



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

**PROLACTINA: MÁS QUE UNA SIMPLE
HORMONA**

PROLACTIN: MORE THAN JUST A HORMONE

AUTORA

Irene Sancho Marquina

DIRECTORA

Dra. Marisol Soria Aznar

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Departamento de Fisiología

INDICE

1. RESUMEN/ABSTRACT	Pág.4-5
2. ABREVIATURAS	Pág.6-8
3. INTRODUCCIÓN	Pág.9
4. MATERIAL Y MÉTODOS	Pág.10
5. RESULTADOS	Pág.11-37
5.1. Estructura Molecular De la Prolactina	Pág.11-12
5.1.1. Gen, estructura primaria, secundaria y terciaria	Pág.11
5.1.2. Variantes de la prolactina	Pág.11-12
5.2. Regiones De Síntesis Y Secreción De Prolactina	Pág.12-14
5.2.1. Hipófisis anterior	Pág.12
5.2.2. Hipotálamo	Pág.13
5.2.3. Placenta y Decidua	Pág.13
5.2.4. Sistema Inmune	Pág.14
5.3. Receptores De Prolactina	Pág.14-18
5.3.1. Activación del receptor y vías intracelulares	Pág.15-17
5.3.2. Desregulación de la señal del receptor	Pág.17
5.3.3. Distribución del receptor	Pág.18
5.4. Acciones Biológicas De La Prolactina	Pág.18-22
5.4.1. Reproducción	Pág.18-21
5.4.1.1. <u>Lactancia</u>	Pág.18-19
5.4.1.2. <u>Función lútea</u>	Pág.19-20
5.4.1.3. <u>Comportamiento parental</u>	Pág.20-21
5.4.2. Homeostasis	Pág.21-22
5.4.2.1. <u>Osmorregulación</u>	Pág.21
5.4.2.2. <u>Angiogénesis</u>	Pág.21-22
5.5. Patrones De Secreción Pituitaria De Prolactina	Pág.22-26
5.5.1. En la lactancia	Pág.22-23
5.5.2. En el embarazo	Pág.23

5.5.3. En respuesta a estímulos exteroceptivos.....	Pág.23-26
5.5.3.1. <u>Luz</u>	Pág.23-24
5.5.3.2. <u>Audición</u>	Pág.24
5.5.3.3. <u>Olfato</u>	Pág.24-25
5.5.3.4. <u>Estrés y ejercicio</u>	Pág.25-26
5.6. Regulación De La Secreción Pituitaria De Prolactina	Pág.27-37
5.6.1. SNC.....	Pág.27-36
5.6.1.1. <u>Aminas Biogénicas</u>	Pág.27-29
5.6.1.1.1. Dopamina.....	Pág.27-29
5.6.1.1.2. Serotonina.....	Pág.29
5.6.1.2. <u>Neuropéptidos</u>	Pág.30-34
5.6.1.2.1. Taquiquininas.....	Pág.30-31
5.6.1.2.2. TRH.....	Pág.31
5.6.1.2.3. Oxitocina.....	Pág.31-32
5.6.1.2.4. Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP).....	Pág.32
5.6.1.2.5. Opioides.....	Pág.32-33
5.6.1.2.6. Péptido Liberador De Prolactina (PrRP).....	Pág.33-34
5.6.1.3. <u>Aminoácidos</u>	Pág.34-36
5.6.1.3.1. Excitatorios (EAA).....	Pág.35
5.6.1.3.2. Inhibitorios.....	Pág.35-36
5.6.2. Estrógenos.....	Pág.36-37
5.6.3. Tejido Adiposo.....	Pág.37
6. CONCLUSIONES.....	Pág.38
7. ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS.....	Pág.39
8. BIBLIOGRAFÍA.....	Pág.40-45

1. RESUMEN

Objetivo: revisar la bibliografía publicada sobre la estructura, las acciones, el receptor y los principales mecanismos de regulación de la prolactina, dada su relevancia en el correcto funcionamiento del organismo.

Material y métodos: se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos, tales como Pubmed, Web of Science, The Cochrane Library y Google Académico, recopilando artículos recientes, pertenecientes a los últimos 15 años.

Resultados: la identificación de la prolactina en la especie humana se produjo en la década de los años 70. Está codificada por un gen localizado en el cromosoma 6. Se han descrito 4 isoformas, de las cuales la que presenta mas bioactividad es la de 23KDa. Se sintetiza preferentemente en la hipófisis pero también en otros tejidos periféricos. Para ejercer sus acciones se une a un receptor transmembrana que activa a través de diferentes vías; la más importante es la vía Jak/STAT. Las principales acciones de la prolactina son la reproducción y la lactancia, sin embargo, también participa en la inmunidad y la homeostasis. La secreción de prolactina está regulada por factores estimuladores e inhibidores. Sus principales factores inhibidores son la dopamina, el ácido gamma-amino butírico (GABA) y el neuropéptido γ . Entre los factores estimulantes de la secreción destacan la TRH, la serotonina, las β -endorfinas y la sustancia P.

Conclusiones: a la prolactina se le atribuyen más de 300 acciones, y aunque se han identificado 4 isoformas, la acción específica de cada una sigue siendo desconocida. En los últimos años se ha demostrado la amplia distribución de su receptor, sin embargo, la existencia de isoformas del mismo en cada uno de los tejidos, todavía no ha sido evidenciada. Más de quince sustancias han sido involucradas en la regulación de la secreción de prolactina.

Palabras clave: "prolactin", "Jak/STAT", "receptor", "regulation", "pregnancy", "menstrual cycle".

ABSTRACT

Objective: to review the literature published so far on the structure, actions, receptor and main regulatory mechanisms of prolactin, given its relevance to the proper functioning of the organism.

Methods: a bibliographic research has been carried out on the main databases, such as PubMed, Web of Science, The Cochrane Library and Google Academy, collecting original articles, belonging to the last fifteen years.

Results: the identification of prolactin in the human species occurred in the 1970s. It is encoded by a gene located on chromosome 6. Four isoforms have been described, the one with the most bioactivity is 23KDa. Not only it is synthesized preferably in the pituitary gland but also in other peripheral tissues. To carry out its actions it binds to a transmembrane receptor that activates through different pathways; the most important is the Jak/STAT pathway. The main actions of prolactin are reproduction and lactation, however, it also participates in immunity and homeostasis. Prolactin secretion is regulated by stimulating and inhibiting factors. Its main inhibiting factors are dopamine, gamma-amino butyric acid (GABA) and the neuropeptide γ . Stimulating factors of secretion include HRT, serotonin, β -endorphins and substance P.

Conclusions: more than 300 actions are attributed to prolactin, and although 4 isoforms have been identified, the specific action of each remains unknown. In recent years, the wide distribution of its receptor has been demonstrated; however, the existence of isoforms of the same in each one of the tissues has not yet been evidenced. More than fifteen substances have been involved in the regulation of prolactin secretion.

Keywords: "prolactin", "Jak/STAT", "receptor", "regulation", "pregnancy", "menstrual cycle".

2. ABREVIATURAS

- **5-HT:** Serotonina.
- **ACN:** Núcleo comisural anterior.
- **ACTH:** Hormona adrenocorticotropa.
- **AMP:** Área preóptica medial.
- **AMPA:** Receptores de α -amino-3-hidroxi-5-metil-4 isoxasolepropionato.
- **ANG II:** Angiotensina II.
- **ATV:** Área tegmental ventral.
- **AVP:** Vasopresina.
- **bFGF:** Factor de crecimiento de fibroblastos.
- **BHE:** Barrera hematoencefálica.
- **CGRP:** Péptido relacionado con el gen de la calcitonina.
- **CMN:** Células mononucleares.
- **COMT:** Enzima catecol-O-metiltransferasa.
- **CRH:** Hormona liberadora de corticotropina.
- **DA:** Dopamina.
- **DOPAC:** Ácido dihidroxifenilacético.
- **EAA:** Aminoácidos excitatorios.
- **EC:** Extracelular.
- **ERE:** Elemento de respuesta a estrógenos.
- **ESPI:** Péptido secretor de glándulas exocrinas.
- **FSH:** Hormona folículo estimulante.
- **GH:** Hormona de crecimiento.
- **GnRH:** Hormona liberadora de gonadotropina.
- **GTH:** Hormona estimulante de las gónadas.
- **HPA:** Eje hipotalámico-hipofisario-adrenal.
- **HVA:** Ácido homovanílico.
- **IC:** Intracelular.
- **IGF-1:** Factor de crecimiento de insulina tipo 1.
- **IGF-2:** Factor de crecimiento de insulina tipo 2.
- **Jak2:** Janus quinasa 2.
- **LepR:** Receptor de leptina.
- **LH:** Hormona luteinizante.

- **MAO-A:** Enzima monoamino-oxidasa A
- **MAPK:** Proteína quinasa activada por mitógeno.
- **NE:** Norepinefrina.
- **NK:** Células asesinas.
- **NKA:** Neuroquinina A.
- **NKB:** Neuroquinina B.
- **NKP:** Neuropeptido K.
- **NMDA:** Receptores N-metil D-aspartato.
- **NPG:** Neuropeptido γ .
- **P₄:** Progesterona.
- **PHDA:** Neuronas dopaminérgicas periventriculares.
- **PHI:** Péptido histidina-isoleucina.
- **PIF:** Factor inhibidor de prolactina.
- **PRAP:** Fosfoproteína asociada al receptor de prolactina.
- **PRF:** Factor estimulador de prolactina.
- **PRL:** Prolactina.
- **PRL-R:** Receptor de prolactina.
- **PTHrP:** Péptido relacionado con la hormona paratiroidea.
- **PVN:** Núcleo paraventricular.
- **SAL:** R-salsolinol.
- **SG:** Sustancia gris.
- **SNC:** Sistema nervioso central.
- **SNP:** Sistema nervioso periférico.
- **SP:** Sustancia P.
- **THDA:** Neuronas dopaminérgicas tuberohipofisarias.
- **TIDA:** Neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares.
- **Tjs:** Uniones permeables.
- **TNF:** Factor de necrosis tumoral.
- **TRH:** Hormona liberadora de tirotrópina.
- **TSH:** Hormona estimulante del tiroides.
- **Tyr:** Residuos de tirosina.
- **UVPs:** Ultrasonidos.
- **VEGF:** Factor de crecimiento endotelial vascular.
- **VIP:** Péptido vasoactivo intestinal.

- **α -MSH**: Hormona estimuladora de melanocitos.

3. INTRODUCCIÓN

A principios del siglo XX, los franceses comenzaron a observar cambios en la histología de la hipófisis anterior durante el embarazo y descubrieron un factor hipofisario capaz de inducir la secreción de leche. A este factor se le llamó prolactina.

La prolactina fue descubierta en la hipófisis de vaca en 1928 y es considerada, filogenéticamente, la hormona más antigua del reino animal. Como consecuencia de sus similitudes estructurales y funcionales con la hormona del crecimiento (GH), no se logró identificar como una entidad química distinta de dicha hormona hasta 30 años después. En 1971, la prolactina fue aislada por primera vez de hipófisis humanas.

Gracias al aislamiento de la prolactina humana, se han obtenido anticuerpos específicos que han facilitado el desarrollo de técnicas inmunoanalíticas, tales como el radioinmunoanálisis. Estas técnicas permiten cuantificar e identificar aspectos relacionados con la estructura y las acciones de la hormona.

Hasta el momento se había evidenciado que la prolactina era una molécula formada por aproximadamente 199 aminoácidos, con un peso de 23KDa. Sin embargo, gracias a las investigaciones realizadas recientemente, se ha demostrado que la prolactina cuenta con varias isoformas, de las cuales la de 16KDa es la más investigada.

Actualmente, se conoce que la prolactina no es simplemente una hormona, sino que juega un papel importante como neurotransmisor, inmunomodulador y citocina. La principal función de la prolactina es la regulación de la reproducción y la lactancia; si bien, también participa en la angiogénesis, la osmorregulación, la inmunidad, la respuesta frente al estrés y el metabolismo. Todas estas funciones las realiza mediante la activación de su receptor, principalmente, a través de la vía Jak/STAT. Este receptor se encuentra distribuido por una amplia variedad de tejidos y recientemente, se han identificado tres isoformas del mismo.

