

Basi della funzione riproduttiva.

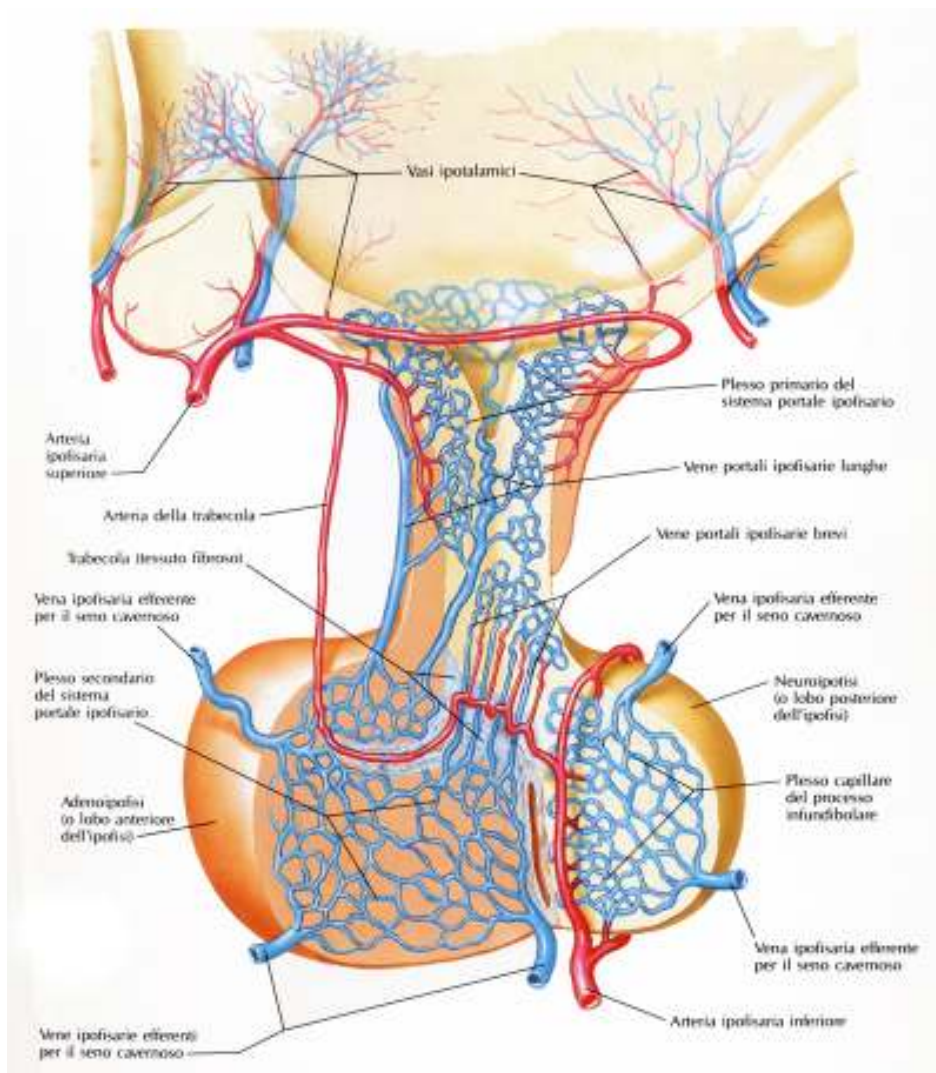
Nessuno degli organi, che partecipano alla secrezione ormonale, in qualche modo coinvolta, con la nostra funzione riproduttiva, agisce indipendentemente dagli altri.

La funzione riproduttiva è controllata da correlazioni neuro-ormonali. Cioè dal SN e dal sistema ormonale endocrino, quindi neurotrasmissione sinaptica e secrezione ormonale integrata.

Il substrato anatomico-fisiologico di questa affermazione è che i neuroni riversano nel circolo generale sostanze biologicamente attive (neurotrasmettitori, neuromodulatori) capaci di stimolare funzioni ghiandolari e quindi secrezioni ormonali, gli stessi ormoni loro volta, grazie alla presenza di siti recettivi nelle strutture nervose, riescono a modulare l'attività neuronale.

Nel sistema nervoso le zone più importanti per la regolazione della funzione riproduttiva sono l'ipofisi e l'ipotalamo.

