

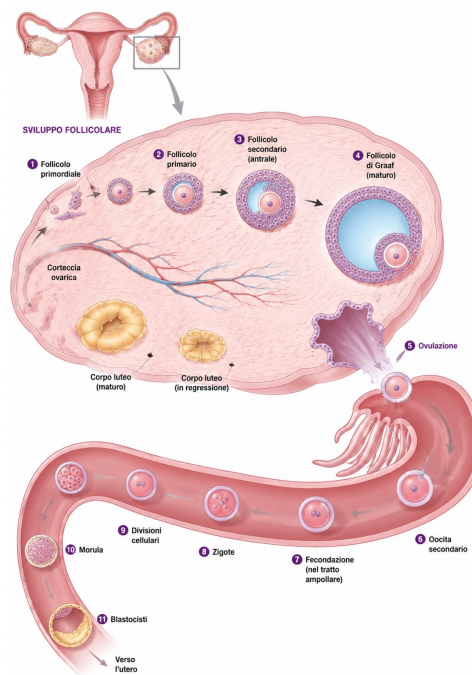
Sistema Riproduttivo Femminile

Il ciclo ovarico

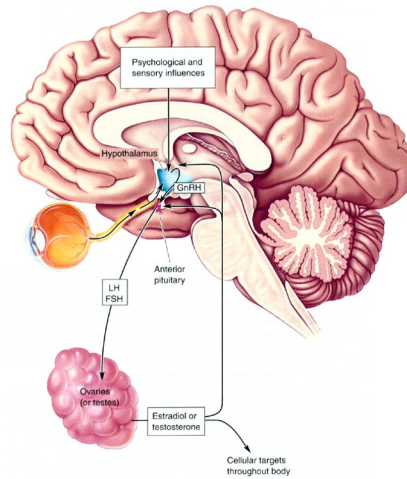
• Il gamete femminile, per poter essere fecondato dagli spermatozoi maschili, deve essere rilasciato dall'ovaio durante l'ovulazione, a partire da un follicolo ovarico maturo.

• Se la fecondazione non avviene, l'ovulazione si ripeterà periodicamente.

• Questo prende il nome di **ciclo ovarico**.



Regolazione ormonale dell'oogenesi e dell'ovulazione



Asse ipotalamo – ipofisi - ovaie

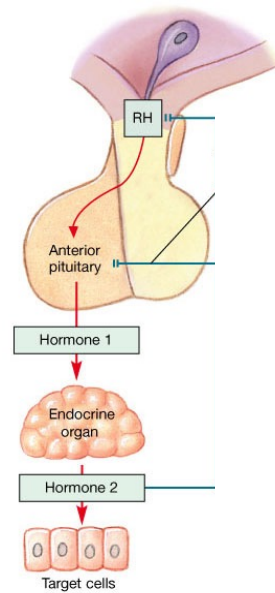
L'ovulazione è il risultato di una serie ben ordinata di eventi.

Questi processi sono controllati dall'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio.

Pertanto, l'ipofisi e l'ovaio, due ghiandole endocrine, sono controllati dal cervello, in particolare dall'ipotalamo.

La maggior parte delle interazioni ormonali del complesso ipotalamo-ipofisario segue uno schema comune:

- Un ormone ipotalamico controlla la secrezione di un ormone dell'ipofisi anteriore;
- Il corrispondente ormone dell'ipofisi anteriore controlla la secrezione di un ormone di un'altra ghiandola endocrina;
- La secrezione di quella ghiandola agisce poi su altri tessuti o organi bersaglio.



•**Gli ormoni ipotalamici possono avere l'effetto di stimolare oppure inibire il rilascio degli ormoni dell'ipofisi anteriore.**

•**ORMONI DI RILASCIO (RH)**

•**ORMONI INIBITORI (IH)**

Ghiandola Pituitaria

- È chiamata anche adenoipofisi.
- Secreta ormoni tropi in modo pulsatile.
- Sintetizza diversi ormoni in differenti popolazioni cellulari specifiche.

Ormoni rilasciati dall'adenoipofisi

Ciascun ormone dell'ipofisi anteriore è sintetizzato da una specifica popolazione cellulare.

- Corticotropi → ACTH (ormone adrenocorticotropo)
- Lattotropi → Prolattina
- Somatotropi → GH (ormone della crescita)
- Tireotropi → TSH (tireotropina)
- Gonadotropi → FSH (ormone follicolo-stimolante)
LH (ormone luteinizzante)

In generale, l'adenoipofisi secerne almeno 6 ormoni che controllano direttamente l'attività di specifici organi bersaglio. Per questo motivo, l'adenoipofisi veniva un tempo chiamata "ghiandola maestra", ma oggi sappiamo che l'adenoipofisi è a sua volta controllata dal cervello, in particolare dall'ipotalamo.

Ormoni dell'adenoipofisi che regolano gli organi riproduttivi

Ormone follicolo-stimolante (FSH):

Nelle femmine: stimola la crescita e lo sviluppo dei follicoli ovarici e promuove la secrezione di estrogeni da parte delle ovaie.

Nei maschi: è necessario per la produzione degli spermatozoi.

Ormone luteinizzante (LH):

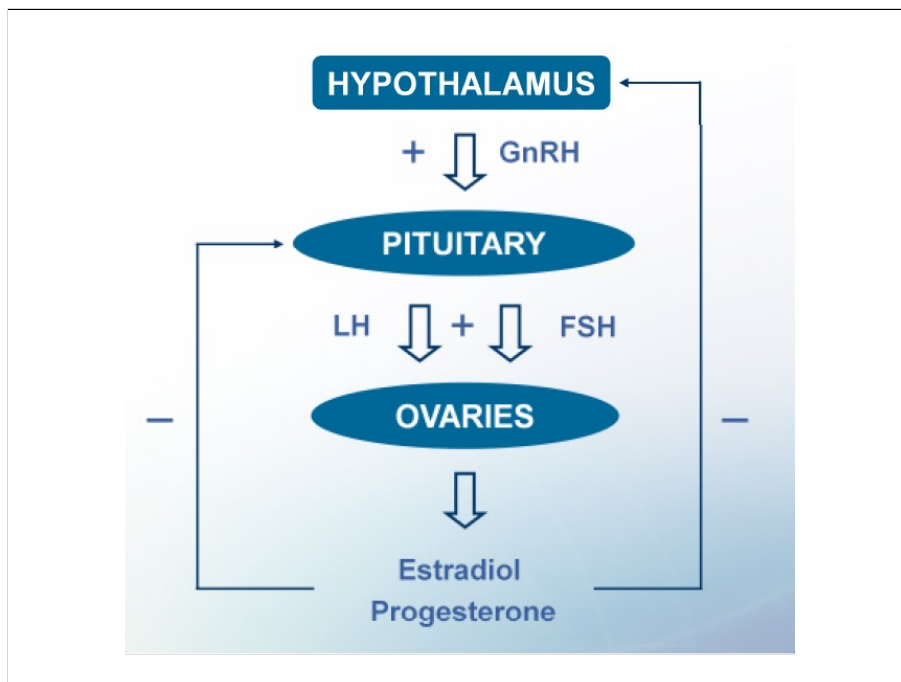
Nelle femmine: è responsabile dell'ovulazione, della formazione del corpo luteo nell'ovaio e della regolazione della secrezione degli ormoni sessuali femminili da parte dell'ovaio.

