

## Controllo ormonale

- Gonadotropine stimolano corpo luteo e follicolo alla produzione di progesterone ed estrogeno
- il progesterone ha un controllo feedback negativo sulle gonadotropine
- l'estrogeno a bassi livelli inibisce la produzione di gonadotropine e al di sopra del valore soglia stimola il rilascio

## Controllo ovocitario della follicolo genesi

Gli ovociti producono fattori di crescita: BMP15 e GDF9 → controllo follicolo genesi, differenziamento cellule follicolare, sviluppo di un solo follicolo dominante

Ripresa della meiosi mediata dalle cellule della granulosa : necessario il complesso enzimatico MPF (chinasi CDC2 + ciclina B ) promuove l'ingresso in mitosi di tutte le cellule che si dividono. Nella fase accrescitiva dell'ovocito è inattivato per effetto di cAMP, trasferito dalle cellule granulosa. Chiusura giunzioni → attivazione.

Fuso meiotico: formazione dopo rottura membrana nucleare centri di organizzazione micro tubulare MTOCs , da cui si allungano i microtubuli.

## **FECONDAZIONE**

Gli spermatozoi vanno incontro a processi maturativi durante il passaggio lungo le vie genitali maschili. Acquisizione motilità nell'epididimo. Accumulo spermatozoi maturi nell'ampolla deferenziale, nel plasma seminale. Progressione degli spermatozoi lungo le vie genitali femminili per movimento del flagello ma anche per le contrazioni della muscolatura uterina. Gli spermatozoi sono attratti dall'ovocito per CHEMIOTASSI e TERMOTASSI

Possono mantenersi vitali per qualche giorno nell'istmo della tuba.

Capacitazione → processo che avviene nelle vie genitali femminile che rende lo spermatozoo capace di fecondare.

- Attraversamento delle cellule del cumulo ooforo
- Si legano alla zona pellucida e cominciano la REAZIONE ACROSOMIALE:
  - La membrana acrosomiale esterna si fonde con la plasmatica
  - L'acrosoma è perso e resta solo la membrana acrosomiale interna
- Formazione lamina postacrosomiale
- Digestione con enzimi di glicoproteine ovocitarie
- I microvilli dell'ovocito catturano lo spermatozoo
- Le membrane di ovocito e spermatozoo si fondono
- ❖ ATTIVAZIONE OVOCITO
  - REAZIONE CORTICALE
  - REAZIONE ZONALE → le molecole dei granuli corticali rendono la zona pellucida impenetrabile ad altri spermatozoi.
  - Disattivazione meccanismi molecolari (MPF) che tengono l'ovocito bloccato in meiosi II e attivazione dei complessi che ne consentono la completazione
  - decondensazione cromatina dell'ovocito e dello spermatozoo
  - involucro nucleare intorno ad ogni corredo aploide: PRONUCLEI = OOTIDE

- Duplicazione del DNA di ogni corredo aploide
- Involucro nucleari si dissolvono
- Formazione fuso mitotico e posizione equatoriale cromosomi = ZIGOTE

#### ❖ CAPACITAZIONE SPERMATOZOO

- Rimozione molecole della membrana plasmatica e modificazioni citoscheletro
- Dopo la capacitazione può svolgere la reazione acrosomiale
- Implicate concentrazioni di  $Ca^{2+}$
- Capacità di legarsi alla zona pellucida

#### ❖ MOLECOLE RESPONSABILI DELL'ADESIONE SPERMATOZOO-OVOCITO

- ZP3 glicoproteina
- Zona adesine
- Fertilina → Integrina
  
- Eventi molecolari rendono possibile l'attivazione dell'ovocito
  - Iperpolarizzazione della membrana
  - Aumento concentrazione  $Ca^{2+}$  intracellulare con andamento cellulare. Il primo rilascio di calcio è dovuto ad una molecola SF liberata dallo spermatozoo, la quale generando IP3 fa rilasciare dal reticolo endoplasmatico liscio il calcio.
  - Attivazione ciclica di recettori rianodici → ondate di calcio
- MPF
  - Formato dalle proteine CDC2 e ciclina B2 e da enzimi MAPKs bloccano l'ovocito in metafase II
  - Cytostatic factor CSF inibisce la degradazione della ciclina B2
  - L'aumento di calcio inattiva CSF e MPF e attiva APC anaphase promoting complex che consente passaggio da metafase ad anafase

La partenogenesi non è possibile a causa dell'imprinting genomico, che inattiva alcuni geni materni per lasciare attivi quelli paterni indispensabili al differenziamento dei tessuti della placenta. L'imprinting primario si stabilisce nelle cellule germinali durante la gametogenesi, ma nell'embrione è azzerato per consentire un imprinting ex novo.

#### ❖ Generalità dello sviluppo prenatale

- 1° - 2° settimana
  - Morula
  - Blastocisti (termine: 120 cellule di cui 40 della massa cellulare interna, pluripotenti e 80 racchiudono le prime e fanno parte del trofoblasto)
- Periodo embrionale \_ 3° - 8° settimana \_
  - Formazione cellule germinali primordiali
  - Sistema cardio-vascolare
  - Chiusura dei Neuropori (25-28 giorno)
  - Sviluppo archi brachiali → abbozzi di placodi ottici, otici e del cuore
  - Dorsalmente sono visibili i somiti dal collo fino all'estremità caudale (sorta di coda)

- Formazione peduncolo ombelicale
- abbozzi di arti superiori ed inferiori
- Cambiamenti di amnios corion e sacco vitellino → embrione completamente incluso nel sacco amniotico e circondato dalla sfera corionica
- Nella seconda metà del periodo embrionale: sviluppo cervello, comparsa genitali, aspetto umano e segmentazione dei somiti non più visibile
- Scomparsa dei villi
- Periodo fetale:
  - Accrescimento, riposizionamento e differenziamento degli organi già formati
  - Durante il quinto mese si forma la lanugine, dimensioni proporzionate
  - Settimo mese: la pelle rossa e rugosa ricoperta da vernice caseosa, organi sviluppati che consentono vita autonoma
  - Ottavo e nono mese perdita della vernice caseosa per formazione di adipe.

## **PRIMA E SECONDA SETTIMANA DI SVILUPPO**

### ❖ Prima settimana di sviluppo

- Prima divisione mitotica 24-30 ore: blastomeri
- Lo zigote inizia a scendere verso l'utero
- Segmentazioni
- 3° giorno: 8-16 blastomeri: morula
- Compattazione dei blastomeri
- 4° giorno: embrione arriva all'utero. 32-64 cellule
- Formazione blastocele
- Differenziazione in trofoblasto (darà origine ai tessuti della placenta, corion) e massa cellulare interna (darà origine a endoderma, ectoderma e mesoderma) embrione= blastocisti
- Impianto embrione
  - L'endometrio si trova nella fase progesterinica
  - La blastocisti si rigonfia
  - La zona pellucida si assottiglia
  - Sgusciamiento o schiusa
  - Adesione (6 giorno)
  - Penetrazione (7°-8 giorno)
- Differenziamento trofoblasto e massa cellulare interna
  - Il trofoblasto nel polo embrionale si differenzia in sinciziotrofoblasto e citotrofoblasto
  - Le cellule della massa interna si differenziano in endoderma primitivo ed ectoderma primitivo
  - Il sinciziotrofoblasto erode l'epitelio, lo stroma e i vasi sanguigni dell'endometrio
  - 10° giorno: completa penetrazione dell'embrione
  - Formazione del tappo di chiusura
  - Formazione mucosa capsulare
  - Nel sinciziotrofoblasto si formano le lacune sanguigne (sistema lacunare) = circolazione utero-placentare per diffusione
  - Il citotrofoblasto libera hCG che non fa regredire il corpo luteo → corpo luteo gravidico
- Reazione deciduale

- 11°-12° giorno: modificazioni del connettivo dell'endometrio per la sopravvivenza dell'embrione e arresto della sua penetrazione
- Prima cavità amniotica e sacco vitellino primitivo
  - 8°-9° giorno: dall'epiblasto si forma la cavità amniotica, il cui tetto è formato dagli amnioblasti = amnios o sacco amniotico
  - Dall'endoderma cellule proliferano al di sotto del citotrofoblasto nel polo abembrionale = membrana di Heuser
  - Sacco vitellino primitivo, racchiude il blastocele.
  - Ciò che resta del blastocele forma il celoma extraembrionale
- Sacco vitellino secondario e mesoderma extraembrionale
  - 10°-12° giorno il celoma extraembrionale si riempie di cellule dalla forma stellata → endoderma extraembrionale, magma reticolare
  - Fine della seconda settimana: cellule di incerta provenienza rivestono la membrana di Heuser e formano il mesoderma extraembrionale
  - Sacco vitellino secondario o definitivo = strozzatura del sacco vitellino primario e divisione. Formazione delle cisti esocelomatiche
  - Scomparsa del magma reticolare
  - Cavità celomatica molto sviluppata = cavità corionica
  - Mesoderma extraembrionale = mesoderma extraembrionale splancnico
  - Amnios = mesoderma extraembrionale somatopleurico
  - Celoma extraembrionale = mesoderma extraembrionale della lamina coriale → peduncolo embrionale
  - Sinciziotrofoblasto + citotrofoblasto = corion, con villi secondari.
- Dopo la fecondazione si ha una riprogrammazione del genoma materno e paterno, ad opera di molecole presenti nell'ovocito materno: sostituzione delle protamine dello spermatozoo con istoni, demetilazioni, imprinting.
 

