

Prolactina:

Una antigua hormona multifuncional

MARÍA DEL CARMEN GONZÁLEZ CASTILLO
cgonzalez.uaslp@gmail.com
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Palabras clave: Prolactina, hipófisis, vasculatura, corazón y leche



Al filosofar un poco acerca del origen del universo y mi formación como investigadora en el estudio de la hormona prolactina, me encontré de repente con un punto de conexión entre ésta y la mitología griega.

Mi planteamiento al respecto fue el siguiente: Cuenta el mito que Zeus colocó a Hércules en el pecho de su esposa Hera mientras ella dormía, de ese modo el bebé se volvería inmortal. Hera despertó y derramó su leche divina al retirar bruscamente de su pecho a Hércules, formando la conocida Vía Láctea, que significa 'camino de leche', y simboliza a la galaxia. En el contexto científico, "la prolactina, es la hormona que estimula la secreción láctea; siendo la más antigua que se tiene reportada en el reino animal" (Cor-

ner, 1974:427). Esta relación mitológico-científica trajo a mi mente que, fisiológicamente, la prolactina podría haber sido el detonante de la formación de la Vía Láctea (figura 1).

Pero, entonces, ¿qué es la prolactina? Se trata de una hormona de naturaleza proteica que se libera en su mayoría de una región ubicada en nuestro

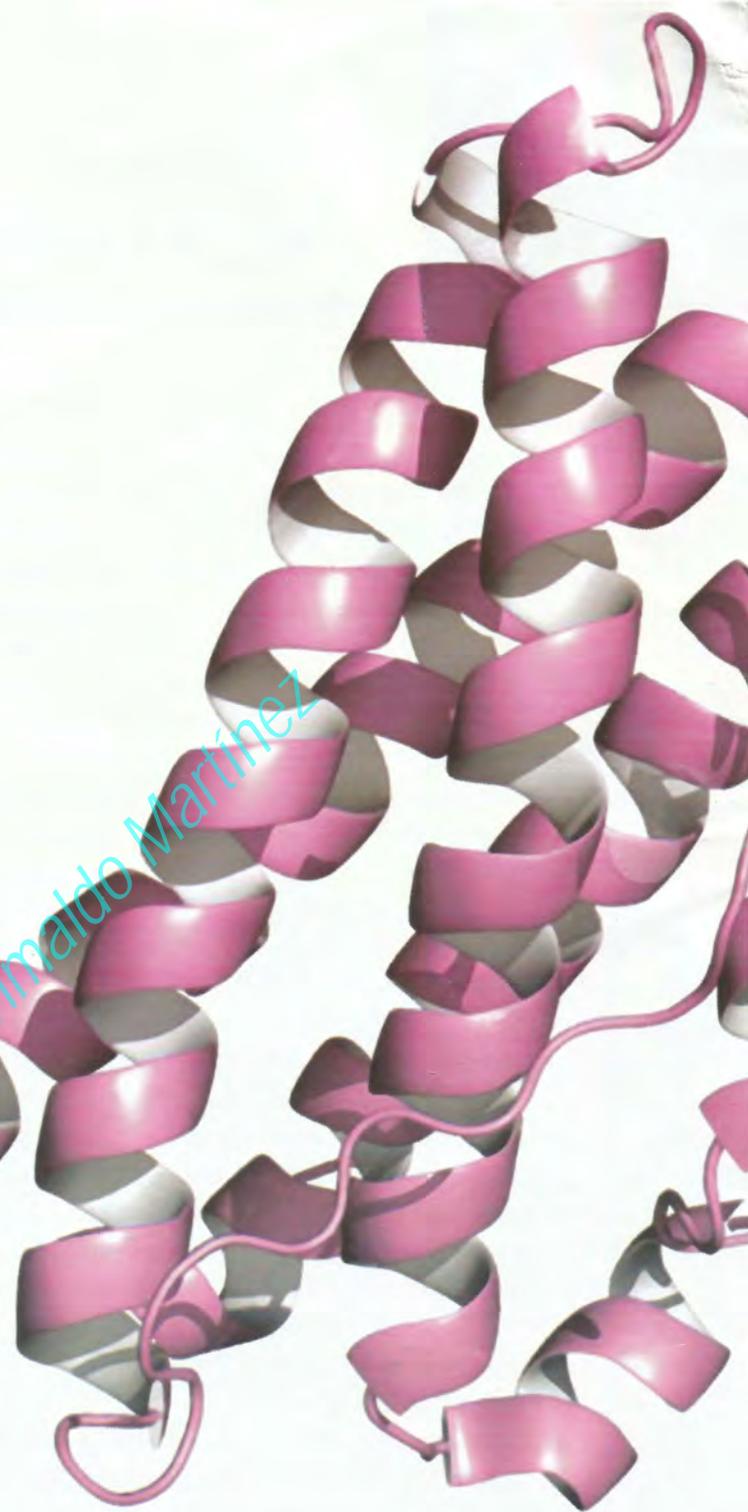




Figura 1.

