

KAMIL ZIARNIAK¹, MONIKA DUDEK², JOANNA H. ŚLIWOWSKA²

¹Studenckie Koło Naukowe Zootechników i Biologów
Wydział Medycyny Weterynaryjnej i Nauk o Zwierzętach
Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu
Wołyńska 33, 60-637 Poznań

²Pracownia Neurobiologii
Instytut Zoologii
Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu
Wydział Medycyny Weterynaryjnej i Nauk o Zwierzętach
Wojska Polskiego 71 C, 60-625 Poznań
E-mail: kamilziarniak@gmail.com
mdudeekk@gmail.com
joanna.sliwowska@gmail.com

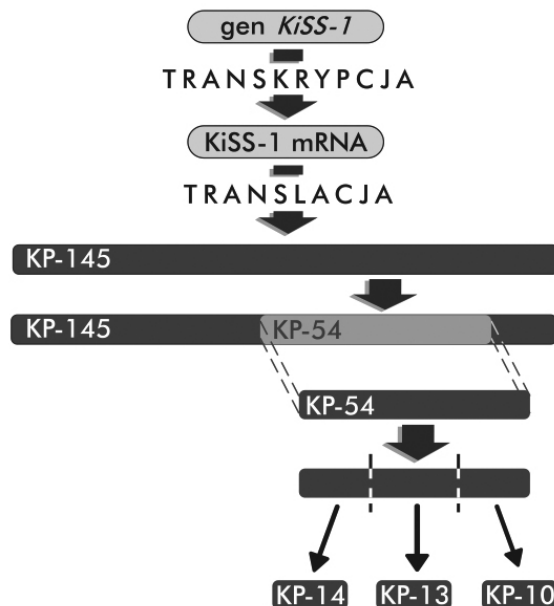
KISSPEPTYNA – PEPTYD O WIELU OBLICZACH*

KISSPEPTYNA – HISTORIA BADAŃ

Pierwsze badania dotyczące kisspeptyny prowadzono w dziedzinie onkologii, kiedy to zidentyfikowano gen *KiSS1* i wykazano jego ekspresję w komórkach czerniaka złośliwego. Dowiedziono również, że kisspeptyna hamuje proces metastazy i stąd pierwotnie nazwano ją metastatyną. Uplłynęło kilkadziesiąt lat zanim kisspeptyna została „odkryta po raz drugi”, tym razem w dziedzinie biologii rozrodu. Sama nazwa genu i peptydu powstała w celu upamiętnienia miejsca jego odkrycia w miejscowości Hershey w stanie Pennsylvania, z której to wywodzą się słynne czekoladki Hershey Chocolate Kisses (LEE i współaut. 1996).

Wspólnym prekursorem kisspeptyn jest 145-aminokwasowy peptyd, podlegający następnie proteolizie, w wyniku czego powstają produkty różnej długości. Głównym produktem tego rozpadu jest peptyd o długości 54 aminokwasów, a pozostałe peptydy są odpowiednio związkami zawierającymi 14, 13 i 10 aminokwasów (OHTAKI i współaut. 2001) (Ryc. 1).

Aktywność biologiczna kisspeptyny uwarunkowana jest obecnością przynajmniej



Ryc. 1. Powstawanie kisspeptyn.

Kisspeptyny to grupa peptydów powstająca ze wspólnego prekursora. Dotychczas odkryte pochodne mają długości odpowiednio 54, 14, 13 i 10 aminokwasów.

*Badania finansowane są z grantów NCN OPUS 2011/01/B/NZ4/04992, 2015/17/B/NZ4/02021 i prowadzone przy współpracy z Katedrą Fiziologii i Biochemii Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu.

10-aminokwasowego rdzenia (MIKKELSEN i współaut. 2009).

Dotychczas system *KiSS1* i jego receptor GPR54 (zwany też *KISS1R*) został zidentyfikowany u ryb, płazów, ptaków, gryzoni, owiec, koni, małp i ludzi (OAKLEY i współaut. 2009). Sam receptor należy do rodziny receptorów związanych z białkami G, składa się z siedmiu domen transmembranowych, zaś jego sekwencja jest podobna do receptorów galaninowych (MUIR i współaut. 2001).

Ekspresję *KiSS1* stwierdzono nie tylko w układzie podwzgórze-przysadka mózgowa-gonady (PPG), kontrolującym procesy rozmnażania, ale również w wielu innych narządach, m.in. w łożysku, trzustce, wątrobie, tkance tłuszczowej i jelicie cienkim (KUOHUNG i KAISER 2006; DUDEK i współaut. 2016).

W niniejszej pracy przedstawiona została charakterystyka kisspeptyny, począwszy od jej funkcji antynowotworowych, po regulację procesów rozmnażania i metabolizmu.

KISSPEPTYNA A NOWOTWORY

Proces nowotworzenia charakteryzuje się nadmiernym, niekontrolowanym wzrostem komórek. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) w 2012 r. odnotowano 8,2 mln zgonów z powodu raka, a szacuje się, że do 2030 r. liczba ta może ulec podwojeniu (WHO 2014). Powodem tak dużej śmiertelności jest fakt, iż nowotwory wykazują inwazyjność, dając bardzo często przerzuty

rozprzestrzeniające się na wiele narządów (KHAN i MUKHTAR 2010). Metastaza (tworzenie się przerzutów) jest procesem niezwykle skomplikowanym, składającym się z trzech etapów: 1) utracenia adhezji między komórkami nabłonka nowotworowego i inwazją do otaczających tkanek, 2) angiogenezy i rozprzestrzeniania się komórek nowotworowych poprzez naczynia krwionośne i limfatyczne, 3) przechodzenia komórek nowotworowych przez śródbłonek naczyń krwionośnych do tkanek docelowych (HUNTER i współaut. 2008).

System *KiSS1*/GPR54 został powiązany z wieloma typami nowotworów, a zmiany w ekspresji genu *KiSS1* zbadano m.in. w nowotworach piersi, raku żołądka, nowotworach przelyku, tarczycy, trzustki, pęcherza czy raku prostaty (Tabela 1). Badania wskazują, iż kisspeptyna w większości przypadków jest czynnikiem antymetastatycznym. Istnieje potrzeba prowadzenia dalszych prac w celu dokładnego wyjaśnienia funkcji tego peptydu w procesach nowotworowych.

