

Bölüm 6

ADİPOZ DOKU HORMONU: APELİN

Kenan GÜÇLÜ¹

GİRİŞ

Adipoz doku, enerji depolamanın ötesinde, endokrin organ rolü nedeniyle bilim dünyasının ilgi odağı haline gelmiştir. Yapılan çalışmalar adipositlerin “adipokinler” olarak adlandırılan biyolojik olarak aktif maddeleri sentezleyerek hem lokal (otokrin/parakrin) hem de sistemik (endokrin) seviyede salgılama yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir. Adipokinler yapılarında çeşitli sitokinleri, peptit hormonlarını ve enzimleri içerirken, vücutta pek çok temel biyolojik sürecin düzenlenmesinde kritik rol oynarlar. İştah ile tokluk arasındaki dengeyi sağlama, enerji metabolizmasını kontrol etme, insülin duyarlılığı ve salınımı, lipid ve glukoz metabolizmasının regülasyonu, endotel fonksiyonu, kan basıncı, hemostaz, nöroendokrin fonksiyonlar ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesi gibi bir dizi hayati fonksiyonda etkilidirler. Başlıca adipokinler arasında leptin, adiponektin, rezistin, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlökin 6 (IL-6), interlökin 10 (IL-10), plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) ve transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) bulunur. Bunlardan birisi de apelinidir.

APELİN

Apelin, 1998 yılında Tatamoto ve ekibi tarafından keşfedilmiştir (1). Apelin reseptörü (APJ) için bir ligand olarak tanımlanan bu peptit, başlangıçta sığır mide özütlerinden izole edilmiş ve APJ reseptörüne bağlanma yeteneği göstermiştir. Apelin, insanlarda APLN geni tarafından kodlanır ve X kromozomunun Xq25-q26.1 pozisyonunda bulunur. Bu gen, 77 amino asitlik bir ön-propeptidi kodlar. Apelin peptidinin yapısında, reseptörle etkileşimi etkileyebilecek güçlü hidrofobik bir N-terminal bölge ve biyolojik aktivitesinden sorumlu olan bir C-terminal bölge bulunur. Bu C-terminal bölge, peptidin etkileşim sağladığı ana

¹ Uzm. Dr., Kayseri Devlet Hastanesi Tıbbi Biyokimya Bölümü, kguculu2001@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0092-652X

apelinin insan sağlığı ve hastalıkları üzerinde önemli bir rol oynadığı açıktır. Apelin-APJ sistemi, birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir, bu hastalıklar arasında karbonhidrat metabolizması, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik rahatsızlıklar ve enflamatuvar bağırsak hastalıkları bulunmaktadır. Ayrıca, apelin kolon kanseri, glioblastoma gibi bazı kanser türleriyle de ilişkilendirilmiştir. Apelinin kardiyovasküler sağlık üzerinde olumlu etkileri, özellikle hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi yaygın kardiyovasküler hastalıkların tedavisi açısından önemlidir. Apelin, kan basıncını düzenlemek, damar sağlığını desteklemek ve kalp fonksiyonunu iyileştirmek için potansiyel bir adaydır. Ayrıca, insülin direncini azaltma ve glukoz metabolizmasını düzeltme yeteneği nedeniyle diyabet ve obezite gibi metabolik hastalıkların tedavisinde incelenmektedir. Apelinin nöroprotektif özellikleri, sinir sistemi hastalıklarının tedavisine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. İskemik inme, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi nörolojik rahatsızlıklar üzerindeki etkileri üzerine yapılan araştırmalar, apelinin bu alanlarda potansiyel bir terapötik ajan olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, apelin hala yoğun bir şekilde araştırılan bir adipokin olarak kabul edilmekte ve ilerleyen dönemlerde daha fazla keşif ve inceleme yapılması beklenmektedir.

