



11204 3

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS
Y DE LA NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN

INFLUENCIA DEL TONO DOPAMINERGICO EN LA
SECRECION DE PROLACTINA LINFOCITARIA EN
LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

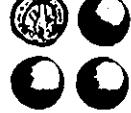
T E S I S

Para obtener el diploma en la especialidad de:
BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

P R E S E N T A:

DORA ALICIA DE LA CRUZ ROBLES

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



INCMN

SZ

MEXICO, D.F.

2002



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INCMNSZ

INSTITUTO NACIONAL

DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION

"DR. SALVADOR ZUBIRAN"

DIRECCION DE ENSEÑANZA

México, D.F.

~~DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMINGUEZ~~

Director de enseñanza

DR. FERNANDO LARREA GALLO

Profesor titular del curso

Tutor de tesis

DRA. MARIA DEL CARMEN CRAVIOTO GALINDO

Profesor adjunto del curso



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

U. N. A. M.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

2

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
HIPÓTESIS.....	9
OBJETIVO.....	10
MATERIAL Y METODOS.....	11
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	12
RESULTADOS.....	13
DISCUSIÓN.....	15
CONCLUSIONES.....	17
BIBLIOGRAFÍA.....	18



INTRODUCCIÓN

La prolactina (PRL) es una hormona proteínica de cadena sencilla constituida por 199 aminoácidos y un peso molecular de 23 kDa, y en su estructura existen tres uniones intramoleculares disulfuro y sitios de glicosilación y fosforilación (1). Dentro de las hormonas sintetizadas y secretadas por la adenohipófisis, la PRL es la hormona con mayor versatilidad funcional, interviene en más procesos fisiológicos que el resto de las hormonas hipofisarias en conjunto. Entre estos se encuentran la reproducción, el crecimiento y desarrollo, la regulación del sistema inmunológico y el balance de líquidos y electrolitos (2).

Además de la glándula hipofisaria, la PRL humana es sintetizada en el miometrio, la decidua placentaria y en células del sistema inmunológico. A nivel celular la PRL ejerce efectos mitogénicos, morfogénicos y actividad secretoria. La diversidad de acciones de esta hormona se deriva de su polimorfismo estructural, producción y procesamiento local, de la utilización de diversas vías de señalización intracelular y acción en diferentes genes blanco. Por lo anterior actualmente se conceptualiza a la PRL con una función dual como hormona circulante y como citocina (3).

A diferencia de otras especies, la PRL humana es codificada por un solo gen cuyo producto consiste en diferentes isoformas o variantes moleculares debido a modificaciones que ocurren principalmente a nivel postraduccional, cuya implicación fisiológica se encuentra muy probablemente relacionada a la bioactividad de esta hormona bajo diferentes condiciones fisiológicas (1).

El receptor de PRL es miembro de una superfamilia de receptores llamados receptores de citocinas clase 1, con mas 20 miembros entre los que se encuentran los receptores para la hormona de crecimiento, eritropoyetina y las citocinas: interleucina (IL)-2B, IL-3,IL-4,IL-5 e IL-6. Estos receptores están constituidos por un dominio único que al unirse a su ligando se dimeriza e induce la rápida activación de una familia de tirosina-cinasas conocidas como Janus cinasas (JAK), la activación de estas proteínas estimula diferentes sistemas celulares, como Stat (transductor de señal y activador de transcripción) conocido como la vía de señalización más importante utilizada por los receptores de citocinas. Al fosforilarse Stat se

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

transloca al núcleo donde se une a secuencias específicas de DNA y activa la transcripción de genes específicos (4).

Los avances relacionados con la identificación y caracterización de receptores específicos de la PRL humana, su relación estructural con la familia de receptores para citocinas así como la descripción de isoformas del receptor, permite establecer con bases más fisiológicas la significancia y diversidad de los efectos biológicos de esta hormona a nivel de los diferentes sistemas u órganos blanco (5).

La regulación de la secreción de la PRL está determinada principalmente por factores de origen hipotálmico. La dopamina es considerada como el inhibidor fisiológico más importante de la secreción de PRL (6). Este neurotransmisor es sintetizado por el sistema dopaminérgico tuberoinfundibular que ocupa desde el núcleo arcuato del hipotálamo medio basal hasta la eminencia media. La dopamina es transportada hasta la hipófisis utilizando el sistema portal hipotálmico-hipofisario, sitio donde ejerce sus efectos a través de interactuar con receptores específicos del subtipo D2 (7). La unión de la dopamina a su receptor de membrana acoplado a proteínas Gi; en segundos incrementa la conductancia del potasio e inactiva canales de calcio, causando hiperpolarización de la membrana y disminución del calcio intracelular. En minutos, la dopamina suprime la actividad de la adenilato ciclase, el metabolismo del fosfatidil inositol, la liberación del ácido araquidónico y la expresión del gen de la PRL (8,9,10). Los efectos inhibitorios de la dopamina pueden también ser debidos a sus efectos directos sobre la inhibición de pit-1 (factor de transcripción tejido específico) o bien inhibiendo los efectos de pit-1 sobre el promotor de la PRL (11). Existen otros factores de origen hipotálmico que regulan de manera inhibitoria la síntesis y secreción de la PRL entre los que se encuentran GABA (ácido gammaaminobutírico), GAP (proteína relacionada a GnRH), endotelina 1 y 2; sin embargo su importancia en condiciones fisiológicas no se ha establecido en la actualidad.

El hipotálamo también libera otros factores que han sido implicados en la estimulación de la secreción de la PRL tales como la TRH (hormona liberadora de tirotropina), la colicistoquinina, el VIP (péptido intestinal vasoactivo) y la neurotensina. Existen otros factores relacionados con la liberación de la PRL incluyendo a los opioides, la neurotensina, la histamina, la sustancia P y la oxitocina (12).

