

A zsírszövet fejlődését meghatározó mechanizmusok szerepe a gyermekkori elhízásban

MTA Doktora (DSc) Értekezés Tézisei

Dr. habil. Röszer Tamás



Debreceni Egyetem
Általános Orvostudományi Kar
Gyermeckégyógyászati Intézet
Debrecen

2024

A zsírszövet fejlődését meghatározó mechanizmusok szerepe a gyermekkori elhízásban

MTA Doktora (DSc) Értekezés Tézisei

Dr. habil. Röszer Tamás

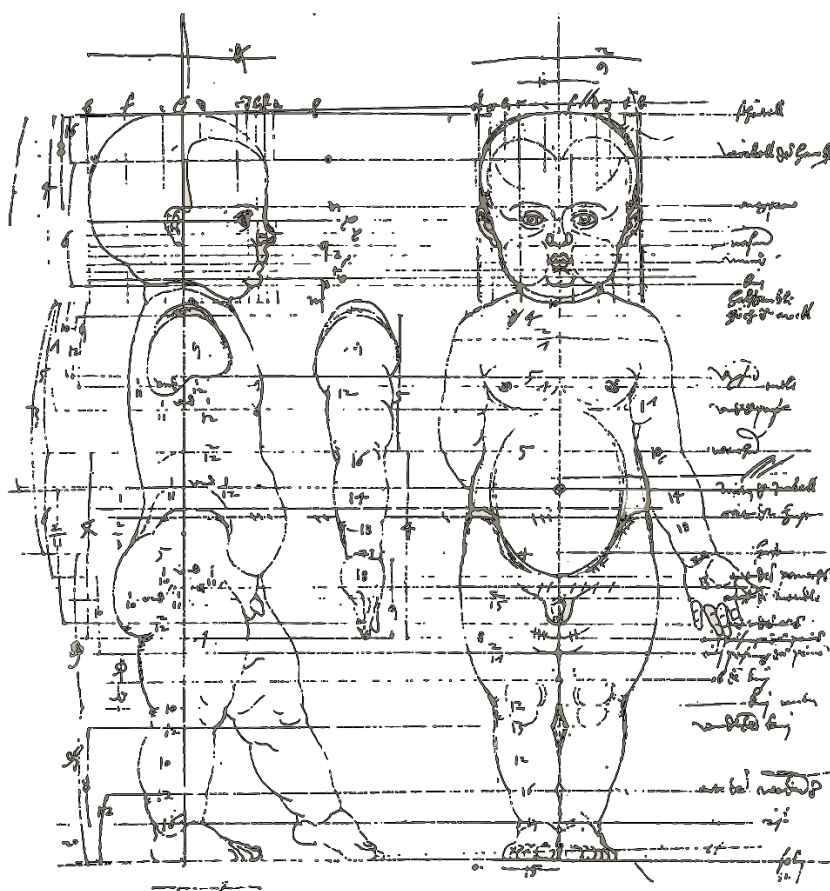


Debreceni Egyetem
Általános Orvostudományi Kar
Gyermekegyógyászati Intézet
Debrecen

2024

Et difficile aestimamus quae in terra sunt,
et quae in prospectu sunt invenimus cum labore.

Sapientia 9:16.



Albrecht Dürer metszete, a kiseded testarányairól

Della Simmetria dei Corpi Humani, 1528.

Szerző vektorrajza

1. Bevezetés

1.1. Az elhízás a 21. század egészségügyi kihívása

A gyermekgyógyászat egyik fontos kérdése, hogy milyen módon biztosítható az újszülött egészséges életkezdeése, aminek hosszútávú, gyakran élethosszig tartó hatásai vannak az életminőségre. Az elmúlt másfél évtizedben az egészséges életkezdeéshez szükséges anyagcserefolyamatok szabályozását vizsgáltam, és azt próbáltam megérteni, hogy miként adaptálódik az intrauterin élet után önálló létet kezdő újszülött a megváltozott metabolikus igényekhez és a korábban számára ismeretlen energiaforrásokhoz. Ez a metabolikus adaptáció – vagy annak hiánya – kihat a növekvő gyermek anyagcserejére és életminőségére.

A zsírszövet egy élettani szempontból nélkülözhetetlen szövetféleség: nem pusztán passzív energiaraktár, és a benne tárolt zsírok hidrolízise nemcsak energianyerésre szolgál, hanem sokféle makromolekula (például vitaminok, kémiai hírvivő molekulák) bioszintézisének is kiinduló anyagai. A zsírszövet hőszigetelő réteg is, hormonok szintjét képes befolyásolni és maga is felszabadít hormonokat, ami által szabályozza a közti anyagcserét és az étvágy idegrendszeri központját, befolyásolja a nemi érést és a termékenységet, és emellett sokrétű immunológiai funkciókat is ellát (Rosen and Spiegelman 2014). Kötőszöveti szerepe is van, amivel csökkenti az izomrostokra, idegekre, erekre, és belső szervekre nehezedő mechanikai stresszt, meghatározza a test kontúrjait és vázképző hatása is van – például a talp, a tenyér és az arc zsírpárnái révén. A zsírszövet hőt is termelhet, a csontok szerkezetét és a csontvelői vérképzést is befolyásolhatja (Galic, Oakhill, and Steinberg 2010; Grant and Dixit 2015; Harvey, Dennison, and Cooper 2010; Nagareddy et al. 2014; Röszer 2020). Mindezen összetett feladatai miatt a test zsírszöveteinek összességét ma már egységes szervnek tekintik (adipose organ), mely metabolikus-, endokrin-, és immunológiai funkciókat egyesít magában (Cinti

2012; Röszer 2023). A zsírszövet túlzott gyarapodása azonban az egészséget is veszélyeztető elhízást okozhat.