KAYNAKÇA

1. 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):471-476. doi:10.1006/bbrc.1998.9489
2. Mesmin C, Fenaille F, Becher F, et al. Identification and characterization of apelin peptides in bovine colostrum and milk by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Proteome Res.* 2011;10(11):5222-5231. doi:10.1021/pr200725x
3. 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):21061-21067. doi:10.1074/jbc.M908417199
4. Langelaan DN, Bebbington EM, Reddy T, et al. Structural insight into G-protein coupled receptor binding by apelin. *Biochemistry.* 2009;48(3):537-548. doi:10.1021/bi801864b
5. Shin K, Kenward C, Rainey JK. Apelinergic System Structure and Function. *Compr Physiol.* 2017;8(1):407-450. doi:10.1002/cphy.c170028
6. Mesmin C, Dubois M, Becher F, et al. Liquid chromatography/tandem mass spectrometry assay for the absolute quantification of the expected circulating apelin peptides in human plasma. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2010;24(19):2875-2884. doi:10.1002/rcm.4718
7. Castan-Laurell I, Dray C, Attané C, et al. Apelin, diabetes, and obesity. *Endocrine.* 2011;40(1):1-9. doi:10.1007/s12020-011-9507-9
8. 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):355-360. doi:10.1016/0378-1119(93)90495-o

9. Yu XH, Tang ZB, Liu LJ, et al. Apelin and its receptor APJ in cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta*. 2014;428:1-8. doi:10.1016/j.cca.2013.09.001
10. Chapman NA, Dupré DJ, Rainey JK. The apelin receptor: physiology, pathology, cell signalling, and ligand modulation of a peptide-activated class A GPCR. *Biochem Cell Biol*. 2014;92(6):431-440. doi:10.1139/bcb-2014-0072
11. Chaves-Almagro C, Castan-Laurell I, Dray C, et al. Apelin receptors: From signaling to antidiabetic strategy. *Eur J Pharmacol*. 2015;763(Pt B):149-159. doi:10.1016/j.ejphar.2015.05.017
12. Guo L, Li Q, Wang W, et al. Apelin inhibits insulin secretion in pancreatic beta-cells by activation of PI3-kinase-phosphodiesterase 3B. *Endocr Res*. 2009;34(4):142-154. doi:10.3109/07435800903287079
13. Ringström C, Nitert MD, Bennet H, et al. Apelin is a novel islet peptide. *Regul Pept*. 2010;162(1-3):44-51. doi:10.1016/j.regpep.2010.03.005
14. Dray C, Knauf C, Daviaud D, et al. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab*. 2008;8(5):437-445. doi:10.1016/j.cmet.2008.10.003
15. Sörhede Winzell M, Magnusson C, Ahrén B. The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regul Pept*. 2005;131(1-3):12-17. doi:10.1016/j.regpep.2005.05.004
16. Huang Q, Liu X, Cao C, et al. Apelin-13 induces autophagy in hepatoma HepG2 cells through ERK1/2 signaling pathway-dependent upregulation of Beclin1. *Oncol Lett*. 2016;11(2):1051-1056. doi:10.3892/ol.2015.3991
17. Yue P, Jin H, Xu S, et al. Apelin decreases lipolysis via G(q), G(i), and AMPK-Dependent Mechanisms. *Endocrinology*. 2011;152(1):59-68. doi:10.1210/en.2010-0576
18. O'Harte FPM, Parthasarathy V, Hogg C, et al. Acylated apelin-13 amide analogues exhibit enzyme resistance and prolonged insulin releasing, glucose lowering and anorexic properties. *Biochem Pharmacol*. 2017;146:165-173. doi:10.1016/j.bcp.2017.10.002
19. Chen H, Zheng C, Zhang X, et al. Apelin alleviates diabetes-associated endoplasmic reticulum stress in the pancreas of Akita mice. *Peptides*. 2011;32(8):1634-1639. doi:10.1016/j.peptides.2011.06.025
20. Wang W, Zhang D, Yang R, et al. Hepatic and cardiac beneficial effects of a long-acting Fc-apelin fusion protein in diet-induced obese mice. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(5):e2997. doi:10.1002/dmrr.2997
21. Kleinz MJ, Skepper JN, Davenport AP. Immunocytochemical localisation of the apelin receptor, APJ, to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells. *Regul Pept*. 2005;126(3):233-240. doi:10.1016/j.regpep.2004.10.019
22. Chen MM, Ashley EA, Deng DX, et al. Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction. *Circulation*. 2003;108(12):1432-1439. doi:10.1161/01.CIR.0000091235.94914.75
23. Wang W, McKinnie SM, Patel VB, et al. Loss of Apelin exacerbates myocardial infarction adverse remodeling and ischemia-reperfusion injury: therapeutic potential of synthetic Apelin analogues. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(4):e000249. doi:10.1161/JAHA.113.000249
24. Tatin F, Renaud-Gabardos E, Godet AC, et al. Apelin modulates pathological remodeling of lymphatic endothelium after myocardial infarction. *JCI Insight*. 2017;2(12):e93887. doi:10.1172/jci.insight.93887

