

Figura 12.1 Cronologia dello sviluppo del sistema circolatorio.

Lo schema presenta le principali tappe dello sviluppo venoso e arterioso.

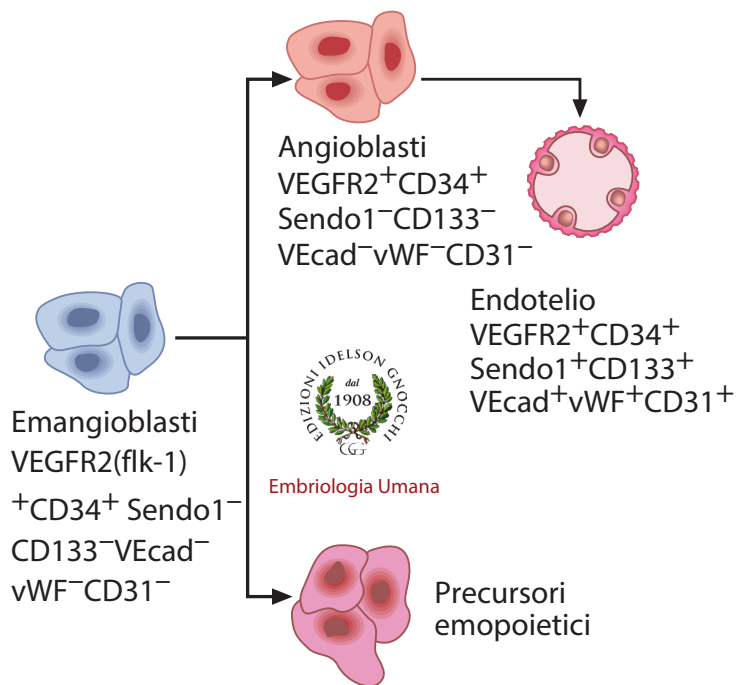


Figura 12.2 Derivazione dell'endotelio dagli emangioblasti.

Gli emangioblasti sono precursori bipotenziali transitori da cui ha origine la linea angioblastica e quella emopoietica. Sono indicati i principali markers delle diverse linee cellulari.

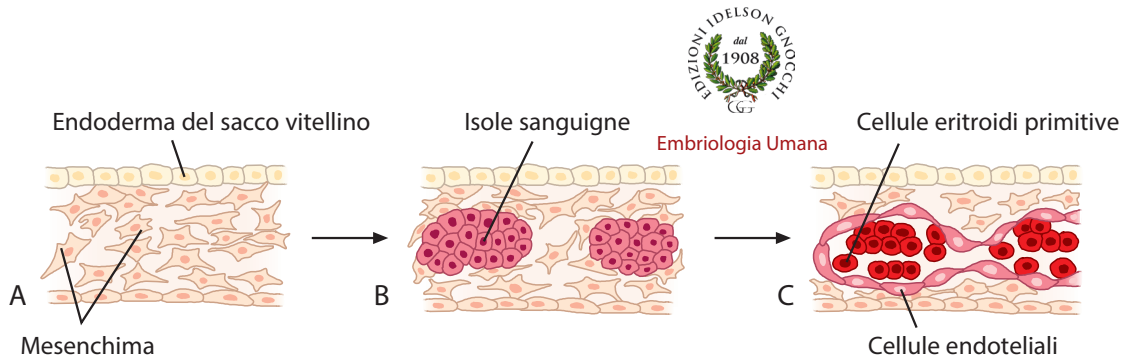
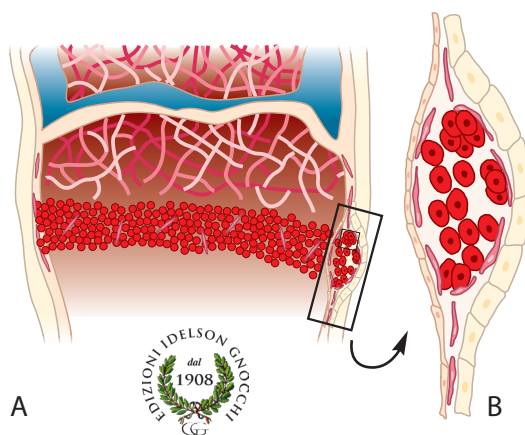


Figura 12.3 *Ipotesi classica della derivazione dell'endotelio e del sangue dalle isole sanguigne.*

Nel mesoderma del sacco vitellino (A) compaiono le isole sanguigne (B) da cui si formano l'endotelio e gli eritroblasti primitivi (C).



Embriologia Umana

Figura 12.4 *Ipotesi della derivazione dell'endotelio e del sangue da lignaggi separati.*

Nell'embrione di topo, la rete endoteliale primitiva è indipendente dai cordoni emopoietici. Dalla regione posteriore della linea primitiva migrano emangioblasti bipotenziali che danno origine alla linea angioblastica ed a quella dei precursori emopoietici prima di raggiungere il sacco vitellino. I precursori emopoietici formano un cordone compatto di cellule nella parete del sacco vitellino (A, in rosso). I precursori endoteliali, indipendentemente, formano una rete capillare (A, in rosa). Le cellule endoteliali circondano e dividono in gruppi le cellule eritroidi. Si formano così dei canali, connessi al plesso capillare primitivo, simili alle isole sanguigne (B).

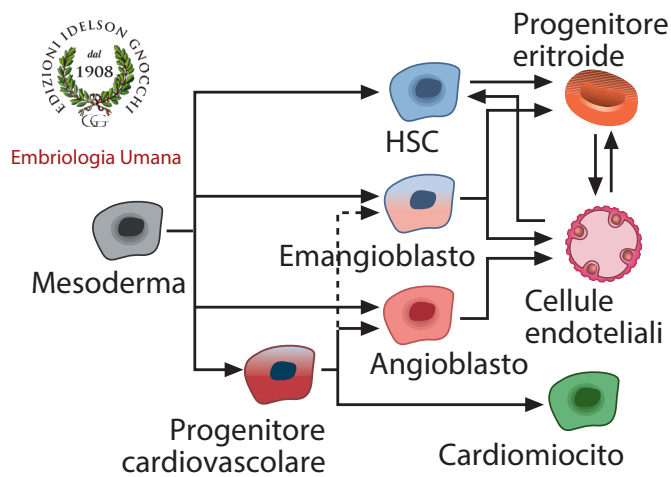


Figura 12.5 Le cellule endoteliali hanno origine da progenitori diversi.

Le cellule endoteliali possono derivare da emangioblasti o da progenitori mesenchimali multipotenti. In alcune fasi le cellule endoteliali immature possono assumere un ruolo emogenico, come descritto nel paragrafo sulla emopoiesi.

