

Contribución del sistema nervioso autónomo y la conducta sexual en la fisiopatología de la próstata

Contribution of the autonomic nervous system and sexual behavior in the physiopathology of the prostate

Sánchez-Zavaleta Viridiana¹, Mateos-Moreno Alejandro¹, Cruz-Rivas Víctor Hugo¹, Aranda-Abreu Gonzalo Emiliano², Herrera-Covarrubias Deissy², Vázquez-Narváez Elizabeth, Rojas-Durán Fausto², Suárez-Medellín Jorge², Manzo-Denes Jorge², Toledo-Cárdenas María Rebeca², Hernández-Aguilar María Elena^{2*}

¹Doctorado en Investigaciones Cerebrales, Universidad Veracruzana, Veracruz, México. ²Instituto de Investigaciones Cerebrales, Universidad Veracruzana, Veracruz, México.

Recibido: 03 de agosto de 2020

Aceptado: 18 de febrero de 2021

Puedes encontrar este artículo en: www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2021/29/29.html

Resumen

La próstata es una glándula sexual accesoria encargada de producir y secretar el líquido prostático. En la rata macho este órgano está regulado por hormonas tales como testosterona (T) y prolactina (PRL), así como por el sistema nervioso autónomo (SNA), quien, a través de los nervios pélvico e hipogástrico que convergen en el ganglio pélvico mayor (GPM), provee de información sensitiva e inervación adrenérgica y colinérgica a la próstata. Daños en la inervación o alteraciones en los niveles hormonales de T y PRL causan cambios en la citoarquitectura y función de la próstata, sin embargo, un aspecto importante que se ha encontrado es que la actividad sexual contribuye a que se retrase la manifestación de las enfermedades reportadas en la glándula. Por lo anterior, esta revisión tiene el propósito fundamental de mostrar la relación que existe entre el SNA sobre el funcionamiento y la citoarquitectura de la próstata, así como el impacto que ejerce la conducta sexual sobre los cambios que se generan en la glándula prostática cuando se altera la inervación autonómica.

Palabras clave: Próstata, Ganglio pélvico mayor, Conducta sexual.

Abstract

The prostate is an accessory sex gland that is responsible for producing and secreting prostate fluid. In the male rat, this organ is regulated by hormones such as testosterone (T) and prolactin (PRL), as well as by the autonomic nervous system (ANS), which, through the pelvic and hypogastric nerves, that converge in the major pelvic ganglion (MPG), provides sensory information and adrenergic and cholinergic innervation to the prostate. Damages in the innervation or hormonal alterations cause changes in the cytoarchitecture and function of the prostate, but an important aspect is that sexual activity contributes to delaying the manifestation of the diseases in the gland. Therefore, this review has the fundamental purpose of showing, the relationship that exists between the ANS on the functioning and the cytoarchitecture of the prostate, as well as the impact that sexual behavior has on the changes that are generated in the prostate gland when autonomic innervation is damaged.

Keywords: Prostate, Major pelvic ganglion, Sexual behavior.

*Correspondencia: Hernández-Aguilar María Elena. Instituto de Investigaciones Cerebrales. Avenida Luis Castelazo Ayala s/n. Colonia Industrial Las Animas, Xalapa, Ver. C.P. 91090, Tel: 52 (228) 8 418900 ext. 13061. E-mail: elenahernandez@uv.mx

Este es un artículo de libre acceso distribuido bajo los términos de la licencia de Creative Commons, (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en algún medio, siempre que la obra original sea debidamente citada.



1. Introducción

El aparato reproductor masculino es una estructura compleja que está constituida por órganos externos (pene, testículos, etc.) e internos, dentro de los que tenemos a las glándulas accesorias como las vesículas seminales, las glándulas coagulantes, la próstata, entre otros.¹ Esta última, es la responsable de producir y secretar el líquido prostático, sustancia que juega un papel importante en la fertilidad, ya que brinda a los espermatozoides el medio de protección necesario para garantizar la fecundación y el éxito reproductivo.^{2,4} La glándula prostática está regulada principalmente por hormonas de tipo esteroides como T y estradiol, así como de origen proteico como PRL, por mencionar algunas; sin embargo, a esta glándula también llegan fibras nerviosas procedentes del GPM que se encuentra adosado sobre la porción lateral de la próstata.⁵ A su vez, este ganglio recibe fibras nerviosas que se originan de la rama viscerocutánea del nervio pélvico (NPv) que provienen de los segmentos lumbosacros (L6 y S1) de la médula espinal y del nervio hipogástrico (NHg), que se origina del ganglio mesentérico inferior y que contiene fibras que emergen de los segmentos toracolumbares (T13, L1, L2).⁵⁻⁷ Aunque a la fecha se desconoce con exactitud la función de la inervación en la próstata, algunos estudios indican que la gangliectomía (extirpación completa del ganglio) o la lesión de los nervios NPv y NHg, inducen cambios histológicos en el tejido prostático, por lo que se infiere que controla la citoarquitectura de la glándula posiblemente al promover la liberación y participación de factores tróficos relacionados con la maduración y diferenciación de las células epiteliales que la conforman.^{8,9} Por ello, es de suma importancia que se conserve el equilibrio homeostático entre el GPM y la próstata, ya que su alteración podría causar la aparición de diversas enfermedades en la glándula prostática.^{2,3}

Es importante destacar que tanto la próstata como el GPM responden a la ejecución de la conducta sexual y bajo estas condiciones se ha encontrado que aumenta el área de ambas estructuras, así como la expresión de los receptores a andrógenos (RA) y de PRL, respectivamente, sin embargo, aún se desconoce la interacción de estos dos sistemas en el estado fisiológico y menos aún en condiciones

patológicas.¹⁰ Por tal motivo, el objetivo de esta revisión es dar a conocer algunos avances que se tienen al momento sobre la relación que existe entre el SNA, el sistema endócrino y la conducta sexual con respecto a la fisio-patogénesis de la próstata.

2. Metodología

Para la selección de la información se realizó la búsqueda de artículos científicos originales y de revisión referentes a la próstata, al GPM y a la conducta sexual. En las bases de datos de PubMed, sciELO, SCOPUS, Science Direct y ResearchGate se buscaron las siguientes palabras clave: prostate, sexual behavior, prolactin, testosterone, hyperprolactinemia, major pelvic ganglia, androgens, cholinergic and adrenergic receptors, denervation and gangliectomy. Se seleccionaron solo los trabajos relevantes que se relacionaron con la próstata, el GPM y la conducta sexual.