cerebro conocida como 'hipófisis', una pequeña estructura del tamaño y forma de un chícharo. Al liberarse, llega a la sangre, donde se transporta hacia diversos tejidos y órganos, entre ellos, la glándula mamaria de mujeres en periodo de lactancia. Dicha glándula incrementa su tamaño cuando llega el momento de amamantar al recién nacido, quien al succionar el pezón de la mamá, genera un estímulo nervioso que hace que la hipófisis incremente y libere prolactina a la sangre en dirección a la glándula mamaria para producir leche materna, que alimentará por un periodo al nuevo miembro de la familia. De esta manera, la succión genera la producción de leche.

Por ello, al hablar de la prolactina, se evoca de manera inmediata la leche materna y el amamantamiento. Asimismo, se le considera la hormona más antigua del reino animal, ya que su presencia se ha identificado en insectos, peces, anfibios y mamíferos, lo que le ha conferido una gran actividad y demanda en el organismo en las diferentes etapas de la vida, pues se le han atribuido más de 300 acciones. Sin embargo, ¿cómo?, ¿cuándo?, ¿dónde? y ¿por qué genera una

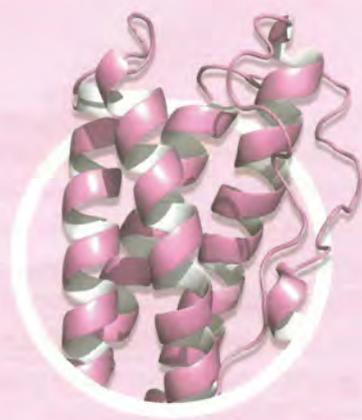
gran gama de efectos biológicos?, estas preguntas están en constante estudio por diversos grupos de investigación. Por ejemplo, se sabe que la prolactina participa en la regulación del equilibrio electrolítico, en la respuesta inmune, como antioxidante, modula la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los ya existentes o de la angiogénesis, en el desarrollo embrionario, la conducta materna, estrés y hasta como anticonceptivo natural.

La prolactina no sólo está presente en las mujeres, también se encuentra en el hombre, su presencia y niveles pueden ser determinados en los fluidos corporales, como la sangre. En machos y hembras no embarazadas puede alcanzar niveles hasta de 20 y 25 nanogramos por mililitro (ng/ml), respectivamente (Peuskens et al, 2014: 421). Cuando estos niveles se elevan por encima de los normales, se da lugar a una alteración conocida como 'hiperprolactinemia'. Sin embargo, las mujeres embarazadas tienen elevadas concentraciones de prolactina como una condición fisiológica normal en dicho periodo reproductivo. Éstas alcanzan concentraciones por encima de los 200 ng/ml.

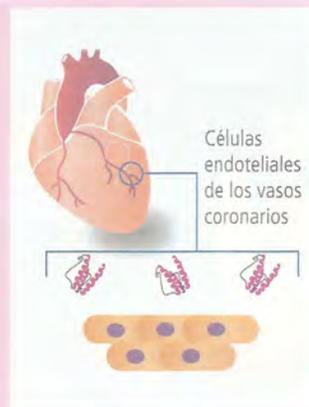
Al presentarse esta hormona en ambos géneros, una de las preguntas que surgen es: ¿los rangos normales establecidos de prolactina en el organismo están regulando fina y selectivamente otras funciones orgánicas?, y, si es así, ¿cómo lo hacen? Si el organismo se quedara sin prolactina, ¿qué le sucedería?

A lo largo del tiempo se ha tratado de explicar gran parte de estas preguntas. Por ejemplo, las investigaciones relacionadas con el estudio de la participación de la prolactina en la regulación de la fisiología cardiovascular. Dichos trabajos, la mayoría realizados en las décadas de 1970 y 1980, obtuvieron evidencias de complejas y controversiales acciones de esta hormona. Desafortunadamente, a partir de esa época se generó una brecha con limitada información asociada a sus funciones cardiovasculares.

Línea del tiempo del estudio de la prolactina en el Laboratorio de Fisiología Celular de la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP



Prolactina



Proliferación celular
2008



Efecto contráctil transitorio y relajación
2009-2015

Figura 2.

