

## Corso integrato di Istologia ed Embriologia

Canale pari - Prof. G. Diaz e V. Sogos - AA 2002/2003

### CALENDARIO DELLE PRINCIPALI FASI DELLO SVILUPPO EMBRIONALE

#### *eventi pre-ovulatori*

Aumento di estrogeni (33 ore prima dell'ovulazione)  
Picco di LH (9 ore prima dell'ovulazione)  
Aumento temporaneo pressione del liquor  
Riduzione delle giunzioni tra cellule del cumulo ooforo e cellule della membrana granulosa  
Scomparsa dei nexi tra cellule del cumulo ooforo e ovocita attraverso la zona pellucida  
Compressione e conseguente ischemia del tessuto tra follicolo ed epitelio ovarico  
Collagenolisi dello stesso tessuto  
Stigma (30 minuti prima dell'ovulazione)  
Ripresa della 1° divisione meiotica sino alla metafase II con formazione 1° globulo polare  
Rottura della superficie dell'ovaio e della parete del follicolo

#### **Giorno 1**

#### *ovulazione*

Espulsione dell'ovocita + zona pellucida + cellule del cumulo ooforo (corona radiata)  
Trasporto alle tube (in circa 10 minuti)  
Trasformazione ex follicolo + teca interna in corpo luteo  
Arresto sintesi dell'RNA dell'ovocito

#### *fecondazione*

Passaggio dello spermatozoo attraverso la corona radiata  
Passaggio dello spermatozoo attraverso la zona pellucida  
Fusione della membrana dello spermatozoo con la membrana dell'ovocita  
Reazione zonale e corticale  
Completamento II divisione meiotica dell'ovocita  
Formazione 2° globulo polare  
Duplicazione del DNA dei due pronuclei  
Prima divisione mitotica con profasi indipendenti e anafase comune

#### **Giorno 3**

La segmentazione è in stadio di morula (40-60 blastomeri). Questa si trova ancora all'interno delle tube uterine.

#### **Giorni 5-6**

La segmentazione è conclusa ed inizia l'accrescimento somatico. Scompaiono zona pellucida e corona radiata. La blastocisti (60-100 blastomeri), in cui si distinguono nodo embrionale e trofoblasto, giunge all'interno della cavità uterina.

#### **Giorni 7**

La blastocisti si impianta sulla mucosa uterina in prossimità dello sbocco di una ghiandola uterina dilatata. La mucosa uterina è in piena attività secretiva.

**Giorni 8****(inizio II settimana)**

Il trofoblasto della blastocisti è differenziato in citotrofoblasto all'interno e sinciziotrofoblasto all'esterno. Quest'ultimo esercita vivace attività erosiva sulla mucosa uterina consentendo l'annidamento completo della blastocisti nello spessore dell'endometrio. La massa cellulare del nodo embrionale all'interno della blastocisti si delamina in ectoderma (dorsale) ed entoderma (ventrale). Al di sopra dell'ectoderma si forma la cavità amniotica.

**Giorni 9-10**

L'annidamento è ultimato. L'apertura dell'endometrio è provvisoriamente tamponata da un coagulo di piastrine. Al polo embrionale del sinciziotrofoblasto iniziano a formarsi delle cavità in cui fluisce lentamente del sangue materno che fuoriesce dai vasi uterini erosi. Al di sotto dell'entoderma si forma un involucro di cellule prodotte dal citotrofoblasto (membrana di Heuser) che delimita il sacco vitellino primitivo.

**Giorni 11-12**

L'endometrio in corrispondenza del polo embrionale si modifica in decidua basale (edema, essudato, proliferazione, ipertrofia, secrezione ghiandolare, accumulo intracellulare di glicogeno e lipidi). In seguito la trasformazione deciduale si estende a tutto l'endometrio (d. basale, parietale e capsulare). La decidua capsulare lentamente si rinsalda sopra la blastocisti impiantata. Le piccole lacune del sinciziotrofoblasto si fondono in grossi spazi lacunari contenenti sangue materno. Dal citotrofoblasto si sviluppa il mesoderma extraembrionale che inizialmente riempie tutta la cavità della blastocisti; in seguito si ritira a formare un sottile strato che tappezza l'interno della cavità della blastocisti attorno al sacco vitellino (splanchnopleura) ed attorno al citotrofoblasto ed all'amnios (somatopleura). La nuova cavità è detta celoma extraembrionale. La parete formata da somatopleura, citotrofoblasto e sincizio-trofoblasto è detta corion. Disco embrionale, cavità amniotica e sacco vitellino sono ormai quasi del tutto separati dal corion, tranne che per una zona di connessione caudale formata da mesoderma extraembrionale, il peduncolo embrionale. Il citotrofoblasto prolifera emettendo travate cellulari all'interno del sinciziotrofoblasto (villi coriali primari). Sull'entoderma compare la placca precordale. Sull'ectoderma compare la linea primitiva ed il nodo di Hensen dai quali s'invaginano rispettivamente il mesoderma ed il processo cordale.

**Giorni 16-17****(inizio III settimana)**

Dalla zona dorso-caudale del sacco vitellino si evagina l'allantoide che si insedia entro il peduncolo embrionale. Il mesoderma embrionale è completamente insediato tra ecto- ed entoderma. Cefalicamente, davanti alla placca precordale del disco embrionale, il mesoderma forma l'abbozzo del cuore (mio-vascolare) e, ai lati di questo, le prime aree angiogeniche intraembrionali. Il mesoderma dà origine al: (a) mesoderma parassiale, ai lati del processo cordale ricostituitosi al di sopra dell'entoderma, che si metamerizza in somiti (3 al giorno) in senso cranio-caudale. I somiti si differenziano in dermatomo, miotomo e sclerotomo, che danno origine a ... (b) Il mesoderma intermedio che dà origine a pronefro, mesonefro e metanefro ... (c) Il mesoderma laterale che dà origine alla somatopleura e splanchnopleura intraembrionale ed alla cavità celomatica intraembrionale.

