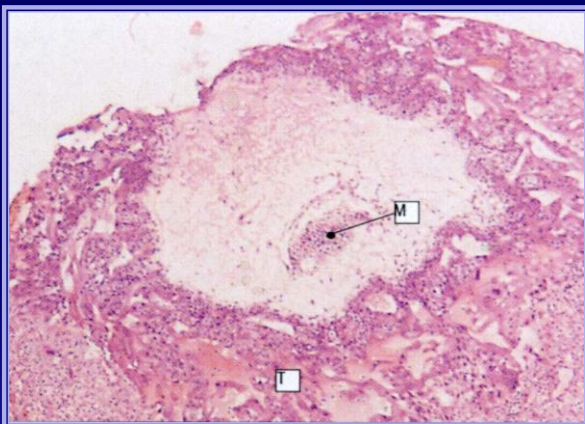




ΑΥΛΑΚΩΣΗ
και
ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΒΛΑΣΤΟΚΥΣΤΗΣ

Σοφία Χαβάκη
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
Εργαστήριο Ιστολογίας – Εμβρυολογίας
Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

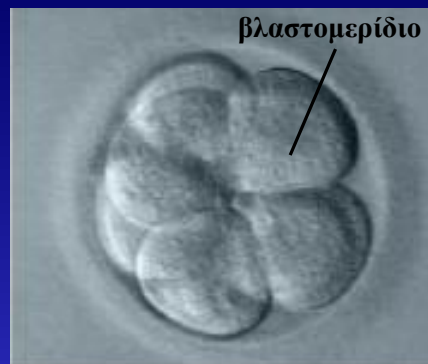
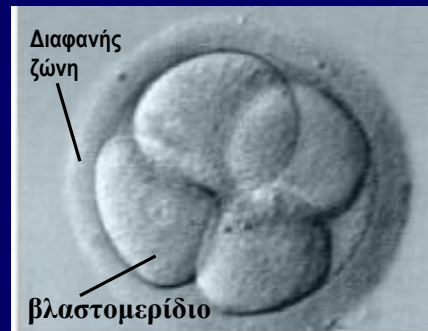
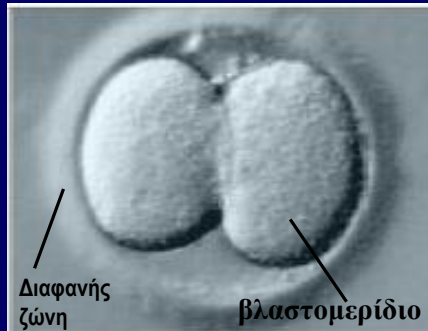
ΑΥΛΑΚΩΣΗ

- Οι διαδοχικές **μιτωτικές διαιρέσεις** του ζυγώτη σε **μικρότερα θυγατρικά κύτταρα**:

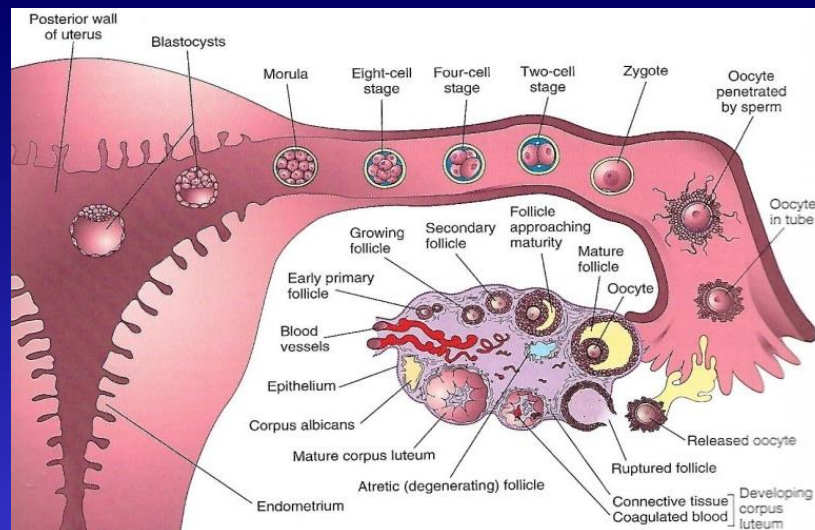


τα βλαστομερίδια

- Κατά τη διάρκεια της αυλάκωσης ο ζυγώτης περιβάλλεται από τη διαφανή ζώνη και δεν αυξάνει σε μέγεθος.
- Η αυλάκωση πραγματοποιείται καθώς ο ζυγώτης **περνάει από τον ωαγωγό** προς την μήτρα.



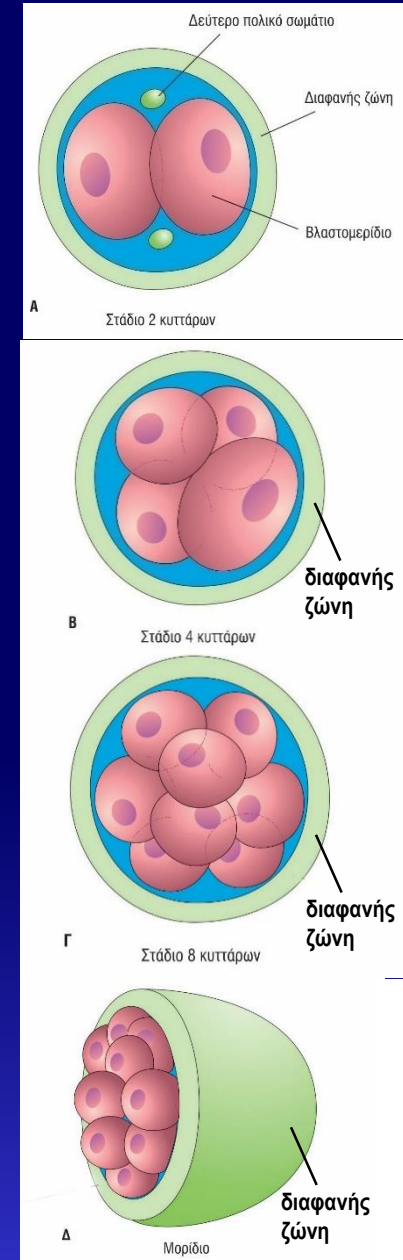
Πηγή: Larsen's Human Embryology, 5th ed.



Πηγή: Before we are born, Moore et al, 8th ed.

Χρονοδιάγραμμα της Αυλάκωσης

- **~30 h μετά την γονιμοποίηση: 1^η διαίρεση του ζυγώτη σε βλαστομερίδια → στάδιο 2 κυττάρων του ζυγώτη**
- **40 h μετά την γονιμοποίηση : 2η διαίρεση του ζυγώτη σε βλαστομερίδια → στάδιο 4 κυττάρων του ζυγώτη**
- **3 μέρες (72h) μετά την γονιμοποίηση:**
το έμβρυο αποτελείται από 6-12 κύτταρα
- **4 μέρες (96h) μετά την γονιμοποίηση :**
το έμβρυο αποτελείται από 12-32 κύτταρα.
Ονομάζεται: **μορίδιο**



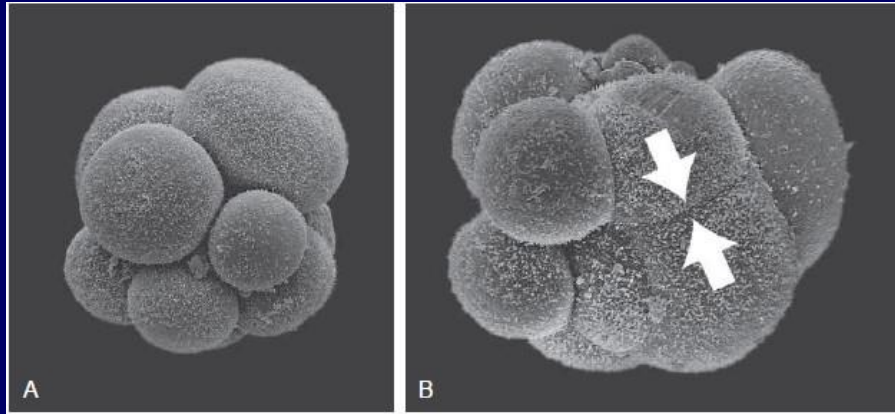
Αυλάκωση

- Οι κυτταρικές διαιρέσεις κατά την αυλάκωση **δεν είναι συγχρονισμένες**.
- Οι διαιρέσεις δεν επιτελούνται σύμφωνα με τη σειρά 4, 8, 16, 32, 64, 128...



