

Bölüm 4

PEPTİT YY'NİN TEMEL VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Merve ÖZEL¹

GİRİŞ

Peptit YY (PYY), glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) ile aynı, besin alımına yanıt olarak enteroendokrin L-hücrelerinden salınan 36 amino asitli bir hormondur. PYY'nin gastrointestinal motiliteyi azalttığı, bağırsak vazokonstriksiyonuna neden olduğu ve glikoz metabolizmasını iyileştirirken iştahı ve vücut ağırlığını azalttığı ve şu anda obezite tedavisi için değerlendirildiği bilinmektedir (1, 2).

PYY'NİN YAPISAL ÖZELLİĞİ, RESEPTÖRLERİ VE DOKU DAĞILIMI

PYY, 1980'de orijinal olarak domuz bağırsağından izole edilen 36 amino asit içeren bir peptittir (3). Hem N, hem de C terminallerindeki tirozin (Y) kalıntılarından dolayı Protein YY adını almıştır. PYY, oreksijenik peptit olan nöropeptit Y (NPY) ve pankreas endokrin hücreleri (PP hücreleri) tarafından salgılanan pankreatik polipeptit (PP) içeren peptit ailesinin bir üyesidir. PYY, NPY ve PP ile yaklaşık %70 oranda benzer homolojiye sahiptir (4). (Şekil 1.) PYY, esas olarak ileum ve kalın bağırsağın bağırsak mukozasındaki L hücrelerinden salgılanır. Bu hücrelerin apikal mikrovillusları bağırsak lümeni ile temas ederek L hücrelerinin lümen içinde bulunan besinleri ve maddeleri algılamasını sağlar. İnsanda PYY içeriği, ince bağırsağın proksimal kısmında 10 pmol/g nispeten az olmakla beraber, ileum boyunca artarak rektumda 480 pmol/g'a ulaşır (1). PYY immünoreaktivitesi, merkezi sinir sistemi içindeki hipotalamus, medulla, pons ve omurilik dahil olmak üzere bir nöron alt grubunda da bulunabilir (5).

PYY, dolaşımda PYY₁₋₃₆ ve PYY₃₋₃₆ formlarında bulunur (6). Hem bağırsak mukozal endokrin hücrelerinde, hem de dolaşımdaki ana form olan PYY₃₋₃₆, N-terminal bölgesinde bulunan Tyr ve Pro kalıntılarının her yerde ifade edilen dipeptidil peptidaz IV tarafından proteolitik olarak bölünmesiyle oluşur; böylece, reseptör özgüllüğünü ve biyolojik etkilerini değiştirir (7). G-protein-bağlı

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD. ozelm381@gmail.com

zer şekilde, farelerde yüksek proteinli diyetin, farelerde normal proteinli bir diyetle göre PYY seviyelerinde daha fazla artışa neden olduğu, yüksek proteinli bir diyetin uzun süreli uygulamasının (16 hafta), farelerde normal proteinli bir diyetle karşılaştırıldığında kolonik ve ileal PYY mRNA ekspresyonunu arttırdığı da gösterilmiştir (10).

Besinlere ek olarak, safra asidi, gastrik asit, vazoaaktif intestinal polipeptit ve kolesistokinin (CCK), PYY salınımını uyarır (11). CCK reseptörü olmayan farelerde veya bir CCK reseptörü antagonistinin uygulanması üzerine, PYY salgılanmasının azaldığı bildirilmiştir (12). PYY sekresyonundaki değişiklikleri vücut kitle indeksine (VKİ) bağlayan bazı kanıtlar vardır. Bazı çalışmalar obez kişilerde daha düşük açlık ve tokluk PYY seviyeleri bulurken, diğer çalışmalar kilo ile ilgili herhangi bir değişiklik olmadığını belirtmiştir. İnsanlarda bir diğer PYY salınımına neden olan etken, bağırsak mikrobiyal ürünleri arasında yer alan kısa zincirli yağ asitleridir. Yağ asitlerinden sadece propionatın adacıklardan PYY salgılanmasını uyardığı gösterilmiştir (13). Yağ asitlerinin yanı sıra, sitokin interleukin (IL)-22'nin, farelerde IL-22'nin hipofajik etkilerini zayıflatan Y2 reseptörü blokajı ile PYY sekresyonunu uyardığı da bildirilmiştir (14).

