

Yeni Hormonlar: R-Spondin-1, Nesfatin-1 ve İrisin

Canan GÜLMEZ^{1,*}, Onur ATAKİŞİ²

¹Iğdır Üniversitesi, Tuzluca Meslek Yüksekokulu, Eczane ve Eczacılık Hizmetleri Bölümü, 76000 Iğdır

²Kafkas Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 36100 Kars

Derleme Makalesi
Review Article

Kimya
Chemistry

Geliş Tarihi/Received
16.04.2019

Kabul Tarihi/Accepted
30.06.2019

Öz: Wnt modülatörlerinden R-spondin ailesi, çeşitli hastalık süreçlerinde görevli olan β -katenin/Wnt sinyal aktivitesini artırma yeteneğinden oldukça dikkat çekmektedir. Metabolik bozukluklar, obezite ve diyabet gibi hastalıklarla ilişkilendirilen irisin ise bu hastalıkların tedavisinde ve izlenmesinde umut vaat edici olarak görülen bir diğer hormondur. Öte yandan anoreksijenik bir hormon olan nesfatin-1'in, obezite ve diyabetin yanı sıra psikiyatrik bozukluklar ve nörojenik hastalıklarda rol oynadığı yapılan çalışmalarla vurgulanmıştır. Son yıllarda giderek artan sayıdaki çalışmaya rağmen bu hormonların etki mekanizmaları iyi anlaşılammıştır. Bu derlemede R-spondin-1, nesfatin-1 ve irisin hormonlarının yapısı, sentezi ve biyokimyasal etkilerinden bahsedilmiş, çeşitli hastalıklar üzerine etkileriyle ilgili literatür bilgileri özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hormon, R-Spondin-1, Nesfatin-1, İrisin

Novel Hormones: R-Spondin-1, Nesfatin-1 and Irisin

Abstract: The R-spondin family of Wnt modulators draws considerable attention from the ability to increase the β -catenin / Wnt signal activity in various disease processes. Irisin, which is associated with diseases such as metabolic disorders, obesity and diabetes, is another promising hormone in the treatment and monitoring of these diseases. On the other hand, it has been emphasized that nesfatin-1, an anorexigenic hormone, plays a role in psychiatric disorders and neurogenic diseases in addition to obesity and diabetes. Despite the increasing number of studies in recent years, the mechanism of action of these hormones is not well understood. In this review, the structure, synthesis and biochemical effects of R-spondin-1, nesfatin-1 and irisin hormones are mentioned.

Keywords: Hormone, R-Spondin-1, Nesfatin-1, Irisin.

1. GİRİŞ

1.1. R-Spondin-1

Wnt sinyal yolu, bir organizmada embriyonik ve ergin dönemde görev alan çeşitli sinyal yollarından biridir ve evrimsel olarak en ilkel çok hücreli hayvanlardan insana kadar

korunmuştur. Wnt proteinini kodlayan Wnt geni, 1982 yılında ilk olarak fare meme dokusunda bulunarak 1991’de Wnt geni olarak literatüre geçmiştir. Ergin dönemde bu yol, kendini yenileyen hücrelerin adezyonu, hedef hücre genlerinin transkripsiyonunun kontrolü, embriyonik dönemde ise hücre polaritesi, proliferasyonu, farklılaşma ve hücre göçünde rol oynamaktadır. Özellikle son yıllarda, Wnt/ β -katenin sinyal yolunun çeşitli kanser türleri ve diğer birçok hastalık süreci ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Tanır & Demirezen, 2009).

Wnt genleri tarafından kodlanan Wnt protein ailesi üyelerinden her biri, yaklaşık 350 aminoasitten meydana gelmiştir ve 23-25 adet sistein kalıntısına sahiptir. Wnt sentezlenip ekzositozla interselüler boşluklara verilip oradan hedef hücre zarına ulaşan Wnt, Frizzled (Fz) ve LRP5/6 (Düşük dansiteli lipoprotein reseptörü ile ilişkili protein) reseptörlerine bağlanır. Wnt sinyal mekanizmasının başlatılabilmesi için gerekli olan üçlü yapı birbiri ile bağlantılı olmalıdır. Wnt proteini sistein rezidülerinin bulunduğu uç kısmı ile Fz proteininin CRD bölgesine yüksek afinite ile, diğer ucu ile LRP5/6 proteinine bağlanarak (FzWnt- LRP5/6) üçlü yapı sağlanmış olur (Mikels & Nusse, 2006; Chen ve ark., 2008)

Wnt sinyal mekanizması aktif veya inaktif durumda olabilir. Wnt’nin hedef hücre zarında bulunan reseptörlerine bağlanması, hücrede iki önemli fosforillenme reaksiyonunu uyarır. Bunlardan biri LRP5/6’nın sitozol içinde kalan kısmının glikojen sentaz kinaz (GSK3 β) ve kazein kinaz Ig (CKI γ) enzimleri tarafından fosforillenmesidir. Bu kısmın fosforillenmesi, sitozol içerisinde bulunan ve üç adet proteinden meydana gelen yıkıcı kompleksi etkiler. Yıkıcı kompleks, Axin, GSK3 β ve adenomatöz polipozis koli (APC)’den meydana gelmiştir. Bu fosforillenmenin etkisi sonucu bu kompleksi bir arada tutan Axin ile ona bağlı bulunan GSK3 β bu kompleksten ayrılarak, LRP5/6’nın sitozol içindeki fosforillenmiş kısmına bağlanır. β -katenin, bu sinyal yolunda anahtar rol oynayan sitozolik bir proteindir. Fosforillenmeyen β -katenin, proteozomlarda parçalanamaz ve sitozolde birikir. Biriken β -kateninin bir kısmı, çekirdek zarından çekirdeğe girerek, burada bulunan transkripsiyon faktörlerini (TCF/LEF-1) aktive eder ve Wnt sinyal yolunun hedef genlerinin transkripsiyonunu başlatır. Bu aktivasyonla, hem sinyal yolunda görev yapan proteinlerin transkripsiyonu gerçekleşir hem de proliferasyonda, hücre siklusunda, farklılaşmada önemli rol oynayan birçok genin transkripsiyonunun kontrolü sağlanmış olur (Zeng, 2008; Behrens, 1998).

