

DAL TROFOBLASTO ALLA PLACENTA MATURA: ASPETTI MORFO-FUNZIONALI

Leonardo Resta, Sara Sblano

Dipartimento di Anatomia Patologica
Università degli Studi di Bari

Indirizzo per corrispondenza: Leonardo Resta
Istituto di Anatomia Patologica, Università degli Studi di Bari
Piazza Giulio Cesare, 11 – 70124 Bari - tel: +39 080 5478274; e-mail: lresta@anatomopat.uniba.it

ABSTRACT

The morphological analysis of the placenta provides a large body of informations about the course of pregnancy and its complications. This organ, in its complexity, absolves at the same time to the functions that in adults are unfold by many organs. The study of the placenta may be carried on both with a classic approach, based on the morphological description of the structures and of the different pathological conditions, and analysing the evolution of its changes in different phases of maturation. Furthermore, the analysis of the placental modifications allows to assess the gestational period and to evaluate the alterations of its development.

Key words: *placenta; trophoblast; chorionic villus*

RIASSUNTO

La placenta, pur nella sua breve esistenza, rappresenta un organo di enorme rilevanza, per le informazioni che il suo studio morfologico offre sull'andamento della gravidanza e sulle sue eventuali complicanze.

Quest'organo, nella sua complessità, assolve alle innumerevoli funzioni che nell'adulto sono svolte da più organi. Lo studio morfologico e funzionale della placenta può essere affrontato con metodologia classica, fondata sulla descrizione morfologica delle strutture e delle differenti condizioni patologiche, oppure in forma dinamica, illustrando l'evoluzione dell'evento durante le varie fasi di maturazione. La continua mutazione morfologica della placenta consente di individuare l'epoca della gestazione e di valutare eventuali interferenze con tale processo maturativo continuo.

Parole chiave: *placenta; trofoblasto; villo coriale*

INTRODUZIONE

Nel corso degli studi di medicina e nella scuola di specializzazione in Anatomia Patologica non viene di solito dato molto spazio allo studio morfologico della placenta e alle possibilità che essa offre per un corretto giudizio sull'andamento della gravidanza, sulle eventuali complicanze insorte, i risvolti che tali complicanze possono avere sulla salute del neonato. La sollecitazione allo studio oggi viene da tante ragioni, non ultime le maggiori attenzioni che la società in toto, i genitori, gli operatori sanitari, ma anche, purtroppo, i contenziosi giudiziari rivolgono verso l'evento "nascita". Tale attenzione è ancora più forte dal momento che molte donne oggi programmano la loro gravidanza, spesso in età non giovane, riducendo di molto le possibilità dell'evento e con un'attesa che non può in alcun modo essere delusa.

Tuttavia la placenta, pur con la sua breve esistenza, rappresenta un organo di enorme rilevanza. Lo stesso ordine dei Mammiferi è caratterizzato non solo dalla nutrizione della prole dopo la nascita con le mammelle, ma anche dalla nutrizione prenatale attraverso la placenta, presente sin dagli esemplari filogeneticamente più precoci di quest'ordine. L'organo, nella sua complessità assomma funzioni respiratorie, emuntorie, circolatorie, emopoietiche, cateretiche, endocrine, metaboliche, ecc., ma non viene studiato con la

stessa passione del polmone, del rene, del cuore, del midollo emopoietico, della milza, dell'ovaio, della cute, ecc.. La somma di queste funzioni in così breve spazio si traduce in una serie di eventi e di fenomeni esclusivi che affascinano il ricercatore. L'organo è, inoltre, capace di crescere a seconda delle esigenze funzionali senza mai invecchiare, assorbendo per quanto possibile le disfunzioni eventualmente esistenti nella madre o nel feto e limitandone fino ad un certo limite le conseguenze sfavorevoli.

Lo studio della morfologia e della funzione della placenta si può affrontare con metodologia classica, fondata sulla descrizione morfologica delle strutture e delle differenti condizioni patologiche, oppure in forma dinamica, illustrando l'evoluzione dell'evento durante le varie fasi di maturazione della placenta. La continua mutazione morfologica consente di individuare l'epoca della gestazione e di valutare eventuali interferenze con tale processo maturativo continuo. Nel contempo, però, proprio la continua mutazione morfo-funzionale scoraggia molti patologi dall'affrontare lo studio dell'organo.

L'annidamento

Dopo il concepimento, in qualunque maniera esso sia avvenuto, l'uovo fecondato comincia una serie di divisioni e differenziazioni cellulari, in maniera tale da portarsi a contatto con la mucosa uterina intorno al 21°

giorno del ciclo mestruale allo stadio di blastocisti. Tale formazione comprende sulla superficie esterna una serie di cellule di rivestimento che costituiscono il primo abbozzo di trofoblasto e che risultano indispensabili per i fenomeni di annidamento e penetrazione nello spessore dell'endometrio. L'annidamento è un processo estremamente complesso e non ben conosciuto in cui intervengono numerosi fattori intermedi prodotti dalle cellule stromali endometriali e dal trofoblasto (1). Di fatto numerose blastocisti non si annidano: circa il 30% nei mammiferi e il 50% nella specie umana (2).

Dopo l'annidamento la blastocisti ha una struttura ben definita e orientata: il disco embrionale risulta costituito dal foglietto ectodermico ed endodermico, immerso nella cavità celomatica e cominciano a definirsi il sacco vitellino primitivo (in corrispondenza dell'endoderma) e la cavità amniotica (in corrispondenza dell'ectoderma). L'evento più importante ai fini del mantenimento della blastocisti è costituito dalla proliferazione asimmetrica del trofoblasto, il quale risulta più abbondante nel versante che corrisponde al miometrio da una parte e all'ectoderma dall'altro. Questo strato cellulare sviluppa precocemente delle lacune (Figura 1) occupate immediatamente dal sangue materno, avviando così la costituzione dei villi.