σε κάθε χρονική στιγμή **οποιοσδήποτε αριθμός βλαστομεριδίων είναι δυνατός**

Διαχωρισμός βλαστομεριδίων



Πηγή: Larsen's Human Embryology, 5th ed.

Στάδιο των 10-κυττάρων
ανθρώπινου εμβρύου
πριν (A) and μετά (B)
την σύμπτυξη (βέλη)

- ✓ Στο στάδιο των **8 κυττάρων** της ανάπτυξης (~3^η μέρα), τα βλαστομερίδια αρχίζουν να συνδέονται στενά μεταξύ τους, επιπεδώνονται και μεγιστοποιείται η διακυτταρική επαφή τους ➡ **σύμπτυξη**
- ✓ Η σύμπτυξη γίνεται μέσω προσκολλητικών γλυκοπρωτεϊνών της κυτταρικής επιφάνειας, π.χ. σύμπλοκο E-καντχερίνης/κατενίνης, με αποτέλεσμα **το διαχωρισμό**:
 - α) των **κεντρικά τοποθετημένων** βλαστομεριδίων ➡ σχηματισμός της **έσω κυτταρικής μάζας** ή **εμβρυοβλάστης** από
 - β) τα **περιφερικά τοποθετημένα** βλαστομερίδια ➡ σχηματισμός της **τροφοβλάστης**

Μορίδιο – Σχηματισμός της βλαστοκύστης

Την 4η μέρα μετά την γονιμοποίηση, το μορίδιο (~30 κύτταρα):

- α) εισέρχεται στη μήτρα και
- β) δημιουργείται στο εσωτερικό του ένας χώρος γεμάτος με υγρό: η κοιλότητα της βλαστοκύστης.

Το υγρό περνάει από την μήτρα μέσω της διαφανούς ζώνης.



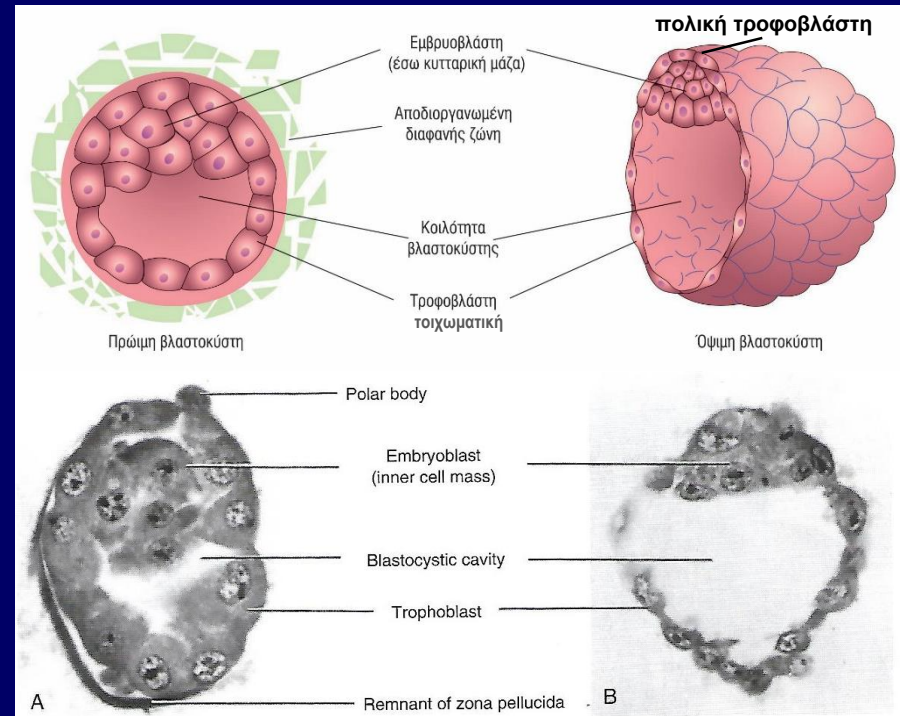
Διακριτός διαχωρισμός των βλαστομεριδίων σε δύο μέρη:

- α) την **εμβρυοβλάστη**: μια έκκεντρη ομάδα κυττάρων
- β) την **τροφοβλάστη**: μία λεπτή εξωτερική μονή στιβάδα κυττάρων

Εμβρυοβλάστη → το έμβryo

Τροφοβλάστη → ο πλακούντας (εμβρυική μοίρα)

Εμβρυοβλάστη + Τροφοβλάστη + Κοιλότητα βλαστοκύστης = Βλαστοκύστη

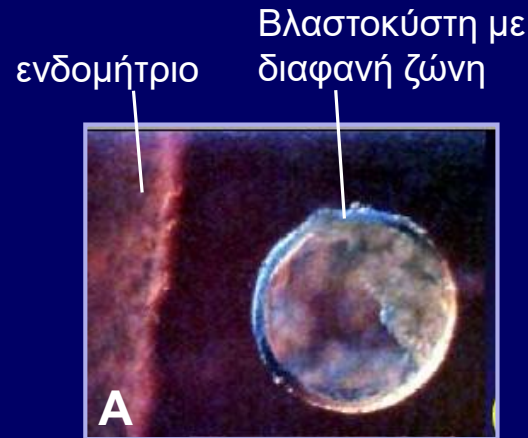


Πηγή: *Before we are born*, Moore et al, 8th ed.

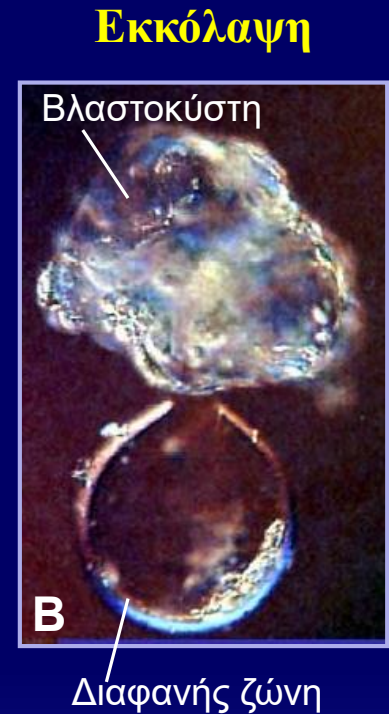
Βλαστοκύστη – Εκφύλιση διαφανούς ζώνης

Την 5-6η μέρα μετά την γονιμοποίηση:

A) Η βλαστοκύστη επιπλέει στις εκκρίσεις της μήτρας και τρέφεται από αυτές



B) Η βλαστοκύστη εκκολάπτεται από τη διαφανή ζώνη
Δημιουργία οπής στην διαφανή ζώνη, από την οποία η βλαστοκύστη βγαίνει έξω

