









Abanico Boletín Técnico. Enero-Diciembre, 2023; 2:1-20.

Revisión de Literatura. Clave: e2023-25.

Función de la kisspeptina en eje neuroendocrino reproductivo de la cerda

Function of kisspeptin in the neuroendocrine reproductive axis of the sow

Romo-Valdez Juan^{1,2} , Espinoza-Aguirre Laura¹ , López-Arroyo Ulises^{1,2} , Güémez-Gaxla Héctor^{1,2} , Romo Valdez Ana M¹ , Romo-Rubio Javier A^{1*} 

¹Universidad Autónoma de Sinaloa. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Sinaloa, México. ²Granja porcina “La Huerta”. Boulevard San Ángel, No. 3886, Fraccionamiento San Benito, Culiacán Rosales, Sinaloa, México. C.P. 80260. Email: *romo60@uas.edu.mx

Resumen

La secreción de LH en las cerdas depende del patrón de liberación de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). La kisspeptina estimula la secreción de gonadotropinas en la cerda a través de su acción directa sobre las neuronas GnRH ubicadas en el núcleo arqueado y en el área preóptica del hipotálamo, manteniendo los pulsos basales de GnRH/LH y el pico ovulatorio de LH en respuesta a la señal de retroalimentación negativo o positiva de los estrógenos ováricos, respectivamente. La kisspeptina es el producto peptídico del gen KISS1. Es sintetizada como una prehormona, que se escinde proteolíticamente para producir una serie de péptidos que varían de 10 a 54 aminoácidos de longitud (Kiss 54, Kiss 14, Kiss 13 y kiss 10); estas kisspeptinas comparten una homología completa en el extremo C-terminal y retienen la actividad biológica completa. En las últimas dos décadas, la kisspeptina ha emergido como una posible alternativa en el control de la secreción de gonadotropinas. La Kiss-10 sintética ha ganado mucha atención recientemente porque se ha utilizado en la regulación de la liberación de GnRH en las cerdas, lo que resulta en picos endógenos de LH. La aplicación intravenosa (IV) de 5 y 10 mg de kisspeptina a cerdas de 15 y 18 semanas de edad estimuló la producción de LH. La kisspeptina puede ser una herramienta útil en protocolos de inseminación artificial a tiempo fijo (IATF) con la aplicación de Kiss-10 (.5 o 1 mg IM, 96 h posdestete; previa aplicación de 1000 UI de eCG, 24 h posdestete). Se sugiere una mayor investigación sobre el papel de la kisspeptina en el control de la reproducción y la estacionalidad en las cerdas. El objetivo de la presente revisión fue conocer la función de la kisspeptina en el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal de la cerda.

Palabras Clave: Kisspeptina, GnRH, LH, Cerda, Desempeño Reproductivo.

Abstract

LH secretion in sows depends on the release pattern of gonadotropin-releasing hormone (GnRH). Kisspeptin stimulates gonadotropin secretion in the sow through its direct action on GnRH neurons located in the arcuate nucleus and preoptic area of the hypothalamus, maintaining basal GnRH/LH pulses and the ovulatory LH surge in response to the negative or positive feedback signal of ovarian estrogens, respectively. Kisspeptin is the peptide product of the KISS1 gene. It is synthesized as a preprohormone, which is proteolytically cleaved to produce a series of peptides ranging from 10 to 54 amino acids in length (Kiss 54, Kiss 14, Kiss 13 and kiss 10); These kisspeptins share complete homology at the C-terminus and retain full biological activity. In the last two decades, kisspeptin has emerged as a possible alternative in the control of gonadotropin secretion. Synthetic Kiss-10 has gained a lot of attention recently because it has been used in the regulation of GnRH release in sows, resulting in endogenous LH surges. Intravenous (IV) application of 5 and 10 mg of kisspeptin to 15- and 18-week-old sows stimulated LH production. Kisspeptin



can be a useful tool in fixed-time artificial insemination (FTAI) protocols with the application of Kiss10 (.5 or 1 mg IM, 96 h post-weaning; after application of 1000 IU of eCG, 24 h post-weaning). Further investigation into the role of kisspeptin in controlling reproduction and seasonality in sows is suggested. The objective of the present review was to understand the function of kisspeptin in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis of the sow.

Keywords: Kisspeptin, GnRH, LH, Sow, Reproductive Performance.

INTRODUCCIÓN

El fracaso reproductivo es la principal razón para sacrificar primerizas y cerdas multíparas (Knauer *et al.*, 2006; Tummaruk *et al.*, 2009). Aproximadamente el 30% de las primerizas de reemplazo nunca paren (Stancic *et al.*, 2011). Una razón común para esto, es que las primerizas no se vuelven cíclicas o su ciclicidad se retrasa más allá de las edades aceptables (Saito *et al.*, 2011). En los cerdos la pubertad ocurre alrededor de los 200 días de edad, pero existe una variación sustancial (Kuehn *et al.*, 2009) con una proporción significativa de primerizas que no alcanzan la pubertad a los 250 días de edad (Nonneman *et al.*, 2014). La pubertad en el cerdo es un proceso complejo que culmina con la maduración folicular y la expresión del celo, seguido poco después por la ovulación y el establecimiento de la función lútea normal. Este proceso depende del patrón de los pulsos de la hormona luteinizante (LH) (Pressing *et al.*, 1992). Las concentraciones circulantes medias de LH en primerizas jóvenes son inicialmente altas debido a los pulsos de LH de alta amplitud y alta frecuencia. Alrededor de los 100 días de edad, las concentraciones medias de LH se reducen debido a la disminución de la frecuencia del pulso de LH, que permanece suprimida hasta justo antes de la pubertad (Barb *et al.*, 2000). Aproximadamente de 10 a 15 días antes de que ocurra la pubertad, la secreción de LH, en las nulíparas, cambia de pulsos de baja frecuencia y alta amplitud a un patrón de pulsos de mayor frecuencia y menor amplitud (Camous *et al.*, 1985; Prunier *et al.*, 1987). La secreción de LH en cerdos depende del patrón de liberación de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (Leshin *et al.*, 1992). La kisspeptina estimula la secreción de gonadotropinas en el cerdo (Lents *et al.*, 2008) a través de su acción directa sobre la liberación de GnRH (Arreguin-Arevalo *et al.*, 2007). La kisspeptina es el producto peptídico del gen KISS1 (Kotani *et al.*, 2001). Sintetizada como una preprohormona, la kisspeptina se escinde proteolíticamente para producir una serie de péptidos que varían de 10 a 54 aminoácidos de longitud (Kiss 54, Kiss 14, Kiss 13 y kiss 10); estas kisspeptinas comparten una homología completa en el extremo C-terminal y retienen la actividad biológica completa (Seminara *et al.*, 2003). En las últimas dos décadas, la kisspeptina ha emergido como una posible alternativa en el control de la secreción de gonadotropinas (Lents, 2019). Los primeros estudios revelaron que el tratamiento central (intra cerebro ventricular, ICV) y periférico (intravenoso, IV; subcutáneo, SC) con kisspeptina tenía efectos sobre la secreción de hormonas gonadotropinas en roedores de laboratorio (Thompson *et al.*, 2004) y primates no humanos (Shahab *et al.*, 2005).