25. Chagnon F, Coquerel D, Salvail D, et al. Apelin Compared With Dobutamine Exerts Cardioprotection and Extends Survival in a Rat Model of Endotoxin-Induced Myocardial Dysfunction. *Crit Care Med.* 2017;45(4):e391-e398. doi:10.1097/CCM.0000000000002097
26. Pan CS, Teng X, Zhang J, et al. Apelin antagonizes myocardial impairment in sepsis. *J Card Fail.* 2010;16(7):609-617. doi:10.1016/j.cardfail.2010.02.002
27. Kidoya H, Naito H, Takakura N. Apelin induces enlarged and nonleaky blood vessels for functional recovery from ischemia. *Blood.* 2010;115(15):3166-3174. doi:10.1182/blood-2009-07-232306
28. Tang SY, Xie H, Yuan LQ, et al. Apelin stimulates proliferation and suppresses apoptosis of mouse osteoblastic cell line MC3T3-E1 via JNK and PI3-K/Akt signaling pathways. *Peptides.* 2007;28(3):708-718. doi:10.1016/j.peptides.2006.10.005
29. Xie H, Tang SY, Cui RR, et al. Apelin and its receptor are expressed in human osteoblasts. *Regul Pept.* 2006;134(2-3):118-125. doi:10.1016/j.regpep.2006.02.004
30. Hang K, Ye C, Xu J, et al. Apelin enhances the osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells partly through Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):189. doi:10.1186/s13287-019-1286-x
31. Zeng XJ, Yu SP, Zhang L, et al. Neuroprotective effect of the endogenous neural peptide apelin in cultured mouse cortical neurons. *Exp Cell Res.* 2010;316(11):1773-1783. doi:10.1016/j.yexcr.2010.02.005
32. Wang K, Ju Z, Yong Y, et al. The Effects of Electroacupuncture on the Apelin/APJ System in the Spinal Cord of Rats With Inflammatory Pain. *Anesth Analg.* 2016;123(6):1603-1610. doi:10.1213/ANE.0000000000001535
33. Xiong Q, He W, Wang H, et al. Effect of the spinal apelinAPJ system on the pathogenesis of chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats. *Mol Med Rep.* 2017;16(2):1223-1231. doi:10.3892/mmr.2017.6734
34. Kalantaripour TP, Esmaeili-Mahani S, Sheibani V, et al. Apelin-13 protects rat primary cortical glia-neuron co-culture against pentylenetetrazole-induced toxicity. *Biomed Pharmacother.* 2017;87:661-668. doi:10.1016/j.biopha.2016.12.131
35. Bao HJ, Qiu HY, Kuai JX, et al. Apelin-13 as a novel target for intervention in secondary injury after traumatic brain injury. *Neural Regen Res.* 2016;11(7):1128-1133. doi:10.4103/1673-5374.187049
36. Berta J, Hoda MA, Laszlo V, et al. Apelin promotes lymphangiogenesis and lymph node metastasis. *Oncotarget.* 2014;5(12):4426-4437. doi:10.18632/oncotarget.2032
37. Feng M, Yao G, Yu H, et al. Tumor apelin, not serum apelin, is associated with the clinical features and prognosis of gastric cancer. *BMC Cancer.* 2016;16(1):794. doi:10.1186/s12885-016-2815-y
38. Zuurbier L, Rahman A, Cordes M, et al. Apelin: A putative novel predictive biomarker for bevacizumab response in colorectal cancer. *Oncotarget.* 2017;8(26):42949-42961. doi:10.18632/oncotarget.17306
39. Harford-Wright E, Andre-Gregoire G, Jacobs KA, et al. Pharmacological targeting of apelin impairs glioblastoma growth. *Brain.* 2017;140(11):2939-2954. doi:10.1093/brain/awx253
40. Hall C, Ehrlich L, Venter J, et al. Inhibition of the apelin/apelin receptor axis decreases cholangiocarcinoma growth. *Cancer Lett.* 2017;386:179-188. doi:10.1016/j.canlet.2016.11.025