

Pier Giorgio Crosignani

# IL LUNGO VIAGGIO DELLA CICOGNA...



FrancoAngeli/*Self-help*

## *Self-help*

Manuali per capire ed affrontare consapevolmente i problemi più o meno gravi della vita quotidiana.

Scritti in modo chiaro, forniscono le basi indispensabili per comprendere il problema in tutti i suoi risvolti, per poterlo controllare e quindi risolvere.

Una collana di libri seri, aggiornati, scritti dai maggiori esperti italiani e stranieri.

I lettori che desiderano informarsi sui libri e le riviste da noi pubblicati possono consultare il nostro sito Internet: [www.francoangeli.it](http://www.francoangeli.it) e iscriversi nella home page al servizio “Informatemi” per ricevere via e.mail le segnalazioni delle novità.

Pier Giorgio Crosignani

# **IL LUNGO VIAGGIO DELLA CICOGNA..**

**FrancoAngeli/*Self-help***

Progetto grafico di copertina di Elena Pellegrini

Copyright © 2012 by FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italy.

*L'opera, comprese tutte le sue parti, è tutelata dalla legge sul diritto d'autore. L'Utente nel momento in cui effettua il download dell'opera accetta tutte le condizioni della licenza d'uso dell'opera previste e comunicate sul sito [www.francoangeli.it](http://www.francoangeli.it)*

# Indice

<b>1. La scoperta dei gameti ed il prevalente ruolo dell'ovocita</b>	pag.	11
<b>2. I meccanismi della riproduzione umana</b>	»	12
1. L'ovogenesi	»	12
1.1. Origine e prime fasi di sviluppo della cellula uovo	»	12
1.2. Struttura dell'ovocita	»	13
1.3. Struttura e funzione del follicolo ovarico	»	14
1.4. Le ultime fasi di maturazione dell'ovocita	»	16
1.5. La regolazione endocrina del ciclo ovarico	»	18
2. La spermatogenesi	»	20
2.1. Dalla vita intrauterina alla pubertà	»	20
2.2. La meiosi degli spermatozoi	»	20
2.3. Le ultime fasi di maturazione dello spermatozoo	»	22
3. La fecondazione	»	24
3.1. Le fasi del processo	»	24
3.2. Fecondazione: i limiti di tempo	»	26
4. Le prime fasi di sviluppo dell'uovo fecondato	»	26
4.1. Le modificazioni dell'endometrio	»	26
4.2. Le prime divisioni dell'embrione ed il suo impianto	»	27
<b>3. Fertilità: definizioni, limiti di tempo e metodi per misurarla</b>	»	30
1. Fertilità e infertilità	»	30
2. I tempi che limitano la fertilità umana	»	31
2.1. Poche ore disponibili durante il normale ciclo mestruale	»	31
2.2. Il periodo fertile della donna	»	32
2.3. Periodi della vita in cui la fecondabilità è sospesa	»	32

3. Metodi usati per misurare la fertilità di una coppia o di una popolazione	pag.	32
<b>4. La procreazione nel quadro delle attuali scelte sociali</b>	»	34
1. Il desiderio di prole	»	34
2. Meno figli e sempre più tardi	»	36
3. Il costo ed il ruolo di un figlio	»	36
4. Rinviare è facile ma nasconde dei rischi	»	37
5. L'identificazione dell'individuo sterile e della coppia con ridotta fertilità	»	37
6. Le attuali categorie dell'infertilità	»	38
6.1. Anovulazione cronica	»	38
6.2. Difetti di utero e tube	»	39
6.3. Infertilità maschile	»	40
6.4. Manca una plausibile causa di infertilità	»	40
6.5. Nella coppia studiata le cause sono più di una ma nessuna è del tutto convincente	»	40
<b>5. L'ovulazione non si verifica per un difettoso funzionamento dell'ipotalamo</b>	»	42
1. Insufficiente nutrizione	»	42
1.1. Frequenza della condizione	»	42
1.2. I meccanismi della mancata ovulazione	»	43
1.3. Come si cura l'infertilità	»	44
1.4. Risultati	»	44
2. L'ipofisi produce prolattina in eccesso	»	45
2.1. Frequenza della diagnosi	»	45
2.2. Meccanismi che spiegano il difetto ovulatorio	»	45
2.3. Come si cura l'iperprolattinemia	»	46
2.4. Prognosi	»	46
<b>6. L'ovulazione manca perché l'ovaio è vecchio o ha prematuramente dissipato la riserva dei propri follicoli</b>	»	47
1. Disturbi associati alla condizione e sua frequenza	»	47
2. Le cause biologiche del fallimento ovarico	»	47
3. Indici di ridotta riserva ovarica	»	49
4. Strategie profertilità	»	50
5. I rischi di una gravidanza tardiva	»	50
<b>7. L'infertilità anovulatoria nella donna sovrappeso</b>	»	51
1. Frequenza del problema	»	51
2. Cause dell'infertilità	»	52

