

Ανάπτυξη ωοθυλακίων – Εμμηνορρυσιακός κύκλος

Άγγελος Παπασπυρόπουλος

Επίκουρος Καθηγητής

Εργαστήριο Ιστολογίας-Εμβρυολογίας

Σπερματογένεση

Ωογένεση

Αριθμός γαμετών

Κύρια χαρακτηριστικά: Συνεχής παραγωγή. Παρόλο που σχηματισμός των σπερματοζωαρίων αρχίζει από την εφηβεία και μετά, η παραγωγή τους υφίσταται μεγάλες διακυμάνσεις ως προς την ποιότητα και ποσότητα

Κύρια χαρακτηριστικά: Παραγωγή όλων των ωοκυττάρων πριν τη γέννηση
Συνεχής ελάττωση του αριθμού των ωοκυττάρων με έναρξη από την όψιμη εμβρυϊκή περίοδο.
Εξάντληση της παροχής κατά την εμμηνόπαυση

Αποτελέσματα μείωσης

Τέσσερα λειτουργικά, μικρά (κεφαλή- 4 μm), κινητά σπερματοζωάρια στο τέλος της μείωσης

Ένα μεγάλο ακίνητο ωοκύτταρο (διάμετρος- 120 μm) και τρία συρρικνωμένα πολικά σωματίδια στο τέλος της μείωσης

Εμβρυϊκή περίοδος

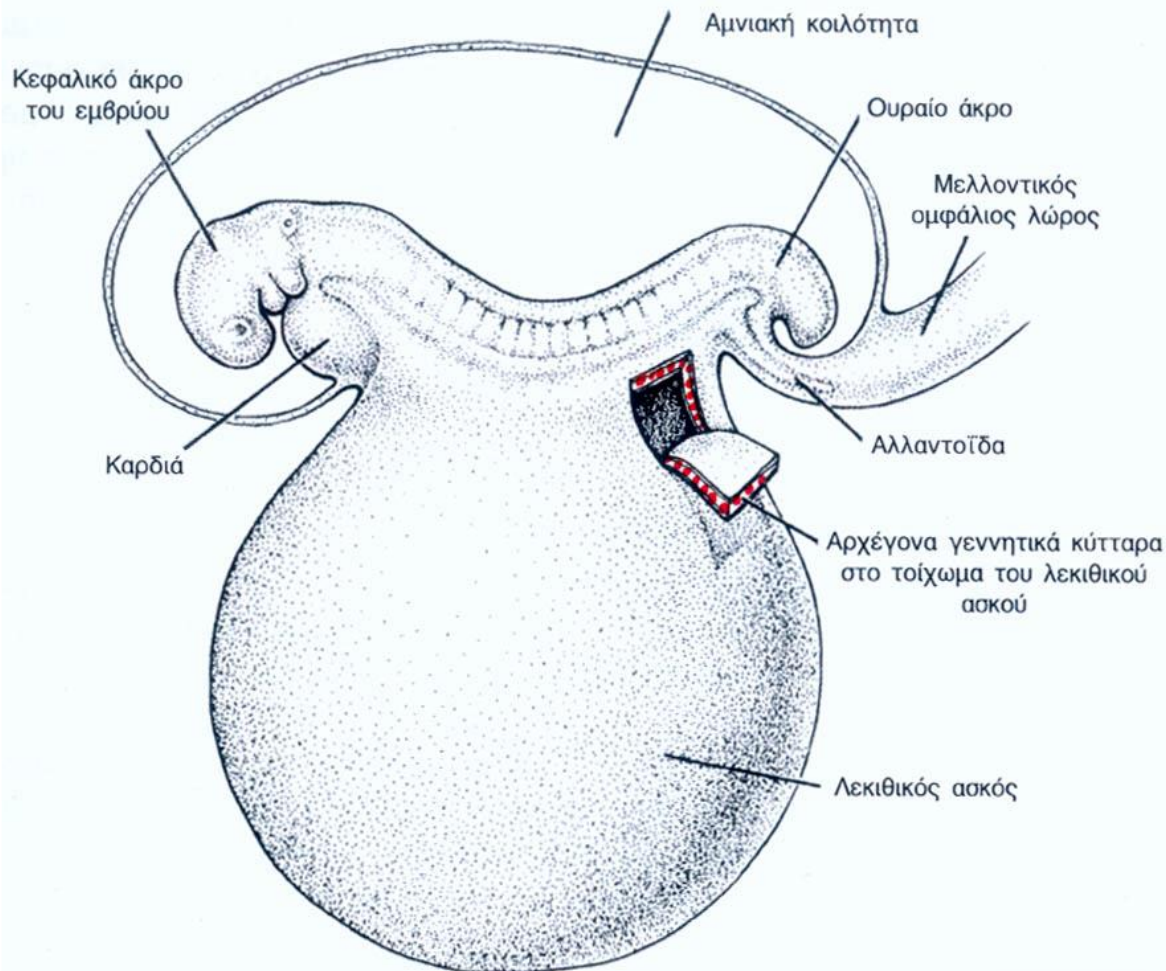
Απουσία μειωτικών διαιρέσεων

Είσοδος στη μείωση και διακοπή στο στάδιο της δικτυοταινίας.

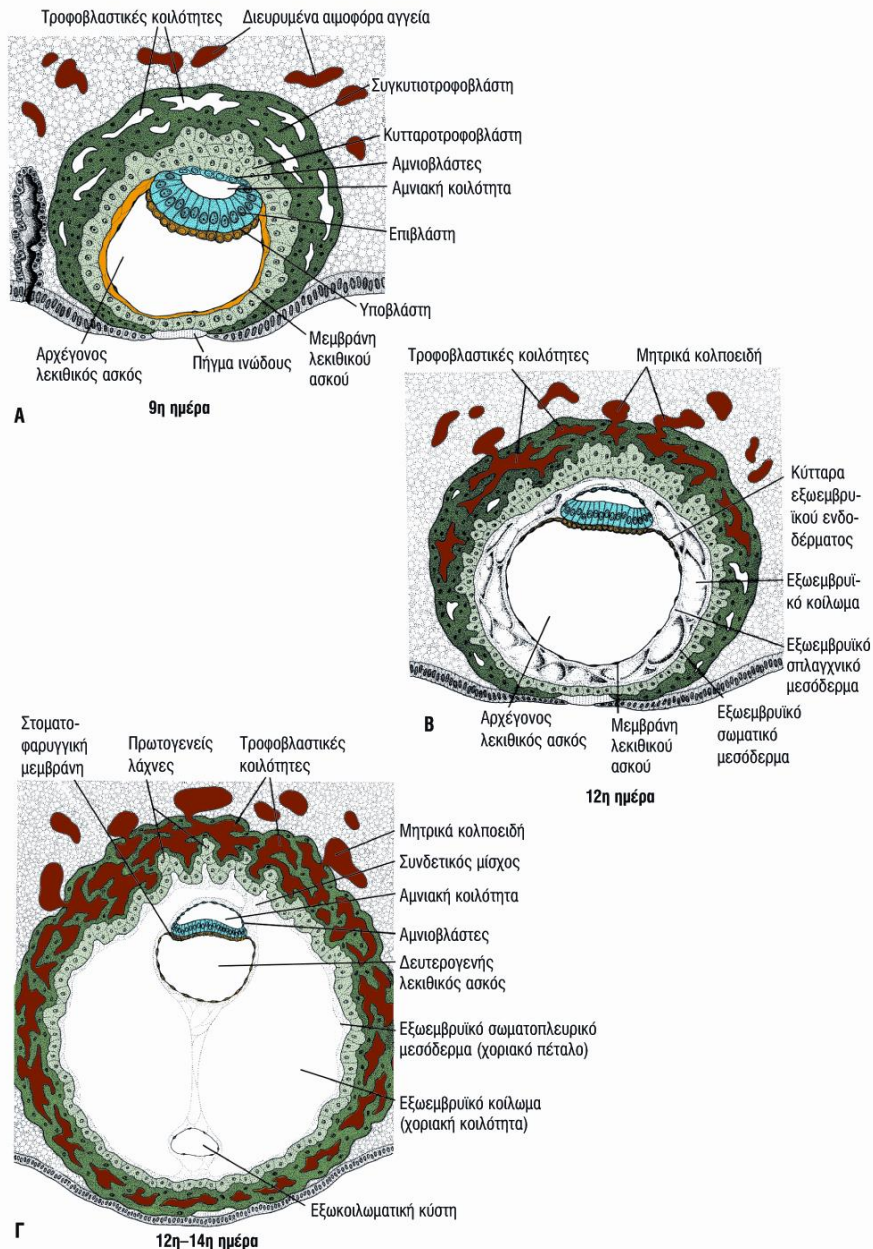
Σχηματισμός σπερματογονίων από την ήβη και μετά

Παραγωγή ολόκληρης της διαθέσιμης ποσότητας των ωογονίων

Σχηματική απεικόνιση εμβρύου ηλικίας 3 εβδομάδων, η οποία δείχνει τη θέση των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων στο τοίχωμα του λεκιθικού ασκού, πλησίον της αλλαντοΐδας



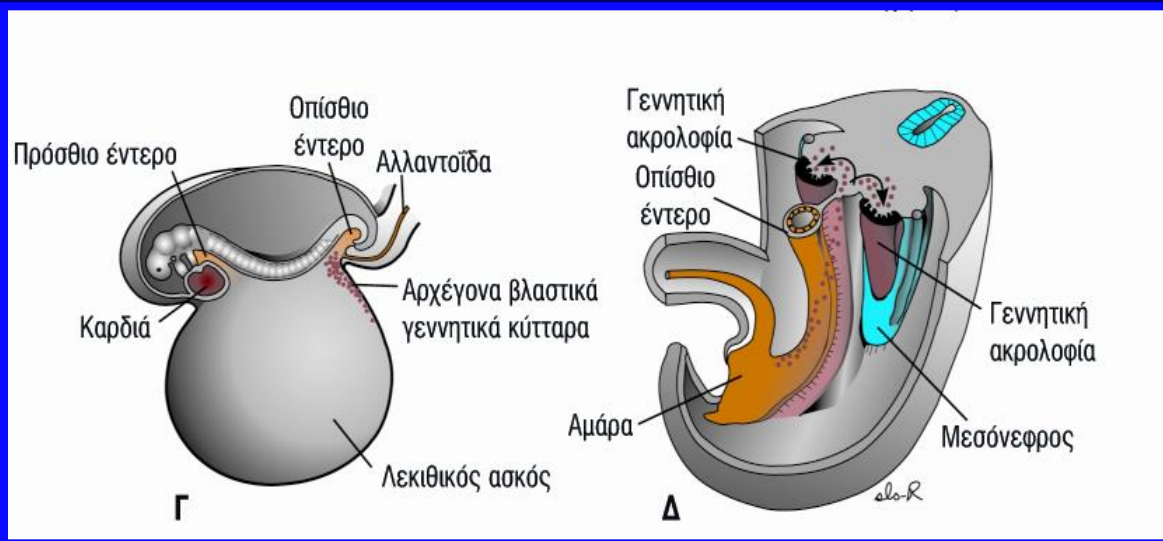
- ΑΓΚ → προέλευση από την επιβλάστη (εξωγοναδική θέση)
- Πρόδρομοι των γεννητικών κυττάρων του ενήλικα
- Μετά την εγκατάσταση στην ωοθηκική καταβολή, ένα μέρος από αυτά εκφυλίζεται



• Στο ποντίκι, ανίχνευση ΑΓΚ στην επιβλάστη, ο σχηματισμός τους εξαρτάται από την επαγωγική επίδραση της **BMP-4** από το εξωεμβρυϊκό εξώδερμα (άμνιο)

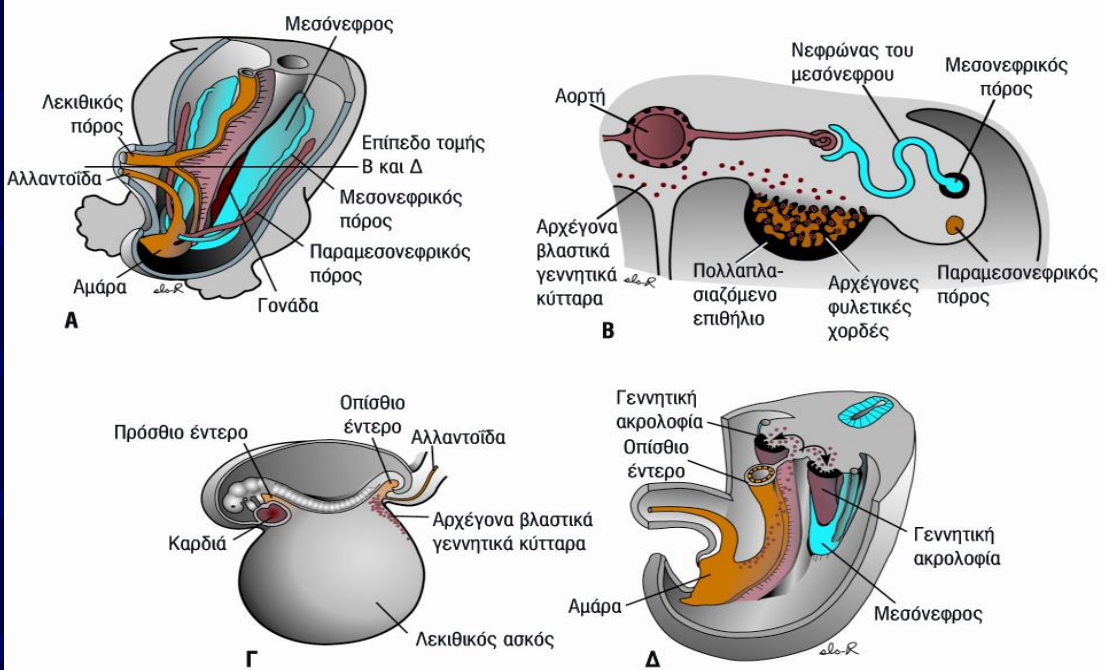
• Πολλαπλασιασμός των μεταναστευόντων ΑΓΚ σε απάντηση σε μιτογόνους παράγοντες όπως ο **LIF** και ο **Steel Factor** (προσδέτης του c-kit).

Έκφραση από τα ΑΓΚ του **Oct-4** Θετικά στην αλκαλική φωσφατάση



• Στη διάρκεια της γαστριδίωσης τα ΑΓΚ διέρχονται μέσω της αρχικής ταινίας και εντοπίζονται στο εξωεμβρυϊκό μεσόδερμα πλησίον της **αλλαντοΐδας**.

• Κατόπιν ανιχνεύονται στο τοίχωμα του λεκιθικού ασκού, στη βάση του μίσχου της αλλαντοΐδας.



•4η-6η εβδ.(τέλος) →
 •Στο ανθρώπινο έμβρυο μετανάστευση των ΑΓΚ από το οπίσθιο τοίχωμα του λεκιθικού ασκού προς το τοίχωμα του οπίσθιου εντέρου και από εκεί διαμέσου του ραχιαίου μεσεντερίου προς τις γοναδικές καταβολές

•6η-9η εβδ. →
 μετανάστευση στις γοναδικές καταβολές και διαφοροποίηση σε **ωογόνια** - (1000-2000 ΑΓΚ εισέρχονται στις γοναδικές καταβολές) , επαγωγή σχηματισμού των γονάδων στο ραχιαίο σωματικό τοίχωμα

Ανάπτυξη της ωοθήκης: απουσία του ορθεοκαθοριστικού παράγοντα (TDF) και της αντι-μυλλέρινας ορμόνης

20 εβδομάδες Ο αναπτυσσόμενος παραμεσонеφρικός πόρος δίνει γένεση στον ωαγωγό, στη μήτρα και στην ανώτερη μοίρα του κολεού

Ατροφικός μεσонеφρικός πόρος

Εκφυλισμένο ωοθηκικό δίκτυο

Υπολείμματα των πρωτογενών φυλετικών χορδών

Δευτερογενείς φυλετικές χορδές, που περιβάλλουν είτε τα **ωογόνια**, τα οποία προκύπτουν από τη μιτωτική διαίρεση των μεταναστευτικών αρχέγονων γεννητικών κυττάρων είτε τα **πρωτογενή ωοκύτταρα**, που προέρχονται από τα ωογόνια.

Αρχέγονο ωοθυλάκιο, που σχηματίζεται από ένα **πρωτογενές ωοκύτταρο** περιβαλλόμενο από πεπλατυσμένα θυλακικά κύτταρα, που προέρχονται από τις δευτερογενείς φυλετικές χορδές.

Ιεροκοκκυγικό τεράτωμα



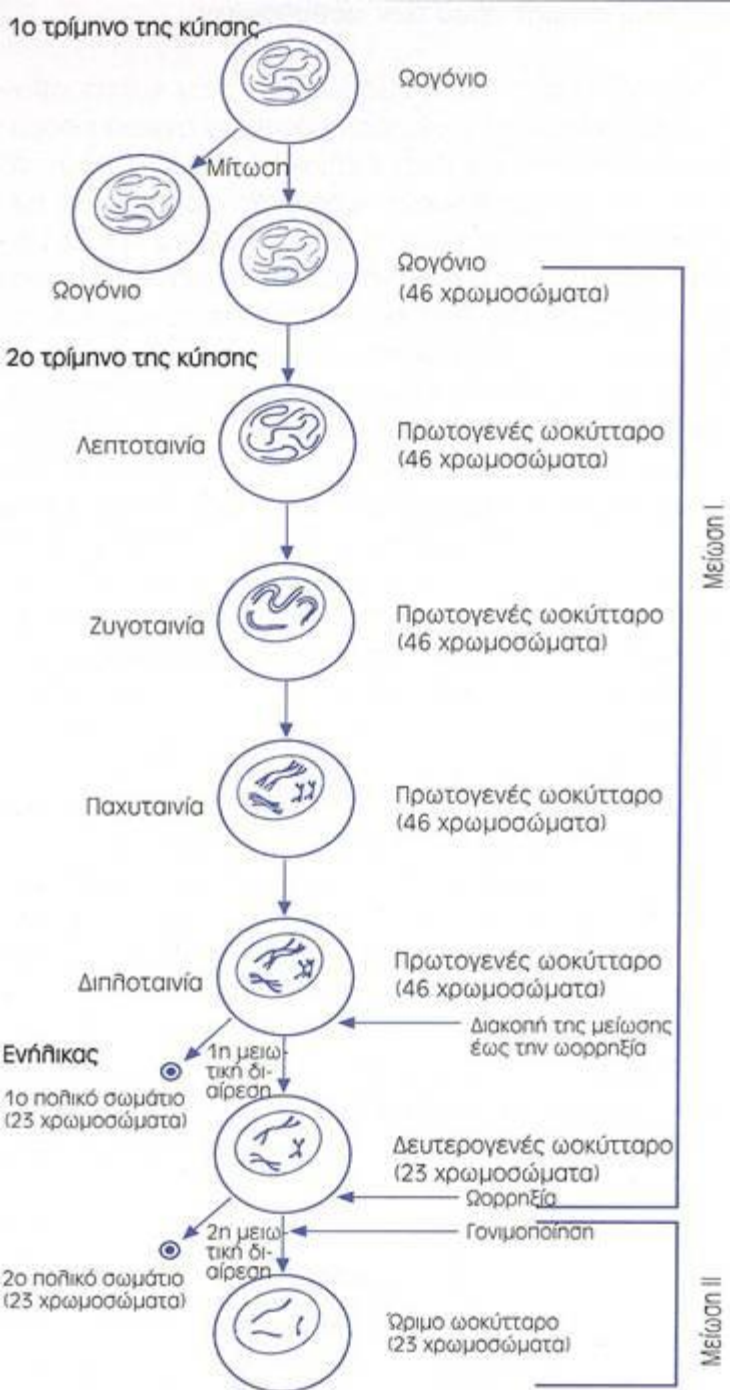
Στοματοφαρυγγικό τεράτωμα



Παραμονή αρχέγονων γεννητικών κυττάρων σε έκτοπες θέσεις-μεσοθωράκιο, ιεροκοκκυγική περιοχή-στοματοφαρυγγική περιοχή και δημιουργία νεοπλασματος που αποκαλείται **τεράτωμα**. Τα νεοπλάσματα αυτά περιέχουν υψηλής διαφοροποίησης ιστούς (τρίχες , δέρμα , δόντια)

Ωογένεση

- Ασυνεχής
- Έναρξη στη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής
- **ωογόνια** → μίτωση (9η εβδ έως τον 6ο μήνα)
- Σύνδεση των ωογονίων μεταξύ τους διαμέσου κυτταροπλασματικών γεφυρών που εξασφαλίζουν τη σύγχρονη είσοδο ενός κλώνου ωογονίων στη μείωση
- 12η εβδ.(ποσοστό) ωογονίων → **πρωτογενή ωοκύτταρα**
- Έναρξη της μείωσης → **1η αναστολή της μείωσης**
πρόφαση πρώτης μειωτικής διαίρεσης (διάρκεια έως και 50 χρόνια) → **πρωτογενή ωοκύτταρα**
- Ο πυρήνας των αδρανών πρωτογενών ωοκυττάρων ευμεγέθους-υδαρής = **βλαστικό κυστίδιο**



- Η πρόφαση της πρώτης μειωτικής διαίρεσης αρχίζει στο ανθρώπινο έμβρυο XX στο τέλος του πρώτου τριμήνου της κύησης

- Μετατροπή ωογονίων σε πρωτογενή ωοκύτταρα

- Είσοδος πρωτογενών ωοκυττάρων στο στάδιο της πρόφασης της μείωσης I την 12η εβδ.

- Στάδιο **λεπτοταινίας**, **ζυγοταινίας**, **παχυταινίας** (σύναψη ομόλογων χρωμοσωμάτων μεταξύ 14ης και 25ης εβδ., συναπτονηματικά συμπλέγματα)

- Στάδιο **διπλοταινίας**- χαλάρωση του συναπτονηματικού συμπλέγματος, μερικός διαχωρισμός κάθε ζεύγους των αδελφών χρωματίδων από το ομόλογό τους ζεύγος, χρωματίδες τετράδας με ευδιάκριτα τα χιάσματα, αδελφές χρωματίδες συνδεόμενες στο κεντρομερίδιο

- Λίγο πριν τη γέννηση όλα τα πρωτογενή ωοκύτταρα έχουν εισέλθει στο στάδιο της διπλοταινίας

Χρονική περίοδος σχηματισμού των ΑΓΚ/ωοθυλακίων

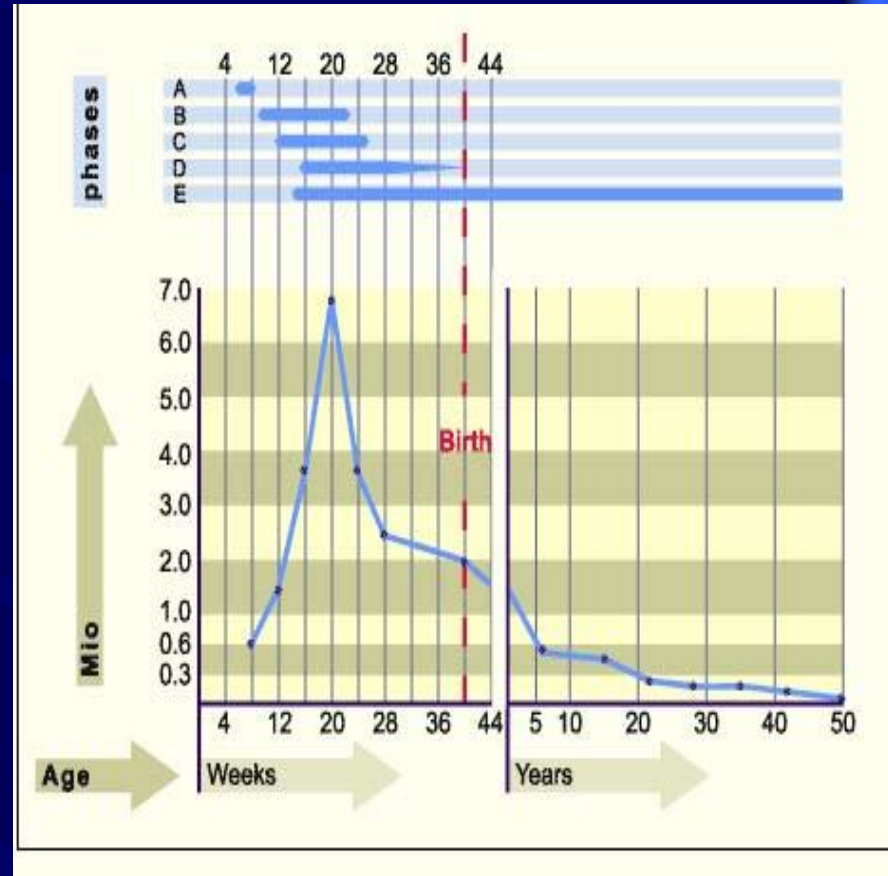
Φάση Α. 6-8η εβδ. -Αύξηση και πολλαπλασιασμός των ΑΓΚ που περιβάλλονται από το κοιλωματικό επιθήλιο-αρχέγονες φυλετικές χορδές

Φάση Β. 9η-22η εβδ. -“Εκρηξη” της αύξησης, σχηματισμός κυτταρικών κλώνων των ωογονίων. Σύνδεση των κυττάρων με κυτταροπλασματικές γέφυρες

Φάση Γ. 12η -25η εβδ. -Μετατροπή των ωογονίων σε πρωτογενή ωκύτταρα που εισέρχονται στη πρόφαση της πρώτης μειωτικής διαίρεσης

