



La hormona prolactina es un regulador fino de la inflamación en la artritis¹

Carmen Clapp,² Georgina Ortiz³, José F. García-Rodrigo⁴

Resumen. La artritis reumatoide (AR) es tres veces más frecuente en mujeres que en hombres y su incidencia cambia en estados reproductivos caracterizados por niveles altos de la hormona prolactina. Sin embargo, la influencia de la prolactina en la AR es controversial, puesto que puede estimular o inhibir la inflamación articular. Nuestro estudio en modelos ex-

perimentales de AR reveló que las acciones opuestas de la prolactina dependen de su interacción con agentes inflamatorios en el ambiente articular, de modo que plantean la posibilidad de que este ajuste fino de la inflamación permita el desarrollo de terapias novedosas para el control de la AR.

Palabras clave: prolactina, vasoinhibina, artritis, inflamación, vascularización, citocinas proinflamatorias, proteasas

Contenido

La inflamación se presenta como una respuesta natural del organismo para controlar el daño ocasionado por agentes patógenos o lesiones internas, pero su exacerbación o persistencia puede conducir al desarrollo de discapacidad y, en

1 Proyecto PAPIIT IN202321: “Estudio sobre las acciones duales del eje prolactina/ vasoinhibina en la artritis inflamatoria”

2 Instituto de Neurobiología, Campus Juriquilla. clapp@unam.mx

3 Instituto de Neurobiología, Campus Juriquilla. mariageorginaortiza@gmail.com

4 Instituto de Neurobiología, Campus Juriquilla. jose.rodrigo.garcia93@gmail.com



casos extremos, incluso a la muerte. Tal es el caso de la artritis, un conjunto de enfermedades degenerativas caracterizadas por la inflamación dolorosa y discapacitante de las articulaciones que pueden progresar a una reacción generalizada capaz de deteriorar el funcionamiento de órganos vitales. Entre las artritis destaca por su prevalencia (1-2 %) la artritis reumatoide (AR), una enfermedad donde algunos elementos del sistema inmunitario invaden y destruyen tanto el cartílago como el hueso articular.

La AR afecta predominantemente a las mujeres, y su actividad se modifica en eventos reproductivos como el embarazo y la lactancia. Por ello, durante mucho tiempo se vinculó la AR con la prolactina, una hormona más abundante en las mujeres, cuyos niveles máximos se observan durante el embarazo y la lactancia, y que se muestra elevada en algunos pacientes con AR. Sin embargo, la influencia de la prolactina en la AR aún es controversial, debido a que no existe una relación clara entre sus niveles circulantes y la severidad del padecimiento. Por ejemplo, el embarazo puede propiciar la remisión de la AR, pero la lactancia puede aumentar su actividad. Además, se ha reportado que la prolactina tiene efectos sobre las células inmunes y los tejidos de la articulación, que potencialmente afectan la progresión de la AR tanto de manera negativa como positiva.

En estudios en nuestro laboratorio desarrollados a lo largo de la última década en modelos de AR en roedores, se demostró que el tratamiento con prolactina protege contra la inflamación y la destrucción de la articulación; sin embargo, de manera consistente con su influencia controversial en la AR humana, los resultados expuestos en esta nota mostraron que la prolactina puede tanto aminorar como aumentar la inflamación articular y que la dirección de su efecto depende de interacciones moleculares complejas en el ambiente inflamatorio.⁵

5 Esta nota se basa en los resultados de investigaciones previas: José Fernando García-Rodrigo, Georgina Ortiz, Oscar Fernando Martínez-Díaz, Janette Furuza-Carballeda, Xarubet Ruíz-Herrera, Fernando Macías, María G. Ledesma-Colunga, Gonzalo Martínez de la Escalera y Carmen Clapp, "Prolactin inhibits or stimulates the inflammatory response of joint tissues in a cytokine-dependent manner", *Endocrinology*, 164, 12 (2023): bqad156. <https://doi.org/10.1210/endo/bqad156>. Carmen Clapp, Carmen, Georgina Ortiz, José F. García-Rodrigo, María Guadalupe Ledesma-Colunga, Oscar F. Martínez-Díaz, Norma Adán y Gonzalo Martínez de la Escalera, "Dual roles of prolactin and vasoinhibin in inflammatory arthritis", *Frontiers in Endocrinology*, 13 (2022): 905756. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.905756>. Georgina Ortiz, María Guadalupe Ledesma-Colunga, Zhijian Wu, José F. García-Rodrigo, Norma Adán, Oscar F. Martínez-Díaz, Ericka A. de los Ríos, Fernando López-Barrera, Gonzalo Martínez de la Escalera y Carmen Clapp, "Vasoinhibin is generated and promotes inflammation in mild antigen-induced arthritis", *Endocrinology* 163, 5 (2022): bqaco36. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaco36>.

