

Prolaktin ve İmmün Sistem

Immune System and Prolactin

Fatih Yılmaz, Hayriye Esra Ataoğlu, Mazhar Müslüm Tuna,
Mesut Ayer, Levent Ümit Temiz, Mustafa Yenigün

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

ÖZET

Prolaktinin, immünitinin önemli bir modülatörü olduğu, çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Prolaktin sadece hipofiz bezinden değil, immün hücreler gibi hipofiz bezi dışı hücrelerden de salgılanabilir. Prolaktinin, immün hücrelerdeki prolaktin reseptörlerine bağlanarak immün sistemi uyarıcı etkisi olduğu gösterilmiştir.

Hiperprolaktineminin SLE (sistemik lupus eritematozus), RA (romatoid artrit) ve tip 1 diabetes mellitus gibi birçok otoimmün hastalıkla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bu derlemede, prolaktin ve immünite ilişkisi yeniden gözden geçirilmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: *Immün sistem, prolaktin, immünite*

SUMMARY

Prolactin has been shown to be an important modulator of immunity in various studies. Despite its well known variety of biological activities, it has been suggested that prolactin acts as an important modulator of cellular and humoral immunity. Prolactin is secreted not only by pituitary gland but also by nonextrapituitary sites like immun cells. It has been shown that prolactin stimulates immune system via prolactin receptors on immune cells.

An association between hyperprolactinemia and autoimmune diseases including systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), type 1 diabetes mellitus (DM) has been shown in several studies. We reviewed the association between prolactin and immune system.

KEY WORDS: *Immune system, prolactin, immunity*

Giriş

İmmünite ve otoimmün sistem ile otoimmün hastalıklar, keşfedilen birçok yönüne rağmen hâlâ birçok noktası karanlık olarak kalan bir konudur. Uzun yıllar göz ardı edilen nöroendokrin sistem ile immün sistem arasındaki ilişkiler günümüzde yoğun şekilde araştırılmaktadır. Birçok noktada kesişen ve birbirinin fonksiyonlarını etkileyen bu iki sistemin arasındaki etkileşim çoğu otoimmün hastalığın daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamıştır. Hipofiz bezi immün sistem fonksiyonlarını hem immün süpresyon hem de immün stimulan olarak etkileyebilir. İmmün sistemin önemli rol oynadığı hastalıkların patogenezinde

hormonal faktörlerin aydınlatılması, hastalıkların patogenezinin anlaşılmasına olduğu kadar hastalık aktivitesinin belirlenmesi ve tedavisine de katkı sağlayacaktır.¹

Prolaktinin (PRL), immün sistemin modülasyonunda rolü bulunduğu ve hiperprolaktineminin otoimmünite gelişmesinde bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür. Bu yazımızda, prolaktin ile immün sistem arasındaki ilişki literatür eşliğinde gözden geçirilmiştir.

Prolaktin

Prolaktin, anterior pitüiter bezde (adenohipofiz) hücre kitlesinin %20-50'sini oluşturan asidofilik laktotrop hücrelerde sentezlenir ve salgılanır. Primer görevi, hamilelikte meme gelişimi, postpartum dönemde laktasyonun indüklenmesi ve devam ettirilmesidir. Polipeptid yapıdadır ve plazma yarı ömrü 50 dakikadır. Pulsatil salınım gösterir. Sabah erken saatlerde düzeyi en yüksek iken, öğleden sonra seviyesi giderek azalır. Klirens, %75 karaciğer ve %25 böbreklerden olmaktadır.

