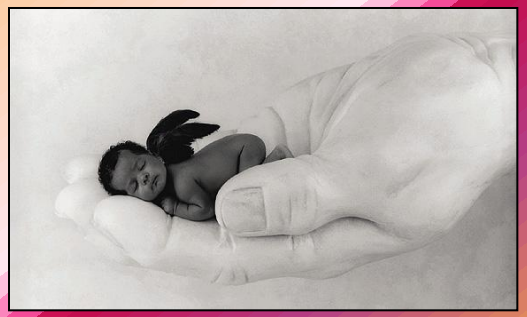
Placenta:

i segreti molecolari della trasmissione della vita

Prof. Laura Mazzanti



Gravidanza

L'uovo fecondato (zigote), giunto attraverso le tube nella cavità uterina nel giro di pochi giorni prende contatto con la parete uterina, erode l'epitelio e si annida nell'endometrio

(impianto della blastocisti):

Inizia così la gravidanza

sostenuta dalla produzione di progesterone

del corpo luteo gravidico.

Inizia da qui una serie di eventi che portano

alla formazione della placenta,

organo di supporto e che produrrà progesterone

per tutta la durata della gravidanza.

LA PLACENTA

La placenta è un organo comune a tutti i mammiferi placentati (non, dunque, i marsupiali), che fa da tramite durante le fasi di maternità tra il feto e la madre, provvedendo al suo nutrimento e alla respirazione. Durante la crescita all'interno della placenta il feto vi rimane attaccato tramite il cordone ombelicale, che ha la funzione di passaggio delle sostanze nutritive e ossigeno attraverso i villi coriali e i capillari della madre a quelli del feto, e delle sostanze di scarto dal sangue del feto a quello della madre.

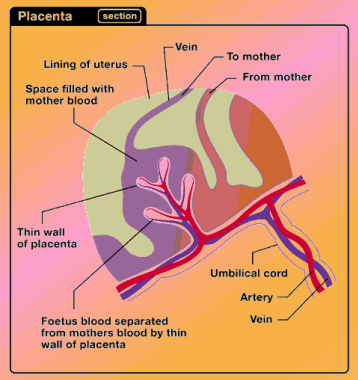
La placenta è un organo a forma di grossa focaccia, (*dal greco* ***πλακυός: focaccia***) ben collegato al sistema cardiocircolatorio del feto da un lato e dall'altro ben adeso alla parete dell'utero della mamma, come la radice di un albero. Essa appartiene al bimbo, anche geneticamente, è un organo vero e proprio collegato con due arterie e una vena.

Le due arterie ombelicali, dette arterie perché portano il sangue pompato dal cuore verso la placenta, trasportano in realtà sangue venoso, in quanto scarsamente ossigenato e ricco di anidride carbonica. E lo trasportano nella placenta dove attraverso un complicato sistema di villi e ramificazioni varie, giunge molto vicino al sangue materno, senza mescolarsi con esso. Qui attraverso sottilissime membrane permeabili avviene il magico scambio col sangue della mamma dell'ossigeno e dell'anidride carbonica.

Il sangue che lascia la placenta, torna al feto in un'unica vena ombelicale, che al contrario di prima, benché vena, perché torna verso il cuore, conduce sangue arterioso

L'ossigeno lascia il sangue materno, in cui è più concentrato, e va nel sangue fetale che ne è poverissimo. Il contrario succede per l'anidride carbonica. Analogamente avviene per le sostanze nutritizie, glicidi, lipidi e aminoacidi e piccoli peptidi, che lasciano il sangue della mamma e si riversano nel sangue fetale. Il contrario per le sostanze di rifiuto come l'urea, che normalmente noi eliminiamo con le urine e che il feto elimina attraverso il sangue della mamma. Questo scambio non avviene solo per osmosi, cioè per differenza delle concentrazioni fra i due versanti, ma avvengono pure dei veri e propri meccanismi di trasporto attivo o facilitato, anche piuttosto selettivo Infatti si parla di barriera placentare, che si opporrebbe al passaggio di alcune sostanze tossiche e/o di alcuni germi.

FUNZIONI DELLA PLACENTA



La funzione primaria della placenta è di permettere gli scambi metabolici e gassosi tra il sangue fetale e quello materno.

La membrana che separa i due flussi sanguigni materno e fetale viene detta BARRIERA EMATO-PLACENTARE, diversa in costituzione e spessore nelle varie fasi della gravidanza

Attraverso la placenta passano gas (O_2 e CO_2), metaboliti (elettroliti, carboidrati, lipidi, aminoacidi), proteine anticorpali e macromolecole (per endocitosi)

FUNZIONI

LE FUNZIONI DELLA PLACENTA SONO 4: FUNZIONE DI SCAMBIO, ENDOCRINA, METABOLICA ED IMMUNOLOGICA.

1) FUNZIONI DI SCAMBIO

Il tessuto dei villi viene rifornito di ossigeno e di sostanze nutritive direttamente dal sangue materno.

Dai villi la maggior parte delle sostanze che hanno superato la placenta raggiunge direttamente il feto tramite la circolazione sanguigna feto-placentare.

I meccanismi con i quali si realizza il passaggio transplacentare delle varie sostanze sono vari e meriterebbero una trattazione più completa.

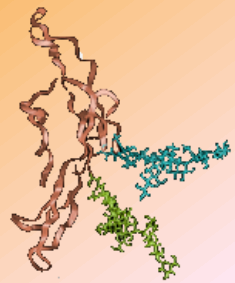
2) FUNZIONE ENDOCRINA DELLA PLACENTA

Le fasi iniziali della gravidanza dipendono dall'attività ormonale materna:
l'embrione raggiunge l'utero ad un ben determinato stadio di sviluppo e la sua permanenza per 3-4 giorni nella tuba è sotto il controllo degli ormoni steroidi prodotti dall'ovario.
la trasformazione dell'utero per prepararlo a ricevere l'embrione è indotta dal progesterone (l'asportazione del corpo luteo la impedisce).
L'organo endocrino (secernente ormoni) che sostiene tutte le fasi iniziali della gravidanza è il corpo luteo. La presenza di un corpo luteo funzionante è essenziale per il mantenimento della gravidanza solo nelle fasi iniziali e non oltre la 7a settimana. Inoltre, dei vari ormoni prodotti dal corpo luteo in gravidanza, l'unico veramente essenziale è il progesterone. Successivamente, invece, è la placenta che assume un ruolo fondamentale.

