

Leptin ve Hematopoez

Leptin and Hematopoiesis: Review

Barış MALBORA,^a
Zekai AVCI,^a
Namık ÖZBEK^a

^aPediyatrik Hematoloji BD,
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 22.09.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 14.03.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Barış MALBORA
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Pediyatrik Hematoloji BD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
barismalbora@gmail.com

ÖZET Kemik iliği mikroçevresindeki hücreler ve hücre dışı matris bileşenleri ile hematopoetik kök hücre arasındaki sürekli ilişkiyi bazı moleküller, faktörler ve sinyaller sağlar. Adipositler kemik iliği stromal hücrelerinin bir bileşenidir. Bu hücreler birçok proteinin sentezi, enerji düzenlenmesi, inflamasyon, immün yanıt ve hematopoezde etkin rol oynarlar. Adipositlerden salınan sitokinlerin hematopoetik hücrelerin çoğalma ve farklılaşmasına etki ettiği tespit edilmiştir. Leptin, esas olarak adipositlerde üretilen 16 kDa boyutunda non-glikolize polipeptid yapıda küçük bir proteindir. Serum leptin düzeyi vücut kitle indeksi ve vücut yağ dokusu ile artmaktadır. Adipositler dışında hipotalamus, pitüiter bez, mide, bağırsak, iskelet kası, memeli epiteli, kondrosit, plasenta, kıkırdak ve kemik hücreleri, kemik iliği stromal hücreleri ve immün hücrelerde de üretildiği gösterilmiştir. Leptin, hipotalamusa etki ederek yiyecek alımını ve vücut sıcaklığını kontrol eder. Dolaşımdaki leptin düzeyi adipoz dokudaki enerji depolarının miktarını ve vücuttaki yağ kütlesinin oranını yansıtır. Leptin ayrıca, miyelositik, monositik, eritroid ve megakaryositik öncüllerin çoğalmasını/farklılaşmasını uyaran, normal lenfopoezde gerekli olan bir adipokindir. Hematopoetik öncül hücreleri uyarama kapasitesine sahip olan leptinin hematolojik maligniteleri tetikleyebileceği düşünülmektedir. Birçok çalışma leptin ile hematolojik malignensiler arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Leptinin hematopoetik hücrelerin hem ilkel hem de olgun serilerinin proliferasyonları üzerinde olumlu bir etkiye sahip olması nedeniyle, ileride periferik kök hücre toplanarak yapılan kemik iliği nakillerinde yarar sağlayabilir. Ayrıca leptinin farmakolojik kullanımıyla hematopoetik kök hücre sayısının artırılmasına yönelik çalışmalara da öncülük edebilir.

Anahtar Kelimeler: Leptin; hematopoez

ABSTRACT The consistent interaction between the cells and the extracellular matrix components of the microenvironment in the bone marrow are provided by some molecules, factors and signals. Adipocytes, the components of bone marrow stromal cells, have active roles in protein synthesis, energy regulation, inflammation, immune response and hematopoiesis. The regulatory effects of cytokines released from adipocytes on proliferation and differentiation of hematopoietic cells have been determined. Leptin is a 16 kDa, non-glycosylated, small protein that is mainly synthesized in adipocytes. It is also shown to be synthesized in hypothalamus, pituitary gland, stomach, intestine, skeletal muscle, mammary epithelium, chondrocytes, placenta, cartilage and bone cells, stromal cells of bone marrow and immunocytes. Serum leptin levels increase in relation with body mass index and body fat tissue. Leptin controls food intake and body temperature by influencing hypothalamus. The level of leptin in circulation reflects the amount of energy stores of adipose tissue and adipose mass ratio of body. Also, leptin is an adipokine required for normal lymphopoiesis which stimulates the proliferation/differentiation of myelocytic, monocytic, erythroid and megakaryocytic precursors. Leptin is thought to be a triggering factor for hematological malignancies, because of its capacity for stimulation of hematopoietic precursor cells. Several studies have shown the relationship between leptin and hematological malignancies. Leptin may be useful in bone marrow transplantations performed by collecting peripheral stem cells for its positive effect on primitive and mature series of hematopoietic cells. Also, it may be an innovator for studies that intend to increase the amount of hematopoietic stem cells by pharmacological use of leptin.

Key Words: Leptin; hematopoiesis

HEMATOPOETİK BÜYÜME FAKTÖRLERİ

Hematopoetik kök hücreler büyüme faktörlerinin kontrolü altındadır. Her faktörün genellikle birden fazla görevi vardır.¹ Hematopoetik büyüme faktörleri ve sitokinlerin bir veya daha fazla hematopoetik hücre üzerine etkide bulunabilirler. Bu etkiler kısaca hücre çoğalması ve farklılaşması, hücre yaşamının devamı, olgunlaşmanın uyarılması ve işlevlerin uyarılması olarak sıralanabilir.²⁻⁴ Bu sitokinler hedef hücre yüzeyindeki özgül reseptörleri aracılığıyla biyolojik işlevlerini yerine getirirler.⁵ Hematopoetik büyüme faktörleri ve sitokinlerden bazıları eritrosit yapımından sorumlu olan eritropoetin (Epo), miyelopoezden sorumlu büyüme faktörü olan granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), monosit yapımından sorumlu olan monosit koloni uyarıcı faktör (M-CSF) ve trombosit yapımından sorumlu olan trombopoetindir (Tpo).⁶⁻⁹ Kök hücre faktörü [*stem cell factor* (SCF)], eozinofilleri uyaran interlökin (IL)-5, T-lenfositlerinin yapımını düzenleyen IL-2 ve lenfositlerin özellikle de T-lenfositlerin yapımını sağlayan IL-7, hematopoezde önemli rolü olan diğer moleküllerdir (Tablo 1).^{10,14}

ADİPOİTLER

Adipositler kemik iliği stromal hücrelerinin bir bileşenidir ve mezenkimal kök hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir.¹⁵⁻¹⁷ Uzun dönem kemik iliği kültürlerinde olgun adipositler gösterilebilmi-

ştir.¹⁸ Adipositlerde birçok protein sentezlenir ve bu hücreler enerji düzenlenmesi, inflamasyon, immün yanıt ve hematopoezde etkin rol oynarlar (Tablo 2).^{19,20} Ayrıca lenfopoez ve granülopoezi destekleyebilme kapasiteleri de bilinmektedir.^{21,22}

Yapılan bir çalışma radyasyon hasarını takiben yedi gün sonra kemik iliğinde adipositlerin ortaya çıktığını ve hematopoetik çoğalmanın da aynı zamana denk geldiğini göstermiştir.²³ Bu hücrelerin hematopoezde rol oynayan bir takım protein veya adipokinleri salgıladığı bilinmektedir. IL-6 ve IL-8 adipositlerden kaynaklanan iki önemli büyüme faktörüdür.²⁴⁻²⁶ Bu interlökinler hematopoetik hücrelerin çoğalma ve farklılaşmasında görev alırlar. Prostaglandinler, apoptozu uyarak hematopoetik hücreler üzerinde baskılayıcı etkisi olan bir diğer adipokin grubudur.^{27,28} Leptin ve adiponektin, yine adipoz dokudan salınan ve protein yapıda olan adipositokinlerdir (adipokin). Leptin gen ifadenmesinin esas bölgesinin beyaz adipoz doku olduğu bilinmektedir.²⁹ Leptin miyelositik öncüllerin çoğalmasını uyaran, normal lenfopoezde gerekli olan ve genç ve hafıza T hücrelerin çoğalmasını düzenleyen bir adipokindir.³⁰⁻³²

LEPTİN

Leptinin Moleküler Yapısı

Leptin, esas olarak adipositlerde üretilen 16 kDa boyutunda non-glikolize polipeptid yapıda küçük bir proteindir.³³ Leptin kelimesi Yunanca *zayıfan-*

TABLO 1: Hematopoezde rolü olan büyüme faktörleri, sitokinler ve interlökinler.