Φάση Δ. 16η-29η εβδ. Παραμονή των πρωτογενών ωοκυττάρων στο στάδιο **διπλοταινίας/δικτυοταινίας** (στάδιο ανθεκτικότητας έναντι φυσικών και χημικών επιδράσεων, στάδιο παχυταινίας πιο ευπαθές). Δημιουργία αρχέγονων ωοθυλακίων

Φάση Ε. Περίπου την 14η εβδ, έναρξη της ελάττωσης του αριθμού των ΑΓΚ καθώς και της ατρησίας σε όλα τα στάδια των ωοθυλακίων



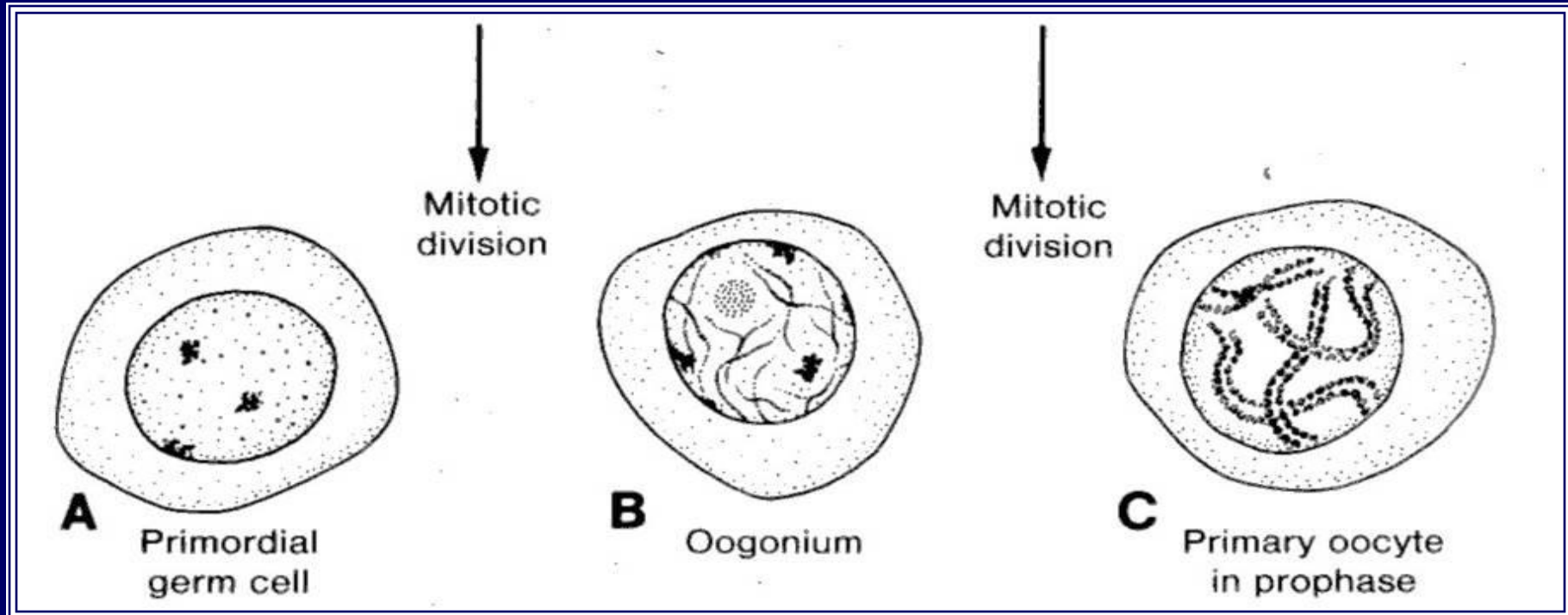
Ωογένεση

- Κατά το μετασχηματισμό των ωογονίων σε πρωτογενή ωοκύτταρα , στο τέλος της πρόφασης I (**στάδιο διπλοταινίας**) το κάθε ένα περιβάλλεται από στιβάδα ατρακτοειδών κυττάρων και σχηματίζεται το **αρχέγονο ωοθυλάκιο** (16η εβδ)
 - 3ος μήνας (τέλος) → αρχέγονα ωοθυλάκια
 - 5ος μήνας εμβρυϊκής ζωής → 7.000.000 αρχέγονα ωοθυλάκια σε κάθε ωοθήκη
 - Μετά την εφηβεία → συμπλήρωση της 1ης μείωσης πριν την ωορρηξία
 - Άνιση μείωση → δευτερογενές ωοκύτταρο και 1ο πολικό σωματίο
 - **Δεύτερη αναστολή της μείωσης** → στη μετάφαση της 2ης μειωτικής διαίρεσης.
 - Απελευθέρωση της δεύτερης αναστολής κατά τη γονιμοποίηση
- ΑΓΚ - ωογόνιο - πρωτογενές ωοκύτταρο-πρωτογενές ωοκύτταρο στο στάδιο διπλοταινίας**

Johnson J et al, Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary, Nature, 428: 145-150, 2004

- Το βασικό δόγμα της αναπαραγωγικής βιολογίας είναι ότι τα περισσότερα θήλεα στα θηλαστικά χάνουν την ικανότητα της ανανέωσης των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων (γαμετών) κατά την εμβρυϊκή ζωή, έτσι ώστε κατά τη γέννηση το θήλυ άτομο να προικίζεται με μια σταθερή δεξαμενή γεννητικών κυττάρων (των ωοκυττάρων) εντοπισμένων στα ωοθυλάκια
- Τα πειράματα των παραπάνω ερευνητών έδειξαν στα ποντίκια ότι οι ωοθήκες των νεαρών και ενήλικων πειραματόζωων φέρουν μιτωτικά ενεργά βλαστικά γεννητικά κύτταρα που συνεχίζουν να ανανεώνουν *de novo* τα ωοκύτταρα και ωοθυλάκια στην ωοθήκη και μετά τη γέννηση.
- Το ρόλο των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων παίζουν τα κύτταρα του επιφανειακού επιθηλίου της ωοθήκης

Η διαφοροποίηση των **αρχέγονων γεννητικών κυττάρων** σε **ωογόνια** αρχίζει λίγο μετά την άφιξή τους στην ωοθήκη. Έως τη 20-22η εβδ, πολλαπλ/μός των ΑΓΚ και ωογονίων με μίτωση. Τον τρίτο μήνα της ανάπτυξης μερικά ωογόνια κύτταρα διαφοροποιούνται σε **πρωτογενή ωοκύτταρα**, τα οποία σχεδόν αμέσως εισέρχονται στην πρόφαση της πρώτης μειωτικής διαίρεσης.



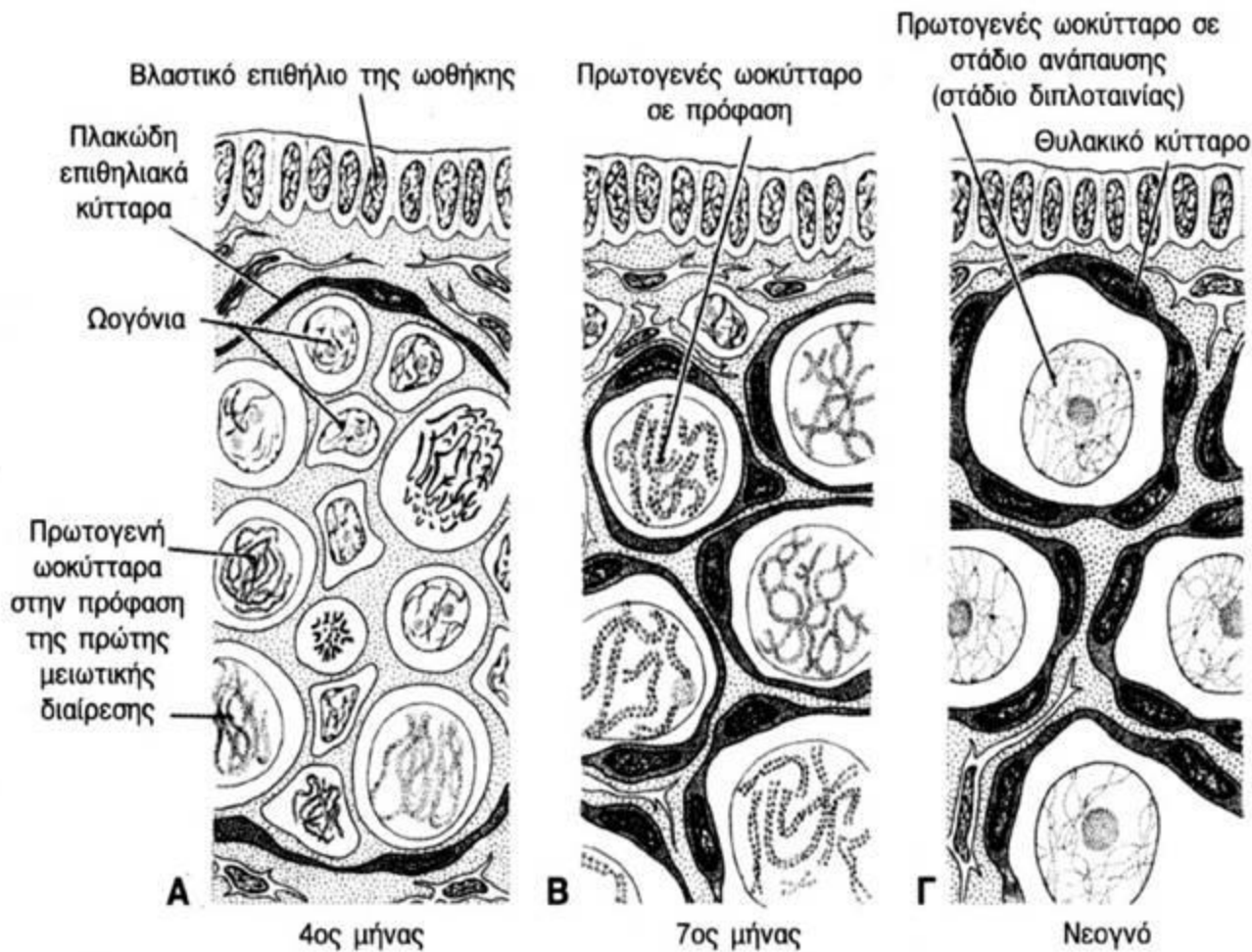
Σχηματική απεικόνιση τμήματος ωοθήκης σε διάφορα στάδια της ανάπτυξης

A. Τον 4ο μήνα

B. Τον 7ο μήνα

Γ. Κατά την γέννηση

Η εμβρυϊκή ωοθήκη περιέχει κυρίως αρχέγονα ωοθυλάκια, αλλά και μερικά περισσότερο εξελιγμένα, πάντοτε όμως στο προ-αντρικό στάδιο



- Έχει προταθεί ότι η είσοδος στη μείωση αποτελεί και την αιτία της απώλειας μεγάλου αριθμού γεννητικών κυττάρων
- Κατά τη μετάβαση από τη μιτωτική διεργασία στη διαδικασία σχηματισμού απλοειδών κυττάρων η **απόπτωση** χαρακτηρίζεται ως σωτήριοις μηχανισμός απομάκρυνσης ορισμένων παθολογικών γαμετών με χρωμοσωμικές ανωμαλίες

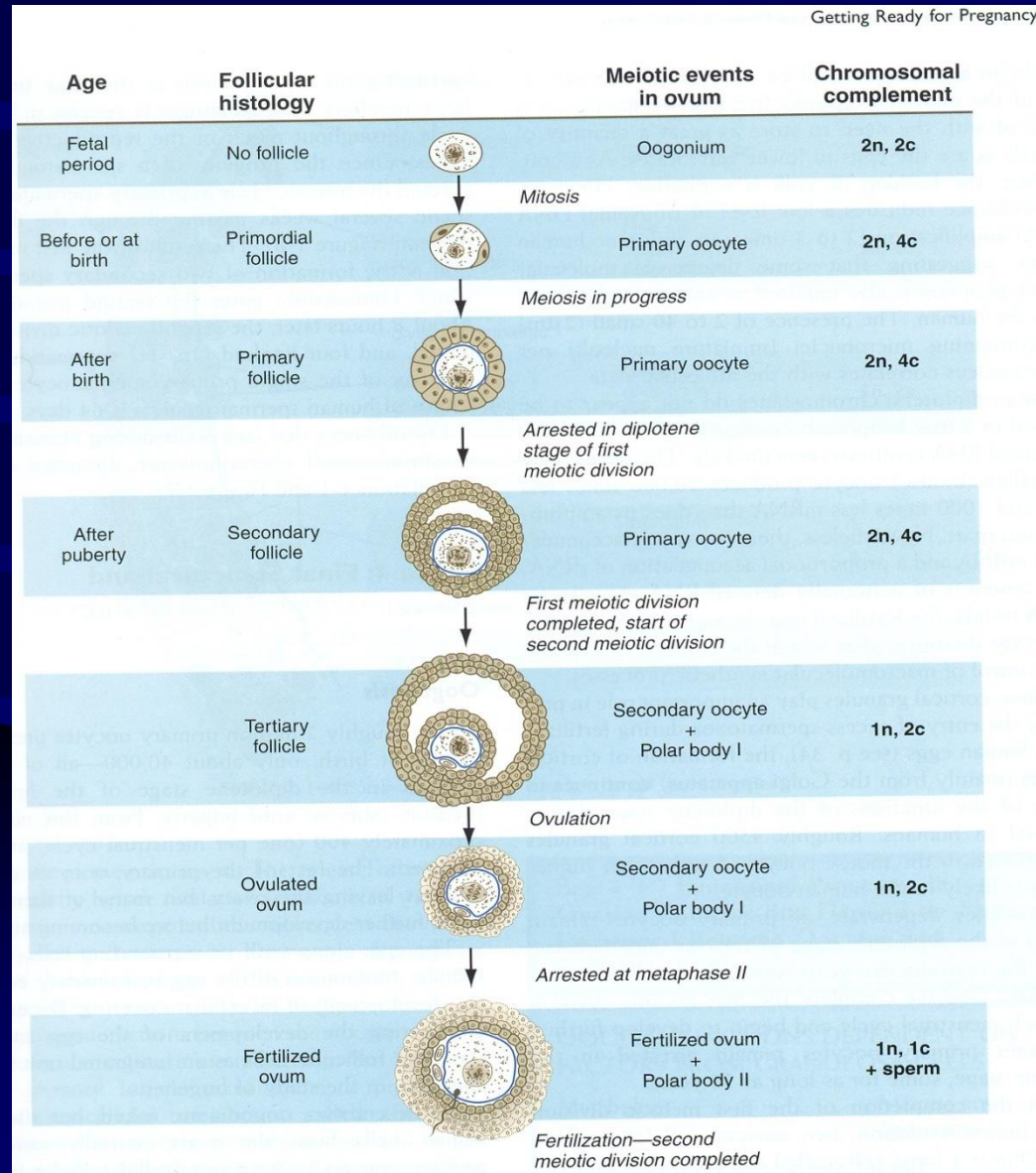
Ωογένεση και ανάπτυξη ωοθυλακίων

Εμβρυϊκή
περίοδος →

Περιγεννητική
περίοδος →

Μετά τη γέννηση →

Μετά την εφηβεία →



Στο στάδιο της διπλοταινίας σταδιακή συσσώρευση του **rRNA** και **mRNA** (μητρικής προέλευσης) απαραίτητα για τα πρώτα στάδια της αυλάκωσης του γονιμοποιημένου ωαρίου, πριν τη έναρξη λειτουργίας του εμβρυϊκού γονιδιώματος

Ωογένεση-Αρχέγονο ωοθυλάκιο

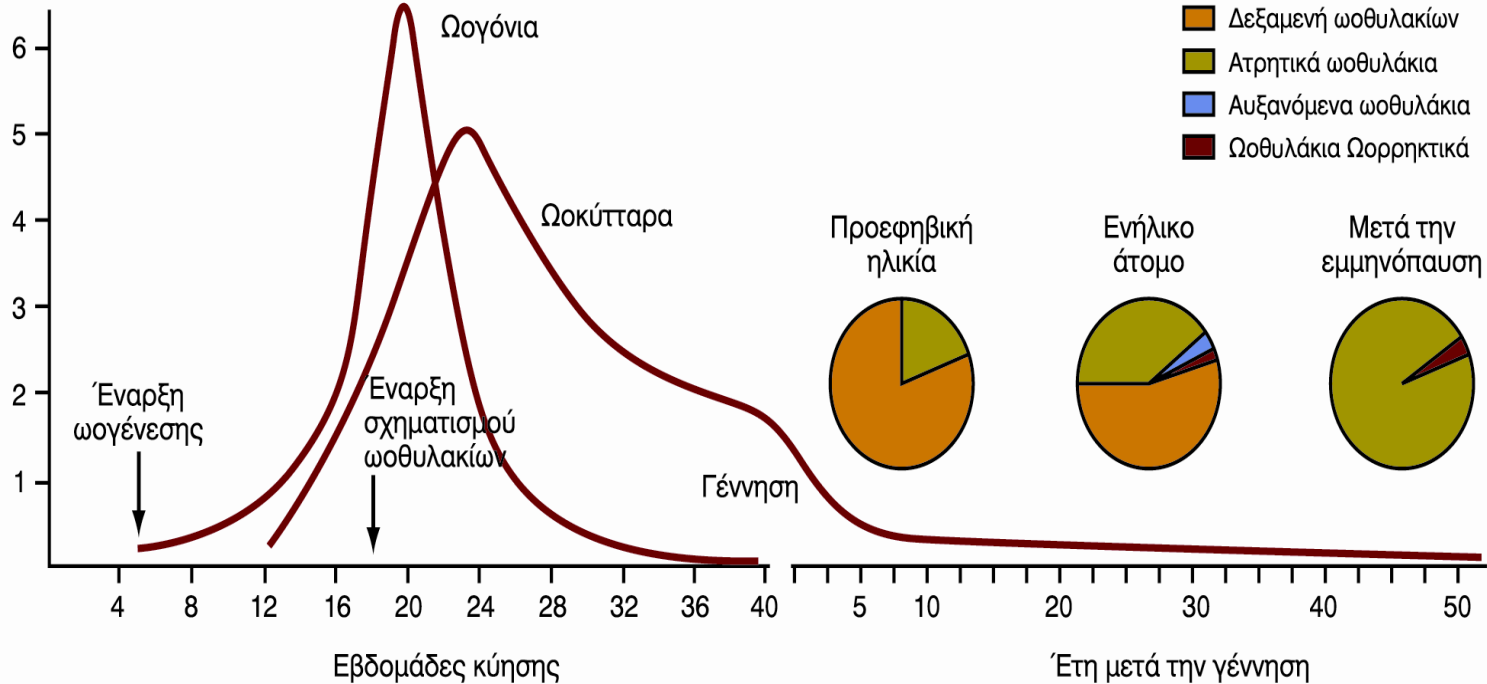
- **Ατρησία** → Από τον 5ο μήνα έναρξη της εκφύλισης ωογονίων και πρωτογενών ωοκυττάρων
- Στα νεογέννητα θήλεα περίπου 1.000.000 πρωτογενή ωοκύτταρα σε κάθε ωοθήκη
- Η ατρησία συνεχίζεται κατά την παιδική ηλικία → στην εφηβεία περίπου 40.000-50.000 πρωτογενή ωοκύτταρα στις δύο ωοθήκες. Από αυτά μόνο 400 καθίστανται δευτερογενή ωοκύτταρα και απελευθερώνονται κατά την ωορρηξία
- πρωτογενές ωοκύτταρο + πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα = αρχέγονο ωοθυλάκιο

Έκκριση από τα θυλακικά (κοκκιώδη) κύτταρα του αναστολέα της μείωσης (διακοπή της μείωσης στο στάδιο της διπλοταινίας)

Εντός του ωοκυττάρου δραστηριότητα της Gs (πρωτεΐνη που προσδένει GTP), διατηρεί το στάδιο της μειωτικής διακοπής

- Οι ορμόνες του γεννητικού κύκλου του θήλεος ελέγχουν την ωοθυλακιογένεση, την ωοθυλακιορρηξία και την κατάσταση της μήτρας

Αριθμός αρχέγονων γεννητικών κυττάρων (εκατομμύρια)



Η γραφική παράσταση δείχνει τις εξαρτώμενες από την ηλικία της γυναίκας αλλαγές ως προς το συνολικό αριθμό των ωογονίων, των ωοκυττάρων καθώς και των ωοθυλακίων σε μια ωοθήκη

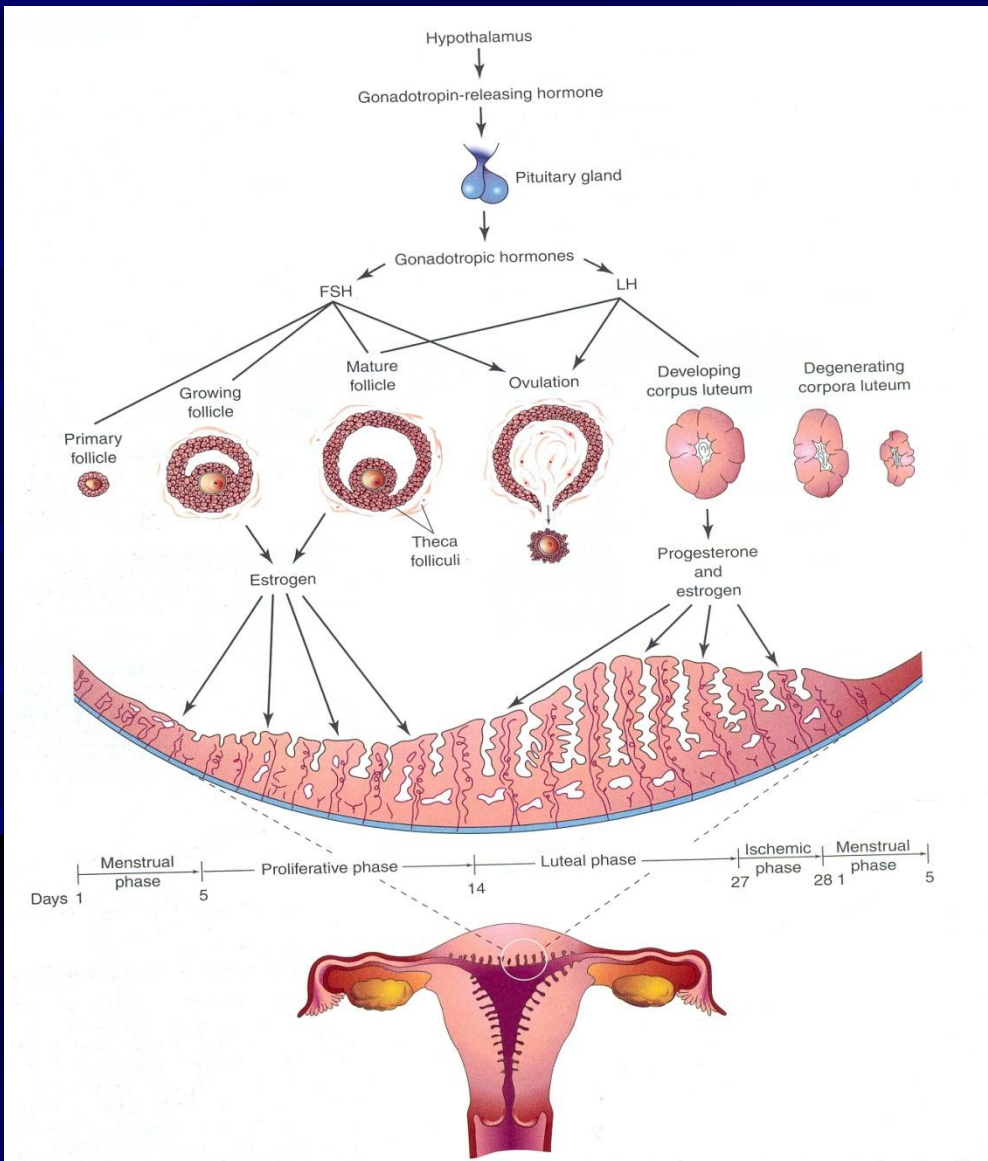
• Εμβρυϊκή ζωή – πρώτοι μήνες τις βρεφικής ηλικίας → υψηλά ποσά γοναδοτροπινών διεγείρουν τη λειτουργία των ωοθηκών – αλλά απουσία ωορρηξίας

• Οι **FSH** και **LH** αυξάνουν σημαντικά μεταξύ **10ης και 20ης** εβδομάδας της εμβρυϊκής ανάπτυξης και στη συνέχεια η στάθμη τους μειώνεται σε χαμηλά επίπεδα λόγω της ανάπτυξης ευαισθησίας του υποθαλάμου στα κυκλοφορούμενα πλακουντιακά οιστρογόνα

• Μετά τη γέννηση ελάττωση των οιστρογόνων στην κυκλοφορία, αντιρροπιστική αύξηση των γοναδοτροπινών, μεγάλες διακυμάνσεις τα 2 έως 3 πρώτα χρόνια, το 4ο έτος σταθεροποιούνται σε χαμηλά επίπεδα

Προηβική περίοδος

- Ο μηχανισμός έναρξης της ήβης δεν είναι επακριβώς γνωστός. Οι υποθέσεις που διατυπώθηκαν είναι:
- Η έκλυση της ήβης αποδίδεται σε αλλαγή της ευαισθησίας του υποθαλαμο-υποφυσιακού συστήματος στην αρνητική παλίνδρομη δράση της οιστραδιόλης
- Υπάρχει αυξημένη ευαισθησία του υποθαλάμου στα κυκλοφορούμενα μικρά ποσά των γοναδικών στεροειδών, με αποτέλεσμα την καταστολή της έκκρισης της GnRH των γοναδοτροπινών (η υπόθεση αυτή δεν εξηγεί όλες τις περιπτώσεις, όπως τη γοναδική δυσγενεσία ελλείψει οιστραδιόλης, επομένως απουσία αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης, αλλά εμφάνιση χαμηλών τιμών γοναδοτροπινών κατά την παιδική ηλικία)
- Ο υποθάλαμος δέχεται ανασταλτικά ερεθίσματα κατά την παιδική ηλικία που αίρονται κατά την ήβη
- Έλλειψη διεγερτικών ερεθισμάτων από β-αδρενεργικούς νευρώνες
- Πιθανός και ο ρόλος του λίπους του σώματος (η αναπαραγωγική λειτουργία επηρεάζεται από την ποσότητα του λίπους) και της λεπτίνης, που θεωρείται ότι αποτελεί το συνδετικό κρίκο μεταξύ του περιφερικού λίπους και του ΚΝΣ



