

Neuroendocrinología de la reproducción: *the kisspeptin age*

MANUEL TENA-SEMPERE

Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Universidad de Córdoba. CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III. Córdoba. España.

La reproducción, entendida en su sentido más amplio —esto es, englobando fenómenos madurativos, desde la diferenciación sexual hasta la pubertad, y diversas interacciones hormonales entre distintos tejidos, tales como el hipotálamo, la hipófisis y las gónadas— es una función esencial para la perpetuación de las especies y, como tal, está sometida a la acción reguladora de una amplia serie de factores, tanto centrales como periféricos, seleccionados contra una considerable presión evolutiva. Ello ha propiciado que las estrategias reproductoras y sus mecanismos de regulación varíen, en mayor o menor grado, de unas especies a otras, incluso entre las filogenéticamente próximas. No obstante, algunos elementos (p. ej., la gonadolibarina [GnRH], en sus diversas formas) y fenómenos reguladores (p. ej., el *feedback* negativo y positivo por esteroides sexuales) del eje reproductor presentan un considerable grado de preservación, indicio de su enorme importancia en los fenómenos de maduración y función de este sistema.

Desde inicios de los años setenta estaba bien caracterizado que el decapeptido hipotalámico, GnRH, se encarga del control estimulador de la secreción de gonadotropinas hipofisarias, lutropina (LH) y folitropina (FSH), que a su vez regulan el desarrollo trófico y la función de las gónadas¹. Más aún, numerosos estudios desarrollados en las últimas tres décadas han permitido identificar algunos de los reguladores neuroendocrinos del sistema GnRH/gonadotropinas y avanzar en el conocimiento de los mecanismos subyacentes a procesos clave del eje reproductor, tales como su activación puberal o su regulación por señales procedentes de los testículos y los ovarios. A modo de ejemplo, a inicios de los años noventa se caracterizó el papel esencial de la neurotransmisión mediada por aminoácidos excitatorios como el glutamato en el control de la pubertad,

y se identificó la función del mediador gaseoso, óxido nítrico, y de señales procedentes de células de la glía (como se ha documentado más tarde) en la modulación de las neuronas GnRH^{1,2}. Más recientemente, se ha demostrado el papel clave de la hormona de origen adiposo leptina en el control de la fertilidad y se ha iniciado la caracterización de los efectos y los mecanismos de acción de diversos reguladores metabólicos en el eje reproductor³. Muy probablemente, sin embargo, ninguno de los avances individuales apuntados anteriormente ha tenido un impacto tan considerable en el desarrollo de nuestro conocimiento acerca de las bases fisiológicas de control de la función reproductora como la identificación del papel de las kisspeptinas y su receptor, GPR54.

La irrupción de las kisspeptinas en el ámbito de la reproducción se produjo en fecha aún reciente, a finales de 2003. Hasta ese momento, las kisspeptinas, una familia de péptidos codificados por el gen *Kiss1*, habían sido catalogadas como supresores de la metástasis tumoral, aunque su relevancia funcional en este fenómeno aún es motivo de debate^{4,6}. Sin embargo, dos trabajos independientes demostraron entonces que las mutaciones inactivadoras del gen *GPR54*, ahora catalogado como *Kiss1R*, inducían hipogonadismo hipogonadotrópico que no estaba causalmente relacionado con un defecto primario de la respuesta hipofisaria a GnRH ni con una perturbación de los procesos de migración de las propias neuronas GnRH en etapas tempranas del desarrollo^{7,8}. Por el contrario, parecía que la ausencia de *GPR54* y, por lo tanto, de los efectos biológicos de las kisspeptinas indujera una alteración intrínseca de la capacidad secretora de la neurona GnRH, fenómeno de considerables implicaciones fisiológicas que era imperioso caracterizar.