R-spondin (roof plate-specific spondin; RSPO) protein ailesi, Wnt/ β -katenin sinyalizasyonunu geliştiren, kök hücre büyümesi ve gelişiminde pleiotropik fonksiyonlara sahip bir protein grubudur. Bu hormon, nöroblastom/omurilik-19 hücre hattında Kamata ve ark. tarafından 2004 yılında tanımlanmıştır. Ardından sekans analizi RSPO1 olarak tespit

edilmiş ve trombospondinler (TSP) ailesinin yeni bir geni olarak açıklanmıştır. Memeli RSPO ailesi, % 40–60 aminoasit sekans benzerliği ve önemli yapısal benzerliklere sahip dört bağımsız gen ürünü (RSPO1–4) içermektedir (Kamata ve ark., 2004).

R-spondin protein ailesi, omurgalılarda evrimsel süreç boyunca korunmuştur. Bu proteinler, LGR4, LGR5 ve LGR6 reseptörlerine bağlanarak β -katenin stabilizasyonunu artırabilmektedir. R-spondinler, Wnt sinyalizasyonu başlatmamalarına rağmen düşük doz Wnt proteinlerine cevabı potansiyel olarak başlatabilmektedir. Wnt sinyalizasyonun tüm hayvanlarda embriyonik gelişim boyunca akıbeti iyi şekilde bilinmektedir ve çeşitli dokularda gösterilmiştir (Caruso, 2015).

Son zamanlarda giderek artan şekilde Wnt modülatörlerinden R-spondin ailesi, β -katenin/Wnt sinyal aktivitesini artırma yeteneğinden dolayı büyük dikkat çekmektedir. RSPO1, standart Wnt sinyal yolunun aktivasyonu tarafından ovaryum farklılaşması için gereklidir ve ovaryum kanserlerinin %8'inde artmış olarak saptanmıştır (Kuchenbaecker ve ark., 2015). Liu ve ark. tarafından son yapılan bir çalışmada R-spondin-1'in yumurtalık kanseri hücrelerinde büyüme, hayatta kalma ve göçü teşvik ettiği ve kanser hücrelerini kemoterapiye karşı koruduğu bildirilmiştir (Liu ve ark., 2019).

Wnt sinyal hiperaktivasyonu, birçok insan kanseri ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Üç farklı genetik taramadan, RSPO genleri farelerde tümörenez ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Theodorou ve ark., 2007; Callahan & Smith, 2008; Lowther ve ark., 2005; Starr ve ark., 2009). RSPO'nun, kanser sinyal yollarını düzenleme ile ilgili rolü henüz tartışılmakla birlikte β -katenin/Wnt sinyalizasyonun bozulması; insan papiller tiroid kanser gelişimine, kanser kök hücrelerinin poliferasyonunu, tiroidlerin mikro yapılarının bozulmasına, tümör dediferansiyasyonuna ve anjioinvazif etkiye yol açtığı bildirilmiştir (Hemlbrecht ve ark., 2011; Cho ve ark., 2013; Liu ve ark., 2011). Wnt/ β -katenin yolu, ovaryum kanseri başlangıcına, ilerlemesine ve kemodirençliliğine aracılık ettiği, epitelial mezenkimal geçişte (EMT) rol oynadığı ve yumurtalık kanserinde prognostik öneme sahip olduğu kaydedilmiştir (Arend ve ark., 2016; Boone ve ark., 2016). Fakat bu yolu etkileyen değişimler henüz iyi anlaşılamamıştır.

RSPO ailesi, tarafından düzenlenen doku-spesifik hücresel süreçler, kemik oluşumu, iskelet miyogenez, pankreatik beta hücre çoğalması ve intestinal kök hücredir. Osteoblast kültüründe, Wnt/ β -katenin sinyalinin aktivasyonu, osteojenik farklılaşmayı desteklemektedir. RSPO1'in fare multipotansiyel miyojenik progenitor C2C12 hücrelerinde ve primer fare osteoblast hücrelerinde, osteokalsin ve osteoprotegerin gibi osteoblast farklılaşma belirteçlerinin ekspresyonunu indüklediği ve alkalen fosfataz aktivitesini artırdığı

bildirilmiştir. β -katenin'in nükleer birikimi ve Wnt/ β -katenin sinyal yolunun aktivasyonu, bu hücrelerin RSPO1 tedavisi ile indüklenmiştir (Lu ve ark., 2008). Wnt/ β -katenin sinyali, beta hücre çoğalması için gereklidir (Rulifson ve ark., 2007) ve exendin4'ün, Wnt/ β -katenin yoluyla beta hücresi çoğalmasına neden olduğu bildirilmiştir (Liu & Habener, 2008). Beta hücrelerindeki RSPO1 ile Wnt/ β -katenin sinyal yolu arasındaki bağlantı henüz yeni açıklanmaktadır (Wong ve ark., 2010). RSPO1'in LGR5-pozitif intestinal kök hücrelerin canlılığını ve proliferasyonunu *in vitro* olarak etkin bir şekilde desteklediği gösterilmiştir (Sato ve ark., 2009; Ootani ve ark., 2009).

Krönke ve ark. tümör nekroz faktör (TNF- α)-transgenik farelerde gerçekleştirdikleri çalışmalarında, Wnt yolu modülatörü RSPO1'in, inflamasyonla ilişkili hastalıklardan kemik ve kıkırdağı koruyarak artrit yapısı eklem bütünlüğünün korunmasında son derece etkili olduğunu bildirmişlerdir. RSPO1'in eklem yapısını korumada anabolik bir ajan olarak tedavi edici potansiyelinin olduğu kanısına varılmıştır (Krönke ve ark., 2010).

Tablo 1. İnsan ve farelerde R-spondin eksikliğinin etkileri

	<i>Fare</i>	<i>İnsan</i>
RSPO1	○ Dişiden erkeğe cinsiyet değişimi	○ Dişiden erkeğe cinsiyet değişimi ○ Palmopantar hiperkeratoz
RSPO2	○ Kraniofasial malformasyon ○ Distal ekstremite kaybı ○ Akciğer hipoplazisi	
RSPO3	○ Defektif anjiyogenez ○ Plasental gelişimde defektler	
RSPO4		○ Onişi / paronişi kongenita

1.2. Nesfatin-1

Nesfatin-1, yemek alınımını baskılayan son zamanlarda keşfedilen bir hormondur. Nesfatin-1, ilk olarak 2006 yılında Oh-I ve ark. tarafından tanımlanmış olup 9,8 kDa molekül ağırlığında, 82 aminoasit içeren bir peptit yapısına sahip hipotalamusta bulunan bir tokluk molekülüdür (Stengel & Taché, 2011; Oh-I ve ark., 2006). Bu polipeptid, öncülü olan nükleobindin2 (NUCB2) proteininin proteolizi ile oluşmaktadır (Oh-I ve ark., 2006).