HCG (GONADOTROPINA CORIONICA UMANA)

la cui funzione principale è appunto il mantenimento del corpo luteo
L'HCG è stato il primo ormone placentare ad essere descritto. Questa sostanza svolge un ruolo luteotropico nelle fasi iniziali della gravidanza, cioè mantiene il corpo luteo mestruale, permettendone la trasformazione in corpo luteo della gravidanza ed assicurando così la produzione di progesterone necessaria fino al momento in cui la produzione di adeguate quantità di ormone non viene assicurata dalla placenta.
L'HCG è stato ampiamente utilizzato come test standard di gravidanza fin dall'epoca della sua scoperta. I metodi utilizzati per il suo dosaggio sono metodi biologici (oggi obsoleti) e tecniche immunochimiche (radioimmunologiche o RIA, radiorecettoriali, immunofluorimetriche, immunoenzimatiche).
Da un punto di vista clinico, il dosaggio radioimmunologico dell'HCG può risultare molto utile nelle seguenti situazioni:

- minaccia di aborto: livelli bassi di HCG assumono un significato prognostico sfavorevole;
- aborto interno;
- gravidanza ectopica;
- malattia trofoblastica.



L' HCG e' una glicoproteina, cioe' una proteina (costituita da aminoacidi) alla quale vengono aggiunte catene glucidiche (zuccheri). In circolo non abbiamo una sola forma di HCG ma diverse molecole che hanno in comune la stessa struttura aminoacidica e sono diverse tra loro per la porzione glucidica. Si pensa che la glicosilazione (cioe' l'aggiunta di zuccheri) sia una modalità di regolazione fine della funzionalità della molecola.

Per quanto riguarda la concentrazione nel sangue e nelle urine, l'HCG nella sua forma intera presenta il picco a 7-8 settimane, è inferiore del 20% a partire da 16 settimane e presenta un rapporto di 25 volte fra minimo e massimo alla stessa epoca. L'HCG funzionale e' costituita da due subunita‘. La subunità a libera aumenta gradualmente nel corso della gravidanza ed a termine presenta un rapporto 1:1 nel sangue e 10:1 nelle urine con l'HCG intera. La subunità b libera segue l'andamento dell'HCG intera e rimane sempre a livelli inferiori all'1% rispetto all'HCG intera.

L'HCG viene utilizzato per:

diagnosi di gravidanza

diagnosi di gravidanza ectopica (<10% dei livelli normali);

minaccia di aborto;

gravidanza molare (>200.000);

monitoraggio del coriocarcinoma;

monitoraggio del tumore del testicolo;

monitoraggio dei tumori ginecologici;

screening della sindrome di Down: si è visto però che il massimo di sensibilità si ha a 18 settimane e quindi in un'epoca troppo avanzata, quando l'utilità clinica è modesta.

HPL (LATTOGENO PLACENTARE)

azione metabolica varia e mammotropica

L'HPL è importante nella regolazione del metabolismo delle proteine e dei carboidrati (zuccheri):

- a livello del metabolismo degli zuccheri, riduce nella madre la sensibilità all'insulina e favorisce la secrezione di insulina da carico di glucosio, assicurando così un continuo rifornimento di zuccheri al feto;
- a livello del metabolismo delle proteine, agisce aumentando l'apporto di aminoacidi al feto, riducendone l'utilizzo da parte della madre (in questo modo contribuisce all'aumento della ritenzione di azoto tipica della gravidanza)

HCT (TIREOTROPINA CORIONICA UMANA)

azione TSH-simile

L'HCT è prodotta dalla placenta e determina un aumento della secrezione dell'ormone tiroideo, che è importante perché stimola i processi cosiddetti "anabolici", cioè di crescita, sviluppo e movimento dell'organismo.

HCC (CORTICOTROPINA CORIONICA UMANA)

Si ipotizza che aumenti i livelli di colesterolo e di pregnenolone, che servono per "costruire" tutti gli altri ormoni steroidei della placenta.

RELAXINA

azione di rilasciamento e maturazione

PROGESTERONE

azione di rilasciamento uterino (vedi relaxina), inibizione della risposta immunitaria

Il progesterone può essere definito come l'"ormone della gravidanza", indispensabile per il suo mantenimento e la sua prosecuzione (la somministrazione di inibitori della sua sintesi o di anticorpi antiprogesterone provoca l'interruzione della gravidanza). Esso agisce sulla muscolatura dell'utero mantenendola in uno stato di relativa quiescenza ed atonia per la maggior parte della gravidanza. Tuttavia, la sua funzione essenziale sembra essere collegata alla sua capacità di inibire la risposta dei linfociti T cellulo-mediata, importante perché altrimenti il feto, che porta in sé per metà il patrimonio genetico paterno, potrebbe essere considerato come "estraneo" dall'organismo materno, e quindi attaccato dal sistema immunitario, che risconosce solo la parte materna.
I livelli plasmatici del progesterone, dopo la caduta che fa seguito alla cessata funzione del corpo luteo, ricominciano a salire progressivamente verso l'8a-10a settimana e raggiungono verso il termine della gravidanza concentrazioni attorno ai 150 ng/ml.

ESTROGENI (ESTRIOLO)

aumento del flusso di sangue utero-placentare

Il ruolo dell'estriolo in gravidanza è molto controverso, infatti gravidanze caratterizzate da bassissimi livelli di estriolo evolvono regolarmente fino al termine, eccetto che per un ritardato inizio del travaglio e talora per lo sviluppo verso il 2°-3° mese di vita (nei soggetti di sesso maschile) di una ittiosi. Probabilmente l'estriolo, come gli altri estrogeni, ha la funzione di aumentare il flusso sanguigno utero-placentare e di favorire la sintesi di nuove proteine da parte delle sue cellule bersaglio.

Le concentrazioni dell'estriolo nelle urine e nel sangue materno aumentano con il progredire della gravidanza. In passato, il dosaggio dell'estriolo veniva utilizzato per monitorizzare il benessere fetale. Oggi, l'unico caso in cui il suo dosaggio è ancora utile è nel caso della gravidanza protratta, nella quale una sua riduzione è predittiva di una sofferenza fetale nella maggior parte dei casi.

L'attività di produzione degli ormoni steroidi (progesterone, estriolo...) da parte della placenta non segue i meccanismi convenzionali della produzione ormonale nelle varie ghiandole. Infatti, i prodotti finali di questa attività rappresentano non il frutto di una singola struttura ma quello delle interconnessioni esistenti tra diversi organi che, separatamente considerati, non posseggono le capacità enzimatiche per la loro produzione.