De hecho, estas observaciones (inicialmente en humanos y ratones genéticamente manipulados) fueron el punto de arranque de una frenética actividad investigadora desarrollada por diversos grupos en todo el mundo, dirigida a elucidar algunos de los aspectos clave de la fisiología de las kisspeptinas como reguladores esenciales de la reproducción. Así, en un breve lapso

Correspondencia: Dr. M. Tena-Sempere.
Correo electrónico: filtesem@uco.es

Manuscrito recibido el 28-10-2008 y aceptado para su publicación el 16-2-2009.

(aproximadamente 5 años), se ha pasado a considerar las kisspeptinas y su receptor elementos clave en los circuitos neuroendocrinos de control del eje gonadotrópico^{4,6}. De hecho, la identificación de las kisspeptinas se cataloga ya como el hallazgo más relevante en el ámbito de la neuroendocrinología de la reproducción desde la caracterización de la GnRH. La relevancia fisiológica y el impacto científico del descubrimiento de las kisspeptinas queda atestiguado por las más de 300 publicaciones generadas en este campo en los últimos 5 años y la reciente celebración de la primera conferencia mundial sobre kisspeptinas, que tuvo lugar en Córdoba (España) en octubre de 2008.

El avance espectacular de nuestro conocimiento acerca de las acciones fisiológicas de las kisspeptinas en el contexto de la reproducción hace imposible una descripción detallada en este editorial. No obstante, sí cabe destacar que las kisspeptinas son los más potentes estimuladores del sistema GnRH/gonadotropinas identificados hasta la fecha, y parece que actúan como transmisores centrales implicados en la mediación de fenómenos clave de este eje neuroendocrino, tales como la diferenciación sexual del cerebro, la pubertad, el control *feedback* positivo y negativo de la secreción de gonadotropinas por estrógenos y andrógenos, la regulación metabólica de la fertilidad y el control de la capacidad reproductora por señales ambientales (tales como el fotoperiodo; especialmente en especies con reproducción estacional, tales como la oveja)^{6,9-12}. Muy probablemente, no tomaremos conciencia completa de la relevancia de estos hallazgos hasta dentro de algunos años, pero ya es evidente que la identificación de las kisspeptinas (y las neuronas que las expresan) va a marcar de forma muy notable el avance del campo de la fisiología de la reproducción en los próximos años. A modo de ejemplo, aportamos a continuación algunos comentarios en relación con su papel en fenómenos tan relevantes como la pubertad y el control *feedback* de la secreción de gonadotropinas.

La posible implicación de las kisspeptinas en el control de la pubertad ya fue apuntada por las primeras observaciones en humanos y roedores con mutaciones inactivadoras de *GPR54*, cuando en éstos se observó ausencia de desarrollo puberal^{7,8}. En los últimos años, sin embargo, las bases fisiológicas de este fenómeno han sido caracterizadas en detalle, lo que ha puesto de manifiesto un sofisticado sistema de regulación que conduce a la activación del eje reproductor a través de una serie de fenómenos complementarios: *a*) aumento de la expresión de kisspeptinas en el hipotálamo; *b*) un incremento en la sensibilidad de las neuronas GnRH a la estimulación por kisspeptinas y en la eficiencia de la señalización por *GPR54*, y *c*) un considerable desarrollo del sistema neuronal kisspeptinérgico, cuyo desarrollo dendrítico y número de sinapsis con neuronas GnRH aumentan considerablemente durante la pubertad¹³⁻¹⁵. Queda por determinar, sin embargo, qué facto-

res ponen en marcha este conjunto orquestado de cambios y cuál es el papel funcional de las kisspeptinas en la pubertad de los mamíferos, ya que es igualmente posible que éstas operen como el desencadenante primario de la pubertad o como un sistema amplificador de la activación del eje GnRH, sin cuya participación no es posible alcanzar un desarrollo puberal normal.