El principal factor inhibidor de la prolactina es la dopamina y sus principales factores estimuladores son los estrógenos y la hormona liberadora de tirotrópina.

Dada la importancia de la prolactina en la regulación de la reproducción y en el adecuado funcionamiento del organismo, se ha decidido revisar la bibliografía publicada hasta el momento sobre esta hormona.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica, realizada desde diciembre de 2019 hasta mayo de 2020. La búsqueda se ha llevado a cabo en las principales bases de datos biomédicas, tales como Pubmed, Web of Science, The Cochrane Library y Google Académico.

Con el objetivo de disponer de las publicaciones más recientes, se ha acotado la búsqueda a artículos publicados en los últimos 15 años. Además, se han restringido los resultados a artículos que estuviesen disponibles de forma completa tanto en castellano como en inglés y francés.

La mayoría de los artículos incluidos en la revisión están publicados en los últimos 15 años, a excepción de diez artículos publicados entre 1993 y 2004, que se han incluido por su importancia en la regulación y la secreción de la prolactina.

Las palabras clave utilizadas han sido: "prolactin", "Jak/STAT", "receptor", "regulation", "pregnancy", "menstrual cycle".

Los operadores booleanos empleados han sido: "AND" y "OR"; los cuales se han combinado con las palabras clave para realizar la búsqueda de los artículos.

En total se han revisado 89 artículos, de los cuales se ha decidido incluir 65.

5. RESULTADOS

5.1. ESTRUCTURA MOLECULAR DE LA PROLACTINA

5.1.1. GEN, ESTRUCTURA PRIMARIA, SECUNDARIA Y TERCIARIA

En el genoma humano, la prolactina (PRL) se codifica mediante un gen que se encuentra en el cromosoma 6⁽¹⁻⁴⁾.

La transcripción de dicho gen está regulada por dos regiones promotoras independientes. La región proximal dirige la expresión hipofisaria, mientras que la región distal, es responsable de la expresión extrahipofisaria^(1,5,37,40). La región proximal contiene varios sitios de unión para el

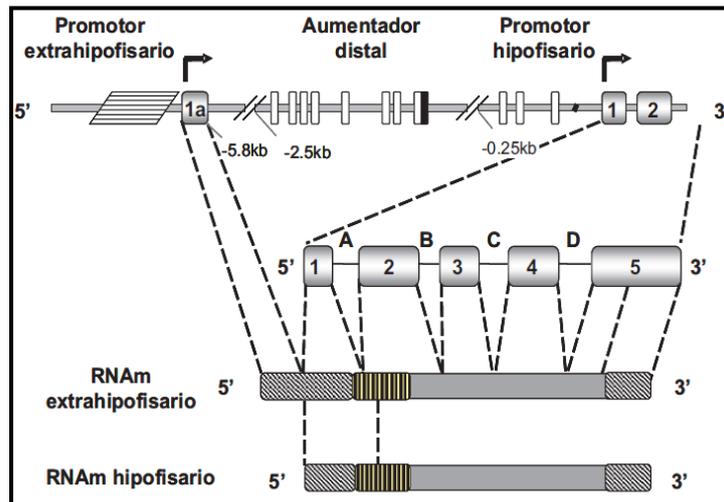


FIGURA 1

factor de transcripción Pit-1 y además está influenciada por una región denominada "distal enhancer" que contiene más sitios de unión para Pit-1 y un sitio de unión para el receptor estrogénico denominado elemento de respuesta a estrógenos (ERE)^(5,37,40) (Figura 1).

La molécula de prolactina está formada por 199 aminoácidos y pesa 23.000 Da^(1-3,5-7,37,38).

Respecto a la estructura secundaria, algunos estudios han demostrado que el 50% de la cadena de aminoácidos está organizada en α -hélices, mientras que el resto forma bucles^(1,2,38). La estructura terciaria fue predicha por la homología existente entre la prolactina y la GH, llegando a la conclusión de que la prolactina contiene cuatro α -hélices dispuestas de manera antiparalela^(1,2,38).

5.1.2. VARIANTES DE PROLACTINA

La molécula de prolactina de 23KDa es la forma predominante en los mamíferos; sin embargo, existen variantes de esta hormona. Estas variaciones pueden generarse por varios procesos^(1,5):

- **Empalme alternativo:** en el proceso de transcripción del gen de la prolactina, a partir de una secuencia de DNA se obtiene otra primaria de RNA que incluye intrones,

regiones que son separadas del gen durante el proceso de empalme, y exones, regiones intragénicas que no son separadas. Para que este RNA primario de lugar a un RNA mensajero (mRNA) maduro tiene que sufrir un proceso de maduración que consiste en eliminar todos los intrones. En el empalme alternativo los intrones no se separan, se retienen, lo que conlleva la formación de variantes de prolactina, como la formada por 137 aminoácidos, de la cual no se ha encontrado bibliografía publicada ^(1,43).

- Escisión proteolítica: es un proceso que consiste en la descomposición de proteínas en fragmentos más pequeños. A través de este proceso se obtienen las isoformas de 14, 22 y 16KDa de prolactina. No existe información acerca de la actividad ni la formación específica de los dos primeros fragmentos, sin embargo, la isoforma de 16KDa sí que está bien documentada. Esta variante es un producto de la actividad enzimática de la calicreína, una serina proteasa de tipo tripsina inducida por estrógenos que se encuentra en los gránulos de secreción de los lactótrofos ⁽⁴²⁾. Estudios recientes han señalado que esta isoforma es un factor causal en la miocardiopatía periparto, una cardiomiopatía idiopática con fallo sistólico que ocurre al final del embarazo o en el mes siguiente tras el parto y que se trata con bromocriptina, un antagonista de la prolactina ^(8,9).
- Otras modificaciones postranslacionales: la dimerización, polimerización, fosforilación o glicosilación, son procesos que generan variantes de prolactina con menor actividad biológica, y de los cuales no se han encontrado publicaciones ^(1,2,43).

5.2. REGIONES DE SÍNTESIS Y SECRECIÓN DE PROLACTINA

5.2.1. HIPÓFISIS ANTERIOR

La prolactina se encuentra y se secreta en gran medida en las células lactótrofas de la hipófisis, también denominadas lactótrofos. Estas células se distribuyen en la porción lateroventricular del lóbulo anterior de la hipófisis, adyacentes al lóbulo intermedio. Sus formas varían según el tamaño y el contenido de los gránulos de secreción, así como según la cantidad de prolactina y mRNA presentes ^(1-7,10-14,39,40).

En este sentido; se ha evidenciado que el aumento de la demanda de prolactina durante la lactancia hace que estas células modifiquen su forma y se reorganicen formando una estructura en panal, aumentando el contacto entre ellas. Esta estructura no conlleva un aumento en el número de células, sino un aumento del tamaño de las mismas ⁽³⁹⁾.

5.2.2. HIPOTÁLAMO

La prolactina circulante de origen hipofisario llega al cerebro mediante dos vías. Por un lado atravesando la barrera hematoencefálica (BHE) y entrando en el sistema nervioso central (SNC) a través de los plexos coroideos, los cuales, contienen una gran densidad de receptores de PRL, y por otro lado, a través del flujo de sangre retrógrado de la hipófisis anterior al hipotálamo ^(1,10,40).

Recientemente, mediante el empleo de técnicas inmunocitoquímicas, que permiten localizar una proteína a través del uso de anticuerpos específicos, se ha detectado PRL en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo (PVN) ^(1,10,40). Estos datos sugieren que el hipotálamo, por sí solo, es capaz de sintetizar prolactina. Otras investigaciones han evidenciado que, al realizar una hipofisectomía, la cantidad circulante de PRL disminuye ligeramente pero no se suprime ⁽¹⁾.

5.2.3. PLACENTA Y DECIDUA

En la placenta, la PRL es regulada por factores de la unidad fetoplacentaria, como la progesterona (P_4), una hormona necesaria en la reproducción, ya que durante la gestación reduce la respuesta inmune para permitir la aceptación del embarazo; la insulina y la interleucina-1 (IL-1), una citocina que interviene en la respuesta inflamatoria y que aumenta la liberación de hormonas hipofisarias. ^(5,37).

La principal fuente de PRL durante el embarazo es la decidua, la capa más interna del útero gestante que se engrosa y vasculariza para permitir y favorecer la implantación del embrión. La prolactina decidual, la que se sintetiza en la decidua, preserva la gestación regulando negativamente la producción de interleucina-6 (IL-6), una citocina inflamatoria, y de 20α -hidroxiesteroide deshidrogenasa, una enzima encargada de la transformación de la P_4 activa en su forma inactiva ^(8,13,40).

La PRL que se sintetiza fuera de la hipófisis, por ejemplo, en la decidua, parece ser importante para la reproducción humana. En un estudio se observó que la expresión de PRL decidual se afectaba o estaba ausente en mujeres que habían sufrido un aborto espontáneo. Al mismo tiempo, ciertas citocinas inflamatorias se elevaron en los tejidos de dichas mujeres, lo que sugiere que la PRL extrahipofisaria es crítica para la tolerancia del feto humano ⁽⁸⁾.

5.2.4. SISTEMA INMUNE

Recientes estudios han demostrado que las células del sistema inmune sintetizan PRL (2,5).

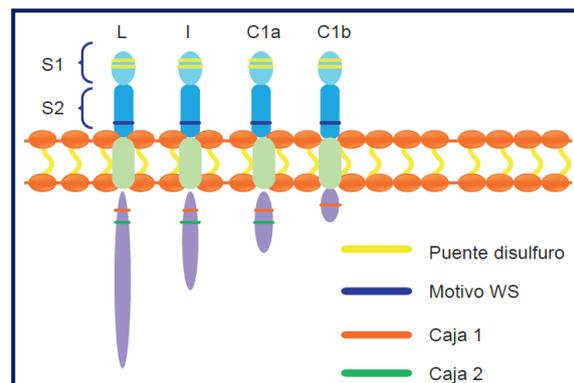
Las primeras publicaciones evidenciaron que la adición de un anticuerpo anti-PRL inhibía la proliferación de los linfocitos T y B. Estos hallazgos se reforzaron con el uso de análisis de hibridación in situ, técnicas empleadas para localizar y detectar secuencias de DNA y mRNA específicas, que revelaron la expresión de mRNA de PRL en diferentes tejidos linfocitarios (2,5).

Posteriormente, mediante la técnica de reacción de la transcriptasa inversa y amplificación en cadena de la polimerasa (RT-PCR), utilizada para amplificar secuencias de mRNA con baja expresión en las células, se demostró que el mRNA de la prolactina no se expresa solo en líneas celulares linfoides, sino también en células linfocitarias como los timocitos, linfocitos obtenidos del timo, y las células mononucleares (CMN) de sangre periférica, como los monocitos (2,5).

Estos datos sugieren que las células inmunocompetentes del timo, los linfocitos periféricos, los macrófagos y las células asesinas (NK), son capaces de sintetizar y regular la producción de PRL al expresar el mRNA de la misma (2,5,13). Al mismo tiempo, la PRL es capaz de ejercer efectos biológicos en las células del sistema inmune, como la diferenciación de monocitos, la activación de células T y la producción de citocinas proinflamatorias (2,5,7,13).

5.3. RECEPTORES DE PROLACTINA

Un receptor es una estructura capaz de recibir estímulos y desencadenar una respuesta. La PRL, al igual que el resto de hormonas, ejerce su acción mediante la unión a un receptor presente en las células diana de esta hormona. El receptor de PRL (PRL-R) es una proteína



transmembrana que pertenece a la clase 1 de la superfamilia de receptores FIGURA 2 de citocinas (1-3,5,7,10,15,41). Su gen se encuentra en el cromosoma 5 y codifica tres isoformas diferentes del receptor. La isoforma larga, la intermedia y la corta (2,41) (Figura 2).

