

Celastrol ve Potansiyel Sağlık Yararları

Celastrol and its Potential Health Benefits

 Murat GÜRBÜZ^a

^aBeslenme ve Diyetetik Bölümü,
Kırklareli Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu,
Kırklareli

Received: 23.10.2017
Received in revised form: 28.11.2017
Accepted: 01.12.2017
Available online: 27.04.2018

Correspondence:
Murat GÜRBÜZ
Kırklareli Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kırklareli,
TÜRKİYE/TURKEY
muratgurbuz@klu.edu.tr

ÖZET Celastrol “Thunder God Vine” olarak adlandırılan bitkinin, kök ekstraktı ve gövdesinden elde edilen biyoaktif bir bileşiktir. Çin ve diğer Asya ülkelerinde geleneksel medikal tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır. Celastrol, kinon metod olarak adlandırılan organik bileşiklerin küçük bir sınıfına ait pentasiklik bir triterpendir. Tripterin olarak da bilinen bu biyoaktif bileşen suda eser miktarda çözünmektedir, ancak etanol gibi nonpolar çözücülerde çözünebilmektedir. Son yıllarda antiinflatuar etki başta olmak üzere; antioksidan, antikanser, nöroprotektif ve hepatoprotektif etkileri üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda; celastrolün romatoid artrit, sistemik lupus eritematöz, multipl skleroz, obezite, Tip 2 diabetes mellitus, nonalkolik karaciğer hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları, Alzheimer, Parkinson, ateroskleroz ve kanser üzerine etkileri araştırılmıştır. Celastrol tarafından düzenlenen majör hücre sinyal yolları Nf-kB, MAPK, JAK/STAT, PI3K/Akt/mTOR yollarını ve antioksidan savunma mekanizmasını içermektedir. Ayrıca, celastrolün hücre proliferasyonunu, apoptozu, proteazom aktivitesini, anjiyogenezi, ısı şok protein yanıtını ve adaptif immün yanıtı düzenlediği de bildirilmiştir. Terapötik potansiyeline rağmen, gastrointestinal sistem ve muhtemel fertilité sorunları gibi yan etkileri de bildirilmiştir. Celastrol, ilaç geliştirmede umut vadeden bir adaydır. Ancak, ilaç geliştirme sürecinde hâlen bazı sorunlar yaşanmaktadır. Gelecekte prelinik çalışmalar celastrolün formülasyonu, farmakokinetiği, dozajı ve bu bileşiğin optimizasyonu için toksisitesi hakkında önemli bilgiler sağlayacaktır. Bu çalışmada, celastrolün potansiyel sağlık yararlarının araştırılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Celastrol; tripterin; thunder of god vine; tripterygium wilfordii hook; antioksidan; inflamasyon

ABSTRACT Celastrol is a bioactive compound derived from the root extract and stem of the plant, which is named as “Thunder God Vine” belonging to the family Celastraceae. It is widely used in traditional medical treatment in China and other Asian countries. Celastrol is a pentacyclic triterpene belonging to a small class of organic compounds called quinone methides. This bioactive component, also known as tripterin, is soluble in trace amounts in water but soluble in non-polar solvents such as ethanol. In recent years, many studies have been carried out on its antioxidant, neuroprotective, hepatoprotective and anticancer effects, especially antiinflammatory effect. In these studies, the effects of celastrol on rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, obesity, Type 2 diabetes, non-alcoholic liver disease, inflammatory bowel disease, Alzheimer, Parkinson, atherosclerosis and cancer were investigated. Major cell signaling pathways regulated by celastrol include Nf-kB, MAPK, JAK/STAT, PI3K/Akt/mTOR pathways and antioxidant defense mechanisms. It has also been reported that celastrol regulates cell proliferation, apoptosis, proteasomal activity, angiogenesis, heat shock protein response and adaptive immune response. Despite the therapeutic potential, side effects such as gastrointestinal side effects and possible fertility problems have also been reported. Celastrol is a promising candidate for developing drugs. However, there are still some problems in the drug development process. Future preclinical studies will provide important information on the formulation of celastrol, its pharmacokinetics, its dosage and its toxicity for its optimization. This study was planned to investigate the potential health benefits of celastrol.

Keywords: Celastrol; tripterine; thunder of god vine; tripterygium wilfordii hook; antioxidant; inflammation

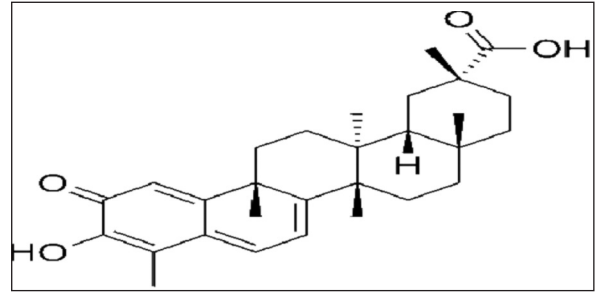
TRİPTERYGIUM WILFORDII HOOK F VE CELASTROL

Tripterygium wilfordii Hook F, sıklıkla “Thunder God Vine” olarak adlandırılan ve *Celastraceae* ailesinin üyesi olan bir bitkidir. Çin Halk Cumhuriyeti’nin güneyinde bol miktarda bulunan bu bitki, asma gibi sarmaşık türüdür ve uzun ömürlüdür.¹ Antiinflatuar ve immünsüpresif etkiler gösteren bu bitki, başta otoimmün ve antiinflatuar hastalıklar olmak üzere nefrotik sendrom, Crohn hastalığı, solid tümörler ve nörolojik hastalıklar gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır.²⁻⁶

Tripterygium türlerinden elde edilen yaklaşık 380 sekonder metabolitin %90’ı terpenoidlerdir.⁷ Bu bitkinin immünsüpresif etkisine sebep olan majör bileşiklerinin diterpenoid olan triptolid ve tripdiolid olduğu bildirilmiştir.⁸ İmmünsüpresif, antiinflatuar ve antitümör gibi etkileri olan celastrol ise bir triterpenoiddir.⁹ Celastrol *Tripterygium wilfordii* Hook’un kökünden elde edilmektedir.¹⁰ Molekül formülü $C_{29}H_{38}O_4$ olan celastrolün moleküler ağırlığı 450,61 g/mol’dür. Suda az miktarda çözünürken, etanol ve dimetil sülfoksit gibi non-polar çözücülerde çözünürlüğü iyidir. Celastrol elektrofilik bir bileşiktir ve proteinlerde çeşitli modifikasyonlar oluşturmak üzere, çeşitli proteinlerin sistein kalıntılarının nükleofilik tiyol grupları ile reaksiyona girebilmektedir. Bu şekilde proteinlerin biyolojik aktivitelerini etkileyebilmektedir.¹¹ Celastrolün kimyasal yapısı aşağıdaki Şekil 1’de görülmektedir.

