

FISIOLOGÍA DE LA PROLACTINA

Jorge Martín Pérez

Científico Titular del CSIC

Instituto de Investigaciones Biomédicas A. Sols, CSIC/UAM

Arturo Duperier 4, 28029 Madrid

Teléfono 91585 4416, Fax 915854401, jmartin@iib.uam.es

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

ESTRUCTURA GÉNICA Y PROTEICA DE LA PROLACTINA

SÍNTESIS Y SECRECIÓN DE LA PROLACTINA

RECEPTORES DE PROLACTINA

MECANISMOS DE SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR DE LA PROLACTINA

FUNCIONES BIOLÓGICAS DE LA PROLACTINA

Reproducción

Glándula mamaria y lactancia

Función reproductora en roedores

Homeostasis

Conducta materna

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE PROLACTINA

PATRONES DE SECRECIÓN HIPOFISARIA DE PROLACTINA

Ritmo circadiano de secreción de prolactina

Patrón de secreción de prolactina asociado a los ciclos de reproducción

BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

La prolactina es una hormona polipeptídica sintetizada principalmente por las células lactotropas de la adenohipófisis. Según ha avanzado el conocimiento sobre la fisiología y bioquímica de esta hormona hemos aprendido que ejerce más de 300 funciones en distintos tejidos y órganos de nuestro cuerpo, por lo que podemos considerarla como una hormona pleotrópica. Además de su acción reguladora de la secreción láctea, la prolactina modula múltiples funciones en el organismo que pueden agruparse en grandes categorías: agua y balance electrolítico, crecimiento y desarrollo, endocrino y metabólico, cerebro y conducta, reproducción, e inmunorregulación y protección.

ESTRUCTURA GÉNICA Y PROTEICA DE LA PROLACTINA

Los genes que codifican la prolactina, la hormona de crecimiento y la hormona lactógeno placentaria provienen de un gen ancestral común que por duplicación y a lo largo de la evolución animal dió lugar a los hoy presentes en nuestro organismo. El gen humano de la prolactina se localiza en el cromosoma 6, tiene un tamaño de unas 10 kb y está compuesto por 5 exones y 4 intrones. Su transcripción está regulada por dos regiones promotoras, la proximal que controla específicamente su expresión hipofisaria y la más externa que regula su expresión extra-hipofisaria. Su ARN mensajero (ARNm) da origen a un polipéptido de 227 aminoácidos que contiene un péptido señal de 28 aminoácidos, por lo que la proteína madura tiene un tamaño de 199 aminoácidos. La prolactina es una proteína monocatenaria con tres puentes bisulfuro formados por seis residuos de cisteína. Es una hormona muy conservada con una homología de secuencia del 97% entre primates y del 56% entre primates y roedores. La prolactina hipofisaria varía ligeramente de tamaño dependiendo de la especie: en ratas y ratones es de 197 aminoácidos, mientras que en ovejas, cerdos, bovinos y humanos es de 199 aminoácidos, con un peso molecular de 23 KDa. Su estructura secundaria contiene mayoritariamente regiones hélices α . Su estructura terciaria no está resuelta, pero por homología con la de la hormona de crecimiento se le asigna la de cuatro largas hélices α organizadas de manera anti-paralela.

Aunque la prolactina hipofisaria tiene mayoritariamente un peso de 23 KDa., existen otras formas moleculares en humanos, que se generan por tres mecanismos distintos: procesamiento alternativo del transcrito original, procesamiento proteolítico y por otras modificaciones postraduccionales. Se han detectado formas de 14, 16 y 24 KDa. La forma de 14 KDa se genera en el hipotálamo, las de 16 y 22 KDa. se detectan en hipófisis y en plasma. En algunos casos de hiperprolactinemia se han detectado formas de "macroprolactina", que consisten en complejos formados por la molécula de prolactina unida a inmunoglobulina G. La prolactina puede glicosilarse en la hipófisis; la unión de los carbohidratos a la proteína se produce por N-glicosilación (nitrógeno) y por O-glicosilación (oxígeno). Los residuos de carbohidratos del oligosacárido pueden contener una relación variable de ácido siálico, fucosa, manosa y galactosa dependiendo de la especie y del estado fisiológico o patológico del animal. La prolactina también puede fosforilarse. Tanto la fosforilación como la glicosilación disminuyen su actividad biológica, su capacidad de interacción con su receptor y su inmunorreactividad.

SÍNTESIS Y SECRECIÓN DE LA PROLACTINA

Como se indicaba inicialmente, el lugar principal de síntesis y secreción de la prolactina son las células lactotropas, también llamadas mamotropas, de la adenohipófisis que representan entre el 20 y el 50% de las células de esta glándula. Ontogénicamente, las células lactotropas junto con las somatotropas y tirotropas proceden del linaje Pit-1 de las células hipofisarias. La morfología de estas células varía entre poliédrica y oval, estando distribuidas en la región lateroventral del lóbulo anterior, formando una banda adyacente al lóbulo intermedio de la hipófisis. En términos de funcionalidad, la población de células lactotropas presenta una cierta heterogeneidad: las células localizadas en la zona más externa del lóbulo anterior responden mejor a la TRH (hormona liberadora de tirotrófina), mientras que la respuesta a la dopamina es mayor en las células localizadas en la región más cercana al lóbulo intermedio. Por otra parte, existen células en un estadio intermedio de diferenciación, células mamosomatotropas, capaces de secretar tanto prolactina como hormona de crecimiento. Estas células bifuncionales se diferencian a células lactotropas por acción de los estrógenos.

