

PROPIEDADES INMUNOLOGICAS DE LA PROLACTINA

ANTONIO MONTERO*¹, ADRIA G. GIOVANNONI¹, LUISA SEN**²¹ Hospital Centenario, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario;² Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, Buenos Aires

Resumen La prolactina (PRL) mantiene una marcada interacción bi-direccional con el sistema inmunológico: Estimula la proliferación linfocitaria, estimulando de este modo la respuesta inmune, mientras que sus propias acciones biológicas se hallan bajo el control de citoquinas capaces de modificar la concentración plasmática de PRL. Estos efectos recíprocos implican la presencia de receptores específicos para PRL, presentes en la membrana celular de numerosas clases de linfocitos y células accesorias. La unión de PRL a estos receptores estimula la síntesis y secreción de citoquinas linfocitarias y es un factor de crecimiento esencial para al menos una línea celular linfoide y células accesorias. También se ha demostrado la presencia del mensajero correspondiente a PRL en el citoplasma de linfocitos estimulados por mitógenos, y se ha documentado la efectiva secreción de PRL por células linfoides. La PRL actúa sobre las células NK induciendo su diferenciación hacia células killer activadas por PRL (células PAK) de un modo dosis dependiente (activación a concentraciones fisiológicas e inhibición de la citotoxicidad a concentraciones 10 veces superiores). Además de actuar como un factor de diferenciación de células PAK, la PRL parece modular el efecto promotor de células LAK de la IL-2, y es un potente inductor de la síntesis de interferón gamma e IL-2, lo que sugiere su participación en la génesis de respuestas Th1. Este repertorio de propiedades inmunológicas hace que la PRL sea actualmente considerada como una citoquina, y su participación en la respuesta inmune normal y en numerosos procesos patológicos plantea un importante espectro de potenciales aplicaciones terapéuticas.

Abstract *Immunological properties of prolactin.* A profound bi-directional interaction exists between the hormone prolactin and the immune system. Even the name "hormone" seems to be inadequate, since prolactin is clearly a growth factor and in fact it functions as an immune co-mitogenic cytokine using autocrine, paracrine and obviously endocrine mechanisms. Prolactin (PRL) stimulates lymphocyte proliferation in response to antigen and mitogens. In addition, prolactin is locally secreted by immune cells, and the pituitary production of prolactin is partially under the control of pro-inflammatory cytokines. These reciprocal influences imply the presence of specific receptors for prolactin in many immune cells, such as lymphocytes and other accessory cells. The PRL-binding to its receptor stimulates the synthesis and secretion of lymphocyte cytokines. In addition, it is a growth factor essential for at least one lymphoid cell line. The PRL-corresponding mRNA has been demonstrated in the cytoplasm of mitogen-stimulated lymphocytes, and the secretion of PRL has been well documented in lymphoid cells. Moreover, PRL acts on NK cells to induce their differentiation to prolactin-activated killer cells (PAK cells) in a dose-dependent way (activation at physiological concentrations, and cytotoxicity inhibition at tenfold higher concentrations). PRL also shows a well known capacity to induce IFN- γ and IL-2 synthesis, suggesting their participation in the genesis of Th1-responses. These PRL immunological properties strongly support PRL as a cytokine. PRL involvement in both the normal immune response and in many pathological conditions raises important considerations regarding potential diagnostic and therapeutic applications.

Key words: prolactin, neuroimmunomodulation, cytokines

Hormonas, citoquinas y factores de crecimiento

Las citoquinas son proteínas dotadas de actividad biológica capaces de ejercer acciones sobre la misma célula

secretante (acción autócrina) o sobre blancos celulares distantes (acción parácrina). Estos efectos están mediados por la interacción con receptores específicos e implican la transducción ulterior de la señal al núcleo de las células efectoras.

Esta definición operacional hace que la distinción entre citoquinas, factores de crecimiento y hormonas resulte frecuentemente imprecisa. En un sentido general, aunque el concepto de citoquinas y factores de crecimiento es en esencia similar, se considera citoquinas a las moléculas involucradas en mecanismos inmunológicos que actúan sobre los leucocitos, mientras que las moléculas que actúan sobre otras células somáticas son descritas como factores de crecimiento.