Nell'uomo i blastomeri hanno proprietà totipotenti, possono dare origine a qualsiasi tessuto. Embrioni che hanno blastomeri di questo tipo si dicono a sviluppo regolativo, poiché il differenziamento dei blastomeri in tessuti specifici è regolato da segnali molecolari (allo stadio di morula).

  - L'impianto è consentito da molecole adesive del trofoblasto: L-selettine con gli zuccheri della parete uterine. Integrine. Adesione dalla parte del polo embrionale.
  - Reazione deciduale: proliferazione dei fibroblasti, aumento di volume, idratazione, si riempiono di glucidi, proteine e lipidi, reclutamento globuli bianchi, (simile reazione infiammatoria) regolata da progesterone ed estrogeni.
 

Sintesi di prostaglandine e prostacicline per attivazione dell'enzima COX-2.

Immunotolleranza: Linfociti NK, molecole immunosoppressive prodotte dai linfociti T.

## TERZA SETTIMANA DI SVILUPPO

### ❖ Formazione della linea primitiva

- Ispessimento del disco embrionale, sulla metà caudale dell'epiblasto per proliferazione delle cellule dell'epiblasto stesso
- Formazione del **nodo primitivo**, in porzione cefalica che circonda una depressione detta **fossetta primitiva**.
- Solco primitivo
- Dal 16° al 17° giorno attraverso la linea primitiva cellule dell'epiblasto entrano nello spazio sottostante
- **Endoderma embrionale definitivo**: dalla prima ondata di invaginazione
- Formazione della **Placca precordale**: componente endodermica della membrana bucco-faringea
- Formazione del **processo notocordale**, cordone mesodermico origina dal nodo primitivo
- Formazione del **mesoderma embrionale** che si espande in tutte le direzioni tranne in corrispondenza della membrana bucco-faringea e della membrana coacale
- Setto trasverso → al 22° giorno. In seguito former parte del diaframma toracico
- 19° giorno: sviluppo della **regione cardiogenica** tra estremità craniale del disco e membrana buccofaringea
- 17°-18° giorno: **allantoide** dalla parete posteriore del sacco vitellino: organo respiratorio e raccolta rifiuti liquidi. Implicato nell'emopoiesi.
- Ciò che resta dell'epiblasto è chiamato **ectoderma**: nella transizione epitelio-mesenchimale primaria le cellule diventano a fiasco, perdita di adesione
- Sviluppo dell'embrione in senso rostro-caudale soprattutto nell'estremità cefalica.
- La linea primitiva intorno al 17° giorno regredisce sempre più in posizione caudale, alla fine della 4° settimana linea primitiva e nodo scompaiono.

### ❖ Origine della notocorda

Cellule dell'epiblasto migrano attraverso il nodo primitivo in direzione craniale, formando il processo notocordale, cordone di cellule del mesoderma.

- **Fase di canale cordale**: 17°g cavitazione centrale del processo notocordale, genera il canale cordale
- **Placca cordale**: 18°g si formano lacerazioni della parete ventrale, con formazione di una doccia aperta in comunicazione con la cavità amniotica e sacco vitellino secondario=canale neuterico. Il processo notocardale forma la placca cordale
- **Notocorda**: 19°g circa, la placca si solleva, si ispessisce e si ripiega su se stessa, creando un cordone cilindrico di cellule = notocorda.
- Intorno alla notocorda si organizzano i corpi vertebrali e i dischi intervertebrali. Si estende dalla membrana bucco-faringea fino al nodo primitivo.
- Funzioni:
  - Asse rigido attorno a cui si sviluppa l'embrione
  - Asse longitudinale dell'embrione
  - Partecipa allo sviluppo del mesoderma par assiale e definisce l'asse intorno a cui si sviluppa i corpi vertebrali
  - Induce il differenziamento dell'ectoderma in neuro ectoderma

#### ❖ Sviluppo e suddivisione del mesoderma

le cellule che dall'epiblasto si invaginano attraverso la linea primitiva formano due lamine di mesoderma divise dalla notocorda.

- Due spessi cordoni di mesoderma paralleli ai due lati della notocorda: **mesoderma parassiale** (il processo avviene contemporaneamente alla formazione della doccia neurale)
- Lateralmente al mesoderma parassiale, **mesoderma laterale** che si divide in una lamina ventrale ed una dorsale:
  - Lamina dorsale: **mesoderma somatico**, o somatopleura parietale, si continua con il mesoderma somatopleurico extraembrionale
  - Lamina ventrale: **mesoderma splancnico** o splancnopleura viscerale, aderisce all'endoderma e si continua con il mesoderma splancnopleurico.
- Si forma dalla separazione delle due lamine il **celoma intraembrionale**
- Il mesoderma che connette il mesoderma parassiale a quello laterale è detto **mesoderma intermedio**, detti anche **cordoni urogenitali**
- alla fine della 3° sett. dal mesoderma parassiale avranno origine i **somitomeri per metamerizzazione**
- dalla frammentazione dei somitomeri si formato i **somiti** (42-44 coppie)
- ogni tipo di mesoderma formerà diversi organi e apparati

#### ❖ Placca neurale e neurulazione: formazione del sistema nervoso

- 17-18° g: ispessimento dell'asse mediano lungo l'asse mediano dell'ectoderma per induzione della notocorda
- Origina la **placca neurale**
- I margini laterali della placca si sollevano e formano le **pieghe neurali**
- Le pieghe convergono = **tubo neurale**, con **cellule neurali** di elevata eterogeneità fenotipica
- La **neurulazione primaria** da origine al tubo neurale, la **neurulazione secondaria** porta allo sviluppo della porzione posteriore del tubo neurale.
- Inizio **chiusura del tubo neurale** intorno al 20°g a livello della 4° coppia di somiti. Per qualche giorno alle due estremità due aperture: **neuroporo anteriore** e **neuroporo posteriore**. Fattori come acido folico e colesterolo sono importanti per la chiusura del tubo.

## QUARTA SETTIMANA DI SVILUPPO

### ❖ Sviluppo ectoderma

- Dopo la formazione del tubo neurale alle estremità dello stesso compaiono le cellule che costituiscono la **cresta neurale**, che si trova come foglietto germinativo sopra il tubo neurale
- Durante la 4° settimana l'ectoderma risulta diviso in:
- **Ectoderma di rivestimento:**
  - Situato sopra il tubo neurale forma il rivestimento del corpo, l'epidermide, le ghiandole annesse, i peli e le unghie
  - Dalle cellule del **periderma** che riveste l'embrione originano i quattro strati dell'epidermide
- **Cresta neurale** le cellule della cresta neurale hanno elevata plasticità, danno origine a: tutti i neuroni e le cellule gliali del sistema nervoso sensoriale simpatico e parasimpatico, ai melanociti, alle cellule della midollare del surrene e alla maggior parte delle componenti muscolari e connettivali della testa. E' divisa in regioni funzionali:
  - **Cresta neurale cefalica** : gangli dei nervi craniali, cellula della glia e melanociti, cartilagine e osso, mesenchima I e II arco faringeo
  - **Cresta neurale cardiaca**, al di sotto della craniale: melanociti, neuroni, ossa e muscoli del collo, parete muscolo-connettivale grandi arterie, parte del setto che separa la circolazione polmonare dall'aorta
  - **Cresta neurale toracica**: gangli dorsali, gangli simpatici, midollare del surrene
  - **Cresta neurale vagale (del collo) e sacrale**: gangli parasimpatici dell'intestino
- **Sistema nervoso centrale (neuroectoderma)**

### ❖ Sviluppo del mesoderma

È contemporaneo allo sviluppo endodermico e del tubo neurale. Alla fine della 3° settimana sono presenti cinque regioni organo-formative:

- **Mesoderma cordale** ossia la **notocorda**
- **Mesoderma parassiale**
  - Dalla cui segmentazione originano i **somiti** che formeranno: vertebre, costole e muscoli annessi, derma della pelle del dorso e muscolo della parete corporea e degli arti
  - I somiti si formano a coppi su entrambi i lati della linea mediana (42-44 coppi)
  - Una cavità al loro interno: **somitocoele**
  - ogni somite va incontro a sviluppo e forma tre strutture:
    - **sclerotomo**: porzione ventro-mediale, formerà vertebre e costole
    - **dermatomo**: porzione dorsale, dà origine al derma del dorso
    - **mitotomo**: porzione dorso-mediale (cellule migrate dal dermatotomo), formerà la componente muscolare scheletrica e della parete del corpo e degli arti
- **Mesoderma intermedio** dopo il ripiegamento laterale i somiti si staccano dal mesoderma intermedio, il quale formerà l'apparato uro-genitale. La porzione anteriore si segmenta il pronefro, da cui si originano il **mesonefro** e il **metanefro**, da cui originano le strutture del sistema urinario.
- **Mesoderma laterale**

- **Mesoderma somatico o somatopleura:** lamina dorsale in continuità con il rivestimento extraembrionale dell'amnios
  - **Mesoderma splancnico o splancnopleura:** lamina ventrale, in continuità con il rivestimento extraembrionale del sacco vitellino
- Durante la 4° settimana di sviluppo l'amnios avvolge tutto l'embrione separando il celoma embrionale da quello extraembrionale.

