

Vliv neuronů produkujících kisspeptin, neurokinin a dynorfin na lidskou reprodukci

Effect of kisspeptin, neurokinin, and dynorphin neurons on regulation of reproduction

J. Racková^{1,2}

¹Gynovum s.r.o., Mochov

²Gynem s.r.o., Praha

Souhrn: Pulzilita gonadotropin-releasing hormonu je pod vlivem hypothalamických neuropeptidů, zejména neuronů exprimujících kisspeptin, neurokinin B a dynorfin. Tyto hypothalamické buňky se nazývají KNDy neurony. Integrací hormonálních a environmentálních podnětů v mozku modulují účinky na uvolňování neuropeptidů a řídí frekvenci i amplitudu pulzů. Vztah mezi KNDy neurony a gonadálními hormony je zásadní pro iniciaci puberty, regulaci menstruačního cyklu a reprodukce. Steroidní hormony mají zpětnovazebný účinek na modulaci aktivity KNDy neuronů, jelikož jejich membrána i buněčné jádro exprimují receptory pro estradiol, progesteron i testosteron. Poslední výzkumy naznačují úzký vztah k patofyziologii neplodnosti, patologií těhotenství, poruch menstruačního cyklu, syndromu polycystických ovarií, endometriózy a vazomotorických symptomů v perimenopauze.

Klíčová slova: kisspeptin – neurokinin – dynorfin – menstruační cyklus – reprodukce – menopauza – syndrom polycystických ovarií – endometrióza

Summary: Gonadotropin-releasing hormone pulsatility is under the influence of hypothalamic neuropeptides, especially neurons expressing kisspeptin, neurokinin B, and dynorphin. These hypothalamic cells are called KNDy neurons. By integrating hormonal and environmental stimuli in the brain, they modulate the effects on neuropeptide release and control the frequency and amplitude of pulses. The relationship between KNDy neurons and gonadal hormones is essential for the initiation of puberty, regulation of the menstrual cycle, and reproduction. Steroid hormones have a feedback effect on the modulation of the activity of KNDy neurons, as their membrane and cell nucleus express receptors for estradiol, progesterone, and testosterone. Recent research suggests a close relationship with the pathophysiology of infertility, pathological pregnancy, menstrual cycle disorders, polycystic ovary syndrome, endometriosis, and vasomotor symptoms in perimenopause.

Key words: kisspeptin – neurokinin – dynorphin – menstrual cycle – reproduction – menopause – polycystic ovary syndrome – endometriosis

Úvod

Dekapeptid gonadotropin-releasing hormonu (GnRH) je v centrální nervové soustavě (CNS) obratlovců přítomen přibližně 400 milionů let, jelikož evolučně je reprodukce nutná pro přežití druhů. GnRH neurony lze v embryonálním vývoji lidského plodu detekovat od 6. týdne těhotenství, tyto buňky dále migrují z olfaktorického bulbu k hypothalamu [1]. V lidském mozku lze identifikovat přibližně 1 500 GnRH neuronů, které podléhají stimulaci aferentních glutamatergických buněk, gama-amino

máselné kyseliny (GABA), anti-Mülleriánského hormonu (AMH), norepinefrinu, dopaminu, adipokinu a leptinu. GnRH neurony ale neexprimují estrogenní receptor alfa (ER- α), který je nezbytný pro kontrolu sekrece gonadotropinu zprostředkované pohlavními steroidy [2]. Neuronální síť exprimující kisspeptin (Kiss), neurokinin B (NKB), dynorfin (Dyn) hraje klíčovou roli v regulaci pulzility GnRH integrací endokrinních, environmentálních signálů i živin. Tím ovlivňuje downstream regulaci hypothalamus-hypofýza(pituitary)-ovaria (HPO). Osa HPO

anatomicky zahrnuje hypothalamus, zejména nucleus arcuatus, rostrální periventriculární oblast třetí komory a area preoptica, kde se nacházejí KNDy neuronální síť komunikující s neurony GnRH.

