ENDOCRINOLOGIA

Lezione 10

Endocrinologia e Gravidanza

CORSO DI LAUREA IN SCIENZE OSTETRICHE

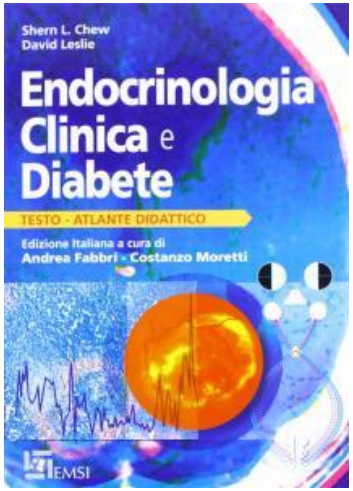
Secondo Anno – Secondo Semestre

Medicina Interna – Scienze Chirurgiche – Medicina Prenatale

Assistenza al parto ed al puerperio

Prof. Costanzo Moretti

Dipartimento di Medicina dei Sistemi



www.endocrinologiamoretti.it

Didattica

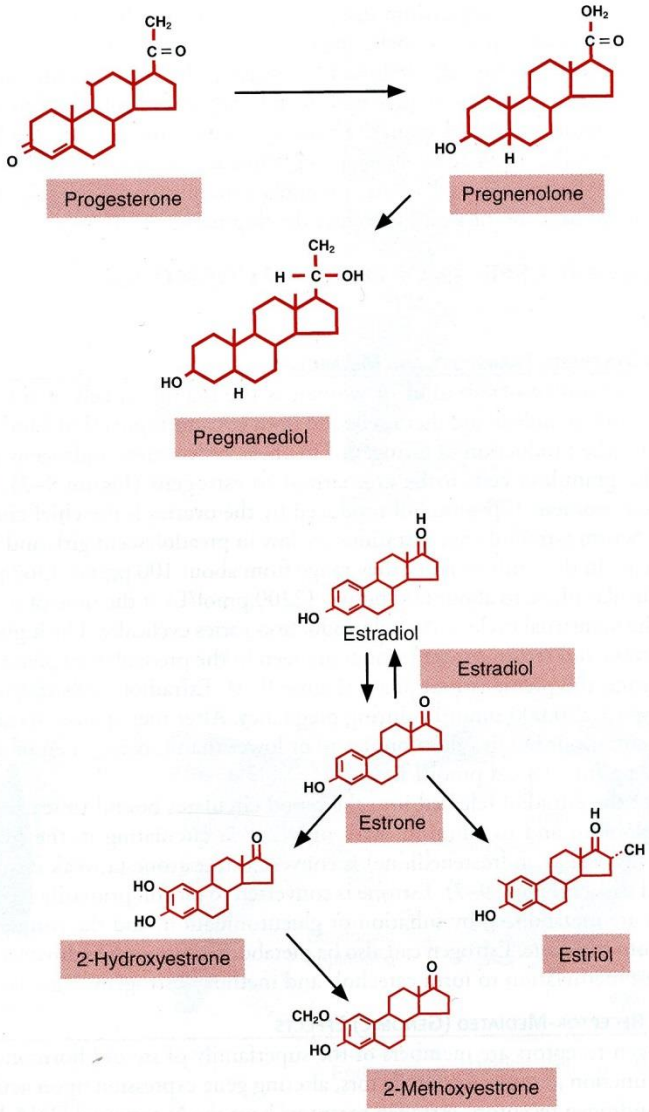
Nascita di un nuovo essere

1. **Successo dell'impianto**
2. **Adattamento della fisiologia materna ad accettare l'alloimpianto fetale e soddisfare le nuove domande fisiche metaboliche e nutrizionali**
3. **Appropriata crescita e sviluppo funzionale del sistema neuroendocrino fetale**
4. **Appropriato tempo di nascita che accade quando il feto è maturo a sufficienza per sopravvivere al di fuori dell'utero**

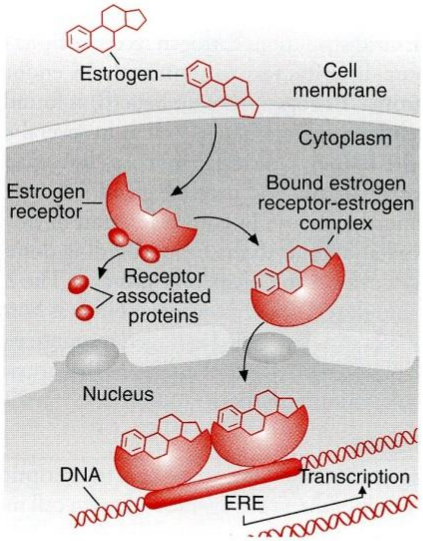
FERTILIZZAZIONE

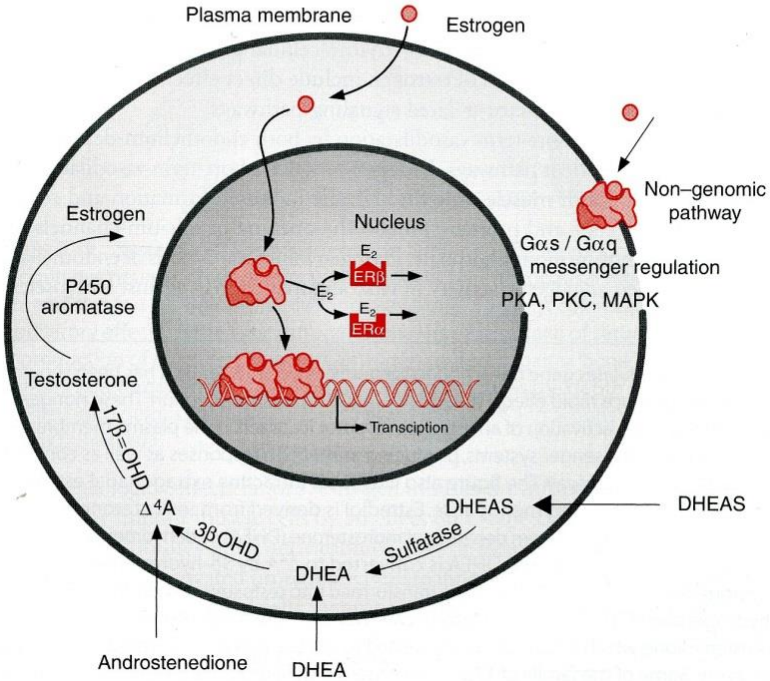
Unione di due cellule germinali, uovo e spermatozoo per re instaurare il numero di cromosomi ed iniziare lo sviluppo di un nuovo individuo

AZIONE DI ESTROGENI E PROGESTERONE



AZIONE GENOMICHE E NON_GENOMICHE DEGLI ESTROGENI





AZIONI FISIOLOGICHE DEL PROGESTERONE A LIVELLO DEGLI ORGANI BERSAGLIO

- **EFFETTI SULL'UTERO DURANTE LA GRAVIDANZA PRECOCE**
  Induce la differenziazione stromale, stimola la secrezione ghiandolare, cambia il pattern delle proteine secrete dalle cellule endometriali, modula la proliferazione ciclica durante il ciclo mestruale

- **REGOLAZIONE DI OVULAZIONE, CRESCITA STROMALE E FORMAZIONE DELLA DECIDUA**
  Induce proliferazione e differenziazione cellulare nella gravidanza precoceattraverso la regolazione della sintesi dei fattori di crescita locali ed attarverso l'espressione cellulo-specifica dei loro recettori, regolando la sensibilità cellulare agli effetti dei fattori di crescita che supportano lo sviluppo embrionario precoce

- **PROMOZIONE E MANTENIMENTO DELL'IMPIANTO**
  Facilita l'impianto stimolando la sintesi di enzimi responsabili della lisi della zona pellucida. Promuove e mantiene l'impianto attraverso effetti sull'utero e sullo sviluppo della blastocisti

AZIONI FISIOLOGICHE DEL PROGESTERONE A LIVELLO DEGLI ORGANI BERSAGLIO

- **EFFETTI SULLA CONTRATTILITA' DELL'UTERO**

  Induce la quiescenza del miometrio incrementando il potenziale di riposo delle membrane e prevenendo il coupling elettrico tra le cellule miometriali. Diminuisce l'uptake di calcio extracellulare richiesto per la contrazione delle cellule miometriali downregolando l'espressione di geni che codificano per subunità dei canali del calcio voltaggio-dipendenti. Previene le contrazioni dell'utero interferendo sulla capacità dell'estradiolo di indurre l'espressione di membrana di recettori α-adrenergici e diminuendo la sintesi di prostaglandine e incrementandone il tasso di inattivazione (attraverso una azione di stimolo della sintesi di prostaglandin-15 deidrogenasi). Contribuisce a mantenere i livelli di relaxina inibendo la contrazione miometriale spontanea o indotta dalle prostaglandine, contribuendo al mantenimento dell'impianto e della gravidanza precoce attraverso un incremento della intelaiatura del collagene e della distensibilità dell'utero