Recibido: 30-VIII-1999

Aceptado: 13-XII-1999

* Miembro de la Carrera del Investigador Científico, Consejo de Investigaciones de la Universidad Nacional de Rosario (CIUNR);

** Miembro de la Carrera del Investigador del CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas)

Dirección postal: Dr. Antonio Montero, Dorrego 156, 2000 Rosario, Argentina
 Fax: (54-0341) 4402768 e-mail: amontero@sede.unr.edu.ar

La diferencia resulta más evidente cuando se trata de hormonas y citoquinas: las citoquinas actúan fundamentalmente a nivel local, ejerciendo sus acciones principales en el sitio mismo de producción, mientras que su tiempo de vida media resulta limitado en la circulación general (un buen ejemplo es la presentación antigénica entre macrófagos y células T). En contraste, las hormonas se diseminan por el torrente sanguíneo a través del organismo y actúan a distancia sobre un amplio rango de órganos diana.

Propiedades inmunomoduladoras de la prolactina

La prolactina (PRL) fue originariamente identificada como una hormona neuroendocrina de origen pituitario entre 1931¹ y 1934². Durante los cuarenta años siguientes se consideró que su función primaria estaba limitada a la glándula mamaria, y no fue sino hasta 1974 cuando el pleotropismo funcional de esta hormona con respecto a funciones tan distantes como reproducción, osmorregulación y comportamiento comenzó a ser reconocido³.

Además de controlar el desarrollo de la glándula mamaria, regular las secreciones de las glándulas reproductoras y la actividad osmótica, la PRL participa de una asombrosa variedad de procesos fisiológicos en numerosas especies de vertebrados, y en los mamíferos ejerce una marcada actividad inmunorregulatoria.

La PRL estimula la proliferación linfocitaria, estimulando de este modo la respuesta inmune; por otra parte, las acciones biológicas de la hormona PRL se hallan bajo el control de citoquinas capaces de modificar la concentración plasmática de PRL. Estos efectos recíprocos implican la presencia de receptores específicos, los que se han hallado en linfocitos y células accesorias^{4, 5}.

La existencia de nexos entre los sistemas nerviosos, endocrino e inmunológico ha sido sostenida desde 1930, cuando se descubrió por primera vez el fenómeno de involución tímica post-hipofisectomía en ratas⁶. Al respecto, resulta muy interesante que la hipofisectomía cause una profunda inmunodeficiencia^{7, 8}, por cuanto demuestra que las hormonas "pituitarias" producidas por células inmunológicas en los órganos linfoides resultan insuficientes para contrarrestar los efectos inmunosupresores de la hipofisectomía^{9, 10}, y por lo tanto no están destinadas a funcionar como una "reserva" endocrina. Por el contrario, el hecho de que estas hormonas son producidas por diversas poblaciones celulares sugiere un rol en la inmunorregulación, probablemente mediante acciones autócrino-parácrinas^{11, 12}.

Consecuencias inmunológicas de la hipofisectomía y de los antagonistas de prolactina

La hipofisectomía suprime la hematopoyesis y la proliferación celular del sistema inmunológico en las ratas, causando atrofia de los órganos linfoides y un deterioro progresivo de las funciones inmunológicas^{13, 14}. Nagy y Berczi demostraron que las ratas hipofisectomizadas sufren un deterioro de la respuesta inmune humoral y celular¹⁵, el cual revierte mediante la administración de PRL o de hormona de crecimiento^{13, 16, 17}.

Tras la hipofisectomía, las ratas hembras conservan un 10 a 20% de actividad lactogénica del suero residual. Esta actividad lactogénica aumenta progresivamente y al cabo de dos meses alcanza un 50% del valor correspondiente a los controles no hipofisectomizados. Si en este punto se administra anticuerpos anti-PRL para neutralizar la actividad prolactínica residual aparecen numerosos defectos inmunológicos que conducen al animal hacia la muerte. Esta inmunodeficiencia asociada a la hipofisectomía revierte con la administración de PRL, hormona de crecimiento o lactógeno placentario, pero no con otras hormonas pituitarias^{17, 18}, lo que resulta natural puesto que las tres hormonas mencionadas presentan una cierta homología estructural y existe algún grado de superposición entre sus receptores¹⁹.