PYY'NİN İNHİBİTÖR ÖZELLİKLERİ, RESEPTÖRLERİ VE ANALOGLARI

PYY, pankreasın endokrin ve ekzokrin fonksiyonlarının inhibisyonuna ek olarak, mide boşalmasında, ince bağırsak motilitesinde ve gastrointestinal sistem ve pankreasa kan akışında genel azalmalara ve CCK ile uyarılan pankreatik sekresyonun baskılanmasına neden olur (15). Sıçan distal kolonunda, PYY'nin salgı önleyici etkilerine, Y1 ve Y2 reseptör alt tiplerinin kombinasyonu aracılık eder (16). PYY₂₂₋₃₆ ile bir PYY aktif bölgesinin yapı aktiviteleri çalışmaları sonucunda PYY'den daha fazla salgı önleyici özelliklere sahip analoglar geliştirilmiştir. 22-36 amino asit kalıntılarını temsil eden sentetik bir PYY analogu olan BIM-43004-1'in, N-terminalinin modifikasyonu doğal PYY'ye göre daha büyük bir etki göstermiştir (17). Ayrıca, BIM-43004-1 ilavesinin, intraluminal olarak uygulandığında ileum ve kolonda önemli miktarda su ve elektrolit absorpsiyonu sağladığı bildirilmiştir (18). Yapılan başka bir çalışmada, PYY analogu olan benzoil-[Cha^{27,28,36},Aib³¹] PYY₂₅₋₃₆ (1)'in intraperitoneal bolus uygulamasının, Y2 reseptörünü aktive ederek gıda alımı inhibisyonunu sağladığı, peptidinea gösterilmiştir (19). Fazla kilolu gönüllülerde yapılan Faz I çalışmasında bir PYY

analoğu olan Y14'ün ilk dozdan 31 gün sonra vücut ağırlığında ortalama 2.76 ila 3.59 kg'lık önemli azalmalara yol açtığı, gıda alımında büyük azalmalar olduğu ve hiçbir taşifilaksi olayının görülmediği belirtilmiştir (20). Sonuç olarak geliştirilen PYY analogları antiobezite tedavisi için yararlı öncül bileşikler olabilir.

PYY'NİN GASTROİNTESTİNAL SİSTEM PATOLOJİLERİNDEKİ ROLÜ

İrritabl Bağırsak Sendromu

İrritabl Bağırsak Sendromu (İBS), çok faktörlü nedenlere sahip gibi görünen gastrointestinal (Gİ) sistemin yaygın bir kronik bozukluğudur. Kadınlarda erkeklere göre daha fazla oranda ve 50 yaş altında daha sık görülmektedir (21). PYY'nin bağırsak endokrin hücrelerinden salınması intralüminal besinler, lipitler, kısa zincirli yağ asitleri, glikoz, amino asitler ve safra tuzları tarafından uyarılır. PYY salımına ayrıca vagus sinirini içeren bir nöral refleks aracılığıyla ve ayrıca vazoaaktif bağırsak peptidi (VIP), CCK, gastrin ve glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) gibi diğer bağırsak nöroendokrin peptitleri aracılık edebilir (22). Çok sayıda çalışmada, İBS'li hastaların kolonunda PYY konsantrasyonunun ve PYY hücre sayısının azaldığı, İBS patolojisinde PYY anormallikleri olduğu gösterilmiştir (19). Sporadik İBS hastalarının kalın bağırsağında yapılan bir çalışmada, hem İBS-kabızlık hem de İBS-ishal hastalarında PYY hücre yoğunluğunun düşük olduğu ve CCK seviyelerinin düşüklüğünün bu düşük yoğunluğa katkıda bulunabileceği belirtilmiştir. Sporadik İBS'nin aksine, başka bir çalışmada, post enfeksiyon İBS hastalarının kalın bağırsağında PYY hücre sayılarının arttığı ayrıca serotonin ve CCK hücre yoğunluklarının da artış gösterdiği, bunun bağışıklık hücreleri ile bir etkileşim sonucu olabileceği bildirilmiştir.

Nöropeptitler ile ilgili çok fazla çalışma olmamasına rağmen, son zamanlarda İBS hastalarında NPY konsantrasyonlarının arttığı, PYY konsantrasyonlarının ise belirgin şekilde azaldığı bildirilmiştir (23, 24). Bir diğer çalışmada, kabızlığın baskın olarak semptom gösterdiği İBS hastalarında PYY hücre yoğunluğunun artmasının bağırsak geçişini yavaşlatarak kabızlığa neden olacağı sonucuna varılmıştır (25). Kabızlığın olduğu hastalarda (İBS-C), ishalin olduğu İBS (İBS-D), ishal ve kabızlığın karışık olduğu İBS (İBS-M) hastalarda yapılan çalışmada, PYY hücre yoğunluğunun İBS-C'de kontrollere göre arttığı, kontroller ile İBS-D ve İBS-M hastaları arasında farklılık olmadığı gösterilmiştir (26). İBS'li hastaların kolonundan alınan biyopsi örneklerinde yapılan bir başka çalışmada ise; PYY hücre yoğunluklarının azaldığı gösterilmiştir (27). Bu bulgular

NPY, PYY ve reseptörlerinin önemli rollerinin olduğu ve bunların İBS tedavisi için değerli hedefler olduğu hipotezini desteklemektedir ancak bu çelişkili sonuçların açıklanması için daha fazla araştırmalar gerekmektedir.

Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı (ÇH), genellikle diğer otoimmün hastalıklarla birlikte ortaya çıkan, tedavi edilebilir, gluten kaynaklı bir hastalıktır (28). ÇH'deki safra kesesi diskinezi ile ilgili olarak yapılan çalışmada, çölyak hastalarında PYY kinetiği analiz edilmiş ve plazma PYY ile plazma CCK arasında güçlü bir korelasyon olduğu, bunun yanı sıra sindirilmiş yağa yanıt olarak CCK salımının, bu hastalarda sindirilmiş yağa YY peptidi yanıtında bir artışa kısmen katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (29). Ayrıca, hem sağlıklı gönüllüler, hem de tedavi edilmemiş çölyak hastaları üzerinde yapılan araştırmaya göre, PYY'nin postprandial safra kesesi boşalmasının sefalik fazını baskılayabildiği, ancak yemekle uyarılan maksimum boşalmayı baskılayamadığı gösterilmiştir (30, 31). İnsan ince bağırsağının *in vitro* modelinde yapılan bir çalışmada Caco-2/HT-29 70/30 hücrelerinde süt proteini içermeyen ve glutensiz bisküvilerin PYY üretimini arttırdığı gösterilmiştir (32). PYY'nin bağırsak endokrin hücrelerinde enteroglukagon ile bir arada bulunduğu daha önce bir çalışmada gösterilmiş ve sonrasında yapılan bir çalışmada tedavi edilmemiş çölyak hastalarında yüksek bazal ve postprandial plazma enteroglukagon konsantrasyonları bulunmuştur. Bununla birlikte, PYY, insan plazmasında bulunur ve çoğu sağlıklı yetişkinde tespit edilebilir düzeydedir. Bu nedenle çölyak hastalarında bazal PYY düzeyleri incelenmiş ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında belirgin yüksek bazal plazma PYY seviyeleri bulunmuştur (33). Yapılan bir diğer çalışmada, tedavi edilmemiş çölyak hastalığında bazal PYY düzeylerinin yükseldiği, yağın önceden sindirilmesinin bu hastalarda PYY salınımını arttırdığı ve PYY salgılanmasının CCK salınımı ile korele olduğu gösterilmiştir (31).

Diyabet Gastroenteropatisi

Diyabet hastalarında bulantı ve kusma, ishal, kabızlık ve karın ağrısı gibi çeşitli gastrointestinal semptomlar görülebilir. Diyabetli hastalarda görülen bu semptomların gastrointestinal dismotilite ve sekresyon/emilim bozukluklarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (34). PYY'nin diyabet gastroenteropatisinin patogenezindeki olası rollerine bakıldığında, PYY sıvı ve elektrolitlerin sekresyonunu inhibe eder ve bağırsaktaki emilimlerini uyarır; bunun yanı sıra

güçlü bir ileal hareketi azaltması sebebiyle gastrik boşalmayı engeller ve bağırsak geçişini bu şekilde geciktirir. Tip 1 diyabetin başlangıcında, hiperglisemi ve muhtemelen diğer faktörlerin mide hareketliliğini ve dolayısıyla mide boşalmasını engellediği düşünülebilir. PYY gastrik boşalmayı inhibe ettiğinden, yavaş gastrik boşalmayı kompanse etmek amacıyla PYY hücrelerinin sayısı ve sentezi azalır. Daha sonra bu hastalarda hızlı intestinal geçiş ve diyare geliştiğinde, bu değişikliklere yanıt olarak PYY hücreleri ve muhtemelen PYY sentezi artar. Ancak bu artış gastrik boşalmayı kötüleştirir. Tip 2 diyabette, en azından hayvan modellerinde, yavaş bağırsak geçişini ve kabızlığı telafi etmek için PYY hücreleri ve sentezi azaltılabilir (18).

Diyabette Kalın Bağırsakta Görülen PYY'deki Değişiklikler

İnsan diyabetli hayvan modellerinde ve Tip 1 diyabetli hastalarda PYY seviyelerinde anormallikler bildirilmiştir. Obez olmayan diyabetik (NOD) farelerde, yani insan diyabeti tip 1 hayvan modellerinde kolonik PYY hücrelerinin sayısının azaldığı, ancak diyabet öncesi NOD farelerinde ise azalma olmadığı gösterilmiştir (35, 36). Bununla birlikte, doku ekstraktlarında hem prediyabetik, hem de diyabetik farelerde kolonik PYY'nin düşük konsantrasyonları gösterilmiştir (37). PYY sentezinin diyabet başlangıcından önce azaldığı ve PYY hücrelerinin sayısının değişmediği görülmüştür. Ancak, diyabetik durum kurulduğunda PYY hücrelerinin sayısının da azaldığı bildirilmiştir. Mide bulantısı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal semptomları olan Tip 1 diyabetli hastaların rektumunda PYY hücrelerinin sayısının sağlıklı gönüllülerden önemli ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (37).