El Laboratorio de Fisiología Celular de la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP se ha dado a la tarea de estudiar las acciones celulares, moleculares y fisiológicas inducidas por esta hormona en diversos vasos sanguíneos del organismo, incluyendo aquellos que irrigan al corazón y cerebro. Hemos visto que, efectivamente, sus acciones son contrastantes; no obstante, detectamos que sus efectos se llevan a cabo en función del lecho vascular que es blanco de esta hormona, y se comentan brevemente a continuación.

Papel de la prolactina en la salud y en la enfermedad

Es necesario mencionar que los vasos sanguíneos de mayor calibre están formados en su capa interior por un tejido conocido como 'endotelio', que tiene contacto directo con la sangre. Por encima de éste se encuentra una capa de células musculares lisas, que se contraen y relajan de manera constante para distribuir la sangre a todos los órganos y tejidos, o bien, regular su almacenamiento cuando la sangre desoxigenada re-

torna a los pulmones a través de las venas, mientras que los vasos de menor calibre como los capilares participan en la nutrición de tejidos y órganos y poseen sólo una fina capa de células endoteliales.

En células...

En las células endoteliales de los vasos sanguíneos que irrigan el corazón o vasos coronarios, hemos visto que la prolactina estimula la proliferación celular, como uno de los pasos limitantes en el desarrollo del proceso angiogénico. Esto lo hace a través de la liberación de óxido nítrico, un gas que se difunde en las células y promueve su proliferación; además,

se sabe que éste genera un importante efecto vasodilatador, de lo que se infiere que esta hormona podría favorecer la irrigación sanguínea en alguna alteración, a través de la generación de nuevos capilares sanguíneos alternos que irrigan al corazón cuando los originales se han dañado por alguna causa como la hipertensión, isquemia coronaria, infarto al corazón, etcétera.

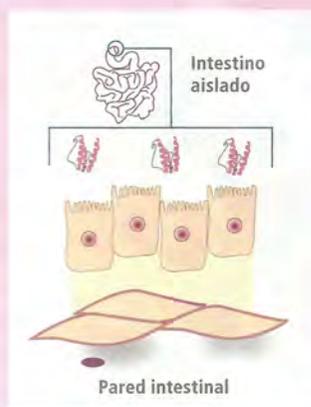
La prolactina es una hormona de naturaleza proteica que se libera en una región ubicada en nuestro cerebro concida como hipófisis



Efecto vasodilatador
2008-2015



Efecto contráctil
transitorio y relajación
2009-2015



Protección contra drogas y
toxinas bacterianas
2015



Estudio de mecanismos de acción
y sus implicaciones biomédicas
2015 en adelante

Y en vasos sanguíneos...

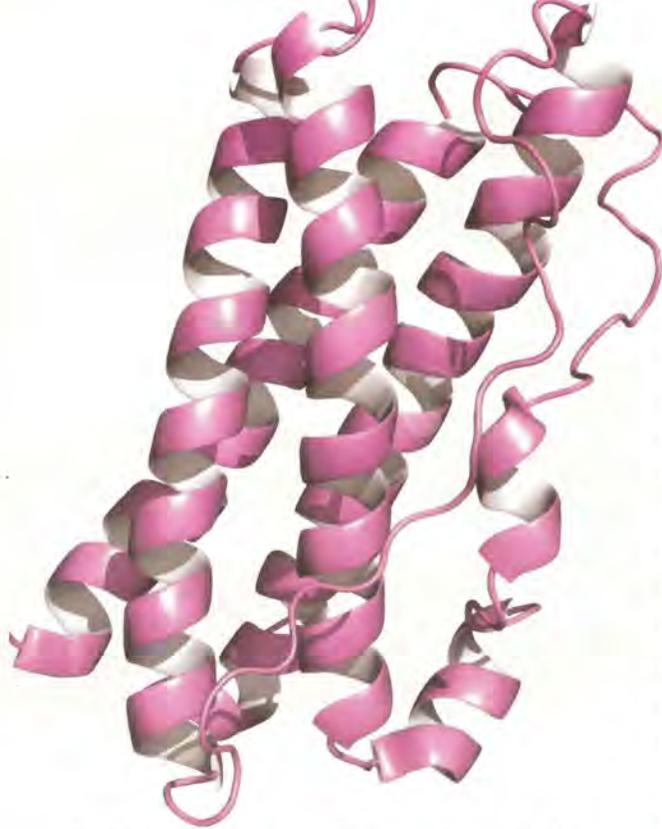
Con esta evidencia decidimos investigar qué efectos podría conferir la prolactina en vasos mayores como la aorta (vaso sanguíneo que lleva sangre oxigenada a todo el organismo desde el corazón). Para ello, tomamos muestras de ésta en ratas macho, la aislamos y la colocamos en un sistema fisiológico que nos permite medir su tensión cuando éste se pone en contacto con sustancias conocidas como 'vasoactivas', es decir, comprobamos si el vaso se relaja o contrae en presencia de la prolactina. Observamos que en la aorta, la prolactina ejerce un efecto dual, o sea que el vaso primero se contrae de manera transitoria y enseguida se relaja.

