

Ανάπτυξη γεννητικού συστήματος θήλεος

Άγγελος Παπασπυρόπουλος

Επίκουρος Καθηγητής

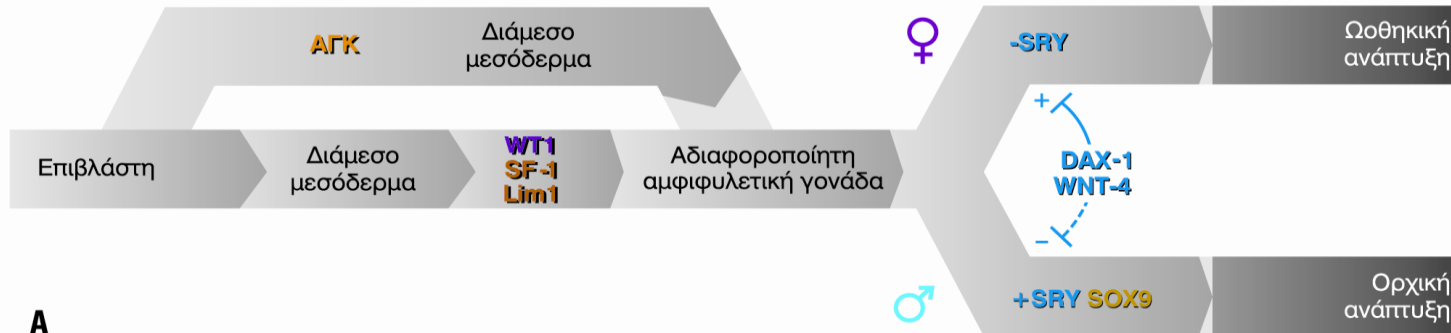
Εργαστήριο Ιστολογίας-Εμβρυολογίας

Αδιαφοροποίητο στάδιο

- Στο θήλυ έμβρυο η απουσία του TDF (ορχεοκαθοριστικός παράγοντας) έχει ως αποτέλεσμα τη διαφοροποίηση της γονάδας σε ωοθήκη
- τέσσερα αναπτυξιακά στάδια
 - αδιαφοροποίητο στάδιο
 - στάδιο διαφοροποίησης
 - περίοδος πολλαπλασιασμού των ωογονίων και ωρίμανσης
 - στάδιο σχηματισμού ωοθυλακίων

Καθορισμός γενετικού φύλου

Διαφοροποίηση
γοναδικού φύλου



A

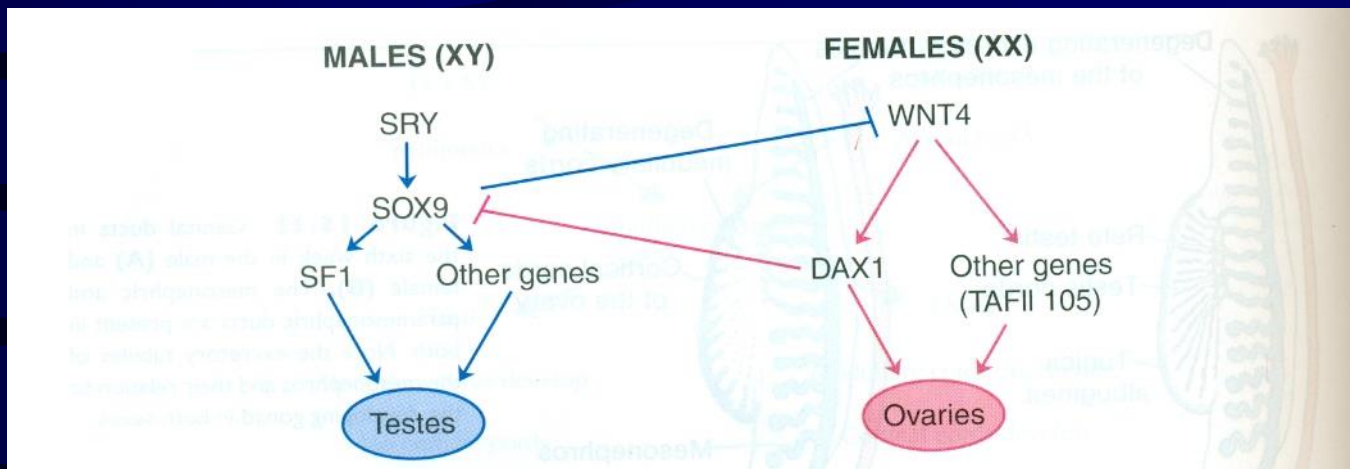
Διαφοροποίηση γοναδικού
φύλου στα θήλεα

Οργανογένεση
(Φαινοτυπικό φύλο)



B

Lim1, το προϊόν του γονιδίου είναι μεταγραφικός παράγοντας με ομοιοπεριοχή, ποντικοί με μετάλλαξη ακέφαλοι, στερούνται νεφρών, γονάδων. Σημαντική θέση στη γενετική ιεραρχία της ανάπτυξης των παραπάνω δομών



Έκφραση των **WNT4** και **SOX9** στις γοναδικές καταβολές και των δύο φύλων.

Στα XY αρρενα άτομα η έκφραση του **SRY** αυξάνει την έκφραση του **SOX9** που με τη σειρά του ενεργοποιεί την έκφραση του **στεροειδογόνου παράγοντα 1 (SF1)** καθώς και άλλων γονιδίων υπεύθυνων για την ορχική διαφοροποίηση. Ταυτόχρονα το **SRY** αναστέλλει την έκφραση του **WNT4**

Στα XX θήλεα άτομα η άρση της αναστολής της έκφρασης του **WNT4** (αποτελεί το καθοριστικό γονίδιο της ωοθήκης) επάγει την έκφραση του **DAX1** που με τη σειρά του αναστέλλει την έκφραση του **SOX9**. Υπό την επίδραση της συνεχιζόμενης έκφρασης του **WNT4** άλλα καθοδικά ως προς αυτό γονίδια στόχοι (ίσως το **TAFII 105**) επάγουν την ωοθηκική διαφοροποίηση

Μοριακή Ρύθμιση

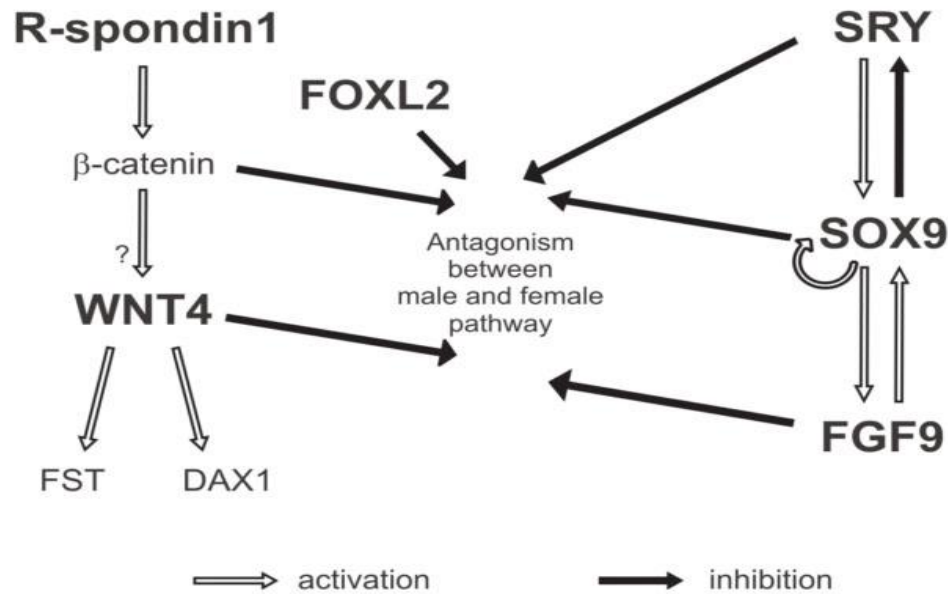
- Το **SRY** κυρίαρχο γονίδιο
- Το SRY δρα σε συνδυασμό με το **SOX9** (αυτοσωμικό γονίδιο), μεταγραφικό παράγοντα που επάγει τη ορχική διαφοροποίηση
- Σύνδεση του γονιδιακού προϊόντος του **SOX9** με τον υποκινητή της **AMH** (αντιμυλλέρειας ορμόνης), ρυθμίζει την έκφρασή της
- Το **SRY** και/ή το **SOX9** επάγουν την έκκριση από τον όρχι του **FGF9** στα κύτταρα Sertoli, χημειοτακτικού παράγοντα για τη μετανάστευση μεσονεφρικών κυττάρων στη γοναδική καταβολή
- Το **SRY** άμεσα ή έμμεσα (διαμέσου του **SOX9**) αυξάνει την έκφραση του **SF1** που επάγει τη διαφοροποίηση των κυττάρων Sertoli και Leydig.
- Το SF1 μαζί με το SOX9 αυξάνουν τη συγκέντρωση της **AMH**
- Στα κύτταρα Leydig το **SF1** αυξάνει την έκφραση της τεστοστερόνης

WNT-4 (χρωμόσωμα 1)

- Έκφραση στην ωοθήκη σηματοδοτικών μορίων που ενεργά εμποδίζουν τη διαφοροποίηση προς την αρρενος τύπου ανάπτυξη των γονάδων
- Το γονίδιο **WNT-4** δρα ως αντι-ορχικό γονίδιο και καταστέλλει συγκεκριμένα αναπτυξιακά στάδια της διαφοροποίησης προς την κατεύθυνση του όρχεως, πιθανόν μέσω αναστολής του Fgf9
- Σε άτομα 46,XY με αντιστροφή φύλου, διπλασιασμός του 1p31-p35 και υπερέκφραση του WNT-4, που με τη σειρά του προκαλεί αύξηση της έκφρασης του DAX-1

The female pathway

The male pathway



- Το γονίδιο **R-spondin 1 (RSPO1, παρακρινικός αυξητικός παράγοντας)** προκαλεί αύξηση της έκφρασης της β -catenin
- Η β -catenin ρυθμίζει τη μεταγραφή γονιδίων που οδηγούν στην ωοθηκική διαφοροποίηση και αναστέλλει την έκφραση γονιδίων που συμμετέχουν στην ορχική διαφοροποίηση
- Καθοδική ενεργοποίηση του **WNT4**.
- Ανεξάρτητη η έκφραση του **Foxl2** από το **RSPO1** και **WNT4**. Η έκφραση των RSPO1, WNT4 και Foxl2 αναστέλλουν τη διαφοροποίηση προς την αρσενική οδό.
- Η έκφραση του **SRY** παίζει αποφασιστικό ρόλο στην αρρενοστυπική διαφοροποίηση. Προκαλεί αύξηση της έκφρασης του **SOX9** και αναστολή προς τη θηλυκή οδό μέσω άμεσης αλληλεπίδρασης του πρωτεϊνικού προϊόντος του SOX9 με τη β -catenin
- Στα θήλα τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα σημαντικό ρόλο στη φυλετική διαφοροποίηση

- Με τα σημερινά δεδομένα η ανάπτυξη της ωοθήκης δεν είναι ένα παθητικό φαινόμενο

- Ρόλος του **DAX1**

Άτομα με XY γονότυπο και θηλυκό φαινότυπο διαθέτουν ακέραιο το SR \bar{Y} , αλλά στο X χρωμόσωμα φέρουν μια διπλασιασμένη περιοχή (DSS, dosage sensitive sex reversal), εντόπιση σε αυτήν του DAX1

- Σημαντικός ο ρόλος των **οιστρογόνων** στη διαφοροποίηση των σωματικών κυττάρων στην ωοθήκη.

