

# Ανάπτυξη γεννητικού συστήματος θήλεος

Μυρσίνη Κουλούκουσα  
Καθηγήτρια

# Αδιαφοροποίητο στάδιο

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

Καθορισμός γενετικού φύλου

Διαφοροποίηση  
γοναδικού φύλου

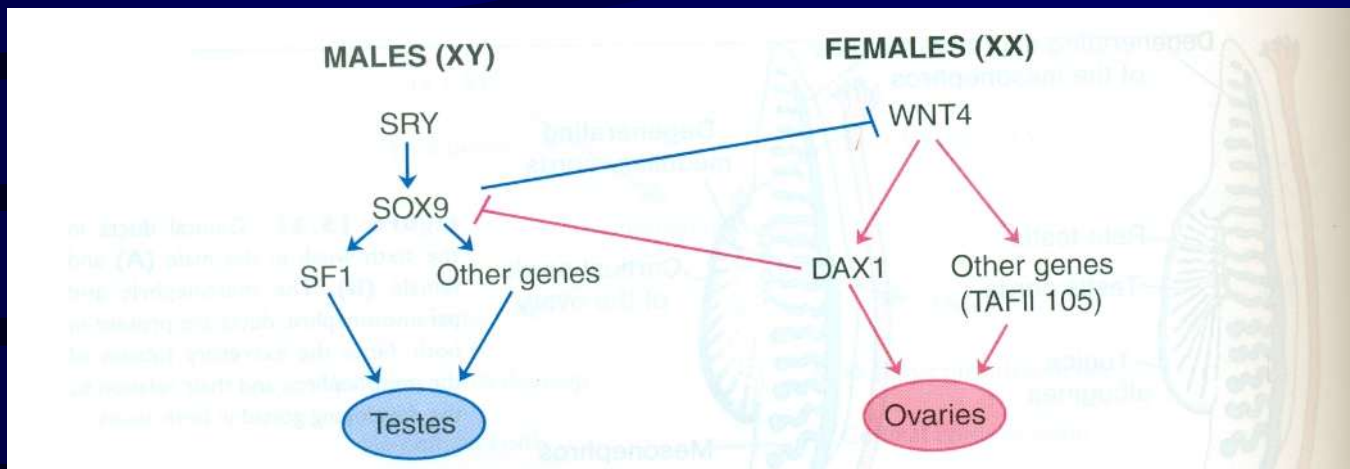


Διαφοροποίηση γοναδικού  
φύλου στα θήλεα

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



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

Το προϊόν του γονιδίου **TAFII 105** αποτελεί μια υπομονάδα της πρωτεΐνης που προσδένεται στο κουτί TATA για την RNAπολυμεράση στα θυλακικά κύτταρα της ωοθήκης

# Μοριακή Ρύθμιση

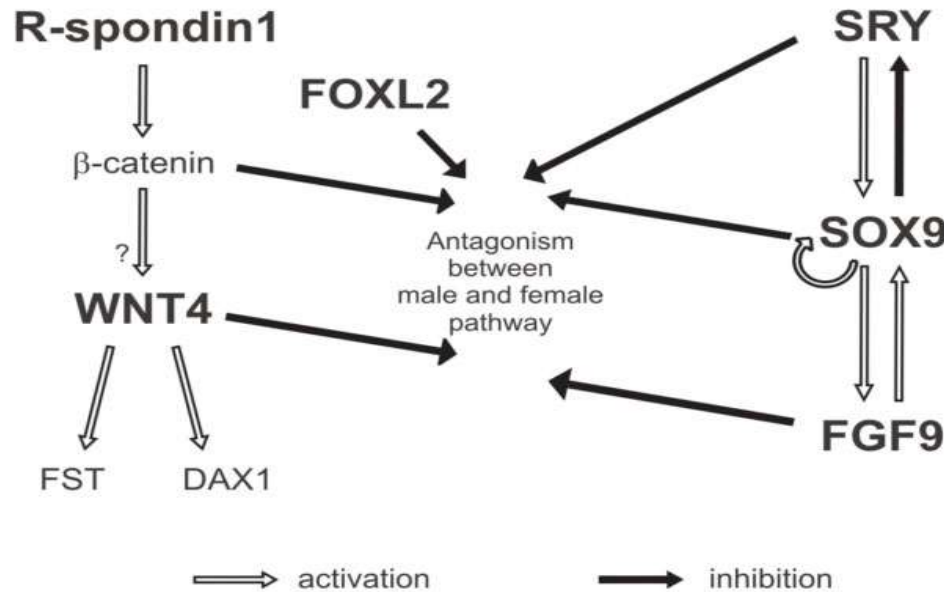
- Το **SRY** κυρίαρχο γονίδιο
- Το SRY δρα σε συνδυασμό με το **SOX9** (αυτοσωματικό γονίδιο) , μεταγραφικός παράγοντας επάγει τη ορχική διαφοροποίηση
- Σύνδεση του γονιδιακού προϊόντος του **SOX 9** με τον υποκινητή της **AMH** (αντιμυλλέρειας ορμόνης) , ρυθμίζει την έκφρασή της
- Το **SRY** και/ή το **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

# WNT-4 (χρωμόσωμα 1)

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

## The female pathway

## The male pathway



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

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

- Ρόλος του **DAX1**

Άτομα με XY γονότυπο και θηλυκό φαινότυπο διαθέτουν ακέραιο το SRY, αλλά στο X χρωμόσωμα μια διπλασιασμένη περιοχή (DSS, dosage sensitive sex reversal), εντόπιση σε αυτήν του DAX1

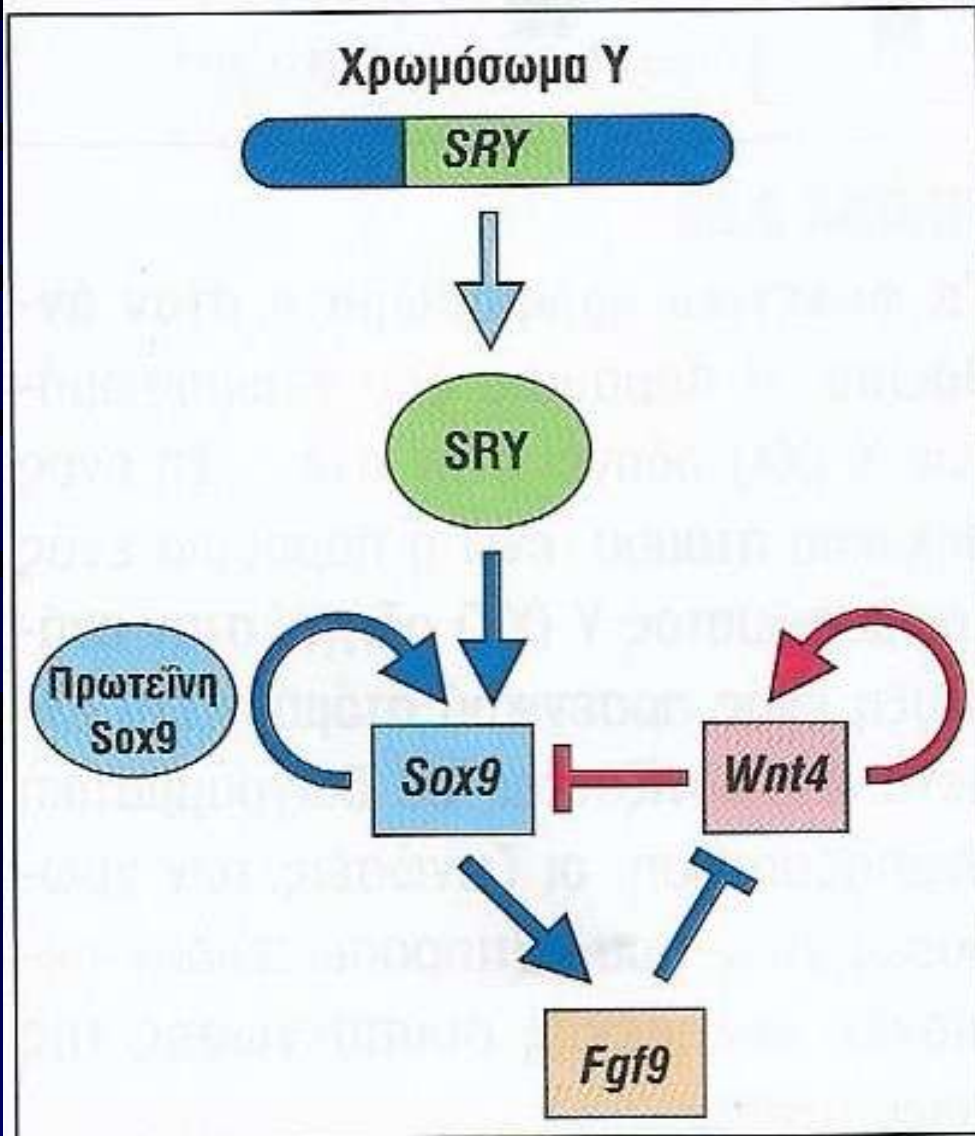
- Σημαντικός ο ρόλος των **οιστρογόνων** στη διαφοροποίηση των σωματικών κυττάρων στην ωοθήκη.

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



# Γονίδια που αφορούν την ανάπτυξη των ωοθηκών

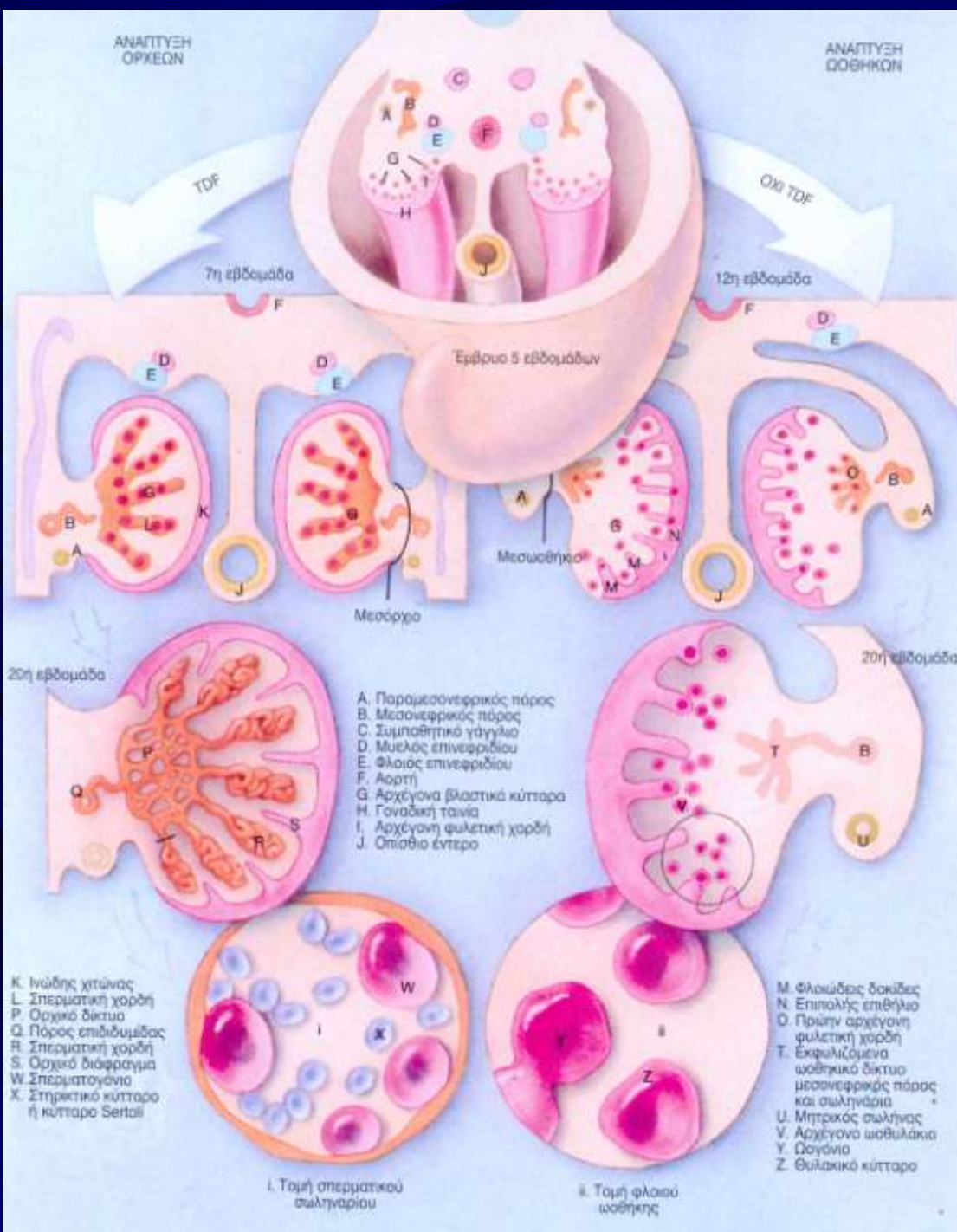
- Λίγα γονίδια είναι γνωστά σε σύγκριση με αυτά που αφορούν την ανάπτυξη των όρχεων. Τα παρακάτω γονίδια επηρεάζουν την ανάπτυξη των ωοθηκών:
- Το **ZFX** (Zinc Finger gen , X chromosome)
- Το **FMR1** (fragile site, mental retardation gene)
- Το **Sox3** (Sry related, HMG box, gene 3)
  - Δεν είναι γνωστός ο μηχανισμός δράσης τους



