



University of Groningen

## De localisatie van het steroidmetabolisme in ovarium en ovariumtumoren

Snoeiijing, Roelof

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1975

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Snoeiijing, R. (1975). De localisatie van het steroidmetabolisme in ovarium en ovariumtumoren. s.n.

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

## SAMENVATTING

Zijn er in de steroidsynthetiserende cellen van het ovarium histochemische en ultrastructurele kenmerken aan te wijzen die specifiek zijn voor de produktie van respectievelijk progesteron, androgenen en oestrogenen? Om op deze, in hoofdstuk 1 van dit proefschrift geformuleerde vraag een antwoord te kunnen geven, zijn histochemische, elektronenmicroscopische en biochemische experimenten uitgevoerd met normale ovaria en ovariumtumoren. Deze tumoren werden geïnduceerd om biochemisch onderzoek van één bepaald type steroidvormende cel mogelijk te maken.

In hoofdstuk 2 wordt, nadat bouw en functie van het normale ovarium en de inductie van experimentele ovariumtumoren zijn besproken, een beschouwing gegeven over het steroidmetabolisme (zie schema 1). De enzymen, c.q. enzymesystemen, die de diverse reacties uit dit metabolisme katalyseren zijn behandeld in relatie met hun subcellulaire localisaties. Hierna is aandacht besteed in hoeverre op basis van de functionele toestand van endometrium en vagina-epitheel een indruk kan worden verkregen van het in vivo aanwezige progesteron-, androgenen- of oestrogeneneffect. Bij de beschrijving van de histologische, de histochemische en de ultrastructurele aspecten van de normale ovaria en de ovariumtumoren ligt het accent op de steroidvormende cellen: granulosa-cellen en interstitiële cellen (thecacellen). Voorts is een overzicht gegeven van de steroidproduktie in het ovarium en in ovariumtumoren, waarbij vooral aandacht is gegeven aan de betrokkenheid van de verschillende celtypen bij dit metabolisme.

In hoofdstuk 3 zijn de gebruikte materialen en methoden beschreven.

In hoofdstuk 4 zijn de resultaten weergegeven. Eerst is een overzicht gegeven van aantallen, aard en gewicht van de over drie stammen ( $A_2G$ ,  $C_3H$  en R.P.) verdeelde ovaria en ovariumtumoren. Afhankelijk van de stam zijn interstitiële celtumoren of granulosa-celtumoren gevonden: in de  $A_2G$  stam vooral granulosa-celtumoren, in de R.P. stam vrijwel uitsluitend interstitiële celtumoren, terwijl in de  $C_3H$  stam beide typen werden aangetroffen. In de ontwikkeling van de interstitiële cel in interstitiële celtumoren konden vijf stadia (gebaseerd op PAS- en oil red O kleuring) en in granulosa-celtumoren drie groepen (gebaseerd op oil red O kleuring) worden onderscheiden. De eerste groep bestaat uit niet-geluteïniseerde, de beide andere uit geluteïniseerde tumoren; zij kunnen al dan niet vergezeld gaan van thecacellen.

Van de normale ovaria en de tumoren werden biochemische, histochemische en elektronenmicroscopische resultaten vermeld. Biochemisch werd in weefsel dat

steroidproducerende cellen bevat steeds progesteron gevonden.  $20\alpha$ -Dihydroprogesteron werd vrijwel uitsluitend in het normale ovarium en slechts in twee granulosaacetumoren aangetoond. Doervorming van progesteron en synthese van oestrogenen vond plaats in het normale ovarium, in interstitiële cel-tumoren en in granulosaacetumoren die thecacellen bevatten. Androsteron werd in interstitiële cellen van het normale ovarium en van tumoren gevonden. Ook een aantal granulosaacetumoren bleek dit steroid te kunnen vormen. Testosteron werd geproduceerd in het normale ovarium en in zowel granulosaacet- als interstitiële cel-tumoren. In vivo veroorzaakt granulosaacellen-bevattend weefsel een progesteroneffect. Wanneer veel interstitiële cellen in het ovariële weefsel aanwezig zijn, hebben deze in vivo een oestrogenen- of androgeneneffect tot gevolg.

Histochemisch tonen steroidvormende cellen  $3\beta$ -hydroxysteroiddehydrogenase activiteit. In het normale ovarium en in twee granulosaacetumoren is  $20\alpha$ -hydroxysteroiddehydrogenase activiteit waarneembaar.  $17\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase activiteit wordt alleen gezien in het jonge corpus luteum. De  $\text{NADP}^+$ -afhankelijke glucose-6-fosfaatdehydrogenase en isocitroenzuurdehydrogenase activiteit zijn sterk in steroidvormende cellen. De appelzuurdehydrogenase ( $\text{NADP}^+$ ) activiteit is hoog in het oude corpus luteum en kan sterk zijn in tumoren. Dit laatste enzym is in tegenstelling tot beide eerstgenoemde  $\text{NADP}^+$ -afhankelijke dehydrogenasen niet altijd sterk positief.  $\alpha$ -Glycerofosfaatoxydase is karakteristiek voor granulosaacellen. Zure fosfatase, ATP-ase en  $5'$ -nucleotidase activiteit worden bijna steeds aangetroffen in cellen met oil red O positief materiaal (vetten) maar ATP-ase is in interstitiële cellen afwezig.

