

## BÖLÜM 2

### OBEZİTE VE NEUDESİN

Aliye ÇELİKKOL<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Küresel bir salgın haline gelmekte olan obezite ve komplikasyonlarının sağlık sistemlerine yükü oldukça ağırdır. Obez insan sayısı dünyada arttıkça bu konudaki araştırmalar da artarak devam etmektedir. Çalışmalar obezitenin nedenlerinin, mekanizmalarının, komplikasyon ve tedavilerinin üzerinde yoğunlaşmaktadır. Obezite ile mücadelede yeni moleküllerin keşfi sonucunda mekanizma ve tedavi olasılıkları artmaktadır. Bu yazıda amaç yeni bir biyobelirteç olarak keşfedilen neudesin'in obezitedeki etki mekanizmalarını aydınlatmaya çalışılmaktadır.

#### OBEZİTE TANIMI

Sağlığı bozabilecek anormal veya aşırı yağ birikimi Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “aşırı kilo” ve “obezite” olarak tanımlanır. Vücut kitle indeksi (VKİ) yetişkinlerde aşırı kilo ve obeziteyi sınıflandırmak için yaygın kullanılan basit bir yöntemdir. Kişinin kilogram cinsinden ağırlığının, boyunun metre cinsinden karesine ( $\text{kg/m}^2$ ) bölünmesiyle hesaplanır. Yetişkinlerde fazla kilo, VKİ'nin 25'e eşit veya daha büyük olması ve obezite, 30'a eşit veya daha büyük olmasıdır. Çocuklar için ise fazla kilo ve obezite tanımlanırken yaş dikkate alınmaktadır. Beş yaşın altındaki çocuklar için fazla kilo, DSÖ Çocuk Büyüme Standartları medyanı üzerinde 2 standart sapmadan daha büyük boy-ağırlıktır ve obezite, DSÖ Çocuk Büyüme Standartları medyanının 3 standart sapmasından daha büyük boy-ağırlıktır. Beş yaş ile erişkinlik arası çocuklarda ise fazla kilo, VKİ'nin DSÖ Büyüme Referansı medyanının 1 standart sapmadan daha büyük olması ve obezite ise DSÖ Büyüme Referansı medyanının iki (2) standart sapmadan fazla olması olarak tanımlanmaktadır (1).

---

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD., [acelikkol@nku.edu.tr](mailto:acelikkol@nku.edu.tr)

## Epidemiyoloji

Dünya çapında obez olan insan sayısı zayıf insan sayısından daha fazladır. Her geçen gün yetişkinlerde ve çocuklarda aşırı kilo ve obezite oranları artmaya devam etmektedir. 1975'den 2016'ya kadar, 5-19 yaş arası aşırı kilolu veya obez çocuk ve ergenlerin yaygınlığı, küresel olarak %4'ten %18'e dört kattan fazla artmıştır. Genel olarak, 2016 yılında dünya yetişkin nüfusunun yaklaşık %13'ü (erkeklerin %11'i ve kadınların %15'i) obezdi. Dünya çapında obezite prevalansı 1975 ile 2016 arasında neredeyse üç katına çıkmıştır. Sorun, küresel hastalık yüküne göre 2017 yılında aşırı kilolu veya obez olmanın bir sonucu olarak her yıl 4 milyondan fazla insanın ölmesiyle salgın boyutlarına ulaşmıştır. DSÖ tarafından, ülkelere yardımcı olmak için **“2018-2030 Fiziksel Aktivite Küresel Eylem Planı: Daha Sağlıklı Bir Dünya İçin Daha Aktif İnsanlar”** sloganıyla fiziksel aktiviteyi küresel olarak artırmak için etkili ve uygulanabilir eylemler başlatıldı. Beş yaşın altındaki çocuklarda fiziksel aktivite, hareketsiz davranış ve uyku ile ilgili yeni DSÖ kılavuzları 2019'da yayımlandı (1).

Ülkemizdeki obezite oranı oldukça yüksektir ve DSÖ'nün Mayıs 2022 verilerinde VKI >30 üzerinde olan 15-49 yaş kadın oranı %31.17 (29.69-32.69)'dir (2).

2030 yılına kadar yaklaşık iki ABD'li yetişkinden 'birinin obez olacağı ve prevalansın 29 eyalette %50'nin üzerine çıkacağı tahmin edilmektedir. Ayrıca, veriler şiddetli obezitenin 2030 yılına kadar yaklaşık dört yetişkinden 'birini etkileyeceğini ve kadınlar, Hispanik olmayan siyah yetişkinler ve düşük gelirli yetişkinler arasında en yaygın VKİ kategorisi haline geleceğini göstermektedir.

Obezitede yağ dokusu artmıştır. Genç erişkinlerde artan yağlanma daha fazla hastaneye yatış ve enfeksiyöz/enflamatuvar gastro-intestinal durumlar için daha kötü sonuçlar ile ilişkilidir (3).

Büyük bir halk sağlığı sorunu oluşturan ve artan yağ dokusu kütlesi ile karakterize olan obezite, metabolik hastalıklara ve kansere karşı güçlü bir yatkınlık ile ilişkilendirilmektedir. Son yıllardaki çalışmalarla, yağ dokusunun sinyal ve sistemik faktörler ile düzenlenmesi hakkında önemli bilgiler ortaya çıkmıştır.