Az elhízás, másnéven obesitas, vagy adipozitás korunk egyik népbetegsége, ami felelőssé tehető számos anyagcserebetegség és immunbetegség – többek között inzulin rezisztencia és cukorbetegség – világszerte rohamosan növekvő gyakoriságáért. Szív- és érrendszeri betegségek, krónikus vesebetegség, ízületi gyulladás, retinopátia és neuropátia, csontritkulás és fokozott csonttörésre való hajlam, fertőzésekkel szembeni csökkent ellenállóképesség, endokrinológiai betegségek mind kialakulhatnak az elhízás következtében. Az elhízás és az ezzel összefüggő krónikus betegségek kezelése világszerte komoly kihívást jelent az egészségügyi ellátórendszer számára, és becslések szerint az elhízás következményei 2030-ra a világ felnőtt lakosságának körülbelül 60%-át fogják érinteni (Blüher 2019; Ward et al. 2017; Woo et al. 2020).

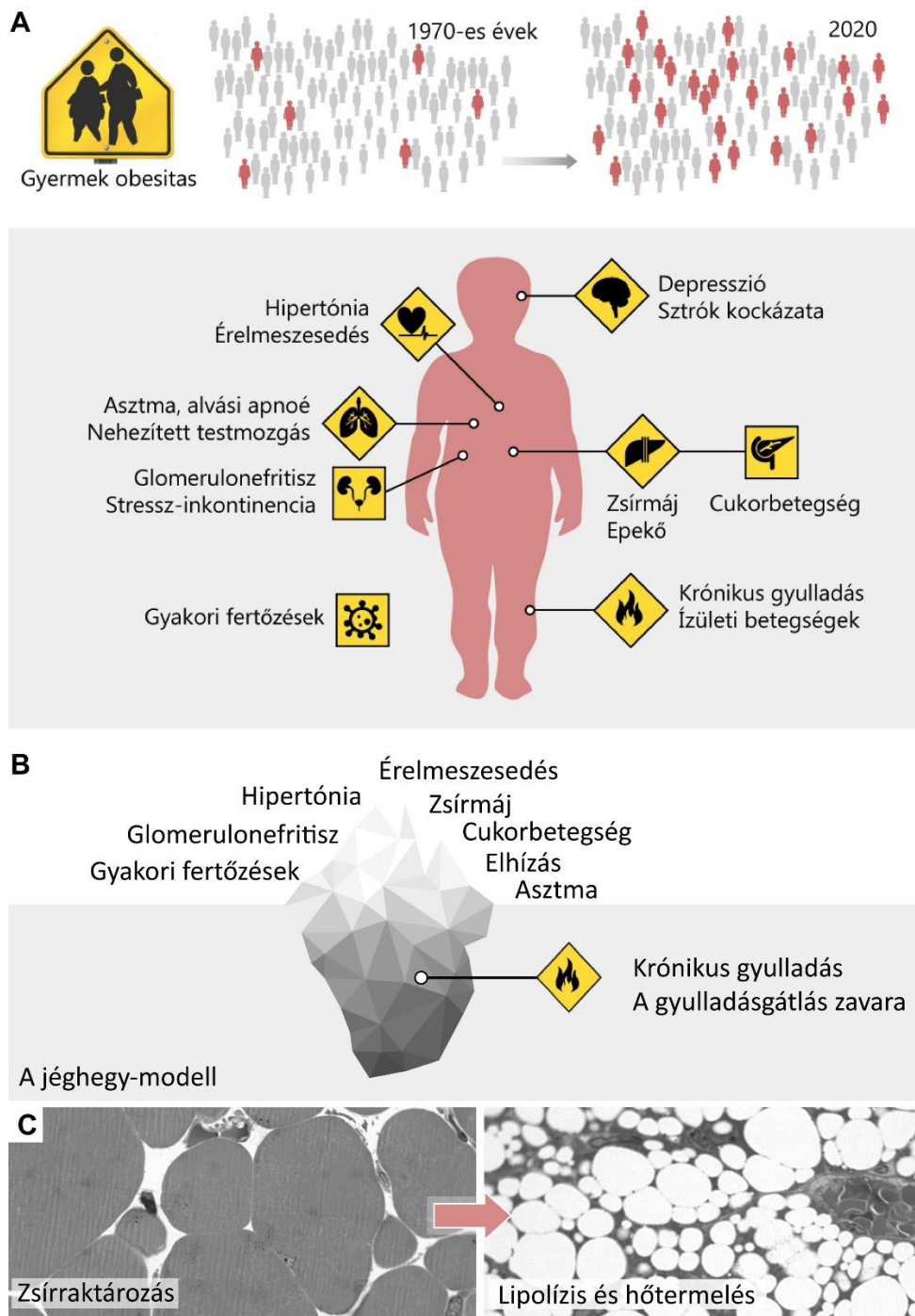
Az elhízásra való hajlam részben már a születés előtt, majd pedig csecsemőkorban kialakulhat (Pietrobelli, Agosti, and the MeNu 2017; Stewart et al. 2018; Charney et al. 1976; Siervogel et al. 1991; Dietz 1994; Sacco et al. 2013). A születés utáni időszakban gyors metabolikus adaptáció zajlik, emiatt az anyagcserét meghatározó jelek szerepe ekkor kiemelkedően fontos a későbbi zsírfelhasználás és zsírraktározás meghatározása szempontjából. Az újszülött és a gyermek testében elsősorban a bőr alatti zsírdepók fejlettek. A zsíryanycsere – mind a lipogenezis, mind a lipolízis, mind pedig a termogenezis zsírok felhasználásával – jóval intenzívebb a korai életszakaszban, mint felnőtt korban. Ez különösen érzékennyé teszi az újszülötteket és a kisgyermeket a zsíryanycserét megzavaró hatásokra. Különösen fontos a zsírraktározás üteme az első életévben (csecsemőkori zsírszövet-növekedés), illetve az ötödik-hatodik életév körül: ezekben az életszakaszokban a fokozott zsírraktározás megnöveli a pubertás kori elhízás kockázatát, ami a felnőtt korban is nagy eséllyel megmarad (Sacco et al. 2013; Pietrobelli, Agosti, and the MeNu 2017; Stewart et al.