Wat betreft de ultrastructuur is het opvallend dat in steroidsynthetiserende cellen de mitochondriale cristae een tubulair aspect tonen. In interstitiële cellen (thecacellen) is dit zeer uitgesproken, terwijl het in granulosaacellen minder duidelijk is. SER wordt gezien in nauwe relatie met mitochondriën en lipiddruppels. Gespiraliseerd SER wordt waargenomen in granulosaacetumoren met een hoge androsteronproductie en een sterke appelzuurdehydrogenase activiteit. Ceroid ontstaat uitsluitend in degenererende interstitiële cellen.

Experimenten met celfracties werden uitgevoerd om een indruk te verkrijgen omtrent de localisatie van enzymen. Wat betreft steroiddehydrogenasen werd gevonden:  $3\beta$ -hydroxysteroiddehydrogenase in mitochondriën en microsomen,  $20\alpha$ -hydroxysteroiddehydrogenase in microsomen en supernatant,  $17\beta$ -hydroxysteroiddehydrogenase in het supernatant. De drie  $\text{NADP}^+$ -afhankelijke dehydrogenasen waren alle in de microsomale fractie aanwezig, terwijl in de mitochondriale fractie alleen isocitroenzuurdehydrogenase en appelzuurdehydrogenase werden aangetroffen.

In hoofdstuk 5 zijn de resultaten bediscussieerd. Eerst werden de resultaten betreffende steroidproductie, histochemie en elektronenmicroscopie van steroidvormende cellen in het normale ovarium en in de tumoren met elkaar vergeleken.

Wat betreft de steroidproductie kan worden opgemerkt, dat deze in grote lijnen gelijk is. Tumoren — dit is vooral duidelijk in de geluteïniseerde granulosaacetumoren — vertonen nauwelijks of geen  $20\alpha$ -hydroxysteroiddehydrogenase activiteit. Voor de interstitiële cel zijn geen verschillen in ultrastructuur gevonden. De ultrastructuur van de granulosa cel van het corpus luteum vertoont ook grote overeenkomst met die van de tumor; in de tumoren is echter het SER, dat geen nauwe relatie met mitochondriën en lipiddruppels heeft, veel meer gespiraliseerd.

De histochemische en ultrastructurele kenmerken die specifiek zijn voor cellen, waarin productie van respectievelijk progesteron, androgenen en oestrogenen plaats vindt, zijn de volgende. Op grond van de histochemisch uit te voeren  $3\beta$ -hydroxysteroiddehydrogenase reactie kan beoordeeld worden of er al dan niet steroid-synthese plaats vindt. Het hormoon progesteron wordt geproduceerd door cellen met  $\alpha$ -glycerofosfaatoxydase activiteit (granulosa cel). Ultrastructureel worden deze cellen gekenmerkt door veel SER, dat in nauwe relatie met mitochondriën en lipiddruppels staat. De mitochondriën hebben tubulaire cristae, die minder uitgesproken zijn dan die in de theca cel c.q. interstitiële cel.

In geluteïniseerde granulosa cellen kunnen reductiewegen (katabole wegen) verlopen. Bij één van deze wegen wordt histochemisch een sterke  $NADP^+$ -afhankelijke appelzuurdehydrogenase en een  $20\alpha$ -hydroxysteroiddehydrogenase activiteit waargenomen. Is het laatstgenoemde enzym afwezig, bij een overigens sterke  $NADP^+$ -afhankelijke appelzuurdehydrogenase activiteit, dan is de  $\Delta^4$ -steroid-5 $\alpha$ -reductieweg operationeel (uitsluitend in granulosaacetumoren). Kenmerkend voor de androsteron producerende granulosaacetumoren is gespiraliseerd SER, dat niet in nauwe relatie met mitochondriën en lipiden staat. In  $20\alpha$ -dihydroprogesteron producerende granulosa cellen van het corpus luteum is het zeer goed mogelijk dat het enzym  $20\alpha$ -hydroxysteroiddehydrogenase in gespiraliseerd SER aanwezig is.

De synthese van oestrogenen wordt gekenmerkt door mitochondriën met tubulaire cristae (interstitiële cellen) of tubulo-vesiculaire cristae (thecacellen). Wanneer de  $NADP^+$ -afhankelijke appelzuurdehydrogenase activiteit sterk is, vindt naast oestrogenen ook androsteronproductie plaats (katabole weg). In deze cellen werd nooit gespiraliseerd SER waargenomen. De androsteronproductie is het sterkst als in de cel PAS positieve lipiden gestapeld worden. Een aantal van deze lipiddruppels toont myelinisatie, wat kenmerkend is voor de interstitiële cel.

Ook in menselijk ovariumweefsel zal uitvoering van genoemde histochemische reacties in combinatie met ultrastructureel onderzoek waarschijnlijk waardevolle informatie kunnen verstrekken over aard en plaats van de steroidsynthese.