V předním laloku hypofýzy jsou stimulací GnRH vylučovány luteinizační hormon (LH) a folikuly stimulující hormon (FSH). **Ovariální buňky** reagující na FSH a LH jsou zodpovědné za produkci pohlavních steroidů, zejména estradiolu (E2), progesteronu (PR) a testosteronu (T), inhibinu B a glykoproteinu AMH. Mají zpětnovazebný účinek na

hypothalamus a hypofýzu. Během folikulární fáze se hladina E2 postupně zvyšuje, negativní zpětná vazba se mění na pozitivní, s narůstající hladinou GnRH dojde k elevaci LH spouštějící ovulaci. Výzkumy prokázaly, že nukleární izoforma ER- α na KNDy neuronech v rostrální periventriculární oblasti třetí komory je zodpovědná za pozitivní zpětnovazebné působení GnRH/LH up-regulací genu pro kisspeptin (Kiss1) [3]. Po ovulaci produkuje corpus luteum PR, který inhibuje sekreci GnRH a FSH. Negativní zpětná vazba zprostředkována působením Dyn zajišťuje, že se ideálně během cyklu uvolní pouze jeden folikul. Po vytvoření corpus luteum se postupně zvyšuje koncentrace PR, frekvence LH pulzů se zpomaluje, až klesnou na základní hladiny [4].

Neuropeptidy produkované KNDy neurony

Kisspeptin

V roce 1996 byl objeven metastázy-supresorový gen maligního melanomu. Gen *KISS1* chromozomu 1q32 byl nazván metastatin, později přejmenovaný na kisspeptin (Kiss). Počátkem milénia se osud Kiss obrátil a jeho cesta se z biologie rakoviny přesunula na výzkum vlivu na reprodukci. Neurony GnRH exprimují mRNA *KISS1* receptor (*KISS1R*), což dokazuje zapojení Kiss do sekrece GnRH. Hladiny mRNA *KISS1* v hypothalamu se dramaticky zvyšují v pubertě. Je pravděpodobné, že kisspeptinová signalizace zprostředkovává neuroendokrinní děje spouštějící nástup puberty [5].

Jedná se o komplexní biologický proces řízený tisíci geny, zahrnuje maturaci nadledvin, vývoj sexuálních znaků a zrychlený růst. V pubertálním období dochází k vývoji axonů KNDy neuronů ke GnRH neuronům. Zvyšuje se amplituda a frekvence pulzace, s nárůstem LH a E2 dochází k menstruačnímu krvácení. Zásadní roli ale hrají také hormony jako leptin, adipokin, ghrelin a inzulin. Leptin moduluje energetické rezervy a jeho koncentrace v séru kolísají během menstruačního cyklu. Nejvyšší koncentrace

leptinu se shodují s dobou ovulace [6]. Genetické mutace inaktivující *KISS1R* byly spojeny se sníženou plodností, a naopak funkčně aktivující mutace *KISS1R* jsou spojeny s předčasnou pubertou [7].

Významná exprese Kiss byla prokázána v limbických a paralimbických oblastech mozku, jako je mediální amygdala, cingulát, globus pallidus, hippocampus, putamen a thalamus, klíčové oblasti neurobiologické kontroly sexuálního a emočního chování [8].

Kromě reprodukční a centrální exprese byl Kiss prokázán v periferních tkáních, ovariích, děloze, placentě, pankreatu, endoteliálních buňkách různých cévních řečišť, koronárních arteriích, aortě a pupeční žíle, má vliv na imunitní systém. Dále se uplatňuje v tubulárních buňkách ledvin, sběrných kanálcích a buňkách vaskulárního hladkého svalstva, stejně jako v kostní, tukové a jaterní tkáni [9].

