

PATRYCJA KUROWSKA, EWA MLYCZYŃSKA, KAROLINA PICH, MONIKA DAWID,
NATALIA RESPEKTA, AGNIESZKA RAK

*Pracownia Fizjologii i Toksykologii Rozrodu
Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych
Wydział Biologii
Uniwersytet Jagielloński
Gronostajowa 9, 30-387 Kraków
E-mail: patrycja.kurowska@uj.edu.pl
ewa.mlyczynska@doctoral.uj.edu.pl
karolina.pich@doctoral.uj.edu.pl
monika.dawid@doctoral.uj.edu.pl
natalia.respekta@doctoral.uj.edu.pl
agnieszka.rak@uj.edu.pl*

ROLA WASPINY W REGULACJI FIZJOLOGII I PATOLOGII KOMÓREK JAJNIKA

WSTĘP

Liczne badania naukowe jednoznacznie wskazują na ścisły związek między bilansem energetycznym organizmu a płodnością (EVANS i ANDERSON 2012), a sam metabolizm energetyczny jest dostosowany do takich potrzeb reprodukcyjnych samic jak: dojrzewanie płciowe, ciąża czy laktacja (DELLA TORRE i współaut. 2016). Dlatego procesy rozrodcze są wstrzymane w okresie głodzenia (SHAPIRA 2013). Na przykład u samic świni okresy letnio-jesienne związane są ze spadkiem płodności spowodowanym zahamowaniem przyjmowania pokarmu, a w konsekwencji zmniejszeniem wydzielania gonadotropin, które w warunkach fizjologicznych pobudzają pęcherzyk jajnikowy do wzrostu czy owulacji (DE RENSIS i współaut. 2017). Z drugiej jednak strony otyłość u kobiet prowadzi do zaburzeń w produkcji i sekrecji hormonów regulujących rozród, gonadotropin i steroidów. Spowodowane jest to m.in. zdolnością tkanki tłuszczowej do gromadzenia hormonów płciowych w adipocytach, co prowadzi do braku równowagi hormonalnej w organizmie, a w konsekwencji do niepłodności (GIVIZIEZ i współaut. 2017). W związku z tym, w ostat-

nich latach intensywnie prowadzone są badania wyjaśniające mechanizmy regulacji rozrodu w różnych warunkach energetycznych organizmu, a propozycję swoistych markerów łączących płodność samic z zawartością tkanki tłuszczowej stanowią adipokiny (EVANS i ANDERSON 2017). Te produkowane przez komórki tkanki tłuszczowej hormony wpływają na fizjologię całego organizmu, w tym układu rozrodczego, a ich poziom we krwi zależny jest od statusu energetycznego (COMBS i współaut. 2003). W niniejszym artykule skupiono się na opisanu roli jednej z adipokin – waspiny – w fizjologii i patologii komórek jajnika oraz podkreśleniu jej potencjalnego znaczenia jako nowego markera służącego do wczesnego wykrywania patologii rozrodu, do jakich należą zespół policystycznych jajników (PCOS), niedobór fazy lutealnej czy rak jajnika.

BUDOWA I WYSTĘPOWANIE WASPINY

Waspina została odkryta w 2005 r. w trzewnej tkance tłuszczowej szczurów będących modelem otyłości brzusznej i cukrzycy typu II (ang. *otsuka long-evans tokushima fatty*, OLETF). Adipokina ta została sklasyfikowana

Słowa kluczowe: ciałko żółte, dojrzewanie oocytów, jajnik, rozród, steroidogeneza, waspina, zespół policystycznych jajników

Praca finansowana z Narodowego Centrum Nauki w ramach projektów: 2016/22/M/NZ9/00316, 2018/31/N/NZ9/00959 i 2020/36/T/NZ9/00264.

do rodziny inhibitorów proteaz serynowych, serpin (HIDA i współaut. 2005). Cechą charakterystyczną wszystkich serpin jest obecność domeny składającej się z trzech α -kard i dziewięciu β -helis wraz z reaktywną pętlą centralną zawierającą sekwencję, która jest rozpoznawana przez proteazę. Rozpoznanie proteazy przez serpinę prowadzi do zmiany kształtu centrum aktywnego proteazy, a tym samym zahamowania jej aktywności (SILVERMAN i współaut. 2001). Jak wykazano, waspina rozpoznaje kalikreinę 7, blokując jej funkcję rozkładu insuliny (HEIKER i współaut. 2013). Waspina u szczura, myszy i człowieka składa się odpowiednio z 392, 394 i 395 aminokwasów, a ich homologia wynosi około 60% (HEIKER i współaut. 2013). Natomiast masa cząsteczkowa tej adipokiny w ludzkiej i mysiej tkance tłuszczowej wynosi 45 kDa i może być zwiększona przez glikozylację o 7,5 kDa, czy tworzenie kompleksu z kalikreiną 7 do 70 kDa (WEINER i współaut. 2019). Waspina kodowana jest przez gen *SERPINA12*, który składa się z 1236, 1242 i 1245 nukleotydów odpowiednio u szczura, myszy i człowieka. U ludzi *SERPINA12* znajduje się na długim ramieniu chromosomu 14 (14q32.1) (HIDA i współaut. 2005), a polimorfizmy występujące w budowie tego genu wpływają na poziom waspiny w surowicy krwi. Jeden z nich prowadzi do obniżenia stężenia waspiny przez jej lizosomalną degradację (BREITFELD i współaut. 2013), inny z kolei, występujący w populacji japońskiej przez regulowanie transkrypcyjnej aktywności waspiny, zwiększa jej poziom w surowicy krwi (TESHIGAWARA i współaut. 2012).

Poziom waspiny w surowicy krwi dorosłych ludzi wynosi od 0,18 do 1,55 ng/mL (FENG i współaut. 2014). Obecność transkryptu i białka waspiny wykazano w wielu tkankach ludzkich i zwierzęcych, w tym u gryzoni i zwierząt gospodarskich. U ludzi jej ekspresję opisano przede wszystkim w trzewnej i podskórnej tkance tłuszczowej (KLÖTING i współaut. 2006), skórze (SAALBACH i współaut. 2012), podwzgórz, trzustce, wątrobie (KÖRNER i współaut. 2009) i łożysku (CAMINOS i współaut. 2009). U gryzoni ekspresję waspiny opisano w tkance tłuszczowej (HIDA i współaut. 2005), trzustce (LIU i współaut. 2017), jądrach (BRZOSKWINIA i współaut. 2020) i łożysku (CAMINOS i współaut. 2009) szczura oraz podwzgórz myszy (KLÖTING i współaut. 2011). Dodatkowo, obecność waspiny stwierdzono w tkance tłuszczowej i jajnikach świni (KUROWSKA i współaut. 2019a) (Ryc. 1).

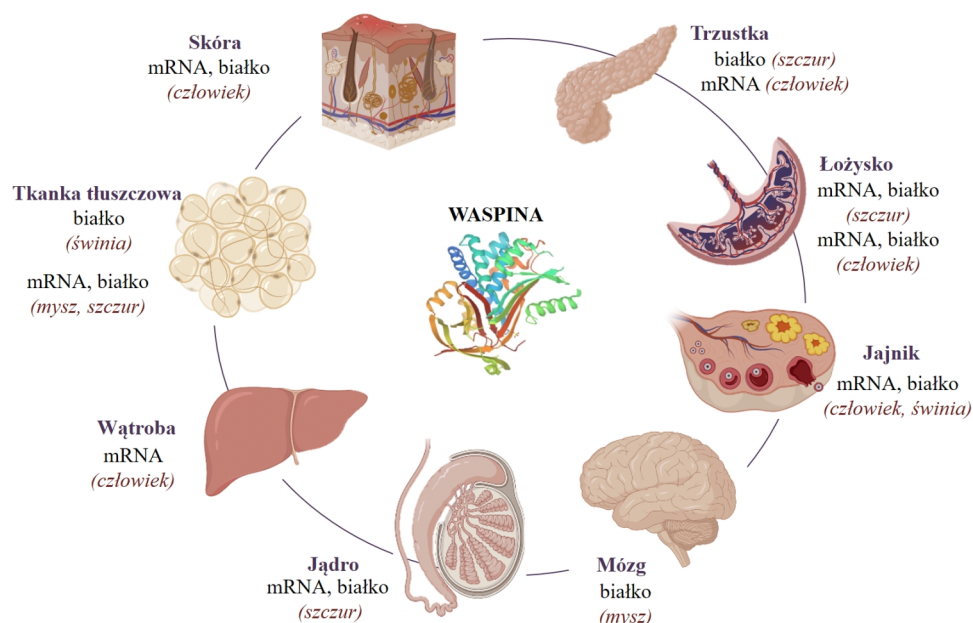
Poziom waspiny w organizmie regulowany jest przez szereg czynników (Tabela 1), m.in. wykazano, że ekspresja mRNA i białka waspiny w trzewnej tkance tłuszczowej zwiększa się wraz z występowaniem otyłości u świń (BARBE

i współaut. 2020). Natomiast u szczurów poziom mRNA tej adipokiny w tkance tłuszczowej podnosił się wraz z otyłością i insulinoopornością (HIDA i współaut. 2005). Inne badania wskazują na zwiększony poziom waspiny w surowicy kobiet w stosunku do mężczyzn, co sugeruje wpływ hormonów steroidowych, a w szczególności estrogenów, na jej ekspresję (AKBARZADEH i współaut. 2012), a tym samym na związek z rozrodem samic. Ponadto wykazano, że na poziom waspiny wpływają również hormony niezbędne do prawidłowej funkcji układu rozrodczego, np. follikulotropina (ang. follicle stimulating hormone, FSH), która reguluje dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych, hormon luteinizujący (ang. luteinizing hormone, LH) konieczny do rozwoju ciała żółtego oraz insulino-podobny czynnik wzrostu typu 1 (ang. insulin-like growth factor type 1, IGF1), który odgrywa kluczową rolę w rozwoju pęcherzyków antralnych (SENGER 1999).

BUDOWA I WYSTĘPOWANIE RECEPTORA GRP78 ORAZ MECHANIZM DZIAŁANIA WASPINY

Waspina, ze względu na swoją budowę nie może samodzielnie pokonać bariery błony komórkowej, dlatego efekt w komórce wykazuje po związaniu z receptorem, białkiem regulowanym glukozą o masie cząsteczkowej 78 kDa (ang. 78-kDa glucose-regulated protein, GRP78), które przynależy do rodziny białek szoku cieplnego (ang. heat shock proteins, HSP) (NAKATSUKA i współaut. 2012). Receptor GRP78 zbudowany jest z 654 aminokwasów u ludzi, 655 aminokwasów u myszy i w 60% wykazuje homologię z rodziną HSP70 (WANG i współaut. 2017). Natomiast w samej strukturze GRP78 wyróżnić można trzy domeny: C-końcowy ogon o niezidentyfikowanej funkcji, karboksylową C-końcową domenę wiążącą substrat, a także aminową N-końcową domenę wiążącą adenosynotrifosforan (CHEVALIER i współaut. 2000). U ludzi gen kodujący GRP78, *HSPA5*, znaleziono na chromosomie 9; składa się on z 4532 nukleotydów zgrupowanych w osiem egzonów (IBRAHIM i współaut. 2019).