Yazışma Adresi:

Dr. Fatih Yılmaz
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. İç Hastalıkları Kliniği
34096 Fatih, İstanbul
Tel: (0 212) 529 44 00/1359-1493
Faks: (0 212) 529 44 53
E-posta: esculap@hotmail.com

Prolaktin, 199 aminoasitten oluşan ve üç di-sülfid bağı içeren, moleküller ağırlığı 23 kDa olan tek bir peptid zincirinden oluşan peptid yapılı bir hormondur.² Salınım hızı günde yaklaşık olarak 400 µgr kadardır. Salınımında en önemli hormonal kontrol, dopamin tarafından yapılan inhibisyonudur. Sağlıklı insanlarda, dolaşımdaki PRL'nin %85'ini oluşturan 23 kDa ağırlığındaki monomerik prolaktinden (m-PRL) başka, dolaşımdaki prolaktinin %10-5'ini oluşturan 50 kDa ağırlığında kovalent bağlarla birbirine bağlanmış PRL dimerlerinden oluştuğu düşünülen big prolaktin ve yine dolaşımdaki prolaktinin %1'den azını oluşturan, molekül ağırlığı 150 kDa ve daha fazla olan big-big prolaktin ya da makroprolaktin olarak bilinen şekillerde de bulunabilir.^{3,4} Biyolojik olarak monomerik PRL etkili iken, big PRL (oligomerik PRL) ve big-big PRL'nin (makroprolaktin, polimerik prolaktin) biyolojik olarak aktivitesi yoktur. Hipofiz dışı PRL kaynağı olarak lenfositlerin de 46 kDa ağırlığında PRL benzeri bir molekül salgıladığı kabul edilmektedir.

Prolaktin ve reseptörleri

Prolaktin geni, majör histokompatibilite kompleksinin de (MHC) yer aldığı 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yerleşmiştir.^{2,5} Altıncı kromozom üzerindeki bu yakınlığın önemi ve taşıdığı anlam tam olarak bilinmemektedir.^{6,7} Yapılan çalışmalarda, immün sistem üzerinde önemli etkilerinin olduğu, gerek humoral gerekse de hücrel immüniteyi uyardığı kabul edilmektedir.⁸ Prolaktinin immün sistem ilişkisi nedeni ile otoimmün hastalıkların etiyopatogenezinde rol alabileceği düşünülmektedir.^{9,10,11}

Prolaktin birçok hedef organdaki etkilerini dokularda periferik kan mononükleer hücrelerinde ve dalaktan izole edilen B ve T lenfositlerde bulunan spesifik reseptörleri aracılığı ile gösterir. Prolaktin reseptörlerinin lokalizasyonu ile prolaktinin meme, gebe uterusun koriodesidual dokusu, ektrin ter bezleri, korpus luteum, go-

nadlar, plasenta, seminal veziküller, karaciğer, böbrek, prostat, pankreas langerhans adacıkları, barsaklar, sürrenal bezler, hipotalamus, substantia nigra, gözdeki koroid tabaka ve fotoreseptörler, hemopoietik ve immün sistem hücreleri üzerinde etkili olduğu söylenebilir.

Prolaktin, hedef hücrelerde PRL reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterir. Bu reseptör ailesi sitokin ve growth hormon reseptörlerini de kapsayan sitokin/GH/PRL reseptör ailesi olarak bilinen sitokin reseptör ailesi-class I (hematopoietin reseptör ailesi) alt grubu içinde yer alır. İmmün ve hematopoietik sistemlerde fonksiyonu olan sitokin bağlayan reseptörlerin çoğu bu reseptör ailesine aittir. Bu reseptör iki polipeptid zincirinden oluşur. Bir sitokin spesifik olamayan bir sinyal transducing alt üniteye sahiptir. Sinyal transducing alt ünite sitokinin yüksek afinite ile bağlanması için gereklidir.

Prolaktin reseptörleri ayrı aminoasitleri naturel killer (NK) hücreler, B ve T lenfositler üzerinde de gösterilmiştir. PRL reseptör ailesindeki sitokin reseptörleri; granülosit stimüle edici faktör (G-CSF), eritropoietin, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IF alfa, beta ve gama reseptörleridir. Ligantlar arası değişim nedeni ile bu maddeler birbirlerinin reseptörlerine bağlanabilir. Bu da yüksek prolaktin düzeylerinin immüniteyi hem stimüle etmesini hem de inhibe etmesini açıklar.

Prolaktin ve immünite

B lenfosit ve antikor üretiminin uyarılması,¹⁴ T süpresör lenfosit fonksiyonlarının inhibisyonu,¹⁵ T hücrelerinin makrofaj aktive edici faktör üretiminin desteklenmesi ile T ve B lenfosit gelişiminin düzenlenmesi PRL'nin bilinen immünomodülatör özellikleri arasındadır.