Nei maschi: stimola le cellule dei testicoli a secernere testosterone.

Prolattina:

Nelle femmine: stimola lo sviluppo della mammella e la produzione di latte.

Nei maschi: è coinvolta nella funzione testicolare.



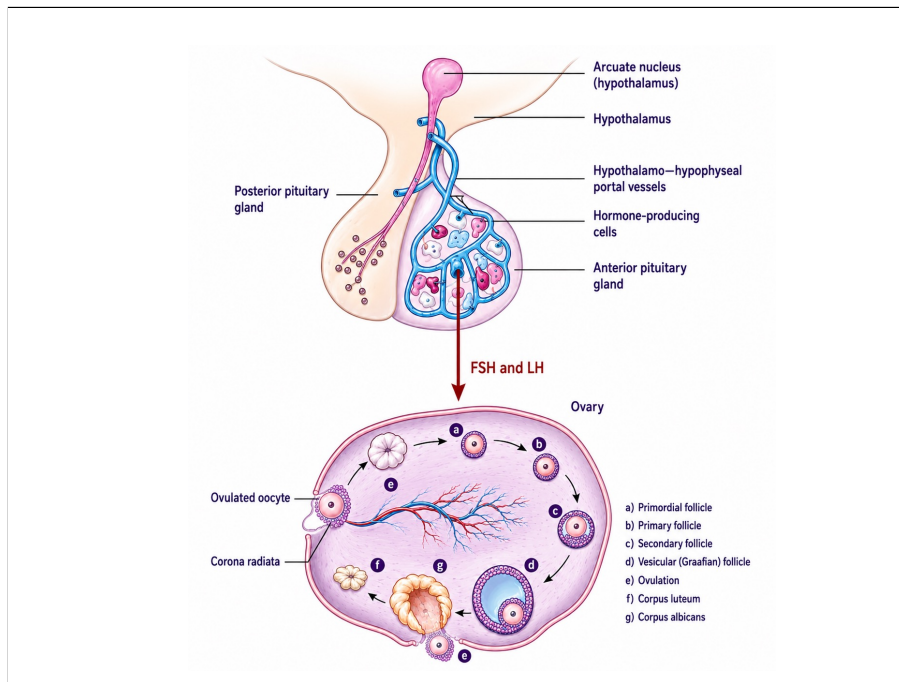
Il ciclo ovarico è regolato da complesse interazioni funzionali tra le ovaie e il sistema ipotalamo-ipofisario, che si controllano reciprocamente mediante meccanismi di feedback positivo o negativo (che vedremo più avanti).

I principali fattori responsabili del funzionamento di questo asse sono:

innanzitutto gli ormoni ipotalamici, in particolare l'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH);

in secondo luogo gli ormoni ipofisari, o gonadotropine (FSH e LH);

infine gli ormoni steroidei ovarici (estradiolo e progesterone).



L'ultimo passaggio della cascata ormonale è localizzato nelle ovaie, dove vengono sintetizzati gli ormoni steroidei in risposta all'azione delle gonadotropine.

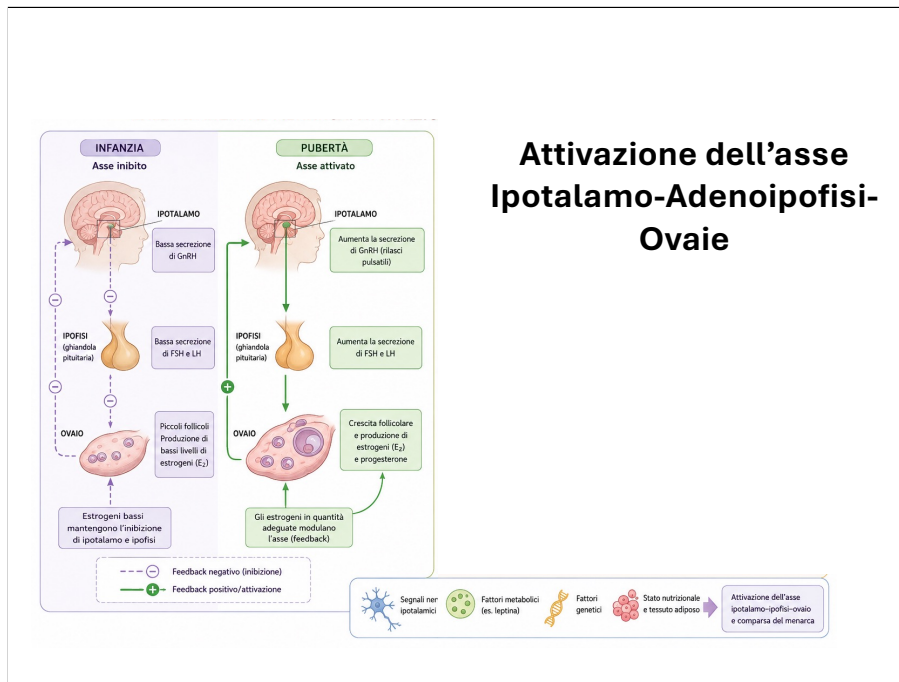
Questi ormoni sono:

l'E2, principalmente l'estradolo, prodotto soprattutto dal follicolo in crescita;

il progesterone, prodotto dal corpo luteo dopo che è avvenuta l'ovulazione.

Pertanto, il sistema endocrino e il sistema nervoso svolgono ruoli strettamente intrecciati nella cascata di eventi che porta alla formazione di gameti maturi, alla fecondazione, all'instaurarsi e al mantenimento della gravidanza, al parto e, infine, alla crescita della prole.

Attivazione dell'asse Ipotalamo-Adenoipofisi-Ovaie



Durante l'infanzia, le ovaie crescono e secernono solo piccole quantità di estrogeni, che mantengono inibito l'ipotalamo e impediscono un'importante liberazione di GnRH.

Con la crescita (genetica, stato nutrizionale, tessuto adiposo, segnali metabolici come la leptina ecc.) alcuni circuiti nervosi ed ormonali tolgono il freno. L'ipotalamo inizia a rilasciare GnRH; questo fa sì che l'ipofisi secerna FSH e LH, che agiscono sulle ovaie.

Questi processi proseguono fino a quando si instaura un pattern ciclico adulto e compare il menarca (la prima mestruazione).

