

Obezite ve Obezitenin Genetiği

Obesity and Genetics of Obesity

Mehmet Ali SÖZEN

Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, Afyonkarahisar

ÖZET: Obezite, kalp-damar hastalıkları ve Tip 2 diyabet gibi komplikasyonlarıyla birlikte yüzyılımızda epidemik sınırlara yaklaşmaktadır. Günümüzde etkin bir tedavisi olmayan obezite, ciddi bir halk sağlığı problemidir. Obezite pozitif enerji bakiyesi sonucu ortaya çıkar ve genellikle beden kitle indeksi (BMI) ile ölçülür. İnsanlarda obezite ya monogenik sendromlar olarak veya multifaktöryel kalıtım modeline uymaktadırlar. Obezitenin monogenik versiyonları Leptin (*LEP*), Leptin reseptörü (*LEPR*), Melanocortin 4 reseptörü (*MC4R*) gibi belli genlerdeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Bunların sıklığı toplam olguların çok az bir kısmını oluşturur. Poligenik kalıtım, multifaktöryel kalıtım modeli gösteren formları ise en yaygın versiyonudur ve genler, çevre, davranış ve hepsinin birbiriyle etkileşiminin bir sonucudur.

Anahtar Kelimeler: Obezite, obezite genetiği, Melanocortin sistemi, mutasyon, aday genler

ABSTRACT: Obesity and its complications (cardiovascular disease and T2DM) are reaching epidemic proportions in the 21st century. Currently, there is no effective treatment for obesity and it is a serious public health concern. It results from positive energy balance and usually estimated on the basis of body-mass index (BMI). In humans, obesity occurs either as monogenic syndromes or in a multifactorial mode of inheritance. Monogenic forms are due to the mutations in certain genes such as Leptin (*LEP*), Leptin receptor (*LEPR*), and Melanocortin 4 receptor (*MC4R*) which constitute very little amount of the total cases. The most common forms are polygenic, multifactorial forms which are the result of genes, environment, behavior and interactions of all.

Key Words: Obesity, genetics of obesity, Melanocortin pathway, mutation, candidate genes

GİRİŞ

Yüzyılımızda obezite, kalp-damar hastalıkları ve Tip 2 diyabet gibi komplikasyonlarıyla birlikte epidemik sınırlara yaklaşmaktadır (1). Bazı batı ülkeleri başta olmak üzere popülasyonlarda hızla artan obezite oranları modern yaşam, çok miktardaki damağa hoş gelen ve yüksek kalorili besinleri kolayca elde etme ve sınırlı fiziksel aktivite ihtiyacı sonucu olduğu gözükmektedir. Bununla beraber, çevre faktörleri her bireyi aynı şekilde etkilemez. Bazı kişiler enerji alımı ile tüketimi arasında dengeyi koruyabilirlerken; bir kısmı ise kendini fazla kiloluluk ve obezite olarak ortaya çıkaran enerji alımı lehine kronik bir dengesizlik yaşamaktadırlar.

Bir halk sağlığı problemi olan obezite fazla vücut yağ birikimiyle sonuçlanan fizyolojik bir bozuktur. Obezite, aynı zamanda yaygın olan diyabet, hipertansiyon, kalp hastalıkları ve bazı kanserlerle ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Örneğin, ABD'deki son rakamlar BMI 30 ve üzerindekiilerin prevalansının 2000'li yılların başında %30'ları aştı-

ğını ve fazla kilolu veya obez prevalansının da %66'lara ulaştığını göstermektedir (2).

Kilo fazlalığı ve obezite genel olarak sağlıklı kabul edilenden ve normalden fazla olan ağırlık değerleri aralığı ve belli hastalıklar ve bazı sağlık problemleri ihtimalini artıran bir durum olarak tanımlanmaktadır. Fazla kiloluluk ve obezite aralıkları erişkinler için beden kitle indeksi (BMI) adı verilen kilo ve boy kullanılarak hesaplanan değerler ile gösterilir (3). BMI birçok kimse için o kişilerdeki vücut yağı ile korelasyon halindedir. Bu kriterlere göre BMI 25 ila 29.9 arasında olanlar "fazla kilolu" (overweight), ve BMI 30 ve üzeri olanlar da "obez" (obese) olarak değerlendirilir. Ayrıca Tablo 1'de görüldüğü üzere bunun bir ileri versiyonu olan metabolik sendromdaki kriterler abdominal obezitenin ölçütü olan bel çevre uzunluğu, trigliserit, yüksek dansiteli lipoprotein (YDL) kolesterol, tansiyon ve açlık kan şekeri düzey değerlerini de içine alan kapsamlı bir değerlendirmedir.(4,5).

Obezite epidemik gün aşırı ortaya çıkan bir durum değildir ve davranış, çevre ve genetik faktörler gibi birçok faktörün bunda katkısı sözkonusudur (6,7). Fazla kiloluluk ve obezite enerji dengesizliğinden sonuçlanır ki bu da çok fazla kalorili besin yemek ve yeterli fiziksel aktivite yapamamanın bir sonucudur. Vücut kilosu genler, metabolizma, dav-

ranış, çevre ve sosyo-ekonomik durum gibi birçok etkenin bir sonucudur (6,7). Davranış ve çevre kişilerin fazla kilolu ve obez olmalarında en büyük etkindir. Bu yüzden fazla kiloluluğu ve obeziteyi önleme müdahaleleri ve tedavide bu iki alan daha büyük önem taşımaktadır. Çünkü obezite güçlü genetik belirleyici faktörlerin etkisine rağmen, popülasyonun genetik kompozisyonu hızla değişmeyeceğinden dolayı obezitedeki büyük artış genetik olmayan faktörlerdeki önemli değişiklikleri yansıtmıştır (8).

OBEZİTE GENETİĞİ

Bilimsel araştırmalar genetiğin obezitede rol oynadığını göstermiştir. Bardet-Biedl ve Prader-Willi sendromu gibi hastalıklarda genler direkt olarak obeziteye yol açmaktadır (9). Bununla beraber, genler daima geleceği tahmin edememektedir. Bir kimsenin fazla kilolu olabilmesi için genler ve davranış her ikisi birlikte olmak durumundadır. Bazı durumlarda ise birden fazla gen bir kimsenin obeziteye duyarlılığını artırabilmekte ve çok fazla besin almak ve az fiziksel aktivite gibi dış faktörleri de gerektirmektedir. Bunların yanı sıra diğer katkıda bulunan faktörler arasında Cushing's hastalığı ve polikistik ovaryum sendromu gibi bazı hastalıklarla birlikte steroidler ve antidepresanlar gibi bazı ilaçların alımı da yer almaktadır (10). Bununla birlikte, diğer yüksek kalorili dietler, fiziksel aktivite yokluğu veya azlığı, yaş, sosyo-ekonomik durum, ırk, sigarayı bırakma ve aile öyküsü de diğer risk faktörleri arasındadır.

