

Obezitede Lipid Metabolizması İle İlgili Micro RNA'lar

Ümmügülsüm Can

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Biyokimya Laboratuvarı

Ümmügülsüm Can, Uzm. Dr.

ÖZET

Obezite Metabolik Sendrom, dislipidemi, Tip 2 Diabetes Mellitus ve kardiyovasküler hastalık gibi kronik hastalıklar için major risk faktörüdür. Son yıllarda obezitenin moleküler temelini anlamada ilerlemelere rağmen, obezite'ye karşı kullanılan ilaçlar fizyolojik spesifite eksikliğine ve yan etkilere sahiptir. MicroRNA'lar (miRNA), kısa (~22 nt), kodlanamayan endojen RNA molekülleridir ve mRNA'nın 3' untranslated bölgesine bağlanarak birçok geni transkripsiyon sonrası düzenler. Bir miRNA birçok hedeflere sahiptir. Gelecekte miRNA'lar kronik hastalıklarının erken teşhisine yardımcı olacak ve yeni terapötik hedefler sağlayacaktır. miRNA'lar obezitede lipid metabolizması düzenlenmesinde bildirilmiştir. Bu derlemede adiposit biyolojisi ve obezite ile arasındaki ilgi, miRNA biyogenezi, düzenlenmesi, fonksiyonları ve obezitede lipid metabolizmasının düzenlenmesindeki rolü incelenecektir.

Anahtar sözcükler: Obezite, hiperlipidemi, micro RNA

MICRO RNAS RELATED LIPID METABOLISM IN OBESITY

ABSTRACT

Obesity is a major risk factor for chronic disease such as metabolic syndrome, dyslipidemia, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. In recent years, despite advances in understanding the molecular basis of obesity, drugs used against obesity have side effects and lack of physiological specificity. MicroRNAs (miRNAs) are short (~22 nt), noncoded and endogenous RNA molecules and binding to mRNA 3' untranslated region of many genes regulated post-transcriptional. A miRNA has many target genes. In the future, miRNAs will help in early diagnosis of chronic diseases and will provide new therapeutic targets. The miRNA in obesity have been reported in the regulation of lipid metabolism. In this review, adipocyte biology and the relation between obesity, miRNA biogenesis, regulation, function and role in the regulation of lipid metabolism in obesity will be focused.

Key words: Obesity, hyperlipidemia, micro RNA

Obezite ve adipoz doku

Obezite dünya çapında epidemik haline gelmektedir (1). Obezite adipoz doku sayısı (hiperplazi) ve boyut (hipertrofi) artışına bağlı inflamasyon ve insülin rezistansı ile karakterizedir (2). Obezitenin başlattığı inflamasyon inflamatuvar cevabı tetikleyerek, inflamatuvar mediatörler (sitokin ve akut faz proteinlerin artışı) ve yağ asitlerinin dolaşıma salınımı, inflamatuvar dokuya lökosit göçü ve doku lökositlerinin aktivasyonu ile insülin sinyalini bozar, metabolik ve hipoksik oksidatif stresi başlatır, endotel disfonksiyonu ve sistemik insülin direnci gelişimine yol açarlar (2,3). Obezite Metabolik Sendrom (MS) (santral obezite, hiperglisemi, dislipidemi, insülin rezistans

İletişim:

Uzm. Dr. Ümmügülsüm Can
Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Biyokimya, Konya, Türkiye
Tel: 0 542 727 16 71
E-Posta: cangulsum@yahoo.com

Gönderilme Tarihi : 28 Nisan 2015
Revizyon Tarihi : 14 Ağustos 2015
Kabul Tarihi : 14 Ağustos 2015

