

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: Prolactin-releasing Peptide (PrRP)

Maier C

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2009; 2 (4), 26-27



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: Prolactin-releasing Peptide (PrRP)

C. Maier

■ Der Anfang: GPR10 und sein endogener Ligand

In der großen Familie der GPCRs, der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren mit 7 transmembranären Domänen, mit Hunderten von Mitgliedern, von denen ca. 90 % im Hirn exprimiert sind, gibt es immer noch eine Reihe von so genannten „Orphan“-Rezeptoren, von denen man den (endogenen) Liganden bzw. die Funktion nicht kennt. Ein solcher Rezeptor war GPR10, ein Rezeptor, der 1995 aus dem Ratten-Hypothalamus auf der Suche nach möglichen Ansatzpunkten für die Behandlung von Adipositas kloniert wurde.

1998 wurde in einer Publikation nicht nur das humane Analog dieses Rezeptors, genannt hGR3, präsentiert, sondern gleichzeitig auch der endogene Ligand: Prolactin-releasing Peptide, kurz PrRP. In dieser Arbeit konnte *in vitro* gezeigt werden, dass der hGR3-Rezeptor im Hypophysenvorderlappen hoch-exprimiert ist und dass die Bindung dieses 31 Aminosäuren-Peptids an den Rezeptor in Zellkultur zu einer Anregung des Arachidonsäuremetabolismus und in weiterer Folge zur Stimulierung der Ausschüttung von Prolaktin führt.

Das Peptid trägt eine karboxyterminale Arg-Phe-NH₂-Sequenz und gehört daher zur Familie der RF-Amide, einer Familie von Neuropeptiden, die unter anderem in Appetitregulation und Reproduktion involviert sind.

■ Relativierende Erkenntnisse

Obwohl die *In-vitro*-Daten eine hohe physiologische Relevanz von PrRP nahelegten und dieselbe Arbeitsgruppe auch nach intravenöser Gabe in Ratten – zumindest in pharmakologischer Dosierung – Effekte auf die Prolaktinausschüttung zeigte, konnte eine physiologische Rolle des Peptids in der Regulation der Prolaktinausschüttung zumindest bei höheren Vertebraten nicht bestätigt werden. Insbesondere konnten andere Arbeitsgruppen die hypophysäre Wirkung nicht bestätigen. Eher wahrscheinlich ist, dass diese Funktion als Möglichkeit angelegt ist, weil sie evolutionär einmal bedeutsam war. Bei mehreren Fisch- und Amphibienspezies konnte gezeigt werden, dass PrRP *in vivo* die Prolaktinausschüttung kontrolliert, und dass diese Regulation an der Anpassung an die verschiedenen aquatischen Lebensräume beteiligt ist.

Es könnte also nach der (vollständigen) Umstellung auf das Landleben PrRP quasi „frei“ geworden sein für neue Funktionen. Tatsächlich legt das Expressionsmuster zahlreiche andere mögliche Wirkungen von PrRP nahe: Neben der hypothalamischen Expression – v. a. im dorsalen medialen Hypothalamus – sind auch im Hirnstamm (Nucleus tractus solitarii

und ventrolaterale Medulla) vermehrt PrRP-positive Neuronen zu finden.

Und tatsächlich beeinflusst PrRP auf hypothalamischer Ebene die Ausschüttung mehrerer Hypophysenhormone, v. a. von ACTH und Oxytocin.

■ PrRP in Stress und kardiovaskulärer Regulation

Es konnte gezeigt werden, dass PrRP auf hypothalamischer Ebene die Corticotropin-Releasing Hormone- (CRH-) Transkription reguliert, und dass nach intraventrikulärer Gabe die ACTH und Glukokortikoid-Levels im Blut ansteigen. In zahlreichen Stresssituationen konnte ein Akkumulation von Fos (einem frühen Genprodukt) in den PrRP-Neuronen nachgewiesen werden.

In GPR10-Rezeptor-Knockout-Mäusen ist außerdem die stress-induzierte Analgesie verstärkt; passend dazu sind die Tiere empfindlicher auf den analgetischen Effekt von Morphinen und zeigen reduzierte Toleranzentwicklung. PrRP scheint also auch ein potenter Gegenspieler des endogenen Opioid-Systems zu sein.

Nach zentraler Gabe von PrRP kommt es zu einem Anstieg des Blutdrucks und dieser Effekt könnte auch beim Menschen physiologische Relevanz haben, da bestimmte Polymorphismen des GPR10-Rezeptors mit vermindertem systolischen und diastolischen Blutdruck einhergehen. Der Effekt wird zentral über CRH mediiert, aber auch ein direkter Effekt auf die kardiale Kontraktilität konnte gezeigt werden.