▪ Il **celoma embrionale** è suddiviso in

- **Cavità pleurica**
- **Cavità pericardica**
- **Cavità peritoneale**
- Sono tutte rivestite da sierose. Lo **strato viscerale** è formato dalle cellule del mesoderma splancnico mentre lo **strato parietale** dalle cellule del somatico.
- Nella regione craniale il mesoderma splancnico forma con alcune cellule il **mesoderma cardiogenico**, che costituirà la muscolatura degli atri e dei ventricoli, le valvole cardiache, le fibre di Purkinje e le cellule dell'endotelio cardiaco.

❖ Ripiegamenti dell'embrione:

consentono un appropriato orientamento fisico e anatomico. Il processo consente di inglobare parte del sacco vitellino nel rivestimento interno dell'apparato digerente → torace, cavità addominali. L'embrione resta isolato dagli annessi, fatta eccezione per il funicolo ombelicale.

❖ **Ripiegamento longitudinale** dovuto allo sviluppo del cervello e del midollo spinale, accrescimento cavità amniotica, consentendo un corretto allineamento degli abbozzi degli organi e la delimitazione del corpo in senso longitudinale.

○ **Regione craniale:**

- Il cervello si sviluppa dorsalmente
- Il cuore primitivo, il celoma pericardico e la membrana faringea si muovono ventralmente
- Parte del sacco vitellino viene inglobato e forma l'intestino anteriore
- Allineamento anche dorso-ventrale

○ **Regione caudale:**

- Ripiegamento ventrale della porzione caudale per accrescimento del foglietto ectodermico che forma il midollo spinale
- Dilatazione dell'intestino posteriore per formare la **cloaca**
- Il peduncolo è attaccato alla superficie ventrale
- L'allantoide viene parzialmente incorporato

❖ **Ripiegamento trasversale:** dovuto al ripiegamento della **somatopleura** verso il piano mediano in direzione ventrale, accrescimento del mesoderma parassiale (somiti) e della cavità amniotica. L'embrione diventa cilindrico. Assimilazione di parte del sacco vitellino forma l'intestino primitivo.

- **Regione sopra-ombelicale e sotto-ombelicale** = formazione di intestino anteriore e posteriore
- **Regione ombelicale:** l'avvolgimento è incompleto per la presenza del sacco vitellino, che viene compresso. Il sacco vitellino quindi formerà: **l'intestino primitivo, il dotto vitellino** in corrispondenza della sua regione compressa, e la regione restante formerà il **sacco vitellino secondario**.

- Due depressioni: lo **stomodeo** nella regione cefalica, termina con la membrana faringea ed il **proctodeo** termina con la membrana coacale, formerà il canale anale e i genitali esterni.

#### ❖ Sviluppo endoderma

L'endoderma riveste il sacco vitellino e quindi per effetto dei ripiegamenti entra a far parte dell'**intestino primitivo** formando un tubo che decorre dalla membrana faringea alla coacale. E' diviso in tre regioni:

- **Intestino medio** in corrispondenza del dotto vitellino
- **Intestino anteriore**: dal medio fino alla membrana bucco-faringea la parte anteriore forma l'**intestino faringeo**
- **Intestino posteriore** dal medio alla membrana coacale

Dall'endoderma hanno origine i rivestimenti epiteliali di:

- Sistema gastrointestinale
- Sistema respiratorio
- Vescica urinaria e uretra
- Cavità timpanica, antro timpanico e tuba uditiva
- Parenchima di: tonsille, tiroide, paratiroidi, timo, fegato e pancreas

## SVILUPPO SISTEMA NERVOSO

- ❖ Formazione della piastra, della doccia, del tubo neurale e delle creste gangliari
  - Sviluppo del foglietto ectodermico, ispessimento in **piastra neurale**
  - Le cellule della piastra costituiscono il **neuroectoderma**
  - I margini si sollevano e formano la **doccia neurale**
  - Le **pieghe neurali** della doccia si uniscono medialmente e formano il **tubo neurale**, che sprofonda sotto l'ectoderma (epiectoderma)
  - **Neuroporo anteriore** (23° g) **neuroporo posteriore** (25° giorno)
  - La regione sacrale del tubo neurale si forma per **neurulazione secondaria**: origina da cellule mesenchimali (eminenza caudale) residuo della linea primitiva
  - Dalle cellule neuroepiteliali si formano **neuroblasti** e **glioblasti**
  - Porzione anteriore o ventrale del tubo: **lamina basale** (da' origine a neuroni motori)
  - Porzione posteriore o dorsale: **lamina alare** (dà origine a neuroni sensitivi ed associativi)
  - **Creste gangliari o creste neurali** ulteriore proliferazione del neuroectoderma, si trovano sia nella porzione cefalica (dove originano le vescicole encefaliche) sia nella porzione caudale (dove si formerà il midollo spinale). Diventeranno:
    - Cellule di Swann, melanociti epidermici, gangli dei nervi cranici, parte della scatola cranica, meningi, polpa dentaria, cellule C della tiroide, cellule della midollare del surrene, neuroni gangliari sensitivi e cellule neuroendocrine del tratto gastrointestinale.

- ❖ Cervello anteriore, posteriore e medi

Nella porzione anteriore del tubo neurale si formano tre vescicole:

- **Cervello anteriore o prosencefalo**
- **Cervello medio o mesencefalo**
- **Cervello posteriore o rombencefalo**

La parte restante formerà il midollo spinale

- ❖ Evoluzione parte craniale del tubo neurale

- Pieghe del tubo neurale per spazio limitato: **flessura cefalica**, **flessura cervicale**
- Si formano cavità che costituiranno poi i ventricoli cerebrali:
  - **Prosocele**
  - **Mesocele**
  - **Rombocele**

- ❖ Sviluppo prosencefalo

- Dalla lamina alare (36° g) si forma il **telencefalo**
- Dalla lamina basale il **diencefalo**. Verrà poi diviso ulteriormente in **epitalamo**, **talamo**, **pretetto**, **ipotalamo** (da cui origina la **ghiandola ipofisaria**)
- **Vescicole ottiche** per rigonfiamento della lamina basale

- Nelle due vescicole telencefaliche destra e sinistra si formano delle cavità, i **telo celi laterali = ventricoli laterali**
- Il **telocele mediano** con il **dioccele** formerà il **3° ventricolo**
- Dalle vescicole telencefaliche si sviluppano i **lobi olfattivi** che faranno parte poi del **rinencefalo**
- al 3° mese le vescicole sono visibili come **emisferi cerebrali**. Ogni emisfero sarà suddiviso in **lobi: frontale, parietale, temporale, occipitale e lobo dell'insula**.
- Per migrazione delle cellule del neuro epitelio si formerà la corteccia cerebrale, costituita da più strati, ma che completerà lo sviluppo solo in età infantile.