## Yağ Dokusu

Yağ dokusu sadece bir enerji deposu olarak kabul edilirken bu kavram 1990'da Friedman'ın grubu tarafından leptin'in keşfiyle değişmiştir. Bu keşifle birlikte, “adipokinler” olarak adlandırılan diğer sitokinler, hormonlar ve peptitler tanımlanmıştır (6).

Günümüzde yağ dokusunun, çeşitli biyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde yer alan karmaşık bir ağın önemli bir organı olduğu kabul edilmektedir. Adipositler, genel olarak, sadece komşu hücreleri etkilemekle kalmayan, aynı zamanda enerji metabolizmasında rol alan ve fizyolojik ve patolojik süreçleri, hedef dokuları etkileyen sitokinleri, hormonları ve büyüme faktörlerini içeren sinyallerin üretiminde yer alan karmaşık bir hücre tipi olarak kabul edilmektedir. Adipogenez, pre-adipositlerin olgun yağ hücrelerine, yani cinsiyete ve yaşa göre değişen adipoz dokunun gelişimine farklılaşmasını ifade eder. Memelilerde, beyaz yağ dokusu (BYD) ve kahverengi yağ dokusu (KYD) olmak üzere iki tip yağ dokusu bulunmaktadır. Bu iki yağ dokusundaki adipositler farklı morfoloji ve işlev sergiler (7).

Isı üretiminde (termojenez) rol alan KYD yetişkin insanlarda neredeyse hiç yoktur, ancak doğumda bulunur. Ortalama bir çapa sahip kahverengi adipositler, BYD'nin adipositlerinden daha küçüktür. Farklı boyutlarda sitoplazmik lipit damlacıkları, nispeten bol miktarda sitoplazma, küresel bir çekirdek ve hafif eksantrik ve yağ asitlerinin oksidasyonu ile ısıyı sağlayan çok sayıda mitokondriye sahiptirler. Ayrıca KYD enerjisi lipit formunda depolar, fakat diğer hücre tipleri tarafından kullanılmak üzere serbest yağ asitleri sağlamak yerine adiposit içindeki yağ asitlerini oksitleyerek ısıyı daha düzenli üretir. Rengini yoğun vaskülarizasyondan ve yoğun bir şekilde paketlenmiş mitokondrilerin varlığından alır. BYD'den çok daha fazla kan damarı içerir. Bu kan damarları, depolama ve oksidasyon için yakıt sağlamaya ve çok sayıda mitokondri tarafından üretilen ısıyı vücudun diğer bölgelerine dağıtmaya yardımcı olur (7).

Genel olarak normal fizyolojik koşullar altında yetişkin insanların pratik olarak kahverengi adipoz dokudan yoksun olduğu varsayılmaktadır. Ayrıştırıcı protein-1 (UCP-1) KYD'nin mitokondrilerinde bulunur ve titreme olmaksızın termojenez ile ısı üretir. Bununla birlikte, yakın zamanda insan BYD'sinin UCP-1 ifade eden kahverengi adipositlerle infiltre edilebileceği ve BYD'de bejleşme gerçekleştiği gösterilmiştir (7).

Vücudumuzdaki yağ dokusu hem enerji depolayan hem de endokrin bir organdır. Yağ dokusu beyne sinyal göndererek iştah mekanizmasını ayarlar. Salgıladığı peptitler ve yağ asitleri vücudumuzdaki diğer organlar üzerine de etkilidir (8). Bazı adipokin, sitokin, diğer moleküller ve etkileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1: Obezitede rol oynayan bazı moleküller ve etkileri (6,8,9)**

Molekül	Etki
Leptin	Yağ depoları hakkında beyin sinyalleri, iştah ve enerji düzenlenmesi, vücutta yağ dokusu arttığı zaman leptin miktarı artar, vücutta leptin salınımı gece yarısı en fazla olur. Açlık durumunda leptin seviyesi düşük olur. İştah merkezini baskılayarak besin alımını azaltır. Leptin arttıkça vücutta enerji alımı azalırken tüketimi artar. Leptin eksikliğinde iştah artar, obezite ve diabetes mellitus riski artar.
Adiponektin	Yağ dokusundan salınan adiponektinin görevi hücrelerin insüline duyarlılığını düzenlemektir. Adiponektinin plazmada düşük olması kardiyovasküler hastalık ve diyabet riskini artırır.
Resistin	İnsülin direncinde rol oynar.
TNF-a	İnsülin reseptörünün sinyallerini ve obezitede insülin direncinin gelişmesini etkiler.
IL-6	Pro-enflamatuvar, lipit ve glikoz metabolizması, vücut ağırlığının düzenlenmesi.
PAI-1	Plazminojen aktivasyonunun inhibisyonu ile fibrinolitik sistemin inhibitörü.
Anjiyo-tensinogen	Anjiyotensin II öncüsü; kan basıncı ve elektrolit homeostazisi düzenleyicisi.
FFA	Yerel enerji üretmek için dokularda oksitlenir. Trigliserit ve yapısal moleküler sentez için bir substrat olarak servis yapar. İnsülin direncinin gelişiminde yer alır.
ASP	Adipoz dokuda triaçilgliserol sentezini etkiler.
VEGF	Anjiyogenezin uyarılması.
Adipsin	Kompleman yolu ve yağ dokusu metabolizması arasındaki potansiyel ilişki.
Gliserin	Biyolojik lipitlerin ve glukoneojenik prekürsörlerin ana sınıflarının yapısal bileşeni.
IGF-1	Çok çeşitli hücrelerin proliferasyonunu uyarır ve birçok hücrede büyüme hormonunun etkilerinin çoğuna aracılık eder
Ghrelin	Mideden salınan ghrelin iştahı artırır. Açken yükselen ghrelin, yemek yemekle birlikte azalır. .