L'ipotalamo con la sua capacità di rispondere a stimoli provenienti dal SNC e dal SNP, è in grado di esercitare la sua azione attraverso i suoi neurotrasmettitori. Questi neurotrasmettitori sono trasportati all'ipofisi attraverso la neuroipofisi e quindi via sinaptica oppure attraverso il sistema portale ipofisario.



Nella circolazione sistemica le arterie si suddividono fino ai capillari che poi si trasformano in venule e in vene. Quando dopo una capillarizzazione o arteriosa o venosa esista una ricapillarizzazione nuovamente o arteriosa o venosa, siamo di fronte ad un sistema portale o porta. Esistono tre sistemi porta: quello renale arteria-arteria (glomerulo) e quello epatico e ipofisario vena-vena.

Il sistema portale ipofisario sicuramente è un sistema di controllo sia sulla produzione ipotalamica sia ipofisaria, in un continuo equilibrio tra stimolo e risposta sia ormonale che sinaptica.

Nelle ultime ricerche, per quanto riguarda il controllo del ciclo mestruale, prende sempre più interesse e importanza la secrezione follicolare di ormoni steroidei e peptidici. Questi ormoni prodotti all'interno del follicolo dominante, destinato ad andare incontro all'ovulazione, svilupperebbero un'azione di feed-back sull'ipofisi anteriore che veicolerebbe le tappe endocrine che portano all'ovulazione. In questa visione il ruolo dell'ipotalamo rimane il controllo dell'operatività dell'intero sistema non la scelta delle tappe funzionali.

Il SNC: corteccia, zona limbica sopraipotalamica etc. sensibile agli stimoli esterni ed interni elabora risposte producendo sostanze: neurotrasmettitori e neuromodulatori. Queste sostanze sono:

- Derivate dalle monoamine e possono essere di tipo *catecolaminergico* tipo noradrenalina e dopamina, o *serotoninergico* tipo serotonina.
- Derivate dagli aminoacidi con azione sia stimolante che inibente tipo acetilcolina e acido g-aminobutirrico, GABA, glicina.
- Derivate dall'ossido nitrico, sembra che abbiano azione di rilascio di GnRH ipotalamico.

L'ipotalamo appartiene ancora al SNC ma, da un punto di vista funzionale, i suoi neuroni sono capaci di ricevere segnali che arrivano dalle strutture nervose superiori e quelli che derivano dalle varie ghiandole endocrine: gonadi e ipofisi. Queste informazioni che provengono dalle gonadi e dall'ipofisi verranno trasformati nell'ipotalamo in ormoni e cioè in sostanze che esplicano anche una azione locale ma, soprattutto, agiscono perché vengono immessi nella circolazione del sangue.

L'ipotalamo da questo punto di vista è il punto di connessione tra il SNC e SE da cui dipende la funzione riproduttiva dell'uomo e della donna.

Gli ormoni ipotalamici hanno prevalentemente struttura polipeptidica e agiscono sulla sottostante ghiandola ipofisi che è situata nella sella turcica sfenoideale.

L'ipofisi anteriore o adenoipofisi è collegata all'ipotalamo da un sistema circolatorio, il sistema portale, nel quale vengono immessi ad opera di sinapsi neuro-vascolari ormoni ipotalamici che arrivano così all'ipofisi. Attraverso questo stesso sistema, per via retrograda, gli ormoni prodotti dall'ipofisi possono arrivare all'ipotalamo e influenzarne la funzione. Gli ormoni ipotalamici determinano a livello ipofisario la sintesi, l'accumulo e quindi la dismissione nel sangue di una serie di prodotti ipofisari che sono chiamate in genere tropine. Sono dette tropine in quanto agiscono su altre ghiandole endocrine nell'ambito di funzioni dipendenti da quella ipofisaria: ovaio, testicolo, tiroide, accrescimento, funzione corticosurrenalica, funzione mammaria.

Per questo motivo i polipeptidi ipotalamici sono indicati come Releasing Hormones cioè RH o RF Releasing Factors, cioè ormoni che stimolano la dismissione ovvero l'ingresso nel circolo ematico degli ormoni ipofisari.