#### ❖ Evoluzione mesencefalo

- La lamina alare del mesencefalo formerà le strutture implicate nell'elaborazione delle informazioni visive (collicoli della lamina quadrigemina)
- Il mesocele (cavità del mesencefalo) formerà l'acquedotto cerebrale di Silvio

#### ❖ Evoluzione del rombencefalo

Forma due strutture:

- **Metencefalo**: cranialmente, costituirà il ponte e il cervelletto. Il cervelletto comincia a svilupparsi intorno alla 4° settimana e completa lo sviluppo al 20° mese dopo la nascita circa.
- **Mielencefalo**: caudalmente, formerà il midollo allungato
- **Metacele e mieloccele** formeranno il 4° ventricolo

#### ❖ Sviluppo midollo spinale

- Origina dalla porzione caudale del tubo neurale, fino all'estremità coccigea.
- Alla nascita si estende fino alla seconda vertebra lombare
- E' costituito da quattro fasi:
  - Formazione del **canale dell'ependima** (per assottigliamento della cavità del tubo neurale)
  - Formazione delle **lamine alari** da cui originano le corna **dorsali** che diventeranno i **neuroni sensitivi**
  - Formazione delle **lamine basali** da cui originano le corna **ventrali** che diventeranno i **neuroni motori o somatici**. Tra i due vi sono **neuroni associativi di connessione**  
I prolungamenti che derivano da neuroni di moto fuoriescono dal midollo e formano le **radici motorie**.
  - Formazione della **zona marginale** da cui origina la **sostanza bianca**
  - Formazione della **zona intermedia** da cui origina la **sostanza grigia**

## SVILUPPO DELLA FACCIA

### ❖ Apparato faringeo

E' definito anche brachiale, genera organi della testa, del collo compresi il primo tratto dell'apparato digerente e respiratorio. E' costituito da:

- Anelli detti **archi**. Sono 5, numerati da I a VI perché il V regredisce immediatamente. composti ognuno da tutti i tre foglietti germinativi di cui:
- Il foglietto ectodermico forma i **solchi**
- Il foglietto endodermico forma le **tasche**
- Le giunzioni dei solchi e delle tasche produrranno la formazione delle **membrane branchiali**

### ❖ Archi faringei o branchiali

Ogni arco è composto da un asse di **mesoderma** prevalentemente proveniente dalle creste neurali. A partire dal secondo mese le pieghe degli archi scompaiono

- **I arco : mandibolare**
  - Ossa della faccia (principalmente mandibola e mascella), per ossificazione diretta dal mesenchima
  - Incudine e martello dalla **cartilagine di Meckel**
  - Muscoli masticatori
- **II arco : ioideo**
  - la staffa per ossificazione endocondrale dalla **cartilagine del Reichert**
  - Processo stiloideo
  - Porzione superiore dell'osso ioide
- **III arco :**
  - Grandi corna e corpo dell'osso ioide per ossificazione endocondrale
- **IV arco e VI arco**
  - Cartilagini della laringe

### ❖ Solchi faringei

In numero di 4 dall'ectoderma

- **I solco:** condotto uditivo esterno, porzione esterna membrana timpano
- **II, III e IV:** nessuna formazione. Il II alla 6° sett forma il seno cervicale che si oblitera

### ❖ Tasche faringee

- **I tasca:** tuba o tromba di Eustachio (orecchio medio), membrana timpanica e cavità timpanica
- **II tasca:** tonsilla palatina
- **III tasca:** abbozzi timo, parotidi inferiori
- **IV tasca:** parotidi superiori
- **VI tasca:** corpo ultimo branchiale, le cellule migreranno a formare le cellule C della tiroide

### ❖ Formazione della lingua

- Verso la 4° sett si formano degli abbozzi sulla porzione posteriore degli archi faringei che costituiranno il rivestimento della lingua:

- **Tubercolo impari** e due **tubercoli laterali** sul I arco faringeo, fondendosi formeranno gran parte del corpo della lingua
- **Copula** (regione mediana II arco) e **eminenza ipobranchiale** (III e IV arco) formeranno la radice della lingua.
- l'abbozzo endodermico della lingua si riempie di cellule provenienti dai **somiti occipitali**, mioblasti che origineranno la muscolatura scheletrica della lingua

#### ❖ Formazione della tiroide

- Dalla 4° sett a livello dello stomodeo invaginazione di endoderma forma il **foramen caecum**, separa il I arco dal II
- All'interno del foramen caecum scende l'abbozzo tiroideo fino alla 7° sett
- La tiroide produce ormoni sin dal 3° mese di sviluppo

#### ❖ Ghiandole salivari

- Parotidi: ectoderma
- Sottomandibolare: endodermica
- Sottolinguali: endoderma

#### ❖ Sviluppo della faccia

- Cresta neurale: tessuti scheletrici e connettivali della faccia
- La faccia si sviluppa intorno allo stomodeo
- 5 abbozzi si formano durante la 4° sett:
  - **Processo frontale** (dal tetto stomodeo)
  - **Due processi mascellari** (porzione laterale I arco)
  - **Due processi mandibolari** (dal I arco faringeo)
- Alla 4° settimana per ispessimento del foglietto ectodermico, al processo frontale si formano i **placodi olfattivi** (ispessiti dal mesoderma)
- **Processi nasali mediali e laterali**
- Fine 4° settimana: processi mandibolari si fondono: **mento** e **abbozzo del labbro inferiore**
- Fine 6° settimana: i processi nasali mediani si fondono: **massiccio mediano della faccia**
  - La parte superiore origina il setto nasale
  - Quella inferiore il filtro del labbro superiore
  - Quella intermedia i quattro incisivi superiori
  - Quella interna il palato primitivo
- Processi mascellari hanno 3 fusioni: labbro superiore e arco mascella. Fusione con processi mandibolari: minore apertura bocca. Formazione guance con processi nasali

#### ❖ Bocca primitiva

- È costituita da: stomodeo, porzione iniziale intestino primitivo anteriore, in comunicazione dal 24-26° g quando la membrana faringea si perfora
- 6° sett: cavità orale delimitata da processi mandibolare e mascellare → proliferazione epitelio: **creste labiale**
- Formazione di un solco delle creste: **vestibolo della bocca**

❖ Dal palato primitivo al definitivo:

il palato primitivo è la parte interna del processo intermascellare (proc. Frontonasale)

- La presenza lingua ostacola palato definitivo
- La membrana oro-faringea si perfora al 40° giorno
- Discesa lingua, formazione lamina che si fondono (10° sett)
- La porzione posteriore non ossifica: palato molle e ugola

❖ Cavità nasali

- Placodi olfattivi→processi nasali→cavità nasali
- Scomparsa membrana oronasale=cavità nasale
- 8°-9° sett: scende il processo nasale **setto nasale**
- Alla 10° sett setto nasale si fonde con palato secondario: **cavità nasali**
- **Coane:** comunicazione faringe
- **Cornetti nasali**

## FORMAZIONE APPARATO DIGERENTE

### ❖ Intestino primitivo:

- Si forma alla 4° sett di sviluppo, opera dei ripiegamenti embrionali: parte del sacco vitellino è incorporato (endoderma extraembrionale)
- Epitelio di rivestimento: endoderma
- Stomodeo e proctodeo: ectoderma
- Muscoli e connettivo: mesoderma laterale splancnico
- Suddivisione:
  - Intestino anteriore: **arteria celiaca** (membrana oro-faringea – duodeno)
  - Medio: **arteria mesenterica superiore** (duodeno – primi due terzi colon)
  - Posteriore: **arteria mesenterica inferiore** (colon – membrana anale)
- Intestino medio comunica con sacco vitellino: dotto vitellino
- Intestino posteriore con l'allantoide
- Allantoide e dotto saranno incorporati nel cordone ombelicale
- La splancnopleura durante i ripiegamenti avvolge l'intestino. I lembi restanti formano il **mesentere dorsale** (sospensione visceri). Diversi nomi: mesogastrio, mesoduodeno, mesodigiuno, mesentere ventrale, ecc.
- **Cavità peritoneale**: porzione addominale del celoma → organi intraperitoneali; organi retroperitoneali: rivestiti dalla somatopleura, divisi dalla cavità

### ❖ Intestino anteriore

- **Esofago**: dal diverticolo tracheale allo stomaco. Alla 7° sett formazione diaframma e suddivisione in esofago toracico e addominale
  - Tessuto muscolare sup: archi brachiali
  - Tessuto muscolare inf e connettivo: mesoderma splancnico
- **Stomaco**:
  - 4° sett: grande curvatura (dorsale) e piccola curvatura (ventrale)
  - Tra 7° e 8° sett: rotazione di 90° intorno all'asse del corpo → grande curvatura a sinistra e piccola curvatura a destra
  - Rotazione ventro-dorsale: grande curvatura in basso e piccola curvatura in alto.
  - **Mesogastrio** scende nella cavità: **grande omento**
  - Divisione della cavità peritoneale in: **piccola cavità peritoneale e grande cavità peritoneale**.
- **Duodeno**:
  - 4° sett: **gemme endodermiche**: abbozzi di fegato, cistifellea e pancreas
  - **Fegato e cistifellea**:
    - abbozzo epatico (22° g) si sviluppa nel mesentere ventrale → parenchima epatico, canalicoli biliari e dotto epatico. Dalla 4° sett attività emopoietica.
    - Diverticolo cistico (26° g) : cistifellea e dotto cistico (insieme al dotto epatico: coledoco).
    - 6° sett: il fegato entra in contatto col diaframma, la cui lamina inf diviene sierosa: **peritoneo viscerale** da cui deriva il legamento falciforme. Il mesentere ventrale forma il piccolo omento: legamento epatogastrico ed epatoduodenale.
  - **Pancreas**: 26° g: abbozzo dorsale, poi abbozzo ventrale con dotti escretori. L'abbozzo ventrale nel coledoco: ampolla del Vater

Alla 6° sett i due abbozzi si fondono e formano il pancreas. Cellule delle isole del Langerhans probabile origine dall'endoderma intestinale. La milza origina dal mesoderma laterale splancnico.