3. Dieta e farmaci	pag.	53
4. I rischi di una gravidanza nella donna obesa	»	53
<b>8. L'ovulazione avviene in modo saltuario per la presenza di un ovaio policistico (PCOS)</b>	»	55
1. Frequenza	»	55
2. Le ragioni del tardivo concepimento	»	55
3. Il programma profertilità per le pazienti sovrappeso	»	56
4. Terapia per ristabilire cicli ovulatori nelle pazienti di peso normale	»	57
5. Probabilità di successo	»	57
<b>9. L'infertilità è dovuta ad anomalie anatomiche di utero e tube</b>	»	58
1. Causa dell'infertilità	»	58
2. Frequenza	»	58
3. Come si può superare l'ostacolo	»	60
<b>10. Gli spermatozoi mancano o sono difettosi</b>	»	62
1. L'esame seminale o spermioγραμμα	»	62
2. Lo spermioγραμμα normale e le sue anomalie	»	63
3. I possibili trattamenti	»	65
4. Cicli di inseminazione con seme da donatore	»	66
<b>11. Non si trova una convincente causa di infertilità</b>	»	67
1. Gli aspetti critici di questa imperfetta diagnosi	»	67
2. Possibili cause di infertilità nascoste nello stile di vita	»	67
3. La potenziale fertilità spontanea ed i trattamenti suggeriti	»	69
4. Fertilità e problemi sessuali	»	71
<b>12. Brevi note sui più complessi metodi di cura dell'infertilità</b>	»	73
1. I metodi della procreazione assistita: IVF con e senza ICSI	»	73
1.1. Informazioni generali ed accertamenti specifici	»	73
1.2. La stimolazione ovarica	»	73
1.3. Preparazione degli spermatozoi	»	74
1.4. La fecondazione degli ovociti nei cicli di fecondazione in vitro	»	74
1.5. La fecondazione mediante "la diretta iniezione di un singolo spermatozoo nel citoplasma di un ovocita" (ICSI) (nei casi di infertilità maschile)	»	75

1.6. Osservazione delle prime divisioni dell'uovo fecon-		
dato	pag.	75
1.7. Il trasferimento degli embrioni nell'utero materno	»	75
2. Ruolo della IVF nello studio e nella cura della coppia		
infertile	»	76
2.1. Congelamento degli embrioni	»	76
2.2. Indicazioni specifiche	»	77
3. Le coppie più difficili	»	77
3.1. Gravidanze spontanee durante l'attesa e dopo i falli-		
ti cicli IVF	»	79
3.2. Uso della procreazione assistita per le coppie a ri-		
schio infettivo	»	80
<b>13. Il figlio della coppia con problemi di fertilità</b>	»	81
1. I figli della provetta sono milioni	»	81
2. La gravidanza ed il neonato da procreazione assistita	»	82
3. Il futuro della famiglia	»	84
<b>14. Gemellarità spontanea e artificialmente indotta</b>	»	85
1. La gravidanza gemellare	»	85
2. Aumento delle gravidanze gemellari dovute all'aumento		
dell'età materna	»	86
3. La gemellarità iatrogena	»	87
<b>15. Donna e uomo di fronte al problema "infertilità"</b>	»	89
1. Le diverse reazioni	»	89
2. Le cure dell'infertilità ed il loro costo emotivo	»	89
3. Alla riconquista della serenità perduta	»	91
<b>16. Argomenti spesso discussi e ancora controversi</b>	»	92
1. Endometriosi e fertilità	»	92
1.1. Prevalenza e storia naturale	»	92
1.2. Meccanismi antifertilità dell'endometriosi pelvica	»	93
1.3. La ridotta fecondabilità delle pazienti con endome-		
triosi ovarica	»	94
2. Varicocele e fertilità maschile	»	95
3. La trasmissione del rischio "obesità" da madre a figlio	»	96
3.1. Storia naturale e meccanismi di trasmissione del ri-		
schio	»	96
3.2. Vecchi e nuovi problemi medici	»	97
4. Diagnosi preimpianto delle anomalie genetiche (PGD)	»	99
4.1. A cosa serve	»	99

