

Ανάπτυξη γεννητικού συστήματος άρρενος

Μ.Κουλούκουσα

Καθηγήτρια

Διαφοροποίηση του φύλου

Το γεννητικό σύστημα αναπτύσσεται σε στενή συνάρτηση με το ουροποιητικό από τις ακόλουθες πηγές:

1) από το διάμεσο μεσόδερμα, 2) από το μεσοθήλιο (κοιλωματικό επιθήλιο) που επενδύει την περιτοναϊκή κοιλότητα και 3) από το ενδόδερμα του ουρογεννητικού κόλπου

- Γενετικό φύλο (καθορίζεται κατά τη γονιμοποίηση από τα φυλετικά χρωμοσώματα)
↓
- Γοναδικό φύλο (οι γονάδες αποκτούν τα φυλετικά χαρακτηριστικά την 7η εβδ)
(λειτουργική διαφοροποίηση των γονάδων με παραγωγή και έκκριση ειδικών ορμονών)
↓
- Φαινοτυπικό φύλο (υπό την επίδραση των φυλετικών ορμονών διαφοροποίηση των γεννητικών πόρων, έξω γεννητικών οργάνων)
↓
- Ψυχολογικό φύλο ή φύλο συμπεριφοράς

Διαφοροποίηση του φύλου

- Η διαφοροποίηση του φαινοτυπικού φύλου ολοκληρώνεται σε τρεις περιόδους:
 - εμβρυϊκή
 - περιγεννητική
 - ήβη
- **Ψυχολογικό φύλο** (φυλετική ταυτότητα) –αίσθηση του φύλου στο οποίο θεωρεί ότι ανήκει ένα άτομο
- Το άτομο επηρεασμένο από τις μορφολογικές διαφοροποιήσεις και τις συνθήκες ανατροφής του εννοεί τη **φυλετική του ταυτότητα** σύμφωνα με το φύλο του φαινοτύπου του. Μελέτες σε τρωκτικά και πτηνά έχουν δείξει ότι:
 - οι γεννητικές ορμόνες κεντρικό ρόλο στη διαφοροποίηση του ΚΝΣ (ειδικότερα στη μέση προοπτική περιοχή του υποθαλάμου) στο πρώτο ήμισυ της κύησης , κατά την περιγεννητική περίοδο και την εφηβεία
 - ο φυλετικός διμορφισμός του εγκεφάλου επηρεάζει τη γενετήσια συμπεριφορά του ατόμου

- Σύμφωνα με τον Alfred Jost (1940) σε πειράματα σε κουνέλια ο γενικός κανόνας είναι ότι η ανάπτυξη του **αρσενικού φαινότυπου** εξαρτάται από τη δράση ή όχι των **ορμονών των εμβρυϊκών όρχεων**. Η απουσία των ορχικών ορμονών ή η μη απάντηση των οργάνων “στόχων” σε αυτές, οδηγεί στην ανάπτυξη του **θηλυκού φαινότυπου**.
- Για τούτο η ανάπτυξη του θηλυκού φαινότυπου εθεωρείτο η βασική αναπτυξιακή οδός που ακολουθείται από το ανθρώπινο έμβρυο, εκτός αν ωθηθεί ενεργητικά από την έκκριση και δράση των ορχικών ορμονών προς την ανάπτυξη του αρσενικού φαινότυπου.

❖ Αδιαφοροποίητο στάδιο -(έως τα τέλη της 6ης εβδ)

Τα αναπαραγωγικά όργανα αναπτύσσονται από καταβολές πανομοιότυπες και στα δύο φύλα

•Γοναδικές καταβολές

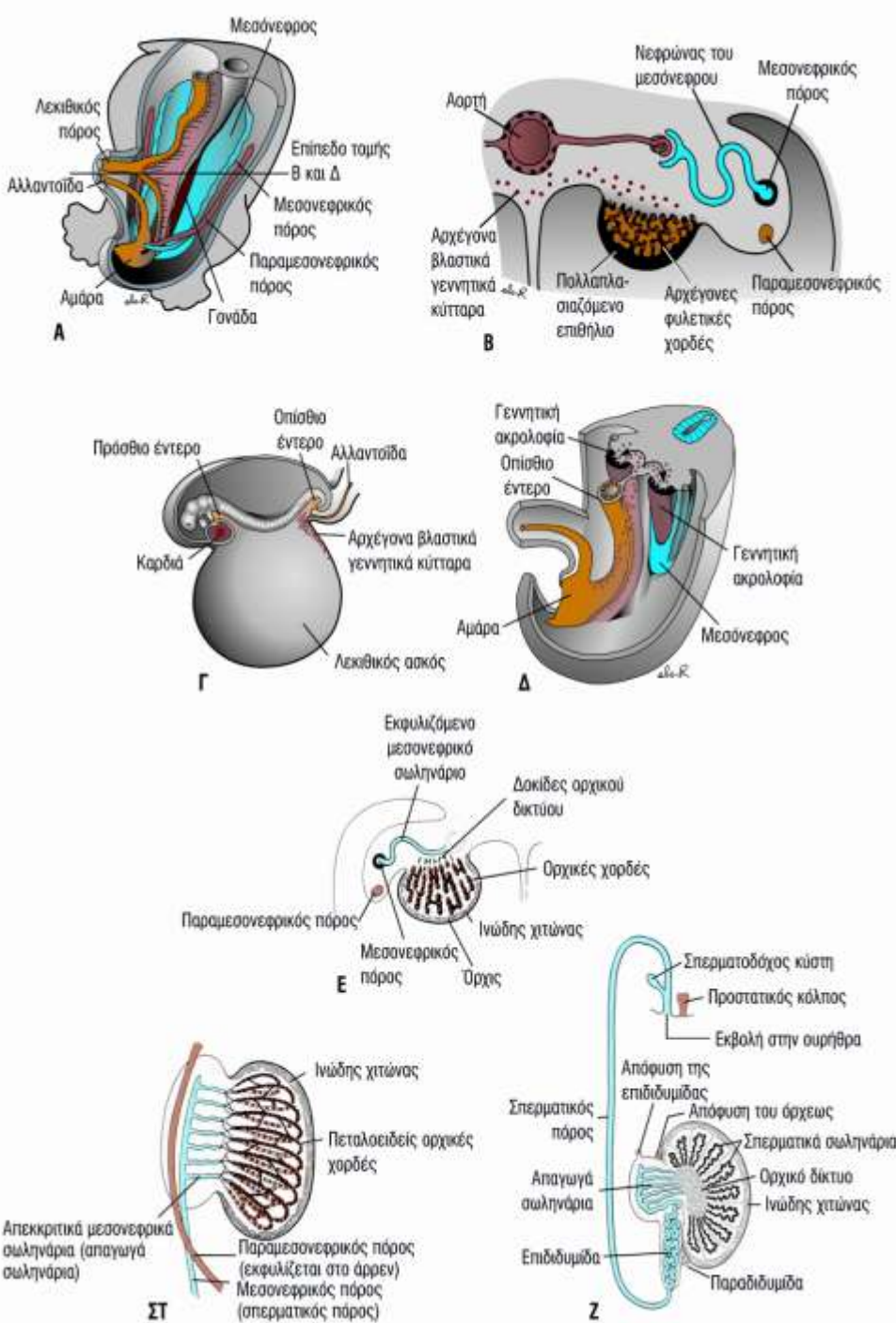
➤ εμφανίζονται στα μέσα της 5ης εβδ. με τη μορφή ενός ζεύγους επιμήκων ακρολοφιών, τις **γεννητικές ακρολοφίες (genital ridges)** ή **γεννητικές ταινίες**

➤ προβάλλουν από την μεσοκοιλιακή επιφάνεια του μεσόνεφρου προς τη ρίζα του ραχιαίου μεσεντερίου

➤ προέλευση των κυττάρων τους από τρεις πηγές: **το κοιλωματικό (βλαστικό) επιθήλιο**, **το υποκείμενο μεσέγχυμα**, **τα βλαστικά γεννητικά κύτταρα**

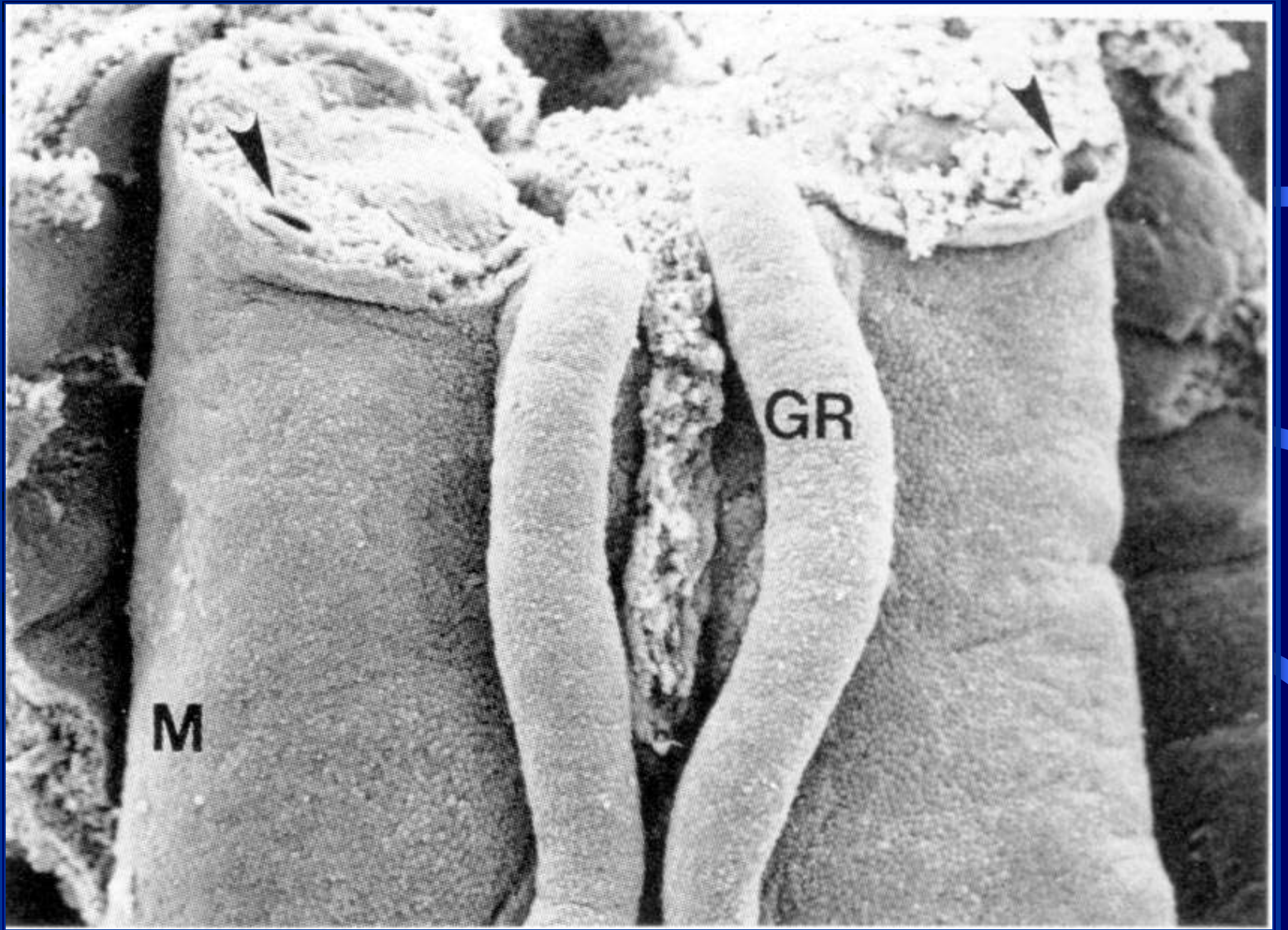
❖ Ουρογεννητική ακρολοφία

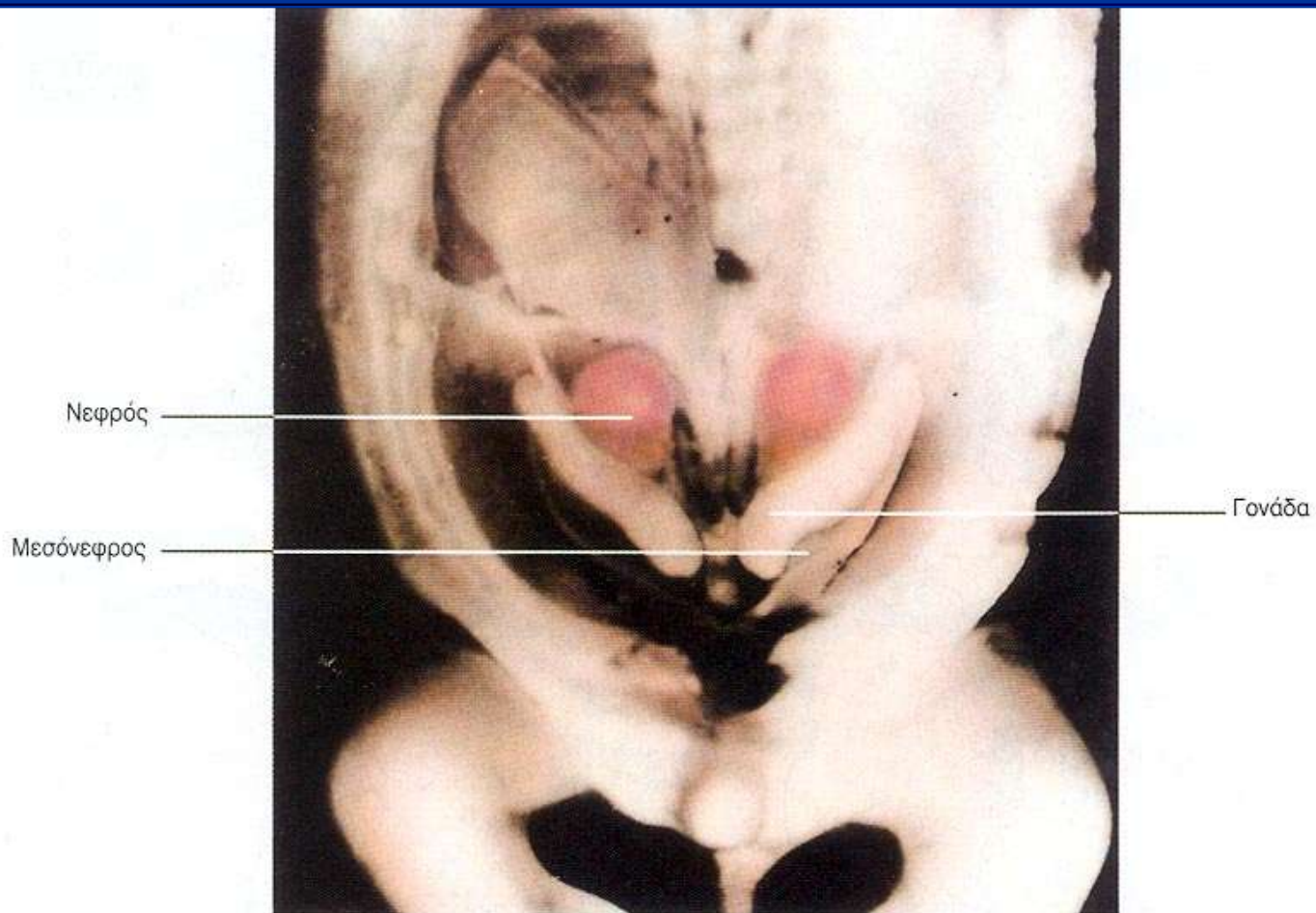
- μεσόνεφρος, φλοιός των επινεφριδίων, γονάδες και μόνιμοι νεφροί



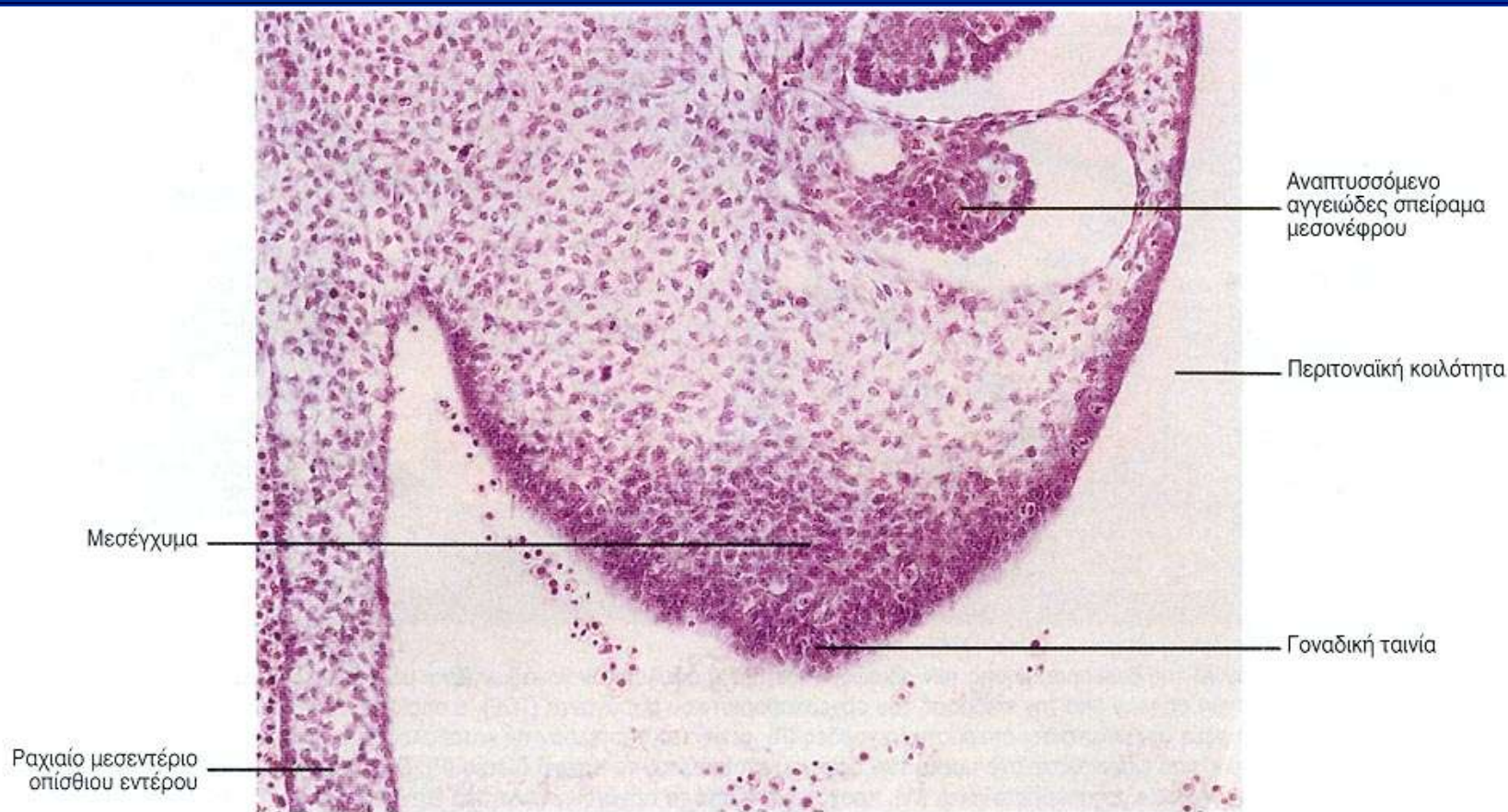
Αδιαφοροποίητο στάδιο

- Στο τέλος της 5ης εβδ. το κοιλωματικό επιθήλιο σχηματίζει δακτυλοειδείς επιθηλιακές χορδές που εισχωρούν στο υποκείμενο μεσέγγυμα
- Στην αρχή της 6ης εβδ. σχηματισμός των **αρχέγονων φυλετικών χορδών** (μελλοντικές σπερματικές χορδές)
 - Εμβρυϊκή προέλευση των χορδών: **από το κοιλωματικό επιθήλιο**
 - **Από το μεσόνεφρο**
 - Περισωληναριακές μυοβλάστες και αιμοφόρα αγγεία
 - Κύτταρα μεσονεφρικής προέλευσης συμμετέχουν στον σχηματισμό των όρχεων , στα θήλεα συμμετέχουν στο σχηματισμό του ωοθηκικού δικτύου

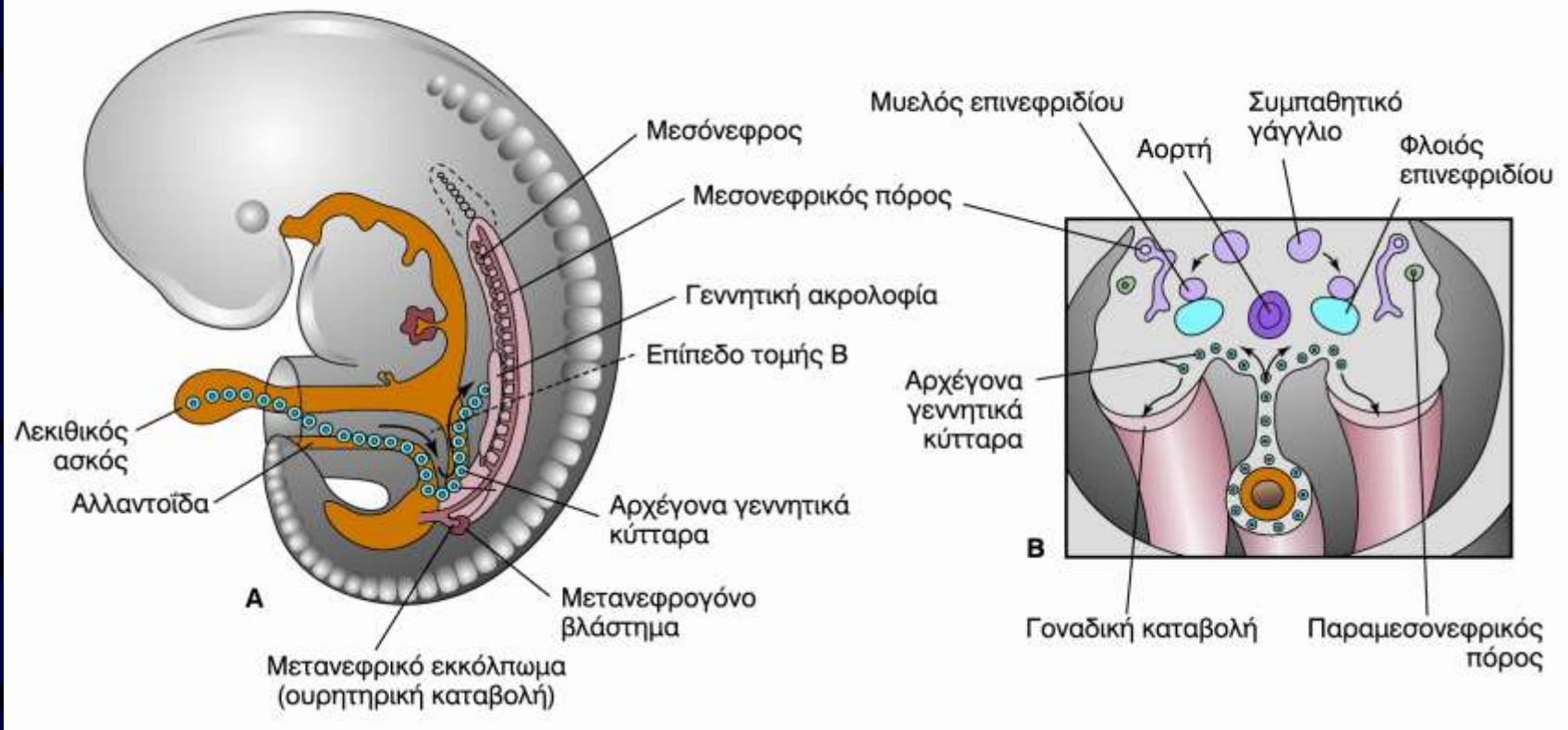




Εικόνα 10-12. Ανατομικό παρασκεύασμα κοιλίας και πυέλου εμβρύου σταδίου 22 κατά Carnegie, περί την 54η ημέρα. Τα επινεφρίδια, τα οποία απεικονίζονται στην Εικόνα 10-6, έχουν αφαιρεθεί. Προσέξτε το μεγάλο μέγεθος των γονάδων (μελλοντικών όρχεων ή ωθηκών). Προσέξτε την παρουσία των προσωρινών μεσσηνφρικών 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).

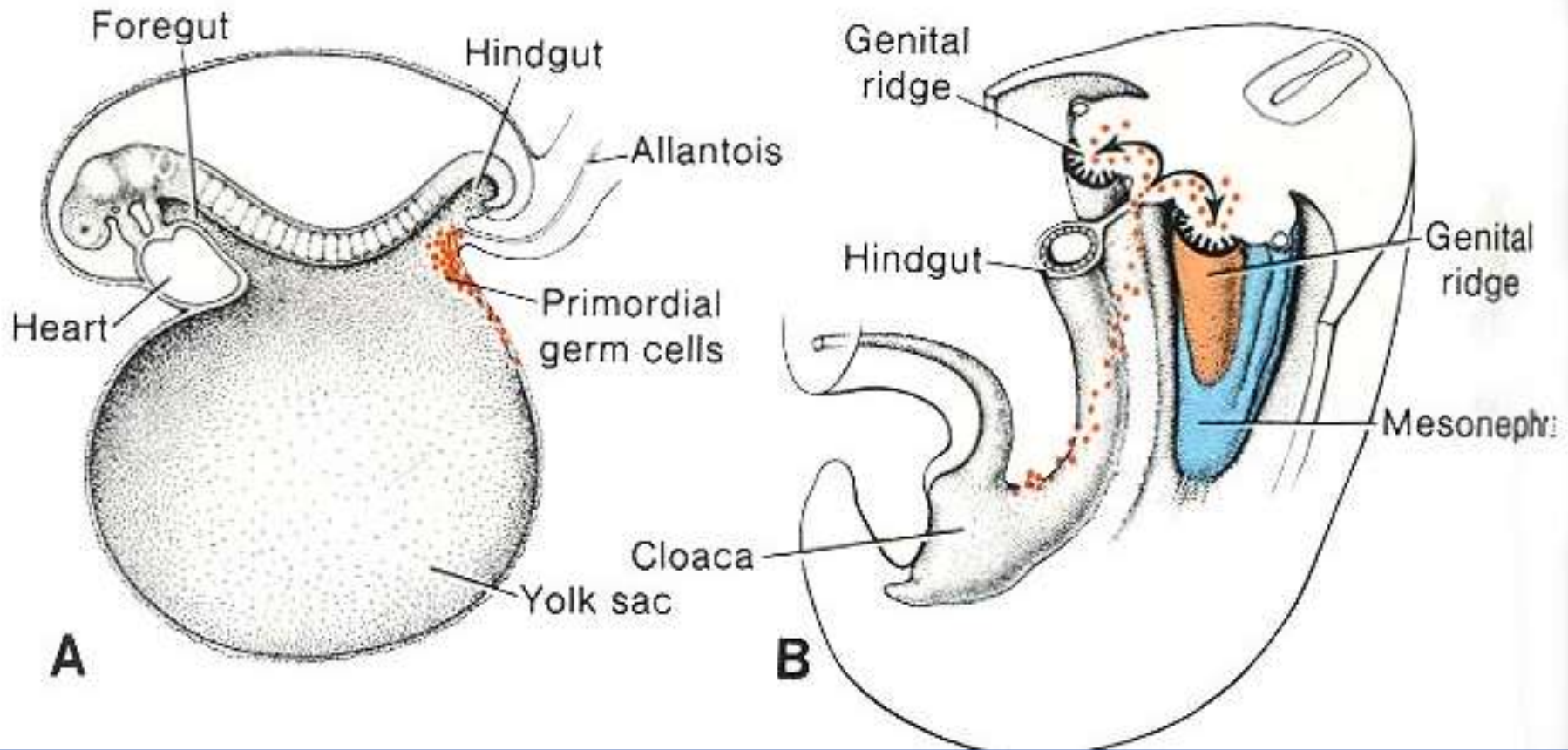


Εικόνα 10-13. Φωτομικρογραφία εγκάρσιας τομής κοιλίας εμβρύου σταδίου 16 κατά Carnegie, περί την 40η ημέρα, που δείχνει τη γοναδική (γεννητική) ταινία, η οποία θα αναπτυχθεί σε όρχι ή ωθήκη ανάλογα με το γενετικό φύλο του εμβρύου. Το φύλο του εμβρύου δεν είναι δυνατόν να αναγνωρισθεί μορφολογικώς σε 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.