En este caso, demostramos que el mediador responsable de estas acciones es otra molécula conocida como prostaciclina I₂, derivada del ácido araquidónico, que se sabe dilata los vasos y, en consecuencia, incrementa el flujo sanguíneo. Este efecto fue selectivo y diferencial para la prolactina, ya que otros miembros de la familia de esta hormona, como la de crecimiento y lactógeno placentario —muy parecidos estructuralmente—, estimularon sólo la relajación del vaso, pero a través de la producción de óxido nítrico. Con ello confirmamos también que estos efectos son dependientes del endotelio, ya que si eliminamos esta capa interna

del vaso, desaparecen. Lo anterior sugiere que un daño al endotelio puede afectar las acciones vasculares de la prolactina.

Con esta pieza clave en nuestra investigación, enseguida nos preguntamos si una alteración en los vasos podría modificar el efecto de la prolactina, para ello simulamos una condición de hiperglucemia sostenida, es decir, pusimos el vaso en contacto con una elevada concentración de glucosa (azúcar). Es necesario precisar que esta condición es la responsable del desarrollo y progresión de la diabetes y, a su vez, altera el funcionamiento del endotelio. Observamos que si ponemos prolactina en bajas y altas concentraciones, se bloquea el efecto contráctil transitorio y de relajación conferido por ésta, y por el contrario, lo que sucede es que incrementa la tensión del vaso, simulando un estado de hipertensión. Dicha observación fue selectiva para prolactina, pero no para otros conocidos agentes que dilatan los vasos sanguíneos, hecho que nuevamente pone en contexto el papel regulador de esta hormona en la función vascular.

Después de estos hallazgos quisimos evaluar y evidenciar si la prolactina podría ejercer algún efecto directo sobre el corazón, para ello aislamos corazones de ratas macho y los colocamos en un sistema



fisiológico que nos permite tener al corazón latiendo de manera artificial por un periodo considerable y, a la vez, evaluar el funcionamiento de los vasos que lo irrigan (figura 2).

En el corazón... ¿Qué observamos?

En este sistema la prolactina, a través de su propio receptor, estimula la dilatación de los vasos coronarios, como resultado de la producción de óxido nítrico, y de manera semejante a lo sucedido en la aorta, la condición de hiperglucemia, nuevamente bloqueó el efecto de esta hormona, pero no de otras sustancias vasoactivas. Lo más sorprendente fue observar que bajo esta condición de hiperglucemia, el efecto vasodilatador de la prolactina fue reversible cuando dos tratamientos realizados por separado se llevaron a cabo: 1) al corazón se le administró un sistema de antioxidantes y 2) una enzima conocida como 'hialuronidasa', que degrada el ácido hialurónico, un complejo multimolecular formado por carbohidratos. Éste genera una capa altamente hidratada que recubre la superficie del endotelio en la luz de los vasos sanguíneos.

Lo que razonamos al respecto fue que, concentraciones elevadas de glucosa estimulan la producción de radicales libres que alteran la funcionalidad de

la hormona y al ser eliminados con un sistema antioxidante, se restablece el efecto vasodilatador de la prolactina aún en presencia de una condición de hiperglucemia. Asimismo, evidenciamos que el receptor de prolactina tiene una relación muy estrecha con el ácido hialurónico, ya que cuando se realizó un tratamiento con hialuronidasa, se restableció en parte el efecto vasodilatador de la prolactina, también en presencia de una condición de hiperglucemia. Posiblemente la glucosa podría desestabilizar al ácido hialurónico e impedir que el receptor de prolactina interactuara con ésta, o bien, que la altere y evite su interacción con su receptor, aspectos que seguimos investigando a la fecha.

¿Qué tiene que ver esto con el funcionamiento del cuerpo?

