



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Prolactina: mecanismos intracelulares involucrados en la función prostática

Prolactin: Intracellular mechanisms involved in prostatic function

Luz Irene Pacual Mathey,¹ Jorge Manzo Denes,¹ Vincent Goffin,² Karima Kessal,² Gonzalo Emiliano Aranda-Abreu,¹ César Antonio Estudillo,¹ María Hernández Aguilar.¹

Recibido: 30/04/2009 - Aceptado: 25/06/2009

RESUMEN

Prolactina (PRL) es una hormona proteica que ha sido relacionada con más de 300 funciones fisiológicas diferentes, sin embargo, se conoce mejor su participación en la síntesis de leche por la glándula mamaria. Su función la realiza a través de la unión a receptores de membrana específicos, los PRL (RPRL), y se reporta la existencia de tres isoformas diferentes llamadas larga, intermedia y corta. Su densidad y tipo varía dependiendo del estado hormonal y fisiológico del sujeto, lo que sugiere que la abundancia variable de estas isoformas está involucrada con funciones específicas dentro de cada uno de los tejidos.

La unión prolactina-receptor produce la activación de diferentes vías de señalización intracelular, dentro de las que se encuentran las STAT (Proteínas Transductoras de Señal y Activadoras de la Transcripción) y las MAP kinasas (Proteínas Kinásas Activadas por Mitógenos), que están involucradas en procesos de diferenciación y proliferación celular. En la próstata, se sabe que PRL interviene en la síntesis de Catepsina D, andrógenos y citrato, así como en el aumento en la cantidad del semen en respuesta a un estímulo sexual. También se ha observado que tiene cierta participación en la generación de patologías (Hiperplasia Prostática). A pesar de que PRL activa diferentes vías de señalización y de que está involucrada en funciones normales y patológicas, la relación entre éstas aún no es del todo clara. Por ello, esta revisión pretende mostrar la relación entre las vías intracelulares utilizadas por PRL y las funciones en las que participa dicha hormona.

Palabras clave: prolactina, receptores a prolactina, vías de señalización, funciones prostáticas.

ABSTRACT

Prolactin (PRL) is a proteinic hormone that has been related to over 300 different physiological functions, nonetheless, its involvement in the synthesis of milk by the mammary gland is best known. Its function is carried out through the binding to specific membrane receptors, the PRL (RPRL), and it reported the existence of 3 different isoforms called long, intermediate and short. Their density and type vary depending on the hormonal and physiological state of the subject, which suggests that the variable abundance of these isoforms is involved with specific functions within each of the tissues.

The binding prolactin-receptor produces the activation of different intracellular signaling forms, among which are found the STAT (Signal transducers and Transcription Activators) and MAP kinase (kinase proteins activated by mitogens), that are involved in the differentiation and cellular proliferation process. In the prostate, it is known that PRL intervenes in the synthesis of Catepsin-D, androgen and citrate as well as in the increase in the quantity of semen in response to sexual stimuli. It has also been observed that it has some part in the etiology of pathologies (Prostatic Hyperplasia). Even though PRL activates different signaling pathways and that it is involved in normal and pathological functions, the relation among these is still not clear. Therefore, this review intends to clarify the relation between the intracellular pathways used by PRL and the functions in which this hormone takes part.

Key words: prolactin, prolactin receptors, signaling pathways, prostatic functions.

Correspondencia:

M. en C. Luz Irene Pascual Mathey

Laboratorio de Neuroendocrinología del Instituto de Neuroetología,

Universidad Veracruzana

Av. Dr. Luis Coppel Ayala s/n, Col. Industrial Águilas, C.P. 91190, Xalapa, Veracruz,

México. Tel: 01(228) 8418900 ext. 13616

Correo: luzmathey@yahoo.com.mx

¹ Programa de Neurobiología, Universidad Veracruzana

² Inserm Unit 845, Research Center Growth and Signaling, University Paris Descartes, Faculty of Medicine, Necker site, Paris, France, 75015