İnsan diyabet tip 1 hayvan modellerinde ve diyabetik hastalarda PYY ile ilişkili çelişkili sonuçların, farklı dokularda çalışılmasından ya da diyabetik durum süresindeki farklılıktan kaynaklanabileceği düşünülmektedir (18). Bu nedenle, NOD fareleri diyabetin başlangıcından kısa bir süre sonra araştırılırken, diyabetli hastalar uzun diyabet süresinden sonra incelenmiştir. PYY, insan diyabeti Tip 2 iki farklı hayvan modelinde, yani ob/ob ve db/db obez diyabetik farelerde incelenmiştir. Ob/ob farelerde, kolonik PYY hücrelerinin sayısı ve doku konsantrasyonlarının, kontrollerden daha düşük olduğu bulunmuştur (18, 38, 39). Tersine, db/db cinsinden kolonik PYY hücrelerinin sayısının kontrollerden daha yüksek olduğu bulunmuştur (39). Sonuçlardaki uyumsuzluk, ob/ob farelerde diyabet süresindeki farkla açıklanmıştır (35, 36). Tip 2 diyabetli hastalarda ise, PYY araştırılmamıştır.

PYY'nin Pankreatitte Mediatör Rolü

PYY'nin gastrointestinal kanalda, büyük ölçüde su ve elektrolit emiliminin fizyolojik düzenleyicisi olmasından dolayı, hastaların beslenme durumunun iyileştirilmesinde potansiyel olarak faydalı olmasını sağlayan bir dizi yararlı etkisi vardır. Klinik olarak, bağırsak malabsorpsiyon bozukluklarında PYY kullanımı ve analog BIM-43004-1'in intraluminal uygulaması dikkati çeken kanıtlar sunmaktadır (18). Akut pankreatit (AP), pankreasın asiner hücrelerinin akut enfeksiyonu ve ödemi ile karakterizedir. PYY'nin AP patofizyolojisinde rollerini anlamak için, insanlarda gözlemlenen koşulları taklit eden hayvan ve hücre kültürü modelleri geliştirilmiştir. Farelerde kolin eksikliği ve etiyonin takviyeli bir diyetle beslenerek indüklenen nekrotizan bir pankreatit modelinde, PYY'nin hastalığın lokal ve sistemik parametrelerini iyileştirdiği gösterilmiş, bununla birlikte plazma amilaz, IL-6 seviyelerindeki azalma ile profilaktik PYY alan farelerde %80 ve terapötik grupta %100 beş günlük sağ kalım oranları bildirilmiştir (40). Sentetik CCK analogu olan serulein veya yüksek dozlarda sitokin kullanılan ve TNF- α ile indüklenen sıçan pankreatik asiner ve duktal hücre hatlarında, PYY₃₋₃₆'nın amilaz sekresyonunu azalttığı ve *in vitro* mitojenik bir etki sergilediği gösterilmiştir (41). Bilindiği üzere amilaz ve sitokin seviyeleri *in vitro* pankreatit indüksiyonu için iyi belirteçlerdir. TNF- α ile indüklenen pankreatit modelinde sitokine kısa süreli maruz kalmanın daha yüksek amilaz aktivitesi ürettiği ve IL-1 β , IL-4, IL-6 ve IL-10 düzeylerini değiştirdiği bulunmuş ve doku yıkımını destekleyen iki sitokin olan TNF- α ve IL-1 β 'nin, PYY ile inhibe olduğu gösterilmiştir (42). IL-6, klinik akut pankreatit şiddetinin bir belirteci olarak potansiyel olarak yararlıdır ve transkripsiyon faktörü aktivitesi ile en yakından ilişkili sitokindir. Pankreatit modelinde, IL-6 seviyeleri TNF- α ile artmış, ancak PYY varlığında kontrol seviyelerine geri dönmüştür (43). Başka bir çalışmada, NF- κ B aktivasyonu, hormon kaynaklı (cerulein) pankreatit modellerinde gözlenmiş, PYY'nin NF- κ B'nin nükleer translokasyonunu önlemede ve transkripsiyon faktörü bağlanması azaltmada oldukça etkili olduğu bulunmuştur (17). Aslında, şimdiye kadar yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, PYY'nin pankreas hastalığının tedavisinde kullanılması için umut verici olduğunu göstermektedir. Spesifik olarak PYY, amilazı ve sitokin salınımını azaltır ve pankreatitin klinik tedavisinde faydalı olabilir. Preklinik çalışmalarda gözlemlenen PYY'nin profilaktik ve terapötik uygulaması, ani sağkalım etkileri gösterebilir. PYY'nin klinik deneylerde kullanılması, insan pankreatitindeki faydasını daha iyi tanımlayacaktır.

PYY'NİN KANSERDEKİ ROLÜ

PYY ekspresyonu bazı gastrointestinal nöroendokrin tümörlerde (NET'ler) ve YY peptidi üreten kitlelerde de gösterilmiştir. PYY'nin meme, özofagus, mide ve kolon kanseri hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği ve kanser hastalarında yetersiz beslenmeyi önlediği gösterilmiştir (44).