Anoreksijenik hormon olan tanımlanan nesfatin-1 diyabet, obezite, anoreksiya nervoza, psikiyatrik bozukluklar ve nörojenik hastalıklar ile yakından ilişki göstermektedir (Dai, 2013). Nesfatin-1'in beyindeki dağılımının incelendiği kemirgenler üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda, bu hormonun leptin-bağımsız mekanizmalar aracılığıyla çalışan

yeni bir tokluk molekülü olduğu belirlenmiştir. Ayrıca merkezi sinir sistemi içindeki geniş dağılımının yanı sıra, kemirgenlerde ve bazı balıklarda pankreas, testis, yağ dokusu, hipofiz bezi, mide gibi çeşitli organlarda saptanmıştır (Stengel & Taché, 2011).

Nesfatin-1'in gıda alımını azaltan bir düzenleyicidir (Stengel & Taché, 2011). Nesfatin-1'in mRNA/protein düzeyinde yüksek düzeyde bulunduğu bölgeler, gıda alımı ve metabolizma düzenlenmesi ile ilişkili olduğu bilinen hipotalamik nükleus ve beyin sapı alanlarıdır. Limbik sistem, hipotalamus, pons ve medüller nükleusta nesfatin-1 varlığı, bu hormonun gıda alımı ile ilgili düzenleyici görevler üstlendiğini düşündürmektedir. Hipotalamik paraventricüler nükleus (PVN) ve supraoptik nükleus (SON) nesfatin-1 mRNA ve protein ekspresyonlarının, akut veya kronik yetersiz beslenme sonrası enerji değişikliklerinden etkilendiği kaydedilmiştir (Oh-I ve ark., 2006; Beckers ve ark., 2009). Gıda alımını baskılayan maddelerin (kolesistokinin, MSH gibi) artışı, NUCB2 mRNA ekspresyon düzeyini artırarak ve hipotalamus ve beyin sapındaki nesfatin-1-immunopozitif nöronları aktive ederek etki gösterdiği bildirilmiştir (Goebel ve ark., 2009).

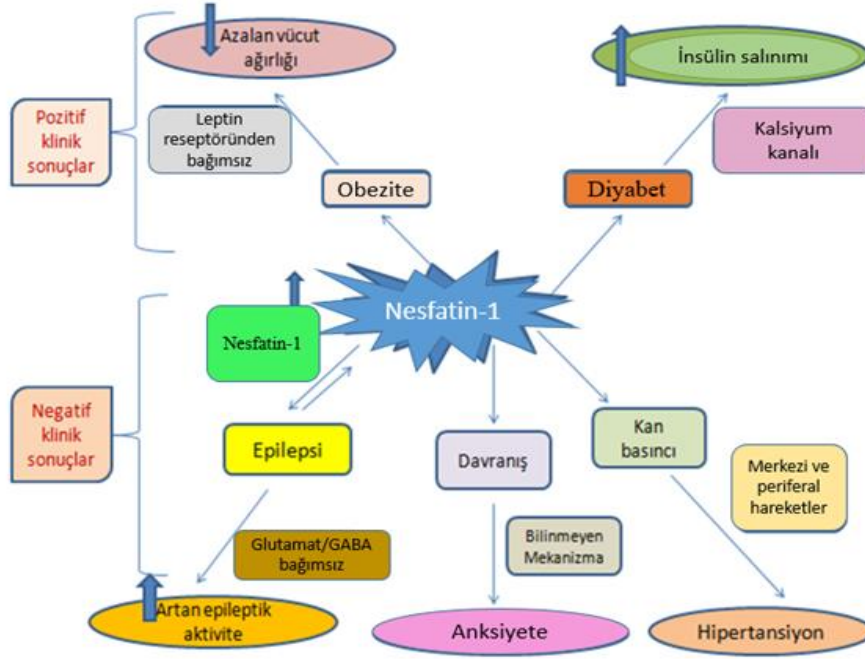
Nesfatin-1'in iştahı düzenleyici etkisini birçok transmitter sisteminden bağımsız şekilde diğer anoreksijenik moleküllerle; özellikle de leptin veya melanokortin ile etkileşimi aracılığıyla gerçekleştirdiği düşünülmektedir (Beckers ve ark., 2009; Stengel & Taché, 2011). Ratlarda nesfatin-1'in beslenme alışkanlığı, besin alımı, vücut ağırlığı ve glukoz dengesinin düzenlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (Rodgers ve ark., 2012). Hipotalamik tokluk peptidlerinin enerji dengesi, obezite, glikoz metabolizması üzerinde etkili olması bu peptitlerin aynı zamanda normal ve patolojik süreçlerde de düzenleyici rolünün olduğunu düşündürmüştür (Deniz ve ark., 2012). Farelerde nesfatin-1'in glikoz bağımlı insülin salınımını artırdığı gösterilmiştir (Nakata ve ark., 2011). Hiperglisemik ve normoglisemik farelerde, damar içi nesfatin-1 enjeksiyonunun, kan glikoz düzeyini düşürdüğü, santral yollarla enjeksiyonunun ise bu etkiyi göstermediği belirlenmiştir (Stengel & Taché, 2011).

Obez ve morbid obez bireylerde yapılan bir çalışmada, yüzde yağ ve dolaşımdaki nesfatin-1 düzeyi arasında önemli bir ilişki saptanmıştır. Obez bireylerde yüksek kalori, karbonhidrat ve protein alımı daha düşük nesfatin-1 düzeyi ile ilişkilendirilmiştir (Mirzaei ve ark., 2015). Çocukluk çağı ve ergen obezitesinin araştırıldığı bir çalışmada, serum nesfatin-1 düzeyinin obez grupta yüksek bulunduğu, vücut kitle indeksi ve serum insülin düzeyi ile pozitif ilişki gösterdiği kaydedilmiştir (Anwar ve ark., 2014). Nesfatin-1, phoenixin, spexin ve kisspeptin, beynin yeni çok işlevli nöropeptitleri olduğu ve bu nöropeptidlerin besin alımı ve kaygı yanıtlarının düzenlenmesinde rol oynadığı bildirilmiştir. Santral nesfatin-1, phoenixin,

spexin ve kisspeptin sinyal yollarının cinsiyete bağı olduğu, anksiyete ve anoreksiya nervoza patogenezinde rol oynayabileceği kaydedilmiştir (Pałasz ve ark., 2018).