TNF-a:tümör nekrozan fakör alfa; IL-6: İnterlökin-6, PAI-1:plazminojen aktivatör inhibitör-1, FFA: sebest yağ asidi, ASP: asilasyon proteini, VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü , IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1.

Metabolizmayı kontrol ettiği düşünülen adipokinlerin etki mekanizmalarını, adipoz dokuya bağlı hastalıkları ve yeni tedavi seçenekleri için sinyal yollarını anlamak gittikçe önem kazanmaktadır.

Salgın haline gelen obezite ile ilişkili hastalıklar ve komplikasyonlarının sağlık sistemlerinde aşırı yoğunluk ve zorluklara neden olacağı tahmin edilmektedir (4,5).

### Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar

Obezitenin komorbiditeleri arasında kardiyovasküler, dermatolojik, endokrin, gastrointestinal, nörolojik, ortopedik, psikososyal ve akciğer sağlığındaki anormallikler ile fonksiyonel sınırlamalar yer alır (Tablo2).

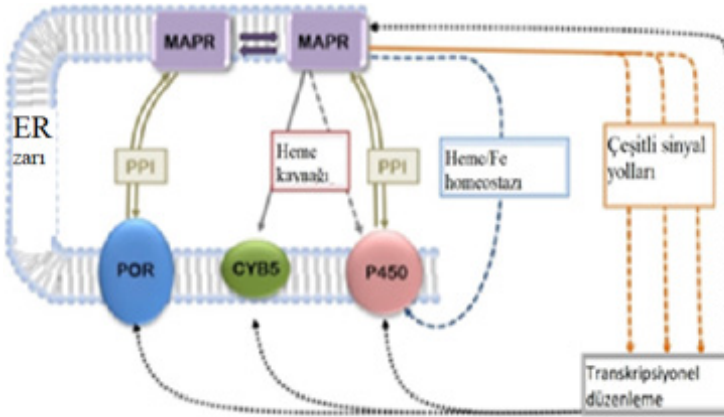
Tablo2: Obezite ile İlişkili Hastalıklar ve Komplikasyonları (10)	
Kardiyovasküler Sistem	Hipertansiyon, venöz staz ve ödem, Kalp hastalığı: Aterosklerotik hastalık, konjestif kalp yetmezliği, Miyokard enfarktüsü, Erken ölüm
Endokrin Sistem	Diabetes mellitus, insülin direnci, Metabolik sendrom, Hiperürisemi, Gut, Dislipidemi, Kolesterol- Safra taşları
Kas ve İskelet Sistemi	Osteoartrit, immobilité, Karpal tünel sendromu
Solunum sistemi	OSAS (Obstrüktif uyku apne sendromu), astım, Fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma, Total akciğer kapasitesinde azalma
Gastrointestinal Sistem	Gastroözefajial reflü hastalığı, Artmış intraabdominal basınç sendromu: Hiatus hernisi, fitıklar, Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
Üriner Sistem	Üriner inkontinans, böbrek fonksiyon bozuklukları
Hormonal sistem	İnfertilite, adet bozuklukları, polikistik over sendromu, akne, hirsutizm, infertilite.
Psikososyal	Depresyon, anksiyete, özgüvende azalma.
Diğer	Psödötümörerebri, Sosyal ve ekonomik problemler, nefrotik sendrom, selülit, lenfödem, acanthosis nigricans, intertrigo ve hidradenitis suppurativa

Artan obezite prevalansı ve metabolik komplikasyonları, özellikle tip 2 diabetes mellitus (T2DM), mevcut sağlık sistemlerinin en önemli zorluklarıdır. Metabolik sendrom olarak adlandırılan diyabet, obezite ve diğer komorbiditelerin kümelenmesinin, kronik kardiyovasküler komplikasyon riskini belirgin şekilde artırdığı ve böylece hastaların hem yaşam kalitesini hem de yaşam beklentilerini etkilediği iyi bilinmektedir. Enerji homeostazını düzenleyen nöropeptitlerin bozuklukları da da-

hil olmak üzere merkezi sinir sistemindeki (MSS) değişiklikler, obezite gelişimine ve komplikasyonlarına önemli ölçüde katkıda bulunur. Bu nedenle, enerji homeostazının merkezi düzenlenmesinde yer alan faktörleri iyi anlamak önemlidir (11).

