

Follicoli oofori e regolazione ormonale del ciclo ovarico

1

I **follicoli oofori primari**, costituiti da uno strato di cellule follicolari che circondano una cellula uovo immatura, sotto lo stimolo delle gonadotropine ipofisarie (FSH e LH) vanno incontro a una serie di modificazioni (maturazione del follicolo):

1) le cellule follicolari si moltiplicano e formano più strati (**membrana granulosa**) intorno all'ovocita, che, nel frattempo, va maturandosi (andando incontro alla meiosi); tra le cellule della granulosa e l'ovocita si nota una membrana rifrangente, detta **zona pellucida** (la zona pellucida è una membrana che circonda la cellula uovo e che lo spermatozoo deve penetrare per poter fecondare la cellula uovo. Dopo la fecondazione la zona pellucida scompare, per consentire l'impianto dell'uovo nell'endometrio);

2) tra le cellule follicolari viene secreto un liquido (il **liquor folliculi**) che determina la formazione della cavità follicolare;

3) in questo punto il follicolo (detto follicolo vescicoloso di Graaf) è costituito da una vescicola ripiena di liquido la cui parete (la membrana granulosa) presenta a un polo un ispessimento, detto **cumulo ooforo**, che contiene la cellula uovo in via di maturazione; la cavità del follicolo, ripiena di liquido, è detta **antro**. Durante la maturazione del follicolo, matura anche la cellula uovo, che completa la prima divisione della meiosi e inizia la seconda, che si arresta alla metafase II e si conclude solo con la fecondazione;

4) intorno alla membrana granulosa le cellule interstiziali formano degli strati, detti **teche**, interna ed esterna. Le cellule della teca interna (insieme alle cellule della membrana granulosa) producono gli ormoni estrogeni (più esattamente le cellule della teca producono un ormone androgeno, androstenedione, che raggiunge le cellule della granulosa, che lo trasformano in un estrogeno – estradiolo 17 beta – per mezzo dell'enzima aromatasi). Il follicolo maturo è una grossa vescicola di 1 cm di diametro che sporge alla superficie dell'ovaio;

5) al 14° giorno un follicolo si rompe (ovulazione), lasciando uscire la cellula uovo e la cavità che ne risulta viene occupata da sangue e, successivamente, da cellule della granulosa e cellule delle teche, che andranno a costituire il **corpo luteo**. La rottura del follicolo segna la fine della fase follicolare. La cellula uovo espulsa è circondata da pochi strati di cellule della granulosa che formano la **corona radiata**.

La regolazione ormonale del ciclo ovarico appare, nei particolari, piuttosto complessa.

L'attività dell'ovaio (gonade femminili) è controllata dagli ormoni dell'**ipofisi, FSH e LH (gonadotropine)**, a loro volta controllati dall'**ipotalamo**, il quale, a partire dalla pubertà, produce il **GnRH (Gonadotrophin Releasing Hormone, ormone rilasciante le gonadotropine)**. L'attività dell'ipofisi e dell'ipotalamo è sottoposta a un complesso meccanismo di controllo a **feedback** (retro-azione) negativo e



Immagine al microscopio di un follicolo ooforo.

positivo da parte degli ormoni prodotti dall'ovaio.

Schematicamente, abbiamo già detto che la prima fase del ciclo ovarico (**fase follicolinica o estrogenica**) è controllata dall'FSH, che stimola la proliferazione delle cellule della granulosa e la produzione (da parte di queste cellule, con la collaborazione delle cellule della teca interna, già ricordata) degli ormoni estrogeni, mentre l'LH interviene prevalentemente nel determinare l'ovulazione e la successiva formazione del corpo luteo, che produce il progesterone (**fase luteinica o progestinica**).