Obecność transkryptu *GRP78* wykazano m.in. w tkance tłuszczowej, tarczycy, gonadach, mózgu, śledzionie, macicy czy łożysku (IBRAHIM i współaut. 2019). Co ciekawe, ekspresję białka obserwowano głównie w siateczce śródplazmatycznej, podczas gdy to jego obecność na błonie komórkowej warunkuje działanie jako receptora (GONZALEZ-GRONOW i współaut. 2009). Poziom GRP78 może być regulowany przez wiele czynników, przy czym dużą rolę odgrywają hormony, np. mRNA *GRP78* w jajnikach krów zwiększa się po



Ryc. 1. Ekspresja waspiny w wielu tkankach różnych organizmów.

Tabela 1. Wpływ czynników regulujących poziom waspiny.

Czynnik	Efekt	Narząd/tkanka	Gatunek	Bibliografia
IGF1, FSH, LH, P4, E2, T	białko	Pęcherzyk jajnikowy	Świnia	KUROWSKA i współaut. 2019a
LH, P4, PGE2, PGF2	białko	Ciało żółte	Świnia	KUROWSKA i współaut. 2020a
PCOS	mRNA, białko	Komórki ziarniste	Człowiek	MEHRABANI i współaut. 2021
Ciąża	mRNA, białko	Łożysko	Człowiek	CAMINOS i współaut. 2009
Głodzenie	mRNA, białko	Łożysko	Człowiek	CAMINOS i współaut. 2009
Otyłość	białko	Tkanka tłuszczowa	Świnia	BARBE i współaut. 2020
Dieta wysokotłuszczowa	mRNA, białko	Tkanka tłuszczowa	Szczur	HIDA i współaut. 2005

PCOS – zespół policystycznych jajników, IGF1 – insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1, FSH – folikulotropina, LH – hormon luteinizujący, P4 – progesteron, E2 – estradiol, T – testosteron, PGE2 – prostaglandyna E2, PGF2 – prostaglandyna F2, – stymulacja, – obniżenie.

stymulacji FSH (CREE i współaut. 2015), natomiast u szczurów podobny efekt obserwowany jest pod wpływem prostaglandyny F2 (ang. prostaglandin F2, PGF2) (YANG i współaut. 2015). Co więcej, stymulujący wpływ na GRP78 w ludzkich neuronach wykazuje również jedna z najlepiej poznanych adipokin – leptyna, której poziom wzrasta u osób otyłych (THON i współaut. 2014).

Wiązanie waspiny z receptorem GRP78 zachodzi dzięki domenie helikalnej obecnej w obrębie N-końca łańcucha polipeptydowego liganda (NAKATSUKA i współaut. 2012); miejsce wiązania w białku GRP78 nie jest znane. Sam mechanizm wiązania waspiny z receptorem prawdopodobnie zależy od powinowactwa GRP78 oraz waspiny do ujemnie naładowanych fosfolipidów błonowych (DORES-SILVA i współaut. 2020). Po związaniu waspiny

z receptorem GRP78 dochodzi do aktywacji szeregu szlaków kinaz sygnałowych, zaangażowanych w regulację podstawowych procesów komórkowych. Dotychczasowe dane literaturowe wskazują, że waspina uczestniczy w fosforylacji m.in. kinazy aktywowanej mitogenami (ang. mitogen-activated protein kinase, MAPK, MAP3/1, ERK1/2) w ludzkich osteoblastach (ZHU i współaut. 2013), kinazy białkowej B (ang. protein kinase B, AKT) w kardiomiocytach szczurów (KE i współaut. 2018), aktywuje kinazę aktywowaną AMP (ang. protein kinase AMP-activated alpha, PRKAA1, AMPK) i hamuje ścieżki czynnika jądrowego kappa B (ang. nuclear factor kappa B, NF- κ B) w ludzkich komórkach śródbłonna naczyniowego (JUNG i współaut. 2014). Natomiast w szczurzych komórkach śródbłonna naczyniowego stymuluje aktywację czynnika transkrypcyjnego

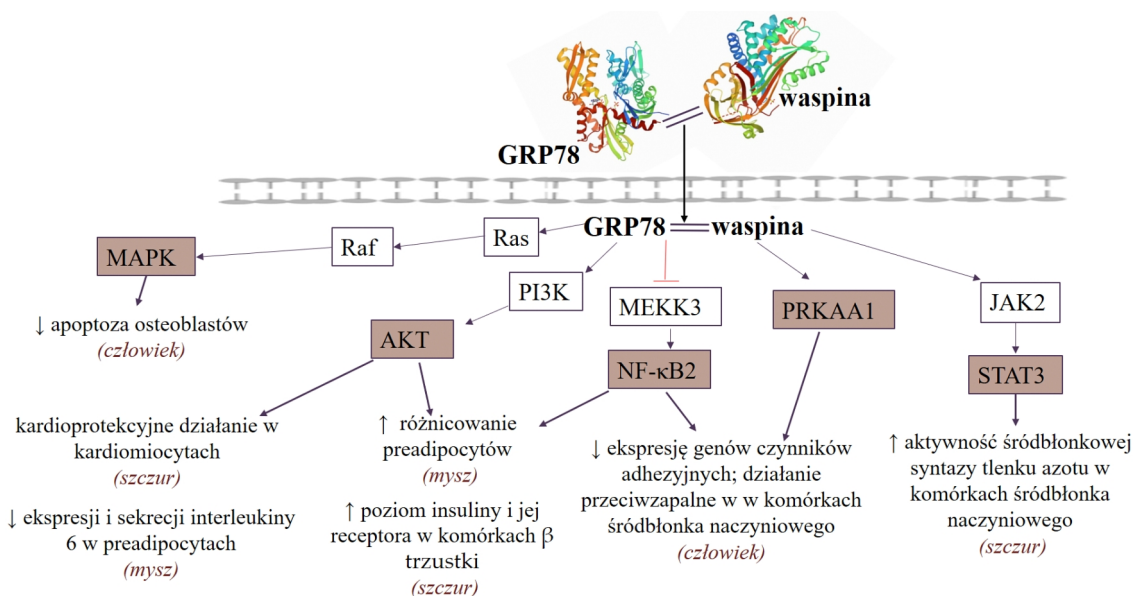
STAT3 (ang. signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) (JUNG i współaut. 2012). Czynn timer STAT3 w warunkach fizjologicznych jest fosforylowany przez kinazy janusowe (ang. Janus activated kinases, JAK), tym samym może wywołać efekt w organizmie, np. związany ze zwiększeniem aktywności syntazy tlenu azotu (Ryc. 2). Dodatkowo, waspina i GRP78 wskazują też kolokalizację z białkiem MTJ1, prowadząc do aktywacji wewnątrzkomórkowych kaskad sygnalizacyjnych w hepatocytach, związanych z aktywacją kinazy AKT i AMPK (WEINER i współaut. 2019). Dzięki aktywacji szeregu kinaz, waspina wykazuje złożone działanie w wielu komórkach, a szczególnie jej rolę opisano w regulacji procesów proliferacji i apoptozy. Waspina może indukować proces proliferacji i ograniczyć apoptozę w ludzkich komórkach śródbłoka (NAKATSUKA i współaut. 2013), jak również osteoblastach (ZHU i współaut. 2013), działa też kardioprotekcyjnie hamując apoptozę w kardiomiocytach szczurów (KE i współaut. 2018). Prezentowane dane jednoznacznie wskazują, że waspina sprzyja przeżywalności komórek.

Co ciekawe, biochemiczne badania strukturalne wykazały, że waspina w obrębie domeny -kartki wiąże się z heparyną i dzięki tej interakcji możliwe jest jej oddziaływanie z białkami macierzy zewnątrzkomórkowej oraz prawdopodobnie wiązanie z innymi cząsteczkami. Ten rodzaj interakcji może kierunkować i regulować oddziaływanie waspiny z docelowymi proteazami lub innymi białkami, co

umożliwia jej wywołanie pleiotropowego efektu w organizmie, związanego m.in. z zachowaniem homeostazy energetycznej (ULBRICHT i współaut. 2017).

WASPINA A RÓWNOWAGA ENERGETYCZNA ORGANIZMU

Związek waspiny z metabolizmem energetycznym został jasno udowodniony, wskazując kompensacyjne właściwości tej adipokiny w otyłości; stymuluje ona różnicowanie mysich preadipocytów, co hamuje hipertrofię i hiperfagię komórek tkanki tłuszczowej (ZIEGER i współaut. 2018). Dodatkowo zwiększa insulino-wrażliwość i reguluje ekspresję genów związanych z zespołem metabolicznym oraz insulinoopornością, np. obniża transkrypcję genów kodujących leptynę, rezystynę, czynnik martwicy nowotworu oraz zwiększa tolerancję na glukozę, poziom adiponektyny i regulowanego insuliny transportera glukozy 4 w tkance tłuszczowej otyłych szczurów (HIDA i współaut. 2005). Z kolei w trzustce waspina zwiększa poziom insuliny i ekspresję jej receptora stymulując właściwości wydzielnicze komórek szczura (LIU i współaut. 2017). Hamuje degradację insuliny przez zablokowanie aktywności kalikreiny 7, co przyczynia się do wzrostu tolerancji na glukozę u myszy (HEIKER i współaut. 2013). Wszystkie te dane są niezwykle istotne biorąc pod uwagę, że otyłość często wiąże się z występowaniem insulino-wrażliwości tkanek, czego konsekwencją jest cukrzyca typu II,



Ryc. 2. Mechanizm działania waspiny w komórkach po związaniu z receptorem GRP78.

Struktura molekularna waspiny i GRP78 na podstawie Protein Data Base.