La administración de bromocriptina –capaz de bloquear específicamente la liberación de PRL– causa una inmunodeficiencia similar a la que aparece a consecuencia de la hipofisectomía. Este efecto también revierte con la administración de PRL²⁰, demostrando que la PRL se halla íntimamente asociada con la respuesta inmune. Apoyando esta hipótesis, Bernton y cols. demostraron que la hipoprolactinemia inducida por bromocriptina aumenta la mortalidad secundaria a la infección experimental por *Listeria monocitogenes* en el ratón²¹. Idénticos resultados se obtuvieron utilizando cisteamina²², droga que reduce la concentración de PRL por un mecanismo diferente al de la bromocriptina, demostrando así que la aparición de inmunodeficiencia está específicamente asociada con la reducción de los niveles de PRL y no con algún probable efecto desconocido de la bromocriptina. La administración de bromocriptina mejora la encefalitis autoinmune experimental y algunas enfermedades autoinmunes humanas, como psoriasis, iridociclitis e iritis²³. Otra droga capaz de fijarse al receptor de PRL, la ciclosporina²⁴, es un conocido inmunosupresor, y es posible que esta actividad dependa de su capacidad para bloquear el receptor de PRL^{10, 25, 26, 27}. Ambas drogas, ciclosporina y bromocriptina muestran una clara actividad sinérgica cuando se las asocia.

Secreción de prolactina y receptores de prolactina en componentes del sistema inmunológico

Desde hace tiempo se sabe que la secreción de PRL por parte de los linfocitos tiene importancia fisiológica, por cuanto el agregado de anticuerpos específicos anti-PRL inhibe las respuestas linfocitarias y la proliferación celular *in vitro*^{33, 34}. Como evidencia adicional de las propiedades inmunológicas de la PRL se ha hallado el mensajero correspondiente a PRL y hormona de crecimiento (mARN)¹⁷ en el citoplasma de linfocitos estimulados por mitógenos, y se ha documentado la efectiva secreción de PRL por células linfoides²⁸. A su vez, numerosas clases de linfocitos poseen receptores específicos para PRL en la membrana celular, y la ocupación de estos receptores estimula la síntesis y secreción de citoquinas linfocitarias y es un factor de crecimiento esencial para al menos una línea celular linfoide²⁴. Estas acciones parecen mediadas por la modulación de la expresión de productos genéticos necesarios para el crecimiento y la división linfocitaria, como la activación de la protein-quinasa C²⁹ y la regulación de la transcripción genética^{30, 31, 32}.

La atrofia tímica y el deterioro de la función celular T que es su consecuencia natural forman parte del fenómeno global de envejecimiento. Kelley y cols. implantaron células de adenoma pituitario GH3 (que producen PRL y hormona de crecimiento) en ratas añosas, observando la regeneración del epitelio tímico. Estos hallazgos implican que ambas hormonas poseen actividad timogénica –y por lo tanto tróficas– para componentes de la inmunidad mediada por células³⁵.

El rol inmunomodulador de la PRL fue descubierto en aves y ratones mediante la manipulación *in vivo* de las concentraciones plasmáticas de esta hormona³⁶. Estudios subsecuentes demostraron que además del antígeno o mitógeno es necesaria la presencia de PRL para que la expansión clonal de células T o B pueda producirse (acción co-mitogénica). Esta actividad se extiende también a células natural killer (NK) y macrófagos³⁷.

Las células NK responden a la estimulación por PRL de un modo dosis-dependiente: Las concentraciones de PRL correspondientes al valor normal plasmático (15-20 ng/ml) inducen el desarrollo de citotoxicidad NK contra blancos celulares previamente resistentes al cabo de seis días de incubación. Estas células citotóxicas que desarrollan en medios ricos en PRL han sido denominadas *células killer activadas por PRL* o células PAK para diferenciarlas de las *células killer activadas por linfoquinas* (células LAK), y su nivel de citotoxicidad resulta similar a la citotoxicidad de células LAK generadas en medios conteniendo concentraciones óptimas de IL-2 (100 U o 6 ng/ml)³⁸. Otros investigadores confirmaron estos resultados obteniendo células PAK tras incubar durante 5

días linfocitos provenientes de pacientes con cáncer oral y de controles sanos con PRL. De un modo interesante, al comparar ambos grupos, la citotoxicidad de las células PAK resultó menor en los pacientes con carcinoma oral³⁹.

