

OBEZİTE VE GENETİK[♦]

Dr. Cavidan Nur SEMERCİ (*)

Gülhane Tıp Dergisi 46 (4) : 353 - 359 (2004)

ÖZET

Obezite, son birkaç yılda bütün ülkelerde oldukça yaygın olarak görülen, çevresel ve genetik faktörlerin etkilediği multifaktöriyel bir hastalık olup erken mortalite, metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlar için bir risk faktörüdür. Obezitede kalıtımın rolünü gösteren en önemli bulgular, monozygotik ikizlerde vücut kitle indeksi (BMI) ile yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Bu araştırmalarda, monozygotik ikizlerde bulunan uyumun dizigotik ikizlerdekinden yüksek olması kalıtımın etkisini göstermektedir. Ayrıca, ailesel eğilim de obezitenin en güçlü genetik komponentidir. Obezitede genetik faktörlerin rolü komplekstir. Obezitenin monogenik formunu oluşturan insan genleri ikiye ayrılır. Birinci grupta leptin, leptin reseptörü ve POMC'yi kodlayan genler vardır. İkinci grupta ise, MC4R genindeki mutasyonlar bulunmaktadır ve bu mutasyonlar, sendromik olmayan obezite ile ilişkilidir. MC4R geni, en çok yaygın olan obezite genidir ve obezite olgularının % 1-4'ünü içerir. Obezitenin bu monofaktöriyel formuna neden olan gen mutasyonları, vücut ağırlık regülasyon yolağını içermekte olup tedavi amaçlı ilaç geliştirilmesinde yeni hedefler ortaya çıkarmıştır. Obezitenin diğer yaygın formları ise poligeniktir. Bu poligenik obezite genlerinin araştırılmasında, iki farklı yaklaşım uygulanmıştır. Birincisi, biyolojik rollerinin temelinde obezitede rolü olabileceği düşünülen aday gen çalışmaları, diğeri ise linkage analizleri ile yapılan genom boyunca taramalardır. Sonuç olarak bulunan mutasyonlar, obezite olgularının küçük bir kısmını açıklamaktadır. Bu alanda, obezitenin gelişimine ilişkin diğer genlerin bulunduğu kromozomal bölgeleri ortaya çıkarmak için çok sayıda polimorfik markerlerin kullanıldığı genom tarama çalışmalarına ihtiyaç vardır. Bu araştırmaların sonucunda ise, koruyucu ve tedavi edici yaklaşımlarda da ilerlemeler sağlanacaktır.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Multifaktöriyel Kalıtım, Leptin Geni, MC4R Geni, POMC Geni.

(*) Pamukkale Üniv. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.B.D.,
Reprint Request : Dr. Cavidan Nur SEMERCİ, PAÜTF
Tıbbi Biyoloji A.B.D., Genetik Ünitesi Morfoloji Binası,
20020 Kınıklı / DENİZLİ

E-posta: nsemerci@hotmail.com

Kabul Tarihi : 12.5.2004

[♦]Batı Anadolu Obezite Sempozyumu'nda sunulmuştur,
Pamukkale, Denizli, 2003

SUMMARY

Obesity and Genetics

Obesity is a common multifactorial disease with which environmental and genetic factors interact. Obesity is a risk factor for early mortality, metabolic and cardiovascular complications. The strongest evidence for a genetic component of human obesity is the familial clustering and the high concordance of body composition in monozygotic twins. However, the role of genetic factors in obesity is complex. The human genes which cause monogenic obesity are encoding leptin, leptin receptor, POMC and MC4R. Another common form of human obesity is poligenic. Candidate genes studies and genome-wide scans were applied in searching for genes underlying poligenic obesity in humans. As a result, the mutations which were found account for only a few parts of obese cases. More genom wide scans with a high number of polymorphic marker are needed to identify another chromosomal region in obesity. Such studies will provide significant progresses for treatment and preventive medicine of human obesity.

Key Words: Obesity, Multifactorial Inheritance, Leptin Gene, MC4R Gene, POMC Gene.

GİRİŞ

Obezite, son birkaç yılda bütün ülkelerde oldukça yaygın olarak görülen, çevresel ve genetik faktörlerin etkilediği multifaktöriyel bir hastalıktır. Halen dünyada 250 milyon obez yetişkin ve en az 500 milyon da aşırı kilolu insan bulunduğu tahmin edilmektedir. Obezite ve aşırı kilolu vakaların prevalansındaki bu artışın nedeni olarak, beslenmede yüksek enerjili besinlerin tüketilmesi, günlük kişisel işlerde ve mesleki aktivitelerde harcanan enerjinin azalması görülmektedir.

