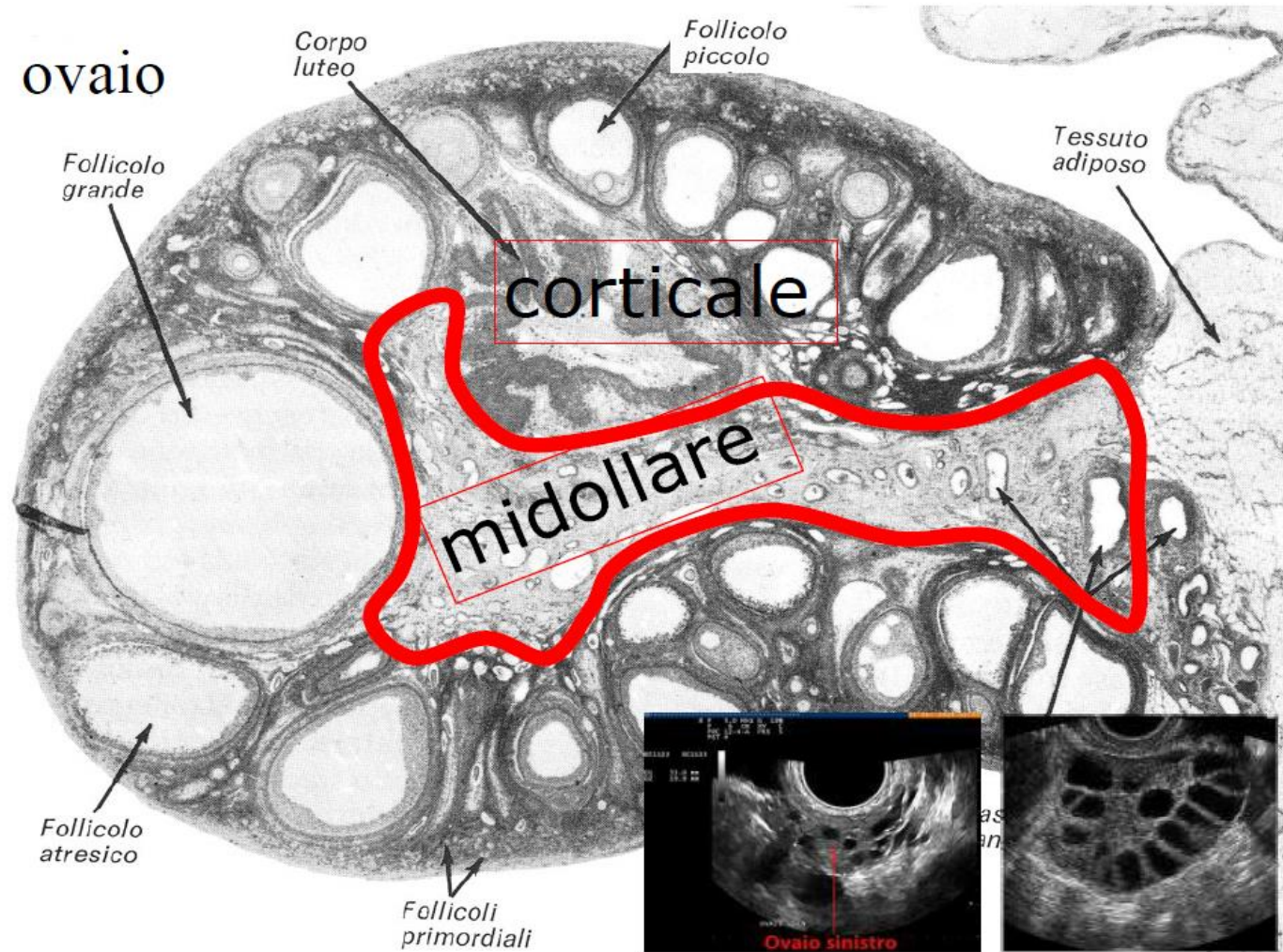
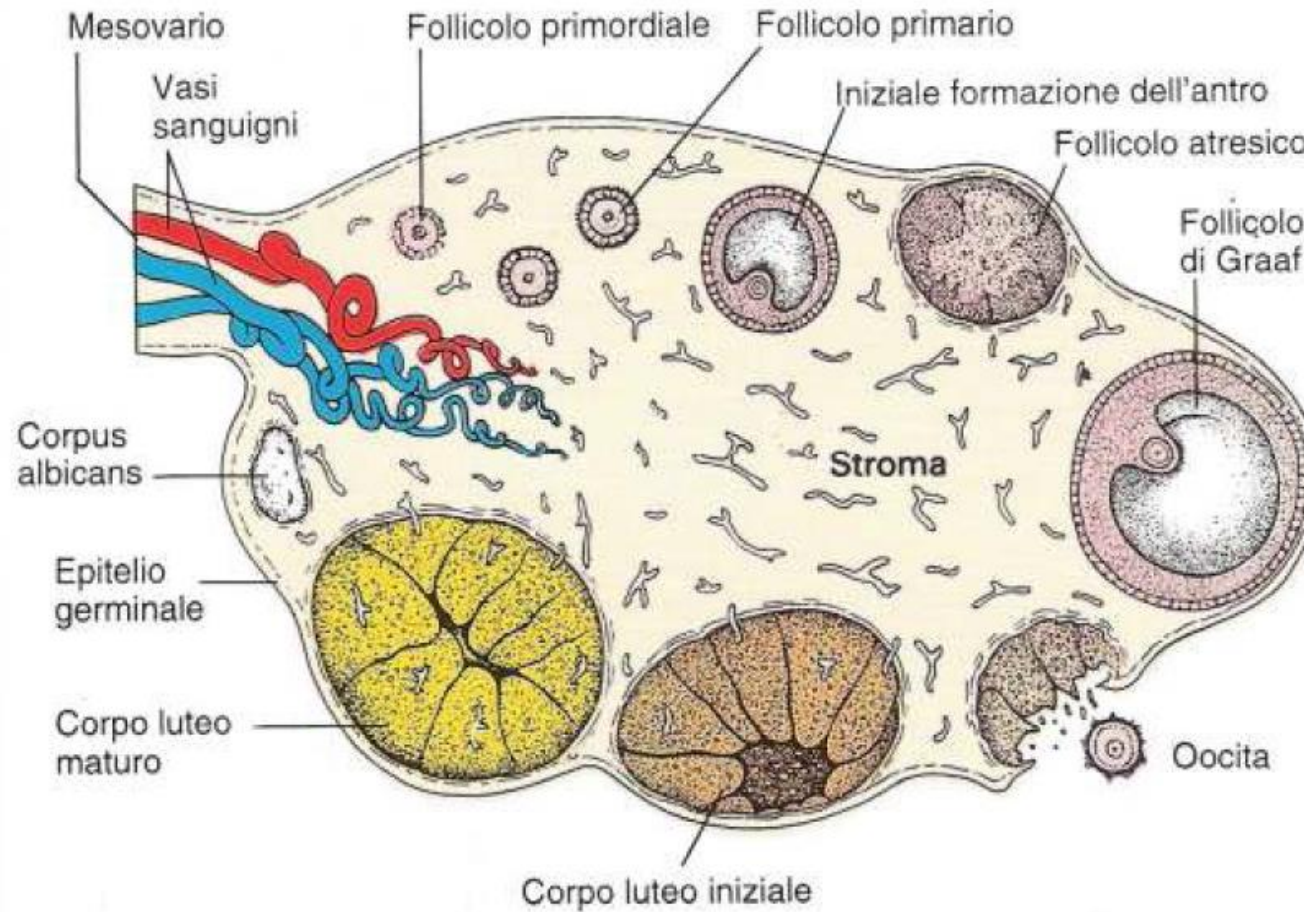


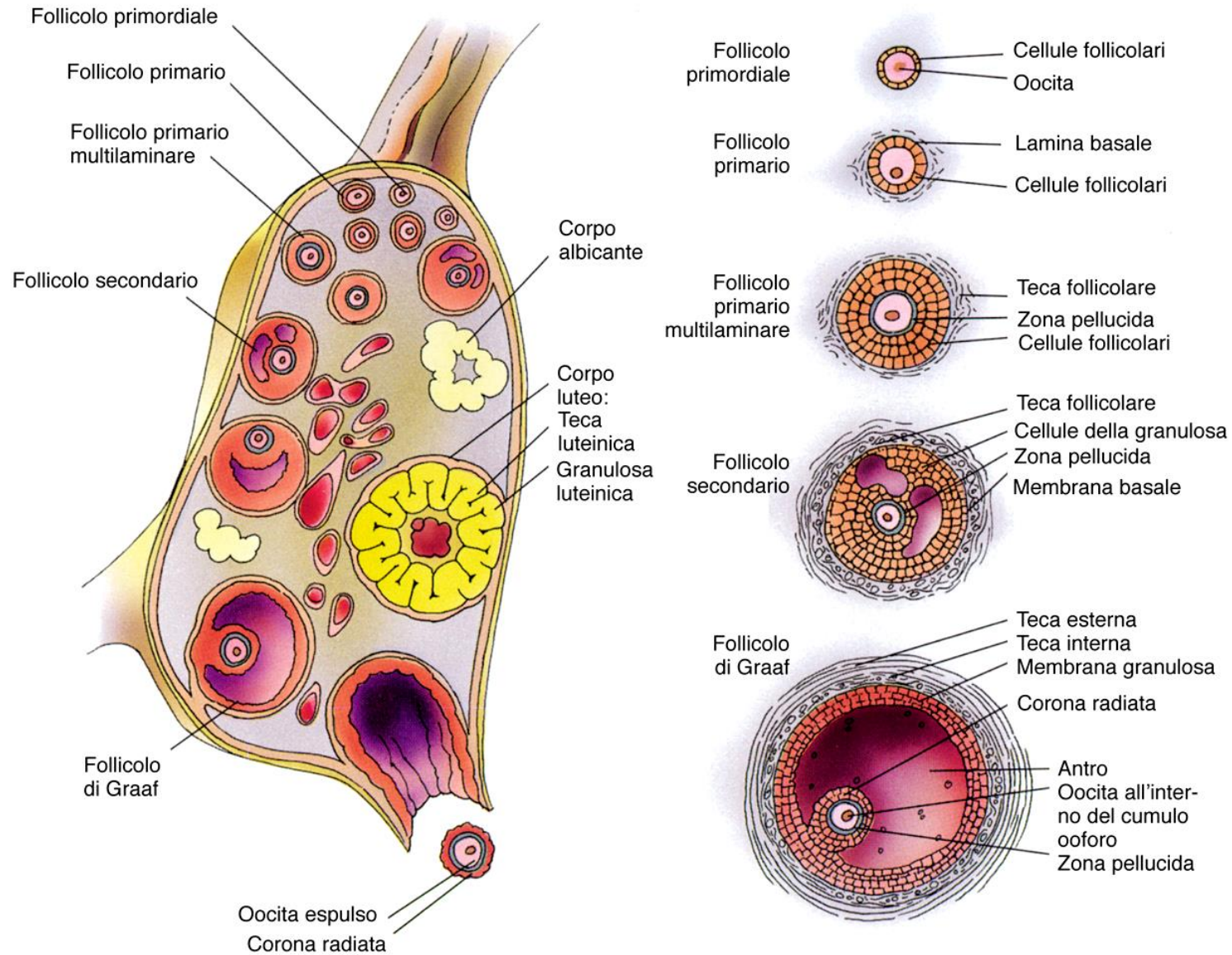
OVAIO e Follicologenesi (Mammiferi)



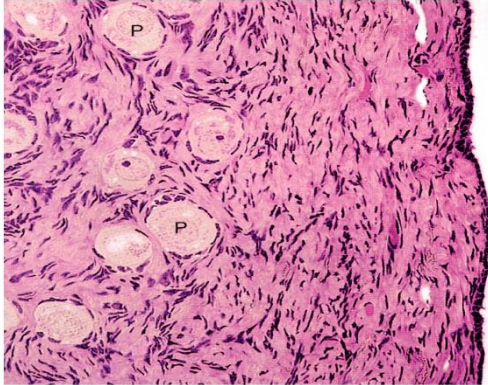
Follicologenesi del mammifero



Tappe maturative del follicolo



Come cambia l'ovaio durante la vita di una donna



Ovarian cortical tissue

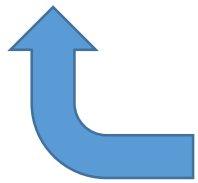
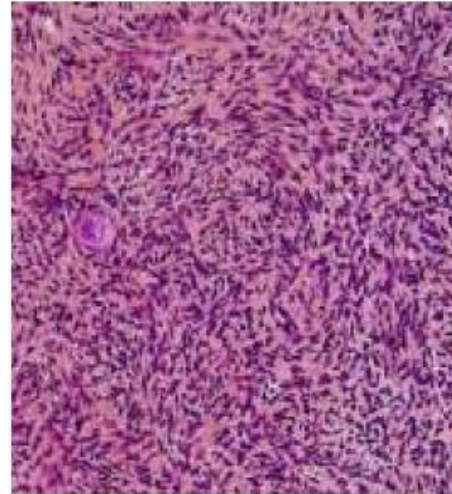
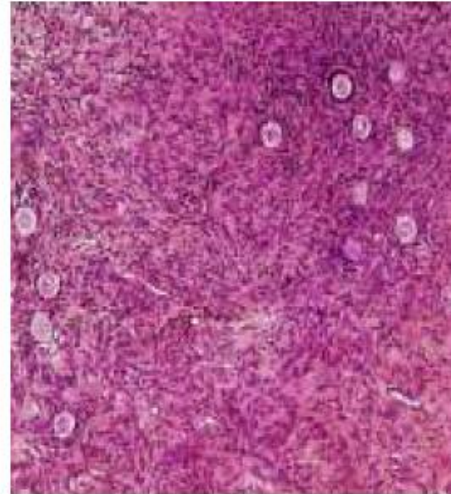
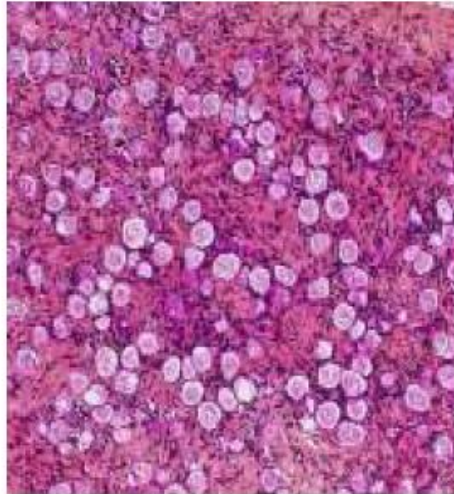
•