CELASTROLÜN BİYOLOJİK POTANSİYELLERİ

Son yıllarda medikal bitkilerden elde edilen ve önemli terapötik özellikler gösteren biyoaktif bileşiklerin tanımlanması araştırmacılarda büyük ilgi uyandırmaktadır. Çin tıbbında kullanılan *Tripterygium wilfordii* de bu medikal bitkilerden biridir. Bu bitkinin kökünden elde edilen ekstraktın önemli terapötik özelliklere sahip olduğu belirtilmektedir. Bu bitkiden elde edilen ve ilaç geliştirilmesinde umut vadeden biyoaktif bileşen, bir triterpenoid olan celastroldür. Triterpenoidler bitki



ŞEKİL 1: Celastrolün kimyasal yapısı ($C_{29}H_{38}O_4$).

Celastrol: (2R, 4aS, 6aS, 12bR, 14aS, 14bR)-10-hidroksi-2, 4a, 6a, 9, 12b, 14a-hexametil-11-okso 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 11, 12b, 13, 14, 14a, 14b-tetradecahydricene-2-kaboksil asit).

özlerinden elde edilen geleneksel ilaçların önemli bileşenleri olup, sentetik analogları biyomedikal uygulamalar için yaygın olarak kullanılmaktadır.¹²

Son zamanlarda celastrolün farklı klinik alanlarda terapötik etkinliğini gösteren birçok çalışma yapılmış ve yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda celastrolün romatoid artrit, sistemik lupus eritematöz, multipl skleroz, obezite, Tip 2 diabetes mellitus, nonalkolik karaciğer hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları, Alzheimer, Parkinson, ateroskleroz ve kanser üzerine etkileri araştırılmıştır. Celastrol tarafından düzenlenen majör hücre sinyal yolları nükleer faktör kappa beta (Nf-kB) ve MAPK, JAK/STAT, PI3K/Akt/mTOR yollarını ve antioksidan savunma mekanizmasını içermektedir.¹²⁻¹⁴ Ayrıca; celastrolün hücre proliferasyonunu, apoptozu, proteazom aktivitesini, anjiyogenezi, ısı şok protein yanıtını ve adaptif immün yanıtı düzenlediği de bildirilmiştir.¹⁵⁻²¹

CELASTROLÜN ANTIİNFLAMATUAR ETKİSİ

Güney Asya ülkelerinde celastrolün, inflamatuvar hastalıkların geleneksel tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Celastrol, bu hastalıklar üzerine etkisini çeşitli yollar üzerinden göstermektedir. Yapılan bir çalışmada, primer insan osteoartrit kondrositlerinin çeşitli dozlarda celastrol ile tedavisinin Metalloproteinaz-1 (MMP-1), MMP-3, MMP-13, indüklenbilir nitrik oksit sentaz-2 (iNOS-2) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonlarında azalmaya sebep olduğu bulunmuştur.²²

Osteoartrit, hareket yeteneğinin kaybolması riski ile yakından ilişkili olan ve prevalansı en yüksek olan eklem bozukluğudur. Batı nüfusunun yak-

laşık %12'sinin bu hastalıktan muzdarip olduğu ve 55 yaş üzeri insanların dörtte birinin kalıcı diz ağrısı olduğu bildirilmiştir.²³ Osteoartrit; henüz hastalığın geri dönüşü için uygun tedavi yönteminin olmadığı, multifaktöriyel bir dejeneratif eklem bozukluğudur. Osteoartritin başlangıcında anabolik ve katabolik aktiviteler arasında dengesizlik mevcuttur. MMP ailesi osteoartritin patofizyolojisinde majör faktörler olarak düşünülmektedir. MMP ailesi arasında MMP-1, MMP-3 ve MMP-13'ün osteoartritte kırıldık yıkımında önemli bir rol oynadığı rapor edilmiştir.²⁴

Jia ve ark.nın çalışmasında, dekstran sodyum sülfat ile indüklenen kolitli farelerde; RIPK3 (receptor interacting protein kinase 3) aracılı nekroptozun kolon epitelyal hücrelerin ölümüne sebep olduğu, intestinal bariyere zarar verdiği ve intestinal inflamasyonu artırdığı gösterilmiştir. Çalışmada celastrolün bu farelerde koliti iyileştirebileceği ve bunun altında yatan olası mekanizmanın RIP3/MLKL aksını inhibe eden kaspaz-8 regülasyonu yolu ile nekroptozun baskılanması olabileceği, böylece hasarlı intestinal bariyerin restore edildiği ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımının azaldığı gösterilmiştir.²⁵ Swiss albino fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada da celastrolün grup IIA fosfolipaz A₂ (sPLA₂IIA), 5-lipooksijenaz (5-LOX) ve COX-2 enzimlerini baskılayarak inflamatuvar yanıtı düzenlediği gösterilmiştir.²⁶

Zhao ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise celastrolün bir haftalık alımı IL-10 eksik farelerde histolojik inflamasyon belirtisiyle ilişkili kolon miyeloperoksidaz konsantrasyonlarını azaltmış ve proinflamatuvar sitokinleri baskılamıştır. Kontrol grubuna göre celastrol alan grupta, proksimal kolonda nötrofil infiltrasyonu azalmış ve inflamasyon düzelmiştir. Ayrıca, celastrol tedavisinin kolon dokusunda PI3K/Akt/mTOR sinyal yolağını baskılayarak otofajiyi artırdığı gösterilmiştir.²⁷ Otofaji; hem doğuştan hem de adaptif immün regülatörüdür ve Crohn hastalığında inflamatuvar yanıt dengesizliğini normalize etmektedir. Çalışmalar, otofajinin engellenmesinin Crohn hastalığına karşı hassasiyetin artmasına katkı sağlayacağını göstermektedir.²⁸ Yapılan bir başka çalışmada, celastrolün insan hepatoselüler hücrelerinde (HepG2)

palmitik asit kaynaklı Tool benzeri reseptör 4 bağımlı NF-κB aktivasyonunu efektif olarak inhibe edebileceği gösterilmiştir.²⁹