❖ Intestino medio:

- 5° settimana: intestino medio si allunga e forma l'ansa intestinale primaria, si ripiega ad U intorno all'arteria mesenterica superiore
- 6° sett: l'ansa fuoriesce dalla cavità dell'addome, cresce entro il cordone: ernia fisiologica dell'intestino
- Braccio superiore dell'ansa: intestino tenue. Braccio inferiore: intestino crasso
- Rotazione di 90° dell'ansa intorno l'asse dell'arteria. (tenue verso dx e colon verso sn)
- 8° sett: anse secondarie (digiuno e ileo)
- 10° sett: l'intestino rientra nell'addome
- Rotazione dell'ansa di 180°. Rotazione completa: 270°
- Colon ascendente e cieco dx
- Colon discendente sn, trasverso nel mezzo
- Tenue, trasverso e sigmoideo mantengono i mesenteri: immobil

❖ Intestino posteriore:

- L'ultimo terzo derivazione ectodermica.
- Fra la 4° e la 6° sett la cloaca si suddivide attraverso lo **sperone uro-rettale** in **seno urogenitale** e **retto**
- 6° sett: il setto uro-rettale si fonde con la membrana cloacale e forma: **membrana urogenitale** e **membrana anale**.
- **Perineo**: dove si fondono setto e membrana

Canalizzazione: 6° settimana → proliferazione endodermica, oblitterazione del tubo. Nelle settimane successive vacuolizzazione e ricanalizzazione. 9° sett: differenziamento epitelio.

## FORMAZIONE APPARATO RESPIRATORIO

- I rivestimenti sono di origine endodermica, connettivo, vasi e muscoli dal mesoderma laterale splancnico
- Cavità nasali e rinofaringe → apparato faringeo e stomodeo
- Albero respiratorio → intestino anteriore (doccia tracheale) → laringe, faringe, trachea, bronchi e polmoni.
- La doccia tracheale divide il tubo intestinale in: tubo tracheale e tubo intestinale, uniti in alto a livello della laringe
- Fine 4° settimana: parte inferiore del tubo tracheale **gemma bronchiale primitiva**, si divide in due **abbozzi dei bronchi primari**.

❖ Laringe

- **Aditus faringem**: tra IV e VI arco faringeo è una fenditura, il mesenchima che la circonda forma la **glottide primitiva**, che si oblittera e poi si ricanalizza alla 10° sett per diventare **corde vocali**
- L'**epiglottide** si sviluppa dal tratto inferiore dell'eminenza ipobranchiale

- La cartilagine laringea si forma dal IV e VI arco faringeo
- ❖ Trachea
  - Tra la 5° e la 6° sett, il tubo si allunga ed il mesenchima che lo circonda formerà gli anelli tracheali
  - Epitelio e ghiandole: endoderma
  - Cartilagine e muscoli: mesoderma splancnico
- ❖ Bronchi
  - 4° settimana: dalla parte terminale del tubo tracheale si formano due gemme: **bronchi primari**
  - 5° sett: dalla gemma di **destra** originano **3 bronchi secondari**. Dalla gemma di **sinistra** si formano **2 bronchi secondari**
  - 6° sett: ogni bronco secondario forma un **lobo**. Da ogni bronco secondario si ramificano i **bronchi terziari o segmentari** ( 10 a dx e 8 a sn)
  - Seguono alla fase bronchiale altri 4 periodi della fase polmonare (bronchioli e alveoli)
- ❖ Polmoni
  - Rivestimenti endodermici, connettivo, muscolare e cartilagine mesoderma splancnico
  - **Periodo pseudo ghiandolare:** II-IV mese: i **bronchi terziari** si ramificano in 16 ordini che poi diventano sempre più piccoli→**bronchioli terminali**
  - **Periodo canalicolare:** IV-VII mese: ogni bronchiolo terminale forma due o più **bronchioli respiratori:** pneumociti, **surfactant**
  - **Periodo sacculare:** VII-IX mese: ogni bronchiolo 3 alveoli primitivi (possibile sopravvivenza)
  - **Periodo alveolare:** fine gestazione- 8 anni di età: maturazione polmoni
- ❖ Cavità celomatica
  - Dopo la 4° sett il celoma intraembrionale è suddiviso in due dal septum transversum: **cavità pericardica** e **cavità peritoneale** in comunicazione tramite i **canali pericordioperitoneali**
  - **Cavità pleurica** con la crescita dei polmoni
  - Tra cuore e polmoni **pieghe pleuro-pericardiche**
  - Separazione della cavità pleurica da quella peritoneale alla 7° sett → diaframma
- ❖ Diaframma
  - Si forma per la fusione di:
    - Septum transversum
    - Le membrane pleuroperitoneali
    - Mesentere esofageo
    - Mesoderma delle pareti laterali del corpo
    - Il setto formerà la maggior parte, le altre strutture diventano muscoli

## APPARATO UROGENITALE

- ❖ Gametogenesi
  - Inizia alla 3° settimana → **cellule germinali primordiali**
  - E' suddivisa in tre periodi: embrio-fetale, neonatale-puberale e adulto
  - Avviene nelle gonadi (testicoli e ovaie)
- ❖ Gametogenesi embrionale
  - **Cellule germinali primordiali** (futuri gameti) proliferano tra l'allantoide e il sacco vitellino alla fine della **3° settimana**.
  - si spostano nelle gonadi in formazione e differenziano in ovogoni o pro spermatogoni
- ❖ Formazione gonadi
  - Durante la **5° settimana** dalla splancnopleura accanto al mesonèfro, ispessimenti **creste gonadiche** (future gonadi)
  - Le cellule germinali primordiali incorporate in cordoni di cellule (dalla splancnopleura) **cordoni sessuali primordiali**
  - Proliferazione di cellule dal mesoderma intermedio e dal mesonèfro diventeranno cellule somatiche della gonade
  - Fino alla 6° settimana gonadi maschili e femminili sono indistinguibili
  - Il differenziamento dipende maggiormente da geni presenti sul cromosoma Y
- ❖ Differenziamento testicoli
  - **6°- 7° settimana**: i cordoni sessuali primitivi si distaccano dall'epitelio celomatico e nella zona midollare del testicolo si accrescono definendo i **cordoni seminiferi**
  - Le cellule germinali primordiali si differenziano in **prospermatogoni**
  - Dopo intensa proliferazione intorno al 5° mese i prospermatogoni entrano in quiescenza
  - **Le cellule del Sertoli** provenienti dalla splancnopleura circondano i pro spermatogoni
    - Produrranno la proteina **fattore anti-mülleriano**
  - I cordoni seminiferi formano delle anse e le porzioni terminali diventano la **rete testis**
  - Attorno ai cordoni si differenziano **cellule miodi** (mesonèfro)
  - Tra i cordoni si differenziano cellule endocrine **cellule del Leyding** (mesonèfro)
    - Produrranno **testosterone**
  - Uno strato di connettivo **tonaca albuginea** divide i cordoni dall'epitelio celomatico
  - L'epitelio celomatico si appiattisce per formare il mesotelio
  - **fattore anti-mülleriano** e **testosterone** indurranno lo sviluppo del testicolo, delle vie genitali e dei genitali esterni
  - **20° settimana**: discesa dei testicoli nello scroto attraverso i canali inguinali
- ❖ Differenziamento delle ovaie
  - Non istologicamente identificabile fino alla 10° settimana
  - Regione midollare: i cordoni si disperdono
  - Regione corticale: i cordoni formano i **cordoni sessuali secondari**
  - L'epitelio celomatico forma il mesotelio dell'ovaio, ed il connettivo sottostante forma la **tonaca albuginea**
  - Le cellule germinali primordiali all'interno dei cordoni formano gli **ovogoni** (5-7 milioni al 5° mese)
  - Prima divisione meiotica → **ovociti primari** → arresto in **diplotene (diploctotene)**
  - Gli ovociti circondati da cellule somatiche dei cordoni sessuali: **cellule follicolari**