age

10-year-old

20-year-old

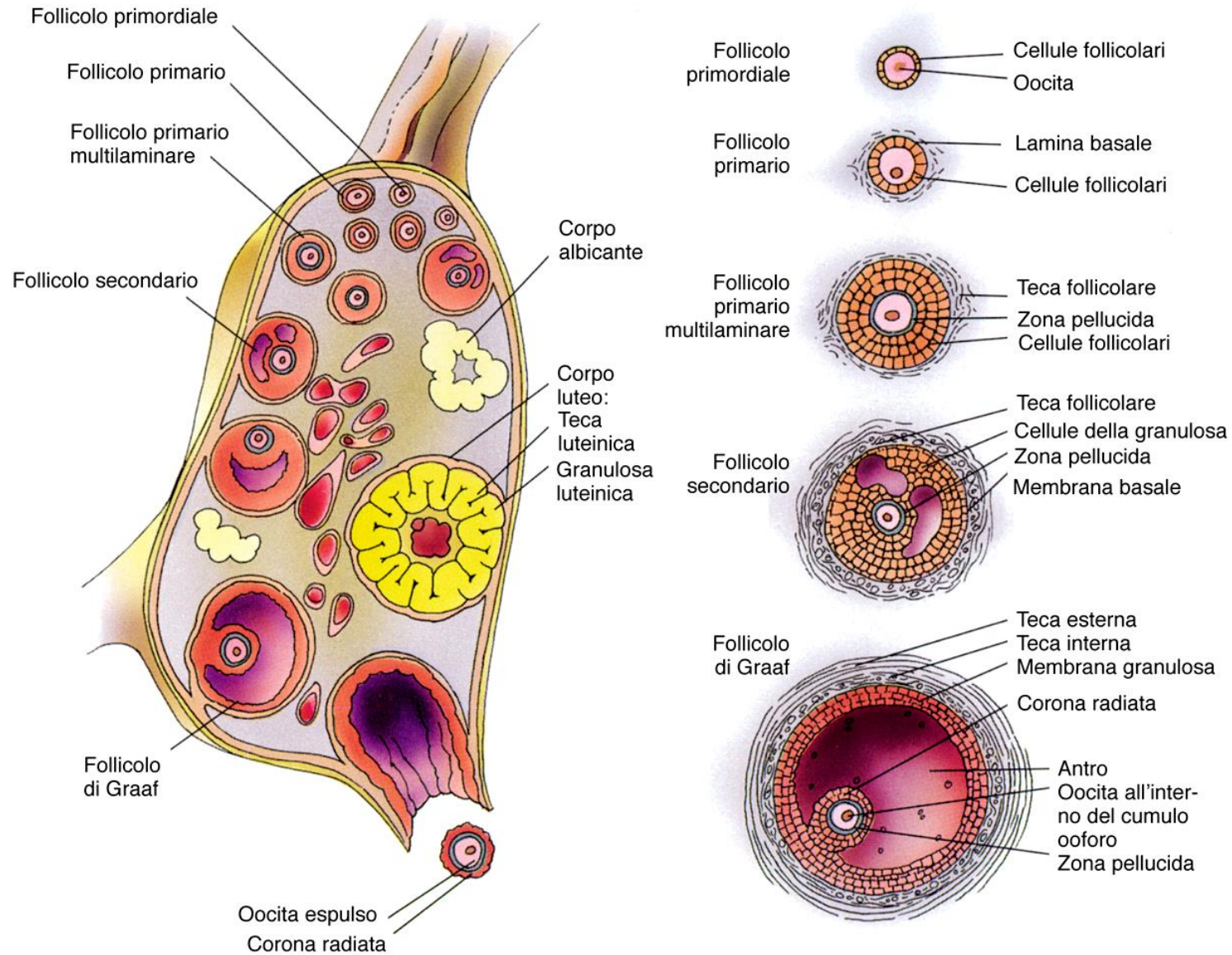
30-year-old



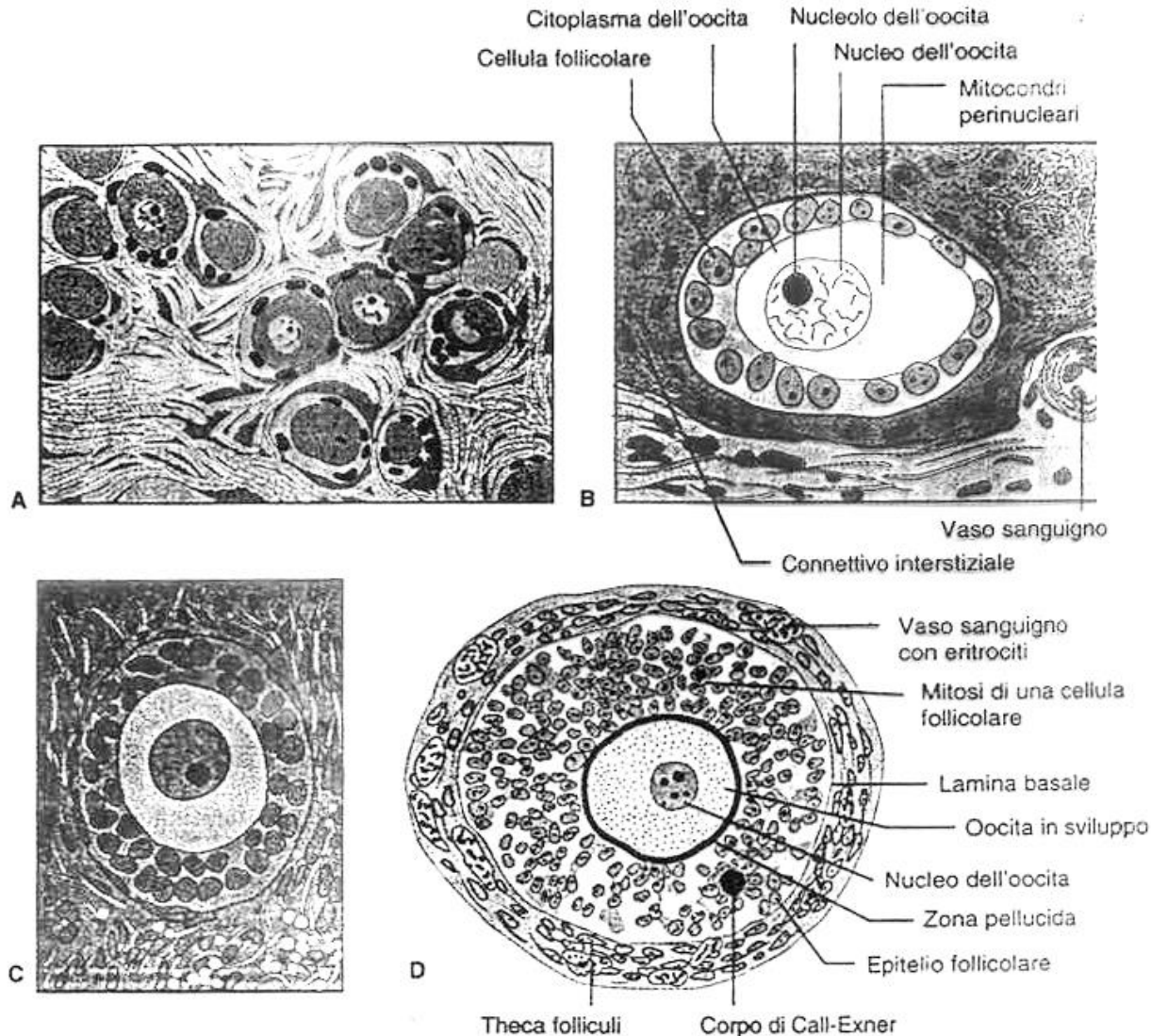
FOLLICULO PRIMORDIALE



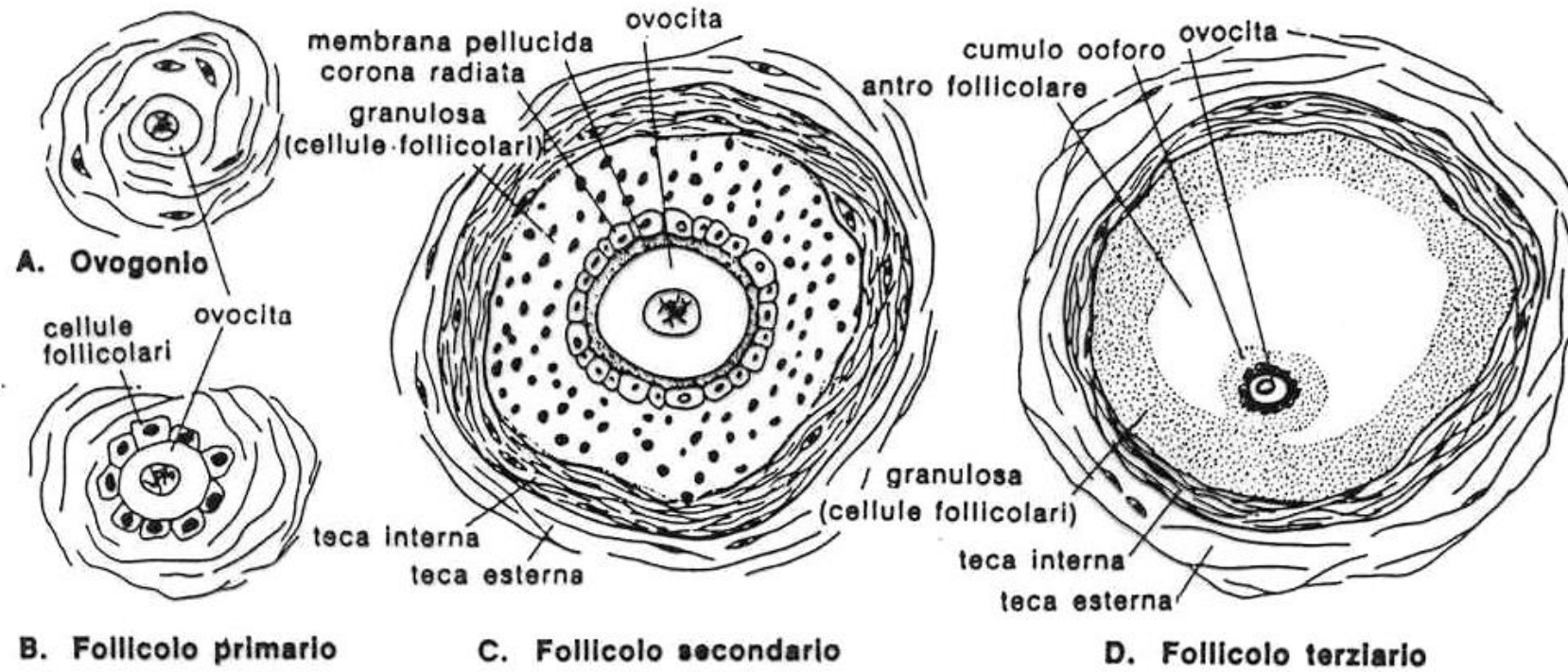
Tappe maturative del follicolo



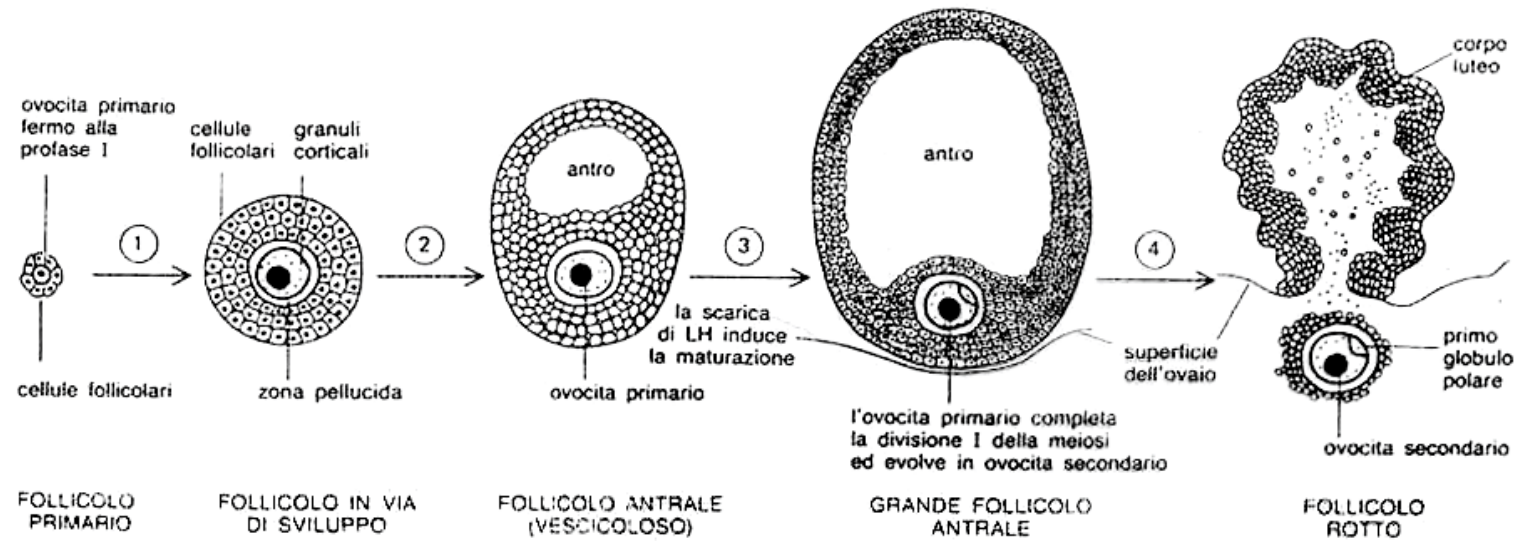
FOLLICOLO PRIMARIO e PRIMARIO MULTILAMINARE



Stadi successivi nello sviluppo di un follicolo ovarico. A, Follicoli primordiali. Notare il grande oocita circondato da uno strato pavimentoso di cellule follicolari. B, Follicolo primario (unilaminare). Ad un precoce stadio di accrescimento il follicolo si ingrandisce e l'epitelio diventa cubico. C, Follicolo primario (bilaminare). Notare la stratificazione dell'epitelio cubico che circonda l'oocita. D, Follicolo primario avanzato (multilaminare). Questi follicoli mostrano un epitelio follicolare multi-stratificato (granulosa), uno strato tecale ben definito ed un grande oocita con una evidente zona pellucida.



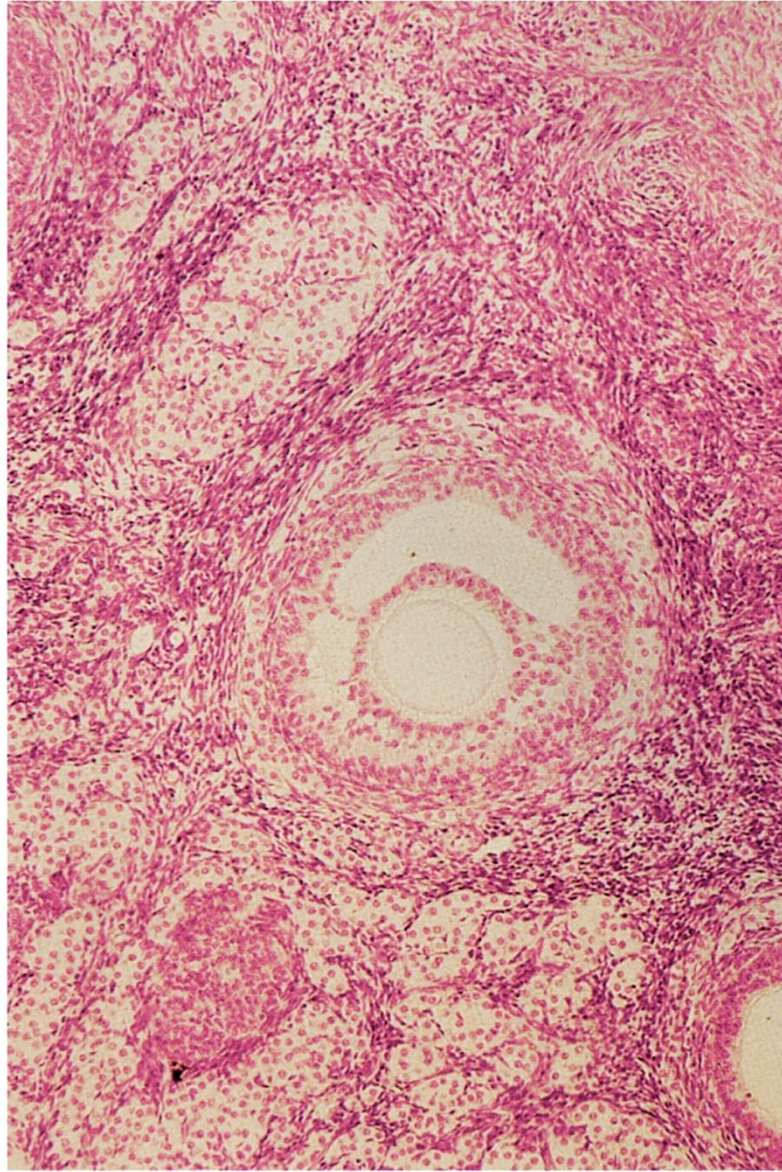
Sviluppo del follicolo di Graaf. A, ovogonio incluso nel tessuto connettivo ovarico. B, follicolo primario: l'ovogonio è circondato da uno strato di cellule follicolari. C, follicolo secondario: formazione della granulosa (ad opera delle cellule follicolari) e delle teche (di origine connettivale). D, follicolo terziario: formazione della cavità follicolare.