Il Ciclo Ovarico

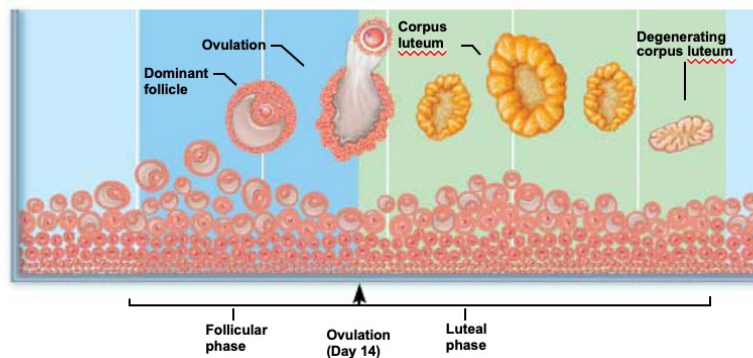
Il ciclo ovarico è l'insieme dei cambiamenti funzionali che avvengono nell'ovaio nell'arco di circa 28 giorni, con lo scopo di:

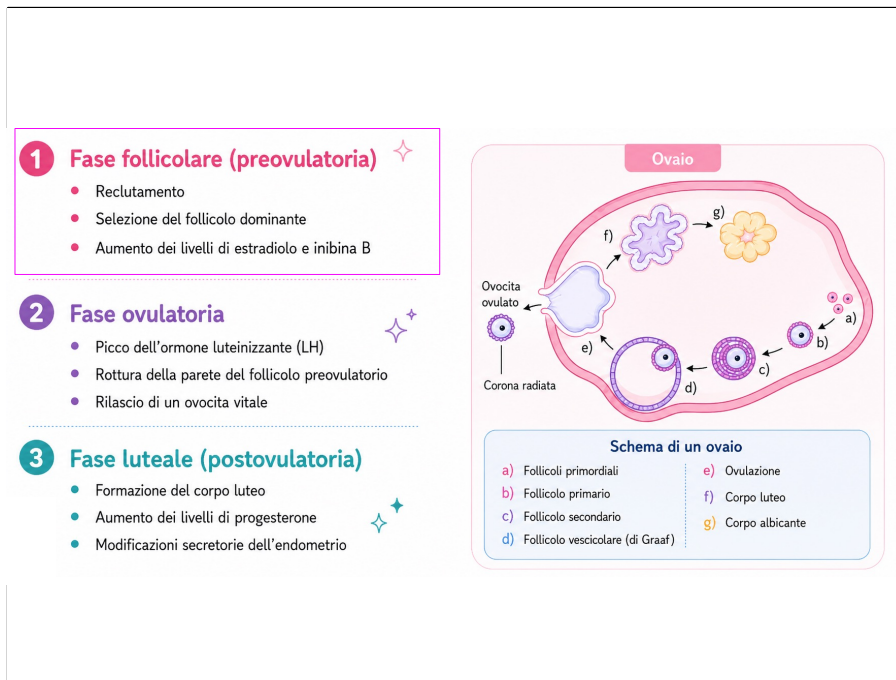
- far maturare un ovocita;
- preparare l'organismo a una possibile fecondazione.

È controllato dall'asse ipotalamo–adenoipofisi–ovaio ed è suddiviso in tre fasi.

Fasi del ciclo ovarico

- **Fase follicolare**
il follicolo cresce.
- **Ovulazione**
l'ovocita viene rilasciato.
- **Fase luteale**
il follicolo residuo si trasforma nel corpo luteo.





La fase follicolare si caratterizza per due eventi.

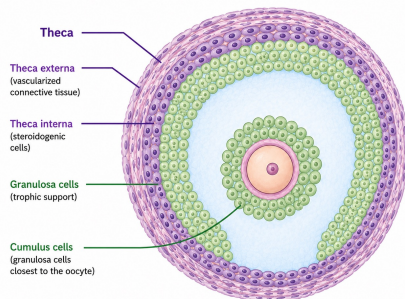
Reclutamento

All'inizio della fase follicolare, diversi piccoli follicoli (follicoli primordiali) iniziano a crescere sotto la stimolazione dell'FSH. Questo processo è chiamato reclutamento.

Selezione del follicolo dominante

Tra i follicoli reclutati, uno diventa più forte e più sensibile all'FSH. Questo follicolo continua a crescere e diventa il follicolo dominante, mentre gli altri interrompono il loro sviluppo.

A livello follicolare aumenta la produzione di estradiolo (E2) ed inibina B.



Nella fase follicolare:

Cellule della teca interna

Stimate da LH, producono **androgeni** (androstenedione and testosterone) in risposta allo stimolo LH.

Cellule della granulosa

Stimate da FSH, convertono gli androgeni in **estradiolo** grazie all'enzima aromatasi.

Estradiolo

L'estradiolo è prodotto principalmente dalle cellule della granulosa del follicolo dominante.

Funzioni:

stimola la proliferazione dell'endometrio;
 promuove la crescita e la maturazione follicolare;
 aumenta il numero di recettori per FSH e LH;
 quando raggiunge livelli elevati, induce il picco di LH che porta all'ovulazione.

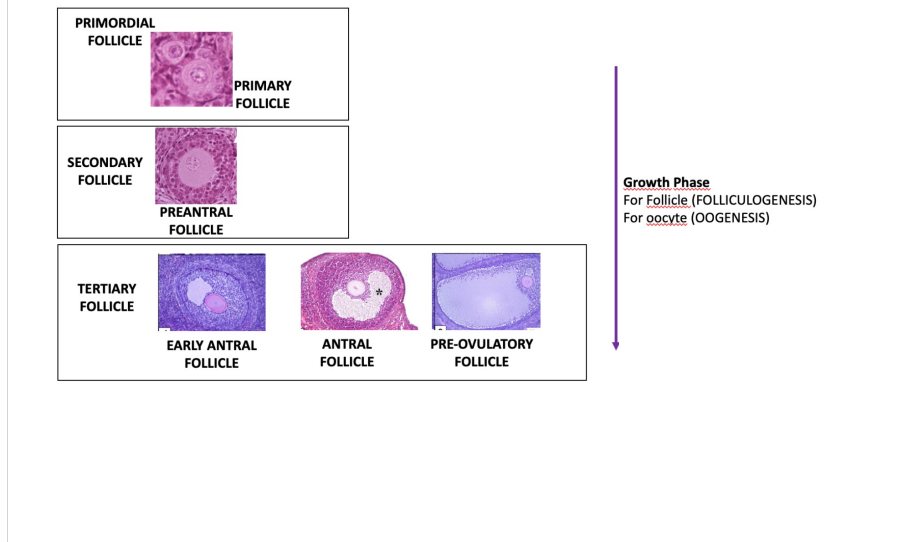
Inibina B

L'inibina B è anch'essa prodotta dalle cellule della granulosa durante la fase follicolare.

Funzioni:

inibisce la secrezione di FSH da parte dell'ipofisi (feedback negativo);
 questo è importante perché riduce la stimolazione degli altri follicoli;
 permette la selezione di un unico follicolo dominante.

Structural changes during the follicular phase



Inizialmente è presente un feedback negativo dovuto alla bassa quantità di estrogeni rilasciati, che inibiscono il rilascio di GnRH da parte dell'ipotalamo.

Si crea quindi un circuito di feedback negativo.

