

Influencia de la ACTH y los glucocorticoides sobre los niveles plasmáticos de prolactina en la rata macho

A. López-Calderón, A. I. Esquifino y J. A. F. Tresguerres

Cátedra de Endocrinología Experimental
Departamento de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense
28040 Madrid

(Recibido el 17 de octubre de 1983)

A. LOPEZ-CALDERON, A. I. ESQUIFINO and J. A. F. TRESGUERRES. *Effect of the ACTH and Glucocorticoids on Plasma Prolactin Levels in the Male Rat*. Rev. esp. Fisiol., 40, 483-488, 1984.

Relationships between prolactin and adrenal secretion were studied in the adult male rat by different experimental approaches. Administration of a long acting 1-24 ACTH preparation during 11 days induced a significant decrease in plasma prolactin levels. Adrenalectomy on the contrary resulted in an increase of prolactin levels that were not affected by ACTH treatment. Dexamethasone administration to intact or adrenalectomized animals resulted in a significant reduction of plasma prolactin in both cases. In order to elucidate if the inhibitory effect of the adrenal stimulation on prolactin was mediated through the blockade of endogenous ACTH, stimulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis with chronic intermittent immobilization stress was performed. Stress induced a significant elevation in plasma corticosterone levels, together with a decrease in prolactin values. These data indicated that the inhibitory role of ACTH and stress on prolactin secretion was mediated through the adrenal glucocorticoid stimulation.

Key words: ACTH, Glucocorticoids, Prolactin, Rat.

Parece existir una interacción recíproca entre la secreción de prolactina y la función adrenal. La prolactina aumenta los niveles plasmáticos de corticosterona en la rata, disminuyendo la actividad de los enzimas que la metabolizan (9, 27). Esta acción parece estar mediada por receptores específicos para prolactina localizados en la adrenal, que

se encuentran regulados tanto por la ACTH como por los glucocorticoides (12, 20, 21). Por otra parte, existen datos que indican que la dexametasona a dosis elevadas es capaz de disminuir la secreción de prolactina, tanto en situación basal como tras el estrés (5, 10), mientras que la adrenalectomía parece aumentarla (1). Sin embargo, otros auto-

res no encuentran incremento de prolactina tras la adrenalectomía (7, 22), ni disminución de sus niveles plasmáticos en algunas situaciones como el síndrome de Cushing que cursan con niveles altos de glucocorticoides (11, 14, 16), por lo que la mencionada relación adrenal-prolactina esta poco clara.

El presente trabajo pretende abordar el problema estudiando la secreción de prolactina en situaciones de hiper o hipofunción de los distintos componentes del eje hipotálamo-hipofisoadrenal.

Material y métodos

Se han utilizado ratas macho Wistar de 4 meses de edad, mantenidas en un animalario con luz controlada (12 h luz/12 h oscuridad) y con comida y bebida *ad libitum*. Los animales fueron sometidos a dos pautas experimentales distintas.

Influencia de la administración crónica de ACTH y dexametasona en ratas adrenalectomizadas o íntegras. Se separaron los animales en dos grupos, adrenalectomizados (ADX) o con adrenalectomía simulada (SHAM) y el día mismo de la operación cada grupo se subdividió en tres, iniciándose los tratamientos; 1) ACTH, 2) Dexametasona y 3) Solución salina. Se realizaron tratamientos crónicos durante 11 días, tomándose muestras de sangre basalmente y a los 4, 7 y 11 días para la determinación de la prolactina plasmática.

Efecto del estrés crónico intermitente. Se sometieron 10 animales intactos a estrés por inmovilización durante 5 horas diarias (8 a.m.-1 p.m.) diez días consecutivos. El mismo número de animales se mantuvo sin comida durante dichos períodos de tiempo para servir de control. Se obtuvieron muestras de

sangre antes de iniciar el experimento y al finalizar el período de inmovilización los días 1, 3, 5, 7 y 10, para la determinación de prolactina y corticosterona.

La adrenalectomía se realizó por vía dorsal, mediante dos incisiones, bajo anestesia con éter. Los animales adrenalectomizados se mantuvieron con ClNa al 0,9 % en el agua de bebida.

La sangre se obtuvo por punción yugular bajo ligera anestesia con éter, centrifugándose a 4° C y los plasmas se conservaron a -20° C hasta su posterior análisis.