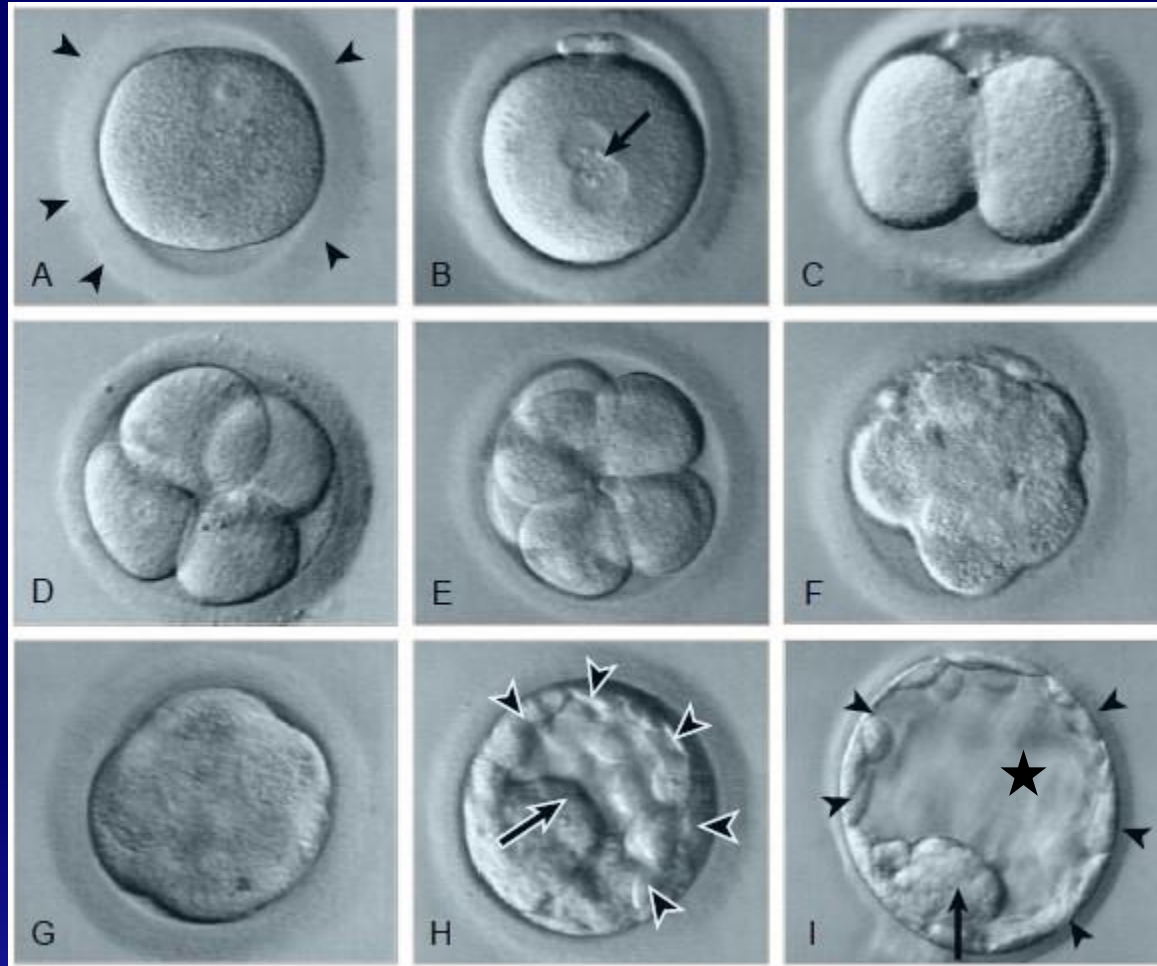


Γ) Η βλαστοκύστη -ελεύθερη από τη διαφανή ζώνη-

- αυξάνεται γρήγορα σε μέγεθος
- είναι ικανή να εμφυτευθεί στο ενδομήτριο
- η τροφοβλάστη πάνω από την εμβρυοβλάστη: **πολική τροφοβλάστη**

Αν δεν εκκολαφθεί η βλαστοκύστη από τη διαφανή ζώνη,
δεν είναι δυνατή η εμφύτευση της στο ενδομήτριο

Αυλάκωση *in vitro*: Στάδια έως τη βλαστοκύστη

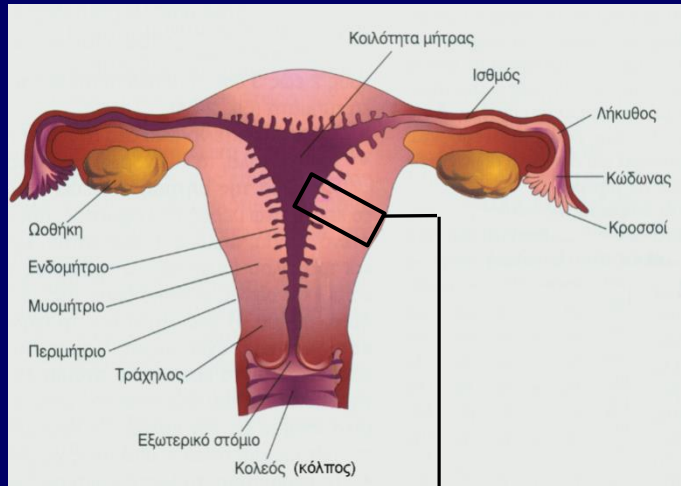


Εικόνες από μικροσκόπιο
αντίθεσης φάσης

Πηγή: Larsen's Human Embryology, 5th ed.

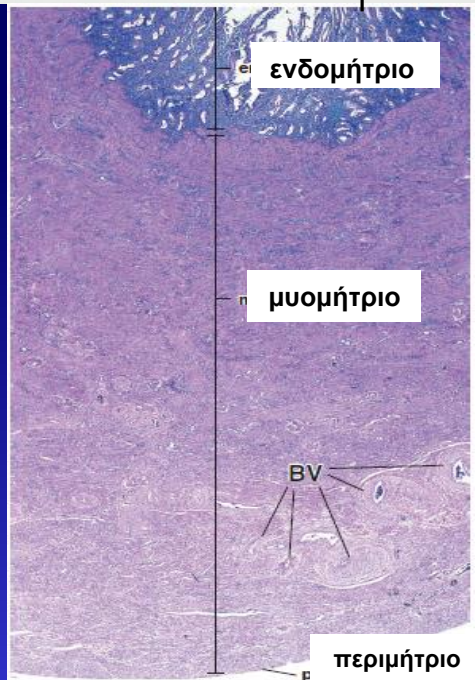
A: Ωοκύτταρο πριν την γονιμοποίηση. **Κεφαλές βελών:** διαφανής ζώνη. **B:** Μετά την γονιμοποίηση (*in vitro*). Με το βέλος φαίνονται οι προπυρήνες (θηλυκός και αρσενικός). **C:** Στάδιο 2-κυττάρων. **D:** Στάδιο 4-κυττάρων. **E:** Στάδιο 8-κυττάρων. **F:** Μορίδιο στην αρχή της σύμπτυξης. **G:** Μορίδιο με προχωρημένη σύμπτυξη. **H:** Πρώιμη βλαστοκύστη. Αρχή διαμόρφωσης τροφοβλάστης (κεφαλές βελών) και εμβρυοβλάστης (βέλος). Η διαφανής ζώνη δεν έχει εκφυλισθεί ακόμα. **I:** Όψιμη βλαστοκύστη, με **τροφοβλάστη (κεφαλές βελών)**, **εμβρυοβλάστη (βέλος)**, **κοιλότητα βλαστοκύστης (αστερίσκος)**. Διακρίνονται υπολείμματα της διαφανούς ζώνης.

ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΒΛΑΣΤΟΚΥΣΤΗΣ στο ενδομήτριο της μήτρας



Το τοίχωμα της μήτρας αποτελείται από:

- ✓ **το ενδομήτριο**: βλεννογόνος της μήτρας
- ✓ **το μυομήτριο**: λείος μυϊκός ιστός
- ✓ **το περιμήτριο**: λεπτή στιβάδα συνδετικού ιστού που περιβάλλει το όργανο

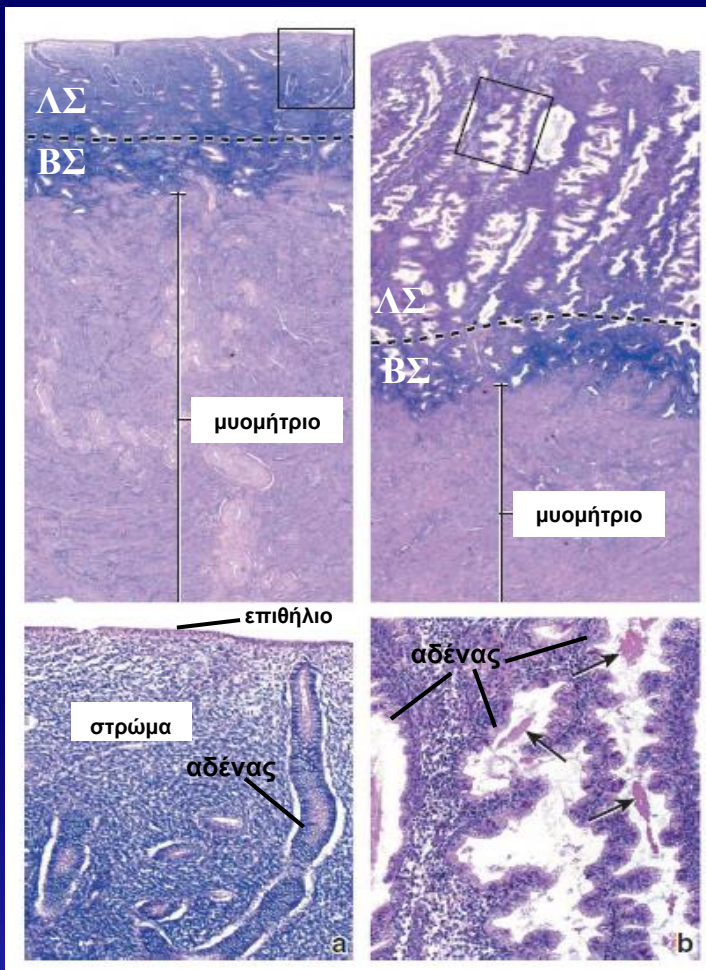


Το **ενδομήτριο** αποτελείται από:

- μονόστιβο κυλινδρικό επιθήλιο
- απλούς σωληνοειδείς αδένες (ενδομητρικοί αδένες)
- ενδομητρικό στρώμα. Βρίσκεται ανάμεσα στους ενδομητρικούς αδένες

Ενδομήτριο κατά την εμφύτευση

Παραγωγική φάση Εκκριτική φάση



Κατά την εμφύτευση της βλαστοκύστης, το ενδομήτριο είναι στην **εκκριτική φάση** του εμμηνορρυσιακού κύκλου:

- ✓ Αύξηση του πάχους του ενδομητρίου (5-7mm)
- ✓ Οι ενδομητρικοί αδένες γίνονται **σπειροειδείς** (από ευθείς σωληνοειδείς).
- ✓ Είναι εμφανές έκκριμα στον αυλό τους (βέλη)
- ✓ Οι αρτηρίες στο στρώμα επιμηκύνονται και γίνονται σπειροειδείς
- ✓ Το στρώμα γίνεται **οιδηματώδες**

Σύγκριση ενδομητρίου μεταξύ της παραγωγικής και της εκκριτικής φάσης του εμμηνορρυσιακού κύκλου. ΛΣ: λειτουργική στιβάδα, ΒΣ: βασική στιβάδα

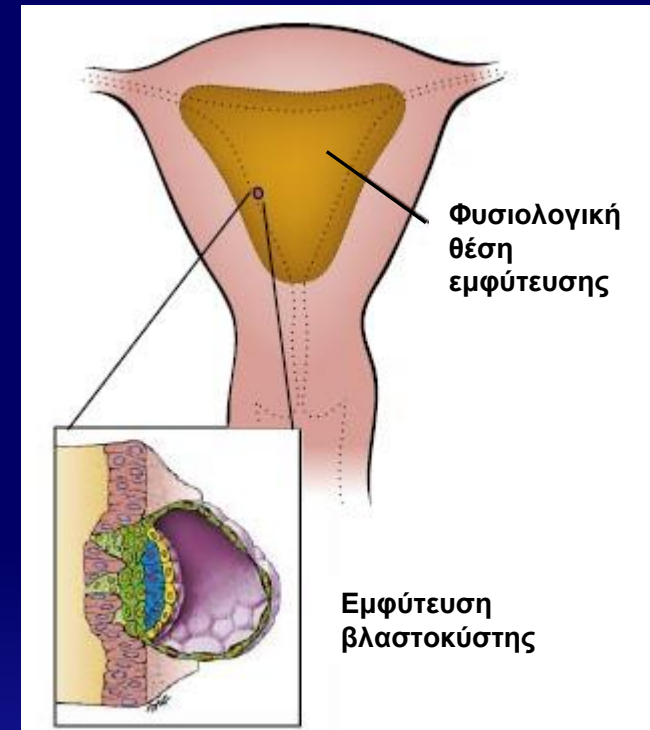
Ενδομήτριο κατά την εμφύτευση

- **Πάραθυρο εμφύτευσης:** η χρονική διάρκεια **υποδεκτικής φάσης του ενδομητρίου** για την εμφύτευση του εμβρύου
- **Διαρκεί 4 μέρες:** από την **6^η -10^η μέρα** μετά τη γονιμοποίηση (20^η - 24^η μέρα του εμμηνορρυσιακού κύκλου)
- **Το υποδεκτικό ενδομήτριο χαρακτηρίζεται από :**
 - Παρουσία αγγειακού και οιδηματώδους ενδομητρικού στρώματος
 - Διαμόρφωση **εκκριτικών ενδομητρικών αδένων**
 - **Ανάπτυξη μικροαποφυάδων** στην κορυφαία επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων του ενδομητρίου : **τα πινοπόδια**

*Η παρουσία ή η απουσία του παραθύρου εμφύτευσης εξαρτάται από τη χρονική, ρυθμιστική έκφραση παραγόντων στο ενδομήτριο, κυρίως των **ιντεγκρινών $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_4\beta_1$ και $\alpha_v\beta_3$** (η ιντεγκρίνη $\alpha_v\beta_3$ ανοίγει το παράθυρο και η μείωση της $\alpha_4\beta_1$ το κλείνει)*

