

# I **Rozwój, zaburzenia rozwojowe i wady**

Gerd Neumann, Klaus Friese

## 1 **Rozwój zarodkowy człowieka**

Przyjmowanie leków w ciąży może prowadzić do prenatalnych zaburzeń rozwojowych, ponieważ łożysko i komórki embrionalne reagują na szkodliwe czynniki zewnętrzne. W celu zrozumienia wzajemnych związków między zaburzeniami rozwojowymi okresu prenatalnego i wobec trudności wyłaniających się przy ocenie ryzyka toksykologicznych skutków reprodukcyjnych, duże znaczenie praktyczne ma wiedza na temat prawidłowego rozwoju ludzkiego oraz na temat jego zaburzeń.

Każdy rozwój embrionalny, także w przypadku ludzi, charakteryzuje się dużą zmiennością. Dane o czasie występowania określonych etapów rozwojowych należy więc traktować jedynie jako wartości średnie. Wielkość zmienności zależy od osiągniętego poziomu rozwoju. Jako wartości orientacyjne w pierwszym i drugim miesiącu można przyjąć około  $\pm$  pół tygodnia, a dla okresu płodowego  $\pm$  jeden tydzień. Przy tym rozwój różnych organów u takich samych embrionów nie musi przebiegać jednocześnie, to znaczy, że embriony w tym samym wieku po zapłodnieniu niekoniecznie rozwijają się z taką samą prędkością. Tabela 1 zawiera prze-

gląd różnych embrionalnych i płodowych okresów rozwoju.

### 1.1 **Gametogeneza**

Gamety męskie i żeńskie podlegają w czasie swojego rozwoju podziałom i różnicowaniu komórkowemu. Podczas ich powstawania i dojrzewania liczba chromosomów zostaje zredukowana do połowy w porównaniu z normalną komórką somatyczną, tzn. z 46 (diploidalny zestaw chromosomów) do 23 (haploidalny zestaw chromosomów). Ta redukcja liczby chromosomów jest konieczna, ponieważ w przeciwnym razie połączenie gamety żeńskiej i męskiej doprowadziłoby do powstania osobnika, który posiada dwa razy tyle chromosomów, co rodzice.

#### 1.1.1 **Spermatogeneza**

Komórki macierzyste biorące udział w spermatogenezie nazywane są spermatogoniami. W 5.–6. tygodniu po początku spermatogonia wchłaniane są razem z komórkami Sertoliego do embrionalnych jąder i pozostają tam aż do czasu dojrzewania płciowego. Dopiero po uzyskaniu dojrzałości płciowej spermatogonia wstępują w fazę rozmnażania mitotycznego. Spermatogeneza obejmuje następujące fazy:

## 4 A: Leki w ciąży

Tabela 1 Embrionalne i płodowe cykle rozwojowe (według [61]).

Cykl	Czas występowania	Procesy biologiczne	Zaburzenia rozwojowe
Gametogeneza	przed poczęciem	Rozwój gamet męskich i żeńskich	Aberracje chromosomowe (np. trisomia 21 pary)
Blastogeneza	0.–18. dzień	Pierwszy podział zygoty, rozwój blastuli, różnicowanie w embrioblaście i trofoblaście	Obumarcie zarodka; symetryczne i asymetryczne wady rozwojowe
Embriogeneza	19. dzień – 8. tydzień	Tworzenie organów i ich układów, różnicowanie organów; przyłączenie do macznego krwiobiegu, powstanie łożyska	Wady pojedyncze, np. dysrafie, anomalia w budowie serca i naczyń krwionośnych; uszkodzenia po infekcjach wirusowych, np. embriopatia poróżyczkowa
Fetogeneza	9. tydzień – poród	Dalszy wzrost, zakończenie różnicowania organów, dojrzewanie	Uszkodzenia przez infekcje, np. przez krętki, toksoplazmy; <i>Morbus haemolyticus neonatorum</i> (choroba hemolityczna noworodka)

- faza podziałów,
- faza wzrostu,
- faza dojrzewania.