Prolaktin-büyüme hormon sistemi ile ACTH- glukokortikoid sistemi arasında (-) feedback etkisi vardır.

Hipofiz hormonlarının hepsi enflamatuar mediatörlerden az çok etkilenir.

İmmün/enflamatuar reaksiyonlarda merkezi sinir sistemi ve hipofize feedback kontrol sinyaller gönderir. Örnek olarak, IL-1'in nöroendokrin sistem ile immün sistem arasındaki sinyalizasyonda etkili olduğu anlaşılmıştır.

IL-2, IL-6, IFN gama, TNF alfa gibi sitokinler hipofiz bezinden growth hormon ve prolaktin salınımını stimüle eder. Enflamatuar mediatörlerden olan histamin, trombosit aktive edici faktör ve bradikinin de prolaktin salınımında etkilidir.¹⁶

Gerli ve arkadaşları, bromokriptin verilen prolaktinomali hastalarda sağlıklı insanlara göre NK hücrelerinin aktivitesinde azalma saptamışlardır.¹⁷

Bromokriptin verilmeyen hiperprolaktinemi hastalarda NK aktivitesinin düştüğü, bromokriptin tedavisi ile NK hücre aktivitesinin düzeldiği gösterilmiştir. Ancak prolaktinin, *in vitro* inkübasyonla kan mononükleer hücrelerinin aktivitesini değiştirmedeği görülmüştür. Bu çalışma, nöroendokrin sistemde PRL ve NK hücreleri arasındaki etkileşimi göstermekte ve immün regülasyonda prolaktinin olası rolünü ortaya koymaktadır.¹⁸

Hiperprolaktineminin Thepler hücrelerinin ürettiği sitokinlerin seviyesini artırarak immünglobülin ve otoantikör yapımını artırdığı bilinmektedir. IL-4 ve IL-6 mRNA miktarını da artırır. B lenfositlerin klonal ekspresyonunu stimüle edip B lenfositlerin proliferasyonu ve diferansiyasyonuna neden olur.

Hiperprolaktinemi hastalarda otoimmün hastalıklar daha sık görülmektedir. Mikroprolaktinomaya bağlı semptomatik, hiperprolaktinemilerde sistemik lupus eritematosus daha sık olarak görülmüştür.²⁰

Sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan otoimmün üveitin bromokriptin verilmesi ile azaldığı görülmüştür. Bu durum da prolaktin ve otoim-

münite arasındaki ilişkiye işaret etmektedir.¹⁶

Hiperprolaktinemi fizyolojik ve patolojik olarak birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir. PRL yüksekliği olan hastaların çoğunda da otoimmün hastalık ortaya çıkmamaktadır. Bu da PRL'nin otoimmün rolü için başka immün defektlerin olması gerektiğini gösterir.²¹

Prolaktin'in *in vivo* ve *in vitro* olarak antikor oluşumunu uyardığı bildirilmiştir.¹¹⁻²² PRL'nin, lenfositlerde kromatin kondensasyonu ve protein sentezi gibi birçok hücreyel olayın önemli mediatörleri olan poliaminlerin sentezinde rol oynayan ilk enzim olan ornitin dekarboksilaz (ODC) aktivitesini artırdığı bilinmektedir.

