

Artykuły przeglądowe

Prolaktyna jako modulator odporności przeciwpasożytniczej

Prolactin as a modulator of antiparasitic immunity

Przemysław Płociński, Katarzyna Dzitko i Henryka Długońska

Zakład Immunoparazytologii, Katedra Immunologii i Biologii Infekcyjnej, Uniwersytet Łódzki, ul. Banacha 12/16, 90-237 Łódź

Adres do korespondencji: Henryka Długońska, Zakład Immunoparazytologii, Katedra Immunologii i Biologii Infekcyjnej, Uniwersytet Łódzki, ul. Banacha 12/16, 90-237 Łódź; E-mail: hdlugo@biol.uni.lodz.pl

ABSTRACT. Prolactin (PRL) is a polypeptide hormone of the pituitary origin, that expresses over 300 separate biological activities, including its involvement in the regulation of immune functions. The hormone's immune capacities are related, among others, to comitogenic activity, prevention of immune cell apoptosis, stimulation of interleukins and antibodies production. Prolactin acts as a potent positive modulator of immunity to some protozoan parasites. It is well established that the hormone stimulates IFN- γ and many other TH1-type cytokines production during *Toxoplasma gondii*, *Leishmania* sp. and *Acanthamoeba castellanii* infections. Recent studies suggest that human prolactin may be a regulator of antiparasitic activity against *Plasmodium falciparum*. On the other hand pregnancy-associated hyperprolactinemia may have a relevant contribution to reactivation of latent infections caused by many helminthic parasites, like *Ancylostoma* sp. or *Necator* sp. It is possibly connected with the process of transmammary transmission of hookworm infection to breast-fed newborns. Moreover, an increase in endogenous circulating prolactin during late pregnancy and lactation in ewes infected with *Haemonchus contortus*, promotes the phenomenon of periparturient egg rise. High prolactin levels have also been seen in dairy cattle suffering from other trichostrongylids infections. In this article we have discussed the role of prolactin as an important regulator of immunity to parasites.

Key words: hormone, immunomodulation, immunity, parasites, prolactin.

Wstęp

Prolaktyna (PRL) jest hormonem polipeptydowym, syntetyzowanym i wydzielanym przez wyspecjalizowane komórki przedniego płata przysadki mózgowej, komórki laktotropowe. Nazwa oddaje tylko jedną z wielu (ponad 300) aktywności biologicznych tego wysoce plejotropowego hormonu — stymulowanie laktacji. Biorąc pod uwagę wielość działania prolaktyny, a również fakt, że jest ona wytwarzana także w innych niż przysadka organach i tkankach, proponowano nawet zmianę nazwy hormonu na omnipotyna lub wersatyliną [1].

U wyższych kręgowców, hormon laktotro-

powy jest białkiem o masie cząsteczkowej około 23 kDa, które charakteryzuje się konserwatywną sekwencją 197–199 aminokwasów. W sekwencji tej znajduje się charakterystyczny układ sześciu cystein, tworzących trzy wiązania disiarczkowe, wpływające na konformację i aktywność metaboliczną białka.

Gen kodujący prolaktynę, umiejscowiony na chromosomie szóstym człowieka, jest wielkości około 10 kb, zawiera pięć eksonów oraz cztery introny i koduje prehormon 227 aa. Gen prolaktyny ulega transkrypcji w komórkach przysadki mózgowej, ale także w komórkach innych regionów mózgu, mięśniówki macicy, gruczołu łzowego, grasicy, śledziony, w limfo-

cytach krążących oraz komórkach limfoidalnych szpiku kostnego i innych komórkach.

Lokalnie produkowana prolaktyna może pełnić funkcje czynnika wzrostowego, neurotransmitera czy immunoregulatora, i to zarówno na drodze auto- jak i parakrynej [2].

Wpływ prolaktyny na procesy odpornościowe

Badania analizy strukturalnej prolaktyny wykazały, iż hormon ten jest spokrewniony z rodziną białek, do której zaliczyć można czynniki wzrostowe, np. GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor), oraz niektóre interleukiny, jak IL-2 i IL-7. Co za tym idzie, hormon laktotropowy wchodzi w bezpośrednią interakcję z układem immunologicznym, podobnie jak inne białka z tej rodziny, pełniąc funkcje cytokiny.

Cytokinowa natura prolaktyny wyraża się między innymi w jej zaangażowaniu w ekspansję klonalną limfocytów. W obecności antygeny, hormon ten może funkcjonować jako komitogen w stosunku do limfocytów T i B, a w pewnych warunkach również w stosunku do komórek NK (Natural Killers) i makrofagów. Niektórzy naukowcy zajmujący się badaniem chorób autoimmunologicznych dowodzą, że prolaktyna jest w stanie wywołać proliferację limfocytów nawet niedostatecznie pobudzonych, stanowiąc dla nich niejako drugi, obok swoistego antygeny, sygnał stymulujący. W ten sposób mogą powstać linie klonalne komórek autoreaktywnych, które bez „pomocy” ze strony hormonu zostałyby wyeliminowane z ustroju [3].