Obezite erken mortalite, metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlar için bir risk faktörüdür. Multifaktöriyel bir hastalık olan obezite, kalıtımın rolünün olduğunu destekleyen en önemli bulgular monozygotik ikizlerde vücut kitle indeksi (BMI) ile yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Bu araştırmalarda, monozygotik ikizlerde bulunan uyumun dizigotik ikizlerdekinden yüksek olması kalıtımın etkisini göstermektedir. Ayrıca, ailesel eğilim de obezitenin en güçlü genetik komponentidir. Bununla birlikte, obezitede genetik faktörlerin rolü komplekstir. Pek çok küçük etkili eğilim genleri, çevresel faktörlerle olduğu kadar (besin alımı, fiziksel aktivite, sigara içme) bir-

birleri ile de kombine halde çalışırlar. Multiple genetik faktörlerle güçlü ve farklı çevresel faktörlerin uyumlu etkileşmesi kompleks özellikleri ortaya çıkarmaktadır (1, 2).

Kişiler arasındaki genomik farklılık "single-nükleotid polimorfizmler (SNPs)" olarak adlandırılan tek nükleotiddeki değişiklikler tarafından oluşturulur. Bu, tek nükleotid polimorfizmleri, bir gen tarafından kodlanan proteinin fonksiyonunu önemli derecede bozduklarında mutasyon olarak adlandırılırlar. Eğer bu protein, patojenik olarak önemliyse bu mutasyon, çevresel faktörlerden bağımsız olarak monogenik bir hastalığa neden olur: Tek mutant gen, tek değişmiş protein, tek hastalık. Yaygın bir hastalık kantitatif fenotipik özelliklerin çeşitliliğinden sorumlu olan SNP varyantlarının kombinasyonundan oluşabilir (3). Doğal populasyonlarda, pek çok özelliğin varyasyonları devamlı (kesiksiz) bir özelliğin şeklini alırlar. Varyasyonlar kantitatifdir. Ağırlık, boy, şekil, metabolik aktivite, üreme ve renk gibi fenotipik özelliklerin çoğu devamlı olarak değişir. Özel bir fenotipin belirli bir genotipi olmayabileceği gibi farklı genotipler aynı fenotipe neden olabilir. Aynı zamanda, çevresel şartlar nedeniyle de aynı fenotipe sahip iki kişi aynı fenotipe sahip olmayabilir. Bunlar multifaktöriyel kalıtımın özellikleridir (2, 4).

Obeziteye Genetik Yatkınlık

Obezitenin ailesel birikim gösterdiği bilinmektedir. Ancak obezitenin eşlik ettiği bazı nadir hastalıklar hariç, obez hastaların büyük bir çoğunluğu tam bir mendeliyen kalıtım göstermez. Obezitenin kalıtılabilirlik düzeyi ikiz çalışmaları, evlatlık ve aile çalışmaları ile saptanmıştır. BMI (Body Mass İndeks) temel alınarak yapılan çalışmalarda, aynı yumurta ikizleri ve aynı yumurta ikizleri, ya da aynı yetiştirilmiş aynı yumurta ikizlerinin BMI varyasyonunda %70 düzeyinde birikme göstererek yüksek kalıtılabilirlik düzeyi oluşturdukları saptanmıştır. Evlatlık çalışmaları ise %30 ve daha az kalıtılabilirlik düzeyi göstermiştir. Aile çalışmaları ise genellikle ikiz ve evlatlık çalışmalarının arasında orta düzeyde bir kalıtılabilirlik göstermiştir. Bazı çalışmalarda ise, BMI için kalıtılabilirlik düzeyi % 25-40 arasında bildirilmiştir (4).

Birinci derece akrabalarda, obezite ya da aşırı kilo olduğunda obez olma riski "lambda coefficient" diye adlandırılan istatistik metotla hesaplanabilmektedir. Bu yöntem, biyolojik akraba obez olduğunda, diğer bireylerdeki obez olma risk oranını populasyondaki risk ile karşılaştırmaktadır. Bu konuda yapılan bir araştırmada, 840 obez bireyin 2349 birinci derece akrabasından elde edilen risk oranlarının toplumdakinden iki kat fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca o bireydeki obezitenin, ciddiliğine bağlı olarak da risk

artmaktadır. Böylece, aşırı obezite riski (BMI>45 kg/m²), aşırı obez kişilerin ailelerinde 8 kat daha yüksektir. Kanada'da 15245 kişide yapılan bir çalışma, obezitenin ailesel riskinin akrabalarda genel Kanada toplumuna göre 5 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir (5, 6).

Obezitede Tek Gen Mutasyonları

Obez kişilerde fare genetik çalışmaları temel alınarak seçilen aday genlerdeki mutasyon çalışmaları oldukça başarılı olmuştur. Bu homolog genlerdeki mutasyon bulguları, enerji dengelenmesindeki yolağın rolünün önemini ortaya koymuştur. Bu konuda yapılan çalışmalarda, pek çok obezite geni bulunmuştur. Farede bulunan ilk gen agouti genidir. Farelerde obezite fenotipi yaratan bu mutasyon, dominant olup sarı tüy ve doğrusal büyüme artışına neden olmaktadır. Diğer fare mutasyonları resesiftir ve obezitenin yanında endokrin ve metabolik disfonksiyonlarla beraber kompleks fenotiplere neden olur (Tablo - I) (2, 7, 8, 9).

