

Prolaktin – významný činitel vztahu mezi neuroendokrinním a imunitním systémem člověka – editorial

Editorial: Macejová Ž et al. Vztah mezi hodnotami prolaktínu a mierou funkčnej neschopnosti hodnotenej dotazníkom HAQ u pacientov s reumatoidnou artritidou. Vnitř Lék 2005; 51(11): 1260–1265.

C. Dostál¹, J. Marek²

¹ *Revmatologický ústav, Praha, ředitel prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.*

² *III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA*

Úvod

Vnitřní mezibuněčné spojení mezi neuroendokrinním a imunitním systémem bylo už jednoznačně prokázáno jak u experimentálních zvířat, tak i u člověka. Vzájemná interakce je zprostředkovávána cytokiny, hormony a neurotransmitery cestou endokrinních, parakrinních i autokrinních vlivů. Četné cytokiny ovlivňují sekreci hypofyzárních hormonů, jako je prolaktin (PRL), růstový hormon (RH) a adrenokortikotropní hormon (ACTH). Proti tomu sama hypofýza uplatňuje přímý regulační vliv na imunitní funkce pomocí imunostimulačních hormonů, RH a PRL, jakož i imunosupresivní vliv pomocí ACTH [1,2].

Molekulární základ pro toto dvojsměrné spojení mezi neuroendokrinním a imunitním systémem je proto podrobněji studován. Buňky imunitního systému exprimují mRNA a vytvářejí receptory pro PRL, RH, ACTH a endorfiny. Na druhé straně neuroendokrinní systém tvoří cytokiny, jejichž receptory jsou umístěny v moz-

kových buňkách, jako jsou astrocyty, mikrogliální buňky a buňky hypofýzy. Dvojsměrné spojení mezi imunitním systémem a centrálním nervovým systémem (CNS) je zvláště patrné při stresových situacích [3] pomocí zpětnovazební kličky [4].

Hlavním úkolem neuroendokrinního a imunitního systému je zachování homeostázy. Každý podnět, který je vnímán hostitelem jako stres, je vyvažován odpověďmi hostitele, které vyústí v jeho adaptaci. V průběhu zánětu cytokiny, jež jsou uvolňovány z imunitních buněk, působí cíleně v rozličných oblastech centrálního nervového systému (CNS) a stimuluje rozličné odpovědi jak fyziologické, tak neuroendokrinní a ovlivňují chování jedince s následnými klinickými projevy, jako jsou horečka, letargie a aktivace osy hypotalamus – hypofýza – kora nadledvin (HHN).

Prolaktin a imunitní systém

PRL je 23-kD bílkovinný hormon, původně popisovaný jako produkt předního laloku hypofýzy, který in-

dukuje laktaci. V posledních 15 letech však byly postupně přinášeny důkazy nejen o jeho významných schopnostech imunoregulačních a prozánětlivých, ale též o jeho produkci v jiných tkáních.

Jeho strukturální analýza ukázala, že patří do širší rodiny cytokin/hematopoetinové podobně jako RH, erytropoetin, granulocytární a makrocytární kolonizační stimulační faktor (GM-CSF) a interleukiny IL-2 až IL-7 [5]. Navíc je PRL produkován též četnými jinými tkáněmi včetně lymfocytů. Tehdy je geneticky exprimován za podmínek daných přítomností specifického lymfoidního podpůrného elementu, jenž je též součástí genu pro PRL hypofyzárního původu [6].

Přímým důkazem angažovanosti PRL v imunitním systému jsou pak zvířecí modely, při kterých vyloučení PRL chirurgickým odstraněním hypofýzy nebo při podání bromokriptinu, který je specifickým dopaminergním agonistou, vyvolávajícím redukci uvolňování PRL z hypofýzy,

byla vyvolána anémie, leukopenie a trombocytopenie, spolu se sníženou hormonální a buněčnou imunitní odpovědí [7,8,9]. Ve všech prováděných experimentálních studiích byla však vždy znovu obnovena lymfaticko-hemopoetická funkce po podání injekce PRL nebo implantaci syngenní hypofýzy.