Ο όρος **αναπαραγωγικός κύκλος του θήλεος** περιλαμβάνει τον **Ωοθηκικό κύκλο**, τον **Εμμηνορρυσιακό κύκλο**, τις ορμονικές αλλαγές που τους ρυθμίζουν και τις συναφείς κυκλικές αλλαγές των **μαστών** και του **τραχήλου**

-Εμμηνορρυσιακή φάση (1^η - 5^η ημ)

-Παραγωγική ή ωοθυλακική φάση (5^η -14^η ημ)

-Ωορρηξία (14^η ημ)

-Εκκριτική ή ωχρινική φάση (15^η -27^η ημ)

-Ισχαιμική φάση (27^η -28^η ημ)

Γεννητικός ή αναπαραγωγικός κύκλος

- Αποτελεί τη συνισταμένη διεργασιών που λαμβάνουν χώρα ανάμεσα σε τρεις ανατομικές οντότητες
 - Στον υποθαλαμο-υποφυσιακό άξονα
 - Στην ωοθήκη
 - Στη μήτρα
- Παλαιά άποψη → Ο υποθάλαμος αποτελεί τον κεντρικό ρυθμιστή του κύκλου
- Νέα άποψη → Η ωοθήκη ρυθμίζει την κυκλικότητα του κύκλου (Knobil E, 1974 ονόμασε την ωοθήκη “πυελικό ρολόι”)
 - Ο υποθάλαμος είναι ο ενορχηστρωτής της λειτουργικότητας του κύκλου, αλλά η ενδοκρινική κυκλικότητα αυτή καθ’ εαυτή αποτελεί τη συνισταμένη διαδικασιών που αρχίζουν και τελειώνουν στην ωοθήκη

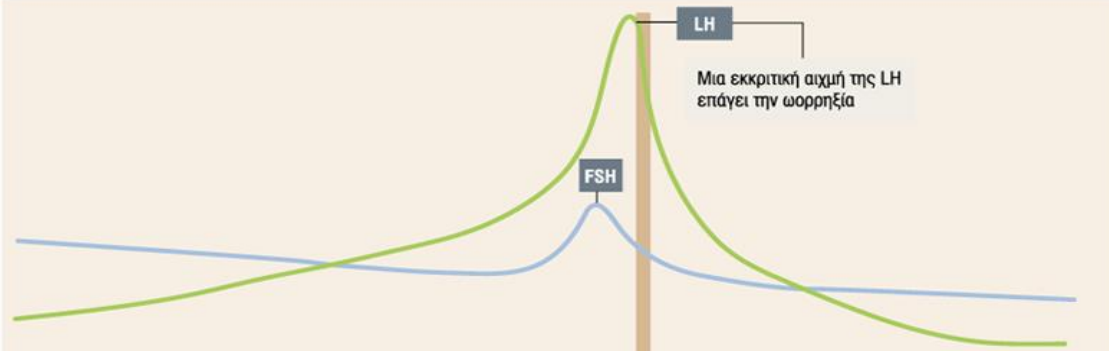
Εμμηνορρυσιακός κύκλος

- Ο εμμηνορρυσιακός κύκλος αντιστοιχεί σε έναν ωοθηκικό κύκλο
- Η κυκλική εξέλιξη της ωοθήκης συνοδεύεται και από κυκλική εξέλιξη και της μήτρας που οδηγεί κάθε μήνα σε αιμορραγία της μήτρας, την **εμμηνορρυσία**
- Με την έναρξη της εφηβείας και στη διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής τα θήλεα παρουσιάζουν μηνιαίους γεννητικούς κύκλους που περιλαμβάνουν τις δραστηριότητες του **υποθαλάμου**, της **υπόφυσης**, των **ωοθηκών**, της **μήτρας**, των **ωαγωγών**, του **κόλπου** και του **μαζικού αδένος**
- Οι μηνιαίες αυτές αλλαγές προετοιμάζουν το αναπαραγωγικό σύστημα για την εμφύτευση του εμβρύου
- Η **ορμόνη απελευθέρωσης των γοναδοτροπινών (GnRH)** εκκρίνεται από τον υποθάλαμο, μέσω του πυλαίου συστήματος των αγγείων μεταφέρεται στην αδenoϋπόφυση και διεγείρει την έκλυση των γοναδοτροπινών, της **FSH** και **LH**

Ωοθηκικός κύκλος

- Οι FSH και LH προκαλούν κυκλικές αλλαγές στις ωοθήκες που αποτελούν τον ωοθηκικό κύκλο
- Περιλαμβάνει την ανάπτυξη των ωοθυλακίων (ωοθυλακική φάση ή πρωορρηκτική ή παραγωγική -χαρακτηρίζεται από έκκριση οιστραδιόλης) την ωορρηξία και το σχηματισμό του ωχρού σωματίου (ωχρινική φάση ή εκκριτική- χαρακτηρίζεται από έκκριση προγεστερόνης και μικρών ποσοτήτων οιστρογόνων)
- Σε κάθε κύκλο η FSH επάγει την ανάπτυξη αρκετών αρχέγονων ωοθυλακίων σε πρωτογενή. Ωστόσο μόνο ένα πρωτογενές ωοθυλάκιο αναπτύσσεται σε ώριμο και υφίσταται ωορρηξία
- Η ωοθηκική ανάπτυξη χαρακτηρίζεται από:
 - Αύξηση και διαφοροποίηση του πρωτογενούς ωοκυττάρου
 - Πολλαπλασιασμός των κοκκιωδών (θυλακικών) κυττάρων
 - Σχηματισμός της διαφανούς ζώνης (από το ωοκύτταρο και τα κοκκιώδη κύτταρα)
 - Ανάπτυξη των κυττάρων της θήκης

Ωοθηκικός κύκλος

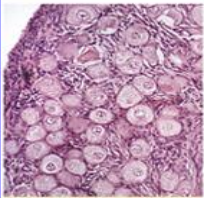


Οοθυλακική φάση

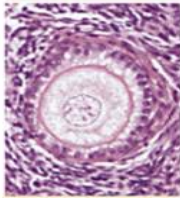
Η FSH διεγείρει την ωρίμανση αρκετών αρχέγονων ωοθυλακίων.

Τα κοκκιώδη κύτταρα πολλαπλασιάζονται και εκκρίνουν οιστρογόνα υπό την επίδραση της FSH.

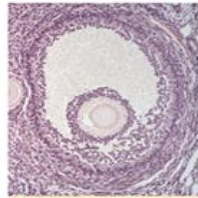
Τα κοκκιώδη κύτταρα αποκτούν υποδοχείς της LH ως το αρχικό βήμα προς την ωχρινοποίηση τους.



Αρχέγονα ωοθυλάκια



Πρωτογενές/ δευτερογενές ωοθυλάκιο

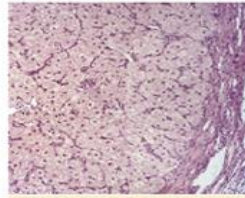


Γραφισιά ωοθυλάκιο

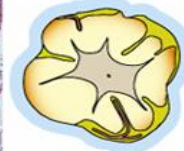
Ωχρινική φάση

Η συνεχιζόμενη διέγερση της LH επάγει την ωχρινοποίηση των υπολειπόμενων κοκκιωδών κυττάρων και των κυττάρων της έσω θήκης.

Όταν δεν πραγματοποιείται γονιμοποίηση, η έκκριση της FSH και της LH ελαττώνεται και το ωχρό σωματίο εκφυλίζεται (ωχρινόλυση).



Ωχρό σωματίο



Ωορρηξία

Σύνθεση οιστρογόνων



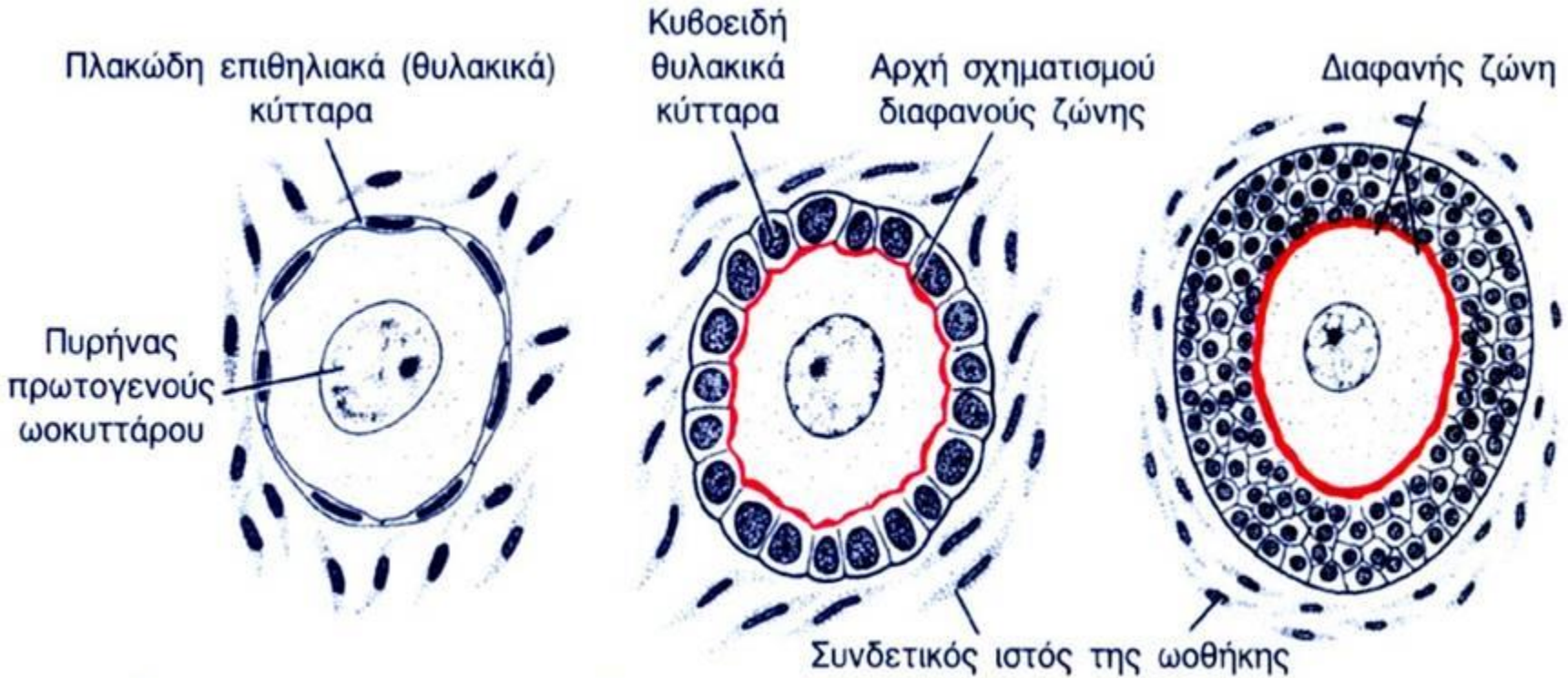
Σύνθεση προγεστερόνης και οιστρογόνων

Η ανάπτυξη των ωοθυλακίων εξαρτάται από τα επίπεδα της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH). Στα πρώιμα στάδια του εμμηνορρυσιακού κύκλου, τα επίπεδα της FSH αυξάνουν. Η ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH) διεγείρει την παραγωγή της ανδροστενεδιόνης από τα κύτταρα της έσω θήκης. Η ανδροστενεδιόνη μεταφέρεται στα κοκκιώδη κύτταρα για να μετατραπεί μέσω αρωματοποίησης σε οιστρογόνα (αυτό το γεγονός είναι γνωστό ως **συνέργεια κυττάρων έσω θήκης-θυλακικών κυττάρων**).

Τα οιστρογόνα και η FSH διεγείρουν τη σύνθεση των υποδοχέων της LH από τα κοκκιώδη κύτταρα κατά την όψιμη ωοθυλακική φάση. Η έκκριση της προγεστερόνης και των οιστρογόνων από το ταχέως ωχρινοποιούμενο ωοθυλάκιο αυξάνεται ως απάντηση στη διέγερση από την LH. Η LH είναι **ωχρινοτρόπος**.

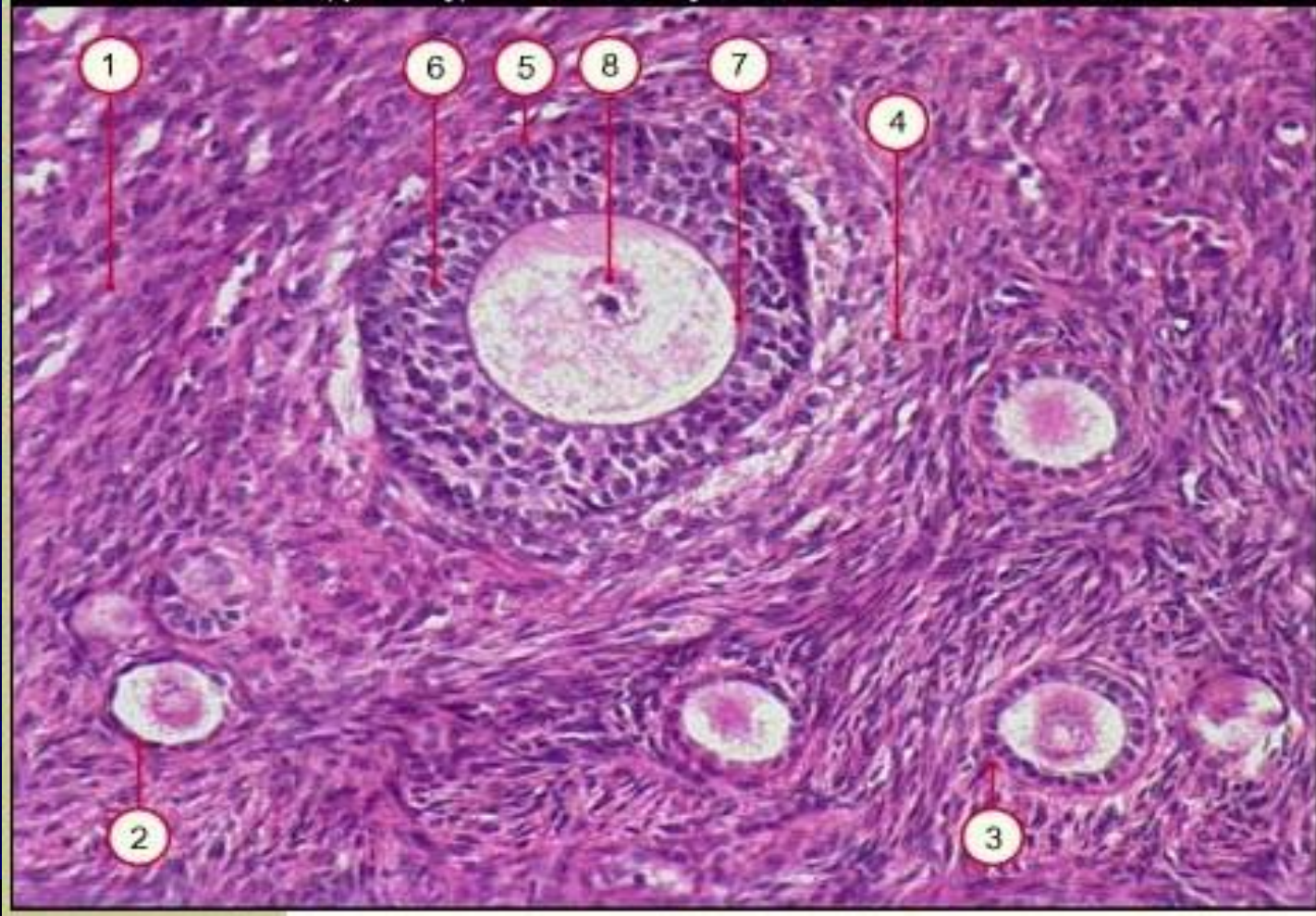
Εάν δεν υπάρξει κύηση, η **ωχρινόλυση** αρχίζει 7 ημέρες μετά την ωορρηξία. Η παραγωγή προγεστερόνης, οιστρογόνων και ινχιπίνης ελαττώνεται, ενώ τα επίπεδα της FSH αυξάνουν σταδιακά. Έναρξη της εμμηνορρυσίας.

Στάδια ωρίμανσης του ωοθυλακίου



Αρχέγονο ωοθυλάκιο Πρωτογενές ωοθυλάκιο (μονόστιβο) Δευτερογενές ωοθυλάκιο (πολύστιβο)

Η τοπικά παραγόμενη **ενεργοποιητίνη (activin)** (μέλος της οικογένειας **TGF-β**) διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των κοκκιωδών κυττάρων. Επαγωγή της δράσης της ενεργοποιητίνης από την FSH

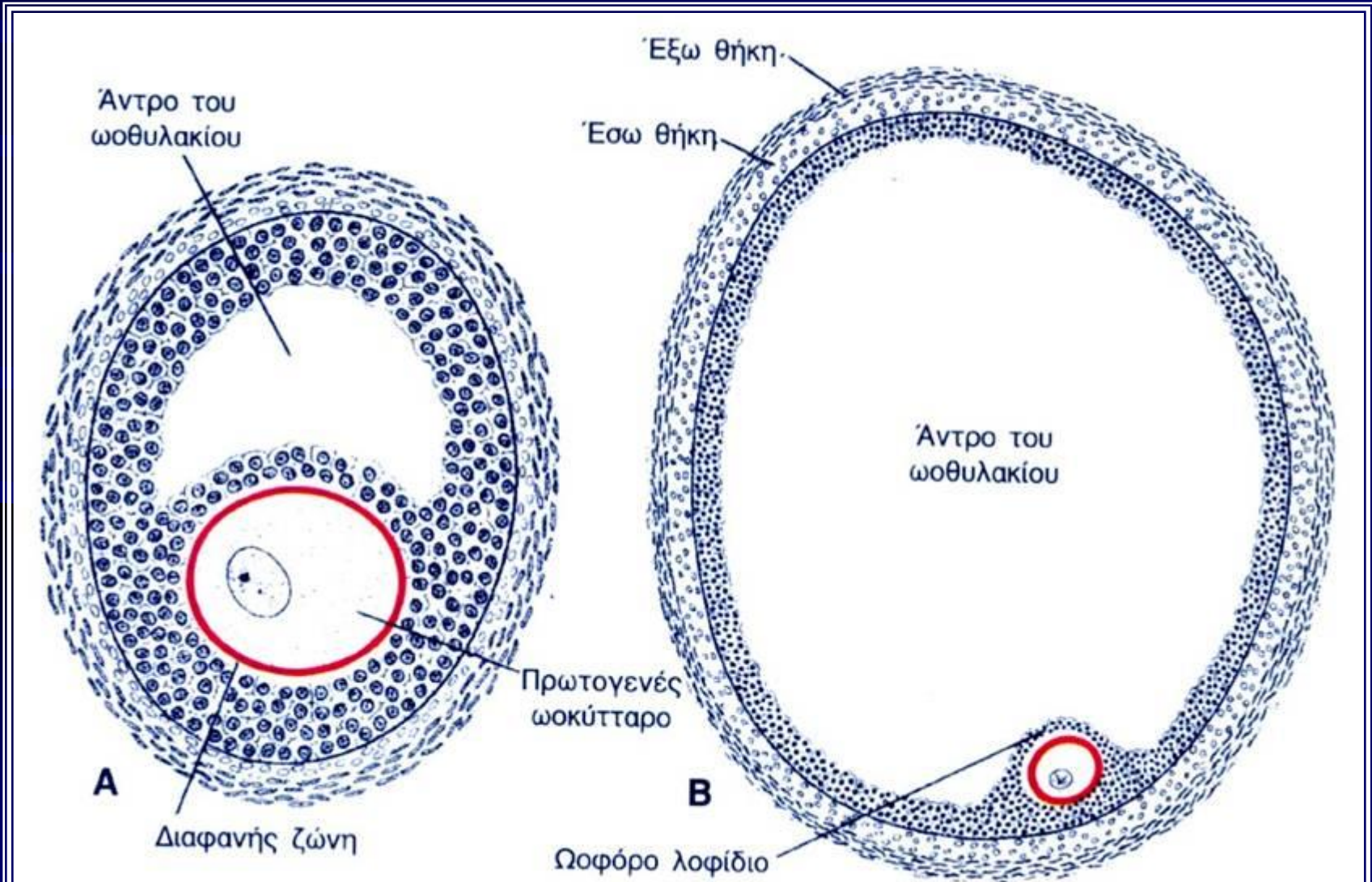


1. Στρώμα ωοθήκης -2. αρχέγονο ωοθυλάκιο-3. Πρωτογενές ωοθυλάκιο (μονόστιβο) -4. Δευτερογενές ωοθυλάκιο (πολύστιβο), κύτταρα θήκης
5. Δευτερογενές ωοθυλάκιο (πολύστιβο), βασική μεμβράνη-6. δευτερογενές ωοθυλάκιο (πολύστιβο) -θυλακικά (κοκκιώδη) κύτταρα-7. διαφανής ζώνη-8. Πυρήνας ωοκυττάρου

Σχηματική απεικόνιση ωριμάζοντος ωοθυλακίου

Δευτερογενές ωοθυλάκιο
(500 μ m) (κυστιώδες)

Γραφιανό ωοθυλάκιο
(20mm), (αντρικό)



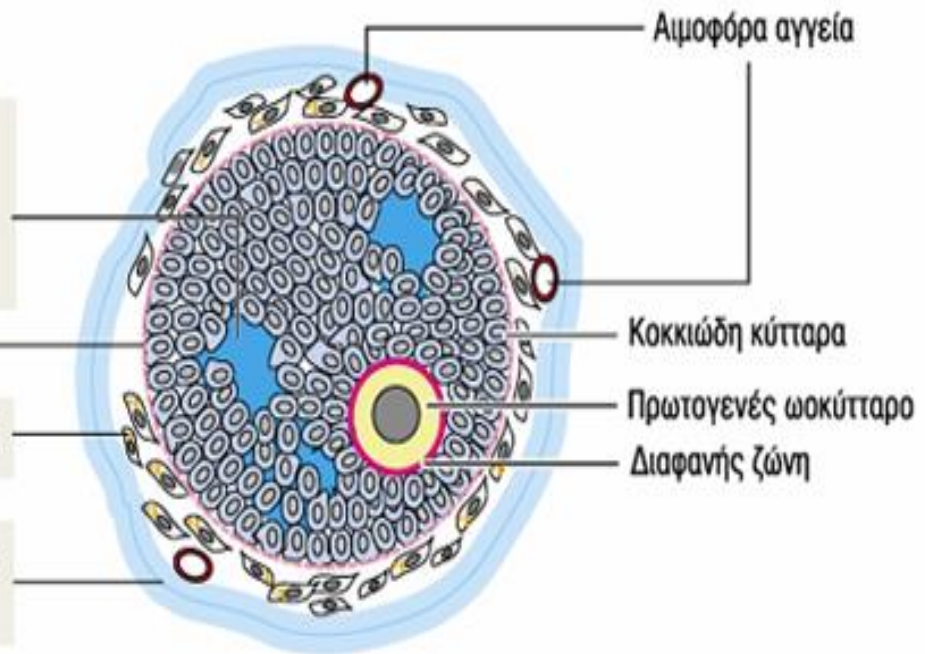
**Δευτερογενές ωοθυλάκιο
(κυστιώδες ή προ-αντρικό)**

Αρχικός σχηματισμός άντρου. Το υγρό του άντρου (θυλακικό υγρό) είναι πλούσιο σε υαλουρονικό, στεροειδή, αυξητικούς παράγοντες και γοναδοτροπίνες.

