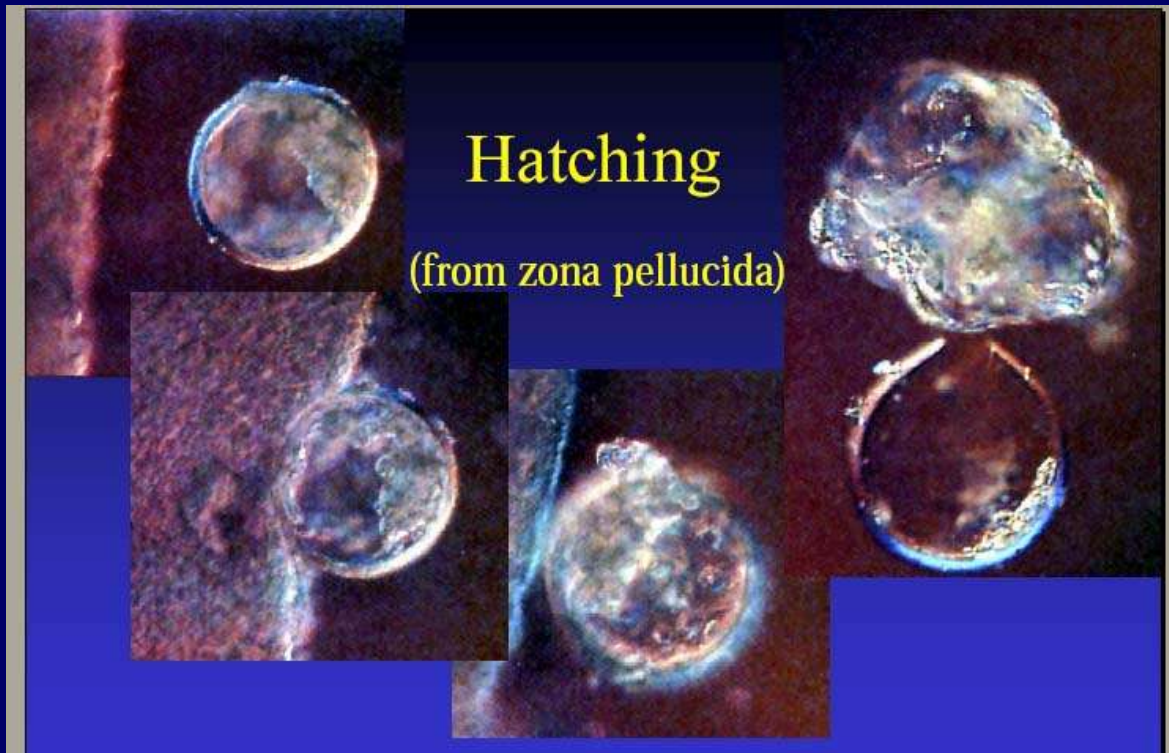


Αυλάκωση-Εμφύτευση

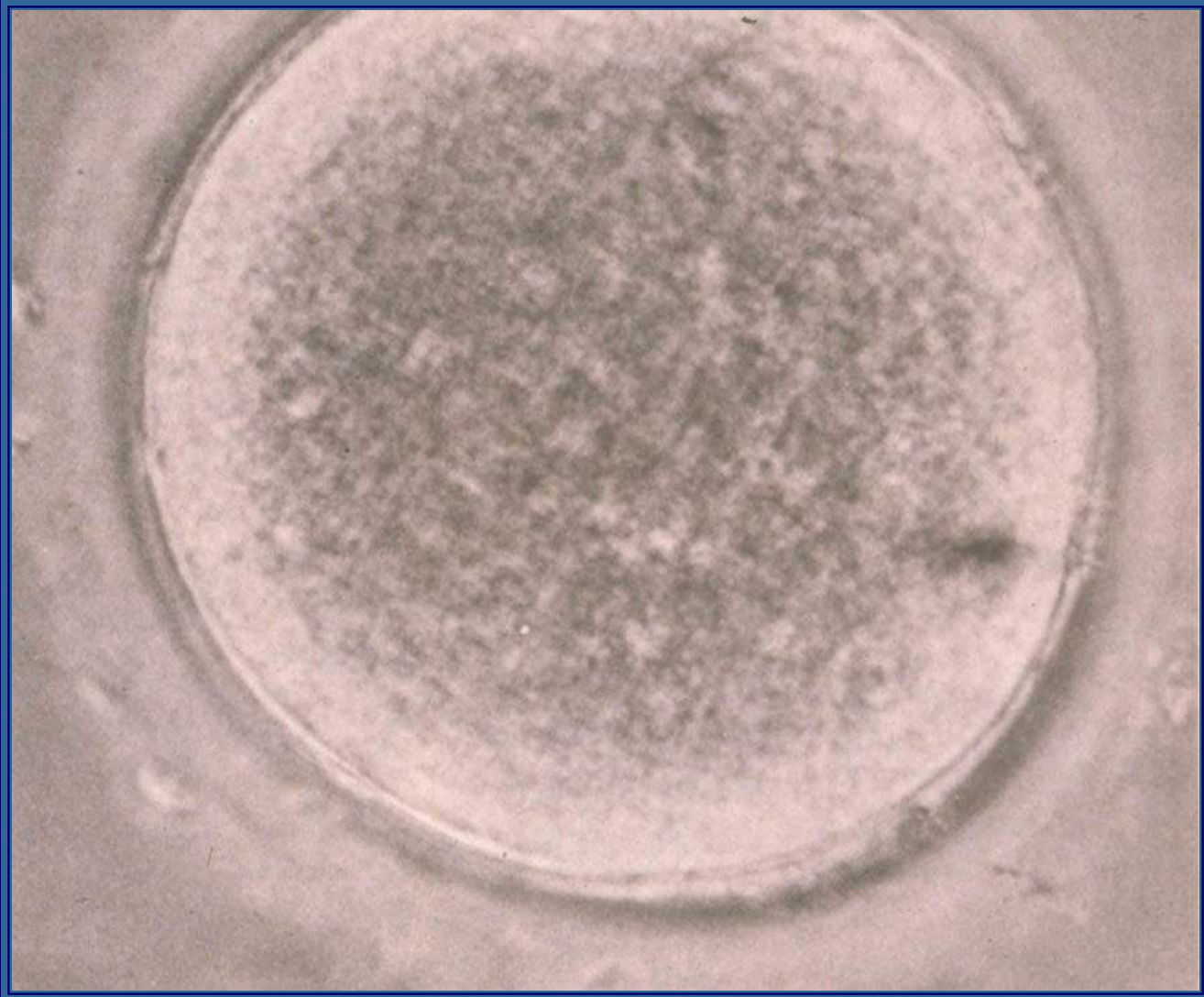


Μυρσίνη Κουλούκουσα
Ομότιμη Καθηγήτρια
emed.med.uoa.gr/eclass

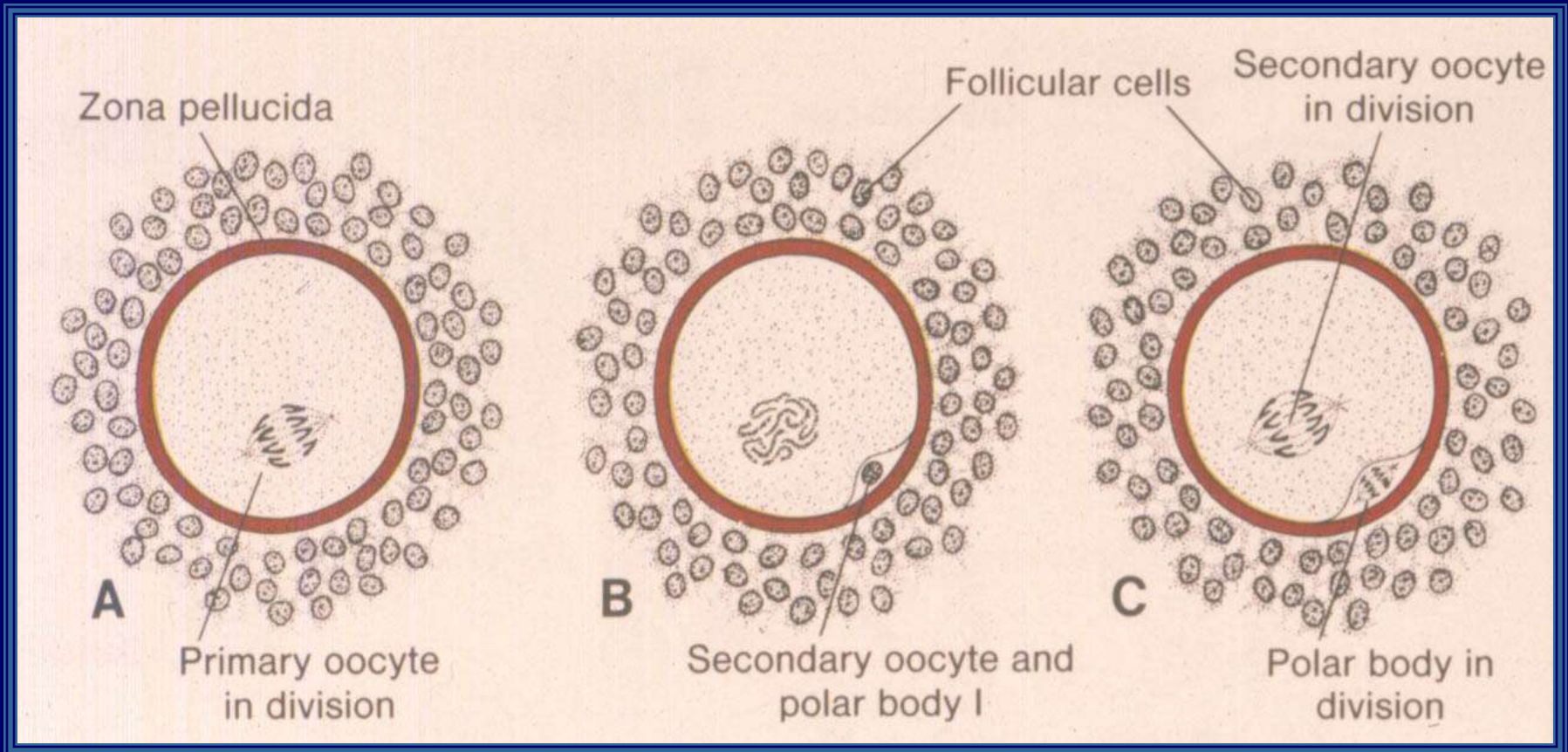
1η εβδομάδα

- ζυγώτης → αυλάκωση → μορίδιο → έσω κυτταρική μάζα + έξω κυτταρική μάζα → βλαστοκύστη → εμβρυοβλάστη + τροφοβλάστη
- αυλάκωση = σειρά μιτωτικών διαιρέσεων και σχηματισμός βλαστομεριδίων
- μορίδιο = 12-32 βλαστομερίδια
- Σύμπληξη (σύμπτυξη) → αύξηση διακυτταρικής επαφής, απαραίτητη διεργασία για το σχηματισμό της έσω κυτταρικής μάζας
- Διαφορική προσκόλληση (E-καδερίνη) - διαχωρισμός βλαστομεριδίων σε έξω και έσω κυτταρική μάζα
- 6η ημέρα - πρόσφυση βλαστοκύστης στο ενδομήτριο

Φωτογραφία μη γονιμοποιημένου ωαρίου που περιβάλλεται από τη διαφανή ζώνη



Ωρίμανση του ωοκυττάρου



- A. Πρωτογενές ωοκύτταρο με την άτρακτο της πρώτης μειωτικής διαίρεσης
- B. Δευτερογενές ωοκύτταρο με πολικό σωματίο I.
- Γ. Δευτερογενές ωοκύτταρο με την άτρακτο της δεύτερης μειωτικής διαίρεσης. Το πολικό σωματίο I βρίσκεται επίσης σε διαίρεση

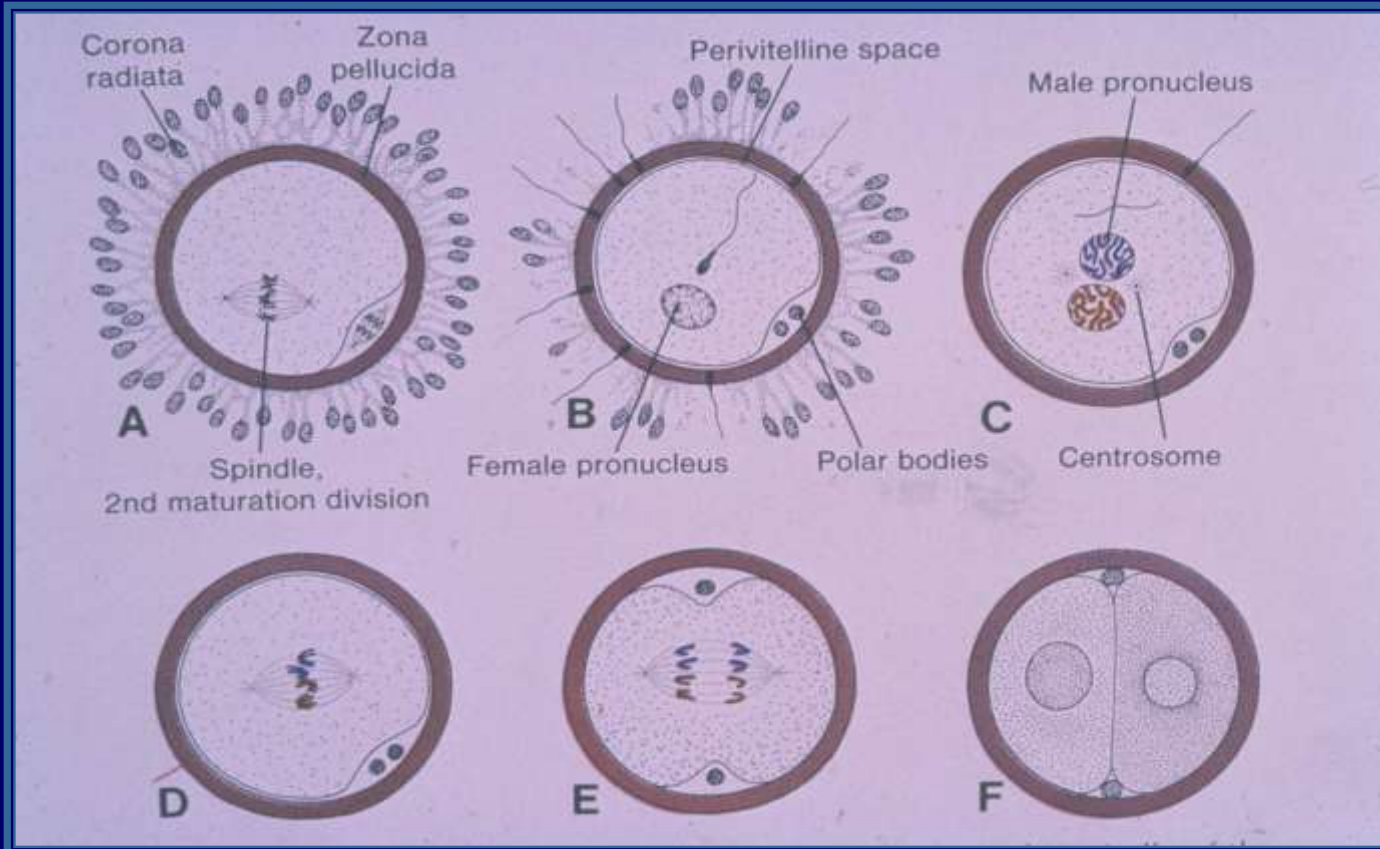
A. Ωοκύτταρο μετά την ωοθυλακιορρηξία.

B. Ένα σπερματοζωάριο έχει διεισδύσει στο ωοκύτταρο που έχει συμπληρώσει τη δεύτερη μειωτική διαίρεσή του.

Γ. Στάδιο του άρρενος και θήλεος προπυρήνα.

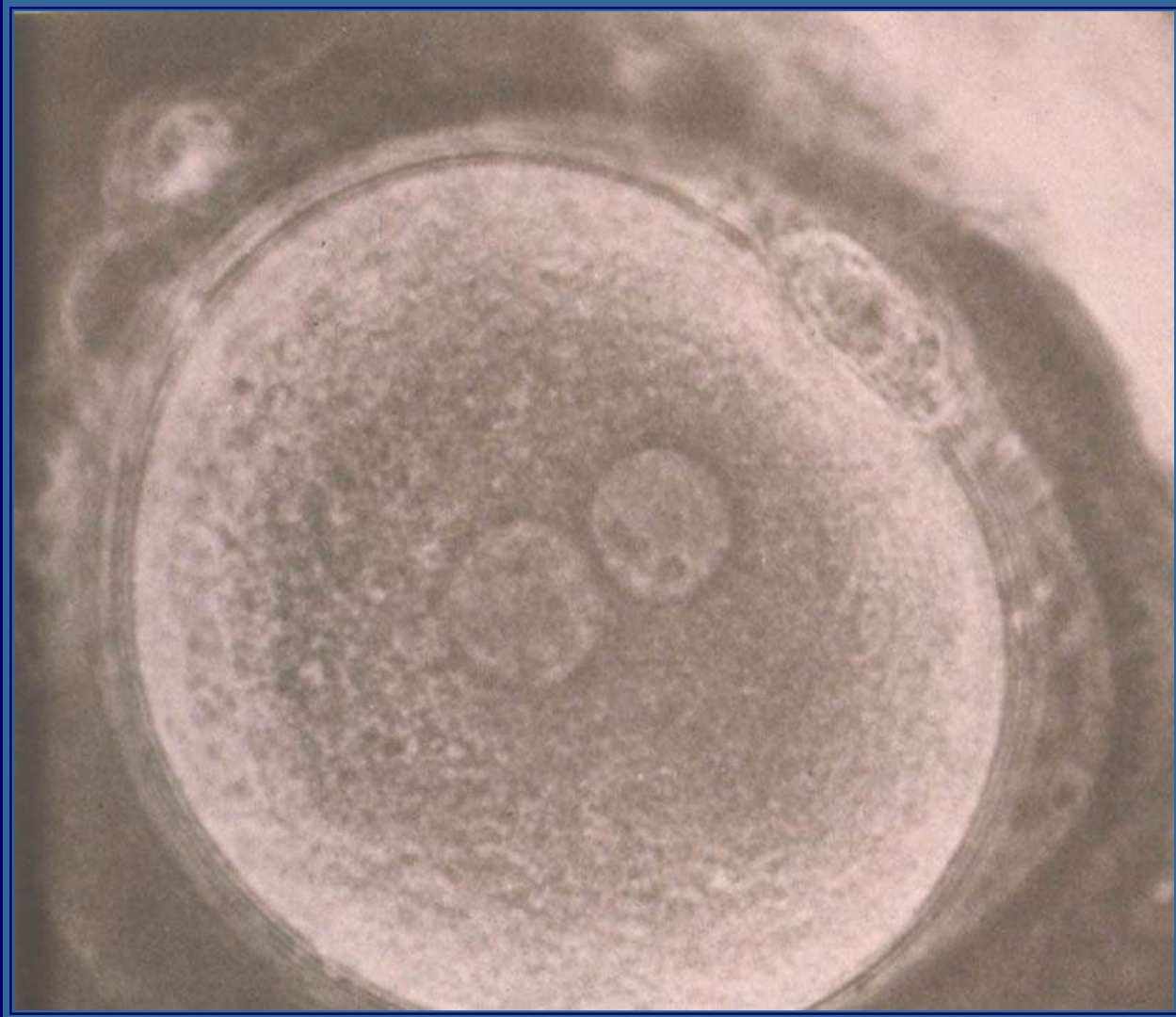
Δ. & Ε. Τα χρωμοσώματα διατάσσονται στην άτρακτο και κινούνται προς τους αντίθετους πόλους

2. Στάδιο των 2 κυττάρων



Η σύντηξη σπερματοζωαρίου με το ωάριο προκαλεί την παραγωγή κύματος ασβεστίου. Η ενδοκυττάρια αύξηση του ασβεστίου επάγει τη συμπλήρωση της μείωσης II και την έναρξη της πρώιμης εμβρυογένεσης

Το προπυρηνικό στάδιο του γονιμοποιημένου ανθρώπινου κυττάρου όπως φαίνεται με αντίθεση φάσεων.