3. Características de la glándula prostática

3.1 Anatomía

La próstata es una glándula accesoria perteneciente al aparato reproductor masculino, se encuentra presente en todas las especies de mamíferos y su nombre tiene origen del griego “prostates” que significa “protector” o “guardián”.¹¹ La descripción anatómica de esta glándula en el humano data desde 1868, donde se describe a una estructura conformada por lóbulos que se denominaron en un principio como: anterior, lateral, posterior y medial, siendo los lóbulos laterales quienes conformaran la porción principal de la glándula.¹²

La próstata humana es una masa compacta lobulada, pero las divisiones de estos lóbulos en no están bien delimitadas por lo que se torna difícil distinguirlos, caso contrario a lo que sucede en otros mamíferos, como por ejemplo la rata, donde es más sencilla su identificación.¹² Resolviendo esta problemática en 1978 se propuso un nuevo concepto anatómico describiendo a la próstata por zonas y usando el *verumontanum* como punto de referencia

base.¹³ Se especifico a la zona central como una cuña de tejido glandular que rodea los conductos eyaculatorios, incluyendo al lóbulo medial y parte del lóbulo posterior, mientras que el resto del tejido que rodea a la zona central y se extiende caudalmente hacia la parte distal de la uretra fue designado como la zona periférica, finalmente, la zona de transición corresponde a la porción de la próstata que rodea a la uretra.¹³ Por lo anterior, en la actualidad es más aceptado describir a la próstata del humano por “zonas” mientras que en los roedores se describe principalmente por “lóbulos”, debido a que, en estos últimos, cada lóbulo está separado por una membrana fina de mesotelio que facilita su identificación.^{14,15} En los roedores estos lóbulos se denominan próstata ventral (PV), próstata dorsal (PD) y próstata lateral (PL), sin embargo, por la similitud entre sus características histológicas y anatómicas, a estos últimos se les ha fusionado y denominado un solo lóbulo, llamándolo próstata dorsolateral (PDL).¹⁶ Los alveolos que conforman a la PDL de los roedores manifiestan un patrón de crecimiento y arreglo similar al que se observa durante el desarrollo de la zona periférica de la próstata del humano, por ello es por lo que este lóbulo (PDL) se equipara con la próstata humana.¹⁷ No obstante, la PV de los roedores no tiene una región comparable con la próstata del humano, puesto que su estroma es de tipo fibromuscular y su función es distinta.^{14,15}

3.2 Histología

Independientemente de las diferencias anatómicas de la próstata entre el humano y los roedores, existen semejanzas histológicas que permiten el uso de estos sujetos como un modelo para el estudio de la función prostática y la generación de enfermedades en ella.¹² Histológicamente la próstata está compuesta por acinos o alveolos y conductos que desembocan en la uretra prostática y tanto en el humano como en la rata, los alveolos están compuestos por células epiteliales, basales y neuroendócrinas, las cuales son rodeadas por el estroma.¹⁶ Las

células epiteliales de la próstata humana son columnares y polares, ya que tienen una zona apical (dirigida hacia el lumen del alveolo) y una basal (dirigida hacia el estroma), su núcleo es redondo y se localiza cerca de la zona basal, mientras que su citoplasma es de tipo eosinófilo.¹² Las células basales están adyacentes a la membrana basal, tienen un núcleo alargado y su número puede variar entre cada alveolo, no obstante, las células neuroendócrinas no son fáciles de identificar usando la tinción de hematoxilina y eosina (H&E), pero pueden ser identificadas usando marcadores como cromogranina o sinaptofisina.¹⁴ Con respecto al estroma, este es abundante y en él se localizan los fibroblastos, vasos sanguíneos, fibras nerviosas y una gran cantidad de músculo liso.¹⁵

Por su parte, la próstata de los roedores (rata y ratón) también contienen alveolos, conductos y un estroma bastante similar al del humano, sólo que las células epiteliales son columnares en la PV y cuboidales en la PDL.¹⁶ De igual manera se identifican las células basales adyacentes a la membrana basal, así como las células neuroendócrinas las cuales se encuentran presentes, pero en menor cantidad que en el humano.¹⁸ El estroma es más abundante en la PDL que en la PV, en él se localizan los fibroblastos, vasos sanguíneos, fibras nerviosas provenientes del nervio pélvico e hipogástrico y músculo liso que rodea tanto a los alveolos como a los conductos donde es más abundante.¹⁹

3.3 Función

La función principal de la próstata es producir y almacenar el líquido prostático, sustancia de aspecto lechoso con propiedades alcalinas, que, cuando es depositado junto con el plasma seminal en la vagina de la hembra durante la eyaculación, ayuda a neutralizar las secreciones generadas, permitiéndole a los espermatozoides una adecuada movilidad.^{20,21} Este líquido contiene una mezcla de enzimas proteolíticas tales como el antígeno prostático específico (PSA: Prostate Specific Antigen) y catepsina D, enzimas que ayudan

en la liberación de los espermatozoides, así como zinc, ácido cítrico, fosfatasa ácida, prostaglandinas, seminina, espermina, espermidina, colesterol, aminopeptidasas, activador de plaminógenos, fructuosa y las proteínas dorsal I y II.⁴ Todos estos componentes son necesarios para garantizar la fertilización y sobrevivencia de los espermatozoides en el tracto uterino de la hembra.^{2,3}

4. Regulación endócrina de la próstata

4.1 Andrógenos

Considerando que la próstata es una glándula que pertenece al aparato reproductor masculino, no es de sorprenderse que su función en parte, esté controlada por hormonas esteroides, principalmente por T, aunque es imperativo mencionar que las hormonas luteinizante, estradiol y PRL así como el péptido intestinal vasoactivo (VIP), sustancia P, entre otros, también están involucrados en el control de la función prostática, sin embargo, a pesar de ello, poco se sabe sobre la participación de estas hormonas en el glándula ya que las investigaciones se han centrado principalmente sobre los efectos de los andrógenos y, recientemente, de PRL dada la característica que tiene de participar en la síntesis del líquido prostático y en la generación de las enfermedades en la próstata.²²

Los andrógenos no sólo son importantes en la regulación del desarrollo y crecimiento de la glándula, ya que también controlan su función y participan en la generación de las enfermedades que la afectan.²² En este sentido, la función de la próstata está regulada principalmente por T y la dihidrotestosterona (DHT), esta última se biotransforma en el estroma prostático a partir de T por acción de la enzima 5α -reductasa y, como se mencionó anteriormente, por hormonas de tipo proteico como prolactina (PRL).²³⁻²⁵ Los andrógenos, particularmente la DHT, son indispensables para el mantenimiento y función del tejido prostático, ya que durante

el desarrollo prenatal la producción de DHT es necesaria para completar la morfogénesis, diferenciación y maduración de la próstata, evento que lo realiza mediante su unión con el RA.²⁶ En esta etapa, la formación de los alveolos requiere de la acción de esta hormona, no obstante, en ese momento las células epiteliales no expresan el RA, por lo que se propone que los factores de crecimiento que son regulados por los andrógenos son los responsables de promover el desarrollo de la glándula durante esta etapa de maduración.²⁷ Al final del desarrollo fetal o inmediatamente después del nacimiento, se inicia la secreción de T y es en ese momento que los andrógenos toman mayor importancia en el desarrollo y función en la glándula, debido a que regulan la expresión génica.²⁸ Conforme avanza el desarrollo del individuo, los andrógenos mantienen un índice de apoptosis-proliferación en el desarrollo del epitelio glandular que oscila entre 1-2%.²⁸ En este sentido, la comunicación parácrina y autócrina entre las células glandulares y las estromales generan la producción de factores estimulatorios e inhibitorios donde intervienen factores reguladores de la transcripción y genes que codifican una secuencia de aminoácidos que puede unirse a segmentos específicos del ácido desoxirribonucleico (ADN) para regular a otro gen (gen homeobox o homeodominio) como son Hoxa13 y Hoxd13 expresados por el estroma y producidos por las células epiteliales cuya expresión es regulada por los andrógenos.²⁹ Es por ello, que la presencia de estas hormonas es sumamente importante, pues se ha encontrado que la ausencia de T reduce de manera significativa el peso de la próstata, debido a la pérdida por apoptosis del 70% de las células epiteliales glandulares, además de propiciar un retardo en la diferenciación de estas células debido a la baja expresión de genes de la familia Wnt como Bmps/Tgfb/activin, que afecta a la organización del epitelio prostático y en consecuencia a la función de la glándula al disminuir la producción del líquido prostático.^{29,30}