Dallo *stato lacunare* si passa, poi, alla formazione dei *villi primari*, nel momento in cui il sinciziotrofoblasto è invaso centralmente dal citotrofoblasto. Successivamente all'interno dei villi primari si localizza prima il mesenchima indifferenziato (*villi secondari*: circa il 18° giorno dopo il concepimento) e poi i vasi fetali (*villi terziari*: circa il 21° giorno). In questa maniera si forma una progressiva separazione tra il piatto fetale (rivestito dall'amnios) e il piatto materno (a contatto con la decidua), spazio occupato dai villi in evoluzione sino alla fine della gravidanza, immersi nel sangue materno. Tale spazio diventa sempre più ampio col passare della gravidanza.

La placenta normale

Guardando la placenta dal lato fetale (Figura 2), la superficie appare liscia per la presenza del rivestimento amniotico, trasparente e sotteso sul corion nel quale sono evidenti le arterie e le vene allanto-coriali che dal cordone ombelicale si distribuiscono all'intero disco placentare. Dalle ramificazione dei vasi allanto-coriali originano i vasi tronculari o principali, ognuno dei quali serve un cotiledone fetale.

Sul lato materno (Figura 3), la placenta presenta una superficie opaca, dal momento che essa non è rivestita da nessun epitelio: la superficie corrisponde alla zona spongiosa della decidua che si è distaccata al momento del parto dalla decidua compatta che rimane aderente al miometrio. Si osservano delle profonde incisive che suddividono il parenchima in cotiledoni materni, ognuno dei quali comprende più cotiledoni fetali.

Tutta la massa placentare è quindi occupata dai villi coriali immersi nel sangue materno e sottesi tra il corion che fa parte del piatto fetale e quello che, unitamente alla decidua, costituisce il piatto materno. Il sangue della madre circola liberamente negli spazi intervillari a diretto contatto con il trofoblasto del feto. Questa disposizione diminuisce la distanza spaziale tra sangue materno e sangue fetale e ne aumenta gli scambi, ma rappresenta il risultato di un lungo percorso di maturazione filogenetica necessario per superare i problemi emodinamici e immunologici che ne derivano. Infatti, le placente più complesse, come quelle *epitelio-coriale* (artiodattili e perissodattili), prevedono una netta separazione del sangue materno all'interno dei propri vasi in un endometrio integro e rivestito del suo epitelio, a sua volta in contatto con il trofoblasto coriale. Le sostanze che dal sangue materno devono arrivare a quello fetale percorrono, quindi, un tragitto fatto da: endotelio materno > tonaca propria > epitelio endometriale > trofoblasto > endotelio fetale. La placenta *sindesmocoriale* (pecore e capre) vede, invece, l'eliminazione dell'epitelio endometriale, ma il tragitto rimane ancora estremamente lungo e complesso. Ancora, la pla-

Figura 1. Impianto di blastocisti, con evidenti lacune ematiche tra le cellule del trofoblasto (E.E.: x200).

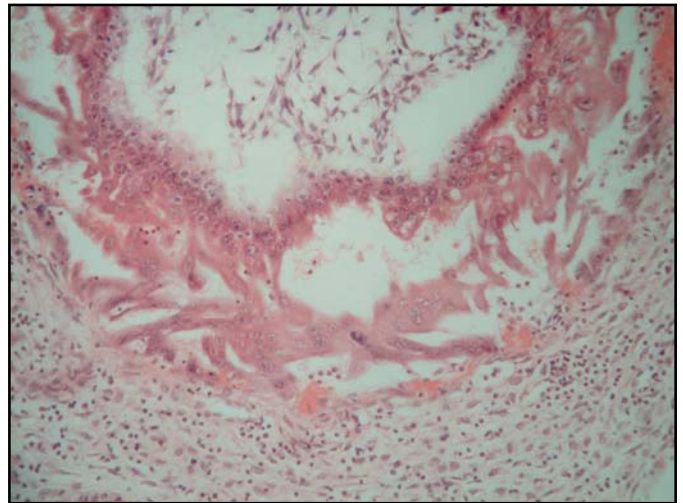


Figura 2. Placenta a termine vista dalla faccia fetale. La superficie appare liscia e lucente. Dal funicolo, inserito in posizione eccentrica, si dipartono i rami allanto-coriali che appaiono evidenti in trasparenza al di sotto dell'amnios.



Figura 3. Placenta a termine vista dalla faccia materna. La superficie appare opaca perché priva di rivestimento epiteliale. I solchi che dividono il territorio nei vari cotiledoni materni sono il risultato di setti di origine deciduale. Sui margini vi è l'attacco delle membrane amniocoriali.



centa *endotelio-coriale* (carnivori) è costituita da vasi ematici materni provvisti di endotelio proprio, situato in diretto contatto con il trofoblasto fetale. Infine, la placenta umana è definita *emo-coriale* e come tale si riscontra solo nei primati e nei roditori (con qualche lieve differenza).

L'albero villare

Lo sviluppo della massa dei villi è un processo lungo e complesso che si impernia su tre fenomeni concomitanti capaci di modificare e adattare le capacità dell'organo alle esigenze del feto in ogni sua fase: ramificazione, maturazione, vascolarizzazione. Questi tre fenomeni, pur essendo sinergici, rispondono a fattori differenti e molteplici, sicché non sempre coincidono, dando vita ad una varietà di situazioni sia fisiologiche che patologiche.

Sulla base non delle dimensioni, ma della struttura e dell'organizzazione vascolare si differenziano villi: principali, intermedi immaturi, mesenchimali, intermedi maturi, terminali.

Villo principale (Figura 4). Rappresenta la struttura portante dell'albero villare. Si distinguono villi di vario ordine a partenza dal I che si suddividono in II, III ecc. a seconda delle successive ramificazioni che dal villo principale di I ordine prendono avvio, diminuendo progressivamente di dimensioni. Le ultime diramazioni possono fluttuare liberamente nel sangue materno (villi liberi), oppure si ancorano validamente alla decidua materna (villi di ancoraggio) (Figura 5). La caratteristica del villo principale è quella di avere al centro un'arteria e una vena che mantengono sino alle ultime diramazioni una parete muscolare propria ben strutturata, immerse in uno stroma denso collageneo. Il rivestimento trofoblastico superficiale non rappresenta una struttura di scambio e quindi degenera e cade con molta facilità, subito sostituito da un cumulo di fibrina, che si forma nel punto di svelamento del connettivo sottostante e che continua l'opera del trofoblasto nel mascherare al sangue materno gli antigeni fetali.

