

Received: 2013.06.04
Accepted: 2013.09.25
Published: 2013.12.11

Prolaktyna jako czynnik immunomodulujący w łuszczycowym zapaleniu stawów

Prolactin as an immunomodulatory factor in psoriatic arthritis

Izabela Kokot¹, Lilla Pawlik-Sobecka¹, Sylwia Płaczkowska¹, Agnieszka Piwowar²

¹Zakład Praktycznej Nauki Zawodu Analityka, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

²Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Streszczenie

Prolaktyna (PRL) jest hormonem syntetyzowanym i wydzielanym przez komórki laktotropowe przedniego płata przysadki mózgowej. Obserwuje się również pozaprzysadkowe wydzielanie hormonu, w tym przez komórki układu immunologicznego. Fizjologicznie PRL jest odpowiedzialna za laktogenezę i procesy z nią związane, ale odgrywa również istotną rolę w odpowiedzi immunologicznej wpływając na proliferację i różnicowanie wielu komórek układu immunologicznego, nadając jej status cytokiny. Biologiczne działanie hormonu jest uzależnione od połączenia prolaktyny ze swoistym receptorem PRL-R i aktywacji czynników transkrypcyjnych genów docelowych. Dla limfocytów T stymulowanych PRL jest nim głównie czynnik regulujący interferonu (IRF-1), nadając prolaktynie możliwość regulowania odpowiedzi immunologicznej.

Dane literaturowe wskazują, że hiperprolaktynemia (HPRL) jest jednym z istotnych czynników w patogenezie i przebiegu chorób o podłożu autoimmunologicznym, takich jak toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, twardzina układowa, czy zespół Sjögrena. HPRL diagnozowana jest u prawie jednej trzeciej chorych. Natomiast pojedyncze dane wskazują na taką zależność również u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), którego etiopatogeneza oraz progresja nie są do końca wyjaśnione, a diagnostyka znacznie utrudniona.

Wskazywany jest wyraźny związek HPRL z przebiegiem oraz aktywnością ŁZS. Ponadto interesującym wydaje się to, iż niezależnie od stężenia PRL w surowicy pacjentów z ŁZS, podanie bromokryptyny – leku obniżającego stężenie hormonu, obserwuje się łagodzenie objawów stawowych oraz skórnych, przekładających się na poprawę obrazu klinicznego choroby, co jest obiecującym elementem alternatywnego leczenia ŁZS. Jednak wpływ PRL na patogenezę oraz nasilenie objawów łuszczycowego zapalenia stawów nie jest jeszcze do końca poznany, a dalsze badania umożliwią jej zastosowanie w diagnostyce ŁZS i/lub prognozowaniu zmian przebiegu choroby.

Słowa kluczowe:

prolaktyna • łuszczycowe zapalenie stawów • choroby autoimmunologiczne

Summary

Prolactin (PRL) is a hormone synthesized and secreted by lactotroph cells in the anterior pituitary gland. There is also extrapituitary hormone secretion by many cells, including cells of the immune system. In physiological conditions PRL is responsible for lactogenesis and other processes associated with it. PRL plays a significant role during the immune response as a cytokine, affecting proliferation and differentiation of many immune system cells. The biological effect of the hormone depends on binding with the specific prolactin receptor PRL-R, and activation of the transcription factors of targeted genes. For T lymphocyte stimulated

| | |
|-----------------------|--|
| | <p>PRL, that factor is mainly the interferon regulatory factor (IRF-1), which gives the possibility of adjusting the prolactin immune response.</p> <p>Literature data indicate that hyperprolactinemia (HPRL) is one of the important factors in the pathogenesis and course of autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, systemic sclerosis and Sjogren's syndrome. HPRL is diagnosed in nearly one-third of these patients. However, only a few data indicate the role of prolactin in psoriatic arthritis (PsA), whose etiology and disease progression are not fully elucidated, and the diagnosis is very difficult.</p> <p>Currently there is indicated a pronounced connection between the course of HPRL and activity of PsA. It seems also to be interesting that, regardless of the PRL levels in serum of patients with PsA, administration of bromocriptine – drug-lowering hormone – improves joint and skin symptoms, which indicates a decrease in disease activity, and is a promising way of alternative therapy for psoriatic arthritis. However, the effect of PRL on the pathogenesis and the severity of psoriatic arthritis has not yet been fully understood and further research will provide a possibility to assess the prognostic and diagnostic significance of prolactin in patients with PsA.</p> |
| Key words: | prolactin • psoriatic arthritis • autoimmune diseases |
| Full-text PDF: | http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1079893 |
| Word count: | 3075 |
| Tables: | – |
| Figures: | – |
| References: | 44 |

Adres autorki: mgr Izabela Kokot, Zakład Praktycznej Nauki Zawodu Analityka, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Grunwaldzka 2, 50-355 Wrocław; e-mail: izabela.kokot@umed.wroc.pl

Wykaz skrótów: **ANA** – przeciwciała antyjądrowe (anti-nuclear antibodies), **HPRL** – hiperprolaktynemia (hyperprolactinemia), **IFN-γ** – interferon γ (interferon), **IL** – interleukina (interleukin), **IRF-1** – czynnik regulujący interferonu (interferon regulatory factor-1), **JAK** - kinaza tyrozynowa typu Janus (Janus-activated kinase), **ŁZS** – łuszczycowe zapalenie stawów (psoriatic arthritis), **MAP** - białko aktywowane mitogenem (mitogen-activated protein), **PRFs** – czynniki pobudzające uwalnianie prolaktyny (prolactin releasing factors), **PRL** – prolaktyna (prolactin), **PRL-R** – receptor prolaktyny (prolactin receptor), **PrRP** – peptydy uwalniające prolaktynę (prolactin releasing peptides), **SOCS** - inhibitor przekaźnictwa sygnału cytokin (suppressors of cytokine signaling), **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworów α (tumor necrosis factor-α), **STAT** – przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji (signal transducer and activator of transcription).