4.2 PRL

PRL es una hormona de tipo proteico que se sintetiza en los lactotopos de la adenohipófisis, tiene un peso de 24 kDa y ejerce muchas funciones, dentro de las que destacan aquellas relacionadas con la reproducción y su efecto en glándulas sexuales accesorias como la próstata.³¹ Aunque se conoce poco sobre la participación de esta hormona en la función prostática, se sabe que participa en el desarrollo, crecimiento y maduración de la glándula, así como en la sobrevivencia y proliferación de las células epiteliales, donde puede actuar por sí sola o en sinergismo con los andrógenos para regular la función y el crecimiento de la glándula.³²⁻³⁵

Cuando los andrógenos se unen a su receptor (RA) se convierten en un factor de transcripción que se transloca al núcleo y se une a secuencias específicas del ADN promoviendo la expresión de genes relacionados con los factores de crecimiento y proteínas que forman parte del líquido prostático, mientras que PRL, en conjunto con los andrógenos, regulan la expresión de enzimas mitocondriales tales como aspartato aminotransferasa, piruvato deshidrogenasa y aconitasa mitocondrial, implicadas en la producción de citrato.^{32, 36} La producción de citrato, por las células epiteliales, también está regulada por zinc y la próstata contiene altos niveles de este compuesto donde intervienen en su captura los andrógenos y PRL.³⁷ La presencia de este mineral en la glándula es muy importante ya que regula el metabolismo celular y la importancia de tener altos niveles de zinc dentro de la mitocondria es debido a que este mineral inhibe la actividad de la enzima aconitasa y por lo tanto la oxidación del citrato manteniendo los niveles de energía requeridos para un metabolismo adecuado.³⁸⁻⁴⁰

En condiciones basales, la síntesis del líquido prostático es realizada por estas dos hormonas (T y PRL) pero su producción y calidad aumentan en respuesta a la conducta sexual, ya que aumentan los niveles séricos de T y PRL al igual que sus receptores, pero la

hiperprolactinemia, es decir, altos y sostenidos niveles de prolactina en sangre, ejercen el efecto contrario por lo que la calidad del semen disminuye junto con la cantidad de los espermatozoides, ocurriendo algo similar cuando disminuyen los niveles de T debido a un alto consumo de zinc.⁴¹⁻⁴⁴

4.3 Participación de T y PRL en la generación de enfermedades en la próstata

En la glándula prostática se desarrollan diversas enfermedades tales como hiperplasia y cáncer, y se ha reportado que tanto PRL y T promueven la aparición de estas.¹⁹ En el humano la hiperplasia se desarrolla principalmente en la zona de transición, mientras que el cáncer tiene una mayor incidencia en la zona periférica y en menor grado en la zona central.⁴⁵ Ambas enfermedades incluyen un aumento en el crecimiento del tejido prostático y en la tasa de proliferación celular donde PRL interviene promoviendo la proliferación y sobrevivencia celular, esto mediante la unión con un receptor que pertenece a la superfamilia de citocinas I y que se localiza en el cromosoma 5. La unión de esta hormona con este tipo de receptor activa vías de señalización intracelulares como las cinasas JAK-STAT (transductores de señales y activadores de la transcripción) y las MAPK (proteín cinasas activadas por mitógenos) implicadas en la proliferación, diferenciación y supervivencia de las células prostáticas.⁴⁶⁻⁵⁰ Desde 1955 se reportó que PRL es necesaria para el desarrollo y maduración de la glándula, ya que en ratones a los que se les inhibió la acción de esta hormona durante el desarrollo embrionario, presentaron atrofia prostática en la edad adulta.⁵¹ No obstante, estudios realizados en nuestro laboratorio han mostrado que la administración crónica de PRL y T en conjunto, propicia la aparición de lesiones precancerosas en la glándula prostática de la rata, lo que muestra que la alteración en la homeostasis de estas hormonas inician las enfermedades como la hiperplasia prostática y cáncer.²²

Los mecanismos que intervienen en la generación de estas enfermedades son complejos y multifactoriales, pues involucran la pérdida del balance hormonal y de sus vías de señalización, así como del control nervioso, generando como consecuencia una disminución en la captura de zinc por las células. Este hecho mantiene activada a la enzima aconitasa, produciendo una oxidación constante del citrato, situación que mantiene las condiciones propicias para la proliferación y sobrevivencia de las células enfermas que mantienen el progreso la enfermedad.⁴⁰ Estas células no sólo proliferan, sino que también pierden su forma y adquieren la capacidad de migrar hacia otros sitios, ya sea dentro del mismo tejido cuando se rompen las uniones intercelulares que mantienen unidas a las células entre sí y con el citoesqueleto o fuera de él (metástasis). La cadherina es la proteína que mantiene esta unión, su expresión es regulada por PRL y es considerada como un marcador que indica la agresividad de la enfermedad en el tejido prostático.⁵²

La participación de PRL en la inducción de enfermedades en la próstata cobra mayor importancia cuando el cáncer se vuelve resistente a la acción androgénica y aunque se desconoce la razón de ello, existe evidencia de que, en la vejez, etapa en la que inicia la aparición de las patologías prostáticas, los niveles de T disminuyen mientras que los de PRL aumentan.^{53,54} Los efectos de PRL no necesariamente requiere que se mantengan elevados de forma constante porque un aumento transitorio también induce cambios histológicos en la próstata y no afecta la ejecución de la conducta sexual. Independientemente de si PRL se mantiene elevada de manera constante o transitoria ambas condiciones aumentan la expresión del receptor corto, lo que significa que las lesiones presentes en la próstata son producto del aumento en la expresión de este receptor y su importancia radica por el hecho de que este tipo de receptor está implicado en la proliferación celular.^{55,56} Aunque se requiere realizar más estudios al respecto, es posible considerarlo como un desencadenador de las lesiones prostáticas.

5. El SNA y la importancia del GPM en la regulación autonómica del aparato genitourinario

El SNA se divide en el sistema nervioso simpático y parasimpático, tiene su origen en el bulbo raquídeo o médula oblonga del tronco encefálico y se conforma de dos cadenas de 23 ganglios que se distribuyen a lo largo de la columna vertebral para inervar a diferentes órganos periféricos.⁵⁷ Es una estructura neurovegetativa de suma importancia, ya que transmite información de la médula espinal al cerebro para regular funciones involuntarias tales como la secreción de jugos gástricos y controlar reflejos como la tos, el vómito, el estornudo, la deglución, etc.⁵⁷ Anatómicamente, se divide por segmentos en: a) región cervical, que controla la captación de luz, la secreción de las hormonas hipofisarias, la deglución, el latido cardíaco y la función tiroidea; b) región torácica, que inerva órganos como los pulmones y el corazón; c) región lumbar, donde tienen conexión con la mayoría de los órganos intra-abdominales, tales como el bazo, el hígado, el diafragma y el estómago; y finalmente d) región pélvica, formada por dos cadenas de ganglios que se unen con el ganglio coccígeo, y es en este segmento donde se localiza el plexo sacro, también conocido como plexo pélvico en el humano o GPM en la rata, cuya función es controlar a diversos órganos pélvicos como el recto, la vejiga, las vesículas seminales, el pene y la próstata.^{1,58} Esta última es regulada no solo por hormonas, sino también, por el sistema nervioso periférico, además, ambos sistemas están involucrados en la generación de las enfermedades que se han reportado en esta glándula.^{22,59}