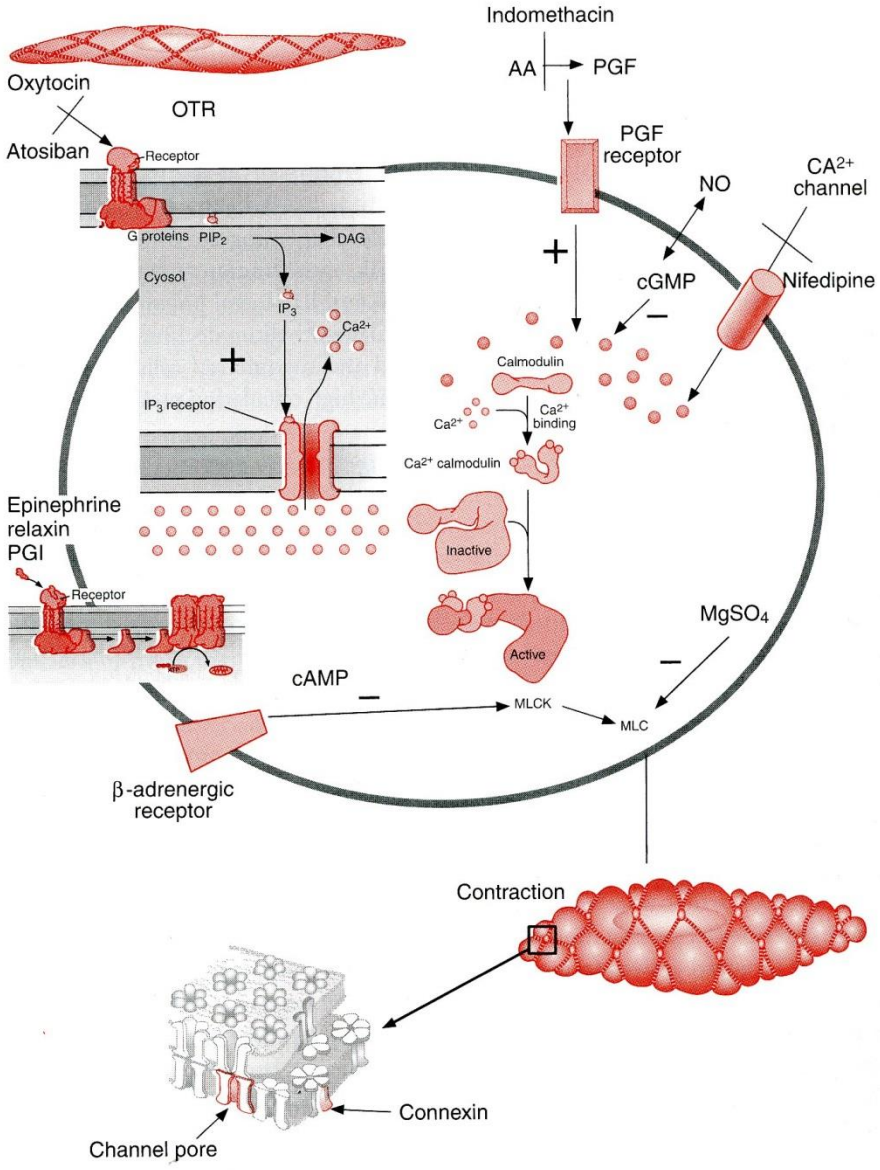
- **EFFETTI SULLA LATTAZIONE**

  Stimola lo sviluppo lobulo alveolare in preparazione alla lattazione

- **AZIONI ANTIESTROGENICHE**

  Down regulation dei recettori estrogenici citoplasmatici e nucleari

FATTORI CHE INFLUENZANO LA CONTRATTILITA' DELL'UTERO

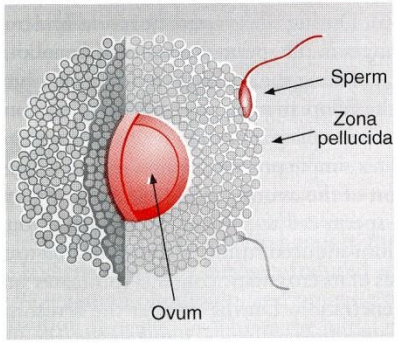


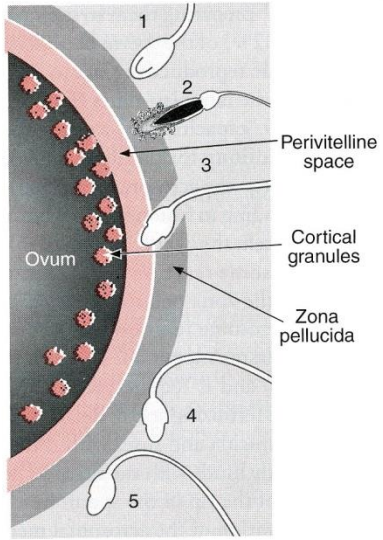
FERTILIZZAZIONE

Il trasporto dello sperma nel tratto riproduttivo femminile è governato da numerosi fattori:

- **Tempo di trasporto nella tuba sino all'ampolla distale**
- **Movimenti della coda dello spermatozoo**
- **Prostaglandine ed ossitocina liberati dalla donna durante i rapporti**

La fertilizzazione dipende dalla attività di più spermatozoi (circa 200) che sono necessari per la rottura della corona radiata. La ialuronidasi acrosomiale è importante per questo passaggio. L'acrosina è importante per questo passaggio. Lo sperma si lega a recettori specifici sulla zona pellucida che legano specifiche glicoproteine spermatiche. Questo legame genera la rottura della zona pellucida. Quando lo sperma penetra la zona pellucida e si introduce nella membrana del sacco vitellino l'*uptake* di calcio si incrementa ed enzimi contenenti granuli corticali vengono espulsi dall'uovo. Questi granuli contengono lisosomi e vengono liberati nello spazio perivitellino creando cambiamenti che vengono definiti reazione zonale. La zona pellucida è unimpedimento alla penetrazione di più di uno spermatozoo nell'uovo





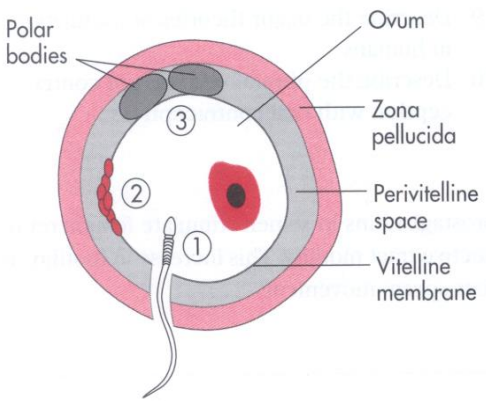
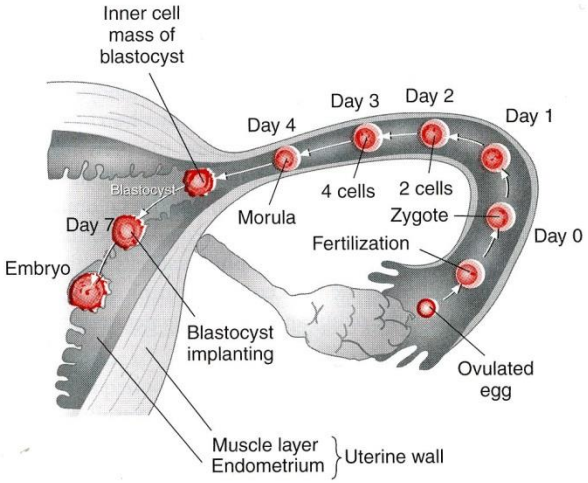
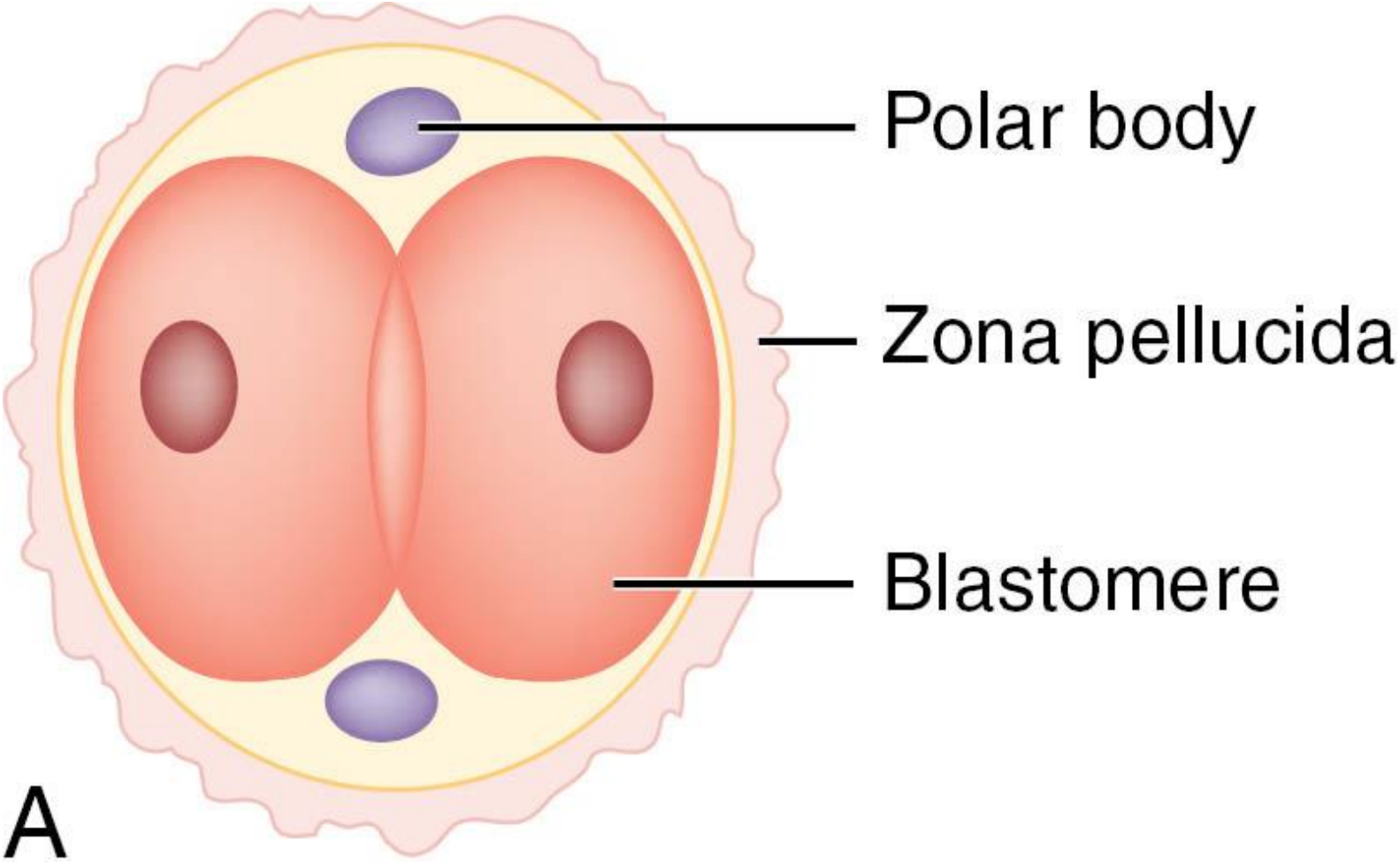


Figure 10-1 ■ Fertilization of ovum. Sperm enters zona pellucida and vitelline membrane *(1)*. After fertilization, cortical granules are extruded into perivitelline space *(2)*. Entry of sperm triggers completion of second meiotic division with release of second polar body into perivitelline space *(3)*.



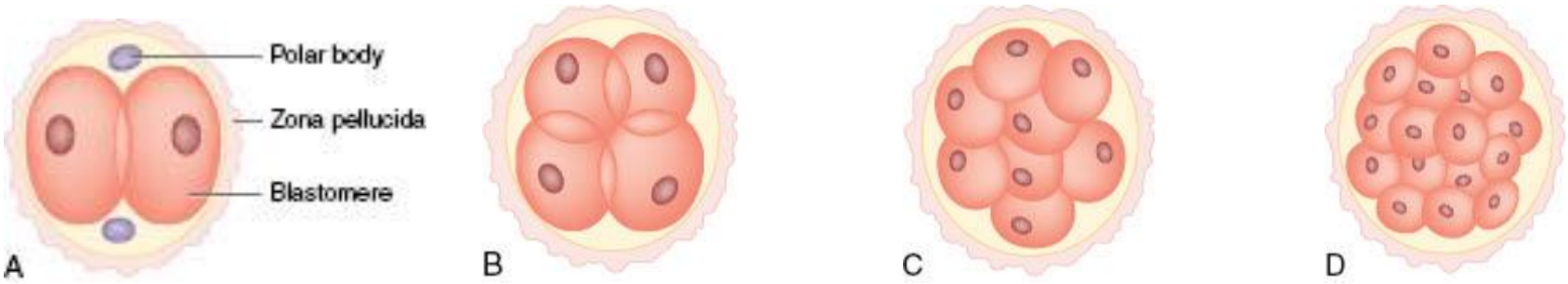
Fertilizzazione : lo spermatozoo penetra la zona pellucida e la membrana vitellina (1). Dopo la fertilizzazione i granuli corticali sono espulsi nello spazio perivitellino (2). L'ingresso dello sperma stimola il completamento della prima divisione meiotica con il rilascio del secondo corpo polare nello spazio perivitellino (3)

POST-FERTILIZZAZIONE : MORULA

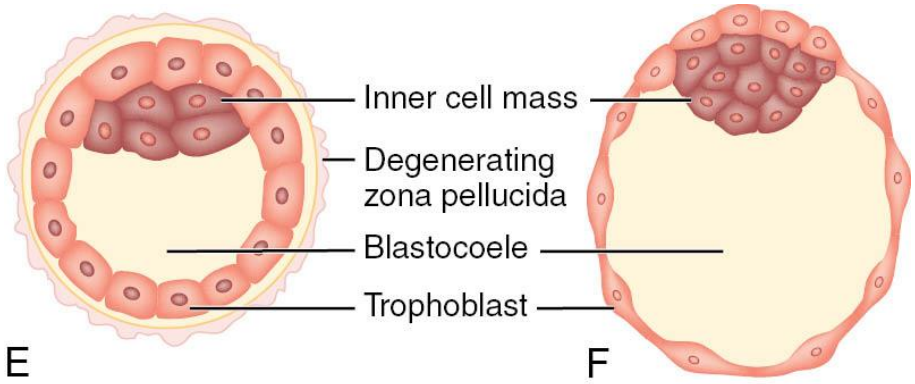


(From Jones RE. Human Reproductive Biology. San Diego, Academic Press, 1997, p 186.)