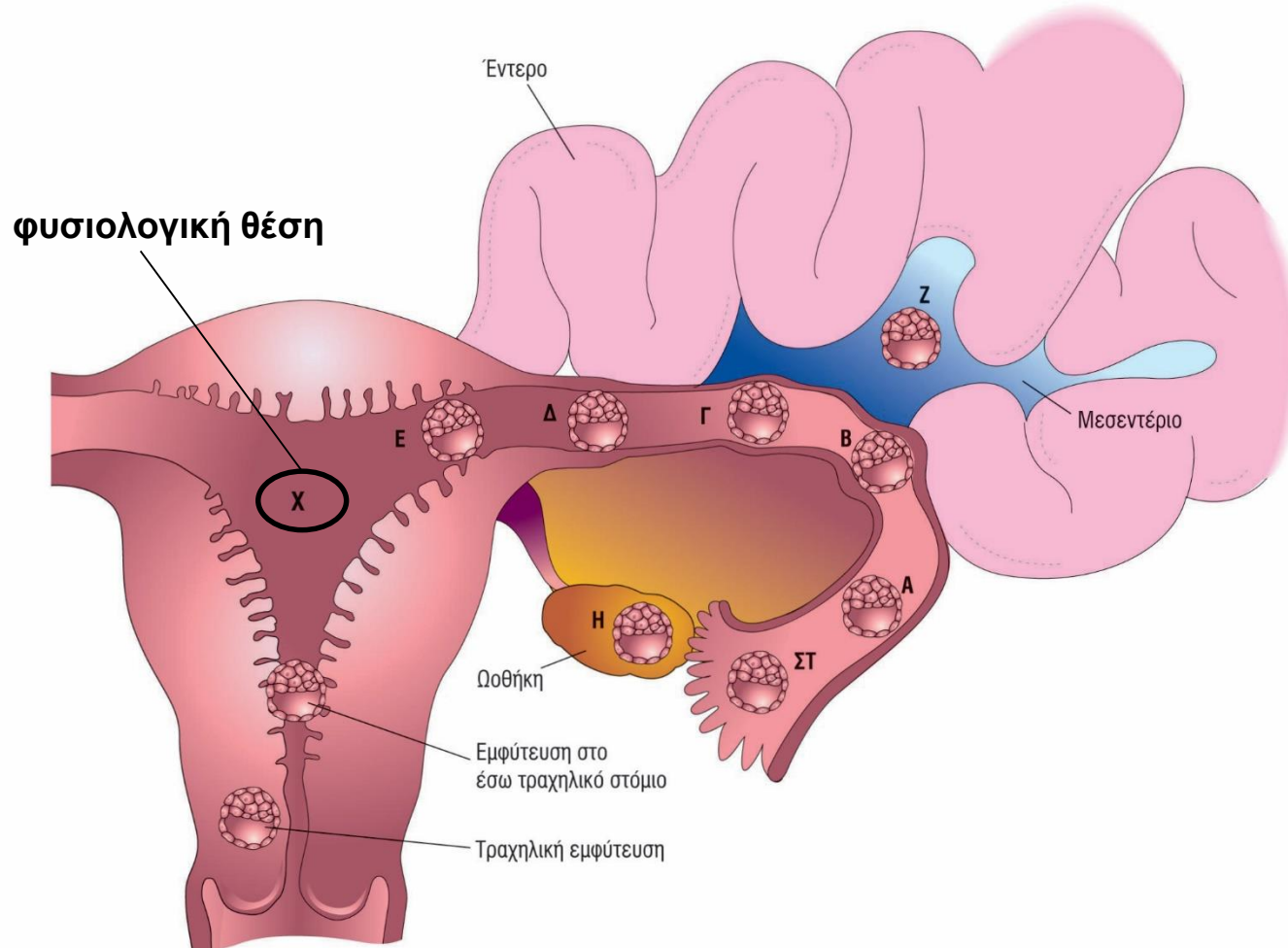
Εμφύτευση βλαστοκύστης

- ✓ Η **εμφύτευση της βλαστοκύστης** ξεκινάει την **6^η μέρα μετά την γονιμοποίηση** (*20^η μέρα εμμηνορρυσιακού κύκλου*)
- ✓ **Φυσιολογική θέση εμφύτευσης:**
 - πιο συχνά **στο ανώτερο και οπίσθιο τμήμα** του σώματος της μήτρας
 - λιγότερο συχνά στο πρόσθιο τμήμα της μήτρας ή προς τον τράχηλο



Θέσεις εμφύτευσης

(φυσιολογική και έκτοπες)



Εικόνα 4-5 Θέσεις εμφύτευσης της βλαστοκύστης. Η συνήθης θέση εμφύτευσης είναι στο οπίσθιο τοίχωμα της μήτρας, όπως σημειώνεται με το Χ. Η κατά προσέγγιση διάταξη των θέσεων έκτοπης εμφύτευσης κατά σειρά συχνότητας σημειώνεται αλφαβητικά (**Α**, η πιο συνηθισμένη, **Η**, η σπανιότατη). Από **Α** έως **ΣΤ**. Σαλπιγγικές κύστεις. **Ζ**. Κοιλιακή κύστη. **Η**. Ωοθηκική κύστη. Οι σαλπιγγικές κύστεις είναι οι πιο συνηθισμένες έκτοπες κύστεις. Η τραχηλική κύστη αν και είναι κύστη εντός της μήτρας θεωρείται συχνά έκτοπη κύστη.

Έκτοπη κύηση στον ωαγωγό



FIGURE 3-18 Ruptured ectopic pregnancy in a 34-year-old woman. Because of the increasing size of the fetus and associated membranes, the uterine tube ruptured during the third month of pregnancy. (From Rosai J: *Ackerman's surgical pathology*, vol 2, ed 8, St Louis, 1996, Mosby.)

Εμφύτευση βλαστοκύστης

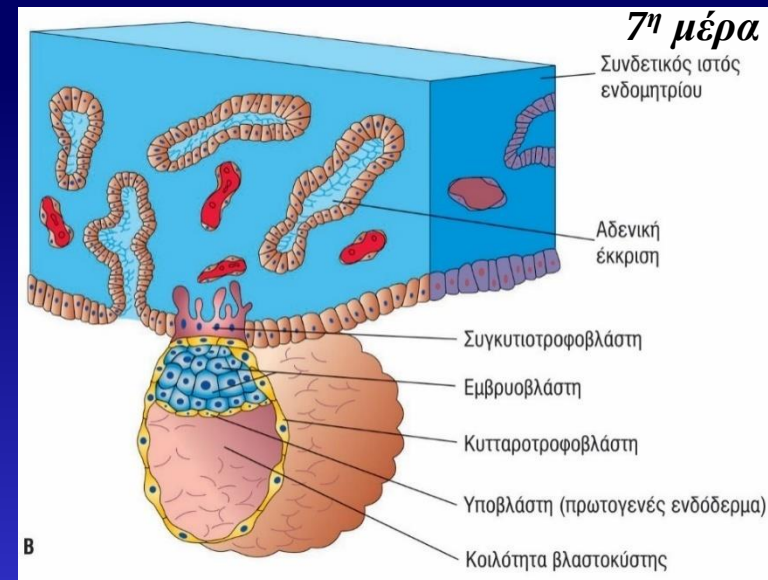
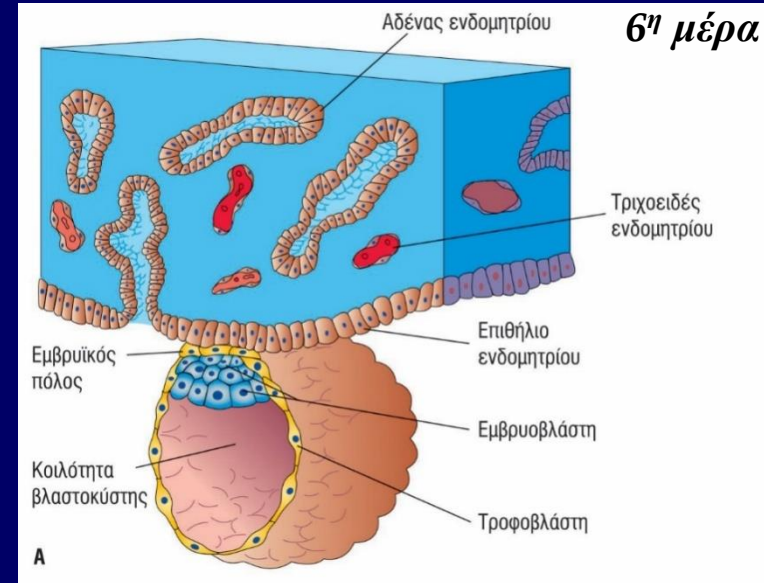
Η εμφύτευση της βλαστοκύστης χαρακτηρίζεται από δύο στάδια:

1) την προσκόλληση της βλαστοκύστης στην επιφάνεια του ενδομητρίου.