El GPM forma parte del SNA y es el responsable de inervar a la próstata; en la rata macho se encuentra adosado sobre la PDL y posee una forma piramidal, en un animal adulto sus dimensiones son de 2 mm de ancho por 4 mm de largo y está conformado por neuronas que reciben fibras preganglionares de los nervios NPv y NHg.^{3,5,57,60} El NPg, es muy característico porque emerge del ganglio

mesentérico inferior, que a su vez recibe fibras provenientes de los segmentos espinales torácico T13 y lumbares L1 y L2; contiene cerca de 1600 fibras que llevan información sensitiva, simpática y parasimpática.⁵⁷ Por su parte, el NPv posee alrededor de 5000 axones que se originan de los segmentos lumbar L6 y sacro S1, se ramifica en la rama somatomotora que inerva a los músculos iliococcígeo y pubococcígeo y en la rama viscerocutánea, que inerva al GPM y, al igual que el NHg, conduce información sensitiva, simpática y parasimpática (figura 1).^{1, 57,61} El GPM de un macho adulto contiene alrededor de 11,900 neuronas, las cuales tienen un diámetro que varía de entre 15 a 40µm, con un área del soma que oscila entre 100 y 1300 µm².^{5,62,63}

También posee otros tipos de células pequeñas llamadas SIF (intensamente fluorescentes), de las cuales existen dos tipos: tipo I, dopaminérgica y que cumple la función de interneurona y tipo II neuroendócrina, con un gran contenido de pequeñas vesículas en su citoplasma; asimismo se ha reportado la presencia de células de Schwann que forman la mielina que recubre los axones neuronales, células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos, así como de las células satelitales, que rodean a las neuronas y, debido a ello, controlan el microambiente neuronal así como la transmisión sináptica.⁶⁴⁻⁶⁵ Actualmente se sabe que tanto las neuronas como las células SIF del GPM expresan receptores para acetilcolina, adrenalina, andrógenos, GABA A, purinérgicos, endocannabinoides y a PRL60.⁶⁶⁻⁶⁷

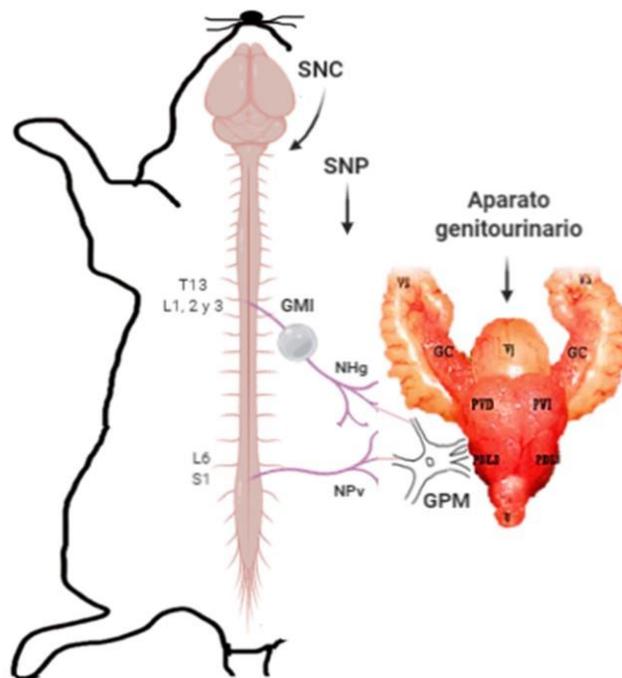


Figura 1. Integración de los nervios NPv y NHg en el GPM. En la imagen se muestra el origen de los nervios pélvico (NPv) e hipogástrico (NHg). El NHg tiene su origen en los segmentos de la médula espinal (sistema nervioso central o SNC): torácico 13 (T13) y lumbares 1, 2 y 3 (L1, 2 y 3) los cuales convergen en el ganglio mesentérico inferior (GMI), lugar donde finalmente emerge el NHg. El NPv surge de los segmentos: lumbar 6 (L6) y sacral 1 (S1). Ambos nervios forman parte del sistema nervioso periférico (SNP) e ingresan al ganglio pélvico mayor (GPM), que se encuentra localizado sobre la próstata dorsolateral (PDL), e inerva a los diferentes órganos del aparato genitourinario: vesículas seminales (VS), glándulas coagulantes (GC), vejiga urinaria (Vj), (PVD) próstata ventral derecha, (PVI) próstata ventral izquierda, (PDL) próstata dorsolateral derecha, (PDLI) próstata dorsolateral izquierda y (U) uretra.

El GPM es una estructura bilateral, por lo que la extirpación de uno de ellos aumenta el tamaño de las neuronas y el desarrollo de las conexiones sinápticas del ganglio contralateral, probablemente como respuesta a cambios neurotróficos en la señalización celular.⁶⁸ Se ha descrito que las neuronas en el ganglio se encuentran distribuidas en regiones específicas, dependiendo del órgano blanco que inervan.³ De esta manera se pudo determinar que las neuronas que inervan al colon se localizan en la región dorsal, cerca del sitio donde ingresan los nervios NPv y NHg.³ Las neuronas que inervan al pene se distribuyen en la región dorso-caudal, donde se origina el nervio cavernoso que es responsable de la erección y los cuerpos neuronales que controlan a la vejiga, se encuentran distribuidas de manera uniforme en todo el ganglio (ventral, dorsal, caudal y rostral), mientras que las neuronas que regulan a la PV, se restringen a la región ventro-caudal del ganglio, que corresponde al sitio donde se originan los nervios prostáticos o accesorios.³

6. Inervación autonómica de la próstata en la rata macho

El SNA juega un papel importante en el crecimiento, maduración y función secretora de la glándula prostática, pues recibe información de tipo simpática, parasimpática y sensitiva que provienen del GPM.^{3,6,16,67} La próstata tiene una abundante inervación y contiene fibras con diámetros mayores de 95 mm cercanos a la capsula y numerosos nervios con diámetros aproximados de 30 mm y que se localizan en dirección a la uretra.⁶⁹ Se ha reportado que la mayoría de la inervación sensorial de la próstata, en la rata, proviene de fibras que se originan de los ganglios de la raíz dorsal a nivel de los segmentos L6 (40%) y L5 (20%).⁶⁹ Con respecto a la inervación adrenérgica y colinérgica, a la fecha se desconoce con exactitud cómo se distribuyen estas fibras en la próstata, lo que se sabe es que ambos tipos participan en la relajación y contracción del músculo liso que rodea a los alveolos

prostáticos, pero también inervan a las células epiteliales que conforman los alveolos.⁴⁷ Ambos lóbulos contienen los dos tipos de fibras (simpáticas y parasimpáticas) pero la proporción es diferente en cada uno de ellos; en caso de la PV, se ha encontrado que prevalecen las fibras de tipo adrenérgico, mientras que en la PDL, la densidad de ambas fibras es muy similar.⁷⁰ A pesar de que ya se sabe que las células epiteliales contienen fibras provenientes del GPM, aún se desconoce el rol que ejercen sobre la síntesis del líquido prostático, no obstante, algunos estudios señalan que este sistema contribuye a regular la proliferación celular y promover la metástasis en el cáncer de próstata.⁷¹ A la fecha no se conocen con exactitud los mecanismos mediante los cuales el SNA favorece la aparición de las enfermedades en la próstata, pero se ha sugerido que la hiperactividad de este sistema es uno de los factores desencadenantes del desarrollo de las patologías reportadas en este órgano.⁷¹ En este sentido se plantea que, en el humano, aproximadamente el 50% de los cánceres con característica invasiva son desarrollados por la hiperactividad de los nervios localizados en la glándula. Se especula que el sistema nervioso simpático favorece el desarrollo del tumor prostático en sus primeras etapas donde la activación de receptores adrenérgicos ($\beta 2$ y $\beta 3$) están involucrados, mientras que el sistema nervioso parasimpático participa promoviendo la metástasis al activar receptores de tipo muscarínico (M1).^{47,69}

