



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### **Prolactina y cáncer de próstata**

*Prolactin and prostate cancer*

**Sara Rodríguez, Deissy Herrera, Pablo Becerra, Milagros Silva,  
José Locia, Mireya Martínez, Zaira González, María Elena Hernández Aguilar**

Laboratorio de Neuroendocrinología, Instituto de Neuroetología

Universidad Veracruzana.

Rodríguez S, Herrera D, Becerra P, Silva M, Locia J, Martínez M,  
González Z, Hernández-Aguilar ME. Prolactina y cáncer de próstata.  
Rev Med UV 2007; 7(2): 26-31.

#### RESUMEN

La prolactina es una hormona proteica que es sintetizada y secretada principalmente por los lactotropos en la adenohipófisis. Se ha mostrado que presenta diversas funciones, dentro de las que se encuentran aquéllas relacionadas con la reproducción. En este sentido, se ha visto que la prolactina tiene receptores en diversas glándulas sexuales accesorias, incluyendo a la próstata. En esta glándula se ha mostrado que la prolactina participa en la síntesis del semen prostático, así como en regular el mecanismo de proliferación-apoptosis. Este último mecanismo es de suma importancia, ya que si la balanza favorece la proliferación celular, es muy probable que se promueva la generación de una patología como puede ser el cáncer prostático. Existe suficiente información que muestra cuáles son los efectos crónicos de la prolactina sobre la próstata, pero a la fecha no se puede realizar ninguna conclusión al respecto. De manera general, se puede observar que entre la prolactina y la testosterona existe una estrecha relación que en conjunto favorece el funcionamiento adecuado de la glándula. Por el contrario, en condiciones patológicas, la interacción parece ser diferente, ya que dichos mecanismos mediante los cuales la prolactina favorece a la aparición de la

patología prostática apuntan, al menos, a un efecto sobre la regulación sobre los receptores a andrógenos por esta hormona. Es por ello, que el punto central o el objetivo de esta revisión considera la relación entre la prolactina y los esteroides y su relación sobre la proliferación celular, así como en relación a las alteraciones relacionadas con la síntesis del semen protático.

**Palabras clave:** prolactina, receptor a andrógenos, próstata, hiperprolactinemia.

#### ABSTRACT

Prolactin is a protein hormone produced and synthesized by lactotrophs in the adenohypophysis. This hormone has several functions including those related to the reproduction. In this sense, it has been shown that prolactin had receptors in different sexual glands, being the prostate one of them. In this gland, prolactin induces synthesis and release of the prostatic semen, but also this hormone regulates the proliferation-apoptosis mechanism. The latter function is so important because following proliferation increase there is a high probability to develop prostatic pathologies like cancer.

Recibido 08/10/2007 - Aceptado 05/12/2007

Up to date, there is a lot of information trying to explain the mechanisms triggered by prolactin to promote this pathology. However, the information still is not so clear. The knowledge today points up to a relationship between prolactin and testosterone in regulating the normal physiological conditions of the prostate; but in pathological conditions, the evidence favors a regulation of androgen receptors induced by prolactin. This could explain in general the effect of prolactin on the development of pathology in the prostate. This relationship between prolactin and steroid hormones in relation with the prostate function is central in this review.

**Key words:** prolactin, androgen receptor, prostate, hyperprolactinemia.

## INTRODUCCIÓN

La prolactina (PRL) es una hormona de tipo proteico que es sintetizada y secretada principalmente por los lactotropos de la adenohipófisis. Dentro de la escala evolutiva de los vertebrados, esta hormona presenta diversas funciones (alrededor de 300), siendo una de ellas su participación en eventos reproductivos (Fig. 1).

