

# Mucize Reçeteler mi?

## Leptin

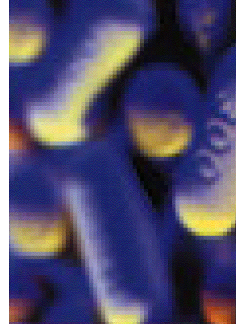
1995 Mayıs'ında ABD'deki Amgen firması, 20 milyon dolar ödeyerek 6 ay önce keşfedilmiş leptinin ticari haklarını satın aldı. Leptin eksikliği olan ileri derecede şişman farelere 1 ay leptin enjekte edilmesi onların ağırlıklarını %50 azaltmıştı; hem de hiçbir yan etki olmadan. Leptin şişmanlığın harika ilacı olarak selamlandı; ama ne yazık ki geçen 5 yıl umutları boşa çıkardı. Ekim 1999'da insanlarda ilk klinik deneyler başarısız oldu.

Leptin yağ hücrelerince yapılır ve beyinin hipotalamus bölgesini etkileyerek besin alımını azaltır. Leptin ayrıca karbonhidratların yakılmasında, üremede ve kemik oluşumunda rol oynar. Bilim çevreleri leptinin insülin kadar önemli bir hormon olduğunu dü-

şünüyorlar. Leptin, yağ depolarının miktarıyla doğru orantılı olarak yağ hücreleri tarafından salgılanır. Leptin, beyne yağ depolarının miktarı hakkında bilgi verir. Besin azalınca, yağ hücreleri büzülür ve kanda leptin azalır. Bunun sonucu olarak, beyin hipotalamus bölgesinde leptin almaçı taşıyan nöronların etkinliği azalır. Bunun iki sonucu vardır: hipotalamustan iştah arttırıcı nöropeptid salgısı artar ve açlık hissini yokeden a-MSH (melanosit uyarıcı hormon) salgısı azalır. Melanositler üstderide ve benlerde bulunan hücrelerdir; içlerinde siyah melanin pigmenti tanecikleri bulunur. Leptin bunlara ek olarak pankreas ve karaci-

ğeri de etkileyerek enerji homeostazı sağlar (enerji sarfı ve besin alımını dengede tutar).

1950'den beri taşıdıkları genler nedeniyle ob/ob diye tanımlanan fareler dikkat çekiyordu; bunlar durmadan yem yiyorlar, çok şişmanlıyorlar ve şeker hastası oluyorlardı. 1994'de New York Rockefeller Üniversitesi Howard Hughes Tıp Enstitüsü'nden Jeffrey Friedman ve arkadaşları farede ob, in-



sanda Ob geninin yapısını buldular ve bu genin yaptırıldığı proteine leptin adını verdiler (leptos Yunanca ince demek); ob/ob farelerinde leptin yaptırıcı genler yoktu; bu farelere leptin enjekte edilince onların normal ağırlıklarına indikleri görüldü.

Leptinin fizyolojik rolü, türden türe değişiyor. Cambridge'den O'Rahilly'nin grubu ob/ob faresinin insandaki benzeri olarak iki şişman çocuğa rastladı. Fakat farelerden farklı olarak çocuklarda diyabet ve hipotermi (vücut sıcaklığının azalışı) yoktu. Fakat O'Rahilly çocuklardan birine leptin enjekte etmeye başlayınca çocuk hızla kilo verdi.

Şişman insanların çoğunda leptin eksikliği değil, fazlalığı vardır; bu leptine direnç anlamına gelmektedir. Fakat 2. tip diyabette de kanda insülin hormonu artmasına karşın bazen insülin tedavisi gerekir. Amgen firması 1999'da 73 gönüllü şişman hasta üzerinde bir deney yaptı: hastalar kendilerine leptin ya da plasebo (başka bir ilacın etkisinin anlaşılabilmesi için, bazı deneklere "ilaç" diye verilen, etkisiz kontrol maddesi) enjekte ettiler. En yüksek doz alan 8 hasta ortalama 7.1 kg. kaybetti; plasebo alanlar günde 1.3 kg. kaybettiler. Bu %100 sonuç verici bir tedavi değil; fakat etkili olabilir. Leptin, şişmanlık için son tedavi değil; o yalnızca bu yolda atılmış ilk adımdır.