–Η ωοθήκη δεν θεωρείται πλέον μια “εξ ορισμού” γονάδα που προκύπτει λόγω απουσίας των αρρενοποιητικών σηματοδοτικών ουσιών

Γονίδια που αφορούν την ανάπτυξη των ωοθηκών

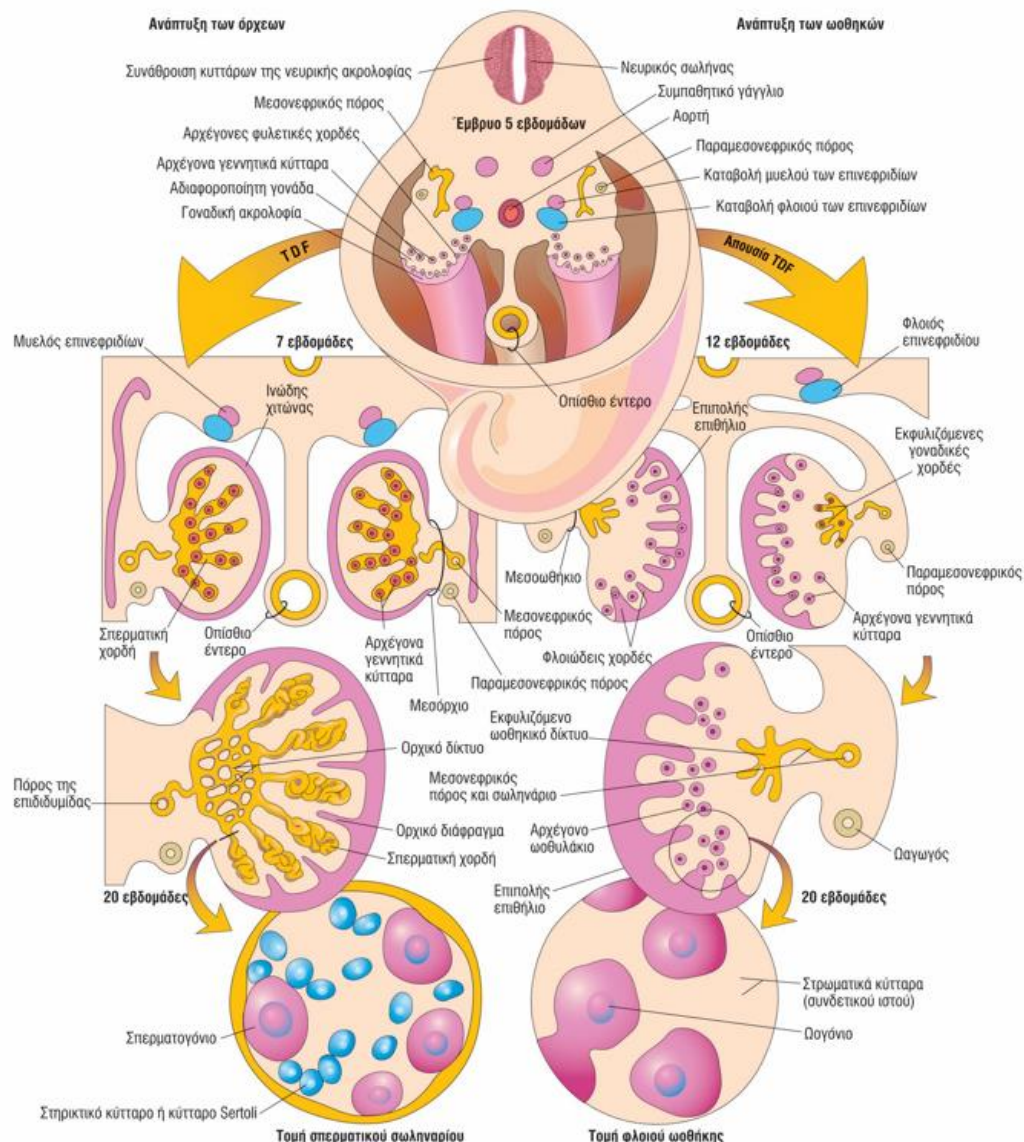
Λίγα γονίδια είναι γνωστά σε σύγκριση με αυτά που αφορούν την ανάπτυξη των όρχεων. Τα παρακάτω γονίδια επηρεάζουν την ανάπτυξη των ωοθηκών:

- Το **ZFX** (Zinc Finger gen , X chromosome)
- Το **FMR1** (fragile site, mental retardation gene)
- Το **Sox3** (Sry related, HMG box, gene 3)
 - Δεν είναι γνωστός ο μηχανισμός δράσης τους

Σπερματικές
χορδές

Ορχικό δίκτυο

Σπερματογόνια
(από τα αρχέγονα
γεννητικά
κύτταρα) και τα
Κύτταρα Sertoli
(από το
μεσέγγυμα)



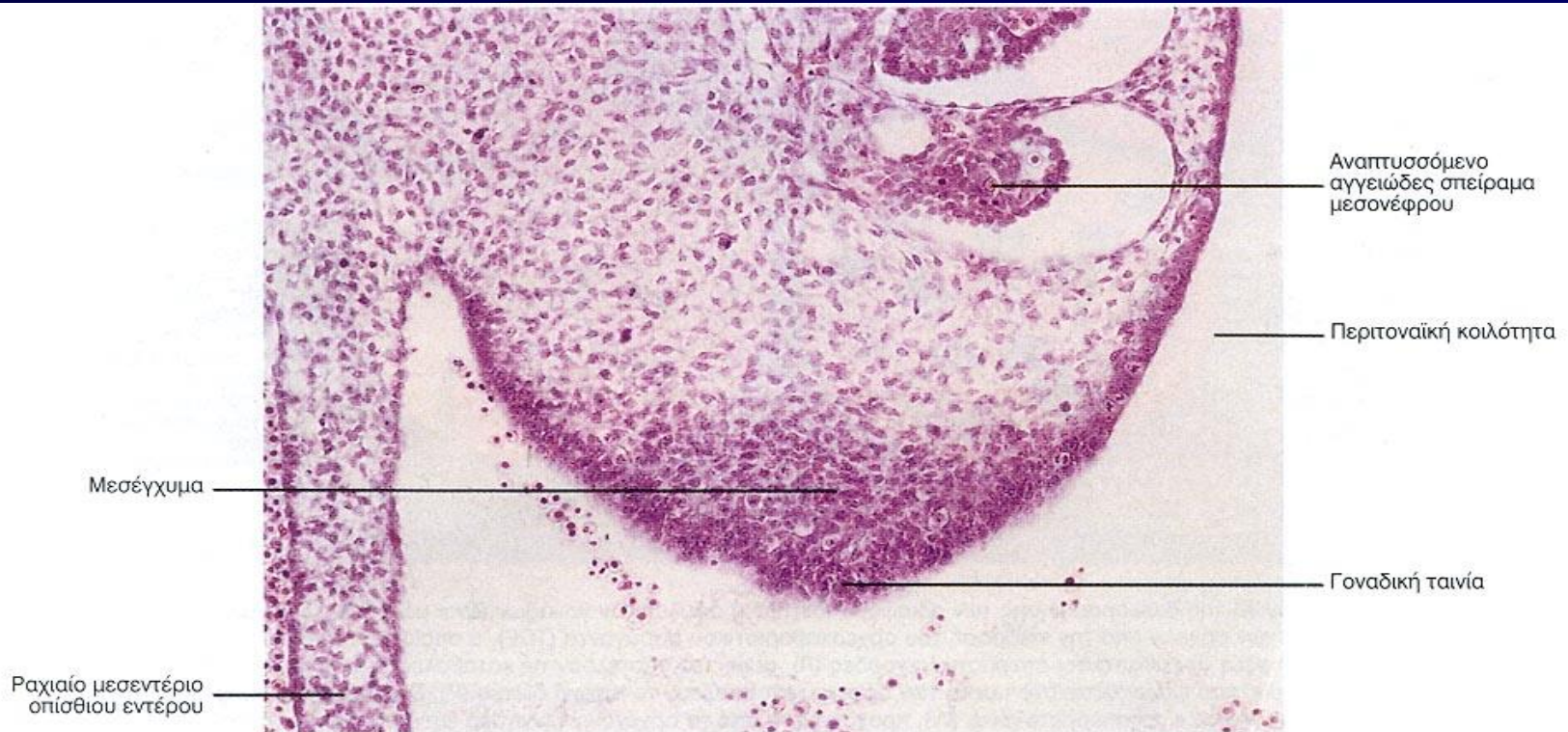
Αρχέγονα
γεννητικά
κύτταρα

Ωογόνια (από τα
αρχέγονα
γεννητικά
κύτταρα)

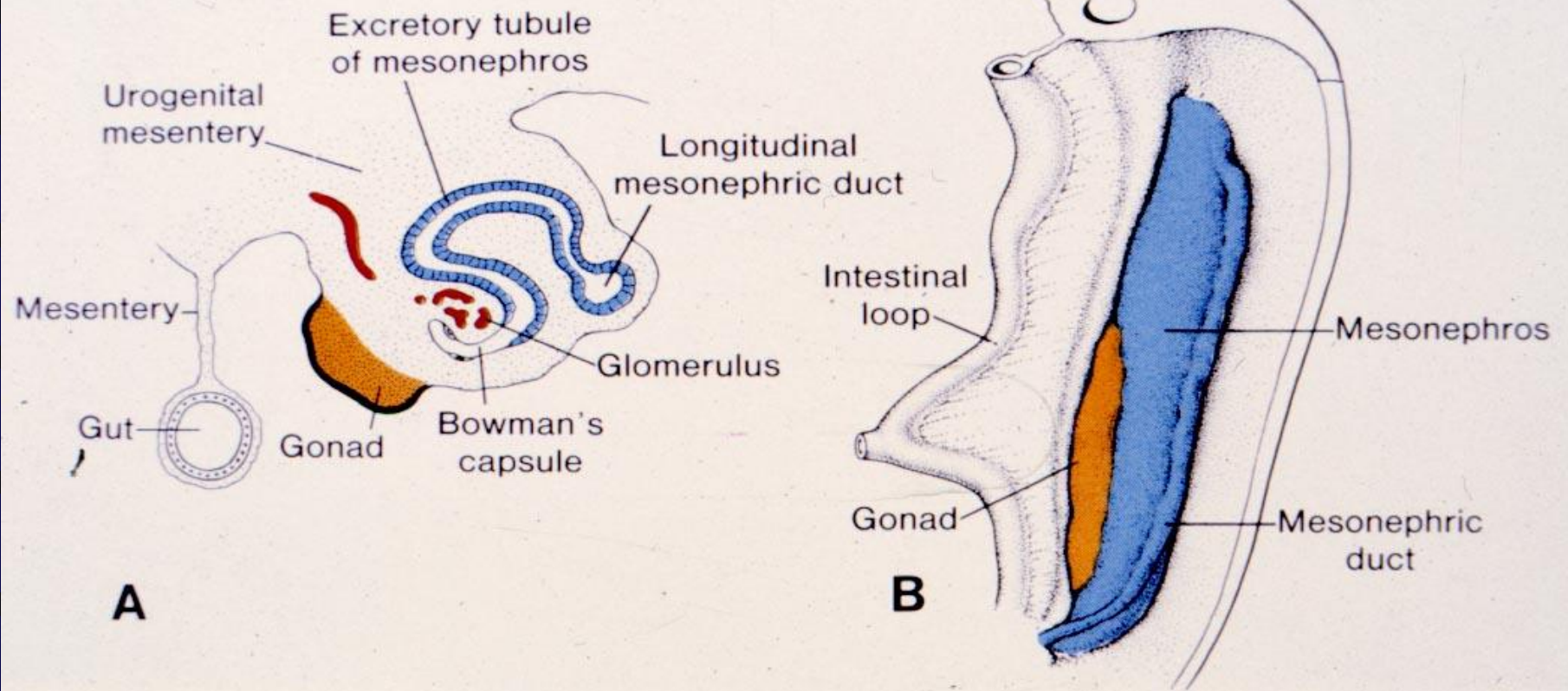
Εικόνα 13-19 Σχηματική απεικόνιση της διαφοροποίησης των αδιαφοροποίητων γονάδων (άνω μέρος της εικόνας) εμβρύου 5 εβδομάδων σε ωοθήκες ή όρχεις. Στην **αριστερή πλευρά** απεικονίζεται η ανάπτυξη των όρχεων υπο την επίδραση του ορχεοκαθοριστικού παράγοντα (TDF), ο οποίος εντοπίζεται στο χρωμόσωμα Y. Προσέξτε ότι οι αρχέγονες φυλετικές χορδές καθίστανται σπερματικές χορδές, οι οποίες αποτελούν τις καταβολές των σπερματικών σωληναρίων. Τα τμήματα των αρχέγονων φυλετικών χορδών, που εισέρχονται στο μυελό των όρχεων, σχηματίζουν το ορχικό δίκτυο. Στη τομή του όρχεως, **κάτω αριστερά**, παρατηρήστε ότι υπάρχουν δύο είδη κυττάρων, τα σπερματογόνια, προερχόμενα από τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα και τα σπυρματικά κύτταρα ή κύτταρα του Sertoli, προερχόμενα από το μεσέγγυμα. Στη **δεξιά πλευρά** απεικονίζεται η ανάπτυξη των ωοθηκών απουσία του TDF. Οι φλοιώδεις χορδές εκφύονται από το επιπολής επιθήλιο της γονάδας, ενώ μέσα σε αυτές έχουν εισέλθει τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα, τα οποία διαφοροποιούνται σε ωογόνια. Τα θυλακικά κύτταρα προέρχονται από το επιπολής επιθήλιο των ωοθηκών. Τα βέλη δείχνουν τις αλλαγές που συμβαίνουν καθώς αναπτύσσονται οι γονάδες (όρχεις και ωοθήκες).