Infatti la placenta ha solo la capacità di convertire precursori steroidei preformati che vengono prodotti dalla madre e/o dal feto. Questa è la base concettuale dell'unità materno-feto-placentare: madre, placenta e feto sono fra loro complementari ed interdipendenti e formano un'unità completa.

I livelli plasmatici del (progesterone, dopo la caduta che fa seguito alla cessata funzione del corpo luteo, ricominciano a salire progressivamente verso l'8a-10a settimana e raggiungono verso il termine della gravidanza concentrazioni attorno ai 150 ng/ml.

Il centro della produzione di ormoni estrogeni in gravidanza è la placenta. Infatti, l'ovariectomia e la surrenectomia bilaterale materna non modificano la produzione estrogenica. Il principale precursore per la produzione placentare di estrogeni è il deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S) che viene sintetizzato dal surrene fetale a partire dal colesterolo. Questo è per il 20% di origine materna e per l'80% di origine fetale.

La produzione degli estrogeni in gravidanza va incontro ad un progressivo aumento e ad un'evoluzione qualitativa. Inizialmente prevale l'attività del corpo luteo, che sintetizza abbondanti quantità di 17-b-estradiolo. Successivamente è la placenta a produrre estrogeni a partire da precursori. Fino alla 20a settimana questi precursori arrivano alla placenta dalla circolazione materna, dalla 20a settimana derivano dalla circolazione fetale.

La diversa origine dei precursori si riflette anche sul tipo della produzione degli estrogeni. Infatti:

- fino alla 20a settimana l'estrone (E1) ed il 17-b-estradiolo (E2) prevalgono nettamente sull'estriolo (E3);
- dalla 20a alla 30a settimana i livelli dei tre estrogeni sono in equilibrio e fluttuano insieme;
- dopo la 30a settimana fino al termine prevale nettamente l'estriolo, che rispecchia l'intensa attività del fegato e del surrene fetale (unità feto-placentare).

A-ENDORFINE

vasodilatazione uterina

Molti altri ormoni vengono prodotti dalla placenta, tra cui diverse proteine: di recente, infatti, è stato dimostrato che la placenta secerne tutta una serie di proteine specifiche della gravidanza, tra queste la placental-protein-5 (PP5): il riscontro di elevati livelli di PP5 nel sangue materno a metà gravidanza può essere predittivo di un travaglio di parto pretermine.

3) FUNZIONE METABOLICA

L'equilibrio metabolico che si stabilisce tra la madre ed il feto è diverso nelle verie epoche di gravidanza.

Nella prima metà della gravidanza il metabolismo materno è di tipo anabolico. Questo è dovuto all'aumento dei livelli plasmatici di estrogeni e progesterone, che hanno un'azione iperglicemizzante e quindi determinano una stimolazione delle b-cellule pancreatiche con aumento della secrezione di insulina che a sua volta determina:

- aumento del deposito tessutale di glicogeno;
- diminuzione della produzione epatica di glucosio;
- incremento dell'utilizzazione periferica di glucosio;
- riduzione dei livelli plasmatici di glucosio a digiuno.

Nella seconda metà della gravidanza si ha un aumento dei livelli plasmatici dell'hPL, della prolattina, del cortisolo e del glucagone. Questi hanno un effetto diabetogeno, perché determinano:

- ridotta tolleranza al glucosio;
- insulino-resistenza;
- riduzione dell'immagazzinamento di glicogeno nel fegato;
- aumento della produzione di glucosio nel fegato.

L'effetto fisiologico che ne deriva è assicurare un costante apporto di glucosio, lipidi ed aminoacidi al feto, nonostante l'alternanza di uno stato di digiuno e di nutrizione della madre.

Nella gestante, i valori glicemici dopo il digiuno sono più bassi del 10-20% rispetto alla donna non gravida. Infatti, sebbene il passaggio di nutrienti al feto sia maggiore dopo i pasti, il glucosio e gli aminoacidi essenziali vengono continuamente trasportati al feto.
Di conseguenza la gestante a digiuno deve necessariamente utilizzare, per il proprio fabbisogno energetico, i propri lipidi.

Ne consegue un aumento del colesterolo, dei trigliceridi e dei chetoni (che sono da 2 a 4 volte più elevati nella gestante dopo il digiuno notturno).

Dopo un pasto si ha nella gestante una rapida assimilazione ed utilizzazione delle principali sostanze nutritive.

L'ormone regolante l'utilizzazione dei substrati è l'insulina, i cui livelli aumentano da 2 a 10 volte dopo un pasto. Tale azione è controbilanciata dal glucagone, che previene l'insorgenza di un'ipoglicemia reattiva.

Durante la seconda metà della gravidanza si verifica una situazione ormonale detta "diabetogena", dovuta ai diversi ormoni legati allo stato gravidico (prolattina, progesterone, estrogeni, cortisolo, HPL), tale da provocare uno stato di resistenza tessutale all'insulina a livello epatico, muscolare e del tessuto nervoso.

Per contrastare l'insulino-resistenza, nella gestante dopo ogni pasto si ha un'iperincrezione di insulina che aumenta con il procedere della gravidanza.

La placenta modula il trasferimento di substrati al feto, il quale è totalmente dipendente dalla circolazione materna.

La gravidanza comporta profonde modificazioni del metabolismo intermedio materno, tese a fornire continuamente al feto i substrati energetici di cui ha bisogno.

L'HPL contribuisce in modo determinante al mantenimento di un adeguato apporto di substrati anche a digiuno.

L'HPL, inoltre, possiede azione lipolitica (di mobilizzazione dei lipidi accumulati) ed esercita effetti sul metabolismo delle proteine aumentando l'apporto di aminoacidi al feto e riducendone l'utilizzazione da parte della madre.

4) FUNZIONE IMMUNOLOGICA

Poiché metà del patrimonio genetico fetale è di origine paterna, il feto nei confronti della madre costituisce un tessuto "non-self", cioè un tessuto "estraneo".

Di conseguenza, si dovrebbe avere un fenomeno di rigetto da parte dell'organismo materno.

I motivi per i quali la madre non rigetta il feto sono ancora poco noti. Tuttavia, esiste una serie di interpretazioni, tra esse una postula che sia proprio la placenta ad isolare immunologicamente il feto dalla madre.

METABOLISMO PLACENTARE

Il metabolismo dell'unità feto placentare rappresenta un tipico esempio d'integrazione e correlazione fra organi di uno stesso individuo ed addirittura tra diversi organismi, per il controllo e la distribuzione dei nutrienti e l'eliminazione dei prodotti catabolici.