Birçok araştırmacı, leptinin zayıflatmakta etkin olmasa da verilen kiloların geri alınmamasında etkin olacağı kanısında.

## Başka Arayışlar

Son 5 yıl içinde şişmanlıkla ilgili 12 kadar anahtar molekül bulundu. Örneğin iştah azaltıcı a-MSH'i kuvvetlendirecek moleküller aranıyor. MSH, derinin rengini veren melanosit hücrelerini uyarır; bunun sonucu deri rengi koyulaşır. a-MSH'in ikinci görevi iştahı azaltmaktır. Harvard Tıp Fakültesi ve Joslin Diyabet Merkezi'nden Elephtheria M.Flier ve diğer araştırmacılar, bloke edici kilo verdiren moleküller üzerinde çalışıyorlar. Örneğin MCH (melanin yoğunlaştırıcı hormon) üzerinde çalışılıyor. MCH'nin leptinle ili-

lekülle de ilgileniyorlar. CNTF (ciliary neurotrophic factor). Bu dejeneratif sinir sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılması düşünülen sinir büyüme faktörlerinden biri. CNTF, amiyotrofik lateral skleroz denilen kronik sinir hastalığının tedavisinde denendi; pek iyileşme sağlanamadıysa da hastaya çok kilo verdirdi. Roma Moleküler Biyoloji Araştırmaları Enstitüsünden Ralph Laufer ekibi de, CNTF'nin şişman fareleri zayıflattığını gösterdi. New York'taki Regeneron ilaç firmasından G.Yankopoulos ve ekibi CNTF'nin patentli türevi aksokinle deneylere başladı. Aşırı yağlı diyet verilerek şişmanlatılan, leptine dirençli kemiricilerde kin enjeksiyonu, vücut ağırlığını azalttı ve hayvanlar normal diyetle döndüler; bu etki enjeksiyonsonra günlerce sürdü.

1999 Eylül'ünde Regeneron ilaç firması, aksokinle I. faz klinik deneyi tamamladı. Yüksek dozlar kusma ve bulantı yaptıysa da düşük dozlar yan etkisizdi. Hastaların çoğu günlük kalori ölçülerde zayıfladı; oysa günlük kalorilerini yalnızca 500 kalori almışlardı.



Diyetle zayıflamada şöyle bir sıra izlenir: Zayıflama diyeti kanda yağ doku erimesine paralel leptin azalışı vücudun bunu "tam açlık alarmı" olarak algılaması iştahın dehşetli artışı kiloları geri alma. Leptin enjeksiyonları beynin "yağ depoları elden gidiyor" mesajını almasını önleyecek.

Amgen firması "leptin benzerleri" üzerinde çalışıyor. Kanda daha uzun kalabilen ya da kan-beyin barajını daha iyi aşabilen leptinler aranıyor. Şişmanlarda beyin-omurilik sıvısında kana oranla 4 kat daha az leptin bulunduğundan bu barajı aşabilen leptinler önemli. Şişman diyabetlerde pankreasın hücrelerinde biriken yağ, bu hücreleri öldürür. Dallas'daki Teksas Üniversitesinden Roger Unger leptinin bu olayı önleyebileceğini düşünüyor; fakat diğer araştırmacılar leptin-insülin etkileşmesinin henüz tam aydınlanmamış ve tartışmalı bir konu olduğu düşüncesindedir.

## Zayıflatıcı Yeni Bir İlaç: Fasi

Şişmanlık gelişmiş ülkelerde büyük bir sağlık problemi haline gelmiş durumda. ABD'de nüfusun %50'den fazlası aşırı kilolu; şişmanlık hem artmakta, hem de daha öldürücü hale



Farelerin zayıf veya şişman oluşunu genleri belirler: Solda leptin yapamayan şişman ob/ob faresi. Sağda bu farenin 14 gün C75 ile tedavisinden sonraki durumu.

getiriyor. Şişmanlık tip 2 diyabeti, kalp-damar ve beyin-damar hastalıklarını arttırmakta, hayatı kısaltıyor.

