

HIPERPROLACTINEMIA Y REGENERACION HEPATICA

*Dres. F. Adrián Casavilla * MAAC, Delawir Kahn **, Leonard Makowka ***,
Paulo Chapchap, David Van Thiel y Thomas Starzl *****

DE LA DIVISIÓN DE TRASPLANTES, DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA,
"PREBYSTERIAN AND CHILDRENS' HOSPITALS", UNIVERSIDAD DE PITTSBURGH,
PENSILVANIA, ESTADOS UNIDOS

RESUMEN

Se investigó en ratas el efecto regenerativo hepático de la hiperprolactinemia. En el grupo experimental se implantaron isoinjertos de hipófisis por debajo de la cápsula renal, igual procedimiento fue simulado en el grupo control. Dos semanas más tarde, ambos grupos fueron sometidos a una hepatectomía del 70 %. Los animales se sacrificaron a los 6, 24 y 48 hs después de la hepatectomía parcial y los hígados remanentes se utilizaron para determinar los niveles ornitín-decarboxilasa y timidín-quinasa, como también la relación peso hepático/peso corporal. Los resultados obtenidos demostraron que la hiperprolactinemia no posee efectos regenerativos en hígados de ratas sometidas a resección.

SUMMARY

The effect of hyperprolactinemia on hepatic regeneration after partial hepatectomy in rats was investigated. Double pituitary isografts were implanted under the renal capsule in the experimental animals, and control animals underwent sham pituitary transplantation. Two weeks later both groups were subject to standard two-thirds partial hepatectomy. Animals were sacrificed at 6, 24 and 48 hs after partial hepatectomy and the hepatic remnants used to determine ornithine-decarboxylase and thymidine-kinase activity, and liver weight/body weight ratio. The results showed that hyperprolactinemia has no effect on the regenerative response after partial hepatectomy in rats.

Palabras clave: hígado - regeneración - estudio experimental en animales

Rev. Argent. Cirug., 56: 270-272, 1989.

* Instructor de Cirugía.

** Cirujano Visitante.

*** Profesor Asistente de Cirugía.

**** Jefe de la División. Profesor de Cirugía.

Presentado en el Forum de Investigación del 59º Congreso Argentino de Cirugía, 2 al 7 de octubre de 1988, Buenos Aires.

ple method
Brit. Med.

of cold on
blood flow
29, 1981.

I. D.: Opti-
mostasis. J.

M.: Saline
t of tempe-

a A. y Na-
is digestivas
rica. Bol. y

of tempera-
er. J. Mren-

mamoglu K.
cretion and
tical use in
158.

La regeneración hepática en mamíferos es una rápida respuesta ante la injuria tisular, cuyos factores reguladores son desconocidos¹². Diversos estudios han demostrado que el propio tejido hepático directa o indirectamente a través de hormonas, receptores y activaciones enzimáticas, rige dicha respuesta⁸. La prolactina exógena ha sido descrita como un factor trófico que actúa mediante la estimulación de receptores hepáticos específicos aumentando la actividad de ornitín-decarboxilasa y timidín-quinasa hepática. Estudiamos la regeneración hepática en ratas hepatectomizadas con y sin hiperprolactinemia endógena provocada por isoinjertos hipofisarios.

MATERIAL Y MÉTODOS

Fueron seleccionadas al azar ratas hembras adultas de la progenie Wistar de 200 gr, para formar los grupos control y experimental; este último fue sometido a un implante de isoinjerto de hipófisis por debajo de la cápsula renal, mientras que igual procedimiento fue simulado en el grupo control; 2 semanas más tarde ambos grupos fueron sujetos a una hepatectomía del 70%. Los animales fueron pesados, exanguinados para el dosaje de prolactina sérica y sacrificados a las 6, 24 y 48 hs después de la hepatectomía parcial.

Los hígados remanentes fueron removidos, pesados y homogeneizados, determinando inmediatamente después los niveles de actividad de ornitín-decarboxilasa y timidín-quinasa en el citosol hepático⁶⁻⁹.

RESULTADOS

La prolactina sérica al momento de la hepatectomía había incrementado sus niveles en los animales con implante hipofisario hasta 4 veces el

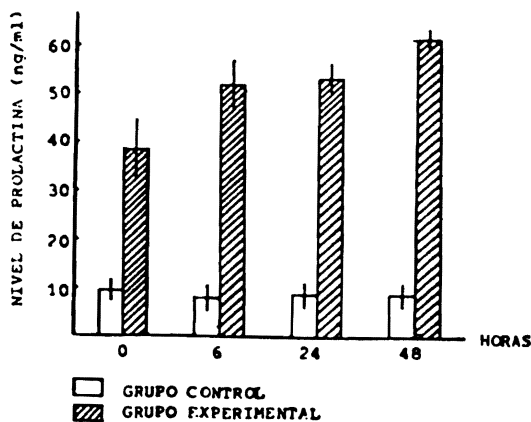


Gráfico 1. - Niveles de prolactina plasmática.