Inizialmente si credeva che ci fossero due releasing hormones differenti e separati per l'FSH (follicle stimulate hormone) e per l'LH (luteizing hormone). Da studi più aggiornati si ritiene che esista un solo GnRH per entrambe le gonadotropine ipofisarie. La scelta della produzione

di LH o FSH da parte dell'ipofisi su uno stimolo unico da parte di un solo GnRH, è dovuto alle influenze modulanti dell'ambiente ormonale, specificatamente dell'effetto feed-back degli steroidi sull'ipofisi anteriore (ovaio).

Gli ormoni prodotti dall'ipotalamo sono:

- GnRH, releasing hormone per le due gonadotropine ipofisarie, LH e FSH. Ormone gonadotropo.
- TRH, releasing hormone per la produzione della tireostimolina ipofisaria. Ormone tireotropo.
- GHRH, releasing hormone per la produzione dell'ormone della crescita ipofisario.
- CRH, releasing hormone per la produzione dell'ormone di stimolo per la corticosurrenale o ACTH.

In più l'ipotalamo produce ormoni o fattori inibenti degli ormoni di produzione ipofisaria.

- Inibitore ipotalamico dell'ACTH, ormone adenocorticotropo.
- Fattore o uno dei fattori ipotalamici che inibiscono la produzione di prolattina, PRL, e dopamina, DA, ipofisari.
- Ormone ipotalamico che inibisce l'ormone ipofisario della crescita o somatostatina.

La parte secernente dell'ipofisi è quella anteriore o adenoipofisi. Il lobo posteriore o neuroipofisi, è a struttura nervosa ed è un prolungamento dell'ipotalamo. Alla neuroipofisi arrivano direttamente dall'ipotalamo una serie di sostanze secrete dai neuroni di determinate aree ipotalamiche, queste sostanze passano attraverso i prolungamenti neuronali o attraverso le vie sinaptiche senza passare dalla via ematica. Queste sostanze vengono poi immesse nel sangue non direttamente dall'ipotalamo ma dal suo prolungamento la neuroipofisi, così facendo queste sostanze svilupperanno un'azione sistemica, tra queste vanno ricordate:

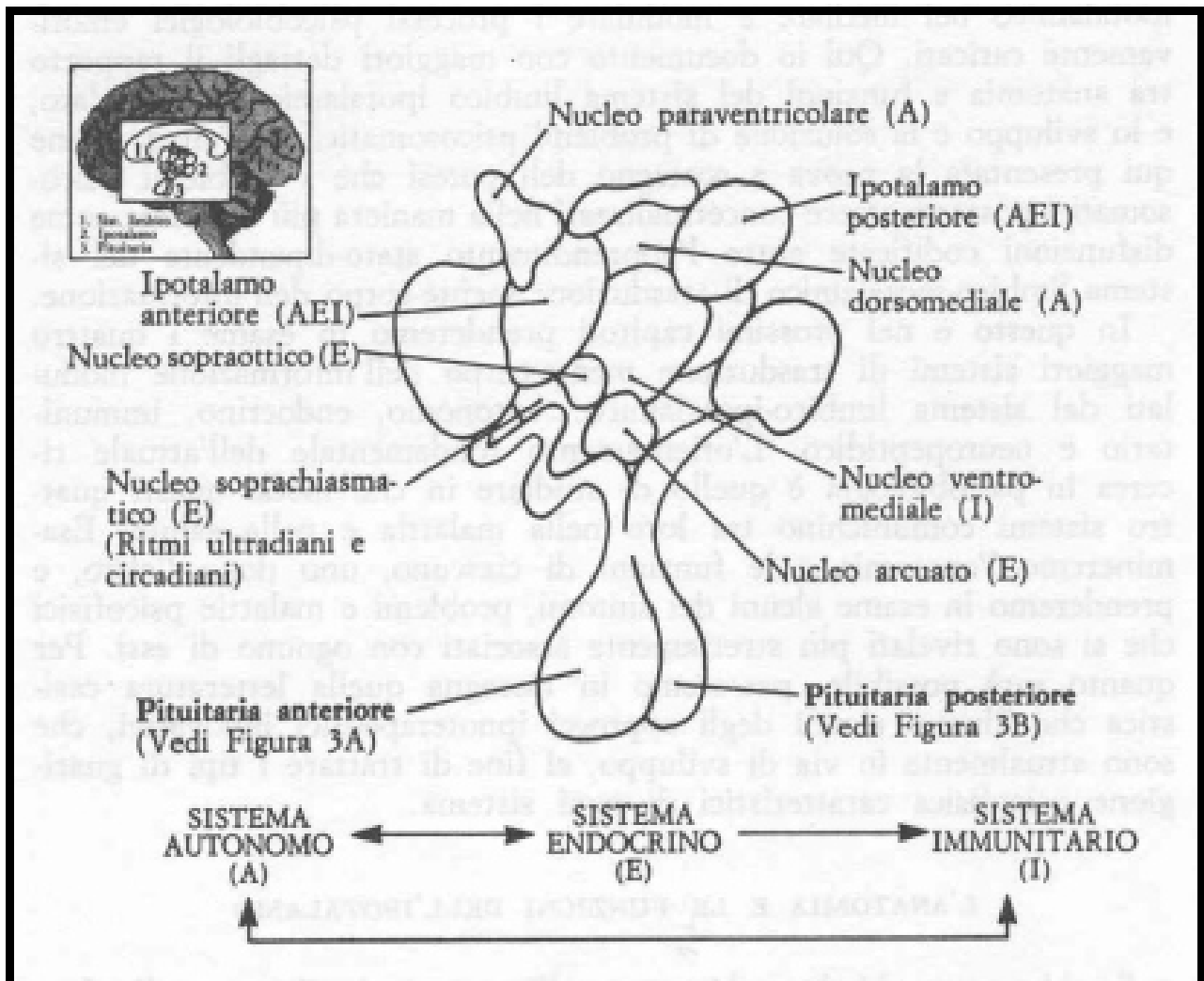
- Ormone antidiuretico, ADH o vasopressina.
- Ossitocina, OT, che stimola la contrazione della muscolatura liscia dell'utero durante il parto e le cellule mioepiteliali della ghiandola mammaria durante la suzione del neonato, favorendo l'eiezione del latte.