Dentro de los factores periféricos involucrados en la regulación de la secreción de la PRL hipofisaria se encuentran los estrógenos, sus efectos son ejercidos en parte a nivel de la expresión del gen de la PRL (13), así como inhibiendo la secreción de la dopamina. Otros factores periféricos que afectan la liberación de la PRL son los glucocorticoïdes (14) y las hormonas tiroideas (15) con un efecto inhibitorio y la insulina que actúa estimulando la liberación de esta hormona (16).

Propiedades Inmunoreguladoras de la PRL.

La relación entre el sistema neuroendócrino e inmunológico se conoce desde 1930 por Smith (17) quién observó la atrofia del timo después de la hipofisectomía en ratas.

Nagy y Berczi (18) en 1978 encuentran que tanto la inmunidad celular como humoral están suprimidas en ratas hipofisectomizadas, posteriormente estos mismos investigadores demostrarán la restauración de la inmunocompetencia con la administración de PRL exógena (19). El papel inmunomodulatorio de la PRL hipofisaria ha sido documentado principalmente en ratas hipofisectomizadas o tratadas con un agonista dopamínérgico como la bromocriptina (Brec) condiciones que disminuyen significativamente las concentraciones de PRL. En humanos la terapia con Brec en pacientes con uveítis autoinmune se asocia con la disminución en las concentraciones de anticuerpos y en la mejoría clínica (20). Se han encontrado concentraciones elevadas de PRL en pacientes con presentan rechazo a un trasplante cardíaco (21).

Recientemente estudios *in vitro* han demostrado que la exposición de esplenocitos y timocitos de ratas ovariectomizadas a PRL causa síntesis de DNA así como producción y expresión de receptores para IL-2 demostrando un efecto directo mitogénico de la PRL en linfocitos primarios (22).

La inhibición de la PRL mediante anticuerpos anti-PRL en medios de cultivo evita el efecto proliferativo de concanavalina A (Con A), fitohemaglutinina, lipopolisacáridos, IL-2 e IL-4 en esplenocitos de rata. Estos efectos se observaron en medios suplementados con suero y libres de suero, lo cuál sugirió que las células linfoides pueden producir una proteína parecida a la PRL, que puede actuar como un factor de crecimiento celular (23).

Una serie de observaciones *in vitro* también sugiere que las células humanas pueden producir una PRL-like capaz de estimular el crecimiento de la línea celular Nb2 (linfoma de rata noble) y cuya proliferación depende estrictamente de PRL (24).

Recientemente se ha demostrado la presencia del gen de la PRL así como la expresión de su receptor en linfocitos humanos T, B y en monocitos, sugiriendo un papel primario de esta hormona en la inmunomodulación (25).

PRL y LEG

Evidencias derivadas principalmente de modelos animales y sustentadas en evidencias clínicas sugieren que la PRL puede influenciar el curso de algunas enfermedades autoinmunes como el LEG (lupus eritematoso generalizado). Esta es una enfermedad inflamatoria crónica que se presenta predominantemente en mujeres e incluye un amplio espectro de manifestaciones clínicas, la cuál se caracteriza por alteraciones en la función de linfocitos T y B; causando una exagerada producción de anticuerpos principalmente contra antígenos nucleares (26).

La frecuencia de hiperprolactinemia informada en pacientes con LEG varía entre 15% y 31%. El primer reporte de hiperprolactinemia asociada al lupus fue hecho en hombres; en 1987, Lavalle y cols (27) encontraron concentraciones de prolactina significativamente mayores en siete pacientes con LEG comparados con controles sanos. Estos pacientes estaban inactivos y no habían recibido esteroides.

Jara y cols. (28) informan una correlación directa entre las concentraciones elevadas de PRL y actividad de la enfermedad tanto clínica como serológica .

Estudios experimentales realizados en el modelo híbrido murino NZB/NZW (New Zealand Black x New Zealand White) que presenta una enfermedad similar al LEG, se ha encontrado que la hiperprolactinemia inducida por el transplante de tejido hipofisario acelera la aparición de complejos gp-70-antigp-70 y el desarrollo de proteinuria; presentando muerte prematura por nefritis mediada por complejos inmunes. La administración de Brec retraso la aparición de anticuerpos anti-DNA y disminuyó la mortalidad temprana (29).

Gutierrez y cols. (30) demostraron que la PRL induce *in vitro* la síntesis de inmunoglobulinas de linfocitos de controles sanos y de pacientes con LEG, y también la producción de anti-dsDNA de mononucleares de sangre periférica en ambos grupos.

En 1997 Larrea y cols (31) demuestra que las células mononucleares totales de sujetos con LEG secretan en cultivo mayores cantidades de PRL biológicamente activa que las células de controles sanos (28). Lo anterior sugiere la participación de tejidos extrahipofisarios en la hiperprolactinemia moderada presente en algunos pacientes con LEG.

La regulación en la secreción de la PRL de origen linfocitario, así como su papel en la autoinmunidad aún no han sido determinados. La presencia de receptores para dopamina en la membrana linfocitaria y la disminución en la concentración plasmática de metabolitos de este neurotransmisor como el ácido homovanílico en el LEG (32) sugieren alteraciones en la regulación de la secreción de la PRL a nivel neuroendocrino e inmunológico.

HIPÓTESIS

En el LEG existen cambios en los mecanismos de regulación central (tono dopaminérgico) en la secreción de la PRL hipofisaria, y estos cambios pueden ser compartidos por las células del sistema inmunológico que sintetizan y secretan PRL y de esta manera contribuir la PRL linfocitaria al incremento moderado en las concentraciones circulantes de PRL inmunoactiva y bioactiva que ha sido observado previamente en pacientes con LEG.

