

PATRYCJA WITEK, KATARZYNA KNAPCZYK-STWORA

Zakład Endokrynologii
Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych
Uniwersytet Jagielloński w Krakowie
Gronostajowa 9, 30-387 Kraków
E-mail: patrycja.witek@doctoral.uj.edu.pl
katarzyna.knapczyk@uj.edu.pl

KLUCZOWA ROLA KISSPEPTYN W REGULACJI PROCESÓW ROZRODCZYCH SAMIC

WSTĘP

Kisspeptyny to produkty genu *KISS-1*, których rola początkowo wiązana była wyłącznie z nowotworami. Stało się tak za sprawą odkrycia dokonanego w 1996 r. przez naukowców z Hershey w Pensylwanii. Wyizolowali oni cDNA z komórek nowotworowych nieulegających metastazie i przenieśli go do aktywnie rozprzestrzeniających się. Po włączeniu cDNA do ich genomu zauważono, że metastaza tych komórek została zahamowana. Gen odpowiedzialny za to zjawisko nazwano *KISS-1*, zaś jego produkty kisspeptynami (LEE i współaut. 1996). W 2001 r. stwierdzono, że białka te, a w szczególności główny produkt *KISS-1*, metastyna, wykazują wysoką specyficzność wiązania do receptora GPR54, dla którego dotychczas nie zidentyfikowano liganda (ROA i współaut. 2008). Jednak dopiero w 2003 r. nastąpił przełom w badaniach nad systemem *KISS-1*/GPR54, kiedy dwa niezależne zespoły badawcze (ROUX i współaut. 2003, SEMINARA i współaut. 2003) odkryły, że u ludzi i zwierząt ze spontaniczną lub ukierunkowaną mutacją w genie kodującym GPR54 dochodzi do upośledzenia funkcji rozrodczych, nieprawidłowości w dojrzewaniu płciowym, obniżenia poziomu hormonów płciowych, zaburzonej gametogenezy oraz braku rui lub cyklu miesięcznego u samic. Powiązanie kisspeptyn i ich receptora z procesami rozrodo było przełomem we współczesnej neuroendokrynologii. W dalszych badaniach udowodniono, że system *KISS-1*/GPR54 bie-

rze udział w inicjacji dojrzewania płciowego (ROUX i współaut. 2003, SEMINARA i współaut. 2003), a neurony wydzielające kisspeptyny są nadrzędne neuronom odpowiedzialnym za kontrolę wydzielania gonadotropin i hormonów steroidowych. Dzięki takiemu połączeniu, większość sygnałów kontrolujących działanie osi podwzgórze-przysadka-gonady (PPG) ulega najpierw przetworzeniu w neuronach wydzielających kisspeptyny, które następnie przekazują je dalej na neurony wydzielające gonadoliberynę (neurony GnRH). Do sygnałów wpływających na wydzielanie kisspeptyn zaliczane są między innymi hormony steroidowe, neuroprzekazniki oraz hormony informujące o stanie metabolicznym organizmu (POLKOWSKA 2010, DE BOND i SMITH 2014, ZIARNIAK i współaut. 2016). W najnowszej literaturze endokrynologicznej pojawia się coraz więcej badań dotyczących funkcji i mechanizmów działania kisspeptyny (POLKOWSKA 2010, ZIARNIAK i współaut. 2016). Badania nad rolą kisspeptyn wciąż jednak trwają, prowadząc do coraz to nowych odkryć.

SYSTEM *KISS-1*/GPR54

Gen *KISS-1* koduje kilka podobnych strukturalnie peptydów powstających ze wspólnego 145-aminokwasowego prekursora, preprokisspeptyny, który zawiera centralny 54-aminokwasowy region zamknięty między dwoma miejscami cięcia. W wyniku proteolitycznej obróbki preprokisspeptyny może

powstać główny produkt, którym jest kisspeptyna-54 (metastyna), a także kilka krótszych peptydów: kisspeptyna-14, kisspeptyna-13, kisspeptyna-10, które zbudowane są odpowiednio z 14, 13 i 10 aminokwasów. Wszystkie kisspeptyny mają wspólny z metastyną C-końcowy motyw Arg-Phe-NH₂, co stało się podstawą nomenklatury peptydów zaliczanych do tej grupy. Obecnie termin kisspeptyny jest szeroko stosowany do definiowania rodziny białek, głównie neuropeptydów, posiadających ten charakterystyczny C-końcowy motyw (ROA i współaut. 2008). Białka te działają poprzez receptor GPR54, który początkowo scharakteryzowano u szczurów jako receptor sierocy, czyli nieposiadający zidentyfikowanego liganda. Opisano go na podstawie podobieństwa sekwencji do receptora galaniny, gdyż jest w około 40% homologiczny do transbłonowego rejonu tego receptora, ale nie wiąże on galaniny, ani podobnych do niej peptydów. Wkrótce po sklonowaniu szczurzego receptora GPR54 znaleziono jego ludzki odpowiednik i nazwano AXOR12 lub hOT7T175 (ROA i współaut. 2008). GPR54, zwany obecnie KISS1R, to receptor siedmiokrotnie przechodzący przez błonę komórkową, związany z białkiem G. Po związaniu liganda, główne szlaki sygnalizacji wewnątrzkomórkowej obejmują aktywację fosfolipazy C i hydrolizę fosfatydyloinozytolu-4,5 bisfosforanu (PIP₂), po której następuje akumulacja trisfosforanu inozytolu (IP₃), mobilizacja jonów wapnia, uwalnianie kwasu arachidonowego oraz fosforylacja kinaz aktywowanych mitogenami (ERK1/2 i p38) (CASTELLANO i współaut. 2006b). Wykazano, że wszystkie kisspeptyny mają zdolność do wiązania i aktywacji KISS1R, a maksymalną zdolność aktywacji tego receptora ma kisspeptyna-10 (ROA i współaut. 2008).

PRODUKCJA KISSPEPTYN I EKSPRESJA KISS1R W ORGANIZMIE

Komórki nerwowe produkujące kisspeptyny są strategicznie rozmieszczone w mózgu tak, aby móc sprawować kontrolę nad regulacją wydzielania gonadoliberyny przez neurony GnRH.

Ich duże zagęszczenie zostało stwierdzone w okolicach podwzgórza, które jest ściśle związane ze sprzężeniem zwrotnym hormonów płciowych (SMITH 2009). W początkowych badaniach, mających na celu określenie związku kisspeptyn z rozmnażaniem, skupiono się na analizach podwzgórza, które jest głównym ośrodkiem regulacji osi PPG. U myszy zaobserwowano obecność neuronów wykazujących ekspresję KISS-1 w różnych jego rejonach. Jednak szczegółowych danych

dostarczyły wyniki badań z zastosowaniem u myszy hybrydyzacji *in situ*, dzięki której zlokalizowano mRNA genu *KISS-1* w neuronach części przednio-brzuszej jądra okołokomorowego (AVPV), przednio-grzbietowej części pola przedwzrokowego, jądrze łukowatym podwzgórza (ARC), jądrze łożyskowym prażka krańcowego, jądrze okołokomorowym (PeN) i ciele migdałowatym.

Przy czym największy poziom ekspresji genu *KISS-1* stwierdzono w AVPV oraz ARC (SMITH 2009). Rozmieszczenie kisspeptyn w rejonie AVPV i ARC zostało później potwierdzone również u szczurów i chomików (DE BOND i SMITH 2014). Z kolei u owiec neurony Kiss1 zlokalizowano w części przedwzrokowej podwzgórza (POA), ARC oraz w populacji neuronów prawdopodobnie homologicznych do AVPV u gryzoni (SMITH 2009). U gryzoni, owiec i naczelnych obecność mRNA dla *KISS-1* stwierdzono w ARC, AVPV, jądrze przedwzrokowym (APN), jądrze łożyskowym prażka krańcowego i ciele migdałowatym (KAUFFMAN i współaut. 2007). Badania z użyciem technik immunohistochemicznych wskazują na to, że neurony wydzielające kisspeptyny są zgrupowane w podwzgórzu w trzy populacje: największa z nich rozciąga się od AVPV do PeN, a dwie mniejsze zlokalizowane są w okolicach ARC i jądra przyśrodkowo-grzbietowego (CLARKSON i HERBISON 2006). Dodatkowo zidentyfikowano gęsty splot włókien kisspeptynowych wokół ARC z neuronami w obrębie AVPV i PeN (CLARKSON i HERBISON 2006).

