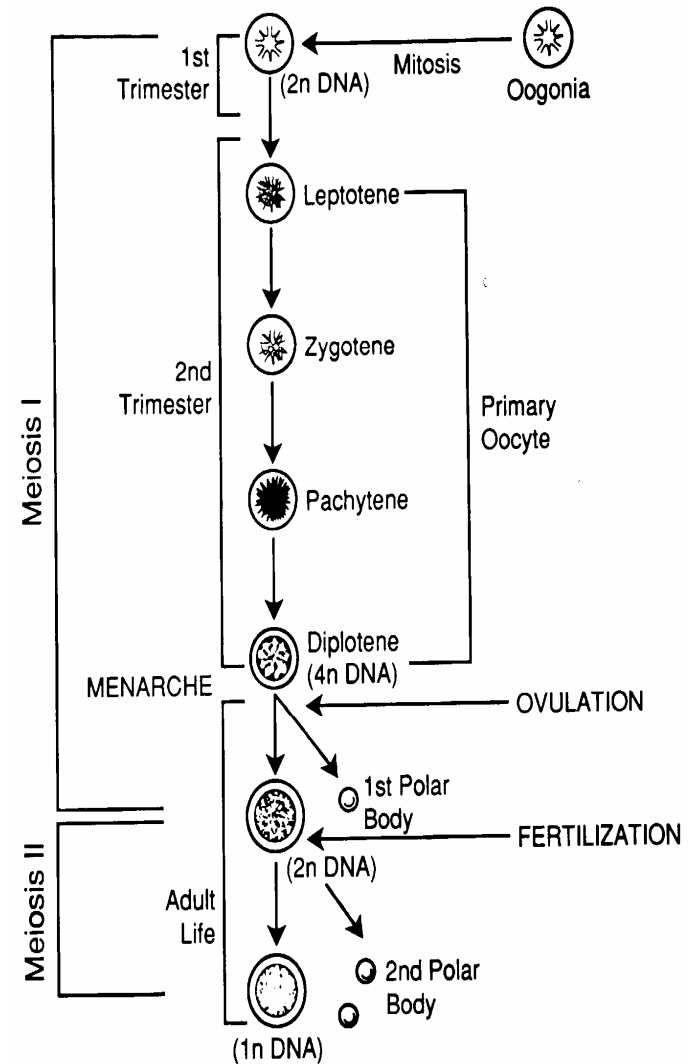
## Fase proliferativa delle cellule germinali:

Tra la ottava e la 12 settimana di gestazione gli ovogoni sono convertiti in OVOCITI PRIMARI.

### Necessità di dimezzare il corredo cromisomico:

meiosi che si arresta allo stato di diplotene della prima divisione meiotica fino al menarca.

La seconda divisione meiotica inizia dopo l'ovulazione e si completa dopo la fecondazione.



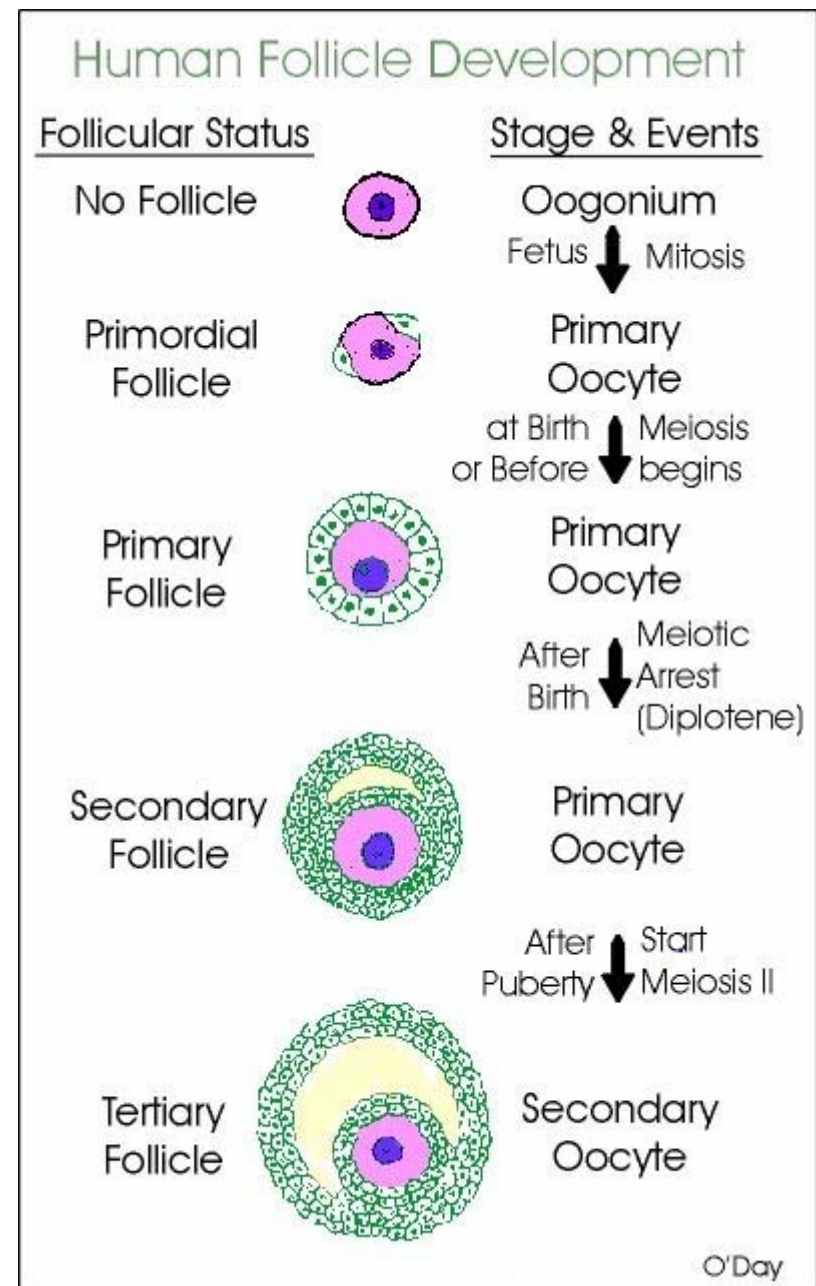
# Fasi di sviluppo del follicolo-I

Circa al sesto mese dalla nascita, l'ovocita primario si circonda di uno strato di cellule della granulosa per formare il

## FOLLICOLO PRIMORDIALE.

Una membrana basale separa il follicolo primordiale dal tessuto stromale.

I due ormoni che regolano lo sviluppo follicolare sono: **LH e FSH.**



## Fasi di sviluppo del follicolo- II

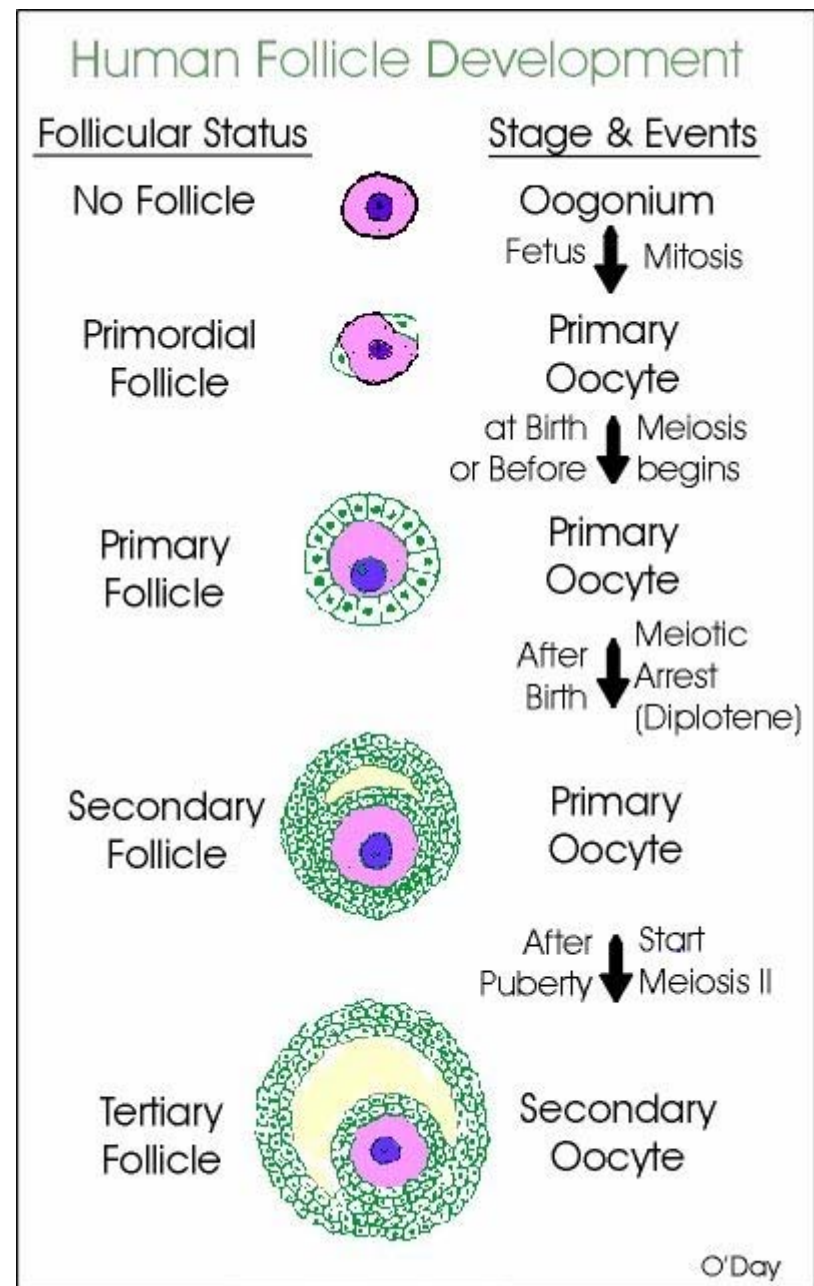
### FOLLICOLO PRIMARIO:

l'ovocita si allarga. Si forma una membrana:

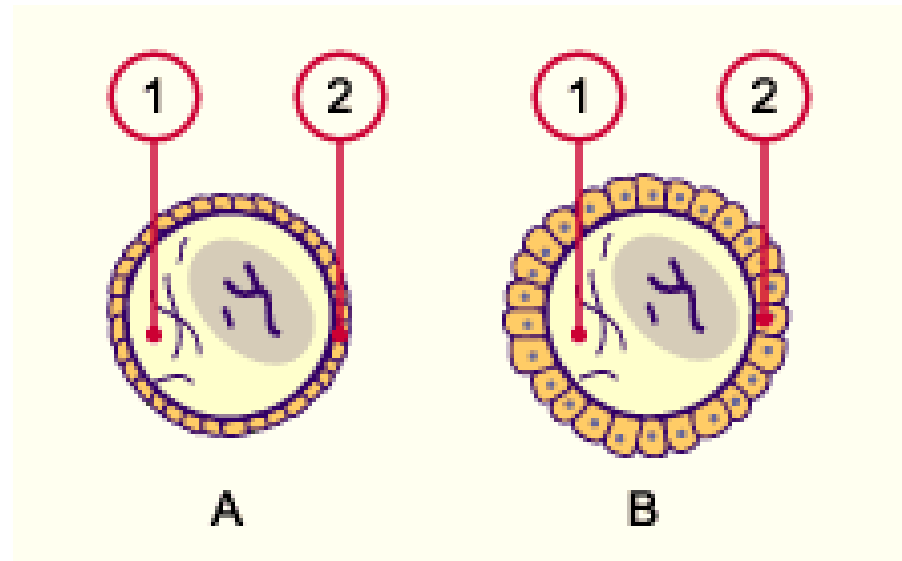
**ZONA PELLUCIDA:** circonda l'ovulo e lo separa dalle cellule della granulosa.

Le cellule della granulosa aumentano e assumono una struttura cuboidale.

La maturazione finale dei follicoli ovarici inizia nella pubertà.



- A- Primordial follicle  
B- Primary follicle  
1- Oocyte  
2- Follicular epithelium

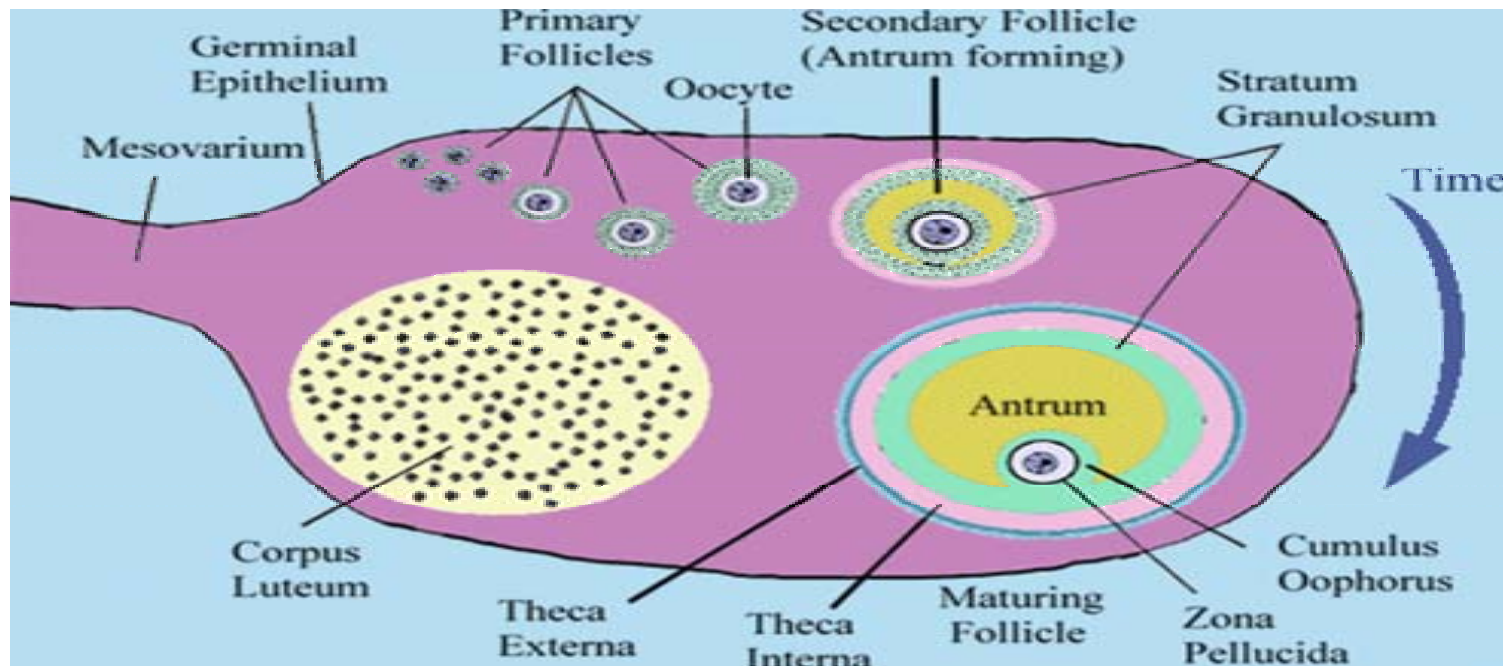


Nel passaggio tra follicolo primordiale a follicolo primario, le cellule che circondano l'ovocita assumono un aspetto cuboidale

## Fasi di sviluppo del follicolo-III

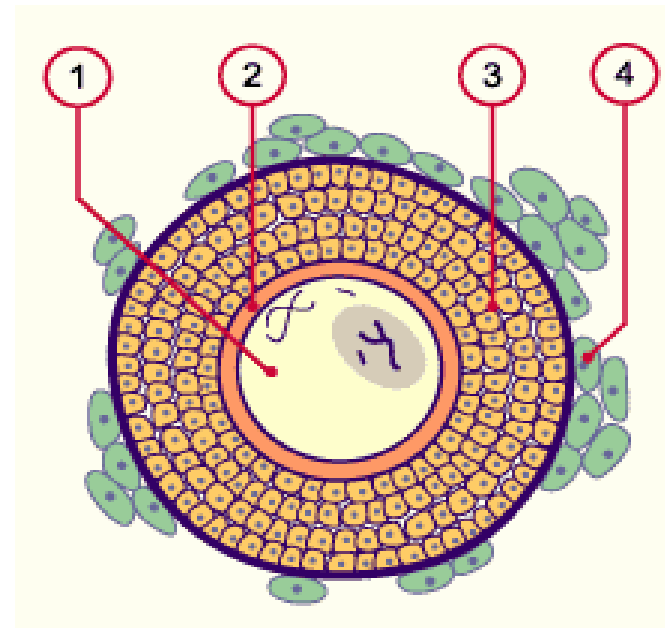
**FOLLICOLO SECONDARIO:** ulteriore proliferazione delle cellule della granulosa e crescita dell'ovocita.

Le cellule stromali differenziano per costituire le cellule della teca.



## Struttura del Follicolo secondario

1. Ovocita
2. Zona Pellucida
3. Strato granuloso
4. Cellule della Teca



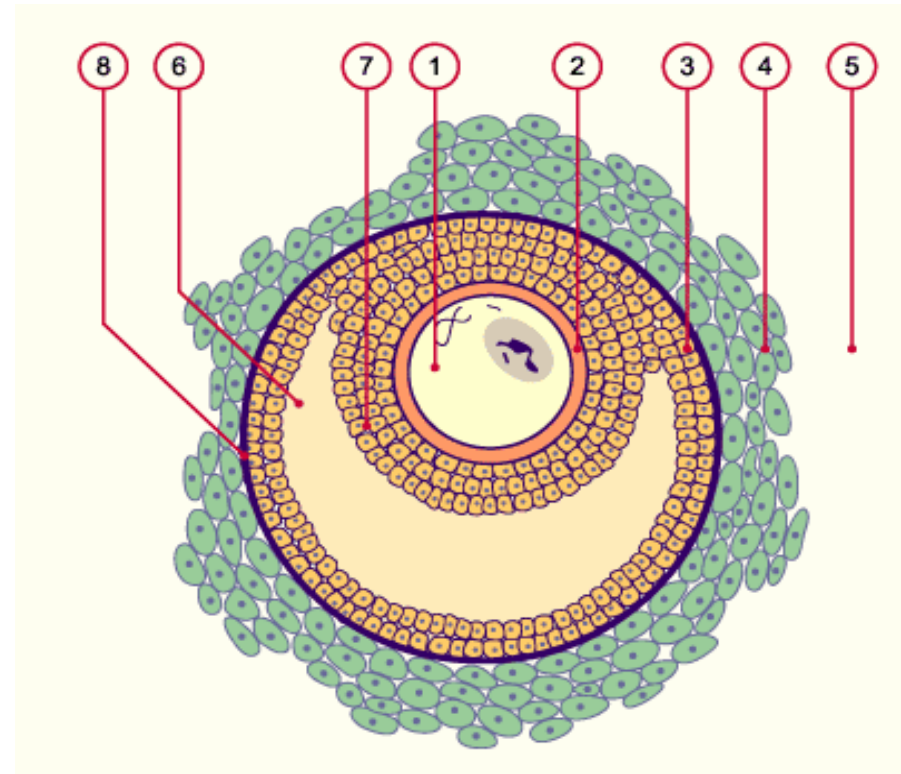
Nella transizione tra follicolo primario a secondario lo strato granuloso si allarga aumentando le cellule dell'epitelio follicolare. Lo stroma ovarico si organizza intorno al follicolo secondario per formare le cellule della teca (interna ed esterna).

