

ASPECTOS FISIOLÓGICOS DE LA PROLACTINA

Dr. Carlos Jaramillo Jaramillo*

1. INTRODUCCION

Desde que Greenwood y Bryant con sus colaboradores (1,2) pusieron a punto por primera vez un método radioinmunológico para la detección de la prolactina (PRL) humana en el suero, el conocimiento sobre aspectos fisiológicos de la PRL se ha visto enormemente ampliado y profundizado.

La purificación de la PRL humana se logró en el año 1970 con los trabajos de Lewis y cols. (3) y Hwang y cols (4), es decir 30 años después de que había sido purificada en ovejas.

2. METODOS DE DETERMINACION

2.1. BIOENSAYO:

Este método se basa en la respuesta de un tejido, sensible a la hormona que deseamos medir, ante el estímulo provocado por una cantidad desconocida de esa hormona. En el caso de la PRL, observaríamos el grado de desarrollo alveolar, actividad mitótica celular, respuesta química celular. Este método está en desuso, ya que plantea serios problemas de interferencia y un tope máximo de respuesta. Se usaron varios métodos: Bucho de Pichón por Apostolakis (5), Mama de ratón (6),

Mama de conejo (7).

2.2. RADIOINMUNOENSAYO:

Con las técnicas de Berson y Yalow (8) se aplicó el método de RIA (radioinmunoensayo) para la determinación de PRL sérica. Hwang y cols. (9) fueron los primeros en realizarlo utilizando estándar de PRL humana (HPRL) y anticuerpos anti-HPRL producidos en conejos. Este método reúne las ventajas de ser altamente específico, sensible y reproducible (10 y 11). Recientemente se comienza a tener buenos resultados con la PRL obtenida de líquido amniótico de mujeres embarazadas como sustrato de iodación (10) ya que abre nuevas perspectivas en la obtención de una HPRL ya que antes era muy difícil de extraerlos hipofisarios humanos.

Hay numerosos factores a tener en cuenta cuando en un resultado de un mismo sujeto aparecen diferentes valores. Factores que no son siempre achacables al mal uso del RIA sino a otras causas tal el caso de la secreción cíclica de PRL (13) que pueden determinar diferentes prolactinemias dependiendo del momento del día en que se recoja la muestra. Otro factor que podría alterar la

determinación de PRL, será la hemólisis de los hematíes, ya que se ha comprobado que la PRL puede ser captada por los hematíes sanguíneos y la cantidad de PRL medida por el RIA, dependerá de la cantidad de membranas lisadas.

3. BIOQUIMICA

La molécula de PRL, aparece como una estructura peptídica de forma elipsoidal, con un peso molecular aproximado de 21.500. Tanto la PRL ovina (OPRL), como la HCG, la PRL de carnero, el lactógeno placentario humano (HPL) y la PRL humana (HPRL) parecen tener grandes parecidos, en cuanto a la secuencia de aminoácidos (14) existiendo una mayor similitud entre la PRL humana y la ovina.

4. RECEPTORES DE PROLACTINA

En las partes más próximas a los vasos sanguíneos de células procedentes de muy diversos órganos de animales (16-17), han sido detectados receptores de PRL, mediante métodos inmunofluorescentes. Son estructuras macromoleculares, que responden al estímulo de la PRL a través del sistema protein-quinasa, dependiente del AMPC, una vez cumplida esta primera etapa, la fosforilación de las proteínas en los ribosomas, histonas, cromatina y RNA tiene lugar, provocándose luego la síntesis de los productos propios de la respuesta celular.

Parece que el número de receptores de PRL en los tejidos está en relación directa con la cantidad de PRL circulante en el suero, a mayor cantidad de PRL, mayor cantidad de receptores. Esto nos hace pensar en un sistema de autorregulación de los órganos "diana" por la propia PRL.

La formación del complejo receptor PRL por un corto período de tiempo no es suficiente para provocar la síntesis del RNA y su consiguiente repercusión en la producción proteica específica (17). Esta unión de receptor-PRL al parecer guarda una relación dependiente de temperatura y tiempo (18). La vida media de la PRL parece estimarse en unas 15 horas.

Se han descrito receptores de prolactina (19) en hígado, riñón, mama, ovario, suprarrenales y

vesículas seminales de rata (20, 21 y 22). La presencia de estos receptores permite elaborar la hipótesis de que la prolactina intervendría en la función de todos estos órganos, sin embargo, el papel exacto de la PRL no se ha dilucidado en la mayor parte de los casos. Posiblemente la PRL es una hormona que juega un papel de multiplicidad de función orgánica.

5. CONTROL DE LA SECRECIÓN DE PROLACTINA

Las células cromóforas de la hipófisis producen la PRL de forma cíclica y tónica, en cuanto al ritmo nictameral (23) periódica y pulsátil, como ya ha sido descrito para otras hormonas (24), esta forma peculiar de producción se altera cuando los niveles de PRL se elevan (25). De igual manera se ha observado un ciclo bifásico que guarda relación con el ciclo menstrual y que al parecer persiste algún tiempo después de la menopausia.