Prolactina: función y modo de acción

La prolactina (PRL) es una hormona proteica sintetizada principalmente en la adenohipófisis y cuya regulación se lleva a cabo por la inhibición tópica de dopamina.¹ Se sintetiza en una gran variedad de tejidos, dentro de los que se encuentran la glándula mamaria, el ovario, los testículos, glándulas seminales y la próstata, entre otros. La PRL participa en una gran variedad de procesos fisiológicos dentro de los que se encuentran la regulación del metabolismo, el crecimiento, diferenciación y proliferación celular, la conducta y la reproducción.² El mecanismo por el cual PRL realiza sus efectos es mediante la unión a un receptor de membrana específico, el Receptor a Prolactina (RPRL), el cual pertenece a la familia de receptores a citoquinas clase I, y comparte homología con el receptor a Hormona del Crecimiento (GHR) y al receptor a Hormona Liberadora de Tirotropinas (TRHR).³ Existen diferentes isoformas del RPRL en las diferentes especies, las cuales son resultado del empalme alternativo y están formadas por un dominio extracelular, uno transmembranal y uno citoplasmático.³ En el humano se han reportado tres isoformas del RPRL, una larga y dos cortas (S1a y S1b); en la rata se han reportado tres isoformas, una larga, una intermedia y una corta, mientras que en el ratón se han reportado 4 isoformas, una larga y tres cortas (S1, S2 y S3) (Fig. 1), las cuales son iguales en sus dominios extracelular y transmembranal, difiriendo entre sí únicamente en la longitud de su dominio intracelular.⁴

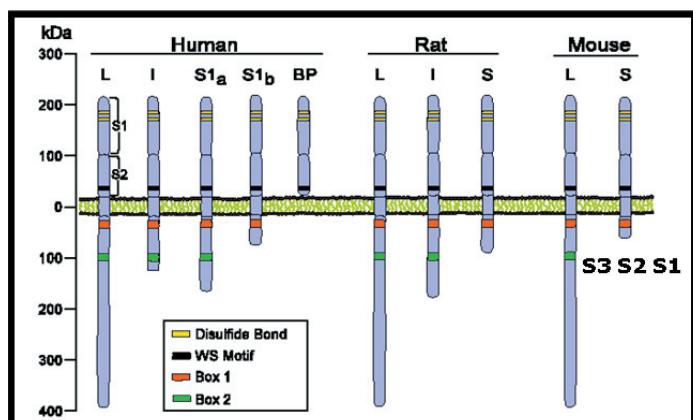


Figura 1. Isoformas del RPRL en diferentes especies (modificado de Ben-Jonathan, 2008)

Se ha demostrado que PRL es capaz de unirse con similar afinidad a sus RPRL, y que en los diferentes tejidos existen cantidades variables de éstos, ya que por ejemplo, en tejidos como la glándula mamaria y el ovario la forma predominante es la larga, mientras que en el hígado, la forma corta es la que más se expresa.⁵ Así mismo, se ha reportado que en el riñón hay cantidades similares de ambas isoformas, mientras que

la isoforma mediana sólo se expresa en células de linfoma de rata NB2; estos datos sugieren que la expresión de diferentes isoformas del RPRL varía con respecto al tejido en el que se exprese, y que esta variación está relacionada con funciones específicas en los diferentes tejidos.⁵

Así mismo, se ha demostrado que la expresión de los RPRL puede variar dependiendo del estado hormonal del animal (embarazo, lactancia, ciclo del estro, etc.); por ejemplo, en el ratón se ha demostrado que ambas isoformas larga y corta(S3) incrementan significativamente a la mitad del embarazo en el ovario; sin embargo, la forma corta disminuye incrementándose nuevamente hasta el inicio de la lactancia, mientras que la isoforma larga permanece constante hasta el final del embarazo y durante la lactancia. Por otro lado, en el cuerpo lúteo ambas isoformas están expresadas durante todo el embarazo y en los folículos su expresión incrementa al final del embarazo y durante la lactancia. Estos datos dan una idea clara de que las variaciones en la expresión de los RPRL se deben a la participación de esta hormona en eventos clave durante cada una de estas etapas y que la regulación de la expresión de los RPRL depende tanto del tejido como del estado fisiológico y hormonal del sujeto.⁶

