

**Ορόσημα Μαιευτικής &
Γυναικολογίας****Από το ωοθυλάκιο στα οιστρογόνα****Σ.Ι. Μανταλενάκης**

Στην προηγούμενη δημοσίευσή μας στο περιοδικό αυτό αναγράφηκε, ότι η ωοθήκη ήταν γνωστή από τα χρόνια της Ιατρικής Σχολής της Αλεξάνδρειας και συγκεκριμένα ο Ηρόφιλος από την Χαλκηδόνα ήταν εκείνος που περιέγραψε την ανατομία της ωοθήκης τον 4ο π.Χ. αιώνα. Η πρώτη, όμως, λεπτομερής περιγραφή της ωοθήκης και των ωαγωγών ανήκει στον Ολλανδό ιατρό Regnier de Graaf (1641-1673). Ο de Graaf το 1672 σε μια πολύ αξιόλογη για την εποχή εκείνη δημοσίευση, που συνοδευόταν με πολυάριθμες εικόνες και πίνακες με τον τίτλο: “De Mulierum Organis Generationi Inservientibus” περιγράφει λεπτομερώς τόσο την ωοθήκη, όσο και το ωοθυλάκιο, ενώ εκ παραλλήλου συσχετίζει το ωχρό σωματίο με την αναπαραγωγική λειτουργία. Εδώ θα πρέπει να αναφερθεί ότι ο Graaf λανθασμένα υποστηρίζει ότι το ανατομικό μόρφωμα του ωοθυλακίου αποτελεί το ωάριο. Το λάθος του αυτό διορθώθηκε πολύ αργότερα, το 1827 από τον Carl von Baer, που ανακάλυψε το ωάριο των θηλαστικών.

Παρόλα αυτά, χρειάστηκαν σχεδόν ακόμη άλλοι τρεις ολόκληροι αιώνες, έως τις αρχές του αιώνα που μόλις τέλειωσε, για την πλήρη μακροσκοπική και μικροσκοπική περιγραφή, αλλά και τη γνώση της λειτουργίας του βασικού αυτού μικτού αδένου της γυναικείας αναπαραγωγής, ο οποίος ύστερα από διάφορες συζητήσεις και προτάσεις πήρε τελικά το όνομα ωοθήκη (ovarium-ovaire ovary-ovarien).

Η πιθανή ενδοκρινική δράση των γεννητικών αδένων αναφέρεται για πρώτη φορά το 1849 από τον A. Berthold, ο οποίος διαπίστωσε ότι η εμφύτευση όρχεως σε ευνουχισθέντες πετεινούς μπορούσε να διατηρήσει τα βασικά τους χαρακτηριστικά¹.

Ο γνωστός Γάλλος φυσιολόγος Charle Edouard Brown-Sequard (1817-1898) υποστήριξε την ύπαρξη ωοθηκικών ορμονών. Το 1890 δημοσίευσε τα αποτελέσματα από την υποδόρια χορήγηση σε γυναίκες υδατικών εκχυλισμάτων ωοθηκών ζώων ο Βιεννέζος γυναικολόγος Emil Knauer (1867-1935) (εικόνα 1). Ο Knauer αφού αφαίρεσε τις ωοθήκες από κόνι-κλους, πέτυχε στα ωοθηκεκτομηθέντα ζώα, να αναστείλει την ατροφία της μήτρας με την εμφύτευση σε αυτά μοσχευμάτων ωοθήκης².

Το 1900 ο καθηγητής της γυναικολογίας του Πανεπιστημίου της Βιέννης Josef von Halban (1870-1937) (εικόνα 2) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ωοθήκες περιέχουν ουσίες πρωταρχικές για την ανάπτυξη και τη διατήρηση των γεννητικών οργάνων, μετά από πειράματα μεταμόσχευσης του γεννητικού συστήματος.

Ο όρος ορμόνες εισήχθη από τους Bayliss και Starling το 1904 (εικόνα

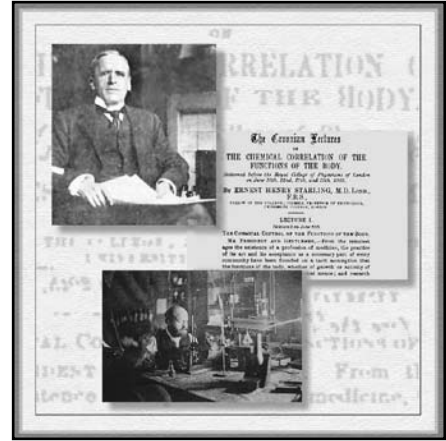
Αλληλογραφία:
Σ.Ι. Μανταλενάκης
Μητροπόλεως 38
54623 Θεσσαλονίκη
Τηλ./Fax: 2310 231433
E-mail: sergmant@otenet.gr
Κατατέθηκε: 25/08/07
Εγκρίθηκε: 30/09/07



Εικόνα 1. Emil Knauer (1867-1935).



