



**La terza settimana
dello sviluppo ...**

TERZA SETTIMANA di SVILUPPO

- La lezione riguarda gli eventi relativi alla III settimana dello sviluppo
- Vedremo gli eventi che portano alla trasformazione del disco germinativo bilaminare **a due foglietti**, in quello **trilaminare a 3 foglietti**
- I foglietti embrionali si formano tramite la **gastrulazione**
- La gastrulazione è un processo dinamico, caratterizzato da spostamenti precisi di cellule e gruppi di cellule: **movimenti morfogenetici**
- Inizio della neurulazione
- Inizio dello sviluppo del sistema cardiocircolatorio

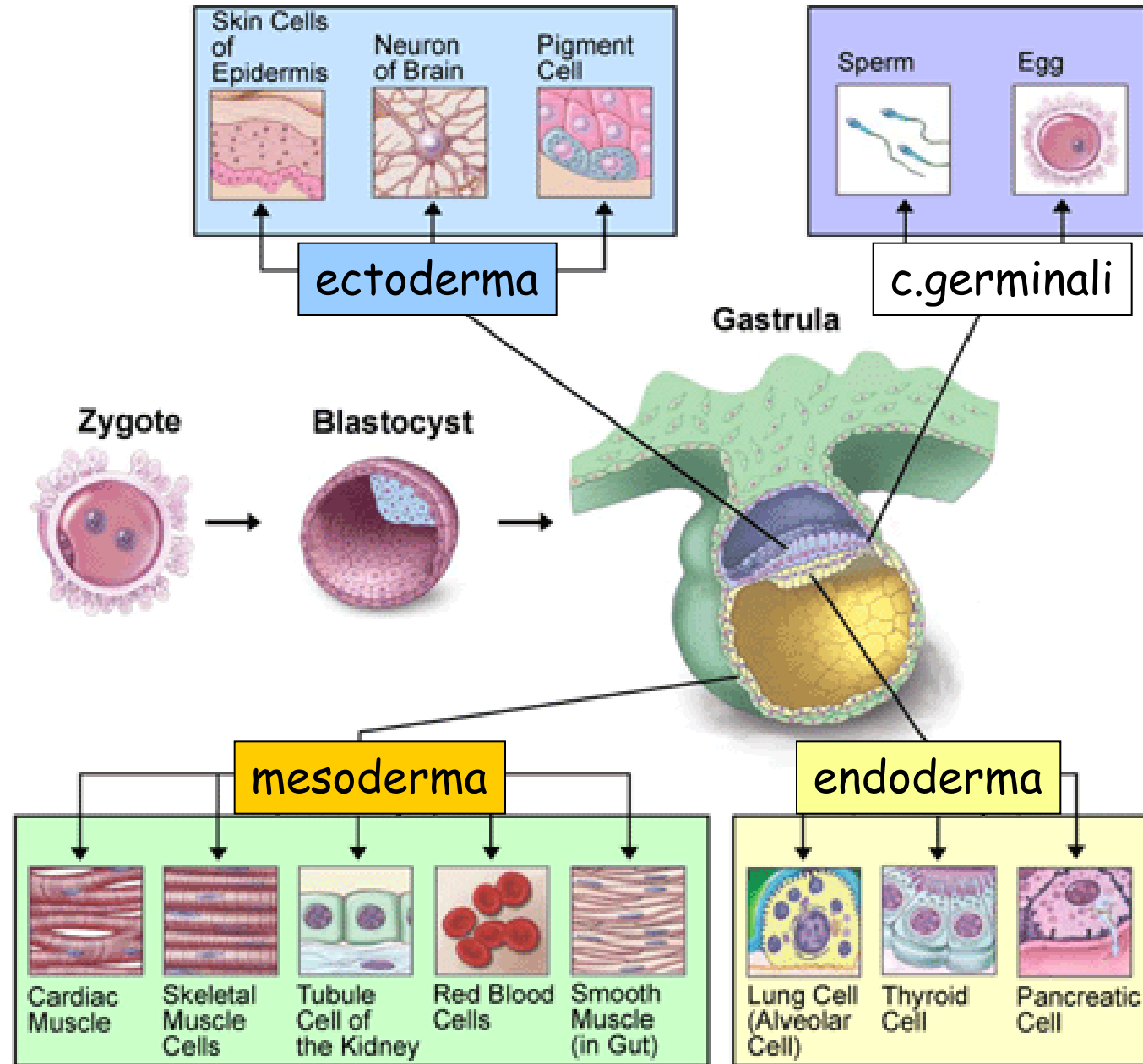
TERZA SETTIMANA di SVILUPPO

GASTRULAZIONE

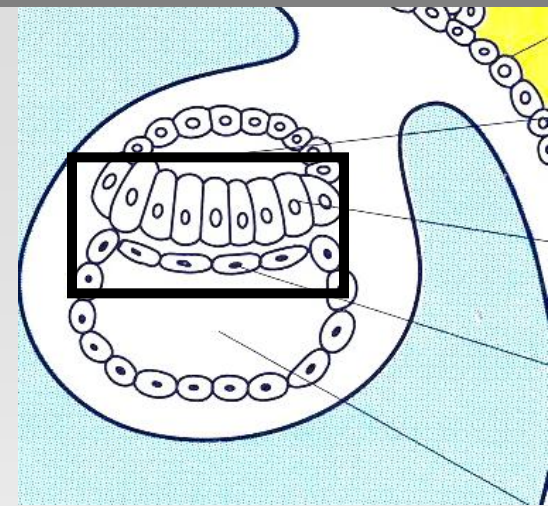
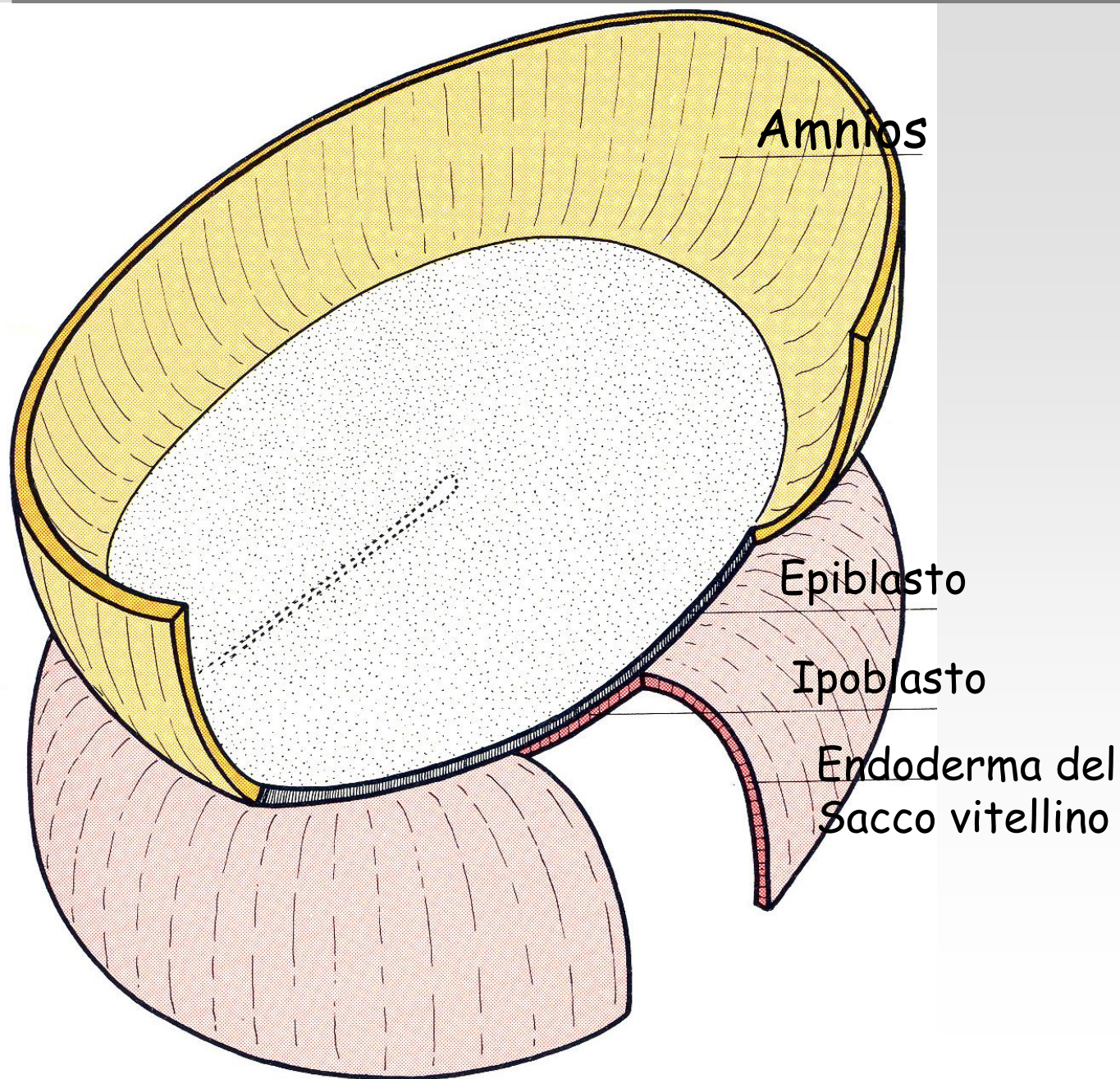
- Formazione dei 3 foglietti germinativi

-Suddivisione dei foglietti nelle principali aree organo-formative

dai 3 foglietti origineranno tutti i tessuti embrionali



TERZA SETTIMANA di SVILUPPO



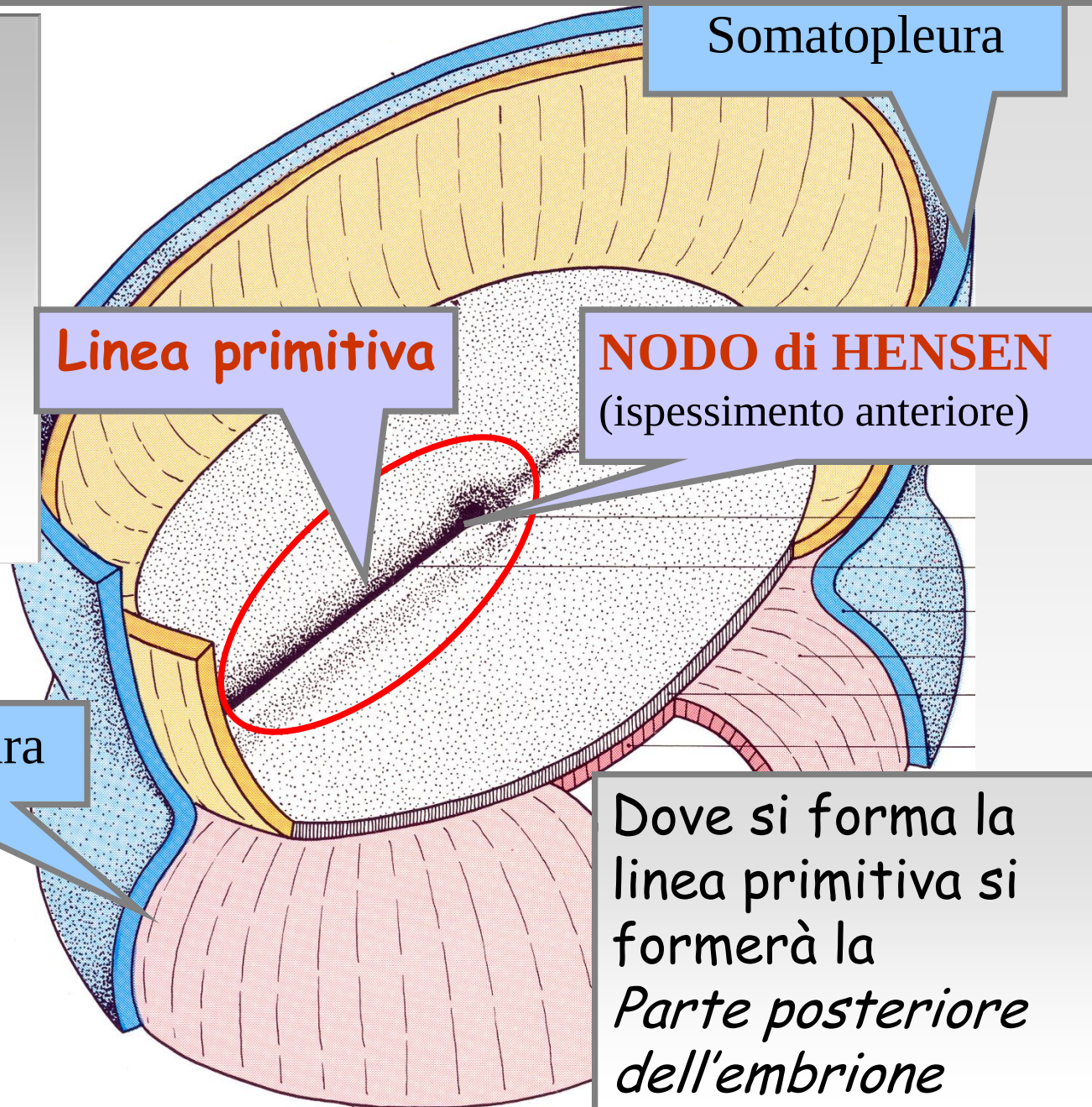
III settimana

LA GASTRULAZIONE

Inizia al 15° giorno

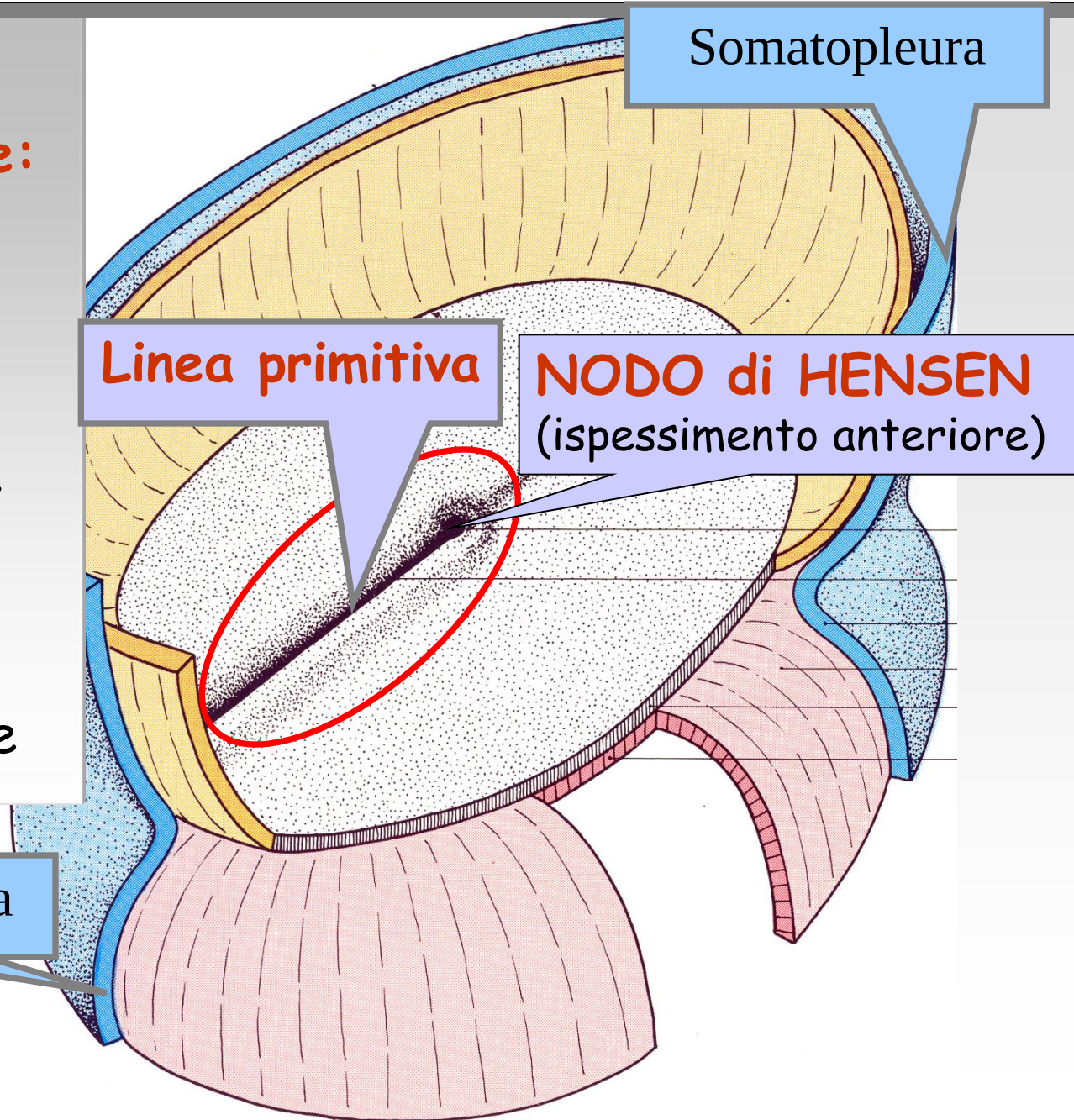
Cellule dell'epiblasto proliferano e migrano dalla periferia verso l'asse centrale formando un ispessimento:

Linea primitiva



La Linea primitiva
permette di definire:

- l'asse cefalo-caudale
- le superfici dorsale e ventrale
- i lati destro e sinistro dell'embrione



Immagini di embrioni umani
durante la gastrulazione.
E' evidente la formazione della
Linea primitiva