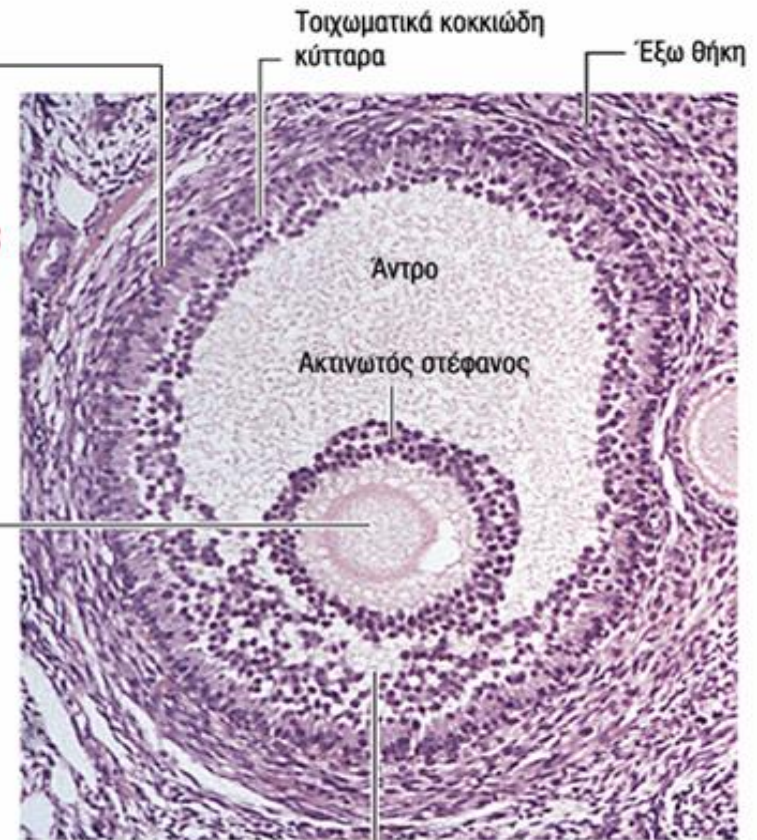
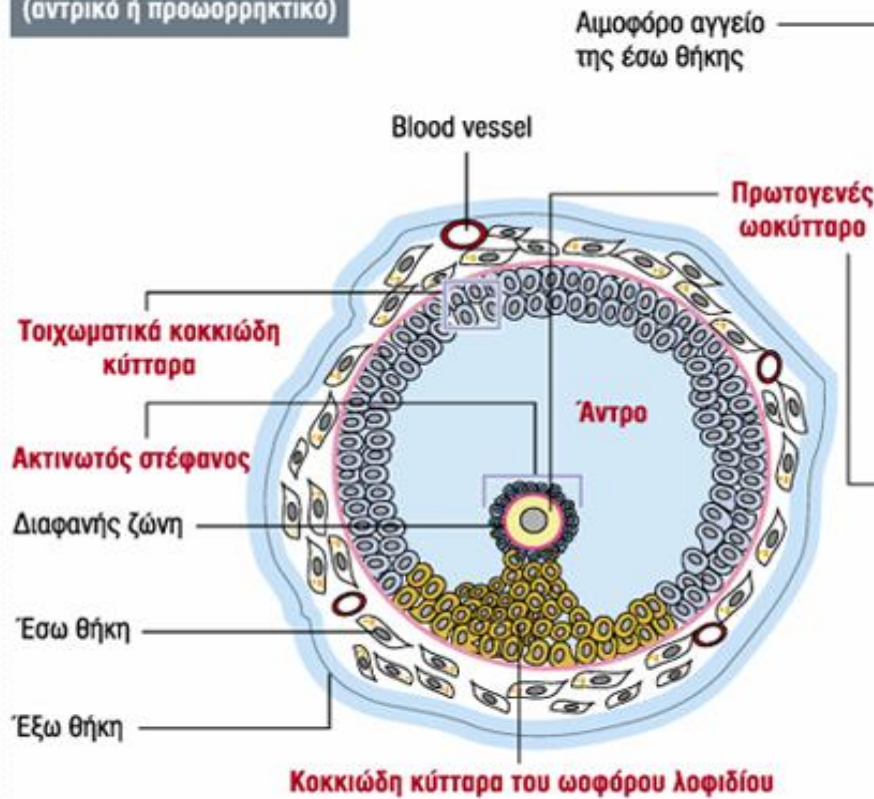
Βασικός υμένας

Έσω θήκη με στεροειδοπαραγωγά κύτταρα

Έξω θήκη (στρωματικά κύτταρα συνεχόμενα με το συνδετικό ιστό)

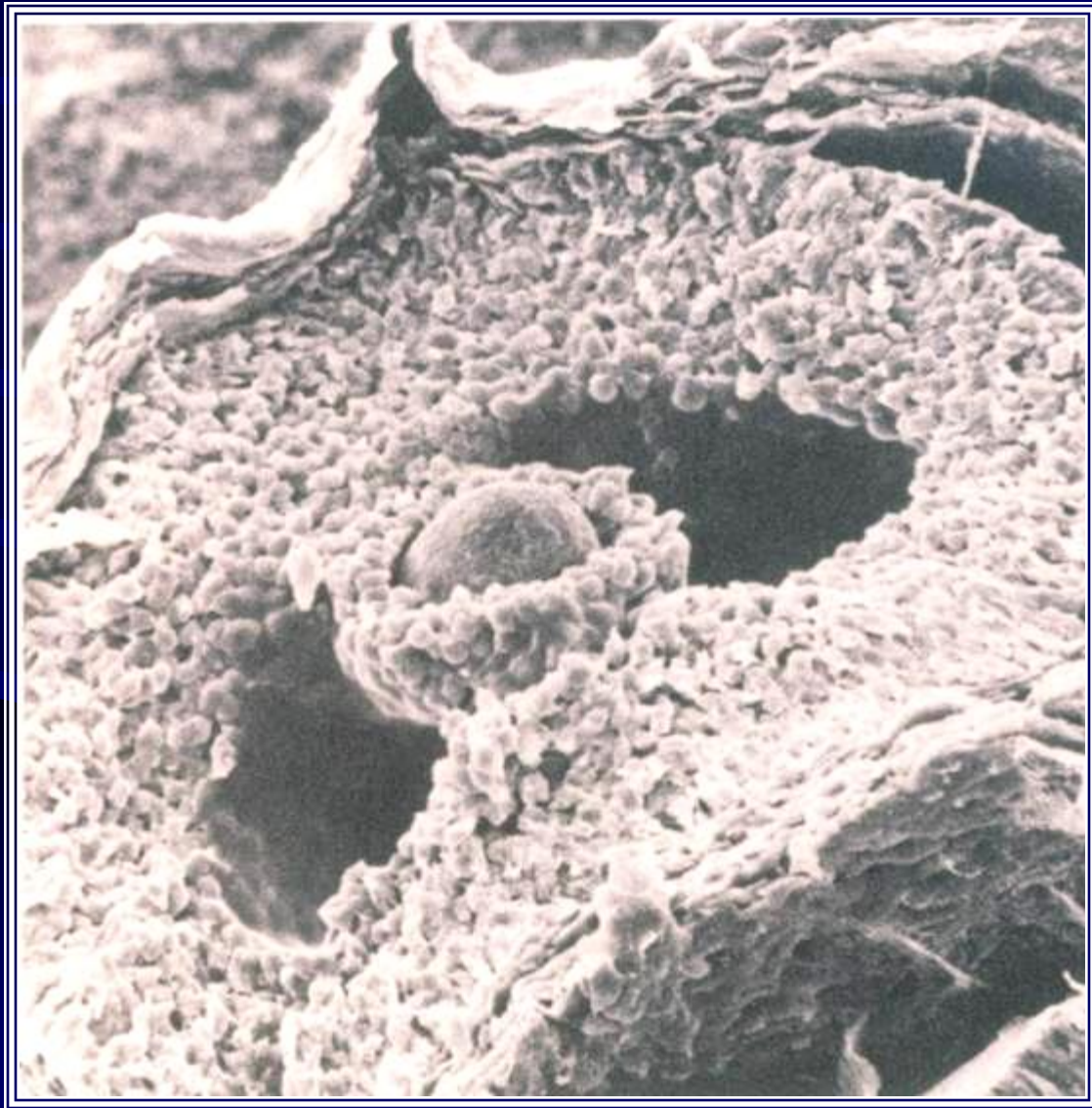


**Γραφισανό ωθυλάκιο
(αντρικό ή προωρρηκτικό)**



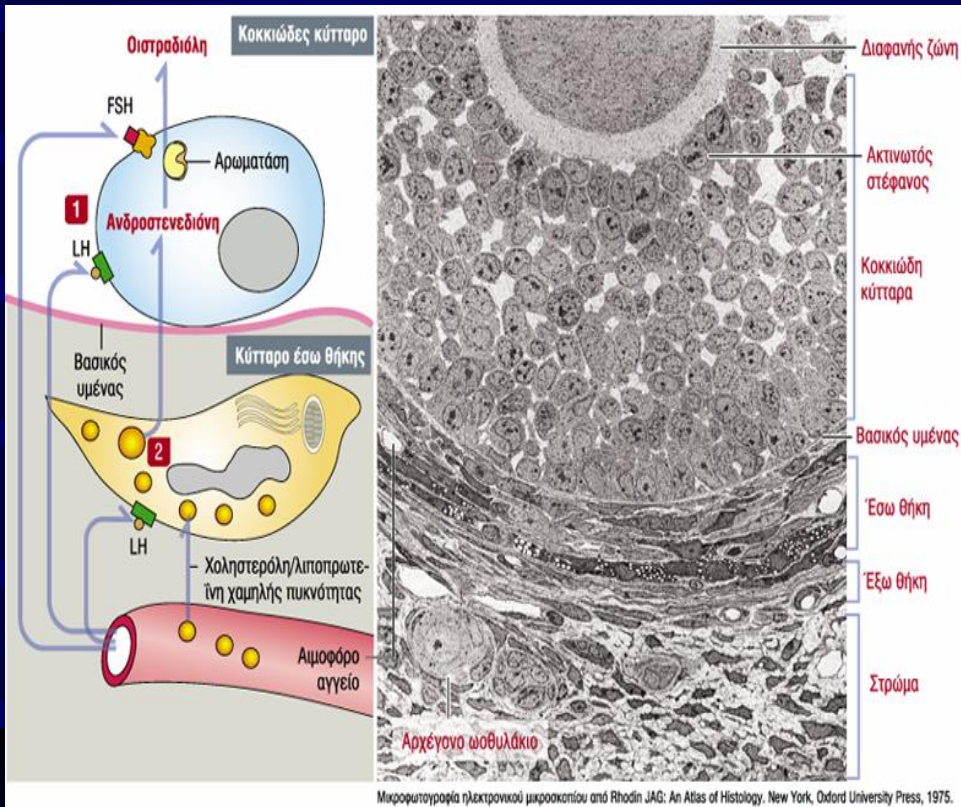
Κοκκιώδη κύτταρα του ωοφόρου λοφιδίου

Σαρωτική ηλεκτρονική φωτομικρογραφία ενός ώριμου ωοθυλακίου στην ωοθήκη ποντικού



- “We always thought that menstrual cycles and ovarian cycles were one and the same. It turns out they are just like two political parties -- sometimes they go along hand in hand for the good of the country and sometimes they go along their separate ways.”

Ωοθηκική στεροειδογένεση σύμφωνα με τη «θεωρία των δύο κυττάρων» (των κοκκιωδών κυττάρων και των κυττάρων της έσω θήκης)



Λειτουργική συνέργεια μεταξύ των κοκκιωδών κυττάρων και των κυττάρων της έσω θήκης κατά την πρώιμη ωοθυλακιογένεση

1 Στο πρωτογενές και στο δευτερογενές ωοθυλάκιο, τα κοκκιώδη κύτταρα φέρουν υποδοχείς της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH). Στο γρασασιανό θυλάκιο, εμφανίζονται υποδοχείς της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) και συνυπάρχουν με τους υποδοχείς της FSH. Η απόκτηση υποδοχέων LH είναι ουσιώδης για την ωχρινόπιση του ραγέντος ωοθυλακίου μετά την ωορρηξία.

2 Η οιστραδιόλη είναι το κύριο στεροειδές, που παράγεται από τα κοκκιώδη κύτταρα υπό την επίδραση της FSH. Ωστόσο, τα κοκκιώδη κύτταρα εξαρτώνται από την παροχή της ανδροστενεδιόνης από τα κύτταρα της έσω θήκης -που ρυθμίζεται από την LH- για την παραγωγή οιστροδιόλης (μέσω της αρωματοποίησης των ανδρικών) καθώς τα κοκκιώδη κύτταρα στερούνται των ενζύμων, που απαιτούνται για την παραγωγή του πρόδρομου μορίου της οιστραδιόλης.

FSH (παραγωγική φάση)

↓
 ανάπτυξη ωοθυλακίου

↓
 Εμφάνιση υποδοχέων της FSH στα κοκκιώδη κύτταρα → οιστρογόνα σχηματισμός ωοθυλακίων με άντρο (δευτερογενές ωοθυλάκιο)

↓
 κύτταρα έσω θήκης-υποδοχείς για την LH -παράγουν ανδρογόνα- διαμέσου της βασικής μεμβράνης στα κοκκιώδη κύτταρα

FSH ↓ αρωματάση

↓
 ανδρογόνα → οιστρογόνα
 (Οιστρογόνα → επάγουν το σχηματισμό υποδοχέων για την LH στα κοκκιώδη κύτταρα)

Λειτουργικές διεργασίες στα ωοθυλάκια εξαρτώμενες από παράγοντες που ανταλλάσσονται μεταξύ των πρωτογενών ωοκυττάρων και των κοκκιωδών κυττάρων

- Λειτουργίες των ωοκυττάρων εξαρτώμενες από παράγοντες με προέλευση από τα κοκκιώδη κύτταρα
 - Μεταβολισμός
 - Αύξηση
 - Μειωτική διακοπή
 - Ωρίμανση
- Λειτουργίες των κοκκιωδών κυττάρων εξαρτώμενες από παράγοντες με προέλευση από τα ωοκύτταρα
 - Πολλαπλασιασμός
 - Διαφοροποίηση
 - Ωοθυλακική οργάνωση
 - Διεύρυνση του ωοφόρου λοφιδίου

Χασματική σύνδεση μεταξύ κοκκιωδών κυττάρων (περιέχει κοννεξίνη 43)

Χασματική σύνδεση μεταξύ κοκκιώδους κυττάρου-ωοκυττάρου

1 Διαταραχή της μειωτικής εξέλιξης του πρωτογενούς ωοκυττάρου εξαιτίας της απουσίας της **κοννεξίνης 37** από τις χασματικές συνδέσεις μεταξύ κοκκιωδών κυττάρων-ωοκυττάρων.

Συνδέτης του c-kit

2 Ο συνδέτης του **c-kit**, που προέρχεται από τα κοκκιώδη κύτταρα (**παράγοντας των αρχέγονων κυττάρων, SCF**) προσδένεται στον **υποδοχέα c-kit** στην επιφάνεια του ωοκυττάρου. Η έλλειψη του συνδέτη του **c-kit** και του **GDF-9** αναστέλλει την ανάπτυξη του ωοθυλακίου πριν από το σχηματισμό των δευτερογενών ωοθυλακίων.

Κοκκιώδες κύτταρο

Περικεκιτικός χώρος

Αυξητικός παράγοντας διαφοροποίησης-9 (**GDF-9**)

4 Μορφογενετική πρωτεΐνη των οστών-15 (**BMP-15**)

Πρωτογενές ωοκύτταρο

3 Ποντίκια knock-out, που στερούνται των πρωτεϊνών **3** ή **2** της διαφανούς ζώνης (**ZP-3** ή **ZP-2**) παρουσιάζουν ανωμαλία ως προς την ανάπτυξη των προ-αντρικών και αντρικών ωοθυλακίων, καθώς και στο σχηματισμό του ωοφόρου λοφιδίου και στην ωορρηξία.

Διαφανής ζώνη

4 Οι **GDF-9** και **BMP-15**, που προέρχονται από τα ωοκύτταρα, συνεργάζονται για να διατηρήσουν την ακεραιότητα του ωοφόρου λοφιδίου και να μεγιστοποιήσουν τη γονιμότητα του θήλεος. Και οι δύο πρωτεΐνες είναι μέλη της υπερικογένειας του αυξητικού παράγοντα μεταμόρφωσης-β.

Συνεργασία πρωτογενούς ωοκυττάρου-κοκκιώδους κυττάρου

Οι **χασματικές συνδέσεις** καθιστούν δυνατή την επικοινωνία μεταξύ των παρακείμενων κοκκιωδών κυττάρων του ακτινωτού στεφάνου. Χασματικές συνδέσεις επίσης υπάρχουν ανάμεσα στις κυτταροπλασματικές αποφυάδες των κοκκιωδών κυττάρων του ακτινωτού στεφάνου—που διεισδύουν στη διαφανή ζώνη— και στο ωοκύτταρο.

Τα **φλοιώδη κοκκία** περιέχουν πρωτεάσες, που απελευθερώνονται κατά τη γονιμοποίηση μετά την κινητοποίηση του Ca^{2+} . Οι πρωτεάσες επάγουν μια μεταβολή στη διαμόρφωση της ZP2 και αφαιρούν υδατάνθρακες από τη ZP3. Αυτές οι μεταβολές εμποδίζουν τη διείσδυση της διαφανούς ζώνης από επιπλέον σπερματοζωάρια.

Οι γλυκοπρωτεΐνες της **διαφανούς ζώνης** (ZP3, ZP2 και ZP1) συντίθενται από το ωοκύτταρο.

Κατά την ωρίμανση του ωοθυλακίου τίθεται σε λειτουργία ένας μηχανισμός, που **εμποδίζει την πρόωμη συμπλήρωση της μειωτικής πρόφασης του πρωτογενούς ωοκυττάρου**, που περιβάλλεται από τη διαφανή ζώνη:

1 Μέσω του μηχανισμού αυτού μεταφέρεται ο **αναστολέας ωρίμανσης των ωοκυττάρων** από τα θυλακικά (κοκκιώδη) κύτταρα στο ωοκύτταρο διαμέσου κυτταρικών αποφυάδων, που διασχίζουν τη διαφανή ζώνη και έρχονται σε επαφή με την κυτταροπλασματική μεμβράνη του ωοκυττάρου διαμέσου χασματικών συνδέσεων.

Κοκκιώδη κύτταρα του ακτινωτού στεφάνου

Χασματική σύνδεση

Διαφανής ζώνη

Περικελιτικός χώρος

1 Αναστολέας ωρίμανσης των ωοκυττάρων (OMI)

Ca^{2+}

2 Παράγοντας προαγωγής της ωρίμανσης (MPF)

Συσκευή Golgi

Cdc2

Κυκλίνη B

Αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο

Πρωτογενές ωοκύτταρο

1 Ο OMI (oocyte maturation inhibitor) είναι μια πρωτεΐνη των **θυλακικών κυττάρων** με μικρό μοριακό βάρος (1 έως 2 kd), που φθάνει στο ωοκύτταρο μέσω χασματικών συνδέσεων. Ο OMI εμποδίζει το ωοκύτταρο να υποστεί αυτόματη μειωτική ωρίμανση.

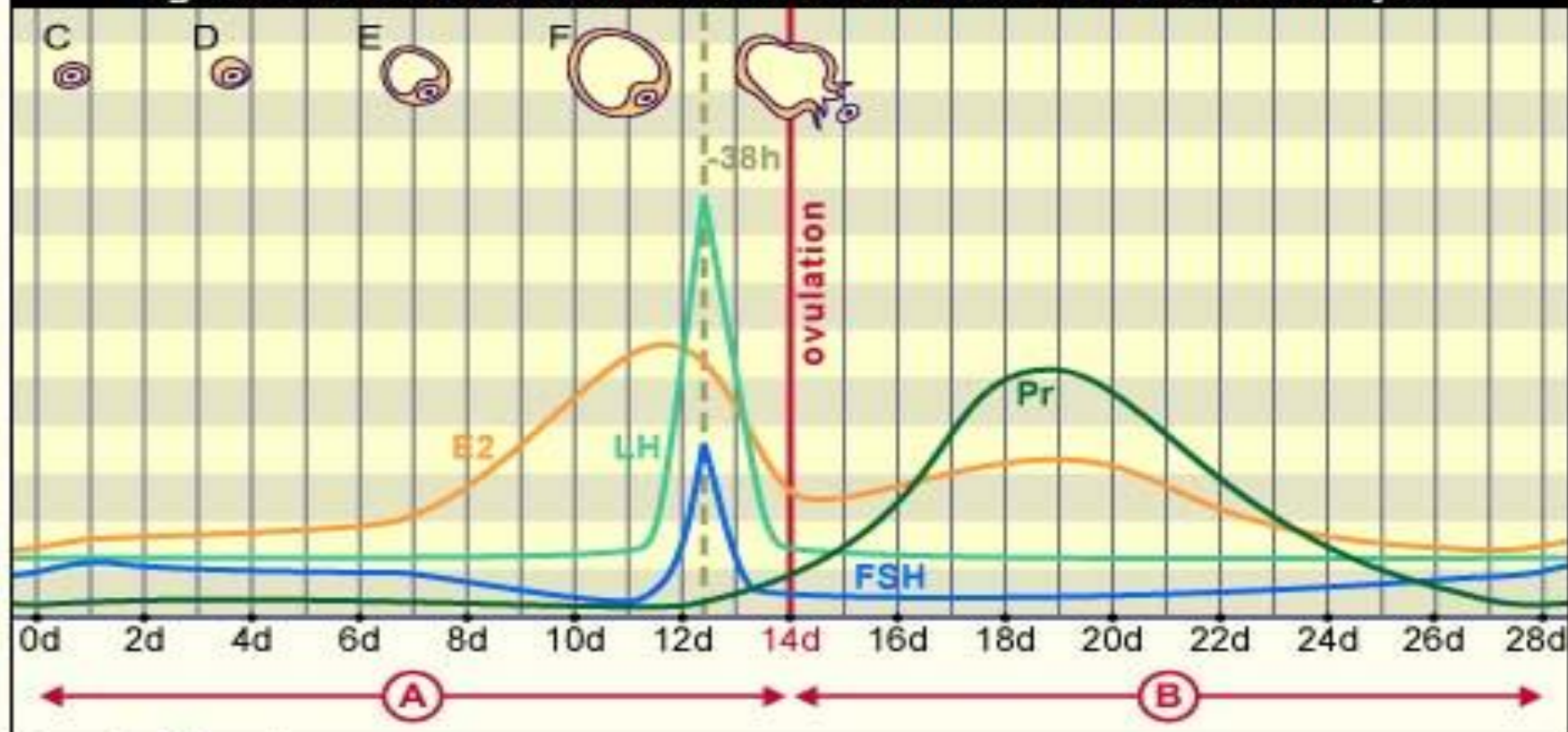
2 Ο MPF (maturation promoting factor) (σύμπλεγμα Cdc2-κυκλίνης B) επάγει τη διάσπαση του πυρηνικού περιβλήματος (**διάσπαση βλαστικού κυστίδιου**) πριν από τη μετάφαση I. Η δράση του MPF οδηγεί στο σχηματισμό του **πρώτου πολικού σωματίου**.

2 Ακριβώς πριν από την ωορρηξία, το ωοκύτταρο ενεργοποιείται με αυτοκρινή δράση από τον **παράγοντα προώθησης της ωρίμανσης**, επάγοντας την ολοκλήρωση της μειωτικής πρόφασης.

Η συμπλήρωση της μείωσης I οδηγεί στο σχηματισμό του πρώτου πολικού σωματίου—που κατακρατείται στον περικελιτικό χώρο— και ενός δευτερογενούς ωοκυττάρου. Στη γονιμοποίηση, πρωτεάσες απελευθερώνονται από τα φλοιώδη κοκκία με Ca^{2+} -εξαρτώμενο τρόπο. Οι πρωτεάσες μεταβάλλουν τη δομική διαμόρφωση της διαφανούς ζώνης, εμποδίζοντας έτσι τη διείσδυση επιπλέον σπερματοζωαρίων στο ωάριο.