PRL pełni niekiedy rolę czynnika przetrwania dla komórek układu odpornościowego, chroniąc je przed apoptozą. Dzieje się tak na przykład w reakcjach organizmu na stres, kiedy nadmierne wydzielanie glikokortykosteroidów powoduje obniżenie reaktywności układu immunologicznego. Jak obecnie wiadomo, glikokortykosteroidy mogą indukować apoptozę komórek odpornościowych. Występujący w odpowiedzi na stres wzrost poziomu prolaktyny, dzi-

alającej antagonistycznie, ma, jak się wydaje, podtrzymać zdolności proliferacyjne komórek immunologicznych, a poprzez inhibicyjne działanie na układ regulatorowy wydzielania kortykosteroidów, obniżyć ich poziom [4]. Jednakże dane dotyczące współdziałania prolaktyny z systemem immunologicznym nie są jednoznaczne. Stwierdzono na przykład, że silny immunosupresyjny efekt tego hormonu był związany ze spadkiem przeżywalności i zahamowania odpowiedzi komórkowej u myszy z posocznicą [5].

W badaniach *in vitro* stwierdzono, że hormon laktotropowy wzmacnia także ekspresję receptorów dla IL-2 na limfocytach. Prolaktyna uwrażliwia więc komórkę docelową na działanie tej drugiej cytokiny, która promuje podziały komórkowe. Limfocyty inkubowane wcześniej z prolaktyną, pod wpływem IL-2, zaczynają proliferować, uzyskując zdolność do przejścia przez punkt kontrolny fazy G1 cyklu komórkowego. Jak zaobserwowano, hormon ulega translokacji do jądra komórkowego, co jest warunkiem koniecznym do stymulacji syntezy IL-2 [6]. Zależna od prolaktyny regulacja ekspresji receptorów dla IL-2 na tymocytach jest ważna w procesie dojrzewania tych komórek do funkcjonalnych limfocytów T, wykazujących ekspresję cząsteczek powierzchniowych CD4 i CD8 [7]. Wiele badań wskazuje, że prolaktyna bierze także udział w stymulacji produkcji przeciwciał przez limfocyty B. Intensyfikuje ona produkcję immunoglobulin klasy IgG i IgM, prawdopodobnie poprzez zwiększenie ekspresji receptorów dla IL-2 na komórkach plazmatycznych [8].

Hormon laktotropowy jest również ważnym regulatorem wydzielania cytokin przez komórki zaangażowane w procesy odpornościowe. Aktywując IRF-1 (Interferon Regulator Factor — 1) wpływa na zwiększenie produkcji cytokin typu 1, głównie IFN- γ , przez frakcję ludzkich komórek jednojądrzastych. Wykazano również udział PRL w indukcji sekrecji cytokin typu 2, np. IL-6 [8].

Wyżej przytoczone przykłady wpływu prolaktyny na mechanizmy odpowiedzi immunologicznej wskazują, iż hormon ten może istotnie

modulować odporność zarażonego pasożytami organizmu. Poprzez aktywację wielu typów komórek układu odpornościowego prolaktyna jest w stanie ograniczać rozwój infekcji i przyspieszać proces prawidłowej odpowiedzi immunologicznej żywiciela zahamowanej lub zmienionej w wyniku inwazji pasożytów. Z drugiej strony, może ona odpowiadać za patologiczne reakcje odpornościowe takie jak np. indukcja autoreaktywnych limfocytów.

Prolaktyna jest zdolna modulować nie tylko procesy odporności swojej, ale i nieswojej. Hormon stymuluje np. wytwarzanie lizozymu i obniża wysoki poziom ceruloplazminy indukowany przez reakcje zapalne [9].