OBEZİTENİN HAYVAN MODELLERİ

Kemiricilerdeki (fare ve rat) birçok resesif veya dominant kalıtım modelli monogenik obezite formları ile birlikte birçok ilgili genlerdeki nakavt (genin fonksiyon dışı bırakılmış veya inaktifleştirilmiş durumu) veya overekspresyon (genin normalin üzerinde ifade edilmesi) çalışmaları insanlardaki obezitede rol oynayan genler ve onların mekanizmaları hakkında da yol gösterici ve destekleyici olmuştur. Tablo 2'de detayları gösterilen kemiricilerdeki monogenik obezite versiyonlarına yol açan genlerden bazıları şunlardır: fare Ob (obese), Db (Diabetes), ay (Agouti yellow), tub (Tubby), fat, ve rat fa (Zucker/fatty), kol (Koletsy), cp (corpulent) (11,12).

Model hayvanlardaki çalışmaların insandaki obezitede rol alan genlerin karakterizasyonunda yardımcı ve destekleyici olması olgusuna örnek olarak

da şu hususlar kayda değerdir. Kongenital leptin eksikliğine yol açan Leptin genindeki mutasyon taşıyan bireylerdeki hormon tedavisinin olumlu sonuç vermesi hem insanda ve hem de leptin geninde mutasyon taşıyan Ob (obese) fare modelinde gösterilmiştir (13,9).

Melanokortin sisteminde rol oynayan birçok genin obezitedeki etki biçimi ilgili genlerin nakavt edilmesiyle kemiricilerde ortaya konulmuştur. Bu bağlamda, melanokortin 4 reseptörü (MC4R) genindeki mutasyonların monogenik obezite formlarına yol açmasının yanı sıra farelerde obeziteye de yol açtığı rapor edilmiştir (14). Ayrıca Melanokortin 4 reseptörünün (MC4R) besin alımı ve metabolizma oranını kontrolde aracılık yaptığı MC4R nakavt farede gösterilmiş (15,16), Melanokortin 3 reseptörünün (MC3R) de enerji hemeostazının düzenlenmesinde rol oynadığı başka çalışmalarda rapor edilmiştir (17,18).

Genomik yapıdaki AgRP ve NPY genlerinin de farede teker teker veya çifte nakavt edilmesi ile kritik bir eksikliğe yol açmaması gösterilmiş, sonuçta bu iki nöropeptidin etkilerinin telafi edildiği fikrini vermiştir (19). Diğer bir çalışmada ise bu iki nöropeptidin grelinin oreksijenik etkisini ortaya koymada gerekli olduğu öngörülmüştür (20). Grelinin kendisinin nakavt edilmesi ise herhangi bir etki ortaya koymazken (21), daha sonraki çalışmalarda yüksek yağlı diyetin indüklediği obeziteye direnç geliştirdiği bulunmuşlardır (22,23). Bunlara ilaveten, hipotalamik melanokortin sisteminin obezitenin yanısıra kaşeksi (24) ve anoreksi (25) durumlarında da rol oynadığı kemiricilerde gösterilmiştir.

Bunlardan başka hayvanlarda obezitede rol oynayan genleri belirlemede katkısı olan kantitatif özellik lokusları çalışmalarının insandaki eşdeğerlerini bulmadaki öncü rol oynayabileceği kuşkusuzdur. Hayvan modellerinde rapor edilen kantitatif özellik lokusu (KÖL-QTL) sayısı (Ekim 2005 itibarıyla) 408'e ulaşmış bulunmaktadır (26).

İNSANDA OBEZİTE GENETİĞİ

İnsanlarda görülen nadir monogenik obezite formlarının, olguların çoğundan sorumlu olmadığı gözükmeyle birlikte; yaygın obezite formları genler ve çevre arasındaki kompleks etkileşimden olabileceği düşünülmektedir (7). Aynı zamanda genlerin obeziteye etkileyebileceği mekanizmalar arasında vücut yağ kalıbı, iştah düzenleme ve diğer metabolik ve sinyal yolları (pathways) sayılabilir.

Ailesel yığılmalar ve ikiz çalışmalarında tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine kıyasla elde edilen daha büyük konkordans insanlarda obezitenin genetik etkisini destekleyen kanıtlar arasında yer almaktadır (27).

Aşağıdaki bazı genlerdeki mutasyonların insandaki obezitenin monogenik formlarına yol açtığı bilinmektedir ki bunlardan bazıları şunlardır: LEP (7q31.3), LEPR (1p31), POMC (2p23.3), PCSK1 (5q15-q21), MC4-R (18q22), MC3R (20q13.2-q13.3), GPR24 (22q13.2), SIM1 (6q16.3-q21), NROB2 (Tablo 3). İnsanda Obezitenin monogenik formlarına en çarpıcı örneklerden birini LEP genindeki mutasyonlar oluşturmuştur ki leptin eksikliği ve dolayısıyla obeziteye yol açan mutasyonun leptin hormonu ile geri çevrilebildiği gösterilmiştir. Benzer bir durum Obez (Ob) ve diabetli (Db) hayvan modelleri ile desteklenmiş bulunmaktadır (13,9,28)

Ayrıca birçok lokus ve birçok aday gen ve bu genlerdeki mutasyonlar ile poligenik, multifaktöryel geçiş modelli fazla kiloluluk veya obezite arasında ilişki olduğunu gösteren bulgular elde edilmiştir. Bu lokuslar arasında LEPR, POMC, PPARG, UCP1, UCP2, UCP3, PC1, TNF, MC4R, LEP, LIPE, LDL ve, SIM1 sayılabilir (26). Bu genlerden bir kısmının da içinde olduğu melanokortin sinyal yolu ön plana çıkmaktadır ve bu sinyal yolunda rol oynayan bir çok gendeki ve ilişkili genlerdeki mutasyonların obezite ve ilgili fenotiplerle ilişkili olduğu birçok çalışmada ortaya konmuş ve çalışmalar hala devam etmektedir.

Bunlar arasından; MC4R geni enerji dengesini düzenleyen melanokortin sinyal selalesinde reseptör

olarak görev alır ve bu gendeki mutasyonlar obezite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (29,30,31). AgRP ise aynı MC4 Reseptörünün antagonisti olarak işlev görmekte ve yine AgRP tek nükleotid polimorfizmleri (TNP'ler) farklı populasyonlarda obezite ile ilişkili bulunmuştur (32,33,34). Ayrıca POMC geninde bulunan bir tek nükleotid değişikliğinin (polimorfizm,- R236G) obeziteye duyarlılığı artırdığı (35) diğer iki polimorfizmin ise vücut yağ dağılımıyla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (36). Ayrıca Leptin geni G-2548A polimorfizmi ile fazla kiloluluk arasında (37) ve LEPR geni Gln223Arg polimorfizmi ile obezite ve özellikle BMI arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (38). Bunların yanısıra 5HT2A (39), 5HT2C (40,41) grelin (42), ve PPARG (43,44,45) genleri de ilişki bulunan diğer genlerden birkaçıdır. "İnsan obezite gen haritası"nın 2005 güncellemesine göre son durum: Mutasyon olusturulduğunda veya transgen olarak farede ifade edildiğinde vücut ağırlığı ve yağlılığını etkileyen fenotiplerle sonuçlanan 244 gen bulunmuştur. Ayrıca, 61 genomik taramalardan ortaya çıkan insan obezite kantitatif özellik lokusları (QTL =Quantitative trait loci) sayısı = 253 olarak tesbit edilmiştir (26). Bu QTL'leri içine alan toplam 52 genomik bölge 2 veya daha fazla çalışma ile desteklenmiştir (26). Bunların yanısıra, spesifik genlerdeki DNA dizi varyasyonu ile obezite fenotipleri arasındaki ilişkilendirme çalışmalarında 127 aday gende 426 pozitif bulgu elde edilmiştir. Bu genlerden 22'si en az 5 pozitif çalışma ile desteklenmiştir (26).

