

Karaciğer Fibrozisinde Sinyal Yolakları

Signaling Pathways in Liver Fibrosis

Aslı Nur Bahar¹, Kazime Gonca Akbulut²

¹Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Karaciğer fibrozisi, hepatik stellat hücrelerinin (HSC) aktivasyonu ve karaciğerin fizyolojik yapısını tahrip eden ekstrasellüler matriks (ECM) bileşenlerinin aşırı birikimi ile karakterize hastalıktır. Karaciğer fibrozisi, kronik karaciğer hastalıklarının artan prevalansına ve ciddiyetine katkıda bulunur. Klinik açıdan büyük önem taşıyan karaciğer fibrozisi tedavi edilmediği takdirde ölümcül ve yoğun komplikasyonları ile karakterize siroz ile sonlanır. Siroz ise hepatosellüler karsinoma (HCC) kadar ilerleyebilmektedir. Fibrozisin daha önce geri döndürülemez bir süreç olduğu düşünülse de, çalışmalar karaciğerin yüksek rejeneratif yeteneği nedeniyle, ilerlemiş hastalıkta bile diğer dokulara göre normal mimariye dönüşün daha yüksek olduğunu göstermiştir. Karaciğer hastalığının ilerlemesini ve HCC gelişimini önlemek için fibroze neden olan sinyal yollarının hedeflenmesine ve anti-fibrotik tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Hastalığın patogeneğinde HSC'lerin aktivasyonu ve bu aktivasyonda Transforming growth factor beta (TGF- β), Wnt/ β -catenin sinyal yolları ve etkileşimleri önemli rol oynamaktadır. Sirtuinler (SIRT) Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺) bağımlı protein deasetilazlar olan sirtuin ailesine aittir ve inflamatuvar yanıt, oksidatif stres ve fibrozis dahil olmak üzere birçok önemli hücre biyolojik süreçte yer alır. Sirtuin ailesi fibrozis sinyal yollarının düzenlenmesinde ve karaciğer fibrozunun hücre ve moleküler mekanizmalarında rol aldığı gösterilmiştir. Bu derlemede, miyofibroblastların farklılaşmasını, profibrotik aktivasyonunu tetikleyen ve sirtuinler tarafından modüle edilebilen karaciğer fibrozisine neden olan sinyal yolları hakkında güncel bilgileri özetlemeyi amaçladık.

Anahtar Sözcükler: Hepatik stellat hücre; karaciğer fibrozisi; sirtuin; TGF- β ; Wnt/ β -catenin

Geliş Tarihi: 11.10.2022

Kabul Tarihi: 29.11.2022

ABSTRACT

Liver fibrosis is a disease characterized by activation of hepatic stellate cells (HSCs) and excessive accumulation of extracellular matrix (ECM) components that destroy the physiological structure of the liver. Liver fibrosis contributes to the increasing prevalence and severity of chronic liver diseases. If liver fibrosis, which is of great clinical importance, is not treated, it ends with cirrhosis, which is characterized by fatal and intense complications. Cirrhosis can progress to hepatocellular carcinoma. Although fibrosis was previously thought to be an irreversible process, studies have shown that because of the liver's high regenerative ability, regression and return to normal architecture is higher than in other tissues, even in advanced disease. Targeting signaling pathways that cause fibrosis and anti-fibrotic therapies are needed to prevent the progression of liver disease and the development of hepatocellular carcinoma (HCC). Activation of HSCs and transforming growth factor beta (TGF- β), Wnt/ β -catenin signaling pathways and interactions play an important role in the pathogenesis of the disease. Sirtuins (SIRT) belong to the sirtuin family of Nicotinamide Adenine Dinucleotide, (NAD⁺) dependent protein deacetylases and are involved in many important cellular biological processes, including the inflammatory response, oxidative stress, and fibrosis. Sirtuin family has been shown to be involved in the regulation of fibrosis signaling pathways and in the cellular and molecular mechanisms of liver fibrosis. In this review, we aimed to summarize current knowledge about the signaling pathways that trigger differentiation, profibrotic activation of myofibroblasts and cause liver fibrosis that can be modulated by sirtuins.

Keywords: Hepatic stellate cell; liver fibrosis; sirtuin; TGF- β ; Wnt/ β -catenin

Received: 10.11.2022

Accepted: 11.29.2022

ORCID ID: A.N.B. 0000-0001-8254-747X, K.G.A. 0000-0001-6256-3616

Yazışma Adresi /Address for Correspondence: Dr.Aslı Nur Bahar, Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-posta: draslnurozdemir@gmail.com

©Telif Hakkı 2023 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2023 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2023.24>