El análisis de la función de las neuronas KiSS1 en la mediación de las acciones *feedback* de los esteroides gonadales en la secreción de gonadotropinas también ha sido objeto de considerable interés. Las primeras observaciones acerca de la supresión de la expresión hipotalámica del gen *Kiss1* por esteroides sexuales indicaban ya en 2004 la posible implicación de este sistema en la transmisión del efecto *feedback* negativo de estrógenos y andrógenos¹³, fenómeno que después se confirmó al demostrarse la capacidad de éstos de inhibir potentemente la expresión de *Kiss1* en el núcleo arcuato^{4,16}. Sin embargo, estudios de localización y funcionales en roedores de laboratorio permitieron poner de manifiesto la existencia de otra población de neuronas kisspeptinérgicas, ubicada en el área anteroventral del núcleo periventricular del hipotálamo, que responde a los esteroides sexuales de forma diametralmente opuesta: los estrógenos estimulan la expresión de *Kiss1* en este núcleo, de forma especialmente marcada en hembras de rata o ratón^{16,17}. Dicha observación condujo a postular que esta población de neuronas *Kiss1* es esencial en el desencadenamiento del pico ovulatorio de gonadotropinas^{4,6}, que a su vez está inducido por el efecto *feedback* positivo de las altas concentraciones de estradiol producidos por los folículos preovulatorios¹. La implicación de las kisspeptinas en este fenómeno, indispensable para la ovulación, ha quedado confirmada por la demostración de la activación de neuronas *Kiss1* en el periodo que precede a la ovulación¹⁷, así como por la incapacidad de generar el pico ovulatorio de gonadotropinas en ausencia de kisspeptinas¹⁸.

A pesar de los avances considerables producidos en esta área y de que indudablemente las bases fundamentales de la acción de las kisspeptinas como reguladores de la reproducción ya han quedado sentadas, este campo de la neuroendocrinología se presenta como muy dinámico, y se está beneficiando de forma muy clara de las aportaciones de nuevos grupos investigación, de procedencias y capacidades metodológicas muy diversas. En este escenario, pueden pronosticarse áreas dentro del campo de la fisiología de las kisspeptinas especialmente atractivas en el futuro inmediato. Así, nuestros conocimientos de los mecanismos moleculares de señalización y desensibilización de *GPR54* aún son claramente insuficientes y desconocemos en gran parte la distribución y el significado funcional de este receptor en diversas áreas del sistema nervioso, distintas de las neuronas GnRH. Por otra parte, la neuroanatomía, especialmente las proyecciones, de las neuronas

kisspeptinérgicas aún está poco caracterizada, y no se conoce en profundidad cuáles son los principales reguladores centrales y periféricos que controlan la expresión hipotalámica de las kisspeptinas en diversos estados fisiológicos. Por otro lado, aparte de su potente efecto estimulador de la secreción de gonadotropinas^{19,20} que las hace posible diana de manipulaciones terapéuticas del eje reproductor, no se han desarrollado aún antagonistas de kisspeptinas ni se han identificado compuestos naturales con potente acción agonista de *GPR54*, que podrían ofrecerse como alternativas al manejo farmacológico del eje reproductor en diversas afecciones, desde trastornos de la pubertad hasta diversas formas de infertilidad y tumores dependientes de hormonas. Sea como fuera, es muy llamativo el alto grado de conservación del sistema Kiss1/*GPR54* en la escala evolutiva, desde humanos hasta peces, lo que habla de nuevo a favor de su papel esencial en los procesos reproductores de muy diversas especies, aspecto éste que indica su posible utilidad futura no sólo en clínica humana, sino igualmente en mejora de la producción animal.

En definitiva, la identificación de las kisspeptinas y su receptor, *GPR54*, como elementos indispensables en el control de la reproducción ha revolucionado nuestro entendimiento de los procesos fisiológicos de control de la pubertad y la fertilidad, y ha revitalizado, más aún si cabe, esta dinámica área de la neuroendocrinología. Considerando el elevado impacto sanitario y social que conllevan las alteraciones del eje reproductor, desde los trastornos de la pubertad hasta diversas formas de infertilidad, es muy previsible que esta edad de oro de las kisspeptinas se prolongue en años venideros y contribuirá a expandir nuestros conocimientos fisiológicos, fisiopatológicos y terapéuticos acerca de la reproducción en diversas especies, incluida la humana.