WPROWADZENIE

Prolaktyna (prolactin, PRL) jest hormonem syntetyzowanym i wydzielanym przez komórki przedniego płata przysadki mózgowej. W mniejszym stopniu obserwuje się sekrecję PRL przez inne organy i komórki, zwłaszcza limfocyty. Podstawową funkcją hormonu jest udział w laktoogenezie i innych procesach z nią związanych. Prolaktyna wykazuje plejotropowe działanie na organizm ludzki, pełniąc równocześnie wiele funkcji biologicznych [11].

W ciągu ostatnich kilkunastu lat zwrócono szczególną uwagę na immunomodulującą rolę prolaktyny i jej wpływ na etiopatogenezę chorób autoimmunologicznych. Prolaktyna wydaje się czynnikiem wpływającym na indukcję, rozwój oraz nasilenie stopnia zaawansowania takich

chorób jak: reumatoidalne zapalenie stawów, twardzi- na układowa, toczeń rumieniowaty układowy, czy zespół Sjögrena [23,25,34]. Dostępnych jest stosunkowo niewiele badań dotyczących znaczenia prolaktyny w rozwoju oraz stopniu aktywności łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS), a choroba ta wydaje się coraz częstszym problemem społecznym. Dostępne dane wskazują, że prawie u jednej trzeciej pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów obserwuje się podwyższone stężenie prolaktyny w surowicy, a zastosowanie bromokryptyny (agonisty dopaminy) do terapii wiąże się ze znaczną poprawą stanu klinicznego chorych z równoczesnym obniżeniem stopnia aktywności choroby, co wskazuje na istotną rolę prolaktyny w przebiegu ŁZS [23].

PROLAKTYNA

Pierwsze doniesienia na temat substancji wydzielanej przez komórki przysadki mózgowej inicjującej rozwój gruczołu piersiowego pojawiły się w 1928 roku [37]. Dopiero pięć lat później została dokładnie opisana i nazwana przez Riddle'a i wsp. prolaktyną, od jej głównej funkcji, którą pełni w procesach związanych z laktogenezą [29]. Dotąd wyodrębniono ponad 300 biologicznych funkcji prolaktyny, które można sklasyfikować w pięciu kategoriach czynnościowych: reprodukcyjną, endokrynologiczną i metaboliczną, regulującą równowagę wodno-elektrolitową, wzrost i rozwój mózgu oraz immunomodulującą [6,17].

Prolaktyna jest hormonem polipeptydowym syntetyzowanym i wydzielanym przez komórki kwasochłonne przedniego płata przysadki mózgowej. W mniejszym stopniu obserwuje się jej syntezę przez neurony, komórki śródbłonka naczyń, gruczołu krokowego, skóry, a także komórki układu immunologicznego, głównie limfocyty T [34]. Prolaktyna syntetyzowana poza przysadką mózgową, może pełnić swoje funkcje jako hormon w klasycznym szlaku endokrynologicznym, ale także działać jako czynnik wzrostu, neuroprzebieżnik, czy immunomodulator w sposób auto- i parakryny. Istnienie tych mechanizmów umożliwia aktywność wielu funkcji biologicznych prolaktyny, bez wzrostu stężenia krążącego hormonu w krwi [1,11].

W warunkach fizjologicznych, w surowicy ludzkiej prolaktyna występuje w trzech izoformach. Najwyższy procentowy udział ma postać monomeryczna, tzw. little - o masie cząsteczkowej 23 kDa, zbudowana ze 199 aminokwasów, która stanowi 85-95% całej puli krążącej prolaktyny. Jest to podstawowa postać prolaktyny, wykazująca najwyższą aktywność biologiczną oraz immunoreaktywność, co wykorzystywane jest w ilościowych metodach immunoenzymatycznych. Druga izoforma to dimery o masie cząsteczkowej 50-60 kDa - tzw. forma big (B-PRL), stanowiąca około 8% całej puli prolaktyny występującej w surowicy zdrowych osób. Ostatnia postać, tzw. big-big (BB-PRL), ma największą masę cząsteczkową spośród wszystkich izoform - powyżej 100 kDa i fizjologicznie stanowi prawie 1% krążącej prolaktyny. W 1985 roku Jackson i wsp. wprowadzili nowe określenie na tę postać - makroprolaktyna [15], która jest wielcząsteczkowym kompleksem zbudowanym z monomerycznej prolaktyny oraz immunoglobuliny, głównie klasy IgG. Cechuje się niewielką aktywnością biologiczną, związaną z utrudnionym dostępem do receptorów prolaktynowych, przy czym nadal pozostaje immunoreaktywna, dając pozytywną reakcję w testach laboratoryjnych, co zafałszowuje diagnostyczne znaczenie wyniku [18,19,27].

Wydzielanie prolaktyny podlega systemowi podwójnej regulacji, składającej się z czynników hamujących jak i stymulujących syntezę i wydzielanie hormonu. Najważniejszym czynnikiem regulującym wydzielanie prolaktyny jest neuroprzebieżnik - dopamina, która poprzez wiązanie się ze swoistymi receptorami dopaminowymi typu 2 (D2) w przysadce mózgowej, hamuje wydzielanie PRL [26,27]. Ponadto na poziomie podwzgórza wydzielanie prolak-

tyny regulują niektóre substancje: neuroprzebieżniki, neuromodulatory czy neuropeptydy. Zostały one sklasyfikowane jako peptydy uwalniające prolaktynę PrRP (prolactin releasing peptides). Czynniki mające bezpośredni wpływ na komórki laktotropowe przysadki określane są jako PRFs (prolactin releasing factors). Wśród PRFs wyróżnia się czynniki stymulujące wydzielanie PRL w obecności dopaminy (tyreoliberyna) oraz stymulujące wydzielanie PRL w przypadku braku fizjologicznego działania dopaminy (wazoaktywny peptyd jelitowy, oksytocyna) [33].