La PRL estimula las respuestas mediadas por células NK regulando la expresión del factor de transcripción denominado Factor Relacionado con Interferón (IRF-1), involucrado en la génesis de citotoxicidad NK en respuesta a IFN- γ ⁴⁰, y cuya activación resulta esencial para la función NK *in vivo*⁴¹.

Además de actuar como un factor de diferenciación sobre las células NK, la PRL parece modular el efecto promotor de células LAK propio de la IL-2: A concentraciones fisiológicas (15 a 25 ng/ml), la PRL permite que concentraciones bajas y de por sí ineficaces de IL-2 induzcan respuesta LAK óptimas. Este efecto sinérgico se demuestra sobre la citotoxicidad mediada por células NK purificadas o por células mononucleares periféricas contra células primarias de leucemia mieloide⁴² y líneas celulares leucémicas³⁸.

En contraste con la acción promotora de la actividad NK que la PRL ejerce a concentraciones fisiológicas, concentraciones 10 veces mayores ejercen una clara actividad inhibitoria sobre el desarrollo, la actividad³⁸ y la proliferación de las células NK tras su activación por IL-2³⁷.

Esta actividad bimodal dosis-dependiente de la PRL (activación a dosis fisiológicas e inhibición a dosis 10 veces superiores) resulta difícil de explicar. La inhibición por altas dosis de PRL (75 ng/ml) fue descrita primero por Karmali y cols. en linfocitos activados por PHA⁴³. La PRL también ejerce este patrón bifásico de actividad sobre la síntesis de IgG e IgM en humanos⁴⁴.

Los efectos inhibitorios de altas dosis de PRL sobre células NK pueden revertirse incubando las células en medios libres de PRL⁴⁵, y no resultan atribuibles a una fijación defectuosa al receptor⁴⁶. Para que la unión de PRL a su receptor dispare la maquinaria de señalización citoplasmática se requiere la dimerización del receptor por parte de una sola molécula de PRL⁴⁷, tal como ocurre a concentraciones fisiológicas; en presencia de excesivas concentraciones de PRL cada molécula del receptor llega a estar ocupada por una molécula de PRL. La dimerización no puede ocurrir, y por lo tanto no hay señalización intracitoplasmática⁴⁸.

Algunos hallazgos adicionales complican la interpretación de esta actividad bimodal dosis-dependiente de la PRL: La actividad inhibitoria de altas concentraciones de PRL es mucho mayor en las células mononucleares totales que en las células mononucleares depletadas de células CD3+, lo que ha conducido a algunos a postular la existencia de una población NK inhibitoria PRL-dependiente⁴⁹. Una explicación alternativa para la inhibición, también observada en la respuesta proliferativa de las células NK a IL-2 y de las células T y B a mitógenos³⁷

es la de-regulación de receptores: Tras incubar durante 3 horas linfocitos con 100 ng/ml de PRL se observa un 50% de inhibición de receptores prolactínicos³⁸. De acuerdo a los actuales conocimientos acerca de la unión de la PRL a su receptor⁵⁰, la inhibición observada durante hiperprolactinemias 5 a 10 veces superiores a los valores fisiológicos pueden ser fácilmente atribuidas a parálisis de la señal debida a la formación de complejos monoméricos PRL-PRL receptor.

Prolactina como factor de diferenciación fenotípica T-helper

El análisis de los datos actualmente disponibles permite delinear con mayor precisión el rol cumplido por la PRL durante la respuesta inmune: Las células T helper (Th) se dividen en dos subpoblaciones funcionales (Th1 y Th2) de acuerdo con sus respectivos patrones de producción de citoquinas: Los clones Th1 sintetizan IL-2, IFN- γ y TNF- β , potenciando las respuestas inmunes mediadas por células, proliferación de células T y activación de macrófagos. Los clones Th2, por el contrario, sintetizan más IL-4, IL-5 e IL-10, y potencian las respuestas humorales a la vez que pueden suprimir la inmunidad mediada por células⁵¹.