Posteriormente se observó que la kisspeptina estimula la secreción de gonadotropinas, particularmente la secreción de LH, en especies de ganado, incluidas ovejas ([Caraty et al., 2007](#)), bovinos ([Kadokawa et al., 2008](#)), caballos ([Magee et al., 2009](#)) y cabras ([Hashizume et al., 2010](#)). La Kiss-10 sintética ha ganado mucha atención recientemente porque se ha utilizado en la regulación de la liberación de GnRH en cerdos ([Lents, 2019](#)), ovejas ([Nestor et al., 2018](#)) y vacas ([Macedo et al., 2021](#)), lo que resulta en picos endógenos de LH. La aplicación IV de 5 mg de kisspeptina aumentó la concentración sérica de LH en primerizas prepúberes (cerdas de la línea C42, semental 280; PIC, de 130 días de edad y peso de 67 ± 7.2 kg) ([Lents et al., 2008](#)). [Ralph et al. \(2017\)](#) observaron que la aplicación IV de 5 y 10 mg de kisspeptina a cerdas de 15 y 18 semanas de edad estimuló la producción de LH; la respuesta al nivel de dosis fue similar, sugiriendo una mayor investigación sobre el papel de la kisspeptina en el control de la reproducción y la estacionalidad en los cerdos; por su parte, [Zmijewska et al. \(2020\)](#) en un estudio realizado en cultivo celular *in vitro*, de secciones de la hipófisis anterior, separadas de cerdas maduras en diferentes estadios del ciclo estral, observaron que la aplicación de kisspeptina estimuló la expresión de LH. [Qin et al. \(2022\)](#) observaron que el rendimiento reproductivo de cerdas primíparas, con un protocolo de inseminación artificial a tiempo fijo (IATF) con la aplicación de Kiss-10 (.5 o 1 mg IM, 96 h posdestete; previa aplicación de 1000 UI de eCG, 24 h posdestete) podría alcanzar el nivel del protocolo IATF-GnRH (100 μ g de gonadorelin), indicando que kiss-10 podría tener el potencial de reemplazar a GnRH en los protocolos IATF y cumplir con los programas de reproducción en sistemas de parto por lotes. El objetivo de la presente revisión es conocer la función de la kisspeptina en el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal de la cerda.

Vías y mecanismos neuroendocrinos para el control de la reproducción en las cerdas

La función reproductiva de los cerdos está controlada por redes reguladoras complejas, que integran señales periféricas e internas e inciden en los centros cerebrales que impulsan el eje reproductivo. La GnRH se sintetiza en un pequeño subconjunto de neuronas hipotalámicas, que forman la vía común final para el control central de la reproducción ([Herbison, 2016](#)). Integran señales de esteroides, lactancia, hambre, estrés, saciedad, circadianos, olores y feromonas ([Spergel, 2019](#)). Estas señales son transmitidas en gran medida por neuropéptidos directa y/o indirectamente, así como por neurotransmisores convencionales, transmisores gaseosos, gliotransmisores y otros factores ([Zhao et al., 2021](#)). Las neuronas GnRH sintetizan y secretan GnRH de manera pulsátil desde las terminales axónicas en la eminencia media (ME) hacia la circulación hipotálamo-hipofisaria a través de la cual se transporta a la glándula hipofisaria anterior. Al unirse a receptores específicos (receptores de la hormona liberadora de gonadotropina, GnRHR) en las células gonadotropas de la pituitaria, la GnRH estimula la



biosíntesis y la liberación de dos gonadotropinas (hormona luteinizante, LH; hormona estimulante del folículo, FSH). La LH y la FSH, que son necesarias para el desarrollo y mantenimiento de las gónadas y, por tanto, para la fertilidad, se unen a los receptores de las gónadas para regular la gametogénesis y la esteroidogénesis gonadal en ambos sexos (Muro *et al.*, 2021).

Se ha demostrado que varios neuropéptidos actúan como moduladores o reguladores de las neuronas GnRH en el hipotálamo porcino, incluidas las kisspeptinas, que tienen un efecto estimulante sobre la actividad y la síntesis de las neuronas GnRH, y el péptido 3 relacionado con la RFamida (RFRP-3); hormona inhibidora de la gonadotropina, GnIH), que tiene un efecto inhibitor sobre la actividad y la síntesis de las neuronas GnRH (Herbison, 2016). Se ha observado que el efecto de coordinación de la señalización neuronal excitatoria junto con la entrada neuronal inhibitora al generador de pulsos de GnRH controla la función del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HHG), impulsando y manteniendo así la capacidad reproductiva de los cerdos (Spergel, 2019).

Función de las neuronas hipotalámicas secretoras de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en la reproducción porcina

La activación del eje HHG es fundamental para el inicio y mantenimiento de los ciclos reproductivos en los cerdos y está influenciado por una serie de factores, como la nutrición, el metabolismo y los esteroides gonadales (García *et al.*, 2020; Marín-García y Llobat, 2021). En la actualidad, se admite universalmente que las neuronas de GnRH, en los cerdos, funcionan como sensores cerebrales y efectores principales para la modulación a nivel del hipotálamo. Los cuerpos celulares de las neuronas GnRH, que reciben entradas neuropeptidérgicas de las neuronas en el hipotálamo y otras áreas del cerebro, se distribuyen en el área preóptica (POA) a nivel del órgano vasculoso de la lámina terminal (OVLT), el hipotálamo basal medial (MBH) que incluye el núcleo arqueado (ARC), y en el área hipotalámica anterior (AHA) (Lents *et al.*, 2020).

En los cerdos, la pulsación de GnRH es esencial para mantener la expresión del gen de gonadotropina y el patrón fisiológico de secreción de gonadotropina. Se sabe que las frecuencias de los pulsos de GnRH y LH cambian durante el ciclo estral y el período posparto. En la fase lútea de las nulíparas, un patrón de secreción de LH caracterizado por pulsos de alta amplitud y baja frecuencia y concentraciones séricas reducidas de LH, así como concentraciones séricas aumentadas de FSH se asociaron con el pulso de GnRH de baja frecuencia. En la fase folicular de las nulíparas, la transición a pulsos de GnRH de alta frecuencia da como resultado que el patrón de secreción de LH cambie a pulsos de baja amplitud y alta frecuencia, y una disminución en la síntesis y liberación de FSH. El análisis de la interacción entre GnRH y LH/FSH indicó que la síntesis y secreción pulsátil de GnRH de las neuronas en el hipotálamo impulsa la secreción pulsátil de LH y, en menor medida, de FSH en primerizas (Tsutsumi y Webster, 2009).



Neuropéptidos moduladores de la actividad neuronal GnRH

Las neuronas GnRH juegan un papel particularmente crítico en la función del eje HHG y actúan como factor intermedio entre el hipotálamo y la hipófisis. La actividad de las neuronas GnRH está regulada por diferentes neuropéptidos, formando una red de control central. Las neuronas de kisspeptina junto con la neuroquinina B en el área preóptica (APO) regulan los cuerpos celulares de GnRH y en el núcleo arqueado (ARC) actúan sobre los axones terminales de GnRH en la eminencia media (EM), que es esencial para que las neuronas de GnRH estimulen la secreción de LH en los cerdos. Se ha sugerido que las proteínas relacionadas con RF-amidas (RFRP) actúan como reguladores previos esenciales en el control de la secreción de GnRH con un efecto inhibitorio en cerdos, como se ha propuesto para ratas y primates no humanos, pero aún no está claro. Las neuronas neuropéptido Y (NPY) y pro-opiomelanocortinas (POMC) funcionan como sensores metabólicos para la activación de la secreción de GnRH, actuando como señales inhibitorias y excitatorias, respectivamente. Además, la inhibición de la secreción de GnRH por los péptidos opioides endógenos (POE) en los cerdos implica la supresión directa de las neuronas noradrenérgicas, lo que puede ocurrir con el aumento de la madurez sexual. Varios neuropéptidos pueden desempeñar un papel importante en la regulación de las funciones reproductivas a través de la GnRH hipotalámica, como neuromidina B (NMB), neuromidina S (NMS), fenixina (PNX), galanina (GAL), Nesfatin-1 y, como tales, requieren más investigación y análisis ([Zhao et al., 2021](#); ver Figura 1).