Science dergisinin Haziran 2000 sayısında yeni bir zayıflatma ilacından söz ediliyor: FASI (Fatty Acid Synthase Inhibitors=yağ asit sentaz baskılayıcıları). FAS, asetil-koenzim A ve malonil koenzim A'dan uzun yağ asit zincirleri sentez ettiren enzimdir. ABD'de Johns Hopkins Üniversitesinden Thomas M.Loftus ve arkadaşları yeni bir FAS inhibitörü sentezlediler: C75. Karın içine C75 verilen farelerde dozla doğru orantılı olarak büyük kilo kaybı meydana geldi. İlaç kesildikten sonra fareler eski kilolarına döndüler. Farelerde hiçbir yan etkiye rastlanmadı.

İlaç beslenmeyi azaltarak zayıflatıyor. İlaç verilen farelerde ilk 24 saatte besin alımı %90 azaldı. İlaç kesildikten 48-72 saat sonra da beslenme normale döndü. C75 su içmeyi ve idrar hacmini de %40 azalttı.

Nöropeptid (NPY), hipotalamus üzerinde etkili nöropeptidlerden birisidir. NPY besin alınmasını artırır. Açlık durumunda NPY artar. C75, NPY'ye bağlı beslenmeyi bloke eder. C75 verilerek iştahları azaltılmış farelerin beynine NPY enjekte edildiğinde, hayvanların çok oburlaştığı görüldü; yem yemeleri 9 kat arttı.

Leptin doyma halinde artar ve NPY salgısını azaltır. Leptin yağ asit sentezinin merkezi olan beyaz yağda yapılır. C75 verilmiş farelerde leptin azalıyor. Böylece C75 etkisinin leptinden bağımsız olduğu anlaşılıyor. Bu durumda leptin yapamayan şişman ob/ob farelerinin C75 ile zayıflamaları beklenir ve öyle de olmuştur. Şişman ob/ob farelerine 2 hafta karın içine C75 verilmesi, 10 gr. zayıflama sağlamış, bu farelerin yağlanmış karaciğerini normale döndürmüş ve yükselmiş olan kan şekerini 3 kat azaltmıştır.

C75'in ya beyni direkt olarak etkileyerek, ya da beyindeki NPY yapıcı nöronlar yoluyla iştahı azalttığı anlaşılıyor. Bu çalışmalar bize FAS'ın beslenme kontrolündeki rolünü gösteriyor; FAS inhibitörleri kilonun ve iştahın kontrolünde dolayısıyla gelecekte şişmanların zayıflatılması için kullanılabilir.

Selçuk Alsan

Kaynaklar  
Brash, G. S., Farooqi, S., O'Rahilly, S., "Genetics of Body - Weight Regulation", Nature, 6 Nisan 2000  
Mamane, B., "Qu'est-ce qui Fait Grossir les Gros?" Science&vie Junior, Haziran 1997  
Gura, T., "Enzyme Blocker Prompts Mice to Shed Weight" Science 30 June, 2000

## Şişmanlıkta Yeni Bir Protein

Bir Fransız - Amerikan araştırmacılar ekibi 11. kromozom üzerinde UCP2 (uncoupling protein 2) denilen bir proteinin genini buldular. Bir insanın çok yemesine rağmen kilo almayışını ya da az yemesine rağmen şişmanlamasını bu protein belirliyor. Bu protein hücrelerde fazla miktarda bulunursa, alınan besinlerdeki enerjiyi ATP olarak depolamak yerine ısıya dönüştür. California Üniversitesi'nden genetikçi Greg Warden farelerde bu proteinle zayıflık şişmanlık arasındaki ilişkiyi keşfetti. UCP2'yi fazla yapan fareler zayıf, az yaparı şişman oluyor. İnsanda UCP2 etkisi halen araştırılıyor. İlaç firmaları, UCP2 temeline dayanan zayıflatıcı ilaçlar aramaya başladılar.

Alınan besinler hücrelerde, solunumla alınan O<sub>2</sub> ile karşılaşır. Sonuç: besinlerin oksitlenmesi. Bu oksitlenme enerjisi kısmen ısıya dönüşür, kısmen ATP (adenosin trifosfat) olarak depolanır UCP2 ne kadar fazla ise o kadar fazla oluşur ve depolanma az olduğu şişmanlık oluşmaz.