- Στα αρσενικά η πρωτεΐνη **SRY** αυξορρυθμίζει την έκφραση του **Sox9** στα κύτταρα των αναπτυσσόμενων όρχεων και η έκφραση του **Sox9** πλέον αυτορρυθμίζεται.
- Η πρωτεΐνη **Sox9** αυξορρυθμίζει την έκφραση του **Fgf9** και η **FGF-9** σηματοδοτεί την καταστολή της έκφρασης του **Wnt4**.
- Η πρωτεΐνη **Wnt4** σηματοδοτεί την καταστολή της έκφρασης του **Sox9**.
- Εάν η σηματοδότηση της Wnt-4 δεν κατασταλεί δεν συμβαίνει ανάπτυξη αρσενικών ατόμων

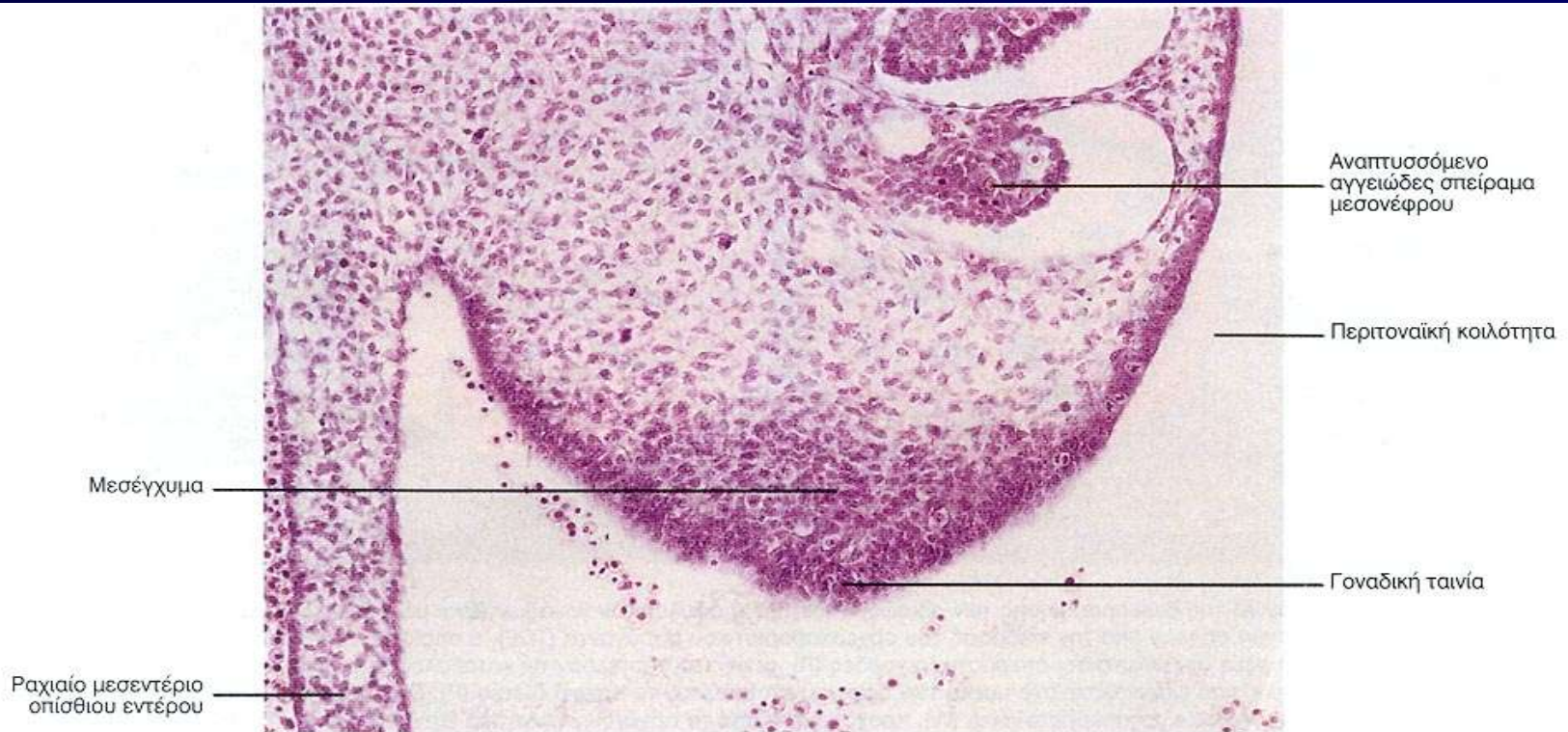
ΑΝΑΠΤΥΞΗ  
ΟΡΧΕΩΝ

ΑΝΑΠΤΥΞΗ  
ΩΟΘΗΚΩΝ





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



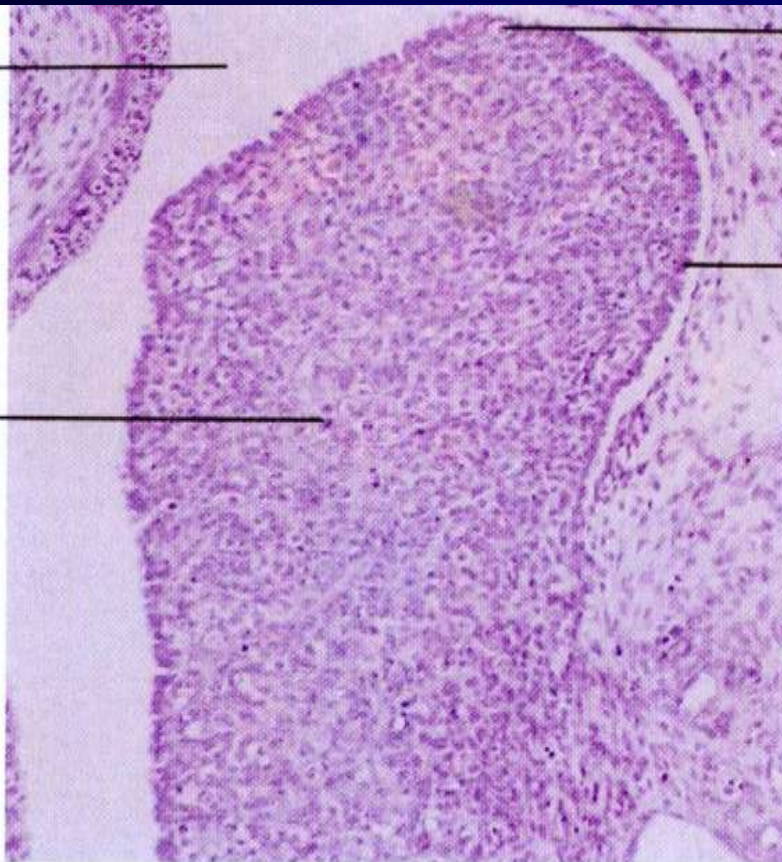
**Εικόνα 10-13.** Φωτομικρογραφία εγκάρσιας τομής κοιλίας εμβρύου σταδίου 16 κατά Carnegie, περί την 40η ημέρα, που δείχνει τη γοναδική (γεννητική) ταινία, η οποία θα αναπτυχθεί σε όρχι ή ωθήκη ανάλογα με το γενετικό φύλο του εμβρύου. Το φύλο του εμβρύου δεν είναι δυνατόν να αναγνωρισθεί μορφολογικώς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

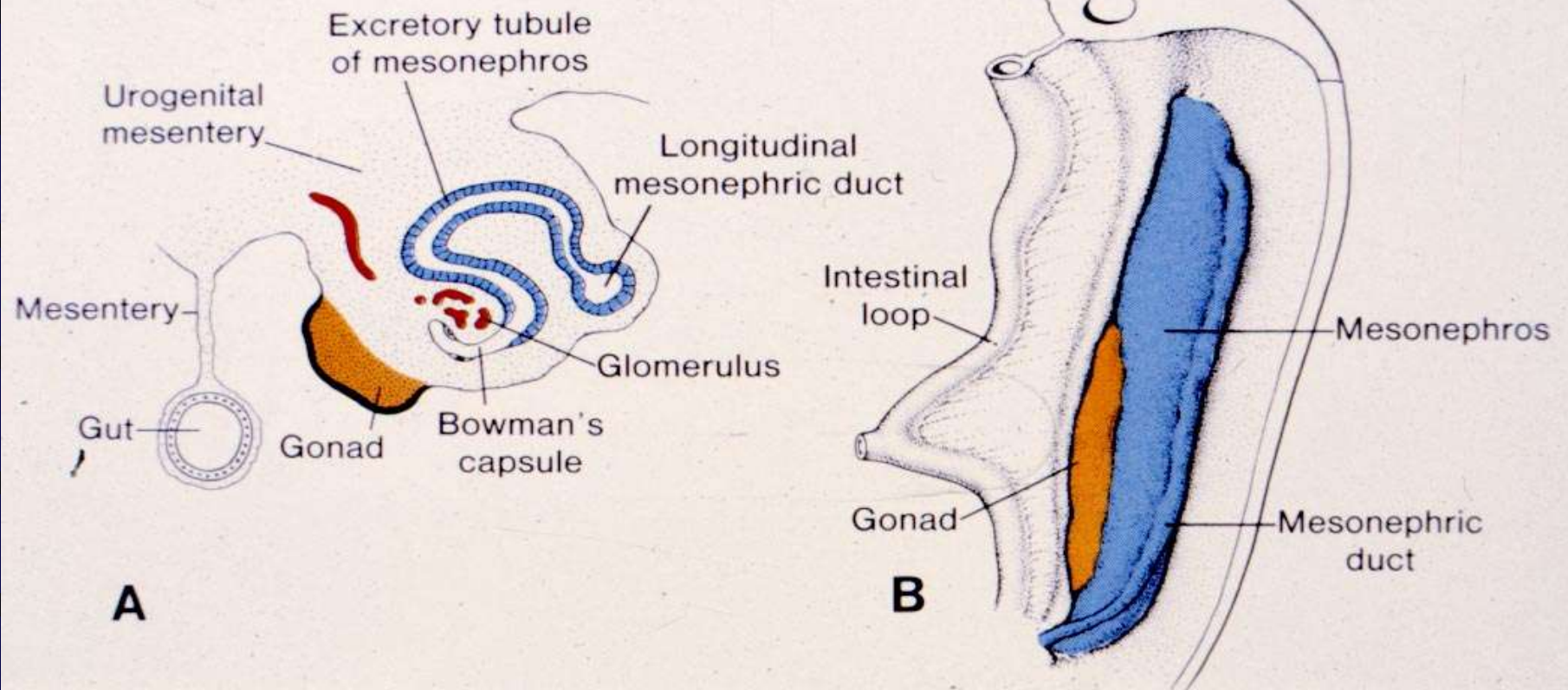
Περιτοναϊκή  
κοιλότητα

Αρχέγονο βλαστικό  
κύτταρο

Κοιλωματικό επιθήλιο  
("βλαστικό επιθήλιο")