İnsanlarda da, fare obezite genleri ile homolog genlerde ya da aynı metabolik yolakda etkili genlerde mutasyon tanımlanmıştır. Bunlar, leptin ve leptin reseptörü, proopiomelanokortin (POMC), melano-kortin-4 reseptör (MC4R), ve prokonvertaz 1 enzimi (PC1) kodlayan genlerdir. Bu beş gen tarafından kodlanan bütün proteinler, aynı besin alım regülasyonu yolağındadırlar (7, 10, 11).

Monofaktöriyel obeziteye neden olan insan genleri ikiye ayrılır. Birinci grupta leptin, leptin reseptörü ve POMC'yi kodlayan genler vardır. Bu genlerdeki mutasyonlar, multiple endokrin disfonksiyon ile beraber obezitenin çok nadir resesif formlarına neden olurlar.

Leptin, ob geninin bir hormonal ürünü olup gıda alımı, enerji sarfı ve vücut ağırlığı regülasyonunda rol alır. Leptin geni yağ dokusu, gastrik epitelyum ve plasentada "ekspres" olur. Plazma leptin konsantrasyonları, vücut yağ miktarı ile korelasyon gösterir; obezitede artar, anoreksiya nervozada azalır. Leptin, ayrıca FSH, LH, ACTH, kortizol ve GH sekresyonlarını da etkilemektedir. Leptin yolağındaki mutasyon, obeziteye neden olmaktadır. Bu şekilde leptin geninde, mutasyon Pakistan orjinli iki İngiliz aile ve bir Türk ailesinde bildirilmiştir. Homozigot taşıyıcılar, hayatın ilk haftalarında başlayan, hiperfaji, hipogonadotropik hipogonadizm ve santral hipotroidizmin eşlik ettiği bir obezite fenotipi gösterirler. Leptin reseptöründe mutasyon ise bir ailede tanımlanmıştır. Homozigot mutasyonlu üç kişide, leptin eksikliği bulunan kişilerdekine benzer fenotip görülmüştür. Leptin reseptöründe mutasyon bulunan bu üç kardeşte, büyüme hormonu sekresyonu yetersizliği nedeniyle

TABLO - I
Rodent Obezite Mutasyonları

Gen	Mutasyon	Mutasyonun Biyokimyasal Etkisi	Rodent Kromozomu	İnsandaki Homoloğu	Mutasyonun Fizyolojik Etkisi
Leptin (Lep)	ob1 ¹²	Leptin eksikliği	Fare 6	7q31.3	Santral etki ile yiyecek alımı artışı ve enerji sarfının azalışı.
Leptin reseptör (lepr)	Lep ^{db} Lep ^{fa} Lep ^{fak} ^{126,171}	Leptin sinyal transdüksiyonunun bozulması	Fare 4 Rat 5	1p31	Santral etki ile yiyecek alımı artışı ve enerji sarfının azalışı.
Karboksipeptidaz E (Cpe)	fat ³⁷	Karboksipeptidaz E'nin eksikliği	Fare 8	4q32	Prohormon süreci ve hücre içi transportun etkilenmesi.
Tubby (tub)	Tub ¹⁷²	Fosfodiesteraz benzeri molekülün eksikliği	Fare 7	11p15	Hipotalomusta hücrel apoptosis üzerine olası etkiler.
Agouti ^(a)	Ay ¹⁷³	ASP (agouti signaling protein)'nin ektopik (beyin) overekspresyonu	Fare 2	20q11.2	MC4R 'ünde MSH ve diğer ligandların blokajı.

Rosenbaum M, Leibel RL, (1998)'den alınmıştır.

büyüme geriliği de gözlenmiştir. Bu obez kişilerde, sağlıklı heterozigot ebeveynlerindeki kadar leptin düzeyi saptanmıştır. Dolaşımdaki leptinin kromatografi çalışması bu artışın, leptin reseptörü trunkasyonundan dolayı leptinin yarılanma ömrünün artmasına bağlı olduğunu göstermiştir. Daha sonra Özata ve arkadaşları, "missense" mutasyondan dolayı leptin eksikliği bulunan geniş bir Türk ailesi tanımladılar. Bu hastalarda, morbid obezite ve hipogonadizm bulunmaktaydı. Obezitenin tedavisine yönelik yapılan çalışmalarda ise, konjenital leptin eksikliği bulunan hastalarda, leptin replasmanının obeziteyi tedavi ettiği ve obeziteye bağlı diabetes gibi diğer klinik bulguları da düzelttiği saptanmıştır (8, 12-17).