Tablo 1. Metabolik sendrom tanı kriterleri

NCEP ATP III⁴	WHO^{4,5}
Aşağıdakilerden 3 veya daha fazlası	İnsülin direnci artı aşağıdakilerden 2 veya daha fazlası
Bel çevre uzunluğu (cm) Erkeklerde >102 cm (>94 cm riskli) Kadınlarda >88 cm (>80 cm riskli)	Merkezi Obezite: BKO erkeklerde >0.9, kadınlarda >0.9 ve/veya BMI >30 kg/m ²
Trigliseridler ≥ 150mg/dL	Trigliseridler ≥ 150mg/dL ve/veya
YDL-K Erkek <40 mmol/L (<1.0 mmol/L) Kadın <50 mmol/L (<1.3 mmol/L)	YDL-K erkeklerde <35 mg/dL, kadınlarda <39 mg/dL
KB (Tansiyon) ≥130/≥85 mm Hg	KB (Tansiyon) ≥140/≥90 mm Hg
AKŞ ≥110 mg/dL	Mikroalbuminüri UAE ≥20 µg/g veya albümin: kreatinin ≥30 mg/g

* Metabolik sendrom tanısı tablodaki 3 veya daha fazla risk belileyicisinin bulunmasıyla konur.

Kısaltmalar: NCEP ATP III = Milli Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III), WHO= Dünya Sağlık Teşkilatı, BKO= Bel/Kalça oranı, BMI= Beden Kitle İndeksi, YDL-K = yüksek-dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, KB= Kan basıncı (blood pressure), AKŞ = açlık kan şekeri (fasting plasma glucose), TG = trigliserid

Tablo 2. Başlıca Obezite Hayvan Modelleri*

Soy adı	tür	Kalıtım şekli	Kodladığı protein	defekt
Obese (ob)	fare	resesif	Leptin	Dur kodonu / leptin'de promotör defekti
Diabetes (db)	fare	resesif	Leptin Reseptörü (LepR)	LepR defekti
Agouti yellow (ay)	fare	dominant	Agouti	Melanokortin reseptörü antagonistinin ektopik ekspresyonu
Tubby (tub)	fare	resesif	Fosfodiesteraz	Beyinde apoptoz?
Fat	fare	resesif	Karboksipeptidaz E	Karboksipeptidaz E aktivitesi ortadan kalkar
Zucker/fatty (fa)	rat	resesif	Leptin Reseptörü (LepR)	LepR defekti
Koletsy (kol)	rat	resesif	Leptin Reseptörü (LepR)	LepR defekti
Corpulent (cp)	rat	resesif	Leptin Reseptörü (LepR)	LepR defekti

* "Diabetes Mellitus A Fundamental and Clinical Text (3rd Ed.) D. LeRoith, S.I. Taylor and J.M. Olefsky, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, Philadelphia" kitabından adapte edilmiştir.

Tablo 3. İnsan monogenik obezite formlarının başlıca fenotipik özellikleri*

Gen	Obezite	Doğum ağırlığı	Endokrin anormallikleri	Hiperfaji	Kalıtım	Kromozom
Leptin (LEP)	şiddetli	Normal	Düşük leptin Hipogonadizm Yüksek tiroid uyarıcı hormone (TSH) Yüksek insülin	+	resesif	7q31.1
Leptin reseptörü (LEPR)	şiddetli	?	Yüksek leptin Hipofiz disfonksiyonu Hipogonadotropik hipogonadizm Sempatik disfonksiyon Yüksek insülin	+	resesif	1p31
POMC	şiddetli	Normal	Kırmızı kıl pigmentasyonu ACTH eksikliği hipokortizolizm	+	dominant	2p23.3
PC1	şiddetli	?	Hipogonadotropik hipogonadizm Hipokortizolizm Yüksek proinsülin, düşük insülin Postprandial hipoglisemi Yüksek POMC	?	resesif	5q1.5-2.1
MC4R	şiddetli	Normal	Gözlenmedi	+	resesif	18q22
NROB2	ılımlı	Fazla	İlımlı hiperinsülinemi	--	resesif	1p36.1

LEP, leptin; LEPR, leptin reseptörü; POMC, pro-opiomelanocortin; PC1, prohormon konvertaz1; MC4R, melanokortin-4 reseptörü; ACTH, adrenokortikotropik hormon; α -MSH, α -melanosit-stimüle edici hormon.

* "Diabetes Mellitus A Fundamental and Clinical Text (3rd Ed.) D. LeRoith, S.I. Taylor and J.M. Olefsky, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, Philadelphia" kitabından adapte edilmiştir.

MELANOKORTİN SİNYAL YOLU

Linkaj çalışmaları, fare modelleri, spontan mutasyonlar ve farmakolojik çalışmalar "leptin-AgRP/melanokortin" yolağının enerji homeostazını düzenlemede primer rol oynadığını ortaya koymuştur. POMC proteini leptin sinyalinin periferden merkezi homeostatik cevap halinde iletimine katılır. POMC ürünü ve özellikle de α -MSH hipotalamus'taki MC4R reseptörlerinde AgRP proteini tarafından antagonize edilir (46,47,48,49).

Melanokortin sistemi, α , β , ve γ melanosit uyarıcı hormonları (α , β , ve γ -MSH) kapsayan

melanokortin peptidleri ve adrenokortikotropik hormon (ACTH), ve 7 transmembranlı G proteinle eşleşen G proteinleri olan melanokortin reseptörleri, ve Agouti ve Agouti ilişkili proteinden (AgRP) oluşan endojenöz melanokortin antagonistlerinden ibarettir (50). Bunlara ilave olarak melanokortin peptidlerinin aktivitesini modüle eden iki yardımcı protein, Mahagoni (51,52) ve Sindikan-3 (53,54) daha mevcuttur. Melanokortinler, pigmentasyon, steroidogenez, enerji hemeostazı, ekzokrin sekresyon, cinsel fonksiyon, analjezi, inflamasyon, immunomodülasyon, ısı kontrolü, kardiyovasküler düzenleme ve nöromusküler rejenerasyonu içine

alan birçok farklı fizyolojik işlevler yerine getirir. Melanokortinlerin bu fonksiyonların birçoğundaki önemli düzenleyici rollerine dayalı olarak, cilt kanseri ve bazı deri hastalıkları, obezite, sinirsel anoreksi (AN) ve kaşeksi, erektil disfonksiyon (ED), iltihabi hastalıklar, ağrı ve sinir yaralanmaları gibi birçok hastalıkların tedavisi için melanocortin-bazlı ilaçların geliştirilmesi (halen mevcut, gündemde olan ve geliştirilecek olan) önem taşımaktadır (50).