Εικόνα 2. Josef von Halban (1870-1937).



Εικόνα 3. Bayliss και Starling το 1904.



Εικόνα 4. Γεώργιος Παπανικολάου - Charles R. Stockard.



Εικόνα 5. Edgar Allen (1892-1943).



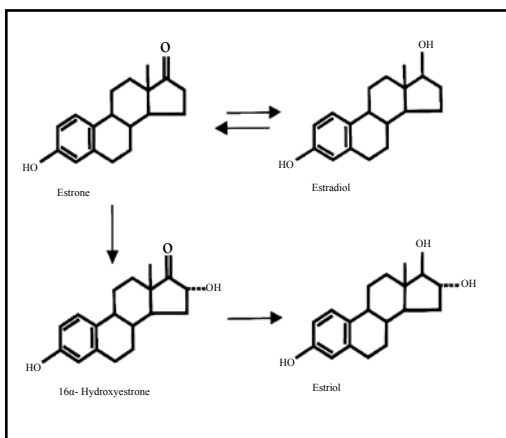
Εικόνα 6. Edward Doisy (1893-1986).

3) σε μια πολύ ενδιαφέρουσα δημοσίευση³. 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. Μεταξύ των ετών 1911 και 1918 διάφοροι ερευνητές στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ προσπάθησαν να παράγουν εκχυλίσματα ωθηκών με την τεχνική της διάλυσης των λιπιδίων. Το 1917 ο Charles R. Stockard με τον Γεώργιο Παπανικολάου στο Τμήμα Ανατομίας του Πανεπιστημίου Cornell της Νέας Υόρκης (εικόνα 4) μελέτησαν τις κυκλικές μεταβολές στο κοιλικό επιθήλιο των ινδικών χοιριδίων και έτσι διαπιστώθηκε η επίδραση των ωθητικών ορμονών⁴. Το 1923 ο Edgar Allen (1892-1943) (εικόνα 5), αναπληρωτής καθηγητής στο τμήμα ανατομίας του Πανεπιστημίου George Washington και ο Edward

Doisy (1893-1986), (εικόνα 6) καθηγητής της βιοχημείας στο ίδιο Πανεπιστήμιο, ανακοινώνουν τα προκαταρκτικά ευρήματα για την εντόπιση, την εξαγωγή, τον μερικό καθαρισμό και τη βιολογική δράση κάποιας ωθητικής ορμόνης σε πειραματόζωα⁵. Τελικά, όμως, η εξαγωγή του οιστρογόνου από τον ωθητικό ιστό αποδείχθηκε αρκετά δύσκολη και επίπονη εργασία. Έτσι πέρασαν μερικά ακόμη χρόνια για την πραγματοποίησή της. Στο μεταξύ, το 1926 οι Loewe και Lange ανακάλυψαν την ύπαρξη οιστρογονικής ουσίας στα ούρα γυναικών, ενώ ο Γερμανοεβραϊός Sellman Ascheim (1878-1965) (εικόνα 7) το 1927 διαπιστώνει την ύπαρξη μεγάλης ποσότητας οιστρογόνων στα ούρα εγκύων γυναικών⁶. Με διαφορά στήθους ο Γερμανός χημικός Adolf Butendandt στο Göttingen, από τον πρωτοπόρο Αμερικανό συνάδερφό του Edward Doisy διεκδικούν την πρωτιά. Το 1929 ο Butendandt δημοσιεύει τα αποτελέσματα της έρευνάς του «progynon», η γυναικεία ορμόνη καθοριστική του



Εικόνα 7. Sellmar Asheim (1878-1965).



Εικόνα 8. Οδοί μεταβολισμού των τριών κλασικών οιστρογόνων, οιστρονής (E1), οιστραδιόλης (E2) και οιστριόλης (E3).



Εικόνα 9. Adolf Butendandt (1903-1995).