También se ha detectado prolactina inmunoreactiva en las terminales axónicas del hipotálamo, telencéfalo, hipocampo, amígdala, septum, caudado, putamen, tronco cerebral, cerebelo, médula espinal y órganos circoventriculares. En el hipotálamo la prolactina se sintetiza de manera independiente de la hipófisis: se ha comprobado que en ratas hipofisectomizadas sigue detectándose prolactina inmunorreactiva en el hipotálamo. La regulación de la síntesis y secreción hipotalámica de la prolactina responde a estímulos similares a los de la hipófisis. Así los estrógenos y la angiotensina II incrementan la liberación de prolactina hipotalámica, y el VIP (péptido intestinal vasoactivo) aumenta los niveles de ARNm; sin embargo la TRH no provoca ningún efecto.

La placenta además de tener una función de transporte metabólico maternofetal tiene también actividad endocrina, en ella se producen y secretan las hormonas lactogenoplacentarias, que son proteínas similares a la prolactina, como la proliferina y proteínas relacionadas con esta última. La decidua, tejido estromal del endometrio, que se diferencia en la fase luteal del ciclo menstrual en preparación para la implantación del blastocisto, produce una prolactina indistinguible de la prolactina hipofisaria humana. Su secreción está regulada localmente y no por los factores liberadores de la prolactina (PRF) de origen hipotalámico. La progesterona es un potente estimulador de la producción decidual de prolactina, mientras que inhibe la del miometrio. La prolactina presente en el líquido amniótico tiene 23 KDa. aunque se detectan también otras formas moleculares, incluyendo agregados, y formas proteolíticas. La glicosilación de la prolactina en el líquido amniótico es elevada y se incrementa a lo largo de la gestación. Su origen es la decidua y fluye al saco amniótico por difusión. La contribución hipofisaria a los niveles de prolactina en líquido amniótico es insignificante, de tal manera que la hipofisectomía o el tratamiento con bromocriptina no hacen disminuir su concentración. Los niveles de prolactina en líquido amniótico comienzan a detectarse a las 10 semanas de gestación, alcanzando su máximo entre las semanas 20 y 24; su concentración puede llegar a alcanzar entre 50 y 100 veces la de la sangre materna o fetal. Esto se debe a dos factores, el enorme tamaño de la decidua, con una producción estimada en 1 µg de prolactina / g de decidua, y a la elevada vida media de la prolactina en este compartimento (4,5 h frente a los 15-20 min en sangre).

En la glándula mamaria, la prolactina se sintetiza y se secreta en las células epiteliales. Durante la lactancia, la prolactina se detecta en la leche, ya que además de la

contribución de la prolactina sérica, la de las células epiteliales resulta esencial. Tras su síntesis en la célula epitelial, se une a proteínas transportadoras secretándose por exocitosis a través de la membrana apical al lumen alveolar. En las células epiteliales se produce procesamiento de la prolactina sintetizada observándose la presencia de diversas formas proteolíticas de 11, 14, y 16 KDa; la leche contiene más formas diferentes de prolactina (agregados, formas glicosiladas y fosforiladas) que el plasma sanguíneo. La forma de 23 KDa. promueve la proliferación del epitelio mamario, mientras que la de 16 KDa. inhibe la angiogénesis local. La prolactina contenida en la leche participa en la maduración del sistema inmunitario y neuroendocrino del neonato.

En el sistema inmunitario, también las células competentes de timo, médula ósea y bazo así como los linfocitos periféricos contienen ARNm de prolactina y liberan prolactina biorreactiva similar a la hipofisaria, aunque de tamaños moleculares muy dispares, entre 60 y 11 KDa., así como una forma glicosilada de 25 KDa. La regulación de la síntesis y secreción de prolactina por los linfocitos es diferente a la de la hipófisis y dado que estas células expresan receptores de dopamina, puede que esta esté implicada en su regulación. De hecho la administración de bromocriptina, agonista de la dopamina, que interacciona con los receptores dopaminérgicos tipo 2 (D2), disminuye sus niveles en linfocitos.

RECEPTORES DE PROLACTINA

El receptor de prolactina es monocatenario y por homologías estructurales pertenece a la familia de receptores de citocinas tipo I, de la que también forma parte el de la hormona de crecimiento (ver capítulo anterior). El gen que codifica el receptor de prolactina se localiza en el cromosoma 5 y contiene 10 exones, con una longitud aproximada de 100 Kb. Existen tres isoformas mayoritarias del receptor de prolactina, que contienen tres regiones definidas: extracelular, transmembrana e intracelular.