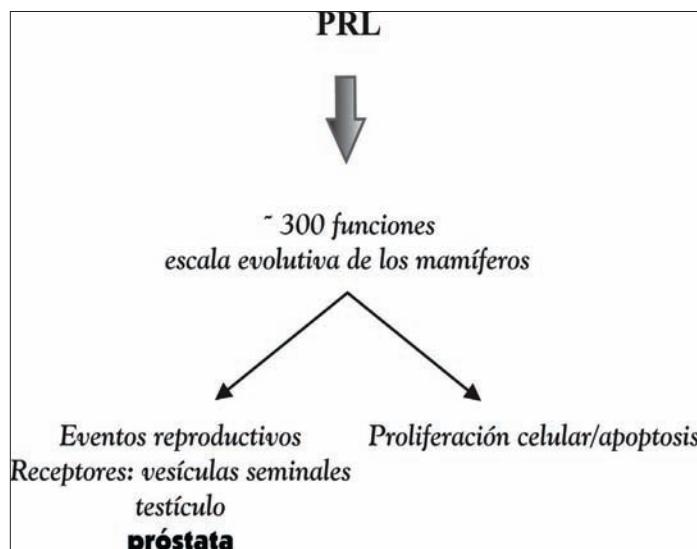


Figura 1. Ejemplo de las diversas funciones que presenta la prolactina en los mamíferos.

Se ha mostrado que la prolactina presenta receptores en diversos tejidos, incluyendo aquellos relacionados con la reproducción, como son glándula mamaria, vesículas seminales y **próstata**.<sup>1,2,3,4</sup>

A la fecha, no se sabe con exactitud la función de esta hormona en la próstata, pero se cree que una de sus funciones es regular: la síntesis del contenido y la cantidad del semen prostático.<sup>5</sup> También se ha mostrado que otra función importante que la prolactina realiza a nivel de la próstata es regular el balance entre la proliferación y apoptosis o muerte celular programada.<sup>6,7,8</sup> Así, es bien sabido que la próstata es una glándula sexual accesoria que está en constante crecimiento durante la vida del individuo. En cierta medida, estos balances son mantenidos por los andrógenos, pero también existe evidencia que indica que la prolactina participa en este mecanismo (Fig. 2). Mantener el balance entre proliferación y apoptosis es sumamente importante ya que el desequilibrio hacia uno de estos puntos crea anomalías que pueden favorecer cualquiera de estos eventos. Independientemente de ello, ningún evento es favorable para el funcionamiento de la próstata; pero si la balanza se inclina hacia la proliferación o la sobrevivencia celular, es cuando se generan los procesos patológicos, como es la hiperplasia benigna e incluso el cáncer.<sup>9</sup>

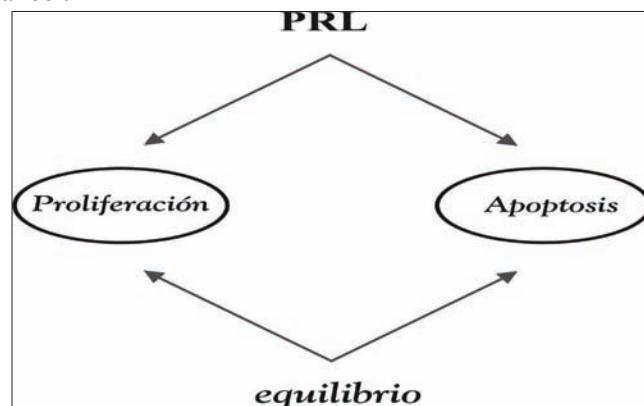
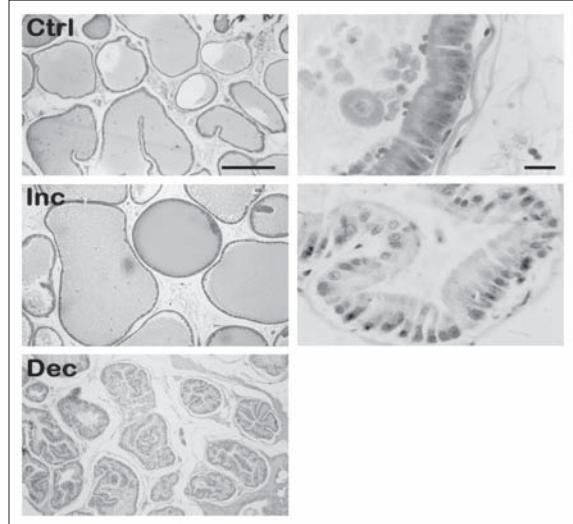


Figura 2. Esquema que muestra el efecto que la prolactina tiene sobre la regulación de la proliferación y apoptosis celular.