Melanokortinlerin enerji homeostazını sağlamadaki rolü ve hipotalamus melanokortin sistemi elemanları, yani özellikle POMC peptidlerinden α -MSH, MC3R, MC4R ve AgRP ön plana çıkmaktadır. Melanokortin sistemi elemanları beslenme davranışı ve metabolizmasının düzenlenmesinde merkezi ve perifer faktörlerinin çakıştığı bir noktadır. Hipotalamustaki POMC ve AgRP nöronlar beslenme ve metabolizmasını modüle eden diğer merkezlerle ilişki halindedir (55). Hipotalamik Melanokortin sistemindeki POMC nöronlarının aktiviteleri leptin, insulin, glukoz, grelin, peptid YY, nöropeptid Y (NPY), β -endorfin, serotonin, GABA, melanokortin yoğunlaştırıcı hormon, CART ve oreksinler gibi birçok eleman tarafından direkt veya dolaylı olarak etkilenmektedir (56,57,58,59,60). Bunlardan Agouti-Related Protein (AgRP), Neuropeptide Y (NPY), Proopiomelanocortin (POMC) and the Cocaine and Amphetamine-Regulated Transcript (CART), AgRP memelilerde besin alımı ve enerji homeostazında hem gelişimsel olarak (61) hem de erişkin dönemde önemli roller oynadığına inanılmaktadır (62,63).

Melanokortin sisteminin beslenme davranışındaki merkezi rolü onu anti-obezite ilaç geliştirmede cazip bir hedef haline getirmiştir. Özellikle bu durum MC4R için doğrudur. Bu sistemde rol alan elemanları kodlayan genlerden bazıları müteakip bölümde ele alınacaktır.

LEPTİN (LEP) VE LEPTİN RESEPTÖR (LEPR) GENLERİ

Leptin (LEP) geni kromozom 7q31.3'de lokalizedir ve adipoz kökenli olan leptinin dolaşımdaki miktarı yağ kitlesi ile orantılı olup, besin alımını azaltıcı ve enerji harcamasını artırıcı yönde etki gösterdiği ve bu suretle vücut ağırlığı homeostazını düzenlediği ortaya konulmuştur (64). Leptin etkisini NPY, MCH, oreksinler ve AgRP gibi oreksijenik nöropeptidleri downregüle ederek ve a-MSH, CART, CTRH gibi bazılarını da upregüle ederek iştahı azaltıcı bir etki ortaya koymaktadır (65). LEP genindeki mutasyonlar nadir obezite sendromlarına

yol açtığı bilinmekteyse de, yaygın obezite versiyonu ile ilişkilendirilen bazı yaygın polimorfizmler de gösterilmiştir (66). Örneğin G-2548A polimorfizmi ile fazla kiloluluk ve düşük leptin düzeyleri arasında bir ilişkinin olduğu bildirilmiştir (37,67)

Kromozom 1p31'de lokalize olan ve başlıca hipotalamusta ifade edilen Leptin reseptörü geninin (LEPR) kodladığı leptin reseptörü ise, leptin'in ağırlık-düzenleyici etkisinin hipotalamusta ve özellikle onun uzun izoformuna bağlanması ve aktifleşmesi sonucu ortaya çıkmasında etkili olduğu gösterilmiştir (68,69). LEPR genindeki varyasyonların da enerji harcaması, fiziksel aktivite düzeyi ve abdominal obezite boyutunu etkilediği (70) ve bazı obezite fenotipleri ile ilişkilendirildiği rapor edilmiştir. LEPR geni Gln223Arg polimorfizmi ile obezite ve BMI gibi bazı fenotipleri ile ilişkisi gösterilmiştir (71,38).

PROOPIOMELANOKORTİN PROHORMON (POMC) GENİ

Kromozom 2p23.3'de lokalize olan ve hipotalamusun arkuat nükleusunda ifade edilen proopiomelanokortin prohormon (POMC) geni leptin sinyaline cevaben hipotalamusta enerji homeostazını kontrolde rol oynayan melanokortin sisteminin önemli bir elemanıdır. Bu genin PC1 ve PC2 tarafından kesimi sonucu bir çok transkripsiyon sonrası ürünler ortaya çıkmaktadır. Adiposit-kökenli hormon leptin anorektik ve metabolik etkisini en azından kısmen POMC geninin ürünü ve özellikle de α -melanosit uyarıcı hormonu (α -MSH) aracılığıyla ile Melanokortin 4 Reseptörünü aktifleştirerek ortaya koyar (47,48). Bu etki onun endojen antagonisti olan AgRP tarafından antagonize edilir. Bu gendeki ve PC1 genindeki polimorfizmler ile vücut yağ dağılımı ve obezite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (36,72,73).

MELANOKORTİN 4 RESEPTÖRÜ (MC4R) GENİ

Kromozom 18q22'de lokalize olan MC4R geninin kodladığı ürün predominant nöronal melanokortin reseptörü olarak 7 transmembran bölgesi bir G proteini ile eşleşen reseptördür. Bu reseptörün POMC'nin PC1'e bağımlı kesimi ile ortaya çıkan bir melanokortin olan a-MSH ile aktivasyonu hipofajiyi indüklediği bildirilmiştir (74). a-MSH, POMC nöronlarından farklı olan ve hipotalamustaki arkuat nükleusta ifade edilen AgRP tarafından MC4R'a bağlanmak için antagonize edilir (47,48).

MC4R ilk olarak 1994 de diğer melanokortin reseptörleri ile birlikte karakterize edildi. Melanokortin 4 reseptörünün obezitedeki rolü farelerde fonksiyon dışı bırakıldığında (nakavt yapıldığında) obeziteye yol açması ile gösterildi (14). İnsanlarda mutasyon analizi çalışmaları ile MC4R geni mutasyonlarının insanlardaki %1—6 erken-ortaya çıkan veya şiddetli obezite olgularından sorumlu tutulduğunun gösterilmesiyle bu bulgu teyit edildi. MC4R genindeki mutasyonların monogenik obezite formlarına yol açmasının yanı sıra erişkinlerde ülkemiz dahil birçok popülasyonda hem morbid obeziteye yol açtığı ve hem de örneğin fiziksel aktivite durumu gibi başka çevresel faktörlerle ve ilgili mutasyonların fonksiyonel çalışmaları ile de MC4R geninin obezitedeki önemli rolü desteklenmiş bulunmaktadır (80,81).

