

DERLEME

## Apelinerjik Sistem ve Miyokardiyal Kontraktilite

Serdar ŞAHİNTÜRK, Naciye İŞBİL

Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziyojji Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Apelinerjik sistem APJ (apelin reseptörü), apelin ve elabeladan oluşmaktadır. APJ, G protein kenetli bir reseptördür. Apelin ve elabela APJ'nin endojen ligandlarıdır. APJ, apelin ve elabela kardiyovasküler dokularda yaygın olarak eksprese edilmektedir. Vazodilatör, kardiyoprotektif ve anjiyogenik etkilere aracılık eden apelin ve elabelanın pozitif inotropik etkisi oldukça güçlüdür. Apelinin pozitif inotropik etkisinde fosfolipaz C aktivasyonu sonrası kalsiyum bağımlı ve kalsiyum bağımsız mekanizmaların rol oynadığı ileri sürülmektedir. Elabelanın ise mitojenle aktiflenen protein kinaz 1/2-ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinaz 1/2 yolağını aktive ederek pozitif inotropik etki gösterdiği düşünülmektedir. Apelin, elabela, bunların analogları ve APJ agonistleri güçlü pozitif inotropik etkileri nedeni ile kalp yetmezliği tedavisinde önemli bir tedavi alternatifini oluşturabilir. Bu derlemede apelinerjik sistemin miyokard fonksiyonuna etkileri ve etki mekanizmaları üzerinde durulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Apelin. Elabela. Apelinerjik Sistem. APJ. Miyokard.

### Apelinerjik System And Myocardial Contractility

#### ABSTRACT

The apelinerjik system consists of APJ (apelin receptor), apelin and elabela. APJ is a G protein-coupled receptor. Apelin and elabela are endogenous ligands of APJ. APJ, apelin and elabela are widely expressed in cardiovascular tissues. The positive inotropic effect of apelin and elabela, which mediate vasodilator, cardioprotective and angiogenic effects, is quite potent. It is suggested that calcium-dependent and calcium-independent mechanisms play role in the positive inotropic effect of apelin after activation of phospholipase C. Elabela is thought to show positive inotropic effect by activating mitogen-activated protein kinase 1/2-extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway. Apelin, elabela, their analogues and APJ agonists may be an important alternative in the treatment of heart failure due to their potent positive inotropic effects. This review focuses on effects and effect mechanisms of the apelinerjik system on myocardial function.

**Key Words:** Apelin. Elabela. The apelinerjik system. APJ. Myocard.

Apelinerjik sistem apelin reseptörü (APJ), apelin ve elabela (apela, toddler, ELA)'dan meydana gelmektedir. G protein bağı bir reseptör olan APJ birçok farklı G protein alt ünitesi aracılığı ile etkinlik göstermekte ve çeşitli sinyal yollarının aktifleşmesini sağlamaktadır. Apelin ve elabela peptid yapılıdır ve APJ'nin şu ana kadar tanımlanmış olan iki endojen ligandıdır. Apelinerjik sistem komponentleri türler arasında oldukça korunmuş olup birçok dokuda yoğun olarak eksprese edilmektedirler. Kardiyak ve vasküler kontraktilite, arteryel kan basıncı, enerji metabolizması, vücut-sıvı homeostazı, anjiyogenez, nöroendokrin

stres cevabı, besin alımı, gastrointestinal motilite ve salgı düzenlenmesi gibi çok sayıda fizyolojik süreçte önemli rolleri olan apelin ve elabela ayrıca kalp yetmezliği, hipertansiyon, kanser ve diyabet gibi çeşitli patolojik süreçlere de katılır<sup>1-12</sup>. Apelin ve elabelanın kardiyovasküler etkileri en dikkat çekici ve en yaygın araştırılan etkileridir. Her ikisinin de kardiyoprotektif, vazodilatör, hipotansif ve güçlü pozitif inotropik etki gösterdiği ileri sürülmektedir<sup>2,5,7,9-12</sup>. Apelin ve elabelanın etkileri benzer olmakla beraber etki güçleri ve etki mekanizmaları farklılık göstermektedir. Güncel çalışmalar apelinerjik sistem üzerinden kalp yetmezliği gibi hastalıklara alternatif bir tedavi geliştirmeye odaklanmıştır. Bu amaçla uzun etkili ve güçlü apelin ve elabela analogları ve APJ agonistleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu nedenle apelinerjik sistemin pozitif inotropik etkisinin ve etki mekanizmasının anlaşılması oldukça önemlidir.

Geliş Tarihi: 03.Mart.2020  
Kabul Tarihi: 17.Nisan.2020

Serdar ŞAHİNTÜRK  
Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Fiziyojji Anabilim Dalı, Bursa.  
Tel.: 0224 295 40 12  
E-posta: ssahinturk@uludag.edu.tr