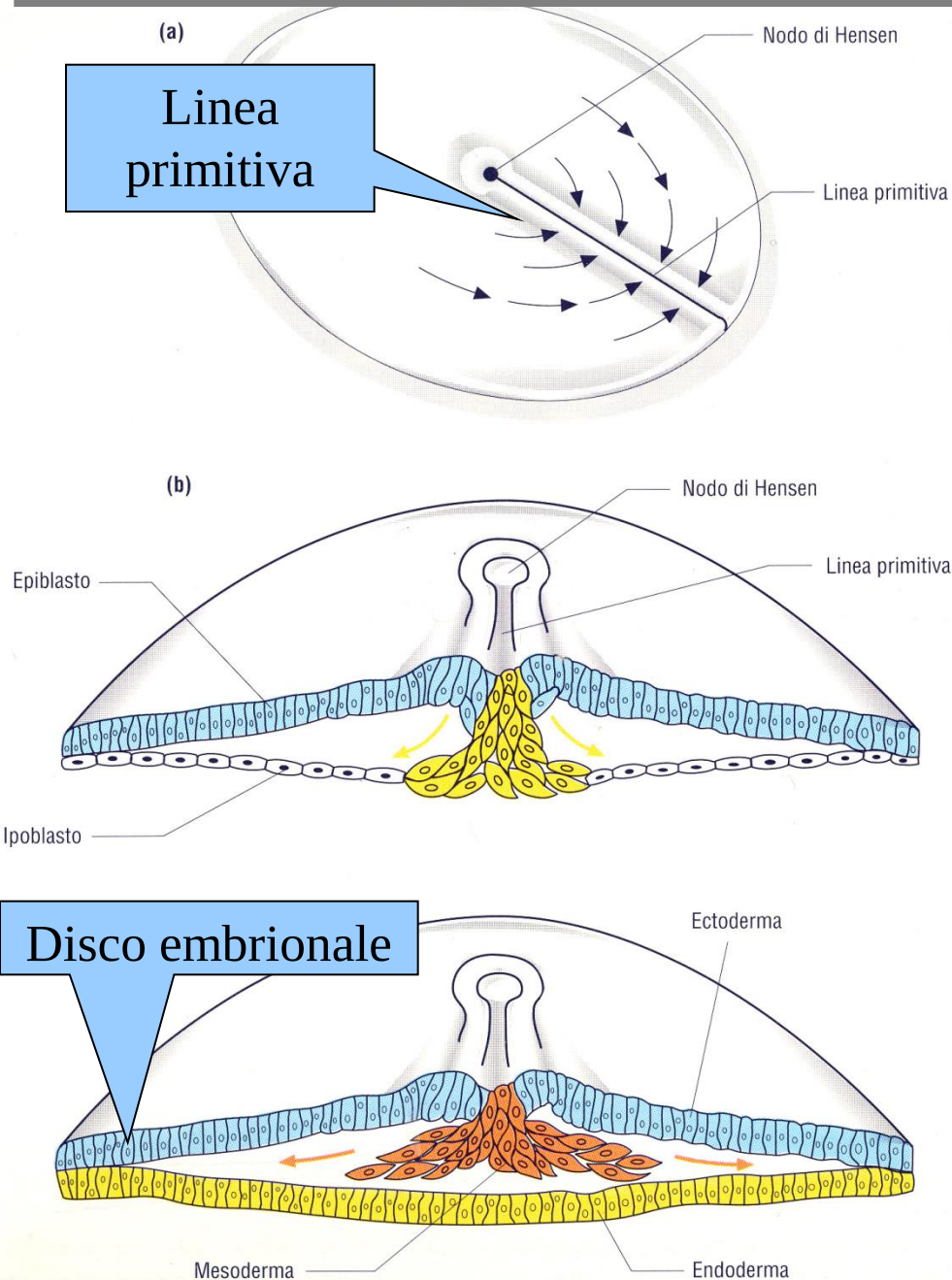
ACTUAL SIZE: 0.2mm



ACTUAL SIZE: 0.4mm



MOVIMENTI della GASTRULAZIONE



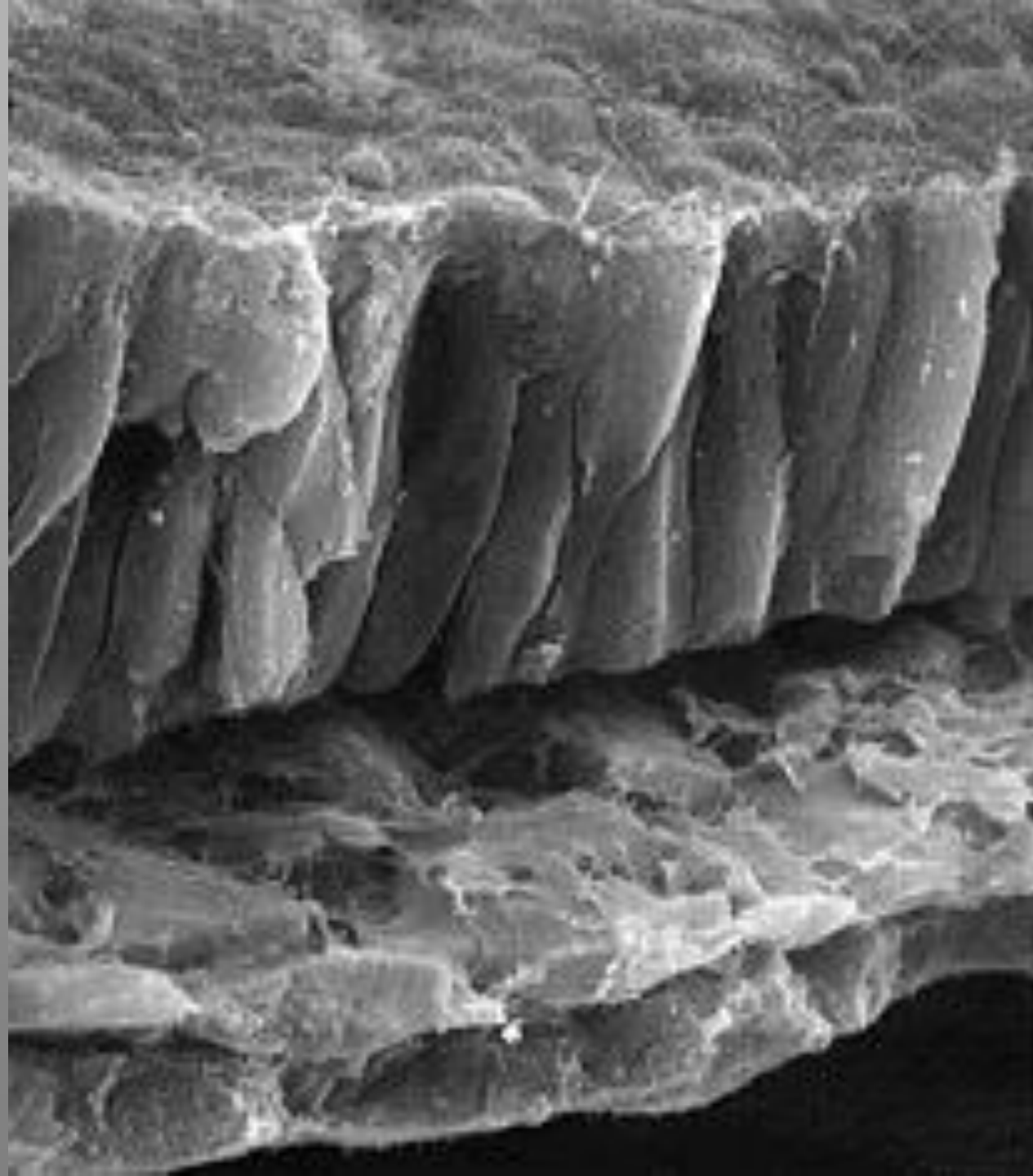
1. EPIBLASTO **migra** verso la LINEA PRIMITIVA

2. EPIBLASTO (15g.) si **invagina** attraverso la linea primitiva **sposta** l'IPOBLASTO e **forma** l' **ENDODERMA**

3. **seconda migrazione** (16g.) attraverso la linea primitiva **forma** il **MESODERMA**

4 L'EPIBLASTO al termine delle **migrazioni** forma l'**ECTODERMA**

accrescimento ed allungamento del disco embrionale



Ectoderm

Mesoderm

Endoderm

16 g. Alle estremità del disco embrionale 2 depressioni (a e b)
(zone di accollamento tra endoderma ed ectoderma)

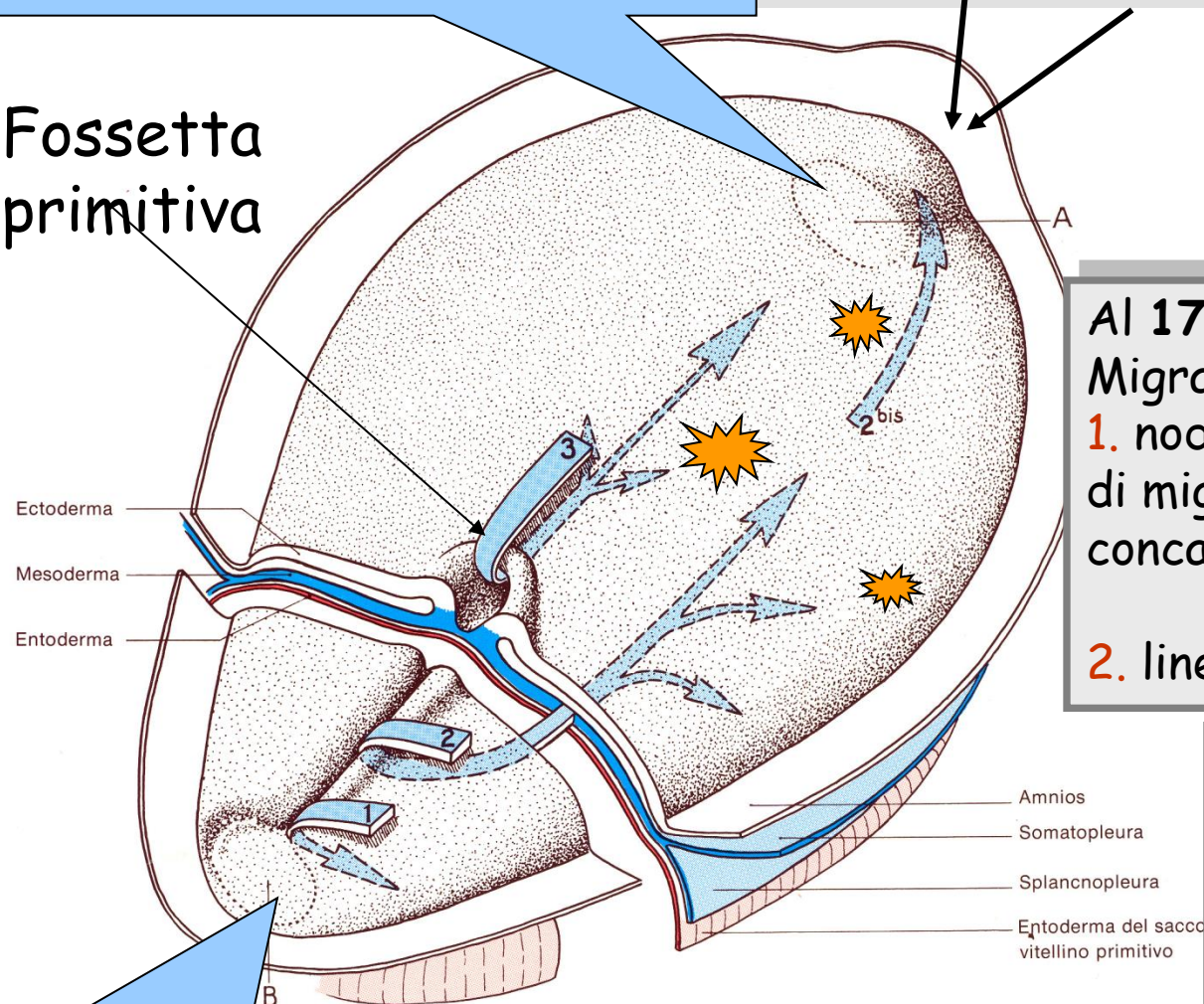
a) Membrana Buccofaringea

Fossetta
primitiva

Area Cardiogena → ...cuore

Setto Trasverso →

...diaframma



Al 17 g il **mesoderma**
Migra tra ecto ed endo da:
1. nodo di Hensen (la zona
di migrazione presenta una
concavità detta fossetta primitiva)

2. linea primitiva (solco primitivo)

Dal nodo Hensen in
avanti:

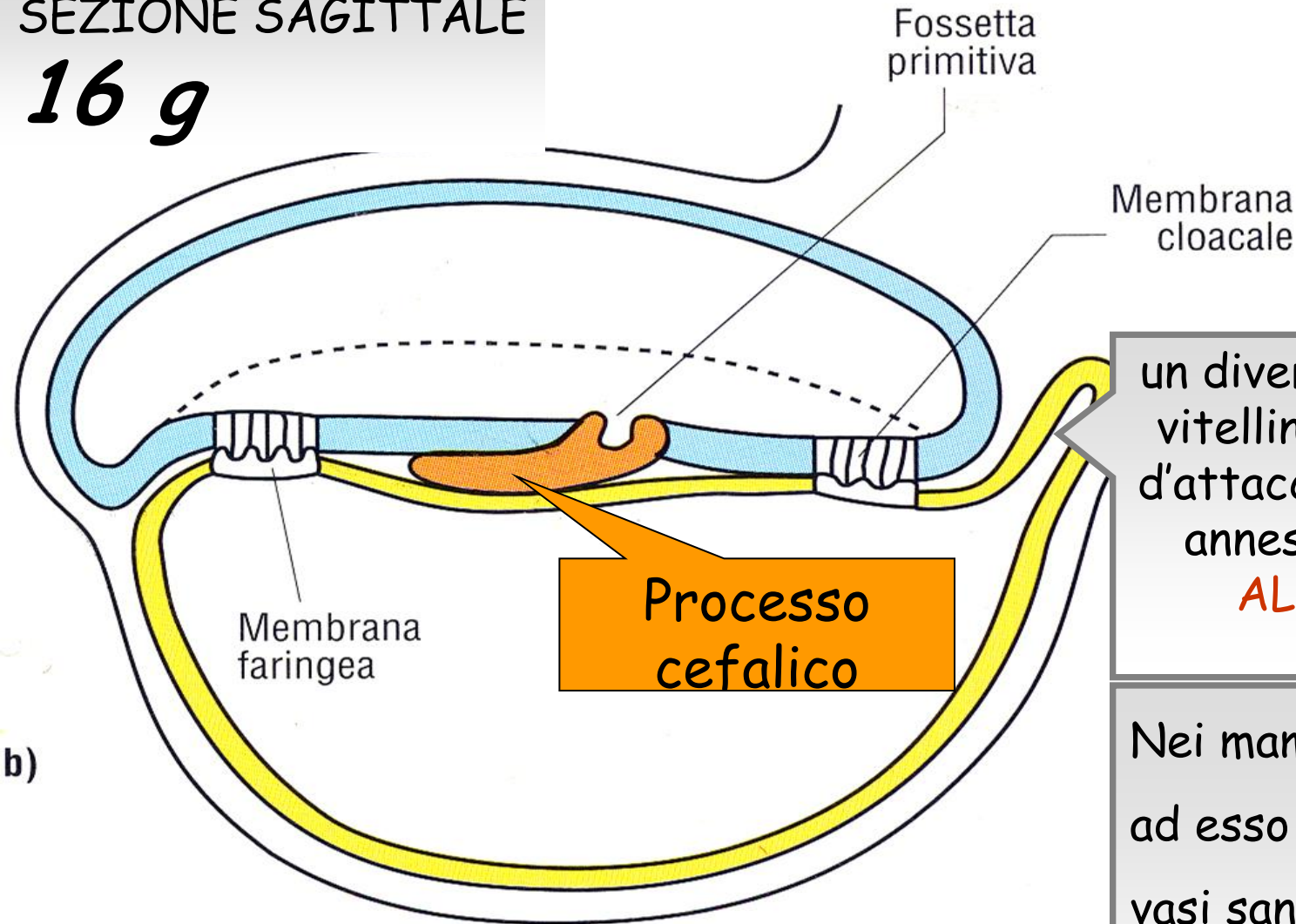
**Processo cefalico o
notocordale**

b) Membrana Cloacale

TERZA SETTIMANA di SVILUPPO

SEZIONE SAGITTALE

16 g



**Processo
cefalico**

Membrana
cloacale

Fossetta
primitiva

Membrana
faringea

un diverticolo del sacco
vitellino nel peduncolo
d'attacco forma l'ultimo
annesso embrionale
ALLANTOIDE

Nei mammiferi attorno
ad esso si formeranno i
vasi sanguigni che
collegheranno
l'embrione alla placenta.

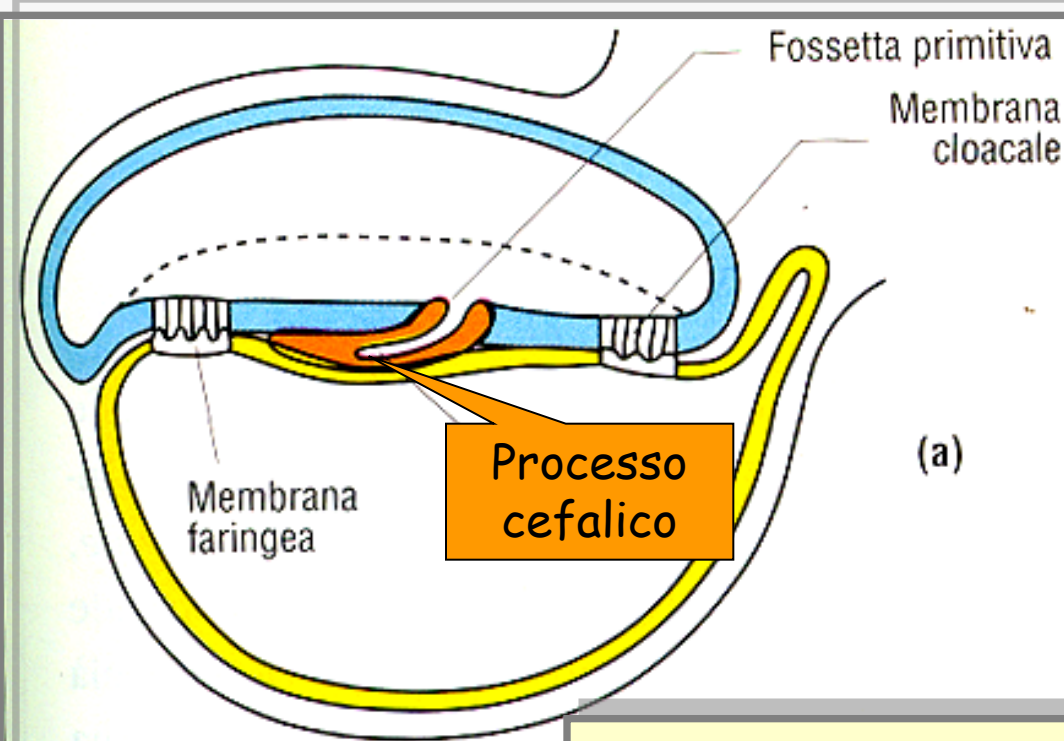
b)

FORMAZIONE della NOTOCORDA *I° stadio*

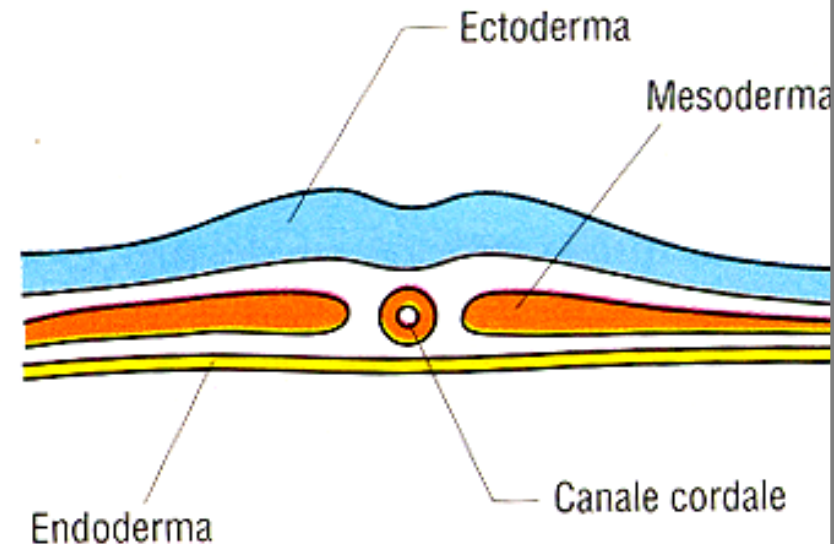
*Il **processo cefalico** si sposta in avanti e si trasformerà in **NOTOCORDA** attraverso 3 stadi*

3 Stadi

Canale Cordale	17 giorni
Placca Cordale	18 giorni
Corda Dorsale	19 giorni



(a)