Ogólnie spermatogeneza przebiega 4-stopniowo (ryc. 1a):

1. Spermatogonia (diploid: 23 pary homologicznych chromosomów);
2. Spermatocyty pierwszego rzędu (4 chromatydy);
3. Spermatocyty drugiego rzędu (2 chromatydy);
4. Spermatozoidy (1 chromatyda tworzy chromosom).

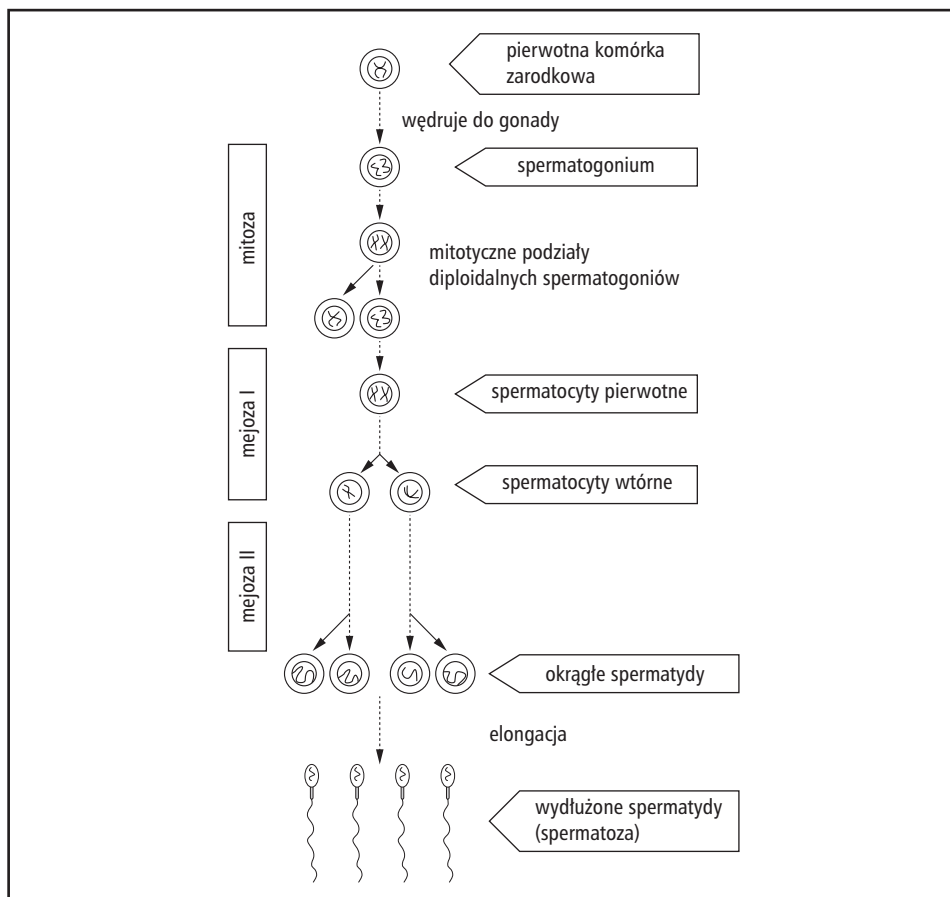
Dalsze różnicowanie spermatozoidów (spermiogeneza) prowadzi do powstania dojrzałych, zdolnych do zapłodnienia plemników.

Podczas spermatogenezy z jednej komórki macierzystej (spermatogonium)

powstają 4 jednakowe komórki (plemnik); z tego 50% to plemniki męskie (chromosomy Y), a kolejne 50% to plemniki żeńskie (chromosomy X). Rozwój ze spermatogonium do plemnika trwa u ludzi 64 dni.

### 1.1.2 Oogeneza

Pierwotne komórki zarodkowe w 5. tygodniu różnicują się w embrionie żeńskim w oogonia, które podlegają następnie mitotycznym fazom rozmnażania. Około 4–7 (–10) mln oogoniów różnicuje się między 3. a 7. miesiącem do pierwotnych oocytów, które po replikacji swojego DNA wchodzi w pierwsze podziały mejotyczne (ryc. 1b). Wszystkie oogonia i większość pierwotnych oocytów w dalszej części rozwoju płodowego ulegają atrezji. Pozo-



Ryc. 1a Schematyczne przedstawienie spermatogenezy u człowieka (według [82a]).