Placenta e feto rappresentano la cosiddetta

unità feto-placentare.

UNITÀ FETO-PLACENTARE.

Più che dal punto di vista morfologico tale unitarietà è caratterizzata da una serie di scambi metabolici

in cui si attuano tutti i meccanismi di regolazione e di controllo

attraverso il sistema endocrino, il sistema di permeabilità selettiva e di disponibilità ed utilizzazione dei combustibili.

L'unità feto-placentare fin dai suoi primi momenti di vita rappresenta un microcosmo biochimicamente compiuto

con evidenti rapporti metabolici con la madre, ma anche con un'autonomia di processi metabolici che, pur nella diversità, mimano ed anticipano il quadro biochimico dell'adulto nella sua completezza ed armonia

SVILUPPO PRENATALE

Durante lo sviluppo prenatale in un'organismo in crescita si verificano significativi cambiamenti metabolici.

Lo sviluppo è caratterizzato non solo dalla crescita ma anche dalla differenziazione funzionale e strutturale del patrimonio enzimatico di ogni organo.

Il feto è in contatto con l'organismo materno tramite la placenta.

Si può determinare nel feto uno stato stazionario, nel quale la concentrazione di soluti nel sangue e negli altri liquidi corporei sono ragionevolmente costanti, nonostante l'organismo cresca ed aumenti l'ammontare delle riserve.

In tale stato stazionario i substrati assunti dal feto dalla circolazione ombelicale non vengono accumulati nel liquido extracellulare

ma penetrano nei tessuti, dove sono utilizzati in vari modi:

ossidati, immagazzinati, incorporati nel nuovo tessuto.

La placenta svolge un ruolo selettivo ed attivo nel trasferimento di sostanze essenziali per lo sviluppo del feto.

Durante i nove mesi di vita intrauterina essa fornisce un apparato organico multiplo, che sostiene contemporaneamente le funzioni fetali:

- ✓ alimentari
- ✓Polmonari
- ✓Epatiche
- ✓Endocrine

nei vari stadi di sviluppo.

Nonostante il ruolo di separatore anatomico tra circolazione fetale e materna e la tradizionale concezione di *barriera-filtro passivo,* pur particolarmente specializzato,

la capacità della placenta di indurre modificazioni molecolari,

sia di natura esogena che endogena

ne prova

UNA SUA ENTITÀ METABOLICA DISTINTA

che tiene conto delle proprie necessità che di quelle fetali.

La barriera placentare è tale solo dal punto di vista istomorfologico:

essa consente il trasferimento in due sensi di numerose sostanze ed interviene in numerosi meccanismi di permeabilità selettiva.

La placenta da un lato fornisce sostanze nutritive e l'O_2 dall'altro si comporta come una membrana lipidica nei confronti di composti esogeni, come inquinanti ambientali, farmaci ed altri prodotti ingeriti

METABOLISMO PLACENTARE

Metabolismo dei glucidi

Il glucosio è la principale fonte di combustibile, rifornisce le riserve energetiche e fornisce diversi metabolismi intermedi.

Questi tre aspetti sono operativi nella placenta con un'attività metabolica molto alta.

La maggior parte del glucosio deriva da quello materno attraverso la placenta.

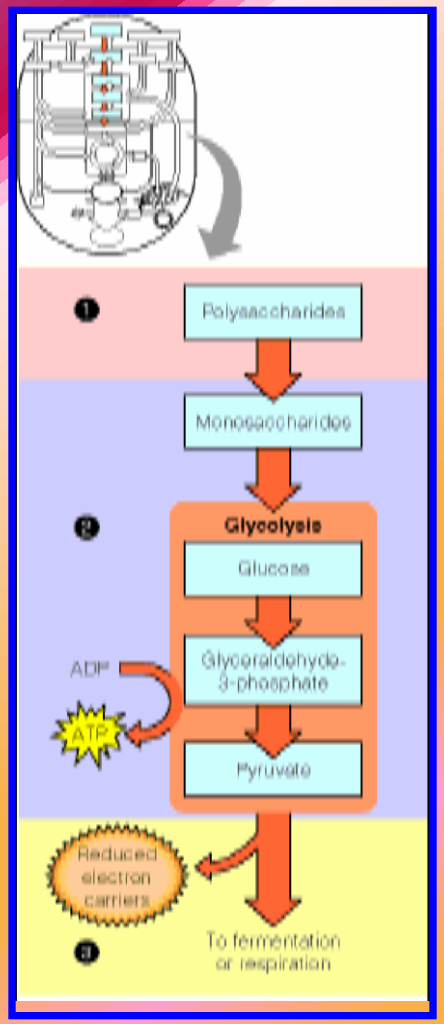
Nelle prime fasi di gestazione essa possiede un alto assorbimento di glucosio in correlazione con il suo sviluppo, al termine quando lo sviluppo è rallentato l'assorbimento di glucosio è più lento.