## APJ

G protein kenetli bir reseptör olan APJ 1993 yılında keşfedilmiştir<sup>13</sup>. Ligandı bilinmediği için önceleri *orphan* reseptör olarak tanımlanmıştır. Bu durum 1998 yılında ilk endojen APJ ligandı apelinin bulunmasıyla sona ermiştir. APJ'yi kodlayan *Aplnr* geni insanda 11. Kromozom üzerindedir<sup>13</sup>. 380 aminoasitten oluşan APJ'nin 7 transmembran bölgesi bulunmaktadır<sup>14</sup>. APJ anjiyotensin II tip 1A (AT1A) reseptörü ile önemli ölçüde sekans homolojisi göstermektedir (%31) ve bu benzerlik transmembran bölgesinde daha fazladır (%54)<sup>15</sup>. Aynı zamanda bu iki reseptörün doku dağılımları da oldukça benzerdir. Bununla birlikte ne Ang-II APJ'ye ne de apelin AT1A reseptörüne bağlanmaktadır<sup>15</sup>. APJ ekspresyonu yaygın olarak birçok farklı dokuda gözlenmektedir. Kardiyovasküler sistemde kardiyomyositlerde, vasküler endotelial hücrelerde ve vasküler düz kas hücrelerinde APJ yoğun olarak eksprese edilmektedir<sup>16</sup>. APJ etkilerini  $G_{i/o}$ ,  $G_{q/11}$  ve  $G_{12/13}$  gibi G proteinler aracılığı ile fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3K)/Akt/endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ve fosfolipaz C (PLC)/protein kinaz C (PKC) gibi çeşitli sinyal yollarını aktifleştirerek göstermektedir<sup>17</sup>. Sonuçta siklik adenozin monofosfat üretiminin baskılanması, ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) fosforilasyonunun uyarılması, eNOS aktivasyonu ve kalsiyum mobilizasyonu gibi etkiler ortaya çıkmaktadır<sup>17</sup>. Miyokard kontraktilesinin artışında özellikle mitojenle aktiflenen protein kinaz (MEK)/ERK yolağının ve fosfolipaz C aktivasyonunun önemli olduğu ileri sürülmektedir<sup>18</sup>.

## Apelin ve Miyokardiyal Kontraktilite

İlk bulunan endojen APJ ligandı olan apelin sığır mide ekstraktından 1998 yılında izole edilmiştir<sup>19</sup>. Apelini kodlayan *Apln* geni insanda X kromozomu üzerinde q25-26.1 bandında yer almaktadır<sup>10</sup>. Öncül protein olan ve 77 aminoasit içeren preproapelinin apelin-12, apelin-13, apelin-17 ve apelin-36 gibi çeşitli apelin izoformları meydana gelmektedir<sup>17</sup>. Apelin-13'ten posttranslasyonel modifikasyonla enzimatik yıkıma daha dirençli ve daha stabil olan pyroglutamyl-apelin-13 ([Pyr<sup>1</sup>]apelin-13) oluşturulmaktadır<sup>17</sup>. C-terminal 12 amino asit apelinin reseptöre bağlanması için gerekli olduğundan 12 aminoasitten daha kısa apelin fragmanları biyolojik olarak inaktiftir<sup>18</sup>. N-terminal dizisi ise apelinin reseptörle etkileşimini düzenlemektedir<sup>18</sup>. Apelin kalp, beyin, pankreas, akciğer, karaciğer, böbrek, plasenta ve damar endotelinde yüksek oranda eksprese edilmektedir<sup>15,17</sup>. Apelin izoformları arasında doku dağılımı ve etki gücü açısından farklılık görülmektedir. [Pyr<sup>1</sup>]apelin-13 insan plazma ve kardiyovasküler dokusundaki dominant izoformdur ve plazma konsantrasyonu 7.7-23.3 pikog-

ram/mililitre'dir<sup>18,20,21</sup>. Apelin-13 ve [Pyr<sup>1</sup>] apelin-13 kardiyovasküler sistemdeki baskın ve daha güçlü apelin izoformlarıdır<sup>18,19,21</sup>. Apelinin plazma yarılanma ömrü oldukça kısadır. Apelin-13 ve apelin 36'nın plazma yarılanma ömrünün 8 dakikayı aşmadığı bildirilmiştir<sup>11</sup>. Apelinin enzimatik yıkımında anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ve neprilysin görev almaktadır<sup>18</sup>. Vücut-sıvı düzenlemesi, enerji metabolizması ve besin alımı gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde rolü olan apelinin kardiyovasküler etkileri oldukça önemlidir. Apelin kardiyomyositlerde ve damar endotelinde yoğun olarak eksprese edilmektedir<sup>15,17</sup>. Pozitif inotropik ve vazodilatatör etkisi oldukça güçlü olan apelinin çeşitli patolojik süreçlerde rolünün olduğu düşünülmektedir<sup>5,18</sup>. Bunlardan bazıları günümüzde çok yaygın görülen ve mortalite ve morbiditenin en sık nedenlerinden olan kalp yetmezliği, obezite, diabet ve kanserdir<sup>7,22</sup>.