4.2. Come si procede	pag.	99
4.3. Certezze e dubbi	»	100
<b>17. La società sta rapidamente cambiando</b>	»	101
1. Lo sviluppo del “capitale umano”	»	101
2. Conseguenze di una ridotta fecondità in una società che invecchia	»	103
3. Strategie per proteggere la futura fertilità dell’individuo dalle malattie e dall’invecchiamento	»	103
<b>18. Considerazioni riassuntive</b>	»	106
1. Maturazione di uovo e spermatozoo: somiglianze e differenze	»	106
2. La qualità dell’uovo, la sua fecondazione e le prime fasi della vita	»	106
3. Fertilità	»	107
4. Procreazione e società	»	107
5. L’individuo sterile e la coppia infertile	»	107
6. Un difetto ipotalamico può sistematicamente bloccare l’ovulazione	»	107
7. La donna non ovula perché l’ovaio è vecchio o malconcio	»	108
8. L’ovulazione manca perché la donna pesa troppo	»	108
9. Causa del mancato concepimento sono i difetti di utero e tube	»	108
10. L’infertilità della coppia ha una causa “maschile”	»	109
11. Nei due coniugi non si trova alcuna plausibile causa dell’infertilità	»	109
12. I principali indici prognostici ed i trattamenti inutili	»	109
13. La fecondazione in vitro	»	110
14. I figli della coppia con ridotta fertilità	»	110
15. Il crescente numero di gemelli dizigoti	»	111
16. Le reazioni emotive della coppia che si scopre infertile	»	111
17. La fertilità nella donna portatrice di endometriosi	»	111
18. Il problema del varicocele nell’uomo	»	112
19. Il rischio obesità può trasmettersi alla prole	»	112
20. Il futuro della nostra procreazione	»	112
<b>19. Risposte alle più frequenti domande sulla fertilità e su argomenti connessi</b>	»	114
1. Ciclo mestruale, ovulazione	»	114
2. Fecondazione e impianto	»	116
3. La ridotta fecondabilità della donna dopo i 35 anni	»	117

4. Donna: altre possibili cause	pag.	119
5. I gemelli	»	120
6. I miracolosi metodi di cura	»	122
7. L'infertilità di coppie in cui non si riesca a dimostrare una sicura causa	»	123
8. Peso corporeo e riproduzione	»	124
9. Procreazione a rischio genetico	»	125
10. Procreazione a rischio HIV	»	125
11. Sessualità e riproduzione	»	126
12. Società e riproduzione	»	126
13. Uomo: i più frequenti difetti	»	127
<b>Bibliografia</b>	»	130

## 1. La scoperta dei gameti ed il prevalente ruolo dell'ovocita

Nel 1651 William Harvey, medico personale di Carlo I d'Inghilterra profeticamente intuì il ruolo centrale del gamete femminile nel processo riproduttivo. Infatti egli consegnò al suo famoso libro “De generatione animalium” l'impegnativa affermazione: “ex ovo omnia”.

Quindici anni dopo Niels Stensen (citato in Short, 2003) descriveva per la prima volta nei mammiferi i follicoli contenuti nell'ovaio pensando che questi fossero i gameti femminili, si sbagliava...

Nel 1672 l'olandese Reiner de Graaf forniva più dettagliate immagini dell'ovaio umano e un altro anatomico olandese, Antony Van Leeuwenhoek (1678), descriveva per la prima volta i gameti maschili osservati nel proprio eiaculato.

L'identificazione dei veri gameti femminili, gli ovociti, correttamente collocati all'interno dei follicoli ovarici è stata fatta a Lipsia nel 1827 da von Baer. Anche per von Baer “tutti gli animali generati dal rapporto sessuale tra maschio e femmina prendono origine da una cellula-uovo”. Esistono specie a cui basta l'uovo per riprodursi: si conoscono infatti lucertole prive di genere maschile che regolarmente si riproducono attraverso la divisione partogenetica dell'ovocita.

La nascita di Dolly la pecora clonata da Wilmut nel 1997 è l'ultima clamorosa conferma del primato biologico della cellula-uovo: se infatti si trasferisce un nucleo di qualsiasi cellula in un ovocita enucleato il misterioso citoplasma ovocitario conferisce alla cellula clonata la totipotenza e la capacità riproduttiva della originale cellula uovo. È proprio vero “ex ovo omnia”...