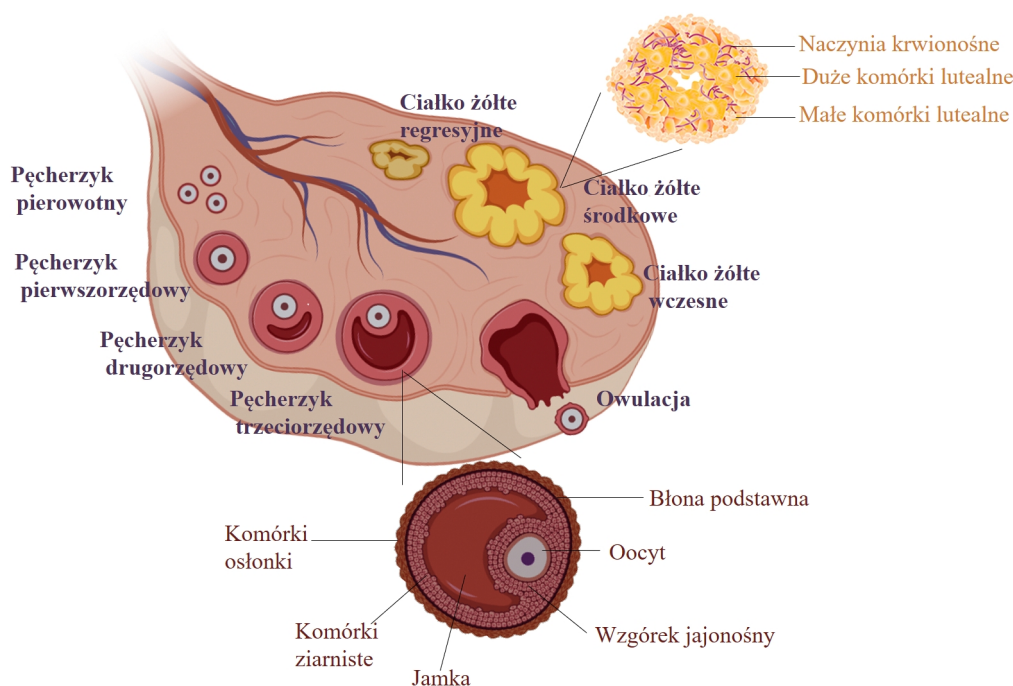
GRP78 – białko regulowane glukozą o masie 78 kDa, AKT – kinaza białkowa B, MAPK – kinaza aktywowana mitogenami, NF- B2 – czynnik jądrowy kappa B, PRKAA1 – kinaza aktywowana 5'AMP, STAT3 – czynnik transkrypcyjny STAT3, – stymulacja, – obniżenie.

jedna z najczęstszych chorób metabolicznych. Inne doniesienia sugerują, że waspina ma zdolność do zmniejszania pobierania pokarmu u otyłych myszy (KLÖTING i współaut. 2011); obniża poziom neuropeptydu Y, który stymuluje pobieranie pokarmu i podwyższa poziom proopiomelanokortyny, która hamuje pobieranie pokarmu, pobudzając szlaki anorektyczne (BRUNETTI i współaut. 2011). Ponadto waspina kontroluje procesy zapalne poprzez hamowanie ekspresji i sekrecji prozapalnej interleukiny 6 w linii komórkowej mysich preadipocytów 3T3L-1 (ZIEGER i współaut. 2018). Otyłość na poziomie komórkowym charakteryzuje się chronicznym stanem zapalnym, a adipocyty wydzielając szereg cytokin prozapalnych prowadzą do martwicy czy degradacji zajętej tkanki. Uzyskane dane jednoznacznie wskazują, że waspina, której poziom zwiększa się wraz z zawartością tkanki tłuszczowej, pełni rolę kompensacyjną w otyłości normalizując funkcję organizmu.

EKSPRESJA WASPINY I RECEPTORA GRP78 W JAJNIKU

Gonada żeńska, jajnik, zbudowana jest z dwóch morfologicznie i funkcjonalnie różnych struktur endokrynnych, pęcherzyków jajnikowych i ciałek żółtych (Ryc. 3). Dojrzały pęcherzyk jajnikowy formuje oocyt otoczony komórkami ziarnistymi, które oddzielone są od komórek osłonki błoną podstawną. Osłonka zewnętrzna stanowi barierę mechaniczną i zbudowana jest głównie z fibroblastów i włókien

kolagenu. Natomiast bogato ukrwiona osłonka wewnętrzna zbudowana jest z komórek wydzielniczych i pełni funkcję endokrynną. W trakcie cyklu jajnikowego pęcherzyk jajnikowy ulega zmianom zarówno morfologicznym, jak i czynnościowym. Przedowulacyjny pęcherzyk jajnikowy posiada jamkę wypełnioną płynem pęcherzykowym, który jest filtratem krwi zawierającym również hormony i składniki odżywcze takie jak: białka, aminokwasy, sole mineralne czy hormony steroidowe produkowane przez komórki jajnika. Ten dojrzały pęcherzyk trzeciorzędowy intensywnie syntetyzuje estradiol (ang. estradiol, E2), którego wzrastająca koncentracja prowadzi do wyrzutu LH, hormonu owulacyjnego (SENGER 1999). Po owulacji w procesie luteinizacji z pękniętego pęcherzyka jajnikowego powstaje ciałko żółte, które zbudowane jest z dużych i małych komórek lutealnych powstających odpowiednio z komórek ziarnistych i osłonki wewnętrznej. W dojrzałym ciałku żółtym występują też inne typy komórek takie jak: eozynofile, limfocyty czy fibroblasty. Ten przejściowy gruczoł endokrynną charakteryzuje się również dobrze rozwiniętą siecią naczyń krwionośnych, a jego morfologia zmienia się w trakcie cyklu estralnego/menstruacyjnego, co związane jest z formowaniem i regresją tego gruczołu, jeśli nie dojdzie do zapłodnienia (AROSH i współaut. 2004). Jego formowanie i limitowany czas życia zależą od interakcji między luteotropowymi i luteolitycznymi czynnikami, jak prostaglandyny. Prostaglandyna E2 (ang. prostaglandin E2, PGE2) stymuluje sekrecję P4, a PGF2



Ryc. 3. Budowa jajnika z uwzględnieniem komórek pęcherzyka jajnikowego i ciałka żółtego.

proceeds to functional and structural luteolysis, or regression of the corpus luteum associated with apoptosis of luteal cells (AROSH and coauthors. 2004).

Expression and function of vaspin in the ovary of pigs and human granulosa cells. Presence of vaspin was observed in the structures of the ovary: theca cell granulosa cell and corpus luteum; its immunolocalization was shown in granulosa cells, theca cells and small granulosa cells of the ovary (KUROWSKA and coauthors. 2019a, 2020a). It is interesting that the level of vaspin in the ovary depends on the fattening of the animals and the phase of the estrous cycle: in theca cells of the ovary of obese pigs of the Meishan breed, a higher expression of mRNA and protein was observed compared to pigs of the Large White breed (KUROWSKA and coauthors. 2019a). It is interesting that, in the Large White breed, a decrease in the level of vaspin and its expression in the blood and follicular fluid was observed along with the progression of the estrous cycle, while in the Meishan breed, the opposite effect was observed (KUROWSKA and coauthors. 2019a). These differences reflect different reproductive strategies characterizing two breeds of pigs, which include recruitment, selection and atresia of theca cells of the ovary. Obese pigs of the Meishan breed are characterized by a higher level of E2 in follicular fluid and recruitment to ovulation, follicles of the ovary of different sizes, while during the estrous cycle in the Large White breed, recruitment is exclusively of large follicles. In addition, in the Large White breed, a lower level of vaspin was observed in the luteal phase in comparison with the follicular phase of the estrous cycle, which suggests a role of E2 in the regulation of vaspin expression in the ovary. It was also confirmed that the level of mRNA and protein of the GRP78 receptor in theca cells of the ovary is not dependent on the phase of the estrous cycle (KUROWSKA and coauthors. 2020b). Additionally, the latest works have shown the presence of vaspin and GRP78 in the granulosa cells of the ovary (BONGRANI and coauthors. 2021). In the corpus luteum, it was shown that both the level of vaspin and its receptor GRP78 increase from the early to the late luteal phase in the pig (KUROWSKA and coauthors. 2020a), and cyclic changes in the level of vaspin suggest its regulation by steroid hormones or gonadotropins. Further studies *in vitro* conducted on isolated granulosa cells of the ovary

confirmed that the level of vaspin is regulated by many hormones, which change during the estrous cycle, and which are necessary for folliculogenesis, ovulation and atresia of theca cells of the ovary, as well as for the formation and regression of the corpus luteum (AROSH and coauthors. 2004). In theca cells of the ovary, the level of vaspin was stimulated by FSH, LH, P4, E2, testosterone (ang. testosterone, T), insulin and IGF1, which was associated with activation of a series of kinases MAP3/1, AKT, PRKAA1 and transcription factors STAT3 and NF- κ B (KUROWSKA and coauthors. 2019a). On the other hand, in the corpus luteum, LH, P4 and prostaglandin PGE2 and PGF2 decreased the level of vaspin (KUROWSKA and coauthors. 2020a), further studies are necessary to understand the reasons for the observed differences. It is interesting that the hormones regulating the level of vaspin also regulate the level of other adipokines and their receptors in the ovary, e.g., LH, P4 and E2 stimulated the level of leptin in the corpus luteum of the pig (SIAWRYŚ and SMOLIŃSKA 2013), while during the estrous cycle, FSH, LH, P4 and E2 positively influenced the expression of resistin in theca cells of the ovary (RAK and coauthors. 2015).

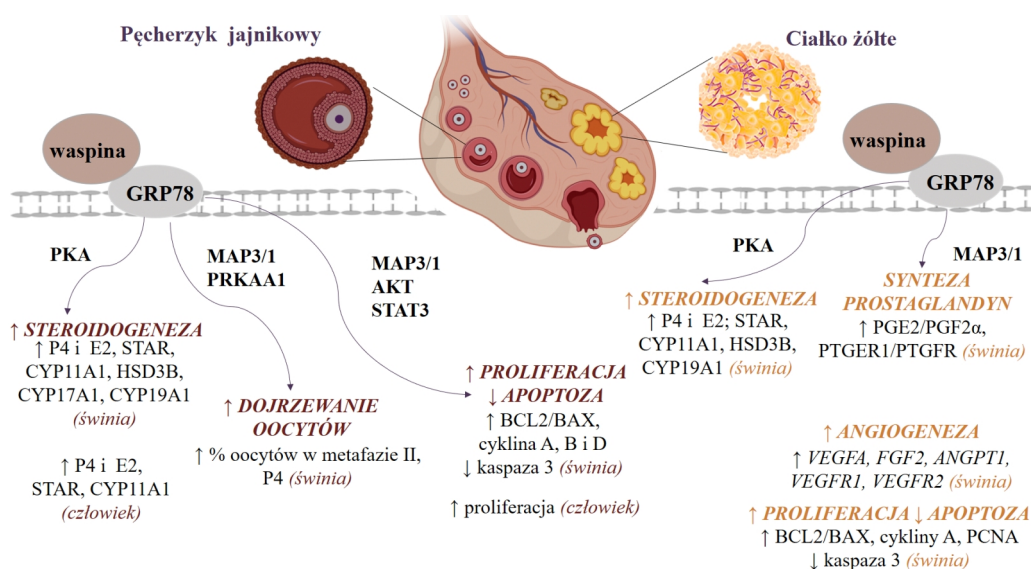
FUNKCJA WASPINY W JAJNIKU

The primary function of the ovary is the production of oocytes capable of fertilization. Therefore, reaching maturity by the oocyte is a critical point in the reproduction of mammals, and a necessary condition for the further development of the embryo. Mature oocytes are characterized by completion of metaphase-I and transition to metaphase-II, which is a necessary condition for the production of the oocyte, which is a necessary condition for the production of the oocyte. The level of P4 produced by theca cells of the ovary is a necessary condition for the production of the oocyte (YUAN and KRISHER 2012). Published data indicate a direct role of vaspin in the maturation of oocytes; the presence of vaspin, as well as GRP78, was shown in theca cells of the ovary and in oocytes (KUROWSKA and coauthors. 2020c), and their level increased during the maturation of oocytes *in vitro*. The presence of ligand, vaspin and its receptor GRP78 in the structures of the ovary indicates their important role in the regulation of the physiology of this organ. Studies *in vitro* have shown that vaspin stimulated the maturation of pig oocytes, which was also confirmed by an increase in the production of P4 by theca cells of the ovary (KUROWSKA and coauthors. 2020c).