CLIVAGGIO DELLO ZIGOTE E FORMAZIONE DELLA BLASTOCISTI



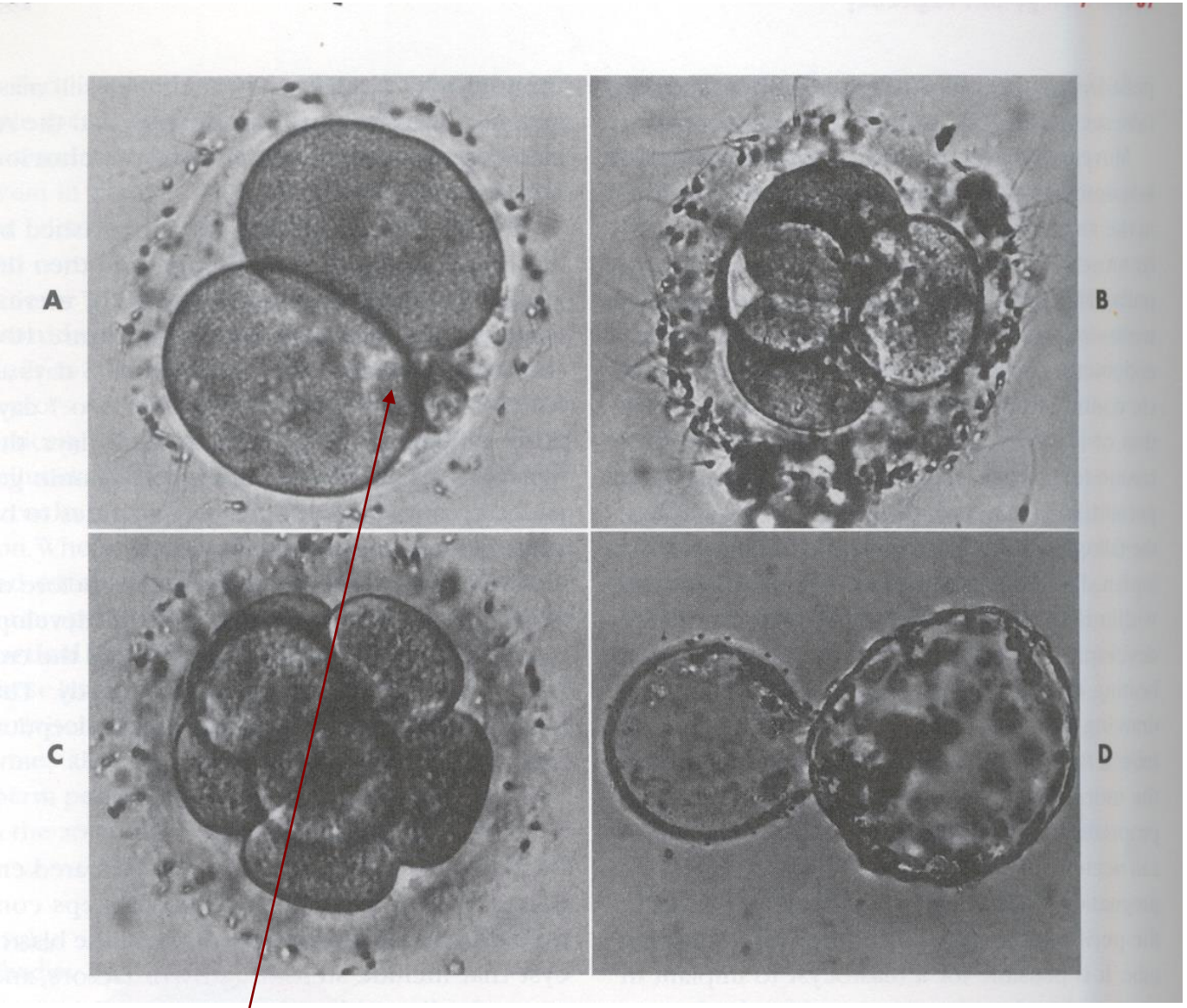
A-D : vari stadi di divisione cellulare nella formazione della morula



(From Jones RE. Human Reproductive Biology. San Diego, Academic Press, 1997, p 186.)

4-5 giorno

Formazione del blastocele (E) e piena formazione della blastocisti (F)

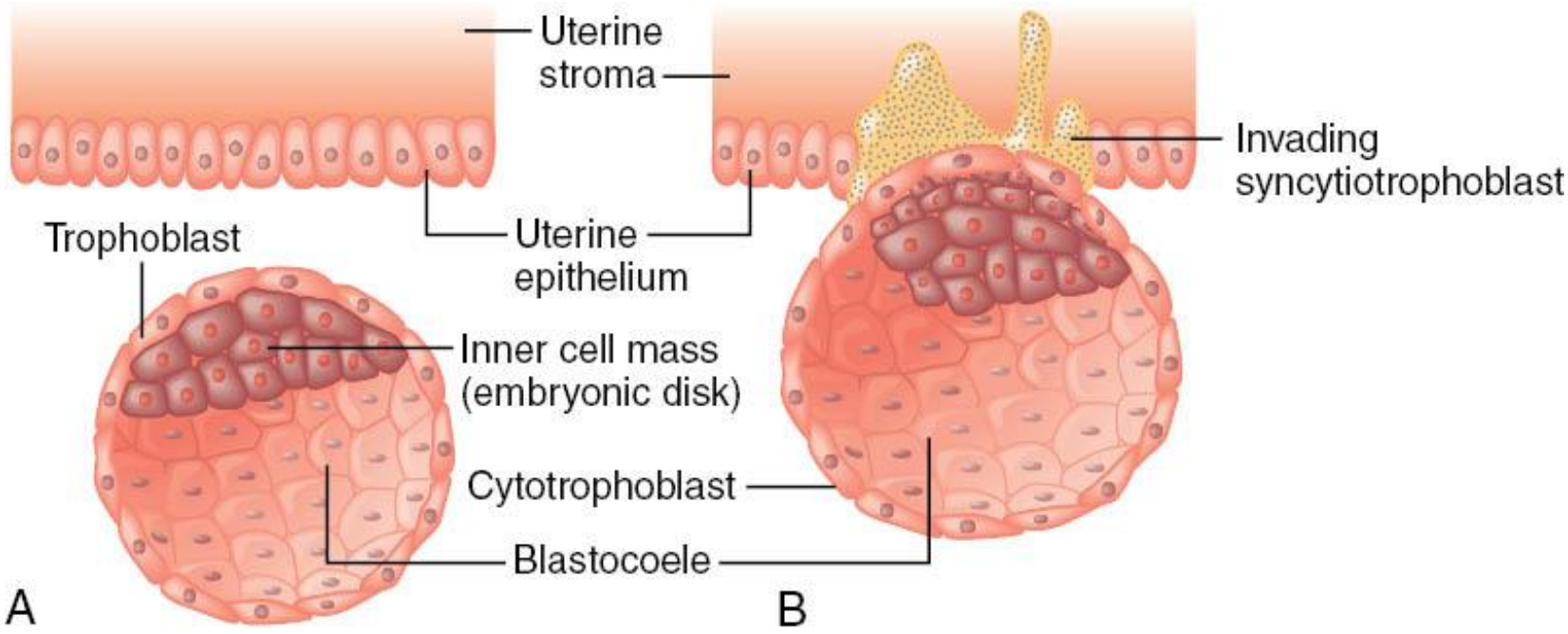


Stadi di clivaggio delle uova umane fertilizzate *in vitro*. A: 2 cellule 39 ore dopo la fertilizzazione **Corpo polare** B : quattro cellule 42 ore dopo la fertilizzazione. C : 8 cellule 49 ore dopo la fertilizzazione. D : 123 ore dopo la fertilizzazione.

Impianto

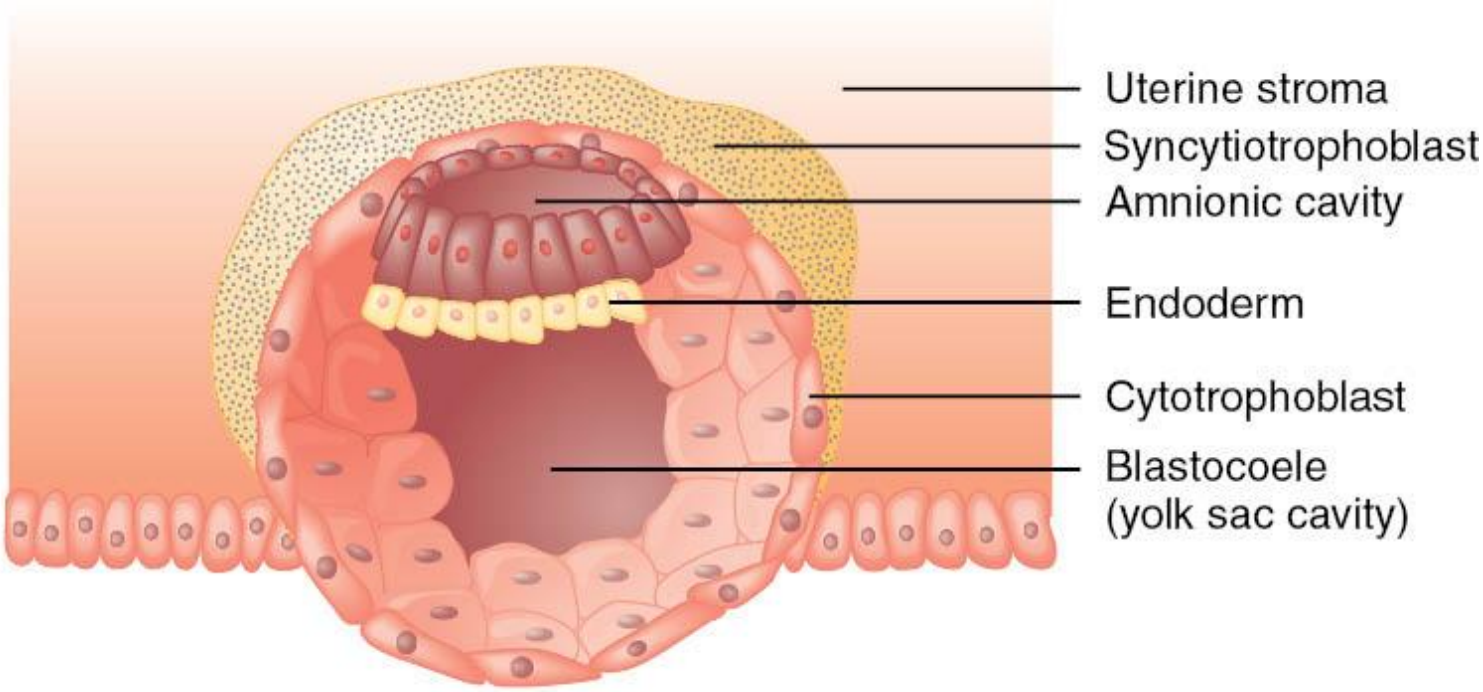
1. La recettività dell'endometrio all'impianto dell'embrione presenta caratteristiche spaziali e temporali (20-24 GC)
2. Tra il 20 ed il 24 GC l'endometrio sviluppa delle strutture cupuliformi (pinopodi) che si correlano con le sedi di impianto ed esprime CAMs chemochine con azione attraente
3. Le aree tra i pinopodi esprimono MUC-1 che ha azioni respingenti che prevengono l'adesione embrionaria
4. Gli RNA-microarray documentano la up- e down-regolazione di molti geni dimostrando la complessità delle interazioni molecolari sottese alla differenziazione endometriale che precede l'impianto