Nella placenta è stata rilevata solo **un'esochinasi non-specifica.**

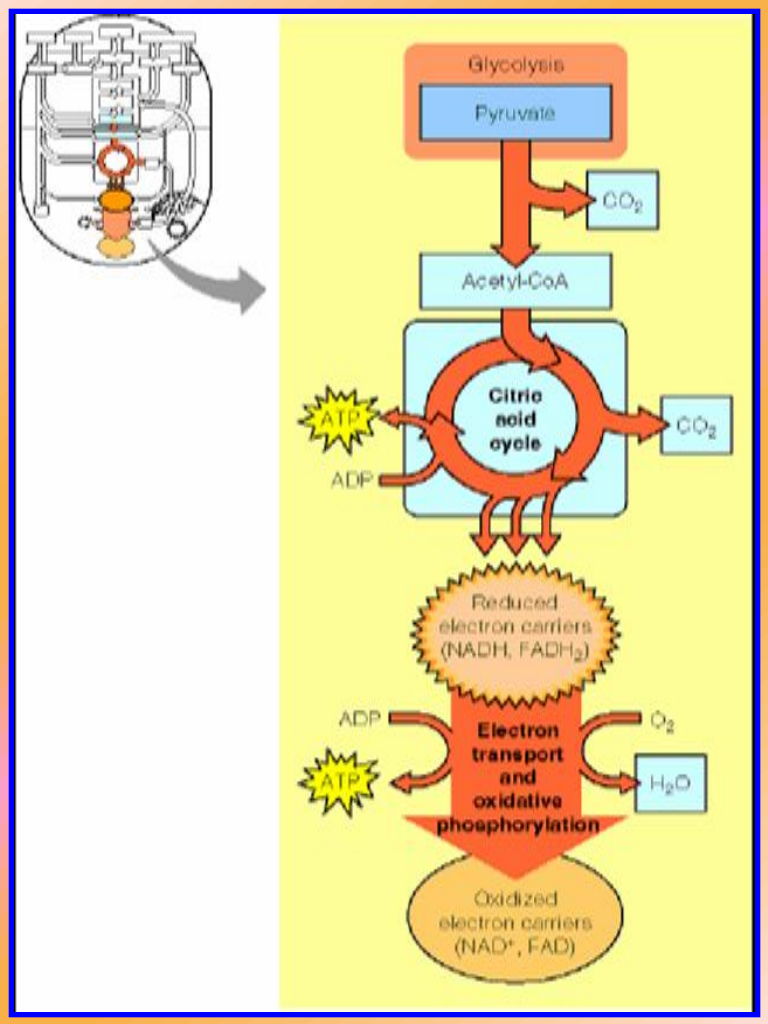
Questo potrebbe implicare una rapida saturazione della fosforilazione placentare del glucosio e quindi un ridotto e regolato flusso attraverso le vie metaboliche. In realtà l'utilizzazione placentare del glucosio è molto alta: l'alta velocità di formazione del lattato dà testimonianza della velocità del flusso glicolitico.

METABOLISMO CENTRALE DEL CARBONIO

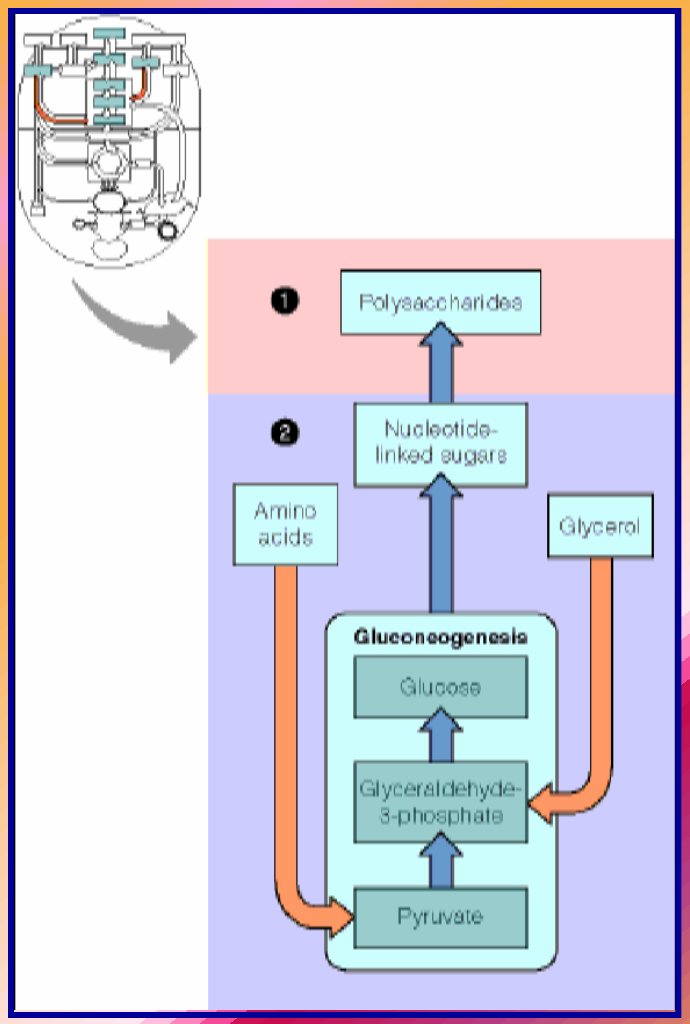
Glicolisi



Metabolismo ossidativo



Gluconeogenesi



La placenta possiede tutti gli enzimi ed i cofattori necessari per glicolisi ciclo di Krebs, fosforilazione ossidativa, via dei pentosi.

Queste vie forniscono energia e precursori per la sintesi di lipidi, pirimidine, acidi nucleici e proteine.

Il contributo quantitativo di queste vie di scissione del glucosio nellla placenta dipende dallo stato gravidico.

Nei primi stadi di sviluppo (blastocito) la scissione del glucosio avvine esclusivamente attraverso la via dei pentosi;

solo dopo l'impianto prevale la via glicolitica;

l'attività dello shunt dei pentosi declina ulteriormente nel corso della gravidanza, con il corrispettivo aumento della glicolisi.

Lo spostamento tra queste vie metaboliche può essere correlato alla velocità di replicazione cellulare relativa ai diversi stadi di gestazione.

E' stato evidenziato un parallelismo tra la via dei pentosi e la sintesi degli acidi nucleici e delle proteine nei vari stadi della gestazione.

La placenta produce acido lattico in abbondanza durante la gestazione:

In quantità maggiore nei primi periodi piuttosto che a termine.

Il lattato placentare può essere un'importante substrato fetale e rappresentare il 25%del metabolismo ossidativo fetale.

L'eccesso di lattato può essere ossidato dalla placenta attraverso l'azione dell'LDH, e può anche essere usato per formare aminoacidi per la sintesi proteica.

I livelli di glicogeno sono più alti nelle prime fasi della gestazione rispetto al termine.

Il glicogeno placentare è depositato sulle pareti ed in prossimità dei vasi sanguigni del feto,

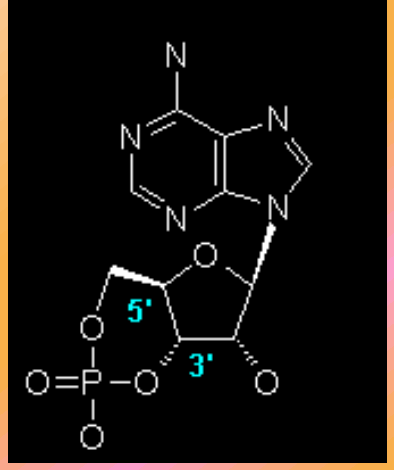
tuttavia la sua concentrazione è bassa in quelle aree dove ha luogo il trasferimento nutrizionale.

Il fegato fetale è meglio fornito della placenta per costituire una riserva di energia al feto.

La funzione del glicogeno placentare sarebbe quindi differente:

Sotto lo stimolo dell' HCG, il glicogeno può fornire energia e cofattori necessari per i processi di aromatizzazione degli steroidi placentari e per il continuo trasferimento di aminoacidi al feto, persino in condizioni di anossia.

