

## Από το ωχρό σωματίο στην προγεστερόνη

Σ.Ι. Μανταλενάκης

Η ωοθήκη περιγράφεται για πρώτη φορά τον 4ο αιώνα π.Χ. από τον Έλληνα ανατόμο Ηρόφιλο από τη Χαλκηδόνα (εικόνα 1), έναν από τους ιδρυτές της Ιατρικής Σχολής της Αλεξάνδρειας, που της δίνει το όνομα «θηλυκός όρχις». Μερικούς αιώνες αργότερα, ο Σωρανός ο Εφέσιος (98-138 μ.Χ.), πατέρας της Μαιευτικής και Γυναικολογίας, ονομάζει τις ωοθήκες «διδύμους». Η ωοθήκη περιγράφεται ξανά περίπου δέκα έξι αιώνες αργότερα, κατά τον 17ο αιώνα. Ο διάσημος Ιταλός επιστήμονας Marcello Malpighi (1628-1694), Καθηγητής του Πανεπιστημίου της Bologna και πατέρας της μικροσκοπικής ανατομίας (εικόνα 2), διαπιστώνει την ανατομική ύπαρξη του ωχρού σωματίου (corpus luteum) και επισημαίνει τον πιθανό ρόλο του στην αναπαραγωγή. Λίγο νωρίτερα, η ύπαρξη της ωοθήκης είχε περιγραφεί ως υποκίτρινος σχηματισμός από τον μεγάλο Φλαμανδό ανατόμο Andreas Vesalius. Στο μοναδικό -για την εποχή εκείνη- σύγγραμμά του “De humani corpora fabrica”, ως το 1543 χαρακτηρίζει το ωοθυλάκιο ως «επιδιδυμίδα του γυναικείου όρχι». Ο τελευταίος, σε ανατομή μιας 18χρονης κοπέλας το 1553 στις Βρυξέλες, αρχίζει την περιγραφή του αναφορικά με την ωοθήκη, λέγοντας ότι με τη συμπίεσή της εκρέει ένα θαυμαστό λευκό -και κάποιες φορές κιτρινωπό- υγρό σε μορφή πίδακα.

Αυτός όμως που περιέγραψε λεπτομερώς την εποχή εκείνη την ανατομία της ωοθήκης (εικόνα 3) και των ωαγωγών ήταν ο Regnier de Graaf (1641-1673) (εικόνα 4), το 1672 σε μια ενδιαφέρουσα δημοσίευσή του με πολυάριθμες εικόνες και πίνακες, “De Mulierum Organis Generationi Inservientibus”<sup>1</sup>. Ο προαναφερθείς Ολλανδός ιατρός περιγράφει λεπτομερώς το ωοθυλάκιο και συσχετίζει το ωχρό σωματίο με την αναπαραγωγική λειτουργία, λανθασμένα όμως υποστηρίζει ότι αυτό αποτελεί το ωάριο. Λάθος το οποίο διορθώθηκε πολύ αργότερα, το 1827 από τον Carl von Baer που ανακάλυψε το ωάριο των θηλαστικών. Επίσης, πρέπει να αναφερθεί ότι ο μεγάλος φυσιολόγος Albrecht von Haller (1708-1777) τίμησε τον De Graaf προτείνοντας το όνομα «γγρααφιανά» για την ονομασία των ωοθυλακίων. Οι μεγάλοι ανατόμοι Andreas Vesalius (1514-1564), Gabriele Fallopius (1523-1562), αλλά και ο διάδοχος του τελευταίου στην έδρα της ανατομίας του Πανεπιστημίου της Padova, Geronimo Fabricius (1537-1619), χρησιμοποιούσαν για την ωοθήκη το όνομα «γυναικείος όρχις». Τον όρο ovarium τον χρησιμοποίησε ο Fabricius μόνο για την ωοθήκη της όρνιθας, ενώ στο σύγγραμμά του “De formatu foetu”