## Membranla İlişkili Progesteron Reseptörü Ailesi

Mikrozomal ve mitokondriyal hemoproteinlerin bir üst ailesi olan sitokrom-P450 enzimleri (CYP), gerek kişide, gerekse kişiler arasında fazla varyasyon gösterir (12). Mikrozomal CYP enzimlerinin çoklu monooksijenaz fonksiyonları, NADPH'den hem demirine elektron transferi için tek mikrozomal flavoprotein olan NADPH:sitokrom P450 oksidoredüktaz (POR) ile bağlıdır (13). Özellikle "membranla ilişkili progesteron reseptörü" (MAPR) proteinleri ki bunların progesteronu bağlama ve klasik steroid hormon reseptörlerinden bağımsız olarak hızlı steroidal etkiler ortaya çıkarma konusunda ortak yetenekleri vardır (14). MAPR'ler artan sayıda farklı protein ile etkileşime girer ve kolesterol ve steroid homeostazı, hücre döngüsü regülasyonu, hücre göçü, nörojenez, otofaji, hem homeostazı ve benzeri çok çeşitli hücresel fonksiyonlarda yer alır. Dört MAPR proteini; progesteron reseptör membran bileşeni-1 (PGRMC1), PGRMC2, neuferrisin ve neudesin, homolog bir sitokrom-b5 (CYB5) benzeri hem/steroid-bağlanma alanını paylaşır, ancak klasik nükleer veya zara bağlı steroid reseptörleri ile homologleri yoktur (15).



Şekil 1. Membranla ilişkili progesteron reseptörlerinin (MAPR'ler) mikrozomal sitokrom P450 (CYP) sistemi ile doğrulanmış ve varsayımsal etkileşimleri (16). Endoplazmik retikulum (ER) zarında bulunan MAPR proteinleri, homo- ve heterodimerler oluşturmak üzere birbirleriyle doğrudan etkileşime girebilir; MAPR monomerleri ve dimerleri, P450 oksidoredüktaz (POR), sitokrom b5 (CYB5) ve/veya CYP'ler içeren PPI'lere katılabilir. Heme'in CYB5'e ve muhtemelen CYP'lere transferi ve ayrıca demir/heme homeostazına katılım heme entegrasyonunu ve dolayısıyla CYP fonksiyonunu etkileyebilir. Ayrıca, MAPR'ler, CYP gen ekspresyonunun transkripsiyonel regülasyonunu etkileyebilecek çeşitli sinyal yollarına katılır (çift oklar, doğrulanmış protein-protein etkileşimleri; düz oklar, doğrulanmış etki; kesikli oklar, varsayımsal etki)

Ağırlıklı olarak memeli karaciğeri ve böbreklerinde eksprese edilen PRGMC1, aynı zamanda steroidojenik dokularda ve üreme dokularında, beyin, meme, kalp, akciğer, iskelet kası, pankreas ve diğer organlarda bulunur (13). PGRMC1 ve 2 arasında hiçbir fark olmadığı, ancak yalnızca PGRMC2 hücre göçünü inhibe ettiği gösterilmiştir. PGRMC2 ayrıca hücre döngüsünün düzenlenmesinde yer almıştır (16).

Neuferrisin (CYP5D2), neudesin'in CYB5-benzeri hem/steroid-bağlama alanının homolojiye dayalı bir araştırmasında keşfedilmiştir (17). Neuferrisin ayrıca MSS, kalp, adrenal bezler ve böbrekler dahil olmak üzere çeşitli dokularda yaygın olarak eksprese edilir. İnsan neuferrisin'i, 264 amino asit uzunluğundadır ve N terminalinde bölünebilir bir sinyal dizisini ve tirozin yerine aspartik asit (D86) içerebilen bir hem bağlama alanı içerir. Neuferrisin, bazı hücre dizilerinde salgılanan hemoprotein olarak saptanabilir, ancak aynı zamanda endoplazmik retikulum (ER)'de P450 oksidoredüktaz (POR)'la birlikte lokalize olabilir (18). MAPR ailesinin dördüncü üyesi neudesin'dir.

### **Neudesin: Yapısı ve etkileri**

İnsan neudesin geni, kromozom-1-p33 ile eşlenmiştir. Neudesin, PGRMC1, PGRMC2, neudesin ve neuferrisin içeren MAPR ailesine aittir Neudesin'in nörotrofik aktivitesi, heme'in CYB5 benzeri hem/steroid bağlama alanına bağlanması ile gerçekleşmektedir.

Neudesin, başlangıçta, nörotrofik aktiviteye sahip, fareden salgılanan bir protein olarak tanımlanmış ve nörondan türetilmiş nörotrofik faktör (NENF) olarak adlandırılmıştır (19). Yetişkin farelerde, neudesin MSS omuriliğinde ve aynı zamanda bazı periferik dokularda eksprese edilmiştir (15,19).