Proper conditions for growth and development of the oocyte are provided by theca cells of the ovary, which, by producing steroid hormones, influence the hormonal balance of the organism. Precursors of steroid hormones are cholesterol, which is transported by

udziale steroidogennego ostrego białka regulatorowego (ang. steroidogenic acute regulatory protein, STAR). Następnie, cholesterol przekształcany jest w P4 dzięki aktywności enzymów z rodziny cytochromów P450 (ang. cytochrome P450 rodziny 11 subfamily A member 1, CYP11A1) oraz dehydrogenazy 3 hydroksysteroidowej (ang. hydroxy-delta-5-steroid dehydrogenase, HSD3B). Kolejno dehydrogenaza 17 hydroksysteroidowa odpowiada za syntezę T, a ten jest enzymatycznie konwertowany do E2 z udziałem enzymu aromatazy (ang. cytochrome P450 rodziny 19 subfamily A member 1, CYP19A1). Homeostaza hormonalna jest niezbędna do prawidłowej funkcji pęcherzyków jajnikowych, a brak równowagi prowadzi do rozwoju wielu patologii, w tym zespołu policystycznych jajników (ang. polycystic ovarian syndrome, PCOS) czy nowotworzenia (ESCOBAR-MORREALE 2018). Ciało żółte natomiast, poprzez syntezę P4, przygotowuje macicę do implantacji, a następnie uczestniczy w utrzymaniu ciąży; obniżony poziom P4 prowadzi do problemów z utrzymaniem ciąży (AROSH i współaut. 2004). W badaniach wykazano, że waspina stymuluje podstawową syntezę P4 i E2 w komórkach pęcherzyka jajnikowego świni poprzez wzrost ekspresji białka STAR i enzymów steroidogennych: CYP11A1, HSD3B, CYP19A1, jak również ekspresję receptorów gonadotropin i steroidów (Rys. 4). Natomiast, waspina hamu-

je steroidogenezę w pęcherzyku jajnikowym indukowaną IGF1, FSH i LH (KUROWSKA i współaut. 2020b). Może być to mechanizm stosowany przeciwko nadmiernej syntezie hormonów, co opisano na przykładzie rezystyny w pęcherzyku jajnikowym świni (RAK-MARDYIA i współaut. 2014). Podobnie, w linii komórkowej KGN i ludzkich komórkach ziarnistych waspina stymulowała podstawową syntezę P4 i E2 oraz dodatkowo zwiększała stymulowaną FSH i IGF1 sekrecję tych steroidów przez aktywację własnego receptora GRP78 (BONGRANI i współaut. 2021). Zaobserwowane rozbieżności w interakcjach między waspiną a hormonami IGF1 lub FSH w ludzkich i świńskich komórkach pęcherzyka jajnikowego wynikają z różnic międzygatunkowych. Co więcej, mogą być związane z zastosowanym modelem hodowli komórkowej; w badaniach na modelu ludzkim zastosowano hodowlę jednego rodzaju komórek ziarnistych, natomiast w modelu świńskim stosowano hodowlę dwóch typów komórek ziarnistych i osłonki, co w znacznym stopniu odzwierciedla interakcje pomiędzy komórkami pęcherzyka w procesie steroidogenezy. Ponadto, w ludzkich komórkach ziarnistych zaobserwowano stymulujący wpływ waspiny na ekspresję białka STAR i CYP11A1, bez wpływu na HSD3B (BONGRANI i współaut. 2021). Istotną rolę waspiny opisano również w ciałku żółtym świni.



Ryc. 4. Mechanizm działania waspiny w jajniku.

GRP78 – białko regulowane glukozą o masie 78 kDa, AKT – kinaza białkowa B, MAP3/1 – kinaza aktywowana mitogenami, PRKAA1 – kinaza aktywowana 5'AMP, STAT3 – czynnik transkrypcyjny STAT3, P4 – progesteron, E2 – estradiol, STAR – steroidogenne ostre białko regulatorowe, CYP11A1 – cytochrom P450 11A1, HSD3B – dehydrogenaza 3 hydroksysteroidowa, CYP17A1 – cytochrom P450 17A1, CYP19A1 – aromataza, BAX – czynnik regulujący apoptozę X związany z BCL2, PGE2 – prostaglandyna E2, PGF2 – prostaglandyna F2, PTGER/PTGFR – receptory prostaglandyn, VEGFA – czynnik wzrostu śródbłonna naczyńowego, FGF2 – czynnik wzrostu fibroblastów, ANGPT1 – angiopoetyna 1, VEGFR1/2 – receptor VEGFA, PCNA – jądrowy antygen komórek proliferujących, – stymulacja, – obniżenie.

Waspina zwiększała podstawowe wydzielanie P4 i E2 oraz ekspresję białka STAR, CYP11A1, HSD3B i CYP19A1 (KUROWSKA i współaut. 2020a), wskazując jej ważną rolę w utrzymaniu właściwości sekrecyjnych ciała żółtego. Prawidłowa synteza hormonów przez komórki ciała żółtego związana jest również z syntezą prostaglandyn. Wykazano luteotropowe właściwości waspiny w tej strukturze – w stężeniu 1-100 ng/mL zwiększała stosunek PGE2 do PGF2 oraz stosunek ekspresji ich receptorów (KUROWSKA i współaut. 2020a) (Ryc. 4). Uzyskane dane były zgodne z pracami innych autorów, dowodzące, że waspina stymuluje sekrecję PGE2 w chondrocytach szczurów (BAO i współaut. 2014).

Niezwykle ważnymi procesami regulującymi funkcję komórek jajnika są też proliferacja i apoptoza. Folikulogeneza, czyli wzrost pęcherzyka jajnikowego, warunkowana jest przez obecność takich hormonów jak: LH, FSH, IGF1 czy E2, które promują proliferację komórek. Jednak niekontrolowana proliferacja prowadzi do zaburzenia homeostazy organizmu, a zatem do nowotworzenia lub zaburzeń rozwojowych (BASU i HALDAR 1998). Dodatkowo, w trakcie życia osobniczego tylko kilka pęcherzyków jajnikowych owuluje, a pozostałe 99% degeneruje na drodze apoptotycznej atrezji. Apoptoza występuje na wszystkich etapach folikulogenezy, jak również jest zaangażowana w funkcjonalną i strukturalną regresję ciała żółtego jeśli nie dojdzie do zapłodnienia. Regresja ciała żółtego z kolei umożliwia rozpoczęcie nowego cyklu estralnego (GUTHRIE i GARRETT 2001). Do śmierci apoptotycznej komórek prowadzi aktywacja kaspaz inicjatorowych 8 i 9 w odpowiedzi na brak czynnik wzrostu, mutacje czy bodźce fizyczne. Następnie aktywują one kaspazy wykonawcze 3 bądź 7. W jajniku wykazano większe stężenie kaspazy 3 w komórkach ziarnistych pęcherzyków przedowulacyjnych ulegających atrezji (BOONE i TSANG 1998). Prowadzone badania wskazują, że waspina indukowała proliferację i hamowała proces apoptozy komórek ziarnistych po 24 i 48 h hodowli. Na poziomie molekularnym proliferacja komórek kontrolowana jest przez cykliny, które warunkują progresję cyklu komórkowego. Przejście z fazy G2 do M, czyli fazy mitozy, związane jest ze wzrostem poziomu cyklin A i B. Natomiast wyższy poziom cykliny D wiąże się ze wzrostem odsetka komórek w fazach S i G2/M cyklu komórkowego (BERTOLI i współaut. 2013). Co ciekawe, waspina stymuluje progresję cyklu komórkowego i poziom cyklin A, B i D. Dodatkowo wykazano, że badana adipokina obniżała również poziom mRNA i białka czynnika regulującego apoptozę X związanego z BCL2 (ang. BCL2 associated X, apoptosis regulator, BAX) oraz wykonawczej kaspazy 3 (KUROWSKA

i współaut. 2019b). W szlaku mitochondrialnym BAX promuje sygnały proapoptotyczne, umożliwiając uwalnianie cytochromu c z mitochondriów i śmierć komórki, podczas gdy BCL2 działa antagonistycznie w stosunku do BAX (BASU i HALDAR 1998). Podobnie, w linii komórkowej KGN i ludzkich komórkach ziarnistych, waspina stymulowała proliferację (BONGRANI i współaut. 2021), co może świadczyć o jej pozytywnej roli w folikulogenezie komórek jajnikowych. Dodatkowo, waspina została opisana jako czynnik sprzyjający przeżyciu komórek lutealnych świni poprzez zwiększenie stosunku BCL2/BAX, antygenu jądrowego komórek proliferujących oraz cykliny A, jak również obniżenie poziomu i aktywności kaspazy 3 (KUROWSKA i współaut. 2020d) (Ryc. 4).

Jednym z kluczowych procesów zachodzących w trakcie formowania ciała żółtego jest angiogeneza, czyli formowanie rozbudowanej sieci naczyń krwionośnych, które dostarczają składniki mineralne, hormony, ale również cholesterol niezbędny do syntezy P4 (STOCCO i współaut. 2007). Angiogeneza jest regulowana przez czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor, VEGFA) i czynnik wzrostu fibroblastów (ang. fibroblast growth factor, FGF2), które inicjują różnicowanie komórek endotelialnych, proliferację, migrację i formowanie naczyń krwionośnych, natomiast angiopoetyna 1 (ang. angiopoietin 1, ANGPT1) uczestniczy w stabilizacji powstających naczyń (REYNOLDS i REDMER 1998). W związku z tym nieprawidłowa waskularyzacja powoduje zahamowanie rozwoju ciała żółtego i spadkek poziomu P4 we krwi, co może prowadzić do niedoczynności fazy lutealnej, przedwczesnej niewydolności ciała żółtego, a w konsekwencji do poronień (COOMARASAMY i współaut. 2015). Podobną funkcję angiogeneza pełni w pęcherzyku jajnikowym, a zaburzenia w tym procesie związane są głównie z powstawaniem PCOS czy nowotworzeniem (XIE i współaut. 2017). W przeprowadzonych badaniach wykazano stymulujący wpływ waspiny na sekrecję oraz poziom mRNA VEGFA, FGF2 i ANGPT1, a także ekspresję białka receptorów VEGFA1/2 w komórkach lutealnych świni (KUROWSKA i współaut. 2020d). Mimo istotnej roli procesu angiogenezy dla prawidłowego formowania, jak i funkcji sekrecyjnej pęcherzyka jajnikowego proces ten nie został jeszcze zbadany i stanowi interesujące pole do dalszych odkryć.