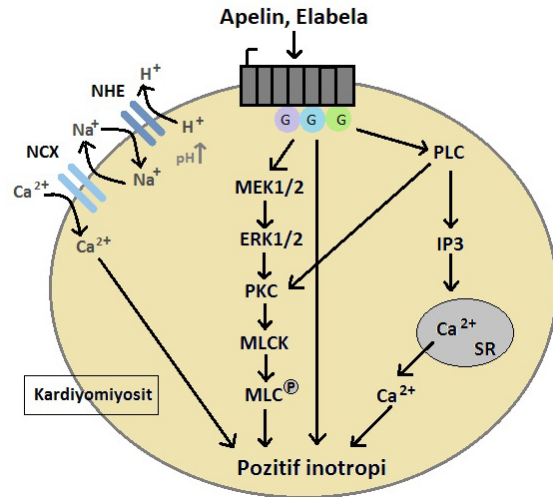
Apelinin belki de en önemli etkisi güçlü pozitif inotropik etkisidir. Yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda bu etki net olarak ortaya koyulmuştur. Szodoki ve arkadaşları (ark.) apelin infüzyonunun izole sıçan kalbinde doz bağımlı olarak DT (*developed tension*)'yi artırdığını ve bu etkide PKC, PLC,  $Na^+$ - $Ca^{2+}$  değiştiricisi (NCX) ve  $Na^+$ - $H^+$  değiştiricisi (NHE)'nin rolü olduğunu bildirmiştir<sup>5</sup>. Bu çalışmada apelinin endotelin-I (ET-1) ve adrenomedullin gibi endojen maddeler kadar güçlü pozitif inotropik etkili olduğunun yanı sıra etki gücünün izoproteorenolün maksimum etkisinin %69'u kadar olduğu da belirlenmiştir<sup>5</sup>. Aynı çalışmada apeline bağlı etkinin 2 dakikada ortaya çıktığı ve 24 dakikada maksimuma ulaştığı gözlenmiştir<sup>5</sup>. Yine aynı çalışmada apelinin etkisinde APJ ile sekans homolojisi olmasından dolayı AT1 reseptörlerinin rolü araştırılmış ancak etkisi olmadığı görülmüştür<sup>5</sup>. Bununla birlikte endotelin reseptörleri, adrenajik reseptörler ve NO'nun da apelinin pozitif inotropik etkisinde rol oynamadığı gösterilen bu çalışmada apelinin kendi reseptörü aracılığı ile pozitif inotropik etki gösteriyor olabileceği ileri sürülmüştür<sup>5</sup>. Berry ve ark. sıçanlarda in vivo koşullarda apelin-16 infüzyonu sonucunda Pmax (maksimum sol ventrikül basıncı), dP/dtmax (zaman içinde sol ventriküldeki maksimum basınç değişimi: sistolik fonksiyonu göstermektedir), dP/dtmin (zaman içinde sol ventriküldeki minimum basınç değişimi: diyastolik fonksiyonu göstermektedir) ve kardiyak outputta artış olduğunu göstermiştir<sup>23</sup>. Aynı çalışmada apelin-16 infüzyonu sonucunda sol ventrikül diyastol sonu hacmi değişimsizin atım hacminin arttığı belirlenmiştir<sup>23</sup>. Atluri ve ark. in vivo koşullarda sıçanlarda apelin-13 uygulamasına bağlı olarak kardiyak output, atım hacmi, dP/dtmax ve Pmax değerlerinde anlamlı artış görüldüğünü bildirmiştir<sup>24</sup>. Aynı çalışmada araştırmacıların daha önceki çalışmalarında pozitif inotropik etkisini gösterdikleri apelin-16 ile apelin-13 kıyaslanmış ve apelin-16'nın daha güçlü olduğu öne sürülmüştür<sup>24</sup>. Principe ve ark. sıçanlarda intravenöz (İV) apelin-13

## Apelinerjik Sistem ve Miyokardiyal Kontraktilite

uygulamasının kardiyak indeksi anlamlı olarak artırdığını göstermiştir<sup>25</sup>. Maguire ve ark. [Pyr<sup>1</sup>]apelin-13'ün insan kalbinde baskın apelin izoformu olduğunu belirledikleri çalışmalarında [Pyr<sup>1</sup>]apelin-13, apelin-13 ve apelin 36'nın insan atrial şeritlerinde kasılma gücünü artırdığını, ET-1'den daha güçlü pozitif inotropik etki gösterdiğini ve apelinin en güçlü endojen pozitif inotropik ajanlardan birisi olduğunu ileri sürmüşlerdir<sup>26</sup>. Buna ek olarak aynı çalışmada apelin aracılı endotel bağımlı vazodilatör etki ve direkt vazokonstriktör etki de gösterilmiştir<sup>26</sup>. Japp ve ark. [Pyr<sup>1</sup>]apelin-13 ve apelin-36 sistemik infüzyonunun insanlarda kardiyak output, kardiyak indeks ve kalp hızını artırırken periferik vasküler direnci azalttığını göstermiştir<sup>27</sup>. Barnes ve ark. insanlarda uzun süreli sistemik İV [Pyr<sup>1</sup>]apelin-13 infüzyonunun kardiyak indeksi ve kalp hızını artırdığını ancak periferik vasküler direnci azalttığını belirlemiştir<sup>28</sup>. Pang ve ark. sıçanlarda [Pyr<sup>1</sup>]apelin-13 infüzyonunun +dP/dtmax (sistol sırasında sol ventrikül basıncındaki maksimum artış hızı) ve -dP/dtmax (diyastol sırasında sol ventrikül basıncındaki maksimum azalma hızı) değerlerinde anlamlı artışa neden olduğunu göstermiştir<sup>29</sup>. Perjes ve ark. apelin-16 uygulamasının izole sıçan kalbinde kontraktıl performansı PKC $\epsilon$ , ERK1/2 ve miyozin hafif zincir kinaz (MLCK) aktivasyonunun katıldığı bir mekanizmayla artırdığını bildirmiştir<sup>30</sup>. Apelin-16 uygulamasına bağlı olarak DT'de anlamlı artış görülen bu çalışmada PKC $\epsilon$  ve ERK1/2 aktivasyonunun birbirinden bağımsız ancak paralel olarak gerçekleştiğini ileri sürülmüştür<sup>30</sup>. Yang ve ark. [Pyr<sup>1</sup>]apelin-13'ün ACE2 metaboliti olan [Pyr<sup>1</sup>]apelin-13<sub>(1-12)</sub>'nin fare sağ ventrikülü ve insan atrial şeritlerinde kasılma gücünü artırdığını göstermiştir<sup>31</sup>. Aynı çalışmada [Pyr<sup>1</sup>]apelin-13<sub>(1-12)</sub>'nin insan safenöz veninde kasılmaya neden olduğu, insan ön kol kan akımını artırdığı ve anestezide altındaki sıçanlarda kan basıncını azalttığı bildirilmiştir<sup>31</sup>. Başka bir çalışmada Yang ve ark. sıçanlarda in vivo koşullarda [Pyr<sup>1</sup>]apelin-13 infüzyonunun kardiyak output, ejeksiyon fraksiyonu (EF), atım hacmi ve dP/dtmax değerlerini anlamlı olarak artırdığını; sistolik ve diyastolik kan basıncını azalttığını belirlemiştir<sup>32</sup>. Brame ve ark.'ın geliştirdiği APJ reseptör agonisti MM07'nin sistemik infüzyonunun doz bağımlı olarak kardiyak outputu artırdığı ve bu etkisinin [Pyr<sup>1</sup>]apelin-13'den anlamlı olarak daha güçlü olduğu belirlenmiştir<sup>33</sup>. Gerbier ve ark. apelin-17 ve daha stabil bir apelin-17 analogu olan P92 uygulamasının izole sıçan kalbinde dP/dtmax değerini anlamlı olarak artırdığını bildirmiştir<sup>34</sup>.