Sotto lo stimolo o l'inibizione dell'ipotalamo l'adenoipofisi produce una serie di ormoni di natura proteica e anche sostanze per esempio l'endorfine. Gli ormoni ipofisari sono:

- Gonadotropina FSH, ormone stimolante il follicolo.
- Gonadotropina LH, ormone luteinizzante.
- Prolattina, importante per la preparazione della ghiandola mammaria sia durante la gravidanza, sia la sua funzione durante l'allattamento.
- Tropina stimolante la tiroide, TSH.
- Tropina stimolante il corticosurrene, ACTH.
- Tropina stimolante l'accrescimento corporeo, GH.
- Peptidi oppioidi, endorfine e fattori che influenzano il fegato e il pancreas.

Le gonadotropine agiscono sulle gonadi, ovaio e testicolo. L'ovaio sotto lo stimolo delle gonadotropine secerne tre tipi di ormoni di struttura steroidea.

- Estrogeni.
- Progesterone e suoi derivati.
- Androgeni.



la capacità steroideo-genetica dell'ovaio è localizzato in tre dei suoi costituenti:

- 1) Il follicolo: è formato da cellule granulose e della teca interna contiene l'ovocita. Produce estrogeni e androgeni, ha una vita di circa 14 giorni, va poi incontro a rottura, ovulazione. Il follicolo in periodo preovulatorio produce piccole quantità di progesterone. Il suo sviluppo è legato soprattutto a livelli di FSH associati a piccole quantità di LH. L'ovulazione è indotta, invece da un picco di LH.
- 2) Il corpo luteo: che si forma dai resti del follicolo dopo l'ovulazione, produce progesterone. Estrogeni e androgeni. Anche la sua durata è di circa 14 giorni e la sua funzione è controllata soprattutto dalla gonadotropina luteinizzante, LH.
- 3) Le cellule stromali interstiziali: producono soprattutto androgeni, riempiono lo spazio tra i follicoli destinati a maturare e i follicoli che non vanno incontro a maturazione ma ad atresia.

Gli estrogeni più importanti sono: l'estradiolo, l'estrone e l'estriolo. L'estradiolo viene prodotto nell'età fertile, l'estrone nella menopausa e l'estriolo dall'unità feto-placentare in gravidanza.

