

Rola przysadkowej i pozaprzysadkowej prolaktyny w rozrodzie i onkologii

The role of pituitary and extrapituitary prolactin in reproduction and oncology

Władysław Skalba¹, Magdalena Lemm^{1,2}, Andrzej Witek¹

¹Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

STRESZCZENIE

Prolaktyna (PRL) działa w organizmie człowieka jako hormon wydzielany do krwi i jako cytokina. W pracy, po krótkim przedstawieniu struktury PRL i jej receptora, skoncentrowano się na lokalnym wydzielaniu hormonu przez endometrium i komórki jajnika. Omówiono dostępne informacje na temat auto- i parakrynnego działania hormonu w endometrium i jajniku. Zwrócono uwagę na rolę PRL w rakach endometrium i jajnika oraz na kliniczne aspekty dotyczące diagnostyki i nowych możliwości terapeutycznych w tych nowotworach, wynikające z badań nad osią PRL–PRLR. W zakończeniu zasugerowano, iż wiele interesujących problemów, ważnych z punktu widzenia patologii i kliniki obu nowotworów, nie zostało jeszcze odkrytych, stanowiąc wyzwanie dla przyszłych badań.

SŁOWA KLUCZOWE

prolaktyna, rak endometrium, rak jajnika

ABSTRACT

Prolactin (PRL) acts in the body as a hormone secreted into the blood and as a cytokine. In this review after a brief presentation of the structure of PRL and its receptor, we have focused on local hormone secretion by endometrial and ovarian cancer cells. We have discussed the available information about the autocrine/paracrine hormone signaling pathway in the endometrium and ovary. More attention was focused on the role of PRL in endometrial and ovarian cancers. What is more, the clinical aspects related to the diagnosis and new therapeutic options in these tumors are described. At the end, we have included the suggestion that a number of interesting and important problems of both cancers concerning the pathology and treatment have not yet been discovered, which is a challenge for future research.

KEY WORDS

prolactin, endometrial carcinoma, ovarian cancer

Received: 15.03.2015

Revised: 31.03.2015

Accepted: 03.07.2015

Published online: 29.02.2016

Adres do korespondencji: Lek. med. Władysław Skalba, Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa SUM w Katowicach,
ul. Medyków 14, tel. +48 696 460 716, e-mail: magdalena.lemm@gmail.com

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
www.annales.sum.edu.pl

Prolaktyna (PRL) jest jednołańcuchowym hormonem peptydowym, pełniącym w organizmie człowieka podwójną rolę – hormonu wydzielanego do krwi oraz cytokiny. Jest produkowana głównie przez komórki przedniego płata przysadki, zwane laktotropami, a także przez źródła pozaprzysadkowe, takie jak na przykład: jajnik, śluzówka macicy, zmieniona doczesnowo śluzówka macicy, łożysko, gruczoły piersiowe, limfocyty krwi obwodowej, a w warunkach chorobowych również komórki niektórych nowotworów [1]. Ostatnio udowodniono jej udział w chorobach: autoimmunologicznych, skóry i włosów, metabolicznych i otyłości [2].

Jako cytokina, pełni w organizmie człowieka ważne role, działając jako immunoregulator, czynnik wzrostu i różnicowania komórek, a także czynnik hamujący apoptozę. Wiążąc się z cytokinopodobnymi receptorami, wpływa na hematopoezę, angiogenezę czy też regulację krzepnięcia krwi. Prolaktyna działa na drodze endokrynej, autokrynej i parakrynej poprzez swoisty receptor oraz liczne receptory cytokin [2].