OBJETIVO

Evaluar la respuesta de la PRL hipofisaria y linfocitaria al bloqueo dopaminérgico en pacientes con LEG.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 14 mujeres ovulatorias con diagnóstico de LEG . Todas las pacientes tenían por lo menos 4 criterios de la ARA (Asociación Americana de Reumatología) para clasificarse como LEG. Fueron incluidas como controles 19 mujeres sanas con ciclos menstruales regulares y con una distribución de edad similares. Las pacientes y controles fueron informadas acerca de los objetivos y métodos del estudio, y se obtuvo su consentimiento escrito para participar.

Se realizó una historia clínica completa en ambos grupos. Se excluyeron sujetos con padecimientos endocrinos; enfermedades no endócrinas que causan hiperprolactinemia como la insuficiencia renal crónica, crisis convulsivas; tratamiento inmunosupresor y con ingesta de medicamentos que modifican la secreción de la PRL.

La actividad de la enfermedad fue evaluada mediante el índice MEX-SLEDAI (33). Las pacientes que presentaban 2 ó mas puntos de este índice al momento de la prueba fueron consideradas como activas.

Se realizó una prueba de estimulación con un antagonista dopaminérgico metoclopramida (Met) 10 mg administrada por vía oral. El estudio se llevo a cabo en la fase folicular temprana del ciclo menstrual. Se obtuvieron muestras de sangre a intervalos de 30 minutos durante 2 hrs, el procedimiento se inicio después de 15 minutos de permanecer en reposo, debido a las variaciones diurnas en la secreción de la PRL todas las pruebas se realizaron entre las 8 - 11 am.

Se cuantifico PRL y estradiol en suero por radioinmunoanálisis. Las concentraciones de PRL se consideraron normales entre 2-20 μ g/L. El coeficiente de variación intraensayo fue de 7.0 con una sensibilidad de 1.5 μ g/mL.

La actividad biológica de la PRL circulante y la producida por las células mononucleares (CMN) en medios de cultivo, se determinó a través de evaluar la actividad mitogénica de la PRL utilizando la línea celular Nb2 (linfoma de rata noble), con el método descrito por Tanaka (34) con modificaciones menores, la sensibilidad de este ensayo es de 7.0 pg/mL.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La respuesta de la PRL a la MET fue evaluada en números absolutos y en forma integrada con área bajo la curva (ABC) calculada por el método trapezoidal y expresada en $\mu\text{g/L} \times$ minutos.

Los resultados son expresados en media $\bar{x} \pm$ error estándar (ES).

Las diferencias en los promedios de las concentraciones de PRL entre los grupos se compararon utilizando una prueba de t de Student para variables independientes, se considero una $p < 0.05$ con significancia estadística.

RESULTADOS

Características clínicas: Los dos grupos estudiados no presentaron diferencias en edad, índice de masa corporal (IMC), así como en concentraciones basales de estradiol.

Tres pacientes (21.4%) presentaban actividad clínica al momento de realizar el estudio.

Tabla 1.

Las concentraciones basales de PRL determinadas por RIA en suero de sujetos control y con LEG estuvieron dentro de rangos normales, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Prueba de estimulación con MET.

La respuesta de la PRL en suero a la Met se muestra en la Figura 1^a. En el grupo control como en las pacientes se obtuvo un incremento significativo a partir de los 60 minutos después de la ingesta oral del antagonista dopaminérgico. En el tiempo 90 la respuesta de las pacientes con LEG fue significativamente mayor comparada con las controles $235 \pm 25.4 \mu\text{g/L}$ vs $172 \pm 16.7 \mu\text{g/mL}$ respectivamente ($p<0.05$).

La evaluación de la secreción integrada de PRL durante toda la prueba mediante ABC no mostró diferencias significativas entre los grupos. Figura 1B.

La determinación de la actividad biológica de la PRL en suero medida por su capacidad de estimular el crecimiento de la línea celular Nb2, mostró diferencias significativas en los tiempos 60 y 90, siendo mayor la respuesta en las pacientes que en el grupo control, en este caso el ABC si señaló diferencias entre ambos grupos obteniéndose una mayor secreción de PRL bioactiva en las pacientes con LEG. Figura 2

La delta de cambio fue mayor en las pacientes con LEG durante toda la prueba, sin embargo solo se encontró significancia en el tiempo 90 tanto en la PRL inmunoreactiva como en la bioactiva. Figura 3.

En los medios de cultivo de las células mononucleares de controles y pacientes con LEG se obtuvo una incrementada bioactividad en ambos grupos con la presencia de ConA, siendo esta mayor en el grupo control.

La Met ocasionó un aumento significativo en las concentraciones de la PRL en los medios de cultivo de CMN no estimuladas en el grupo control, $16 \pm 2.6 \mu\text{g/mL}$ vs $24.9 \pm 4.4 \mu\text{g/mL}$ ($p<0.05$) Fig 4

En el grupo con LEG no se encontraron incrementos importantes en los medios de CMN al estimularlos con Con A así como tampoco en respuesta a Met. Figura 5