Dynorphin

Dyn působí jako negativní regulátor uvolňování GnRH. Během luteální fáze zvýšené hladiny E2 a PR zvyšují expresi Dyn v neuronech KNDy, což inhibuje uvolňování GnRH prostřednictvím kappa-opioidních receptorů na neuronech GnRH. Tak se snižuje frekvence pulzů GnRH, a zabraňuje tím předčasnou ovulaci [10].

Neurokinin B

Neurokinin B (NKB) produkovaný v neuronech KNDy interaguje s receptory neurokininu (NK3R) a usnadňuje uvolňování GnRH. NKB hraje komplexní roli v pulzatilitě GnRH. Synergické působení Kiss a NKB zvyšuje amplitudu a frekvenci pulzů GnRH, zatímco Dyn tuto aktivitu tlumí a vytváří dynamickou zpětnovazební smyčku [11]. Aferentním signálním systémem, jemuž se v poslední době dostalo velké pozornosti v centrální kontrole reprodukce, je systém složený z tachykininového NKB a jeho vysokoafinitního receptoru neurokininu-3 (NK3R). Genetická analýza odhalila, že pacienti

s inaktivujícími mutacemi v genu kódujícím NKB nebo jeho receptor NK3R vykazovali hypogonadotropní hypogonadismus a neplodnost. Od té doby rostoucí počet studií prokázal úzkou souvislost mezi signalizací NKB/NK3R a sekrecí GnRH/LH (obr. 1) [12].

Klinický význam

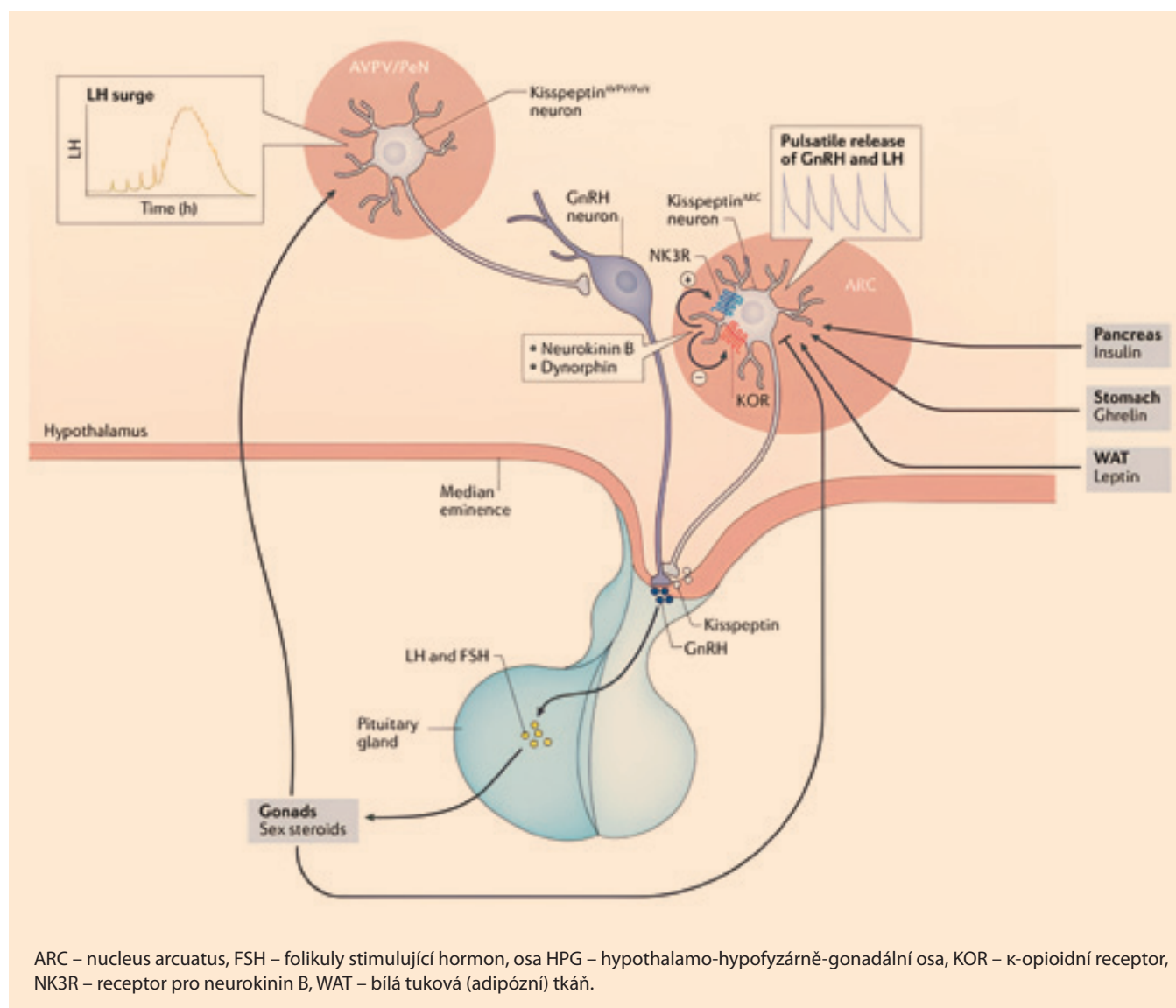
Kisspeptiny jsou rodinou několika peptidů kódovaných genem *KISS1*. Exogenní podávání kisspeptinu-54 (KP54) silně stimuluje sekreci gonadotropinu u zdravých jedinců. Laboratorně a *in vivo* se zkoumají Kiss dráhy s cílem vylepšit terapii reprodukčních poruch u lidí. Jediný subkutánní bolus KP54 indukuje vzestup LH u žen podstupujících *in vitro* fertilizaci bez zvýšení rizika ovariálního hyperstimulačního syndromu. Ve výzkumu se zkoušelo podávání KP54 u žen s funkční hypothalamickou amenoreou. Nevýhoda je ale tachyfyaxe s následnou nedostatečnou stimulací HPO osy. Výzkum se proto nyní zaměřuje na agonisty *KISS1R* s delší dobou působení [13].