Hematopoetik aktiviteye sahip olan moleküller	IL-1, IL-12, IL-17, IL-20, IL-9, leptin
Ko-stimülator sitokinler	SCF, Flt-3 Ligand
Eritropoez	Epo, İL-3, Tpo
Granülopoez	G-CSF, GM-CSF, IL-3, SCF ve IL-6
Lenfosit yapımı ve olgunlaşması	IL-7, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, FL, SCF, IL-13, IL-15
Monosit yapımı	M-CSF, GM-CSF, IL-3
Eozinofil yapımı	IL-3, IL-5, GM-CSF, SCF
Mast hücre yapımı	IL-3, SCF
Trombosit yapımı	Tpo
Baskılayıcı aktivitesi olan sitokinler	Kemokinler, İnterferonlar, TNF- α , TGF- β

Epo: Eritropoetin; G-CSF: Granülosit koloni uyarıcı faktör; GM-CSF: Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör; IL: İnterlökin; M-CSF: Monosit koloni uyarıcı faktör; SCF: Kök hücre faktörü, TGF- β : Transforme edici büyüme faktörü- β ; TNF- α : Tümör nekroz faktörü- α ; TPO: Trombopoetin.

TABLO 2: Adipositlerde üretilen proteinler.

1. Leptin
2. Adiponektin
3. Resistin
4. Anjiyotensinojen
5. Adipsin
6. IL-1b
7. IL-6
8. IL-8
9. IL-10
10. Kompleman C3
11. Fibronektin
12. Haptogloblin
13. Metallothionein
14. PAI-1
15. Açlığın uyardığı adipoz faktör (fasting-induced adipoz factor)
16. Fibrinojen-anjiyopoetin-ilişkili protein
17. PEDF
18. HCNP
19. NGAL
20. Adiponutrin
21. Açılması uyarıcı protein
22. RBP
23. TNF- α
24. TF
25. Kollajen VI α 3
26. Entaktin/nidojen

HCNP: Hipokampal kolinerjik nörostimulan peptid; IL: interlökin; NGALÇ *Neutrophil gelatinaz-associated lipocalin*; PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör-1; PEDF: *Pigment epithelium-derived factor*; RBP: Retinol bağlayıcı protein; TNF- α : Tümör nekroz faktör- α ; TF: Doku faktörü.

lamındaki *leptos* kelimesinden köken almaktadır.³⁴ Leptin, IL-6, IL-11, IL-12, IL-15, granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) gibi sitokinlerle yapısal benzerlik göstermektedir.³⁵ Adipositler dışında hipotalamus, pitüiter bez, mide, bağırsak, iskelet kası, memeli epiteli, kondrosit, plasenta, kıkırdak ve kemik hücreleri, kemik iliği stromal hücreleri ve immün hücrelerde de üretildiği gösterilmiştir.³⁶⁻⁵⁰

Leptin Reseptörü

Leptin, biyolojik aktivitesini kendi reseptörlerine bağlanarak yapar.²⁰ Leptin reseptörü (OB-R) IL-6, lösemi inhibitör faktör (LİF), siliyer nötrofilik faktör (CNTF), onkostatin M (OSM), G-CSF ve gp130 reseptörlerinin de içinde bulunduğu sınıf-I sitokin reseptör ailesindedir.⁵¹ İnsanlarda leptin reseptör

geni 1. kromozomdadır.⁵² Leptin, kısa (OB-Ra) ve uzun (OB-Rb) formda bulunan leptin reseptörlerine birebir bağlanır.⁵³ Ancak, anlamlı bir sinyalizasyon için iki leptin molekülü ve iki reseptörden oluşan tetramerik bileşim oluşumu gereklidir. Leptin reseptörleri böbrek, akciğer, adrenal bez, kemik iliği, hematopoetik öncül hücreler, nötrofil, monosit ve T hücrelerinde üretilmektedir.⁵⁴ CD34⁺ hematopoetik kök hücrelerde leptin reseptörlerinin uzun formları (OB-Rb) tespit edilmiştir.⁵⁵

Leptinin Fizyolojisi

Leptin dolaşımında bağlı veya serbest formda bulunur.⁵⁶ Zayıf bireylerde yaklaşık yarısı serbest formda bulunmasına karşın obezlerde büyük çoğunluğu serbest haldedir.⁵⁶ Obezlerde leptin miktarı zayıf bireylere göre daha fazladır.⁵⁷ Leptin, hipotalamusa etki ederek yiyecek alımını ve vücut sıcaklığını kontrol eder.^{29,56} İnsan ve farelerde dolaşımdaki leptin düzeyi adipoz dokudaki enerji depolarının miktarını ve vücuttaki yağ kitlesinin oranını yansıtır. İnsanlarda plazma leptin düzeyi ile beden kitle indeksi (BKİ) ve vücut yağ oranları arasında doğrudan bir ilişki vardır. Serum leptin düzeyi, vücut ağırlığı, BKİ, BKİ persentili ve pubertal dönemden itibaren cinsiyetten etkilenir.⁵⁸⁻⁶³ Vücut ağırlığı ve BKİ arttıkça serum leptin düzeyi de artar.^{59,60} Pubertal dönemden sonra serum leptin düzeyi kızlarda erkeklere göre daha yüksek düzeyde seyredir. Bunun nedeni cinsiyet hormonlarının serum leptin düzeyi üzerine etkisidir.⁶²⁻⁶⁵

Yirmi dört saatlik açlık sonrası plazma leptin düzeyi yaklaşık olarak %30 azalmaktadır. Ayrıca, kilo kaybı ile de leptin düzeyi azalmaktadır.^{66,67} Leptinin aynı zamanda fertilitate, anjiyogenez, hematopoez ve immün yanıtı düzenleyici etkileri de vardır.^{29,34,68}