İnsanlarda vücut ağırlığının kontrolünde, melanokortin sisteminin rolü, ciddi obezite ile sonuçlanan POMC ve MC4R mutasyonlarının bulunması ile gösterildi. POMC geni, insan beyin, bağırsak, plasenta ve pankreasta "ekspres" olmaktadır ve leptin / melanokortin yolağı ile ilgilidir. Ayrıca POMC, enerji dengesi ile ilgili olarak MSH ve ACTH'nın da içinde bulunduğu peptidlerin prekürsürüdür. POMC "knockout" fareler obezite, defektif adrenal gelişim ve pigmentasyon değişiklikleri göstermişlerdir. Bu özellikler, POMC geninin kodlanan bölgelerinde mutasyon olan hastaların fenotipleri ile benzerdir. POMC'de fonksiyon kaybına neden olan mutasyon bakımından homozigot ya da bileşik heterozigot olan iki çocuk, POMC'den derive olan hipofiz nöropeptidlerinin yokluğunu yansıtan bir fenotip sergilemiştir. Alfa-MSH'in yokluğu obesiteye ek olarak pigment değişikliği ve kızıl saçtan sorumlu olurken ACTH'nın yokluğu adrenal yetmezliğe neden olmaktadır (2, 18,19).

Obezitenin monogenik formlarının ikinci grubun-

da, MC4R ve MC3R genlerindeki mutasyonlar bulunmaktadır ve bu mutasyonlar, sendromik olmayan obezite ile ilişkilidir. MC4R geni, en çok yaygın olan obezite genidir ve obezite olgularının % 1-4'ünü içerir. Bu gendeki mutasyonlar, otozomal dominant kalıtım özelliği gösteren ailelerde bulunur ve değişik "penetrans" gösterir. Akraba evliliği olan bazı ailelerde ise, MC4R mutasyonları ko-dominant ya da resesif olarak obezite ile birlikte gösterilmiştir. MC4R ile birlikte olan insan obezitesi, farelerde bulunan MC4R yokluğundakine benzerdir. Bu rodentler, orta dereceden ciddi forma kadar ko-dominant obezite gösterirken, homozigotlarda "knockout" heterozigotlardan daha ciddi obezite gösterirler. Adrenal, büyüme, üreme ve tiroid ile ilgili nöroendokrin fonksiyonlar değişmemiştir. MC4R mutasyonlarının neden olduğu insan obezitesi, obezitenin daha yaygın olduğu formlarına benzer, fakat başlangıç yaşı erkendir ve hiperfaji ile seyreder, yaş ile birlikte bu özellik kaybolur (Tablo - II). Gıda alım regülasyonunda, MC4R'ın yanı sıra MC3R'ın da rolü olduğu tesbit edilmiştir. MC3R eksikliği bulunan farelerde yağ kütlesi artışı, yağsız kütlede azalma ve fazla beslenme olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, MC4R ve MC3R yokluğunun birlikte olduğu farelerde, sadece MC4R eksikliği bulunan farelere göre daha ağır klinik tablo olduğu saptanmıştır (9, 20-22).

İnsanlarda olduğu gibi farelerden elde edilen son veriler, insülin sekresyonunun negatif nöronal kontrolünün yetersizliğinin hiperinsülinemiye neden olabileceğini göstermiştir. Bu bağlamda, MC4R bir "thrifty gen" olarak nitelendirilmekte (ürünleri enerji verimini destekleyen gen) ve obezitenin nedenine bakmaksızın küçük etkili anti-obezite genleri ve

muhtemelen metabolik sendrom tedavisindeki ilaçlar için de bir hedef olarak hizmet edebileceği düşünülmektedir (2, 4, 23).

TABLO - II
Monogenik Obezite Sendromlarına Neden Olan Genler ve Fenotipik Özellikleri

Gen	Major fenotipik özellikler	Kalıtım Modeli
Leptin	Erken gelişen obezite, hiperfaji, hipogonadotropikhipogonadizm, T-hücre immün yetmezlik	Resesif
Leptin reseptörü	Erken gelişen obezite, hiperfaji, hipogonadotropik hipogonadizm, kısa boy, santral hipotroidizm	Resesif
PC1	Erken gelişen obezite, hiperfaji, hipogonadotropik hipogonadizm, hiperinsülinemi, reaktif hipoglisemi, geç diabet, hipoadrenalizm, intestinal disfonksiyon	Resesif
MC4R MC3R	Erken gelişen obezite, hiperfaji, uzun boy, belirgin hiperinsülinemi, kemik dansitesinde artış	Ko-dominant
POMC	Erken gelişen obezite, hiperfaji, neonatal ciddi hipoadrenalizm, soluk cild, kızıl saç	Resesif

*Stephen O'Rahilly, 2002'den yararlanılmıştır.