Εικόνα 10-12. Ανατομικό παρασκεύασμα κοιλίας και πυέλου εμβρύου σταδίου 22 κατά Carnegie, περί την 54η ημέρα. Τα επινεφρίδια, τα οποία απεικονίζονται στην Εικόνα 10-6, έχουν αφαιρεθεί. Προσέξτε το μεγάλο μέγεθος των γονάδων (μελλοντικών όρχεων ή ωοθηκών). Προσέξτε την παρουσία των προσωρινών μεσонеφρικών νεφρών. Οι εν λόγω νεφροί λειτουργούν λίγες εβδομάδες και εκφυλίζονται περί τα τέλη του τελευταίου τριμήνου. (Από το βιβλίο του Nishimura H (ed): *Atlas of Human Prenatal Histology*. Tokyo, Igaku-Shoin, 1983).



Εικόνα 10-13. Φωτομικρογραφία εγκάρσιας τομής κοιλίας εμβρύου σταδίου 16 κατά Carnegie, περί την 40η ημέρα, που δείχνει τη γοναδική (γεννητική) ταινία, η οποία θα αναπτυχθεί σε όρχι ή ωθήκη ανάλογα με το γενετικό φύλο του εμβρύου. Το φύλο του εμβρύου δεν είναι δυνατόν να αναγνωρισθεί μορφολογικώς σε αυτό το στάδιο. (Για την εξωτερική εμφάνιση και το μέγεθος του εμβρύου κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου, βλ. την Εικόνα 2-18). Η αναπτυσσόμενη γονάδα αποτελείται ως επί το πλείστον από μεσέγχυμα προερχόμενο από το κοιλωματικό επιθήλιο της γοναδικής ταινίας.



• Προέλευση των **αδιαφοροποίητων** ή **αμφιφυλετικών γονάδων** από την ουρογεννητική ακρολοφία

-στο μέσον της 5ης εβδομάδας προβάλλουν από τη μεσοκοιλιακή επιφάνεια του μεσόνεφρου προς τη ρίζα του ραχιαίου μεσεντερίου

• Οι γονάδες αποκτούν τα φυλετικά χαρακτηριστικά την 7η εβδομάδα-απουσία των σπερματικών χορδών

• 7η εβδομάδα → γεννητικό σύστημα άρρενος και θήλεος ακολουθούν αποκλίνουσες πορείες

- Η εγκατάσταση των ΑΓΚ (αρχέγονων γεννητικών κυττάρων) στη γονάδα ανεξάρτητη του TDF, αλλά αναγκαία για τη γονιμότητα -όχι όμως για την ορχική διαφοροποίηση
- Βιώσιμα ΑΓΚ απαραίτητα για την ωοθηκική διαφοροποίηση-απουσία εγκατάστασης των ΑΓΚ στη γονάδα ή όταν αυτά είναι ανώμαλα και εκφυλίζονται (XO) → υποστροφή γονάδων και ινώδεις ωοθήκες

Στάδιο διαφοροποίησης

- Η ανάπτυξη της ωοθήκης καθυστερεί σε σχέση με τον όρχι-ιστολογικά αναγνωρίσιμη έως τη 10η εβδομάδα
- 6η εβδομάδα-πολλαπλασιασμός του κοιλωματικού (ή επιπολής) επιθηλίου, σχηματίζονται οι αρχέγονες φυλετικές χορδές
 - κυρίως στη μυελώδη μοίρα-εξαφανίζονται και αντικαθίστανται από αγγειοβριθή ιστό
- 7η εβδομάδα -δευτερογενείς φυλετικές χορδές από το κοιλωματικό επιθήλιο-φλοιώδεις χορδές
- Προέλευση των ωοθηκικών χορδών
 - από το κοιλωματικό επιθήλιο
 - Στα θήλεα άτομα δεν αποδεικνύεται μετανάστευση των κυττάρων του μεσόνεφρου. Πιθανόν φθάνουν έως την πύλη και σχηματίζουν το ωοθηκικό δίκτυο

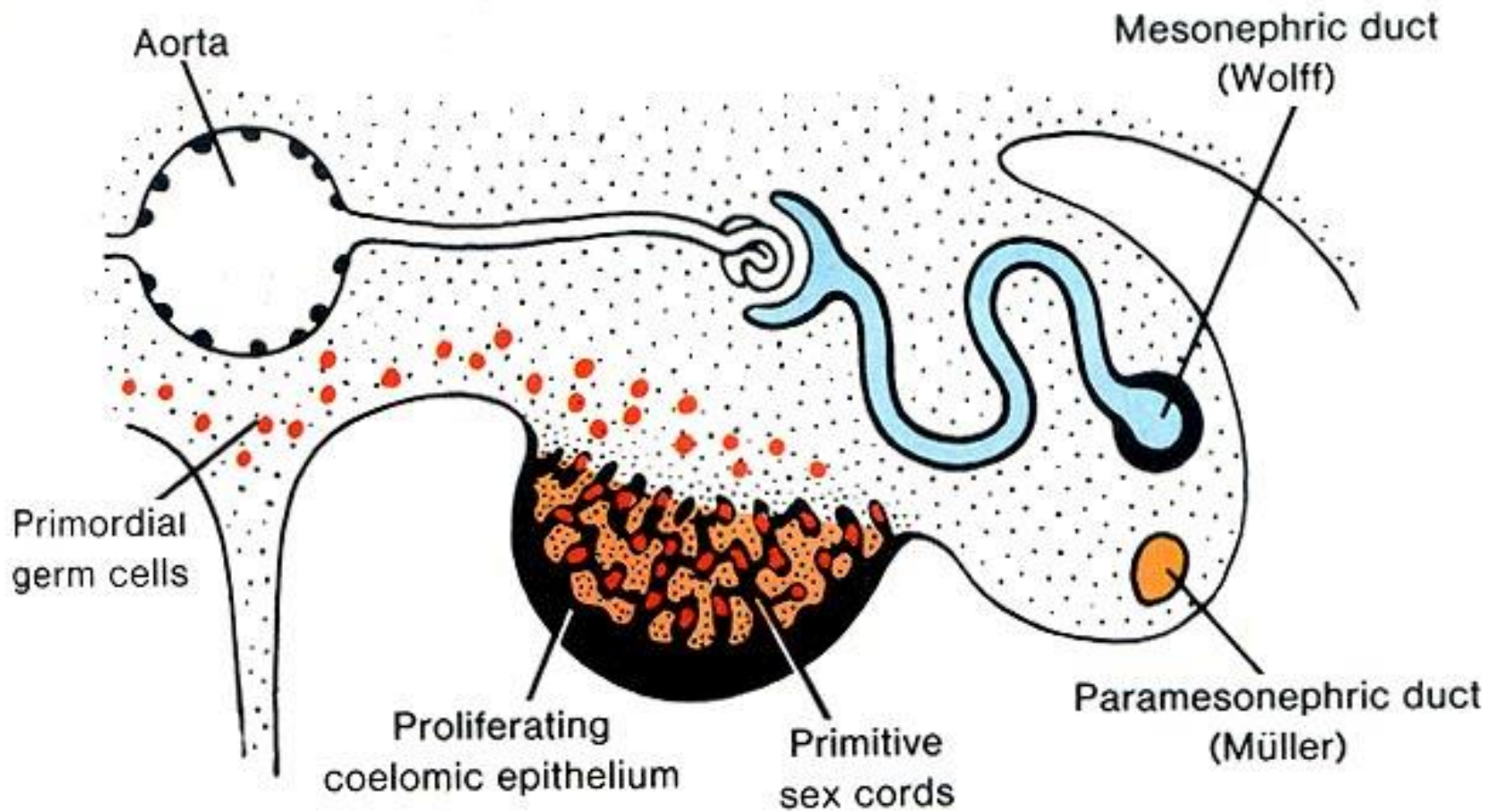
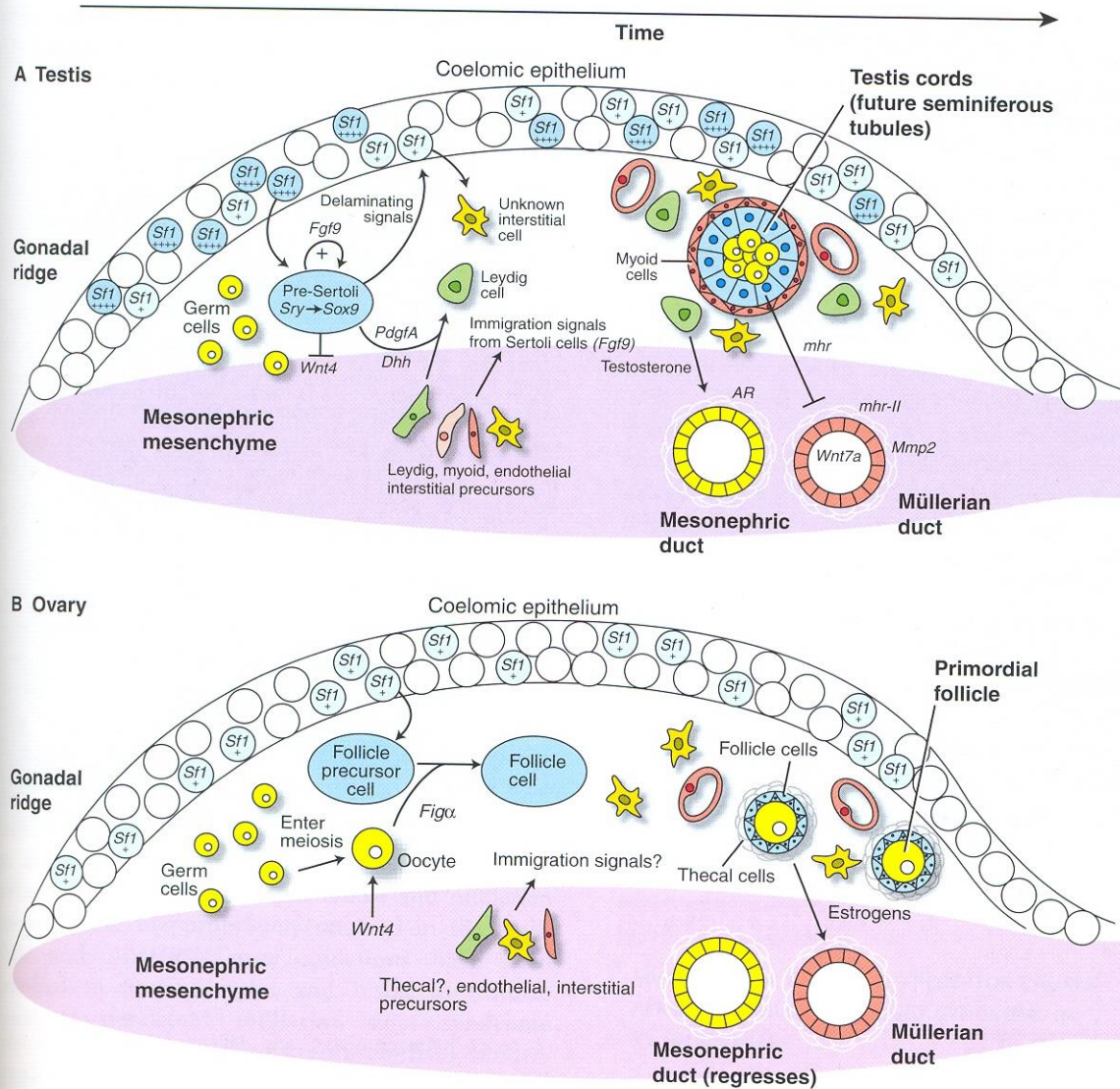


