DERLEME REVIEW

DOI: 10.5336/medsci.2022-89253

Zayıflama Miyokini: FNDC5/İrisin ile İlgili Güncel Yaklaşımlar Üzerine Bir Derleme: Geleneksel Derleme

A Traditional Review of the Slimming Myokine: Current Approaches to FNDC5/Irisin

Diler US ALTAY[a]

[a]Ordu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ordu, Türkiye

ÖZET İskelet kası, kalp ve beyinde eksprese edilen transmembran proteini olarak bilinen FNDC5 (fibronektin Tip 3 domainini içeren 5. protein), 2002 yılında keşfedildi ve yaklaşık 10 yıl boyunca bu membran proteini görmezden gelindi. 2012 yılında, özellikle akut ve yoğun egzersize cevap olarak iskelet kası FNDC5'inin ektodomain kısmı (N-terminal domaini), bilinmeyen bir proteaz tarafından kesilerek dolaşıma aktarıldı ve irisin olarak adlandırıldı. İrisinin beyaz yağ dokusuna, üzerinde bulunan integrin reseptörüne bağlanarak, peroksizom proliferatör aktive edici reseptör alfa aracılıklı UCP1 ekspresyonu ve mitokondri sayısını artırdığı, beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşmesini uyardığı yapılan deneysel çalışmalarla gösterildi. Normalde beyaz yağ dokusu soğuğa maruz kalındığında, beyin ve kalp gibi vital organları korumaya almak için bu değişimi gerçekleştirmektedir. Ancak beklenmedik bir şekilde, egzersize yanıt olarak beyaz yağ dokusunun değişiminin gerçekleştiği ve enerjinin adenozin trifosfat olarak değil, ısı olarak açığa çıktığı gösterilmiştir. Buna dayanarak, irisin molekülünün zayıflama, insülin sensitivitesi ve glukoz homeostazına aracılık edebileceği önerilmektedir. 2012-2022 yılları arasında, irisin miyokininin rolünü keşfetmek üzere 1.000'den fazla makale yayımlanmıştır ve özellikle yağ dokusu ve metabolizmadaki etkilerini aydınlatmak amacıyla çalışmalar devam etmektedir. Ancak çelişkili sonuçlar mevcuttur ve bu durumun, bazı çalışmalarda insan ve hayvan serum ve plazma numunelerinde irisin seviyesinin doğru ölçülmemesinden kaynaklandığı gösterilmiştir. Bu derlemede, irisin ile ilgili ölçüm yöntemleri, birçok hastalığın tedavisi açısından ümit verici olabileceği düşünülen rekombinant irisin enjeksiyonu ve *FNDC5* geni nakavt edilmiş fare çalışmalarıyla ilgili güncel yaklaşımlara yer verilecektir.

Anahtar Kelimeler: FNDC5/irisin; ölçüm yöntemleri; rekombinant irisin

ABSTRACT FNDC5 (fibronectin Type 3 domain containing protein 5), known as the transmembrane protein expressed in skeletal muscle, heart and brain, was discovered in 2002 and this membrane protein was ignored for about 10 years. In 2012, in response to particularly acute and intense exercise, the ectodomain portion (N-terminal domain) of skeletal muscle FNDC5 was cleaved by an unknown protease, and this portion was circulated and named irisin. Experimental studies have shown that irisin binds to the integrin receptor on white adipose tissue, increasing peroxisome proliferator-activated receptor alpha-mediated UCP1 expression and mitochondria count, and stimulating transformation of white adipose tissue into brown adipose tissue. Normally, when the white adipose tissue is exposed to cold, it performs this change to protect vital organs such as the brain and heart. However, unexpectedly, it has been shown that white adipose tissue changes in response to exercise and that energy is released as heat, not adenosine triphosphate. Based on this, it is suggested that the irisin molecule may mediate attenuation, insulin sensitivity, and glucose homeostasis. Between 2012-2022, more than 1,000 articles were published to explore the role of irisin myokine, and studies are continuing to elucidate its effects on adipose tissue and metabolism. However, there are conflicting results and it has been shown in some studies that the irisin level in human and animal serum and plasma samples is not measured correctly. In this review, current approaches about measurement methods related to irisin, recombinant irisin injection, which is thought to be promising for the treatment of many diseases, and *FNDC5* gene knockout mouse studies will be discussed.