KISSPEPTYNA A DOJRZEWANIE PŁCIOWE

Oś PPG reguluje procesy dojrzewania płciowego i rozmnażania. Nadrzędną w niej funkcję pełni podwzgórze, gdzie wydzielana jest gonadoliberyna (ang. gonadotropin releasing hormone, GnRH), stymulująca uwalnianie z przysadki mózgowej gonadotropin: hormonu luteinizującego (LH) i hormonu folikulotropowego (FSH), które z kolei sty-

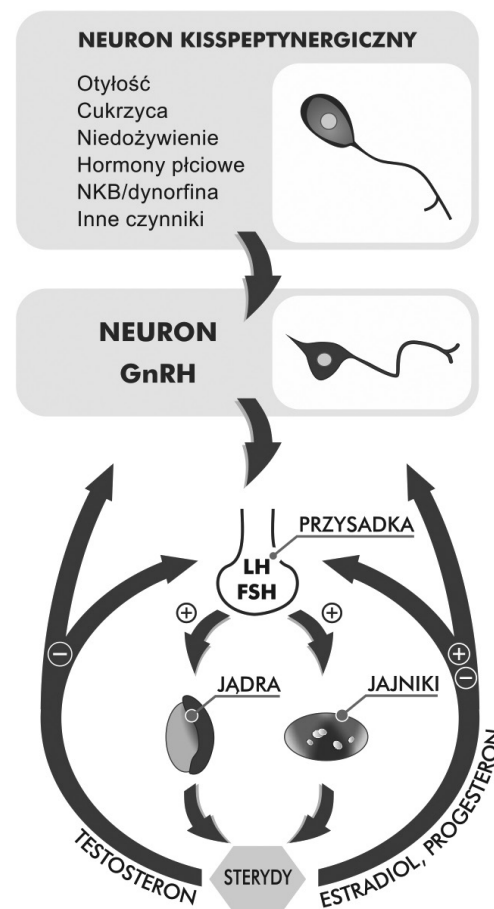
Tabela 1. Ekspresja *KiSS1*/GPR54 w różnych typach nowotworów.

Typ nowotworu	Zmiany w systemie <i>KiSS-1</i> /GPR54
Nowotwór piersi	- transfekcja linii komórkowej nowotworu piersi <i>KiSS-1</i> cDNA spowodowała obniżenie potencjału metastatycznego (LEE i WELCH 1997),
	- wzrost ekspresji genu <i>KiSS-1</i> w tkankach, spadek liczby receptorów (MARTIN i współaut. 2005),
	- zmniejszona ekspresja <i>KiSS-1</i> w próbkach pobranych z przerzutów z piersi do mózgu (STARK i współaut. 2005)
Rak żołądka	- zmniejszona ekspresja <i>KiSS-1</i> skorelowana ze wzrostem ryzyka wystąpienia przerzutów i nawrotu nowotworu (DHAR i współaut. 2004, YAO i współaut. 2007)
Nowotwory przelyku	- spadek ekspresji <i>KiSS-1</i> /GPR54 (IKEGUCHI i współaut. 2004)
Nowotwory tarczycy	- spadek ekspresji <i>KiSS-1</i> /GPR54 (RINGEL i współaut. 2002)
Nowotwory trzustki	- redukcja poziomu <i>KiSS-1</i> mRNA przy zwiększonej ekspresji <i>GPR54</i> mRNA (MASUI i współaut. 2004, LIANG i YANG 2007)
Nowotwory pęcherza	- zmniejszona ekspresja <i>KiSS-1</i> w zaawansowanych stadiach (SANCHEZ-CARBAYO i współaut. 2003)
Rak prostaty	- zmniejszona ekspresja <i>KiSS-1</i> (WANG i współaut. 2012)

mulują wydzielanie hormonów sterydowych z gonad (VADAKKADATH MEETHAL i ATWOOD 2005). Choć już w latach 70. XX w. było wiadomo, że rozpoczęcie dojrzewania płciowego ssaków wymaga aktywacji podwzgórzowych neuronów GnRH (BURGUS i współaut. 1972), to mechanizm odpowiedzialny za nią w tej krytycznej fazie ontogenezy pozostawał nieznany. Dopiero niedawno wykazano kluczowe znaczenie kisspeptyny w stymulacji neuronów GnRH i w konsekwencji w inicjacji procesów dojrzewania płciowego. Badania grupy De Roux (DE ROUX i współaut. 2003), dotyczące skorelowanego rodzinnie idiopatycznego hypogonadyzmu hypogonadotropowego (IHH) zapoczątkowały nowy nurt w dziedzinie biologii rozrodu. W badanej rodzinie u czterech z pięciu braci wystąpiły objawy IHH (nierozwinięte jądra, brak owłosienia łonowego, układ kostny 15-latką), a jedna z dwóch siostr wykazywała objawy częściowego hypogonadyzmu (piersi rozwinęły się u niej tylko częściowo, zaś do 16. roku życia przeszła tylko jedną miesiączkę). U każdego z rodzeństwa występowało niskie stężenie gonadotropin i hormonów gonadowych we krwi, a dalsze badania wykazały u rodziny obecność mutacji w genie *GPR54*. Uwzględniając fakt, że gen ten koduje receptor, którego endogennym ligandem jest kisspeptyna (MUIR i współaut. 2001), DE ROUX i współaut. (2003) wyciągnęli wniosek, iż za inicjację dojrzewania płciowego odpowiada podwzgórzowy układ *Kiss1/GPR54*. Do takiego samego wniosku doprowadziły badania SEMINARA i współaut. (2003), którzy syndrom IHH zdiagnozowali u sześciu członków (4 mężczyzn i 2 kobiet) dużej arabskiej rodziny wykazując, że był on skutkiem mutacji w genie kisspeptyny. Znaczenie układu *Kiss1/GPR54* w prawidłowym funkcjonowaniu osi PPG potwierdziły też dalsze prace tej grupy prowadzone na myszach z mutacją genu *GPR54*.