La región extracelular está compuesto por 210 aminoácidos y contiene dos dominios de homología de receptores de citocinas (CRH, cytokine receptor homology region) de unos 100 aminoácidos cada uno, denominados D1 (aminoterminal) y D2 (próximo a la membrana). Ambos contienen módulos de tipo fibronectina tipo II. El dominio D1 contiene dos puentes bisulfuro en el extremo amino-terminal, formados por 4 residuos de cisteína; el D2 contiene un pentapéptido denominado motivo WS (Trp-Ser-aminoácido-Trp-Ser), próximo a la membrana plasmática. Ambos motivos son señas de identidad de la familia de receptores de citocinas tipo I y juegan un importante papel en la definición de la estructura extracelular de estos receptores, siendo por tanto necesarios para la interacción con la hormona. Es importante destacar la existencia de tres residuos de asparagina susceptibles de ser glicosilados, si bien el grado de glicosilación varía en los diferentes órganos donde se expresa el receptor, estado fisiológico y especie animal.

La región de transmembrana como en todos los receptores de citocinas traspasa la membrana celular una sola vez, y contiene 24 aminoácidos.

La zona intracelular de los receptores de citocinas es la más específica, aunque contiene dos regiones conservadas, denominadas Caja I y Caja II. La Caja I está localizada en la proximidad de la membrana plasmática, y tiene una secuencia rica en prolinas y aminoácidos hidrofóbicos (en el receptor de prolactina de rata la secuencia es Pro-Pro-Val-Pro-Gly-Pro). Además el receptor de prolactina, al igual de el de los otros miembros de la familia, contiene varios residuos de tirosina susceptibles de ser fosforilados, y que como veremos más adelante juegan un papel crucial en la señalización intracelular.

La interacción de la prolactina con su receptor conlleva la dimerización de este, es decir la estequiometría es de una molécula de prolactina por dos moléculas de receptor. En un primer paso, la prolactina se une a una molécula de receptor (complejo $H_1:R_1$) por su primer dominio de unión formado por varios residuos aminoacídicos presentes en las hélices α 1 y 4. El complejo así formado todavía no es biológicamente activo. A continuación, la prolactina se une, por su segundo dominio de interacción, formado por residuos aminoacídicos presentes en las hélices α 2 y 3, a otra molécula de receptor formando el complejo hormona-receptor ($H_1:R_2$) activo. Como se indicaba anteriormente los puentes bisulfuro en el dominio D1 y el motivo WS del dominio D2 del receptor son esenciales para definir su estructura terciaria, requerida para la unión eficaz con la hormona.

El receptor funcional de la prolactina se encuentra en la membrana celular, aunque existe una gran porción de receptores en el aparato de Golgi, donde el óxido nítrico activa a la N-acetilglucosamina transferasa responsable de la glicosilación de la región extracelular del receptor, que como consecuencia se transporta a la membrana celular. Tanto la prolactina sola como asociada al receptor se translocan al núcleo donde deben ejercer alguna función todavía no bien determinada.

En mamíferos, el receptor de prolactina además de en la glándula mamaria y en ovario, se distribuye por otros muchos órganos: cerebro, hipófisis, corazón, pulmón, timo, bazo, hígado, páncreas, riñón, glándula adrenal, útero, músculo esquelético y piel (Figura I); el hígado es el órgano donde más se expresa el receptor de prolactina donde parece transducir señales proliferativas.

MECANISMOS DE SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR DE LA PROLACTINA

El receptor de prolactina puede unirse y ser activado por al menos tres tipos de hormonas: la prolactina, la lactógeno-placentaria y en primates también la hormona de crecimiento. Los efectos producidos por estas hormonas en la célula se deben a la dimerización y activación de su receptor. Como todos los de la familia de citocinas tipo I, el receptor de prolactina no tiene actividad enzimática, sin embargo su activación por la hormona provoca un aumento de la fosforilación de proteínas celulares, incluida la del propio receptor en residuos de tirosina. Esto se debe a que el receptor de prolactina une en su región intracelular a dos tipos de proteínas tirosina quinasas, Jak2, miembro de la familia de las Janus quinasas, y las proteínas tirosinas quinasas de la familia de proto-oncogenes Src. La activación de estas enzimas desencadena una serie de señales intracelulares que dependiendo del contexto celular y fisiológico determinan procesos de proliferación, supervivencia o diferenciación (Figura II). La auto-fosforilación y activación de ambas quinasas ocurren rápidamente tras la dimerización del receptor, gracias a la intervención de Jak2, generando un receptor con múltiples residuos de fosfotirosina. Las fosfotirosinas y sus secuencias aminoacídicas adyacentes son dominios de unión de proteínas con dominios SH2 presentes en las tirosinas quinasas de la familia de proto-oncogenes Src y en otras proteínas. Entre estas se encuentran los factores de transcripción de la familia Stat (transductores de señales y activadores de la transcripción; Signal Transducer and Activators of Transcription). En particular cuatro de sus miembros están implicados en la señalización intracelular de la prolactina: Stat 1, Stat3, Stat 5a, y Stat5b. Una vez fosforilado el receptor, las Stats se asocian a los residuos de fosfotirosina de este a través de sus dominios SH2 formando un complejo con el receptor y con Jak2. La proximidad de Jak2 a las Stats permite a esta tirosina quinasa fosforilarlas. Una vez fosforiladas en tirosina, las Stats se disocian del receptor, y homo- o heterodimerizan. Los heterodímeros formados se traslocan al núcleo donde interaccionan