La sensibilità agli ormoni delle diverse cellule dei follicoli è legata alla presenza dei recettori: le cellule della granulosa "esprimono" i recettori per l'FSH, ma anche per gli estrogeni – estradiolo 17 beta – prodotti dalle stesse cellule su cui agiscono: **azione autocrina***, mentre le cellule della teca interna "esprimono" i recettori per l'LH.

Gli ormoni agiscono sia stimolando la proliferazione delle cellule "sensibili" sia modificando la loro attività, inducendole a produrre nuove sostanze (enzimi,

* **Autocrina**: stimolazione da parte di un ormone delle stesse cellule che l'hanno prodotto.

Paracrina: stimolazione da parte di un ormone di cellule vicine a quelle che l'hanno prodotto, che vengono raggiunte direttamente per diffusione tramite i liquidi interstiziali.

Endocrina: stimolazione da parte di un ormone di cellule distanti da quelle che l'hanno prodotto, che vengono raggiunte attraverso il sangue.

Follicoli oofori e regolazione ormonale del ciclo ovarico

2

ormoni): così, sotto l'influsso dell'**FSH**, le cellule della **granulosa** si moltiplicano, formando più strati, e iniziano a produrre un enzima, l'**aromatasi**, e un ormone, l'**inibina**; l'**LH**, invece, stimola le cellule della **teca interna** a produrre un ormone androgeno (l'**androstenedione**, già ricordato), che le cellule della granulosa convertono in estrogeni (estradiolo 17 beta, già ricordato) attraverso l'enzima aromatasi (indotto dall'**FSH**).

La produzione degli estrogeni avviene perciò grazie alla collaborazione delle cellule della teca interna, controllate dall'**LH**, con le cellule della granulosa, controllate, in questa fase, dall'**FSH**.

I recettori per gli estrogeni (estradiolo 17 beta) presenti sulle cellule della granulosa attraverso un'azione autocrina amplificano la stimolazione e la proliferazione di queste cellule già indotta dall'**FSH**.

Gli estrogeni agiscono sull'endometrio (mucosa dell'utero) determinando la fase proliferativa del ciclo uterino.

L'aumento progressivo degli estrogeni determina, insieme all'**inibina** (ormone prodotto anch'esso dalle cellule della granulosa), un feedback negativo sull'ipotalamo e sull'ipofisi, determinando una riduzione del GnRH e dell'**FSH**.

Sempre sotto l'azione dell'**FSH** (ora in calo), le cellule periferiche (ossia più esterne) della granulosa "esprimono" i recettori per l'**LH**, che le stimola a produrre il progesterone (17-alfa-idrossi-progesterone), che è coinvolto nel meccanismo dell'ovulazione.

Gli estrogeni, oltre a ridurre l'**FSH** attraverso il feedback negativo già citato, esercitano un feedback positivo, stimolando la liberazione di **LH**; si ha così un brusco aumento dell'**LH** (picco pre-ovulatorio dell'**LH**), che precede l'ovulazione.

L'assenza di questo picco pre-ovulatorio dell'**LH** può determinare cicli anovulatori e sterilità femminile (che può essere collegata anche ad altre alterazioni di questo delicato controllo ormonale).

Durante tutto il periodo fertile, dalla pubertà alla menopausa, ogni 28 giorni circa si ha l'**ovulazione**: un solo follicolo, giunto a maturazione, scoppia, liberando all'esterno la cellula uovo matura, contornata dalle cellule del cumulo ooforo (cellule della granulosa) che la circondano formando la **corona radiata**.

Le cellule della granulosa che formavano la parete del follicolo, stimolate dall'**LH**, si organizzano a formare una ghiandola compatta, di colore giallastro, il **corpo luteo** e, contemporaneamente,

producono il progesterone (17-alfa-idrossi-progesterone). Il progesterone esercita un'azione di feedback negativo sulla produzione delle gonadotropine (**FSH** e **LH**), per cui nessun altro follicolo, di regola, può andare incontro all'ovulazione.

Il progesterone agisce sull'endometrio (fase secretiva).