Villo intermedio immaturo (Figura 6). Il villo intermedio immaturo è caratterizzato da uno stroma lasso di tipo reticolare. Il reticolo osservato al microscopio ottico corrisponde a vere strutture canalicolari, con funzioni analoghe ai vasi linfatici del tessuto connettivo dell'adulto, all'interno dei quali sono sospese particolari cellule ad attività macrofagica, denominate cellule di Hoffbauer. I vasi hanno calibro differente e sono distribuiti sempre più perifericamente con l'avanzare della gravidanza.

Villi mesenchimali (Figura 7). Rappresenta la modalità di ramificazione

Figura 4. Villo principale. Il villo è caratterizzato dalla presenza di un vaso arterioso e un vaso venoso provvisti di parete muscolare propria. (E.E.: x25).

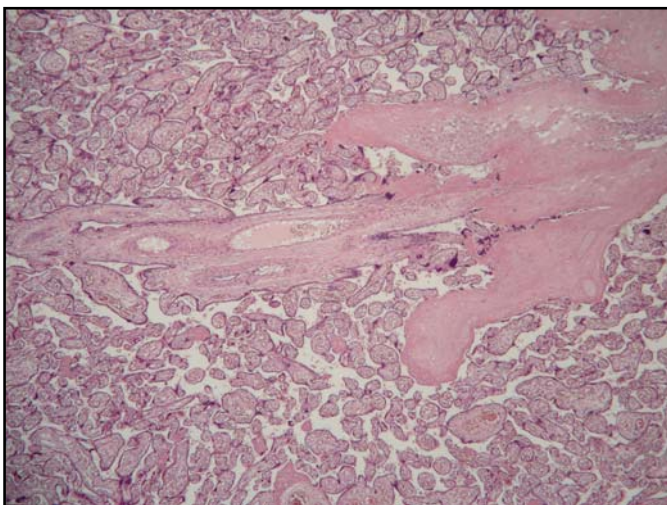


Figura 5. Villo principale di ancoraggio. Alcuni villi principali prendono contatto con la decidua basale, legandosi ad essa con l'interposizione di sostanza fibrinoide. (E.E.: x100).

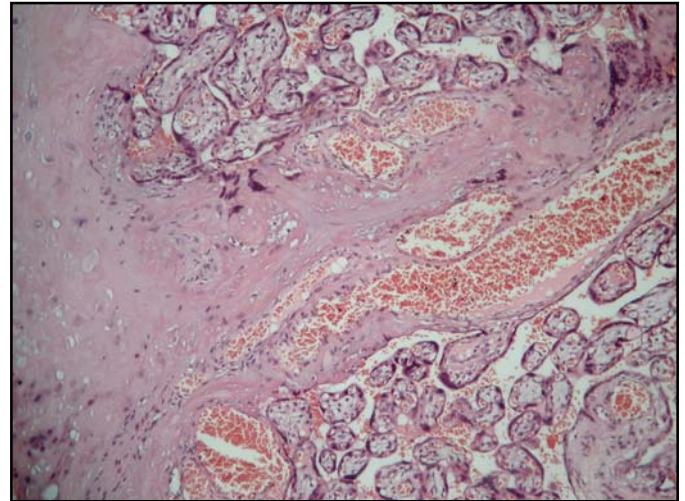


Figura 6. Villo intermedio immaturo. Caratteristico aspetto reticolare dello stroma di un villo intermedio immaturo. Al centro dei canali sono sospese le cellule di Hoffbauer. I vasi mostrano decorso variabile e risultano distanti dal rivestimento trofoblastico. (E.E.: x200).

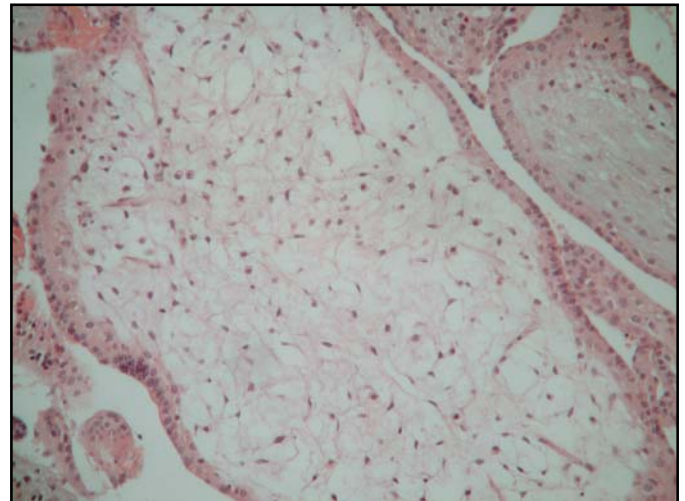
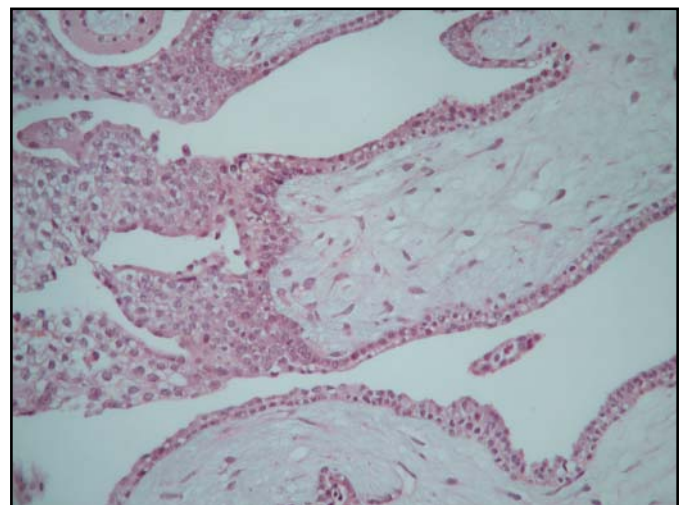


Figura 7. Villi mesenchimali. All'apice di un villo intermedio immaturo, la proliferazione del trofoblasto richiama il mesenchima sottostante, costituendo così la prima tappa di una nuova ramificazione (E.E.: x200).



dell'albero villare. Infatti, nel momento della ramificazione, si osserva al margine di un villo intermedio immaturo un gettone di proliferazione del trofoblasto, definito "gemma" o "sprout". Successivamente tale gettone viene colonizzato dallo stroma mesenchimale del villo da cui origina. Nel momento in cui il villo mesenchimale riceve l'ansa vascolare derivata dal villo padre si costituirà un nuovo villo intermedio immaturo.