con secuencias promotoras específicas facilitando la transcripción génica. Existe también una gran familias de proteínas con dominios SH2 que actúan como inhibidoras de la vías Jak/Stat, como: CIS (proteínas SH2 inducibles por citocinas; Cytokine-Inducible SH2-containing protein), SOCS (Supresores de la señalización por citocinas; Suppressor of Cytokine Signaling), JAB (proteína de unión a la quinasa Jak; JAK Binding protein), y la SSI (proteína inducida por las Stats, que inhiben a las Stats; Stat-induced Stat Inhibition); estas inhiben la ruta Jak/Stat por asociación con las Jaks (SOCS) o por competición con las Stat por su unión al receptor (CIS).

La activación de las tirosinas quinasas Src por prolactina parece ser también un elemento esencial de su la señalización intracelular para la proliferación celular, y la diferenciación funcional del epitelio mamario. Al igual que sucede con Jak2, la interacción de las quinasas Src con el receptor es constitutiva, aunque en algunos casos se ha detectado un incremento de la cantidad asociada tras la estimulación hormonal. No existen evidencias, por el momento, de que exista interdependencia entre la activación de Src y Jak2. En diversos tipos de células se ha podido comprobar que la activación de las quinasas Src es esencial para promover la proliferación celular, ya que su inhibición conlleva una parada de proliferación subyacente a la no activación de vías de señalización de las MAP quinasas Erk1/2 (quinasas activadas por mitógenos, Mitogenic Activated Protein Kinases) y de PI3K/PKB (fosfatidil-Inositol 3' quinasa, Phosphatidyl-Inositol 3' kinase; proteína quinasa B, Protein Kinase B), que tienen como consecuencia la inhibición de la expresión de c-Myc y de la ciclina D1, esenciales para la progresión del ciclo celular.

FUNCIONES BIOLÓGICAS DE LA PROLACTINA

Dada la amplia distribución de los receptores de prolactina en los mamíferos, esta hormona ejerce múltiples acciones en el organismo (Figura I). De ellas las mejor estudiadas son las referentes a la reproducción.

Reproducción

La prolactina juega un importante papel en el desarrollo morfológico y funcional de la glándula mamaria, así como en la actividad secretora del cuerpo lúteo, afectando por tanto a las funciones reproductoras de los mamíferos.

Glándula mamaria y lactancia

La glándula mamaria se desarrolla en tres grandes etapas, la mamogénesis o crecimiento y desarrollo de la glándula mamaria, la lactogénesis o síntesis de la leche, y la galactogénesis o proceso funcional de la secreción láctea. La mamogénesis comienza con el desarrollo de los rudimentos de las estructuras ductales en el feto durante su maduración en el útero materno; la elongación y arborización de estos ductos primarios ocurrirá en la pubertad y en los sucesivos ciclos estrales comienza el desarrollo alveolar, que finaliza durante la gestación con la generación de estructuras lóbuloalveolares, y por último tras el parto, se produce la lactogénesis, y la galactogénesis adquiriendo el epitelio mamario sus propiedades funcionales de la secreción láctea. Estos procesos organogénicos están modulados hormonalmente. Los estrógenos, los adrenocorticoides y la hormona de crecimiento (GH) son necesarios para el desarrollo puberal de la glándula mamaria, y los estrógenos, progesterona y las hormonas lactógenoplacentarias (prolactina y lactógeno-placentaria) durante la gestación. Este crecimiento mamario nunca se retrae

totalmente después de cada ciclo o del final de la lactancia y como consecuencia se produce un aumento del desarrollo ductal y alveolar en cada ciclo. La prolactina es necesaria en la ramificación de los ductos y en el crecimiento y desarrollo lóbuloalveolar de la glándula mamaria durante la gestación. En la lactogénesis la prolactina estimula la captación de aminoácidos, la síntesis de caseína y lactoalbúmina, la captación de glucosa y la síntesis de lactosa, así como de los ácidos grasos de la leche.

Los experimentos realizados con ratones en los que se ha suprimido el gen de la prolactina o el de su receptor (prolactin Knockout o prolactin receptor knockout, PRL^{-/-} o PRLR^{-/-}) nos han permitido ver que se produce una mamogénesis anormal, caracterizada por la ausencia completa de desarrollo lóbuloalveolar. Debido a estos defectos durante la mamogénesis, estos animales son incapaces de desarrollar las etapas de lactogénesis y galactogénesis. Podemos por tanto concluir que la prolactina y su receptor son necesarios para el desarrollo morfológico y funcional de la glándula mamaria. La señalización intracelular de la prolactina en estos procesos conlleva la fosforilación de su receptor y activación de la vía de señalización Jak2/Stat5, que parecen ser esenciales para la acción mamogénica y lactogénica de la prolactina.

