

Souborný pohled na efekt hormonu a cytokinu prolaktinu v rozvoji a patogenezi autoimunitních onemocnění

M. Fojtíková¹, M. Černá², K. Pavelka¹

¹ Revmatologický ústav Praha, ředitel prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.

² Ústav obecné biologie a genetiky 3. lékařské fakulty UK Praha, přednostka doc. MUDr. Marie Černá, CSc.

Souhrn: Prolaktin (PRL) je nejenom hormon produkovaný z adenohypofýzy, který má významnou funkci v reprodukci, ale účinkuje jako cytokin ovlivňující imunitní odpověď. Prolaktin je produkován četnými imunitními buňkami, které zároveň exprimují i jeho receptor (PRL-R). PRL je pak schopen ovlivňovat lokální mikroprostředí imunitních orgánů a podílet se jak na zrání, tak i funkci imunitních buněk. Úloha PRL v imunitních reakcích je stimulační, jeho přítomnost výrazně zvyšuje schopnost imunitních buněk proliferovat a produkovat cytokiny, jako jsou TNF- α , IFN- γ , IL-12, IL-1 β . Tento účinek je dán aktivací řady intracelulárních cest (Jak2/STAT, Ras/Raf/MAPK a dalších) a aktivací genů spojených s apoptózou a proliferací (Bcl-XL, Bcl-2, pim, XIAP) anebo transkripčních faktorů (IRF-1). Zajímavé je, že PRL sám není schopen spustit imunitní reakci, je spíše faktorem, který udržuje rovnováhu v imunitních reakcích, kontraregulačně ke glukokortikoidům, což se projeví zvláště během kritických podmínek, fyzického, ale i psychického stresu. Hlubší imunosuprese během stresu při současném nedostatku prolaktinu byla zjištěna během experimentů na myších modelech, ale lze jej pozorovat i v humánní medicíně. Na druhou stranu, zvýšení hladiny prolaktinu v séru bylo popsáno u několika autoimunitních chorob, jak systémových, tak orgánově specifických. Elevace hladin PRL u těchto chorob může být způsobena několika faktory: zvýšeným uvolněním prolaktinu z adenohypofýzy díky zánětlivým cytokinům nebo snížené produkci tlumivého dopaminu, případně zvýšenou produkcí prolaktinu v imunitních buňkách. U některých chorob, jako je celiakie a systémový lupus erythematosus (SLE), hladina PRL koreluje s aktivitou onemocnění. To podporuje hypotézu, že nadbytek PRL nakloní rovnováhu v imunitní odpovědi směrem k vyšší aktivitě imunitních buněk a propuknutí autoimunity. V případě SLE prolaktin podporuje přežívání autoreaktivních B-lymfocytů a jejich schopnost produkovat patogenní autoantilátky. Teprve další zkoumání účinků PRL a sledování pacientů s hyperprolaktinemií a autoimunitními chorobami nám ukáže, jak využít, možná zatím i skrytých, schopností prolaktinu. Možnost využití medikace ke snížení sérové hladiny PRL v léčbě autoimunitních onemocnění je otázkou, avšak z probíhajících studií se jeví možnost využít stanovení hladiny PRL jako časného markeru aktivity onemocnění.

Klíčová slova: prolaktin – autoimunitní onemocnění – imunitní buňky – intracelulární cesta – apoptóza – cytokin – stres – aktivita onemocnění

A review of the effects of prolactin hormone and cytokine on the development and pathogenesis of autoimmune diseases

Summary: Prolactin (PRL) is not only a pituitary hormone with important role in the reproduction but it also acts as a cytokine involved in the immune response. Prolactin is produced by many immune system cells that express the prolactin receptor (PRL-R). PRL is then able to affect local microenvironment of the immune system organs and contribute to maturation as well as functioning of the immune system cells. The role of PRL in the immune reactions is stimulating; its presence significantly increases the ability of the immune cells to proliferate and produce cytokines such as TNF- α , IFN- γ , IL-12, IL-1 β . This effect results from activation of a number of intracellular pathways (Jak2/STAT, Ras/Raf/MAPK etc.) and activation of the genes linked to apoptosis and proliferation (Bcl-XL, Bcl-2, pim, XIAP) or transcription factors (IRF-1). Interestingly, PRL itself is unable to initiate an immune reaction; it is more a factor maintaining balance within immune reactions, contra-regulatory to glucocorticoids, which effect is manifested under critical circumstances of physical or psychological stress. Intensified immunosuppression during stress, combined with a lack of prolactin, has surprisingly been identified during experiments on mice and is also found in human medicine. On the other hand, increased prolactin serum levels were described in several systemic as well as organ-specific autoimmune diseases. PRL levels elevation in these diseases might result from several factors: an increased release of prolactin from the anterior pituitary due to inflammatory cytokines or reduced production of suppressive dopamine, or, alternatively, an increased production of prolactin in immune system cells. In some of these diseases, such as celiac disease and systemic lupus erythematosus (SLE), the PRL level correlates with the disease activity. This supports the hypothesis that PRL oversupply shifts the balance in the immune response towards higher activity of the immune system cells and initiation of the immune reaction. For example, in SLE, prolactin prolongs the life cycle of autoreactive B-lymphocytes and their ability to produce pathogenic autoantibodies. Further research into the effects of PRL and monitoring of patients with hyperprolactinaemia and autoimmune diseases will provide guidance on how to best utilize the possibly so far hidden prolactin potential. It is questionable whether pharmacotherapy could be used to decrease serum PRL levels in the treatment of autoimmune diseases. However, the currently running studies suggest it might be possible to use PRL level detection as a marker of a disease activity.

Key words: prolactin – autoimmune diseases – cells of the immune system – intracellular pathway – apoptosis – cytokine – stress – disease activity

Úvod

Autoimunitní onemocnění, jak orgánově specifická, tak systémová, se vyskytují asi u 5–7% populace a patří k závažným důvodům morbidit osob v reprodukčním věku. Etiopatogeneze těchto chorob je široká a na vypuknutí choroby u geneticky predeterminovaného jedince se podílí hormonální stav jedince, faktory zevního prostředí a stres. Role pohlavních hormonů v imunitních reakcích je dlouho známa a vysoký počet žen trpících některými systémovými autoimunitními onemocněními podporuje hypotézu jejich zapojení do etiopatogeneze. Dalším dokladem jejich účinku je také to, že autoimunity mohou propuknout, event. se zhoršit, během fyziologické hormonální dysbalance, těhotenství a laktace. V posledních letech se diskutuje úloha prolaktinu v imunitním systému, zvláště s ohledem k novým poznatkům – prolaktin není jen hormon adenohipofýzy, ale také účinný cytokin produkovaný aktivními imunitními buňkami. Naše práce se snaží podat ucelený přehled o účinku prolaktinu na úrovni nejenom buněčné, ale i molekulární, ve studiích in vitro a in vivo na experimentálních modelech a v humánní medicíně. V druhé části práce se diskutuje vliv prolaktinu v etiopatogenezi autoimunitních chorob, a to jak orgánově specifických, tak i systémových.

PRL – protein & syntéza a izoformy

Protein spojený s laktací, prolaktin (PRL), byl identifikován ve 30. letech minulého století. PRL je globulární protein o velikosti 23 kDa složený ze 199 aminokyselin, který vytváří dvě vazebná místa pro svůj receptor [1–3].

Gen pro prolaktin leží v oblasti 6p22.2–21.3 a je uspořádán do 5 exonů oddělených 4 rozsáhlými introny [4]. Exon 1 je rozdělen a je místem začátku transkripce: exon 1 v adenohipofýze a předstunutý exon 1A v mimohypofyzárních lokalitách [5]. Před oběma exony 1 se rozkládají dvě na sobě nezávislé regulační oblasti – hypofyzární a mimohypofyzární promotor [5].

Tab. 1. Faktory ovlivňující uvolnění prolaktinu z laktotropů a mechanismy, jimiž působí.

Uvolnění prolaktinu z laktotropů	
inhibiční faktory	stimulační faktory
dopamin	TRH
L-DOPA	estrogeny
γ-aminomáselná kyselina (GABA)	oxytocin
	PRL-uvolňující peptidy
agonisté D2 receptoru: bromocriptin, cabergolin	VIP (vazoaktivní intestinální peptid) interleukin-1β, interleukin-6
LIF (leukemia inhibitory factor), interferon-γ	Léčiva: inhibitory monoaminoxidázy, klasická neuroleptika, blokátory Ca kanálů, antagonisté dopaminového receptoru, opiáty
Dopamin: po vazbě na svůj D2 receptor snižuje intracelulární Ca^{2+} aktivací kalciového kanálu a inhibicí fosfolipázy C a proteinkinázy C (PKC), což má za následek sníženou mobilizaci Ca z endoplazmatického retikula (ER)	
L-DOPA: prekurzor dopaminu, zvyšuje dopamin	
TRH: aktivace PKC s uvolněním Ca z ER, aktivace Ca kanálů	
Estrogeny: mají nízký efekt na uvolnění PRL u zdravého jedince, zvyšují sekreci PRL u žen a během těhotenství a laktace	
Oxytocin: přizpůsobuje uvolnění PRL během laktace	
PRL-uvolňující peptidy: PrRP20 a PrRP31 a jejich receptory se hojně vyskytují v adenohipofýze, autokrinní/parakrinní efekt	
VIP: produkovaný laktotropy, zachovává bazální uvolnění PRL, jen minimální efekt	

Existence mimohypofyzárního promotoru je jedinečná – vyskytuje se pouze u vyšších primátů a člověka. Při transkripci PRL genu vznikají 2 typy mRNA: hypofyzární a o 150 bp delší mimohypofyzární, obsahující exon 1A, který však není přepisován do peptidu [3].

