



**Prof. Dr. Gökhan HOTAMIŞLIGİL: Nobel'e Doğru Yürüyüşüne Tanık Olduğum Bir Bilim Adamı**

**Professor Dr. Gökhan HOTAMIŞLIGİL :Witnessing His pace to the Nobel Prize**

Nejat Akar

TOBB ETÜ Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

**Özet:** Prof. Dr. Gökhan HOTAMIŞLIGİL, obezite, diyabet, karaciğer yağlanması ve kalp-damar hastalıkları gibi halk sağlığı için sorun oluşturan ve sık görülen kronik metabolik hastalıkların temel mekanizmalarını aydınlatmaya yönelik bilimsel buluşlara imza atmış bir bilim adamıdır. Onun alanında çalışmayan ama gerçekleştirdiği buluşlarla Nobel Ödülüne yürüyüşüne şahit olan bir öğretim üyesiyim. Onu ilk kez tanıdığım 1987 yılından itibaren kesişen yollarımızın bir özetiyle, taşıdığı bir bilim adamında olması gereken özelliklerini, benim gözümde bu yazıda okuyacaksınız.

**Anahtar Kelimeler:** obezite, kalp hastalıkları, diyabet, Proteus Sendromu, MAO enzimi, \*immünmetabolizma

**Abstract:** Prof. Dr. Gökhan HOTAMIŞLIGİL made important scientific discoveries on elucidating the basic mechanisms of common chronic metabolic diseases such as obesity, diabetes, fatty liver and cardiovascular diseases. I am a faculty member who does not work in his field, but witnessed his pace to the Nobel Prize with the discoveries he made since 1987, when I first met him. Also the characteristics that I believe he possesses that a scientist should have, are given from my perspective.

**Keywords:** obesity, coronary heart disease, diabetes, immunometabolism, proteus syndrome, MAO enzyme

Akar N. Prof. Dr. Gökhan HOTAMIŞLIGİL: Nobel'e Doğru Yürüyüşüne Tanık Olduğum Bir Bilim Adamı, *Türk Tıbbına Emek Verenler Özel Sayısı, Aralık 2023;111- 115 Doi:* 10.20515/otd.1376662

**ORCID ID of the author:** NA. [0000-0001-8228-8885](https://orcid.org/0000-0001-8228-8885)

Received 16.10.2023

Accepted 06.11.2023

Online published 12.11.2023

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Nejat AKAR

e-mail: [nejatakar52@gmail.com](mailto:nejatakar52@gmail.com)

## 1. Giriş

Rize'nin Pazar ilçesinde 24 Haziran 1962'de doğan Gökhan HOTAMIŞLIGİL, ilköğretimini sırasıyla Vakfikebir, Turgutlu ve Gediz'de tamamladı. 1980 yılında Ankara Anadolu Lisesi'nden ve sonra Ankara Tıp Fakültesi'nden 1986 yılında tıp doktoru unvanı ile mezun oldu. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında Uzmanlık eğitimine başladı.

Dr. Gökhan HOTAMIŞLIGİL ile ilk kez Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında asistan olarak çalışırken, 1987 yılının Mayıs'ında tanışmıştım. Ben de o günlerde Yardımcı Doçent olarak göreve başlamıştım. Akademik kurul o yılın seminer programını hazırlarken en kıdemsiz öğretim üyesiyle en kıdemsiz asistanın birlikte seminer yapmalarına karar verince, birlikte çalışmak üzere bir araya geldik. Ben kendisine 'Beta Thalassaemia'da Gen Değişimleri'ni seminer konusu olarak verdim. Bu konuyu hiç bilmediğini söyleyen Gökhan, eksiksiz harika bir seminer sundu. Sonra birlikte mutasyon analizi yapılmış iki beta thalassaemia vakasını Ankara Tıp Fakültesi dergisinde 1989'da yayınladık (1). (Yıllar sonra Gökhan'ın yayın listesinin başında bu makalenin yer aldığını görünce, önce şaşırdım, sonra da gururlandığımı söyleyebilirim. Bu davranış onun kendi değerlerine de önem verdiğini gösteriyordu. Gökhan, daha sonra yaptığı o seminerle 'Moleküler Genetik'le tanıştığını belirtecekti.) (2)

1988 yılında eşi Dr. Selen'in ABD'ye kazandığı bir bursla gitme durumu ortaya çıkınca, Gökhan da asistan olarak izin alıp eşiyle birlikte gitmek istedi. O dönem asistanların yurt dışına çıkmaları için izin verilmiyordu. Aracı ve ricacı olup Prof. Dr. Ayten Arcasoy'dan 'olur' imzasını alınca, onun ABD yolu açılmıştı. (Daha sonra Türkiye'de mecburi hizmet karşılığı imzaladığı geri dönmezse ödemesi gereken tazminatı da geriye ödediğini eklemeliyim.) (2)