- Tra il 5°-9° mese si sviluppano i **follicoli primordiali** (4-5 cellule follicolari, ognuna racchiude un ovocito)
  - Prima della nascita discesa delle ovaie dalla parete addominale alla pelvi
- ❖ **Formazione delle vie genitali**
- Fino alla 6° settimana la morfologia delle vie genitali è uguale nei due sessi
  - **4° settimana:** da ogni mesonefro cordoncino di cellule che si canalizza: **dotto mesonefrico o di Wolff**, ogni dotto sbocca nella cloaca
  - **Alla 6° settimana:** dal mesoderma laterale al lato esterno di ogni dotto di Wolff si forma una piega → **dotto paramesonefrico o di Müller:** ogni estremità superiore finisce nel celoma, quella inferiore passa sul dotto di Wolff e si fonde al contro laterale, cloaca
  - **Dalla 7° settimana** diverso sviluppo dei dotti di Wolff e di Muller a seconda del sesso
  - Nel maschio all'8° sett le cellule del Leyding producono testosterone e diidrotestosterone → differenziamento del dotto di Wolff in **epididimo** e **dotto deferente** e sviluppo di genitali esterni
  - Le cellule del Sertoli producono ormone antimülleriano inibisce lo sviluppo dei dotti di Müller
- ❖ **Vie genitali maschili (condottini efferenti, epididimo, dotto deferente, uretra e ghiandole annesse)**
- Si formano dai prolungamenti dei cordoni seminiferi
  - 15-20 tubuli del mesonefro diventano i condottini deferenti
  - Il dotto di Wolff diventa epididimo nella porzione vicina al testicolo e dotto deferente
  - Dal seno urogenitale (porzione della cloaca) dotto eiaculatore dell'uretra peniena, continua con l'uretra peniena
  - L'uretra prostatica origina dalla porzione ventrale del seno urogenitale, la peninea dalle pieghe uretrali
- ❖ **Vie genitali femminili (ovidutti o tube del Falloppio, utero, vagina)**
- Da ogni lato del dotto di Wolff si forma il **dotto paramesonefrico o di Muller** (invaginazione dell'epitelio celomatico)
  - Porzione craniale del dotto di Muller → **ovidutto**
  - Caudalmente i dotti di Muller si fondono → **utero, regione superiore vagina**
  - Seno urogenitale (che deriva dalla cloaca) → **regione inferiore vagina**
- ❖ **Formazione organi genitali esterni**
- Maschili (pene, uretra, scroto)
  - Femminili (piccole labbra, grandi labbra, clitoride, vestibolo vagina)
  - Dalla 5° all'8° sett morfologia molto simile
  - Alla fine della **5° settimana** ai lati della membrana cloacale → rilievi: **pieghe cloacali**, si fondono: **tubercolo genitale**
  - Formazione perineo → le pieghe urogenitali si dividono: **pieghe uretrali e pieghe anali**
  - Ai lati delle pieghe uretrali: **rigonfiamenti genitali** (cercini labio-scrotali), perforazione membrana urogenitale
  - Dopo la **12° settimana:** differenziamento ormone-dipendente
  - Maschio:
    - Il tubercolo si allunga → **pene**
    - Pieghe uretrali → racchiudono la doccia uretrale: **uretra peniena**

- Rigonfiamenti genitali, si fondono → **scroto**
- Femmina:
  - Tubercolo → **clitoride**
  - Cavità del seno urogenitale → **vestibolo vagina**
  - Pieghe uretrali → **piccole labbra**
  - Rigonfiamenti genitali → **grandi labbra**

## SISTEMA URINARIO

### ❖ Sviluppo dei reni

- Mesoderma intermedio → **corde nefrogene** cordoni cellulari
- In direzione cefalo-caudale, così come temporalmente tre diversi sistemi renali: **pronefri**, **mesonefri** (transitori) e **metanefri**
- **4° settimana**: da ogni corda per frammentazione si formano 5-7 **nefrotomi** (degenerano già a fine sett),
- Ai nefrotomi si associa un **dotto pronefrico** → **dotto mesonefrico (o di Wolff)** si apre nella cloaca
- Il mesenchima sottostante le corde → **tubuli mesonefrici** (estremità dorsale si apre nel dotto di Wolff; l'estremità opposta circonda il glomerulo : capillari dell'aorta dorsale) = **capsula di Bowman**
- **Tubuli mesonefrici + dotto di Wolff = mesonefro**
- Nel maschio tubuli mesonefrici → condottini efferenti; dotti di Wolff → epididimi, dotti deferenti e vescichette seminali
- Nella femmina: sia tubuli mesonefrici che dotti degenerano per apoptosi
- **5° settimana**: dal dotto di Wolff ogni **gemma ureterica** penetra nella massa di mesenchima non frammentata (**blastema metanefrico** dal mesoderma intermedio)
- **Dotti collettori**: ramificazioni della gemma ureterica.
- **Tubuli renali dei nefroni**: generano dall'ammasso di cellule mesenchimali attorno alle estremità dei dotti (**sistema escretore**)
- sistema escretore origina dal blastema metanefrico, il sistema collettore dalla gemma ureterica

### ❖ Sviluppo ureteri

- **Ureteri** : dalle gemme ureteriche sporgono dal dotto di Wolff e poi si aprono nei dotti mesonefrici. Successivamente si aprono nella parete della vescica.
- **Vescica**: dal seno urogenitale (endodermica)
- **Uretra prostatica**: porzione inferiore del seno urogenitale (endodermica)
- **Trigono vescicale**: dalla divisione della cloaca sulla parete posteriore incorporazione di t. mesodermico
- Gli ureteri si aprono nella vescica, i dotti di Wolff nell'uretra (più in basso)
- Il mesoderma del trigono sostituito da endoderma

### ❖ Ascesa dei reni

- L'abbozzo si trova a livello della pelvi
- Al **2° mese** i reni scendono a livello delle prime quattro vertebre lombari, con rotazione di quasi 90°. L'ilo diventa ventrale.

## APPARATO CIRCOLATORIO

- ❖ Formazione vasi sanguigni: vasculogenesi ed angiogenesi  
il sistema circolatorio è il primo dei sistemi a formarsi (**3° settimana** quando l'embrione è troppo grande perché le necessità nutrizionali siano soddisfatte solo mediante diffusione)
  - I primi vasi si formano nel **mesoderma extraembrionale splancnico**
  - Vasi e abbozzo del cuore: dal **mesoderma intraembrionale**
  - Sia i vasi extra che intra embrionali si formano per **vascuologenesi**:
    - Dal mesoderma → **angioblasti** e **emangioblasti** in gruppi → **isole sanguigne**
    - Gli angioblasti esterni → **cellule endoteliali** (parete vaso)
    - Angioblasti interni → **eritrociti primitivi**
    - **Angiogenesi**: i vasi formati si allungano, si ramificano e prendono contatto . i vasi extraembrionali (corion e sacco vitellino) si uniscono a quelli intraembrionali.
    - Altri tessuti si appongono a completare la parete del vaso
- ❖ Formazione cellule del sangue
  - Gli eritrociti primitivi possiedono il nucleo e producono emoglobina fetale ed embrionale, maggiore affinità per O<sub>2</sub>
  - Emoglobina adulta inizia ad essere prodotta dal **4° mese**
  - **Emopoiesi intravasale**, prima forma di emopoiesi nel mesoderma extraembrionale splancnico (solo eritrociti primitivi)
  - Le **cellule staminali emopoietiche** del sacco vitellino possono generare anche granulociti, monociti anche se nell'embrione non mostrano tale capacità
  - **5°-6° settimana emopoiesi epatica** (eritrociti definitivi, megacariociti, leucociti), i **linfociti T** cominciano a differenziarsi nel timo.
  - Le **HSCs del fegato** non si formano al suo interno, ma vi migrano attraverso la circolazione, dopo essersi formate nell' **AGM** (Aorta, Gonade, Mesonefro) (splancnopleura)
  - **Metà periodo embrionale**: l'emopoiesi passa al **midollo osseo** (sede definitiva dell'emopoiesi)
- ❖ Sviluppo organi linfoidi
  - **Midollo osseo**: produzione di linfociti B e precursori di linfociti T
    -
  - **Timo**: linfociti T maturi
    - Dalla proliferazione di cellule dell'endoderma (III tasca brachiale)
    - Dalla **10° settimana** si differenziano i linfociti T
  - Organi linfoidi secondari: **tonsille** (endoderma intestino primitivo), **milza** (stroma da cellule mesenchimali del mesogastrio dorsale), **linfonodi** (cellule mesenchimali, lungo i vasi linfatici in formazione, per gemmazione dell'endotelio delle vene). Visibili tra l'8° e l'11° sett; **placche di Peyer** (aggregazione di linfociti e cellule dendritiche al disotto della mucosa dell'intestino tenue)
- ❖ Sviluppo del cuore
  - Il cuore **19° giorno**: due tubicini di angioblasti dal **mesoderma splancnico** nella regione craniale
  - 19°-23° gg
    - Dal mesoderma splancnico → angioblasti → **angiociti** (precursori tessuto cardiaco)