Función de la Kisspeptina en la secreción de GnRH

La kisspeptina es el péptido codificado por el gen *KISS1*, y el receptor de kisspeptina es un receptor acoplado a proteína G, GPR54 ([Seminara et al., 2003](#)); la kisspeptina se ha observado en la mayoría de las especies de mamíferos en diferentes tejidos del cuerpo ([Li et al., 2008](#)). Después de la infusión intra-cerebro-ventricular (ICV) e intra-ARC de anticuerpos kisspeptina, hubo una disminución profunda en las concentraciones séricas de LH en la rata ([Li et al., 2009](#)). Se ha demostrado que la kisspeptina provoca la liberación de LH a través de infusión ICV, intramuscular e intravenosa en varias especies de mamíferos ([Lents et al., 2008](#); [Sebert et al., 2010](#)). Aunque estos estudios demostraron que la kisspeptina exógena puede provocar la liberación de LH, también se cree que la kisspeptina endógena liberada por el hipotálamo de los mamíferos puede provocar la liberación de LH.

La kisspeptina surgió como un regulador clave de la función reproductiva en los cerdos cuando se descubrió que los verracos en los que se eliminó un receptor funcional de kisspeptina presentaban una condición de hipogonadismo hipogonadotrópico ([Sonstegard et al., 2017](#)). Los verracos se caracterizaron por una falta de desarrollo gonadal y bajos niveles de secreción de gonadotropina de la glándula pituitaria anterior que no lograron la transición a la pubertad ([Semple et al., 2005](#)). La kisspeptina tiene una



potente acción estimulante sobre la secreción de hormonas gonadotropinas en primerizas ([Lents et al., 2008](#); [Ralph et al., 2017](#)). Del mismo modo, la evidencia acumulada mostró que el tratamiento central y periférico con kisspeptina estimuló la secreción de gonadotropina, particularmente la secreción de LH, en varias especies de mamíferos, incluidos roedores, ovejas, cabras, ganado y caballos ([Thompson et al., 2004](#); [Shahab et al., 2005](#); [Caraty et al., 2007](#); [Kadokawa et al., 2008](#); [Magee et al., 2009](#); [Hashizume et al., 2010](#)). En las ovejas, el receptor de kisspeptina se expresa en las neuronas GnRH del hipotálamo, y la infusión intracerebroventricular de kisspeptina provocó un aumento espectacular de la LH y la FSH séricas, acompañado de una liberación concomitante del contenido de GnRH en el líquido cefalorraquídeo ([Caraty et al., 2007](#); [Smith et al., 2011](#)). Además, la secreción de LH inducida por kisspeptina fue abolida en ovejas tratadas con anticuerpos neutralizantes de GnRH, y en ovejas en las que el hipotálamo había sido desconectado de la hipófisis para eliminar la entrada de GnRH a las células gonadotropas, lo que indica que la kisspeptina estimula la secreción de LH en un organismo dependiente de GnRH ([Arreguin-Arevalo et al., 2007](#)).

La localización de la expresión de kisspeptina dentro del hipotálamo porcino no se ha caracterizado por completo ([Lents, 2019](#)). En el sistema nervioso central de los cerdos, las células de kisspeptina se localizan principalmente en dos regiones discretas involucradas en la regulación de la secreción de gonadotropinas, incluida la MBH dentro del ARC y el núcleo periventricular (PeV) ([Tomikawa et al., 2010](#); [Ieda et al., 2014](#); [Thorson et al., 2017](#)). Dentro del ARC del cerdo, se observa un patrón espacialmente distinto de KISS1, con la mayor expresión en las secciones mediocaudales, similar a la distribución de kisspeptina del ARC observada en ovejas y ganado ([Redmond et al., 2011](#); [Cardoso et al., 2015](#); [Lents et al., 2020](#)). Los datos preliminares de inmunocitoquímica ilustran que los cuerpos de las células neuronales, así como las fibras nerviosas para la kisspeptina, son evidentes en el ARC porcino. Por lo tanto, se anticipa que la distribución neuroanatómica de las neuronas kisspeptina en el ARC porcino es como la de otras especies. Específicamente, las neuronas de kisspeptina en el POA regulan los cuerpos celulares de GnRH, mientras que las neuronas de kisspeptina en el ARC actúan sobre los axones terminales de GnRH en la eminencia media ([Lents et al., 2020](#)).

El estradiol tiene un efecto bifásico en cerdos, inhibiendo los pulsos basales de LH a través de una retroalimentación negativa y luego estimulando un aumento ovulatorio de LH a través de una retroalimentación positiva ([Ieda et al., 2014](#); [Thorson et al., 2017](#)). Cuando a las primerizas ovariectomizadas (OVX) sexualmente maduras se les administró una dosis de estradiol suficiente para estimular un aumento ovulatorio de LH, la expresión de kisspeptina en el PeV aumentó en comparación con las primerizas OVX de control ([Tomikawa et al., 2010](#); [Silva et al., 2021](#)). Se infiere que poblaciones separadas de neuronas kisspeptina en el ARC y el PeV de las cerdas primerizas median la retroalimentación negativa y positiva de los estrógenos para el control de la secreción



tónica y de aumento de LH, respectivamente. Además, investigaciones previas han establecido que el inicio de la pubertad y los ciclos reproductivos posparto en primerizas están controlados metabólicamente. [Thorson *et al.* \(2018\)](#) observaron que el balance de energía negativo a corto plazo (10 días) indujo una frecuencia reducida y una mayor amplitud de los pulsos de LH, pero no se observaron diferencias en la transcripción de kisspeptina en el ARC entre primerizas con alimentación restringida y alimentadas por completo ([Thorson *et al.*, 2018](#)). [Zhou *et al.* \(2014\)](#) observaron que la restricción alimenticia a primerizas cíclicas durante un período prolongado (100 días) resultó en el punto en que cesaron los ciclos, y las expresiones de ARNm para kisspeptina, el receptor de kisspeptina y GnRH se regularon a la baja en MBH; por el contrario, la expresión de kisspeptina y su receptor mRNA aumentó en el tejido hipotalámico que contiene el APO caudal y el PeV de cerdos alimentados con una dieta más energética. Esto implica que los cambios inducidos por la nutrición en los patrones de pulsos de LH de los cerdos pueden depender de las subpoblaciones hipotalámicas de neuronas kisspeptina que responden de manera diferente a las señales nutricionales al mediar el generador de pulsos de GnRH ([Zhao *et al.*, 2021](#))

Localización de las neuronas kisspeptina en el cerdo

La principal población de neuronas kisspeptina en el cerdo se encuentra en el ARC del hipotálamo, especialmente en la región más caudal del núcleo, extendiéndose alrededor del núcleo premamilar ([Tomikawa *et al.*, 2010](#)); además, la segunda población más grande se encuentra en la región rostral del núcleo periventricular del hipotálamo del cerdo, en lugar del área preóptica.

Casi todas las neuronas de kisspeptina en el núcleo arqueado coexpresan neuroquinina B y dinorfina ([Goodman *et al.*, 2007](#), [Wakabayashi *et al.*, 2010](#), [Hassaneen *et al.* 2016](#)). Se les ha denominado neuronas KNDy (kisspeptina/neuroquinina B/dinorfina), basándose en esta colocalización. Las neuronas KNDy se han observado sólo en la población arqueada y no en otras neuronas kisspeptina. Forman una red interactiva ([Foradori *et al.*, 2006](#)) y las diversas funciones de kisspeptina, neuroquinina B y dinorfina parecen críticas para su función. Las neuronas KNDy expresan los receptores NK3 (receptor para neurokinina B) y kappa receptores opioides ([Weems *et al.*, 2016](#)). Por el contrario, las neuronas kisspeptina no expresan el receptor kisspeptina (kiss1R) ([Smith *et al.* 2011](#)); lo que indica que la comunicación entre las neuronas KNDy se realiza a través de la neuroquinina B y la dinorfina, pero no a través de la kisspeptina. Esta conexión parece ser funcional, porque la infusión central de neuroquinina B en ovejas en anestro activó las neuronas kisspeptina, con un aumento sustancial en el porcentaje de neuronas kisspeptina que expresan la proteína Fos, un marcador de activación neuronal ([Sakamoto *et al.*, 2012](#)). Finalmente, estas neuronas KNDy también liberan glutamato,



como lo demuestra la presencia de la proteína transportadora de glutamato vesicular, vGlut2, en las terminales de las neuronas KNDy (Merkley *et al.*, 2015).