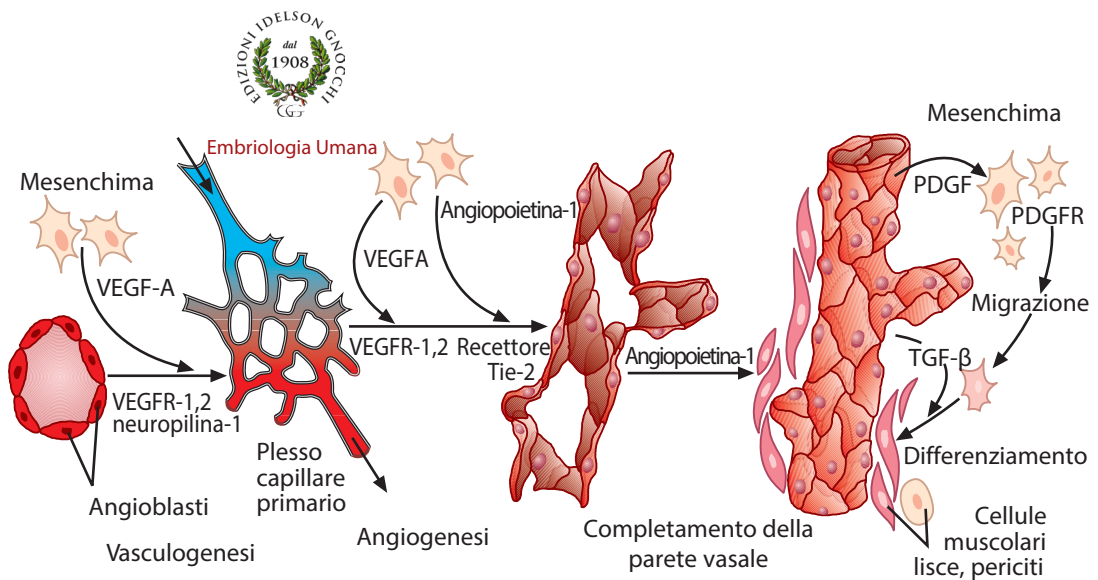


Figura 12.6 Regolazione della vasculogenesi, angiogenesi e maturazione dei vasi.

Lo schema riassume le principali interazioni nel corso della vasculogenesi, della angiogenesi e del completamento della parete vasale. La vasculogenesi richiede la segnalazione VEGF. In aggiunta al VEGF, la angiogenesi richiede l'attività della Angiopoietina, necessaria anche per stabilizzare il fenotipo endoteliale. VEGF e Angiopoietina sono prodotti dal mesenchima. Per il reclutamento e il differenziamento delle altre cellule della parete vasale, di origine mesenchimale, è richiesta l'attività del PDGF, del TGF- β e di *myocardin*, prodotti dall'endotelio.

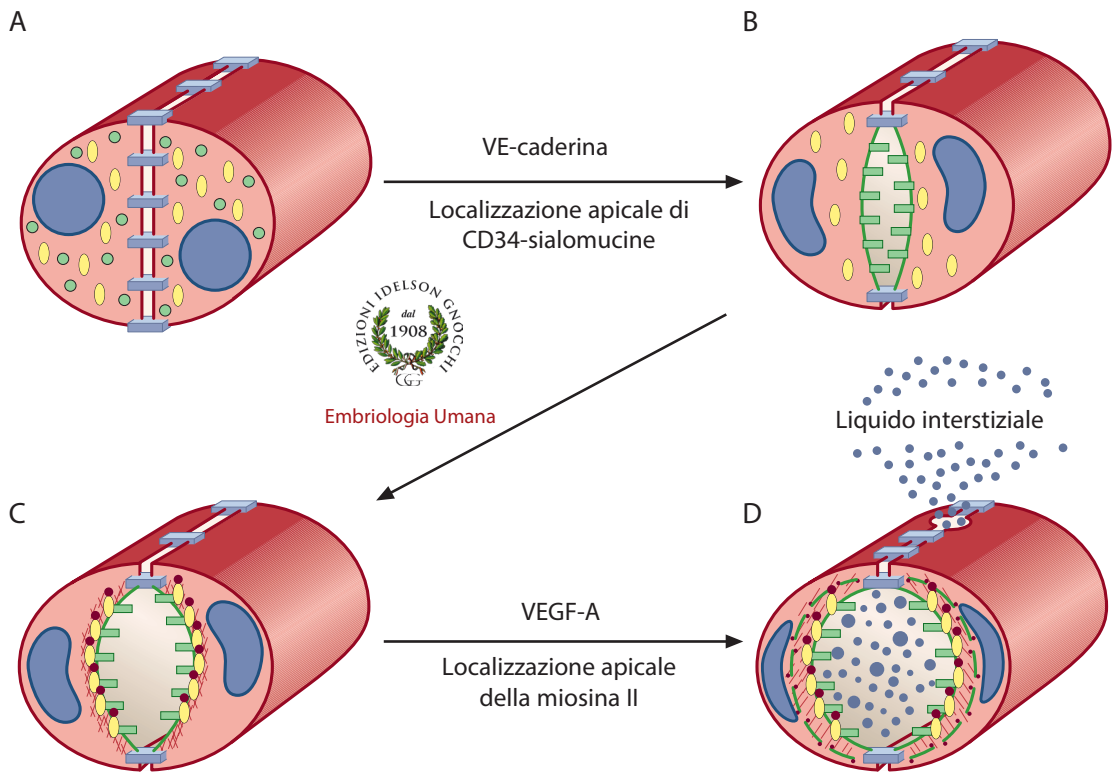


Figura 12.7 Un modello di formazione del lume nell'aorta dorsale.

A) Le cellule endoteliali sono unite mediante giunzioni. La VE-Caderina è necessaria per la localizzazione delle CD34-sialomucine nelle zone di contatto endoteliale. B) Le sialomucine hanno caratteristiche antiadesive. Le superfici apicali si separano. C) La fosforilazione di proteine rende possibile la localizzazione apicale della F-actina. D) Il VEGF-A provoca indirettamente la localizzazione apicale e l'attivazione della miosina. L'interazione actina-miosina determina il cambiamento di forma delle cellule e la formazione del lume. I liquidi interstiziali occupano il lume.

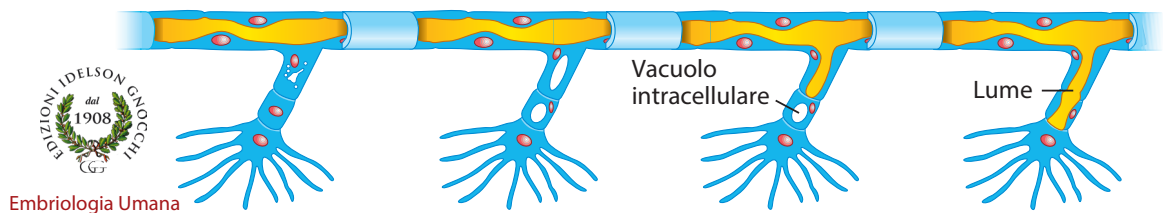


Figura 12.8 *Un modello di formazione del lume capillare.*

Nel corso della angiogenesi, nelle cellule endoteliali si formano vacuoli intracellulari che derivano dalla confluenza di vescicole di macropinocitosi. I vacuoli diventano intercellulari e costituiscono il lume capillare.