Gli stadi di sviluppo di un ovocita umano. (1) Fin da prima della nascita, una piccola parte dei follicoli primari incomincia a crescere in successione: tali follicoli si dicono ora «in via di sviluppo». (2) Alcuni follicoli in via di sviluppo accumulano liquido, diventando follicoli antrali (vescicolari). (3) A partire dalla pubertà, una volta al mese, una scarica di ormone luteinizzante (LH) attiva pressappoco 20 follicoli vescicolari accelerandone la crescita; soltanto uno di questi, tuttavia, completa la maturazione e va incontro all'ovulazione: l'ovocita primario di tale follicolo completa la meiosi I dando luogo a un globulo polare e un ovocita secondario

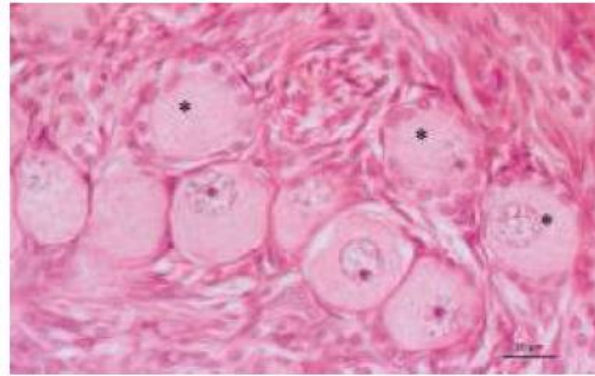
Con la rottura del follicolo alla superficie dell'ovaio l'ovocita secondario, fermo alla metafase della meiosi II, viene messo in libertà insieme con il globulo polare e con alcune delle cellule follicolari circostanti (cellule della corona radiata). Solo nel caso in cui venga fecondato l'ovocita secondario completerà la divisione meiotica II, diventando un ovulo maturo. Dopo l'ovulazione il follicolo vuoto si trasforma in una struttura endocrina, il corpo luteo, che secreta progesterone onde preparare l'utero ad accogliere l'ovocita fecondato. Se la fecondazione non si verifica, il corpo luteo regredisce e l'utero si spoglia del suo rivestimento durante la mestruazione.

Follicolo secondario



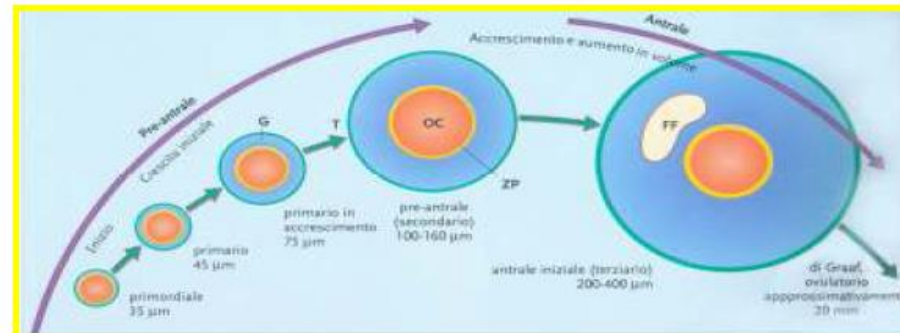
Follicologenesi

Durante la follicologenesi osserviamo crescita follicolo
ma anche dell'ovocita

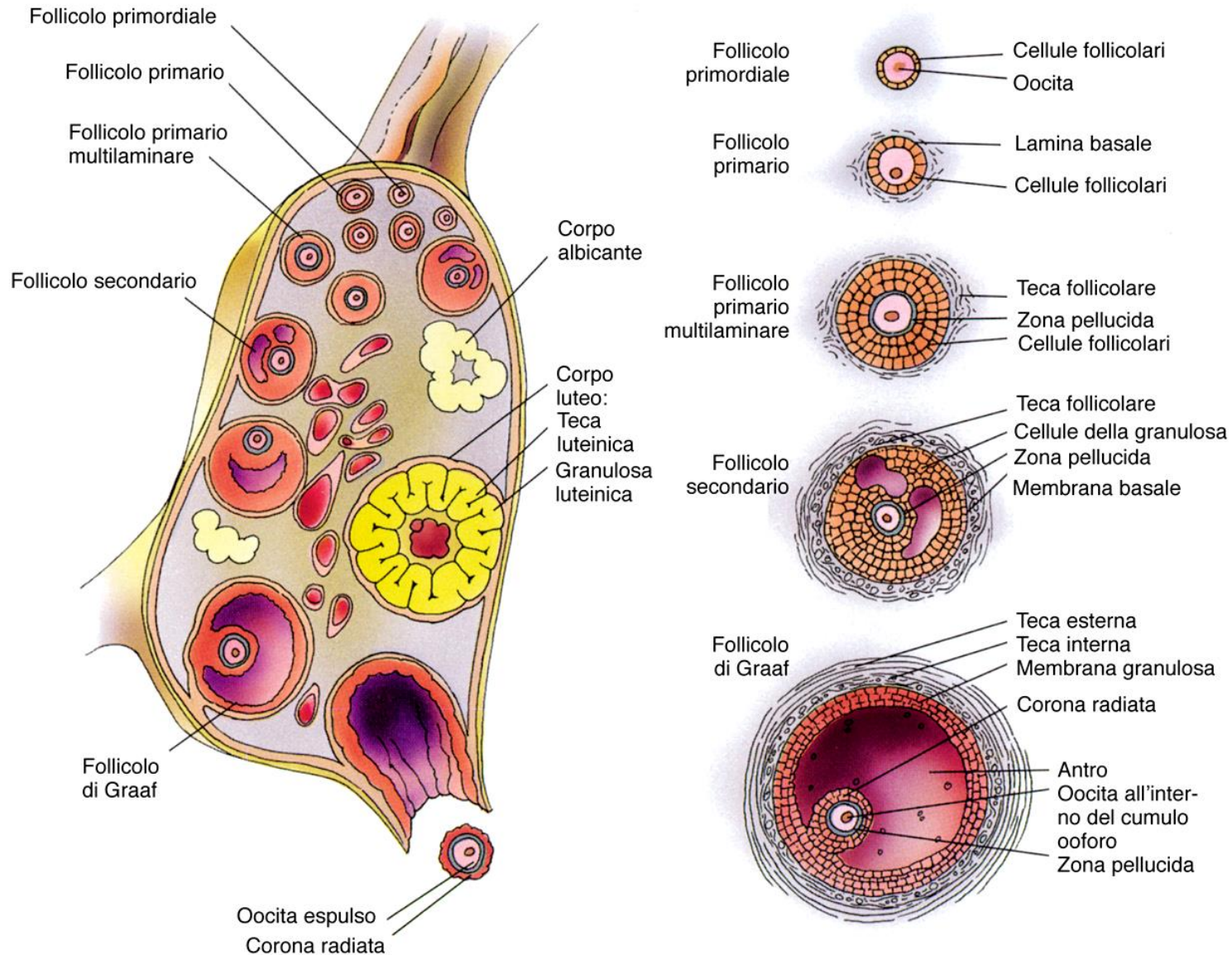


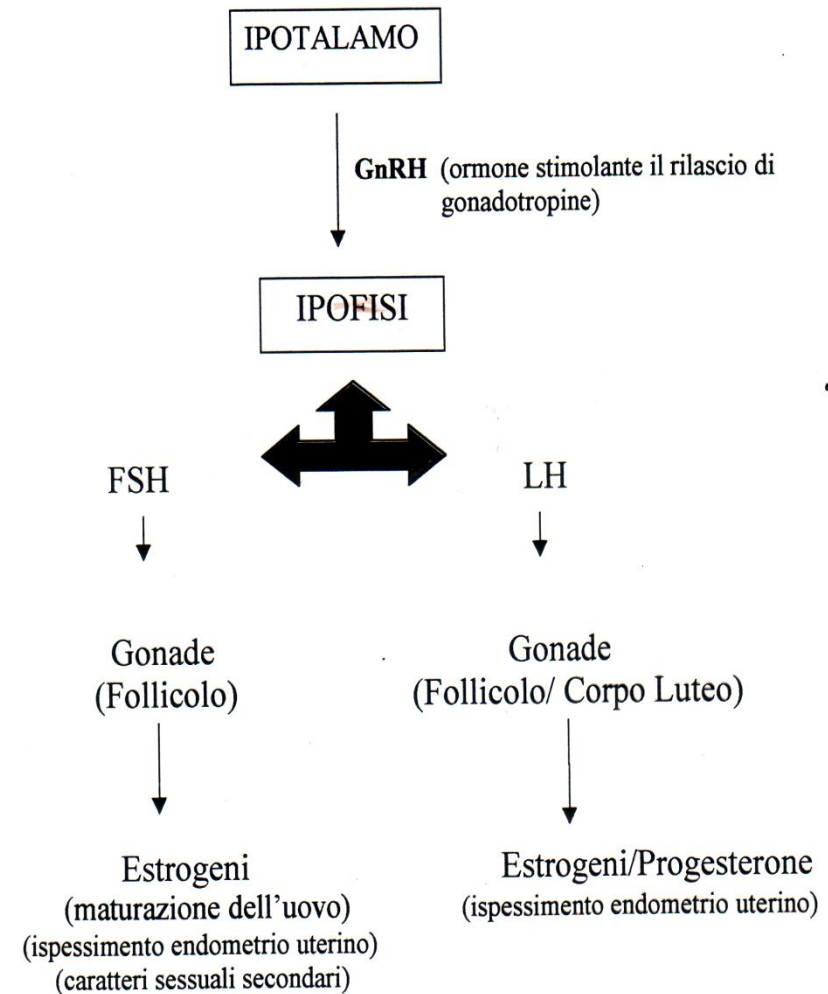
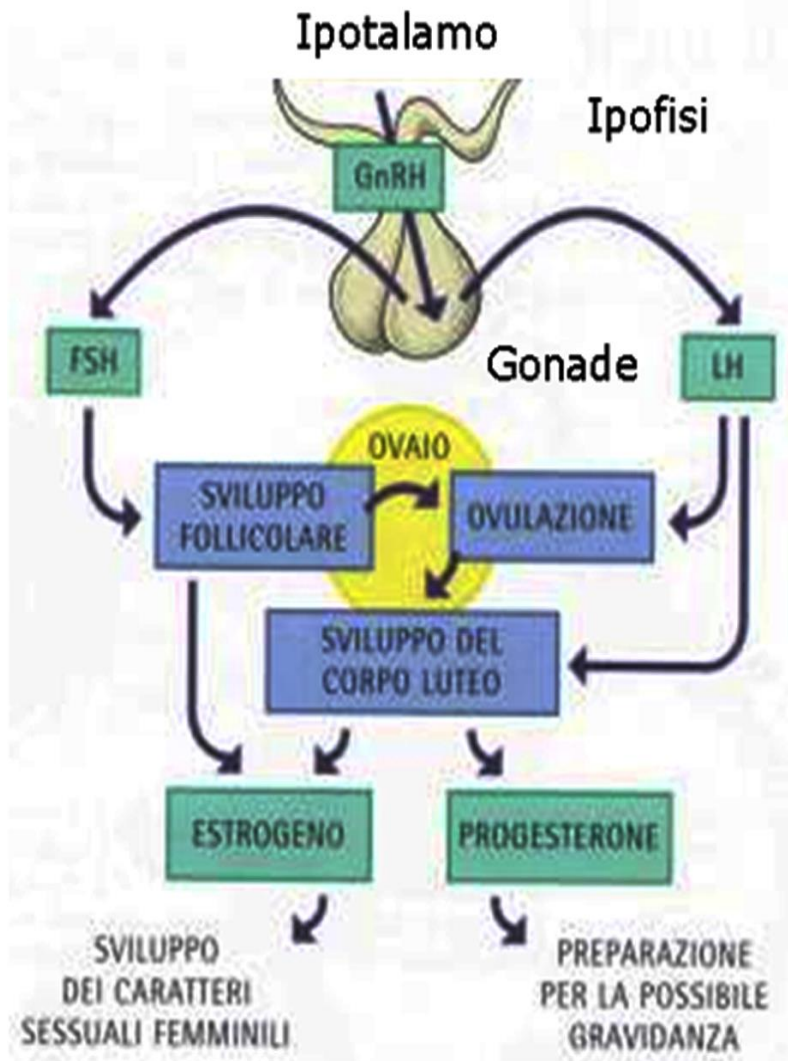
Follicoli primordiali
in corticale di ovaio

Attivazione dei follicoli



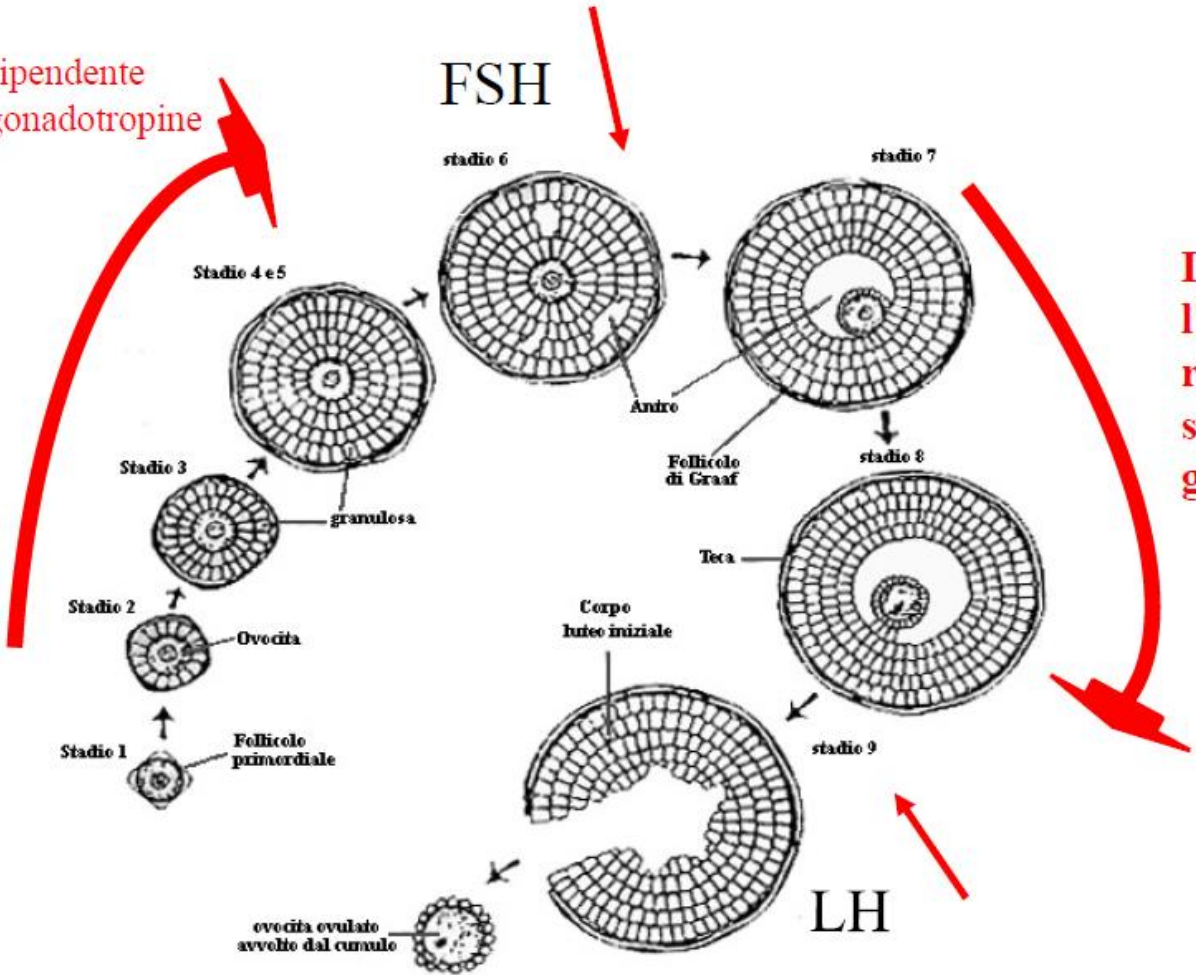
All'uovo che succede durante la follicologenesi?