Şizofren ve sağlıklı hastalarda gerçekleştirilen bir çalışmada, psikotik belirtilerle nesfatin-1 düzeyi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Ghrelin hormonunun açlıkta arttığı, nesfatin-1'in azaldığı, şizofreni hastalarında nesfatin-1 düzeyinin yüksek bulunduğu saptanmıştır. Ayrıca açlık yönetiminde rol oynayan nesfatin-1'in anoreksijenik ve anti-hiperlipidemik etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Ünal ve ark., 2018). Yapılan bir başka çalışmada kadınların erkeklerden daha fazla kaygı duyduğu, NUCB2/nesfatin-1'in cinsiyete göre düzenlendiği ancak kaygının iyileştirilmesinin ardından NUCB2/nesfatin-1'in değişmediği bildirilmiştir (Hofmann ve ark., 2017). Nesfatin-1 düzeyinin intihar düşüncesi olan depresyon hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu ve nesfatin-1 seviyelerinin kullanımı, hastaların intihar riskini öngörmede ve izlemede uygulanabileceği öngörülmüştür (Korucu ve ark., 2018). Nesfatin-1 enjeksiyonunda korku, endişe, sempatik aktivasyon, hipertansiyon ve gastrik boşaltmada gecikme gibi benzer davranış yanıtlarının ortaya çıktığı gösterilmiştir fakat nesfatin-1 reseptörleri hakkında henüz yeterince bilgi olmadığından, nesfatin-1'in hücre düzeyindeki bu etkilerinin mekanizması yeterince açıklanamamıştır (Goebel ve ark., 2009; Stengel & Taché, 2011).

Hipotalamik tokluk peptidlerinin gonadal fonksiyonlar üzerine etkili olduğu ile ilgili çalışmalar da mevcuttur. Balıklarda, nesfatin-1'in hipotalamo-hipofizer ekseninde bulunduğu; beyin, hipofiz ve yumurtalıkları düzenleyerek balık üreme fizyolojisini etkilediği kaydedilmiştir (Gonzalez ve ark., 2012). Başka bir çalışmada ise nesfatin-1'in, dişi sıçanlarda normal puberte sürecini başlatmada önemli bir rol oynadığı, düşük nesfatin-1 düzeylerinin gecikmiş puberte ile ilgili olduğu tespit edilmiştir (García-Galiano ve ark., 2010).



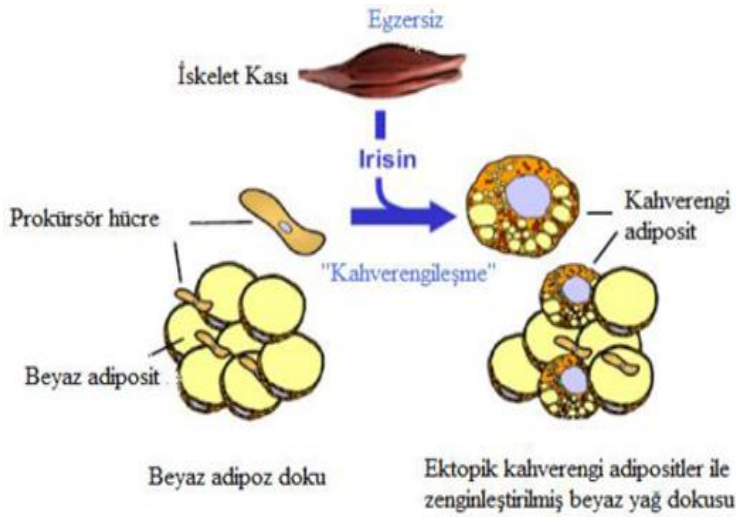
Şekil 1. Nesfatin-1'in yaygın klinik uygulamaları (Ayada ve ark. (2015)'dan çevrilerek düzenlenmiştir.)

1.3. İrisin

Böstrom ve ark. tarafından 2012 yılında tanımlanan, molekül ağırlığı 12,587 kDa olup, 112 amino asit kalıntısından oluşan irisin (IRI), miyositlerden salgılanmaktadır. Beyaz yağ dokunun kahverengi yağ dokuya dönüşmesini sağlayarak enerji kullanımını teşvik eden ve böylece egzersizin metabolizma üzerine olumlu etkilerine aracılık eden yeni bir hormondur. Bu peptide, kastan diğer dokulara sinyal ilettiğinden dolayı Yunan ulak tanrıçası “İris” anısına “*irisin*” adı verilmiştir. Yapılan araştırmalar ile irisinin varlığı adipoz doku, kalp kası, beyin-omurilik sıvısı, insan anne sütü, tükürük ve serebellumdaki purkinje hücrelerinde gösterilmiştir (Böstrom ve ark., 2012). İskelet kası ve karaciğerden salgılanan irisine “*myokin*” denir ve bu “*Lenfokin*”in analogudur. Peroksizom proliferatör aktive reseptör gamma koaktivatör 1-alfa (PGC-1 α) tarafından düzenlenen IRI dolaşımına katılmadan önce FNDC5 gen ürününün proteolitik aşamalardan geçmesi gerekir. Boström ve ark. IRI’i, fibronektin tip III zincir-içeren protein 5 (FNDC5)’in proteolizinden sonra iskelet kasından kana bırakılan bir sinyal proteini olarak tespit etmişlerdir (Dun ve ark., 2013).