Z kolei badania nad rozmieszczeniem receptora kisspeptyn, KISS1R, w różnych częściach podwzgórza nie są jeszcze tak zaawansowane. Powodem niewielkiej liczby doniesień na temat dystrybucji tego receptora w podwzgórzu jest brak specyficznego przeciwciała (ROA i współaut. 2008). Zdolano jednak zlokalizować 14 odrębnych rejonów w mózgu myszy, gdzie znaleziono komórki wykazujące ekspresję mRNA genu *KISS1R*. Największe populacje komórek wykryto w zakręcie zębatym hipokampu oraz w podwzgórzu: w neuronach GnRH i tylnej części jądra przykomorowego (PVN) (HERBISON i współaut. 2010). Podobnych obserwacji dokonano u szczurów, jednak u tych zwierząt zidentyfikowano mRNA dla *KISS1R* dodatkowo w ARC, jądrze migdałowatym, warstwie niepewnej i polu brzuszonym nakrywki. Tak więc, rozmieszczenie receptorów dla kisspeptyn jest zgodne z oczekiwanym, biorąc pod uwagę rozmieszczenie neuronów produkujących kisspeptyny oraz sprawowane przez nie funkcje (HERBISON i współaut. 2010).

Wiele badań wykazało również obecność kisspeptyn i ich receptora w innych rodzajach tkanek, poza mózgiem. Oznacza to, że

kisspeptyny mogą wywoływać bezpośrednie działanie na tkanki w sposób auto- oraz parakrynowy, w zależności od stanu fizjologicznego organizmu. U wielu gatunków, włączając człowieka, funkcjonalne formy kisspeptyn oraz KISS1R zlokalizowano w układzie rozrodczym między innymi w: zewnętrznych i wewnętrznych narządach żeńskiego układu rozrodczego, jajnikach oraz łożysku. W obrębie jajnika do tej pory ekspresję kisspeptyn oraz KISS1R stwierdzono w komórkach osłonki pęcherzyka jajnikowego, ciała żółtego i tkance śródmiąższowej. Badacze nie są jednak zgodni co do obecności tych białek w komórkach ziarnistych pęcherzyka jajnikowego. Dodatkowo, wiele publikacji naukowych wskazuje, że lokalnie produkowane kisspeptyny mogą bezpośrednio wpływać na szereg fizjologicznych i patologicznych zmian w jajniku (HU i współaut. 2018).

ROLA KISSPEPTYN W AKTYWACJI OSI PPG

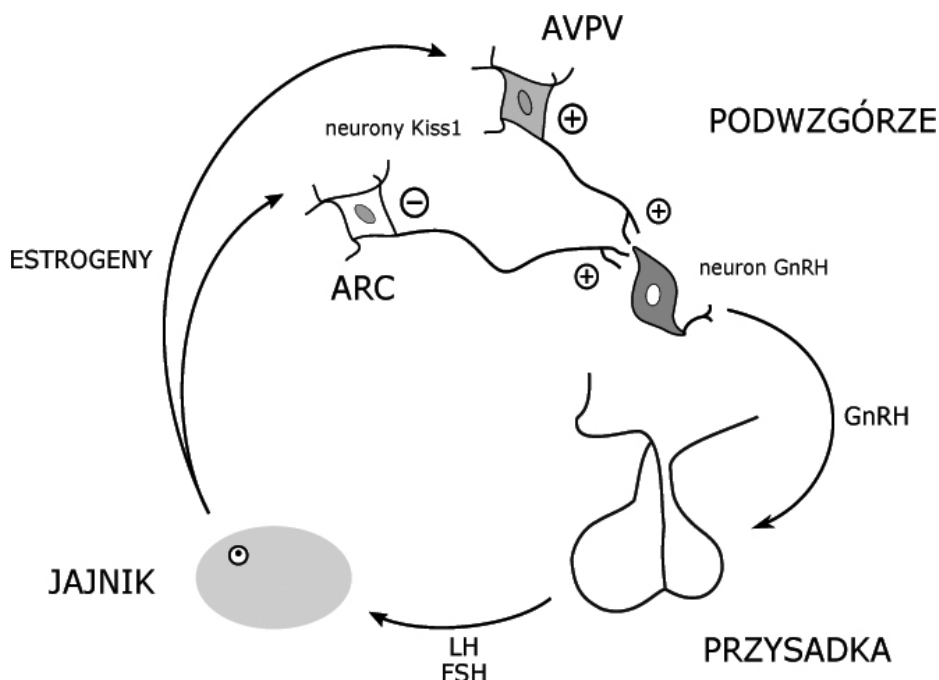
Główną kontrolę nad rozrodem u samic ssaków sprawuje wielopoziomowy neurohormonalny system zwany osią PPG, zdefiniowany przez wzajemne oddziaływanie hormonów z ich receptorami. Opiera się on na podporządkowaniu niższych poziomów wyższemu oraz na sprzężeniu zwrotnym, zarówno dodatnim, jak i ujemnym. Nadrzędną rolę w całej osi pełni podwzgórze, które jest ośrodkiem przekazywania informacji z układu nerwowego do hormonalnego. Integruje neuronalne i hormonalne sygnały, czego skutkiem jest aktywność sekrecyjna przedniego płata przysadki mózgowej. Podwzgórze również bierze udział w odbieraniu, przetwarzaniu, a także przekazywaniu informacji dotyczących środowiska wewnętrznego i zewnętrznego (KRZYMOWSKI i PRZAŁA 2005). Neurony GnRH są nadrzędnym elementem osi PPG, odpowiadającym za zbieranie i integrację aferentnych sygnałów dopływających z różnych części ośrodkowego układu nerwowego i tkanek obwodowych, powodując pobudzenie, bądź hamowanie osi reprodukcyjnej w warunkach fizjologicznych lub patologicznych (ROA i współaut. 2008). Jednak po zidentyfikowaniu kisspeptyn oraz KISS1R zauważono, że to właśnie te peptydy kontrolują, jakie informacje docierają do neuronów GnRH, co dało podstawy do uznania kisspeptyn za kluczowy element regulujący oś PPG. Do tej pory wiadomo, że kisspeptyny biorą udział w integracji sygnałów regulatorowych, do których można zaliczyć, m.in. poziom hormonów steroidowych (ROA i współaut. 2008), a także informacje o stanie energetycznym organizmu (ZIARNIAK i współaut. 2016) i dotyczące działania zegara

biologicznego (KAUFFMAN i współaut. 2007). Przekonujących dowodów potwierdzających nadrzędność neuronów Kiss1 w osi PPG dostarczają wyniki badań wykazujących, że: (i) antagoniści receptorów GnRH blokują stymulujące działanie kisspeptyn, (ii) iniekcja kisspeptyn w bliskim sąsiedztwie neuronów GnRH stymuluje wydzielanie hormonu luteinizującego (LH), (iii) kisspeptyny powodują aktywację neuronów GnRH zarówno w warunkach *in vivo*, jak i *in vitro*, (iv) włókna immunoreaktywne neuronów Kiss1 przylegają do ciała neuronów GnRH, (v) u owiec kisspeptyny stymulują wydzielanie gonadoliberyny do krażenia wrotnego, a co najważniejsze (vi) prawie wszystkie neurony GnRH wykazują ekspresję receptora KISS1R (DE BOND i SMITH 2014).

System KISS-1/KISS1R jest konieczny do utrzymania sekrecyjnej aktywności neuronów GnRH, natomiast wpływ kisspeptyny bezpośrednio na wydzielanie gonadotropin z przysadki wciąż pozostaje niejasny. Pomimo że kisspeptyny są obecne w krażeniu wrotnym między podwzgórzem a przysadką, to jednak nie zauważono korelacji pomiędzy ich stężeniem a wydzielaniem LH (SMITH 2009). Ekspresja KISS1R została wykryta w ludzkiej przysadce (SMITH 2009), a po podaniu kisspeptyn udało się wywołać wydzielanie gonadotropin z przysadki szczurów, owiec i bydła (KAUFFMAN i współaut. 2007). Bliskie sąsiedztwo neuronów Kiss1 i GnRH oraz obecność receptora dla kisspeptyn świadczy o bezpośredniej kontroli jaką kisspeptyny sprawują nad wydzielaniem gonadoliberyny, a co za tym idzie, nad całą osią PPG.

UDZIAŁ KISSPEPTYN W REGULACJI SPRZEŻEŃ ZWROTNYCH

W organizmie ssaka wyróżniamy dwa rodzaje sprzężeń zwrotnych: ujemne, kiedy sygnał końcowy hamuje pętlę sprzężeń, i dodatnie, gdy sygnał końcowy pobudza ją do działania. Istnieje wiele stanów fizjologicznych regulowanych w ten sposób, jednak do najbardziej powszechnych należą te regulowane hormonalnie (PAJSZCZYK-KIESZKIEWICZ 2015). Skoro homeostaza całego organizmu opiera się na sprzężeniach zwrotnych, oczywistym jest, że oś PPG również jest tak regulowana i choć w przypadku samców pętla sprzężeń ogranicza się do sprzężenia ujemnego, to u samic można zaobserwować zarówno ujemne, jak i dodatnie sprzężenie, zależnie od fazy cyklu. Hormony steroidowe stymulują bądź hamują wydzielanie GnRH, jednak początkowe założenie, mówiące o bezpośrednim ich działaniu na neurony GnRH, zostało obalone, gdy HERBISON (2006)



Ryc. 1. Model sprzężeń zwrotnych występujących u gryzoni z uwzględnieniem populacji neuronów Kiss1 w jądrze łukowatym podwzgórza (ARC) i części przednio-brzuszej jądra okołokomorowego (AVPV).