En la AR la acumulación de células inmunes y la proliferación y vascularización de la membrana sinovial (tejido intrarticular que tapiza la articulación) conllevan al desarrollo de un frente inflamatorio articular (denominado *pannus*) que degrada tanto al cartílago como al hueso a través de la producción de mediadores inflamatorios (citocinas), como la interleucina 1beta (IL-1beta) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNFalfa). La prolactina interactúa de manera diferente con ambas citocinas, y esta diferencia define si disminuye o aumenta el efecto inflamatorio de la IL-1beta y del TNFalfa in vitro sobre cultivos de células de la articulación (sinoviocitos), así como in vivo en la rodilla del ratón. La interacción diferencial ocurre en virtud de que mientras que la IL-1beta induce un incremento en la expresión del receptor de la prolactina en los tejidos articulares, el TNFalfa disminuye dicha expresión.

En este estudio reportamos que el incremento en la expresión del receptor de la prolactina se asocia con acciones antiinflamatorias de la hormona. La prolactina bloqueó la vía de señalización intracelular activada por la IL-1beta y redujo su efecto estimulante sobre la producción de mediadores inflamatorios, el crecimiento del tejido sinovial y la acumulación articular de células inmunes. Por el contrario, ante la disminución en la expresión del receptor por efecto del TNFalfa, la prolactina intensificó la activación de la señalización intracelular de esta citocina y aumentó su efecto facilitador de la producción de factores inflamatorios, del crecimiento del tejido sinovial y de la infiltración leucocitaria articular.

Dado que la unión con su receptor determina la respuesta hormonal, nuestro estudio nos permitió concluir que el efecto propio de la prolactina es el de reducir la inflamación en la artritis. De manera consistente con esta conclusión, en estudios anteriores habíamos observado que ratones desprovistos genéticamente del receptor de prolactina desarrollan una artritis más severa; sin embargo, la influencia de la prolactina en la artritis es aún más compleja. El hecho de que el tratamiento con prolactina aumente las acciones inflamatorias del TNFalfa, a pesar de que esta citocina disminuye la expresión de su receptor, implica que, bajo la influencia del TNFalfa, la prolactina promueve la inflamación por mecanismos independientes a su receptor canónico. A manera de hipótesis, planteamos como un mecanismo posible para explicar este efecto paradójico la conversión de la prolactina en vasoinhibina, un fragmento de esta hormona que promueve la inflamación articular e inhibe la formación de nuevos vasos sanguíneos, pues-

to que estas acciones ocurren de manera independiente de los receptores de la prolactina.

La vasoinhibina se genera por acción de diversas proteasas naturales, como las metaloproteasas de matriz, las cuales son blanco del TNF α y aumentan en la articulación artrítica. Razonamos que la disminución del receptor de la prolactina por efecto del TNF α conlleva al aumento en la disponibilidad de esta hormona para ser procesada en el ambiente articular por las metaloproteasas de matriz cuya actividad se incrementa en respuesta al TNF α . En apoyo a esta hipótesis, observamos la presencia de vasoinhibina en la circulación de ratones artríticos y mostramos la participación de las metaloproteasas de matriz articulares en su generación.

Sin embargo, al igual que la prolactina, la vasoinhibina ejerce acciones positivas y negativas sobre la artritis. La vasoinhibina reduce la inflamación articular, puesto que disminuye la vascularización de la membrana sinovial, necesaria para la formación del pannus, pero también favorece la inflamación al estimular la infiltración de células inmunes a la articulación y de promover la producción articular de óxido nítrico. En nuestro trabajo fuimos capaces de mostrar las acciones opuestas de la vasoinhibina en la artritis mediante la transferencia génica de la vasoinhibina con vectores virales en el modelo de artritis inducida por antígeno en el ratón.