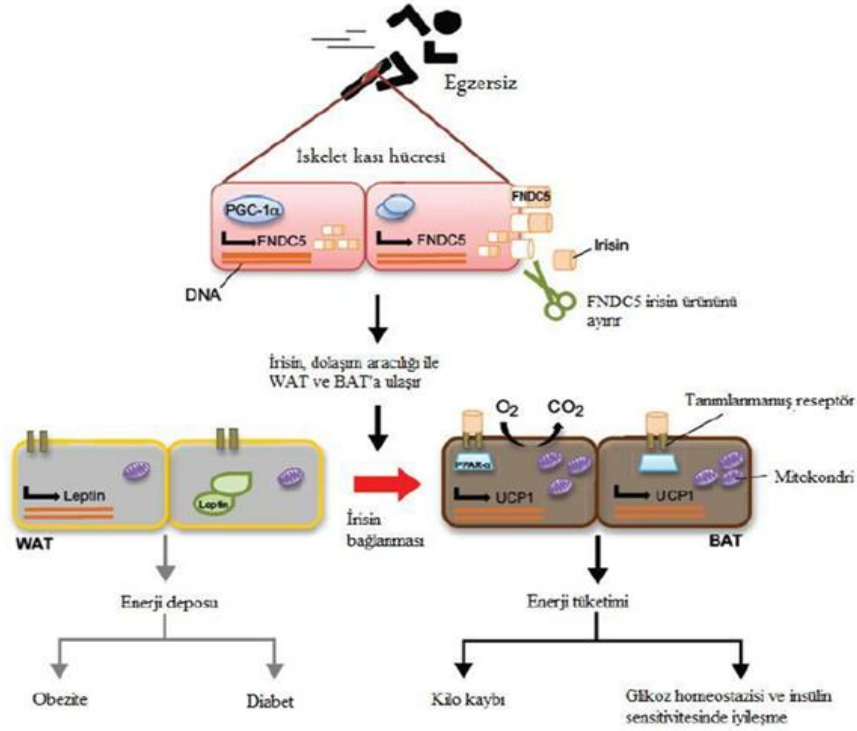
FNDC5 gen ifadesinin artışına egzersiz tarafından uyarılan ve enerji harcanmasına neden olan peroksizom proliferatör aktive reseptör gama (PPAR γ) ve PGC1- α aracılık etmektedir. PGC1- α , biyolojik sistemlerde enerji metabolizmasının programlanmasında arabulucudur ve birçok hücre tipinde mitokondriyal biyogenez ile oksidatif metabolizmayı

kontrol etmektedir (Austin & St-Pierre, 2012; Handschin & Spiegelman, 2008). PGC1- α aracılığı ile kas dokusundan sentezlendiği ve salgılandığı düşünülen FNDC5, kahverengileşmeyi sağlayan mitokondriyal uncoupling protein 1 (UCP1), sitokrom C oksidaz 7a (COX7a) ve otopetirin 1 (OTOP1)'in de aralarında bulunduğu genlerin ifadelerini düzenlemektedir (Böstrom ve ark., 2012; Yan ve ark., 2014). Yağ doku kültür ortamına eklenen 20 nm FNDC5 yaklaşık 7 kat UCP1 ifadesini arttırmıştır (Böstrom ve ark., 2012). Artan UCP1 ekspresyonu ATP sentezini engellemekte ve ısı oluşumuna yol açarak enerji harcanmasına neden olmaktadır (Argyropoulos & Harper, 2002). Tüm bu sonuçlar, kahverengi adipoz dokuda termogenez aktivasyonunu FNDC5'in düzenlediğini göstermektedir.



Şekil 2. İrisinin beyaz yağ dokusunda kahverengileşmeye etkisi (Villarroya (2012)'dan çevrilerek düzenlenmiştir)

Vücutta kahverengi yağ doku miktarının artışı, kilo kontrolünü ve enerji dengesinin korunmasını sağlamaktadır. Ayrıca beyaz yağ hücrelerinin proinflamatuar özellikteki adipokin salınımının azalmasını ve bu yol ile obeziteye bağlı gelişen kronik inflamasyonun baskılanmasını sağlamaktadır (Choi ve ark., 2013). İrisinin dolaşımdaki etkileri hakkında artan bilgilere rağmen, bu etkilere aracılık eden reseptör (veya reseptörler) keşfedilmeyi beklemektedir. Yapılan ilk çalışmada, irisinin bir hücre yüzey reseptörü aracılığıyla fizyolojik özelliklerini gerçekleştirdiği ileri sürülmüştür (Böstrom ve ark., 2012).



Şekil 3. İrisin ve PGC-1 α ile egzersize bağlı yağ doku kahverengileşmesi (Seale ve ark. (2008)'dan çevrilerek düzenlenmiştir.)

Böstrom ve ark. (2012) farklı irisin fragmentlerinin insan ve fare plazmasında mevcut olduğunu ve iskelet kasındaki FNDC5 ifadesindeki değişimlerin, bu yapıların seviyelerinde etkili olduğunu saptamışlardır. Çalışmada egzersiz sonrası iskelet kası FNDC5 ekspresyon düzeyi artışına paralel olarak bir süre sonra dolaşımdaki irisin düzeyinin de artış gösterdiği bildirilmiştir. İnsanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalar, Böstrom ve arkadaşlarını destekler niteliktedir. Kraemer ve ark. (2014) egzersiz sonrası ilk birkaç saat içerisinde dolaşımdaki irisin düzeyinin geçici olarak yükseldiğini belirtmiştir. Başka bir çalışmada akut egzersiz ile dolaşımdaki irisin düzeyinin yaklaşık %20 oranında arttığı gösterilmiştir (Huh ve ark., 2012). Bunlara karşın yapılan diğer birkaç çalışma dolaşımdaki irisin düzeyinin ne kronik nede akut egzersiz sonrası değişmediğini vurgulamaktadır (Moraes ve ark., 2013; Pekkala ve ark., 2013). Hecksteden ve ark. (2013) hem güce dayalı hem de normal kronik egzersiz sonrası dolaşım irisin düzeyinin anlamlı şekilde etkilenmediğini bildirmiştir. Mahgoup ve ark. (2018) irisinin, çeşitli vücut dokularında dağılmış yeni bir miyokin ve adipokin olduğunu ve UCP 1 ifadesini artırarak etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca, dolaşımdaki irisin düzeyinin diyet, obezite, egzersiz ve farmakolojik ajanlarla düzenlendiği sonucuna varmışlardır. İrisinin cinsiyet ve yaş üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, sağlıklı insanların plazma ve beyin omurilik sıvısındaki irisin düzeyinin yaşla ilişkili olarak arttığı ve sağlıklı popülasyonda

erkeklerin dolaşım irisin düzeyinin kadınlardan daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Ruan ve ark., 2019).

