

## Rola prolaktyny (PRL) i jej wazoinhibitorów (PRL-V) w retinopatii cukrzycowej – czy otwierają drzwi nowym możliwościom terapeutycznym?

### *The role of PRL and PRL-V in diabetic retinopathy – do they open the door to new therapeutic possibilities*

Katarzyna Dębicka, Michał Matyjaszczyk, Przemysław Kardas

I Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

#### Streszczenie

**Wstęp.** Retinopatia cukrzycowa (DR) jest jednym z przewlekłych powikłań cukrzycy zaliczanych do mikroangiopatii. Szacuje się, że DR rozwinie około 80% pacjentów z DM2 i 20% chorych z DM1 po 20 latach trwania cukrzycy. Skuteczność farmakoterapii nie została dobrze udowodniona. Laserowa fotokoagulacja siatkówki wraz z witrektomią stanowią podstawowe metody leczenia zaawansowanych postaciach retinopatii. Jednakże obarczone są dużym potencjał destrukcyjny w stosunku do tkanki nerwowej i komórek receptorowych oka. Dlatego poszukuje się nowych sposobów leczenia, ukierunkowanych na zmniejszenie przepuszczalności siatkówkowych naczyń krwionośnych oraz hamowanie procesu angiogenezy. **Materiał i metody.** Przeglądu dokonano w oparciu o artykuły publikowane w ostatnich 20 latach, wykorzystując bazy danych: EMBASE, PubMed, ScienceDirect. **Wyniki.** Prezentowane wyniki, przeprowadzonych dotychczas w tym temacie badań, potwierdzają antyangiogenne właściwości PRL-V, jak również ich wpływ na zmniejszenie przepuszczalności naczyń, co pozwala myśleć o nich w kontekście strategii terapeutycznej retinopatii cukrzycowej. *Geriatrics 2014; 8: 1-5.*

*Słowa kluczowe: prolaktyna, retinopatia cukrzycowa, cukrzyca, neowaskularyzacja*

#### Abstract

**Background.** The diabetic retinopathy is one of the chronic complications of diabetic considered to be microangiopathy. It's estimated that DR will develop in c.a. 80% patients with DM2 and 20% with DM1 after 20 years of diabetic duration. The efficacy of pharmacotherapy has not been well proved. The laser retina photocoagulation and the vitrectomy constitute basic therapeutic options in the advanced form of diabetic retinopathy (DR). However, they both have great destructive potential to neural tissue and eye receptor cells. Therefore, the searches for non-invasive treatment methods directed on decreasing of retinal vasopermeability and inhibiting the process of angiogenesis is conducted. **Material and methods.** The systematic review covered EMBASE, PubMed, and ScienceDirect databases. The search included publications on the concentration of PRL and PRL-V in patients with diabetes and its effect on neovascularization and increased vascular permeability from the last 20 years. **Results.** Presented research confirms the anti-angiogenic properties of PRL-V, and their impact on reducing vascular permeability, pointing at them in the context of the therapeutic strategy of DR. *Geriatrics 2014; 8: 1-5.*

*Keywords: Prolactin, Diabetic retinopathy, Diabetes, Neovascularization*

#### Wstęp

Cukrzyca i jej powikłania, stanowią współcześnie duże interdyscyplinarne wyzwanie medyczne. W początkowych okresach cukrzycy typu 1 (DM1)

retinopatia cukrzycowa (DR) dotyka 2% pacjentów [1]. Statystyka nie wygląda lepiej wśród osób cierpiących na cukrzycę typu 2 (DM2). W tej grupie DR rozpoznawana jest u 5% w momencie postawienia

diagnozy cukrzycy. Szacuje się, że retinopatię rozwinięto około 20% pacjentów z DM1 i 80% chorych na DM2 po 20 latach trwania choroby oraz 94% pacjentów leczonych z powodu cukrzycy przez ponad 30 lat [2]. Stawia to powikłania okulistyczne cukrzycy na pierwszym miejscu wśród przyczyn utraty wzroku w krajach rozwiniętych, gdzie koszty ich leczenia stanowią poważne obciążenie budżetu tych państw. Z tych właśnie przyczyn, retinopatia cukrzycowa stała się wyzwaniem zarówno dla badaczy, jak i klinicystów. Obecnie prowadzone są badania dotyczące wpływu prolaktyny (hPRL) i pochodzących z niej wazoinhibitorów (PRL-V) na proces neowaskularyzacji naczyń siatkówkowych. Dowiedzenie ich antyangiogennych właściwości w tym procesie, daje szansę na stworzenie nieinwazyjnej metody leczenia retinopatii cukrzycowej co zdecydowanie poprawiłoby komfort życia pacjentów cierpiących na tę chorobę.