Función reproductora en roedores

En los mamíferos el cuerpo lúteo tiene una función como glándula endocrina temporal del ovario, encargada de producir la progesterona esencial para la anidación del óvulo. La formación del cuerpo lúteo se induce en cada ciclo menstrual tras el pico de secreción ovulatoria de la hormona luteinizante (LH, Luteinizing Hormone). En roedores, la prolactina es esencial para el mantenimiento del cuerpo lúteo durante la gestación. Inicialmente es la prolactina hipofisaria la responsable de mantener esta función, posteriormente, tras la implantación del óvulo, la decidua produce luteotropina, hormona con características biológicas de prolactina que estimula al cuerpo lúteo. En humanos y primates el endometrio también produce prolactina durante la fase luteal y la gestación. Una de las funciones más relevantes de la prolactina en el cuerpo lúteo es estimular la expresión de receptores de estrógenos y de LH. Esta última es necesaria para mantener la producción de andrógenos y estradiol a través de la estimulación de la expresión del citocromo P450C17 durante la primera mitad de la gestación. La prolactina promueve la expresión de la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (17 β -HSD), enzima encargada de catalizar la conversión de estrona en estradiol. Además, la prolactina inhibe a la enzima 20 α -hidroxiesteroide deshidrogenasa (20 α -HSD) y en consecuencia previene el catabolismo de la progesterona durante la gestación. Al final de la misma, los niveles del receptor de prolactina disminuyen drásticamente, lo que incrementa la expresión de 20 α -HSD, con la consiguiente caída de los niveles plasmáticos de progesterona lo que desencadena el parto. Sin embargo, altas concentraciones de prolactina circulante, condiciones de hiperprolactinemia, como sucede durante la lactación, y en situaciones patológicas como en pacientes con tumores hipofisarios secretores de prolactina (prolactinomas), inhiben la luteinización de las células de la granulosa así como la esteroidogénesis, generando una situación de amenorrea o infertilidad, acompañada de galactorrea.

Homeostasis

Además de regular funciones reproductoras, la prolactina controla un conjunto de funciones de autorregulación, que conducen al mantenimiento en la composición y propiedades del medio interno del organismo. Entre ellas hay que destacar, las acciones inmunorreguladoras de la prolactina, que directa o indirectamente está implicada en el desarrollo y maduración de las células del timo y de los órganos linfoides periféricos. Tanto en ratones como en el ser humano la prolactina aumenta la producción de anticuerpos; su deficiencia se asocia a la inmunodeficiencia humoral. De hecho, la prolactina actúa como un mitógeno tanto en linfocitos B como T, e incrementa la capacidad fagocítica de los macrófagos.

La prolactina regula también la homeostasis controlando el transporte de iones sodio, calcio y cloruro a través de las membranas epiteliales del intestino, la captación de aminoácidos por las células epiteliales de la glándula mamaria, así como de otros iones y agua en el riñón. En las glándulas sudoríparas y en las lagrimales la prolactina también modula su composición iónica.

Por último indicar que la prolactina junto con la hormona lactógeno-placentaria y la hormona de crecimiento tienen actividad angiogénica.

Conducta materna

La influencia de la prolactina en la conducta maternal ha sido bien estudiada en animales, si bien debe destacarse que la prolactina per se no genera este comportamiento, si lo favorece. La comparación entre ratones normales y aquellos que son heterocigóticos para el receptor de prolactina (PRLR ^{+/-}) permite deducir que la creación de la zona de nidación, el reagrupamiento de las crías, su amamantamiento y protección están asociados a la acción de la prolactina.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE PROLACTINA

Los estímulos fisiológicos que regulan la secreción de prolactina son múltiples: la succión del pezón durante la lactancia, el estrés, el aumento de los esteroides del ovario, en especial los estrógenos, etc. Estos estímulos son recogidos por el hipotálamo, que elabora factores liberadores de prolactina (Prolactin Releasing Factors, PRF) y factores inhibidores (Prolactin-Inhibiting Factors, PIF) (Inserto de la Figura I). En mamíferos, el hipotálamo ejerce un efecto mayoritariamente inhibitorio sobre la síntesis y secreción de prolactina, que además está influenciada por muchos otros factores liberados por las células lactotropas de la adenohipófisis (regulación autocrina), así como por otras células de la hipófisis (regulación paracrina). El reflejo neuroendocrino de succión del pezón disminuye la dopamina y estimula la lactancia.