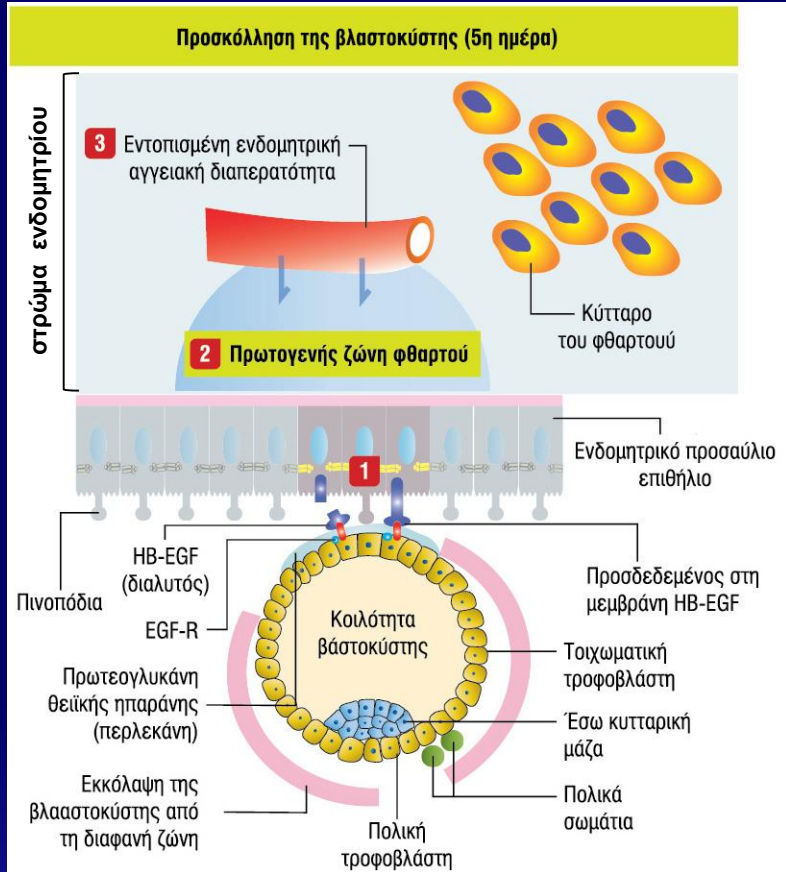
Αρχικά: ασταθής προσκόλληση κυττάρων της πολικής τροφοβλάστης με τα επιθηλιακά κύτταρα του ενδομητρίου
➡ παράθεση βλαστοκύστης

Μετά: σταθερή προσκόλληση

2) την εμφύτευση της βλαστοκύστης μέσω της διείσδυσης των κυττάρων της τροφοβλάστης στο ενδομήτριο



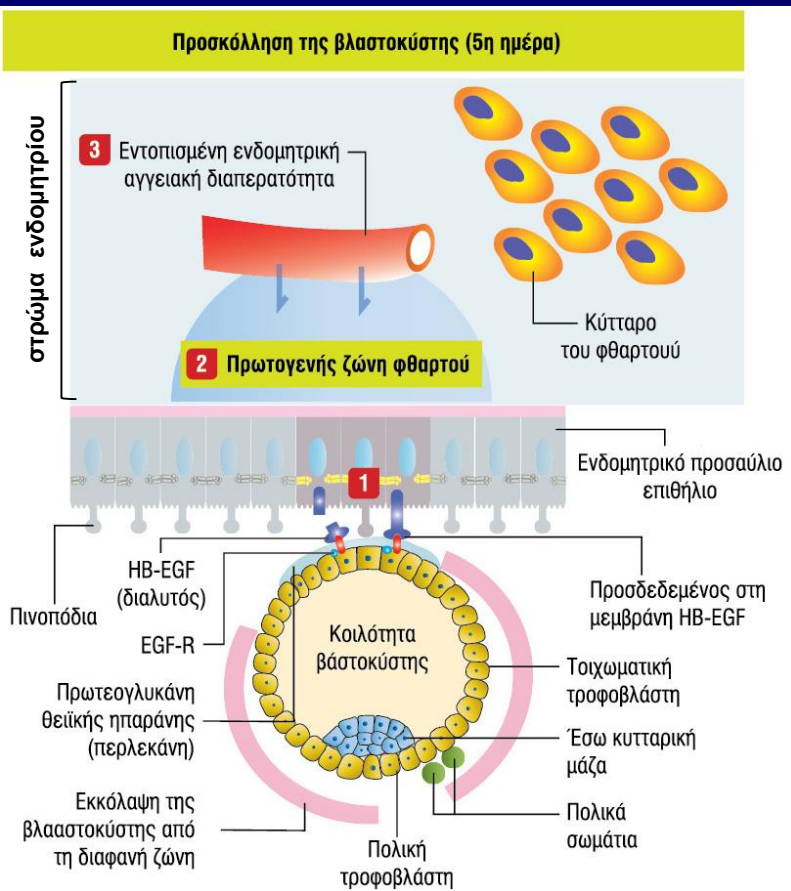
Εμφύτευση βλαστοκύστης



1. Η κορυφαία επιφάνεια των ενδομητρικών επιθηλιακών κυττάρων είναι επικαλυμμένη με την μεμβρανική και τη διαλυτή μορφή του **παράγοντα: «τύπου»-επιδερμικού αυξητικού παράγοντα που δεσμεύει ηπαρίνη (HB-EGF)**
2. Τα τροφοβλαστικά κύτταρα εκφράζουν στην επιφάνειά τους, τον **υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF-R)** και είναι επικαλυμμένα με την **πρωτεογλυκάνη θειϊκής ηπαράνης (περλεκάνη).**

3. Η πρόσδεση του διαλυτού ή/και του μεμβρανικού **HB-EGF** με τον υποδοχέα του (**EGF-R**) επάγει την αυτοφωσφορυλίωση του υποδοχέα και την ισχυρή πρόσδεση της περλεκάνης στον **HB-EGF** → εδραίωση της παράθεσης και της προσκόλλησης της βλαστοκύστης στο επιθήλιο του ενδομητρίου

Εμφύτευση βλαστοκύστης



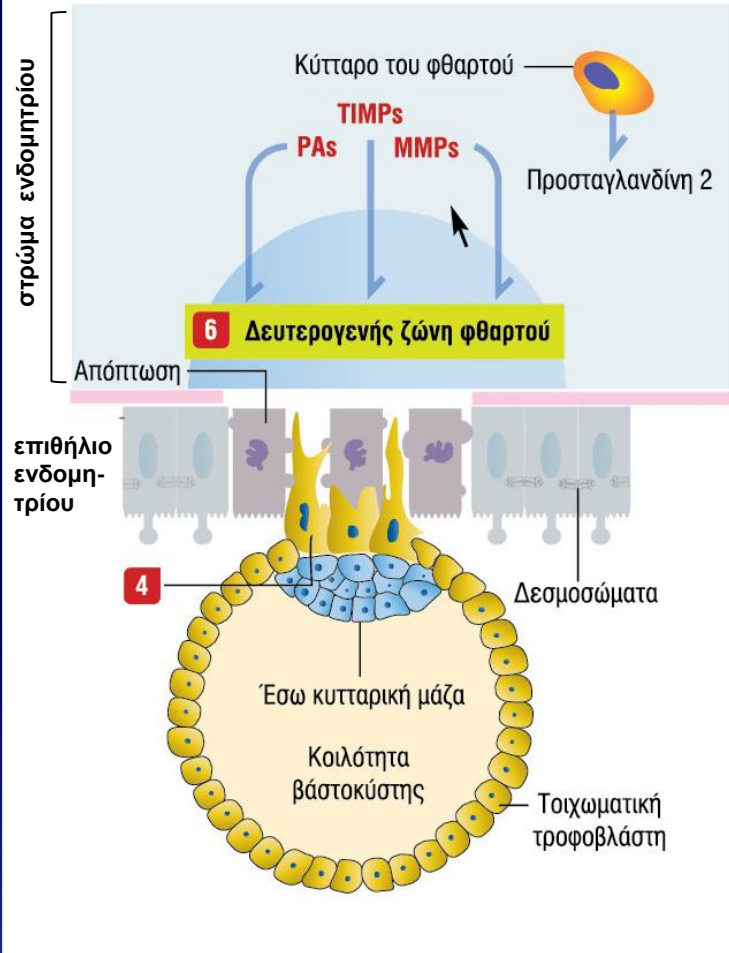
4. Στη συνέχεια, **μικρολάχνες της επιφάνειας των κυττάρων της τροφοβλάστης** (στην βλαστοκύστη) **αλληλεπιδρούν με τα πινοπόδια** –μικρές κυτταροπλασματικές αποφυάδες στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων του ενδομητρίου.