Działanie prolaktyny uzależnione jest od połączenia ze swoistym receptorem prolaktynowym PRL-R, należącym do klasy 1 nadrodziny receptorów cytokinowych [1,11]. Jest umiejscowiony w błonie komórkowej i składa się z: pojedynczej hydrofobowej domeny transbłonowej, która „dzieli” receptor na część zewnątrzkomórkową wiążącą ligand oraz domenę wewnątrzkomórkową, odpowiedzialną za przekazywanie sygnału do wnętrza komórki [6]. W zależności od długości domeny wewnątrzkomórkowej u ludzi wyodrębniono trzy izoformy receptora PRL-R: krótką (288aa), pośrednią (376aa) i długą (598aa) [1]. U ludzi jedynie długa izoforma receptora wykazuje pełną aktywność w przekazywaniu sygnału transdukcijnego [1,44].

Po przyłączeniu prolaktyny do PRL-R, receptor ulega dimeryzacji i aktywacji, w wyniku której dochodzi do uruchomienia kaskady reakcji szlaku białek JAK2/STAT, będącego główną ścieżką sygnałową. W pierwszej kolejności poprzez fosforylację domen wewnątrzkomórkowych receptora, aktywacji ulega kinaza tyrozynowa typu Janus, JAK2 (Janus-activated kinase), która inicjuje fosforylację tyrozyny na długiej izoformie, będącej miejscem wiązania białek STAT (signal transducer and activator of transcription). Są to wtórne przebieżniki sygnału i aktywatory transkrypcji - głównie STAT5a i STAT5b, w mniejszym stopniu STAT3 i STAT1. Ufosforylowane białko STAT oddysocjuje następnie od receptora i w postaci homo- lub heterodimerów przechodzi do jądra komórkowego aktywując specyficzne sekwencje w regionach promotorów genów w celu pobudzenia ich transkrypcji. Jednym z takich produktów pobudzenia genów jest czynnik regulujący interferonu IRF-1 (interferon regulatory factor-1) oraz inhibitor przebieżnictwa sygnału cytokin SOCS (suppressors of cytokine signaling), odgrywające istotną rolę w mechanizmie działania prolaktyny wynikającego z aktywacji receptora PRL-R [6,11].

Jednocześnie ze ścieżką sygnałową JAK2/STAT, uruchomiona jest niezależna ścieżka kinazowa Ras/Raf/MAP, w której dochodzi do aktywacji białka MAP - białka aktywowanego mitogenem (mitogen-activated protein). Ufosforylowane tyrozyny wewnątrzkomórkowej domeny PRL-R stają się miejscem przyczepu białek adaptorowych Shc/Grb2/SOS, będących elementem łączącym receptor z kaskadą kinaz Ras/Raf/MAP. Aktywacja tej kaskady jest niezbędna do właściwego kształtowania odpowiedzi immunologicznej [11].

HIPERPROLAKTYNEMIA

Stan, w którym obserwuje się stały lub okresowy wzrost stężenia prolaktyny w surowicy krwi powyżej górnej wartości przedziału referencyjnego, nazywany jest hiperprolaktynemią (HPRL). U zdrowych osób stężenie prolaktyny nie przekracza 20 ng/ml w przypadku kobiet i 15 ng/ml u mężczyzn [28]. Diagnostowanie hiperprolaktynemii opiera się na dwukrotnym oznaczeniu podwyższonego stężenia prolaktyny w rutynowym teście diagnostycznym. Krew, ze względu na rytm dobowy, powinno się pobierać w godzinach porannych, na czczo, z maksymalnym ograniczeniem stresu związanego z zabiegiem [18,27,28].

Hiperprolaktynemia jest jednym z najczęstszych zaburzeń endokrynologicznych, ze znaczną prevalencją wśród kobiet niż mężczyzn. Wyróżniono trzy podstawowe przyczyny pojawienia się hiperprolaktynemii: fizjologiczne, patologiczne oraz farmakologiczne. Wśród czynników fizjologicznych wymienia się ciążę, karmienie piersią, a także wysiłek fizyczny, spożycie posiłku, stres oraz sen. Najczęstszą przyczyną patologiczną HPRL są gruczolaki przysadki - *prolactinoma*. Obserwowana jest również w niedoczynności tarczycy, zespole policystycznych jajników, niewydolności nerek i wątroby, zespole pustego siodła, oponiakach, glejakach, sarkoidozie, zespole Cushinga, akromegalii, półpaścu, urazach klatki piersiowej czy procesach zapalnych toczących się w jej obrębie oraz chorobach autoimmunologicznych. Czynniki farmakologiczne wywołujące hiperprolaktynemię to głównie substancje interferujące z dopaminą, do których zalicza się neuroleptyki, leki przeciwdepresyjne, przeciwwymiotne i poprawiające perystaltykę jelit, leki przeciwhistaminowe, hormonalne, opiaty oraz leki hipotensyjne zawierające metyldopę, rezerpinę czy klonidynę [11,18,27,40].