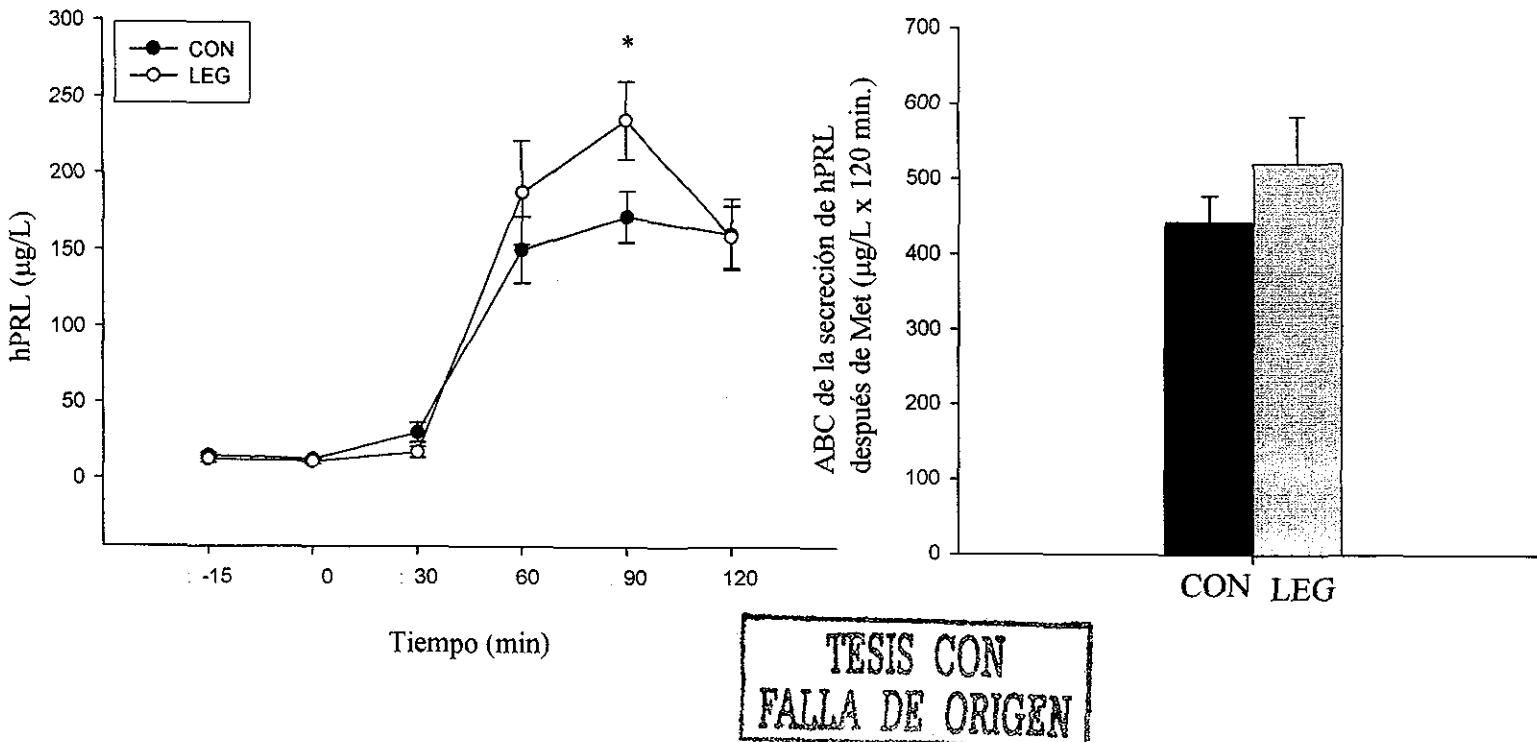
En la muestra basal en ausencia de ConA las concentraciones de PRL producida por los medios de cultivo de CMN en los pacientes con LEG fueron mayores en forma significativa al compararlos con el control $24 \text{ pg/mL} \pm 4.7$ vs $16 \text{ pg/mL} \pm 2.6$ ES ($p < 0.05$)

Fig.6

Tabla 1. Características clínicas

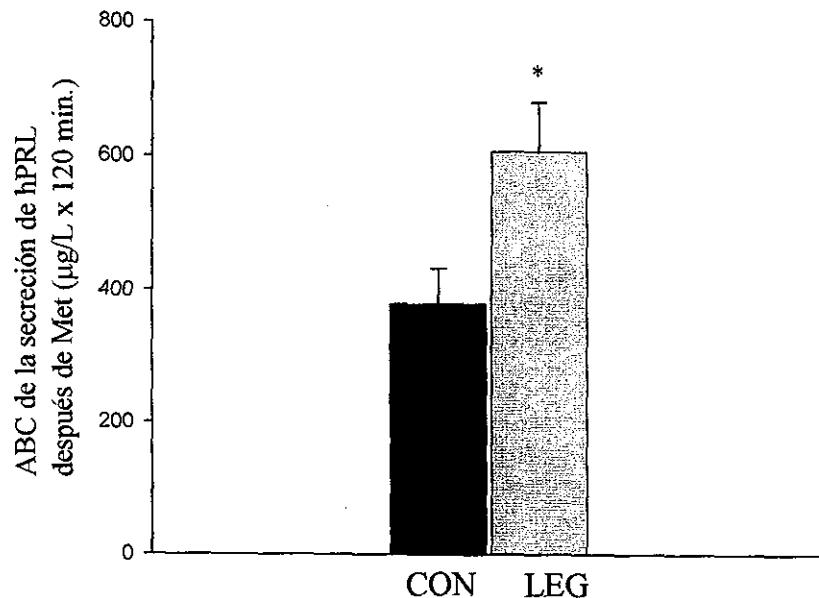
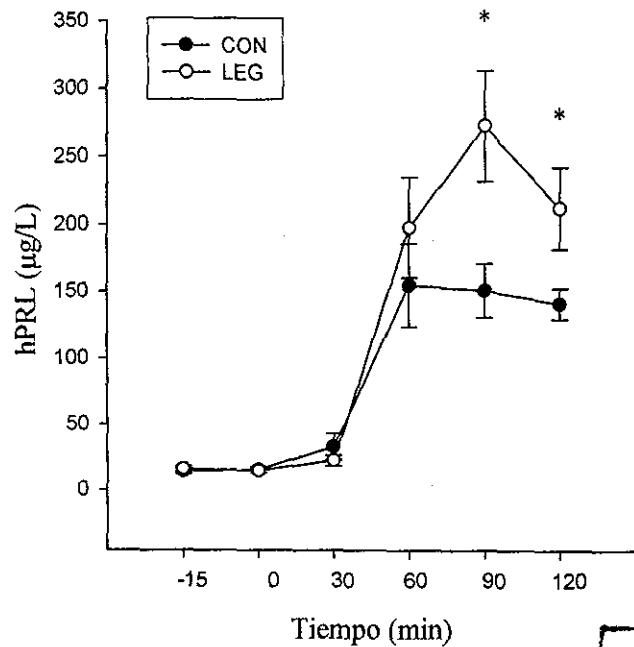
	CON (n=19)	LEG (n=14)
Edad (años)	27.7 ± 5.8	31.5 ± 6.0
Peso (kg)	59.9 ± 7.5	59.2 ± 9.0
Talla (cm)	157.9 ± 5.6	154.8 ± 9.6
IMC (kg/m ²)	24.5 ± 3.3	24.7 ± 3.1
Estradiol (pg/ml)	50.4 ± 19.9	50.9 ± 35.2
PRL (μg/l)	12.3 ± 4.8	10.8 ± 5.6
MEXSLEDAI > 2 n(%)	-	3 (21.4)