Maturazione follicolare

Indipendente dalle gonadotropine



L'FSH stimola l'espressione dei recettori per l'LH sulle cellule della granulosa

L'LH determina la rottura del follicolo al momento dell'ovulazione

LH

Cellula della teca

COLESTEROLO

ANDROSTENEDIONE

TESTOSTERONE

FSH

Cellula della granulosa

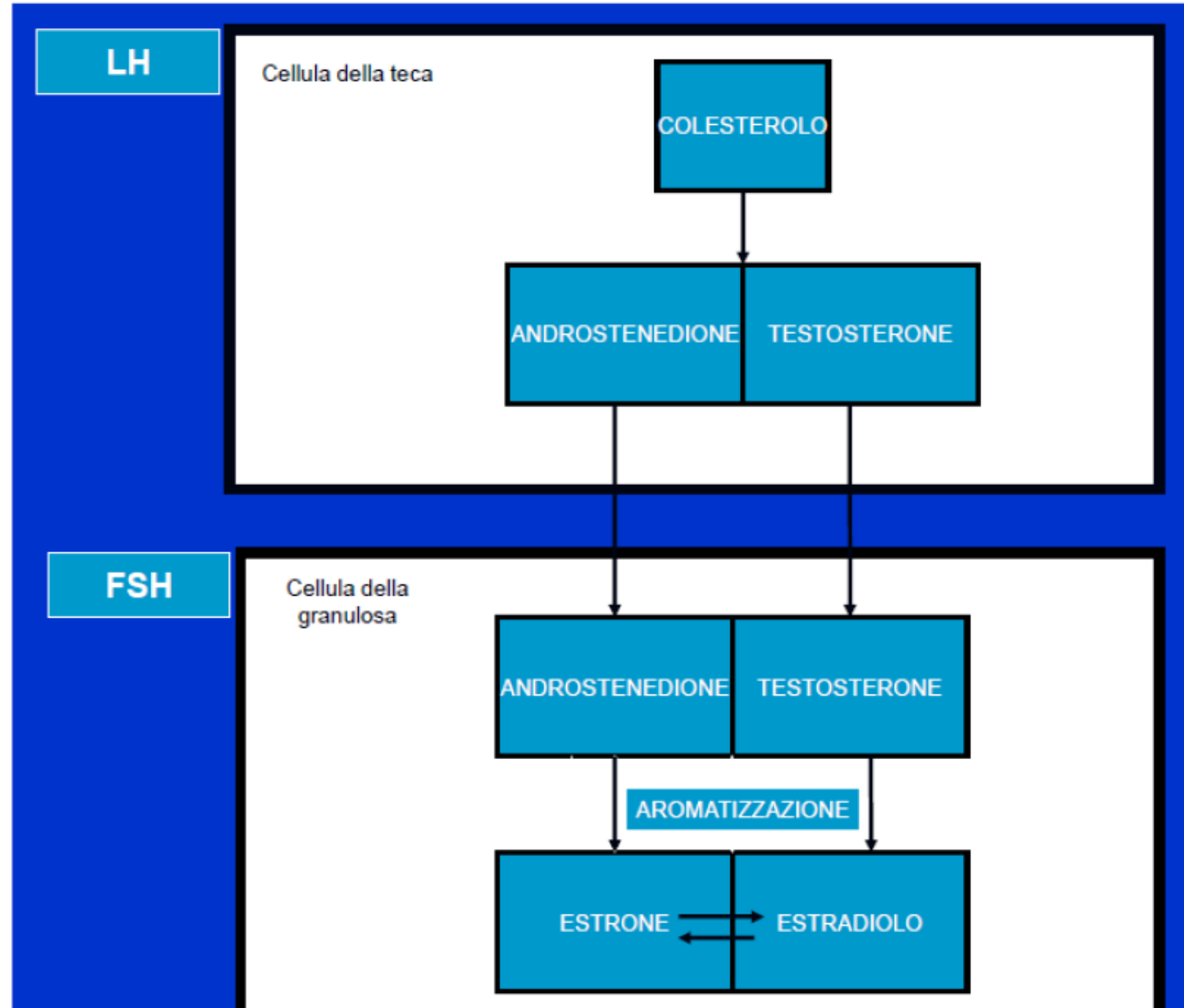
ANDROSTENEDIONE

TESTOSTERONE

AROMATIZZAZIONE

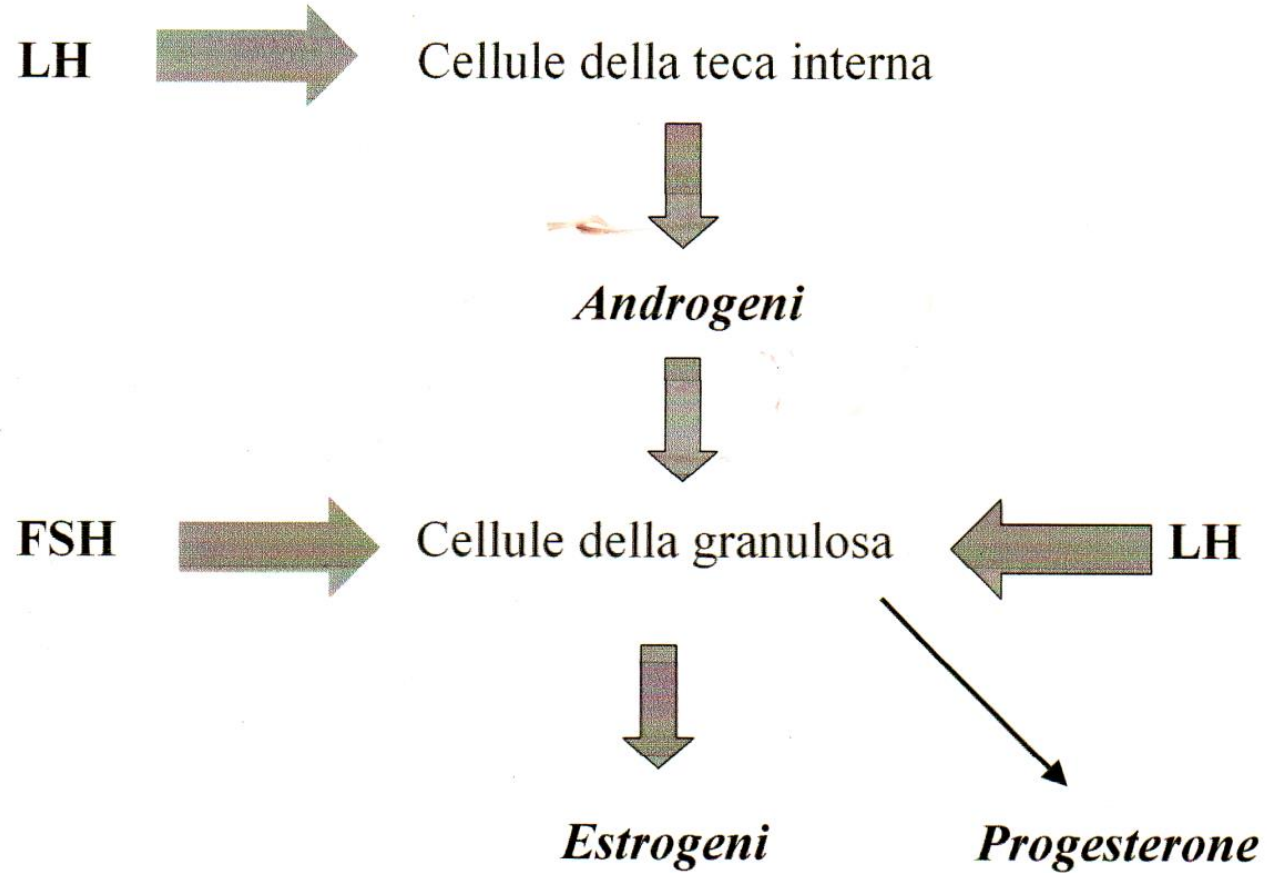
ESTRONE

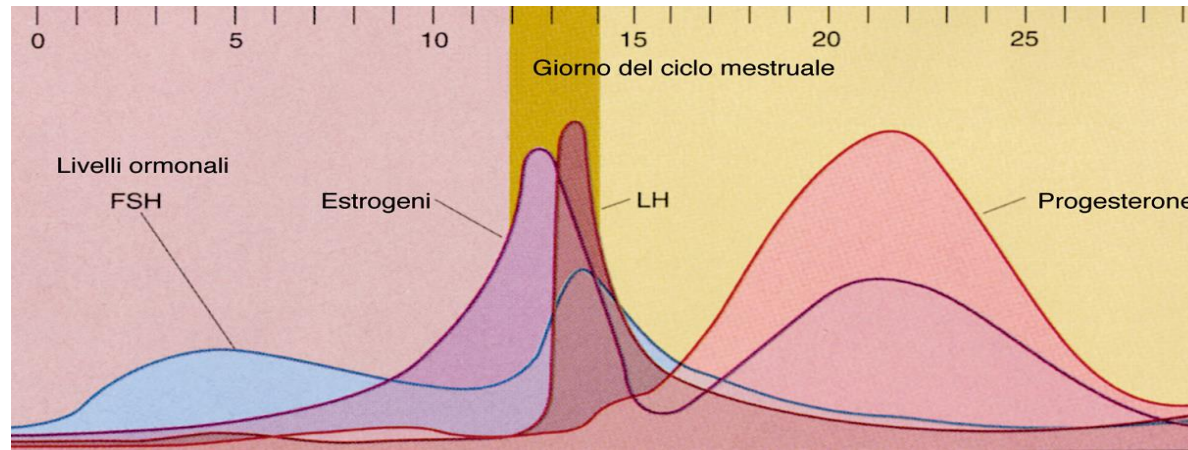
ESTRADIOLO



Follicolo pre-ovulatorio

Corpo Luteo



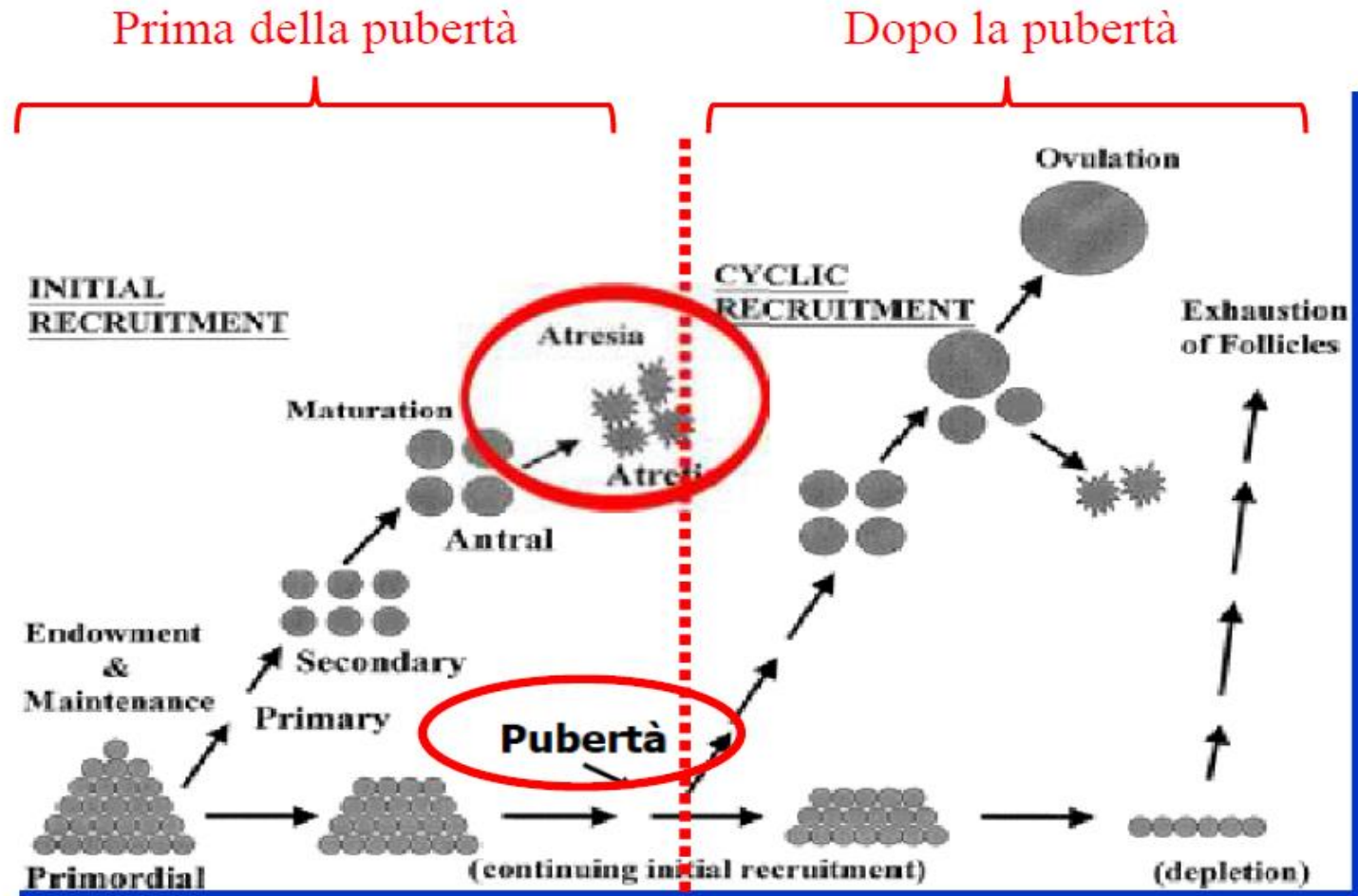
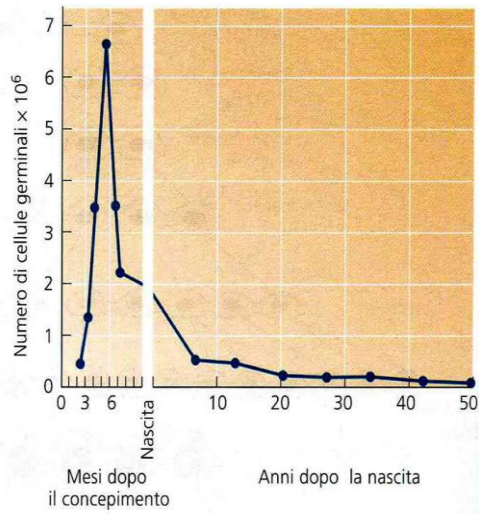