FLUTTUAZIONE DELLA BLASTOCISTI NELLA CAVITA' UTERINA (A) – ATTACCO ALL'EPITELIO DELL'UTERO ED INIZIALE INVASIONE DELLE CELLULE SINCIZIOTROFOBLASTICHE



(From Jones RE. Human Reproductive Biology. San Diego, Academic Press, 1997, p 189.)

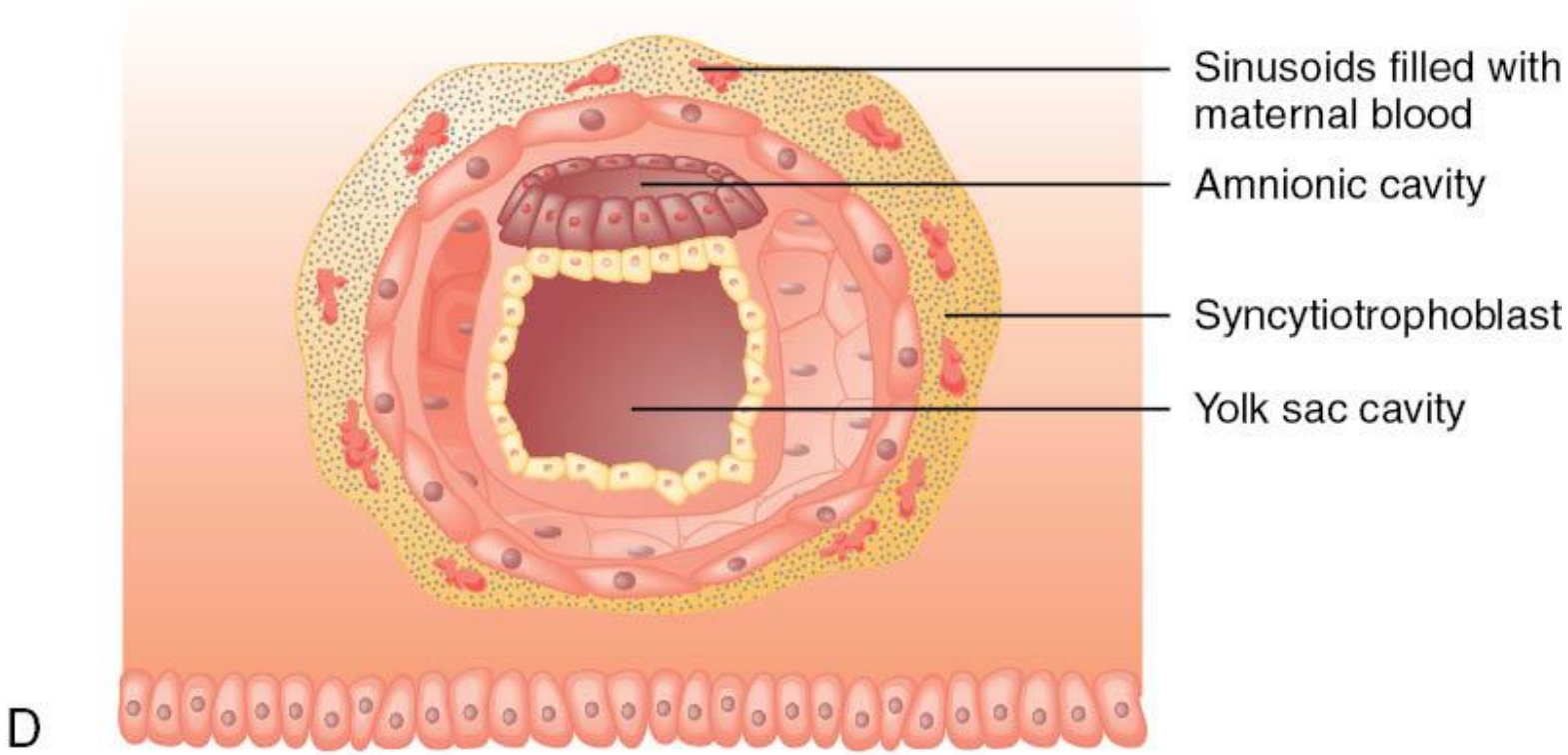
LA BLASTOCISTI PENETRA PROFONDAMENTE NELLO STROMA UTERINO E SVILUPPA LA CAVITA' AMNIOTICA



C

(From Jones RE. Human Reproductive Biology. San Diego, Academic Press, 1997, p 189.)

IL PIENO IMPIANTO DELL'EMBRIONE PRESUPPONE UNA INVASIONE DEL SISTEMA VASCOLARE MATERNO E LA CRESCITA DELL'EPITELIO DELL'UTERO AL DI SOPRA DELLA SEDE DI IMPIANTO CHE VA INCONTRO A DECIDUALIZZAZIONE

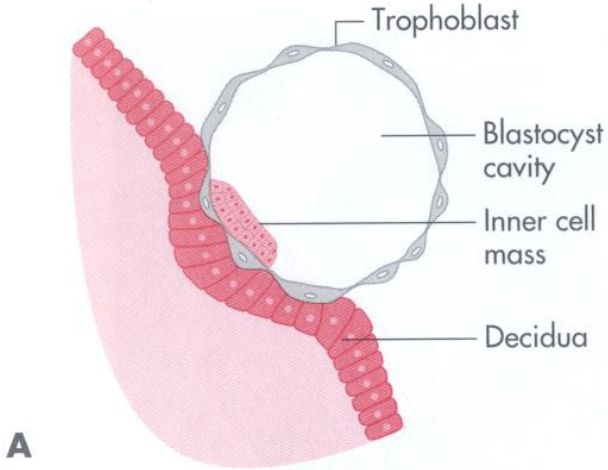


(From Jones RE. Human Reproductive Biology. San Diego, Academic Press, 1997, p 189.)

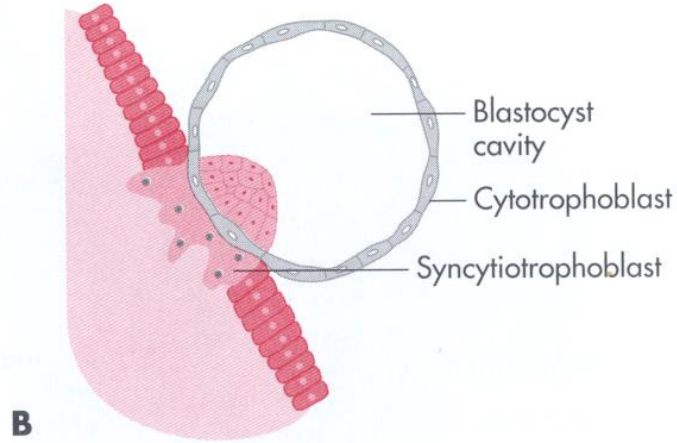
IMPIANTO : DIALOGO PARACRINO TRA EMBRIONE E ENDOMETRIO/DECIDUA

- **LEUKEMIA INHIBITING FACTOR (LIF)**
- **Interleukina 11 (IL-11)**
- **Heparin-binding Epidermal growth factor (HB-EGF)**
- **Prostaciclina (PGI_2)**
- **Prostaglandina E_2 (PGE_2)**
- **Perossisome-proliferator-activator receptor (PPARδ)**
- **Prodotti dei geni *HOXA10* ed *HOXA11***
- **Metalloproteasi-2 e -9 (MMP-2 ed MMP-9)**
- **Fibroblast-growth factor basico ed acido (FGFa e b)**
- **Proteine morfogenetiche dell'osso (BMPs)**
- **Noggin : antagonista delle BMP**
- **Molecole di segnale (Wnt ed Indian Hedgehog)**