I° Stadio

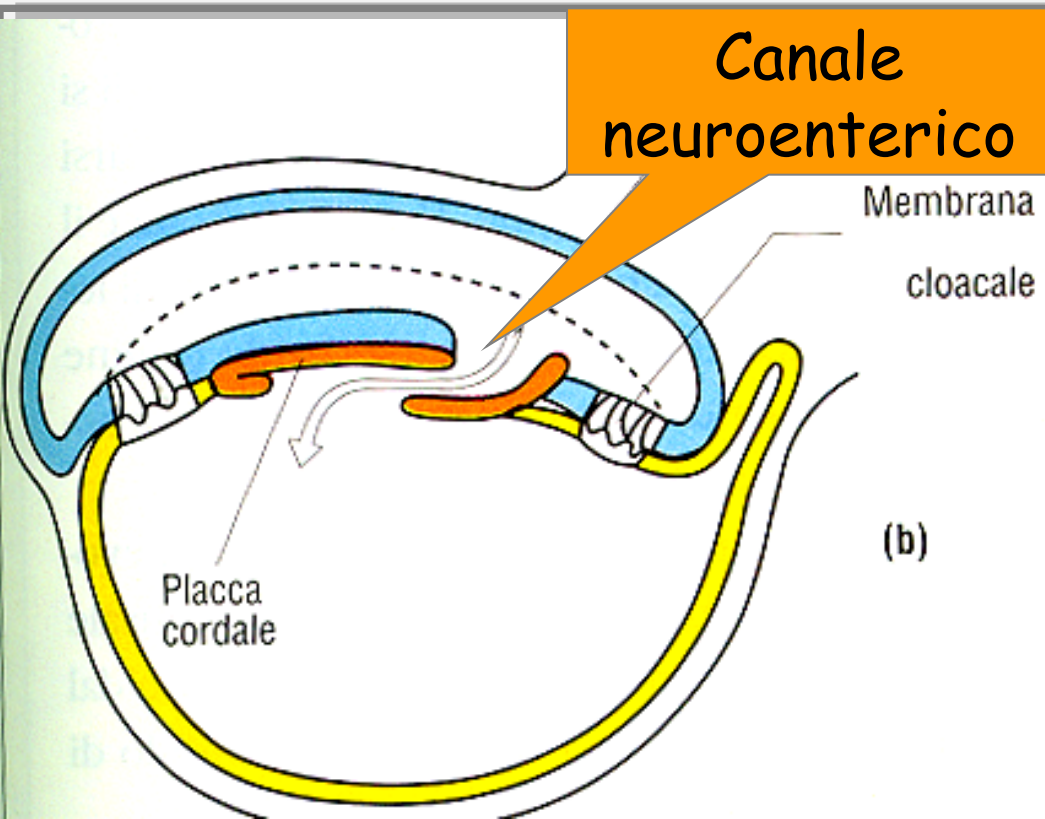
Il processo cefalico si sposta in avanti e si cava
Stadio di Canale Cordale 17 giorni

FORMAZIONE della NOTOCORDA *II° stadio*

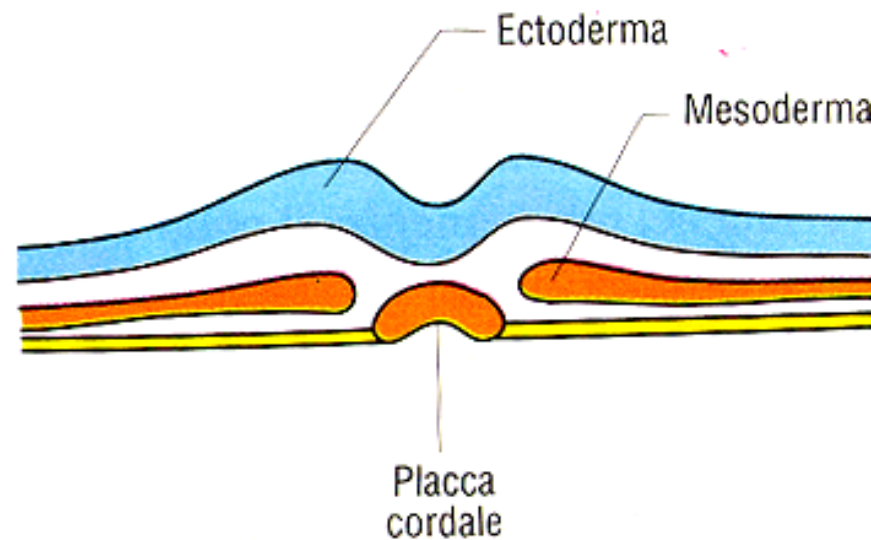
II° Stadio: **Stadio di Placca Cordale**

18 giorni

Il processo cefalico si fonde con endoderma formando il **Canale neuroenterico** che collega Amnios e sacco vitellino



(b)



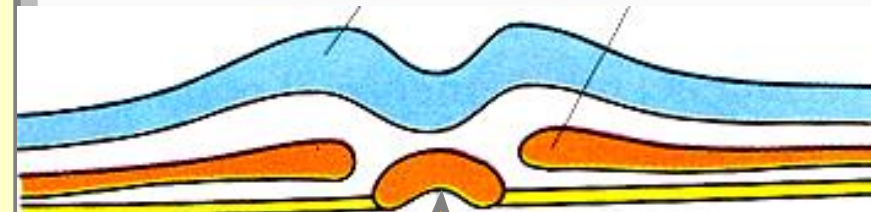
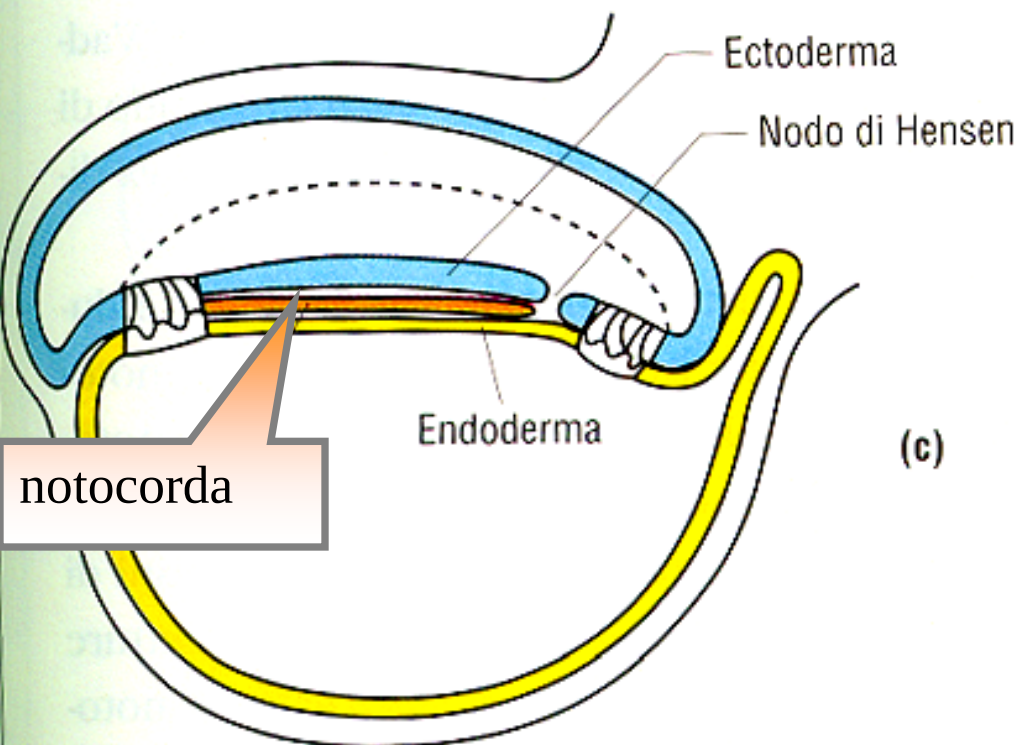
FORMAZIONE della NOTOCORDA *III° stadio*

III° Stadio

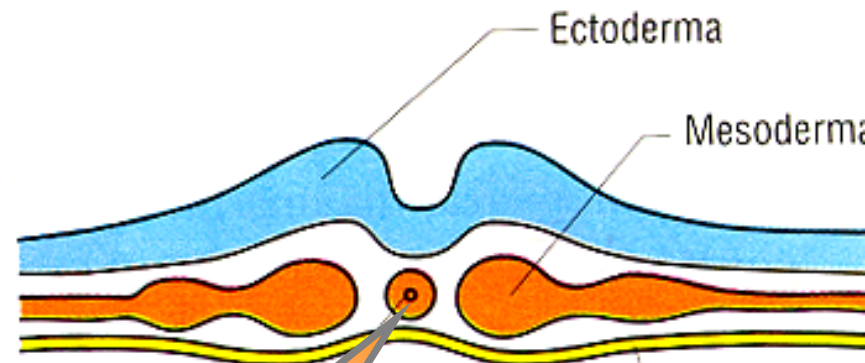
Stadio di Corda Dorsale 19 giorni

La placca cordale si ripiega e forma un cordone pieno:

notocorda



Placca cordale

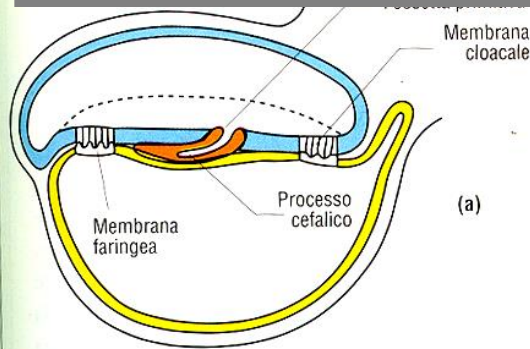


notocorda

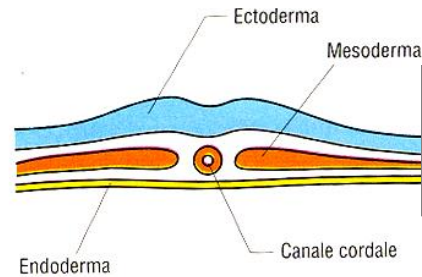
(c)

Riassumendo...

FORMAZIONE della NOTOCORDA



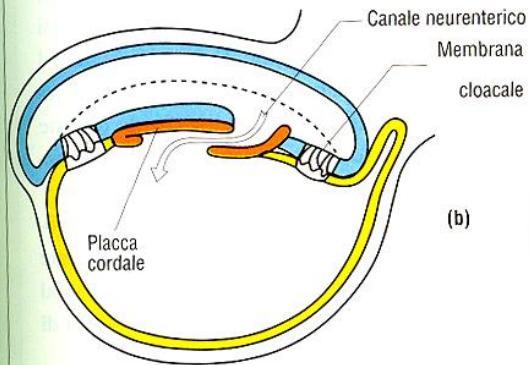
(a)



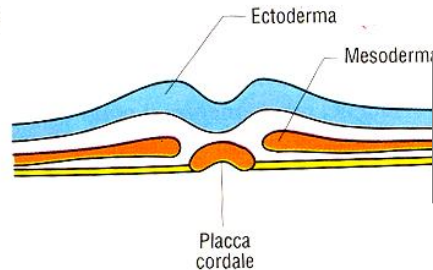
I° Stadío

Stadio di Canale Cordale

17 giorni



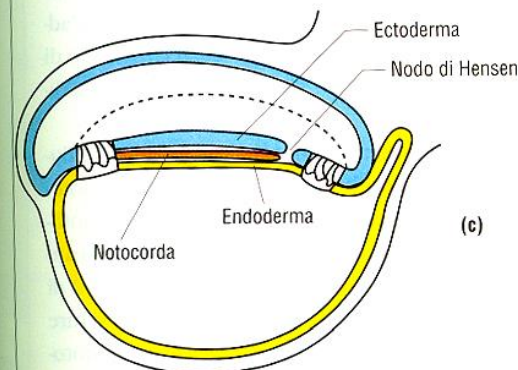
(b)



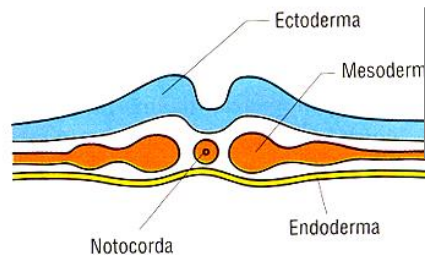
II° Stadío

Stadio di Placca Cordale

18 giorni



(c)



III° Stadío

Stadio di Corda Dorsale

19 giorni

Amnios

Membrana Faringea

Corda dorsale

Placca Cordale

La formazione della notocorda comincia a livello anteriore e poi prosegue in direzione posteriore: *regioni diverse dell'embrione si trovano in stadi diversi della formazione della notocorda*

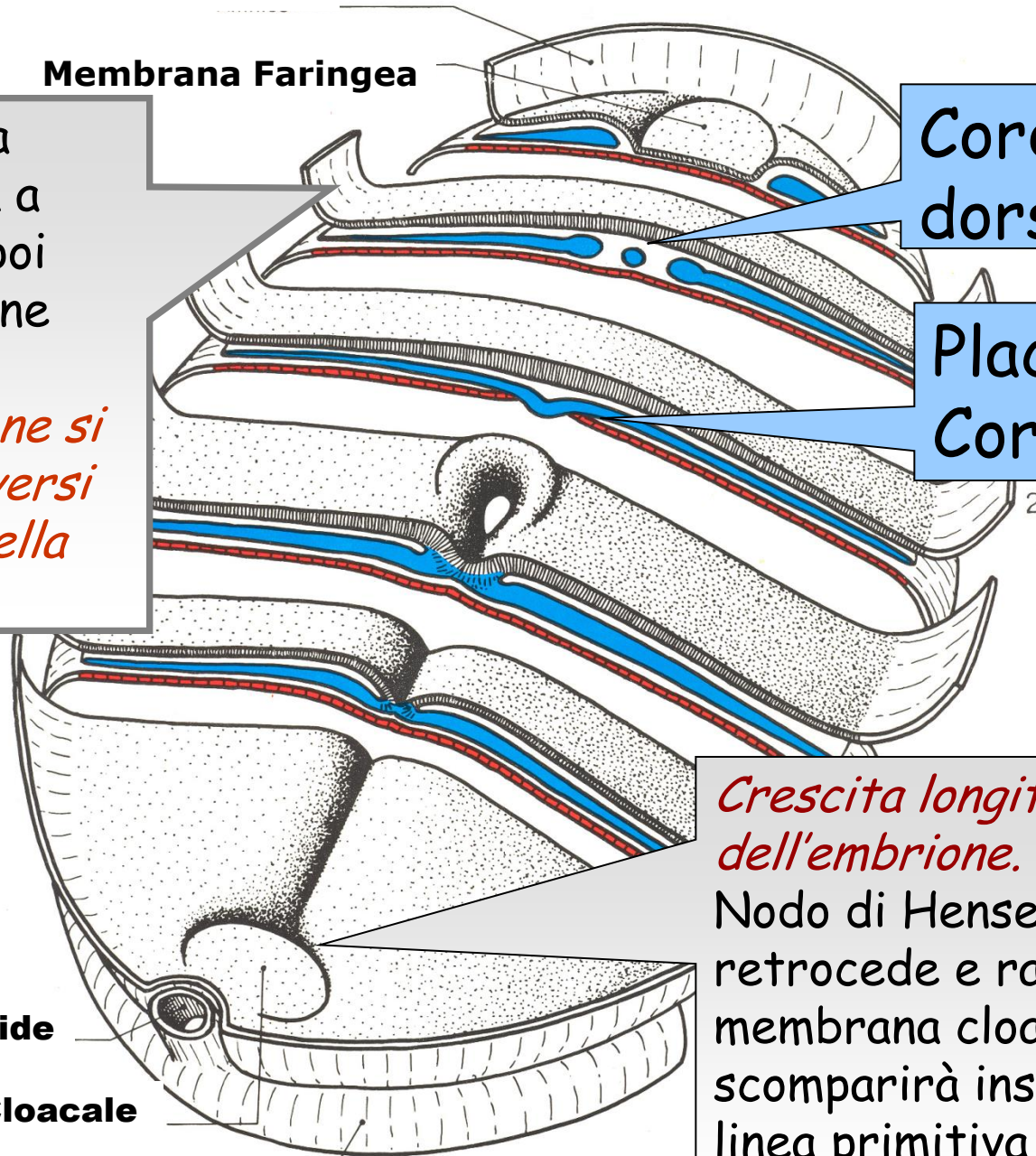
Allantoide

Membrana Cloacale

Sacco Vitellino

Crescita longitudinale dell'embrione.

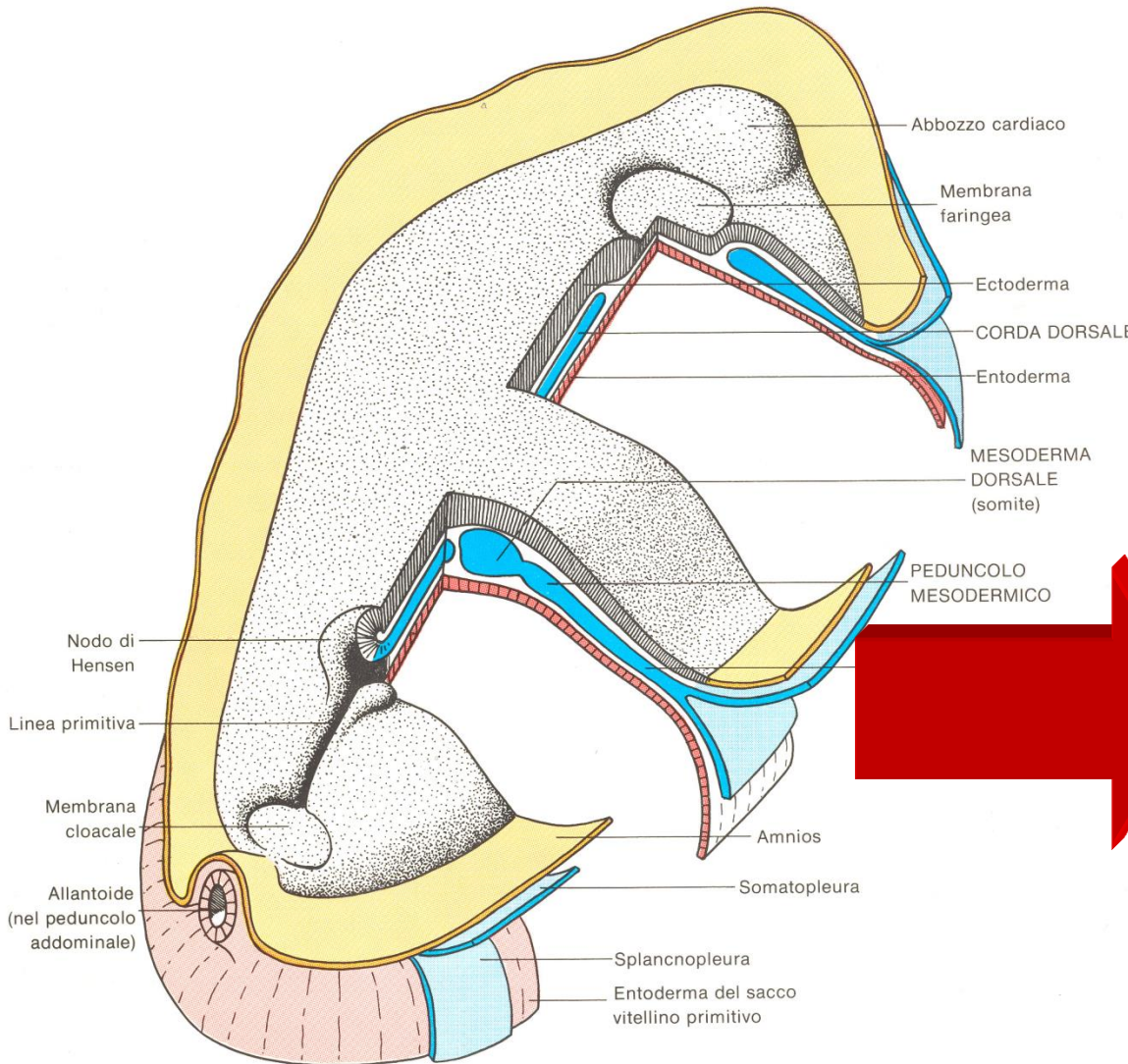
Nodo di Hensen retrocede e raggiunta la membrana cloacale scomparirà insieme alla linea primitiva (fine 4^a settimana).