- Estrogeno: principali ormoni sessuali femminili, steroidei, sono presenti in entrambi i sessi, nella donna nell'età fertile raggiungono livelli sierici più alti. Promuovono la formazione dei caratteri genitali femminili secondari, sono coinvolti nella

proliferazione dell'endometrio, e regolano il ciclo mestruale. Sono prodotti dai follicoli ovarici e dopo dalla placenta. FSH e LH regolano la produzione di estrogeni durante l'ovulazione.

- Progesterone: ormone steroideo sintetizzato dall'ovaio e dal surrene. Nella donna viene secreto in quantità modesta nella prima metà del ciclo mestruale e dopo l'ovulazione. Durante la seconda fase del ciclo, detta fase luteale o progestinica, il corpo luteo ne produce quantità elevate. La sua azione principale è creare le condizioni per la fecondazione e il suo annidamento nell'endometrio. Durante la gravidanza sarà prodotto in grande quantità dalla placenta. Impedisce nuove ovulazioni, garantisce la secrezione endometriale, inibisce la contrazione del miometrio e blocca le risposte immunitarie materne all'embrione.
- Androgeni: in linea di massima ormoni mascolinizzanti, ormoni maschili. L'aromatizzazione degli androgeni produce estrogeno.

I circa 7 milioni di follicoli presenti nell'ovaio fetale e del migliaio presenti nell'ovaio infantile e di quello puberale soltanto 400 500 durante la vita riproduttiva della donna andranno incontro alla maturazione completa ed alla ovulazione con liberazione di un solo ovocita maturo ad ogni ciclo.

Le strutture del SNC e ipotalamiche si influenzano a vicenda, ma la loro funzione viene modulata dagli stessi ormoni periferici che era stata stimolata da loro stessi. Questa modulazione feedback deriva per via ematica dalla secrezione ormonale dell'ipofisi, gonadotropine e prolattina, e dell'ovaio, estrogeni, progesterone, androgeni e inibina. L'ipotalamo oltre alle strutture sovraipotalamiche è influenzato nella sua produzione di releasin hormones dalla quantità circolante di ormoni ipofisari e ovarici nel sangue nei vari momenti del ciclo.

Questo retrocontrollo a parte dei prodotti di una ghiandola sulla struttura ghiandolare, che in precedenza ha stimolato la loro produzione, è chiamato feedback. Normalmente questo tipo di feedback è di tipo inibitorio o negativo.

Ciò significa che quanto più aumenta la produzione di estrogeni a livello dell'ovaio tanto più freneranno la produzione ipotalamica di GnRH e quella ipofisaria di LH e FSH. Quanto più a causa della stimolazione del GnRH ipotalamico aumenta i valori ematici di LH e FSH, tanto più queste gonadotropine freneranno la produzione di GnRH ipotalamico.

Tutto questo intrecciarsi di stimoli e inibizioni a cascata tra ipotalamo, ipofisi e ovaio e di retroazione partendo dalla periferia caratterizza nella donna la sua ciclicità nella funzione riproduttiva. A questo sistema di controllo si deve aggiungere quella della secrezione gonadica non steroidea che stimola e regola la secrezione di FSH e LH. Queste sostanze sono Inibina, follicolostatina e gonadostatina. Queste sostanze inibiscono la secrezione di FSH e aumentano la secrezione di LH in risposta al GnRH e si sommano all'azione degli estrogeni. A partire dalla pubertà la produzione di FSH stimola la produzione da parte del follicolo di estradiolo, intorno al 12° 13° giorno il livello di estradiolo si trasforma da feedback negativo in azione stimolante sull'ipofisi e determina un picco di Lh ed una elevazione di minor grado di FSH. Il picco di LH indotto dal massimo livello di estradiolo nel sangue, provoca la rottura del follicolo, quindi l'ovulazione, che avviene circa il 14° 16° giorno del ciclo mestruale. Con l'ovulazione si ha la possibilità della fecondazione da parte dello spermatozoo, ma anche la trasformazione del follicolo in corpo luteo, attraverso la luteinizzazione delle cellule follicolari. Il corpo luteo come il follicolo ha una produzione di ormoni steroidei con prevalenza però di progesterone rispetto agli estrogeni.