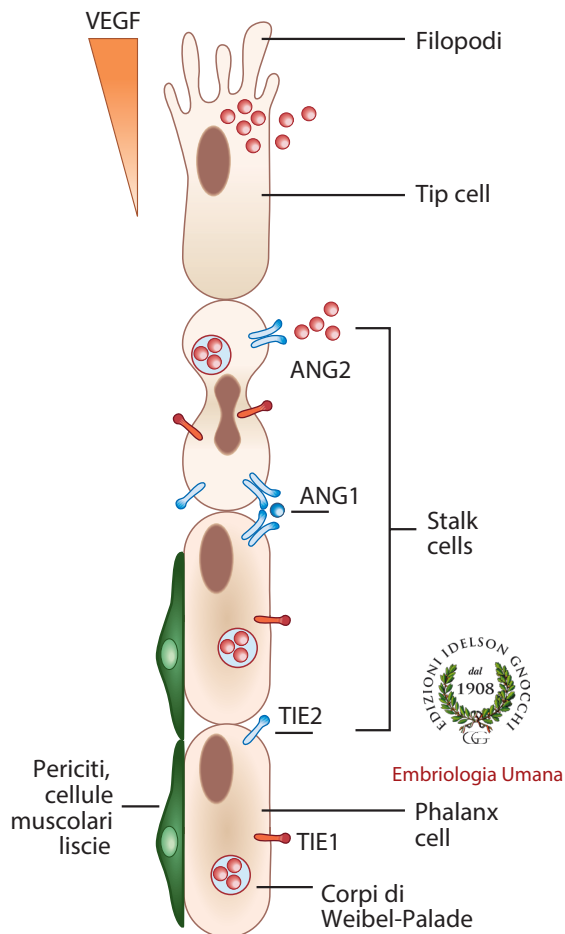
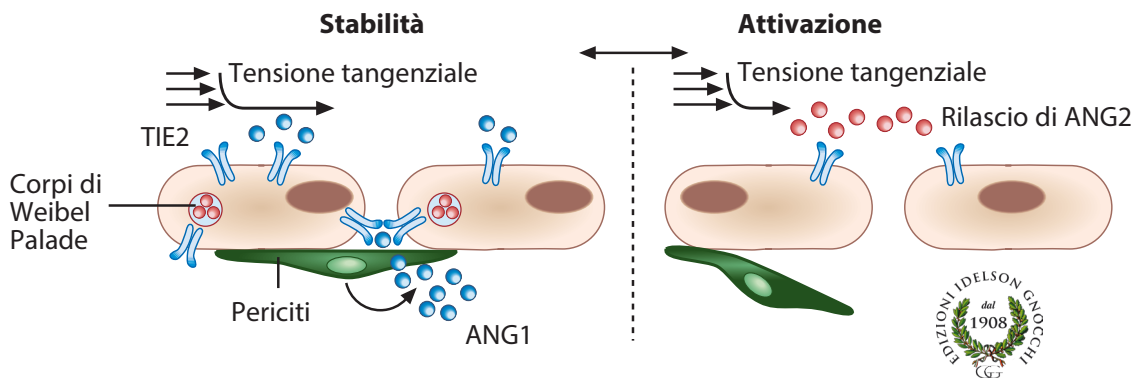


Figura 12.9 Le cellule implicate nella angiogenesi svolgono ruoli differenti.

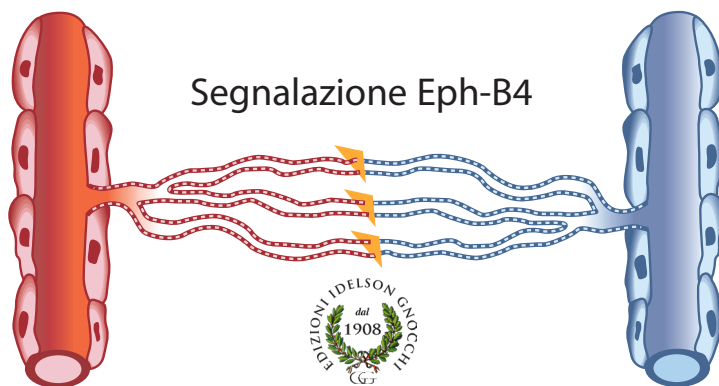
La gemmazione di nuovi vasi per angiogenesi è iniziata dalle *tip cells*, cellule migranti che seguono un gradiente di VEGF. Le *tip cells* sono seguite dalle *stalk cells*, con cui comunicano via Notch/Delta. Le *stalk cells* proliferano e differenziano in senso endoteliale. Alla base del gettone endoteliale, le *phalanx cells* diventano strettamente associate a periciti e cellule muscolari lisce e non si dividono più. Le *stalk* e le *phalanx cells* esprimono i recettori Tie1 e Tie2. La Angiopietina-1, prodotta dalle cellule periendoteliali, blocca la proliferazione e stabilizza le cellule endoteliali. Invece la Angiopietina-2, prodotta dalle cellule endoteliali, antagonizza la via Angiopietina-1/Tie2 e mantiene la proliferazione e il movimento delle *stalk cells*.



Embriologia Umana

Figura 12.10 L'angiogenesi è regolata da numerosi fattori.

I periciti stabilizzano il fenotipo endoteliale attraverso la via Ang1/Tie2. Fattori emodinamici, l'ipossia, il VEGF, possono indurre l'espressione di Ang2 o provocarne il rilascio dai corpi di Weibel-Palade. L'effetto antagonista di Ang2 sul recettore Tie2 determina l'attivazione delle cellule endoteliali.



Embriologia Umana

Figura 12.11 Segnali repulsivi stabiliscono il confine artero-venoso.

La segnalazione EphrinB2/EphB4 è necessaria per tenere separato il compartimento arterioso da quello venoso.

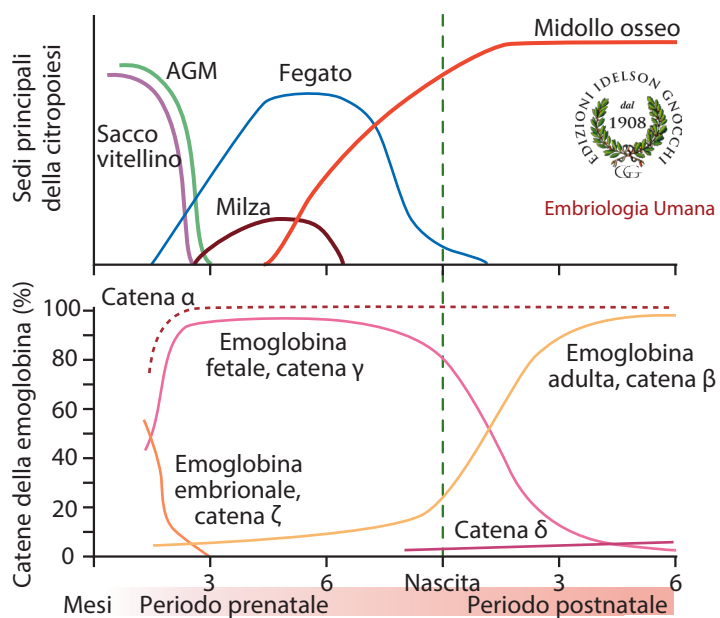


Figura 12.12 Sedi della emopoiesi e sintesi delle globine.

Nel corso dello sviluppo prenatale l'emopoiesi si svolge in territori extraembrionali e intraembrionali diversi e si susseguono diverse forme di emoglobina.

