

Bölüm 7

YENİ BİR MİYOKİN: İRİSİN

Kenan GÜÇLÜ¹

GİRİŞ

Son yıllarda iskelet kası, sadece metabolik açıdan önemli hormonları içeren bir doku olarak değil, aynı zamanda diğer organlar ve dokularla bağlantı kurarak metabolizmayı etkileyen ve egzersiz sonrası dolaşıma salınan hormonlar nedeniyle bir endokrin bez olarak kabul edilmiştir. Bu hormonlar, miyokin olarak bilinir ve vücuttaki çeşitli biyolojik süreçlerde önemli rol oynar. 2012 yılında Bosstrom ve ekibi tarafından keşfedilen bir miyokin olan İrisin molekülünün salgılanması soğuk ve egzersiz ile uyarılmaktadır (1). İrisinin, beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesini artırma, enerji metabolizmasını düzenleme ve insülin direncini azaltma gibi önemli roller oynadığı gösterilmiştir. Artan kanıtlar, irisinin anti-metastatik etkileri ve nöro-koruyucu etkileri gibi fizyolojik etkilere sahip olduğunu, hücrel hasarı azaltma ve endotel fonksiyonunu iyileştirme yoluyla ateroskerozu önlemede doğrudan bir rolü olduğunu göstermektedir.

İRİSİN

İrisin hormonu, Yunanca'da «gökkuşuğu» anlamına gelen «İris» kelimesinden türetilen bir isme sahiptir. Antik Yunan mitolojisinde insanlara mutlu haberler vermekle ilişkilendirilen tanrıça İris'ten adını almıştır (1). Kas dokusundan diğer dokulara sinyal göndererek, bir dizi biyolojik etkiye neden olan iris hormonu, çeşitli dokularda bir endokrin, parakrin veya otokrin faktör olarak görev yapabilir. İrisinin, ilk olarak iskelet kaslarında sentezlendiği keşfedildi, ancak daha sonra yapılan immünohistokimyasal çalışmalar birçok dokuda da sentezlenebildiğini ortaya koydu. Adipoz doku, kalp kası, böbrek, karaciğer, akciğer, mide, optik sinir bu dokular arasında yer alır. Ayrıca BOS, anne sütü ve tükürük gibi diğer sıvılarda da bulunduğu gösterilmiştir (2-4).

¹ Uzm. Dr., Kayseri Devlet Hastanesi Tıbbi Biyokimya Bölümü, kguclu2001@gmail.com,
ORCID iD: 0000-0002-0092-652X

Pankreas kanseri üzerinde yapılan bir çalışmada, İrisinin pankreas kanseri hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği ve hücrelerin epitelyal-mezenkimal geçişini engellediği gösterilmiştir. İrisin, AMPK yolunu aktive ederek ve mTOR sinyalini baskılayarak pankreas kanseri hücrelerinin büyümesini durdurur (36).

İrisinin diğer kanser türleri üzerindeki etkileri de araştırılmıştır. Akciğer kanseri hücrelerinde irisinin proliferasyonu, canlılığı ve invazivliği azalttığı görülmüştür. Osteosarkomda irisinin epithelial-to-mesenchymal transition (EMT)'yi inhibe ettiği ve böbrek kanseri tanısında bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (37).

İrisinin kanser tedavisi ve önlenmesindeki rolü hala tartışmalıdır, çünkü bazı çalışmalar irisinin çeşitli kanserler üzerinde etkisinin olmadığını göstermektedir. Bu nedenle, irisinin kanserin önlenmesi ve tedavisindeki doğrudan rolünü anlamak için daha fazla araştırma gereklidir.