Liczne badania udowodniły, że hormony, również adipokiny, regulują fosforylację kinaz białkowych, których aktywacja jest szybką odpowiedzią na zmieniające się środowisko wewnątrzkomórkowe. Kinazy te uczestniczą w inicjacji szeregu procesów fizjologicznych również w komórkach jajnika. Fosforylacja

kinazy MAP3/1 przez gonadotropiny związana jest z migracją i proliferacją epitelialnych komórek nowotworowych jajnika ludzi (MERTENS-WALKER i współaut. 2010), natomiast fosforylacja kinazy białkowej A (PKA) przez FSH indukuje różnicowanie komórek ziarnistych szczura (PURI i współaut. 2016). Podczas gdy fosforylacja PRKAA1 przez apelinę stymuluje syntezę P4 przez komórki pęcherzyka jajnikowego świni (RAK i współaut. 2017). Badania wykazały, że w komórkach pęcherzyka jajnikowego świni waspina, w zależności od czasu inkubacji, stymuluje fosforylację kinaz MAP3/1, AKT, PRKKA1, w hodowlach kokultur komórek ziarnistych i osłonki oraz monokultur obu typów komórek, co wskazuje na interakcje między tymi komórkami w aktywacji szlaków sygnałowych. Natomiast fosforylacja STAT3 w kokulturach komórek ziarnistych i osłonki wynikała z aktywności jedynie komórek ziarnistych. Dodatkowo dowiedziono, że waspina obniża fosforylację NF- B, co wskazuje na jej działanie przeciwzapalne (KUROWSKA i współaut. 2020b). Dane te znajdują potwierdzenie w literaturze, gdzie wykazano, że w chondrocytach szczurów waspina działa przeciwzapalnie hamując szlak NF- B (BAO i współaut. 2014).

Badania jednoznacznie dowiodły, że złożona funkcja waspiny w jajniku obejmująca syntezę steroidów, proliferację, apoptozę czy angiogenezę związana jest z aktywacją receptora GRP78 i szeregu kinaz sygnałowych (Ryc. 4). Już wcześniej opisano, że GRP78 pełni ważną rolę w żeńskim układzie rozrodczym umożliwiając wydajną owulację i implantację embrionu (LIN i współaut. 2014), natomiast kinaza PKA aktywowana jest w trakcie steroidogenezy, np. w lini komórkowej komórek łożyska BeWo pod wpływem innej z adipokin apelin (DAWID i współaut. 2019). Wykazano, że waspina reguluje syntezę hormonów steroidowych przez aktywację PKA zarówno w komórkach pęcherzyka jajnikowego, jak i ciała żółtego (KUROWSKA i współaut. 2020a, b). Z kolei stymulujący wpływ waspiny na dojrzewanie *in vitro* oocytów wiąże się z fosforylacją kinazy MAP3/1 i inhibicją PRKAA1 (KUROWSKA i współaut. 2020c). Podobnie, leptyna (CRAIG i współaut. 2004) i adiponektyna (CHAPPAZ i współaut. 2008) również stymulują dojrzewanie oocytów świni przez aktywację kinazy MAP3/1. Mitogenna rola waspiny w komórkach pęcherzyka jajnikowego związana jest z aktywacją kinazy MAP3/1, AKT i czynnika transkrypcyjnego STAT3 (KUROWSKA i współaut. 2019b). Znajduje to potwierdzenie w literaturze – MAP3/1 i AKT regulują proliferacyjne działanie apelin w świńskich komórkach jajnika (RAK i współaut. 2017). Natomiast funkcja waspiny w komórkach ciała żółtego w głównej mierze regulowana jest przez kinazę MAP3/1, która pośredniczy w procesie angio-

genezy, proliferacji i apoptozy (KUROWSKA i współaut. 2020d). Co ciekawe, wcześniej wykazano, że mitogenne i zwiększające żywotność działanie VEGFA koreluje ze zdolnością tego peptydu do indukcji fosforylacji MAP3/1 (LIN i współaut. 2002). Poznanie mechanizmu działania waspiny w jajniku w przyszłości prawdopodobnie ułatwi aplikacyjne zastosowanie tej adipokiny, jednak kolejne badania, w tym przede wszystkim badania z wykorzystaniem zwierząt ze znokautowanym genem waspiny czy badania kliniczne są niezbędne do potwierdzenia tej hipotezy.

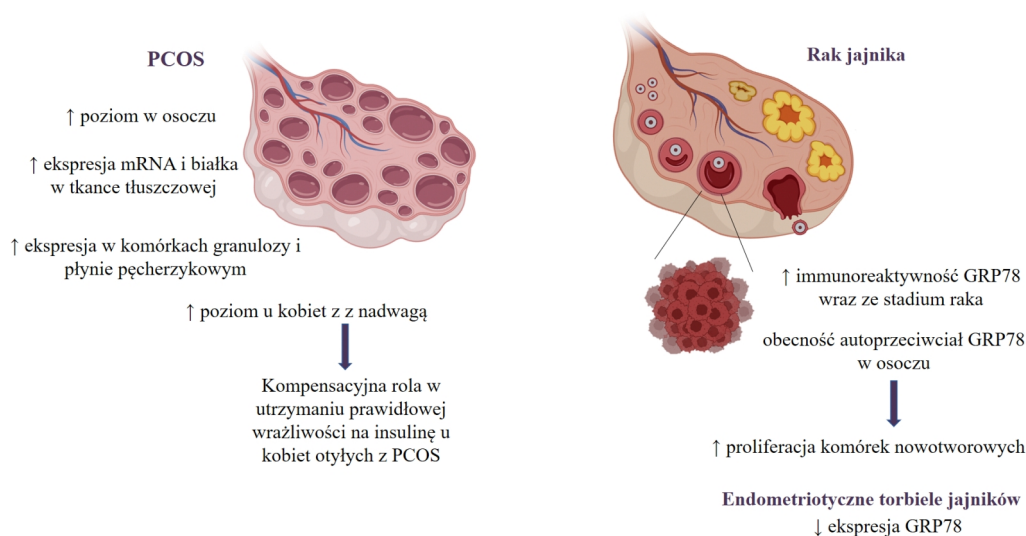
ROLA WASPINY W PATOLOGII JAJNIKA

Występowanie szeregu patologii takich jak: PCOS, niedobór fazy lutealnej czy nowotworzenie, wpływa negatywnie na rozród samic. PCOS to obecnie jedna z najczęściej występujących patologii rozrodo, jak wskazuje Światowa Organizacja Zdrowia dotyczy ona łącznie 116 milionów kobiet w wieku rozrodczym na całym świecie (BHARATHI i współaut. 2017). Podstawę do jej rozpoznania stanowią kryteria wprowadzone w 2003 r. w Rotterdamie, zgodnie z którymi pacjentki PCOS muszą wykazywać 2 z 3 objawów, do których zaliczamy: hiperandrogenizm kliniczny/biochemiczny, nieregularne cykle menstruacyjne i jajniki policystyczne w badaniu ultrasonograficznym (AZIZ i współaut. 2006). Liczne dane literaturowe wskazują na związek między adipokinami, m.in. waspiną, a rozwojem i przebiegiem PCOS. Obecnie dostępne są wyniki badań, przeprowadzonych łącznie wśród 998 pacjentek (649 pacjentek z PCOS, 349 pacjentek bez PCOS), obserwując podwyższony poziom tej adipokiny w surowicy krwi w przebiegu choroby (MEHRABANI i współaut. 2021). Pierwsze badania opisujące tę zależność zostały przeprowadzone w 2008 r. i wykazały podwyższony poziom waspiny w osoczu pacjentek z PCOS, a także zwiększoną bazalną i stymulowaną glukozą, ekspresję mRNA i białka waspiny w brzusznej tkance tłuszczowej. Dodatkowo stwierdzono, że metformina wykorzystywana w leczeniu PCOS, podawana kobietom dwa razy dziennie przez sześć miesięcy w dawce 850 mg istotnie obniżyła poziom waspiny w surowicy krwi (TAN i współaut. 2008). Podobną korelację opisali CEKMEZ i współaut. (2011) oraz KOIOU i współaut., (2011), którzy sugerowali, że pacjentki z nadwagą/otyłością i PCOS mają wyższe poziomy waspiny w surowicy niż pacjentki z prawidłową wagą i PCOS, co sugeruje, że otyłość zwiększa poziom tej adipokiny we krwi i może to stanowić kompensacyjny mechanizm zachowania wrażliwości na insulinę i tolerancję glukozy. CAKAL i współaut. (2011) wykazali ponadto dodatnią korelację

między zwiększoną zawartością waspiny w surowicy pacjentek z PCOS i nadwagą/otyłością oraz insulinoopornością a wskaźnikiem masy ciała (ang. body mass index, BMI), stosunkiem obwodu talii do obwodu bioder i wskaźnikiem insulinooporności. Najnowsze doniesienia naukowe również wskazują na podwyższony poziom tej adipokiny w surowicy kobiet z PCOS sugerując, że może być ona nowym markerem w diagnostyce tej patologii u kobiet nawet niezależnie od BMI (DOGAN i współaut. 2020). Z kolei BONGRANI i współaut. (2021) donoszą, że zawartość waspiny i jej receptora GRP78 w komórkach ziarnistych i płynie pęcherzykowym były znacząco wyższe u kobiet z PCOS, po raz pierwszy wskazując na rolę zarówno liganda, jak i receptora w tej patologii. Przeciwnie wyniki uzyskali AKBARZADEH i współaut. (2012) oraz GUVENC i współaut. (2016), wskazując na brak różnic w poziomie waspiny w surowicy krwi u pacjentek z PCOS z prawidłowym poziomem BMI i bez insulinooporności. KOLEVA i współ. (2016) wskazują jednak na istotnie wyższe poziomy waspiny u kobiet z PCOS i bez insulinooporności, w porównaniu do kobiet z PCOS z taką opornością. Uzyskane wyniki sugerują nowy mechanizm, dzięki któremu waspina potencjalnie moduluje działanie insuliny. Konieczne są jednak dalsze badania w celu wyjaśnienia patofizjologicznej roli waspiny w insulinooporności. Co ciekawe, w literaturze pojawiły się także doniesienia, że trening interwałowy o wysokiej intensywności ma pozytywny wpływ w leczeniu PCOS (ALMENNING i współaut. 2015), jednak w 2019 r. wykazano, że nie ma on wpływu na poziom waspiny w surowicy krwi u pacjentek (AKTAŞ i współaut. 2019). W 2020 r. ukazała się

pierwsza praca wskazująca na obniżoną zawartość waspiny w surowicy kobiet z PCOS i brak związku między poziomem waspiny a wartościami BMI. FRANIK i współaut. (2020) dowodzą, że rozbieżności między uzyskanymi przez nich wynikami a rezultatami innych zespołów badawczych, mogą być związane z liczebnością badanej grupy czy też wykorzystaniem różnych zestawów testów immunoenzymatycznych. Podsumowując, liczne prace naukowe wskazują na związek waspiny z PCOS, konieczne są jednak dalsze kompleksowe badania w celu wyjaśnienia jej roli w patogenezie i przebiegu tego zaburzenia endokrynologicznego. Jednak waspina może być istotnym markerem tej patologii (Ryc. 5).