Se utilizó ACTH 1-24 (Nuvacten depot, Ciba), la dosis administrada fue de 3 U.I/100 g de peso i.m. La dexametasona (Decadran, Merck Sharp & Dhome) se administró en dosis de 50 µg/100 g de peso s.c. dos veces al día.

Los niveles plasmáticos de prolactina se determinaron por duplicado, mediante radioinmunoanálisis de doble anticuerpo, utilizando los reactivos suministrados por el NIAMDD. La prolactina se marcó con I¹²⁵ por el método de la cloramina T de GREENWOOD *et al.* (8). Para obviar las variaciones interanálisis los plasmas experimentales y sus respectivos grupos controles se determinaron en un mismo análisis. El coeficiente de variación intraanálisis es del 10 %. Los resultados se expresan en ng/ml de NIAMDD-rat-PRL-RP-1. La corticosterona se valoró por un método de competición de proteína transportadora (18).

El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante el análisis de la varianza.

Resultados

En la figura 1 se muestran los niveles plasmáticos de prolactina 4, 7, 11 y 15 días tras la adrenalectomía (ADX) u operación simulada (SHAM). Se puede observar un aumento de prolactina en el

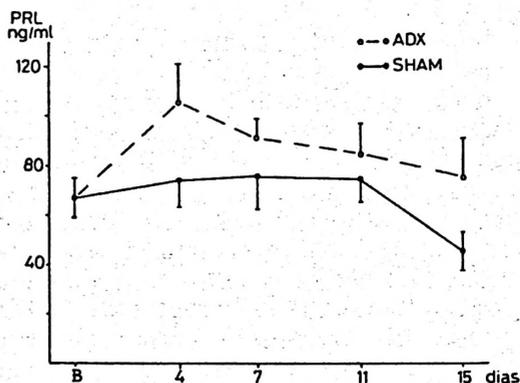


Fig. 1. Niveles plasmáticos de prolactina en situación basal y a los 4, 7, 11 y 15 días post-adrenalectomía.

grupo adrenalectomizado, más evidente en el día 4. En los demás días las diferencias son menores, aunque los valores de prolactina siempre son superiores en los animales adrenalectomizados. El análisis de la varianza muestra significación estadística ($F = 6,5$; $P < 0,05$) para el efecto de la adrenalectomía.

El tratamiento con ACTH exógena muestra efectos distintos según se realice en animales adrenalectomizados o con operación simulada: en los animales íntegros disminuye muy marcadamente los niveles de prolactina (fig. 2), que caen hasta el 12 % de su grupo control ($F = 86$; $P < 0,001$). En los animales adrenalectomizados, por el contrario, no modifica significativamente la secreción de prolactina, como se observa en la figura 2 ($F = 0,57$; N.S.).

El tratamiento crónico con dexametasona en los animales íntegros induce un

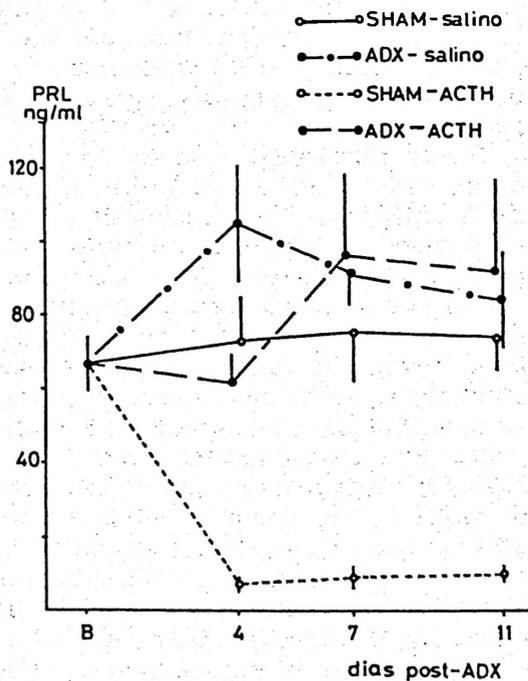


Fig. 2. Efecto de la administración crónica de ACTH sobre los niveles plasmáticos de prolactina en animales adrenalectomizados (ADX) o con adrenalectomía simulada (SHAM).