Desde esta óptica, las acciones de la PRL resultan compatibles con un fenotipo Th1: Al igual que el IFN- γ y la IL-2, la PRL regula la transcripción del gen IRF-1⁴⁰, el cual juega un rol crucial en la inducción de la citotoxicidad antiviral NK-dependiente *in vivo*⁴¹. La capacidad de PRL para inducir la síntesis de IFN- γ e IL-2 sugiere que la PRL podría también participar en la diferenciación de un fenotipo Th0 hacia un perfil Th1. Esta hipótesis concuerda con la observación de que los glucocorticoides inhiben la secreción de PRL⁵² e inducen la maduración de clones Th2⁵³, y con el rol asignado a la PRL en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes⁵⁴, clásicamente caracterizadas por un desplazamiento hacia un patrón Th1⁵⁵.

Casi todos los autores han reportado una elevada incidencia de hiperprolactinemia en pacientes con lupus eritematoso sistémico⁵⁶, y también se han observado alteraciones en la secreción de PRL en artritis reumatoidea^{57, 58}, en la encefalomiелitis experimental autoinmune⁵⁹, y en el curso de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana⁶⁰. En algunos trabajos se ha comunicado que el tratamiento con bromocriptina fue eficaz para mejorar el curso de estas tres patologías⁶¹.

La secreción de PRL hipofisaria se regula mediante inhibición tónica del hipotálamo mediada por dopamina⁶², y la hormona liberadora de tirotropina (TRH), un tripéptido compuesto de ácido piroglutámico, prolina y amida de histidina estimula la secreción de picos séricos de PRL que ocurren al cabo de 20 a 40 minutos, efecto que resulta mayor en la mujer que en el hombre. Sin embargo,

numerosas citoquinas y hormonas tísticas, como IL-1⁶³, IL-2⁶⁴, IL-6, 5-Timosina^{66, 67} y Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF)⁶⁸ poseen efectos estimuladores sobre la liberación de PRL por la glándula pituitaria. El TNF- α ejerce acciones complejas sobre la producción de PRL, y se le han atribuido efectos tanto promotores⁶⁹ como inhibidores⁷⁰ de su secreción. La Endotelina-3⁷¹ y el INF- γ ⁷⁰ constituyen factores inhibitorios, aunque existe al menos una comunicación atribuyendo acciones promotoras de la liberación de PRL a la familia de los interferones⁷².

Tomados en conjunto, estas observaciones documentan una marcada actividad inmunomoduladora de la PRL a nivel autócrino, parácrino y endocrino, y testimonian el exquisito grado de interrelación existente entre los sistemas inmunológico, endocrino y nervioso, lo que permite clasificar a la PRL como un miembro de la familia de las citoquinas capaz de ejercer acciones a nivel de estos tres sistemas.

Bibliografía

1. Riddle O, Braucher PF. Studies on the physiology of reproduction in birds. XXX. Control of the special secretion of the crop-gland in pigeons by an anterior pituitary hormone. *Am J Physiology* 1931; 97: 617-25.
2. Riddle O, Bates RW, Dykshorn SW. The preparation, identification and assay of prolactin -a hormone of the anterior pituitary. *Am J Physiology* 1933; 105: 191-216.
3. Nicoll CS. Physiological actions of Prolactin. *Handbook of Physiology* 1974; edn 7: 253-291. Washington DC: American Physiological Society.
4. Sandoval C, Fonseca ME, Ochoa R. The transcendence of prolactin and its relation to the immune response. *Ginecol Obstet Mex* 1997; 65: 148-51.
5. Clevenger CV, Freier DO, Kline JB. Prolactin receptor signal transduction in cells of the immune system. *Review. J Endocrinol* 1998; 157: 187-97.
6. Smith PE. The effect of hypophysectomy upon the involution of the thymus in the rat. *Anat Rec* 1930; 47: 119-29.
7. Nagy E, Berczi I. Hypophysectomized rats depends on residual prolactin for survival. *Endocrinology* 1991; 128: 277-84.
8. Berczi I, Nagy E. Effects of hypophysectomy on immune function. *In: Ader R, Felten DL, Cohen N, eds. Psychoneuroimmunology 2nd ed* 1991. Academic Press Inc, New York: 339-75.
9. Carr DJJ, Weigent DA, Blalock JE. Hormones common to the neuroendocrine and immune systems. *Drug Des Deliv* 1989; 4: 187-95.
10. Matera L, Muccioli G, Cesano A, Bellussi G, Genazzani E. Prolactin receptors on large granular lymphocytes: Dual regulation by ciclosporin A. *Brain Behav Immun* 1988; 2: 1-10.
11. Lowenthal JW, Castle BE, Christiansen J et al. Expression of high affinity receptors for murine interleukin 4 (BSF-1) on hemopoietic and nonhemopoietic cells. *J Immunol* 1988; 140: 456-64.
12. Smith EM, Blalock JE. Human lymphocyte production of ACTH and endorfin-like substances. Association with leukocyte interferon. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 7530-4.