Kisspeptin v těhotenství

Kiss hraje klíčovou roli při implantaci, podporuje nidaci prostřednictvím interakce s buněčnými adhezními molekulami a stimuluje decidualizaci stromatu zvýšením regulace leukemického inhibičního faktoru (LIF). Dále tlumí nadměrnou migraci a invazi trofoblastu prostřednictvím inhibice matrixových metaloproteináz (MMP) 2 a 9. Kiss ovlivňuje angiogenezi a modelování spirálních arterií. Při implantaci pomáhá modulovat mateřskou imunitní odpověď k zamezení rejekce plodu. Placenta je považována za hlavní zdroj Kiss během těhotenství a gen *KISS1* je exprimován v syncytiotrofoblastech. Hladiny Kiss se během gestace postupně zvyšují, po porodu opět strmě klesají [14].

Kisspeptin u patologického těhotenství

U žen se spontánním potratem jsou hladiny Kiss výrazně sníženy (o 60–80 %) s



Obr. 1. Osa HPG se dvěma hlavními populacemi kisspeptinových neuronů [6].

Arkuátní kisspeptinový (kisspeptinARC) neuron spolu s neurokininem B a dynorfinem se podílí na tonickém (pulzatilním) uvolňování kisspeptinu (kladné a záporné symboly označují vliv na uvolňování kisspeptinu), a tím i gonadotropin-releasing hormonu (GnRH). Naproti tomu neurony kisspeptinu v anteroventrálním periventrulárním/periventrulárním jádru (kisspeptinAVPV/PeN) řídí náhlý vzestup luteinizačního hormonu (LH) a v mužském mozku jsou téměř nepřítomné. Hlavní periferní metabolické faktory (leptin, inzulin a ghrelin) působí na úrovni mozku a regulují výdej kisspeptinu.