SONUÇ

İrisin, çeşitli dokularda fonksiyonları incelenen bir moleküldür. Obezite, tip 2 diyabet, osteoporoz, serebral iskemi ve Alzheimer hastalığı gibi birçok hastalıkla ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca, meme kanseri, pankreas kanseri ve prostat kanseri gibi bazı kanser türleriyle ilişkilendirilmiştir. İrisinin fiziksel egzersizin sağladığı faydalı etkileri moleküler düzeyde tetikleyebildiği keşfedilmiştir. Beyaz yağ hücrelerinin «kahverengileşmesini» teşvik etme işlevi irisinin ana fonksiyonu olarak belirlenmiştir. Ayrıca, irisinin fizyolojik olarak antienflamatuvar, anti-metastatik, nöro-koruyucu ve antioksidan etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. İrisinin etkileri çeşitli sinyal yollarıyla araştırılmış olsa da, farklı dokulardaki resepsiyon mekanizmaları ve işleyiş şekilleri hakkında çalışmalar devam etmektedir. İrisin, metabolik hastalıkların potansiyel bir terapötik hedefi olarak değerlendirilmektedir. Sağlık üzerinde faydalı etkileri olduğundan, bu önemli miyokininin terapötik uygulamaları araştırılma aşamasındadır.

KAYNAKÇA

1. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012; 11; 481(7382):463-468. doi: 10.1038/nature10777.
2. Castillo-Quan JI. From white to brown fat through the PGC-1 α -dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Dis Model Mech*. 2012; 5(3):293-295. doi: 10.1242/dmm.009894.
3. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and cir-

- culating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*. 2012; 61(12):1725-1738. doi:10.1016/j.metabol.2012.09.002
4. Hofmann T, Elbelt U, Ahnis A et al. Irisin Levels are Not Affected by Physical Activity in Patients with Anorexia Nervosa. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014; 4:202. doi:10.3389/fendo.2013.00202
 5. Korta P, Pocheć E, Mazur-Biały A. Irisin as a multifunctional protein: Implications for health and certain diseases. *Medicina*. 2019; 55:485. doi: 10.3390/medicina55080485.
 6. Norheim F, Langley T.M, Hjorth M et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *The FEBS J*. 2014; 281:739–749. doi: 10.1111/febs.12619.
 7. Schumacher MA, Chinnam N, Ohashi T et al. The structure of irisin reveals a novel intersubunit β -sheet fibronectin type III (FNIII) dimer: Implications for receptor activation. *J Biol Chem*. 2013; 288:33738–33744. doi: 10.1074/jbc.M113.516641.
 8. Waseem R, Shamsi A, Mohammad T et al. Multispectroscopic and Molecular Docking Insight into Elucidating the Interaction of Irisin with Rivastigmine Tartrate: A Combinational Therapy Approach to Fight Alzheimer's Disease. *ACS Omega*. 2021; 6:7910–7921. doi: 10.1021/acsomega.1c00517.
 9. Tianio JP, Springer DA, Rane SG. SMAD3 negatively regulates serum irisin and skeletal muscle FNDC5 and peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1- α (PGC-1 α) during exercise. *J Biol Chem*. 2015; 290(12):7671-7684. doi:10.1074/jbc.M114.617399
 10. Panati K, Suneetha Y, Narala VR. Irisin/FNDC5--An updated review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 20(4):689-697.
 11. Xiong XQ, Chen D, Sun HJ et al. FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochim Biophys Acta* 2015 Sep; 1852(9):1867-1875. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.06.017.
 12. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Efstathiadou ZA et al. Irisin in metabolic diseases. *Endocrine*. 2018 Feb; 59(2):260-274. doi: 10.1007/s12020-017-1476-1.
 13. Rabiee F, Lachinani L, Ghaedi S et al. New insights into the cellular activities of Fndc5/İrisin and its signaling pathways. *Cell Biosci*. 2020; 10:1–10. doi: 10.1186/s13578-020-00413-3.
 14. Kim H, Wrann C.D, Jedrychowski M et al. İrisin mediates effects on bone and fat via α V integrin receptors. *Cell*. 2018; 175:1756–1768. doi: 10.1016/j.cell.2018.10.025.
 15. Waseem R, Shamsi A, Mohammad T et al. FNDC5/Irisin: Physiology and Pathophysiology. *Molecules*. 2022 Feb 8; 27(3):1118. doi: 10.3390/molecules27031118.
 16. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13(6):324-337. doi:10.1038/nrendo.2016.221
 17. Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:4899–4907. doi: 10.1210/jc.2013-2373.
 18. Liu S, Du F, Li X et al. Effects and underlying mechanisms of irisin on the proliferation and apoptosis of pancreatic β cells. *PLoS ONE*. 2017; 12:e0175498. doi: 10.1371/journal.pone.0175498.

