

Regolazione ormonale del ciclo ovarico e contraccettivi orali

Il **ciclo ovarico** è una variazione ciclica dello stato fisiologico dell'ovaia e dell'utero associato all'ovulazione e alla predisposizione dei tessuti interessati alla fecondazione presente, con differenze più o meno rilevanti, in tutti i mammiferi. Il ciclo ovarico è sotto stretto controllo ormonale, a cui partecipano ormoni dell'ipotalamo, dell'ipofisi e dell'ovaio che vengono liberati ritmicamente in modo coordinato. Il sistema è or-

chestrato dalla liberazione pulsante di **GnRH**, o **fattore di liberazione delle gonadotropine**, che ha inizio alla pubertà, quando nella femmina vari nuclei del sistema nervoso centrale si coordinano con l'ipotalamo generando un complesso insieme di segnali che precedono l'inizio della secrezione dell'ormone da parte di neuroni secretori presenti nell'ipotalamo stesso (**figura 1**).

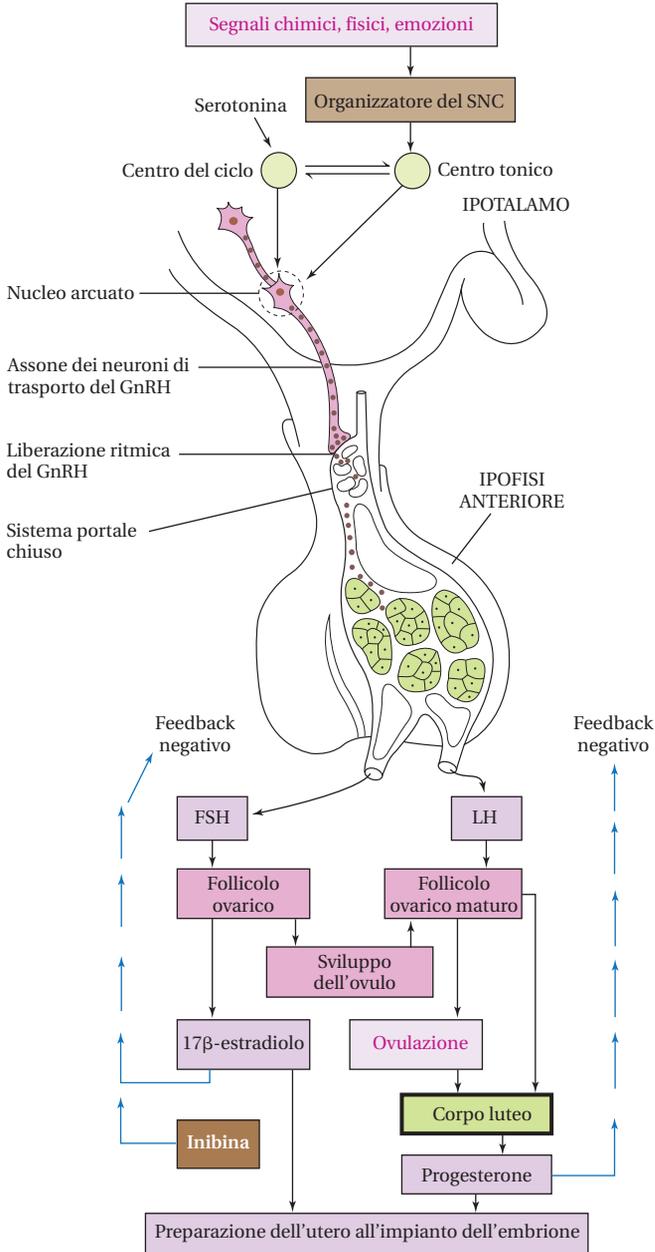


Figura 1 Rappresentazione schematica della regolazione ormonale del ciclo ovarico.

All'inizio di un ciclo ovarico il GnRH scorre fino all'estremità dei neuroni neurosecretori per essere liberato nel sistema venoso portale che collega l'ipotalamo all'ipofisi. Qui esso interagisce con recettori presenti sulle cellule della parte anteriore della ghiandola che sintetizzano le varie gonadotropine. La combinazione ormone-recettore attiva la liberazione degli ormoni FSH (*follicolo-stimolante*) e LH (*luteinizante*) dalla stessa cellula. L'FSH circolante si lega al proprio recettore nel follicolo ovarico e con un meccanismo cAMP-dipendente stimola la sintesi e l'incremento del 17 β -estradiolo, il principale ormone estrogeno femminile, da parte delle cellule tecali, e contemporaneamente la maturazione del follicolo stesso e della cellula uovo in esso contenuta (*fase follicolare*). La liberazione di estrogeno aumenta gradualmente fino al momento della completa ma-

turazione della cellula uovo quando, insieme con l'LH e la *prostaglandina F_{2 α}* (PGF_{2 α}), causa lo scoppio del follicolo e la fuoriuscita della cellula uovo matura (ovulazione) inibendo contemporaneamente l'ulteriore liberazione di gonadotropine ipofisarie (*fase ovulatoria*).