Keywords: FNDC5/irisin; measurement methods; recombinant irisin

FNDC5/İRİSİN

Transkripsiyon faktörleri (TF), işlevlerini gerçekleştirmek için koaktivatör ve korepresörlere sahip olmalıdır. Transkripsiyonel koaktivatörler, TF'ye bağlanır ve aktivasyonlarını destekler, ancak kendi başlarına spesifik DNA dizileri yoktur. Transkripsiyonel koaktivatörlerin en iyi bilinen ailelerinden olan PGC-1 ailesi-

Correspondence: Diler US ALTAY
Ordu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ordu, Türkiye
E-mail: dilerusaltay@odu.edu.tr

Peer review under responsibility of Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.

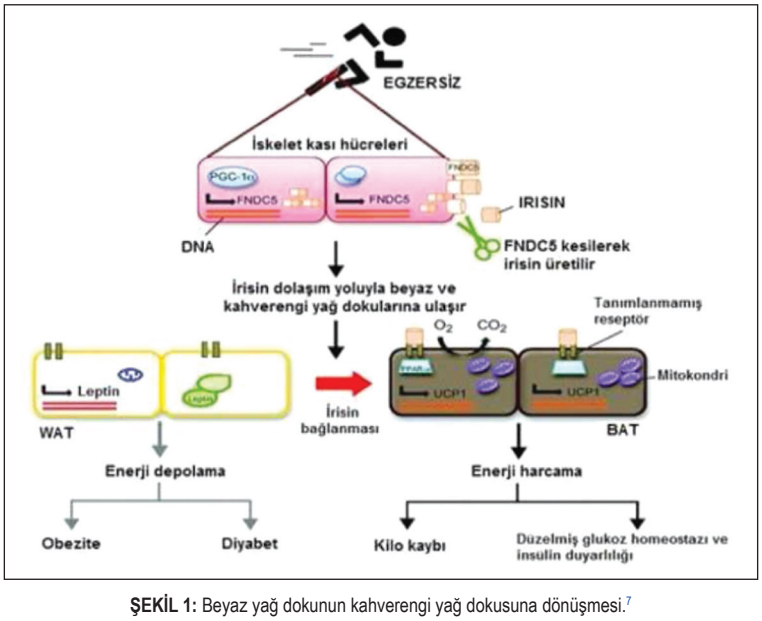
Received: 28 Feb 2022 ***Received in revised form:*** 06 Apr 2022 ***Accepted:*** 07 Apr 2022 ***Available online:*** 18 Apr 2022

2146-9040 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

nin bilinen 3 üyesi vardır [PGC-1α, 1β ve ilişkili protein (PRC)].[1] Peroksizom proliferatör aktive reseptör-γ koaktivatör-1α (PGC 1-α) enerji metabolizması ile uyarılır ve egzersizle kaslarda üretilir. PGC 1-α, biyogenez gibi çeşitli biyolojik programlara aracılık eder.[2] Ayrıca yüksek PGC 1-α seviyeleri kas hasarını önler. PGC1-α, birkaç kas gen ürününün ekspresyonunu uyarır. Bunlar; interlökin-15 (IL-15), lösin açısından zengin glikoprotein-1 (LRG-1), doku inhibitörü matris metalloproteinaz 4 (MMP-4), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve fibronektin Tip 3 domain içeren 5. proteindir (FNDC5).[3]