Mide Kanseri

T2DM teşhisi ile birlikte erken mide kanseri hastalarında yapılan bir çalışmada küratif distal gastrektomi sonrası rekonstrüksiyon tipi ve diyabetik düzelme durumuna göre bir fark olmaksızın PYY düzeylerinde artış olduğu görülmüş, bu nedenle PYY'nin insülin direncini ve glukoz homeostazını iyileştirmede rol oynayabileceği düşünülmüştür (45). Bir başka çalışmada, erken mide kanseri olan hastalarda Billroth I rekonstrüksiyonu ile subtotal gastrektomi uygulanmış, ameliyat öncesi ve sonrasında PYY₃₋₃₆ düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmamıştır (46).

Pankreas Kanseri

Pankreas adenokarsinomunun yönetimi, tartışmalı ve devam eden bir keşif alanı olmaya devam etmektedir. Kemoterapötik ajanların yanı sıra cerrahi ve radyasyon tekniklerindeki gelişmelere rağmen, bu yıkıcı malignite teşhisi konan hastalarda prognoz hala kötüdür (47). Yapılan birçok çalışmada PYY'nin pankreas kanserindeki etkileri değerlendirilmiştir. İki pankreatik duktal adenokarsinom PANC-1 ve Mia PaCa-2 hücre hatlarının kullanıldığı bir çalışmada PYY₂₂₋₃₆ veya PYY yeni sentetik analogu (BIM-43004-1) hücrelere uygulanmış ve büyümede önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir (17). Bir başka çalışmada, MiaPaCa-23-pankreas kanseri hücresinde PYY'nin hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, kanserde önemli bir kontrol noktası olan hücre döngüsünde, hücreleri G0/G1 fazında tuttuğu, apoptozu indüklediği ve survivin, VEGF ve COX-2 ekspresyonunu ise azalttığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, PYY'nin bir ortotopik murin modelinde pankreas tümör boyutunu %27 oranında azalttığı da gösterilmiştir (48). Başka bir çalışmada, adjuvan tedavi, 5-florourasil veya lökovorin ile birleştirildiğinde, kemoterapiden önce PYY ile ön tedavi yapıldığında büyüme ile birlikte epidermal büyüme faktörü reseptörü ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir (49). Ayrıca uzunlukları PYY₁₋₃₆, PYY₉₋₃₆, PYY₁₄₋₃₆, PYY₂₂₋₃₆ ve PYY₂₇₋₃₆ arasında değişen biyotinlenmiş PYY analoglarının kanseri hücrelerine, hücre membranındaki spesifik bağlanmaları araştırılmış ve büyüme inhibisyonu ölç-

çülerek PYY₁₄₋₃₆'nın pankreas kanserine karşı en yüksek optimal bağlanmayı sağladığı bulunmuştur (50).

Kolorektal Kanser

Kolorektal Kanser (CRC), ABD'de teşhis edilen üçüncü en yaygın kanserdir. Et-kili kanser tarama önlemleri nedeniyle kolorektal kanserin insidansı ve ölüm oranı azalırken, bu noktada belirsiz nedenlerle kolon kanseri tanısı alan genç hastaların sayısında ise artış olmuştur. Çevresel ve genetik faktörler kolon kanseri patogeneğinde önemli bir rol oynarken, kapsamlı araştırmalar beslenmenin kolon kanseri gelişiminde hem nedensel, hem de koruyucu bir rol oynayabileceğini öne sürmüştür (51). PYY ekspresyonunun azalmasının, kolon adenokarsinomunun gelişimi ve ilerlemesinde önemli olabileceği ileri sürülmüştür. CRC dokularında düşük PYY ekspresyonu, qRT-PCR, Western blotlama ve immünohistokimya yoluyla doğrulanmış ve PYY'nin aşırı ekspresyonunun, apoptozu indüklediği ve HCT116 ve HT29 hücrelerinin proliferasyonunu, göçünü ve invazyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (52). Normal kolon mukozası, polip ve cerrahide rezeke edilen adenokarsinom dokularında PYY doku konsantrasyonları karşılaştırılmış, poliplerin ve karsinomların PYY içeriğinin, çalışılan tüm bölgelerde kontrol dokusundakinden önemli ölçüde daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, malign potansiyeli yüksek olan villöz polipler, iyi huylu hiperplastik poliplere göre doku başına 7 kat daha az PYY seviyeleri göstermiştir (53, 54). Kolon kanseri insidansının yaşla birlikte arttığı bilinmektedir. Kolondaki PYY konsantrasyonları, iki fare suşunda neonatal gelişimden yaşlanmaya kadar takip edilmiş, PYY seviyeleri, doğumdan sonraki 30. Günden başlayarak 2 yaşında yaşlanmaya kadar azalmıştır (55). Başka bir çalışmada da 3 ila 12 aylıkken rastgele yetiştirilmiş bir fare soyunda kolonik PYY'de benzer bir azalma olduğu gösterilmiştir (56). Bir diğer çalışmada, dolaşımdaki PYY düzeylerinin, klinik ve moleküler tümör alt tipleri dahil olmak üzere sonraki kolorektal kanser riski ile ilişkili olup olmadığı araştırılmış ve PYY'nin, kolorektal kanser riski veya herhangi bir tümör alt tipi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (57).