AGOUTI (RELATED) BENZERİ PEPTİD (AgRP) GENİ

İştah artırıcı (orexigenic) bir nöropeptid olan AgRP ilk defa Agouti proteinine olan homolojisi dolayısıyla tanımlanmıştır (82,47,48). Lokal olarak beyinde hipotalamusun arkuat nükleusunun yanısıra, testis ve adrenal bezi gibi perifer dokularında da ifade edilmekte ve besin alımı ve enerji dengesininin düzenlenmesinde ana role sahiptir. Kromozom 16q22'de lokalize olan AgRP geni 1.1kb büyüklüktedir. 4 ekzona sahip olan AgRP geni 132 aa'lık bir proteini kodlamaktadır (83). Sonradan hipotalamusun yanısıra adrenal bezi başta olmak üzere periferde de ifade edildiği gösterilmiştir (84). AgRP aktivitesinin en iyi belirlenen yönü ilgili proteinin besin alımını artırıcı ve güçlü bir iştah artırıcı etkisinin bulunmasıdır. Bu etkisi transgenik farelerin de hiperfajik ve obez oldukları ve farelerde intraserebroventriküler (i.c.v.) AgRP uygulandığında kısa ve uzun vadeli hiperfaji ve obeziteye yol açması bulgularıyla teyit edilmiştir (85,48,86). Ayrıca enerji sarfiyatını azalttığı (veya baskıladığı) ve bu sayede enerji homeostazını etkilediği de rapor edilmiştir (87,88). AgRP düzeylerinin RNA müdahalesi sonucu %50 azaltılmasıyla besin alımında değişikliğe yol açmaksızın artan enerji harcaması ve vücut kilo kaybı ile sonuçlandığı ortaya koyulmuştur (89). Özetle, bu bulgular AGRP tarafından enerji harcamasındaki değişimlerin enerji homeostazının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Mevcut veriler AGRP'nin melanokortin reseptör antagonisti olduğu ve fizyolojik etkisini a-MSH ve diğer agonistleri onun reseptörlerinde (MC3R & MC4R) bloke ederek ortaya koyduğunu öngörmektedir (90,91). Leptin tarafından downregülasyonu ve

Ghrelin tarafından da upregülasyonu yapılır. Genin kodlayan ve kodlamayan bölümlerinde yapılan mutasyon analizleri belli zayıflık fenotipleri ile ilişkili bulunmuştur. İlgili genin kodlamayan kısmındaki promoter aktivitesini etkileyen ama dimorfik etki gösteren iki TNP sadece siyahlarda bazı zayıflık fenotipleri ile ilişkili bulunurken (92,93), bunun benzeri promoter aktivitesini etkilediği gösterilen başka bir TNP ise ancak son zamanlarda beyazlarda gösterilmiş ve potansiyel olarak da geç ortaya çıkan obeziteye direnç kazandırabileceği teklif edilmiştir (94). Bunun yanısıra AgRP geninin kodlayan bölgesindeki bir TNP ile de sinirsel anoreksi (95) ve kalıtılan zayıflık arasında da sadece beyazlarda bir ilişki rapor edilmiştir (96).

SONUÇ

Obezite kompleks bir durumdur ve özellikle bazı batılı ülkelerdeki artan prevalansı ile önemli bir halk sağlığı tehlikesi durumundadır. Obezite gelişiminde çevresel faktörler önemli rol oynamalarına rağmen, hem insandaki ve hem de hayvan çalışmalarından elde edilen güçlü bulgular genlerin de obezite gelişiminde katkıda bulunduğunu göstermiştir.

Bazı nadir obezite formlarına bazı tek gen mutasyonları yol açmaktadır. leptin, leptin reseptörü ve melanokortin4-reseptör genleri bunlardandır. Bu nadir monogenik obezite formları tüm olguların çok az bir kısmını (%1'den az) oluşturmaktadır. Öte yandan, daha yaygın formları gen-gen ve gen-çevre etkileşimlerini kapsamaktadır. Monogenik formlarının aksine, spesifik yatkınlık yapan genlerin belirlenmesi çalışmaları sürmektedir.

Yapılan çalışmalar ile 600'ün üzerinde gen veya kromozom bölgesinin obezitenin etyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir. 2005 İnsan Obezite Gen Haritası güncellemesi verilerine göre bunlardan sadece 22'si birden fazla çalışma ile teyit edilebilmiştir (26). Obezite genetiği ile ilgili daha geniş bilgi <http://obesitygene.pbrc.edu/> websitesinden elde edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Friedman JM. Obesity in the new millennium. Nature 2000 Apr 6;404 (6778) :632-4.
2. <http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/>
3. Kuczmarski RJ, Flegal KM. CDC growth charts: United States. Adv Data. 2000 Jun 8;(314):1-27.

4. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, et al, for the Conference Participants. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation*. 2004;109:433-438.
5. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-553.
6. Vogler GP, Sorensen TI, Stunkard AJ, Srinivasan MR, Rao DC. Influences of genes and shared family environment on adult body mass index assessed in an adoption study by a comprehensive path model. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995 Jan;19(1):40-5.
7. Mutch DM, Clement K. Genetics of human obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006 Dec;20(4):647-64.
8. Hill, James O., and Trowbridge, Frederick L. Childhood obesity: future directions and research priorities. *Pediatrics*. 1998; Supplement: 571.
9. Farooqi IS, O'Rahilly S. Monogenic human obesity syndromes. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:409-24. Review.
10. Kopelman PG. Hormones and obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1994 Jul;8(3):549-75.
11. Leibel RL. Single gene obesities in rodents: possible relevance to human obesity. *J Nutr*. 1997 Sep;127(9):1908S.
12. *Diabetes Mellitus A Fundamental and Clinical Text* (3rd Ed.) D. LeRoith, S.I. Taylor and J.M. Olefsky, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, Philadelphia
13. Murphy JE, Zhou S, Giese K, Williams LT, Escobedo JA, Dwarki VJ. Long-term correction of obesity and diabetes in genetically obese mice by a single intramuscular injection of recombinant adeno-associated virus encoding mouse leptin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Dec 9;94(25):13921-6.)
14. Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkemeier LR, Gu W, Kesterson RA, Boston BA, Cone RD, Smith FJ, Campfield LA, Burn P, Lee F. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell*. 1997 Jan 10;88(1):131-41.
15. Chen AS, Metzger JM, Trumbauer ME, Guan XM, Yu H, Frazier EG, Marsh DJ, Forrest MJ, Gopal-Truter S, Fisher J, Camacho RE, Strack AM, Mellin TN, MacIntyre DE, Chen HY, Van der Ploeg LH. Role of the melanocortin-4 receptor in metabolic rate and food intake in mice. *Transgenic Res*. 2000 Apr;9(2):145-54.
16. Butler AA, Marks DL, Fan W, Kuhn CM, Bartolome M, Cone RD. Melanocortin-4 receptor is required for acute homeostatic responses to increased dietary fat. *Nat Neurosci*. 2001 Jun;4(6):605-11.
17. Butler AA, Kesterson RA, Khong K, Cullen MJ, Pellemounter MA, Dekoning J, Baetscher M, Cone RD. A unique metabolic syndrome causes obesity in the melanocortin-3 receptor-deficient mouse. *Endocrinology*. 2000 Sep;141(9):3518-21.
18. Chen AS, Marsh DJ, Trumbauer ME, Frazier EG, Guan XM, Yu H, Rosenblum CI, Vongs A, Feng Y, Cao L, Metzger JM, Strack AM, Camacho RE, Mellin TN, Nunes CN, Min W, Fisher J, Gopal-Truter S, MacIntyre DE, Chen HY, Van der Ploeg LH. Inactivation of the mouse melanocortin-3 receptor results in increased fat mass and reduced lean body mass. *Nat Genet*. 2000 Sep;26(1):97-102.
19. Qian S, Chen H, Weingarth D, Trumbauer ME, Novi DE, Guan X, Yu H, Shen Z, Feng Y, Frazier E, Chen A, Camacho RE, Shearman LP, Gopal-Truter S, MacNeil DJ, Van der Ploeg LH, Marsh DJ. Neither agouti-related protein nor neuropeptide Y is critically required for the regulation of energy homeostasis in mice. *Mol Cell Biol*. 2002 Jul;22(14):5027-35.
20. Chen HY, Trumbauer ME, Chen AS, Weingarth DT, Adams JR, Frazier EG, Shen Z, Marsh DJ, Feighner SD, Guan XM, Ye Z, Nargund RP, Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD, MacNeil DJ, Qian S. Orexigenic action of peripheral ghrelin is mediated by neuropeptide Y and agouti-related protein. *Endocrinology*. 2004 Jun;145(6):2607-12. Epub 2004 Feb 12.
21. Grove KL, Cowley MA. Is ghrelin a signal for the development of metabolic systems? *J Clin Invest*. 2005 Dec;115(12):3393-7.
22. Wortley KE, del Rincon JP, Murray JD, Garcia K, Iida K, Thorner MO, Sleeman MW. Absence of ghrelin protects against early-onset obesity. *J Clin Invest*. 2005 Dec;115(12):3573-8.
23. Zigman JM, Nakano Y, Coppari R, Balthasar N, Marcus JN, Lee CE, Jones JE, Deyscher AE, Waxman AR, White RD, Williams TD, Lachey JL, Seeley RJ, Lowell BB, Elmquist JK. Mice lacking ghrelin receptors resist the development of diet-induced obesity. *J Clin Invest*. 2005 Dec;115(12):3564-72.
24. Lechan RM, Tatro JB. Hypothalamic melanocortin signaling in cachexia. *Endocrinology*. 2001 Aug;142(8):3288-91. Review. No abstract available.
25. Broberger C, Johansen J, Brismar H, Johansson C, Schalling M, Hokfelt T. Changes in neuropeptide Y receptors and pro-opiomelanocortin in the anorexia (anx/anx) mouse hypothalamus. *J Neurosci*. 1999 Aug 15;19(16):7130-9.
26. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Perusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2005 update.

- Obesity (Silver Spring). 2006 Apr;14(4):529-644. Review.
27. Stunkard AJ, Foch TT, Hrubec Z. A twin study of human obesity. *JAMA*. 1986 Jul 4;256(1):51-4.
 28. Gibson WT, Farooqi IS, Moreau M, DePaoli AM, Lawrence E, O'Rahilly S, Trussell RA. Congenital leptin deficiency due to homozygosity for the Delta133G mutation: report of another case and evaluation of response to four years of leptin therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Oct;89(10):4821-6.
 29. MacKenzie RG. Obesity-associated mutations in the human melanocortin-4 receptor gene. *Peptides*. 2006 Feb;27(2):395-403. Epub 2005 Nov 4.
 30. Rosmond R, Chagnon M, Bouchard C, Bjorntorp P. A missense mutation in the human melanocortin-4 receptor gene in relation to abdominal obesity and salivary cortisol. *Diabetologia*. 2001 Oct;44(10):1335-8.
 31. Loos RJ, Rankinen T, Tremblay A, Perusse L, Chagnon Y, Bouchard C. Melanocortin-4 receptor gene and physical activity in the Quebec Family Study *Int J Obes (Lond)*. 2005 Apr;29(4):420-8.
 32. Bonilla C, Panguluri RK, Taliaferro-Smith L, Argyropoulos G, Chen G, Adeyemo AA, Amoah A, Owusu S, Acheampong J, Agyenim-Boateng K, Eghan BA, Oli J, Okafor G, Abbiyesuku F, Johnson T, Rufus T, Fasanmade O, Chen Y, Collins FS, Dunston GM, Rotimi C, Kittles RA. Agouti-related protein promoter variant associated with leanness and decreased risk for diabetes in West Africans. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2005 Aug 30; [Epub ahead of print]
 33. Argyropoulos G, Rankinen T, Neufeld DR, Rice T, Province MA, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C. A polymorphism in the human agouti-related protein is associated with late-onset obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Sep;87(9):4198-202.
 34. Marks DL, Boucher N, Lanouette CM, Perusse L, Brookhart G, Comuzzie AG, Chagnon YC, Cone RD. Ala67Thr polymorphism in the Agouti-related peptide gene is associated with inherited leanness in humans. *Am J Med Genet A*. 2004 Apr 30;126(3):267-71.
 35. Challis BG, Pritchard LE, Creemers JW, Delplanque J, Keogh JM, Luan J, Wareham NJ, Yeo GS, Bhattacharyya S, Froguel P, White A, Farooqi IS, O'Rahilly S. A missense mutation disrupting a dibasic prohormone processing site in pro-opiomelanocortin (POMC) increases susceptibility to early-onset obesity through a novel molecular mechanism. *Hum Mol Genet*. 2002 Aug 15;11(17):1997-2004.
 36. Baker M, Gaukrodger N, Mayosi BM, Imrie H, Farrall M, Watkins H, Connell JM, Avery PJ, Keavney B. Association between common polymorphisms of the proopiomelanocortin gene and body fat distribution: a family study. *Diabetes*. 2005 Aug;54(8):2492-6.
 37. Mammes O, Betoulle D, Aubert R, Herbeth B, Siest G, Fumeron F. Association of the G-2548A polymorphism in the 5' region of the LEP gene with overweight. *Ann Hum Genet*. 2000 Sep;64(Pt 5):391-394.
 38. Mattevi VS, Zembrzuski VM, Hutz MH. Association analysis of genes involved in the leptin-signaling pathway with obesity in Brazil. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002 Sep;26(9):1179-85.
 39. Rosmond R, Bouchard C, Bjorntorp P. 5-HT2A receptor gene promoter polymorphism in relation to abdominal obesity and cortisol. *Obes Res*. 2002 Jul;10(7):585-9.
 40. Praschak-Rieder N, Willeit M, Zill P, Winkler D, Thierry N, Konstantinidis A, Masellis M, Basile VS, Bondy B, Ackenheil M, Neumeister A, Kaplan AS, Kennedy JL, Kasper S, Levitan R. A Cys 23-Ser 23 substitution in the 5-HT(2C) receptor gene influences body weight regulation in females with seasonal affective disorder: an Austrian-Canadian collaborative study. *J Psychiatr Res*. 2005 Nov;39(6):561-7. Epub 2005 Apr 26.
 41. Templeman LA, Reynolds GP, Arranz B, San L. Polymorphisms of the 5-HT2C receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis. *Pharmacogenet Genomics*. 2005 Apr;15(4):195-200.
 42. Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, Perusse L, Rankinen T, Tschop M, Heiman ML, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Sjostrom L, Bouchard C. Role of ghrelin polymorphisms in obesity based on three different studies. *Obes Res*. 2002 Aug;10(8):782-91.
 43. Latruffe N, Vamecq J. Peroxisome proliferators and peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) as regulators of lipid metabolism. Peroxisome proliferators and peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) as regulators of lipid metabolism. *Biochimie*. 1997 Feb-Mar;79(2-3):81-94. Review.
 44. Tavares V, Hirata RD, Rodrigues AC, Monte O, Salles JE, Scalissi N, Speranza AC, Hirata MH. Association between Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma2 gene and insulin sensitivity in Brazilian patients with type-2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2005 Sep;7(5):605-11.
 45. Jones JR, Barrick C, Kim KA, Lindner J, Blondeau B, Fujimoto Y, Shiota M, Kesterson RA, Kahn BB, Magnuson MA. Deletion of PPARgamma in adipose tissues of mice protects against high fat diet-induced obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U*