## Cel pracy

Artykuł ten ma na celu dokonanie przeglądu wyników prowadzonych dotychczas badań *in vivo* nad P

## Materiał i metody

Przeglądu dokonano w oparciu o artykuły publikowane w bazach danych: EMBASE, PubMed, ScienceDirect. Analizą objęto prace z ostatnich 20 lat (do 2013 r.), opisujące wpływ prolaktyny i jej produktów na główne patomechanizmy retinopatii cukrzycowej jakimi są: neowaskularyzacja i wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych.

## Wyniki

Przeanalizowano 10 artykułów dotyczących powyższego problemu. W sześciu prezentowano wyniki badań potwierdzające antyangiogenne właściwości wazoinhibitorów pochodzących z PRL oraz ich wpływ na zmniejszenie przepuszczalności naczyń siatkówkowych. Cztery badania dotyczyły korelacji między stężeniem prolaktyny a progresją zmian ocznych w przebiegu retinopatii cukrzycowej. Jedno z tych badań dotyczyło również poziomu PRL-V w krążeniu systemowym u chorych z DR. W dwóch wyżej wymienionych badaniach dowiedziono wyższego poziomu PRL ustrojowego w grupie chorych z DM. W badaniu przeprowadzonym przez Mooradian D. grupę kontrolną stanowili zdrowi mężczyźni, natomiast w badaniu prowadzonym przez zespół z UNAM dodatkowo wykazano, że pacjenci z DR prezentowali niższe stęże-

nia systemowej PRL w porównaniu do chorych z DM nieobciążonych DR. W badaniu korelacji stężenia systemowych PRL-V ze zmianami ocznymi w przebiegu DR Triebel J. wykazał znacząco mniejsze stężenie PRL-V w przebiegu DR w porównaniu do grupy kontrolnej nieobciążonej DM. Zidentyfikowano tylko 1 badanie, w którym nie wykazano znaczącej statystycznie różnicy w stężeniu ustrojowej PRL w grupach pacjentów z DR i bez DR- w badaniu nie uwzględniono grupy kontrolnej osób bez DM.

## Wnioski

Najnowsze wyniki badań potwierdzają antyangiogenne właściwości PRL-V, jak również ich wpływ na zmniejszenie przepuszczalności naczyń, co pozwala myśleć o nich w kontekście strategii terapeutycznej retinopatii cukrzycowej.

## Prolaktyna i jej wpływ na proces neowaskularyzacji

Główne źródło prolaktyny stanowi przysadka mózgowia, jednakże udowodniono, iż hormon ten jest produkowany lokalnie przez komórki śródbłonka naczyniowego siatkówki oka [3]. Badania dowodzą, że w wyniku miejscowej proteolizy PRL powstaje N – końcowe białko o masie 16kDa (PRL-V) hamujące angiogenezę zarówno *in vivo*, jak i *in vitro*. Proteinę tę można uznać za podstawowy wazoinhibitor pochodzący z PRL. Rola PRL-V, jako endogennego inhibitora angiogenezy, polega głównie na blokowaniu działania induktorów neowaskularyzacji, takich jak: VEGF. Wazoinhibitory blokują jego działanie, oraz przyczyniają się do regresji naczyń pobudzając apoptozę komórek śródbłonka [4-7]. PRL-V zmniejszają również nadmierną przepuszczalność naczyń oraz wykazują działanie wazodylatacyjne. Czyni je to głównymi inhibitorami nowotworzenia naczyń w siatkówce [8], a tym samym nadzieją na stworzenie leku hamującego progresję zmian ocznych w retinopatii cukrzycowej na podłożu wzmożonej proliferacji naczyń siatkówkowych.