Yapılan başka bir çalışmada, tümörsüz sıçanlar, displazi ve lenfoid hiperplazili, kolonik adenokarsinomlu fare modelleri ve kontrol olmak üzere dört farklı hayvan dokularının yer aldığı gruplara ait kolonda PYY ve serotonin-immunoreaktif hücreler olduğu görülmüş ayrıca PYY-immünoreaktif hücrelerin yoğunluğunun, displazi ve lenfoid hiperplazili sıçanlarda ve kolon karsinomlu sıçanlarda önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (58).

SONUÇ

PYY'deki anormallikler, uzun süredir devam eden diyabette gastroenteropati, enflamatuvar bağırsak hastalığı gibi gastrointestinal hastalıklarda/bozukluklarda görülen semptomların gelişimine katkıda bulunuyor gibi görünmektedir. Bununla birlikte, PYY'deki değişiklikler, çölyak hastalığı, sistemik skleroz ve bağırsak rezeksiyonu gibi bazı gastrointestinal bozukluklarda olumlu olabilir. Gastrointestinal bozukluklarda PYY'deki değişikliklere ilişkin birikmiş veriler klinik uygulamada faydalı olabilir. Bu nedenle, PYY'nin ilaç olarak kullanılabilmesi için reseptöre özgü agonist veya antagonistlerin geliştirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ, et al., Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology*. 1985;89:1070–1077.
2. De Silva A, Bloom SR. Gut Hormones and Appetite Control: A Focus on PYY and GLP-1 as Therapeutic Targets in Obesity. *Gut Liver*. 2012;6(1):10-20. doi: 10.5009/gnl.2012.6.1.10. Epub 2012 Jan 12.
3. Tatemoto K. Isolation and characterization of peptide YY (PYY), a candidate gut hormone that inhibits pancreatic exocrine secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982;79(8):2514-8. doi: 10.1073/pnas.79.8.2514.
4. Huang Y, Lin X, Lin S. Neuropeptide Y and Metabolism Syndrome: An Update on Perspectives of Clinical Therapeutic Intervention Strategies. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:695623. doi: 10.3389/fcell.2021.695623.
5. Holzer P, Reichmann F, Farzi A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. *Neuropeptides*. 2012 ;46(6):261-74. doi: 10.1016/j.npep.2012.08.005.
6. Batterham RL, Bloom SR. The gut hormone peptide YY regulates appetite. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;994:162-8. doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb03176.x.
7. Pedragosa-Badia X, Stichel J, Beck-Sickinger AG. Neuropeptide Y receptors: how to get subtype selectivity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:5. doi: 10.3389/fendo.2013.00005.
8. Cabrele C, Beck-Sickinger AG. Molecular characterization of the ligand-receptor interaction of the neuropeptide Y family. *J Pept Sci*. 2000;6(3):97-122. doi: 10.1002/(SICI)1099-1387(200003)6:3<97::AID-PSC236>3.0.CO;2-E.
9. Reidelberger R, Haver A, Chelikani PK. Role of peptide YY(3-36) in the satiety produced by gastric delivery of macronutrients in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;304(9):E944-50. doi: 10.1152/ajpendo.00075.2013.
10. Batterham RL, Heffron H, Kapoor S, et al., Critical role for peptide YY in protein-mediated satiation and body-weight regulation. *Cell Metab*. 2006;4(3):223-33. doi: 10.1016/j.cmet.2006.08.001.