2018; Charney et al. 1976; Siervogel et al. 1991; Dietz 1994; Kelsey et al. 2014; Vasylyeva et al. 2013; Röszer 2021).

1.2. A gyermekkori elhízás következményei

A gyermekkori elhízás ritkán ugyan, de jelen lehetett elődeink társadalmában is. Az egészséget veszélyeztető elhízás azonban napjainkban egyre gyakrabban alakul ki gyermekkorban: az elhízás mintegy kétszer olyan gyakori a gyermekek között napjainkban, mint az 1970-es években volt, és a fejlődő országokat súlyosabban érinti, mint a gazdaságilag fejlett országokat. A serdülők körében az elhízás ma háromszor gyakoribb, mint ötven évvel ezelőtt volt (1. ábra A). Az elhízás jelenleg a világ gyermekeinek 15-20%-át érinti. A korai életkorban kialakuló elhízás az egész életre kiható kedvezőtlen hatással van, mivel fokozza a cukorbetegség és egyéb anyagcserebetegségek kialakulásának kockázatát, és számos egyéb endokrin, mozgásszervi, légzőszervi és érrendszeri betegség kialakulásához is vezethet (Lister et al. 2023) (1. ábra A).

Szemben a felnőtt korban kialakuló elhízással, a születés után és a kisgyermekkorban kialakuló elhízás hatásai nehezen vagy egyáltalán nem fordíthatóak vissza. Például nehezen visszafordítható az étel-preferencia kialakulása, ami gyermekkori elhízás esetén az elhízásra hajlamosító ételek, illetve ezekhez társuló ízek előnyben részesítésével jár (Mela and Sacchetti 1991; Ventura 2017). Nem fordítható vissza a hormonális rendszerre tett hatás, ami a pubertás idejének zavarát okozhatja; a csontrendszerre tett hatás, ami a csontozat longitudinális növekedését, az ízületek fejlődését és a testmagasságot határozza meg; valamint az urogenitális rendszer fejlődésére tett hatás (Shalitin and Gat-Yablonski 2021; Ortega-García et al. 2016). Nem fordítható vissza a születés után fokozódó preadipocita osztódás következménye sem: a létrejött zsírszövetek ugyanis hosszú életűek, számuk a későbbi élet során nem csökkenthető (Röszer 2021).



1. ábra: A gyermekkori elhízás hatásai és az elhízás kezelésének lehetséges modelljei

(A) A gyermekkori elhízás gyakorisága rohamosan növekszik, és számos betegség kialakulásának kockázatát is megnöveli. (B) Az elhízáshoz társuló betegségeket magyarázó „jéghegy modell”. A jéghegy csúcsai reprezentálják az elhízáshoz társuló betegségeket. A jéghegy magját krónikus gyulladásos folyamatok és a gyulladásgátlás zavara alkotja. (C) A hőtermelő zsírszövet feltételezett jelentősége az elhízás kezelésében: a zsírraktározó, uniloculáris zsírsejtek átalakítása zsírokból hőt termelő, multiloculáris zsírsejteké az elhízást csökkentheti, mivel megnöveli a test energiafelhasználását (Röszer 2023).

A gyermekkori elhízás emellett pszichés betegségeket, depressziót, szorongást, testképzavart és alacsony önbecsülést okozhat (Kalra et al. 2012). Ahogyan világszerte növekszik a túlsúllyal, illetve elhízással élő gyermekek száma, a gyermekgyógyászatban egy új szakterület van kialakulóban, a pediátriai obezitológia. A gyermekkori elhízással foglalkozó kutató laboratóriumok, az erre a területre szakosodott kórházi központok és folyóiratok még új szereplők a tudományos közéletben és az egészségügyi ellátórendszerben. A szakterület jelenleg erősen függ a klinikai kutatók munkájától, hiszen a gyermekkori elhízás okait kevésbé értjük, diagnosztikai és kezelési lehetőségeiben pedig sok a nyitott kérdés.