Salgılanan bir protein olan neudesin fizyolojik olarak, özellikle hem bağlanmasını gerektiren ve mitojenle aktive olan protein (MAP) ve fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) yolları aracılığıyla nörotrofik aktivite gösterir, PGRMC1/2'den önemli ölçüde farklı görünmektedir (19). Neudesin-nakavt (NA) farelerde çeşitli nörolojik işlevleri incelenmiştir (20). Hücre dışı/salgılanan neudesin, spesifik reseptörleri bilinmemekle birlikte, kanserojen direncinde ve tümör hücrelerinin ölümsüzleştirilmesinde rol oynayabilir (20). Araştırmalar ile ortaya konan Neudesin'in nöronal, enerji mekanizması ve tümörjenezdeki aktiviteleri ve rolleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

**Tablo 3: Neudesin'in aktivitesi ve rolleri (21)**

Fonksiyon Artışı	Fonksiyon Kaybı	Uygulama	Referanslar
<b>NÖRAL FONKSİYONLAR</b>			
Nörotrofik aktivite		Kültüre edilmiş nöronal hücreler	Kimura, vd (19).
Farklılaşma etkinliği		Kültüre edilmiş sinir öncü hücreleri	Kimura, vd (19).
Hücre proliferasyon aktivitesi		Kültüre edilmiş sinir öncü hücreleri	Kimura, vd (28).
	Hücre proliferasyon inhibisyon	Kültüre edilmiş Neuro2a hücreleri	Kimura vd (28).
Azalmış gıda alımı		Fareler	Byerly vd (23).
	Endişeli davranış	Fareler	Ohta vd20. (28).
<b>ENERJİ METABOLİZMASI</b>			
Adipogenez inhibisyonu		Kültüre edilmiş 3T3-L1 hücreleri	Kimura vd (28).
	Adipogenezin teşvik edilmesi	Kültüre edilmiş 3T3-L1 hücreleri	Kimura vd (28).
	YYD kaynaklı obezite/metabolik işlev bozukluğuna karşı direnç	Fareler	Ohta vd (20).
	Artan sempatik aktivite	Fareler	Ohta vd (20).
	Artan enerji harcaması	Fareler	Ohta vd (20).
	KYD'de artan ısı üretimi	Fareler	Ohta vd (20).
	BYD'de artan lipoliz	Fareler	Ohta vd (20).
<b>TÜMÖROGENEZ</b>			
invazivlik		Kültüre edilmiş Michigan Cancer Foundation-7(MCF) hücreleri	Han vd (30).
tümörojenite		Kültüre edilmiş MCF hücreleri	Han vd (30).
	Hücre büyümesi inhibisyonu	Kültüre edilmiş kanser hücreleri	Stefanska vd (31).
	İnvazivlik inhibisyonu	Kültüre edilmiş kanser hücreleri	Stefanska vd (31).



## **Neudesin; Nöronal fonksiyonlardaki rolleri**

Fare neudesin mRNA'sı, embriyolarda gelişmekte olan beyin ve omurilikte bol miktarda eksprese edilirken, doğum sonrası beyin, kalp, akciğer ve böbrek dahil olmak üzere dokularda yaygın olarak eksprese edilir. Beyinde mRNA, nöronlarda eksprese edilmekte, ancak glial hücrelerde ifade edilmemektedir.

Birincil kültüre edilmiş fare nöronlarında önemli nörotrofik aktivite sergilemiş, ancak birincil kültüre edilmiş fare astrositlerinde mitojenik aktivite gözlemlenmemiştir. Neudesin'in fare embriyonik serebral korteksinde nöronal farklılaşmayı önemli ölçüde desteklediği, ancak astrosit farklılaşmasını inhibe ettiği, nöral öncü hücrelerde eksprese edildiği bulunmuştur. Ek olarak, gelişimin erken evrelerinde nöral öncü hücrelerde nöral hücre proliferasyonunu geçici olarak destekler. Neudesin, sinir hücresi farklılaşmasını desteklediği için MSS ve omurilikte eksprese edilir. Neudesin mRNA ekspresyonu, yağ dokusu, kalp, akciğerler ve böbrek dahil olmak üzere diğer dokularda da gösterilmiştir (22).

Neudesin, gıda alımını düzenleyen hipotalamik çekirdeklerde güçlü bir şekilde eksprese edilir. Hipotalamustaki beyin derive nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), iştahın önemli bir düzenleyicisidir. Hipotalamik neudesin mRNA'sı, kendisi de iştahın önemli bir düzenleyicisi olan BDNF sinyali tarafından düzenlenmektedir. Besin alımını düzenlediği bilinen hipotalamik çekirdeklerde güçlü neudesin ekspresyonu, tokluk durumuna göre değişmiştir. Neudesin'in ekspresyonu BDNF'nin lateral serebral ventriküle uygulanmasıyla hipotalamusta azalır. Neudesin'in serebral ventriküle uygulanması, gıda alımında ve vücut ağırlığında azalmaya ve hipotalamusta pro-opiomelanokortin (Pomc) ve melanokortin-4 reseptörünün (MC4R) ekspresyonunda artışa neden olmuştur (23).