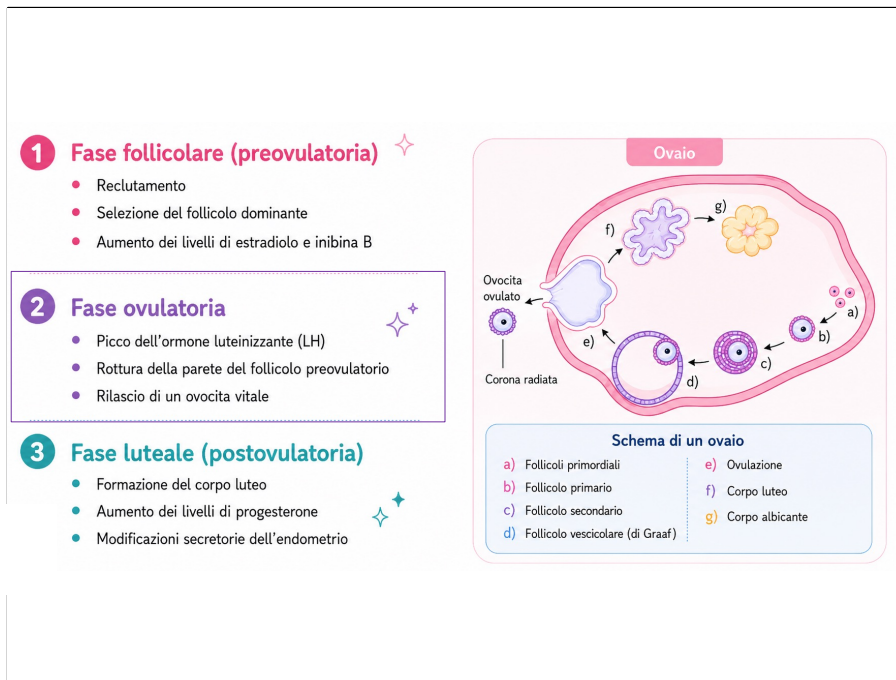
Successivamente, con la crescita del follicolo:

le cellule follicolari producono estrogeni.

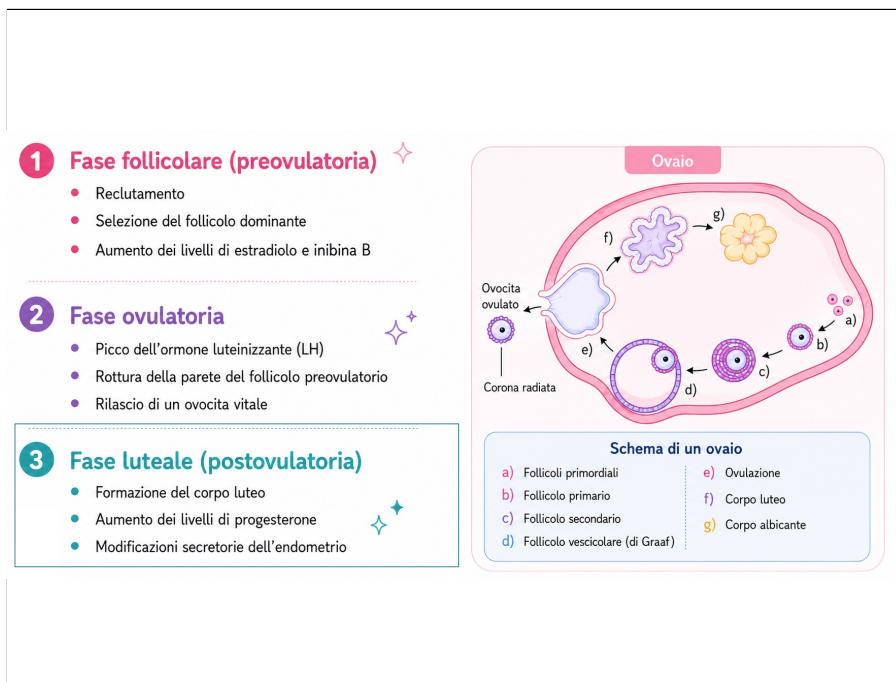
Livelli elevati e persistenti di estrogeni → feedback positivo sull'ipofisi → picco di LH.



Sezione istologica di un tratto di ovaio di gatto. Sono distinguibili follicoli a diverso stadio di accrescimento.



Durante l'ovulazione, il follicolo ovarico maturo, chiamato follicolo di Graaf, si rompe in risposta al picco dell'ormone luteinizzante (LH). Questa rottura permette il rilascio dell'ovocita accresciuto, circondato da cellule della granulosa dette come cellule della corona radiata (le limitrofe circondanti l'ovocita), che viene captato dalla tuba uterina.

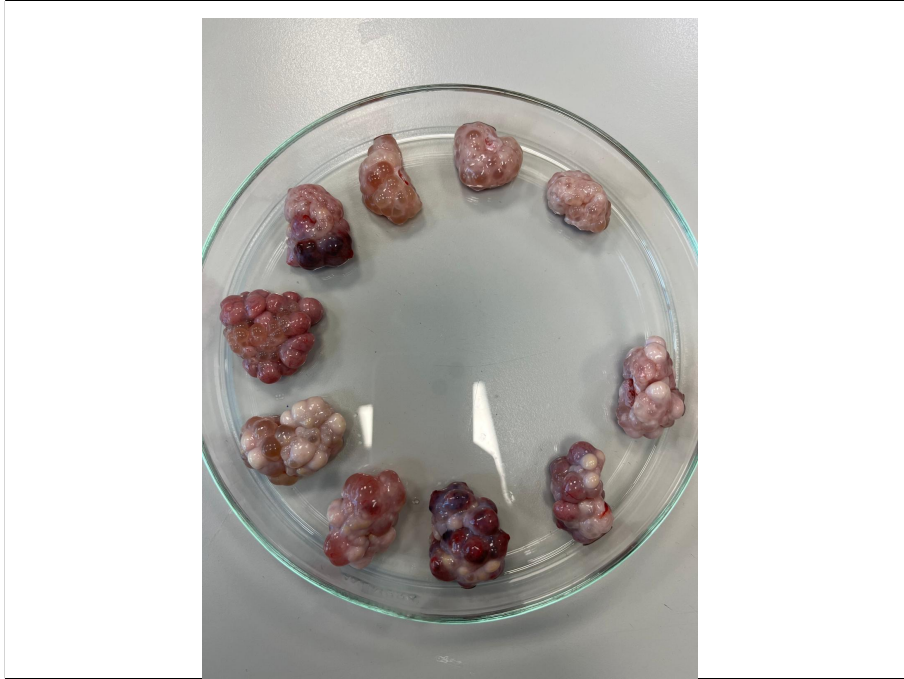


Dopo l'ovulazione, il follicolo residuo si trasforma nel corpo luteo, una struttura endocrina che inizierà a produrre soprattutto progesterone.