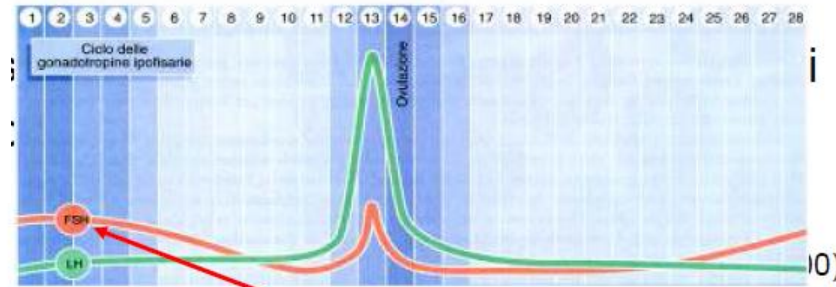
FSH:

- è responsabile della maturazione follicolare;
- promuove, mediante interazione col proprio recettore sito sulla superficie delle cellule della granulosa il processo di aromatizzazione (androgeni in estradiolo)
- **stimola l'espressione dei recettori per l'LH sulle cellule della granulosa;**

LH:

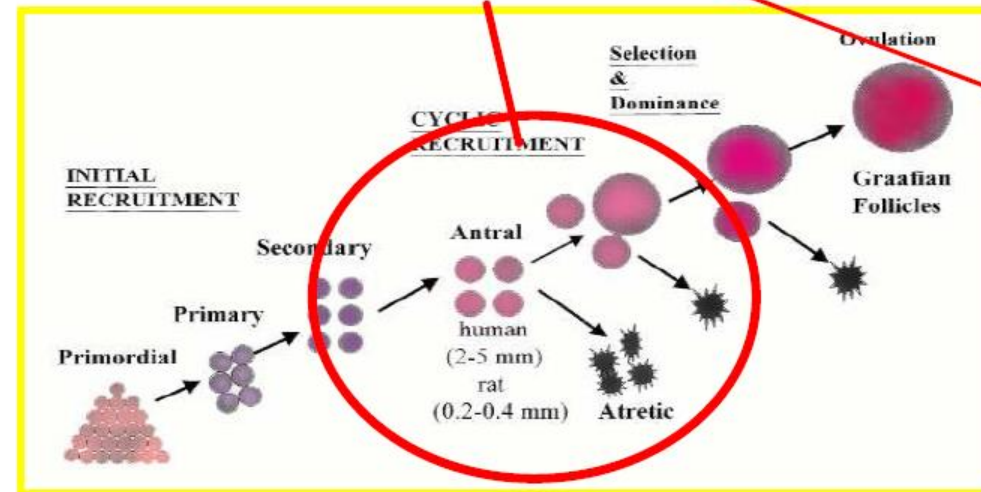
- stimola le cellule della teca interna del follicolo a produrre androgeni;





Reclutamento

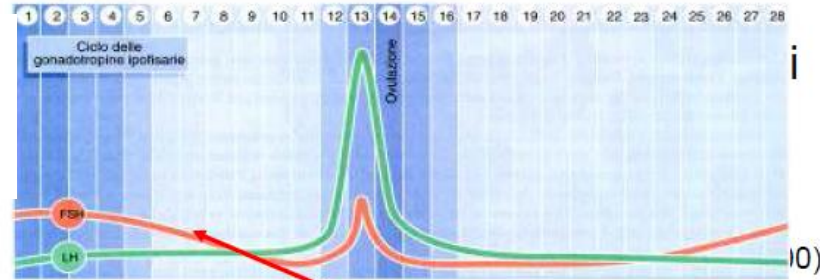
Selezione



I follicoli diventano responsivi all'FSH solo i follicoli che hanno miglior risposta all'ormone riescono a andare incontro al successivo accrescimento

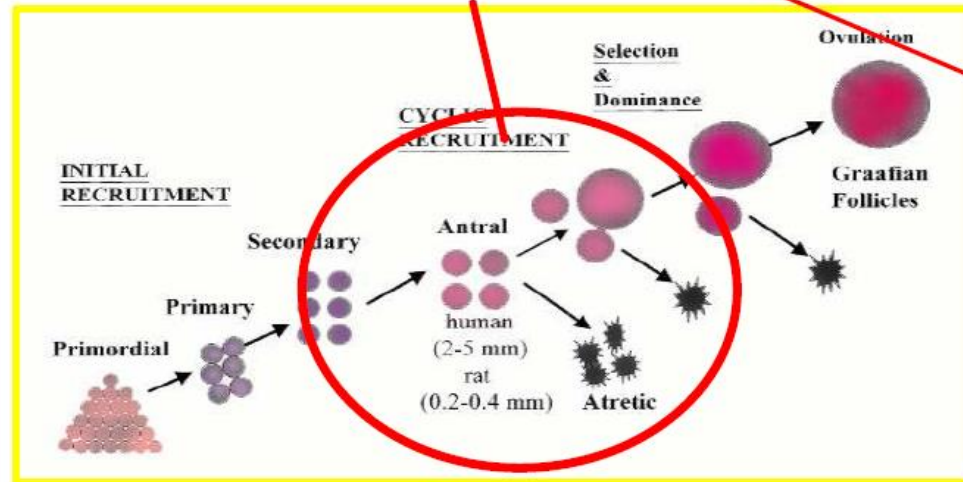


McGee endocr review 2000 cyclic recruitment ovarian follicles

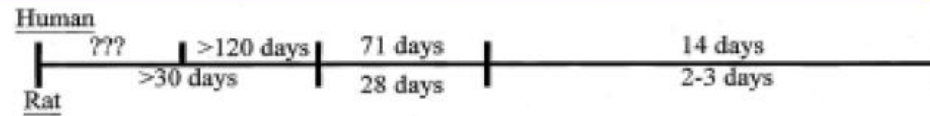


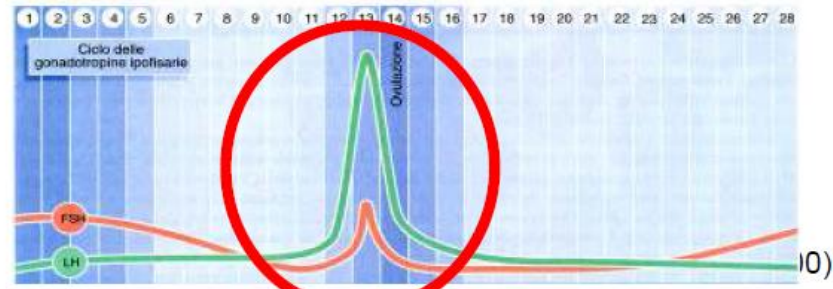
Reclutamento

Selezione

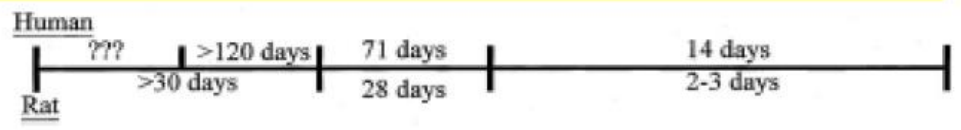
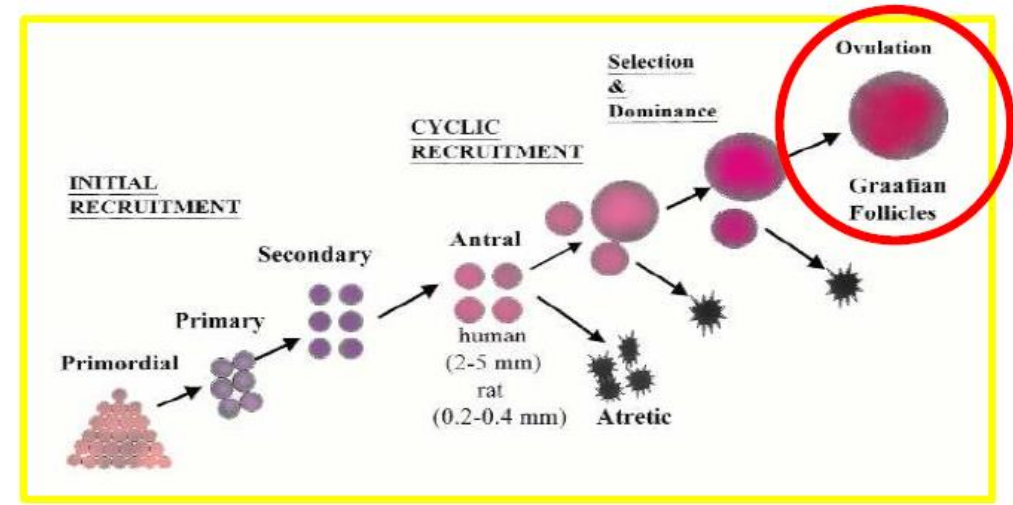


Il calo di FSH disponibile fa sì che solo pochi follicoli riescano a andare incontro al successivo accrescimento





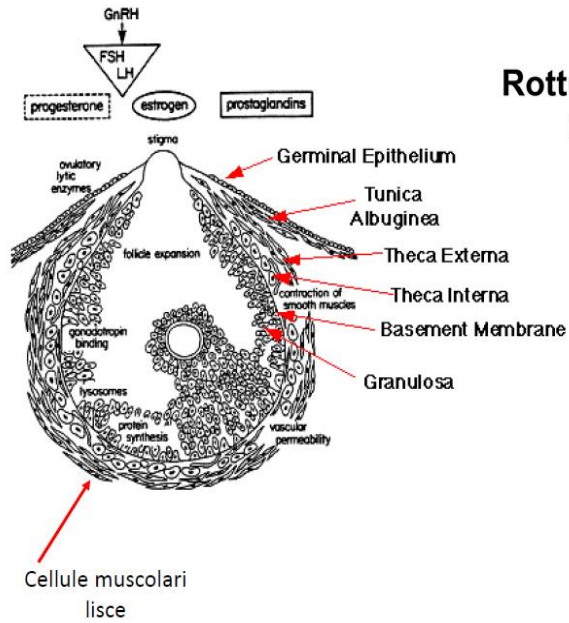
Reclutamento Selezione Dominanza



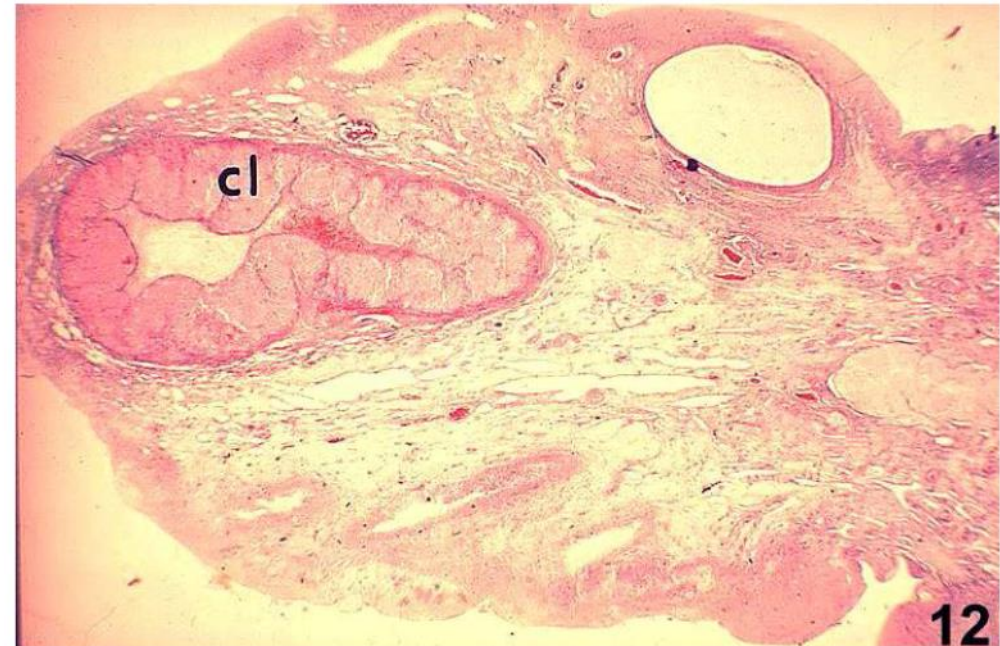
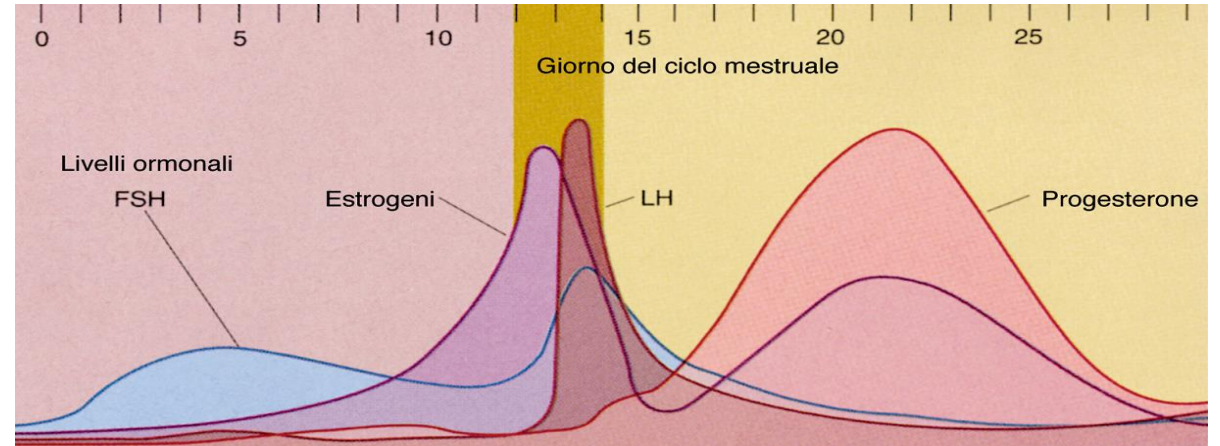
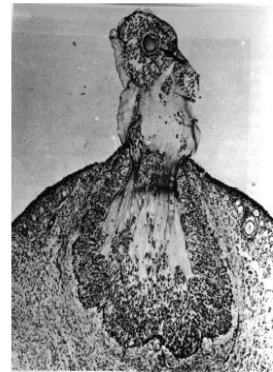
McGee endocr review 2000 cyclic recruitment ovarian follicles

Quali sono gli effetti della stimolazione ovarica sui follicoli ????