AMPc



Il sistema dell'adenilico ciclasi della placenta induce la glicogenolisi ed è sensibile alle catecolamine e all'HCG.

E' stato proposto che l'azione dell'HCG nella stimolazione della formazione di steroidi placentari sia proprio mediata dall'AMPc, che stimolerebbe, tramite glicogenolisi, la formazione di glucosio sia per la glicolisi che per lo shunt e di NADPH ed acetilCoA, per la sintesi di ormoni steroidei.

Va anche ricordato inoltre che la secrezione placentare di HCG è stimolata dal butirril-AMPc.

D'altro canto i livelli di AMPc sembrano essere correlati con lo sviluppo fetale, è stato trovato infatti un trasferimento di aminoacidi alterato nell'insufficiente svilupoo uterino, correlato con diminuiti livelli di AMPc.

METABOLISMO LIPIDICO

•Placenta uguale ruolo di minor importanza nella produzione energia.

•Livelli di acidi grassi liberi, colesterolo libero, fosfolipidi, lecitine, lisolecitine, sfingomielina sono più alti nella placentaa termine che nel sangue materno, ma sono più bassi gli esteri del colesterolo e dei TG.

•Nel sangue materno concentrazione di acido linoleico alta, quella di acido arachidonico bassa.

Poiché tale situazione è inversa nel sangue fetale si suggerisce un ruolo attivo della placenta nel trasferimento, sintesi e catabolismo dei lipidi.

•Lipoproteine e fosfolipidi non passano la placenta ma i loro prodotti di degradazione sono acidi grassi che vengono trasferiti nella circolazione fetale, mentre le molecole più complesse sono sintetizzate nei tessuti fetali. Questa ipotesi è suffragata da presenza di lipoprotein-lipasi.

➢Gli acidi grassi potrebbero derivare da due fonti:

dal plasma materno o

dalla scissione di TG e fosfolipidi

oppure essere di diretta sintesi placentare.

➢I TG dal sangue materno sono la maggior fonte di acidi grassi per il feto.

(scarsa attivita dell'acetilCoA carbossilasi).

➢La presenza della lipoprotein-lipasi e l'assenza delle VLDL nel sangue cordonale indica che i TG non sono trasferiti come tali al feto ma che sono catabolizzati in situ e che il loro turn-over è elevato a livello placentare.

➢La concentrazione dei fosfolipidi è relativamente alta, dipendente da una sintesi placentare diretta.

➢Il colesterolo può essere sintetizzato o trasportato.

•La placenta potrebbe utilizzare gli acidi grassi preferendoli al glucosio e questo e l'aumento dell'HCS che stimola la glicolisi farebbe risparmiare ancora glucosio materno.

Metabolismo dei lipidi

CATABOLISMO

Trigliceridi

↓ lipolisi

glicerolo + acidi grassi

↓ β-ossidazione

AcetilCoA

↓ Ciclo di Krebs

CO_2 H_2O + energia (ATP)

Nei mitocondri di tutte le cellule escluso globuli rossi e cervello

ANABOLISMO

AcetilCoA → colesterolo

AcetilCoA → c. chetonici

AcetilCoA → Biosintesi (citoplasma)

Acidi grassi fino a 16 C

desaturazione → AG insaturi escluso AGE

Allungamento (mitocondri) → AG a lunga catena

Sintesi AG e fosfolipidi in tutte le cellule
Sintesi trigliceridi solo in intestino, fegato, t. adiposo gh. mammaria

METABOLISMO PROTEICO

❖La placenta produce 1,5 g di proteine al giorno fino alla decima settimana, 7,5 g al giorno a fine gestazione con una velocità metabolica più alta dello stesso fegato.

❖Nella prima metà aumenta le sue dimensioni più velocemente del feto, contrariamente alla seconda metà.

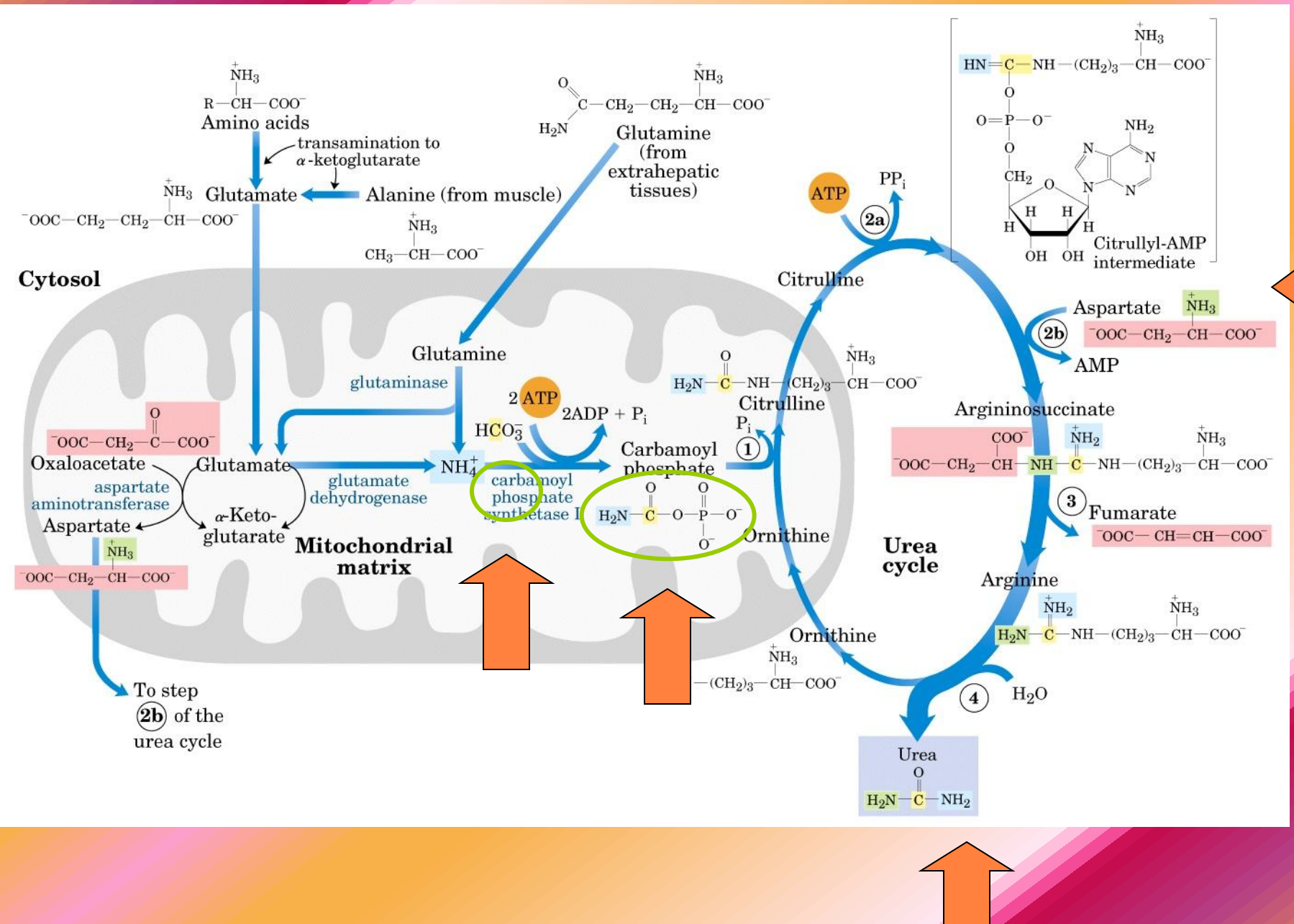
❖ la velocità della sintesi va di pari passo con la velocità dello shunt ed il turn-over di DNA ed RNA, che sono significativamente più alte nella placenta in rapida proliferazione delle prime fasi piuttosto che al termine. Ciò suggerisce che la disponibilità di pentosi sia un fattore limitante nella produzione di acidi nucleici e quindi nella sintesi proteica.