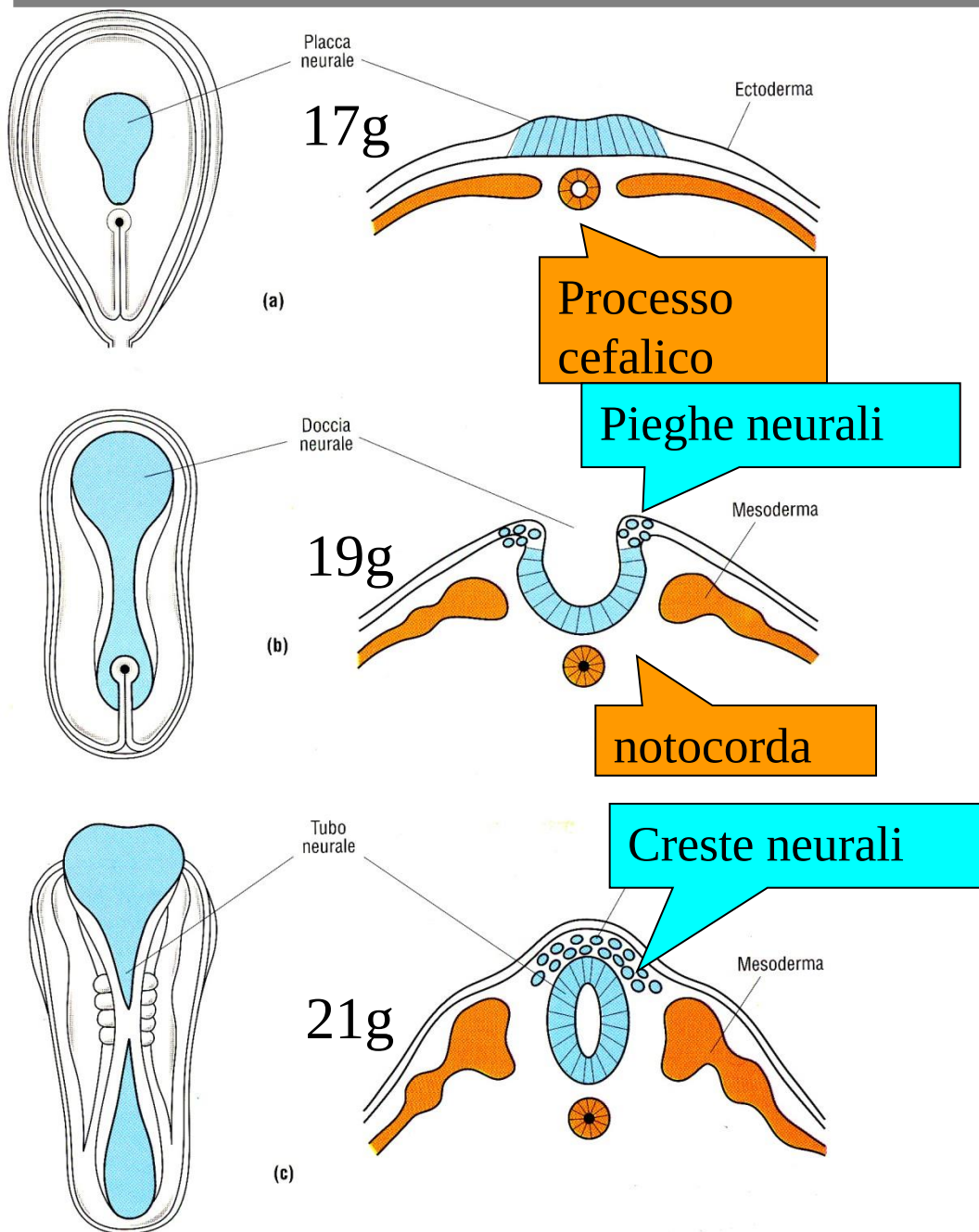
NOTOCORDA

La notocorda è una struttura fondamentale dello sviluppo

1. Definisce l'asse cranio-caudale dell'embrione
2. Serve come struttura assile per lo sviluppo dello scheletro assile: colonna vertebrale
3. Agisce da induttore della formazione del tubo neurale ed altre porzioni del mesoderma
4. Transiente, rimane nei dischi intervertebrali come nucleo polposi.



INDUZIONE del SISTEMA NERVOSO: NEURULAZIONE



NB:

Il SISTEMA NERVOSO è indotto dalla NOTOCORDA

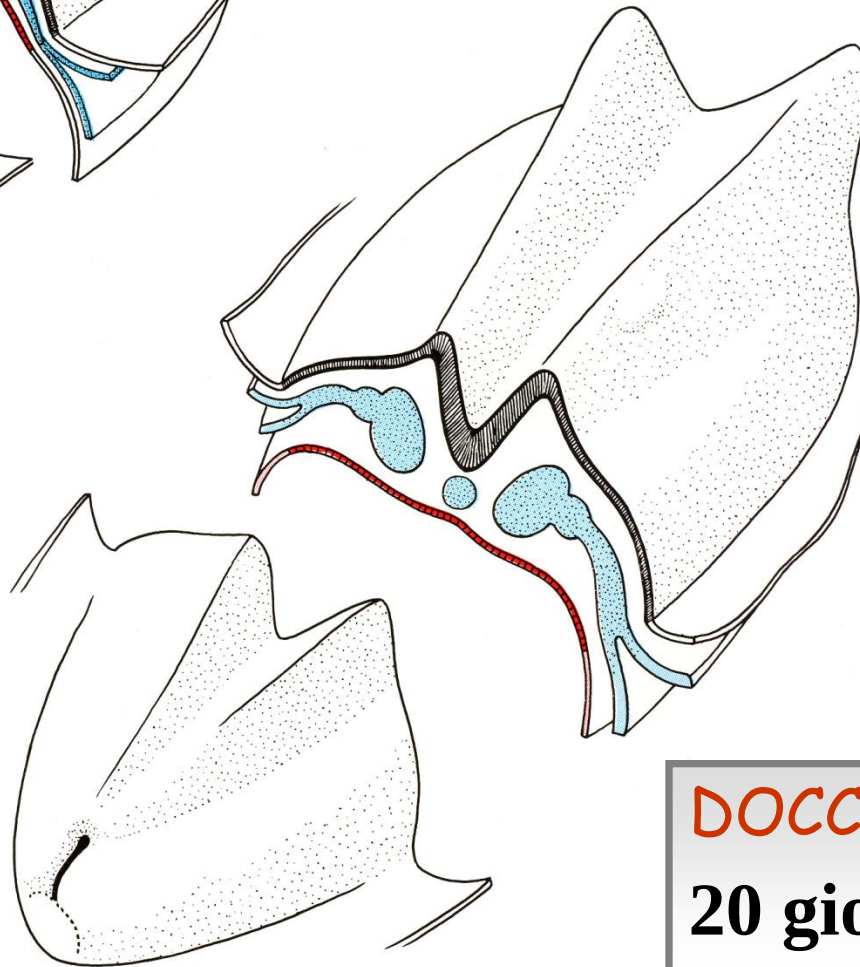
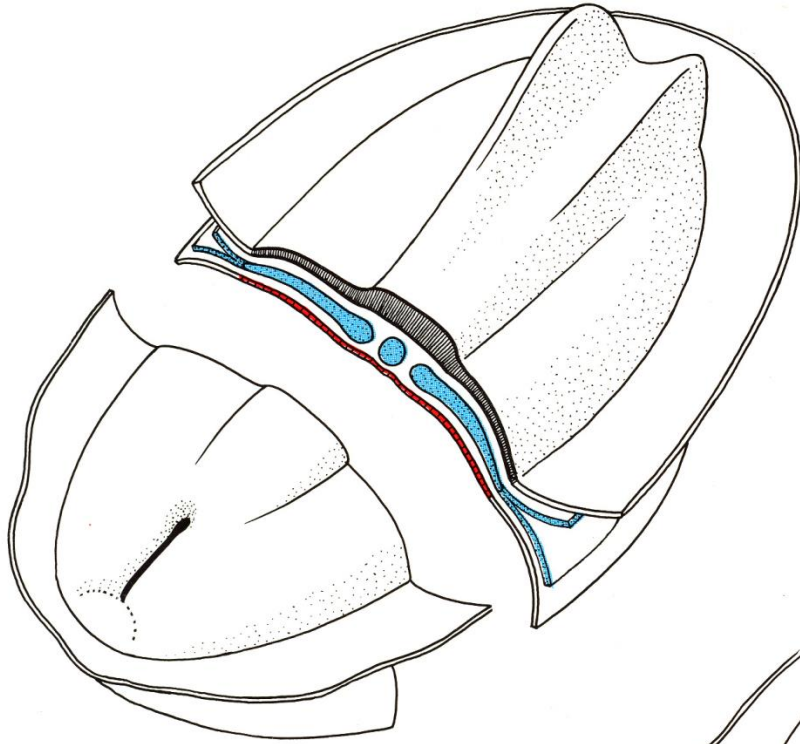
3 Stadi

PLACCA NEURALE
DOCCIA NEURALE
TUBO NEURALE

Al momento della chiusura si distaccano degli ammassi cellulari
CRESTE NEURALI...

PLACCA NEURALE

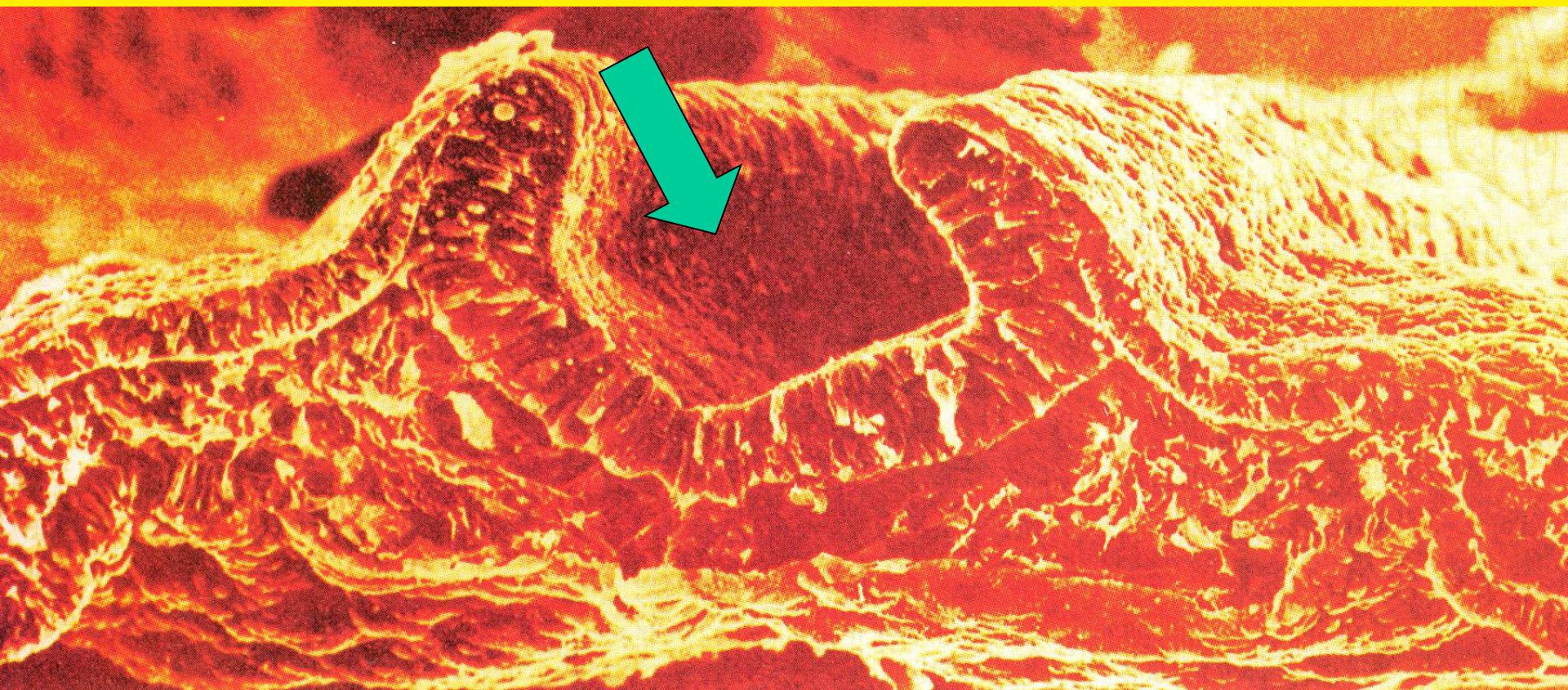
18 giorni

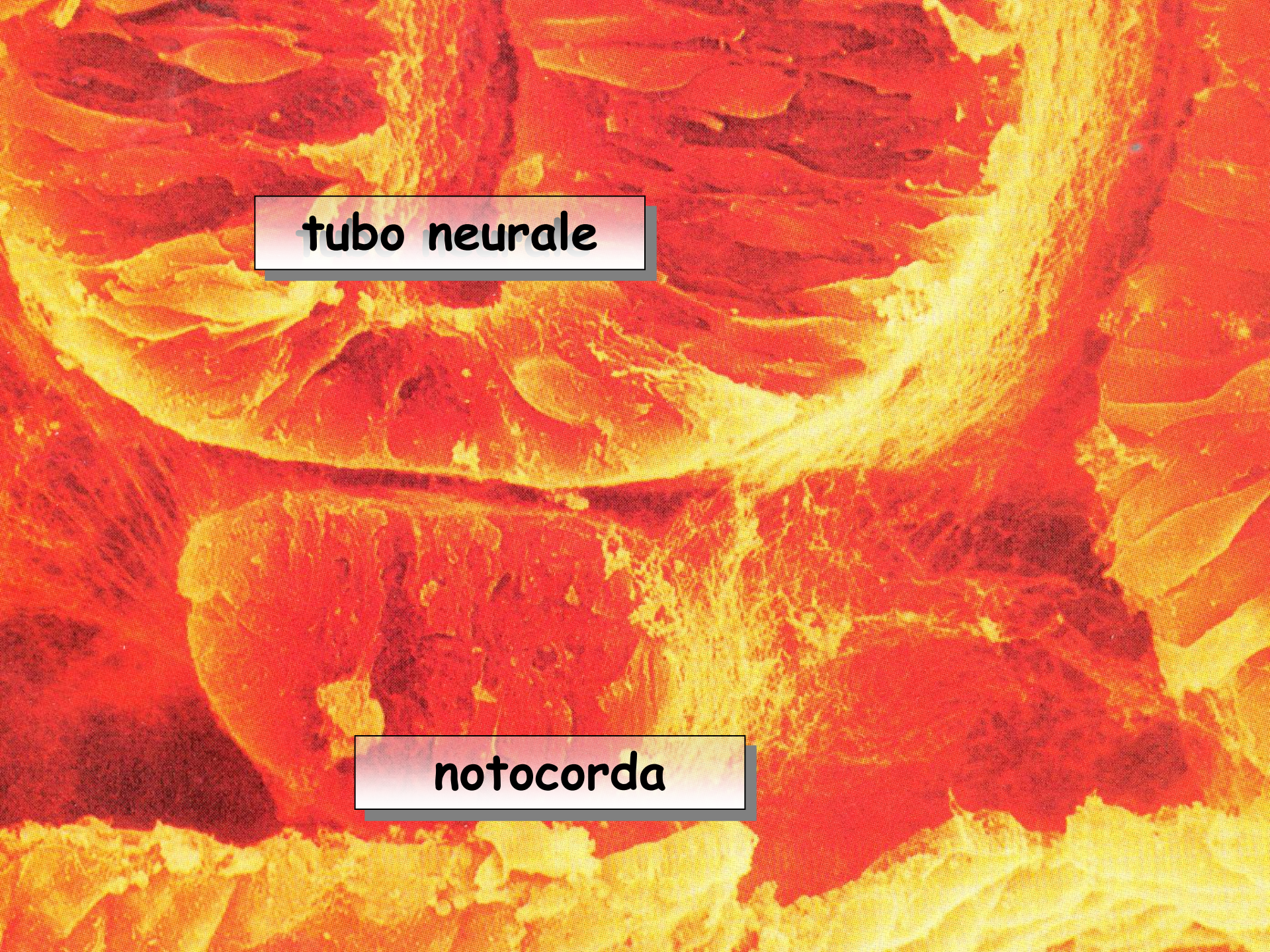


DOCCIA NEURALE

20 giorni

La doccia neurale





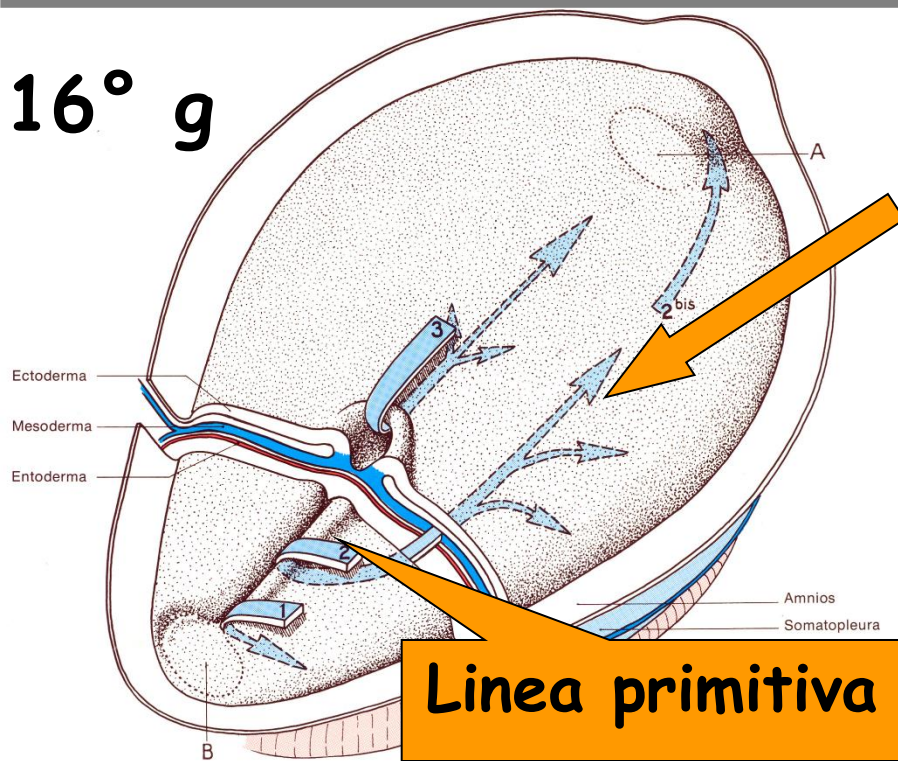
tubo neurale

This scanning electron micrograph shows a developing embryo with a prominent, curved, yellowish structure that is the neural tube. Below it, a more textured, reddish-brown structure is visible, which is the notochord. The overall image has a high-contrast, textured appearance typical of SEM.