Αλληλογραφία:  
Σ.Ι. Μανταλενάκης  
Μητροπόλεως 38  
54623 Θεσσαλονίκη  
Τηλ./Fax: 2310 231433  
E-mail: sergmant@otenet.gr  
Κατατέθηκε: 10/5/07  
Εγκρίθηκε: 30/6/07



**Εικόνα 1.** Ηρόφιλος ο Χαλκηδόνιος (4ος π.Χ. αιώνας).



**Εικόνα 2.** Marcello Malpighi (1628-1694)



**Εικόνα 3.** Απεικόνιση ωοθήκης (1672).



**Εικόνα 4.** Regnier de Graaf (1641-1673).



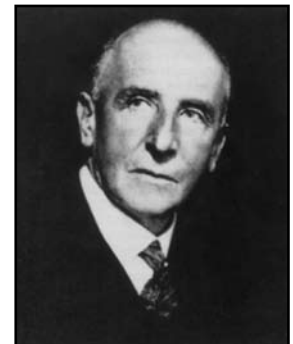
**Εικόνα 5.** Ludwig Fraenkel (1870-1953).



**Εικόνα 6.** Vilhelm Magnus (1871-1929).



**Εικόνα 7.** Δημοσίευση Fraenkel (1903).



**Εικόνα 8.** Robert Meyer (1864-1947).

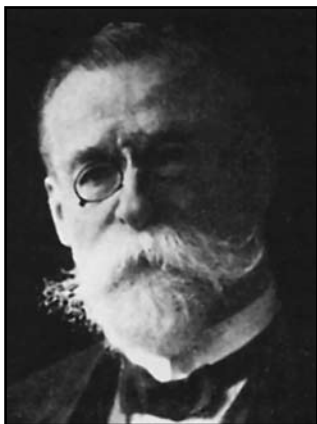
(1604) περιλαμβάνει μια απεικόνιση ωοθυλακίου γουρούνας, την πρώτη για την σύγχρονη εποχή.

Παρόλα αυτά, χρειάστηκαν ακόμη άλλοι τρεις αιώνες, έως τις αρχές του αιώνα που μόλις τέλειωσε, για την πλήρη μακροσκοπική και μικροσκοπική περιγραφή του βασικού αυτού μικτού αδένου της γυναικείας αναπαραγωγής, ο οποίος πήρε τελικά το όνομα «ωοθήκη» (ovarium, ovarium, ovary, ovarien). Το 1863 ο διάσημος Γερμανός βιολόγος Edward Pflüger μελέτησε τον μηχανισμό της εμμηνορροσίας και, συσχετίζοντας τα ευρήματα, υποστήριξε ότι στη θέση του ραγέντος ωοθυλακίου αναπτύσσεται το ωχρό σωματίο.

Επίσης, το 1898 ο Γάλλος ερευνητής από το Νανσύ Louis-Auguste Prenan ανακοίνωσε ότι το ωχρό σωματίο αποτελούσε αδένου με εσωτερική έκκριση και αναφέρεται στην πιθανή θεραπευτική του δράση στο “La valeur morphologique du corps jaune. Son action physiologique et therapeutique possi-

ble” («Η μορφολογική αξία του ωχρού σωματίου. Η φυσιολογική του δράση και η πιθανή θεραπευτική του»<sup>2</sup>. Το 1901 ο Ludwig Fraenkel (1870-1953) (εικόνα 5), μαζί με τον Cohn στη Γερμανία<sup>4</sup>, και ο Vilhelm Magnus (1871-1929) (εικόνα 6) στη Νορβηγία, δουλεύοντας ανεξάρτητα, απέδειξαν ότι τα ωχρά σωματίδια υποστηρίζουν την εξέλιξη της εγκυμοσύνης και ότι η εξαίρεσή τους στους κονίκλους οδηγεί στην αποβολή ή την απορρόφηση των εμβryών.