Debido a lo anterior, se ha puesto atención en el papel que la prolactina puede tener sobre este tipo de regulación. La información existente indica que hay una estrecha asociación entre los niveles circulantes de PRL y la presencia de patologías en la próstata en el humano, así como en ratas y ratones.<sup>10,11</sup> En este sentido, se ha observado una relación bastante cercana entre la hiperprolactinemia y la presencia de patologías en la próstata, a tal grado que esto ha dado lugar a considerarla como un factor de riesgo

en la generación del cáncer de próstata en el humano.<sup>12,13,14</sup> Así, la prolactina es capaz de romper ese equilibrio que existe entre la proliferación celular y la apoptosis, favoreciendo que la balanza se incline más hacia la proliferación celular.<sup>8</sup> Dado que la relación entre la incidencia de la patología prostática y la prolactina son evidencias recientes, la mayoría de los tratamientos que se les ofrece a los pacientes con problemas prostáticos es la castración farmacológica, es decir, la disminución de los niveles circulantes de testosterona. Independientemente de la estrategia que se utilice para reducir los niveles de testosterona en sangre, hay momentos donde la estrategia no funciona, y que es cuando el sistema se vuelve refractario a la presencia de los andrógenos; en otras palabras, la patología inicia un nuevo periodo de crecimiento independiente a la ausencia de los andrógenos.<sup>15</sup> Varias teorías han surgido con la finalidad de explicar qué es lo que está sucediendo y por qué algo que en un principio funcionó exitosamente, ahora se vuelve insensible; las respuestas al respecto son variadas. La testosterona es una hormona de tipo esteroide que es producida principalmente por los testículos. Es liberada a la circulación, y cuando alcanza a la próstata, ésta la transforma en dos metabolitos más potentes que son el estradiol ( $E_2$ ) y la dihidrotestosterona (DHT). Esta última es más potente que la testosterona para promover el crecimiento celular, pero la testosterona es mejor en regular la diferenciación celular.<sup>16</sup> El cáncer prostático es una enfermedad compleja y ocupa el segundo lugar de muerte en nuestra sociedad, por lo que el desarrollo de terapias para tratar de contrarrestar dicho padecimiento es sumamente necesario. Sin embargo, el cáncer es un proceso altamente dinámico en el que no se puede asumir que un solo evento celular y genético pudiera estar participando. De manera muy general se ha tratado de explicar que dicha insensibilidad puede ser consecuencia de a) la amplificación del receptor a andrógenos; b) la presencia de mutaciones en aquella región del receptor que reconoce o une a la hormona; c) la presencia de coactivadores del receptor a andrógenos; y d) las vías de señalización que incluyen el factor de supervivencia como es el Bcl2. A pesar de que estas hipótesis tienen fundamento, a la fecha ninguna de ellas muestra qué es lo que realmente está sucediendo y el porqué de que la próstata se vuelva insensible a los andrógenos.<sup>16</sup>