Prolaktyna a zarażenia pierwotniakami

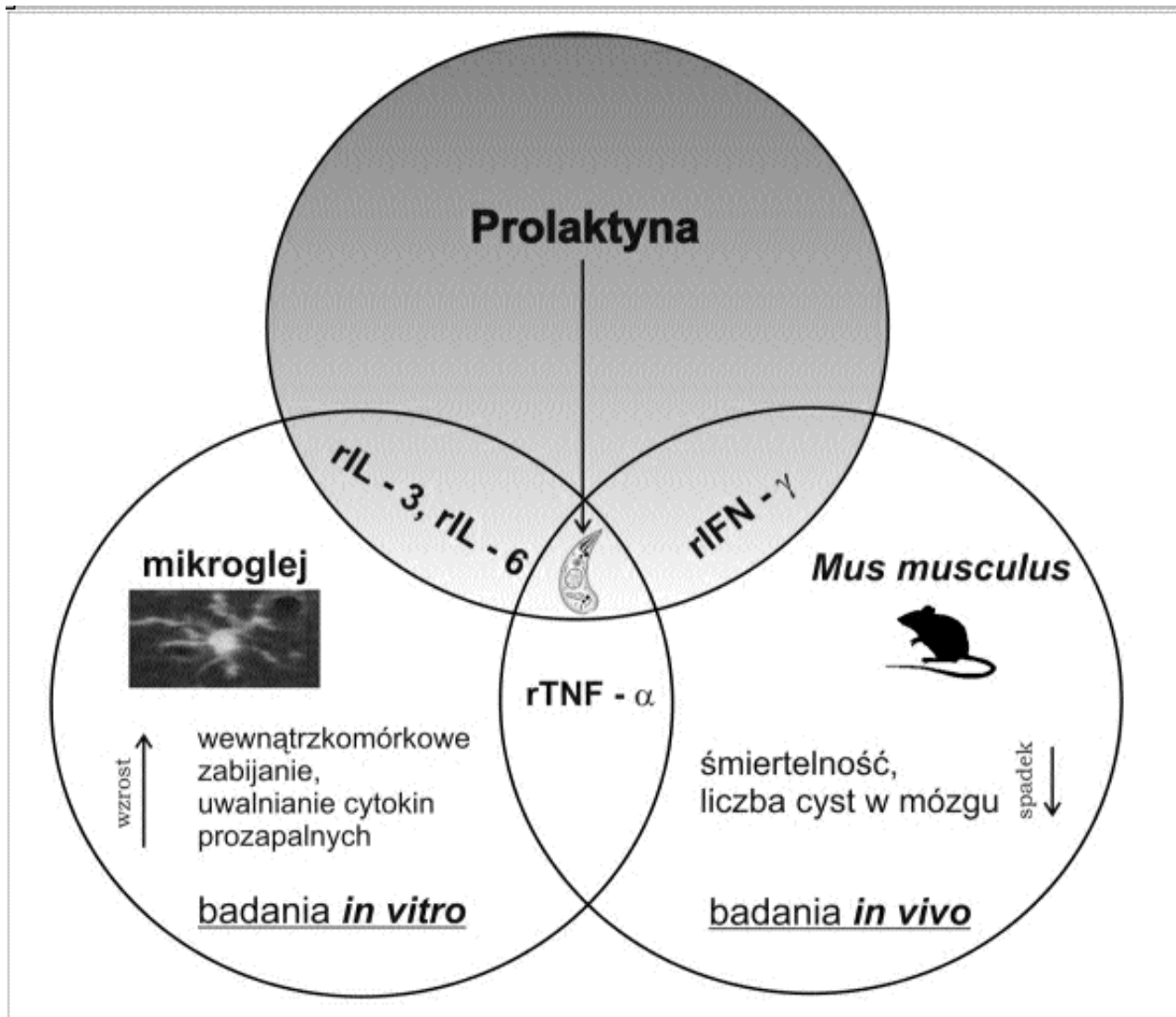
Ochronne działanie prolaktyny w przebiegu parazytoz jest związane głównie z jej zdolnością do modulowania odpowiedzi immunologicznej, a szczególnie wzmacniania odpowiedzi mediowanej przez limfocyty o profilu cytokinowym TH1. Dzieje się tak w przypadku inwazji np. *Leishmania* sp., *Toxoplasma gondii* czy *Acanthamoeba castellanii*.

Istnienie dużego rezerwuaru biologicznego (psy) dla pasożytniczych pierwotniaków z rodzaju *Leishmania* skutkuje licznymi zachorowaniami u ludzi. Rocznie notuje się w świecie 400 tysięcy nowych przypadków ludzkiej leishmaniozy. Wykorzystując najlepszy zwierzęcy model doświadczalny tej choroby, chomika syryjskiego (*Mesocricetus auratus*), zbadano wpływ laktacji na rozwój parazytozy wywołanej przez *Leishmania infantum*. Laktacja wiąże się z hiperprolaktynemią, której towarzyszy wzrost cytokin typowych dla limfocytów TH1: IFN- γ , IL-2 i TNF- α , a w leishmaniozie obserwuje się obniżenie ich poziomu. U zarażonych samic, po 24 godzinach od porodu nie obserwowano żadnych objawów choroby ani wytwarzania swoistych przeciwciał, podczas gdy zarażone niekarmiące samice traciły intensywnie na wadze, stały się seropozytywne, a z ich tkanek wyizolowano pasożyty. Wyniki opisanego eksperymentu są dowodem ochronnego działa-

nia prolaktyny. Wskazują na możliwe immunomodulacyjne działanie hormonu i sugerują zmianę profilu reaktywności immunologicznej, z TH2 na bardziej korzystny w tym przypadku TH1 [10].