Apelinin pozitif inotropik etkisinde kalsiyum bağımlı ve kalsiyum bağımsız mekanizmalar söz konusudur. Kalsiyum bağımlı mekanizma apelinin kardiyomyositlerin hücre zarındaki APJ'ye bağlanması ile başlanmaktadır. Sonrasında aktifleşen G protein PLC'yi aktive etmektedir. Fosfatidilinozitol bifosfattan inozitol trifosfat (IP<sub>3</sub>) ve diaçilgliserol (DAG) oluşturulmaktadır. IP<sub>3</sub> sarkoplazmik retikulumdan Ca<sup>2+</sup> salını-

mını uyarırken, DAG PKC'yi aktive etmektedir. PKC NHE'nin aktive olmasını sağlamaktadır. Hücre içinde artan Na<sup>+</sup> konsantrasyonu nedeniyle NCX uyarılmakta ve sitoplazmik Ca<sup>2+</sup> konsantrasyonu artmaktadır. Bunun sonucunda kalp kasılma gücünde artış meydana gelmektedir. Kalsiyumdan bağımsız pozitif inotropik etkide ise miyofilamentlerin kalsiyuma duyarlılığının artması veya troponin C'nin Ca<sup>2+</sup>ya afinitesinin artması gibi mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. PKC aktivasyonu sonrasında uyarılan NHE nedeni ile sitoplazmik pH artmakta ve miyofilamentlerin Ca<sup>2+</sup> duyarlılığında artış meydana gelmektedir. Bununla birlikte MLCK/RMLC (*regulatory myosin light chain*) ve MEK1/2-ERK1/2 aktivasyonlarının Ca<sup>2+</sup> duyarlılığını artıran diğer mekanizmalar olduğu iddia edilmektedir (Şekil-1)<sup>5,18,35-38</sup>.



Şekil 1:

Apelinerjik sistemin pozitif inotropik etki mekanizması. G: G protein; PLC: fosfolipaz C; IP<sub>3</sub>: inozitol trifosfat; SR: sarkoplazmik retikulum; MEK 1/2: mitojen ile aktifleşen protein kinaz 1/2; ERK 1/2: ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz 1/2; PKC: protein kinaz C; MLCK: miyozin hafif zincir kinaz; MLC: miyozin hafif zinciri; NHE: Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> değiştiricisi; NCX: Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> değiştiricisi

Apelin ve analogları güçlü pozitif inotropik etkileri nedeniyle birçok kardiyovasküler hastalıkta alternatif bir tedavi yöntemi olarak öngörülmektedir. Çok sayıda çalışmada, kardiyak performansın azaldığı kalp yetmezliği gibi patolojik durumlarda, apelin uygulamasına bağlı olarak kalp kasılma gücünü gösteren parametrelerde iyileşme olduğu bildirilmiştir. Dai ve ark. yetmezlikli sıçan kalp trabeküllerinde apelin-12'nin Ca<sup>2+</sup> miktarını artırarak kasılma gücünü artırdığını belirlemiştir<sup>39</sup>. Jia ve ark. apelin-36'nın sıçanlarda isoproteronol (ISO) ile indüklenen miyokard hasarı ve kalp yetmezliğine karşı koruyucu olduğunu göstermiş ve tek başına ISO uygulanan gruba kıyasla ISO+apelin-36 uygulanan grupta +LVdP/dtmax (sistol