El control hipotalámico de la secreción de PRL, al contrario de las otras hormonas, parece realizarse fundamentalmente por un factor frenador. Esto ha sido demostrado con cortes del tallo hipofisario y con lesiones de la eminencia media, luego de lo cual se observa un incremento de la PRL (26).

El factor regulador de la secreción de PRL, aún sin identificar, se le ha denominado PIF (Prolactin Inhibiting Factor) (27). Por mucho tiempo se ha pensado que este factor PIF, podría ser la dopamina, ya que un aumento de los niveles de dopamina hipotalámica, son seguidos de una disminución de PRL (28). La administración de un precursor de la dopamina, la L-Dopa, por vía i.v.; i.m. u oral, va seguida de un descenso de la PRL (29). Todas estas experiencias hablan en favor de una evidente acción de esta catecolamina como supresora de la secreción prolactínica hipofisaria modulada desde los centros hipotalámicos. Sin embargo, recientes trabajos del Dr. Arimura han demostrado la existencia de un factor PIF, diferente a la dopamina y que se identifica con el ácido gamma-amino-butírico (GABA) (30,31). Por otra parte, la secreción de la estimulación de PRL, se supone también que sería controlada por otra hormona hipotalámica,

PRF (Prolactin Releasing Factor), el cual ha sido hallado solamente en hipotálamos de tortuga (32). Sin embargo, podemos afirmar que hasta el momento presente, nada es definitivo.

6. RESUMEN Y CONCLUSIONES

Aunque no han sido aclarados los mecanismos de producción y regulación de la PRL, podríamos resumir los conceptos actuales en los siguientes términos:

6.1. Hay una modulación frenadora por acción del hipotálamo, que hace que la secreción de PRL, no sea constante y continua.

6.2. La dopamina, posiblemente juega un papel muy importante en la frenación, ya que existe en cantidad abundante en el hipotálamo.

6.3. No se puede descartar la acción de otros factores PIF, además de la dopamina.

6.4. No se ha aislado una sustancia específica estimuladora de PRL, si bien hay evidencias de su existencia.

6.5. La respuesta celular al estímulo de la PRL, es un sistema AMPC dependiente.

BIBLIOGRAFIA

1. GREENWOOD, F. C., LIND, C. G. and BRYANT, G. D.: Current Radioimmunoassay for Human Prolactin: a Critical Appraisal. In, Human Prolactin. J. L. Pasteels and Robyn, C. (Eds) págs. 82-89. Excerpta Medica Amsterdam. American Elsevier Publishing Company Inc. New York, 1973.

2. BRIANT, G. D., SILER, T. M., GREENWOOD, F. C., PASTEELS, J. L., ROBYN, C. and HUBINONT, P. D.: Radioimmunoassay of Human Pituitary Prolactin in Plasma. *Hormones* 2: 139 - 152, 1971.

3. LEWIS, V. I., SINGH, R. N. P. and SEAVY, B. K.: Human Prolactin: Isolation and Some Properties". *Biochem Biophys Res Commun* 44: 1169 - 1176, 1971.

4. HWANG, P., GUYDA, H. and ERIESEN, H.: Purification of Human PRL. *J. Biol Chem* 247: 1955 - 1958, 1972.

5. APOSTOLAKIS, H.: Prolactin. *Vitamins Hormones*

26: 197 - 235, 1968.

6. LOEWENSTEIN, J. E., MARIZ, J. K., PEAKE, G. T. and DAUGHADYA, W. H.: Prolactin Bio-assay by Induction of N-acetyl-lactosamine Synthetase in Mouse Mammary Gland. *J. Clin Endocr Metab* 33: 217 - 224, 1971.

7. BIRKINSHAW, M. and FALCONER, I. R.: The Localization of Prolactin Labelled with Radioactive Iodine in Mammary Tissue. *Endocrinol* 55: 323 - 334, 1972.

8. BERSON, S. A., YALOW, R. S., GLIEK, S. M. and ROTH, J.: Immunoassay of Protein and Polypeptide Hormones. *Metabolism* 13: 1135, 1964.

9. HWANG, P., GUYDA, H. and FRIESEN, H. G.: A radioimmunoassay for Human PRL. *Proc Nat Acad Sci USA* 68: 1902 - 1906, 1971.

10. FRANTZ, A. G., KLEMBERG, D. L., and NOEL, G. L.: Recovery of Prolactin from Human Pituitary Glands. *Academic Press New York* 28: 527 - 573, 1972.