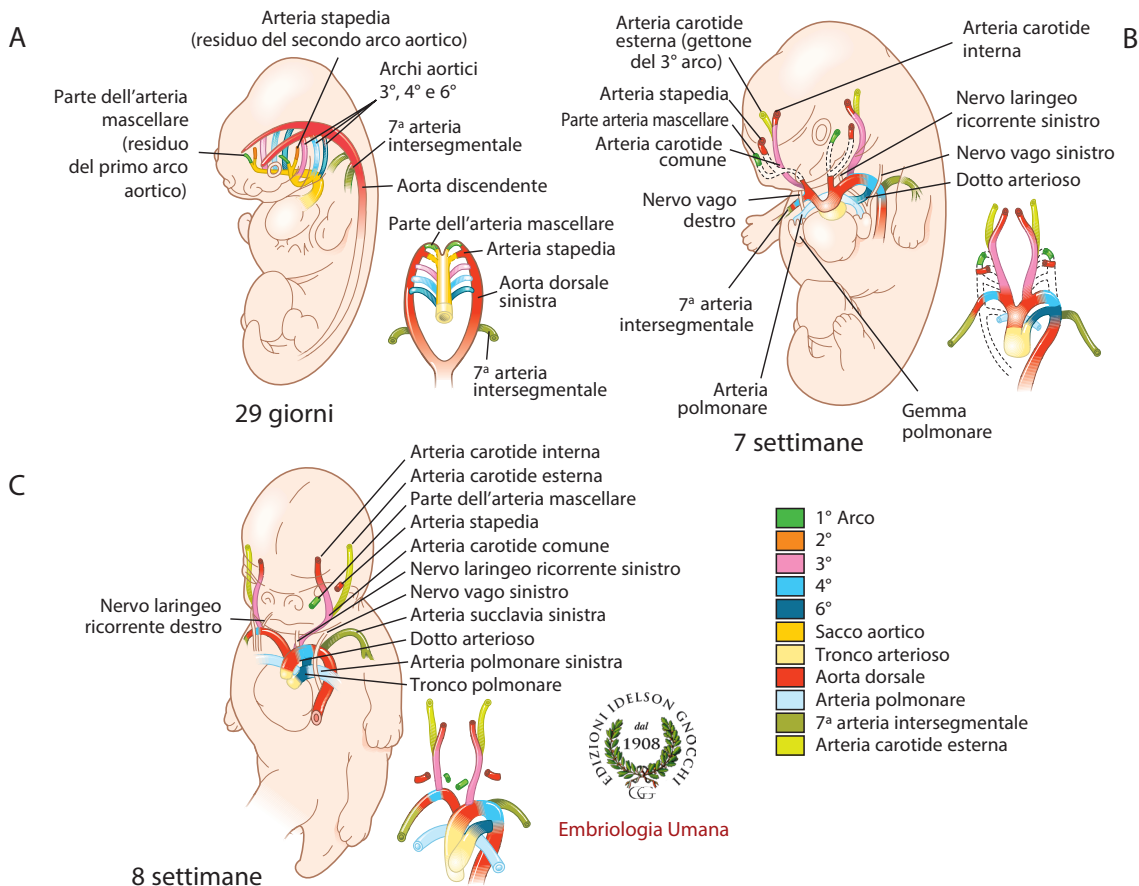


Figura 12.13 Sviluppo del sistema degli archi aortici.

A) Le cinque paia di archi aortici compaiono tra il 24° ed il 29° giorno. Quando si forma l'arco polmonare, il 1° ed il 2° sono regrediti. B) Sviluppo degli archi nel 2° mese. Le strutture che derivano dalle prime tre paia di archi aortici sono bilaterali. Il 4° ed il 6° arco hanno uno sviluppo asimmetrico. C) 8ª settimana. Si noti il decorso dei nervi laringei ricorrenti.

Tabella 12.1 Derivati degli archi e delle radici aortiche.

Origine		Destino a destra	Destino a sinistra
<div>  </div> Archi aortici	1°	Regredisce; residui nella mascellare	Regredisce; residui nella mascellare
	2°	Regredisce; residui nella ioide e nella stapedia	Regredisce; residui nella ioide e nella stapedia
	3°	Carotide comune, poi carotide interna	Carotide comune, poi carotide interna
	4°	Tratto prossimale della succlavia destra	Arco aortico
	5°	Polmonare destra (in parte)	Dotto di Botallo; polmonare sinistra (in parte)
Embriologia Umana			
Radici ventrali	1° - 2°	Carotide esterna	Carotide esterna
	3° - 4°	Carotide comune	Carotide comune
	4° - 6°	Brachiocefalica	Tratto prossimale dell'aorta
Radici dorsali	1° - 2°	Carotide interna	Carotide interna
	3° - 4°	scompare	scompare
	4° - 6°	Tratto medio della succlavia destra	Aorta discendente
	> 6°	scompare	Aorta discendente

Tabella 12.2 Principali derivati delle collaterali aortiche.

Regione	Arterie primitive	Arterie derivate
Rami dorsali intersegmentali	Intersegmentali cervicali	Vertebrali (dalle anastomosi longitudinali)
	7 ^a intersegmentale cervicale	Succlavia (tratto distale)
	Intersegmentali toraciche	Intercostali
	Intersegmentali lombari	Lombari
	5 ^a intersegmentale lombare	Iliaca comune e esterna
Rami laterali segmentali	Rami mesonefrici	Surrenali
		Renali
		Spermatica interna e/o ovarica
Rami ventrali segmentali	Vitelline	Esofagee
		Tronco celiaco
		Mesenterica superiore
		Mesenterica inferiore
	Ombelicali	Vescicali superiori
		Iliaca interna

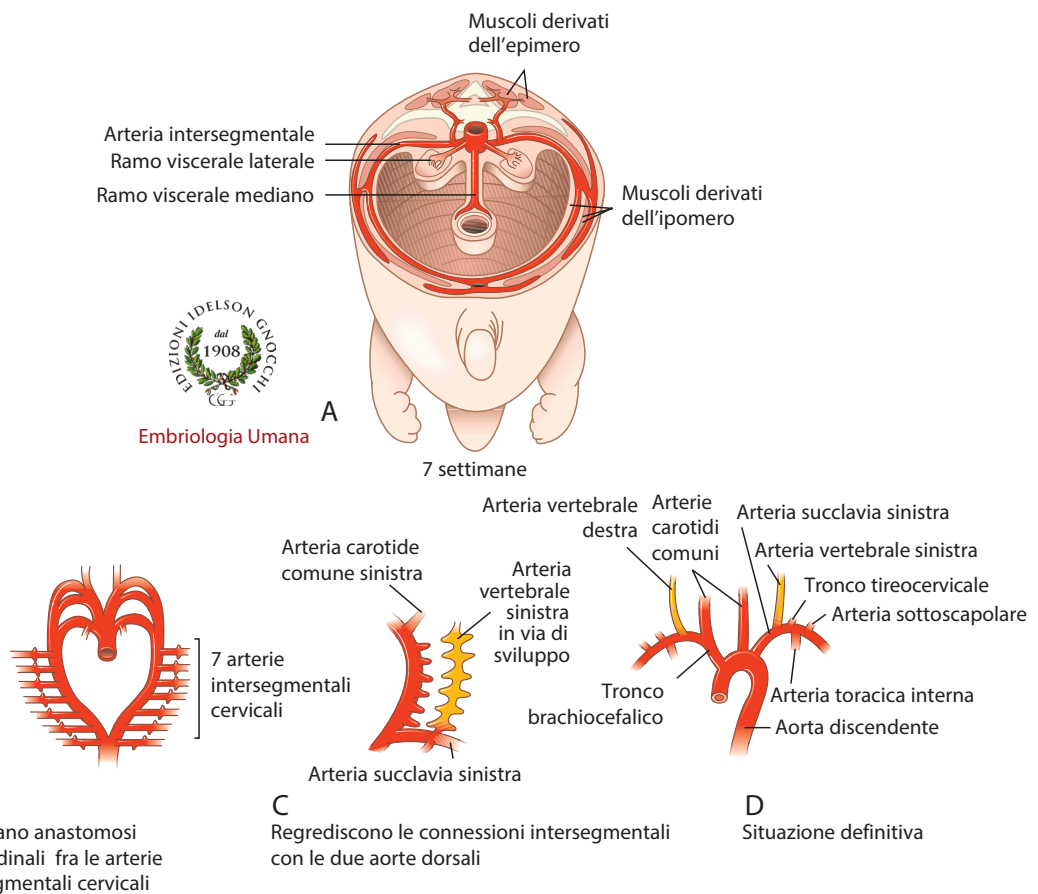


Figura 12.14 Sviluppo dei rami dorsali dell'aorta.