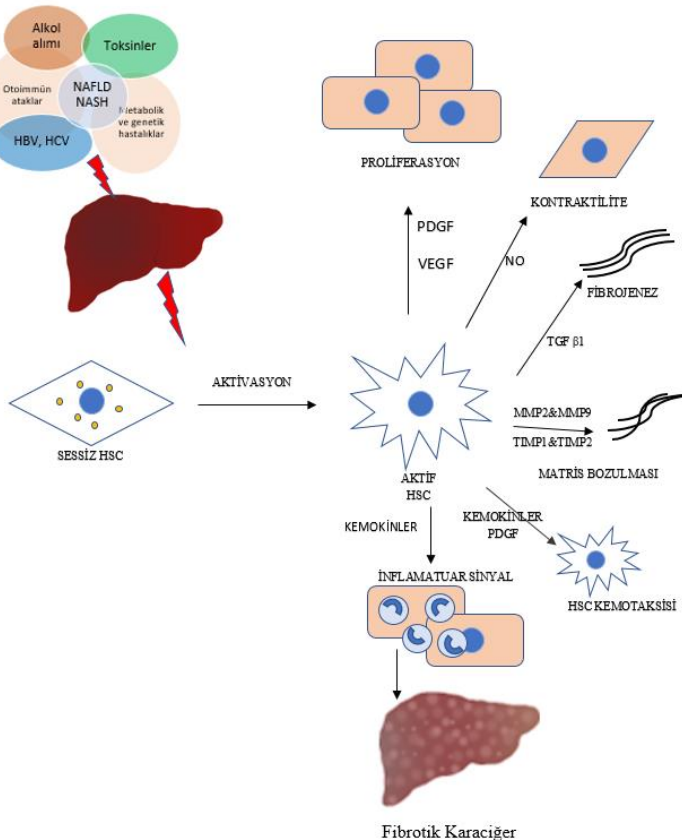
GİRİŞ

Karaciğer Fibrozi ve HSC Aktivasyonu

Karaciğer birçok metabolik olayda rol oynayan insan vücudundaki en büyük solid organdır. Makrobesinlerin metabolizması, protein sentezi, lipid ve kolesterol homeostazi, kan hacminin düzenlenmesi, kan pıhtılaşması için gerekli çeşitli faktörlerin sentezi, büyüme sinial yollarının endokrin kontrolü ve çok sayıda sinial yolunun modülasyonu, immünolojik fonksiyonlar, ilaçların ve ksenobiyotiklerin metabolizma ve detoksifikasyonu olmak üzere birçok fizyolojik süreçten sorumludur (1). Kanlanması portal ven ve hepatic arter tarafından sağlanır. Portal ven; venöz kanı bağırsaklardan ve dalaktan karaciğere getirirken, hepatic arter; arteriyel kanı çölyak arterden karaciğere getirir. Karaciğer esas olarak bağ dokusundan oluşan Glisson kapsülü tarafından çevrilmiştir. Glisson kapsülü içinde karaciğer, lobül adı verilen ve yine bağ dokusu ile ayrılan poligonal bölümlere ayrılmıştır. Her lobül, karaciğer fibrozi sırasında bozulan ve siroz sırasında tamamen hasar gören karakteristik bir düzenlemeye sahiptir. Karaciğer fonksiyonu bu düzenlemeye karmaşık bir şekilde bağlı olduğundan, siroz sırasında karaciğer fonksiyonu tamamen bozulur ve komplikasyonlara yol açar (2). Hepatositler, toplam hücre sayısının yaklaşık %60'ını ve karaciğer hücre hacminin %80'ini oluşturan, karaciğerde en bol bulunan hücre tipidir. Hepatositler arasındaki boşluk, sinüzoidler olarak adlandırılır. Sinüzoidler pencereci endotel hücreleri ile kaplıdır ve kupffer hücreleri, HSC'ler ve doğal öldürücü hücreler gibi karaciğerin parankimal olmayan hücrelerini barındırır. Sinüzoidlerde kan gazları, besinler ve diğer sinial moleküllerinin değişimi gerçekleşir. Hepatosit çevresi ile endotel hücreleri arasındaki boşluk, Disse boşluğu olarak bilinir. Parankimal ve parankimal olmayan hücreler arasındaki etkileşimler bu boşlukta gerçekleşir (1,2) Normal bir karaciğerden fibrotik karaciğere geçiş, karmaşık sinial yollarının aktivasyonunu ve modülasyonunu, hepatositler ve parankimal olmayan hücreler arasındaki etkileşimlerini içerir.

Alkol alımı, çeşitli ilaçlar ve toksinlere maruziyet, yaşlanma, obezite ve insülin direncinin artan prevalansı karaciğerde hasara yol açarak fibrotik yanıtı aktive eder. Tüm bunların dışında; çoğu kronik karaciğer hastalığında (viral Hepatit B; HBV ve Hepatit C; HCV ile ilişkili kronik karaciğer hastalığı, alkolik steatohepatit (ASH) ve nonalkolik steatohepatit (NASH), ilaca bağlı karaciğer hasarı) ortaya çıkan nihai son karaciğer fibrozisidir ve ciddi bir sağlık sorunu oluşturur. Tedavi edilmediği takdirde, karaciğer sirozu ve HCC'ye kadar ilerleyebilmektedir (3,4). Siroz ve HCC şu anda dünya çapında en yaygın 11. ve 16. ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir. Birlikte dünya çapındaki tüm ölümlerin %3,5'ini oluştururlar (5).

Fibrozi birçok farklı organda gelişebilir ve dünyadaki tüm ölümlerin %45'inden sorumludur (6). Karaciğer fibrozi, karaciğer hasarını takiben ECM birikimi ile karakterize edilen geri dönüşümlü bir yara iyileşme yanıtıdır. Karaciğerde, Disse boşluğunda bulunan ECM, fibronektin ve laminin gibi glikoproteinlerden, tip IV kolajenden (fibrojenik olmayan) ve heparan sülfat gibi proteoglikanlardan oluşur. Bu bileşenler, karaciğer hücrelerinin düzenlenmesi ve işleyişi için mekanik destek, moleküler sinyallerin modülasyonu için kafes benzeri bir matris oluşturur. Hepatosellüler yaralanmalar ise fibrojenik yolları aktive eder. ve hücre dışı matrisin fibrojenik bileşenleri, dokunun hasarlı kısmını tamir ve izole etmek için Disse boşluğuna salgılanır (7). ECM'nin bileşimi ve yoğunluğu değişir. ECM bileşenlerinin üretiminde neredeyse 6-8 kat artar. Fibrojenik olmayan tip IV kolajen, fibrojenik tip I ve II kolajen ile değişir ve hücre dışı matrisse fibronektin, hyaluronik asit ve α -smooth muscle actin (α -SMA) salgısına yol açar. Hepatositlerin bazal membranındaki mikrovillusların yanı sıra endotelial hücre pencereci kaybolur. Doku hasarına yanıt akut bir süreç olup, kendi kendini sınırlıyor ise, bu değişiklikler geçicidir ve karaciğer yapısı normal kompozisyonuna geri döner. Hasar devam ederse, kronik inflamasyon, ECM birikimi ve fibrojenik yolların aktivasyonu ile karaciğer parankimi ilerleyici skar dokusu ile yer değiştirir (2) (şekil 1).



Şekil1. Hepatik stellat hücrelerinin aktivasyonu ve etkileri özetlenmiştir. Görsel modifiye edilerek kullanılmıştır (8).

Karaciğer Fibrojenesi, miyofibroblast aktivasyonu ve proliferasyonu ile başlatılır. Aktive edilmiş miyofibroblastlar, hasarlı karaciğerdeki ECM'nin ana kaynağını oluşturur. Karaciğer fibrozunun etiolojisine bağlı olarak farklı hücre tipleri (endojen portal fibroblastlar, fibrositler, kemik iliği kaynaklı hücreler) miyofibroblastları aktive edebilir. Ancak aktive yıldız hücreler (aHSC'ler) fibrotik karaciğerdeki miyofibroblastların ana kaynağıdır (4,7). HSC çeşitli sinyal molekülleri ile aktive olur. Serbest kolesterol, Toll like reseptör 4 protein ekspresyonunu artırarak TGF- β 1 ile indüklenen HSC aktivasyonunu uyarır. Kupffer hücresi kaynaklı interlökin1 β ve TNF- α HSC'lerin hayatta kalmasını destekler. Ayrıca TGF- β HSC'lerin proliferasyonunu ve fibrojenesi aktive ederek karaciğer fibrozisini artırır (8). Karaciğerde serbest kolesterol birikimi Kupffer hücreleri ve HSC'leri tetikleyerek NASH ilişkili inflamasyon ve fibroze yol açar. HSC'nin proliferasyonu ve aktivasyonu TGF- β 1'in transkripsiyonunun artması yoluyla β -katenine'de bağlıdır. Ek olarak kolesterol tarafından indüklenen reaktif oksijen ürünleri (ROS) de HSC aktivasyonunu artırır. Buna karşılık, AMP ile aktive olan protein kinazın (AMPK) aktivasyonu, Wnt/ β -katenin sinyallemesinin down regülasyonu yoluyla HSC büyümesini inhibe eder (9,10).

HSC'lerin, farelerde toksik, kolestatik ve yağlı karaciğer hastalığı deneysel modellerinde tüm miyofibroblastların %82-96'sını oluşturduğu gösterilmiştir (11). Karaciğer hasarı sonucunda aktive olarak doku onarım bölgelerine göç eder ve birikir, α -SMA ekspresye eden kolajen üreten miyofibroblast benzeri hücrelere transdiferansiye olur. Böylelikle kontraktıl, proinflamatuvar ve fibrojenik özellikler kazanır. Hepatositlerdeki kronik hasar sonucunda fibrojenik yolun kronik aktivasyonu stellat hücreleri tarafından fibrojenik tip I kolajen sentezine ve bunun sinüzoidler içinde birikmesine yol açar. Aktive HSC'ler karaciğerde önemli bir kolajen kaynağıdır, fibrotik karaciğerdeki toplam fibriler kolajen'in %80'ini oluşturur (12). Özellikle kolajen I ve III açısından son derece zengin olan ekstraselüler matriksin sürekli birikimi, skar birikimine ve karaciğer fibrozisine yol açar (13). Lobüllerin etrafında kolajen birikmesi, karaciğerde büyük yapısal değişikliklere neden olarak karaciğer fonksiyonunu bozar. Santral ven çevresinde ve portal ven çevresinde birikim, vasküler dirençte artışa ve portal hipertansiyona yol açar. Artan basıncı azaltmak için devreye giren mekanizma, özofagusun alt kısmında bulunan submukozal damarların genişleyerek yırtılma potansiyeline sahip ve ölümcül olabilen özofagus varisleri ve asit gibi bir dizi patolojik duruma yol açabilir (2).