Gen kodujący PRL zlokalizowany jest na chromosomie 6 [3]. Ekspresję tego genu stwierdzono w laktotropach przysadki, a także m.in. w komórkach zrębowych doczesnej. Doczesnowe mRNA PRL jest o około 150 nukleotydów dłuższe od jej przysadkowego transkryptu [4]. Gen PRL koduje większy peptyd zbudowany z części sygnalizacyjnej i strukturalnej. Po usunięciu części sygnalizacyjnej ostateczna cząsteczka hormonu składa się z 199 aminokwasów, a jej masa wynosi 23 kDa. Zidentyfikowano liczne warianty PRL będące wynikiem potranslacyjnej modyfikacji. Około 80–90% PRL wydzielanych do krwi przez laktotropy jest monomerym, 8–20% – dimerem (masa cząsteczki wynosi 45–50 kDa) i 1–2% – polimerem. Molekularne formy hormonu o masie cząsteczkowej powyżej 60 kDa – „Big PRL” – i o masie większej niż 150 kDa – „Big-big PRL” (makroprolaktyna) – mają niskie powinowactwo do receptora i niską bioaktywność [1].

Syntezę PRL przez endometrium i doczesną udokumentowano w 1977 r. Z tkanki doczesnej wyizolowano mRNA prolaktyny, a następnie uzyskano glikolizowaną formę PRL zarówno z przysadki, jak i endometrium [5]. Wydzielanie hormonu przez pozaprzysadkowe źródła jest regulowane przez inne mechanizmy, niż w przypadku jego przysadkowego odpowiednika. Należy jednak podkreślić, że budowa przysadkowej i pozaprzysadkowej PRL jest identyczna w rozumieniu jej pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowej struktury, a ponadto obie łączą się z tym samym receptorem [6]. Wydzielanie PRL przez laktotropy przysadki regulują: dopamina, estradiol i tyreoliberyna, które nie mają wpływu na syntezę PRL w endometrium. Wydaje się, że wapń i progesteron są stymulatorami wydzielania PRL zarówno przez przysadkę, jak i endometrium, podczas gdy kwas arachidynowy

hamuje, a insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1 (IGF1) pobudza wydzielanie hormonu przez doczesną [5]. Doczesnowa PRL jest kontrolowana przez szereg cytokin, czynników transkrypcyjnych i peptydów sygnalizacyjnych, które są obecnie przedmiotem badań. Ostatnio odkryto nowe funkcje hormonu oraz czynników działających jako agoniści i antagoniści hormonu [4].

Analiza mRNA PRL metodą RT-PCR, obejmująca całkowite RNA izolowane z przysadki, jajnika, endometrium, tkanki otaczającej jajnik i z nowotworów jajnika oraz endometrium, wykazała różnice uzyskanych transkryptów. W tkance przysadki przeważał proksymalny transkrypt zawierający 617 bp przy niskim poziomie dystalnego transkryptu 780 bp. W fizjologicznym endometrium występowały obie te formy, zaś w tkankach sąsiadujących z nowotworem był obecny tylko transkrypt dystalny. W tkankach nowotworów endometrium stwierdzono obie formy transkryptów, a w nowotworach jajnika przeważał transkrypt proksymalny [7].

Prolaktyna jest syntetyzowana przez komórki zrębowe i komórki nabłonka gruczołowego endometrium w środku fazy wydzielniczej normalnych cykli i w czasie całej ciąży [8]. Ekspresję PRL w komórkach doczesnej uznano za marker początku przemian doczesnowych endometrium. Dokładna rola endometrialnej prolaktyny nie została wprawdzie poznana, chociaż forma ekspresji hormonu w tkance sugeruje, że odgrywa istotną rolę w procesach implantacji i tworzenia się łożyska. Lokalizacja ekspresji receptorów PRL również wskazuje na istotną rolę tej cytokiny w procesie powstawania łożyska i we wczesnej ciąży [8]. Zarówno dystrybucja, jak i ekspresja doczesnowej PRL ujawnia czasoprzestrzenne zmiany, które zachodzą w przebiegu ciąży. We wczesnym jej okresie komórki w warstwie torebkowej doczesnej, leżące w pobliżu jamy owodniowej, zawierają więcej PRL niż ma to miejsce w ciąży donoszonej, gdzie doczesnowa PRL koncentruje się w pobliżu matczynej powierzchni błon płodowych [9]. W ciąży donoszonej doczesnowa PRL zmniejsza ekspresję interleukiny 6 (IL-6) i dehydrogenazy 20 α -hydroksysteroidowej (20 α -HSD) na poziomie transkrypcji. 20 α -HSD katabolizuje progesteron do nieaktywnej formy i, tym samym, obniża jego poziom przed porodem [10].