Ο Magnus τονίζει ότι η εξαίρεση των ωχρών σωματιών δεν οδηγεί στην ατροφία της μήτρας, γεγονός που του επιτρέπει να συμπεράνει ότι από την ωοθήκη εκκρίνεται, εκτός από τα οιστρογόνα, και άλλη ορμόνη. Το 1903 ο Fraenkel σε μια πολύ ενδιαφέρουσα δημοσίευση (εικόνα 7) παρουσιάζει τα αποτελέσματα από τη χορήγηση αποξηραμένου εκχυλίσματος ωοθήκης σε ασθενείς περιεμηνοπαυσιακής περιόδου. Το 1905 οι Marshall και Jolly



Εικόνα 9. Carl Ruge (1846-1926).



Εικόνα 10. Robert Schröder (1884-1959).



Εικόνα 11. H. Knaus (1892-1970).

κατηγορηματικά δηλώνουν ότι η ωοθήκη αποτελεί όργανο έσω έκκρισης, το οποίο προκαλεί την εμμηνορρουσία στη γυναίκα και τον οργασμό στα ζώα. Επίσης, το ωχρό σωματίο παράγει περαιτέρω έκκριση, πρωταρχικής σημασίας για την εμφύτευση και την ανάπτυξη του εμβρύου: “Contribution to the physiology of mammalian reproduction. II. The ovary as an organ of internal secretion” («Συμβολή στη φυσιολογία της αναπαραγωγής των θηλαστικών. II. Η ωοθήκη ως όργανο έσω έκκρισης»).

Το 1908, στη Βιέννη, οι Hitschmann και Adler έδειξαν ότι οι ιστολογικές μεταβολές του ενδομητρίου κατά τη διάρκεια του γεννητικού κύκλου της γυναίκας σχετίζονται άμεσα με τις αλλαγές που συμβαίνουν στην ωοθήκη. Το 1909, οι Γάλλοι Paul Bouin και Paul Ancel δημοσιεύουν ενδιαφέρουσες πειραματικές αποδείξεις για τη φυσιολογική δράση του ωχρού σωματίου πάνω στη μήτρα. Μετά το 1910 δεν υπήρχε καμιά αμφιβολία σχετικά με την ύπαρξη ορμονών που εκκρίνονταν από τις γονάδες, χωρίς όμως να υπάρχει σαφής πειραματική απόδειξη: “Sur la fonction de corps jaune. Action du corps jaune vrai sur l’utérus” («Επί της λειτουργίας του ωχρού σωματίου. Πραγματική δράση του

ωχρού σωματίου επί της μήτρας»)<sup>3</sup>.

Λίγο αργότερα, το 1911, με το θέμα ασχολήθηκαν οι Γερμανοί καθηγητές της γυναικολογίας Robert Meyer (1864-1947) (εικόνα 8) και Carl Ruge (1846-1926) (εικόνα 9), ενώ τους ακολούθησε ο Robert Schröder (1884-1959) (εικόνα 10), με δυο δημοσιεύσεις το 1913 και το 1915. Όλες οι προαναφερθείσες μελέτες συνέβαλαν αποφασιστικά για τη διεκρίση της βιολογικής δράσης της προγεστερόνης, που τη συσχέτισαν, κατά απόλυτο τρόπο, τόσο με τις μακροσκοπικές όσο και με τις μικροσκοπικές μεταβολές της ωοθήκης, σε σχέση με εκείνες του ενδομητρίου. Μεταξύ των ετών 1911 και 1918 διάφοροι ερευνητές στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ προσπάθησαν να παράγουν εκχυλίσματα ωοθηκών με την τεχνική της διάλυσης των λιπιδίων, χωρίς ικανοποιητικά αποτελέσματα. Αυτό έμελλε να επιτευχθεί δέκα χρόνια αργότερα.

Ήδη από τις αρχές του 20ου αιώνα, ο Ολλανδός van de Velde (1904), μελετώντας τη διαφοροποίηση της θερμοκρασίας σε πολυάριθμες γυναίκες, είχε παρατηρήσει μεταβολές στη βασική θερμοκρασία του γυναικείου σώματος κατά τη διάρκεια του γεννητικού κύκλου. Τα ευρήματα αυτά αργότερα επιβεβαιώθηκαν από τις παρατηρήσεις του Τσέχου H. Knaus (1892-1970) (εικόνα 11), το 1929, και του K. Ogino, το 1930, και συνδέθηκαν με την εγκατάσταση της εκκριτικής φάσης του κύκλου και την παραγωγή της προγεστερόνης. Όπως αποδείχθηκε αργότερα, η προγεστερόνη ασκεί θετική επίδραση στο θερμορυθμιστικό κέντρο και προκαλεί την αύξηση της βασικής θερμοκρασίας του σώματος. Εξάλλου, το βιολογικό αυτό φαινόμενο παρατηρείται και κατά τη διάρκεια της κύησης.