Fig. 1. The HPG axis with the two main populations of kisspeptin neurons [6].

Arcuate kisspeptin (kisspeptinARC) neuron together with neurokinin B and dynorphin are involved in the tonic (pulsatile) release of kisspeptin (positive and negative symbols indicate the effect on kisspeptin release) and, therefore, gonadotropin-releasing hormone (GnRH). By contrast, anteroventral periventricular/periventricular nucleus kisspeptin (kisspeptinAVPV/PeN) neurons are involved in the control of the luteinizing hormone (LH) surge and are almost absent in the male brain. Major peripheral metabolic factors are depicted (leptin, insulin and ghrelin) acting at the level of the brain to regulate kisspeptin output.

ve srovnání se zdravým těhotenstvím. Expres KISS1 je snížena v placentách žen s recidivujícím spontánním potratem oproti těm, které podstoupily dobrovolné ukončení těhotenství [15].

Mimoděložní těhotenství (EP) postihuje přibližně 2 % těhotenství. V rozvojových zemích zůstává nejčastější příčinou mateřské mortality v I. trimestru těhotenství, kdy způsobuje až 10 % všech mateřských úmrtí, a 6–16 %

hemoragií v I. trimestru je v důsledku EP. Diagnostika se v současné době opírá o měření hladin hCG v kombinaci se symptomy a ultrazukovým nálezem [16]. Definitivní diagnóza je pouze operační s histologickým potvrzením,

což způsobuje problém zejména u těhotenství neznámé lokalizace (PUL – pregnancy of unknown location). Zatím neexistuje specifický biomarker EP nebo PUL, nesprávná diagnóza může vést k ukončení zdravého těhotenství. V souladu s tím byly zkoumány různé biomarkery ve snaze zvýšit diagnostickou přesnost EP.

Cirkulující Kiss je patrně slibným biomarkerem pro časnou ztrátu těhotenství a je zapotřebí dalšího výzkumu k posouzení jeho potenciálu u dalších těhotenských komplikací [17].

Kisspeptin jako další klíč k patofyziologii endometriózy

Endometrióza je komplexní onemocnění s dysregulací imunologických, hormonálních, angiogenních, neuronálních a genetických faktorů. Výrazné změny se odehrávají na lokální buněčné úrovni ektopické endometriální tkáně, ale zahrnují i systémovou odpověď. Evoluční biologové popsali nižší hladiny T, vyšší hladiny E2 a narušení funkce HPO osy. To může u některých pacientek způsobovat nižší index tělesné hmotnosti (BMI), nižší poměr pasů a boků, menší anogenitální vzdálenost a snížení objemu svalové hmoty [18]. Předpokládá se, že dysregulace Kiss by mohla přispívat k patogenezi endometriózy. Na malém souboru pacientek byla prokázána odlišná periferní hladina Kiss a exprese KISS-1R v eutopickém a ektopickém endometriu, což by mohlo mít vliv centrálně na hladiny GnRH. V děloze inhibuje Kiss invazi trofoblastu, snižuje expresi matrixových metaloproteináz (MMP) a vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) [19]. Kiss ovlivňuje lokální aktivitu monocytů a neutrofilů. Matrixové metaloproteinázy mohou degradovat extracelulární matrix a u pacientek s endometriózou bývá změněná exprese MMP-9, její vyšší hladiny v séru také korelují se závažností invaze onemocnění [20]. MMP-9 je převážně syntetizována makrofágy a neutrofily, které taktéž bývají ve zvýšeném množství

v peritoneální tekutině pacientek s endometriózou.