Ochronne działanie prolaktyny w zarażeniu wewnątrzkomórkowym pierwotniakiem *Toxoplasma gondii* wykazali 12 lat temu Benedetto i wsp. [11] na modelu doświadczalnej toksoplazmozy u myszy. Podawana wraz z cytokinami: IFN- γ lub TNF- α , prolaktyna powodowała zwiększenie przeżywalności u myszy zarażonych śmiertelną dawką pierwotniaków. Dodatkowo, u gryzoni leczonych TNF- α i PRL, zaobserwowano statystycznie znamienne zmniejszenie liczby cyst pasożyta w mózgu. Powyższe dane sugerują, iż hormon laktotropowy moduluje odpowiedź immunologiczną żywiciela na zarażenie przez *Toxoplasma gondii*, wzmacniając działanie ochronne cytokin TH1 [11]. W dalszych badaniach, ci sami autorzy nie tylko potwierdzili kluczowy udział komórek mikrogleju w eliminacji pierwotniaka z mózgu, ale wykazali stymulacyjną aktywność prolaktyny w stosunku do tych komórek. Hormon ten, sam, lub lepiej wraz z TNF- α , pobudzał je do wewnątrzkomórkowego zabijania pierwotniaków oraz wydzielania cytokin prozapalnych: IL-1 β , IL-3 oraz IL-6. Interleukina 6 została już wcześniej opisana jako ważny czynnik ochronny w zarażeniach toksoplazmą. Wykazano również, że mechanizmy wewnątrzkomórkowego unicestwiania toksoplazm nie są, w tym przypadku, spowodowane indukcją syntazy iNOS (inducible NO[•] Synthase). Po stymulacji PRL i TNF- α nie obserwowano wydzielania przez mikroglej reaktywnych form azotu, a sam mechanizm niszczenia pierwotniaków pozostał jak dotychczas niewyjaśniony [12]. Wyniki badań nad rolą prolaktyny w odporności przeciw toksoplazmowej u myszy laboratoryjnych [11, 12] zilustrowano na Rys. 1.

Nowe osiągnięcia biologii molekularnej i epidemiologii chorób inwazyjnych wskazały na zależność pomiędzy zarażeniami pasożytniczymi a procesami nowotworzenia [13]. Między innymi Zhang i wsp. [14] opisali dwa przy-



Rys.1. Rola prolaktyny (PRL) w odporności na zarażenie *T. gondii*, na podstawie wyników badań Benedetto i Folgore [11, 12]; r — rekombinowane

Fig.1. The role of prolactin (PRL) in anti — *T. gondii* immunity according to results of Benedetto and Folgore [11, 12]; r — recombinant

padki gruczolaka (adenoma) przysadki mózgo-
wej związane z inwazją *T. gondii*. Wśród ko-
mórek nowotworowych w regionie siodła turec-
kiego przysadki wykryto cysty pierwotniaka.
Sugeruje się, że silna stymulacja przysadki
w odpowiedzi odpornościowej na infekcję to-
ksoplazmą dostarcza wprawdzie dużej porcji
ochronnej prolaktyny, ale może prowadzić rów-
nocześnie do wzbudzenia procesu nowotworo-
wego.

Podobnie jak w zarażeniach *Toxoplasma*,
aktywowane cytokinami komórki mikrogleju są

ważnym elementem odporności miejscowej
przeciw *Acanthamoeba castellanii*, w obrębie
ośrodkowego układu nerwowego. Benedetto
i Auriault [15] wykazali, że prolaktyna synergi-
stycznie z IFN- γ wzbudzała w tych komórkach
silną przeciwamebową reakcję immunologicz-
ną objawiającą się uwalnianiem cytokin proza-
palnych: IL-1 α , IL-1 β , IL-6 i TNF- α . Obserwa-
cje kultur mikrogleju w mikroskopie kontrasto-
wo-fazowym ujawniły brak obecności cyst
pierwotniaków, a jedynie obecność sfagocyto-
wanych trofozoitów *Acanthamoeba*. Amebosta-

tyczne działanie PRL i IFN- γ odbywa się, jak sugerują autorzy, poprzez aktywację receptorów dla prolaktyny (PRLR) i dla interferonu gamma (IFN- γ R). Skutkiem aktywacji odpowiednich receptorów jest wzmożenie produkcji cytokin typu 1 oraz dodatkowa stymulacja ekspresji receptorów dla IFN- γ . Chociaż IFN- γ czy PRL, każde z osobna, są w stanie wzbudzić aktywność amebostatyczną mikrogleju, to jednak wspólnie działają znacznie efektywniej. Aktywność przeciwpierwotniakową sprawdzono, dodając do hodowli podczas eksperymentu *in vitro* przeciwciała anti-prolaktyna oraz anti-interferon gamma. Uzyskano wówczas, przy wspólnym zastosowaniu obu typów przeciwciał, aż 80% hamowanie namnażania ameb. Podobnie jak w przypadku *Toxoplasma*, nie udało się wykazać wzmożonej aktywności syntazy iNOS, co sprawia, że bezpośredni mechanizm eliminacji ameb przez osiadłe makrofagi (komórki mikrogleju) OUN pozostaje nadal niejasny.