Aday Gen Çalışmaları

İnsanlarda poligenik obeziteye neden olan genlerin araştırılmasında, genellikle aday gen çalışmaları ve genom taramaları olmak üzere iki yöntem uygulanmaktadır. Aday genler, enerji homeostazisindeki biyolojik etkileri nedeniyle obezitede bir role sahip oldukları düşünülen genlerdir. Bu alandaki ilk çalışmalar, adipoz dokuda yapılmıştır. Kahverengi yağ dokusunda b3-Adrenoseptör (b3-AR)'ler sempatik sinir sistemi aracılığı ile termogenezisin regülasyonunda rol oynarlar (4). İnsanlarda b3-AR'ler gastrointestinal sistem boyunca bulunan yağ dokusu ve adipositlerde eksprese olur. Finliler, Fransız ve Pima Yerlileri'nde, reseptörün transmembran alanında lokalize Trp64-Arg mutasyonunun insülin rezistansı, vücut ağırlığı artışı ve obezite ile birlikte olduğu bulunmuştur (24). Matür kahverengi adiposit hücrelerinde, b3-AR'ün norepinefrin ile sitümülasyonu uncoupling protein 1 (UCP-1)'i siklik adenosin monofosfat metabolik yolak yolu ile aktive eder. UCP'ler mitokondrial iç membran taşıyıcılarıdır, protein gradientini dağıtır ve ısı formasyonunda depolanmış enerji salınımını sağlar. Quebec'li bir ailenin çalışmasında, UCP-1'de -3826 pozisyonunda (-3826 A/G) A-G değişimi, yağ kütlesi artışı ile birlikte bulunmuştur. Bir Japon grubunda ise, sempatik sinir sistemi aktivitesinin azalmasında, b3-AR polimorfizmi ile UCP-1'in sinerjistik etkisi gözlenmiştir (25, 26). Pima

Yerlileri'nde de, "uncoupling" gen ailesinin diğer üyeleri olan UCP-2 ve UCP-3'deki polimorfizmler, tüm vücut yağını içeren enerji metabolizmasındaki değişikliklerle birlikte gözlenmiştir. Kafkasyalılarda ise, diğer genetik varyasyonların etkisi tanımlanamazken, UCP-2 proteinindeki polimorfizm artmış mRNA ekspresyonu ve obezite riskinin azalması ile birlikte. UCP-2 "knockout" farelerle ilgili son araştırmalar, vücut ağırlığına etkisi olmadığını; fakat bu farelerde, hiperinsülinemi olduğunu göstermiştir. Daha sonraki çalışmalar, UCP-2'nin insülin sekresyonunda potent bir inhibitör olduğunu ortaya koymuştur. Enerji dengesi regülasyonu ve obezitedeki potansiyel etkileri nedeniyle daha pek çok diğer eğilim genleri BMI, vücut ağırlığı ve obezite ile ilişkili diğer özelliklerle birlikteliğini ortaya koymak için analiz edilmiş olup bu çalışmaların sonuçları, her yıl düzenli olarak makale şeklinde Progress in Obesity Research'de yayınlanmaktadır (2, 4, 26, 27).

Aday genler obezite ile ilgili üç yolakta etki gösterirler. Bunlar:

1. Santral sinir sistemi tarafından besin alımı regülasyonu
2. Hedef dokularda glikoz metabolizması ve insülin etkisinin modülasyonu. Bu etki, obezitenin indüklediği insülin rezistansının gelişimi ve yağ depozisyonunun artımına katkıda bulunabilmektedir.
3. Enerji sarfının regülasyonu, lipid oksidasyonunu içeren lipid metabolizması, lipolizis ve daha genel anlamda adipoz doku metabolizması.

Daha sonra yapılan çalışmalar, lipoprotein lipaz ve peroksizim proliferatif aktive reseptör γ (PPAR γ)'yı kodlayan genleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Lipoprotein lipaz, adipoz dokuda yağ depolanması için yağ asidi sağlar ve bir ko-aktivatör olan apoprotein C2 (apoC2) hormon sensitif lipaz ile etkileşerek, adipoz doku lipolizisinin hız sınırlayıcı basamağını katalizleyerek tüm vücut yakıt eldesinin belirlenmesine katkıda bulunur. PPAR γ ise, yağ asitleri tarafından aktive edilen bir transkripsiyon faktörüdür. Adipozit metabolizmasına katılan pek çok geni aktive eder ve adipozit diferansiyasyonunu sağlar. Bu çalışmaların hepsi, populasyon çalışmalarına bağlı olarak küçük ve belirsiz etkileri göstermiştir (2).

Çevresel faktörler ile aday genlerdeki polimorfizmler arasındaki etkileşimleri ortaya çıkarmak için de çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalara göre, UCP-3 genindeki bir polimorfizm, vücut ağırlığında fiziksel aktivitenin yararının değiştiğini göstermiştir. Fransızlardan oluşan bir erkek grubunda da obezitenin fenotipik ekspresyonu ile β_2 -AR'deki genetik varyasyonda fiziksel aktivitenin rolü tanımlanmıştır (4, 28).