Dostępne dane literaturowe wskazują również na związek receptora GRP78 z nowotworami układu rozrodczego, głównie nowotworami jajnika. Ten typ nowotworu odpowiada za 2,5% wszystkich nowotworów złośliwych wśród kobiet i charakteryzuje go niski wskaźnik przeżycia, w dużej mierze spowodowany późnym stadium diagnozy (HOWLADER i współaut. 2017). Pierwsze doniesienia naukowe informujące o obecności receptora GRP78 u pacjentek z nowotworem jajnika zostały opublikowane w 1997 r. (CHINNI i współaut. 1997). Wykazano także, że immunoreaktywność GRP78 wzrasta wraz ze stadium raka jajnika (TAYLOR i współaut. 2009). Również COHEN i PETIGNANT (2011) wykazali obecność autoprzeciwciał GRP78 w surowicy pacjentów z tym typem nowotworu. Dodatkowo, autorzy badania analizowali działanie tych przeciwciał na linii komórkowej raka jajnika i zaobserwowali, że mogą indukować proliferację komórek, ale ten efekt wydaje się być niezależny od GRP78.



Ryc. 5. Związek waspiny i GRP78 z patologiami jajnika.

GRP78 – białko o masie 78 kDa regulowane glukozą, PCOS – zespół policystycznych jajników, – stymulacja, – obniżenie.

Z drugiej strony, przeciwciała te zmniejszały inwazyjność i zwiększały apoptozę komórek indukowaną przez nadtlenek wodoru, co sugeruje, że autoprzeciwciała przeciw GRP78 mogą pełnić funkcję ochronną w nowotworach jajnika. Podsumowując, GRP78 wydaje się być bardzo interesującym markerem prognostycznym i celem terapeutycznym dla różnych typach nowotworów, w tym jajnika. Ostatnie doniesienia wskazują, że ekspresja GRP78 jest obniżona w endometriotycznych torbielach jajników powodujących niepłodność u kobiet (CIAVATTINI i współaut. 2018), konieczne są jednak dalsze badania w celu wyjaśnienia obserwowanych zmian, jak również znalezieniu powiązania między waspiną a GRP78 w tej patologii (Ryc. 5).

Jak wspomniano waspina, może być nowym czynnikiem regulującym regresję ciała żółtego uczestnicząc w utrzymaniu jego właściwości sekrecyjnych, w związku z czym może zapobiegać niedoczynności fazy lutealnej (KUROWSKA i współaut. 2020d). Co ciekawe, sugeruje się, że inne adipokiny, m.in. apelina wykazująca podobne właściwości do waspiny, poprzez nieefektywne łączenie z własnym receptorem jest związana z patogenezą niedoczynności fazy lutealnej u pacjentek z PCOS (LIU i współaut. 2020).

PODSUMOWANIE I ZASTOSOWANIE WYNIKÓW BADAŃ

Podsumowując, prowadzone badania wyraźnie wskazują, że waspina jest ważnym nowym regulatorem fizjologii jajnika. Uzyskane dane na temat roli waspiny w procesach niezbędnych dla prawidłowej fizjologii jajnika, takich jak steroidogeneza, dojrzewanie oocytów, angiogeneza, proliferacja czy apoptoza w przyszłości mogą być wykorzystane do optymalizacji cyklu rujowego u sów, m.in. w okresie letnio-jesiennym lub laktacyjnym, kiedy obserwuje się zaburzenia w sekrecji hormonów osi podwzgórze-przysadka-jajnik. Ponadto, ujemny bilans energetyczny wpływa na wielkość pęcherzyka jajnikowego, profil hormonalny lub kompetencje rozwojowe oocytu. Tak więc, dzięki stymulującej roli w steroidogenezie i dojrzewaniu oocytów waspina może zapobiegać opisanym patologiom. Dodatkowo, badania wskazują, że waspina może być też ważnym markerem patologii jajnika takich jak PCOS, co ułatwi jego diagnozę i pozwoli na wdrożenie szybkiego leczenia.

PODZIĘKOWANIA

Autorki pracy dziękują BioRender za udostępnienie rycin.

Streszczenie

Metabolizm energetyczny jest ściśle dostosowany do potrzeb reprodukcyjnych organizmu a otyłość i niedowaga prowadzą do problemów z utrzymaniem prawidłowej płodności, takich jak zahamowanie wzrostu pęcherzyka jajnikowego, zespół policystycznych jajników (PCOS), czy niedoczynności fazy lutealnej. Propozycję markerów łączących płodność samic z metabolizmem energetycznym stanowią adipokiny, hormony tkanki tłuszczowej, które regulują funkcję całego organizmu. Waspina jest nową adipokiną, która pełni plejotropową rolę w organizmie, stymuluje różnicowanie preadipocytów, działa przeciwpalnie i zwiększa wrażliwość tkanek na insulinę, a wyższy poziom waspiny zaobserwowano w surowicy osób otyłych. Artykuł prezentuje aktualną wiedzę dotyczącą obecności waspiny w strukturach jajnika oraz mechanizm jej wpływu na funkcjonowanie komórek pęcherzyka jajnikowego (steroidogeneza, dojrzewanie oocytów, proliferacja, apoptoza) jak również ciała żółtego (prawidłowa synteza hormonów, angiogeneza, proliferacja, apoptoza). Omówiono został też związek waspiny z patologiami jajnika: PCOS, nowotworzenie czy niedobór fazy lutealnej. Dane na temat roli waspiny w procesach niezbędnych dla prawidłowej fizjologii komórek jajnika w przyszłości mogą być prawdopodobnie wykorzystane do optymalizacji cyklu rujowego/menstruacyjnego lub jako kryterium diagnostycznego fizjologii czy patologii jajnika.

LITERATURA

- AKBARZADEH S., NABIPOUR I., JAFARI S. M., MOVAHED A., MOTAMED N., ASSADI M., HAJIAN N., 2012. *Serum visfatin and vaspin levels in normoglycemic first-degree relatives of Iranian patients with type 2 diabetes mellitus*. Diabetes Res. Clin. Pract. 95, 132-138.
- AKTAŞ H. Ş., UZUN Y. E., KUTLU O., PENÇE H. H., ÖZÇELİK F., ÇİL E. Ö., İRAK L. i współaut., 2019. *The effects of high intensity-interval training on vaspin, adiponectin and leptin levels in women with polycystic ovary syndrome*. Arch. Physiol. Biochem. 1-6.
- ALMENNING I., RIEBER-MOHN A., LUNDGREN K. M., SHETELIG LØVVIK T., GARNÆS K. K., MOHOLDT T., 2015. *Effects of high intensity interval training and strength training on metabolic, cardiovascular and hormonal outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a pilot study*. PLoS One 10, e0138793.
- AROSH J. A., BANU S. K., CHAPDELAINE P., MADORE E., SIROIS J., FORTIER M. A., 2004. *Prostaglandin biosynthesis, transport, and signaling in corpus luteum: a basis for autoregulation of luteal function*. Endocrinology 145, 2551-2560.
- AZZIZ R., CARMINA E., DEWAILLY D., DIAMANTI-KANDARAKIS E., ESCOBAR-MORREALE H. F., FUTTERWEIT W., JANSSEN O. E. i współaut., 2006. *Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 91, 4237-4245.
- BAO J. P., JIANG L. F., LI J., CHEN W. P., HU P. F., WU L. D., 2014. *Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor inhibits interleukin-1β-induced catabolic and inflammatory responses in murine chondrocytes*. Mol. Med. Rep. 10, 2191-2197.
- BARBE A., KUROWSKA P., MLYCZYŃSKA E., RAMÉ C., STAUB C., VENTURI E., BILLON Y. i współaut.,