PRL se vyskytuje v několika izoformách: během posttranslačních modifikací dochází u člověka ke glykosylaci, deaminaci a fosforylaci PRL [2,3,6]. Deaminace neovlivňuje účinek PRL, kdežto glykosylovaný PRL má nižší biologickou účinnost. Odlišné biologické vlastnosti (antiangiogenní a proapoptotický účinek) dává PRL a méně častá fosforylace [7].

Ostatní posttranslační úpravy mění velikost PRL – u lidí existují menší a větší varianty, než je základní, 23 kDa PRL: polymerizací vznikají biologicky méně aktivní 50 kDa „big“ PRL a nad 100 kDa velký „big big“ PRL (makroprolaktin), proteolytickým štěpením pak 16 kDa [3]. Big PRL je dimer 23 kDa PRL a tvoří asi 10–15% sérového PRL. Makroprolaktin znamená chemicky různorodou

skupinu (od polymerů glykosylovaných monomerů PRL až ke komplexům PRL monomeru s autoprotiátkou proti prolaktinu) a jeho hladina variuje v závislosti na množství celkového PRL [8].

Dva způsoby uvolnění PRL z buňky se od sebe liší původem buňky

Buňky produkující PRL mimo hypofýzu nemají uskladňovací prostor pro vyrobený protein, a ten je proto uvolněn záhy po své syntéze. Regulace uvolnění PRL je tedy dána regulací transkripce PRL genu. Exprese prolaktinu v lymfocytech je stimulována aktivátorem T-lymfocytů PHA (fytohemaglutinin) [9] a fyziologickými stimuly cestou cAMP (cyklický adenosinmonofosfát), např. prostaglandiny [10], interleukiny 2 a 4 sekreci prolaktinu z T-lymfocytů tlumí [11].

V adenohipofýze je PRL po své syntéze uskladněn v sekrečních váčcích. Z buňky je PRL uvolněn exocytózou závislou na iontech vápníku (Ca). Laktotropy jsou heterogenní skupinou buněk, některé z nich vykazují spontánní akční

potenciály vedoucí ke kolísání intracelulárního Ca [12]. I proto nejsou všechny buňky stejně citlivé na působení hlavního regulátoru sekrece PRL, dopaminu [13]. PRL je z laktotropů uvolňován ve 3 modech – bazální sekrece je dána počtem aktivních a funkčních laktotropů, pulzatilní sekrece je výsledkem nepřetržitě souhry stimulačních a inhibičních faktorů (některých ještě nepoznaných) (tab. 1) a konečně cirkadiánní sekrece PRL s maximem v nočních hodinách.

Prolaktin ovlivňuje buněčné děje

Prolaktin ovlivňuje životně důležité procesy v buňce (proliferace, diferenciace, syntéza komponent potřebných pro růst buňky) a účastní se sekreční aktivity, motility a dalších schopností fungující buňky [14,15]. Imunitní buňky jsou citlivé k PRL a ten podporuje jejich zrání a růst i specifické funkce (viz níže).

PRL-R: receptor pro prolaktin

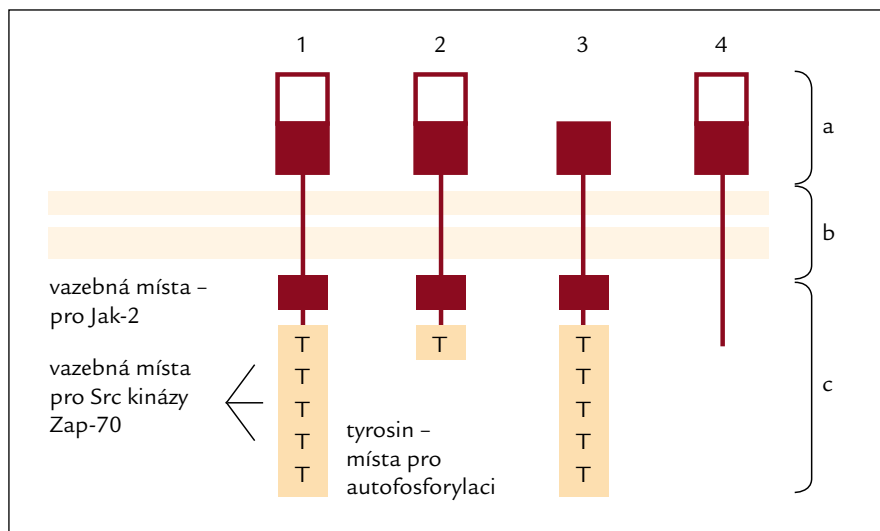
PRL je peptidový hormon a jako takový potřebuje k zahájení svého účinku membránový receptor. Receptor pro prolaktin (PRL-R) patří spolu s receptorem pro erythropoetin, leptin, interleukiny (IL) 2, 7 a dalšími do rodiny cytokinových receptorů subrodiny I. [16] a v některých tkáních exprese PRL-R kolísá v závislosti na reprodukčním stavu jedince [17]. Lidské imunitní buňky exprimují čtyři varianty PRL-R [18] (obr. 1).

Přenos signálu – vlastní akce PRL v buňce

Po usednutí PRL na receptor následuje dimerizace PRL-R a aktivace tyrozinkináz spojených s receptorem. Výsledkem je spuštění několika intracelulárních drah, které vedou v buňce k efektům, jako je syntéza proteinů, cytokinů, inhibice apoptózy, a k jeho označení pro degradaci. Komplexnost intracelulárního účinku prolaktinu je znázorněna na obr. 2.

Prolaktin a imunita: imunomodulační účinky prolaktinu se projevují na několika úrovních

PRL je účinný cytokin [33] a jeho lokální množství v mikroprostředí pri-



Obr. 1. Typy receptoru pro prolaktin (PRL-R).

Lidský PRL-R se vyskytuje ve 4 variantách, které vznikají alternativním splicingem. PRL-R se skládá ze 3 domén: a) extracelulární; b) transmembránová; c) cytoplazmatická

1. Dlouhá varianta: Je nejčastější a schopná aktivovat všechny intracelulární cesty, vyskytuje se ve všech lymfatických orgánech (kostní dřeň, lymfatických uzlinách, thymu i slezině) i na leukocytech v cirkulaci.
2. Střední varianta: Zachována schopnost aktivace intracelulárních cest spojených s JAK-2, omezená schopnost aktivovat Src kinázy. Převážně je exprimována ve slezině, kostní dřeni, omezeně v lymfatických uzlinách (LU) a minimálně v thymu a periferních lymfocytech.
3. ΔS varianta: Omezená vazba prolaktinu, avšak rychlejší schopnost aktivovat intracelulární cesty. Pouze 1/3 všech PRL-R je tato varianta, vyskytuje se omezeně v LU, slezině, thymu i leukocytech v cirkulaci, minimálně v kostní dřeni.
4. PRL-BP: PRL-vázající peptid je schopen PRL vázat, nikoli spustit intracelulární cesty. Vyskytuje se sporadicky.

márních i sekundárních lymfatických orgánů může ovlivnit trvání a průběh imunitní odpovědi. PRL je syntetizován v thymocytech [34], v monocitech během svého vyzrání [35] a T- a B-lymfocytech izolovaných ze sleziny, lymfatických uzlin a tonsil, míst, kde imunitní buňky prodělávají svůj funkční vývoj [36].

PRL v časných fázích vývoje imunitních buněk

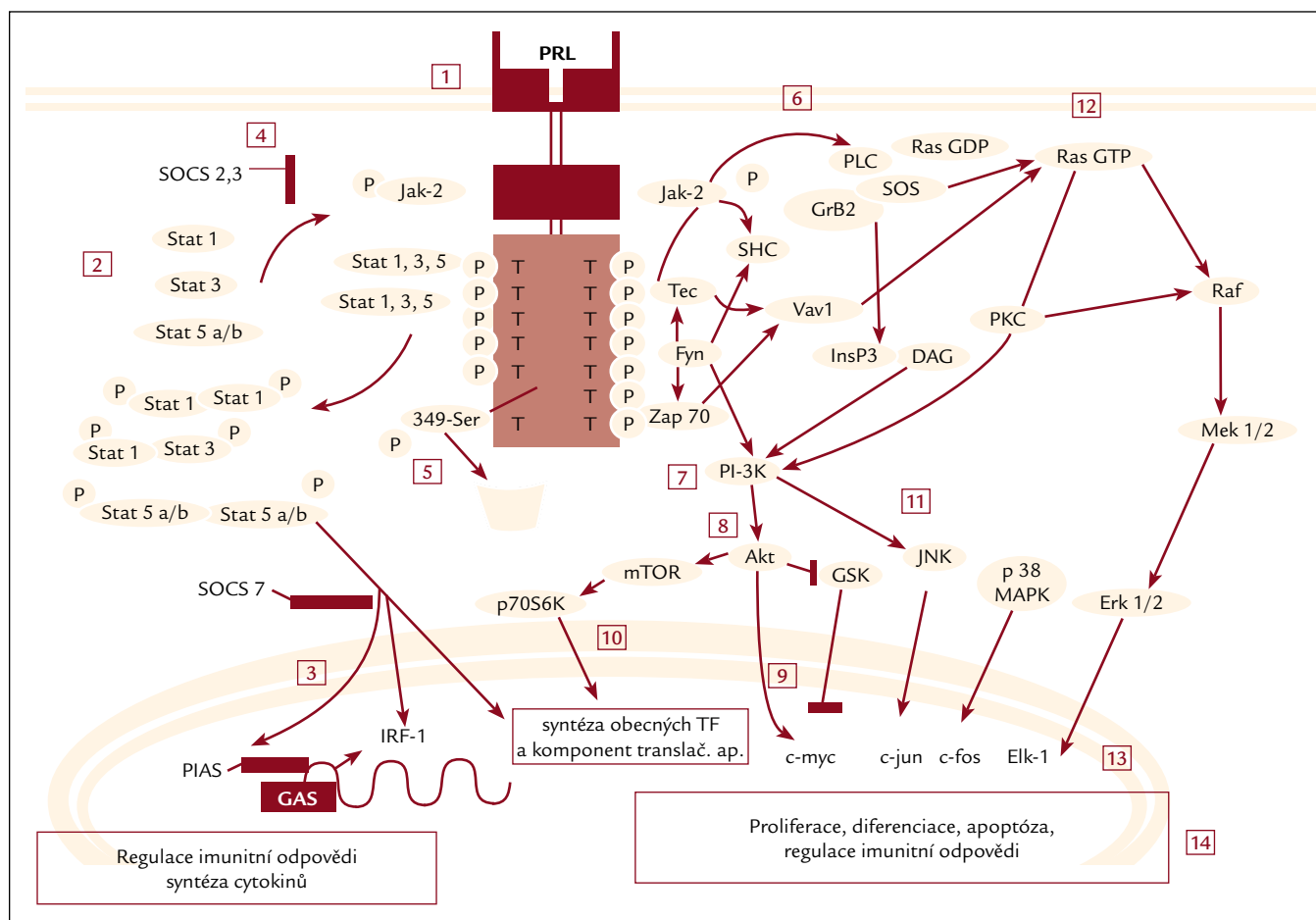
Receptor pro prolaktin exprimuje až 90 % buněk kostní dřene [37]. PRL je syntetizován CD34+ stromálními buňkami kostní dřene a spolu s ostatními růstovými faktory se podílí na zachování dostatečné rezervy progenitorových buněk a prekurzorů B-lymfocytů.