WYSTĘPOWANIE NEURONÓW KISSPEPTYNO-IMMUNOREAKTYWNYCH W MÓZGU

Neurony kisspeptyno-immunoreaktywne (-ir) zlokalizowano w podwzgórzu w dwóch głównych jądrach: w części rostralnej w polu przedwzrokowym (ang. preoptic area, POA) i w części ogonowej w jądrze łukowatym (ang. arcuate nucleus, ARC). Obydwie lokalizacje są charakterystyczne dla ssaków. Ponadto, u gryzoni (mysz, szczur) neurony te zlokalizowane są również w jądrze przedniobrzusznym okołokomorowym podwzgórza (ang. anteroventral periventricular nucleus, AVPV) (LEHMAN i współaut. 2010a). Dotychczas wykazano, że neurony kisspeptyno-ir



Ryc. 2. Oś podwzgórze-przysadka mózgowa-gonady (PPG).

Regulacja osi PPG jest bardzo dynamiczna i zależna od wielu czynników. Dieta może w istotny sposób zmieniać funkcjonowanie osi PPG.

tworzą połączenia synaptyczne z perikaryonami GnRH u myszy (LEHMAN i współaut. 2010b). Stwierdzono również dymorfizm płciowy dotyczący rozmieszczenia neuronów kisspeptyno-ir w mózgu. U samic gryzoni jądro AVPV jest większe i zawiera znacznie więcej neuronów uwalniających kisspeptynę niż u samców, co jest bezpośrednio związane z pozytywnym sprzężeniem zwrotnym estradiolu i owulacją (GARCÍA-GALIANO i współaut. 2012). U owiec występują różnice płciowe w populacjach neuronów w obrębie pola przedwzrokowego i jądra łukowatego; u samic liczba komórek jest większa niż u samców (ESTRADA i współaut. 2006). Podobną zależność opisano u ludzi (HRABOVSKY i współaut. 2010) (Ryc. 2).

KISSPEPTYNA A OŚ PODWZGÓRZE-PRZYSADKA MÓZGOWA-GONADY

Wykazano, że podanie kisspeptyny powoduje stymulację sekrecji gonadotropin

u gryzoni, owiec, małp i ludzi (LEHMAN i współaut. 2010a). U samic szczurów przed okresem dojrzewania płciowego podawanie kisspeptyny przyspiesza otwarcie kanału pochwy (zewnętrzny znak dojrzewania płciowego) oraz powoduje wzrost stężenia LH i estradiolu we krwi, jak również masy macicy (NAVARRO i współaut. 2004). W badaniach na ludziach podawanie kisspeptyny zdrowym ochotnikom spowodowało zależny od dawki wzrost wydzielania LH i testosteronu (T). Wzrósł również poziom FSH, jednak nie aż tak gwałtownie, jak w przypadku LH (DHILLO i współaut. 2005).

Brak receptorów androgenowych i estrogenowych na neuronach GnRH (OAKLEY i współaut. 2009) nie pozwalał w pełni wyjaśnić mechanizmów oddziaływań steroidów gonadowych na aktywność tych neuronów. Dopiero identyfikacja receptorów steroidowych na neuronach kisspeptynowych ujawniła „brakujące ogniwo” w regulacji pętli sprzężeń zwrotnych w osi PPG (GOTTSCH i współaut. 2006).

Przedstawione przykłady wskazują na ważną rolę kisspeptyny w regulacji osi PPG. Choć dotychczas przeprowadzono już wiele badań na różnych gatunkach zwierząt oraz na ludziach, to nadal istnieje potrzeba odkrywania kolejnych aspektów działania tego neuropeptydu, który w przyszłości okazać się może pomocnym narzędziem w terapiach par starających się o dziecko i osób borykających się z problemami związanymi z dojrzewaniem płciowym.

OTYŁOŚĆ I CUKRZYCA JAKO CHOROBY CYWILIZACYJNE

Rozwój gospodarczy oraz ekonomiczny w wielu państwach spowodował zmianę trybu życia milionów ludzi. Oprócz niewątpliwie pozytywnych aspektów, posiada on również swoje „ciemne strony”, między innymi sprzyja wzrostowi zachorowań na tzw. choroby cywilizacyjne. Otyłość uważana jest obecnie za najczęściej występującą jednostkę chorobową spowodowaną zaburzeniami odżywiania (BERGHÖFER i współaut. 2008). Raporty WHO podają, że z powodu otyłości oraz drugorzędowych chorób będących jej konsekwencją, co roku przedwcześnie umiera aż 2,8 mln ludzi (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>). O ogromnym nasileniu tego problemu świadczy również fakt, że ponad 50% kobiet zamieszkujących tereny Europy w rejonie morza Śródziemnego oraz obu Ameryk ma nadwagę, a szczególnie niepokojące jest coraz częstsze występowanie tej przypadłości u dzieci (AHMED i współaut. 2009). Według raportów WHO z 2013 r. nadwagę miało aż 42 miliony dzieci

poniżej piątego roku życia (<http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/>).

Niewłaściwy bilans między ilością energii dostarczanej organizmowi w pokarmach a jej zużyciem, wynikający z niewłaściwej diety i braku wysiłku fizycznego, może doprowadzić do zaburzeń metabolicznych, a w konsekwencji do rozwoju otyłości (BRAY i POPKIN 1998, ARONNE 2002). Otyłość może przyczyniać się do rozwoju innych, poważnych jednostek chorobowych takich jak: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze czy nowotwory. Obecnie na cukrzycę choruje 347 milionów ludzi, z czego 80% pochodzi z krajów o średnim poziomie rozwoju gospodarczego. Według prognoz (<http://www.who.int/diabetes/en/>), do 2030 r. liczba osób zmagających się z cukrzycą podwoi się.