Αρχέγονα γεννητικά κύτταρα (ΑΓΚ)

- Προέρχονται από την επιβλάστη
- Στο έμβρυο των 4 εβδομάδων τα ΑΓΚ εμφανίζονται αρχικά την αρχική ταινία και στο πρωτογενές ενδόδερμα του ομφαλικού κυστιδίου (λεκιθικού ασκού)
- Μεταναστεύουν (μεταξύ 4ης και 6ης εβδ.) με αμοιβαδοειδείς κινήσεις , στο τοίχωμα του οπίσθιου εντέρου και μέσω του ραχιαίου μεσεντερίου προς τις γοναδικές καταβολές
- Η έκφραση του **SRY** και η διαφοροποίηση του όρχι δεν εξαρτώνται από την παρουσία των ΑΓΚ

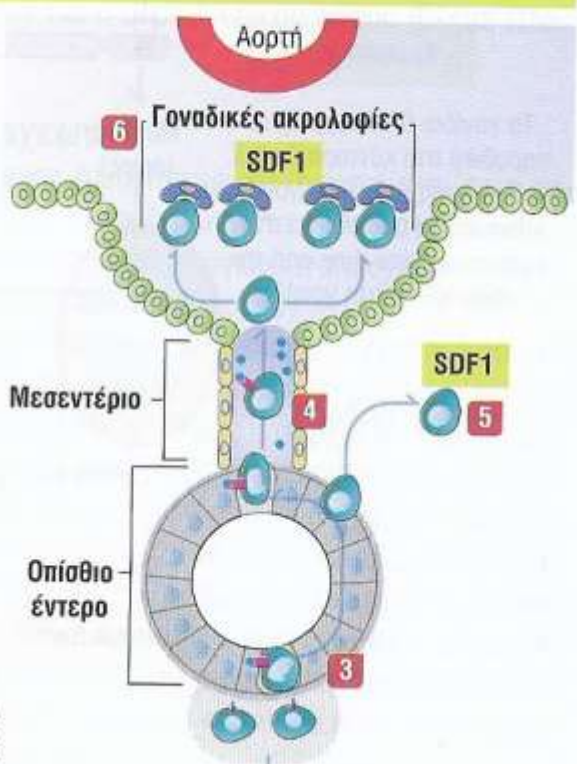


- Η μετανάστευση των ΑΓΚ επηρεάζεται από χημειοτακτικούς παράγοντες
- Στη διάρκεια της μετανάστευσής τους πολλαπλασιάζονται με μίτωση (απαντούν σε μιτογόνους παράγοντες -**leukemia inhibitory factor, mastocyte growth factor**)
- Η βασική μεμβράνη του ραχιαίου μεσεντερίου υπόστρωμα για τη μετανάστευσή τους (Τα μόρια κυτταρικής προσκόλλησης, CAMs σημαντικό ρόλο)
- Ο όρχις πιθανόν εκκρίνει έναν παράγοντα αναστολής της μείωσης, έναρξη σπερματογένεσης στην εφηβεία
- Η ανώμαλη μετανάστευσή τους → τερατώματα

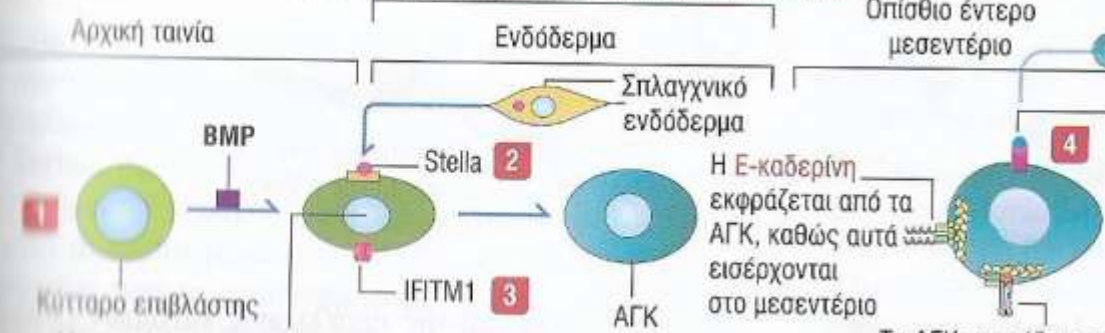
Μετακινήσεις των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων

- 1** Μετατροπή των κυττάρων της επιβλάστης σε αρχέγονα γεννητικά κύτταρα (ΑΓΚ). Η μορφογενετική πρωτεΐνη των οστών [bone morphogenetic protein, (BMP)] και η σηματοδότηση από το εξωεμβρυϊκό εξώδερμα και σπλαγχνικό ενδόδερμα καθοδηγούν την εξειδίκευση των πλειοδύναμων κυττάρων της επιβλάστης να διαφοροποιηθούν σε ΑΓΚ. Η μειορρύθμιση της έκφρασης του μεταγραφικού παράγοντα *OTX2* καθιστά δυνατή την εξειδίκευση των ΑΓΚ.
- 2** Εξειδίκευση των ΑΓΚ. Ο μεταγραφικός καταστολέας *BLIMP1* (B lymphocyte-induced maturation protein 1: επαγόμενη από Β λεμφοκύτταρα πρωτεΐνη ωρίμανσης 1) καθιστά δυνατή την έκφραση του γονιδίου *Stella*, για την καταστολή των γονιδίων των σωματικών κυττάρων.
- 3** Μετανάστευση των ΑΓΚ στο ενδόδερμα. Τα ΑΓΚ υπό την καθοδήγηση της πρωτεΐνης της κυτταρικής επιφάνειας *IFITM1* (interferon-induced transmembrane protein 1: επαγόμενη από ιντερφερόνες διαμεμβρανική πρωτεΐνη 1) μεταναστεύουν εντός του ενδοδέρματος.

- 4** Μετανάστευση των ΑΓΚ από το οπίσθιο έντερο στις γοναδικές ακρολοφίες. Οι προσελκυστικές δυνάμεις που ασκούνται από τον *SDF1* (stromal-derived factor 1: στρωματικής προέλευσης παράγοντας 1) και τη χημειοκίνη *CXCR4*, καθώς και η παροδική παραμόρφωση των επιθηλιακών εντερικών κυττάρων, διευκολύνουν τη μετανάστευση των ΑΓΚ. Ο *SDF1* εκφράζεται στις γοναδικές ακρολοφίες και στο παρακείμενο μεσέγγυμα. Τα ΑΓΚ εκφράζουν την *CXCR4*.
- 5** Έκτοπη μετανάστευση των ΑΓΚ. Η μετακίνηση των ΑΓΚ σε έκτοπες θέσεις, που οφείλεται στην ανώμαλη έκφραση του *SDF1*, μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη στον άνθρωπο εξωγοναδικών όγκων εκ γεννητικών κυττάρων.
- 6** Διακοπή της μετανάστευσης των ΑΓΚ στις γοναδικές ακρολοφίες. Κατά την άφιξή τους στις γοναδικές ακρολοφίες, τα ΑΓΚ καθίστανται γονοκύτταρα και αλληλεπιδρούν με τα σωματικά κύτταρα για τον σχηματισμό των γονάδων.



Εξειδίκευση των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων

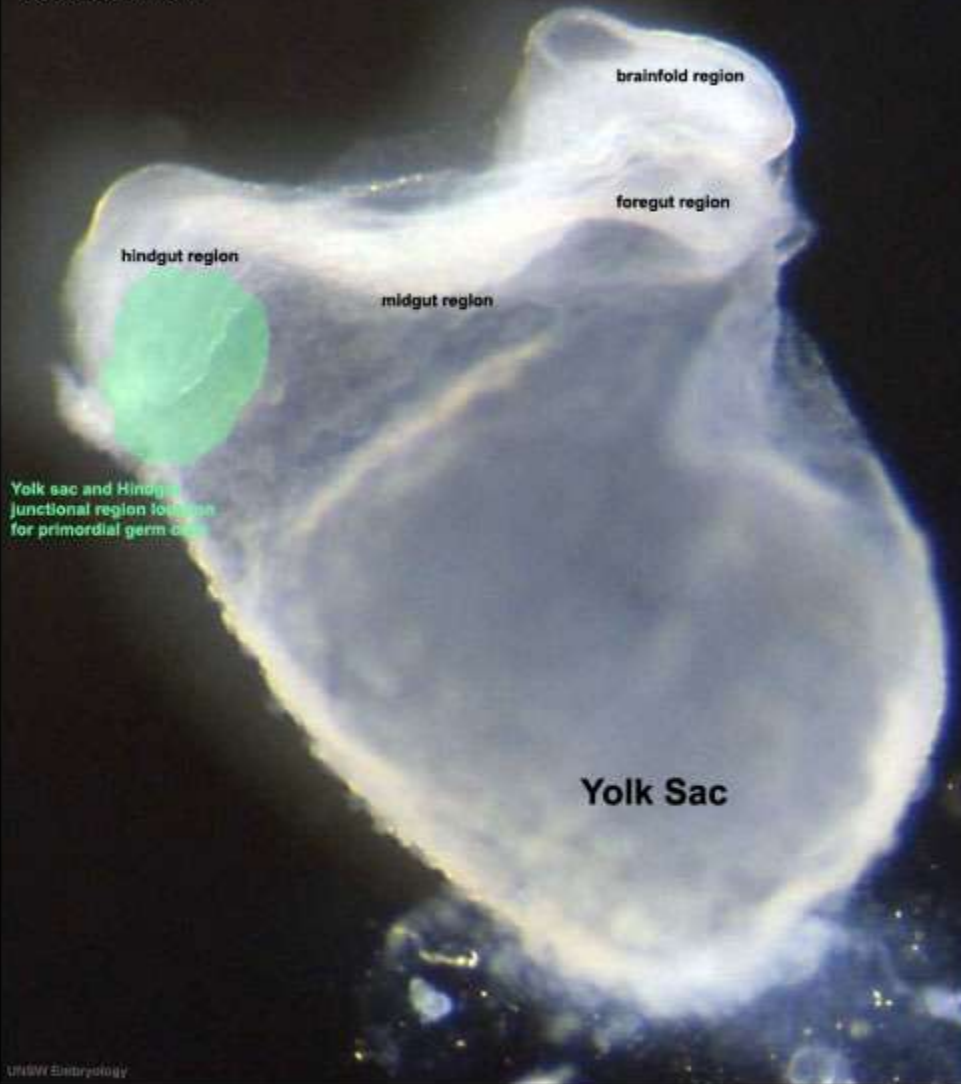


Τα ΑΓΚ εκφράζουν τον υποδοχέα *c-kit* ο συνδέτης παράγοντας των αρχέγονων κυττάρων (stem cell factor) (ή συνδέτης του *c-kit*) εκφράζεται από τα παρακείμενα σωματικά κύτταρα κατά μήκος της μεταναστευτικής πορείας των ΑΓΚ.

Τα ΑΓΚ εκφράζουν την ιντεγκρίνη $\beta 1$ όταν τα κύτταρα αυτά μεταναστεύουν από το οπίσθιο έντερο εντός των γοναδικών ακρολοφιών.

Μειορρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου *atx2*

Human Embryo
Carnegie stage 9
(day 20, somites 3-4, CRL ~ 1.5 mm)
ventrolateral view



UNSW Embryology

Size of this preview: 488 × 600 pixels.

Full resolution (814 × 1,000 pixels, file size: 72 KB, MIME type: image/jpeg)

Human Embryo (stage 9)

Carnegie Stage 9, week 3, day 20, somites 3-4

Ovarian teratoma



...στεύουν από το σπλάχνιο εντός των γοναδικών ακρολοφιών.

Οργάνωση των ορχικών χορδών



Τα εμβρυικά κύτταρα Leydig (προέρχονται από τα μεσενεφρικά κύτταρα) παράγουν τεστοστερόνη, διεγείροντας τη διαφοροποίηση του μεσενεφρικού πόρου.

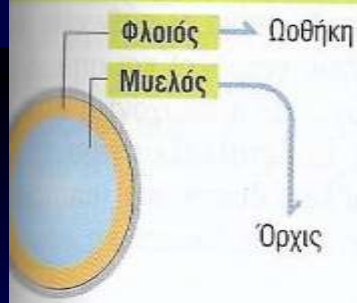
Τα εμβρυικά κύτταρα Sertoli (προέρχονται από τις γοναδικές ακρολοφίες) παράγουν αντι-μυλλέριο ορμόνη (AMH), που επάγει την υποστροφή του παραμεσενεφρικού πόρου.

Προ-περισωληναριακά μυοειδή κύτταρα και αιμοφόρα αγγεία αναπτύσσονται από τα μεσενεφρικά κύτταρα.

Αρχέγονα κύτταρα των σπερματογόνιων προέρχονται από τα αρχέγονα γεννη-
κίτταρα, ενσωματώνονται στις ορχικές
χορδές, περιβαλλόμενα από τα κύτταρα Sertoli.
Αυτά προέρχονται από το κοιλωμα-
τιπύθλιο.

Ο μυελός της αδιαφοροποίητης γονάδας αναπτύσσεται σε όρχι υπό την επίδραση μίας πυρηνικής πρωτεΐνης, που ανήκει στην οικογένεια των πρωτεϊνών υψηλής κινητικότητας (πρωτεΐνες HMG) [high-motility group (HMG) domain proteins], οποία κωδικοποιείται από το γονίδιο *SRY* (sex determining region of the Y chromosome: περιοχή φυλετικού καθορισμού του χρωμοσώματος Y). Υποψήφιο γονίδιο-στόχος του *SRY* είναι το *Sox9* (sex determining region Y-box 9). Εάν η έκφραση του *SRY* είναι μηδαμινή ή μη φυσιολογική, άλλοι ρυθμιστικοί καταρράκτες οδηγούν στην ανάπτυξη ωοθηκών και θηλεοποιημένων φαινοτυπικών χαρακτηριστικών.

Αδιαφοροποίητη γονάδα



Ορχική χορδή

Αρχέγονα σπερματογόνια κύτταρα στο κέντρο της χορδής

Κύτταρο Leydig με κυτταροπλασματικά λιπίδια

Κύτταρο Sertoli

Κύτταρο Sertoli μιτωτικά διαιρούμενο

Πρόδρομο κύτταρο του περι-σωληναριακού μυοειδούς κутάρου

Διαφοροποίηση του φύλου

- Παρόλο που το πρότυπο των φυλετικών χρωμοσωμάτων καθορίζει την επιλογή προς την αρρενος ή θήλεος τύπου αναπτυξιακή οδό, τα μεταγενέστερα στάδια της φυλετικής διαφοροποίησης ελέγχονται όχι μόνο από τα φυλετικά γονίδια, αλλά από ορμόνες και αυξητικούς παράγοντες, η πλειονότητα των οποίων κωδικοποιείται από γονίδια στα αυτοσωματικά χρωμοσώματα

Ο ορχεοκαθοριστικός παράγοντας (Testis -determining factor:TDF) του χρωμοσώματος Y κατευθύνει την ορχική διαφοροποίηση

- Το γονίδιο **SRY** (Sex-determining region of the Y chromosome) είναι ο ορχεοκαθοριστικός παράγοντας (SRY=TDF)
- Το SRY εντοπίζεται στην φυλοκαθοριστική περιοχή 1A1 του χρ. Y, πλησίον της ψευδοαυτοσωματικής περιοχής του βραχέος σκέλους του, Yp
- **XX άρρενες** (αντιστροφή του φύλου)-ανώμαλη χιασματυπία ,το γονίδιο SRY μεταφέρεται από το Y στο X (80% των περιπτώσεων)
- **XY θήλεα**-σε ένα ποσοστό 25% μικρή έλλειψη της φυλοκαθοριστικής περιοχής SRY

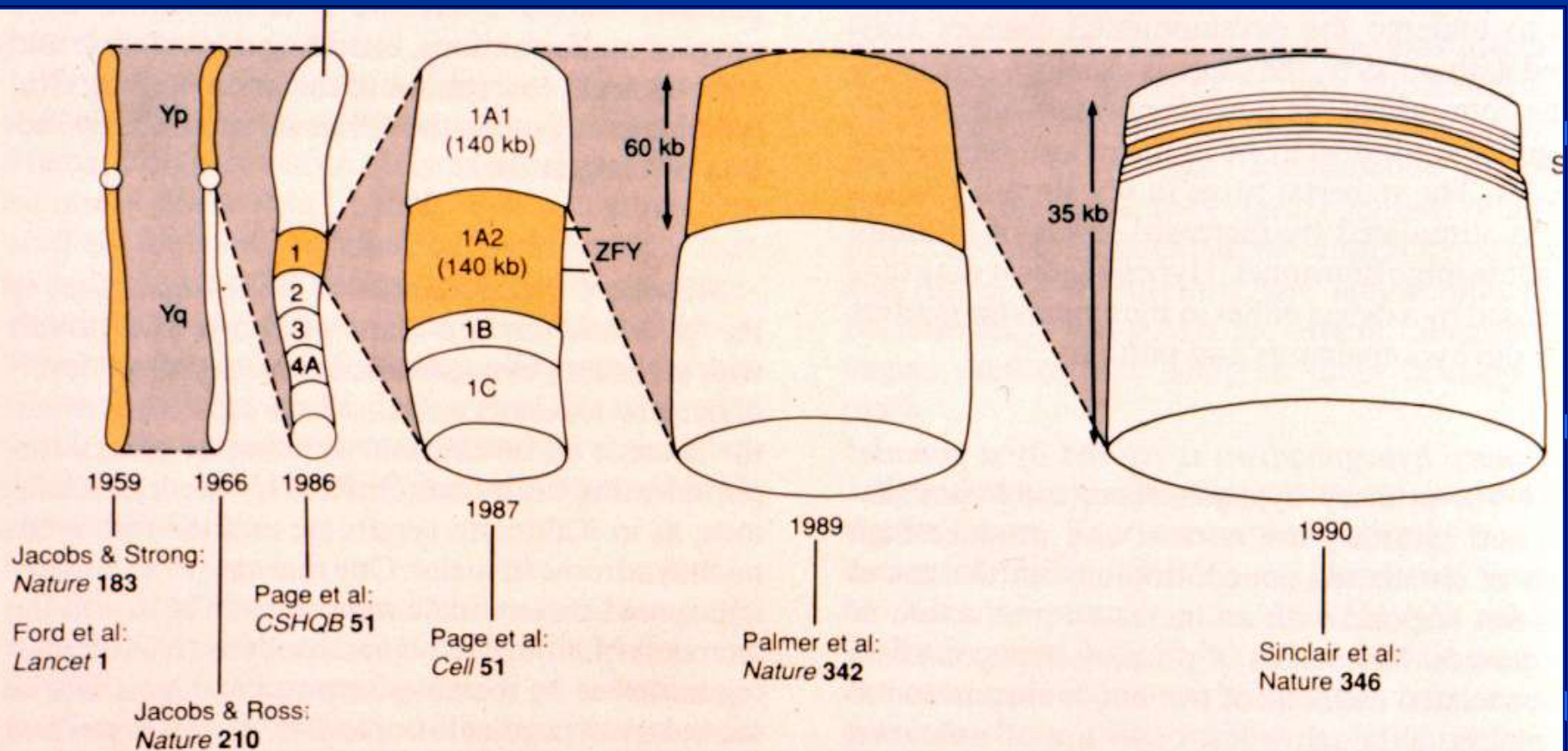
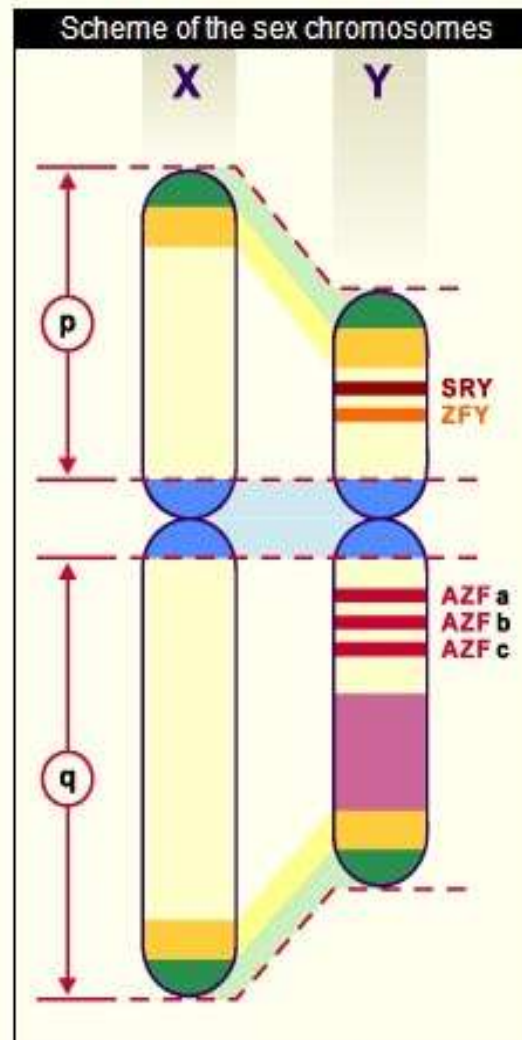
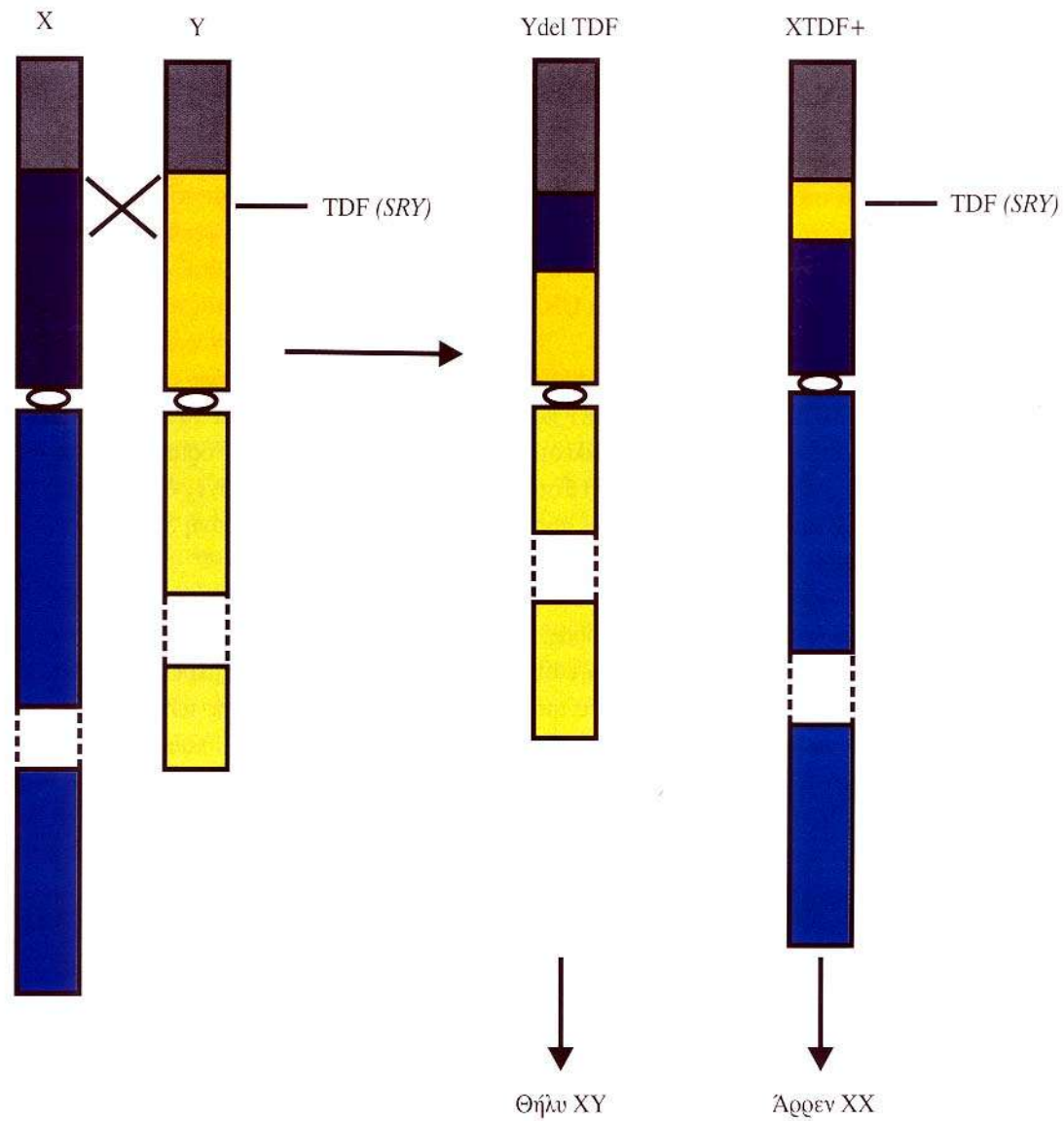


Fig. 10-31. A 31-year history of the search for the sex determining region of the Y chromosome. (Modified from McLaren A. 1990. What makes a man a man? *Nature* 346:216, with permission.)

The X and Y chromosomes have a common origin. Over the course of the phylogenesis, though, Y has become shorter. In any case, however, the X and Y gonosomes exhibit homologous sequences in several regions (euchromatin: tan). At both ends there are two pseudo-autosomal regions (PAR 1 and PAR 2 in yellow) that resemble the homologous regions on the autosomes and are responsible for the coupling of the gonosomes during the meiosis. The heterochromatin (redundant DNA sequences on the Y) is colored pink. The gene that is responsible for gender determination is located on the shorter arm (p) of the Y chromosome. Schematically the locus of this gene (SRY) is shown with dark red and is located close to the ZFY gene (orange band). The spermatogenesis genes are to be found on the long arm of the Y chromosome at the level of the AZF locus (azoospermia factor). The telomeres are shown in green and the centromeres in blue.