La dopamina es el mayor inhibidor de la síntesis y secreción de prolactina. Las neuronas dopaminérgicas del periventriculo y del núcleo arcuato del hipotálamo son las que a través del tallo hipotálamo-hipofisario secretan dopamina hacia las células lactotropas de la adenohipófisis. La dopamina tras interaccionar con los receptores dopaminérgicos tipo 2 (D₂) en la membrana de las células lactotropas ejerce su función inhibitoria. De hecho, se ha demostrado que en ratones con disrupción génica del receptor dopaminérgico D₂ se produce la hiperplasia del lóbulo lactotrofo, que termina por generar adenomas, y en consecuencia hiperprolactinemia. La activación de receptores

dopaminérgicos D_2 en la membrana de la célula lactotropa conlleva la de proteínas G inhibitoras ($G_{i,3}\alpha$) que se encuentran asociadas al receptor D_2 . La $G_{i,3}\alpha$ inhibe a la adenilato ciclasa (cAMP) y concomitantemente excita canales de potasio que acoplados a proteínas $G_0\alpha$ bloquean canales de calcio sensible a voltaje. Sin embargo, la cuantificación de los niveles de dopamina en el tallo hipotálamo-hipofisario no son suficientes para atribuir a la dopamina el papel de PIF único. Por ejemplo, la concentración plasmática de dopamina en el tallo hipotálamo-hipofisario es entre cinco y siete veces inferior en las ratas macho que en las hembra, mientras que los niveles plasmáticos de prolactina son relativamente similares. Esto hizo pensar en la existencia de otros PIFs, como ácido gamma aminobutírico (GABA) o somatostatina. El GABA se produce por descarboxilación del ácido glutámico, y es rápidamente metabolizado por acción de la GABA-transaminasa. Este aminoácido presente en el sistema nervioso central tiene una acción inhibitora directa sobre las células lactotropas de la adenohipófisis. La serotonina es un potente estimulador de la secreción de prolactina, siendo el núcleo paraventricular del hipotálamo el mediador de la acción de este neurotransmisor. Su efecto no está asociado a una inhibición de la secreción de dopamina.

Otros neurotransmisores como histamina, norepinefrina, epinefrina y acetilcolina modulan la secreción de prolactina. La histamina actúa a través de sus receptores H1 y H2. La activación de los receptores tipo H1 tiene también un efecto estimulador de la secreción de prolactina. Su acción se produce en el sistema nervioso central provocando la inhibición de la actividad dopaminérgica de las neuronas TIDA. Además la histamina a través de sus receptores presinápticos puede modular la liberación de vasopresina, norepinefrina, serotonina, opiáceos endógenos y de esta manera regular la secreción de prolactina. Los receptores tipo H2 inhiben la secreción de prolactina. La acetilcolina actúa sobre los receptores colinérgicos estimulando las neuronas TIDA, favoreciendo así la secreción de dopamina y la consiguiente inhibición de la secreción de prolactina. La acetilcolina la acción estimuladora de la morfina sobre la secreción de prolactina ya que interfiere con su efector inhibitor sobre las neuronas TIDA.

En la regulación de la secreción hipofisaria de prolactina también juegan un papel importante los neuropéptidos, tanto favoreciéndola como reprimiéndola. La hormona estimuladora del tiroides (Thyroid-Stimulating Hormone, THR), además de su función específica sobre la glándula tiroidea, estimula la secreción de prolactina por las células lactotropas de la hipófisis. Los receptores de TRH en las células lactotropas están acoplados a proteínas G que activan a la fosfolipasa C; esta cataliza la hidrólisis del fosfatidilinositol 4,5-bifosfato generando inositol trifosfato y diacilglicerol. El inositol trifosfato provoca la liberación de calcio de origen no mitocondrial, mientras que el diacilglicerol activa, a través de calcio, a la proteína quinasa C, que fosforila a los canales de calcio sensibles a voltaje favoreciendo su entrada en la célula lactotropa, y de esta manera incrementa la secreción de prolactina. El péptido intestinal vasoactivo (Vasoactive Intestinal Peptide, VIP), aunque inicialmente descrito por su acción gastrointestinal, se ha detectado tanto en hipotálamo como en tallo hipofisario, ejerciendo directamente sobre las células lactotropas la estimulación de la secreción de prolactina. La oxitocina se sintetiza en los núcleos paraventricular y supraóptico, y es transportada axonalmente al lóbulo neurohipofisario. Los vasos portales que conectan la neurohipófisis con la adenohipófisis permiten su llegada a las células lactotropas donde promueve la liberación de prolactina. La vasopresina, al igual que la oxitocina, es secretada por los núcleos paraventricular y supraóptico y de forma similar a esta se libera en la adenohipófisis, donde favorece la secreción de prolactina. Los péptidos opiáceos endógenos encefalinas, dinorfinas y endorfinas están codificados por tres genes diferentes y actúan por interacción con tres tipos de receptores (μ , δ y κ). En el hipotálamo, a través

de sus receptores μ y κ suprimen la actividad de las neuronas TIDA dopaminérgicas y provocan un incremento de la secreción hipofisaria de prolactina.

PATRONES DE SECRECCIÓN HIPOFISARIA DE PROLACTINA

Los niveles de prolactina circulante varían a lo largo del ciclo vital. En la infancia son elevados, disminuyendo paulatinamente hasta que alcanzan los valores del individuo adulto. Durante la vejez, se produce un nuevo incremento, que está relacionado con un debilitamiento del control inhibitor hipotalámico, que se produce durante esta etapa de la vida. En el varón joven sano, los niveles plasmáticos de prolactina oscilan alrededor de 5 $\mu\text{g/L}$, mientras que en la mujer varían entre 5 y 15 $\mu\text{g/L}$.