1.3. Az elhízás és a zsírszöveti gyulladás: a jéghegy-modell

Az utóbbi két évtizedben az elhízáshoz kapcsolódó betegségek kialakulásának magyarázatához egy fontos paradigma adott keretet. Az úgynevezett jéghegy-modell, mely a krónikus zsírszöveti gyulladást, másnéven metabolikus gyulladást (metabolic inflammation) tekinti az elhízáshoz társuló betegségek közös okának (1. ábra B). Szemléletesen, a jéghegy csúcsát jelentik az elhízáshoz társuló betegségek, míg a jéghegy magját a krónikus gyulladás és a gyulladásgátló mechanizmusok zavara alkotja (Shoelson, Lee, and Goldfine 2006; Lackey and Olefsky 2016; Osborn and Olefsky 2012).

Ennek a szemléletnek talán legjobb példái a zsírszöveti makrofágok immun-funkcióinak átprogramozására irányuló kutatások, melyek meghatározó szakterületet hoztak létre az utóbbi két évtizedben. Ez vezetett az elhízás kezelésének úgynevezett M2-makrofág koncepciójához, mely különböző transzkripciós faktorok (leginkább lipid-szenzitív transzkripciós faktorok) és a citokin-környezet megváltoztatása révén próbálja a zsírszöveti makrofágok gyulladásgátló mechanizmusait aktiválni (Röszer 2020). Ezzel a zsírszöveti gyulladás csökkenthető, azonban ennek a modellnek ma már több kritikája és limitációja ismert. A gyulladással jelölt

csökkentése ugyanis gátolhatja az egészséges zsírszövetfejlődést és a raktározott zsírok energiává alakítását (Alsaggar, Mills, and Liu 2017; Wieser et al. 2018; Varga et al. 2023; Babaei et al. 2018; Sun, Gao, and Kolonin 2018).

1.4. Az elhízás visszafordítása fokozott energiafelhasználással: a hőtermelő zsírszövet koncepció

Egy másik koncepció a test energiafelhasználásának (energy expenditure) növelésében, a zsírsejtek metabolikus tulajdonságainak megváltoztatásában keresi az elhízás csökkentésének lehetőségeit (Bartelt and Heeren 2014). A laboratóriumi egér az elhízás kutatásában a leggyakrabban használt kísérletes állatmodell. Mivel kistestű rágcsáló, kiterjedt hőtermelő zsírdepóval rendelkezik, melyet barna zsírszövetnek neveznek, és az interscapuláris régióban helyezkedik el. Hideg környezet hatására a test más zsírdepóiban is kialakulnak hőtermelő zsírsejtek, melyeket bézs zsírsejteknek, illetve indukált hőtermelő zsírsejteknek neveztek el (Wu et al. 2012). A bézs zsírsejtek felszaporodása adaptív hőtermelést tesz lehetővé (adaptive thermogenesis). A barna és a bézs zsírsejtek – azaz a hőtermelő zsírsejtek – a zsírokat lebontják és zsírsavak felhasználásával mitokondriális szétkapcsolás révén hőt szabadítanak fel. Ez az energiafelhasználás növekedésével és a zsírdepók csökkenésével jár (1. ábra C).

Intenzív kutatási terület ma is, hogy ennek a folyamatnak az analógiája hogyan idézhető elő az emberi zsírszövetben. Azonban az emberi hőszabályozás és a zsírdepók fiziológiája sokban eltér az egérben megfigyelhető folyamatoktól, és a hőtermelő zsírsejtek a felnőtt emberben csak néhány speciális zsírdepóban jelennek meg, melyek a maghőmérséklet fenntartásához szükségesek (Lidell et al. 2013; Lidell 2019; Cohen and Kajimura 2021; Leitner et al. 2017).

2. Kérdésfelvetés és célkitűzés

Kutatásaink célja annak megértése, hogy milyen fiziológiás mechanizmusok határozzák meg a születés utáni és a gyermekkori zsírszövetfejlődést. Azt próbáljuk megérteni, hogy hogyan lehet a gyermekkori elhízás szövődményeiként kialakuló betegségeket megelőzni, és az elhízási hajlamot időben felismerve, az elhízást visszafordítani.

Munkánk kezdetén kirajzolódtak a szakirodalom feltáratlan területei és számos megoldandó technikai kihívással szembesültünk, melyek a fenti egyszerűnek tűnő kérdések megválaszolását nem tették lehetővé. Nem volt ismert például az, hogy milyen arányban vannak jelen zsírraktározó vagy hőtermelő sejtek a születés idején és a kisgyermekkorban a zsírszövetben, találhatóak-e a zsírszöveti gyulladás elindításához szükséges zsírszöveti makrofágok az újszülött zsírszövetben, vagy hogy a zsíryanycserét meghatározó jelétviteli útvonalak receptorait kifejezi-e egyáltalán az újszülött és a gyermek zsírszöve. Technikai kihívások közül érdemes megemlíteni az újszülött és a gyermek zsírszövetből történő mintavétel nehézségeit, és a megfelelő kísérleti állatmodellek hiányát, melyekben a gyermekkori elhízást, vagy éppen a csecsemő tápszeres táplálását modellezni tudtuk volna.

