

## DAS KISSPEPTIN / KiSS1R-SYSTEM

In 1996 isolierte Danny Welch erstmals eine neuartige cDNA aus Tumorzellen, die offenbar dafür sorgte, dass diese nicht metastasierten („Metastin“). Der G-Protein-gekoppelte Rezeptor (GPR54) hierfür, also für das heutige Kisspeptin, wurde erstmals 1999 entdeckt (Ratte), das dazugehörige Protein Kisspeptin erst zwei Jahre später. Das zugrundeliegende Gen ist das KiSS1. Die etwas eigentümliche Namensgebung soll darauf zurückgehen, dass das Labor von Danny Welch in Hershey, einem Ort in Pennsylvania, lag. Dieser Ort wurde von Milton Hershey Anfang des 20. Jahrhunderts für die Arbeiter seiner Schokoladenfabrik gebaut, deren bekanntestes Produkt „Hershey’s Kisses“, eine Süßigkeit in Tropfenform, bis heute ist.

KiSS1 liegt auf Chromosom 1 (1q32) (ein KiSS2 soll bei Säugetieren nicht existieren). Es kodiert zunächst für ein Protein mit 145 AS, aus dem das eigentliche Kisspeptin mit 54 AS hervorgeht. Beschrieben sind weitere bioaktive Teilungsvarianten mit z.B. 10, 13 oder 14 AS (Kisspeptin 10 (KP-10), Kisspeptin 13 (KP-13), Kisspeptin 14 (KP-14)). Ihnen allen gemeinsam ist das C-terminale Dekapeptid, was für die Rezeptorbindung essentiell ist. Der Rezeptor selbst (KiSS1R (Rhodopsin-Familie)) besteht aus 398 AS und ist durch 7 transmembranöse Regionen charakterisiert. Auffällig ist die hohe Anzahl an steroid-ähnlichen Formationen.

Kisspeptin wird v.a. in folgenden hypothalamischen Kernen synthetisiert:

- Nucleus arcuatus (ARC)
- Nucleus periventricularis anteroventralis (AVPV)

Weitere Kisspeptin-synthetisierende Neurone finden sich im Nucleus periventricularis (PE), Nucleus praeopticus anterodorsalis (AP), im Hippocampus und in den Amygdalae.

Außerhalb des ZNS findet sich das Kisspeptin/KiSS1R-System v.a. im Neocortex der Nebennierenrinde, dem Ovar (Granulosa-, Theca- und Lutealzellen), den Leydigzellen, uterinen Epithel- und Stromazellen mit einer deutlichen Zunahme während der Dezidualisation, im Syncytiotrophoblasten bzw. später in der Plazenta.

Für die Steuerung der Reproduktion sind die Neurone im AP des Hypothalamus von zentraler Bedeutung: dort sind GnRH (Gonadoliberein-) haltige Areale in hoher Konzentration nachzuweisen. Kisspeptin ist in der Lage via seinem Rezeptor KiSS1 die Freisetzung von GnRH zu stimulieren.

Die hypophysäre Freisetzung von FSH und auch LH wird wesentlich durch gonadale Steroide mittels Rückkopplung geregelt. Das trifft auch auf Kisspeptin zu. So exprimieren Kisspeptin-Neurone Steroidrezeptoren, wie z.B. Estrogenrezeptoren (ERα, ERβ) und auch den Androgenrezeptor.

Eine Blockade des KiSS1-Rezeptors oder eine Inaktivierung des Genes führt im Tierversuch zu einer Verschiebung des Pubertätseintrittes. Es gilt heute als gesichert, dass eine Aktivierung des Kisspeptin/KiSS1R-Systems zusammen mit einer Zunahme der Kisspeptin-exprimierenden Neurone den Eintritt der Pubertät triggert. Modulatoren der Kisspeptin-Aktivierung sind u.a. das Makorinring-Finger-Protein 3 (MKRN3; aus der Familie der Makorine) sowie das Protein des DLK1-Genes (Delta-like Homolog): ihr Funktionsverlust löst eine zentrale, vorzeitige Pubertät aus (Pubertas precoc; CPP).

Kisspeptin beeinflusst die Prolaktinsynthese und -sekretion. Die entsprechenden Neurone sind normalerweise für eine Senkung der Prolaktinsynthese verantwortlich. Kommt es jedoch zu einer Steigerung der Prolaktinsekretion (z.B. durch ein Adenom), so wird die Kisspeptin-Synthese gehemmt.