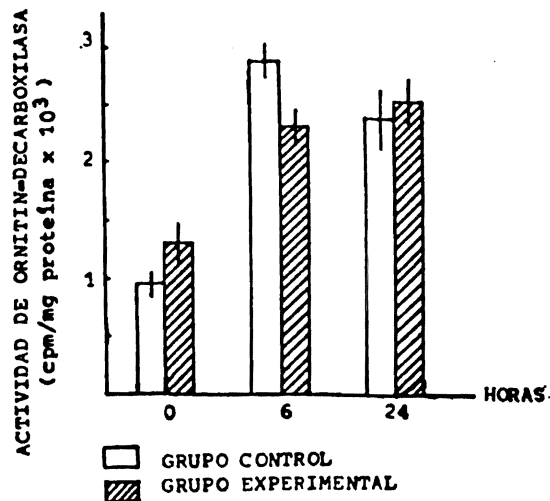


Gráfico 2. - Actividad de ornitín-decarboxilasa.

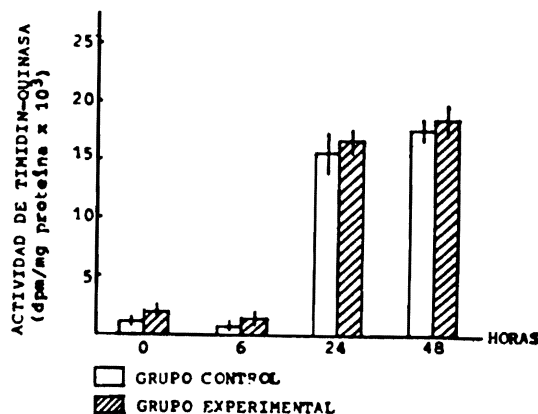


Gráfico 3. - Actividad de timidín-quinasa.

observado en el grupo control, posterior a la resección hepática, dichos niveles continuaron aumentando en el grupo experimental, mientras que se mantuvieron en los animales no implantados (gráfico 1). Los niveles basales de ornitín-decarboxilasa previos a la hepatectomía fueron superiores en los animales implantados; dicha actividad enzimática aumentó 2 a 3 veces después de la hepatectomía en todos los animales, presentando un pico a las 6 hs en el grupo control y a las 24 hs en el experimental (gráfico 2). La actividad basal de timidín-quinasa presente en el hígado previo a la resección fue mayor en los animales implantados, observándose un similar y significativo aumento en ambos grupos a las 24 y 48 hs posteriores a la resección hepática (gráfico 3). La relación peso hepático/peso

corporal aumentó el doble en ambos grupos entre 6 y 48 hs después de la hepatectomía, no demostrando diferencias significativas en el crecimiento hepático (gráfico 4).

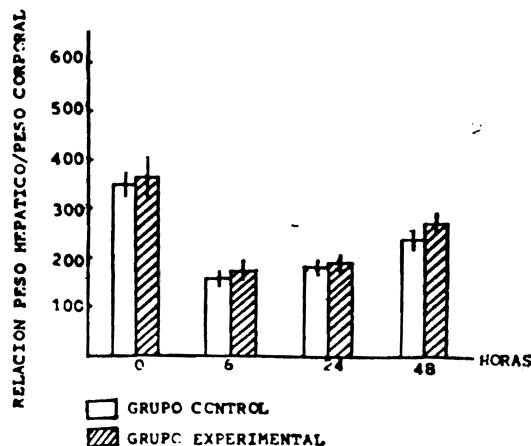


Gráfico 4. — Modificaciones en la relación peso hepático/peso corporal.

DISCUSIÓN

Publicaciones previas han sugerido que la prolactina exógena está íntimamente relacionada a la regeneración hepática. Los estudios realizados por Buckley y colaboradores¹ demostraron que la administración de prolactina provoca un marcado aumento en la relación peso hepático/peso corporal en ratas hepatectomizadas e induce hiperplasia en ratas intactas. Otras investigaciones le atribuyeron la propiedad de incrementar la síntesis de ARN hepático⁴ y de revertir el retardo de crecimiento y la atrofia hepática en ratas enanas congénitas³; más aún, se ha asociado la prolactina a la inducción de la actividad de ornitín-decarboxilasa, enzima clave en la biosíntesis de poliaminas hepáticas¹⁰⁻¹¹, y timidín-quinasa, enzima limitante de la síntesis de ADN.