La estructura del PRL-R está formada por tres segmentos específicos, denominados dominios. Estos dominios se denominan en función de su posición respecto a la membrana celular. Así se conocen con los siguientes nombres: transmembrana, extracelular (EC) e intracelular (IC).

En la figura 2, podemos observar cómo están distribuidos estos dominios y cuáles son sus diferencias entre las isoformas del PRL-R. El dominio EC es la porción azul, el transmembrana es el fragmento verde y el IC es el de color morado. Este último, es el único que varía entre las diferentes isoformas, es más grande en la isoforma larga y más pequeño en la isoforma corta.

El dominio EC está formado por 200 aminoácidos aproximadamente ^(1,2,41). Se divide en dos subdominios, D₁ o S₁ terminal y D₂ o S₂ proximal a la membrana. El S₁ se caracteriza por la presencia de dos puentes disulfuro, mientras que el S₂ presenta un pentapéptido, denominado motivo WS ^(1,38,41). Los puentes disulfuro y el motivo WS son esenciales para el correcto plegamiento y tránsito del receptor, sin embargo, no son responsables de la unión del ligando ^(1,38).

El dominio IC presenta dos regiones denominadas respectivamente, caja 1 y 2. La caja 1, proximal a la membrana, es rica en prolina, se asocia a una tirosina quinasa denominada Janus quinasa 2 (Jak2) y es necesaria para el plegamiento de la molécula, por lo que está presente en todas las isoformas del receptor. La caja 2, está menos conservada y no está presente en la isoforma corta ^(1,2,38,41).

5.3.1. ACTIVACIÓN DEL RECEPTOR Y VÍAS INTRACELULARES

La molécula de PRL contiene dos sitios de unión al receptor. El sitio 1 involucra las hélices 2 y 4, mientras que el sitio 2 abarca las hélices 1 y 3 ^(1,12,15,41) (Figura 3). Para que la PRL active al PRL-R es necesaria la siguiente secuencia: ^(1,2,12,15-17,38,41) (Figura 4).

- 1°. El sitio 1 de la PRL interactúa con la región D1 del dominio EC del PRL-R.
- 2°. El sitio 2 de la misma molécula de PRL interacciona con un segundo receptor de

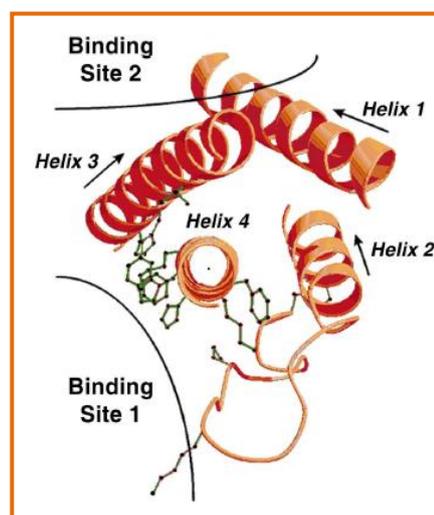


FIGURA 3

prolactina.

- 3°. Un minuto después de la unión del segundo receptor a la PRL, se produce la fosforilación de las dos moléculas de Jak2 del dominio IC del PRL-R.

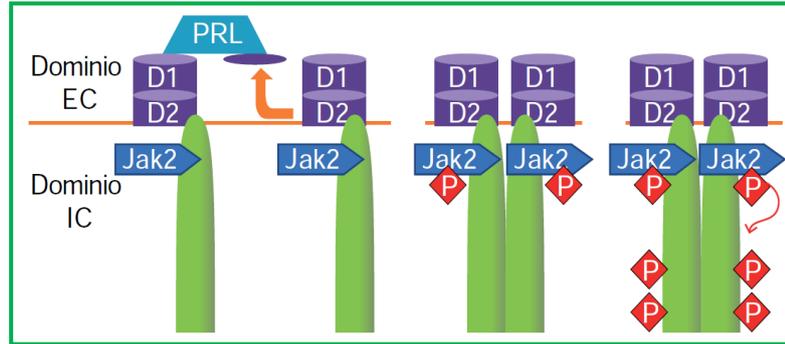


FIGURA 4

- 4°. Estas dos moléculas de Jak2, se aproximan y se fosforilan mutuamente. Al mismo tiempo, fosforilan los residuos de tirosina (Tyr) presentes en el dominio IC de los receptores.
- 5°. La molécula de Jak2 fosforila a STAT, una familia de proteínas que consta de ocho miembros, de los cuales STAT5 es reconocido como el transductor más importante de las isoformas largas e intermedias del PRL-R.

STAT5 tiene dos genes diferentes, STAT5a y STAT5b, con una homología de secuencia del 95% y diferencias en el carboxilo terminal. Cada miembro de la familia STAT presenta cinco dominios diferentes: uno de unión a DNA, uno de tipo SH₂, uno de tipo SH₃, un amino terminal (NH₂) y un carboxilo terminal (COOH) (Figura 5).

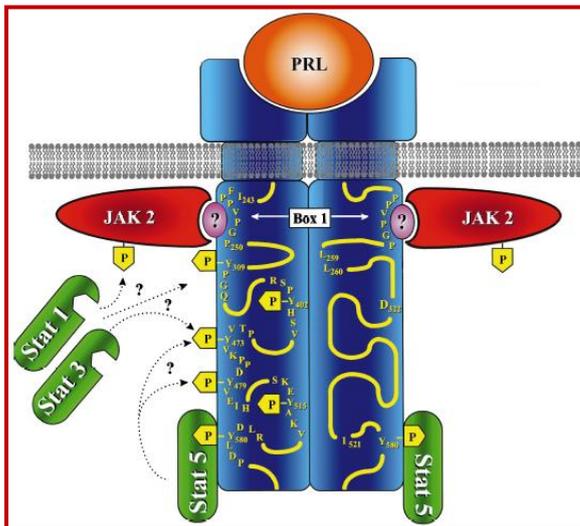


FIGURA 5

- 6°. Las Tyr fosforiladas se unen al dominio SH₂ de STAT, el cual es fosforilado por la asociación PRL-R-Jak2.

- 7°. Al estar fosforilado, STAT se disocia del PRL-R. Forma un homo o heterodímero que se trasloca al núcleo y activa el dominio de unión a DNA. En el núcleo, la secuencia que reconoce el homo o heterodímero de STAT1, STAT3 y STAT5 se

denomina GAS.

Tras la estimulación del PRL-R, otras proteínas son activadas, tirosincinasas como Fyn, Ras y Raf, y serín-treonin cinasas como MAPK. Actualmente, se sostiene la idea de que las isoformas largas e intermedias activan la vía intracelular de Jak/STAT y de la tirosincinasa Fyn; mientras que la isoforma corta únicamente activa la vía de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) ^(2,10) (Figura 6).

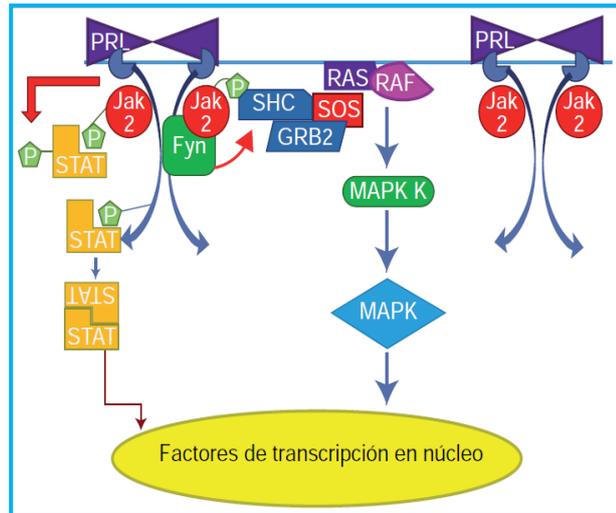


FIGURA 6

5.3.2. DESREGULACIÓN DE LA SEÑAL DEL RECEPTOR

Las vías de activación del PRL-R se activan mediante la fosforilación de tirosinas. Estudios recientes han demostrado la participación de las fosfatasas de tirosina en la inactivación de dichas vías, sin embargo, el mecanismo a través del cual se produce y sus sustratos, están poco documentados ⁽⁴¹⁾.

Recientemente se ha identificado una nueva familia de proteínas capaces de inhibir las vías Jak/STAT. Esta familia está formada por ocho miembros, denominados SOCS1-7 y CIS.

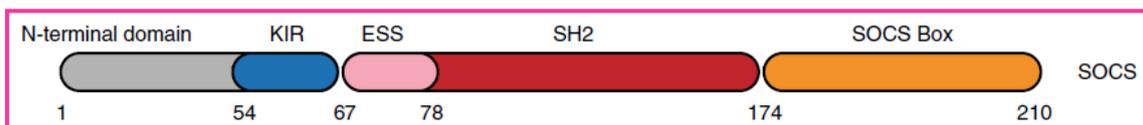


FIGURA 7

Todos ellos se definen por la presencia de un dominio N-terminal seguido de la región inhibidora de quinasa (KIR), un subdominio SH2 extendido (ESS), un dominio SH2 y un dominio denominado caja SOCS ^(1,16,41) (Figura 7).

Actualmente se conoce que la PRL promueve la expresión de SOCS-1 y SOCS-3. Ambas proteínas inhiben la actividad quinasa de Jak2. La molécula de SOCS-2, por el contrario, aumenta la sensibilidad de las células a la estimulación del PRL-R, al suprimir el efecto inhibitor de SOCS-1 ^(1,15,16).

5.3.3. DISTRIBUCIÓN DEL RECEPTOR

Recientes investigaciones, mediante el empleo de técnicas de hibridación in situ e inmunocitoquímica, han demostrado que el receptor de prolactina se distribuye ampliamente a lo largo de todo el organismo ⁽⁴¹⁾. Estos estudios evidenciaron que el PRL-R y su mRNA están presentes en la glándula mamaria, en el ovario, en numerosas partes del SNC (plexo coroideo, núcleo de la estría terminal, amígdala, sustancia gris (SG) del mesencéfalo, tálamo, hipotálamo, corteza cerebral y bulbo olfatorio); y en una amplia gama de órganos periféricos (hipófisis, corazón, pulmón, timo, bazo, páncreas, riñón, glándula suprarrenal, útero, músculo esquelético y piel). A pesar de estos descubrimientos, no se ha encontrado bibliografía relacionada con la isoforma de los receptores presentes en cada tejido ni con las acciones que llevan a cabo en cada uno de ellos ^(1,2,7,10,12,41).

5.4. ACCIONES BIOLÓGICAS DE LA PROLACTINA

5.4.1. REPRODUCCIÓN

5.4.1.1. LACTANCIA

La lactancia es el proceso a través del cual las madres pueden amamantar a sus crías. La PRL participa en el desarrollo de la glándula mamaria (mamogénesis), en la síntesis de la leche (lactogénesis) y en la secreción de la leche (galactopoyesis) ^(5,8,18-21).

Durante el embarazo, la prolactina, la progesterona y el lactógeno placentario, una hormona producida por la placenta, se encargan de la diferenciación de los lóbulos y alvéolos de la glándula mamaria. Los estrógenos actúan sobre el crecimiento del estroma, el tejido conjuntivo que constituye la sustancia fundamental de la glándula. El factor de crecimiento de insulina tipo 1 (IGF-1), se encarga de la proliferación de las células mamarias y el factor de crecimiento de insulina tipo 2 (IGF-2) interviene en la diferenciación de dichas células ^(1,8,19,21,47).

La prolactina induce la proliferación del epitelio mamario a través de la inducción de dos vías. Por un lado, la prolactina se une al PRL-R presente en la glándula mamaria y activa la vía Jak/STAT5a ^(8,20,22,23,50). La mutación o la ausencia del receptor de prolactina o de STAT5a en la glándula mamaria, da como resultado una mamogénesis anormal, caracterizada por la ausencia de unidades lobuloalveolares y como consecuencia, incapacidad para amamantar ^(1,22).

Por otro lado, tanto la vía Jak/STAT5a, como la prolactina junto con la P₄, activan la vía RANKL. RANKL y su receptor, RANK, son miembros de la familia del factor de

necrosis tumoral (TNF). La estimulación de esta vía da lugar a la activación de complejos proteicos, tales como NF- κ B, IKK α , I κ B α , que inducen la expresión de ciclina D1, una proteína necesaria para la progresión del ciclo celular ^(8,21,50).