A) Il sistema delle arterie intersegmentali dorsali. B) C) D) Lo sviluppo dell'arteria vertebrale.

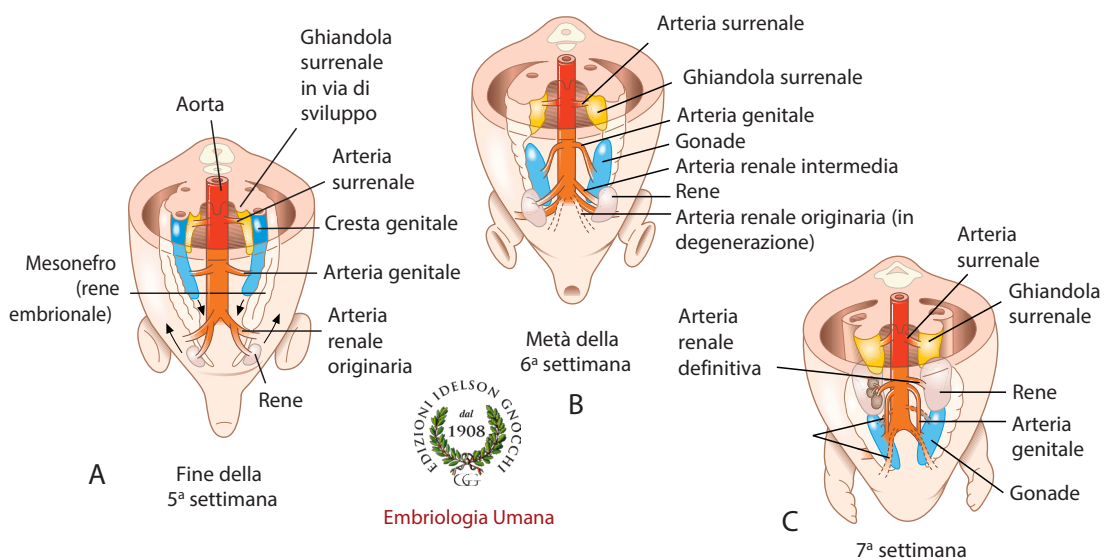


Figura 12.15 Sviluppo dei rami laterali dell'aorta addominale.

Si noti il cambiamento di posizione delle gonadi, dei metanefri e delle relative arterie.

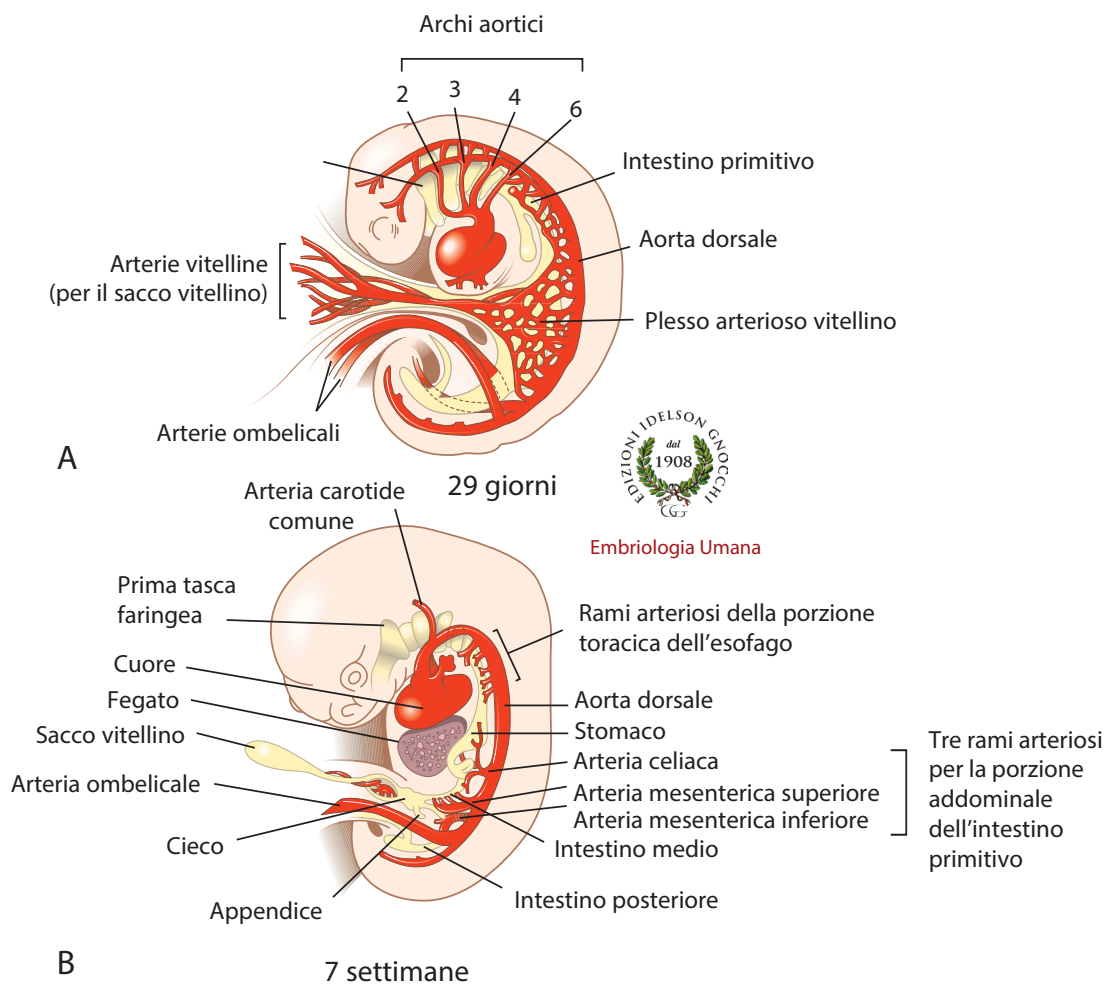
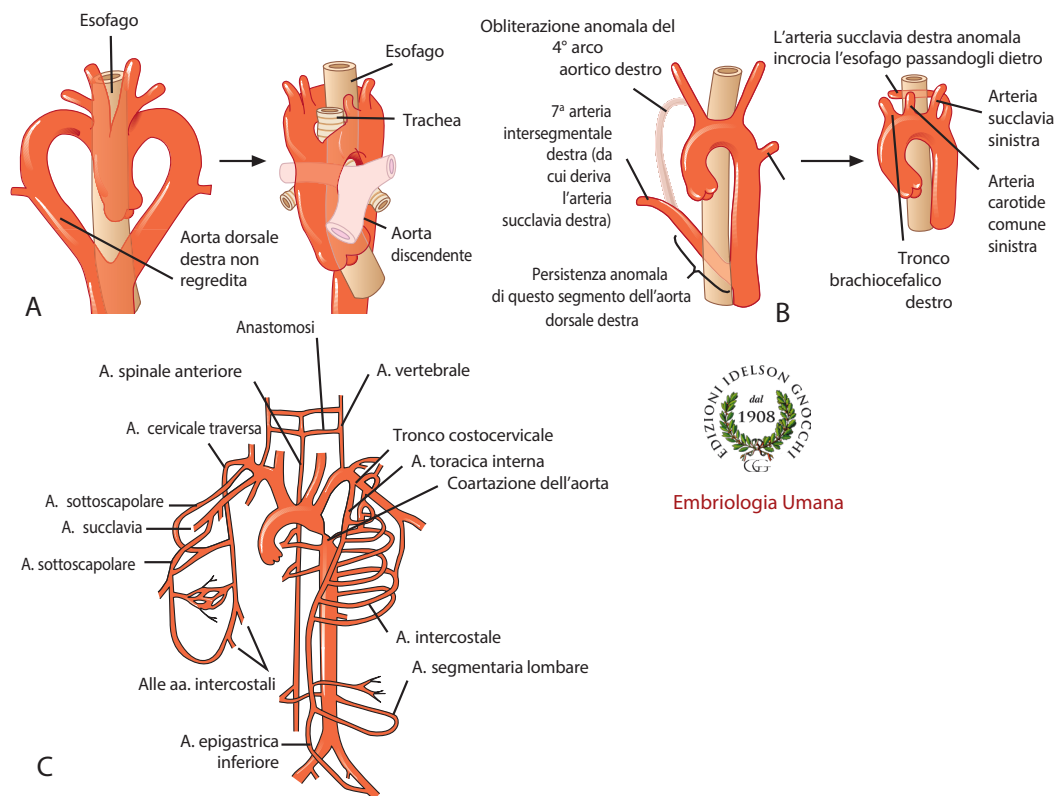