Per tutto il periodo del I e del II trimestre di gravidanza i villi intermedi immaturi continuano a ramificarsi formando sempre nuovi villi mesenchimali e maturando progressivamente in villi principali (3).

Nel III trimestre i villi intermedi immaturi cominciano formare un nuovo tipo di villo, quello **intermedio maturo** (Figura 8). Tale villo presenta una riduzione sino alla scomparsa dello stroma reticolato, per cui appare ridotto quasi esclusivamente all'ansa vascolare che lo attraversa. Il profilo di questo villo viene definito nodoso, perché presenta lungo il decorso alcune gibbosità che costituiscono il villo terminale.

Villo terminale (Figura 9). E' costituito da un'ansa vascolare che si porta a immediato contatto con la membrana basale del trofoblasto superficiale del villo. Il complesso, noto come "membrana vasculo-sinciziale", rappresenta il modello fondamentale di scambio della placenta matura. Le membrane basali dell'endotelio e del trofoblasto sono fuse, mentre i nuclei del trofoblasto risultano defilati rispetto al punto di contatto. Il risultato di questo tipo di architettura è che tra il sangue materno e quello fetale si viene a trovare una distanza minima costituita dal citoplasma sottile dell'endotelio e del trofoblasto, separate da un'unica membrana basale.

Il meccanismo di scambio facilitato dalla creazione della membrana vasculo-sinciziale amplia notevolmente nell'ultimo trimestre le possibilità di lavoro già presenti nei primi due trimestri. Il meccanismo circolare (villo intermedio immaturo, villo mesenchimale/villo principale) continua anche nell'ultima fase, arricchendosi della successiva fase di maturazione in villo maturo e terminale. Una testimonianza della perenne capacità di crescita dell'organo ci viene dall'osservazione della *camera di espansione* (Figura 10), area di diradamento dei villi che si intravede al centro di un cotiledone materno. In tale area il sangue materno, appena giunto, rallenta e riduce la sua pressione, adeguandosi alle blande situazioni presenti nei capillari fetali. Intorno alla camera di espansione, zona privilegiata per ricchezza di sangue ossigenato, è possibile osservare, anche a termine, nuovi villi mesenchimali e intermedi immaturi di nuova generazione (Figura 11). Va da sé, che l'esaminatore deve sempre ricercare, all'atto dell'osservazione istologica del parenchima placentare, il rapporto ottimale del valore percentuale dei vari tipi di villo presenti in riferimento alla settimana gestazionale.

La maturazione dei villi

La capacità di trasferimento delle sostanze tra madre e feto e viceversa risulta quindi progressivamente aumentata con il progredire dell'epoca gestazionale, grazie alla ramificazione e vascolarizzazione dei villi, che amplificano la superficie di scambio, e dalla maturazione delle membrane vasculo-sinciziali, che riducono la distanza interposta tra sangue materno e sangue fetale. Il trasferimento delle sostanze avviene con quattro meccanismi differenti: diffusione semplice, diffusione facilitata, trasferimento selettivo e trasferimento mediato da recettore specifico, come avviene per le IgG. La quantità della sostanza trasferita dipende da diversi fattori: la concentrazione della sostanza, l'entità del flusso ematico materno, la superficie trofoblastica disponibile per gli scambi, le proprietà fisiche della barriera (per le sostanze scambiate per diffusione), la capacità dei sistemi di trasporto (per le sostanze trasportate attivamente); la quantità di sostanza metabolizzata dalla placenta durante lo scambio, la superficie capillare disponibile per gli scambi, la concentrazione della sostanza nel sangue fetale, le specifiche proteine di

Figura 8. Villo intermedio maturo. Appare come un ramo contorto con espansioni bottoniformi periferiche costituite dai villi terminali. (E.E.: x100).

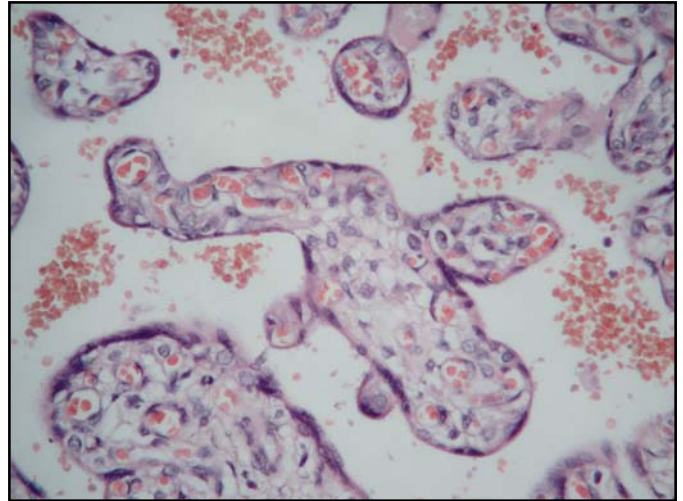


Figura 9. Villo terminale. La struttura elementare di un villo terminale prevede la presenza di un'ansa capillare che si porta a ridosso del trofoblasto, fondendo le rispettive membrane basali: si crea la membrana vasculo-sinciziale, sede facilitata di scambio nel III trimestre. (E.E.: x400).