La existencia de múltiples isoformas del RPRL en las diferentes especies y las variaciones en la expresión de los mismos en los tejidos han sugerido que cada isoforma está involucrada en funciones específicas. Al respecto, se ha reportado que la isoforma larga está relacionada con procesos de proliferación, supervivencia y expresión de genes asociados con fenotipos diferenciados como la β-caseina. Así mismo, la isoforma mediana ha sido relacionada con procesos proliferativos, pero sólo en concentraciones farmacológicas de PRL, ya que a condiciones fisiológicas no induce proliferación. Por otro lado, aunque la isoforma corta ha reportado tener poca afinidad por el ligando, se ha relacionado con procesos de proliferación celular en varios modelos celulares.⁷ Con respecto a las funciones específicas de cada isoforma, se ha demostrado que en glándula mamaria PRL realiza sus efectos mediante la unión a la forma larga de su receptor, a través de la cual interviene en los procesos de síntesis de leche, diferenciación y crecimiento alveolar.⁸ Por otro lado, en los hepatocitos, donde la forma predominante es la corta, PRL participa en la regulación de la función del hígado y en la proliferación de los ductos biliares.^{9,10} A pesar de que se conocen algunas funciones del complejo PRL-receptor, a la fecha las funciones específicas de cada isoforma en los diferentes tejidos donde se expresa el RPRL aún no ha sido bien establecidas. Sin embargo, a la fecha numerosos estudios se están llevando a cabo con el fin de analizar las diferentes vías de señalización intracelular que éstos son capaces de activar para tratar de entender el mecanismo por el cual actúan en los diferentes tejidos.

Vías intracelulares activadas por el complejo prolactina-receptor

Una vez que PRL se une a su receptor y, mediante un proceso de fosforilación, se produce la activación del receptor y, posteriormente, se activa una gran variedad de proteínas intracelulares, que son las que finalmente traslocan al núcleo y realizan los efectos de PRL. Entre las vías de señalización intracelular que se sabe son activadas por PRL, hay tres que son preferentemente usadas por esta hormona, y que están relacionadas con procesos de diferenciación, proliferación y supervivencia en los diferentes tejidos (Fig. 2). Una de estas vías es la STAT (Señales Transductoras y Activadoras de Transcripción), la cual es la principal vía de señalización utilizada por PRL para mediar la mayoría de sus efectos en los diferentes tejidos. Se han reportado 6 miembros para esta vía que se conocen como STAT 1, 3, 5 con dos isoformas (a y b) y la 6. De todas ellas, la STAT 1, 3 y 5 (isoformas a y b) son las más usadas por PRL para realizar las funciones de esta hormona en diferentes tejidos. Exclusivamente en glándula mamaria, se ha demostrado que las STAT5 controlan la proliferación y la diferenciación del epitelio alveolar mamario.¹¹ Otra vía de señalización que es activada por PRL es la vía de las MAP kinasas (Proteínas Kininas Activadas por Mitógenos); existen tres grupos principales de MAP Kinases en mamíferos, las ERK 1/2, SAPK y p38, de las cuales, las ERK1/2 responden a los mecanismos de proliferación celular en diversos tejidos¹². En el hígado, por ejemplo, se sabe que PRL mediante la activación de las ERK1/2, lleva a cabo el proceso de proliferación de los ductos biliares⁹. Por otro lado, la activación de la vía de las AKT (Proteínas serina/treonina kininas) por PRL se ha demostrado en células Nb2, donde PRL tiene un efecto anti-apoptótico, promoviendo la supervivencia celular.¹³