Resultados expresados como la media ± DE



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Fig.1 Concentraciones circulantes de PRL inmunoreactiva (media + ES) basal y post-Met determinadas en 19 mujeres control y 14 mujeres con LEG. La respuesta temporal fué mayor en las pacientes con LEG, con significancia en el tiempo 90 (* $p < 0.05$). El área bajo la curva (ABC) también fue mayor en el LEG, aunque no en forma significativa.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Fig.2 Las pacientes con LEG mostraron concentraciones circulantes (media + ES) y ABC de la PRL biológicamente activa mayores, diferencia estadísticamente significativa en ambas. (*p <0.05)

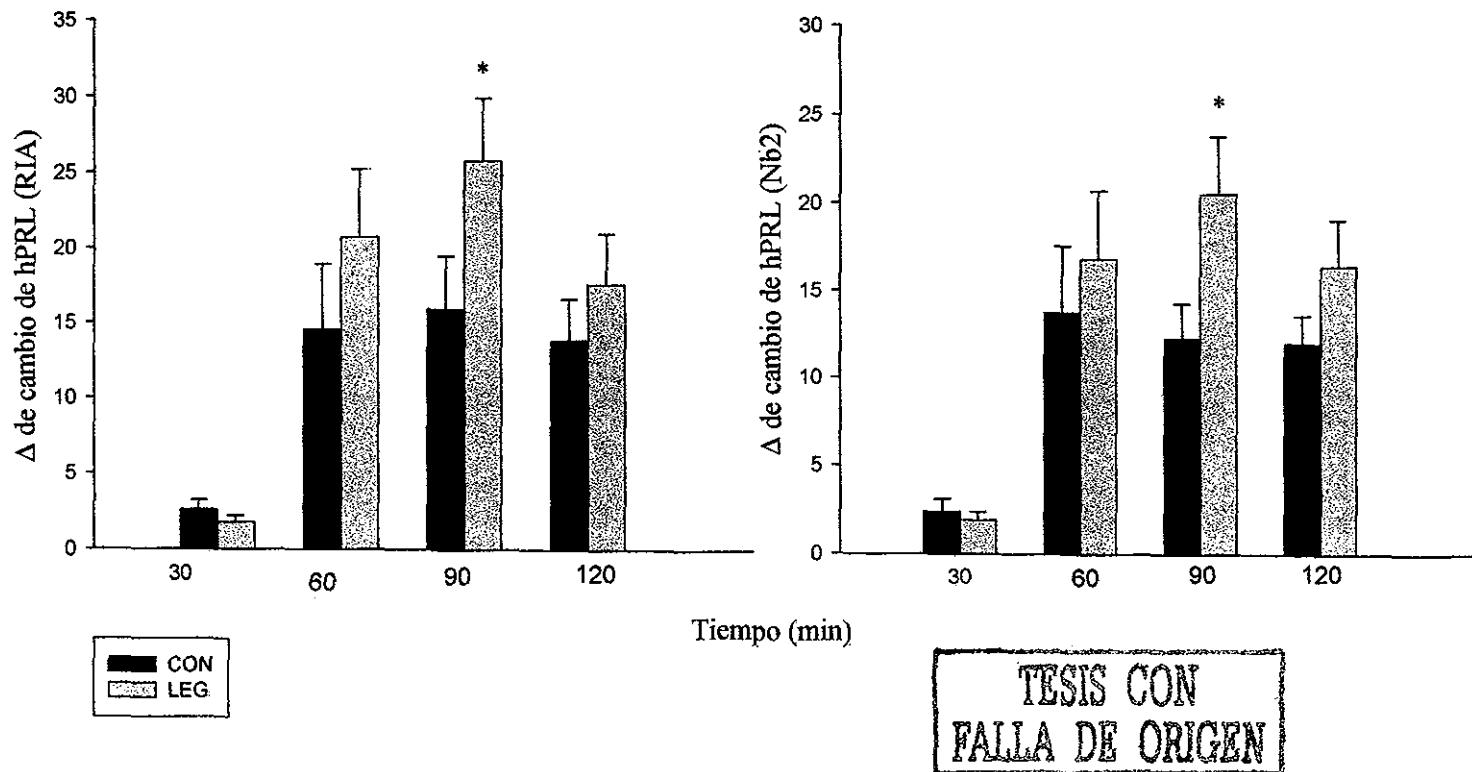


Fig. 3 El porcentaje de cambio (Δ) de la PRL inmunoactiva y bioactiva fué mayor durante toda la prueba en el LEG, en el tiempo 90 esta diferencia es significativa. (* $p < 0.05$)