Během vyzrání T-lymfocytů v thymu dochází k jejich specifické diferenciaci – syntéze jedinečného TCR receptoru,

CD4 a CD8 receptorů u pomocných a cytotoxických T-lymfocytů. PRL je součástí mikroprostředí thymu a díky svým antiapoptotickým schopnostem zvyšuje přežívání T-lymfocytárních prekurzorů. Careno et al prokázali, že PRL zvyšuje syntézu interleukinu (IL) 2 a jeho receptoru (IL-2R), která vede k vyšší schopnosti CD25+ TCR- CD3- CD4- CD8- prekurzorů vyzrát do dvojité pozitivní thymocytů, TCR^{low} CD3^{low} CD4+ CD8+ lymfocytů [38].

PRL potencuje průběh imunitní odpovědi

Prolaktin působí v několika krocích imunitní odpovědi (tab. 2). V periferních mononukleárních buňkách (PBMC) a makrofázích PRL během stimulace mitogenem, a razantně méně sám, zvyšuje produkci cytokinů IL-12, IL-1β, interferonu (IFN)γ a tumor nekrotizujícího fak-



Obr. 2. Intracelulární signalizace prolaktinu v imunitních buňkách.

1. Dimerizace PRL-R po vazbě PRL. Následuje rychlá aktivace Janus kinázy (JAK)-2 a spuštění cesty přes transkripční faktory rodiny STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) [16,17]. Intracelulární kaskády vedoucí přes mitogen-aktivované proteinkinázy (MAPK), fosfatidylinositol-3-kinázu (PI-3K) a proteinkinázu C (PKC) jsou aktivovány s prodlevou několika až desítek min [19–22,24–27].
2. Neaktivní monomery STAT 1, 3 a 5 jsou volně v cytoplasmě, po fosforylaci homo- či heterodimerizují.
3. Aktivní STAT se přesunují do buněčného jádra, kde buďto působí jako aktivátory/korepresory jaderných receptorů a ostatních transkripčních faktorů, anebo se vážou přímo k promotorům cílových genů: IRF-1 (interferon regulatory factor-1) a další [28].
4. Zpětná regulace intracelulárního účinku prolaktinu: JAK-2 je inhibována faktory SOCS (Supresor Of Cytokine Signaling) a CIS (Cytokine-Inducible SH2 containing protein). V jádře inhibují navázání dimerů STAT na DNA faktory PIAS (Protein Inhibitor of Activated STAT) [30].
5. Fosforylace aminokyseliny serinu v pozici 349 vede k označení receptoru a jeho degradaci [23].
6. Protein-kinázy rodiny Src spojené s PRL-R aktivují fosfolipázu C (PLC- γ), která štěpí membránové lipidy za vzniku inositol-3 fosfátu (InsP3) a diacylglycerolu (DAG). DAG aktivuje proteinkinázu C (PKC), pojitku k aktivaci proteinkináz MAPK.
7. Další převodní intracelulární kináza, PI-3K (fosfatidylinositol-3-kináza) je aktivována DAG (cestou PLC- γ), Src kinázou Fyn nebo aktivovaným Ras GTP.
8. PI-3K fosforyluje proteinkinázu B (Akt).
9. Akt zvyšuje expresi protoonkogenu c-myc jednak přímo, jednak nepřímo: inhibuje GSK (Glukagon Synthase Kinase 3), která zvyšuje degradaci c-myc [25–27].
10. Signál z PRL-R vede k zahájení syntézy komponent translačního komplexu, cestou Akt/mTOR (mammalian target of rapamycin).
11. PI-3K aktivovaná Src-kinázou Fyn fosforyluje jednu z mitogen aktivovaných kináz – JNK (Jun-N-terminal Kinase) – a vede k aktivaci genů spojených s apoptózou.
12. Komplex SHC-Grb2-SOS je aktivovaný jak Src- kinázami (Fyn), tak JAK-2 a fosforyluje Ras GTP, který je začátkem cesty k aktivaci MAPK Erk1/2. MAPK Erk1/2 aktivuje transkripční faktory c-fos a c-jun, které regulují expresi několika genů včetně antiapoptotických.
13. Na aktivaci faktorů c-myc, c-fos a c-jun se pod vlivem PRL podílí i další z MAPK – p38 a JNK.
14. Několik drah (PI-3K, PLC γ , MAPK, ale i STAT 1, 3, 5) se spojuje k aktivaci antiapoptotických genů (např. pim-1, Bcl-2, Bcl-XL a XIAP) [31–33]. Mechanismy jsou individuální pro tu kterou buňku, avšak tato schopnost PRL je dokumentována napříč spektrem imunitních buněk in vitro i in vivo.

toru (TNF) α in vitro [22,26,39–41,43] i in vivo [42]. Takizawa et al zjistili, že PRL in vitro zvyšuje expresi α řetězce receptoru pro IL-2 (CD25) na povrchu PBMC [44], což vytváří ideální prostředí pro proliferaci T-lymfocytů. Stimulační aktivita prolaktinu je částečně závislá na jeho syntéze v imunitních buňkách a autokrinními a parakrinními účinky, neboť při podání anti-PRL protilátek je potlačena sekrece IL-2 a IFN- γ i exprese kostimulačních molekul CD69 a CD40L až o 50% [40].

Hladina PRL koreluje s počtem a funkcí B-lymfocytů, PRL stimuluje jejich proliferaci syntézu imunoglobulinů [45]. V recentní práci Mukherjee et al pozorovali, že panhypopituitární jedinci s nižší hladinou prolaktinu nejsou schopni adekvátně reagovat na vakcinaci [46].

Vyvstává otázka, zda je PRL pro fungování imunitního systému nezbytný. Odpověď je zajímavá

V experimentálních podmínkách lze sledovat účinky prolaktinu na imunitní systém u několika typů hlodavců. Jednak jsou to trpasličí myšky Snell Dwarf s mutací pro transkripční faktory Pit-1 a Prop-1, u kterých nedojde k vyvinutí adenohypofyzárních buněk produkujících TSH, růstový hormon (GH) a prolaktin. Dále hypofyzektomované myši anebo přímo na knock-out (KO) myši modely s odstraněným genem pro prolaktin (PRL-/-) anebo jeho receptor (PRL-R -/-). Ve studiích z 80. a 90. let byly zjištěny závažné poruchy vývoje imunitních buněk na několika úrovních: zvířata měla hypoplastický thymus, hypocelulární kostní dřeň, deficit CD4+ a CD8+ T-lymfocytů a B-lymfocytů [47]. Z toho plynoucí poruchu v humorální i buněčné imunitní odpovědi však bylo možno obnovit aplikací prolaktinu. V recentnějších studiích však vykazují zvířata s deficitem PRL neporušené imunitní funkce – thymus je normálně vyvinut, počet i funkce T- i B-lymfocytů jsou stejné jako u zdravých [48].

Důvody této diskrepance jsou dvojí. Jednak, v případě KO myši mohou na-

Tab. 2. Přehled účinků glukokortikoidů a prolaktinu na imunitní systém.

Glukokortikoidy: inhibice	Prolaktin: stimulace
počet monocytů/makrofágů, T-lymfocytů v cirkulaci	proliferace T-lymfocytů po antigenní stimulaci
syntéza IL-12 v monocitech, syntéza β 1 a β 2 řetězců receptoru pro IL-12	exprese CD25, CD154 a CD69 na povrchu T-lymfocytů
funkce antigen prezentujících buněk, exprese MHC II. molekul	vyzrávání dendritických buněk, exprese MHC II. i I. molekul
syntéza prozánětlivých cytokinů IL-1 α , 1 β , 2, 3, 5, 6, 13, TNF- α , IFN- γ a prostaglandinů	exprese IL-12, IL-1 β , interferon (IFN) γ a TNF- α v PBMC in vitro a in vivo
syntéza protilátek	syntéza protilátek
exprese adhezivních molekul na endoteliálních buňkách (ICAM-1, LFA-1, CD14 atd.)	adheze PBMC k vaskulárnímu epitelu: stimulace exprese receptorů chemokinů
akumulace neutrofilů v místě zánětu, fagocytóza neutrofilů	aktivity NK buněk, uvolnění perforinu, ve vyšší koncentraci PRL ji však tlumí
Glukokortikoidy: stimulace	Prolaktin: možné patologické účinky
exprese IL-10 z Th2 lymfocytů, ale neovlivňuje expresi IL-10 z monocytů	syntéza autoprotilátek, přetrvávání zá- nětlivé odpovědi
exprese IL-4 (nepřímo inhibicí IL-12)	snížení intracelulárního přenosu signálu: aktivace SOCS
apoptóza nezralých T- a B-lymfocytů	antiapoptotické účinky: přežívání auto- reaktivních B- a T-lymfocytů

MHC – molekuly hlavního histokompatibilního systému I. a II. třídy, PBMC – periferní mononukleární buňky, NK – přirození zabíječi, LFA – lymfotoxin α , SOCS – Supresor Of Cytokine Signaling, ICAM-1 – Inter-Cellular Adhesion Molecule 1

stoupit kompenzační mechanismy, jako zvýšená exprese růstového hormonu (GH), event. jiných cytokinů, např. IL-2 [48,49]. Druhý důvod nás přivede k důležité roli prolaktinu. V průběhu recentnějších studií byla kontrolní a nemocná zvířata chována odděleně, společný chov laboratorních zvířat během dřívějších pokusů vedl k opakovaným stresovým situacím znevýhodněných zvířat [48]. A právě stres je situace, kdy PRL vyvažuje supresivní účinky adrenokortikotropního hormonu (ACTH) a glukokortikoidů (GC) na imunitní systém. U zvířat podrobených stresu (ztráta krve, chlad) podání PRL zvrátí navozenou imunosupresi, zlepší jejich přežití a sníží výskyt sepse [50,51].