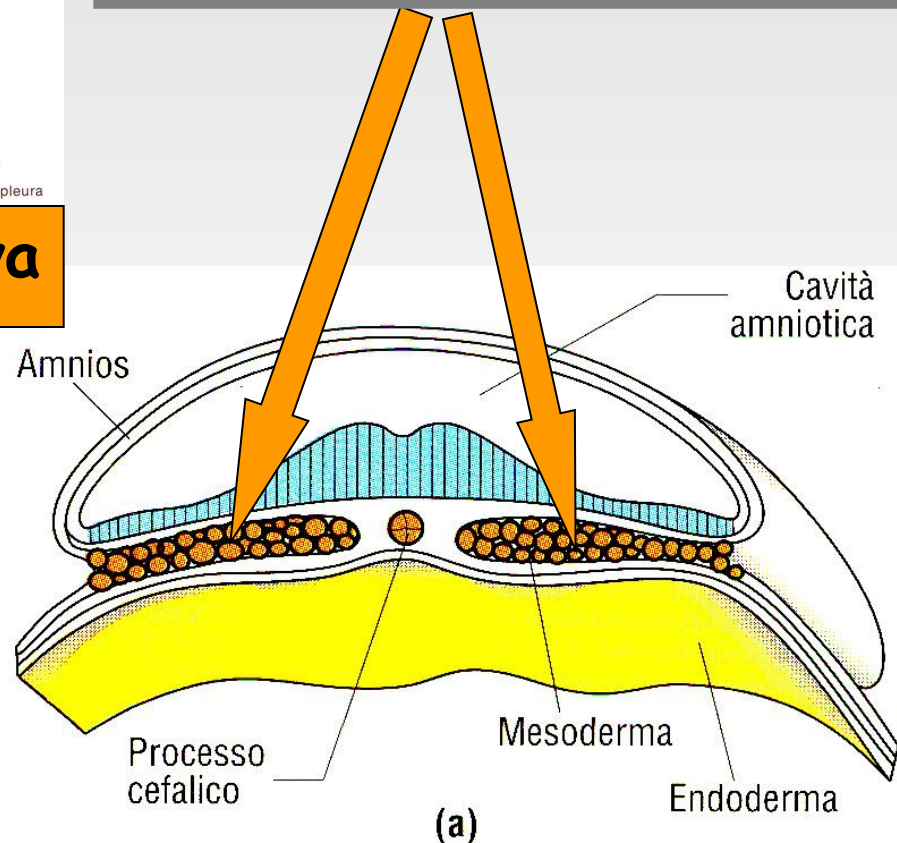
notocorda

SUDDIVISIONE DEL MESODERMA

16° g



Le cellule dell'epiblasto che si invaginano lungo la linea primitiva vanno a formare due grandi lamine di mesoderma ai lati della notocorda

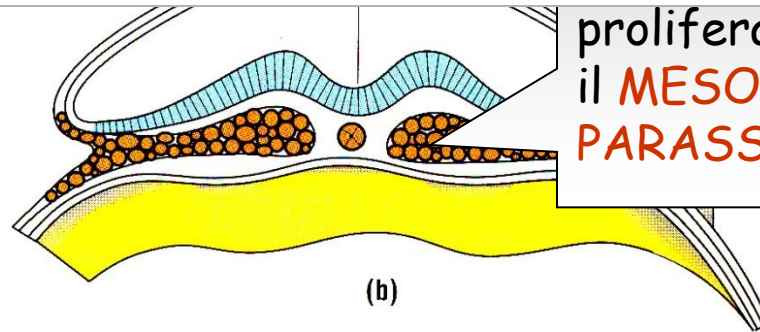
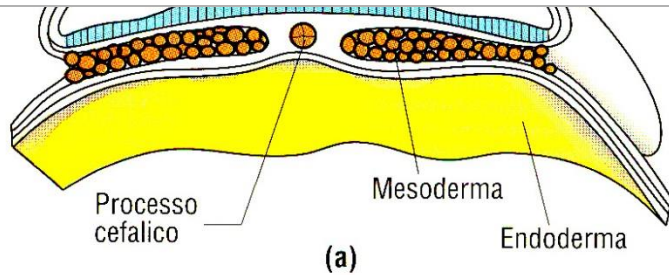


SUDDIVISIONE DEL MESODERMA

5 AREE ORGANO-FORMATIVE: MESODERMA CORDALE, PARASSIALE, INTERMEDIO, SPLANCNOPLEURA, SOMATOPLEURA
destinate ad originare organi diversi

e cellule
centrale

proliferano formando
il **MESODERMA
PARASSIALE**



Mesoderma
somatico

Pieghe
neurali

Celoma
embionale

Tubo neurale

Mesoderma
parassiale

Mesoderma intermedio

Somatopleura
sotto ectoderma

Mesoderma
splanchnico

Al 19 g nel
mesoderma laterale
compaiono cavità che
confluendo separano
il mesoderma lat. in
due lamine

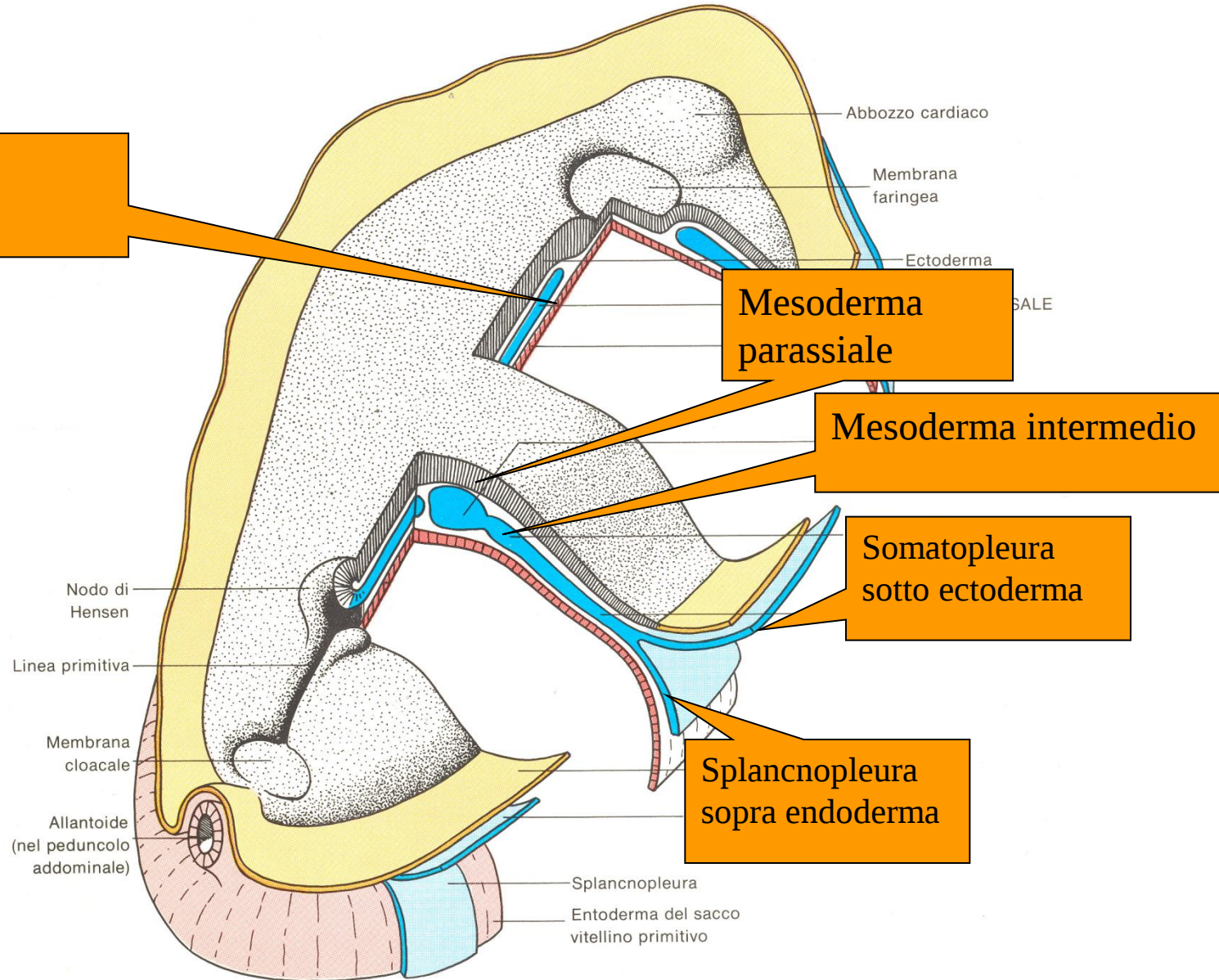
oma
brionale

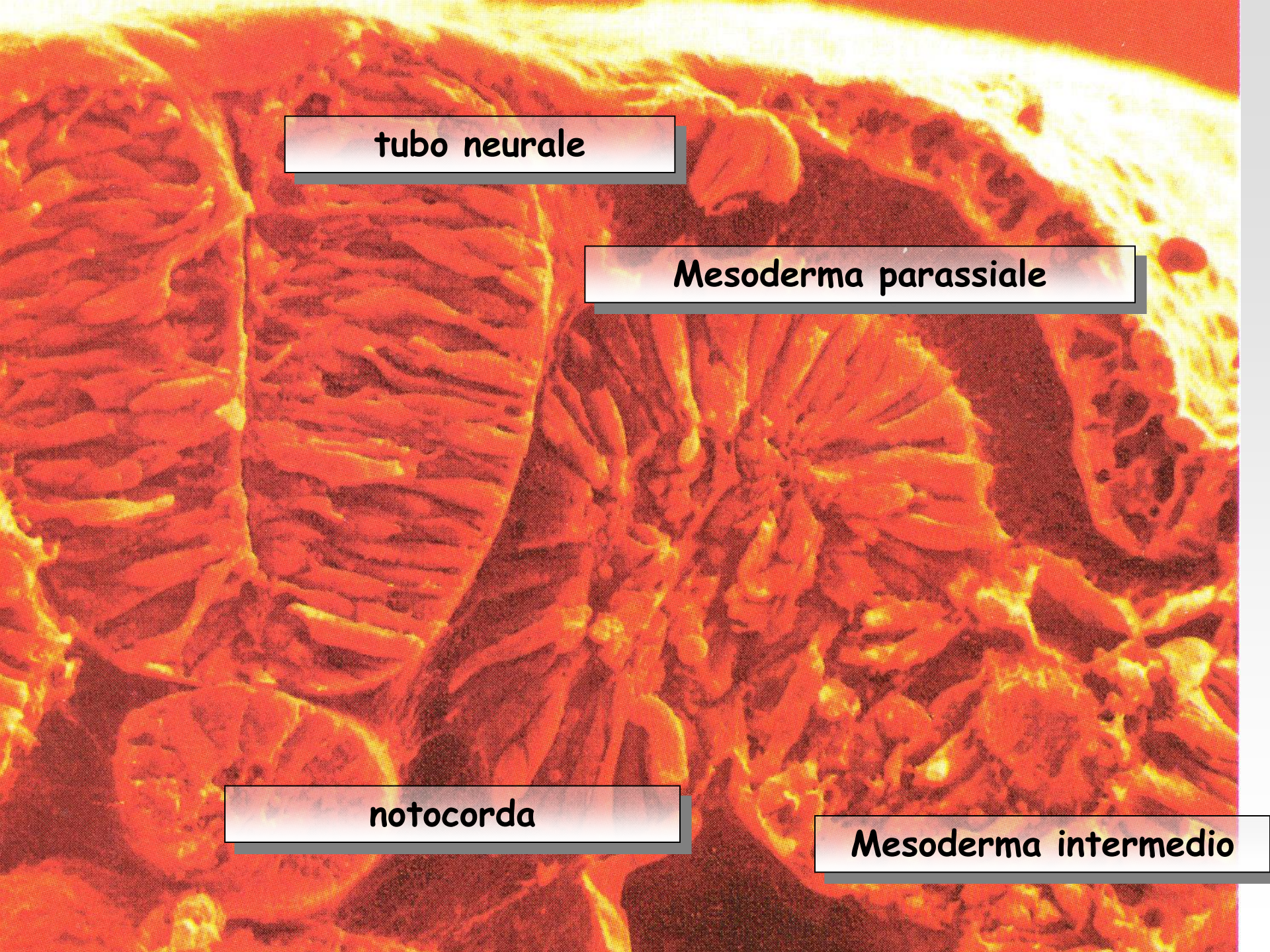
Mesoderma
cordale

Splanchnopleura
sopra endoderma

MESODERMA ALLA FINE DELLA GASTRULAZIONE

MESODERMA CORDALE



A histological section of an embryo, likely a fish, stained with hematoxylin and eosin (H&E). The image shows the developing body wall and internal structures. The neural tube is visible as a dark, elongated structure on the left. The paraxial mesoderm is the region immediately adjacent to the neural tube. The notochord is a large, clear, oval structure in the center. The intermediate mesoderm is the region to the right of the notochord. The paraxial mesoderm is the region to the right of the intermediate mesoderm. The somites are visible as repeating blocks of tissue. The dermis is the outermost layer of the body wall. The epidermis is the outermost layer of the skin. The underlying structures are the developing organs and tissues.

tubo neurale

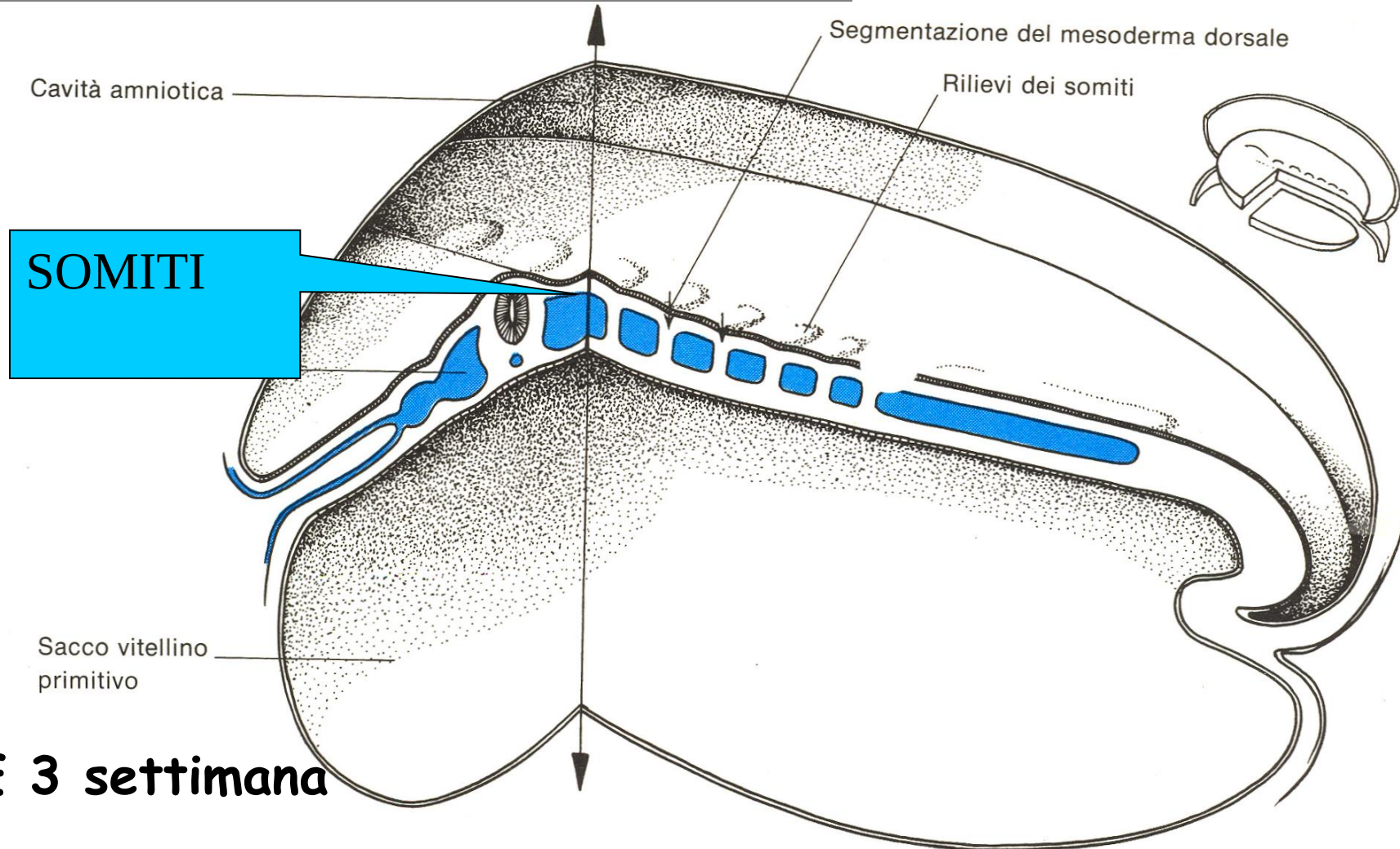
Mesoderma parassiale

notocorda

Mesoderma intermedio

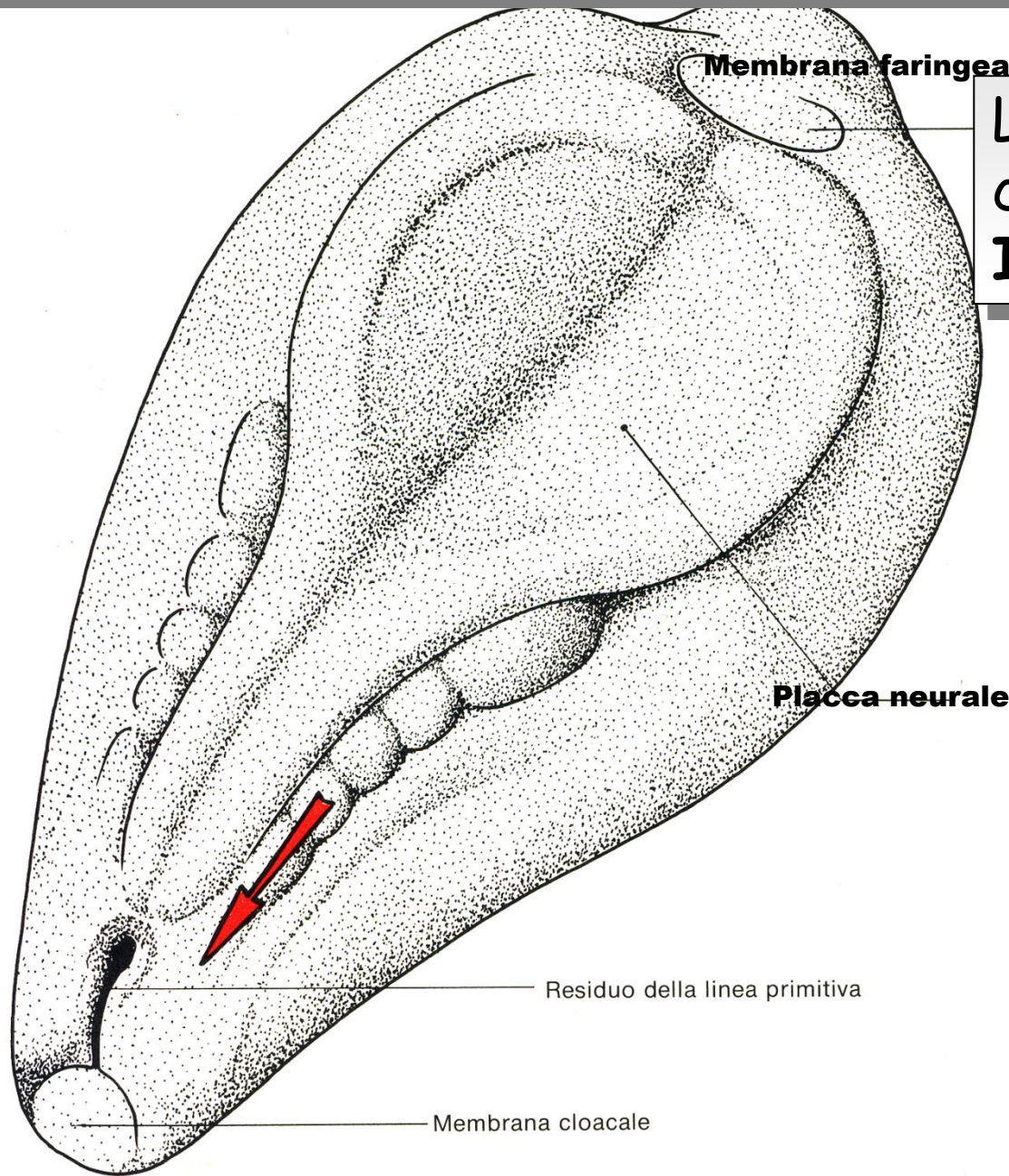
MESODERMA ALLA FINE DELLA GASTRULAZIONE

Il **MESODERMA PARASSIALE** si ispessisce e comincia ad organizzarsi in raggruppamenti cellulari **SOMITOMERI**, molti dei quali si frammentano **SOMITI**



FINE 3 settimana

MESODERMA PARASSIALE E SOMITI



La formazione dei somiti comincia alla fine della **III settimana**

I PRIMI 2 **SOMITI** si formano nella parte **MEDIANA** che corrisponde alla **REGIONE OCCIPITALE**