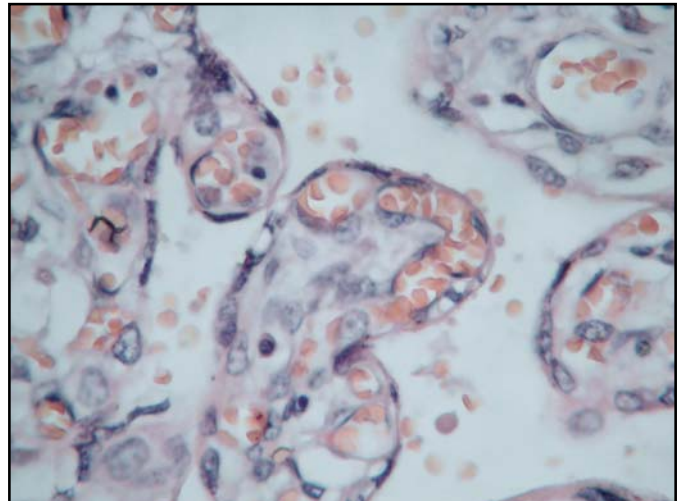
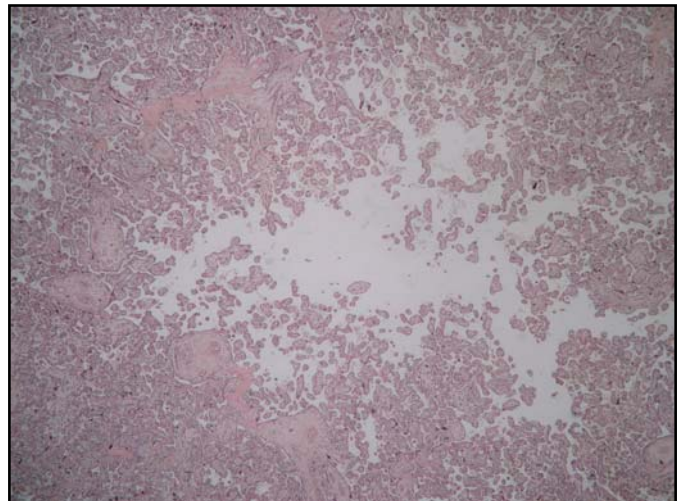


Figura 10. Camera di espansione. In un'area centrale del cotiledone materno i villi si diradano per consentire al sangue materno di rallentare il flusso e diminuire la pressione, adeguandosi alle condizioni della circolazione fetale. (E.E.: x10)



trasporto e di legame nel sangue materno o fetale, l'entità del flusso ematico fetale attraverso i villi. Tale complesso di variabili rende ragione della scarsa attendibilità dei sistemi di valutazione della funzionalità placentare basati solo sui valutatori dei flussi ematici materni e/o fetali. La ramificazione dei villi è un processo dinamico influenzato da varie condizioni: la tensione d'ossigeno esistente nei distretti materni, placentare e fetale, il grado e l'efficienza dell'emopoiesi del feto e della madre, le richieste funzionali esistenti, fattori ambientali, ecc.. Tra tutti sicuramente il fattore più importante è costituito dalla tensione di ossigeno. Già da tempo è in uso una schema di ramificazione e capillarizzazione dei villi che prevede un regolare sviluppo nei casi di tensione di ossigeno regolare (4). Nei casi con riduzione della tensione di ossigeno in sede pre-placentare (soggiorno in alta quota, grave anemia materna,...) o placentare (gestosi, malattie reumatiche,...) i villi saranno abnormemente ramificati con aumento della quota capillare. Nei casi con tensione di ossigeno aumentata nel distretto fetale o post-placentare (alcuni casi di ritardo di accrescimento intrauterino) i villi saranno rettilinei con anse capillari ristrette.

I fattori che mediano tra le pre-condizioni generali e le modificazioni suddette sono molteplici e non del tutto conosciuti (5). Per quanto è dato sapere, essi agiscono con meccanismi "a bilancia", ovvero con una contrapposizione tra agenti che stimolano la ramificazione e la vascolarizzazione dei villi e agenti che la inibiscono. Tra i più noti e studiati ricordiamo:

- Fattore di crescita placentare-B (PGDF-B; con azione inibente) e Fattore di crescita vascolare (VEGF; con azione stimolante)
- Prostaglandine (inibenti) e trombossano (favorente)
- Endotelina 1 (potente vasocostrittore) e Ossido Nitrico Synthase (NOS; potente vasodilatatore e stimolante l'angiogenesi).

Attualmente il sistema Endotelina/NOS (6) appare di grande importanza e di continuo studio. Non tutte le potenzialità di questo sistema paiono comprese in molte condizioni patologiche. Anche le isoforme rare come il bNOS, presente nel sistema nervoso centrale, pare espresso nell'endometrio e nella placenta sin dalle prime fasi di crescita (Figura 12).

Il mantenimento del processo di ramificazione anche nella gravidanza avanzata deve essere riconosciuto e nettamente differenziato da altre condizioni simili. Infatti, gli sprout sinciziali del trofoblasto, segno dell'avvio del processo di ramificazione, devono essere differenziati dalle gemme sinciziali o modificazioni di Tanney-Parker (cumuli di nuclei in parte attivi e in parte in apoptosi segno del turn-over trofoblastico aumentato nella gestosi) e dai nodi sinciziali (nuclei ipercromici e conglomeranti all'apice di villi fibrosi nella morte endouterina del feto).

Le tecniche di studio dell'arborizzazione dei villi e della conformazione dei vasi si avvalgono oggi non solo dell'indagine immunostochimica dei marcatori dell'endotelio, ma anche dell'indagine computerizzata con lettore laser della microscopia confocale. Con questa tecnica è possibile studiare l'esatta progressione dei capillari del villo, ricostruire tridimensionalmente l'immagine e valutare morfometricamente la superficie vascolare. Ne deriva una valutazione oggettiva delle differenze riscontrate ad esempio tra la vascolarizzazione dei villi terminali nelle placente normali e in quelle ipoperfuse (Figure 13-14).