Ζυγώτης, 16-20 ώρες
μετά τη
γονιμοποίηση

24 ώρες μετά τη
γονιμοποίηση, στάδιο δύο
κυττάρων



Fig. 6 - Four-cell embryo



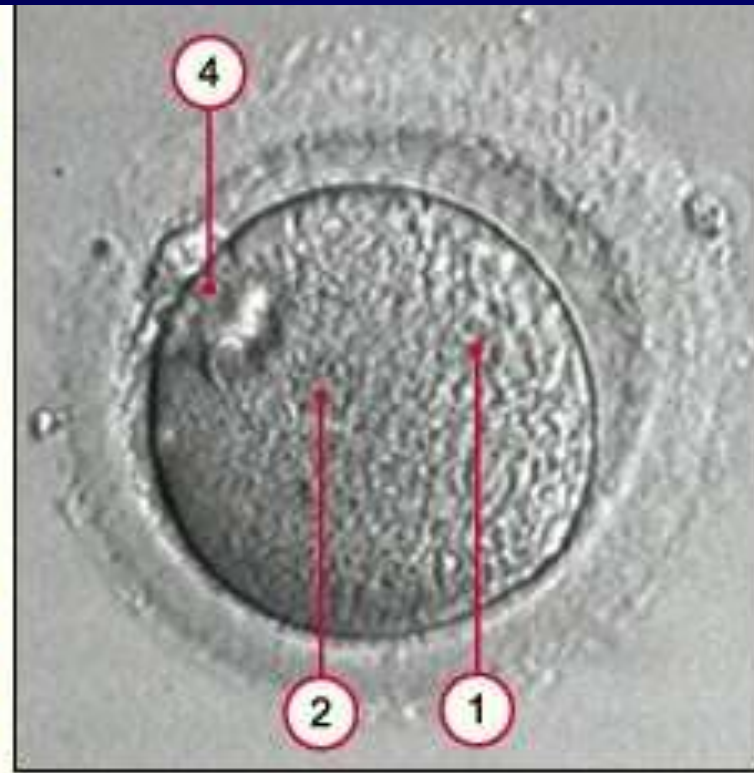
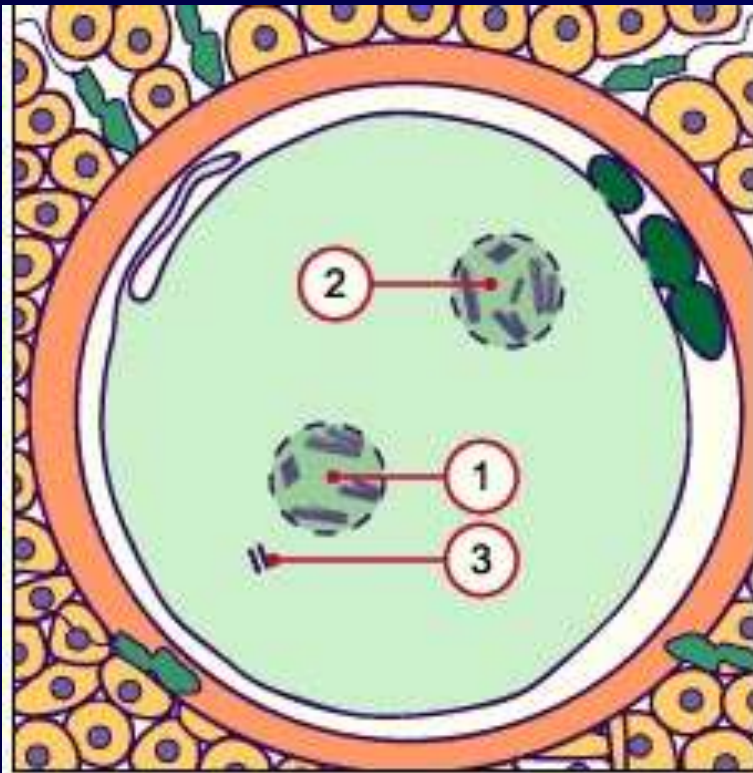
Fig. 7 - Eight-cell embryo



Μορίδιο, 30 κύτταρα



Βλαστοκύστη



4 ώρες μετά την είσοδο του σπερματοζωαρίου. Επανασχηματισμός της πυρηνικής μεμβράνης στους προπυρήνες, διπλασιασμός του DNA, αποσυσπείρωση των χρωμοσωμάτων

1. Πατρικός προπυρήνας, 2. Μητρικός προπυρήνας, 3. Κεντρόσωμα μεταφερόμενο από το σπερματοζωάριο, 4. Ομάδα πολικών σωματίων

Αυλάκωση

- Απουσία G1 G2 φάσης
- βράχυνση των S και M φάσεων
- Βράχυνση της S φάσης λόγω ενεργοποίησης ταυτοχρόνως πολλαπλών θέσεων έναρξης αντιγραφής του DNA
- Έναρξη αυλάκωσης 30 ώρες μετά τη γονιμοποίηση

Αυλάκωση

- Στάδιο 2-4-8 κυττάρων -παντοδύναμα (διατήρηση ικανότητας σχηματισμού κάθε κυτταρικού τύπου)
- Στάδιο 8 κυττάρων -πολικότητα από έσω προς τα έξω -μεγιστοποίηση διακυτταρικής επαφής
- Σύμπληξη (σύμπτυξη)- αναδιοργάνωση των βλαστομεριδίων –αναδιοργάνωση του κυτταροσκελετού -βλαστομερίδια της έξω κυτταρικής μάζας συνδέονται με αποφρακτικές συνδέσεις, συνδέσεις πρόσφυσης και δεσμοσώματα (εντοπισμένη έκφραση των E-καδερινών) και χασματικές συνδέσεις

Ζυγώτης, 16-20 ώρες
μετά τη
γονιμοποίηση

24 ώρες μετά τη
γονιμοποίηση, στάδιο δύο
κυττάρων



Fig. 6 - Four-cell embryo

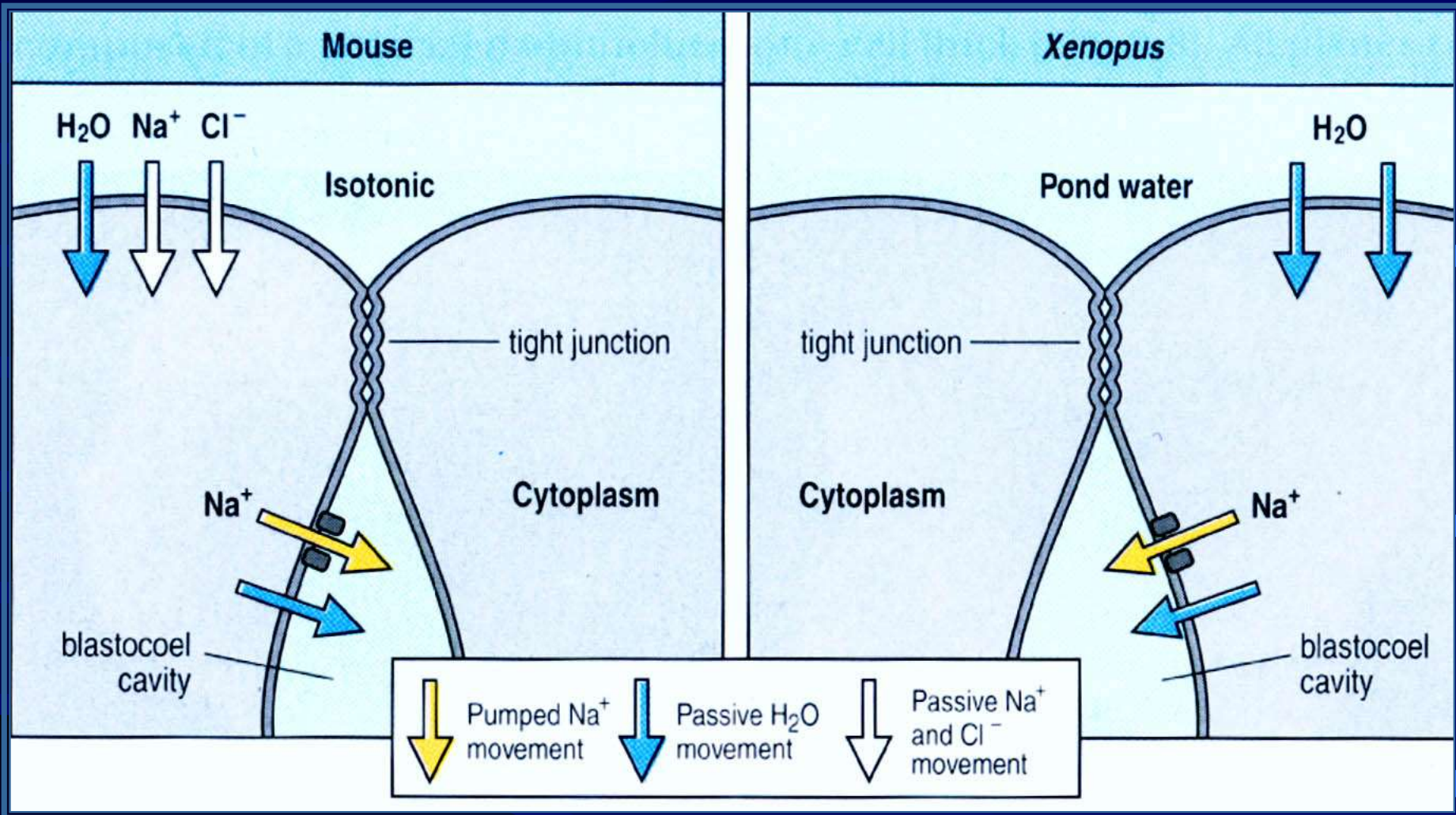


Fig. 7 - Eight-cell embryo



Μη
συγχρονισμένη
αυλάκωση. Οι
διαιρέσεις δεν
επιτελούνται
σύμφωνα με τη
σειρά 4,8, 16,32
64,128αλλά
σε κάθε χρονική
στιγμή
οποιοσδήποτε
αριθμός στο
έμβρυο είναι
δυνατός

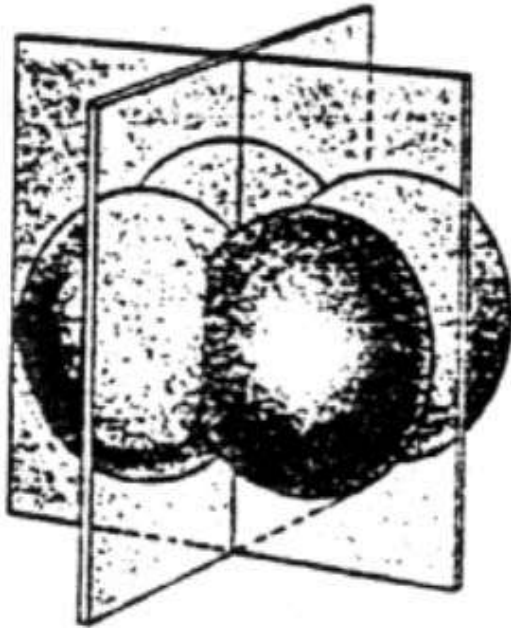
- Ο **ζυγώτης** (ο λόγος πυρήνα προς κυτταρόπλασμα πολύ μικρός στην αρχή της αυλάκωσης) → πολυκύτταρο σχηματισμό από **βλαστομερίδια** (λόγος κυτταρόπλασμα προς πυρήνα ίσος με αυτό των σωματικών κυττάρων)
- Βλαστομερίδια- 30 ώρες μετά τη γονιμοποίηση
- 4η ημέρα -το **μορίδιο** εισέρχεται στη μήτρα
επίδραση της προγεστερόνης προκαλεί χαλάρωση στη συμβολή του ωαγωγού-μήτρας
- η αυλάκωση διαιρεί τον ζυγώτη χωρίς αύξηση του μεγέθους του
- αυτόματες αποβολές σε 45% των κυήσεων (50% σε ανωμαλίες χρωμοσ.) → συγγενείς ανωμαλίες 2-3% αντί για 12%



Ενεργοποίηση των αντλιών νατρίου (Na⁺/K⁺-ATP-άσης) στις κυτταροπλασματικές μεμβράνες προς την πλευρά της βλαστοκύστης, μεταφορά νατρίου και νερού μεταξύ των βλαστομεριδίων της έσω κυτταρικής μάζας

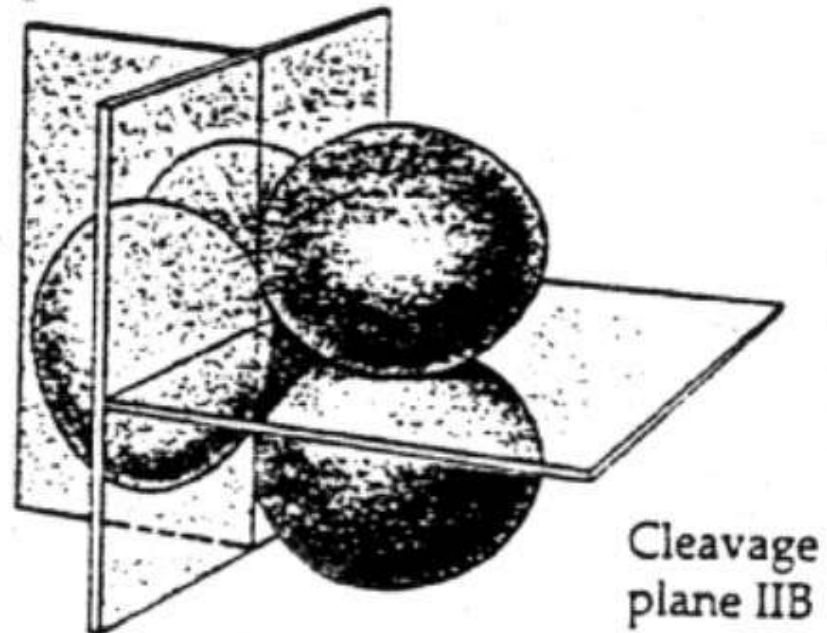
αποφρακτικές συνδέσεις ↑ υδροστατική πίεση

Cleavage plane II
Cleavage plane I



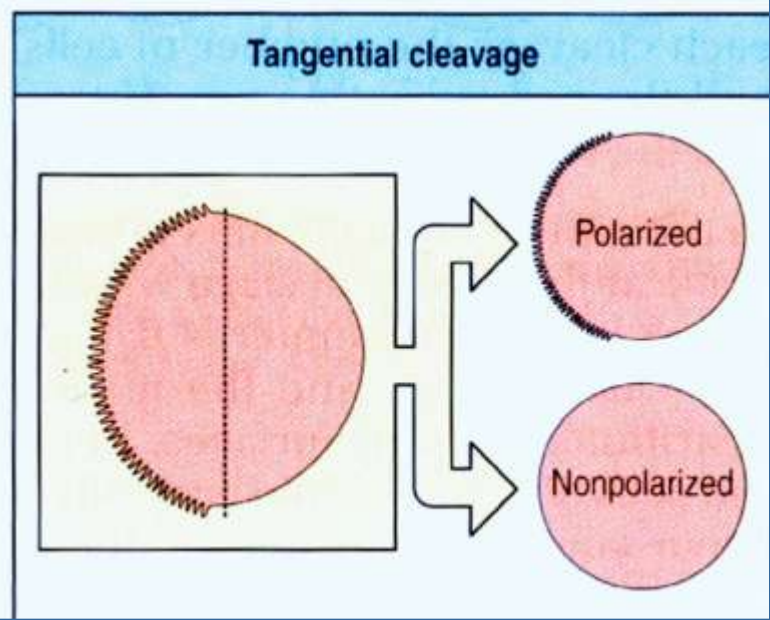
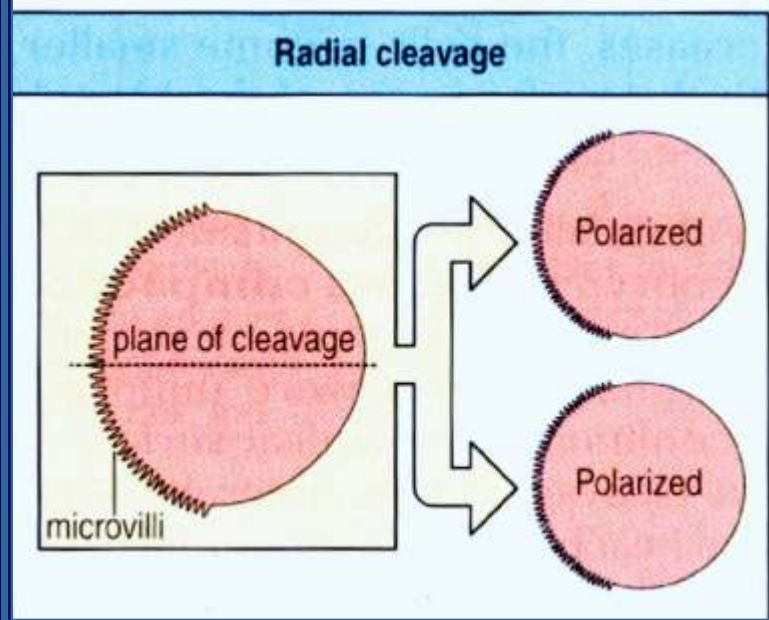
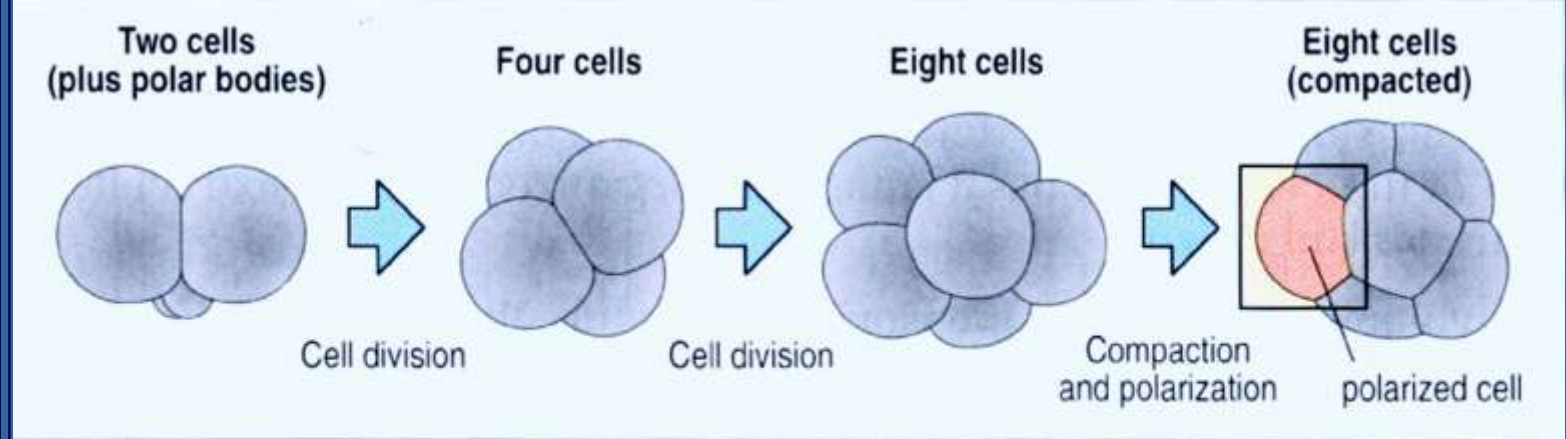
(A) ECHINODERM
(Sea urchin)

Cleavage plane IIA
Cleavage plane I



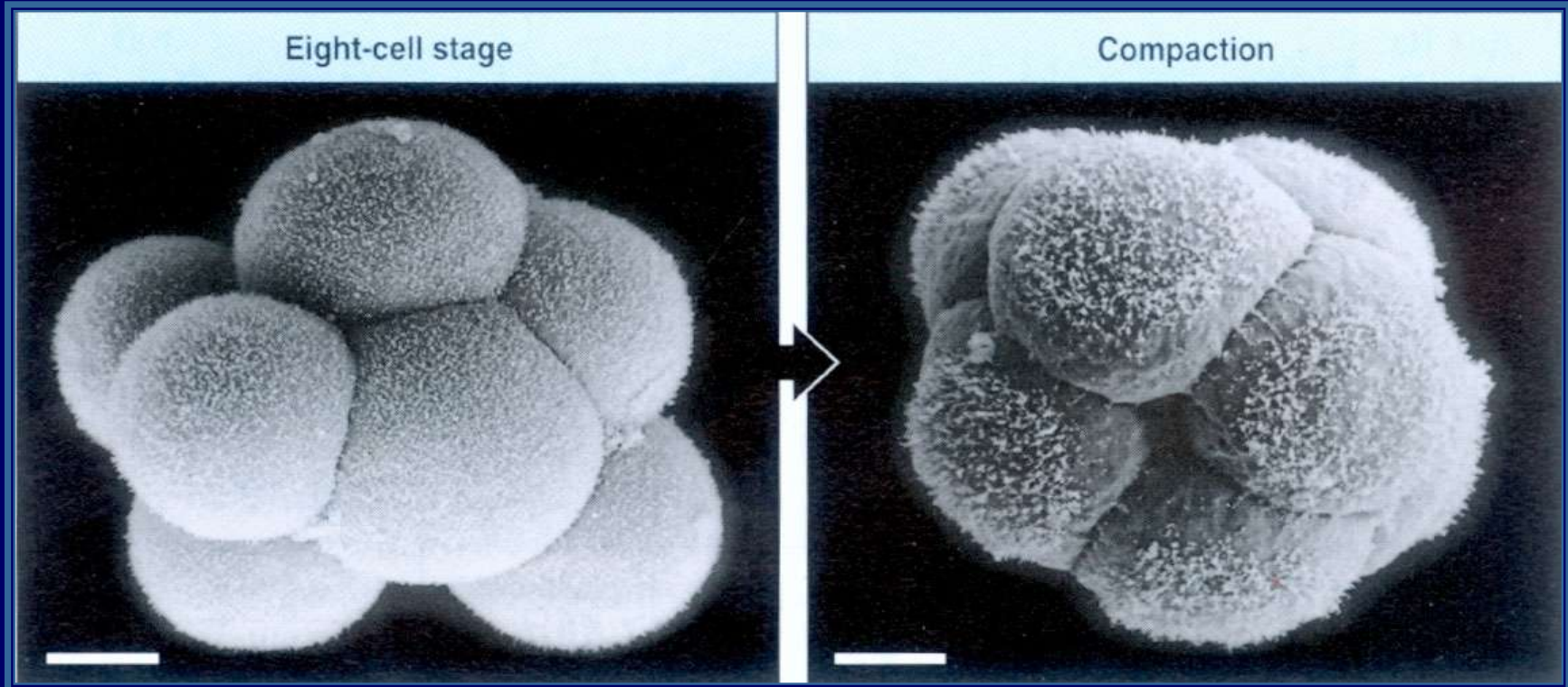
(B) MAMMAL
(Rabbit)

Σύγκριση της πρώιμης αυλάκωσης (A) των εχινοδέρμων (ακτινωτή) και (B) των θηλαστικών (περιστροφική).