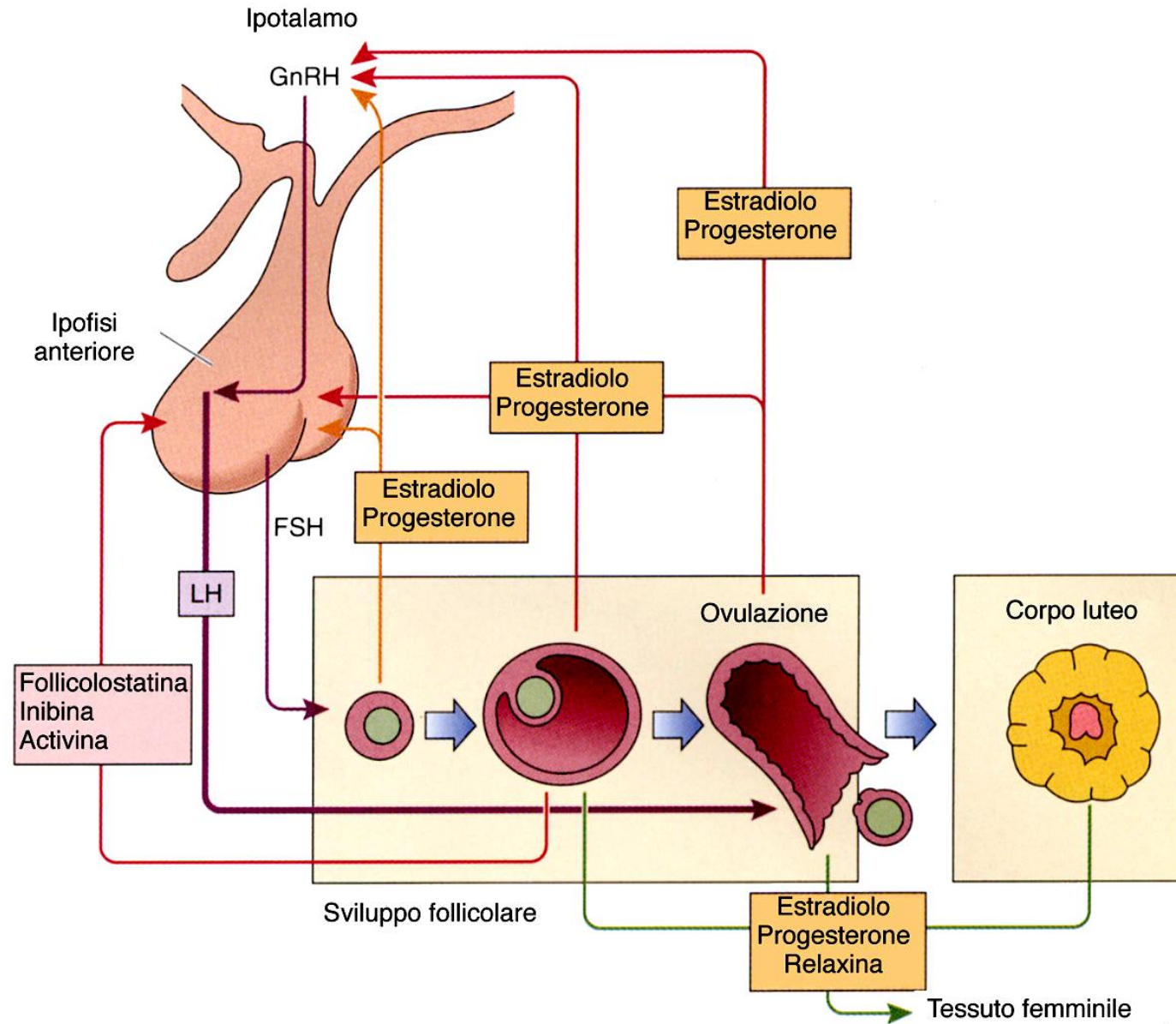
Ovulazione e Formazione corpo luteo



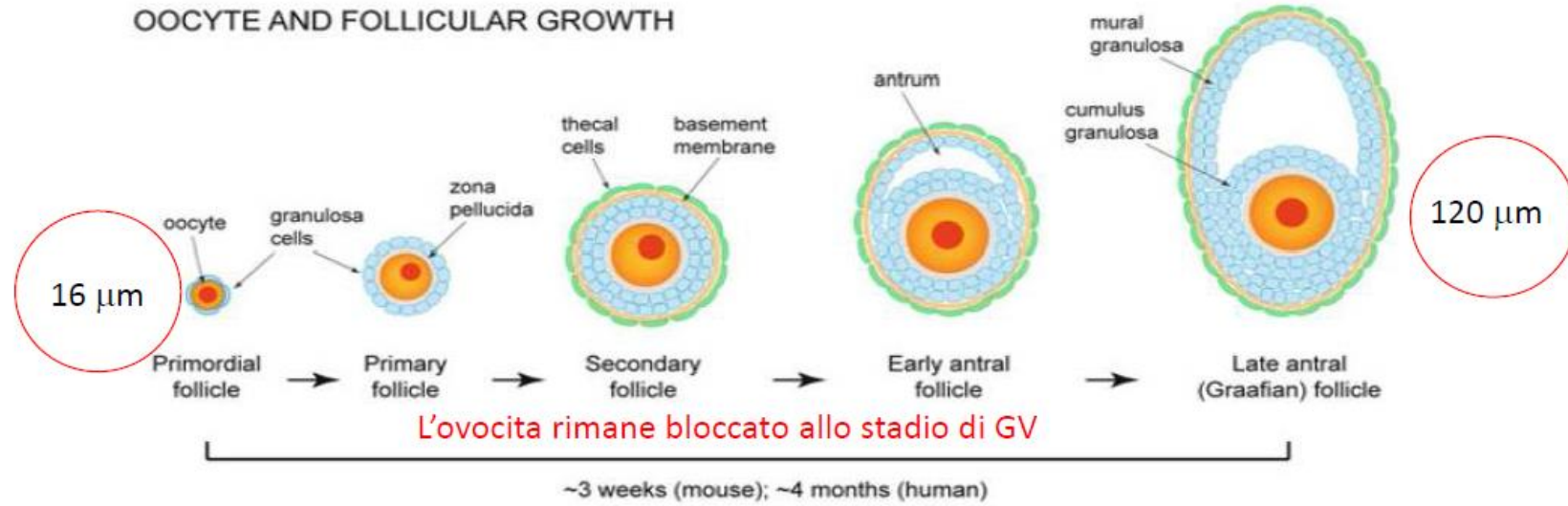
**Rottura del follicolo
Ovulazione**



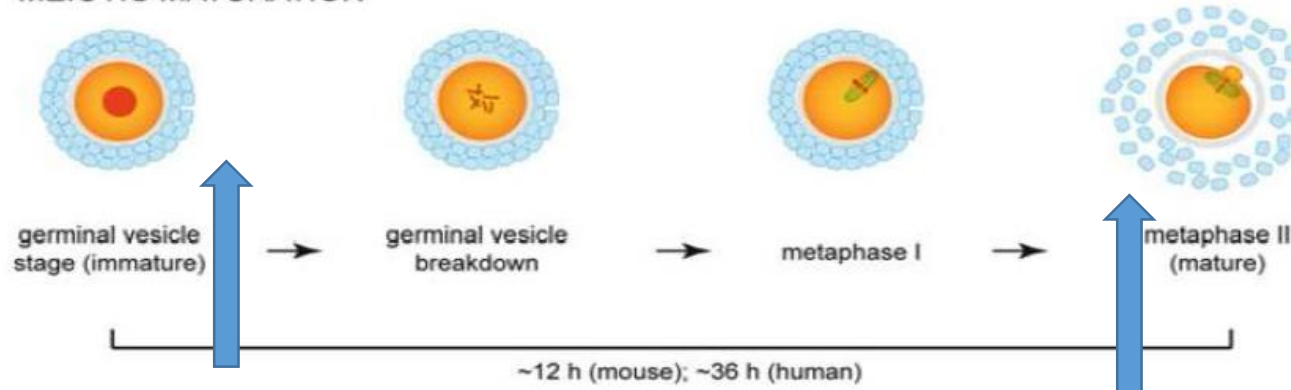
Ciclo Ormonale



OOCYTE AND FOLLICULAR GROWTH



MEIOTIC MATURATION



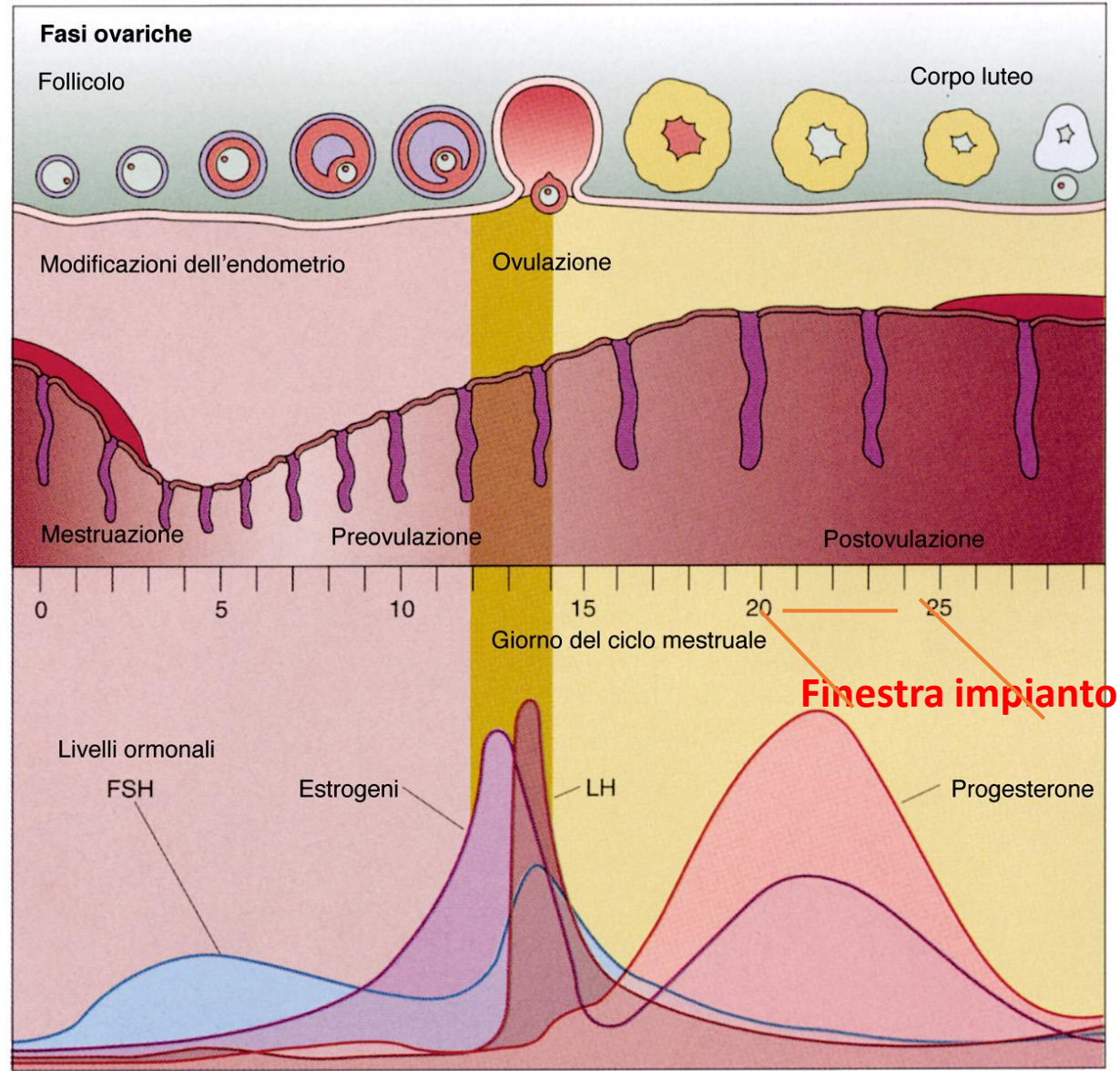
Primo blocco meiotico in profase I

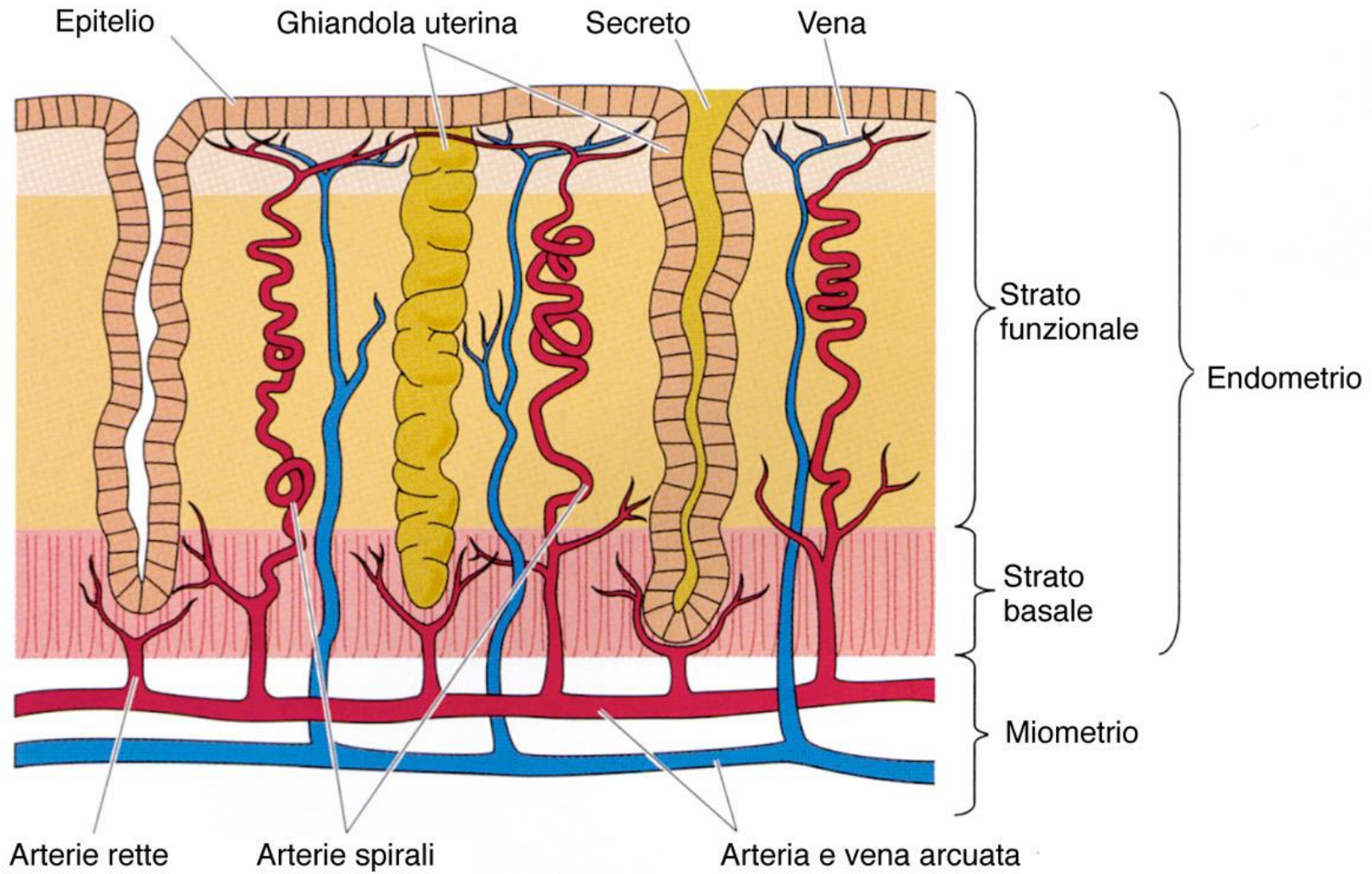
Secondo blocco meiotico in metafase II

CICLO OVARICO

CICLO UTERINO

ORMONI





Ovocita e cumulo ooforo (e corona radiata)