Poziom hormonu laktotropowego u kobiet w ciąży jest także wiązany z ich naturalną podatnością na zarażenie *Plasmodium falciparum*. Ponieważ zarodek malarii jest blisko spokrewniony z *Toxoplasma* i *Acanthamoeba*, wydaje się, że może angażować podobne mechanizmy obrony immunologicznej żywiciela. Jak powszechnie wiadomo, ciąża wiąże się ze zmianą reaktywności immunologicznej matki. Organizm kobiety poprzez wydzielane hormony (progesteron, estrogeny i kortyzol) wygasza zdolność układu immunologicznego do efektywnego reagowania limfocytów profilu cytokinowego TH1. Jest to mechanizm niezbędny dla prawidłowego rozwoju płodu, względem którego organizm matki musi wykazywać immunotolerancję. Jednocześnie z ciążą wiąże się zwiększona podatność na zarażenia pasożytnicze, w których odpowiedź TH1 stanowi skuteczną obronę. Podobnie w przypadku *Plasmodium* spp., kobiety w ciąży częściej niż inne osoby zapadają na malarię, a przebieg choroby u ciężarnych jest wyjątkowo ciężki. Wykazano, że na malarię zapadają najczęściej pierworódki w drugim trymestrze ciąży, kiedy poziom kor-

tyzolu jest u nich najwyższy. Jak dowodzą badania [16], w surowicy krwi kobiet rodzących po raz pierwszy, obserwuje się wysoki poziom kortyzolu, przy jednoczesnym stosunkowo niskim poziomie prolaktyny. Prolaktyna jako modulator szlaku odpowiedzi immunologicznej, ochronnej względem pasożytów spokrewnionych z pierwotniakami z rodzaju *Plasmodium*, jest uważana za jeden z możliwych czynników ochronnych. Wykazano, iż u kobiet rodzących po raz kolejny nie dochodzi do tak silnej nadprodukcji kortyzolu, jak u pierworódek [17]. Poziom hormonu laktotropowego rośnie znacznie szybciej w trakcie drugiej ciąży i osiąga znacznie wyższe stężenia, niż podczas pierwszego porodu. Te czynniki wspierałyby hipotezę o pozytywnej, ochronnej roli ciążyowej hiperprolaktynemii w odporności na zarażenie zarodźcami malarii, jednak, jak na razie, nie udało się potwierdzić udziału prolaktyny w ochronie przeciw *Plasmodium falciparum*.

Trichomonas vaginalis należy do najczęstszych czynników etiologicznych parazytoz występujących u kobiet. U nieplodnych kobiet zarażonych tym pasożytem zaobserwowano w surowicy obniżony poziom składowych C3 i C4 komplementu, ale zwiększone stężenie prolaktyny [18]. Być może, zmiany te mogą być jedną z przyczyn bezpłodności.

Prolaktyna a zarażenia helmintami

Prolaktyna nie zawsze pełni pozytywną rolę, wspierając odporność przeciw pasożytniczą żywiciela. Obserwacje dotyczące zarażeń u psów z nosicielstwem *Toxocara canis* czy *Ancylostoma caninum* skłaniają do wniosku, iż hormon laktotropowy stymuluje uzjadliwianie larw tych pasożytów.

Larwy pospolitego pasożyta psów domowych — *Toxocara canis* częściej ulegają aktywacji w okresie okołoporodowym. Młode psy są najbardziej zagrożone zarażeniem jeszcze w trakcie ciąży (przez larwy typu L2) lub w okresie karmienia przez matkę (larwy typu L3). Mniej więcej od drugiego miesiąca życia młode są zdolne do wykształcenia własnej od-