BIBLIOGRAFÍA

- Herbison AE. Physiology of the gonadotropin-releasing hormone neuronal network. En: Neill JD, editor. The physiology of reproduction. Elsevier; 2006. p. 1415-82.
- Ojeda SR, Lomniczi A, Sandau US. Glial-gonadotrophin hormone (GnRH) neurone interactions in the median eminence and the control of GnRH secretion. *J Neuroendocrinol*. 2008;20:732-42.
- Fernandez-Fernandez R, Martini AC, Navarro VM, et al. Novel signals for the integration of energy balance and reproduction. *Mol Cell Endocrinol*. 2006;254-255:127-32.
- Popa SM, Clifton DK, Steiner RA. The role of kisspeptins and *GPR54* in the neuroendocrine regulation of reproduction. *Annu Rev Physiol*. 2008;70:213-38.
- Tena-Sempere M. *GPR54* and kisspeptin in reproduction. *Hum Reprod Update*. 2006;12:631-9.
- Roa J, Aguilar E, Dieguez C, et al. New frontiers in kisspeptin/*GPR54* physiology as fundamental gatekeepers of reproductive function. *Front Neuroendocrinol*. 2008;29:48-69.
- Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, et al. The *GPR54* gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med*. 2003;349:1614-27.
- De Roux N, Genin E, Carel JC, et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor *GPR54*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:10972-6.
- Castellano JM, Roa J, Luque RM, et al. KiSS-1/kisspeptins and the metabolic control of reproduction: Physiologic roles and putative physiopathological implications. *Peptides*. 2009;30:139-45.
- Revel FG, Ansel L, Klosien P, et al. Kisspeptin: a key link to seasonal breeding. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007;8:57-65.
- Tena-Sempere M. The roles of kisspeptins and G protein-coupled receptor-54 in pubertal development. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18:442-7.
- Kauffman AS, Gottsch ML, Roa J, et al. Sexual differentiation of Kiss1 gene expression in the brain of the rat. *Endocrinology*. 2007;148:1774-83.
- Navarro VM, Castellano JM, Fernandez-Fernandez R, et al. 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*. 2004;145:4565-74.
- Castellano JM, Navarro VM, Fernandez-Fernandez R, et al. Ontogeny and mechanisms of action for the stimulatory effect of kisspeptin on gonadotropin-releasing hormone system of the rat. *Mol Cell Endocrinol*. 2006;257-258:75-83.
- Clarkson J, Herbison AE. Postnatal development of kisspeptin neurons in mouse hypothalamus; sexual dimorphism and projections to gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology*. 2006;147:5817-25.
- Smith JT, Cunningham MJ, Rissman EF, et al. Regulation of Kiss1 gene expression in the brain of the female mouse. *Endocrinology*. 2005;146:3686-92.
- Smith JT, Popa SM, Clifton DK, et al. Kiss1 neurons in the forebrain as central processors for generating the preovulatory luteinizing hormone surge. *J Neurosci*. 2006;26:6687-94.
- Clarkson J, D'Anglemont de Tassigny X, Moreno AS, et al. Kisspeptin-*GPR54* signaling is essential for preovulatory gonadotropin-releasing hormone neuron activation and the luteinizing hormone surge. *J Neurosci*. 2008;28:8691-7.
- Tovar S, Vazquez MJ, Navarro VM, et al. Effects of single or repeated intravenous administration of kisspeptin upon dynamic LH secretion in conscious male rats. *Endocrinology*. 2006;147:2696-704.
- Navarro VM, Castellano JM, Fernandez-Fernandez R, et al. Effects of KiSS-1 peptide, the natural ligand of *GPR54*, on follicle-stimulating hormone secretion in the rat. *Endocrinology*. 2005;146:1689-97.