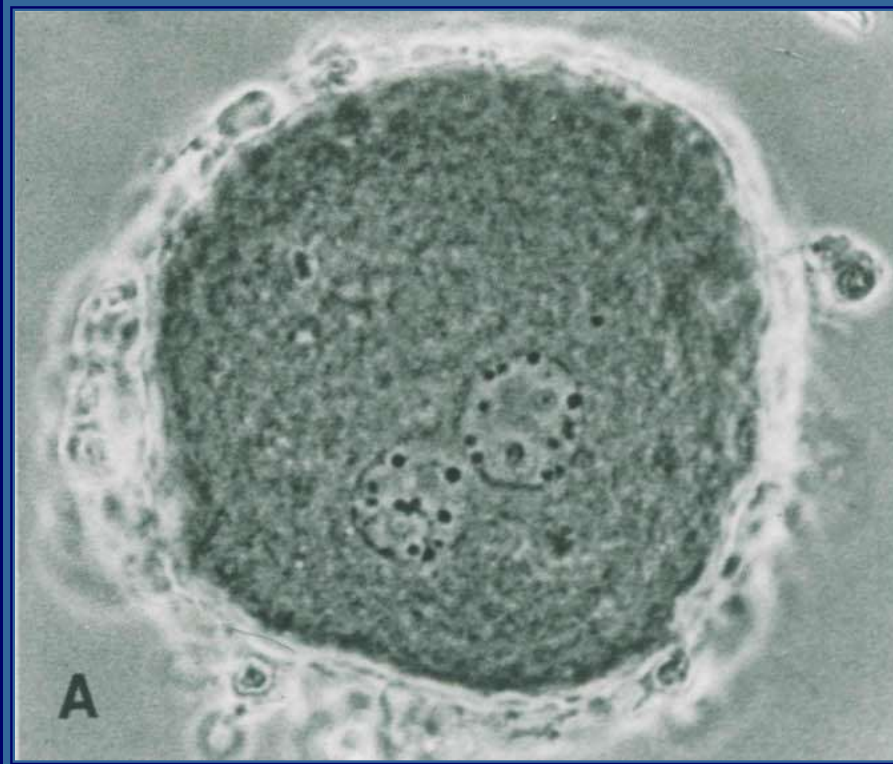


Πολικότητα των κυττάρων του εμβρύου ποντικού κατά την αυλάκωση. Μετά τη σύμπληξη οι αυλακώσεις γίνονται είτε ακτινωτά, παράγοντας δύο πολικά κύτταρα, είτε παράλληλα προς την επιφάνεια παράγοντας κύτταρα με πολικότητα (τροφοβλάστη) και κύτταρα χωρίς πολικότητα (εμβουοβλάστη)

E-καδερίνη (ουβομορουλίνη)

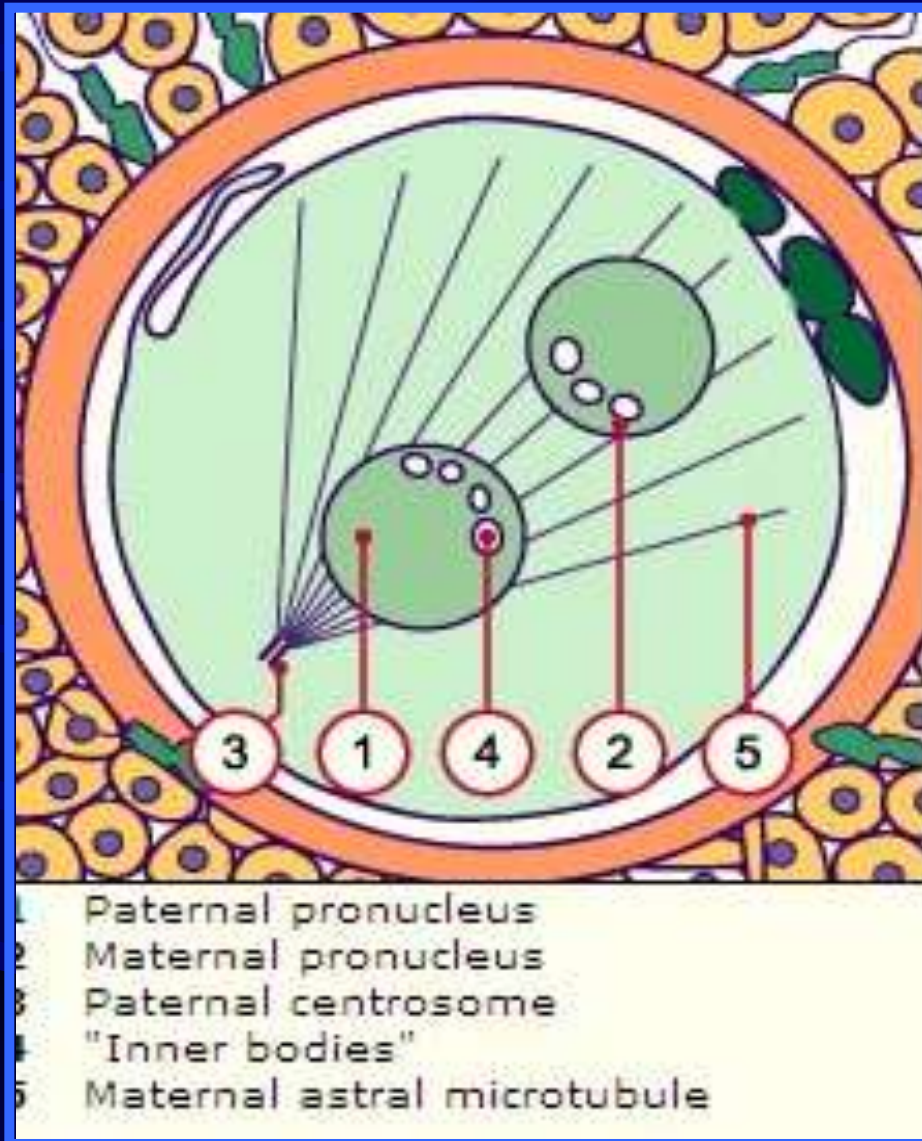


- Η σύμπληξη οφείλεται σε αλλαγές στη σύνδεση της E-καδερίνης (μόριο κυτταρικής προσκόλλησης) και του υποκείμενου κυτταρικού φλοιού
- Στο στάδιο των **2 κυττάρων ομοιόμορφη κατανομή της E-καδερίνης** στις επιφάνειες των βλαστομεριδίων, η επαφή των κυττάρων χαλαρή
- Στο στάδιο των **8 κυττάρων η κατανομή της E-καδερίνης περιορίζεται στις περιοχές της διακυτταρικής επαφής**
- Η ενεργοποίηση της E-καδερίνης περιλαμβάνει τη μεταγωγή ενός σήματος και τη δράση της πρωτεϊνικής κινάσης C
- Τεχνητή ενεργοποίηση της κινάσης C πριν το στάδιο των 8 κυττάρων οδηγεί σε πρόωρη σύμπληξη



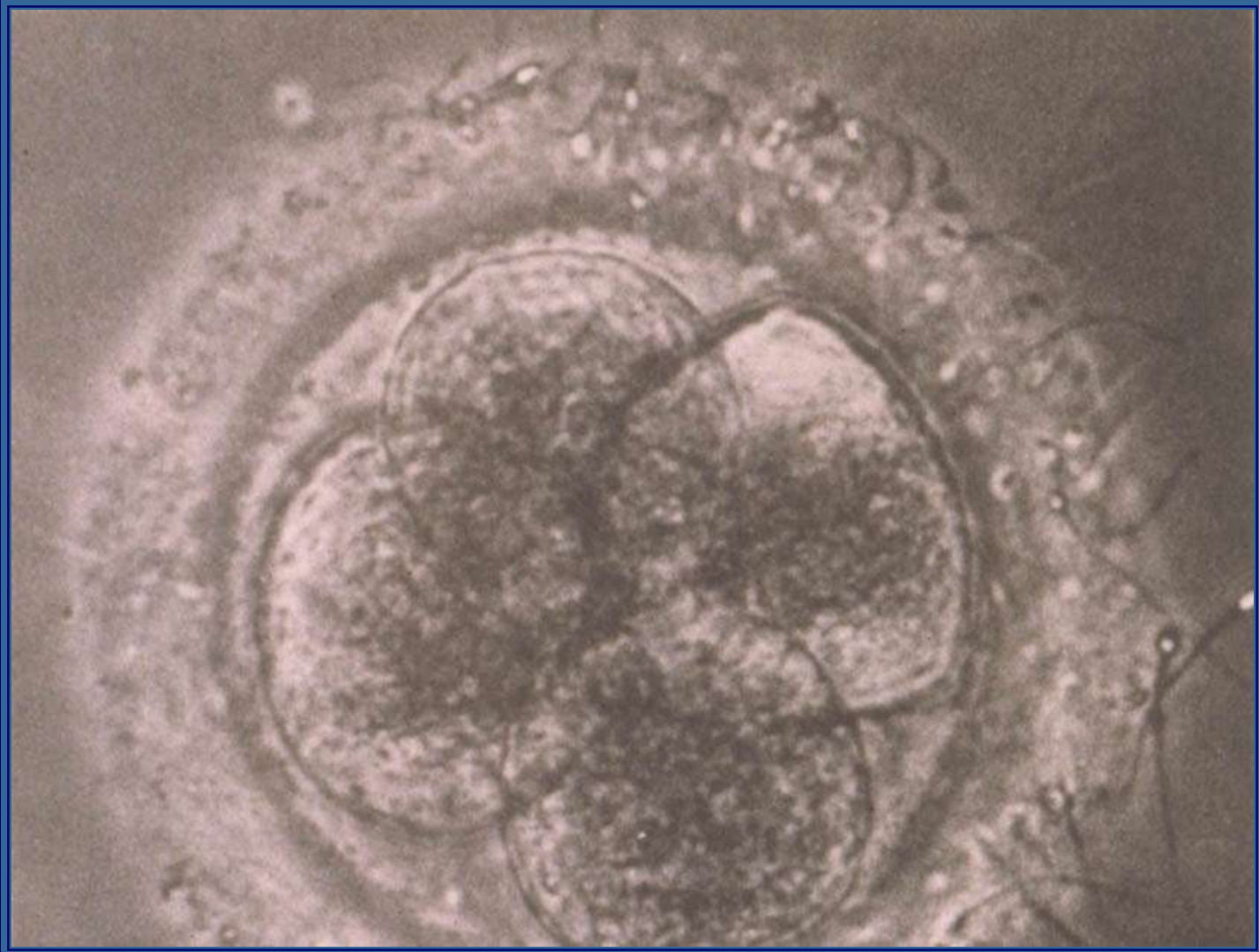
A. Το προπυρηγικό στάδιο

B. Το στάδιο των 2 κυττάρων του ανθρώπινου ζυγώτη (αντίθεση φάσεων, 24 ώρες μετά τη γονιμοποίηση)



6 ώρες μετά την είσοδο του σπερματοζωαρίου,
μητρικής προέλευσης οι μικροσωληνίσκοι του
αστέρα

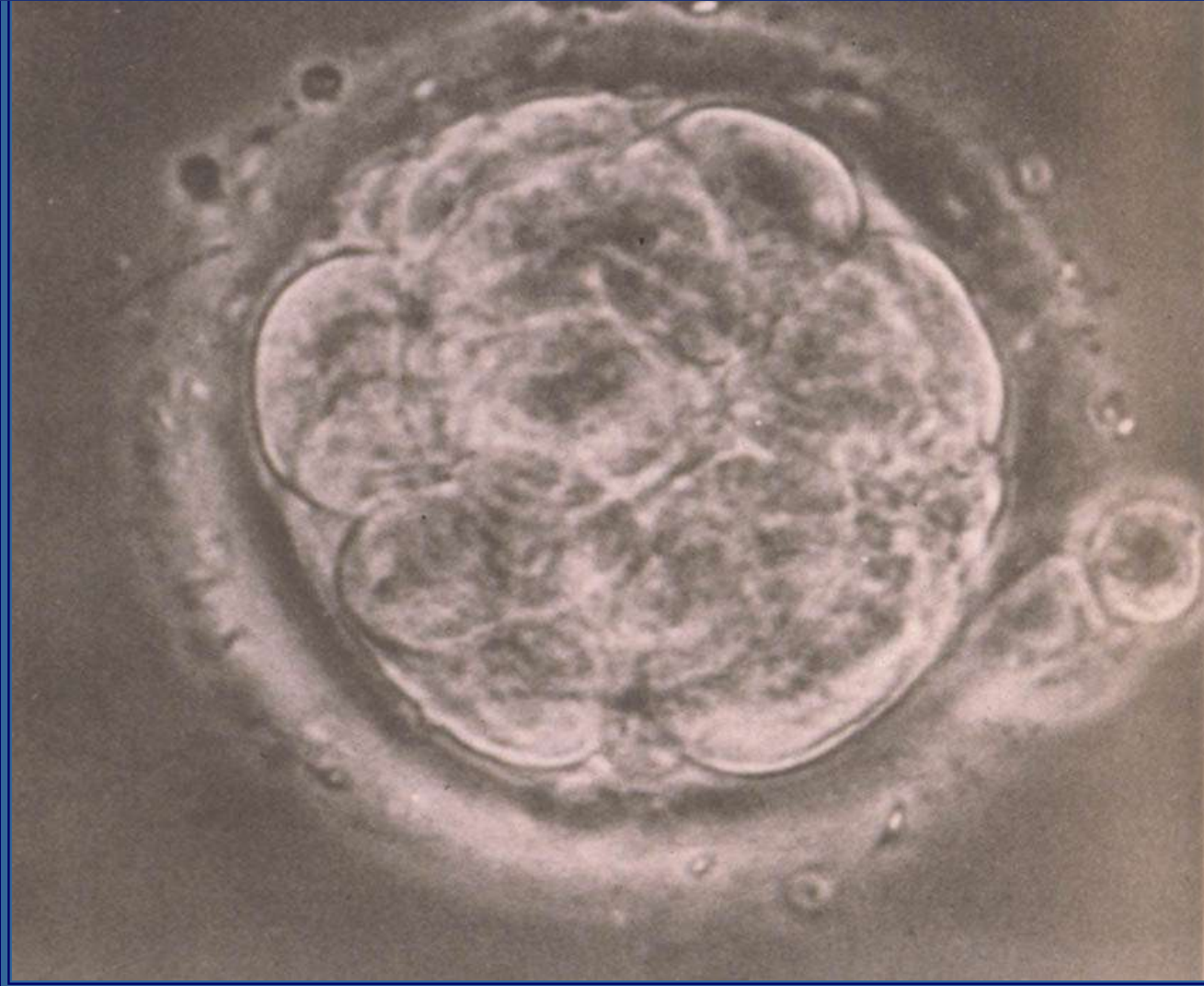
Αυλάκωση – Στάδιο 4 κυττάρων,
Περίπου 45 ώρες μετά τη γονιμοποίηση



Στάδιο 8 κυττάρων, 72 ώρες
μετά τη γονιμοποίηση



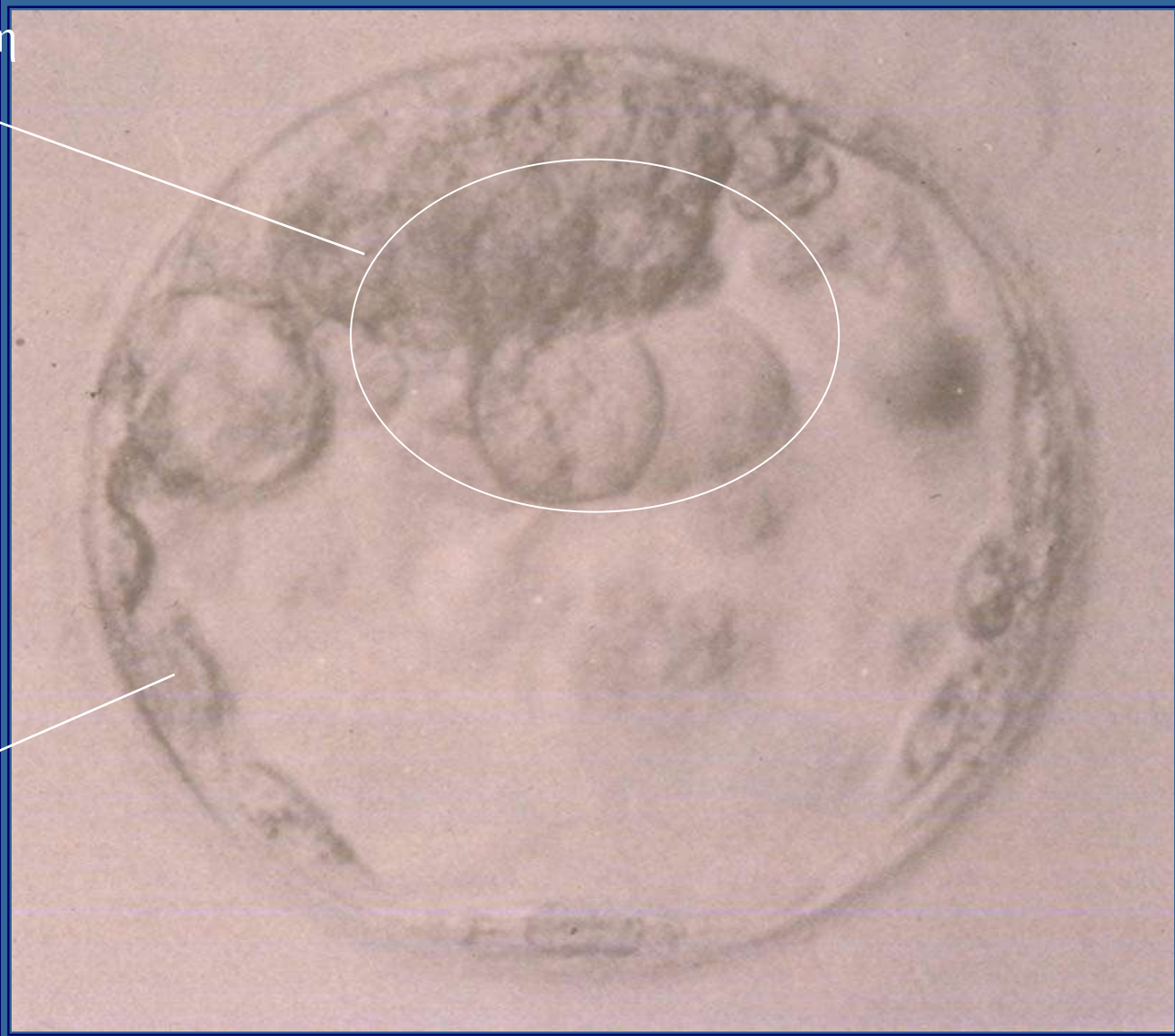
Μορίδιο, άθροισμα περίπου 30 κυττάρων
(βλαστομεριδίων) 96 ώρες μετά τη γονιμοποίηση