CELASTROLÜN ANTİKANSER ETKİSİ

Celastrol antikanser özelliği olduğu bilinen bir bileşiktir. Ancak antikanser etkisini nasıl gösterdiğine dair mekanizma tam olarak açıklanamamıştır. Bazı çalışmalar apoptozu başlatarak bu etkiyi gösterdiğini belirtmiştir.³⁰ Biriken kanıtlar doğrultusunda, malignant kanser hücrelerinin yok edilmesi sıklıkla klasik apoptoz yollarına dayanmasına rağmen, alternatif apoptotik ve apoptotik olmayan yollar da tümör hücresi ölümüne efektif olarak katkı sağlayabilmektedir. Yapılan bir çalışmada, insan serviks hücrelerinde celastrolün paraptozun yanında apoptoz ve otofajiyi de uyardığı belirtilmiştir.³¹ Boridy ve ark. ise gliom hücrelerinde celastrol uyarımı ile meydana gelen paraptozisin apoptozdan bağımsız olarak meydana geldiğini göstermişlerdir.³² Bu bağlamda celastrolün paraptozdan ziyade, hücresel şartlara ve hücre tiplerine bağlı olarak farklı hücre ölüm şekillerini uyurabileceği söylenebilmektedir.

Prostat kanseri Batı toplumunda en sık erkek malignansisidir ve erkeklerde kanser ölümlerine sebep olmaktadır. Prostat kanserinde tedavi başarısızlığı sıklıkla kemik metastazından dolayıdır ve ilerlemiş prostat kanserli hastaların %90'ında metastaz meydana gelmektedir. Kuchta ve ark., celastrolün ratlarda prostat kanseri kemik metastazı üzerine etkisini araştırmışlardır. Yapılan çalışmada, obez olmayan diyabetik ve immün yetmezliği olan ratlarda celastrol süngerimsi kemik dokuda tümör progresyonunu baskılamıştır.³³

Yapılan bir başka çalışmada, celastrolün HepG2 proliferasyonu üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonucunda; anjiyotensin-II'nin HepG2 hücre proliferasyonunu anjiyotensin II reseptör Tip 1 (AT₁) reseptörünü düzenleyerek, mitokondriyal respiratuvar fonksiyonu geliştirerek, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat [nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH)] oksidaz aktivitesini artırarak, reaktif oksijen türleri [reactive oxygen species (ROS)]'nin ve proinflamatuvar sitokinlerin seviyesini artırarak gerçekleştirdiği göste-

rilmiştir. Celastrolün ROS üretimini ciddi ölçüde artırdığı ve bu yüzden mitokondriyal respiratuar fonksiyonu inhibe ederek ve NADPH oksidaz aktivitesini etkilemeden AT₂ reseptör ekspresyonunu artırarak hücre apoptozuna sebep olduğu belirtilmiştir.³⁴

Chang ve ark.nın, dietilnitrozamin indüksiyonu ile hepatoselüler karsinomlu Sprague dawley cinsi ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, celastrolün p53 ile indüklenen mitokondriyal apoptoz yolağını aktive ettiği, antiapoptotik BCL-2 ve BCL-X_L inhibisyonu sağladığı, pro-apoptotik Bax, sitokrom C, Poly ADP-riboz polimeraz (PARP) ve kaspazları indüklediği saptanmıştır.³⁵ Bir başka çalışmada ise dihidrocelastrolün insan multipl miyeloma hücrelerinde hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, ERK1/2 ve IL-6/STAT3 yolağı inhibisyonu üzerinden apoptozu uyardığı bildirilmiştir.³⁶

CELASTROLÜN ANTIOKSIDAN ETKİSİ

Oksidatif stres; diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser gibi birçok hastalığın patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Celastrolün oksidatif stres üzerine pozitif etkisinden dolayı, temelini oksidatif stresin oluşturduğu birçok hastalıkta etkin olduğu rapor edilmektedir. Guan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, celastrolün diyabetik miyopatinin patogenezinde kilit rol oynadığı belirtilmiştir. Yapılan bu çalışmada, sekiz hafta boyunca gavaj yoluyla verilen 3 ve 6 mg/kg celastrolün iskelet kas hasarını ve malondialdehit (MDA) seviyesini azalttığı, glutatyon [glutathione (GSH)] seviyesini artırdığı belirtilmiştir. Aynı zamanda celastrol diyabetik ratlarda AMP aktive edici protein kinaz (AMPK), peroksizom proliferatif edici aktif reseptör koaktivator 1 alfa (PGC1 α), sirtuin varyantı-3 (SIRT3) ve mangan süperoksit dismutaz ekspresyonunu artırmıştır. Celastrolün antioksidan etkisini kısmen AMPK-PGC1 α -SIRT3 sinyal yolağını düzenleyerek gerçekleştirdiği bildirilmiştir.³⁷

Divya ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, Wistar albino ratlara 28 gün boyunca intraperitoneal olarak haftada iki kez 5 mg/kg celastrol verilmiş ve çalışma sonunda celastrolün eritroid-2 ile ilişkili faktör-2'nin güçlü indüktörü olduğu ve he-

moksijenaz-1 (HO-1), glutatyon-s-transferaz ve NADP(H) gibi faz-2 enzimleri restore ettiği bildirilmiştir.³⁸ İnsan hepatoselüler karsinom hücreleri kullanılarak yapılan bir çalışmada, asetaminofen ile indüklenen oksidatif strese karşı celastrolün MDA ve protein karbonil seviyelerini azalttığı; GSH, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz ve katalaz aktivitelerini artırdığı, ancak süperoksit dismutaz aktivitesinin değişmediği belirtilmiştir.³⁹ Yapılan başka bir çalışmada da celastrolün vasküler düz kas hücrelerinde otofaji aracılığıyla anjiyotensin-II ile indüklenen ROS'yi azalttığı ve buna bağlı olarak hücre yaşlanmayı azalttığı bildirilmektedir.⁴⁰