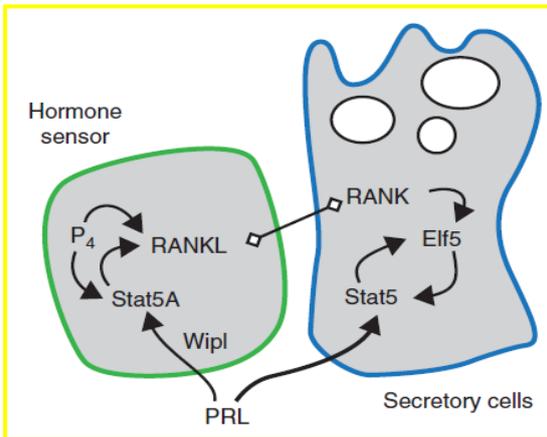


FIGURA 8

Para que se complete el desarrollo del epitelio mamario son necesarios dos factores adicionales, conocidos como Elf5 y Wip1. La PRL induce la expresión de Elf5 a través de la activación de la vía RANKL, mientras que STAT5 bloquea su expresión. Este factor, Elf5, se encarga de determinar el fenotipo de las células secretoras de leche. El otro factor, Wip1,

también es inducido por la prolactina y es imprescindible para conseguir un correcto crecimiento alveolar. Este factor está presente en las células sensibles a las hormonas ^(8,21) (Figura 8).

5.4.1.2. FUNCIÓN LÚTEA

La fase lútea es el período comprendido entre la ovulación y el establecimiento del embarazo o el inicio del ciclo menstrual. Durante la fase lútea se forma el cuerpo lúteo, una estructura necesaria para el mantenimiento del embarazo, que secreta principalmente estrógenos y progesterona ⁽⁴⁵⁾.

Durante el embarazo, la prolactina se encarga de sintetizar y mantener elevados los niveles de progesterona, y de producir un aumento en el tamaño de las células del cuerpo lúteo, es decir, producir la hipertrofia de las mismas. La PRL ejerce estas acciones de dos maneras. Por un lado, inhibe la expresión de la enzima 20 α -hidroxiesteroide deshidrogenasa, encargada de la transformación de la P₄ activa en su forma inactiva. Por otro, estimula la síntesis de la hormona luteinizante (LH), que induce la formación de P₄ y la hipertrofia de las células del cuerpo lúteo ^(1,24,46,52).

Recientes investigaciones han descubierto una fosfoproteína de 32KDa en el cuerpo lúteo que es regulada por la PRL y los estrógenos. Esta fosfoproteína interactúa con la isoforma corta del PRL-R en el cuerpo lúteo, y recibe el nombre de proteína asociada al receptor de prolactina (PRAP) ^(1,46).

Para demostrar la asociación entre el PRL-R y la PRAP se llevó a cabo un estudio de inmunoprecipitación, una técnica que permite determinar la interacción entre proteínas. Los resultados de este estudio, verificaron la interacción de la PRAP con el PRL-R. Sin embargo, las acciones que ejerce la PRAP todavía son desconocidas ⁽⁴⁶⁾.

5.4.1.3. COMPORTAMIENTO PARENTAL

El comportamiento parental es el conjunto de cuidados que los progenitores adquieren para aumentar la supervivencia de los hijos. Recientemente, un estudio ha demostrado que la prolactina por sí sola no inicia el comportamiento materno, sino que disminuye la latencia al mismo. En dicho estudio se trató durante diez días a ratas nulíparas con un régimen de estrógenos y P₄ similar al embarazo. Al cabo de seis días, los animales comenzaron a presentar comportamiento materno. Posteriormente, se superpuso prolactina al régimen de tratamiento inicial y se comprobó que el comportamiento materno aparecía a los cuatro días, es decir, hubo una reducción, de unos dos días, en el tiempo de aparición de dicho comportamiento ⁽¹⁾.

Asimismo, se ha evidenciado que el comportamiento parental también está influenciado por el contacto de la madre con las crías. Varios estudios realizados en animales han afirmado que los niveles plasmáticos de PRL eran altos en aquellos que vivían con sus crías y bajos en los que vivían separados de ellas. Estos datos llevaron a seguir investigando y se demostró que cuando las crías son separadas de sus madres, los niveles plasmáticos de PRL disminuyen y vuelven a los niveles previos al embarazo una hora después de la separación. Al ser reunidos de nuevo, los niveles de PRL aumentan pasados unos minutos ^(6,25).

Recientes investigaciones realizadas en animales han declarado que el área preóptica medial (APM) del hipotálamo debe estar intacta para un correcto desarrollo del comportamiento parental. En estas investigaciones se caracterizaron las neuronas sensibles a PRL y los PRL-R presentes en el AMP. Posteriormente, se bloquearon los PRL-R de esta área manteniendo los receptores presentes en los tejidos reproductivos periféricos. El comportamiento parental que desarrollaron estos animales fue inadecuado, de hecho, abandonaron a sus crías. Estos datos sugieren que al suprimir la actividad de prolactina en el AMP se produce un fallo en la lactancia o en la eyección de la leche, que produce el abandono de los cachorros por la incapacidad de

alimentarlos. Sin embargo, la capacidad de estos animales para mantener el embarazo parece indicar que los niveles de PRL eran adecuados para mantener el cuerpo lúteo y para desarrollar la glándula mamaria. De tal manera que el AMP no parece estar relacionado con el desarrollo del embarazo sino simplemente con el desarrollo del comportamiento parental ^(17,23).

5.4.2. HOMEOSTASIS

5.4.2.1. OSMORREGULACIÓN

La osmorregulación es el proceso que permite mantener una correcta presión osmótica en el medio interno mediante la regulación de los líquidos osmóticos del organismo.

En condiciones normales, la prolactina controla el transporte de iones y agua en distintos órganos, entre los que se encuentran la glándula mamaria, el intestino y el riñón. En las células epiteliales de la glándula mamaria la prolactina estimula la absorción de aminoácidos, disminuye el transporte de sodio y aumenta el transporte de potasio. En las membranas epiteliales intestinales regula el transporte de sodio, calcio y cloruro. Y en el túbulo contorneado proximal de la nefrona renal promueve la retención de sodio, potasio y agua ^(1,65).

Durante el embarazo y la lactancia, la prolactina aumenta la disponibilidad de calcio, un elemento mineral necesario para la producción de leche y para la formación del hueso fetal. La PRL incrementa los niveles de calcio disponibles en el organismo a través de la secreción de serotonina (5-HT). Esta hormona, controla la expresión y la secreción en las glándulas mamarias del péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP), un péptido encargado de regular el transporte de calcio transepitelial (en riñón, placenta, ovario y glándula mamaria). La síntesis de 5-HT y de PTHrP se eleva durante el embarazo y la lactancia para permitir la movilización ósea y conseguir unos niveles de calcio adecuados para las necesidades del organismo ^(8,26,47,48).

5.4.2.2. ANGIOGÉNESIS

La prolactina interviene en el proceso de formación de vasos sanguíneos, conocido como angiogénesis. Esta hormona estimula la angiogénesis induciendo la síntesis de factores proangiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o el factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF), en las células deciduales, en las células inmunes y en las células epiteliales mamarias. La liberación de los factores

proangiogénicos inducida por la prolactina en las células inmunes y en las células mamarias depende de la activación de la vía MAPK ^(49,51).

La isoforma de prolactina de 16KDa tiene propiedades antiangiogénicas, es decir, inhibe la dilatación, la permeabilidad, el crecimiento y la supervivencia de los vasos sanguíneos. Esta isoforma bloquea la activación de VEGF y bFGF a través de la inactivación de la vía MAPK ^(9,49,51).

5.5. PATRONES DE SECRECIÓN PITUITARIA DE PROLACTINA

En humanos, las concentraciones plasmáticas de prolactina son más altas durante el sueño, alcanzando el pico máximo entre las 4.00-6.00 de la mañana, y más bajas durante las horas de vigilia ^(3,24,27). Este ritmo circadiano de secreción de prolactina se mantiene, aunque con una amplitud considerablemente mayor en mujeres que en hombres (varía entre 10-25µg/L en mujeres y entre 10-20µg/L en hombres), de manera continuada a lo largo del día, independientemente del ritmo de sueño ^(1,3,7).

5.5.1. EN LA LACTANCIA

La principal acción de la prolactina consiste en permitir que las madres sean capaces de amamantar a sus hijos. Este hecho sugiere que los niveles de esta hormona aumentan en el periodo de lactancia. Un estudio realizado en mujeres que amamantaban exclusivamente a sus hijos demostró que a los tres minutos de iniciar la lactancia, las concentraciones plasmáticas de prolactina aumentaban y pasados diez minutos alcanzaban su nivel máximo (pasando de 9ng/dL a 74ng/dL). Estos niveles se mantenían constantes hasta que la lactancia cesaba, momento en el que las concentraciones plasmáticas de PRL volvían a valores previos a la lactancia. Este estudio también evidenció que el aumento de prolactina depende del número de hijos que se amamantan y de la frecuencia de la alimentación de los mismos ⁽⁷⁾.

Durante la lactancia, los niveles de prolactina permanecen elevados para posibilitar la alimentación de las crías y desencadenar un estado de ánimo positivo en la madre. Esto lo consigue, en parte, estimulando la secreción de oxitocina, una hormona que inhibe en condiciones normales ⁽¹⁸⁾.

Recientes investigaciones han demostrado que la prolactina y la oxitocina desempeñan un papel clave en el inicio de la depresión postparto. Por un lado, la administración de bromocriptina, un antagonista de la PRL, en las primeras etapas del embarazo, induce

un estado depresivo y afecta al comportamiento materno. Por otro lado, la inducción de un estado de estrés crónico durante el embarazo, reduce los niveles plasmáticos de oxitocina y de prolactina, lo que resulta en la aparición de un estado depresivo ^(10,28).

5.5.2. EN EL EMBARAZO

Durante el embarazo, la prolactina es la hormona que se encarga de controlar los cambios de comportamiento y las adaptaciones metabólicas que van apareciendo en la mujer gestante ^(8,24). Durante este periodo, la prolactina está regulada a través de dos mecanismos. Por un lado, la oxitocina induce la secreción de prolactina hasta diez días después de la fertilización, momento en el que la PRL comienza a ser sintetizada en el endometrio decidual, una capa mucosa que recubre el útero. Por otro lado, los estrógenos y la progesterona estimulan la secreción de PRL, produciendo un aumento progresivo de los niveles de la misma, que alcanzan, en un embarazo normal, los 200-400ng, una elevación cinco veces superior a sus niveles basales ⁽⁷⁾.

Recientemente, se ha evidenciado que en gestantes con diabetes gestacional o hipertensión, los niveles plasmáticos de PRL alcanzan cifras más altas. Del mismo modo, las concentraciones de prolactina presentes en el cordón umbilical parecen estar relacionadas con las patologías que presenta la madre. De hecho, los niveles de la hormona son más altos en los cordones umbilicales de embarazadas con hipertensión. No obstante, no varían en gestantes con diabetes gestacional ⁽⁴⁾.

A pesar de estos nuevos descubrimientos, no se ha encontrado bibliografía publicada referente a la relación existente entre las diferentes patologías maternas durante el embarazo y el aumento de los niveles de prolactina en respuesta a las mismas.

5.5.3. EN RESPUESTA A ESTÍMULOS EXTEROCEPTIVOS

La bibliografía encontrada sobre la secreción de prolactina en función de la luz, la audición y el olfato, hace referencia a animales. No se ha encontrado información acerca de cómo estos estímulos influyen en la secreción de prolactina en humanos.

5.5.3.1. LUZ

Las concentraciones de prolactina en animales varían según la duración del fotoperiodo y los cambios estacionales.