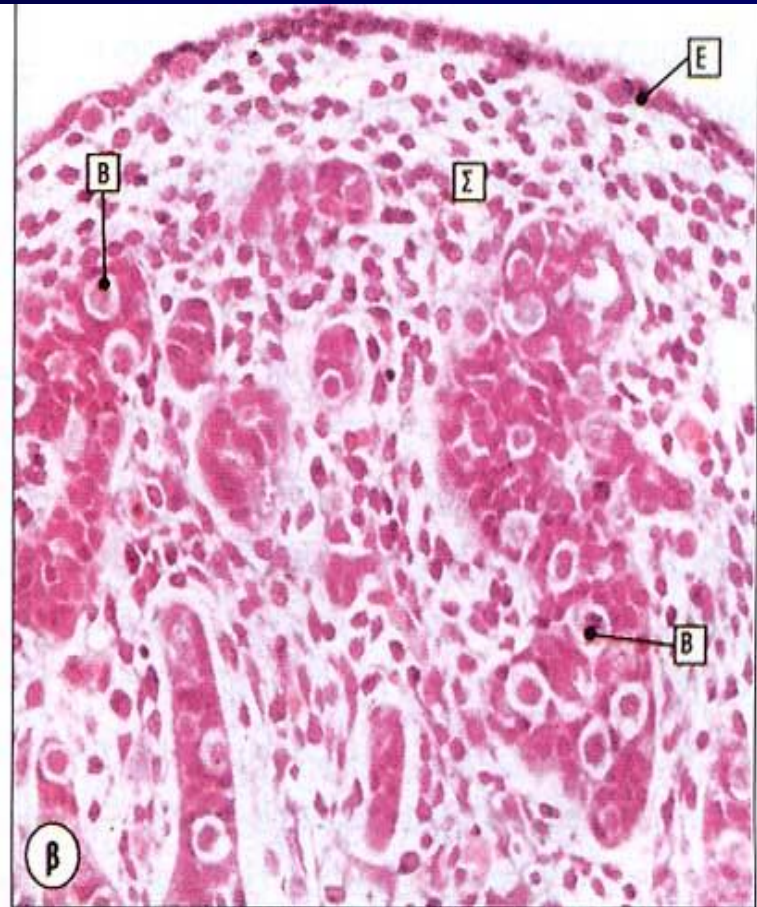
Figure 15-16. Schematic transverse section through the lumbar region of a 6-week embryo, showing the indifferent gonad with the primitive sex cords. Some of the primordial germ cells are surrounded by cells of the primitive sex cords.



• Τα θυλακικά κύτταρα στην ωθήκη προέρχονται από το κοιλωματικό επιθήλιο της γοναδικής καταβολής και περιβάλλουν αθροίσματα των βλαστικών γεννητικών κυττάρων που διαφοροποιούνται σε **ωογόνια** που πολλαπλασιάζονται και εισέρχονται στην πρόφαση της 1ης μειωτικής διαίρεσης σχηματίζοντας τα **πρωτογενή ωοκύτταρα**.

• Τα τελευταία επάγουν τα γειτονικά σωματικά στρωματικά κύτταρα να διαφοροποιηθούν σε θυλακικά κύτταρα και να σχηματιστούν **αρχέγονα ωοθυλάκια**

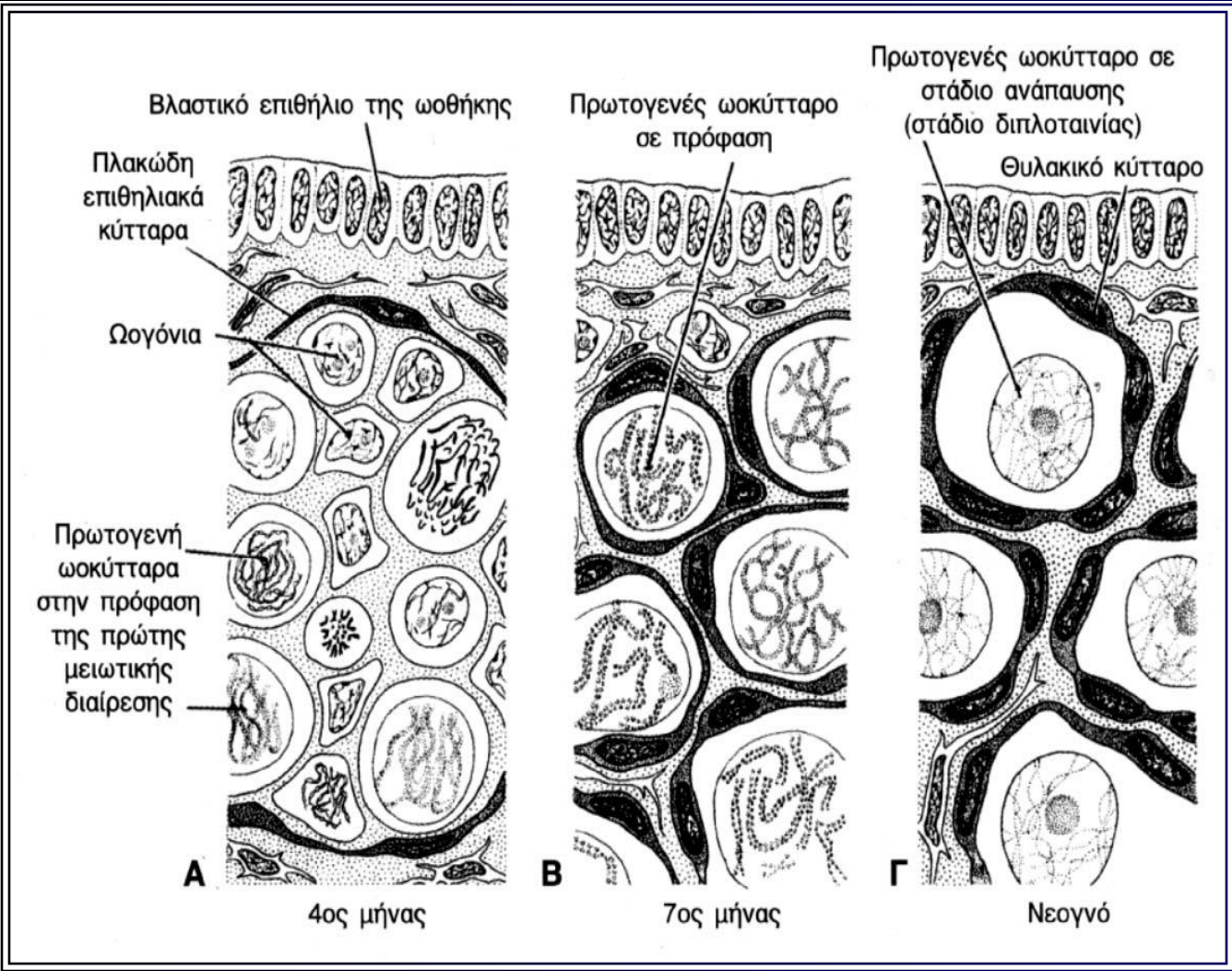
Figure 15-21. Overview of the transcription factors, growth factors, and origin of various cell types responsible for forming the male, A, and female, B, gonads. AR, Androgen receptor.



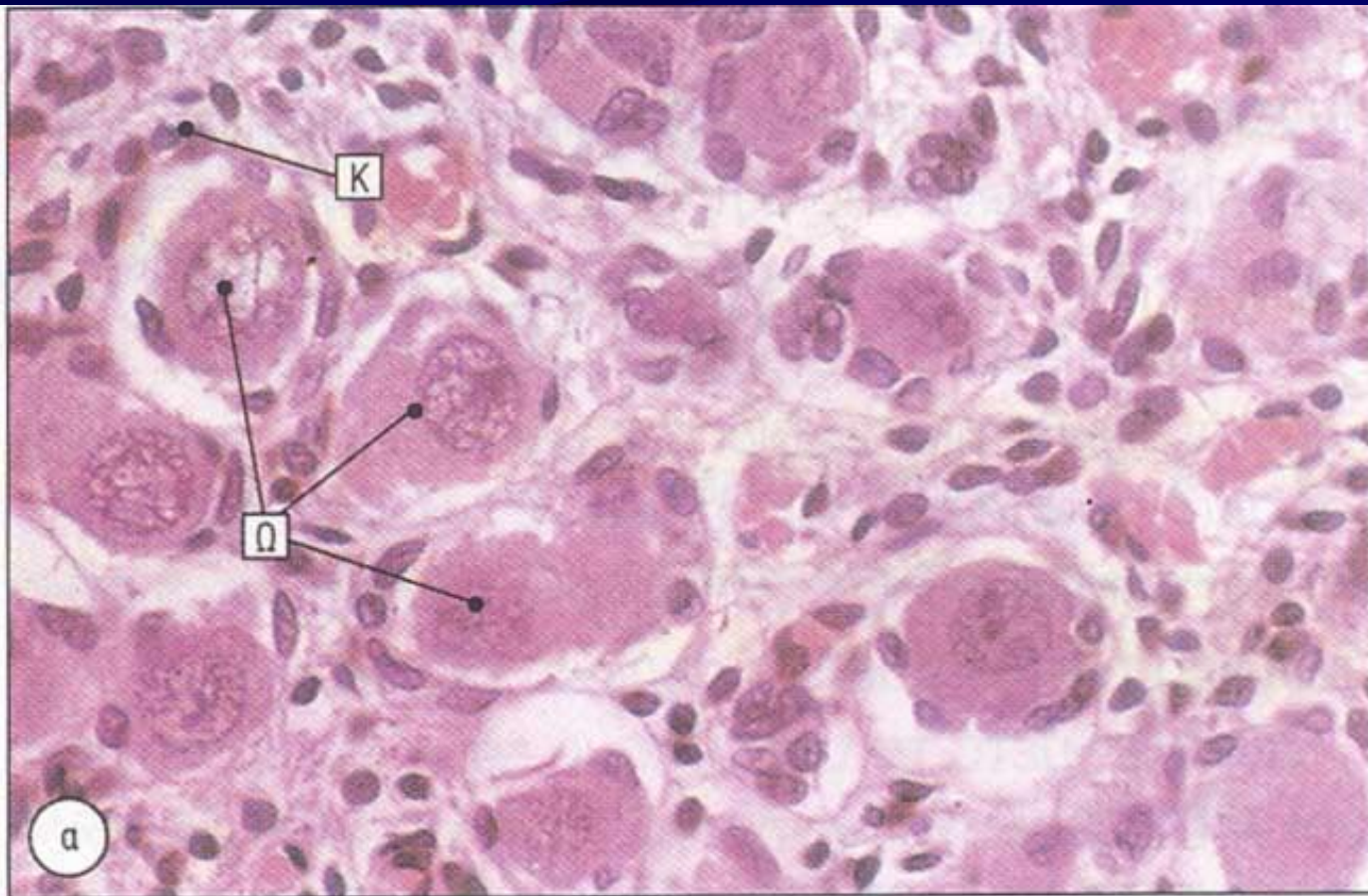
. Ωοθήκη (Ω) εμβρύου 9 εβδομάδων κοντά στον αναπτυσσόμενο νεφρό (N). B, Σ' αυτό το στάδιο της ανάπτυξης τα αρχέγονα βλαστικά κύτταρα (B) βρίσκονται μέσα στο στρώμα των φλοισακών χορδών. Η επιφάνεια της ωοθήκης καλύπτεται από μια στιβάδα επιθηλιακών κυττάρων (E).