## 2. I meccanismi della riproduzione umana

### 1. L'ovogenesi

#### 1.1. *Origine e prime fasi di sviluppo della cellula uovo*

I progenitori dei gameti sia maschili che femminili compaiono alla fine della terza settimana di vita e si ritrovano verso la quinta settimana in vicinanza delle strutture embrionali che daranno origine agli abbozzi del rene primitivo (Wrobel *et al.*, 2002). Fino alla sesta settimana gli embrioni di entrambe i sessi hanno un identico abbozzo di gonade indifferenziata.

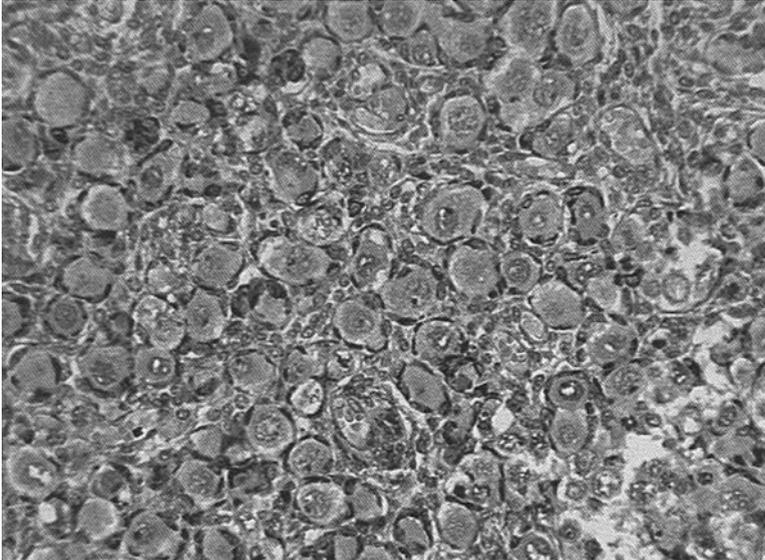
A partire dalla 7<sup>a</sup> settimana inizia invece il processo di differenziazione sessuale che avviene sotto lo stretto controllo del corredo cromosomico maschile o femminile.

Se la gonade si avvia a diventare ovaio primitivo, le poche migliaia di cellule progenitrici dei gameti (ovogoni) iniziano a dividersi generando ad ogni divisione due cellule identiche e determinando così il rapido aumento del numero di cellule germinali: se ne contano 3-5 milioni per ogni abbozzo ovarico intorno al quinto mese di gravidanza. Gli ovogoni a questo punto stabiliscono strette connessioni con le cellule somatiche circostanti, smettono di dividersi e si trasformano in ovociti.

Nel frattempo all'interno dell'ovaio primitivo iniziano a formarsi ammassi cellulari strutturalmente connessi da ponti citoplasmatici, sono i precursori dei primordiali follicoli ovarici.

Un rigoroso controllo della migrazione cellulare permette ad un solo ovocita di entrare in ciascuno di questi abbozzi e la figura illustra l'abbondanza di follicoli contenuti nell'ovaio fetale a questo stadio di sviluppo (Figura 1). Alla 34<sup>a</sup> settimana i follicoli sono circa 350.000 per ovaio e paragonando questo numero al numero iniziale di ovogoni è facile dedurre che la maggior parte di questi sia già scomparsa per morte cellulare program-

Fig. 1 - Densità dei follicoli nell'ovaio umano di 25 settimane (Forabosco et al., 2007)