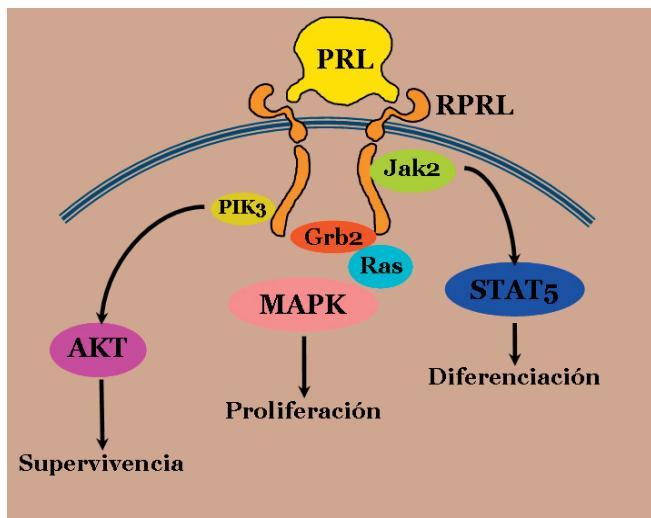


Figura 2. Vías de señalización intracelular activadas por el complejo PRL-RPRL

Diversos estudios han sugerido que cada isoforma del RPRL es capaz de activar una vía de señalización diferente. Así, mientras que el RPRL largo y mediano activan las vías de las JAK/STAT y AKT, interviniendo en procesos de diferenciación, supervivencia y metabolismo celular, el RPRL corto solo es capaz de activar la vía de las MAP kinasas⁹ y participar en procesos de proliferación celular. Otros estudios han propuesto que la isoforma corta funciona como dominante negativo del RPRL largo, ya que cuando ambas isoformas se co-expresan, se produce una inhibición de la síntesis de leche debido a la formación de heterodímeros que estereoquímicamente son inactivos. Sin embargo, actualmente se ha demostrado que ambas isoformas (larga y corta), pueden producir la activación de las ERK1/2 interviniendo en procesos de proliferación celular¹⁴, y que el RPRL corto no sólo está involucrado en procesos de proliferación celular, sino que también es capaz de actuar en procesos de diferenciación celular, ya que en ratones hembra, los cuales fueron modificados genéticamente para no expresar la forma larga del RPRL, y cuyo desarrollo alveolar y funcional estaba deteriorado, la isoforma corta fue capaz de re establecer la mamopoyesis, evento que fue llevado a cabo mediante la activación de la cascada de las ERK1/2 y de las JAK/STAT.¹⁵ Así, estos datos sugieren que en ausencia de alguna de las isoformas del RPRL, la otra actúa realizando los efectos de la isoforma faltante y que, dependiendo del tejido y del estado fisiológico y/o patológico del sujeto, los RPRL tienen la capacidad de activar vías de señalización específicas para llevar a cabo su función.

Vías intracelulares activadas por PRL en la próstata

Otro de los tejidos donde PRL ejerce efectos biológicos importantes es la próstata, donde se ha visto que está involucrada no sólo en procesos fisiológicos, sino también en procesos patológicos como la hipertrofia e hiperplasia prostática benigna. En esta glándula se ha reportado la existencia de ambas isoformas (corta y larga) en las células epiteliales que forman los alvéolos prostáticos; no obstante, la isoforma predominante es la larga, tanto en rata, como en humano.¹⁶ Estos datos coinciden con los resultados que hemos obtenido en el laboratorio, donde se ha encontrado que la isoforma larga del RPRL es la forma predominante en los diferentes lóbulos de la próstata de ratón, hallándose muy poca expresión de la forma corta (isoformas S3>S2), lo cual sugiere que PRL, a través de la isoforma larga, lleva a cabo la mayoría de los efectos realizados por esta hormona en esta glándula (datos aún por publicar). Por otro lado, también se ha demostrado que PRL puede llevar a cabo efectos diferenciales sobre cada uno de los lóbulos de la próstata de animales sexualmente expertos. Al respecto, en estudios realizados en el laboratorio se ha encontrado que la inducción de una hiperprolactinemia

moderada (40ng/ml) promueve aumento en la altura epitelial de los lóbulos ventral (PV) y dorsal (PDL), un incremento del área alveolar en la PDL y una caída en el área alveolar en la PV. Así mismo, mientras que en la PV produce una marcada hipertrofia, en la PDL produce hiperplasia, demostrando que PRL puede producir efectos lóbulo-específicos en la próstata, ya que mientras en la PV es capaz de producir efectos hipertróficos, en la PDL produjo una marcada hiperplasia, lo que deja claro que en el mismo tejido PRL es capaz de producir efectos diferenciales y da idea de la multifuncionalidad de esta hormona.¹⁷

Al analizar las vías de señalización que son activadas por PRL en la próstata, se encontró que aunque ambas isoformas (STAT5 a y b) son activadas por esta hormona, la STAT5a se ha identificado como una de las principales mediadoras de la respuesta de PRL, mientras que la STAT5b está activa constitutivamente en la próstata, lo que indica que PRL, a través de la activación de la STAT5a, mantiene la viabilidad de las células epiteliales.¹⁸ En otros estudios que estamos llevando a cabo, hemos encontrado que en ratones la adición de PRL (50µg) produce una activación de las STAT5 desde 15 minutos de estimulación con la hormona en todos los lóbulos de la próstata y responde mejor el lóbulo dorsolateral. Dado que el lóbulo dorsolateral es la parte homóloga de la próstata humana, estos resultados sugieren que PRL, a través de la activación de esta vía, juega un papel importante en la regulación de la próstata que pudiera estar relacionada con las patologías prostáticas reportadas en humanos (datos aún por publicar).