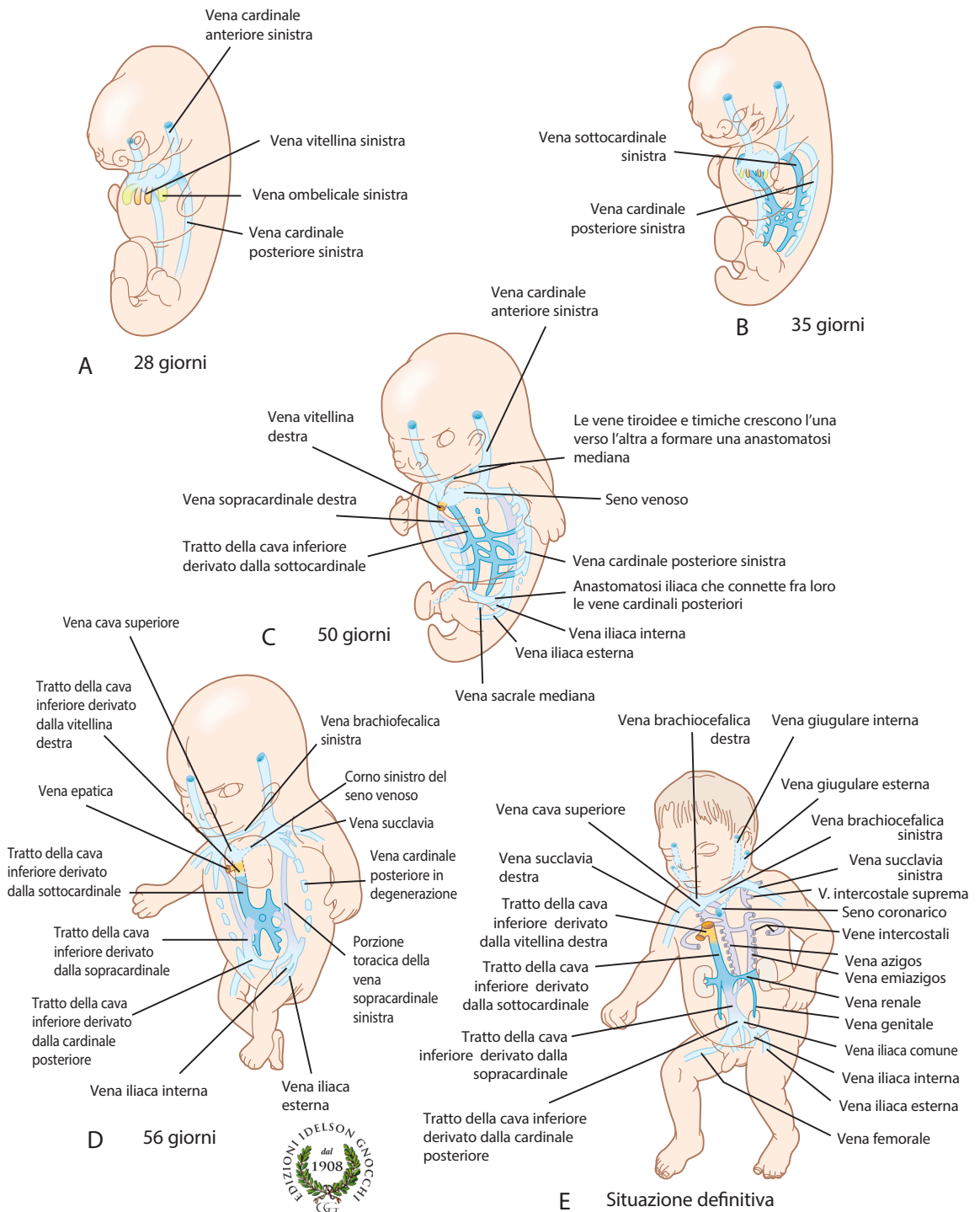
Figura 12.16 Sviluppo dei rami aortici ventrali.

A) Numerose arterie vitelline uniscono l'aorta al sacco vitellino. B) Con la regressione del sacco vitellino e lo sviluppo dell'intestino primitivo le arterie vitelline danno origine alle esofagee, alla celiaca ed alle mesenteriche.



Esempi di anomalie dello sviluppo arterioso.

A) Duplicazione dell'arco aortico. B) Succlavia destra aberrante. C) Coartazione aortica postduttale. Il tronco e gli arti inferiori ricevono il sangue attraverso collaterali.



Embrilogia Umana

Figura 12.17 Panoramica dello sviluppo del sistema venoso.