Pese a que ya se conocen cuáles son los receptores que se activan para promover el inicio de las enfermedades en la próstata, los mecanismos moleculares exactos del crecimiento tumoral y la metástasis aún no están bien esclarecidos; no obstante, se ha planteado que la extirpación quirúrgica del plexo pélvico, en el humano, podría usarse como un posible tratamiento, tomando en consideración que este procedimiento realizado en ratones detiene el desarrollo del tumor prostático, pero es un procedimiento que requiere mayor sustento para realizarse en humanos, ya que se ha demostrado que la suspensión del control nervioso proveniente

del nervio espláncnico origina la aparición de displasia y cáncer colorrectal en ratones.⁷¹⁻⁷⁶ La razón de ello aún se desconoce, pero hay que considerar que la próstata tiene un control simpático y parasimpático, por lo que se tendrían que eliminar ambos sistemas para que se detenga el progreso de la enfermedad, al menos bajo las condiciones experimentales reportadas. Si bien, aun cuando se requiere reafirmar esta hipótesis, hay que considerar el hecho de que en estos trabajos, los tumores generados en la próstata provienen de líneas celulares que fueron inyectadas en la cercanía de la glándula. Una vez alojadas en el tejido, inician su crecimiento generando un tumor que no solo se acompaña de un aumento en la tasa de proliferación celular, sino de una irrigación e inervación que sostiene el desarrollo del tumor. Así, esta condición es completamente distinta al desarrollo “natural” de una enfermedad que surge de una glándula sana.⁷⁷ Otra hipótesis establece que la pérdida de inervación induce la generación de las patologías prostáticas, sustentándose en el hecho de que estas enfermedades comienzan en sujetos adultos maduros (40 años en adelante), etapa en la que predomina la disminución de T y aumento de PRL en sangre, junto con la degeneración del sistema nervioso asociada con la edad.^{78, 79}

La inervación juega un papel muy importante en el mantenimiento y desarrollo de la próstata ya que la supresión de su control, ya sea por gangliectomía (extirpación del GPM) o por la lesión preganglionar de los nervios NPv y NHg, ocasiona diversos efectos que incluyen cambios como: a) histológicos semejantes a una hiperplasia, metaplasia o displasia prostática; b) fisiológicos, porque la célula prostática va perdiendo la capacidad de producir líquido prostático e impide la liberación de testosterona en respuesta a la ejecución de la conducta sexual y, c) moleculares, porque disminuye la expresión del RA en la glándula.^{9,24,70, 75,80}

Considerando los diferentes procedimientos experimentales realizados y los resultados derivados de ello, aún se requiere realizar diversos estudios que indiquen con mayor claridad y exactitud cómo

es que el SNA interviene en la generación de las enfermedades en la próstata, así como su relación con el sistema endócrino, para poder contribuir a detener la aparición de una patología o, al menos, evitar su desarrollo.

7. Asociación entre conducta sexual, GPM y próstata

Durante la ejecución de la conducta sexual, el macho percibe estímulos sensoriales del olfato, el oído, la vista y del área peri-genital que lo preparan para responder a la actividad sexual y reproductiva.⁸¹ La motivación que se va generando conforme el macho mantiene contacto con la hembra receptiva culminan con la ejecución de la conducta sexual.⁸²

En el caso de la rata macho, su comportamiento sexual abarca una secuencia ordenada de movimientos motores que se denominan como: a) monta, donde el macho hace contacto con la hembra sin realizar penetración; b) la intromisión, que comprende la inserción del pene en la vagina de la hembra y, finalmente, c) la eyaculación, que implica la expulsión del semen en el tracto uterino de la hembra.^{21, 69} Cuando el macho se expone por primera vez con una hembra receptiva se le considera un macho inexperto, y la razón de ello no solo radica en que sea la primera vez que tiene contacto con la hembra, sino en su desempeño sexual, ya que durante la ejecución de la conducta realiza más montas que intromisiones y, por tanto, toma más tiempo eyacular (20 minutos). Conforme el macho va adquiriendo experiencia, el tiempo que le toma llegar a la eyaculación disminuye considerablemente (10 minutos), realizando más intromisiones y menos montas, y en este momento se le considera como sexualmente experto.⁸³

Durante la cópula, las feromonas provenientes de la hembra estimulan al epitelio nasal y al órgano vomeronasal en el macho, esta información se registra y envía a áreas cerebrales como la amígdala corticomedia y al área preóptica media del hipotálamo que es la estructura cerebral encargada de regular la conducta sexual.^{83, 84} Esta información también converge en el

núcleo paraventricular del hipotálamo, estructura que se comunica con la hipófisis para liberar hormonas como la folículo-estimulante, luteinizante y PRL, y con segmentos espinales, torácicos y lumbosacros de la médula espinal para regular los circuitos autonómicos donde se encuentra implicado el GPM.³ La información que converge en este ganglio activa neuronas ganglionares que regulan la erección penénea, a los testículos y glándulas accesorias tales como la próstata, vesículas seminales, glándulas de Cooper o bulbouretrales.³ Este conjunto de eventos centrales y autonómicos que se activan durante la ejecución de la conducta, culmina con la expulsión del semen, que es el resultado de la mezcla de las diferentes secreciones de las glándulas y que, junto con los espermatozoides, es depositado en la vagina de la hembra para que se lleve a cabo el proceso de fecundación.^{1,81,83-85} Por lo tanto, la ejecución de la conducta sexual, además de involucrar varios circuitos centrales y periféricos, también incorpora al sistema endócrino y, juntos, promueven el éxito reproductivo de la especie.⁸⁶ Esto se debe a que, durante esta conducta, incrementan los niveles de T y de PRL en sangre, hecho que se correlaciona con el aumento en la expresión de sus respectivos receptores en la próstata, así como de la activación de las vías de señalización usadas por PRL.⁸⁷ Aunque aún no se conoce por completo la función estas dos hormonas en la próstata (T y PRL), se puede proponer que pueden estar involucradas, no sólo en la producción del líquido prostático, sino también en la proliferación y supervivencia de las células prostáticas.⁸⁸ Al parecer esta respuesta es más de tipo hormonal más que nervioso ya que independientemente de que se active el SNA en respuesta a la ejecución de la conducta sexual, no requiere de la expresión de los receptores muscarínicos y adrenérgicos, por lo que es posible suponer que su participación se centre en contraer el músculo liso localizado en los conductos y las células epiteliales de la próstata permitiendo la expulsión del contenido de la glándula.^{1-3,70,74,75}