porności na zarażenie *Toxocara* sp., bądź już wcześniej zostały zarażone, co pozostawiło u nich pamięć immunologiczną przeciw kolejnym inwazjom. Larwy helmita od momentu zarażenia rozpoczynają wędrówkę w ciele żywiciela, w trakcie której przechodzą fazy dojrzewania L2 – L3 – L4. Migracja obejmuje kolejno wątrobę, płuca, tchawicę i gardziel, gdzie pasożyty zostają połknięte, już jako dorosłe osobniki. Wędrówka larw wzbudza silną odpowiedź odpornościową organizmu żywiciela. W przypadku kolejnego kontaktu z postacią larwalną helmita dochodzi do szybkiej reakcji obronnej i zamknięcia pasożyta w nacieku (ziarniniaku) limfocytarno-makrofagowym. „Uwięzione” w nim larwy nie przechodzą pełnego rozwoju osobniczego i podlegają akumulacji w tkankach. Mogą natomiast ulegać reaktywacji w momencie osłabienia mechanizmów obronnych żywiciela [19]. Sugeruje się, że czynnikami wzbudzającymi tę reaktywację może być m.in. ciąża nosiciela i związana z nią hiperprolaktynemia [20].

W końcowym okresie ciąży i podczas karmienia, w organizmie zwierząt i człowieka utrzymuje się wysoki poziom estrogenów oraz prolaktyny. W tym samym czasie dochodzi najczęściej do uaktywnienia larw typu L3 także nicieni z rodzaju *Ancylostoma* czy *Necator*. Dodatkowym negatywnym skutkiem tej reaktywacji jest możliwość transmisji inwazyjnych form pasożyta wraz z mlekiem matki do nowo narodzonego potomka, u którego może nastąpić rozwój objawowej choroby [21]. To właśnie możliwość wertykalnego przenoszenia zarażenia jest wiązana z faktem, że aż około 1,2 mld ludzi na świecie jest zarażonych tęgoryjcami. Choć badania laboratoryjne wykluczyły bezpośredni udział prolaktyny jako stymulatora uzjadliwienia larw pasożytniczych nicieni, to proinwazyjne działanie hormonu może się odbywać pośrednio.

W 1996 roku Schneider i wsp. [22] udowodnili udział prolaktyny i estrogenów w podwyższeniu lokalnej produkcji izoformy $\beta 2$ cytokiny TGF (Transforming Growth Factor) w narządach rodnych i gruczołach mlekowych ciężar-

nych. Jak wynika z innych badań, to właśnie ta izoforma TGF jest jednym z czynników odpowiedzialnych za reaktywację latentnego zarażenia nicieniami z rodzaju *Ancylostoma* i związanej z tym transmisji pasożyta na potomstwo. Z doświadczeń na organizmie modelowym (*Caenorhabditis elegans*) wiadomo, że nicienie z tej grupy posiadają w fazie larwalnej L3 białka receptoropodobne dla tego typu cytokin. Stymulatorowe działanie fizjologicznych stężeń TGF- $\beta 2$ w przywracaniu zjadliwości larwom L3 tęgoryjców psich zostało doświadczalnie udowodnione. Nie wykazano dotychczas takiej aktywności dla prolaktyny w zwiększonym stężeniu (hiperprolaktynemia ciążowa), ale jest ona wysoce prawdopodobna [23].

Ukazało się wiele prac dotyczących stanu układu hormonalnego i obciążenia pasożytami z rodziny Trichostrongylidae. Szczególnie liczną grupę badaną stanowiły tu nicienie zasiedlające układ pokarmowy kóz i owiec. Już w końcu lat 80. ubiegłego stulecia donoszono, że prolaktyna, sama lub synergistycznie z progesteronem, odpowiada za wyraźne zwiększenie produkcji jaj przez pasożyty jelitowe z rodzaju *Haemonchus*. W celu przebadania reakcji helmitów na hormony związane z ciążą, owce poddawano zabiegowi wycięcia jajników i po odpowiednim czasie zarażano larwami tego nicienia. Przez 20 dni przed inokulacją pasożyta, zwierzęta leczono progesteronem, a następnie przez kolejne 30 dni, już po zabiegu — prolaktyną. Największą produkcję jaj zaobserwowano w grupie zwierząt kontrolnych otrzymujących samą prolaktynę. Jednocześnie analiza okupujących jelita nicieni ujawniła, że u zwierząt leczonych progesteronem i prolaktyną obciążenie pasożytami było wyższe, a same pasożyty były większe niż w innych grupach zwierząt [24].