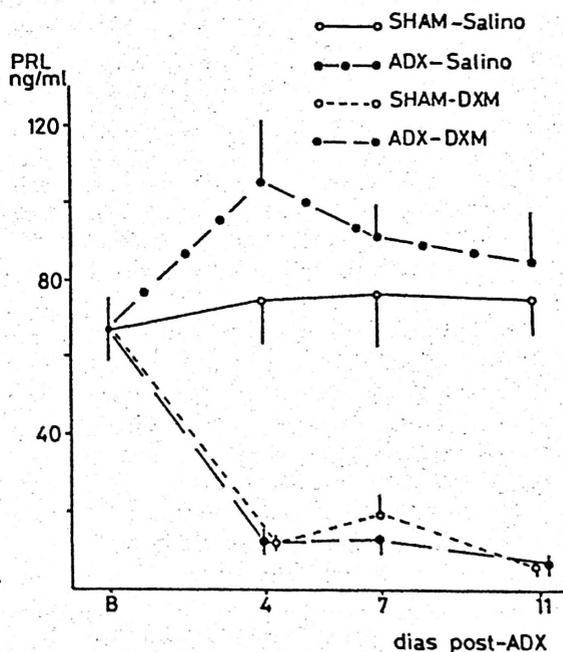


Fig. 3. Efecto de la administración crónica de dexametasona sobre los niveles plasmáticos de prolactina en animales adrenalectomizados (ADX) o con adrenalectomía simulada (SHAM).

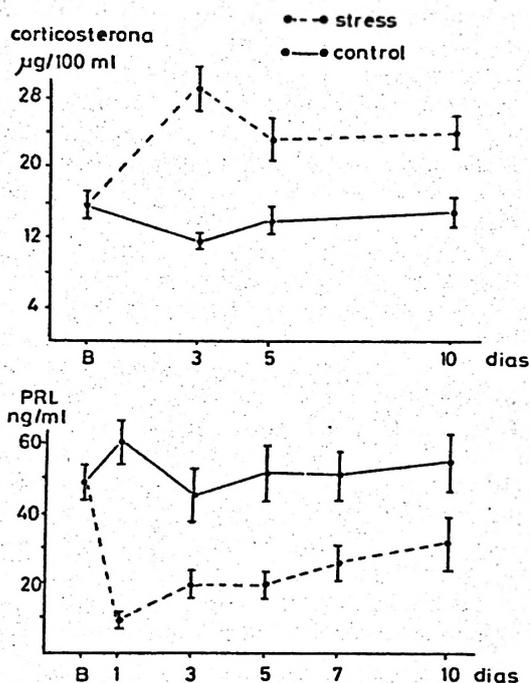


Fig. 4. Efecto del estrés crónico (5 horas diarias durante 10 días) sobre los niveles plasmáticos de corticosterona y prolactina.

descenso de la prolactina plasmática altamente significativo ($F = 58$; $P < 0,001$) respecto del grupo control tratado con solución salina, en todos los días estudiados (fig. 3). En los animales adrenalectomizados el tratamiento con dexametasona induce asimismo un descenso en los niveles de prolactina altamente significativo ($F = 63$; $P < 0,001$) respecto a sus controles.

La inmovilización crónica durante 10 días produce un aumento de la corticosterona plasmática (fig. 4) que se acompaña de un descenso en los niveles de prolactina. Esta disminución es más notable en el primer día de inmovilización, observándose una recuperación gradual de los mismos, aunque en el día 10 todavía no se llega a niveles similares a los del grupo control (fig. 4).

Discusión

El incremento de los niveles de prolactina observado al adrenalectomizar es un hecho descrito en la literatura. Sin embargo, actualmente existe cierta controversia al respecto, mientras que algunos autores sólo lo encuentran en situaciones de estrés (5, 10), describiéndolo como un efecto potenciador de la respuesta de prolactina al mismo, otros también lo han observado en situaciones en las que las muestras de sangre se obtienen en condiciones no estresantes (6, 17). Dichas diferencias podrían ser debidas a la utilización de distintos modelos experimentales; nuestros datos y los de LEUNG *et al.* (17) y FANG y SHIAN (6) están obtenidos en animales con gónadas, mientras que los de GALA *et al.* (7) y MANN *et al.* (19), que no encuentran modificaciones en situación basal, están realizados en animales gonadectomizados, lo cual abre nuevas perspectivas en cuanto a posibles mecanismos involucrados.