5. Παράλληλα, **οι ινοβλάστες στο στρώμα του ενδομητρίου φθαρτοποιούνται**. Γίνονται επιθηλιοειδή κύτταρα και πολλαπλασιάζονται διαμορφώνοντας την **πρωτογενή ζώνη του φθαρτού**

6. Στην περιοχή της εμφύτευσης παρατηρείται εντοπισμένη **αγγειακή διαπερατότητα**.

Εμφύτευση βλαστοκύστης

Εμφύτευση της βλαστοκύστης (6η-7η ημέρα)



7. Τα κύτταρα της πολικής τροφοβλάστης **εκτείνουν κυτταροπλασματικές αποδυνάδες** ανάμεσα στα επιθηλιακά κύτταρα του ενδομητρίου και εκκρίνουν πρωτεολυτικά ένζυμα ➡ **μειώνεται ο αριθμός των δεσμοσωμάτων** μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων ➡ **διαταράσσεται η μεταξύ τους επαφή και τελικά υφίστανται απόπτωση.**

Αποτέλεσμα: έναρξη της διείσδυσης/ εμφύτευσης της βλαστοκύστης στο ενδομήτριο

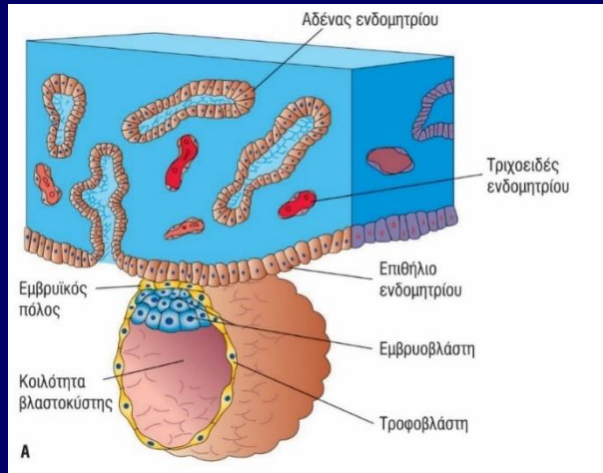
8. Αναδιαμορφώνεται η πρωτογενής ζώνη του φθαρτού με τη δράση **-παρουσία της προσταγλαδίνης 2-** μεταλλοπρωτεϊνών

(MMPs), αναστολέων των MMPs (TIMPs), ενεργοποιητών του πλασμινογόνου (PAs) ➡ διαμόρφωση **της δευτερογενούς ζώνης του φθαρτού**