2020. *Adipokines expression profiles in both plasma and peri renal adipose tissue in Large White and Meishan sows: A possible involvement in the fattening and the onset of puberty*. Gen Comp. Endocrinol. 299, doi:10.1016/j.ygcen.2020.113584.
- BASU A., HALDAR S., 1998. *The relationship between Bcl2, Bax and p53: consequences for cell cycle progression and cell death*. Mol Hum Reprod. 4, 1099-1109.
- BERTOLI C., SKOTHEIM J., DE BRUIN R., 2013. *Control of cell cycle transcription during G1 and S phases*. Nat Rev Mol Cell Biol. 14, 518-528.
- BHARATHI R. V., SWETHA S., NEERAJAA J., MADHAVICA J. V., JANINI D. M., REKHA S. N., RAMYA S. i współprac., 2017. *An epidemiological survey: Effect of predisposing factors for PCOS in Indian urban and rural population*. Middle East Fertility Soc. J. 22, 313-316.
- BONGRANI A., MELLOUK N., RAMÉ C., CORNUAU M., GUERIF F., FROMENT P., DUPONT J., 2021. *Vaspin, a novel adipokine in woman granulosa cells physiology and PCOS pathogenesis?* J. Endocrinol. 249, 57-70.
- BOONE D., TSANG B., 1998. *Caspase-3 in the rat ovary: localization and possible role in follicular atresia and luteal regression*. Biol Reprod. 58, 1533-1539.
- BREITFELD J., HEIKER J., BÖTTCHER Y., SCHLEINITZ D., TÖNJES A., WEIDLE K., KRAUSE K. i współprac., 2013. *Analysis of a rare functional truncating mutation rs61757459 in vaspin (SERPINA12) on circulating vaspin levels*. J. Mol. Med. 91, 1285-1292.
- BRUNETTI L., DI NISIO C., RECINELLA L., CHIAVAROLI A., LEONE S., FERRANTE C., ORLANDO G., VACCA M., 2011. *Effects of vaspin, chemerin and omentin-1 on feeding behavior and hypothalamic peptide gene expression in the rat*. Peptides 32, 1866-1871.
- BRZOSKWINIA M., PARDYAK L., RAK A., KAMINSKA A., HEJMEJ A., MAREK S., KOTULA-BALAK M. i współprac., 2020. *Flutamide alters the expression of chemerin, apelin, and vaspin and their respective receptors in the testes of adult rats*. Int. J. Mol. Sci. 21, 4439.
- CAKAL E., USTUN Y., ENGIN-USTUN Y., OZKAYA M., KILINÇ M., 2011. *Serum vaspin and C-reactive protein levels in women with polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome*. Gynecol. Endocrinol. 27, 491-495.
- CAMINOS J. E., BRAVO S. B., GARCÉS M. F., GONZÁLEZ C. R., CEPEDA L. A., GONZÁLEZ A. C., NOGUEIRAS R. i współprac., 2009. *Vaspin and amylin are expressed in human and rat placenta and regulated by nutritional status*. Histol. Histopathol. 24, 979-990.
- CEKMEZ F., CEKMEZ Y., PIRGON O., CANPOLAT F. E., AYDINOZ S., METIN IPCIOGLU O. i współprac., 2011. *Evaluation of new adipocytokines and insulin resistance in adolescents with polycystic ovary syndrome*. Eur. Cytokine Netw. 22, 32-37.
- CHEVALIER M., RHEE H., ELGUINDI E. C., BLOND S. Y., 2000. *INTERACTION of murine BiP/GRP78 with the DnaJ homologue MTJ*. J. Biol. Chem. 275, 19620-19627.
- CHINNI S. R., FALCHETTO R., GERCEL-TAYLOR C., SHABANOWITZ J., HUNT D. F., TAYLOR D. D., 1997. *Humoral immune responses to cathepsin D and glucose-regulated protein 78 in ovarian cancer patients*. Clin. Cancer Res. 3, 1557-1564.
- CHAPPAZ E., ALBORNOZ M., CAMPOS D., CHE L., PALIN M. F., MURPHY B. D., BORDIGNON V., 2008. *Adiponectin enhances in vitro development of swine embryos*. Domest. Anim. Endocrinol. 35, 198-207.
- CIAVATTINI A., DELLI CARPINI G., SERRI M., TOZZI A., LEONI F., DI LORETO E., SACCUCCI F., 2018. *Unfolded protein response, a link between endometrioid ovarian carcinoma and endometriosis: A pilot study*. Oncol. Lett. 16, 5449-5454.
- COHEN M., PETIGNAT P., 2011. *Purified autoantibodies against glucose-regulated protein 78 (GRP78) promote apoptosis and decrease invasiveness of ovarian cancer cells*. Cancer Lett. 309, 104-109.
- COMBS T. P., BERG A. H., RAJALA M. W., KLEBANOV S., IYENGAR P., JIMENEZ-CHILLARON J. C., PATTI M. E. i współprac., 2003. *Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin*. Diabetes 52, 268-276.
- COOMARASAMY A., WILLIAMS H., TRUCHANOWICZ E., SEED P. T., SMALL R., QUENBY S., GUPTA P. i współprac., 2015. *A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages*. N. Engl. J. Med. 373, 2141-2148.
- CREE L., HAMMOND E. R., SHELLING A., BERG M. C., PEEK J. C., GREEN M. P., 2015. *Maternal age and ovarian stimulation independently affect oocyte mtDNA copy number and cumulus cell gene expression in bovine clones*. Hum. Reprod 30, 1410-1420.
- CRAIG J., ZHU H., DYCE P., PETRIK J., LI J., 2004. *Leptin enhances oocyte nuclear and cytoplasmic maturation via the mitogen-activated protein kinase pathway*. Endocrinology 145, 5355-5363.
- DAWID M., MLYCZYNSKA E., KUROWSKA P., SIERPOWSKI M., RAK A., 2019. *Apelin decreased placental hormone secretion by human trophoblast BeWo cells via apelin receptor, protein kinase A and extracellular signal-regulated kinases 1/2 activation*. J. Physiol. Pharmacol. 70, doi:10.26402/jpp.2019.6.08.
- DE RENSIS F., ZIECIK A. J., KIRKWOOD R. N., 2017. *Seasonal infertility in gilts and sows: Aetiology, clinical implications and treatments*. Theriogenology 96, 111-117.
- DELLA TORRE S., BENEDUSI V., FONTANA R., MAGGI A., 2016. *Energy metabolism and fertility: a balance preserved for female health*. Nat. Rev. Endocrinol. 10, 3-23.
- DOGAN K., HELVACIOGLU C., BAGHAKI S., EKIN M., 2020. *Comparison of body mass index and metabolic parameters with serum vaspin levels in women with polycystic ovary syndrome*. Diabetes Metab. Syndr. 14, 137-139.
- DORES-SILVA P. R., CAUVI D. M., COTO A. L. S., KIRALY V., BORGES J. C., DE MAIO A., 2020. *Interaction of HSPA5 (Grp78, BiP) with negatively charged phospholipid membranes via oligomerization involving the N-terminal end domain*. Cell Stress Chaperones 25, 979-991.
- DUFOUR J. J., MARIANA J. C., 1993. *Comparative follicular development in Meishan and Large White gilts during prepubertal periods and its relation to hormonal stimulation*. Biol. Reprod. 48, 1020-1025.
- ESCOBAR-MORREALE H. F., 2018. *Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment*. Nat. Rev. Endocrinol. 14, 270-284.
- EVANS J. J., ANDERSON G. M., 2012. *Balancing ovulation and anovulation: integration of the reproductive and energy balance axes by neuropeptides*. Hum. Reprod. Update. 18, 313-332.

- EVANS M. C., ANDERSON G. M., 2017. *Neuroendocrine integration of nutritional signals on reproduction*. J. Mol. Endocrinol. 58, 107-128.
- FENG R., LI Y., WANG C., LUO C., LIU L., CHUO F., LI Q., SUN C., 2014. *Higher vaspin levels in subjects with obesity and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis*. Diabetes Res. Clin. Pract. 106, 88-94.
- FRANIK G., PLINTA R., MADEJ P., OWCZAREK A., BOZENTOWICZ-WIKAREK M., CHUDEK J., SKRZYPULEC-PLINTA V. i współaut., 2020. *Circulating vaspin levels and nutritional status and insulin resistance in polycystic ovary syndrome*. Ginekol. Pol. 91, 251-255.
- GIVIZIEZ C. R., SANCHEZ E. G., APPROBATO M. S., MAIA M. C., FLEURY E. A., SASAKI R. S., 2017. *Obesity and anovulatory infertility: A review*. JBRA Assist. Reprod. 20, 240-245.
- GONZALEZ-GRONOW M., SELIM M. A., PAPALAS J., PIZZO S. V., 2009. *GRP78: A Multifunctional Receptor on the Cell Surface*. Antioxid. Redox Signal. 11, 2299-2306.
- GUVENT Y., VAR A., GOKER A., KUSCU N. K., 2016. *Assessment of serum chemerin, vaspin and omentin-1 levels in patients with polycystic ovary syndrome*. J. Int. Med. Res. 44, 796-805.
- GUTHRIE H., GARRETT W., 2001 *Apoptosis during folliculogenesis in pigs*. Reprod Suppl. 58, 17-29.
- HEIKER J. T., KLÖTING N., KOVACS P., KUETTNER E. B., STRÄTER N., SCHULTZ S., KERN M. i współaut., 2013. *Vaspin inhibits kallikrein 7 by serpin mechanism*. Cell. Mol. Life Sci. 70, 2569-2583.
- HIDA K., WADA J., EGUCHI J., ZHANG H., BABA M., SEIDA A., HASHIMOTO I. i współaut., 2005. *Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: A unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102, 10610-10615.
- HOWLADER N., NOONE A. M., KRAPCHO M., MILLER D., BREST A., YU M., RUHL J., 2017. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014*. National Cancer Institute, Bethesda.
- IBRAHIM I. M., ABDELMALEK D. H., ELFIKY A. A., 2019. *GRP78: A cell's response to stress*. Life Sci. 226, 156-163.
- JUNG C. H., LEE W. J., HWANG J. Y., LEE M. J., SEOL S. M., KIM Y. M., LEE Y. L. i współaut. 2012. *Vaspin increases nitric oxide bioavailability through the reduction of asymmetric dimethyl-arginine in vascular endothelial cells*. PLoS One 7, doi:10.1371/journal.pone.0052346.
- JUNG C. H., LEE M. J., KANG Y. M., LEE Y. L., YOON H. K., KANG S. W., LEE W. J. i współaut., 2014. *Vaspin inhibits cytokine-induced nuclear factor-kappa B activation and adhesion molecule expression via AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells*. Cardiovasc. Diabetol. 13, 1-11.
- KE X., HAO Y., LI B., ZOU J., LI X., WEI C., LIU F. i współaut., 2018. *Vaspin prevents tumor necrosis factor- α -induced apoptosis in cardiomyocytes by promoting autophagy*. J. Cardiovasc. Pharmacol. 77, 257-267.
- KLÖTING N., BERNDT J., KRALISCH S., KOVACS P., FASSHAUER M., SCHÖN M., STUMVOLL M., i współaut. 2006. *Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 339, 430-436.
- KLÖTING N., KOVACS P., KERN M., HEIKER J. T., FASSHAUER M., SCHÖN M. R., STUMVOLL M. i współaut., 2011. *Central vaspin administration acutely reduces food intake and has sustained blood glucose-lowering effects*. Diabetologia 54, 1819-1823.
- KOIOU E., TZIOMALOS K., DINAS K., KATSIKIS I., KALAITZAKIS E., DELKOS D., KANDARAKI E. A. i współaut., 2011. *The effect of weight loss and treatment with metformin on serum vaspin levels in women with polycystic ovary syndrome*. Endocr. J. 58, 237-246.
- KOLEVA D. I., ORBETZOVA M. M., NIKOLOVA J. G., TYUTYUNDZHIEV S. B., 2016. *Adipokines and soluble cell adhesion molecules in insulin resistant and non-insulin resistant women with polycystic ovary syndrome*. Arch. Physiol. Biochem. 122, 223-227.
- KUROWSKA P., MLYCZYŃSKA E., BARBE A., STAUB C., GREGORASZCZUK E., DUPONT J., RAK A., 2019a. *Vaspin in the pig ovarian follicles: expression and regulation by different hormones*. Reproduction 158, 135-146.
- KUROWSKA P., MLYCZYŃSKA E., DAWID M., OPYDO-CHANEK M., DUPONT J., RAK A., 2019b. *In vitro effects of vaspin on porcine granulosa cell proliferation, cell cycle progression, and apoptosis by activation of GRP78 receptor and several kinase signaling pathways including MAP3/1, AKT, and STAT3*. Int. J. Mol. Sci. 20, doi:10.3390/ijms20225816.
- KUROWSKA P., MLYCZYŃSKA E., DAWID M., GRZESIAK M., DUPONT J., RAK A., 2020a. *The role of vaspin in porcine corpus luteum*. J. Endocrinol. 247, 283-294.
- KUROWSKA P., MLYCZYŃSKA E., DAWID M., DUPONT J., RAK A., 2020b. *Role of vaspin in porcine ovary: effect on signaling pathways and steroid synthesis via GRP78 receptor and protein kinase A α* . Biol. Reprod. 102, 1290-1305.
- KUROWSKA P., MLYCZYŃSKA E., ESTIENNE A., BARBE A., RAJSKA I., SOBÓL K., PONIEDZIAŁEK-KEMPNY K. i współaut., 2020c. *Expression and impact of vaspin on in vitro oocyte maturation through MAP3/1 and PRKAA1 signalling pathways*. Int. J. Mol. Sci. 21, doi:10.3390/ijms21249342.
- KUROWSKA P., MLYCZYŃSKA E., DUPONT J., RAK A., 2020d. *Novel insights on the corpus luteum function: Role of Vaspin On Porcine Luteal Cell Angiogenesis, Proliferation And Apoptosis By Activation Of GRP78 Receptor and MAP3/1 kinase pathways*. Int. J. Mol. Sci. 21, doi:10.3390/ijms21186823.
- KÖRNER A., NEEF M., FRIEBE D., ERBS S., KRATZSCH J., DITTRICH K., BLÜHER S. i współaut. 2012. *Vaspin is related to gender, puberty and deteriorating insulin sensitivity in children*. Int. J. Obes. 35, 578-586.
- LIN P., JIN Y., LAN X., YANG Y., CHEN F., WANG N., LI X., i współaut. 2014. *GRP78 expression and regulation in the mouse uterus during embryo implantation*. J. Mol. Histol. 45, 259-268.
- LIN R., LECOUTER J., KOWALSKI J., FERRARA N., 2002. *Characterization of endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor signaling in adrenal cortex capillary endothelial cells*. J. Biol. Chem. 277, 8724-8729.
- LIU Q., JIANG J., SHI Y., MO Z., LI M., 2020. *Apelin/Apelin receptor: A new therapeutic target in polycystic ovary syndrome*. Life Sci. 260, doi:10.1016/j.lfs.2020.118310.
- LIU S., LI X., WU Y., DUAN R., ZHANG J., DU F., ZHANG Q., i współaut., 2017. *Effects of vaspin on pancreatic β cell secretion via PI3K/Akt and NF- κ B signaling pathways*. PLoS One 12, doi:10.1371/journal.pone.0189722.