Badania z zastosowaniem metod immunochemicznych i hybrydyzacji „in situ” zlokalizowały receptory prolaktyny w komórkach nabłonka gruczołów i w komórkach zrębowych. Stwierdzono, że ekspresja tych receptorów znacznie zwiększa się w fazie wydzielniczej cyklu, a doczesnowa prolaktyna działając parakrynnie, może wpływać na wydzielnicze funkcje nabłonka gruczołowego i bezpośrednio na proces transkrypcji genu [8]. Nie stwierdzono obecności PRL w endotelium i naczyniach krwionośnych macicy, co dowodzi, że hormon nie wpływa na wydzielanie

endotelin i innych wydzielanych przez endotelium czynników kontrolujących menstruację.

Prolaktyna wydaje się niezbędna do produkcji czynników aktywujących makrofagi, w tym interferonu, i tym samym podczas implantacji pełni rolę miejscowego immunomodulatora. Istnieją dowody potwierdzające, że interferon może redukować wydzielanie endometrialnej PRL, chociaż nie ustalono dotychczas, czy endometrialny (doczesnowy) hormon jest krytycznym czynnikiem dla procesu implantacji [8]. Wiadomo natomiast, że PRL na drodze autokrynej negatywnie reguluje różnicowanie komórek endometrium [11].

Podobnie jak hormon wzrostu u naczelnych, PRL wiąże się z tym samym receptorem – PRLR, należącym do rodziny receptorów cytokinowych, obecnym w komórkach: nabłonka zdrowych i objętych procesem nowotworowym jajników, endometrium, rozrostów endometrium, endometriozy, a także raka endometrium. Wiele izoform receptora powstaje u licznych gatunków w wyniku alternatywnego składania pierwotnego transkryptu. Izoformy różnią się długością (formy: krótka i długa) i kompozycją ich cytoplazmatycznych części. PRLR jest kodowany przez gen zlokalizowany na chromosomie 5. Gen ma 10 egzonów, z czego 3 kodują długą formę receptora. Wiążąc się z receptorem, PRL powoduje jego dimeryzację, co jest niezbędnym krokiem do transmisji właściwych sygnałów. Uważa się, że PRL aktywuje sekwencyjnie receptor poprzez dimeryzację dwóch identycznych podjednostek receptora, prowadząc do aktywacji kinazy tyrozynowej Jak2 (kinaza Janusowa – 2), Fyn i Tec, fosfatazy SHP-2, czynnika Vav i supresora sygnalizującego SOCS [12]. Droga JAK-STAT stanowi główny szlak sygnalizacji poprzez PRLR. JAK2 jest transduktorem sygnału i aktywatorem transkrypcji. Wykazano ponadto, że w neuroendokrynnych komórkach GH 4 szczurów droga przez Ras/Raf/MAP kinazę jest również aktywowana przez PRL i może odpowiadać za działanie proliferacyjne hormonu [13].

Badania ostatnich lat dowiodły, że PRL pełni istotną rolę w wielu typach raków, za co odpowiada miejscowa produkcja hormonu oraz jego akumulacja w tkance. Stwierdzono, na podstawie obserwacji modelu zwierzęcego, że hormon indukuje rozwój raka sutka u gryzoni. U ludzi działanie PRL może być podobne, dotyczy to szczególnie mechanizmów auto- i parakrynnych, a także genetycznych zmian powodujących zaburzenia sygnalizacji przez odmienny receptor [14]. Stwierdzono, że lokalna produkcja PRL odgrywa ważną rolę w rakach piersi, prostaty, jelita grubego i odbytnicy, a także raka wątrobowokomórkowego [7,15]. Levina i wsp. udowodnili, że hormon ten pełni istotną biologiczną funkcję w dwóch rakach kobiecych narządów rodnych: endometrium i jajnika [7]. Zwiększone stężenie PRL we krwi stwierdzono nie tylko w tych nowotworach, lecz także w rozrostach