Es importante mencionar que todos los receptores mencionados también se expresan en el GPM, pero ninguno de ellos aumenta su expresión en respuesta a la ejecución de la conducta sexual; sin embargo, dicha conducta ejerce cambios tróficos en el ganglio tales como el incremento del área del soma neural y del número de neuronas en la región ventrocaudal (sitio que regula a la PV), mientras que en la próstata aumenta el área alveolar y la altura epitelial.^{89,90} Estos cambios histológicos tienen una repercusión fisiológica y nos llevan a suponer que el sistema ganglio-próstata se vuelve eficiente para responder a un evento conductual que se lleva a cabo de manera intermitente y prolongada.^{89,91} El efecto es opuesto cuando los nervios preganglionares NPv y NHg se alteran, ya que bajo estas condiciones el área del GPM y de las neuronas disminuye significativamente, cambios que se correlacionan con el aumento en la expresión de los receptores muscarínicos y RA y es probable suponer que los cambios en el ganglio sean los responsables de iniciar las patologías prostáticas.^{90,91} Esta propuesta se sustenta porque la ausencia del control nervioso en la próstata induce cambios histológicos semejantes a una hiperplasia o displasia tanto en sujetos que nunca estuvieron expuestos a la presencia de una hembra receptiva como en aquellos sexualmente expertos, pero en éstos últimos su aparición es más tardía.⁹⁰ Con base en ello, se propone la hipótesis de que la experiencia sexual no impide el desarrollo de patologías en la próstata, sino que retarda su aparición. Esta propuesta, se fundamenta en el hecho de que la incidencia tanto de la muerte como de nuevos casos de cáncer de próstata sigue aumentando, sin dejar de considerar que al menos el 90% de la población masculina tiene una vida sexual activa.⁷⁵ Entonces, la pregunta obligada gira en torno a ¿cuáles son los eventos moleculares involucrados en cada condición?, a la fecha no se tiene una respuesta concreta, pero se han logrado avances que indican que la conducta sexual promueve cambios tróficos en el GPM y en la próstata, que, al parecer, contribuyen al retardo de la aparición de las enfermedades

prostáticas; no obstante, para mostrarlo aún se requieren más estudios al respecto.^{75,90}

8. Conclusiones

En la actualidad existen varios trabajos que muestran que el desarrollo de las patologías en la próstata son consecuencia de la alteración en los niveles séricos de T y de la mutación del RA, razón por la cual los tratamientos usados a la fecha tienen la finalidad de detener el desarrollo y progresión de las enfermedades prostáticas mediante el uso de medicamentos que evitan la acción de esta hormona. Aunque PRL también es considerada como un factor de riesgo en la generación de las enfermedades reportadas en la glándula, generalmente no es considerada como una opción de tratamiento y, pese a que la próstata contiene receptores para los neurotransmisores clásicos (acetilcolina y adrenalina), tampoco se considera como una elección de tratamiento a pesar de que la alteración en el sistema nervioso también promueve la aparición de enfermedades en la próstata. Independientemente de ello, aún quedan muchas interrogantes respecto a la forma en cómo se asocian el SNA, el sistema endócrino y la conducta sexual para controlar la fisiopatología prostática. En la actualidad se han dado los primeros pasos en el entendimiento de esta interrelación, por lo que se espera que en un futuro se pueda conocer más a detalle la participación de cada uno de ellos en la generación de las enfermedades de la próstata.

9. Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

10. Agradecimientos

Se agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) de México por el apoyo otorgado (VSZ/595360 y AMM/595375) a través del Programa de Becas Nacionales. Al Doctorado de Investigaciones

Cerebrales (No. 003236) y al cuerpo académico de Neuroquímica (UV-CA 304).

11. Referencias

1. Manzo J. La Década del Cerebro y la Conducta Animal Neuroetología. Universidad Veracruzana, Veracruz. 2002 pp125-129.
2. Hernández ME, Soto-Cid A, Aranda-Abreu GE, Díaz R, Rojas F, García LI, Toledo R, Manzo JA. A study of the prostate, androgens, and sexual activity of male rats. *Reprod Biol Endocrinol* 2007 5(1): 11.
3. Kepper M, Keast J. Immunohistochemical properties and spinal connections of pelvic autonomic neurons that innervate the rat prostate gland. *Cell Tissue Res* 1995 281(3): 533-542.
4. Tlachi-López JL, López A, Hoffman K, Velázquez-Moctezuma J, García-Lorenzana M, Lucio RA. Rat dorsal prostate is necessary for vaginal adhesion of the seminal plug and sperm motility in the uterine horns. *Biol res* 2011 44(3): 259-267.
5. Dail WG, Evan AP, Eason HR. The major ganglion in the pelvic plexus of the male rat. *Cell Tissue Res* 1975 159(1): 49-62.
6. Lucio RA, Manzo J, Martínez-Gómez M, Sachs BD, Pacheco P. Participation of pelvic nerve branches in male rat copulatory behavior. *Physiol Behav* 1994 55(2): 241-246.
7. Keast JR, Booth AM, De Groat WC. Distribution of neurons in the major pelvic ganglion of the rat which supply the bladder, colon or penis. *Cell Tissue Res* 1989 256(1): 105-112.
8. Wang JM, McKenna KE, McVary KT, Lee C. Requirement of innervation for maintenance of structural and functional integrity in the rat prostate. *Biol Reprod* 1991 44(6): 1171-1176.

9. Diaz R, Garcia LI, Locia J, Silva M, Rodriguez S, Perez CA, Aranda-Abreu GE, Manzo J, Toledo R, Hernandez, M. E. Histological modifications of the rat prostate following transection of somatic and autonomic nerves. *An Acad Cienc* 2010 82(2): 397-404.
10. Sánchez V. "Efecto de la conducta sexual y la denervación preganglionar del nervio pélvico e hipogástrico sobre las características morfológicas de la próstata y el ganglio pélvico mayor en la rata macho". Tesis de Doctorado, Instituto de Investigaciones Cerebrales, Universidad Veracruzana, Xalapa, Ver., México, 2021.
11. Hernández ME, Muñoz DA, Serrano MK, Cocotle L. La próstata: tu compañera de vida. En: 10 años celebrando el cerebro. Editorial Universidad Veracruzana, Xalapa. 2017 pp 96-99.
12. Price D. Comparative aspects of development and structure in the prostate. *Natl Cancer Inst Monogr* 1963 12: 1-27.
13. Hayward SW, Cunha GR. The prostate: development and physiology. *Radiol Clin North Am* 2000 38(1): 1-14.
14. Timms BG, Hofkamp LE. Prostate development and growth in benign prostatic hyperplasia. *Differentiation* 2011 82: 173-183.
15. Villers A, Steg A, Boccon-Gibog L. Anatomy of the prostate: Review of different models. *Eur. Urol.* 1991 20: 261-268.
16. Jesik CJ, Holland JM, Lee C. An anatomic and histologic study of the rat prostate. *Prostate* 1982 3(1): 81-97.
17. Wang G, Zhao D, Spring DJ, DePinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes and Development* 2020 32: 1105-1140.
18. Ittmann M. Anatomy and histology of the human and murine prostate. In: *Additional Perspectives on prostate cancer*. Cold Spring Harbor Perspct Med. 2017, Doi: 10.1101/cshperspect.a030346.
19. Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaun A. Overview of prostate anatomy, histology and pathology. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2011 40: 565-575.
20. Hayward SW, Cunha GR. The prostate: development and physiology. *Radiol Clin North Am* 2000 38(1): 1-14.
21. Charalabopoulos K, Karachalios G, Baltogiannis D, Charalabopoulos A, Giannakopoulos X, Sofikitis N. Penetration of antimicrobial agents into the prostate. *Chemother* 2003 49(6): 269-279.
22. Herrera-Covarrubias D, Coria-Avila GA, Chavarra XP, Fernández-Pomares C, Manzo J, Aranda-Abreu GE, Hernández ME. Long-term administration of prolactin or testosterone induced similar precancerous prostate lesions in rats. *Exp Oncol* 2015 37: 13-18.
23. Navarro X. Fisiología del sistema nervioso autónomo. *Revista Neurológica* 2002 35(6): 553-562.
24. White CW, Xie JH, Ventura S. Age-related changes in the innervation of the prostate gland: implications for prostate cancer initiation and progression. *Organogenesis* 2013 9(3): 206-215.
25. Rojas F. Influencia de la prolactina y las hormonas sexuales esteroideas sobre la morfología e histología prostática en la rata. Tesis de Maestría, Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana, Xalapa, Ver., México, 2005.
26. Wilson JD, Griffin JE, Russell DW. Steroid 5alpha-reductase 2 deficiency. *Endocr Rev* 1993 14: 577-593.
27. Cunha GR, Donjacour AA, Cooke PS, Mee S, Bigsby RM, Higgins SJ, Sugimora Y. The endocrinology and developmental biology of the