OTYŁOŚĆ, CUKRZYCA A DYSFUNKCJE UKŁADU ROZRODCZEGO

Oprócz problemów metabolicznych, otyłość i cukrzyca mogą powodować szereg wtórnych dysfunkcji związanych z zaburzeniami procesów dojrzewania płciowego i rozmnażania (MAHESHWARI i współaut. 2007). Funkcjonowanie osi PPG jest w szczególności wrażliwe na zmiany w metabolizmie organizmu (PASQUALI i współaut. 2007). Wyniki wielu badań wskazują na związek pomiędzy wahaniem w poziomie testosteronu a otyłością u mężczyzn. Wykazano, że u otyłych mężczyzn stężenia testosteronu oraz białka wiążącego hormony płciowe (ang. sex hormone binding globulin, SHBG) we krwi były niższe niż u mężczyzn o prawidłowej masie ciała (HAMMES i współaut. 2005). Podobne wyniki uzyskali WU i współaut. (2008) oraz ALLAN i MCLACHLAN (2010).

W celu oceny stopnia otyłości w badaniach u ludzi wykorzystuje się kilka podstawowych parametrów. Najbardziej znanym jest indeks masy ciała (ang. Body Mass Index, BMI). Powszechnie używany jest również wskaźnik WC (ang. Waist Circumference), oceniający obwód talii. W badaniach przeprowadzonych na grupie 1563 Norwegów stwierdzono negatywną korelację między BMI a stężeniem testosteronu, nie wykazując jednocześnie związku spadku stężenia testosteronu z wiekiem badanych osób (SVARTBERG i współaut. 2003). Biorąc pod uwagę wskaźnik WC, negatywna korelacja między badanymi parametrami była jeszcze silniejsza (SVARTBERG i współaut. 2004). Porównanie wyników pokazuje, że BMI nie jest idealnym wskaźnikiem otyłości u mężczyzn. Badania populacji mężczyzn w wieku powyżej 60 lat pochodzących z Kalifornii, Hawajów oraz Kanady, należących do różnych grup etnicznych (Afroamerykanie, Ameryka-

nie chińskiego i japońskiego pochodzenia), potwierdziły dane uzyskane na populacjach mężczyzn w Europie (WU i współaut. 1995) i Australii (ALLAN i współaut. 2006), wskazujące na spadek stężenia androgenów oraz SHBG wraz ze wzrostem wskaźnika BMI.

U kobiet sytuacja jest bardziej skomplikowana. W organizmie młodych kobiet procesy rozrodcze warunkowane są m.in. osiągnięciem odpowiedniej masy ciała, a otyłość sprzyja przedwczesnemu wystąpieniu pierwszej miesiączki (WATTIGNEY i współaut. 1998). Innymi konsekwencjami otyłości kobiet może być występowanie nadmiernego owłosienia, nieregularne cykle miesięczne, zaburzenia owulacji (PASQUALI i współaut. 2003), problemy z zajściem w ciążę, a w skrajnych przypadkach nieplodność (BRAY 1997). Stwierdzono także, że otyłe, ciężarne kobiety narażone są na większe ryzyko komplikacji w trakcie ciąży i porodu (BRAY i POPKIN 1998).

Podobnie jak u mężczyzn, nadmierne gromadzenie tkanki tłuszczowej u kobiet, szczególnie w okolicach brzucha, wpływa na rozregulowanie gospodarki hormonalnej (PASQUALI i współaut. 2003). W przypadku mężczyzn, otyłość brzuszna skorelowana jest negatywnie z poziomem testosteronu w surowicy krwi (SEIDELL i współaut. 1990). Badania wykazały również, że im większy stosunek obwodu talii do obwodu bioder, tym niższe stężenie testosteronu we krwi kobiet (EVANS i współaut. 1983). Ponadto stwierdzono, że poziom estrogenów u kobiet otyłych był podniesiony, w stosunku do osób o prawidłowej masie ciała (PASQUALI i współaut. 2003).

Konsekwencją otyłości może być cukrzyca typu 2 (CONSULTATION WHO 1999). U mężczyzn z cukrzycą typu 2 obserwuje się niskie stężenie testosteronu, co dotyczy aż 57% tej grupy (GROSSMANN i współaut. 2008). Obniżone stężenie testosteronu w surowicy cukrzyków jest związane z ryzykiem hypogonadyzmu i zaburzeniami aktywności seksualnej (CORONA i współaut. 2009).

Również u kobiet cierpiących na cukrzycę pojawiają się nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu rozrodczego, choć klinicznych danych na ten temat jest zdecydowanie mniej niż w przypadku mężczyzn. Bardzo często występującym zaburzeniem jest zespół policystycznych jajników (PCOS), który dotykać może nawet 20% populacji w wieku rozrodczym (MARCH i współaut. 2010). Zaburzenie to charakteryzuje się nieregularnością cykli miesięcznych, brakiem owulacji, problemami z zajściem w ciążę i w konsekwencji może prowadzić do nieplodności (HIMELEIN i THATCHER 2006). Etiologia schorzenia nie jest do końca poznana. Wiadomo jednak, że jej prevalencja jest skorelowana z występowaniem zaburzeń metabolicznych,

takich jak podniesiony poziom insuliny oraz insulinooporność (DUNAIF 1997). Badania potwierdziły również związek PCOS z wysokim ryzykiem rozwinięcia się cukrzycy typu 2 (EHRMANN 2006).

Przedstawione wyniki badań wyraźnie sugerują, że u mężczyzn chorych na cukrzycę obserwuje się obniżenie poziomu testosteronu. U kobiet natomiast wykazano silny związek cukrzycy typu 2 z występowaniem PCOS.

ROLA NEURONÓW Z EKSPRESJĄ KISSPEPTYNY, NEUROKININY B I DYNORFINY W OTYŁOŚCI I CUKRZYCY

W jądrze łukowatym podwzgórza, oprócz neuronów wykazujących ekspresję kisspeptyny, stwierdzono również obecność neuronów z ekspresją neurokininy B (NKB) oraz dynorfiny (DYN). Neurony te zostały nazwane KNDy, od pierwszych liter nazw neuropeptydów (ang. kisspeptin/neurokinin B/dynorphin).