PRL, který působí přes svůj receptor, moduluje funkci imunitního systému tím, že stimuluje jak buněčnou proliferaci, tak jejich samotné přežívání [10].

Prolaktinové receptory (PRLR) jsou exprimovány jako jednoduché transmembránové bílkoviny ve všech četných cílových tkáních. Skutečnost, že PRLR patří do velké rodiny cytokinových receptorů [11] podporuje poznání, že PRL působí též jako cytokin v mnoha rozličných tkáních. Prolaktinové receptory jsou distribuovány v imunitním systému tak, že přenos příslušného signálu je zprostředkován mezi buňkami komplexním podnětem signalizačních molekul. Tento jev je obecně označován jako signální transdukce. Ta v podstatě představuje přenos extracelulárního signálu a navození následné buněčné odpovědi. Téměř všechny vitální funkce buněk, jako je růst, dělení, a jejich diferenciaci, jsou řízeny právě těmito extracelulárními signály. Jejich zprostředkování se uskutečňuje pomocí signálních molekul, jež se dělí podle jejich biologické charakteristiky na neurotransmitery, endokrinní hormony, růstové faktory a cytokiny. Reakci buňky na daný podnět umožňuje exprese specifického receptoru na povrchu buňky. Steroidní hormony, vitamin D3, hormony štítné žlázy a kyslíčník dusný (NO) mají receptory umístěné intracelulárně. Jako příklad slouží už poznané signální přenašeče, např. „JAK/STAT – kinázová signální dráha“ (janus kinase 2 – JAK2) a aktivátor preskripce (transcription 1 – STAT1) spolu s dalšími proteiny zajišťujícími tuto dráhu (STAT 2–5). Hlavními

aktivátory této dráhy jsou interferon (INF- γ) a prozánětlivé cytokiny, zvláště interleukin 6 (IL6).

Sama vazba PRL na PRLR vede k jejich dimerizaci a aktivaci shora uvedených signálů [12,13]. Aktivované STAT proteiny se přemisťují do jádra, kde se vážou na aktivační sekvence INF- γ , které modifikují expresi cílových genů.

PRL aktivuje vedle již zmíněných signalizačních molekul i další signální dráhy, jako je „dráha mitogenem aktivované proteinkinázy“ (MAP-kinázová) nebo signální „dráha transkripčního jaderného faktoru NF- κ B“.

Klinické a genetické korelace

V odborné a vědecké literatuře jsou už četné práce, které dokazují, že PRL je účasten při patogenezi nebo vývoji některých autoimunitních onemocnění.

Popisné studie u systémového lupus erythematoses, revmatoidní artritidy a též u roztroušené sklerózy demonstrovaly klinické relapsy těchto onemocnění v asociaci s vysokými hodnotami sérového PRL, tedy stavem, který připomíná období po porodu [14,15].

Středně zvýšené hodnoty PRL – tzv. idiopatické hyperprolaktinémie při vyloučení jiných příčin, byly nalezeny u podskupin nemocných se systémovým *lupus erythematoses* [16,17,18,19,20], s *revmatoidní artritidou* [21], s *Reiterovou chorobou* [22], s *Sjögrenovým syndromem* [23], s *roztroušenou sklerózou* [24,25,26], s *Hashimotovou tyroiditidou* [27,28] a s *přední uveitidou* [29,30].

Další vnitřní vztah PRL potvrzuje fenomén popsáný u aktivního SLE, že lymfocyty mají vlastní produkci PRL a že už mírná hyper-PRL podporuje též in vitro tvorbu IgG a autoprotilátek lymfocyty periferní krve [31]; to však neukazují lymfocyty od zdravých kontrol.

