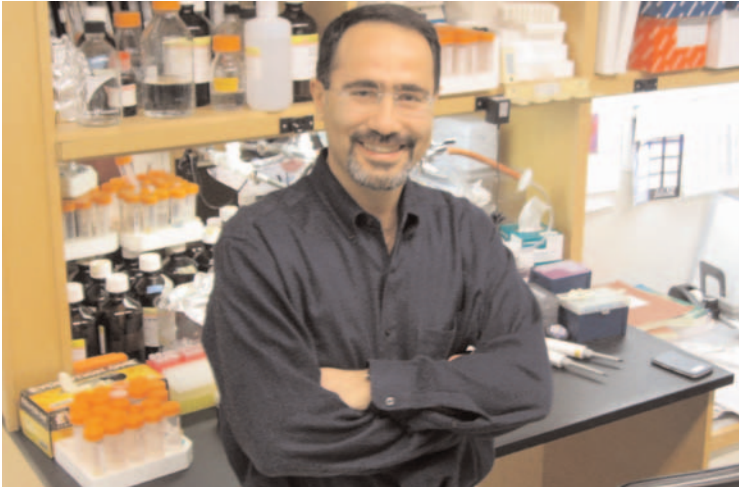


GÖKHAN HOTAMIŞLIGİL



Metabolik sendrom ya da sendrom X olarak bilinen hastalıklar grubunun parçaları olan şişmanlık, insüline direnç, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve aterosklerozun moleküler mekanizmaları üzerinde çalışan ve bu hastalıkların anlaşılmasına önemli bilimsel katkıları olan Prof. Dr. Gökhan Hotamışlıgil, üstün nitelikli çalışmaları nedeniyle, 2004 yılı TÜBİTAK Bilim Ödülü'nü almaya değer görüldü.

Prof. Dr. Gökhan Hotamışlıgil ve araştırma ekibi, iki temel alanda çalışmalarını sürdürüyor. İlki, bir hücrenin yaşam süresi boyunca kullandığı genetik yolları ve bu genetik yollardan geçerken kullandığı genetik karar mekanizmalarını saptamak. Hotamışlıgil, bu saptamayı yaparken model olarak yağ hücresini kullanıyor. İlgilendiği diğer alansa, yağ hücresinden kaynaklanan hastalıklar ve bu hastalıkların tedavilerine yönelik çalışmalar. Örneğin, yağ hücresi denildiğinde hemen hepimizin aklına ilk anda geliveren şişmanlık ve şişmanlığa bağlı olarak ortaya çıkan şeker hastalığı. Hotamışlıgil, şişmanlığa bağlı olarak ortaya çıkan şeker hastalığında yağ hücresinin oynadığı önemli rolü araştırmalarıyla ortaya koydu ve yağ hücresinin enerji metabolizması ve organizmanın diğer fonksiyonlarının üzerindeki etkilerini gösterdi. Yağ hücresiyle ilgili bu bilginin geçmişte fazla eski değil. Yağ hücresinden, yağ asitleri ve metabolitleri dışında, aktif olan peptitlerin salgılandığının ortaya konulmasıyla, enerji depolamaktan başka bir görevi olmadığı düşünülen yağ hücresinin, aslında hem metabolizmayı, hem de bağışıklık sistemi gibi pek çok sistemi yakından etkileyen bir hücre olduğu Hotamışlıgil'in ilk araştırmalarıyla ortaya çıktı. Bu çalışma, 1993'te, *Science* dergisinde yayımlanan makaleyle, tüm dünyaya duyuruldu. Hotamışlıgil'in bu araştırması pek çok bilim adamına yol gösterici oldu ve insülin hormonunun fonksiyonuyla ilgili diğer anahtar mekanizmaların ortaya çıkarılmasına giden çalışmalar başladı. Bunu takiben, birkaç yıl sonra, obez (ob) gen ürünü olan leptin, obez farelerden klonlanarak

keşfedildi. Leptin, fare 6. kromozomu üzerinde bulunan ob geni tarafından sentezlenen, özellikle yağ dokusunda üretilerek kan dolaşımına salgılanan bir hormondur. Böylelikle yağ dokusunun fizyolojisine yönelik önemli bir görüş değişikliği süreci başlamış oldu.

Vücutta biriken yağ dokusu, insülinin etkisini kırmakta ve kan şekerinin yükselmesine neden olmaktadır. Bu durumda da insüline direnç oluşmaktadır. Hotamışlıgil ve ekibi 1993, 1996 ve 1997 yıllarında *Nature* ve *Science* dergilerinde yayımlanan çalışmalarında şeker hastalığının altında iltihabi bir mekanizma olduğunu da ilk kez gösterdiler. Bunu takip eden yıllarda Hotamışlıgil, ilgisini bu iltihabi reaksiyonu tetikleyen sinyalleri anlamaya ve obeziteyle bağışıklık sistemi arasındaki ilişkinin moleküler mekanizmalarını çözmeye odaklandı. Bu çalışmalar 2002'de Hotamışlıgil'in JNK1 geninin keşfine götürdü. Yağ hücresinde bulunan JNK1 geni hücre içinde diğer proteinlerle haberleşmede kullanılan bir enzim üretmekte ve şişmanlık durumunda bu enzimde normal dışı bir aktivite artışı meydana gelmektedir. Bu da insülin hormonunun işlevini bozarak şeker hastalığı gelişimine zemin hazırlamaktadır. Hotamışlıgil bu saptamayı, genetik olarak şişmanlığa eğilimli hale getirilen ya da yağlı besinler verilen fareler üzerinde yaptı. *Nature* dergisinde yayımlanan çalışmada JNK1 geninin normal farelere göre yüksek aktivite sergileyerek şişmanlığa ve şeker hastalığına neden olabileceğini belirledi. Sonrasında, JNK1 geninin, insanlarda da aynı sonucu ortaya koyabileceği tezi geldi ve milyonlarca insanı etkileyen şişmanlık ve şeker hastalığının önlenmesi için yeni ilaçların

üretilmesi yolunda çalışmalar başladı.