Η απομόνωση, η παρασκευή και η ανακάλυψη του χημικού τύπου της προγεστερόνης έγινε κατά το τέλος της δεκαετίας 1920 και την αρχή της δεκαετίας 1930. Το 1928, ο George Washington Corner (1889-1981) (εικόνα 12), Καθηγητής της ανατομίας στο Πανεπιστήμιο του Rochester, που είχε ασχοληθεί με τον γεννητικό κύκλο των ανθρωποειδών, και ο Willard Myron Allen (1904-1993) (εικόνα 13), χημικός και την εποχή εκείνη φοιτητής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου του Rochester και αργότερα Καθηγητής της Μαιευτικής και Γυναικολογίας στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου George Washington, μαζί με τον Walter Bloor, ειδικό χημικό των λιπιδίων, πήραν εκχυλίσματα από ωχρά σωματίδια και παρασκεύασαν ένα ελαιώδες ενέσιμο διάλυμα, με τη χορήγηση του οποίου πέτυχαν την πρόκληση εκκριτικής δραστηριότητας στο ενδομήτριο ωοθηκεκτομηθέντων κονίκλων, όπως και τη διατήρηση της εγκυμοσύνης μετά από την εξαίρεση των ωοθηκών. Σε επόμενη δημοσίευση της ερευνητικής



Εικόνα 12. George Washington Corner (1889-1981).



Εικόνα 13. Willard Myron Allen (1904-1993).



Εικόνα 14. Adopf Butenandt(1903-1995)

ομάδας υποστηρίζεται ότι το ωχρό σωματίο στον κόνικλο αποτελεί όργανο εσωτερικής έκκρισης και ότι μία από τις λειτουργίες του είναι η δράση του στο ενδομήτριο, η οποία αποσκοπεί στην προστασία των βλαστιδίων και στη δημιουργία καταλλήλων συνθηκών για την εμφύτευσή τους. Επίσης, εξετάζεται η βιολογική δράση του νέου προϊόντος για το οποίο προτείνεται το όνομα “progestin” στο “Physiology of the corpus luteum. II. Production of a special uterine reaction (progestational proliferation) by extracts of the corpus luteum” («Η φυσιολογία του ωχρού σωματίου. II. Πρόκληση ειδικής αντίδρασης της μήτρας (προγεστερονική αντίδραση) από τα εκχυλίσματα του ωχρού σωματίου») (Corner και Allen, 1929)<sup>5</sup>. Το 1934, στο Danzig, στο εργαστήριο του μεγάλου Γερμανού βιοχημικού Adopf Butenandt (1903-1995) (εικόνα 14), όπου εργαζόταν η ανταγωνιστική Ευρωπαϊκή ομάδα με επικεφαλής τους Butenandt και Wertphal, απομονώθηκε η προγεστερόνη από ωχρά σωματίδια σε κρυσταλλική μορφή και της δόθηκε το όνομα “luteosterone”<sup>6</sup>.

Τον ίδιο χρόνο, στο ίδιο εργαστήριο, απομονώθηκε ο μεταβολίτης της προγεστερόνης στα ούρα, η προεγνανδιόλη. Το 1934, ο Wintersteiner με τον W.M.