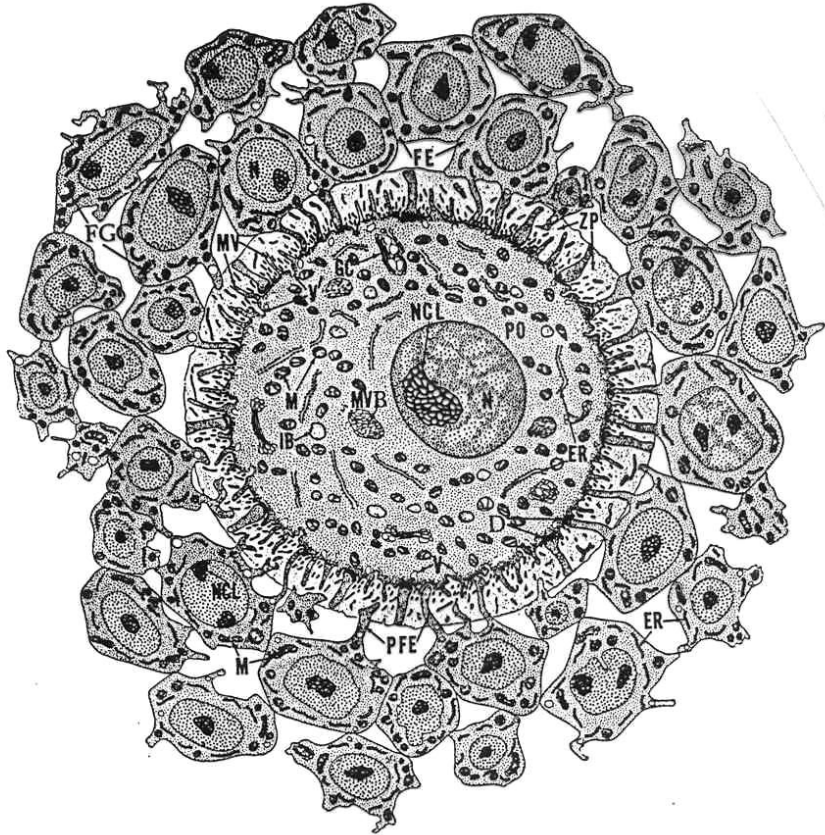


Figura 23

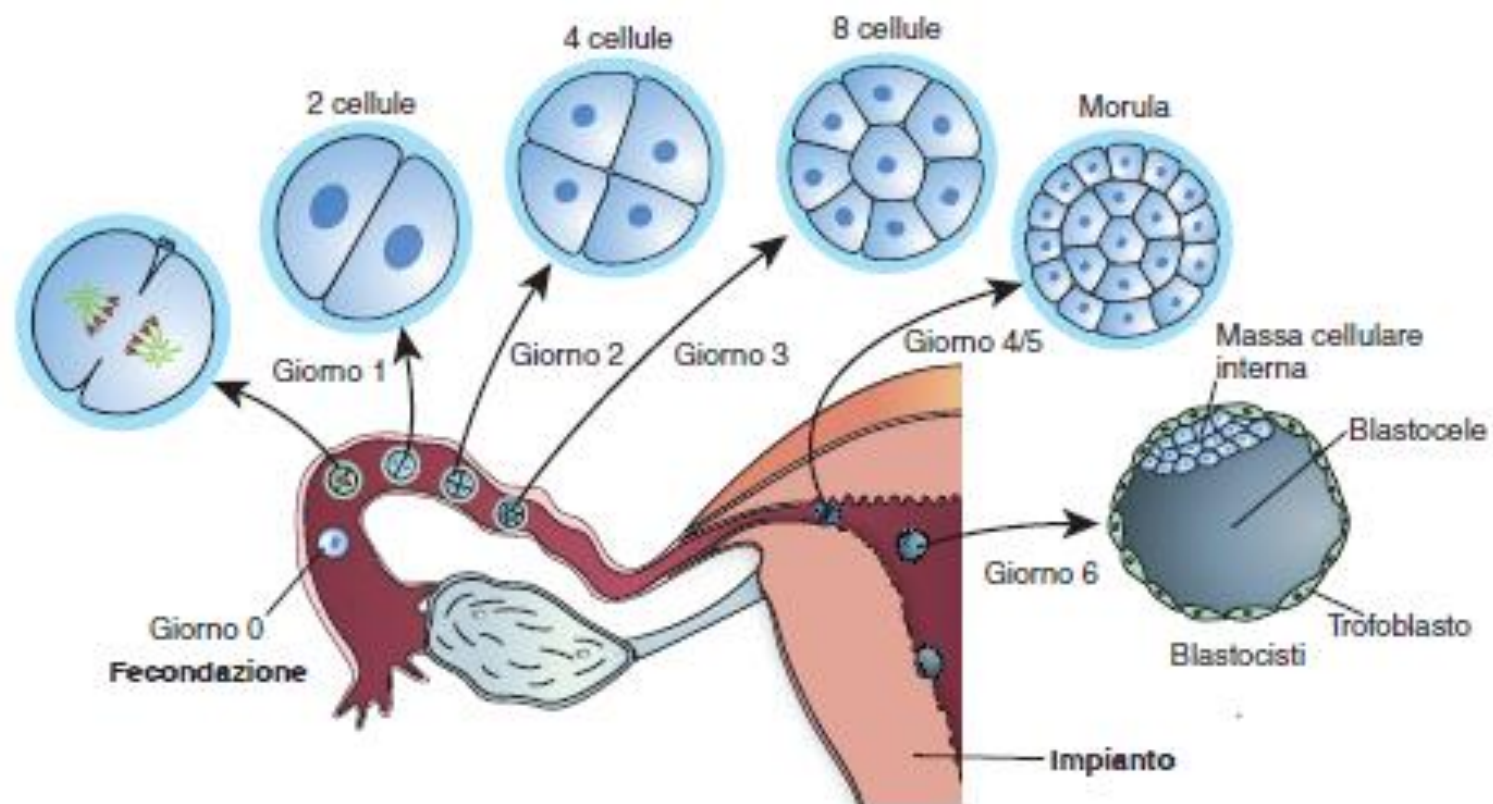



FIGURA 9-1 ■ Discesa dell'embrione dall'ampolla tubarica verso l'utero.

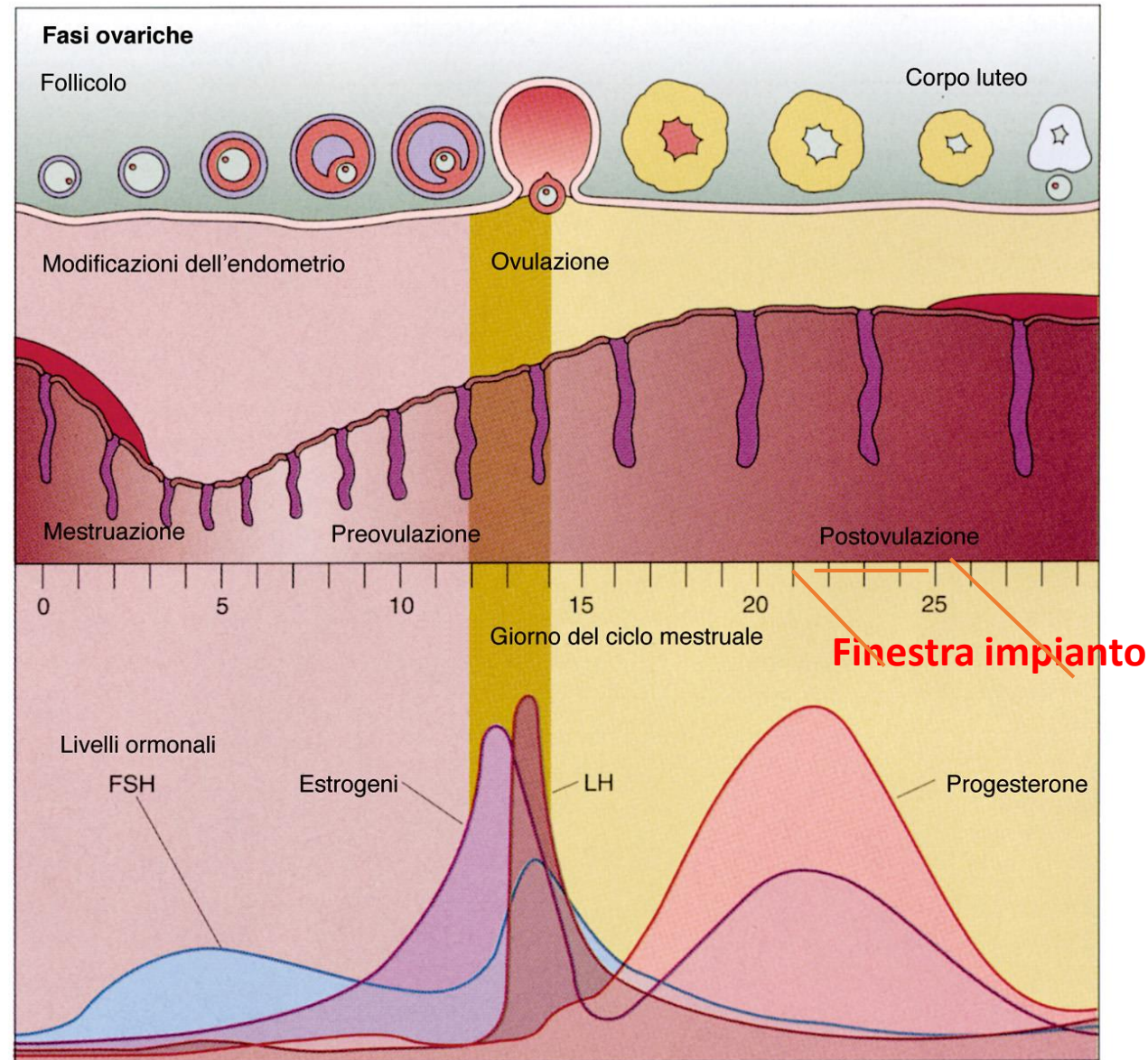
- Cross-talk madre-embrione

- Embrione (hCG)  **Corpo luteo (progesterone)**



**Endometrio uterino si modifica
(decidualizzazione)**

FINESTRA DI IMPIANTO



La popolazione di ovociti è fissata alla nascita?

Dogma

Table 1 Summary of initial findings regarding the finite nature of the germ cell pool.

Authors	Year	Main findings
Waldeyer	1870	A collation of studies on many species indicating that oocyte production ceases shortly after birth.
Pearl and Schoppe	1921	Counted visible oocytes from the ovaries of fowl of reproductive age. Concluded that primary oocyte supply was not increased during adult life.
Zuckerman	1951	Review of previous evidence including rats and monkeys, concluding that neo-oogenesis in mammals did not occur beyond a few days postnatally.
Peters, Levy and Crone	1962	Studied DNA synthesis within mouse oocytes. Concluded that it became insignificant at embryonic day 18.

Esaurimento della riserva ovarica

Life History of Ovarian Follicles

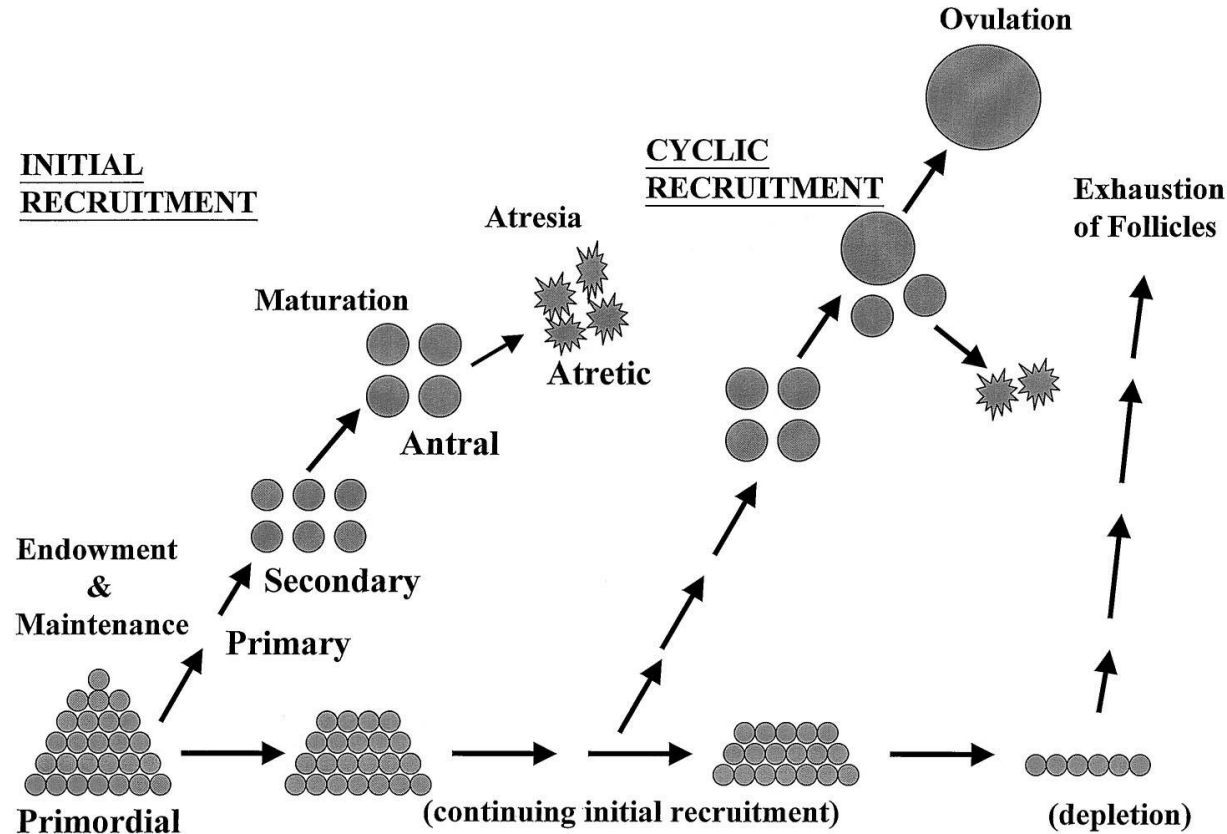


TABELLA 1

Riduzione delle cellule germinali femminili di mammifero durante la vita fetale.