Munkánk induló célkitűzése az volt, hogy megvizsgáljuk a „jéghegy modell” és a „hőtermelő zsírszövet modell” alkalmazhatóságát a gyermekkori elhízás megértésében. Azt kívántuk tisztázni, hogy mi a szerepe a gyermekkori elhízásban a jéghegy modellben bemutatott zsírszöveti gyulladásnak, illetve milyen jelentősége van a zsírszöveti hőtermelés révén megvalósuló energiafelhasználásnak a gyermekkori elhízás megelőzésében.

1. A „jéghegy modell” szerint az elhízott zsírszövetben krónikus metabolikus gyulladás alakul ki. Ebből indult ki az a feltételezés, hogy a fiziológiás zsírfejlődést gyulladásgátló folyamatok határozzák meg (Rosen and Spiegelman 2014). Elsőként tehát azt vizsgáltuk meg, hogy az újszülött zsírszövetben valóban gyulladásgátló

folyamatok uralkodnak-e, melyek természetes módon védenek a zsírszöveti gyulladástól.

- 2.** A „hőtermelő zsírszövet modell” szerint a zsírsejtek hőtermelés révén hatékonyabban égetik el a bennük tárolt energiát, mint pusztán lipolízis és zsírsav-felszabadítás révén (Cohen and Kajimura 2021). Ezáltal a test energiateljesítménye növekszik és a felesleges zsírszövet mérete csökken. Azt kívántuk megválaszolni, hogy a korai zsírszövet-fejlődést szabályozó jelek fokozzák-e a hőtermelő zsírsejtek létrejöttén keresztül az energiateljesítményt és korlátozzák-e ezáltal a túlzott zsírfelhalmozást.

Ebből a két kérdéscsoportból az elmúlt tíz év során egy komplex, szerteágazó kutatási irány fejlődött ki. Ennek a kutatási irányvonalnak az összegzését szolgálja ez az értekezés. A következő fejezetek a korai zsírszövet-fejlődés alábbi kulcskérdéseit mutatják be, melyek egyrészt a zsírszövet fejlődésének új mechanizmusait tárják fel, másrészt a gyermekkori elhízás megelőzését, korai diagnózisát, és kezelését szolgálhatják:

- a.** A zsírszövet fejlődése és a zsírszöveti anyagcsere sajátosságai az újszülöttnél és a gyermekben.
- b.** A zsírszöveti makrofágok eredete és szerepe a korai zsírszövetfejlődésben.
- c.** A születés utáni táplálás – az anyatej – hatása a korai zsírszövetfejlődésre.
- d.** A születés utáni időszakra jellemző jelátviteli folyamatok azonosítása a zsírszövetben, melyek fokozzák a zsírsejtek energiateljesítményét.

3. Anyagok és módszerek áttekintése

3.1. Humán zsírszövetminták

A humán zsírsejtek és a zsírszövetben található immunsejtek vizsgálatához a zsírszövet mintákat elektív műtéti eljárások során testsúlycsökkentő műtétek során, vagy kórszövetteni vizsgálat során gyűjtöttük. A mintákat a német Lipcsei Egyetemen, a „Leipzig Childhood Obesity Cohort” részeként, a Hannoveri Egyetemen, az Ulmi Egyetemen, a spanyol Valenciái Egyetemen és a valenciái Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas intézetben, valamint a Debreceni Egyetemen gyűjtöttük. Elsősorban az inguinális és az abdominális régió bőralatti zsírszövetét vizsgáltuk, de emellett az omentum zsírszövetét, perirenális zsírszövetet, az ízületi tokok mellett megjelenő zsírszövetet, valamint a comb-, a hát-, és a talp zsírszövetét is vizsgáltuk. A mintavétel és a vizsgálatba való bevonás előfeltétele volt a beteg előzetes beleegyezése (18 év felettiak testsúlycsökkentő műtétei esetén), vagy a szülők előzetes írásos beleegyezése (18 év alattiak elektív műtéti eljárásai esetén). A németországi szabályozásnak megfelelően, a lipcsei mintagyűjtés során a 16 évnél idősebb gyermekek beleegyezése is szükséges volt. Az egyes helyi szabályozások figyelembevételével, előzetesen jóváhagyott protokoll szerint, a Helsinkai Nyilatkozat alapelveivel összhangban végeztük a mintagyűjtést és anonimizálást követően a minták feldolgozását. Minden esetben betegtájékoztatót, valamint orvosi konzultációt biztosítottunk a betegek, illetve a betegek szülei részére, aminek során megválaszoltuk a vizsgálattal kapcsolatban felmerülő kérdéseket. A vizsgálatban való részvétel bevonási kritériumai, röviden: megfelelő műtéti eljárás, a gondviselő/szülő írásos beleegyezése, illetve a Leipzig Childhood Obesity Cohort klinikai tanulmányban leírt testtömeg-index (BMI) kritériumoknak való megfelelés. A vizsgálatban való részvétel kizárási kritériumai: súlyos krónikus és

gyulladásos betegségek, akut vagy krónikus fertőzések, onkológiai megbetegedések, véralvadási zavarok, műtéti beavatkozás során fellépő szövödmények.