FNDC5 proteini, 2002 yılında 2 farklı grup tarafından keşfedilmiştir. Fibronektin Tip 3 domaini içeren 2. protein (FRCP2) ve peroksizomal protein FNDC5'in diğer isimleridir.[4] FNDC5 proteini, 209 amino asit (aa) içerir. 29 aa sinyal peptidi, 94 aa fibronektin alanı, 28 aa'lık bilinmeyen bir kısım, ardından sırasıyla 19 aa transmembran ve C-terminal 39 aa içerir.[5] FNDC5, Tip 1 membran proteinidir. Bu protein, bilinmeyen bir enzim tarafından N-terminal alanından proteolitik olarak kesilir ve 112 aa irisin oluşur ve kan dolaşımına salınır. FNDC5, irisinin öncüsüdür.[6] Boström ve ark., irisin adı verilen 112 aa'lık 12 kDa ağırlığı olan kas hücreleri tarafından salınan yeni bir miyokin keşfetmişlerdir.[2] Miyokinler, iskelet kasından egzersiz sırasında veya hemen sonrasında miyositlerden salgılanır. İnsan ve fare irisini karşılaştırıldığında %100, insülin %85, glukagon %90 ve leptin %83 birbirine benzerdir. İrisin miyokini beyaz yağ dokusunu (BYD) kahverengi yağ dokusuna (KYD) çevirerek enerji tüketimine neden olur. Düşük seviyede (yaklaşık 20 nM) FNDC5, Uncoupling protein 1(UCP1) ekspresyonunu 7-1.500 kat artırır ve artan UCP1 ekspresyonu, adenozin trifosfat (ATP) sentezini azaltır ve ısı üretimine neden olur. İrisin mekanizması Şekil 1'de görülmektedir.

Tüm bu veriler ışığında, FNDC5'in kahverengi yağ dokusunun termogenez aktivasyonunu düzenlediği söylenebilir.[2] Son araştırmalar, irisinin alfa v integrin ailesinin üyeleri olan integrinlere bağlanarak hareket ettiğini göstermiştir.[8] İntegrinler, çözünür ligandları tanıyan ve hücre dışı matris ligandına bağlanan reseptörlerdir.[9] Bu transmembran reseptörler, hücre yapışması, göçü ve agregasyonundan sorumludur. İrisin, yağ dokusu, kalp kası, böbrek, karaciğer, miyelin kılıfı, nöral hücreler, optik sinir, üstü, Purkinje hücreleri, rektum, tükürük bezleri, mide, testis, dil ve intrakraniyal arter gibi çeşitli dokularda üretilir.[10] İrisin sentezi en yüksek olan doku, iskelet kasıdır ancak immünohistokimyasal çalışmalar, miyokarda da yaygın olarak sentezlendiğini göstermiştir. İrisin immünoreaktivitesi paratiroid, submandibular ve sublingual bezlerde görülmüştür ve yağ dokusunda da sentezlendiği için adipomiyokin olarak da adlandırılmaktadır.



ŞEKİL 1: Beyaz yağ dokunun kahverengi yağ dokusuna dönüşmesi.[7]

FNDC5/İRİSİNİN TESPİTİ VE MİKTAR TAYİN YÖNTEMLERİ

FNDC5 ve irisin, başlıca 3 antikora bağlı yöntemle tespit edilmiştir:

(i) Western blotlama (WB, nitel ve yarı nicel),

(ii) Enzime bağlı immünosorbent deneyleri (ELISA, kantitatif),

(iii) Protein sıvı çip testi (Milliplex Haritası İnsan Myokine Manyetik Boncuk Paneli; Merck, Darmstadt, Almanya, nicel).

Ek olarak, irisinin tanımlanması veya miktarının belirlenmesi için farklı kütle spektrofotometresi (MS) yaklaşımları kullanılmıştır.[11]

Farelerde dolaşımdaki irisin seviyelerinin ilk kaba tahmini 800 ng/mL glikozile irisine karşılık gelen 40 nmol/L. Bu bildirilen seviyeden >2.500 kat daha yüksektir, aynı grup tarafından daha sonra kantitatif MS sonucuna göre fare plazmasında irisin 0,3 ng/mL bulundu.[12] Dolayısıyla dolaşımdaki irisin seviyesinin belirlenmesinde ikileme düşüldü. Tüm metodlar arasında peptid miktarının MS (kütle spektroskopisi; maddelerin bağıl kütleleri üzerinden atom bileşimi ve dizilimini bulmak için kullanılan analitik bir teknik) ile belirlenmesi protein konsantrasyonu ölçümü için altın standart olarak kabul edilir.[13] MS değerleri, irisin için yöntemler değerlendirilirken akılda tutulmalıdır. Yine de dolaşımdaki irisin için mevcut tek referans değeri, insanda 3-4 ng/mL ve farelerde 0,3 ng/mL olarak belirlenmiştir.[12,14]