Účinky zvýšené tvorby PRL na autoimunitu byly též testovány na zvířecích modelech. U modelového lupusového onemocnění NZB/NZW

myši [32] byla po transplantaci syngenní hypofýzy vysoká hodnota sérového PRL provázena zvýšenou koncentrací IgG, zvýšenou frekvencí anti-DNA protilátek, zvýšeným výskytem imunokomplexové glomerulonefritidy, zvýšenou albuminurií, vývojem ledvinné nedostatečnosti, jakož i akcelerovanou mortalitou ve srovnání s kontrolami. Podobná skupina myši, které dostávaly bromokriptin, však vykazovala opožděný nástup cirkulujících anti-dsDNA a sérových IgG a zpomalení vývoje nemoci. Analogicky zvýšení hladiny sérového PRL bylo nalezeno u krysa po indukci experimentální alergické encefalomyelitidy (EAE), která je zvířecím modelem demyelinizačních onemocnění. Snížení PRL bromokriptinem naopak vedlo k úpravě klinického průběhu [33].

Za významnou lze pokládat skutečnost, že geny pro PRL a PRL-receptory jsou na lidských chromozomech umístěny v oblastech, které už byly rozpoznány jako důležité a asociované s autoimunitními onemocněními. Je to na 6. chromozomu, telomericky v oblasti HLA, prakticky vyjádřeno v genetických mírách přibližně 11 cM od DRB1. Vazebná nerovnováha v oblasti HLA už byla též prokázána velmi blízko u DRB1, ve velmi rozšířeném konzervativním haplotypu A1-B8 [34]. Navíc vazebná nerovnováha též byla rozpoznána mezi mikrosatelitními znaky těsně mezi genem pro PRL a HLA-DRB1 u žen s revmatoidní artritidou (RA) a SLE [35].

Z uvedeného vyplývá i oprávněnost hypotézy, že nepřilíš silné asociace mezi alelami HLA-DR a některými autoimunitními chorobami, jako je SLE a roztroušená skleróza (RS), jsou důsledkem prvotní asociace s polymorfizmem genu pro PRL.

Nedávno popsána přítomnost tzv. G alely v pozici 1149 v promotorové oblasti, která reguluje tvorbu PRL periferními lymfocyty a která byla nalezena za podmínky statistické vý-

znamnosti (odds ratio v hodnotě 2,55) pro SLE v britské populaci, by tomu nasvědčovala [36].

V jiné zprávě pak byla popsána významná vazebná nerovnováha mezi mikrosatelitní D6S461 umístěným nedaleko od HLA-DRB1 u nemocných s RS, a to za předpokladu, že se v této oblasti lokalizuje gen pro tuto chorobu [37].

Pokud jde o prolaktinový receptor, je jeho genová lokalizace udávána v oblasti, která je shodná s oblastí, jež má asociaci s myší experimentální autoimunitní encefalomyelitidou (EAE) [38], by dokazovala vazebnost s RS zjištěnou v četných analýzách celého genomu [39].

Shora uvedené skutečnosti a z nich plynoucí předpoklady ukazují poměrně důrazně na to, že geny pro PRL a PRLR lze pokládat za významné podmínky pro zvýšenou vnímavost nejen u SLE, ale též u RS. Tato hypotéza se tak stává východiskem pro další studie genetické asociace mezi PRL a PRLR-geny v tomto případě s pomocí polymorfismu jednotlivých nukleotidů (single nucleotide polymorphisms – SNPs) [40].

Některé fyziologické a patofyziologické korelace

Vzhledem k pulznímu charakteru uvolňování PRL z hypofýzy a k jeho časovému dennímu rytmu, blízkému kortizolu v ose hypothalamus – hypofýza – kora nadledvin (HHN), je zařazen spolu s růstovým hormonem mezi „stresové hormony“.

Rovenský et al [41] a o rok později Eisbont et al [42] vyšetřovali odpověď PRL a růstového hormonu (RH) na stres, vyvolaný inzulinovou hypoglykemií u nemocných s RA.

Nepodařilo se však prokázat, že nemocní s aktivní RA reagují na takovýto podnět významným vzestupem sérové koncentrace PRL. Zvýšení sérové hladiny PRL ve stresové odpovědi však zaznamenali u stejných nemocných až po jejich 6měsíčním

úspěšném léčení NSA a některými chorobu modifikujícími léky.