Gökhan Hotamışlıgil, Harvard Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Xandra Breakfield'in laboratuvarında Human monoamine oxidase A geninde araştırmalarına başlar.(3,4,5) Biz Ankara'da moleküler genetik laboratuvarını 1988'de kurarken, Southern tekniğini ile elde ettiğimiz Blotları, radyoaktivite çalışmasını yapmadan önce deneylerimizin çalışıp çalışmadığını görmek amacıyla ilk deneme için Gökhan'ın laboratuvarına göndermiştik. Bizim için gerçekleştirmiş, elde ettiğimiz olumlu sonuçlarla, bizim çalışmalarımıza başlamamız da mümkün olmuştu. Bize bu desteğini unutamam.(2)

Boston'da 1989 yılında yapılan 'American Society Hematology' kongresine gittiğimde, onların küçük evinde kalırken, her sabah saat beşte kalkıp laboratuvarına gitmesini de buraya eklemeliyim.(2)

Gökhan, asistanlığı sırasında Ankara Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında bebek katında yatan bir hastaya, çok nadir olarak bulunan Proteus sendromu teşhisi koymuştu. Proteus sendromu ilk kez 1979 yılında klinik antite olarak tanımlanmış bir genetik bozukluk olup, değişik organlarda ortaya çıkan büyümede düzensizlik olarak ortaya çıkar. Hemen her organda oluşan, uygunsuz asimmetrik aşırı büyümelerle karakterizedir. Erken bebeklik dönemlerinden itibaren gelişmeye başlar. (6) Ayak tabanlarında düzensiz olarak büyüme gösteren olgu, Türkiye'den ilk kez Gökhan tarafından tanımlanmıştı. Bu olgu, 1990 yılında Gökhan HOTAMIŞLIGİL ve Fadıl Ertogan imzasıyla yayınlanmıştır. (7) Daha sonra Proteus Sendromuyla ilgili geniş gözden geçirme makaleleri yayınlamıştı. (8,9)

Gökhan, bu olgudan ileri araştırmaları için ben ve Prof. Dr. Saadet Arsan'dan doku örneği istemişti. Seksenli yılların sonunda örnek doku alma ve ABD'ye göndermek çok zordu. Yenikent'te oturan hastanın ailesini ikna için evine gittik. Durumu anlattık. Çocuğun ayağından biyopsi yapılacaktı. Aile kabul etti. Bir gün için

sözleştik. Çocuk cerrahı meslektaşımızı organize ettik. Kuru buz almak için Kazan ilçesine sabahın köründe gittim. Her şey yolunda gitti. Biyopsi yapıldı. Kuru buza kondu. Dokuların 24 saat içinde laboratuvara ulaşması gerekiyordu. O yıllarda ABD'ye (Boston'a) uçak seferleri sadece bir Alman şirketi tarafından yapılıyordu. Kutuyu Alman uçak şirketinin bürosuna götürdüm. Gümrükte de bir sorun çıkmadı. Biz haber beklemeye başladık. Bir hafta sonra haber geldi. Uçak tam belirlenen saatte Boston'a varmıştı ama yoğun kar fırtınası nedeniyle New York'a yönlendirilmişti. Doku örneği gecikmeli de olsa laboratuvara ulaşmıştı. Bizim tüm emeğimiz doğaya yenik düşmüştü. Ama Gökhan yenilmedi, yılmadı, araştırmalarına devam etti.(2)

1993 yılında doktora savunmasını vermeden önce Ankara Tıp Fakültesi Çocuk Kliniğinde bir konferans vermesini istediğimde, beni kırmadı. Doktora tezinin bir bölümünü sundu.(2)

Ardından bir yıl sonra doktora tezini bana imzalayarak ulaştırdı. Doktora tezinin girişinde üç kişiye teşekkür vardı: Tıp Fakültesindeki danışmanı olarak bana, başlangıçtaki destekleriyle Xandra Breakefield ve tez danışmanı Bruce Spiegelman'a . Doktora tezinin başlığı "Tumor Necrosis Factor- a: A Key Component of the Obesity-Diabetes Link". (10)

Doktora eğitimini Nisan-1994 yılında tamamlayarak, Harvard T.H. Chan Kamu Sağlığı Okulu'nda Beslenme ve Biyolojik Bilimler Departmanı'nda yardımcı doçent pozisyonunda kendi laboratuvarını kurdu. 2003 yılında profesör unvanını alarak, Genetik ve Kompleks Hastalıklar Departmanının kurucu başkanı oldu.