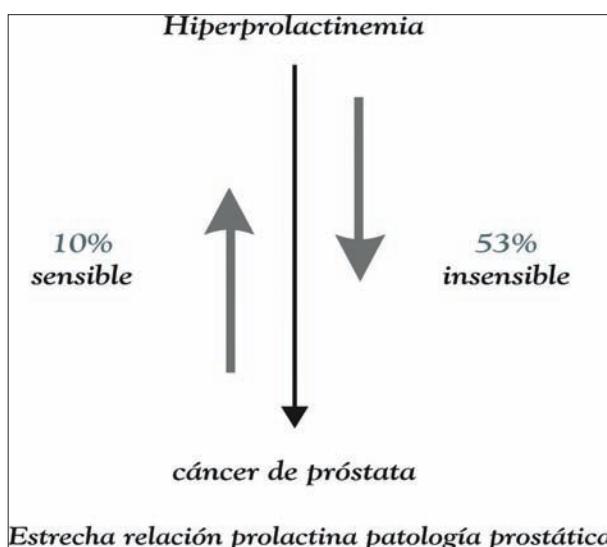
La próstata presenta receptores a la prolactina que, como se ha mostrado, juegan un papel importante en la regulación de la supervivencia y proliferación celular; y en la actualidad, la prolactina puede ser considerada como un factor de riesgo en la etiología del cáncer prostático. Estudios realizados con la adición de altas dosis de prolactina en ratas han demostrado que promueve cambios considerablemente significativos en las características morfológicas de la próstata, y genera diversas patologías de la misma, incluyendo un efecto severo sobre la conducta sexual y la libido.<sup>17,18,19</sup> Por el contrario, se ha visto que la elevación de prolactina a concentraciones que no van más allá de los 50 ng/ml y que no afectan la conducta sexual (es decir, una hiperprolactinemia leve) puede promover cambios morfológicos significativos en las características de las células epiteliales. Así, un tratamiento de 15 días con prolactina promueve tanto un aumento en el área del alveolo como en la altura epitelial de animales sexualmente activos; este último factor se traduce como una actividad epitelial constante donde el gasto energético es mayor, por lo que el efecto de compensación es que la altura epitelial aumenta considerablemente (Fig. 3).



**Figura 3.** Respuesta de la próstata a pequeñas dosis de PRL en animales sexualmente expertos. El tratamiento con PRL (▼) promovió un decremento en el área del alveolo del lóbulo ventral y un aumento en el lóbulo dorsolateral. La altura del epitelio aumentó a partir de los 9 días de tratamiento en ambos lóbulos. No se observaron diferencias en aquellos animales tratados con vehículo (●) y el intacto (○). \* =  $p < 0.05$ ; \*\* =  $p < 0.01$ . A la derecha se muestra la histología de ambos lóbulos. La columna de la izquierda representa el efecto sobre el alveolo, y el de la derecha el efecto sobre la altura epitelial. La barra de la izquierda= 250  $\mu\text{m}$ , y la barra de la derecha= 10  $\mu\text{m}$ .

Con estos resultados, se ha llegado a proponer que pequeñas elevaciones de prolactina, que no afectan la conducta sexual, podrían ser el inicio del desarrollo de una patología en la próstata.<sup>20</sup> Como se puede observar los efectos no son tan drásticos como se ha propuesto en otros trabajos, pero muestran claramente que la prolactina afecta significativamente algunos aspectos morfológicos de la próstata. El problema que subyace con ello, es que el paciente ignora el surgimiento de una patología en la próstata pues es bastante silente y no genera problemas a corto plazo; además, bajo estas condiciones, su actividad sexual no se ve afectada por dicha elevación.

Por otro lado, diversa información muestra que la hiperprolactinemia no sólo puede inducir cambios a nivel de la próstata y que puede llevar a un aspecto patológico, sino que además se ha visto una alta correlación entre este padecimiento y la presencia de una patología que puede ser de tipo sensible o insensible a la acción hormonal. Se ha comprobado que 53% de los casos con hiperprolactinemia y patología prostática son insensibles a hormonas, mientras que 10% de ellos son sensibles a la presencia hormonal (Fig. 4).



**Figura 4.** Esquema que representa el efecto de la hiperprolactinemia sobre la patología prostática y el grado de incidencia de cada una de ellas.

Independientemente de que la prolactina juegue un papel importante en generar la insensibilidad a la respuesta hormonal, lo que es cierto es que la alteración en los niveles sistémicos de esta hormona afecta no sólo la fisiología y

morfología de la próstata, sino que parece favorecer la inducción de patologías en la glándula. En la actualidad, no se sabe a ciencia cierta qué es lo que la prolactina está haciendo para inducir las patologías, e incluso generar la insensibilidad hormonal, pero una explicación, pudiera ser, que la prolactina las favorece mediante la alteración de los niveles del receptor a andrógenos ya que durante la conducta sexual dichos receptores aumentan significativamente<sup>21</sup>.