Numerosos estudios realizados en animales macho han demostrado que los niveles de PRL aumentan durante la temporada de reproducción y cuando los animales son

expuestos a fotoperiodos largos. Este aumento de prolactina ocasiona la estimulación de la secreción de LH y de la expresión del receptor de LH en el testículo de dichos animales, indicando que la prolactina está involucrada en la activación de la función gonadal. Cuando estos animales son sometidos a periodos de luz cortos, los niveles de prolactina descienden, produciéndose una regresión testicular ^(1,14,33).

Otros estudios utilizaron animales hembra preñadas. A la mitad de estos animales los expusieron a periodos de luz cortos, mientras que la otra mitad fueron sometidos a periodos de luz prolongados. Estos estudios evidenciaron que los cachorros de los animales expuestos a periodos de luz corto presentaban unas concentraciones de prolactina menores que aquellos cuyas madres fueron sometidas a periodos de luz prolongados ^(1,14).

Actualmente, no se conoce el mecanismo exacto a través del cual la luz regula las concentraciones de PRL, si bien, se cree que la melatonina, una hormona producida por la glándula pineal, es el mediador endógeno de los cambios producidos por el fotoperiodo. En animales adultos, la administración de melatonina de manera crónica, inhibe la secreción de PRL, mientras que la pinealectomía o la denervación de la glándula pineal, produce un incremento de los niveles plasmáticos de la hormona ^(1,33).

5.5.3.2. AUDICIÓN

Los ultrasonidos (USV) producidos por los cachorros hambrientos estimulan la secreción de prolactina en animales lactantes. Este aumento de prolactina es necesario para preparar la glándula mamaria para un episodio de lactancia posterior ^(1,29,30).

Recientes investigaciones han demostrado que la exposición a los USV induce un aumento de prolactina de aproximadamente cinco veces la concentración basal de la hormona. Esta exposición no solamente eleva los niveles de prolactina, sino que promueve la aparición del comportamiento parental. Cuando cesa la exposición a los estímulos auditivos, la concentración plasmática de prolactina se restablece inmediatamente ^(29,30).

5.5.3.3. OLFATO

Las feromonas son sustancias químicas cuya liberación al medio por un organismo, influye en el comportamiento de otros miembros de la misma especie.

Cuando una rata hembra preñada entra en contacto con feromonas secretadas por un ratón macho desconocido para ella, se produce la pérdida del embarazo. Este fenómeno se conoce como efecto Bruce ^(1,30).

Las feromonas masculinas generan una señal que se transmite al bulbo olfatorio accesorio de la hembra mediante los nervios vomeronasales. Estos nervios hacen sinapsis en las células mitrales del bulbo olfatorio, las cuales se encargan de estimular a las células de la corteza olfatoria. Una vez que estas células están estimuladas, producen la excitación de las células del AMP del hipotálamo, provocando la activación de las neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares (TIDA) del núcleo arqueado del hipotálamo. La activación de estas neuronas dopaminérgicas induce la inhibición de la secreción de prolactina, produciendo el deterioro del cuerpo lúteo y como consecuencia la pérdida del embarazo ^(1,31).

Una de las feromonas masculinas conocidas actualmente es el péptido secretor de glándulas exocrinas (ESP1), un péptido dependiente de la testosterona, una hormona sexual masculina.

El ESP1 se libera en los fluidos lacrimógenos de los ratones macho adultos, y las hembras lo reconocen a través de un receptor específico denominado V2Rp5, el cual se expresa en las neuronas sensoriales vomeronasales. La activación de este receptor produce una disminución de los niveles plasmáticos de prolactina y como consecuencia el bloqueo del embarazo. Un estudio realizado en ratas hembra preñadas que no poseían el receptor V2Rp5 en las neuronas vomeronasales, ha demostrado que la participación del ESP1 en el efecto Bruce es clave. Estos animales, no pudieron reconocer el ESP1, ya que no tenían receptores V2Rp5, y como consecuencia, no se produjo la pérdida del embarazo ⁽³¹⁾.

5.5.3.4. ESTRÉS Y EJERCICIO

El estrés es un estado de tensión que se produce ante situaciones agobiantes y que puede llegar a desencadenar trastornos físicos y mentales. Cuando el organismo se siente sobrepasado, pone en marcha una reacción sistémica que involucra a varios componentes, entre los que se encuentra el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA) ^(3,10).

El eje HPA, induce la activación del núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN). Este núcleo contiene neuronas que secretan vasopresina (AVP) y hormona liberadora de

corticotropina (CRH). Estas dos hormonas, estimulan, en la hipófisis, la secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), la cual, estimula la síntesis de cortisol en la glándula adrenal ^(3,10,32).

Durante el estrés, el organismo genera tres citocinas proinflamatorias, TNF, IL-1 e IL-6. Estas citocinas estimulan la liberación hipofisaria de prolactina y la secreción hipotalámica de CRH y AVP. Por un lado, la estimulación de CRH y AVP, conduce a la síntesis de cortisol, hormona que suprime la reacción inflamatoria. Por otro lado, la PRL se ocupa de prevenir la apoptosis del sistema inmune inducida por glucocorticoides ^(2,3,5,32).

Durante el ejercicio, la secreción de prolactina aumenta y el eje HPA se activa mediante la estimulación de la secreción de la IL-6 ^(3,32).

En un estudio se emplearon tres intensidades de ejercicio. Primero, a una intensidad relativa del 50% de VO₂ máx. (volumen máximo de oxígeno que puede procesar el organismo durante un ejercicio), no se observó un aumento en la concentración plasmática de prolactina. Posteriormente, a una intensidad del 70% de VO₂ máx. se apreció una elevación significativa de los niveles de dicha hormona. Finalmente, a una intensidad del 90% de VO₂ máx. se potenciaron, todavía más, los niveles de PRL. Estos datos sugieren que la liberación de prolactina durante la realización de un ejercicio, depende de la intensidad del trabajo realizado ⁽³²⁾.

Un estudio reciente ha demostrado que en personas que realizan mucho ejercicio físico (corredores altamente entrenados, bailarines de ballet), la activación mantenida del eje HPA y el mantenimiento de unos niveles elevados de prolactina inhibe la función reproductiva mediante la supresión de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Esta hormona suprime la liberación de la hormona folículo estimulante (FSH) y de LH, y como consecuencia, provoca un deterioro en la síntesis de hormonas esteroideas de hombres y mujeres, tales como el estradiol o la testosterona, entre otras. Los sujetos hombres del estudio, presentaban bajos niveles de LH y testosterona, y las mujeres mostraban hipogonadismo hipogonadotrópico, fallo en la secreción de GnRH, FSH y LH, y amenorrea, ausencia de menstruación ^(3,32).

No se ha encontrado bibliografía acerca de cómo se regula la secreción de la prolactina en situaciones de estrés y de ejercicio, ni cómo esta ayuda a mantener la supervivencia del sistema inmune.

5.6. REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN PITUITARIA DE PROLACTINA

Los estímulos fisiológicos que regulan la secreción de prolactina son múltiples. Entre ellos encontramos el estímulo de succión del pezón durante la lactancia, el estrés y los estrógenos. Estos estímulos son recogidos y transducidos por el hipotálamo, elaborando factores liberadores de prolactina (PRF) y factores inhibidores (PIF) ^(1,5,7,25).

5.6.1. SNC

5.6.1.1. AMINAS BIOGÉNICAS

5.6.1.1.1. DOPAMINA

La dopamina (DA) es un neurotransmisor hipotalámico que inhibe la secreción de prolactina actuando sobre los receptores dopaminérgicos D₂ presentes en las células lactótrofas de la hipófisis. Actualmente, es considerada como el principal PIF hipotalámico ^(1,3,5,7,11,25,27,30,34,35,53,54).

En el cerebro, existen cuatro vías dopaminérgicas principales; la vía Nigroestriada, la Mesolímbica, la Mesocortical y la Tuberoinfundibular ^(34,35,53).

- En la vía Nigroestriada las fibras se originan en la sustancia negra del mesencéfalo y se proyectan hacia los ganglios basales (núcleo caudado y putamen).
- En la vía Mesolímbica las proyecciones dopaminérgicas se originan en el área tegmental ventral (ATV) del mesencéfalo, región denominada A10, y se dirigen a la amígdala, a la corteza piriforme (que forma parte de la corteza olfativa), a los núcleos septales laterales y al núcleo accumbens.
- En la vía Mesocortical las fibras dopaminérgicas surgen del ATV y se proyectan hacia la corteza frontal y el hipocampo.
- En la vía Tuberoinfundibular las proyecciones se originan en el núcleo arqueado y paraventricular del hipotálamo, regiones denominadas A12, y se dirigen hacia la hipófisis, en concreto, hacia la eminencia media.

Las neuronas dopaminérgicas pertenecientes a la vía tuberoinfundibular se conocen con el nombre de neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares (TIDA) y son las principales reguladoras de la secreción de prolactina. Además de estas neuronas, existen otras conocidas con el nombre de neuronas dopaminérgicas tuberohipofisarias (THDA)

que se originan en la región rostral del núcleo arqueado y paraventricular y terminan en el lóbulo intermedio de la hipófisis.

Recientemente, se ha demostrado que tras la exéresis o la denervación del lóbulo intermedio de la hipófisis se produce una elevación de la concentración de prolactina, evidenciando que las neuronas THDA participan en la inhibición de la secreción de PRL hipofisaria ^(1,34,54).

El PRL-R se encuentra en las neuronas TIDA y en las THDA. Cuando las concentraciones plasmáticas de prolactina alcanzan niveles elevados; el PRL-R presente en estas neuronas se activa, y la síntesis hipotalámica y la concentración plasmática de dopamina aumentan, evidenciando la existencia de un sistema de retroalimentación corto en el que la prolactina inhibe su propia liberación al unirse a los PRL-R de las neuronas dopaminérgicas ^(1,27,34,56).

En el momento en el que las concentraciones de dopamina alcanzan cifras muy elevadas, los terminales nerviosos de las neuronas TIDA y THDA se encargan de capturar la dopamina mediante el empleo de transportadores propios de dicho neurotransmisor. Estos transportadores pertenecen a la familia de proteínas transportadoras dependientes de sodio (Na^+) y cloro (Cl^-), una familia que incluye también a los transportadores de GABA y serotonina, entre otros ^(1,55).

Para que la dopamina sea transportada al interior de los terminales nerviosos son necesarios dos iones de Na^+ y un ion de Cl^- . En el interior de la terminal nerviosa, la dopamina recapturada es convertida por la enzima monoamino-oxidasa A (MAO-A) en ácido dihidroxifenilacético (DOPAC), el cual es liberado al exterior de la terminal nerviosa para ser convertido en ácido homovanílico (HVA) por la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT). La dopamina no recapturada por la terminal nerviosa dopaminérgica es metabolizada en HVA por la acción secuencial de las enzimas COMT y MAO-A ⁽⁵⁵⁾.

Pese a que la dopamina se encarga de inhibir a la prolactina, se ha descubierto (no se ha encontrado bibliografía acerca de cómo se descubrió) un derivado de este neurotransmisor, denominado R-salsolinol (SAL), que actúa como un factor estimulador de la prolactina. SAL, está presente en el lóbulo intermedio de la hipófisis y en la

eminencia media del hipotálamo, y se encarga de estimular a la prolactina hipofisaria sin ejercer ningún efecto sobre la liberación de otras hormonas.

Estudios realizados en ratas lactantes, han demostrado que tras un breve estímulo de succión (de unos diez minutos), las concentraciones de SAL y de PRL hipofisaria aumentan de manera paralela, sugiriendo que SAL ejerce su acción estimuladora sobre la prolactina mediante la influencia del estímulo de succión ^(25,54).

5.6.1.1.2. SEROTONINA

La serotonina es un neurotransmisor que participa en el control de la secreción de PRL y en la modulación del comportamiento materno.

Estudios en animales lactantes realizados mediante la administración intravenosa o intracerebroventricular de este neurotransmisor o de su precursor, 5-hidroxitriptófano, han demostrado dos teorías. La primera, que la serotonina y su precursor provocan un aumento de la concentración plasmática de PRL. La segunda, que la inhibición de 5-HT induce una disminución de la secreción de prolactina y que el tratamiento posterior a un bloqueo de serotonina con su precursor 5-hidroxitriptófano, restaura la respuesta de la prolactina al estímulo de succión de la lactancia ^(1,3,27).