Farelerdeki kapsamlı gen hedefli deneyler ve

fonksiyonel genomik çalışmalar, insan genom projesinin tamamlanmasıyla, obezite için yeni bir aday gen jenerasyonu oluşmasını sağlamıştır. İdeal bir aday genin seçimi pek çok kriteri içermektedir:

* Kromozomal lokalizasyonu; insan, ya da hayvan modellerinde bir obezite-linked lokusa yakınlığı.

* Çevrenin modifikasyonuna göre ekspresyon profili (Ör: adipozit, hipotalamus ya da kas dokusunda).

* Yiyecek alımı, besinler ya da fiziksel aktivite ile ekspresyonunun regülasyonu.

* Hayvan modellerinde hedeflenmiş gen disrupsiyonu ya da modifiye vücut ağırlığında fazla ekspresyonu.

Geniş populasyonlarda yapılan gen taramalarında bu kriterlerden en az ikisinin bulunması gereklidir (4).

Obezitede Genom Taramaları

Obezite genlerinin taranmasında diğer önemli bir yöntem genomik taramalardır. Genom boyunca oldukça fazla yer kaplayan polimorfik markerlerle (mikrosatellitler) yapılan bağlantı (linkage) analizleri, hastalıkla istatistiksel olarak önemli ko-segregasyon gösteren kromozomal bölgeleri tanımlar. Bu çalışmalar, tipik olarak kardeş çiftleri, çekirdek ailenin tamamı, ya da aile ağaçlarında saptanan bireylerde yapılır. Aynı etnik kökene sahip aile topluluklarının seçimi, genetik heterojeniteyi önleyerek, genetik yapıyı zenginleştirmiş, böylece hastalığın gelişimindeki gen etkisinin istatistiksel değerini artırmıştır (2, 4).

Pima Yerlileri'nde yapılan bir çalışmada, 874 kişide 660 marker tiplendirilmiş olup vücut yağ yüzdesi ile 11q21-q22 ve 3p24-p22'de lokalize markerler ile bağlantı gözlenmiştir. Ancak hiçbir gen önerilmemiştir. Aynı populasyonda, 11q21-q22 ve 18q21'de yağ yüzdesi için, 11q23-q24'de 24 saatlik enerji sarfı için 2 ve daha fazla lod skor bulunmuştur. Diğer bir çalışmada, 458 Meksika kökenli Amerikalı'da 169 marker tiplendirilmiş ve kromozom 2p21'de yağ kütlesi ve plazma leptin seviyesi ile güçlü bağlantı gözlenmiştir. Bu bağlantı ile ilgili olarak, glikokinaz regülatör protein ve POMC genleri önerilmiştir. Aynı çalışmada ek olarak, 8p21'deki bir marker ile yağ yüzdesi arasında lod skor 2.2 olarak bulunmuştur. Obezite ve leptin seviyeleri için diğer major lokus Paris'te yapılan bir çalışmada, 10p12 (Lod=4.9) ve 5p11 (Lod=2.9) üzerinde tanımlanmış, 2p21 (Lod=2.4)de ise zayıf bağlantı gözlenmiştir. 10p lokusunun bu populasyonda obezite için genetik riskin, %20-30'unu açıklayabileceği düşünülmektedir. Pensilvanya'daki aile çalışmasında, 20q13'de önemli bağlantılar bulunmuştur (Lod=1.5-3.2). Quebec aile çalışmasında, yağsız kütle ile 7p15.3 (Lod=2.7), 15q25 (Lod=3.6) ve 18q12 (Lod=3.6) arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, total

vücut ağırlığı açısından abdominal yağ dengelenmesi ile 1p11, 4p15, 7q31, 9q22, 12q24 ve 17q21'deki markerler arasında pek çok bağlantı bulunmuştur (29, 30, 31, 32, 33).

Finlandiya aile çalışmasında, obezite (BMI>30) ile 18q21 (Lod=2.4) ve Xq24 (Lod=3.5)'deki markerler arasında bağlantı gözlenmiştir. TOPS aile çalışmasında, obezite ile 3q27 (Lod=2.4-3.2) ve 17p12 (Lod=5.0)'de bağlantı tespit edilmiştir (4). Kissebah ve ark. tarafından tanımlanan 3q27 lokusu ise, metabolik/insülin rezistan sendromu ile karakterize çeşitli kantitatif özelliklerle bağlantı göstermektedir. Bu lokus, daha önce Fransız populasyonunda tip 2 diabetes mellitus lokusu olarak tanımlanmıştır. Bu bölgeye, pek çok aday gen haritalanmıştır. Bunlar arasında, plazmada bol olarak bulunan ACRP30/adiponektin proteini sekrete eden diferansiye adipoziti kodlayan AMP1 geni de bulunmaktadır. Adiponektinin prüfiye c-terminal domaininin, fazla yağlı diyet alan fareleri obeziteden koruduğu bildirilmiştir. Bu durum, obez ya da lipoatrofik fareleri, kas dokusunda lipid oksidasyonunun artması ve plazma serbest yağ asitlerinin (FFA) azalmasıyla ciddi insülin rezistansından kurtarmıştır. Adiponektinin plazma seviyelerinin diabetes mellituslu obez hastalarda azalmış olduğu gösterilmiştir. Azalmış adinopektinin, obez ve lipoatrofik fare modellerinde insulin rezistansı gelişimini etkilediği bulunmuş ve bu durum, yağ induced metabolik sendrom ve tip 2 diabetes mellitus için ACRP30'u önemli bir aday gen yapmıştır. Obezite ya da obezite ile birlikte olan tip 2 diabetes mellitusda, ACRP30 genindeki varyasyonların rolünü ileride yapılacak çalışmalar gösterecektir. HERITAGE aile çalışmasında yapılan genomik taramada ise 8q23, 9p34, 10p15, 12p12,14q11 ve 19p13'teki markerler ile zayıf bağlantılar bildirilmiştir (Lod skor ortalama 2). Amish topluluğunda yapılan çalışmada ise, BMI bağlı plazma leptin düzeyi ile 10p12'de ve 14q'da bağlantı gösterilmiştir. Bu veriler, insanlarda obezite ile ilgili fenotipler için genetik riske katkısı olan pek çok lokus olabileceğini göstermiştir (2, 4, 32).