Aktivace HPA osy během stresu

Během stresové reakce na promptní aktivaci sympatoadrenálního systému (SAS) navazuje spuštění osy hypotalamus-adenohypofýza-nadledviny (HPA): kortikotropní uvolňující faktor

(CRH) z hypotalamu stimuluje sekreci ACTH z adenohypofýzy, díky němuž jsou uvolněny glukokortikoidy z kůry nadledvin. Mašinérii HPA osy mohou spustit i prozánětlivé cytokiny: IL-1, -2, -6, TNF- α a IL-6 a IFN- γ .

Na rozdíl od stimulačního účinku molekul aktivovaného SAS [52] mají glukokortikoidy účinek imunosupresivní, který chrání organismus před přetrváváním zá-
nětlivé odpovědi a poškozením buněk produkovanými cytokiny [53] (tab. 2).

Uvolnění PRL během stresu

Během akutního působení stresu dochází v průběhu minut ke zvýšení sekrece dalších adenohypofyzárních hormonů: prolaktinu a růstového hormonu. Prolaktin je uvolňován ve vlně navazující na vyvolávající podnět [54], příčinou této reakce je inhibice tlumivého účinku dopaminu. Při dlouhodobém působení stresorů zvýšené uvolnění PRL do oběhu pomine. Různé situace, jako

Tab. 3. Zvýšená hladina prolaktinu u autoimunitních onemocnění.

Orgánově-specifická	Systémová revmatická
Roztroušená skleróza Spojena s relapsem a postižením optiku, ovšem nepotvrzena v recentnějších studiích. ↓ PRL omezuje rozvoj experimentální alergické encefalitidy u zvířecích modelů RS.	Systémový lupus erythematoses Korelace s aktivitou onemocnění, ANA a anti-dsDNA, glomerulonefritidou, postižením hematologickým, mukokutánním a artritidou. V myších modelech SLE urychluje nástup nemoci a časnou smrt. DA tlumí průběh SLE.
Celiakální sprue Koreluje se stupněm atrofie vilů sliznice tenkého střeva a buněčnou infiltrací lamina propria.	Systémová sklerodermie Koreluje s aktivitou onemocnění, postižením plic a gastroezofageálním refluxem.
Hashimotova tyreoiditida ↑ PRL u pacientů bez hypotyreózy, ↑ tvorbu autoprotiáltek proti peroxidáze a tyreoglobulinu.	Sjögrenův syndrom Elevace hladin PRL u 16% nemocných, není zjištěna souvislost s orgánovým postižením.
Pemphigus vulgaris Kazuistický případ, kdy PRL koreluje s projevy choroby a titrem IgG.	Revmatoidní artritida U mužů hladina PRL koreluje s tíží postižení dle Steinbrokera. Porušený cirkadiánní rytmus PRL.
Psoriasis vulgaris ↑ PRL prokázána v jedné studii. Korelace mezi hladinou PRL a tíží kožního postižení.	Juvenilní idiopatická artritida Koreluje s IL-6 a chronickým průběhem onemocnění u ANA pozitivních i negativních pacientů.
Akutní rejekce transplantátu Elevace PRL zjištěna před akutní rejekcí po transplantaci srdce u lidí a během rejekce kožního štěpu u myší.	Polymyositida Hyperprolaktinémie detekována u 24%
	Psoriatická artritida Kazuistické případy, benefit z léčby bromokriptinem.

RS – roztroušená skleróza, ANA – antinukleární protilátky, anti-dsDNA – protilátky proti dvoušroubici DNA, DA – dopaminergní agonisté, PRL – prolaktin, SLE – systémový lupus erythematoses

chirurgické operace, úrazy, psychické napětí, ale i odběr krve a další vedou ke zvýšení hladin PRL [55].

Nevyváženost imunosupresivní/stimulační aktivity při nedostatku/nadbytku PRL

Porušení rovnováhy mezi imunosupresivním působením glukokortikoidů a imunostimulačním efektem prolaktinu vede k výrazným změnám v imunitním systému (tab. 2).

Nedostatek prolaktinu poznáme v kritických situacích

Samostatná nozologická jednotka s kompletním nedostatkem prolaktinu

neexistuje. Přesto můžeme efekt nízkého PRL u lidí sledovat – a sice, u kriticky nemocných pacientů v septickém stavu. Ačkoliv je u většiny nemocných zvýšeně uvolňován kortizol při aktivované HPA ose, uvolnění ostatních hormonů adenohipofýzy je ztlumeno [56]. Na snížené hladině prolaktinu se může podílet i aplikace dopaminu. Felmet et al pozorovali epizody hypoprolaktinémie až u 50% kriticky nemocných dětí, prolongovaná hypoprolaktinémie pak byla spojena s lymfopenií, vyšším sklonem k nozokomiálním infekcím a výskytem multiorgánového selhání [57]. I když k depleci lymfocytů během sepse dochází díky mnoha faktorům, tak glu-

kokortikoidy se na jejím rozvoji podílí. Pod jejich vlivem dochází mj. ke zvýšené apoptóze nezralých T- a B-lymfocytů. Krishnan et al prokázali přímý antagonistický efekt PRL na GC indukovanou apoptózu vyžrávajících CD4+ a CD8+ T-lymfocytů v thymu [33]. Na myším modelu PRL +/- zjistili, že při aplikaci GC dochází k aktivaci kaspázy 3, jednoho z výkonných proteolytických enzymů aktivovaných během apoptózy. Při současné aplikaci PRL však k apoptóze nedošlo, a to díky zvýšené expresi genu XIAP (X-linked Inhibitor of Apoptosis Protein), jehož produkt inhibuje kaspázu 3. Samozřejmě, PRL zesiluje i efektorové funkce T-, B-lymfocytů a monocytů (tab. 2). Matalka et al zjistili, že prolaktin dokáže zvrátit GC-navozenou inhibici prozánětlivých cytokinů IFN-γ a IL-12 in vitro [41,58].

Prozatím v plenkách je studium produkce prolaktinu v lymfocytech během sepse nebo traumatu. Matsutani et al prokázali expresi 25kDa peptidu se stejnými imunostimulačními účinky, jaké vykazuje PRL u PRL +/- myší podrobených experimentální stresové situaci – masivní ztrátě krve [59].

Hyperprolaktinémie během fyziologických a patologických situací

Fyziologicky se hladina PRL rytmicky mění během dne, u žen dochází až k několikanásobnému zvýšení sérové hladiny v průběhu těhotenství a laktace [60]. Hyperprolaktinémie je spojena s patologickými situacemi (adenom hypofýzy secerenující PRL, hypotyreózou, insuficiencí ledvin a jater a dalšími), event. medikací (tab. 1) a projevuje se u obou pohlaví poruchami plodnosti. Mírně zvýšená sérová hladina PRL však nemusí vyvolávat žádné klinické příznaky a vyskytuje až u 3% žen v reprodukčním věku [61].

Stavy se zvýšeným PRL a imunita

Během fyziologické hyperprolaktinémie – těhotenství, je imunitní odpověď ovlivněna i vysokou syntézou estrogenů, progesteronu a glukokortikoidů. Pomy-

slná rovnováha je převážena na stranu GC a imunitní odpověď se kloní směrem k Th2 [58,62]. Dochází proto k vylepšení onemocnění spojených s převahou Th1 imunitní odpovědi, jako je revmatoidní artritida (RA) anebo roztroušená skleróza. Situace se změní po porodu, kdy hladina kortizolu rychle klesá [62] a převládá imunostimulační efekt prolaktinu. Obě autoimunitní onemocnění mohou v tomto období buďto nově propuknout, anebo relabovat.

Patologie imunitního systému při prolaktinomu nepatří k charakteristice onemocnění. Buskila et al sice detekovali autoprotilátky charakteristické pro systémová revmatická onemocnění u 1/3 žen s adenomy hypofýzy a hyperprolaktinemií, avšak ani jedna z žen systémovým autoimunitním onemocněním netrpěla [63]. V literatuře najdeme ojedinělé kazuistické případy koincidence prolaktinomu a autoimunitních chorob – u SLE byla popsána v 9 případech a u některých případů koreluje s aktivitou onemocnění [64], u psoriázy a RA léčba prolaktinomu vedla k vylepšení klinických projevů [65,66].

Prolaktin & autoimunitní choroby

Role prolaktinu v patogenezi autoimunitních onemocnění je otevřenou otázkou. Vyšší hladina PRL oproti zdravým jedincům byla zjištěna jak u orgánově specifických, tak i systémových revmatických onemocnění (tab. 3).