Hotamışlıgil, 1996'da, ilk kez, obeziteyle diyabeti birbirinden ayıran başka bir sinyal ileti yolu olduğunu da ortaya koydu. *Science* dergisinde yayımlanan bu çalışma, obeziteye bağlı insüline direnci kırmak için yağ asidi bağlayıcı AP2 proteininin işlevinin yok edilmesinin yeterli olduğunu anlatıyordu. Hotamışlıgil, bu araştırmasının devamında da yağ asidi bağlayıcı proteinlerin şişmanlık, şeker hastalığı ve kalp hastalığı üçgeninde oynadıkları rolü ve makrofaj ve adiposit hücrelerini koordine ettiğini gösterdi. 2000'de *Science* dergisinde yayımlanan makalesiyle de, yine dünyada ilk kez, adiposit ön hücrelerini tanımlayan, hem de düzenleyen bir gen ailesi olduğunu açıkladı. Adiposit ön hücreleri, tipik fibroblast (bağ dokusu hücresi) morfolojisi gösteren, moleküler ve biyokimyasal olarak fibroblastlardan ayırt edilmeyen hücrelerdir. Ancak uygun ortama konduklarında bu morfolojilerinde hızlı bir değişiklik ve bu değişimin peşi sıra lipid (yağ) depolaması başlar. Hotamışlıgil, bu konuda yaptığı araştırmasında model olarak, memeli yağ dokusuna karşılık gelen ve "yağ cismi" olarak adlandırılan bir yapıyı bulundurduğundan meyve sineğini (*Drosophila melanogaster*) kullandı. Yağ cismi, yalnızca memelideki yağ dokusu fonksiyonlarını değil, karaciğer, hematopoetik (kan yapıcı) ve bağışıklık sistemi fonksiyonlarını da üstlenmiş bir yapı. Dolayısıyla, araştırmacının bu çalışması, yağ dokusuyla bağışıklık sistemi arasındaki ilişkinin evrimsel olarak ortak bir platformdan çıktığını da ortaya koydu. 2001'de, *Nature Medicine* dergisinde yayımladığı çalışmasındaysa, yağ asidi bağlayıcı AP2 protein işlevinin yok edilmesiyle arterioskleroza karşı korunulabileceğini ortaya koyuyordu. Araştırmada, yağ ve makrofaj hücresinin birlikte etkinliğiyle başlayan kronik iltihabın şişmanlığın neden olduğu hastalıkların en kritik mekanizması olduğu açıklanıyordu.

Hotamışlıgil'in örnek olarak seçtiğimiz bu çalışmaların yanı sıra pek çok araştırması, patentleri var. O ve ekibi, pek çok hastalığı bir arada tutan, birbiriyle iç içe geçmiş pek çok patolojiden oluşan metabolik sendroma yol açan genleri teker teker ortaya çıkardı. Şimdiki hedefi de bu mekanizmaları derinleştirmek ve sendrom kapsamında bulunan hastalıklara karşı özgün tedavi olanakları yaratmak.

Gülğün Akbaba

Gökhan Hotamışlıgil, 24 Haziran 1962'de, Rize'nin Pazar ilçesinde doğdu. 1986'da, A.Ü. Tıp Fakültesi'nden mezun olan Hotamışlıgil, 1989'da doktoraasını yapmak üzere, Harvard Üniversitesi'ne girdi. 1994'te Harvard Tıp Fakültesi'nden Biyolojik Kimya ve Moleküler Genetik konusunda doktorasını alan Hotamışlıgil, 1995'te asistan profesör, 1998'te aso-siye profesör ve 2003'te profesör unvanını aldı.

Citation İndeks-atrifi dizini dergilerinde yayımlanmış yayınları, kitap bölümleri ve derleme türünde makaleleri bulunan Hotamışlıgil, dünya çapında pek çok bilimsel etkinlikte yönetici, danışman, hakem ve davetli konuşmacı olarak katkılarda bulunmakta. Uluslararası ilaç endüstrisinde faaliyet gösteren bü-

yük firmalarda danışmanlık ve Harvard Üniversitesi'nde birçok idari ve eğitsel görevler yapan Hotamışlıgil, şu anda Harvard Üniversitesi'nde Genetik ve Kompleks Hastalıklar Bölüm Başkanı. Buluşlarıyla ilaç geliştirme programlarına kaynak olan Hotamışlıgil'in, 10 patenti var. Amerikan Diyabet Derneği, Ulusal Sağlık Enstitüsü, Markey, Pew ve Sandleri gibi kurumlardan aldığı bilimsel ödüllerine bu yıl bir yenisini ekleyen Hotamışlıgil, 2004 yılı TÜBİTAK Bilim Ödülü'nü aldı ve TÜBA'nın 26 Haziran 2004 günü yapılan Genel Kurul Toplantısı'nda, TÜBA asli üyeliğine seçildi. Gökhan Hotamışlıgil, bir tüp bebek merkezinde yöneticilik yapan Selen Hotamışlıgil'le evli ve Derin-Leyla adında iki çocuğu var.