Las evidencias anteriores cobran relevancia orgánica si nos remontamos al contexto reproductivo de la mujer, quien al incrementar de manera importante el bombeo de su corazón también incrementa el flujo sanguíneo para distribuirlo eficientemente a todos sus órganos y tejidos, y con ello contender con la demanda metabólica y cambios fisiológicos que ayuden al desarrollo de un nuevo ser. Por el contrario, cuando se presenta una alteración como la diabetes gestacional, ésta deriva en importantes cambios vasculares como la hipertensión. Otro ejemplo es el desarrollo de preeclampsia, cuando algunas mujeres, generalmente al final del embarazo, presentan una elevación abrupta de la presión arterial que puede llevar a la muerte materno-infantil. En este contexto, se ha reportado que importantes modificaciones estructurales y funcionales que sufre la prolactina, podría comprometer el flujo sanguíneo de la madre y el bebé, dificultando la redistribución sanguínea en el organismo y, en consecuencia, afectar el desarrollo adecuado del nuevo ser (figura 2).

¿Papel protector de la prolactina?

Hemos visto que la prolactina confiere protección al cerebro, específicamente sobre las células endotelia-



Realizó el Posgrado en Ciencias Biomédicas Básicas de la Facultad de Medicina de la UASLP y un Posdoctorado en el Instituto de Neurobiología de la UNAM. Es profesora investigadora en la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP, además ha tenido proyectos Conacyt y colaboraciones con el National Center for Toxicological Research/Food and Drug Administration, en Estados Unidos de América.

les de los capilares que lo irrigan, estos forman parte de la conocida barrera hemato-encefálica que lo protege de agresiones como infecciones bacterianas, contaminantes, drogas, entre otros. Observamos que si tratamos estas células con metanfetamina, una droga de abuso altamente adictiva, compromete de manera importante a esta barrera, ya que lleva a la muerte a las células endoteliales, pero si las tratamos con prolactina, ésta las rescata del daño conferido por la droga.

Se sabe que una infección bacteriana daña la barrera hemato-encefálica y, en algunos casos, produce alteraciones cerebrales como la meningitis. Asimismo, en la investigación observamos que si disminuimos farmacológicamente los niveles normales de prolactina en sangre de ratas macho, se promueve un daño importante en la barrera hemato-encefálica. Sin embargo, cuando administramos una endotoxina derivada de las bacterias a ratas que poseen niveles normales de prolactina, el daño a la barrera hemato-encefálica no se presenta, pero la administración de la endotoxina en presencia de niveles casi nulos de prolactina, potencia el daño a la barrera hemato-encefálica, lo que sugiere que esta hormona protege al cerebro, al mantener la integridad y propiedades de la barrera hemato-encefálica (figura 2).

Las evidencias muestran el papel que juega la prolactina en la defensa del organismo, y que posiblemente al ser la hormona más antigua, aunada a los procesos adaptativos que sufrieron los seres vivos, tuvo que cubrir una serie de compromisos orgánicos y ambientales de sobrevivencia que la convirtieron en una hormona multifuncional, y más aún, yo la llamaría 'hormona multipropósito', ya que fue creada con el fin de coordinar e integrar una

gran gama de procesos fisiológicos mediante finas y selectivas señales biológicas que se concibieron y manifestaron desde sus inicios, a través de un admirable camino de leche. ☺

Agradecimientos

La autora agradece al maestro en ciencias Manuel Alejandro Ramírez Lee, estudiante del Doctorado en Ciencias en Bioprocesos de la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP, por el diseño y elaboración artística de las imágenes contenidas en el presente trabajo, al Laboratorio de Fisiología Celular de la FCQ/UASLP y a su hija Maricarmen Galván González por motivarla constantemente a divulgar la ciencia para todos.

Bibliografía:

- George W. Corner. (1974). Riddle, O. The National Academies of Sciences, Engineering, Medicine (pp. 427-465). Washington, DC: National Academy of Sciences.
- Riddle, O., Bates, R.W., Dykshorn, S.W.(1933). The preparation, identification and assay of prolactin - a hormone of the anterior pituitary. *American Journal of Physiology*,105, pp. 191-216.
- Bern H.A. (1983). Functional evolution of prolactin and growth hormone in lower vertebrates. *Amer. Zool.* 22, pp. 663-671.
- Bole-Feysot, C., Goffin, V., Edery, M., Binart, N., & Kelly, P.A.. (1998). Prolactin (PRL) and its receptor: Actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocrine Reviews*, 19(3), pp. 22-268.
- Peuskens, J., Pani, L., Detraux, J., & De Hert, M.(march 28th, 2014). The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: A comprehensive review. *CNS Drugs*, 28, pp. 421-453.