Obezite geni insanlarda 7, farelerde 6. kromozomda bulunmaktadır.⁶⁹ Obez fenotipteki farelerde leptin (*ob/ob*) veya leptin reseptörü (*db/db*) geninde mutasyon olduğu gösterilmiştir. Bu farelerde şiddetli derecede obezite ile birlikte doyma hissinde kayıp (hiperfaji), hiperglisemi ve insülin direnci görülmüştür.³⁵ Bu da leptinin enerji homeostazı ve yiyecek alımının düzenlenmesinde anahtar rol oynadığının göstergesidir. Bu farelerde aynı

zamanda doğal ve kazanılmış bağışıklığın da bozuk olduğu gösterilmiştir.^{70,71} Uzun süreli açlığın immün yanıtta belirgin anormallik oluşturması da leptinin bağışıklık sistemi üzerindeki rolünü dolaylı olarak desteklemektedir.^{31,72,73}

Leptin ayrıca nötrofillerde kemotaksisi ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijenlerin salınımını uyarır.⁷⁴ Sitokrom c'nin mitokondriyal salınımını, kaspazların aktivasyonunu baskıladığı ve PI3K ve MAPK bağımlı yollar aracılığıyla nötrofillerin in vitro apoptozunu önlediği de gösterilmiştir.⁷⁵

Leptin ve Hematopoezis

Birçok çalışma, normal ve lösemik hematopoezde leptinin rolü olduğunu göstermiştir.^{46,76,77} Bir çalışmada, olgunlaşmamış CD34⁺ hematopoetik hücrelerde leptin reseptör üretimini olgun nötrofillere göre daha fazla olduğu gözlenmiştir. Başka bir çalışmada ise leptin reseptörlerinin olgunlaşmamış granülositlerde olgun granülositlere göre daha fazla miktarda bulunduğu tespit edilmiştir.⁷⁸ CD34⁺ kemik iliği öncül hücrelerinin, T hücrelerin, B hücrelerin ve fagositik hücrelerin leptin reseptörü taşıdığı ve bu hücrelerin işlev veya metabolizmalarının leptin tarafından etkilenmediği gözlenmiştir.^{30,34,77,79} Dahası, leptinin T lenfosit, monosit ve nöroblastom hücresinde proliferatif ve antiapoptotik etkilerinin olduğu da gösterilmiştir.⁸⁰⁻⁸² Bunların aksine, leptinin insan kemik iliği stromal hücrelerinde apoptozu uyardığı da gösterilmiştir.⁸³ Farklı hücre tiplerinde, leptine farklı yanıtların sebebi henüz açıklık kazanmamıştır. Ancak, leptin reseptörlerinin yapısal ve ifadenmeyle ilgili özelliklerindeki ve eşlik eden sinyal moleküllerindeki farklılıklar buna neden olabilir.⁷⁵

Leptin ve Erken Hematopoetik Hücreler

Hematopoetik pluripotent hücreler bir takım transkripsiyon faktörlerinin etkisiyle "common myeloid progenitor (CMP)" ve "common lymphoid progenitor (CLP)" olmak üzere iki ana hücre grubuna farklılaşırlar.⁸⁴ Gelişimin daha ileri evrelerinde CMP hücreler CD34 ve Fc reseptör ifadenmelerine göre megakaryositik-eritrositik prekürsör (MEP) ve granülositik-monositik prekürsör (GMP) olmak üzere iki farklı hücre grubuna bölünürler.⁸⁵

Bir çalışmada, yağ oranı yüksek ve yaşlı farelerin radyasyona daha dayanıklı oldukları saptanmıştır.⁸⁶ Bunun nedeninin, adipositlerin leptin için doğal bir kaynak olması ve kemik iliğinde veya hematopoetik mikroçevrede üretilen leptinin hematopoetik gelişimi sağlaması olarak yorumlanmıştır. Başka bir çalışmada benzer olarak leptinin erken hematopoetik hücre topluluğu üzerine ve miyeloid serinin farklılaşmasında belirgin bir uyarıcı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.⁸⁷ Bu çalışmada ayrıca sıçan fetal karaciğeri ve sıçan erişkin kemik iliğinden makrofaj ve nötrofil serisinin koloni oluşturan hücrelerini (CFC) uyardığı gösterilmiştir. Diğer miyeloid serilere ek olarak leptin, farede ve insanda *end-stage colony forming unit eritroidi* (CFU-e) de uyardığı gözlenmiştir. Bu veriler göz önüne alındığı zaman, leptinin eritrositik ve miyelositik serinin farklılaşması üzerine doğrudan etkiye sahip olabileceği söylenebilir. İlkel veya olgun hematopoetik hücreler üzerinde leptin reseptörlerinin varlığının gösterilmesi de leptinin hematopoezdeki rolüne işaret etmektedir.⁵⁵

Leptin ve Miyelopoez

Bir çalışmada leptinin normal farelerde kemik iliği hücrelerinden granülosit-makrofaj koloni oluşumunu uyardığı tespit edilmiştir.³² Bu çalışmada leptinin tek başına miyelositik hücrelerin gelişimini de uyardığı gösterilmiş, dahası, leptin ve SCF birlikteliğinin, "multilineage" kolonilerin sayılarını anlamlı derecede artırdığı saptanmıştır. Bu durumda sıçan ilkel hematopoetik hücrelerinin uyarılmasında leptinin SCF ile sinerjistik etki gösterdiği vurgulanmıştır. Buna karşın, aynı öncül hücrelerde IL-3, IL-4, IL-11, IL-12, G-CSF, GM-CSF ve LİF ile sinerjistik bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

Leptin eksikliği olan (*ob/ob*) farelerde granülositer seri mutlak hücre sayısının yaklaşık %40, monositer seri mutlak hücre sayısının ise %25 azaldığı tespit edilmiştir.⁸⁸ Yedi günlük leptin tedavisi sonrası granülosit ve monositlerin mutlak hücre sayıları ve yüzdelerinin normal düzeye yükseldiği bulunmuştur. Bu da leptinin miyelopoezde destekleyici bir role sahip olduğunu göstermektedir.

Literatürdeki çalışmalarda leptin düzeyi ile lökosit sayısı arasında pozitif bir ilişki olduğu görülmektedir.^{89,90} Wilson ve ark.nın yaptığı çalışmada yaşları 18 ile 46 arasında değişen erişkinlerde lökosit sayısının vücut yağ oranı ve serum leptin düzeyi ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁸⁹ Benzer ilişki başka çalışmalarda da saptanmıştır.⁹¹⁻⁹⁴

Leptin reseptörü sadece öncüller değil aynı zamanda olgunlaşmış hücre yüzeyinde de vardır.^{30,77} Bu durum leptinin miyeloid seri öncüllerine olan etkisiyle daha fazla olgun hücre yapımına yol açtığı şeklinde yorumlanabilirse de, bir başka öngörü leptinin miyeloid hücrelerin sadece öncüllerine değil, olgunlaşmış olanlarına da etkili olabileceğini düşündürmektedir. Yapılacak ileri çalışmalar bu soruya yanıt getirebilir.