11. Adamska E, Ostrowska L, Górska M, et al., The role of gastrointestinal hormones in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes. *Prz Gastroenterol.* 2014;9(2):69-76. doi: 10.5114/pg.2014.42498.
12. Troke R, Tan TM, Bloom SR. PYY. Handbook of Biologically Active Peptides (Second Edition), 2013. p.1160-1165.
13. Farzi A, Ip CK, Reed F, Enriquez R, et al., Lack of peptide YY signaling in mice disturbs gut microbiome composition in response to high-fat diet. *FASEB J.* 2021;35(4):e21435. doi: 10.1096/fj.202002215R.
14. Chelikani PK. Does PYY mediate resolution of diabetes following bariatric surgery? *Ebiomedicine.* 2019;40:5-6. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.01.034.
15. Camilleri M. Gastrointestinal hormones and regulation of gastric emptying. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019;26(1):3-10. doi: 10.1097/MED.0000000000000448.
16. Whang EE, Hines OJ, Reeve JR Jr, et al., Antisecretory mechanisms of peptide YY in rat distal colon. *Dig Dis Sci.* 1997;42(6):1121-7. doi: 10.1023/a:1018869116284.
17. Vona-Davis L, McFadden DW. PYY and the pancreas: inhibition of tumor growth and inflammation. *Peptides.* 2007;28(2):334-8. doi: 10.1016/j.peptides.2006.07.033.
18. El-Salhy M, Mazzawi T, Gundersen D, et al., The role of peptide YY in gastrointestinal diseases and disorders (review). *Int J Mol Med.* 2013;31(2):275-82. doi: 10.3892/ijmm.2012.1222.
19. Nishizawa N, Niida A, Masuda Y, et al., A Short-Length Peptide YY Analogue with Anorectic Effect in Mice. *ACS Omega.* 2017;2(5):2200-2207. doi: 10.1021/acsomega.7b00258.
20. Tan TM, Minnion J, Khoo B, et al., Safety and efficacy of an extended-release peptide YY analogue for obesity: A randomized, placebo-controlled, phase 1 trial. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(7):1471-1483. doi: 10.1111/dom.14358.
21. Mishima Y, Ishihara S. Molecular Mechanisms of Microbiota-Mediated Pathology in Irritable Bowel Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8664. doi: 10.3390/ijms21228664. PMID: 33212919; PMCID: PMC7698457.
22. Ballantyne GH. Peptide YY (1-36) and peptide YY (3-36): Part I. Distribution, release and actions. *Obes Surg.* 2006;16:651-658.
23. Stasi C, Bellini M, Gambaccini D, et al. Neuroendocrine dysregulation in irritable bowel syndrome patients: a pilot study. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 428-434.
24. Simren M, Stotzer PO, Sjovall H, et al. Abnormal levels of neuropeptide Y and peptide YY in the colon in irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 15: 55-62.
25. El-Salhy M, Gilja OH, Gundersen D, Hatlebakk JG, Hausken T. Endocrine cells in the ileum of patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20(9):2383-91. doi: 10.3748/wjg.v20.i9.2383. PMID: 24605036; PMCID: PMC3942842.
26. El-Salhy M, Gilja OH. Abnormalities in ileal stem, neurogenin 3, and enteroendocrine cells in patients with irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):90. doi: 10.1186/s12876-017-0643-4. PMID: 28764761; PMCID: PMC5539900.
27. Mazzawi T, Hausken T, Gundersen D, et al., Dietary guidance normalizes large intestinal endocrine cell densities in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(2):175-81. doi: 10.1038/ejcn.2015.191.

28. 28. Lundin KE, Wijmenga C. Coeliac disease and autoimmune disease-genetic overlap and screening. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(9):507-15. doi: 10.1038/nrgastro.2015.136.
29. 29. Wahab PJ, Hopman WP, Jansen JB. Basal and Fat-Stimulated Plasma Peptide YY Levels in Celiac Disease. *Dig. Dis. Sci.* 2001;46:2504–2509. doi: 10.1023/A:1012344424300.
30. 30. Hoentjen F, Hopman WP, Jansen JB. Effect of Circulating Peptide YY on Gallbladder Emptying in Humans. *Scand. J. Gastroenterol.* 2001;36:1086–1091. doi: 10.1080/003655201750422710.
31. 31. Poddighe D, Dossybayeva K, Abdulkhakimova D, et al., Celiac Disease and Gallbladder: Pathophysiological Aspects and Clinical Issues. *Nutrients.* 2022;14(20):4379. doi: 10.3390/nu14204379.
32. 32. Bottani M, Cattaneo S, Pica V, Set al., Gastrointestinal In Vitro Digests of Infant Biscuits Formulated with Bovine Milk Proteins Positively Affect In Vitro Differentiation of Human Osteoblast-Like Cells. *Foods.* 2020;9(10):1510. doi: 10.3390/foods9101510.
33. 33. Sjölund K, Ekman R. Increased plasma levels of peptide YY in coeliac disease. *Scand J Gastroenterol.* 1988;23(3):297-300. doi: 10.3109/00365528809093868. PMID: 3387893.
34. 34. El-Salhy M, Suhr O, Danielsson A. Peptide YY in gastrointestinal disorders. *Peptides.* 2002;23(2):397-402. doi: 10.1016/s0196-9781(01)00617-9.
35. 35. El-Salhy M: The possible role of the gut neuroendocrine system in diabetes gastroenteropathy. *Histol Histopathol.* 2002;17:1153–1161.
36. 36. El-Salhy M and Sitohy B: Abnormal gastrointestinal endocrine cells in patients with diabetes type 1: relationship to gastric emptying and myoelectrical activity. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36:1162–1169..
37. 37. El-Salhy M: Neuroendocrine peptides in stomach and colon of an animal model for human diabetes type 1. *J Diabetes Complications.* 1999;13:170–173.
38. 38. El-Salhy M: Neuroendocrine peptides of the gastrointestinal tract of an animal model of human type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 1998;35:194–198.
39. 39. Portela-Gomes GM, Wilander E, Grimelius L, et al., The enterochromaffin cells in the mouse gastrointestinal tract after streptozotocin treatment. *Pathol Res Pract.* 1990; 186:260–264.
40. 40. Grise KR, McFadden DW. Peptide YY improves local and systemic parameters and prevents death in lethal necrotizing pancreatitis. *Pancreas.* 2002;24(1):90-5. doi: 10.1097/00006676-200201000-00012.
41. 41. Kazanjian KK, Towfigh S, McFadden DW. Peptide YY exhibits a mitogenic effect on pancreatic cells while improving acute pancreatitis *in vitro* *J Surg Res,* 2003; 11495-99.
42. 42. Robinson K, Vona-Davis L, Riggs D, et al., Peptide YY attenuates STAT1 and STAT3 activation induced by TNF-alpha in acinar cell line AR42J. *J Am Coll Surg.* 2006;202(5):788-96. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.01.007.
43. 43. Robinson KS, Vona-Davis L, Riggs D, Jackson B, McFadden DW. Peptide YY attentuates STAT1 and STAT3 activation induced by TNF-alpha in acinar cell line AR42J. *J Am Coll Surg,* 2006; 202:788-796.
44. 44. Zygulska AL, Furgala A, Kaszuba-Zwońska J, et al., Changes in plasma levels of cholecystokinin, neurotensin, VIP and PYY in gastric and colorectal cancer - Preliminary results. *Peptides.* 2019;122:170148. doi: 10.1016/j.peptides.2019.170148.