Jinou stresovou reakci jsme pozorovali a popsali my sami při odběrech 3 po sobě opakovaných vzorků krve na zjištění koncentrace sérového PRL u nemocných s SLE a RA. Spočívá v navození přechodně vyšší sérové hladiny PRL v prvním vzorku a v plynulém poklesu v dalších 2 vzorcích odebíraných v půlhodinových intervalech [43,44]. V současné době je tato reakce předmětem dalšího dokazování.

Závěr

V krátkém sdělení jsme podali stručný nástin dosud získaných informací o vztahu PRL k imunitnímu systému a jeho možné účasti v etiopatogeneze systémových autoimunitních chorob, zvláště revmatických. Studie v tomto čísle zabývající se vztahem sérové koncentrace PRL s mírou poškození, vyjádřenou stupněm kvality života u nemocných s RA, je pouze důkazem, že otázka působení PRL v klinické medicíně je předmětem stoupajícího zájmu.

Literatura

1. Sternberg H et al. The stress response and the regulation of inflammatory disease. *Ann Intern Dis* 1992; 117: 854–66.
2. Besedovsky F, del Rey T. Immune – neuroendocrine interactions. *Facts and hypothesis*. *Endocr Rev* 1996; 17: 64–102.
3. Blalock JE. A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine system. *Physiol Rev* 1989; 69: 1–32.
4. Szyper-Kravitz M, Zandman-Goddard G, Lahita RG et al. The neuroendocrine-immune interactions in systemic lupus erythematosus: A basic for understanding disease pathogenesis and complexity. *Rheum Dis Clin N Am* 2005; 31: 161–175.
5. Horseman ND, Yu-Lee LY. Transcriptional regulation by the helix bundle peptide hormones: growth hormone, prolactin, and hematopoietic cytokines. *Endocr Rev* 1994; 15: 627–632.
6. Berwaer M, Martial JA, Davis JR. Characterization of an up-stream promoter

directing extrapituitary expression of the human prolactin gene. *Mol Endocrinol* 1994; 8: 635–642.

7. Nagy E, Berczi I. Pituitary dependence of bone marrow function. *Br J Haematol* 1989; 71: 457–461.
8. Nagy E, Berczi I, Wren GE et al. Immunomodulation by bromocriptine. *Immunopharmacology* 1983; 6: 231–238.
9. Matera L. Endocrine, paracrine and autocrine actions of prolactin on immune cells. *Life Sci* 1996; 59: 599–614.
10. Clevenger CV, Freier DO, Kline JB. Prolactin receptor signal transduction in cells of the immune system. *J Endocrinol* 1998; 157: 187–197.
11. Bazan JF. A novel family of growth factor receptors: a common binding domain in the growth hormone, prolactin, erythropoietin and IL-6 receptors, and the p75 IL-2 receptor β -chain. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 164: 788–896.
12. Rui H, Kirken RA, Farrar WL. Activation of receptor-associated tyrosine kinase JAK2 by prolactin. *J Biol Chem* 1994; 269: 5364–5369.
13. Clevenger CV, Kline JB. Prolactin receptor signal transduction. *Lupus* 2001; 10: 706–711.
14. Khamashta MA, Ruiz-Irastorza G, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 15–24.
15. Gutierrez MA, Molina JF, Jara LJ et al. Prolactin and systemic lupus erythematosus: prolactin secretion by SLE lymphocytes and proliferative (autocrine) activity. *Lupus* 1995; 4: 438–445.
16. Leanos A, Pascoe D, Fraga A et al. Antiprolactin autoantibodies in systemic lupus erythematosus patients with associated hyperprolactinemia. *Lupus* 1998; 7: 398–406.
17. Mok CC, Lau CS, Lee KW et al. Hyperprolactinemia in males with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998; 25: 2357–2365.
18. Jacobi AM, Rohde W, Ventz M et al. Enhanced serum prolactin (PRL) in patients with systemic lupus erythematosus: PRL levels are related to the disease activity. *Lupus* 2001; 10: 554–563.
19. Jara LJ, Vera-Lastra O, Miranda JM et al. Prolactin in human systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 748–755.
20. Moszkorzová L, Lacinová Z, Marek J et al. Hyperprolactinaemia in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 807–812.