stałe (400 000–) 700 000– 1 000 000(–2 000 000) oocytów pierwotnych (dane liczbowe mocno się tutaj różnią) razem z otaczającymi je komórkami nabłonkowymi wytwarzają jajnikowy pęcherzyk pierwotny. Do czasu dojrzałości płciowej liczba oocytów pierwotnych zmniejsza się dalej do ok. 40 000. W ciągu następnych lat, do okresu menopauzy, około 400 z nich kończy swoje dojrzewanie w ramach cyklu miesięcznego. Powstają przy tym oocyty wtórne i pierwsze ciało kierunkowe. Bezpośrednio po tym

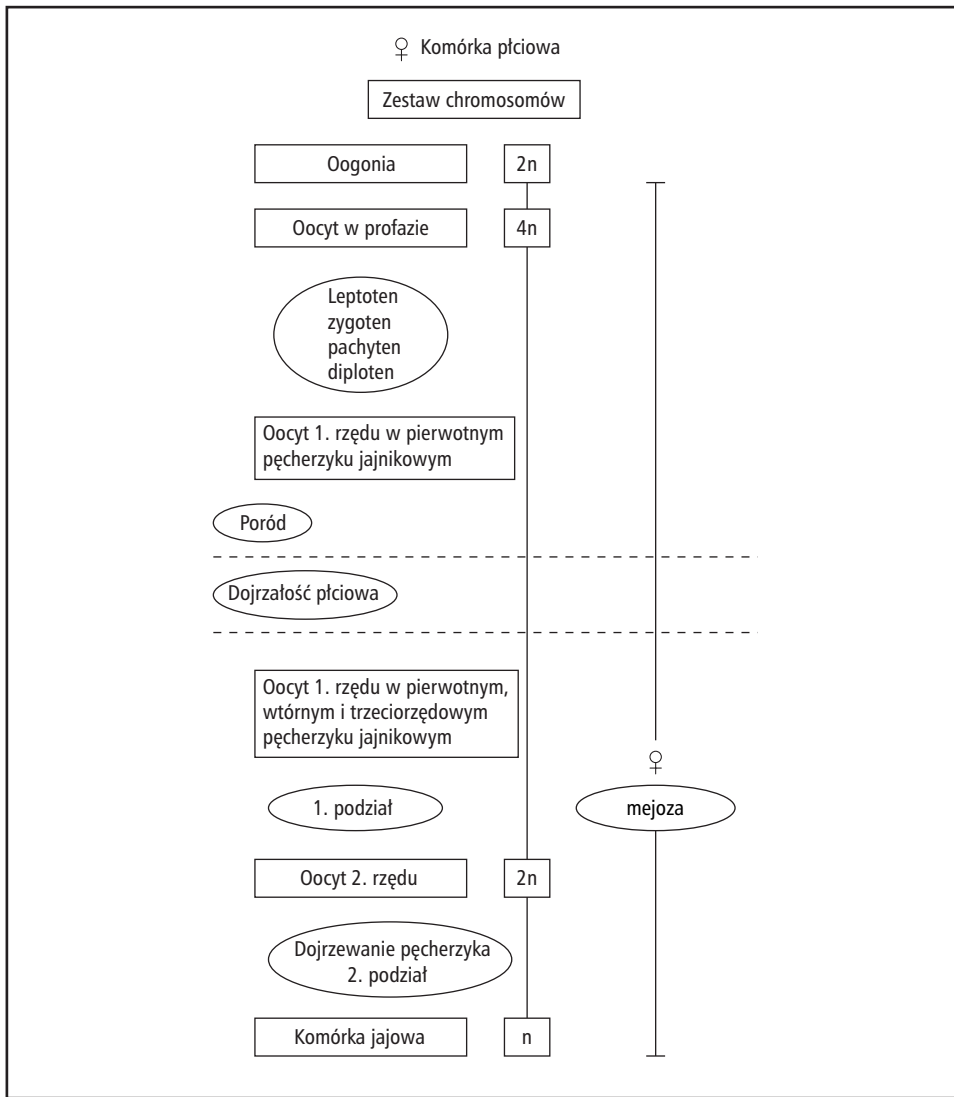
rozpoczyna się drugi podział mejotyczny, jednak zostaje on zakończony jedynie w przypadku zapłodnienia komórki jajowej. Każda komórka jajowa jako chromosom płciowy zawiera zawsze tylko chromosom X.