Kesin olmamakla birlikte, fizyolojik olarak hiperprolaktinemiye neden olan gebelikte RA'lı hastalarda kısmi ya da tam remisyon gelişmekte, sistemik lupus eritematozuslu (SLE) hastalarda ise agrave olmaktadır.²¹ Nagy ve arkadaşları, bu düzelmenin sebebini PRL düzeyindeki artışa bağlamışlardır.²³ Bu teorinin gerçek olması halinde PRL'nin baskılayıcı immün ve/veya endokrin fonksiyonları stimüle ederek enflamatuvar olayı tersine çevirdiği veya yüksek prolaktin düzeylerini baskılayıcı elemanların normal fonksiyon göstereceği ileri sürülmüştür.⁹ Ancak postpartum dönemde henüz hormonal denge gecelik öncesi döneme dönmeden romatoid artritli agrave olurken; SLE'li hastalarda ise klinik düzelmektedir. RA'lı hastalarda PRL düzeyinin hastalık aktivitesi ile korele olduğu; aktif hastalıkta da PRL düzeyinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Romatoid artritli ve hiperprolaktinemi olan hastalarda romatoid faktör (RF) titresi daha yüksek tespit edilmiştir. Bu da prolaktinin antikor yapımını indekslemesine bağlanmıştır. Montgomery ve arkadaşları, lenfositlerin de PRL benzeri bir protein sentezlediği ve bunun da hipofiz dışı PRL kaynağı olduğunu bildirmişlerdir.^{9,10,11} Ancak hipofiz dışı PRL'nin

serum PRL değerlerinde değişikliğe yol açıp açmayacağı kesin olarak bilinmemektedir.

Romatoid artritli hastalarda hiperprolaktineminin kronik enflamasyondan kaynaklanmadığı, RA'da hastalığa ait bir özellik olacağı yüksek prolaktin seviyesinin artmış immün süreç yoluyla hastalık aktivitesinde rol alabileceği düşünülmektedir.

İmmün bozukluğun etiyopatogenezinde önemli rol oynadığı SLE'li hastalarda prolaktinin etkisi incelenmiştir. Lavallo ve arkadaşları, SLE'li erkek hastalarda hiperprolaktinemi olduğunu bildirmişlerdir.²⁴ Aktif dönemdeki SLE'li hastalarda %15 oranında hiperprolaktinemi olduğu tahmin edilmektedir.²⁵ Yapılan çalışmalar ve klinik gözlemlerde PRL'nin hastalık patogenezinde rolü olabileceği ileri sürülmüşse de konu tam olarak aydınlanmamıştır.⁵

Sistemik lupus eritematozuslu olgularda PRL seviyesinin otoantikor oluşumu ile ilişkili olduğu ve PRL'nin B lenfositleri uyarmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.²² SLE'nin antikor aracılı olduğu dikkate alındığında, PRL'nin patogenezde önemli rolü olabileceği düşünülür.²⁷

İmmünsüpresif etkili siklosporin-A'nın lenfositler üzerindeki reseptörlere kompetitif olarak bağlanıp, PRL verilmesi ile bağlamasının azaldığı gösterilmiştir. Siklosporin-H'nin ise böyle bir etkileşimi yoktur. Bu, siklosporinin etkisini PRL üzerinden gösterdiğini desteklemektedir. Ratlara verilen siklosporin-A PRL düzeyini 4 kat kadar artırmıştır. İlacın immünsüpresif etkisinin T ve B lenfositler üzerindeki PRL'nin immünsüpresif etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir.^{1,28}

SONUÇLAR

Bütün bu bilinenlere rağmen, prolaktinin immün sistem ve otoimmün hastalıkların etiyopatogenezinde majör bir rol oynadığını söylemek çok zor olmayacaktır. İmmün sistem fonksiyonlarını süprese edebileceği

gibi aktivasyonuna da neden olabilmektedir.

Keşfedilen birçok yönüne rağmen immün sistem ile nöroendokrinolojinin ilişkisi ve hormonal faktörlerin otoimmün hastalıkların tedavisinde ne şekilde bir katkı sağlayacağı aşikâr değildir.