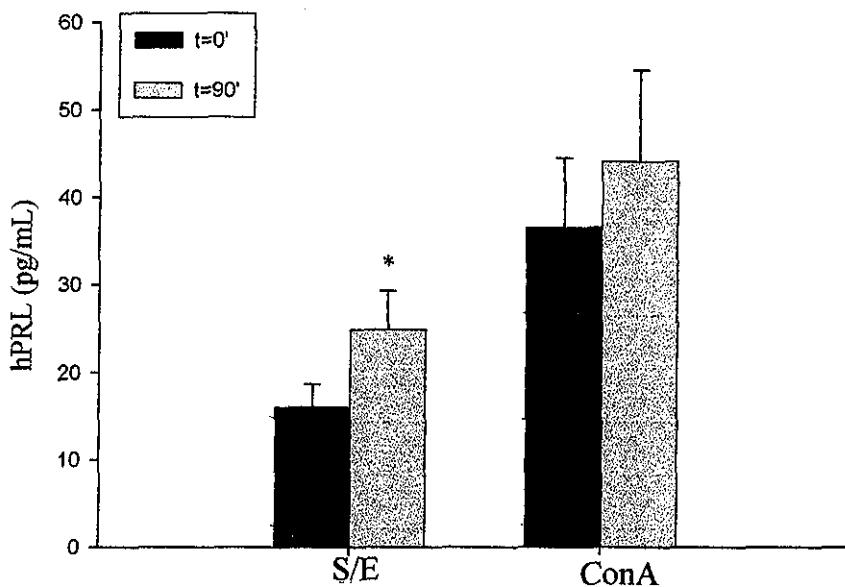


Fig. 4 En el grupo control Met ocasiono un aumento significativo en las concentraciones de la PRL en los medios de cultivo de las CMN no estimuladas. (*p <0.05)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

14-E

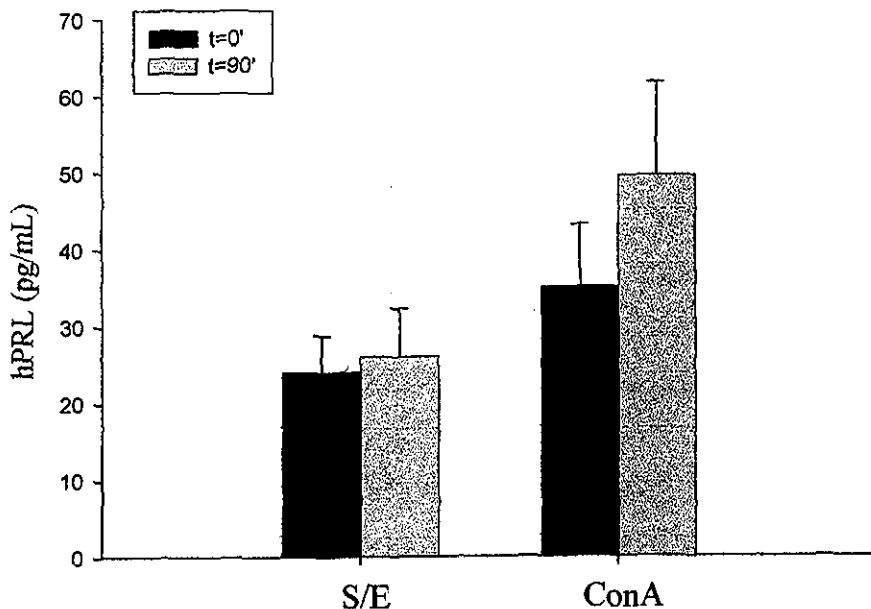


Fig. 5 Concentraciones de PRL en los medios de cultivo de las CMN, en ausencia (S/E) o presencia del mitógeno ConA en el grupo con LEG. La respuesta al antagonista dopaminérgico Met no fue significativa.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

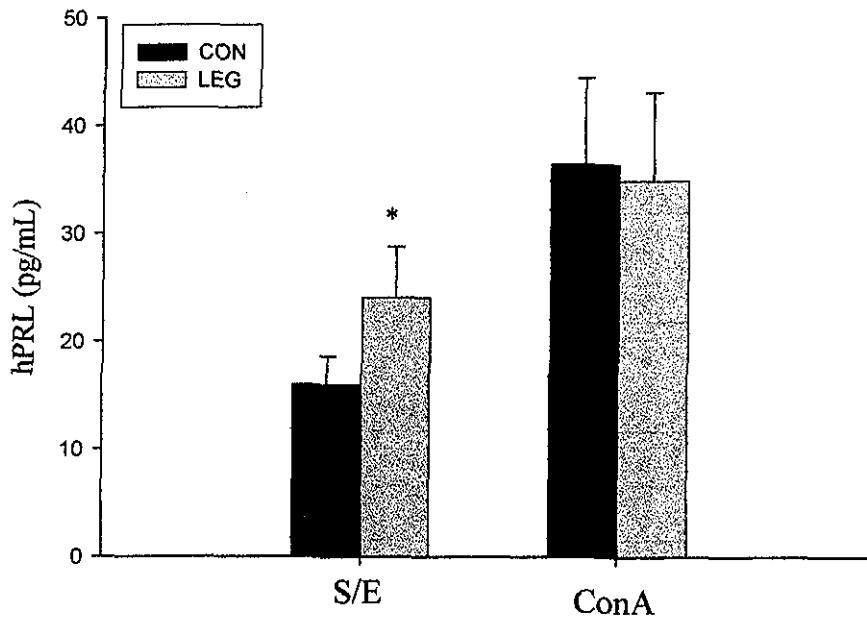


Fig. 6 Las concentraciones de PRL basal en los medios de cultivo de CMN, fueron mayores en el grupo con LEG (* $p<0.05$), diferencia que no se encontró al ser estimuladas con el mitógeno ConA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