El papel de la serotonina en la modulación del comportamiento materno se ha asociado principalmente con el aumento de la secreción de hormonas relacionadas con la maternidad. La serotonina estimula la liberación de estas hormonas actuando sobre los receptores serotoninérgicos 5HT_{1A}, 5HT_{2A} y 5HT_{2C}. Estos receptores activan el eje HPA y promueven la liberación de hormonas tales como la vasopresina, la oxitocina, la prolactina y la ACTH ⁽⁵⁷⁾ (Figura 9).

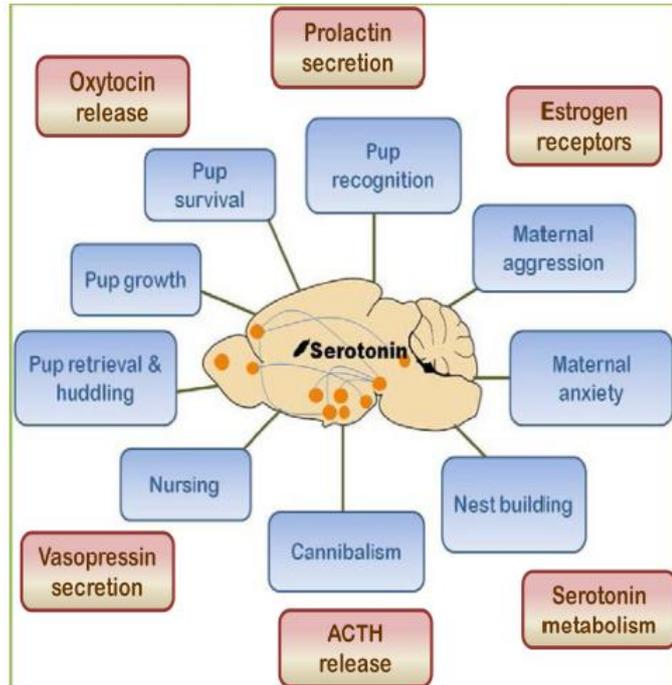


FIGURA 9

5.6.1.2. NEUROPEPTIDOS

5.6.1.2.1. TAQUIQUININAS

Las taquiquininas son péptidos bioactivos que se sintetizan en el sistema nervioso y regulan las funciones de diversos órganos y sistemas. Las más importantes son la sustancia P (SP), la neuroquinina A (NKA), la neuroquinina B (NKB), el neuropéptido K (NPK) y el neuropéptido γ (NPG) ⁽²⁷⁾.

Todas ellas ejercen su acción sobre tres tipos de receptores, los NK-1, los NK-2 y los NK-3; si bien la SP se une preferentemente a los receptores de tipo NK-1; la NKA, el NPK y el NPG se asocian a los receptores de clase NK-2; y la NKB se une principalmente a los receptores de tipo NK-3. Las tres clases de receptores pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G y su activación produce un aumento de calcio (Ca^{2+}) intracelular libre.

Estos péptidos bioactivos se sintetizan en el lóbulo anterior de la hipófisis y actúan sobre los receptores de taquiquininas presentes en las células lactótrofas, modulando la secreción de prolactina ⁽²⁷⁾.

Recientes investigaciones han demostrado que la SP es capaz de estimular la secreción de prolactina en animales con un hipotálamo dañado, lo cual afirma la teoría de que esta taquiquinina actúa a nivel de la hipófisis.

Estudios posteriores determinaron que el papel que efectúa este péptido sobre la PRL depende de la dosis. Cuando la SP se administraba intracerebroventricularmente o sistémicamente a altas dosis, las concentraciones plasmáticas de prolactina aumentaban; mientras que, la administración de SP a dosis bajas producía una disminución de la secreción de dicha hormona ^(1,27).

El NPG, al contrario que la SP, ejerce un papel inhibitorio sobre la prolactina al inducir la activación de las neuronas TIDA durante la lactancia. El empleo de técnicas inmunorreactivas en animales lactantes, ha permitido identificar un aumento de la concentración de este péptido en dichas neuronas. El NPG induce la activación de las neuronas TIDA durante la lactancia, produciendo un aumento de las concentraciones de dopamina y como consecuencia provocando la inhibición de la secreción de PRL ⁽¹⁾.

Actualmente, se ha demostrado que las taquiquininas potencian la liberación de prolactina inducida por otras hormonas. Por un lado, la administración de antagonistas del receptor de taquiquininas NK-1, o de la SP, bloquean la liberación de prolactina

mediada por la hormona liberadora de tirotrópina (TRH), evidenciando que la SP potencia el efecto estimulante de la TRH sobre la secreción de PRL. Por otro lado, la activación de los receptores NK-3 de taquiquininas mediante la administración de NKB, resulta en una liberación de oxitocina y de vasopresina, hormonas que se encargan de producir un aumento en la concentración de prolactina ⁽²⁷⁾.

5.6.1.2.2. TRH

La TRH es una neurohormona que se sintetiza en el núcleo paraventricular del hipotálamo. Esta hormona pasa del hipotálamo a la hipófisis anterior a través de los vasos portales del tallo hipofisario y una vez en la hipófisis, actúa sobre los receptores de TRH presentes en las células lactótrofas, estimulando la secreción de prolactina. Actualmente, esta neurohormona es conocida como un importante factor estimulante de la prolactina ⁽²⁷⁾.

La TRH aumenta la liberación de prolactina únicamente cuando los niveles de dopamina están disminuidos o ausentes. En estudios en los que se antagonizó transitoriamente a la dopamina se demostró que el efecto estimulante de la TRH sobre la secreción de prolactina se magnificaba ^(25,27).

Estudios posteriores demostraron que el aumento de las concentraciones de prolactina inducido por la TRH era dosis-dependiente. Cuando se administraban altas dosis de TRH por vía intravenosa, las concentraciones de prolactina sufrían un aumento mayor que cuando la administración se realizaba con dosis más bajas ^(1-3,27).

5.6.1.2.3. OXITOCINA

La oxitocina es una hormona neurohipofisaria que se sintetiza en el cuerpo lúteo y en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Ejerce sus acciones al unirse a sus receptores presentes en el útero, la glándula mamaria, el tejido ovárico y el cerebro, entre otros ⁽⁵⁹⁾.

No se ha encontrado bibliografía acerca de cómo fueron descubiertas la síntesis de oxitocina en el hipotálamo y la presencia de sus receptores en los distintos tejidos.

En condiciones normales la oxitocina estimula la secreción de prolactina, y la PRL inhibe la secreción de oxitocina. Sin embargo, la relación entre estas dos hormonas cambia durante la lactancia, ya que la prolactina es necesaria para la síntesis de la leche en la glándula mamaria y la oxitocina desencadena el suministro de la leche a los

lactantes. La secreción coordinada de prolactina y oxitocina durante la lactancia se estimula mediante dos vías. Por un lado, por el estímulo de succión del pezón. Por otro lado, por la existencia de una regulación interdependiente entre la secreción de prolactina y la de oxitocina. En esta regulación la oxitocina no modifica los niveles de prolactina pero la prolactina mantiene las concentraciones de oxitocina ^(1,3,18,27).

Para verificar que la prolactina mantiene las concentraciones de oxitocina, se realizaron estudios en ratas vírgenes, embarazadas y lactantes. En estos estudios se demostró que la administración intracerebroventricular de prolactina en ratas vírgenes y embarazadas inhibe completamente a las neuronas de oxitocina; mientras que la administración de PRL en ratas lactantes, no provoca una inhibición completa de las neuronas de oxitocina sino que produce la excitación de algunas de ellas ⁽¹⁸⁾.

5.6.1.2.4. PÉPTIDO INTESTINAL VASOACTIVO (VIP)

El péptido intestinal vasoactivo es una hormona polipeptídica que estimula la liberación de prolactina. Mediante el empleo de técnicas inmunorreactivas se ha determinado que el VIP es un péptido sintetizado en las células lactótrofas de la hipófisis anterior y en el núcleo paraventricular del hipotálamo. Así pues, el VIP puede regular la liberación de prolactina mediante aferentes hipotalámicos, y también mediante mecanismos paracrinós y autocrinos, es decir, la hormona actúa sobre la misma célula que la secretó o sobre células vecinas, en la hipófisis anterior.

Actualmente, el VIP es reconocido como un importante PRF ^(25,27,60). A nivel celular, el VIP se une a los receptores de VIP presentes en la membrana celular de las células lactótrofas. Una vez que estos receptores son activados, producen un aumento en la transcripción del gen de la PRL y como consecuencia, un incremento en la concentración plasmática de prolactina.

Estudios realizados en monos y en humanos han evidenciado que la administración sistémica de VIP, da como resultado una elevación significativa de los niveles plasmáticos de prolactina ⁽⁶⁰⁾.

5.6.1.2.5. OPIOIDES

Los opioides endógenos constituyen una familia de neurotransmisores que se divide en tres clases de péptidos; las encefalinas, las dinorfinas y las endorfinas. Estos péptidos

ejercen sus acciones actuando sobre los receptores de opioides, los cuales pertenecen a la superfamilia de receptores de membrana acoplados a proteína G.

En el ser humano se han aislado tres subtipos de receptores opioides; mu (μ), delta (δ) y kappa (κ), de los cuales, únicamente μ y κ están relacionados con la regulación de la secreción de prolactina ^(1,61,62).

Estudios realizados en humanos han demostrado que la administración de morfina, un opioide, produce un aumento en las concentraciones plasmáticas de prolactina en hombres. En las mujeres postmenopáusicas que participaron en estos estudios, se observó un aumento en la concentración plasmática de prolactina y una disminución en los niveles séricos de LH, sugiriendo que la morfina pueda afectar a un receptor o a un neurotransmisor que controle tanto la secreción de PRL como la de LH de la hipófisis anterior ⁽⁶²⁾.

No se ha encontrado bibliografía publicada acerca de cuál podría ser este receptor o neurotransmisor.

Estudios posteriores evidenciaron que el efecto estimulante que ejercen los opioides sobre la liberación de prolactina en los humanos, está regulado por mecanismos dopaminérgicos. En estos estudios se administró metoclopramida, un agonista de la dopamina; y se demostró que a dosis medias de metoclopramida, la morfina seguía aumentando los niveles de prolactina; mientras que a dosis máximas de metoclopramida, la morfina era incapaz de producir un aumento en las concentraciones plasmáticas de PRL ⁽⁶²⁾.

5.6.1.2.6. PEPTIDO LIBERADOR DE PROLACTINA (PrRP)

El péptido liberador de prolactina (PrRP) es un péptido descubierto recientemente mediante el empleo de métodos histoquímicos. El mRNA del PrRP ha sido identificado en el hipotálamo y en el lóbulo anterior de la hipófisis, sugiriendo una posible participación de dicho péptido en la regulación de la secreción de prolactina. En los mamíferos existen dos isoformas del PrRP, una formada por 20 aminoácidos, y otra formada por 31 aminoácidos ^(36,63).

Este novedoso péptido se une a un receptor de la superfamilia de receptores de membrana acoplados a proteína G, conocido como GPR10. La unión entre el PrRP y

este receptor, permiten al péptido ejercer sus acciones, entre las que destacan el control de la ingesta de alimentos, la regulación del gasto cardiaco, la respuesta al estrés, la reproducción y la liberación de factores endocrinos ^(36,63).

Varias investigaciones realizadas en ratas lactantes han demostrado que el PrRP estimula la liberación de prolactina hipofisaria, sin producir modificaciones en la liberación de otras hormonas hipofisarias como la LH, la FSH, la TRH o la ACTH, sugiriendo un papel estimulador selectivo de la PRL ⁽⁶³⁾.

Estudios posteriores afirmaron la hipótesis de que el PrRP interviene en el control de la ingesta de alimentos y en la regulación del gasto cardiaco. Por un lado, tras la administración intracerebroventricular del PrRP, la ingesta de alimentos en ratas en ayunas disminuía. Por otro lado, tras la administración sistémica del PrRP, las cifras de frecuencia cardiaca y de presión arterial aumentaban ^(1,36,63).