- prostate. 1987 *Endocr Rev* 8: 338-362.
28. Shapiro E, Steiner MS. The embryology and development of the prostate. In: *Prostatic diseases*. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 2000: 1-16.
 29. Costello LC, Franklin RB. Testosterone and prolactin regulation of metabolic genes and citrate metabolism of prostate epithelial cells. *Horm Metab Res*. 2002 34(8): 417-24.
 30. Bonkhoff H, Remberger K.-Aspects of normal and adnormal prostatic growth: a stem cell model. *The Prostate* 1996 28: 98-106.
 31. Costello LC, Franklin RB. Novel role of zinc in the regulation of prostate citrate metabolism and its implications in prostate cancer. *Prostate*. 1998 35(4): 285-96.
 32. Costello LC, Franklin RB. Effect of prolactin on the prostate. *Prostate* 1994 24:162-6.
 33. Camargo ACL, Constantino FB, Santos SAA, Colombelli KT, Dal-Pai-Silva M, Felisbino SL, Justulin LA. Influence of postnatal prolactin modulation on the development and maturation of ventral prostate in young rats. *Reprod Fertil Dev*. 2018 30(7): 969-979.
 34. Van F, Skryma R, Ouadid-Ahidouch H, Slomianny C, Roudbaraki M, Delcourt P, Dewailly E, Humez S, Crépin A, Gourdou I, Djiane J, Bonnal JL, Mauroy B, Prevarskaya N. Prolactin stimulates cell proliferation through a long form of prolactinreceptor and K⁺ channel activation. *Biochem J*. 2004 377: 569-78.
 35. Thomas JA, Keenan EJ. Prolactin influences upon androgen action in male accessory sex organs. *Adv Sex Horm Res*. 1976 2: 425-70.
 36. Heinlein CA, Chang C. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocr Rev*. 2004 2: 276-308.
 37. Costello LC, Liu Y, Zou J, Franklin RB. Evidence for a zinc uptake transporter in human prostate cancer cells which is regulated by prolactin and testosterone. *J Biol Chem*. 1999 274: 17499-504.
 38. Itaya PW, Thompson SA, Heidger PM. Hormonal effects on zinc concentration and morphology of rat lateral prostategland. *Prostate*. 1984 5: 513-30.
 39. Liu Y, Franklin RB, Costello LC. Prolactin and testosterone regulation of mitochondrial zinc in prostate epithelial cells. *Prostate* 1997 30(1): 26-32.
 40. Costello L, Franklin RB. A comprehensive review of the role of zinc in normal prostate function and metabolism; and its implications in prostate cancer. *Biochem Biophys*. 2016 611: 100-112.
 41. Telisman S, Cvitković P, Jurasović J, Pizent A, Gavella M, Rocić B. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. *Environ Health Perspect* 2000 108(1): 45-53.
 42. Rojas F. Influencia de la prolactina y las hormonas sexuales esteroideas sobre la morfología e histología prostática en la rata. Tesis de Maestría, Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana, Xalapa, Ver., México, 2005.
 43. Farag AGA, Basha MA, Amin SA, Elnaidany NF, Elhelbawy NG, Mostafa MMT, Khodier SA, Ibrahim RA, Mahfouz RZ. Tramadol (opioid) abuse is associated with a dose- and time-dependent poor sperm quality and hyperprolactinaemia in young men. *Andrologia* 2018 50(6): e13026.
 44. Egwurugwu JN, Ifedi CU, Uchefuna RC, Ezeokafor EN, Alagwu EA. Niger J. Effects of zinc on male sex hormones and semen quality in rats. *Physiol Sci* 2013 30;28(1): 17-22.

45. Benerjee PP, Benerjee S, Brown TR, Zirkin BR. Androgen action in prostate function and disease. *Am J Clin Exp Urol* 2018 6: 62-77.
46. Ruffion A, Al-Sakkaf KA, Brown BL, Eaton CL, Hamdy FC, Dobson PR. The survival effect of prolactin on PC3 prostate cancer cells. *Eur Urol* 2003 43(3): 301-8.
47. Charalabopoulos K, Karachalios G, Baltogiannis D, Charalabopoulos A, Giannakopoulos X, Sofikitis N. Penetration of antimicrobial agents into the prostate. *Chemother* 2003 49(6): 269-279.
48. Kelly PA, Djiane J, Postel-Vinay MC, Ederly M. The prolactin/growth hormone receptor family. *Endocr Rev* 1991 12: 235-51.
49. Bole-Feysot H, Goffin V, Ederly M, Binart N, Kelly P. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signals, transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev* 1998 19(3): 225-68.
50. Hoefler J, Kern J, Ofer P, Eder IE, Schäfer G, Dietrich D, Kristiansen G, Geley S, Rainer J, Gunsilius E, Klocker H, Culig Z, Pühr M. SOCS2 correlates with malignancy and exerts growth-promoting effects in prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2014 30;21(2): 175-87.
51. Grayhack J, Bunce P, Kearns J, Scott W. Influence of the pituitary on prostatic response to androgen in the rat. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1955 96(4):154-63.
52. Hejmej A, Bilinska B. The effects of flutamine on cell-cell junctions in the testis, epididymis, and prostate. *Reproductive Toxicology* 2018 81: 1-16
53. Goffin V. Prolactin receptor targeting in breast and prostate cancers: New insights into an old challenge. *Pharmacol Ther* 2017 179: 111-126.
54. Costello LC, Franklin RB. Testosterone, prolactin, and oncogenic regulation of the prostate gland. A new concept: Testosterone-independent malignancy is the development of prolactin-dependent malignancy. *Oncol Rev* 2018 4;12(2): 356.
55. Dagvadorj A, Collins S, Jomain JB, Abdulghani J, Karras J, Zellweger T, Li H, Nurmi M, Alanen K, Mirtti T, Visakorpi T, Bubendorf L, Goffin V, Nevalainen MT. Autocrine prolactin promotes prostate cancer cell growth via Janus kinase-2-signal transducer and activator of transcription-5a/b signaling pathway. *Endocrinology* 2007 148(7): 3089-101.
56. Pascual-Mathey LI, Rojas-Duran F, Aranda-Abreu GE, Manzo J, Herrera-Covarrubias D, Muñoz-Zavaleta DA, García LI, Hernandez ME. Effect of hyperprolactinemia on PRL-receptor expression and activation of Stat and Mapk cell signaling in the prostate of long-term sexually-active rats. *Physiol Behav* 2016 157: 170-177.
57. Paxinos M. The rat nervous system. Sydney, Elsevier Academic Press. 2004, Pag. 320.
58. Catala M, Kubis N. Gross anatomy, and development of the peripheral nervous system. In *Handbook of clinical neurology*, Elsevier 2013 115: pp. 29-41.
59. Serrano M. K. Efecto de la denervación hipogástrica y/o pélvica sobre la expresión de arn mensajero de receptores a andrógenos en lóbulo ventral de próstata de rata. Tesis de Licenciatura, Facultad de Química Farmacéutica Biológica, Universidad Veracruzana, Xalapa, Ver., México, 2013.
60. Dowling P, Ranson RN, Santer RM. Age-associated changes in distribution of the P2X2 receptor in the major pelvic ganglion of the male rat. *Neurosci Lett* 2006 404(3): 320-323.
61. Forrest SL, Payne SC, Keast JR, Osborne PB. Peripheral injury of