Εικόνα 22-5. Αλληλεπίδραση κοκκιώδους κυττάρου-πρωτογενούς ωοκυττάρου διαμέσου χασματικών συνδέσεων

Fig. 23 - Course of the hormonal concentrations within the ovarian cycle



A Follicle phase

B Luteal phase

C Primary follicle

D Secondary follicle

E Tertiary follicle

F Graafian follicle

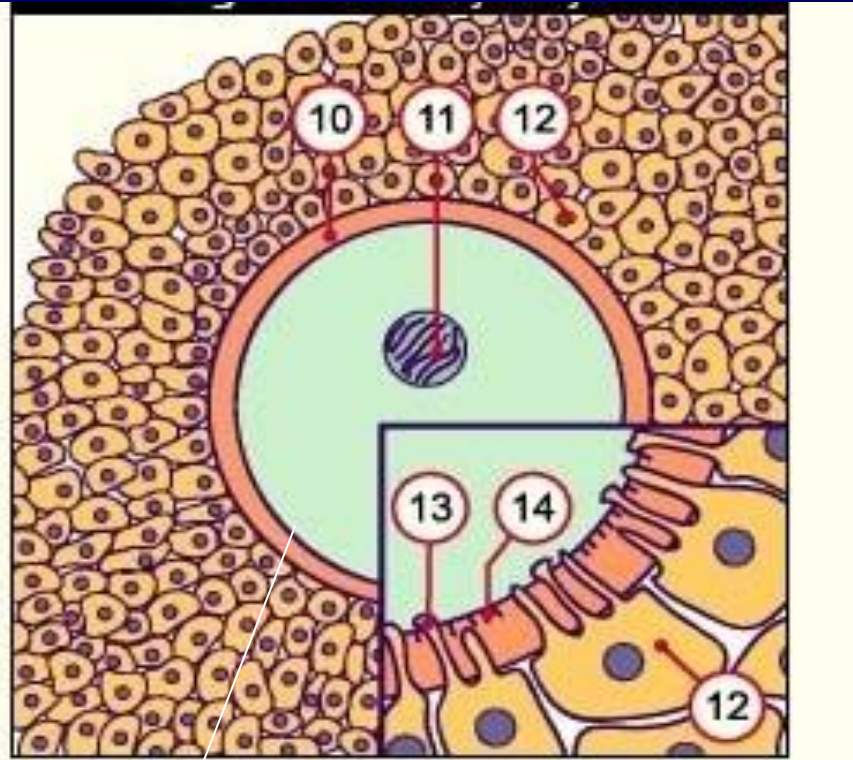
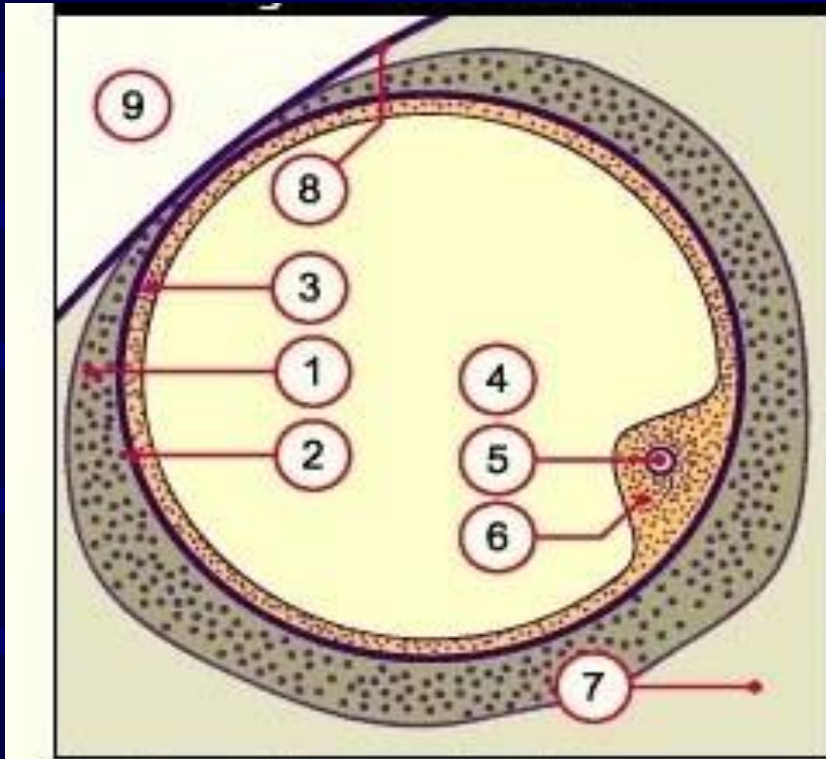
E2 Estradiol

Pr Progesterone

LH Luteinizing hormone

FSH Follicle stimulating hormone

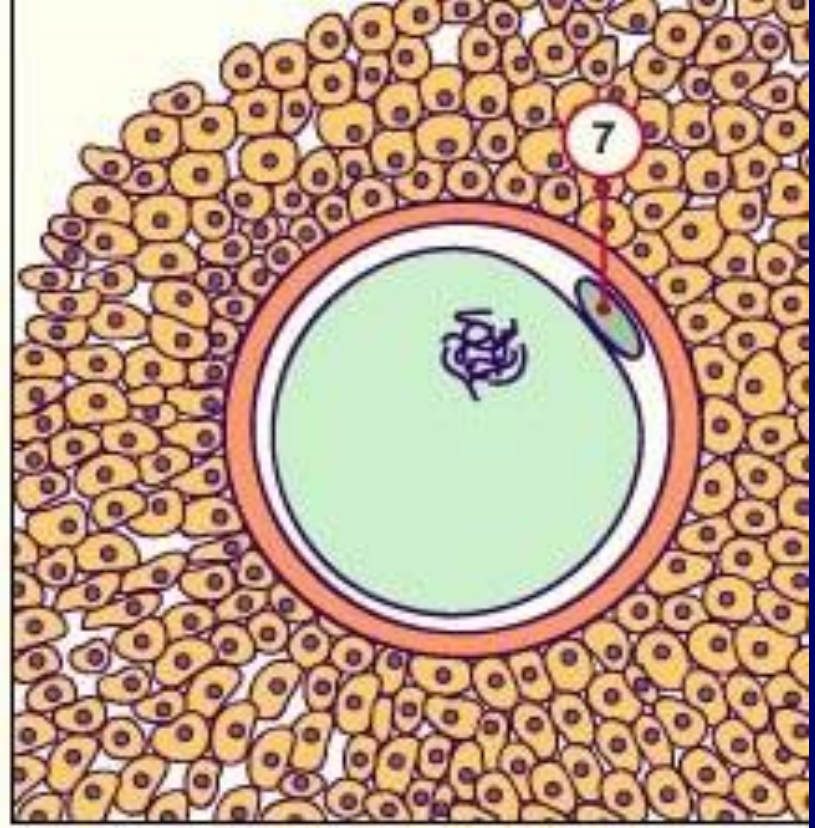
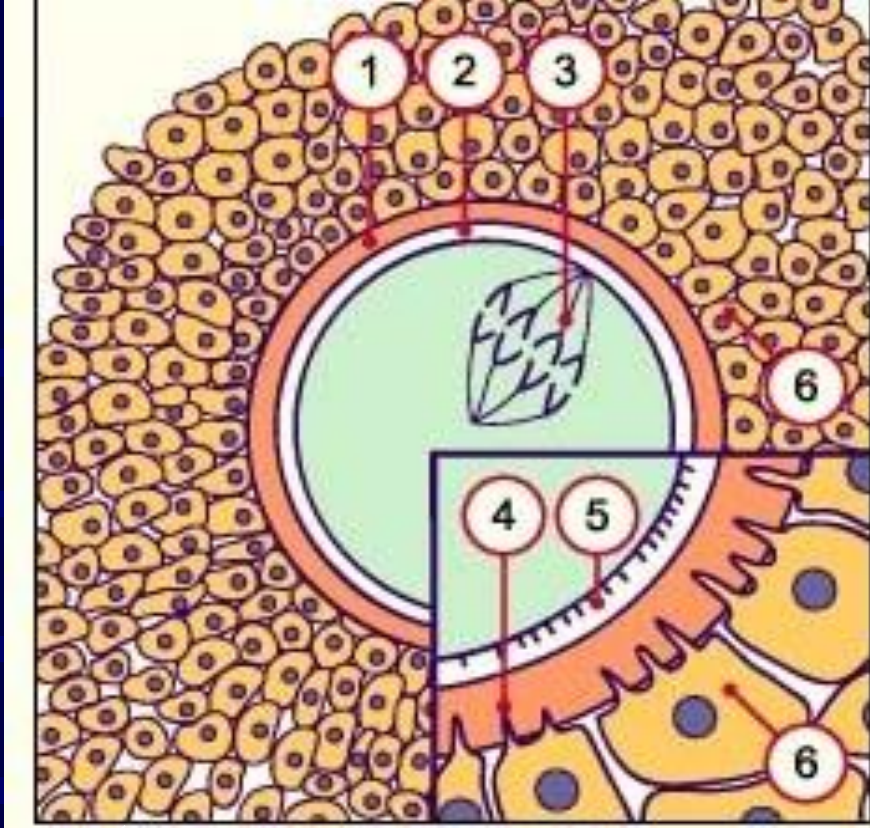
Ωρίμανση του ωοκυττάρου



Γραφιανό ωοθυλάκιο

Πρωτογενές ωοκύτταρο

Ο πυρήνας του **πρωτογενούς ωοκυττάρου** ($2N, 4C$) περίπου 2 ημέρες πριν την αιχμή της LH εισέρχεται από το στάδιο της **δικτυοταινίας** στη φάση της **διακίνησης** (φάση πρόφασης της μείωσης I) και προετοιμάζεται για τη συμπλήρωση της μείωσης I που πυροδοτείται από την αιχμή της LH, ακολουθεί ρήξη μεμβράνης του βλαστικού κυστιδίου



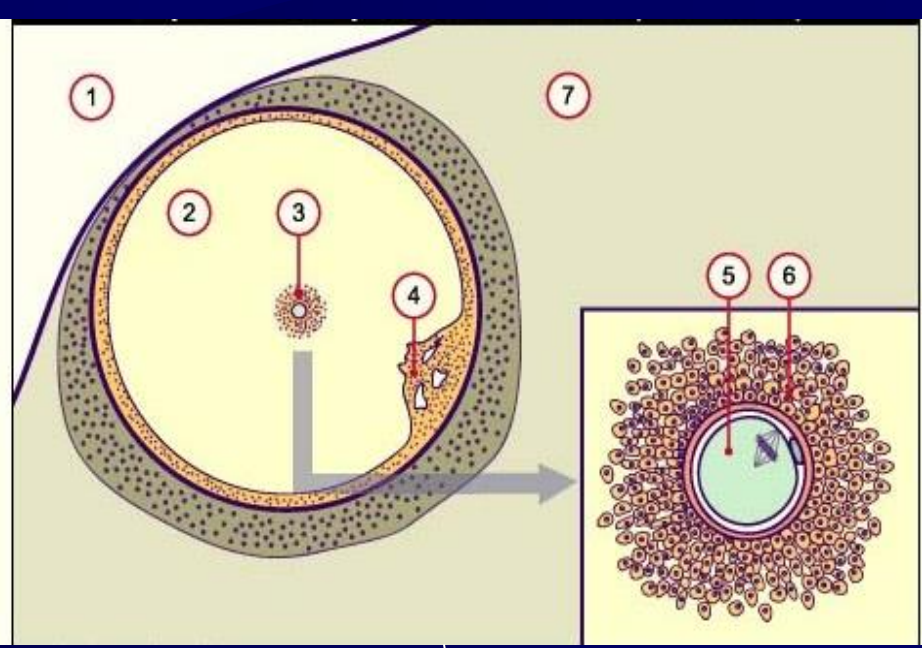
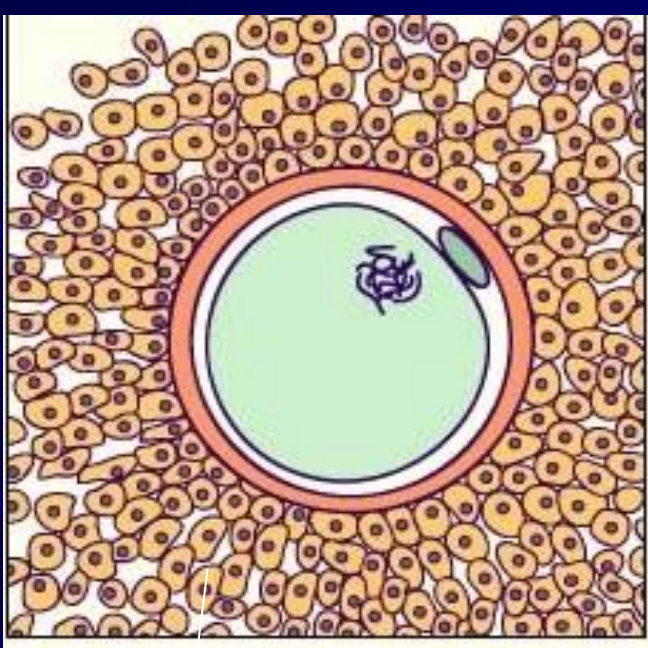
15 ώρες μετά την αιχμή της LH

18 ώρες μετά την αιχμή της LH

Αποτελέσματα ωοθυλακιορρηκτικής αιχμής της LH (14η ημέρα του έμμηνου κύκλου-τέλος της παραγωγικής φάσης)

Στο ωοκύτταρο- Λήξη της **μείωσης I** και σχηματισμός του δευτερογενούς ωοκυττάρου (**1N,2C**) και του πρώτου πολικού σωματίου (εξαφάνιση των χασματικών συνδέσεων και απόσυρση των αποφυάδων των κοκκιωδών κυττάρων προς τη διαφανή ζώνη

• Σχηματισμός περιλεκιθικού χώρου μεταξύ ωοκυττάρου και διαφανούς ζώνης απαραίτητος για τη διαίρεση του ωοκυττάρου και τη φιλοξενία του πολικού σωματίου

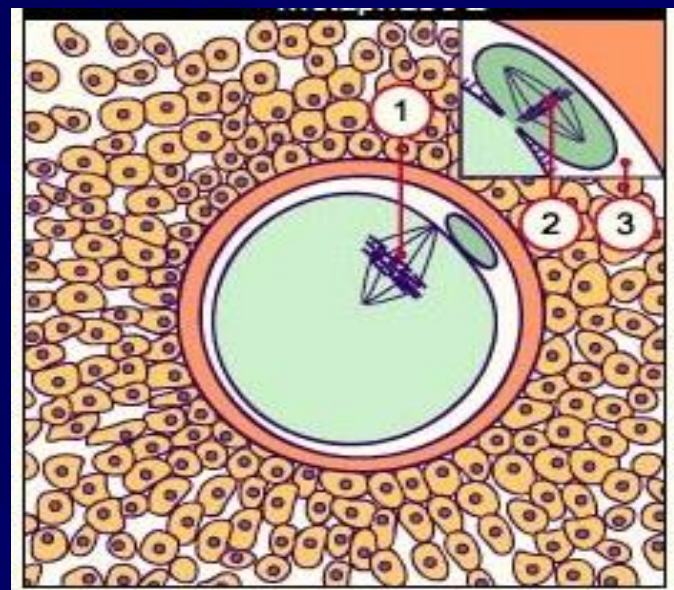


21 ώρες μετά την αιχμή της LH

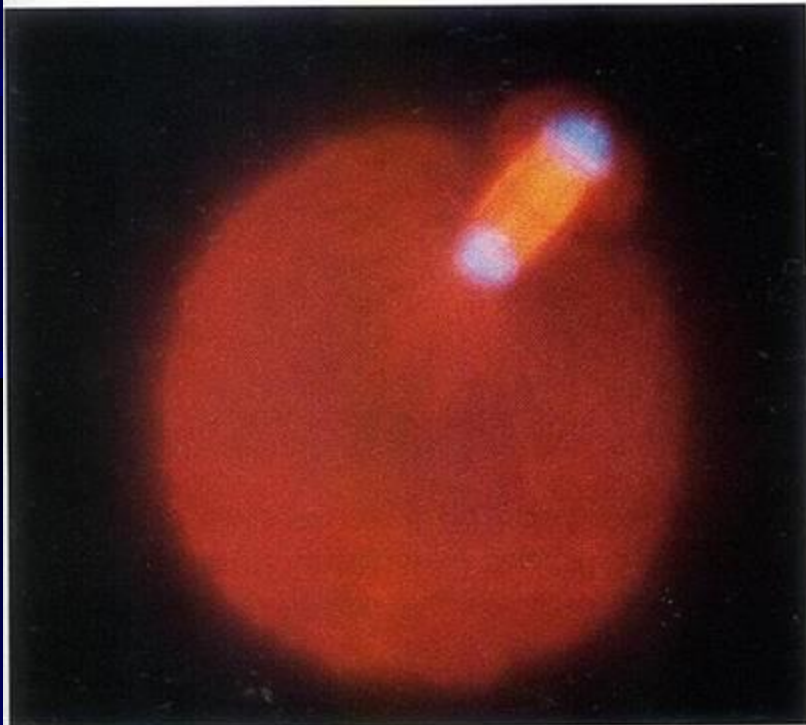
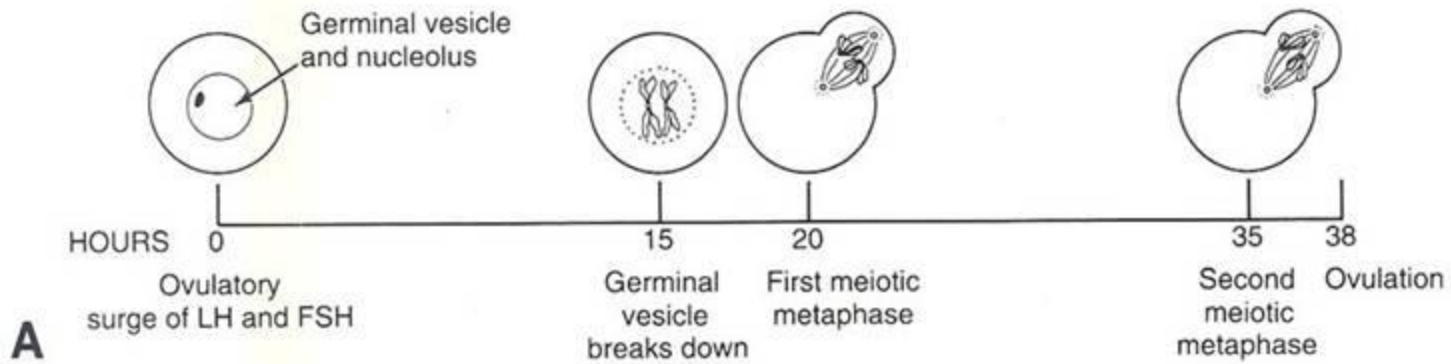
35 ώρες μετά την αιχμή της LH,

Χαλάρωση της σύνδεσης μεταξύ των κοκκιωδών κυττάρων στην περιοχή του ωοφόρου λοφιδίου και πολλαπλασιασμός των κοκκιωδών κυττάρων

Διακοπή στο στάδιο της μετάφασης (φάση της μιτωτικής ατράκτου)



- Έναρξη της μείωσης II και 3 ώρες πριν την ωορρηξία 2η μειωτική διακοπή στο στάδιο της μετάφασης (φάση της μιτωτικής ατράκτου)
- Ωρίμανση του κυτταροπλάσματος του ωοκυττάρου και σύνθεση των μορίων και δομών απαραίτητων για τη γονιμοποίηση
- Αύξηση της προγεστερόνης στο ωοθυλακικό υγρό λόγω αυξημένης παραγωγής της από τα κοκκιώδη κύτταρα. Κατά την ωορρηξία η προγεστερόνη εισέρχεται στους ωαγωγούς και δημιουργεί μια κλίση συγκέντρωσης για την προσέλκυση των σπερματοζωαρίων
- Οι παραπάνω διεργασίες συντελούν στη σωστή τοποθέτηση του ωαγωγού πάνω από την επιφάνεια της ωοθήκης, τη ρήξη του τοιχώματος του ωοθυλακίου και τη ροή του ωοθυλακικού υγρού με το ωοκύτταρο στον ωαγωγό
- Την αναστολή ωρίμανσης των υπολοίπων ωοθυλακίων



Timing of meiotic events during the ovarian cycle. **(B)** Micrograph of preovulatory oocyte at the first meiotic metaphase. The cell is stained with fluorescent antibodies specific for the spindle proteins and shows the eccentric spindle apparatus and the incipient first polar body. (Fig. B photo courtesy of Drs. Gary Schatten and Calvin Simerly.)

Εξελικτική φάση ωοθυλακίων

- Επιστράτευση
- Επιλογή
- Επικράτηση
- Ωοθυλακιορρηξία
- Ωχρινοποίηση
- Ατρησία

– Η επιστράτευση των ωοθυλακίων στην αυξητική τροχιά δεν εγγυάται την ωοθυλακιορρηξία. Η συντριπτική πλειοψηφία των ωοθυλακίων καταλήγει σε **ατρησία** (γενετικά προγραμματισμένη κυτταρική απόπτωση), ενώ η ωοθυλακιορρηξία αποτελεί εξαίρεση

Ορμονική λειτουργία ωοθυλακίου

Στεροειδείς ορμόνες

- Οιστραδιόλη και οιστρόνη
- Προγεστερόνη και 17-υδροξυπρογεστερόνη
- Μικρά ποσά ανδρογόνων(Δ4-ανδροστενδιόνη

Πρωτεϊνικές ορμόνες

- Ανασταλτίνη (inhibin A, B)
- Ακτιβίνη ή ενεργοποιητίνη (activin)
- Φολιστατίνη ή θυλακιοστατίνη (follistatin)

Οιστραδιόλη-Διπλή δράση (ενεργοποιεί αρνητικό ή/και θετικό Μηχανισμό Παλίνδρομης Αλληλορύθμισης)

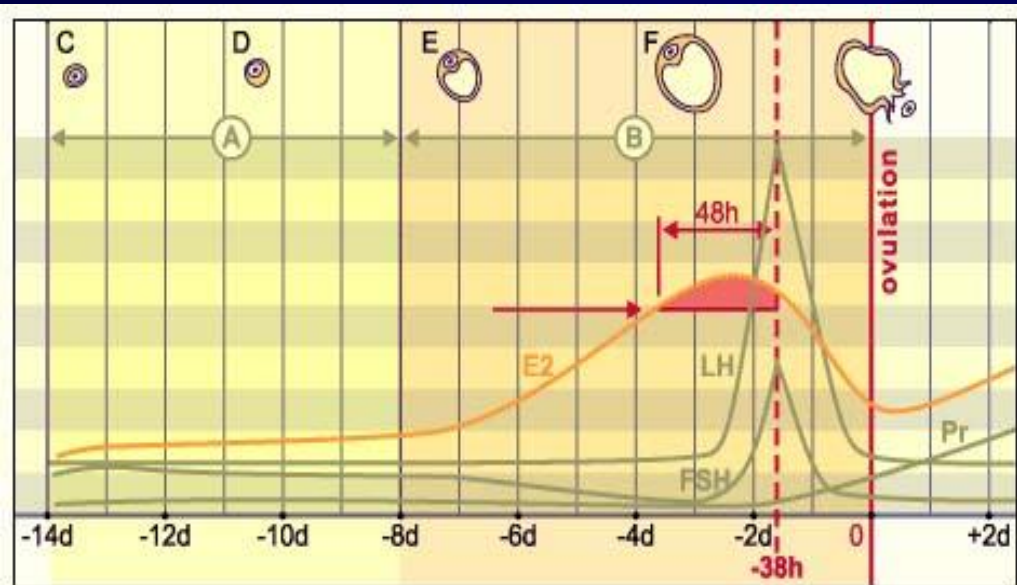
- Μέτριες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης αναστέλλουν την απελευθέρωση των γοναδοτροπινών, ενώ συγχρόνως ενισχύουν τη βιοσύνθεση τους δράοντας συνεργιστικά με την GnRH (αρχική αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση)
- Υψηλές συγκεντρώσεις οιστραδιόλης ή παρατεταμένη χρονικά δράση τους διεγείρουν την έκλυση των γοναδοτροπινών (όπου είχε προηγηθεί η έντονη βιοσύνθεσή τους) (θετική παλίνδρομη ρύθμιση)

• Εκτός από τον αρνητικό μηχανισμό παλίνδρομης αλληλορύθμισης της οιστραδιόλης και προγεστερόνης στο ΚΝΣ, τα δύο αυτά στεροειδή, και κυρίως η οιστραδιόλη, έχουν δυνατότητα άσκησης **θετικού μηχανισμού παλίνδρομης αλληλορύθμισης (ΜΠΑ)** — αύξηση γοναδοτροπινών

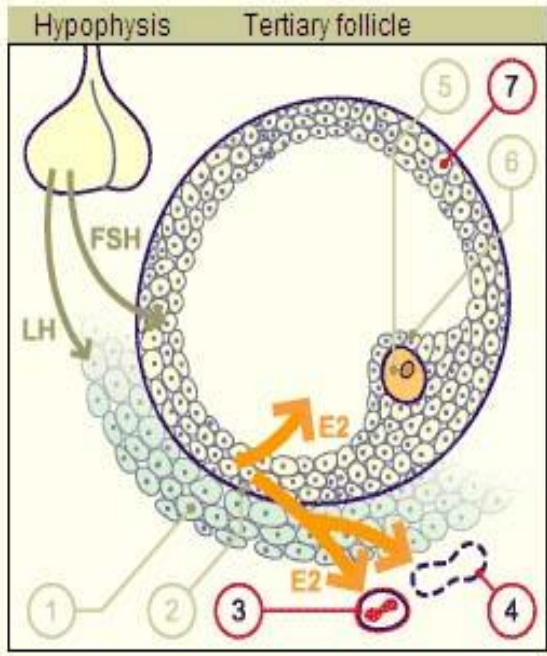
• Όταν η στάθμη της οιστραδιόλης φθάσει για ορισμένες ώρες (48-50 ώρες) ένα συγκεκριμένο ουδό (200pg/ml)

↓

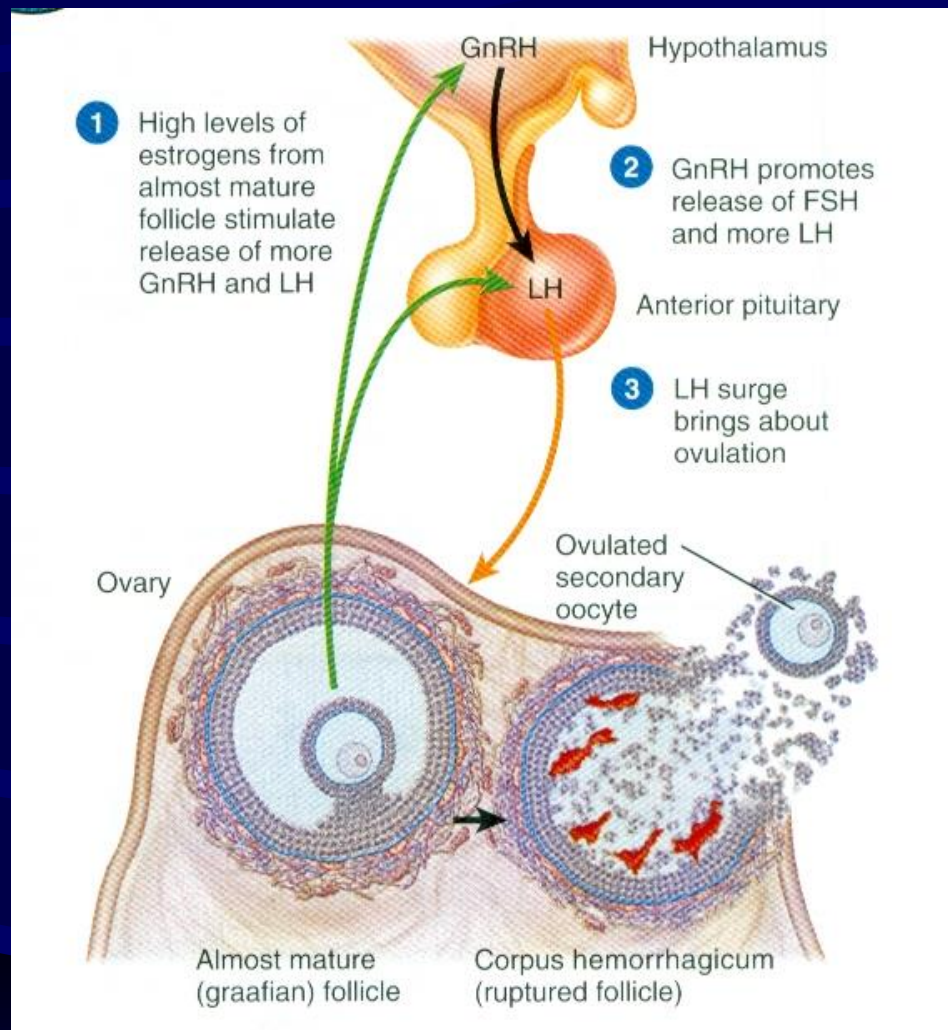
εκκριτική αιχμή της LH και μικρότερη για την FSH