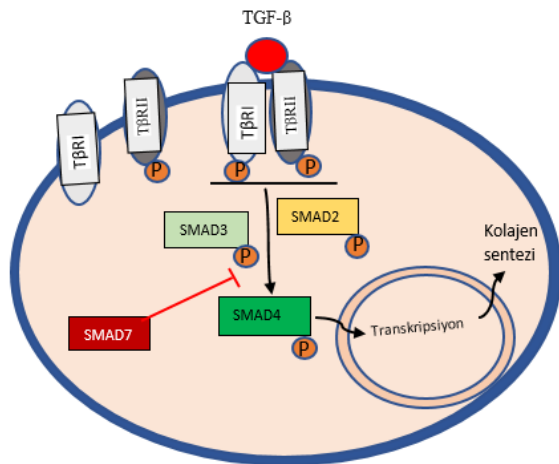
HSC'nin hücrel aktivasyonunu gösteren belirteçler; desmin ve vimentin, glial fibril asidik protein (GFAP), Platelet-derived growth factor receptor beta (PDGFR β) ve en güvenilir α -SMA'dır. HSC'lerin aktivasyon sürecini kontrol etmek, karaciğer fibrozu için ideal bir terapötik strateji olacaktır. Bu nedenle, HSC aktivasyonunun altında yatan moleküler mekanizmaların anlaşılması çok önemlidir.

HSC aktivasyonu ve fibrozis ilerleme sürecinde, hepatositler tarafından salınan hasarla ilişkili moleküler yapılar, hepatosit apoptozu sonucu salınan apoptotik cisimler rol alırken, moleküler bazda TGF- β , WNT/ β -katenin ve sirtuin ailesinin ve birbiri ile ilişkilerinin anahtar sinyal yolları rol oynamaktadır (2,3).

TGF- β Sinyal Yolu

TGF- β ailesi; TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3 olmak üzere üç benzer yapısal proteinden oluşur. TGF- β reseptörleri; tip I reseptörü (T β RI) ve tip II reseptörü (T β RII) olmak üzere TGF- β 'nın sinyal iletimine aracılık eden serin-treonin kinaz ailesine ait reseptörlerdir. TGF- β ailesi üyeleri (TGF- β 1, - β 2 ve - β 3) çeşitli fibrotik hastalıklarda indüklenir ve aktive edilir. TGF-beta'nın üç izoformu arasında TGF- β 1 alt tipi, matriksi parçalayan proteolitik enzimlerin sentezini inhibe ederken, hücre dışı matriksi proteinlerinin üretimini indükleyerek karaciğer fibrozis patogenezi ile ilişkilendirilmiştir. TGF- β 1, üç mekanizma yoluyla fibrojenesi destekler. İlk olarak, TGF- β 1, tübül epitelyal mezenkimal geçiş (EMT) yoluyla miyofibroblast oluşumunu indükler. İkinci olarak, SMAD3 (Small Mothers Against Decapentaplegic) bağımlı veya SMAD bağımlı olmayan mekanizmalar yoluyla matris üretimini indükler. Üçüncü olarak, matris metalloproteinazları (MMP) baskılayarak ve metalloproteinazın doku inhibitörü (TIMP), plazminojen aktivatör inhibitörü gibi proteaz inhibitörlerini artırarak ECM üretimini teşvik eder ve bozulmasını engeller. TGF- β , karaciğer hasarından inflamasyon ve fibroze, fibrozisden siroz gelişimi ve hepatoselüler karsinoma kadar hastalığın ilerleme süreçlerinin tüm aşamalarına önemli rol oynamaktadır (14).

SMAD'a bağımlı TGF- β sinyal yolu iyi tanımlanmıştır. Normalde, TGF- β 1 inaktif bulunur. TGF- β 1, TGF- β 2'ye bağlanır. Sinyal iletimi için Tip II reseptörlere bağlanmış ligand kompleksinin tip I reseptörleri fosforile etmesi gerekmektedir. Aktivasyonun ardından, tip I reseptör, hücre çekirdeğine sinyal taşıyan SMAD proteinlerini fosforlar ve aktive eder. SMAD2/3(R-SMAD) fosforilasyonu gerçekleşir. SMAD4(Co-SMAD) ile etkileşime girer. SMAD2/3/4 kompleksi oluşur. Bu kompleks hedef genlerin ekspresyonunu düzenlemek için diğer transkripsiyon faktörleriyle işbirliği yaptığı çekirdeğe transloke olur. Böylelikle profibrotik genleri ve kolajen tip I ekspresyonunu indükleyebilir. TGF- β sinyal iletiminde, önemli role sahip olan SMAD proteinlerinin inhibisyonu ile TGF- β sinyal cevabı negatif yönde düzenlenebilmektedir. SMAD 6 ve 7, TGF- β sinyal iletimini bloke eden, inhibitör SMAD grubu olarak bilinmektedir. R-SMAD'ler, zara bağlı serin/treonin reseptörlerine bağlanır ve kinaz aktiviteyi ile aktive edilir. Bir yardımcı faktör olarak, Co-SMAD, çekirdeğe yer değiştiren bir kompleks oluşturmak için aktive edilmiş R-SMAD'lere bağlanır. I-SMAD'ler, R-SMAD'lerin etkilerine karşı koyar, böylece çeşitli mekanizmalarla TGF- β 1 sinyali üzerinde engelleyici bir etki ortaya koyar. Özetle TGF- β 'deki artış, miyofibroblastlarda nükleer SMAD2/3 birikimine neden olur ve inhibitör SMAD6 ve SMAD7'yi azaltır, böylece çok sayıda pro-fibrotik genin aktivasyonunu indükler. SMAD yoluna ek olarak, TGF- β reseptörleri ayrıca MAP kinazlar, fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K) /AKT, Ras, Rho ve nükleer faktörü kappa B (NF- κ B) dahil olmak üzere diğer alternatif yollar ile etkileşim yoluyla karaciğerde SMAD olmayan sinyal yollarını başlatabilir (3,15).



Şekil2. TGF- β 1 ve reseptör etkileşimleri sonucu SMAD yolunu uyararak kolajen sentezindeki rolü gösterilmiştir. Görsel modifiye edilerek kullanılmıştır. (3).

TGF- β /SMAD Sinyali ve Karaciğer Fibrozisi

TGF- β sinyali hem karaciğer gelişimini hem de rejenerasyonu düzenler. TGF- β , gelişen karaciğer parankiminde hepatoblastların hepatositlere veya kolanjiyositlere farklılaşması ve biliyer morfogenez sürecinde etki eder. TGF- β ayrıca fenotipik dönüşümleri de düzenler, özellikle EMT'yi yönlendirir. TGF- β 'nin hepatositlerde, fetal, neonatal ve erişkinlerde EMT'yi indüklediği gösterilmiştir (15). Karaciğer hasarı sırasında nekrotik hepatositler tarafından salınan TGF- β , HSC'nin aktive olmasında ve ECM salgılayan miyofibroblastlara farklılaşmasında rol alarak fibrojenik yanıtı katılır. TGF- β 1 sinyali, HSC apoptozunu inhibe eder ve HSC'leri, fibronektin ve kolajen tip I, III ve IV gibi aşırı miktarda matris proteini sentezlemeye teşvik eder (16).