φύλου σε κρυσταλλική μορφή⁷. Ο Doisy και οι συνεργάτες του απαντούν με ανακοίνωσή τους στο 13^ο Διεθνές Συνέδριο Φυσιολογίας στη Βουστόνη στις 23 Αυγούστου του 1929, ανακοινώνουν την «απομόνωση της Folliculin από τα ούρα εγκύου γυναικός», όπου στα πρακτικά του συνεδρίου δημοσιεύεται περίληψη της εργασίας τους⁸. Το 1930 δημοσιεύεται η εργασία τους με τίτλο «Παρασκευή κρυσταλλικής ωοθηκικής ορμόνης από ούρα εγκύων γυναικών»⁹. Οι Butendandt και Doisy σε ευγενική άμιλλα απομονώνουν σχεδόν συγχρόνως την ίδια ορμόνη, που είναι εκείνη η οποία αργότερα ονομάστηκε οιστρονίνη. Και οι δύο ερευνητές παρουσιάζουν τον χημικό τύπο της ουσίας που απομονώθηκε «C₁₈H₂₂O₂». Την ίδια χρονιά άλλες δύο ομάδες ερευνητών απομονώνουν την οιστρονίνη, οι Digenmanse, DeJonge, Kober και Laquer στο Amsterdam και οι D' Amour και Gustavson στο Denver του Colorado. Ακολουθεί η ανακάλυψη της οιστριόλης, της χαρακτηριστικής ορμόνης της εγκυμοσύνης από τον Guy Frederic Marrian το 1930 στο Λονδίνο¹⁰. Τέλος, το 1936 από το εργαστήριο του Doisy, στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου George Washington, απομονώνεται σε κρυσταλλική μορφή το πιο ισχυρό βιολογικά οιστρογόνο, η 17 β-οιστραδιόλη από το συνεργάτη του McCorquodile¹¹. Με την ανακάλυψη αυτή ολοκληρώνεται η απομόνωση στην κρυσταλλική τους μορφή των τριών κλασικών οιστρογόνων, οιστρονής (E1), οιστραδιόλης (E2) και οιστριόλης (E3) (εικόνα 8).

Επίσης, το 1936 η επιτροπή της Φαρμακολογίας και Χημείας της Αμερικανικής Ιατρικής Εταιρείας υιοθετεί τον όρο οιστρογόνα, για τις φαρμακευτικές ουσίες, που προκαλούν το φαινόμενο του οίστρου στα πειραματόζωα και έτσι η ονομασία καθιερώνεται διεθνώς. Το 1939 απονέμεται το βραβείο Νόμπελ Χημείας στο διάσημο Γερμανό χημικό Adolf Butendandt (1903-1995) (εικόνα 9) για την εργασία του στις γεννητικές ορμόνες,

από κοινού με τον Leopold Ruzicka για τα πολυμεθυλένια. Ο Butendandt υπό την πίεση του Ναζιστικού καθεστώτος αποποιείται το βραβείο, αλλά το παίρνει τελικά το 1949. Ο Butendandt το 1933-1936 διορίζεται καθηγητής στην ανώτερη τεχνική Σχολή στο Danzig, το 1936 τοποθετείται στο Ινστιτούτο χημείας του αυτοκράτορα Γουλιέλμου στο Βερολίνο, ενώ το 1945-56 γίνεται καθηγητής στο Tübingen. Το 1943 έρχεται η σειρά να βραβευθεί του Edward Adelbert Doisy, που μοιράζεται το βραβείο Νόμπελ Φυσιολογίας και Ιατρικής με τον Δανό Henrik Dam για τη συμβολή τους στην ανακάλυψη της βιταμίνης K.

Τώρα έρχεται η εποχή των συνθετικών οιστρογόνων. Το πρώτο συνθετικό οιστρογόνο, με το όνομα σπιλβεστρόλη παρασκευάζεται το 1938 στη Μ. Βρετανία από τον Edward Charles Dodds¹², στο Νοσοκομείο Middle Essex του Λονδίνου, οπότε δρομολογείται η συνθετική παραγωγή των δραστικών αυτών χημικών ενώσεων με οιστρογονική δράση. Έτσι αρχίζει η εποχή της ευρείας χρήσης των οιστρογόνων και των συνθετικών τους παραγόντων με την ανάπτυξη ποικίλων θεραπευτικών σχημάτων σε πολλαπλές θεραπευτικές εφαρμογές.

Εδώ και αρκετά χρόνια οι θηλυκές ορμόνες παρασκευάζονται και χρησιμοποιούνται ως φαρμακευτικές ουσίες με πολύ καλά αποτελέσματα, κυρίως ως θεραπείες υποκατάστασης. Επίσης, το συνθετικό οιστρογόνο αιθυνυλ-οιστραδιόλη αποτελεί το δυναμικό δραστικό στοιχείο των περισσότερων αντισυλληπτικών χαπιών. Η κλινική χρήση των οιστρογόνων όμως σε μερικές θεραπευτικές εφαρμογές, μεταξύ των οποίων η χορήγησή τους μετά την εμμηνόπαυση, για τη διατήρηση της ζωτικότητας και νεανικότητας, έχει πυροδοτήσει σχόλια και αντιθέσεις, κυρίως για τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού που εμπεριέχει.