13. Sharp B, Linner K. What do we know about the expression of proopiomelanocortin transcripts and their related peptides in lymphoid tissues? *Endocrinology* 1993; 133: 1921-2.
14. Dunn A, Powell ML, Gaskin JM. Virus induced increases in plasma corticosterone. *Science* 1987; 238: 1423-5.
15. Nagy E, Berczi I. Immunodeficiency in hypophysectomized rats. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1978; 89: 530-7.
16. Fabry Z, Raine CS, Hart MN. Nervous tissue as an immune compartment: The dialect of the immune response in the CNS. *Immunol Today* 1994; 15: 218-24.
17. Nagy E, Berczi I, Friesen HG. Regulation of immunity in rats by lactogenic and growth hormones. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983; 102: 351-7.
18. Olsen NJ, Nicholson WE, DeBold CR, Orth DN. Lymphocyte-derived adrenocorticotropin is insufficient to stimulate adrenal steroidogenesis in hypophysectomized rats. *Endocrinology* 1992; 130: 2113-9.
19. Goffin V, Shiverick KT, Kelly PA, Martial JA. Sequence-function relationships within the expanding family of prolactin-growth hormone, placental lactogen and related proteins in mammals. *Endocr Rev* 1996; 17: 385-410.
20. Nagy E, Berczi J, Wren GE, Asa SL, Kovacs K. Immunomodulation by bromocriptin. *Immunopharmacology* 1983; 6: 321-4.
21. Bernton EW, Meltzer MS, Holaday JW. Suppression of macrophage activation and T-lymphocyte function in hypoprolactinemic mice. *Science* 1988; 239: 401-4.
22. Sagar SM, Millard WJ, Martin JB, Murchison SC. The mechanism of action of cysteamine in depleting prolactin immunoreactivity. *Endocrinology* 1985; 117: 591-9.
23. Hedner LP, Bynke G. Endogenous iridocyclitis relieved during treatment with bromocriptine. *Am J Ophthalmol* 1985; 100: 618-9.
24. Russel DH, Kibler R, Matrisian L, Larson DF, Poulos B, Magun BE. Prolactin receptors on human T and B lymphocytes: antagonism of prolactin binding by cyclosporine. *J Immunol* 1985; 134: 3027-31.
25. Hiestand PC, Mekler P, Nordmann R, Grieder A, Pemmongkol C. Prolactin as a modulator of lymphocyte responsiveness provides a possible mechanism of action for cyclosporin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 2599-2603.
26. Russel DH. New aspects of prolactin and immunity: a lymphocyte-derived prolactin-like product and nuclear protein kinase C activation. *Trends Pharmacol Sci* 1989; 10: 40-4.
27. Russell DH, Larson DF, Cardon SB, Copeland JG. Cyclosporine inhibits prolactin induction of ornithine decarboxylase in rat tissues. *Mol Cell Endocrinol* 1984; 35: 159-66.
28. Smith EM. Hormonal activities of cytokines. In: Blalock JE. ed. *Neuroimmunoendocrinology*. 2nd ed Basel, Switzerland: Karger, 1992: 154-69.
29. Russel DH. New aspects of prolactin and immunity: a lymphocyte-derived prolactin-like product and nuclear protein kinase C activation. *Trends Pharmacol Sci* 1989; 10: 40-4.
30. Yu-Lee LY, Stevens AM, Hrachovy JA, Schwartz LA. Prolactin-mediated regulation of gene transcription in lymphocytes. *Ann NY Acad Sci* 1990; 594: 146-55.
31. Yu-Lee LY. Prolactin stimulates transcription of growth-related genes in Nb2 T Lymphoma cells. *Mol Cell Endocrinol* 1990; 68: 21-8.
32. Clevenger CV, Sillman AL, Hanley-Hyde J, Prystowsky MB. Requirement for prolactin during cell cycle regulated gene expression in cloned T-lymphocytes. *Endocrinology* 1992; 130: 3216-22.
33. Hartmann DP, Holaday JW, Bernton EW. Inhibition of lymphocyte proliferation by antibodies to prolactin. *FASEB J* 1989; 3: 2194-2202.