La distribución de las fibras de kisspeptina parece estar bien conservada entre especies; sin embargo no se han observado en los en cerdos (Decourt *et al.*, 2015, Hassaneen *et al.*, 2016, Okamura *et al.*, 2017).

El núcleo arqueado contiene abundantes fibras de kisspeptina, especialmente alrededor del soma kisspeptina. Las fibras de kisspeptina se encuentran en toda la región septo-preóptica, que es la región que contiene la mayoría de las neuronas GnRH (Lehman *et al.*, 1986). Otras poblaciones de fibras más grandes incluyen una población que corre adyacente y paralela al tercer ventrículo.

Todas las fibras de kisspeptina que se encuentran en la eminencia media parecen ser de origen KNDy (Smith *et al.*, 2011), lo que indica que se originan en el núcleo arqueado y no en las otras regiones hipotalámicas. De manera similar, la mayoría de las entradas de kisspeptina a las neuronas preópticas de kisspeptina también provienen de las neuronas KNDy (Smith *et al.*, 2011, Merkley *et al.*, 2015).

Regulación de las neuronas kisspeptina

Neuromoduladores de kisspeptina. La mayor parte de lo que se sabe se ha derivado de estudios en ovejas. A partir de estudios inmunohistoquímicos, hay evidencia de entrada sináptica a las neuronas kisspeptina de neuronas que producen glutamato (Merkley *et al.*, 2015), dopamina (Goodman *et al.*, 2012), neuropéptido Y (NPY), pro-opiomelanocortina (POMC) (Backholer *et al.* 2010), hormona estimulante de melanocitos (Cardoso *et al.* 2015), GnRH (Rose, 2017) así como dinorfina (Weems *et al.*, 2015), neuroquinina B (Amstalden *et al.*, 2010, Wakabayashi *et al.*, 2013) y kisspeptina (Goodman *et al.*, 2007). Estos tres últimos forman la red de interconexión de neuronas KNDy, mencionada anteriormente. Los estudios de rastreo de vías no muestran proyecciones desde el área preóptica rostral al núcleo arqueado (Backholer *et al.* 2010), lo que indica que no hay entradas a las neuronas KNDy de la población preóptica de neuronas kisspeptina (Merkley *et al.*, 2015), por lo que, prácticamente, toda la entrada de kisspeptina a las neuronas KNDy es KNDy.

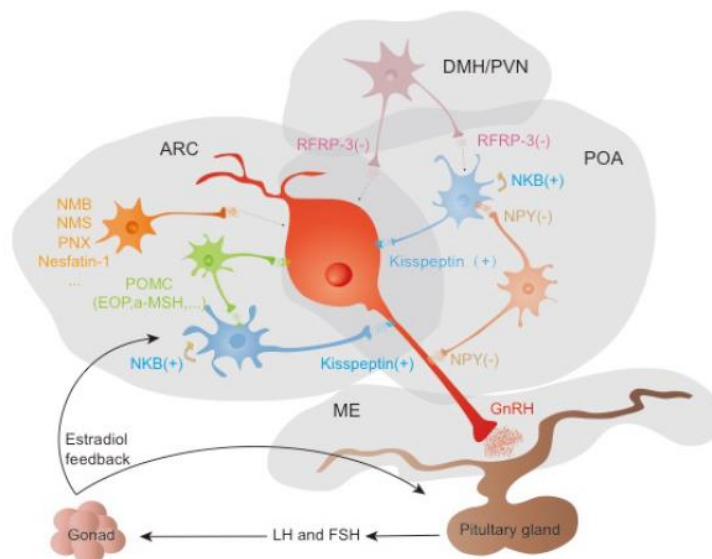


Figura 1. Ilustración esquemática de las vías neuroendocrinas reproductivas en cerdos. La reproducción de los cerdos está operada por el eje HPG, en el que las neuronas GnRH actúan como factor intermedio entre el hipotálamo y la hipófisis. Las neuronas de GnRH directa o indirectamente reciben entradas reguladoras de una amplia gama de señales y vías reguladoras, que involucran numerosos neuropéptidos y neurotransmisores. Las neuronas de kisspeptina con neuroquinina B en el POA regulan los cuerpos celulares de GnRH y en el ARC actúan sobre los axones terminales de GnRH en la eminencia medial, estimulando la secreción de GnRH. Las células NPY y POMC funcionan como sensores metabólicos para la activación de la secreción de GnRH, actuando como señales inhibitorias y excitatorias, respectivamente. Se ha sugerido, que RFRP-3, NMB, NMS, PNx, GAL y Nesfatin-1 actúan como los reguladores aguas arriba esenciales en el control de la secreción de GnRH, pero aún no está claro (Tomado de [Zhao et al., 2021](#))

Regulación de kisspeptina por los estrógenos. La evidencia indica que las neuronas kisspeptina están reguladas por esteroides sexuales. Las dosis de estrógeno que normalmente ejercen una acción de retroalimentación negativa sobre la secreción de GnRH inhiben las neuronas de kisspeptina en el núcleo arqueado ([Merkley et al., 2012](#); [Lopez et al., 2016](#)). En los cerdos, se observó una reducción en el número de células inmuno reactivas a kisspeptina (kisspeptina-ir) en el núcleo arqueado de tejido cerebral recolectado 48 h después de una dosis alta de estrógeno (alrededor del momento del inicio de un pico de LH inducido por estrógeno), pero con un aumento en la cantidad de células en la región periventricular ([Tomikawa et al., 2010](#)), lo que indica, que es en esta región hipotalámica, en donde los estrógenos ejercen su acción de retroalimentación positiva para la elevación preovulatoria de LH en la cerda.

Receptores para esteroides. Los estudios en ovejas que utilizaron implantes intracraneales de esteroides sexuales ([Scott et al., 1997](#); [Caraty et al., 1998](#)) indicaron que tanto en machos como en hembras, el núcleo arqueado y, en menor medida, el área



preóptica son sitios clave para las acciones de los esteroides sexuales en el hipotálamo. Por lo tanto, los esteroides sexuales pueden actuar directamente sobre las neuronas kisspeptina. En la oveja, alrededor de la mitad de las neuronas kisspeptina del área preóptica expresaron el receptor de estrógeno alfa ($ER\alpha$), pero prácticamente todas las neuronas kisspeptina en el núcleo arqueado expresaron $ER\alpha$ (Goubillon *et al.*, 2000), receptores de progesterona (Dufourny *et al.*, 2005, Smith *et al.*, 2007) y/o receptores de andrógenos (Rose, 2017).

Función reguladora de la kisspeptina del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal

La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) es una hormona decapeptídica esencial para la reproducción a través de sus acciones sobre la liberación y síntesis de gonadotropinas (Jackson *et al.*, 2013). Las concentraciones circulantes de gonadotropinas fluctúan a lo largo del ciclo estral y estimulan el desarrollo folicular ovárico, mientras que la hormona luteinizante (LH) en particular es luteotrópica en muchas especies y es responsable de provocar la ovulación. Está ampliamente aceptado que la progesterona y el estradiol- 17β controlan la liberación de gonadotropinas mediante retroalimentación positiva y negativa (Clapper *et al.*, 2021); sin embargo, los mecanismos exactos por los que esto ocurre no están claros. Se esperaría que las neuronas GnRH porten receptores de estrógeno, sin embargo, la información disponible sigue siendo equívoca en cuanto a la presencia de receptores de estrógeno en las neuronas GnRH (Hrabovszky *et al.*, 2007). Por lo tanto, la liberación de GnRH puede estar controlada por otras hormonas, una de las cuales es la kisspeptina. La kisspeptina puede provocar la liberación directa de GnRH porque se ha descubierto que los axones neuronales de la kisspeptina están asociados con las dendritas de las neuronas GnRH (Hrabovszky *et al.*, 2007). También se ha demostrado que el receptor kisspeptina, GPR54, es expresado por las neuronas GnRH y es estimulado directamente por la kisspeptina para provocar la liberación de GnRH (Navarro *et al.*, 2004).