IRI, fare ve insanlarda egzersizle uyarılır ve kanda IRI seviyesinde hafif artış, hareket veya gıda alımında hiçbir değişiklik olmadan enerji harcamasında bir artışa neden olmaktadır. Bunun obezite ve glukoz homeostazisinde iyileşmelere yol açtığı bildirilmiştir (Castillo-Quan, 2012). Farelerde IRI, obezite ile ilişkili insülin direncine ve toplam vücut enerji tüketiminde önemli bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (Lecker ve ark., 2012; Timmons ve ark., 2012). Son yapılan çalışmalarda, dolaşımdaki IRI seviyesinin, BMI (vücut kitle indeksi), açlık kan şekeri ve total kolesterol ile pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca, obezite cerrahisine bağlı kilo kaybından sonra, dolaşım IRI düzeyinin yanı sıra kas FNDC5 gen ekspresyonunun önemli derecede azaldığı bildirilmiştir (Moreno-Navarrete ve ark., 2013). Bu durum, irisinin insülin duyarlılığı ve glukoz/lipid metabolizmasında dengeleyici bir rol oynayabileceğini göstermektedir (Kraemer ve ark., 2014). İrisinin etki ettiği reseptör veya reseptörlerin hangi dokularda bulunduğu ve ekspresyon yerlerinin tanımlanması, irisinin fizyolojik öneminin anlaşılmasında büyük bir atılım olacaktır. İrisinin keşfi, gelecekte obezite ile tip 2 diyabet başta olmak üzere birçok metabolik hastalıkların tedavisinde umut ışığı olarak görülmektedir.

2. SONUÇ

Son yıllarda, R-spondin protein ailesinin Wnt sinyalinin önemli bir düzenleyicisi olduğu ortaya çıkmıştır. Normal biyolojik süreçlerde ve hastalıklarda Wnt'nin geniş etki alanı göz önüne alındığında, Wnt sinyalini düzenleyen RSPO'nun moleküler mekanizmasını belirlemek ve birçok biyolojik süreçte RSPO'nun fonksiyonel rolünü anlamak oldukça önemlidir. Enerji düzenleyici hormonlar olan nesfatin-1 ve irisin, obezite ve diyabet başta olmak üzere inflamasyon, kanser, psikiyatrik ve nörolojik hastalıklar gibi hastalık süreçlerinde etkili olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarla desteklenmiştir. Bu hormonların hastalıklar üzerine etkisinin altında yatan mekanizmaları henüz net olmamasına karşın şimdiye kadar yapılan çalışmalara dayanarak prognostik önemlerinin ve tedavi potansiyellerinin oldukça yüksek olduğu öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

Anwar G.M., Yamamah G., Ibrahim A., El-Lebedy D., Farid T.M., Mahmoud R. (2014). Nesfatin-1 in childhood and adolescent obesity and its association with food intake, body composition and insulin resistance. *Regulatory peptides*, 188, 21-24.

- Arend R.C., Londono-Joshi A.I., Gangrade A., Katre A.A., Kurpad C., Li Y., Samant R.S., Li P.K., Landen C.N., Yang E.S., Hidalgo B., Alvarez R.D., Straughn J.M., Forero A., Buchsbaum D.J. (2016). Niclosamide and its analogs are potent inhibitors of Wnt/beta-catenin, mTOR and STAT3 signaling in ovarian cancer. *Oncotarget*, 7 (52), 86803-86815.
- Argyropoulos G., Harper M.E. (2002). Uncoupling proteins and thermoregulation, *J Appl Physiol* (1985), 92 (5), 2187-98.
- Austin S., St-Pierre J. (2012). PGC1alpha and mitochondrial metabolism emerging concepts and relevance in ageing and neurodegenerative disorders. *J Cell Sci.*, 125, 4963-71.
- Ayada C., Toru U., Korkut Y. (2015). Nesfatin-1 and its effects on different systems. *Hippokratia*, 19, 4-10.
- Beckers S., Zegers D., Van Gaal L.F., Van Hul W. (2009). The role of the leptin-melanocortin signalling pathway in the control of food intake. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.*, 19, 267-287.
- Behrens J., Jerchow B.A., Würtele M., Grimm J., Asbrand C., Wirtz R., Kühl M., Wedlich D., Birchmeier W. (1998) Functional interaction of an axin homolog, conductin, with beta-catenin, APC, and GSK3beta. *Science*, 280, 596-9.
- Boone J.D., Arend R.C., Johnston B.E., Cooper S.J., Gilchrist S.A., Oelschlager D.K., Grizzle W.E., McGwin Jr G., Gangrade A., Straughn Jr J.M., Buchsbaum D.J. (2016). Targeting the Wnt/beta-catenin pathway in primary ovarian cancer with the porcupine inhibitor WNT974. *Lab. Investig.* 96, 249-259.
- Boström P., Wu J., Jedrychowski M.P., Korde A., Ye L., Lo J.C., Rasbach K.A., Boström E.A., Choi J.H., Long J.Z., Kajimura S., Zingaretti M.C., Vind B.F., Tu H., Cinti S., Højlund K., Gygi S.P., Spiegelman B.M., (2012). A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481, 463-8.
- Callahan R., Smith G.H. (2008). Common integration sites for MMTV in viral induced mouse mammary tumors. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 13, 309-321.
- Caruso M., Ferranti F., Scheri K.C., Dobrowolny G., Ciccarone F., Grammatico P., Catizone A., Ricci G. (2015) R-Spondin 1/dickkopf-1/beta-catenin machinery is involved in testicular embryonic angiogenesis. *Plos one*, 10 (4), 1-25.
- Castillo-Quan J.I. (2012). From white to brown fat through the PGC-1 α -dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Dis Model Mech.*, 5, 293-295.
- Chen X., Yang J., Evans P.M., Liu C. (2008). Wnt signaling: the good and the bad. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 40 (7), 577-94.
- Cho S.W., Lee E.J., Kim H., Kim S.H., Ahn H.Y., Kim Y.A., Yi K.H., Park D.J., Shin C.S., Ahn S.H., Cho B.Y., Park Y.J. (2013). Dickkopf-1 inhibits thyroid cancer cell survival and migration through regulation of β -catenin/E-cadherin signaling. *Mol Cell Endocrinol.*, 366, 90-98.
- Choi Y.K., Kim M.K., Bae K.H., Seo H.A., Jeong J.Y., Lee W.K., Kim J.G., Lee I.K., Park K.G. (2013). Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.*, 100, 96-101.
- Dai H., Li X., He T., Wang Y., Wang Z., et al. (2013). Decreased plasma nesfatin-1 levels in patients with acute myocardial infarction. *Peptides*, 46, 167-71.
- Deniz R., Gurates B., Aydin S., Celik H., Sahin I., Baykus Y., Catak Z., Aksoy A., Cital C., Gungor S. (2012) Nesfatin-1 and other hormone alterations in polycystic ovary syndrome. *Endocrine*, 42 (3), 694-9.