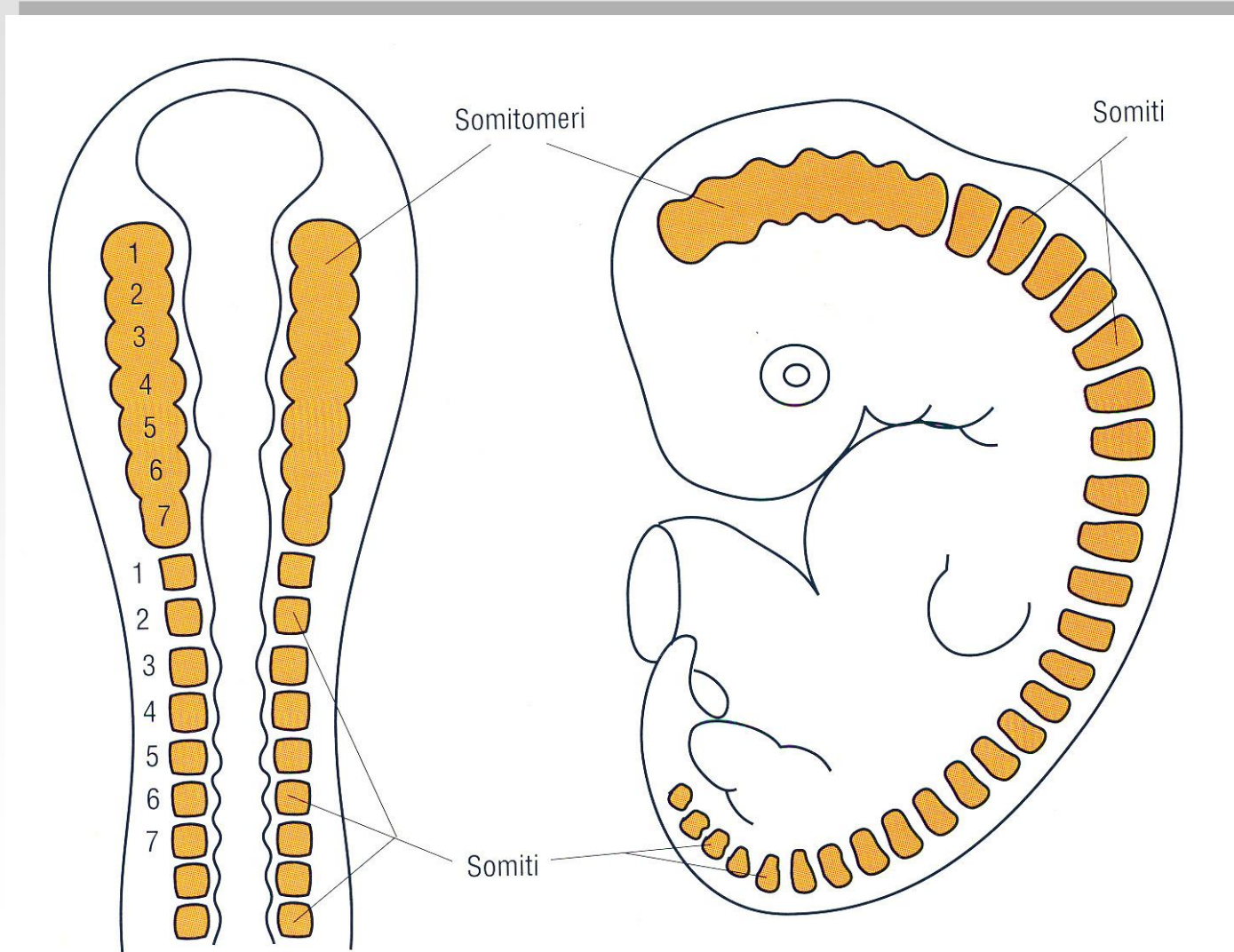
La **SEGMENTAZIONE** prosegue verso la regione caudale nella IV e V settimana

MESODERMA PARASSIALE E SOMITI

La formazione dei somiti si completerà alla **IV settimana**

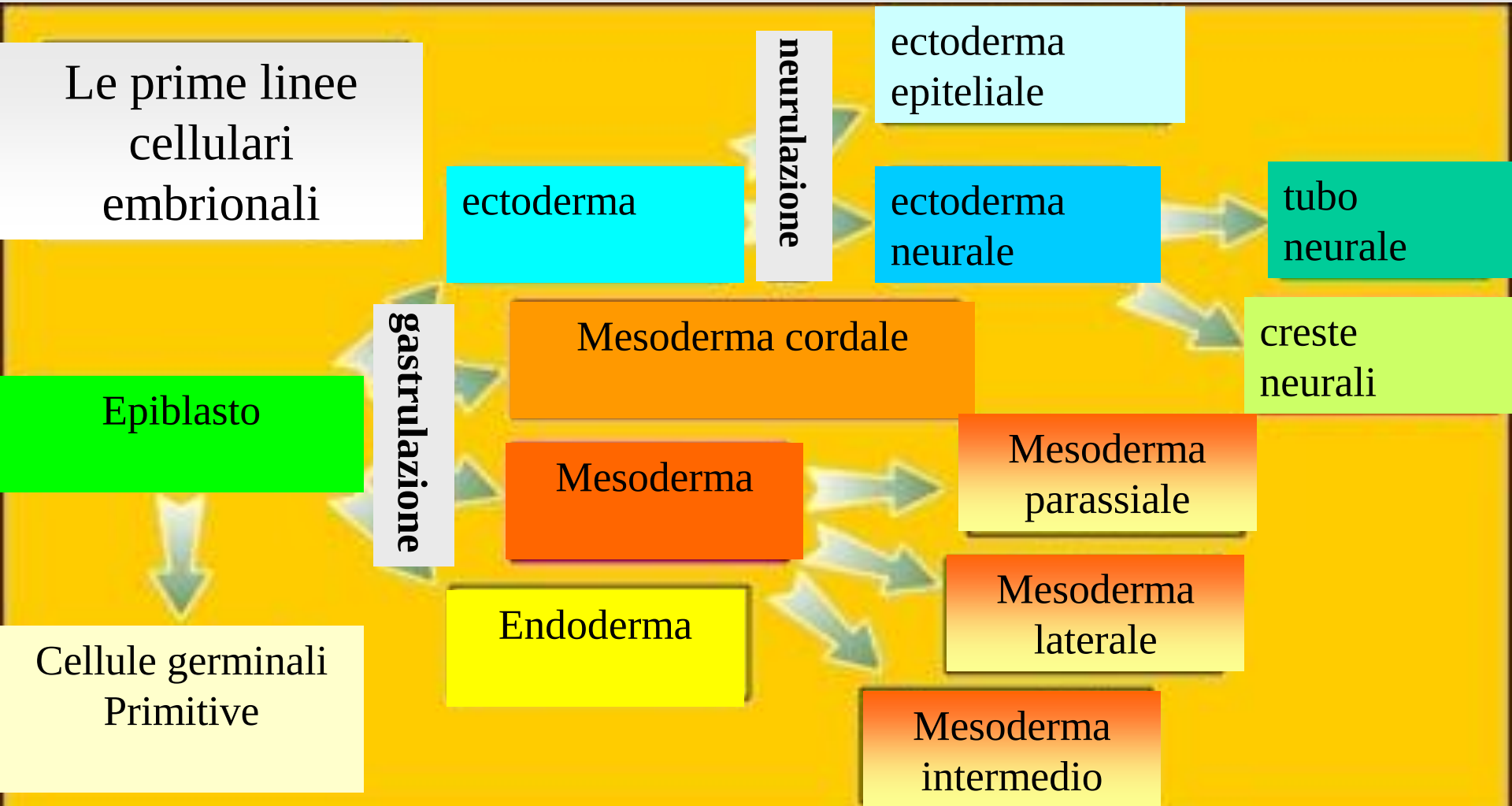
7 paia di Somitomeri e 37 coppie di Somiti

4 Occipitali, 8 Cervicali, 12 Toracici, 5 Lombari, 5 Sacrali, 3 Coccigei



Alla fine della gastrulazione:

Definizione asse antero-posteriore e dorso ventrale
Si sono formati i 3 foglietti embrionali

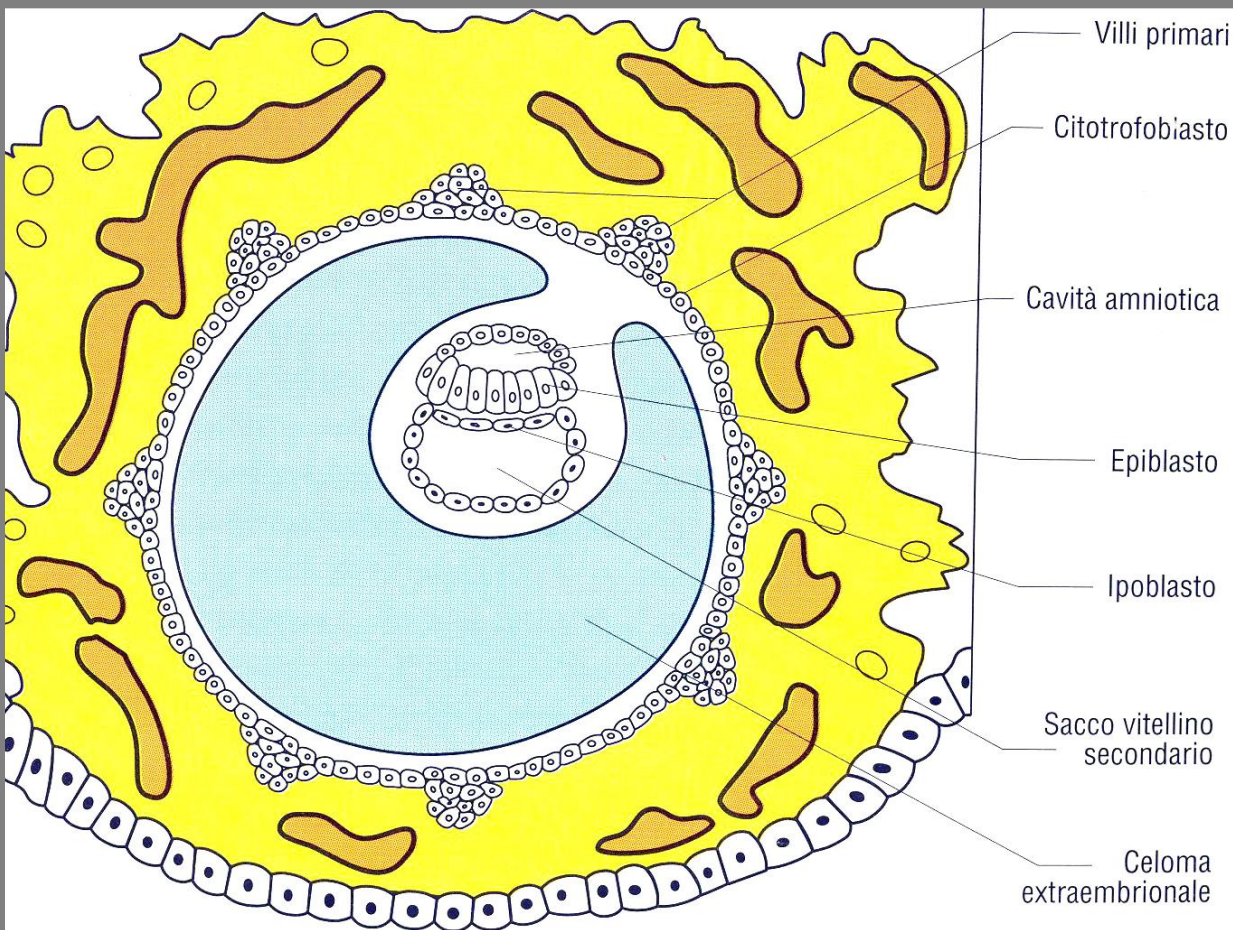


Gli altri eventi

della III settimana...

NUTRIMENTO EMBRIONE

Alla **II settimana** l'embrione è nutrito dalle lacune sinciziotrofoblasto
L'allargamento della cavità corionica (celoma extraembrionale)
allontana l'embrione dal sinciziotrofoblasto...e...



**Il sistema di
nutrimento non è più
efficiente**

**CITOTROFOBLASTO
SOMATOPLEURA
EXTRAEMBRIONALE e
SINCIZIOTROFOBLASTO**

L'insieme dei 3 tessuti:
CORION

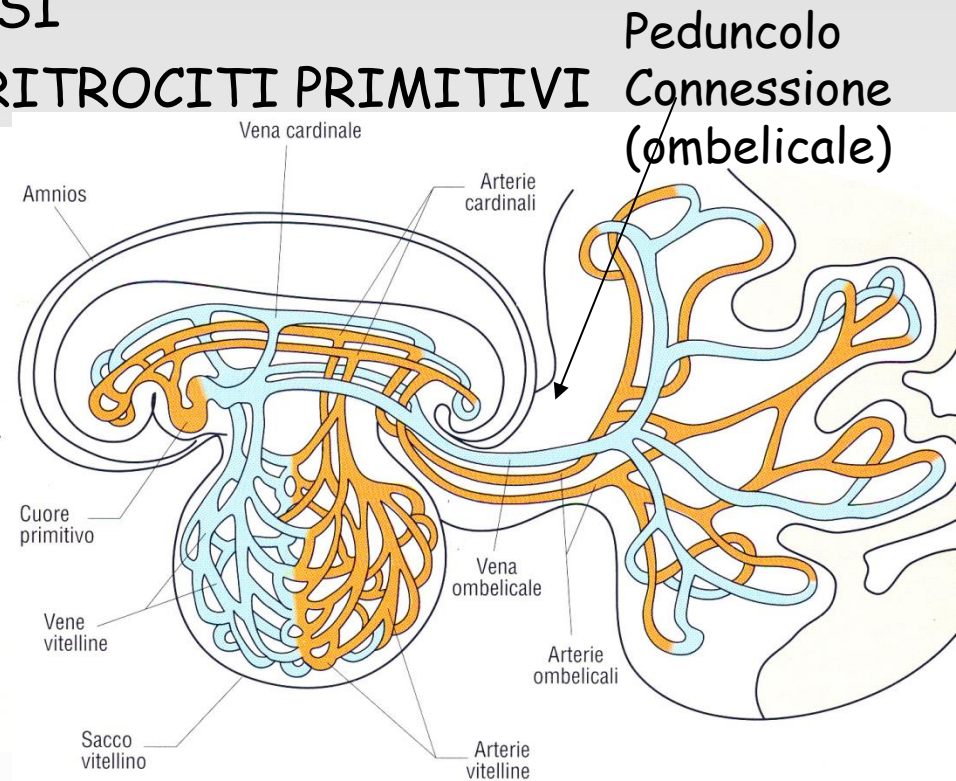
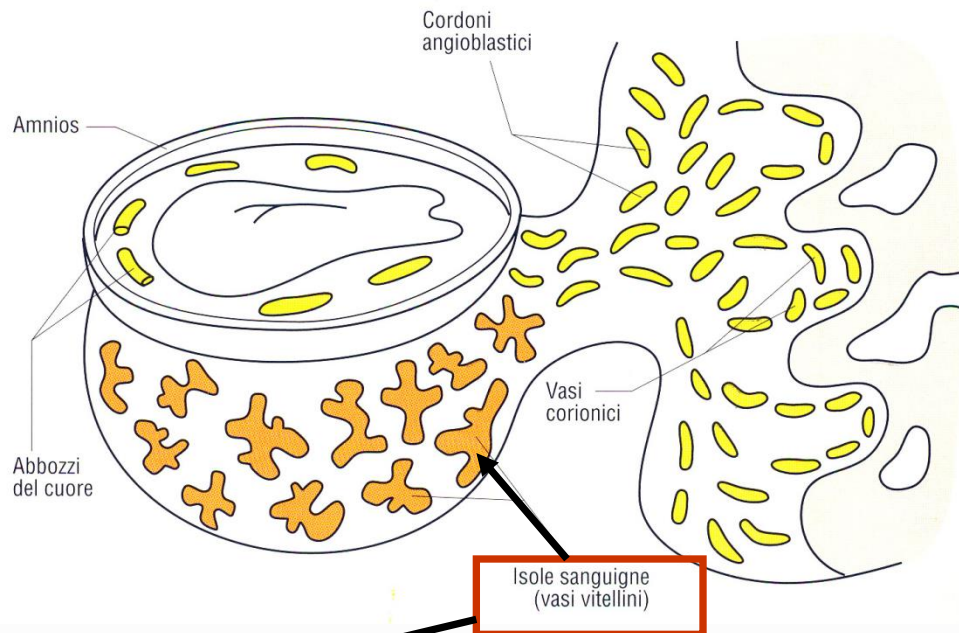
NUTRIMENTO EMBRIONE CIRCOLAZIONE PRIMITIVA (III sett)

SANGUE, VASI, CUORE derivano dal **MESODERMA SPLANCNICO**

A 17-18 g CELLULE MESENCHIMALI del SACCO VITELLINO si trasformano in ISOLE SANGUIGNE che originano

In periferia **ANGIOBLASTI** → VASI

All' interno **EMOBLASTI** → ERITROCITI PRIMITIVI

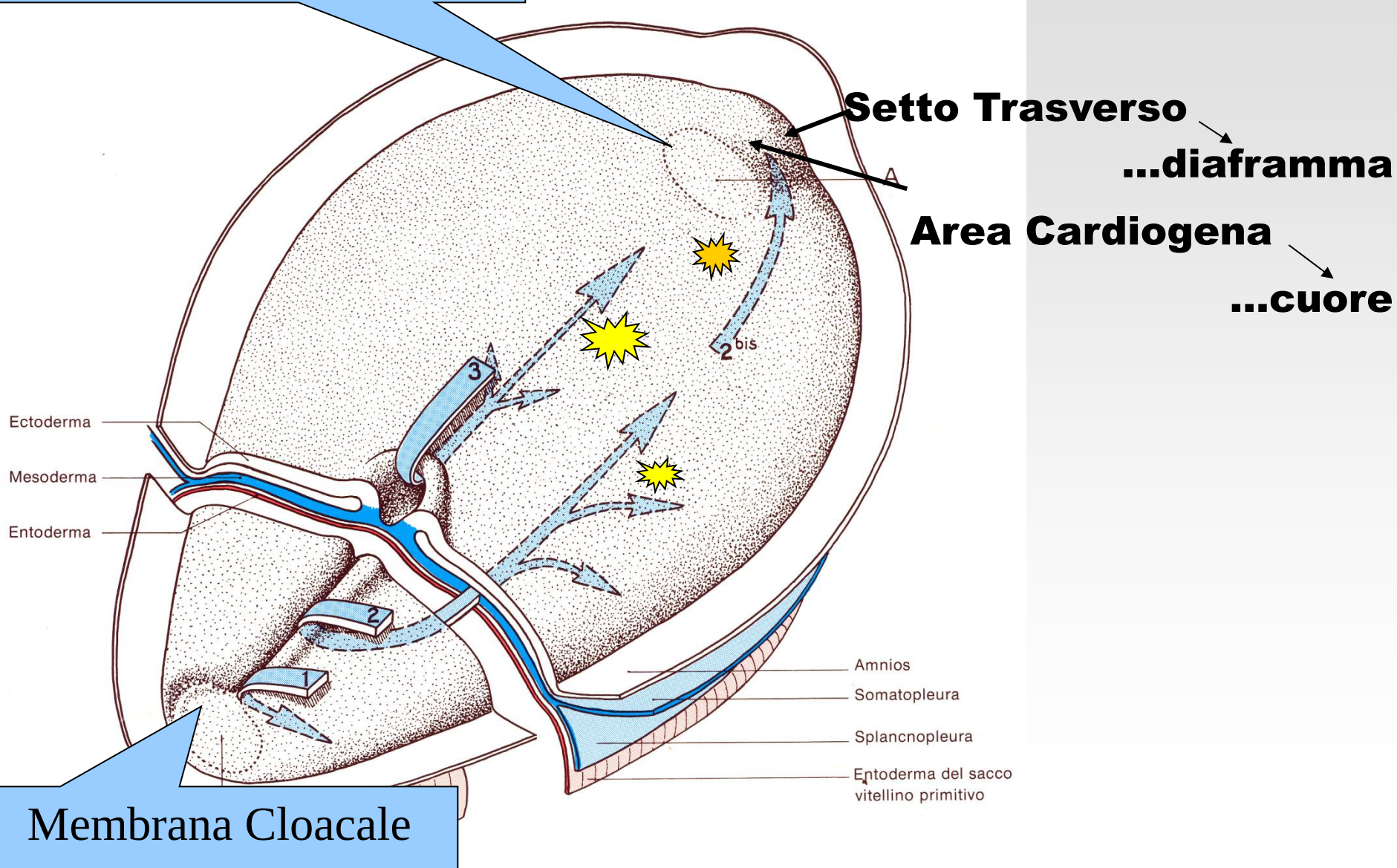


I rete di vasi che si collega ad altre reti nell'embrione, nel corion, nel peduncolo di connessione e con abbozzi cuore