- MEHRABANI S., ARAB A., KARIMI E., NOURI M., MANSOURIAN M., 2021. *Blood circulating levels of adipokines in polycystic ovary syndrome patients: A systematic review and meta-analysis*. Anim. Reprod. Sci. 28, 3032-3050.
- MERTENS-WALKER I., BOLITHO C., BAXTER R., MARSH D., 2010. *Gonadotropin-induced ovarian cancer cell migration and proliferation require extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation regulated by calcium and protein kinase C δ* . Endocr. Relat. Cancer. 17, 335-349.
- NAKATSUKA A., WADA J., ISEDA I., TESHIGAWARA S., HIGASHIO K., MURAKAMI K., KANZAKI M. i wspólaút., 2012. *Vaspin is an adipokine ameliorating ER stress in obesity as a ligand for cell-surface GRP78/MTJ-1 Complex*. Diabetes 61, 2823-2832.
- NAKATSUKA A., WADA J., ISEDA I., TESHIGAWARA S., HIGASHIO K., MURAKAMI K., KANZAKI M. i wspólaút., 2013. *Visceral adipose tissue-derived serine proteinase inhibitor inhibits apoptosis of endothelial cells as a ligand for the cell-surface GRP78/voltage-dependent anion channel complex*. Circ. Res. 112, 771-780.
- PURI P., LITTLE-IHRIG L., CHANDRAN U., LAW N., HUNZICKER-DUNN M., ZELEZNIK A. J., 2016. *Protein Kinase A: A master kinase of granulosa cell differentiation*. Sci. Rep. 6, doi:10.1038/srep28132.
- RAK A., DRWAŁ E., KARPETA A., GREGORASZCZUK E. Ł., 2015. *regulatory role of gonadotropins and local factors produced by ovarian follicles on in vitro resistin expression and action on porcine follicular steroidogenesis*. Biol. Reprod. 92, doi.org/10.1095/biolreprod.115.128611.
- RAK A., DRWAŁ E., RAME C., KNAPCZYK-STWORA K., SŁOMCZYŃSKA M., DUPONT J., GREGORASZCZUK E. Ł., 2017. *Expression of apelin and apelin receptor (APJ) in porcine ovarian follicles and in vitro effect of apelin on steroidogenesis and proliferation through APJ activation and different signaling pathways*. Theriogenology 96, 126-135.
- RAK-MARDYŁA A., DUDA M., GREGORASZCZUK E. Ł., 2014. *A role for resistin in the ovary during the estrous cycle*. Horm. Metab. Res. 46, 493-498.
- REYNOLDS L. P., REDMER D. A., 1998. *Expression of the angiogenic factors, basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor, in the ovary*. J. Anim. Sci. 76, 1671-1681.
- SAALBACH A., VESTER K., RALL K., TREMEL J., ANDEREGG U., BECK-SICKINGER A.G., BLÜHER M. i wspólaút., 2012. *Vaspin—a link of obesity and psoriasis?* Exp. Dermatol. 21, 309-312.
- SENGER P. L., 1999. *Pathways to Pregnancy and Parturition*. Current Conceptions, Inc; Pullman, USA.
- SHAPIRA N., 2013. *Women's higher health risks in the obesogenic environment: a gender nutrition approach to metabolic dimorphism with predictive, preventive, and personalised medicine*. EPMA J. 4, doi:10.1186/1878-5085-4-1.
- SIAWRYS G., SMOLIŃSKA N., 2013. *In vitro effects of luteinizing hormone, progesterone and oestradiol-17 β on leptin gene expression and leptin secretion by porcine luteal cells obtained in early pregnancy*. J. Physiol. Pharmacol. 64, 513-520.
- SILVERMAN G. A., BIRD P. I., CARRELL R. W., CHURCH F. C., COUGHLIN P. B., GETTINS P. G., IRVING J. A. i wspólaút., 2001. *The serpins are an expanding superfamily of structurally similar but functionally diverse proteins*. J. Biol. Chem. 276, 33293-33296.
- STOCCO C., TELLERIA C., GIBORI G., 2007. *The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression*. Endocr. Rev. 28, 117-149.
- TAN B. K., HEUTLING D., CHEN J., FARHATULLAH S., ADYA R., KEAY S. D., KENNEDY C. R. i wspólaút., 2008. *Metformin decreases the adipokine vaspin in overweight women with polycystic ovary syndrome concomitant with improvement in insulin sensitivity and a decrease in insulin resistance*. Diabetes 57, 1501-1507.
- TAYLOR D. D., GERCEL-TAYLOR C., PARKER L. P., 2009. *Patient-derived tumor-reactive antibodies as diagnostic markers for ovarian cancer*. Gynecol. Oncol. 115, 112-120.
- TESHIGAWARA S., WADA J., HIDA K., NAKATSUKA A., EGUCHI J., MURAKAMI K., KANZAKI M. i wspólaút., 2012. *Serum vaspin concentrations are closely related to insulin resistance, and rs77060950 at SERPINA12 genetically defines distinct group with higher serum levels in Japanese population*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 97, 1202-1207.
- THON M., HOSOI T., YOSHII M., OZAWA K., 2014. *Leptin induced GRP78 expression through the PI3K-mTOR pathway in neuronal cells*. Sci. Rep. 4, doi:10.1038/srep07096.
- ULBRICHT D., OERTWIG K., ARNSBURG K., SAALBACH A., PIPPEL J., STRÄTER N., HEIKER J., 2017. *Basic Residues of β -sheet a contribute to heparin binding and activation of vaspin (Serpina12)*. J. Biol. Chem. 292, 994-1004.
- WANG J., LEE J., LIEM D., PING P., 2017. *HSPA5 Gene encoding Hsp70 chaperone BiP in the endoplasmic reticulum*. Gene 618, 14-23.
- WEINER J., ZIEGER K., PIPPEL J., HEIKER J. T., 2019. *Molecular mechanisms of vaspin action – from adipose tissue to skin and bone, from blood vessels to the brain*. Adv. Exp. Med. Biol. 1111, 159-188.
- XIE Q., CHENG Z., CHEN X., LOBE C., LIU J., 2017. *The role of Notch signalling in ovarian angiogenesis*. J. Ovarian Res. 10, doi:10.1186/s13048-017-0308-5.
- YANG Y., SUN M., SHAN Y., ZHENG X., MA H., MA W., WANG Z. i wspólaút., 2015. *Endoplasmic reticulum stress-mediated apoptotic pathway is involved in corpus luteum regression in rats*. Reprod. Sci. 22, 572-584.
- YUAN Y., KRISHER R. L., 2012. *In vitro maturation (IVM) of porcine oocytes*. Meth. Mol. Biol. 825, 183-198.
- ZHU X., JIANG Y., SHAN P. F., SHEN J., LIANG Q. H., CUI R. R., LIU Y. i wspólaút., 2013. *Vaspin attenuates the apoptosis of human osteoblasts through ERK signaling pathway*. Amino Acids 44, 961-968.
- ZIEGER K., WEINER J., KRAUSE K., SCHWARZ M., KOHN M., STUMVOLL M., BLÜHER M. i wspólaút., 2018. *Vaspin suppresses cytokine-induced inflammation in 3T3-L1 adipocytes via inhibition of NF κ B pathway*. Mol. Cell. Endocrinol. 460, 181-188.

KOSMOS Vol. 71, 2, 119-133, 2022

PATRYCJA KUROWSKA, EWA MLYCZYŃSKA, KAROLINA PICH, MONIKA DAWID, NATALIA RESPEKTA, AGNIESZKA RAK

*Laboratory of Physiology and Toxicology of Reproduction, Institute of Zoology and Biomedical Research, Faculty of Biology,
Jagiellonian University in Krakow, 9 Gronostajowa Str., 30-387 Kraków, E-mail: patrycja.kurowska@uj.edu.pl,
ewa.mlyczynska@doctoral.uj.edu.pl, karolina.pich@doctoral.uj.edu.pl, monika.dawid@doctoral.uj.edu.pl, natalia.respekta@doctoral.uj.edu.pl,
agnieszka.rak@uj.edu.pl*

THE ROLE OF VASPIN IN THE REGULATION OF THE PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY OF OVARIAN CELLS

Summary

Energy metabolism is tuned to reproductive needs of the body. Obesity and underweight lead to inhibition of ovarian follicle growth, polycystic ovary syndrome (PCOS), or luteal phase deficiency. The proposed markers linking female fertility with energy metabolism are adipokines, adipose tissue hormones that regulate the functions of the entire body. Adipokine vaspin stimulates the differentiation of preadipocytes, has anti-inflammatory properties and increases the sensitivity to insulin. Its higher levels have been observed in serum of obese people. This article presents the current knowledge about vaspin expression in the ovary and the mechanism of its influence on ovarian follicular (steroidogenesis, oocyte maturation, proliferation, apoptosis) and luteal (endocrinology, angiogenesis, proliferation, apoptosis) cells function. The relationship between vaspin and PCOS, ovarian cancer, and luteal phase deficiency is also discussed. Thus, data about the role of vaspin in the physiology of the ovary may be used to optimize the oestrus/menstrual cycle, or vaspin level in the blood may be used as a simple diagnostic criterion of physiology or pathology of ovary.

Key words: corpus luteum, oocytes maturation, ovary, polycystic ovary syndrome, reproduction, steroidogenesis, vaspin