## FOLLICOLO TERZIARIO:

Comparsa di uno spazio ripieno di liquido tra le cellule della granulosa: **ANTRO**.

Il fluido consiste di trasudato di plasma

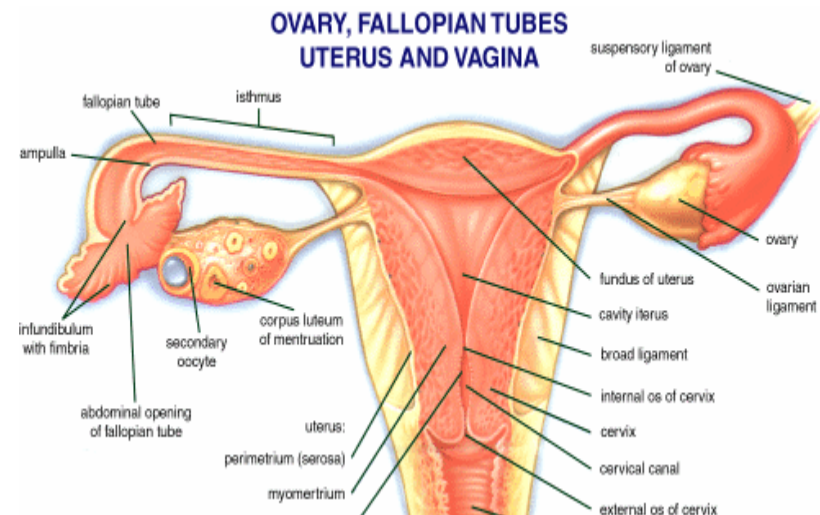
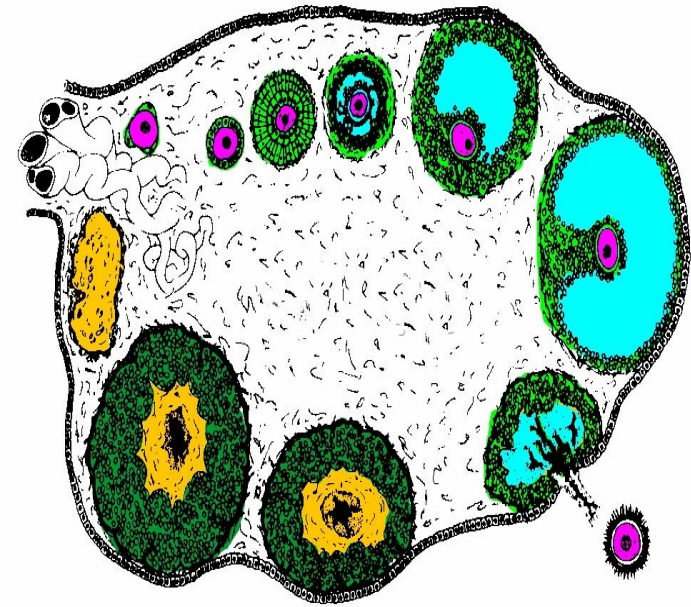
1. Oocyte
2. Pellucid zone
3. Stratum granulosum
4. Teca interna
5. Teca esterna
6. Antro
7. Cumulus oophorus (Granulosa cells, together with the oocyte)
8. Basal lamina between theca and stratum granulosum



## Fasi di sviluppo del follicolo-IV

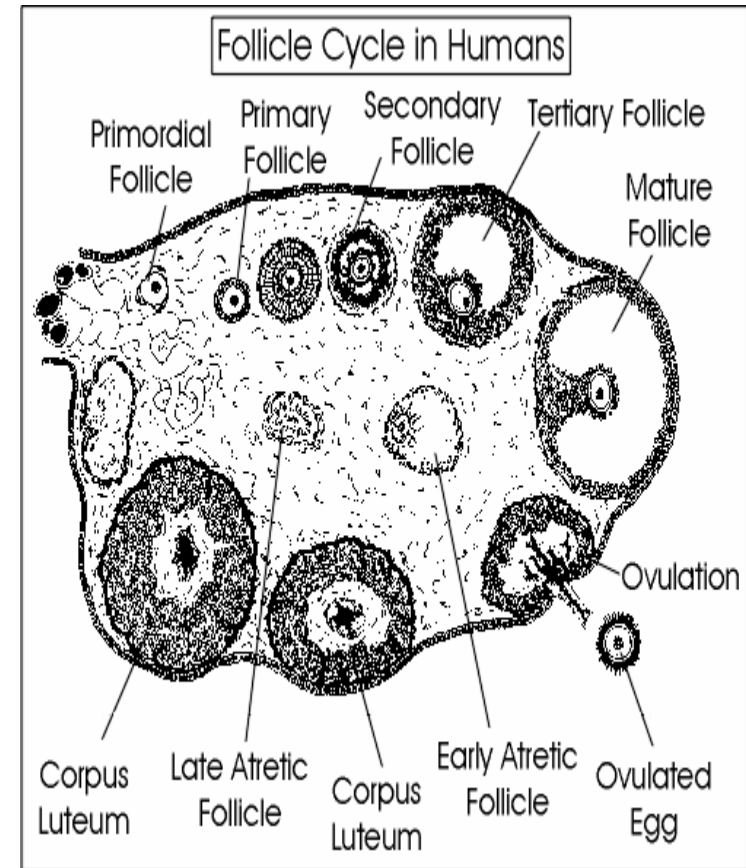
**FOLLICOLO DI GRAAF:** Aumento del liquido antrale.  
Fase maturativa avanzata. L'ovulo è pronto per essere rilasciato.  
**Processo dell'ovulazione.**

L'ovulo è captato dalle fimbrie delle tube di Fallopio. Il trasporto è aiutato dall'azione delle ciglia e dalla contrazione delle tube.



## Fasi di sviluppo del follicolo-V

Il follicolo residuo dopo l'espulsione dell'ovulo viene convertito in **CORPO LUTEO**.



## Funzioni del corpo luteo:

1- *organo endocrino transiente.*

Produce **progesterone** per circa 14 giorni.

2- prepara l'endometrio uterino già esposto agli estrogeni, ad accettare l'uovo fecondato e a stabilire l'inizio della gravidanza.

In assenza di gravidanza (assenza di hCG) è trasformato in una cicatrice fibrotica, il **CORPUS ALBICANS**

## Sviluppo del follicolo dominante: tre stadi

*reclutamento, selezione, dominanza.*

**RECLUTAMENTO:** da un pool di follicoli non proliferanti è reclutata una piccola quota di follicoli durante i primi 4 giorni del ciclo in risposta all'FSH.

I follicoli reclutati o vanno incontro ad ovulazione o ad atresia.

**SELEZIONE:** un follicolo è scelto per ovulare tra quelli reclutati (giorno 5-7 del ciclo).

**DOMINANZA:** il follicolo selezionato cresce e sopprime la maturazione degli altri.

# Funzioni endocrine dell'ovaio

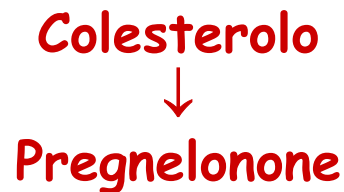
Steroidi sessuali: estrogeni, progesterone, androgeni