Gökhan benim organizasyonunu yaptığım 22-26 Eylül 2003 tarihleri arasında gerçekleştirdiğimiz, '2. Ankara Biotechnology Days' toplantısına geldi ve bir konferans verdi. Konferansın konusu 'Molecular Mechanism in Diabetes and

Obesity'. Oturum başkanlığını ben yapmıştım.(2)

2004 yılında TÜBİTAK Bilim Ödülüne değer görüldüğü törende oradaydım. Bu ödülünden sonra çok değişik ulusal ve uluslararası ödülleri alacaktı. (2)

25 Haziran 2007'de American Diabetes Association' kongresinde yaptığı çok önemli açılış konuşmasında ben yoktum. Ama son slaytlarında benim, Prof. Dr. Ayhan Çavdar ve Prof. Dr. Gürbüz Erdoğan hocaların fotoğraflarını gösterirken 'Mentor'larım derken, bir sonraki slaytında tüm öğrencilerine teşekkür ediyordu. Son slaytta ona yönlendirdiğim öğrencilerim Erkan Yılmaz, Ebru Erbay ve Gökhan Dalgın'ını da fotoğraflarını görünce, çok sevindim. O toplantıya katılan bir meslektaşım, bu slaytların fotoğraflarını çekip benimle paylaşmışlardı. (Bu davranış, onun ne kadar vefalı olduğunu gösteren bir örnekti. Türk öğrencilere sahip çıkması, ekip ruhuna inanması onun diğer özellikleriydi. (Nobel yolunda olduğunu bu tarihten sonra dile getirmeye başlamıştım.) (2)

2014 yılında Sabri Ülker'in ismini onurlandırmak, Gökhan HOTAMIŞLIGİL'in çalışmalarını desteklemek amacıyla Ülker ailesinin destekleriyle Harvard T.H. Chan Kamu Sağlığı Okulu'nda "Sabri Ülker Beslenme, Genetik ve Metabolizma Merkezi" kuruldu. Hotamışlıgil bu merkezin kurucu direktörü olarak halen görevini sürdürmektedir.

17 Şubat 2017 günü Sabri Ülker Vakfından gelen bir davetiye ile İstanbul'da yapılan bir toplantıda Gökhan ve iki öğrencisi (Dr.Ebru Erbay, Dr.Bio. Erkan Yılmaz) yaptıkları araştırmaların sonuçlarını sundular. Toplantıda Gökhan'ın bir başka mentoru olan Prof. Gürbüz Erdoğan'da vardı. İlginç olan üç kuşak bir aradaydık ve Gökhan'ın iki öğrencisi de geçmişte benim öğrencimdi. (2) (Resim )



**Resim.** EASD 2018 toplantısında Berlin'de çekilmiştir.

1 Temmuz 2020 Ankara Tıp Fakültesinin Müzesinin açılışında aynı oturumda konuşmacıydık. Gökhan ABD'den bağılandı. En son gösterisi nefes kesiciydi Karaciğer hücreleri içinde üç boyutlu dolaşım. İlk kez böyle bir şey gerçekleşiyordu. (2)

Gökhan HOTAMIŞLIGİL ABD'deki ilk çalışmalarından itibaren dünyada en yaygın görülen ve en büyük kamu sağlığı tehdidini oluşturan obezite, diyabet, karaciğer yağlanması ve kalp-damar hastalıkları gibi sık görülen kronik metabolik hastalıkların temel mekanizmalarını aydınlatmaya yönelik yaptığı çalışmaları ile metabolik hastalıklara yaklaşımda yeni kavramlar ve tedaviye yönelik özgün yöntemlere imza atmıştır. Bağışıklık sistemi ile metabolizma arasındaki ilişkiyi aydınlatan çalışmaları "immunometabolizma" olarak adlandırılan yeni bir disiplinin doğmasında büyük rol oynamıştır. Endoplazmik retikulum stresinin ve organel fonksiyon bozukluklarının insülin direncine; glukoz ve lipid

metabolizmasında bozukluğa yol açmasına; otofajinin ve endoplazmik retikulum lipid kompozisyonunun metabolik hastalıklardaki rolünü aydınlatan çalışmaları; organel fonksiyon bozukluklarına yol açan temel mekanizmaların ortaya çıkartılması gibi temel konularda gerçekleştirdiği araştırmalarla ilaç hedefi olarak kullanılan yeni tedavi araçları ve yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunmuştur. (11,12,13)

Hotamışlıgil'i yıllardan beri tanıyan bir dostu olarak mükemmel iletişim özelliği, alçak gönüllü olması, Türkiye'den hiç kopmaması, ekip ruhuna önem vermesi, gelecek kuşakların yetişmesine özen göstermesi ve vefa duygusunu yoğun biçimde gösteren bir bilim adamı olması benim kişisel gözlemlerimdir. (2)