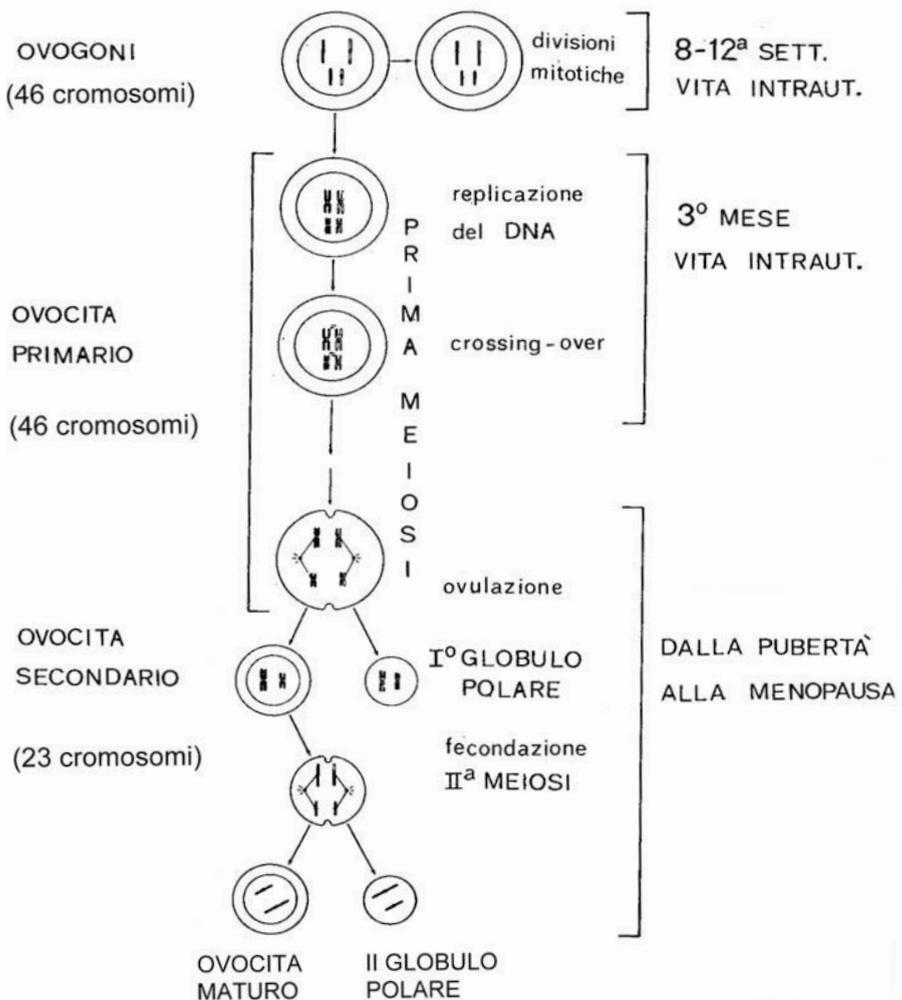
mata (Forabosco *et al.*, 2007). A questo stadio di sviluppo tutti gli ovociti contenuti nei follicoli hanno appena iniziato la loro divisione meiotica, processo che rimane bloccato per anni e riprenderà soltanto dopo la pubertà, al momento dell'ovulazione (Figura 2).

Alcuni follicoli già dal sesto mese di vita intrauterina iniziano un processo maturativo particolarmente intenso nell'ovaio fetale e che continuerà fino alla menopausa. Alla nascita infatti interessa il 4,7% dei follicoli, coinvolge tra l'1 e il 3% di questi nella bambina prepubere e cessa solo dopo la menopausa (Schmidt *et al.*, 2003).

## 1.2. Struttura dell'ovocita

La cellula-uovo è circondata da una membrana trasparente (zona pellucida) prevalentemente costituita da glicoproteine e capace di contrarre un particolare legame con lo spermatozoo umano. Il citoplasma è circondato da una sottile membrana (ovolemma) al di sotto della quale si riconoscono dei granuli corticali che vengono attivati al momento della fecondazione e che hanno il compito di impedire la penetrazione nell'uovo di altri spermatozoi.

Fig. 2 - Variazioni dell'assetto cromosomico durante la maturazione di una cellula uovo



### 1.3. Struttura e funzione del follicolo ovarico

Il follicolo maturo è localizzato nella zona corticale dell'ovaio e consiste in una piccola struttura cistica che contiene una cellula uovo. Le cellule che ne ricoprono la parete sono le cellule della granulosa, e quelle che circondano l'ovocita prendono il nome di cumulo ooforo.

Benché simili, si tratta di cellule strutturalmente diverse, i recettori per l'ormone luteinizzante, ad esempio, mentre sono numerosi nella granulosa parietale del follicolo preovulatorio, sono scarsi nelle cellule del cumulo. Le cellule della granulosa trasformano gli androgeni in estrogeni.

Nella membrana che delimita il follicolo si distinguono due strutture, una la teca interna, è un vero e proprio organo endocrino, caratterizzato da cellule capaci di produrre androgeni l'altra invece, la teca esterna, è costituita da semplice tessuto connettivo.

Ad ogni ciclo ovarico 15-20 follicoli iniziano a crescere e raggiungono la cosiddetta fase antrale di sviluppo.

In questa fase, le cellule della granulosa iniziano a proliferare e a stratificarsi, fino a che all'interno del follicolo si forma una cavità nella quale si accumula un liquido in parte secreto da queste cellule in parte filtrato dalla circolazione sanguigna.