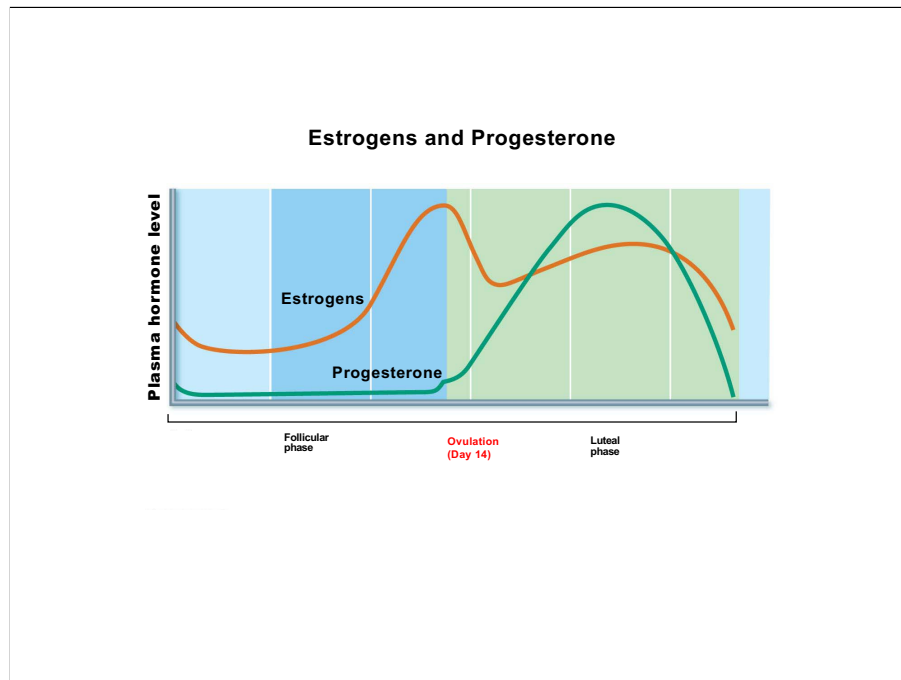
La formazione e la crescita del corpo luteo, sono stimulate dall'LH, ma è necessario anche l'FSH.

Se si verifica una gravidanza, il corpo luteo secerne quantità maggiori di progesterone per mantenere la gravidanza.

In assenza di fecondazione, il corpo luteo degenera.



Il ciclo ovarico su piastra petri



L'E2 (estradiolo) e il P4 (progesterone) sono gli ormoni dell'ovaio. Sono composti steroidei derivati dal colesterolo.

Durante la fase follicolare, la secrezione di E2 aumenta con la crescita del follicolo.

FSH ed E2 stimolano la crescita e lo sviluppo follicolare. L'E2 è un importante regolatore della follicologenesi, soprattutto nello stadio post-antrale, quando inizia a essere prodotto.

I livelli massimi di E2 vengono raggiunti poco prima dell'ovulazione, intorno ai giorni 12-13 del ciclo ovarico.

Dopo l'ovulazione, la produzione di E2 diminuisce a causa della trasformazione del follicolo in corpo luteo (CL), ma la secrezione continua durante la terza e la quarta settimana.

La secrezione di P4 aumenta dopo l'ovulazione, quando l'LH stimola la formazione del corpo luteo.

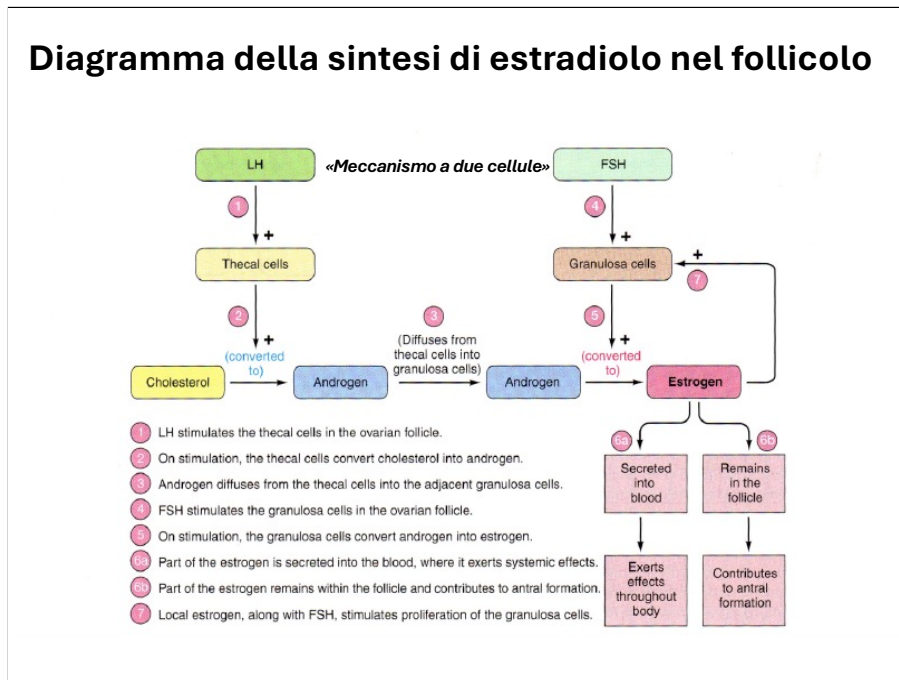
Le cellule luteiniche del corpo luteo producono P4. La sua secrezione raggiunge il picco a metà della fase luteale (giorni 20-22) e successivamente diminuisce.

I livelli più bassi sia di E2 sia di P4 si osservano in assenza di fecondazione.

La gravidanza favorisce la sopravvivenza del corpo luteo.

Sia LH sia FSH sono necessari per una secrezione ottimale di questi due ormoni.

Diagramma della sintesi di estradiolo nel follicolo



Ma come viene prodotto l'E2?

Lo strato della teca è vascolarizzato, permettendo l'accesso al colesterolo plasmatico utilizzato per la sintesi dell'E2. Lo strato delle cellule della granulosa (GC) è invece avascolare; queste cellule non hanno accesso diretto al colesterolo plasmatico.

Le cellule della granulosa sintetizzano E2 convertendo i precursori androgeni che diffondono dalle cellule della teca.

L'E2 esercita un effetto di feedback positivo sulle cellule della granulosa: stimola le GC a entrare in divisione mitotica e, di conseguenza, il follicolo aumenta di dimensioni poiché le cellule della granulosa proliferano in risposta al loro stesso prodotto secretorio (E2).

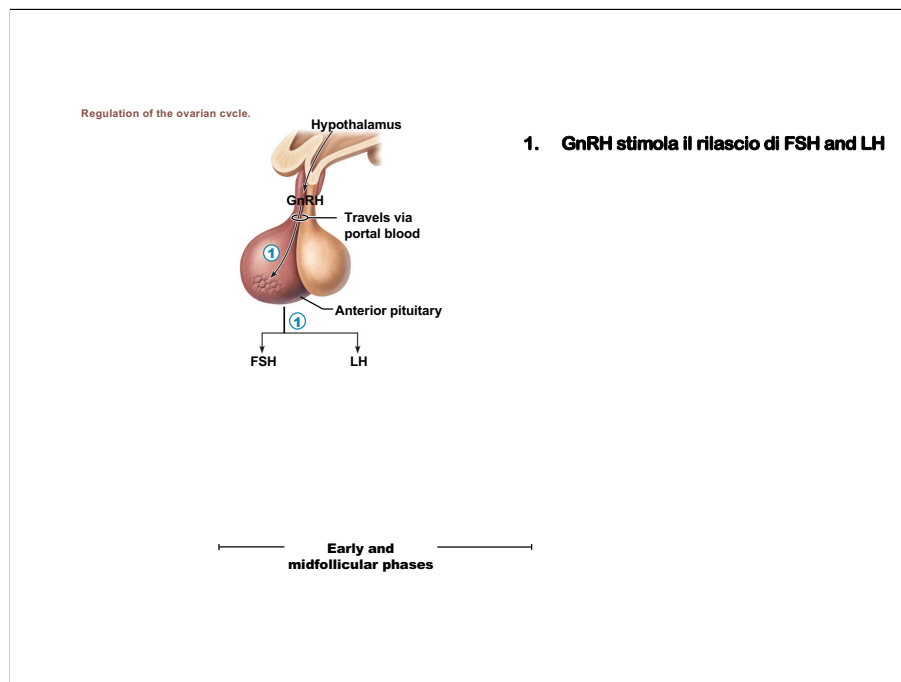
Uno degli effetti dell'E2 è la formazione di ulteriori recettori per l'FSH durante lo sviluppo follicolare.