21. Mateo L, Nolla JM, Bonnin MR et al. High serum prolactin levels in men with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 2077–2082.
22. Jara LJ, Silveira LH, Cuellar ML et al. Hyperprolactinemia in Reiter's syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21: 1292–1299.
23. Haga HJ, Rygh T. The prevalence of hyperprolactinemia in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1999; 26: 1291–1298.
24. Debelic D, Sepcic J, Rudez J et al. Hyperprolactinemia: an unusual initial manifestation of multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1997; 38: 128–135.
25. Azar ST, Yamout B. Prolactin secretion is increased in patients with multiple sclerosis. *Endocr Res* 1999; 25: 207–212.
26. Yamasaki K, Horiuchi I, Minohara M et al. Hyperprolactinemia in optico-spinal multiple sclerosis. *Intern Med* 2000; 39: 296–315.
27. Notsu K, Ito Y, Furuya H et al. Incidence of hyperprolactinemia in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Endocr J* 1997; 44: 89–97.
28. Legakis I, Petroyianni V, Saramantis A et al. Elevated prolactin to cortisol ratio and polyclonal autoimmune activation in Hashimoto's thyroiditis. *Horm Metab Res* 2001; 33: 585–594.
29. Pleyer U, Gupta D, Weidle EG et al. Elevated prolactin levels in human aqueous humor of patients with anterior uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991; 229: 447–455.
30. Wollmann HA, Pleyer U, Friedel S et al. Neuroendocrine alterations in uveitis patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 232: 297–308.
31. Jacobi AM, Rohde W, Volk HD et al. Prolactin enhances the in vitro production of IgG in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus but not from healthy controls. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 242–302.
32. McMurray RW. Prolactin in murine systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 742–749.
33. Riskind PN, Massacesi L, Doolittle TH et al. The role of prolactin in autoimmune demyelination: suppression of experimental allergic encephalomyelitis by bromocriptine. *Ann Neurol* 1991; 29: 542.
34. Worwood M, Raha Chowdhury R, Robson KJ et al. The HLA A1-B8 haplotype extends 6 Mb beyond HLA-A: associations between HLA-A, B, F and 15 microsatellite markers. *Tissue Antigens* 1997; 50: 521.
35. Brennan P, Hajjari A, Ong KR et al. Allelic markers close to prolactin are associated with HLA-DRB1 susceptibility alleles among women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1383.
36. Stevens A, Ray D, Alansari A et al. Characterization of prolactin gene polymorphism and its associations with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2358.
37. Ebers GC, Kukay K, Bulman DE et al. A full genome search in multiple sclerosis. *Nat Genet* 1996; 13: 472.
38. Sundwall M, Jirholt J, Yang HT et al. Identification of murine loci associated with susceptibility to chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *Nat Genet* 1995; 10: 313.
39. Oturai A, Larsen F, Ryder LP et al. Linkage and association analysis of susceptibility regions on chromosomes 5 and 6 in 106 Scandinavian sibling pair families with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 46: 612.
40. Mellai M, Giordano M, D'Alfonso S et al. Prolactin and Prolactin Receptor Gene Polymorphisms in multiple Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus: Human Immunology 2003; 64: 274–284.
41. Rovenský J, Imrich R, Malis F et al. Prolactin and growth hormone responses to hypoglycemia in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2004; 12: 2418–2421.
42. Eijsbouts AMM, van den Hoogen FHJ, Laan RFJM et al. Decreased prolactin response to hypoglycaemia in patients with rheumatoid arthritis: correlation with disease activity. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 433–437.
43. Dostál C, Marek J, Moszkorová L et al. Effects of stress on serum prolactin levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann NY Acad Sci* 2002; 966: 247–251.
44. Dostál C, Moszkorová L, Musilová L et al. Serum prolactin stress values in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 487–488.

prof. MUDr. Ctibor Dostál, DrSc.
Revmatologický ústav
www.revma.cz
e-mail: dost@revma.cz

Doručeno do redakce: 23. 6. 2005

www.kardiologickeforum.cz