Inicialmente se pudiera decir que la prolactina parece estar participando como un regulador de la síntesis de andrógenos. Bajo estas condiciones, podría estar alterando el equilibrio que existe entre la proliferación y la apoptosis y, por lo tanto, favoreciendo la sobrevivencia o proliferación celular. Aunque la información obtenida al momento muestra un papel importante de la prolactina en la generación de una patología prostática, todavía es necesario mostrar si otros genes pudieran estarse reprimiendo o activando y las vías mediante las cuales están actuando para inducir dichos cambios, es decir, qué segundos mensajeros están implicados en la generación de la patología por prolactina y posiblemente de la generación de la insensibilidad hormonal, que al final conlleva la modificación en los niveles del receptor a andrógenos.

Otro aspecto que además parece estar favoreciendo la hiperprolactinemia es el hecho de que la calidad del líquido seminal también está alterada, por lo que pudiera estar promoviendo la infertilidad en el individuo. Un tratamiento de 30 días con prolactina produce un descenso sobre el pH, el volumen total del semen, el número de espermatozoides y su viabilidad (Tabla 1).

|        | pH   | Vol (μl) | No. espermatozoides (millones/ml) | Viabilidad |
|--------|------|----------|-----------------------------------|------------|
| I      | 8.6  | 1020     | 195                               | 93         |
| C      | 8.4  | 1100     | 177                               | 92         |
| PRL 5  | 8.5  | 950      | 180                               | 79         |
| PRL 15 | 6.3* | 316.6    | 157                               | 50         |

**Tabla 1.** Se muestra el efecto de la adición de PRL por 5 y 15 días sobre las características del semen de animales sexualmente expertos.

Dependiendo del grado de hiperprolactinemia, es posible encontrar diversos síntomas no sólo en la ejecución de la conducta sexual, sino también en la posibilidad de poder procrear. Se ha mencionado que la hiperprolactinemia

severa causa infertilidad de los individuos aunada a un grado de incapacidad para la excitabilidad sexual.<sup>21,22,23</sup> Detectar dichos problemas en un paciente no es tarea fácil ya que, al no presentar ningún síntoma, no es posible suponer cuál es el origen de la infertilidad, a menos que se haga un análisis sanguíneo, que tampoco indica el inicio de la enfermedad. Nuestro estudio muestra cómo una hiperprolactinemia de tan sólo 30 días altera considerablemente las características del semen. Así, la sobrevivencia de los espermatozoides durante su trayecto por el tracto reproductor femenino se ve alterada debido a que las características fisiológicas del semen son anormales, por lo que la fertilización del óvulo no se cumple bajo estas circunstancias. Así, el éxito reproductivo de los individuos va disminuyendo conforme al grado y tiempo en que se presenta la hiperprolactinemia. Todos estos aspectos son parte de lo que se está analizando. Dado que los andrógenos son uno de los principales reguladores de la fisiología prostática, es posible suponer que todas estas alteraciones están relacionadas con el efecto que la prolactina tiene sobre el receptor a andrógenos; otro de los aspectos que se están a analizando actualmente.