i nowotworach endometrium [16,17,18]. Stężenie prolaktyny w surowicy kobiet z rakiem endometrium oraz jajnika, a także ze zmianami łagodnymi było zmiernie wyższe niż w grupie kobiet zdrowych. Wykazano jednocześnie zmiernie wyższe stężenie badanego hormonu u chorych z rakiem niż w grupie kobiet ze zmianami niezłośliwymi [7]. Istotne są również wyniki Leviny i wsp., w których udokumentowano wyższe stężenia PRL w raku jajnika i endometrium niż w nowotworach płuc i piersi.

Porównanie przydatności 64 biomarkerów w rozpoznaniu raków: endometrium, piersi i jajnika wykazało, że PRL pomaga w identyfikacji pacjentek z rakiem endometrium, również na wczesnych etapach rozwoju choroby. Marker ten wykazał 98,3% czułości i 98% specyficzności, podczas gdy kolejny z badanych charakteryzował się jedynie 40,5% czułością i 95% specyficznością [18]. Kanat-Pektas i wsp. jako punkt odcięcia podają stężenie prolaktyny powyżej 30 ng/ml, co wiąże się ze 100% pozytywną wartością predykcyjną i 54,4% negatywną [19]. Yurkovetsky i wsp. wykazali średnie stężenie prolaktyny w raku endometrium 169,3 ng/ml [18]. Według Leviny i wsp., istotnie zwiększona ekspresja PRLR występuje w raku i rozrostach endometrium [7]. Ekspresja PRL mRNA w endometrium świadczy o działaniu autokrynnym hormonu. Prolaktyna istotnie indukuje proliferację szeregu linii komórkowych wywodzących się z raka endometrium. Badania nad aktywacją 37 czynników transkrypcyjnych w komórkach raków jajnika i endometrium potwierdziły, że PRL odgrywa ważną rolę w karcynogenezie i jest czynnikiem ryzyka rozwoju tych nowotworów. Uważa się, że działanie PRL następuje poprzez aktywację onkogenu Ras [7].

Możliwy jest również udział PRL poprzez stymulację angiogenezy. Hormon ten, działając para- lub autokrynnie stymuluje pewne etapy formowania naczyń, co niewątpliwie pozwala na wzrost guza. Działa bezpośrednio, wpływając na komórki endotelium, ale także pośrednio przez inne czynniki stymulujące angiogenezę, jak czynnik wzrostu śródbłonkowonaczyniowy (VEGF) czy kaskadę FGF2/STAT5 [20,21,22].

Mimo wysokiej czułości i specyficzności w wykrywaniu raka endometrium, istnieje potrzeba wypracowania panelu markerów [19]. Levina i wsp. zaproponowali kombinację pięciu biomarkerów, takich jak prolaktyna, eotaksyna, GH, E – selektyna oraz TSH, pomocnych w wyizolowaniu chorych na tego raka z populacji pacjentów z pozostałymi nowotworami (piersi i jajnika) [7].

Badania Yamazawy i wsp. wykazały, że niezależnym czynnikiem ryzyka raka endometrium jest przyjmowanie leków antypsychotycznych powodujących hiperprolaktynemię, co również potwierdza udział PRL w jego rozwoju [23]. Yoshida i wsp. badali wpływ stosowania bromokryptyny na raka endo-

