

## OBEZİTE AŞISI

## OBESITY VACCINE

Gül GÜRSOY<sup>1</sup>, Eray ATALAY<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S.B.Ü Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

<sup>2</sup>Kafkas Üniversitesi, İç Hastalıkları Kliniği, Kars

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.) Cilt / Volume: 51 Sayı / Number: 1 Yıl / Year: 2018 ISSN:1304-6187  
Sayfa/Page :70-76

### ÖZET

Obezite çağımızın önemli halk sağlığı problemlerinden biri olup tedavi opsiyonları oldukça sınırlıdır. Son zamanlarda bu heyecan verici araştırma sahasında bazı tedavi hedefleri ortaya çıkmaya başlamıştır. Ufuktaki enteresan stratejilerden biri, aşıların kullanımı sayesinde enerji dengesinin regülasyonu ile ilgili moleküler faktörlere yönelik çalışmalardır.

Gıda alımını azaltmak, enerji kullanımını arttırmak, negatif enerji dengesini sağlamak ve kilo kaybına yol açmak açılarından etkili olabilecek alternatif obezite tedavileri arasında oreksijenik bir hormon olan ghrelin değişik nötralizasyon yöntemlerinin ortaya atılması ile dikkat çekmektedir. Ne yazık ki bir anti-obezite ajanı olarak insan ve hayvanlarda ghrelin aşısının kullanımı halen beklentilerimizi karşılamış değildir. Ghrelinin gıda tüketilmesi regülasyonundaki rolü bazal iştah ve gıda alımını sağlamaktan çok, açlık ve düşük enerji üretimine adaptif davranış cevabını kapsar. Çoğu obez hastada ghrelin seviyesi yüksek değildir. Sonuçta diet bağlantılı ghrelin artışı olmayan bir durumda, bir aşının etkili olmasını beklemek çok akıllıca gibi durmamaktadır. Bu çeşit terapötik yaklaşımlardan faydalanabilecek hastalar ghrelin seviyelerinin yüksek saptandığı Prader-Willi sendromuna sahip olanlar olabilir.

Ghrelin dışında adipöz doku antijenleri, somatostatin, glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid, adenovirüs tip 36, p62 gibi hedefler ve aP2 kullanılarak denenen obezite aşıları üzerinde halen çalışılmaktadır, ama umut vaat edici sonuçlara henüz ulaşamamıştır.

Sonuç olarak obezite tedavisinde sadece tek bir sinyal yolunun antagonize edilmesinin enerji homeostazisinde ve vücut kilosunun regülasyonunda efektif olamayabileceğini, muhtemelen multipl yolların inhibe edilmesinin gerekebileceğini düşünüyoruz.

### GİRİŞ:

Obezite, dünya çapında önde gelen sağlık sorunlarından biridir. Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) tarafından kronik hastalıklara neden olan 8 sebepten biri olarak tanımlanmıştır. Global obezite epidemisi, genetik yatkınlık yanında, toplumumuzdaki yüksek enerjili gıdaların artışı ve fiziksel aktivite gerekliliğinin azalması ile ilişkili gibi görünmektedir. Obezite birçok hastalığın

### ABSTRACT

Obesity is one of the major public health problems and treatment options are very limited. Recently, this exciting research has begun to reveal some therapeutic targets. One of the interesting strategies on the horizon is to study molecular factors related to the regulation of energy balance through the use of vaccines.

Ghrelin, an orexigenic hormone, draws attention with the introduction of different methods of neutralization between alternative obesity treatments that can be effective in reducing food intake, increasing energy use, providing negative energy balance and leading to weight loss. Unfortunately, the use of ghrelin vaccines in humans and animals as an anti-obesity agent has not yet met our expectations. The role of ghrelin in the regulation of food intake includes responses to adaptive behavior to hunger and low energy production rather than baseline appetite and food intake. In most obese patients, the ghrelin level is not high. As a result, a vaccine can not be expected to be effective in the absence of a diet-linked ghrelin increase. Patients who may benefit from this type of therapeutic approach are those with the Prader-Willi syndrome, where ghrelin levels are high.

Obesity vaccines using targets other than ghrelin such as adipose tissue antigens, somatostatin, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, adenovirus type 36, p62 and using aP2 are being investigated, but promising results have not yet been achieved.

In conclusion, we think that antagonizing only one signal pathway in obesity therapy may not be effective in the regulation of energy homeostasis and body weight, presumably it may be necessary to inhibit multiple pathways.

yanında diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, gastroentero-estinal bozukluklar ve bazı kanser türleri gibi kronik hastalıkların majör risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte yüzde on gibi bir kilo azalması ko-morbid hastalıklarda ciddi bir düzelme ile ilişkili bulunmuştur (1).

Bağırsıklık, vücudun herhangi bir hastalık etkenine (Vi-

### Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Gül GÜRSOY

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

Tel: +90 312 595 33 41 e-posta: gulgursoyyener@yahoo.com / erayatalay2067@hotmail.com

rüs ve bakteri) karşı direnç kazanmasına denir. Doğal ve kazanılmış olmak üzere iki türüdür. Doğal bağışıklık, canlının doğuştan getirdiği ve onu hastalık etkenlerine karşı koruyan kalıtsal, anatomik, hormonal, doku ve salgılardaki özel koruyucu maddelerle sağlanan bağışıklıktır. Göz yaşı, mide asidi, burun kulları, derideki keratinize katman, soluk borusundaki silli epitel birer örnektir. Doğal bağışıklık etkisi ile diğer canlılarda hastalık oluşturan pek çok etken bizlerde hastalık oluşturmaz, örneğin uçuk tavşanlarda ölüme neden olurken bizlerde hafif bir hastalık olarak vücut direnci azaldığında ortaya çıkar.

Kazanılmış bağışıklık, canlının hastalık etkeni ile karşılaşması ile oluşan bağışıklıktır. Aktif ve pasif olmak üzere iki başlıkta incelenir. Aktif bağışıklık; hastalık etkeni ile karşılaşan kişilerde kendini savunmak için oluşturduğu bağışıklıktır. Uzun sürer ve hastalığı geçirmek veya aşılama ile gerçekleşir.