Specie	Numero di oogoni	Numero di oociti alla nascita	Perdita cellulare (%)
Roditori	50.000-75.000	10.000-15.000	80
Ovini	900.000	82.000	91
Suini	1.200.000	500.000	58
Bovini	2.700.000	135.000	95
Homo	7.000.000	700.000	90

Esaurimento della riserva ovarica

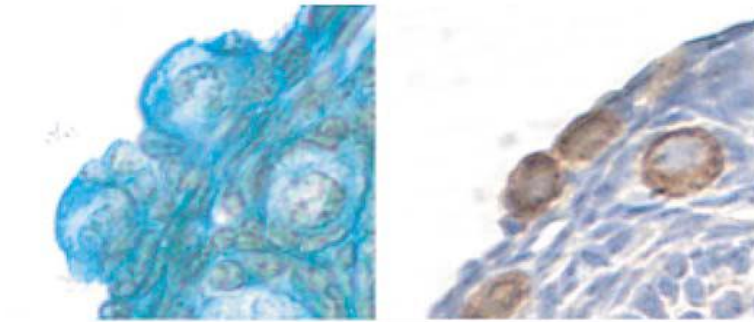
- Età biologica della donna
- Menopausa precoce (POF)
- Problematiche tumorali (chemioterapia)



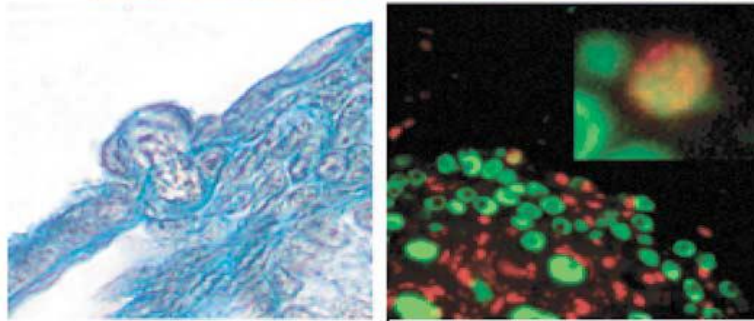
Se esistono staminali nell'ovaio come possiamo reclutare e indurle a fare nuovi ovociti?

Se non ci sono staminali nell'ovaio, ci sono cellule staminali che potrebbero essere utilizzare per fare ovociti ?

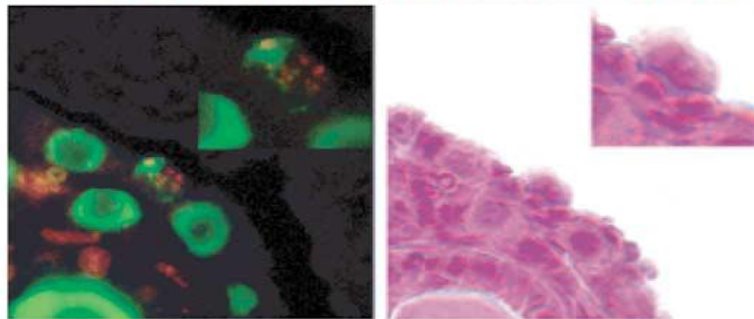
Cellule staminali germinali (GSC) nell'epitelio di superficie ovarica di topi giovani e adulti.



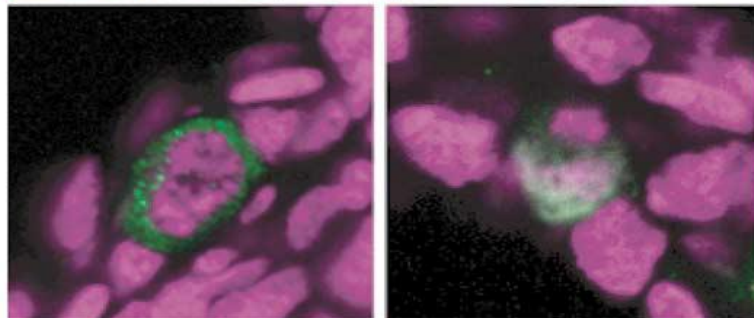
← Espressione del marcatore VASA



← Red= BrdU proliferazione cellulare
Green = VASA (GSC marker)



Ci sono nell'ovaio cellule staminali germinali
Queste cellule sono in grado di generare spontaneamente ovociti????

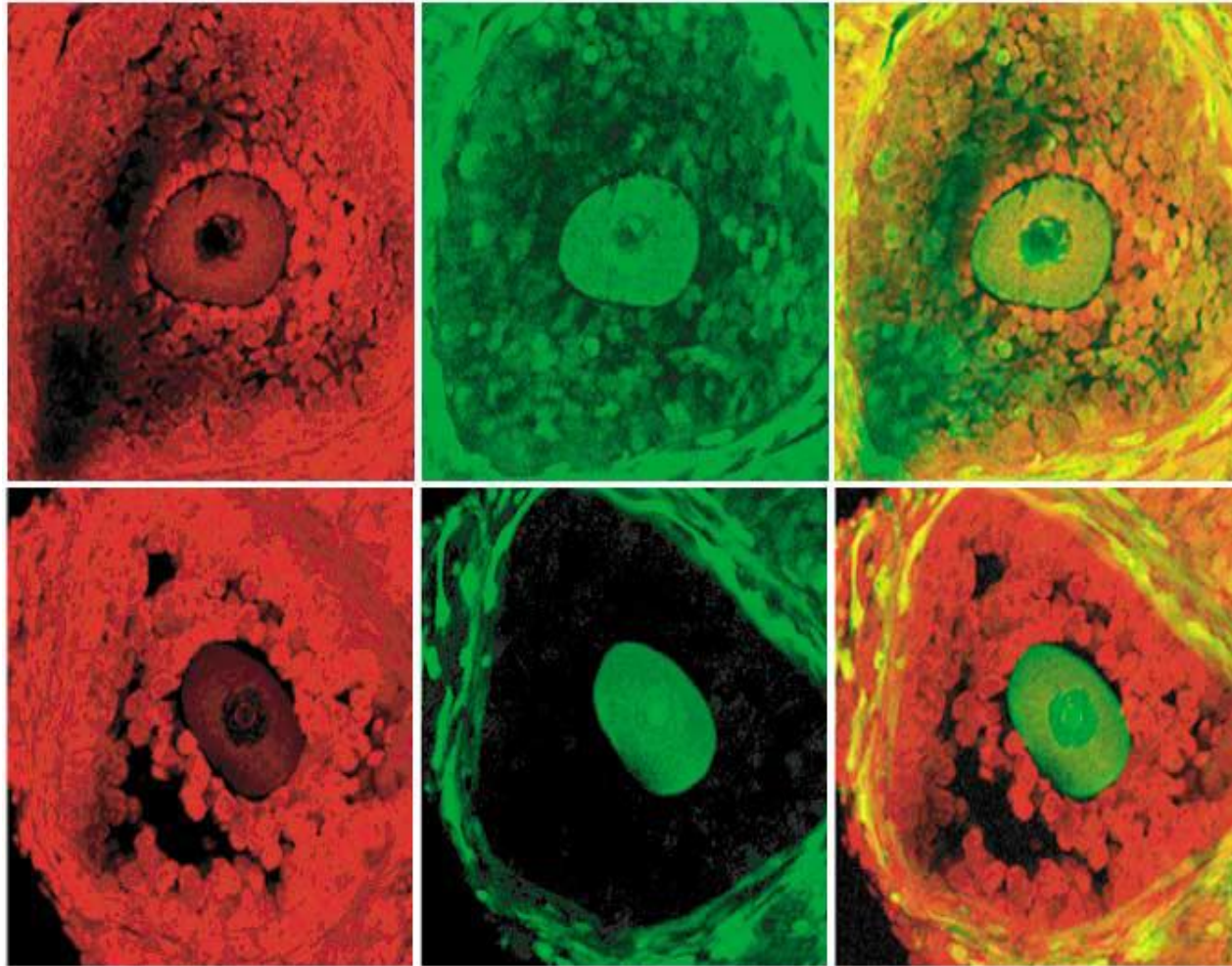


← Violetto= ioduro di propidio (nuclei)
Verde= VASA

Pro-metafase

metafase

Follicologenesi e cellule staminali dell'ovaio



Trapianto di tessuto ovarico di topo WT in ovaio di topo GFP

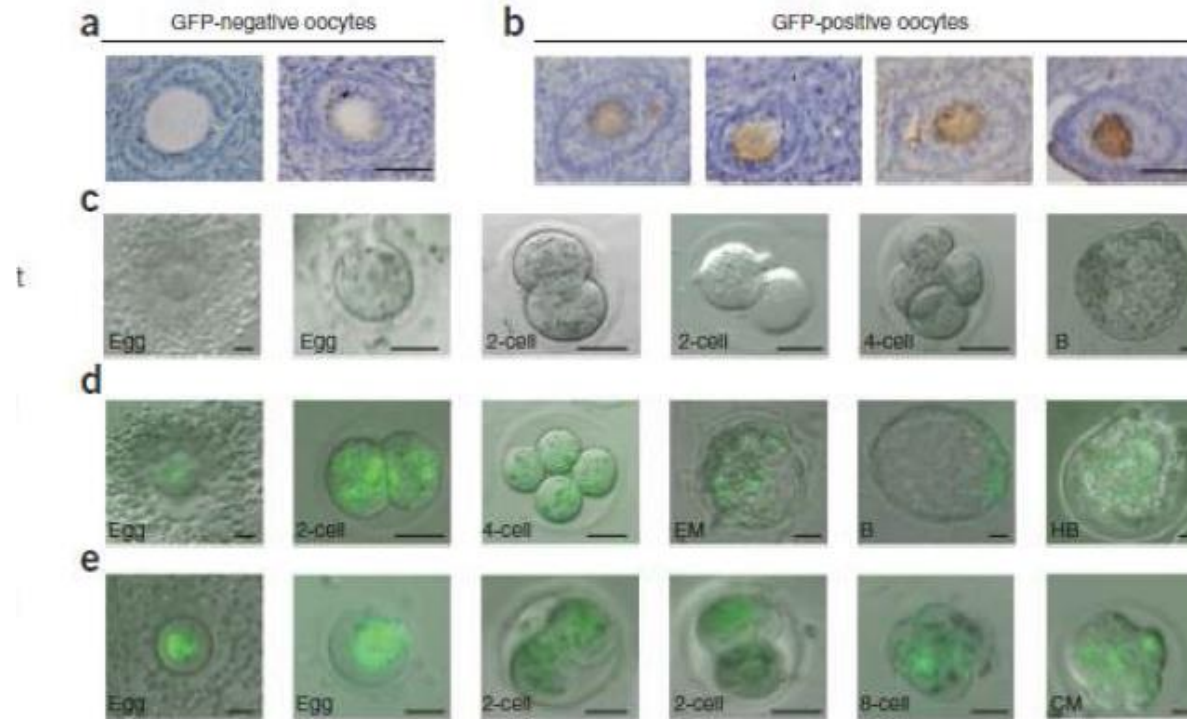
Ovaio ospite... topo transgenico-GFP

Trapianto tessuto ovarico WT in topo GFP ospite

Si formano follicoli secondari con tessuto trapiantato GFP negativo.
Questo suggerisce che cellule germinali staminali hanno formato follicoli dopo il trapianto del tessuto

Johnson et al, 2004

White et al, 2012

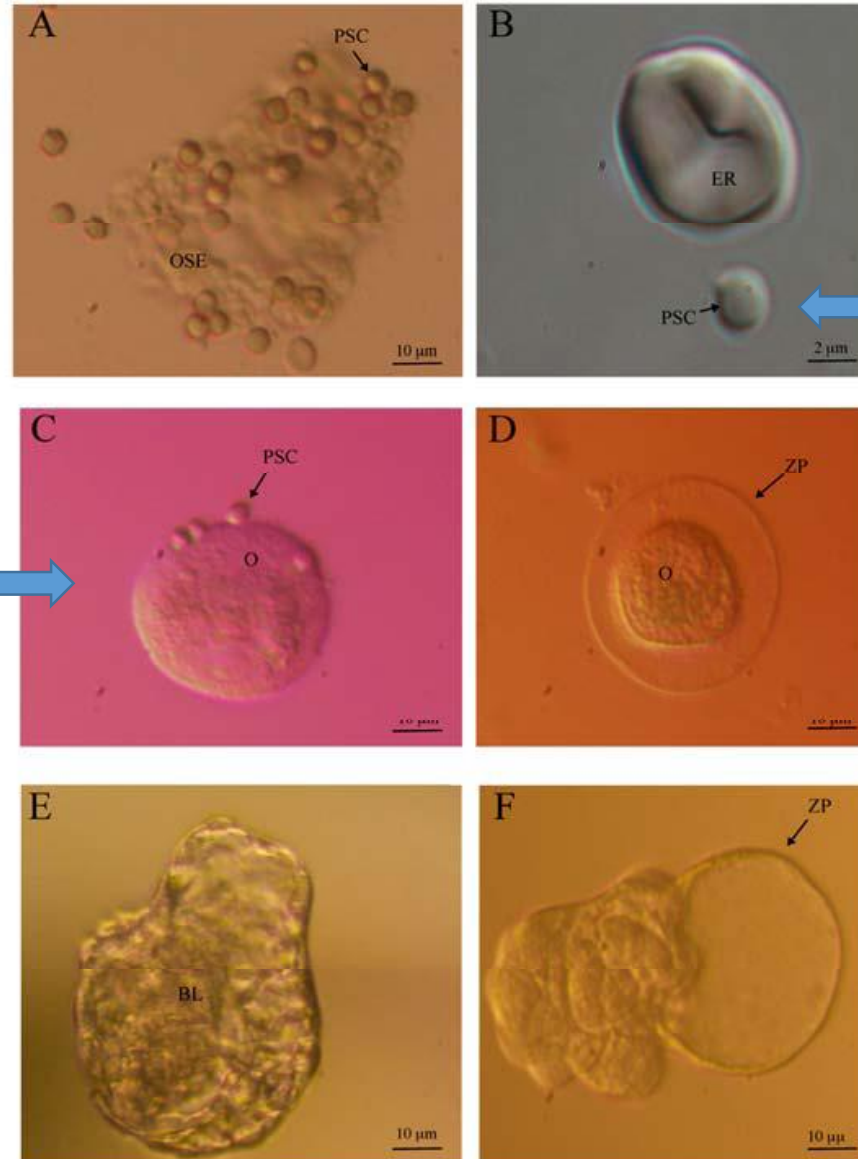


Trapianto di cellule staminali GFP + in ovaio di topo.

Dopo aver indotto ovulazione gli ovociti vengono prelevati dall'ovidutto e fecondate in vitro

E' possibile osservare che gli ovociti GFP positivi derivate dal trapianto sono fecondabili e generano embrioni

Cellule staminali dell'epitelio di superficie ovarica (OSE) possono essere ottenute dall'ovaio di donne in menopausa o con POF



Cellule isolate mediante espressione di marcatori ha indicato la loro natura di PSC; cellule staminali pluripotenti

Mediante stimolazione ormonale o con fluidi follicolari queste cellule assumono l'aspetto di ovociti

Evoluzione spontanea in blastocisti

Si ipotizza quindi che l'ovaio possa contenere cellule staminali simili alle cellule staminali embrionali

Questi risultati suggeriscono che cellule staminali germinali pluripotenti sono presenti nell'ovaio di mammiferi adulti



Queste cellule possono naturalmente generare ovociti?



Si può pensare di utilizzare queste cellule autologhe per fare ovociti in situazioni di donne infertili?