34. Reichlin S. *Endocrine-immune interaction*. In: De Groot L, ed. *Endocrinology*. 3rd Ed. Philadelphia: WB. Saunders.
35. Kelley KW, Brief S, Westly HJ, et al. GH3 pituitary adenoma cell can reverse thymic aging in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 5663-7.
36. Berczi L, Nagy E, Kovacs K, Horvath E. Regulation of humoral immunity in rats by pituitary hormones. *Acta Endocrinologica* 1991; 98: 506-13.
37. Matera L, Cesano A, Bellone G, Oberholtzer E. Modulatory effect of prolactin on the resting and mitogen induced activity of T, B and NK lymphocytes. *Brain Behav Immunity* 1992; 6: 409-17.
38. Cesano A, Oberholtzer E, Contarini M, Geuna M, Bellone G, Matera L. Independent and synergistic effect of interleukin-2 and prolactin on development of T- and NK-derived LAK effectors. *Immunopharmacology* 1994; 28: 67-75.
39. Chakraborty A, Chakraborty NG, Chattopadhyay U. Prolactin response of NK cells, but not of LAK cells, is deficient in patient with carcinoma oral cavity and during aging. *Int J Cancer* 1996; 66: 65-9.
40. Yu-Lee LY. Molecular actions of prolactin in the immune system. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 215: 35-52.
41. Duncan GS, Mtrücker H-W, Kägi D, Matsuyama T, Mak TW. The transcription factor interferon regulatory factor-1 is essential for natural killer cell function in vivo. *J Exp Med* 1996; 184: 2043-8.
42. Oberholtzer E, Contarini M, Veglia F, et al. Prolactin increases the susceptibility of primary leukemia cells to NK and LAK effectors. *Adv Neuroimmunol* 1996; 6: 233-47.
43. Karmali RA, Lauder I, Horrobin DF. Prolactin and the immune response. *Lancet* 1974; ii: 106-8.
44. Gutiérrez A, Molina GF, Jara LI et al. Prolactin-induced immunoglobulin and autoantibody production by peripheral blood mononuclear cells from systemic lupus erythematosus and normal individuals. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 109: 229-35.
45. Matera L, Cesano A, Muccioli G, Veglia F. Modulatory effects of prolactin on the DNA synthesis rate and NK activity of large granular lymphocytes. *Int J Neurosci* 1990; 51: 265-7.
46. Matera L, Cesano A, Veglia F, Muccioli G. Effect of prolactin on human natural killer activity. *Ann NY Acad Sci* 1990; 594: 396-8.
47. Elberg G, Kelly PA, Djiane J, Binder L, Gertler A. Mitogenic and binding properties of monoclonal antibodies to the prolactin receptor in Nb2 rat lymphoma cells. *J Biol Chem* 1990; 265: 14770-6.
48. Chang W, Clevenger CV. Modulation of growth factor receptor function by isoform heterodimerization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5947-52.
49. Matera L. Action of pituitary and lymphocyte prolactin. *Neuroimmunomodulation* 1997; 4: 171-80.
50. Wells JA, de VOS AM. Structure and function of human growth hormone: Implications for the hematopoietin. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 1993; 22: 329-51.
51. Romagnini S. TH1 y TH2 in human diseases. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 80: 225-35.
52. Gellersen B, DiMattia GE, Friesen G, Bohnet HG. Regulation of prolactin secretion in the human B-lymphoblastoid cell line IM-9-P3 by dexamethasone but not other regulators of pituitary prolactin secretion. *Endocrinology* 1989; 125: 2853-61.
53. Ramírez F, Fowell DJ, Puklavac M, Simonds S, Mason D. Glucocorticoids promote a Th2 cytokine response by CD4+ cells in vitro. *J Immunol* 1996; 156: 2406-12.
54. Jara LJ, Lavalle C, Fraga A, et al. Prolactin, immu-