CELASTROLÜN NÖROPROTEKTİF ETKİSİ

Literatür dizini celastrolün Alzheimer, Parkinson, multipl skleroz, optik nörit gibi hastalıklarda koruyucu etkisi olduğuna işaret etmektedir. Farklı dozlarla yapılan çalışmaların çoğunda, yüksek doz celastrolün düşük dozdan daha etkin olduğu rapor edilmektedir. Yang ve ark.nın çalışmasında, celastrolün multipl skleroz ve optik nörit üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada, multipl skleroz modeli geliştirilen Sprague dawley cinsi ratlara 13 gün boyunca intraperitoneal yolla 1 mg/kg ve 2 mg/kg celastrol verilmiş, ardından ratların spinal kord dokuları toplanmış, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve patolojik değişiklikleri gözlenmiştir. Çalışma sonunda, multipl skleroz modeli geliştirilen ratlarda celastrol tedavisi ile proinflamatuvar interferon-gama ve interlökin (IL)-17 mRNA ekspresyonu azalır iken, antiinflamatuvar IL-4 ekspresyonu artmıştır.⁴¹ İmmün yanıt optik nörit patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır.⁴² Celastrolün optik sinirlerde NF-kB fosforilasyonunu ve nükleer translokasyonunu efektif olarak inhibe ettiği ve iNOS ekspresyonunu azalttığı bulunmuştur.⁴¹

Alzheimer hastalığı, yaşlı nüfusu etkileyen demansın en yaygın formudur. Amiloid beta oluşumu uzun süredir Alzheimer hastalığının nedensel ajanı veya tetikçisi olarak düşünülmektedir.⁴³ Kronik nöroinflamasyon, Alzheimer hastalığının diğer karakteristik patolojisidir. Mikroglialarda ve astrositlerde artmış proinflamatuvar sinyalizasyon buna kanıttır.⁴⁴ Bu yüzden Alzheimer hastalığı, ilaç keş-

finde nöroinflamasyonu azaltmak alternatif bir strateji olabilmektedir. Biriken kanıtlar nöronlarda, mikroglia ve astrositlerde NF-kB sinyalizasyonunun Alzheimer hastalığında nöronal kayba aracılık etmede inflamatuvar olayların şiddetli bir basamağını oluşturduğunu göstermektedir.⁴⁵ I kappa B kinaz (IKK) kompleksi, NF-kB aktivasyonunda anahtar bir enzimdir.^{46,47} Celastrol, IKK-NF-kB sinyalizasyonunun güçlü bir inhibitörüdür.⁴⁸ Son veriler; Parkinson ve Huntington hastalığı, amiyotrofik lateral skleroz, Alzheimer modellerinde celastrolün gelecek vadeden bir terapötik olduğunu kanıtlamıştır.⁴⁹⁻⁵¹

Ağır metaller sinir sistemini etkilemekte ve nörodejeneratif hastalıkların oluşumuna sebebiyet vermektedir. Chen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, dişi farelerin nöronal hücreleri celastrol ile muamele edildikten sonra, 24 saat kadmiyuma maruz bırakılmıştır. Bu çalışmada, celastrolün nöronal hücrelerde kadmiyum ile indüklenen hücre ölümü artışını, morfolojik değişiklikleri ve kaspaz-3 aktivasyonunu ciddi şekilde azalttığı belirtilmiştir.⁵² Başka bir çalışmada, celastrolün intraselüler Ca²⁺-CAMK-II (calcium/calmodulin-dependent protein kinase II) bağlı Akt/mTOR yolunu baskılayarak kadmiyumun sebep olduğu nöronal hücre ölümünü engellediği bildirilmiştir.⁵³

CELASTROLÜN KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ

Celastrol antiaterosklerotik etki gösterebilen bir bileşiktir. Zhu ve ark. tarafından, karotid ateroskleroz modeli oluşturulan tavşanlarda, 12 haftalık 1 mg/kg/gün celastrol tedavisinin plak oranını, serum düşük yoğunluklu lipoprotein [low density lipoprotein (LDL)] seviyesini ve vasküler endotelial büyüme faktörü ekspresyonunu azalttığı belirtilmiştir.⁵⁴ Gu ve ark. tarafından, yüksek yağlı diyet alan apolipoprotein E nakavt farelerde, aort aterosklerotik lezyonda lektin benzeri okside düşük dansiteli lipoprotein reseptör-1 (LOX-1) ekspresyonu ve süperoksit üretimi celastrol tedavisi ile anlamlı ölçüde azalmasına rağmen, lipit profilinin değişmediği belirtilmiştir.⁵⁵

Ateroskleroz, endotelial progenitör hücrelerin disfonksiyonu ile de ilişkilidir. Endotel progenitör hücreler, lokal endotelial hücrelerde

proliferasyonu ile endotelial homeostazın yeniden düzenlenmesini sağlayan, anjiyogenezi aktive eden, anjiyogenik sitokinleri ve büyüme faktörlerini üretmektedir.⁵⁶ Lu ve ark. tarafından yapılan çalışmada, celastrol tedavisinin endotel progenitör hücrelerde okside-LDL kaynaklı integrin-bağlantılı kinaz [integrin linked kinase (ILK)] down regülasyonunu düzelttiği ve celastrol ile tedavi edilen endotel progenitör hücrelerin aterosklerotik farelerin kuyruk veninden transplantasyonunun, aterosklerotik farelerde aort lezyonlarını ve plak depolanmasını azalttığı, ILK seviyelerini restore ettiği belirtilmiştir.⁵⁷

Yapılan başka bir çalışmada, celastrolün sitoprotektif özelliğini açıklamak için iskemik miyokard tedavisindeki etkinliği değerlendirilmiştir. Celastrol tedavisinin miyokard infarktüsü sonrası kardiyak fonksiyonları kontrol iskemik grubuna göre anlamlı ölçüde geliştirdiği belirtilmiştir. Ayrıca, celastrolün HO-1 up-regülasyonu ile ısı şok transkripsiyon faktörü-1 [heat-shock transcription factor 1 (HSF1)] aktivasyonu üzerinden hücre sağkalımını artırabileceği gösterilmiştir.⁵⁸ Ratlarda lipopolisakkarit ile çoklu organ yetmezliğinin indüklediği sepsis modelinde, intravenöz 0.5 mg/kg ve 1 mg/kg celastrolün süperoksit anyon üretimini azalttığı, iNOS ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, celastrol ile indüklenen HO-1 ve HSP70 ekspresyonunun, nükleer Nrf2 ve HSF-1 seviyelerini ve kardiyak GSH seviyesini artırdığı belirtilmiştir. Böylece, celastrolün antioksidan ve antiinflamatuvar etkisinin sepsiste dolaşım yetmezliğine karşı korumada etkili olduğu belirtilmiştir.⁵⁹