Gonadoliberyna (GnRH), wydzielana w podwzgórzu, pełni nadrzędną rolę w regulacji osi PPG, a kisspeptyna, NKB i DYN istotnie wpływają na regulację wydzielania GnRH (LEHMAN i współaut. 2010b). Z badań wynika również, że stan metaboliczny organizmu wpływa na funkcjonowanie osi PPG (HILL i współaut. 2008). Zarówno ujemny, jak i dodatni bilans energetyczny może niekorzystnie wpływać na procesy rozmnażania u obu płci (PASQUALI i współaut. 2003, WALZEM i CHEN 2014). Wykazano, że głodzenie powoduje spadek ekspresji Kiss1 mRNA w podwzgórzu, czemu towarzyszy spadek poziomu LH w surowicy krwi zarówno u samców i samic gryzoni (BROWN i współaut. 2008, MATSUZAKI i współaut. 2011). Obniżenie ekspresji Kiss1 mRNA zaobserwowano również w szczurzym modelu cukrzycy typu 1 (CASTELLANO i współaut. 2009), jednak w przypadku otyłości wyniki nie są tak jednoznaczne jak te, uzyskane w modelach cukrzycy typu 1 i niedożywienia. U dorosłych samic myszy chroniczna otyłość powodowała spadek ekspresji Kiss1 mRNA w jądrach okołokomorowym i łukowatym podwzgórza (QUENNELL i współaut. 2011), natomiast u dorosłych, otyłych szczurów poziom ekspresji Kiss1 mRNA był podwyższony (BROWN i współaut. 2008).

Jak już wspomniano, kisspeptyna nie działa samodzielnie, ale wspólnie z NKB i DYN (LEHMAN i współaut. 2010a). NKB działa poprzez receptor NK3R, natomiast DYN poprzez receptor opioidowy kappa (κ -opioid receptor, KOR) (RANCE i współaut. 2010). Wykazano, że inaktywacja pary NKB i jej receptora NK3R powoduje u ludzi hypogo-

nadotropowy hypogonadyzm (YOUNG i współaut. 2010). Ponadto stwierdzono, że ekspresja NKB w podwzgórzu jest zależna od stanu metabolicznego organizmu, a 48-godzinne głodzenie szczurów spowodowało spadek ekspresji genów *TACR3* i w mniejszym stopniu *TAC2*, kodujących białka NK2R oraz NKB. Natomiast w okresie dojrzewania płciowego, podawanie głodzonemu samicom agonisty neurokininy B powodowało wzrost wydzielania LH (NAVARRO i współaut. 2012). Wykazano, że u osób cierpiących na hypogonadyzm hypogonadotropowy także występują mutacje w genach *TAC3* i *TACR3* (YOUNG i współaut. 2010). Niewiele jest jednak danych na temat wpływu statusu metabolicznego na ekspresję czy liczbę neuronów DYN w podwzgórzu. Dowiedziono jednak, że u otyłych myszy (*ob/ob*) w tylnej części podwzgórza występuje 5-krotny wzrost poziomu DYN, w porównaniu do kontroli (KHAWAJA i współaut. 1991).

Podsumowując należy stwierdzić, że najnowsze badania świadczą o współdziałaniu kisspeptyny z NKB i DYN w regulacji osi PPG. Ponadto wykazano, że zarówno u ludzi, jak i w modelach zwierzęcych otyłości i cukrzycy występują zaburzenia w ekspresji *Kiss1/GPR54* oraz hormonów osi PPG. Dalsze eksperymenty nad mechanizmami działania neuronów KNDy i ich możliwą dysfunkcją w otyłości i cukrzycy mogą przyczynić się do postępu w poszukiwaniu terapii do walki z tymi chorobami cywilizacyjnymi.

PODZIĘKOWANIA

Dziękujemy Panu Tomaszowi Florczakowi za wykonanie rycin.

Streszczenie

Jeszcze dekadę temu metastatyna, znana ze swojej roli w zapobieganiu powstawania przerzutów nowotworowych, dziś w swojej nowej odsłonie, jako kisspeptyna, rewolucjonizuje badania z zakresu biologii rozrodu. Kisspeptyna kryjąca pod swą nazwą grupę peptydów (o długości 10-54 aminokwasów), coraz silniej zaznacza swoją rolę w procesach dojrzewania płciowego i rozmnażania oraz stanów patologicznych, takich jak otyłość oraz cukrzyca, w których dochodzi do deregulacji osi podwzgórza-przysadka mózgowa-gonady (PPG). Obie jednostki chorobowe zostały uznane przez Światową Organizację Zdrowia za choroby cywilizacyjne i są jednym z poważniejszych wyzwań stojących przed współczesną medycyną. Z uwagi na epidemię otyłości (w Stanach Zjednoczonych jest to już problemem co trzeciego mieszkańca), coraz częściej zwraca się uwagę na korelację między podwyższoną masą ciała a zaburzeniami funkcji rozrodczych. Ponadto otyłość może w konsekwencji przyczynić się do rozwoju cukrzycy typu 2. W przypadkach obu tych schorzeń udowodniono terapeutyczny wpływ kisspeptyny. Z uwagi na to, że peptyd ten jest obecny nie tylko u ludzi, ale również u wielu innych gatunków (ryby, płazy, ptaki, ssaki) istnieje możliwość wykorzy-

stywania licznych modeli zwierzęcych w badaniach nad kisspeptyną. Stąd też można się spodziewać dalszego poszerzenia spektrum badań, zwłaszcza, iż najnowsze doniesienia pokazują, że kisspeptyna nie działa sama, ale „współpracuje” z neurokininą B (NKB) oraz dynorfiną (DYN). Niniejszy artykuł prezentuje dane wskazujące na to, że peptyd ten ma duże znaczenie w terapii zaburzeń funkcji rozrodczych u ludzi, w tym również u pacjentów z otyłością i cukrzycą.