Neurony ARC zapewniają połączenie z neuronami GnRH i są ujemnie regulowane przez wydzielany przez jajniki 17 β -estradiol. Neurony AVPV również regulują neurony GnRH, lecz są dodatkowo regulowane przez 17 β -estradiol. Obie populacje neuronów Kiss1 przekazują informację na neurony GnRH, które w zależności od sygnału pobudzają, bądź hamują uwolnienie gonadotropin.

stwierdził brak ekspresji receptora estrogenów w tych komórkach. Oznaczało to, że muszą istnieć neurony, które pośredniczą w przekazywaniu informacji pomiędzy produkowanymi przez jajnik hormonami steroidowymi a neuronami GnRH, pełniąc integrującą rolę w regulacji osi PPG. Jak już wcześniej wspomniano, brakującym ogniwem są neurony Kiss1. Świadczyć o tym może chociażby fakt, że u samic gryzoni niemal wszystkie neurony Kiss1 zlokalizowane w podwzgórze wykazują ekspresję receptora estrogenowego typu α (ER α), a ekspresja KISS-1 jest regulowane przez 17 β -estradiol. Co więcej, u owiec podobnie zlokalizowane neurony wykazują ekspresję ER α , a także receptora dla progesteronu (KAUFFMAN i współaut. 2007).

Wpływ estrogenów na ekspresję KISS-1 w podwzgórze jest specyficzny dla każdej ze zidentyfikowanych populacji neuronów Kiss1. U gryzoni w jądrze ARC zaobserwowano, że estrogeny i testosteron hamują ekspresję genu *KISS-1*, natomiast w AVPV ją pobudzają (KAUFFMAN i współaut. 2007), co zostało przedstawione na Ryc. 1. Podobną zależność stwierdzono u samic gryzoni po zabiegu owariektomii. Z powodu braku gonad poziom ich hormonów płciowych był niewielki, a ilość KISS-1 w ARC była podwyższona, zaś w AVPV obniżona. Ponadto, podobny wzór regulacji występuje z udziałem

tylko samych kisspeptyn u myszy i szczurów (KAUFFMAN i współaut. 2007). Zatem ilość krążących we krwi estrogenów ma wpływ na ilość mRNA dla KISS-1 i kisspeptyn. Obserwacje te dały podstawy do powiązania kisspeptyn oraz każdej z populacji neuronów Kiss1 z odpowiednim rodzajem sprzężenia zwrotnego.

Biorąc pod uwagę fakt, że obecnie jądro ARC zostało sklasyfikowane jako kluczowe w systemie KISS-1/KISS1R uznano, że to właśnie neurony Kiss1 mogą uczestniczyć w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego. Nie tylko u gryzoni udało się zaobserwować takie zjawisko. U wykastrowanych owiec i małą, a także u kobiet po menopauzie, czyli w przypadku, gdy poziom hormonów steroidowych jest niski, wykazano podwyższoną ekspresję KISS-1 w ARC lub jego homologach, powiązaną ze zwiększonym wydzielaniem LH (KAUFFMAN i współaut. 2007). Wyniki te sugerują, że niski poziom hormonów płciowych oddziałuje z neuronami ARC, powodując zwiększenie poziomu GnRH, a co za tym idzie, gonadotropin, aktywując sprzężenie zwrotne ujemne (Ryc. 1). Należy zauważyć, że u wykastrowanych myszy z nokautem genu *KISS1R* nie zaobserwowano zależnego od hormonów płciowych ujemnego sprzężenia zwrotnego. Pomimo podniesionego po kastracji poziomu KISS-1, nie za-

rejestrowano wzrostu poziomu gonadotropin (LH). Oznacza to, że wysoki poziom hormonów steroidowych hamuje ekspresję KISS-1 w neuronach ARC, co zmniejsza ilość GnRH i gonadotropin, jednak dokładny mechanizm takiego działania nie został jeszcze w pełni zbadany i wciąż wiele pozostaje do wyjaśnienia (ROA i współaut. 2008).

W przeciwieństwie do ujemnego sprzężenia zwrotnego obecnego u obu płci, u samic występuje również sprzężenie zwrotne dodatnie (Ryc. 1). Stężenia 17β -estradiolu powyżej pewnych wartości pobudzają wydzielanie GnRH, powodując gwałtowny wyrzut LH i owulację. U gryzoni strukturą odpowiedzialną za to zjawisko są neurony w AVPV, które wyraźnie różnią od tych z ARC. Aby udowodnić rolę AVPV w inicjacji sekrecji LH wykonano doświadczenia polegające na uszkodzeniu ich struktury. Po takiej lezji zaobserwowano zablokowanie spontanicznego, a także zależnego od hormonów steroidowych wyrzutu LH, dodatkowo udowodniono, że komórki wrażliwe na estrogeny łączą się bezpośrednio z neuronami GnRH (KAUFFMAN i współaut. 2007). Co więcej, GOODMAN (1978) udowodnił, że bezpośrednie podawanie 17β -estradiolu do jądra AVPV wywołuje taki wyrzut LH, którego nie udało się zaobserwować po działaniu tym hormonem na inne obszary mózgu. W związku z tym, powiązanie AVPV z dodatnim sprzężeniem zwrotnym wydaje się być słuszne. Biorąc pod uwagę, że podobnie jak w przypadku jądra ARC, jądro AVPV zostało powiązane z systemem KISS-1/KISS1R, pojawiły się dowody sugerujące, że zlokalizowane w jego obrębie neurony Kiss1 biorą udział w regulacji dodatniego sprzężenia zwrotnego. Udowodniono, że u samic gryzoni, za pośrednictwem neuronów Kiss1 obecnych w AVPV, dochodzi do indukowanego estrogenami wyrzutu GnRH/LH. Rola AVPV potwierdzają następujące dowody: (i) podczas wyrzutu LH wzrasta ekspresja KISS-1 w AVPV, (ii) centralne podawanie przeciwciał skierowanych przeciwko kisspeptynie blokuje wyrzut LH u szczurzy, oraz (iii) prawie wszystkie neurony Kiss1 w AVPV wykazują ekspresję receptora ER α . Należy zaznaczyć, że ten charakterystyczny, indukowany estrogenami wyrzut GnRH/LH jest możliwy wyłącznie u samic, co więcej, to właśnie u nich rejon AVPV charakteryzuje znacząca liczba neuronów Kiss1. U samców natomiast neuronów Kiss1 w AVPV jest niewiele i nawet po podaniu 17β -estradiolu, czy testosteronu nie zauważono wzrostu ich liczby (KAUFFMAN i współaut. 2007). Na szczególną uwagę zasługuje również fakt, że u samicy szczura w AVPV tuż przed wyrzutem GnRH/LH rośnie liczba neuronów Kiss1 i stają się one wtedy ak-

tywne transkrypcyjnie (KAUFFMAN i współaut. 2007). Jak wspomniano wcześniej, u samic gryzoni prawie wszystkie neurony Kiss1 w ARC i AVPV wykazują ekspresję receptora ER α . W związku z tym ukierunkowane delecje w tym receptorze powodowały upośledzoną ekspresję KISS-1 u owariotomizowanych samic szczura po podaniu 17β -estradiolu. Co więcej, podanie agonisty ER α , propylpyrazoltriole, dawało podobne efekty (KAUFFMAN i współaut. 2007). U owiec, z kolei, populacja neuronów Kiss1 w AVPV jest stosunkowo niewielka, w związku z tym wydaje się, że u tych zwierząt sprzężenia dodatnie i ujemne regulowane są przez neurony Kiss1 zlokalizowane w okolicach jądra ARC. Jednak kwestią dyskusyjną jest, czy te same neurony kisspeptynowe zlokalizowane w obrębie ARC odpowiadają za pośredniczenie w każdym z rodzajów sprzężeń, a do wyjaśnienia tego konieczne są dalsze badania. U naczelnych, w tym u człowieka, neurony Kiss1 zlokalizowane są w podobny sposób jak u owiec i znajdują się w jądrze homologicznym do ARC oraz jego bliskim sąsiedztwie. Nie wiadomo jednak, czy biorą one udział w generowaniu przedowulacyjnego wyrzutu LH (KAUFFMAN i współaut. 2007).