Yapılan bir çalışmada, leptinin doz ve zaman bağımlı olarak eozinofillerin apoptozisini *in vitro* geciktirdiği gösterilmiştir.⁹⁵ Bu çalışmada leptin ve GM-CSF'nin uygun dozlarının eozinofiller üzerinde benzer anti-apoptotik etki gösterdiği tespit edilmiştir.⁹⁶ Leptinin atopik astım ve kronik inflamatuvar cilt hastalıklarının patogeneğinde de rol aldığı gözlenmiştir.^{97,98} Bu durumdan leptinin spontan eozinofil apoptozunu geciktirmesi ve sonuç olarak inflamatuvar bölgede eozinofil birikimine katkıda bulunması sorumlu olabilir.

Leptin, Retiküloendotelial Sistem ve Monositler

Leptinin, dendritik hücreleri, monositleri ve makrofajları uyararak olgunlaşmalarını ve bu hücrelerin yaşam sürelerini artırdığı gösterilmiştir.⁹⁹ *Db/db* farelerin kemik iliklerindeki dendritik hücrelerin apoptozunda artış tespit edilmiş olması da leptinin bağışıklık sistemindeki rolüne işaret etmektedir.¹⁰⁰ Leptinin *in vitro* olarak insan monositlerinin çoğalmasını ve CD39, CD69, CD25 (IL-2R α), CD71 (transferin reseptörü) ve IL-1R α ifadenmelerini artırdığı gösterilmiştir.¹⁰¹ Leptin ayrıca monositlerde HLA-DR ifadenmelerini artırdığı ve IL-6 ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF α)'yı uyardığı gösterilmiştir.¹⁰² Çalışmalarda leptinin makrofajları aktive ettiği ve onların fago-sitoz yetilerini artırdığı bildirilmiştir.⁹⁹⁻¹⁰³

Leptin, Eritropoez ve Trombopoez

Yapılan bir çalışmada vücut yağ oranı ve leptinle trombosit sayısı arasında pozitif ilişki bulunmuştur.⁸⁹ Yine bu çalışmada vücut yağ oranı ve leptinle eritrosit sayısı, hematokrit ve hemoglobin düzeyleri arasında negatif ilişki bulunmuştur.

Leptin ve Lenfoid Sistem

Yakın zamanda, leptinin timopoezi artırdığı yönünde çalışmalar yayınlanmıştır.¹⁰⁴ *Ob/ob* farelere leptin enjeksiyonu sonrası timopoezin arttığı tespit edilmiştir.¹⁰⁴ Leptin eksikliği olan farelerde rezidüel timusta CD4⁺/CD8⁻ pro-T hücrelerin 10 kat arttığı gözlenmiştir. Leptin eksikliği olan insanlarda dolaşımdaki CD4⁺ T hücrelerin sayısında belirgin bir azalma, hücre çoğalmasında ve sitokin salınımında bozulma olduğu, ancak rekombinan leptin tedavisi ile bu bozuklukların giderildiği gösterilmiştir.¹⁰⁵ Lipodistrofik hastalarda leptin tedavisinin CD4⁺ ve CD8⁺ hücreleri, doğal öldürücü (NK) hücreleri ve sitokine yanıtı anlamlı derecede artırdığı gösterilmiştir.¹⁰⁶ Ayrıca, leptinin Fas-aracılı apoptozu baskılayarak T ve B lenfositlerin yaşam sürelerini artırdığı da gösterilmiştir.⁸⁰ Leptin NK hücrelerin çoğalmasını, farklılaşmasını, aktivasyonunu ve sitotoksitesini artırır.^{80,107} Bu işlevini IL-2'nin upregülasyonu ve STAT-3'ün aktivasyonu aracılığıyla perforin ekspresyonu yoluyla gerçekleştirir.¹⁰⁸

Leptin reseptör geninde defekt olan (*db/db*) farelerde lenfopoetik öncüllerde bir azalma olduğu ve çevrel kan eritrosit sayısı normal olmasına karşın dalakta eritrosit üretiminde bozukluk olduğu gösterilmiştir.³⁰ Benzer olarak leptin reseptörü defektif olan *db/db* farelerde timus atrofi ve timus hücrelerinin sayısında azalma olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁹

Leptin ve Enfeksiyonlar

Fare modellerinde obezitenin pnömoni klerensini düşürerek ve influenza mortalitesini artırarak konak savunmasını bozduğu bilinmektedir.^{31,55,110} *Ob/ob* farelerde, nötrofil veya makrofaj sayısında belirgin bir düşüklük olmadan *Klebsiella pneumoniae* fagositozunun bozuk olduğu gösterilmiştir. Bu durumun, leptinin dolaylı olarak stromal hücreler tarafından sitokinlerin veya büyüme faktörlerinin artırarak olduğu tahmin edilmektedir.

Doğumsal leptin eksikliği olan hastaların immün yanıtındaki bozukluğu çocukluk çağı enfeksiyona bağlı ölümleri artırmaktadır. Hastaların leptin ile tedavisi bu immünolojik anormalliklerin düzelmesine neden olmaktadır.¹⁰⁵ Septik hastalarda plazma leptin seviyesinin arttığı ve dolaşımdaki leptin düzeyi ile sepsis sonrası sağkalım arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir.^{111,112}

Leptin ve İnflamatuar Hastalıklar

Serum leptini, inflammatuar bağırsak hastalığı, inflammatuar nefrit, pelvik endometrit, non-alkolik hepatit, kronik pulmoner inflamasyon, Behçet hastalığı ve Graves hastalığı gibi kronik inflammatuar hastalıklarda da artmaktadır.^{51,100,105,107,113-115}

Leptin ve Hematolojik Maligniteler

Fazla kilolu olmak ve obezite birçok kanserin artışında suçlanan bir risk faktörüdür. Obezitenin kolorektal, böbrek, pankreas, özofagus, mide ve meme kanserleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹¹⁶⁻¹¹⁸ Obezite ile lenfoid ve hematolojik malignensiler arasında da pozitif bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır.¹¹⁹⁻¹²³ Obezite aynı zamanda lösemiye bağlı ölüm riskini de artırmaktadır. Amerika'da 900.000'den fazla bireyle yapılan prospektif bir kohort çalışmasında BKİ 35 kg/m² veya üstünde olan erkek hastalarda lösemiden ölüm riskinin %70 olduğu saptanmış, ancak bu ilişki kadın hastalar arasında gözlenmemiştir.^{121,124} Bir diğer kapsamlı erişkin çalışmasında ise her iki cinsiyette de BKİ ile lösemiye bağlı ölüm arasında pozitif ilişki gösterilmiştir.¹²³ Pylypchuk ve ark.nın 1042 oluguyu kapsayan çalışmasında BKİ artışıyla lenfoid ve hematolojik malignensilerin anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir.¹²⁵ Bir başka çalışmada ise BKİ'de her 5 kg/m²'lik artışın lösemi riskini erkeklerde 1,08, kadınlarda ise 1,17 kat artırdığı gösterilmiştir.¹²⁶ Strom ve ark. erişkinlerde obezitenin kronik miyeloblastik lösemi (KML) riskini 2-3 kat artırdığını saptamışlardır.¹²⁷