artışı), hipertansiyon, Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) ve kardiovasküler hastalık oluşumunda etkilidir (3). Adipoz doku kan akımında azalma sonucu oluşan hipoksi, adiposit ve makrofajlarda nükleer faktör kappa B (NF- κ B) ve hipoksi indusibl faktör-1 α (HIF-1 α) gibi birçok sinyal yollarının aktivasyonu, adiposit ölümü (nekroz ve apoptozis) ve lipoliz ile adipoz dokuda inflamasyon oluşumunu meydana getirir (3). Endoplazmik retikulum (ER) hücre proteinlerinin sentez ve katlanma yeridir ve hücre stresine hassastır. ER'ü etkileyen oksidatif stres katlanmamış protein cevabını (UPR) başlatır. ER stres ve UPR- κ B kinaz (IKK)-NF- κ B yolu ve jun-N terminal kinaz-aktivatör protein 1 (JNK-AP1) aktivasyonunu ile reaktif oksijen türevlerinin (ROS) üretimi ve akut faz cevabını başlatarak obezite ile ilgili inflamasyon ve metabolik anormalliklere neden olur (3). Lipotoksitate pozitif enerji dengesi ile ilgili olup adipoz doku hipertrofisi ile sonuçlanır ve hormon sensitif lipazın stimülasyonu ile serbest yağ asitlerinde (FFA) aşırı artış ve ektopik birikiminde önemli rol oynar (3). FFA'lar toll benzer reseptör (TLR) sinyalini aktive ederler. TLR ekspresyonu NF- κ B veya jun-N terminal kinaz (JNK) aktivasyonu ve proinflamatuvar adipokinlerin salınımı, makrofaj aktivasyonu ve infiltrasyonunu başlatır (3). Yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerde plazma lipopolisakkaridler (LPS) artarak TLR-4 ve mitojen aktive protein kinaz (MAPK) veya NF- κ B sinyal yollarının aktivasyonu ile adipositlerde tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), monosit kemoattractan protein-1 (MCP-1) salınımı saptanmıştır (3).

Adipoz doku maturasyonu bir seri transkripsiyon faktörler (peroksizom proliferatör-aktive reseptör (PPAR), CCAAT/hızlandırıcı bağlayıcı protein (C/EBP)) ile düzenlenir. PPAR'lar nükleer reseptör ailesinden olup, PPAR- α , β ve γ izomerlerinden oluşmaktadır (4). Satüre yağ asitlerinden zengin diet ile PPAR'ların baskılanarak proinflamatuvar cevabın olduğu bildirilmiştir (4). PPAR- α ve γ adiponektin ve reseptörünün ekspresyonunu artırarak inflamasyonun azalması ve obezitenin iyileştirilmesinde etkilidir. C/EBP ailesi adiponektin ekspresyonunu artırarak glukoz ve lipid homeostazisinin düzenlenmesine katılır (4). TNF- α , IL-6 ve IL-8, JNK ve hücre dışı düzenleyici kinaz $\frac{1}{2}$ (ERK $\frac{1}{2}$) yollarının aktivasyonu ile adiponektin gen ekspresyonunu bastırır (4). Hücresel deasetilaz sirtuin-1 (SIRT-1) adipositte adiponektin ekspresyonunu artırır (4). TNF- α 'nın normalde adipogenez süresince artmış mikro RNA'ların (miRNA) ekspresyonunu obezlerde azalttığı saptandığı bildirilmiştir (5).