Durante tutto questo periodo (tipicamente della durata di circa due settimane) i livelli dell'altro ormone sessuale femminile, il *progesterone*, si mantengono a valori minimi, non essendosi ancora formata la struttura ghiandolare deputata a produrlo. Quest'ultima è nota come *corpo luteo* e si forma sotto il controllo dell'LH dalla riorganizzazione dei resti del follicolo appena scoppiato (*fase luteinica*). Pertanto dopo l'ovulazione si assiste al brusco calo dei livelli di estrogeni e di PGF_{2 α} e al progressivo aumento dei livelli di progesterone, l'ormone che favorisce la gravidanza (figura 2).

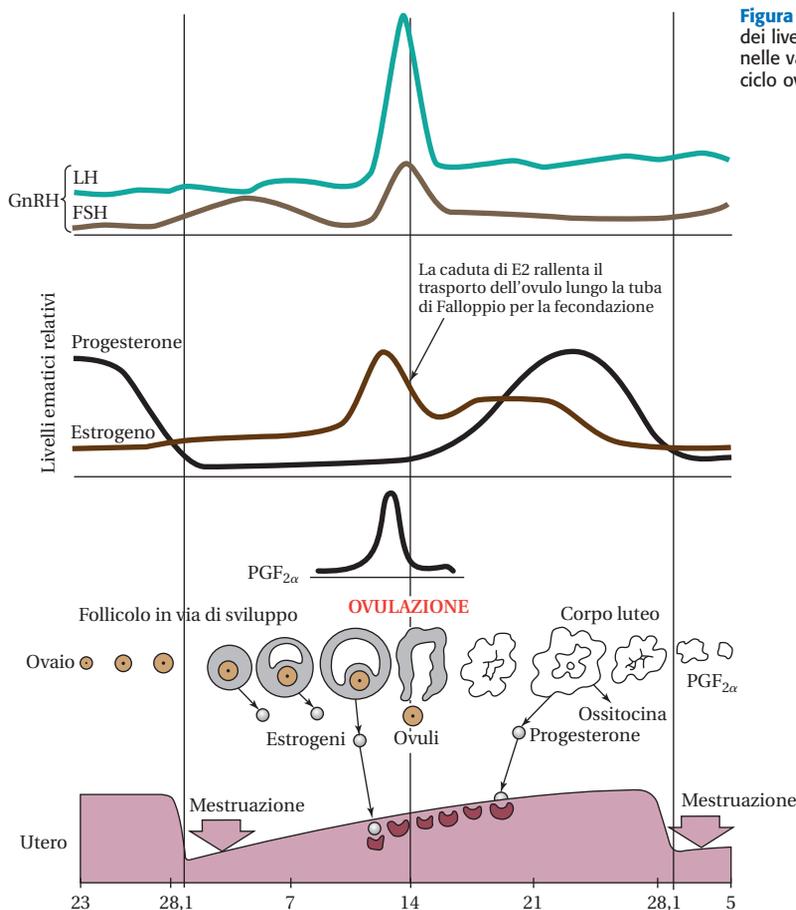


Figura 2 Variazioni dei livelli ormonali nelle varie fasi del ciclo ovarico.

Sotto l'effetto del progesterone e, in misura minore, degli estrogeni circolanti residui che stimolano la sintesi di recettori per il progesterone nelle cellule della mucosa uterina, l'*endometrio*, lo strato di rivestimento mucoso dell'utero, va incontro a rilevanti modificazioni finalizzate all'accogliamento della cellula uovo, qualora questa sia fecondata. Tali modificazioni consistono nell'iperplasia e ispessimento della mucosa uterina con rilevante aumento della vascolarizzazione di questa. Dunque, la seconda fase del ciclo ovarico è dominata dalla presenza del corpo luteo; il progesterone e il 17 β -estradiolo prodotti da questo mantengono la mucosa uterina in condizioni ipertrofiche e ipervascolarizzate che la rendono idonea ad accogliere la cellula uovo fecondata.

L'annidamento nell'endometrio della cellula uovo, fecondata in una delle due tube uterine durante il suo transito dall'ovaio all'utero, prosegue con la formazione del **trofoblasto**, lo strato di cellule più esterno della *blastocisti*, la masserella di cellule prodotta dalle prime divisioni della cellula uovo fecondata. Nell'uomo il trofoblasto produce la **gonadotropina corionica (hCG)**, responsabile del mantenimento del corpo luteo approssimativamente nelle 12 setti-

mane successive della gravidanza (*corpo luteo gravidico*) prima dell'involuzione di tale organo. L'hCG è un ormone simile per struttura e funzione all'LH che, dopo la scomparsa del corpo luteo, sarà prodotto dalla placenta, insieme al progesterone, per tutta la restante durata della gravidanza. La presenza di hCG nelle urine è pertanto un segno certo di gravidanza e pertanto viene utilizzata come base per molti test di gravidanza (**figura 3**). Nel corso della gravidanza il ciclo ovarico è soppresso a causa della persistente presenza del progesterone e della hCG, che esercitano azione antagonista a quella degli estrogeni sulla maturazione dei follicoli ovarici. Tuttavia, negli ultimi tre mesi di gravidanza i livelli di progesterone tendono progressivamente a diminuire; pertanto, al termine della gravidanza il rapporto estrogeni/progesterone aumenta determinando, insieme all'incremento dell'ormone ossitocina da parte di altre cellule neurosecretrici dell'ipotalamo, l'inizio delle contrazioni uterine che preannunciano l'imminenza del parto.