SMAD proteinlerinin genel yapısı, çeşitli SMAD kategorileri arasında birkaç farklılık dışında benzerdir. SMAD3 doğrudan DNA'ya bağlanırken SMAD2 bağlanmadığından, bu iki SMAD'nin hedef genlerin düzenlenmesi üzerinde farklı etkileri olabilir. Hem SMAD2 hem de SMAD3, karaciğer fibrozunda güçlü bir şekilde aktive olurken, sadece SMAD3 fibrozisten sorumlu sinyal iletim yollarında da anahtar rol oynar. Birçok fibrojenik gen (kolajen) ve belirteç (α -SMA ve E-cadherin) SMAD3'e bağımlıdır ve SMAD3, bu hedef genleri düzenleyen DNA dizilerine doğrudan bağlanır. SMAD2/3, TGF- β aracılı aktive olur, tip I ve III kolajenin transkripsiyonunu indükler ve karaciğer fibrozunu teşvik eder. Aynı zamanda TGF- β ile indüklenen SMAD3, TIMP-1'i indükler, fibroblastlarda MMP-1 aktivitesini inhibe eder böylece ECM bozulmasını engeller. SMAD2 ve SMAD3 amino asit dizilerinin %92'sini paylaşırsalar da, farklı biyolojik etkiler gösterirler. SMAD3, HSC'deki fibrojenik programın en önemli indükleyicisi olarak kabul edilirken, SMAD2'nin antifibrotik etkilere de sahip olduğu tanımlanmıştır (17). SMAD7'nin aşırı ekspresyonu sadece SMAD2/3'ün aktivasyonunu inhibe etmekle kalmaz, aynı zamanda karaciğer fibrozisi ve inflamasyon sırasında NF- κ B sinyalini de bloke eder (3). TGF- β sinyal yoluyla HSC'lerin aktivasyonu, hem deneysel hayvan modellerinde hem de insan karaciğer hasarında ileri NASH'da önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (17).

TGF- β sinyali ve WNT/ β -katenin sinyali arasında bir etkileşim olduğu tanımlanmıştır. Çalışmalarda fibrotik yanıtın tetiklenmesi için bu iki yolun karşılıklı birlikte aktivasyonunun gerekli olduğu ortaya konmuştur. Karaciğer fibrozisinde WNT yolu bileşenlerinin ve β -katenin ekspresyonunun arttığı, β -katenin'in TGF- β 1/SMAD2/3 sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla fibroblast-miyofibroblast dönüşümü ve EMT'yi desteklediği belirtilmiştir. TGF- β /SMAD2/3 sinyali, TGF- β ligandının reseptöre bağlanması ve sitoplazmik proteinler olan SMAD2/3 fosforilasyonu ile başlatılır. Fosfo-SMAD2/3 (p-SMAD2/3), β -katenin ile birleşir ve siklik AMP'ye yanıt veren element bağlayıcı protein (CREB) ile bağlanarak çekirdeğe geçer. Ardından α -SMA, vimentin, kolajen gibi epitelyal-mezenkimal geçiş belirteçlerinin ekspresyonunda artışa neden olarak fibrozis sürecine katılır (18).

WNT ve β -Katenin proteinleri

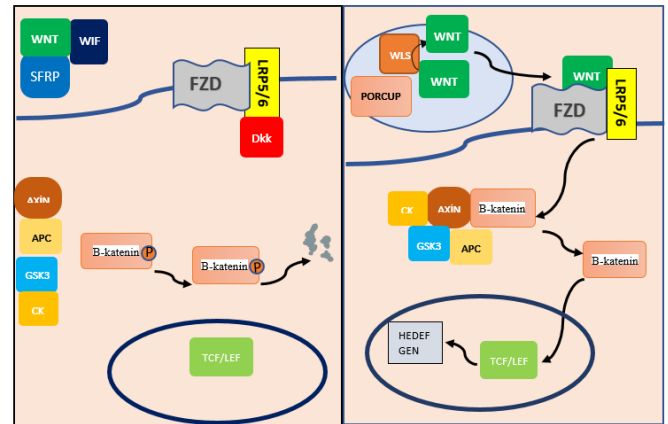
β -katenin, WNT sinyal yolunda hücre içi sinyal dönüştürücü olarak görev yapan ve CTNNB1 tarafından kodlanan, hücre yüzeyi kaderin protein kompleksinin bir alt birimidir. β -katenin genellikle sitoplazmada bulunur ve yetişkin karaciğeri boyunca eksprese edilir. Santral veni çevreleyen hepatositlerde sitoplazmik ve nükleer yerleşime sahip olmasına rağmen, hepatik lobül boyunca hücre yüzeyinde de gözlenir (19). β -katenin fonksiyonları, esas olarak, ~40 kDa moleküler ağırlığa sahip sisteinden zengin glikoproteinler olan ve ECM'de salgılanan Wnt proteinleri tarafından düzenlenir. Bu nedenle β -katenin, WNT sinyal yolunun kritik bir bileşenidir. Genellikle kazein kinaz I (CK), glikojen sentaz kinaz 3 β (GSK3 β), adenomatöz polipozis koli gen ürünü (APC), diversin ve axin içeren bir multiprotein degradasyon kompleksine bağlı bir şekilde bulunur. WNT inhibitör faktörü (WIF), soluble frizzled-related proteinler (sFRP'ler), Dickkopf (Dkk) ve cerberus gibi WNT inhibitörlerinin varlığında, WNT sinyali kapalı durumdadır. Wnt/ β -katenin sinyali aktif olmadığında, β -katenin'nin serin ve treonin kalıntılarını degradasyon kompleksinde bulunan kinazlar tarafından (ilk olarak kazein kinaz 1 tarafından daha sonra GSK3 β) fosforile edilir ve β -transdusinin içeren protein tarafından tanınır. Ardından ubiquitination ve proteozomal degradasyona uğrar (20).

WNT proteinleri, biyoaktif hale dönüşmesi için endoplazmik retikulumda Porcup tarafından palmitoillenir ve glikosile edilir. Ardından wntless (WLS) proteini tarafından Golgi aygıtından salgılanmak üzere zara taşınır. Salgılanan WNT, aktif WNT hücre yüzeyi reseptörüne (FZD) ve yardımcı reseptörüne (düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü ile ilgili protein 5 veya 6 (LRP5/6) otokrin veya parakrin bir şekilde bağlanarak β -katenin degradasyon kompleksini etkisiz hale getirir.