CELASTROLÜN ANTI-OBEZİTE ETKİSİ

Modern tıptaki ilerlemelere rağmen obezitenin efektif tedavisi hâlâ bulunamamıştır. Yirmi yıl önce leptinin keşfi obezite tedavisi için bir umut oluşturmuşsa da leptin direnci gelişimi obezitenin leptin merkezli tedavisini azaltan büyük bir sorundur. Son zamanlarda celastrolün hiperleptinemik diyet ile indüklenen obez farelerde, leptin duyarlılığını artırarak besin alımını ve vücut ağırlığını azalttığı gösterilmiştir.⁶⁰ Bu bağlamda, celastrolün bir leptin

sensitizörü ve gelecek vadeden obezite karşıtı farmakolojik ajan olduğu söylenebilmektedir.

Ma ve ark. tarafından yapılan çalışmada, HSF1'in adipoz ve kas dokuda peroksizom proliferatör aktive edici reseptör- γ koaktivatör 1a (PGC1a) bağımlı metabolik program aktivasyonu yoluyla enerji harcamasını düzenlediği belirtilmiştir. Yapılan bu çalışmada, HSF1 aktivasyonunun celastrol ile indüklendiği ve obezite ile obeziteye bağlı hastalıkların tedavisinde celastrolün etkin olabileceği belirtilmiştir.⁶¹ Aragones ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise celastrolün nöronlarda anoreksijenik peptitleri uyararak ve oreksijenik peptitleri baskılayarak leptin sinyallerini restore ettiği ve böylece gıda alımının baskılandığı belirtilmiştir.⁶²

CELASTROLÜN DİĞER ETKİLERİ

Celastrolün ratlarda iskemi-reperfüzyonuna bağlı böbrek hasarına karşı koruyucu etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, intraperitoneal 4 mg/kg/gün ve 6 mg/kg/gün celastrolün anlamlı ölçüde lipit peroksidasyon seviyesini azalttığı, renal tübüler hasarı iyileştirdiği ve böbrekte iskemi reperfüzyonu ile salınan TNF α , IL-1B ve monosit kemotaktik protein 1 mRNA seviyesini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, celastrolün iskemi reperfüzyonu ile indüklenen proinflamatuvar mediyatörlerin ekspresyonunu azalttığı belirtilmiştir.⁶³ Başka bir çalışmada celastrolün, diyabetik farelerin böbreklerinde anormal oksidatif stresi ve proinflamatuvar sitokin aktivitesini iyileştirdiği ve plazma kreatinin seviyesini ve albuminin üriner atımını azalttığı saptanmıştır.⁶⁴

Guan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, celastrolün diyabetik miyopatinin patogenezinde kilit rol oynadığı belirtilmiştir. Yapılan bu çalışmada sekiz hafta boyunca gavaj yoluyla verilen 3 ve 6 mg/kg celastrolün iskelet kas hasarını ve MDA seviyesini azalttığı, GSH seviyesini artırdığı belirtilmiştir.³⁷ Başka bir çalışmada, düşük doz streptozotocin ve kombine yüksek yağlı diyet ile deneysel Tip 2 diyabet modeli geliştirilen ratlarda, sekiz hafta sonunda celastrol tedavisi alan grupta celastrol tedavisi almayan gruba kıyasla serum glukoz, trigliserid ve total kolesterol seviyelerinde anlamlı ölçüde bir farklılık olmamasına rağmen, hepatik

dokulardaki trigliserid ve total kolesterol seviyelerinde anlamlı ölçüde azalma gözlenmiş ve karaciğerde patolojik değişiklikler doza bağımlı olarak anlamlı ölçüde hafiflemiştir.⁶⁵

C57BL/6 tipi fareler ve SIRT1 nakavt fare modeli kullanılarak celastrolün yüksek yağlı diyet ile indüklenen karaciğer hasarına etkisinin incelendiği bir çalışmada, C57BL/6 tipi farelere celastrol tedavisiyle birlikte yüksek yağlı diyet verildiğinde vücut ağırlıkları ile subkütan ve viseral yağ içeriği azalmıştır. Karaciğer lipit damlacık formasyonu gözlemlenmiş ve bununla birlikte hepatik intraselüler trigliserid ve serum trigliserid, yağ asidi ve alanin aminotransferaz (ALT) konsantrasyonları azalmıştır. Ayrıca celastrol, sterol düzenleyici regülatör element bağlayıcı protein 1c (Srebp-1c) ekspresyonunu azaltmış, hepatik AMPK-a fosforilasyonunu ve hepatik serin-treonin karaciğer kinaz B1 (LKB1) ekspresyonunu artırmıştır. Ancak, celastrolün bu koruyucu etkisi yüksek yağlı beslenen SIRT1 nakavt farelerde gözlenmemiştir. Yüksek yağlı diyetle beslenen bu gruptaki farelerde celastrol, NF-kB nükleer translokasyonunu artırarak, Srebp-1c ekspresyonunun ve proinflamatuvar sitokinlerin mRNA seviyelerinin artmasına sebep olarak karaciğer hasarını şiddetlendirmiştir.⁶⁶

Celastrolün sağlık yararları daha birçok çalışma ile desteklenmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, antiinflamatuvar etki başta olmak üzere bir dizi sağlık etkileri üzerinde durmaktadır. Bu sağlık etkileri ve alta yatan mekanizmalar özet şeklinde Tablo 1'de görülmektedir.

SONUÇ

Celastraceae familyasına ait "Tripterygium wilfordii Hook" veya "Lei Gong Teng (Thunder God Vine)" olarak adlandırılan bitkinin kök ekstraktı ve gövdesinden elde edilen celastrol, kinon metid olarak adlandırılan organik bileşiklerin küçük bir sınıfına ait pentasiklik bir triterpendir. Son yıllarda özellikle antiinflamatuvar etki başta olmak üzere; antioksidan, antikanser, nöroprotektif ve hepatoprotektif etkileri üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Celastrol hakkında edinilen bu bilgiler laboratuvarında in vitro model sistemlerine ve hay-

TABLO 1: Celastrolün sağlık etkilerine ve farmakolojik mekanizmalarına genel bir bakış.