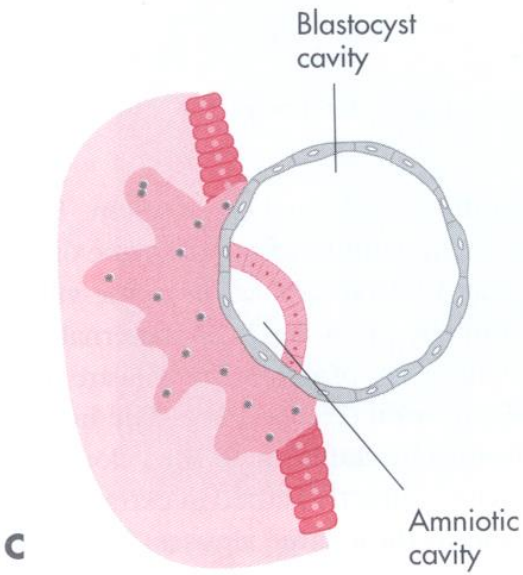
Impianto



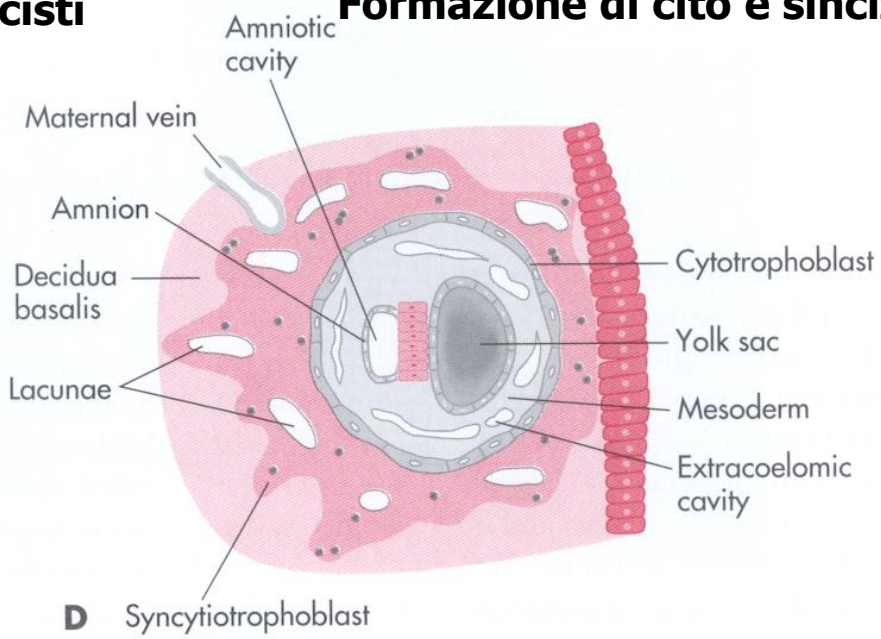
Impianto precoce della blastocisti



Formazione di cito e sinciziotrofoblasto

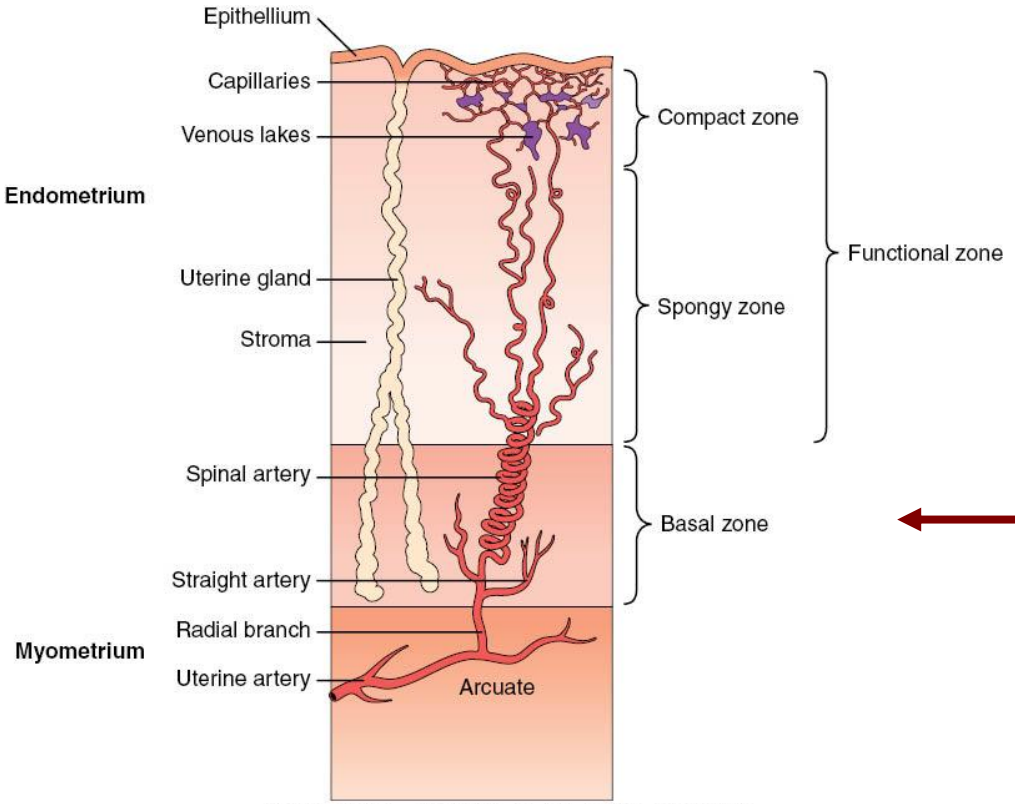


Formazione della cavità amniotica

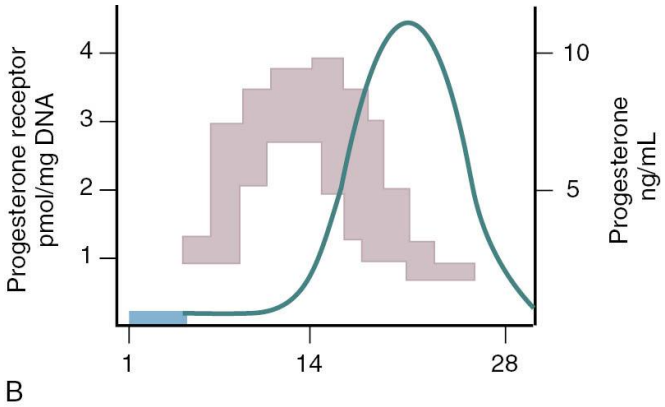


Formazione delle lacune con penetrazione venosa materna

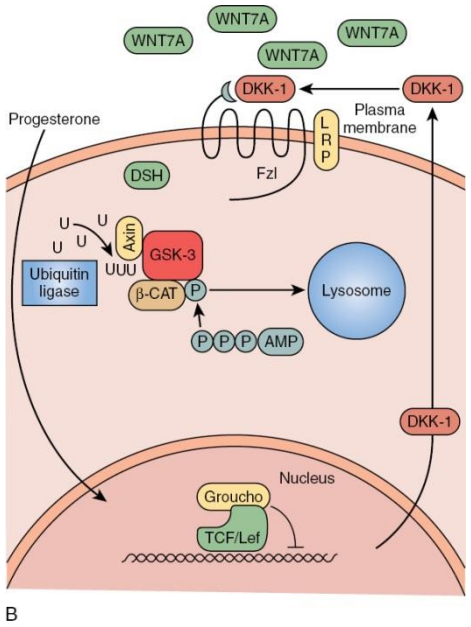
Decidualizzazione dell'endometrio



(Modified from Weiss L, Creep RO [eds]. Histology, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 1977, p 911.)



(Modified from Frolich M, Brand EC, van Hall EV. Serum levels of unconjugated aetiocholanolone, androstenedione, testosterone, dehydroepiandrosterone, aldosterone, progesterone, and oestrogens during the normal menstrual cycle. Acta Endocrinol [Copenh] 81:548-562, 1976.)



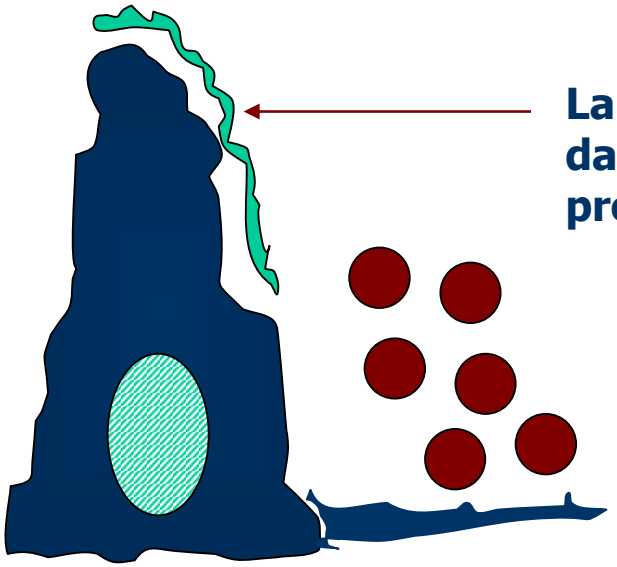
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Wnt signaling : WNT7A fattore solubile che viene prodotto nell'epitelio luminale

Fzl : Frizzled R lega WNT7A e attiva DSH e βcatenina

DKK-1 : Dickkopf protein inattivatore di Fzl progesterone mediato

La decidualizzazione dell'endometrio è dipendente dal progesterone ed interviene indipendentemente dal concepimento e dall'impianto



La capsula pericellulare è composta da collagene, laminina, fibronectina e proteoglicani solfati

Accumulo di cellule immuni di derivazione del midollo osseo, linfociti granulari (LGLs) e contatti tra linfociti cellule stromali e vasi sanguigni

Alte cellule poliedriche dello stroma con alti livelli di glicogeno e lipidi

La decidualizzazione dell’endometrio è un meccanismo ostile all’impianto dunque la blastocisti ha una limitata finestra di successo. L’impianto accelera la decidualizzazione impedendo di fatto altri impianti. La decidua è la base per stabilire una barriera critica tra madre ed il concepito rappresentando un tentativo della madre di restringere l’invasione della blastocisti

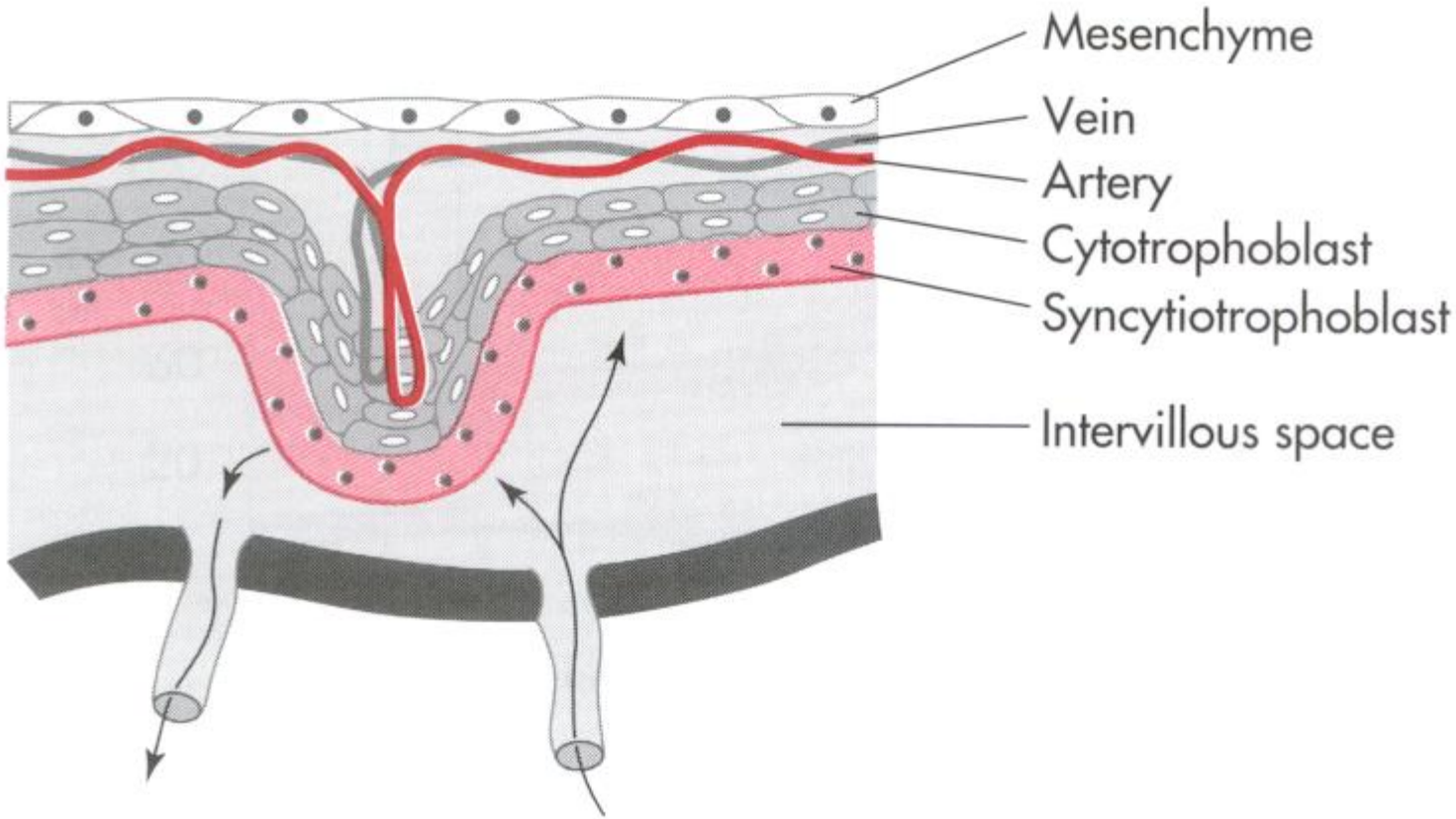
Una volta stabilita la gravidanza la decidua può essere divisa in tre tipi:

Decidua basale al di sotto della sede di impianto e va a formare la componente materna della placenta

Decidua capsulare che sta sopra il sacco gestazionale (questa porzione scompare in uno stadio successivo della gravidanza)

Decidua vera che fiancheggia la rimanente cavità dell'utero e diventa intimamente prossima al corion

PLACENTAZIONE Durante il processo di impianto alcune cellule del trofoblasto si aggregano e formano colonne migranti che si approfondano in circa un terzo del miometrio

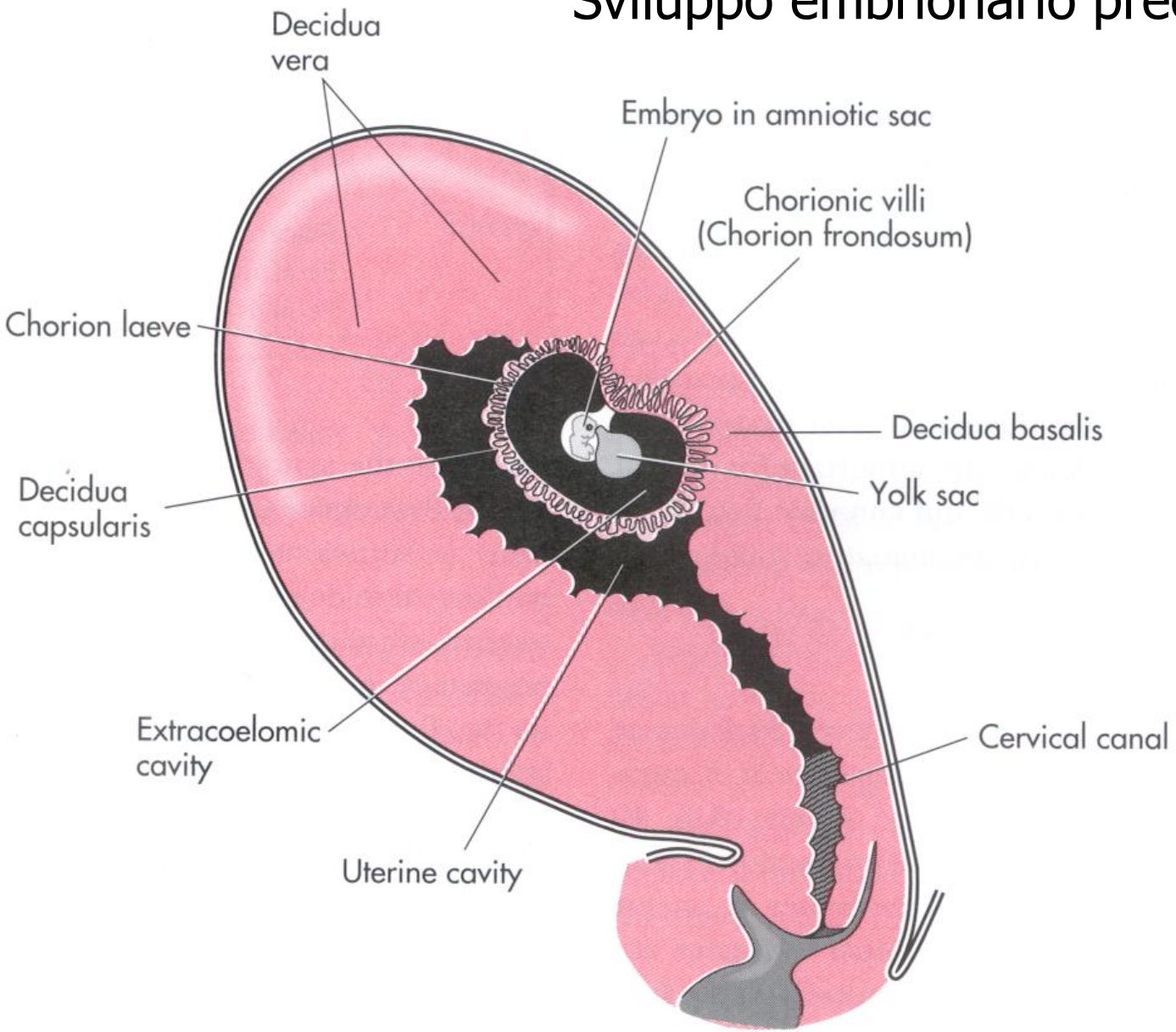


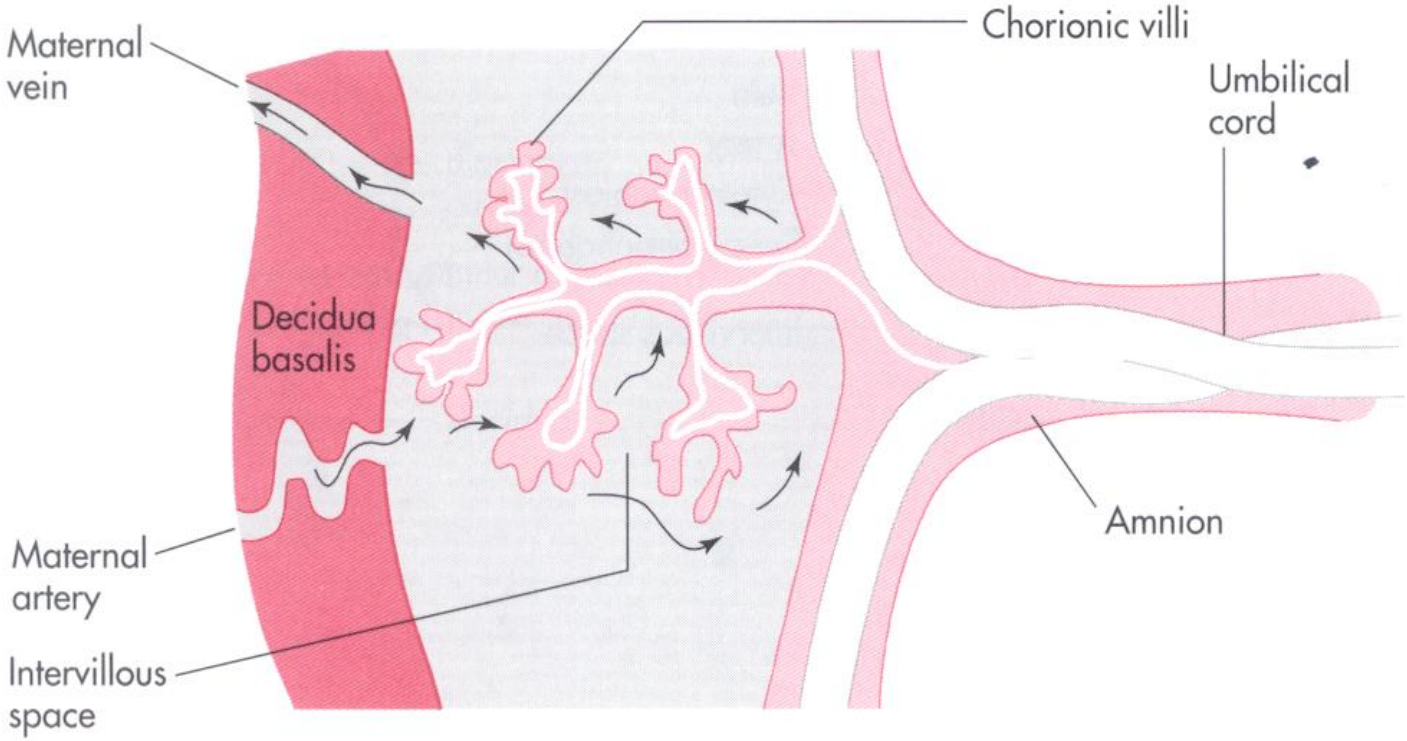
Villi corionici nella gestazione precoce

Peptides, Steroid Hormones, and Monoamines Produced by the Human Placenta

Neuropeptides	*Pituitary-like Hormones*	*Steroid Hormones*	*Monoamines and Adrenal-like Peptides*
CRH	**ACTH**	**Progesterone**	**Epinephrine**
TRH	**TSH**	**Estradiol**	**Norepinephrine**
GnRH	**GH**	**Estrone**	**Dopamine**
Melatonin	**PL**	**Estriol**	**Serotonin**
Cholecystokinin	**CG**	**Estetrol**	**Adrenomedullin**
Met-enkephalin	**LH**	**2-Methoxyestradiol**	
Dynorphin	**FSH**	**Allopregnanolone**	
Neurotensin	**β-Endorphin**	**Pregnenolone**	
VIP	**Prolactin**	**5α-Dihydroprogesterone**	
Galanin	**Oxytocin**		
Somatostatin	**Leptin**		
CGRP	**Activin**		
Neuropeptide Y	**Follistatin**		
Substance P	**Inhibin**		
Endothelin			
ANP			
Renin			
Angiotensin			
Urocortin			

Sviluppo embrionario precoce





I villi corionici sono talmente numerosi che essi riempiono pressocchè completamente lo spazio (non come indicato nel disegno) lasciando uno spazio in mezzo non più largo del diametro di un capillare