5.6.1.3. AMINOÁCIDOS

Los aminoácidos constituyen una amplia familia de neurotransmisores que presentan un grupo amino (NH₂) y un grupo carboxilo (COOH) en su estructura. Entre los integrantes de esta familia, destacan el glutamato, un aminoácido que regula la neurotransmisión excitatoria, y el GABA, una molécula que interviene en la neurotransmisión inhibitoria ^(1,64).

Los aminoácidos, al igual que las hormonas y los neurotransmisores, necesitan unirse a sus receptores para poder ejercer sus funciones. Estos receptores pueden ser de dos tipos. Por un lado, receptores ionotrópicos, es decir, estructuras proteicas que funcionan como canales iónicos específicos para determinados iones. Por otro lado, receptores metabotrópicos, o lo que es lo mismo, receptores que pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G.

Los receptores ionotrópicos constan de tres subclases: los receptores de α -amino-3-hidroxi-5-metil-4 isoxasolepropionato (AMPA), los de Kainato y los de N-metil D-aspartato (NMDA); mientras que los receptores metabotrópicos se subdividen en siete subclases que van desde mGluR1 a mGluR7 ^(1,64).

5.6.1.3.1. EXCITATORIOS (EAA)

El sistema glutamatergico es el principal regulador de la neurotransmisión excitatoria y participa en la regulación de la secreción de prolactina en condiciones normales y durante la lactancia ^(1,25,64).

Por una parte, estudios recientes han demostrado que al administrar un agonista de un receptor ionotrópico (AMPA, NMDA o Kainato) vía intracerebroventricular o vía sistémica, las concentraciones plasmáticas de prolactina aumentan. Estos datos sugerían la presencia de receptores ionotrópicos en el hipotálamo o en la hipófisis, y en un estudio realizado posteriormente in vitro con hipófisis aisladas o co-incubadas con el hipotálamo, se demostró que la liberación de prolactina estaba mediada por los receptores ionotrópicos tanto por una acción directa en la hipófisis, como por una acción indirecta a través del hipotálamo. Finalmente, la inmunohistoquímica reveló la presencia de receptores NMDA en el hipotálamo y en algunas células secretoras de la hipófisis anterior, como las células lactótrofas ^(25,27).

Por otra parte, el sistema glutamatergico desempeña un papel importante en el mantenimiento y en el aumento de los niveles plasmáticos de prolactina durante la lactancia. Investigaciones recientes han evidenciado que la administración intravenosa de antagonistas de receptores NMDA produce una disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de PRL inducidas por el estímulo de succión en madres lactantes ⁽²⁵⁾.

5.6.1.3.2. INHIBITORIOS

El sistema GABAérgico es el principal regulador de la neurotransmisión inhibitoria y participa directamente en la inhibición de la liberación de prolactina ⁽²⁷⁾.

Recientemente, la inmunohistoquímica ha revelado la presencia de neuronas GABAérgicas en el hipotálamo y de receptores específicos de dichas neuronas en la hipófisis anterior, sugiriendo que el sistema GABA ejerce una acción directa sobre la secreción de prolactina.

El aminoácido GABA puede llegar a la hipófisis anterior a través de dos vías. Por un lado, las neuronas GABAérgicas del hipotálamo mediobasal se proyectan a la eminencia media del hipotálamo y liberan GABA en los vasos portales largos, a través de los cuales es transportado hasta la hipófisis anterior. Por otro lado, las neuronas GABAérgicas del núcleo arqueado y del área periventricular del hipotálamo se

proyectan en el lóbulo intermedio de la hipófisis y desde allí, el GABA pasa a la hipófisis anterior ⁽²⁷⁾.

Las neuronas GABAérgicas del hipotálamo mediobasal están estimuladas por diversas sustancias, entre las cuales se encuentran la serotonina y la sustancia P. Estos péptidos producen una estimulación negativa de las neuronas GABAérgicas, y como consecuencia desencadenan un aumento en la secreción de prolactina, afirmando la hipótesis de que el aminoácido GABA es un PIF ⁽²⁷⁾.

Investigaciones posteriores han demostrado que la administración de prolactina por vía sistémica, produce un aumento retardado de la actividad GABAérgica en el hipotálamo y de la concentración hipofisaria de GABA. Estos datos parecen indicar que la actividad de las neuronas GABAérgicas está regulada por la prolactina plasmática; sugiriendo la existencia de un sistema de retroalimentación corto mediante el cual la prolactina regula su propia secreción al estimular a su inhibidor GABA ⁽³⁴⁾.

5.6.2. ESTRÓGENOS

Los estrógenos son unas hormonas que actúan a nivel hipotalámico e hipofisario modificando la actividad de neuronas y células involucradas en la reproducción. Estos compuestos hormonales estimulan la secreción y la liberación de prolactina y producen un crecimiento en las células productoras de esta hormona ^(1,58).

Estudios realizados en animales tratados con estrógenos han demostrado que el aumento de las concentraciones plasmáticas de prolactina es precedido por una elevación de la expresión del mRNA hipofisario de dicha hormona. Esto parece indicar que la acción de los estrógenos está relacionada con la transcripción de la prolactina. De hecho, el estudio mediante mutaciones dirigidas, de regiones genéticas que reconocen elementos de respuesta hormonal, ha permitido identificar sitios de control de la transcripción de PRL que están regulados por los estrógenos ⁽⁵⁸⁾.

A pesar de estos descubrimientos, no se ha encontrado información publicada referente a cuáles son estos sitios de control de la transcripción.

Las concentraciones plasmáticas de estrógenos aumentan en determinadas situaciones fisiológicas, produciendo, a su vez, la elevación de los niveles de PRL. El embarazo es la situación más representativa y de mayor impacto sobre la secreción de prolactina

mediada por los estrógenos. La lactancia y la fase lútea son dos situaciones en las que también se produce una elevación de la concentración plasmática de prolactina inducida por estrógenos, aunque este aumento es menor que el producido durante la gestación (7,58).

5.6.3. TEJIDO ADIPOSO

La leptina es una hormona secretada principalmente por el tejido adiposo. Inicialmente, fue identificada como una hormona anti-obesidad ya que se encarga de producir una disminución del apetito y un aumento de la sensación de saciedad. Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que es una hormona multifuncional. Actualmente, se conoce que la leptina participa en la regulación de la reproducción, del metabolismo, de la inmunidad y de la síntesis y secreción de prolactina ⁽¹¹⁾.

Las acciones de esta hormona están mediadas por su receptor, denominado receptor de leptina (LepR). En los humanos existen seis isoformas del LepR y de todas ellas, solamente la isoforma larga tiene la capacidad para activar la vía Jak/STAT. Esta vía, es la vía principal a través de la cual la leptina ejerce sus acciones ⁽¹¹⁾.

Recientes investigaciones han demostrado dos supuestos. Por un lado, que la administración intracerebroventricular de leptina estimula la secreción de prolactina, LH y FSH. Por otro lado, que el bloqueo de la leptina retrasa el aumento secretor de prolactina en animales alimentados con normalidad ^(1,11).

6. CONCLUSIONES

1. La prolactina es una molécula que ejerce más de 300 acciones actuando como hormona, neurotransmisor, inmunomodulador y citocina.
2. Esta molécula presenta diversas isoformas, la más prevalente es la de 23KDa, sin embargo, la variante de prolactina de 16KDa está muy documentada hoy en día y se conoce que actúa como un factor antiangiogénico y que participa en el desarrollo de la cardiomiopatía periparto.
3. La prolactina se sintetiza mayoritariamente en las células lactótrofas de la hipófisis, si bien, también lo hace en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo; en tejidos específicos del útero gestante, como la decidua; y en las células del sistema inmune.
4. La prolactina necesita unirse y activar a sus receptores para poder ejercer sus acciones. Los receptores de prolactina cuentan con tres isoformas, las cuales difieren en el dominio intracelular. La activación de estos receptores pone en marcha varias vías intracelulares, de las cuales, la vía Jak/STAT es la más importante.
5. Las moléculas SOCS y CIS forman parte una familia de proteínas identificadas recientemente que se encargan de interactuar con la vía Jak/STAT para bloquearla y en consecuencia, provocar la inactivación del receptor.
6. De entre todas las funciones que ejerce la prolactina, la reproducción y la lactancia son sus funciones principales, y es por ello, que en estas situaciones las concentraciones plasmáticas de prolactina aumentan.
7. Otras funciones de la prolactina de las que existen evidencias científicas sólidas son: la angiogénesis, la respuesta frente a situaciones de estrés, la activación del sistema inmune, la regulación del calcio y del metabolismo óseo, la osmorregulación y la regulación del sueño.
8. La secreción de prolactina está regulada por numerosos estímulos fisiológicos, los cuales son recogidos por el hipotálamo quien elabora factores liberadores de prolactina y factores inhibidores. Por un lado, los PIF fundamentales en la regulación de la prolactina son la dopamina, el NPG y el GABA. Entre los principales PRF destacan la serotonina, la sustancia P, la TRH, la oxitocina, el péptido intestinal vasoactivo, los opioides, el péptido liberador de prolactina, el glutamato, los estrógenos y la leptina.

7. ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

- Figura 1.** Transcripción del gen de prolactina. Méndez I, González L, Martínez I. 2007.
.....Pág.11
- Figura 2.** Isoformas del receptor de prolactina. Blanco-Favela F, Legorreta-Haquet MV, Huerta-Villalobos YR, Chávez-Rueda K, Montoya-Díaz E, Chávez-Sánchez L, et al. 2012.....Pág.14
- Figura 3.** Sitios de unión de la molécula de prolactina a su receptor. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. 1998.....Pág.15
- Figura 4.** Unión de la prolactina a su receptor. Blanco-Favela F, Legorreta-Haquet MV, Huerta-Villalobos YR, Chávez-Rueda K, Montoya-Díaz E, Chávez-Sánchez L, et al. 2012.....Pág.16
- Figura 5.** Fosforilación de Jak2 y activación de la vía Jak/STAT. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. 1998.....Pág.16
- Figura 6.** Vías intracelulares del receptor de prolactina. Blanco-Favela F, Legorreta-Haquet MV, Huerta-Villalobos YR, Chávez-Rueda K, Montoya-Díaz E, Chávez-Sánchez L, et al. 2012.....Pág.17
- Figura 7.** Estructura de los miembros de la familia SOCS. Liao NPD, Laktyushin A, Lucet IS, Murphy JM, Yao S, Whitlock E, et al. 2018.....Pág.17
- Figura 8.** Activación y diferenciación de las células epiteliales mamarias. Horseman ND, Gregerson KA. 2014.....Pág.19
- Figura 9.** Acciones de la serotonina. Angoa-Pérez M, Kuhn DM. 2015.....Pág.29

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. *Physiol Rev.* 2000;80(4):1523-86.
2. Blanco-Favela F, Legorreta-Haquet MV, Huerta-Villalobos YR, Chávez-Rueda K, Montoya-Díaz E, Chávez-Sánchez L, et al. Participación de la prolactina en la respuesta inmune. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2012;69(5):329-36.
3. Levine S, Muneyyirci-Delale O. Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach. *Obstet Gynecol Int.* 2018;2018:1-6.
4. Alawad ZM, Al-Omary HL. Maternal and cord blood prolactin level and pregnancy complications. *Pak J Med Sci.* 2019;35(4):1122-7.
5. Méndez I, Cariño C, Díaz L. La prolactina en el sistema inmunológico: aspectos de síntesis y efectos biológicos. *Rev Invest Clin.* 2005;57(3):447-56.
6. Kalyani M, Callahan P, Janik JM, Shi H. Effects of Pup Separation on Stress Response in Postpartum Female Rats. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):1-13.
7. Borba VV, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Prolactin and Autoimmunity. *Front Immunol.* 2018;9(73):1-8.
8. Horseman ND, Gregerson KA. Prolactin actions. *J Mol Endocrinol.* 2014;52(1):95-106.
9. Koenig T, Hilfiker-Kleiner D, Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy. *Herz.* 2018;43:431-7.
10. Torner L. Actions of Prolactin in the brain: From Physiological Adaptations to Stress and Neurogenesis to Psychopathology. *Front Endocrinol.* 2016;7(25):1-6.
11. Yan A, Chen Y, Chen S, Li S, Zhang Y, Jia J, et al. Leptin Stimulates Prolactin mRNA Expression in the Goldfish Pituitary through a Combination of the PI3K/Akt/mTOR, MKK_{3/6}/p³⁸MAPK and MEK_{1/2}/ERK_{1/2} Signalling Pathways. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):1-15.
12. Yu S, Alkharusi A, Norstedt G, Gräslund T. An in vivo half-life extended prolactin receptor antagonist can prevent STAT5 phosphorylation. *PLoS One.* 2019;14(5):1-15.
13. Olmos-Ortiz A, Déciga-García M, Preciado-Martinez E, Bermejo-Martínez L, Flores-Espinosa P, Mancilla-Herrera I, et al. Prolactin decreases LPS-induced inflammatory cytokines by inhibiting TLR-4/NFκB signaling in the human placenta. *Mol Hum Reprod.* 2019;25(10):660-7.

