

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Ein Hormon stellt sich vor: Kisspeptin

Vila G

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2010; 3 (2), 33-34*



Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Ein Hormon stellt sich vor: Kisspeptin

G. Vila

■ Kisspeptin und GPR54: Die Entdeckung

Kiss1 wurde ursprünglich als „Metastasis suppressor gene“ in Melanomzellen entdeckt [1]. KI steht für den Entdeckungsort (Hershey, Pennsylvania, bekannt für die „Hershey-Kiss“-Schokolade) und SS für „Suppressor-Sequenz“. Das Kiss1-Produkt ist Kisspeptin, ein Ligand des GPR54-Rezeptors [2]. Erst spätere Studien zeigten, dass dieser Name recht zutreffend ist: Die Familie der Kisspeptine gehört zu den wichtigsten Stimulatoren der hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Achse. Inaktivierende Mutationen von GPR54 verhindern die normale pubertäre Entwicklung und führen bei Menschen zu hypogonadotropem Hypogonadismus und Infertilität [3]. Einen ähnlichen Phänotyp zeigen auch GPR54-Knockout-Mäuse und Kiss-1-Knockout-Mäuse [4]. Dadurch sind Kisspeptine von zunehmender Bedeutung in der Neuroendokrinologie und Reproduktionsmedizin geworden.

■ Wirkungen von Kisspeptin

Kisspeptin wird hauptsächlich von 2 Neuronenpopulationen sezerniert, die sich im anteroventralen periventriculären Nucleus und im arkuaten Nucleus befinden [5]. In Mäusen bindet Kisspeptin an den GPR54-Rezeptoren der nahe gelegenen GnRH-Neuronen. Hier führt der aktivierte Kisspeptin-Signaltransduktionsweg zu einer Steigerung der GnRH-Produktion. GnRH erhöht die FSH- und LH-Sekretion und aktiviert dadurch die Gonaden (Abb. 1). Die intraventrikuläre wie auch periphere Verabreichung von Kisspeptin aktiviert GnRH-Neurone und erhöht GnRH, LH, FSH, Östradiol und Testosteron. In Mäusen beginnt die Kisspeptin-Synthese erst einige Tage vor Pubertätsanfang. Es wird angenommen, dass die Steigerung der Expression von hypothalamischem Kisspeptin während der Pubertät die Reifung der Reproduktionsachse unterstützt. Einen Hinweis dafür liefern auch Beobachtungen

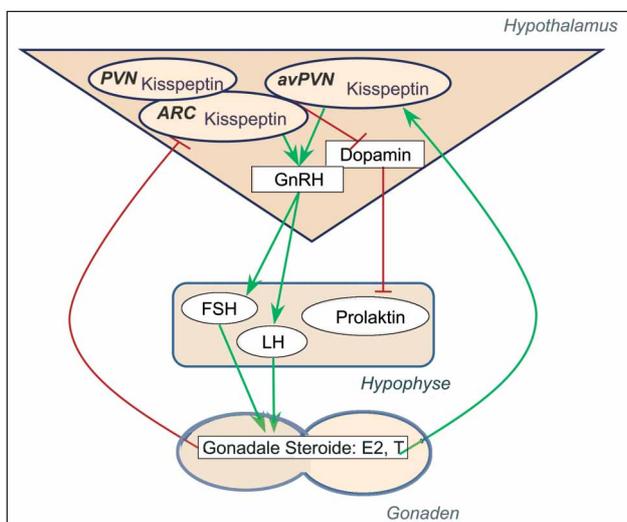


Abbildung 1: Kisspeptin und die hypothalamisch-hypophysär-gonadale Achse. PVN: paraventriculärer Nucleus; ARC: Nucleus arcuatus; avPVN: anteroventraler periventriculärer Nucleus; E2: Estradiol; T: Testosteron.

von frühzeitiger Pubertät bei Patienten mit aktivierenden Mutationen in GPR54 [5].

Daten über Cross-Talks zwischen Kisspeptin und Leptin, POMC- und NPY-Neuronen weisen auf eine Rolle in der koordinierten Steuerung der reproduktiven und metabolischen Achse hin [6]. Kisspeptin wird auch außerhalb des Hypothalamus exprimiert, z. B. in Pankreas, Nebennierenrinden, Gonaden, Aorta, Koronararterien, etc. Zahlreiche Studien zeigen die lokale Expression und Wirkungen von Kisspeptin in verschiedenen Organen bzw. Zellkulturen in vitro [5]. Einige Studien weisen auf direkte Effekte von Kisspeptin auf Hypophysenvorderlappen-Zellen hin, die Daten wurden aber von anderen Gruppen nicht bestätigt. Eine neuere Studie zeigte, dass Kisspeptin durch Hemmung der dopaminergen Neurone die Prolaktinsekretion erhöht (Abb. 1) [7]. Eine Zusammenfassung der Kisspeptin-Effekte ist in Tabelle 1 dargestellt.