Ritmo circadiano de secreción de prolactina

Las concentraciones plasmáticas de prolactina varían a lo largo del día siendo mayores durante el periodo de sueño que durante el de vigilia, indicando que el ritmo de secreción de prolactina en humanos es circadiano. La alta tasa de secreción durante el sueño está asociada a los periodos de movimiento rápido de ojos (Radip-Eye-Movement-Sleep, REMS). Estas variaciones están moduladas por la función hipotalámica y en este sentido existen evidencias de que el VIP puede estar implicado en su liberación durante los periodos REMS. La oxitocina hipotalámica, que también es un estimulador de la liberación hipofisaria de prolactina, juega un papel importante en la regulación de su ritmo de secreción. Por otra parte, el tono dopaminérgico del hipotálamo ejerce un efecto inhibitor sobre secreción de prolactina. De hecho, se ha observado que la actividad dopaminérgica de las neuronas TIDA disminuye con anterioridad a la elevación de los niveles plasmáticos de prolactina, mostrando que la liberación de dopamina hipotalámica en el vaso portal que llega a la hipófisis presenta ritmos circadianos asociados a los periodos de disminución de las tasas secretoras de prolactina.

Patrón de secreción de prolactina asociado a los ciclos de reproducción

Los niveles de prolactina se mantienen sin variaciones significativas durante el ciclo menstrual, tanto en la fase luteal como en la folicular. Durante la gestación su concentración se incrementan paulatinamente hasta el parto, donde se produce una drástica disminución. La succión del pezón durante la lactancia es el estímulo secretor de prolactina mejor conocido y se superpone sobre el control de su secreción endógena circadiana. La estimulación del pezón provoca una respuesta somática que se transmite a través de la médula espinal y llega al hipotálamo donde se produce un incremento de serotonina y β -endorfina, lo que provoca una disminución de dopamina y un aumento de la secreción de prolactina. El estímulo mamario también produce un incremento de liberación de oxitocina, que por el torrente sanguíneo llega a la mama donde induce la contracción de las células mioepiteliales reduciéndose así el lumen de los conductos galactóforos y la eyección de la leche.

El aumento de la secreción de prolactina hipofisaria durante la lactancia provoca la inhibición de la hormona liberadora de gonadotropinas (LH y FSH) interrumpiéndose el ciclo reproductor (ciclo menstrual). Esta fase de infertilidad o amenorrea transitoria termina con la bajada de la leche.

La secreción láctea independiente del proceso de amamantamiento se denomina galactorrea, y está asociada a procesos de hiperprolactinemia, frecuentemente como

consecuencia de tumores hipofisarios productores de prolactina (hiperprolactinomas). Estas altas tasas de prolactina circulante son causa de infertilidad tanto en mujeres como en hombres, aunque en los varones la galactorrea es muy infrecuente.

BIBLIOGRAFÍA

FREEMAN ME, KANYICKA B, LERANT A, NAGY G: Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. *Physiol Rev*, 2000,80:1523-1631

BOLE-FEYSOT C, GOFFIN V, EDERY M, BINART N, KELLY PA: Prolactin (PRL) and its receptor: Actions, Signal Transduction Pathways and Phenotypes observed in PRL Receptor Knockout Mice. *Endocr Rev*, 1998, 19:225-268

BEN-JONATHAN N, MERSHON JL, ALLEN DL, STEINMETZ RW: Extrapituitary Prolactin: Distribution, Regulation, Functions, and Clinical aspects. *Endocr Rev*, 1996, 17:639-669

FRESNO VARA JA, DOMÍNGUEZ-CÁCERES MA, SILVA A, MARTÍN-PÉREZ J: Src Family Kinases are required for Prolactin induction of Cell Proliferation. *Mol Biol Cell.*, 2001:2171-2183

ACOSTA JJ, MUÑOZ RM, GONZÁLEZ L, SUBTIL-RODRÍGUEZ A, DOMÍNGUEZ-CÁCERES MA, GARCÍA-MARTÍNEZ JM, CALCABRINI A, LAZARO-TUREBA I, MARTÍN-PÉREZ J: Src mediates Prolactin-dependent Proliferation of T47D and MCF7 Cells via activation of Focal Adhesion Kinase/Erk1/2 and Phosphatidylinositol 3-Kinase Pathways. *Mol Endocrinol*, 2003, 17:2268-2282

Pies de Figuras

Figura I

Regulación de la síntesis y secreción de la prolactina

La prolactina se sintetiza fundamentalmente en las células lactotropas de la adenohipófisis, aunque también se produce en otros tipos de células y tejidos del cuerpo humano, entre los que son de destacar: el cerebro, el timo, los nódulos linfáticos, la glándula mamaria, el bazo, el miométrio, la decidua y la médula ósea. La prolactina se detecta en diversos fluidos biológicos como: el suero, la leche materna, el líquido amniótico, orina, etc.