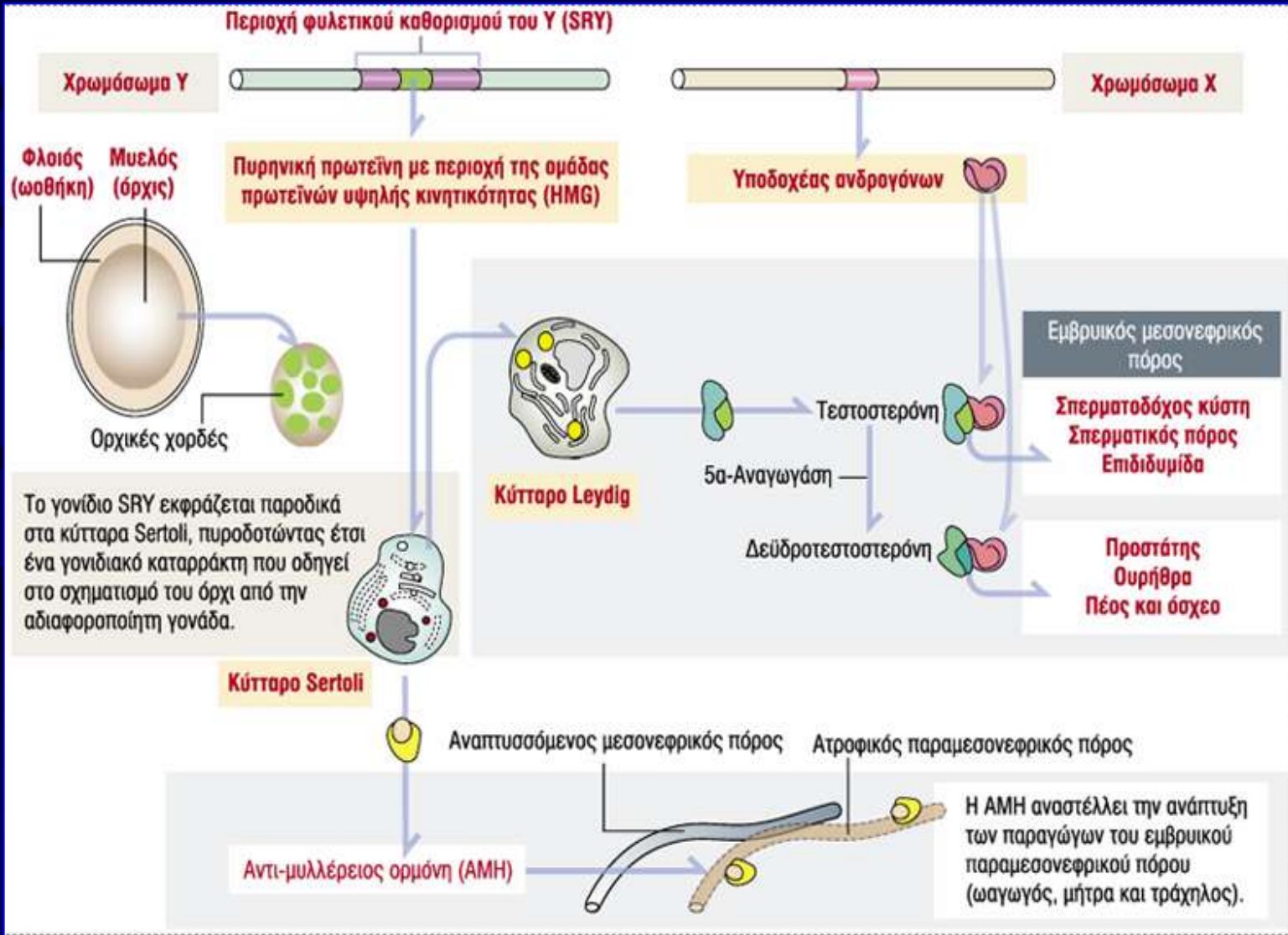


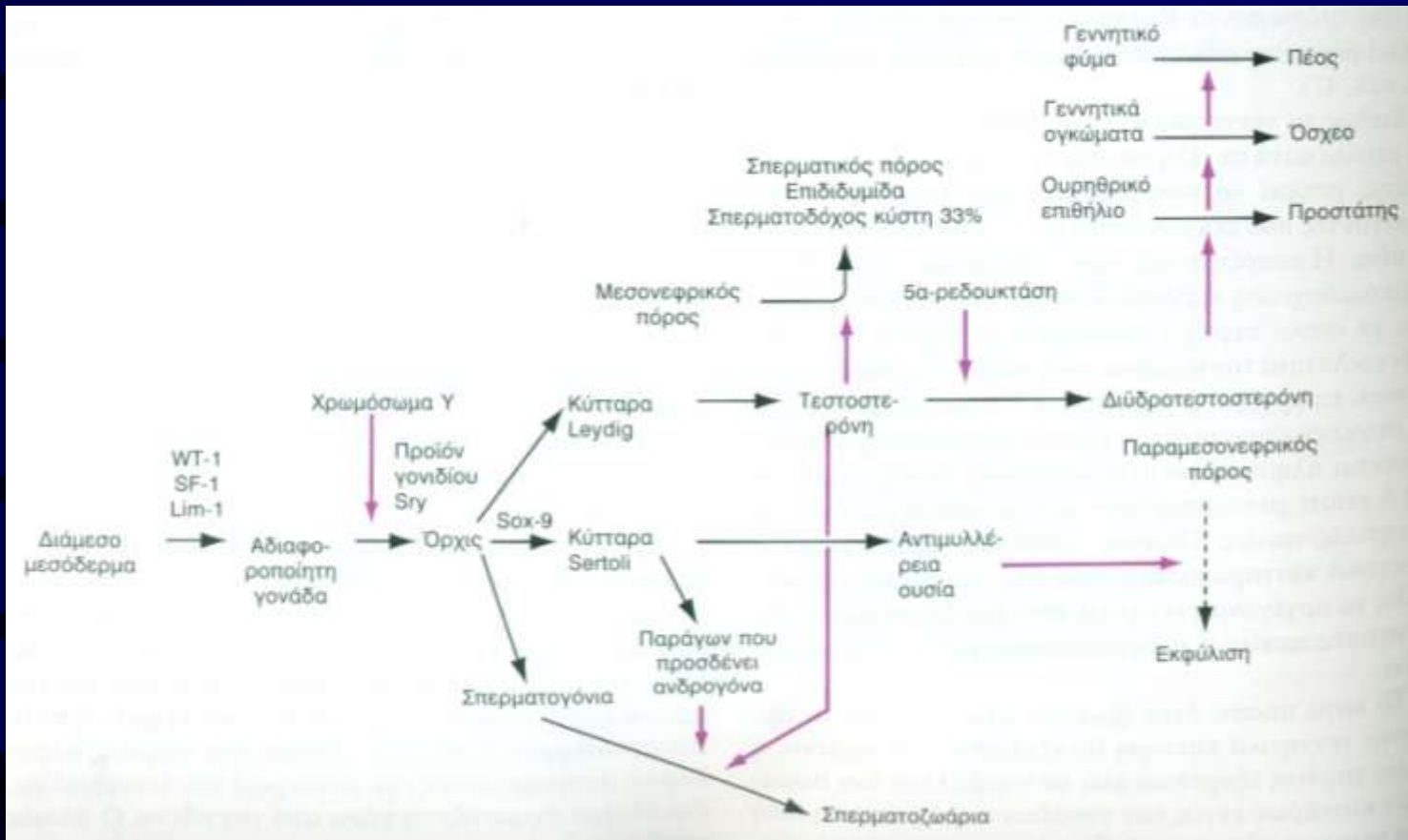
- p** Shorter arm of the chromosomes (X and Y)
- q** Longer arm of the chromosomes (X and Y)
- SRY** Sex Determining Region Y
- ZFY** Y-linked Zinc finger protein C
- AZF_a** Azoospermia factor a
- AZF_b** Azoospermia factor b
- AZF_c** Azoospermia factor c



Σχήμα 2. Άτυπος ανασυνδυασμός κατά τη μείωση στο αρσενικό μεταξύ των χρωμοσωμάτων X και Y. Μηχανισμός αντιστροφής του φύλου στους άνδρες XX και στις γυναίκες XY (από το 20).

Μετασχηματισμός της αδιαφοροποίητης γονάδας σε όρχι υπό την επίδραση των προϊόντων του γονιδίου SRY





Διαφοροποίηση του άρρενος φαινότυπου

Καθορισμός γενετικού φύλου

Διαφοροποίηση
γοναδικού φύλου

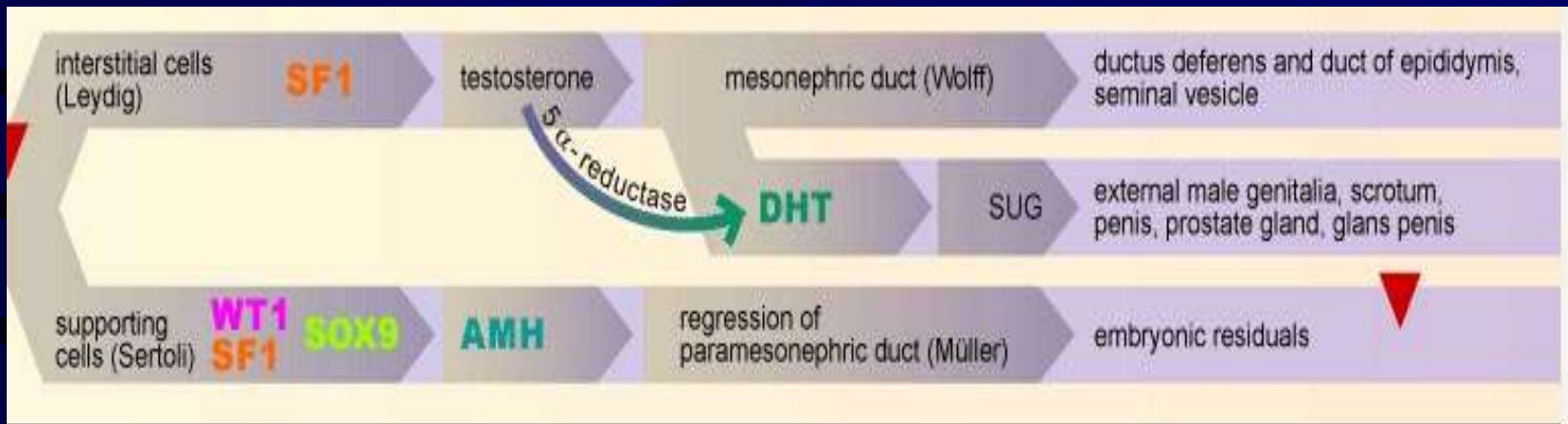


Διαφοροποίηση γοναδικού
φύλου στα θήλεα

Οργανογένεση
(Φαινοτυπικό φύλο)



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

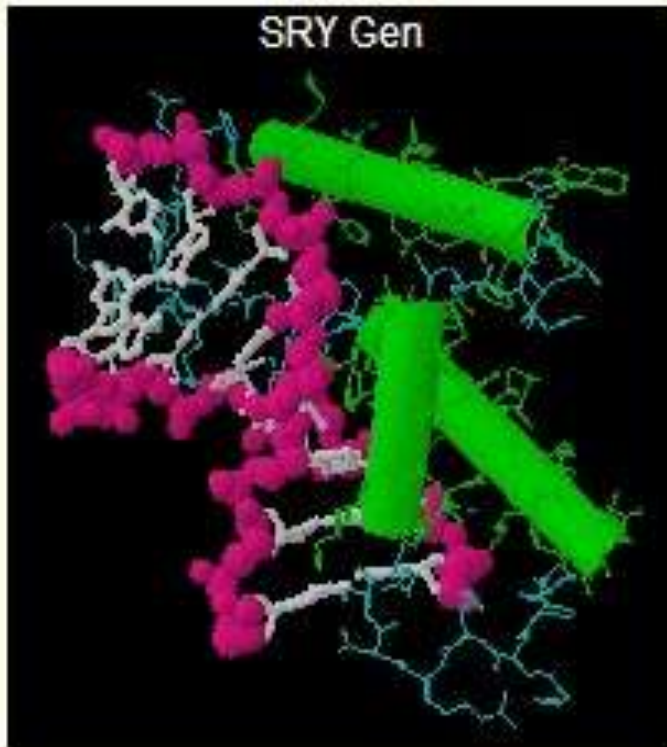


- Η έκφραση του *SRY* στα εμβρυικά στηρικτικά κύτταρα Sertoli πυροδοτεί την ανάπτυξη του όρχι με τη διαφοροποίηση των σπερματικών χορδών.
- Αύξηση της μεταγραφής του *SOX9* και αλληλεπίδρασή του με τα γονίδια *WT1*, *SF1* → ενεργοποίηση της έκφρασης της *AMH*
- Στα διάμεσα κύτταρα Leydig η *SF1* επάγει την έκφραση του γονιδίου απαραίτητου για τη σύνθεση ανδρογόνων
- Η απουσία της έκφρασης του *SRY* προκαλεί τη διαφοροποίηση των σωματικών στηρικτικών κυττάρων σε θυλακικά κύτταρα υπό την επίδραση των ωοκυττάρων και το σχηματισμό των αρχέγονων ωοθυλακίων

Το γονίδιο SRY

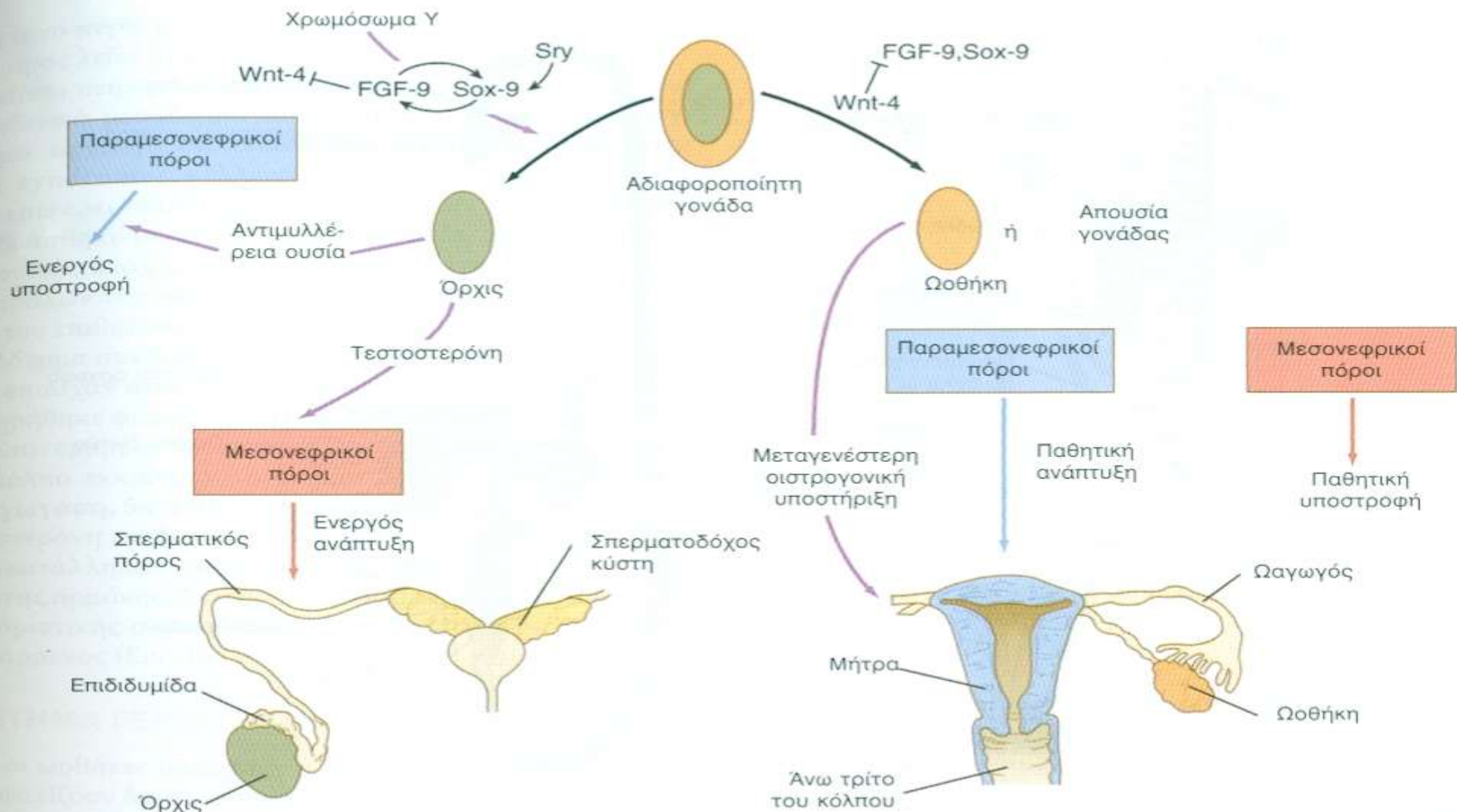
- Ανίχνευση του SRY στη γοναδική καταβολή ακριβώς πριν την έναρξη της διαφοροποίησης του όρχι
- Το Sry γονίδιο εκφράζεται στα σωματικά κύτταρα της αδιαφοροποίητης XY γονάδας στα ποντίκια στις 10.5 ημέρες *post coitum* (Περίοδος εμφάνισης των διαφοροποιούμενων κυττάρων Sertoli στο αδιαφοροποίητο γοναδικό βλάστημα. Η περίοδος αυτή αντιστοιχεί στην ηλικία των **6 εβδομάδων στον άνθρωπο**).
- Η πρωτεΐνη του SRY αποτελεί ένα **μεταγραφικό παράγοντα**, που προσδένεται στη μικρή αύλακα του DNA , προκαλεί κάμψη του μορίου
- Λειτουργεί ως παράγοντας ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης σε συνδυασμό με άλλες πρωτεΐνες
- Για την πρόσδεσή του στο DNA διαθέτει μια περιοχή, διατηρημένη κατά την εξέλιξη, γνωστή ως **HMG-box (High Motility Group box)**
 - 20% των γενετικώς XY ατόμων με θηλυκό φαινότυπο-μεταλλάξεις στην HMG περιοχή
- Η έκφραση του SRY και η όψιμη διαφοροποίηση του όρχι δεν εξαρτώνται από την παρουσία των ΑΓΚ

SRY Gen



The transcription factor (green), which is coded through the SRY, binds itself to the DNA. The DNA is thereby put into a loop, making the transcription of other genes easier.

- Το γονιδιακό προϊόν του SRY δρα ως "κύριος διακόπτης" που πυροδοτεί ένα πολύπλοκο συντονισμένο κύμα γονιδιακών δραστηριοτήτων, που έχουν ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη του αρρενος φαινότυπου.
- Αλλά και άλλα γονίδια είναι απαραίτητα για τη γοναδική διαφοροποίηση που εντοπίζονται σε άλλες περιοχές του **Y χρωμ.**, στο **X χρωμ.** και σε **αυτοσωματικά χρωμοσώματα**.
- Ο τρόπος δράσης των γονιδίων που συμμετέχουν στην ορχική μορφογένεση δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως
- Μετά τη διαφοροποίησή τους τα κύτταρα Sertoli εκπέμπουν σήματα προς τις υπόλοιπες κυτταρικές σειρές και τις καθοδηγούν ώστε να ακολουθήσουν την οδό της διαφοροποίησης του αρρενος για να σχηματιστούν όρχεις.

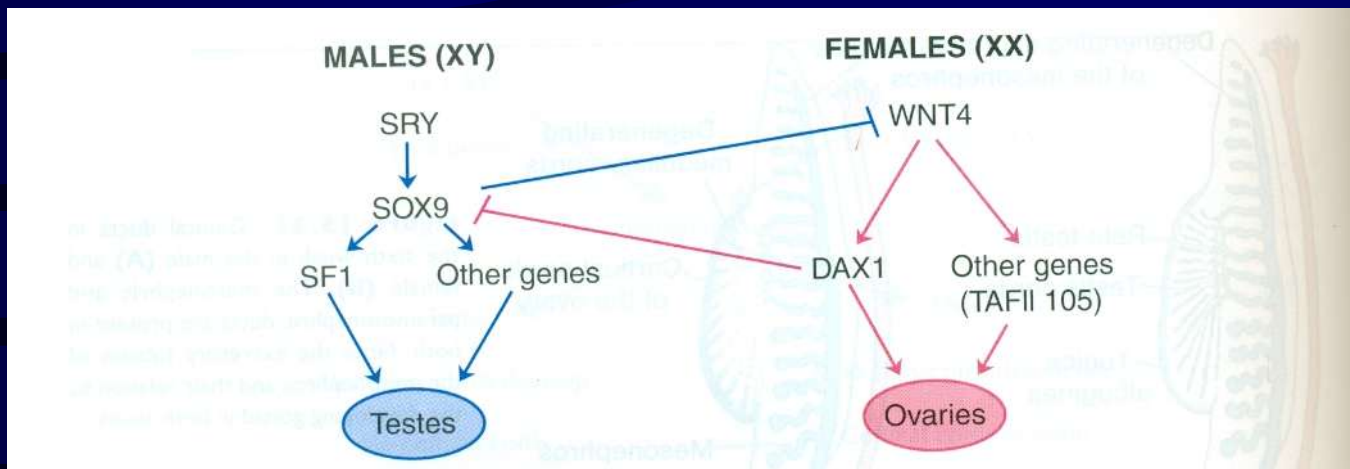


Παράγοντες που συμμετέχουν στη φυλετική διαφοροποίηση της γεννητικής οδού (Από Hutson JM et al: The testis, ed 2, New York, 1989, Raven, pp 143-179)

Τα φυλοκαθοριστικά γονίδια δρουν στη σωματική μοίρα του όρχεως και όχι στα γεννητικά κύτταρα

Μοριακή Ρύθμιση

- Το **SRY** κυρίαρχο γονίδιο
- Το SRY δρα σε συνδυασμό με το **SOX9** (αυτοσωματικό γονίδιο) , μεταγραφικός παράγοντας επάγει τη ορχική διαφοροποίηση
- Σύνδεση του γονιδιακού προϊόντος του **SOX 9** 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, χημειοτακτικός παράγοντας για τη μετανάστευση μεσονεφρικών κυττάρων στη γοναδική καταβολή
- Το **SRY** άμεσα ή έμμεσα (διαμέσου του **SOX9**) αύξηση της έκφρασης 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



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 **SOX9** αναστέλλει την έκφραση του **WNT4**

Στα XX θήλεα άτομα η άρση της αναστολής της έκφρασης του **WNT4** 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

Άλλα φυλοκαθοριστικά γονίδια

- **Sox9** (αυτοσωματικό χρωμόσωμα 17)
 - απαραίτητα δύο λειτουργικά αντίγραφα
 - Ετερόζυγες μεταλλάξεις του γονιδίου → προκαλούν καμπτομελική δυσπλασία (ΚΔ). Το 75% των XY ασθενών με ΚΔ παρουσιάζει αντιστροφή του φύλου. Η μεγάλη ποικιλία των μεταλλάξεων δείχνει ότι η δυσπλασία είναι συνέπεια της απλο-ανεπάρκειας (haploid-insufficiency).
- **WT1** (αυτοσωματικό χρωμόσωμα 11)
- **SF-1** (αυτοσωματικό χρωμόσωμα 9)
- **DAX-1** (φυλετικό χρωμόσωμα X)
 - ανήκει στην οικογένεια των ορφανών πυρηνικών ορμονικών υποδοχέων
 - ανταγωνίζεται τη δράση του SRΥ , σημαντικό για τη διαφοροποίηση της ωοθήκης. Μεταλλάξεις του γονιδίου προκαλούν επινεφριδιακή υποπλασία
 - **διπλή δόση του γονιδίου DAX-1** (ή αύξηση της πρωτεΐνης DAX-1) προκαλεί **αντιστροφή του φύλου (46,XY θήλεα)** (DSS-dosage sensitive sex reversal), λόγω άμεσου ανταγωνισμού με την SF-1.

WT1

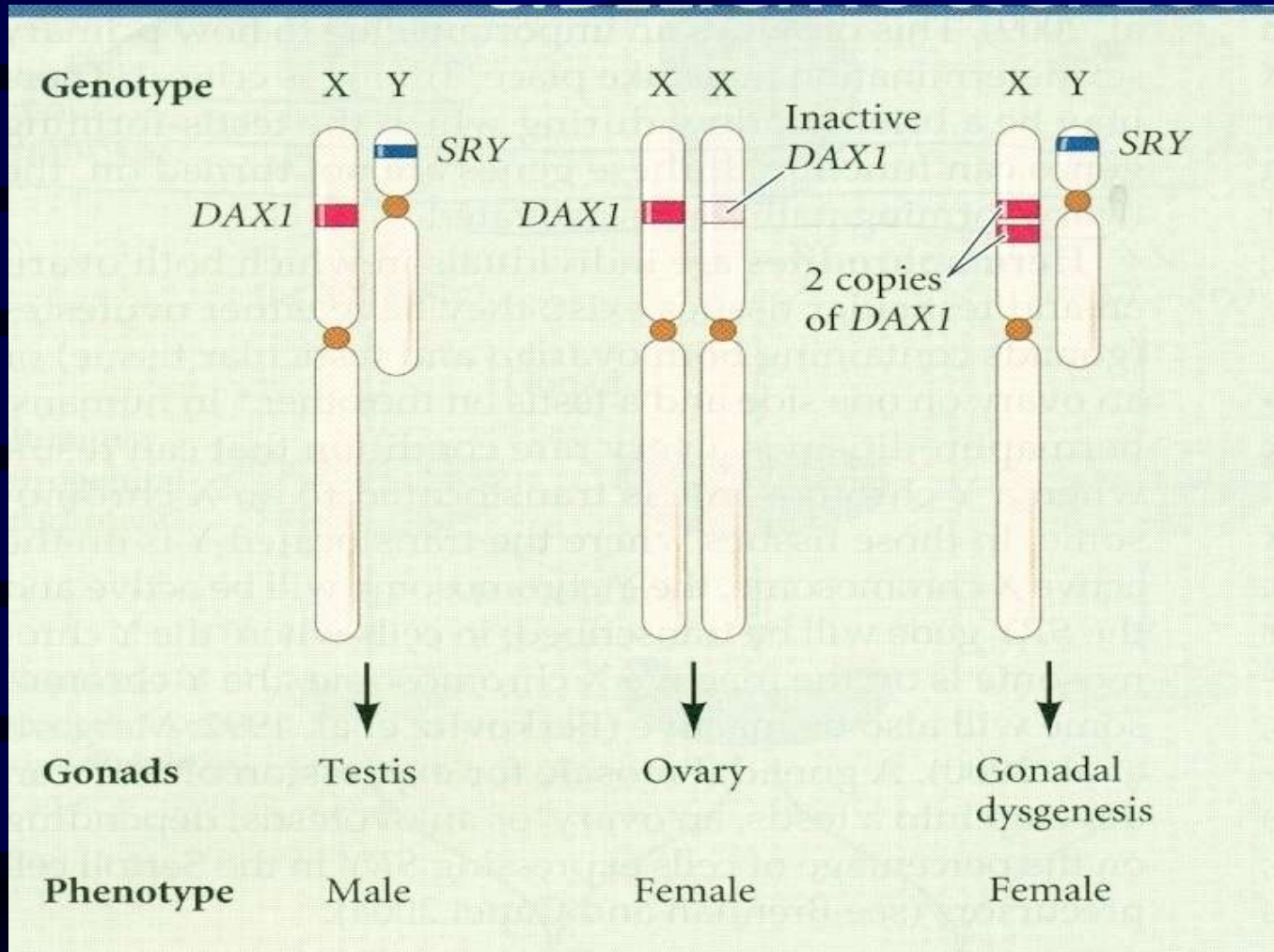
- Γονίδιο του όγκου του Wilms
- Έκφραση στην ουρογεννητική ακρολοφία, σε κύτταρα με προέλευση από το μεσόνεφρο, στα στηρικτικά κύτταρα Sertoli και στα κοκκιώδη κύτταρα της ωοθήκης
- Μεταγραφικός παράγοντας με δάκτυλα ψευδαργύρου
- Ο όγκος του Wilms παρουσιάζει οικογενή μορφή στο 1% των περιπτώσεων συνοδευόμενος συχνά από νεφροπάθεια και ψευδοερμαφροδιτισμό (Denys-Drash syndrome)

SF-1 (παράγων στεροειδογένεσης)

- Ορφανός πυρηνικός ορμονικός υποδοχέας, προσδένεται στους υποκινητές που ρυθμίζουν την έκφραση των ενζύμων με τη γενική ονομασία υδροξυλάσες των στεροειδών (καταλύουν τη μετατροπή της χοληστερόλης σε τεστοστερόνη)
- Εκφράζεται στη γοναδική καταβολή των δύο φύλων, στο φλοιό των αναπτυσσόμενων επινεφριδίων
- Παίζει ρόλο όχι μόνο στην αρχική ανάπτυξη των γονάδων και της υπόφυσης, αλλά επίσης στη διαφοροποίηση των κυττάρων Sertoli και Leydig. Ο SF-1 (σε συνεργασία με το SOX9) ρυθμίζει την έκφραση του AMH γονιδίου, που αποτελεί τον πρώτο δείκτη των κυττάρων Sertoli στη γονάδα

DAX1 (αίνιγμα ο ρόλος του, εντοπίζεται στο X χρωμόσωμα)

- Η παράταση της έκφρασης του Dax1 στη γοναδική καταβολή ασυμβίβαστη με την ανάπτυξη του όρχι
- Παραδοσιακά θεωρείται αντι-ορχικό γονίδιο
- Πρόσφατες μελέτες στα ποντίκια δείχνουν ότι σε XY αντιστροφή του φύλου με ανεπάρκεια του Dax1, το γονίδιο αυτό θεωρείται και ως προ-ορχικό γονίδιο που δρα εντός ενός "παραθύρου" δοσολογίας/δραστηριότητας. Εάν η δραστηριότητά του αυξηθεί (γονιδιακός διπλασιασμός) ή ελαττωθεί (μετάλλαξη) ακολουθεί ανώμαλη ανάπτυξη του όρχι.