sırasında sol ventrikül basıncındaki maksimum artış hızı),  $-LVdP/dt_{max}$  (diyastol sırasında sol ventrikül basıncındaki maksimum azalma hızı), sol ventrikül endsistolik basıncı (LVESP) ve ortalama arteryel kan basıncı (MABP) değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek; sol ventrikül enddiastolik basıncı (LVEDP)'nin ise anlamlı olarak daha düşük olduğunu bildirmiştir<sup>40</sup>. Aynı çalışmada kontrol grubunda İV apelin-36 uygulamasına bağlı olarak  $\pm LVdP/dt_{max}$  ve LVESP'de artışla beraber MABP ve LVEDP'de azalma görülmüş ancak bu etkilerin ISO sonrası apelin-36 uygulandığında daha güçlü olduğu belirlenmiştir<sup>40</sup>. Atluri ve ark. in vivo koşullarda iskemik kalp yetmezliği olan sıçanlarda apelin-13 uygulamasına bağlı olarak kardiyak output,  $dP/dt_{max}$  ve maksimum ventriküler basınç değerlerinde anlamlı artış saptamıştır<sup>24</sup>. Zeng ve ark. apelin-13'ün sıçanlarda iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğunu ve  $\pm dP/dt_{max}$  değerlerinde anlamlı artış sağladığını bildirmiştir<sup>41</sup>. Rostaldo ve ark. izole sıçan kalbinde iskemi sonrası uygulanan apelin-13 infüzyonunun infarkt boyutunda azalma ve  $\pm dp/dt_{max}$  değerlerinde anlamlı artış meydana getirdiğini göstermiştir<sup>42</sup>. Hekmat ve ark. ve Najafipour ve ark. apelin-13'ün kalp yetmezliği bulguları görülen two-kidney-one-clip hipertansif sıçanlarda 20 mikrogram/kilogram dozda antihipertansif etkinin yanı sıra  $\pm LVdP/dt_{max}$  değerlerinde anlamlı artış sağladığını belirlemiştir<sup>43,44</sup>. Japp ve ark. sistemik [Pyr<sup>1</sup>]apelin-13 infüzyonunun kalp yetmezliği olan insanlarda kardiyak indeks ve kardiyak outputu artırdığını; periferik vasküler direnç ve MABP'yi azalttığını göstermiştir<sup>27</sup>. Barnes ve ark. uzun süreli İV [Pyr<sup>1</sup>]apelin-13 infüzyonunun kalp yetmezliği olan insanlarda kardiyak indeks, fraksiyonel kısalma ve sol ventriküler EF'yi artırdığını; MABP ve periferik vasküler direnci azalttığını göstermiştir<sup>28</sup>. Wang ve ark. kalp yetmezliği olan köpeklerde apelin-13 İV infüzyonunun EF'yi artırdığını belirlemiştir<sup>45</sup>. Zhang ve ark. apelin-13 uygulamasının sıçanlarda miyokard infarktüsü sonrası bozulan kardiyak fonksiyonlarda iyileşme ve  $\pm dp/dt_{max}$  değerlerinde anlamlı artış sağladığını bildirmiştir<sup>46</sup>. Bu çalışmada apelin-13'ün infarkt boyutunu azalttığı da gösterilmiştir<sup>46</sup>. Pang ve ark. hipertansif kalp yetmezliği olan sıçanlarda [Pyr<sup>1</sup>]apelin-13 infüzyonunun  $\pm dp/dt_{max}$  değerlerinde anlamlı artış sağladığını göstermiştir<sup>29</sup>. Azizi ve ark. [Pyr<sup>1</sup>] apelin-13 uygulamasının sıçanlarda miyokard infarktüsü sonrasında bozulan kasılma ve gevşeme fonksiyonlarını önceki düzeye getirmese de iyileştirdiğini gözlemiş ve  $\pm dp/dt_{max}$  değerlerinde anlamlı artış olduğunu belirlemiştir<sup>47</sup>. Chung ve ark. farelerde miyokard infarktüsü sonrası apelin-13 infüzyonunun infarkt boyutunu azaltıp, sol ventrikül EF'sini artırarak kardiyak performansı koruduğunu bildirmiştir<sup>48</sup>.

## Elabela ve Miyokardiyal Kontraktilite

Bir diğer endojen APJ ligandı olan elabela hakkında bilinenler daha yeni olması nedeni ile daha azdır. Elabela 2013 ve 2014 yıllarında 2 ayrı araştırma grubu tarafından bulunmuştur<sup>49,50</sup>. Elabelayı kodlayan Apela geni insanda 4. kromozom üzerinde yer almaktadır<sup>50</sup>. 54 aminoasitli prekürsör peptidden oluşturulan elabela izoformları matür form olan ela-32, ela-21 ve ela-11'dir<sup>17,49</sup>. Elabela kardiyovasküler endotelde yoğun olarak eksprese edilmektedir<sup>17</sup>. Elabela normal kalp gelişimi ve anjiyogenez için gereklidir<sup>17</sup>. Apeline benzer şekilde elabela da vazodilatasyona neden olmakta ve pozitif inotropik etki göstermektedir<sup>17,51-53</sup>. Elabelanın vazodilatatör ve pozitif inotropik etkisinin apelininden daha güçlü olduğu öne sürülmüştür<sup>32,53</sup>. Elabelanın pozitif inotropik etkisinde ERK1/2 aktivasyonunun rolü gösterilmiştir (Şekil-1)<sup>51</sup>. Apelin ve elabelanın birlikte çalışarak arteryel kan basıncının kontrolünde önemli rolü olan renin-anjiyotensin sistemini antagonize ettiği, böylece kardiyak hipertrofi ve kardiyak fibrozis gibi patolojilerin önlenmesinde etkili olduğu ileri sürülmektedir<sup>17,52</sup>.