Zvýšená hladina prolaktinu u orgánově specifických autoimunitních onemocnění má různé důvody a PRL ovlivňuje patogenezi nebo klinický průběh těchto chorob

U roztroušené sklerózy (RS) je zvýšená hladina PRL spojena s lézí hypotalamu [67] a se subtypem RS s postižením optického nervu u asijské populace [68]. Zjištění, že hladina PRL stoupá před relapsem RS [67], však nebylo potvrzeno [69]. Berg et al popsali spojitost mezi poklesem počtu aktivních ložisek a hladinou prolaktinu v séru u 9 pacientů během léčby remitentní RS intravenózními pulzy glukokortikoidů [70].

Autoprotilátky proti peroxidáze a tyreoglobulinu se vyskytují častěji u nemocných s farmakologicky navozenou hyperprolaktinemií [71], kteří mají i vyšší riziko rozvoje autoimunitní tyreoiditidy. Zvýšené hladiny PRL se vyskytují u nemocných s Hashimotovou tyreoiditidou i bez prokázané hypothyreózy [72].

Zvýšení hladin sérového PRL u celiakie koreluje se stupněm histologického postižení střeva a malnutricí [73] a naopak, při bezlepkové dietě hladina PRL u nemocných klesá [74].

Tíže kožního postižení u psoriázy se mění s hladinou prolaktinu [65]. Keratinocyty exprimují prolaktinový receptor a mohou produkovat i prolaktin [75]. Velmi recentně bylo v in vitro studiích prokázáno, že keratinocyty pod vlivem PRL syntetizují chemokiny CXCL 9, 10 a 11 [76] a CCL 20 [75], chemoatraktanty pro Th1 a Th17 lymfocyty. Th1 a Th17 patří k hlavním buňkám vyskytujícím se v dermis psoriatických ložisek, kde udržují lokální zánětlivé prostředí.

Zajímavě se vyvinul pohled na roli prolaktinu v patogenezi autoimunitního diabetu (DM1T). Hawkins et al prokázali protektivní účinek bromokriptinu před vypuknutím nemoci u myšího modelu NOD (non-obese diabetes) pro spontánní vznik diabetu [77]. Holstad et al sledovali vliv PRL na rozvoj DM1T v těchto časných fázích – během pokusů při opakované aplikaci malých dávek streptozocinu (STZ), chemikálie toxické pro β buňky, překvapivě zjistili, že současné podávání PRL snižuje STZ navozenou infiltraci pankreatických ostrůvků mononukleáry, porušenou funkci β buněk a hyperglykémii [78]. Recentně bylo navíc u STZ modelu prokázáno, že PRL snižuje expresi IFN- γ a TNF- α ve slezině a podílí se na snížení zánětlivé odpovědi na streptozocin [79]. Tento náález neodpovídá představě PRL-stimulátora Th1 odpovědi, a i když tuto situaci lze snad vysvětlit odlišným působením PRL jako kofaktoru v imunitní reakci na různé antigeny, vyjasnění úlohy PRL na sy-

stémovou imunitní reakci u tohoto modelu bude ještě vyžadovat další pokusy. Zajímavé je, že při sledování PRL/R –/– knock-out myší bylo zjištěno výrazné snížení β buněk Langerhansových ostrůvků a PRL se ukázal jako účinný stimulator biosyntézy inzulínu a proliferace β buněk in vitro [21] a in vivo [80]. Prozatím zůstává otázkou, zda mononukleární buňky infiltrující Langerhansovy ostrůvky produkují PRL a jestli se PRL u diabetiků 1. typu místně podílí na progresi inzulinidy (svým stimulačním účinkem na proliferaci a funkci T-lymfocytů) anebo spíše ochraňuje β buňky před apoptózou.

Hyperprolaktinemie a imunomodulační účinky prolaktinu u systémových revmatických chorob

Systémový lupus erythematoses

Zvýšená hladina prolaktinu byla poprvé zjištěna u mužů se systémovým lupus erythematoses (SLE) na konci 80. let 20. století [81]. Od té doby proběhly četné studie týkající se tohoto hormonu a cytokinu.

Patogeneze SLE & PRL & nejen myší modely SLE

Patogeneze SLE je komplexní, velmi stručně – ústřední úlohu zaujímají autoreaktivní B-lymfocyty, které za podpory CD4+ T-lymfocytů produkují patologické IgG autoprotilátky. Tvorba imunitních komplexů a jejich depozice do různých tkání (např. ledvin s rozvojem glomerulonefritidy), vazba autoprotilátek na povrchové molekuly cílových buněk s jejich lýzou anebo změnou funkce vytváří mnohotvárné příznaky SLE.

Manipulace s hladinou prolaktinu u experimentálních modelů SLE ovlivňuje průběh onemocnění. U myšího modelu NZBxNZW F1 (charakterizovaného těžkou glomerulonefritidou a vasculitidou, abnormalitami T-lymfocytů, hyperaktivitou B-lymfocytů a sexuální dimorfismem s horším průběhem choroby u samic), vede uměle navozená hyperprolaktinemie u obou po-

hlaví k nadměrné produkci imunoglobulinů, protilátek proti dvoušroubovici DNA (anti-dsDNA) a časnému rozvoji glomerulonefritidy. Progresi onemocnění lze snížit podáním bromokriptinu [82].

Podstata úlohy PRL ve vývoji autoreaktivních B buněk je velmi dobře vysvětlena na jiném myším modelu: Balb/c myši – transgenních pro těžký řetězec dsDNA protilátek (R4A- γ 2b), které vykazují 2 typy B buněk: s nízkou afinitou k dsDNA (produkující nepatogenní protilátky) a druhé, autoreaktivní, s vysoce afinitivním B receptorem (BCR), které jsou normálně zlikvidovány [83]. Čtyřtýdenní aplikace PRL vede u těchto myši k rozvoji SLE-podobnému fenotypu: počet autoreaktivních B buněk (a patogenních anti-dsDNA protilátek) stoupá a glomeruly se zaplní IgG depozity [32]. Tato situace je způsobena antiapoptotickým efektem PRL. B-lymfocyty prodávající zrání ve slezině procházejí 3 přechodnými stavy: T1 $\rightarrow$ T2 $\rightarrow$ zralý B-lymfocyt. Přejít mezi T1 a T2 stavem je hlavním místem negativní selekce, to znamená, že autoreaktivní buňky s BCR reagujícími silně na autoantigen zde podléhají apoptóze. PRL ruší navozenou apoptózu tím, že zvyšuje expresi antiapoptotického genu Bcl-2 [32] a snižuje expresi proapoptotického genu Trp 63 [84]. PRL dále zvyšuje expresi receptoru pro lymfocytární faktor BAFF (B-cell Activating Factor) a to je další možnost, jak mohou autoreaktivní B-lymfocyty přežít [84].

Únik autoreaktivních B-lymfocytů před apoptózou je do jisté míry závislý na CD4⁺ T-lymfocytech [32], která je dána interakcí CD40–CD40L, přičemž PRL zvyšuje expresi obou molekul [84,85]. Efekt prolaktinu je částečně geneticky dán. Geneticky odlišné myši, C57B, rovněž R4A- γ 2b, přítomností prolaktinu v dávkách, po kterých Balb/c vykazují lupus-like syndrom, nijak netrpí [32]. Situace se ale změní, pokud C57B geneticky upravíme. Peeva et al vsunuli rizikovou oblast Sle 3/5 pro rozvoj SLE u myši (spojená

s delším přežíváním autoreaktivních T buněk) do jejich genomu a i u těchto myši se objevily anti-dsDNA protilátky a poškození ledvin shodné s lupusovou nefritidou [86].

U humánního SLE prolaktin in vitro i in vivo zvyšuje produkci imunoglobulinů a autoprotilátek v porovnání se zdravými jedinci [87,88]. PRL jako lokální autokrinní a parakrinní proliferanční faktor není hlavní hráč, který ovlivňuje imunitní reakce, ale podporuje jejich aktivnější průběh. Zajímavé je, že PBMC SLE nemocných produkují více prolaktinu v porovnání se zdravými [36]. Prolaktin se tak patrně podílí na vysoké aktivitě imunitního systému u aktivního onemocnění.

PRL a klinická manifestace SLE

Mírná hyperprolaktinémie (HPRL) se vyskytuje u 15–30 % SLE [89] a v mnoha případech hladina PRL koreluje s aktivitou onemocnění [90,91]. Vera-Lastra et al pozorovali signifikantní pokles hladin PRL a hodnot skórovacího systému pro aktivitu onemocnění, SLEDAI (SLE Disease Activity Index), během 6 měsíců léčby glukokortikoidy a hydroxychlorochinem u 27 žen s glomerulonefritidou a 16 žen s kožně-klobovním flarem [92]. V literatuře však najdeme práce, které souvislost mezi HPRL a aktivitou SLE nepotvrdily. Příčinou diskrepance jsou protilátky proti prolaktinu (anti-PRL IgG) měnící PRL v neúčinný makroprolaktin. Anti-PRL IgG se vyskytují u 5 % nemocných SLE, u nemocných s hyperprolaktinemií až u 40 % [93]. U SLE nemocných s HPRL vyšší hladiny makroprolaktinu korelují s nižší aktivitou choroby, kdežto vyšší hladiny volného PRL s aktivitou vyšší [90,91].

Zvýšení hladin sérového PRL byla pozorována i u specifického klinicko-laboratorního poškození u SLE (tab. 3). Dvě práce popisují vyšší hladinu PRL v cerebrospinální tekutině u nemocných SLE s poškozením CNS [94,95]. Zvýšená hladina prolaktinu byla popsána i u kloubního poškození u SLE [90,91]. V souladu s tím jsme zjistili ge-

netickou asociaci: G alela ve funkčním polymorfismu mimohypofyzárního promotoru (–1149G/T) vede k vyšší produkci mRNA prolaktinu a v naší předchozí práci je silně spojena s artritidou u SLE [96].