- Dun S.L., Lyu R.M., Chen Y.H., Chang J.K., Luo J.J., Dun N.J. (2013). Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. *Neuroscience*, 240, 155-62.
- García-Galiano D., Navarro V.M., Roa J., Ruiz-Pino F., Sánchez-Garrido M.A., Pineda R., Castellano J.M., Romero M., Aguilar E., Gaytán F., Diéguez C., Pinilla L., Tena-Sempere M. (2010). The anorexigenic neuropeptide, nesfatin-1, is indispensable for normal puberty onset in the female rat, *J Neurosci.*, 30 (23), 7783-92.
- Goebel M., Stengel A., Wang L., Lambrecht N.W.G., Taché Y. (2009). Nesfatin-1 immunoreactivity in rat brain and spinal cord autonomic nuclei. *Neurosci Lett.*, 452, 241-6.
- Gonzalez R., Shepperd E., Thiruppugazh V., Lohan S., Grey C.L., Chang J.P., Unniappan S. (2012). Nesfatin-1 regulates the hypothalamo-pituitary-ovarian axis of fish. *Biol Reprod.*, 87 (4), 1-11.
- Handschin C., Spiegelman B.M. (2008). The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature*, 454, 463-9.
- Hecksteden A., Wegmann M., Steffen A., Kraushaar J., Morsch A., Ruppenthal S., Kaestner L., Meyer T. (2013). Irisin and exercise training in humans - results from a randomized controlled training trial. *BMC Med.*, 11, 235.
- Hemlbrecht K., Kispert A., von Wasielewski R., Brabant G. (2011). Identification of a Wnt/ β -catenin Signaling Pathway in Human Thyroid Cells. *Endocrinology*, 142, 5261-5266.
- Hofmann T., Weibert E., Ahnis A., Obbarius A., Elbelt U., Rose M., Klapp B.F., Stengel A. (2017). Alterations of circulating NUCB2/nesfatin-1 during short term therapeutic improvement of anxiety in obese inpatients. *Psychoneuroendocrinology*, 79, 107-115.
- Huh J.Y., Panagiotou G., Mougios V., Brinkoetter M., Vamvini M.T., Schneider B.E., Mantzoros C.S., (2012). FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*, 61 (12), 1725-38.
- Kamata T., Katsube K., Michikawa M., Yamada M., Takada S., Mizusawa H. (2004). R-spondin, a novel gene with thrombospondin type 1 domain, was expressed in the dorsal neural tube and affected in Wnts mutants. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Structure and Expression*, 1676, 51-62.
- Korucu C.Ç., Atay İ.M., Zayif S.S., Gültekin F. (2018). May nesfatin-1 be a state marker in major depressive disorder with suicidal ideation?. *Psychiatry Research*, 267, 272-276.
- Kraemer R.R., Shockett P., Webb N.D., Shah U., Castracane V.D. (2014). A transient elevated irisin blood concentration in response to prolonged, moderate aerobic exercise in young men and women. *Horm Metab Res.*, 46 (2), 150-4.
- Krönke G., Uderhardt S., Kim K.A., Stock M., Scholtysek C. et al. (2010). R-spondin 1 protects against inflammatory bone damage during murine arthritis by modulating the Wnt pathway. *Arthritis Rheum*, 62 (8), 2303-12.
- Kuchenbaecker K.B., Ramus S.J., Tyrer J., Lee A., Shen H.C., Beesley J. et al. (2015). Identification of six new susceptibility loci for invasive epithelial ovarian cancer. *Nat Genet.*, 47 (2), 164-71,
- Lecker S.H., Zavin A., Cao P., Arena R., Allsup K., Daniels K.M., Joseph J., Schulze P.C., Forman D.E., (2012). Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure. *Circ Heart Fail.*, 5 (6), 812-818.