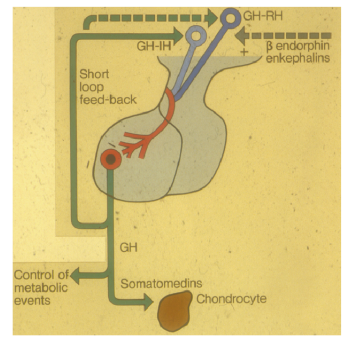
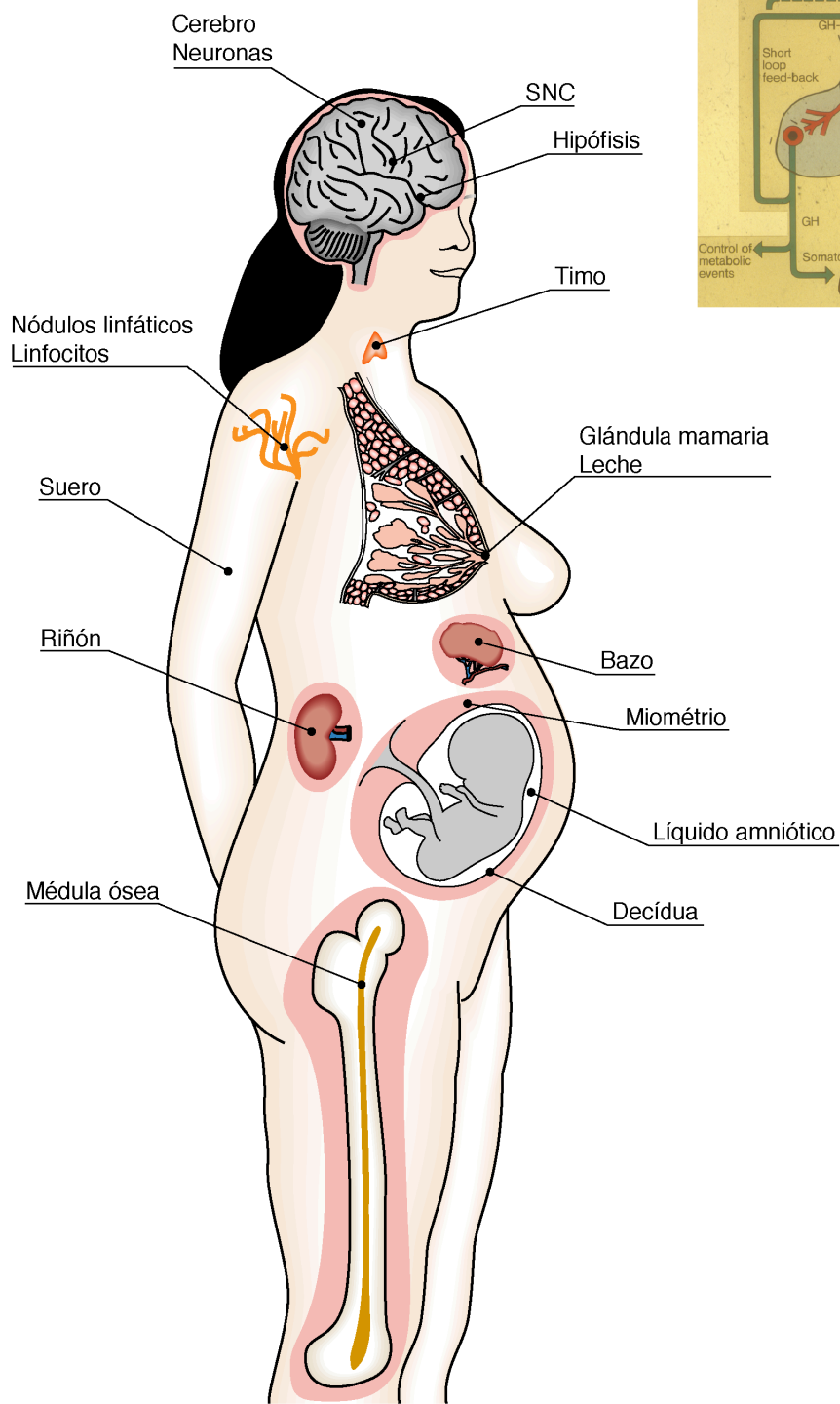
(Inserto)

La síntesis y secreción adenohipofisaria de prolactina esta regulada esencialmente a nivel hipotalamico por sustancias inhibidores (PIF) o estimuladoras (PRF) que se liberan al tallo hipotalamico por el que llegan a la hipófisis donde ejercen su acción sobre las células lactotropas

Figura II

Señalización intracelular de la prolactina

La unión de la prolactina a su receptor provoca la dimerización de este y la consiguiente activación de las tirosinas quinasas Src y Jak2. Esta última fosforila al receptor en alguno de sus residuos de tirosina, favoreciendo la asociación de proteínas que contienen dominios SH2. Por otra parte, las quinasas de la familia Src, fosforilan otros sustratos celulares. En conjunto se produce la formación de complejos de señalización intracelular, que dependiendo del tipo de célula y del contexto fisiológico da origen a respuestas proliferativas, de supervivencia o de diferenciación celular.



Receptor de Prolactina y su Activación