Se ha demostrado que el aumento en las concentraciones circulantes de estrógenos (E2) causó un aumento en la expresión del gen KISS1 en el núcleo periventricular anteroventral (AVPV) pero disminuyó su expresión en el núcleo arqueado (ARC) en el ratón hembra (Smith *et al.*, 2005a). En la rata, la expresión de KISS1 en el AVPV alcanza su punto máximo en un momento coincidente con el pico preovulatorio de LH y las neuronas KISS1 expresan la inducción de c-Fos en un momento coincidente (Adachi *et al.*, 2007). Clarkson *et al.* (2008) informaron que los ratones con deleciones en el receptor kisspeptina parecen carecer de la capacidad de exhibir un aumento de LH en comparación con los ratones que fueron ovariectomizados y luego tratados con estrógeno y progesterona. Por lo tanto, es plausible que un aumento en la expresión de KISS1 hipotalámico pueda contribuir al aumento preovulatorio de GnRH/LH en el cerdo.



Se ha observado que existe una correlación entre las concentraciones circulantes de esteroides sexuales y las concentraciones hipotalámicas de kisspeptina y la expresión de KISS1 (Smith *et al.*, 2005a, 2005b; Kauffman *et al.*, 2007). Clapper *et al.* (2021) observaron un aumento relativo de la expresión del gen KISS1 en el hipotálamo basal medial (MBH) en un momento coincidente con mayores concentraciones séricas de E2 y mayores concentraciones de LH en la hipófisis anterior. Cui *et al.* (2015) realizaron un experimento para medir la expresión génica y la concentración de proteínas de KISS1 y GnRH en múltiples áreas del hipotálamo en ratas ovariectomizadas (OVX) tratadas con E2; observando que, durante el inicio de la pubertad, las células inmunorreactivas a kisspeptina aumentaron en el ARC, el núcleo periventricular y las áreas preópticas. Además, los niveles de expresión génica de KISS1 y GnRH hipotalámicos fueron mayores en OVX + E2 y/o intactos + E2 en comparación con OVX y animales intactos que no fueron tratados con E2. Salehi *et al.* (2013) observaron que la expresión hipotalámica del ARNm de KISS1 disminuyó durante el estro en comparación con otras etapas del ciclo estral en la rata. Estos datos respaldan la idea de que un aumento en el ARNm de KISS1 hipotalámico y la concentración de kisspeptina hipotalámica juegan un papel en la modulación de la actividad del estrógeno durante el tiempo que un animal expresa el estro (Clapper *et al.*, 2021); además, se ha observado que durante la expresión del estro, cuando las concentraciones séricas de E2 son mayores, se da una disminución en la expresión hipotalámica de KISS1 en comparación con el último día del ciclo estral cuando las concentraciones séricas de E2 fueron menores.

CONCLUSIONES

La kisspeptina es un neurotransmisor clave en el funcionamiento del eje neuroendocrino reproductivo; las neuronas kisspeptina se encuentran en el núcleo arqueado y área preóptica del hipotálamo. La señal metabólica de los estrógenos ejerce un efecto de retroalimentación negativa sobre las neuronas del núcleo arqueado del hipotálamo para mantener el pulso generador de GnRH y sobre el área preóptica, particularmente en el área periventricular, un efecto de retroalimentación positiva que estimula el pico preovulatorio de GnRH/LH. La kisspeptina puede ser una alternativa para el control reproductivo de la cerda, ya sea para estimular la presentación de estros o en programas de inseminación a tiempo fijo. Es necesario realizar más investigación sobre los efectos de la aplicación de kisspeptina en la función reproductiva de la cerda.



Referencias Bibliográficas

- ADACHI S, Yamada S, Takatsu Y, Matsui H, Kinoshita M, Takase K, Sugiura H, Ohtaki T, Matsumoto H, Uenoyama Y, Tsukamura H, Inoue K, Maeda K. 2007. Involvement of anteroventral periventricular metastin/kisspeptin neurons in estrogen positive feedback action on luteinizing hormone release in female rats. *J Reprod Develop.* 53:367-378. <https://doi.org/10.1262/jrd.18146>
- AMSTALDEN M, Coolen LM, Hemmerle AM, Billings HJ, Connors JM, Goodman RL, Lehman MN. 2010. Neurokinin 3 receptor immunoreactivity in the septal region, preoptic area and hypothalamus of the female sheep: colocalisation in neurokinin B cells of the arcuate nucleus but not in gonadotrophin-releasing hormone neurones. *Journal of Neuroendocrinology.* 22:1–12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2009.01930.x>
- ARREGUIN-AREVALO JA, Lents CA, Farmerie TA, Nett TM, Clay CM. 2007. KiSS-1 peptide induces release of LH by a direct effect on the hypothalamus of ovariectomized ewes. *Anim Reprod Sci.* 101:265–275. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2006.09.021>
- BACKHOLER K, Smith JT, Rao A, Pereira A, Iqbal J, Ogawa S, Li Q, Clarke IJ. 2010. Kisspeptin cells in the ewe brain respond to leptin and communicate with neuropeptide Y and proopiomelanocortin cells. *Endocrinology.* 151:2233–2243. <https://doi.org/10.1210/en.2009-1190>
- BARB CR, Kraeling RR, Rampacek GB, Estienne MJ. 2000. Current concepts of the onset of puberty in the gilt. *Reprod Domest Anim.* 35(Suppl.6):82–88. https://hero.epa.gov/hero/index.cfm/reference/details/reference_id/6966884
- CAMOUS S, Prunier A, Pelletier J. 1985. Plasma Prolactin, LH, FSH and estrogen excretion patterns in gilts during sexual development. *J Anim Sci.* 60:1308–1317. <https://doi.org/10.2527/jas1985.6051308x>
- CARATY A, Fabre-Nys CJ, Delaleu B, Locatelli A, Bruneau G, Karsch FJ, Herbison A. 1998. Evidence that the mediobasal hypothalamus is the primary site of action of estradiol in inducing the preovulatory gonadotropin releasing hormone surge in the ewe. *Endocrinology.* 139:1752–1760. <https://doi.org/10.1210/endo.139.4.5904>
- CARATY A, Smith JT, Lomet D, Ben Said S, Morrissey A, Cognie J, Doughton B, Baril G, Briant C, Clarke IJ. 2007. Kisspeptin synchronizes preovulatory surges in cyclical ewes and causes ovulation in seasonally acyclic ewes. *Endocrinology.* 148:5258–5267. <https://doi.org/10.1210/en.2007-05>
- CARDOSO RC, Alves BRC, Sharpton SM, Williams GL, Amstalden M. 2015. Nutritional programming of accelerated puberty in heifers: involvement of pro-opiomelanocortin neurones in the arcuate nucleus. *J Neuroendocrinol.* 37(8):647-657. <http://dx.doi.org/10.1111/jne.12291>