Dislipidemi

Dislipidemi trigliserid (TG) ve FFA artışı, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) azalışı ve disfonksiyonu, ufak dens düşük dansiteli lipoprotein (ufak dens LDL) artışı ile birlikte normal veya hafif artmış LDL'den oluşur. ApoB sıklıkla artar ve bu apoB içeren lipoproteinlerin hepatik üretimi artmasına bağlıdır (1). Obezitede yağ dokusunda lipoprotein lipazın (LPL) mRNA ekspresyonunun azalması ile TG zengin lipoprotein lipolizi bozuktur. Postprandial lipemi artışı FFA artışına neden olur. TG artışında kolesterol ester transfer protein (CETP) aktivitesi ile LDL'nin kolesterol (C) içeriği azalarak TG içeriği artar. LDL'nin TG içeriği hepatik lipaz ile hidrolize olarak ufak dens LDL partikülleri meydana gelir ve bu molekül oksidatif strese hassastır (1). Obezitede remnant lipoproteinlerin (şilomikron ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL)) defektif klirensi yükselmiş apoCIII ile açıklanır. ApoCIII, LPL'nin inhibitörüdür (1). Obezitede LDL reseptör (LDLr) ekspresyonu azalmıştır ve karaciğere (KC) FFA akışı sonucu TG birikimi ve geniş VLDL1 sentez artışı olur. TG artışında CETP ile VLDL, HDL ve LDL arasında C ester ve TG değişimi artmıştır. Bu HDL'de azalma ve LDL'de TG içeriğinde azalma meydana getirir (1). Obezitede lipoliz bozuk, şilomikron kalıntısı ve VLDL artmış ve HDL azalmıştır. Hepatik lipaz ile TG'den zengin HDL lipolizi apoA1 için azalmış afiniteye sahip ufak HDL yapımına neden olur. Böylece düşük HDL seviyesi ve bozuk revers kolesterol transportu gelişir (1). Fazla C hücreden ATP bağlayıcı subfamili (ABCA1 ve ABCG1) ile apoA1'e aktarılır. Lipid'den fakir pre β -HDL apoA1'den zengin KC ve bağırsak mukozasında sentezlenir ve dolaşıma salınır. ABCA1 fosfolipid ve C'ün apoA1'e akışını kolaylaştırarak nascent, diskoidal HDL partikülünü oluşturur (6). Lesitin kolesterol açil transferaz (LCAT) pre β -HDL'deki serbest C'ü esterleştirerek matür HDL yapımına katkıda bulunur (6). HDL, C esterlerini KC'e iki yolla taşır. Skavenger reseptör klas B tip 1 (SR-B1) ile direk olarak veya CETP ile apoB içeren lipoproteinlere (VLDL, LDL) transfer edilir ve KC'e LDL ile alınır, sonra safra asidi olarak salgılanır (6). Hücresel C seviyesi yeniden sentez, ekzojen C'ün internalizasyonu ve fazla C akışını içeren kompleks mekanizma ile sürdürülür. Bu koordine süreç ER bağlı sterol düzenleyici element bağlayan proteinler (SREBP) ile düzenlenir (6). SREBP'ler fosfolipid, TG, C ve FFA sentez ve alınımını içeren 30'dan fazla gen ekspresyonunu aktive eder (6,7). SREBP ailesi SREBP-1a, 1c ve 2'den oluşur. SREBP-1c yağ asid metabolizması ile ilgili genlerin (yağ asidi sentetaz (FASN)) transkripsiyonunu etkiler. SREBP-1a ve 2, C ile ilişkili genlerin (3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA reduktaz (HMGCR), LDLr) transkripsiyonunu etkiler (6,7). Karaciğer X reseptör (LXR) yükselmiş C seviyesine cevap olarak aktive olur ve C'ün absorpsiyon, taşınması, akışı ve

atılımını içeren proteinlerin ekspresyonunu sağlar. Bunlar ABCA1, ABCG1, ABCG5/8 ve apoE'dir. ABCG1 hücrel C'ün HDL'ye akışını ve ABCG5/8 kolesterolün safraya akışını kontrol eder (6,7). LXR'ler SREBP-1 transkripsiyonunu etkileyerek yağ asidi sentezini artırır ve lipojenik yolu aktive ederek plazma TG seviyesini yükselterek farelerde KC yağlanmasını başlattığı saptanmıştır (6).