La funicologenesi

Una serie di modificazioni accompagnano nelle prime fasi il processo di gastrulazione, ovvero la trasformazione progressiva del disco embrionale in un tubo asimmetrico con la formazione di un lato dorsale e uno ventrale, nonché del polo craniale e di quello caudale. Il peduncolo embrionale, ovvero il ponte di mesenchima che attraversa la cavità celomatica extramebrionaria e che connette tutto il complesso relativo all'embrione

Figura 11. Maggiore ingrandimento della figura precedente. In prossimità della camera di espansione, il sangue materno iperossigenato consente lo sviluppo di nuovi villi. Si osserva in questa figura un villo intermedio immaturo di recente costituzione tra villi più piccoli di tipo intermedio maturo o terminale. (E.E.: x100).

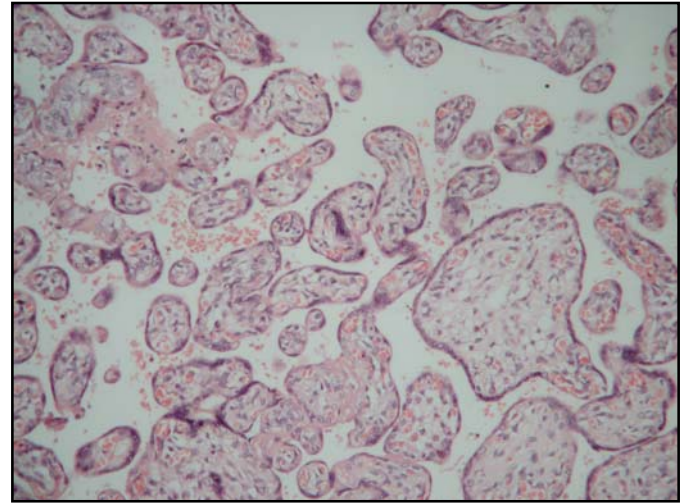
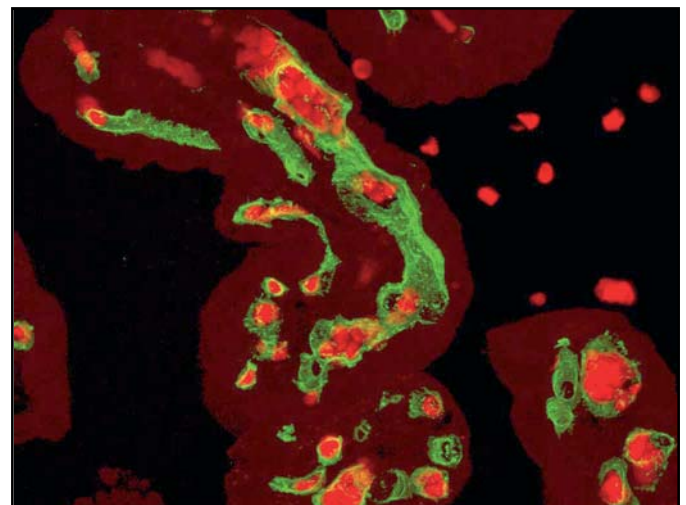


Figura 12. Decidua materna in settima settimana di gravidanza. L'epitelio ghiandolare risulta fortemente positivo per b-NOS (b-NOS; ABC; x200).



Figura 13. Esame al microscopio confocale di un villo terminale di placenta normale. L'endotelio dei vasi fetali è marcato con CD34. I capillari appaiono regolari, dilatati e ripieni di emazie. (CD34; Immunofluorescenza; x200).



con il corion, ruota di circa 180° per portarsi verso il lato ventrale dell'embrione prendendo contatto con due importanti strutture che nel frattempo maturano: il sacco vitellino secondario e l'allantoide. Il peduncolo embrionale è destinato ad allungarsi e a diventare il funicolo ombelicale. La circolazione tra l'embrione e il corion è assicurata in una prima fase dai vasi che circondano il sacco vitellino e il suo dotto, tenendo presente che qui inizia la prima emopoiesi fetale. Successivamente, la ricca rete capillare che circonda l'allantoide prende il sopravvento: si formano due soli vasi arteriosi intorno all'allantoide, che prendono contatto con i rami terminali dell'aorta addominale e si continuano con una sola arteria nel cordone ombelicale verso la placenta. E' solo il progressivo allungamento del cordone ombelicale che fa avanzare l'anastomosi tra le due arterie, costituendo così le due arterie ombelicali disgiunte. Delle analoghe due vene periallantoidee va precocemente in regressione quella destra, per motivi emodinamici non conosciuti mentre si sviluppa quella sinistra. Un segno della complessità di queste fasi di sviluppo si intravede in gran parte della patologia del funicolo. Le inserzioni velamentose del funicolo sono il segno di una incompleta rotazione del peduncolo embrionale. Nei feti con malformazione sirenoide esiste un'arteria ombelicale unica di tipo "onfalo-enterico", che si diparte direttamente dall'aorta al di sotto dell'arteria mesenterica superiore, e rappresenta una persistenza della primitiva vascolarizzazione vitellina. Al contrario un'arteria ombelicale unica con consueta insorgenza iliaca rappresenta il segno della regressione di una arteria allantoide.

Il turn over del trofoblasto villare

Per lungo tempo si è discusso sulla reale natura del sinciziotrofoblasto, dibattendosi principalmente su due ipotesi: sinciziotrofoblasto come prodotto di una semplice fusione sinciziale delle cellule citotrofoblastiche o cellula unica multinucleata di dimensioni enormi tali da rivestire tutto lo spazio intervillare? La situazione è molto complessa. Si distingue oggi tra trofoblasto villare o di scambio e trofoblasto extravillare, con funzioni diverse. Il trofoblasto villare rappresenta una cellula multinucleata in continua funzione e con una progressiva perdita distrettuale degli enzimi necessari per la sua attività. Per questo motivo è necessario una continua rimozione di parti del trofoblasto e sostituzione con cellule più giovani e ricche. Si intravedono quindi tra le cellule del citotrofoblasto tre tipi differenti:

- Cellule staminali in grado di moltiplicarsi, con citoplasma povero di organuli e di enzimi;
- Cellule in via di maturazione, che arricchiscono il citoplasma in poliribosomi e strutture di sintesi
- Cellule pronte alla fusione, con ricco corredo di enzimi.