- Rete di vasi sanguigni → **tubi endocardici** (dx e sn) e **due vasi longitudinali: aorte dorsali**, si connettono
- La regione centrale dell'area cardiogenica ruota in 48 ore: posizione dorsale alla cavità pericardica, superiore al diaframma e ventrale all'intestino anteriore
- La splancnopleura avvolge i tubi, formando **miocardio, epicardio viscerale**.
- La somatopleura forma l'**epicardio parietale**
- Tra miocardio ed epicardio: gelatina cardiaca
- Distinzione di quattro regioni: **bulbo, ventricolo primitivo, atrio primitivo e seno venoso** (il bulbo si collega al I arco aortico mediante il sacco aortico)
- **22°-23° g**: prime contrazioni irregolari
- **23°-28° gg**
  - Il cuore si allunga: forma a S
  - Il mesocardio dorsale scompare (collegamento con i vasi)
  - Espansioni :
  - **Bulbo (tronco, cono e segmento ventricolare (ventr dx) )**
  - **Ventricolo primitivo (ventr sn)**
  - **Atrio primitivo (atrio dx e sn)**
  - **Seno venoso (corno dx e sn)**
  - Bulbo a destra, ventricolo primitivo a sinistra, atrio primitivo e seno venoso in alto e dietro
  - **Canale interventricolare primitivo** congiunge bulbo e ventricolo primitivo
  - **Canale atrioventricolare**: comunicazione atrio primitivo e ventricolo primitivo
  - Sulla superficie dell'endocardio si formano le trabecole.
- **Circolazione sanguigna alla fine della 4° settimana**:
  - Il cuore è un tubicino ripiegato
  - Atri e ventricoli indivisi
  - Flusso sanguigno unidirezionale:
  - Dalle vene ombelicali il sangue ossigenato giunge nel seno venoso, il sangue passa nell'atrio primitivo (orifizio senoatriale) e al ventricolo primitivo, al bulbo ed infine al sacco aortico. Aorte dorsali: nel corpo dell'embrione (arterie intersegmentali), e nel sacco vitellino: arteria vitellina. Arterie ombelicali: torna alla placenta per essere riossigenato.
  - Sangue venoso: dalle vene cardinali e vitelline
  - Contrazioni: ca 100 battiti al minuto

❖ Cuore: 5°-8° settimana

❖ Cambiamento seno venoso e vene associate

- Seno venoso si apre nell'atrio primitivo mediante l' **orifizio seno atriale**
- **Corno destro** riceve: **vena vitellina destra, vena cardinale dx e vena ombelicale dx**
- **Corno sinistro** riceve: **vena cardinale sn, vena vitellina sn e vena ombelicale sn**
- Dalla 5° settimana: la circolazione viene spostata progressivamente a dx
- Corno destro: incorporato dall'**atrio destro** → **sinus venarum** (parte liscia)
- Corno sinistro: regredisce → **vena obliqua di Marshall** dell'atrio sinistro e **seno coronario**
- **Vena cardinale ant dx** → **vena brachicefalica dx** e con la comune dx **vena cava superiore**

- **Vena cardinale ant sn** → si anastomizza con la controlaterale e poi regredisce
- **Vena cardinale post** → vasi del mesonefro
- **Vena vitellina dx** → tratto terminale della **vena cava inferiore** (sbocca nel sinus venarum dove acquista la valvola di Eustachio, dalla valvola senoatriale sn)
- **Vena cava inf:** origina dai residui venosi di: **vena vitellina dx, vena sottocardinale dx, vena sopracardinale dx e vene cardinali post dx e sn**

❖ Cambiamenti negli atri

❖ ATRIO DESTRO DEFINITIVO:

- Incorporazione del corno destro nell'atrio primitivo dx
- Sinus venarum: accedono la vena cava inferiore e superiore ed il seno coronario
- Regione trabecolata: auricola destra
- **Cresta terminalis** (internamente) e **sulcus terminalis** (esternamente) separa le due regioni
- Le valvole destra e sinistra del seno coronario si fondono → **septum spurium**
- La valvola di destra → **valvola del seno coronario e della vena cava inferiore**
- Valvola di sinistra → **septum secundum**

❖ ATRIO SINISTRO DEFINITIVO

- 4° settimana: estroflessione dall'atrio primitivo: abbozzo vena polmonare → **quattro vene polmonari**
- 5° sett: il tronco e le prime due ramificazioni della vena polmonare → regione liscia dell'atrio sinistro, posteriormente
- Trabecole e auricola sinistra

❖ Suddivisione atri:

- 4° settimana: setto a forma di semiluna **septum primum**, non separa completamente gli atri: **ostium primum**
- Al disotto dell'endocardio: **cuscinetti endocardici** lungo il canale atrioventricolare, si fondono e formano il **septum intermedium** → **canale atrioventricolare destro e sinistro**
- 6° settimana: septum primum si fonde con il septum intermedium: **chiusura dell'ostium primum**
- Dal septum primum si forma una nuova apertura: l'**ostium secundum**, di struttura muscolare
- Il **septum secundum** cresce verso il septum intermedium, senza raggiungerlo → **forame ovale o di Botallo**
- le due aperture sfalsate: ostium secundum e forame ovale permangono per tutta la gravidanza. Residuo del septum primum e septum secundum → **valvola del forame ovale**

❖ Ventricolo destro e sinistro definitivi:

- **4°-5° settimana:** definizione morfologica e separazione dei ventricoli
- Ventricolo destro: bulbo e parte destra del cono
- Ventricolo sinistro: ventricolo primitivo e parete sinistra del cono
- Trabecole sulla superficie laminare → muscoli papillari, corde tendinee

- Avvicinamento e parziale fusione delle pareti mediali: **setto muscolare interventricolare**, restano in comunicazione in corrispondenza di una piccola apertura: **forame interventricolare** (chiusura alla 5° sett : parte membranosa del setto)
- Formazione del setto aortico-polmonare
  - Fine della 4° settimana: **cresta superiore destra del tronco** e **cresta inferiore sinistra del tronco** si fondono: **setto del tronco**→ il canale è diviso in due metà: primo tratto dell'aorta e del tronco polmonare
  - In basso le creste del tronco si continuano con le **creste del bulbo**: setto a spirale **setto aortico-polmonare**
  - **Cono arterioso o infudibolo**: origine dell'arteria polmonare (ventricolo destro)
  - **Vestibolo aortico**: origine dell'aorta (ventricolo sinistro)
  - L'aorta inizialmente si trova post, e l'arteria polmonare anteriormente, prendono posizioni opposte
- Allineamenti: la regione sinistra si muove verso destra : allineamento del canale atrioventricolare destro con ventricolo destro, canale atrioventricolare sinistro con ventricolo sinistro, ventricolo sinistro con origine dell'aorta. Alla 6° settimana allineamenti definitivi

#### ❖ Sviluppo valvole cardiache

- **Valvola di Eustachio** (della cava inf) e **valvola di Tebesio** (del seno coronario) dalle valvole seno-atriali
- **Valvole atrio-ventricolari**: dopo la fusione dei cuscinetti endocardici gli orifizi sono circondati da mesenchima ed endocardio, a contatto con trabecole e tessuto muscolare. Le trabecole degenerano ma quelle rimanenti formano due lembi a sinistra (**valvola bicuspidale o mitrale**) e tre a destra (**valvola tricuspide**). **Corde tendinee** e **muscoli papillari**
- **Valvole semilunari**: all'origine di aorta e arteria polmonare, dal mesenchima delle creste tronco-coniche→ si modellano con morfologia a nido di rondine: cavità rivolta verso il vaso e convessità verso il ventricolo

#### ❖ Cuore alla fine del periodo embrionale:

- Posizione quasi orizzontale all'interno della cavità pericardica
- Contrazione intorno ai 140 battiti /min
- Sistema di afflusso (vena cava sup ed inf)
- Sistema di efflusso ( aorta e tronco polmonare)
- Atrio destro: riceve i ritorni venosi sistemici (vena cava sup e inf); forame ovale si introflette nell'atrio sinistro
- Atrio sinistro: riceve scarso ritorno venoso polmonare (4 vene polmonari)
- Ventricolo sinistro: con valvola bicuspidale i continuità con la radice aortica. Arteria polmonare, decorso quasi orizzontale, anteroposteriore. Aorta decorre posteriormente e verso l'alto
- Dotto arterioso di Batollo: ampia comunicazione interatriale, con il foramen secundum: il sangue proveniente dalla vena cava inferiore ricco di ossigeno si porta direttamente nell'atrio sinistro e dal ventricolo sinistro direttamente nel grande circolo.
- L'aorta discendente porta sangue poco ossigenato proveniente dalla cava superiore, dalla arteria polmonare nell'aorta.

- ❖ Sistema arterioso:
  - Arterie ombelicali: trasportano sangue poco ossigenato alla placenta (branche delle aorte dorsali) → arterie iliache interne, arterie viscerali superiori
  - Arterie vitelline: irrorano il sacco vitellino → arterie del tratto gastrointestinale
- ❖ Sistema venoso:
  - Dalla 5° alla 7° settimana un nuovo sistema venoso: vene sottocardinali, sacrocardinali, e supracardinali
- ❖ Circolazione sanguigna durante il periodo fetale:
  - Sangue ossigenato dalla placenta → vena ombelicale sinistra → dotto venoso → vena cava inferiore → atrio destro
  - Una parte finisce nel fegato attraverso i sinusoidi epatici → vena cava inferiore
  - Atrio destro → forame ovale → ostium secundum → atrio sinistro → ventricolo sinistro → aorta ascendente
  - Distribuzione mediante arterie brachiocefaliche
  - La parte inferiore del corpo irrorata maggiormente dal ventricolo destro tramite arteria polmonare, dotto di Batollo.
  - Sangue poco ossigenato: vena cava inferiore → atrio destro → ventricolo destro → tronco polmonare → aorta discendente → arterie ombelicali e placenta
  - Sangue ossigenato entra nell'atrio destro attraverso la cava inf e quello deossigenato attraverso la cava superiore: due correnti emodinamicamente separate, scarsa miscelazione.