Allen απομονώνουν την κρυσταλλική προγεστερόνη με το όνομα “progestin” σε πολύ μεγαλύτερη ποσότητα από εκείνη που είχε επιτύχει ο Butenandt, δηλαδή 75mg έναντι 20mg. Επίσης, τον ίδιο χρόνο, δυο άλλα εργαστήρια απομονώνουν την προγεστερόνη. Το όνομα προγεστερόνη καθιερώθηκε στο 2ο Διεθνές Συνέδριο για τα standards των ορμονών των γονάδων, που έγινε το 1935. Τελικά, μετά από μακρές συζητήσεις, αποφασίστηκε το όνομα προγεστερόνη, που έγινε αποδεκτό παγκοσμίως, ως κοινώς αποδεκτή λύση.

Σε λιγότερο από 100 χρόνια, συγκεκριμένα ξεκινώντας λίγο μετά από το ξεκίνημα του 20ου αιώνα και πριν τη συμπλήρωσή του, συντελέστηκε εντυπωσιακή ανάπτυξη του κλάδου της ενδοκρινολογίας -και ειδικότερα στον τομέα της αναπαραγωγής. Αφοσιωμένοι επιστήμονες υψηλού κύρους εργάστηκαν συστηματικά, δημιουργικά και με πάθος στην κατά βάθος διερεύνηση της ενδοκρινικής λειτουργίας της αναπαραγωγής. Η παθοφυσιολογία των ωοθηκών και η άμεση σχέση της με τον υποθαλαμο-υποφυσιακό άξονα διερευνήθηκε διεξοδικά και έγινε πλήρως κατανοητή, για να φθάσει στα σημερινά επίπεδα της υψηλής έρευνας της μοριακής βιολογίας και της γενετικής ανάλυσης.

### Summary

#### Mantalenakis SJ

#### From corpus luteum to progesterone

#### Helen Obstet Gynecol 19(2):105-109, 2007

The human ovary was initially described by Herophilus the Greek, anatomist from Chalkidion, which was the cofounder of the great medical school of Alexandria in 4<sup>th</sup> century B.C. During the 17<sup>th</sup> century, the Italian anatomist Marcello Malpighi, Professor of the University of Bologna, described the corpus luteum. The ovary was previously described by the Flemish great anatomist Andreas Vesalius (1543) as the “female testis” and, later on, in 1672, in a description with more details, accompanied with interesting pictures, it was described by the Dutch physician Regnier de Graaf. In 1898 the French investigator Louis-Auguste Prenan was convinced that corpus luteum was a gland of internal secretion. Fraenkel and Cohn, in 1901, found that the removal of the corpora lutea during pregnancy in the rabbit resulted in abortion or absorption of the foetuses. Fraenkel, in 1903, administered extraction of corpora lutea in perimenopausal women, in order to treat menstrual disorders, and Marshall and Jolly, in 1905, postulated that ovary is an organ of dual internal secretion, of estrogens and progesterone. In

1909, the French investigators Paul Bouin and Paul Ancel confirmed the biological action of the corpus luteum on the uterus. Between 1911 and 1928 different data concerning findings on the effect of corpus luteum were published. In 1929, in the USA, Corner and Allen succeeded gestational proliferation in the uterus by extracts of corpus luteum. In 1934, the German scientists Butenandt and Wertphal and the American investigators Wintersteiner and Allen isolated progesterone in crystalline form.

#### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. De Graaf R. De mulierum organis generationi inservientibus talus novus. Lugduni Batavorum, ex off, Hackiana 1672.
2. Prenant A. La valeur morphologique du corps jaune. Son action physiologique et thurapeutique possible. Rev Gen Sci Pure Appl 1898; 9:646-50.
3. Fraenkel L, Cohn F. Experimentelle Untersuchung über den Einfluss des Corpus Luteum auf die Inse des Eies. Anat Anz 1901; 20:294-300.
4. Bouin P, Ancel P. Sur la fonction de corps jaune. Action du corps jaune vrai sur l' utrus. C R Soc Biol 1909; 66:505-507.
5. Corner GW, Allen WM. Physiology of the corpus luteum. II. Production of a special uterine reaction (progestational proliferation) by extracts of the corpus luteum. Am J Physiol 1929; 88:326-31.
6. Butenandt AFJ, Westphal U. Zur Isolierung und Charakterisierung des Corpus-Luteum-Hormons. Ber Dtsch Chem Ges 1934; 67:1440-2.