En la artritis severa inducida por altas concentraciones de antígeno, la vasoinhibina reduce la inflamación articular a través de la inhibición de la vascularización sinovial; mientras que en condiciones de artritis leve, la vasoinhibina aumenta la hinchazón articular, la acumulación de células inmunes y la producción de agentes inflamatorios. La acción inflamatoria se constató también sobre sinoviocitos en cultivo donde la vasoinhibina estimuló la producción de niveles inflamatorios del óxido nítrico.

En conjunto, concluimos que tanto la prolactina como la vasoinhibina ejercen acciones protectoras sobre células de la articulación (sinoviocitos y células vasculares) que pueden tornarse negativas en función de interacciones diferenciales con citocinas proinflamatorias presentes en el ambiente articular. Estas observaciones muestran la complejidad de la acción hormonal y abren nuevas perspectivas para el análisis de los mecanismos subyacentes en la artritis.

Tradicionalmente considerada como una influencia negativa, ahora puede visualizarse a la prolactina como un regulador capaz de modular tanto al alza como a la baja el proceso inflamatorio, dependiendo de las condiciones del entorno articular, el cual determina tanto las acciones propias de la prolactina, vía

su receptor canónico, como su conversión hacia vasoinhibina, con lo que refuerza o contrarresta la influencia de la prolactina en la artritis. El gran reto para los estudios futuros es comprender cuándo y cómo se activa el sistema prolactina/vasoinhibina y cuándo y cómo estas hormonas interactúan para regular la inflamación articular.

Las acciones opuestas sobre la inflamación ilustran la complejidad del balance de la respuesta inflamatoria, que requiere de ambos tipos de efectos para poder limitar el avance de las infecciones o agresiones internas y para frenar las consecuencias destructivas de una inflamación nociva. Como parece ocurrir con la prolactina y la vasoinhibina, se conoce que agentes clásicamente considerados como proinflamatorios (como el TNF α , las interleucinas 2 y 6, y el interferón gamma) también pueden reducir la inflamación, y que agentes inmunosupresores convencionales (como el cortisol, la interleucina 6 y el factor transformante beta) exhiben acciones inflamatorias en ciertas condiciones. Desafortunadamente, la falta de conocimiento de los mecanismos responsables de determinar la direccionalidad de los efectos de estos agentes limita su utilización terapéutica.

Nuestro trabajo plantea que la generación de la vasoinhibina aumenta cuando se elevan los niveles circulantes de la prolactina y que las acciones proinflamatorias y antiinflamatorias de la vasoinhibina se manifiestan en las etapas tempranas (leves) y tardías (severas) de la artritis, respectivamente. Al respecto, hemos reportado que la infusión de prolactina o la elevación farmacológica de sus niveles (mediante haloperidol, un medicamento que estimula la secreción de la hormona a la circulación) aminora la severidad de la artritis experimental y clínica, posiblemente debido a los efectos antiinflamatorios directos de la prolactina o al favorecer su conversión en vasoinhibina. De hecho, la inhibición de la vascularización sinovial es una terapia promisoriosa en la AR y, en este sentido, la vasoinhibina tiene relevancia como terapéutica potencial en este padecimiento; sin embargo, la transferencia de la vasoinhibina a la esfera clínica se ha visto limitada por la dificultad de producirla mediante técnicas de ADN recombinante. Recientemente, logramos eliminar esta barrera identificando el sitio activo de la vasoinhibina en una secuencia corta de tan solo tres aminoácidos y sintetizando análogos (péptidos pequeños de siete aminoácidos) fáciles de producir que conservan sus propiedades vasculares y su potencia. Además, estos análogos carecen de las propiedades proinflamatorias de la vasoinhibina (no deseables como tratamiento en la AR), por lo que su uso representa una estrategia terapéutica potencial para inhibir la vascularización sinovial que conlleva a la destrucción

articular en la AR. En estudios en curso estamos explorando el beneficio de los análogos de la vasoinhibina sobre la progresión de la inflamación en modelos experimentales de la AR.

En conclusión, nuestro trabajo reveló acciones protectoras de la prolactina y de la vasoinhibina sobre células de la articulación (sinoviocitos y células vasculares sinoviales) que pueden tornarse deletéreas en función de interacciones diferenciales con citocinas y del grado de severidad del padecimiento. Proponemos que la acción dual de la prolactina y de la vasoinhibina las convierte en reguladores eficientes del proceso inflamatorio capaces de promover sus propiedades benéficas, pero también de restringir su progresión incontrolada y nociva. Estos hallazgos han derivado en el diseño de terapias potenciales contra la AR que están siendo investigadas activamente.