Adipoz dokudan üretilen ve hematopoetik öncül hücreleri uyurabilme kapasitesine sahip olan leptinin obezlerde yüksek olması nedeniyle bu tür maligniteleri tetikleyebileceği düşünülebilir. Ayrıca obezlerde leptin yüksekliğine bağlı kronik in-

flamasyon ve immün yanıtta bozukluk daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.^{51,100,105,107,113-115} Kadınlarda lösemi riskinin bir miktar daha yüksek olması da hormonal farklılıklardan kaynaklanan ve kadınlarda daha yüksek düzeyde olan leptinle ilişkilendirilebilir. Bazı çalışmalarda ise obezitenin lenfoid ve hematolojik malignitelerle olan bu ilişkisinin gösterilememesi, aydınlatılması gereken daha birçok noktanın olduğunu göstermektedir.¹²⁸⁻¹³¹

Yapılan birçok çalışmada leptin ile hematolojik malignensiler arasında ilişki olduğu gözlenmiştir. MacInnis ve ark., BKİ ile miyeloid lösemi arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir.¹³⁰ Gaja ve ark.nın yaptığı çalışmada lenfoproliferatif hastalıklarda serum leptin düzeyi ile kemik iliği infiltrasyonu derecesi arasında bir ilişki olduğunu gösterilmiştir.⁵⁰ Ayrıca, akut lenfoblastik lösemi (ALL), akut miyeloblastik lösemi (AML) ve KML'de leptin reseptör ifadenmesi olduğu gösterilmiştir.⁷⁷ Bu çalışmada KML'nin blastik fazında kronik fazına göre leptin reseptör ifadenmesinin daha fazla artmış olduğu görülmüştür.

Pamuk ve ark.nın hematolojik malignensili erişkin hastalarda yapmış olduğu çalışmada, multipl miyelom ve kronik lenfoblastik lösemili hastalarda kontrol grubuna göre serum leptin düzeyinin arttığı gözlenmiş, ancak akut lösemili olgularda bu artış gözlenmemiştir.¹³² Yılmaz ve ark.nın yaptığı çalışmada ise AML'li hastalarda kemoterapi öncesi ve sonrası dönemde kontrol grubuna göre serum leptin düzeylerinin artış göstermediğini bulmuşlardır.¹³³ Ayrıca, leptin anjiyogenezi artırarak lösemik hematopoezi dolaylı olarak da etkilemektedir.¹³⁴ Bu bulgular ışığında, leptinin kemik iliğinde lösemik hücre çoğalmasında önemli bir role sahip olabileceği düşünülmektedir.

Konopleva ve ark.nın yaptığı çalışmada, leptin uygulanan hematopoetik hücre serilerinde (MO7E ve TF-1) apoptotik hücre sayılarının belirgin azaldığı tespit edilmiş.⁷⁶ Ancak çoğalmakta olan hücre grubunda bir değişiklik saptanmamıştır. Bu da leptinin bu hücrelerde çoğalmayı uyarıcı etkisinden ziyade anti-apoptotik rolünün ön planda olduğunu göstermektedir. Aynı çalışmada, AML'nin öncül hücrelerinin çoğalması üzerine leptinin etkisi araştırılmıştır. Tüm hastalarda leptinin doz bağımlı

olarak AML koloni oluşturan hücrelerinin çoğalmasını artırdığı tespit edilmiştir. Ancak yüksek yoğunlukta leptinin (200-300 ng/mL) hücre çoğalmasını baskıladığı gözlenmiştir. Benzer olarak, leptinin fizyolojik olmayan yüksek yoğunluklarda verilmesinin sıçan kemik iliği hücrelerinde de koloni oluşumunu baskıladığı gözlenmiştir.⁸⁷ Bu çalışmada miyelodisplastik sendrom ve AML'li 56 hastanın serum leptin düzeylerine bakılmıştır. Hastaların serum leptin düzeyleri kontrol grubundan farklı bulunmamıştır.⁷⁶

Bruserud ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada ise 20 AML'li hastanın serum leptin düzeyi,

BKİ'nden bağımsız olarak, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur.¹³⁵ Bu düşüklüğün sebebi hastalık komplikasyonları, kemoterapinin neden olduğu sitopeni, febril nötropeni ve antibiyotik tedavisine bağlanmıştır.

Sonuç olarak, leptin hematopoetik hücrelerin hem ilkel hem de olgun serilerinin proliferasyonları üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. Leptinin bu etkileri nedeniyle, ileride periferik kök hücre toplanarak yapılan kemik iliği nakillerinde yarar sağlayabilir. Ayrıca leptinin farmakolojik kullanımıyla hematopoetik kök hücre sayısının artırılmasına yönelik çalışmalara öncülük edebilir.