i. Antikor Bazlı Yöntemler-WB

WB, numune içerisindeki özel bir proteini tayin etmek için kullanılan kalitatif bir tekniktir. WB, diğer birçok immünolojik laboratuvar tekniklerinde elde edilemeyecek kadar değerli bilgiler kazanılmasını sağlar. Jel elektroforezi sırasında, örnek içerisindeki proteinler molekül ağırlıklarına uygun olarak ayrılırlar ve spesifik olarak yönlendirilmiş bir antikor tarafından tespit edilir ve yöntem esas olarak bir hedef proteinin kimliğini doğrulamak üzerine çalışır. Bu teknik ayrıca hedeflenmiş proteinin farklı dokularda ekspresyonlarını karşılaştırmada veya spesifik proteinin hastalığa veya ilaç tedavisine nasıl cevap verdiğini belirlemede önemlidir.[15] WB yöntemi kullanılarak dolaşımdaki irisinin tespiti ile ilgili hâlâ çok fazla kafa karışıklığı mevcuttur. Wrann ve ark., hücre kültürü süpernatanında deglikozile edilmiş irisini ~15.000 MW bandında göstermelerine rağmen deglikozile edilmiş fare plazmasındaki 22.000 MW bandını irisin olarak adlandırmışlardır.[16] Sadece yapılan fareler ve insanlarla ilgili birkaç çalışmada, plazma veya serumda deglikozillenmiş irisin (13.000 band) için beklenen boyut aralığına yakın bantlar elde edilmiştir.[14,17,18] Bu çalışmalarda kullanılan antikorlar, daha sonraki çalışmalarda kullanılmamıştır. Bu nedenle farelerde ve insanlarda kantitatif olarak belirlenen 0,3 ile 4 ng/mL plazma irisin düzeyi WB ile saptanmamış ve herhangi bir türde WB ile dolaşımdaki irisinin tespiti ile ilgili tekrarlanabilir sonuçlar elde edilememiştir.[11]

ii. Antikor Bazlı Yöntemler-ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)

ELISA yöntemi; peptidleri, proteinleri, antikorları ve hormonları saptamak ve ölçmek için tasarlanmış plaka tabanlı bir tahlil tekniğidir. ELISA yönteminde, bir antijen katı bir yüzeye immobilize edilir ve daha sonra bir enzime bağlı bir antikor ile kompleks hâline getirilir. Tespit, bir substrat ile inkübasyon yoluyla konjuge enzim aktivitesinin değerlendirilmesiyle gerçekleştirilir. Tespit stratejisinin en önemli unsuru, oldukça spesifik bir antikor-antijen etkileşimidir.[19] Çeşitli üreticiler, yapay sistemlerde çoğunlukla immünojene karşı geçerli olan, ancak biyolojik sistemlerde çok da geçerli olmayan ELISA'ları önerdiler. 2015 yılında, irisin düzeylerinin güvenilmezliği hakkında uyarıda bulunulana kadar, ELISA'lara dayalı, 100'den fazla çalışma yayımlandı. Perakakis ve ark., luteinize edici hormon (LH), büyüme hormonu (GH) ve leptin gibi diğer birkaç hormonla ilgili yapmış oldukları çalışmalarına dayanarak, mevcut irisin seviyesinin yapılan çalışmalar ve geliştirilen antikorlarla daha doğru sonuçlar verebileceğini savunmuşlardır, ancak bu beklenti bugüne kadar gerçekleşmemiştir.[20] Aksine insanlarda rapor edilen ELISA irisin düzeylerinin aralığı son yıllarda artmıştır (13,5 pg/mL vb. 14,8 μg/mL).[21,22] Heterojen sonuçlar, büyük ölçüde WB'de gözlemlendiği gibi irisin antikorlarının diğer plazma/serum proteinlerine spesifik olmayan bağlanmasından kaynaklanabilir. Özetle ELISA'lara da-

yalı olarak irisin seviyelerine ilişkin yayımlanmış tüm veriler, keşfinden 10 yıl sonra bile büyük metodolojik problemler nedeniyle risk altındadır.