De manera concluyente, se puede observar que PRL juega un papel importante en la regulación fisiopatológica de la próstata, ya que la alteración en los niveles sistémicos de esta hormona conlleva a cambios morfológicos y fisiológicos de la misma. El mecanismo mediante el cual está generando dichos cambios, aún no es del todo claro. Existen diversas hipótesis, pero una de ellas, apunta a la regulación de la densidad del receptor a andrógenos. Esta puede ser una de las razones por las que, en ciertas ocasiones, el tratamiento que involucra a la castración farmacológica no genera una recuperación en el paciente. Por otro lado, también es necesario tomar en cuenta el efecto que la hormona tiene sobre los mecanismos de fertilidad. Dichos efectos se empiezan a observar en tratamientos cortos, por lo que podrían ser aún más severos en tiempos prolongados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ouhtit A, Morel G, Kelly PA. Visualization of gene expression of short and long forms of prolactin receptor in rat reproductive tissues. *Biol. Reprod.* 1993; 49: 528-536.
2. Costello LC, Franklin RB. Effect of prolactin on the prostate. *Prostate.* 1994; 24:162-166.
3. Nevalainen MT, Valve EM, Ingleton PM, Harkonen PL. Expression and hormone regulation of prolactin receptors in rat dorsal and lateral prostate. *Endocrinol.* 1996; 137: 3078-3088.
4. Hair WM, Gubbay O, Jabbour HN, Lincoln GA. Prolactin receptor expression in human testis and accessory tissues: localization and function. *Mol Hum Reprod.* 2002; 8: 606-611.
5. Thomson CH, Thompson DL Jr, Kincaid LA, Nadal MR. Prolactin involvement with the increase in seminal volume after sexual stimulation in stallions. *J Anim Sci.* 1996; 74: 2468-2472.
6. Janssen T et al. In vitro characterization of prolactin-induced effects on proliferation in the neoplastic LNCaP, DU145, and PC3 models of the human prostate. *Cancer.* 1996; 77:144-149.
7. Van Coppenolle F, et al. Prolactin stimulates cell proliferation through a long form of prolactin receptor and K<sup>+</sup> channel activation. *Biochem J.* 2004; 377:569-578.
8. Crepin A, et al. Prolactin stimulates prostate cell proliferation by increasing endoplasmic reticulum content due to SERCA 2b over-expression. *Biochem J.* 2007; 401:49-55.
9. deLaunoit Y, et al. Influences of dihydrotestosterone, testosterone, estradiol, progesterone, or prolactin on the cell kinetics of human hyperplastic prostatic tissue in organ culture. *Prostate.* 1988. 13:143-153.
10. Leav I, et al. Prolactin receptor expression in the developing human prostate and in hyperplastic, dysplastic, and neoplastic lesions. *Am J Pathol.* 1999; 154:863-870.
11. Reiter E, et al. Effects of pituitary hormones on the prostate. *Prostate.* 1999; 38:159-165.
12. Harvey PW, Everet DJ, Springall CJ. Hyperprolactinemia as an effect in regulatory and clinical toxicology: role in breast and prostate cancer. *Human Experimental Toxicol.* 2006; 25: 395-404.
13. Lissoni P, et al. A phase II study of tamoxifen in

- hormone-resistance metastatic prostate cancer: possible relation with prolactin secretion. *Anticancer Res.* 2005a; 25: 3597-3599.
14. Lissoni P, et al. Possible involvement of prolactin in endocrine-resistant metastatic prostate cancer. *Int. J. Biol. Markers.* 2005b; 20: 123-125.
  15. Horti J, et al. A phase II study of bromocriptine in patients with androgen-independent prostate cancer. *Oncol Rep.* 1998; 5:893-896
  16. So AI, Hurtado-Coll A, Gleave ME. Androgens and prostate cancer. *World Urol.* 2003; 21: 325-337.
  17. Doherty PC, Baum MJ, Todd RB. Effects of chronic hyperprolactinemia on sexual arousal and erectile function in male rats. *Neuroendocrinology.* 1986; 42:368-375.
  18. Doherty PC, et al. Extra-hypothalamic dopamine is not involved in the effects of hyperprolactinemia on male copulatory behaviour. *Physiol Behav.* 1989; 45: 1101-1105.
  19. Kruger TH, et al. Effects of acute prolactin manipulation on sexual drive and function in males. *J Endocrinol.* 2003; 179: 357-365.
  20. Hernandez ME, et al. Prostate response to prolactin in sexually active male rats. *Reprod Biol Endocrinol.* 2006; 4: 28.
  21. Hernandez ME, et al. A study of the prostate, androgens and sexual activity of male rats. *Reprod Biol Endocrinol.* 2007; 5:11
  22. Panidis D, et al. Evaluation of semen parameters in man with hyperprolactinemia induced by metoclopramide. *Arch Androl.* 1997; 39: 237-242.
  23. De Rosa M, et al. The treatment with cabergoline for 24 month normalizes the quality of seminal fluid in hyperprolactinaemic males. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 64:307-313.

**Responsable:**

María Elena Hernández Aguilar

Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana.

Av. Dr. Luis Castelazo s/n

Fracc. Industrial Las Ánimas.

C.P. 91190 Apartado postal 566

Xalapa, Veracruz, México.

Correo electrónico: elenahernandez@uv.mx