LITERATURA

- AHMED M. L., ONG K. K., DUNGER D. B., 2009. *Childhood obesity and the timing of puberty*. Trends Endocrinol. 20, 237-242.
- ALLAN C. A., MCLACHLAN R. I., 2010. *Androgens and obesity*. Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes. 17, 224-232.
- ALLAN C. A., STRAUSS B. J., BURGER H. G., FORBES, ELISE A., MCLACHLAN R. I., 2006. *The association between obesity and the diagnosis of androgen deficiency in symptomatic ageing men*. Med. J. Aust. 185, 424.
- ARONNE L. J., 2002. *Classification of obesity and assessment of obesity-related health risks*. Obes. Res. 10, 105-115.
- BERGHÖFER A., PISCHON T., REINHOLD T., APOVIAN C. M., SHARMA A. M., WILICH S. N., 2008. *Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review*. BMC Publ. Health 8, 200.
- BRAY G. A., 1997. *Obesity and reproduction*. Hum. Reprod. 12 (Suppl 1), 26-32.
- BRAY G. A., POPKIN B. M., 1998. *Dietary fat intake does affect obesity!* Am. J. Clin. Nutr. 68, 1157-1173.
- BROWN R. E., IMRAN S. A., UR E., WILKINSON M., 2008. *KiSS-1 mRNA in adipose tissue is regulated by sex hormones and food intake*. Mol. Cell. Endocrinol. 281, 64-72.
- BURGUS R., BUTCHER M., AMOSS M., LING N., MONAHAN M., RIVIER J., FELLOWS R., BLACKWELL R., VALE W., GUILLEMIN R., 1972. *Primary structure of the ovine hypothalamic luteinizing hormone-releasing factor (LRF)*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 69, 278-282.
- CASTELLANO, J. M., NAVARRO, V. M., ROA J., PINE-DA R., SANCHEZ-GARRIDO M. A., GARCIA-GALIANO D., VIGO E., DIEGUEZ C., AGUILAR E., PINILLA L., TENA-SEMPERE M., 2009. *Alterations in hypothalamic KiSS-1 system in experimental diabetes: early changes and functional consequences*. Endocrinology 150, 784-794.
- CONSULTATION WHO, 1999. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications (cz. 1)*. World Health Organization, Dep. Of Noncommunicable Disease Surveillance, Geneva.
- CORONA G., MANNUCCI E., FORTI G., MAGGI M., 2009. *Following the common association between testosterone deficiency and diabetes mellitus, can testosterone be regarded as a new therapy for diabetes?* Int. J. Androl. 32, 431-441.
- DE ROUX N., GENIN E., CAREL J. C., MATSUDA F., CHAUSSAIN J. L., 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.
- DHAR D. K., NAORA H., KUBOTA H., MARUYAMA R., YOSHIMURA H., TONOMOTO Y., TACHIBANA M., ONO T., OTANI H., NAGASUE N., 2004. *Down-regulation of KiSS-1 expression is responsible*

- for tumor invasion and worse prognosis in gastric carcinoma. *Int. J. Cancer.* 111, 868-872.
- DHILLO W. S., CHAUDHRI O. B., PATTERSON M., THOMPSON E. L., MURPHY K. G., BADMAN M. K., MCGOWAN B. M., AMBER V., PATEL S., GHATEI M. A., BLOOM S. R., 2005. *Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary gonadal axis in human males.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 6609-6615.
- DUDEK M., KOŁODZIEJSKI P. A., PRUSZYŃSKA-OSZMALEK E., SASSEK M., ZIARNIAK K., NOWAK K. W., SŁIWOWSKA J. H., 2016. *Effects of high-fat diet-induced obesity and diabetes on Kiss1 and GPR54 expression in the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis and peripheral organs (fat, pancreas and liver) in male rats.* *Neuropeptides* 56, 41-49.
- DUNAIF A., 1997. *Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis.* *Endocr. Rev.* 18, 774-800.
- EHRMANN D. A., LILJENQUIST D. R., KASZA K., AZZIZ R., LEGRO R. S., GHAZZI M. N., 2006. *Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91, 48-53.
- ESTRADA K. M., CLAY C. M., POMPOLO S., SMITH J. T., CLARKE I. J., 2006. *Elevated KiSS-1 expression in the arcuate nucleus prior to the cyclic preovulatory gonadotrophin-releasing hormone/lutenising hormone surge in the ewe suggests a stimulatory role for kisspeptin in oestrogen-positive feedback.* *J. Neuroendocrinol.* 18, 806-809.
- EVANS D. J., HOFFMANN R. G., KALKHOFF R. K., KISSEBAH A. H., 1983. *Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology, and metabolic aberrations in premenopausal women.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 57, 304-310.
- GARCÍA-GALIANO D., PINILLA L., TENA-SEMPERE M., 2012. *Sex steroids and the control of the Kiss1 system: developmental roles and major regulatory actions.* *J. Neuroendocrinol.* 24, 22-33.
- GOTTSCH M. L., CLIFTON D. K., STEINER R. A., 2006. *Kisspeptin-GPR54 signaling in the neuroendocrine reproductive axis.* *Mol. Cell. Endocrinol.* 254-255, 91-96.
- GROSSMANN M. T., PANAGIOTOPOULOS M. C., SHARPE S., MACISAAC K., CLARKE S., ZAJAC J. D., JERUMS G., 2008. *Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 1834-1840.
- HAMMES A., ANDREASSEN T. K., SPOELGEN R., RAILA J., HUBNER N., SCHULZ H., METZGER J., SCHWEIGERT F. J., LUPPA P. B., NYKJAER A., 2005. *Role of endocytosis in cellular uptake of sex steroids.* *Cell* 122, 751-762.
- HILL J. W., ELMQUIST J. K., ELIAS C. F., 2008. *Hypothalamic pathways linking energy balance and reproduction.* *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 294, 827-832.
- HIMELEIN M. J., THATCHER S. S., 2006. *Polycystic ovary syndrome and mental health: a review.* *Obstet. Gynecol. Surv.* 61, 723-732.
- HRABOVSKY E., CIOFI P., VIDA B., HORVATH M. C., KELLER E., CARATY A., BLOOM S. R., GHATEI M. A., DHILLO W. S., LIPOSITS Z., KALLO I., 2010. *The kisspeptin system of the human hypothalamus: sexual dimorphism and relationship with gonadotropin-releasing hormone and neurokinin B neurons.* *Eur. J. Neurosci.* 31, 1984-1998.
- HUNTER K. W., CRAWFORD N. P. S., ALSARRAJ J., 2008. *Mechanisms of metastasis.* *Breast Cancer Res.* 10 (Suppl. 1), S2.
- IKEGUCHI M., YAMAGUCHI K., KAIBARA N., 2004. *Clinical significance of the loss of KiSS-1 and orphan G-protein-coupled receptor (hOT7T175) gene expression in esophageal squamous cell carcinoma.* *Clin. Cancer Res.* 10, 1379-1383.
- KHAN N., MUKHTAR H., 2010. *Cancer and metastasis: prevention and treatment by green tea.* *Cancer Metastasis Rev.* 29, 435-445.
- KHAWAJA X. Z., CHATTOPADHYAY A. K., GREEN I. C., 1991. *Increased beta-endorphin and dynorphin concentrations in discrete hypothalamic regions of genetically obese (ob/ob) mice.* *Brain Res.* 555, 164-168.
- KUOHUNG W., KAISER U. B., 2006. *GPR54 and KiSS-1: role in the regulation of puberty and reproduction.* *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 7, 257-263.
- LEE J. H., WELCH D. R., 1997. *Suppression of metastasis in human breast carcinoma MDA-MB-435 cells after transfection with the metastasis suppressor gene, KiSS-1.* *Cancer Res.* 57, 2384-2387.
- 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.
- LEHMAN M. N., COOLEN L. M., GOODMAN R. L., 2010a. *Minireview: kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) cells of the arcuate nucleus: a central node in the control of gonadotropin-releasing hormone secretion.* *Endocrinology.* 151, 3479-3489.
- LEHMAN M. N., MERKLEY C. M., COOLEN L. M., GOODMAN R. L., 2010b. *Anatomy of the kisspeptin neural network in mammals.* *Brain Res.* 1364, 90-102.
- LIANG S., YANG Z. L., 2007. *Expression of KiSS-1 mRNA in pancreatic ductal adenocarcinoma and non-cancerous pancreatic tissues in SD rats.* *J. Central South Univ. Med. Sci.* 32, 109-113.
- MAHESHWARI A., STOFBERG L., BHATTACHARYA S., 2007. *Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology—a systematic review.* *Hum. Reprod.* 13, 433-444.
- MARCH W. A., MOORE V. M., WILLSON K. J., PHILLIPS D. I., NORMAN R. J., DAVIES M. J., 2010. *The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria.* *Hum. Reprod.* 25, 544-551.
- MARTIN T. A., WATKINS G., JIANG W. G., 2005. *KiSS-1 expression in human breast cancer.* *Clin. Exp. Metastas.* 22, 503-511.
- MASUI T., DOI R., MORI T., TOYODA E., KOIZUMI M., KAMI K., ITO D., PEIPER S. C., BROACH J. R., OISHI S., NIDA A., FUJII N., IMAMURA M., 2004. *Metastin and its variant forms suppress migration of pancreatic cancer cells.* *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 315, 85-92.
- MATSUZAKI T., IWASA T., KINOUCHI R., YOSHIDA S., MURAKAMI M., GERELTSETSEG G., GANBAT Y., KUWAHARA S., YASUI T., IRAHARA M., 2011. *Fasting reduces the kiss1 mRNA levels in the caudal hypothalamus of gonadally intact adult female rats.* *Endocr. J.* 58, 1003-1012.
- 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.