metrium, wykazując znamienne zahamowanie rozwoju choroby przy długoterminowym leczeniu [24]. Prolaktyna jest produkowana przez komórki jajnika [25], co udokumentowały badania Schwarzlera i wsp. opublikowane w 1997 r. [26], w których wykazano ekspresję genu PRL w homogenatach tkanek jajnika [26]. Powyższe analizy zostały uzupełnione doniesieniami Phelps'a i wsp. dokumentującymi ekspresję mRNA PRL w komórkach pęcherzykowych jajnika [27]. Ekspresję genu PRL stwierdzono w pęcherzykach jajnikowych uzyskanych w czasie procedury *in vitro*, a stężenie hormonu w płynie pęcherzykowym było istotnie wyższe niż we krwi. Przy czym należy założyć, że źródłem hormonu w płynie pęcherzykowym jest zarówno jajnik, jak i przysadka. Badania jajników wołowych potwierdziły obecność PRL w ciałku żółtym [28]. Ekspresja jajnikowej PRL zależy od wieku. Poziom hormonu w jajnikach kobiet po menopauzie jest 4–5 razy niższy niż u kobiet w wieku rozrodczym [26]. Obecność PRLR w tkankach jajnika i jajowodu dowodzi, że hormon uczestniczy w różnych fizjologicznych procesach, takich jak folikulogeneza i tworzenie się ciała żółtego.

W jajniku zidentyfikowano szereg izoform receptora prolaktyny, charakteryzujących się różną ekspresją i dimeryzacją, co wiąże się z różnymi efektami miejscowego działania hormonu i może prowadzić do wzrostu ryzyka nowotworzenia [29].

Badania w hodowlach komórek ziarnistych jajnika sugerują, że PRL działając auto- i parakrynnie może wpływać na dojrzewanie pęcherzyków i komórek jajowych [30]. Potwierdzają to badania ekspresji genu PRL, która zależy od stadium rozwoju pęcherzyka. Stężenie hormonu w płynie pęcherzykowym jest istotnie wyższe, gdy komórka jajowa znajduje się w stadium metafazy I i II podziału, w porównaniu do pęcherzyków zarodkowych i atretycznych [31]. Wiele interesujących problemów dotyczących regulacji wydzielania PRL przez jajnik, roli hormonu w auto- i parakrynnym kontroli sterydogenezy, dojrzewania pęcherzyków, owulacji oraz czynności lutealnej nie zostało jeszcze poznanych, stąd oczekuje się na wyniki dalszych badań.

Ekspresja receptorów PRL i stężenie hormonu we krwi jest wyższe u kobiet z rakiem jajnika niż u zdrowych kobiet z grupy kontrolnej [7,32].

Dane z piśmiennictwa, co do użyteczności pomiaru stężenia prolaktyny we wczesnej diagnostyce raka jajnika, są sprzeczne. Proponuje się stosowanie panelu biomarkerów, z uwagi na jego większą czułość i specyficzność [33]. W badaniach Nick i wsp. dla panelu sześciu biomarkerów (leptyna, prolaktyna, osteopontyna, insulinopodobny czynnik wzrostu typu 2, czynnik hamujący migrację makrofagów – MIF oraz CA125) czułość wynosiła 95,3%, a specyficzność 99,4% [34], choć należy nadmienić, że wartość przesiewowa tych oznaczeń jest negowana przez część badaczy [35].

Stężenie PRL we krwi wprawdzie nie koreluje znamienne z rozwojem choroby nowotworowej w ogólnej populacji chorych, lecz jest istotnie wyższe u kobiet z nadwagą i rodzinnym wywiadem ujawniającym występowanie raka jajnika u bliskich krewnych. Poza tym, czynniki redukujące ryzyko raka jajnika, takie jak przebyte porody i stosowanie dwuskładnikowej tabletki antykoncepcyjnej, znamienne korelują z niskim stężeniem PRL we krwi [36]. Rozważa się różne sposoby, jakimi PRL wpływa na rozwój raka jajnika. Badania przeprowadzone na zwierzętach doświadczalnych wskazują na promowanie przez PRL wzrostu komórek nabłonka pokrywającego jajnik i hamowanie apoptozy, co przedłuża przeżywalność komórek [7]. Dane powyższe sugerują, że zwiększenie sygnalizacji PRL może promować rozwój nowotworu, zwiększając proliferację komórek, zmniejszając apoptozę czy też modulując funkcje immunologiczne. Badania wykonane na hodowlach komórek raka jajnika linii: TOV 112D, OV-90 i TOV-210 wykazały, że inkubacja z antagonistami PRLR redukuje liczbę komórek, co potwierdza działanie autokrynne PRL. Prolaktyna zmniejsza apoptozę i zwiększa przeżywalność, a jej antagoniści wywierają odwrotne efekty. Gdy w komórkach zwiększa się proporcja ekspresji form długich do krótkich receptora, zwiększeniu ulegają wzrost, przeżywalność i migracja komórek w odpowiedzi na PRL. Powyższe wyniki sugerują, że antagoniści PRLR mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu raka jajnika [37]. We wcześniejszej publikacji Asai Sato i wsp. zaprezentowali podobne sugestie, stwierdzając, że blokowanie PRLR przez przeciwciała znacznie zmniejsza antyapoptotyczne i promujące wzrost działania PRL. Stwierdzili również, że indukowana przez cisplatinę śmierć komórek zawierających PRLR zostaje znamienne zredukowana przez wstępne podanie PRL [38].