Αρχέγονο βλαστικό κύτταρο  
(μελλοντικό ωογόνιο)  
στο μυελό της αρχέγονης  
ωοθήκης





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

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

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

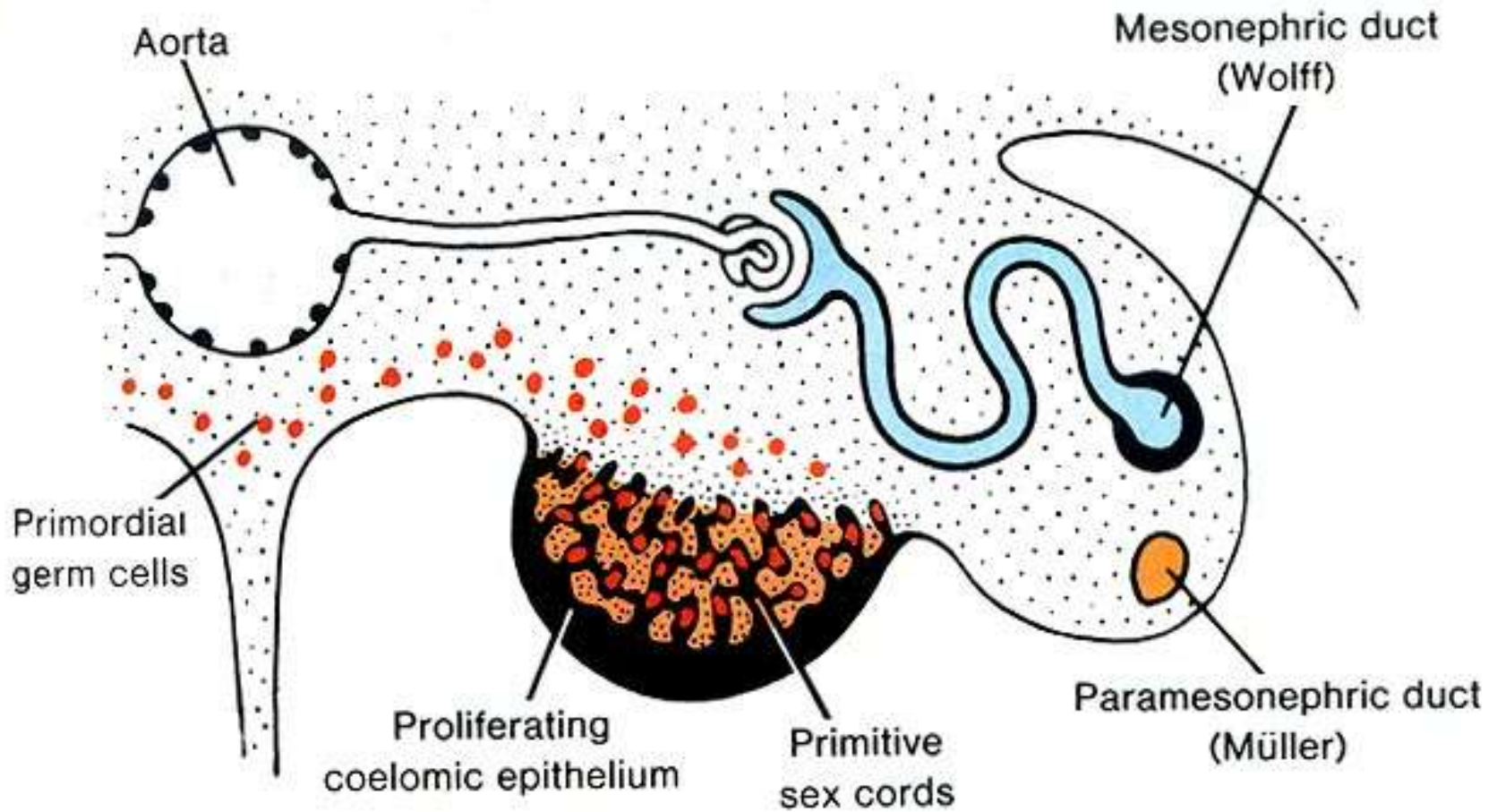
• 7η εβδομάδα → γεννητικό σύστημα άρρενος και θήλεος ακολουθούν αποκλίνουσες πορείες

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

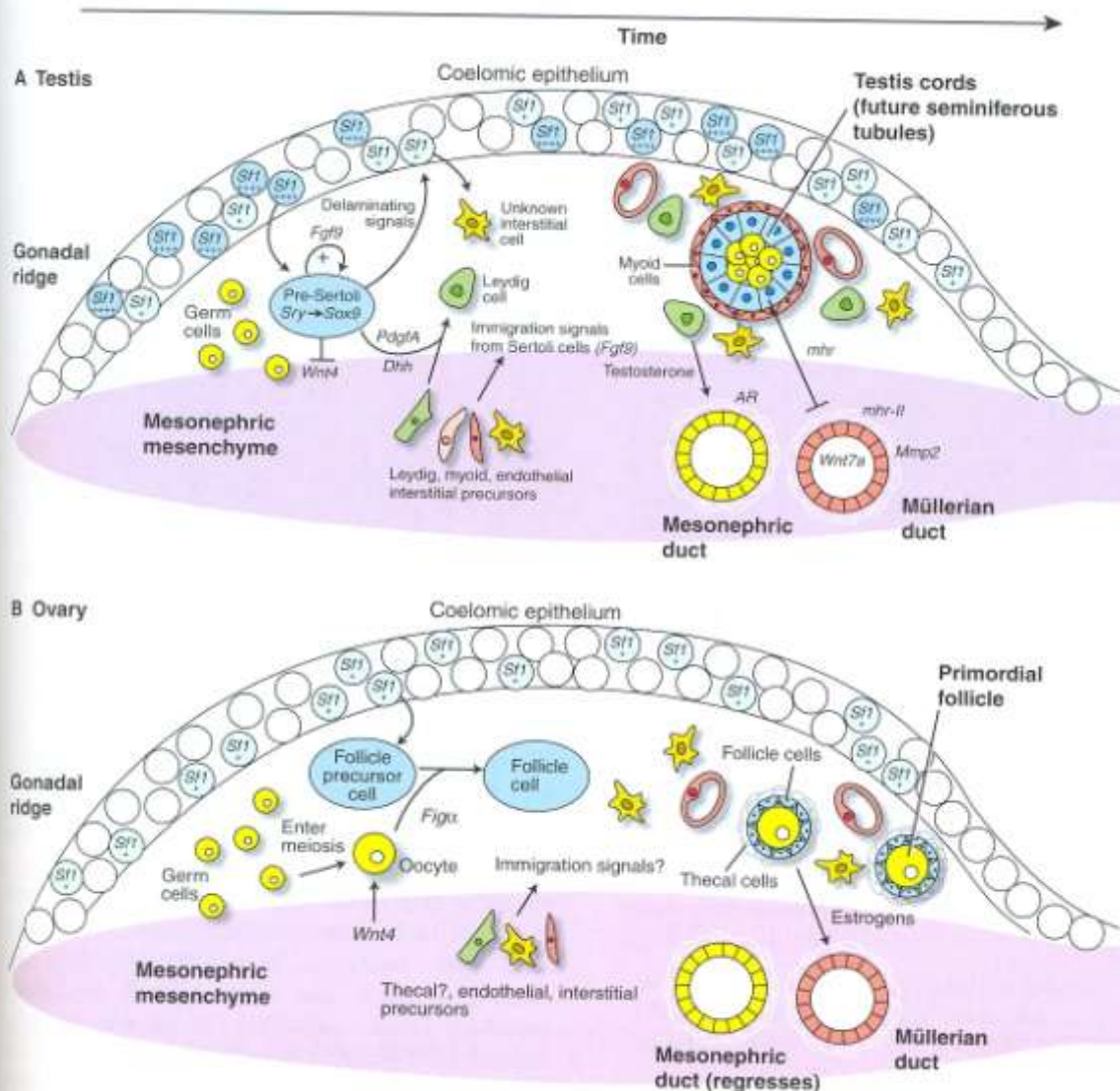


# Στάδιο διαφοροποίησης

- Η ανάπτυξη της ωοθήκης καθυστερεί σε σχέση με τον όρχι-ιστολογικά αναγνωρίσιμη έως και τη 10η εβδομάδα
- 6η εβδομάδα-πολλαπλασιασμός του κοιλωματικού επιθηλίου, σχηματίζονται οι αρχέγονες φυλετικές χορδές
  - κυρίως στη μυελώδη μοίρα-εξαφανίζονται και αντικαθίστανται από αγγειοβριθή ιστό-μυελώδης μοίρα
- 7η εβδομάδα -δευτερογενείς φυλετικές χορδές από το κοιλωματικό επιθήλιο -φλοιώδεις χορδές
- Προέλευση των ωοθηκικών χορδών
  - από το κοιλωματικό επιθήλιο
  - Στα θήλεα άτομα τα μεσονεφρικά κύτταρα πιθανόν φθάνουν έως την πύλη και σχηματίζουν το ωοθηκικό δίκτυο



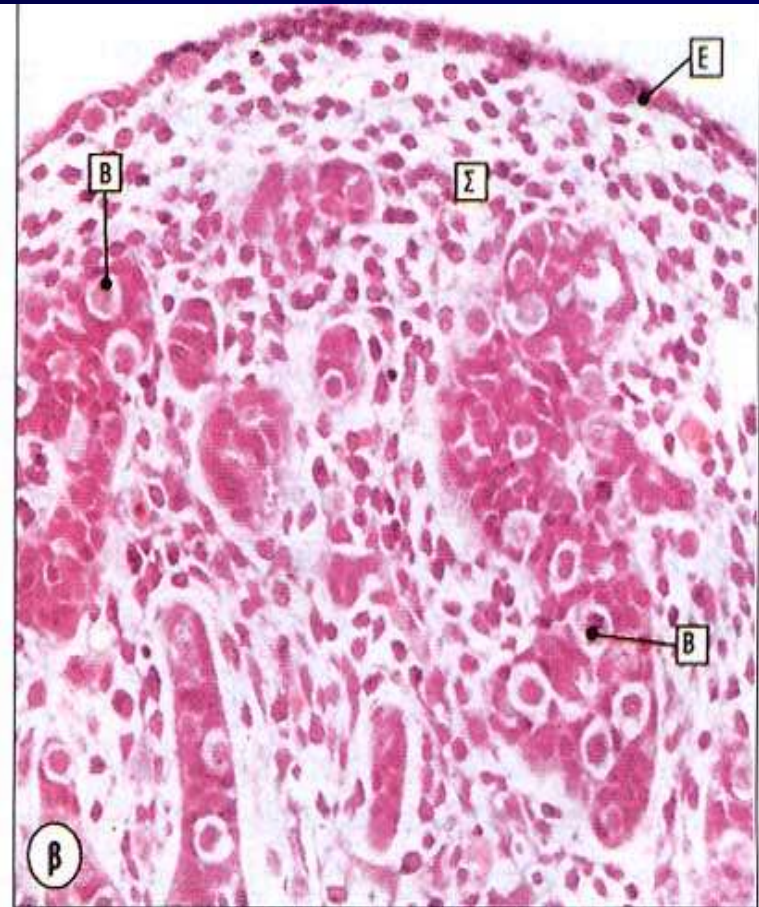
**Figure 15-16.** Schematic transverse section through the lumbar region of a 6-week embryo, showing the indifferent gonad with the primitive sex cords. Some of the primordial germ cells are surrounded by cells of the primitive sex cords.