Relaxina

Inibina

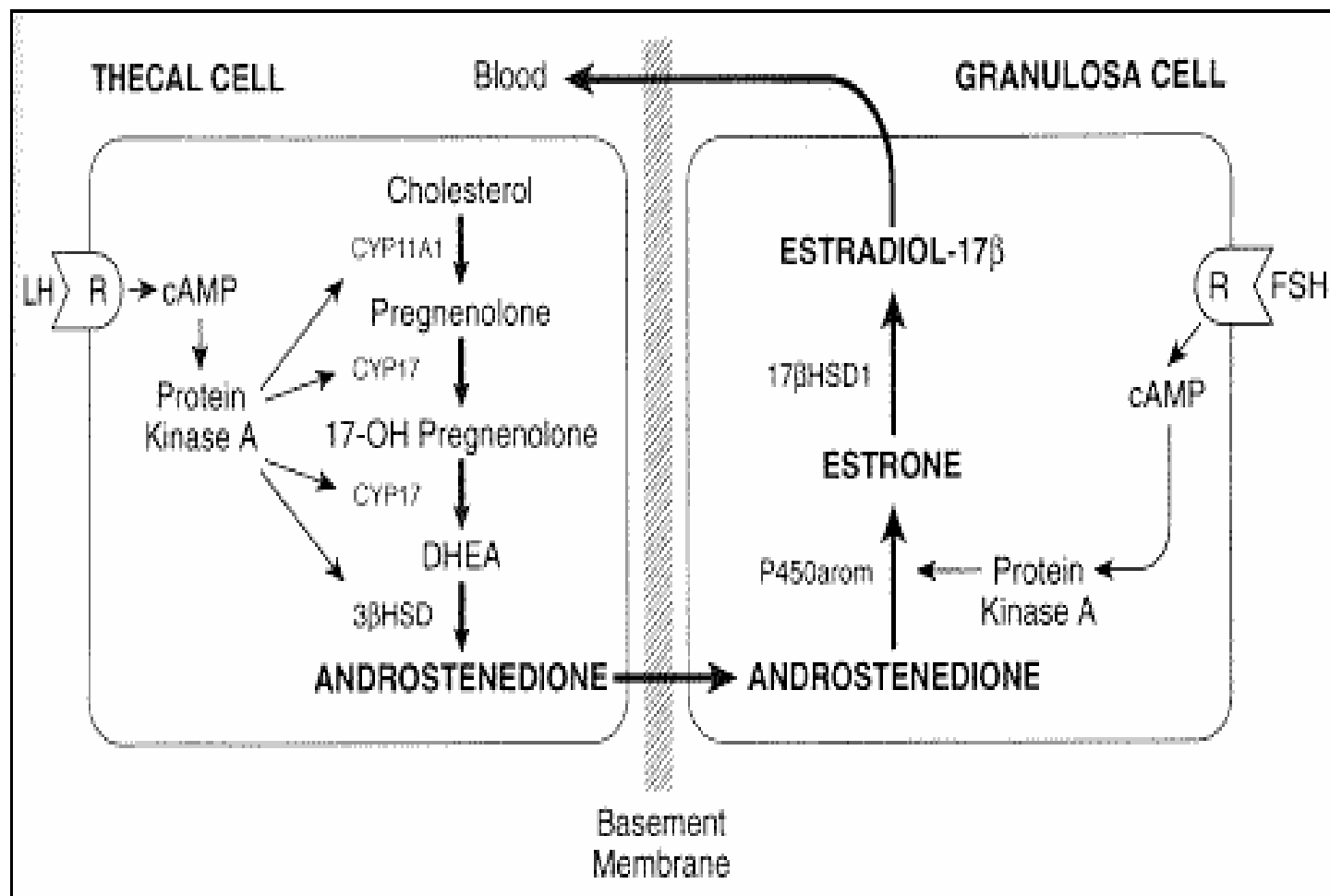
Prostaglandine

Il pathway di biosintesi simile a quello surrenalico.



Questa reazione è il rate-limiting step ed è controllata dall'LH.

## Biosintesi degli ormoni ovarici



## Trasporto degli ormoni dell'Ovaio

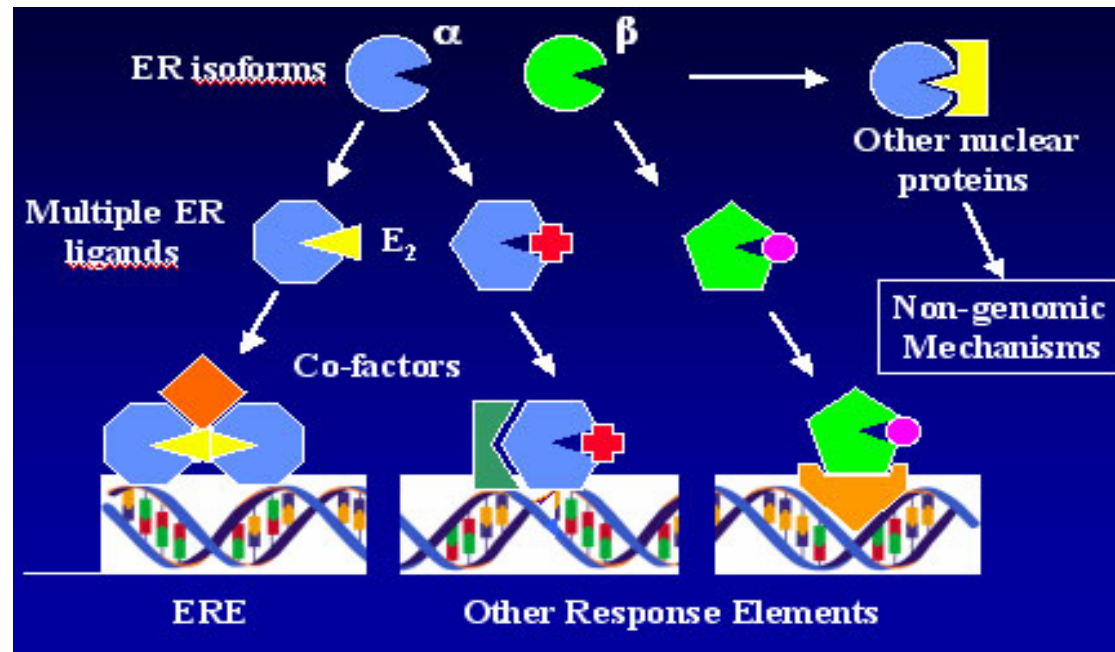
L'**estradiolo** lega l'SHBG con maggiore affinità e l'albumina con un'affinità ridotta.

Il **progesterone** lega con maggiore affinità la CBG e con minore affinità l'albumina.

# Effetti fisiologici degli steroidi ovarici:

Entrano nella cellula per diffusione, raggiungono il **nucleo**, dove si legano ai recettori.

Il complesso ormone-recettore forma un omodimero che lega delle regioni del nucleo, *Estrogen-responsive elements*, per attivare la trascrizione genica.



# Recettori per gli estrogeni

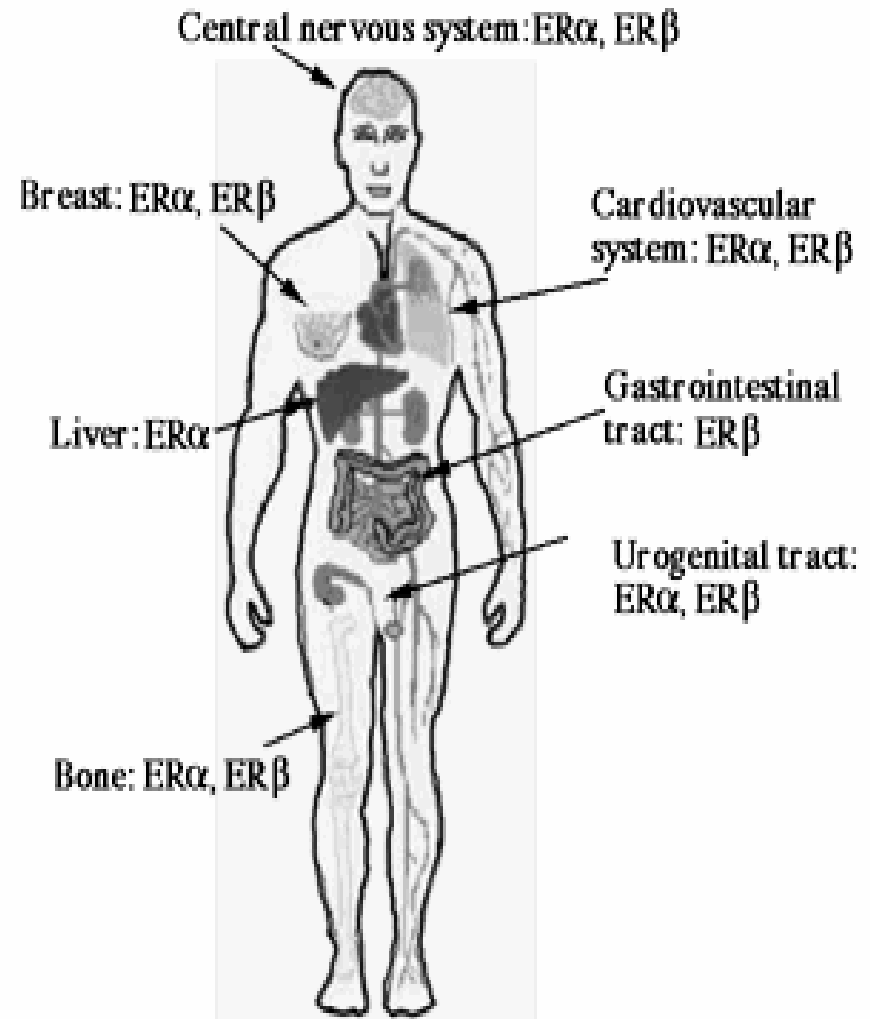
Ci sono due distinti recettori per gli estrogeni:

**ER-alfa** e **ER-beta**.

Legano entrambi gli estrogeni

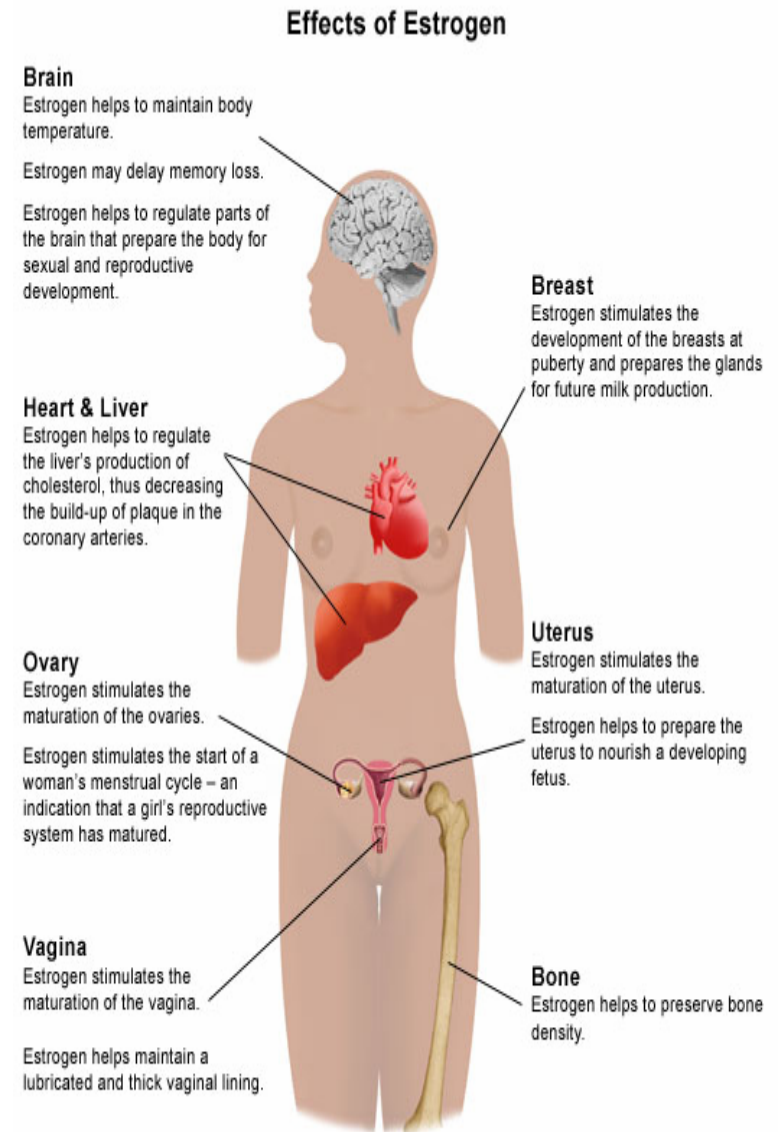
*Hanno distinte localizzazioni e concentrazioni.*

Hanno una diversa struttura.



# Funzioni biologiche degli estrogeni:

- 1- Maturazione dell'apparato genitale femminile.
- 2- Sviluppo dei caratteri sessuali secondari.
- 3- Maturazione ossea nella pubertà
- 4- Distribuzione del grasso corporeo.
- 5- Produzione epatica di molte proteine di trasporto tra cui quelle per l'estrogeno, il testosterone, e la tiroxina.
- 6- ↑ della coagulabilità del sangue
- 7- aumentano le HDL e riducono le LDL.

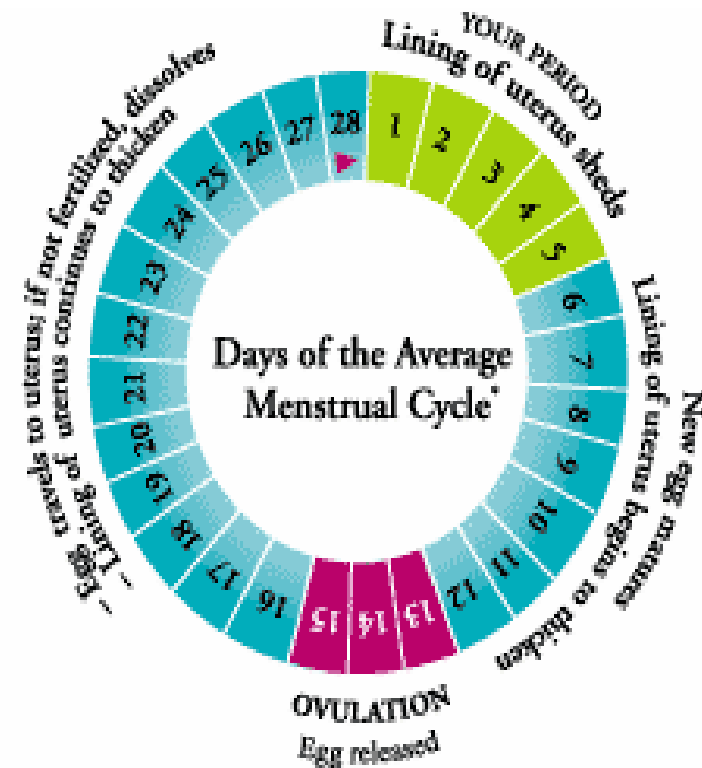


## Ciclo mestruale

- L'apparato riproduttivo femminile va incontro a cambiamenti ciclici e regolari volti alla maturazione della cellula uovo e alla fecondazione.
- Necessita l'interazione tra diversi ormoni: quelli dell'asse ipotalamo-ipofisi e quelli prodotti dalle cellule ovariche.

***Quindi, un normale ciclo mestruale è un indicatore di:***

- un asse ipotalamo-ipofisi-ovaio funzionante
- una normale anatomia dell'endometrio, della cervice uterina e dalla vagina.



## Range di un normale ciclo mestruale:

Menarca:

10.3-15 anni → prima mestruazione

Menopausa:

45-53 anni → ultima mestruazione

Frequenza del ciclo:

21-40 giorni

Durata:

2-7 giorni

Quantità:

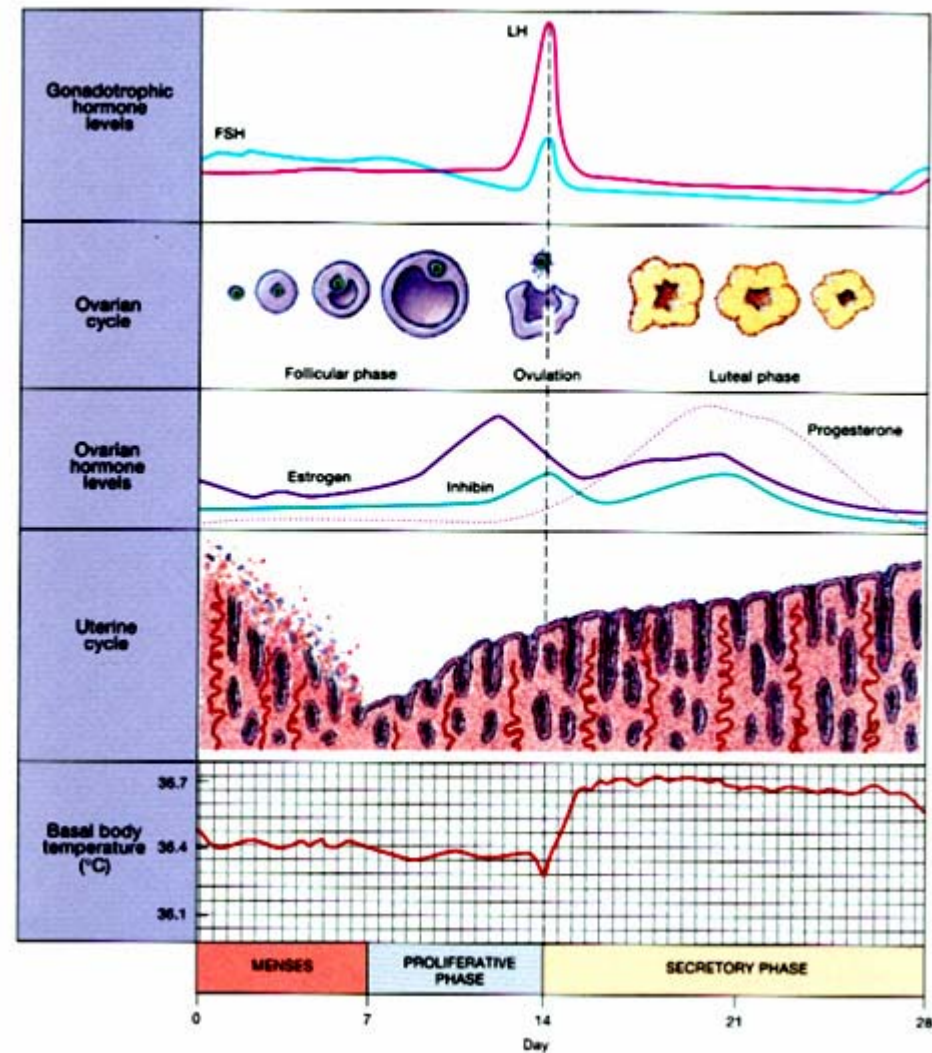
30-100 ml

## Fasi del ciclo mestruale:

1-Fase proliferativa  
o fase follicolare

2- Ovulazione

3- Fase secretoria o  
luteinica



# Fasi del ciclo mestruale:

## Fase follicolare o proliferativa.

Si verifica la crescita del follicolo.