- CLAPPER J, Jolitz E, Dhillon W. 2021. Evaluation of the Hypothalamic Kisspeptin System Throughout the Estrous Cycle in Gilts. *Research Square*. 1-21. <http://dx.doi.org/10.4236/ojas.2021.114040>
- CLARKSON J, d'Anglemont de Tassigny X, Moreno AS, Colledge WH, Herbison AE. 2008. Kisspeptin-GPR54 signaling is essential for preovulatory gonadotropin-releasing hormone neuron activation and the luteinizing hormone surge. *J Neurosci*. 28:8691-8697. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1775-08.2008>
- CUI P, Yang C, Zhang K, Gao X, Luo L, Tian Y, Song M, Liu Y, Zhang Y, Li Y, Zhang X, Su S, Fang F, Ding J. 2015. Effect of estrogen on the expression of GnRH and kisspeptin in the hypothalamus of rats during puberty. *Theriogenology*. 84:1556-1564. <http://dx.doi.org/10.1016/j.theriogenology.2015.08.004>
- DECOURT C, Anger K, Robert V, Lomet D, Bartzen-Sprauer J, Caraty A, Dufourny L, Anderson G, Beltramo M. 2015. No evidence that RFamide related peptide 3 directly modulates LH secretion in the ewe. *Endocrinology*. 157:1566–1575. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1854>
- DUFOURNY L, Caraty A, Clarke IJ, Robinson JE, Skinner DC. 2005. Progesterone-receptive β -endorphin and dynorphin B neurons in the arcuate nucleus project to regions of high gonadotropin-releasing hormone neuron density in the ovine preoptic area. *Neuroendocrinology*. 81:139–149. <https://doi.org/10.1159/000086527>
- FORADORI CD, Amstalden M, Goodman RL, Lehman MN. 2006. Colocalisation of dynorphin A and neurokinin B immunoreactivity in the arcuate nucleus and median eminence of the sheep. *Journal of Neuroendocrinology*. 18:534–541. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2006.01445.x>
- GARCIA IS, Teixeira SA, Costa KA, Marques DBD, Rodrigues GA, Costa TC, Guimarães JD, Otto PI, Saraiva A, Ibelli AMG, Cantão ME, Oliveira HC, Ledur MC, Peixoto JO, Guimarães SEF. 2020. L-Arginine supplementation of gilts during early gestation modulates energy sensitive pathways in pig conceptuses. *Mol Reprod Dev*. 87(7):819-834. <http://dx.doi.org/10.1002/mrd.23397>
- GOODMAN RL, Lehman MN, Smith JT, Coolen LM, de Oliveira CVR, Jafarzadehshirazi MR, Pereira A, Iqbal J, Caraty A, Ciofi P, Clarke IJ. 2007. Kisspeptin neurons in the arcuate nucleus of the ewe express both dynorphin A and neurokinin B. *Endocrinology*. 148(12):5752-5760. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2007-0961>
- GOODMAN RL, Maltby MJ, Millar RP, Hileman SM, Nestor CC, Whited B, Tseng AS, Coolen LM, Lehman MN. 2012 Evidence that dopamine acts via kisspeptin to hold GnRH pulse frequency in check in anestrus ewes. *Endocrinology*. 153:5918–5927. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1611>



HASHIZUME T, Saito H, Sawada T, Yaegashi T, Ezzat AA, Sawai K, Yamashita T. 2010. Characteristics of stimulation of gonadotropin secretion by kisspeptin-10 in female goats. *Animal Reproduction Science*. 118:37–41.

<https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2009.05.017>

HASSANEEN A, Naniwa Y, Suetomi Y, Matsuyama S, Kimura K, Ieda N, Inoue N, Uenoyama Y, Tsukamura H, Maeda K-i, Matsuda F, Ohkura S. 2016. Immunohistochemical characterization of the arcuate kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) and preoptic kisspeptin neuronal populations in the hypothalamus during the estrous cycle in heifers. *J Reprod Dev*. 62:471–477. <http://dx.doi.org/10.1262/jrd.2016-075>

HERBISON AE. 2016. Control of puberty onset and fertility by gonadotropin-releasing hormone neurons. *Nat Rev Endocrinol*. 12(8):452-466.

<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.70>

HRABOVŠKY E, Kallo I, Szlavik N, Keller E, Merchenthaler I, Liposits Z. 2007. Gonadotropin-releasing hormone neurons express estrogen receptor-beta. *J Clin Endocrinol Metab*. 92:2827-2830. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-700168/v1>

IEDA N, Uenoyama Y, Tajima Y, Nakata T, Kano M, Naniwa Y, Watanabe Y, Minabe S, Tomikawa J, Inoue N, Matsuda F, Ohkura S, Maeda K, Tsukamura H. 2014. KISS1 Gene Expression in the Developing Brain of Female Pigs in Pre- and Peripubertal Periods. *J Reprod Dev*. 60(4):312-6. <http://dx.doi.org/10.1262/jrd.2013-129>

JACKSON LM, Mytinger A, Roberts EK, Lee TM, Foster DL, Padmanabhan V, Jansen HT. 2013. Developmental programming: postnatal steroids complete prenatal steroid actions to differentially organize the GnRH surge mechanism and reproductive behavior in female sheep. *Endocrinology*. 154:1612-1623. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1613>

KADOKAWA H, Matsui M, Hayashi K, Matsunaga N, Kawashima C, Shimizu T, Miyamoto A. 2008. Peripheral administration of kisspeptin-10 increases plasma concentrations of GH as well as LH in prepubertal holstein heifers. *Journal of Endocrinology*. 196:331–334. <https://doi.org/10.1677/JOE-07-0504>

KAUFFMAN AS, Gottsch ML, Roa J, Byquist AC, Crown A, Clifton DK, Hoffman GE, Steiner RA, Tena-Sempere M. 2007. Sexual differentiation of Kiss1 gene expression in the brain of the rat. *Endocrinology*. 148:1774-1783. <https://doi.org/10.1210/en.2006-1540>

KNAUER MT, Stalder KJ, Karriker L, Johnson C, Layman L. 2006. Factors influencing sow culling. In Symposium review presented at the National Swine Improvement Federation Conference Annual Meeting, 7–8 December 2006, Nashville, TN. <https://dr.lib.iastate.edu/entities/publication/4b08b7c8-4b55-46fc-9dcc-87dda02c5774>



- KOTANI M, Detheux M, Vandenberghe A, Communi D, Vanderwinden JM, Le Poul E, Brezillon S, Tyldesley R, Suarez-Huerta N, Vandeput F, Blanpain C, Schiffmann SN, Vassart G, Parmentier M. 2001. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *Journal of Biological Chemistry*. 276:34631–34636. <https://doi.org/10.1074/jbc.M104847200>
- KUEHN LA, Nonneman DJ, Klindt JM, Wise TH. 2009. Genetic relationships of body composition, serum leptin, and age at puberty in gilts. *J Anim Sci*. 87:477–483. <https://doi.org/10.2527/jas.2008-0936>
- LEHMAN MN, Robinson JE, Karsch FJ, Silverman A-J. 1986. Immunocytochemical localization of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) pathways in the sheep brain during anestrus and the mid-luteal phase of the estrous cycle. *Journal of Comparative Neurology*. 244: 19–35. <https://doi.org/10.1002/cne.902440103>
- LENTS CA, Heidorn NL, Barb CR, Ford JJ. 2008. Central and peripheral administration of kisspeptin activates gonadotropin but not somatotropin secretion in prepubertal gilts. *Reproduction*. 135:879–887. <https://doi.org/10.1530/REP-07-0502>
- LENTS CA, Lindo AN, Hileman SM, Nonneman DJ. 2020. Physiological and genomic insight into neuroendocrine regulation of puberty in gilts. *Domest Anim Endocrinol*. 73:106446. <http://dx.doi.org/10.1016/j.domaniend.2020.106446>
- LENTS CA. 2019. Review: kisspeptin and reproduction in the pig. *Animal*. 13(12):2986–2999. <https://doi.org/10.1017/S1751731119001666>
- LESHIN LS, Kraeling RR, Barb CR, Rampacek GB. 1992. Associated luteinizing hormone-releasing hormone and luteinizing hormone secretion in ovariectomized gilts. *Domest Anim Endocrinol*. 9:77–88. [https://doi.org/10.1016/0739-7240\(92\)90011-I](https://doi.org/10.1016/0739-7240(92)90011-I)
- LI S, Ren J, Yang G, Guo Y, Huang L. 2008. Characterization of the porcine Kisspeptins receptor gene and evaluation as candidate for timing of puberty in sows. *J Anim Breed Gen*. 125:219-227. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0388.2008.00732.x>
- LI XF, Kinsey-Jones JS, Cheng Y, Knox AM, Lin Y, Petrou NA, Roseweir A, Lightman SL, Milligan SR, Millar RP, O'Byrne KT. 2009. Kisspeptin signalling in the hypothalamic arcuate nucleus regulates GnRH pulse generator frequency in the rat. *PloS one*. 4:e8334. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008334>
- LOPEZ JA, Bedenbaugh MN, McCosh RB, Weems PW, Meadows LJ, Wisman B, Coolen LM, Goodman RL, Hileman SM. 2016. Does dynorphin play a role in the onset of puberty in female sheep? *Journal of Neuroendocrinology*. 28(12):1-23 <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.07.080>
- MACEDO GG, Batista E, Santos G, D'Occhio MJ, Baruselli PS. 2021. Estradiol priming potentiates the kisspeptin-induced release of LH in ovariectomized cows. *Animals*. 11:1236-1244. <https://doi.org/10.3390/ani11051236>