Bozunma kompleksinin inhibisyonu üzerine, β -katenin salınır ve nükleer translokasyona uğrar, burada hedef gen ekspresyonunu düzenlemek için T hücre faktörü/lenfoid güçlendirme faktörü (TCF/LEF) transkripsiyon faktörü kompleksine bağlanır. β -katenin ile çeşitli transkripsiyon faktörleri arasındaki etkileşimler, karaciğer hücrelerinin birçok farklı fonksiyonunu kontrol etmesine izin verir. Örneğin, fibroblastların çoğalmasında, göçünü ve miyofibroblastlara dönüşümünü bu yolla indükleyebilir. Wnt/ β -katenin sinyalinin HSC aktivasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. β -katenin sinyalindeki değişikliklerin, fibrozis için gerekli olan yıldız hücrelerinin aktivasyonuna ve karaciğer fibrozuna neden olduğu belirtilmiştir. β -katenin inhibe etmenin tedavi edici faydaları çalışmalarla gösterilmiştir. Wnt/ β -katenin sinyali doğum sonrası karaciğer gelişimi için de önemlidir. Hepatositlerde koşullu β -katenin kaybı olan farelerin, karaciğer ağırlığı:vücut ağırlığı oranında önemli bir azalma gösterdiği bildirilmektedir (19). Karaciğer gelişimi sırasında mezenşimde β -katenin'in koşullu olarak silinmesi, HSC'lerde α -SMA ekspresyonunun artmasına ve karaciğerde kolajen birikimine yol açarak, Wnt/ β -katenin sinyalinin HSC aktivasyonunda rol oynadığını gösterir. Kültürlenmiş aktive HSC'lerde, sessiz durumdaki HSC'lere kıyasla; kanonik (Wnt3a ve 10b) ve kanonik olmayan (Wnt4 ve 5a) Wnt genleri, Frizzled (FZD) öncülüleri Fz-1 ve Fz-2 ve yardımcı reseptörlerin (LRP5 ve LRP6) mRNA seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, Nükleer β -katenin seviyeleri ve TCF DNA bağlanması da belirgin şekilde artmıştır. Wnt ko-reseptör antagonisti Dickkopf-1 ile sinyalin inhibisyonu, HSC sessiz duruma getirir ve kültürlenmiş HSC'lerde apoptozu artırır (21). Aksine başka bir çalışma β -katenin bağımlı kanonik Wnt sinyalinin hareketsiz HSC'lerde aktif olduğunu ve bir GSK3 β inhibitörü uygulandıktan sonra α -SMA sentezinin engellediği gösterilmiştir (22).

Wnt/ β -Katenin Sinyal Yoluğu

Wnt/ β -katenin sinyal yolu hücre proliferasyonu ve farklılaşmasının düzenlenmesi, embriyonik gelişim, homeostazın korunması, organ gelişimi gibi birçok fizyolojik süreç ile ilişkilidir (23). Bununla birlikte, Wnt/ β -katenin sinyali aktivasyonu, akciğer, böbrek, deri ve karaciğer dahil üzere bir dizi organ sisteminde fibrozise neden olmaktadır. ECM degradasyonunu etkileyen MMP'ler ile TIMP'ler arasındaki denge de karaciğer fibrozis ile yakından ilişkilidir. β -katenin aracılı sinyaller sadece karaciğer fibrozis ile değil, aynı zamanda MMP ve TIMP seviyeleri arasındaki dengeyi düzenleyerek karaciğer fibrozisinde rol alır (19).



Şekil3. β -katenin yoluyla WNT Sinyali aktivasyonu gösterilmiştir (19). Görsel modifiye edilerek kullanılmıştır.

Sirtuinler

Uzun yaşam proteini olarak adlandırılan sirtuinler, genom stabilitesini ve homeostazisi devam ettirme özelliği ile yaşam süresini arttırabilen, Nikotinamid Adenin Dinükleotid (NAD) bağlı sınıf III histon/protein deasetilaz ailesinin üyelerindedir. Yüksek NAD⁺/NADH oranı sirtuinlerin aktivasyonunu harekete geçirirken, düşük NAD⁺/NADH oranı sirtuinlerin inaktivasyonuna yol açar. **Sirtuinler**, yaşlanma, DNA onarımı, hücre döngüsü, enerji metabolizması ve stres koşulları altında hayatta kalma dahil olmak üzere sayısız hücresel sürecin düzenlenmesinde rol oynar. Sirtuinlerin işlevleri buldukları yere, enzim aktivitelere ve doku tiplerine göre değişir.

Sirtuin aktivitesi, memelilerde ve özellikle insanlarda sağlık ve hastalık arasındaki dengenin ana düzenleyicisi olarak ortaya çıkmış ve sağlıklı yaşlanma ve artan yaşam süresi ile ilişkilendirilmiştir. Sirtuin ekspresyonundaki değişiklikler metabolik sendrom, diyabet, kanser ve yaşlanma gibi çeşitli hastalıklarda kritik öneme sahiptir. SIRT1'den SIRT7'ye kadar olmak üzere memelilerde tanımlanan yedi sirtuin (SIRT) proteini vardır. SIRT1 ve SIRT2 hem çekirdekte hem sitoplazmada, SIRT3, SIRT4 ve SIRT5 mitokondride, SIRT6 ve SIRT7 nükleusta bulunur. SIRT2 sitoplazmada en çok bulunan sirtuindir (24). Ayrıca SIRT2 hücre döngüsüne bağlı bir şekilde çekirdeğe geçici olarak geçebilir (25). Tablo 1'de gösterildiği gibi, sirtuinlerin geniş enzimatik aktiviteleri vardır. ADP-ribosil-transferazlar, demalonilaz ve desüksinilaz, deasetilaz gibi geniş enzimatik aktiviteye sahip bir protein ailesini oluşturur (24).

Tablo1. Sirtuinlerin Hücre Lokalizasyonu ve Enzimatik Aktiviteleri (26).

SIRTUİNLER	SINIF	LOKALİZASYON	ENZİMATİK AKTİVİTE
SIRT1	I	Nükleus, Sitozol	Deasetilasyon
SIRT2	I	Sitozol, Nükleus	Deasetilasyon, Demiristolasyon
SIRT3	I	Mitokondri	Deasetilasyon
SIRT4	II	Mitokondri	ADP-ribosilasyon
SIRT5	III	Mitokondri	Deasetilasyon, Demalonilasyon, Desüksinilasyon
SIRT6	IV	Nükleus	Deasetilasyon, ADP-ribosilasyon
SIRT7	IV	Nükleolus	Deasetilasyon

Sirtuin ailesinin fibrozi düzenlediği bilinmesine karşın aile üyelerine özgü, ilgili hücre tipleri açısından farklılıklar vardır. SIRT2 İnhibisyonu, TGF- β 1 ile indüklenen fibroblast aktivasyonunu azaltırken, tübüler epitel hücre dizilerinde a-SMA, kolajen III ve fibronektinin artışını önlemediği gösterilmiştir. Ancak fibroblast hücre dizilerinde a-SMA, kolajen III ve fibronektin seviyelerini azaltmıştır (27).

Sirtuinler ve Karaciğer Fibrozis Mekanizması

SIRT1 en çok çalışılan sirtuindir ve hem nükleozom histon asetilasyonunu hem de çeşitli transkripsiyonel faktörlerin aktivitesini düzenler. Yaşlanma ile SIRT1 ekspresyonunu azalması, karaciğer hücreleri ve stellat hücrelerde alkolik karaciğer hasarını ve fibrozu şiddetlendirmektedir (28). SIRT1'in aşırı ekspresyonu hepatik yaşlanmayı ve karaciğer fibrozunu iyileştirmek için HSC'lerin aktivasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir. SIRT1, hepatosit apoptozunda önlediği bildirilmiştir. SIRT1, SMAD4'ün deasetilasyonu, MMP-7'nin aktivitesini baskılayarak pro-fibrotik TGF- β sinyalini inhibe ettiği belirtilmiştir (29). Song ve arkadaşları, SIRT1'in inhibisyonunun TGF- β 'yi aktive edebildiğini, ardından EMT'ye aracılık ederek sıçanlarda karaciğer fibrozisine yol açabileceğini göstermiştir (30). Çalışmaların büyük bir kısmı SIRT1 ekspresyonunun dokulardaki fibrotik yanıtı iyileştirdiği desteklese de, zıt sonuçlar da bildirilmiştir (31).