- A Phase of the follicle selection
 - B Phase of the dominant follicle
 - C Primary follicle
 - D Secondary follicle
 - E Tertiary follicle
 - F Graafian follicle
- E2 Estradiol**
LH Luteinizing hormone
FSH Follicle-stimulating hormone
Pr Progesterone



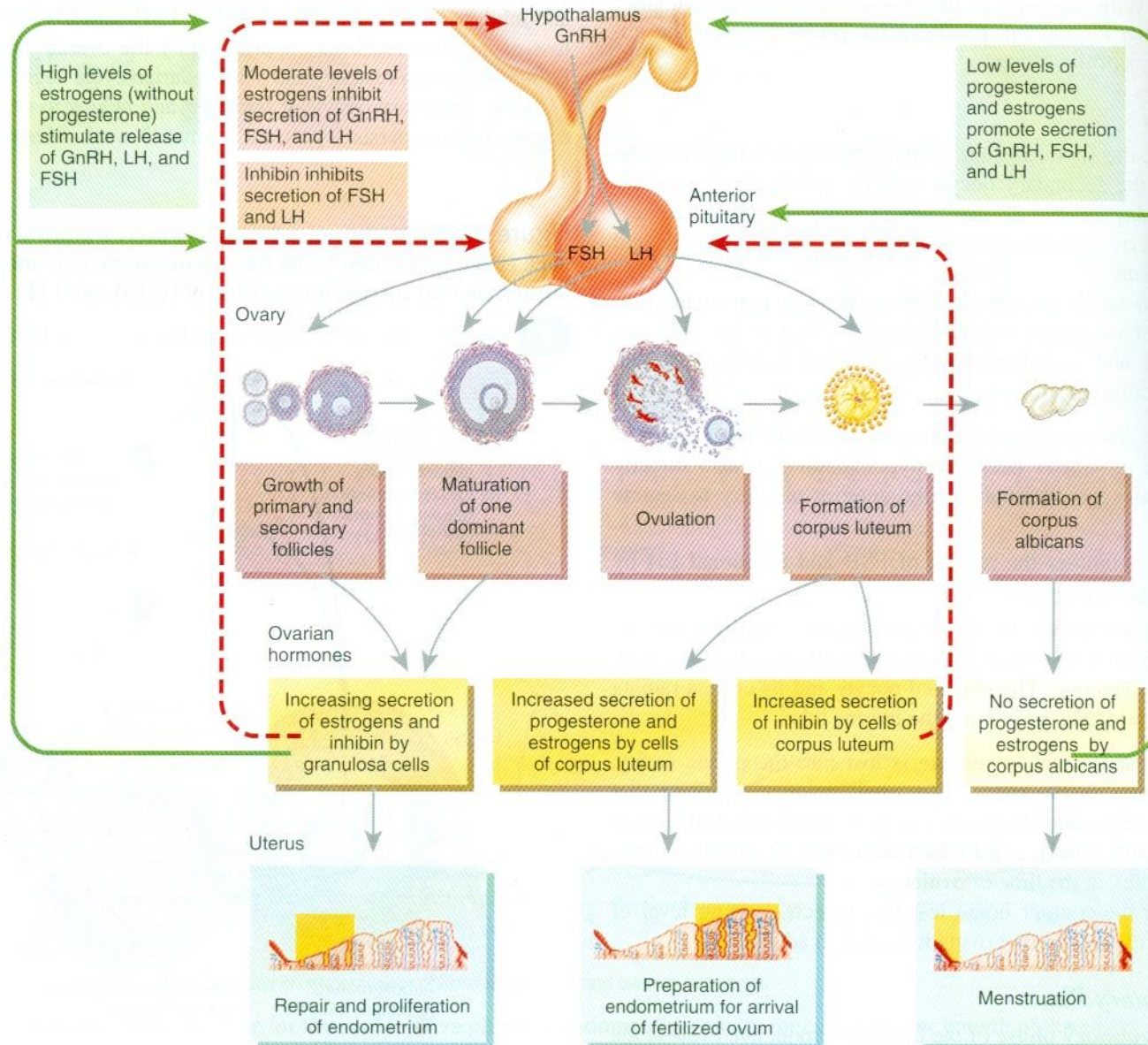
- 1 Theca interna
- 2 Basal membrane
- 3 Blood capillary with erythrocyte
- 4 Lymph capillary
- 5 Oocyte
- 6 Cumulus oophorus
- 7 Granulosa cells

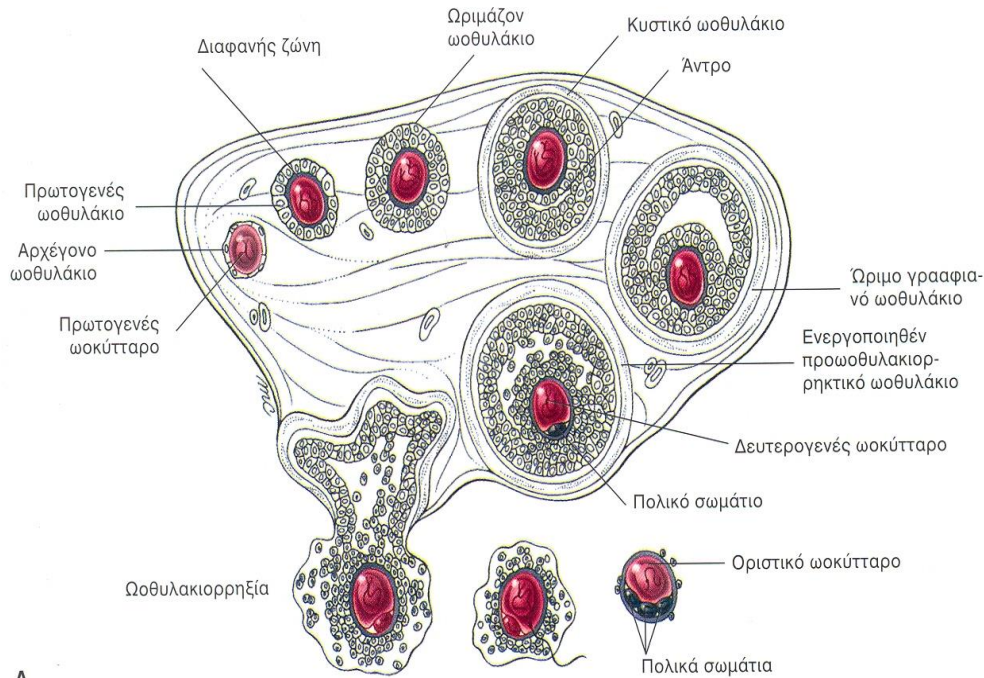


Υψηλά επίπεδα των οιστρογόνων ασκούν θετική παλίνδρομη ρύθμιση στον υποθάλαμο και πρόσθιο λοβό της υπόφυσης, αύξηση της έκκρισης των GnRH και LH

6

Hormones from the anterior pituitary regulate ovarian function, and hormones from the ovaries regulate the changes in the endometrial lining of the uterus.





Διείσδυση του σπερματοζωαρίου

A. Σχηματική παράσταση της ωοθυλακιογένεσης και της ωορρηξίας στην ωοθήκη.



B. Σαρωτική ηλεκτρονική - μικροφωτογραφία ενεργοποιημένου ωοθυλακίου πριν την ωορρηξία.

- Έκκριση παράγοντα(ντων) από το ωοκύτταρο → μέσω χασματικών συνδέσεων στα κύτταρα του ωοφόρου λοφιδίου τα οποία απαντούν στις γοναδοτροπίνες και εκκρίνουν υαλουρονικό οξύ

- Αιχμή της LH-FSH → **διεύρυνση ωοφόρου λοφιδίου** → **ακτινωτός στέφανος** → έκκριση υαλουρονικού οξέος **διόγκωση της μάζας των κυττάρων του ακτινωτού στεφάνου**

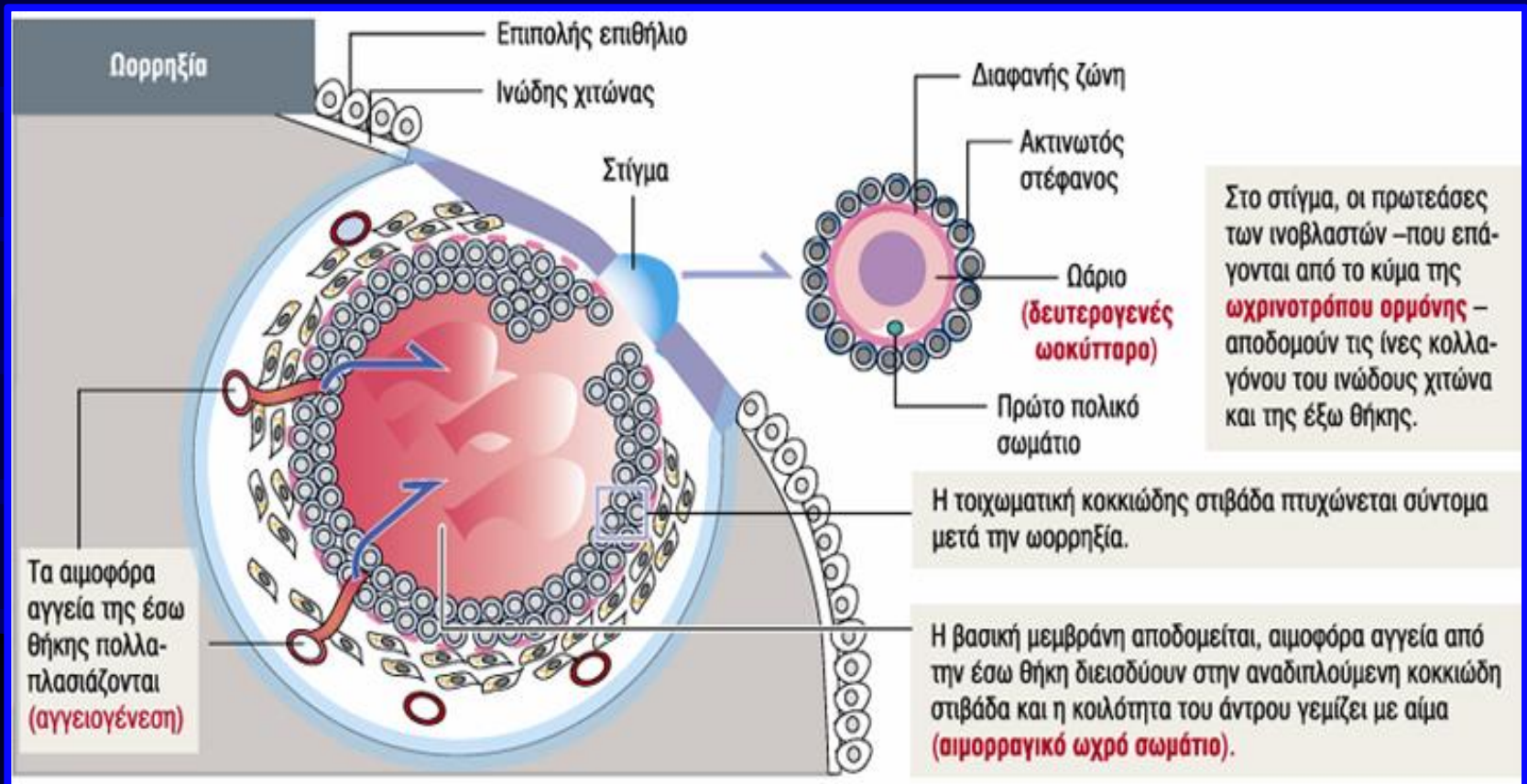


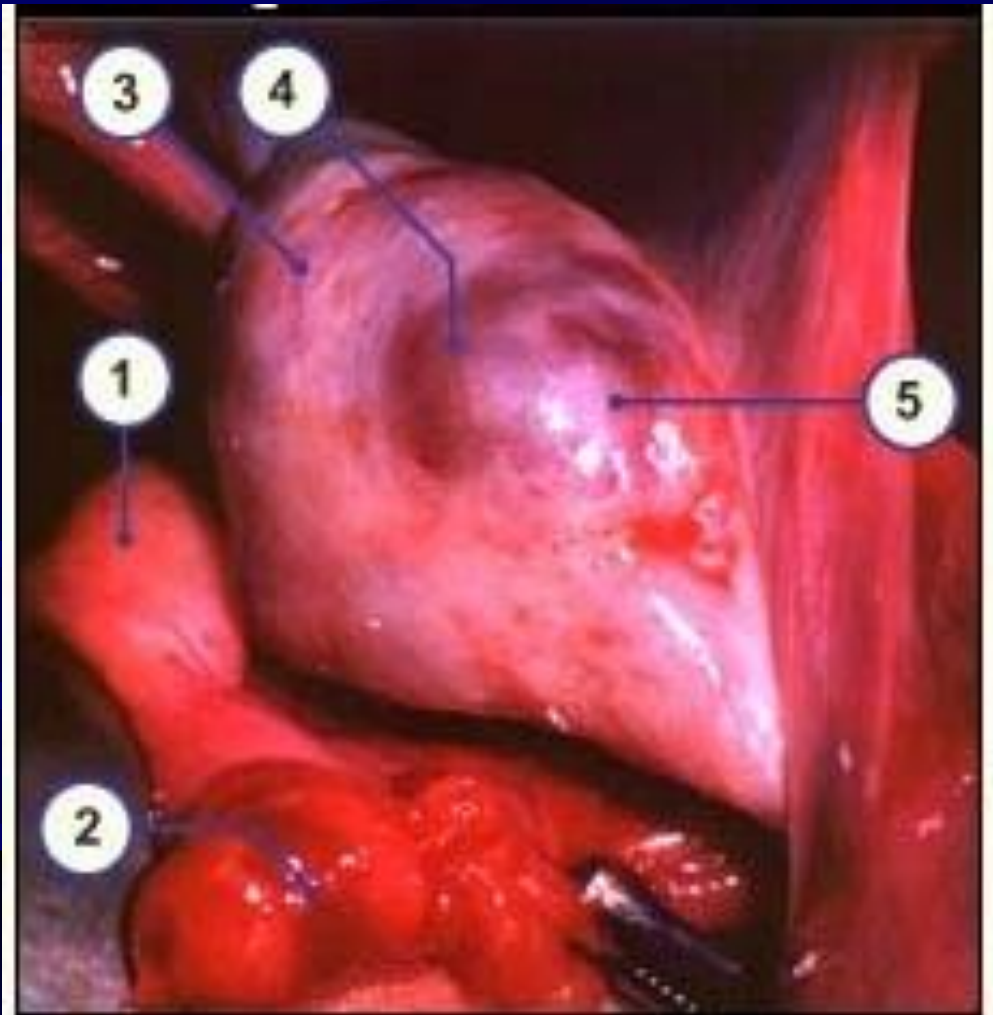
- ρύθμιση της εξέλιξης της μείωσης
- ρύθμιση της ωοθυλακιορρηξίας
- μεταφορά ωοκυττάρου στον ωαγωγό
- γονιμοποίηση
- Πρώιμη ανάπτυξη ζυγώτη

κυστικά ωοθυλάκια=άντρο με ωοθυλακικό υγρό (προέλευση από τα κοκκιώδη κύτταρα και κατόπιν δίδρωμα του πλάσματος, ένζυμα, FSH-LH, στεροειδή, πρωτεογλυκάνες)

Ωορρηξία

- Συνεργιστική δράση των γοναδοτροπινών, ωοθηκικών στεροειδών και πεπτιδίων
- Η αυξημένη LH επάγει τη βιοσύνθεση c-AMP που:
 - επάγει την ωχρινοποίηση και την επανέναρξη της μειωτικής διαίρεσης
 - Εξουδετέρωση των τοπικών ανασταλτικών παραγόντων (αναστολέα της ωχρινοποίησης και αναστολέα της ωρίμανσης του ωοθυλακίου)
- Με την ωχρινοποίηση αύξηση της προγεστερόνης :
 - Δραστηριοποίηση των πρωτεολυτικών ενζύμων (πρωτεάσες ινοβλαστών) που επάγουν την ευθραυστότητα του ωοθυλακικού τοιχώματος, στίγμα
- Με τη σύγχρονη αύξηση της FSH
 - Παραγωγή προσταγλανδινών (PG) (προκαλούν σύσπαση των λείων μυϊκών ινών), ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και υαλουρονικού οξέος (προκαλεί αποκόλληση του ωοφόρου λοφιδίου), αύξηση της ενδοωοθυλακικής πίεσης , πρόκληση ωορρηξίας



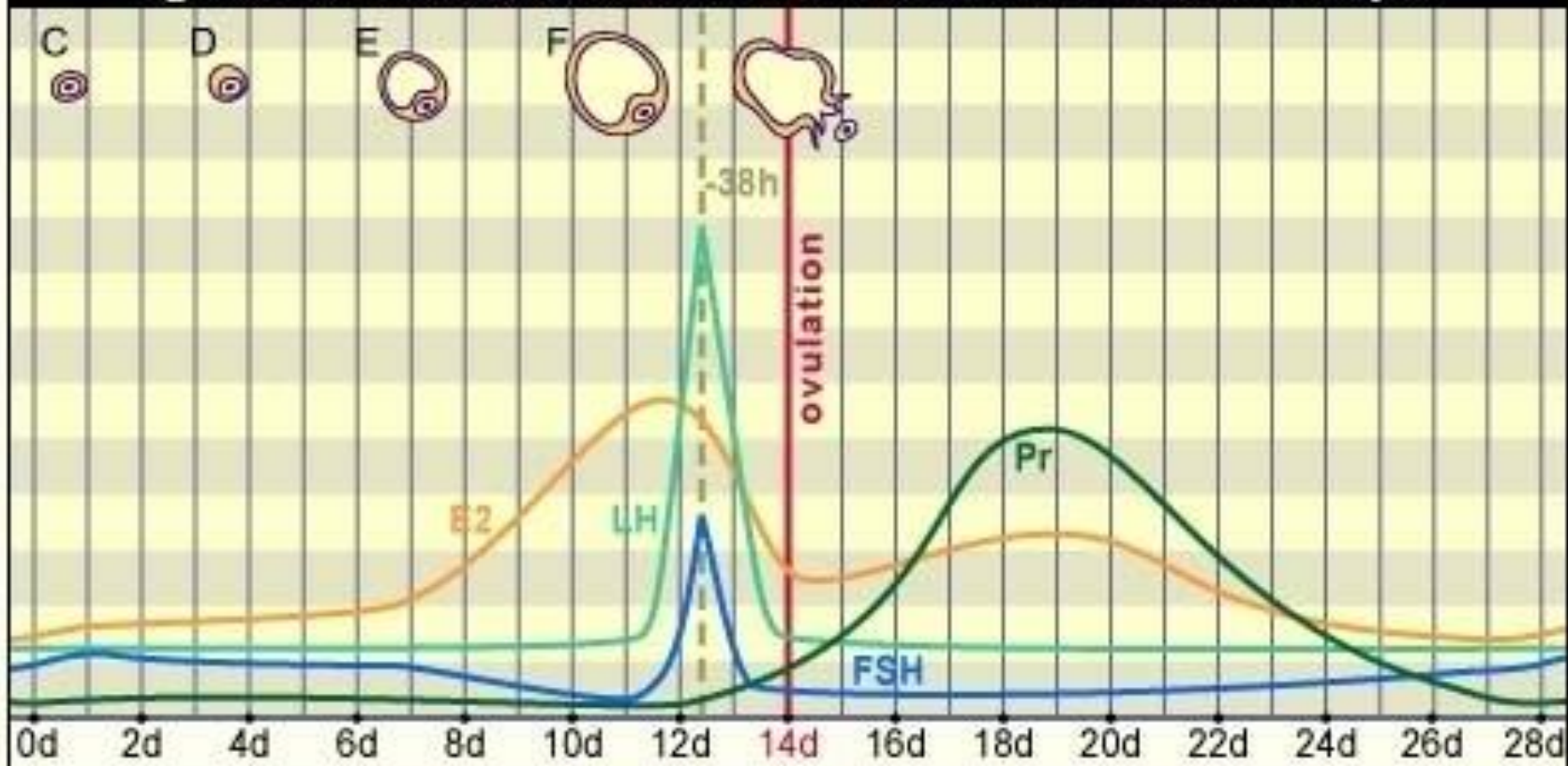


1. Ωαγωγός, 2. Κροσσοί, 3.Ωοθήκη
4. Ωοθυλάκιο, 5. Στίγμα

• Διακοπή της παροχής αίματος στην περιοχή της ωοθήκης γειτονικά του διογκωμένου ωοθυλακίου .

• Η περιοχή αυτή του βλαστικού επιθηλίου της ωοθήκης γνωστή ως **στίγμα** ανυψώνεται και κατόπιν υφίσταται ρήξη

Fig. 23 - Course of the hormonal concentrations within the ovarian cycle



- Η αιχμή της LH προκαλεί την ωορρηξία
 - Μετατροπή του ωοθυλακίου σε ωχρο σωματίο
 - Διαρκεί 1-3 ημέρες (συγκ. 20 mUI/ml και περισσότερο)
 - Ακολουθείται από μια αιχμή της FSH που είναι βραχύτερη και μικρότερου ύψους (8 mUI/ml)

Δράση οιστραδιόλης

- Η οιστραδιόλη διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων της κοκκιώδους στιβάδας
- Προκαλεί αύξηση των υποδοχέων της FSH
- Υποδοχείς οιστρογόνων=ERβ και ERα συνδεδεμένοι με τις πρωτεΐνες θερμικού shock
- Η κλωνοποίηση του ERβ οδήγησε στην κατασκευή συνθετικών ουσιών με εκλεκτική διεγερτική ή ανασταλτική οιστρογονική δράση, αναλόγως του ιστού στον οποίο απευθύνονται
- Selective estrogen receptor modulators-
ραλοξιφαίνη, κλομιφαίνη, ταμοξιφαίνη
(ισοεκλεκτικοί αγωνιστές ή ανταγωνιστές των οιστρογόνων).
 - Παρουσιάζουν εκλεκτική δράση στα οστά ή στο καρδιαγγειακό σύστημα, χωρίς να δρουν στο ενδομήτριο ή στο μαστό

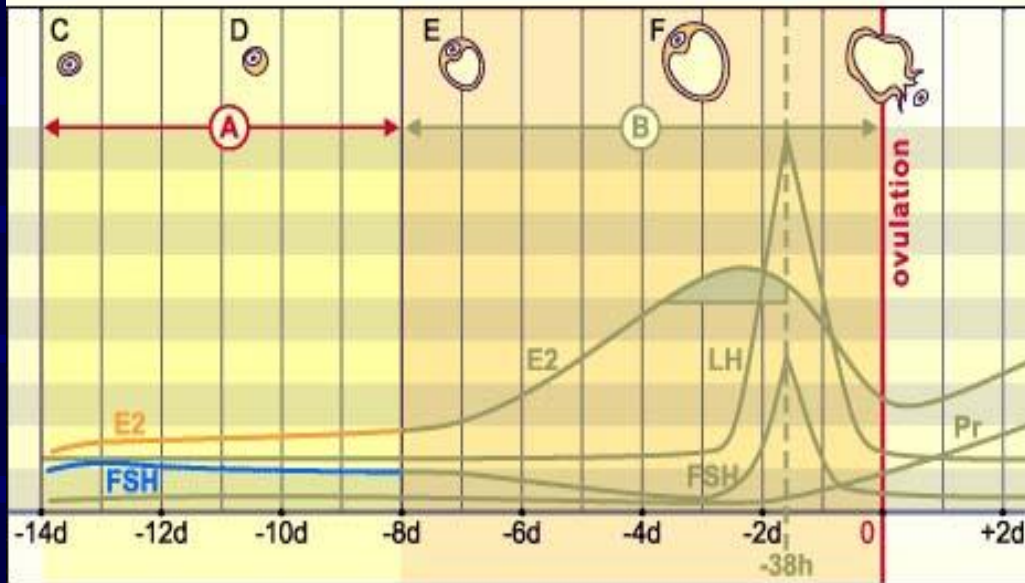
- Οι FSH και LH διεγείρουν την παραγωγή οιστρογόνων από τα θυλακικά (κοκκιώδη) κύτταρα

Τα οιστρογόνα παρουσιάζουν τουλάχιστον πέντε κύριες δραστηριότητες στη ρύθμιση της περαιτέρω εξέλιξης του εμμηνορρυσιακού κύκλου

- Πολλαπλασιασμός και αγγειοβριθές ενδομήτριο
- Υδαρής τραχηλική βλέννα για τη διευκόλυνση της εισόδου του σπερματοζωαρίου στη γεννητική οδό του θήλεος
- Αύξηση του αριθμού των υποδοχέων για την FSH στα κοκκιώδη κύτταρα των ώριμων ωοθυλακίων, ενώ δράση στην υπόφυση για ελάττωση της παραγωγής της FSH. Διέγερση των κοκκιωδών κυττάρων για έκκριση της ανασταλτίνης B, αναστολή της έκκρισης FSH
- Σε μέτριες συγκεντρώσεις αναστέλλουν την παραγωγή της LH, αλλά σε υψηλές τη διεγείρουν
- Σε πολύ μεγάλες συγκεντρώσεις και για μακρόχρονη δράση δρουν στον υποθάλαμο και διεγείρουν την έκκριση του GnRH