Etki	Farmakolojik mekanizma
Antiinflamatuvar etki	sPLA2IIA, 5-LOX, COX-2 inhibisyonu sağlayarak Sitokin, kemokin ve inflamatuvar mediatörlerin üretimini regüle ederek Nötrofil infiltrasyonunu inhibe ederek PI3K/Akt/mTOR sinyal yolağı üzerinden otofajiyi artırarak
Antikanser etki	Hücre ölümünü aktive ederek Oksidatif stresi azaltarak İnvazyon ve migrasyonu önleyerek Anjiyogenezi baskılayarak
Antioksidan etki	Primer antioksidanların restorasyonunu sağlayarak ve/veya ekspresyonunu artırarak Protein ve lipit metabolizmasını kontrol ederek
Nöroprotektif etki	Sitokin, kemokin ve inflamatuvar mediatörlerin üretimini regüle ederek Nöronal hücre ölümünü inhibe ederek Protein yanlış katlanmasını inhibe ederek
Antiaterosklerotik etki	Lipit profilini regüle ederek EPC disfonksiyonunu önleyerek Nötrofil infiltrasyonunu inhibe ederek
Antiobezite etki	Leptin duyarlılığını artırarak
Antidiyabetik etki	İnsülin duyarlılığını artırarak Oksidatif stresi azaltarak
Hepatoprotektif etki	Karaciğer lipit damlacık formasyonunu regüle ederek Srebp-1c ekspresyonunu azaltarak

van modellerindeki prelinik çalışmalara dayanmaktadır. Yapılan çalışmalar; celastrolün sağlık etkilerini, altta yatan mekanizmalarını ve hedef hüresel sinyal yollarını açıklayarak anlatılmıştır. Sağlık üzerine olumlu etkileri umut verici olmasına rağmen, bu biyolojik aktif bileşen ile besin maddeleri veya diğer ilaçlar arasında muhtemel etkileşimlerin henüz tam olarak anlaşılabilmesi ve tıbbi tedavide kullanabilmek için optimum dozun belirlenememesi gibi kısıtlılıklar mevcuttur. Ayrıca, gastrointestinal sistem ve muhtemel fertilité sorunları gibi yan etkileri de bildirilmiştir.

Celastrol, ilaç geliştirmede umut vadeden bir adaydır. Ancak, ilaç geliştirme sürecinde hâen bazı sorunlar yaşanmaktadır. Yapılan ve/veya yapılacak prelinik çalışmalar celastrolün formülasyonu, farmakokinetiği, dozajı ve bu bileşiğin optimizasyonu için toksisitesi hakkında önemli bilgiler sağlayacaktır. Yakın gelecekte bu tür doğal bileşiklerin, kronik hastalıklarda konvansiyonel ilaçlar olarak kullanılmak üzere onaylanabileceği umulmaktadır. Yapılan bu çalışmalar, bazı kro-

nik hastalıkların tedavisinde altta yatan mekanizmaları anlamak ve alternatif ilaçların geliştirilmesiyle maliyeti azaltmak adına literatüre önemli katkılar sağlayacaktır.