Pasif bağışıklık ise hastalık etkeni ile karşılaşmış canlının vücudunda gelişen antikoların, korunmak istenen canlıya geçmesi ile oluşan bağışıklıktır. Etkisi kısa sürer, serumlar kullanılır. Doğuştan pasif bağışıklık, çocuğa anne karnında plasenta ile veya doğumdan sonra süt ile geçen antikolarla sağlanan bağışıklıktır. Sonradan pasif bağışıklık ise hasta kişiye hastalık etkeni ile ilgili antikoları taşıyan serumların verilmesi ile sağlanır.

Aktif bağışık için kullanılan aşı, hastalıklara karşı immünizasyon sağlama amacıyla zayıflatılmış virüs, bakteri veya hastalık etkeninin parçaları, salgıları ile oluşturulan kas, damar ya da ağız yoluyla insan veya hayvan vücuduna verilen çözüldür. Bağışıklık sisteminin hastalık etkeni vücuda girmeden, yani hastalık gelişmeden, etkeni tanıması ve onu yenecek yanıtı geliştirmesi, örneğin vücudun gerekli antikorları üretmesi, aşılamanın temel ilkesidir. Bu amaçla tüberküloz (BCG) aşısında olduğu gibi, hastalık yapma yetisi azaltılmış hastalık etkeni kullanılabilir.

Tüm hastalık etkenleri için hastalık yapabilme gücü azaltılmış mikro organizma bulunamayacağı için, etkenin dış kılıfı gibi parçaları ya da salgıladığı maddeler, difteri (DBT) aşısı gibi, kullanılabilir. Aşı sağlıklı insana yapılırken, serum ileri derecede hasta olan kişiye verilir. Aşı hastalıklardan korunmak için kullanılırken, serum tedavi amacı ile kullanılır. Serumun etkisi çok çabuk başlar, ama bir kaç hafta gibi çok kısa bir zaman devam eder. Aşıda bağışıklık süresi yıllarla ölçülür.

Dünyada kullanılan ilk aşı çiçek aşısıdır, 1796'da Edward Jenner tarafından bulunmuştur. İkinci aşı 1885'de Louis Pasteur'un bulduğu kuduz aşısıdır.

Obezitenin insanlarda birçok sorunlara neden olmasına rağmen tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Diyet ve fiziksel aktivitenin kilo vermede en etkili yolu olduğu uzun zamandır kabul edilmiş bir görüştür. Bununla birlikte bu metodlar kişilerin motivasyonuna yüksek oranda

bağımlıdır. Genellikle kilolu olanlar diyet ve egzersizle kilo verdikten ve metabolizmaları yavaşladıktan sonra tekrar yemeye başlamakta ve sonuçta eski kilolarına dönmekte, hatta eskisinden fazla kilo almaktadırlar; buna yo-yo etkisi denmektedir. Obezitenin tedavisi için bazı ilaçlar geliştirilmiştir. Ne yazık ki bu ilaçlarla, kilo kaybı azdır, etkisi kısa sürelidir, faydalı etki tedavisi sırasında görülmekte, ilacı bıraktıkça etkisi azalmakta hatta tekrar kilo alma görülmektedir, ayrıca ilaca ait yan etkiler mevcuttur (2). Bariatrik cerrahi kalıcı kilo verilmesi sunmakla birlikte periferik risklere sahiptir, pahalıdır (3). Son zamanlarda obezite problemini çözmek için yapılan çalışmalar, terapötik aşılarda anti obezite tedavisinde umut vaat ettiğini göstermektedir. Değişik nötralizasyon yöntemleri dikkat çekmektedir. Aşılar hedef olarak kullanılan mediatörler şöyle sıralanabilir:

- Adipoz doku antijenlerine karşı aşı
- Somatostatin
- Gastrik inhibitör peptid
- Ghrelin
- Adenovirüs tip 36
- P62 plazmid
- aP2

#### **Adipoz doku antijenlerine karşı aşı:**

Obezitenin kronik inflamatuvar cevap ile ilişkisi gösterildiğinden, immün toleransı geliştirmek için oto-antijenlere karşı aşı fikri ortaya atılmış, inflamatuvar cevabı modüle etmek için adipöz dokudan kaynaklanan antijenlere karşı oral immünizasyon denemiştir (4). Kolay ve negatif etkileri gösterilememiş olmasına rağmen, vücut ağırlığında çok az azalmaya neden olmuştur. Sadece bel ve kalça ölçümlerinde azalma, trigliserid (TG) seviyelerinde düşme, yüksek dansiteli kolesterol seviyelerinde (HDL-C) de artma saptanmıştır. Adipoz doku antijenleri çok iyi karakterize edilemediğinden spesifik olmadığı belirtilmektedir.

#### **Somatostatin:**

Obezitenin azalmış büyüme hormon (GH) sekresyonu ile karakterize olması ve GH verilmesinin adipoziteyi azalttığından saptanmasından sonra somatostatine (SMS) karşı aşı fikri ortaya atılmıştır. Bilindiği üzere SMS hipotalamus ve gastroentestinal sistem (GİS) başta olmak üzere değişik dokulardan salınan, GH ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) sekresyonunu inhibe eden bir peptid hormondur.

Anti-SMS aşısı kimerik SMS protein içeren inklüzyon cismi eksprese eden saflaştırılmış E. Coli'den elde edilmektedir. Kimerizm tek vücutta iki farklı DNA yapısı olmasıdır. İki yumurtanın döllenmesiyle normalde iki bebek olması gerekirken, tek bebeğin dünyaya gelmesi kimerizm olarak tanımlanır. Değişik adjuvanların kullanıldığı aşılar JH17 ve JH18 isimleri verilmiştir. Aşının diyet bağımlı obez farelere intraperitoneal uygulanmasından sonra gıda alımında eksilme olmadan, 4. günde kiloda %12-13 azalma gösterilmiştir. Bu büyük kilo kaybı ve farelerin sağlığı için endişe, araştırmacının 22.