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

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

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



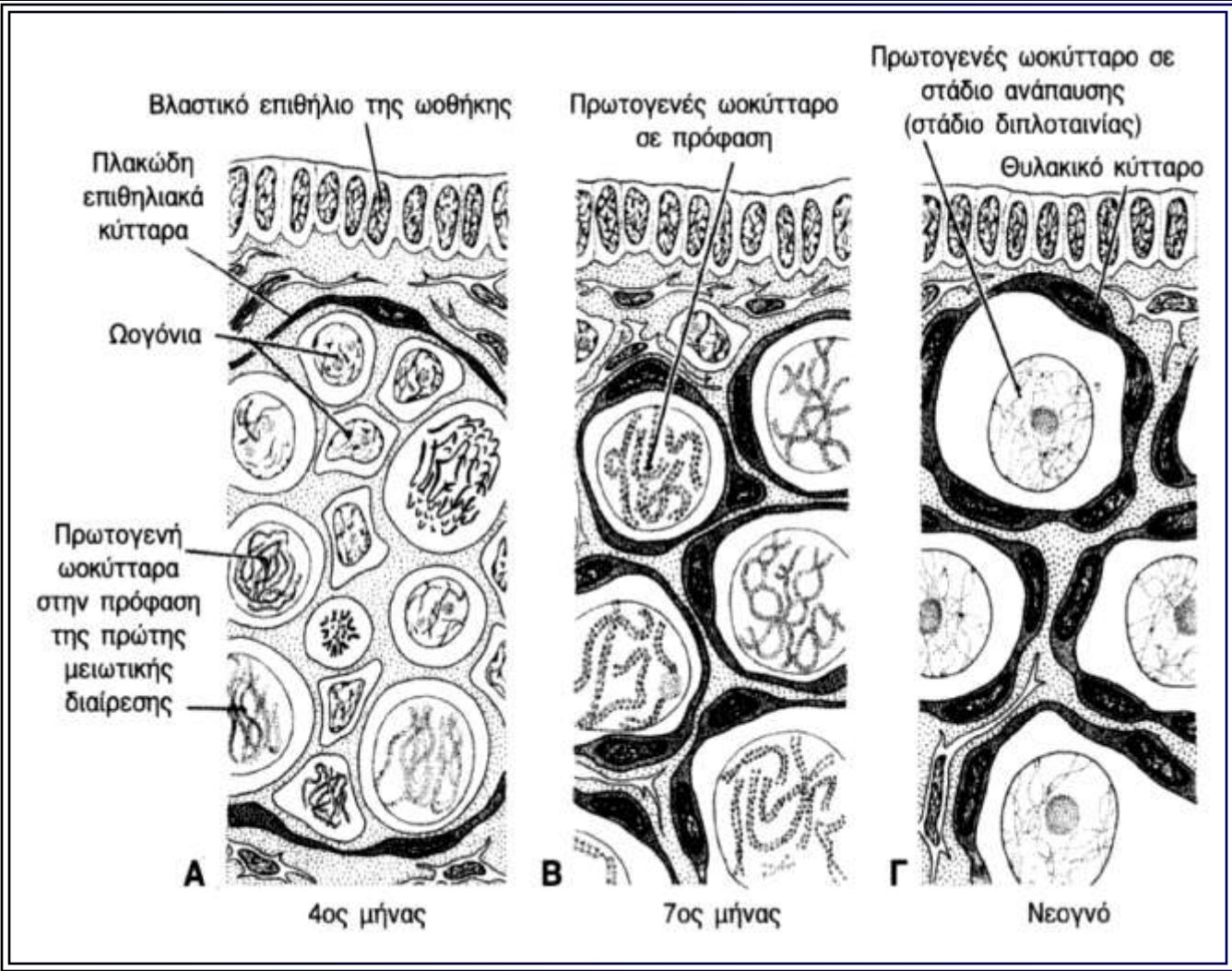
. Ωοθήκη (Ω) εμβρύου 9 εβδομάδων κοντά στον αναπτυσσόμενο νεφρό (N). B. Σ' αυτό το στάδιο της ανάπτυξης τα αρχέγονα βλαστικά κύτταρα (B) βρίσκονται μέσα στο στρώμα των φλοιακών χορδών. Η επιφάνεια της ωοθήκης καλύπτεται από μια στιβάδα επιθηλιακών κυττάρων (E).

- Μεταξύ της 14ης –16ης εβδομάδας στον κυτταροβριθή ωοθηκικό φλοιό εισχωρούν άφθονα αγγεία προερχόμενα από τη μυελική περιοχή της ωοθήκης και διασπούν τις ωοθηκικές φλοιακές χορδές σε μεμονωμένα κυτταρικά αθροίσματα, καθένα από τα οποία περιβάλλει ένα ή περισσότερα ωογόνια

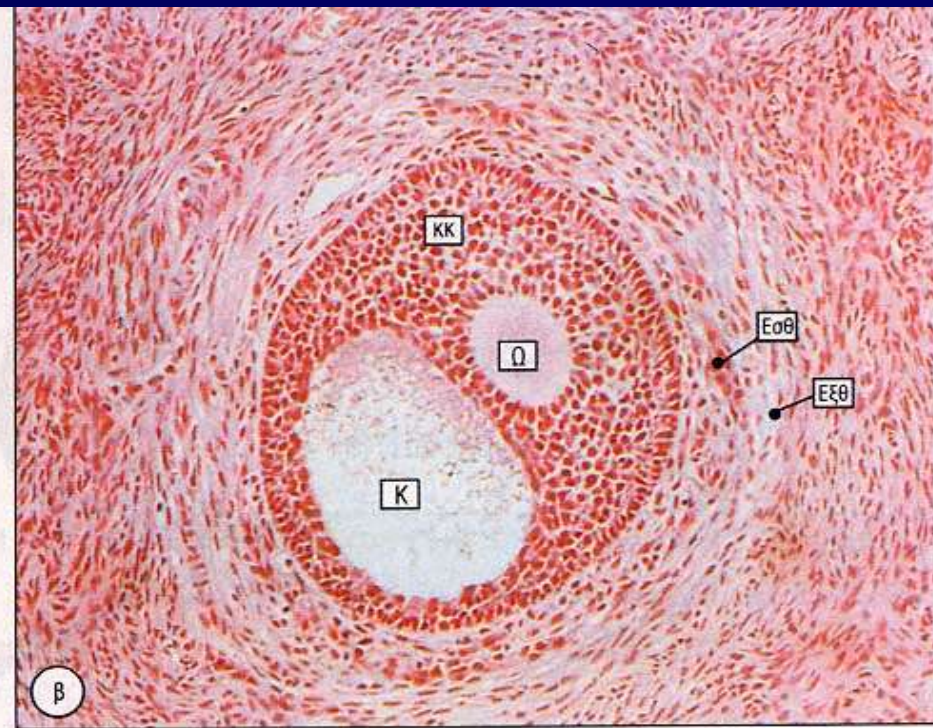
- Τα πρωτογενή ωοκύτταρα που έχουν επιζήσει περιβάλλονται από μια στιβάδα πεπλατυσμένων επιθηλιακών κυττάρων με προέλευση από τις φλοιακές χορδές και σχηματίζουν τα θυλακικά κύτταρα (προκοκκιώδη κύτταρα)

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

# Σχηματική απεικόνιση τμήματος ωοθήκης σε διάφορα στάδια της ανάπτυξης



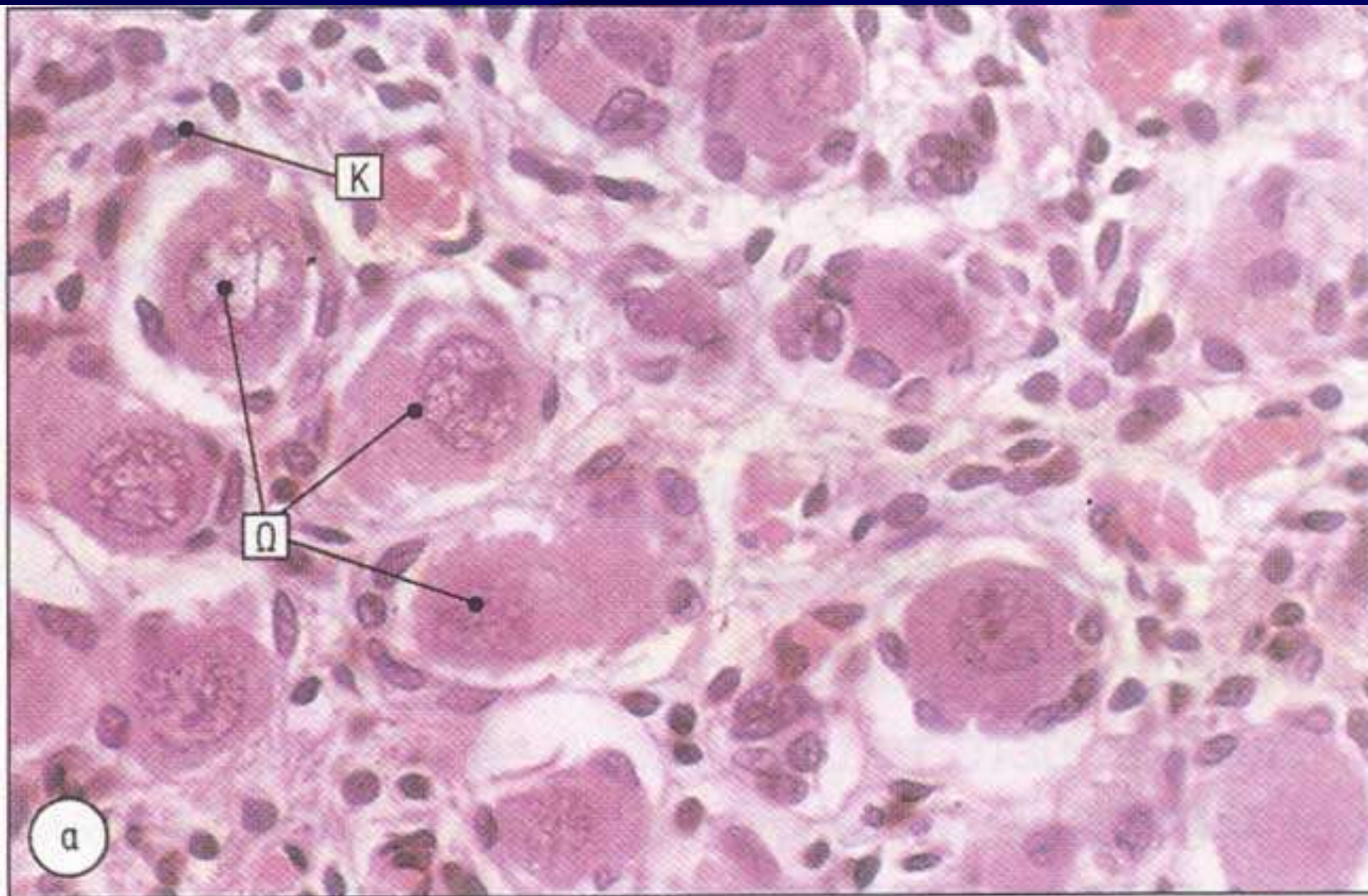
- A. Τον 4ο μήνα
- B. Τον 7ο μήνα
- Γ. Κατά την γέννηση