Ανθρώπινη βλαστοκύστη

Εμβρυοβλάστη

(περίπου 12
κύτταρα)



Τροφοβλάστη

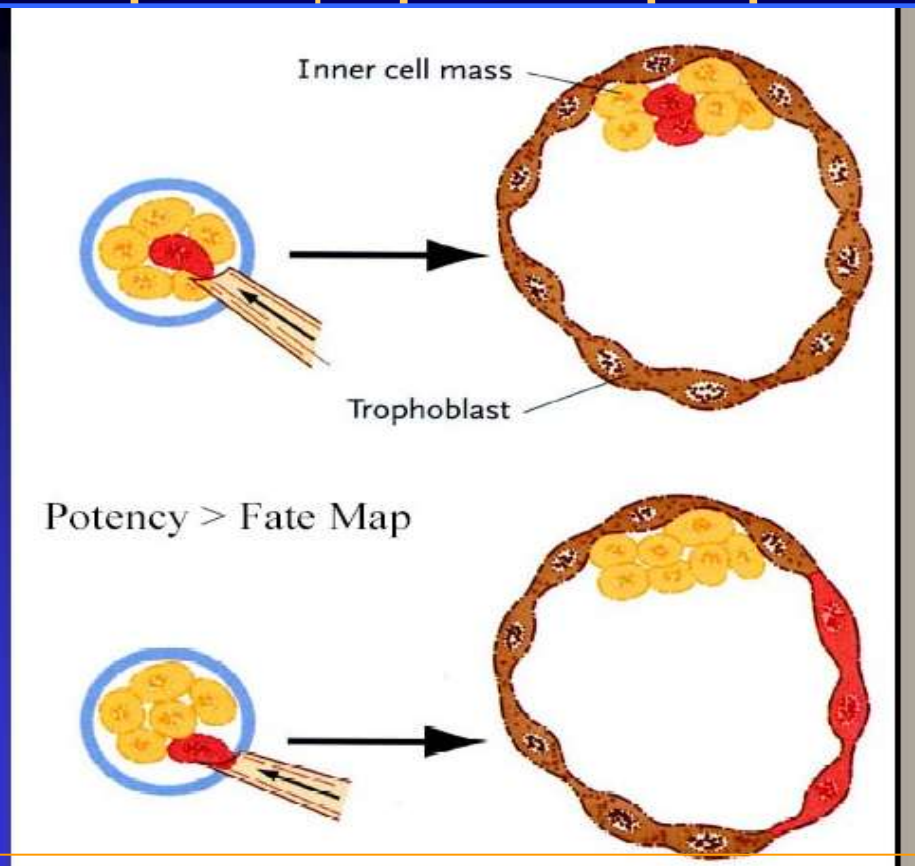
(περίπου
100
κύτταρα)

Η θέση των βλαστομεριδίων καθορίζει τη διαφοροποίησή τους

Position-Specific Differentiation

Inside-Outside Hypothesis

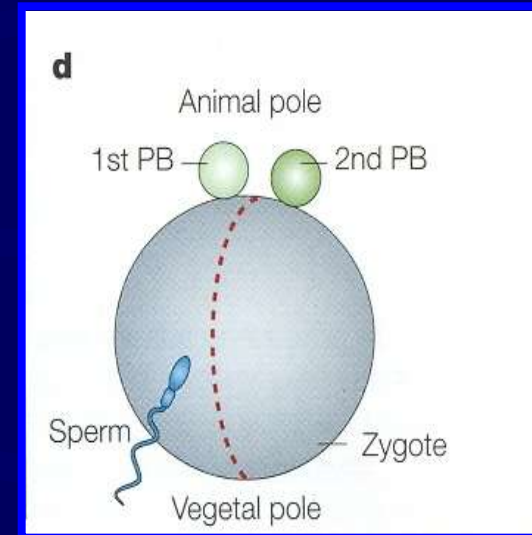
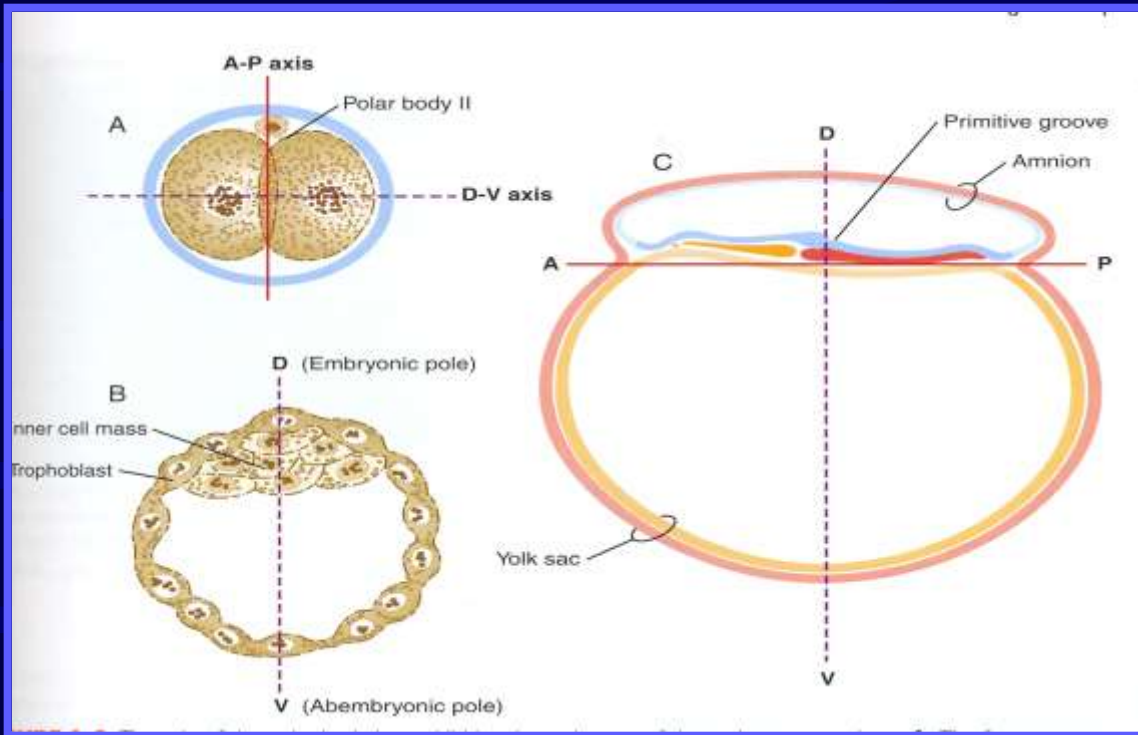
8-16 Cell Stage - Totipotent



Στη τροφοβλάστη έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα **Cdx2** και του μεταγραφικού παράγοντα με **T-box**, του **Eomes** για τη μειορρύθμιση των **Oct4** και **Nanog**

Έκφραση της **Oct4** και **Nanog** (μεταγραφικός παράγοντας με ομοιοπεριοχή) στην έσω κυτταρική μάζα και καταστολή τους στην τροφοβλάστη. **Sox 2/ Oct4** ρυθμίζουν την έκφραση του **Fgf4** στην έσω κυτταρική μάζα. Η **Fgf4** απαραίτητη για τη διαφοροποίηση της τροφοβλάστης

- Η θέση των βλαστομεριδίων καθορίζει την τελική τους αναπτυξιακή οδό (inside-outside hypothesis).
- Στάδιο 2 κυττάρων -ελάττωση του mRNA μητρικής προέλευσης-έναρξη μετάφρασης του ζυγωτικού mRNA
- mRNA ακτίνης και ιστονών (μητρικό γονιδίωμα) άφθονα στο ζυγώτη -εξαφανίζονται στο στάδιο των 4 κυττάρων -η περαιτέρω ανάπτυξη εξαρτάται από το γονιδίωμα του ζυγώτη (από το στάδιο των 2- ή 4- κυττάρων)
- σχηματισμός πρωτεϊνών απαραίτητων για τον πολ/μό των χρωμοσωμάτων (νουκλεοϊστόνες, αναγωγή του ριβονουκλεοτιδίου, τουμπουλίνη)



- Τα ωάρια των θηλαστικών δεν περιέχουν λέκιθο , τύπος **ολικής αυλάκωσης**
 - Οι άξονες διαίρεσης ορίζονται από δύο σημεία του ωαρίου, τη θέση του 2ου πολικού σωματίου και το σημείο εισόδου του σπερματοζωαρίου .
 - Τα σημεία αυτά σχετίζονται με τους μελλοντικούς άξονες της βλαστοκύστης.
 - Αναγνώριση των κύριων αξόνων του σώματος του εμβρύου ήδη από το στάδιο των 2 κυττάρων.
 - Το 2ο πολικό σωματίο που παραμένει έως το στάδιο της βλαστοκύστης καθορίζει τον πρόσθιο άκρο του **προσθοπίσθιου άξονα**.
 - Αναγνώριση από τα πρώιμα στάδια της αυλάκωσης του **ραχιαίου-κοιλιακού άξονα** που κατευθύνεται από την εμβρυοβλάστη ή εμβρυϊκό πόλο προς το αντίθετο άκρο, του αντεμβρυϊκού πόλου στο στάδιο της βλαστοκύστης
- Ο ακριβής καθορισμός των εμβρυϊκών αξόνων παραμένει ακόμη ως ένα μυστήριο

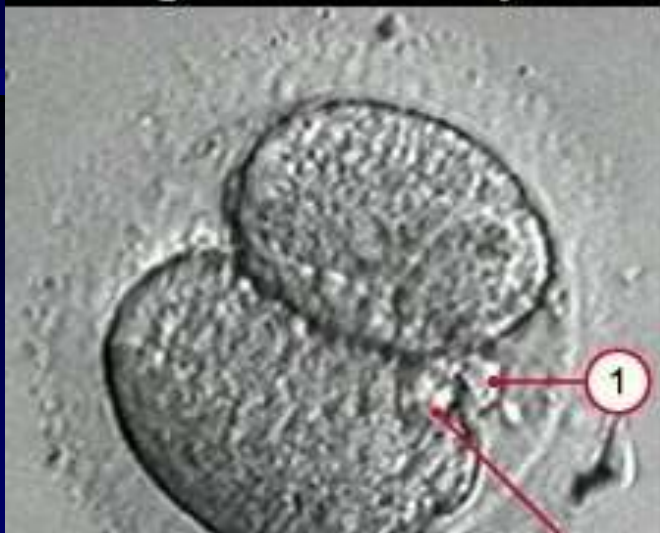


Εγκαθίδρυση Πολικότητας
στο γονιμοποιημένο ωάριο.

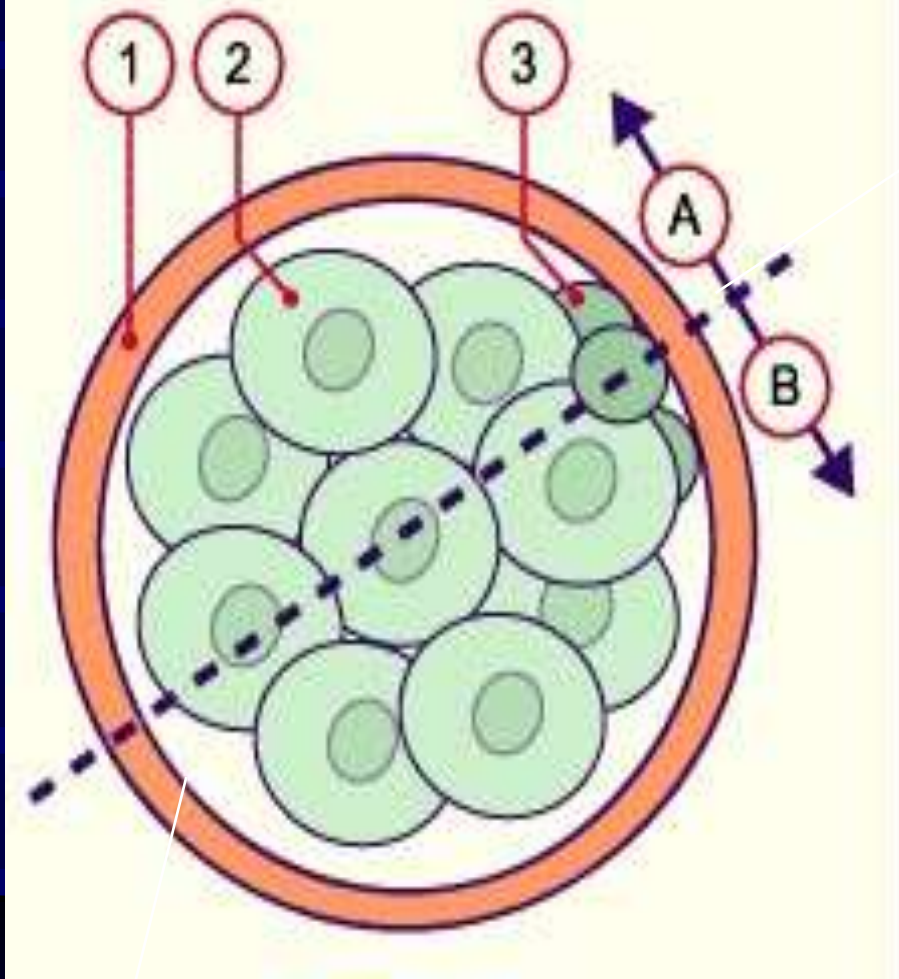
Σημαντικός ο ρόλος του
κυτταροσκελετού.

Λεία επιφάνεια σε μια πλευρά
του γονιμοποιημένου
ωοκυττάρου.

Fig. 16 - Two-cell embryo



Η διαίρεση του ζυγώτη
επιτελείται έτσι ώστε το ένα
κύτταρο καταλαμβάνει τον ένα
πόλο και το άλλο κύτταρο τον
άλλο πόλο. Τα πολικά σωμάτια
(1) στο επίπεδο της αυλάκωσης



Εμβρυϊκός πόλος

A. Ένας πόλος του εμβρύου στην (A) πλευρά και ο άλλος στη (B) πλευρά

Αντεμβρυϊκός πόλος

1. Διαφανής ζώνη, 2. Βλαστομερίδιο, 3. Πολικό σωματίο

Εκκόλαψη βλαστοκύστης από τη διαφανή ζώνη- Παραγωγή ενζύμων από την τροφοβλάστη, αποδόμηση της διαφανούς ζώνης

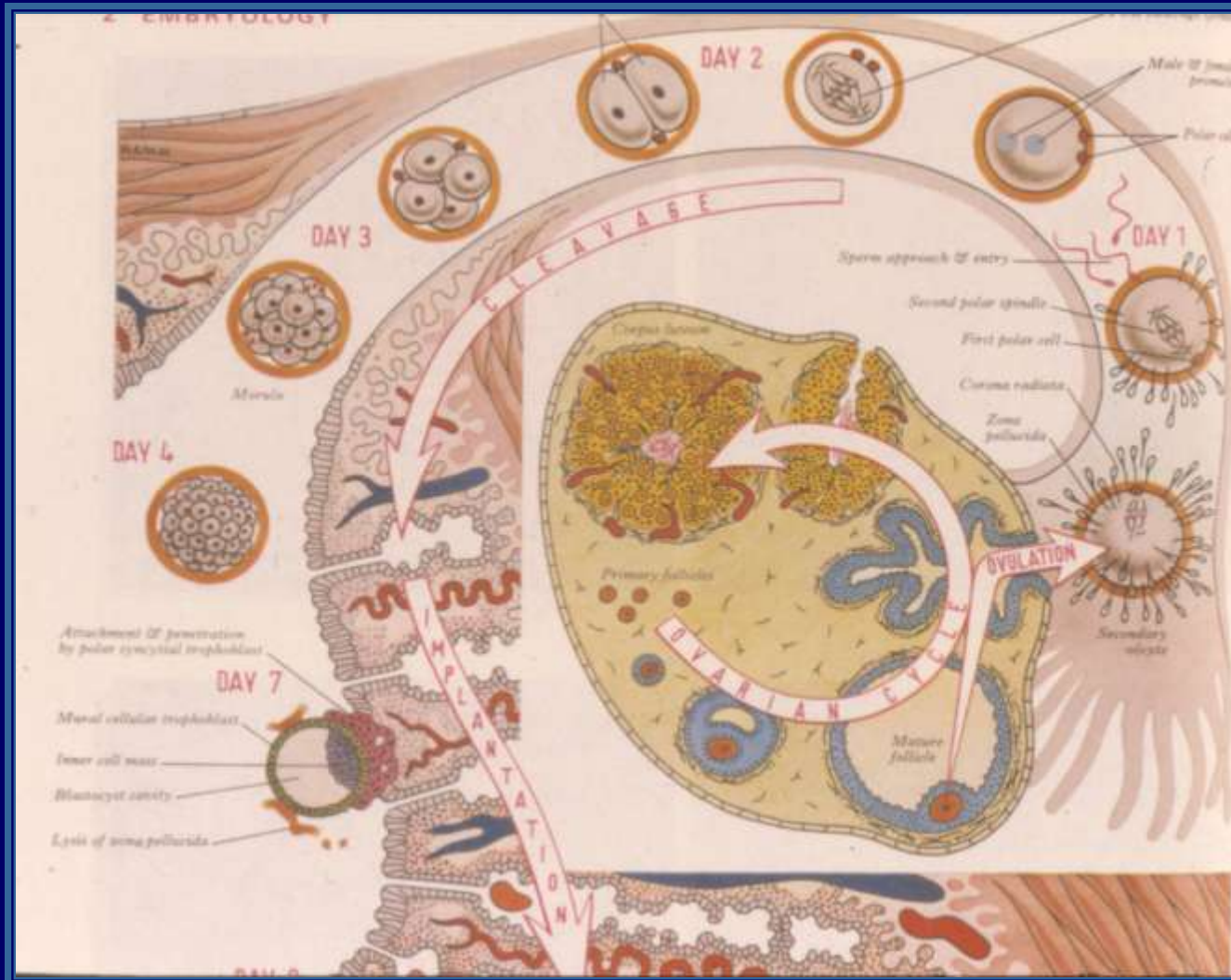


- 5 ημέρα -εκκόλαψη βλαστοκύστης από τη διαφανή ζώνη (κοιλότητα της μήτρας)
- Εξαφάνιση του ακτινωτού στεφάνου 2 ημέρες μετά την έναρξη της αυλάκωσης

Διαφανής ζώνη

- προάγει την αντίδραση του ακροσώματος κατά τη γονιμοποίηση
- εμποδίζει την πολυσπερμία
- στερείται αντιγόνων ιστοσυμβατότητας (MHC , μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας)
- ανοσολογικός φραγμός μεταξύ μητέρας -εμβρύου
- εμποδίζει την πρόωρη εμφύτευση της βλαστοκύστης
- 6η -7η ημέρα έναρξη εμφύτευσης στο ενδομήτριο