günde ikinci dozda verilen aşı miktarını azaltılmasına neden olmuştur. İkinci dozdan sonra, vücut ağırlığının yaklaşık % 2'si kadar bir başlangıç kilo kaybı saptanmış, ancak kısa bir süre sonra fareler tekrar kilo almaya başlamışlardır. Altı haftalık çalışmanın sonunda, çalışmanın başlangıcındaki vücut ağırlıkları ile karşılaştırıldığında, JH17 aşısı ile aşılanmış farelerin vücut ağırlığında % 4, JH18 aşısı ile aşılanmış farelerin % 7, kontrol farelerin % 15'lik bir artış gösterdiği belirlenmiştir. Araştırmacı, somatostatin aşısının "kilo alımının azaltılmasında ve başlangıç ağırlığına göre başlangıç ağırlıklarının azaltılmasında etkili" olduğu sonucuna varmasına rağmen, farelere verilen aşı hacminin, normal insan aşılarında kullanılanlardan daha büyük bir hacim olan 100 kg'lık bir insana 1,6 litrelik bir aşı vermenin eşdeğeri olduğunu belirtmiştir. Bununla birlikte, domuzlardaki sonuçlar böyle büyük bir hacmin gerekemeyeceğini de göstermiştir. İnsanlarda kullanımına ait raporlar az sayıdadır. Aşının steatore, diare, GIS kramplar ve kusma gibi yan etkileri görülmüştür (5). Ayrıca SMS inhibisyonu sonrası artmış GH'a bağlı glukoz metabolizması değişiklikleri ve neuroendokrin hücre proliferasyonu açısından aşı halen değerlendirmeye açıktır.

Halen Avustralya, Brezilya ve Almanya'da insanlarda 'Flab Jab' adıyla kullanıldığına dair gazete raporları olmakla birlikte halen resmen tıbbi olarak human kullanımını yoktur.

#### **Gastrik inhibitör peptid (GIP):**

Glukoz bağımlı insulintropik polipeptid olarak da bilinen bu hormon intestinal K hücrelerinden salgır, glukoz bağımlı insülin sekresyon ve salınımını stimüle eder. Pankreas dışında GIP reseptörleri (GIP-R) yağ dokusu da dahil olmak üzere farklı periferik organlarda bulunur. Yağ dokusunda yağ birikimi ve metabolizmasında anahtar rol oynar.

GIP-R olmayan farelerde minimal düzeyde glikoz intoleransı ve insülin sekresyonunun hafif düzeyde bozulması saptanmış, ayrıca azalmış kilo alımı, azalmış doku triaçilgliserid depolanması ve artmış enerji harcamasının varlığını düşündürecek şekilde kahverengi yağ dokusunda uncoupling protein-1 artışı gözlenmiştir (6). Reseptör antagonistleri kullanılarak fonksiyonel GIP blokajının, hayvan modellerinde obeziteyi önlediği veya tersine çevirdiği, ayrıca karaciğerde ve kasta yağ oksidasyonunu arttırdığı ve insülin rezistansını düzelttiği belirlenmiştir.

GIP inhibisyonu için kullanılan aşıda, anti-GIP nötralizan antikorları oluşturmak için Q $\beta$  bakteriofajına kovalan olarak bağlanmış GIP immunokonjugatı (Q $\beta$ VLP) geliştirilmiştir. Aşı subkütan (SC) 100 $\mu$ g olarak farelere 0,14,28,42 günlerde uygulandığında yağ birikimini azaltır, oksidasyonunu artırır, bazal metabolizmayı ve enerji kullanımını artırır, lokomotor aktivitede değişiklik olmaksızın diyetle indüklenen kilo artışına karşı koruma sağlar. Gıda alımına etkisi yoktur. Glukoz ve lipid metabolizmasında değişiklik gözlenmemiştir.

#### **Ghrelın:**

Ghrelın, esas olarak ince ve kalın barsakta, ayrıca akciğer, pankreas, gonad ve böbreklerde üretilir. İnsan ve hayvanda arkuat nükleus ve santral sinir sisteminin (SSS) değişik bölgelerindeki reseptörleri vardır. İştah regülatörü bir hormon olup öğün zamanı açlığa katkıda bulunur. Oreksijenik olan aguti-related peptid (AgRP) ve nöropeptid Y (NPY) nöronlarını aktive ettiği, anoreksojenik olan pro-opiomelanokortin (POMC) nöronlarını suprese ettiği gösterilmiştir. Mide boşken artar, gıda alımından kısa süre sonra düşer. İştahı ev gıda alımını, yağ dokusunda yağ depolanmasını artırarak ve enerji tüketimini azaltarak kilo alımına neden olur.

Ghrl yetersiz farelerde (Ghrl-/-) gıda alımında azalma ve bu fareler yüksek oranda yağ içeren diyetle beslendiklerinde, adipozitede azalma, glokoz ve lipid profilinde düzelme, artmış enerji kullanımı ve lokomotor aktivite ile hızlı kilo alımından korundukları gösterilmiştir (7).

Anti-Ghrl aşısı ile ilgili çalışmalar pasif immünizasyon ile başlamış daha sonra aktif immünizasyona geçilmiştir.

#### **Ghrl ve pasif immünizasyon:**

İlk defa Lu ve arkadaşları 33A ismini verdikleri anti-Ghrl antikor üretimi ile bu konuda çığır açmışlardır (8). Oktanoilasyon Ghrl aktivasyonu için önemli olup, N-oktanoik asit ile Ghrl asile olmaktadır. Bu poliklonal Ghrl antikoruna asile ghreline bağlanıp non-asile ghreline bağlanmamaktadır. Farede Ghrl kaynaklı gıda alımı azalttığı gösterilmekle birlikte uzun dönemde kilo kaybını sağlayamamıştır. Antikoron asile Ghrl aktivitesini spesifik olarak hedef aldığını gösterecek şekilde, eksojen asile Ghrl verilmesi sonrası gıda alımını önlediği ama endojen Ghrl ile oluşan gıda alımını etkilemediği gösterilmiştir. Aşının asile/non-asile Ghrl oranını arttırdığı ispatlandığından kompensatuar mekanizmaların periferik Ghrl blokajına karşı eyleme geçtiği ve periferik Ghrl yolağının engellenmesinin yeterli olamayacağı öne sürülmektedir.

Daha sonraları Ghrl'e karşı başka bir monoklonal antikor çalışması ortaya atılmıştır. N terminal-Ghrl (JG4) ve C terminal-Ghrl yönelik (JG3) antikorlar farelerde enerji harcanması, yakıt substrat kullanımını ve gıda alımının etkisiz bulunmasına rağmen JG4 ve JG3 kombinasyonu enerji kullanımını arttırmış ve karbonhidratlardan yakıt süsbstatı olarak faydalanılmasını sağlamıştır. JG4 ve JG3 kombinasyonuna ek bir JG3 eklenmesi olan JG2'nin etkisi daha az olarak bildirilmektedir (9). Kazanılmış tolerans geliştirdiği üzerinde durulmaktadır.