MikroRNA yapı ve fonksiyonu

miRNA'lar lipoprotein sentezi, revers kolesterol transportu ve insülin sinyalinde mRNA translasyonunu etkileyen mekanizmaları düzenleyerek etki ederler. miRNA'lar adipoz doku farklılaşması, proliferasyonu, glukoz ve lipid metabolizmasında rol alır. miRNA'lar kısa, 18-25 nükleotid uzunluğunda, kodlanamayan ve genlerin transkripsiyon sonrası düzenlenmesinde ilgili RNA molekülleridir (8). mRNA'nın translasyona uğramayan bölge (3'UTR) tarafına bağlanarak translasyonun baskılanması, genlerin deadenilasyonu ve baskılanmasına yol açarak hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını kontrol eder (2). Preadipositlerden miRNA ekspresyonu obezite ve yağ hücre gelişimi süresince değişir. Obezite ile ilgili miRNA obeziteye karşı ilaçlar için yeni terapötik hedefler sağlar (2). Dolaşan miRNA'lar mikroveziküller (ekzozom ve mikropartikül) ve protein / lipoprotein kompleksleri (HDL, arguanat 2) içindedir. Bu yapılar RNAaz aktivasyonuna ve parçalanmaya dirençlidir ve miRNA'ları korur (3). miRNA'lar RNA polimeraz II / III kullanılarak protein kodlayan genlerin intronları içinde veya gen içi bölgelerde lokalize genlerden transkribe edilir. Bu molekül primer miRNA (pri- miRNA) olarak adlanır. Nükleus içinde pri-miRNA ribonukleaz III (DROSHA) enzimi ile yıkılarak prekürsör miRNA'ya (pre-miRNA) dönüşüp ekspresyonunu RanGTP ile sitoplazmaya taşınır. Sitoplazmada pre-miRNA RNAaz III familyası nükleaz enzim (DİCER) ile parçalanarak matür miRNA ve pasenger miRNA iplikliğinden oluşan miRNA dubleksini yapar. Matür miRNA daha stabil olup RNA uyarılan susturma kompleksi (RISC) içine Argonaut proteinleri ile yüklenir. Bu kompleks içindeki matür miRNA hedef mRNA'nın 3'UTR bölgesine bağlanır. Sonuç olarak hedef mRNA parçalanır ve protein translasyonu inhibe olur (9,10). Birçok miRNA mitokondri ve ER içinde metabolik sinyallerin karşılıklı ilişkisi ile hücrel lipid ve lipid metabolizmasında etkilidir (11).

Obezitede lipid metabolizması ile ilgili miRNA'lar

Lipid metabolizması ile ilgili miRNA'lardan bazıları 122, 370, 378/378*, 335, 125a-5p, 143, 27 ve 33'dür (7).

miRNA 378/378* peroksisom proliferatör aktive reseptör çkofaktör 1 α (PGC1 α) içinde lokalize intronik bir miRNA'dır. Yağ asid metabolizması ile ilgili genlerin (yağ asid bağlayıcı protein 4 (FABP-4), stearoil-koenzim A desaturaz (SCD-1) ve FAS) ekspresyonunu artırır (7). Yapılan çalışmalarda adipogenez süresince miRNA 378/378*'ın ekspresyonu arttığı ve TG'i (12) ve yağ asid sentezini (6) artırarak adipositlerde TG birikimini ve yağ damla büyüklüğünün artışı sağladığı bildirilmiştir (6). miRNA 378/378* ekspresyonunun inhibisyonu FFA'nın mitokondrial oksidasyonunu artırarak ve VLDL sekresyonunu azalttığı saptandı (11). miRNA 143 ve 378/378* TG artışına sebep olur (13).

miRNA 27b heparan sulfat N-deasetilaz/N-sulfotransferaz 1 (NDST1), angiopoietin-benzeri 3 (ANGPTL3), PPAR γ ve glyserol-3-fosfat açıltransferaz 1 (GPAM) gibi hedef genleri etkiler. TG artışı ve KC yağlanmasına reaksiyon olarak miRNA 27b artarak TG yeniden sentezini inhibe eder. PPAR α başlıca KC'de bulunup yağ asid taşınması ve katabolizmasında önemli etkindir. miRNA 21 ve miRNA 27b PPAR α 'ı baskılar (14). miRNA 27 PPAR γ ve C/EBP α ekspresyonunu inhibisyonu ile adiposit farklılaşmasını inhibe eder (7). miRNA 27a/b'nin ekspresyonu obez fare matür adipositlerinde azalttığı gösterilmiştir (9,10).