Εμφύτευση βλαστοκύστης

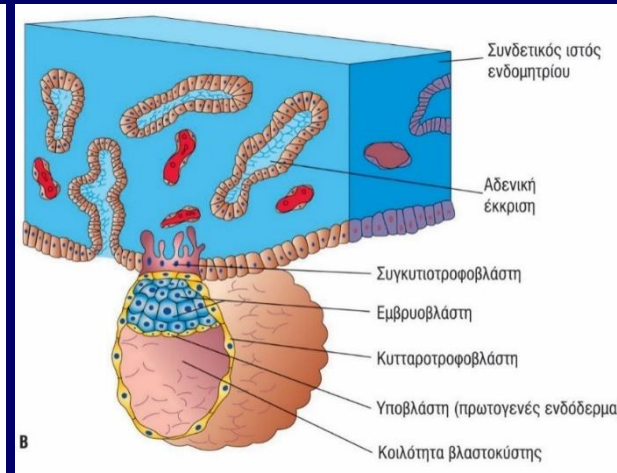
6^η μέρα

Προσκόλληση
βλαστοκύστης

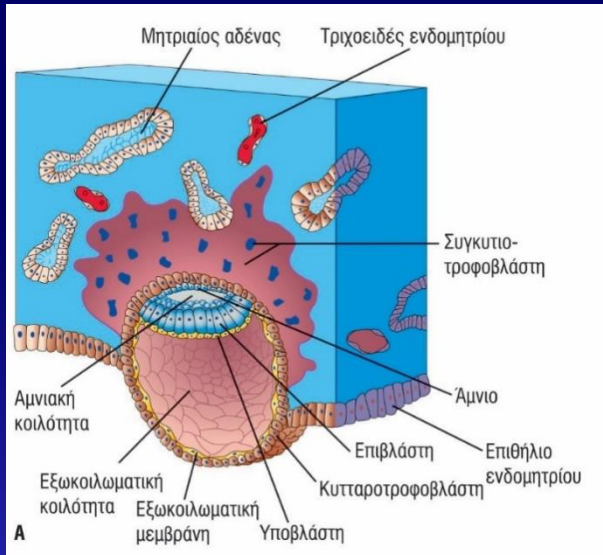


7^η μέρα

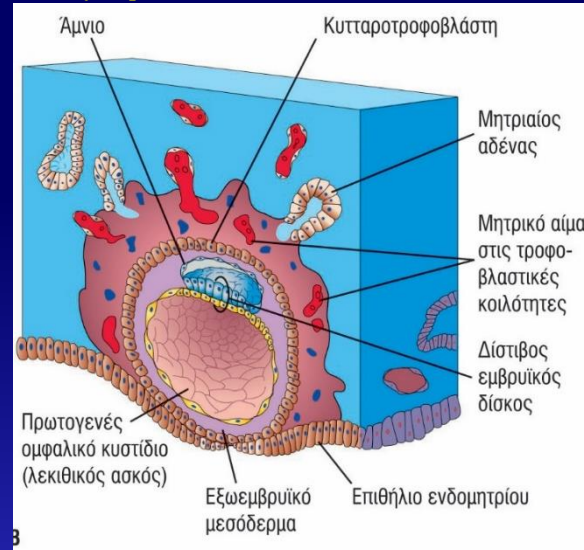
Αρχή εμφύ-
τευσης
βλαστοκύστης



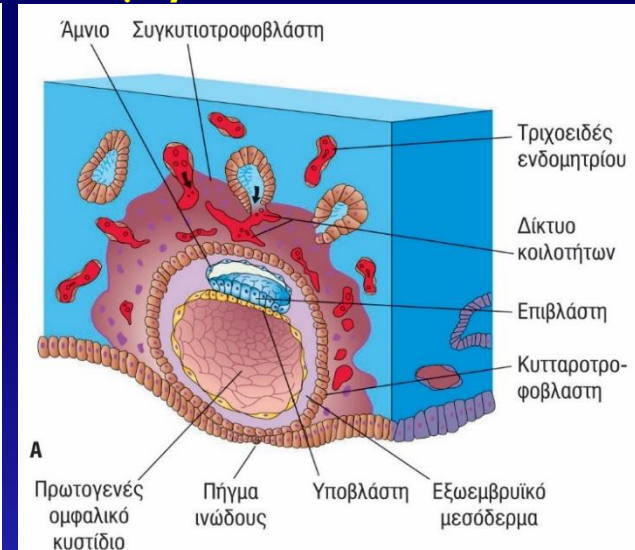
8^η μέρα



9^η μέρα

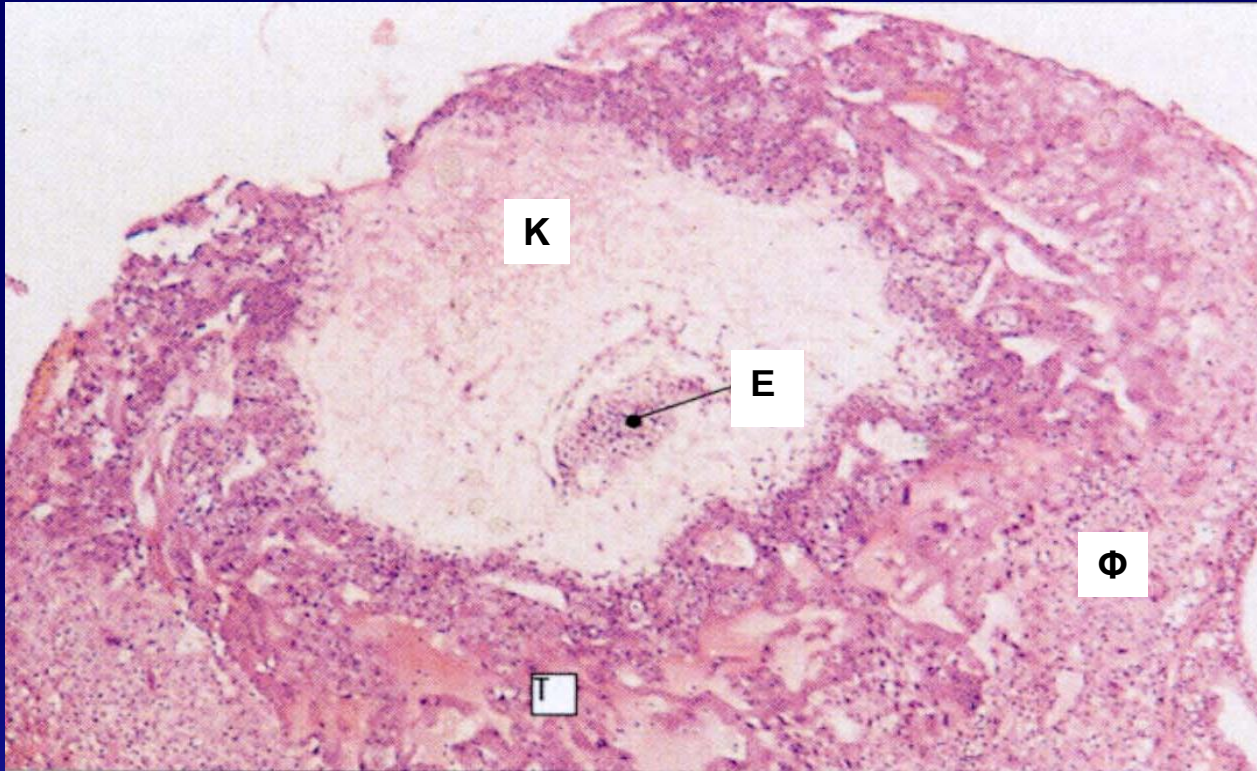


10^η μέρα



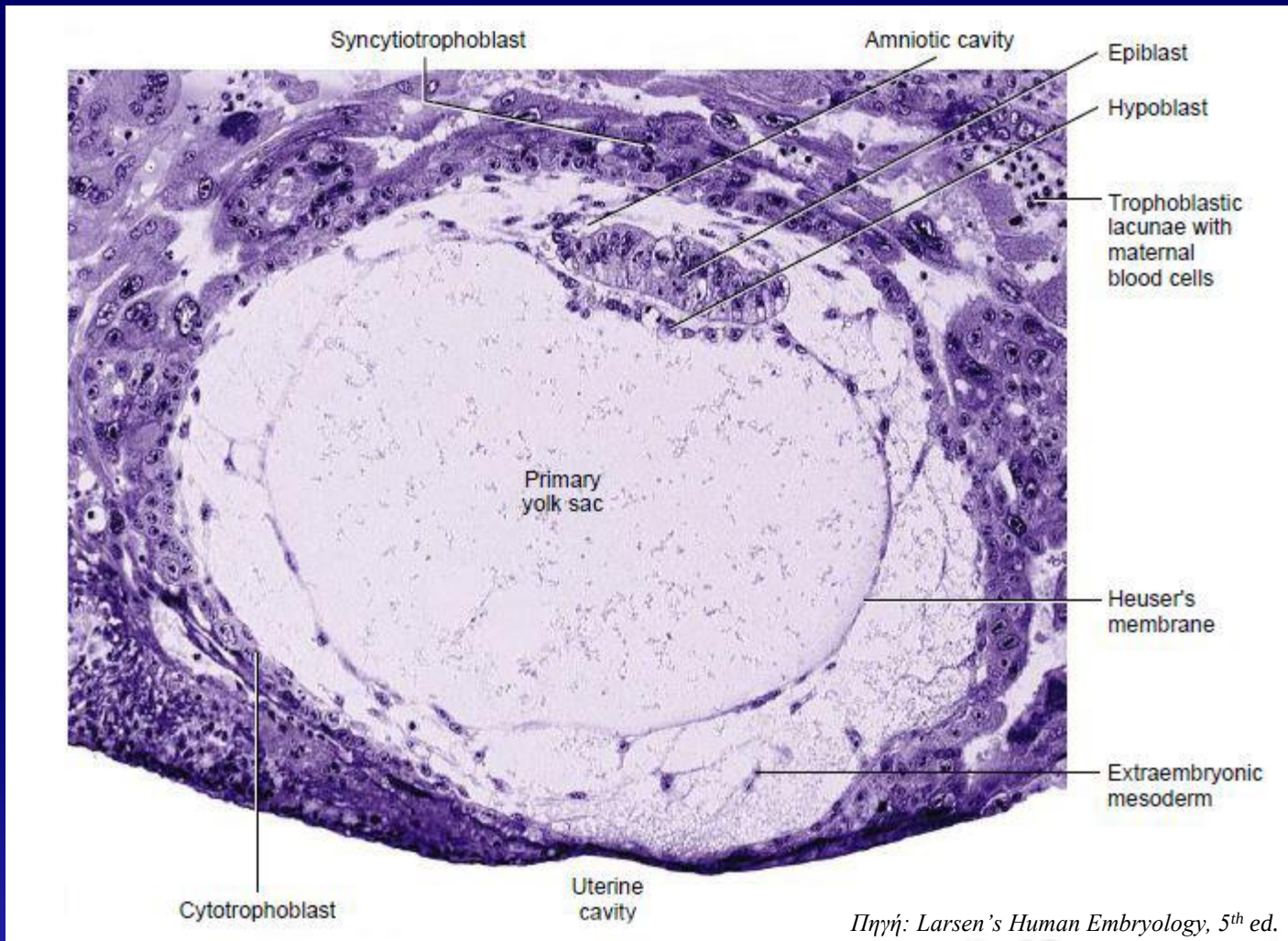
✓ 8^η έως 10^η μέρα: ολοκλήρωση εμφύτευσης της βλαστοκύστης με τη δράση της **συγκυτιοτροφοβλάστης**. Κατά την εμφύτευση, η τροφοβλάστη συνεχίζει να διαφοροποιείται σε συγκυτιοτροφοβλάστη και κυτταροτροφοβλάστη.

Εμφυτευμένη βλαστοκύστη



Ε: έμβρυο, Κ: κοιλότητα βλαστοκύστης, Φ: φθαρτός,
Τ: τροφοβλαστική κοιλότητα

Εμφυτευμένη βλαστοκύστη



Ανθρώπινο έμβρυο, **12 ημερών** μετά τη γονιμοποίηση

Γονιμοποίηση – Αυλάκωση - Εμφύτευση