Unità fetoplacentare

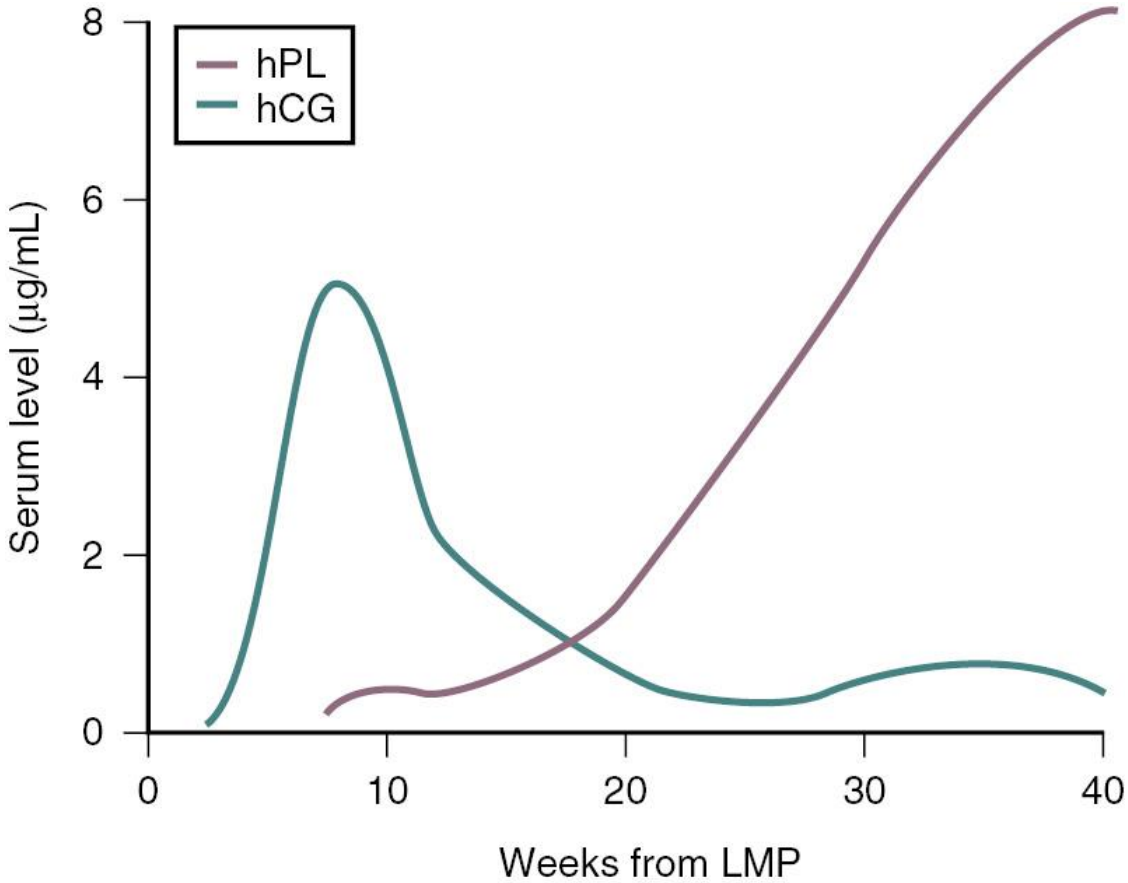
Placenta

Surrene fetale

Fegato fetale

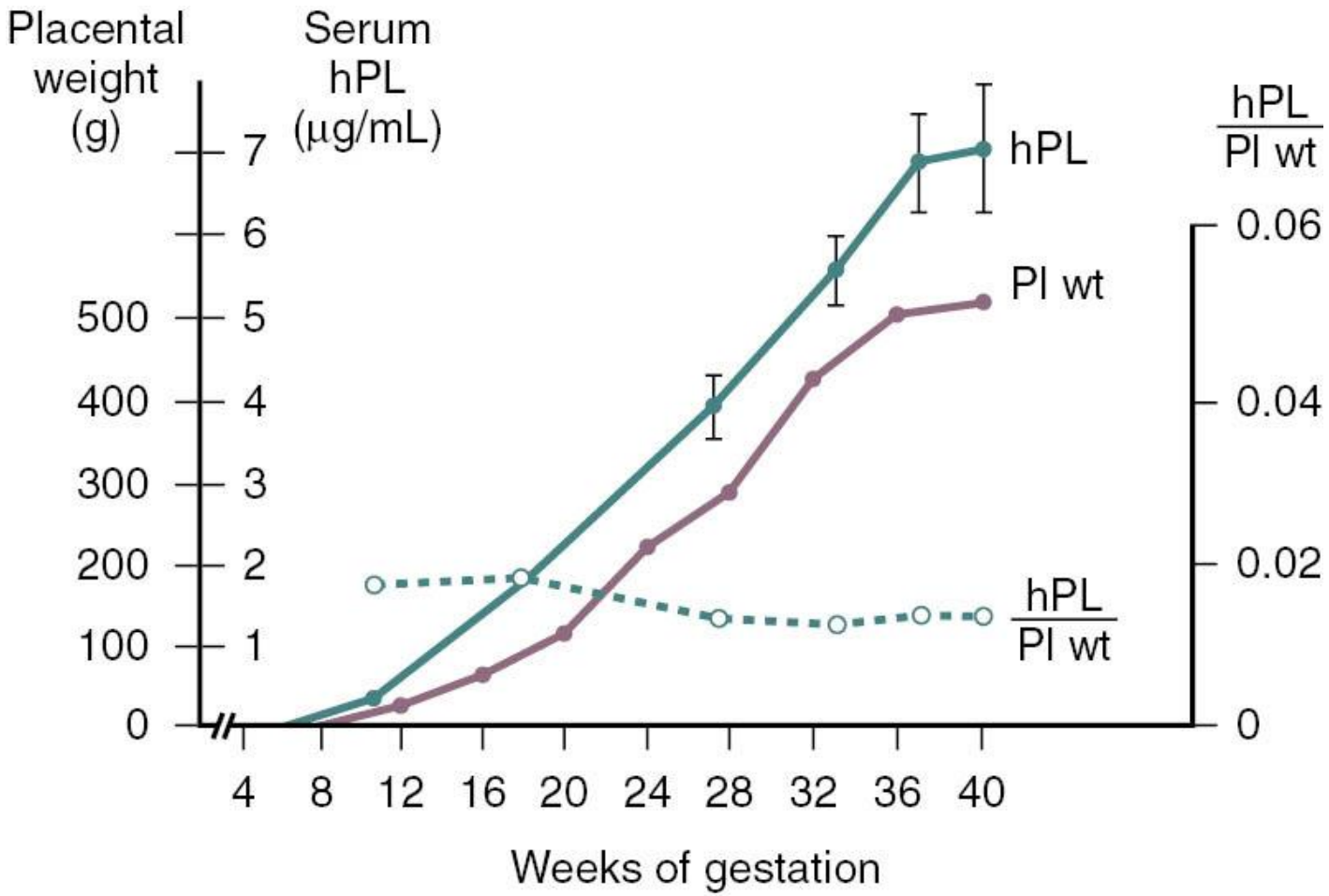
I livelli di **progesterone** materno si incrementano nel momento in cui la gravidanza progredisce. Anche i livelli di estradiolo, estriolo ed estrone salgono. L'**estriolo** diventa il maggiore estrogeno durante la gravidanza. L'**alfafetoproteina** è una glicoproteina sintetizzata nel sacco vitellino fetale e nel fegato ed escreta nel liquido amniotico attraverso le urine.Alti livelli di alfafetoproteina nel liquido amniotico possono indicare la presenza di un difetto del tubo neurale. La **gonadotropina corionica** (HCG) è una glicoproteina che è strutturalmente e funzionalmente simile all'ormone LH. Come l'LH essa stimola la sintesi di ormoni steroidei ed impedisce la luteolisi. L'ormone raggiunge un picco tra la 9 e la 12 settimana di gravidanza. L'ormone lattogeno placentare (**HPL**) o **somatomammotropina corionica** umana è una proteina di 191 aminoacidi strutturalmente simile all'ormone GH ed alla Prolattina. L'ormone inizia ad essere determinabile nel siero materno a 3 settimane dall'inizio della mestruazione. Esso mobilizza i nutrienti materni per il feto, è un ormone lipolitico antagonista dell'insulina. Stimola lo sviluppo e la crescita della ghiandola mammaria

Concentrazioni plasmatiche di gonadotropina corionica umana (HCG) e ormone lattogeno placentare (hPL) attraverso la gravidanza



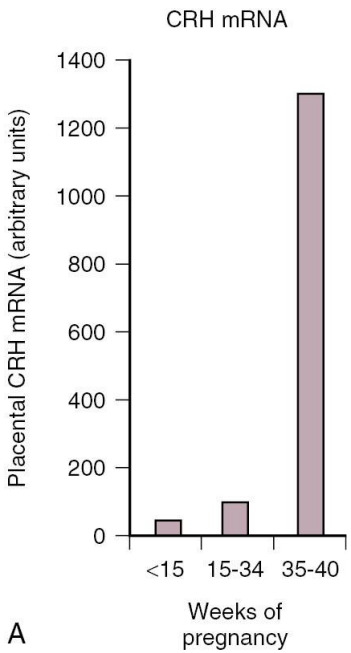
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Concentrazioni plasmatiche di ormone lattogeno placentare (hPL) in relazione al peso della placenta

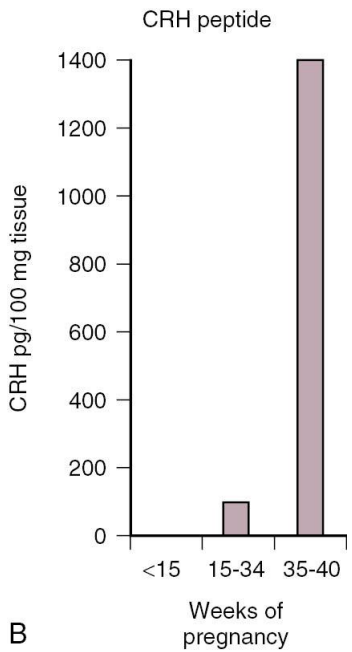


(From Selenkow HA, Saxena BM, Dana CL, Emerson K Jr. Measurement and pathologic significance of human placental lactogen. In Pecile A, Fenzi C [ed]. The Foeto-placental Unit. Amsterdam, Excerpta Medica, 1969, pp 340-362.)

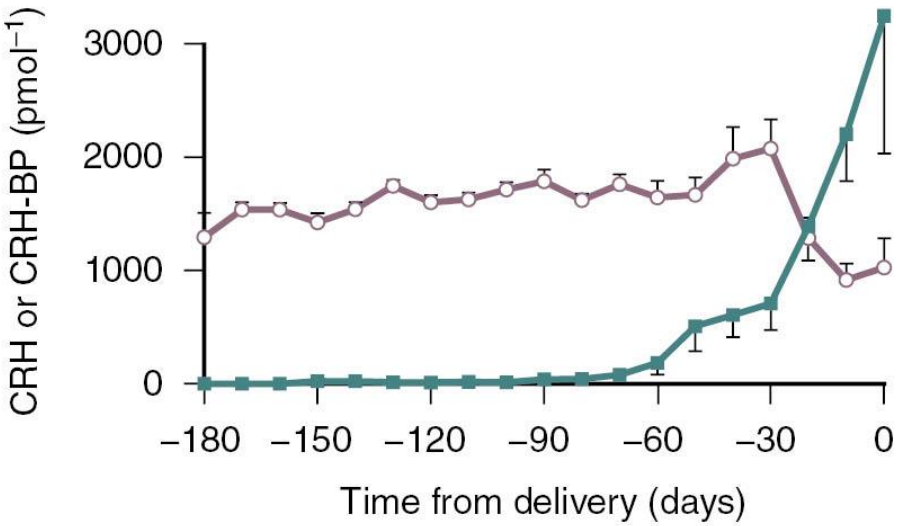
Concentrazioni plasmatiche di ormone liberante la corticotropina (CRH) in relazione alla evoluzione della gravidanza



(From Frim DM, Emanuel RL, Robinson BG, et al. Characterization and gestational regulation of corticotropin-releasing hormone messenger RNA in human placenta. J Clin Invest 82:287, 1988, copyright American Society of Clinical Investigation.)