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. Tao X, Lipsky PE. The Chinese anti-inflammatory and immunosuppressive herbal remedy *Tripterygium wilfordii* Hook F. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26(1):29-50. doi: 10.1002/art.10411
2. Zhang W, Shi Q, Zhao LD, Li Y, Tang FL, Zhang FC, et al. The safety and effectiveness of a chloroform/methanol extract of *Tripterygium wilfordii* Hook F (T2) plus methotrexate in treating rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2010;16(8):375-8.
3. Jiang X. Clinical observations on the use of the Chinese herb *Tripterygium wilfordii* Hook for the treatment of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994;8(3):343-4.
4. Ren J, Tao Q, Wang X, Wang Z, Li J. Efficacy of T2 in active Crohn's disease: a prospective study report. *Dig Dis Sci* 2007;52(8):1790-7.
5. Yang S, Chen J, Guo Z, Xu XM, Wang L, Pei XF, et al. Triptolide inhibits the growth and metastasis of solid tumors. *Mol Cancer Ther* 2003;2(1):65-72.
6. Kannaiyan R, Shanmugam MK, Sethi G. Molecular targets of celastrol derived from Thunder of God Vine: potential role in the treatment of inflammatory disorders and cancer. *Cancer Lett* 2011;303(1):9-20.
7. Brinker AM, Ma J, Lipsky PE, Raskin I. Medicinal chemistry and pharmacology of genus *Tripterygium* (Celastraceae). *Phytochemistry* 2007;68(6):732-66.
8. Tao X, Cai JJ, Lipsky PE. The identity of immunosuppressive components of the ethyl acetate extract and chloroform methanol extract (T2) of *Tripterygium wilfordii* Hook.F. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;272(3):1305-12.
9. Ge Y, Xie H, Li S, Jin B, Hou J, Zhang H, et al. Treatment of diabetic nephropathy with *Tripterygium wilfordii* Hook F extract: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *J Transl Med* 2013;11:134.
10. Lee JH, Won YS, Park KH, Lee MK, Tachibana H, Yamada K, et al. Celastrol inhibits growth and induces apoptotic cell death in melanoma cells via the activation ROS-dependent mitochondrial pathway and the suppression of PI3K/AKT signaling. *Apoptosis* 2012;17(12):1275-86.
11. Venkatesha SH, Moudgil KD. Celastrol and its role in controlling chronic diseases. *Adv Exp Med Biol* 2016;928:267-89.
12. Safe SH, Prather PL, Brents LK, Chadalapaka G, Jutooru I. Unifying mechanisms of action of the anticancer activities of triterpenoids and synthetic analogs. *Anticancer Agents Med Chem* 2012;12(10):1211-20.
13. Jung HW, Chung YS, Kim YS, Park YK. Celastrol inhibits production of nitric oxide and pro-inflammatory cytokines through MAPK signal transduction and NF-kappaB in LPS-stimulated BV-2 microglial cells. *Exp Mol Med* 2007;39(6):715-21.
14. Luo D, Zhao J, Rong J. Plant-derived triterpene celastrol ameliorates oxygen glucose deprivation-induced disruption of endothelial barrier assembly via inducing tight junction proteins. *Phytomedicine* 2016;23(13):1621-8.
15. Martin-Padura I, Gregato G, Marighetti P, Mancuso P, Calleri A, Corsini C, et al. The white adipose tissue used in lipotransfer procedures is a rich reservoir of CD34+ progenitors able to promote cancer progression. *Cancer Res* 2012;72(1):325-34.
16. Lin L, Sun Y, Wang D, Zheng S, Zhang J, Zheng C. Celastrol ameliorates ulcerative colitis-related colorectal cancer in mice via suppressing inflammatory responses and epithelial-mesenchymal transition. *Front Pharmacol* 2015;6:320.
17. Shrivastava S, Jeengar MK, Reddy VS, Reddy GB, Naidu VG. Anticancer effect of celastrol on human triple negative breast cancer: possible involvement of oxidative stress, mitochondrial dysfunction, apoptosis and PI3K/Akt pathways. *Exp Mol Pathol* 2015;98(3):313 27.
18. Yang H, Chen D, Cui QC, Yuan X, Dou QP. Celastrol, a triterpene extracted from the Chinese "Thunder of God Vine," is a potent proteasome inhibitor and suppresses human prostate cancer growth in nude mice. *Cancer Res* 2006;66(9):4758-65.
19. Lee DF, Kuo HP, Chen CT, Hsu JM, Chou CK, Wei Y, et al. IKK beta suppression of TSC1 links inflammation and tumor angiogenesis via the mTOR pathway. *Cell* 2007;130(3):440-55.
20. Chow AM, Brown IR. Induction of heat shock proteins in differentiated human and rodent neurons by celastrol. *Cell Stress Chaperones* 2007;12(3):237-44.
21. Chow AM, Tang DW, Hanif A, Brown IR. Induction of heat shock proteins in cerebral cortical cultures by celastrol. *Cell Stress Chaperones* 2013;18(2):155-60.
22. Ding QH, Cheng Y, Chen WP, Zhong HM, Wang XH. Celastrol, an inhibitor of heat shock protein 90β potently suppresses the expression of matrix metalloproteinases, inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in primary human osteoarthritic chondrocytes. *Eur J Pharmacol* 2013;708(1-3):1-7.
23. Hunter DJ, Felson DT. Osteoarthritis. *BMJ* 2006;332(7542):639-42.
24. Burrage PS, Brinckerhoff CE. Molecular targets in osteoarthritis: metalloproteinases and their inhibitors. *Curr Drug Targets* 2007;8(2):293-303.
25. Jia Z, Xu C, Shen J, Xia T, Yang J, He Y. The natural compound celastrol inhibits necroptosis and alleviates ulcerative colitis in mice. *Int Immunopharmacol* 2015;29(2):552-9.
26. Joshi V, Venkatesha SH, Ramakrishnan C, Nanjaraj Urs AN, Hiremath V, Moudgil KD, et al. Celastrol modulates inflammation through inhibition of the catalytic activity of mediators of arachidonic acid pathway: secretory phospholipase A2 group IIA, 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2. *Pharmacol Res* 2016;113 (Pt A):265-75.
27. Zhao J, Sun Y, Shi P, Dong JN, Zuo LG, Wang HG, et al. Celastrol ameliorates experimental colitis in IL-10 deficient mice via the up-regulation of autophagy. *Int Immunopharmacol* 2015;26(1):221-8.
28. Deretic V, Levine B. Autophagy, immunity, and microbial adaptations. *Cell Host Microbe* 2009;5(6):527-49.
29. Shen YF, Zhang X, Wang Y, Cao FF, Uzan G, Peng B, et al. Celastrol targets IRAKs to block Toll-like receptor 4-mediated nuclear factor-κB activation. *J Integr Med* 2016;14(3):203-8.
30. Yu X, Wang Q, Zhou X, Fu C, Cheng M, Guo R, et al. Celastrol negatively regulates cell invasion and migration ability of human osteosarcoma via downregulation of the PI3K/Akt/NF-κB signaling pathway in vitro. *Oncol Lett* 2016;12(5):3423-8.
31. Yoon MJ, Lee AR, Jeong SA, Kim YS, Kim JY, Kwon YJ, et al. Release of Ca²⁺ from the endoplasmic reticulum and its subsequent influx into mitochondria trigger celastrol-induced paraptosis in cancer cells. *Oncotarget* 2014;5(16):6816-31.
32. Boridy S, Le PU, Petrecca K, Maysinger D. Celastrol targets proteostasis and acts synergistically with a heat-shock protein 90 inhibitor to kill human glioblastoma cells. *Cell Death Dis* 2014;5:e1216.
33. Kuchta K, Xiang Y, Huang S, Tang Y, Peng X, Wang X, et al. Celastrol, an active constituent of the TCM plant *Tripterygium wilfordii* Hook.f., inhibits prostate cancer bone metastasis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20(2):156-64.
34. Liu X, Gao RW, Li M, Si CF, He YP, Wang M, et al. The ROS derived mitochondrial respiration not from NADPH oxidase plays key role in celastrol against angiotensin II-mediated HepG2 cell proliferation. *Apoptosis* 2016;21 (11):1315-26.
35. Chang W, He W, Li PP, Song SS, Yuan PF, Lu JT, et al. Protective effects of celastrol on diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma in rats and its mechanisms. *Eur J Pharmacol* 2016;784:173-80.