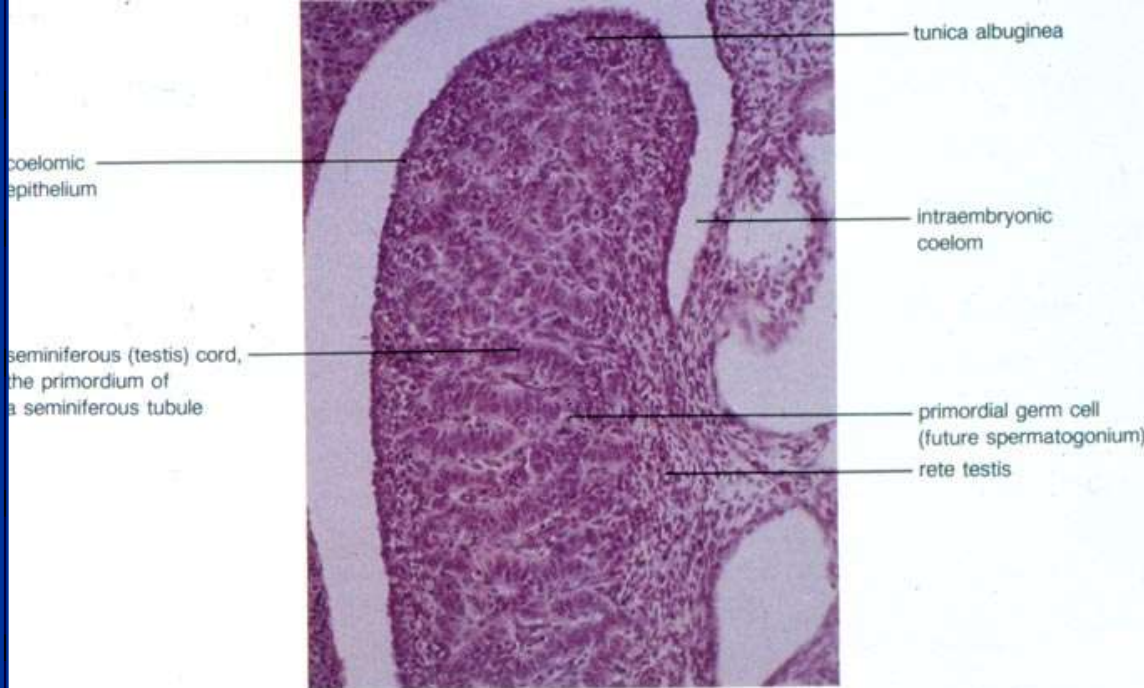


- Αντιστροφή του φύλου στον άνθρωπο με δύο αντίγραφα του γενετικού τόπου **DAX1**.
- Τα γονίδια **DAX1** (στο **X**) και **SRY** (στο **Y**) προκαλούν την ανάπτυξη του όρχι.
- Το **DAX1** χωρίς το **SRY** προκαλούν την ανάπτυξη της ωοθήκης.
- Δύο ενεργά αντίγραφα του **DAX1** στο ενεργό **X** χρωμόσωμα και το **SRY** οδηγούν στη γοναδική δυσγενεσία.
- Απουσία AMH και τεστοστερόνης οδηγούν σε θηλυκό φαινότυπο

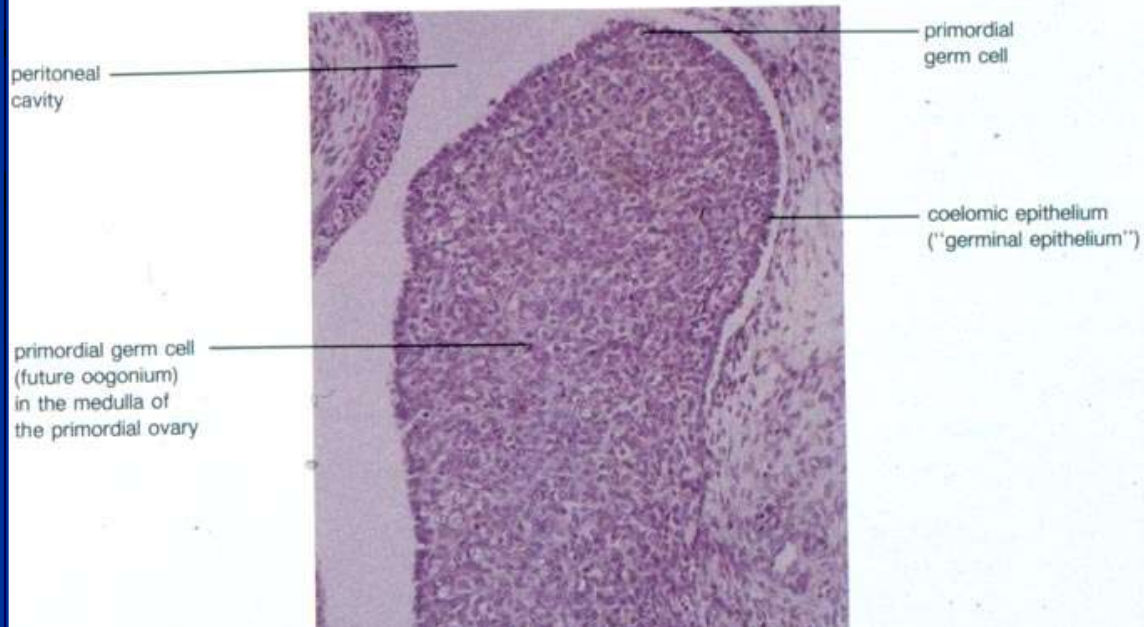
SOX9 εκφράζεται στη γεννητική ακρολοφία των δύο φύλων και στα κύτταρα Sertoli, συμμετέχει στην ενεργοποίηση του AMH

Η μελέτη της αλληλεπίδρασης των γονιδίων στο ποντίκι έχει δείξει ότι:

- Το **SOX9** παίζει τον καίριο ρόλο στη διαφοροποίηση των κυττάρων Sertoli, ενώ η λειτουργία του **SRY** είναι η εξασφάλιση της έκφρασης του **SOX9** στο αρσενικό, πιθανώς με τη συμμετοχή του **SF-1**.
- Ο ρόλος του **DAX-1** στη φυλετική διαφοροποίηση είναι η εξασφάλιση της ωοθηκικής ανάπτυξης στο θήλυ, πιθανώς διαμέσου της αναστολής της δράσης του **SF-1** και της αναστολής της έκφρασης του **Sox9**.



A



• **Στάδιο διαφοροποίησης, I**
Οι γονάδες αποκτούν φυλετικά χαρακτηριστικά την 7η εβδ., που αποτελεί την χρονική περίοδο μετά από την οποία το γεννητικό σύστημα του άρρενος και θήλεος ακολουθούν αποκλίνουσες πορείες

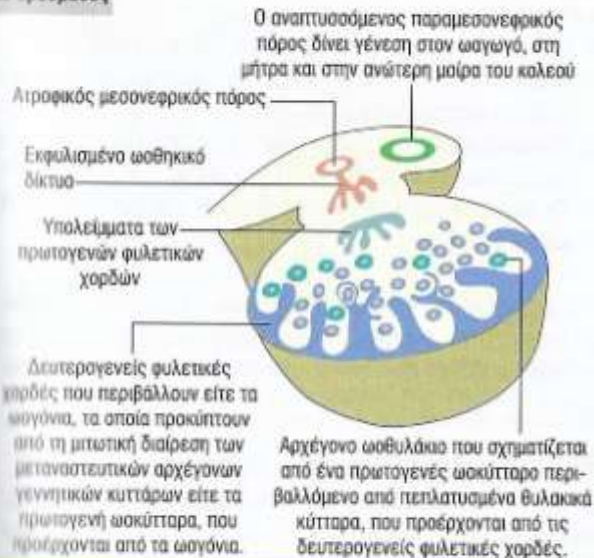
• Η πρώτη μορφολογική διαφορά μεταξύ αρσενικής και θηλυκής γονάδας είναι η εμφάνιση των σπερματικών χορδών

• Η διαφοροποίηση του όρχι επιτελείται μεταξύ 6ης -9ης εβδ. ενώ η διαφοροποίηση της ωοθήκης από την 8η έως την 10η εβδ.

• Αρχή της 7ης εβδ. Οι αρχέγονες φυλετικές χορδές αυξάνουν σε μέγεθος, εισχωρούν βαθιά στο μυελό και σχηματίζουν τις **σπερματικές χορδές**

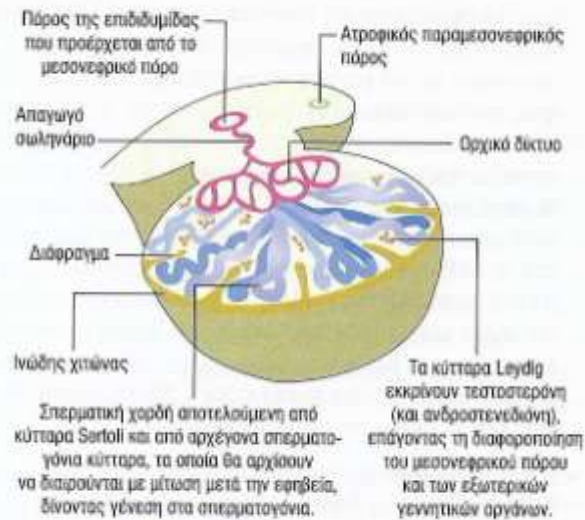
Ανάπτυξη της ωθήκης: απουσία του ορχεοκαθοριστικού παράγοντα (TDF) και της αντι-μυλλέριεας ορμόνης

20 εβδομάδες

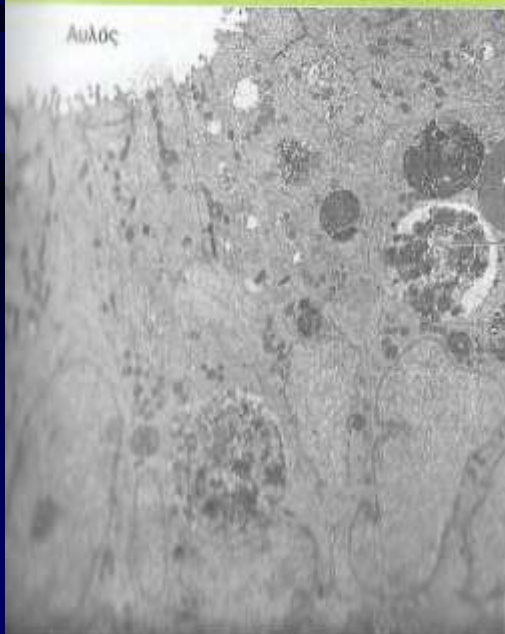


Ανάπτυξη των όρχεων: παρουσία TDF και αντι-μυλλέριεας ορμόνης

20 εβδομάδες

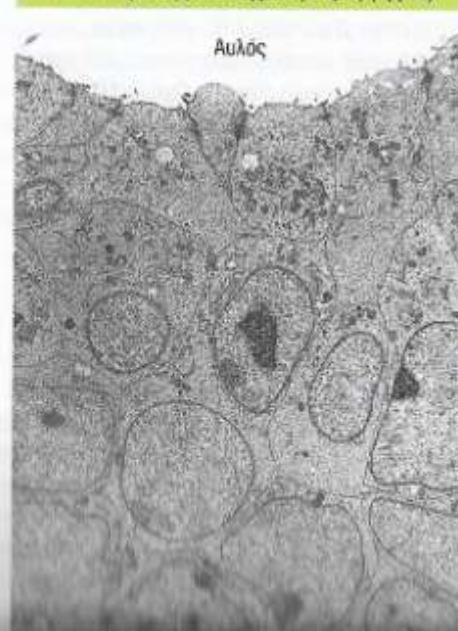


Υποτροφή του παραμεσνεφρικού πόρου (άρρεν)



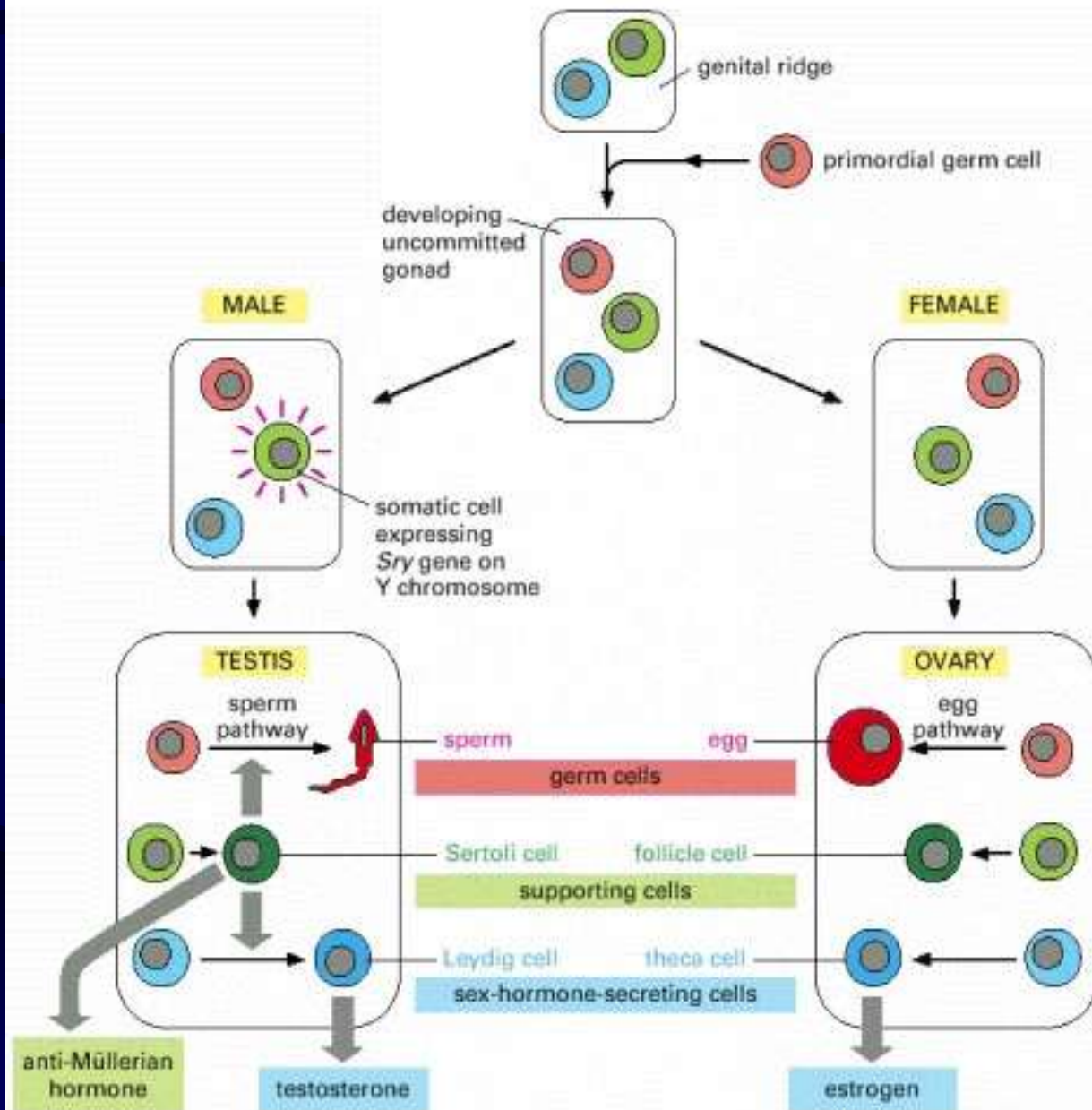
Αποπτωτικά επιθηλιακά κύτταρα που επενδύουν τον παράμεσο νεφρικό πόρο (πόρο του Müller) ενός αρσενικού εμβρύου

Αναπτυσσόμενος μεσонеφρικός πόρος (άρρεν)



Αρχέγονα γεννητικά
κύτταρα (κόκκινα)

Σωματικά κύτταρα
(πράσινα, κυανά)



Στάδιο διαφοροποίησης, II

- Στην πύλη του όρχι οι χορδές διασπώνται σε δίκτυο μικρών κυτταρικών χορδών → μελλοντικά σωληνάρια του **ορχικού δικτύου**
- Οι σπερματικές χορδές χάνουν την επαφή τους με το κοιλωματικό επιθήλιο από το οποίο χωρίζονται με πυκνή στιβάδα συνδετικού ιστού, **τον ινώδη χιτώνα**
- 4ο μήνα της ανάπτυξης-οι χορδές γίνονται ελικοειδείς και αποτελούνται από:
 - **εμβρυϊκά κύτταρα Sertoli** (διαφέρουν μορφολογικά και λειτουργικά από τα κύτταρα Sertoli του ενήλικα και πολλαπλασιάζονται έντονα)
 - **σπερματογόνια** ← ΑΓΚ

Στάδιο διαφοροποίησης, III

- Οι σπερματικές χορδές συμπαγείς μέχρι την ήβη ,
οπότε αποκτούν αυλό σχηματίζοντας τα
σπερματικά σωληνάρια
- Σύνδεση των σπερματικών σωληναρίων με τα
σωληνάρια του ορχικού δικτύου τα οποία
εκβάλλουν στα **απαγωγά σωληνάρια**
(εναπομένοντα τμήματα των σωληναρίων του
μεσόνεφρου)
- 8η εβδ. εμφάνιση των κυττάρων Leydig

- **Εμβρυϊκά κύτταρα Sertoli**

Οι πιο σημαντικές λειτουργίες:

- αναστολή της έναρξης μείωσης στα σπερματογόνια (έναρξη της μείωσης στην ήβη)
- φαγοκυττάρωση των αποπτωτικών σπερματογονίων
- έκκριση της AMH (παράγοντας αναστολής των πόρων του Muller, MIF)

- **Σπερματογόνια**

- οι αρχέγονες μορφές αρχικά στο κέντρο της χορδής - μετά την 14η εβδ. αναγνωρίζονται στο περιφερικό τμήμα των χορδών
- οι μιτωτικές διαιρέσεις σταματούν στις 18-20 εβδ. και έντονη απόπτωση μεταξύ 16ης και 20ης εβδ.

Λειτουργίες των κυττάρων Sertoli κατά τη διαφοροποίηση του άρρενος

1. Επάγουν τη μετανάστευση των μεσεγχυματικών κυττάρων (μελλοντικών κυττάρων Leydig) από τον μεσόνεφρο στον όρχι
2. Απελευθερώνουν τα σήματα που αποτρέπουν την είσοδο των αρρένων γεννητικών κυττάρων στη διεργασία της μείωσης
3. Εκλύουν σήματα για την επαγωγή της διαφοροποίησης των κυττάρων Leydig, τα οποία εκκρίνουν τεστοστερόνη
4. Εκκρίνουν αντιμυλλέρεια ουσία
5. Εκκρίνουν παράγοντα πρόσδεσης των ανδρογόνων (*androgen-binding factor*)

Κύτταρα Leydig

- Προέλευση από τα κύτταρα του μεσόνεφρου
- Έκκριση ανδρογόνων (από την 9η έως 14η εβδ)
 - προάγουν την ανάπτυξη των μεσονεφρικών πόρων σε άρρενες γεννητικούς πόρους
 - προάγουν την ανάπτυξη των έξω γεννητικών οργάνων σε πέος και όσχεο
 - μετά την 17η και 18η εβδ. τα εμβρυϊκά κύτταρα Leydig σταδιακά εκφυλίζονται, αύξηση έκκρισης τεστοστερόνης 2-3 μήνες μετά τη γέννηση
 - Επανεμφάνιση κυττάρων Leydig στην εφηβεία (τύπος ενήλικα) για την ενεργοποίηση της σπερματογένεσης
 - Προέλευση από τα περισωληναριακά διάμεσα κύτταρα

- Με τα σημερινά δεδομένα η ανάπτυξη της ωοθήκης δεν είναι ένα παθητικό φαινόμενο και δεν αποτελεί προεπιλογή που επιλέγεται αυτόματα (not a simple matter of default)

- Ρόλος του **DAX1**

Άτομα με XY γονότυπο και θηλυκό φαινότυπο διαθέτουν ακέραιο το SRY, αλλά στο X χρωμόσωμα 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 και στη διατήρηση του ωοθηκικού φαινοτύπου

– Θεωρείται πλέον ότι η διαφοροποίηση της ωοθήκης δεν αποτελεί μια «προεπιλεγμένη οδό , default pathway» που προκύπτει λόγω απουσίας των αρρενοποιητικών σηματοδοτικών ουσιών , αλλά η διαφοροποίησή της αποτελεί μια ενεργό διαδικασία, στην οποία εμπλέκονται πολλές αλληλεπιδράσεις και ανταγωνισμοί σηματοδοτικών οδών

Δράση οιστρογόνων

- Τα οιστρογόνα απαραίτητα για τη φυσιολογικά ανάπτυξη των γεννητικών οργάνων του άρρενος και του θήλεος
- Ποντικοί ERKO (estrogen receptor knock-out) ανωμαλίες στην ανάπτυξη των ωοθηκών συνέπεια της υπερβολικής διέγερσης από τις υποφυσιακές γοναδοτροπίνες.
- Απροσδόκητο εύρημα ότι οι άρρενες ERKO ποντικοί εκδηλώνουν μικρούς όρχεις, λίγα σπερματικά σωληνάκια και μείωση των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων.
- Τα οιστρογόνα απαραίτητα για τη φυσιολογική γονιμότητα στο άρρεν και θήλυ.

Ανδρογόνα

- Η τεστοστερόνη στα κύτταρα στόχους διαμέσου της 5α-αναγωγής μετατρέπεται σε διυδροτεστοστερόνη
- Ένωση των ανδρογόνων με ενδοκυττάριο πρωτεϊνικό υποδοχέα
- Τα συμπλέγματα τεστοστερόνης -υποδοχέα ρυθμίζουν τη διαφοροποίηση των μεσονεφρικών πόρων
- Τα συμπλέγματα διυδροτεστοστερόνης - υποδοχέα ρυθμίζουν την αρρενοποίηση των έξω γεννητικών οργάνων

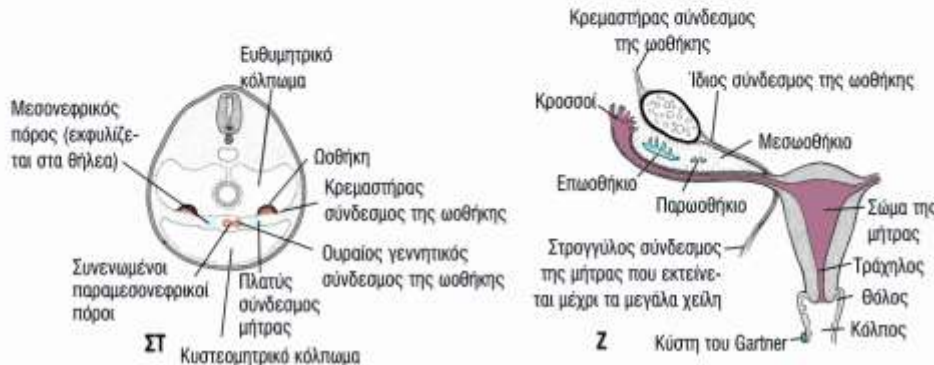
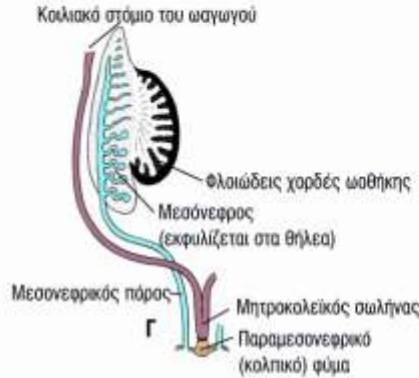
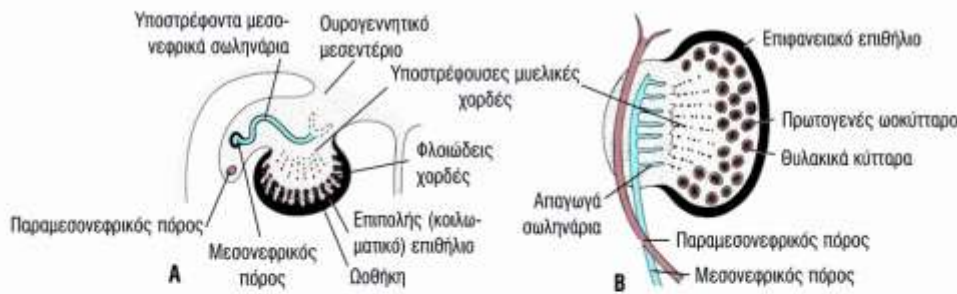
Παράγοντας υποστροφής των πόρων του Muller (Mullerian inhibiting factor-MIF), I

- Ονομάζεται και αντιμυλλέρεια ορμόνη (AMH)
- Είναι γλυκοπρωτεΐνη με μοριακή δομή με μεγάλη ομοιότητα με τον β-αυξητικό παράγοντα μετασχηματισμού (TGF-β)
 - Η ύπαρξη της AMH αναφέρθηκε το 1916 εξαιτίας της ύπαρξης στείρων θηλέων μόσχων που κυοφορούνταν μαζί με άρρενες διδύμους (**freemartin calves**). Οι θήλεις μόσχοι φέρουν ωοθήκες, αλλά στερούνται των παραγώγων των παραμεσονεφρικών πόρων και είναι στείροι. Θεωρήθηκε τότε ότι κάποια ουσία (που σήμερα είναι γνωστό ότι πρόκειται για την AMH) διαμέσου της αιματικής κυκλοφορίας από το άρρεν εισέρχεται στο θήλυ μόσχο και προκαλεί την **υποστροφή των παραμεσονεφρικών πόρων**.