- 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

Σχηματική απεικόνιση τμήματος ωοθήκης σε διάφορα στάδια της ανάπτυξης

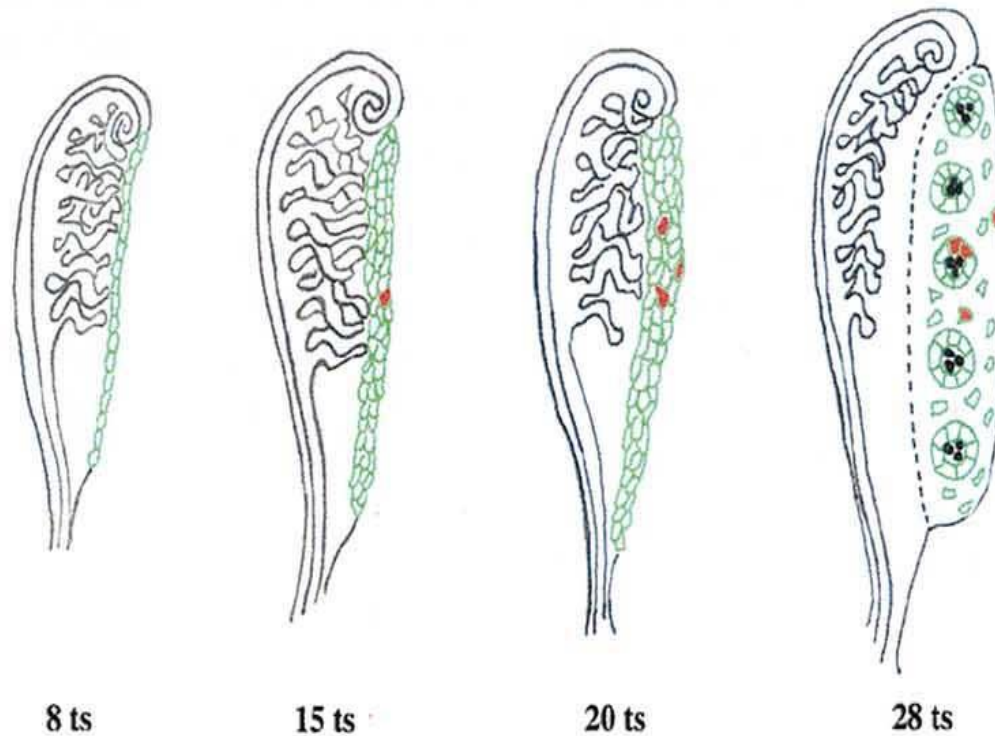


- A. Τον 4ο μήνα
- B. Τον 7ο μήνα
- Γ. Κατά την γέννηση



Μικροφωτογραφία ωθηκικού φλοιού από έμβρυο 32 εβδομάδων. Παρατηρούνται πολυάριθμα αρχέγονα ωθυλήκια, καθένα από τα οποία αποτελείται από το πρωτογενές ωκύτταρο (Ω), που περιβάλλεται από μια στιβάδα αποηλατισμένων κυττάρων (K). Τα περισσότερα αρχέγονα ωθυλήκια υφίστανται ατρησία κατά τη βρεφική και παιδική ηλικία, όπως και κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής περιόδου.

- Witschi, 1951 πρότεινε το μοντέλο ότι η ωοθήκη αναπτύσσεται από το κοιλωματικό επιθήλιο, ενώ ο όρχις από το μυελική περιοχή της γονάδας
- Πιο πρόσφατα (Capel B, Mechanisms of Development, 2000, 92:89-103) προτάθηκε ένα άλλο μοντέλο, όπου η γονάδα αποτελεί διδύναμη καταβολή με μονήρη κύτταρα που είναι δυνατόν να ακολουθήσουν μια από τις δύο δυνατές αναπτυξιακές οδούς. Οι μελέτες ιχνηλασίας των κυττάρων κατέδειξαν ότι τα κύτταρα των χορδών προέρχονται από το **κοιλωματικό επιθήλιο** στους όρχις και στις ωοθήκες
 - Τα κύτταρα δεν υφίστανται εκτεταμένη απόπτωση στη φλοιώδη περιοχή του όρχι και στη μυελική περιοχή της ωοθήκης
- Στην πρώιμη γονάδα υπάρχουν πρόδρομα κύτταρα και για τα στηρικτικά κύτταρα και για τα κύτταρα που εκκρίνουν στεροειδή



Model of DiI lineage experiments. The coelomic epithelium contributes multiple cell types to the XX and XY gonad from the earliest stages of gonadal development. When single coelomic epithelial cells are labeled between 15 and 18 t.s. (just prior to 11.5 d.p.c.) with DiI (red), they give rise to supporting cell precursors and other lineages within XX and XY gonads. In the XY gonad some cells labeled at 15–18 t.s. differentiate as Sertoli cells enclosing germ cells (black) inside testis cords by 28 t.s. (12.5 d.p.c.). Other labeled cells reside in the interstitial space.

DiI (1,1-dioctadecyl-3,3,3'-tetramethylindocarbocyanine perchlorate), λιποδιαλυτή φθορίζουσα χρωστική που ενσωματώνεται στην κυτταρική μεμβράνη

- Τα στηρικτικά πρόδρομα κύτταρα μπορούν να διαφοροποιηθούν είτε σε κύτταρα Sertoli είτε σε κοκκιώδη κύτταρα
 - Σε μωσαϊκές γονάδες τα XY κύτταρα μπορούν να διαφοροποιηθούν σε κοκκιώδη κύτταρα και τα XX σε κύτταρα Sertoli
- Πιθανόν τα κύτταρα Leydig και τα θηκικά κύτταρα να προέρχονται από ένα κοινό στεροειδογόνο πρόδρομο κύτταρο
- Τα παραπάνω αποτελέσματα δεν αποκλείουν την πιθανότητα μιας δεύτερης κυτταρικής σειράς στηρικτικών κυττάρων με προέλευση από το μεσόνεφρο (πόρο και σωληνάρια) ή με *in situ* διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών κυττάρων της γονάδας

- Τέλος της πρώιμης εμβρυϊκής περιόδου
 - ανάπτυξη φλοιώδους και μυελώδους μοίρας
 - εκφύλιση μυελωδών χορδών το 3ο τρίμηνο της κύησης
 - 4ο μήνα της κύησης έναρξη σχηματισμού αρχέγονων ωοθυλακίων
- 2ο τρίμηνο της κύησης λεπτός ινώδης χιτώνας

Ανάπτυξη των γεννητικών πόρων

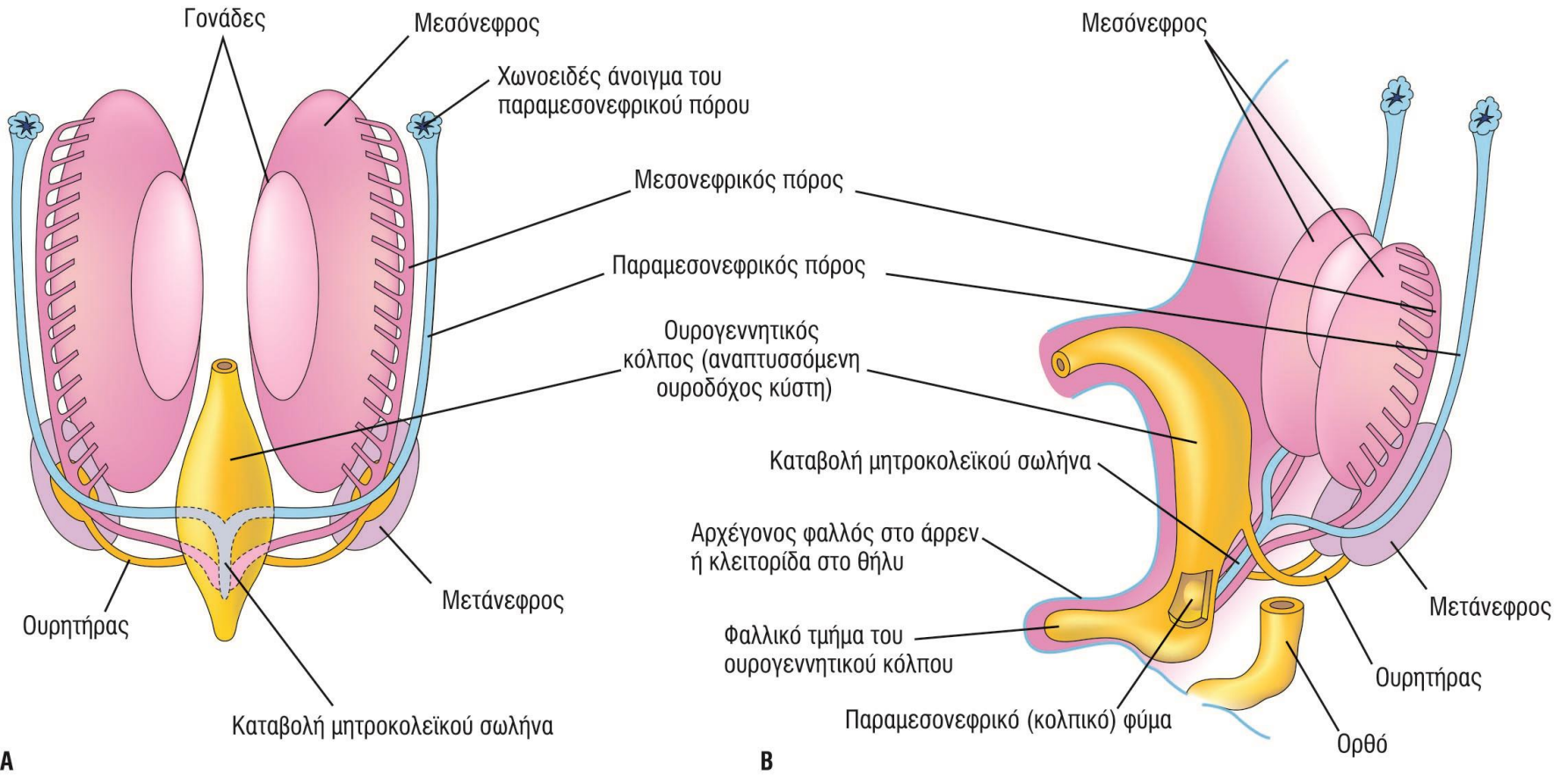
- **Αδιαφοροποίητο στάδιο**, 5η και 6η εβδομάδα
 - τους πόρους του Wolff (μεσонеφρικοί)
 - τους πόρους του Müller (παραμεσонеφρικοί)
- Έλλειψη τεστοστερόνης -εκφύλιση των μεσонеφρικών πόρων - υπολείμματα αυτών στο μεσωθήκιο-σχηματίζουν το **επωθήκιο**
- η ουραία περιοχή του μεσонеφρικού πόρου στον πλατύ σύνδεσμο σχηματίζει το **παραωθήκιο**
 - υπολείμματα του τελικού ουραίου μεσонеφρικού πόρου στο τοίχωμα της μήτρας, κολεό ή τράχηλο → κύστεις του Gartner

Διαφοροποίηση της μήτρας και του ωαγωγού

- Διαμέσου της κεφαλοουραίας εγκόλπωσης του κοιλωματικού επιθηλίου (40η ημέρα της κύησης) αναπτύσσονται οι παραμεσονεφρικοί πόροι
- Η απουσία της AMH (αντιμυλλέρειας ορμόνης) επιτρέπει την ανάπτυξη και διαφοροποίηση των παραμεσονεφρικών πόρων
- Στο επίπεδο της μέσης γραμμής συνένωση των άκρων των παραμεσονεφρικών πόρων πριν έλθουν σε επαφή με τον ουρογεννητικό κόλπο και διαχωρισμός μεταξύ τους με το **μητριάιο διάφραγμα**