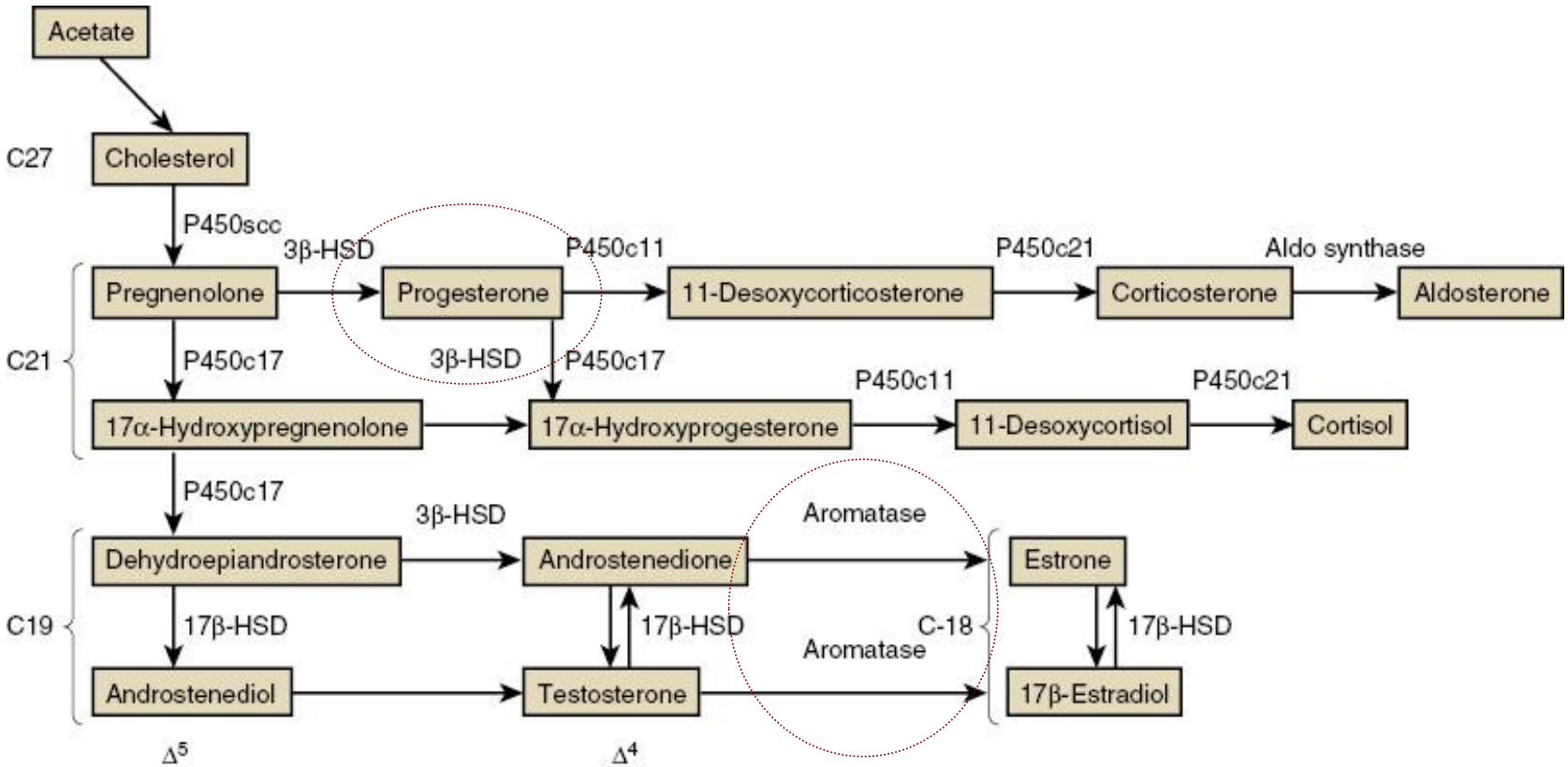


(From Frim DM, Emanuel RL, Robinson BG, et al. Characterization and gestational regulation of corticotropin-releasing hormone messenger RNA in human placenta. J Clin Invest 82:287, 1988, copyright American Society of Clinical Investigation.)



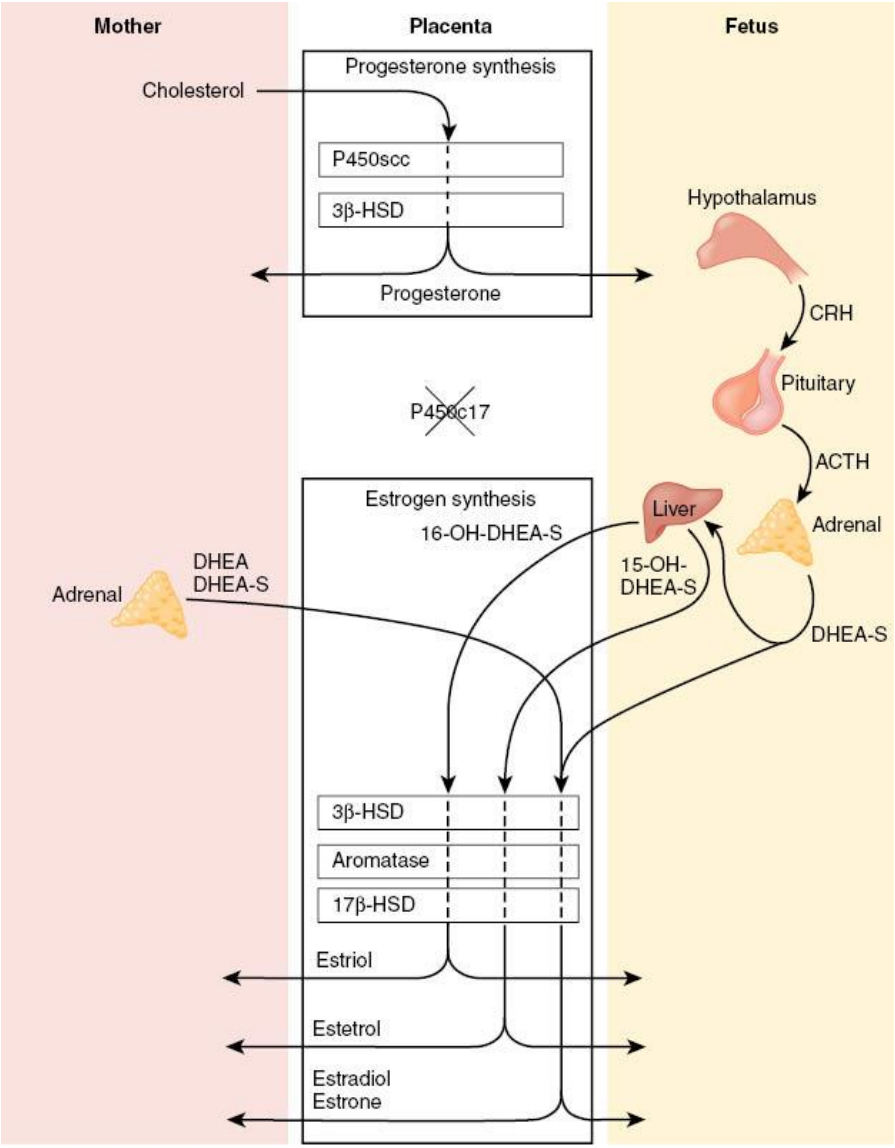
(From McLean M, Bisits A, Davies J, et al. A placental clock controlling the length of human pregnancy. Nat Med 1:460, 1995.)

La steroidogenesi nella unità fetoplacentare presuppone il ruolo integrato di: feto, placenta e madre



Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

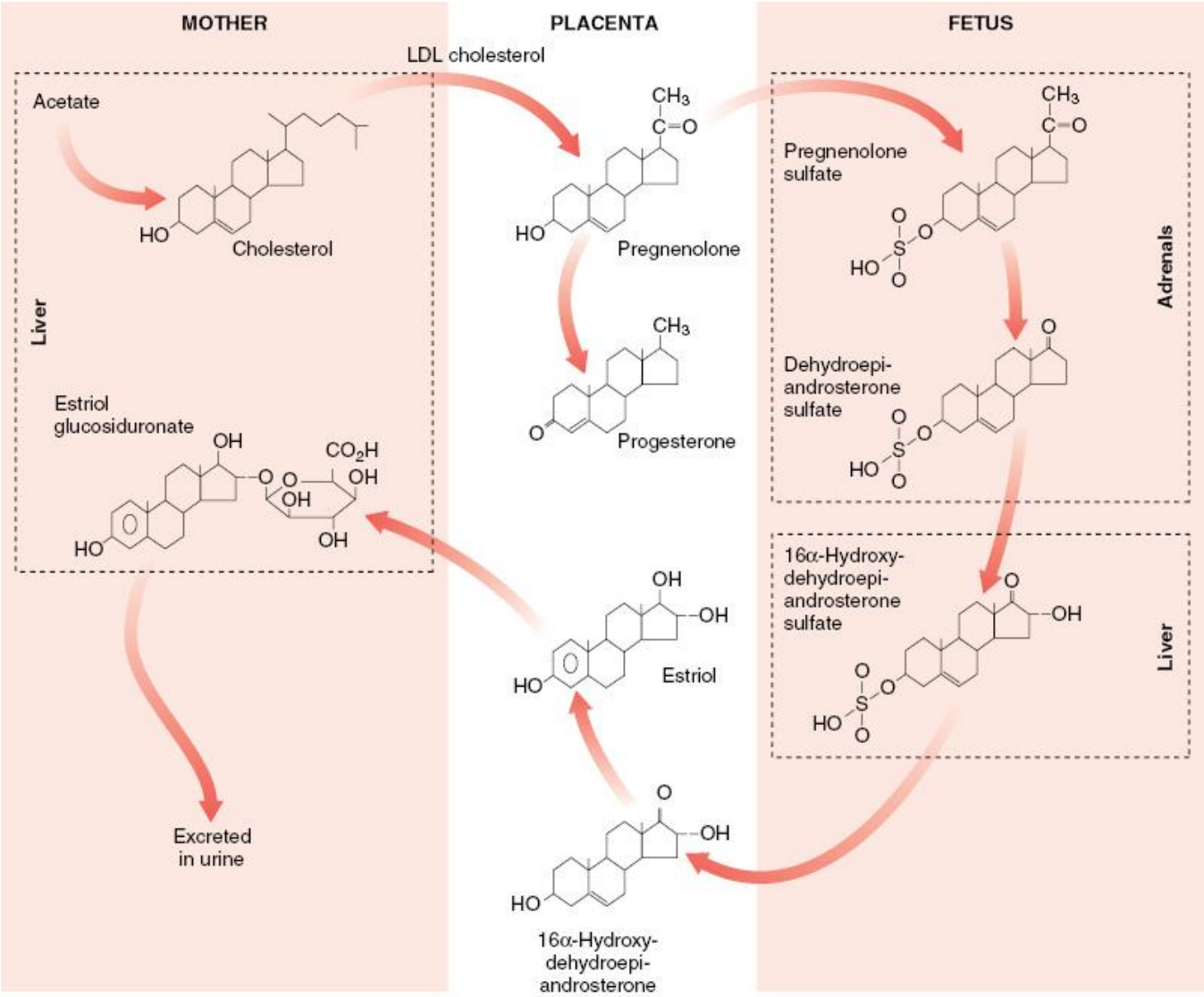
Biosintesi di progesterone ed estrogeni da parte della placenta



(From Mesiano S. Roles of estrogen and progesterone in human parturition. Front Horm Res 27:86, 2001.)

Il progesterone è prodotto principalmente dal colesterolo materno. La P450c17 non è espressa nella placenta umana e dunque il progesterone non può essere convertito a androgeni (C19) Gli estrogeni invece sono sintetizzati dai precursori C19 androgenici (principalmente il deidroepiandrosterone solfato DHEAS) sintetizzati dai surreni materno e fetale. Contribuiscono alla sintesi gli assi neuroendocrini materno e fetale

Biosintesi dell'estriolo nelle fasi finali della gravidanza



Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.