11. BRIAND, G. D., SILER, T. M., GREENWOOD, F. C., PASTEELS, J. L., ROBYN, C. and HUBINONT, P. O.: Radioimmunoassay of Human Pituitary Prolactin in Plasma. *Hormones* 2: 139 - 152, 1971.

12. ROGOL, A. and CHRAMBACH, A.: Radioiodinated Human Pituitary and Amniotic Fluid PRL with a Preserved Molecular Integrity. *Endocrinology* 97: 2, 1975.

13. WEDER, J., BERGER, F. W. and KERNER, T.: A HPRL-RIA Using Antibodies Against the "little" component of Serum PRL. Workshop on Human Prolactin Amsterdam. Abstracts Book, pág. 2, 1975.

14. LEWIS, U. J.: Human Prolactin. J. L. PASTEELS and ROBYN C. (Eds). *Excerpta Medica*, Amsterdam, pág. 38, 1973.

15. BIRKINSHAW, M. and FALCONER, I. R.: The Localization of Prolactin Labelled with Radioactive Iodine in Mammary Tissue. *Endocrinology* 55: 323 - 334, 1972.

16. FALCONER, I. R.: The Distribution of ¹³¹I Labelled Prolactin Rabbit Mammary Tissue after intravenous or Intraductal Injection *Endocrinology* 53: VII - IX, 1972.

17. TURKINGTON, R. W., FRANTZ, W. L. and MAJUMDER, G. D.: Effector-Receptor

Relations in the Action of Prolactin. In, "Human Prolactin" J. L. Pasteels and C. Robyn (Eds). Excerpta Médica, Amsterdam, pág. 24–34, 1973.

18. SHIU, R. P. C. and FRIESEN, H. G.: Properties of a Prolactin Receptor from the Rabbit Mammary Gland. *J. Biochem* 2: 38–47, 1975.

19. SHIU, R. P. C., KELLY, P. A. and FRIESEN, H. G.: Radioreceptor Assay for Prolactin and Other Lactogenic Hormones. *Science* 180: 963–971, 1973.

20. TURKINGTON, R. W., MAJUMDER, G. C., KADAHAMA, N., McINDOE, J. H. and FRANTZ, W. L.: Hormonal Regulation of Gene Expression in Mammary Cells. *Rec Progr Horm Res* 29: 417, 1973.

21. ROLLAND, R. and HAMMOND, J.: Demonstration of Specific Prolactin Receptors in Porcine Granulosa Cells and Corpora Lutea. Workshop Human Prolactin pág. 6. Abstracts Books, Amsterdam, 1975.

22. CONSTANCE, A., FELTKAMP, A., VANDER GUTTEN, A. A. and KWA, H. G.: Radioimmunoassay of Plasma Prolactin Levels in Relation to Prolactin Synthesis, Elimination Rate and its Influence on Mammary Tissue. Workshop Human Prolactin pág. 4. Abstracts Book, Amsterdam, 1975.

23. ROBYN, C., DELEVOYE, P. NOKIN, J., VEKEMANS, M., BDAWI, M., PEREZ-LOPEZ, F. R. and L'HERMITE, M.: Prolactin and Human Reproduction. In, "Human Prolactin", J. L. Pasteels and C. Robyn (eds). pág. 167–188. Excerpta Médica Amsterdam, 1973.

24. SMITH, K. D., TCHOLAKIAN, R. K., CHOWDHURY, M. and STEINBERGER, R.: Rapid Oscillations in Plasma Levels of Testosterone, LH and FSH Hormone in Men. *Fertility and Sterility* 26: 11, 1965.

25. DE VOE, W. F., RAMIREZ, V. D. and McCANN, S.M.: Induction of Mammary Secretion by Hypothalamic Lesions in Male Rats. *Endocrinology* 75: 158–164, 1966.

26. BOLTON, N. J., CHADWICK, A., HALL, T. R. and SCANNES, C. G.: Effect of Chicken and Rat Hypothalamic Extracts on Prolactin Secretion in the Chicken. *Science* 4: 495, 1976.

27. OJEDA, S. R., HARMS, H. and McCANN, S.M.: Effect of Blockade of Dopaminergic Receptors on Prolactin and LH—Release: Median Eminence and Pituitary Sites of Action. *Endocrinology* 50: 1650–1656, 1974.

28. HAYEK, A. and CRAWFORD, J. D.: L-Dopa and Pituitary Hormone Secretion. *Jour Clin Endo and Metab* 34: 764–768, 1972.

29. RIVIER, C. and VALE, W.: Effect of Gamma Amino Butiric Acid and Histamine on Prolactin Secretion in Rat. *Endocrinology* 101 506–512, 1977.

30. LIBERTUM, C. and McCANN, S. M.: The Effect of Aminoxy Acetic Acid and Other Aminoacids on Plasma Prolactin in the Rat. *Science* 4: 374, 1976.

* *Profesor de Endocrinología de la Universidad Central, Endocrinólogo del I.E.S.S.*