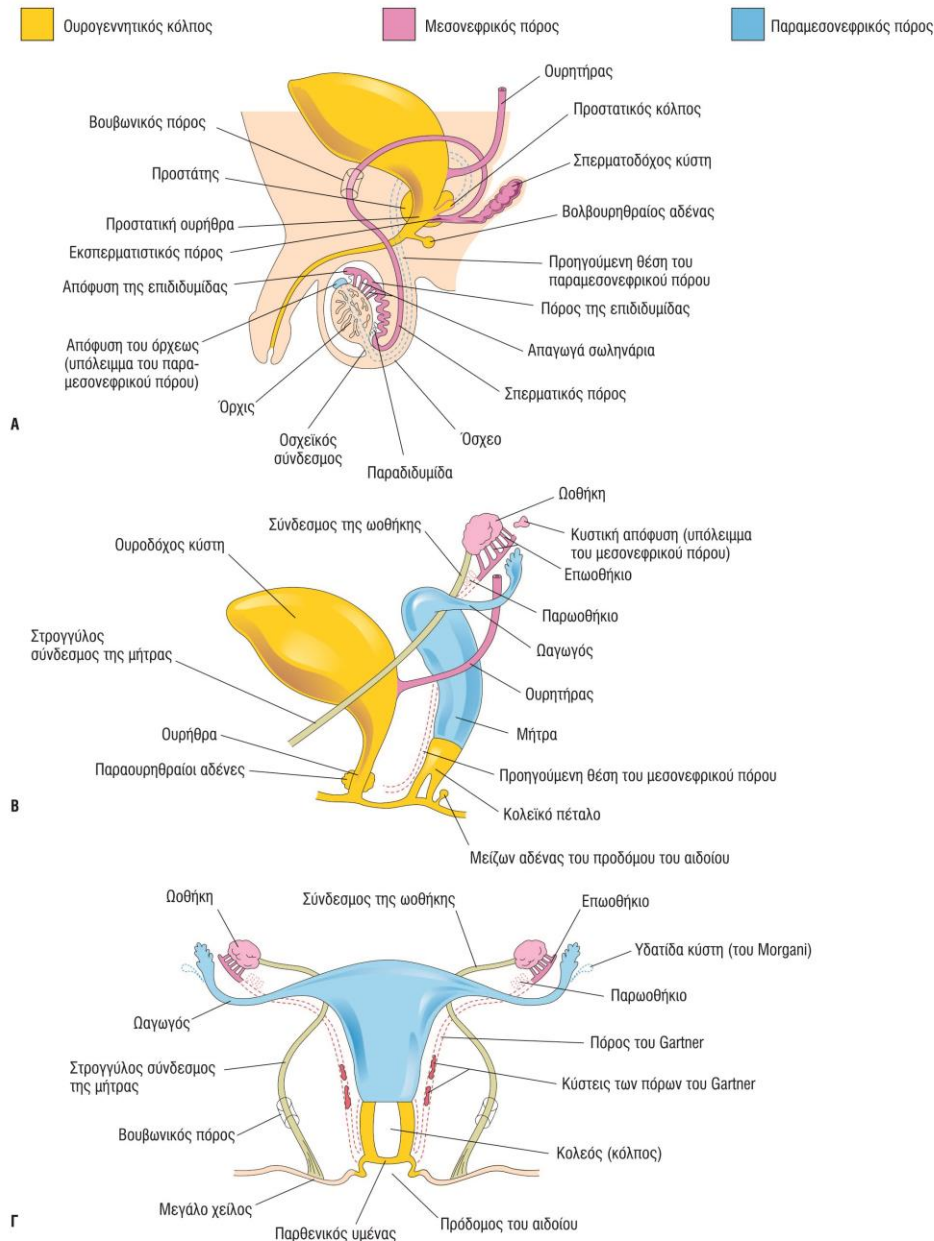
Wnt σηματοδότηση

- Η πρώιμη ανάπτυξη των παραμεσονεφρικών πόρων εξαρτάται από την έκφραση του Wnt4 από το γειτονικό μεσέγχυμα
- Έκφραση του Wnt7 στο επιθήλιο των παραμεσονεφρικών πόρων
- Η έκφραση του ανωτέρω γονιδίου σημαντική για την διατήρηση της αλληλουχίας έκφρασης των ομοιωτικών HOX γονιδίων στη γεννητική οδό του θήλεος
- Hoxa-10 στη μήτρα, Hoxa-11 στη μήτρα και τράχηλο, Hoxa-112 άνω μοίρα του κόλπου



Εικόνα 13-21 **A.** Σχηματική απεικόνιση της κοιλιακής επιφάνειας του οπίσθιου τοιχώματος εμβρύου ηλικίας 7 εβδομάδων, που δείχνει τα δύο ζεύγη των γεννητικών πόρων κατά τη διάρκεια του αδιαφοροποίητου σταδίου της ανάπτυξης. **B.** Πλάγια όψη εμβρύου 9 εβδομάδων που δείχνει το παραμεσонеφρικό (κολπικό) φύμα, στο ραχιαίο τοίχωμα του ουρογεννητικού κόλπου. Αυτό θα εξελιχθεί στον παρθενικό υμένα στα θήλεα (βλέπε Εικ. 20Γ) και στο σπερματικό λοφίδιο στα άρρενα.

Επωοθήκιο- Παραωοθήκιο: μη λειτουργικά κατάλοιπα των μεσонеφρικών πόρων

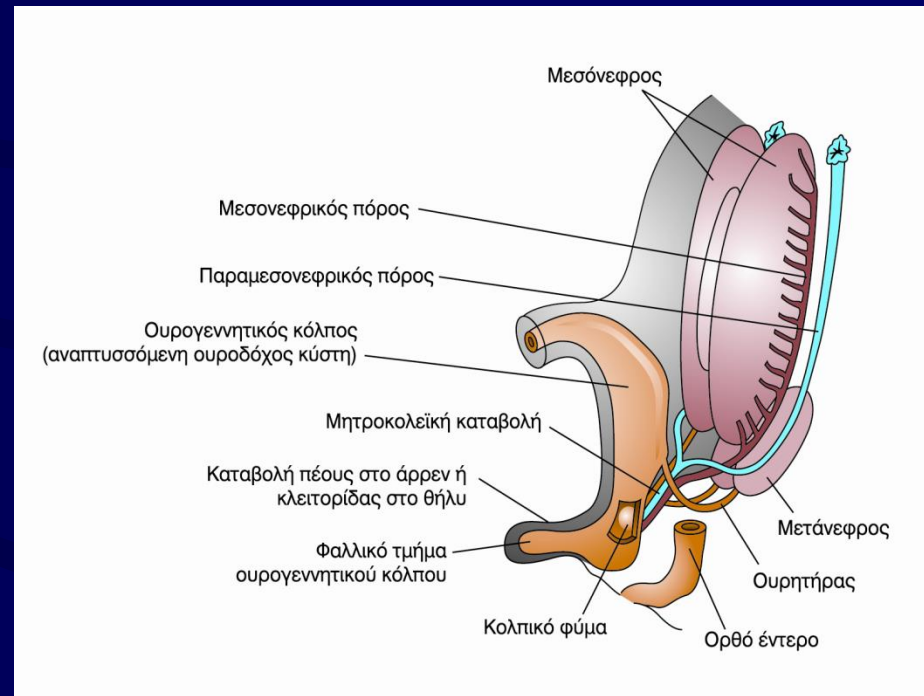


Εικόνα 13-20 Σχηματικές απεικονίσεις που δείχνουν την ανάπτυξη του άρρενος και θήλεος αναπαραγωγικού συστήματος από τους γεννητικούς πόρους και τον ουρογεννητικό κόλπο. Απεικονίζονται επίσης διάφορες υποτυπώδεις δομές. **Α.** Το αναπαραγωγικό σύστημα άρρενος νεογνού. **Β.** Το αναπαραγωγικό σύστημα θήλεος εμβρύου 12 εβδομάδων. **Γ.** Το αναπαραγωγικό σύστημα θήλεος νεογνού.

Κύστες Gartner:
Αναπτύσσονται
στα πλευρικά
τοιχώματα του
κόλπου και
υποχωρούν μετά
τη γέννηση

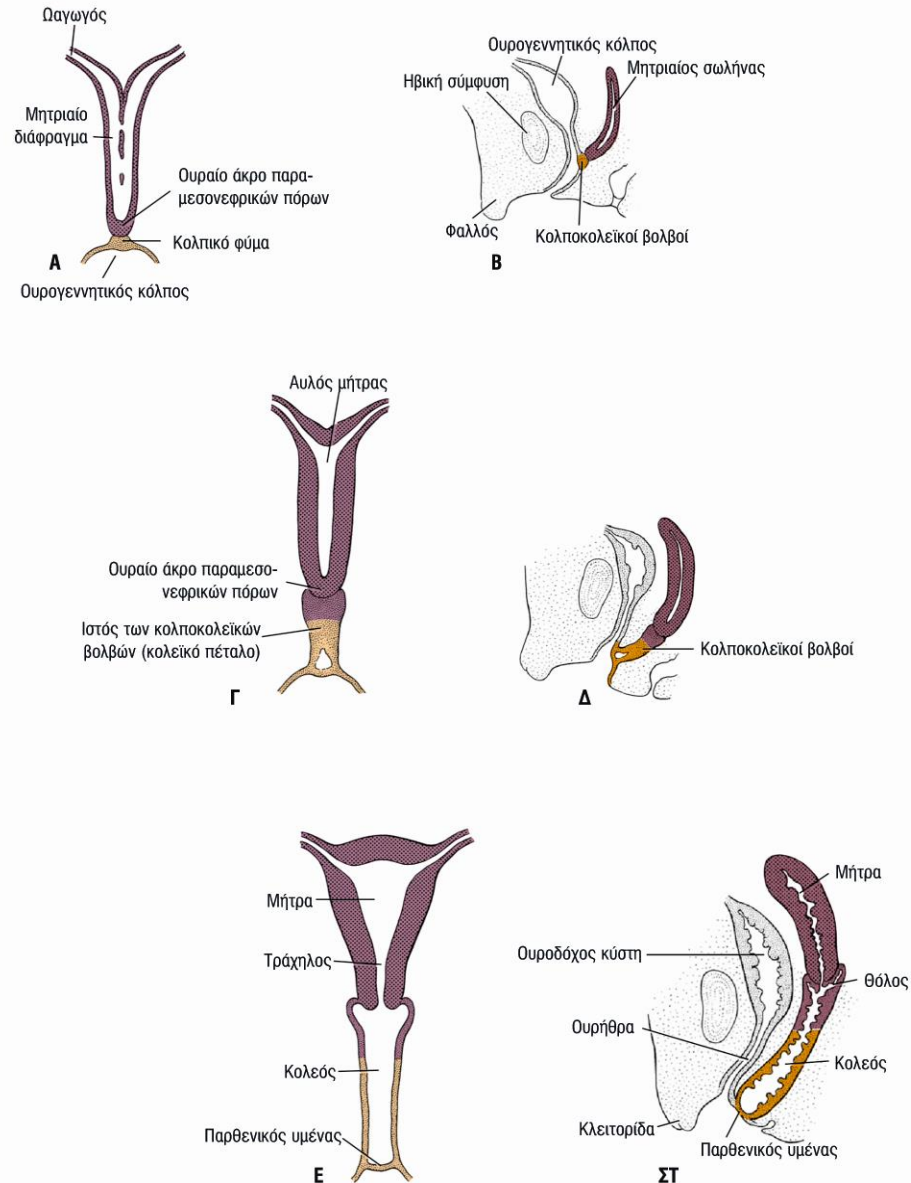
Διαφοροποίηση της μήτρας και του ωαγωγού