In questa situazione, il follicolo antrale diventa progressivamente più sensibile all'FSH man mano che si sviluppa ed è quindi in grado di crescere sotto la stimolazione della secrezione di FSH.

La conversione degli androgeni in estrogeni è catalizzata dall'aromatasi, che è espressa nelle cellule della granulosa, mentre le cellule della teca non possiedono aromatasi.

Effetti sistemici degli estrogeni

1. Stimola la **proliferazione dell'endometrio** durante la fase follicolare.
2. Regola il **ciclo mestruale** e contribuisce al feedback su ipotalamo e ipofisi.
3. Favorisce la maturazione di **utero, tube, vagina e ovaie**.
4. Promuove i **caratteri sessuali secondari**: sviluppo mammario e distribuzione del grasso corporeo.
5. Ha effetto **protettivo sull'osso**, contrastando l'osteoporosi.
6. Modula metabolismo, tono vascolare e alcuni aspetti di **umore e libido**



Attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio

All'inizio della fase follicolare, l'ipotalamo rilascia il GnRH, cioè l'ormone di rilascio delle gonadotropine.

Il GnRH raggiunge l'ipofisi anteriore attraverso il sistema portale ipotalamo-ipofisario e stimola la secrezione delle due gonadotropine:

FSH, ormone follicolo-stimolante;

LH, ormone luteinizzante.

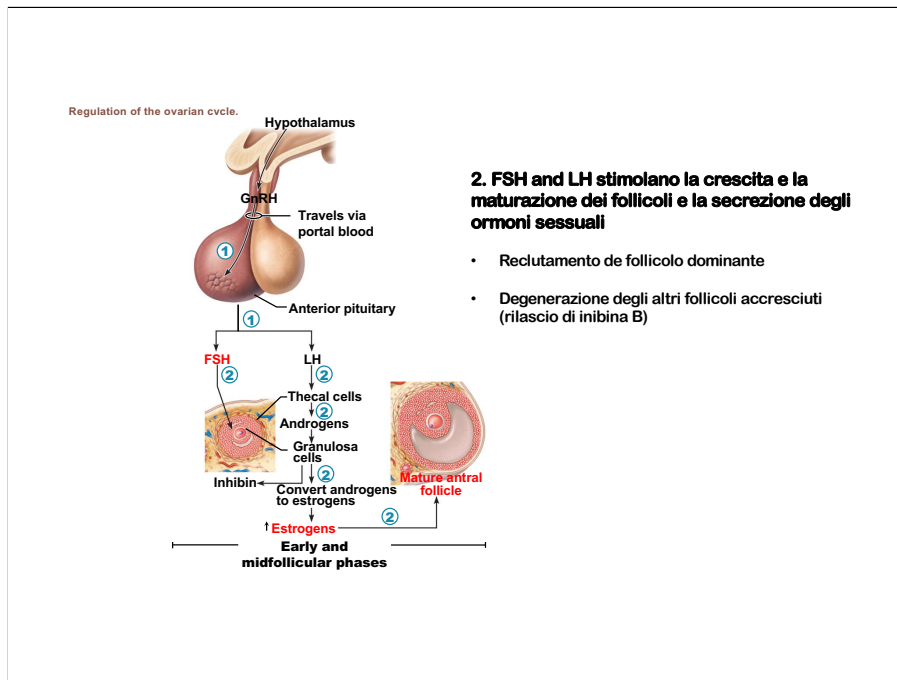
Questa è la prima fase di attivazione dell'asse endocrino che controlla il ciclo ovarico.

In particolare:

l'FSH agirà soprattutto sulle cellule della granulosa e sulla crescita follicolare;

l'LH agirà principalmente sulle cellule della teca, favorendo la produzione di androgeni.

Questi eventi caratterizzano la fase follicolare precoce e intermedia del ciclo ovarico.



Crescita follicolare e produzione di estrogeni

Sotto la stimolazione di FSH e LH, i follicoli ovarici iniziano a crescere e maturare.

L'LH stimola le cellule della teca a produrre androgeni.

Questi androgeni diffondono verso le cellule della granulosa, dove vengono convertiti in estrogeni grazie all'enzima aromatasi, attivato dall'FSH.

Questo meccanismo è chiamato:

“modello delle due cellule e delle due gonadotropine”.

Con la crescita follicolare:

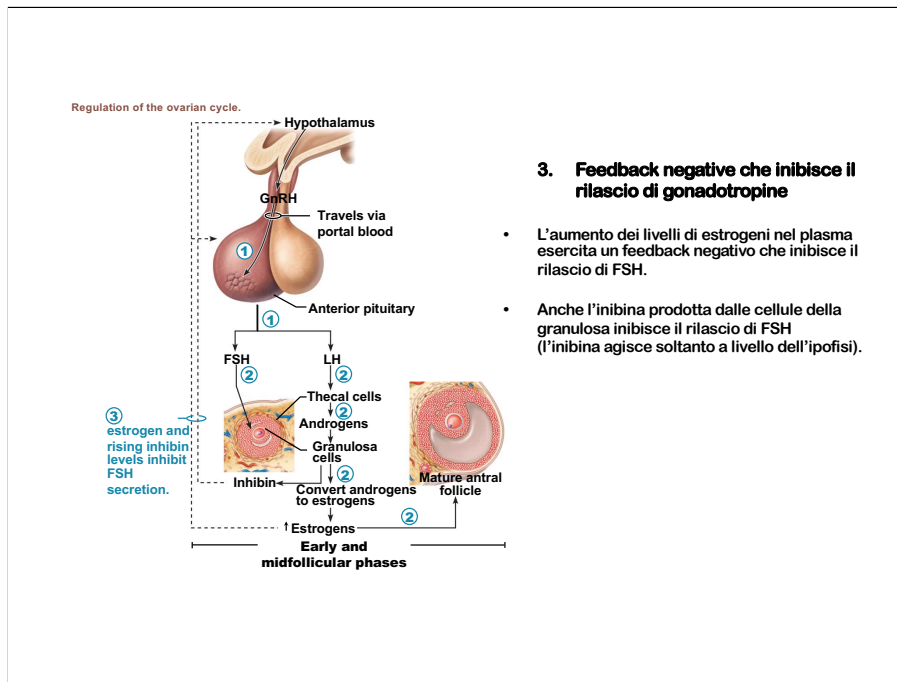
aumenta la produzione di estrogeni;

uno dei follicoli diventa dominante;

gli altri follicoli in sviluppo vanno incontro a regressione.