Teniendo en cuenta que al adrenalectomizar se elevan los niveles endógenos de ACTH y desaparecen los de glucocorticoides, el incremento de la prolactina podría deberse a alguna de dichas causas. Al administrar crónicamente ACTH se observa un potente efecto inhibitorio sobre la secreción de prolactina que parece encontrarse mediado por la adrenal, ya que no aparece en los animales adrenalectomizados. Datos similares se han descrito en el hombre, donde la ACTH disminuye la prolactina en sujetos normales, mientras que no la modifica en pacientes con insuficiencia adrenal (2). Sin embargo, OGLE (22) encuentra que la ACTH 1-24 estimula la secreción de prolactina en la rata hembra, tanto íntegra como adrenalectomizada, por lo que sugiere que la ACTH *per se* tiene un efecto estimulador sobre su síntesis o liberación.

La administración crónica de dexame-

tasona produce una disminución de la prolactina plasmática, tanto en el animal íntegro como adrenalectomizado, siendo esta reducción de la misma magnitud que la observada al administrar ACTH a los animales íntegros. Esta acción inhibidora de los glucocorticoides sobre la secreción de prolactina ha sido descrita por numerosos autores (5, 10, 17). De esta forma se podría explicar el aumento de prolactina en los animales adrenalectomizados o su disminución en las situaciones de hiperfunción adrenal.

El estrés de corta duración induce un aumento de los valores plasmáticos de prolactina (3, 15, 23, 24), que puede ser bloqueado por dosis de dexametasona suficientes como para inhibir la respuesta de ACTH al estrés (5). Esto ha hecho que se especule sobre la regulación hipotalámica común para ambas hormonas hipofisarias (10), o bien que la propia ACTH tenga un efecto estimulador sobre la prolactina. En este último caso la acción inhibidora de los glucocorticoides estaría condicionada por su efecto inhibitorio sobre la ACTH endógena (22). Sin embargo, lesiones en el septum aumentan la respuesta de corticosterona al estrés, sin modificar la de prolactina (26) y el estrés crónico intermitente disminuye los niveles de prolactina, mientras que la secreción de corticosterona, y por lo tanto de ACTH, se encuentran elevadas (fig. 4). Resultados similares han sido descritos por otros autores (4, 13, 25).

En resumen los datos aquí expuestos indican, que tanto el efecto inhibitorio del tratamiento crónico con ACTH 1-24 como del estrés crónico sobre la secreción de prolactina en el animal íntegro, se encuentran mediados por el aumento de los glucocorticoides adrenales. Por otro lado, el aumento de la prolactina que se produce al adrenalectomizar indicaría que los glucocorticoides regulan tónica y negativamente la secreción de prolactina. Puede especularse que los

glucocorticoides podrían modificar la secreción de prolactina actuando directamente a nivel hipofisario o bien modificando la secreción de vías hipotalámicas.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido posible gracias a la ayuda de la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica n.º 4290. Agradecemos a L. Kraus, P. Calvo, C. Estrada y L. Sánchez por su inapreciable colaboración técnica. A D. Cabezudo por el mecanografiado del trabajo. Al NIAMDD por el suministro de los reactivos para el RIA de prolactina.

Resumen

Se estudia la relación entre la secreción de prolactina y el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal en la rata macho adulta en diferentes situaciones experimentales. La administración crónica de ACTH 1-24 disminuye los niveles plasmáticos de prolactina en los animales intactos. La adrenalectomía incrementa, sin embargo, los niveles de PRL y la administración de ACTH exógena en estos animales no induce ninguna modificación. La administración crónica de dexametasona reduce significativamente los niveles de prolactina tanto en animales íntegros como adrenalectomizados. Para ver si el efecto inhibitorio sobre la prolactina está mediada a través del bloqueo de la ACTH endógena, se estudió el efecto del estrés crónico intermitente por inmovilización, observándose un incremento de la corticosterona plasmática y una disminución de la prolactina. Los resultados obtenidos indican que la acción inhibidora del estrés o de la ACTH sobre la secreción de prolactina en el animal íntegro se encuentra mediada por el aumento de los glucocorticoides adrenales.