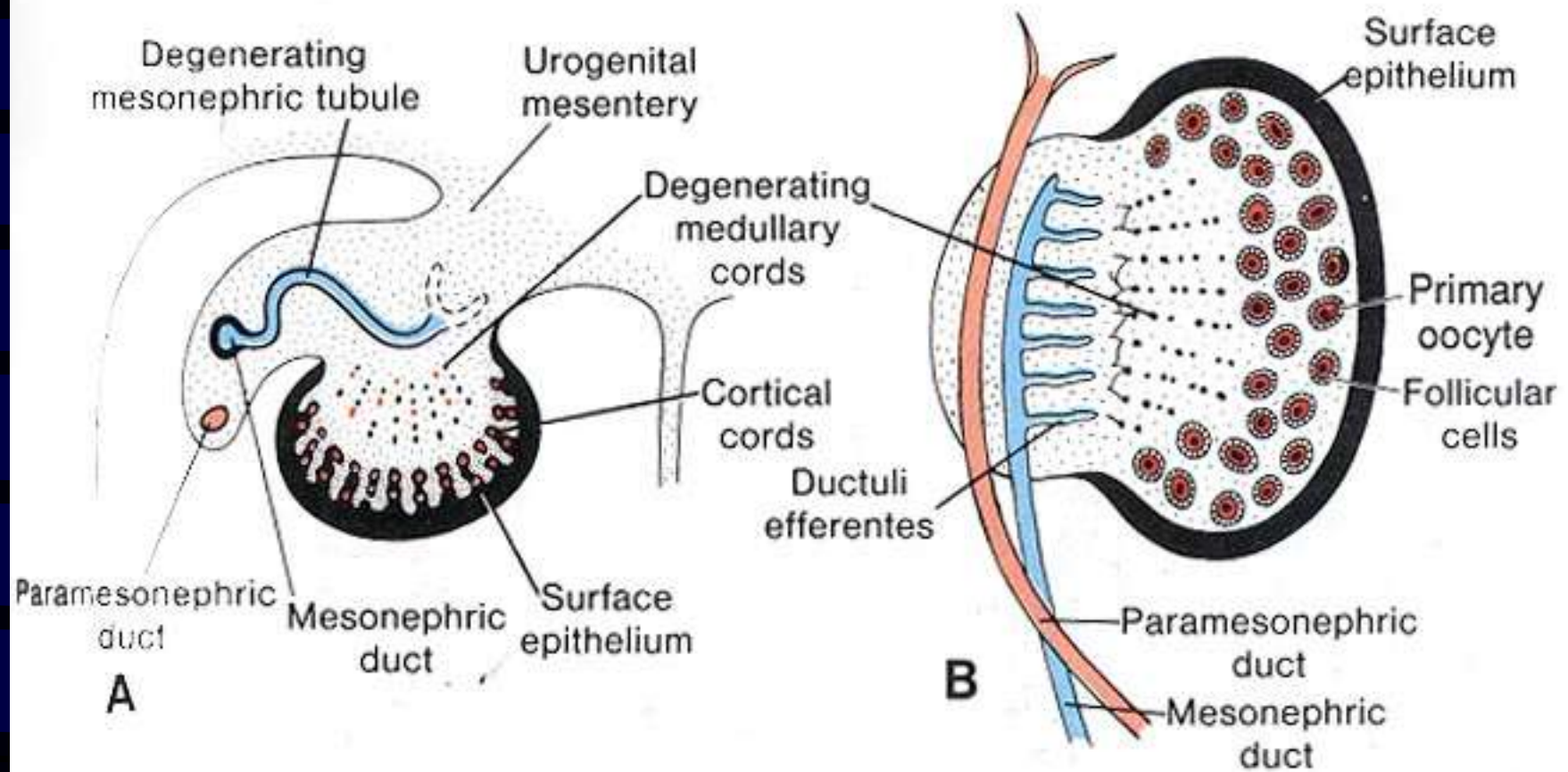
**Εικόνα 3.5.** Μικροφωτογραφία ενός πολύστιβου πρωτογενούς ωοθυλακίου. Τα κοκκιώδη κύτταρα (Κ) μετά τον πολλαπλασιασμό τους σχηματίζουν ένα χιτώνα πάχους 3-5 κυτταρικών στιβάδων. Ανάμεσα στο ωοκύτταρο (Ω) και στα κοκκιώδη κύτταρα είναι εμφανής η ροζ χρωματισμένη διαφανής ζώνη (ΔΖ). **Β.** Μικροφωτογραφία δευτερογενούς ωοθυλακίου που σχηματίζεται με το συνεχιζόμενο πολλαπλασιασμό των κοκκιωδών κυττάρων (ΚΚ), την εμφάνιση μιας κοιλότητας γεμάτης με υγρό, το άντρο (Κ) και τη συμπύκνωση των στρωματικών κυττάρων γύρω από το ωοθυλάκιο, ώστε να σχηματίσουν μια εσωτερική στιβάδα από στρογγυλά κύτταρα (έσω θήκη, Εσθ) και μια εξωτερική στιβάδα με μικρότερα ατρακτοειδή κύτταρα (έξω θήκη, Εξθ).

**5ο-6ο μήνα της κύησης πρωτογενή ωοθυλάκια, 6ο μήνα μικρός αριθμός ωοθυλακίων χωρίς άντρο (πολύστιβο πρωτογενές ωοθυλάκιο)**  
**Το 3ο τρίμηνο της κύησης ωοθυλάκιο με άντρο και θηκικά κύτταρα που διαφοροποιούνται από τα περιβάλλοντα μεσεγχυματικά κύτταρα**





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



**Figure 15-18.** **A**, Transverse section through the ovary at the 7th week of development, showing the degeneration of the primitive (medullary) sex cords and the formation of the cortical cords. **B**, Schematic drawing of the ovary and genital ducts in the 5th month of development. Note the degeneration of the medullary cords. The excretory mesonephric tubules (ductuli efferentes) do not communicate with the rete. The cortical zone of the ovary contains groups of oogonia surrounded by follicular cells.

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

# Ανάπτυξη των γεννητικών πόρων

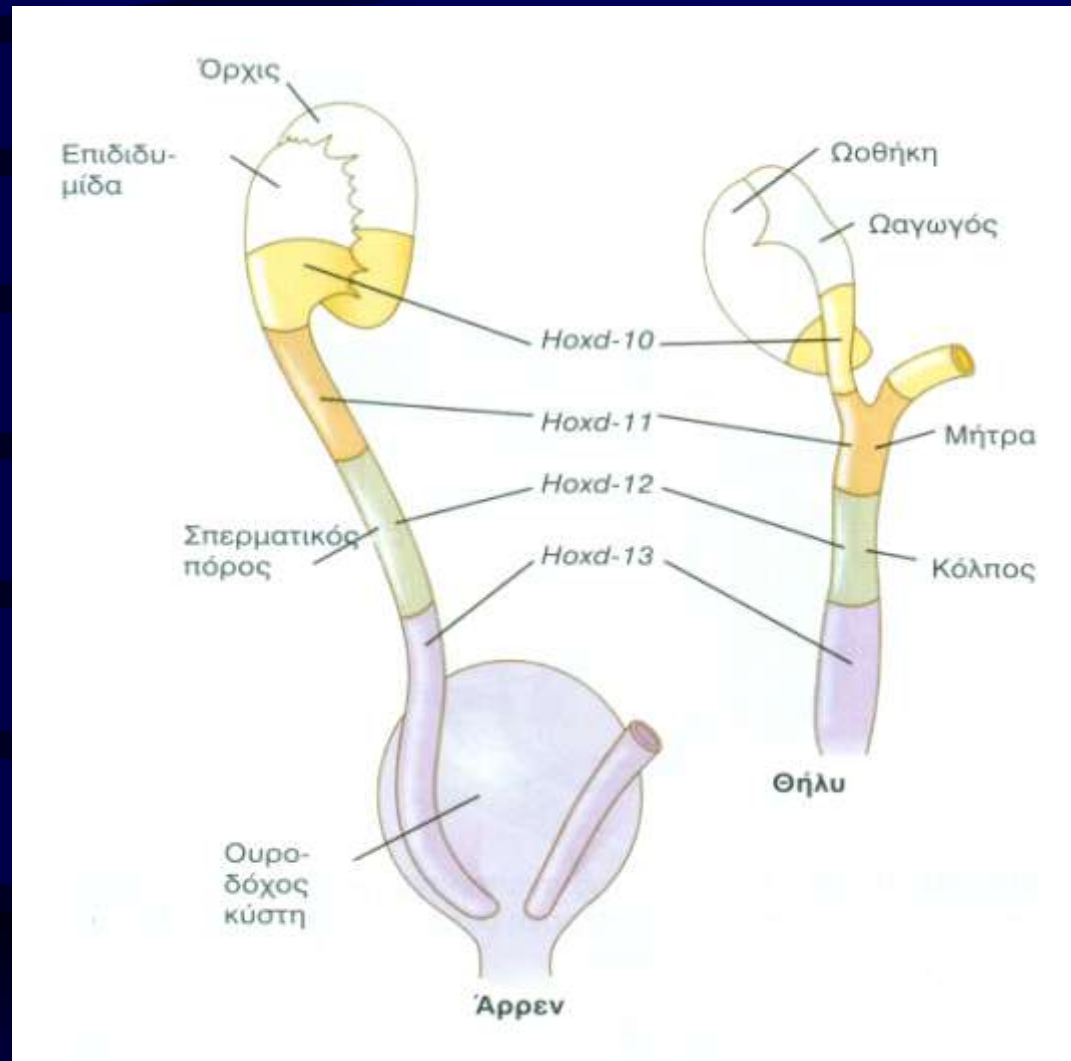
- **Αδιαφοροποίητο στάδιο**, 5η και 6η εβδομάδα
  - τους πόρους του Wolff (μεσонеφρικοί)
  - τους πόρους του Muller (παραμεσонеφρικοί)
- Έλλειψη τεστοστερόνης -εκφύλιση των μεσонеφρικών πόρων - υπολείμματα αυτών στο μεσωθήκιο-σχηματίζουν το **επωοθήκιο**
- η ουραία περιοχή του μεσонеφρικού πόρου στον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