14. Kunii H, Nambo Y, Okano A, Matsui A, Ishimaru M, Asai Y, et al. Effects of an extended photoperiod on gonadal function and condition of hair coats in Thoroughbred colts and fillies. *J Equine Sci.* 2015;26(2):57-66.
15. Maruoka M, Kedashiro S, Ueda Y, Mizutani K, Takai Y. Nectin-4 co-stimulates the prolactin receptor by interacting with SOCS1 and inhibiting its activity on the JAK2-STAT5a signaling pathway. *J Biol Chem.* 2017;292(17):6895-909.
16. Liao NPD, Laktyushin A, Lucet IS, Murphy JM, Yao S, Whitlock E, et al. The molecular basis of JAK/STAT inhibition by SOCS1. *Nat Commun.* 2018;9(1):1-14.
17. Cservenák M, Kis V, Keller D, Dimén D, Menyhárt L, Oláh S, et al. Maternally involved galanin neurons in the preoptic area of the rat. *Brain Struct Funct.* 2017;222(2):781-98.
18. Augustine RA, Ladyman SR, Bouwer GT, Alyousif Y, Sapsford TJ, Scott V, et al. Prolactin regulation of oxytocin neurone activity in pregnancy and lactation. *J Physiol.* 2017;595(11):3591-605.
19. Song J, Ding F, Li S, Peng S, Zhu Y, Xue K. Prolactin stimulation affects the stem cell-dependent mammary repopulating ability of embryonic mammary anlagen. *Int J Dev Biol.* 2018;62:623-9.
20. Kobayashi K, Tsugami Y, Matsunaga K, Oyama S, Kuki C, Kumura H. Prolactin and glucocorticoid signaling induces lactation-specific tight junctions concurrent with β -casein expression in mammary epithelial cells. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1863(8):2006-16.
21. O'Leary KA, Shea MP, Salituro S, Blohm CE, Schuler LA. Prolactin Alters the Mammary Epithelial Hierarchy, Increasing Progenitors and Facilitating Ovarian Steroid Action. *Stem Cell Res.* 2017;9:1167-79.
22. Liu F, Pawliwec A, Feng Z, Yasruel Z, Lebrun JJ, Ali S. Prolactin/Jak2 directs apical/basal polarization and luminal lineage maturation of mammary epithelial cells through regulation of the Erk 1/2 pathway. *Stem Cell Res.* 2015:376-83.
23. Brown RSE, Aoki M, Ladyman SR, Phillipps H, Wyatt A, Boehm U, et al. Prolactin action in the medial preoptic area is necessary for postpartum maternal nursing behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(40):10779-84.
24. Kruger THC, Leeners B, Naegeli E, Schmidlin S, Schedlowski M, Hartmann U, et al. Prolactin secretory rhythm in women: immediate and long-term alterations after sexual contact. *Hum Reprod.* 2012;27(4):1139-43.

25. Nagy GM, Bodnár I, Bánky Z, Halász B. Control of Prolactin Secretion by Excitatory Amino Acids. *Endocrine*. 2005;28(3):303-8.
26. Zaidi M, New MI, Blair HC, Zallone A, Baliram R, Davies TF, et al. Actions of Pituitary Hormones Beyond Traditional Targets. *J Endocrinol*. 2018;237(3):83-98.
27. Debeljuk L, Lasaga M. Tachykinins and the control of prolactin secretion. *Peptides*. 2006;3007-19.
28. Szpunar MJ, Parry BI. A systematic review of cortisol, thyroid stimulating hormone and prolactin in peripartum women with major depression. *Arch Womens Ment Health*. 2018;21(2):149-61.
29. Hashimoto H, Saito TR, Furudate SI, Takahashi KW. Prolactin Levels and Maternal Behavior Induced by Ultrasonic Vocalizations of the Rat Pup. *Exp Anim*. 2001;50(4):307-12.
30. Curry T, Egeto P, Wang H, Podnos A, Wasserman D, Yeomans J. Dopamine receptor D2 deficiency reduces mouse pup ultrasonic vocalizations and maternal responsiveness. *Genes Brain Behav*. 2013;12:397-404.
31. Hattori T, Osakada T, Masaoka T, Ooyama R, Horio N, Mogi K, et al. Exocrine Gland-Secreting Peptide 1 Is a Key Chemosensory Signal Responsible for the Bruce Effect in Mice. *Curr Biol*. 2017;27:3197-201.
32. Mastorakos G, Pavlatou M, Diamanti-Kandarakis E, Chrousos GP. Exercise and the Stress System. *Hormones*. 2005;4(2):73-89.
33. Rojero RDM, Quintero LAZ, Gutiérrez IR, Lazo CC, Méndez JV. Efecto de los implantes subcutáneos de melatonina y la suplementación alimentaria, sobre la inducción de la actividad ovárica en ovejas Pelibuey durante la época de anestro. *Vet Méx*. 2001;32(4):237-47.
34. Brown RSE, Kokay IC, Yip HS, Gustafson P, Wyatt A, Larsen CM, et al. Conditional Deletion of the Prolactin Receptor Reveals Functional Subpopulations of Dopamine Neurons in the Arcuate Nucleus of the Hypothalamus. *J Neurosci*. 2016;36(35):9173-85.
35. Stagkourakis S, Dunevall J, Taleat Z, Ewing AG, Broberger C. Dopamine Release Dynamics in the Tuberoinfundibular Dopamine System. *J Neurosci*. 2019;39(21):4009-22.
36. Prazienková V, Popelová A, Kunes J, Maletínská L. Prolactin-Releasing Peptide: Physiological and Pharmacological Properties. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):1-22.

37. Méndez I, González L, Martínez I. "La prolactina: Una Hormona que también es Citocina". *Esc Med "Dr. José Sierra Flores" UNE*. 2007;21(2):4-11.
38. Brooks CL. Molecular Mechanisms of Prolactin and Its Receptor. *Endocr Rev*. 2012;33(4):504-525.
39. Le Tissier PR, Hodson DJ, Lafont C, Fontanaud P, Schaeffer M, Mollard P. Anterior pituitary cell networks. *Front Endocrinol*. 2012;33:252-66.
40. Marano RJ, Ben-Jonathan N. Minireview: Extrapituitary Prolactin: An Update on the Distribution, Regulation, and Functions. *Mol Endocrinol*. 2014;28(5):622-33.
41. 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(3):225-68.
42. Yun BY, Cho C, Cho BN. Differential activity of 16K rat prolactin in different organic systems. *Anim Cells Syst*. 2019;23(2):135-42.
43. Lkhider M, Castino R, Bouguyon E, Isidoro C, Ollivier-Bousquet M. Cathepsin D released by lactating rat mammary epithelial cells is involved in prolactin cleavage under physiological conditions. *J Cell Sci*. 2004;117(21):5155-64.
44. Bachelot A, Binart N. Reproductive role of prolactin. *Soc Reprod Fertil*. 2007;133:361-9.
45. Shah D, Nagarajan N. Luteal insufficiency in first trimester. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(1):44-9.
46. Duan WR, Linzer DIH, Gibori G. Cloning and Characterization of an Ovarian-specific Protein That Associates with the Short Form of the Prolactin Receptor. *J Biol Chem*. 1996;271(26):15602-7.
47. Weaver SR, Hernandez LL. Autocrine-paracrine regulation of the mammary gland. *J Dairy Sci*. 2016;99(1):842-53.
48. Vélez EV, Ginés JAR, Tarrés MAG, Garcia de la Rubia P, Agullo TF, Bover J, et al. Proteína relacionada con la hormona paratiroidea: efectos autocrino y paracrinós en los vasos sanguíneos y en el glomérulo renal. *Endocrinol Nutr*. 2000;47(3):89-92.
49. Clapp C, Thebault S, Jeziorski MC, Martínez de la escalera G. Peptide Hormone Regulation of Angiogenesis. *Physiol Rev*. 2009;89:1177-215.
50. Macias H, Hinck L. Mammary Gland Development. *Rev Dev Biol*. 2012;1(4):533-57.
51. Lkhider M, Seddiki T, Ollivier-Bousquet M. La prolactine et son fragment 16 KDa dans les tissus de mammifères. *Med Sci*. 2010;26(12):1049-55.

52. Wilsterman K, Gotlieb N, Kriegsfeld LJ, Bentley GE. Pregnancy stage determines the effect of chronic stress on ovarian progesterone synthesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2018;315(5):987-94.
53. Ayano G. Dopamine: Receptors, Functions, Synthesis, Pathways, Locations and Mental Disorders: Review of Literatures. *J Ment Disord Treat.* 2016;2(2):1-4.
54. Oláh M, Bodnár I, Daniel G, Tóth BE, Vecsernyés M, Nagy GM. Role of salsolinol in the regulation of pituitary prolactin and peripheral dopamine release. *Reprod Med Biol.* 2011;10:143-51.
55. Bahena-Trujillo R, Flores G, Arias-Montaña JA. Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Rev Biomed.* 2000;11(1):39-60.
56. Dutia R, Kim AJ, Mosharov E, Savontaus E, Chua SC, Wardlaw SL. Regulation of Prolactin in Mice with Altered Hypothalamic Melanocortin Activity. *Peptides.* 2012;37(1):6-12.
57. Angoa-Pérez M, Kuhn DM. Neuronal serotonin in the regulation of maternal behavior in rodents. *Neurotransmitter (Houst).* 2015;2:1-10.
58. Larrea F, Méndez I, Cariño C, Díaz L. Conceptos actuales sobre fisiología de la prolactina: variantes moleculares y mecanismos de acción. *Rev Invest Clin.* 1993;45:375-86.
59. López-Ramírez CE, Arámbula-Almanza J, Camarena-Pullido EE. Oxitocina, la hormona que todos utilizan y que pocos conocen. *Ginecol Obstet Mex.* 2014;82:472-82.
60. Emiliano ABF, Fudge JL. From Galactorrhea to Osteopenia: Rethinking Serotonin-Prolactin Interactions. *Neuropsychopharmacol.* 2004;29:833-46.
61. Álvarez Y, Farré M. Farmacología de los opioides. *Adicciones.* 2005;17(2):21-40.
62. Vuong C, Uum VSH, O'Dell LE, Lutfy K, Friedman TC. The Effects of Opioids and Opioid Analogs on Animal and Human Endocrine Systems. *Endocr Rev.* 2010;31(1):98-132.
63. Tachibana T, Sakamoto T. Functions of two distinct "prolactin-releasing peptides" evolved from a common ancestral gene. *Front Endocrinol.* 2014;5:1-12.
64. Rezaei R, Wu Z, Hou Y, Bazer FW, Wu G. Amino acids and mammary gland development: nutritional implications for milk production and neonatal growth. *J Anim Sci Biotechnol.* 2016;7(1):1-22.

65. Greenlee MM, Mitzelfelt JD, Eaton DC. Prolactin stimulates sodium and chloride ion channels in A6 renal epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;308(7):697-705.