Syndrom polycystických ovarií (PCOS – polycystic ovary syndrome)

U žen s PCOS a anovulací byl zkoumán vztah mezi hladinami Kiss a gonadotropinů. Studie prokázaly vyšší hladiny kisspeptinu a LH v séru pacientek [21]. Díky tomu se objevila potenciální terapie zaměřená na neuroendokrinní dysfunkci. Podávání antagonistů receptoru neurokininu 3 výrazně snížilo koncentraci pulzů GnRH i LH v séru a následně snížení T [22].

Terapie vazomotorických symptomů v klimakteriu

Regulace tepla v těle je řízena naším „termostatem“ v hypothalamu, který reaguje na aferentní nervové signály a humorální látky. Ekrinní potní žlázy jsou inervovány sympatickými vlákny s acetylcholinem jako přenašečem. Termoregulační vazodilatace je regulována sníženou stimulací adrenergických receptorů. U žen v postmenopauze dochází poklesem E2 k hypertrofii KNDy neuronů a ke zvýšené expresi některých genů. Antagoisté NK3R působí supresi zvýšené pulzatility GnRH, snižují poměr LH/FSH, ale nesnižují významně hladinu FSH [23]. Fezolinetant je prvním antagonistou NK3R, který byl schválen Evropskou lékovou agenturou, a je k dispozici pro klinické použití u žen s vazomotorickým syndromem, převážně u těch, které si hormonální terapii nepřejí nebo je kontraindikována. U pacientek je potřeba monitorovat jaterní funkce. Dalším schváleným dvojitým antagonistou neurokininového receptoru je Elinzanetant.

Závěr

Pohlavní steroidy, neurosteroidy a neuropeptidy fungují velmi úzce v řízení homeostázy a reprodukce. Tato regulace zahrnuje také emoční centra, centra pro pocity hladu a sytosti i periferní tkáň. Kisspeptinový systém hraje roli v mnoha

fyziologických procesech, jako je anti-metastatický efekt, nástup puberty, reprodukčních mechanismů, těhotenství a menopauzální tranzice.

Vývoj agonistů a antagonistů receptorů pro Kiss, NKB a Dyn v CNS jsou slibným terapeutickým cílem u žen s poruchami reprodukce, PCOS, endometriózou a u symptomů v menopauze. Jejich efekt a bezpečnost je ale nutné ověřit v klinických studiích.

Literatura

1. Kochman K. Evolution of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) structure and its receptor. *J Anim Feed Sci* 2012; 21(1): 3–30. doi: 10.22358/jafs/66031/2012.
2. Herbison AE, Theodosis DT. Localization of oestrogen receptors in preoptic neurons containing neurotensin but not tyrosine hydroxylase, cholecystokinin or luteinizing hormone-releasing hormone in the male and female rat. *Neuroscience* 1992; 50(2): 283–298. doi: 10.1016/0306-4522(92)90423-y.
3. Uenoyama Y, Inoue N, Nakamura S et al. Kisspeptin neurons and Estrogen-Estrogen Receptor α signaling: unraveling the mystery of steroid feedback system regulating mammalian reproduction. *Int J Mol Sci* 2021; 22(17): 9229. doi: 10.3390/ijms22179229.
4. Skinner DC, Evans NP, Delaleu B et al. The negative feedback actions of progesterone on gonadotropin-releasing hormone secretion are transduced by the classical progesterone receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(18): 10978–10983. doi: 10.1073/pnas.95.18.10978.
5. Xie Q, Kang Y, Zhang C et al. The role of Kisspeptin in the control of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and reproduction. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 925206. doi: 10.3389/fendo.2022.925206.
6. Navarro VM. Metabolic regulation of kisspeptin – the link between energy balance and reproduction. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16(8): 407–420. doi: 10.1038/s41574-020-0363-7.
7. Hussain MA, Song WJ, Wolfe A. There is Kisspeptin – and then there is Kisspeptin. *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26(10): 564–572. doi: 10.1016/j.tem.2015.07.008.
8. Mills EG, Dhillo WS, Comninou AN. Kisspeptin and the control of emotions, mood and reproductive behaviour. *J Endocrinol* 2018; 239(1): R1–R12. doi: 10.1530/JOE-18-0269.
9. Gorbunova OL, Shirshev SV. Role of Kisspeptin in regulation of reproductive and immune reactions. *Biochemistry (Mosc)* 2020; 85(8): 839–853. doi: 10.1134/S0006297920080015.
10. Ruohonen ST, Poutanen M, Tena-Sempere M. Role of kisspeptins in the control of