Neurony Kiss1 zlokalizowane w ARC i AVPV są brakującym ogniwem sprzężeń obecnych w osi PPG u samic. Przy udziale hormonów steroidowych produkowanych przez jajnik wpływają one na sekrecję GnRH. Jądro ARC wydaje się pośredniczyć w regulacji ujemnego sprzężenia zwrotnego, zaś AVPV dodatniego. Co więcej, populacja Kiss1 w AVPV zdaje się pełnić rolę w generowaniu przedowulacyjnego wyrzutu LH, który prowadzi do pęknięcia pęcherzyka Graafa i owulacji. Oznacza to, że kisspeptyny biorą także udział w innych procesach związanych z rozrodem.

UDZIAŁ KISSPEPTYN W REGULACJI FOLIKULOGENEZY I STEROIDOGENEZY

Jajniki pełnią w organizmie dwie podstawowe funkcje: produkują hormony steroidowe i żeńskie komórki rozrodcze (oocyty), znajdujące się wewnątrz pęcherzyków jajnikowych. Proces wzrostu i rozwoju pęcherzyków jajnikowych, czyli folikulogeneza, rozpoczyna się już w okresie życia prenatalnego, kiedy to dochodzi do ustalenia pierwotnej rezerwy jajnikowej. Pęcherzyki te tworzą pulę, z której stopniowo nowe pęcherzyki wchodzi w fazę wzrostu, aż do ostatniego, co jest równoznaczne z wygaśnięciem czynności jajnika. Tylko niewielka część z puli pęcherzyków pierwotnych owuluje, a pozostałe zanikają, czyli ulegają atrezji. Istotną rolę w regulacji folikulogenezy odgrywiają gonado-

tropiny oraz lokalnie produkowane czynniki auto- i parakrynowe. Jak wspomniano wcześniej, jajniki są również miejscem syntezy i lokalnego działania kisspeptyn, stąd liczne badania skupiające się na ich roli w rozwoju pęcherzyka. FERNANDOIS i współaut. (2016) zbadali wpływ długotrwałego działania kisspeptyn na rozwój pęcherzyka jajnikowego u szczurów, w wyniku którego zaobserwowano zmniejszenie liczby pęcherzyków posiadających jamkę (antralnych), a zwiększenie liczby pęcherzyków przedowulacyjnych i ciałek żółtych. Dodatkowo zaobserwowano, że kisspeptyny hamują wstępną rekrutację pęcherzyków przez zmniejszenie ekspresji receptora dla folikulotropiny (FSHR) oraz zwiększenie ekspresji hormonu anty-Mullerowskiego (AMH), który hamuje aktywację pęcherzyków pierwotnych (FERNANDOIS i współaut. 2016). Zatem można przypuszczać, że białka te hamują rekrutację pęcherzyków oraz wzrost pęcherzyków przedantralnych i małych antralnych przez negatywną regulację FSHR oraz zwiększenie ekspresji AMH, promując tym samym wzrost dużych pęcherzyków antralnych. Jednak należy podkreślić, że rola kisspeptyn w regulacji rozwoju pęcherzyka jajnikowego występuje głównie po osiągnięciu dojrzałości płciowej.

Oprócz roli kisspeptyn w formowaniu pęcherzyków jajnikowych, dwa niezależne zespoły (JAYASENA i współaut. 2014, ABBARA i współaut. 2015) wykazały, że metastyna może efektywnie stymulować dojrzewanie ludzkiego oocytu, jednak konieczne są dalsze badania w celu określenia czy dojrzewanie nie jest skutkiem synergistycznego działania LH i kisspeptyny, która może przechodzić przez barierę krew-mózg i stymulować uwalnianie LH do krążenia obwodowego. Udało się jednak wykazać, że zarówno u świni, jak i owiec w warunkach *in vitro* kisspeptyna stymuluje dojrzewanie oocytów hodowanych wraz z komórkami wzgórka jajonośnego. Ponadto, po podaniu kisspeptyny-10 zaobserwowano zwiększoną ekspresję produkowanych przez oocyt GDF9 i BMP15, czyli czynników koniecznych do regulacji folikulogenezy, owulacji, luteinizacji oraz dojrzewania oocytu (HU i współaut. 2018). Kisspeptyna-10 zwiększyła również w oocytach ekspresję C-MOS, który pełni ważną rolę w zapoczątkowaniu mejozy i formowaniu wrzeciona podziałowego (HU i współaut. 2018). Wszystkie te wyniki sugerują, że dojrzewanie oocytów indukowane kisspeptynami prawdopodobnie jest regulowane przez C-MOS, GDF9 oraz BMP15.

Liczne badania wykazały także udział kisspeptyn w steroidogenezie. Podstawą tych obserwacji było stwierdzenie wysokiej ekspresji kisspeptyn w komórkach steroido-

gennych ciała żółtego szczura (CASTELLANO i współaut. 2006a). Dodatkowo udokumentowano, że kisspeptyny mogą mieć bezpośredni stymulujący wpływ na sekrecję progesteronu w tych komórkach (PENG i współaut. 2013). Traktowanie komórek lutealnych kisspeptynami wraz z ludzką gonadotropiną kosmówkową (hCG) znacznie zwiększyło ekspresję enzymu odpowiedzialnego za przekształcenie pregnenolonu w progesteron (dehydrogenazy 3 β -hydroksysteroidowej), czego nie zaobserwowano po zastosowaniu wyłącznie kisspeptyn. Ponadto, podawanie samej kisspeptyny zwiększyło poziom mRNA białka regulującego steroidogenezę oraz odszczepiającego boczny łańcuch cholesterolu (HU i współaut. 2018). Z kolei zastosowanie antagonisty kisspeptyn, P234, hamowało ten efekt, co wskazuje na ich kluczową rolę w regulacji produkcji progesteronu w jajniku szczura. Kisspeptyny nie wpływają na produkcję estrogenów w komórkach lutealnych, a ich udział w biosyntezie estrogenów w komórkach ziarnistych nie został jeszcze zbadany (HU i współaut. 2018).

KISSPEPTYNY A INICJACJA DOJRZEWANIA PŁCIOWEGO, OWULACJA, CIAŻA I LAKTACJA

Przełomem w badaniach nad kisspeptynami było odkrycie ich roli w inicjacji dojrzewania płciowego (ROUX i współaut. 2003, SEMINARA i współaut. 2003). Był to pierwszy krok w kierunku zrozumienia ich roli w układzie rozrodczym. Dojrzewanie płciowe to okres w życiu, kiedy organizm osiąga zdolność rozmnażania. W tym czasie dochodzi do dojrzewania narządów płciowych i do pierwszej menstruacji (PLANT i współaut. 2015). Za początek dojrzewania płciowego uważa się moment rozpoczęcia wydzielania gonadotropin. Ta sekrecja następuje pod wpływem zwiększającego się pulsacyjnego wydzielania GnRH przez neurony zlokalizowane w podwzgórze. Przez długi czas nie był znany mechanizm, który mógłby zainicjować całą tę kaskadę procesów. Obecnie już wiadomo, że kluczowym elementem inicjującym rozpoczęcie procesu dojrzewania są kisspeptyny. Tuż przed uruchomieniem osi PPG ich stężenie rośnie, a właściwie rośnie częstotliwość ich pulsacyjnego uwalniania z neuronów Kiss1. Jeśli zostanie osiągnięty odpowiedni poziom kisspeptyn, wywołuje to aktywację neuronów GnRH i osi PPG (ROA i współaut. 2008). Związane jest to ze wzrostem ekspresji KISS1R w neuronach GnRH, co prowadzi do ich uwrażliwienia na pobudzające działanie kisspeptyn, połączone ze zwiększeniem projekcji neuronów Kiss1 do neuronów GnRH (ROA i współaut. 2008).

Efekty te napędzają generowanie coraz częstszych pulsów GnRH, aż do wydzielania gonadotropin, a następnie hormonów steroidowych i osiągnięcia dojrzałości płciowej. Najlepiej zaobserwowano to u szczurów i naczelnych, gdzie ekspresja KISS-1 i KISS1R przed pokwitaniem jest niska, jednak można zauważyć jej wyraźny wzrost wraz z dojrzewaniem (ROA i współaut. 2008).

U samic dochodzi także do innych zmian w profilu wydzielania hormonów płciowych. Pierwszym z tych zjawisk jest pojawiająca się cyklicznie owulacja, która ściśle związana jest ze wspomnianym wcześniej sprzężeniem zwrotnym dodatnim, kontrolowanym przez kisspeptyny produkowane w AVPV oraz te powstające lokalnie w jajniku. Główna kontrola owulacji odbywa się najprawdopodobniej w podwzgórzu, a nie w jajniku, o czym świadczy fakt, że obwodowe podanie kisspeptyn prowadzi do wzrostu stężenia FSH i LH w surowicy krwi, a co więcej, u szczurów i owiec może wywołać owulację (HU i współaut. 2018). Dodatkowo, immunoneutralizacja endogennych kisspeptyn spowodowała zablokowanie przedowulacyjnego wyrzutu LH, a także zaburzyła cykl rujowy szczurzyca (KINOSHITA i współaut. 2005). Tuż przed owulacją u szczurów i myszy zaobserwowano również gwałtowny wzrost ekspresji KISS-1 w AVPV, który zbiegał się z wyrzutem LH. Ponadto, większość neuronów Kiss1 w podwzgórzu ulegała aktywacji w fazie przedowulacyjnej, czemu towarzyszyła ekspresja receptora ERα (SMITH i współaut. 2006).