Bununla birlikte, neudesin'in gıda alımı üzerindeki etkileri, yüksek yağlı diyetle (YYD) beslenen obez farelerde ortadan kaldırılmıştır, bu da neudesin fonksiyonlarının diyetle bağlı düzenlendiğini gösterir. Neudesin gıda alımını ve vücut ağırlığını azaltmış ve yeni bir anoreksijenik nörotrofik faktör olduğu ortaya konulmuştur. Bu bulgular, hipotalamik neudesin'in, BDNF ve melanokortin salgılanması için sinyal oluşumunu içerebilen bir düzenleyici devre yoluyla potansiyel bir gıda alımı merkezi düzenleyicisi olduğunu göstermektedir (23).

Yapılan bir çalışmada saflaştırılmış rekombinant BDNF'nin farelerin lateral serebral ventrikülüne verilmesi, hipotalamik neudesin ekspresyonunu azaltmış, tirozin kinaz reseptör (trkB) sinyallerinin farmakolojik inhibisyonu sonucunda ise neudesin (NENF) mRNA ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Üstelik, intra-serebroventriküler kanül yoluyla uygulanan rekombinant NENF'nin, gıda alımını

ve vücut ağırlığını azalttığı ve hipotalamik Pomc ve Mc4r mRNA ekspresyonunu artırdığı belirlenmiştir. NENF'nin iştah bastırıcı etkisi, YYD ile beslenen obez farelerde azalması NENF fonksiyonunun diyetle bağlı olarak düzenlendiğini göstermektedir. BDNF, NENF ve melanokortin sinyal oluşumunu içeren varsayımsal bir düzenleyici devrenin varlığını düşündürmektedir (23).

Çalışmalar, neudesinin esas olarak nöral fonksiyon ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde çok yönlü bir rol oynadığını göstermektedir (22). Yapılan başka bir çalışmada neudesin-nakavt (NA) farelerin, YYD ile indüklenen obeziteye ve obezite ile ilişkili metabolik işlev bozukluklarına karşı dirençli olduğu bulunmuştur (25). Buna karşılık, neudesinin akut intraserebroventriküler uygulamasının, gıda alımını ve vücut ağırlığını azalttığı ve bu etkilerin YYD ile beslenen obez farelerde hafifletildiği gösterilmiştir (22).

Nörotrofik etkilere ek olarak, hipotalamusta iştah kontrolünü veya hipokampusun dentat girusu tarafından kontrol edilen endişeli davranışları da etkileyebilmektedir (26).

### **Neudesin; Enerji metabolizmasındaki rolleri**

BYD fazla enerjiyi trigliserit olarak depolamaktadır. Buna karşılık, KYD enerjiyi ısı olarak yayar ve böylece obeziteye karşı koyar (27). Esasen enerji metabolizmasında BYD kritik bir rol oynar. Aşırı BYD gelişimi ile karakterize edilen obezite, T2DM, hipertansiyon ve ateroskleroz dahil olmak üzere çeşitli metabolik hastalıklar için bir risk faktörüdür. BYD'nin gelişimi, adipogenez ve hücre sayısında artışı içerir. Neudesin ayrıca farelerin BYD'sinde bol miktarda eksprese edilir. Bu bilgiler neudesin'in adipogenezin erken evresinde negatif bir düzenleyici olabileceğini düşündürmektedir (28).

Yapılan bir çalışmada yetişkin farelerin BYD'sinde bol miktarda neudesin ekspresyonu olduğu bildirilmiştir. Neudesin-hemin, 3T3-L1 hücrelerinde adipogenez önemli ölçüde azaltmıştır. Diğer taraftan, RNA interferansı ile neudesinin yıkılmasının, 3T3-L1 hücrelerinde adipogenez belirgin şekilde artırdığı ve adiposit farklılaşması sırasında MAPK aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir (21).

Neudesin-NA fareleri, YYD'nin neden olduğu obezite ve metabolik işlev bozukluğuna karşı güçlü direnç gösterir. Bununla birlikte, YYD ile beslenen Neudesin-NA farelerinde gıda alımı esasen etkilenmez (20). Bu nedenle, YYD'nin neden olduğu obeziteye direnç, gıda alımından bağımsızdır. Neudesin uygulaması ise gıda alımını azaltmıştır. Bu tutarsızlık, Neudesin-NA fareler kullanılarak yapılan fizyolojik analizlerdeki ve rekombinant Neudesin'in uygulanmasıyla ve yapılan analizlerdeki farklılıklar ile açıklanmaktadır (23).

Sempatik sinir sistemi (SSS), enerji homeostazının korunmasında çok önemli roller oynar. Aktive edilmiş SSS, BYD'de lipolizi uyarır ve adrenerjik sinyali aktive ederek KYD'de ısı üretimini de artırır. Bu nedenle, SSS, yağ fonksiyonunun düzenlenmesi ve obezitenin gelişimi için esastır. Neudesin ile sempatik aktivitenin önemli ölçüde arttığı bulunmuştur. YYD ile beslenen neudesin-NA fareleri, KYD'de artan enerji harcaması ve ısı üretiminin yanı sıra yağ asidi oksidasyonu ve BYD'de lipoliz artışı ile sonuçlanır (20). Bu bulgular Neudesin'in enerji harcamasının negatif düzenleyicisi olduğunu ve obezite önleyici ilaçların geliştirilmesi için çekici bir hedef olabileceğini göstermektedir (15).