Agonisté D2 receptoru – zklamání v léčbě SLE, naděje pro těhotné SLE?

Léčba SLE je individuální a imunosuprese doprovází pacienta většinou celý jeho další život. Po úspěšných pokusech u experimentálních zvířat a dobrých výsledcích při léčbě prolaktinomem následovalo několik lékových studií s agonisty dopaminového receptoru. Dvě nezávislé studie, u 7 a 11 SLE pacientů, zjistily signifikantní pokles aktivity SLE (dle SLEDAI) po léčbě bromokriptinem (BRC) [97] a quinagolidem [98]. Bohužel v dalším sledování pacientů po vysazení BRC následovalo zvýšení SLE aktivity a kožně-klobovních flare [97], u druhé práce chybí follow-up [98]. Následovaly dvě dvojité zaslepené studie s bromokriptinem [99,100]. V první bylo sledováno 66 SLE nemocných v jednoměsíčních intervalech, 36 z nich dostávalo BRC ke své imunosupresivní léčbě, která byla obdobná jako u 30 SLE bez BRC. Na počátku sledování bylo v BRC skupině 51,4 % SLE s hyperprolaktinemií, v druhé 40 %. Během 1 roku byl signifikantní rozdíl SLEDAI pozorován jen 1krát, v 5. měsíci. Po ukončení studie měla BRC skupina signifikantně nižší hladinu PRL a nižší počet flare/pacienta a měsíc [99]. Walker SE porovnávala účinek bromokriptinu a hydroxychlorochinu – po ročním sledování zjistila signifikantní pokles aktivity SLE a podávání BRC vyhodnotila jako ekvivalentní k hydroxychlorochinu [100]. Obě studie bohužel nepopisují následné sledování pacientů. Riziko „rebound fenoménu“ po ukončení léčby bromokriptinem a vypuknutí SLE flaru se zdá být vysoké pro použití tohoto léku, který má i vlastní imunosupresivní aktivitu. Širší studie, které by se zabývaly použitím BRC u nemocných

SLE, prozatím chybí. Použití bromokriptinu u nemocných SLE s prolaktinomem je indikováno, avšak ukončení léčby musí být velmi opatrné.

Novinkou je použití bromokriptinu u těhotných žen se SLE. Těhotenství, ač probíhá v dnešní době díky multidisciplinární lékařské péči u nemocných se SLE s dobrými výsledky, zůstává až v 60 % rizikem pro rozvoj SLE flaru a jsou popsány případy, kdy se SLE během těhotenství nově manifestuje [101]. Hladina PRL koreluje s aktivitou onemocnění během těhotenství a výskytem lupus antikoagulans (LA) [102], přičemž aktivní onemocnění a LA jsou hlavní rizikové faktory pro poškození placenty s následkem spontánních abortů, předčasných porodů nebo intrauterinní růstové retardace dítěte (IUGR) u SLE pacientek. Jara et al zjistili u 15 těhotných SLE žen, že vyšší hladina prolaktinu v 6. a 7. gestačním měsíci, v porovnání se zdravými, silně koreluje s předčasným porodem [103]. Leanos-Miranda et al sledovali průběh 99 těhotných SLE pacientek: 13 z nich s autoprotilátkami proti prolaktinu mělo signifikantně lepší průběh těhotenství co do počtu flarů (15,4 vs 62,8%), komplikací stran dítěte – nižší porodní váha a IUGR (7,7 vs 57,5%) a předčasného porodu (40,7 vs 7,7%) [8]. Pilotní studie s přidáním bromokriptinu do léčby 10 SLE nemocným (k 10 mg prednisonu) mezi 25. a 35. týdnem těhotenství přinesla potěšující výsledky: žádná z pacientek neměla flare na rozdíl od 2 z 10 nemocných SLE bez BRC a 80 % dětí se narodilo v termínu na rozdíl od 50 % dětí těhotných bez BRC [103]. Kompletní studie prozatím není zveřejněna a toho času neexistuje podobná práce.

Rheumatoidní artritida

RA je chronické autoimunitní onemocnění, s predominancí Th1 imunitní odpovědi. Patologicky prolongovaná zánětlivá imunitní reakce v synoviálních kloubech vede k vytvoření panu a k destrukci přilehlé kosti a chrupavky.

RA & PRL & myší modely & cirkadiánní rytmy PRL a kortizolu u RA

Neidhart et al zjistili, že nedostatek PRL u hypofyzektomovaných krys brzdí rozvoj adjuvantní artritidy, kdežto jeho nadbytek její rozvoj usnadňuje [104]. V druhém zajímavém experimentu bylo zjištěno, že projevy adjuvantní artritidy se vylepšily při stresové situaci, hladovění. V tomto pokusu zůstala hladina PRL stejná, kdežto hladina kortizolu vzrostla, a uplatnily se tak imunitně kontraregulační schopnosti kortizolu [105]. Ratkay et al sledovali rozvoj artritidy u MRL-lpr/fas myší, modelu, u kterého dochází ke spontánnímu vzniku artritidy po porodu. Při pokusu, kdy jednu skupinu po porodu odstavili a druhou nechali kojit, zjistili tři poznatky. Za prvé, u odstavených myší se artritida objevila signifikantně méně často (v 32 %) na rozdíl od kojících samic (v 100 %), za druhé, subsynoviální zánětlivá infiltrace byla u kojících výraznější, a za třetí, skupina s rozvinutou artritidou měla vyšší hladinu prolaktinu, ale shodnou hladinu kortizolu s odstavenými zvířaty [106].

Zdá se, že rovnováha prolaktin/kortizol je hlavní motor v úloze prolaktinu v patogenезi revmatoidní artritidy. Tomuto odpovídá i zjištění autorů Rovenského et al, kteří u lidí pozorovali potřebu podávání vyšších dávek glukokortikoidů ke zvládnutí nemoci u nemocných s RA s hyperprolaktinemií [107].

Sérový prolaktin & RA

Několik prací se věnuje hladinám prolaktinu u revmatoidní artritidy. Výsledky jsou rozporné, některé práce popisují stejnou, event. nižší sérovou hladinu PRL. Mateo et al zjistili vyšší hladinu sérového PRL u mužů, která koreluje s trváním nemoci a stupněm RTG nálezu [108]. V naší, prozatím probíhající, práci jsme zjistili, že spíše hladina prolaktinu v synoviální tekutině než v séru koreluje s aktivitou RA. Malé otevřené studie s léčbou bromokriptinem u RA nepřinesly smysluplné výsledky [109].

Ostatní systémové revmatické choroby

Zvýšená hladina prolaktinu v séru nemocných se systémovou sklerodermií (SSc) koreluje s mnohočetným postižením a aktivitou onemocnění [110,111]. Czuwara-Ladykowska et al zjistili, že lymfocyty SSc pacientů produkují vyšší mRNA prolaktinu [112]; v naší práci jsme bohužel jasnou genetickou asociaci mezi funkčním polymorfismem v PRL promotoru a SSc nezjistili [113].

Závěr

Vzájemné vztahy mezi neuroendokrinním a imunitním systémem ovlivňují průběh imunitních reakcí a nerovnováha v některých faktorech, jako je hormon a cytokin prolaktin, může vytvořit podklad pro vznik patologie. Prolaktin aktivuje řadu signálních drah, v jejichž důsledku jsou transkribovány geny pro interleukiny, transkripční faktory a antiapoptotické molekuly. Jeho účinky v imunitním systému nejsou ale regulační, prolaktin se chová spíše jako modulátor imunitní reakce – zesiluje Th1 i Th2 odpověď. Zvýšená hladina prolaktinu u různých onemocnění, ať je její příčina jakákoliv (porušená regulace uvolnění prolaktinu z adenohypofýzy vlivem zánětlivých cytokinů nebo snížené produkce tlumivého dopaminu, zvýšená produkce prolaktinu v imunitních buňkách, polymorfizmy v genu pro prolaktin), může modifikovat aktuální nastavení imunitního systému pro rozvoj autoimunity. I během již manifestovaného onemocnění nadbytek prolaktinu ovlivňuje jeho průběh a léčbu, příkladem je zvýšená potřeba glukokortikoidů u revmatoidní artritidy s hyperprolaktinemií. V neposlední řadě prolaktin koreluje s aktivitou onemocnění – např. u systémového lupus erythematoses a celiakie, což by pro klinickou praxi mohlo znamenat vcelku jednoduchou metodu na monitorování aktivity onemocnění a předcházení relapsům.

Tato práce vznikla v rámci projektu IGA Ministerstva zdravotnictví České republiky: Prolaktin a revmatoidní artritida, NR/9292–3.