KAYNAKLAR

1. Metcalf D. Hematopoietic cytokines. *Blood* 2008;111(2):485-91.
2. Ogawa M. Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. *Blood* 1993;81(11):2844-53.
3. Metcalf D. Hematopoietic regulators: Redundancy or subtlety? *Blood* 1993;82(12):3515-23.
4. Li Z, Li L. Understanding hematopoietic stem-cell microenvironment. *Trends Biochem Sci* 2006;31(10):589-95.
5. Kishimoto T, Taga T, Akira S. Cytokine signal transduction. *Cell* 1994;76(2):253-62.
6. Lin FK, Suggs S, Lin CH, Browne JK, Smalling R, Egrie JC, et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82 (22):7580-4.
7. Burgess AW, Camakaris J, Metcalf D. Purification and properties of colony-stimulating factor from mouse lung-conditioned medium. *J Biol Chem* 1977;252(6):1998-2003.
8. Kawasaki ES, Ladner MB, Wang AM, Van Arsdell J, Warren MK, Coyne MY, et al. Molecular cloning of a complementary DNA encoding human macrophage-specific colony-stimulating factor (CSF-1). *Science* 1985;230(4723):291-6.
9. Lok S, Kaushansky K, Holly RD, Kuijper JL, Lofton-Day CE, Oort PJ, et al. Cloning and expression of murine thrombopoietin cDNA and stimulation of platelet production in vivo. *Nature* 1994;369(6481):565-8.
10. Anderson DM, Lyman SD, Baird A, Wignall JM, Eisenman J, Rauch C, et al. Molecular cloning of mast cell growth factor, a hematopoietin that is active in both membrane bound and soluble forms. *Cell* 1990;63(1):235-43.
11. Williams DE, Eisenman J, Baird A, Rauch C, Van Ness K, March CJ, et al. Identification of a ligand for the c-kit proto-oncogene. *Cell* 1990;63(1):167-74.
12. Brode S, Farahi N, Cowburn AS, Juss JK, Condliffe AM, Chilvers ER. Interleukin-5 inhibits glucocorticoid-mediated apoptosis in human eosinophils. *Thorax* 2010;65(12):1116-7.
13. Taniguchi T, Matsui H, Fujita T, Takaoka C, Kashima N, Yoshimoto R, et al. Structure and expression of a cloned cDNA for human interleukin-2. *Nature* 1983;302(5906):305-10.
14. Namen AE, Lupton S, Hjerrild K, Wignall J, Mochizuki DY, Schmierer A, et al. Stimulation of B-cell progenitors by cloned murine interleukin-7. *Nature* 1988;333(6173):571-3.
15. Gimble JM, Robinson CE, Wu X, Kelly KA. The function of adipocytes in the bone marrow stroma: an update. *Bone* 1996;19(5):421-8.
16. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999;284(5411):143-7.
17. Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science* 1997;276(5309):71-4.
18. Allen TD, Dexter TM. The essential cells of the hemopoietic microenvironment. *Exp Hematol* 1984;12(7):517-21.
19. Drevon CA. Fatty acids and expression of adipokines. *Biochim Biophys Acta* 2005;1740(2):287-92.
20. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007;18(3-4):313-25.
21. Gimble JM, Dorheim MA, Cheng Q, Medina K, Wang CS, Jones R, et al. Adipogenesis in a murine bone marrow stromal cell line capable of supporting B lineage lymphocyte growth and proliferation: biochemical and molecular characterization. *Eur J Immunol* 1990;20(2):379-87.
22. Gimble JM, Youkhana K, Hua X, Bass H, Medina K, Sullivan M, et al. Adipogenesis in a myeloid supporting bone marrow stromal cell line. *J Cell Biochem* 1992;50(1):73-82.
23. Yamazaki K, Allen TD. Ultrastructural and morphometric alterations in bone marrow stromal tissue after 7 Gy irradiation. *Blood Cells* 1991;17(3):527-49.
24. Mellado-Damas N, Rodríguez JM, Carmona M, González J, Prieto J. Ex-vivo expansion and maturation of CD34-positive hematopoietic progenitors optimization of culture conditions. *Leuk Res* 1999;23(11):1035-40.
25. Kimura H, Ishibashi T, Uchida T, Maruyama Y, Friese P, Burstein SA. Interleukin 6 is a differentiation factor for human megakaryocytes in vitro. *Eur J Immunol* 1990;20(9):1927-31.
26. Bruserud Ø, Glenjen N, Rynningen A. Effects of angiogenic regulators on in vitro proliferation and cytokine secretion by native human acute myelogenous leukemia blasts. *Eur J Haematol* 2003;71(1):9-17.
27. Shimozato T, Kincade PW. Prostaglandin E(2) and stem cell factor can deliver opposing signals to B lymphocyte precursors. *Cell Immunol* 1999;198(1):21-9.
28. Yokota T, Meka CS, Kouro T, Medina KL, Igarashi H, Takahashi M, et al. Adiponectin, a fat cell product, influences the earliest lymphocyte precursors in bone marrow cultures by activation of the cyclooxygenase-prostaglandin pathway in stromal cells. *J Immunol* 2003;171 (10):5091-9.
29. 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(6505):425-32.

30. Bennett BD, Solar GP, Yuan JQ, Mathias J, Thomas GR, Matthews W. A role for leptin and its cognate receptor in hematopoiesis. *Curr Biol* 1996;6(9):1170-80.
31. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998;394(6696):897-901.
32. Umemoto Y, Tsuji K, Yang FC, Ebihara Y, Kaneko A, Furukawa S, et al. Leptin stimulates the proliferation of murine myelocytic and primitive hematopoietic progenitor cells. *Blood* 1997;90(9):3438-43.
33. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995;269(5223):543-6.
34. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000;68(4):437-46.
35. Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *FASEB J* 2001;15(14):2565-71.
36. Jin L, Burguera BG, Couce ME, Scheithauer BW, Lamsan J, Eberhardt NL, et al. Leptin and leptin receptor expression in normal and neoplastic human pituitary: evidence of a regulatory role for leptin on pituitary cell proliferation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(8):2903-11.
37. Bado A, Levasseur S, Attou S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, et al. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998;394(6695):790-3.
38. Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 1998;393(6686):684-8.
39. Bonnet M, Delavaud C, Laud K, Gourdou I, Leroux C, Djiane J, et al. Mammary leptin synthesis, milk leptin and their putative physiological roles. *Reprod Nutr Dev* 2002;42(5):399-413.
40. Dumond H, Presle N, Terlain B, Mainard D, Loeuille D, Netter P, et al. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3118-29.
41. Señaris R, Garcia-Caballero T, Casabiell X, Gallego R, Castro R, Considine RV, et al. Synthesis of leptin in human placenta. *Endocrinology* 1997;138(10):4501-4.
42. Morroni M, De Matteis R, Palumbo C, Ferretti M, Villa I, Rubinacci A, et al. In vivo leptin expression in cartilage and bone cells of growing rats and adult humans. *J Anat* 2004;205(4):291-6.
43. Sanna V, Di Giacomo A, La Cava A, Lechler RI, Fontana S, Zappacosta S, et al. Leptin surge precedes onset of autoimmune encephalomyelitis and correlates with development of pathogenic T cell responses. *J Clin Invest* 2003;111(2):241-50.
44. De Rosa V, Procaccini C, Cali G, Pirozzi G, Fontana S, Zappacosta S, et al. A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation. *Immunity* 2007;26(2):241-55.
45. Laharrague P, Larrouy D, Fontanilles AM, Truel N, Campfield A, Tenenbaum R, et al. High expression of leptin by human bone marrow adipocytes in primary culture. *FASEB J* 1998;12(9):747-52.
46. Hino M, Nakao T, Yamane T, Ohta K, Takubo T, Tatsumi N. Leptin receptor and leukemia. *Leuk Lymphoma* 2000;36(5-6):457-61.
47. Ahdjoudj S, Lasmoles F, Oyajobi BO, Lomri A, Delannoy P, Marie PJ. Reciprocal control of osteoblast/chondroblast and osteoblast/adipocyte differentiation of multipotential clonal human marrow stromal F/STRO-1(+) cells. *J Cell Biochem* 2001;81(1):23-38.
48. Laharrague P, Truel N, Fontanilles AM, Corberand JX, Pénicaud L, Castella L. Regulation by cytokines of leptin expression in human bone marrow adipocytes. *Horm Metab Res* 2000;32(10):381-5.
49. Gori F, Thomas T, Hicok KC, Spelsberg TC, Riggs BL. Differentiation of human marrow stromal precursor cells: bone morphogenetic protein-2 increases OSF2/CBFA1, enhances osteoblast commitment, and inhibits late adipocyte maturation. *J Bone Miner Res* 1999;14(9):1522-35.
50. Gaja A, Churý Z, Pecen L, Fraková H, Jandáková E, Hejlová N. Bone marrow and peripheral blood leptin levels in lymphoproliferative diseases--relation to the bone marrow fat and infiltration. *Neoplasma* 2000;47(5):307-12.
51. Baumann H, Morella KK, White DW, Dembski M, Bailon PS, Kim H, et al. The full-length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(16):8374-8.
52. Winick JD, Stoffel M, Friedman JM. Identification of microsatellite markers linked to the human leptin receptor gene on chromosome 1. *Genomics* 1996;36(1):221-2.
53. Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI, et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996;379(6566):632-5.
54. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000;68(4):437-46.
55. Cioffi JA, Shafer AW, Zupancic TJ, Smith-Gbur J, Mikhail A, Platika D, et al. Novel B219/OB receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. *Nat Med* 1996;2(5):585-9.
56. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Koc-laczynski JW, Heiman ML, Hale J, et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest* 1996;98(6):1277-82.
57. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriaucianas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. *N Engl J Med* 1996;334(5):292-5.
58. Considine RV. Regulation of leptin production. *Rev Endocr Metab Disord* 2001;2(4):357-63.
59. Considine RV, Caro JF. Leptin and the regulation of body weight. *Int J Biochem Cell Biol* 1997;29(11):1255-72.
60. Friedman JM. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. *Nutr Rev* 1998;56(2 Pt 2):s38-46.
61. Ergün A. [Leptin (Ob-protein)]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 1999;19(2):130-6.
62. Jockenhövel F, Blum WF, Vogel E, Englaro P, Müller-Wieland D, Reinwein D, et al. Testosterone substitution normalizes elevated serum leptin levels in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(8):2510-3.
63. Ergün A. [Obesity, food intake, control of body weight and leptin]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 1998;18(4):220-5.
64. Elbers JM, Asscheman H, Seidell JC, Frölich M, Meinders AE, Gooren LJ. Reversal of the sex difference in serum leptin levels upon cross-sex hormone administration in transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(10):3267-70.
65. Piñeiro V, Casabiell X, Peinó R, Lage M, Camiña JP, Menendez C, et al. Dihydrotestosterone, stanozolol, and androstenedione and dehydroepiandrosterone sulphate inhibit leptin secretion in female but not in male samples of omental adipose tissue in vitro: lack of effect of testosterone. *J Endocrinol* 1999;160(3):425-32.
66. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999;130(8):671-80.
67. Sinha MK, Caro JF. Clinical aspects of leptin. *Vitam Horm* 1998;54:1-30.
68. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000;62:413-37.
69. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395(6704):763-70.
70. Ikejima S, Sasaki S, Sashinami H, Mori F, Ogawa Y, Nakamura T, et al. Impairment of host resistance to *Listeria monocytogenes* infection in liver of db/db and ob/ob mice. *Diabetes* 2005;54(1):182-9.
71. Mancuso P, Huffnagle GB, Olszewski MA, Phipps J, Peters-Golden M. Leptin corrects host defense defects after acute starvation in murine pneumococcal pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(2):212-8.