Kortizol sekresyonunun obezite ile birlikte olduğu bilinmektedir. 5-hidroksitriptamin reseptör 2A (5-HT2A) da kortizol sekresyonunun kontrolüne katılmaktadır. Rosmond ve arkadaşları da, 5-HT2A geninin kortizol sekresyonunda rol alabileceğini düşünmüşler. Bu amaçla, 5-HT2A -1438G/A promoter polimorfizminin obezite ve insülin glikoz değerleri ile yağ metabolizmasındaki etkisini ortaya çıkarmak için İsveç'li 284 erkek üzerinde yaptıkları çalışmada, homozigot -1438G aleli taşıyan kişilerin -1438A/A aleli taşıyanlarla karşılaştırıldığında, BMI, bel-kalça oranı ve karın çevrelerinin daha yüksek değerlerde

olduğunu saptanmışlardır. Ayrıca, 1438G/A genotipli grupta 0.25mg deksametazon süpresyonu sonrası kortizol artışı gözlenmiştir. Serum leptin, açlık insülin ve glikoz düzeylerinde -1438G/A alelli kişilerden bir farklılık görülmemiştir. Sonuç olarak, anormal 5-HT2A gen ürünlerinin abdominal obezite gelişimine neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir (34).

Obezite genetiğini aydınlatılmak için bağlantı analizleri, pozisyonel klonlama çalışmaları, geniş aile çalışma grupları, genotipleme teknolojileri, biyoinformatik ve moleküler epidemiyoloji çalışmaları kombine edilmesi gerekmektedir. Böylece, insanlardaki obezite genlerinin ekspresyon profili ve populasyonların genetik analizleri, obeziteye eğilimin altında yatan gen-gen, gen-çevre etkileşiminin kompleks ağının anlaşılması sağlanacaktır. Genetik varyasyonları inceleyen, populasyon (moleküler epidemiyoloji), organizma ve doku seviyesindeki çalışmaların incelenmesi hastalıkların patogeneğinde, tanı kriterlerinde ve tedavi alanında gelişmeler sağlayacaktır.

Kompleks hastalıklar için risk faktörlerinin genetik ve çevresel öncülerinin anlaşılması, hastalık risklerinin gruplandırılması ve tedavi yaklaşımı için rasyonel bir temel sağlayarak koruyucu ve tedavi edici ajanların hedeflenmesine olanak sağlayacaktır (1, 2, 4)