3.2. Humán vérminták és egyéb szövetminták

A zsírminták gyűjtésével egyidőben éhgyomri állapotban (10–12 óra éhezés után) gyűjtöttünk vénás vért, melyből EDTA véralvadásgátló centrifugacsőben választottuk el egymástól a vérplazmát és a vér alakos elemeit. Hasonlóan a zsírszövetminták gyűjtéséhez, a vérmintákat is előzetes beleegyezést követően gyűjtöttük. A zsírszöveten kívül egyik tanulmányunkban a hasnyálmirigy szigetszerveit is vizsgáltuk. A mintákat kórboncolás során gyűjtöttük a University of Tennessee Health Science Center intézetben, valamint a Floridai Egyetem nPOD (Network of Pancreatic Organ Donors with Diabetes) szövetbankjából kaptuk azokat. Anyatejmintákat önkéntes jelentkezőktől gyűjtöttünk; a mintákat tejszívó mellpumpával az önkéntes adományozók gyűjtötték. A mintagyűjtés orvostikai engedélyszámai a következők: 121/16 22050, 112/2003, 79/18, 368/18 (Ulmi Egyetem); PI 12/01978 (Valenciai Egyetem); 265-08-ff (Lipcsei Egyetem), NCT02208141 (Leipzig Childhood Obesity Cohort klinikai vizsgálati nyilvántartási száma, www.clinicaltrials.gov), 3475-2017 (Hannoveri Egyetem); 6057-2022, 6149-2022, 6194-2022, 6196-2022, 6467-2023, 6587-2023 (Debreceni Egyetem), 16503-8/2023/EÜIG és BM/14319-1/2023 (Egészségügyi Tudományos Tanács, Budapest, valamint Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ, Budapest), 79/18, 368/18 (Ulmi Egyetem); 265-08-ff (Lipcsei Egyetem), 16503-8/2023/EÜIG (Egészségügyi Tudományos Tanács, Budapest), 10-00848-XM (University of Tennessee).

3.3. Állatkísérletek

Kísérleteinket vad típusú és genetikailag módosított laboratóriumi egértörzseken, vad típusú és genetikailag módosított afrikai karmosbéka (*Xenopus laevis*) törzseken és csuklyásmajom (*Macaca mulatta*) szövetmintákon végeztük. Az állatkísérleteket előzetes etikai engedély birtokában kezdtük meg, az állatkísérleti engedélyek azonosítószámai: PE/EA/2010-1/2016 (Regional Council, Tübingen, Németország); 1206, O.189-20, O.232-1, 1398, O.232-2, 144, 1511, 1557, 1492, 1546, O.232-4, O.232-5 (Regional Council, Tübingen, Németország); 180112-3 (Azabu University, Japán); 18-019.0-A (University of Tennessee, USA); 1075 (Wright State University, USA). A kísérleti állatokat SPF (specific pathogen free) kísérleti állatházban tenyésztettük és neveltük felhasználásig, a tenyésztésre és tartásra vonatkozó FELASA ajánlások és előírások betartásával. A *Xenopus laevis* egyedek tenyésztése és genetikai módosítása a European Xenopus Resource Centre, School of Biological Sciences, University of Portsmouth (Egyesült Királyság) intézetben történt. Újszülött (halvaszületett) *Macaca mulatta* zsírszövet mintákat a Wisconsin National Primate Research Center-ből (University of Wisconsin-Madison) kaptunk, melyeket a CITES vonatkozó előzetes engedélyeinek birtokában hoztunk be az Európai Unióba. További információ a kísérleti állatokat beszerzéséről és a genetikai módosítások létrehozásáról az értekezésben tárgyalt közleményeinkben találhatóak meg.

3.4. Sejttenyésztés és áramlási citometria

Vizsgálatainkat humán és egér primer sejt kultúrákban, illetve humán és egér sejtvonalakon végeztük. A humán és egér zsírszövet-mintákból zsírsejteket (adipocytákat), zsírsejt-előalakokat (preadipocytákat) és zsírszöveti makrofágokat izoláltunk. Röviden, a zsírszövet

kollagéntartalmú extracelluláris alapvázát kollagenáz enzimet tartalmazó puffer oldatban, 37 C fokon emésztettük. A sejteket ezután centrifugálással választottuk el egymástól, és a kísérleti céltól függően transzmissziós elektron mikroszkópos vizsgálatra, áramlási citometriás vizsgálatra, egyes gének génexpressziójának meghatározására, illetve sejttenyésztésre használtuk fel. Röviden, a preadipocyta *in vitro* tenyésztését 10% magzati borjú szérummal és antibiotikummal kiegészített DMEM vagy L-15 médiumban végeztük melyet 20 µg/ml inzulinnal egészítettünk ki. A zsírsejt differenciálódást 50 µmol/l IBMX (3-izobutil-1-metaxantin), 1 µmol/l dexametazon, 1 µmol/l roziglitazon és 20 µg/ml inzulin hozzáadásával indítottuk el (Merck Sigma-Aldrich). A zsírszöveti makrofágok *in vitro* tenyésztését RPMI-1640 vagy DMEM médiumban végeztük, és a makrofágok túlélését makrofág kolónia stimuláló faktor hozzáadásával segítettük elő. Amennyiben zsírszöveti makrofágtól mentes adipocytatenyészetet állítottunk elő, akkor a makrofágok eltávolításához mágneses sejtszeparálást használtunk, mellyel az F4/80 antigént kifejező sejteket (zsírszöveti makrofágokat) távolítottuk el (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany). Amennyiben a zsírszöveti makrofágok elhalását már a sejttenyészetben kívántuk előidézni, akkor a sejteket klodronát liposzómákkal kezeltük. Egyes vizsgálatainkban egér csontvelői őssejtekből *in vitro* létrehozott makrofágokat és *in vitro* tenyésztett *Xenopus laevis* makrofágokat is vizsgáltunk. Az általunk alkalmazott sejtvonalak: 3T3-L1 egér preadipocytá sejtvonal, J774.1 egér makrofág sejtvonal, RAW 264 egér makrofág sejtvonal, humán THP-1 monocytá sejtvonal. A sejteket különböző citokinekkal, lipidekkel, magreceptor ligandokkal stb., kezeltük: a vonatkozó kísérleti eljárások az adott tanulmányban találhatóak meg. Áramlási citometriás vizsgálatainkat BD LSR II citométeren, BD FACS Diva és FlowJo szoftverek alkalmazásával végeztük. A nyers adatokat a Flow Repository adatbázisban helyeztük el. A vizsgálatok Flow Repository azonosítói: FR-FCM-Z236, FR-FCM-Z2R6, FR-FCM-ZYPU, FR-FCM-ZYUU, FR-FCM-Z5QA, FR-FCM-ZYPU, FR-FCM-ZYXH, FR-FCM-ZY9E, FR-FCM-ZYUU.