## Badania na modelach ludzkich

Wyniki pierwszych badań dowodziły, że stężenie hPRL było istotnie wyższe u pacjentów z DM w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną, w której poziom PRL nie przekraczał normy populacyjnej. Nie zauważono natomiast żadnej korelacji pomiędzy czasem trwania cukrzycy, jej typem, poziomem hemoglobiny glikozylowanej, czy występowaniem retinopatii w przebiegu choroby podstawowej, a stężeniem osoczowej PRL.

Według naukowców wzrost poziomu prolaktyny mógł być spowodowany zmniejszeniem ilości dopaminy wskutek działania podwyższonego poziomu glukozy u chorych z DM. Swój wniosek oparli oni na wynikach badań przeprowadzanych na modelu zwierzęcym, dowodzących supresyjnego wpływu glukozy na dopaminergiczne neurony OUN szczurów, oraz właściwościach dopaminy, która w naturalny sposób hamuje działanie prolaktyny [9]. Uzyskane przez nich wyniki dowodziły wprost jedynie podwyższonego poziomu PRL u osób cierpiących na cukrzycę, wskazując na konieczność prowadzenia dalszych badań w tym zakresie. Ich celem miałyby być dokładne poznanie mechanizmu odpowiedzialnego za ów wzrost, jak również wyjaśnienia różnic uzyskanych wyników w porównaniu do wcześniejszych badań, min. publikowanych w *The Lancet*. Przekonywały one bowiem, że stężenie prolaktyny u mężczyzn bez zmian proliferacyjnych w przebiegu retinopatii cukrzycowej, są znacznie wyższe w porównaniu z poziomami tego hormonu u mężczyzn z retinopatią proliferacyjną [10]. Wyniki pierwszych badań nad związkiem PRL z DM, zostały w 2010 r. potwierdzone przez grupę naukowców z UNAM. Wszyscy pacjenci z DM prezentowali wyższe poziomy hPRL w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej, przy czym u pacjentów bez retinopatii obserwowano znacząco wyższy wzrost hPRL niż w grupie pacjentów z bardziej zaawansowanymi zmianami w przebiegu DR. Również w tym badaniu nie stwierdzono wpływu typu cukrzycy na uzyskane wyniki, jak również nie potwierdzono znaczenia innych powikłań cukrzycowych w kontekście badanego problemu. Dowiedziona zależność między stężeniem osoczowej hPRL a progresją DR pozwala wnioskować, że pacjenci z wyższym poziomem hPRL mogą znajdować się w grupie mniejszego ryzyka progresji DR. Mogłoby za to odpowiadać protekcyjne działanie PRL-V pochodzących z proteolitycznego cięcia PRL w narządzie wzroku [11].

Triebel J. potwierdził, że pacjenci z retinopatią cukrzycową wykazują znacząco niższe stężenia PRL-V we krwi obwodowej w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej. W badaniach jego zespołu nie zanotowano natomiast znaczących różnic stężenia PRL-V w zależności od stopnia progresji DR. W ten sposób po raz kolejny potwierdzono antyangiogenne właściwości PRL-V. Uzyskane wyniki podkreślały również istotną ich właściwość, polegającą na zmniejszeniu przez PRL-V przepuszczalności naczyń. Potwierdza to teorię, że niższe poziomy PRL-V mogą przyczynić się do

rozwoju i progresji DR. Ponieważ oznaczeń stężenia PRL-V dokonywano w tym badaniu z krwi pobranej z żyły łokciowej, na podstawie uzyskanych wyników nie można wnioskować o poziomie ich stężeń w oku [12]. Niemniej jednak, jak dowiodły badania zespołu UNAM przeprowadzone na szczurach, osoczowe PRL jest transportowane do wnętrza gałki ocznej z udziałem specyficznego receptora rzęskowego [11]. Wiadomo również, że hormon ten jest lokalnie produkowany przez komórki śródbłonka naczyń siatkówkowych [13].