### **Neudesin; tümörjenizdeki rolleri**

Neudesin'in, mitojenle aktive olan protein kinazı (MAPK) ve fosfoinositol 3-kinaz (PI3K) sinyal yollarını aktive ederek, nöral hücre farklılaşmasında, hücre proliferasyonunda ve tümörjenizde rol oynadığı gösterilmiştir (29).

Neudesin habis lenfoma, meme, serviks, kolon, akciğer ve deri kansinmaları dahil olmak üzere birçok kanserde ve ayrıca lösemi ve meme kanseri hücre hattı Michigan Cancer Foundation-7(MCF)7'de aşırı eksprese edilir. Neudesin'in MCF7 hücrelerinde ektopik ekspresyonunun *in vitro* invazivliği desteklediği ve *in-vivo* tümörjenisiteyi arttırdığı gösterilmiştir. Tümör oluşumunun altında yatan mekanizmaya MAPK ve PI3K yollarının aktivasyonu aracılık edebilir. Bu bulgular Neudesin'in tümör oluşumuna dahil olduğunu ve kanser tedavisi için yeni bir hedef olabileceğini de göstermektedir (21,30).

Neudesinin farklı kanser türlerinde hücre büyümesini ve invazivlik kapasitelerini etkili ve spesifik olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu inhibisyonun, farelerde eksplant olarak büyümelerini azalttığı ve AKT, WNT ve MAPK sinyal yollarına müdahale ettiği de bulunmuştur. Hepatoselüler karsinom (HCC)'da olduğu gibi neudesin birçok kanserde hipometilasyon ile indüklenmiştir ve çoklu kanser hücre tiplerinde anti-kanser tedaviler için aday bir hedef olabileceği düşünülmüştür (31).

### **SONUÇ**

MAPR ailesinin bir üyesi olan neudesin, CYB5 benzeri hem/steroid-bağlanma alanına sahip, salgılanan bir proteindir ve nöral fonksiyonlar, enerji metabolizması ve tümörjenizde çok fonksiyonlu roller oynar. Beyinde neudesin, hipotalamusta gıda alımında ve hipokampal anksiyete devresinin korunmasında nörotrofik bir faktör olabilir. Neudesin-NA fareler, YYD'in neden olduğu obeziteye karşı güçlü bir şekilde dirençlidir; bu, neudesin'in periferik dokularda enerji harcamasının negatif bir düzenleyicisi olduğunu gösterir. Neudesin ayrıca birçok insan kanserinde eksprese edilir ve tümör oluşumunu uyarır.

Deneysel çalışmalar birlikte ele alındığında, neudesin'in, obezite ve komplikasyonlarının gelişiminde potansiyel rolü olan, enerji homeostazının ve gıda alımının yeni bir düzenleyicisi olabileceğini düşündürmektedir. Neudesin ile ilgili yapılacak geniş çaplı çalışmalar sayesinde tam etki mekanizmaları ile metabolik hastalıklar ve kanserlerde tedavi amaçlı kullanımı konusunda detaylı bilgi ve faydalı ipuçları elde edilecektir.

## KAYNAKÇA

1. WHO. Obesity and overweight. [Online]. (10/08/2022 tarihinde <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> adresinden ulaşılmıştır.)
2. WHO. Obesity prevalence in non-pregnant women aged 15-49 years, BMI  $\geq$  30 (%), Turkey. [Online]. (10/08/2022 tarihinde <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/hem-obesity-prevalence-in-non-pregnant-women-aged-15-49-years-bmi-30> adresinden ulaşılmıştır.)
3. Patel A, Krishna SG, Patel K, et al. Rising rates of severe obesity in adults younger than 50 correspond to rise in hospitalizations for non-malignant gastrointestinal disease. *Dig Dis Sci*. 2022; 10.1007/s10620-022-07589-3. doi:10.1007/s10620-022-07589-3.
4. Ward ZJ, Bleich SN, Long MW, Gortmaker SL. Association of body mass index with health care expenditures in the United States by age and sex. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247307. Published 2021 Mar 24. doi:10.1371/journal.pone.0247307.
5. Ward ZJ, Bleich SN, Cradock AL, et al. Projected U.S. State-Level Prevalence of Adult Obesity and Severe Obesity. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2440-2450. doi:10.1056/NEJMsa1909301
6. Rondinone CM. Adipocyte-derived hormones, cytokines, and mediators. *Endocrine*. 2006;29,81-90. doi: 10.1385/endo:29:1:81.
7. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci*. 2013;9(2):191-200. doi: 10.5114/aoms.2013.33181.
8. Bray GA. Medical consequences of obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(6):2583-9. doi: 10.1210/jc.2004-0535.
9. Wiedmer P, Nogueiras R, Broglio F, et al. Ghrelin, obesity and diabetes. *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism*. 2007;3: 705-12. doi:10.1038/ncpendmet0625.
10. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Obezite ve Diyabet Klinik Rehberi 2017. (10/08/2022 tarihinde [www.thsk.gov.tr](http://www.thsk.gov.tr) adresinden ulaşılmıştır.)
11. Kratochvilova H, Lacinova Z, Klouckova J, et al. Neudesin in obesity and type 2 diabetes mellitus: The effect of acute fasting and weight reducing interventions. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther* 2019;12:423-30. doi: 10.2147/DMSO.S193259. eCollection 2019.
12. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology and Therapeutics*. 2013;138(1):103-141. doi:10.1016/j.pharmthera. 2012.12.007
13. Pandey A V, Flück CE. NADPH P450 oxidoreductase: Structure, function, and pathology of diseases. *Pharmacology and Therapeutics*. 2013;138(2):229-254. doi:10.1016/j.pharmthera. 2013.01.010.
14. Mifsud W, Bateman A. Membrane-bound progesterone receptors contain a cytochrome b5-like ligand-binding domain. *Genome Biol*. 2002;3(12):RESEARCH0068. doi:10.1186/gb-2002-3-12-research0068
15. Kimura I, Nakayama Y, Konishi M, et al. Functions of MAPR (membrane-associated progesterone receptor) family members as heme/steroid-binding proteins. *Curr Protein Pept Sci*. 2012;13(7):687-696. doi:10.2174/138920312804142110.