Παράγοντας υποστροφής των πόρων του Muller (Mullerian inhibiting factor-MIF), II

- Η AMH προκαλεί εκφύλιση των παραμεσονεφρικών πόρων για ένα περιορισμένο διάστημα της ενδομήτριας ζωής με μέγιστη δραστηριότητα της ορμόνης την 8^η εβδομάδα της κύησης. Την 10η εβδομάδα έχει περατωθεί η εκφύλιση των πόρων στο άρρεν έμβρυο.
- Διατήρηση των παραμεσονεφρικών πόρων με την παρουσία μήτρας και ωαγωγών έχει παρατηρηθεί σε φυσιολογικούς - κατά τα άλλα - άνδρες. Η ανωμαλία αυτή οφείλεται στην ελαττωματική παραγωγή της AMH ή στην αναστολή της δράσης της. Το γονίδιο που κωδικοποιεί τη σύνθεση της AMH στο άνθρωπο εντοπίζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 19. Ο όρχις στα έμβρυα και στα νεογέννητα συνεχίζει να παράγει AMH, ενώ με την έναρξη της εφηβείας ελαττώνονται τα επίπεδα της ορμόνης.

Οι γεννητικοί πόροι Το αδιαφοροποίητο στάδιο



Κατά την εμβρυϊκή περίοδο και μετά από την έναρξη της γοναδικής διαφοροποίησης αρχίζει η ανάπτυξη των γεννητικών πόρων. Το άρρεν και το θήλυ έμβρυο μεταξύ 5ης και 6ης εβδομάδας παρουσιάζουν αρχικά δύο ζεύγη γεννητικών πόρων :

τους πόρους του Wolff (μεσoneφρικοί) και τους πόρους του Muller (παραμεσoneφρικοί).

•Οι παραμεσoneφρικοί πόροι σχηματίζονται με εγκόλπωση του κοιλωματικού επιθηλίου στην προσθιαπλάγια επιφάνεια της γεννητικής ακρολοφίας

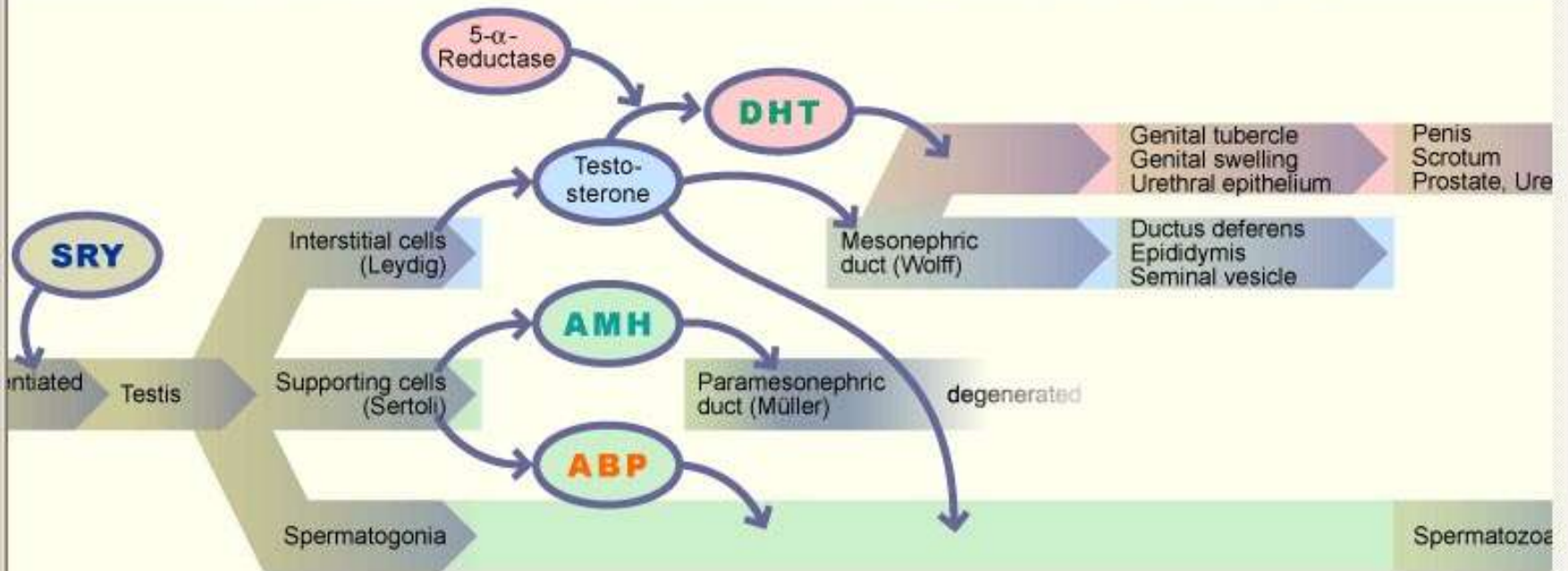
Διαφοροποίηση του συστήματος των πόρων

- Ο βασικός ρόλος του εμβρυϊκού όρχι στη διαφοροποίηση της γεννητικής οδού καθορίστηκε από τον **A. Jost, Γάλλο ερευνητή, το 1947** μετά από πειράματα ευνουχισμού *in utero* σε έμβρυα κουνελιού. Τα πειράματα αυτά έδειξαν ότι, εάν οι όρχεις από έμβρυα κουνελιού 19 ημερών (πριν την έναρξη της φυλετικής διαφοροποίησης) αφαιρεθούν, θα αναπτυχθούν ωαγωγοί και μήτρα και εξωτερικά γεννητικά όργανα θήλεος. Συνεπώς ο **εμβρυϊκός όρχις** είναι απαραίτητος για την **ανάπτυξη των αρσενικών δομών και την εκφύλιση των πόρων του Muller**, ενώ στην ίδια περίοδο η ωοθήκη δεν είναι απαραίτητη για τη διαφοροποίηση της θηλυκής γεννητικής οδού.

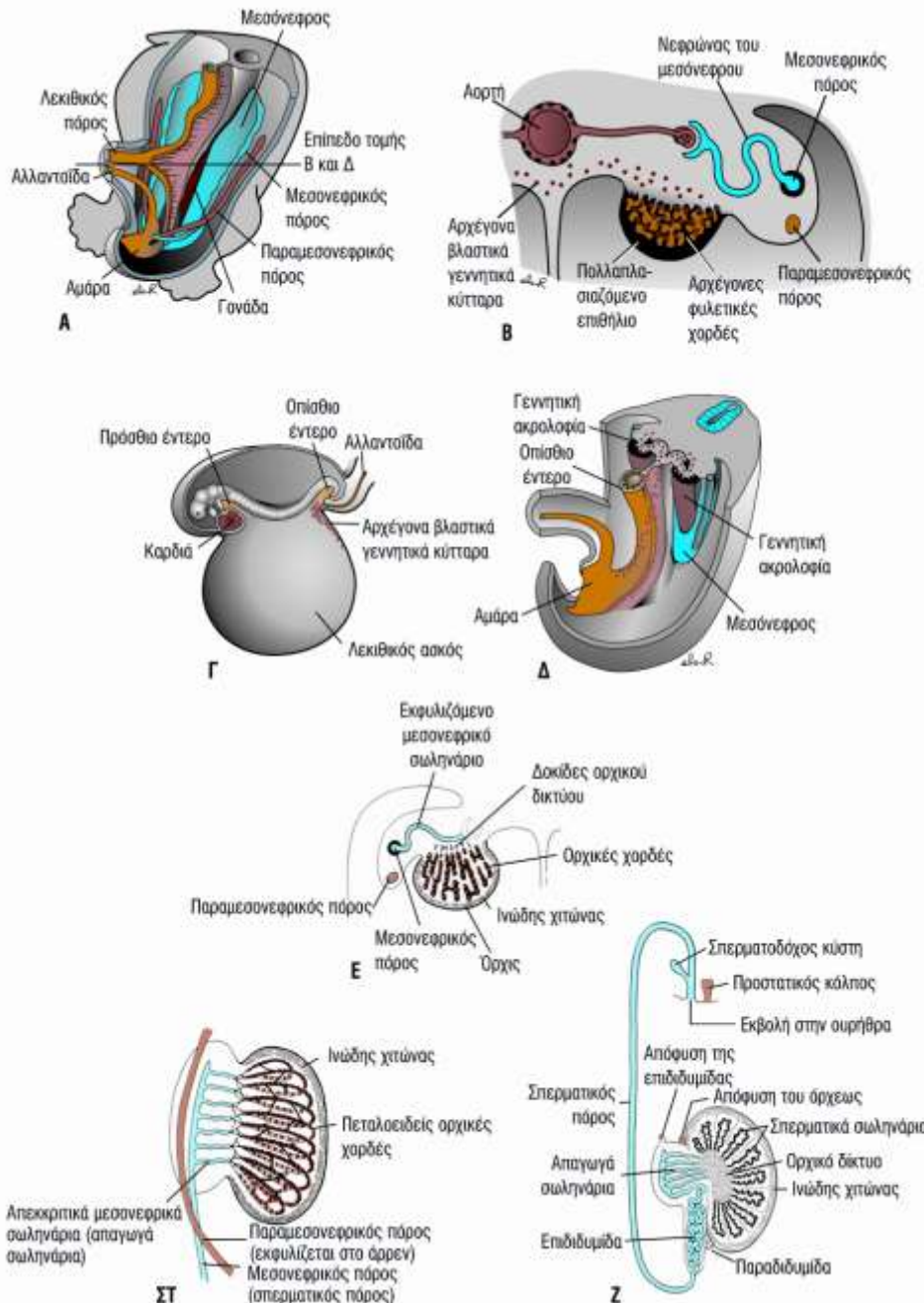
Διαφοροποίηση του συστήματος των πόρων

- Πρόσθετα πειράματα από τον ίδιο ερευνητή το 1953 έδειξαν ότι ο **όρχις παράγει τουλάχιστον δύο παράγοντες** που κατευθύνουν τη διαφοροποίηση των πόρων. Όταν μεταμόσχευσε ορχικό ιστό δίπλα στην ωοθήκη κατά το αδιαφοροποίητο στάδιο, παρατήρησε ότι ομόπλευρα με το μόσχευμα τα παράγωγα των πόρων του Muller δεν αναπτύχθηκαν. Αντίθετα, όταν εμφύτευσε κρύσταλλο τεστοστερόνης σε θηλυκό έμβρυο, αναπτύσσεται σπερματικός πόρος ενώ δεν παρατηρείται εκφύλιση των πόρων του Muller. Επομένως οι εμβρυϊκοί όρχις προκαλούν την αρρενοποίηση εκκρίνοντας δύο ορμόνες: (1) **τα ανδρογόνα** που παράγονται από τα κύτταρα Leydig και προκαλούν τη διαφοροποίηση του μεσονεφρικού πόρου και των εξωτερικών γεννητικών οργάνων και (2) **τον παράγοντα υποστροφής των πόρων του Muller (Mullerian inhibiting factor-MIF)** που παράγεται από τα κύτταρα Sertoli και προκαλεί την εκφύλιση των παραμεσονεφρικών πόρων (πόρων του Muller) μεταξύ 8^{ης} και 10^{ης} εβδομάδας

Schematic diagram of the hormonal and genetic factors involved in the development of the male phenotype



Οι γεννητικοί πόροι του άρρενος



• Τα υπολείμματα των παραμεσонеφρικών πόρων σχηματίζουν την **απόφυση του όρχεως** και τον **προστατικό κόλπο**

• Ο μεσонеφρικός πόρος διαφοροποιείται σε **επιδιδυμίδα**, **σπερματικό πόρο**, **σπέρματοδοχο κύστη** και **εκσπερματικό πόρο**

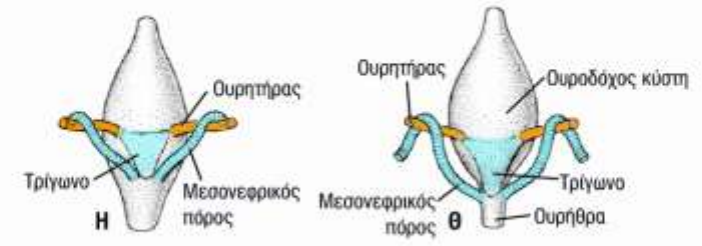
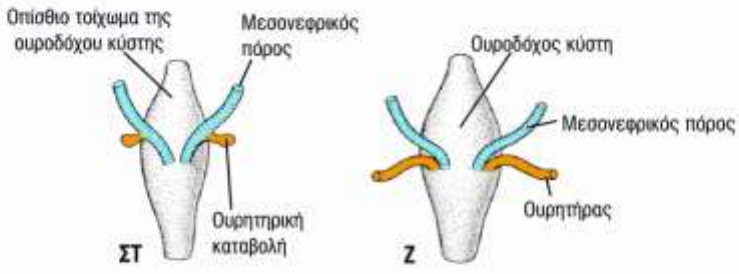
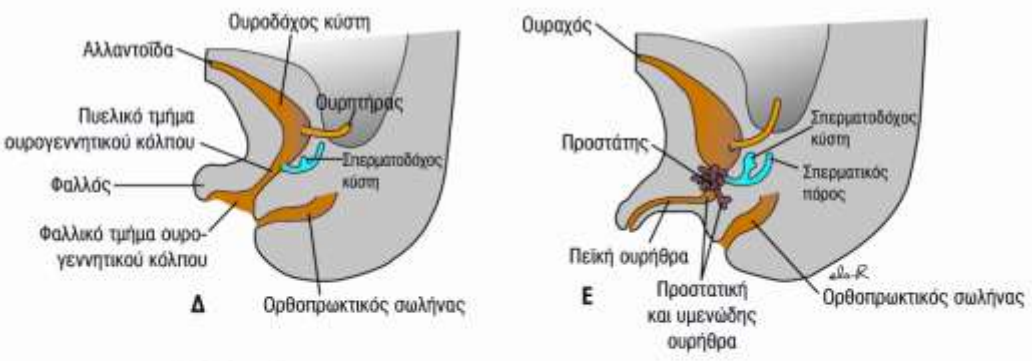
• Το πλέον κεφαλικό τμήμα του μεσонеφρικού πόρου εκφυλίζεται αφήνοντας ένα υπόλειμμα την **απόφυση της επιδιδυμίδας**

• Κατά την υποστροφή του μεσόνεφρου τα επιγεννητικά σωληνάρια συνδέονται με το ορχικό δίκτυο, σχηματίζουν τα **απαγωγή σωληνάρια**

• Τα υπολείμματα των παραγεννητικών σωληναρίων του μεσόνεφρου σχηματίζουν την **παραδιδυμίδα**

Ανάπτυξη των εσωτερικών γεννητικών οργάνων

- Όταν απουσιάζει η AMH, που παράγεται από τα κύτταρα Sertoli, οι παραμεσονεφρικοί πόροι μετατρέπονται σε ωαγωγούς, μήτρα, τράχηλο και το άνω τριτημόριο του κολεού.
- Όταν είναι παρούσα η τεστοστερόνη, που παράγεται από τα κύτταρα Leydig, οι μεσονεφρικοί πόροι μετατρέπονται σε επιδιδυμίδα, σπερματικό πόρο, σπερματοδόχες κύστεις και εκσπερματιστικούς πόρους.
- Όταν είναι παρούσα η στεροειδο-5α-αναγωγή (SRD5A), η τεστοστερόνη μετατρέπεται σε διϋδροτεστοστερόνη (DHT). Η DHT επάγει τη μετατροπή του γεννητικού φύματος, των ουρογεννητικών (ουρηθρικών) πτυχών, των γεννητικών (χειλο-οσχείκων) ογκωμάτων και του ουρογεννητικού κόλπου σε πέος, όσχεο και προστάτη.
- Όταν απουσιάζει η DHT, το γεννητικό φύμα, οι γεννητικές πτυχές, τα γεννητικά ογκώματα και ο ουρογεννητικός κόλπος μετατρέπονται στα μεγάλα και μικρά χείλη του αιδοίου, στην κλειτορίδα και στα δύο κατώτερα τριτημόρια του κολεού.



Ενωμάτωση των μεσσηφερικών πόρων στο οπίσθιο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης

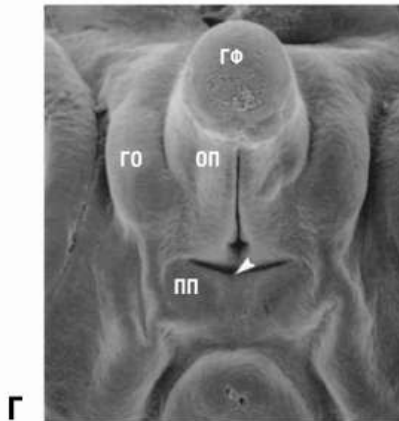
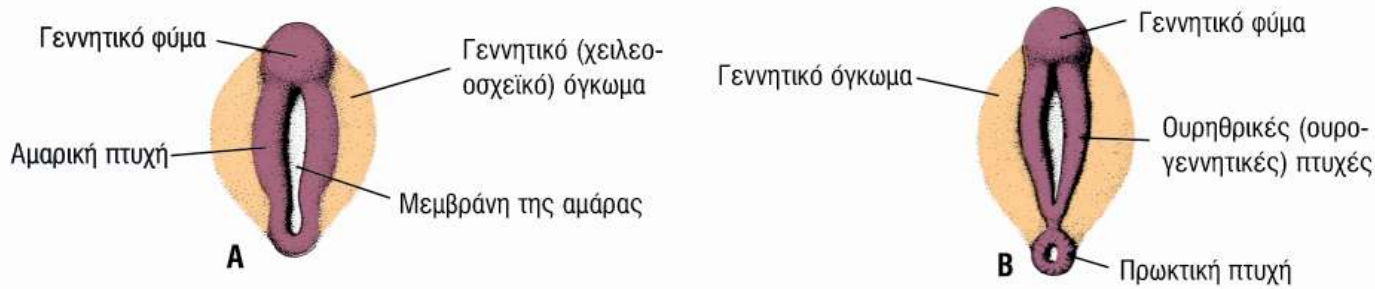
Τα έξω γεννητικά όργανα

• 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

• Οι πτυχές πλάγια του πρωκτικού υμένα ονομάζονται πρωκτικές πτυχές

• 8η εβδομάδα-ρήξη του ουρογεννητικού και πρωκτικού υμένα - μικρή επιμήκυνση του φύματος, σχηματισμός του φαλλού

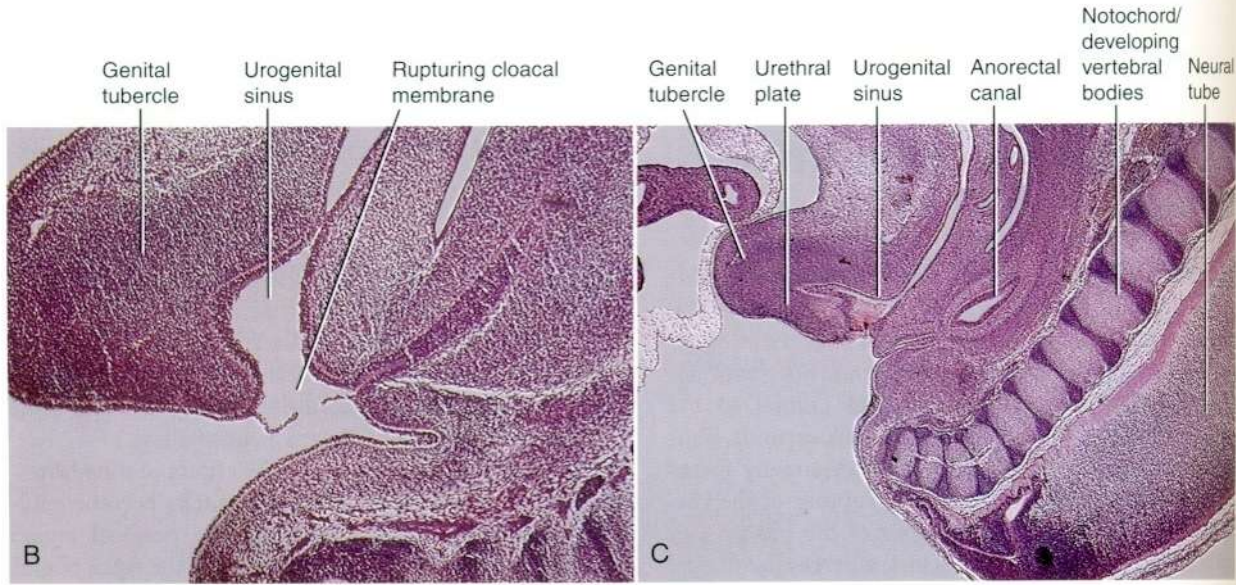
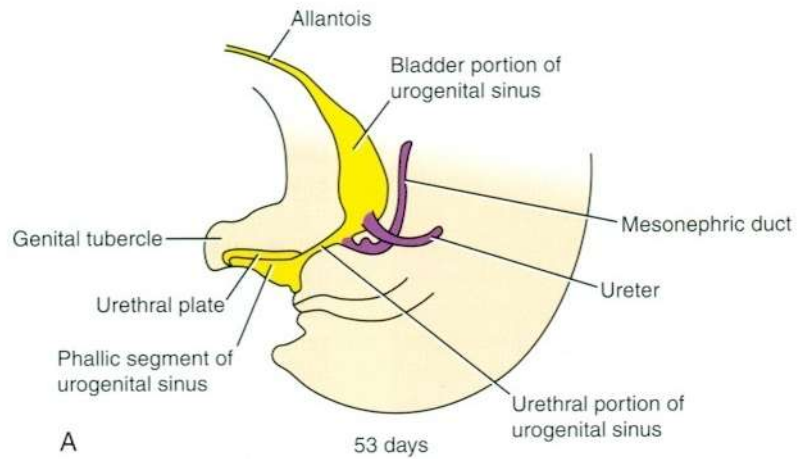


ΓΦ, Γεννητικό φύμα
 ΟΠ, Ουρηθρικές πτυχές
 ΓΟ, Γεννητικό όγκωμα
 ΠΠ, Πρωκτική πτυχή, στόμιο πρωκτού,

Τα έξω γεννητικά όργανα

Αδιαφοροποίητο στάδιο, 4η έως 7η εβδομάδα

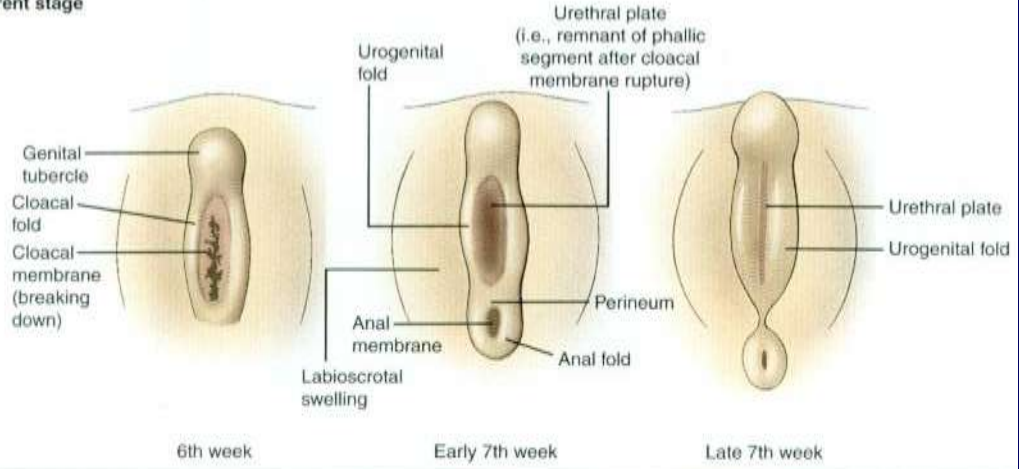
- Τα έξω γεννητικά όργανα προέρχονται από κοινές καταβολές το γεννητικό φύμα τις ουρογεννητικές πτυχές τα χειλοοσχαιικά ογκώματα
- Την 3η εβδομάδα τα μεσεγχυματικά κύτταρα μεταναστεύουν γύρω από τον αμαρικό υμένα και σχηματίζουν τις αμαρικές ή ουρογεννητικές ή ουρηθραίες πτυχές.
- Έως τη 10η εβδομάδα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



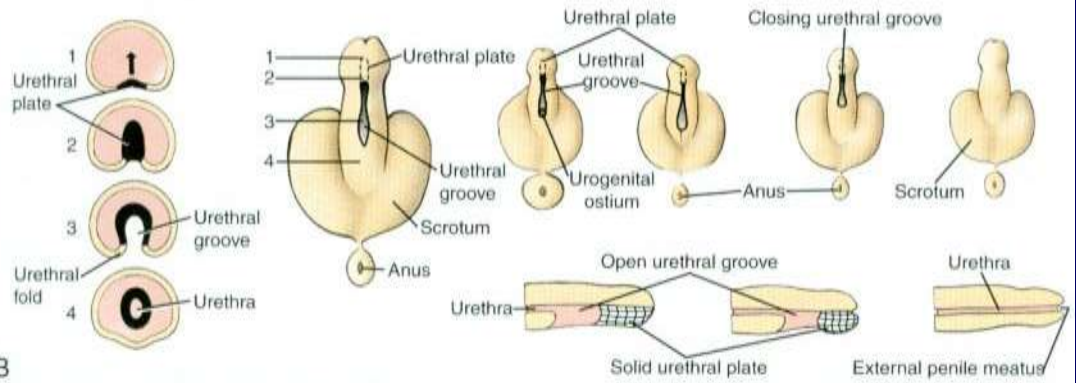
Σχηματισμός του γεννητικού φύματος και ουρηθραίου πετάλου

Με τη ρήξη της μεμβράνης της αμάρας η οροφή του φαλλικού τμήματος του ουρογεννητικού κόλπου σχηματίζει το ουρηθραίο πέταλο από ενδοδερμικά κύτταρα, το οποίο επιμηκύνεται με την ανάπτυξη του γεννητικού φύματος