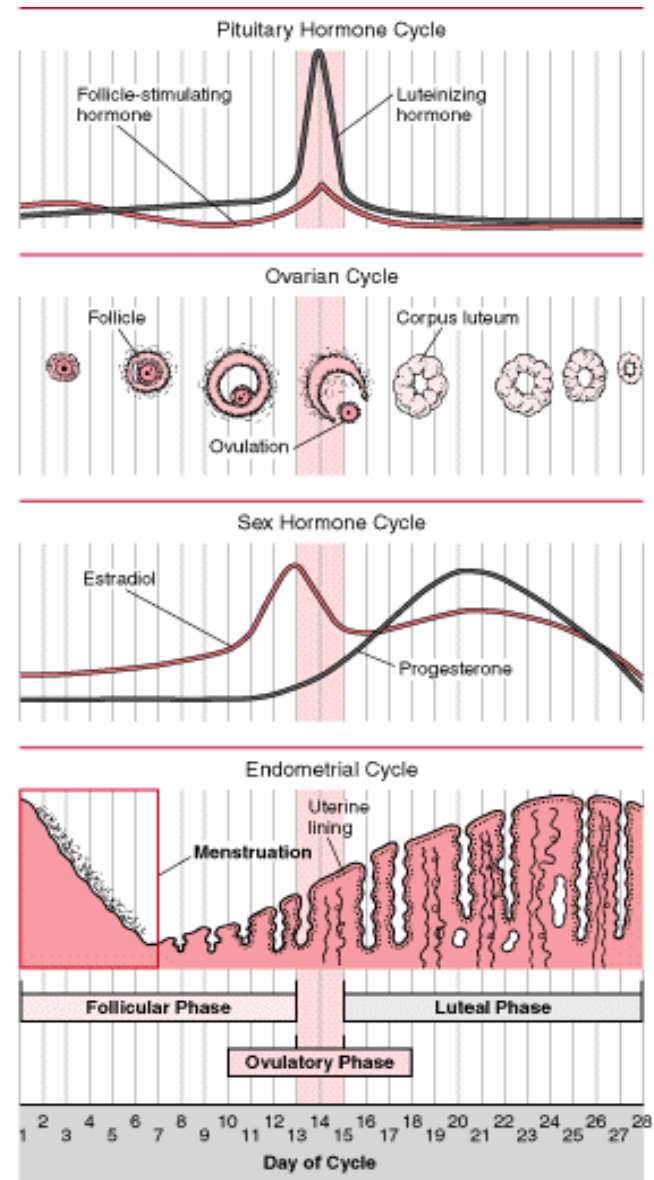
Inizia durante gli ultimi giorni del ciclo precedente e termina al momento dell'ovulazione.

↓progesterone

L' Estrogeno inizia ad aumentare nell'ultimo periodo della fase follicolare

↑ FSH

Crescita dell'endometrio da 0.5 a 5mm di profondità, mediato dagli estrogeni.



# Ovulazione:

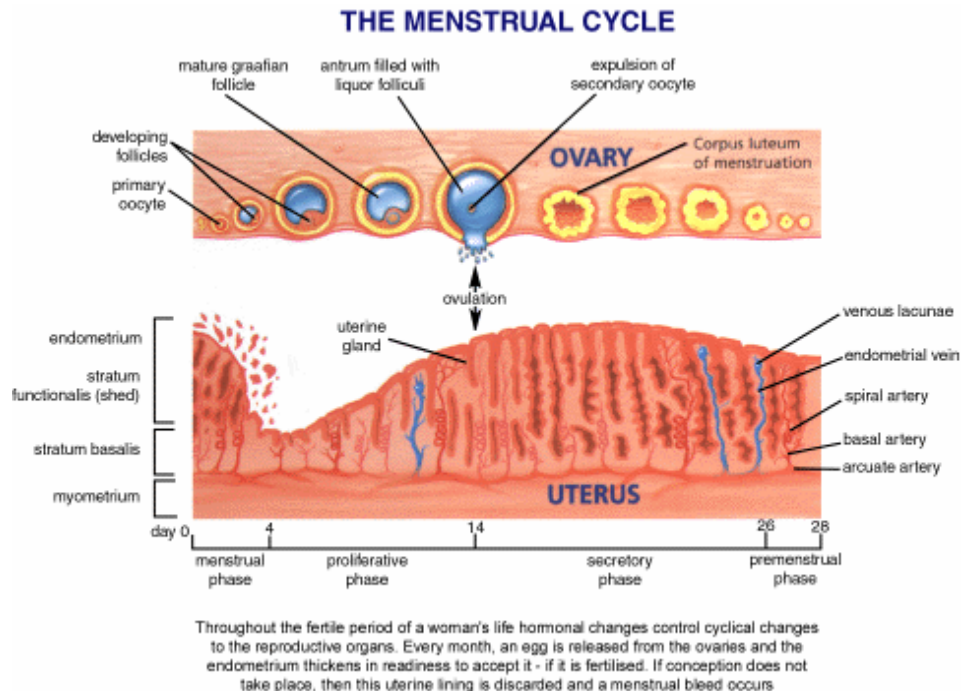
- Gli estrogeni  $\uparrow \uparrow$
- picco di LH.

L'LH inizia il *processo di luteinizzazione* delle cellule della granulosa e aumenta la secrezione di progesterone.

Il picco di LH è un preciso segno dell'ovulazione: avviene 34-36 ore prima del rilascio dell'ovulo dal follicolo.

Induce il termine della prima meiosi ed il rilascio del primo corpo polare.

$\uparrow$  di prostaglandine E\F, coinvolte nella rottura del follicolo



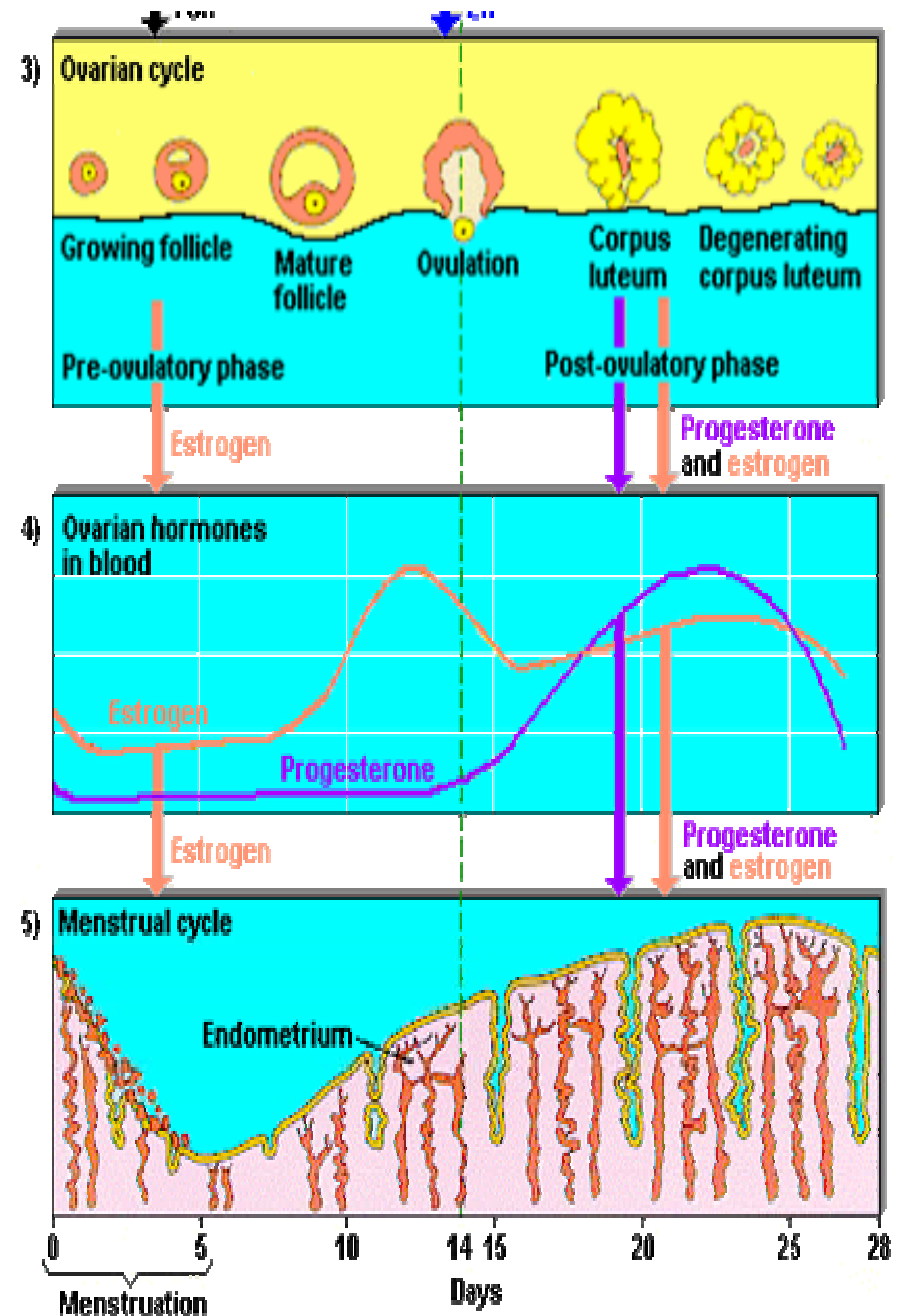
## Fase Luteinica o secretiva

il follicolo residuo va incontro a cambiamenti drammatici nella struttura e nella funzione che lo converte in **CORPO LUTEO**.

**Nell'endometrio:** si ha

- torsione e vasospasmo delle arteriole spirali che portano il sangue all'endometrio,
- necrosi ischemica, desquamazione endometriale e sanguinamento.

L'inizio del sanguinamento segna il primo giorno del ciclo mestruale.