Wyniki przytoczonych badań wskazują, iż prolaktyna, sama lub wraz z progesteronem, wpływa istotnie na rozwój pasożytów jelitowych z rodziny Trichostrongylidae. Występujące pod koniec ciąży podwyższenie poziomu hormonu laktotropowego u zwierząt hodowlanych może być wiązane z okołoporodowym wzrostem obciążenia tego typu pasożytami. Za-

leżność wzmożonej produkcji jaj pasożytów jelitowych i podwyższonego poziomu prolaktyny przebadano także u kóz, zarażonych blisko spokrewnionymi z *Haemonchus* pasożytami z rodzajów *Teladorsagia*, *Trichostrongylus* i *Oesophagostomum* [25]. Badanie miało na celu wyjaśnić wcześniejsze sprzeczne doniesienia o wpływie związanej z ciążą hiperprolaktynemii na reprodukcję pasożytów atakujących kozy. Zwierzęta z naturalnym zarażeniem helmintami podzielono na dwie grupy, w zależności od ich statutu rozrodczego, odpowiednio kozy w trzecim miesiącu karmienia i kozy w ciąży. Monitorowano poziom prolaktyny, pepsynogenu i fosforanów, a także liczbę eozynofili we krwi. Wykazano statystycznie znaczącą, występującą w około dwa tygodnie przed i dwa tygodnie po porodzie, dodatnią korelację poziomu prolaktyny w surowicy kóz i intensywności wytwarzania jaj pasożytów. Nie zaobserwowano natomiast wzrostu obciążenia pasożytami.

Podsumowanie

Prolaktyna jest hormonem o bardzo szerokim spektrum działania i o istotnym znaczeniu dla układu immunologicznego. Niektórzy badacze twierdzą, że pełni ona więcej funkcji w organizmie, niż inne hormony przysadki razem wzięte. Udział tego niezwykle plejotropowego hormonu w zarażeniach pasożytniczych wydaje się istotny, ze względu na jego funkcje immunomodulacyjne. Prolaktyna wspiera proces ekspansji limfocytów o profilu cytokinowym TH1, co może skutecznie podtrzymywać odpowiedź immunologiczną tego typu, w wyjątkowych dla organizmu stanach stresu czy ciąży. Pośrednio, a niekiedy także bezpośrednio, hormon wspomaga ochronę przeciw zarażeniom pierwotniakami. Szczególnie ważny wydaje się w odporności na zarażenia pierwotniakami należącymi do typu *Apicomplexa*. Oprócz wymienionych wcześniej gatunków *Toxoplasma gondii* czy *Plasmodium* spp., wskazuje się także na możliwy udział prolaktyny w modulowaniu odpowiedzi przeciwprzywotniakowej na blisko spokrewniony z *Toxopla-*

sma gatunek *Neospora caninum* [26, 27].

Hormon laktotropowy stymuluje nie tylko obwodowe komórki immunologiczne, ale także inne typy komórek (np. komórki mikrogleju) do aktywności przeciwpasożytniczej. Poprzez stymulację wytwarzania cytokin prozapalnych, wspieranie cytotoksyczności komórek NK, a także mobilizację produkcji przeciwciał, prolaktyna staje się nie tylko hormonem powodującym laktację, ale ważną cytokiną w ochronnej odporności przeciwpasożytniczej.

Niestety, ze względu na wyjątkową reaktywność, prolaktyna może mieć udział w reaktywacji latentnych zarażeń helmintami. Wiele badań wskazuje, iż wpływa ona na namnażanie się pasożytniczych nicieni, powodując między innymi aktywację larw, czy stymulację produkcji jaj. Być może, hormon działa w tym przypadku na komórki helminta analogicznie jak na komórki żywiciela, promując ich proliferację. Pasożyty, naśladując systemy receptorowe dla prolaktyny, mogą wykorzystywać hormon żywiciela, stosując strategię „molekularnego wyzysku”. Nicienie są najprawdopodobniej w stanie wykryć osłabienie barier oraz mechanizmów obronnych żywiciela i zapewnić sobie sukces rozrodczy różnymi sposobami. Przykładem może być reaktywacja larw przebywających w „tkankowym areszcie”. W okresie ciąży, a więc w stanie obniżonej odporności, prolaktyna aktywuje bezpośrednio lub pośrednio spoczynkowe formy helmintów. Reaktywowana infekcja zagraża wówczas nie tylko żywicielowi, ale i jego potomstwu.

Literatura

- [1] Freeman M.A., Kanyicska B., Lerant A., Nagy G. 2000. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiology Reviews* 80: 1523–1631.
- [2] Bole-Feysot Ch., Goffin V., Edery M., Binart N., Kelly P.A. 1998. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocrine Reviews* 19: 225–268.
- [3] Clevenger Ch.V., Freier D.O., Kline J.B. 1998. Prolactin receptor signal transduction in cells of the immune system. *Journal of Endocrinology* 157: 187–197.
- [4] Davis S.L. 1998. Environmental modulation of the