Z kolei u myszy z nokautem receptora KISS1R podawanie gonadotropin może wywołać owulację, co sugeruje, że jajnikowa ekspresja kisspeptyn nie jest konieczna do wywołania owulacji (HU i współaut. 2018). Jednak chociaż nie wykazano istotnych różnic między oocytami nokautów i osobników dzikich, to udowodniono, że u nokautów dochodziło do mniejszej liczby owulacji, co może sugerować, że do jej prawidłowego przebiegu konieczne są również kisspeptyny produkowane lokalnie (HU i współaut. 2018).

Ważnymi czynnikami warunkującymi zajście owulacji są również prostaglandyny. GAYTAN i współaut. (2009) zauważyli, że inhibicja cyklooksygenazy, enzymu niezbędnego do ich biosyntezy, spowodowała drastyczny spadek mRNA dla KISS-1 podczas owulacji u myszy, co udało się odwrócić przez podanie prostaglandyn. Oznacza to, że prostaglandyny wpływają na proces owulacji poprzez kisspeptyny.

W najnowszych badaniach ZHAI i współaut. (2017) zaobserwowali, że podczas cyklu menstruacyjnego u kobiet dochodzi do znacznych wahań w poziomie kisspeptyn skorelowanych z poziomem 17β-estradiolu

oraz LH. Wzrost stężenia kisspeptyn zarówno w moczu, jak i krwi kobiet rósł od 11. dnia cyklu, czyli około 2 dni przed wzrostem stężenia 17β-estradiolu i 3 dni przed wyrzutem LH. Dodatkowo, poziom kisspeptyn wzrastał wraz z wydzielaniem 17β-estradiolu przez dojrzewający pęcherzyk. Oznacza to, że stężenie kisspeptyn może być nowym markerem wskazującym fazę przedowulacyjną u kobiet (ZHAI i współaut. 2017).

Do zmian w wydzielaniu gonadotropin dochodzi również podczas ciąży i laktacji. W okresie laktacji obserwuje się tłumienie osi PPG. Stąd też oba te stany fizjologiczne są często badane w kontekście zmian w systemie KISS-1/KISS1R. U samic poziom krążącej we krwi kisspeptyny jest niski, jednak rośnie podczas ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze. Poziom kisspeptyn spada ponownie już 5 dnia po porodzie. Taki profil hormonalny kisspeptyn sugeruje, że są one pochodzenia łożyskowego. Rzeczywiście, ich największe stężenie obserwuje się w syncytiotrofoblastie (REYNOLDS i współaut. 2009). Dzięki temu, że zewnętrzna część syncytiotrofoblastu sąsiaduje z naczyniami krwionośnymi, hormony te mogą w łatwy sposób przechodzić do krwiobiegu matki. Z kolei, KISS1R zlokalizowano w komórkach cytotrofoblastu (REYNOLDS i współaut. 2009). Należy jednak zwrócić uwagę, że poziom ekspresji KISS1 i KISS1R w łożysku jest wyższy w pierwszym trymestrze, niż w ostatnim, co kontrastuje z poziomem kisspeptyn obecnych we krwi podczas ciąży. To zjawisko koreluje z sytuacją obserwowaną w 12,5. dniu ciąży u gryzoni i zbiega się w czasie z inwazją trofoblastu. W warunkach *in vitro* dowiedziono, że kisspeptyna-10 ma zdolność do hamowania migracji oraz inwazji komórek trofoblastu, co dało podstawę do stworzenia hipotezy, że kisspeptyna odgrywa kluczową rolę w hamowaniu inwazji trofoblastu, reguluje implantację, a także dalszy rozwój łożyska (REYNOLDS i współaut. 2009). Wykazano również, że kisspeptyny mogą regulować migrację trofoblastu poprzez zmniejszanie aktywności niektórych metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej (MMP) (NEJAD i współaut. 2017).

U ssaków po porodzie następuje proces laktacji kontrolowany przez prolaktynę, przy zahamowanej osi PPG, jednak mechanizm hamowania osi PPG przez hormon nie został w pełni poznany. Zaobserwowano, że w okresie laktacji w jądrach ARC i AVPV u szczurów i myszy poziom mRNA dla KISS-1 jest znacznie obniżony, co potwierdza hipotezę, że to prolaktyna powoduje inhibicję kisspeptyn (BROWN i współaut. 2014). Jako że kisspeptyna uważana jest za głównego strażnika w zarządzaniu funkcjami reprodukcyj-

nymi przez bezpośrednią kontrolę aktywności GnRH, może pełnić również kluczową rolę w hamowaniu wydzielania tego neurohormonu. Dodatkowo, w większości neuronów Kiss1 w AVPV znaleziono receptory dla prolaktyny (BROWN i współaut. 2014). Podobnej obserwacji dokonano w neuronach zlokalizowanych w ARC u szczurów, które podobnie jak te, zlokalizowane w AVPV, bezpośrednio odbierają informacje przekazywane przez prolaktynę (BROWN i współaut. 2014). Oznacza to, że prolaktyna może bezpośrednio działać na neurony Kiss1, powodując blokadę osi PPG, a także przyczyniając się do obserwowanej podczas laktacji anowulacji. Supresję produkcji mRNA dla KISS-1 przez prolaktynę częściowo odwrócono przez podawanie szczurom bromokryptyny, która powoduje blokowanie wysokiego poziomu prolaktyny, jednak nie udało się całkowicie odwrócić efektów laktacji, co sugeruje istnienie dodatkowych czynników, prawdopodobnie endokrynnych lub metabolicznych, które przyczyniają się do hamowania aktywności neuronów Kiss1 w okresie laktacji (NEJAD i współaut. 2017).

KISSPEPTYNY A SEZONOWOŚĆ ROZRODU ZWIERZĄT

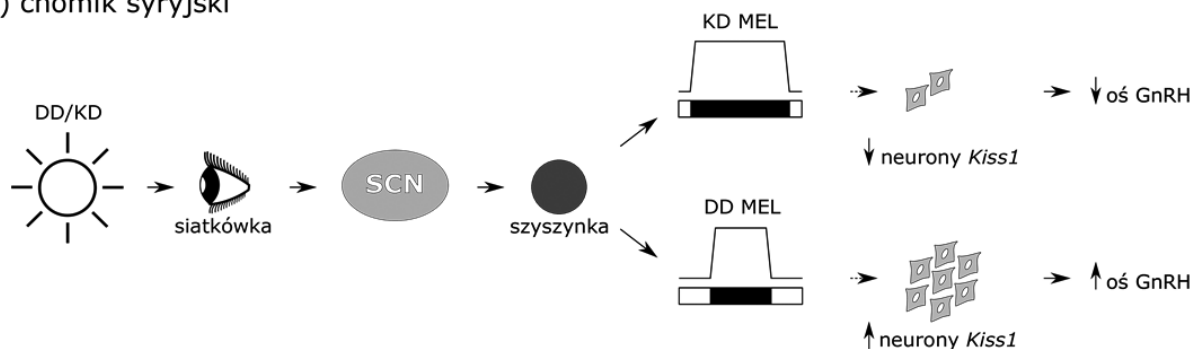
W celu zapewnienia sukcesu reprodukcyjnego i wydawania na świat potomstwa w korzystnych warunkach do jego wyżywiania zwierzęta rozmnażające się sezonowo wykształciły odpowiednią strategię rozrodczą. Podlega ona kontroli przez zegar biologiczny. Wyróżniamy rytmy biologiczne przebiegające w cyklach trwających około doby oraz sezonowe, do których zaliczamy cykle miesięczne (np. cykl menstruacyjny u kobiet) i roczne, sterowane przez różnorodne czynniki zewnętrzne wpływające na środowisko wewnętrzne organizmów. U większości zwierząt z cyklem sezonowym, światło, a konkretnie długość dnia jest głównym czynnikiem wpływającym na aktywność rozrodczą. Tę fizjologiczną reakcję nazywamy fotoperiodyzmem (KAUFFMAN i współaut. 2007).