Le modificazioni dell'ovocita e del follicolo sono regolate sia da stimoli endocrini che regolano l'attività ovarica come le gonadotropine prodotte dall'ipofisi, sia da messaggi chimici, prodotti dalle cellule dello stesso follicolo. Si è già anticipato che l'ovocita contenuto in un follicolo riprende la propria meiosi solo al momento dell'ovulazione.

Le cellule del cumulo ooforo, e in particolare quelle della corona radiata che circondano in un unico strato l'ovocita, sono collegate fra loro e con la membrana esterna dell'ovocita da sottili filamenti (gap junctions) che servono al trasferimento bidirezionale di precursori metabolici e di sostanze regolatrici (Albertini *et al.*, 2001).

Tra ovocita e cellule della granulosa esiste quindi un continuo e reciproco dialogo che assicura sia l'accrescimento che la contemporanea 'maturatione' dell'ovocita e del follicolo.

Il follicolo più voluminoso (dominante) prima si sposta verso la superficie ovarica quindi, grazie ad un meccanismo di erosione enzimatica rompe la parete ovarica e libera l'ovocita circondato dalle cellule della corona radiata. Uscito dall'ovaio l'ovocita viene captato dalla tuba: struttura in cui avviene la fecondazione e che nei successivi 5-7 giorni provvede al trasporto dell'uovo fecondato verso la fisiologica sede dell'impianto, la cavità uterina.

La rottura della membrana perifollicolare crea un varco attraverso cui vasi sanguigni penetrano nell'ex follicolo mentre le cellule della granulosa e della teca si moltiplicano rapidamente creano una nuova ghiandola endocrina capace di produrre crescenti quote di progesterone: il corpo luteo.

## 1.4. Le ultime fasi di maturazione dell'ovocita

Si tratta del breve periodo in cui avvengono le complesse modificazioni che rendono l'ovocita adatto ad essere fecondato. Tre sono i principali processi della sua ultima fase di maturazione: la riprogrammazione epigenetica, le modificazioni nucleari necessarie a dimezzare il numero di cromosomi e la maturazione di specifiche strutture e funzioni citoplasmatiche.

### *La riprogrammazione epigenetica*

I cromosomi umani non contengono solo geni ma anche composti chimici semplici che si inseriscono nella complessa struttura molecolare del genoma e che vengono chiamati “marcatori epigenetici”. Queste sostanze vengono sintetizzate in risposta a specifici eventi biologici e si possono fissare ai vari geni favorendone o mascherandone la funzione.

Quando durante la vita intrauterina si formano gli ovogoni primitivi, dal loro nucleo vengono rimosse le modificazioni epigenetiche materne e tale operazione assicura originalità e totipotenza ai nuovi gameti che durante il proprio ciclo maturativo avranno occasioni per fissare nel proprio genoma i personali marcatori epigenetici che al momento della fecondazione costituiranno l'originale imprinting che la madre trasmetterà ai figli.

L'imprinting epigenetico spiega così perché lo stesso gene, a seconda che sia di origine paterna o materna, possa indurre nell'organismo azioni diverse (De Rycke *et al.*, 2002).

### *La meiosi dell'ovocita*

È il complesso meccanismo che assicura alla specie sia l'indispensabile variabilità genetica che un sofisticato controllo sulla qualità del concepito.

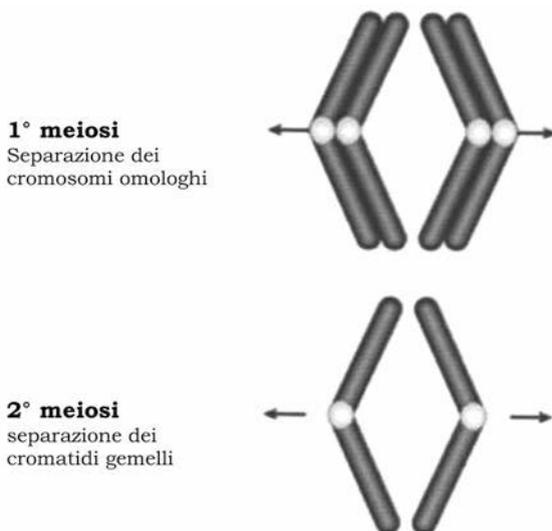
Tre sono le sue fasi principali (Figura 2).

**1<sup>a</sup> fase.** È caratterizzata dalla scomparsa della membrana nucleare, e dalla rapida sintesi di DNA che permette la replicazione dei cromosomi omologhi i quali in questa circostanza possono anche scambiarsi significative porzioni di materiale genetico (crossing over). Il processo maturativo a questo punto si arresta e riprenderà solo alla pubertà in occasione di ogni ciclo mestruale.