## Διαφοροποίηση της μήτρας και του ωαγωγού

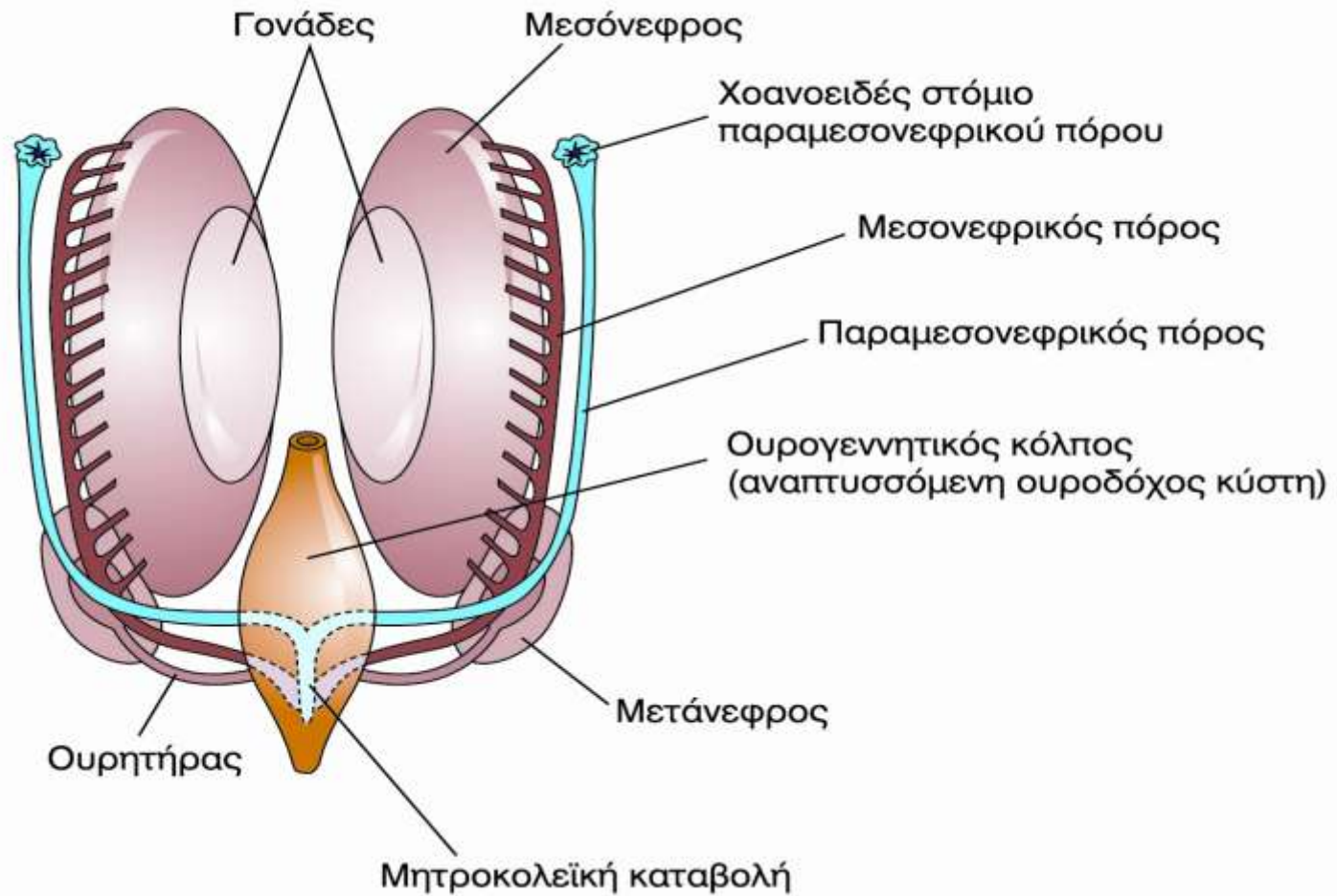
- Διαμέσου της κεφαλοουραίας εγκόλπωσης του κοιλωματικού επιθηλίου (40η ημέρα της κύησης) αναπτύσσονται οι παραμεσονεφρικοί πόροι
- Η απουσία της AMH (αντιμυλλέρειας ορμόνης) επιτρέπει την ανάπτυξη και διαφοροποίηση των παραμεσονεφρικών πόρων
- Στο επίπεδο της μέσης γραμμής συνένωση των άκρων των παραμεσονεφρικών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

# Wnt σηματοδότηση

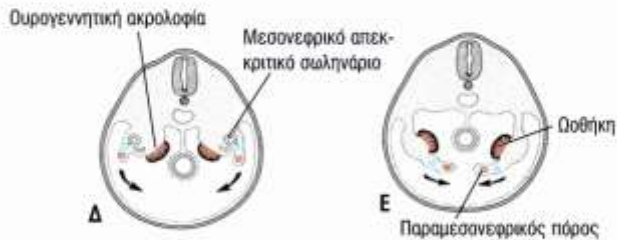
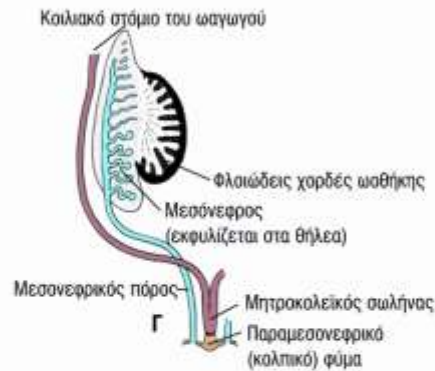
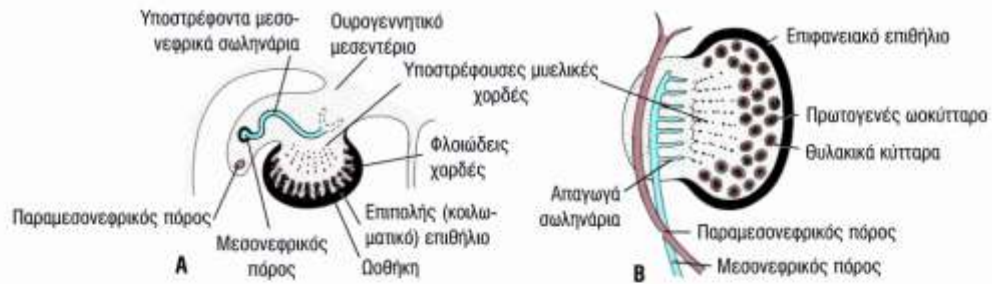
- Η πρόιμη ανάπτυξη των παραμεσονεφρικών πόρων εξαρτάται από την έκφραση του Wnt4 από το γειτονικό μεσέγγυμα
- Έκφραση του Wnt7 στο επιθήλιο των παραμεσονεφρικών πόρων
- Η έκφραση του ανωτέρω γονιδίου σημαντική για την διατήρηση της αλληλουχίας έκφρασης των ομοιωτικών HOX γονιδίων στη γεννητική οδό του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



Διαβάθμιση της έκφρασης των γονιδίων Hoxd στα εσωτερικά γεννητικά όργανα του άρρενος και θήλεος (Βασισμένη στις μελέτες των Dolle et al., 1991)

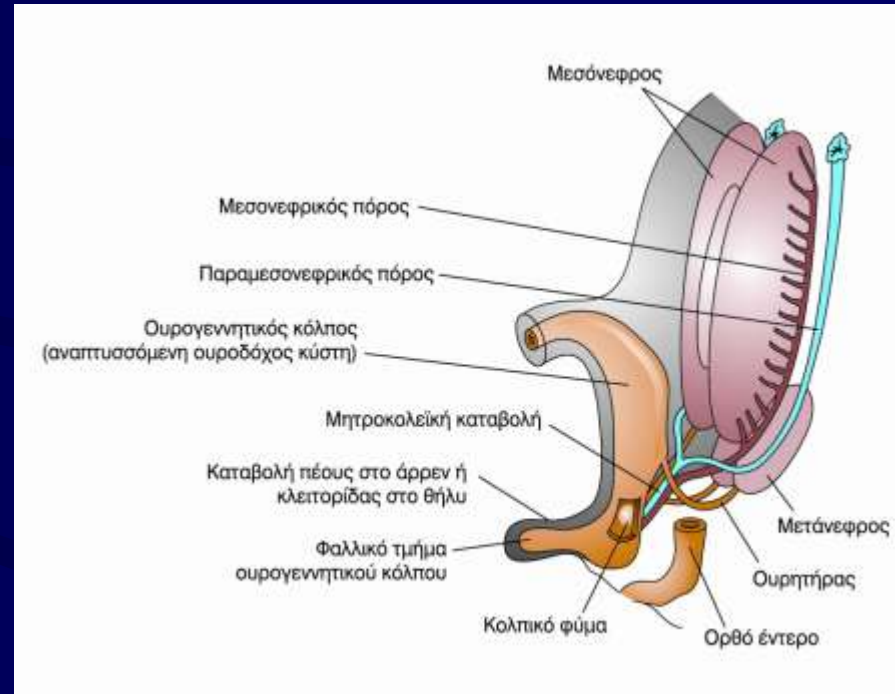






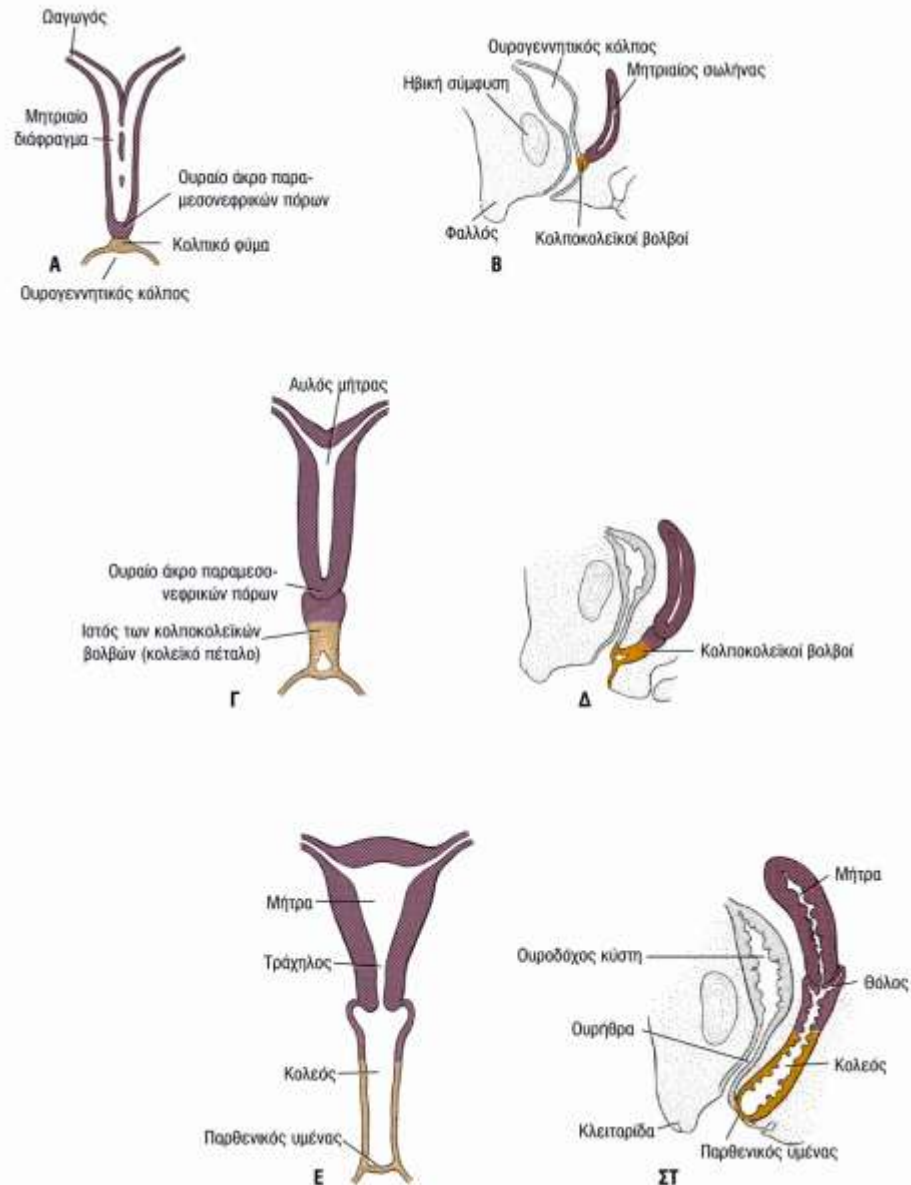
## Διαφοροποίηση της μήτρας και του ωαγωγού