72. Chandra RK. Nutrition, immunity and infection: from basic knowledge of dietary manipulation of immune responses to practical application of ameliorating suffering and improving survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(25):14304-7.
73. Palacio A, Lopez M, Perez-Bravo F, Monkeberg F, Schlesinger L. Leptin levels are associated with immune response in malnourished infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(7):3040-6.
74. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(5):911-9.
75. Bruno A, Conus S, Schmid I, Simon HU. Apoptotic pathways are inhibited by leptin receptor activation in neutrophils. *J Immunol* 2005;174(12):8090-6.
76. Konopleva M, Mikhail A, Estrov Z, Zhao S, Harris D, Sanchez-Williams G, et al. Expression and function of leptin receptor isoforms in myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes: proliferative and anti-apoptotic activities. *Blood* 1999;93(5):1668-76.
77. Nakao T, Hino M, Yamane T, Nishizawa Y, Morii H, Tatsumi N. Expression of the leptin receptor in human leukaemic blast cells. *Br J Haematol* 1998;102(3):740-5.
78. Gainsford T, Wilson T, Metcalf D, Handman E, McFarlane C, Ng A, et al. Leptin can induce proliferation, and functional activation of hematopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(25):14564-8.
79. La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol* 2004;4(5):371-9.
80. Fujita Y, Murakami M, Ogawa Y, Masuzaki H, Tanaka M, Ozaki S, et al. Leptin inhibits stress-induced apoptosis of T lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 2002;128(1):21-6.
81. Najib S, Sanchez-Margalet V. Human leptin promotes survival of human circulating blood monocytes prone to apoptosis by activation of p42/44 MAPK pathway. *Cell Immunol* 2002;220(2):143-9.
82. Russo VC, Metaxas S, Kobayashi K, Harris M, Werther GA. Antiapoptotic effects of leptin in human neuroblastoma cells. *Endocrinol* 2004;145(9):4103-12.
83. Kim GS, Hong JS, Kim SW, Koh JM, An CS, Choi JY, et al. Leptin induces apoptosis via ERK/cPLA2/cytochrome c pathway in human bone marrow stromal cells. *J Biol Chem* 2003;278(24):21920-9.
84. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Müller J, et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(9):2904-10.
85. Akashi K, Traver D, Miyamoto T, Weissman IL. A clonogenic common myeloid progenitor that gives rise to all myeloid lineages. *Nature* 2000;404(6774):193-7.
86. Maffei M, Fei H, Lee GH, Dani C, Leroy P, Zhang Y, et al. Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92(15):6957-60.
87. Mikhail AA, Beck EX, Shafer A, Barut B, Gbur JS, Zupancic TJ, et al. Leptin stimulates fetal and adult erythroid and myeloid development. *Blood* 1997;89(5):1507-12.
88. Claycombe K, King LE, Fraker PJ. A role for leptin in sustaining lymphopoiesis and myelopoiesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(6):2017-21.
89. Wilson CA, Bekele G, Nicolson M, Ravussin E, Pratley RE. Relationship of the white blood cell count to body fat: role of leptin. *Br J Haematol* 1997;99(2):447-51.
90. Hirose H, Saito I, Kawai T, Nakamura K, Maruyama H, Saruta T. Serum leptin level: possible association with haematopoiesis in adolescents, independent of body mass index and serum insulin. *Clin Sci (Lond)* 1998;94(6):633-6.
91. Friedman GD, Tekawa I, Grimm RH, Manolio T, Shannon SG, Sidney S. The leucocyte count: correlates and relationship to coronary risk factors: the CARDIA study. *Int J Epidemiol* 1990;19(4):889-93.
92. Hansen LK, Grimm RH Jr, Neaton JD. The relationship of white blood cell count to other cardiovascular risk factors. *Int J Epidemiol* 1990;19(4):881-8.
93. Nanji AA, Freeman JB. Relationship between body weight and total leukocyte count in morbid obesity. *Am J Clin Pathol* 1985;84(3):346-7.
94. Pratley RE, Wilson C, Bogardus C. Relation of the white blood cell count to obesity and insulin resistance: effect of race and gender. *Obes Res* 1995;3(6):563-71.
95. Conus S, Bruno A, Simon HU. Leptin is an eosinophil survival factor. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(6):1228-34.
96. Dewson G, Cohen GM, Wardlaw AJ. Interleukin-5 inhibits translocation of Bax to the mitochondria, cytochrome c release, and activation of caspases in human eosinophils. *Blood* 2001;98(7):2239-47.
97. Guler N, Kirerleri E, Ones U, Tamay Z, Salmayenli N, Darendeliler F. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(2):254-9.
98. Kimata H. Elevated serum leptin in AIDS. *Allergy* 2002;57(2):179.
99. Lam QL, Zheng BJ, Jin DY, Cao X, Lu L. Leptin induces CD40 expression through the activation of Akt in murine dendritic cells. *J Biol Chem* 2007;282(38):27587-97.
100. Lam QL, Liu S, Cao X, Lu L. Involvement of leptin signaling in the survival and maturation of bone marrow-derived dendritic cells. *Eur J Immunol* 2006;36(12):3118-30.
101. Santos-Alvarez J, Goberna R, Sánchez-Margalet V. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cell Immunol* 1999;194(1):6-11.
102. Shen J, Sakaida I, Uchida K, Terai S, Okita K. Leptin enhances TNF-alpha production via p38 and JNK MAPK in LPS-stimulated Kupffer cells. *Life Sci* 2005;77(13):1502-15.
103. Zarkesh-Esfahani H, Pockley G, Metcalfe RA, Bidlingmaier M, Wu Z, Ajami A, et al. High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes. *J Immunol* 2001;167(8):4593-9.
104. Hick RW, Gruver AL, Ventevogel MS, Haynes BF, Sempowski GD. Leptin selectively augments thymopoiesis in leptin deficiency and lipopolysaccharide-induced thymic atrophy. *J Immunol* 2006;177(1):169-76.
105. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002;110(8):1093-103.
106. Oral EA, Javor ED, Ding L, Uzel G, Cochran EK, Young JR, et al. Leptin replacement therapy modulates circulating lymphocyte subsets and cytokine responsiveness in severe lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(2):621-8.
107. Tian Z, Sun R, Wei H, Gao B. Impaired natural killer (NK) cell activity in leptin receptor deficient mice: leptin as a critical regulator in NK cell development and activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;298(3):297-302.
108. Zhao Y, Sun R, You L, Gao C, Tian Z. Expression of leptin receptors and response to leptin stimulation of human natural killer cell lines. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;300(2):247-52.
109. Palmer G, Aurrand-Lions M, Contassot E, Talabot-Ayer D, Ducrest-Gay D, Vesin C, et al. Indirect effects of leptin receptor deficiency on lymphocyte populations and immune response in db/db mice. *J Immunol* 2006;177(5):2899-907.
110. Chua SC Jr, Chung WK, Wu-Peng XS, Zhang Y, Liu SM, Tartaglia L, et al. Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB (leptin) receptor. *Science* 1996;271(5251):994-6.
111. Arnalich F, López J, Codoceo R, Jim nez M, Madero R, Montiel C. Relationship of plasma leptin to plasma cytokines and human survival in sepsis and septic shock. *J Infect Dis* 1999;180(3):908-11.