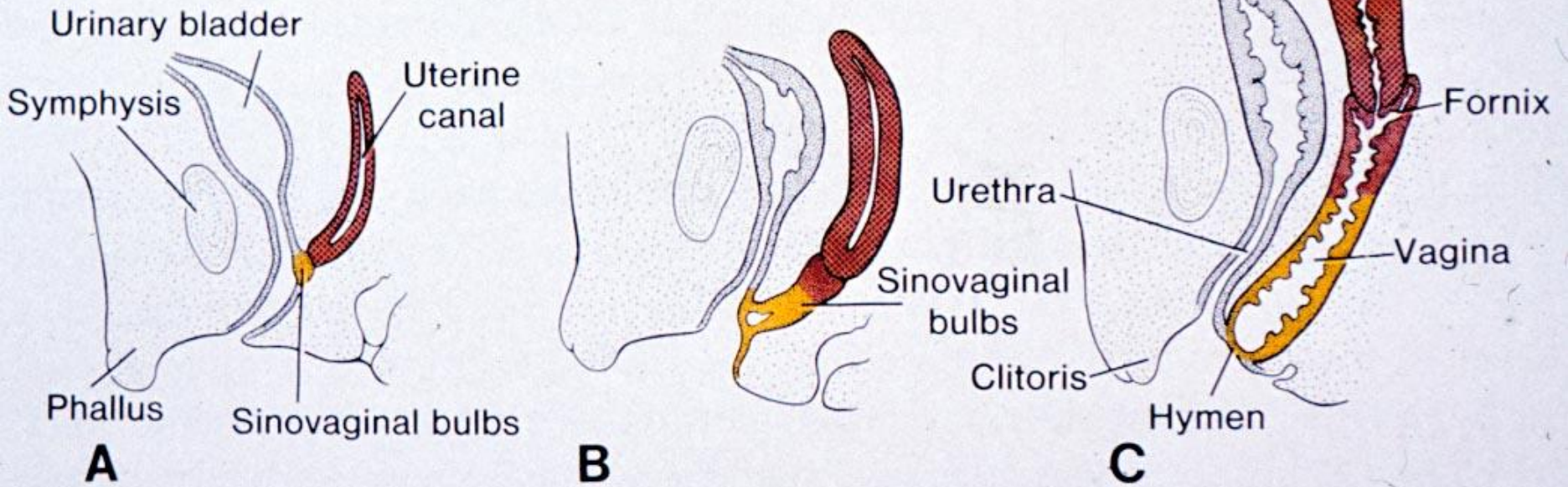
- Τη 49η ημέρα στην έσω επιφάνεια του οπίσθιου τοιχώματος του ουρογεννητικού κόλπου, πριν την κατάληξη σε αυτόν των παραμεσονεφρικών πόρων, σχηματίζεται ένα έπαρμα, το **κολπικό ή παραμεσονεφρικό φύμα**
- Στο επίπεδο της μέσης γραμμής τα τυφλά ουραία τμήματα των παραμεσονεφρικών πόρων συνενώνονται πλησίον του σημείου πρόσφυσής τους στον ουρογεννητικό κόλπο, σχηματίζοντας το **μητροκολεϊκό σωλήνα**
- Σχηματισμός της μήτρας και του ανώτερου τμήματος του κολεού από τον μητροκολεϊκό σωλήνα



Διαφοροποίηση του κολεού

- Στη διάρκεια του 3ου μήνα, ενώ σχηματίζεται ο μητροκολεϊκός σωλήνας, η συνένωση του συμπαγούς άκρου των παραμεσονεφρικών πόρων με την πυελική μοίρα του ουρογεννητικού κόλπου, επάγει το σχηματισμό σε αυτόν ενός ζεύγους συμπαγών προσεκβολών, με πολλαπλασιασμό του ενδοδέρματος του ουρογεννητικού κόλπου. Οι προσεκβολές αυτές ονομάζονται **κολποκολεϊκοί βολβοί**.
- Μετατόπιση του γεννητικού σωλήνα ραχιαία
- Ο συμπαγής ιστός των κολποκολεϊκών βολβών σχηματίζει το **κολεϊκό πέταλο**

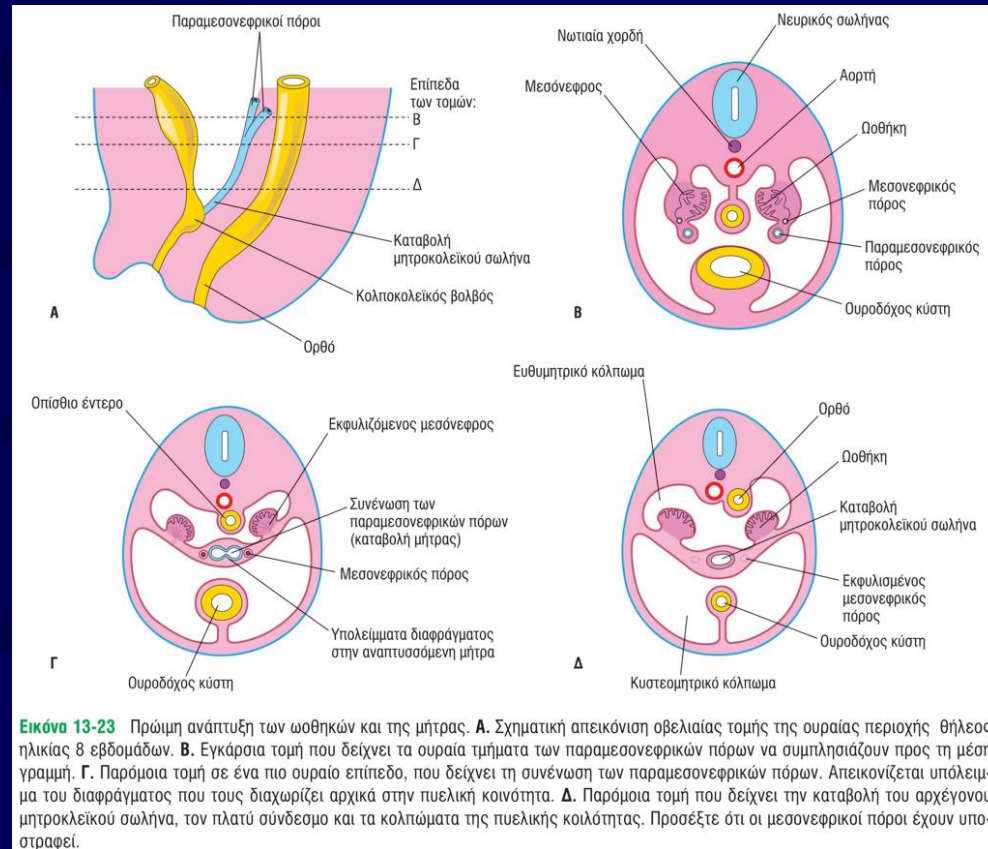




- Επιμήκυνση του κολεϊκού πετάλου από τον 3ο έως τον 5ο μήνα και εν συνεχεία απόκτηση αυλού διαμέσου μιας διεργασίας που ονομάζεται **αποφολίδωση**, για το σχηματισμό του κατώτερου τμήματος του αυλού του κολεού
- Μέχρι την όψιμη εμβρυϊκή περίοδο, υπάρχει διαχωρισμός του αυλού του κολεού με ενδοδερμικό ιστό από την κοιλότητα του οριστικού ουρογεννητικού κόλπου, μέσω μιας μεμβράνης, του **υμένα**. Ο παρθενικός υμένας διατιτραίνεται λίγο πριν ή μετά τη γέννηση

Διαφοροποίηση της μήτρας και του ωαγωγού

- 9η εβδομάδα-εξαφάνιση του μητριάιου διαφράγματος
- Η συνένωση των παραμεσονεφρικών πόρων στο επίπεδο της μέσης γραμμής οδηγεί στη συνένωση των περιτοναϊκών πτυχών, σχηματισμός του **πλατύ συνδέσμου της μήτρας**
- Το **μυομήτριο** σχηματίζεται από το μεσέγχυμα και το **περιμήτριο** από το περιτοναϊκό τοίχωμα
- Τα μη συνενωμένα κεφαλικά τμήματα των παραμεσονεφρικών πόρων σχηματίζουν τους **ωαγωγούς**



Κάθοδος των ωοθηκών

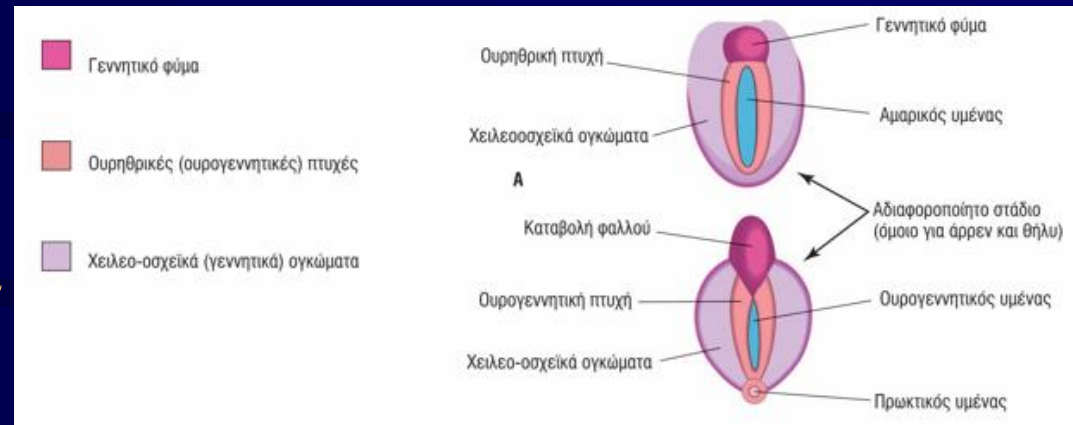
- 12η εβδομάδα κάθοδος της ωοθήκης -πολύ μικρότερη σε σύγκριση με την κάθοδο του όρχεως
- ανάπτυξη οσχεικού συνδέσμου
 - το κεφαλικό τμήμα καθίσταται **ίδιος σύνδεσμος της ωοθήκης**- συνδέει τη μήτρα με την ωοθήκη
 - ουραίο τμήμα καθίσταται **στρογγύλος σύνδεσμος της μήτρας**

Τα έξω γεννητικά όργανα

- Η συνένωση του ουροορθικού **διαφράγματος** με τον αμαρικό υμένα στο τέλος της 6ης εβδομάδας σχηματίζει το περίνεο και διαιρεί τον αμαρικό υμένα σε **ουρογεννητικό** και **πρωκτικό υμένα**
- Οι αμαρικές πτυχές ονομάζονται πλέον ουρογεννητικές πτυχές και εμφανίζεται ένα άλλο ζεύγος πτυχών, τα **χειλεοοσχειικά ογκώματα**
- 8η εβδομάδα-ρήξη του ουρογεννητικού και πρωκτικού υμένα -μικρή επιμήκυνση του φύματος, σχηματισμός του **φαλλού**

Τα έξω γεννητικά όργανα

- Αδιαφοροποίητο στάδιο, 4η έως 7η εβδομάδα Τα έξω γεννητικά όργανα προέρχονται από κοινές καταβολές
 - το γεννητικό φύμα
 - τις ουρογεννητικές πτυχές
 - τα χειλοοσχαικά ογκώματα
- Την 3η εβδομάδα τα μεσεγχυματικά κύτταρα μεταναστεύουν γύρω από τον αμαρικό υμένα και σχηματίζουν τις αμαρικές ή ουρογεννητικές ή ουρηθραίες πτυχές.
- Έως τη 10η εβδομάδα τα εξωτερικά γεννητικά όργανα των δύο φύλων την ίδια εμφάνιση