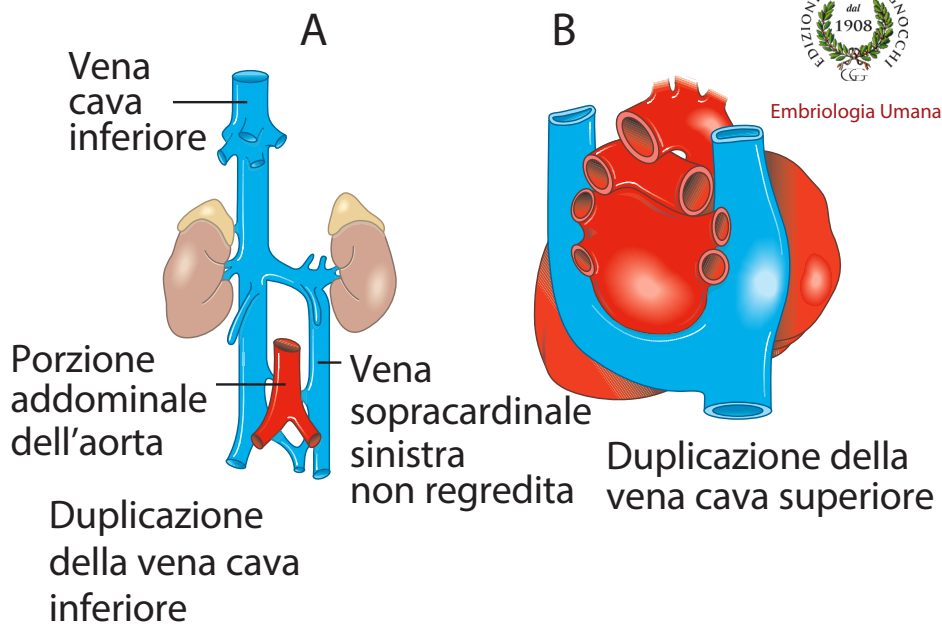
Inizialmente il sistema venoso, simmetrico, è rappresentato dalle due cardinali anteriori che raccolgono il sangue dalla testa e dalle due cardinali posteriori che raccolgono il sangue dal tronco. Le cardinali posteriori sono sostituite progressivamente dal sistema sottocardinale e sopracadinale, che hanno evoluzione asimmetrica.

Tabella 12.3 Evoluzione del sistema delle vene.

Vene primitive	Destino a destra	Destino a sinistra
Cardinali anteriori	Giugulare interna	Giugulare interna
	Cava superiore (parte)	Intercostale superiore
Cardinali comuni	Cava superiore (parte)	Seno coronarico
Cardinali posteriori	Iliaca comune (parte)	Iliaca comune (parte)
Sottocardinali	Cava inferiore (tratto epato-renale)	scompare
Sopracardinali	Cava inferiore	Emiazygos
	Iliaca comune (parte)	
	Azygos	
Vitelline	Cava inferiore (tratto sopraepatico)	scompare
	Dotto venoso	
	Porta	
	Mesenterica superiore	
Ombelicali	scompare	Legamento rotondo



Embriologia Umana



Esempi di anomalie dello sviluppo venoso.

Malformazioni venose determinate da mancata regressione della sopra-cardinale sinistra (A) e della cardinale anteriore sinistra (B).

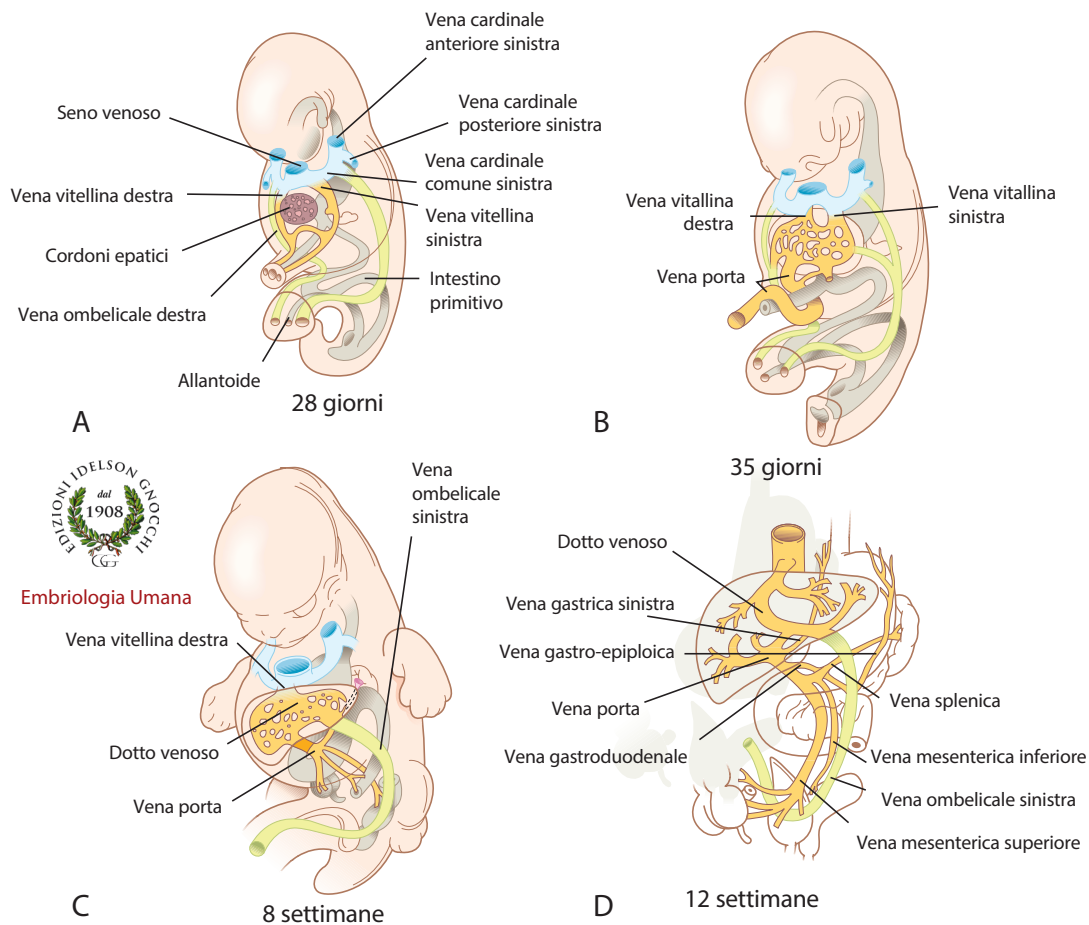
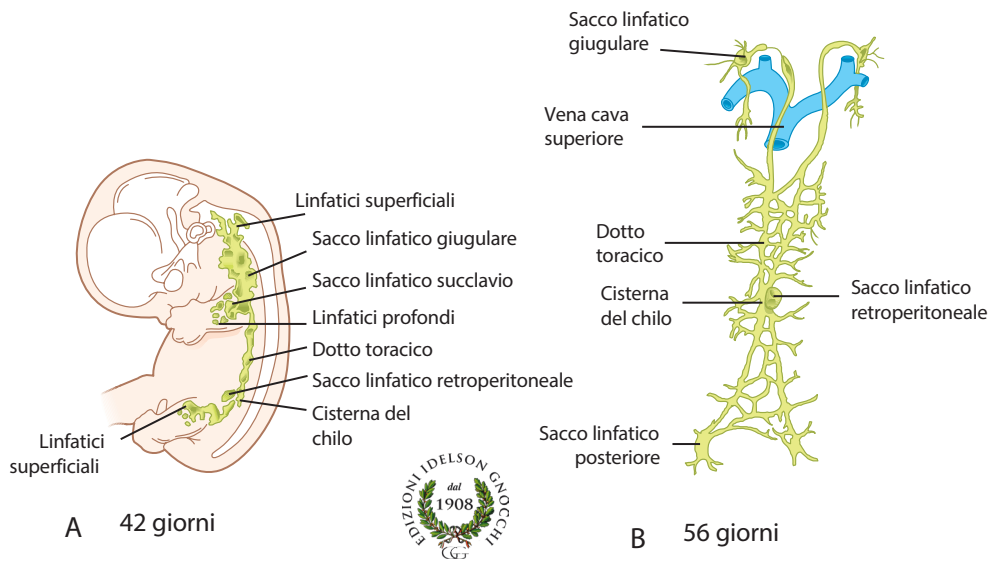
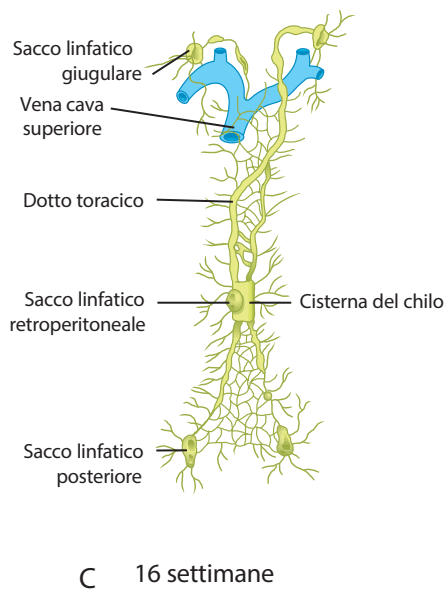