Gli abbozzi del cuore
cominciano già a formarsi
durante la III settimana

Nelle migrazioni il mesoderma si dispone anteriormente alla membrana bucco-faringea

Membrana Buccofaringea



...diaframma

...cuore

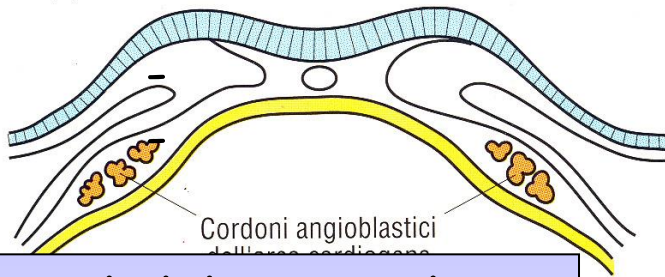
FORMAZIONE degli ABBOZZZI del CUORE

Il MESENCHIMA dell' AREA CARDIOGENA forma 2 cordoni solidi: **CORDONI ENDOCARDICI**

CORDONI ENDOCARDICI si cavitano: **TUBI ENDOCARDICI**

III sett

(b)

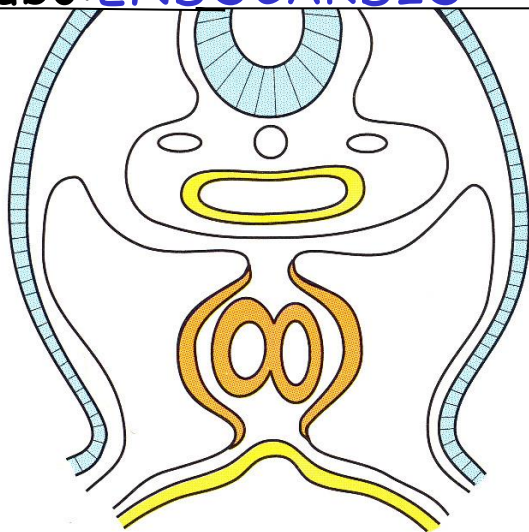


per i ripiegamenti embrionali si fondono in 1 solo tubo: **ENDOCARDIO**

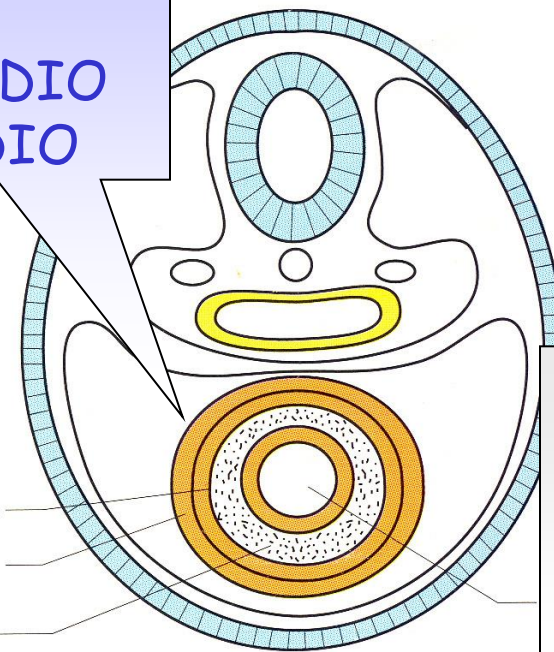
cellule mesenchimali formano **MIOCARDIO EPICARDIO**

Tubi endocardici

IV sett



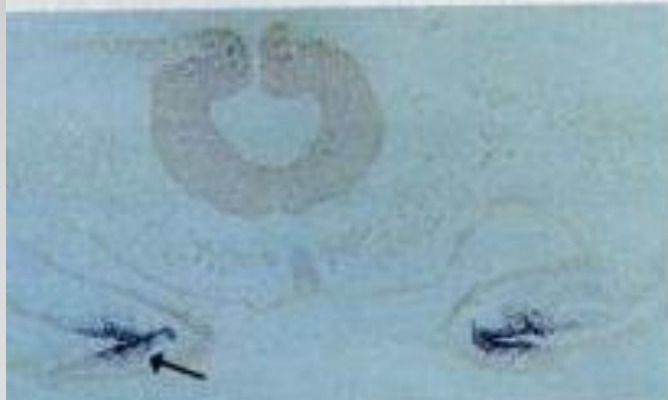
Miocardio
Epicardio
Gelatina cardiaca



Batte a 22 g

Sangue circola a 24 g

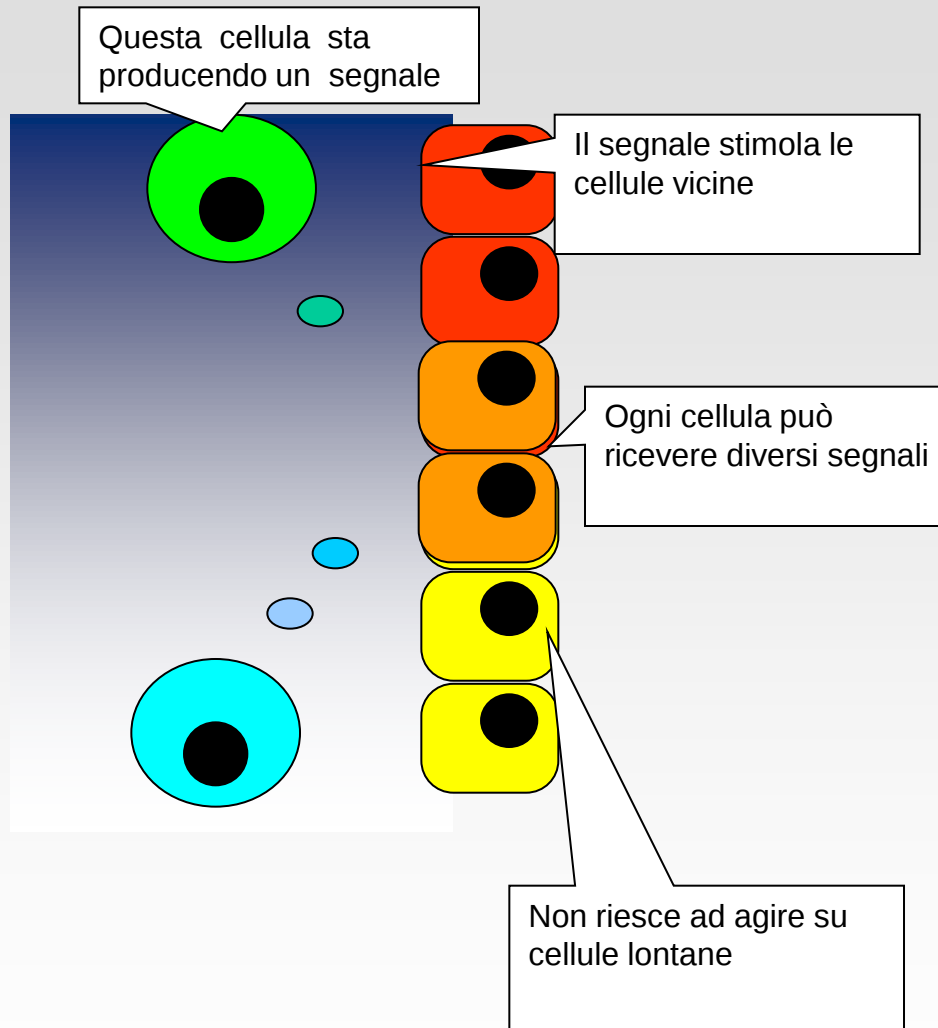
FORMAZIONE del tubo cardiaco



(D)



INDUZIONI MOLECOLARI



L'induzione è il processo attraverso il quale un gruppo di cellule provvede informazioni a un secondo gruppo di cellule, e questa informazione specifica o influenza IL DESTINO del secondo gruppo di cellule

L'induzione è basata sul rilascio di molecole segnale

Molti studi sono stati condotti per la loro identificazione e sono ancora in corso...

I primi esperimenti che hanno portato alla ricerca e identificazione delle molecole induttrici ...

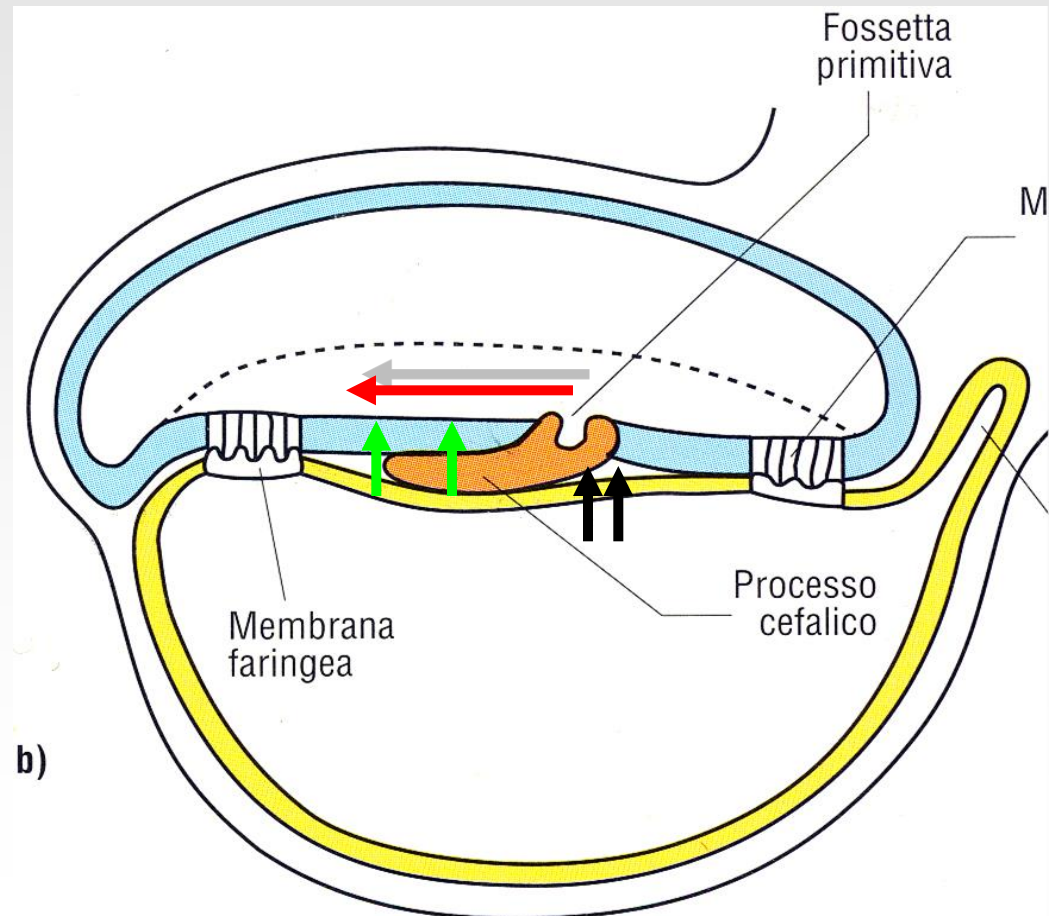
INDUZIONI MOLECOLARI

I induzione: ipoblasto → organizzatore primario (Nodo di Hensen).

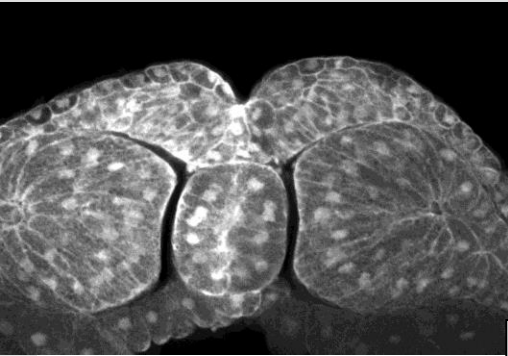
Segnali molecolari: Proteine (attivine (fam. TGFbeta) e FGF) rilasciate da ipoblasto (endoderma) inducono epiblasto (ectoderma) a differenziarsi in mesoderma (notocorda)

II induzione suddivide la notocorda in *regioni che producono molecole diverse* in base alla distanza dall'organizzatore 1ario (Nodo di Hensen).

III induzione è prodotta dalla notocorda che induce diverse parti del SNC e diversi tipi di mesoderma...

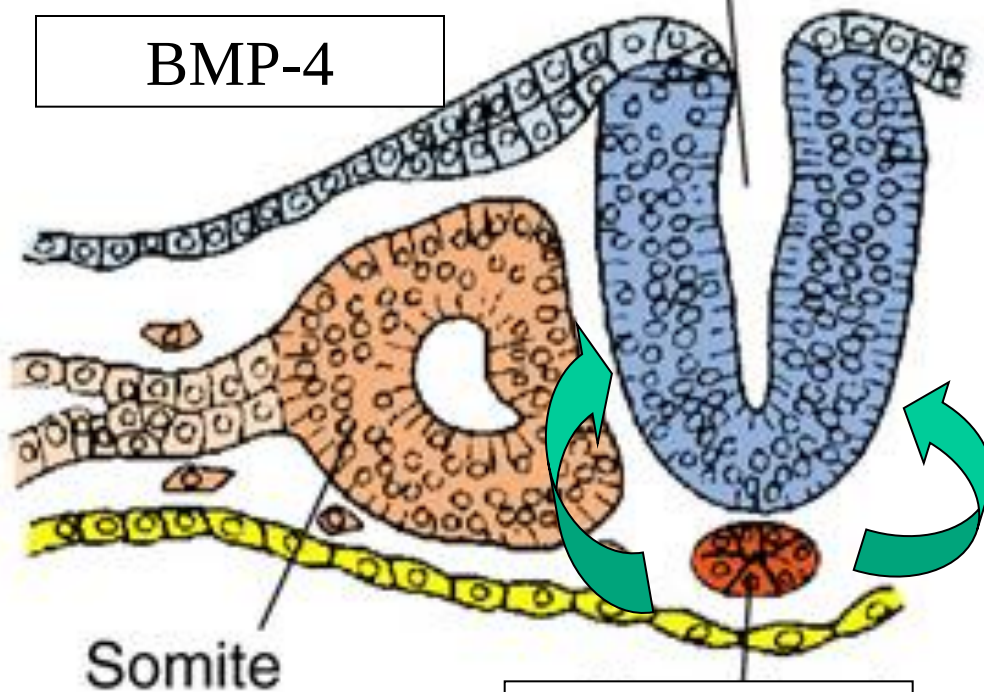


INDUZIONI MOLECOLARI



NO- BMP-4!!!

BMP-4



Somite

notocorda

(a)

Neurulazione

- Le proteine **noggin**, **chordin**, e **follistatin** espresse nella notocorda inibiscono attività di BMP-4 in ectoderma = sviluppo del tubo neurale
- BMP-4 agisce mantenendo ectoderma **epiteliale non neurale** e inibendo lo sviluppo del tubo neurale

CORRELAZIONI CLINICHE

Teratogenesi associate alla gastrulazione

L'inizio della terza settimana è uno stadio di elevata sensibilità all'insulto teratogeno.

-Dosi di **ALCOL** elevate somministrate in questo stadio uccidono le cellule della linea mediana anteriore del disco germinativo, causandone una compromissione nello sviluppo delle strutture cranofacciali



OLOPROSENFALIA



Prosencefalo piccolo, ventricoli laterali spesso fusi, occhi ravvicinati (ipotelorismo)

CORRELAZIONI CLINICHE

Teratogenesi associate alla gastrulazione

Poiché questo stadio viene raggiunto 2 settimane dopo la fecondazione, esso corrisponde a circa 4 settimane dall'ultima mestruazione



La donna può non accorgersi di essere gravida e non prendere le opportune precauzioni

CORRELAZIONI CLINICHE

DISGENESIA CAUDALE (Sirenomelia)

- Sindrome in cui c'è un'insufficiente produzione di mesoderma nella regione più caudale dell'embrione



Malformazioni:

- degli arti inferiori: ipoplasia e fusione degli arti inferiori
- del sistema urogenitale: agenesia renale
- Anomalie alle vertebre lombosacrali
- Ano imperforato
- Anomalie degli organi genitali



CORRELAZIONI CLINICHE

Tumori associati alla gastrulazione

- Talvolta, nella regione sacrococcigea persistono residui della linea primitiva



Questi aggregati di cellule pluripotenti proliferano e formano tumori, noti con il nome di TERATOMI SACROCOCCIGEI, che frequentemente contengono tessuti derivati da tutti e tre gli strati germinativi.

Incidenza: 1/37.000

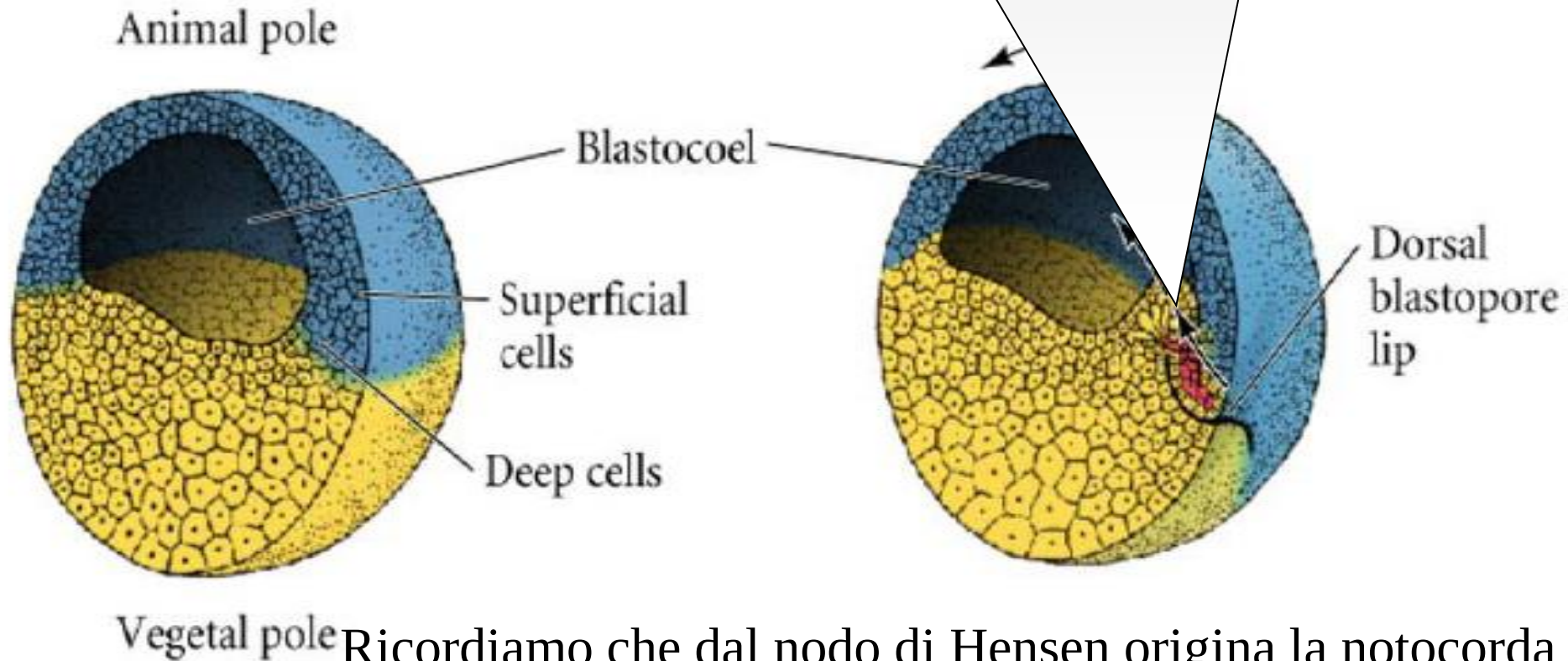


Fine
Buon lavoro!