Makroautofagia komórek nowotworowych jest alternatywnym mechanizmem ich śmierci. Jego zwiększenie może być wykorzystane w leczeniu nowotworów, co dotyczy również komórek zawierających PRLR. Wen i wsp. zastosowali antagonistę PRL, G129R dla zablokowania aktywności osi PRL-PRLR w ortotopowym modelu raka jajnika. Obniżenie tej aktywności przekładało się na wydłużenie przeżywalności pacjentów z rakiem jajnika, co potwierdza istotne znaczenie kliniczne tego działania [39].

Dostępne obecnie dane, wynikające z badań epidemiologicznych i eksperymentalnych, wskazują na ważną rolę PRL w rozrodczości i onkologii. Dotyczy to również hormonu produkowanego lokalnie przez komórki endometrium i jajnika. Dokładne poznanie roli hormonu w nowotworach endometrium i jajnika powinno prowadzić w przyszłości nie tylko do poprawy wczesnej diagnostyki, lecz także do stworzenia nowych leków eliminujących czynniki ryzyka nowotworzenia.

PIŚMIENNICTWO

1. Skalba P. Diagnostyka i leczenie zaburzeń endokrynologicznych w ginekologii. Medycyna Praktyczna. Kraków 2014, s. 26–31.
2. Marano R.J., Ben-Jonathan N. Minireview: Extrapituitary prolactin: An update on the distribution, regulation, and functions. *Mol. Endocrinol.* 2014; 28: 622–633.
3. Owerbach D., Rutter W.J., Cooke N.E., Martial J.A., Shows T.B. The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. *Science* 1981; 212: 815–816.
4. DiMattia G.E., Gellersen B., Duckworth M.L., Friesen H.G. Human prolactin gene expression. The use of an alternative noncoding exon in decidua and the IM-9-P3 lymphoblast cell line. *J. Biol. Chem.* 1990; 265: 16412–16421.
5. Healy D.L. Endometrial prolactin and implantation. *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.* 1991; 5: 95–105.
6. Takashashi H., Nabeshima Y., Ogata K., Takeuchi S. Molecular cloning and nucleotide sequence of DNA complementary to human decidua prolactin mRNA. *J. Biochem.* 1984; 95: 1491–1499.
7. Levina V.V., Nolen B., Su Y., Godwin A.K., Fishman D., Liu J., Mor G., Maxwell L.G., Herberman R.B., Szczepanski M.J., Szajnik M.E., Gorelik E., Lokshin A.E. Biological significance of prolactin in gynecological cancers. *Cancer Res.* 2009; 69: 5226–5233.
8. Jabbour H.N., Critchley H.O., Boddy S.C. Expression of functional prolactin receptors in nonpregnant human endometrium: janus kinase – 2, signal transducer and activator of transcription – 1 (STAT1), and STAT5 proteins are phosphorylated after stimulation with prolactin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 2545–2553.
9. Tanaka S., Koibuchi N., Ohtake H., Ohkawa H., Kawatsu T., Tadokoro N., Kumasaka T., Inaba N., Yamaoka S. Regional comparison of prolactin gene expression in the human decidualized endometrium in early and term pregnancy. *Eur. J. Endocrinol.* 1996; 135: 177–183.
10. Bao L., Tessier C., Prigent-Tessier A., Li F., Buzzio O.L., Callegari E.A., Horsman N.D., Gibori G. Decidual prolactin silences the expression of genes detrimental to pregnancy. *Endocrinology* 2007; 148: 2326–2334.
11. Eyal O., Jomain J.B., Kessler C., Goffin V., Handwerger S. Autocrine prolactin inhibits human uterine decidualization: a novel role for prolactin. *Biol. Reprod.* 2007; 76: 777–783.