Le cellule della granulosa producono inoltre inibina, una molecola che contribuisce alla regolazione della secrezione di FSH.

Alla fine di questa fase si forma un follicolo antrale maturo, pronto per l'ovulazione.



Feedback negativo di estrogeni e inibina B

Durante la fase follicolare precoce e intermedia, l'aumento graduale degli estrogeni esercita inizialmente un feedback negativo sull'asse ipotalamo-ipofisi.

In particolare:

gli estrogeni riducono la secrezione di FSH;

anche l'inibina prodotta dalle cellule della granulosa contribuisce a inibire il rilascio di FSH a livello ipofisario.

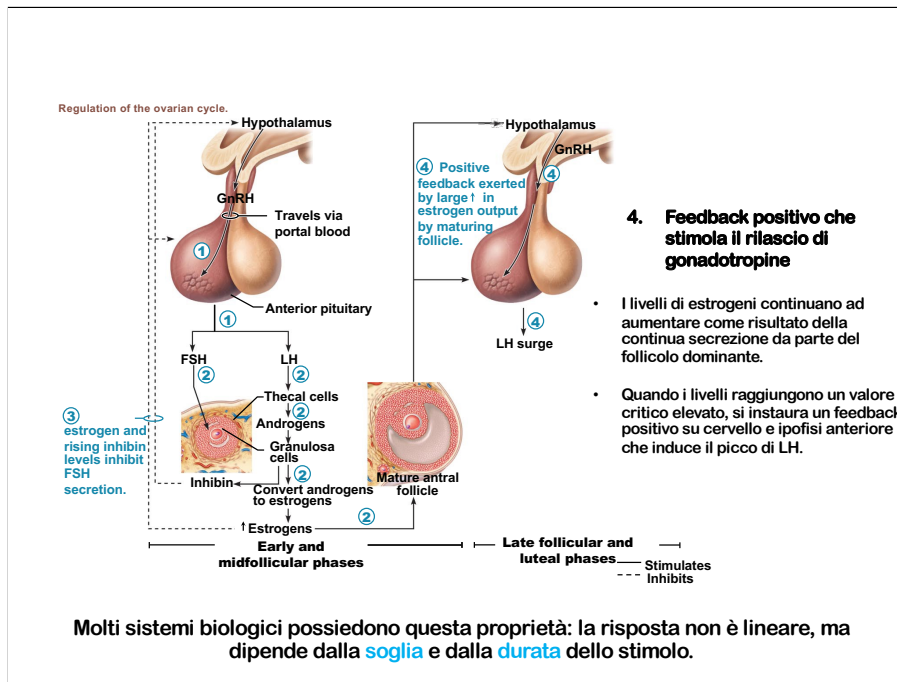
È importante sottolineare che questo feedback negativo non blocca completamente la secrezione delle gonadotropine, ma la modula.

La riduzione dei livelli di FSH:

limita la crescita degli altri follicoli;

favorisce la sopravvivenza del follicolo dominante, che è più sensibile all'FSH.

In questo modo il sistema endocrino seleziona un unico follicolo destinato a completare la maturazione e ovulare.



Feedback positivo e picco di LH

Nella fase follicolare avanzata, il follicolo dominante continua a crescere e produce quantità sempre maggiori di estrogeni, soprattutto estradiolo.

A questo punto avviene un cambiamento fondamentale nel sistema di regolazione endocrina.

Infatti, quando i livelli di estrogeni diventano sufficientemente elevati e rimangono alti per un certo periodo di tempo, il feedback da negativo diventa positivo.

Gli estrogeni:

stimolano l'ipotalamo;

aumentano il rilascio di GnRH;

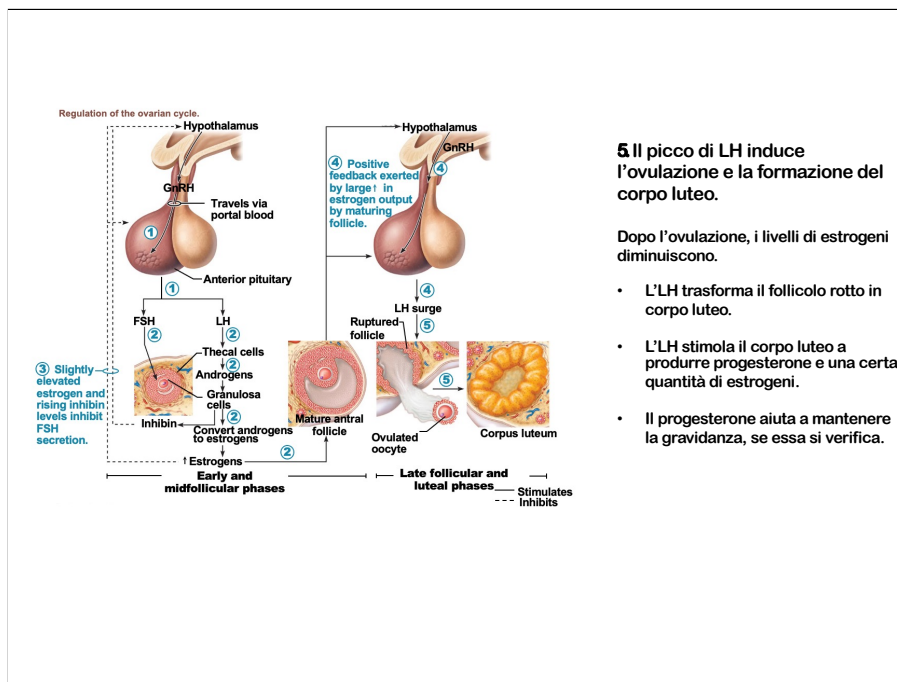
aumentano la sensibilità dell'ipofisi al GnRH.

Questo determina una massiccia secrezione di LH, chiamata: **"picco di LH" o "LH surge"**.

Il picco di LH rappresenta il segnale endocrino che prepara l'ovulazione.

Questa slide evidenzia anche un concetto importante della fisiologia:

molti sistemi biologici non rispondono in modo lineare, ma dipendono dalla soglia e dalla durata dello stimolo.



5 Il picco di LH induce l'ovulazione e la formazione del corpo luteo.

Dopo l'ovulazione, i livelli di estrogeni diminuiscono.

- L'LH trasforma il follicolo rotto in corpo luteo.
- L'LH stimola il corpo luteo a produrre progesterone e una certa quantità di estrogeni.
- Il progesterone aiuta a mantenere la gravidanza, se essa si verifica.

Il picco di LH induce ovulazione e formazione del corpo luteo

Il picco di LH induce la rottura del follicolo maturo.

Di conseguenza:

il follicolo si rompe;

l'ovocita secondario viene rilasciato;

avviene l'ovulazione.