- pelvic visceral sensory nerves alters GFR α (GDNF family receptor alpha) localization in sensory and autonomic pathways of the sacral spinal cord. *Front Neurosci* 2015 9: 43.
62. Keast JR, Booth AM, De Groat WC. Distribution of neurons in the major pelvic ganglion of the rat which supply the bladder, colon or penis. *Cell and Tiss Res* 1989 256(1): 105-112.
 63. Helén P, Panula P, Yang HY, Rapoport SI. Bombesin/gastrin-releasing peptide (GRP)-and Met5-enkephalin-Arg6-Gly7-Leu8-like immunoreactivities in small intensely fluorescent (SIF) cells and nerve fibers of rat sympathetic ganglia. *Eur J Histochem* 1984 32(11): 1131-1138.
 64. Aldahmash A, Atteya M. Ganglionectomy in the adult male rat increases neuronal size and synaptic density in remaining contralateral major pelvic ganglion. *Curr Neurobiol* 2011 2: 5-15.
 65. Melvin JE, Hamill RW. Androgen-specific critical periods for the organization of the major pelvic ganglion. *J Neurosci* 1989 9(2): 736-742.
 66. McVary KT, Razzaq A, Lee C, Venegas MF, Rademaker A, McKenna KE. Growth of the rat prostate gland is facilitated by the autonomic nervous system. *Biol reprod* 1994 51(1): 99-107.
 67. Serrano MK. Efecto de la denervación hipogástrica y/o pélvica sobre la expresión de receptores a andrógenos, adrenérgicos, colinérgicos y los niveles de testosterona sérica en próstata de rata. Tesis de Doctorado, Centro de Investigaciones Cerebrales, Universidad Veracruzana, Xalapa, Ver., México, 2018.
 68. Verze P, Cai T, Lorenzetti S. The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Nat Rev Urol* 2016 13(7): 379.
 69. Magnon C, Hall SJ, Lin J, Xue X, Gerber L, Freedland SJ, Frenette PS. Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression. *Science* 2013 341(6142): 1236361.
 70. Grytli HH, Fagerland MW, Fosså SD, Taskén KA. Association between use of β -blockers and prostate cancer-specific survival: A cohort study of 3561 prostate cancer patients with high-risk or metastatic disease. *Eur. Urol* 2013 01-007
 71. Chapple JJ, de Witte CR, la Rosette MC. Cholinergic innervation and muscarinic receptors in the human prostate. *Eur. Urol.* 2008 54: 326–334
 72. Rider JR, Wilson KM, Sinnott JA, Kelly RS, Mucci LA, Giovannucci EL. Ejaculation frequency and risk of prostate cancer: updated results with an additional decade of follow-up. *Eur Urol* 2016 70(6): 974-982.
 73. Hernández-Aguilar ME, Serrano MK, Pérez F, Aranda-Abreu GE, Sanchez V, Mateos A, Manzo J, Rojas-Durán F, Cruz-Gómez Y, Herrera-Covarrubias, D. Quantification of neural and hormonal receptors at the prostate of long-term sexual behaving male rats after lesion of pelvic and hypogastric nerves. *Physiol Behav* 2020 112915.
 74. Dubeykovskaya Z, Si Y, Chen X, Worthley DL, Renz BW, Urbanska AM, Hayakawa Y, Xu T, Benedikt C, Dubeykovskiy A, Chen D, Friedman RA, Asfaha S, Nagar K, Tailor Y, Muthupalani S, Fox JG, Kitajewski J, Wang TC. Neural innervation stimulates splenic TFF2 to arrest myeloid cell expansion and cancer. *Nat Commun* 2016 7: 10517.75.
 75. Thaker PH, Han LY, Kamat AA, Arevalo JM, Takahashi R, Lu C, Jennings NB, Armaiz-Pena G, Ravoori JAM, Merritt WM, Lin YG, Mangala LS, Coleman TR, Landen CN, Li Y, Felix E, Sanguino AM, Lloyd RN, Gershenson DM, Kundra V, Lopez-

- Berestein G, Lutgendorf SK, Cole SW, Sood AK. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med* 2006 12: 939-944.
76. Ayala GE, Dai H, Powell M, Li R, Ding Y, Wheeler TM, Shine D, Kadmon D, Thompson T, Miles BJ, Ittmann MM, Rowley D. Cancer-related axonogenesis and neurogenesis in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008 14(23): 7593-7603.
 77. Rodríguez-López MR, Baluja-Conde IB, Bermúdez-Velásquez S. Patologías benignas de la próstata: prostatitis e hiperplasia benigna. *Biomédica* 2007 18: 47-59.
 78. Wang JM, McKenna KE, McVary KT, Lee C. Requirement of innervation for maintenance of structural and functional integrity in the rat prostate. *Biol Reprod* 1991 44(6): 1171-1176.
 79. Portillo W, Paredes R. Conducta sexual. México: Universidad Autónoma de México. 2010, pp 25-26.
 80. Manzo J, Miquel M, Toledo R, Mayor-Mar JA, Garcia LI, Aranda-Abreu GE, Caba M, Hernandez, M. E. Fos expression at the cerebellum following non-contact arousal and mating behavior in male rats. *Physiol Behav* 2008 93(1-2): 357-363.
 81. Agmo A, Fernández H. Dopamine and sexual behavior in the male rat: a reevaluation. *J Neural Transm* 1989 77(1): 21-37.
 82. Arce V, Catalina P, Mallo F. Endocrinología. Universidad de Santiago de Compostela: Vigo. 2006 pp37-140.
 83. Fang J, Chung YW, Clemens LG. Relation of Fos-IR expression in the pelvic ganglion to sexual behavior in laboratory rats. *Behav Neurosci* 2000 114(3): 543.
 84. Coria-Avila GA. Neurofisiología de la Conducta. Editorial Universidad Veracruzana. 2012, p248.
 85. Fausto RD, Leobardo HO, Aranda-Abreu Gonzalo E, Deissy HC, Suarez-Medellin JM, Lara-Reyes JA, Jiménez-Buendía MG, Manzo-Denes J, Hernandez-Aguilar ME. Prolactin promotes migration in LNCaP prostate cancer cells. *eNeurobiologia* 2017 8(19).
 86. Hernandez ME, Wilson MJ. The role of prolactin in the evolution of prostate cancer. *J Urol* 2012 2(03):
 87. Humeau Y, Vitale N, Chasserot-Golaz S, Dupont JL, Du G, Frohman MA, Marie-France B, Poulain B. A role for phospholipase D1 in neurotransmitter release. *Proc Natl Acad Sci* 2001 98(26): 15300-15305.
 88. Rodrigues AO, Machado MT, Wroclawski ER. Prostate innervation and local anesthesia in prostate procedures. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2002 57(6): 287-292.
 89. OMS. (12 de septiembre de 2018). Organización Mundial de la Salud. Recuperado el 4 de junio de 2019, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
 90. Rider JR, Wilson KM, Sinnott JA, Kelly RS, Mucci LA, Giovannucci EL. Ejaculation frequency and risk of prostate cancer: updated results with an additional decade of follow-up. *Eur Urol* 2016 70(6): 974-982.
 91. Mateos A. Efecto de la conducta sexual y la denervación pélvica y/o hipogástrica sobre la expresión de receptores adrenérgicos, colinérgicos, andrógenos y prolactina en ganglio pélvico mayor de la rata macho. Tesis de Doctorado, Instituto de Investigaciones Cerebrales, Universidad Veracruzana, Xalapa, Ver., México, 2021.