KAYNAKLAR

1. Chikanza IC, Petrou P, Chrousos G, et al. Excessive and dysregulated secretion of prolactin in rheumatoid arthritis: immunopathogenetic and therapeutic implications. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 4458.
2. Biller BMK, Daniels GH. Neuroendocrine regulation and diseases of the anterior pituitary and hypothalamus. In: Fauci AS, et al. ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: Mc Graw-Hill 1998: 1972-99.
3. Smith TP, Suliman AM, Fahie-Wilson MN, McKenna TJ. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002; 87: 5410-5.
4. Amadori P, Dilberis C, Marcollo A. All the studies on hyperprolactinemia should not forget to consider the possible presence of macroprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 93-4.
5. Jara LJ, Lavallo C, Espinoza LR. Does prolactin have a role in the pathogenesis of systemic lupus eritematosus? *J Rheumatol* 1992; 19: 1333-6.
6. McMichael AJ, McDevitt HO. The association between the HLA system and disease. *Prog Med Genet* 1989; 51: 154.
7. Human Gene Mapping 10. Tenth International Workshop on Human Gene Mapping. New Haven Conference 1989. *Cytogenet Cell Genet* 1989; 51: 154.
8. Walker SE, Jacobson JD. Roles of prolactin and gonadotropin-releasing hormone in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 200; 26: 713-36.
9. Berczi I. Prolactin, pregnancy and autoimmune disease. *J Rheumatol* 1993; 20: 1095-100.
10. Chikanza IC, Panayi GS. Hypothalamic-pituitary mediated modulation of immune function: Prolactin as a neuroimmuno peptide. *Br J Rheumatol* 1994; 30: 203-7.
11. Jara LJ, Gomez-Sanchez C, Silveria LH, et al. Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus: association with disease activity. *Am J Med Sci* 1992; 303: 222-6.
12. Dardenne M, Savino M, Gagnerault MC. Neuroendocrin control of thymic hormonal production. I. Prolactin stimulates *in vivo* and *in vitro* the production of thymulin by human and murine thymic epithelial cells. *Endocrinology* 1989; 125: 1989.
13. Freisen HG, DiMattia GD, Too CLK.

- Lymphoid tumor cells as models for studies of prolactin gene regulation and action. *Prog Neuro Endocrin Immunol* 1991; 30: 203-7.
14. Spangelo BL, Hall NR, Ross PC, Goldstein AL. Stimulation of in vivo antibody production and concanavalin-A-induced mouse spleen cell mitogenesis by prolactin. *Immunopharmacology* 1987; 14: 11-20.
 15. Vidaller A, Llorente L, Larrea F. T-cell dysregulation in patients with hyperprolactinemia treatment. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 38: 337-43.
 16. Paletsine AG, Muellenberg-Coulombre CG, Kim MK, et al. Bromocriptine and low dose cyclosporine in the treatment of experimental autoimmune uveitis in the rat. *J Clin Invest* 1987; 79: 1078-81.
 17. 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 Immun* 1992; 6: 409-17.
 18. Gerli R, Rambotti P, Nicoletti I, et al. Reduced number of natural killer cells in patients with pathological hyperprolactinemia. *Clin Exp Immunol* 1986; 64: 339-406.
 19. Vitetta ES, Ohara J, Myers CD. Serological, biochemical and functional identity of B cell stimulatory factor 1 and B cell differentiation factor for IgG1. *J Exp Med* 1985; 162: 1726-31.
 20. Puzner R, Urowitc MB, Gladman DD. Prolactin levels in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1995; 35: 239.
 21. Da Silva JAP, Spector TD. The role of pregnancy in the course and aetiology of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1992; 11: 189-94.
 22. Gutierrez MA, Cabrera GE, Cuellar ML, et al. Prolactin induces autoantibody formation by peripheral blood mononuclear cells of normal individuals and SLE patients. *Arthritis Rheum* 1993; 36 (suppl): S197.
 23. Nagy E, Chalmer IM, Baragar FD, et al. Prolactin deficiency in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18: 1662-8.
 24. Barile L, Jara LJ, Medina F, et al. The pituitary-gonadal axis in male patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1992; 38 (suppl): S164.
 25. Halko G, Urrows S, Affleck G, Waterman J. Serum prolactin levels and disease activity in RA. *Arthritis Rheum* 1992; 38 (suppl): S289.
 26. Zvaifler NJ. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: McCarty DJ, ed. *Arthritis and Allied Conditions*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1994: 723-35.
 27. Jara LJ, Lavalle C, Fraga A, et al. Prolactin, immunoregulation and autoimmune disease. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 20: 273-84.
 28. Russel DH, Larson DF, Cardon SB. Cyclosporine inhibits prolactin induction of ornithine decarboxylase in rat tissues. *Mol Cell Endocrinol* 1984; 35: 159-66.