Diese Einbettung des Kisspeptin/KiSS1R-Systems in zentralnervöse Regelkreise macht verständlich, dass dem System auch eine Bedeutung im Sexualverhalten bzw. der emotionalen Steuerung beigemessen wird. Es wird sogar vermutet, dass das Kisspeptin/KiSS1R-System auch eine olfaktorische Beeinflussung der hypothalamischen-hypophysären Achse ermöglicht.

Das uterine Kisspeptin/KiSS1r-System ist offenbar für den embryonalen Implantationsprozeß (mit-) verantwortlich. Nach Aktivierung durch Steroide wie Estrogene und Progesteron fördert es die Dezidualisation und die Expression von Zytokinen wie z.B. des LIF (Leukämie-Inhibitionsfaktor) oder des IGF-1. Umgekehrt scheint es aber auch den Invasionsprozeß (v.a. des extravillösen Trophoblasten (EVT)) durch Inhibition verschiedener Matrix-Metalloproteinasen (MMP) und des VEGF-A (vasoendothelialer Wachstumsfaktor A) zu hemmen/regulieren.

Zurück zu „Metastin“ (siehe oben). Die Hemmung der Metastasierung beim malignen Melanom (MM) durch das Kisspeptin/KiSS1R-System war die erste Funktion, die beschrieben wurde und auch zur Entdeckung des Systems führte. Diese Eigenschaft zusammen mit einer Tumorsuppression lässt sich bei vielen Malignomen nachweisen. Beim triple-negativen Mammacarcinom (TNBC) scheint das freilich anders zu sein: hier geht eine Überexpression des Kisspeptin/KiSS1R-System mit einer Tumorpromotion einher, wobei bislang nicht verstanden ist, ob dies Ausdruck einer unmittelbaren Tumorpromotion oder einer zellulären Gegenregulation ist.



W  
W  
W  
.  
d  
g  
g  
e  
f  
.  
d  
e

## WEITERFÜHRENDE LITERATUR

- Abreu AP, Dauber A, Macedo DB et al.: Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3.  
N Engl J Med (2013): 368; 2467-2475
- Brown RS, Herbison AE, Grattan DR:  
Prolactin regulation of kisspeptin neurons in the mouse brain and its role in the lactation-induced suppression of kisspeptin expression.  
J Neuroendocrinol (2014): 26; 898-908
- Cao Y, Li Z, Jiang W, Ling Y et al.:  
Reproductive functions of Kisspeptin/KISS1R systems in the periphery.  
Reprod Biol Endocrinol (2019): 17; Article number:65
- Comninou AN et Dhillon WS:  
Emerging role of kisspeptin in sexual and emotional brain processing.  
Neuroendocrinol (2018): 239; 195-202
- Gomes LG, Cunha-Silva, Crespo RP et al.:  
DLK1 is a novel link between reproduction and metabolism.  
Journal Clin Endocrinol Metab (2019): 104; 2112-2120
- Guzman S, Brackstone M, Wondisford F et al.:  
KISS1/KISS1R and breast cancer; metastasis promoter.  
Sem Reprod Med (2019): 37; 197-206
- Janak PH et Tye KM:  
From circuits to behavior in the amygdala.  
Nature (2015): 3; 284-433
- Pineda R, Plaisier F, Millar RP et al.:  
Amygdala kisspeptin neurons: putative mediators of olfactory control of the gonadotropic axis.  
Neuroendocrinol (2017): 104; 223-238
- Radwick S et Babwah AV:  
Regulation of pregnancy: evidence for major roles by the uterine and placental Kisspeptin/KISS1R signaling systems.  
Sem Reprod Med (2019): 37; 182-190

## AUTOR | KONTAKT

Prof. Dr. Dr. med. habil. Wolfgang Würfel  
Kinderwunsch Centrum München  
Lortzingstraße 26, 81241 München | E-Mail: [verwaltung@ivf-muenchen.de](mailto:verwaltung@ivf-muenchen.de)

## HERAUSGEBER

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie  
und Fortpflanzungsmedizin e.V.  
Präsident: Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel

## GESCHÄFTSSTELLE

Anne Becker | c/o SoftconsuLt  
35041 Marburg | Weißdornweg 17  
E-Mail: [info@dggef.de](mailto:info@dggef.de)