Con respecto a la activación de las ERK1/2, la mayoría de los estudios realizados han evaluado la participación de estas proteínas en la progresión del cáncer de próstata, demostrando que esta vía por un lado inhibe la apoptosis, mientras que por el otro induce proliferación celular, participando en la progresión del proceso metastásico; la activación de esta vía se relaciona con un bajo pronóstico de recuperación.¹⁹ En estudios que estamos llevando a cabo en el ratón se ha encontrado que independientemente del estímulo de PRL, esta vía de señalización está constitutivamente activa en los tres lóbulos de la próstata en condiciones normales. Esto sugiere que aunque en estas condiciones las ERK1/2 no se activan en respuesta al estímulo de PRL, sí tienen un papel fundamental en las funciones fisiológicas de la próstata que no se relacionan con eventos agudos (datos por publicar).

Por otro lado, al analizar la activación de ambas vías de señalización (STAT5 y ERK1/2) en ratones transgénicos, los cuales sobre-expresan altos niveles de PRL y por esa característica presentan Hiperplasia Prostática (HP), hemos encontrado que la activación de ambas vías de señalización está incrementada, lo que sugiere que bajo estas condiciones PRL induce el desarrollo de la hiperplasia mediante la activación de ambas

vías de señalización. Estos datos hacen pensar que PRL no sólo interviene en funciones fisiológicas, sino que también podría estar involucrada en el desarrollo de patologías. Al respecto, se sabe que en procesos avanzados de cáncer prostático y mamario ambas vías de señalización están activas, interviniendo en el crecimiento, mantenimiento y supervivencia de las células cancerosas.^{12, 20} Así, es evidente que PRL es una hormona fundamental que interviene en la función normal de la próstata, así como en el desarrollo de patologías mediante la unión a RPRP diferenciales y a la activación de vías de señalización específicas, dependiendo del tejido y del estado fisiológico y/o patológico en el que se encuentre el sujeto.

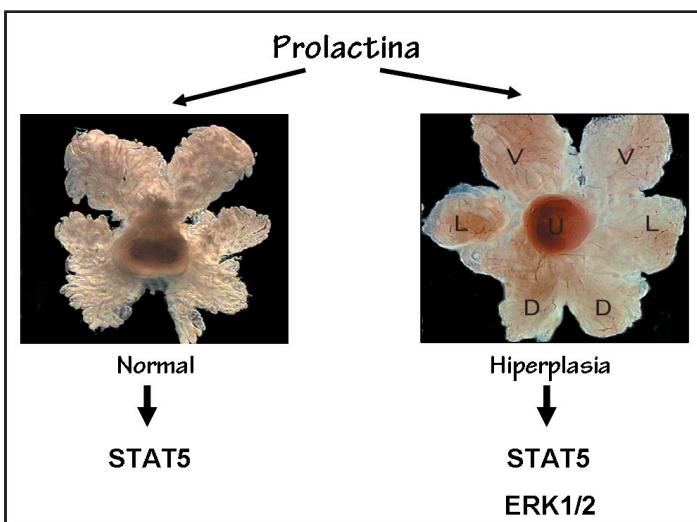


Figura 3. Activación de las vías de señalización intracelular en condiciones normales y patológicas (modificado de Kindblom et al, 2003)

CONCLUSIONES

Los datos presentados muestran que PRL, al unirse a su RPRP de manera tejido-específica, promueve la diferenciación y proliferación celular a través de la activación de las STAT5, como indican los estudios realizados por Miyoshi y cols., los cuales mostraron que PRL mediante la activación de esta vía de señalización controla los procesos de diferenciación y proliferación celular en la glándula mamaria.¹¹ Más aún, en la próstata se ha demostrado que esta vía de señalización es activada continuamente en la próstata en respuesta a PRL, lo cual sugiere que es un mecanismo de señalización específico que interviene en la regulación de la función prostática.¹⁸ Con respecto a la activación de las ERK1/2, aunque no parecen responder a aumentos agudos de PRL, se encuentran activas en la próstata, lo que hace pensar que juegan un papel clave en el desarrollo normal de la próstata, mediado probablemente por la acción conjunta entre PRL y otros factores como podrían ser el factor de crecimiento u otras citoquinas.¹² Así mismo, los datos