## Fase follicolare

Durante la maturazione il follicolo produce estrogeni e inibisce la liberazione di gonadotropine (Gn) che si accumulano nell'ipofisi

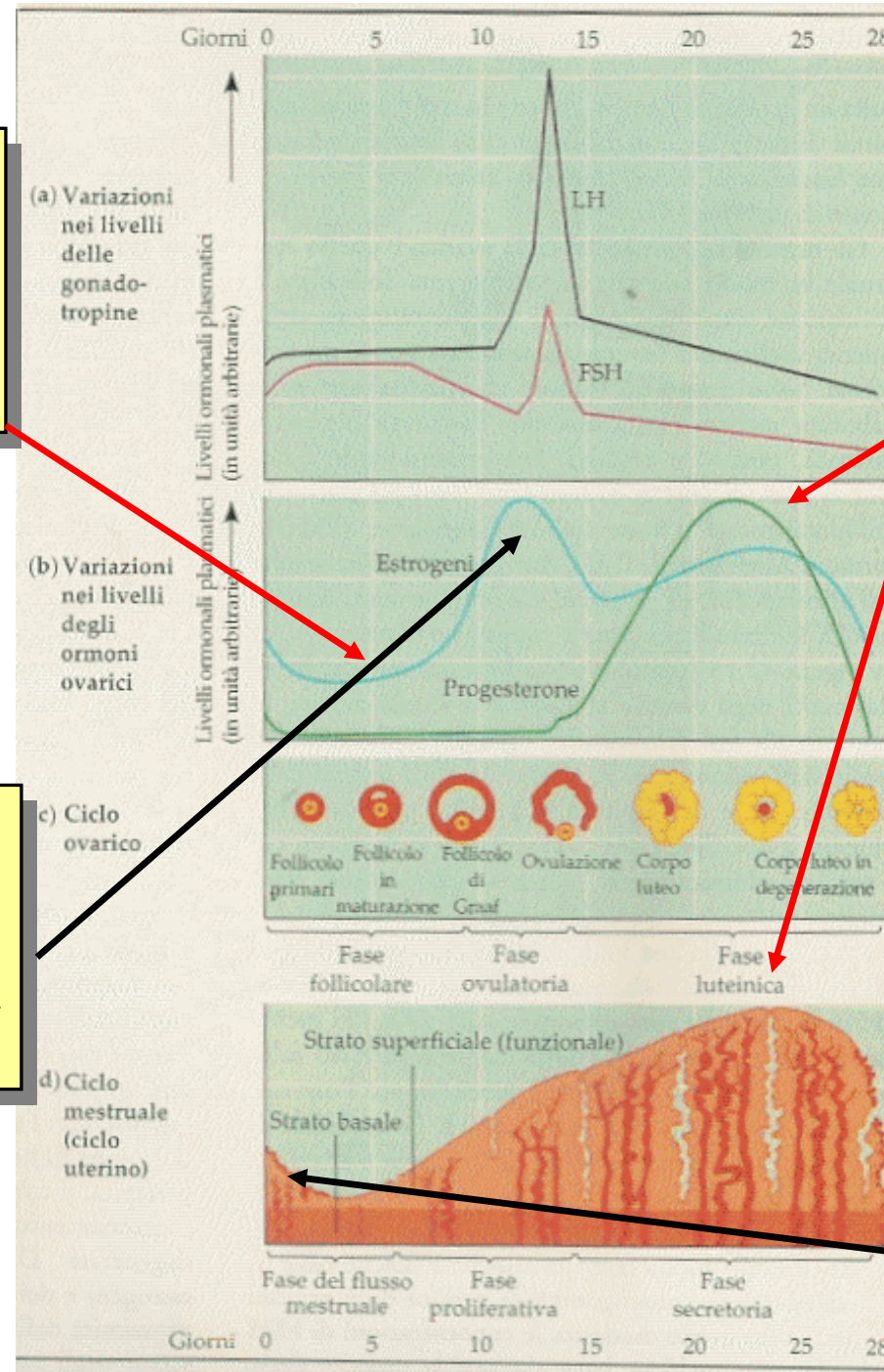
Dopo circa 10 giorni vi è un massiccio rilascio di Gn ed estrogeni che promuovono la maturazione del follicolo

## Fase luteinica

L'utero si prepara per l'impianto. L'endometrio si ispessisce.

Se non avviene la fecondazione il corpo luteo degenera

L'endometrio viene eliminato attraverso il flusso mestruale



## Disturbi della funzione ovarica

Alterazioni variabili a seconda della fase riproduttiva in cui si manifesta

Disordini durante la vita fetale: Alterazioni della differenziazione sessuale che si manifestano come:

- genitali ambigui alla nascita
- pubertà ritardata
- amenorrea

# AMENORREA

assenza o interruzione di ciclo mestruale.

**PRIMARIA:** assenza del ciclo a 16 anni

**SECONDARIA:** cessazione del ciclo per 6 mesi in donne con cicli mestruali precedenti.

*Insufficienza ovarica: ipogonadismo ipergonadotropo*  
E2 basso, LH-FSH elevati

Ipogonadismo ipogonadotropo  
E2 Basso, LH-FSH bassi

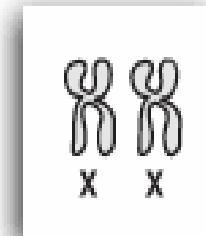
## *Insufficienza ovarica: ipogonadismo ipergonadotropo*

↓ Progesterone/E2-    ↑LH/FSH  
amenorrea

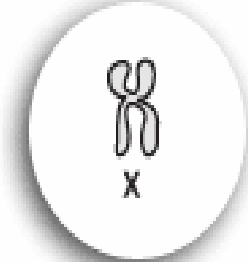
Cause:

- *L'agenesia ovarica* è la forma più severa, Assenza completa di ovaia
- *Disgenesia gonadica* quando le cellule germinali sono carenti e l'ovaio è rimpiazzato da strie fibrose.

**Sindrome di Turner: 45X o delezione di parte del cromosoma X.**



Normal Female



Turner Syndrome

# ANOVULAZIONE CRONICA:

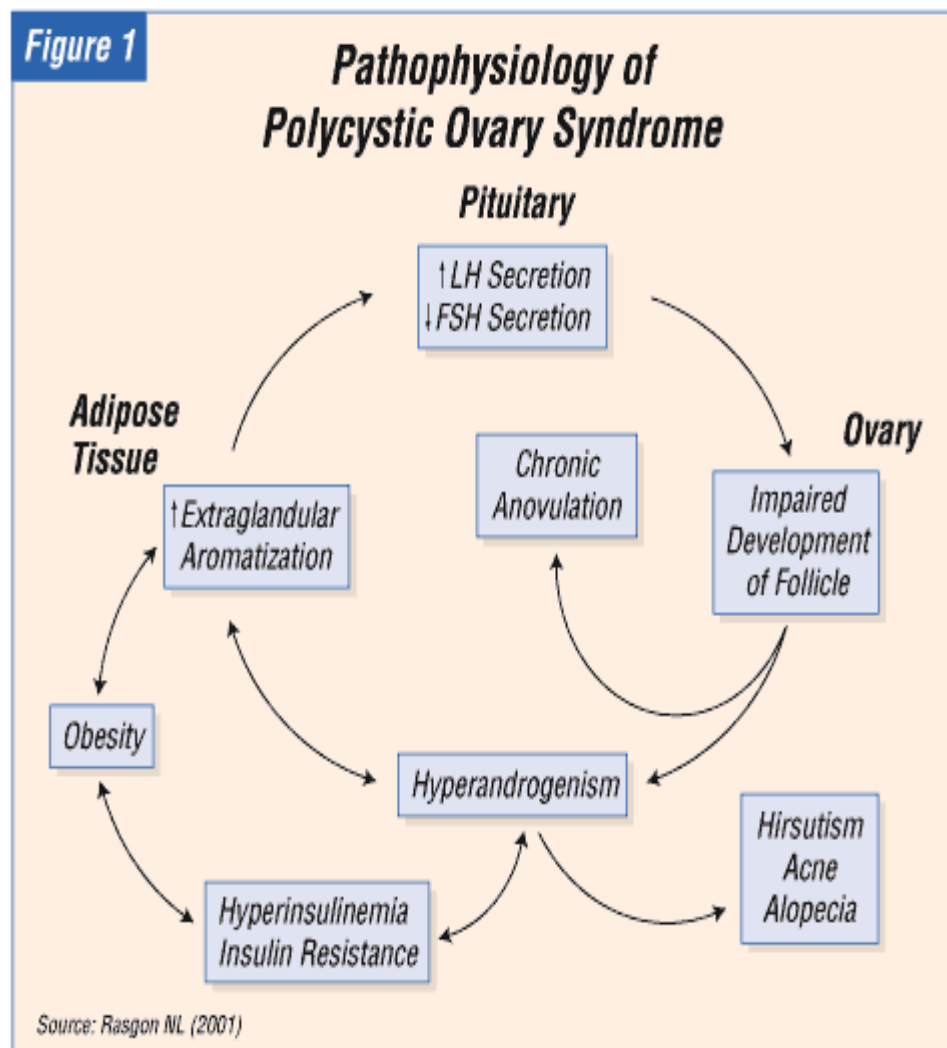
Assenza di ovulazione spontanea.