miRNA 335 lipid yüklenmesine cevap olarak artmıştır ve obez farelerin KC ve adipoz dokusunda ekspresyonu artırdığı saptanmıştır (7). Bununla birlikte lipid metabolizmasının düzenlenmesinde miRNA 335 rolü hala bilinmemektedir. Bir diğer çalışmada obez farelerde KC ve beyaz adipoz dokuda miRNA 335 ekspresyonunu artmış olduğu gösterilmiştir ve bu KC'de TG ve C artışı ile ilgili olduğu bulunmuştur (15). miRNA 33 C homeostazisi, HDL biyogenezisi, yağ asidi, fosfolipid ve TG gibi lipid metabolizması, glukoz metabolizması, insülin sinyali ve safra asid metabolizması ile ilgili metabolik yolların düzenlenmesini sağlar. miRNA 33 SREBP genlerinin içinde lokalize intronik bir miRNA'dır. miRNA 33a ve b matür formda yalnızca iki nükleotidde farklılaşırlar ve aynı hedeflere sahiptirler. SREBP'lerin aktivasyonu miRNA 33a ve b ekspresyonunu uyarır ve ABCA1 hedefi ile HDL-C'ü, insülin reseptör substrat 2 (IRS2) hedefi ile insülin sinyalini, farklı yağ asid oksidasyonunun düzenlenmesi ile ilgili anahtar enzimler (karnitin O oktanil transferaz (CROT), karnitin palmitoiltransferaz 1A (CPT1A), sirtuin-6 (SIRT-6) ve AMP kinaz subünit- α (AMPK α), hidroksiaçil CoA dehidrogenaz-3 ketoaçil CoA tiolaz enoil CoA hidrataz β subünit (HADHB)) hedefleri ile hücrel β oksidasyonunu azaltır (10). miRNA 33 endotel hücresi, hepatosit ve makrofaj gibi çeşitli hücrelerde bulunur (8). miRNA 33a, b tarafından baskılanan genler revers kolesterol transport yolunda C akışını düzenleyen ABCA1 ve ABCG1 ve endolizozomal taşıyıcı protein Nieman

Pick C1 (NPC1)'dir. ABCG1 hücreden fazla serbest C'ü olarak matür HDL'ye aktarır ve NPC1 C'ü hücrelerin diğer parçalarına taşır (10,16). CPT1A asetil CoA ve karnitin birleşmesinde ihtiyaçtır ve orta ve uzun zincirli yağ asidlerinin β oksidasyonu için mitokondriye taşır. CROT kısa zincirli yağ asidlerini karnitin ile birleştirerek mitokondri içine taşır. HADHB mitokondride β oksidasyonda son üç basamak için ihtiyaçtır (10,17). Makrofaj ve hepatositlerde C arttığı durumlarda miRNA 33a seviyesi azalır. Fare makrofaj ve hepatositlerinde miRNA 33 artışı ABCG1 proteinini azaltarak HDL'ye C akışını, ABCA1 ekspresyonunu inhibe ederek nascent HDL partikülünün ilk basamağı C'ün apoA1'e akışını (7,10) ve NPC1 ekspresyonunu inhibe ederek ER'a C transportunu azalttığı tesbit edilmiştir (10). miRNA 33 ekspresyon inhibisyonu hepatik ABCA1 ekspresyonunu, HDL-C'ü, insülin sinyalini artırır, VLDL sekresyonunu azaltır ve böylece obezitede ki dislipidemide tedavi amaçlı hedeflenebilir (18). Hori (19) ve Rayner (20) ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda farelerde miRNA 33 inhibisyonunun revers kolesterol taşınmasını artırarak ateroskleroza geriletliği saptandığı bildirilmiştir. Aterosklerotik fare modelinde miRNA 33 inhibisyonu ile HDL'de %35 artış, plak büyüklüğü ve lipid içeriğinde %35 azalma saptanmıştır (20).

miRNA 370 miRNA 122 ve onun hedeflerini artırarak lipid metabolizmasını indirek etkiler ve CPT1A'ya direk inhibitör etki ile β oksidasyonu azaltır (8).

miRNA 758 inhibisyonu ABCA1 ekspresyonunu artırır. Yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerde peritenoal makrofajlarda ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir (8).

miRNA 144 artışı ABCA1 ekspresyonunda azalma ile apoA1'e C akışını bozar ve böylece HDL yapımının inhibisyonu ile sonuçlanır (9,21). The miRNA 144-3p IL-1 β , IL-6 and TNF- α gibi inflamatuvar faktörleri artırır ve köpük (foam) hücrelerine C akışını bloklar (14).

miRNA 200c, miRNA 155, miRNA 183, miRNA 872 ve miRNA 141 obezitede artar (14).