Pasif yaklaşımların ana sınırlamaları antikorların düşük yarı ömürleri ile ilgili olarak toleransın gelişmesi ve uzun süreli etki eksikliği, periyodik verim gerektirmeleri ve kompensatuar mekanizmaların muhtemel aktivasyonudur.

**Ghrl ve aktif immünizasyon:**

Gerçek Anti Ghrl aşısı Ghrl'in Ghrl R'e bağlanması ve endojen Ghrl bioaktivitesi engelleyen bir immün cevap oluşumuna neden olmak amacıyla geliştirilmiştir. İlk Ghrl aşısı 2006 yılında bulunan CYT009-GhrQb isimli aşısıdır(10). Kuvvetli bir Ghrl antikor cevabı elde edilmesine rağmen 6 aylık sürede kontrollere göre kilo farkı gözlenmemiş olduğundan terk edilmiştir.

İkinci aşı Ghrl- nötralizan RNA spiegelmer aşısı olan NOX-B11'dir (11), ghrel'in'e bağlanan ve pasifleştiren bir aptamerdir. Aptamerler tek zincirli RNA ve DNA nükleotidleridir. Spiegelmerler L-enantomerik aptamerler olup bağlandıkları yapıların parçalanmasına engel olmaktadır. Farelerde eksojen Ghrl'in oreksojenik aktivitesini inhibe ettiği ama gıda alımı etkilenmediği gösterilmiştir.

Daha sonra sığır serum albümini (BSA) ile konjuge Ghrl Freund adjuvanı ile beraber domuzlarda 1-20-40. günlerde immünizasyon için kullanılmıştır (12). On dördüncü günde antikor oluştuktan sonra gıda alımında % 15, kiloda % 10 azalma gösterilmiştir. Ghrl, büyümenin bilinen bir sekretagogu olduğundan aşılamanın somatotropik eksenindeki etkileri konusunda endişeler doğmuş, ama yersiz oldukları gösterilmiştir çünkü büyüme hormonu seviyeleri artmış olarak bulunmamıştır.

Daha sonra Zorilla ve arkadaşları 'Keyhole Limpet Hemocyanin' (KLH) ile konjuge edilen Ghrl aşılarını denemişlerdir (13). KLH, bir yumuşakçadan elde edilen bakır ihtiva eden çok büyük bir protein, immünojenik bir antijendir. Zorilla farklı Ghrl hapteni kullanarak 3 immünokonjugat üretmiştir. Ghrl'in 1-10 N-terminal amino asitleri içeren Ghr1, 13-28 C-terminal amino asitleri içeren Ghr2 ve tüm ghrel'in sekansını içeren (1-28) Ghrl 3 aşısı mevcuttur. Bu çalışmada yaş ve kilo eşleştirilmiş sıçanlar 0, 21, 35, 56 ve 84. günlerde aşılanmışlar, birinci ve ikinci aşı ile aşılanan fareler, üçüncü aşı ve sadece KLH tedavisi alan gruba göre (Bu iki grupta adjuvan olarak alum kullanılmıştır) en fazla aktif Ghrl'e bağlanma kapasitesi sergilemişlerdir. Bu hayvanlar en az kilo alan ve en fazla vücut yağı azalması gösteren gruptadırlar. Farelerde ayrıca leptin seviyesinde azalma gösterilmiştir. Ne yazık ki anti-Ghrl antikorları arttıkça kilo verme azalmıştır.

Ghrl-PADRE peptidi kullanılarak Ghrl aşılması da denenmiştir. PADRE; pan-DR helper-T hücre epitopudur. Epitop, antijenik determinant veya antijenik belirleyici olup bir antijenin antikora ve B hücrelerine bağlanan kısmıdır. Bu epitop HLA-DR moleküllerine yüksek bir afinite ile bağlanır ve PADRE'ye bağlı çeşitli antijenlere karşı yüksek IgG immün yanıtı oluşturur (14). Sonuç artmış anti-Ghrl antikor titrelerinin indüklenmesidir. Vücut ağırlığı veya yiyecek alımı üzerinde herhangi bir etkisi gösterilememiştir.

Sonuç olarak bu anti-Ghrl aşı stratejilerinin temel sınırlaması, uygun antikor cevabını elde etmek için adjuvan

kullanımına ihtiyaç duymalarıdır. Alevlenmiş immün yanıt riski olduğundan insanlarda kullanımı sınırlıdır, bu nedenle virüs benzeri partiküller (VLP) ile aşılama ortaya atılmıştır.

**Ghrl ve VLP ile aktif immünizasyon:**

Rekombinan VLP'ler virüslerle benzer yapıya sahiptirler. Çoğalma için genetik materyalden yoksun olduklarından fenotipik değişim önlenmektedir. Tekrarlayan yapıları sayesinde, molekül hücresi yüzeyinde epitoplara prezantasyonuyla, B hücre reseptörüne çapraz bağlanmaları gerçekleşir Böylece yüksek immüjenite ile B hücreli aktivasyonunu sağlarlar. Klasik immünizasyon teknikleri ile kıyaslandığında az miktarda aşı ile az sayıda aşılama avantajı vardır.

Son yıllarda klasik immünizasyon tekniklerine kıyasla daha emin, daha ucuz ve daha etkili bir aşılama yöntemi olarak Hepatit B, Human Papilloma virüs gibi eksojen ajanlara ve angiotensin aşısında olduğu gibi endojen ajanlara karşı kullanılmıştır (15, 16).

İlk başta bakteriofaj Qβ katman proteininden elde edilen VLP kullanılmıştır. İmmünite etkisi olmayıp, antijen spesifik IgG cevabını stimüle eden molekül ve sitokinleri uyardığı gösterilmiştir. Qβ-VLP yüzeyine antijen kimyasal olarak bağlanınca antikor üretimi gerçekleşmektedir. Hipertansiyon için angiotensin aşısında, sigara için nikotin aşısında, DM için IL-1β aşısında kullanılmıştır (17).