U ssaków informacja o długości dnia jest przekazywana za pośrednictwem receptorów melanopsynowych siatkówki do jąder nadskrzyżowaniowych (SCN) znajdujących się w podwzgórzu. Jądra te są głównym oscylatorem zegara biologicznego i dzięki licznym połączeniom z pinealocytami w szyszynce mogą kontrolować produkcję melatoniny (GOLDMAN 2001). Hormon ten wydzielany jest wyłącznie w nocy, wprost proporcjonalnie do długości jej trwania. Czas przez jaki wydzielana jest melatonina jest informacją, dzięki której możliwe jest określenie stosunku długości trwania dnia do nocy. W zależ-

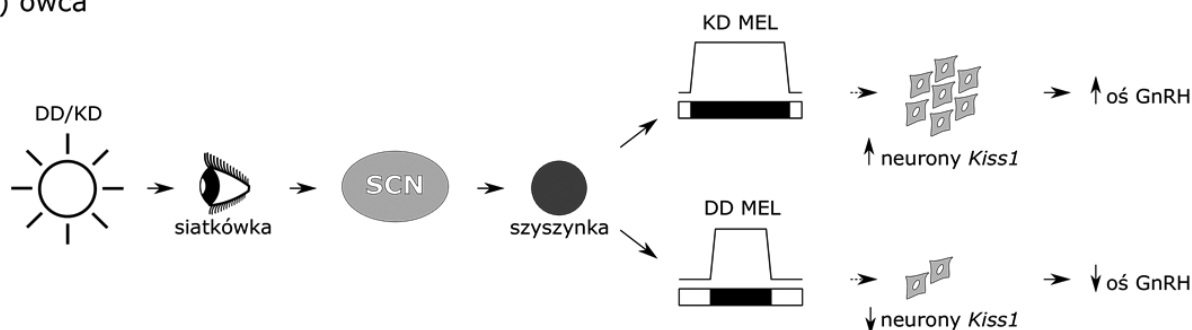
ności od długości fazy świetlnej zwierzęta, których rozrodczość nadzorowana jest przez fotoperiodyzm, można podzielić na dwa typy. Są to zwierzęta dnia długiego (DD) i dnia krótkiego (KD). Zwierzęta dnia długiego mają okres godowy w czasie, gdy dzień jest długi (wiosna) i nie rozmnażają się kiedy jest krótki (jesień, zima). Do takich zwierząt zaliczamy między innymi chomiki i konie. Natomiast zwierzęta dnia krótkiego rozmnażają się, gdy długość dnia się zmniejsza (jesień, zima), zaś na wiosnę i lato przypada ich okres bezruijowy. Wśród zwierząt dnia krótkiego wyróżniamy owce, lisy czy myszy. W przypadku chomików, gdy wydzielanie melatoniny przekroczy 10 godzin dziennie, fenotyp zostaje przełączony na „zimowy” (KD) i nie dochodzi do aktywacji osi PPG, podczas gdy 5-6 godzinna sekrecja melatoniny w ciągu doby informuje o dniu długim (DD), co aktywuje ich rozród (KAUFFMAN i współaut. 2007). Neuronalne mechanizmy przekazujące sygnał o długości dnia nie zostały jeszcze w pełni poznane, jednak wydaje się, że melatonina nie oddziałuje bezpośrednio na neurony GnRH, ponieważ w rejonach przodomózgowia, gdzie są one zlokalizowane, nie zaobserwowano wiązania się melatoniny z jej receptorami (KAUFFMAN i współaut. 2007). W mózgach chomików syberyjskich i syryjskich zidentyfikowano obszary, w których dochodzi do wiązania melatoniny. Głównie są to obszary jąder SCN, części guzowatej przysadki oraz części podstawno-przyśrodkowej podwzgórza, włączając ARC i rejony grzbietowo-przyśrodkowe (KAUFFMAN i współaut. 2007). Pomimo tego, wciąż pozostawało niejasne, w jaki sposób melatonina przekazuje sygnały na neurony GnRH. Na podstawie doniesień literaturowych można wnioskować, że neurony Kiss1 mogą pośrednio, bądź bezpośrednio, modulować sygnał pochodzący z siatkówki, informujący o długości dnia. Świadczy o tym fakt, że poziom wydzielania kisspeptyn w ARC spada u chomików syryjskich podczas krótkiego dnia (Ryc. 2a), a wraz z nim spada ich aktywność rozrodcza (REVEL i współaut. 2006). Dodatkowo, u tego samego gatunku w ARC i grzbietowo-przyśrodkowej części podwzgórza odkryto receptory dla melatoniny, co sugeruje, że działa ona bezpośrednio na neurony Kiss1. Istnieje jednak prawdopodobieństwo, że są one pośrednio regulowane przez inne wrażliwe na melatoninę neurony (KAUFFMAN i współaut. 2007). Tak wygląda regulacja w przypadku zwierząt dnia długiego.

Z kolei u owiec gody przypadają na okres jesienno-zimowy, co oznacza, że krótki dzień stymuluje włączenie osi PPG. U owiec po zabiegu owariektomii ekspresja KISS-1 w ARC rośnie podczas przejścia między okre-

a) chomik syryjski



b) owca



Ryc. 2. Gatunkowo specyficzne efekty działania długości dnia na neurony Kiss1 w jądrze łukowatym podwzgórza (ARC). W obu przypadkach informacja świetlna odbierana jest przez receptory melanopsynowe siatkówki, która przekazuje ją do jądra nadskrzyżowaniowego (SCN). Z SCN sygnał trafia do szyszynki, która wydziela melatoninę (MEL). Gdy dzień jest długi (DD; lato) wydzielanie MEL trwa krócej, niż kiedy dzień jest krótki (KD; zima).

(a) Chomik syryjski (zwierzę dnia długiego): gdy dzień jest krótki ekspresja neuronów KISS-1 zostaje zahamowana (↓) i chomik nie może się rozmnażać. (b) Owca (zwierzę dnia krótkiego): gdy dzień jest długi ekspresja neuronów KISS-1 zostaje zahamowana (↓) i owca nie może się rozmnażać. U obu gatunków poza sezonem rozrodczym ekspresja KISS-1 w ARC zostaje zahamowana. Inhibicja neuronów Kiss1 (↓) w ARC prawdopodobnie skutkuje zmniejszeniem tonicznej stymulacji neuronów GnRH (↓) i oś PPG ulega inaktywacji. Pobudzenie neuronów Kiss1 (↑) w ARC prawdopodobnie skutkuje zwiększeniem tonicznej stymulacji neuronów GnRH (↑) i oś PPG ulega aktywacji.

sem spoczynku osi a okresem rozrodczym (Ryc. 2b). U owiec neurony wrażliwe na melatoninę znaleziono w wielu obszarach mózgu, między innymi w POA, części guzowatej przysadki i w wielu jądrach podwzgórza (KAUFFMAN i współaut. 2007). Jednak w jądrze ARC wykryto małą liczbę receptorów dla melatoniny, co może świadczyć o pośrednim udziale tych neuronów w zależności od długości dnia regulacji osi PPG (KAUFFMAN i współaut. 2007). Na podstawie przedstawionych dowodów można więc stwierdzić, że kisspeptyny biorą udział w przekazywaniu informacji o długości dnia na oś PPG, co jest niezwykle istotne dla zwierząt rozmnażających się sezonowo. Prawdopodobnie taka regulacja zachodzi u wszystkich zwierząt rozmnażających się w ten sposób, jed-

nak odkrycie dokładniejszego mechanizmu wymaga dalszych badań.

PATOLOGIE ŻEŃSKIEGO UKŁADU ROZRODCZEGO ZWIĄZANE Z SYSTEMEM KISS-1/KISS1R

System KISS-1/KISS1R bierze udział w regulacji wielu ważnych procesów fizjologicznych. Oznacza to, że nieprawidłowości związane z ekspresją tych białek mogą być przyczyną nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu rozrodczego. Jak już wspomniano, mutacje w genie *KISS1R* zaburzają dojrzewanie płciowe, a mutacje w genie *KISS-1* prowadzą do różnych patologii zarówno u zwierząt, jak i ludzi (HU i współaut. 2018). Wiele schorzeń obserwowanych u kobiet w wieku rozrodczym może być spowodowane

przez nieprawidłowości związane z systemem KISS-1/KISS1R, włączając przedwczesne wygasanie czynności jajników, zespół policystycznych jajników i endometriozę (HU i współaut. 2017).

Przedwczesne wygasanie czynności jajników (POF) to zaburzenie, w którym przed 40. rokiem życia zaczynają pojawiać się objawy menopauzy (KOMOROWSKA 2016). Seria badań przeprowadzona na zwierzętach wskazuje, że nieprawidłowości w działaniu systemu KISS-1/KISS1R w jajniku są odpowiedzialne za wystąpienie tego schorzenia (HU i współaut. 2018). U myszy z mutacją w jednej kopii genu *KISS1R* wykryto spadek w liczbie owulacji, postępujący spadek liczby oocytów, pęcherzyków przedantralnych i antralnych, a także zmniejszoną płodność. Co więcej, tkanka takich przedwcześnie starzejących się jajników stawała się atroficzna już około 48 tygodnia życia myszy (HU i współaut. 2018). W jajnikach tych wykazano również spadek ekspresji *KISS1R*, co było równoznaczne ze spadkiem przekazywania sygnału od kisspeptyn i jest uważane za jedną z przyczyn pojawienia się POF (HU i współaut. 2018).