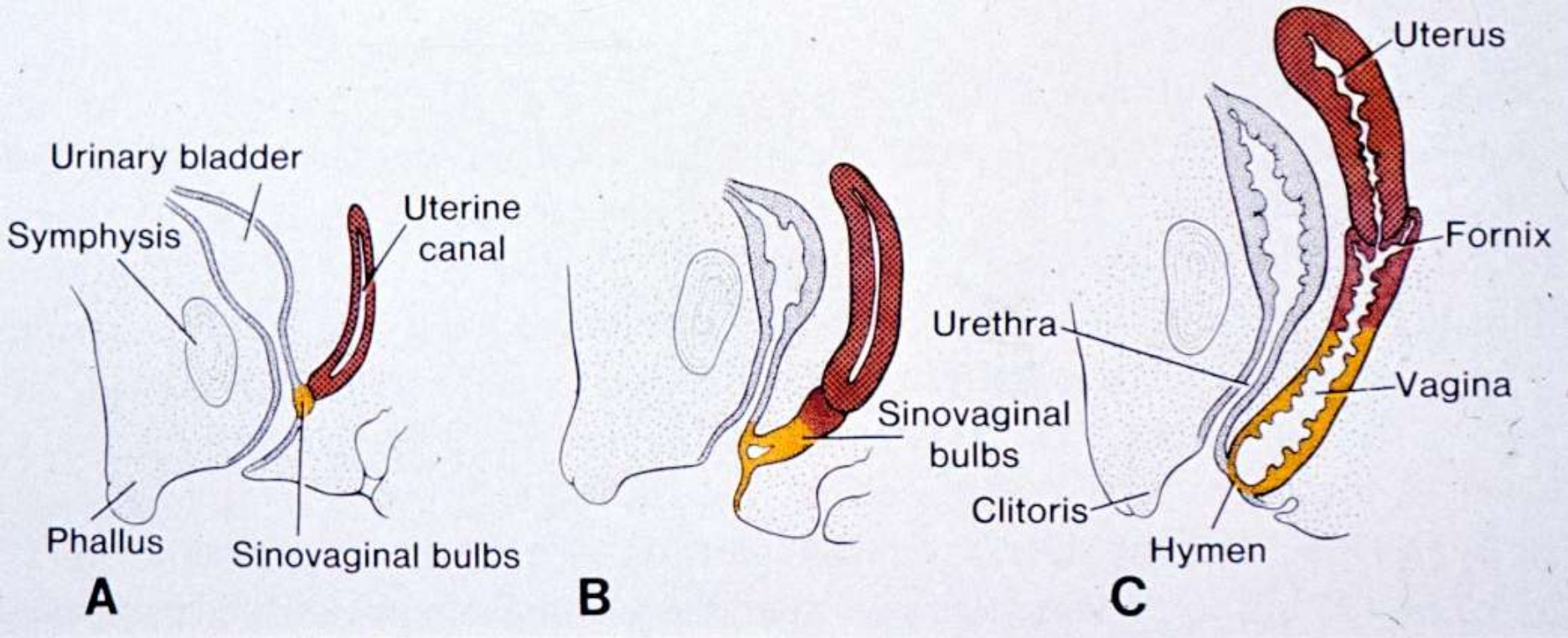
- Την 49η ημέρα στην έσω επιφάνεια του οπίσθιου τοιχώματος του ουρογεννητικού κόλπου, πριν την κατάληξη σε αυτόν των παραμεσονεφρικών πόρων, σχηματίζεται ένα έπαρμα, το **κολπικό ή παραμεσονεφρικό φύμα** (εξελίσσεται στον **παρθενικό υμένα**)
- Στο επίπεδο της μέσης γραμμής τα τυφλά ουραία τμήματα των παραμεσονεφρικών πόρων συνενώνονται πλησίον του σημείου πρόσφυσής τους στον ουρογεννητικό κόλπο, σχηματίζοντας το **μητροκολεϊκό σωλήνα**
- Οι παραμεσονεφρικοί πόροι συνεχίζουν να συνενώνονται με ουραιο-κεφαλική κατεύθυνση σχηματίζοντας τον **μητροκολεϊκό ή γεννητικό σωλήνα**
- Σχηματισμός της μήτρας και του ανώτερου τμήματος του κολεού από τον μητροκολεϊκό σωλήνα



# Διαφοροποίηση του κολεού

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

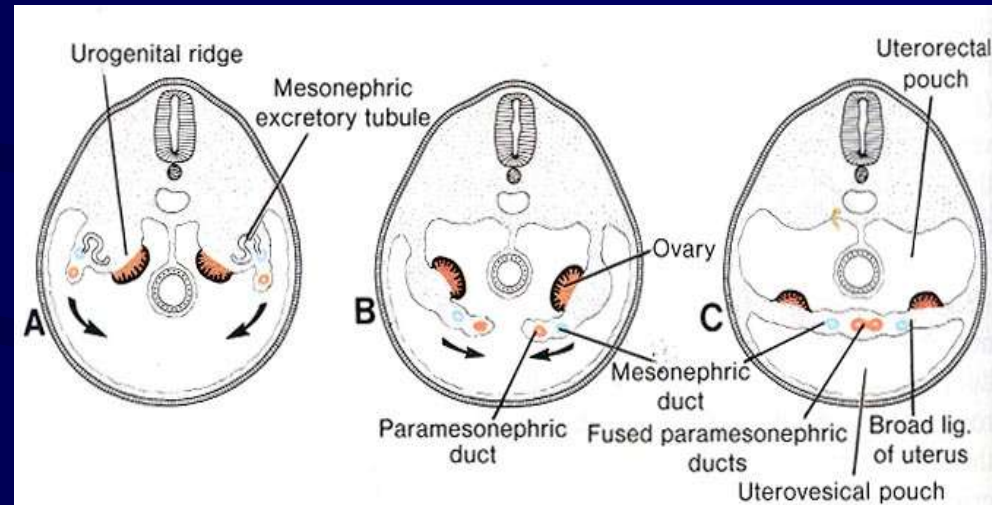




- Επιμήκυνση του κολεϊκού πετάλου από τον 3ο έως τον 5ο μήνα και εν συνεχεία απόκτηση αυλού διαμέσου μιας διεργασίας που ονομάζεται αποφολίδωση, για το σχηματισμό του κατώτερου τμήματος του αυλού του κολεού
- Τον 4ο μήνα ουραία μετανάστευση της συμβολής του κολεού με τον ουρογεννητικό κόλπο στο οπίσθιο τοίχωμα του οριστικού ουρογεννητικού κόλπου
- Προσωρινός διαχωρισμός του αυλού του κολεού με ενδοδερμικό ιστό από την κοιλότητα του οριστικού ουρογεννητικού κόλπου, που διαφοροποιείται σε **πρόδομο του κολεού**.
- Ο παρθενικός υμένας διατιτραίνεται (σχηματίζεται μικρή οπή) λίγο πριν ή μετά τη γέννηση

# Διαφοροποίηση της μήτρας και του ωαγωγού

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



**Figure 15-23.** Transverse sections through the urogenital ridge at progressively lower levels. Note that the paramesonephric ducts approach each other in the midline to fuse. As a result of the fusion, a transverse fold, the broad ligament of the uterus, is formed in the pelvis. The gonads come to lie at the posterior aspect of the transverse fold.

# Κάθοδος των ωοθηκών

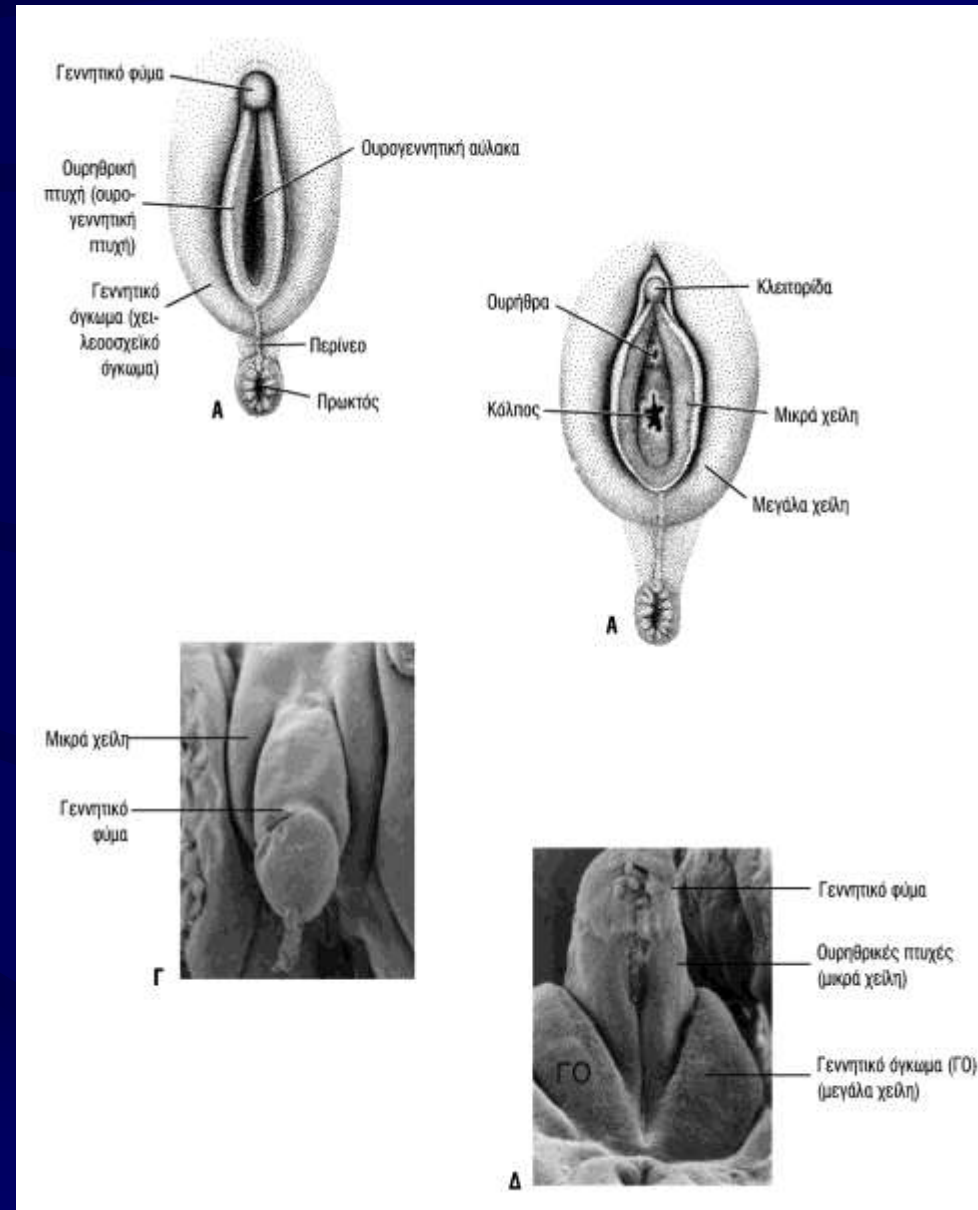
- 12η εβδομάδα κάθοδος της ωοθήκης -πολύ μικρότερη σε σύγκριση με την κάθοδο του όρχεως
- ανάπτυξη οσχεϊκού συνδέσμου
  - το κεφαλικό τμήμα καθίσταται **ίδιος σύνδεσμος της ωοθήκης**- συνδέει τη μήτρα με την ωοθήκη
  - ουραίο τμήμα καθίσταται στρογγύλος σύνδεσμος της μήτρας - εισέρχεται διαμέσου του βουβωνικού πόρου και εκτείνεται μέχρι τα μεγάλα χείλη του αιδοίου
  - Πριν τη γέννηση απόφραξη της ελυτροειδούς απόφυσης του βουβωνικού πόρου
  - Η αποτυχία απόφραξης οδηγεί στο σχηματισμό του πόρου του Nuck.