■ PrRP und Appetitregulation

Bereits relativ früh wurde entdeckt, dass PrRP auch ein zentral wirksamer Sättigungsfaktor ist; intrazerebrale Applikation vermindert normale nächtliche und Nahrungskarenz-induzierte Futtermittelaufnahme, und führt zu verminderter Gewichtszunahme. In Zuständen negativer Energiebilanz – Fasten und Säugen – war PrRP-mRNA downreguliert, ebenso bei adipösen Zucker-Ratten (die einen Defekt im Leptinrezeptor tragen). GPR10-Rezeptor-Knockout-Mäuse nehmen im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen mehr an Gewicht und Fettmasse zu; die Gewichtszunahme erklärt sich durch vermehrte Futtermittelaufnahme (dies besonders unter fettreicher Diät), nicht aber durch verminderten Energieverbrauch. Bezüglich des Mechanismus konnte gezeigt werden, dass PrRP über den GPR10-Rezeptor auf Hirnstammebene im Nucleus tractus solitarii die zentralen Effekte des Darmhormons Cholecystokinin vermittelt.

■ Ausblick

Die pleiotrope Wirkung von PrRP und insbesondere die Involvierung in die Appetitregulation machen PrRP zu einem spannenden Neuropeptid. Allerdings ist die physiologische Relevanz beim Menschen bis dato einigermaßen unklar. Fast alle bisherigen Daten über PrRP stammen von Ratten bzw. Mäusen. PrRP wirkt wahrscheinlich nicht als zirkulierendes Hormon (hat daher nur sehr niedrige Plasmakonzentrationen), was die weitere Untersuchung am Menschen noch zusätzlich erschwert. Trotzdem könnte sich das evolutionär hochkonservierte Peptid noch als relevanter neuer Mitspieler der Appetitregulation auch beim Menschen entpuppen.

Weiterführende Literatur:

Bhattacharya S, Luan J, Challis B, Schmitz C, Clarkson P, Franks PW, Middelberg R, Keogh J, Farooqi IS, Montague C, Brennan J, Wareham NJ, O'Rahilly S. Association of polymorphisms in GPR10, the gene encoding the prolactin-releasing peptide receptor with blood pressure, but not obesity, in a U.K. Caucasian population. *Diabetes* 2003; 52: 1296–9.

Bechtold DA, Luckman SM. Prolactin-releasing peptide mediates cholecystokinin-in-

duced satiety in mice. *Endocrinology* 2006; 147: 4723–9.

Hinuma S, Habata Y, Fujii R, Kawamata Y, Hosoya M, Fukusumi S, Kitada C, Masuo Y, Asano T, Matsumoto H, Sekiguchi M, Kurokawa T, Nishimura O, Onda H, Fujino M. A prolactin-releasing peptide in the brain. *Nature* 1998; 393: 272–6. Erratum in: *Nature* 1998; 394: 302.

Jarry H, Heuer H, Schomburg L, Bauer K. Prolactin-releasing peptides do not stimu-

late prolactin release in vivo. *Neuroendocrinology* 2000; 71: 262–7.

Kónyi A, Skoumal R, Kubin AM, Füredi G, Perjés A, Farkasfalvi K, Sárszegi Z, Horkay F, Horváth IG, Tóth M, Ruskoaho H, Szokodi I. Prolactin-releasing peptide regulates cardiac contractility. *Regul Pept* 2009 [Epub ahead of print].

Laurent P, Becker JA, Valverde O, Ledent C, de Kerchove d'Exaerde A, Schiffmann SN, Maldonado R, Vassart G, Parmentier M. The prolactin-releasing peptide antagonizes the opioid system through its receptor GPR10. *Nat Neurosci* 2005; 8: 1735–41.

Lawrence CB, Celsi F, Brennan J, Luckman SM. Alternative role for prolactin-releasing peptide in the regulation of food intake. *Nat Neurosci* 2000; 3: 645–6.

Maruyama M, Matsumoto H, Fujiwara K, Noguchi J, Kitada C, Fujino M, Inoue K. Prolactin-releasing peptide as a novel stress mediator in the central nervous system. *Endocrinology* 2001; 142: 2032–8.

Morales T, Hinuma S, Sawchenko PE. Prolactin-releasing peptide is expressed in afferents to the endocrine hypothalamus, but not in neurosecretory neurones. *J Neuroendocrinol* 2000; 12: 131–40.

Roland BL, Sutton SW, Wilson SJ, Luo L, Pyati J, Huvar R, Erlander MG, Lovenberg TW. Anatomical distribution of prolactin-releasing peptide and its receptor suggests additional functions in the central nervous system and periphery. *Endocrinology* 1999; 140: 5736–45.

Samson WK, Resch ZT, Murphy TC. A novel action of the newly described prolactin-releasing peptides: cardiovascular regulation. *Brain Res* 2000; 858: 19–25.

Takayanagi Y, Matsumoto H, Nakata M, Mera T, Fukusumi S, Hinuma S, Ueta Y, Yada T, Leng G, Onaka T. Endogenous prolactin-releasing peptide regulates food intake in rodents. *J Clin Invest* 2008; 118: 4014–24. Erratum in: *J Clin Invest* 2009; 119: 422.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Christina Maier

*Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel
Universitätsklinik für Innere Medizin III*

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien

Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: christina.maier@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](#)