Lin ve ark. (22) yaptıkları çalışmada adipojenik farklılaşma süresince miRNA 27 azalmış iken obez farelerin yağ dokusunda artmış bulundu. miRNA 122 ve 370 hiperlipidemili hastalarda anlamlı olarak artmış ve C, TG ve LDL ile pozitif korele olduğu gösterildi (23)

Lipid metabolizmasının düzenlenmesine katılan diğer miRNA'lar 106, 758, 26, Let-7 ve 34'dir. miRNA 106b, 758, 26 makrofaj, hepatosit ve nöronal hücrelerde ABCA1 ile

hücrel C akışını düzenler (17). miRNA 106 artışı ABCA1 seviyesini anlamlı olarak azaltır ve hücrel C akışını bozar (21).

miRNA Let-7, 143, 335, 27, 103 ve 107 adiposit farklılaşmasını kontrol eder. İnsülin glukoz sentezi, glikojen parçalanmasını inhibe eder ve KC'de lipid sentezini artırır (17). miRNA'lar adiposit farklılaşmasını direk veya indirek olarak modüle ederek her aşaması ile ilgili genlerin ekspresyonunu değiştirirler. miRNA 27a, miRNA 363 ve miRNA 130a PPAR- γ 'yı hedefler ve onun azaltılması ile adiposit farklılaşmasını baskılar. Diğer baskılayan miRNA 266'dır. Adiposit farklılaşmasını artıran miRNA'lar 124, 204, 375, 8, 210, 2, 146b, 519d ve 17~92'dir. miRNA 14 p38 ve MAPK aracılığı ile yağ metabolizmasını baskılar. miRNA 27a, b prohibini (PHB) baskılayarak adiposit farklılaşmasını baskılar. miRNA 143 ERK 5 inhibisyonu ile adiposit farklılaşmasını stimüle eder (24).

miRNA-122 C metabolizmasında önemli rol oynayan HMGCR ve 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA sentaz 1 (HMGCS1) gibi genleri baskılar (14). miRNA 122 inhibisyonu SREBP-1c ekspresyonunu azaltır ve LDLr transkripsiyonunu düzenler. Obezite modellerinde KC miRNA 122 seviyesi normal diyet ile karşılaştırıldığında yüksek C'lü diyete cevabın azaldığı gösterilmiştir (8). miRNA 122 yokluğunda mikrozomal transfer protein (MTTP) ekspresyonu ve KC'den VLDL sekresyonunu azalır ve hiperlipidemiye yol açtığı bildirilmiştir (21). miRNA 122 KC'de bol bulunup C metabolizması, KC kanseri, stres cevabı ve viral enfeksiyonu gibi KC fonksiyon ve hastalıklarında önemli rol oynar. miRNA 122 inhibisyonun plazma C'ünü anlamlı derecede azalttığı tesbit edilmiştir (17). Yapılan bir çalışmada farelerde miRNA 122'ye karşı antisens teknoloji (ASO) kullanımı yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerde KC yağlanmasını, TG'i ve C'ü azalttığı ileri sürülmüştür. Bu çalışmada hepatik yağ asid ve sterol sentezini azaltıp AMPK ve yağ asid oksidasyonunu artığı saptanmıştır (25). KC'den VLDL sekresyonunu ve C biyosentezini kontrol ederek serum C ve TG'i düzenler (25). Farelerde miRNA 122 inhibisyonu hepatik yağ asid oksidasyonunu artırıp, C sentezini azalttığı bulundu. Total plazma C'de %25-35 azalma tesbit edildi (25). miRNA 14 ve 278'de lipid metabolizmasında etkilidir (26). Takabene ve ark.'nın (27) yaptıkları çalışmada obez farelerin adipoz dokularında miRNA 143 ekspresyonunu 3. 3 kat artmış, adiposit farklılaşma biyobelirteçleri PPAR- γ ve aP2'nin seviyesi değişmiş bulundu. miRNA 103 lipid metabolizması ve hücrel asetil CoA'yı içeren yollardaki hedef mRNA'ları etkiler (26). Obezitede miRNA ekspresyonları değişmektedir (26). Xie ve ark.'na (5) göre bu değişiklikler obez adipoz dokuda kronik inflamatuvar çevreye