**2<sup>a</sup> fase.** Durante ogni ciclo al momento dell'ovulazione il nucleo si appresta ad attuare la prima divisione cellulare asimmetrica, i cromosomi materni e paterni si separano e vengono attirati verso i due poli della cellula da un sofisticato sistema di filamenti (fuso). Metà dei cromosomi viene incluso in una minuscola struttura che prende il nome di primo globulo polare, metà rimane nel nucleo dell'ovocita (segregazione riduzionale). Il primo globulo polare viene quindi eliminato e trasferito nel cosiddetto spazio perivitellino all'esterno della membrana cellulare.

**3ª fase.** Immediatamente dopo la fecondazione rapidamente si riduce la coesione tra i cromatidi gemelli costitutivi di ciascun cromosoma, i cromosomi omologhi si separano e dalla zona equatoriale della cellula migrano in senso opposto seguendo i filamenti del fuso. Si verifica a questo punto la seconda divisione cellulare asimmetrica, metà dei cromatidi viene segregato ed espulso racchiuso in una piccola struttura che prende il nome di secondo globulo polare, l'altra metà costituisce il nucleo dell'ovocita maturo. Questo quindi possiede solo metà dei cromosomi della specie (23) che unendosi a quelli presenti nello spermatozoo ricostituiranno il patrimonio genetico originale (Figura 3). Il meccanismo della fecondazione viene descritto a pagina 24.

*Fig. 3 - Distribuzione del materiale genetico nelle due successive divisioni meiotiche\**



\*Alla fine della prima meiosi i cromosomi omologhi si separano e l'ovocita ne elimina metà con l'espulsione del primo globulo polare. Il processo a questo punto si arresta riprendendo soltanto dopo la fecondazione quando i cromatidi gemelli si separano e migrano verso poli opposti, generando l'ovocita aploide ed un secondo globulo polare (vedi pagina 24).

### *Le contemporanee modificazioni del citoplasma*

Mentre il nucleo si divide, l'ovocita modifica profondamente il proprio citoplasma rendendolo adatto a organizzare sia le proprie divisioni che le prime divisioni delle cellule embrionali. In particolare si rendono evidenti ed iniziano le proprie specifiche funzioni importanti organi subcellulari quali mitocondri, reticolo endoplasmico e vescicole corticali. Le cellule del cumulo ooforo giocano un importante ruolo in questo processo maturativo e lo stesso ovocita è oggi considerato il regista di questi fenomeni che av-

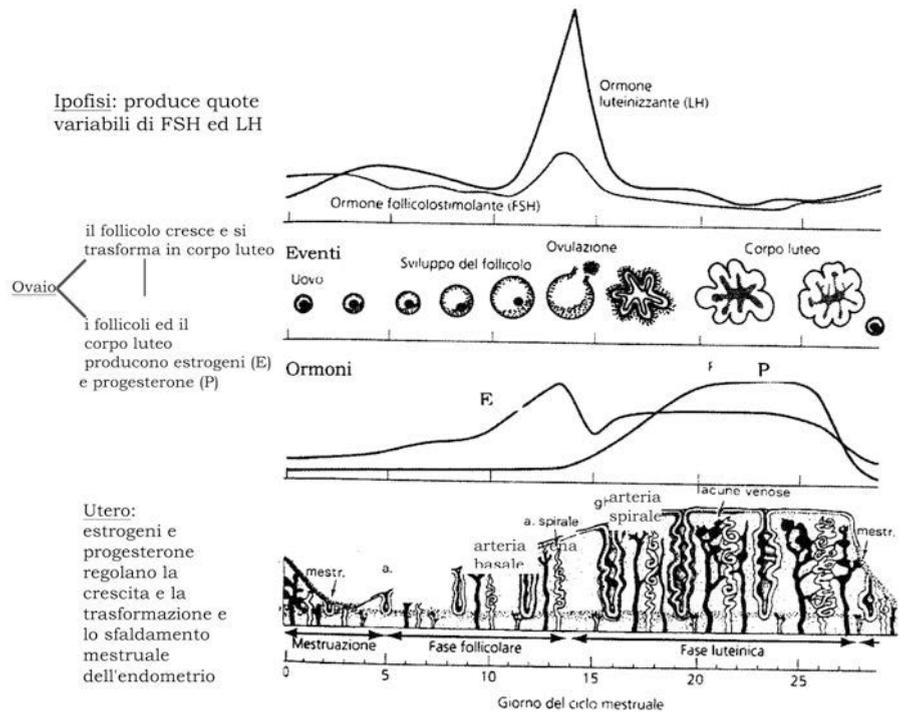
vengono anche attraverso il suo stretto controllo sulle funzioni delle cellule follicolari e di quelle del cumulo.