**forma più frequente:**  
***Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS).***

caratterizzato da:

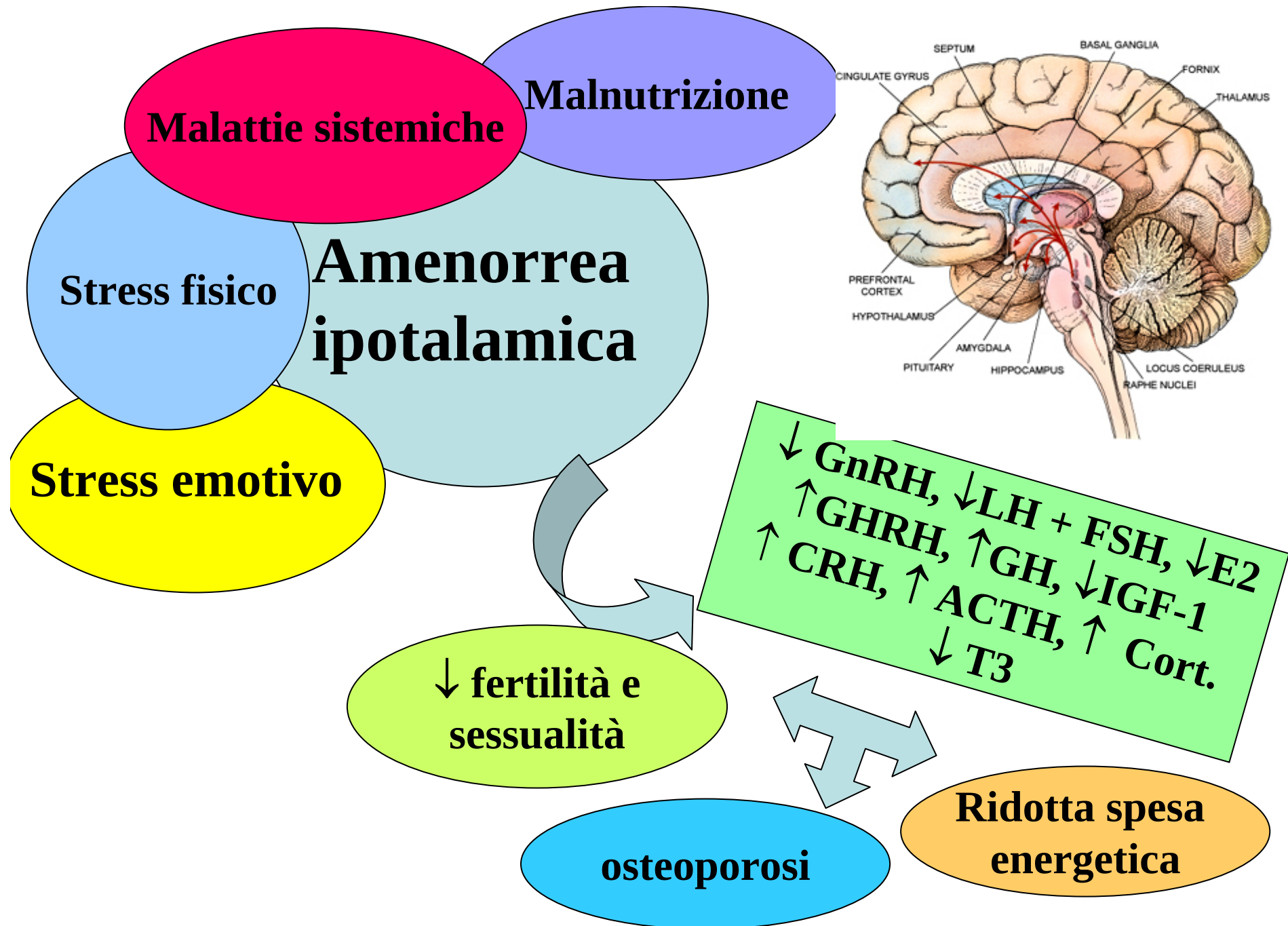
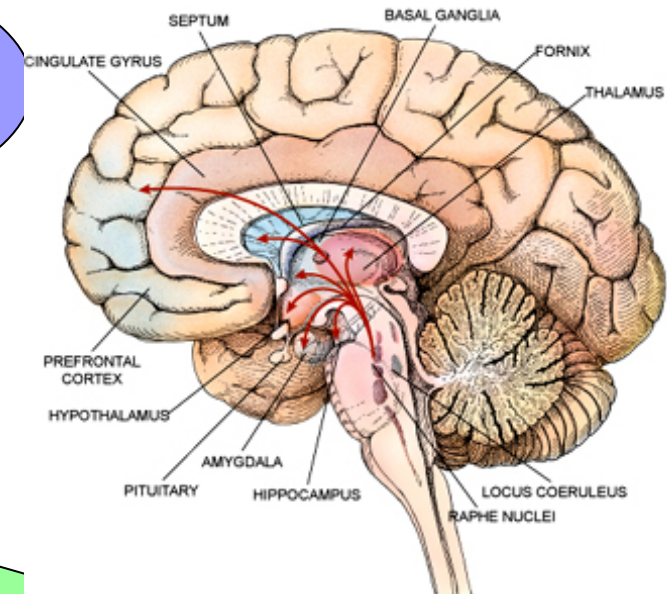
- infertilità,
- obesità,
- amenorrea,
- Ovaia ingrandite policistiche,

- elevati livelli di LH,
- aumentati livelli di androgeni → irsutismo



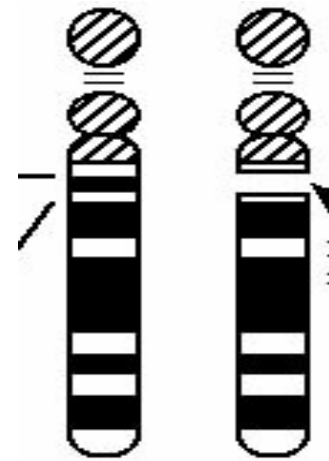
**Amenorrea da anovulazione cronica da deficit ipotalamo-  
ipofisario (gonadotropine ↓, estrog. ↓ ) (WHO 1)**





## Sindrome di Prader-Willi:

- difetto genetico sul Cromosoma 15
- 1: 15,000 nati
- Ritardo mentale,
- alterazioni della stabilità emotiva,
- disturbi nell'appetito (iperfagia),
- dello sviluppo sessuale (ipogonadismo) e della crescita

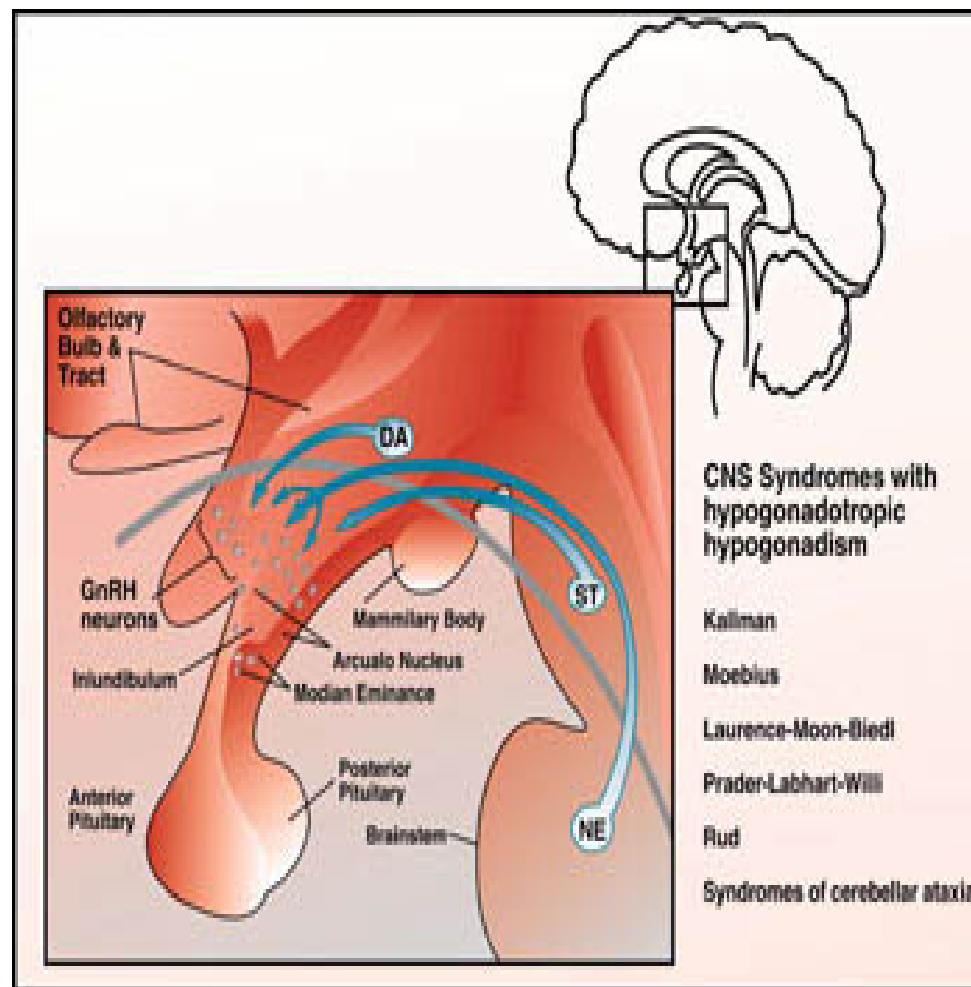


# Sindrome di Kallmann:

disordine familiare ereditario

\* Forma autosomica dominante: associato ad anosmia, e agenesia dei bulbi olfattivi, difetti del palato, livelli bassi di gonadotropine per deficit di GnRH.

\* Forma X-linked associata a difetti del *gene KAL* (KALIG-1) che altera la migrazione dei bulbi olfattivi.



## Laurence-Moon-Biedl

- autosomico recessivo
- obesità,
- degenerazione retinica,
- extra digits on the hands and feet,
- Ritardo mentale