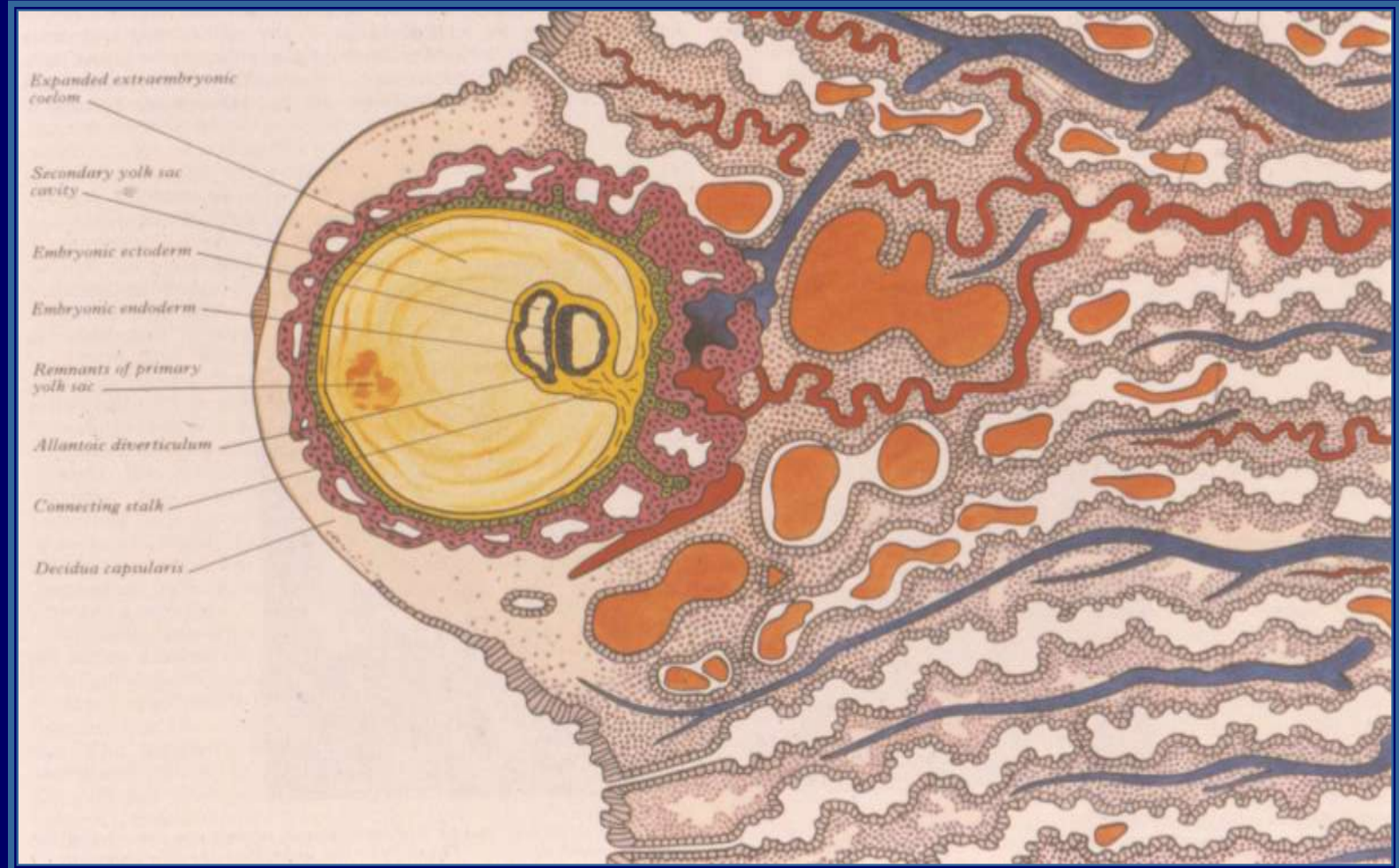
Σχηματική παράσταση των κύριων γεγονότων του ωοθηκικού κύκλου, της ωορρηξίας, της γονιμοποίησης της μεταφοράς του ζυγώτη στον ωαγωγό με ταυτόχρονη αυλάκωση και η εμφύτευση της βλαστοκύστης



Σχηματική παράσταση της πρώιμης εμβρυογένεσης και της αρχικής ανάπτυξης του πλακούντα

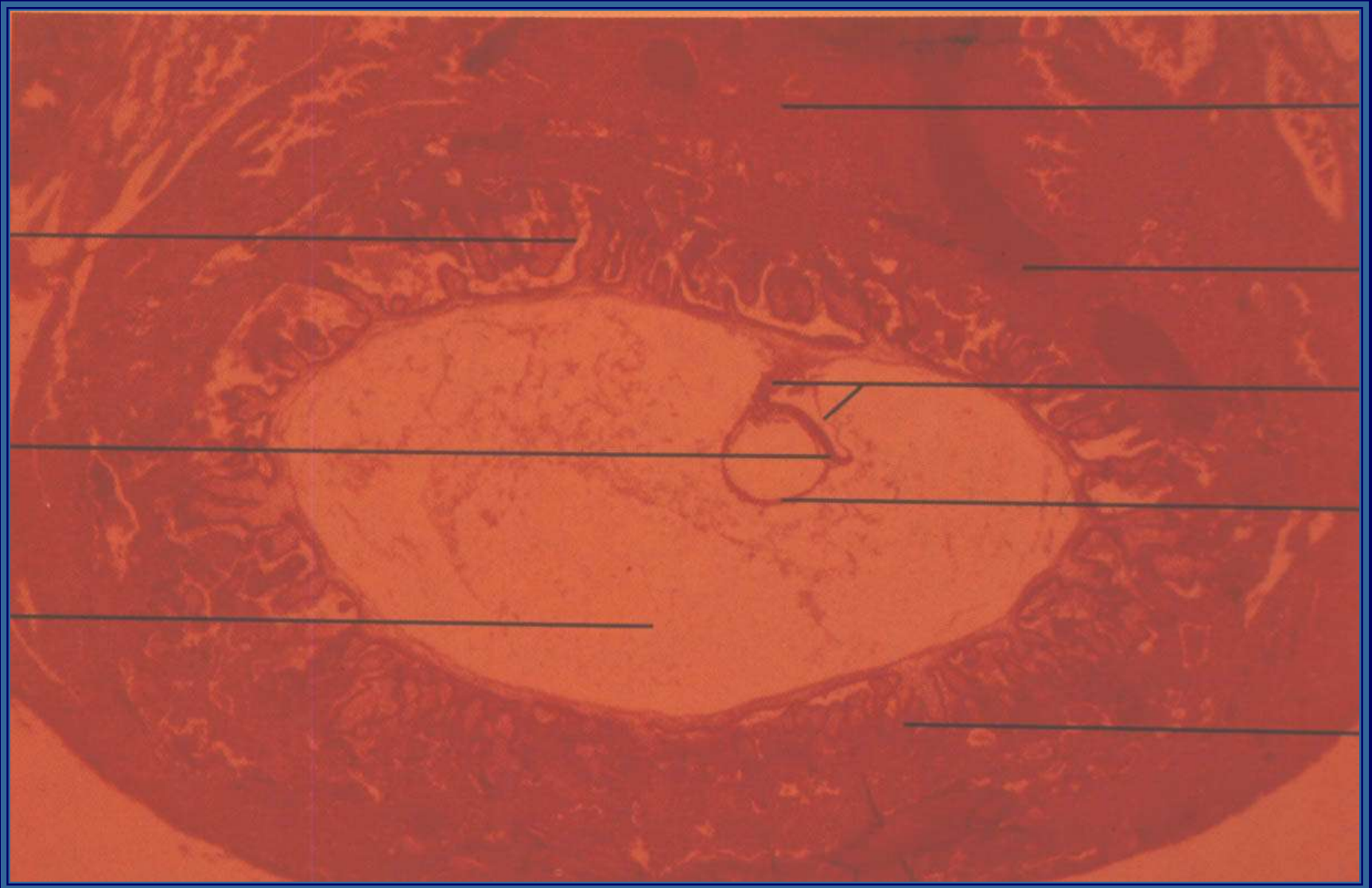


Ανάπτυξη και διαφοροποίηση της βλαστοκύστης

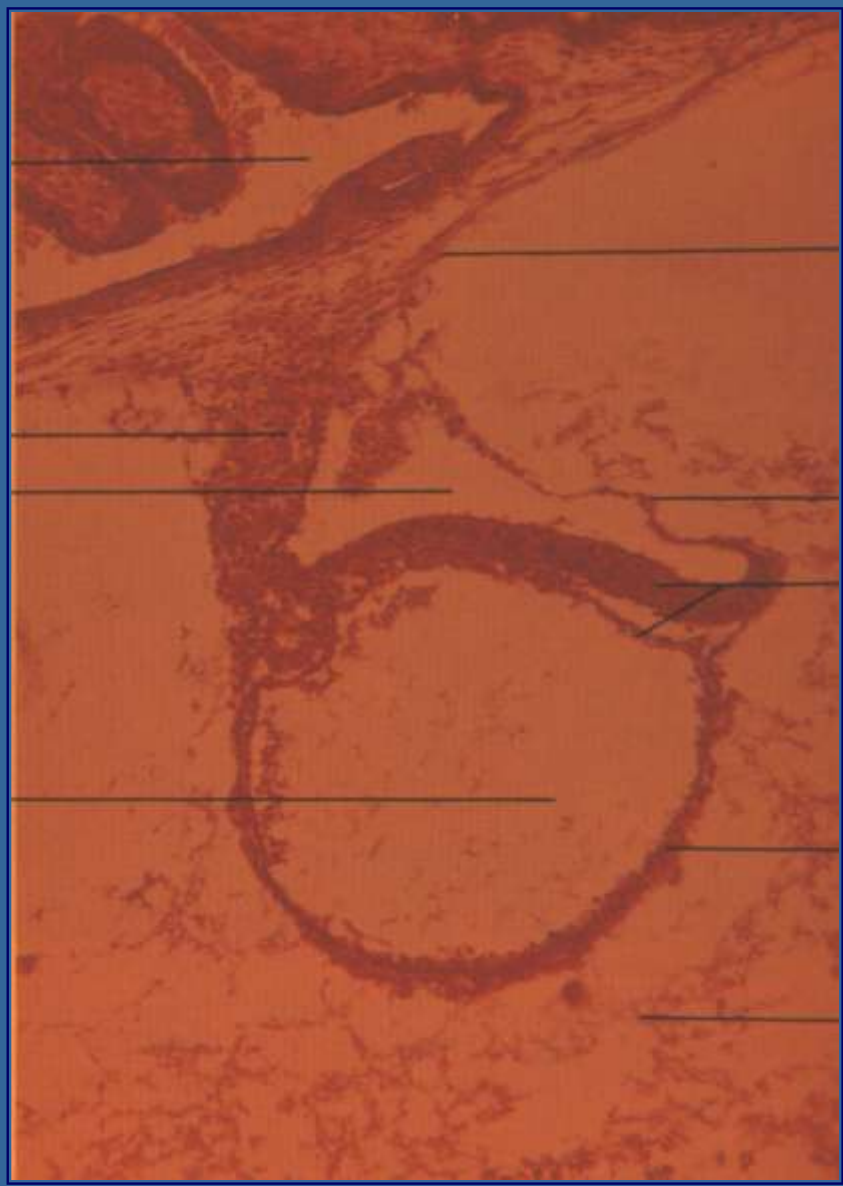


Διάβρωση της ενδοθηλιακής επένδυσης των τριχοειδών της μήτρας από τα συγκυτιοτροφολαστικά κύτταρα (πρωτεάσες) – έναρξη μητροπλακουντικής κυκλοφορίας

Φωτογραφία επιμήκους τομής εμφυτευμένου εμβρύου,
περί την 14η ημέρα



Μεγαλύτερη μεγέθυνση (X95) της προηγούμενης εικόνας.

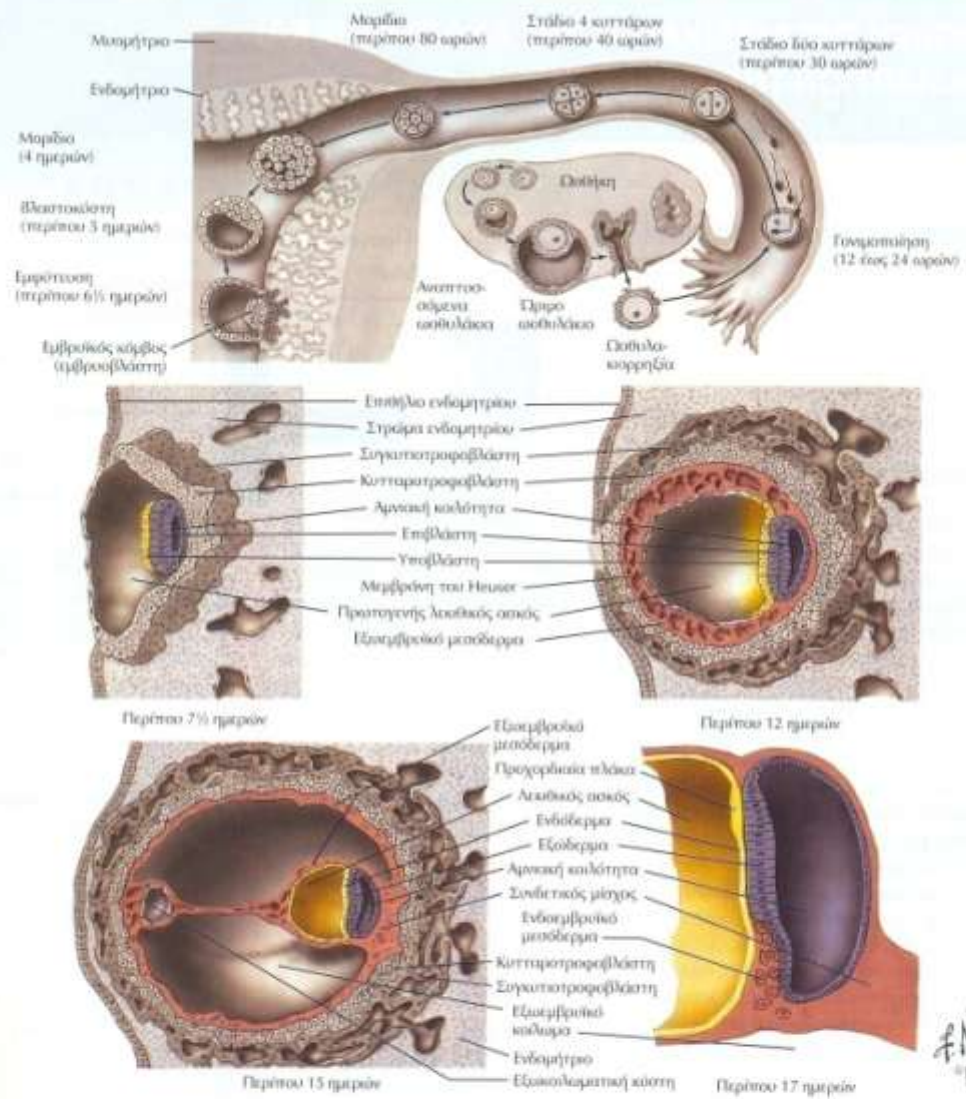


Το έμβρυο αντιπροσωπεύεται από το δίστιβο εμβρυϊκό δίσκο αποτελούμενου από την **επιβλάστη** και την **υποβλάστη**.

Οι δύο πρώτες εβδομάδες της ανάπτυξης δίστιβος εμβρυϊκός δίσκος

Το **κύημα** (το σύνολο των εξωεμβρυϊκών και ενδοεμβρυϊκών δομών) ταξιδεύει εντός του ωαγωγού για να φθάσει στη μήτρα

Τη **2η εβδομάδα** η βλαστοκύστη διεισδύει στο ενδομήτριο (εμφύτευση)

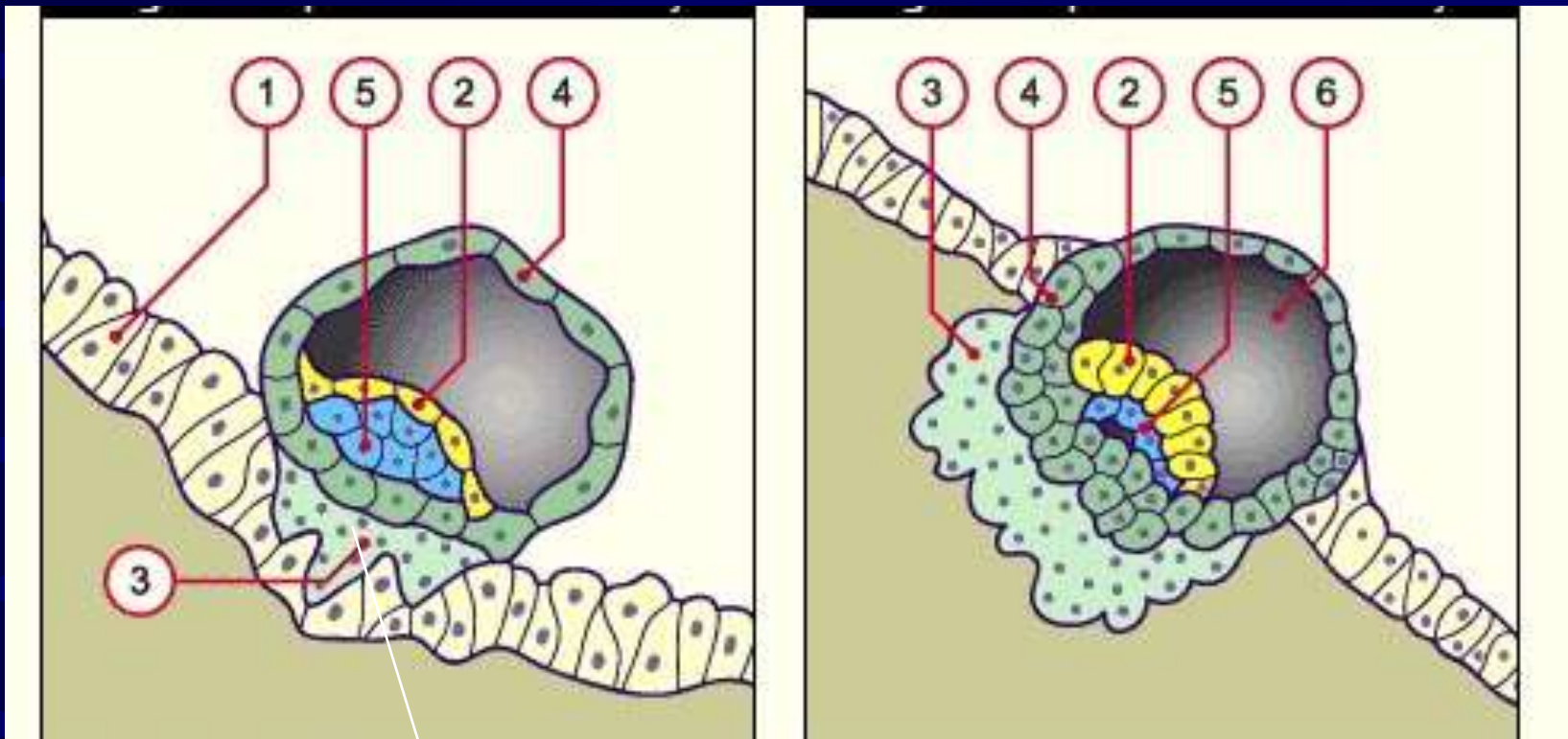


ΕΙΚΟΝΑ 1.1 ΟΙ ΔΥΟ ΠΡΩΤΕΣ ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ

Οι δύο πρώτες εβδομάδες της ανάπτυξης χαρακτηρίζονται από κυτταρικό πολλαπλασιασμό και εξέλιξη των δομών που θα βρεθούν εκτός του εμβρύου (εξωεμβρυϊκές). Το **μορφίδιο**, μια συμπαγής σφαίρα κυττάρων, αποκτά κοιλότητα για να σχηματισθεί η **βλαστοκύστη**, η οποία με τη σειρά της θα ελεγχθεί στον πλακούντα και τους αμνές που θα περιβάλλουν το υπό ανάπτυξη έμβryo. Το έμβryo είναι αρχικά αναγνωρίσιμο ως μια μάζα κυττάρων εντός

της βλαστοκύστης στο τέλος της 1^{ης} εβδομάδας. Κατά το τέλος της 2^{ης} εβδομάδας το έμβryo έχει τη μορφή δίστιβου δίσκου κυττάρων. Το **κύημα** (το σύνολο των ενδοεμβρυϊκών και εξωεμβρυϊκών προϊόντων της σύλληψης) χρειάζεται το μεγαλύτερο μέρος της πρώτης εβδομάδας για να «ταξιδέψει» μέσα στον ωαγωγό και να φθάσει στην κοιλότητα της μήτρας. Κατά τη 2^η εβδομάδα η βλαστοκύστη εισδύει στο ενδομήτριο (εμφύτευση).