Wnt/ β -katenin, karaciğer dejenerasyonu, karaciğer kanseri ve alkolik karaciğer hastalığı dahil olmak üzere çeşitli karaciğer hasarına katkıda bulunan bir diğer sinyal yoludur (32). SIRT1, Wnt/ β -Katenin sinyali üzerindeki etkileri bildirmiştir. SIRT1, β -Katenin'i bağlar ve deasetile eder, böylece çekirdeğe yer değiştirmesini ve Wnt'ye bağlı gen ekspresyonunu inhibe eder. SIRT1'in azalması Wnt/ β -Katenin sinyalinde artışa neden olduğunu göstermiştir (33). β -katenin eksikliği olan (β -katenin KO) farelerin karaciğerlerinde SIRT1 mRNA ve protein seviyelerinde önemli düşüşler olduğunu ortaya koydu (32).

SIRT2'nin fibrozis üzerindeki etkileri konusunda birbiri ile çelişkili çalışmalar mevcuttur. Farklı modellere bağlı (D-Galaktoz, CCl4, TAA gibi) oluşturulan fibroziste mekanizmada organ fonksiyon bozukluğu ve fibrogenezin artması gerçekleşir. CCl₄ ile indüklenen fibrotik fare karaciğerlerindeki yıldız hücrelerde SIRT2'nin eksprese edildiği bildirilmiştir. İnsan fibrotik karaciğer hücrelerinde SIRT2 ekspresyon artışı gösterilmiştir. SIRT2 inhibisyonu insan karaciğerlerinde *kolajen1A1* ve *a-SMA* ekspresyonu için kritik olan ERK aktivasyonunu düzenleyerek fibrogenezi azalttığı gösterilmiştir (34).

SIRT2 ekspresyonunun insan fibrotik böbrek dokularında ve UO (tek taraflı üretral obstrüksiyon) farelerinin böbrek dokularında önemli ölçüde arttığı, inhibisyonu ise bu farelerde kolajeni azaltıp, renal tübülointertisyel fibrozisi iyileştirmiştir (27). Daha önceki çalışmalarımızda, yaşlı sıçanlarda SIRT2 inhibisyonunun kolon ve beyin dokusunda arttığı gösterilmiştir (35,36). D-galaktoz kaynaklı yaşlanmada karaciğer dokusunda SIRT2 düzeyinin artışı bu artışın fibrotik belirteçler ile korele olduğu ile ilgili sonuçlarımız kongrede sözlü bildiri olarak sunulmuştur. SIRT2'nin fibrozis yapıcı etkisi yanında, SIRT2 nakavt farelerde hepatosit yaşlanması ve fibrozis görüldüğüne dair çalışmalar da bulunmaktadı. SIRT2^{-/-} farelerin 6 hafta boyunca %60 kcal yağ içeren yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslendiklerinde, SIRT2^{+/-} farelere göre, karaciğerlerinde α -SMA seviyesi, kolajen1A1 ve kolajen3A1, PDGFR- α , ALT ve AST düzeyleri artmıştır (37). SIRT2 nakavt farelerde patolojik kardiyak hipertrofi ve fibrozisin arttığı gösterilmiştir (38).

SIRT2, fibrotik süreçleri esas olarak TGF β 1 ve Wnt/ β -katenin yollarının düzenlenmesi yoluyla kontrol edebilir. SIRT2 ve β -katenin ilişkisi ile ilgili çelişkili bulgular vardır. SIRT2'nin β -katenin ile etkileşime girerek gen aktivasyonunu baskıladığı, Wnt sinyal yolunu engellediği ortaya konmuştur. SIRT2 nakavt fare embriyonik fibroblastlarda nükleer β -katenin proteininde artış gözlenmiştir (13).

SIRT3,4,5 mitokondriyal elektron taşıma zinciri (ETC), TCA döngüsü, glikoliz, yağ asidi metabolisması ve ATP sentezi gibi birçok metabolik enzimin aktivitesine aracılık eden bir mitokondriyal deasetilazlardır. SIRT3'ün, karaciğer fibrozisi dahil olmak üzere karaciğer ile ilişkili hastalıkların oluşumunda ve gelişiminde rol oynadığını ileri sürmüştür (39). SIRT3, SMAD3'ün deasetilasyonu aracılığıyla kanonik TGF- β sinyal yolunu inhibe eder, fibrotik yanıtı azaltır. Yapılan in vivo/in vitro çalışmalar, SIRT3 artışının mitokondriyal dinamiklerin ve NF- κ B/TGF- β 1/SMAD sinyal yolunun düzenlenmesi yoluyla fibrotik yanıtı azalttığını göstermiştir (40). SIRT3 ekspresyonu, insanlarda ve hayvan modellerinde gösterildiği gibi karaciğeri, kalbi ve böbreği fibroz gelişiminden korur. SIRT3-KO farelerinin, vahşi tip (WT) kontrollerinin aksine karaciğer, akciğer ve böbrek dahil olmak üzere birçok organda doku fibrozu geliştirdiği gösterilmiştir. SIRT3, GSK3 β 'nin asetilasyonunu düzenleyerek, TGF- β 1 sentezini dolaylı olarak baskıladığı yaşlanmaya bağlı doku fibrozisini azalttığı gösterilmiştir (41). Li ve ark. kronik yüksek yağlı bir diyetin, bozulmuş karaciğer fonksiyonu ve artan inflamatuvar yanıt ile birlikte karaciğer dokusunda SIRT3'ün aşağı regülasyonuna neden olduğunu bildirmiştir. SIRT3 aşırı ekspresyonunun; karaciğer fonksiyonunu koruyarak, karaciğer fibrozisi ve inflamatuvar yanıtı azaltarak, hepatosit apoptozunu önlediği gösterilmiştir. SIRT3 alkolüsüz yağlı karaciğer hastalığına karşı karaciğer koruyucu etki sergilemiştir (39).

SIRT4 ve SIRT5'in fibrotik hastalıklar üzerindeki etkisine ilişkin veriler azdır. Fibrozisli hastalardan (nonalkolik yağlı karaciğer) alınan insan karaciğer örneklerinde SIRT4 ekspresyonunun, normal dokulardakinin aksine, önemli ölçüde azaldığını gösterilmiştir. SIRT4, SMAD4'ü deasetilleyerek antifibrotik aktivite gösterebilir (42). Bununla birlikte SIRT4'ün profibrotik, SIRT5'i ise antifibrotik olarak gösteren çalışmalar mevcuttur (40). Farklı olarak SIRT3, artan Wnt sinyal aktivitesi ilişkilendirilmiştir (43). SIRT6, çekirdekte β -Katenin ile moleküler bir kompleks oluşturur ve β -Katenin hedef genlerinin promotör bölgelerindeki histonları deasetile eder. Sonuç olarak, profibrotik gen transkripsiyonu ortadan kalkar (44).