Literatura

1. Riddle O, Bates RW, Dykshorn SW. The preparation, identification and assay of prolactin – a hormone of the anterior pituitary. *Am J Physiol* 1933; 105: 191–216.
2. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A et al. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80: 1523–1631.
3. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M et al. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev* 1998; 19: 225–268.
4. Goffin V, Shiverick KT, Kelly PA et al. Sequence-Function Relationships Within the Expanding Family of Prolactin, Growth Hormone, Placenta Lactogen, and Related Proteins in Mammals. *Endocr Rev* 1996; 17: 385–410.
5. Gellersen B, Kempf R, Telgmann R et al. Nonpituitary human prolactin gene transcription is independent of Pit-1 and differentially controlled in lymphocytes and in endometrial stroma. *Mol Endocrinol* 1994; 8: 356–373.
6. Piwnicka D, Fernandez I, Binart N et al. A new mechanism for prolactin processing into 16K PRL by secreted cathepsin D. *Mol Endocrinol* 2006; 20: 3263–3278.
7. Ueda E, Ozerdem U, Chen YH et al. A molecular mimic demonstrates that phosphorylated human prolactin is a potent anti-angiogenic hormone. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13: 95–111.
8. Leañós-Miranda A, Cárdenas-Mondragón G, Ulloa-Aguirre A et al. Anti-prolactin autoantibodies in pregnant women with systemic lupus erythematosus: maternal and fetal outcome. *Lupus* 2007; 16: 342–349.
9. Reem GH, Ray DW, Davis JR. The human prolactin gene upstream promoter is regulated in lymphoid cells by activators of T-cells and by cAMP. *J Mol Endocrinol* 1999; 22: 285–292.
10. Gerlo S, Verdood P, Gellersen B et al. Mechanism of prostaglandin (PGE)₂-induced prolactin expression in human T cells: cooperation of two PGE₂ receptor subtypes, E-prostanoid (EP)₃ and EP₄, via calcium – and cyclic adenosine 5'-monophosphate-mediated signaling pathways. *J Immunol* 2004; 173: 5952–5962.
11. Gerlo S, Verdood P, Hooghe-Peters EL et al. Modulation of prolactin expression in human T lymphocytes by cytokines. *J Neuroimmunol* 2005; 162: 190–193.
12. Villalobos C, Faight WJ, Frawley LS. Dynamic changes in spontaneous intracellular free calcium oscillations and their relationship to prolactin gene expression in single, primary mammotropes. *Mol Endocrinol* 1998; 12: 87–95.
13. Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev* 2001; 22: 724–763.
14. Matera L, Galetto A, Mori M. Effect of prolactin on the antigen presenting function of monocyte-derived dendritic cells. *Lupus* 2001; 10: 728–734.
15. Goffin V, Bernichtein S, Touraine P et al. Development and potential clinical uses of human prolactin receptor antagonists. *Endocr Rev* 2005; 26: 400–422.
16. Harvey PW, Everest DJ, Springall CJ. Adverse effects of prolactin in rodents and humans: breast and prostate cancer. *J Psychopharmacol* 2008; 22 (Suppl 2): 20–27.
17. Kokay IC, Bull PM, Davis RL et al. Expression of the long form of the prolactin receptor in magnocellular oxytocin neurons is associated with specific prolactin regulation of oxytocin neurons. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290: R1216–R1225.
18. Clevenger CV, Furth PA, Hankinson SE et al. The role of prolactin in mammary carcinoma. *Endocr Rev* 2003; 24: 1–27.
19. Clevenger CV, Kline JB. Prolactin receptor signal transduction. *Lupus* 2001; 10: 706–718.
20. Neilson LM, Zhu J, Xie J et al. Coactivation of Jak1 positively modulates prolactin-Jak2 signaling in breast cancer: recruitment of ERK and Stat3 and enhancement of Akt and Stat5a/b pathways. *Mol Endocrinol* 2007; 21: 2218–2232.
21. Hügl SR, Merger M. Prolactin stimulates proliferation of the glucose-dependent beta-cell line INS-1 via different IRS-proteins. *J Pancreas (Online)* 2007; 8: 739–752.
22. Tripathi A, Sodhi A. Production of nitric oxide by murine peritoneal macrophages in vitro on treatment with prolactin and growth hormone: involvement of protein tyrosine kinases, Ca⁺⁺, and MAP kinase signal transduction pathways. *Mol Immunol* 2007; 44: 3185–3194.
23. Swaminathan G, Varghese B, Thangavel C et al. Prolactin stimulates ubiquitination, initial internalization, and degradation of its receptor via catalytic activation of Janus kinase 2. *J Endocrinol* 2008; 196: R1–R7.
24. Ryczyn MA, Clevenger CV. The intranuclear prolactin/cyclophilin B complex as a transcriptional inducer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 6790–6795.
25. Dogusan Z, Hooghe R, Verdood P et al. Cytokine-like effects of prolactin in human mononuclear and polymorphonuclear leukocytes. *J Neuroimmunol* 2001; 120: 58–66.
26. Tripathi A, Sodhi A. Prolactin-induced production of cytokines in macrophages in vitro involves JAK/STAT and JNK MAPK pathways. *Int Immunol* 2008; 20: 327–336.
27. Bishop JD, Nien WL, Dauphinee SM et al. Prolactin activates mammalian target-of-rapamycin through phosphatidylinositol 3-kinase and stimulates phosphorylation of p70S6K and 4E-binding protein-1 in lymphoma cells. *J Endocrinol* 2006; 190: 307–312.
28. Grimley PM, Dong F, Rui H. Stat5a and Stat5b: fraternal twins of signal transduction and transcriptional activation. *Cytokine Growth Factor Rev* 1999; 10: 131–157.
29. Dogusan Z, Book ML, Verdood P et al. Prolactin activates interferon regulatory factor-1 expression in normal lymphohemopoietic cells. *Eur Cytokine Netw* 2000; 11: 435–442.
30. Martens N, Uzan G, Wery M et al. Suppressor of cytokine signaling 7 inhibits prolactin, growth hormone, and leptin signaling by interacting with STAT5 or STAT3 and attenuating their nuclear translocation. *J Biol Chem* 2005; 280: 13817–13823.
31. Domínguez-Cáceres MA, García-Martínez JM, Calcabrini A et al. Prolactin induces c-Myc expression and cell survival through activation of Src/Akt pathway in lymphoid cells. *Oncogene* 2004; 23: 7378–7390.
32. Peeva E, Michael D, Cleary J et al. Prolactin modulates the naive B cell repertoire. *J Clin Invest* 2003; 111: 275–283.
33. Larrea F, Martínez-Castillo A, Cabrera V et al. 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* 1997; 82: 3664–3669.
34. Krishnan N, Thellin O, Buckley DJ et al. Prolactin suppresses glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis in vivo. *Endocrinology* 2003; 144: 2102–2110.
35. Gingras MC, Margolin JF. Differential expression of multiple unexpected genes during U937 cell and macrophage differentiation detected by suppressive subtractive hybridization. *Exp Hematol* 2000; 28: 65–76.
36. Wu H, Devi R, Malarkey WB. Expression and localization of prolactin messenger ribonucleic acid in the human immune system. *Endocrinology* 1996; 137: 349–353.
37. Gagnerault MC, Touraine P, Savino W et al. Expression of prolactin receptors in murine lymphoid cells in normal and autoimmune situations. *J Immunol* 1993; 150: 5673–5681.
38. Carreño PC, Sacedón R, Jiménez E et al. Prolactin affects both survival and differentiation of T-cell progenitors. *J Neuroimmunol* 2005; 160: 135–145.