Innym schorzeniem, które może być powodowane przez nieprawidłowości związane z działaniem kisspeptyn, jest zespół policystycznych jajników (PCOS). Jest to zaburzenie, które dotyka kobiety w wieku reprodukcyjnym i charakteryzuje się nadmiernym poziomem androgenów, nieprawidłowościami w funkcjonowaniu jajnika oraz regulacji metabolizmu. U kobiet z PCOS w osi PPG obserwuje się zwiększoną ilość pulsów LH, zmniejszoną sekrecję FSH i zaburzony stosunek LH/FSH spowodowany prawdopodobnie przerywanym wydzielaniem GnRH (HU i współaut. 2018). Stąd też można sądzić, że kisspeptyny mają swój udział w zaburzeniu działania osi w PCOS. Taka hipoteza została potwierdzona w badaniach, które wykazały, że stężenie kisspeptyn w surowicy było negatywnie skorelowane ze stężeniem FSH (GORKEM i współaut. 2017). Ponadto, w innych badaniach zaobserwowano podwyższone stężenie kisspeptyn w surowicy kobiet cierpiących na PCOS (GORKEM i współaut. 2018). Podczas cyklu menstruacyjnego zwiększone wydzielanie LH w PCOS występowało również w fazie lutealnej, co skutkowało stałą produkcją androgenów przez komórki osłonki pęcherzyka (HU i współaut. 2018). Co ciekawe, poziom kisspeptyn w surowicy krwi u kobiet z PCOS był pozytywnie skorelowany z poziomem testosteronu i siarczanu dehydroepiandrosteronu (GORKEM i współaut. 2017). Badacze zaobserwowali również, że podawanie myszom kisspeptyn powoduje podniesienie poziomu testosteronu

(MIKKELSEN i współaut. 2009). Takie wyniki sugerują, że zaburzenia w systemie KISS-1/KISS1R mogą być pośrednio związane z etiologią PCOS.

Endometrioza to kolejna choroba wieku rozrodczego u kobiet. Objawia się ektopowym występowaniem błony śluzowej macicy (komórek gruczołowych oraz zrębu) poza jamą macicy. Jest to łagodna zmiana, jednak posiada cechy zmiany o charakterze metastatycznym, takie jak: inwazja, ruchliwość oraz adhezja komórek (HU i współaut. 2018). Zjawisko to przywodzi na myśl wcześniej wspomniany antymetastatyczny charakter kisspeptyn. Dodatkowo udało się wykazać podwyższoną ekspresję metastatyny w komórkach gruczołowych śluzówki zlokalizowanych w ogniskach endometrialnych (TIMOLOGOU i współaut. 2016), nie zostało to jednak potwierdzone w innych badaniach (MAKRI i współaut. 2012). W związku z tym, zależność między endometriozą a nieprawidłowościami w systemie KISS-1/KISS1R wymaga dalszych badań, jednak można spodziewać się, że w przyszłości kisspeptyny będą mogły służyć jako marker wczesnego wykrywania endometriozy (HU i współaut. 2018).

PODSUMOWANIE

Chociaż początkowo kisspeptyny badane były pod kątem ich znaczenia w terapii nowotworowej, obecnie wiadome jest, że ich fizjologiczna rola w organizmie jest dużo większa niż dotychczas przypuszczano. Obecne są one w dużej liczbie tkanek, jednak najważniejsza wydaje się być ich ekspresja wykazana w mózgu i narządach rozrodczych. Kisspeptyny produkowane w mózgu zarządzają całą osią PPG, a także pełnią rolę mediatorów sygnałów docierających z zewnątrz, jak i wewnątrz organizmu. Szczególnie interesujące jest badanie ich roli w żeńskim układzie rozrodczym, przez wzgląd na procesy, które nie są obecne u samców, a należą do nich: sprzężenie zwrotne dodatnie, dojrzewanie pęcherzyka, owulacja, ciąża i laktacja. Kisspeptyny biorą udział w regulacji każdego z tych procesów, jednak ich rola jest tylko częściowo poznana i wciąż wymaga dalszych badań. Odkrycie i poznanie kisspeptyn pozwoliło również na dokładniejsze poznanie regulacji zjawisk takich jak sezonowość rozrodu, czy podstaw niektórych chorób związanych z układem rozrodczym samicy.

Streszczenie

Odkrycie kisspeptyn zrewolucjonizowało wiedzę dotyczącą neuroendokrynnnej kontroli rozmnażania ssaków. Nadrzędnym elementem nadzorującym wydzielanie hormonów steroidowych przez gonady są zlokalizowane w podwzgórzu neurony produkujące gonadoliberynę,

sterujące działaniem osi podwzgórze-przysadka mózgowo-gonady (PPG). Jednak odkrycie kisspeptyn i ich receptora (KISS1R) wykazało, że niewątpliwie kisspeptyny pełnią kluczową rolę w regulacji tej osi. Na szczególną uwagę zasługuje regulacja rozrodu u samic ssaków, obejmująca ujemne i dodatnie sprzężenia zwrotne, owulację, implantację zarodka, ciążę i laktację. Wykazano, że to właśnie system KISS-1/KISS1R bierze udział w zarządzaniu zmianami hormonalnymi obserwowanymi w tych procesach. Ponadto, kisspeptyny są zaangażowane w odbieranie, a także przekazywanie informacji ze środowiska zewnętrznego do osi PPG. Chociaż kisspeptyny zlokalizowano głównie w mózgu, liczne badania sugerują ich lokalną produkcję w jajniku, co oprócz znaczenia fizjologicznego jest istotne również w rozwoju patologii układu rozrodczego.