Jednakże nadal można znaleźć badania, których wyniki zdają się nie potwierdzać protekcyjnego wpływu hPRL w procesie neowaskularyzacji. Doniesienia takie pojawiają się jednak coraz rzadziej na łamach międzynarodowych pism naukowych. Jednym z nich jest artykuł opublikowany w 2012 r. przez zespół z Iranu. Celem doświadczenia miało być określenie stężenia hPRL u chorych z DM2. Uzyskane pomiary stężeń osoczowej hPRL we wszystkich grupach (chorzy bez zmian charakterystycznych dla DR, pacjenci z DM2 i DR proliferacyjną, oraz osoby z DM2 i DR nieproliferacyjną) były podobne (różnice nie były istotne statystycznie). Jednakże bardziej szczegółowa analiza tego badania uwidacznia jego słabe punkty. Przede wszystkim nie badano w nim stężenia PRL-V, które bezpośrednio odpowiadają za antyangiogenne efekty, nie uwzględniono również żadnej grupy kontrolnej, a grupa badana była niewielka (obejmowała 212 pacjentów z DM2, w tym zaledwie 70 z DR), co również ogranicza powyższe badanie. Jednakże każda sprzeczność wyników badań dotyczących tego samego tematu sugeruje potrzebę prowadzenia dalszych wnikliwych analiz [14].

### **Obiecujące wyniki badań na modelach zwierzęcych**

Uzyskane w 2010 r. wyniki prowadzonych badań na modelach ludzkich, zachęciły naukowców z UNAM do dalszych eksperymentów w celu potwierdzeni hipotezy, jakoby pacjenci z wyższym poziomem hPRL mogli znajdować się w grupie mniejszego ryzyka progresji DR. Kolejne badania przeprowadzono na szczurach, u których wywołano stan hiperprolaktynemi osoczowej. Część z nich została pozbawiona genu kodującego receptor dla PRL znajdujący się fizjologicznie na ciałku rzęskowym oka, a który odpowiada za transport osoczowych protein (w tym PRL) do ciała szklistego. Zwierzęta bez receptora dla PRL wykazywały znacząco wyższy poziom PRL w surowicy, w porównaniu do szczurów dzikich. Uzyskane, u modyfikowanych

genetycznie szczurów, stężenia PRL w gałce ocznej były znacząco niższe w porównaniu do grupy kontrolnej.

Dowodzi to, że przy sprawnym receptorze rzęskowym dla PRL, ustrojowa prolaktyna przenika do wnętrza gałki ocznej, gdzie staje się substratem do lokalnej produkcji PRL-V. W końcowym etapie badania, stwierdzono, że szczury u których wywołano DM miały znacząco niższe stężenia PRL niż szczury zdrowe. Pozwala to wyciągnąć wniosek, iż wraz ze wzrostem PRL w gałce ocznej, następuje wzrost ilości wazoinhibitorów. Jak pokazują badania doświadczalne, hamuje to progresję retinopatii cukrzycowej poprzez specyficzne działanie PRL-V na komórki śródbłonka siatkówki oraz prowadzi do zmniejszenia przepuszczalności naczyń krwionośnych. Autorzy uważają, że aby zwiększyć poziom wazoinhibitorów w oku, należy podnieść poziom systemowej prolaktyny. W ten sposób dojdzie do wzrostu wewnątrzgałkowej inkorporacji PRL, gdzie następuje jej proteolityczne cięcie, w wyniku którego powstają PRL-V. Delecja receptora dla PRL-V zapobiega tym działaniom, co potwierdza udział receptora rzęskowego w transferze ustrojowej PRL do ciała szklistego. Uzyskane wyniki potwierdzały, że wzrost stężenia prolaktyna prowadzi do wzrostu stężenia powstających z niej wazoinhibitorów [11].

## Podsumowanie

W świetle wyżej prezentowanych wyników badań przeprowadzonych w przeciągu ostatnich trzech dekad można z całą pewnością powiedzieć, że wazoinhibitory (a w szczególności PRL-V) pozyskiwane na drodze proteolitycznego cięcia z hPRL, są naturalnymi czynnikami antyangiogennymi występującymi w oku. Odkrycie mechanizmu, który powoduje zahamowanie neowaskularyzacji i zmniejszenie przepuszczalności komórek śródbłonka z ich udziałem, wymaga dalszych badań. Jednakże przegląd uzyskanych wyników pozwala już w tym momencie myśleć o PRL-V, jako o potencjalnym kandydacie, który można by wykorzystać w terapii pacjentów dotkniętych cho-

robami przebiegającymi z patologiczną angiogenezą siatkówki, w tym przede wszystkim retinopatii cukrzycowej. Brak skutecznej, nieinwazyjnej metody leczenia chorych z DR dodatkowo zachęca do poszukiwania nowych rozwiązań terapeutycznych w tym zakresie. W tym celu niezbędna jest kontynuacja badań klinicznych mających na celu ustalenie bezpośredniej, jednoznacznej korelacji między stężeniem prolaktyny i uzyskiwanych z niej wazoinhibitorów a stopniem zaawansowania zmian ocznych u osób z poszczególnymi typami retinopatii cukrzycowej, jak również opracowanie metody bezpośredniego pomiaru ich stężenia w ludzkim narządzie wzroku.