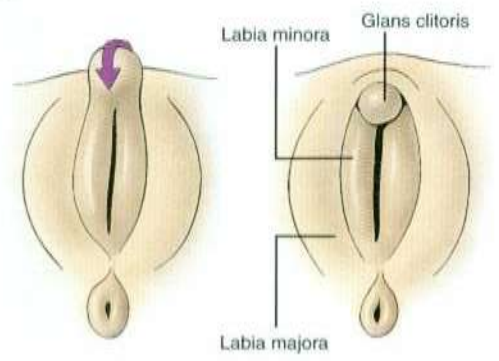
Indifferent stage



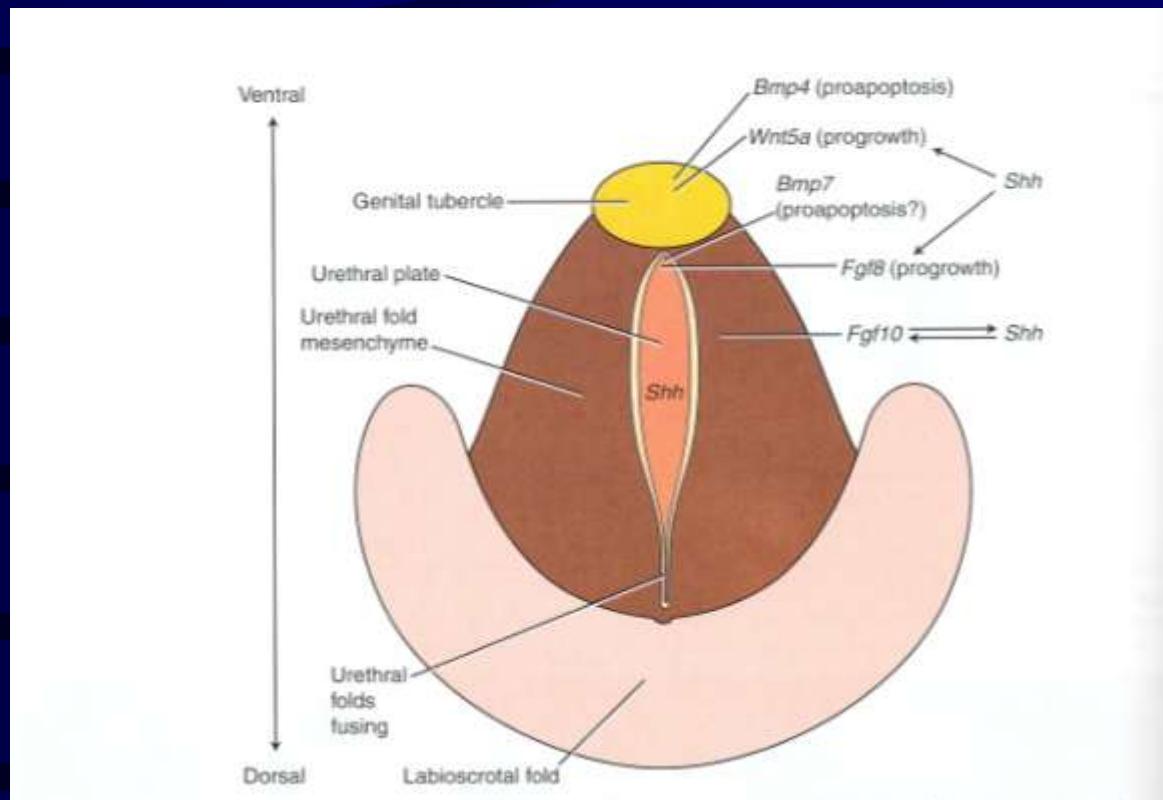
Male



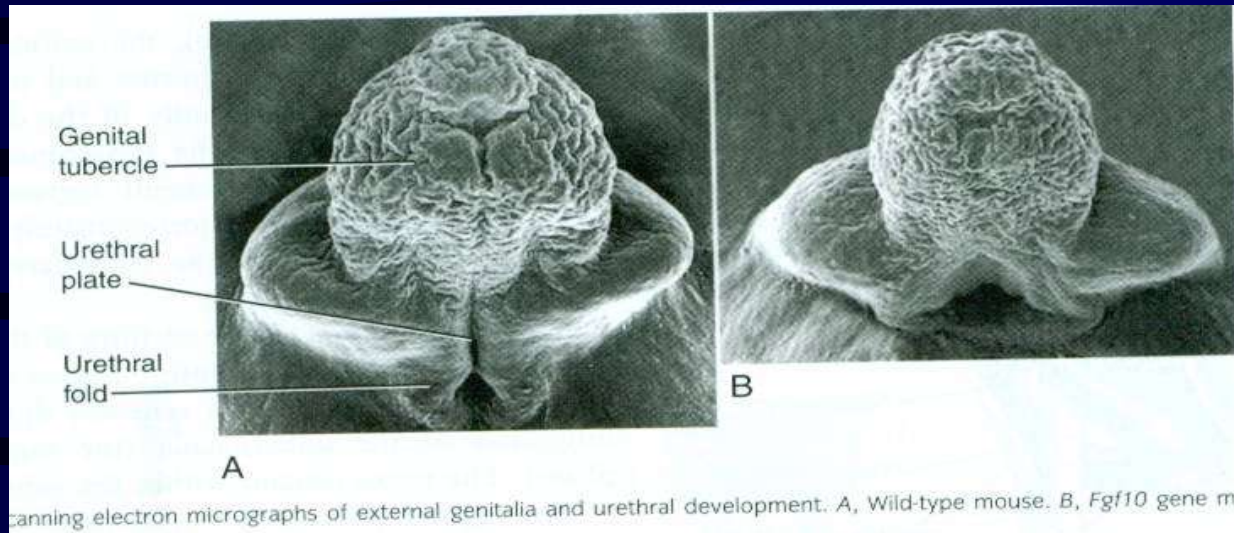
Female



C



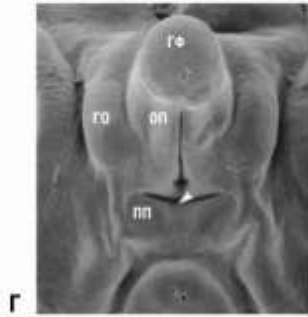
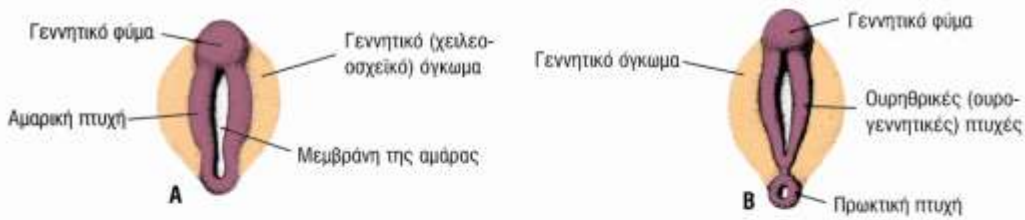
Αυξητικοί και μεταγραφικοί παράγοντες συμμετέχουν στην ανάπτυξη των εξωτερικών γεννητικών οργάνων. Η **Shh** σηματοδότηση από το ουρηθραίο πέταλο αυξάνει την έκφραση των **Bmp4** και **Wnt5a** στο μεσέγχυμα του γεννητικού φύματος και του **Fgf8** στο άπω ουρηθραίο επιθήλιο. Το πρότυπο έκφρασης εξισορροπεί την απόπτωση και τον πολλαπλασιασμό, διεργασίες απαραίτητες για το σχηματισμό του γεννητικού φύματος και του ουρηθραίου επιθηλίου. Η **Shh** σηματοδότηση στο μεσέγχυμα των ουρηθρικών πτυχών προκαλεί την έκφραση του **Fgf10**, απαραίτητου για τη συνένωση των ουρηθρικών πτυχών



Μικροφωτογραφίες ηλεκτρονικού μικροσκοπίου σάρωσης των εξωτερικών γεννητικών οργάνων και της ανάπτυξης της ουρήθρας.

A. Ποντίκι αγρίου τύπου.

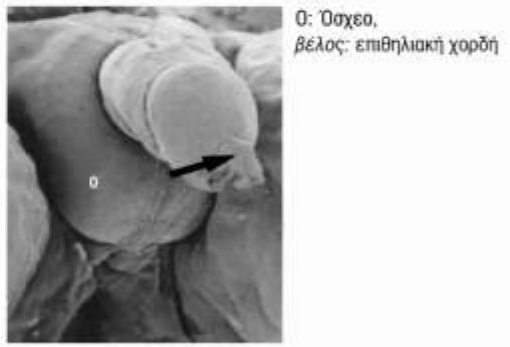
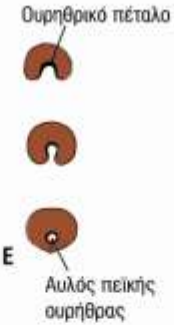
B. Μετάλλαξη στο *Fgf10* γονίδιο προκαλεί σοβαρές ανωμαλίες στην ανάπτυξη της ουρήθρας



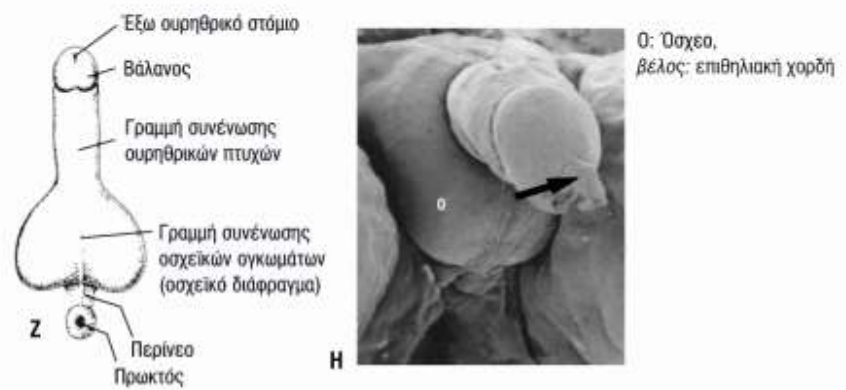
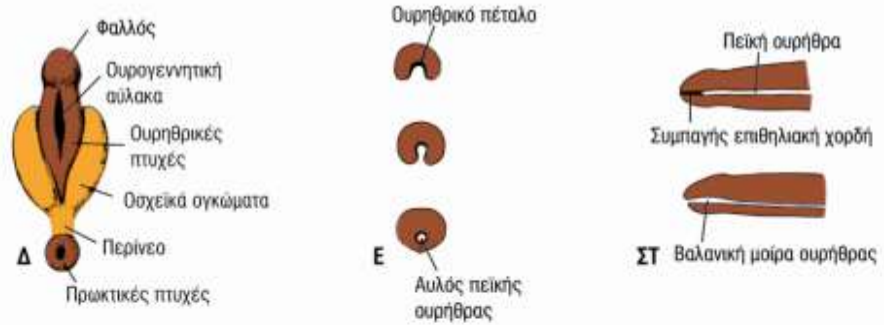
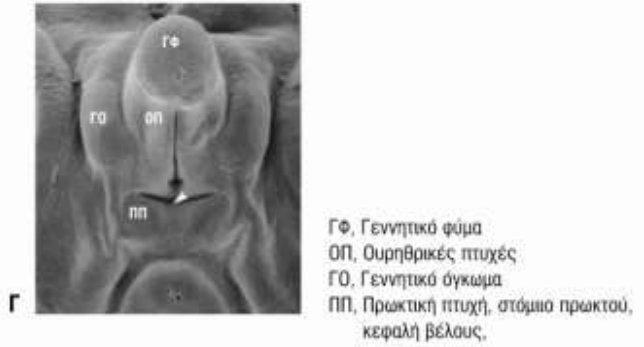
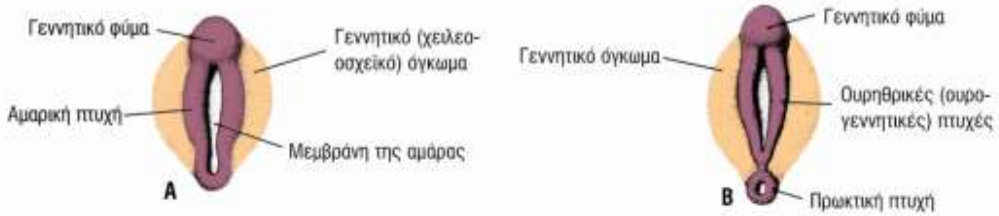
Γφ, Γεννητικό φύμα
 ΟΠ, Ουρηθρικές πτυχές
 ΓΟ, Γεννητικό όγκωμα
 ΠΠ, Πρωκτική πτυχή, στόμιο πρωκτού, κεφαλή βέλους.

Τα έξω γεννητικά όργανα του άρρενος

- Την 12η εβδ. προσλαμβάνουν άρρενες χαρακτήρες
- Επιμήκυνση του γεννητικού φύματος υπό την επίδραση των ανδρογόνων σε **φαλλό**
- Κατά την επιμήκυνση του φαλλού έλκονται οι ουρογεννητικές πτυχές προς τα εμπρός και σχηματίζουν τα **πλάγια τοιχώματα της ουρηθραίας αύλακας** στην κάτω επιφάνεια του φαλλού, δεν φθάνει στο πλέον περιφερικό τμήμα του, την **βάλανο**
- Επιθηλιακή επένδυση της ουρηθραίας αύλακας **ενδοδερμική προέλευση**, σχηματισμός **συμπαγούς ουρηθραίου πετάλου**



Τα έξω γεννητικά όργανα του άρρενος



• Επανασηράγωση του ουρηθραίου πετάλου σε βαθύτερη αύλακα

Στην κορυφή του γεννητικού φύματος και στα δύο φύλα μια **επιθηλιακή απόφυση**

• Στο τέλος του 3ου μήνα συνένωση των ουρογεννητικών πτυχών σχηματισμός της **πεικίης ουρήθρας**

• Με την επιμήκυνση του φαλλού - το σώμα και η βάλανος του πέους - στη βάλανο η πεικίη ουρήθρα σχηματίζεται με εγκόλπωση του εξωδέρματος

• Τα χειλοοσχεικά ογκώματα συνενώνονται στη μέση γραμμή και σχηματίζουν το **όσχεο**

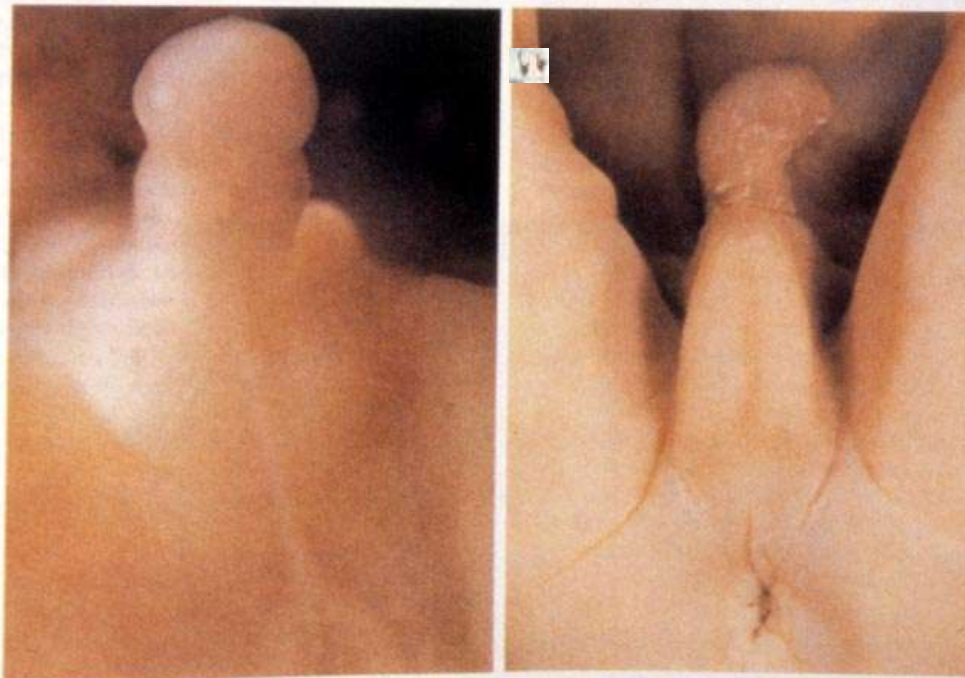
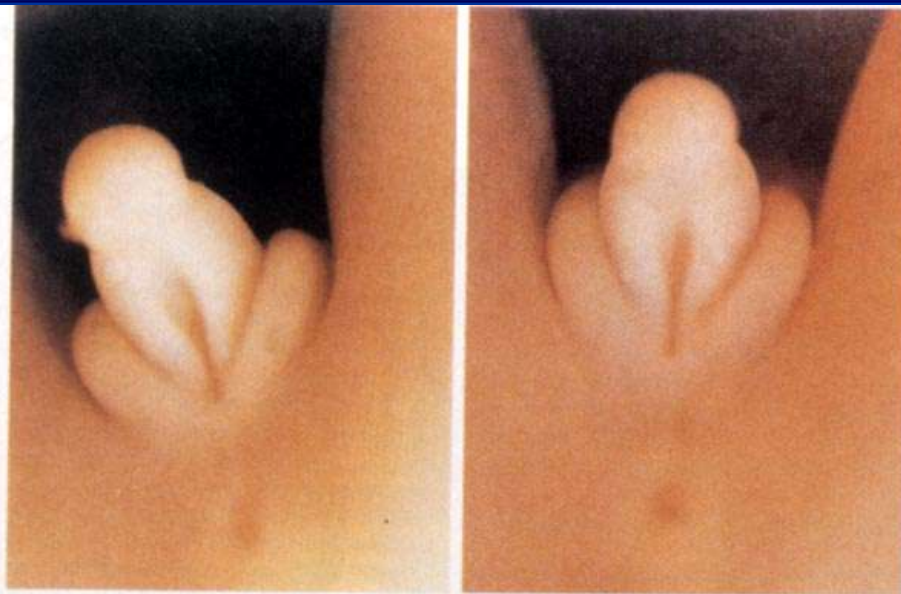


FIG. 17-34 Differentiation of the external genitalia of male embryos. **A**, Indifferent stage, early week 9. **B-D**, Male, weeks 9, 10, and 18.

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 (κοκκιώδη κύτταρα)
Μεσονεφρικά σωληνάρια	Απαγωγά σωληνάρια Παραδυμιδα	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)	Πείκη 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 πείκης ουρήθρας	Μικρά χείλη
Χειλοοσχείκιά ογκώματα	Όσχεο	Μεγάλα χείλη

Προέλευση	Όρχις	Ωοθήκη
Αρχέγονα γεννητικά κύτταρα	Σπερματογόνια	Ωογόνια
Γεννητική ταινία	Κύτταρα Leydig Κύτταρα του στρώματος	Κύτταρα του στρώματος
Κοιλωματικό επιθήλιο	Κύτταρα Sertoli	Ωοθυλακικά κύτ- ταρα
Μεσόνεφρος	Περισωληναριακά μυοειδή κύτταρα Κύτταρα Leydig (ορισμένα;) Αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα Κύτταρα του στρώματος	Αγγειακά ενδοθηλια- κά κύτταρα Άλλα κύτταρα του στρώματος; Ορισμένα ωοθυλακι- κά κύτταρα;

Προέλευση των κυτταρικών στοιχείων των εμβρυϊκών γονάδων

Ουρήθρα

- Ενδοδερμική προέλευση
- Συνδετικός και λείος μυϊκός ιστός από το σπλαγχνικό μεσόδερμα
- Στο τέλος του 3ου μήνα από την ουρήθρα δημιουργία προσεκβολών και σχηματισμός του **προστάτη αδένα** στο άρρεν (επίδραση διωδροτεστοστερόνης)
- Από την ουρήθρα κάτω από τον προστάτη εκβλαστάνουν οι **βολβουρηθραίοι αδένες**
- Στο θήλυ, το εγγύς τμήμα της ουρήθρας παράγει τους ουρηθραίους και παραουρηθραίους αδένες

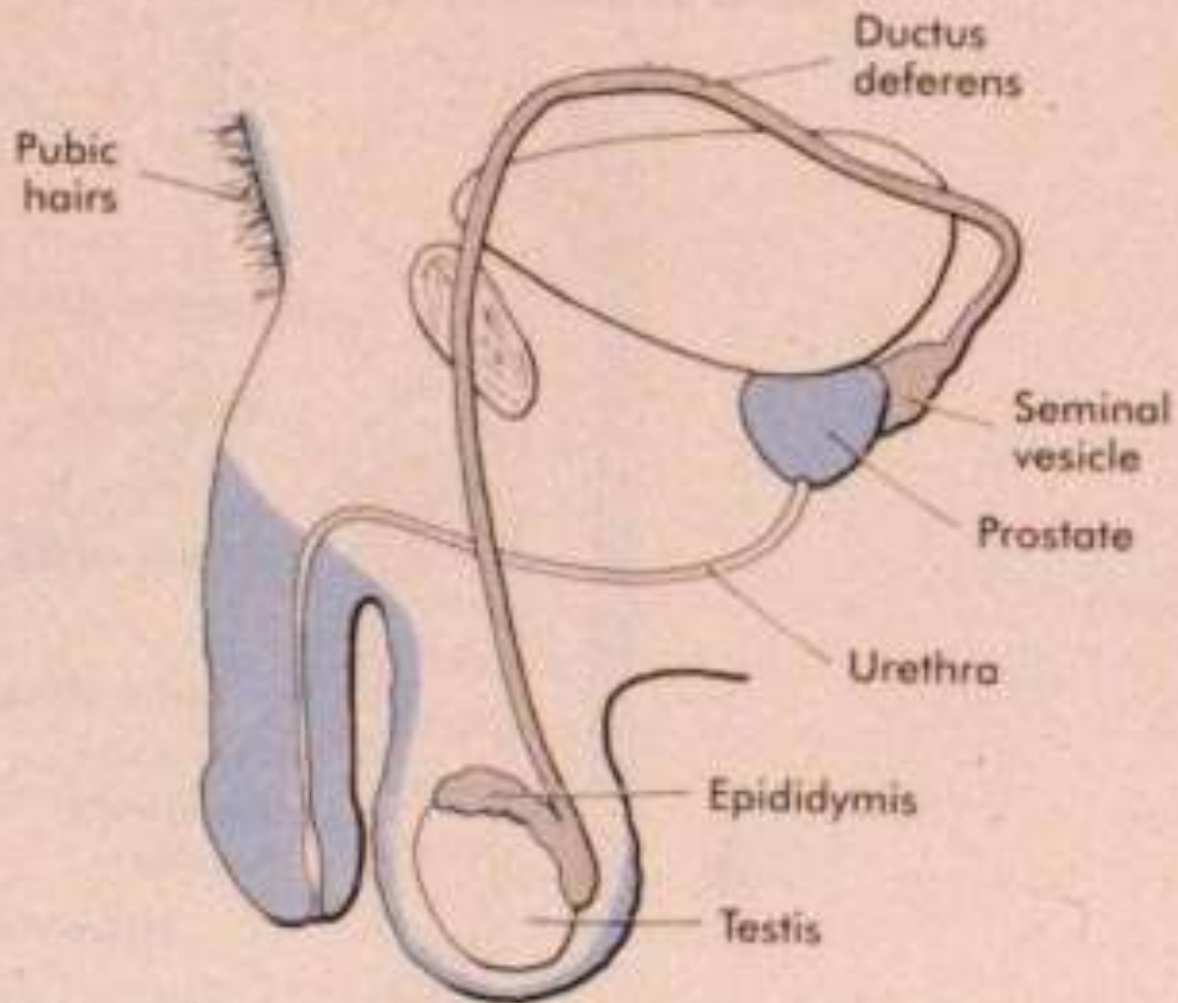


FIG. 17-28 Regions of the male reproductive tract sensitive to testosterone (gray) and dihydrotestosterone (blue).

(Based on studies by Imperato-McGinley and others [1974].)

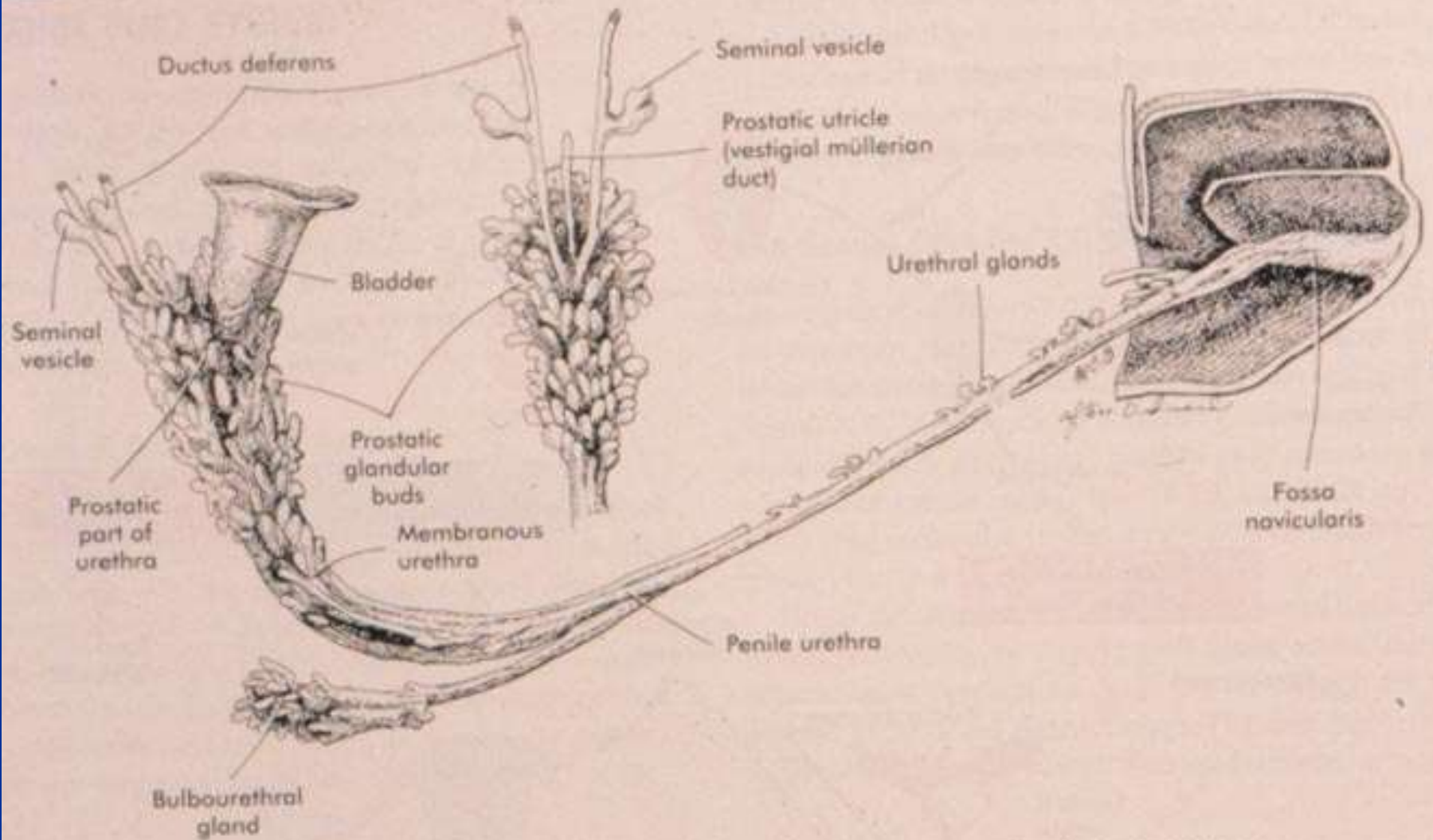


FIG. 17-27 Development of the male urethra and accessory sex glands in an embryo of approximately 16 weeks. **A**, Lateral view. **B**, Dorsal view of prostatic region. (Alter Didusch.)

Υποσπαδίας

- Ατελής συνένωση των ουρογεννητικών πτυχών-ανώμαλες εκβολές της ουρήθρας στην κάτω επιφάνεια του πέους
 - Τα ανώμαλα στόμια εντοπίζονται κοντά στη βάλανο, κατά μήκος του σώματος, ή στη βάση του πέους (σπάνια κατά μήκος της ραφής του όσχεου)
Σε πλήρη αποτυχία της συνένωσης των πτυχών ευρεία οβελιαία σχισμή στο πέος και όσχεο
 - τα οσχεικά ογκώματα παρόμοια με τα μεγάλα χείλη του αιδοίου
- Ενοχοποίηση των ενδοκρινικών διαταρακτών



Εικόνα 12-42. Βαλανικός υποσπαδίας παιδιού. Το έξω ουρηθρικό στόμιο βρίσκεται στην κοιλιακή επιφάνεια του πέους (Με την ευγενή παραχώρηση του A.E. Chudley MD, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, University of Manitoba, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canada).