112. Bornstein SR, Licinio J, Tauchnitz R, Engelmann L, Negrão AB, Gold P, et al. Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: associated loss of diurnal rhythm, in cortisol and leptin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(1):280-3.
113. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med* 2007;356(3):237-47.
114. Mattioli B, Straface E, Quaranta MG, Giordani L, Viora M. Leptin promotes differentiation and survival of human dendritic cells and licenses them for Th1 priming *J Immunol* 2005;174(11):6820-8.
115. Papathanassoglou E, El-Haschimi K, Li XC, Matarese G, Strom T, Mantzoros C. Leptin receptor expression and signaling in lymphocytes: kinetics during lymphocyte activation, role in lymphocyte survival, and response to high fat diet in mice. *J Immunol* 2006;176(12):7745-52.
116. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective*. Washington, DC: American Institute for Cancer Research; 2007.
117. Bianchini F, Kaaks R, Vainio H. Overweight, obesity, and cancer risk. *Lancet Oncol* 2002;3(9):565-74.
118. Calle EE, Thun MJ. Obesity and cancer. *Oncogene* 2004;23(38):6365-78.
119. Cerhan JR, Bernstein L, Severson RK, Davis S, Colt JS, Blair A, et al. Anthropometrics, physical activity, related medical conditions, and the risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control* 2005;16(10):1203-14.
120. Sertkaya AC. [Obesity and malignant disease]. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(37): 56-60.
121. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348(17): 1625-38.
122. Engeland A, Tretli S, Hansen S, Bjørge T. Height and body mass index and risk of lymphohematopoietic malignancies in two million Norwegian men and women. *Am J Epidemiol* 2007;165(1):44-52.
123. Rapp K, Schroeder J, Klenk J, Stoehr S, Ulmer H, Concin H, et al. Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145,000 adults in Austria. *Br J Cancer* 2005;93(9): 1062-7.
124. Chiu BC, Gapstur SM, Greenland P, Wang R, Dyer A. Body mass index, abnormal glucose metabolism, and mortality from hematopoietic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(12):2348-54.
125. Pylypchuk RD, Schouten LJ, Goldbohm RA, Schouten HC, van den Brandt PA. Body mass index, height, and risk of lymphatic malignancies: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2009;170(3):297-307.
126. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist* 2010;15(6):556-65.
127. Strom SS, Yamamura Y, Kantarijian HM, Cortes-Franco JE. Obesity, weight gain, and risk of chronic myeloid leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(5):1501-6.
128. Chang ET, Hjalgrim H, Smedby KE, Akerman M, Tani E, Johnsen HE, et al. Body mass index and risk of malignant lymphoma in Scandinavian men and women. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(3):210-8.
129. Fernberg P, Odenbro A, Bellocco R, Boffetta P, Pawitan Y, Adami J. Tobacco use, body mass index and the risk of malignant lymphomas--a nationwide cohort study in Sweden. *Int J Cancer* 2006;118(9):2298-302.
130. MacInnis RJ, English DR, Hopper JL, Giles GG. Body size and composition and the risk of lymphohematopoietic malignancies. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(15):1154-7.
131. Samanic C, Chow WH, Gridley G, Jarvholm B, Fraumeni JF Jr. Relation of body mass index to cancer risk in 362,552 Swedish men. *Cancer Causes Control* 2006;17(7):901-9.
132. Pamuk GE, Demir M, Harmandar F, Yesil Y, Turgut B, Vural O. Leptin and resistin levels in serum of patients with hematologic malignancies: correlation with clinical characteristics. *Exp Oncol* 2006;28(3):241-4.
133. Yilmaz M, Kis C, Ceylan NO, Okan V, Pehlivan M, Kuçukosmanoglu E, et al. Serum leptin level in acute myeloid leukemia patients. *Hematology* 2008;13(1):21-3.
134. Cao R, Brakenhielm E, Wahlestedt C, Thyberg J, Cao Y. Leptin induces vascular permeability and synergistically stimulates angiogenesis with FGF-2 and VEGF. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(11):6390-5.
135. Bruserud Ø, Huang TS, Glenjen N, Gjertsen BT, Foss B. Leptin in human acute myelogenous leukemia: studies of in vivo levels and in vitro effects on native functional leukemia blasts. *Haematologica* 2002;87(6): 584-95.