- Εκκριτική φάση του γεννητικού κύκλου -**έκκριση ιντερλευκίνης -2 από τα λευκοκύτταρα**-εμποδίζει την αναγνώριση του εμβρύου ως ξένο σώμα από τη μητέρα κατά την εμφύτευση
- Εμφύτευση διαμέσου του εμφυτευτικού κώνου από κύτταρα της τροφοβλάστης προς την πλευρά του εμβρυϊκού πόλου στο οπίσθιο ή πρόσθιο τοίχωμα της μήτρας
- Ενδομήτριο στην εκκριτική φάση
- Προγεστερόνη ωχρού σωματίου-αυξημένη εκκριτική δραστηριότητα αδένων -οιδηματώδες, αγγειοβριθές ενδομήτριο-στρωματικά κύτταρα ενδομητηρίου → φθαρτικά κύτταρα (αντίδραση φλοιού)
- τροφοβλάστη → χοριακή γοναδοτροπίνη hCG
- ωχρό σωματίο → λειτουργικό έως τις 11-12 εβδομ. κύησης



Εμφυτευτικός κώνος-Ενδιάμεσος τύπος εμφύτευσης

1. Ενδομήτριο, 2. Υποβλάστη, 3. Συγκυτιοτροφολάστη
4. Κυτταροτροφολάστη, 5. Επιβλάστη, 6. Κοιλότητα βλαστοκύστης

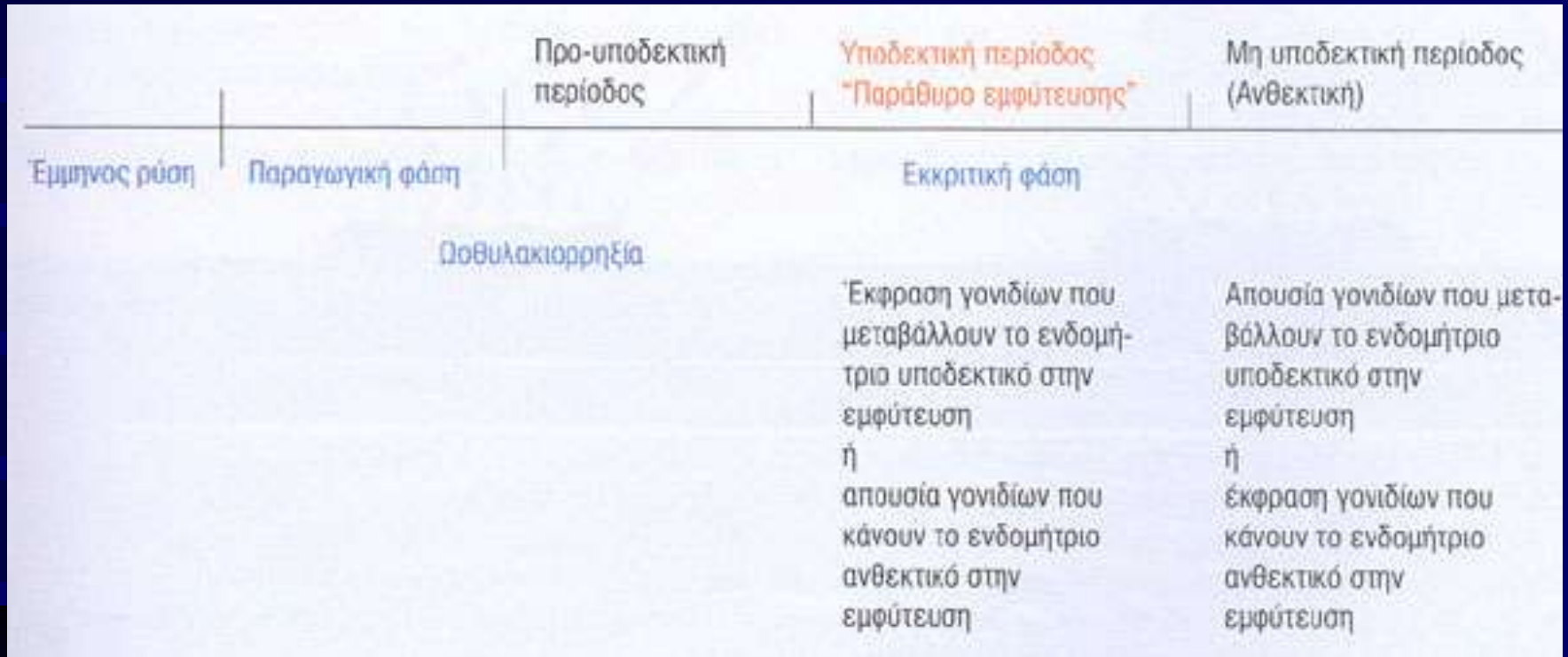
Εμφύτευση Βλαστοκύστης

Στάδια εμφύτευσης

- Παράθεση (aposition) –αρχική ασταθής προσκόλληση
- Σταθερή προσκόλληση (adhesion)
- Διείσδυση (invasion)
- Τα υψηλά ποσά προγεστερόνης επιτρέπουν την επιβίωση της βλαστοκύστης, αλλά όχι την εμφύτευση
- Παραγωγή οιστρογόνων (4η ημέρα της κύησης) από την ωοθήκη μετάπτωση του ενδομητρίου εντός 24 ωρών σε **κατάσταση υποδεκτικότητας**
- Η υποδεκτική φάση του ενδομητρίου αποκαλείται **παράθυρο εμφύτευσης** (implantation window)

Παράθυρο εμφύτευσης

ανοίγει μερικές ημέρες μετά την ωορρηξία (διαρκεί από την 20η -24η ημέρα του κύκλου)



Χρυσικόπουλος, Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης, 2002

Δημιουργία στο ενδομήτριο τοπικά ιδανικών συνθηκών εμφύτευσης που διατηρούνται για περιορισμένο χρονικό διάστημα. Η παρουσία ή απουσία του παραθύρου εμφύτευσης εξαρτάται από τη χρονική, ρυθμιστική έκφραση ειδικών ουσιών στο ενδομήτριο, κυρίως των **ιντεγκρινών $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 4\beta 1$ και $\alpha\nu\beta 3$** (η ιντεγκρίνη του ενδομητηρίου $\alpha\nu\beta 3$ ανοίγει το παράθυρο και η εξαφάνιση της $\alpha 4\beta 1$ το κλείνει)

Σχηματική παράσταση της πρώιμης εμβρυογένεσης και της αρχικής ανάπτυξης του πλακούντα

- Εξωτερική στιβάδα συγκυτιοτροφοβλάστης (ΣΤ)

- Εσωτερική στιβάδα κυτταροτροφοβλάστης (ΚΤ)

- Fgf4 από την έσω κυτταρική μάζα επάγει τον πολλαπλασιασμό της τροφοβλάστης

- Η ΣΤ εκκρίνει πρωτεολυτικά ένζυμα και παράγοντες που προκαλούν την απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων του ενδομητρίου

- Διάβρωση της ενδοθηλιακής επένδυσης των τριχοειδών του ενδομητρίου από την ΣΤ.

- Επικοινωνία συγκυτιακών κοιλοτήτων με τα τριχοειδή (κολποειδή), έναρξη μητροπλακουντικής κυκλοφορίας την 13η ημέρα

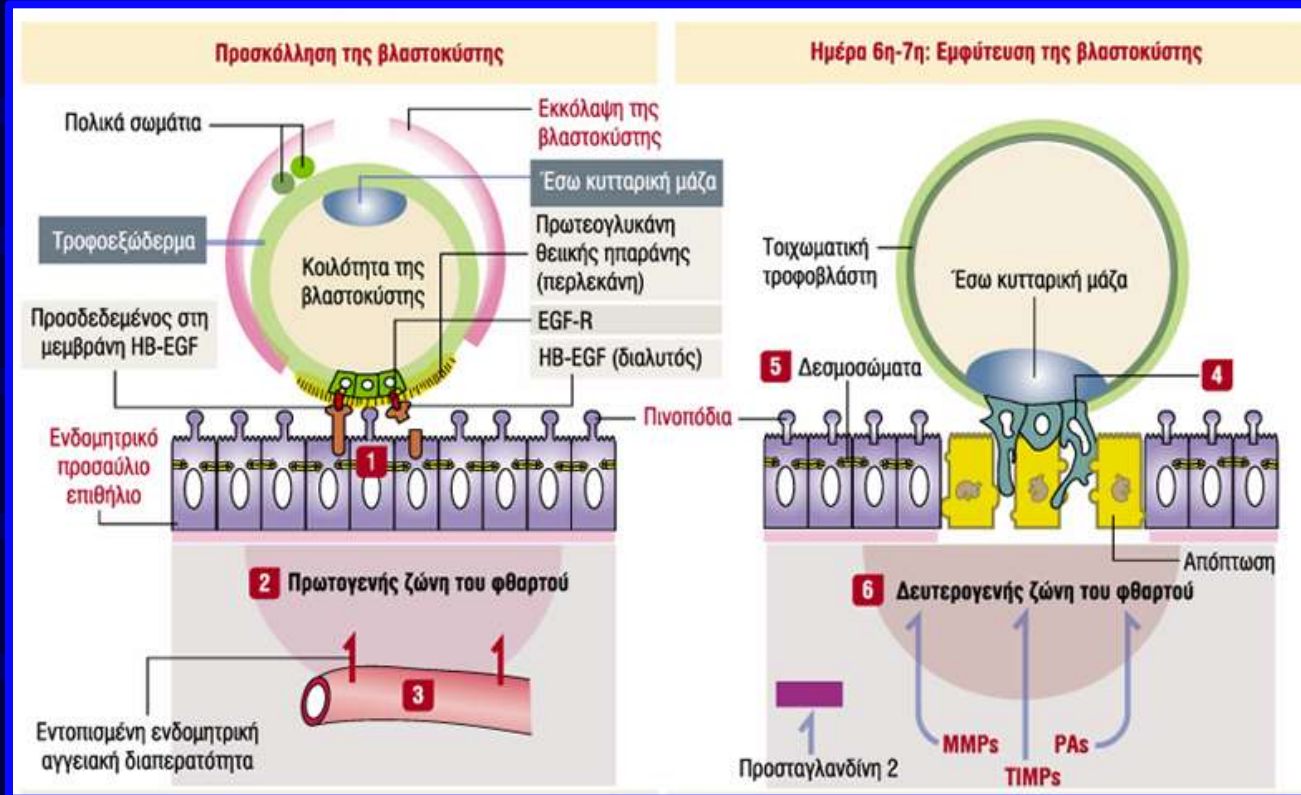


Διείσδυση της τροφοβλάστης και εμφύτευση

Παράγοντες εμφύτευσης

- Συμπεριφορά της τροφοβλάστης ως ένας ψευδο-νεοπλαστικός ιστός που διηθεί το ενδομήτριο
- Έκκριση από την τροφοβλάστη πρωτεολυτικών ενεργών ενζύμων, όπως μεταλλοπρωτεϊνάσες και ενεργοποιητές πλασμινογόνου
- Νέες μελέτες καταδεικνύουν ότι η έκφραση της L σελεκτίνης στα κύτταρα της τροφοβλάστης και οι υδατανθρακικοί υποδοχείς της σελεκτίνης στα επιθηλιακά κύτταρα του ενδομητρίου συμβάλλουν στην αρχική προσκόλληση της βλαστοκύστης στη μήτρα
- Έκφραση από την τροφοβλάστη των ιντεγκρινών $\alpha\text{v}\beta 3$, $\alpha 5\beta 1$, $\alpha 1\beta 1$, και $\alpha 6$ αλυσίδες των ιντεγκρινών και σύνδεσή τους με μόρια της εξωκυττάριας ουσίας, όπως λαμινίνη και ινονεκτίνη
- Έκκριση παραγόντων από το ενδομήτριο με αυτοκρινή και παρακρινή δράση για διευκόλυνση της διείσδυσης της τροφοβλάστης

Εμφύτευση της βλαστοκύστης

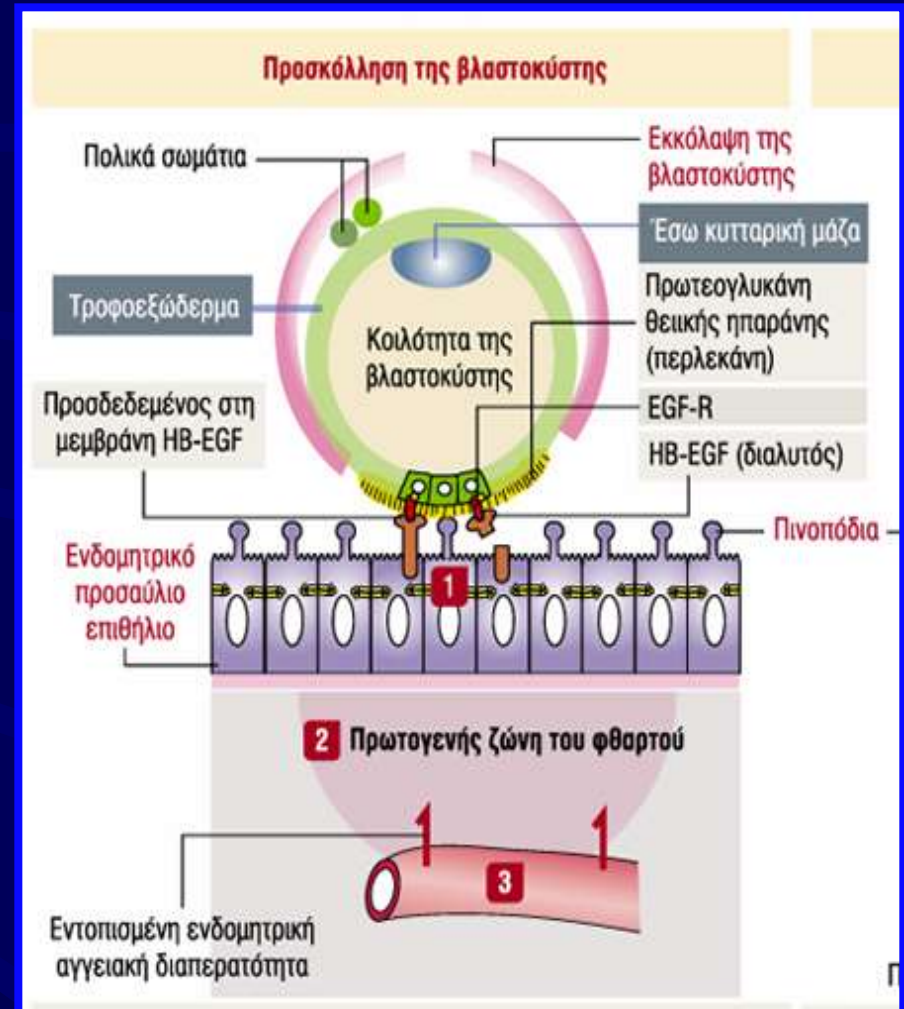


Έκφραση από τη βλαστοκύστη της πρωτεογλυκάνης θειικής ηπαράνης (περλεκάνης), σύνδεση με μόρια εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, αυξητικούς παράγοντες, κυτταροκίνες

Υπό την επίδραση της **perlecan**, στη θέση εμφύτευσης αύξηση της έκφρασης από τα κύτταρα του ενδομητρίου του παράγοντα «τύπου» επιδερμικού αυξητικού παράγοντα που δεσμεύει ηπαρίνη (heparin binding EGF-like growth factor, HB-EGF) με συγγένεια πρόσδεσης σε θειωμένες πρωτεογλυκάνες και του υποδοχέα του EGF (EGF-R) στην επιφάνεια της τροφοβλάστης(τροφοεξωδέρματος)
Η πρόσδεση του αγκυροβολημένου στη μεμβράνη ή διαλυτού HB-EGF στον EGF-R επάγει την αυτοφωσφορύλιωση του υποδοχέα

Εμφύτευση της βλαστοκύστης

- Η κορυφαία περιοχή του επιθηλίου του ενδομητρίου περιέχει **πινοπόδια** (μικροπροεξοχές) που αλληλεπιδρούν με τις μικρολάχνες των κυττάρων της τροφοβλάστης
- Τα κύτταρα του φθαρτού αποκτούν χαρακτηριστικά επιθηλίου πολλαπλασιάζονται, σχηματίζοντας την πρωτογενή ζώνη **φθαρτού**
- Συστατικά της ζώνης αυτής είναι η ινονεκτίνη, λαμινίνη, εντακτίνη, κολλαγόνο τύπου I, III, IV, V.
- Έκφραση των bone morphogenetic protein-2 και -7, του FGF-2, Wnt-4 και των πρωτεϊνών της hedgehog οικογένειας. (Πρωτογενής ζώνη φθαρτού)

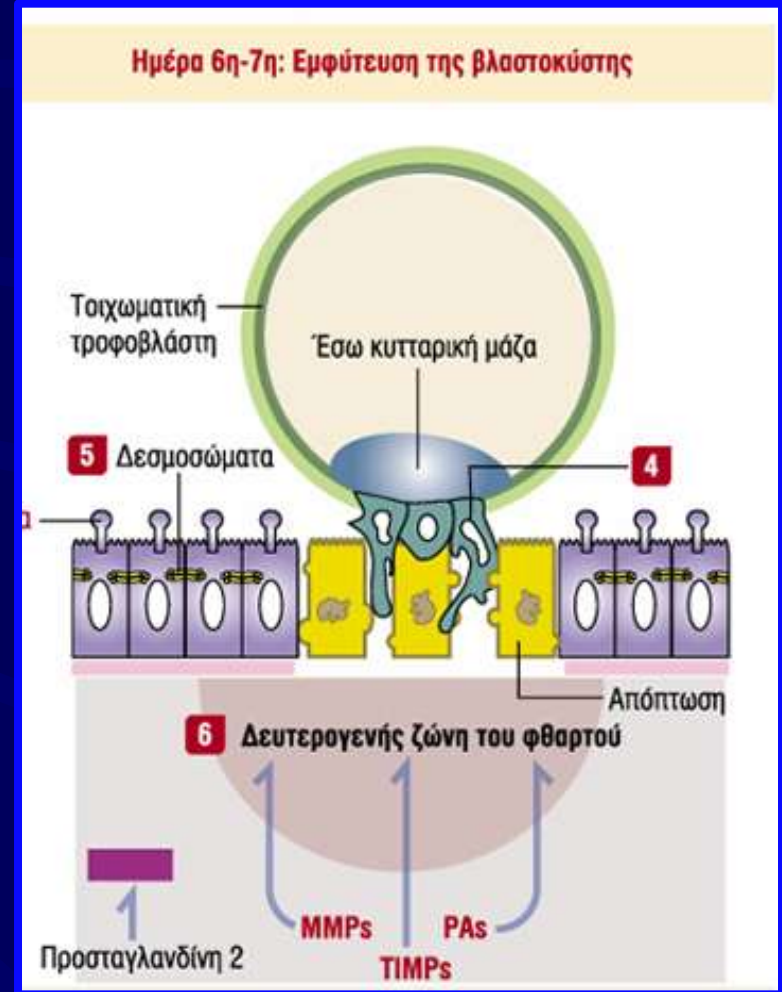


Κύτταρα του φθαρτού

- Μεγάλα κύτταρα στρογγυλού ή πολυγωνικού σχήματος με άφθονο γλυκογόνο, λιπίδια και πολλά μιτοχόνδρια στο κυτταρόπλασμα
- Προέλευση από τα μεσεγχυματικά περιαγγειακά κύτταρα του ενδομητρίου, υπό την επαγωγική επίδραση της διήθησης από την τροφοβλάστη
- Η φθαρτογενής αντίδραση θεωρείται ως εξελιγμένη μορφή της αντίδρασης σε ξένα σώματα με ανάπτυξη κοκκιωματώδους ιστού
- Στα σημεία διείσδυσης της συγκυτιοτροφοβλάστης, τα κύτταρα του φθαρτού εκφυλίζονται, απελευθερώνουν λιπίδια και γλυκογόνο και μαζί με τις εκκρίσεις των αδένων του ενδομητρίου και του εξαγγειούμενου αίματος αποτελούν πηγή θρεπτικών υλικών για την αρχική θρέψη του εμβρύου

Εμφύτευση της βλαστοκύστης

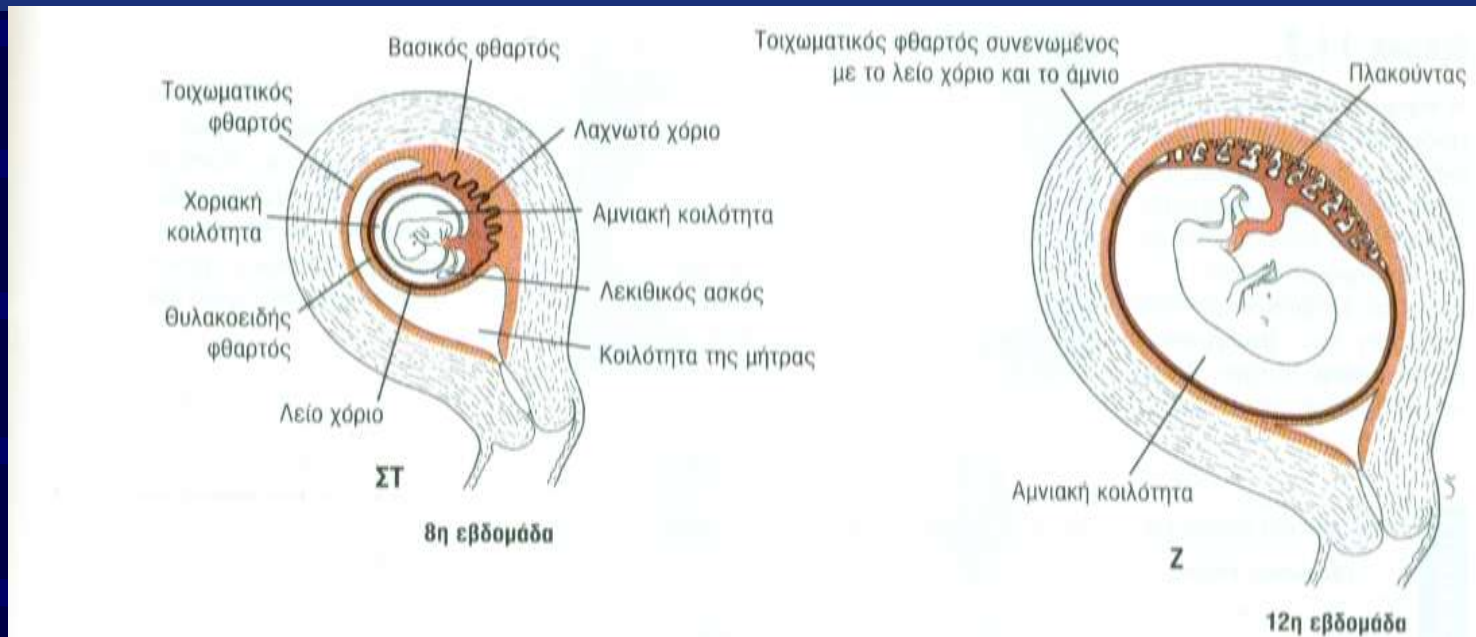
- Στη θέση εμφύτευσης αυξημένη διαβατότητα των αγγείων
- Η ελάττωση του αριθμού των δεσμοσώματων διευκολύνει τη διείσδυση της βλαστοκύστης στο ενδομήτριο
- Μια **δευτερογενή ζώνη φθαρτού** αντικαθιστά την πρωτογενή
- Μεταλλοπρωτεϊνάσες θεμέλιας ουσίας (MMPs), ιστικοί αναστολείς των MMPs (TIMPs), ενεργοποιητές και αναστολείς του πλασμινογόνου (PAs), ρυθμίζουν την αναδιοργάνωση της ζώνης του φθαρτού παρουσία της προσταγλανδίνης 2