12. Clevenger C.V., Kline J.B. Prolactin receptor signal transduction. *Lupus* 2001; 10: 706–718.
13. Pickett C.A., Gutierrez-Hartmann A. Epidermal growth factor and Ras regulate gene expression in GH4 pituitary cells by separate antagonistic signal transduction pathways. *Mol. Cell. Biol.* 1995; 15: 6777–6784.
14. Fernandez I., Touraine P., Goffin V. Prolactin and human tumorigenesis. *J. Neuroendocrinol.* 2010; 22: 771–777.
15. Yeh Y.T., Lee K.T., Tsai C.J., Chen Y.J., Wang S.N. Prolactin promotes hepatocellular carcinoma through Janus kinase 2. *World J. Surg.* 2012; 36: 1128–1135.
16. Mor G., Visintin I., Lai Y., Zhao H., Schwartz P., Rutherford T., Yue L., Bray-Ward P., Ward D.C. Serum protein markers for early detection of ovarian cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005; 102: 7677–7682.
17. Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Bochkareva N.V., Kondakova I.V. Specifics of hormonal and energy balance in patients with hyperplasia and endometrial neoplasia with metabolic syndrome in the background. *Vopr. Onkol.* 2013; 59: 65–71.
18. Yurkovetsky Z., Ta'asan S., Skates S., Rand A., Lomakin A., Linkov F., Marrangoni A., Velikokhatnaya L., Winans M., Gorelik E., Maxwell G.L., Lu K., Lokshin A. Development of multimarker panel for early detection of endometrial cancer. High diagnostic power of prolactin. *Gynecol. Oncol.* 2007; 107(1): 58–65.
19. Kanat-Pektas M., Yenicesu O., Gungor T., Bilge U. Predictive power of sexual hormones and tumor markers in endometrial cancer. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2010; 281: 709–715.
20. Clapp C., Thebault S., Macotela Y., Moreno-Carranza B., Triebel J., Martinez de la Escalera G. Regulation of blood vessels by prolactin and vasoinhibins. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 846: 83–95.
21. Yang X., Meyer K., Friedl A. STAT5 and prolactin participate in a positive autocrine feedback loop that promotes angiogenesis. *J. Biol. Chem.* 2013; 288: 21184–21196.
22. Yang X., Friedl A. A Positive Feedback Loop Between Prolactin and STAT5 Promotes Angiogenesis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 846: 265–280.
23. Yamazawa K., Matsui H., Seki K., Sekiya S. A case – control study of endometrial cancer after antipsychotics exposure in premenopausal women. *Oncology* 2003; 64: 116–123.
24. Yoshida M., Watanabe G., Suzuki T., Inoue K., Takahashi M., Maekawa A., Taya K., Nishikawa A. Long-term treatment with bromocriptine inhibits endometrial adenocarcinoma development in rats. *J. Reprod. Dev.* 2009; 55: 105–109.
25. Freeman M.E., Kanyicska B., Lerant A., Nagy G. Prolactin structure, function, and regulation of secretion. *Physiol. Rev.* 2000; 80: 1523–1631.
26. Schwärzler P., Untergasser G., Hermann M., Dirnhofner S., Abendsstein B., Berger P. Prolactin gene expression and prolactin protein in premenopausal and postmenopausal human ovaries. *Fertil. Steril.* 1997; 68: 696–701.
27. Phelps J.Y., Bugg E.M., Shambloft M.J., Vlahos N.P., Whelan J., Zacur H.A. Prolactin gene expression in human ovarian follicular cells. *Fertil. Steril.* 2003; 79: 182–185.