## LA PLACENTA

- Componente embriofetale: deriva dal crion frondosum. Limitata da una lamina connettivale : **placca corionica**
  - Componente materna: dalla decidua basale, con 10-30 rigonfiamenti: **cotiledoni materni**
  - Tra decidua e placca corionica **spazi intervillosi** ricchi di sangue materno
  - Sangue materno e sangue embrio-fetale sono divisi da un tessuto proveniente dal corion: placenta emocoriale
  - **Placenta primitiva:** villi su tutta la superficie
  - **Placenta definitiva:** villi sulla porzione embrionale del corion
- ❖ Placenta primitiva
- Alla fine della 2° settimana rudimentale placenta: villi secondari del corion (per tutta l'estensione) e lacune sanguigne
  - **Villi secondari:** la superficie è composta da **sinciziotrofoblasto**, sul citotrofoblasto, che riveste il mesoderma extraembrionale
  - **3° settimana:** nel mesoderma dei villi vasi sanguigni → **villi terziari**
  - Le cellule del citotrofoblasto proliferando perforano lo strato sinciziale superiore, si inseriscono nella decidua: **guscio citotrofoblastico** (ancora il corion all'endometrio)
  - **Villi ancoranti:** ancorano il guscio al corion. Da essi si ramificano i **villi fluttuanti**, si addentrano nelle lacune sanguigne
  - **4° settimana:** il sistema dei vasi dell'embrione e quelli dei villi si collegano
  - Dilatazione dei capillari, assottigliamento del connettivo circostante: adesione al sinciziotrofoblasto
  - Dal citotrofoblasto differenziano cellule giganti: quelle che invadono la decidua sono le **interstiziali** quelle che invadono le arterie spirali uterine sono dette **endovascolari**
  - Condizioni di differenziazione: ipossia tipica della placenta ad inizio gestazione
- ❖ Placenta definitiva
- **3° mese:** i villi della decidua capsulare scompaiono. I villi della decidua basale diventano folti
  - Si formano dei tronchi villosi: **cotiledoni embrionali**
  - **Corium frondosum:** zona del polo embrionale in cui compaiono i villi. La parte restante è il **corium laeve**
  - **Decidua capsulare** e **decidua parietale** (opposte) si accollano e formano la **decidua vera**
  - La placenta definitiva è composta dalla decidua basale e dal corium frondosum
  - **4°-5° mese:** dalla placca deciduale si estendono verso la placca corionica, senza raggiungerla i **cotiledoni materni**, non corrispondono a quelli embrionali (ogni tronco villoso con vasi)
  - Accrescimento placenta. Fine gravidanza diametro 15-20 cm e spessore 3 cm
- ❖ Reazione deciduale
- Avviene nella zona della mucosa uterina in contatto con il sinciziotrofoblasto
  - Le cellule della mucosa uterina diventano più grandi, si idratano e producono glucidi, proteine, lipidi e sostanze di riserva (per induzione dal trofoblasto)

- Le cellule del trofoblasto producono citochine, ormoni.
  - Diversi nome delle regioni interessate dalla reazione deciduale
    - **Decidua basale**: dove è avvenuto inizialmente l'impianto
    - **Decidua capsulare**: parte restante che circonda il prodotto del concepimento
    - **Decidua parietale**: resto della parete uterina che con il tempo subisce la reazione deciduale
  - Al momento del parto le decidue sono espulse insieme alla placenta
- ❖ Allantoide e sacco vitellino
- Allantoide: da un diverticolo dell'endoderma posteriormente alla membrana cloacale
  - Occupa poi il celoma extraembrionale (nel peduncolo di connessione)
  - In contatto col corion (si identifica con il trofoblasto dopo che questo è stato rivestito internamente dalla somatopleura): **vasi allanto-coriali**
  - Sacco vitellino ed allantoide non hanno precise funzioni ma sono indispensabili per lo sviluppo dell'embrione
  - 3° sett: prima emopoiesi nel mesoderma del sacco vitellino
  - Nella prima fase la circolazione tra allantoide e corion è assicurata dai vasi del sacco vitellino, poi dai capillari dell'allantoide
  - Vasi dell'allantoide → vene ed arterie ombelicali
  - La porzione intraembrionale → **uraco** (dalla vescia all'ombelico) → **legamento ombelicale mediano**
- ❖ Cordone ombelicale
- Collega l'embrione alla madre
  - Alla fine della 2° settimana l'embrione è sospeso nella cavità corionica → **peduncolo di connessione** in cui si inserisce l'allantoide
  - Fine della 3° settimana: nel peduncolo i primi vasi → **peduncolo ombelicale**
  - **Cordone ombelicale primitivo** (rivestito da membrana amniotica): in seguito all'avvicinamento del dotto vitellino e del peduncolo di connessione all'allantoide e al canale che collega le cavità celomatiche intra- ed extra-embryonali
  - **Anello ombelicale primitivo**: giunzione tra amnios e ectoderma
  - **Ernia fisiologica**: alcune anse dell'intestino sono momentaneamente extraembryonali
  - **Cordone ombelicale definitivo**: fine **3° mese**, quando le anse ritornano nella cavità addominale, allantoide, dotto e vasi vitellini si obliterano.
  - A sviluppo completo circa 50 cm di lunghezza, spesso è eccentrico rispetto alla placenta
  - All'interno del cordone ombelicale si formano 2 arterie e 2 vene, immersi nella **gelatina di Warthon** (impedire costrizioni, connettivo lasso)
  - **Falsi nodi**: rigonfiamenti dovuti all'avvolgimento dei vasi intorno al cordone
- ❖ Circolazione placentare
- Sangue materno arterioso riversato negli spazi intervillosi → villi coriali fetali (differenza di pressione, elevata nelle arterie spirali e bassa nelle lacune). Negli spazi intervillosi scambio di metaboliti.
  - Nelle vene endometriali pressione ancora più bassa: il sangue è risucchiato per uscire dalla placenta.

- I villi della placenta sono vascolarizzati dalle arterie ombelicali (sangue venoso reflu del feto alla placenta) e dalle vene ombelicali (sangue arterioso dalla placenta al feto)
- Non c'è mescolamento tra sangue materno e sangue fetale → **barriera emato-placentare**: rivestimento endoteliale di vasi fetali, tessuto connettivo dell'asse del villo, strato citotroblastico e sincizio.
- Dal 4° mese stretto contatto tra sincizio e endotelio: notevole velocità di scambio, angiogenesi, reazione deciduale e dilatazione arterie spirali dell'utero.
- Le cellule del trofoblasto producono fattori angiogenici/antiangiogenici e vaso dinamici (crescita vasi sanguigni) **VEGF**
- Le lacune contengono circa 150ml di sangue continuamente rinnovato

#### ❖ Funzioni della placenta

- Sintesi di: glicogeno, colesterolo, acidi grassi
- Scambi metabolici: per diffusione semplice (ossigeno, anidride carbonica); osmosi (acqua, sia nel sangue che nell'amnios); diffusione facilitata (elettroliti come sodio, potassio e cloro); diffusione facilitata (glicogeno a partire dal glucosio); proteine scisse in amminoacidi come i lipidi, trasporto attivo, gli anticorpi trasmessi senza essere degradati
- Passaggio di anticorpi: per pinocitosi → immunità passiva
- Filtro per parassiti del sangue, meno efficace per virus, batteri e sostanze tossiche. Virus HIV a volte può infettare il feto.
- Organo endocrino (fino alla 7° settimana è il corpo luteo)
  - Le cellule del trofoblasto producono hCG → stimolazione del corpo luteo a produrre progesterone → mantenimento della fase secretiva dell'endometrio
  - Influenza dell'ematopoiesi, la risposta immunitaria al feto
  - Produzione ormoni proteici:
    - **gonadotropina corionica umana (hCG)**,
    - **lattogeno placentare umano** o **somatomammotropina corionica umana** stimola lo sviluppo della mammella,
    - **tireotropina corionica umana** azione TSH-simile, aumento della secrezione dell'ormone tiroideo
    - **corticotropina corionica umana** aumenta livelli di colesterolo e progesterone
  - produzione ormoni steroidei:
    - **progesterone**: mantenimento e prosecuzione gravidanza
    - **estrogeni (estriolo)**: aumento del flusso del sangue utero-placentare, crescita uterina, sviluppo della ghiandola mammaria