•Gli AA richiesti per la sintesi proteica placentare e fetale sono derivati dalla madre.

•La placenta ne può sintetizzare alcuni e ne può utilizzare altri derivati dalla degradazione delle proteine plasmatiche.

•Il considerevole incremento del turn-over delle proteine plasmatiche materne durante la gravidanza suggerisce che che la degradazione placentare dell'albumina plasmatica possa essere responsabile della considerevole porzione di AA della placenta.

•La concentrazione di AA è considerevolmenta più alta nel feto che nel sangue materno ed il trasferimento al feto avviene contro gradienta di concentrazione.


Amino acids
transamination to α-ketoglutarate
Glutamate
Alanine (from muscle)
Glutamine (from extrahepatic tissues)
Cytosol
Glutamine
glutaminase
2 ATP
2ADP + Pi
HCO3−
Carbamoyl phosphate
Citrulline
Pi
1
Oxaloacetate
aspartate aminotransferase
Aspartate
Glutamate
glutamate dehydrogenase
α-Keto-glutarate
NH4+
carbamoyl phosphate synthetase I
Mitochondrial matrix
Ornithine
Urea cycle
ATP
PPi
2a
Citrullyl-AMP intermediate
Citrulline
Aspartate
2b
AMP
Argininosuccinate
3
Fumarate
Arginine
Ornithine
4
H2O
Urea
To step 2b of the urea cycle

Questo trasferimento comprende tre stadi:

1. Trasporto dal sangue materno alla placenta (richiede energia)
2. Accumulo degli AA nella placenta ed utilizzazione per la sintesi proteica fetale
3. Rilascio di AA nel sangue fetale.

La sintesi proteica è molto più alta ngli ultimi stadi di gestazione, quando lo sviluppo fetale è massimo. A questa stadio aumenta il trasferimento di AA; l'energia per assorbimento e trasferimento di AA è fornita da meccanismi aerobici: tali processi possono però continuare anche in anossia. In tal caso l'energia sarà fornita dalla glicolisi, con aumentata formazione del lattato.

LA PLACENTA TRASFERISCE ALCUNE PROTEINE MATERNE DIRETTAMENTE AL FETO:

le immunoglobuline sono le più importanti tra queste, poiché apparentemente né il feto né la placenta ne sintetizzano e le proteine anticorpali del feto dipendono da quelle materne trasferite attraverso la placenta.

Il trasferimento placentare è selettivo, con trasferimento preferenziale di IgG.

La maggior parte delle proteine specifiche della gravidanza sono prodotte dalla placenta, ma alcune originano dal fegato materno.

Estradiolo, HCG ed insulina stimolano la sintesi proteica placentare a partire da aminoacidi e da precursori glucidici.

Il catabolismo proteico placentare non è stato studiato in dettaglio.

La placenta dispone di transaminasi,desaminasi ed altri enzimi del metabolismo degli AA.

L'ipertensione gestazionale comprende un gruppo di patologie frequenti in gravidanza, che ancora oggi sono causa di morbilità e mortalità materna e fetale.

La pre-eclampsia (PE) è la più frequente e seria complicanza caratterizzata da vasocostrizione, malfunzionamento dell'endotelio vascolare ed ipertensione. Malgrado decadi di ricerche molto approfondite la sua patogenesi rimane ancora non completamente chiarita.

NO

Importante fattore nell'omeostasi vascolare in quanto esercita:

- potente azione vasodilatatrice
- previene l'attivazione piastrinica
- limita l'adesione piastrinica e leucocitaria alla superficie endoteliale
- regola la contrattilità miocardica
- mantiene la quiescenza uterina