Se invece la cellula uovo non viene fecondata, il corpo luteo, a causa del calo dei livelli di LH e della mancata stimolazione da parte della hCG, va incontro a rapida involuzione cessando di produrre progeste-

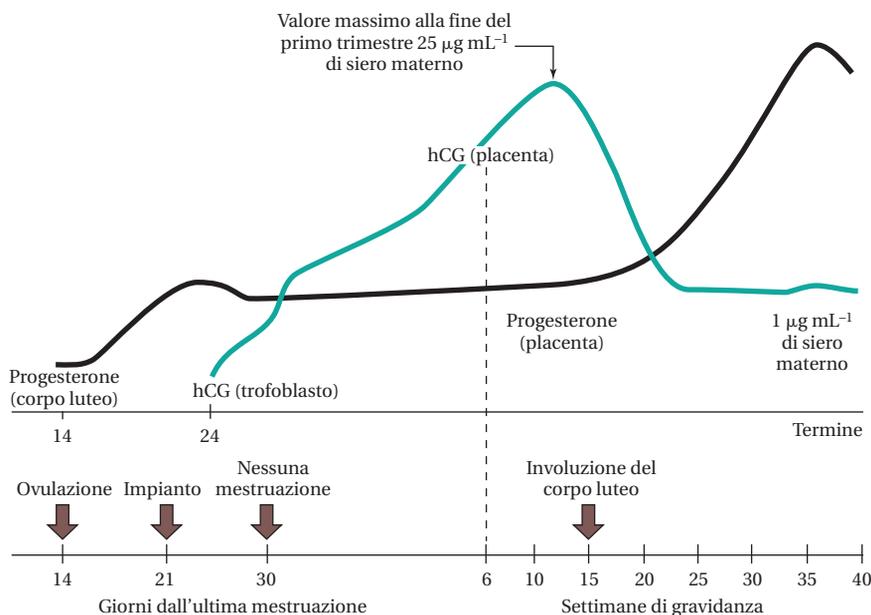


Figura 3 Variazioni ormonali durante la gravidanza.

rone ed estrogeni. I diminuiti livelli di tali ormoni fanno cessare gli stimoli che mantengono la mucosa uterina in condizione iperplastica e attivano un meccanismo di *morte cellulare programmata (apoptosi)*; ciò causa la rapida perdita dell'endometrio che si manifesta sotto forma di *mestruazione* che perdura per il tempo necessario alla mucosa uterina a tornare in uno stato di riposo, caratterizzato dall'assenza di stimoli ormonali (tipicamente 3-5 giorni; vedi figura 2). Inoltre il calo dei livelli di estrogeni rimuove l'inibizione esercitata da questi nei confronti della liberazione di GnRH e di gonadotropina rispettivamente da parte delle cellule dell'ipotalamo e delle cellule gonadotrope dell'ipofisi anteriore. Così un nuovo ciclo può iniziare con la liberazione di FSH e LH in risposta alla stimolazione del GnRH sulle cellule gonadotrope dell'ipofisi.

I **contraccettivi orali** presenti nella pillola anticoncezionale di solito interferiscono con questo complesso sistema di regolazioni ormonali in modo da impedire che si realizzino le condizioni fisiologiche che permettono l'ovulazione e l'annidamento della cellula uovo fecondata nell'endometrio. I contraccettivi presenti in commercio sono sostanze di sintesi con azione estrogenica (etinilestradiolo) e progestinica (noretisterone, levonorgestrel, etinodiol, desogestrel o gestodene) che causano l'inibizione per retroazione della produzione di FSH e LH, i cui livelli in circolo divengono insufficienti a promuovere la maturazione dei follicoli ovarici (FSH) e la



Figura 4 Un blister di pillole anticoncezionali con indicati i giorni della settimana in modo da evitare errori nell'assunzione di pillole con diverso contenuto di principi attivi.

sopravvivenza del corpo luteo (LH), impedendo l'ovulazione. Tuttavia gli elevati livelli di queste sostanze non impediscono la proliferazione dell'endometrio. Pertanto, a partire circa dal 28° giorno al posto delle normali pillole contraccettive vengono assunte pillole placebo prive dei principi attivi che, causando un brusco abbassamento dei livelli plasmatici degli ormoni gonadotropi, favoriscono la mestruazione. La successiva ripresa dell'assunzione delle normali pillole contraccettive stimola nuovamente la crescita dell'endometrio, imitando ciò che avviene in un normale ciclo ovarico, con la mestruazione che compare al momento atteso, però in assenza di ovulazione (figura 4).