Elabelanın miyokard kontraktilitesini artırdığı kısıtlı sayıdaki çalışmalarda gösterilmiştir. Murza ve ark. ELA-32 ve elabela analogu analog 3 (ELA(19-32))'ün izole sıçan kalbinde apelin-13 ile benzer şekilde LVDP (*left ventricular developed pressure*)'de artışa neden olduğunu ve ELA-32'nin etkisinin apelin-13'ten daha güçlü olduğunu bildirmiştir<sup>55</sup>. Bu çalışmada apelin-13, ELA-32 ve analog 3 0.001'den 0.3 nanomolar (nM)'a kadar olan dozlarda kullanılmış ve en güçlü etki 0.3 nM dozda görülmüştür<sup>55</sup>. Aynı çalışmada analog 3'ün etkisinin apelin-13'ten ve ELA-32'den daha zayıf olduğu gösterilmiştir<sup>55</sup>. Yine aynı çalışmada sıçanlara intavenöz uygulanan apelin-13, ELA-32, analog 3 ve diğer bir elabela analogu olan analog 4 (ELA(22-32))'ün MABP'yi azalttığı bildirilmiştir<sup>55</sup>. Yang ve ark. sıçanlarda in vivo koşullarda ELA-32 infüzyonunun kardiyak output, EF, atım hacmi ve  $dP/dt_{max}$  değerlerini [Pyr<sup>1</sup>]apelin-13'e benzer şekilde anlamlı olarak artırdığını belirlemiştir<sup>32</sup>. Aynı çalışmada ELA-32 ve [Pyr<sup>1</sup>]apelin-13 uygulamasının sistolik ve diyastolik kan basıncını azalttığı da gösterilmiştir<sup>32</sup>. Yine aynı çalışmada ELA-32 ve [Pyr<sup>1</sup>]apelin-13'ün kısa etkili olduğu ve 10 ila 20 dakikada etkilerinin sonlandığı belirlenmiştir<sup>32</sup>. Perjes ve ark. elabela uygulamasının izole sıçan kalbinde DT'de artış sağladığını bildirmiştir<sup>51</sup>. Bu çalışmada 0.1-10 nM dozlarda uygulanan elabelanın 0.3 nM'dan itibaren kalp kasılma gücünde anlamlı artış sağladığı ve maksimum etkinin 10 nM dozda görüldüğü gösterilmiştir<sup>51</sup>. Elabelanın etkisi 2. dakikada başlayıp 15. dakikada maksimuma ulaşmış ve 20. dakikaya kadar aynı şekilde devam etmiştir<sup>51</sup>. Kalp kasılma gücündeki maksimum artış  $\%46 \pm 4$  olarak belirlenmiştir<sup>51</sup>. 20. dakikadan sonra hafifçe azalan etki maksimum etkinin

## Apelinerjik Sistem ve Miyokardiyal Kontraktilite

yaklaşık %70'i olarak 30. dakikaya kadar devam etmiştir<sup>51</sup>. Araştırmacılar etki süresinde görülen bu patternin apeline benzerlik gösterdiğini belirtmiştir<sup>5,51</sup>. Aynı çalışmada elabelanın pozitif inotropik etkisinde MEK1/2-ERK1/2 yolağının rolü olduğu belirlenmiştir<sup>51</sup>. Yine aynı çalışmada apeline benzer şekilde elabelanın da doz bağımlı olarak perfüzyon basıncını azalttığı bildirilmiştir<sup>5,51</sup>. Sato ve ark. transvers aortik konstriksiyon ile basınç yüklenmesi oluşturulan farelerde sürekli elabela infüzyonunun kardiyak fraksiyonel kısalmadaki azalmayı önlediğini göstermiştir<sup>54</sup>. Bununla birlikte bu çalışmada elabela uygulamasının basınç yüklenmesine bağlı gelişen kardiyak disfonksiyon, fibrozis ve hipertrofiyi baskıladığı bildirilmiştir<sup>54</sup>. Aynı çalışmada elabelanın ACE ekspresyonunu baskılayıp patolojik anjiyotensin II aktivasyonunu engelleyerek basınç yüklenmesine bağlı gelişen kalp yetmezliğine karşı koruma sağladığı ileri sürülmüştür<sup>54</sup>.