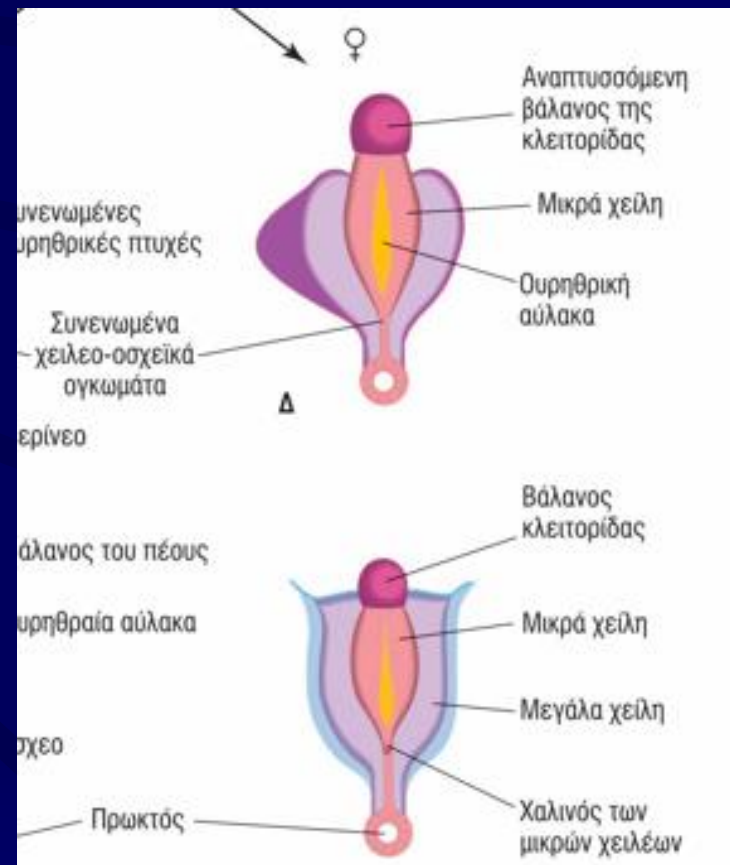
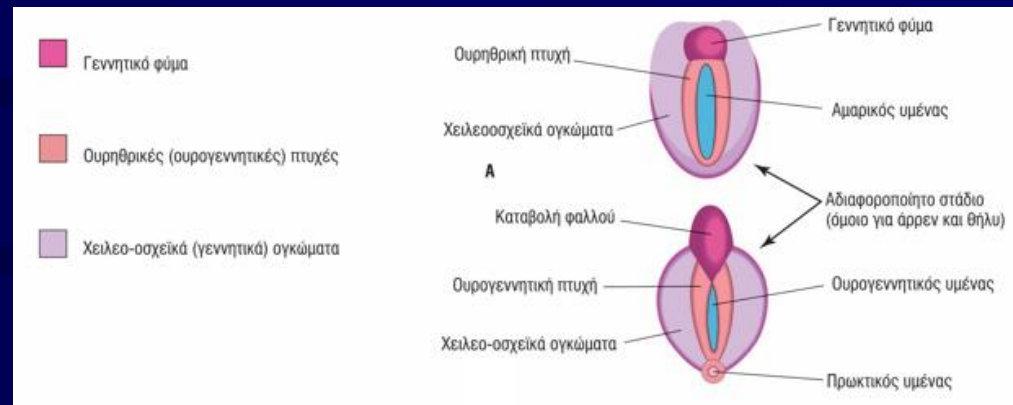
- Αρχικά εμφανίζεται στη μέση γραμμή και κεφαλικά του αμαρικού υμένα το **γεννητικό φύμα** (5η εβδομάδα)

- Από το φύμα θα σχηματιστεί το πέος και η κλειτορίδα

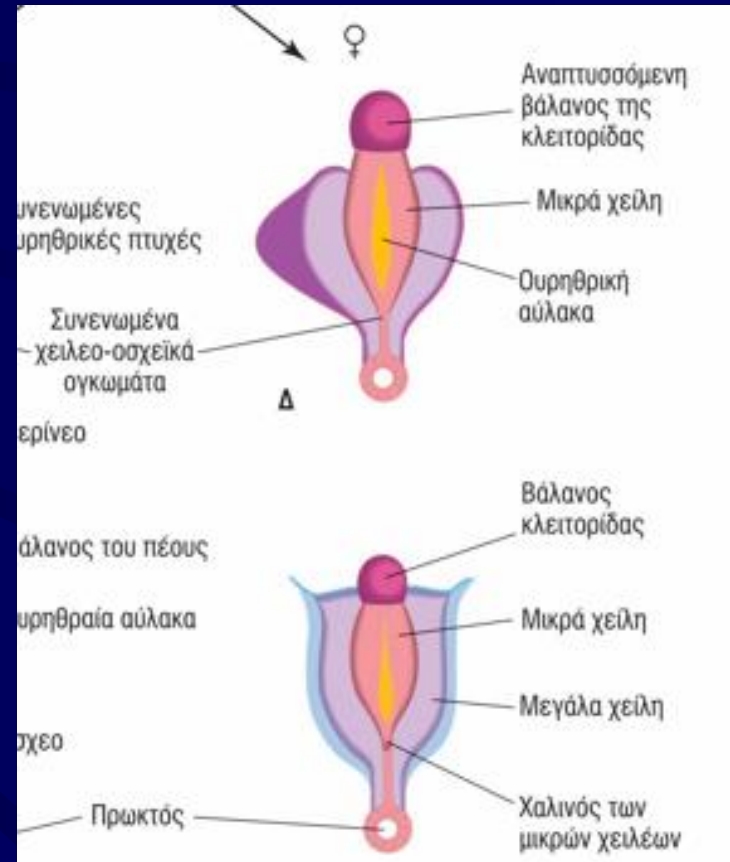
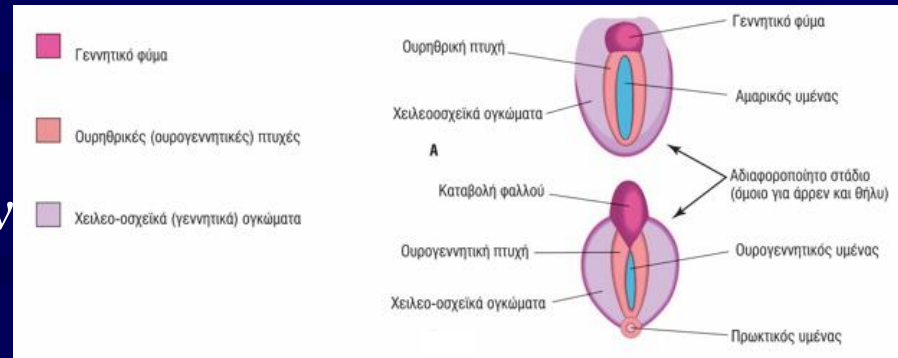
- Στην ουραία επιφάνεια του φύματος εμφάνιση των χειλοσχειικών επαρμάτων εκατέρωθεν των δύο ουρηθρικών πτυχών (ουρογεννητικών πτυχών) που περιτειχίζουν τον αμαρικό υμένα

- Επιμήκυνση του γεννητικού φύματος και σχηματισμός του **φαλλού**

- Καθώς το φύμα επιμηκώνεται παρασύρει μια προβολή από τον ουρογεννητικό κόλπο (την **ουρηθρική αύλακα**)



- Στο θήλυ έμβρυο η απουσία ανδρογόνων επιτρέπει τη διαφοροποίηση του ουρογεννητικού κόλπου και των εξωτερικών γεννητικών οργάνων να ακολουθήσουν την τάση διαφοροποίησης προς το θηλυκό φαινότυπο μεταξύ της 63^{ης}-77^{ης} ημέρας της κύησης
- Ο φαλλός επιμηκύνεται ελάχιστα - κάμπτεται προς τα κάτω και σχηματίζει την **κλειτορίδα**
- Οι ουρογεννητικές πτυχές παραμένουν ανεξάρτητες (εκτός μπροστά από τον πρωκτό που σχηματίζουν το χαλινό των χειλέων) και σχηματίζουν τα **μικρά χείλη**
- Τα χειλοοσχεϊκά ογκώματα δεν ενώνονται στο μεγαλύτερο μέρος τους (εκτός μόνο κεφαλικά όπου σχηματίζουν τον οπίσθιο χελικό σύνδεσμο) και σχηματίζουν τα **μεγάλα χείλη** (ομόλογα του οσχέου στο άρρεν)

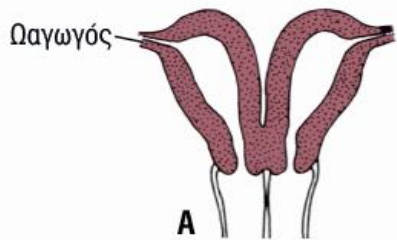


Διπλασιασμός του μητροκοιλιακού σωλήνα

- Η αδυναμία συνένωσης των παραμεσονεφρικών πόρων σε εντοπισμένη περιοχή τους ή σε ολόκληρο το μήκος τους εξηγεί τους διαφορετικούς τύπους διπλασιασμού της μήτρας
 - δίδελφος ή διφυής μήτρα
 - τοξοειδής μήτρα
 - δίκερως μήτρα (δύο κέρατα που εκβάλλουν σε κοινό κολεό)

Ατρησία του μητροκοιλιακού σωλήνα

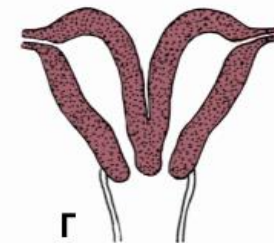
- Πλήρης ή μερική ατρησία του ενός παραμεσονεφρικού πόρου
 - δίκερως μήτρα με μονήρη τράχηλο και υποπλαστικό κέρασ
 - εάν η ατρησία περιλαμβάνει και τις δύο πλευρές, ατρησία του τραχήλου
- Εάν οι κολποκοιλιακοί βολβοί δεν συνενωθούν ή δεν αναπτυχθούν καθόλου
 - διπλός κολεός ή ατρησία του κολεού



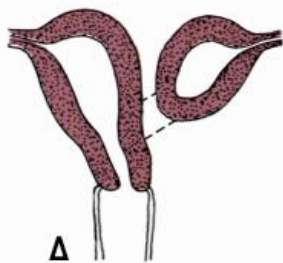
A
Δίδελφης μήτρα με
διπλό κολεό



B
Τοξοειδής μήτρα



Γ
Δίκερως μήτρα



Δ
Δίκερως μονοτράχηλος μήτρα
με 1 υποπλαστικό κέρα



E
Ατρησία τραχήλου



ΣΤ
Ατρησία κολεού

Ατρησία του παρθενικού υμένα

- Οφείλεται στην ατελή αυλοποίηση του κοιλιακού πετάλου
- Εμπόδιση της ροής του αίματος της περιόδου (εμμηνορρυσίας) με την έναρξη της εμμηναρχής (αιματόμητρα)
- Αντιμετώπιση με υμενοτομή

Αγενεσία των πόρων του Müller

- Ονομάζεται σύνδρομο Rokitansky-Kuster-Hauser
- Απουσία μήτρας, τραχήλου, και άνω τριτημορίου του κόλπου
- Κανονική ωορρηξία, απουσία εμμηνορρυσίας
- Συνοδεύεται συνήθως από νεφρικές ανωμαλίες (μονόπλευρη νεφρική αγενεσία) σε 25%-30% των περιπτώσεων

Πίνακας 1

Ομόλογες δομές του ουρογεννητικού συστήματος μεταξύ άρρενος και θήλεος

<u>Αδιαφοροποίητη δομή</u>	<u>Άρρεν</u>	<u>Θήλυ</u>
Γοναδική καταβολή	Όρχεις	Ωοθήκη
Αρχέγονα βλαστικά γεννητικά κύτταρα	Σπερματοζωάρια	Ωάρια
Φυλετικές χορδές	Σπερματικά σωληνάρια (κύτταρα <i>Sertoli</i>)	Κύτταρα ωοθυλακίου
Μεσονεφρικά σωληνάρια	Απαγωγή σωληνάρια Παραδυδιμίδα	Επωοθήκιο Παρωοθήκιο
Μεσονεφρικοί πόροι (πόροι <i>Wolff</i>)	Απόφυση επιδιδυμίδας Πόρος επιδιδυμίδας Σπερματικός πόρος Εκσπερματικός πόρος	Απόφυση ωοθήκης Κύστη του <i>Gartner</i>
Παραμεσονεφρικοί πόροι (πόροι του <i>Muller</i>)	Απόφυση του όρχι Προστατικός κόλπος	Ωαγωγοί Μήτρα Άνω μέρος του κόλπου
Οριστικός ουρογεννητικός κόλπος (κατώτερο τμήμα)	Πεϊκή ουρήθρα	Κάτω μέρος κόλπου Πρόδομος κόλπου
Αρχέγονος ουρογεννητικός κόλπος (ανώτερο τμήμα)	Ουροδόχος κύστη Προστατική ουρήθρα	Ουροδόχος κύστη Ουρήθρα
Γεννητικό φύμα	Πέος	Κλειτορίδα
Ουρογεννητικές πτυχές	Έδαφος πεϊκής ουρήθρας	Μικρά χείλη
Χειλεοσχεϊκά ογκώματα	Όσχεο	Μεγάλα χείλη