Con estos antecedentes investigamos los efectos hepatoregenerativos posthepatectomía en ratas con hiperprolactinemia endógena sostenida. Los isoinjertos hipofisarios ubicados distantes del hipotálamo se liberan de esta regulación y segregan elevados niveles de prolactina⁷. Este modelo sirvió para provocar en el grupo experimental niveles sostenidos de prolactina endógena 4 veces superiores al basal del control. Con el fin de objetivar el proceso de regeneración hepática en animales con y sin hiperprolactinemia, se utilizó la relación peso

hepático/peso corporal y el dosaje de actividad de las enzimas ornitín-decarboxilasa y timidín-quinasa como indicadores bioquímicos.

Anticipando la posible variación en el balance hormonal de estrógenos y andrógenos producida por la hiperprolactinemia y teniendo en cuenta el trascendental papel que juegan los receptores hormonales sexuales en las respuestas de diversos tejidos, particularmente el hepático² y por ello, el probable incremento de su respuesta regenerativa posthepatectomía, se dosaron los niveles de actividad de receptores estrogénicos y androgénicos en el citosol hepático de todos los animales. Las variaciones observadas posteriores a la hepatectomía fueron similares en ambos grupos y se asemejan a los niveles obtenidos en animales intactos hepatectomizados⁵.

Los resultados de este estudio revelan que los niveles obtenidos de hiperprolactinemia endógena, inducida por isoinjerto ectópico de hipófisis, no afectan la respuesta de regeneración hepática en ratas parcialmente hepatectomizadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Buckley A. R., Putnam C. W. and Russell D. H.: *Prolactin is a tumor promoter in rat liver*. Life Sci., 67: 2569, 1985.
2. Chambers G. C., Costlow M. E. and McGuire W. L.: *Estrogen receptor in rat liver and its dependence on prolactin*. Steroids, 26: 363, 1975.
3. Chen H. W., Meier H., Herniger H. et al.: *Tumorigenesis in strain DW/G mice and induction by prolactin of the group-specific antigen of endogenous C-type RNA tumor virus*. J. Nat. Cancer Inst., 49: 1145, 1972.
4. Chen H. W., Hamer D. H. et al.: *Stimulation of hepatic RNA synthesis in dwarf mice by ovine prolactin*. Biochem. Biophys. Acta, 287: 90, 1972.
5. Francavilla A., Eagon P. K., Dileo A. et al.: *Sex hormone-related functions in regeneration male rat liver*. Gastroenterology, 91: 1263, 1986.
6. Kahn D., Stadler J. et al.: *Thymidine kinase: an inoperative index of liver regeneration in a large animal model*. Gastroenterology, 79: 907, 1980.
7. Lewis C. E., Fink G., Dow R. et al.: *Hyperprolactinemia induced by pituitary isografts suppresses the primary effect of LH-releasing hormone in normal and hypogonadal mice*. Neuroendocrinology, 43: 584, 1986.
8. Makowka L., Falk R. E., Falk J. A. et al.: *The effect of liver cytosol on hepatic regeneration and tumor growth*. Cancer, 51: 2181, 1983.

actividad de
midin-quinasa

n el balance
os producida
en cuenta el
ceptores hor-
diversos te-
por ello, el
regenerativa
eles de ac-
androgénicos
nimalas. Las
a hepatecto-
y se aseme-
intactos he-

lan que los
endógena,
ipófisis, no
hepática en

ssell D. H.:
er. Life Sci.,

Duire W. L.:
pendence on

il.: Tumori-
ion by pro-
logenous C-
., 49: 1145,

tion of he-
oine prolac-
72.

t al.: Sex
nate rat li-

e: an inex-
rge animal

erprolacti-
resses the
ormal and
584, 1986.

The effect
nd tumor

9. McGowan J. A. and Fausto A.: *Ornithine decarboxylase activity and the onset of deoxyribonucleic acid synthesis in regenerating liver.* Biochem. J., 170: 123, 1978.

10. Nicoll C. S.: *Physiological actions of prolactin.* Handbook of Physiology, 7 (4): 253, 1974.

11. Richards J. F.: *Ornithine decarboxylase activity in tissues of prolactin treated rats.* Biochem. Biophys. Res. Comm., 63: 292, 1975.

12. Starzl T. et al.: *Hepatotropic substances.* Prog. Liver Dis., 6: 135, 1979.