45. 45. Choi YY, Noh SH, An JY. A randomized controlled trial of Roux-en-Y gastrojejunostomy vs. gastroduodenostomy with respect to the improvement of type 2 diabetes mellitus after distal gastrectomy in gastric cancer patients. *PLoS One*. 2017;12(12):e0188904. doi: 10.1371/journal.pone.0188904.
46. 46. Jeon TY, Lee S, Kim HH, et al., Long-term changes in gut hormones, appetite and food intake 1 year after subtotal gastrectomy with normal body weight. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(8):826-31. doi: 10.1038/ejcn.2010.83.
47. 47. Nehlsen AD, Goodman KA. Controversies in radiotherapy for pancreas cancer. *J Surg Oncol*. 2021;123(6):1460-1466. doi: 10.1002/jso.26313.
48. 48. Li H, Wang Z, Dong L, et al., Peptide tyrosine-tyrosine combined with its receptors exhibits an anti-cancer potential in pancreatic cancer MiaPaCa-2 cell. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(24):4235-42. PMID: 25533827.
49. 49. Liu CD, Rongione AJ, Garvey L, et al., Adjuvant hormonal treatment with peptide YY or its analog decreases human pancreatic carcinoma growth. *Am J Surg*. 1996;171(1):192-6. doi: 10.1016/S0002-9610(99)80098-1.
50. 50. Liu CD, Kwan D, Simon N, et al., Synthetic peptide YY analog binds to a cell membrane receptor and delivers fluorescent dye to pancreatic cancer cells. *J Gastrointest Surg*. 2001;5(2):147-52. doi: 10.1016/s1091-255x(01)80026-3.
51. 51. Thanikachalam K, Khan G. Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients*. 2019;11(1):164. doi: 10.3390/nu11010164. PMID: 30646512; PMCID: PMC6357054.
52. 52. Jing F, Liu G, Zhang R, et al., PYY modulates the tumorigenesis and progression of colorectal cancer unveiled by proteomics. *Am J Cancer Res*. 2022;12(12):5500-5515.
53. 53. Calam J, Ghatei MA, Domin J, et al., Regional differences in concentrations of regulatory peptides in human colon mucosal biopsy. *Dig Dis Sci*. 1989; 34(8):1193-8. doi: 10.1007/BF01537267.
54. 54. Adrian TE, Ballantyne GH, Zucker KA, et al., Lack of peptide YY immunoreactivity in adenomatous colonic polyps: evidence in favor of an adenoma-carcinoma sequence. *J Surg Res*. 1988;44(5):561-5. doi: 10.1016/0022-4804(88)90162-x.
55. 55. Gomez G, Zhang T, Rajaraman S, et al., Intestinal peptide YY: ontogeny of gene expression in rat bowel and trophic actions on rat and mouse bowel. *Am J Physiol*. 1995;268 (1 Pt 1):G71-81. doi: 10.1152/ajpgi.1995.268.1.G71.
56. 56. Sandström O, Mahdavi J, El-Salhy M. Effect of ageing on colonic endocrine cell population in mouse. *Gerontology*. 1998;44(6):324-30. doi: 10.1159/000022036. PMID: 9813431.
57. 57. Bodén S, Harbs J, Sundkvist A, et al., Plasma concentrations of gut hormones acyl ghrelin and Peptide YY and subsequent risk of colorectal cancer and molecular tumor subtypes. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2022;CAPR-22-0325. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-22-0325.
58. 58. Sitohy B, El-Salhy M. Colonic endocrine cells in rats with chemically induced colon carcinoma. *Histol Histopathol*. 2001;16(3):833-8. doi: 10.14670/HH-16.833.