Wysokie stężenie prolaktyny, a nie tło etiopatogenetyczne hiperprolaktynemii jest przyczyną wystąpienia swoistych objawów. U kobiet najczęściej obserwuje się zaburzenia cyklu menstruacyjnego, cykle bezowulacyjne prowadzące do niepłodności oraz wtórny brak miesiączki. Stopień nasilenia objawów uzależniony jest od stężenia prolaktyny w surowicy. Dochodzi również do wzrostu stężenia androgenów pochodzenia nadnerczowego, odpowiedzialnych za nadmierne i nieprawidłowe owłosienie, a także zmiany o typie trądzikowym. HPRL jest również przyczyną hipogonadyzmu hipogonadotropowego, który w konsekwencji może prowadzić do osteopenii lub osteoporozy [18,40]. Wśród innych zaburzeń najczęściej wymienia się mlekotok, mastopatię włóknisto-torbielowatą, miastalgie, wzrost masy ciała, skłonność do obrzęków, nadpobudliwość, depresję oraz reakcje lękowe. U kobiet rzadko dochodzi do zaburzeń seksualnych, z kolei u mężczyzn obniżone libido czy problemy z erekcją są głównymi problemami związanymi z hiperprolaktynemią. Ponadto u mężczyzn obserwuje się oligozoospermie, spadek ruchliwości plemników, zmniejszoną objętość ejakulatu, hipotrofię jąder, tendencję do otyłości i depresji. Ginekomastia i mlekotok są dość rzadkimi objawami hiperprolaktynemii u mężczyzn [40].

Leczenie pacjentów z hiperprolaktynemią uzależnione jest od źródła pochodzenia zaburzenia hormonalnego, często wymaga leczenia przyczynowego. W przypadku guzów przysadki mózgowej o typie *prolactinoma* stosuje się leczenie operacyjne z radioterapią. Jednak najczęstsza jest metoda farmakologiczna z zastosowaniem agonistów dopaminy, np. bromokryptyny, kabergoliny, chinagolidu czy pergolidu [40].

PROLAKTYNA JAKO CZYNNIK IMMUNOMODULACYJNY

Prolaktyna jest czynnikiem regulującym funkcje komórkowe, do których należą proliferacja, różnicowanie, angiogeneza oraz ochrona przed apoptozą i rozwojem stanu zapalnego [16,24,41]. Jej aktywność biologiczna jest zależna od przyłączenia do swoistych receptorów PRL-R, rozmieszczonych na większości komórek organizmu, w tym również na komórkach układu immunologicznego, np.: komórkach pnia, limfocytach T i B, monocytach, neutrofilach, komórkach NK oraz komórkach nabłonkowych grasicy [26,41].

Wiązanie prolaktyny z receptorem PRL-R, poprzez szlak sygnałowy JAK2/STAT w komórkach układu immunologicznego, stymuluje ekspresję czynnika regulującego interferonu, co przekłada się na stymulację transkrypcji interferonu γ (IFN- γ). Prolaktyna bierze udział w regulacji wydzielania IRF-1, który jest ważnym czynnikiem immunologicznym pośredniczącym m.in. w odpowiedzi antywirusowej i antybakteryjnej, w odpowiedzi immunologicznej limfocytów T-pomocniczych 1 (Th-1), działaniu makrofagów i komórek dendrytycznych, różnicowaniu komórek NK, progresji cyklu komórkowego oraz apoptozie [6]. Aktywacja szlaku białkowego JAK2/STAT w limfocytach T, wynikająca z biologicznego działania prolaktyny, indukuje syntezę oraz wydzielanie wielu cytokin, w tym: IL-1,-4,-5,-6,-10, IFN- α [41].

Prolaktyna odgrywa istotną rolę w odpowiedzi immunologicznej, zarówno wrodzonej jak i nabytej. Hormon reguluje dojrzewanie tymocytów CD4⁺CD8⁻ do komórek CD4⁺CD8⁺ poprzez ekspresję receptorów IL-2 [34]. Rozpuszczalny receptor IL-2 (sIL-2R) jest markerem stopnia aktywacji limfocytów. Wykazano, że podanie prolaktyny do kultur jednojądrzastych komórek krwi obwodowej (PBMC) pacjentów z twardziną układową, powoduje wzrost syntezy i wydzielania IL-2R, co sugeruje, iż hormon nasila aktywność immunologiczną limfocytów, a zaawansowanie tej choroby może ściśle zależeć od stopnia hiperprolaktynemii [4].

Prolaktyna wpływa również na wzrost wytwarzania immunoglobulin, co może mieć podstawowe znaczenie w rozwoju autoimmunizacji [25]. U pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym zaobserwowano, że prolaktyna przy wartościach stężeń <20 ng/ml silniej indukuje syntezę przeciwciał klasy IgG niż przy wartościach sięgających 100 ng/ml, co świadczy o dużej wrażliwości komórek na PRL [26]. U osób z hiperprolaktynemią zaobserwowano także liczne autoprzeciwciała, m.in.: antytarczycowe, antyjądrowe przeciwciała ANA (anti-nuclear antibodies),

antykaroliolinowe, anty-dsDNA, anty-PRL [25,34]. Prolaktyna bierze również udział w osłabianiu apoptozy przejściowych limfocytów B, co może być szczególnie istotne w przełamaniu własnej tolerancji immunologicznej komórek B, prowadząc do autoimmunizacji [12,20,34]. Wykazano również korelację między stężeniem PRL, a liczbą limfocytów B i T CD4⁺. Ponadto, wysokie stężenie prolaktyny w surowicy krwi zaburza mechanizm powstawania tolerancji immunologicznej limfocytów B przez osłabienie receptorów komórek B pośredniczących w delecji klonalnej oraz obniżenie progu aktywacyjnego wspomnianych komórek, tym samym promując proces autoimmunizacji [32,34]. W warunkach *in vitro*, podanie prolaktyny do kultur makrofagów związane było ze wzrostem syntezy tlenu azotu (NO) oraz IL-1. Po stymulacji tych komórek lipopolisacharydami wraz z PRL, synteza IL-1 oraz NO została addytywnie wzmożona [21].