16. Ryu CS, Klein K, Zanger UM. Membrane Associated Progesterone Receptors: Promiscuous Proteins with Pleiotropic Functions - Focus on Interactions with Cytochromes P450. *Front Pharmacol.* 2017;8:159. doi:10.3389/fphar.2017.00159
17. Kimura I, Nakayama Y, Konishi M, et al. Neuferricin, a novel extracellular heme-binding protein, promotes neurogenesis. *J Neurochem.* 2010;112(5):1156-1167. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06522.x
18. Bruce A, Rybak AP. CYB5D2 requires heme-binding to regulate HeLa cell growth and confer survival from chemotherapeutic agents. *PLoS One.* 2014;9(1):e86435. doi:10.1371/journal.pone.0086435
19. Kimura I, Yoshioka M, Konishi M, Miyake A, Itoh N. Neudesin, a novel secreted protein with a unique primary structure and neurotrophic activity. *J Neurosci Res.* 2005;79(3):287-294. doi:10.1002/jnr.20356
20. Ohta H, Konishi M, Kobayashi Y, et al. Deletion of the Neurotrophic Factor neudesin Prevents Diet-induced Obesity by Increased Sympathetic Activity. *Sci Rep.* 2015;5:10049. doi:10.1038/srep10049
21. Ohta H, Kimura I, Konishi M, Itoh N. Neudesin as a unique secreted protein with multi-functional roles in neural functions, energy metabolism, and tumorigenesis. *Front Mol Biosci.* 2015;2:24. doi:10.3389/fmolb.2015.00024
22. Byerly MS, Simon J, Lebihan-Duval E, Duclos MJ, Cogburn LA, Porter TE. Effects of BDNF, T3, and corticosterone on expression of the hypothalamic obesity gene network in vivo and in vitro. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology.* 2009;296(4):R1180-R1189. doi: 10.1152/ajpregu.90813.2008
23. Byerly MS, Swanson RD, Semsarzadeh NN, et al. Identification of hypothalamic neuron-derived neurotrophic factor as a novel factor modulating appetite. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology.* 2013;304(12):R1085-R1095. doi:10.1152/ajpregu.00368.2012
24. Byerly MS, Al Salayta M, Swanson RD, et al. Estrogen-related receptor  $\beta$  deletion modulates whole-body energy balance via estrogen-related receptor  $\gamma$  and attenuates neuropeptide Y gene expression. *Eur J Neurosci.* 2013;37(7):1033-1047. doi: 10.1111/ejn.12122
25. de Rijke CE, Jackson PJ, Garner KM, et al. Functional analysis of the Ala67Thr polymorphism in agouti related protein associated with anorexia nervosa and leanness. *Biochem Pharmacol.* 2005;70(2):308-316. doi: 10.1016/j.bcp.2005.04.033
26. Chen X, Ye H, Kuruvilla R, et al. A chemical-genetic approach to studying neurotrophin signaling. *Neuron.* 2005;46(1):13-21. doi: 10.1016/j.neuron.2005.03.009
27. Cristancho AG, Lazar MA. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011;12(11):722-734. doi:10.1038/nrm3198
28. Kimura I, Konishi M, Asaki T, et al. Neudesin, an extracellular heme-binding protein, suppresses adipogenesis in 3T3-L1 cells via the MAPK cascade. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;381(1):75-80. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.02.011
29. Bishop AC, Ubersax JA, Petsch DT, et al. A chemical switch for inhibitor-sensitive alleles of any protein kinase. *Nature.* 2000;407(6802):395-401. doi: 10.1038/35030148
30. Han KH, Lee SH, Ha SA, et al. The functional and structural characterization of a novel oncogene GIG47 involved in the breast tumorigenesis. *BMC Cancer.* 2012; 12:274. doi:10.1186/1471-2407-12-274
31. Stefanska B, Cheishvili D, Suderman M, et al. Genome-wide study of hypomethylated and induced genes in patients with liver cancer unravels novel anticancer targets. *Clin Cancer Res.* 2014;20(12):3118-3132. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0283