KAYNAKLAR

1. Bougneres, P. Genetics and obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*, 51(supplement 3), 2002.
2. Clement, K., Boutin, P., Froguel, P. Genetics of obesity. *Am J Pharmacogenomics* 2(3); 177-187, 2002.
3. Collins, F.S., Guyer, M.S., Chakravarti, A. Variation on a theme: cataloging human DNA sequence variation. *Science*, 278: 1581-1581, 1997.
4. Bouchard, C.L. The genetics of human obesity: Recent progress. *Bull Mem Acad R Med Belg* 156(10-12), 455-464, 2001.
5. Katzmarzyk, P.T., Perusse, L., Rao, D.C. et al. Familial risk of obesity and central adipose tissue distribution in the general Canadian population. *Amer. J. Epidemiol.* 149: 933-42, 1999.
6. Lee, J.H., Reed, D.R., Price, R.A. Familial risk ratios for extreme obesity: implications for mapping human obesity genes. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 21: 935-940, 1997.
7. Montague, C.T., Farooqi, I.S., Whitehead, J.P. et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 387: 903-908, 1997.
8. Rosenbaum, M., Leibel, R.L. The physiology of body weight regulation: relevance to the etiology of obesity in children. *Pediatrics* 101: 525-539, 1998.
9. Yang, Y.K., Harmon, C.M. Recent developments in our understanding of melanocortin system in the regulation of food intake. *Obesity reviews*, 4: 239-248, 2003.
10. Krempler, F., Esterbauer, H., Weitgasser, R. et al. A functional polymorphism in the promoter of UCP2 enhances obesity risk but reduces type 2 diabetes risk in obese middle-aged humans. *Diabetes*, vol 51, November, 2002.
11. Mergen, M., Mergen, H., Özata, M., Öner, R., Öner, C.. A novel melanocortin 4 receptor (MC4R) gene mutation associated with morbid obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* Jul;86(7): 3448, 2001.
12. Clement, K., Vaisse, C., Lahlou, N. et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 392: 398-401, 1998.
13. Özata, M., Özdemir, I.Ç., Licinio, J. Human Leptin Deficiency Caused by a missence mutation: Multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clin Endocrinol Metab*, 84: 3686-3695, 1999.
14. Özata, M., Dieguez, C., Casnueva, F.F. The inhibition of growth hormone secretion presented in obesity is not mediated by the high leptin levels: A study in human leptin deficiency patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 88: 312-316, 2003.
15. Farooqi, I.S., Jebb, S.A., Langmack, G., et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med*, 341: 879-884, 1999
16. Farooqi, I.S., Matarese, G., Lord, G.M., et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest*, 110: 1093-1103, 2002.
17. Strobel, A., Issad, T., Camoin, L., Özata, M., Strosberg, A.D. A Leptin missence mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat. Genet*, 18:213-215, 1998.
18. Woods, S.C., Seeley, R.J., Porte, D., et al. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science*, 280: 1378-83, 1998.
19. Yaswen, L., Diehl, Brennan, M.B., et al. Obesity in the mouse model of proopiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin. *Nat Med*, 5: 1066-177, 1999.
20. O'Rhahilly, S. Insights into obesity and insulin resistance from the study of extreme human phenotypes. *Eu J Endocrinol*, 147(4): 437-41, 2002.
21. O'Rhahilly, S., Farooqi, S., Yeo, G.S.H., Challis, B.G. Minireview: Human obesity-Lessons from monogenic disorders. *Endocrinology*, 144(9): 3757-3764.

22. Vaisse, C., Clement, K., Durand, E. Et al. *Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. J Clin Invest* 106: 253-262, 2000.
23. Vaisse, C., Clement, K., Guy, G.B., et al. *A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. Nat. Genet* 20: 113-114, 1998.
24. Widen, E., Lehto, M., Kanninen, T. et al. *Association of a polymorphism in the beta3-adrenergic receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. N Engl J Med*, 333: 348-52, 1995.
25. Proenza, A.M., Poissonnet, C.M., Özata, M., Özen, S., Güran, S., Palou, A., Strosberg, A.D. *Association of sets of genes encoding beta3-adrenoreceptor, uncoupling protein 1 and lipoprotein lipase with increased risk of metabolic complications in obesity. Int J Obes Relat Metab Disord. Jan; 24(1): 93-100, 2000.*
26. Clement, K., Rutz, J., Cassard-Doulier, A.M. et al. *Additive effects of polymorphisms in the uncoupling protein gene and the beta-3 adrenergic receptor gene on gene weight in morbid obesity. Int J Obes*, 20: 1062-6, 1996.
27. Guy-Grand, B. and Ailhaud, G. *Progress in Obesity Research: 8. John Libbey and Company Ltd, London, England, 1999.*
28. Sihihara, N., Yasuda, K., Moritani, T. et al. *Synergic effect of polymorphisms of uncoupling protein 1 and beta3-adrenergic receptor genes on autonomic nervous system activity. Int J Obes Relat Metab Disord*, 25: (6): 761-6, 2001.
29. Norman, R.A., Thompson, D.B., Foroud et al. *Genome -wide search for genes influencing percent body fat in Pima Indians: suggestive linkage at chromosome 11q21-22. Am J Hum Genet* 60: 166-73, 1997.
30. Comuzzie, A.G., Hixon, J.E., Always, L. et al. *A major quantitative trait locus determining serum leptin levels and fat mass is located on human chromosome. Nat Genet.* 5: 273-276 , 1997.
31. Kissebah, A., Sonnenberg, G., Myklebust, J. et al. *Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. Proc.Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97: 14478-14483, 2000.
32. Feitosa, M.F., Borecki, I.B., Rich, S.S. et al. *Quantitative trait loci influencing body mass index reside on chromosome 7 and 13: The national heart lung and blood institute family heart study. Am J Hum Genet*, 70: 72-82, 2002.
33. Hager, J., Dina, C., Francke, S. et al. *A genome-wide scan for human obesity genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 10. Nat. Genet.* 20: 304-308, 1998.
34. Rosmond, R., Bouchard, C., Bjorntorp, P. *5-HT2A receptor gene promoter polymorphism in relation to abdominal obesity and cortisol. Obes Res; 10(7): 585-9, 2002.*