Ogniquale volta la cellula matura si integra nel citoplasma del sinciziotrofoblasto, trasferisce in questo una carica nuova di enzimi e di organuli (7), mentre il suo nucleo si inattiva progressivamente e poi viene espulso negli ammassi definiti gemme o Tanney-Parker changes. Il ritmo di questo turn over dipende molto dalla tensione di ossigeno presente nel sangue materno e risulta più veloce nelle condizioni di ipossia cronica come la gestosi che tipicamente è caratterizzata dall'aumento di tali ammassi nucleari. Anche l'aumento delle cellule del citotrofoblasto in una placenta del terzo trimestre rappresenta un indicatore molto affidabile delle condizioni di nutrizione del trofoblasto da parte del sangue materno (Figura 15).

Il trofoblasto extravillare

Il trofoblasto extravillare (Figura 16) risulta particolarmente studiato nella sua interfaccia con la decidua materna, a causa della sua fondamentale importanza per l'annidamento della blastocisti e per il mantenimento della gravidanza. Il trofoblasto extravillare, pur esprimendo le

Figura 14. Esame al microscopio confocale di un villo terminale di placenta gestosica. A differenza della figura precedente, i capillari appaiono piccoli, multipli, con profilo irregolare e privi di emazie. (CD34; Immunofluorescenza: x200).

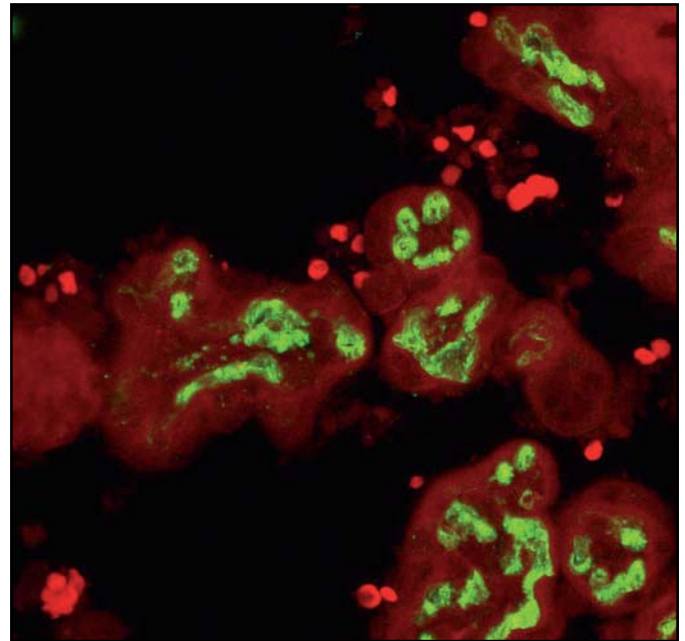
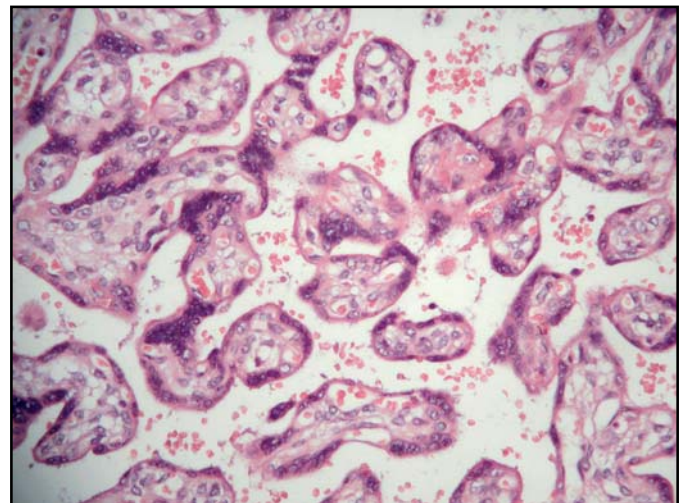


Figura 15. Placenta gestosica. In questa placenta a termine, i villi terminali presentano un eccesso di gemme sinciziali e di cellule del citotrofoblasto, segni di un aumento del turn-over trofoblastico. (E.E.: x200)



citocheratine come filamento intermedio, così come avviene nel rivestimento dei villi, si differenzia da questi per l'espressione del lattogeno placentare umano (HPL) invece che della gonadotropina corionica umana di tipo beta (beta-HCG) (Figura 17); questa differenza risulta importante per differenziare i tumori del trofoblasto villosa (corioncarcinoma) da quello del trofoblasto extravillare (pseudotumore trofoblastico).

La proliferazione delle cellule appare strettamente legata alla loro sede: solo le cellule in connessione con la membrana basale è capace di moltiplicarsi, come testimoniato sia dalle mitosi che dai marcatori della proliferazione (timidina tritiata, PCNA, Ki67). Ciò rende di fatto non pericolose le numerose cellule trofoblastiche che invadono i vasi e si rinvergono in maniera copiosa nel sangue materno (8).

Le cellule trofoblastiche che si distaccano dalla membrana basale sono in grado di produrre numerosi fattori (CSF-1; c-kit; stem cell factor; EGF α ; TGF β ; c-erb-B2) che stimolano la proliferazione del comparto staminale aderente alla membrana basale.

L'attività invasiva di queste cellule non solo è di constatazione comune nei confronti delle arterie spirali che ne risultano profondamente modificate, ma è testimoniata anche dalla produzione di numerosi fattori che ne amplificano le capacità aggressive nei confronti della matrice extracellulare: vari tipi di integrine, e-caderina (Figura 18), e molti altri ancora.

Come si vede, si tratta di fenomeni comuni al trofoblasto e ad una notevole quantità di tumori maligni, aggressivi e invadenti il circolo ematico. Per questo il trofoblasto oggi diventa un modello di riferimento per lo studio della patologia neoplastica maligna. L'effetto autolimitante della proliferazione consiste nel blocco che la popolazione cellulare si autoimpone, limitando la capacità di moltiplicarsi alla sola componente esistente a livello della membrana basale. Conoscere questo sistema di autolimitazione potrebbe essere una scoperta di enorme interesse per tutta l'oncologia.