## Sonuç

Sonuç olarak apelin fizyolojik koşullarda olduğu gibi kalp yetmezliği gibi patolojik durumlarda da pozitif inotropik etki göstermektedir. Benzer şekilde elabela da pozitif inotropik etkilidir ve bu açıdan apelinin daha güçlü olduğu ileri sürülmektedir. Güçlü pozitif inotropik, antihipertansif ve kardiyoprotektif etkileri nedeni ile apelin, elabela, bunların analogları ve APJ reseptör agonistleri kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde umut vadetmektedir. Apelinerjik sistemin pozitif inotropik etkiye rağmen patolojik hipertrofiye neden olmaması önemli bir avantajdır. Buradaki en büyük problem apelin ve elabelanın yarılanma ömürlerinin kısa olması nedeni ile terapötik potansiyellerinin azalmasıdır. Bu nedenle daha uzun etkili ve daha güçlü apelin analogları, elabela analogları ve APJ agonistleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Apelinerjik sistemin pozitif inotropik etki mekanizmalarının daha iyi anlaşılması kalp yetmezliği tedavisinde alternatif ajanlar geliştirilmesi açısından yol gösterici olacağından bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## Kaynaklar

1. Reaux A, De Mota N, Skultetyova I et al. Physiological role of a novel neuropeptide, apelin, and its receptor in the rat brain. *J Neurochem* 2001;77:1085-96.
2. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept* 2001;99(2-3):87-92.
3. Taheri S, Murphy K, Cohen M et al. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;291:1208-12.
4. O'Carroll AM, Don AL, Lolait SJ. APJ receptor mRNA expression in the rat hypothalamic paraventricular nucleus: regulation by stress and glucocorticoids. *J Neuroendocr* 2003;15:1095-101.
5. Szokodi I, Tavi P, Földes G et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res* 2002;91(5):434-40.
6. Zhang L, Takara K, Yamakawa D et al. Apelin as a marker for monitoring the tumor vessel normalization window during antiangiogenic therapy. *Cancer Sci* 2016;107:36-44.
7. Wysocka MB, Pietraszek-Gremplewicz K, Nowak D. The Role of Apelin in Cardiovascular Diseases, Obesity and Cancer. *Front Physiol* 2018;9:557.
8. Huang Z, Luo X, Liu M, Chen L. Function and regulation of apelin/APJ system in digestive physiology and pathology. *J Cell Physiol* 2019;234(6):7796-810.
9. Shin K, Kenward C, Rainey JK. Apelinerjik System Structure and Function. *Compr Physiol* 2017;8(1):407-50.
10. Lee DK, Cheng R, Nguyen T et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem* 2000;74:34-41.
11. Japp AG, Cruden NL, Amer DA et al. Vascular effects of Apelin in vivo in man. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:908-13.
12. Ishida J, Hashimoto T, Hashimoto Y et al. Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo. *J Biol Chem* 2004;279:26274-9.
13. O'Dowd BF, Heiber M, Chan A et al. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene* 1993;136(1-2): 355-60.
14. Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S et al. Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *J Biol Chem* 2000;275(28):21061-7.
15. Xu J, Chen L, Jiang Z, Li L. Biological functions of Elabela, a novel endogenous ligand of APJ receptor. *J Cell Physiol* 2018;233(9):6472-82.
16. Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther* 2005;107:198-211.
17. Zhang Y, Wang Y, Lou Y et al. Elabela, a newly discovered APJ ligand: Similarities and differences with Apelin. *Peptides* 2018;109:23-32.
18. Folino A, Montarolo PG, Samaja M, Rastaldo R. Effects of apelin on the cardiovascular system. *Heart Fail Rev.* 2015;20(4):505-18.
19. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;251(2):471-6.
20. Zhen EY, Higgs RE, Gutierrez JA. Pyroglutamyl apelin13 identified as the major apelin isoform in human plasma. *Anal Biochem* 2013;442(1):1-9.
21. Mughal A, O'Rourke ST. Vascular effects of apelin: Mechanisms and therapeutic potential. *Pharmacol Ther* 2018;190:139-147.
22. Antushevich H, Wójcik M. Review: Apelin in disease. *Clin Chim Acta* 2018;483:241-8.
23. Berry MF, Pirolli TJ, Jayasankar V et al. Apelin has in vivo inotropic effects on normal and failing hearts. *Circulation* 2004;110(11):II187-93.
24. Atluri P, Morine KJ, Liao GP et al. Ischemic heart failure enhances endogenous myocardial apelin and APJ receptor expression. *Cell Mol Biol Lett* 2007;12(1):127-38.
25. Principe A, Melgar-Lesmes P, Fernández-Varo G et al. The hepatic apelin system: a new therapeutic target for liver disease. *Hepatology* 2008;48(4):1193-201.
26. Maguire JJ, Kleinz MJ, Pitkin SL, Davenport AP. [Pyr1]apelin-13 identified as the predominant apelin isoform in the human heart: vasoactive mechanisms and inotropic action in disease. *Hypertension* 2009;54(3):598-604.