bağlandı. Diferansiye adipositlerin TNF- α ile muamelede adipositlerde miRNA 103 ve 143 azalmakta, 221 ve 222 arttığı saptanmıştır. miRNA 145, 26 ve 27 ABCA1 ekspresyonunu ve C akışını inhibe eder. miRNA 1, 206, 155 ve 613 LXR inhibisyonu ile lipogenezi baskılar. miRNA 455, 125a, 185, 96 ve 223 direkt olarak SREBP1'e bağlanarak ekspresyonunu ve HDL alımını baskılar (28). miRNA 223 ve miRNA 30c-2* mitokondri ve ER'da lipid metabolizması düzenlenmesi ile ilgili olup MS'da hiperlipidemi gelişimine katkıda bulunurlar (11). miRNA 30c apoB içeren lipoproteinleri (VLDL ve LDL) kontrol eden mikrozomal trigliserid transfer protein (MTP)'i direk etkileyerek ve fosfolipid sentezi ile ilgili enzim lizofosfatidilgliserol açıltransferaz 1 (LPGAT1)'i azaltarak hepatik lipid sentezini inhibe eder (11).

miRNA 146 α TLR4 sinyalini baskılar ve makrofaja okside LDL (ox-LDL)'nin alımını inhibe eder. miRNA 155 inflamasyon ile ilgili olup dendritik hücrelere ox-LDL alımını baskılar. miRNA 217 yağ asid sentezi ve oksidasyonunda önemli rol oynar (14). miRNA 155 LXR'yi direkt etkileyerek KC'de C ve yağ asid metabolizma yollarını etkiler (11). miRNA 145 KC'de ABCA1 ekspresyonunu azaltır (11). miRNA 185, 96,

125a, 455 ve 223 KC'de hücre içi ve hücre yüzeyi SR-B1'i azaltarak HDL alımında anlamlı azalmaya neden olur ve hücre içinde yağ birikimi azalmasını başlatır (11,21).

Obezlerde miRNA 143 düzeyini bazı çalışmalarda artmış (29,30) bulurken bazı çalışmalarda azalmış (5, 31) olduğu gösterilmiştir. Preadipositler içinde miRNA 143 inhibisyonu ERK 5 azalması ile preadiposit farklılaşmasını inhibe eder (7).