iii. Antikor Bazlı Yöntemler-Protein Sıvı Çip Testi

Sağlıklı, yenidoğan bebeklerde serum irisin seviyelerinin Luminex boncuk bazlı multipleks algılama sistemi (Merck Millipore, Massachusetts, ABD) kullanılarak ölçüldüğü tek çalışmada, ortalama irisin düzeyi 1,1±0,2 ng/mL olarak bildirilmiştir. Aynı anda irisin dâhil 15 miyokini tespit eden bu sistem de antikor bazlı olduğundan daha fazla doğrulama gereklidir.

DOLAŞIMDAKİ İRİSİN TESPİTİNDE GÜNCEL DURUM

Keşfinden 10 yıl sonra bile irisinin kemirgenler ve insanlar için tam olarak onaylanmış referans bir değeri yoktur. Bu durumla ilgili birkaç neden vardır:

- Yapılan ilk çalışmada, WB ile de tespit edilebilen, fare ve insanların dolaşımında oldukça yüksek seviyede irisin ölçüldü ve 50-900 ng/mL aralıktaki seviyeleri ölçen ELISA'lar irisin seviyesi için geçerli kabul edildi.

- İkincisi, tam olarak doğrulanmamış ELISA'ların kullanımı, lineer aralığın ötesinde ve tespit limitinin altında değerlerin yayımlanması, rapor edilen seviyelerin hızlı bir şekilde pg/mL'den μg/mL'ye kadar genişlemesine yol açtı.

- Üçüncüsü, daha sonra irisini keşfeden grup, kantitatif MS ile ölçüldüğünde, insanlarda yaklaşık 4 ng/mL ve farelerde 0,3 ng/mL seviyeleri bildirdi. Bu MS değerleri, farelerde 40 nmol/L (~800 ng/mL) dolaşımdaki irisinin kendi başlangıç tahminlerinden çok daha düşüktür. Sonuç olarak çok düşük MS değerleri (orijinal olarak önerilen seviyelere daha yakın olan), ELISA ile ölçülen, rapor edilen tüm irisin düzeylerinin büyük bir bölümünün geçerliliğini sorgulamaktadır.