VLP bazlı Ghrl aşısında Bluetongue virüsünün (BTV ) NS1 protein tübüleri ile aktif Ghrl kimyasal konjugatı kullanılmıştır (18). NS1 viral kapsidin bir parçası olmakla birlikte klasik VPL ile aynı immünojenik özellikleri taşımaktadır. VPL-benzeri taşıyıcı protein olarak NS1 kullanımı daha önce influenza A ve ayak-ağız hastalığında denenmiştir. BTV NS1 protein tübüleri kullanılan Ghrl aşısında oluşan Ab titreleri enfeksiyon hastalıkları ile kıyaslandığında düşüktür, ki bu Ghrl'in iştah regülasyonu dışında GH sekresyonu, gastroenteral ve nörolojik fonksiyonları göz önüne alındığında istenen bir durumdur. Enerji kullanımını arttırdığı, ama uzun süreli gıda alımı ve kilo almada etkisinin az olduğu gösterilmiştir. Enerji homeostazis yollarında kompensasyon mekanizmalarından şüphelenilmektedir. Obez farelerde bazal hipotalamusta NPY gen ekspresyonunda azalma gözlenirken, normal kilolu farelerde NPY ekspresyonunun değişmemiş olması ve POMC ekspresyonu azalması bu görüşü desteklemektedir.

Bu aşı ile paradoksik Ghrl artışı gösterilmiştir ama bu artış enerji regülasyonunda biyolojik olarak etkisizdir. Artışın Ghrl-anti-Ghrl immün komplekslerindeki fazlalığa bağlı olduğu düşünülmüştür ama immün komplekslerde artış dokümanite edilememiştir. Artış düşük eliminasyona bağlanabilir ama glomerüler bazal membranda depozyasyon veya renal toksisite de saptanmamıştır. Anti-Ghrl aşısı mide Ghrl sentezini etkilememektedir. Ghrl biyolojik aktivitesinin nötralizasyonu



sonrası Ghrl ekspresyonunda upregülasyon da gösterilememiştir.

VLP ile Ghrl aşısı ile e GH ve IGF-1 seviyelerinde değişiklik olmaması, iyi tolere edilmesi, inflamatuvar reaksiyonun ve toksisitesinin olmaması aşının avantajıdır. Ghrl aşısı insanlarda da denenmiştir. Beden kitlesi indeksi 30-35 olan 18-55 yaş arası 87 kişi 0,4,8,16 haftalarda 300µg aşı ile aşılanmışlardır. Kontrol ve aşı grubta 6 haftada 3.6 kg kilo azalması olmuş ve iyi tolere edilmiştir (19). 'Flab Jab' aşısından sonra insanlarda kullanılan ikinci aşısıdır.

Sonuç olarak, obezite aşısı olarak Ghrl antagonizminin kullanımı tartışmalı gözükmemektedir. Ghrl'in besin alımı düzenlemesindeki rolü, ağırlıklı olarak bazal gıda alımına yol açmak ve iştah yerine düşük enerji alımı ve açlığa adaptif davranış cevabını içermektedir. Çoğu obez hastada düşük Ghrl düzeyleri bulunduğundan, diete bağlı Ghrl artışı yokluğunda bir aşının etkili olması beklenmemektedir. Bu terapötik yaklaşımdan fayda sağlayabilecek obez hastalar yüksek Ghrl seviyelerine sahip bir sendrom olan Prader-Willi hastaları olabilir.

### İnfeksiyonlar ve obezite:

Obezite, genetik, metabolizma, sosyal, kültürel ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimin neden olduğu multifaktöriyel bir hastalık olmasına rağmen, obezitenin gelişmesi için viral enfeksiyonun olası bir kofaktör olduğu ileri sürülmüştür. Bağışıklık yanıtı beslenme durumuna bağlıdır ve obezite gibi dengesiz beslenme durumlarında kolayca bozulabilir. Bu durum, obez bireylerdeki enfeksiyona yatkınlığın artırma eğilimini izah edebilir. Hastane ortamında obez hastalarda sekonder enfeksiyonlar ve sepsis, pnömoni, bakteriyemi, yara enfeksiyonları ve solunum yolu enfeksiyonları gibi komplikasyonlar gelişmesi daha olasıdır (20). Obezite, cerrahi alan enfeksiyonları nedeniyle artan komplikasyon riski ile ilişkili bulunmuştur (21). Obez bireylerde *Helicobacter pylori*, *Neisseria meningitidis*, Hepatit B ve pandemik influenza suşu H1N1 enfeksiyonu riskini artmış bulunmuştur (22-24). Gözlemlerin aşırı adipoz dokunun bireyleri çeşitli enfeksiyonlara yatkın hale getirdiğini göstermelerinin yanında, enfeksiyöz ajanların da obezite nedeni olduğunu gösteren yeni veriler ortaya çıkmıştır.

Köpek distemper virüsü (CDV), rous ilişkili virüs (RAV) -7, borna hastalığı virüsü (BDV) ve adenovirüslerin obeziteye katkıda buldukları gösterilmiştir (25).

Adenovirüslerin dışında, bu listenin diğer tüm virüsleri beyin hasarıyla ilişkilidir ve deney hayvanlarında obezite, beyin tutulumu veya doğrudan yağ dokusu hasarı yoluyla gelişir. CDV, köpekleri ve diğer vahşi memelileri enfekte eden bir paramyxovirüsdür; genişlemiş yağ hücrelerine ve farelerde vücut ağırlığının artmasına neden olan enfeksiyöz ajanlardan biridir. CDV ile enfekte olmuş hayvanlarda vücut ağırlığında iki kat artış ve kritik beyin katekolamin yolaklarının selektif, virüs bağ-

lantılı hasarı gösterilmiştir. RAV-7, tavukları etkileyen en yaygın retrovirüslerden biridir. Enfekte olan tavuklar daha küçüktür ve obezite, ataksi, tiroid ve pankreasın lenfoblastoid infiltrasyonu, karaciğer yağ birikimi ve hiperlipemi ile karakterizedirler. BDV, sıçanlar ve tavuklar da dahil olmak üzere çeşitli hayvanlarda hipotalamusun iltihaplanmasıyla birlikte obeziteye neden olabilen bir RNA virüsüdür. Enfekte hayvanlarda pankreatik adacıkların hiperplazisi, glikoz ve trigliserid düzeylerinde artış görülür.