3.5. Szövettan, immunhisztokémia és elektron mikroszkópia

Mind a humán, mind a kísérleti állatokból származó zsírmintákon szövettani vizsgálatot végeztünk. Paraffin beágyazást követően mikrotómmal metszettük a mintákat, és hematoxilín-eozin, Masson trikróm, Goldner trikróm, perjódsvav-Schiff, orcein elasztika, vagy pikroszíriusz vörös festéseket végeztünk. Emellett immunhisztokémiai festéseket is végeztünk, az adott tanulmányokban leírt antigének megjelenítésére, a közleményekben leírt protokoll szerint. Elektron mikroszkópos vizsgálatainkhoz glutáraldehid–paraformaldehid keverékben rögzítettük a mintákat, az ultravékony metszeteket Jeol 2020 transzmissziós elektron mikroszkóppal vizsgáltuk.

3.6. A génexpresszió vizsgálata

A szöveteket, az izolált vagy *in vitro* tenyésztett sejteket TRIzol reagensben (Sigma-Aldrich) lizáltuk, majd kloroform-etanol extrakcióval izoláltuk a teljes RNS tartalmat. Az RNS minőségének ellenőrzése után reverz transzkripciót végeztünk és az így nyert másolat DNS-t elemeztük kvantitatív polimeráz láncreakció (qPCR) segítségével. Az egyes mRNS-ek relatív kifejeződésének méréséhez specifikus DNS primereket terveztünk és használtunk, melyek szekvenciája a megfelelő közleményekben találhatóak meg. Referenciaként a béta aktint, a gliceraldehid-3-foszfát dehidrogenázt és a ciklofilin A-t kódoló mRNS molekulákat használtuk. Emellett egyes minták RNS tartalmát DNS-chip (Waqas, Hoang, et al. 2017), vagy újgenerációs RNS szekvenálás segítségével vizsgáltuk. Humán zsírszövet-minták esetében Affymetrix expression array-t használtunk, Affymetrix Fluidics Station 450 és Hewlett-Packard GeneArray Scanner 3000 7G alkalmazásával. A Langerhans-szigetek génexpressziós mintázatát laser-capture mikrodisszekcióval gyűjtött szövetrészleteket elemzésével végeztük. A fagyasztott

mintákból laser capture technikával vágtuk ki a szigetszerveket, majd pedig a teljes RNS tartalmat kivontuk a szövetszeletekből, Arcturus PicoPure RNA Isolation Kit (Applied Biosystems, NY) segítségével.

3.7. Anyagcserevizsgálatok

A kísérleti egerek anyagcseréjét indirekt kalorimetriás mérőrendszerrel (CaloBox System) vizsgáltuk: a légzési kvóciénst, az energiefelhasználást (energy expenditure) 24-órás megfigyelés során mértük, húszperces időközönként (Hoang et al. 2022; Yu et al. 2019). A plazma glükóz-, és inzulin szintjét vénás vérből, 10 óra éhezés után határoztuk meg. A vércukorterheléses vizsgálathoz intraperitoneális glükóz injekciót használtunk, és a vénás vér glükóz szintjét harmincperces időközönként mértük meg. Az inzulin érzékenység vizsgálatokor *ad libitum* tápfogyasztás után, egyszeri inzulin injekciót követően mértük a vér glükóz szintjét. Az elhízást úgy idéztük elő, hogy az egereket 8-12 héten keresztül magas zsírtartalmú táppal (SSNIFF Spezialdiäten (Soest, Germany, E15725-347) etettük. A születés utáni első héten a kalóriabevitelt úgy fokoztuk, hogy a szoptató egeret magas zsírtartalmú táppal etettük, ami a tej zsírtartalmának fokozódását eredményezte. Az újszülöttek tápszerez táplálásának modellezésére mesterségesen táplált újszülött egereket használtunk.