## Skróty użyte w artykule:

DM1 – cukrzyca typu 1  
 DM2 – cukrzyca typu 2  
 DR – retinopatia cukrzycowa  
 eNOS – śródbłonkowej syntetazy tlenu azotu  
 PRL – prolaktyna  
 hPRL – ludzka prolaktyna  
 PRL-V – N – końcowa proteina o masie 16 kDa powstająca z prolaktyny (główny wazoinhibitor w siatkówce oka)  
 VEGF – czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego  
 UNAM – National University of Mexico – Narodowy Uniwersytet Meksyku

## Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Katarzyna Dębicka  
 I Zakład Medycyny Rodzinnej Katedry Medycyny Społecznej i Zapobiegawczej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
 ul. Narutowicza 60, 90-136 Łódź  
 ☎ (+48 42) 678 72 10  
 📧 family@csk.am.lodz.pl

**Piśmiennictwo**

1. Szczeklik A (red.). Choroby wewnętrzne stan wiedzy na rok 2011. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2011.
2. Wilczyński M, Omulecki W. Zarys patogenezy retinopatii cukrzycowej. Warszawa: OFTAL Sp. z o.o, Warszawa; 2007. str. 11-17.
3. Clapp C, Lopez-Gomez FJ, Nava G i wsp. Expression of prolactin mRNA and of prolactin-like proteins in endothelial cells: evidence for autocrine effects. *J Endocrinol* 1998;158:137-44.
4. Clapp C, Martial J, Guzman R i wsp. The 16-kilodalton N-terminal fragment of human prolactin is a potent inhibitor of angiogenesis. *Endocrinology* 1993;133:1292-9.
5. Fukumura D, Gohongi T, Kadambi A i wsp. Predominant role of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis and vascular permeability. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2604-9.
6. Garcia C, Aranda J, Arnold E i wsp. Vasoinhibins prevent increased retinal vasopermeability associated with diabetic retinopathy in rats via protein phosphatase 2A-dependent eNOS inactivation. *J Clin Invest* 2008;118:2291-300.
7. Martini JF, Piot C, Humeau LM i wsp. The antiangiogenic factor 16K PRL induces programmed cell death in endothelial cells by caspase activation. *Mol Endocrinol* 2000;14:1536-49.
8. Triebel J, Macotela Y, Martinez de la Escalera G, Clapp C. Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Campus UNAM-Juriquilla, Queretaro, Mexico: Prolactin and Vasoinhibins: Endogenous Players in Diabetic Retinopathy. *Life* 2011;63(10):806-10.
9. Mooradian AD, Morley JE, Billington CHJ i wsp. Hyperprolactinaemia in male diabetic. *Postgrad Med J* 1985;61:11-14.
10. Harter M, Balarac N, Pourcher P i wsp. Diabetic retinopathy and prolactin. *Lancet* 1976;2:961-2.
11. Arnold E, Rivera JC, Thebault S i wsp. High levels of serum prolactin protect against diabetic retinopathy by increasing ocular vasoinhibin. *Diabetes* 2010;59:3192-7.
12. Triebel J, Huefner M, Ramadori G. Investigation of prolactin-related vasoinhibin in sera from patients with diabetic retinopathy. *Eur J Endocrinol* 2009;161:345-53.
13. Ochoa A, Montes de Oca P, Rivera JC i wsp. Expression of prolactin gene and secretion of prolactin by rat retinal capillary endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1639-45.
14. Bonakdaran S, Shoeibi N, Mojtaba A, Rokni H. Serum prolactin level and diabetic retinopathy in type 2 diabetes prolactin and diabetic retinopathy. *J Diabetes Metab* 2012;3:137.