Sonuç

Çeşitli çalışmalar miRNA'ların obez hastalarda önemli lipid dislipidemiler ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Obezitede lipid metabolizmasına miRNA'lar azalıp veya artarak direk veya indirek olarak etkili olmaktadır. miRNA mimetikleri veya antagonistleri kullanılarak obezitede lipid dislipidemi tedavisinde faydalı olabilir. Obezite ve lipid metabolizması ile ilgili miRNA saptanması ve rolleri yeni tedavi hedeflerinin oluşumunun sağlanması ve obezitede lipid metabolizmasına karşı ilaçların ve tedavinini belirlenmesinde faydalı olacaktır. miRNA'nın obezitede lipid metabolizmasındaki rolleri ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*. 2013;5:1218-40.
- McGregor RA, Choi MS. microRNAs in the regulation of adipogenesis and obesity. *Curr Mol Med*. 2011;11:304-16.
- Ge Q, Brichard S, Yi X et al. microRNAs as a new mechanism regulating adipose tissue inflammation in obesity and as a novel therapeutic strategy in the metabolic syndrome. *J Immunol Res*. 2014;2014:987285.
- Fuentes E, Fuentes F, Vilahur G et al. Mechanisms of chronic state of inflammation as mediators that link obese adipose tissue and metabolic syndrome. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:136584.
- Xie H, Lim B, Lodish HF. MicroRNAs induced during adipogenesis that accelerate fat cell development are downregulated in obesity. *Diabetes*. 2009;58:1050-57.
- Moore KJ, Rayner KJ, Suárez Y et al. The role of microRNAs in cholesterol efflux and hepatic lipid metabolism. *Annu Rev Nutr*. 2011;31:49-63.
- Fernández-Hernando C, Suárez Y, Rayner KJ et al. MicroRNAs in lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2011;22:86-92.
- Flowers E, Froelicher ES, Aouizerat BE. MicroRNA regulation of lipid metabolism. *Metabolism*. 2013;62:12-20.
- Novák J, Bienertová-Vášků J, Kára T et al. MicroRNAs involved in the lipid metabolism and their possible implications for atherosclerosis development and treatment. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:275867.
- Moore KJ, Rayner KJ, Suárez Y et al. microRNAs and cholesterol metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21:699-706.
- Christian P, Su Q. MicroRNA regulation of mitochondrial and ER stress signaling pathways: implications for lipoprotein metabolism in metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014;307:E729-37.
- Gerin I, Bommer GT, McCoin CS et al. Roles for miRNA-378/378* in adipocyte gene expression and lipogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;299(2):E198-206.
- Rotllan N, Fernández-Hernando C. MicroRNA Regulation of Cholesterol Metabolism. *Cholesterol*. 2012;2012:847849.
- Smolle E, Haybaeck J. Non-coding RNAs and lipid metabolism. *Int J Mol Sci*. 2014;15:13494-513.
- Nakanishi N, Nakagawa Y, Tokushige N et al. The up-regulation of microRNA-335 is associated with lipid metabolism in liver and white adipose tissue of genetically obese mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;385:492-96.
- Fernández-Hernando C, Moore KJ. MicroRNA modulation of cholesterol homeostasis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:2378-82.
- Fernández-Hernando C, Ramírez CM, Goedeke L et al. MicroRNAs in metabolic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:178-85.
- Gharipour M, Sadeghi M. Pivotal role of microRNA-33 in metabolic syndrome: A systematic review. *ARYA Atheroscler*. 2013;9:372-6.
- Horie T, Ono K, Horiguchi M et al. MicroRNA-33 encoded by an intron of sterol regulatory element-binding protein 2 (Srebp2) regulates HDL in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:17321-26.
- Rayner KJ, Sheedy FJ, Esau CC et al. Antagonism of miR-33 in mice promotes reverse cholesterol transport and regression of atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2011;121:2921-31.
- Aranda JF, Madrigal-Matute J, Rotllan N, Fernández-Hernando C. MicroRNA modulation of lipid metabolism and oxidative stress in cardiometabolic diseases. *Free Radic Biol Med*. 2013;64:31-9.
- Lin Q, Gao Z, Alarcon RM et al. A role of miR-27 in the regulation of adipogenesis. *FEBS J*. 2009;276:2348-58.

23. Gao W, He HW, Wang ZM et al. Plasma levels of lipometabolism-related miR-122 and miR-370 are increased in patients with hyperlipidemia and associated with coronary artery disease. *Lipids Health Dis.* 2012;11:55.
24. Son YH, Ka S, Kim Ay et al. Regulation of Adipocyte Differentiation via MicroRNAs. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2014;29:122-35.
25. Esau C, Davis S, Murray SF et al. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting. *Cell Metab.* 2006;3:87-98.
26. Heneghan HM, Miller N, Kerin MJ. Role of microRNAs in obesity and the metabolic syndrome. *Obes Rev.* 2010;11:354-61.
27. Takanabe R, Ono K, Abe Y et al. Up-regulated expression of microRNA-143 in association with obesity in adipose tissue of mice fed high-fat diet. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;376:728-32.
28. Canfrán-Duque A, Ramírez CM, Goedeke L et al. microRNAs and HDL life cycle. *Cardiovasc Res.* 2014;103:414-22.
29. Jordan SD, Krüger M, Willmes DM et al. Obesity-induced overexpression of miRNA-143 inhibits insulin-stimulated AKT activation and impairs glucose metabolism. *Nat Cell Biol.* 2011;13:434-46.
30. Williams MD, Mitchell GM. MicroRNAs in insulin resistance and obesity. *Exp Diabetes Res* 2012;2012: 484696.
31. Viesti A, Collares R, Salgado W Jr, Pretti da Cunha Tirapelli D, dos Santos JS. The expression of LEP, LEPR, IGF1 and IL10 in obesity and the relationship with microRNAs. *PLoS ONE* 2014; 9: e93512.