the hypothalamic-pituitary-ovarian axis: old dogmas and new challenges. *Fertil Steril* 2020; 114(3): 465–474. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.06.038.

11. Clarkson J, Han SY, Piet R et al. Definition of the hypothalamic GnRH pulse generator in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114(47): E10216–E10223. doi: 10.1073/pnas.1713897114.

12. Atre I, Mizrahi N, Levavi-Sivan B. Characteristics of Neurokinin-3 receptor and its binding sites by mutational analysis. *Biology (Basel)* 2021; 10(10): 968. doi: 10.3390/biology10100968.

13. Abbara A, Eng PC, Phylactou M et al. Kisspeptin receptor agonist has therapeutic potential for female reproductive disorders. *J Clin Invest* 2020; 130(12): 6739–6753. doi: 10.1172/JCI139681.

14. Hu KL, Chang HM, Zhao HC et al. Potential Roles for the kisspeptin/kisspeptin receptor system in implantation and placentation. *Hum Reprod Update* 2019; 25(3): 326–343. doi: 10.1093/humupd/dmy046.

15. Park DW, Lee SK, Hong SR et al. Expression of Kisspeptin and its receptor GPR54 in the first trimester trophoblast of women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*

2012; 67(2): 132–139. doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01073.x.

16. Racková J, Driák D, Neumannová H et al. Use of methotrexate in the ectopic pregnancy and pregnancy of unknown location. *Ceska Gynekol* 2016; 81(2): 140–146.

17. Tsoutsouki J, Patel B, Comninou AN et al. Kisspeptin in the prediction of pregnancy complications. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 942664. doi: 10.3389/fendo.2022.942664.

18. Dinsdale N, Nepomnaschy P, Crespi B. The evolutionary biology of endometriosis. *Evol Med Public Health* 2021; 9(1): 174–191. doi: 10.1093/emph/eoab008.

19. Gorbunova O, Shirshov S. The effect of kisspeptin on the functional activity of peripheral blood monocytes and neutrophils in the context of physiological pregnancy. *J Reprod Immunol* 2022; 151: 103621. doi: 10.1016/j.jri.2022.103621.

20. Liu H, Wang J, Wang H et al. Correlation between matrix metalloproteinase-9 and endometriosis. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(10): 13399–13404.

21. Akad M, Socolov R, Furnică C et al. Kisspeptin variations in patients with polycystic ovary syndrome – a prospective case control

study. *Medicina (Kaunas)* 2022; 58(6): 776. doi: 10.3390/medicina58060776.

22. Fraser GL, Obermayer-Pietsch B, Laven J et al. Randomized controlled trial of Neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant for treatment of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(9): e3519–e3532. doi: 10.1210/clinem/dgab320.

23. Rance NE. Menopause and the human hypothalamus: evidence for the role of kisspeptin/neurokinin B neurons in the regulation of estrogen negative feedback. *Peptides* 2009; 30(1): 111–122. doi: 10.1016/j.peptides.2008.05.016.

ORCID autorky

J. Racková 0000-0001-7647-4905

Doručeno/Submitted: 3. 6. 2025

Přijato/Accepted: 26. 6. 2025

MUDr. Jana Racková

Gynovum s. r. o.

Na Dolejšku 286

250 87 Mochov

gynovum.rackova@gmail.com

Publikační etika: Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Publication ethics: The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

Konflikt zájmů: Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie/práce nemají žádný konflikt zájmů.

Conflict of interests: The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.