ŁUSZCZYCOWE ZAPALENIE STAWÓW

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) jest przewlekłą chorobą zapalną należącą do spondyloartropatii, która zazwyczaj jest seronegatywna (w surowicy krwi nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego) [7]. Diagnozowana jest głównie między 30 a 50 rokiem życia, z równą częstością występowania u mężczyzn i kobiet, choć pojawiają się doniesienia, w których ŁZS częściej obserwuje się u mężczyzn niż kobiet, w stosunku 2,1:1-5,5:1. W badaniach epidemiologicznych potwierdzono zależność między łuszczycą, a występowaniem łuszczycowego zapalenia stawów [5,7]. Szacuje się, że u 60% chorych na łuszczycę, zmiany skórne poprzedzają zmiany stawowe, z kolei u około 20% zmiany stawowe są pierwszym objawem, a w około 20% przypadków zmiany stawowe i skórne pojawiają się jednocześnie [38].

W populacji osób zdrowych prewalencja ŁZS oceniana jest na 0,05-0,24%, natomiast wśród chorych na łuszczycę u 6-42% rozwija się łuszczycowe zapalenie stawów. Patogeneza ŁZS nie jest do końca poznana i wskazywane jest raczej złożone wieloczynnikowe podłoże choroby [3,7]. Wśród czynników etiologicznych przyczyniających się i wpływających na rozwój ŁZS wymienia się czynniki genetyczne, infekcyjne, urazy, stres, leki oraz używki. U osób z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdza się obecność genów z układu HLA: HLA-B27, HLA-DR7, HLA-B17, HLA-Cw6, HLA-DR4. Wykazano, że prawie połowa pacjentów z ŁZS jest obciążona wywiadem rodzinnym w kierunku łuszczycy lub łuszczycowego zapalenia stawów [5,7]. Wśród czynników infekcyjnych najbardziej patogromomiczne wydają się bakterie Gram-ujemne oraz retrowirusy. Z kolei ciąża oraz stosowanie steroidów u osób chorych na łuszczycę są dodatkowymi czynnikami przyczyniającymi się do rozwoju ŁZS [7].

W obrazie klinicznym chorych na łuszczycowe zapalenie stawów obserwuje się zapalenie jednego lub wielu stawów obwodowych, ponadto może wystąpić zapalenie błony maziowej, liczne nadżerki kostne oraz osteoliza (głównie paliczek dalszych), a także zmiany łuszczycowe na

skórze. Wiele z tych objawów jest następstwem autoimmunologicznej reakcji zapalnej. Cechą charakterystyczną w ŁZS są tzw. palce kiełbaskowate (obecne u około 30% pacjentów) oraz patologiczny remodeling kości, z jednoczesną resorpcją i nieprawidłową proliferacją tkanki kostnej. Łuszczycowe zapalenie stawów cechuje sinusoidalny przebieg z zaostrzeniami i remisjami choroby [5,7,22]. U pacjentów z ŁZS w obrębie zajętego stawu zaobserwowano wzrost unaczynienia, przerost synowocytów i naciek komórek zapalnych. Nasilony proces zapalny jest również źródłem aktywacji oraz proliferacji skórnych fibroblastów, prowadząc do nadmiernego włóknienia tkanek i odczynów zapalnych w obrębie okostnej. W wyniku rozległego zapalenia błony maziowej stawów i nadżerek chrząstki stawowej, dochodzi do zniszczenia stawów [3].

Objawy łuszczycowego zapalenia stawów są bardzo zróżnicowane i raczej nieswoiste, dlatego wyróżniono pięć postaci ŁZS: z asymetrycznym zajęciem niewielkiej liczby stawów, symetryczną postacią wielostawową, postacią z zajęciem stawów międzypaliczkowych dalszych, postacią osiową (z zajęciem kręgosłupa) oraz postacią okaleczającą [5]. W praktyce klinicznej trudno jest zastosować ten podział, gdyż granice między poszczególnymi postaciami choroby są dość labilne, a wraz z postępem ŁZS, rośnie liczba zajętych stawów, co przekłada się na symetrię chorobowo zmienionych stawów. Kolejną trudność stanowi zdiagnozowanie postaci wielostawowej ŁZS, gdyż klinicznie przypomina RZS [3,30,42]. Obecnie w rozpoznawaniu łuszczycowego zapalenia stawów najbardziej przydatne wydają się kryteria przedstawione przez Fournier'a i wsp., którzy zaproponowali osiem kryteriów diagnostycznych, każdemu przypisując odpowiednią liczbę punktów [10,38]. W 2006 roku grupa badawcza CASPAR (the classification of psoriatic arthritis) ustanowiła dokładniejsze kryteria rozpoznawania łuszczycowego zapalenia stawów, umożliwiające diagnozę ŁZS nawet u pacjentów bez łuszczycy i z obecnym czynnikiem reumatologicznym w surowicy krwi. Czułość i swoistość metody sięga prawie 100%, lecz nie może być stosowana do diagnozowania pozostałych spondyloartropatii [39].

Skomplikowana diagnostyka oraz brak charakterystycznego biomarkera laboratoryjnego różnicującego łuszczycowe zapalenie stawów od innych chorób reumatologicznych, skłania badaczy do podejmowania prób określenia czynnika świadczącego o rozwoju i stopniu aktywności choroby, będącego jednocześnie predyktorem skuteczności zastosowanego leczenia. Takim znanym parametrem w nowym ujęciu diagnostycznym w łuszczycowym zapaleniu stawów wydaje się prolaktyna.