Εμφύτευση βλαστοκύστης

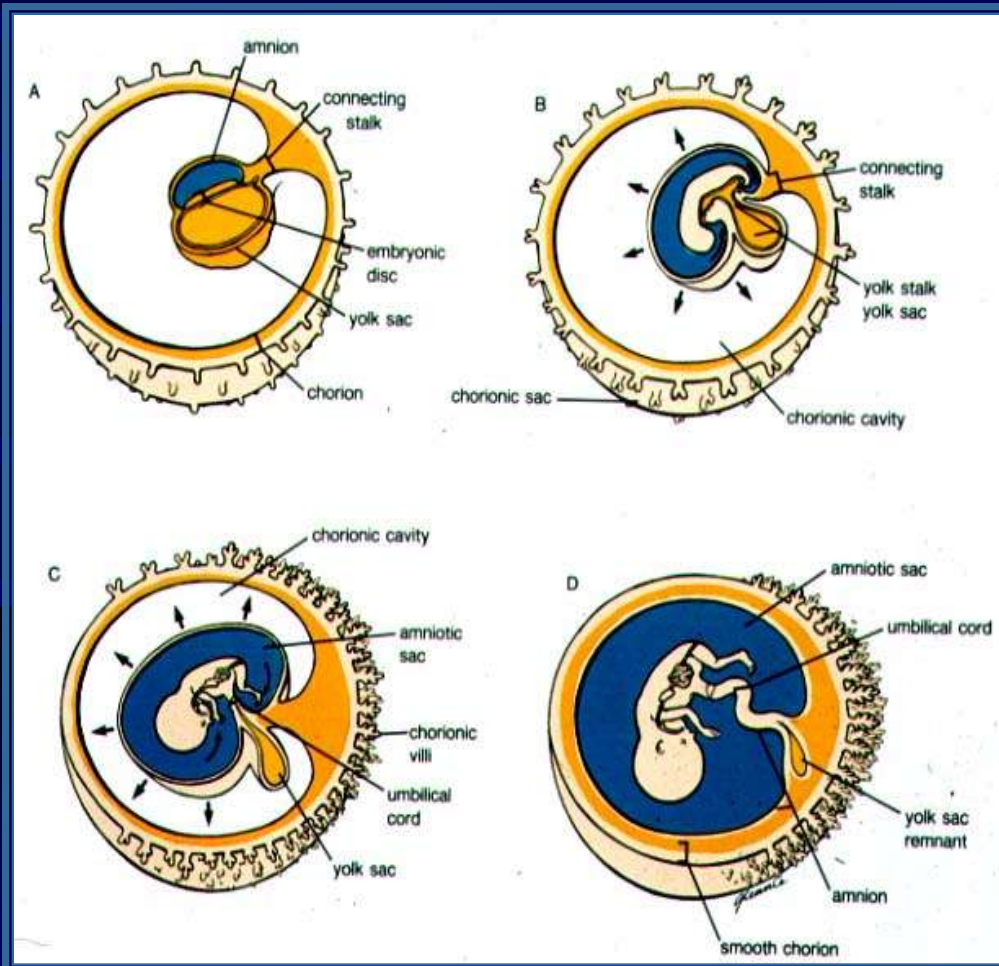
- Η διαδικασία συγκόλλησης της βλαστοκύστης κατευθύνεται από τα ωοθηκικά στεροειδή
- Δράση των ορμονών αυτών στο ενδομήτριο είτε άμεσα μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων τους στο επιθήλιο του ενδομητρίου είτε έμμεσα στα κύτταρα του στρώματος για την παραγωγή αυξητικών παραγόντων, κυτταροκινών και άλλων ουσιών
- Μεγάλη σημασία ή έκφραση στα επιφανειακά επιθηλιακά κύτταρα γλυκοπολυσακχαριτών και ιδιαίτερα της βλεννογλυκοπρωτεΐνης-1 (Βλεννίνη) (MUC-1)
- Σημαντικός ο ρόλος της **ιντεγκρίνης ανβ3** που εκφράζεται στα κύτταρα της τροφοβλάστης και συνδέεται με την **οστεοποντίνη** του εκκριτικού ενδομητρίου

Σχηματική απεικόνιση οβελιαίων τομών εγκύμονος μήτρας



- **φθαρτός=βλεννογόννος της μήτρας κατά την κύηση**
- **βασικός φθαρτός** -το ενδομήτριο κάτω από την εμφυτευμένη βλαστοκύστη-μητρικό τμήμα του πλακούντα
- **θυλακοειδής φθαρτός**- τμήμα του ενδομητρίου επάνω από την εμφυτευμένη βλαστοκύστη -τον 4ο μήνα συνενώνεται με τον γνήσιο φθαρτό
- **Γνήσιος ή τοιχωματικός φθαρτός** -το ενδομήτριο της υπόλοιπης επιφάνειας της μήτρας πλην του τραχήλου
-αποβολή του φθαρτού (κυοφόρο ενδομήτριο) κατά τον τοκετό

Σχηματικές απεικονίσεις που δείχνουν την διεύρυνση της αμνιακής κοιλότητας



Α. 3η εβδομάδα

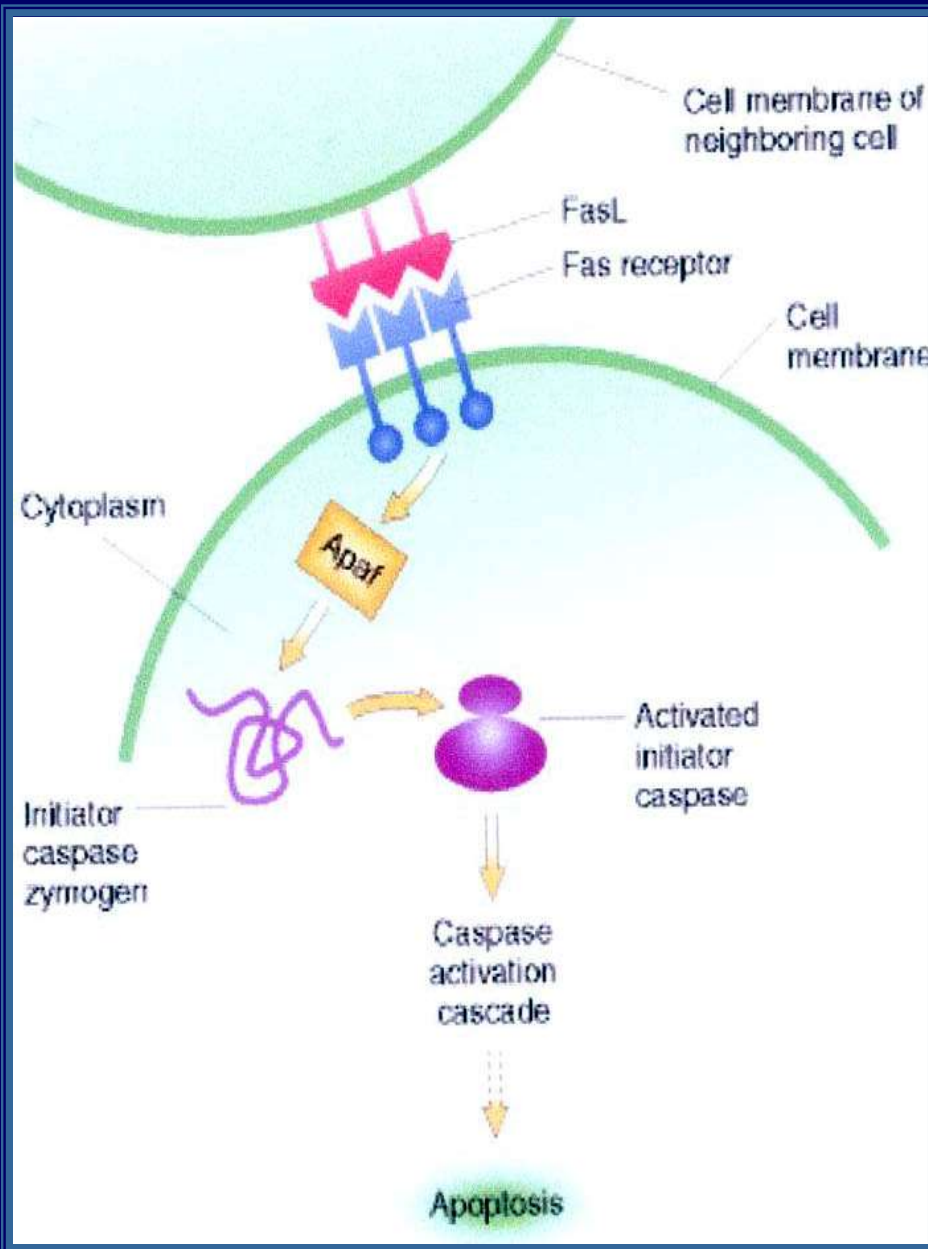
Β. 4η εβδομάδα

Γ. 10η εβδομάδα

Δ. 20η εβδομάδα

Ανοσολογική ανεκτικότητα στα πατρικά αντιγόνα εκφραζόμενα από τους εμβρυϊκούς ιστούς

- Φυσικός διαχωρισμός των εμβρυϊκών και μητρικών κυττάρων
 - Τα συγκυτιοτροφοβλαστικά κύτταρα δεν εκφράζουν αντιγόνα του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τάξης II (MHC II), με αποτέλεσμα τη μη παρουσίαση από αυτά αντιγόνων στα μητρικά **CD4⁺ T κύτταρα**
- Αντιγονικά ανώριμο το κύημα
- Παροχή ανοσοπροστατευτικού περιβάλλοντος για την ανάπτυξη του εμβρύου από το **φθαρτό**
 - Παραγωγή ανοσοκατασταλτικών ουσιών (κυρίως προσταγλανδίνες) από τα κύτταρα του φθαρτού που αναστέλλουν τη λειτουργία των κυττάρων **φυσικοί φονείς** (natural killer cells) στη θέση εμφύτευσης
 - Διήθηση του ενδομητρικού στρώματος από **λευκοκύτταρα που εκκρίνουν την ιντερλευκίνη-2** -εμποδίζεται η απόρριψη του εμφυτευμένου εμβρύου από το μητρικό ιστό
- Ανοσολογική ανοχή του μητρικού ανοσοποιητικού συστήματος ως προς το κύημα κατά την εγκυμοσύνη
 - Απόπτωση των μητρικών ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων μέσω του **Fas/FasI συστήματος**



- Το υποθαλαμικό νευροπεπτίδιο **κορτικοτροπίνη (CRH)** παράγεται από αρκετά αναπαραγωγικά όργανα όπως τους **αδένες του ενδομητρίου**, το **μητρικό φθαυτό**, τη **τροφοβλάστη**, τη **συγκυτιοτροφοβλάστη** και τον **πλακουντιακό φθαυτό**.

- Υπό την επίδραση της CRH εκφράζεται από τη μήτρα (μητρικά κύτταρα του φθαρού στον πλακούντα) αλλά και από τους πρώιμους εμβρυϊκούς ιστούς (εμβρυϊκή κυτταροτροφοβλάστη) ο συνδέτης του Fas (FasL), μία προ-αποπτωτική κυτταροκίνη (μέλος του tumor necrosis factor)

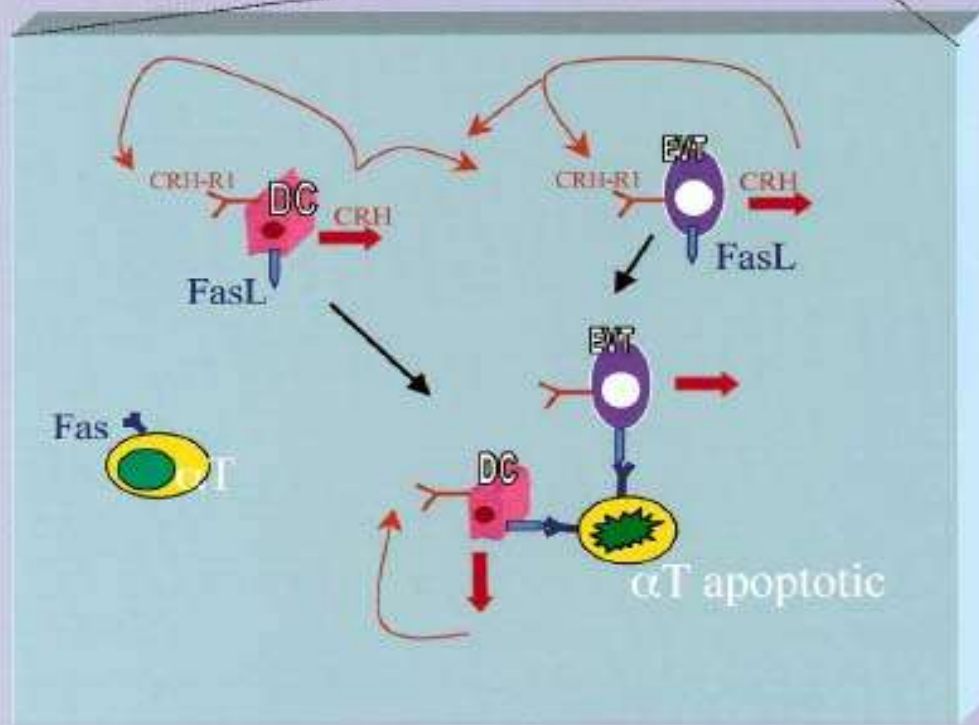
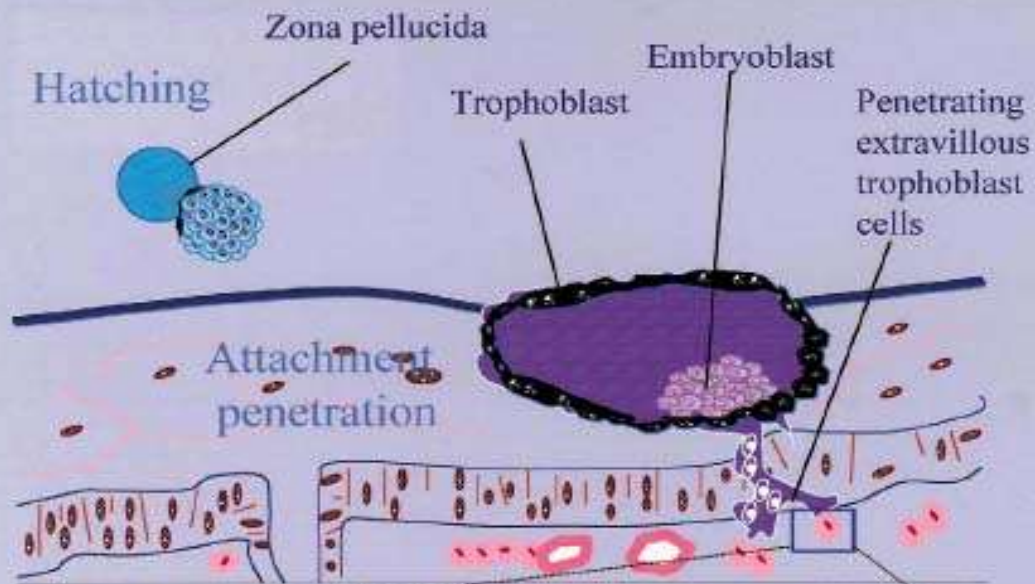
- Η FasL συνδέεται με τον **Fas υποδοχέα** στην επιφάνεια των λεμφοκυττάρων της μητέρας τα οποία βρίσκονται στην περιοχή της μήτρας που εμφυτεύεται το έμβryo και τα οποία έχουν ενεργοποιηθεί από την παρουσία του εμβρύου (δηλ. του ημιμοσχεύματος).

- Έτσι η FasL πρωτεΐνη καταστρέφει τοπικά τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα οδηγώντας τα σε **απόπτωση**.

- **CRH + FasL** → τοπική ανοσοκαταστολή, προστασία του εμβρύου από το ανοσοποιητικό σύστημα της μήτρας.

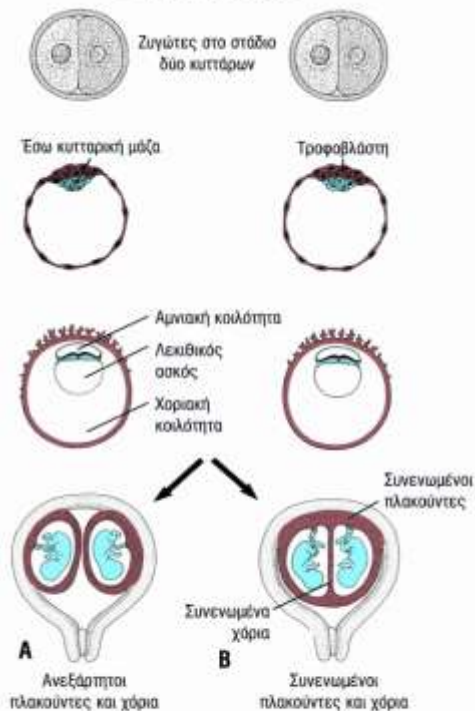
- Η συνθετική ουσία **Antalarmin**, ανταγωνιστής του CRH υποδοχέα τύπου 1, ανοίγει το δρόμο για διακοπή της εγκυμοσύνης χωρίς έκτρωση, με τη χρήση ενός δραστικού φαρμάκου.

(Τα πειράματα με Antalarmin, έγιναν σε αρουραίους)

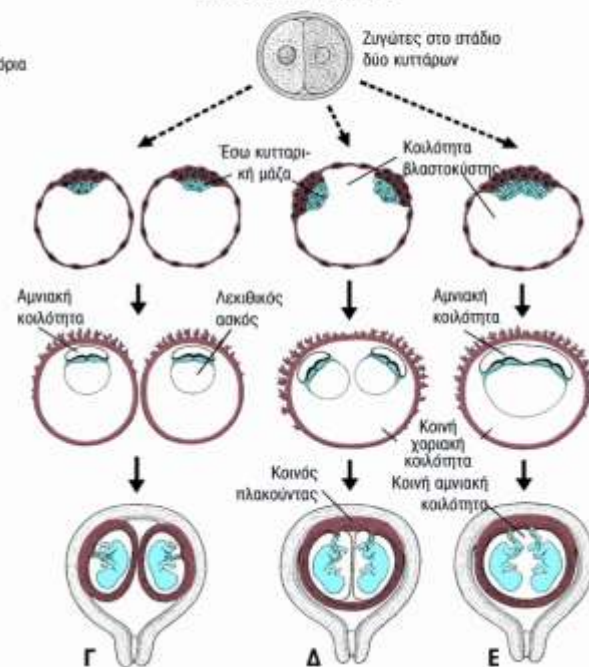


Makrigiannakis et al,
 Biochemical Pharmacology, 65 (2003) 917-921
 DC=κύτταρο φθαρού
 EVT=τροφοβλαστικά
 κύτταρα που διεισδύουν
 στο ενδομήτριο
 T=λεμφοκύτταρο
 CRH-R1=CRH υποδοχέας
 τύπου 1
 Fas=υποδοχέας Fas
 FasL= συνδέτης Fas
 Αυτοκρινής-παρακρινής
 δράση της CRH που
 παράγεται από τα
 τροφοβλαστικά κύτταρα
 και τα κύτταρα του
 φθαρού

Διζυγωτικοί δίδυμοι



Μονοζυγωτικοί δίδυμοι



Διζυγωτικά δίδυμα: προέρχονται από διαφορετικά γονιμοποιημένα ωάρια

Μονοζυγωτικά δίδυμα: προέρχονται από ένα γονιμοποιημένο ωάριο, το οποίο διαχωρίζεται πρώιμα, στο στάδιο των δύο κυττάρων.