36. Hu L, Wu H, Li B, Song D, Yang G, Chen G, et al. Dihydrocelastrol inhibits multiple myeloma cell proliferation and promotes apoptosis through ERK1/2 and IL-6/STAT3 pathways in vitro and in vivo. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2017;49(5):420-7.
37. Guan Y, Cui ZJ, Sun B, Han LP, Li CJ, Chen LM. Celastrol attenuates oxidative stress in the skeletal muscle of diabetic rats by regulating the AMPK-PGC1 α -SIRT3 signaling pathway. *Int J Mol Med* 2016;37(5):1229-38.
38. Divya T, Dineshbabu V, Soumyakrishnan S, Sureshkumar A, Sudhandiran G. Celastrol enhances Nrf2 mediated antioxidant enzymes and exhibits anti-fibrotic effect through regulation of collagen production against bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Chem Biol Interact* 2016;246:52-62.
39. Jannuzzi AT, Kara M, Alpertunga B. Celastrol ameliorates acetaminophen-induced oxidative stress and cytotoxicity in HepG2 cells. *Hum Exp Toxicol* 2017;1:960327117734622.
40. Xu XJ, Zhao WB, Feng SB, Sun C, Chen Q, Ni B, et al. Celastrol alleviates angiotensin II mediated vascular smooth muscle cell senescence via induction of autophagy. *Mol Med Rep* 2017;7657-64.
41. Yang H, Liu C, Jiang J, Wang Y, Zhang X. Celastrol attenuates multiple sclerosis and optic neuritis in an experimental autoimmune encephalomyelitis model. *Front Pharmacol* 2017;8:44.
42. Smith AW, Das A, Guyton MK, Ray SK, Rohrer B, Banik NL. Calpain inhibition attenuates apoptosis of retinal ganglion cells in acute optic neuritis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(7):4935-41.
43. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011;1(1):a006189.
44. Zotova E, Nicoll JA, Kalaria R, Holmes C, Boche D. Inflammation in Alzheimer's disease: relevance to pathogenesis and therapy. *Alzheimers Res Ther* 2010;2(1):1.
45. Mattson MP, Camandola S. NF-kappaB in neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *J Clin Invest* 2001;107(3):247-54.
46. Perkins ND. Integrating cell-signalling pathways with NF-kappaB and IKK function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8(1):49-62.
47. Gilmore TD. Introduction to NF-kappaB: players, pathways, perspectives. *Oncogene* 2006;25(51):6680-4.
48. Veerappan K, Natarajan S, Ethiraj P, Vetrivel U, Samuel S. Inhibition of IKK- β by celastrol and its analogues-an in silico and in vitro approach. *Pharm Biol* 2016;55(1):368-73.
49. Cleren C, Calingasan NY, Chen J, Beal MF. Celastrol protects against MPTP- and 3-nitropropionic acid-induced neurotoxicity. *J Neurochem* 2005;94(4):995-1004.
50. Kiaei M, Kipiani K, Petri S, Chen J, Calingasan NY, Beal MF. Celastrol blocks neuronal cell death and extends life in transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegener Dis* 2005;2(5):246-54.
51. Paris D, Ganey NJ, Laporte V, Patel NS, Beaulieu-Abdelahad D, Bachmeier C, et al. Reduction of beta-amyloid pathology by celastrol in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2010;7:17.
52. Chen S, Gu C, Xu C, Zhang J, Xu Y, Ren Q, et al. Celastrol prevents cadmium-induced neuronal cell death via targeting JNK and PTEN-Akt/mTOR network. *J Neurochem* 2014;128(2):256-66.
53. Zhang R, Zhu Y, Dong X, Liu B, Zhang N, Wang X, et al. Celastrol attenuates cadmium-induced neuronal apoptosis via inhibiting Ca²⁺-CaMKII-dependent Akt/mTOR pathway. *J Cell Physiol* 2017;232(8):2145-57.
54. Zhu F, Li C, Jin XP, Weng SX, Fan LL, Zheng Z, et al. Celastrol may have an anti-atherosclerosis effect in a rabbit experimental carotid atherosclerosis model. *Int J Clin Exp Med* 2014;7(7):1684-91.
55. Gu L, Bai W, Li S, Zhang Y, Han Y, Gu Y, et al. Celastrol prevents atherosclerosis via inhibiting LOX-1 and oxidative stress. *PLoS One* 2013;8(6):e65477.
56. Urbich C, Aicher A, Heeschen C, Dernbach E, Hofmann WK, Zeiher AM, et al. Soluble factors released by endothelial progenitor cells promote migration of endothelial cells and cardiac resident progenitor cells. *J Mol Cell Cardiol* 2005;39(5):733-42.
57. Lu C, Yu X, Zuo K, Zhang X, Cao C, Xu J, et al. Tripterine treatment improves endothelial progenitor cell function via integrin-linked kinase. *Cell Physiol Biochem* 2015;37(3):1089-103.
58. Der Sarkissian S, Cailhier JF, Borie M, Stevens LM, Gaboury L, Mansour S, et al. Celastrol protects ischaemic myocardium through a heat shock response with-up regulation of haeme oxygenase-1. *Br J Pharmacol* 2014;171(23):5265-79.
59. Wang YL, Lam KK, Cheng PY, Lee YM. Celastrol prevents circulatory failure via induction of heme oxygenase-1 and heat shock protein 70 in endotoxemic rats. *J Ethnopharmacol* 2015;162:168-75.
60. Liu J, Lee J, Salazar Hernandez MA, Mazitschek R, Ozcan U. Treatment of obesity with celastrol. *Cell* 2015;161(5):999-1011.
61. Ma X, Xu L, Alberobello AT, Gavrilova O, Bagattin A, Skarulis M, et al. Celastrol protects against obesity and metabolic dysfunction through activation of a HSF1-PGC1 α transcriptional axis. *Cell Metab* 2015;22(4):695-708.
62. Aragonès G, Ardid-Ruiz A, Ibars M, Suárez M, Bladé C. Modulation of leptin resistance by food compounds. *Mol Nutr Food Res* 2016;60(8):1789-803.
63. Chu C, He W, Kuang Y, Ren K, Gou X. Celastrol protects kidney against ischemia-reperfusion-induced injury in rats. *J Surg Res* 2016;186(1):398-407.
64. Kim JE, Lee MH, Nam DH, Song HK, Kang YS, Lee JE, et al. Celastrol, an NF-kB inhibitor, improves insulin resistance and attenuates renal injury in db/db mice. *PLoS One* 2013;8(4):e62068.
65. Han LP, Li CJ, Sun B, Xie Y, Guan Y, Ma ZJ, et al. Protective effects of celastrol on diabetic liver injury via TLR4/MyD88/NF-kB signaling pathway in type 2 diabetic Rats. *J Diabetes Res* 2016;2016:2641248.
66. Zhang Y, Geng C, Liu X, Li M, Gao M, Liu X, et al. Celastrol ameliorates liver metabolic damage caused by a high-fat diet through Sirt1. *Mol Metab* 2017;6(1):138-47.