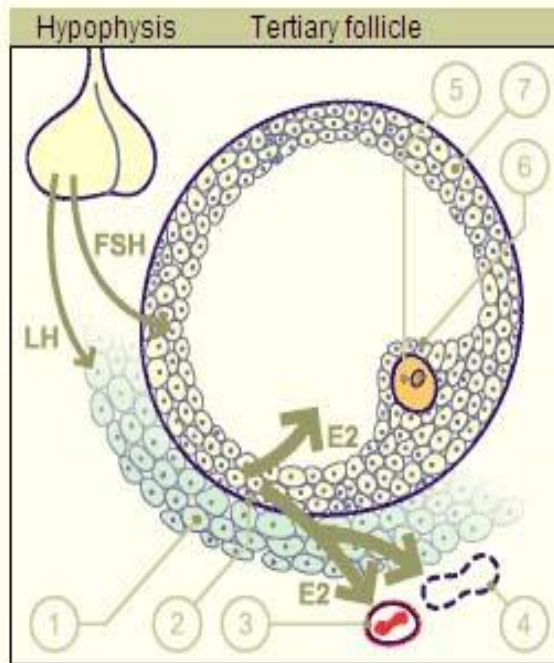
Αυξητικοί παράγοντες

- **IGF-I** κύτταρα θήκης
- **IGF-II** κύτταρα κοκκιώδους στιβάδας
 - αυτοκρινική -παρακρινική δράση ενισχύουν τη δράση της οιστραδιόλης και FSH
- Άλλοι αυξητικοί παράγοντες , όπως οι **EGF**(epidermal growth factor), **FGF**(fibroblast growth factor), **PDGF** (platelet derived growth factor) ανιχνεύονται στα κύτταρα της έσω θήκης του ωοθυλακίου και στο ωχρό σωματίο και με παρακρινική δράση επηρεάζουν θετικά ή αρνητικά τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και τη στεροειδογένεση
- Ο παρακρινικός παράγοντας **GDF9** (μέλος της TGF- β οικογένειας) (προέλευση από το ωοκύτταρο) διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των κοκκιωδών κυττάρων
- Τα θυλακικά κύτταρα εκκρίνουν αυξητικούς παράγοντες και παράγοντες διαφοροποίησης (**TGF- β 2**, **VEGF**, **λεπτίνη**, **FGF2**) που επάγουν την αύξηση του ωοκυττάρου και την είσοδο αγγείων στην περιοχή των θυλακικών κυττάρων
- Τα κύτταρα της θήκης εκκρίνουν ένα **παράγοντα αγγειογένεσης**, επαγωγή ανάπτυξης αγγείων στη στιβάδα της θήκης



- A Phase of the follicle selection
- B Phase of the dominant follicle
- C Primary follicle
- D Secondary follicle
- E Tertiary follicle
- F Graafian follicle
- E2 Estradiol
- LH Luteinizing hormone
- FSH Follicle-stimulating hormone
- Pr Progesterone

- 1 Theca interna
- 2 Basal membrane
- 3 Blood capillary with erythrocyte
- 4 Lymph capillary
- 5 Oocyte
- 6 Cumulus oophorus
- 7 Granulosa cells



• Στην έναρξη του κύκλου αύξηση της FSH, επιστράτευση 6-12 πρωτογενών ωοθυλακίων και παραγωγή αυξημένων ποσοτήτων οιστραδιόλης, ακολουθεί ελάττωση της FSH

• **Επιλεγμένο ωοθυλάκιο** (8mm,διάμ.)-καλύτερα εφοδιασμένο με υποδοχείς στην FSH, προηγμένη φάση ανάπτυξης-ανεξάρτητο της δράσης της FSH-εκκρίνει **ανασταλτίνη B** που καταστέλλει την έκκριση της FSH προκαλώντας την εκφύλιση των υπόλοιπων ωοθυλακίων.

Πιθανή η έκκριση από το επιλεγμένο ωοθυλάκιο **ανασταλτικής ουσίας** που προκαλεί άμεσα την εκφύλιση των υπολοίπων ωοθυλακίων.

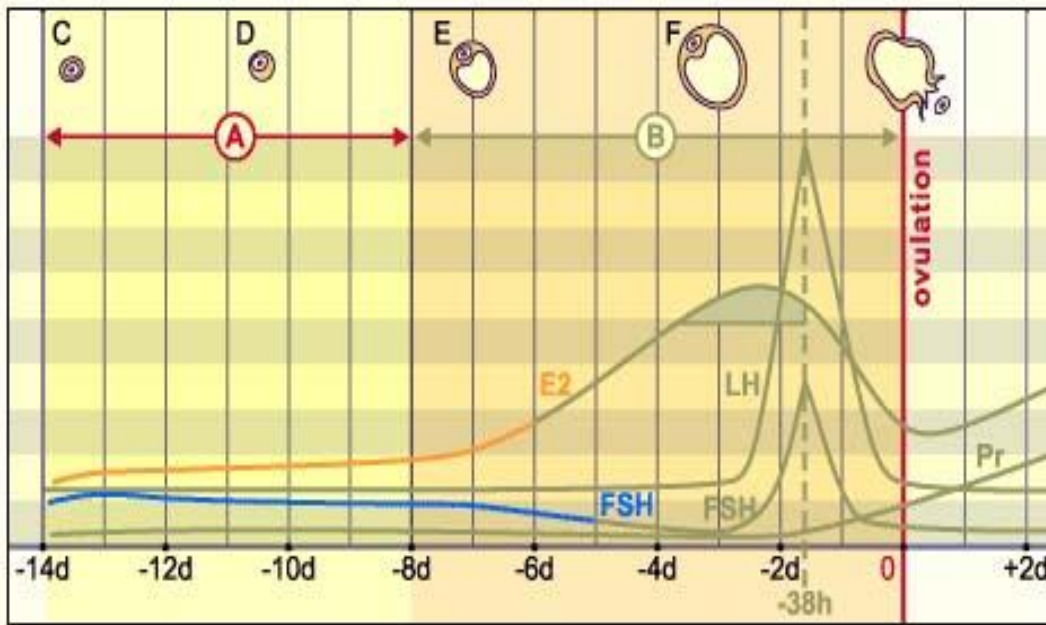
Επιλογή ωοθυλακίου

Επικράτηση

- Αναπάντητο το ερώτημα εάν η κυριαρχία του ωοθυλακίου είναι **επίκτητη** ή **προϋπάρχει** ως **βιολογικό πλεονέκτημα** του συγκεκριμένου ωοθυλακίου έναντι των υπολοίπων επιστρατευμένων
- Η μείωση της έκκρισης της FSH σημαντική για την επικράτηση (dominance) του επιλεγέντος ωοθυλακίου σε **κυρίαρχο (dominant)**
- Η εξελικτική φάση του ωοθυλακίου εξαρτάται απόλυτα από τις γοναδοτροπίνες
 - Η δράση της FSH απαραίτητη και αναγκαία για να φθάσει το ωοθυλάκιο σε ωοθυλακιορρηξία
 - Η μελλοντική πορεία κάθε προ-αντρικού , περι-αντρικού ή αντρικού ωοθυλακίου εξαρτάται από τη λεπτή ισορροπία μεταξύ της **οιστραδιόλης** και της **ανδροστενεδιόνης**
 - Η δυνατότητα κάθε ωοθυλακίου σε περαιτέρω εξέλιξη και αποφυγή της ατρησίας εξαρτάται από την ικανότητά του να μετατρέπει το αρχικό **ανδρογονικό** περιβάλλον σε **οιστρογονικό**

Το επιλεγμένο ωοθυλάκιο

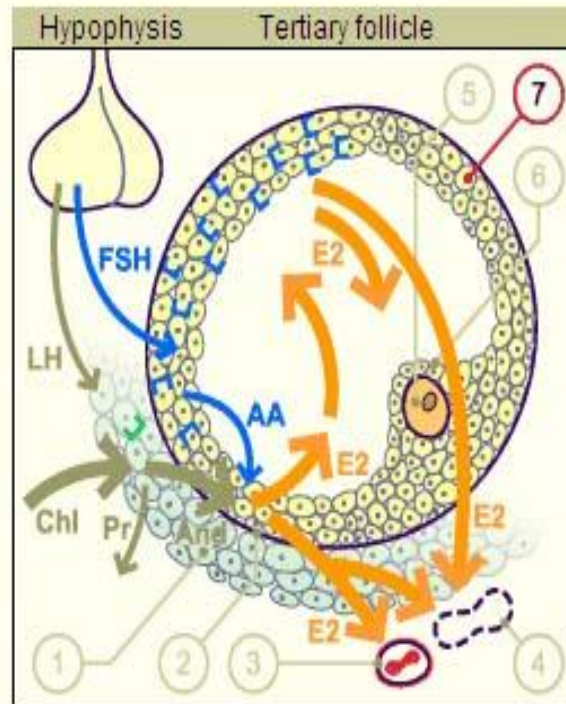
- Παρουσία FSH και οιστραδιόλης στο άντρο
- Η οιστραδιόλη επιδρά **θετικά** στον πολλαπλασιασμό των κοκκιωδών κυττάρων, μεγαλύτερη σύνθεση οιστραδιόλης
- Η ενδοκρινική και παρακρινική δράση των ορμονών αναστέλλει την εξέλιξη των υπολοίπων ωοθυλακίων -ατρησία
- Αναστολή της απελευθέρωσης της FSH λόγω της **αρνητικής** παλίνδρομης δράσης της αυξημένης ποσότητας της οιστραδιόλης στο ωοθυλακικό υγρό και την αιματική κυκλοφορία
- Η αύξηση της προγεστερόνης στο ωοθυλακικό υγρό προάγει την ωρίμανση του ωοκυττάρου λίγο πριν την ωορρηξία
- **Αντισυλληπτικά χάπια** -χορήγηση συνθετικών παραγώγων οιστραδιόλης και προγεστερόνης από την πρώτη ημέρα του εμμηνορρυσιακού κύκλου, παρατηρείται μόνο **αρνητικός** μηχανισμός παλίνδρομης αλληλορύθμισης
- Αντίθετα η **χορήγηση FSH** από την πρώτη ημέρα του κύκλου προκαλεί την ανάπτυξη πολλών ωοθυλακίων και πολυωοθυλακιορρηξία -**εξωσωματική γονιμοποίηση**



- A Phase of the follicle selection
- B Phase of the dominant follicle
- C Primary follicle
- D Secondary follicle
- E Tertiary follicle
- F Graafian follicle

- E2** Estradiol
- LH** Luteinizing hormone
- FSH** Follicle-stimulating hormone
- Pr** Progesterone
- And**

- 1 Theca interna
- 2 Basal membrane
- 3 Blood capillary with erythrocyte
- 4 Lymph capillary
- 5 Oocyte
- 6 Cumulus oophorus
- 7 **Granulosa cells**

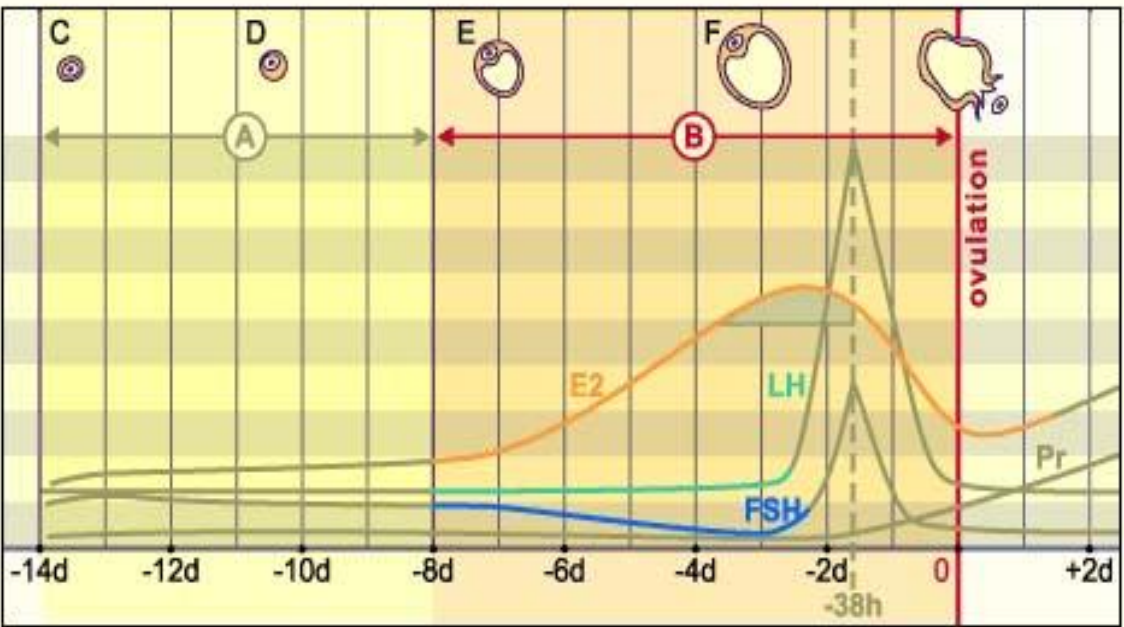


• Οι ενδοωθλακικές συνθήκες των στεροειδών και των πεπτιδίων στο επιλεγμένο ωοθυλάκιο το θωρακίζουν έναντι της μειωμένης στάθμης της FSH

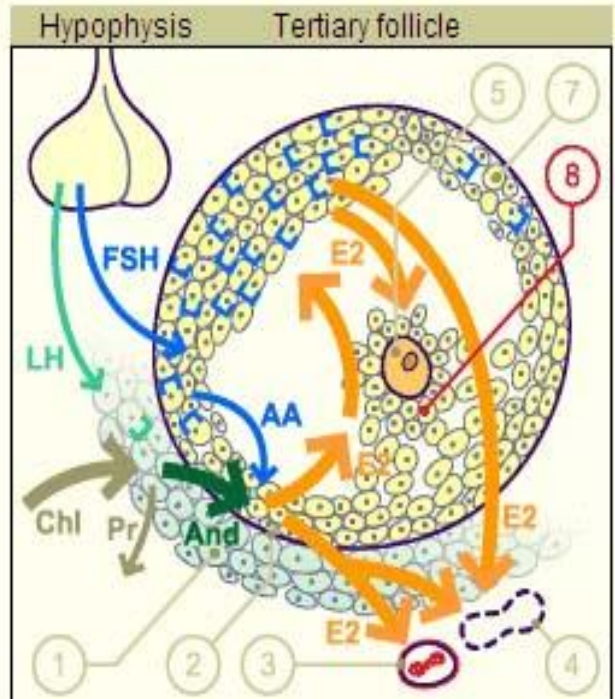
• Στο κυρίαρχο ωοθυλάκιο μεγάλος αριθμός υποδοχέων της FSH: αν και παρατηρείται ελάττωση της FSH δεν επηρεάζεται η αρωματοποίηση

Κυρίαρχο ωοθυλάκιο

- Η μειωμένη συγκέντρωση της FSH εξισορροπείται από τα ενδοωθυλακικά πεπτίδια όπως:
 - Ενδοθηλιακός αγγειακός αυξητικός παράγοντας (vascular endothelial growth factor, VEGF) → κινητοποιεί την FSH
 - Η ενεργοποιητίνη → ισχυροποιεί την παραγωγή της οιστραδιόλης από την FSH και τον πολλαπλασιασμό των κοκκιωδών κυττάρων
 - Ο IGF-I (Insulin growth factor) (παρόμοιος της ινσουλίνης αυξητικός παράγοντας) → επηρεάζει θετικά τη δραστηριότητα της FSH, την παραγωγή ανδροστενδιόνης, αύξηση των κοκκιωδών κυττάρων
 - Η FSH και η οιστραδιόλη αυξάνουν την παραγωγή του IGF-I

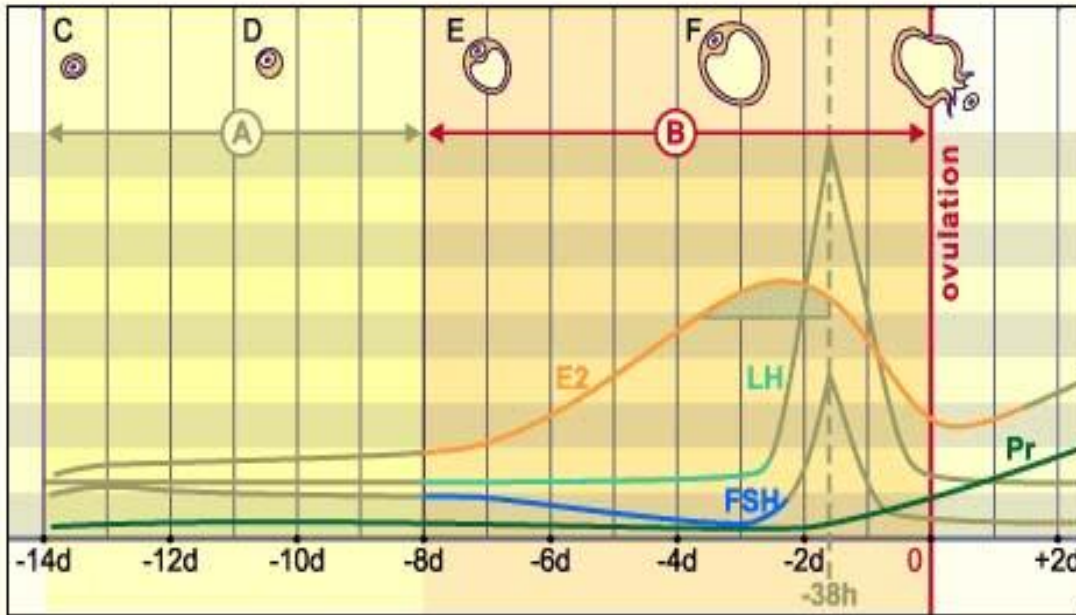


- A Phase of the follicle selection
- B Phase of the dominant follicle
- C Primary follicle
- D Secondary follicle
- E Tertiary follicle
- F Graafian follicle
- E2 Estradiol
- LH Luteinizing hormone
- FSH Follicle-stimulating hormone
- Pr Progesterone
- And

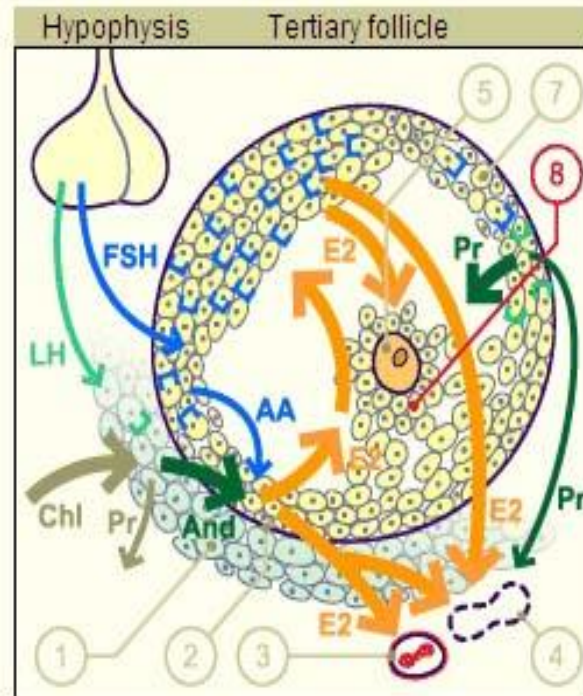


- 1 Theca interna
- 2 Basal membrane
- 3 Blood capillary with erythrocyte
- 4 Lymph capillary
- 5 Oocyte
- 7 Cumulus oophorus
- 8 Granulosa cells

- Στο κυρίαρχο ωοθυλάκιο ο αυτοτροφοδοτούμενος ενδοωθυλακικός μηχανισμός συντελεί στην αυξημένη βιοσύνθεση οιστραδιόλης χωρίς τη συμμετοχή της υπόφυσης, παρά τη μειωμένη συγκέντρωση της FSH
- Τα κύτταρα της θήκης του επιλεγέντος ωοθυλακίου δεσμεύουν μεγαλύτερες ποσότητες της LH



- A Phase of the follicle selection
- B **Phase of the dominant follicle**
- C Primary follicle
- D Secondary follicle
- E Tertiary follicle
- F Graafian follicle
- E2 Estradiol
- LH Luteinizing hormone
- FSH Follicle-stimulating hormone
- Pr **Progesterone**
- And Androstenediol



- 1 Theca interna
- 2 Basal membrane
- 3 Blood capillary with erythrocyte
- 4 Lymph capillary
- 5 Oocyte
- 7 Cumulus oophorus
- 8 Granulosa cells

• Απόκτηση υποδοχέων για την LH από τα κοκκιώδη κύτταρα του ωοθυλακίου έτοιμου προς ωορρηξία.

• Αύξηση της προγεστερόνης, προάγει την ωρίμανση του ωοκυττάρου πριν την ωορρηξία

• Τα **οιστρογόνα** και η **ανασταλτίνη** από το κυρίαρχο ωοθυλάκιο προκαλούν ελάττωση της έκκρισης της FSH με αποτέλεσμα τα λιγότερο αναπτυγμένα ωοθυλάκια να υφίστανται **ατρησία**

Ωχρό σωματίο

The diagram illustrates the functional cooperation between theca and granulosa cells in the corpus luteum. It shows theca cells (θηκικά ωχρινικά κύτταρα) and granulosa cells (κοκκιώδες ωχρινικό κύτταρο) with their respective hormone receptors (LH and FSH) and the production of progesterone (2) and estradiol (3). The granulosa cells are shown producing androstenedione (Ανδροστενεδιόνη) and cholesterol (Χοληστερόλη), which are then converted to progesterone and estradiol. The theca cells are shown producing progesterone and cholesterol/LDL. The histology shows the corpus luteum (Εξω θήκη) with large granulosa cells and small theca cells, and a blood vessel (Αιμοφόρο αγγείο) in the inner part of the corpus luteum.

2 Προγεστερόνη
3 Οιστραδιόλη

Κοκκιώδες ωχρινικό κύτταρο

FSH

Αρωματάση

Ανδροστενεδιόνη

Χοληστερόλη

Προγεστερόνη

Θηκικό ωχρινικό κύτταρο

LH

Χοληστερόλη/LDL

Εξω θήκη

Αιμοφόρο αγγείο στο εσωτερικό του ωχρού σωματίου

Ευμεγέθη και κενотоπιώδη κοκκιώδη ωχρινικά κύτταρα

Μικρά και κενотоπιώδη θηκικά ωχρινικά κύτταρα

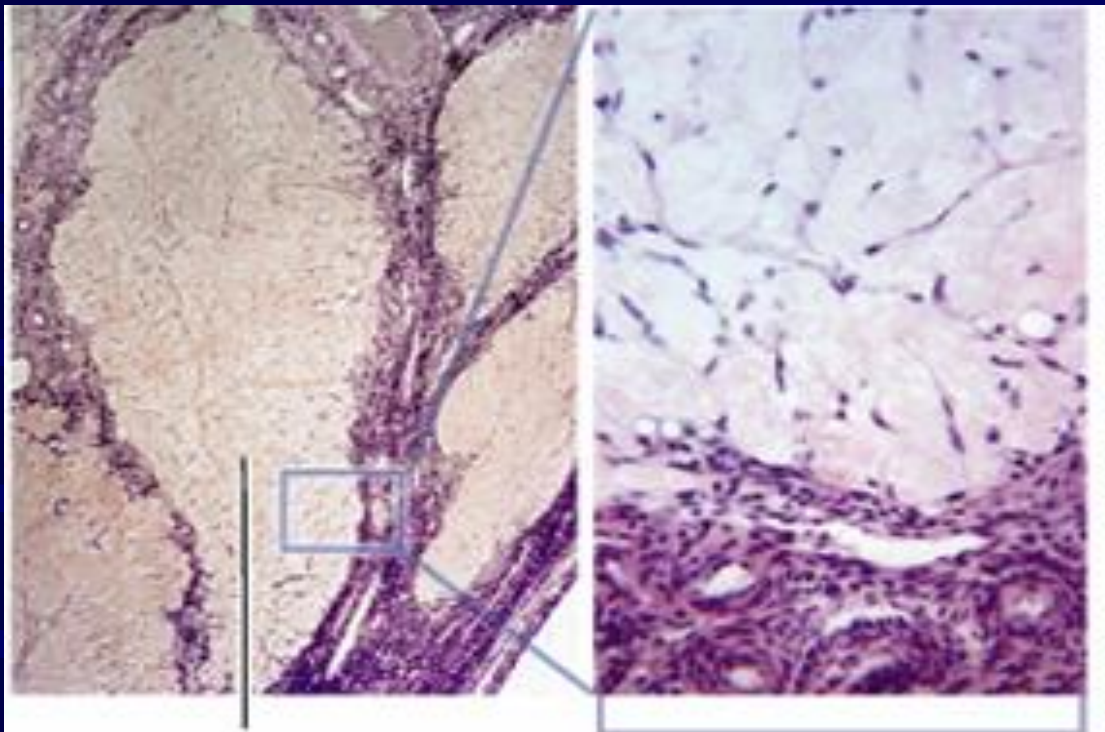
Λειτουργική συνεργασία μεταξύ των θηκικών ωχρινικών κυττάρων και των κοκκιωδών ωχρινικών κυττάρων

1 Τα θηκικά ωχρινικά κύτταρα, που διεγείρονται από την ωχρινότροπο ορμόνη (LH), προσλαμβάνουν χοληστερόλη ή λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL) ή και τις δύο από το αίμα. Η χοληστερόλη χρησιμοποιείται στη παραγωγή στεροειδών. Το στεροειδές προϊόν, η ανδροστενεδιόνη, μεταφέρεται στα κοκκιώδη ωχρινικά κύτταρα.