- Διαχωρισμός μπορεί να συμβεί στο στάδιο της πρώιμης βλαστοκύστης, η έσω κυτταρική μάζα χωρίζεται σε δύο ανεξάρτητες ομάδες εμβρυϊκών κυττάρων

- Ανάπτυξη δύο εμβρύων με κοινό πλακούντα, κοινή χοριακή κοιλότητα, ανεξάρτητες αμνιακές κοιλότητες

- Διαχωρισμός στο στάδιο του δίστιβου εμβρυϊκού δίσκου: δύο έμβρυα με κοινή αμνιακή και χοριακή κοιλότητα και κοινό πλακούντα

Amnionic cavities



4-5 weeks



Monoamniotic



F
Fetus

A
Amnion

8 weeks

Συνενωμένα (Σιαμαία) Δίδυμα

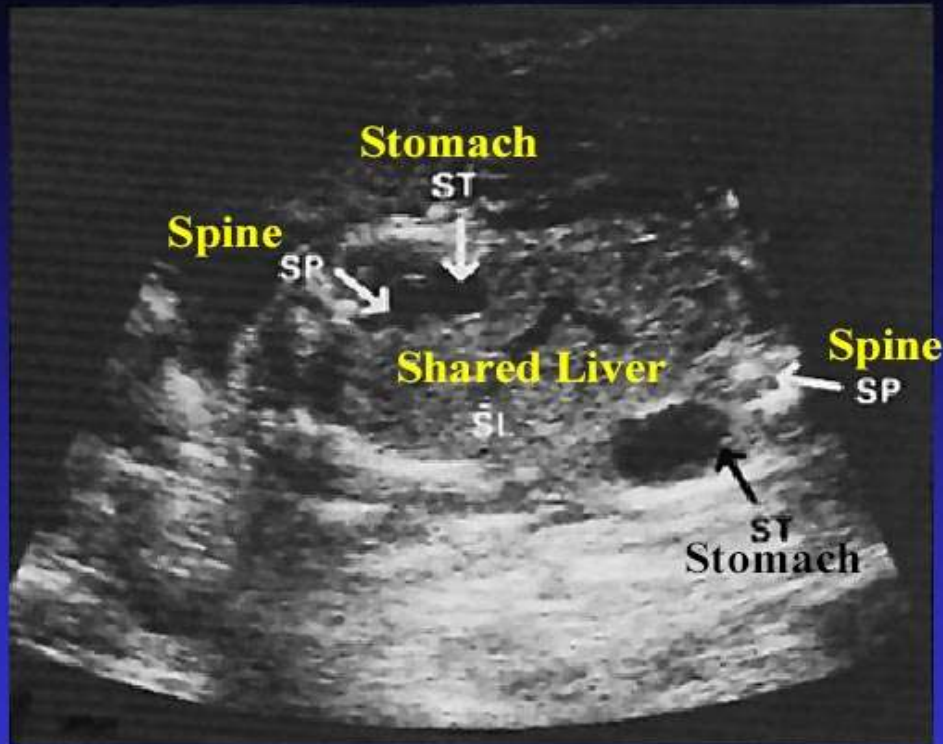
- Διαχωρισμός της έσω κυτταρικής μάζας ή του εμβρυϊκού δίσκου ατελής
- Συνένωση των δύο εμβρυϊκών δίσκων
- **Παυρώδες έμβρυο** (θάνατος του ενός διδύμου σε όψιμο στάδιο, ατελής η απορρόφησή του)
- **Σύνδρομο μετάγγισης των διδύμων** (το ένα έμβρυο λαμβάνει μεγαλύτερη ποσότητα της πλακουντικής αιματικής κυκλοφορίας λόγω αναστομώνσεων του πλακούντα, συνήθως σε ποσοστό 60% έως 100% το ένα από τα δίδυμα πεθαίνει)



Παχυρώδες
έμβρυο

Σύνδρομο
μετάγγισης
των
διδύμων

Υπέρηχος Συνενωμένων Διδύμων



Ultrasound of conjoined twins

Συνενωμένοι δίδυμοι

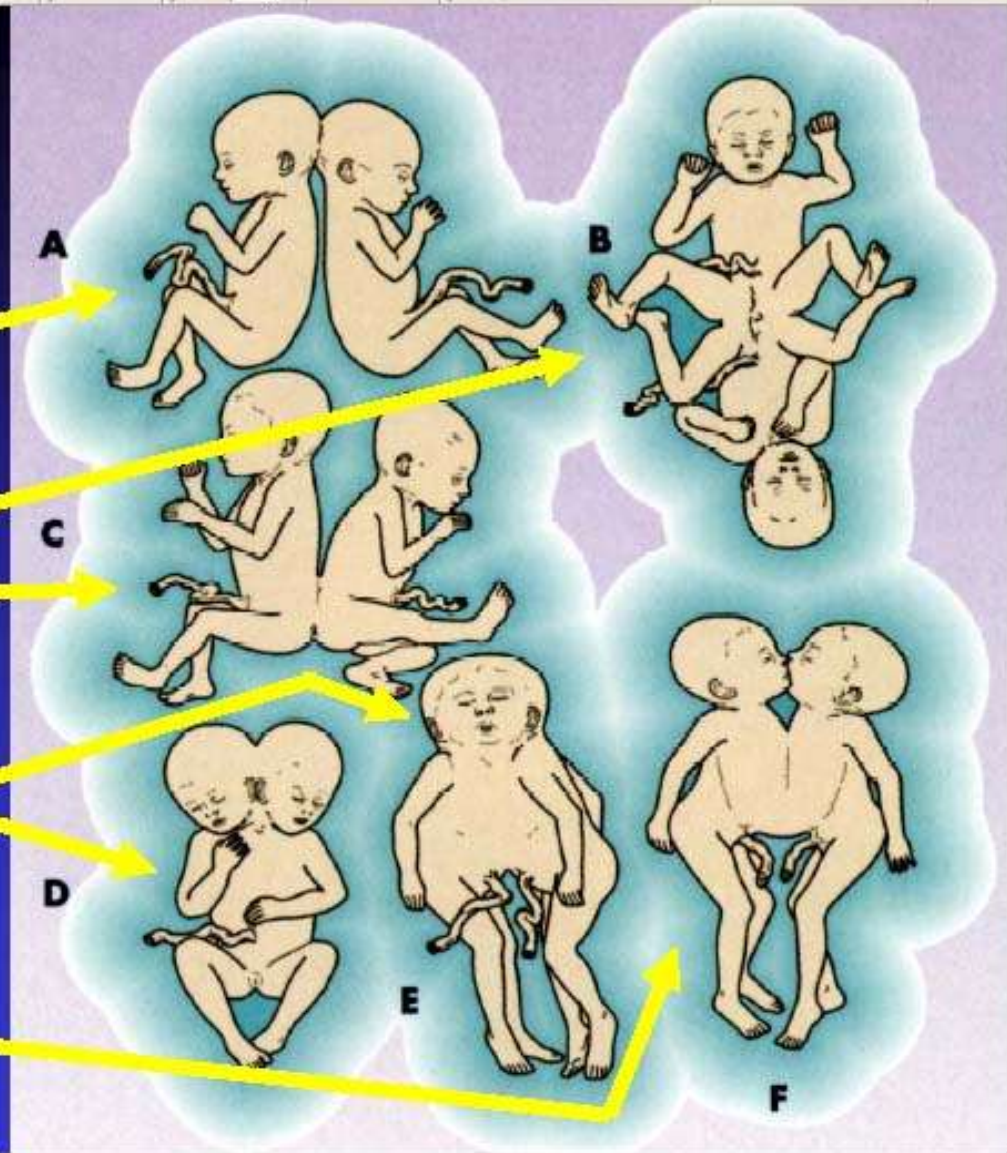
Conjoined Twins

Cephalopagus

Pygopagus

Cephalothoracopagus

Thoracopagus



Κεφαλοθωρακοπαγής

Cephalothoracopagus

Union of head and chest
There is only one brain
Hearts and gastrointestinal tracts
are fused.



Στα
συνενωμένα
δίδυμα
μετάλλαξη στο
γονίδιο
Goosecoid

Το ένα έμβρυο από τα δίδυμα χωρίς εγκέφαλο και καρδιά

Parasitic Conjoined Twins



One twin without brain or heart

Περίπτωση Fetus in fetu



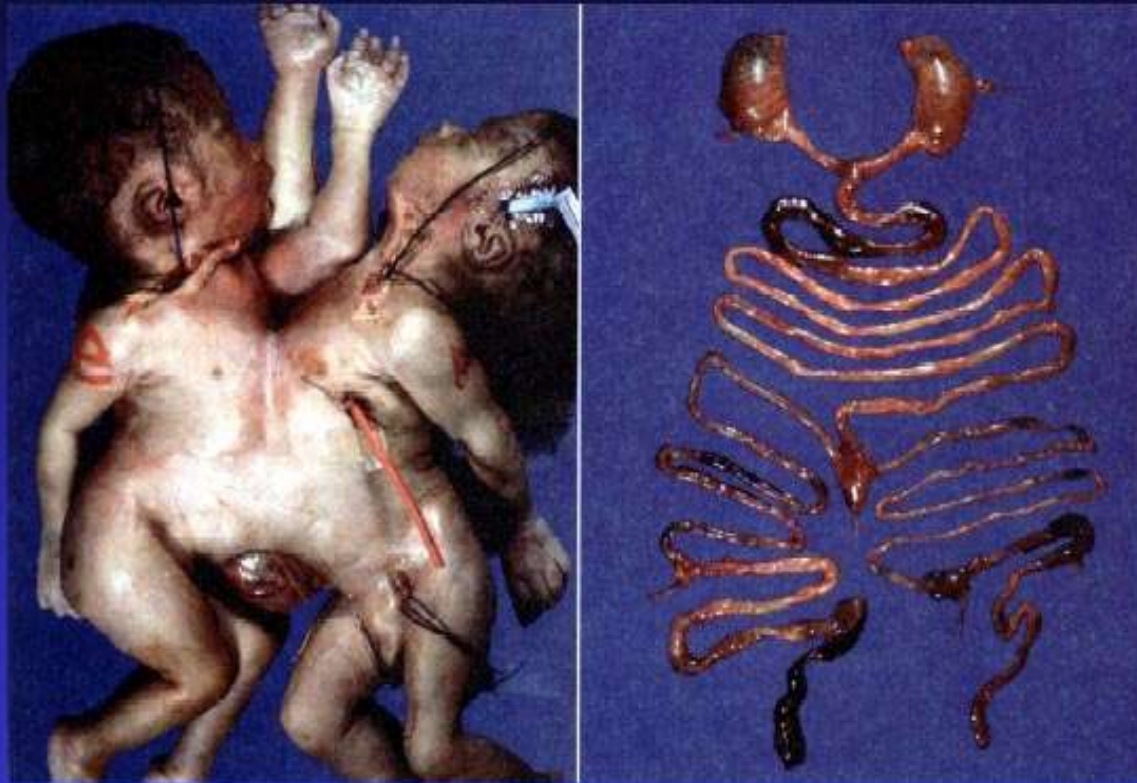
Ένα μεταλλαγμένο σώμα στο εσωτερικό ενός άλλου σώματος

Σπάνια περίπτωση. Το έμβryo παγιδεύεται στο σώμα του διδύμου αδελφού το, επιβιώνει παρασιτικά σχηματίζοντας μια δομή όπως ο ομφάλιος λώρος, τροφοδοτείται από την αιματική κυκλοφορία του διδύμου ξενιστή, με αποτέλεσμα να αυξάνεται τόσο πολύ σε μέγεθος, προκαλώντας σοβαρά συμπτώματα στο ξενιστή. Λιγότερα από 90 περιστατικά στη διεθνή βιβλιογραφία.

Θωρακοπαγής

From BM Carlson, 1999

Thoracopagus



Anterior union of the upper half of the trunk.
The most common form of conjoined twins (about 75%)
Always sharing the heart.

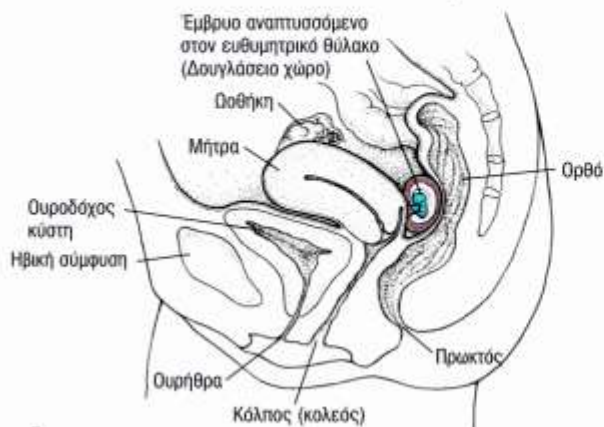
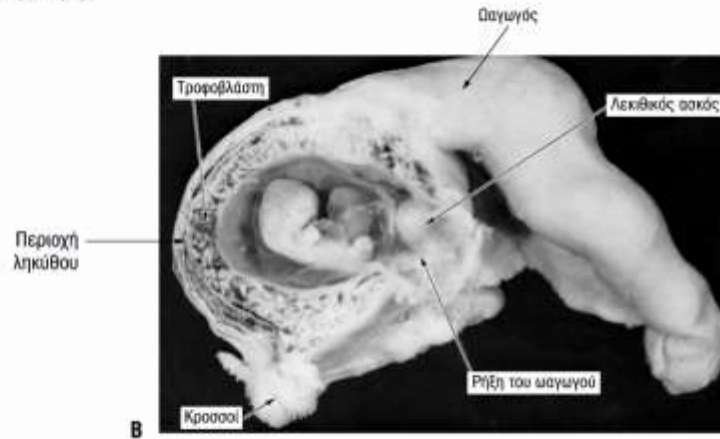
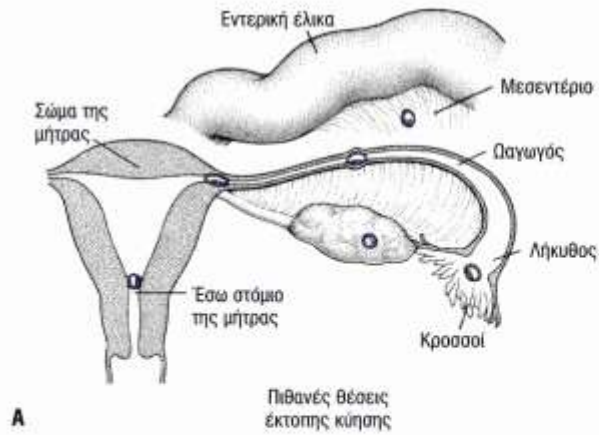


Παρασιτικός συνενωμένος δίδυμος στην πυελική περιοχή. Καλά σχηματισμένο κάτω άκρο που φέρει τρίχες στον παρασιτικό δίδυμο

Έκτοπη κύηση

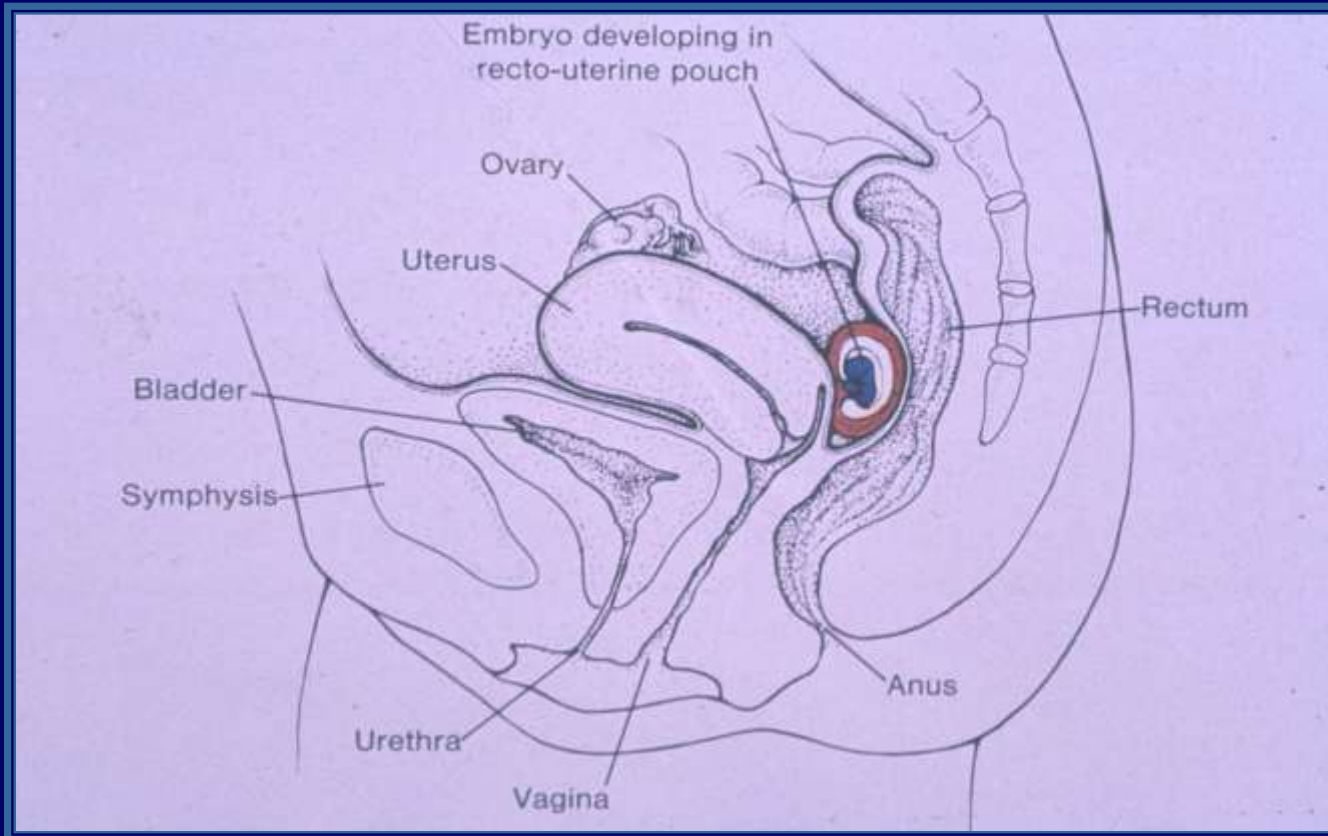
- Εμφύτευση εκτός της μήτρας ή σε ανώμαλη θέση στη μήτρα- (έσω στόμιο της μήτρας- προδρομικός πλακούντας)
 - θάνατο του εμβρύου, σοβαρή αιμορραγία στη μητέρα
- περιτοναϊκή κοιλότητα- (περιτοναϊκή επένδυση του ευθυμητρικού θυλάκου= Δουγλασειού χώρου)
- επιφάνεια της ωοθήκης ή εντός της ωοθήκης (πρωτοπαθή ωοθηκική κύηση)
- στο εσωτερικό του ωαγωγού (ρήξη τον 2ο μήνα της κύησης)

Σχηματική απεικόνιση των περιοχών ανώμαλης εμφύτευσης της βλαστοκύστης



- Εμφύτευση στην περιτοναϊκή κοιλότητα
- Εμφύτευση στη λήκυθο του ωαγωγού
- Εμφύτευση στον ισθμό του ωαγωγού
- Εμφύτευση στην ενδοτοιχική (μητριαία) μοίρα του ωαγωγού
 - Εμφύτευση στην περιοχή του έσω στομίου της μήτρας (προδρομικός πλακούντας)
 - Εμφύτευση στην ωοθήκη

Μέση οβελιαία τομή ουροδόχου κύστης, μήτρας και ορθού που απεικονίζει έκτοπη κύηση στον ευθυμητρικό θύλακο



Η εμφύτευση στη λήκυθο ή στους κώδωνες του ωαγωγού καταλήγει στην εξώθηση του εμβρύου στην περιτοναϊκή κοιλότητα και εμφύτευση στον ευθυμητρικό θύλακο. Σε σπάνιες περιπτώσεις το έμβρυο πεθαίνει χωρίς να γίνει αντιληπτό, **λιθοπαίδιο** (αποτιτάνωση του εμβρύου)

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.)