- MAGEE C, Foradori CD, Bruemmer JE, Arreguin-Arevalo JA, McCue PM, Handa RJ, Squires EL, Clay CM. 2009. Biological and anatomical evidence for kisspeptin regulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis of estrous horse mares. *Endocrinology*. 150:2813–2821. <https://doi.org/10.1210/en.2008-1698>
- MARÍN-GARCÍA PJ, Llobat L. 2021. How does protein nutrition affect the epigenetic changes in pig? A review. *Animals*. 11(2):544-560. <http://dx.doi.org/10.3390/ani11020544>
- MERKLEY CM, Coolen LM, Goodman RL, Lehman MN. 2015. Evidence for changes in numbers of synaptic inputs onto KNDy and GnRH neurones during the preovulatory LH surge in the ewe. *Journal of Neuroendocrinology*. 27:624–635. <https://doi.org/10.1111/jne.12293>
- MERKLEY CM, Porter KL, Coolen LM, Hileman SM, Billings HJ, Drews S, Goodman RL, Lehman MN. 2012. KNDy (Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin) neurons are activated during both pulsatile and surge secretion of LH in the ewe. *Endocrinology*. 153: 5406–5414. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1357>
- MURO BBD, Leal DF, Carnevale RF, Torres MA, Mendonça MV, Nakasone DH, Martinez CHG, Ravagnani GM, Monteiro MS, Poor AP, Martins SMMK, Viau P, Oliveira CA, Castro RVG, Bessi BW, Bressan FF, Pulz LH, Strefezzi RF, Almond GW, Andrade AFC. 2021. Altrenogest during early pregnancy modulates uterine glandular epithelium and endometrial growth factor expression at the time implantation in pigs. *Anim Reprod*. 18(1):e20200431. <http://dx.doi.org/10.1590/1984-3143-ar2020-0431>
- NAVARRO VM, Castellano JM, Fernandez-Fernandez R, Barreiro ML, Roa J, Sanchez-Criado JE, Aguilar E, Dieguez C, Pinilla L, Tena-Sempere M. 2004. 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*. 145:4565-4574. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2004-0413>
- NESTOR CC, Bedenbaugh MN, Hileman SM, Coolen LM, Lehman MN, Goodman RL. 2018. Regulation of GnRH pulsatility in ewes. *Reproduction*. 156:R83–R99. <https://doi.org/10.1530/REP-18-0127>
- NONNEMAN D, Lents C, Rohrer G, Rempel L, Vallet J. 2014. Genome-wide association with delayed puberty in swine. *Anim Genet*. 45:130–132. <https://doi.org/10.1111/edad.12087>
- OKAMURA H, Yamamura T, Wakabayashi Y. 2017. Mapping of KNDy neurons and immunohistochemical analysis of the interaction between KNDy and substance P neural systems in goat. *Journal of Reproduction and Development*. 63:571–580. <https://doi.org/10.1262/jrd.2017-103>
- PRESSING A, Dial GD, Esbenshade KL, Stroud CM. 1992. Hourly administration of GnRH to prepubertal gilts: endocrine and ovulatory responses from 70 to 190 days of age. *J Anim Sci*. 70:232–242. <https://doi.org/10.2527/1992.701232x>



- PRUNIER A, Martinat-Bott F, Ravault JP, Camous S. 1987. Perioestrous patterns of circulating LH, FSH, prolactin and oestradiol-17 in the gilt. *Anim Reprod Sci.* 14:205–218. [https://doi.org/10.1016/0378-4320\(87\)90084-4](https://doi.org/10.1016/0378-4320(87)90084-4)
- QIN YS, Bai JH, Zhang SL, Dai JG, Xu XL, Feng T, Song YQ, Xiao LL, Liu Y. 2022. Effects of kisspeptin-10 on the reproductive performance of sows in a fixed-time artificial insemination programme. *Animal.* 16:1-5. <https://doi.org/10.1016/j.animal.2022.100509>
- RALPH CR, Kirkwood RN and Tilbrook AJ. 2017. A single intravenous injection of kisspeptin evokes an increase in luteinising hormone in 15- and 18-week old gilts. *Animal Production Science.* 57:2469. <https://doi.org/10.1071/ANv57n12Ab067>
- REDMOND JS, Baez-Sandoval GM, Spell KM, Spencer TE, Lents CA, Williams GL, Amstalden M. 2011. Developmental Changes in Hypothalamic Kiss1 Expression during Activation of the Pulsatile Release of Luteinising Hormone in Maturing Ewe Lambs. *J Neuroendocrinol.* 23(9):815-22. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02177.x>
- ROSE JL. 2017. The role of RFRP-3 and Kisspeptin on GnRH secretion in the merino ram. PhD Thesis. Charles Sturt University, Australia. <https://researchoutput.csu.edu.au/en/publications/the-role-of-rfrp-3-and-kisspeptin-on-gnrh-secretion-in-the-merino>
- SAITO H, Sasaki Y, Koketsu Y. 2011. Associations between age of gilts at first mating and lifetime performance or culling risk in commercial herds. *Journal of Veterinary Medical Science.* 73:555–559. <https://doi.org/10.1292/jvms.10-0040>
- SAKAMOTO K, Murata K, Wakabayashi Y, Yayou K, Ohkura S, Takeuchi Y, Mori Y, Okamura H. 2012. Central administration of neurokinin B activates kisspeptin/NKB neurons in the arcuate nucleus and stimulates luteinizing hormone secretion in ewes during the nonbreeding season. *Journal of Reproduction and Development.* 58:700–706. <https://doi.org/10.1262/jrd.2011-038>
- SALEHI MS, Jafarzadeh Shirazi MR, Zamiri MJ, Pazhoohi F, Namavar MR, Niazi A, Ramezani A, Tanideh N, Tamadon A, Zarei A. 2013. Hypothalamic Expression of KiSS1 and RFamide-related Peptide-3 mRNAs during the estrous cycle of rats. *Int J Fertil Steril.* 6:304-309. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24520455/>
- SCOTT CJ, Kuehl DE, Ferreira SA, Jackson GL. 1997. Hypothalamic sites of action for testosterone, dihydrotestosterone, and estrogen in the regulation of luteinizing hormone secretion in male sheep. *Endocrinology.* 138:3686–3694. <https://doi.org/10.1210/endo.138.9.5401>
- SEBERT ME, Lomet D, Said SB, Monget P, Briant C, Scaramuzzi RJ, Caraty A. 2010. Insights into the mechanism by which kisspeptin stimulates a preovulatory LH surge and ovulation in seasonally acyclic ewes: potential role of estradiol. *Dom Anim Endocrinol.* 38:289-298. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2010.01.001>