39. Matera L, Mori M, Geuna M et al. Prolactin in autoimmunity and antitumor defence. *J Neuroimmunol* 2000; 109: 47–55.
40. Chavez-Rueda K, Hernández J, Zenteno E et al. Identification of prolactin as a novel immunomodulator on the expression of co-stimulatory molecules and cytokine secretions on T and B human lymphocytes. *Clin Immunol* 2005; 116: 182–191.
41. Matalka KZ. Prolactin enhances production of interferon- γ , interleukin-12, and interleukin-10, but not of tumor necrosis factor- α in a stimulus-specific manner. *Cytokine* 2003; 21: 187–194.
42. Majumder B, Biswas R, Chattopadhyay U. Prolactin regulates antitumor immune response through induction of tumoricidal macrophages and release of IL-12. *Int J Cancer* 2002; 97: 493–500.
43. Dimitrov S, Lange T, Fehm HL et al. A regulatory role of prolactin, growth hormone, and corticosteroids for human T-cell production of cytokines. *Brain Behav Immun* 2004; 18: 368–374.
44. Takizawa K, Kitani S, Takeuchi F et al. Enhanced expression of CD69 and CD25 antigen on human peripheral blood mononuclear cells by prolactin. *Endocr J* 2005; 52: 635–641.
45. Lahat N, Miller A, Shtiller R et al. Differential effects of prolactin upon activation and differentiation of human B lymphocytes. *J Neuroimmunol* 1993; 47: 35–40.
46. Mukherjee A, Helbert M, Ryder WDJ et al. Failure of antibody response to polysaccharide antigen in treated panhypopituitary adults. *Clin Exp Immunol* 2009; 156: 271–277.
47. Nagy E, Berczi I. Pituitary dependence of bone marrow function. *Br J Haematol* 1989; 71: 457–462.
48. Dorshkind K, Horseman ND. The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21: 292–312.
49. Moriggl R, Topham DJ, Teglund S et al. Stat5 is required for IL-2-induced cell cycle progression of peripheral T cells. *Immunity* 1999; 10: 249–259.
50. Zellweger R, Wichmann MW, Ayala A et al. Prolactin: a novel and safe immunomodulating hormone for the treatment of immunodepression following severe hemorrhage. *J Surg Res* 1996; 63: 53–58.
51. Fomicheva EE, Nemirovich-Danchenko EA, Korneva EA. Immunoprotective effects of prolactin during stress-induced immune dysfunction. *Bull Exp Biol Med* 2004; 137: 544–547.
52. Dimitrov S, Benedict C, Heutling D et al. Cortisol and epinephrine control opposing circadian rhythms in T cell subsets. *Blood* 2009; 113: 5134–5143.
53. Buttgerit F, Saag KG, Cutolo M et al. The molecular basis for the effectiveness, toxicity, and resistance to glucocorticoids: focus on the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 14–21.
54. Reiche AM, Nunes SO, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5: 617–625.
55. Dostál C, Marek J, Moszkorová L et al. Effects of stress on serum prolactin levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann NY Acad Sci* 2002; 966: 247–251.
56. Gauna C, van den Berghe GH, van der Lely AJ. Pituitary function during severe and life-threatening illnesses. *Pituitary* 2005; 8: 213–217.
57. Felmet KA, Hall MW, Clark RS et al. Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure. *J Immunol* 2005; 174: 3765–3772.
58. Matalka KZ, Ali DA. Stress-induced versus preovulatory and pregnancy hormonal levels in modulating cytokine production following whole blood stimulation. *Neuroimmunomodulation* 2005; 12: 366–374.
59. Matsutani T, Samy TS, Rue LW 3rd et al. Transgenic prolactin –/– mice: effect of trauma-hemorrhage on splenocyte functions. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 288: C1109–C1116.
60. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 67–99.
61. Batrinos ML, Panitsa-Fafila C, Tsiganou E et al. Incidence and characteristics of microprolactinomas (3–5mm) in 4199 women assayed for prolactin. *Horm Metab Res* 1992; 24: 384–91.
62. Elenkov IJ, Wilder RL, Bakalov VK et al. IL-12, TNF- α , and hormonal changes during late pregnancy and early postpartum: implications for autoimmune disease activity during these times. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4933–4938.
63. Buskila D, Berezin M, Gur H et al. Autoantibody profile in the sera of women with hyperprolactinemia. *J Autoimmun* 1995; 8: 415–424.
64. Li M, Keiser HD, Peeva E. Prolactinoma and systemic lupus erythematosus: do serum prolactin level matter? *Clin Rheumatol* 2006; 11: 1–4.
65. Sánchez Regaña M, Umberto Millet P. Psoriasis in association with prolactinoma: three cases. *Br J Dermatol* 2000; 143: 864–867.
66. Erb N, Pace AV, Delamere JP et al. Control of unremitting rheumatoid arthritis by the prolactin antagonist cabergoline. *Rheumatology* 2001; 40: 237–239.
67. Kira J, Harada M, Yamaguchi Y et al. Hyperprolactinemia in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1991; 102: 61–66.
68. Yamasaki K, Horiuchi I, Minohara M et al. Hyperprolactinemia in optico-spinal multiple sclerosis. *Intern Med* 2000; 39: 296–299.
69. Harirchian MH, Sahraian MA, Shirani A. Serum prolactin level in patients with multiple sclerosis: a case control study. *Med Sci Monit* 2006; 12: CR177–CR180.
70. Then Bergh F, Kümpfel T, Schumann E et al. Monthly intravenous methylprednisolone in relapsing-remitting multiple sclerosis – reduction of enhancing lesions, T2 lesion volume and plasma prolactin concentrations. *BMC Neurol* 2006; 6: 19.
71. Poyraz BC, Aksoy C, Balcioğlu I. Increased incidence of autoimmune thyroiditis in patients with antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 667–672.
72. Legakis I, Petroyianni V, Saramantis A et al. Elevated prolactin to cortisol ratio and polyclonal autoimmune activation in Hashimoto's thyroiditis. *Horm Metab Res* 2001; 33: 585–589.
73. Kapur G, Patwari AK, Narayan S et al. Serum prolactin in celiac disease. *J Trop Pediatr* 2004; 50: 37–40.
74. Pynnönen PA, Isometsä ET, Verkasalo MA et al. Gluten-free diet may alleviate depressive and behavioural symptoms in adolescents with celiac disease: a prospective follow-up case-series study. *BMC Psychiatry* 2005; 5: 14.
75. Kanda N, Shibata S, Tada Y et al. Prolactin enhances basal and IL-17 induced CCL20 production by human keratinocytes. *Eur J Immunol* 2009; 39: 996–1006.
76. Kanda N, Watanabe S. Prolactin enhances interferon- γ -induced production of CXC ligand 9 (CXCL9), CXCL10, and CXCL11 in human keratinocytes. *Endocrinology* 2007; 148: 2317–2325.
77. Hawkins TA, Gala RR, Dunbar JC. Prolactin modulates the incidence of diabetes in male and female NOD mice. *Autoimmunity* 1994; 18: 155–162.
78. Holstad M, Sandler S. Prolactin protects against diabetes induced by multiple low doses of streptozocin in mice. *J Endocrinol* 1999; 163: 229–234.
79. Lau J, Börjesson A, Holstad M et al. Prolactin regulation of the expression of TNF- α , IFN- γ and IL-10 by splenocytes in murine multiple low dose streptozotocin diabetes. *Immunol Lett* 2006; 102: 25–30.
80. Labriola L, Montor WR, Krogh K et al. Beneficial effects of prolactin and laminin on primary cultures on human pancreatic

- islets-cell cultures. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 263: 120–133.
- 81.** Lavalle C, Loyo E, Paniagua R et al. Correlation study between prolactin and androgens in male patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987; 14: 268–272.
- 82.** McMurray RW. Prolactin in murine systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 742–747.
- 83.** Cohen-Solal JF, Jeganathan V, Hill L et al. Hormonal regulation of B-cell function and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008; 17: 528–532.
- 84.** Saha S, Gonzalez J, Rosenfeld G et al. Prolactin alters the mechanism of B cell tolerance induction. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1743–1752.
- 85.** Peeva E, Grimaldi C, Spatz L et al. Bromocriptine restores tolerance in estrogen-treated mice. *J Clin Invest* 2000; 106: 1373–1379.
- 86.** Peeva E, Gonzales J, Hicks R et al. Cutting edge: lupus susceptibility interval Sle3/5 confers responsiveness to prolactin in C57BL/6 mice. *J Immunol* 2006; 177: 1401–1405.
- 87.** Jacobi AM, Rohde W, Volk HD et al. Prolactin enhances the in vitro production of IgG in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus but not from healthy controls. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 242–247.
- 88.** Chavez-Rueda K, Legorreta-Haquet VM, Cervera-Castillo H et al. Effect of prolactin on lymphocyte activation from systemic lupus erythematosus patients. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1108: 157–165.
- 89.** McMurray RW, May W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus: Review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2100–2110.
- 90.** Leños-Miranda A, Cárdenas-Mondragón G. Serum free prolactin concentrations in patients with systemic lupus erythematosus are associated with lupus activity. *Rheumatology* 2006; 45: 97–101.
- 91.** Cárdenas-Mondragón G, Ulloa-Aguirre A, Isordia-Salas I et al. Elevated serum bioactive prolactin concentrations in patients with systemic lupus erythematosus are associated with disease activity as disclosed by homologous receptor bioassays. *J Rheumatol* 2007; 34: 1514–1521.
- 92.** Vera-Lastra O, Mendez C, Jara LJ et al. Correlation of prolactin serum concentrations with clinical activity and remission in patients with systemic lupus erythematosus. Effect of conventional treatment. *J Rheumatol* 2003; 30: 2140–2146.
- 93.** Leños-Miranda A, Chávez-Rueda KA, Blanco-Favela F. Biologic activity and plasma clearance of prolactin-IgG complex in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 866–875.
- 94.** Dai L, Wu Y, Zheng DH et al. Cerebrospinal fluid and serum prolactin in systemic lupus erythematosus with and without central nervous system involvement. *APLAR J Rheumatol* 2007; 10: 37–42.
- 95.** Jara LJ, Irigoyen L, Ortiz MJ et al. Prolactin and interleukin-6 in neuropsychiatric lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 110–114.
- 96.** Fojtíková M, Černá M, Čejková P et al. Extrapituitary prolactin promoter polymorphism in Czech patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 706–707.
- 97.** McMurray RW, Weidensaul D, Allen SH et al. Efficacy of bromocriptine in an open label therapeutic trial for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1995; 22: 2084–2091.
- 98.** Hrycek A, Cieslik P, Tustanowski J et al. Selected serum cytokines in systemic lupus erythematosus treated with quinagolide. *Lupus* 2001; 10: 424–430.
- 99.** Alvarez-Nemegyei J, Cobarrubias-Cobos A, Escalante-Triay F et al. Bromocriptine in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Lupus* 1998; 7: 414–419.
- 100.** Walker SE. Bromocriptine treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 762–768.
- 101.** Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus* 2008; 17: 416–420.
- 102.** Jara LJ, Pacheco-Reyes H, Medina G et al. Prolactin levels are associated with lupus activity, lupus anticoagulant, and poor outcome in pregnancy. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1108: 218–226.
- 103.** Jara LJ, Cruz-Cruz P, Saavedra MA et al. Bromocriptine during pregnancy in systemic lupus erythematosus: a pilot clinical trial. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1110: 297–304.
- 104.** Neidhart M, Flückiger EW. Hyperprolactinaemia in hypophysectomized or intact male rats and the development of adjuvant arthritis. *Immunology* 1992; 77: 449–455.
- 105.** Jurčovičová J, Stančíková M, Švík K et al. Stress of chronic food restriction attenuates the development of adjuvant arthritis in male Long Evans rats. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 371–376.
- 106.** Ratkay LG, Weinberg J, Waterfield JD. The effect of lactation in the post-partum arthritis of MRL-lpr/fasmice. *Rheumatology* 2000; 39: 646–651.
- 107.** Rovinsky J, Bakosova J, Payer J et al. Increased demand for steroid therapy in hyperprolactinemic patients with rheumatoid arthritis. *Int J Tissue React* 2001; 23: 145–149.
- 108.** Mateo L, Nolla JM, Bonnon MR et al. High serum prolactin levels in men with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 2077–2082.
- 109.** Chuang E, Molitch ME. Prolactin and autoimmune diseases in humans. *Acta Biomed* 2007; 78 (Suppl 1): 255–261.
- 110.** Macejová Z, Trejbal D, Oetterová M et al. Prolaktin - marker aktivity systémových onemocnění spojuje? *Vnitř Lék* 2008; 54: 1039–1044.
- 111.** Mirone L, Barini A. Androgen and prolactin (Prl) levels in systemic sclerosis (SSc): relationship to disease severity. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1069: 257–262.
- 112.** Czuwara-Ladykowska J, Sicinska J, Olaszewska M et al. Prolactin synthesis by lymphocytes from patients with systemic sclerosis. *Biomed Pharmacother* 2006; 60: 152–155.
- 113.** Fojtíková M, Čejková P, Bečvář R et al. Polymorphism of the extrapituitary prolactin promoter and systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2009. Epub ahead of print.

MUDr. Markéta Fojtíková
www.revma.cz
e-mail: fmar@centrum.cz

Doručeno do redakce: 16. 11. 2009
Přijato po recenzi: 11. 2. 2010