19. Chen N, Li Q, Liu J et al. Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: An updated narrative review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016; 32:51–59. doi: 10.1002/dmrr.2660.
20. Choi YK, Kim MK, Bae KH et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013; 100:96–101. doi: 10.1016/j.diabres.2013.01.007.
21. Liu JJ, Wong MD, Toy W.C et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2013; 27:365–369. doi: 10.1016/j.jdia-comp.2013.03.002.
22. Zhu D, Wang H, Zhang J et al. Irisin improves endothelial function in type 2 diabetes through reducing oxidative/nitrative stresses. *J Mol Cell Cardiol*. 2015; 87:138–147. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.07.015.
23. Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T et al. Irisin enhances osteoblast differentiation in vitro. *Int J Endocrinol*. 2014:1–8. doi: 10.1155/2014/902186.
24. Qiao X, Nie Y, Ma Y et al. Irisin promotes osteoblast proliferation and differentiation via activating the MAP kinase signaling pathways. *Sci Rep*. 2016;6:1–12. doi: 10.1038/srep18732.
25. Singhal V, Lawson EA, Ackerman KE et al. Irisin levels are lower in young amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and non-athletes and are associated with bone density and strength estimates. *PLoS ONE*. 2014; 9:e100218. doi: 10.1371/journal.pone.0100218.
26. Zhu X, Li X, Wang X et al. Irisin deficiency disturbs bone metabolism. *J Cell Physiol*. 2021; 236:664–676. doi: 10.1002/jcp.29894.
27. Piya MK, Harte AL, Sivakumar K et al. The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: Influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014; 306:E512–E518. doi: 10.1152/ajpendo.00308.2013.
28. Novelle MG, Contreras C, Romero-Picó A et al. Irisin, two years later. *Int J Endocrinol*. 2013:1–8. doi: 10.1155/2013/746281.
29. Wrann CD, White JP, Salogiannis J et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metab*. 2013; 18:649–659. doi: 10.1016/j.cmet.2013.09.008.
30. Pesce M, Ballerini P, Paolucci T et al. Irisin and autophagy: First update. *Int J Mol Sci*. 2020; 21:7587. doi: 10.3390/ijms21207587.
31. Guo P, Jin Z, Wu H et al. Effects of irisin on the dysfunction of blood–brain barrier in rats after focal cerebral ischemia/reperfusion. *Brain Behav*. 2019; 9:e01425. doi: 10.1002/brb3.1425.
32. Yu Q, Li G, Ding Q et al. Irisin protects brain against ischemia/reperfusion injury through suppressing TLR4/MyD88 pathway. *Cerebrovasc Dis*. 2020; 49:346–354. doi: 10.1159/000505961
33. Li DJ, Li YH, Yuan HB et al. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia. *Metabolism*. 2017; 68:31–42. doi: 10.1016/j.metabol.2016.12.003.
34. Lourenco MV, Frozza RL, de Freitas GB et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer’s models. *Nat Med*. 2019; 25:165. doi: 10.1038/s41591-018-0275

35. Gannon NP, Vaughan RA, Garcia-Smith R et al. Effects of the exercise-inducible myokine irisin on malignant and non-malignant breast epithelial cell behavior in vitro. *Int J Cancer*. 2015; 136:E197–E202. doi: 10.1002/ijc.29142.
36. Liu J, Song N, Huang Y et al. Irisin inhibits pancreatic cancer cell growth via the AMPK-mTOR pathway. *Sci Rep*. 2018; 8:1–10. doi: 10.1038/s41598-018-33229-w.
37. Shao L, Li H, Chen J et al. Irisin suppresses the migration, proliferation, and invasion of lung cancer cells via inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017; 485:598–605. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.12.084.