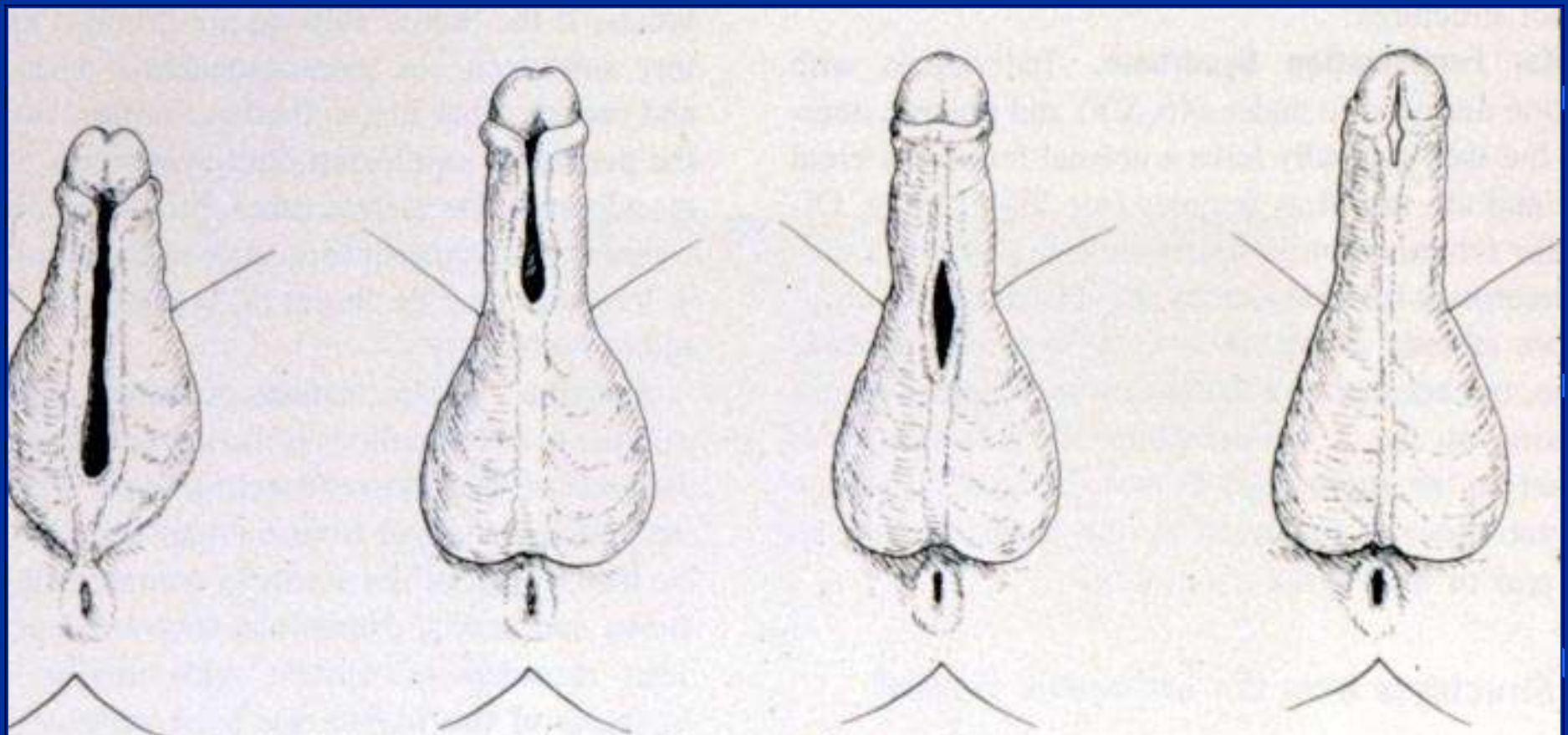
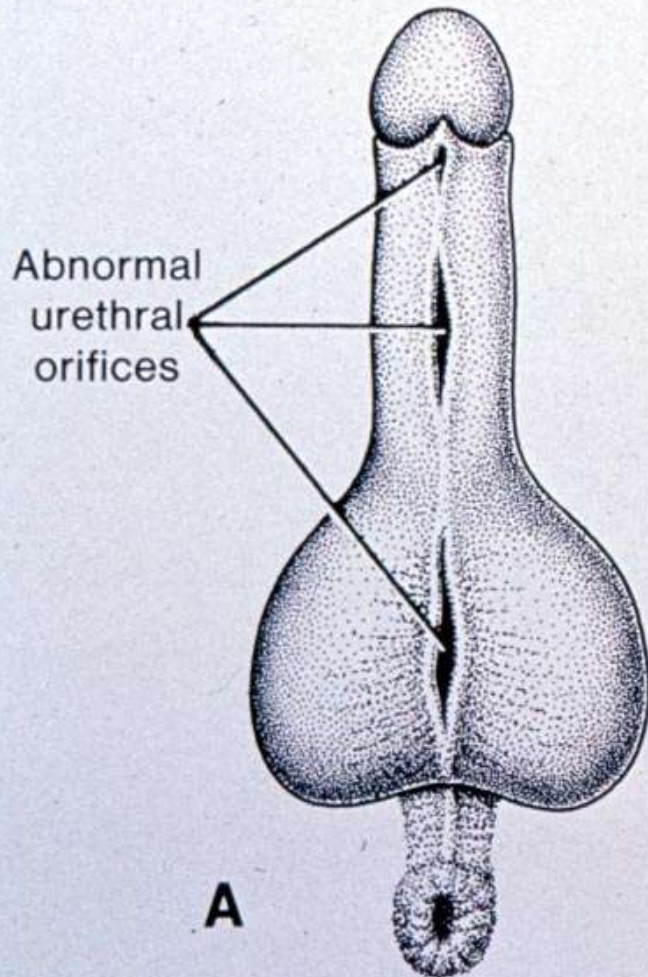
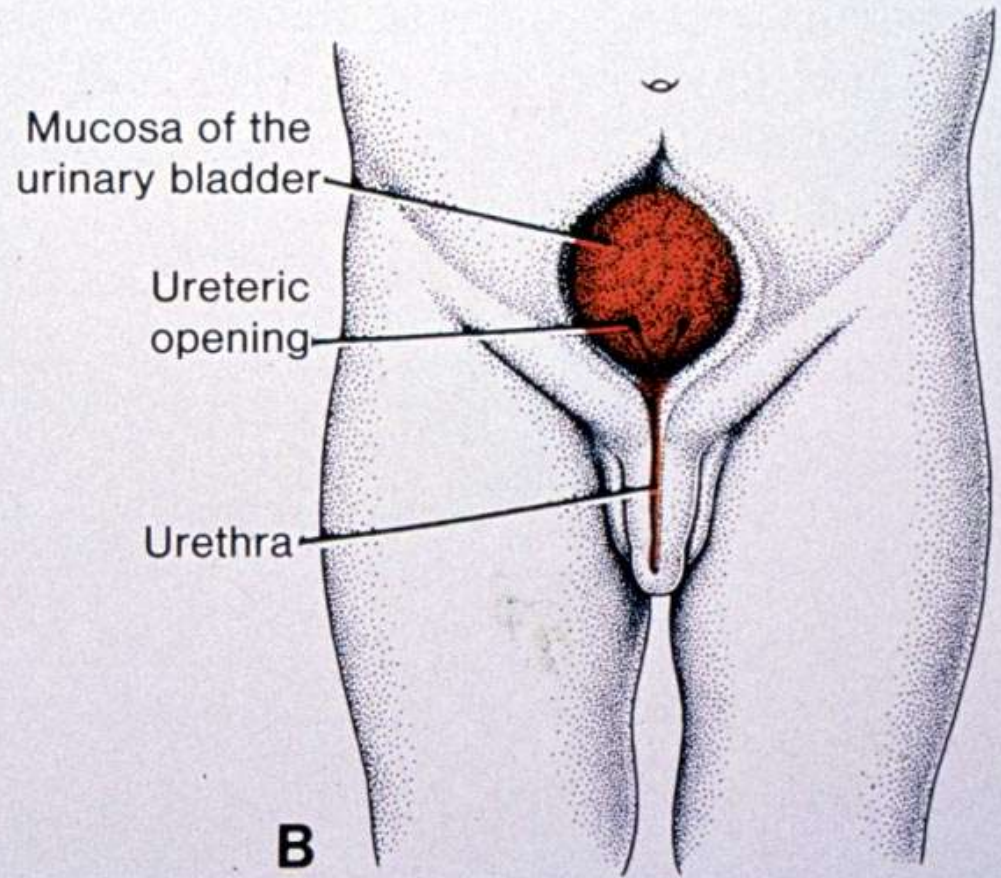


FIG. 17-36 Variations in the extent of hypospadias.



Hypospadias



Epispadias and ectopia of the bladder

Επισπαδίας

- Το στόμιο της ουρήθρας στη ραχιαία επιφάνεια του πέους
 - το γεννητικό φύμα σχηματίζεται στην περιοχή του ουροορθικού διαφράγματος αντί στο κεφαλικό τμήμα του αμαρικού υμένα
- Σπάνια οι πλευρές του γεννητικού φύματος δεν συνενώνονται καθόλου, σχιστό πέος

Κάθοδος των όρχεων, I

- Οι παράγοντες που ελέγχουν την κάθοδο δεν έχουν αποσαφηνιστεί. Διαιρείται σε τρεις φάσεις
 - Η πρώτη φάση οφείλεται στην αύξηση του μεγέθους των όρχεων και στην εκφύλιση του μεσόνεφρου
 - η δεύτερη φάση (ενδοκοιλιακή μετανάστευση) φέρει τους όρχεις στο ύψος του βουβωνικού δακτυλίου. Σημαντικό ρόλο ο **παράγοντας υποστροφής των πόρων του Muller (Mullerian inhibiting factor-MIF)** και η εκφύλιση των παραμεσονεφρικών πόρων
 - η τρίτη φάση (διαβουβωνική κάθοδος) φέρει τους όρχεις στο όσχεο. Οφείλεται στη δράση της τεστοστερόνης και στη καθοδήγηση του βουβωνικού συνδέσμου του μεσόνεφρου που αργότερα αποτελεί τον οσχεϊκό σύνδεσμο

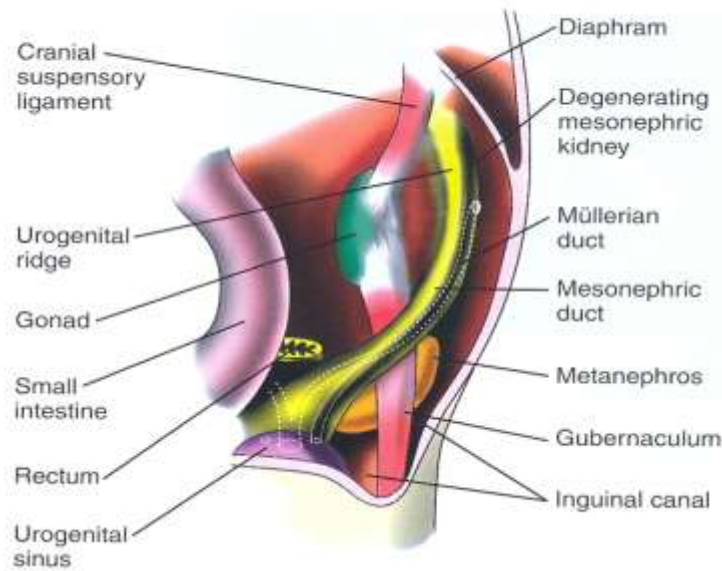
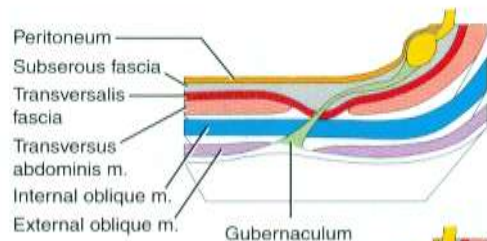
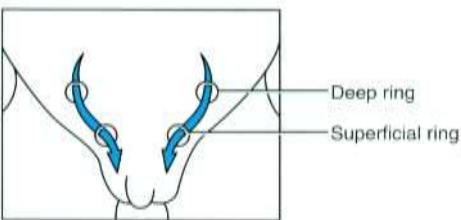


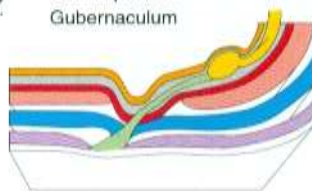
Figure 15-34. At the indifferent gonad stage, two ligaments, a cranial suspensory ligament and the gubernaculum, anchor the mesonephric-gonadal complex. The cranial suspensory ligament runs from the cranial portion of the mesonephric-gonadal complex to the diaphragm. The gubernaculum is attached to the caudal portion of the gonad and extends to the peritoneal floor, where it is attached to the fascia between the developing external and internal oblique abdominal muscles in the region of the labio-scrotal swellings.

Στάδιο αδιαφοροποίητης γονάδας

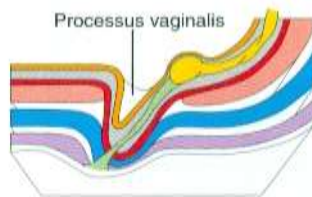
Ο κεφαλικός κρεμαστήρας σύνδεσμος και ο οσχεικός σύνδεσμος προσδένουν το μεσονεφρικό -γοναδικό σύμπλεγμα .



7th week



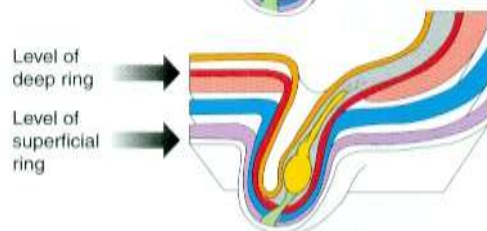
8th week



12th week



8th month



9th month

•Καθώς εκφυλίζονται οι μεσόνεφροι στον ουραίο πόλο του όρχι σχηματίζεται ο **οσχεικός σύνδεσμος**, διέρχεται λοξά το κοιλιακό τοίχωμα και προσφύεται στο οσχεικό έπαρμα

•Κοιλιακά του οσχεικού συνδέσμου σχηματίζεται η **ελυτροειδής απόφυση**

-Περιτοναϊκός θύλακας καλυμμένος από στιβάδες του κοιλιακού τοιχώματος

-Οι στιβάδες αυτές σχηματίζουν το τοίχωμα του **βουβωνικού πόρου** και τα περιβλήματα του σπερματικού τόνου του όρχεως

•Η κάθοδος αρχίζει τον 7ο μήνα και συμπληρώνεται κατά τη γέννηση

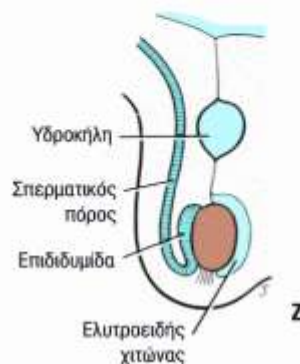
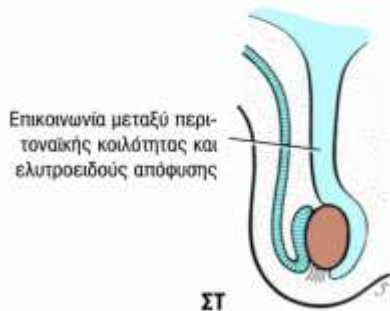
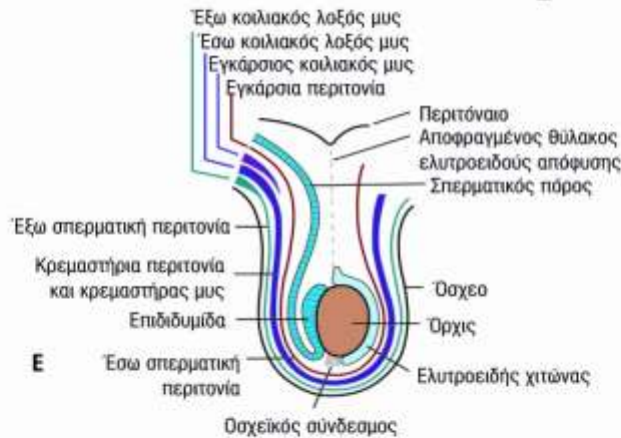
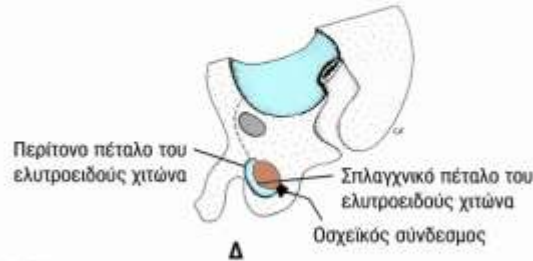
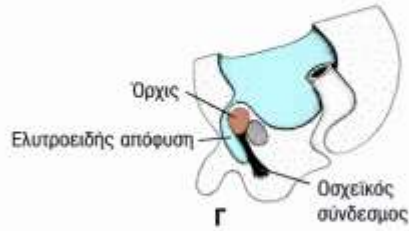
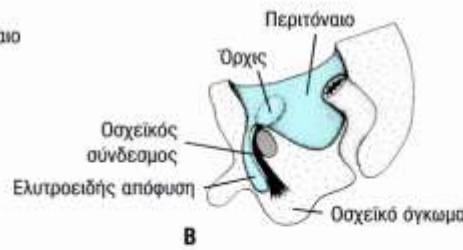
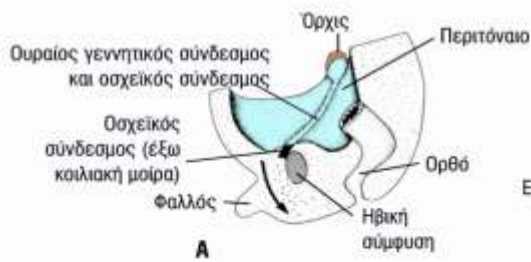
•Δεν έχει αποσαφηνιστεί εάν ο οσχεικός σύνδεσμος ενεργά έλκει τους όρχεις στο όσχεο ή λειτουργεί ως σταθερό σημείο ενώ αυξάνονται οι γύρω ιστοί

•Μια ελαφρά προεκβολή του περιτοναίου σχηματίζει την **ελυτροειδή απόφυση**

•Η ελυτροειδής απόφυση συνοδευομένη από διάφορες στιβάδες του κοιλιακού τοιχώματος προεκβάλλει στο όσχεο σχηματίζοντας έτσι το **βουβωνικό πόρο**

Κάθοδος των όρχεων, III

- Κατά την κάθοδό του στο όσχεο ο όρχις καλύπτεται από την αναδιπλούμενη πτυχή της ελυτροειδούς απόφυσης
- Η περιτοναϊκή στιβάδα που καλύπτει τον όρχι
→ περισπλάχνιο πέταλο του ελυτροειδούς χιτώνα
- Το υπόλοιπο τμήμα του περιτοναϊκού σάκου σχηματίζει το περίτονο πέταλο του ελυτροειδούς χιτώνα
- Ο πόρος που συνδέει τον αυλό της ελυτροειδούς απόφυσης με την περιτοναϊκή κοιλότητα αποφράσσεται κατά τη γέννηση ή λίγο μετά.



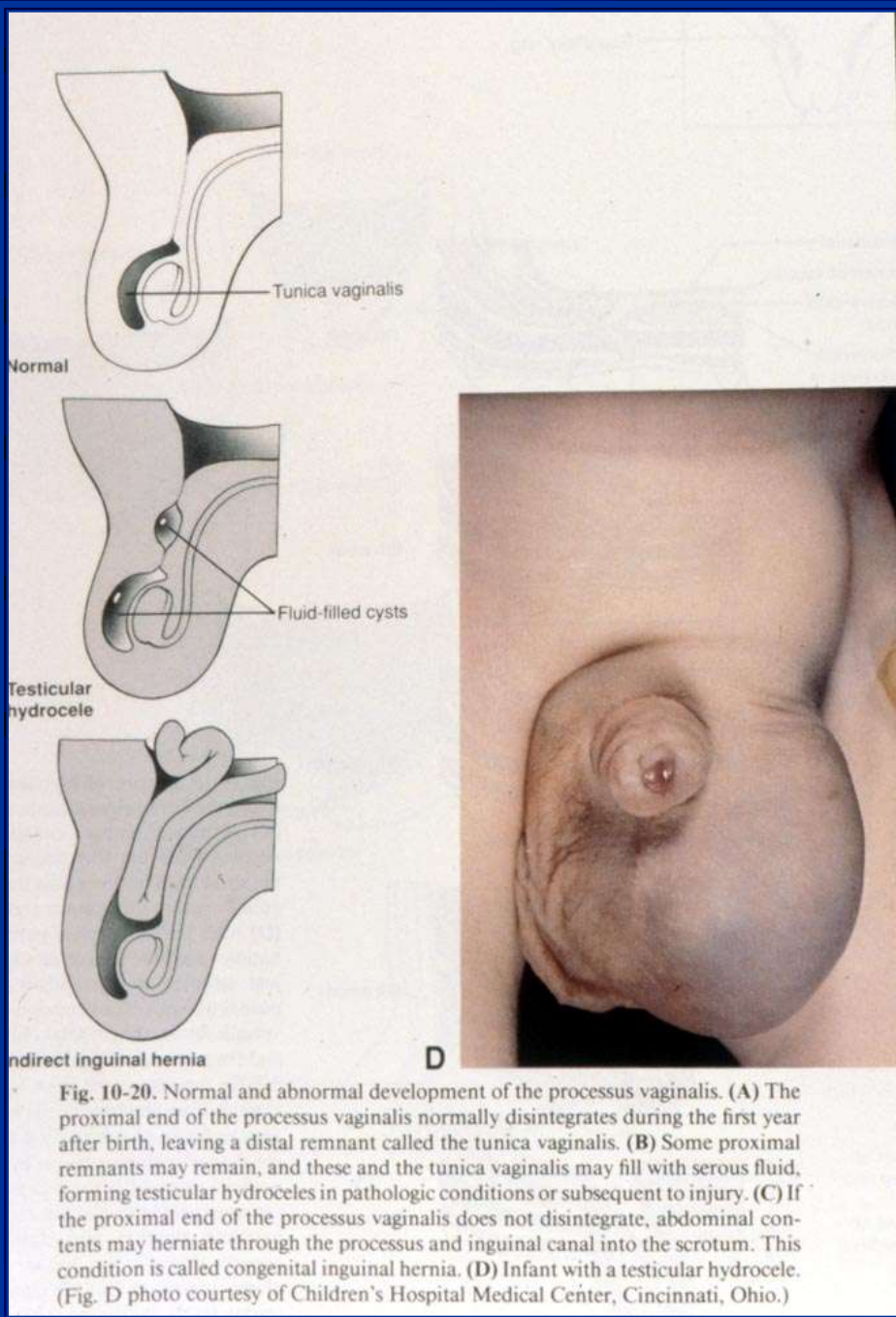
•Τη 12η εβδ. οι όρχεις φθάνουν στη βουβωνική χώρα, διέρχονται διαμέσου του βουβωνικού πόρου έως την 28η εβδ. και φθάνουν στο όσχεο την 33η εβδ

•Ο όρχις επενδύεται από στιβάδες του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος διαμέσου του οποίου διέρχεται

-η **εγκάρσια περιτονία** σχηματίζει την **έσω σπερματική περιτονία** του σπερματικού τόνου

-ο **έσω λοξός κοιλιακός μυς** σχηματίζει την **κρεμαστήρια περιτονία** και τον **κρεμαστήρα μυ**

-ο **έξω λοξός κοιλιακός μυς** σχηματίζει την **έξω σπερματική περιτονία**



Συγγενής βουβωνοκήλη

- Φυσιολογικά το εγγύς άκρο της ελυτροειδούς απόφυσης εκφυλίζεται στη διάρκεια του πρώτου έτους μετά τη γέννηση, παραμονή του ουραίου τμήματος που αποτελεί τον ελυτροειδή χιτώνα

- Η παραμονή μικρών εγγύς υπολειμμάτων και η συγκέντρωση ορώδους υγρού → σχηματισμός υδροκήλης

- Η μη εκφύλιση του εγγύς άκρου προκαλεί την είσοδο των εντερικών ελίκων στο όσχεο → συγγενής βουβωνοκήλη

Κρυψορχία

- Σε ορισμένες περιπτώσεις ο ένας όρχις ή και οι δύο παραμένουν στη πυελική κοιλότητα ή σε κάποιο σημείο του βουβωνικού πόρου μέχρι την ήβη και κατόπιν μετακινούνται στο όσχεο
- Η μόνιμη παραμονή τους ενδοκοιλιακά είναι γνωστή ως κρυψορχία (πιθανόν ανώμαλη παραγωγή ανδρογόνων)
 - λόγω υψηλής θερμοκρασίας ανίκανος για την παραγωγή σπερματοζωαρίων



Εικόνα 12-43. Περίνεο ενός παιδιού. Δεν υπάρχουν καθόλου έξω γεννητικά όργανα (Με την ευγενή παραχώρηση του A.E. Chudley MD, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, University of Manitoba, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canada).

Αγενεσία έξω γεννητικών οργάνων:
Σπάνια κατάσταση, απουσία πέους ή κλειτορίδας, αποτυχία ανάπτυξης του γεννητικού φύματος λόγω ελαττωματικής εξωδερμικής - μεσεγχυματικής αλληλεπίδρασης την 7^η εβδ. Εκβολή ουρήθρας στο περίνεο πλησίον του πρωκτού

Ψευδοερμαφροδιτισμός

Τα εξωτερικά γεννητικά όργανα παρουσιάζουν τον αντίθετο φαινότυπο από το γενετικό και το γοναδικό φύλο και οφείλεται σε ανωμαλίες των φυλετικών ορμονών (μη φυσιολογικά επίπεδα ή ανωμαλία των υποδοχέων των ανδρογόνων). Οι γενετικώς άρρενες (46,XY) με θηλεοποιημένα έξω γεννητικά όργανα ονομάζονται **άρρενες ψευδοερμαφρόδιτοι (παρουσία όρχεος)** ενώ οι γενετικώς θήλεις (46,XX) με αρρενοποιημένα έξω γεννητικά όργανα ονομάζονται **θήλεις ψευδοερμαφρόδιτοι (παρουσία ωοθήκης)**

Άρρενες ψευδοερμαφρόδιτοι

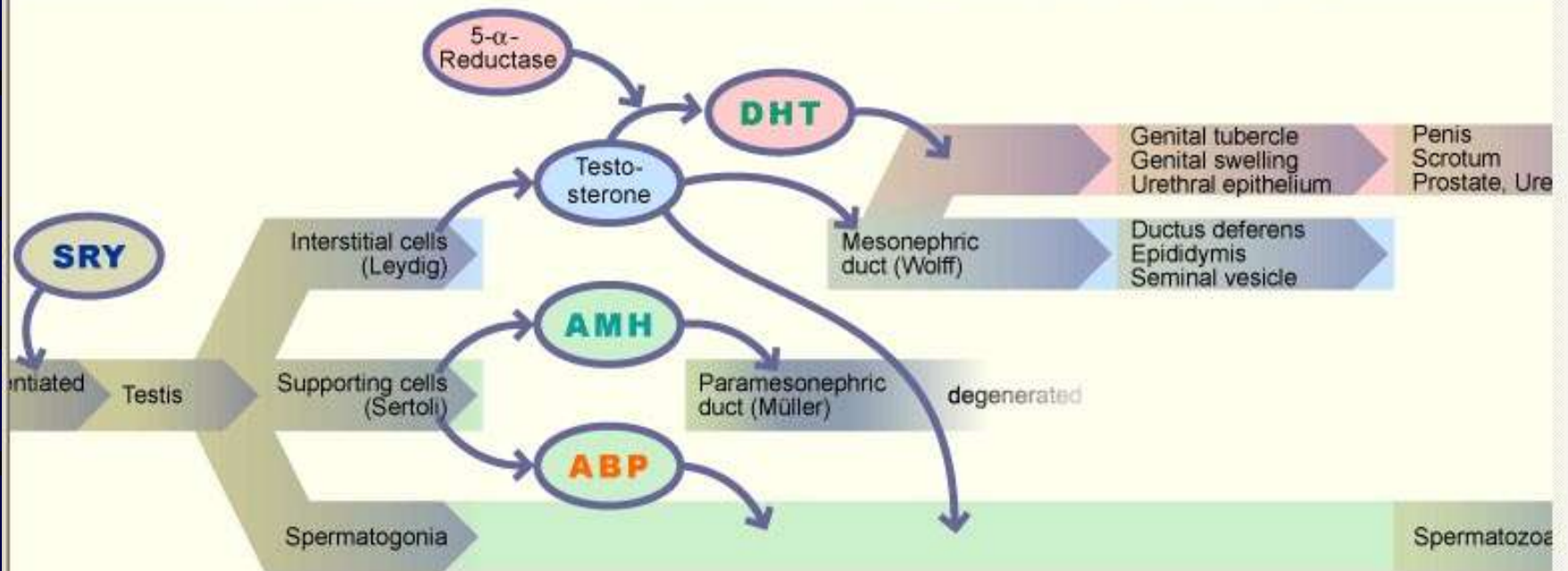
Απουσία παραγώγων των παραμεσονεφρικών πόρων, ατελής συνένωση των ουρογεννητικών ή χειλεοσχεϊκών πτυχών και συνήθως υποσπαδίαση.