- Liu Q., Zhao Y., Xing H., Li L., Li R., Dai J., Li Q., Fang S. (2019). The role of R-spondin 1 through activating Wnt/ β -catenin in the growth, survival and migration of ovarian cancer cells. *Gene.*, 689, 124-130.
- Liu Z., Habener J.F. (2008). Glucagon-like peptide-1 activation of TCF7L2-dependent Wnt signaling enhances pancreatic beta cell proliferation. *Journal of Biological Chemistry*, 283 (13), 8723-8735.
- Liu Z., Kakudo K., Bai Y., Li Y., Ozaki T., Miyauchi A., Taniuchi E., Mori I. (2011). Loss of cellular polarity/cohesiveness in the invasive front of papillary thyroid carcinoma, a novel predictor for lymph node metastasis; possible morphological indicator of epithelial mesenchymal transition. *J Clin Pathol.*, 64, 325-329.
- Lowther W., Wiley K., Smith G.H., Callahan R. (2005). A new common integration site, Int7, for the mouse mammary tumor virus in mouse mammary tumors identifies a gene whose product has furin-like and thrombospondin-like sequences. *Journal of Virology*, 79, 10093-10096.
- Lu W., Kim K.A., Liu J., Abo A., Feng X., Cao X., Li Y. (2008). R-spondin1 synergizes with Wnt3A in inducing osteoblast differentiation and osteoprotegerin expression. *FEBS Letters*, 582 (5), 643-650.
- Mahgoub M.O., D'Souza C., Al Darmaki R.S.M.H., Baniyas M.M.Y.H., Adeghate E. (2018). An update on the role of irisin in the regulation of endocrine and metabolic functions. *Peptides*, 104, 11-23.
- Mikels A.J., Nusse R. (2006). Wnts as ligands: processing, secretion and reception. *Oncogene*, 25, 7461-8.
- Mirzaei K., Hossein-nezhad A., Keshavarz S.A., Koohdani F., Eshraghian M.R., Saboor-Yaraghi A.A., Hosseini S., Chamari M., Zareei M., Djalali M. (2015). Association of nesfatin-1 level with body composition, dietary intake and resting metabolic rate in obese and morbid obese subjects. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 9 (4), 292-298.
- Moraes C., Leal V.O., Marinho S.M., Barroso S.G., Roch G.S., Boaventura G.T., Mafra D. (2013). Resistance exercise training does not affect plasma irisin levels of hemodialysis patients. *Horm Metab Res.*, 45 (12), 900-4.
- Moreno-Navarrete J.M., Ortega F., Serrano M., Guerra E., Pardo G., Tinahones F., Ricart W., Fernández-Real J.M. (2013). Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.*, 98 (4), 769-778.
- Nakata M., Manaka K., Yamamoto S., Mori M., Yada T. (2011). Nesfatin-1 enhances glucose-induced insulin secretion by promoting Ca⁽²⁺⁾ influx through L-type channels in mouse islet β -cells. *Endocr J.*, 58 (4), 305-13.
- Oh-I S., Shimizu H., Satoh T., Okada S., Adachi S., Inoue K., Eguchi H., Yamamoto M., Imaki T., Hashimoto K., Tsuchiya T., Monden T., Horiguchi K., Yamada M., Mori M. (2006). Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature*, 443, 709-712.
- Ootani A., Li X., Sangiorgi E., Ho Q.T., Ueno H., Toda S., Sugihara H., Fujimoto K., Weissman I.L., Capecchi M.R., Kuo C.J. (2009). Sustained in vitro intestinal epithelial culture within a Wnt-dependent stem cell niche. *Nature Medicine*, 15 (6), 701-706.
- Pałasz A., Janas-Kozik M., Borrow A., Arias-Carrión O., Worthington J.J. (2018). The potential role of the novel hypothalamic neuropeptides nesfatin-1, phoenixin, spexin and kisspeptin in the pathogenesis of anxiety and anorexia nervosa. *Neurochemistry international*, 113, 120-136.

- Pekkala S., Wiklund P.K., Hulmi J.J., Ahtiainen J.P., Horttanainen M., Pollanen E., Makela K.A., Kainulainen H., Hakkinen K., Nyman K., Alen M., Herzig K.H., Cheng S. (2013). Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? *J Physiol.*, 591, 5393-400.
- Rodgers R.J., Tschöp M.H., Wilding J.P.H. (2012) Anti-obesity drugs: past, present and future, *Dis Model Mech.*, 5, 621- 626.
- Ruan Q., Huang Y., Yang L., Ruan J., Gu W., Zhang X., Zhang Y., Zhang W., Yu Z. (2019). The effects of both age and sex on irisin levels in paired plasma and cerebrospinal fluid in healthy humans. *Peptides*, 113, 41-51.
- Rulifson I.C., Karnik S.K., Heiser P.W., ten Berge D., Chen H., Gu X., Taketo M.M., Nusse R., Hebrok M., Kim S.K. (2007). Wnt signaling regulates pancreatic beta cell proliferation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104 (15), 6247-6252.
- Sato T., Vries R.G., Snippert H.J., van de Wetering M., Barker N., Stange D.E., van Es J.H., Abo A., Kujala P., Peters P.J., Clevers H. (2009). Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. *Nature*, 459 (7244), 262–265.
- Seale P., Bjork B, Yang W, Kajimura S, Chin S., Kuang S, Scimè A, Devarakonda S, Conroe H.M., Erdjument-Bromage H., Tempst P., Rudnicki M.A., Beier D.R., Spiegelman B.M. (2008). PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature*, 454, 961-967.
- Starr T.K., Allaei R., Silverstein K.A., Staggs R.A., Sarver A.L., Bergemann T.L., Gupta M., O'Sullivan M.G., Matisse I., Dupuy A.J., Collier L.S., Powers S., Oberg A.L., Asmann Y.W., Thibodeau S.N., Tessarollo L., Copeland N.G., Jenkins N.A., Cormier R.T., Largaespada D.A. (2009). A transposon-based genetic screen in mice identifies genes altered in colorectal cancer. *Science*, 323, 1747-1750.
- Stengel A, Taché Y, 2011. Minireview: nesfatin-1 an emerging new player in the brain-gut, endocrine, and metabolic axis. *Endocrinology*, 152 (11), 4033-8.
- Tanır H.G., Demirezen Ş. (2009). Wnt sinyal yolunun biyolojisi ve bu yolda görev alan biyomoleküller. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.*, 29 (5), 1292-7.
- Theodorou V., Kimm M.A., Boer M., Wessels L., Theelen W., Jonkers J., Hilkens J. (2007). MMTV insertional mutagenesis identifies genes, gene families and pathways involved in mammary cancer. *Nature Genetics*, 39, 759-769.
- Timmons J.A., Baar K., Davidsen P.K., Atherton P.J. (2012). Is irisin a human exercise gene? *Nature*, 488, 9-10.
- Ünal K., Yüksel R.N., Turhan T., Sezer S., Yaylaci E.T. (2018). The association of serum nesfatin-1 and ghrelin levels with metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Psychiatry research*, 261, 45-49.
- Villarroya F. (2012). Irisin, Turning Up the Heat. *Cell Metab.*, 15(3), 277-8.
- Wong V.S., Yeung A., Schultz W., Brubaker P.L. (2010). R-spondin-1 is a novel β -Cell growth factor and insulin secretagogue. *The Journal of Biological Chemistry*, 285 (28), 21292-21302.
- Yan B., Shi X., Zhang H., Pan L., Ma Z., Liu S., Liu Y., Li X., Yang S., Li Z. (2014). Association of serum irisin with metabolic syndrome in obese Chinese adults. *Plos One*, 9 (4), 1-10.
- Zeng X., Huang H., Tamai K., Zhang X., Harada Y., Yokota, C. et al. (2008). Initiation of Wnt signaling: control of Wnt coreceptor Lrp6 phosphorylation/activation via frizzled, dishevelled and axin functions. *Development*, 135 (2), 367-75.