- SEMINARA SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JSJ, Shagoury JK, Bo-Abbas Y, Kuohung W, Schwinof KM, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, Kaiser UB, Slaugenhaupt SA, Gusella JF, O’Rahilly S, Carlton MB, Crowley WFJ, Aparicio SA, Colledge WH. 2003. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *New England Journal of Medicine*. 349:1614–1627. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035322>
- SEMPLE RK, Achermann JC, Ellery J, Farooqi IS, Karet FE, Stanhope RG, O’rahilly S, Aparicio SA. 2005. Two novel missense mutations in G protein-coupled receptor 54 in a patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 90(3):1849-1855. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-1418>
- SHAHAB M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR and Plant TM. 2005. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 102:2129–2134. <https://doi.org/10.1073/pnas.0409822102>
- SILVA PCP, Brasil OO, Souto PLG, Moreira NH, Silva JP, Silva BDM, Ramos AF. 2021. Fixed-time artificial insemination protocols on brazilian locally adapted breed gilts on ovulatory response and embryo production. *Anim Reprod*. 18(1):e20200776. <http://dx.doi.org/10.1590/1984-3143-ar2020-0776>
- SMITH JT, Clay CM, Caraty A, Clarke IJ. 2007. KiSS-1 messenger ribonucleic acid expression in the hypothalamus of the ewe is regulated by sex steroids and season. *Endocrinology*. 148:1150–1157. <https://doi.org/10.1210/en.2006-1435>
- SMITH JT, Cunningham MJ, Rissman EF, Clifton DK, Steiner RA. 2005a. Regulation of Kiss1 gene expression in the brain of the female mouse. *Endocrinology*. 146:3686-3692. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0488>
- SMITH JT, Dungan HM, Stoll EA, Gottsch ML, Braun RE, Eacker SM, Clifton DK, Steiner RA. 2005b. Differential regulation of KiSS-1 mRNA expression by sex steroids in the brain of the male mouse. *Endocrinology*. 146:2976-2984. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0323>
- SMITH JT, Li Q, Yap KS, Shahab M, Roseweir AK, Millar RP, Clarke IJ. 2011. Kisspeptin is essential for the full preovulatory LH surge and stimulates GnRH release from the isolated ovine median eminence. *Endocrinology*. 152(3):1001-1012. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2010-1225>
- SONSTEGARD T, Fahrenkrug S, Carlson D. 2017. Precision animal breeding to make genetically castrated animals for improved animal welfare and alternative breeding applications. *J Anim Sci*. 95(suppl 2):149-150. <http://dx.doi.org/10.2527/asasmw.2017.307>
- SPERGEL DJ. 2019. Neuropeptidergic modulation of GnRH neuronal activity and GnRH secretion controlling reproduction: insights from recent mouse studies. *Cell Tissue Res*. 375(1):179-191. <http://dx.doi.org/10.1007/s00441-018-2893-z>



- STANCIC I, Stancic B, Bozic A, Anderson R, Harvey R, Gvozdic D. 2011. Ovarian activity and uterus organometry in delayed puberty gilts. *Theriogenology*. 76:1022–1026. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenologia.2011.05.004>
- THOMPSON EL, Patterson M, Murphy KG, Smith KL, Dhillon WS, Todd JF, Ghatei MA and Bloom SR. 2004. Central and peripheral administration of kisspeptin-10 stimulates the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Journal of Neuroendocrinology*. 16:850–858. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2004.01240.x>
- THORSON JF, Heidorn NL, Ryu V, Czaja K, Nonneman DJ, Barb CR, Hausman GJ, Rohrer GA, Prezotto LD, McCosh RB, Wright EC, White BR, Freking BA, Oliver WT, Hileman SM, Lents CA. 2017. Relationship of neuropeptide FF receptors with pubertal maturation of gilts. *Biol Reprod*. 96(3):617-34. <http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.116.144998>
- THORSON JF, Prezotto LD, Adams H, Petersen SL, Clapper JA, Wright EC, Oliver WT, Freking BA, Foote AP, Berry ED, Nonneman DJ, Lents CA. 2018. Energy balance affects pulsatile secretion of luteinizing hormone from the adenohypophysis and expression of neurokinin B in the hypothalamus of ovariectomized gilts. *Biol Reprod*. 99(2):433-45. <http://dx.doi.org/10.1093/biolre/iy069>
- TOMIKAWA J, Homma T, Tajima S, Shibata T, Inamoto Y, Takase K, Inoue N, Ohkura S, Uenoyama Y, Maeda K, Tsukamura H. 2010. Molecular characterization and estrogen regulation of hypothalamic KISS1 gene in the pig. *Biol Reprod*. 82(2):313-319. <http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.109.079863>
- TSUTSUMI R, Webster NJG. 2009. GnRH pulsatility, the pituitary response and reproductive dysfunction. *Endocr J*. 56(6):729-737. <http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.K09E-185>
- TUMMARUK P, Kerdangsakonwut S and Kunavongkrit A. 2009. Relationships among specific reasons for culling, reproductive data, and gross morphology of the genital tracts in gilts culled due to reproductive failure in Thailand. *Theriogenology*. 71:369–375. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.08.003>
- WAKABAYASHI Y, Nakada T, Murata K, Ohkura S, Mogi K, Navarro VM, Clifton DK, Mori Y, Tsukamura H, Maeda K, Steiner Robert A, Okamura H. 2010. Neurokinin B and dynorphin a in kisspeptin neurons of the arcuate nucleus participate in generation of periodic oscillation of neural activity driving pulsatile gonadotropin-releasing hormone secretion in the goat. *Journal of Neuroscience*. 30:3124–3132. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5848-09.2010>
- WAKABAYASHI Y, Yamamura T, Sakamoto K, Mori Y, Okamura H. 2013. Electrophysiological and morphological evidence for synchronized GnRH pulse generator activity among kisspeptin/neurokinin B/dynorphin a (KNDy) neurons in goats. *Journal of Reproduction and Development*. 59:40–48. <https://doi.org/10.1262/jrd.2013-060>



- WEEMS PW, Goodman RL, Lehman MN. 2015. Neural mechanisms controlling seasonal reproduction: principles derived from the sheep model and its comparison with hamsters. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 37:43–51. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.12.002>
- WEEMS PW, Witty CF, Amstalden M, Coolen LM, Goodman RL, Lehman MN. 2016. κ -opioid receptor is colocalized in GnRH and KNDy cells in the female ovine and rat brain. *Endocrinology*. 157:2367–2379. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1763>
- ZHAO S, Guo Z, Xiang W, Wang P. 2021. The neuroendocrine pathways and mechanisms for the control of the reproduction in female pigs. *Anim Reprod*. 18(4):e20210063. <https://doi.org/10.1590/1984-3143-AR2021-0063>
- ZHOU D, Zhuo Y, Che L, Lin Y, Fang Z, Wu D. 2014. Nutrient restriction induces failure of reproductive function and molecular changes in hypothalamus–pituitary–gonadal axis in postpubertal gilts. *Mol Biol Rep*. 41(7):4733-42. <http://dx.doi.org/10.1007/s11033-014-3344-x>
- ZMIJEWSKA A, Czelejewska W, Dziekonski M, Gajewska A, Franczak A, Okrasa S. 2020. Effect of kisspeptin and RFamide-related peptide-3 on the synthesis and secretion of LH by pituitary cells of pigs during the estrous cycle. *Animal Reproduction Science*. 214:1-14. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2021.05.010>