28. Erdmann S., Ricken A., Merkwitz C., Struman I., Castino R., Hummitzsch K., Gaunitz E., Isidoro C., Martial J., Spanel-Borowski K. The expression of prolactin and cathepsin D-mediated cleavage in the bovine corpus luteum vary with the estrous cycle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007; 293: E1365–E1377.
29. Bouilly J., Sonigo C., Auffret J., Gibori G., Binart N. Prolactin signalling mechanism in ovary. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012; 356: 80–87.
30. Yoshimura Y., Hosoi Y., Iritani A., Nakamura Y., Atlas S.J., Wallach E.E. Developmental potential of rabbit oocyte matured in vitro: the possible contribution of prolactin. *Biol. Reprod.* 1989; 41: 26–33.
31. Seibell M.M., Smith D., Długi A.M., Levesque L. Periovarian follicular fluid hormone levels in spontaneous human cycles. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989; 68: 1073–1077.
32. Lu D., Kuhn E., Bristow R.E., Giuntoli R.L. 2nd, Kjaer S.K., Shih Ie.M., Roden R.B. Comparison of candidate serologic markers for type I and type II ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2011; 122: 560–566.
33. Pils D., Tong D., Hager G., Obermayr E., Aust S., Heinze G., Kohl M., Schuster E., Wolf A., Sheouli J., Braicu I., Vergole I., Van Gorp T., Mahners S., Concin N., Speiser P., Zeillinger R. A combined blood based gene expression and plasma protein abundance signature for diagnosis of epithelial ovarian cancer—a study of the OVCAD consortium. *BMC Cancer* 2013; 13: 178. doi: 10.1186/1471-2407-13-178.
34. Nick A.M., Sood A.K. The ROC 'n' role of the multiplex assay for early detection of ovarian cancer. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2008; 5: 568–569.
35. Mrochem J., Sadowski K., Deja R., Walaszek-Gruszka A., Wojcieszek A., Kolosza Z., Chmura A., Czernik E., Maslyk B., Bartnik W., Cnota W. Evaluation of selected serum protein markers as early detectors of ovarian cancer. *Ginekol. Pol.* 2008; 79: 271–275.
36. Clenden T.V., Arslan A.A., Lokshin A.E., Liu M., Lundin E., Koenig K.L., Berrino F., Hallmans G., Idahl A., Krogh V., Lukanova A., Marrangoni A., Muti P., Nolen B.M., Ohlson N., Shore R.E., Sieri S., Zeleniuch-Jacquotte A. Circulating prolactin levels and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Causes Control* 2013; 24: 741–748.
37. Tan D., Chen K.E., Khoo T., Walker A.M. Prolactin increases survival and migration of ovarian cancer cells: importance of prolactin receptor type and therapeutic potential of S179D and G129R receptor antagonists. *Cancer Lett.* 2011; 310: 101–108.
38. Asai-Sato M., Nagashima Y., Miyagi E., Sato K., Ohta I., Vonderhaar B.K., Hirahara F. Prolactin inhibits apoptosis of ovarian carcinoma cells induced by serum starvation or cisplatin treatment. *Int. J. Cancer.* 2005; 115: 539–544.
39. Wen Y., Zand B., Ozpolat B., Szczepanski M.J., Lu C., Yuca E., Carroll A.R., Alpay N., Bartholomeusz C., Tekedereli I., Kang Y., Rupaimoole R., Pecot C.V., Dalton H.J., Hernandez A., Lokshin A., Lutgendorf S.K., Liu J., Hittelman W.N., Chen W.Y., Lopez-Berestein G., Szajnik M., Ueno N.T., Coleman R.L., Sood A.K. Antagonism of tumoral prolactin receptor promotes autophagy-related cell death. *Cell. Rep.* 2014; 7(2): 488–500.