# Τα έξω γεννητικά όργανα

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

# Τα έξω γεννητικά όργανα

- Αδιαφοροποίητο στάδιο, 4η έως 7η εβδομάδα Τα έξω γεννητικά όργανα προέρχονται από κοινές καταβολές
  - το γεννητικό φύμα
  - τις ουρογεννητικές πτυχές
  - τα 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





- Αρχικά εμφανίζεται στη μέση γραμμή και κεφαλικά του αμαρικού υμένα το **γεννητικό φύμα** (5η εβδομάδα)
- Από το φύμα θα σχηματιστεί το πέος και η κλειτορίδα
- Στην ουραία επιφάνεια του φύματος εμφάνιση των χειλοσχεϊκών επαρμάτων εκατέρωθεν των δύο ουρηθρικών πτυχών (ουρογεννητικών πτυχών) που περιτειχίζουν τον αμαρικό υμένα
- Επιμήκυνση του γεννητικού φύματος και σχηματισμός του **φαλλού**
  - Καθώς το φύμα επιμηκώνεται παρασύρει μια προβολή από τον ουρογεννητικό κόλπο (την **ουρηθρική αύλακα**)

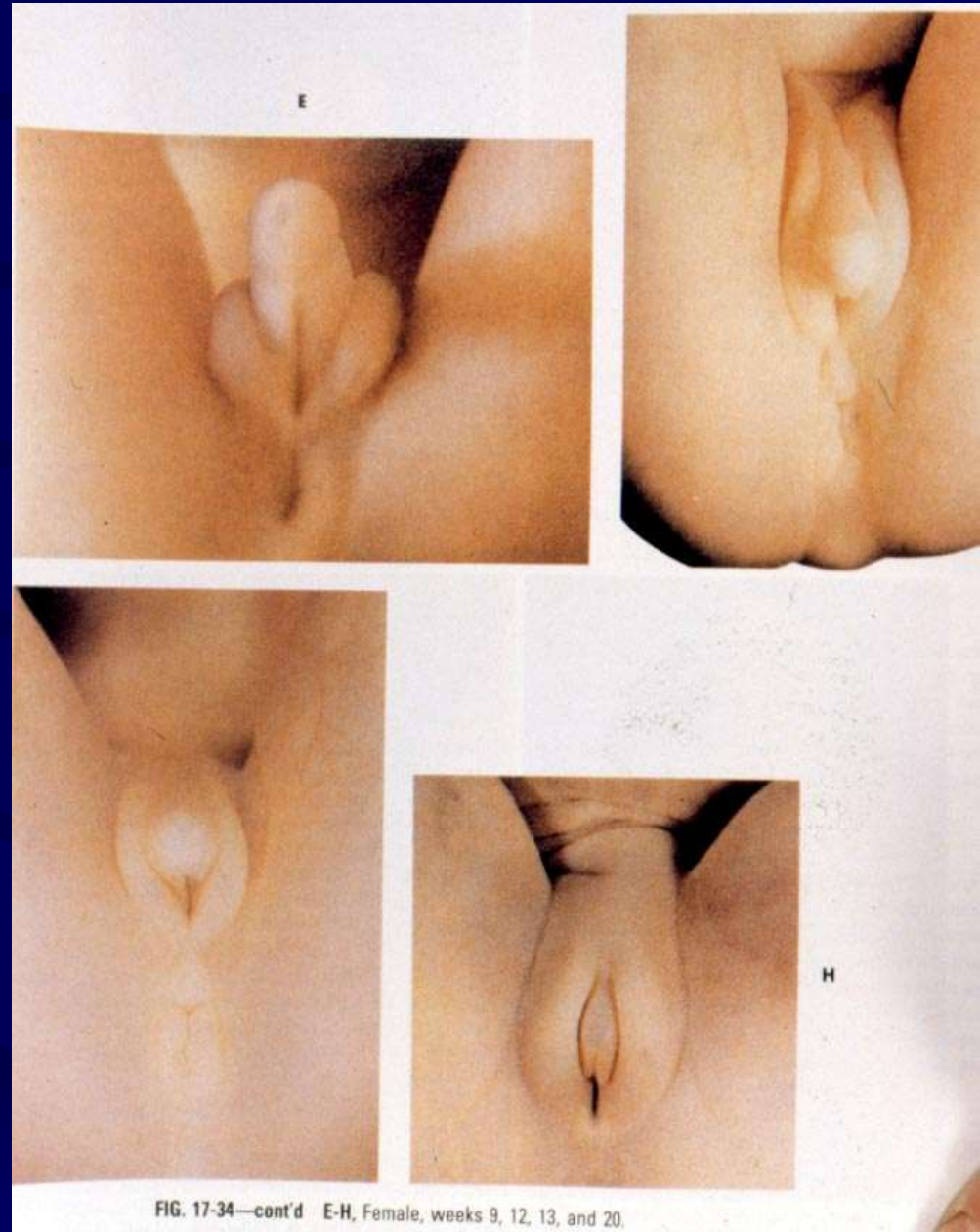
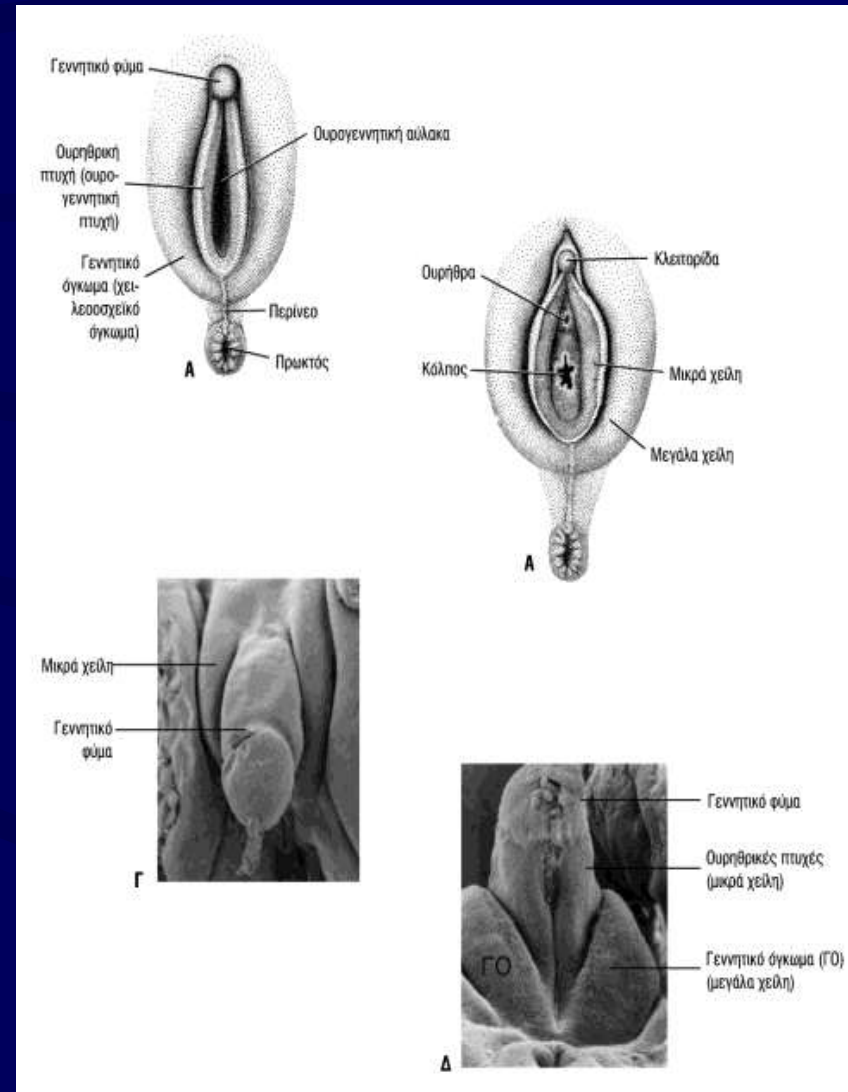


FIG. 17-34—cont'd E-H, Female, weeks 9, 12, 13, and 20.

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

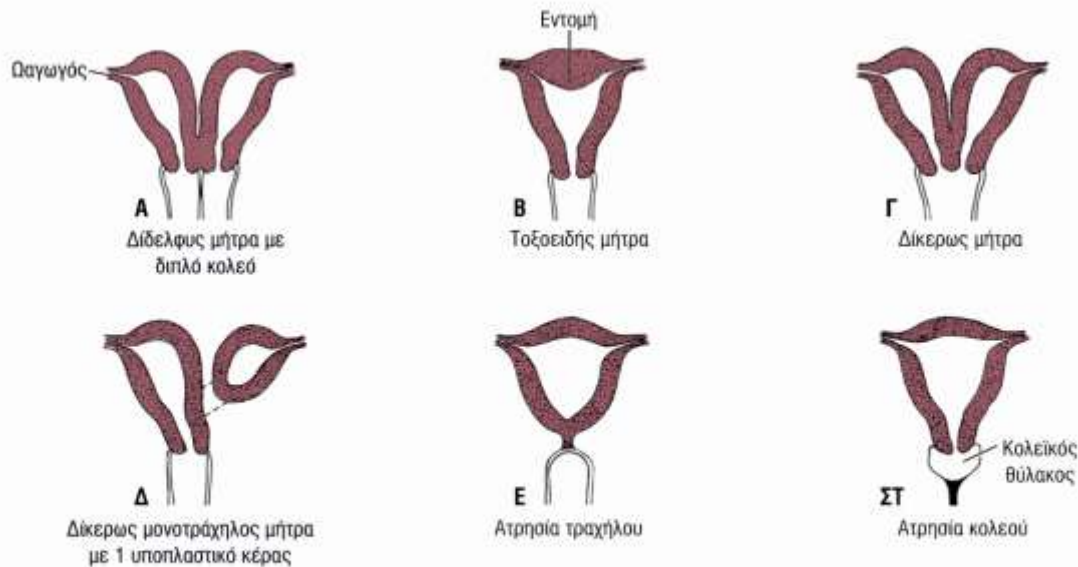


# Διπλασιασμός του μητροκοιλιακού σωλήνα

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

# Ατρησία του μητροκολεϊκού σωλήνα

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



### Ανωμαλίες Συνένωσης των Παραμεσσηφρικών Πόρων



# Ατρησία του παρθενικού υμένα

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

# Αγενεσία των πόρων του Muller

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

## Πίνακας 1

### Ομόλογες δομές του ουρογεννητικού συστήματος μεταξύ άρρενος και θήλεος

<u>Αδιαφοροποίητη δομή</u>	<u>Άρρεν</u>	<u>Θήλυ</u>
Γοναδική καταβολή	Όρχεις	Ωοθήκη
Αρχέγονα βλαστικά γεννητικά κύτταρα	Σπερματοζωάρια	Ωάρια
Φυλετικές χορδές	Σπερματικά σωληνάρια (κύτταρα <i>Sertoli</i> )	Κύτταρα ωοθυλακίου
Μεσονεφρικά σωληνάρια	Απαγωγή σωληνάρια Παραδυδιμίδα	Επωοθήκιο Παρωοθήκιο
Μεσονεφρικοί πόροι (πόροι <i>Wolff</i> )	Απόφυση επιδιδυμίδας Πόρος επιδιδυμίδας Σπερματικός πόρος Εκσπερματικός πόρος	Απόφυση ωοθήκης Κύστη του <i>Gartner</i>
Παραμεσονεφρικοί πόροι (πόροι του <i>Muller</i> )	Απόφυση του όρχι Προστατικός κόλπος	Ωαγωγοί Μήτρα Άνω μέρος του κόλπου
Οριστικός ουρογεννητικός κόλπος (κατώτερο τμήμα)	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
Χειλοοσχεϊκά ογκώματα	Όσχεο	Μεγάλα χείλη