- immune system via the endocrine system. *Domestic Animal Endocrinology* 15: 283–289.
- [5] Oberbeck R., Schmitz D., Wilsenack K., Schuler M., Biskup C., Schedlowski M., Nast-Kolb D., Exton M.S. 2003. Prolactin modulates survival and cellular immune functions in septic mice. *The Journal of Surgical Research* 113: 248–56.
- [6] Weigent D.A. 1996. Immunoregulatory properties of growth hormone and prolactin. *Pharmacology & Therapeutics* 69: 237–257.
- [7] Moreno J., Varas A., Vicente A., Zapata A. 1998. Role of prolactin in the recovered T-cell development of early partially decapitated chicken embryo. *Developmental Immunology* 5: 183–195.
- [8] Peeva E., Venkatesh J., Michael D., Diamond B. 2004. Prolactin as a modulator of B cell function: implications for SLE. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 58: 310–319.
- [9] Yada T., Muto K., Azuma T., Ikuta K. 2004. Effects of prolactin and growth hormone on plasma levels of lysozyme and ceruplasmin in rainbow trout. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C*, 139: 57–63.
- [10] Gomez-Ochoa P., Gascon F.M., Lucientes J., Larraaga V., Castillo J.A. 2003. Lactating females Syrian hamster (*Mesocricetus auratus*) show protection against experimental *Leishmania infantum* infection. *Veterinary Parasitology* 116: 61–64.
- [11] Benedetto N., Folgore A. 1995. Effect of prolactin, rIFN- γ or TNF- α in murine toxoplasmosis. *Pathologie — Biologie* 43: 395–400.
- [12] Benedetto N., Folgore A. 2002. Effects of cytokines and prolactin on the replication of *Toxoplasma gondii* in murine microglia. *European Cytokine Network* 12: 348–358.
- [13] Khurana S., Dubey M.L., Malla N. 2005. Association of parasitic infections and cancer. *Indian Journal of Medical Microbiology* 23: 74–79.
- [14] Zhang X., Li Q., Hu P., Cheng H., Huang G. 2002. Two case reports of pituitary adenoma associated with *Toxoplasma gondii* infection. *Journal of Clinical Pathology* 55: 965–966.
- [15] Benedetto N., Aurialt C. 2003. Prolactin-cytokine network in the defence against *Acanthamoeba castellanii*. *European Cytokine Network* 14: 447–455.
- [16] Boyou-Akotet M.K., Issifou S., Meye J.F., Kombila M., Ngou-Milama E., Luty A.J.F., Kremsner P.G., Mavougou E. 2004. Depressed natural killer cell cytotoxicity against *P. falciparum*-infected erythrocytes during first pregnancies. *Clinical Infectious Diseases* 38: 342–347.
- [17] Boyou-Akotet M.K., Adegnika A.A., Agnandji S.T., Ngou-Milama E., Kombila M., Kremsner P.G., Mavougou E. 2005. Cortisol and susceptibility to malaria during pregnancy. *Microbes and Infection* 7: 1217–1223.
- [18] El-Sharkawy I.M., Hamza S.M., el-Sayed M.K. 2000. Correlation between trichomoniasis vaginalis and female infertility. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology* 30: 287–294.
- [19] Freedman D.O. 1997. Immunopathogenetic aspects of disease induced by helminth parasites. S. Karger Publishers, USA.
- [20] Overgaauw P.A.M., Okkens A.C., Bevers M.M., Kortbeek L.M. 1998. Incidence of patent *Toxocara* infection in bitches during the oestrous cycle. *Veterinary Quarterly* 20:104–107.
- [21] Arasu P., Kwak D. 1999. Developmental arrest and pregnancy-induced transmammary transmission of *Ancylostoma caninum* larvae in the murine model. *The Journal of Parasitology* 85: 779–784.
- [22] Schneider S.L., Gollnick S.O., Grande C., Pazik J.E., Tomasi T.B. 1996. Differential regulation of TGF-beta 2 by hormones in rat uterus and mammary gland. *Journal of Reproductive Immunology* 32: 125–44.
- [23] Arasu P. 2001. In vitro reactivation of *Ancylostoma caninum* tissue-arrested third-stage larvae by transforming growth factor-beta. *The Journal of Parasitology* 87: 733–738.
- [24] Fleming M.W., Rhodes R.C., Gamble H.R. 1988. Evaluation of *Haemonchus contortus* infections in sexually intact and ovariectomized ewes. *American Journal of Veterinary Research* 49: 1733–1735.
- [25] Chartier C., Hoste H., Bouquet W., Malpoux B., Pors I., Koch C. 1998. Periparturient rise in fecal egg counts associated with prolactin concentration increase in French Alpine dairy goats. *Parasitology Research* 84: 806–810.
- [26] Pearson R.D. 2003. *Neospora caninum*: pregnancy, parasites and prolactin. *Trends in Parasitology* 19: 18.
- [27] Quinn H.E., Ellis J.T., Smith N.C. 2002. *Neospora caninum*: a cause of immune-mediated failure of pregnancy? *Trends in Parasitology* 18: 391–394.

Wpłynęło 28 lutego 2007

Zaakceptowano 6 kwietnia 2007