Se non si verifica la fecondazione, la vita del corpo luteo si prolunga, come quella del follicolo per circa 14 giorni, ma dopo circa una settimana la sua attività produttiva comincia a rallentare, in quanto i livelli crescenti di progesterone e di estrogeni prodotti dal corpo luteo, inducono un feedback inibitorio negativo a livello ipofisario-ipotalamico con una progressiva diminuzione di GnRH, LH, FSH e di conseguenza la funzione luteica tende ad esaurirsi.

Se si verifica la fecondazione e quindi si instaura la gravidanza, il trofoblasto embrionale comincia produrre sempre più elevate quantità di gonadotropina corionica, hCG, ad azione simile a quella dell'LH ipofisario. In questo caso non si ha più il declino funzionale del corpo luteo, anzi aumenta la sua efficienza e diventa corpo luteo gravidico persistendo per qualche mese nella sua attività.

Se la fecondazione non c'è stata, al declino del corpo luteo, con la rapida caduta dei livelli ematici di estrogeni e progesterone, consegue lo sfaldamento della mucosa uterina con la relativa mestruazione.

La produzione degli ormoni gonadotropi delle gonadotropine e degli ormoni steroidei non solo regolano la ciclicità dell'attività riproduttiva nella donna ma ne modificano anche tessuti a distanza che presentino recettori specifici per questi ormoni.

Per la presenza di recettori specifici al GnRH l'adenoipofisi produce e smette in circolo FSH e LH, per la presenza di recettori specifici alle gonadotropine sulle cellule granulose e della teca follicolare induce nell'ovaio la produzione di un follicolo dominante e la produzione di estrogeni e progesterone, per la presenza di recettori specifici agli ormoni steroidei nell'endometrio, nella mucosa del canale cervicale, nella ghiandola mammaria queste subiscono cambiamento durante il ciclo ovarico.

Sicuramente l'endometrio subisce la più grande stimolazione e trasformazione durante il ciclo ovarico, anche, però la mucosa del canale cervicale ne subisce le influenze, infatti è sensibile ai livelli di estrogeni e di progesterone che ne stimola la secrezione di muco.

Verso il 12° 13° giorno del ciclo, all'apice dell'attività steroideogenetica del follicolo dominante, l'estradiolo influenza la funzione secretiva del muco del canale cervicale, che da scarso, denso e poco penetrabile dagli spermatozoi, diventa filante, copioso e facilmente penetrabile dagli spermatozoi. La fluidificazione del muco cervicale si mantiene per 36-48 ore e corrisponde all'azione di picco degli estrogeni. Subito dopo l'ovulazione la presenza di progesterone secreto dal corpo luteo determina il ritorno della mucosa del canale cervicale alla condizione precedente alla fluidificazione del muco. Queste condizioni ostacolano il passaggio degli spermatozoi.

I fenomeni indotti sull'endometrio da parte degli estrogeni e del progesterone hanno lo scopo di preparare ciclicamente la mucosa del corpo uterino all'annidamento dell'embrione qualora si verificasse la fecondazione. Subito dopo la mestruazione, nel corso della quale l'endometrio si era sfaldato, i livelli degli estrogeni tendono a salire di nuovo e provocano la crescita della mucosa dallo strato basale, che era rimasto intatto, quindi con l'ulteriore aumento dell'estradiolo prodotto dal follicolo l'endometrio prolifera. Dopo l'ovulazione, con la formazione del corpo luteo e l'aumento del progesterone, l'endometrio si trasforma da proliferativo in endometrio secretivo cioè l'endometrio ideale per accogliere l'embrione e permettere il suo impianto.

Qualora la gravidanza non si verifichi il corpo luteo dopo circa 7 giorni di crescente attività funzionale sotto lo stimolo dell'LH, inizia a regredire e produce livelli sempre più bassi di progesterone e estrogeni. L'endometrio risente della caduta dei livelli di estrogeni e del progesterone

e inizia a presentare alterazioni cellulari a livello lisosomiali a cui si associano modificazioni locali di natura metabolica e vascolare. Compaiono fattori enzimatici disgreganti, prostaglandine che inducono contrazioni uterine e sostanze che favoriscono il sanguinamento, si ha così l'espulsione della parte funzionale della mucosa del corpo uterino insieme al sangue. Questo fenomeno prende il nome di mestruazione e segna la fine di un ciclo ovarico, di un ciclo endometriale e l'inizio del ciclo successivo.