PROLAKTYNA W ŁUSZCZYCOWYM ZAPALENIU STAWÓW

Wiedza na temat znaczenia prolaktyny w chorobach reumatologicznych i autoimmunologicznych na przestrzeni ostatnich 15-20 lat stale wzrasta. Pojawia się wiele prac, w których zwraca się szczególną uwagę na związek między patogenezą oraz stopniem zaawansowania chorób autoimmunologicznych, takich jak toczeń rumieniowaty układo-

wy, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjögrena czy twardzina układowa, a stężeniem prolaktyny [23,25,34]. Jednak mimo tak dużego zainteresowania tym problemem badawczym, istnieje niewiele publikacji dotyczących roli prolaktyny w rozwoju łuszczycowego zapalenia stawów, a pierwsze doniesienia pochodzą z lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku. Prace oryginalne opierają się głównie na opisie pojedynczych przypadków lub grup badanych liczących jedynie kilkanaście osób z ŁZS [2,8,9,23,43].

Z danych literaturowych wynika, że jedna trzecia pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów wykazuje podwyższone stężenie prolaktyny w surowicy krwi [31]. Potwierdzają to również nasze wstępne, niepublikowane wyniki badań. Przypuszcza się, że prolaktyna jest jednym z czynników indukujących oraz nasilających rozwój ŁZS [23]. Hipotezę tą dodatkowo potwierdzają badania, w których 35 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, opornych na standardowe leczenie reumatologiczne, poddawano terapii bromokryptyną. U 77% osób zaobserwowano znaczną poprawę, w tym 34% wykazywało całkowitą remisję choroby, a 43% chorych łagodzenie objawów stawowych [43]. Równie zachęcające wyniki badań uzyskali Eulry i wsp., którzy zastosowali leczenie bromokryptyną u pacjentów z ŁZS z prawidłowym stężeniem prolaktyny w surowicy krwi. Znamienna poprawa stanu klinicznego pacjentów wynikała najprawdopodobniej z wewnątrzkomórkowego działania przeciwzapalnego bromokryptyny, niezależnego od ogólnoustrojowego działania antyprolaktynowego [8,9]. Buskila i wsp. opisali przypadek kobiety chorej na łuszczycowe zapalenie stawów, leczonej wyłącznie bromokryptyną ze względu na pierwotną niepłodność wywołaną hiperprolaktynemią. U pacjentki nastąpiła istotna poprawa związana ze zmniejszeniem objawów stawowych i skórnych, wywołanych ŁZS [2].

Interesujące wydają się również badania, w których wykazano, że chorzy z łuszczycą cechowali się wyższym średnim stężeniem prolaktyny niż pacjenci z atopowym zapaleniem skóry. Wskazuje to na związek między prolaktyną a hiperproliferacją keratynocytów [13]. Ponadto Girolomoni i wsp. zaobserwowali, że w warunkach *in vivo* stężenie prolaktyny w zakresach fizjologicznych pobudzało wzrost, a *in vitro* nasilało proliferację limfocytów i keratynocytów, nawet w przypadku nieobecności naskórkowego czynnika wzrostu i hydrokortyzonu, ale w obecności insuliny [14].

W rozwoju łuszczycowego zapalenia stawów duże znaczenie przypisuje się stresowi, który, jak wspomniano wcześniej, jednocześnie jest wymieniany jako jedna z przyczyn HPRL. Rovensky i wsp. w grupie 15 pacjentów z ŁZS oraz 18 osób zdrowych wywołali indukowany insuliną ogólnoustrojowy stres hipoglikemiczny. Oznaczone stężenia prolaktyny w surowicy krwi przed rozpoczęciem badania były porównywalne u wszystkich osób, niezależnie od grupy - chorej czy zdrowej, i mieściły się w zakresie wartości fizjologicznych. Stres spowodował znamienne wzrost stężenia prolaktyny w porównaniu do wartości wyjściowych w obu grupach, choć u pacjentów z ŁZS zaobserwowano słabszy przyrost ilości prolaktyny w porównaniu do grupy kon-

trolnej. Autorzy nie wykazali istotnej statystycznie różnicy w średnim stężeniu prolaktyny między grupami [31].

Stolfa i wsp. podjęli próbę oceny roli genu odpowiedzialnego za pozaprzysadkową syntezę prolaktyny w rozwoju łuszczycowego zapalenia stawów. Badania przeprowadzono w grupie 83 chorych z ŁZS oraz u 123 osób zdrowych. Jednak częstość genotypów i częstość alleli w obrębie polimorfizmu w obszarze promotora genu prolaktyny 1149G/T u pacjentów z ŁZS były porównywalne do grupy kontrolnej [36]. W toczeniu rumieniowatym układowym wykazano natomiast wyższą częstość allelu G w obszarze 1149G/T, który może być czynnikiem ryzyka rozwoju i progresji tej choroby [35].

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów obserwuje się bogate unaczynienie tkanki stawowej, w której obecne są makrofagi wrażliwe na działanie prolaktyny nasilającej miejscowy stan zapalny. Prolaktyna jest jednym z czynników wpływających na miejscową angiogenezę. Ponadto w płynie stawowym pacjentów z ŁZS obserwuje się wysokie stężenie cytokin: TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 oraz IL-10, których synteza jest również indukowana przez PRL [7,11].

PODSUMOWANIE

Prolaktyna, poza swoją nadrzędną funkcją regulacji procesu laktogenezy, w istotny sposób wpływa na układ immunologiczny, co związane jest z jej aktywnością biologiczną, uzależnioną od połączenia ze swoistymi receptorami PRL-R. Receptory te ze względu na umiejscowienie w błonie wielu komórek, m.in. komórkach pnia, limfocytach T i B, komórkach NK, monocytach, makrofagach, neutrofilach, komórkach nabłonkowych grasicy, dają jej możliwość wielokierunkowego działania. Tak więc PRL będąc elementem sieci immunoneuroendokrynej, odgrywa główną rolę w humoralnej i komórkowej odpowiedzi immunologicznej, zarówno w stanach fizjologicznych jak i patologicznych.