Figura 12.18 Destino delle vene vitelline e ombelicali.

Le vene vitelline formano un sistema portale che raccoglie il sangue dalla porzione addominale dell'intestino primitivo. La vena vitellina sinistra scompare, mentre la vena vitellina destra origina il tratto finale della cava inferiore. La vena ombelicale destra scompare. Quella sinistra si unisce al dotto venoso e permette il ritorno al cuore del sangue refluo dalla placenta.



Embriologia Umana



Embriologia Umana

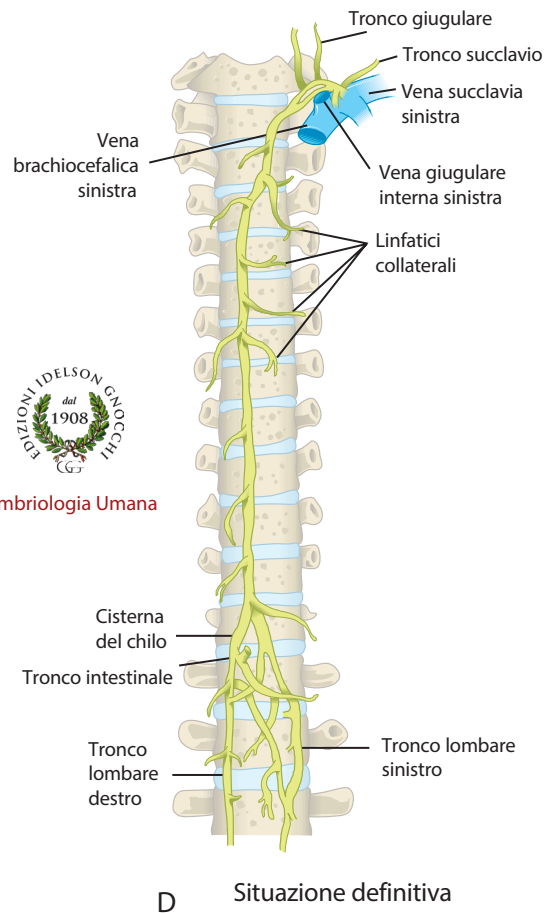


Figura 12.19 Sviluppo del sistema linfatico.

Si notino la progressiva formazione e lo sbocco del dotto toracico e del dotto linfatico di destra.

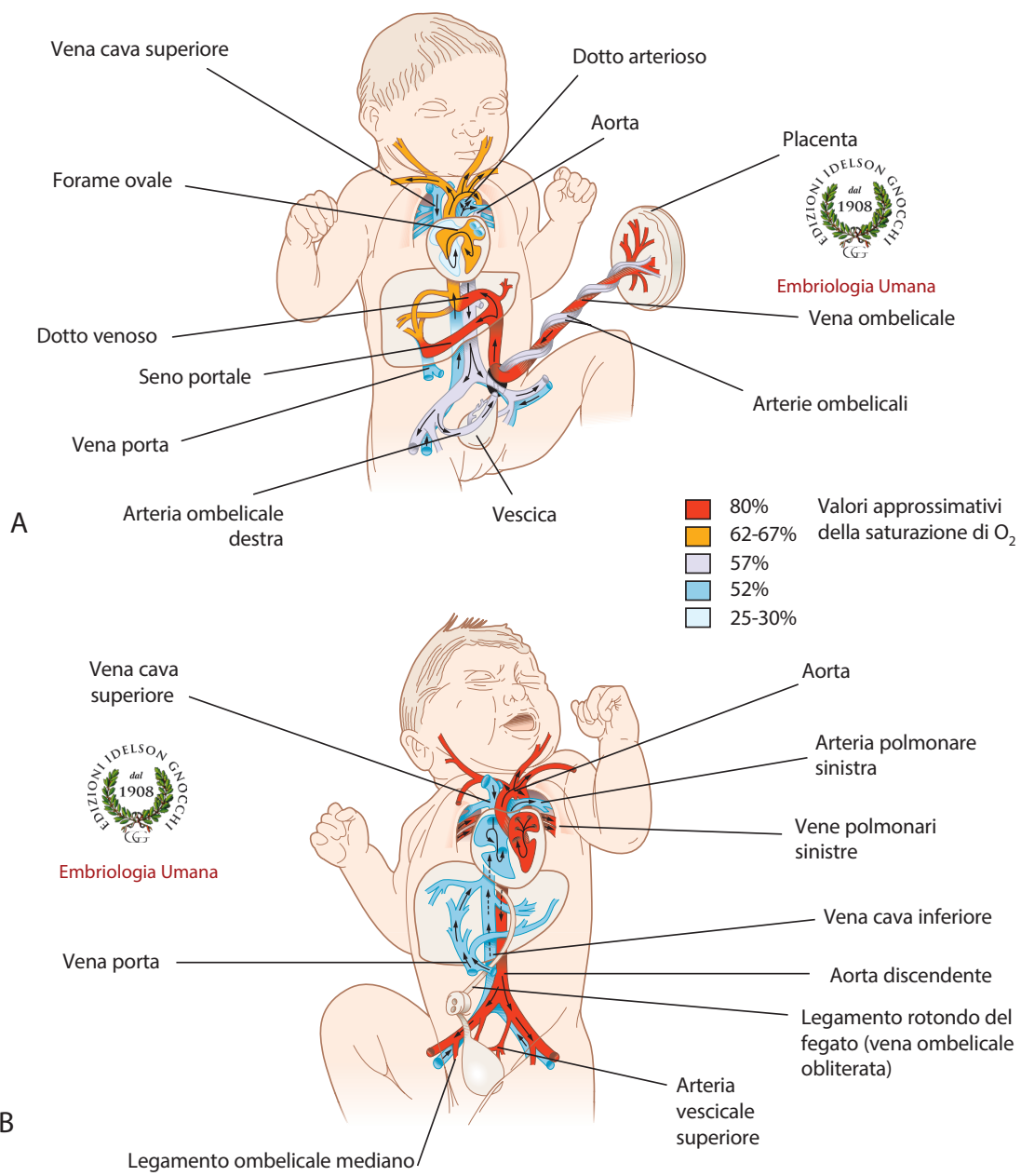


Figura 12.20 *Modifiche del circolo alla nascita.*
 Schema della circolazione sanguigna prima (A) e dopo la nascita (B).