- MUIR A. I., CHAMBERLAIN L., ELSHOURBAGY N. A., MICHALOVICH D., MOORE D. J., CALAMARI A., SZEKERES P. G., SARAU H. M., CHAMBERS J. K., MURDOCK P., STEPLEWSKI K., SHABON U., MILLER J. E., MIDDLETON S. E., DARKER J. G., LARMINIE C. G., WILSON S., BERGSMAN D. J., EMSON P., FAULL R., PHILPOTT K. L., HARRISON D. C., 2001. *AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1*. *J. Biol. Chem.* 276, 28969-28975.
- NAVARRO V. M., CASTELLANO J. M., FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ R., BARREIRO M. L., ROA J., SANCHEZ-CRIADO J. E., AGUILAR E., DIEGUEZ C., PINILLA L., TENA-SEMPERE M., 2004. *Developmental and hormonally regulated messenger ribonucleic acid expression of KiSS-1 and its putative receptor, GPR54, in rat hypothalamus and potent luteinizing hormone-releasing activity of KiSS-1 peptide*. *Endocrinology* 145, 4565-4574.
- NAVARRO V. M., RUIZ-PINO F., SÁNCHEZ-GARRIDO M. A., GARCÍA-GALIANO D., HOBBS S. J., MANFREDI-LOZANO M., LEON S., SANGIAO-ALVARELLOS S., CASTELLANO J. M., CLIFTON D. K., PINILLA L., STEINER R. A., TENA-SEMPERE M., 2012. *Role of neurokinin B in the control of female puberty and its modulation by metabolic status*. *J. Neurosci.* 32, 2388-2397.
- OAKLEY A. E., CLIFTON D. K., STEINER R. A., 2009. *Kisspeptin signaling in the brain*. *Endocr. Rev.* 30, 713-743.
- OHTAKI T., SHINTANI Y., HONDA S., MATSUMOTO H., HORI A., KANEHASHI K., TERAOKA Y., KUMANO S., TAKATSU Y., MASUDA Y., ISHIBASHI Y., WATANABE T., ASADA M., YAMADA T., SUENAGA M., KITADA C., USUKI S., KUROKAWA T., ONDA H., NISHIMURA O., FUJINO M., 2001. *Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor*. *Nature* 411, 613-617.
- PASQUALI R., PELUSI C., GENGHINI S., CACCIARI M., GAMBINERI A., 2003. *Obesity and reproductive disorders in women*. *Hum. Reprod.* 9, 359-372.
- PASQUALI R., PATTON L., GAMBINERI A., 2007. *Obesity and infertility*. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* 14, 482-487.
- QUENNEL J. H., HOWELL C. S., ROA J., AUGUSTINE R. A., GRATTA D. R., ANDERSON G. M., 2011. *Leptin deficiency and diet-induced obesity reduce hypothalamic kisspeptin expression in mice*. *Endocrinology* 152, 1541-1550.
- RANCE N. E., KRAJEWSKI S. J., SMITH M. A., CHOLANIAN M., DACKS P. A., 2010. *Neurokinin B and the hypothalamic regulation of reproduction*. *Brain Res.* 1364, 116-128.
- RINGEL M. D., HARDY E., BERNET V. J., 2002. *Metastin receptor is overexpressed in papillary thyroid cancer and activates MAP kinase in thyroid cancer cells*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 2399.
- SANCHEZ-CARBAYO M., CAPODIECI P., CORDON-CARDO C., 2003. *Tumor suppressor role of KiSS-1 in bladder cancer: loss of KiSS-1 expression is associated with bladder cancer progression and clinical outcome*. *Am. J. Pathol.* 162, 609-617.
- SEIDELL J. C., BJÖRNTORP P., SJÖSTRÖM L., KVIST H., SANNERSTEDT R., 1990. *Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels*. *Metabolism* 39, 897-901.
- SEMINARA S. B., MESSENGER S., CHATZIDAKI E. E., THRESHER R. R., ACIERNO J. S. JR., SHAGOURY J. K., BO-ABBAS Y., KUOHUNG W., SCHWINOF K. M., HENDRICK A. G., ZAHN D., DIXON J., KAISER U. B., SLAUGENHAUPT S. A., GUSELLA J. F., O'RAHILLY S., CARLTON M. B., CROWLEY W.F. JR., APARICIO S. A., COLLEDGE W. H., 2003. *The GPR54 gene as a regulator of puberty*. *N. Engl. J. Med.* 349, 1614-1627.
- STARK A. M., TONGERS K., MAASS N., MEHDORN H. M., HELD-FEINDT J., 2005. *Reduced metastasis-suppressor gene mRNA-expression in breast cancer brain metastases*. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 131, 191-198.
- SVARTBERG J., MIDTBY M., BONAA K. H., SUNDSFJORD J., JOAKIMSEN R. M., JORDE R., 2003. *The associations of age, lifestyle factors and chronic disease with testosterone in men: the Tromsø Study*. *Eur. J. Endocrinol.* 149, 145-152.
- SVARTBERG J., VON MÜHLEN D., SUNDSFJORD J., JORDE R., 2004. *Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromsø study*. *Eur. J. Epidemiol.* 19, 657-663.
- VADAKKADATH MEETHAL S., ATWOOD C.S., 2005. *The role of hypothalamic-pituitary-gonadal hormones in the normal structure and functioning of the brain*. *Cell Mol. Life Sci.* 62, 257-270.
- WALZEM R. L., CHEN S-E., 2014. *Obesity-induced dysfunctions in female reproduction: lessons from birds and mammals*. *Adv. Nutr. Int. Rev. J.* 5, 199-206.
- WANG H., JONES J., TURNER T., HE Q. P., HARDY S., GRIZZLE W. E., WELCH D. R., YATES C., 2012. *Clinical and biological significance of KISS1 expression in prostate cancer*. *Am. J. Pathol.* 180, 1170-1178.
- WATTIGNEY W. A., SRINIVASAN S. R., CHEN W., GREENLUND K. J., BERENSON G. S., 1998. *Secular trend of earlier onset of menarche with increasing obesity in black and white girls: the Bogalusa Heart Study*. *Ethn. Dis.* 9, 181-189.
- WHO, 2014. *World Health Statistics*. http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2014/en/
- WU A. H., WHITEMORE A. S., KOLONEL L. N., JOHN E. M., GALLAGHER, R. P., WEST, D. W., HANKIN J., TEH, C. Z., DREON D. M., PAFFENBARGER R. S., 1995. *Serum androgens and sex hormone-binding globulins in relation to lifestyle factors in older African-American, white, and Asian men in the United States and Canada*. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 4, 735-741.
- WU F. C., TAJAR A., PYE S. R., SILMAN A. J., FINN J. D., O'NEILL T. W., BARTFAI G., CASANUEVA F., FORTI G., GIWERCMAN A., 2008. *Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 2737-2745.
- YAO H. L., YANG Z. L., LI Y. G., LIU G. W., 2007. *In situ hybridization study on the expression of Kiss-1 and KAI-1 metastasis suppressor genes in gastric cancer*. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery* 10, 274-277.
- YOUNG J., BOULIGAND J., FRANCOU B., RAFFIN-SANSON M. L., GAILLEZ S., JEANPIERRE M., GRYNBERG M., KAMENICKY P., CHANSON P., BRILLY-TABARD S., GUIOCHON-MANTEL A., 2010. *A TAC3 and TACR3 defects cause hypothalamic congenital hypogonadotropic hypogonadism in humans*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95, 2287-2295.