Στην **οσχεοπεικίη υποσπαδίαση**, μη συνένωση των ουρογεννητικών και χειλεοσχεϊκών πτυχών, αποτυχία ανάπτυξης του φαλλού, εξωτερικά γεννητικά όργανα με θηλυκό φαινότυπο.

Αρσενικός ψευδοερμαφροδιτισμός τύπου II (ανεπάρκεια του ενζύμου 5^α –αναγωγάσης, οικογενής μεταδίδεται κατά τον υπολειπόμενο αυτοσωματικό τύπο)

Σοβαρή υποσπαδίαση με περινεοσχεϊκό στόμιο ουρήθρας, εξωτερικά γεννητικά όργανα με θηλυκό φαινότυπο κατά την γέννηση, φυσιολογικούς όρχεις (μέσα στους βουβωνικούς πόρους ή στα χειλεοσχεϊκά ογκώματα) που παράγουν AMH και τεστοστερόνη, απουσία παραγώγων των παραμεσονεφρικών πόρων και μεσονεφρικοί πόροι που διαφοροποιούνται σε σπερματικούς πόρους. Κατά την ήβη η αιχμή στην έκκριση της τεστοστερόνης προκαλεί αρρενοποίηση των εξωτερικών γεννητικών οργάνων με ανάπτυξη του πέους και ψυχοσεξουαλικό προσανατολισμό άρρενος.

Schematic diagram of the hormonal and genetic factors involved in the development of the male phenotype



Αρσενικός ψευδοερμαφροδιτισμός

(που οφείλεται σε ανεπάρκεια της τεστοστερόνης)

Μεταλλάξεις που επηρεάζουν τη σύνθεση ενζύμων απαραίτητων για τη βιοσύνθεση της τεστροστερόνης, όπως 20,22-δεσμολάσης, 17-υδροξυλάσης, 17,20-δεσμολάσης και 17β-OH στεροειδικής δεϋδρογενάσης. Επηρεάζεται η διαφοροποίηση όλων των δομών που εξαρτώνται από τα ανδρογόνα. Απουσία διαφοροποίησης των μεσονεφρικών πόρων, απουσία καθόδου των όρχεων, θηλυκός φαινότυπος στην εφηβεία. Οι όρχεις παράγουν AMH, εκφύλιση των παραμεσονεφρικών πόρων.

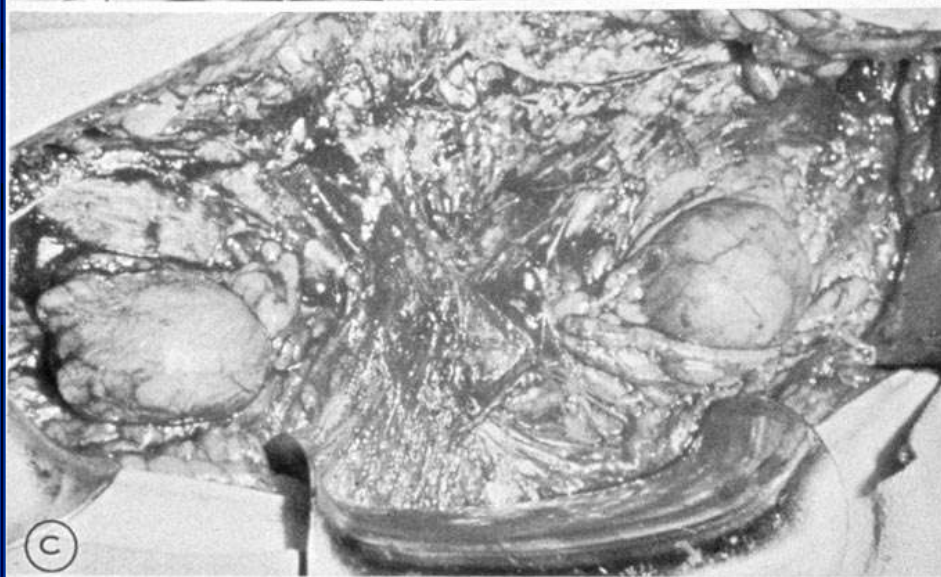
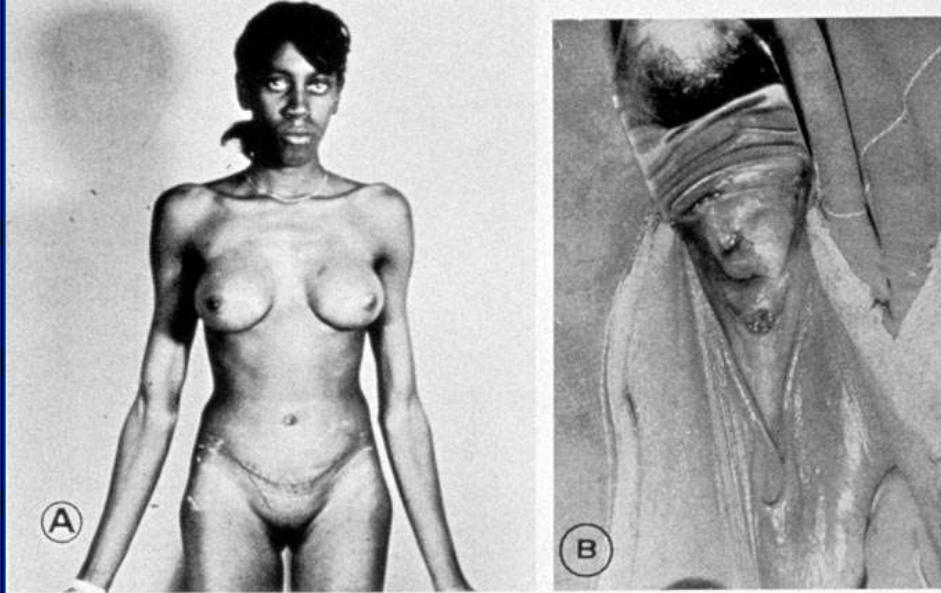


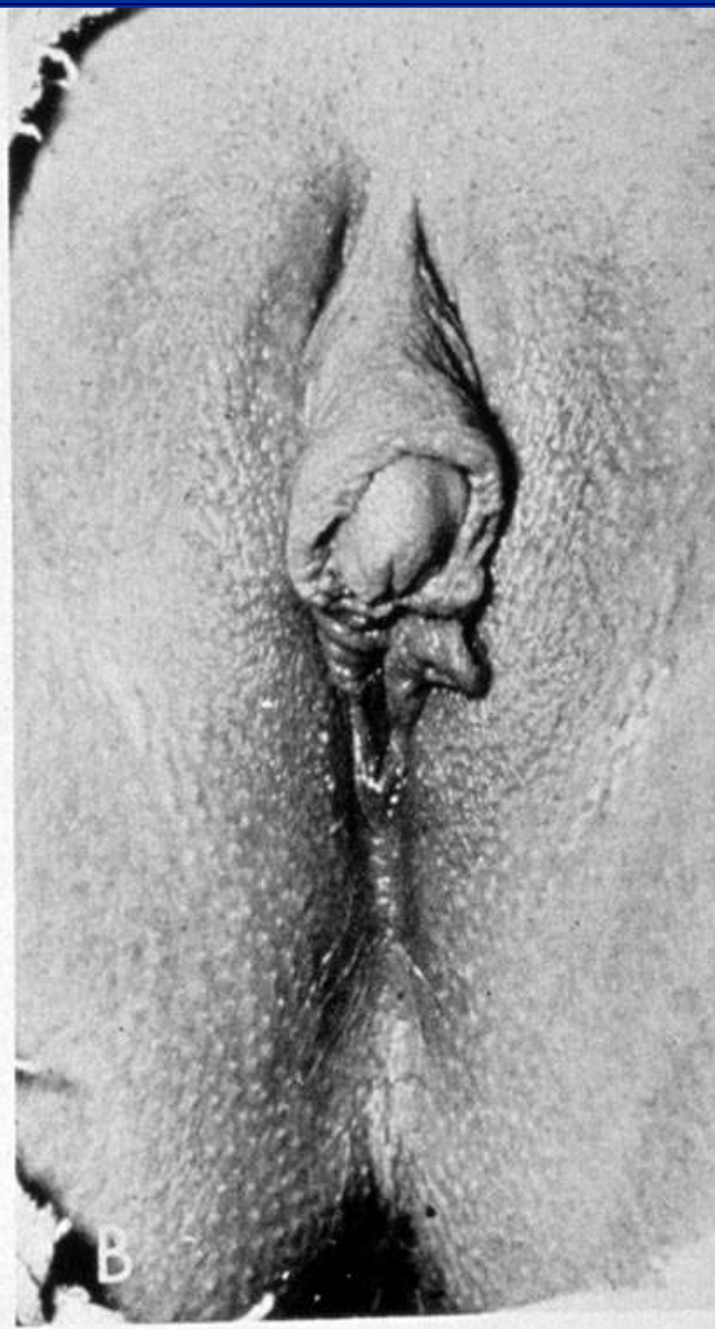
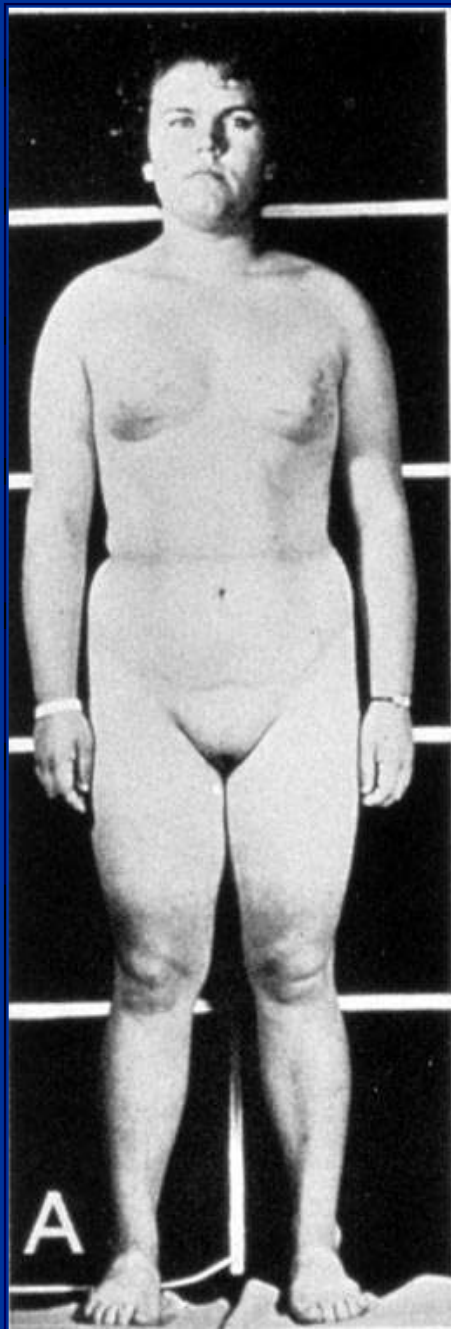
Figure 15-31. A, Patient with testicular feminization syndrome, which is characterized by a 44 + XY chromosome complement. B, External genitalia. A small vaginal groove is visible under the underdeveloped penis. Uterus and uterine tubes are absent. The testes were in the inguinal canal. (Courtesy Dr. J. Kitchin, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Virginia.)

Ορχική θηλεοποίηση (σύνδρομο μη ευαισθησίας στα ανδρογόνα), (μορφή άρρενος ψευδοερμαφροδιτισμού)

Οι ασθενείς έχουν φυσιολογικό καρυότυπο 46,XY, εξωτερική εμφάνιση θήλεος.

Το πρόβλημα οφείλεται στην έλλειψη υποδοχέων των ανδρογόνων ή στη μειωμένη ευαισθησία των υποδοχέων στα ανδρογόνα (ατελής ορχική θηλεοποίηση) στους ιστούς που σχηματίζουν τα εξωτερικά γεννητικά όργανα. Μετάλλαξη στο X χρωμόσωμα του υποδοχέα των ανδρογόνων

Η παρουσία όρχεων και η παραγωγή της AMH προκαλεί εκφύλιση των παραμεσονεφρικών πόρων. Είναι δυνατόν να σχηματισθεί ένας τυφλά απολήγων κόλπος, η εμφάνιση είναι θήλεος τύπου αλλά με στειρότητα, αμηνόρροια



Θηλυκός ψευδοερμαφροδιτισμός

Σπάνια περίπτωση, όπου παρατηρείται **συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων** με υπέρμετρη παραγωγή ανδρογόνων που προκαλούν αρρενοποίηση των έξω γεννητικών οργάνων. Τα άτομα είναι γενετικώς θήλεα (46,XX). Υπερτροφία κλειτορίδας, συνένωση των χειλεοσχεικών και ουρογεννητικών πτυχών. Επειδή απουσιάζουν οι όρχεις και η AMH, ο κόλπος, η μήτρα και οι ωαγωγοί αναπτύσσονται φυσιολογικά



B



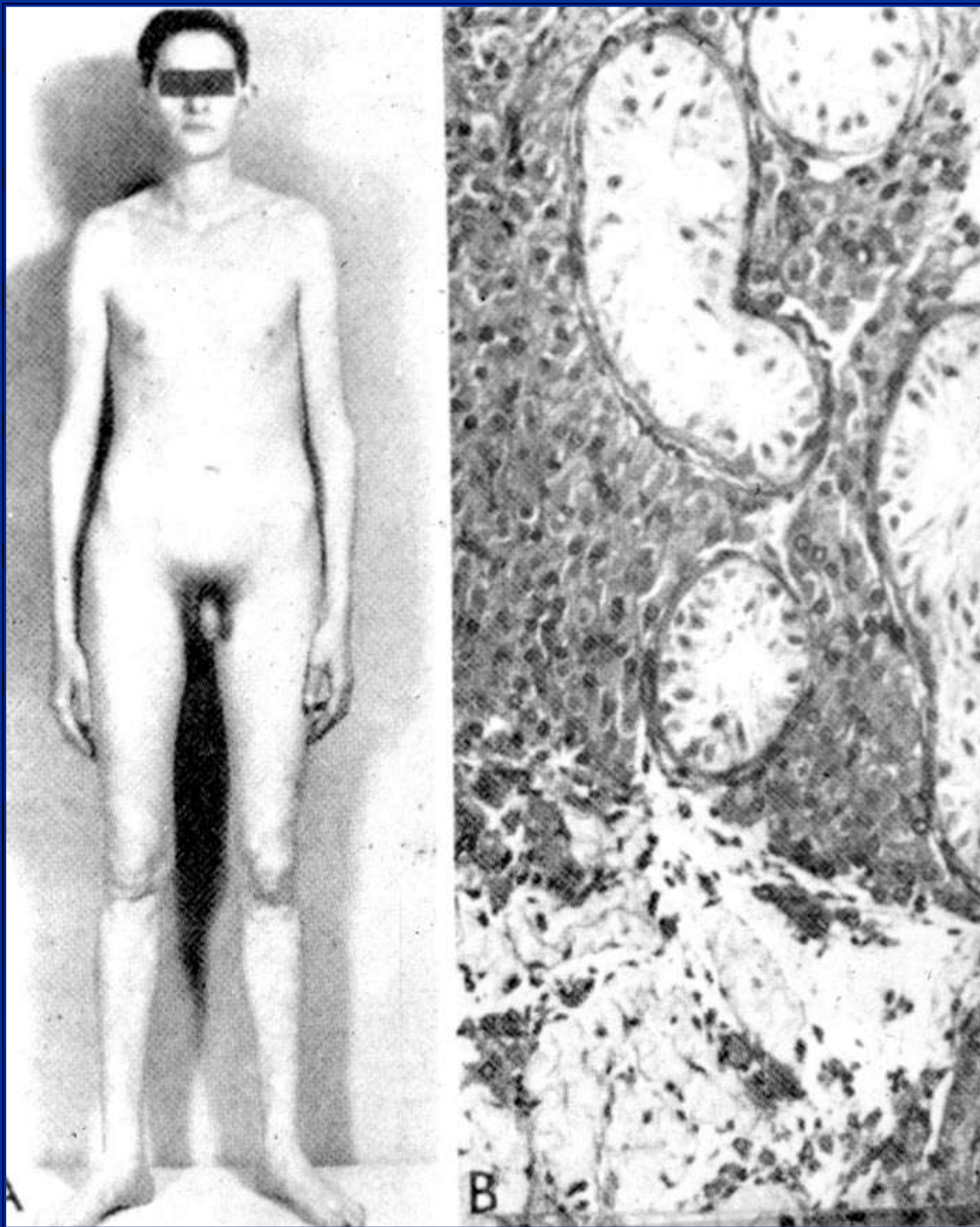
Γνήσιοι ερμαφρόδιτοι

- Φέρουν συγχρόνως ορχικό και ωοθηκικό ιστό-ωοθηκόρχεις (αρχέγονα ωοθυλάκια και σπερματικά σωληνάρια). Γενετικά άρρενες (46,XY) γενετικά θήλεις (46,XX), ή μωσαϊκισμός (45,X/46,XY-46,XX/47,XXY, ή 46,XX/46,XY).
- Τα εξωτερικά γεννητικά όργανα μπορεί να είναι θήλεα, άρρενα ή αμφίβολα, ανάλογα με την ποσότητα του λειτουργικού ορχικού ιστού
- Οι ερμαφρόδιτοι με καρυότυπο XX (γενετικά θηλυκά άτομα με αρσενικό φαινότυπο), παρουσιάζουν επίσης μωσαϊκισμό. Στην περίπτωση αυτή το χρωμόσωμα X μερικών κυττάρων φέρουν το γονίδιο SRY το οποίο έχει μεταφερθεί με ανώμαλη χιασματυπία από το Y στο X.

- **Ερμαφρόδιτοι 46,XY.** Η αιτία οφείλεται σε ενεργό μωσαϊκισμό, ο οποίος αφορά κύτταρα με μετάλλαξη στο Y χρωμόσωμα ή στην περιοχή ωοθηκικού καθορισμού στο X χρωμόσωμα.
- Σε σπάνιες περιπτώσεις στους **γνήσιους ερμαφρόδιτους** παρατηρείται ωοθήκη ή ωοθηκόρχις στη μια πλευρά ή όρχις στην άλλη πλευρά. Στην πλευρά της ωοθήκης παρατηρείται ωαγωγός και **μονόκερος μήτρα**. Μπορεί να υπάρξει ωορρηξία και σύλληψη, αλλά η εγκυμοσύνη δεν περατώνεται. Παρουσία σπερματικού πόρου στην πλευρά του όρχεως ο οποίος είναι ανώριμος, αλλά σε σπάνιες περιπτώσεις ανιχνεύεται σπερματογένεση. Ανατρέφονται ως άρρενες λόγω της παρουσίας φαλλού κατά τη γέννηση.

Αποτυχία έναρξης της εφηβείας που οφείλεται σε πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή υπογοναδισμό

- Πρωτοπαθής υπογοναδισμός και γοναδική δυσγενεσία.
- Παρατηρείται συνήθως στους άρρενες με σύνδρομο **Klinefelter**. Ο πλέον συνήθης καρυότυπος είναι 47,XXY αλλά σε μερικά άτομα παρατηρείται μωσαϊκισμός, όπως μερικά κύτταρα με φυσιολογικό καρυότυπο 46,XY και κύτταρα με ανώμαλο καρυότυπο 47,XXY-48,XXYY-45,X και 47,XXY ή μωσαϊκισμός κυττάρων με καρυότυπο θήλεος 46,XX και κυττάρων με ανώμαλο καρυότυπο 47,XXY.
- Σ' όλες τις περιπτώσεις τα κύτταρα Leydig δεν παράγουν επαρκείς ποσότητες ανδρογόνων με αποτέλεσμα την παρουσία μικρών όρχεων με αζωοσπερμία ή ολιγοσπερμία, γυναικομαστία, στειρότητα και υψηλό ανάστημα. Συχνά η κατάσταση μένει αδιάγνωστη έως την εφηβεία



Σύνδρομο
Klinefelter



**Γοναδική δυσγενεσία
Ραβδωτοί γεννητικοί αδένες χωρίς
γεννητικά κύτταρα σε φαινοτυπικά
θήλεα άτομα**

- Στα θήλεα άτομα με σύνδρομο **Turner** και καρυότυπο 45,XO,
 - Στην εφηβεία απουσία φυσιολογικής σεξουαλικής ωρίμανσης με συνυπάρχουσες σωματικές ανωμαλίες, όπως βραχύ ανάστημα, κοντός τράχηλος, χαμηλή πρόσφυση της κόμης στον αυχένα, στένωση ισθμού της αορτής και λεμφοίδημα.

**•Μωσαϊκισμός 45,XO/46,XX ή
45,XO/47,XXY**

Διάφοροι φαινότυποι που ποικίλλουν από φυσιολογικού άρρενος με κρυψορχία ή υποσπαδία μέχρι θήλεος με σύνδρομο Turner

Ανωμαλίες στη υπόφυση ή στον υποθάλαμο προκαλούν δευτεροπαθή υπογοναδισμό

- Μη φυσιολογικά επίπεδα γοναδοτροπινών συνήθως εξαιτίας της μη φυσιολογικής έκκρισης της GnRH από τον υποθάλαμο, όπως στο **σύνδρομο Kallmann** και στο σύνδρομο του **γόνιμου ευνούχου στους άρρενες**. Μια σπάνια περίπτωση οφείλεται στην έκκριση βιολογικώς ανενεργού παθολογικής ωχρινοποιητικής ορμόνης (LH) από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Μερικές περιπτώσεις δευτεροπαθούς υπογοναδισμού οφείλονται σε αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομικότητα.

Σύνδρομο παραμονής παραμεσονεφρικών πόρων

- Σπάνια αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή σε άρρενα από ελλειπή παραγωγή της AMH ή αντίσταση στη δράση της.
- Συνυπάρχουν θήλεα και άρρενα γεννητικά όργανα. Η κρυψορχία είναι συχνή και οι όρχεις εντοπίζονται στη θέση όπου κανονικά υπάρχουν ωοθήκες

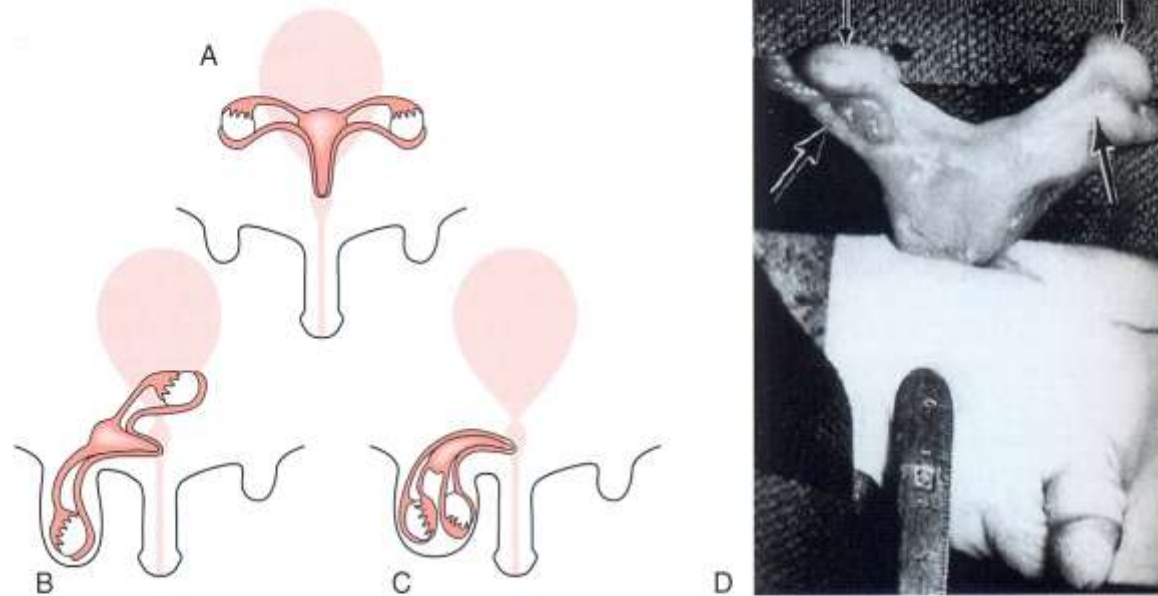


Figure 15-22. Persistent müllerian duct syndrome. In 46, XY individuals with mutations in *AMH* or *AMH RECEPTOR* genes, the müllerian ducts fail to regress. These individuals develop müllerian derivatives, in addition to those from the mesonephric duct. These individuals have a cervix, uterus, and Fallopian tubes as well as vasa deferentia and male external genitalia. The phenotype varies in that the female organs are in their normal position, but the testes may lie either in the normal position for ovaries (i.e., within the broad ligament, A), one testis may lie within the inguinal hernial sac (B), or both testes may lie within the inguinal sac (C). D, Phenotype typical of the scenario shown in A. The lower two arrows point to the Fallopian tubes, and the upper two arrows indicate the position of the testes within the broad ligament.

Σύνδρομο παραμονής παραμεσονεφρικών πόρων

46XY, Μεταλλάξεις στο *AMH* ή *AMH* υποδοχέα. Παρουσία τραχήλου, μήτρας, ωαγωγών, σπερματικού πόρου και εξωτερικών γεννητικών οργάνων άρρενος τύπου. Οι όρχεις είτε στη θέση των ωοθηκών (στον πλατύ σύνδεσμο) είτε εντός βουβωνοκήλης