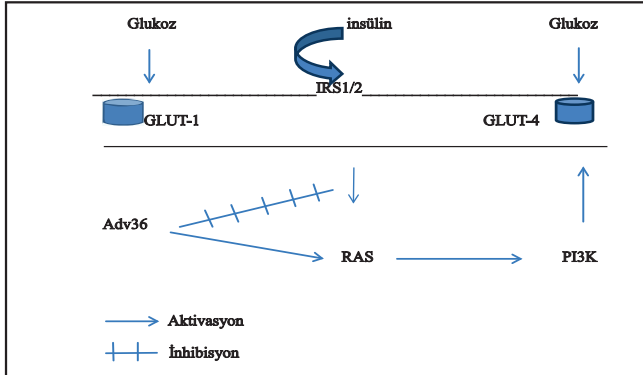
Adenovirüsler (Adv), hem deneysel hayvan modellerinde hem de doğal olarak enfekte olmuş insanlarda adipozite ile bağlantılı olduğu bildirilen enfektif ajanlardır. Orta boy virüsler olup direkt temas, fekal oral bulaşma, nadiren kontamine su gibi çevre nedenli bulaşma ile bulaşır. Adv31 ve Adv9 hayvan hücre kültürlerinde adipojenik olarak belirlenmişlerdir. İki adenovirüs tipi obezite ile ilişkili bulunmuştur; İlki kuş adenovirüsüdür (SMAM-1). Deneysel olarak enfekte hayvanlarda ve kafes arkadaşlarında (Horizontal geçiş) enfeksiyon görülür. Obezite ve düşük kolesterol ve trigliseride neden olur.

İkinci adenovirüs Adv36'dır. Hayvanlarda adipojenik olup düşük lipid seviyeleri, kilo artışı, insülin sensitivitesi, adipozit proliferasyonu ve diferansiasyonu artışı ile kendini gösterir. Bu tip enfeksiyonda CCAT/enhancer-binding protein  $\beta$  (C/EBP  $\beta$ ) geninde artış belirlenmiştir. C/EBP  $\beta$  önemli bir transkripsiyon faktörü olup immün ve inflamtuvar cevapta etkili olarak immunosupresyona neden olur, adipogenezde ve intrasellüler bakterilerde ölümüne etkili olduğuna dair çalışmalar vardır. İnsanlarda 3T3-L1 preadipositlerinin adipositlere dönüşümünde etkisi ispatlanmıştır. Adipöz/stromal hücreden türemiş kök hücrelerde adipozite artışı ile yağ hücresi içi lipid içeriğini arttırdığı saptanmıştır. DFFA-like efektör c/FSP27 ekspresyonu ile kas hücrelerinde yağ akümülyasyonunu stimüle eder, yağ asidi oksidasyonunu azaltır. Bir adiposit spesifik protein olan c/FSP27 hücre ölümüne neden olan DFF-benzeri efektör proteindir.

İnsanlarda enfeksiyona neden olabilen 54 insan Adv serotipi var. İnsan adenovirüsleri ayrıca, hemoaglutinasyon uygulamalarına ve genetik değişikliklerine göre altı alt gruba (A-F) ayrılmıştır. Adv36 Adv-D grubundadır. Adenovirüslerin çoğu solunum yolu hastalıklarına neden olur, fakat aynı zamanda gastroenterit, konjonktivit ve sistit de yapabilirler. Hastalarda ek olarak düşük kolesterol ve trigliserid düzeylerine rastlanmaktadır. Adv36 prevelansını inceleyen 22 çalışmada obezlerde oran %6-65 arasındadır (26). Bu çalışmalardan ikisi Türkiye'de yapılmıştır. Ergin ve arkadaşları bu oranı %12.2 (27), Karameşe ve arkadaşları %27.1 bulmuşlardır (28).

Wang ve arkadaşları göstermiştir ki; Adv36, insülin-den bağımsız olarak glikoz alımına aracılık eder [64]. Adv36, Ras yoluyla fosfolinositid 3-kinaz (PI3K) sin-

yalini regüle eder, insülin reseptör substratının (IRS) sinyallesinin down-regülasyonuna rağmen glikoz trasporterleri Glut1 ve Glut4 tarafından hücrel glikoz alımını artırır. (29). (Şekil 1).

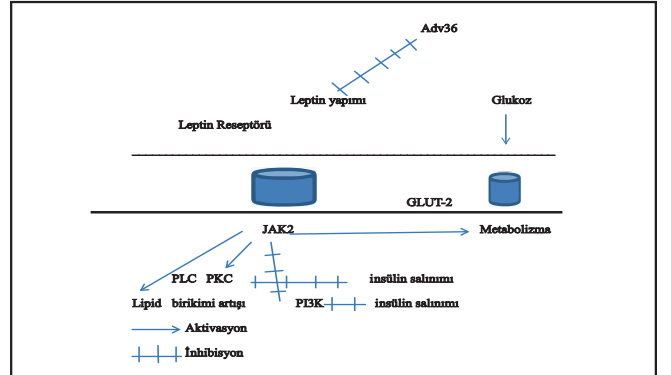


Şekil 1: Adv 36'nın glukoz metabolizması üzerine etkileri

Adv36 enfeksiyonun inflamasyon yoluyla obeziteyi indükleyebildiği düşünülmektedir. Adv36'un, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) düzeylerini artırarak, nükleer faktör  $\kappa$ B'yi aktive ederek (NF- $\kappa$ B), makrofajların adipositlere infiltrasyonunu uyararak ve lipid metabolizmasını değiştirerek kronik inflamasyona neden olduğu gösterilmiştir(30). Obezite ve inflamasyon bağlantısını izah edecek şekilde hipertrofik adipositler, MCP-1, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), resistin ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 gibi proinflamatuvar sitokinler üretebilir. MCP-1, insülin rezistansına, hepatic steatoza neden olup adipogenezini artırır ve adipöz dokuda makrofaj ve monosit toplanmasına neden olur. TNF- $\alpha$ , adipöz doku makrofajlarını artırır. Son yıllarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalar, obezitenin, makrofajların (MF) birikmesi ve adipoz dokunun kronik inflamasyonu ile ilişkili olduğunu bulmuştur. MF'nin iki ana fenotipi vardır: pro-enflamatuvar, yani klasik olarak aktive edilen (M1) ve anti-enflamatuvar, yani alternatif olarak aktive olan (M2). Yüksek kalorili diyetle beslenen hayvanlarda, hem adipoz dokudaki toplam MF sayısında hem de M1-MF fraksiyonunda keskin artışta bir artış vardır. M1-MF obezite veya diyabet hastalarının adipoz dokularında dominanttır. Önemli olarak, M1-MF'nin uzaklaştırılması, diyete bağlı obezitenin gelişmesini engeller. Adv36 enfeksiyonu NF- $\kappa$ B yoluyla adipositlere M1 migrasyonunu sağlar. Adenovirüs 36 leptin inhibisyonu ile insülin salınımını azaltır ve lipid birikimini artırır. Leptin reseptöre bağlandığında Janus kinaz-2 (JAK-2) tirozin kinaz aktive olur. Leptin GLUT-2 yoluyla glukoz transportunu inhibe ederek PI3K aktivasyonunu sağlar, ve fosfolipaz C/protein kinaz C yolağını da inhibe eder. Adv36 leptini inhibe ederek insülin salınımını azaltıp lipid birikimini artırır (Şekil 2).