- Giorni 18-19** Fusione del processo cordale con il sottostante entoderma. Successiva rottura della parete della corda e dell'entoderma lungo la linea di giunzione. Formazione temporanea di un canale neurenterico. La linea primitiva regredisce caudalmente.
- Giorni 20-21** *(inizio IV settimana)*  
Nella splanopleura del sacco vitellino si formano le isole di Wolff, aree angiogeniche e primo organo emopoietico dell'embrione. Dall'entoderma dello stesso sacco vitellino le cellule germinali primordiali migrano verso le creste genitali del mesoderma celomatico embrionale. Sul corion i villi coriali sono invasi da un asse mesenchimale (v. secondari) ma non sono ancora vascolarizzati. In coincidenza del quarto somite, sull'ectoderma comincia a svilupparsi la placca neurale che si estende longitudinalmente in avanti e in dietro. Alla placca segue la formazione della doccia neurale affiancata dalle creste neurali.
- Giorni 25** *Stadio 18-20 somiti*  
L'apertura (neuroporo) anteriore del tubo neurale si chiude. Ai lati del tubo neurale invaginati si dispongono le creste neurali.
- Giorni 27-28** *(inizio V settimana) Stadio 25 somiti*  
Chiusura del neuroporo posteriore. A causa del ripiegamento cefalo-caudale e laterale dell'embrione e dell'espansione dell'amnios, il disco embrionale ha ora una forma cilindrica ricurva ed è totalmente rivestito da ectoderma, tranne che ventralmente in corrispondenza del cordone ombelicale, derivato dal peduncolo embrionale. La zona di connessione dell'embrione con il cordone ombelicale è detta ombelico primitivo. Tale apertura del corpo dell'embrione va sempre più restringendosi dividendo in due parti il sacco vitellino: una parte che resta all'interno dell'embrione e che forma l'intestino primitivo ed una parte che resta all'esterno e che forma il sacco vitellino definitivo. Anche l'allantoide viene così divisa in una porzione a destino embrionale ed una extraembrionale. Sulla superficie del corion i villi coriali (terziari) sono ora vascolarizzati internamente e sviluppano all'apice un secondo involucro, l'involucro trofoblastico esterno che si chiude al di sopra degli spazi intervillosi dove è contenuto il sangue materno. Corion e decidua basale formano insieme la placenta. I vasi sanguigni coriali ed embrionali, formati indipendentemente per differenziazione dal mesenchima, sono ora collegati in una unica rete vascolare. Ha inizio l'attività del miocardio. Ciò consente un rapido apporto all'embrione delle sostanze nutritive assunte attraverso gli scambi placentari. Dal mesenchima embrionale inizia la differenziazione del tessuto cartilagineo.
- Giorni 35** *(inizio VI settimana) Stadio 42-44 somiti*  
Termina il processo di metamerizzazione del mesoderma parassiale. Ogni somite ha dato luogo a tre territori differenziativi: sclerotomo, dermatomo e miotomo. Inizia la differenziazione del tessuto cartilagineo. La linea primitiva è quasi completamente scomparsa.

- Mesi 2-3** Comparsa organi dello smalto denti decidui. Centri primari diafisari di ossificazione (condrale). L'amnios è notevolmente espanso sino ad aderire al corion escludendo così la cavità del celoma extraembrionale. Il corion è nettamente distinguibile in corion frondoso (che forma la parte embrionale della placenta) e corion liscio, privo di villi. Le gonadi, sinora "indifferenti", mostrano i primi dimorfismi sessuali. L'emopoiesi del sacco vitellino (intravascolare ed extraembrionale) è sostituita da quella del fegato ed in parte della milza (extravascolare ed intraembrionale). Inizia il popolamento degli organi linfoidi primari. Sono presenti gli abbozzi (organi dello smalto) dei denti decidui.
- Mesi 4** Nei villi coriali sparisce il citotrofoblasto e diminuisce il mesenchima (v. coriali definitivi). Sangue fetale e sangue materno sono ora separati da endotelio dei vasi coriali, mesenchima e sinciziotrofoblasto.
- Mesi 5** Nel corpo luteo diminuisce la secrezione di progesterone. Il progesterone necessario a mantenere l'endometrio in condizioni appropriate per la continuazione della gravidanza è ora prodotto direttamente dal sinciziotrofoblasto. Nel feto femminile inizia la degenerazione atresica dei follicoli.
- Mesi 5-6** Organi dello smalto di incisivi, canini e 1° molare permanenti. L'emopoiesi è gradualmente assunta dal midollo. Inizia il popolamento degli organi linfoidi secondari. Dal mesenchima attorno al sistema nervoso centrale e perivascolare migrano gli elementi cellulari destinati a differenziarsi in microglia.
- Nascita** Dopo la nascita si osservano le seguenti modificazioni della circolazione fetale: (a) chiusura del forame ovale (interatriale) del cuore (b) chiusura del dotto arterioso di Botallo, che darà origine al legamento arterioso (c) chiusura del dotto venoso ombelicale di Aranzio, che darà origine al legamento rotondo del fegato (d) chiusura distale delle due arterie ombelicali, che daranno origine ai legamenti vescico-ombelicali (e) apertura funzionale del circolo polmonare (piccola circolazione).  
Inizia l'ossificazione dei centri epifisari. Nella femmina neonata tutte le cellule germinali sono ormai ovociti di primo ordine bloccati in fase di dictiotene. Sono presenti gli organi dello smalto dei premolari permanenti (mancano quelli del 2° e 3° molare).