### 1.5. La regolazione endocrina del ciclo ovarico

Il processo ha inizio con la maturazione puberale dell'ipotalamo la struttura del sistema nervoso centrale deputata a stimolare la produzione di gonadotropine da parte dell'ipofisi.

A partire dalla pubertà saranno due ghiandole endocrine ipofisi e ovaio ad esercitare uno stretto controllo sulla fertilità della donna. Alla loro ciclica e coordinata attività si devono sia la produzione mensile di un ovocita capace di essere fecondato sia le cicliche trasformazioni dell'utero necessarie all'eventuale impianto e allo sviluppo dell'uovo fecondato. Gli ormoni ovarici sono gli estrogeni e il progesterone sintetizzati in quote diverse dai follicoli mentre l'endometrio è il tessuto che rivestendo la cavità uterina ha l'importante compito di modificarsi continuamente pronto ad accogliere e nutrire l'uovo quando questo venga fecondato (Figura 4). La regolarità di ciascuna funzione ciclica è garantita dal puntuale coordinamento con le altre.

Fig. 4 - Schema integrato dell'attività ciclica di ipofisi, ovaio ed endometrio



All'inizio di ogni nuovo ciclo l'ipofisi percependo un basso livello di ormoni circolanti (feed back negativo allentato) stimola la crescita di diversi follicoli ovarici tramite un aumento della produzione di gonadotropina ad effetto "follicolostimolante" (FSH). Lo stimolo ipofisario si traduce a livello del follicolo ovarico in una rapida moltiplicazione delle cellule della granulosa. Nei giorni immediatamente successivi l'ormone luteinizzante (LH) prodotto dall'ipofisi stimola sia l'ulteriore moltiplicazione delle cellule della granulosa che una maggior produzione di androgeni da parte delle cellule della teca. Gli androgeni prodotti in quote crescenti vengono completamente trasformati in estrogeni dalle cellule della granulosa.

Nel corso del processo maturativo uno dei follicoli, il più voluminoso, prevale sugli altri e ulteriormente accresce la propria produzione di estrogeni. L'ipofisi viene così avvertita della presenza di un follicolo maturo e quando la quota di estrogeni raggiunge un valore critico (feed back positivo), stimola l'ipofisi a scernere in poche ore elevate quantità di LH, l'ormone che provoca la rottura del follicolo e la liberazione dell'uovo maturo. Inizia così la propria attività, il corpo luteo che assieme agli estrogeni produce una crescente quota di progesterone e simultaneamente le elevate quote dei due ormoni frenano la secrezione ipofisaria di gonadotropine (feed back negativo). Se il concepimento non si verifica, il corpo luteo subisce una involuzione programmata e cessa la sua attività dopo 12-14 giorni provocando la rapida caduta delle concentrazioni di ormoni ovarici e la ciclica emorragia mestruale.

Come già avvenuto all'inizio del ciclo appena terminato, la rapida riduzione delle concentrazioni di progesterone circolante sblocca l'ipofisi e questa aumenta la produzione di FSH stimolando così la crescita di un nuovo gruppo di follicoli che saranno i protagonisti del nuovo ciclo ovarico.

Se invece l'ovocita viene fecondato, il corpo luteo stimolato della gonadotropina corionica precocemente prodotta dall'embrione rimane attivo per mesi e le elevate concentrazioni di progesterone, durante la gravidanza, impediscono la ripresa del ciclo ovarico.

Del milione di ovociti presenti alla nascita nell'ovaio alla pubertà se ne ritroveranno solo 30-40.000. La maggior parte scompare infatti per un meccanismo di apoptosi, ossia di morte cellulare programmata. Solo pochi ovociti sono destinati ad ovulare ed al momento della menopausa nell'ovaio ne restano solo un migliaio (Oktem e Urman, 2010). L'apoptosi può verificarsi a ogni stadio dello sviluppo follicolare ad eccezione dello stadio finale di crescita del follicolo 'dominante'.

Nei follicoli primordiali la causa che più spesso la determina è la morte dell'ovocita mentre nei follicoli antrali controllati dalla stimolazione gonadotropica causa dell'apoptosi è più spesso l'insufficiente sintesi di recettori per FSH ed LH da parte delle cellule follicolari. I follicoli in fase di