

## **Clinical Translational Studies of Kisspeptin and Neurokinin B**

### **Estudios clínicos traslacionales de Kisspeptina y Neurokinina B**

La Kisspeptina y neuroquinina B (NKB) son neuropéptidos imprescindibles para la salud reproductiva. Su función es la de aumentar el nivel de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) hipotalámica y regular la secreción de las hormonas que participan en la reproducción. La ausencia de estos péptidos provoca hipogonadismo hipogonadotrófico y fallas en el desarrollo puberal, en contraparte, su sobreexpresión deviene en pubertad precoz central. Los pacientes con mutaciones en el receptor de NKB mantienen su respuesta a la administración exógena de kisspeptina.

#### **Kisspeptina en hombres y mujeres jóvenes:**

Estudios demostraron el incremento dosis-dependiente de la secreción de gonadotropinas con la administración de kisspeptina. En mujeres se determinaron incrementos significativos en las gonadotropinas durante las fases lútea y folicular, con un aumento de la hormona luteinizante (LH) más prominente durante la fase periovulatoria del ciclo menstrual. Una función clave del eje reproductivo es la secreción pulsátil de GNRH, una sola dosis de kisspeptina en el hombre podría resetear la pulsatilidad de GNRH, no así en las mujeres. En estas últimas, una dosis subcutánea de kisspeptina incrementa la pulsatilidad de LH en mujeres jóvenes durante la fase folicular del ciclo.

La respuesta de la LH a la administración de un bolo intravenoso de kisspeptina-10 en hombres saludables fue similar a la observada en hombres con hipogonadismo, obesidad y diabetes. Esto abre la posibilidad para plantear a futuro terapéuticas basadas en la kisspeptina para el hipogonadismo funcional en esta población.

#### **Kisspeptina y la amenorrea hipotalámica:**

En mujeres con amenorrea hipotalámica (AH) la respuesta a la kisspeptina durante la fase folicular fue 4 veces superior en comparación con la respuesta a la misma dosis en mujeres sanas. Según los resultados de estudios en modelos roedores, la AH podría ser considerada como un estado de deficiencia hipotalámica de kisspeptina, y actualmente las investigaciones en curso evalúan si la administración subcutánea continua de kisspeptina podría restaurar la función ovulatoria en esta población de mujeres.

#### **Kisspeptina durante la fertilización in vitro:**

La señalización de kisspeptina es un requisito para la ovulación fisiológica. Evidencias sugieren que la kisspeptina estimula la liberación de suficiente LH para inducir una maduración ovocitaria efectiva y alcanzar tasas de embarazo al menos comparables en mujeres subfértiles sometidas a tratamiento de fertilización in vitro (FIV). A su vez, se redujeron las tasas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) por la activación de kisspeptina, y esto parece deberse a una acción ovárica directa adicional de este péptido en la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)..

### **Kisspeptina como un test diagnóstico de la función hipotalámica:**

Debido a que la kisspeptina actúa estimulando la secreción de GnRH hipotalámica tiene la potencialidad de ser utilizada como test diagnóstico de la función reproductiva hipotalámica, donde actualmente no existen pruebas directas.

En lo que respecta a las mutaciones que afectan los componentes estructurales de la señalización hipotalámica de GnRH, éstas responden raramente a la kisspeptina (a excepción de algunos pacientes con reversión del hipogonadismo hipogonadotrófico congénito); sin embargo, el hipogonadismo hipogonadotrófico funcional responde a la kisspeptina. Por lo tanto, se puede usar una "prueba de kisspeptina" para evaluar con mayor precisión la contribución hipotalámica al hipogonadismo hipogonadotrófico.

### **Administración de NKB en humanos:**

Las infusiones de NKB fueron incapaces de estimular la secreción pulsátil de gonadotropinas en hombres y mujeres. Sin embargo se desarrollaron antagonistas de NK3R para realizar tratamiento de sofocos en la menopausia, reduciendo el número total y la severidad de los estos en un 41 a 45%. Esta terapia podría revolucionar el tratamiento de las mujeres con sofocos, especialmente las que corren el riesgo de sufrir los efectos secundarios de los tratamientos basados en esteroides sexuales. Actualmente varios compuestos se encuentran en fase de desarrollo tardío.

### **Receptor antagonista NK3 en Síndrome de ovario poliquístico:**

Se estima que la mitad de las pacientes con Síndrome de ovario poliquístico (SOP) poseen valores séricos de LH aumentados, esto mismo sucede con la pulsatilidad de GnRH, por esta razón las vías de kisspeptina y NKB podrían ser el blanco de tratamientos en estas pacientes. Al utilizar un bloqueante farmacológico de NKB los niveles de LH se redujeron, y en mujeres anovulatorias disminuyeron los niveles de andrógenos. Se precisan estudios a largo plazo para evaluar la eficacia de este abordaje en el tratamiento de la disfunción ovárica en mujeres con SOP.

### **Conclusión**

La kisspeptina es un regulador crítico de la función hipotalámica de GnRH que ofrece la oportunidad de mejorar la evaluación y tratamiento de las afecciones causadas por la disfunción hipotalámica. Varios análogos de kisspeptina se encuentran en desarrollo, Además, es probable que los medicamentos dirigidos a la señalización de NKB representan un gran avance en el tratamiento de las mujeres con sofocos posmenopáusicas y en mujeres con SOP.

### **Fuente:**

Hunjan, T., & Abbara, A. (2019). Clinical Translational Studies of Kisspeptin and Neurokinin B. *Seminars in Reproductive Medicine*, 37(03), 119–124. doi:10.1055/s-0039-3400240

Resumen realizado por Melanie Weinger, alumna IAR HI