La relación entre el sistema neuroendocrino e inmunológico ha sido motivo de numerosos estudios durante los últimos años. En particular se ha demostrado que la PRL influencia la respuesta inmune. En ratas se ha observado disminución de la inmunidad humoral y celular después de la hipofisección, restaurándose la inmunocompetencia al administrarse PRL exógena (18). Se han descrito receptores para PRL en linfocitos T y B así como en los monocitos (25). En los linfocitos la PRL induce la expresión de receptores para IL-2 y es considerada esta hormona como un cofactor para la linfoproliferación dependiente de IL-2, este proceso puede ser bloqueado por anticuerpos anti-PRL (35). Además numerosos estudios demuestran consistentemente la capacidad de antisueros antiPRL para bloquear la proliferación de linfocitos inducida por mitógenos *in vitro* (36). Estas observaciones sugieren la presencia de moléculas semejantes a la PRL que actúan en forma autócrina y paracrina con receptores linfocitarios de PRL y pueden estimular la proliferación celular, en relación a esto existe evidencia concluyente de la secreción de moléculas bioactiva y estructuralmente PRL-like por linfocitos de murinos y humanos (25).

En humanos, condiciones en las cuales existe hiperprolactinemia se asocian con concentraciones elevadas de autoanticuerpos con y sin enfermedades del tejido conectivo. El LEG es una enfermedad multisistémica que afecta predominantemente mujeres en edad reproductiva; algunos estudios señalan la presencia de hiperprolactinemia moderada en estos pacientes, sin embargo no esta completamente esclarecido la fuente de la fuente principal de la PRL en estos pacientes.

En condiciones fisiológicas la producción basal de la PRL hipofisaria se mantiene por un mecanismo de retroeliminación negativa a nivel del hipotálamo, donde la dopamina participa como el principal inhibidor fisiológico (6). En este estudio se encuentran concentraciones basales similares de la PRL en suero tanto inmunoreactiva como bioactiva en ambos grupos, pero una respuesta incrementada a Met en los pacientes con LEG al compararlos con el grupo control. Esta diferencia no se debió a medicamentos y/o a variaciones en el índice de masa corporal ya que estudios previos demuestran que la desnutrición y el sobrepeso causan disminución del tono dopaminérgico (37), tanto el grupo control como LEG presentaban un IMC normal sin diferencias entre ambos grupos.

Es posible que en el LEG la hiperprolactinemia moderada presente pueda ser un estímulo importante para incrementar el recambio de dopamina central, disparando un incremento en el tono dopaminérgico con el propósito de mantener normoprolactinemia. Esta hipótesis puede apoyarse en el hecho de que en ciertas condiciones fisiológicas como la lactancia las neuronas dopaminérgicas se encuentran suprimidas (38), es posible que un mecanismo similar pueda explicar la hiperprolactinemia en el LEG.

La producción de PRL biológicamente activa basal (sin met) en los medios de cultivo fue mayor en las células no estimuladas por el mitógeno Con A en las pacientes con LEG, no hubo una respuesta significativamente mayor al ser estimuladas con el agonista dopaminérgico al compararlas con el grupo control, lo cuál sugiere mecanismos independientes de regulación entre la PRL linfocitaria e hipofisaria. Por otra parte las células mononucleares de las pacientes con LEG no responden a un mitógeno conocido para estimular proliferación linfocitaria como Con A.

CONCLUSIONES

La hiperprolactinemia previamente informada en algunos casos de LEG es muy probablemente secundaria a causas no dependientes del tono dopaminérgico endógeno. Sin embargo, el incremento del tono dopaminérgico en el grupo con LEG sugiere la presencia de mecanismos de adaptación para mantener normales las concentraciones circulantes y linfocitarias de la PRL.

Este estudio sugiere la presencia de modificaciones en la regulación de la síntesis y secreción de la PRL linfocitaria en condiciones de autoinmunidad como el LEG.

El aumento en la secreción de la PRL linfocitaria bajo la estimulación con el agente antidopaminérgico en el grupo control, sugieren mecanismos de regulación neuroendocrina similares entre la unidad hipotálamo hipofisaria y el sistema inmunológico en condiciones normales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shina YN. Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. *Endocr Rev.* 16: 354-369, 1995.
2. Nicoll CS, Mayer GL, Russell SM. Structural features of prolactins and growth hormones that can be related to their biological properties. *Endocr Rev.* 7: 169-203, 1986.
3. Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz RW. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions and clinical aspects. *Endocr Rev.* 17: 639-699, 1996.
4. Larrea F, Sánchez-González S, Méndez I. G protein-coupled receptors as targets for prolactin actions. *Archives of Medical Research.* 30: 532-543, 1999.
5. Kelly PA, Dijane J, Katoh M, Ferland LH, Houdebine LM. The interaction of prolactin with its receptor in target tissues and its mechanisms of action. *Rec Prog Horm Res.* 40: 379-439, 1984.
6. Ben-Jonathan N. Dopamine: a prolactin-inhibiting hormone. *Endocr Rev.* 6: 564-589, 1985.
7. Cronin MF, Roberts JM, Weiner RI. Dopamine and dihydroergocryptine binding to the anterior pituitary and other brain areas of the rat and sheep. *Endocrinology.* 103: 302-309, 1978.
8. Lledo PM, Legendre P, Zhang J, Israel JM, Vincent JD. Effects of dopamine on voltage-dependent potassium currents in identified rat lactotroph cells. *Neuroendocrinology.* 52: 545-555, 1990.
9. Jarvis WD, Judd AM, Mac Lead RM. Attenuation of anterior pituitary phoshoinositide phosphorylase activity by the D2 dopamine receptor. *Endocrinology.* 123: 2793-2799, 1988.
10. Maurer RA. Dopaminergic inhibition of prolactin synthesis and prolactin messenger RNA accumulation in cultured pituitary. *Cells J Biol Chem.* 255: 8092-8097, 1980.