- S A. 2005 Apr 26;102(17):6207-12. Epub 2005 Apr 15.
46. Barsh GS, Ollmann MM, Wilson BD, Miller KA, Gunn TM. Molecular pharmacology of Agouti protein in vitro and in vivo. *Ann N Y Acad Sci.* 1999 Oct 20;885:143-52. Review.
 47. Ollmann MM, Lamoreux ML, Wilson BD, Barsh GS. Interaction of Agouti protein with the melanocortin 1 receptor in vitro and in vivo. *Genes Dev.* 1998 Feb 1;12(3):316-30.
 48. Ollmann MM, Wilson BD, Yang YK, Kerns JA, Chen Y, Gantz I, Barsh GS. Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science.* 1997 Oct 3;278(5335):135-8. Erratum in: *Science* 1998 Sep 11;281(5383):1615.
 49. Stutz AM, Morrison CD, Argyropoulos G. The Agouti-related protein and its role in energy homeostasis.
 50. Gantz I, Fong TM. The melanocortin system. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003 Mar;284(3):E468-74. Review.
 51. Berndt C, Casaroli-Marano RP, Vilaro S, Reina M. Cloning and characterization of human syndecan-3. *J Cell Biochem.* 2001; 82(2): 246-59.
 52. Ha E, Kim MJ, Choi BK, Rho JJ, Oh DJ, Rho TH, Kim KH, Lee HJ, Shin DH, Yim SV, Baik HH, Chung JH, Kim JW. Positive association of obesity with single nucleotide polymorphisms of syndecan 3 in the Korean population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Dec;91(12):5095-9. Epub 2006 Oct 3.
 53. Nagle DL, McGrail SH, Vitale J, Woolf EA, Dussault BJ Jr, DiRocco L, Holmgren L, Montagno J, Bork P, Huszar D, Fairchild-Huntress V, Ge P, Keilty J, Ebeling C, Baldini L, Gilchrist J, Burn P, Carlson GA, Moore KJ. The mahogany protein is a receptor involved in suppression of obesity. *Nature.* 1999 Mar 11;398(6723):148-52.
 54. Tang W, Gunn TM, McLaughlin DF, Barsh GS, Schlossman SF, Duke-Cohan JS. Secreted and membrane attractin result from alternative splicing of the human ATRN gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 May 23;97(11):6025-30.
 55. Wilson BD, Bagnol D, Kaelin CB, Ollmann MM, Gantz I, Watson SJ, Barsh GS. Physiological and anatomical circuitry between Agouti-related protein and leptin signaling. *Endocrinology.* 1999 May;140(5):2387-97.
 56. Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdan MG, Diano S, Horvath TL, Cone RD, Low MJ. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature.* 2001 May 24;411(6836):480-4.
 57. Cowley MA. Hypothalamic melanocortin neurons integrate signals of energy state. *Eur J Pharmacol.* 2003 Nov 7;480(1-3):3-11. Review.
 58. Heisler LK, Cowley MA, Tecott LH, Fan W, Low MJ, Smart JL, Rubinstein M, Tatro JB, Marcus JN, Holstege H, Lee CE, Cone RD, Elmquist JK. Activation of central melanocortin pathways by fenfluramine. *Science.* 2002 Jul 26;297(5581):609-11.
 59. Heisler LK, Jobst EE, Sutton GM, Zhou L, Borok E, Thornton-Jones Z, Liu HY, Zigman JM, Balthasar N, Kishi T, Lee CE, Aschkenasi CJ, Zhang CY, Yu J, Boss O, Mountjoy KG, Clifton PG, Lowell BB, Friedman JM, Horvath T, Butler AA, Elmquist JK, Cowley MA. Serotonin reciprocally regulates melanocortin neurons to modulate food intake. *Neuron.* 2006 Jul 20;51(2):239-49.
 60. Munzberg H, Jobst EE, Bates SH, Jones J, Villanueva E, Leshan R, Bjornholm M, Elmquist J, Sleeman M, Cowley MA, Myers MG Jr. Appropriate inhibition of orexigenic hypothalamic arcuate nucleus neurons independently of leptin receptor/STAT3 signaling. *J Neurosci.* 2007 Jan 3;27(1):69-74. LEP
 61. Fulu Bai, Mehmet Ali Sözen, Walter J. Lukiw, George Argyropoulos. Expression of AgRP, NPY, POMC, and CART by human fetal and adult hippocampus. *Neuropeptides.* 2005 Aug; 39(4):439-43.
 62. Savontaus E, Conwell IM, Wardlaw SL. Effects of adrenalectomy on AGRP, POMC, NPY and CART gene expression in the basal hypothalamus of fed and fasted rats. *Brain Res.* 2002 Dec 20;958(1):130-8.
 63. Bertile F, Oudart H, Criscuolo F, Maho YL, Raclot T. Hypothalamic gene expression in long-term fasted rats: relationship with body fat. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003 Apr 18;303(4):1106-13.
 64. Tritos NA, Mantzoros CS. Leptin: its role in obesity and beyond. *Diabetologia.* 1997 Dec;40(12):1371-9.
 65. Pellemounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science.* 1995 Jul 28;269(5223):540-3.
 66. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32
 67. Hager J, Clement K, Francke S, Dina C, Raison J, Lahlou N, Rich N, Pelloux V, Basdevant A, Guy-Grand B, North M, Froguel P. A polymorphism in the 5' untranslated region of the human ob gene is associated with low leptin levels. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998 Mar;22(3):200-5.
 68. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural

- networks. *Science*. 1995 Jul 28;269(5223):546-9. LA Campfield 1995 Science
69. Chung WK, Belfi K, Chua M, Wiley J, Mackintosh R, Nicolson M, Boozer CN, Leibel RL. Heterozygosity for Lep(ob) or Lep(rdb) affects body composition and leptin homeostasis in adult mice. *Am J Physiol*. 1998 Apr;274(4 Pt 2):R985-90.
 70. Stefan N, Vozarova B, Del Parigi A, Ossowski V, Thompson DB, Hanson RL, Ravussin E, Tataranni PA. The Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor in Pima Indians: influence on energy expenditure, physical activity and lipid metabolism. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002 Dec;26(12):1629-32.
 71. Yiannakouris N, Yannakoulia M, Melistas L, Chan JL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Sep;86(9):4434-9.
 72. Jackson RS, Creemers JW, Ohagi S, Raffin-Sanson ML, Sanders L, Montague CT, Hutton JC, O'Rahilly S. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet*. 1997 Jul;16(3):303-6.
 73. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Gruters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet*. 1998 Jun;19(2):155-7.
 74. Adan RA, Tiesjema B, Hillebrand JJ, la Fleur SE, Kas MJ, de Krom M. The MC4 receptor and control of appetite. *Br J Pharmacol*. 2006 Dec; 149(7):815-27. Epub 2006 Oct 16.
 75. Vaisse C, Clement K, Guy-Grand B, Froguel P. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nat Genet*. 1998 Oct; 20(2):113-4. No abstract available.
 76. Vaisse C, Clement K, Durand E, Hercberg S, Guy-Grand B, Froguel P. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest*. 2000 Jul; 106(2):253-62.
 77. Mergen M, Mergen H, Ozata M, Oner R, Oner C. A novel melanocortin 4 receptor (MC4R) gene mutation associated with morbid obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jul;86(7):3448.
 78. Ma L, Tataranni PA, Bogardus C, Baier LJ. Melanocortin 4 receptor gene variation is associated with severe obesity in Pima Indians. *Diabetes*. 2004 Oct; 53(10):2696-9.
 79. Valli-Jaakola K, Lipsanen-Nyman M, Oksanen L, Hollenberg AN, Kontula K, Bjorbaek C, Schalin-Jantti C. Identification and characterization of melanocortin-4 receptor gene mutations in morbidly obese finnish children and adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb;89(2):940-5.
 80. Lubrano-Berthelie C, Cavazos M, Dubern B, Shapiro A, Stunff CL, Zhang S, Picart F, Govaerts C, Froguel P, Bougneres P, Clement K, Vaisse C. Molecular genetics of human obesity-associated MC4R mutations. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 Jun;994:49-57. Review.
 81. Srinivasan S, Lubrano-Berthelie C, Govaerts C, Picard F, Santiago P, Conklin BR, Vaisse C. Constitutive activity of the melanocortin-4 receptor is maintained by its N-terminal domain and plays a role in energy homeostasis in humans. *J Clin Invest*. 2004 Oct;114(8):1158-64.
 82. Shutter JR, Graham M, Kinsey AC, Scully S, Luthy R, Stark KL. Hypothalamic expression of ART, a novel gene related to agouti, is up-regulated in obese and diabetic mutant mice. *Genes Dev*. 1997 Mar 1;11(5):593-602.
 83. Brown AM, Mayfield DK, Volaufova J, Argyropoulos G. The gene structure and minimal promoter of the human agouti related protein. *Gene*. 2001 Oct 17;277(1-2):231-8.
 84. Beltramo M, Campanella M, Tarozzo G, Fredduzzi S, Corradini L, Forlani A, Bertorelli R, Reggiani A. Gene expression profiling of melanocortin system in neuropathic rats supports a role in nociception. *Brain Res Mol Brain Res*. 2003 Oct 21;118(1-2):111-8.
 85. Graham M, Shutter JR, Sarmiento U, Sarosi I, Stark KL. Overexpression of Agrt leads to obesity in transgenic mice. *Nat Genet*. 1997 Nov; 17(3): 273-4. No abstract available.
 86. Lu XY, Nicholson JR, Akil H, Watson SJ. Time course of short-term and long-term orexigenic effects of Agouti-related protein (86-132). *Neuroreport*. 2001 May 8; 12(6): 1281-4.
 87. Small CJ, Liu YL, Stanley SA, Connoley IP, Kennedy A, Stock MJ, Bloom SR. Chronic CNS administration of Agouti-related protein (Agrp) reduces energy expenditure. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003 Apr; 27(4):530-3.
 88. Goto K, Inui A, Takimoto Y, Yuzuriha H, Asakawa A, Kawamura Y, Tsuji H, Takahara Y, Takeyama C, Katsuura G, Kasuga M. Acute intracerebroventricular administration of either carboxyl-terminal or amino-terminal fragments of agouti-related peptide produces a long-term decrease in energy expenditure in rats. *Int J Mol Med*. 2003 Sep; 12(3):379-83.
 89. Makimura H, Mizuno TM, Mastaitis JW, Agami R, Mobbs CV. Reducing hypothalamic AGRP by RNA interference increases metabolic rate and decreases body weight without influencing food intake. *BMC Neurosci*. 2002 Nov 7;3:18.

90. Fong TM, Mao C, MacNeil T, Kalyani R, Smith T, Weinberg D, Tota MR, Van der Ploeg LH. ART (protein product of agouti-related transcript) as an antagonist of MC-3 and MC-4 receptors. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997 Aug 28; 237(3):629-31.
91. Yang YK, Thompson DA, Dickinson CJ, Wilken J, Barsh GS, Kent SB, Gantz I. Contribution of melanocortin receptor exoloops to Agouti-related protein binding. *J Biol Chem.* 1999 May 14; 274(20):14100-6.
92. Argyropoulos G, Rankinen T, Neufeld DR, Rice T, Province MA, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C. A polymorphism in the human agouti-related protein is associated with late-onset obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Sep; 87(9):4198-202.
93. Bai F, Rankinen T, Charbonneau C, Belsham DD, Rao DC, Bouchard C, Argyropoulos G. Functional dimorphism of two hAgRP promoter SNPs in linkage disequilibrium. *J Med Genet.* 2004 May;41(5):350-3.
94. Sozen MA, de Jonge LH, Greenway F, Ravussin E, Smith SR, Argyropoulos G. A rare mutation in AgRP, +79G>A, affects promoter activity. *Eur J Clin Nutr.* 2006 Dec 20; December 20, 2006; doi: 10.1038/sj.ejcn.1602585.
95. Vink T, Hinney A, van Elburg AA, van Goozen SH, Sandkuijl LA, Sinke RJ, Herpertz-Dahlmann BM, Hebebrand J, Remschmidt H, van Engeland H, Adan RA. Association between an agouti-related protein gene polymorphism and anorexia nervosa. *Mol Psychiatry.* 2001 May;6(3):325-8.
96. Marks DL, Boucher N, Lanouette CM, Perusse L, Brookhart G, Comuzzie AG, Chagnon YC, Cone RD. Ala67Thr polymorphism in the Agouti-related peptide gene is associated with inherited leanness in humans. *Am J Med Genet A.* 2004 Apr 30; 126(3):267-71.