In definitiva, le cellule staminali del trofoblasto, in presenza del sangue materno maturano nel trofoblasto villosa, a contatto con l'endotelio dei vasi materni formano il trofoblasto endovasale, in presenza della decidua, per fattori sconosciuti, si autolimitano e producono il trofoblasto multinucleato e fusocellulare della decidua.

CONCLUSIONI

Lo studio della placenta diventa oggi estremamente affascinante per l'enorme quantità di funzioni che essa svolge, per i complessi meccanismi che mette in atto per adeguare la sua funzione alle diverse condizioni fisiologiche e patologiche, per i riflessi che lo studio di questi meccanismi getta su ambiti molto diversi di una vasta parte della patologia umana dell'adulto.

Un tempo ignorata e sfruttata per la cosmetologia, oggi utilizzata come banca di cellule staminali, la placenta non cessa di fornire sempre nuove sorprese per il ricercatore appassionato.

Figura 16. Trofoblasto extravillioso. Nella decidua materna si osservano elementi cellulari con citoplasma eosinofilo, nuclei ipercromici. Le cellule multinucleate rappresentano elementi in apoptosi. (E.E. x100).

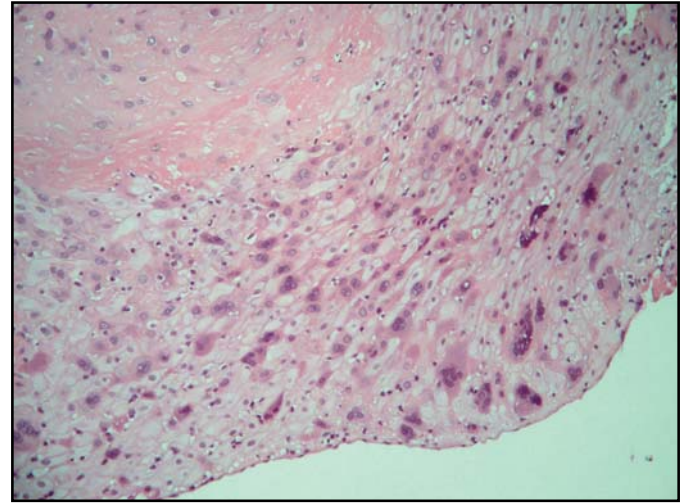


Figura 17. Trofoblasto extravillioso. Gli elementi del trofoblasto extravillioso presentano una forte positività citoplasmatica per HPL e negatività per betaHCG. (HPL; ABC; x100).

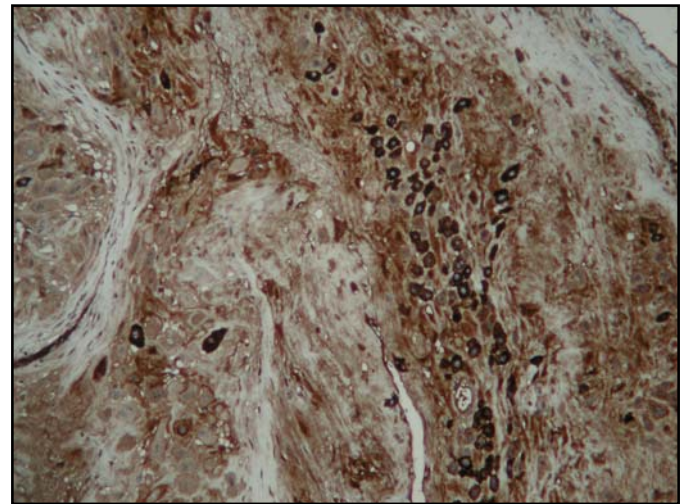
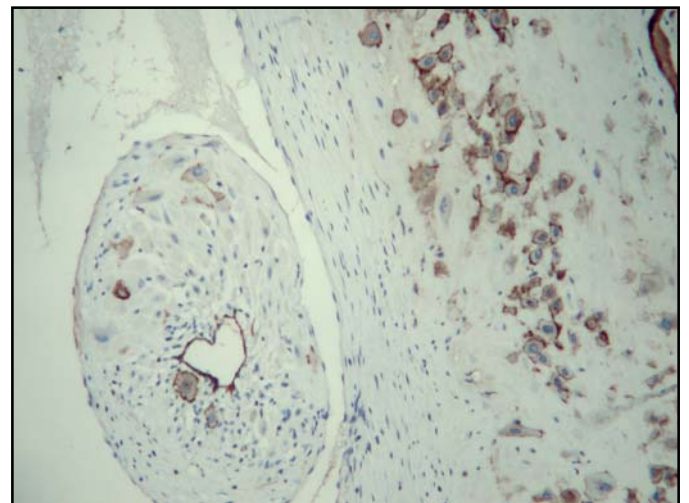


Figura 18. Trofoblasto extravillioso. Positività di membrana per e-caderina nelle cellule del tofoblasto extravillioso e per l'endotelio.



BIBLIOGRAFIA

1. Vacca RA, Marra E, Loverro G, et al. Differential expression of beta 1c integrin messenger ribonucleic acid and protein levels in human endometrium and decidua during the menstrual cycle and pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:720-9
2. Reynolds LP, Redmer DA. Angiogenesis in the placenta. *Biol Reprod* 2001; 64:1033-40
3. Castellucci M, Scheper M, Scheffen I, et al. The development of the human placental villous tree. *Anat Embriol (Berl.)* 1990; 181:117-28
4. Kaufmann P, Luckhardt M, Schweikhart G, et al. Cross-sectional features and three dimensional structure of human placental villi. *Placenta* 1987; 8:235-47
5. Kingdom JPC e Kaufmann P: Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia. *Placenta* 1997; 18:613-21
6. Lowe DT. Nitric oxide dysfunction in the pathophysiology of preeclampsia. *Nitric Oxide* 2000 4:441-58
7. Huppertz B, Frank HG, Kingdom JPC, et al. Villous cytotrophoblast regulation of the syncytial apoptotic cascade in the human placenta. *Histochem Cell Biol* 1998; 110:495-508
8. Kaufmann P e Castellucci M. Extravillous trophoblast in the human placenta. *Trophoblast Res* 1997; 10:21-65