- noregulin and autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 20: 273-84.
55. Yu M, Johnson JM, Tuony VK. Generation of autonomously pathogenic neoautoreactive Th1 cells during the development of the determinant spreading cascade in murine autoimmune encephalomyelitis. *J Neurosci* 1996; 45: 463-70.
 56. Jara JL, Gómez-Sánchez C, Silveira LH, Martínez-Osuna P, Vasey F, Espinoza LR. Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus: Association with disease activity. *Am J Med Sci* 1992; 303: 222-6.
 57. McMurray RW, Allen SH, Pepmueller PH, Keisler D, Cassisy JT. Elevated serum prolactin levels in children with juvenile rheumatoid and antinuclear antibody seropositivity. *J Rheumatol* 1995; 22: 1577-80.
 58. Chicanza IC, Petrou P, Charousos G, Kinsley G, Panay GS. Excessive and dysregulated secretion of prolactin in rheumatoid arthritis: Immunopathogenic and therapeutic implication. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 445-8.
 59. Risking PN, Massacesi L, Doolittle TH, Hauser SL. The role of prolactin in autoimmune demyelination: Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by bromocriptine. *Ann Neurol* 1991; 29: 542-9.
 60. Montero A, Giovannoni AG, Sel L. La hiperprolactinemia es un hallazgo frecuente en infectados por el HIV pero no se correlaciona con la carga viral. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60: 427-30.
 61. Dijkstra CD, van der Voort ER, De Groot CJ, et al. Therapeutic effect of the D2-dopamine agonist bromocriptine on acute and relapsing experimental allergic encephalomyelitis. *Psychoendocrinology* 1994; 19: 135.
 62. Tougard C, Tixier-Vidal A. Lactotropes and gonadotropes. In: *The Physiology of Reproduction*. Knobil, E. Neill JD (eds). New York: Raven Press 1988; 1305-33.
 63. Bernton EW, Beach JE, Holaday JW, Samlridge RC, Fein HG. Release of multiple hormones by a direct action of Interleukin-1 in pituitary cells. *Science* 1987, 238: 519-21.
 64. Scheffini G, Lorio T, Meucci O, et al. Interleukin-1 beta-modulation of prolactin secretion from rat anterior pituitary cells: Involvement of adenylate cyclase activity and calcium mobilization. *Endocrinology* 1990; 126: 1431-41.
 65. Karanth S, McCann SM. Anterior pituitary hormone control by Interleukin-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 2961-5.
 66. Spangelo B, Judd A, Isakson P, MacLeod R. Interleukin-6 stimulates pituitary hormone release in vitro. *Endocrinology* 1989; 125: 575-7.
 67. Spangelo B, Judd A, Ross P, et al. Thymosin fraction 5 stimulates prolactin and growth hormone release from anterior pituitary cells in vitro. *Endocrinology* 1987; 121: 2035-41.
 68. Coletta M, Hofrichter J, Ferrone FA, Eaton WA. Kinetics of sickle haemoglobin polymerization in single red cells. *Nature* 1982; 300: 194-7.
 69. Koike K, Masumoto N, Kasahara K, et al. Tumor Necrosis Factor- α stimulates prolactin release from anterior pituitary cells: A possible involvement of intracellular calcium mobilization. *Endocrinology* 1991; 128: 2785-90.
 70. Walton PE, Cronin MJ. Tumor necrosis factor-alpha and interferon gamma reduce prolactin release in vitro. *Am J Physiol* 1990; 259: E672-6.
 71. Kanycska B, Burris TP, Freeman ME. Endothelin-3 inhibits prolactin and stimulates LH, FSH and TSH secretion from pituitary cell culture. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 174: 338-43.
 72. Yamaguchi M, Koike K, Matsuzaki N, et al. The interferon family stimulates secretion of prolactin and interleukin 6 by the pituitary gland in vitro. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 457-61.

- - - -

La más grave, la más trascendental, la más profunda ocupación de la vida es para muchos sujetos encontrar de qué hablar, y ha de ser cosa que no dé quebraderos de cabeza. Casi todo lo que pasa en el mundo no es para ellos sino motivo de conversación. Ya lo dijo el gran humorista granadino: "la cuestión es pasar el rato", y un escoliasta, no menos humorista que él, añadió: "sin adquirir compromisos serios".

Miguel de Unamuno (1864-1936)

Soliloquios y conversaciones (1942). 7ª edición. Madrid: Espasa-Calpe, 1979, p 135