■ Zirkadiane, saisonale und stressabhängige Regulierung

Die Produktion von Kisspeptin wird zirkadian und saisonabhängig reguliert und scheint eine Rolle bei der koordinierten saisonalen Reproduktion in einer Vielzahl von Tieren zu spielen [5]. Die wichtigsten Modulatoren von Kisspeptin sind in Tabelle 2 dargestellt. Interessanterweise wird die Expression

Tabelle 1: Wirkungen von Kisspeptin

Hypothalamus/Hypophyse	Andere Organe
Stimuliert die GnRH-Sekretion, erhöht dadurch die LH-, FSH-, Östradiol- und Testosteron-Spiegel	<u>Pankreatische Inseln:</u> Stimuliert die Insulinsekretion
Reduziert die POMC-Genexpression im Hypothalamus	<u>Nebennierenrinde:</u> Steigert die Aldosteronproduktion
Erhöht die NPY-Genexpression im Hypothalamus	<u>Ovarien/Uterus:</u> Verhindert die tubare Implantation des Trophoblasten bzw. ektopen Schwangerschaften
Steigert die Prolaktinsekretion	<u>Gefäße:</u> Wirkt vasokonstriktorisch
Hemmt die volumenbedingte Natriuresis und Diurese	<u>Brustkrebszellen:</u> Hemmt die TNF- α -induzierte Zellinvasion

Tabelle 2: Regulierung der Kisspeptin-Produktion

Stimulatoren	Inhibitoren
Leptin	Mangelernährung
Melanokortine	Hypoglykämie
IGF1	Psychologische Stressoren
Schwangerschaft	Lipopolysaccharide/entzündliche Prozesse
	Ghrelin, CRH, Kortikosteron
	Endokrine Disruptoren
	Laktation

Östradiol und Testosteron erhöhen die Sekretion von Kisspeptin im anteroventralen periventriculären Nucleus und hemmen die Produktion im Nucleus arcuatus.

von Kisspeptin durch unterschiedliche Stresssituationen (psychologische, metabolische und immunologische Stressoren), sowie durch Stresshormone wie CRH und Kortikosteron unterdrückt. Somit könnte Kisspeptin eine Rolle in der Pathogenese der stressinduzierten LH-Suppression und der hypothalamischen Amenorrhö spielen [8].

■ Therapeutisches Potenzial

In einer prospektiven randomisierten Studie bei Frauen mit hypothalamischer Amenorrhö führte die subkutane Verabreichung von Kisspeptin zu einer raschen Steigerung der LH- und FSH-Serumspiegel, die Wirkung lässt allerdings nach wiederholten Gaben nach [9].

■ Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend steigert Kisspeptin die GnRH-Sekretion und stellt somit ein ideales Target für die therapeutische Modulation der hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Achse dar.

Literatur:

1. Lee JH, Miele ME, Hicks DJ, Phillips KK, Trent JM, Weissman BE, Welch DR. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1731–7.
2. Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, Matsumoto H, Hori A, Kanehashi K, Terao 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. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature* 2001; 411: 613–7.
3. de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 10972–6.
4. Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno Jr JS, Shagoury JK, Bo-Abbas Y, Kuohung W, Schwinof KM, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, Kaiser UB, Slaugenhaupt SA, Gusella JF, O'rahilly S, Carlton MB, Crowley WF Jr, Aparicio SA, Colledge WH. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003; 349: 1614–27.
5. Oakley AE, Clifton DK, Steiner RA. Kiss-peptin signaling in the brain. *Endocr Rev* 2009; 30: 713–43.
6. Backholer K, Smith JT, Rao A, Pereira A, Iqbal J, Ogawa S, Li Q, Clarke IJ. Kisspeptin cells in the ewe brain respond to leptin and communicate with neuropeptide y and proopiomelanocortin cells. *Endocrinology* 2010; 151: 2233–43.
7. Szawka RE, Ribeiro AB, Leite CM, Helena CV, Franci CR, Anderson GM, Hoffman GE, Anselmo-Franci JA. Kisspeptin regulates prolactin release through hypothalamic dopaminergic neurons. *Endocrinology* [Epub ahead of print].
8. Kinsey-Jones JS, Li XF, Knox AM, Wilkinson ES, Zhu XL, Chaudhary AA, Milligan SR, Lightman SL, O'Byrne KT. Down-regulation of hypothalamic kisspeptin and its receptor, Kiss1r, mRNA expression is associated with stress-induced suppression of luteinizing hormone secretion in the female rat. *J Neuroendocrinol* 2009; 21: 20–9.
9. Jayasena CN, Nijher GM, Chaudhri OB, Murphy KG, Ranger A, Lim A, Patel D, Mehta A, Todd C, Ramachandran R, Salem V, Stamp GW, Donaldson M, Ghatei MA, Bloom SR, Dhillon WS. Subcutaneous injection of kisspeptin-54 acutely stimulates gonadotropin secretion in women with hypothalamic amenorrhoea, but chronic administration causes tachyphylaxis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4315–23.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Greisa Vila

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel

Universitätsklinik für Innere Medizin III

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: greisa.vila@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)