Dopo il rilascio dell'ovocita, il follicolo residuo non scompare, ma viene trasformato dall'LH in una nuova struttura endocrina:

il corpo luteo.

Le cellule luteiniche del corpo luteo iniziano a produrre:

soprattutto progesterone;

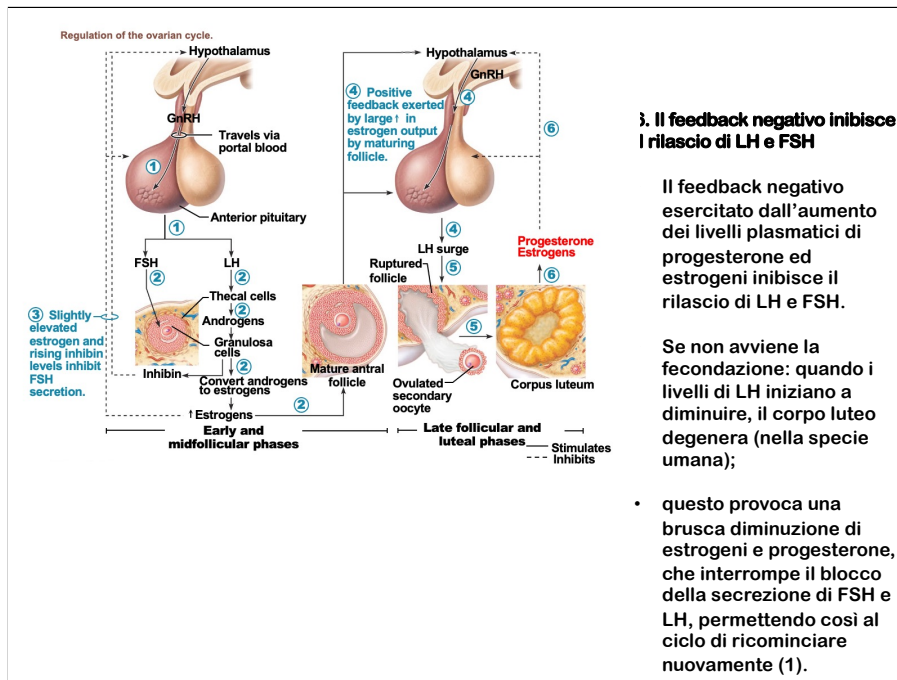
una minore quantità di estrogeni.

Il progesterone ha un ruolo fondamentale perché:

prepara l'endometrio all'impianto;

contribuisce al mantenimento della gravidanza, se la fecondazione avviene.

Dopo l'ovulazione, i livelli di estrogeni diminuiscono temporaneamente, mentre aumenta progressivamente la secrezione di progesterone.



Feedback negativo nella fase luteale

Durante la fase luteale, il corpo luteo produce elevate quantità di progesterone e anche estrogeni.

Questi ormoni esercitano nuovamente un feedback negativo sull'ipotalamo e sull'ipofisi.

Di conseguenza:

diminuisce il rilascio di GnRH;

diminuisce la secrezione di LH e FSH.

Questo meccanismo impedisce l'avvio di una nuova crescita follicolare durante la stessa fase luteale.

Se non avviene fecondazione:

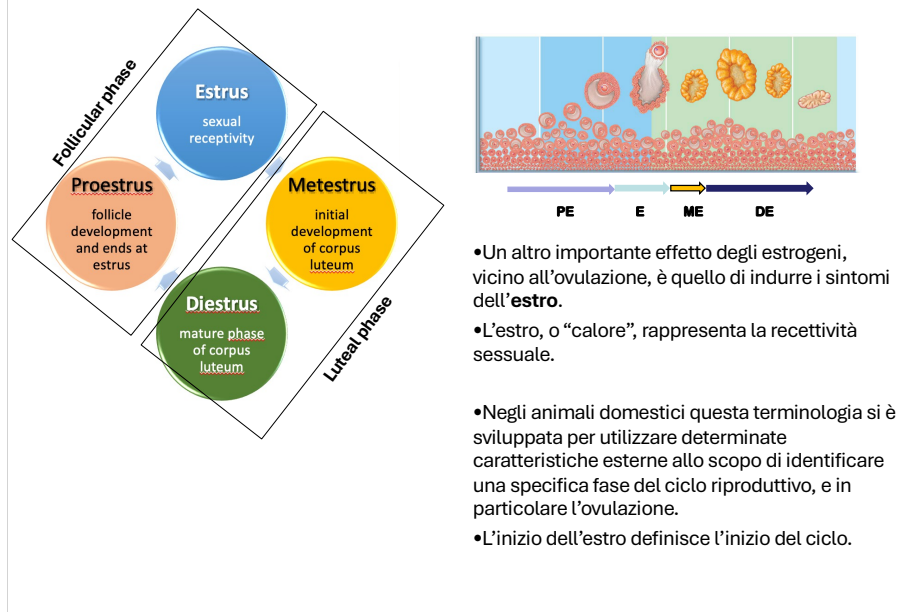
i livelli di LH iniziano a diminuire;

il corpo luteo degenera;

la produzione di progesterone ed estrogeni crolla rapidamente.

La perdita del feedback negativo permette quindi una nuova secrezione di FSH e LH, e il ciclo ovarico ricomincia dall'inizio con il reclutamento di nuovi follicoli.

Il ciclo estrale



Le fasi di proestro ed estro possono essere considerate complessivamente come la fase follicolare, mentre le fasi di metaestro e diestro possono essere definite fase luteale.

L'inizio dell'estro definisce l'inizio del ciclo.

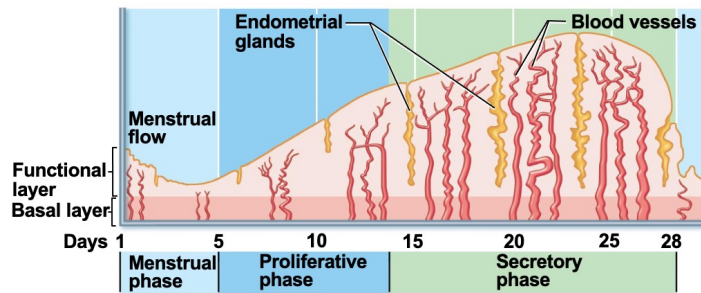
Il ciclo uterino (mestruale)

Cambiamenti ciclici dell'endometrio in risposta alle fluttuazioni dei livelli degli ormoni ovarici.

Tre fasi:

- Giorni 1–5 → fase mestruale
- Giorni 6–14 → fase proliferativa (preovulatoria)
- Giorni 15–28 → fase secretoria (postovulatoria)

I cambiamenti ciclici dell'endometrio avvengono come conseguenza delle variazioni dei livelli plasmatici di E2 e P4 ovarici e quindi seguono l'andamento del ciclo ovarico.



Fase mestruale

Lo strato superficiale dell'endometrio viene eliminato, causando il sanguinamento mestruale..

Fase proliferativa

L'endometrio si rigenera e si ispessisce sotto la stimolazione degli estrogeni.

Fase secretoria

Il progesterone prepara l'endometrio a un possibile impianto dell'embrione aumentando la secrezione ghiandolare e la vascolarizzazione