2.Haziran.2021 de Ankara Üniversitesi tarafından verilen fahri doktora töreninde Nobel adayı olarak kendisine yönetilen 'Ne düşündüğü sorusuna "Oraya ulaşmak için çok uzun yaşamak, çok çalışmak gerekir." şeklinde bir cevabı olmuştur.(2)

## KAYNAKLAR

1. Akar N, Hotamışlıgil G. Two patients with Bo Thalassaemia Resulting from G-A Substitution in IVS-II ntl: Case Reports and Review of B-Thalassaemia Mutations in Turkey. Ankara Tıp Bülteni (Journal of Ankara Medical School) 1989; 11: 49-54.
2. Akar N. Kişisel Gözlemler ve Yaşanmışlıklar.. 1987-2023.
3. Hotamışlıgil GS, Breakefield XO. Human monoamine oxidase A gene determines levels of enzyme activity. Am J Hum Genet. 1991;49(2):383-92.

4. Chen ZY, Hotamisligil GS, Huang JK, Wen L, Ezzeddine D, Aydin-Muderrisoglu N, Powell JF, Huang RH, Breakefield XO, Craig I, et al. Structure of the human gene for monoamine oxidase type A. *Nucleic Acids Res.* 1991; 25;19(16):4537-41.
5. Girmen AS, Baenziger J, Hotamisligil GS, Konradi C, Shalish C, Sullivan JL, Breakefield XO. Relationship between platelet monoamine oxidase B activity and alleles at the MAOB locus. *Neurochem.* 1992;59(6):2063-6.
6. Biesecker L, The challenges of Proteus syndrome: diagnosis and management. *European Journal of Human Genetics* 2006 : 14: 1151-1157
7. Hotamisligil G, Ertogan F, The Proteus syndrome: association with nephrogenic diabetes insipidus. *Clinical Genetics* 1990;38 (2) 139-144
8. Hotamisligil G, Proteus Syndrome and Hamartoses with Overgrowth. *Dysmorphology and Clinical Genetics.* 1990: 4(3): 87-112.
9. Hotamisligil GS. Proteus syndrome and neurofibromatosis. *Neurofibromatosis.* 1989;2(5-6):339-40.
10. Hotamisligil G., Tumor Necrosis Factor-  $\alpha$ : A Key Component of the Obesity-Diabetes Link. PhD Thesis. Biological Chemistry and Molecular Pharmacology. Harvard University, Cambridge, Massachusetts, April, 1994.
11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Hotamisligil+G.&sort=pubdate>
12. [https://scholar.google.com/scholar?hl=en&as\\_sdt=0%2C5&q=Hotamisligil+G%3B6khan+%&oq=hotami%2C5%2F9fligil+](https://scholar.google.com/scholar?hl=en&as_sdt=0%2C5&q=Hotamisligil+G%3B6khan+%&oq=hotami%2C5%2F9fligil+)
13. <https://www.webofscience.com/wos/wosc/citing-articles-refs-search/fcc68a3f-1847-4d4c-aeb5-438584d27136-a9368600/author-ascending/1>

1991 Lucille P. Markey Predoctoral Fellowship in Developmental Biology  
1997 Pew Scholar in Biomedical Sciences, Pew Charitable Trusts  
2004 TÜBİTAK Bilimsel Araştırma Ödülü, TUBA üyeliği  
2007 Amerikan Diyabet Birliği Bilimsel Olağanüstü Başarı Ödülü  
2009 American Association for Advancement of Science asil üyeliği  
2010 Uluslararası Obezite Cemiyeti Wertheimer Ödülü  
2010 Diyabet alanında Naomi Berrie Üstün Hizmet Ödülü  
2012 Richard J. Havel Lecture  
2013 Koç Bilim Ödülü  
2014 Uluslararası Danone Beslenme Ödülü  
2015 Uluslararası Endokrin Cemiyeti Roy O. Greep Üstün Bilimsel Başarı Ödülü  
2017 Hans L. Falk Memorial Lecture  
2018 EASD–Novo Nordisk Foundation Diabetes Prize for Excellence

#### Etik Bilgiler

**Etik Bilgiler Etik Kurul Onayı:** Bu makale bir derleme yazısı olduğu için Etik Kurul Onayı alınmasına gerek yoktur.

**Telif Hakkı Devir Formu:** Yazar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

**Yazar Katkı Oranları:** Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: NA. Konsept: NA. Tasarım: NA. Veri Toplama veya İşleme: NA. Analiz veya Yorum: NA. Literatür Taraması: NA. Yazma: NA

**Çıkar Çatışması Bildirimi:** Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir

**Destek ve Teşekkür Beyanı:** Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.