LITERATURA

- ABBARA A., JAYASENA C. N., CHRISTOPOULOS G., NARAYANASWAMY S., IZZI-ENGBEAYA C., NIJHER G. M. i współaut., 2015. *Efficacy of kisspeptin-54 to trigger oocyte maturation in women at high risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) during in vitro fertilization (IVF) therapy*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 100, 3322-3331.
- BROWN R. S., HERBISON A. E., GRATAN D. R., 2014. *Prolactin regulation of kisspeptin neurons in the mouse brain and its role in the lactation-induced suppression of kisspeptin expression*. J. Neuroendocrinol. 26, 898-908.
- CASTELLANO J. M., GAYTAN M., ROA J., VIGO E., NAVARRO V. M., BELLIDO C., DIEGUEZ C., AGUILAR E., SANCHEZ-CRIADO J. E., PELLICER A., PINILLA L., GAYTAN F., TENA-SEMPERE M., 2006a. *Expression of KiSS-1 in rat ovary: putative local regulator of ovulation?* Endocrinology 147, 4852-4862.
- CASTELLANO J. M., NAVARRO V. M., FERNANDEZ-FERNANDEZ R., CASTANO J. P., MALAGIN M. M., AGUILAR E., DIEGUEZ C., MAGNI P., PINILLA L., TENA-SEMPERE, 2006b. *Ontogeny and mechanisms of action for the stimulatory effect of kisspeptin on gonadotropin-releasing hormone system of the rat*. Mol. Cell Endocrinol. 26, 257-258.
- CLARKSON J., HERBISON A. E., 2006. *Postnatal development of kisspeptin neurons in mouse hypothalamus; sexual dimorphism and projections to gonadotropin-releasing hormone neurons*. Endocrinology 147, 5817-5825.
- DE BOND J. P., SMITH J. T., 2014. *Kisspeptin and energy balance in reproduction*. Reproduction 147, R53-63.
- FERNANDOIS D., NA E., CUEVAS F., CRUZ G., LARA H. E., PAREDES A. H., 2016. *Kisspeptin is involved in ovarian follicular development during aging in rats*. J. Endocrinol. 228, 161-170.
- GAYTAN F., GAYTAN M., CASTELLANO J. M., ROMERO M., ROA J., APARICIO B., GARRIDO N., SANCHEZ-CRIADO J. E., MILLAR R. P., PELLICER A., FRASER H. M., TENA-SEMPERE M., 2009. *KiSS-1 in the mammalian ovary: distribution of kisspeptin in human and marmoset and alterations in KiSS-1 mRNA levels in a rat model of ovulatory dysfunction*. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 296, E520-E531.
- GOLDMAN B. D., 2001. *Mammalian photoperiodic system: formal properties and neuroendocrine mechanisms of photoperiodic time measurement*. J. Biol. Rhythms 16, 283-301.
- GOODMAN R. L., 1978. *The site of the positive feedback action of estradiol in the rat*. Endocrinology 102, 151-159.
- GORKEM U., KUCUKLER F.K., TOGRUL C., GUNGOR T., 2017. *Anti-Müllerian hormone exhibits a great variation in infertile women with different ovarian reserve patterns*. Aust. NZ J. Obstet Gynaecol. 57, 464-468.
- GORKEM U., TOGRUL C., ARSLAN E., SARGIN ORUC A., BUYUKKAYACI DUMAN N., 2018. *Is there a role for kisspeptin in pathogenesis of polycystic ovary syndrome?* Gynecol. Endocrinol. 34, 157-160.
- HERBISON A. E., 2006. *Physiology of the gonadotropin-releasing hormone neuronal network*. [W:] *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*. NEILL J. D. (red.). Elsevier, 1415-1482.
- HERBISON A. E., DE TASSIGNY X. D., DORAN J., COLLEDGE W. H., 2010. *Distribution and postnatal development of Gpr54 gene expression in mouse brain and gonadotropin-releasing hormone neurons*. Endocrinology 151, 312-321.
- HU K.-L., ZHAO H., CHANG H.-M., YU Y., QIAO J., 2018. *Kisspeptin/kisspeptin receptor system in the ovary*. Front. Endocrinol. 8, 365.
- JAYASENA C. N., ABBARA A., COMNINOS A. N., NIJHER G. M., CHRISTOPOULOS G., NARAYANASWAMY S., IZZI-ENGBEAYA C. i współaut., 2014. *Kisspeptin-54 triggers egg maturation in women undergoing in vitro fertilization*. J. Clin. Invest. 124, 3667-3677.
- KAUFFMAN A. S., CLIFTON D. K., STEINER R. A., 2007. *Emerging ideas about kisspeptin-GPR54 signaling in the neuroendocrine regulation of reproduction*. Trends Neurosci. 30, 504-511.
- KINOSHITA M., TSUKAMURA H., ADACHI S., MATSUI, UENOYAMA Y., IWATA K., YAMADA S., INOUE K., OHTAKI T., MATSUMOTO H., MAEDA K., 2005. *Involvement of central metastin in the regulation of preovulatory luteinizing hormone surge and estrous cyclicity in female rats*. Endocrinology 146, 4431-4436.
- KOMOROWSKA B., 2016. *Autoimmune premature ovarian failure*. Menopause Rev. 15, 210-214.
- KRZYMOWSKI T., PRZALA J., 2005. *Procesy rozrodcze u dojrzałych płciowo samic*. [W:] *Fizjologia zwierząt*. KRZYMOWSKI T., PRZALA J. (red.). Państwowe Wydawnictwo Rolnicze i Leśne, Warszawa, 629-640.
- LEE J. H., MIELE M. E., HICKS D. J., PHILLIPS K. K., TRENT J. M., WEISSMAN B. E., WELCH D. R., 1996. *KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene*. J. Natl. Cancer Inst. 88, 1731-1737.
- MAKRI A., MSAOUEL P., PETRAKI C., MILINGOS D., PROTOPAPAS A., LIAPI A., ANTSAKLIS A., MAGKOU C., KOUTSILIERIS M., 2012. *KISS1/KISS1R expression in eutopic and ectopic endometrium of women suffering from endometriosis*. In Vivo 26, 119-127.
- MIKKELSEN J. D., BENTSEN A. H., ANSEL L., SIMONNEAUX V., JUUL A., 2009. *Comparison of the effects of peripherally administered kisspeptins*. Regul. Pept. 152, 95-100.
- NEJAD S. Z., TEHRANI F. R., ZADEH-VAKILI A., 2017. *The role of kisspeptins in female reproduction*. Int. J. Endocrinol. Metab. 15, e44337.
- PAJSZCZYK-KIESZKIEWICZ T., 2015. *Fizjologia rozrodu* [W:] *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej*. TRACZYK W. Z., TRZEBSKI A. (red.). Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa, 866-872.
- PENG J., TANG M., ZHANG B. P., ZHANG P., ZHONG T., ZONG T., YANG B., KUANG H. B., 2013.

- Kisspeptin stimulates progesterone secretion via the Erk1/2 mitogen-activated protein kinase signaling pathway in rat luteal cells.* Fertil. Steril. 99, 1436-1443.
- PLANT T. M., TERESAWA E., WITCHEL S. F., 2015. *Puberty in non-human primates and man [W:] Knobil and Neill's physiology of reproduction.* PLANT T. M., ZELEZNIK A. J. (red.). Academic Press, 1487-1491.
- POLKOWSKA J., 2010. *Kisspeptyna-nowy peptyd w procesach rozrodu.* Post. Biol. Kom. 37, 807-815.
- REVEL F. G., SABOUREAU M., MASSON-PÉVET M., PÉVET P., MIKKELSEN J. D., SIMONNEAUX V., 2006. *Kisspeptin mediates the photoperiodic control of reproduction in hamsters.* Curr. Biol. 16, 1730-1735.
- REYNOLDS R. M., LOGIE J. J., ROSEWEIR A. K., MCKNIGHT A. J., MILLAR R. P., 2009. *A role for kisspeptins in pregnancy: facts and speculations.* Reproduction 138, 1-7.
- ROA J., AGUILAR E., DIÉGUEZ C., PINILLA L., TENA-SEMPERE M., 2008. *New frontiers in kisspeptin/GPR54 physiology as fundamental gatekeepers of reproductive function.* Front. Neuroendocrinol. 29, 48-69.
- ROUX N. D., GENIN E., CAREL J. C., MATSUDA F., CHAUSSAIN J. M., MILGROM E., 2003. *Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the Kiss1-derived peptide receptor GPR54.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100, 10972-10976.
- SEMINARA S. B., MESSEGER S., CHATZIDAKI E. E., THRESHER R. R., ACIERNO J. S., SHAGOURY J. K., BO-ABBAS Y., KUOHUNG W., SCHWINOF K. M., HENDRICK A. G., ZAHN D., DIXON J. B., KAISER U. B., SLAUGENHAUPT S. A., GUSELLA J. F., O'RAHILLY S., CARLTON M. B., CROWLEY W. F., APARICIO S., COLLEDGE W. H., 2003. *The GPR54 gene as a regulator of puberty.* N. Engl. J. Med. 349, 1614-1627.
- SMITH J. T., 2009. *Sex steroid control of hypothalamic Kiss1 expression in sheep and rodents: Comparative aspects.* Peptides 30, 94-102.
- SMITH J. T., POPA S. M., CLIFTON D. K., HOFFMAN G. E., STEINER R. A., 2006. *Kiss1 neurons in the forebrain as central processors for generating the preovulatory luteinizing hormone surge.* J. Neurosci. 26, 6687-6694.
- TIMOLOGOU A., ZAFRAKAS M., GRIMBIZIS G., MILIARAS D., KOTRONIS K., STAMATOPOULOS P., TARLAZIS B. C., 2016. *Immunohistochemical expression pattern of metastasis suppressors KAI1 and KISS1 in endometriosis and normal endometrium.* Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 199, 110-115.
- ZHAI J., DING L., ZHAO S., LI W., SUN Y., SU S., ZHANG J., ZHAO H., CHEN Z.-J., 2017. *Kisspeptin: a new marker for human pre-ovulation.* Gynecol. Endocrinol. 33, 560-563.
- ZIARNIAK K., DUDEK M., ŚLIWOWSKA J. H., 2016. *Kisspeptyna-peptyd o wielu obliczach.* Kosmos 65, 217-225.

KOSMOS Vol. 68, 3, 363-374, 2019

PATRYCJA WITEK, KATARZYNA KNAPCZYK-STWORA

Department of Endocrinology, Institute of Zoology and Biomedical Research, Jagiellonian University in Kraków, 9 Gronostajowa Str., 30-387 Kraków, E-mail: patrycja.witek@doctoral.uj.edu.pl, katarzyna.knapczyk@uj.edu.pl

A CRUCIAL ROLE OF KISSPEPTIN IN REGULATION OF FEMALE REPRODUCTION

Summary

The discovery of kisspeptins revolutionized knowledge about neuroendocrine control of reproduction in mammals. Neurons producing gonadotropin-releasing hormone in hypothalamus are considered as the primary element governing the gonadal secretion of steroids. However, the discovery of kisspeptins and their receptor (KISS1R) demonstrated the essential role of kisspeptins in the regulation of mammalian reproductive axis, which is governed by the hypothalamic-pituitary-gonadal axis (HPG). The regulation of the female reproductive system is particularly noteworthy, including negative and positive feedback, ovulation, embryo implantation, pregnancy, and lactation. It was shown that KISS-1/KISS1R system is involved in changes of hormonal status associated with these processes. Moreover, kisspeptins are involved in the reception and transmission of environmental signals to the HPG axis. Although kisspeptins are mainly located in brain, numerous studies suggest their production in the ovary. In addition to physiological significance of kisspeptins within ovary, their association with reproductive system pathology was also demonstrated.

Key words: kisspeptins, ovary, reproduction, system KISS-1/KISS1R