KOSMOS Vol. 65, 2, 217–225, 2016

KISSPEPTIN – A MULTIFUNCTIONAL PEPTIDE

KAMIL ZIARNIAK¹, MONIKA DUDEK², JOANNA H. ŚLIWOWSKA²

¹Student's Association of Zootechnicians and Biologists, Faculty of Veterinary Medicine and Animal Sciences, Poznan University of Life Sciences, Wolynska 33, 60-637 Poznan, ²Laboratory of Neurobiology, Institute of Zoology, Poznan University of Life Sciences, Faculty of Veterinary Medicine and Animal Sciences, Wojska Polskiego 71 C, 60-625 Poznan, E-mail: kamilziarniak@gmail.com

Summary

Only a decade ago metastatin was known for its role in preventing metastasis. In 2003 this peptide was rediscovered as a group of peptides (10-54 amino acids in length) called kisspeptin, which are revolutionizing the field of reproductive biology. Kisspeptin plays a crucial role in regulation of puberty and other reproductive functions as well as pathological conditions, such as obesity and diabetes type 1 and 2, where there occur deregulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. As obesity and diabetes spread throughout the globe, the World Health Organization recognized both diseases as the major public health problems. In the United States, the obesity is already a serious health concern for one in three inhabitants. Thus, more attention is being paid to the correlation between increased body weight and impaired reproductive functions. Obesity is now dramatically on the rise and is a major risk factor for a number of chronic diseases, including diabetes. The accumulated so far evidence indicates that in the case of obesity and diabetes kisspeptin exhibits therapeutic effects on regulation of reproductive functions. Presence of kisspeptin peptides also in many other species (fish, amphibians, birds and mammals) allows the use of a variety of animal models. One can therefore expect further widening of the scope of experimental studies, especially since it has been shown recently that kisspeptin does not work alone, but cooperates with neurokinin B and dynorphin.