SIRT6 aktive edilmiş HSC'ler ve fibrotik karaciğer üzerine yapılan çalışmalarda, antifibrotik aktivite göstermiştir. SIRT6, TGF- β sinyalini inhibe ederek HSC aktivasyonunun önlenmesinde önemli rol oynamaktadır. SIRT6 hem kanonik hem de kanonik olmayan TGF- β sinyal yolları ile etkileşime girerek antifibrotik aktivite sergilemiştir. SIRT6, SMAD2 ve SMAD3'ü deasetilleyerek TGF- β sinyalini inhibe ederek fibrozu sınırlar ve SREBP1 (Sterol regulatory element-binding transcription factor 1) ve SREBP2 aktivitesini inhibe ederek lipogenezi sınırlar (45). Zhang ve ark. yaptığı çalışmada, SIRT6'nın tüm karaciğer hücre tipleri arasında HSC'de en yüksek oranda eksprese edildiği tespit edilmiştir. Aktive edilmiş HSC'lerde ve fibrotik karaciğerde SIRT6 ekspresyonu azaldığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada; SIRT6'nın yalnızca SMAD2'nin asetilasyonunu düzenlediğini, ancak SMAD3'ün asetilasyonu üzerinde çok az etkisi olduğu belirtilmiştir (46).

SIRT7, SMAD2, 3, 4 ve ERK proteinlerini düzenler. SIRT7'nin, TGF- β aktivitesini azaltarak kolajen ve a-SMA seviyelerini baskıladığı ve SMAD3 seviyelerini azaltarak antifibrotik ortaya koyduğu gösterilmiştir (47). Ancak SIRT7'nin profibrotik veya antifibrotik etkisi farklı çalışmalarda bildirilen uyumsuz sonuçlar nedeniyle tartışmalıdır (48). SMAD2/3/4 eksenli profibrotik etkiler gösterirken, SMAD1/5/7 eksenli bir antifibrotik yanıtta yer alır.

Ayrıca, SMAD3 aktivasyonu, SMAD7 degradasyonuna neden olarak birbiriyile etkileşim içinde olduğu gözlenmiştir (49).

Sirtuinlerin fibrozisin başlangıcından ve gelişiminden sorumlu moleküler yolakları modüle etmede önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Sirtuinlerin çeşitli fibrotik hastalıklar ile ilişkisinin aydınlatılması, fibrozis tedavisinde yeni moleküler hedefler ortaya çıkarabilir. Gelecekteki klinik araştırmalar, sirtuinlerin rolünün tam olarak tanımlanmasına odaklanmalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