27. Japp AG, Cruden NL, Barnes G et al. Acute cardiovascular effects of apelin in humans: potential role in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2010;121:1818–27.
28. Barnes GD, Alam S, Carter G et al. Sustained cardiovascular actions of APJ agonism during renin-angiotensin system activation and in patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2013;6(3):482–91.
29. Pang H, Han B, Yu T, Zong Z. Effect of apelin on the cardiac hemodynamics in hypertensive rats with heart failure. *Int J Mol Med* 2014;34(3):756–64.
30. Perjes A, Skoumal R, Tenhunen O, Konyi A, Simon M, Horvath IG, Kerkela R, Ruskoaho H, Szokodi I. Apelin increases cardiac contractility via protein kinase C epsilon- and extracellular signal-regulated kinase-dependent mechanisms. *PLoS One* 2014;9(4):e93473.
31. Yang P, Kuc RE, Brame AL et al. [Pyr1]Apelin-13(1-12) Is a Biologically Active ACE2 Metabolite of the Endogenous Cardiovascular Peptide [Pyr1]Apelin-13. *Front Neurosci* 2017;11:92.
32. Yang P, Read C, Kuc RE et al. Elabela/Toddler Is an Endogenous Agonist of the Apelin APJ Receptor in the Adult Cardiovascular System, and Exogenous Administration of the Peptide Compensates for the Downregulation of Its Expression in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2017;135(12):1160–73.
33. Brame AL, Maguire JJ, Yang P et al. Design, characterization, and first-in-human study of the vascular actions of a novel biased apelin receptor agonist. *Hypertension* 2015;65:834–40.
34. Gerbier R, Alvear-Perez R, Margathe JF et al. Development of original metabolically stable apelin-17 analogs with diuretic and cardiovascular effects. *FASEB J* 2017;31:687–700.
35. Yang P, Maguire JJ, Davenport AP. Apelin, Elabela/Toddler, and biased agonists as novel therapeutic agents in the cardiovascular system. *Trends Pharmacol Sci* 2015;36(9):560–7.
36. Rastaldo R, Cappello S, Folino A, Losano G. Effect of apelin–apelin receptor system in postischemic myocardial protection: a pharmacological postconditioning tool? *Antioxid Redox Signal* 2011;14(5):909–22.
37. Perjes A, Skoumal R, Tenhunen O et al. Apelin increases cardiac contractility via protein kinase C epsilon- and extracellular signal-regulated kinase-dependent mechanisms. *PLoS One* 2014;9(4):e93473.
38. Wang C, Du JF, Wu F, Wang HC. Apelin decreases the SR Ca<sup>2+</sup> content but enhances the amplitude of [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> transient and contractions during twitches in isolated rat cardiac myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294(6):H2540–6.
39. Dai T, Ramirez-Correa G, Gao WD. Apelin increases contractility in failing cardiac muscle. *Eur J Pharmacol* 2006;553(1–3):222–8.
40. Jia YX, Pan CS, Zhang J et al. Apelin protects myocardial injury induced by isoproterenol in rats. *Regul Pept* 2006;133(1–3):147–54.
41. Zeng XJ, Zhang LK, Wang HX, Lu LQ, Ma LQ, Tang CS. Apelin protects heart against ischemia/reperfusion injury in rat. *Peptides* 2009;30(6):1144–52.
42. Rastaldo R, Cappello S, Folino A et al. Apelin-13 limits infarct size and improves cardiac postischemic mechanical recovery only if given after ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;300(6):H2308–15.
43. Hekmat AS, Najafipour H, Nekooian AA, Esmaili-Mahani S, Javanmardi K. Cardiovascular responses to apelin in two-kidney-one-clip hypertensive rats and its receptor expression in ischemic and non-ischemic kidneys. *Regul Pept* 2011;172(1–3):62–8.
44. Najafipour H, Soltani HA, Nekooian AA, Esmaili-Mahani S. Apelin receptor expression in ischemic and non ischemic kidneys and cardiovascular responses to apelin in chronic two-kidney-one-clip hypertension in rats. *Regul Pept* 2012;178:43–50.
45. Wang M, Gupta RC, Rastogi S et al. Effects of acute intravenous infusion of apelin on left ventricular function in dogs with advanced heart failure. *J Card Fail* 2013;19(7):509–16.
46. Zhang BH, Guo CX, Wang HX et al. Cardioprotective effects of adipokine apelin on myocardial infarction. *Heart Vessels* 2014;29(5):679–89.
47. Azizi Y, Faghihi M, Imani A et al. Post-infarct treatment with [Pyr(1)]apelin-13 improves myocardial function by increasing neovascularization and overexpression of angiogenic growth factors in rats. *Eur J Pharmacol* 2015;761:101–8.
48. Chung WJ, Cho A, Byun K et al. Apelin-13 infusion salvages the peri-infarct region to preserve cardiac function after severe myocardial injury. *Int J Cardiol* 2016;222:361–7.
49. Chng SC, Ho L, Tian J, Reversade B. ELABELA: a hormone essential for heart development signals via the apelin receptor. *Dev Cell* 2013;27(6):672–80.
50. Pauli A, Norris ML, Valen E et al. Toddler: an embryonic signal that promotes cell movement via Apelin receptors. *Science* 2014;343:1248636.
51. Perjés Á, Kilpiö T, Ulvila J et al. Characterization of apela, a novel endogenous ligand of apelin receptor, in the adult heart. *Basic Res Cardiol* 2016;111:2.
52. Kuba K, Sato T, Imai Y, Yamaguchi T. Apelin and Elabela/Toddler; double ligands for APJ/Apelin receptor in heart development, physiology, and pathology. *Peptides* 2019;111:62–70.
53. Wang Z, Yu D, Wang M et al. Elabela-apelin receptor signaling pathway is functional in mammalian systems. *Sci Rep* 2015;5:8170.
54. Sato T, Sato C, Kadowaki A et al. ELABELA-APJ axis protects from pressure overload heart failure and angiotensin II-induced cardiac damage. *Cardiovasc Res* 2017;113(7):760–9.
55. Murza A, Sainsily X, Coquerel D et al. Discovery and structure-activity relationship of a bioactive fragment of ELABELA that modulates vascular and cardiac functions. *J Med Chem* 2016;59:2962–72.