W ostatnich 15-20 latach wykazano, że prolaktyna poprzez swoje receptory wykazuje działanie immunomodulujące w chorobach autoimmunologicznych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa czy zespół Sjögrena. W przypadku łuszczycowego zapalenia stawów nieliczne doniesienia naukowe na temat udziału prolaktyny w etiopatogenezie choroby dotyczą głównie opisu przypadków, wskazując na związek hiperprolaktynemii z przebiegiem i stopniem nasilenia choroby. Uwagę zwraca natomiast to, iż zastosowanie u pacjentów z ŁZS leku obniżającego stężenie prolaktyny – bromokryptyny, wydaje się skuteczną terapią wspomagającą podstawowe leczenie, dając pozytywne rezultaty, zwłaszcza u pacjentów z postacią oporną na leczenie.

W oparciu o przedstawione dane, uzasadnionym wydaje się prowadzenie dalszych, szczegółowych badań dotyczących roli prolaktyny w rozwoju łuszczycowego zapalenia stawów i wpływu hormonu na stopień rozwoju choroby oraz możliwości zastosowania w prognozowaniu i/lub diagnostyce ŁZS.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Bole-Feysot C., Goffin V., Edery M., Binart N., Kelly P.A.: Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr. Rev.*, 1998; 19: 225-268
- [2] Buskila D., Sukenik S., Holcberg G., Horowitz J.: Improvement of psoriatic arthritis in a patient treated with bromocriptine for hyperprolactinemia. *J. Rheumatol.*, 1991; 18: 611-612
- [3] Chimenti M.S., Ballanti E., Perricone C., Cipriani P., Giacomelli R., Perricone R.: Immunomodulation in psoriatic arthritis: focus on cellular and molecular pathways. *Autoimmun. Rev.*, 2013; 12: 599-606
- [4] Czuwara-Ladykowska J., Sicinska J., Olszewska M., Uhrynowska-Tyszkiewicz I., Rudnicka L.: Prolactin synthesis by lymphocytes from patients with systemic sclerosis. *Biomed. Pharmacother.*, 2006; 60: 152-155
- [5] Dankiewicz-Fares I., Kolossa K., Kościelniak B., Jeka S.: Case report. Osteolytic lesions in the pelvis of the patient with an aggressive form of psoriatic arthritis. *Reumatologia*, 2012; 50: 57-60
- [6] De Bellis A., Bizzaro A., Bellastella A.: Role of prolactin in autoimmune diseases. *handbook of systemic autoimmune diseases. Endocrine manifestations of systemic autoimmune diseases*, t.9, red.: Walker S., Jara L.J. Elsevier B.V., 2008; 29-43
- [7] Duarte G.V., Faillace C., Freire de Carvalho J.: Psoriatic arthritis. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2012; 26: 147-156
- [8] Eulry F., Mayaudon H., Bauduceau B., Lechevalier D., Crozes P., Magnin J., Claude-Berthelot C.: Blood prolactin under the effect of protirelin in spondylarthropathies. Treatment trial of 4 cases of reactive arthritis and 2 cases of psoriatic arthritis with bromocriptine. *Ann. Med. Interne.*, 1996; 147: 15-19
- [9] Eulry F., Mayaudon H., Lechevalier D., Bauduceau B., Ariche L., Ouakil H., Crozes P., Magnin J.: Treatment of rheumatoid psoriasis with bromocriptine. *Presse. Med.*, 1995; 24: 1642-1644
- [10] Fournié B., Crognier L., Arnaud C., Zabraniecki L., Lascaux-Lefebvre V., Marc V., Ginesty E., Andrieu V., Dromer C., Fournié A.: Proposed classification criteria of psoriatic arthritis. A preliminary study in 260 patients. *Rev. Rhum. Engl. Ed.*, 1999; 66: 446-456
- [11] Freeman M.E., Kanyicska B., Lerant A., Nagy G.: Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol. Rev.*, 2000; 80: 1523-1631
- [12] Gadó K., Pállinger E., Kovács P., Takács E., Szilvási I., Tóth B.E., Nagy G., Domján G., Falus A.: Prolactin influences proliferation and apoptosis of a human IgE secreting myeloma cell line, U266. *Immunol. Lett.*, 2002; 82: 191-196
- [13] Giasuddin A.S., El-Sherif A.I., El-Ojali S.I.: Prolactin: does it have a role in the pathogenesis of psoriasis? *Dermatology*, 1998; 197: 119-122
- [14] Girolomoni G., Phillips J.T., Bergstresser P.R.: Prolactin stimulates proliferation of cultured human keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.*, 1993; 101: 275-279
- [15] Jackson R.D., Wortsman J., Malarkey W.B.: Macroprolactinemia presenting like a pituitary tumor. *Am. J. Med.*, 1985; 78: 346-350
- [16] Jara L.J., Lavallo C., Fraga A., Gómez-Sánchez C., Silveira L.H., Martínez-Osuna P., Germain B.F., Espinoza L.R.: Prolactin, immunoregulation, and autoimmune diseases. *Semin. Arthritis Rheum.*, 1991; 20: 273-284
- [17] Kambadur M., Jaecol L.: Prolactin and Angiogenesis: Biological implications of microheterogeneity. <http://www.intechopen.com/books/prolactin/prolactin-and-angiogenesis-biological-implications-of-microheterogeneity> (29.08.2013)
- [18] Kostrzak A., Męczekalski B.: Makroprolaktynemia. *Pol. Merk. Lek.*, 2010; 29: 47-49