- 1.D. Sasse, U. M. Sportnitz, and I. P. Maly. Liver Architecture. *Architectural Record*. 1992;46:8-32.
- 2.P. Acharya, K. Chouhan, S. Weiskirchen, and R. Weiskirchen. Cellular Mechanisms of Liver Fibrosis. *Front. Pharmacol*. 2021;12:671640.
- 3.B. Dewidar, C. Meyer, S. Dooley, and A. N. Meindl-Beinker. TGF- β in Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrogenesis-Updated. *Cells*. 2019; 8:1419.
- 4.D. Bataller, Ramon and A. Brenner. Liver fibrosis. *Sci. Med*. 2005;115:209–218.
- 5.S. K. Asrani, H. Devarbhavi, J. Eaton, and P. S. Kamath. Burden of liver diseases in the world. *Journal of Hepatology*. 2019;70:151–171.
- 6.N. C. Henderson, F. Rieder, and T. A. Wynn. Fibrosis: from mechanisms to medicines. *Nature*. 2020; 587:555–566.
- 7.E. Gäbele, D. A. Brenner, and R. A. Rippe. Liver fibrosis: Signals leading to the amplification of the fibrogenic hepatic stellate cell. *Front. Biosci*. 2003;8:69-77.
- 8.X. Bai, G. Su, and S. Zhai. Recent advances in nanomedicine for the diagnosis and therapy of liver fibrosis. *Nanomaterials*. 2020;10:19-45
- 9.C. L. Horn, A. L. Morales, C. Savard, G. C. Farrell, and G. N. Ioannou. Role of Cholesterol-Associated Steatohepatitis in the Development of NASH. *Hepatology Communications*. 2022;6:12-35..
- 10.S. V. Siegmund, H. Uchinami, Y. Osawa, D. A. Brenner, and R. F. Schwabe. Anandamide induces necrosis in primary hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2005;41:1085-1095.
- 11.I. Mederacke, C.H. Christine, S. T. Juliane, H. Peter, M. Xueru, H. D. Dianne et al. Fate tracing reveals hepatic stellate cells as dominant contributors to liver fibrosis independent of its aetiology. *Nat. Commun*. 2013;4:2823.
- 12.M. M. Aydin and K. C. Akcali. Liver fibrosis. *Turkish J. Gastroenterol*. 2018;29:14-21
- 13.P. Nguyen, S. Lee, D. Lorang-Leins, J. Trepel, and D. K. Smart. SIRT2 Interacts with β -catenin to Inhibit Wnt Signaling Output in Response to Radiation-Induced Stress. *NIH Public Access*. 2014;12(9):1244–1253..
- 14.U. E. Lee and S. L. Friedman. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2011;25:195–206.
- 15.I. Fabregat, M. C. Joaquim, S. Aranzazu, D. Steven, D. Bedair, G. Gianluigi et al. TGF- β signalling and liver disease. *FEBS J*. 2016;283:2219–2232.
- 16.S. Kanzler, A.W. Lohse, A. Keil, J. Henninger, H. P. Dienes, P. Schirmacher et al. TGF- β 1 in liver fibrosis: An inducible transgenic mouse model to study liver fibrogenesis. *Am. J. Physiol. - Gastrointest. Liver Physiol*. 1999;276:1059-106.
- 17.F. Xu, C. Liu, D. Zhou, and L. Zhang. TGF- β /SMAD Pathway and Its Regulation in Hepatic Fibrosis. *J. Histochem. Cytochem*. 2016;64 (3):157-167.
- 18.L. Xu, W. Cui, W. Zhou, D. Li, L.C. Li, P. Zhao et al. Activation of Wnt/ β -catenin signalling is required for TGF- β /Smad2/3 signalling during myofibroblast proliferation. *J. Cell. Mol. Med*. 2017;21:1545–1554.
- 19.S. P. Monga. B-Catenin Signaling and Roles in Liver Homeostasis, Injury, and Tumorigenesis. *Gastroenterology*. 2015;148 (7):1294–1310
- 20.H. Aberle, A. Bauer, A. Kispert, and R. Kemler. β -catenin is a target for the ubiquitin-proteasome pathway. *The EMBO Journal*. 1997;16:3797–3804.
- 21.J. H. Cheng, H. She, Y. P. Han, J. Wang, S. Xiong, K. Asahina et al. Wnt antagonism inhibits hepatic stellate cell activation and liver fibrosis. *Am. J. Physiol. - Gastrointest. Liver Physiol*. 2007;294:39-49.
- 22.C. Korde, I. Sawitzka, and D. Häussinger. Canonical Wnt signaling maintains the quiescent stage of hepatic stellate cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2008;367: 116–123.
- 23.T. Reya and H. Clevers. Wnt signalling in stem cells and cancer. *Nature*. 2005;434: 843–850.
- 24.M. C. Haigis and L. P. Guarente. Mammalian sirtuins - Emerging roles in physiology, aging, and calorie restriction. *Genes Dev*. 2006;20:2913–2921.
- 25.B. J. North, B. L. Marshall, M. T. Borra, J. M. Denu, E. Verdin, and S. Francisco. The Human Sir2 Ortholog, SIRT2, Is an NAD⁺-Dependent Tubulin Deacetylase. *Molecular Cell*. 2003;11:437–444
- 26.P. Gomes, T. Fleming Outeiro, and C. Cavadas. Emerging Role of Sirtuin 2 in the Regulation of Mammalian Metabolism. *Trends Pharmacol. Sci*. 2015;36:756–768.
- 27.F. F. He, R. Y. You, C. Ye, C. T. Lei, H. Tanga, H. Su et al. Inhibition of SIRT2 Alleviates Fibroblast Activation and Renal Tubulointerstitial Fibrosis via MDM2. *Cell. Physiol. Biochem*. 2018;46:451-460
- 28.T. Ramirez, Y. M. Li, S. Yin, M. J. Xu, D. Feng, Z. Zhou et al. Aging aggravates alcoholic liver injury and fibrosis in mice by downregulating sirtuin 1 expression. *J. Hepatol*. 2017;66(3):601–609
- 29.X. Z. Bai, J. Q. Liu, L. L. Yang, L. Fan, T. He, L. L. Su, J. H. Shi et al. Identification of sirtuin 1 as a promising therapeutic target for hypertrophic scars. *Br. J. Pharmacol*. 2016;173:1589–1601.
- 30.L. Song, T. Y. Chen, X. J. Zhao, Q. Xu, R. Q. Jiao, J. M. Li et al. Pterostilbene prevents hepatocyte epithelial-mesenchymal transition in fructose-induced liver fibrosis through suppressing miR-34a/Sirt1/p53 and TGF- β 1/Smads signalling. *Br. J. Pharmacol*. 2019;176:1619–1634
- 31.M. Ponnusamy, M. A. Zhuang, X. Zhou, E. Tolbert, G. Bayliss, T. C. Zhao et al. Activation of sirtuin-1 promotes renal fibroblast activation and aggravates renal fibrogenesis. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2015;354:142–151.
- 32.N. Lehwald, G. Z. Tao, K.Y. Jang, I. Papandreou, B. Liu, Bo Lu et al. B-Catenin Regulates Hepatic Mitochondrial Function and Energy Balance in Mice. *Gastroenterology*. 2012;143:754–764.
- 33.F. Bartoli-Leonard, F. L. Wilkinson, A. W. W. Langford-Smith, M. Y. Alexander, and R. Weston. The Interplay of SIRT1 and Wnt Signaling in Vascular Calcification. *Front. Cardiovasc. Med*. 2018;5:1-9.
- 34.M. Arteaga, N. Shang, X. Ding, S. Yong, S. J. Cotler, M. F. Denning et al. Inhibition of SIRT2 suppresses hepatic fibrosis. *Am. J. Physiol. - Gastrointest. Liver Physiol*. 2016; 310:G1155–G1168.
- 35.K. G. Akbulut, S. H. Aktas, and H. Akbulut, “The role of melatonin, sirtuin2 and FoXO1 transcription factor in the aging process of colon in male rats,” *Biogerontology* 2015;16: 99–108,
- 36.A. Keskin-Aktan, K. G. Akbulut, Ç. Yazici-Mutlu, G. Sonugur, M. Ocal, and H. Akbulut, “The effects of melatonin and curcumin on the expression of SIRT2, Bcl-2 and Bax in the hippocampus of adult rats,” *Brain Res. Bull.*, 2018;137:306–310.
- 37.S. Y. Park, M. J. Chung, J. Y. Son, H. H. Yun, J. M. Park, J. H. Yim et al. The role of Sirtuin 2 in sustaining functional integrity of the liver. *Life Sci*. 2021;285:119997.
- 38.X. Tang, X. F. Chen, N. Y. Wang, X. M. Wang, S. T. Liang, W. Zheng et al. SIRT2 acts as a cardioprotective deacetylase in pathological cardiac hypertrophy. *Circulation*. 2017;136:2051–2067.
- 39.R. Li, T. Xin, D. Li, C. Wang, H. Zhu, and H. Zhou. Therapeutic effect of Sirtuin 3 on ameliorating nonalcoholic fatty liver disease: The role of the ERK-CREB pathway and Bnip3-mediated mitophagy. *Redox Biol*. 2018;18:229–243.
- 40.Y. Quan, W. Park, J. Jin, W. Kim, S. K. Park, and K. P. Kang. Sirtuin 3 activation by honokiol decreases unilateral ureteral obstruction-induced renal inflammation and fibrosis via regulation of mitochondrial dynamics and the renal Nf- κ B-TGF- β 1/smad signaling pathway. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21:402.
- 41.N. R. Sundaresan, S. Bindu, V. B. Pillai, S. Samant, Y. Pan, J.Y. Huang. SIRT3 Blocks Aging-Associated Tissue Fibrosis in Mice by Deacetylating and Activating Glycogen Synthase Kinase 3 β . *Mol. Cell. Biol*. 2016;36:678–692.
- 42.A. Kundu, P. Dey, J. H. Park, I. S. Kim, S. J. Kwack, and H. S. Kim. EX-527 Prevents the Progression of High-Fat Diet-Induced Hepatic Steatosis and Fibrosis by Upregulating SIRT4 in Zucker Rats. *Cells*, 2020;9:1101
- 43.H. Zhao, Y. Luo, L. Chen, Z. Zhang, C. Shen, Y. Li et al. Sirt3 inhibits cerebral ischemia-reperfusion injury through normalizing Wnt/ β -catenin pathway and blocking mitochondrial fission. *Cell Stress Chaperones*. 2018;23:1079–1092.
- 44.X. Zhong, M. Huang, H. G. Kim, Y. Zhang, K. Chowdhury, W. Cai, et al. SIRT6 Protects Against Liver Fibrosis by Deacetylation and Suppression of SMAD3 in Hepatic Stellate Cells. *Cmgh*. 2020;10:341–364.
- 45.X. Xiang, K. Ohshiro, S. Zaidi, X. Yang, K. Bhowmick, A. K. Vegesna et al. Impaired reciprocal regulation between SIRT6 and TGF- β signaling in fatty liver. *FASEB J*. 2022;36:1-12.
- 46.J. Zhang, Y. Li, Q. Liu, Y. Huang, R. Li, T. Wu et al. Sirt6 Alleviated Liver Fibrosis by Deacetylating Conserved Lysine 54 on Smad2 in Hepatic Stellate Cells. *Hepatology*. 2021;73:1140–1157.
- 47.M. Choudhury, X. Yin, K. J. Schaeffbauer, B. Roy, T. J. Kottom, A. H. Limper, J. H. Kang et al. SIRT7-mediated modulation of glutaminase 1 regulates TGF- β -induced pulmonary fibrosis. *FASEB J*. 2020;34:8920–8940.
- 48.S. Araki et al., “Sirt7 Contributes to Myocardial Tissue Repair by Maintaining Transforming Growth Factor- β Signaling Pathway,” *Circulation*, vol. 132, no. 12, pp. 1081–1093, 2015, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014821.
- 49.A. Zullo, F. P. Mancini, R. Schleip, S. Wearing, and W. Klingler, “Fibrosis: Sirtuins at the checkpoints of myofibroblast differentiation and profibrotic activity,” *Wound Repair Regen.*, vol. 29, no. 4, pp. 650–666, 2021, doi: 10.1111/wrr.12943.