indican que cuando una patología está presente, como en el caso de la hiperplasia e incluso el cáncer de próstata, PRL es capaz de producir la activación de ambas vías de señalización para llevar a cabo no sólo el desarrollo, sino también el mantenimiento y establecimiento de la patología, como ya se ha demostrado previamente en estudios en los cuales la activación de ambas vías de señalización son importantes para el desarrollo y para la supervivencia de las células cancerosas^{12,20}. Así, estos datos dan una idea clara de la participación que PRL podría estar teniendo en el desarrollo normal y patológico de la próstata.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nelly J, Nagy G. Prolactin: secretion and its control. *The Physiology of Reproduction*, 2a. ed. New York, New York, 1994: 1833-60.
2. 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: 225-68.
3. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80: 1523-631.
4. Ben Jonathan N, LaPensee CR, Lapensee EW. What can we learn from rodents about prolactin in humans? *Endocr Rev* 2008; 29: 1-41.
5. Makoto Nagano, Paul A.Kelly. Tissue Distribution and Regulation of Rat Prolactin Receptor Gene Expression. *The Journal of Biological Chemistry* 1994; 269: 13337-45.
6. Clarke DL, Linzer DI. Changes in prolactin receptor expression during pregnancy in the mouse ovary. *Endocrinology* 1993; 133: 224-32.
7. Clevenger CV, Kline JB. Prolactin receptor signal transduction. *Lupus* 2001; 10: 706-18.
8. Oakes SR, Rogers RL, Naylor MJ, Ormandy CJ. Prolactin regulation of mammary gland development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2008; 13: 13-28.
9. Bogorad RL, Ostroukhova TY, Orlova AN, Rubtsov PM, Smirnova OV. Long isoform of prolactin receptor predominates in rat intrahepatic bile ducts and further increases under obstructive cholestasis. *J Endocrinol* 2006; 188: 345-54.
10. Sakaguchi K, Ohkubo T, Sugiyama T, Tanaka M, Ushiro H, Nakashima K. Differential regulation of prolactin receptor mRNA expression in rat liver and kidney by testosterone and oestradiol. *J Endocrinol* 1994; 143: 383-92.
11. Miyoshi K, Shillingford JM, Smith GH, Grimm SL, Wagner KU, Oka T, Rosen JM, Robinson GW, Hennighausen L. Signal transducer and activator of transcription (Stat) 5 controls the proliferation and differentiation of mammary alveolar epithelium. *J Cell Biol* 2001; 155: 531-42.
12. Maroni P, Koul S, Meacham R, Koul H. Mitogen Activated Protein Kinase signal transduction pathways in the prostate. *Cell Communication and Signaling* 2004; 2: 1-13.
13. Domínguez-Cáceres MA, García-Martínez JM, Calcabrini A, González L, Porque PG, León J, Martín-Pérez J. Prolactin induces c-Myc expression and cell survival through activation of Src/Akt pathway in lymphoid cells. *Oncogene* 2004; 23: 7378-90.
14. Das R, Vonderhaar BK. Transduction of prolactin's (PRL) growth signal through both long and short forms of the PRL receptor. *Mol Endocrinol* 1995; 9: 1750-9.
15. Nadine Binart, Prune Imbert-Bolloré, Nathalie Baran, Céline Viglietta, Paul A.Kelly. A Short Form of the Prolactin (PRL) Receptor Is Able to Rescue Mammopoiesis in Heterozygous PRL Receptor Mice. *Molecular Endocrinology* 2003; 17: 1066-74.
16. Ouhtit A, Morel G, Kelly PA. Visualization of gene expression of short and long forms of prolactin receptor in the rat. *Endocrinology* 1993; 133: 135-44.
17. Hernández M, Soto-Cid A, Rojas F, Pascual LI, Aranda-Abreu G, Toledo R, García L, Quintanar-Stephano A, Manzo J. Prostate response to prolactin in sexually active male rats. *Reproductive Biology and Endocrinology*. En prensa, 2006.
18. Ahonen TJ, Harkonen PL, Rui H, Nevalainen MT. PRL signal transduction in the epithelial compartment of rat prostate maintained as long-term organ cultures in vitro. *Endocrinology* 2002; 143: 228-38.
19. Reddy KB, Nabha SM, Atanaskova N. Role of MAP kinase in tumor progression and invasion. *Cancer Metastasis Rev* 2003; 22: 395-403.
20. Tan SH, Nevalainen MT. Signal transducer and activator of transcription 5A/B in prostate and breast cancers. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 367-90.