

Follicologenesi: dal follicolo primordiale all'ovulazione

Durante l'embriogenesi nell'ovaio si formano due compartimenti distinti, delle cellule germinali e delle cellule somatiche, che esprimono la doppia funzione gonadica: la produzione dei gameti femminili maturi, cioè idonei alla fecondazione, e la funzione di ghiandola endocrina (secrezione degli steroidi sessuali) nell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio. L'unità morfofunzionale dell'ovaio è il follicolo che costituisce una nicchia essenziale per la sopravvivenza e la maturazione dell'oocita. La **follicologenesi** è il processo di crescita e di differenziazione dei follicoli dallo stadio iniziale (**follicolo primordiale**) a quello finale (**follicolo preovulatorio**). Per realizzare il loro potenziale ovulatorio e steroidogenetico i follicoli devono progredire attraverso una serie altamente coordinata di stadi evolutivi (follicoli primari, preantrali, antrali) regolati da fattori locali intraovarici e da ormoni sistemici. **Follicoli primordiali**. La formazione dei follicoli primordiali inizia a metà della vita fetale quando un singolo strato di cellule della granulosa circonda ciascun oocita; gli oociti non circondati da cellule della granulosa sono persi, probabilmente per apoptosi. La densità follicolare è massima a 26 settimane di vita fetale, poi si verifica una continua diminuzione per atresia: alla nascita i follicoli primordiali sono circa 1 milione e alla pubertà 300.000. Di questi solo un'esigua frazione (circa 500) matura fino all'ovulazione durante la vita fertile della donna. Alla menopausa i follicoli primordiali residui sono meno di 1000. Data la precoce formazione del pool di follicoli primordiali, condizioni ambientali avverse durante la vita fetale possono alterare la funzione riproduttiva postpuberale. Sia la restrizione dei nutrienti che l'esposizione al fumo di sigarette in utero sono consistenti con una modesta ma significativa riduzione del numero dei follicoli primordiali alla nascita. **Reclutamento iniziale**. I follicoli primordiali quiescenti sono reclutati in un pool di follicoli in crescita in modo continuo. Il destino di ogni follicolo è specifico e dipende da diversi fattori paracrini, prodotti dall'oocita e dalle cellule della granulosa, con azione di promozione o di inibizione dello sviluppo iniziale. Diversi fattori paracrini sono membri della superfamiglia dei TGF β ; tra questi ci sono la BMP15 (Bone Morphogenetic Protein) e il GDF9 (Growth Differentiation Factor) prodotti dall'oocita ed essenziali per la crescita follicolare. Dei TGF β fa parte la glicoproteina AMH (Anti Mullerian Hormone), prodotta dalle cellule della granulosa dei follicoli preantrali e antrali precoci, che svolge un'azione limitante sul reclutamento iniziale dei follicoli primordiali e quindi di freno sulla riduzione della riserva ovarica. La progressione dei follicoli primordiali a follicoli primari e preantrali è indipendente dal supporto delle gonadotropine ipofisarie e comporta l'aumento di volume dell'oocita, l'aumento di volume e successivamente la proliferazione intensa delle cellule della granulosa, la condensazione delle cellule stromali a formare la teca interna. Il follicolo è avascolare ed è separato dai capillari della teca interna dalla membrana basale (**barriera ematofollicolare**), ultrastruttura dinamica la cui composizione varia rapidamente in modo tale che determinate sostanze (proteine, elettroliti, ioni, zuccheri) possano essere elettivamente reclutate in risposta alle esigenze del follicolo in fase di maturazione. A un diametro di 0.2–0.4 mm inizia la formazione di lacune ripiene di liquido, il liquido follicolare e i **follicoli antrali** diventano sensibili alle gonadotropine. **Reclutamento ciclico**. Dopo la pubertà, ad ogni ciclo ovarico, l'FSH recluta una coorte di follicoli antrali precoci che sfuggono l'atresia e progrediscono verso gli stadi maturativi successivi; quindi lo sviluppo follicolare è gonadotropo indipendente fino allo stadio antrale precoce, poi diventa progressivamente sensibile all'FSH e successivamente diventa FSH-dipendente. Lo sviluppo del follicolo antrale comporta l'aumento di volume dell'oocita e della vascolarizzazione tecale, la continua proliferazione delle cellule della granulosa e delle cellule tecali e conseguente produzione di numerose molecole di segnale (fattori paracrini) a cui le stesse cellule rispondono in funzione del grado di espressione di recettori specifici (selezione follicolare). Quando il follicolo antrale raggiunge un diametro di circa 8 mm nelle cellule della granulosa compare l'enzima aromatasi e inizia la sintesi e la secrezione di estradiolo. Nella steroidogenesi ovarica il passaggio chiave è rappresentato dal clivaggio iniziale della catena laterale del colesterolo (27 atomi di carbonio) con formazione del pregnenolone (primo steroide a 21 atomi di carbonio) e progesterone, da cui derivano gli steroidi androgeni, nelle cellule tecali, e quindi gli estrogeni. Nel follicolo antrale le lacune ripiene di liquido confluiscono gradualmente a formare una cavità antrale unica; il liquido follicolare costituisce un microambiente unico per lo sviluppo del follicolo e la maturazione dell'oocita. La cavità antrale separa le cellule della granulosa in cellule murali, che tappezzano la parete follicolare, e in cellule del cumulo, che circondano l'oocita. Le singole cellule follicolari sono esposte a concentrazioni diverse delle molecole segnale in base alla loro posizione e alla presenza dei recettori specifici. Per l'acquisizione della competenza riproduttiva dell'oocita è necessario un sincizio metabolico tra l'oocita stesso e cellule della granulosa, realizzato fondamentalmente dalle gap junctions con i microcanali formati dalle connessine. Nella coorte dei follicoli reclutati ciclicamente un solo follicolo normalmente emerge come dominante e raggiunge lo stadio preovulatorio. Il follicolo preovulatorio è la fonte del picco estrogenico di metà ciclo che provoca il picco ovulatorio di LH con conseguente rottura del follicolo e sua trasformazione in corpo luteo.

Sintesi

- ogni follicolo, che racchiude un oocita potenzialmente generatore di un nuovo essere, è peculiare
- ogni follicolo è separato dall'ambiente ovarico circostante da una barriera che lo isola
- ogni follicolo, nella progressione maturativa, è guidato e strettamente supportato dall'organismo materno