FNDC5 GENİ NAKAVT EDİLMİŞ VE REKOMBİNANT İRİSİN ENJEKSİYONU ÇALIŞMALARI

FNDC5 genini eksprese eden adenoviral vektörler, intravenöz olarak farelere enjekte edildiğinde, kasıklardaki BYD'de UCP1 ekspresyonunu indüklediği, buna karşılık *FNDC5* geni nakavt edilmiş farelerde inguinal BYD'nin egzersize bağlı esmerleşmesinde azalma gözlendiği ortaya koyuldu.[2,23] FNDC5, heterozigot dişi fareler ile yapılan bir çalışmada, hedef genin ekzonunu kodlayan DNA'yı kesmek için *TALEN* (transkripsiyon aktivatör benzeri efektör nükleaz) teknolojisi kullanılmış, *FNDC5* geninin 3. ekzonundaki 18 ve 19. nükleotidlerin kırpılması ile çerçeve kayması mutasyonu gerçekleştirilerek, irisin geni eksik fare elde edilmiştir. Farelerdeki *FNDC5* geninin nakavt edilme sebebi, irisin oluşumunu önlemektir. FNDC5 heterozigot dişi fareler, C57BL/6 WT erkek fareler ile birlikte, FNDC5 heterozigot erkek fareler üretilmiş, son olarak dişi FNDC5 eksik (-/-) fareler üretmek için heterozigot dişi fareler ve erkek fareler çiftleştirilmiştir. Elli bir homozigot FNDC5 eksik fare üretimi yaklaşık 2 sene sürmüş, bu çalışma sonucunda, irisin eksik farelerde; hiperlipidemi (kanda lipid seviyesi artışı) ve azalmış kahverengi yağ dokusu cevabı, azalmış glukoz toleransı ve insülin sensitivitesi (glukoz intoleransı ve insülin direnci), azalmış kemik kütlesi ve gücü, artmış proinflamatuar sitokin (tümör nekrozis faktör-alfa, IL-6) seviyesi ve artmış kemik rezorpsiyonu gözlenmiştir.[24] Kas hasarı olan fare modelinde, irisin enjeksiyonu ile iskelet kası miktarı artmış, kas dokusunda nekroz azalmış ve kas gücü artırılmıştır. Bu sonuçlar, kas yaralanmasında irisinin potansiyel terapötik değerini göstermektedir.[25] Aynı araştırmacıların yaptığı başka bir çalışmada ise rekombinant irisinin, potansiyel olarak iskelet kası hipertrofisini indüklediği ve bu nedenle atrofinin üstesinden gelmek için terapötik faydaya sahip olduğu önerilmiştir.[26] Kanser kaşeksi tedavisinin birincil amacı olan kas kütlesini irisin enjeksiyonu yoluyla korumak, kas hipertrofisini artıracak ve kanser kaşeksi tedavisinde önemli bir adım olacaktır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

2012 yılında potansiyel bir miyokin olarak keşfedilen irisinin, egzersize cevap olarak FNDC5'ten kesildiği ve BYD'nin kahverengiye dönüşmesini indüklediği gösterilmiştir. Ancak 100'den fazla çalışmada, farklı fizyolojik değişimlere cevap olarak plazma irisin konsantrasyonunun ölçümünde doğru olmayan uygulamalar kullanıldığı tespit edilmiştir. Bazı çalış-