Bibliografía

1. BEN-DAVID, M., DANON, A., BENVENISTE, R., WELER, C. P. y SULMAN, F. G.: *J. Endocrinol.*, **50**, 599-606, 1971.
2. BRATUSH-MARRAIN, P., VIERHAPPER, H., WALDHAUSL, W. y NOWOTNY, P.: *Acta Endocrinol.*, **99**, 352-356, 1982.

3. COLLU, R., DU RUISSEAU, P. y TACHE, Y.: *Neuroendocrinology*, **28**, 178-186, 1979.
4. DUCHARME, J. R., TACHE, Y., CHARPENET, G. y COLLU, R.: En «Brain peptides and hormones» (Collu, R., ed.). Raven Press, Nueva York, 1982, pp. 305-318.
5. EUKER, J. S., MEITES, J. y RIEGLE, G. D.: *Endocrinology*, **96**, 85-92, 1975.
6. FANG, U. S. y SHIAN, L. R.: *Endocrinology*, **108**, 1545-1551, 1980.
7. GALA, R. R., KOTHARI, L. S. y HAISENLEDER, D. J.: *Life Sci.*, **29**, 2113-2117, 1981.
8. GREENWOOD, F. C., HUNTER, W. H. y GLOVER, J. S.: *Biochem. J.*, **89**, 114-123, 1963.
9. GUSTAFSSON, J. A. y STENBERG, A.: *Acta Endocrinol.*, **78**, 545-553, 1975.
10. HARMS, P. G., LANGLIER, P. y MC CANN, S. M.: *Endocrinology*, **96**, 475-478, 1975.
11. JEFFCOATE, W. J., REES, L. H., TOMLIN, S., JONES, A. E., EDWARDS, C. R. W. y BESSER, G. M.: *Br. med. J.*, **2**, 215-219, 1977.
12. KATIKINENI, M., DAVIS, T. F. y CATT, K. J.: *Endocrinology*, **108**, 2367-2374, 1981.
13. KAWAKAMI, M., HIGUCHI, T. y MATSUURA, M.: *Neuroendocrinology*, **29**, 262-269, 1979.
14. KRIEGER, D. T., HOWANITZ, P. J. y FRANTZ, A. G.: *J. Clin. Endocr. Metab.*, **42**, 260-272, 1976.
15. KRULICH, L., HEFCO, E., ILLNER, P. y READ, G. B.: *Neuroendocrinology*, **16**, 293-311, 1974.
16. LAMBERTS, S. W. J., QUIJADA, M. y VISSER, T. J.: *Neuroendocrinology*, **32**, 150-154, 1981.
17. LEUNG, F. C., CHEN, H. T., VERKAIK, S. J., STEGER, R. W., PELUSO, R. W., CAMPBELLS, G. A. y MEITES, J.: *J. Endocrinol.*, **87**, 131-140, 1980.
18. MANCHEÑO, E., DURAN, F. y ORIOL BOSCH, A.: *Med. Clin.*, **65**, 345-350, 1975.
19. MANN, D. R., JACKSON, G. G. y BLANK, M. S.: *Neuroendocrinology*, **34**, 20-26, 1982.
20. MARSHALL, S., HUANG, H. H., KLEDZIK, G. S., CAMPBELL, G. A. y MEITES, J.: *Endocrinology*, **102**, 869-873, 1978.
21. MARSHALL, S., KLEDZIK, G. S., GELATO, M., CAMPBELL, G. A. y MEITES, J.: *Steroids*, **27**, 187-195, 1976.
22. OGLE, T. F.: *Endocrinology*, **101**, 494-497, 1977.
23. SHIN, S. H.: *Neuroendocrinology*, **31**, 375-379, 1980.
24. SIEGEL, R. A., WEIDENFELD, J., FELDMAN, S., CONFORTI, N. y CHOWERS, I.: *Endocrinology*, **108**, 2302-2307, 1981.
25. TACHE, Y., DUCHARME, J. R., CHARPENET, G., HAOUR, F., SÁEZ, J. y COLLU, R.: *Acta Endocrinol.*, **93**, 168-174, 1980.
26. UHLIR, I., SEGGIE, J. y GROWN, G. M.: *Neuroendocrinology*, **14**, 351-355, 1974.
27. WITORSCH, R. J. y KITAY, J. I.: *Endocrinology*, **91**, 764-769, 1972.