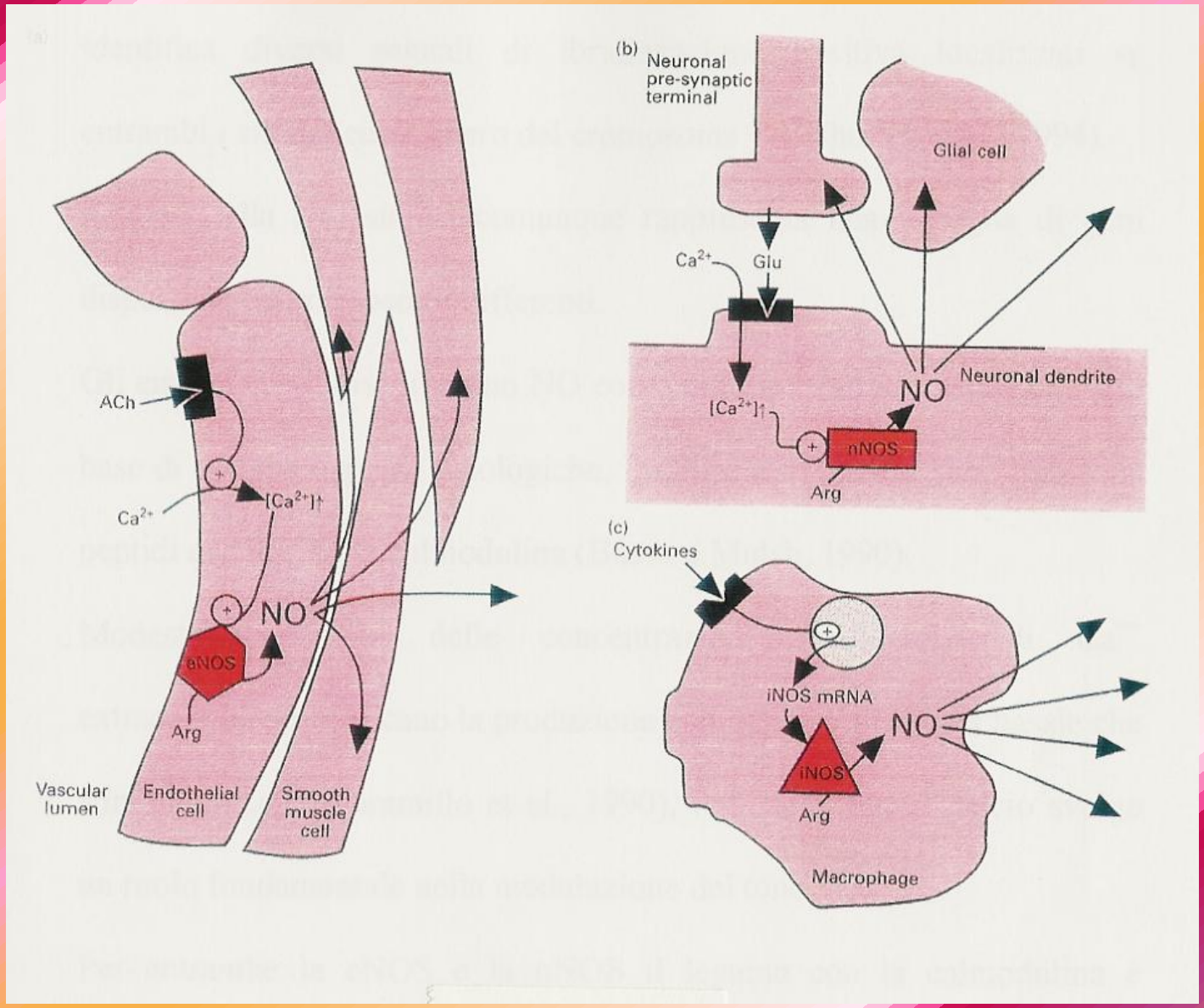
Sin dal 1992 la vasocostrizione mediata da ossido nitrico è stata ipotizzata svolgere un importante ruolo nello sviluppo della PE; l'attenzione è stata focalizzata sulle relazioni tra livelli di NO e PE

Maul H, Longo M, Saade GR, Garfield RE. Nitric oxide and its role during pregnancy: from ovulation to delivery. Curr Pharm Des. 2003; 9(5): 359-80

ISOFORME DELLA NOS

eNOS	nNOS	iNOS
Endotelio	Neuroni periferici	Macrofagi
Epitelio tubulare renale	Muscolo scheletrico	Tessuti fetali
Cellule piramidali dell'ippocampo	Isole pancreatiche	Epitelio bronchiale
Piastrine	Macula densa renale	Macrofagi alveolari
Sinciziotrofoblasto Placenta umana	Epitelio respiratorio	Rene di ratto

EFFETTI DELL'NO SULL'ENDOTELIO



PREECLAMPSIA, PLACENTA ED NO:

- ✓modificata espressione dell'enzima endoteliale nitrico sintasi (NOS)
- ✓diminuita attività della eNOS (isoforma costitutiva), ma non della sua espressione
- ✓più bassa [NO] placentare e diminuzione dell'NO nel siero porta ipertensione, aumento della trombosi venosi, vasospasmo, diminuita funzione della placenta.
- ✓ un elevato livello di NOSTRIN in placente di donne con PE
- ✓ una significativa correlazione negativa tra l'espressione della NOSTRIN e attività della eNOS in tessuti placentari
- ✓abbassamento dei livelli di NO sierico e sbilanciamento tra vasocostrizione e vasodilatazione
- ✓L-arginina: modificato trasporto e concentrazione

NOSTRIN: a protein modulating nitric oxide release and subcellular distribution of endothelial nitric oxide synthase.

SCOPERTO UN RECETTORE CHE PROTEGGE IL FETO

E' stato scoperto un recettore (D6) che regola l'ingresso nel feto di stimoli infiammatori presenti nella circolazione della madre. Esso ha un ruolo fondamentale nella protezione del feto da malattie infiammatorie che sono la causa degli aborti spontanei.

Si tratta di un "filtro" che blocca le chemochine, proteine prodotte sia dal feto che dalla madre. Il recettore è presente nella placenta ed in particolare al confine tra sangue materno e feto (sinciziotrofoblasto).

Questi importanti risultati sono stati ottenuti dall'Istituto Clinico Humanitas e dall'Università degli Studi di Milano, nell'ambito del progetto europeo EMBIC e pubblicati sulla rivista PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences).

I ricercatori infatti, in laboratorio, hanno osservato che, in assenza del recettore D6, vi è un significativo aumento del tasso di aborti spontanei associati a malattie infiammatorie (in particolare la sindrome anti-fosfolipidi, provocata da auto-anticorpi).

In condizioni normali, le chemochine giocano un ruolo essenziale nella difesa immunitaria. Limitando il numero di queste proteine, il recettore D6 controlla proprio lo sviluppo della risposta. In caso di infiammazione questo recettore svolge un ruolo essenziale nel salvaguardare il feto dal danno infiammatorio indotto dai globuli bianchi.

Fonte: Molecularlab.it (06/02/2007)

Il bimbo prenatale è continuamente stimolato da suoni, rumori, voci, odori provenienti dalla cavità endouterina o dall'ambiente esterno. Il liquido amniotico e la placenta sono i primi trasmettitori e conduttori delle stimolazioni colte dal feto (Nathanielsz). Il bimbo endogestazionale è quindi dotato della capacità di ricevere stimoli e di entrare in contatto con il mondo; questi stimoli determinano la crescita neurofunzionale, cerebrale e motoria del feto. La musica classica stimola il rilascio di endorfine e riduce il livello degli ormoni dello stress nel sangue dando beneficio sia alla madre che al bambino.

Grazie per l'attenzione