malar, irisinin egzersizle farelerde inguinal (kasık) BYD'nin kahverengi yağ dokusuna dönüşmesini aracılık ettiğini doğrularken, bazıları bunu doğrulamamıştır. Özellikle insanlarda egzersizle BYD'nin kahverengi yağ dokusuna dönüşümü üzerindeki etkisini destekleyen çalışmalar dikkat çekicidir. Bu kapsamda, son zamanlarda en çok üzerinde durulan *FNDC5* geni nakavt edilmiş ve rekombinant irisin teknolojisi kullanılmış çalışmalar birçok hastalığın tedavisi açısından umut vadetmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Liu C, Lin JD. PGC-1 coactivators in the control of energy metabolism. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2011;43(4):248-57. [Crossref] [PubMed] [PMC]
2. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. Nature. 2012;481(7382):463-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
3. Us Altay D, Keha EE, Ozer Yaman S, Ince I, Alver A, Erdogan B, et al. Investigation of the expression of irisin and some cachectic factors in mice with experimentally induced gastric cancer. QJM. 2016;109(12):785-90. [Crossref] [PubMed]
4. Teufel A, Malik N, Mukhopadhyay M, Westphal H. Frcp1 and Frcp2, two novel fibronectin type III repeat containing genes. Gene. 2002;297(1-2):79-83. [Crossref] [PubMed]
5. Erickson HP. Irisin and FNDC5 in retrospect: an exercise hormone or a transmembrane receptor? Adipocyte. 2013;2(4):289-93. [Crossref] [PubMed] [PMC]
6. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. Metabolism. 2012;61(12):1725-38. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Castillo-Quan JI. From white to brown fat through the PGC-1α-dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. Dis Model Mech. 2012;5(3):293-5. [Crossref] [PubMed] [PMC]
8. Takada Y, Ye X, Simon S. The integrins. Genome Biol. 2007;8(5):215. [Crossref] [PubMed] [PMC]
9. Czyz M. Regulacja ekspresji integryn. Acta Haematol Pol. 2000;31:17-23.
10. Vamvini MT, Aronis KN, Panagiotou G, Huh JY, Chamberland JP, Brinkoetter MT, et al. Irisin mRNA and circulating levels in relation to other myokines in healthy and morbidly obese humans. Eur J Endocrinol. 2013;169(6):829-34. [Crossref] [PubMed] [PMC]
11. Maak S, Norheim F, Drevon CA, Erickson HP. Progress and challenges in the biology of FNDC5 and irisin. Endocr Rev. 2021;42(4):436-56. [Crossref] [PubMed] [PMC]
12. Kim H, Wrann CD, Jedrychowski M, Vidoni S, Kitase Y, Nagano K, et al. Irisin mediates effects on bone and fat via αV integrin receptors. Cell. 2018;175(7):1756-68.e17. Erratum in: Cell. 2019;178(2):507-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
13. Polyzos SA, Mathew H, Mantzoros CS. Irisin: a true, circulating hormone. Metabolism. 2015;64(12):1611-8. [Crossref] [PubMed]
14. Jedrychowski MP, Wrann CD, Paulo JA, Gerber KK, Szpyt J, Robinson MM, et al. Detection and Quantitation of circulating human irisin by tandem mass spectrometry. Cell Metab. 2015;22(4):734-40. [Crossref] [PubMed] [PMC]
15. Aslım HP, Bulut O. Western blot. J Adv VetBio Sci Tech. 2021;6(1):45-56. [Crossref]
16. Wrann CD, White JP, Salogiannnis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1α/FNDC5 pathway. Cell Metab. 2013;18(5):649-59. [Crossref] [PubMed] [PMC]
17. Löffler D, Müller U, Scheuermann K, Friebe D, Gesing J, Bielitz J, et al. Serum irisin levels are regulated by acute strenuous exercise. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(4):1289-99. [Crossref] [PubMed]
18. Brenmoehl J, Albrecht E, Komolka K, Schering L, Langhammer M, Hoeflich A, et al. Irisin is elevated in skeletal muscle and serum of mice immediately after acute exercise. Int J Biol Sci. 2014;10(3):338-49. [Crossref] [PubMed] [PMC]
19. Boster Bio [Internet]. © 1993-2021 Boster Biological Technology. ELISA Kits, Antibodies, Antibody Company. Available from: [Link]
20. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. Nat Rev Endocrinol. 2017;13(6):324-37. [Crossref] [PubMed] [PMC]
21. Aslan R, Alp HH, Eryılmaz R, Huyut Z, Sevim M, Araz Ş, et al. Can the irisin be a biomarker for prostate cancer? A case control study. Asian Pac J Cancer Prev. 2020;21(2):505-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]

22. Tang L, Tong Y, Zhang F, Chen G, Zhang YC, Jobin J, et al. The association of circulating irisin with metabolic risk factors in Chinese adults: a cross-sectional community-based study. BMC Endocr Disord. 2019;19(1):147. [Crossref] [PubMed] [PMC]

23. Xiong Y, Wu Z, Zhang B, Wang C, Mao F, Liu X, et al. Fndc5 loss-of-function attenuates exercise-induced browning of white adipose tissue in mice. FASEB J. 2019;33(5):5876-86. [Crossref] [PubMed]

24. Luo Y, Qiao X, Ma Y, Deng H, Xu CC, Xu L. Disordered metabolism in mice lacking irisin. Sci Rep. 2020;10(1):17368. Erratum in: Sci Rep. 2021;11(1):22021. [Crossref] [PubMed] [PMC]

25. Reza MM, Subramaniyam N, Sim CM, Ge X, Sathiakumar D, McFarlane C, et al. Irisin is a pro-myogenic factor that induces skeletal muscle hypertrophy and rescues denervation-induced atrophy. Nat Commun. 2017;8(1):1104. [Crossref] [PubMed] [PMC]

26. Reza MM, Sim CM, Subramaniyam N, Ge X, Sharma M, Kambadur R, et al. Irisin treatment improves healing of dystrophic skeletal muscle.Oncotarget. 2017;8(58):98553-66. [Crossref] [PubMed] [PMC]