- [19] Kostrzak A., Warenik-Szymankiewicz A., Męczekalski B.: Czy ocena aktywności biologicznej prolaktyny ma kluczowe znaczenie w diagnostyce hiperprolaktynemii? *Pol. Merk. Lek.*, 2010; 28: 359-361
- [20] Krumenacker J.S., Buckley D.J., Leff M.A., McCormack J.T., de Jong G., Gout P.W., Reed J.C., Miyashita T., Magnuson N.S., Buckley A.R.: Prolactin-regulated apoptosis of Nb2 lymphoma cells: pim-1, bcl-2, and bax expression. *Endocrine*, 1998; 9: 163-170
- [21] Kumar A., Singh S.M., Sodhi A.: Effect of prolactin on nitric oxide and interleukin-1 production of murine peritoneal macrophages: role of Ca²⁺ and protein kinase C. *Int. J. Immunopharmacol.*, 1997; 19: 129-133
- [22] Matuszewska A., Misterska-Skóra M., Wiland P.: Active psoriatic arthritis during pregnancy: challenges and limitations of pharmacotherapy. *Ann. Acad. Med. Stetin.*, 2010; 56, Suppl. 1: 45-47
- [23] McMurray R.W.: Bromocriptine in rheumatic and autoimmune diseases. *Semin. Arthritis. Rheum.*, 2001; 31: 21-32
- [24] Neidhart M.: Bromocriptine has little direct effect on murine lymphocytes, the immunomodulatory effect being mediated by the suppression of prolactin secretion. *Biomed. Pharmacother.*, 1997; 51: 118-125
- [25] Orbach H., Shoenfeld Y.: Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. *Autoimmun. Rev.*, 2007; 6: 537-542
- [26] Parada-Turska J., Targońska-Stępnik B., Majdan M.: Prolaktyna w układowych chorobach tkanki łącznej. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2006; 60: 278-285
- [27] Pawlik-Sobecka L., Nawrot L., Kokot I., Sylwia P., Małolepsza E., Majda F.: Hiperprolaktynemia – istotny problem w opiece farmaceutycznej, diagnostycznej i klinicznej. *Farm. Pol.*, 2013; 69: 79-85
- [28] Prabhakar V.K., Davis J.R.: Hyperprolactinaemia. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2008; 22: 341-353
- [29] Riddle O., Bates R.W., Dykshorn S.W.: The preparation, identification and assay of prolactin - a hormone of the anterior pituitary. *Am. J. Physiol.*, 1933; 105: 191-216
- [30] Ritchlin C.T., Kavanaugh A., Gladman D.D., Mease P.J., Helliwell P., Boehncke W.H., de Vlam K., Fiorentino D., Fitzgerald O., Gottlieb A.B., McHugh N.J., Nash P., Qureshi A.A., Soriano E.R., Taylor W.J.; Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009; 68: 1387-1394
- [31] Rovinsky J., Raffayova H., Imrich R., Radikova Z., Penesova A., Macho L., Lukac J., Matucci-Cerinic M., Vigas M.: Prolactin and growth hormone responses to hypoglycemia in patients with systemic sclerosis and psoriatic arthritis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2006; 1069: 145-148
- [32] Saha S., Gonzalez J., Rosenfeld G., Keiser H., Peeva E.: Prolactin alters the mechanisms of B cell tolerance induction. *Arthritis. Rheum.*, 2009; 60: 1743-1752
- [33] Samson W.K., Taylor M.M., Baker J.R.: Prolactin-releasing peptides. *Regul. Pept.*, 2003; 114: 1-5
- [34] Shelly S., Boaz M., Orbach H.: Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.*, 2012; 11: 465-470
- [35] Stevens A., Ray D.W., Worthington J., Davis J.R.: Polymorphisms of the human prolactin gene-implications for production of lymphocyte prolactin and systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2001; 10: 676-683
- [36] Stolfá J., Fojtková M., Cejková P., Cerná M., Sedová L., Dostál C.: Polymorphism of the prolactin extrapituitary promoter in psoriatic arthritis. *Rheumatol. Int.*, 2007; 27: 1095-1096
- [37] Stricker P., Grueter P.: Action du lobe antérieur de l'hypophyse sur la montée laiteuse. *C.R. Soc. Biol.*, 1928; 99: 1978-1980

[38] Świerkot J., Chlebicki A., Nowak B., Sokolik R., Wiland P., Szechiński J.: Skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i łuszczycowe zapalenie stawów na podstawie 16-tygodniowej obserwacji. *Reumatologia*, 2007; 45: 248-257

[39] Taylor W., Gladman D., Helliwell P., Mearns A., Mielants H., CASPAR Study Group.: Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis. Rheum.*, 2006; 54: 2665-2673

[40] Tkaczuk-Włach J., Sobstyl M., Chołubek-Robak D., Jakiel G.: Hip-erprolaktynemia. *Prz. Menopauz.*, 2009; 13: 112-115

[41] Vera-Lastra O., Jara L.J., Espinoza L.R.: Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.*, 2002; 1: 360-364

[42] Warwas M., Piwowar A.: Urinary cystatin C as a biomarker of renal tubular injury. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2011; 65: 562-568

[43] Weber G., Frey H.: Treatment of psoriatic arthritis with bromocriptine. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1987; 16: 388-389

[44] Wylot M., Laszczyńska M., Śluczanowska-Głąbowska S.: Receptory prolaktynowe u człowieka i różnych gatunków zwierząt. *Postępy Biol. Kom.*, 2003; 31: 749-761

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.