Se la cellula uovo non viene fecondata, mancando la stimolazione da parte dell'**LH**, il corpo luteo comincia a regredire e, dopo 10-12 giorni, venendo a mancare il progesterone, l'endometrio comincia a sfaldarsi, dando inizio alla fase mestruale del ciclo uterino.

Se, invece, la cellula uovo viene fecondata, le **cellule coriali** che da essa derivano producono un ormone, l'**HCG** (Human Corion Gonadotrophin, corio-gonado-tropina umana), che si sostituisce all'**LH** nel favorire lo sviluppo del corpo luteo, che diventa corpo luteo gravidico, e continua la sua attività per 4-6 mesi (fino al pieno sviluppo della placenta), producendo progesterone, che blocca le mestruazioni e l'attività ciclica dell'ovaio per tutta la gravidanza (una donna incinta non ha ovulazioni per tutto il periodo della gravidanza e spesso anche durante il periodo dell'allattamento).

Follicoli oofori e regolazione ormonale del ciclo ovarico

PRIMA FASE: follicolo primario

L'**ipotalamo** produce **GnRH** che stimola l'**ipofisi**
che produce **gonadotropine FSH ed LH**
che stimolano l'**ovaio (follicoli oofori)** più precisamente

l'**FSH** stimola le cellule
della granulosa che producono
aromatasi e inibina

l'**LH** stimola le cellule della
teca interna che producono
androstenedione che passa alle
cellule della granulosa

e viene trasformato dall'**aromatasi**
in **estradiolo 17 beta (estrogeno)**
che stimola

- 1) le stesse cellule della granulosa (stimolazione autocrina)
con sviluppo del follicolo ooforo
- 2) l'**utero** (stimolazione endocrina)
determinando la fase proliferativa del ciclo uterino

SECONDA FASE: follicolo in accrescimento

Si forma l'**antro (follicolo di Graaf)**

Feedback negativo estradiolo/FSH

Inibina ed **estradiolo 17 beta** (estrogeno)
inibiscono per feedback negativo l'**ipotalamo** (GnRH) e l'**ipofisi** (FSH)

L'estradiolo stimola l'endometrio: continua la fase proliferativa

TERZA FASE: follicolo terminale (preovulatorio)

Feedback positivo estradiolo/LH

Estradiolo 17 beta (estrogeno)

induce la comparsa
di **recettori per LH** nelle cellule
della granulosa

che iniziano a **produrre**
idrossiprogesterone

stimola per feedback positivo
l'**ipofisi** (LH)
(picco LH pre-ovulatorio)

Aumento **LH** (picco) e **idrossiprogesterone**
inducono la rottura del follicolo e l'**ovulazione**

Follicoli oofori e regolazione ormonale del ciclo ovarico

4

QUARTA FASE: formazione del corpo luteo

Dopo l'ovulazione l'**LH stimola**
le cellule della granulosa residue

a produrre
progesterone

e a **formare**
il **corpo luteo**

che **stimola** l'**endometrio**
(fase **secretiva** del ciclo uterino)

e **blocca**
(per **feedback negativo**) la
produzione di gonadotropine
(FSH ed LH) e la **maturazione**
di nuovi follicoli

QUINTA FASE: degenerazione del corpo luteo

In assenza
di fecondazione,
il **blocco dell'LH**

determina la **degenerazione**
del corpo luteo
e **calo** del **progesterone**

che determina (nell'**endometrio**)
l'inizio delle **mestruazioni**

mentre **cessa il blocco**
(feedback negativo)
delle **gonadotropine**

e si riavvia la **maturazione**
di un nuovo follicolo ooforo

Se la cellula uovo è stata
fecondata, produce **HCG**
che **stimola** il corpo luteo, che
diventa **corpo luteo gravidico**
e **continua a produrre**
progesterone

determinando il **blocco delle**
mestruazioni
(importante segno
di sospetta gravidanza)