11. Lew AM, Elsholtz HP. A dopamine-responsive domain in the N-terminal sequence of Pit-1. *J Biol Chem.* 270: 7156-7160, 1995.
12. Gunnett JW, Freeman ME. The mating-induced release of prolactin: A unique neuroendocrine response. *Endocr Rev.* 4:44-61, 1983.
13. Maurer RA. Estradiol regulates the transcription of prolactin gene. *J Biol Chem.* 257: 2133-2135, 1982.
14. Sakai DD, Helms S, carlstedt-Duke J, Gustafsson J-A, Rottman FM, Yamamoto K. Hormone-mediated repression: a negative glucocorticoid response element from the bovine prolactin gene. *Genes Dev.* 2: 1144-1154, 1988.
15. Stanley F. Transcriptional regulation of prolactin gene expresión by thyroid hormone-alternate supresión and stimulation in different GH cell lines. *Mol Endocrinol.* 3: 1627-1633, 1989.
16. Stanley F. Stimulation of prolactin gene expresión by insulin. *J Biol Chem* 263: 13444-13448, 1988.
17. Smith PE. The effect of hypophysectomy upon the involution of the thymus in the rat. *Anat Rec.* 47: 119-129, 1930.
18. Nagy E, Bercy I. Immunodeficiency in hypophysectomized rats. *Acta Endocrinol (Copenh).* 89:530-537, 1978.
19. Reber PM. Prolactin and Immunomodulation. *Am J Med Sci.* 95: 637-643, 1993.
20. Palestine AG, Nussenblatt RB, Gelatt M. Therapy for human autoimmune uveitis with low-dose cyclosporine plus bromocriptine. *Transplant Proc.* 20 (54): 131-135, 1988.
21. Carrier M, Emery RW, Wild-Mobley J. Prolactin as a marker of rejection in human heart transplantation. *Transplant Proc.* 19: 3442-3443, 1987.
22. Viselli SM, Stanek EM, Mukherjee P, Hymer W, Mastro A. Prolactin-induced mitogenesis of lymphocytes from ovariectomized rats. *Endocrinol.* 129: 983-989, 1991
23. Hartmann D, Holaday J, Bernton E. Inhibition of lymphocytes proliferation by antibodies to prolactin. *FASEB J.* 3: 2194-2202, 1989.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

24. Sabharwal P, Glaser R, Lafause W. Prolactin synthesized and secreted by human peripheral blood mononuclear cells: an autocrine growth factor for lymphoproliferation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 89: 7713-7716, 1992.
25. Pellegrini I, Lebrun JJ, Ali S, Kelly P. Expression of prolactin and its receptor in human lymphoid cells. *Mol Endocrinol*. 6: 1023-1030, 1992.
26. Smith HR, Steinberg AD. Autoimmunity-a perspective. *Annu Rev Immunol*. 1: 175-210, 1983.
27. Lavalle C, Loyo E, Paniagna R. Correlation study between prolactin and androgen in male patients with SLE. *J. Rheumatol*. 14: 268-272, 1987.
28. Jara LJ, Gómez-Sánchez C, Silveira LH, Martínez-Osuna P, Vasey FB, Espinoza LR. Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus: association with disease activity. *Am J Med Sci*. 303: 222-226, 1992.
29. Elbourne KB, Keisler D, McMurray RW. Differential effects of estrogen and prolactin on autoimmune disease in the NZB/NZW F1 mouse model of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 7: 420-427, 1998.
30. Mok CH, Sing Lau CH, Wing KA, Sing Wong R. Hyperprolactinemia in males with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 25: 2357-2362, 1998.
31. Larrea F, Martínez-Castillo A, Cabrera V, Alcocer-Varela J, Queipo G, Cariño C, Alarcón-Segovia D. A bioactive 60-kilodalton prolactin species is preferentially secreted in cultures of mitogen-stimulated and nonstimulated peripheral blood mononuclear cells from subjects with systemic lupus erythematosus. *J Clin Endocrinol Metab*. 82: 3664-3669, 1997.
32. Ferreira C, Paes M, Gouveia A, Ferreira E, Padua F, Fiúza T. Plasma homovanillic acid and prolactin in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 7: 392-397, 1998.
33. Guzmán J, Cardiel M, Arce-Salinas A, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic Lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol*. 19: 1551-1558, 1992.
34. Tanaka T, Shiu RPC, Gout PW, Beer CT, Noble RL, Friesen HG. A new sensitive and specific bioassay for lactogenic hormone measurement of prolactin and growth hormone in human serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 51: 1058-1063, 1980.

35. Clevenger CV, Altman SW, Prytowsky MB. Requirement of nuclear prolactin for interleukin-2 stimulated proliferation of T lymphocytes. *Science*. 253: 77-79, 1991.
36. Montogomey DW, Zukoski CF, Shah GN, Buckley AR, Pacholczyk T, Russell DH. Concanavalina A-stimulated murine splenocytes produce a factor with prolactin-like bioactivity and immunoreactivity. *Biochem Biophys Res Commun*. 145: 692-698, 1987.
37. Rojdmark S. and Rossner S. Decreased dopaminergic control of prolactin secretion in male obesity: normalization by fasting. *Metabolism*. 40: 191-195, 1991.
38. Dwmarest K, McKay D, Riegle G, Moore K. Biochemical indices of tuberoinfundibular dopaminergic neuronal activity during lactation: a lack of response a prolactin. *Neuroendocrinology*. 36: 130-137, 1983.