2 Τα κοκκιώδη ωχρινικά κύτταρα βρίσκονται υπό έλεγχο τόσο της θυλακιοτρόπου (FSH) όσο και της ωχρινότροπου (LH) ορμόνης. Αυτά τα κύτταρα αποθηκεύουν τη χοληστερόλη, που προσλαμβάνεται από το αίμα και την χρησιμοποιούν για τη σύνθεση της προγεστερόνης.

3 Επιπλέον, τα κοκκιώδη ωχρινικά κύτταρα χρησιμοποιούν την ανδροστενεδιόνη –που προσφέρεται από τα θηκικά ωχρινικά κύτταρα– για την παραγωγή οιστραδιόλης.

Εικόνα 22-11. Συνεργασία κοκκιωδών ωχρινικών κυττάρων και θηκικών ωχρινικών κυττάρων



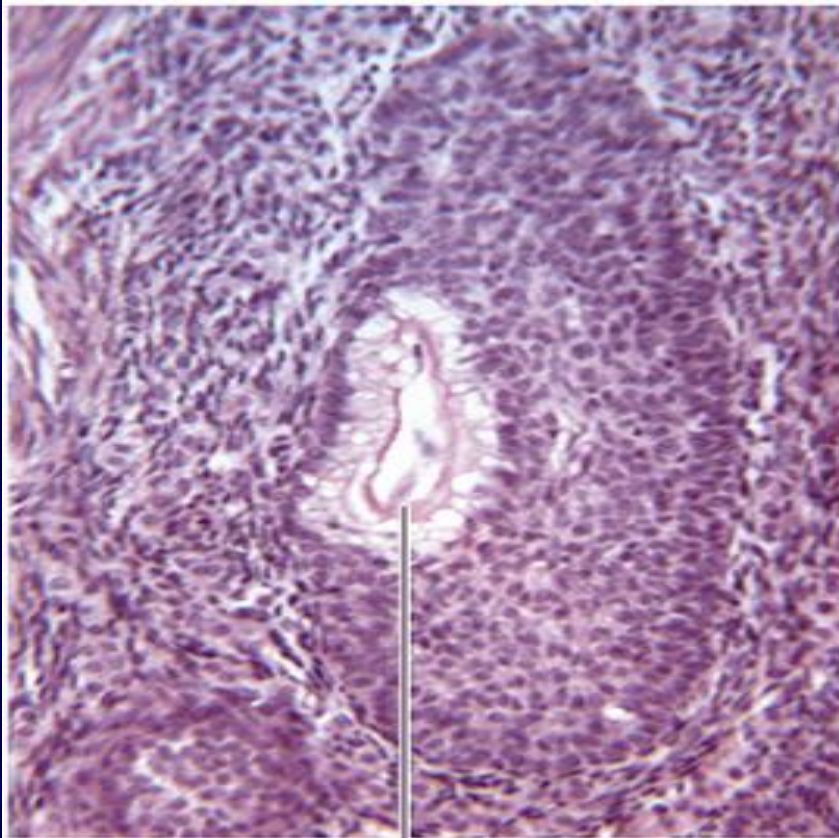
Λευκό σωμάτιο

Στρώμα
της ωοθήκης με
αιμοφόρα αγγεία

Εικόνα 22-12. Λευκό σωμάτιο

Ατρησία ωοθυλακίων

- Ο ρυθμός ατρησίας ακολουθεί διφασικό πρότυπο
- Ο αριθμός **25000** (στα 37-38 χρόνια) των ωοθυλακίων αποτελεί ουδό, όπου κατόπιν ο ρυθμός ατρησίας είναι εκθετικός
- Οι αναπαραγωγικές διεργασίες καθορίζονται από ελάττωση της ποιότητας και ποσότητας της δεξαμενής των ωοθυλακίων που βρίσκονται σε φάση ηρεμίας (**ωοθυλακική υπόθεση**)
- Ένας παράγοντας επαγόμενος από τις γοναδοτροπίνες, **η neural apoptosis inhibitory protein (NAIP)** αναστέλλει την απόπτωση στα κοκκιώδη κύτταρα. Εντοπίζεται σε όλα τα αυξανόμενα ωοθυλάκια αλλά όχι σε αυτά που βρίσκονται σε απόπτωση

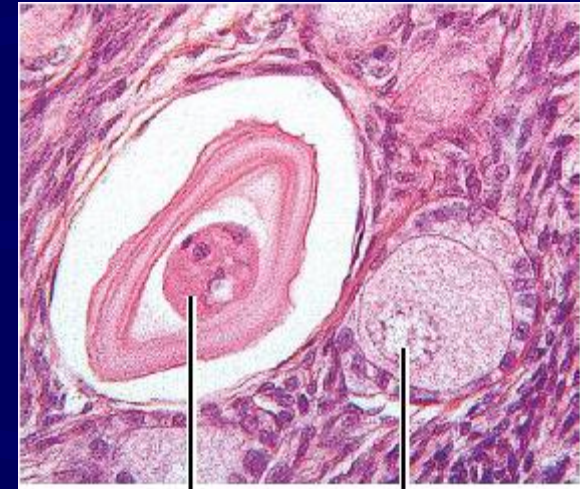


Αρχικό στάδιο ενός ατρητικού ωοθυλακίου με μια συρρικνούμενη διαφανή ζώνη

Στη γυναίκα υφίστανται ωορρηξία περίπου 400 ωοκύτταρα κατά την αναπαραγωγική της ηλικία. Στη διάρκεια ενός αναπαραγωγικού κύκλου, μια ομάδα ωοθυλακίων αρχίζει τη διεργασία ωρίμανσης.

Ωστόσο, μόνο ένα ή δύο ωοθυλάκια ολοκληρώνουν την ωοθυλακιογένεση και τελικά υφίστανται ωορρηξία. Τα υπόλοιπα υφίστανται, σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή της ανάπτυξής τους, μια εκφυλιστική διεργασία, που ονομάζεται **ωοθυλακική ατρησία**.

Εικόνα 22-8. Ατρητικό ωοθυλάκιο



Ατρητικό πρωτογενές ωοκύτταρο

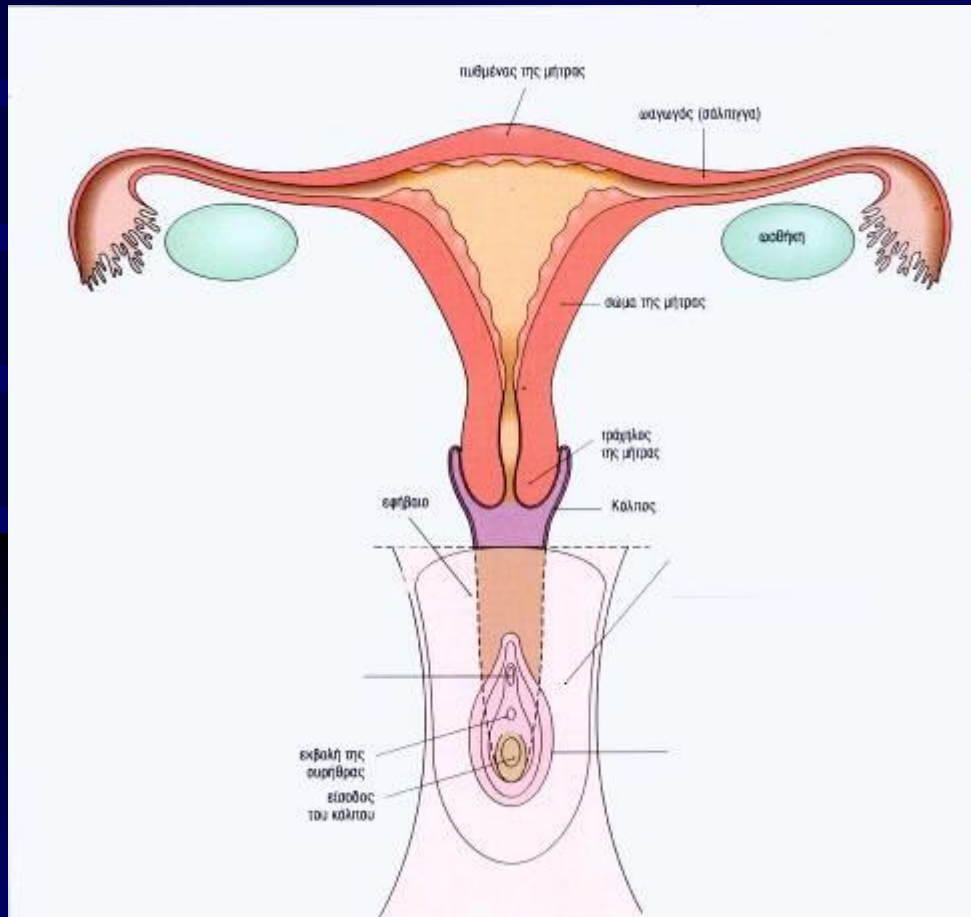
Πυρήνας πρωτογενούς ωοκυττάρου ενός αρχέγονου ωοθυλακίου που διαφοροποιείται σε πρωτογενές ωοθυλάκιο

- Δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί:
 - εάν η ποιότητα της διαφοροποίησης των ωοθυλακίων καθορίζεται κατά την εμβρυϊκή ζωή
 - ή επιδεινώνεται με την αύξηση της ηλικίας της μητέρας
 - ή παρεμποδίζεται από την ελαττωματική ωοθυλακική λειτουργία
- Έχει προταθεί το μοντέλο ότι με την αύξηση της ηλικίας της γυναίκας προκαλούνται μεταβολές στον κυτταρικό κύκλο και στην πρωτεϊνική φωσφορυλίωση των ωοκυττάρων

Αύξηση της FSH (στα 37-38 χρόνια)

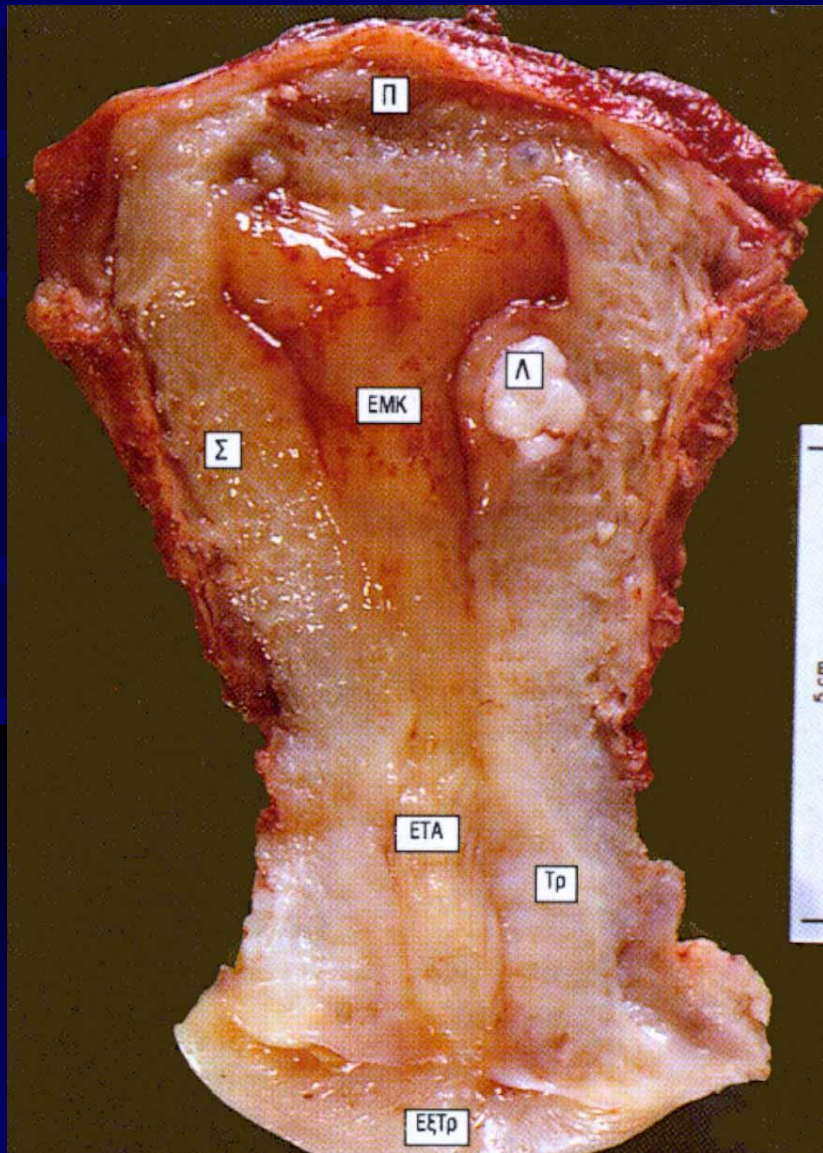
- Επιτάχυνση της ατρησίας
- Αύξηση του ποσοστού των αυξανόμενων ωοθυλακίων που θα φθάσουν το στάδιο επιλογής
- Ελάττωση της ωοθυλακικής φάσης
- Αύξηση του ποσοστού γέννησης διζυγωτικών διδύμων
- Η ελάττωση της ποιότητας των ωοθυλακίων συμπίπτει χρονικά με την αυξανόμενη συχνότητα αποβολών και γέννησης παιδιών με χρωμοσωμικές ανωμαλίες μετά τα 35 χρόνια

ΚΥΚΛΙΚΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΚΑΤΕΥΘΥΝΟΜΕΝΗ



- Ενδομητρίου
- Τραχήλου
- Κόλπου
- Βασικής
θερμοκρασίας

Μήτρα



- Μυώδες όργανο
- Επενδύεται από κυλινδρικό επιθήλιο
- Το κατώτερο άκρο της εκβάλλει μέσα στον κόλπο
- Το σώμα της μήτρας στενεύει από τον πυθμένα (κυρτό άνω μέρος της μήτρας) προς τον ισθμό (στενό τμήμα μήκους 1 cm μεταξύ σώματος και τραχήλου)
 - πυθμένας } ίδια
 - σώμα } ιστολογική δομή
 - τράχηλος → διαφορετική δομή

Σώμα-πυθμένας της μήτρας



- Επένδυση του σώματος και του πυθμένα από εξειδικευμένο βλεννογόνο, το **ενδομήτριο**
 - αδένες και στηρικτικό στρώμα
- Φέρουν παχέα τοιχώματα από δέσμες λείου μυϊκού ιστού (**μυομήτριο**)
 - τρεις ασαφώς καθοριζόμενες στιβάδες λείου μυ
 - ορμονοευαίσθητο
 - στην εγκυμοσύνη
 - **υπερτροφία** και **υπερπλασία**

Εμμηναρχή-εμμηνορρυσιακός κύκλος

- Υποθάλαμος (5η μέρα του έμμηνου κύκλου)



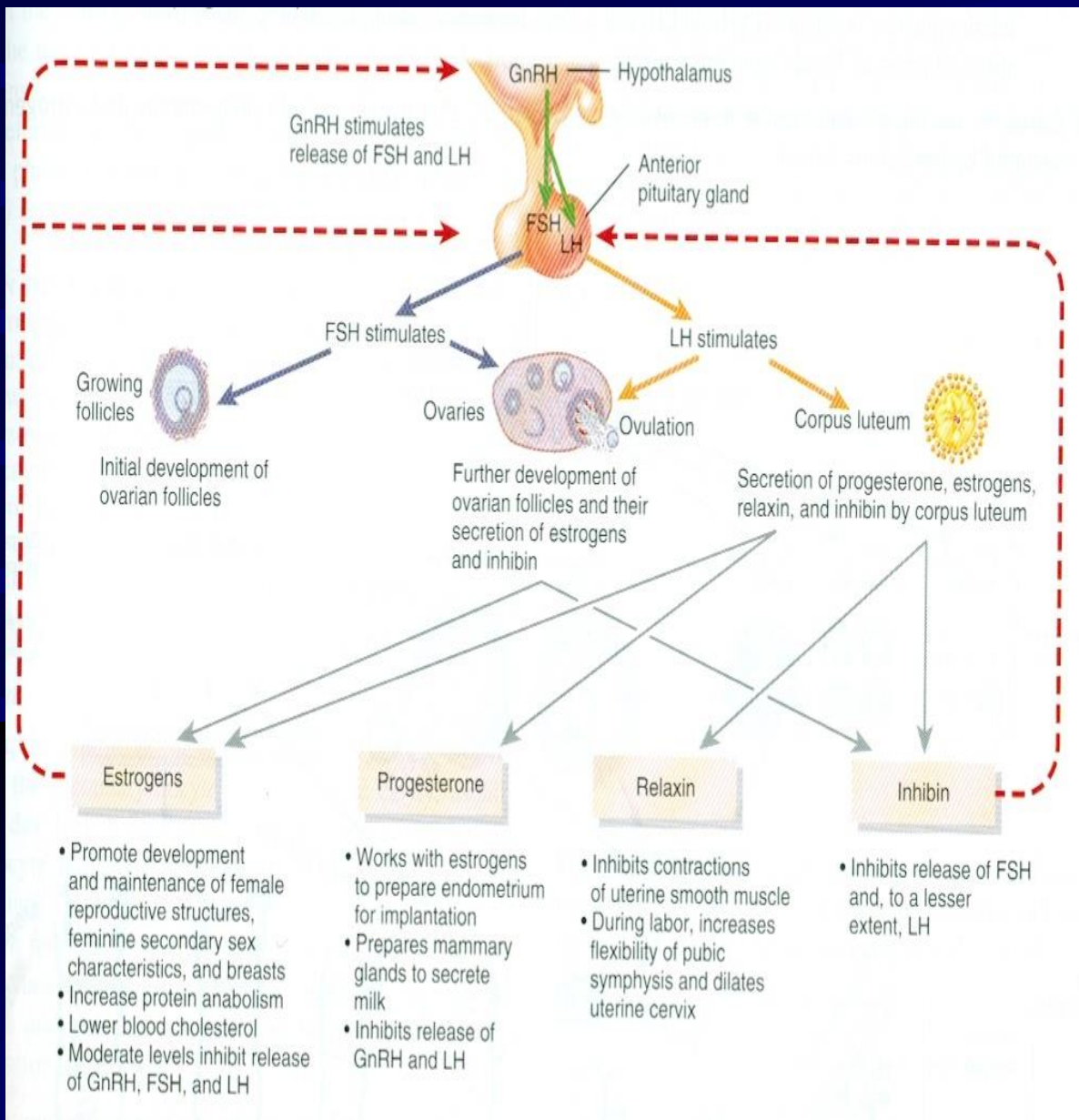
πεπτιδική ορμόνη έκλυσης των
γοναδοτροπινών (GnRH)



Υπόφυση (έκκριση γοναδοτροπινών-LH,
FSH)

- σε κάθε ωοθηκικό κύκλο 6-12 ωοθυλάκια εισέρχονται στη διεργασία της ωοθυλακιογένεσης — αύξηση της FSH

Ορμονικός έλεγχος του εμμηνορρυσιακού κύκλου

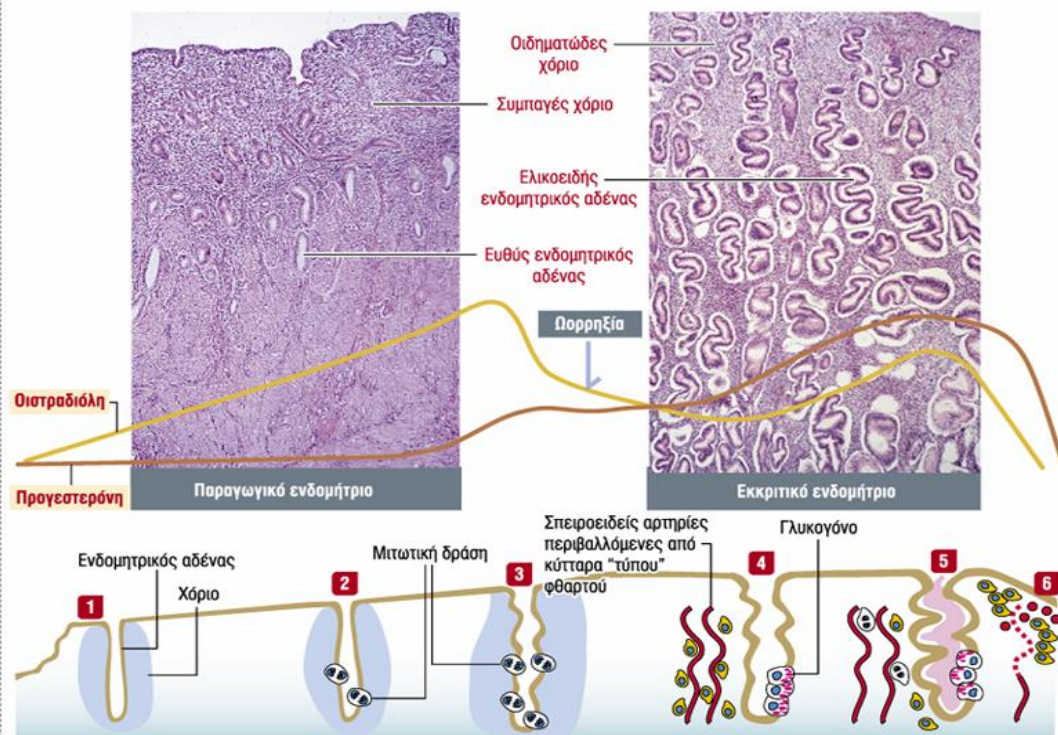


• Η **FSH** διεγείρει την ανάπτυξη των ωοθυλακίων και τη παραγωγή **οιστρογόνων** από τα κοκκιώδη κύτταρα

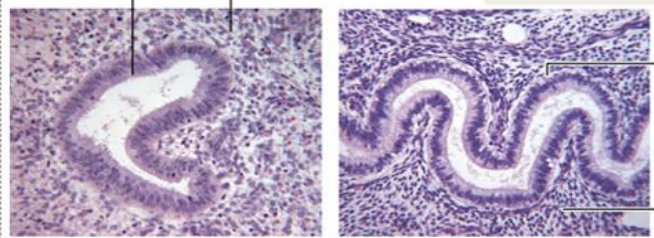
• Η **LH** διεγείρει την περαιτέρω ανάπτυξη των ωοθυλακίων, πυροδοτεί την ωορρηξία και επάγει την ανάπτυξη του ωχρού σωματίου και την έκκριση από αυτό κυρίως **προγεστερόνης, οιστρογόνων, ρελαξίνης και ανασταλτίνης (ινχιμπίνης)**

• Η ανάπτυξη των ωοθυλακίων και η στεροειδογένεση ελέγχονται από τις **γοναδοτροπίνες (FSH και LH)**, εν μέρει από τα **στεροειδή των ωοθηκών** και από τις **αυτοκρινείς και παρακρινείς εκκρίσεις των κοκκιωδών κυττάρων των ωοθυλακίων**

Σχηματική απεικόνιση των μεταβολών του ενδομητρίου κατά τη διάρκεια ενός κανονικού εμμηνορρυσιακού ή ενδομητρικού κύκλου



- 1** Κατά την πρώτη παραγωγική φάση, οι αδένες είναι βραχείς, ευθείς και στενοί. Το χόριο είναι συμπαγές.
- 2** Κατά το μέσον της παραγωγικής φάσης, οι αδένες είναι επιμηκύνονται και ευθείς. Το επιθήλιο είναι μιτωτικά ενεργό. Το χόριο είναι ελαφρώς οιδηματώδες.
- 3** Κατά την όψιμη παραγωγική φάση, η μιτωτική δραστηριότητα είναι έντονη, οι αδένες αυξάνονται ταχέως και γίνονται ελικοειδείς. Το χόριο είναι περισσότερο οιδηματώδες.
- 4** Κατά το μέσον της εκκριτικής φάσης, γλυκογόνο απορροείται στη βασική μοίρα των αδενικών επιθηλιακών κυττάρων. Οι αδένες γίνονται περισσότερο ελικοειδείς και αποκτούν προιωνική εμφάνιση. Τα κύτταρα του στρώματος, που περιβάλλουν τις σπειροειδείς αρτηρίες, διογκώνονται και μετατρέπονται σε κύτταρα παρόμοια με αυτά του φθαρτού.
- 5** Στη διάρκεια των τελικών ημερών του κύκλου (όψιμη φάση), το γλυκογόνο μετατοπίζεται προς την κορυφαία μοίρα του αδενικού επιθηλίου. Ο αυλός των αδένων περιέχει έκκριμα. Τα στρωματικά κύτταρα, που περιβάλλουν τις σπειροειδείς αρτηρίες, είναι μιτωτικά ενεργά, μια ένδειξη των πρώιμων φθαρτοειδών μεταβολών.
- 6** Κατά την ισχαιμική περίοδο, η ανώτερη περιοχή του ενδομητρικού στρώματος περιέχει πολυάριθμα κύτταρα του φθαρτού. Οι σπειροειδείς αρτηρίες συσπώνονται, έναρξη της ισχαιμίας.



Η βασική περιοχή των κυλινδρικών επιθηλιακών κυττάρων, που επενδύουν τον ενδομητρικό αδένα, περιέχει εναποθέσεις γλυκογόνου (μη ορατές με χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης) και ο πυρήνας είναι παρεκτοπισμένος στο κέντρο ή στην κορυφαία περιοχή του κυττάρου.

Το περιβάλλον στρώμα θα υποστεί μια φθαρτοειδή μεταμόρφωση καθώς εξελίσσεται η εκκριτική φάση.