Πάντως οι αξιολογοί ερευνητές της δεκαετίας 1930

έπειξαν αναμφισβήτητα αποφασιστικό ρόλο στην ανακάλυψη και στην φαρμακοτεχνική παρασκευή των γυναικείων ορμονών και έχουν παγκόσμια καταξιωθεί για το τόσο σημαντικό ερευνητικό τους έργο.

Summary

Mantalenakis SJ

From the oocyte to the estrogens

Helen Obstet Gynecol 19(3):229-232, 2007

The human ovary was known since Herophilus the Greek anatomist from Chalkidon which was the founder of the great medical school of Alexandria the 4th century B.C. The ovary was described satisfactory with more details accompanied with interesting pictures by the Dutch physician Regnier de Graaf in 1672. First time the possible endocrine role of the gonads presented 1849 by A. Berthold, in 1849. The well-known French physiologist Charle Edouard Brown-Sequard (1817-1898) supported the existence of ovarian hormones. In 1890 the Viennese gynaecologist Emil Knauer (1867-1935), was injected extracts from ovarian tissues in ovariectomised rabbits and the size of their uterus was retained. Bayliss και Starling introduce the term hormones in 1904. In 1917 Charles R. Stockard and George Papanicolaou demonstrated the effect of the estrogens on the vaginal epithelium. In 1923 Edgar Allen (1892-1943) associated professor in the department of Anatomy, at the George Washington university and Edward Doisy (1893-1986), professor of Biochemistry at the same university reported the extraction and partial purification and biological characteristics of a certain female hormone. Finally hormonal extraction was proved a difficult job. In 1926 Loewe και Lange discovered quantity of estrogens in urine extracts. In 1927 Sellman Ascheim found large amounts of estrogens in urine of pregnant women. Only in 1929 the German biochemist Adolf Butendandt (1903-1995) reported his work on progynon. In 1930 Edward Doisy reported the preparation of a crystalline ovarian hormone from the urine of pregnant women. Butendandt and Doisy found the same hormone, the estrone. In 1930 the estriol, the hormone of pregnancy was found by Marrian. Later in 1936 MacCorquodale found in liquor folliculi the strongest estrogen, the estradiol. Finally Dodds was the scientist who discovered the synthetic estrogens.

The pharmaceutical preparation and the clinical application of estrogens natural and synthetic gave a great advantage in the treatment of several hormonal pathological conditions, as well as in the application of the hormonal contraception.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Berthold AA. Transplantation der Hoden. Arch Anat Phys Wissen Med 1849; p. 42-6.
- Knaus H. Eine neue Methode zur Bestimmung des Ovulation stermines. Zentralbl Gynäkol 1929; 53:2193-9.
- Bayliss WM, Starling EH. The chemical regulation of the secretory process. Proc R Soc Ser B 1904; 73:210-5.
- Stockard CR, Papanicolaou GN. The existence of a typical oestrous cycle in the guinea-pig - with a study of its histological and physiological changes. Am J Anat 1917; 22:225-83.
- Allen E, Doisy EA. An ovarian hormone. Preliminary report on its localization, extraction and partial purification. J Am Med Assoc 1923; 81:819-22.
- Ashheim S. Weiterer Untersuchungen über Hormone und Schwangerschaft. Das Vorkommen der Hormone im Harn der Schwangeren. Arch Gynäk 1927; 132:179-83.
- Butenandt A. über "Progynon, ein Krystallisirtes weibliches". Hormon Naturwissenschaften 1929; 17:879-82.
- Doisy EA, Veler CD, Thayer S. Folliculin from urine of pregnant women. (Abstract) Am J Physiol 1929; 90:329-30.
- Doisy EA, Veler CD, Thayer S. The preparation of the crystalline ovarian hormone from the urine of pregnant women. J Biol Chem 1930; 86:499-509.
- Marrian GF. The chemistry of oestrin. III. An approved method of preparation and the isolation of active crystalline material. Biochem J 1930; 24:435-9.
- MacCorquodale DW, Thayer SA, Doisy EA. The isolation of the principal estrogenic substance of liquor folliculi. J Biol Chem 1936; 115:535-51.
- Dodds EC, Lawson W, Noble RL. Biological effects of the synthetic estrogenic substance 4:4-dihydroxy-alpha: Beta-diethyl-stilbene. Lancet 1938; 1:1389-91.