EMBRIOLOGIA SPERIMENTALE

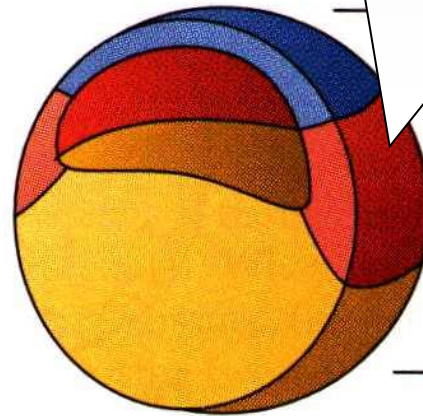
INDUZIONI MOLECOLARI

Anfibi: la gastrulazione inizia dal **labbro dorsale del blastoporo**,
l'analogo del Nodo di Hensen dei mammiferi



Anfibi: il **labbro dorsale del blastoporo** (l'analogo del Nodo di Hensen dei mammiferi) comprende: cellule disposte tra cellule del polo vegetale e cellule del polo animale

(A) Dissected blastula to different tissue



rise

Animal
cap cells

Ectoderm

Marginal
(equatorial)
cells

Mesoderm

Vegetal
cells

Endoderm

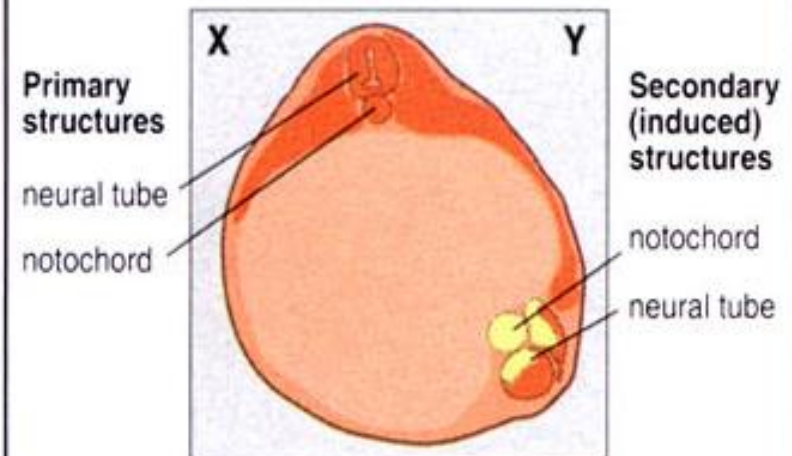
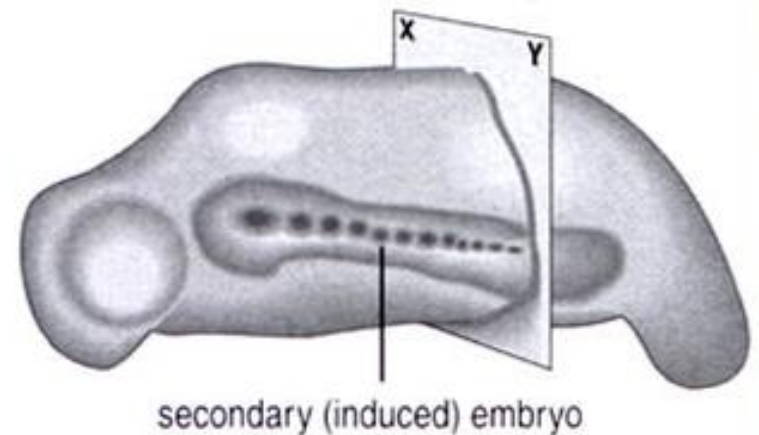
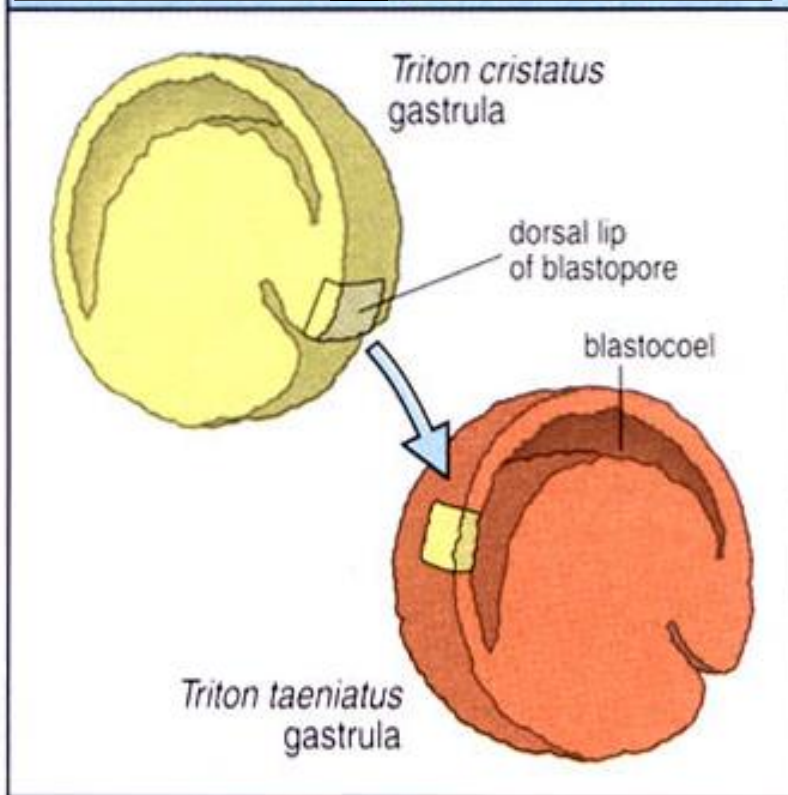
EMBRIOLOGIA SPERIMENTALE INDUZIONI

Esperimenti di Spemann (1924)

in anfi: trapianto del labbro dorsale del blastoporo (equivalente di Nodo di Hensen)

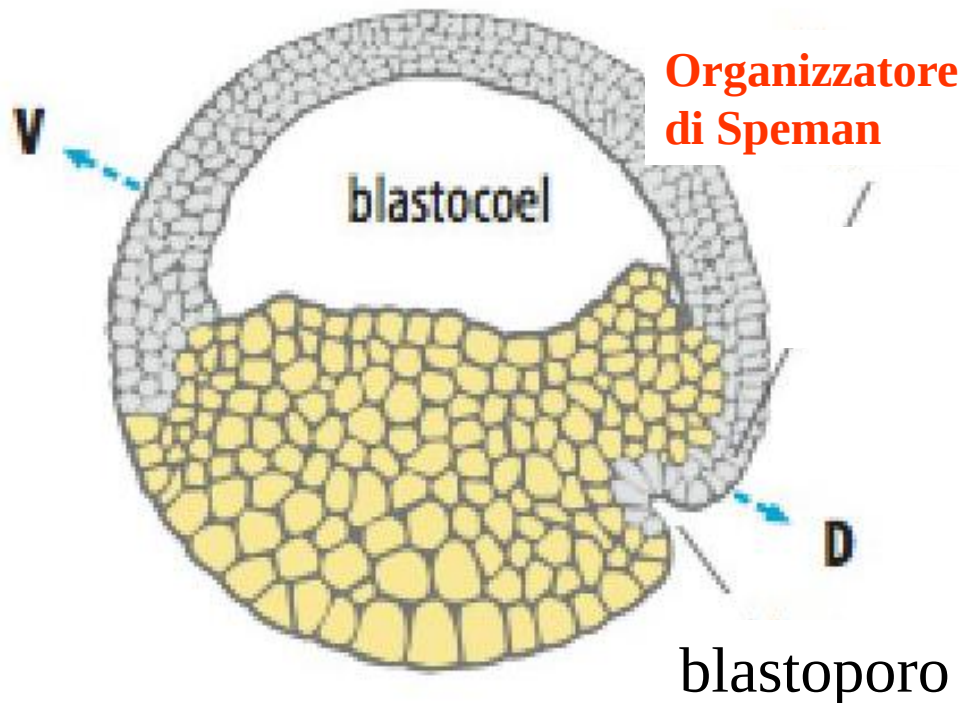
Si forma un secondo embrione

Il labbro dorsale del blastoporo trapiantato in altro embrione



EMBRIOLOGIA SPERIMENTALE

INDUZIONI MOLECOLARI



Il labbro dorsale del blastoporo, è stato chiamato

Organizzatore primario o

Organizzatore di Speman

*in quanto dirigeva la
organizzazione di un
embrione*

agiva come induttore neurale

Gli esperimenti di Nieuwkoop e Nakamura, 1969-1977.

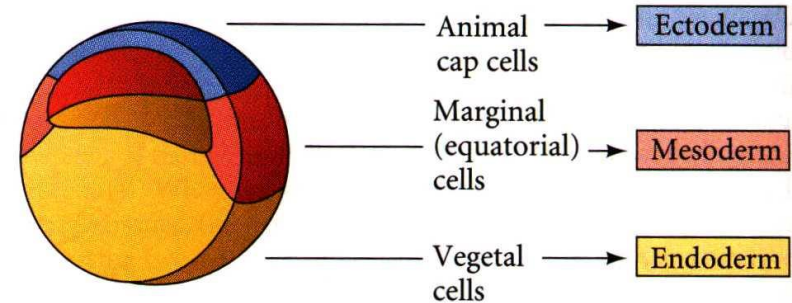
Hanno evidenziato l'induzione del mesoderma da parte dell'endoderma:

regioni dell'endoderma regolano lo sviluppo del mesoderma

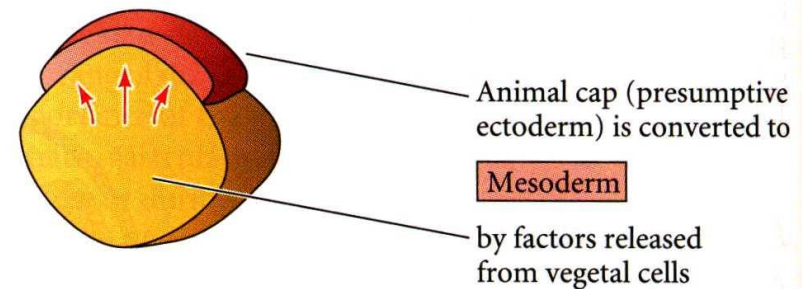
...il centro di *Nieuwkoop* induce l'organizzatore primario di Speman

I induzione

(A) Dissected blastula fragments give rise to different tissue in culture:



(B) Animal and vegetal fragments give mesoderm



(C)

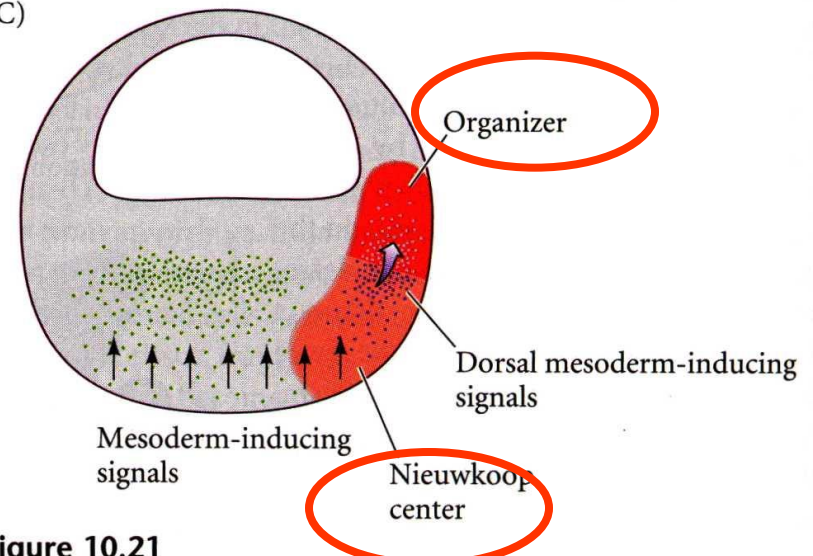
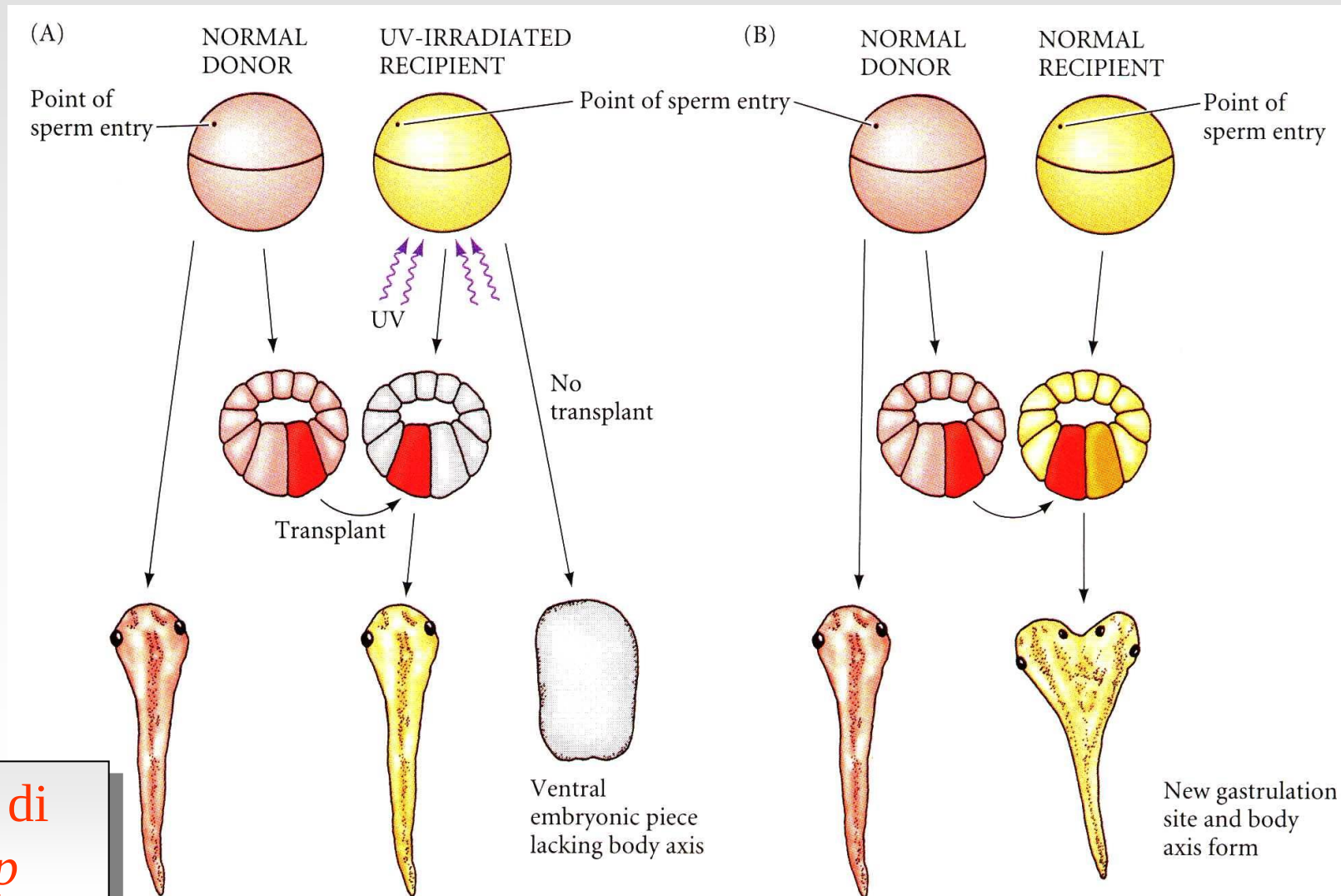


Figure 10.21

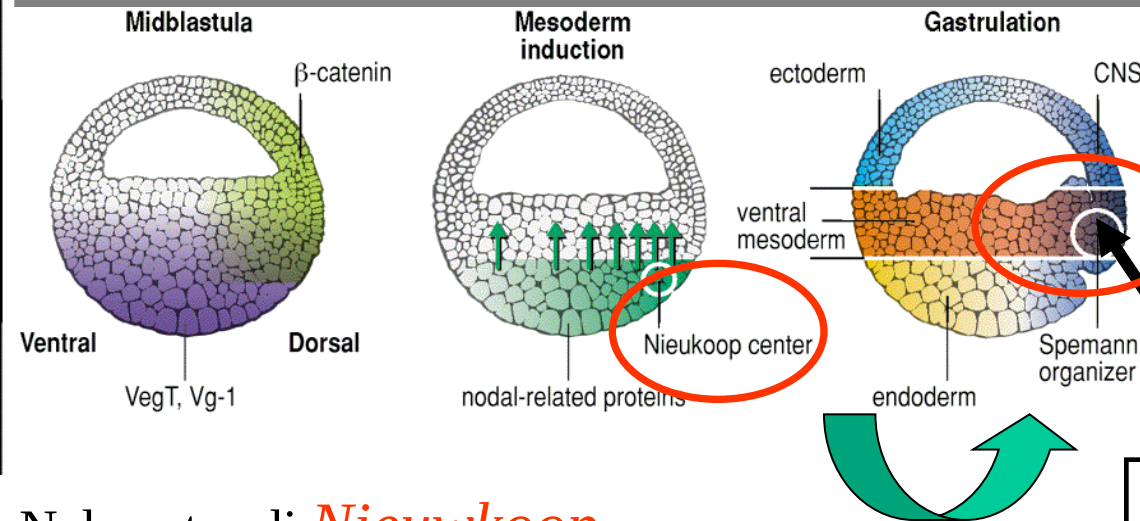
Le cellule del polo vegetale prossime alla futura regione del labbro dorsale del blastoporo sono responsabili dell'inizio della gastrulazione (**Gimlich & Gerhart, 1984**)

L'irradiazione UV blocca la funzione dell'organizzatore I di Speman



...il centro di
Nieuwkoop

INDUZIONI MOLECOLARI ANFIBI



Il centro di *Nieuwkoop*
Regola la espressione di
molecole nell'organizzatore
di Speman

Nel centro di *Nieuwkoop* sono espresse
Proteine appartenenti alla famiglia del TGF (nodal)

*L'espressione di queste molecole nel
centro di Speman regola e controlla
gli eventi della gastrulazione*

	<i>Xenopus</i> gastrula	Mouse gastrula
	mesoderm 	
	Genes in organizer region	
Fattori Trascrizione	<i>Brachyury</i>	<i>Brachyury</i>
	<i>goosecoid</i>	<i>goosecoid</i>
	<i>Xlim-1</i>	<i>Lim-1</i>
Proteine secrete	<i>Xnr-3</i>	<i>Nodal</i>
	<i>chordin, Xnot2, noggin, Shh,</i>	<i>Shh</i>
	<i>Cerberus</i>	<i>Cerberus-related</i>