Sonuç olarak Adv 36 ile düzelmiş glisemik kontrol ile glukoz uptake, leptin azalması ile lipid birikimi, nor-adrenelin artması ile gıda alımı ve MCP-1 artması ile inflamasyon artar. Adv36'nın bu etkileri akılda tutularak geliştirilen aşı farelerde canlı ve ultraviyole ile in-

aktif edilmiş şekilde kullanılmıştır. Canlı Adv36 aşısı ile farelerde epididim yağ dokusu boyutunun arttığı ama inaktif aşı ile azaldığı gösterilmiştir (31). İnaktif aşı ile yapılan başka bir çalışmada kontrol grubunda çalışma grubuna göre epididim yağ dokusu boyutunda %20, vücut kilosunda %17 artış gözlenmiştir (32). Bu sonuçlar virüsün neden olduğu adipoziteye karşı, Adv 36 aşısının profilaktik kullanımının etkili olabileceğini göstermektedir.



Şekil 2: Adv 36 ile leptin inhibisyonu: Leptin inhibe olduğunda PLC-PKC aktivasyonu ve PI3K inhibisyonu ile insülin salınımı inhibe olur, lipid birikimi artar.

### P62 aşısı

Nucleoporin p62 (p62) nükleer zarf ile ilgili bir protein kompleksidir. Plazmid, kendi kendini eşleyebilen, kromozomdan ayrı bir DNA parçasıdır. Obez insan ve hayvanlarda non-obezlerden daha az p62 ekspresyonu mevcuttur (33). P62 knock-out fareler obez ve bozulmuş glukoz toleransına sahiptirler, artmış inflamasyonla karşı karşıyadırlar (34).

Yakın zamanda geliştirilen P62 (SQSTM1) kodlayan plazmidin (DNA aşısı) hayvanlarda anti kanser aktivitesi ve ovariektomi kaynaklı osteoporoz sırasında kronik inflamasyonu azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca p62 plazmidinin, yağ oranı yüksek diet ile beslenen hayvanlarda interlökin 1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interlökin 12 (IL-12) ve interferon  $\gamma$  (INF $\gamma$ ) gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin seviyesini azaltırken anti-inflamatuvar sitokinler olan interlökin 4 (IL-4), interlökin 10 (IL-10) ve transforming büyüme faktörü  $\beta$  (TGF $\beta$ ) düzeylerini arttırdığını bulunmuştur (35). Bunlara ek olarak p62 plazmidini, vücut kitle indeksi, glukoz, insülin ve glikozile hemogloblin seviyelerini azaltmıştır. Dahası, p62 plazmidini, beyinde monoamin oksidaz aktivitesini azaltarak, serotonin ve triptofanın seviyelerini kısmen restore etmiş ve artan gıda tüketimini tersine çevirmiştir. Makrofajlarla ilgili olarak M1/M2 oranının M2 lehine arttığı da belirlenmiştir.

### aP2:

aP2 son zamanlarda medyada obezite aşısı olarak lanse edilen bir moleküldür. Kullanılan aP2'e karşı bir aşı değil, aP2'nin kendisidir, ama çok medyatik olduğundan buraya dahil edilmiştir. Bir sitozolik lipid-binding protein olup adipoz doku, beyin ve kalp gibi dokularda eksprese edilir. Yüksek afinite ile yağ asidi, safra asitleri

veya retinoidler gibi hidrofobik ligandları selektif olarak bağlar. Aktif lipid metabolizmasının olduğu dokularda yüksek oranda eksprese olmalarına rağmen spesifik fizyolojik rolü tartışılmaktadır.

Hotamışlıgil ve grubu aP2 allelinde bozulma olan hayvanları incelemiştir. Bozulmanın homozigoz olduğu hayvanlar, düşük yağ diyeti ile beslendiklerinde fenotipik olarak normal bulunurken, yüksek yağ diyeti ile beslendiklerinde homozigoz olanlar normal iken heterozigoz olanlar ve allelde sorun olmayanlarda hiperglisemi ve hiperinsülinemi gözlenmiştir (36). İnsan çalışmalarında kandaki aP2 seviyelerinin obezite ile korele olduğu bulunduğu aP2'nin obezitenin tedavisinde kullanılıp kullanılmayacağı konusundaki çalışmalar halen devam etmektedir.

Sonuç olarak gıda alımı; değişik yolların yer aldığı kompleks nöroendokrin ağlar tarafından regüle edildiğinden, Ghrl gibi, GIP gibi veya her hangi bir molekül hedef alınarak hazırlanan aşı ile tek bir sinyal yolunun inhibe edilmesi enerji homeostazisinde anlamlı bir etki yaratamayabilir. Bu nedenle obezite tedavisinde vücut kilosunun regülasyonunda efektif olabilmek için herhangi tek bir yolun antagonize edilmesi değil multipl yolların inhibe edilmesi gerektiği kanısındayız.