## 1.2 Blastogeneza

### 1.2.1 Pierwszy tydzień rozwoju

Zapłodnienie komórki jajowej u człowieka zachodzi w bańce (*Pars anularis*)

## 6 A: Leki w ciąży



Ryc. 1b Chronologiczny przebieg kobiecego rozwoju płciowego (według [80a]).

jajowodu i jest możliwe jedynie w okresie 12–24 godzin po owulacji. Zygota powstała w wyniku zapłodnienia rozwija się dalej poprzez mitotyczne podziały komórkowe (ryc. 2). Po osiągnięciu przez zygotę stadium 2-komórkowego,

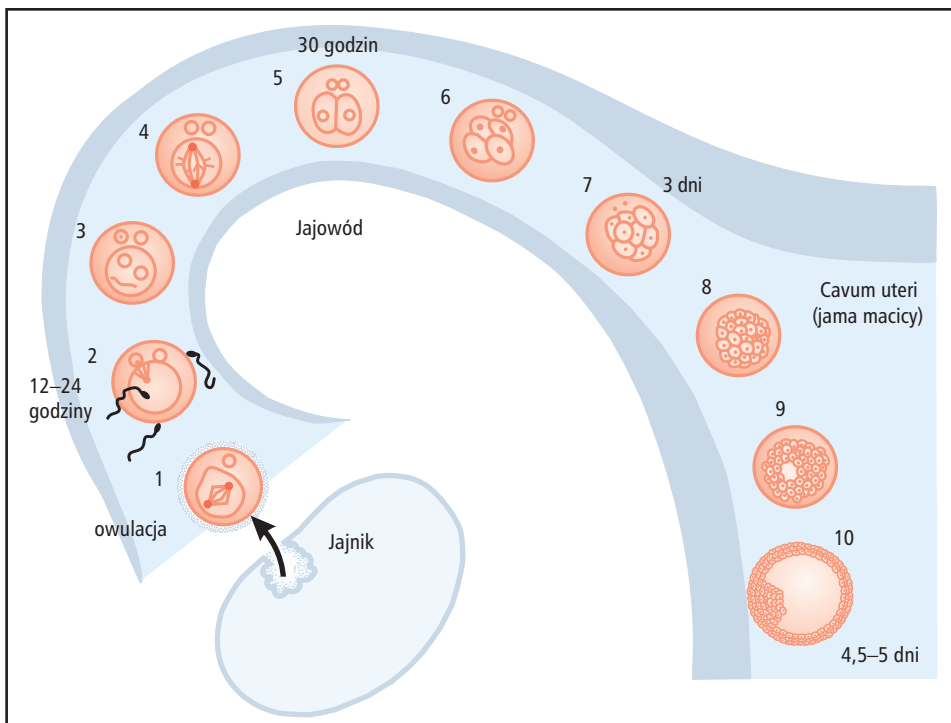
podlega ona kolejnym podziałom mitotycznym, dzięki czemu dalej wzrasta liczba komórek. Komórki stają się z każdym podziałem mniejsze. Nazywane są one blastomerami. Około 3 dni po zapłodnieniu zygota osiąga stadium 16-ko-

mórkowe i wygląda jak owoc morwy (morula). Morula rozwija się z zygoty podczas jej wędrówki z jajowodu do macicy. W czasie rozwoju znika *Corona radiata* (wieniec promienisty) pozostały z wcześniejszej komórki jajowej, a następnie także *Zona pellucida* (osłonka przejrzysta). Zadaniem osłonki przejrzystej wydaje się być utrzymanie razem pierwszych komórek (blasto-

merów), żeby zapobiec zbyt wczesnemu zagnieżdżeniu się zarodka w ścianie jajowodu. Z moruli tworzy się blastocysta. Składa się ona z:

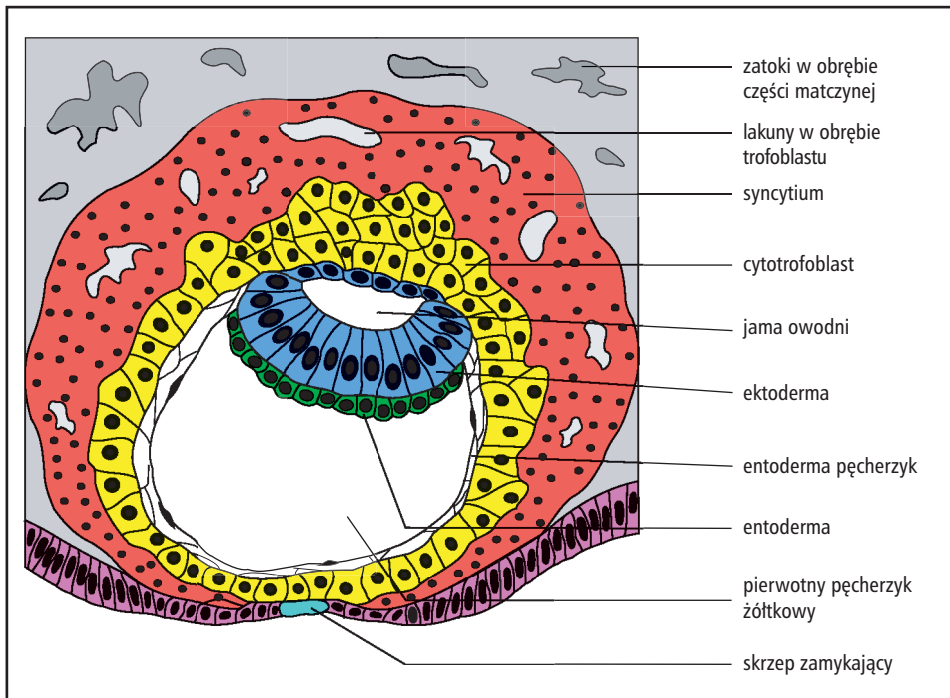
- trofoblastu
- embrioblastu
- pola zarodkowego.

Blastocysta jest gotowa do implantacji, tzn. że ma zdolność zagnieżdżenia się



Ryc. 2 Owulacja, zapłodnienie, rozwój embrionalny i transport w jajniku po owulacji [50].

- 1) Wyparcie oocyty z 1. ciałkiem biegunowym i wrzuceniem w 2. metafazie.
- 2) Penetracja oocyty przez plemniki, powstanie 2. ciałka biegunowego.
- 3) Uformowanie przedjądrza męskiego i żeńskiego, ogonek plemnika w cytoplazmie oocytów.
- 4) Wrzucenie w metafazie 1. podziału.
- 5) Stadium dwukomórkowe.
- 6) Stadium czterokomórkowe.
- 7) Stadium ośmiokomórkowe.
- 8) Morula.
- 9) Blastocysta we wczesnej fazie 1. podziału.
- 10) Blastocysta w stadium implantacji.



Ryc. 3a Blastocysta w drugim tygodniu ciąży (opracowanie: Mann, 1. Klinika Uniwersytecka dla Kobiet, Monachium).

w endometrium. Implantacja rozpoczyna się około 6–7 dni po owulacji.

## 1.2.2 Drugi tydzień rozwoju

W drugim tygodniu rozwoju blastocysta wnika w endometrium i powoduje całkowitą implantację śródmiaższową. Po zakończonej implantacji na młodej blastocyste widoczne są 4 struktury (ryc. 3a).

### 1.2.2.1 Trofoblast

Trofoblast tworzy wewnętrzną, aktywnie proliferującą warstwę, cytotrofoblast, oraz zewnętrzną, wielojądrzastą warstwę, syncytiotrofoblast.

### 1.2.2.2 Embrioblast

Komórki embrioblastu tworzą warstwę entodermii i ektodermii.

### 1.2.2.3 Jama owodni

Ponad ektoderma w szczelinie między trofoblastem a ektoderma dochodzi do wytworzenia jamy owodni.

### 1.2.2.4 Pierwotny pęcherzyk żółtkowy

Komórki entodermii wyściełają jamę blastocysty i w ten sposób tworzą pierwotny pęcherzyk żółtkowy.