#### KAYNAKLAR:

- 1.)Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1992;16: 397-415.
- 2.)Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat,sibutramine and rimonabant. *Lancet.*2007; 369: 71-7.
- 3.)Sjostrom L, Narbo K, Sjostrom CD etal. Effects of bariatric surgery on mortality on swedish obese subjects. *N Eng J Med.* 2007; 357: 741-52.
- 4.)Bourinbair AS, Jirathitikal V. Effect of oral immunisation with pooled antigens derived from adipose tissue on atherosclerosis and obesity indices. *Vaccine.* 2010; 28:2763-8.
- 5.)Haffer KN. Effects of novel vaccines on weight loss in diet induced obese mice. *J Anim Sci Biotechnol.* 2012; 3:21-4.
- 6.)Hansotin T, Maida A, Flock G et al. Extrapancratic incretin receptors modulate glucose homeostasis, body weight and energy expenditure. *J Clin Invest.* 2007;117:143-52.
- 7.)Wortley KE, del Rincon JP, Murray JD et al. Absence of ghrelin protects against early-onset obesity. *J Clin Invest.* 2005; 115:3573-8.
- 8.)Lu SC, Xu J, Chinookoswong N et al. An acyl-ghrelin-specific neutralizing antibody inhibits the acute ghrelin-mediated orexigenic effects in mice. *Mol Pharmacol.* 2009; 75:901- 7.
- 9.)Zakhari JS, Zorrilla EP, Zhou B, Mayorov AV, Janda KD. Oligoclonal antibody targeting ghrelin increases energy expenditure and reduces food intake in fasted mice. *Mol Pharm.* 2012; 9:281-9.
- 10.)Jerry R Colca. Discontinued drugs in 2006: renal, endocrine and metabolic drugs. *Expert Opin Inv Drug.* 2007;16:1517-23.
- 11.)Moran TH, Dailey MJ. Gut peptides: targets for anti-obesity drug development? *Endocrinology.* 2009;150:2526-30.
- 12.)Vizcarra JA, Kirby JD, Kim SK, Galyean ML. Active immunization against ghrelin decreases weight gain and alters plasma concentrations of growth hormone in growing pigs. *Domest Anim Endocrinol.* 2007; 33:176-89.
- 13.)Zorrilla EP, Iwasaki S, Moss JA et al. Vaccination against weight gain. *Proc Natl Acad Sci.* 2006; 103:13226-31.
- 14.)Kellokoski E, Kummu O, Serpi R et al. Ghrelin vaccination decreases plasma MCP-1 level in LDLR(-/-) mice. *Peptides* 2009; 30:2292-300.
- 15.)Jennings GT, Bachmann MF. Immunodrugs: therapeutic VLP-based vaccines for chronic diseases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.*

2009; 49:303-26.

- 16.)Brown MJ. Therapeutic potential of vaccines in the management of hypertension. *Drugs.* 2008;68:2557-60.
- 17.)Bachmann MF, Jennings GT. Therapeutic vaccines for chronic diseases: successes and technical challenges. *Philos Trans R Soc Lond Biol Sci.* 2011;366:2815-22.
- 18.)Andrade S, Pinho F, Ribeiro AM et al. Immunization against active ghrelin using virus-like particles for obesity treatment. *Curr Pharm Des.* 2013; 19:6551-8.
- 19.)Phase I/IIa Clinical Trial with Obese Individuals Shows no Effect of CYT009-GhrQb on Weight Loss. [(accessed on 3 January 2015)]; Available online: <http://www.evaluategroup.com/Universal/View.aspx>.
- 20.)Campitelli MA, Rosella LC, Kwong JC. The association between obesity and outpatient visits for acute respiratory infections in ontario, Canada. *Int J Obes.* 2014; 38: 113-9.
- 21.)Mullen JT, Moorman DW, Davenport DL. The obesity paradox: Body mass index and outcomes in patients undergoing nonbariatric general surgery. *Ann Surg.* 2009; 250: 166-72.
- 22.)Arslan E, Atilgan H, Yavasoglu I. The prevalence of helicobacter pylori in obese subjects. *Eur J Intern Med.* 2009; 20: 695-7.
- 23.)Uberos J, Molina-Carballo A, Fernandez-Puentes V, Rodriguez-Belmonte R, Munoz-Hoyos A. Overweight and obesity as risk factors for the asymptomatic carrier state of neisseria meningitidis among a paediatric population. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010; 29: 333-4.
- 24.)Morgan OW, Bramley A, Fowlkes A et al. Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza a(h1n1) disease. *PLoS ONE* 2010; 5: e9694.
- 25.)Dhurandhar NV. Insulin sparing action of adenovirus 36 and its e4orf1 protein. *J Diabetes Complicat.* 2013; 27: 191-9.
- 26.)Ponterio E, Gnessi L. Adenovirus 36 and Obesity: An Overview. *Viruses.* 2015; 7:3719-40.
- 27.)Ergin S, Altan E, Pilanci O et al. The role of adenovirus 36 as a risk factor in obesity: The first clinical study made in the fatty tissues of adults in Turkey. *Microb Pathog.* 2015; 80: 57-62.
- 28.)Karamese M, Altoparlak U, Turgut A, Aydogdu S, Karamese SA. The relationship between adenovirus-36 seropositivity, obesity and metabolic profile in Turkish children and adults. *Epidemiol Infect.* 2015; 16:1-7.
- 29.)Wang ZQ, Cefalu WT, Zhang XH et al. Human adenovirus type 36 enhances glucose uptake in diabetic and nondiabetic human skeletal muscle cells independent of insulin signaling. *Diabetes.* 2008; 57:1805-13.
- 30.)Na HN, Nam JH. Adenovirus 36 as an obesity agent maintains the obesity state by increasing mcp-1 and inducing inflammation. *J Infect Dis* 2012; 205:914-22.
- 31.)Pasarica M, Loiler S, Dhurandhar NV. Acute effect of infection by adipogenic human adenovirus ad36. *Arch Virol* 2008; 153: 2097-102.
- 32.)Na HN, Nam JH. Proof-of-concept for a virus-induced obesity vaccine; vaccination against the obesity agent adenovirus 36. *Int J Obes.* 2014; 38: 1470-4.
- 33.)Börgesen E, Johnson AM, Lee YS et al. Lipoxin A4 attenuates obesity-induced adipose inflammation and associated liver and kidney disease. *Cell Metabolism.* 2015;22:125-37.
- 34.)Rodriguez A, Durán A, Selloum M et al. Mature-onset obesity and insulin resistance in mice deficient in the signaling adapter p62. *Cell Metabolism.* 2006;3:211-22.
- 35.)Halenova T, Savchuk O, Ostapchenko L et al. P62 plasmid can alleviate diet-induced obesity and metabolic dysfunctions. *Oncotarget.* 2017; 8: 56030-40.
- 36.)Hotamışlıgil GS, Johnson RS, Distel RJ et al. Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in aP2, the adipocyte fatty acid binding protein. *Science.* 1996; 274: 1377-9.