Sejtkultúrában a sejtek oxigénfelhasználását mértük fluorimetriás módszerrel. A mitokondriumok mennyiségét MitotrackerRed és MitotrackerGreen festéssel, a mitokondriumok hőmérsékletének változását MitoThermoYellow festék segítségével mértük. A sejtek zsírtartalmát oil red O színezék alkalmazásával becsültük meg: a lipidcseppek számát és méretét mértük képelemző szoftver segítségével. A mitokondriumok működését két mitokondriális enzim (szukcinát-dehidrogenáz és citokró-m-c oxidáz, alegység 1) mennyiségének és aktivitásának mérésével vizsgáltuk (Hoang et al. 2022; Varga et al. 2023).

3.8. További vizsgálómódszerek

Egyes vizsgálatainkban ELISA és Western blot vizsgálatokat végeztünk a neuropeptid FF receptor, a STAT6 és foszforilált STAT6 mennyiségének mérésére (Waqas, Hoang, et al. 2017). Utóbbi eljárásról részletes metodikai közleményt jelentettünk meg (Waqas, Ampem, and Röszer 2019). A sejtekben zajló autofágiát az LC3-I és LC3-II (microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3 I és II) szintjének mérésével vizsgáltuk, emellett fluoreszcens mikroszkópia segítségével az autofagoszómák és a lizoszómák számát és méretét határoztuk meg (Varga et al. 2023). Az inflammaszóma aktivitást Caspase-Glo 1 Inflammasome Assay (Promega Co., Madison, WI) segítségével, fluoreszcens mikroszkópiával és fluorimetriás elemzéssel határoztuk meg. A zsírsejtekben mitokondrium sérülést CCCP (carbonyl cyanide 3-chlorophenylhydrazone) kezeléssel idéztünk elő (Hoang et al. 2022). Emellett mitokondriális RNS (mtRNS) molekulákat juttattunk a zsírsejtekbe az úgynevezett magnetofekció segítségével. Röviden, mágneses részecskékkel töltött liposzómákat alkalmaztunk a mtRNS molekulák sejtbe juttatásához (DogtorMag, OzBiosciences, San Diego, CA) (Plank and Rosenecker 2009; Hoang et al. 2022). Tömegspektrometriás eljárással mértük a plazma NPPF koncentrációját, validálva ezzel az ELISA méréseink eredményeit. Orbitrap LC-MS (Thermo Scientific) tömegspektrométert használtunk erre a célra. Az alkil-glicerolok méréséhez egy új eljárást dolgoztunk ki, melynek főbb lépései: nano-electrospray ionizációs tandem tömegspektrometria (nano-ESI-MS/MS), belső standardként 17:0 alkil-glicerolt (abcr GmbH, Karlsruhe, Germany) használtunk. A mintákat 1:4 arányban hígítottuk 10 mmól/l ammónium acetát/metanol keverékben. A tömegspektrometriás elemzést QTRAP 6500 (SCIEX) platformon, Analyst 1.6.3. szoftver használatával végeztük (Yu et al. 2019).

3.9. Szoftverek, statisztikai elemzés és adatok megjelenítése

A nyers adatokat nyilvánosan hozzáférhető adatbázisokban helyeztük el: az áramlási citometriás elemzések nyers adatai a FlowRepository, a DNS-chip és RNS-szekvenálási adatok a NIH GEO felületén, míg a mikroszkópos felvételek a Figshare felületén érhetőek el. Az eredeti Western blot felvételeket a közleményekkel együtt jelentettük meg. Adatelemzéshez és az adatok megjelenítéséhez a következő szoftvereket használtuk: QuantStudio™ Design & Analysis Software, Thermofisher Scientific v1.5.0 (qPCR); Leica Application Suite X Leica 3.7.2.22383 (immunhisztokémia); Olympus CellSense Entry Olympus 2.3 (képelemzés); Leica Application Suite Z Leica 3.4.0 (képelemzés); AUTOsoft Autobio Co. LTD 2.6.9 (ELISA); Fusion FX6 Edge Vilber 18.02 and NanoDrop 2000/2000c Thermofisher Scientific 1.6.198 (RNS mennyiség meghatározása); ImageJ, Open Source, 1.52v (hisztomorfometria), Motic Images Plus 3.0 V137 (képelemzés), Adobe Photoshop and Adobe Illustrator (illusztrációk). Statisztikai elemzés: GraphPad Prism 5.0. Az adatokat Student t-teszt vagy ANOVA tesztek alkalmazásával értékeltük.

3.10. Rövidítések

BMI: testtömeg index; BMP: csont morfogenetikus protein; FGF: fibroblaszt növekedési faktor; Ifi200: interferon indukálta géncsalád 200; IFN: interferon; IL-6: interleukin-6; IRF: interferon reguláló faktor (interferon regulatory factor); LHX8: Lim homeobox 8; LXR: liver X receptor; M2-aktiváció: a makrofágok gyulladásgátló és pro-fibrotikus aktivációja; MafB: V-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog B; MDA5: melanoma differentiation-associated protein 5; MyoD1: myoblast differentiation factor, mtRNA: mitokondriális RNS; NPFF: neuropeptid FF; NPFFR2: NPFF receptor 2; PAF: platelet activating factor (vérlemezske aktiváló faktor); PPAR γ : peroxiszóma proliferátor aktivált receptor gamma; RIG-I: retinoic acid inducible gene 1; RXR: retinoid X receptor; STAT3: signal transducer and activator of transcription 3; STAT6: signal transducer and activator of transcription 6; UCP1: uncoupling protein 1 (szétkapcsoló fehérje 1); VDR: D vitamin receptor

4. Az értekezés főbb megállapításai

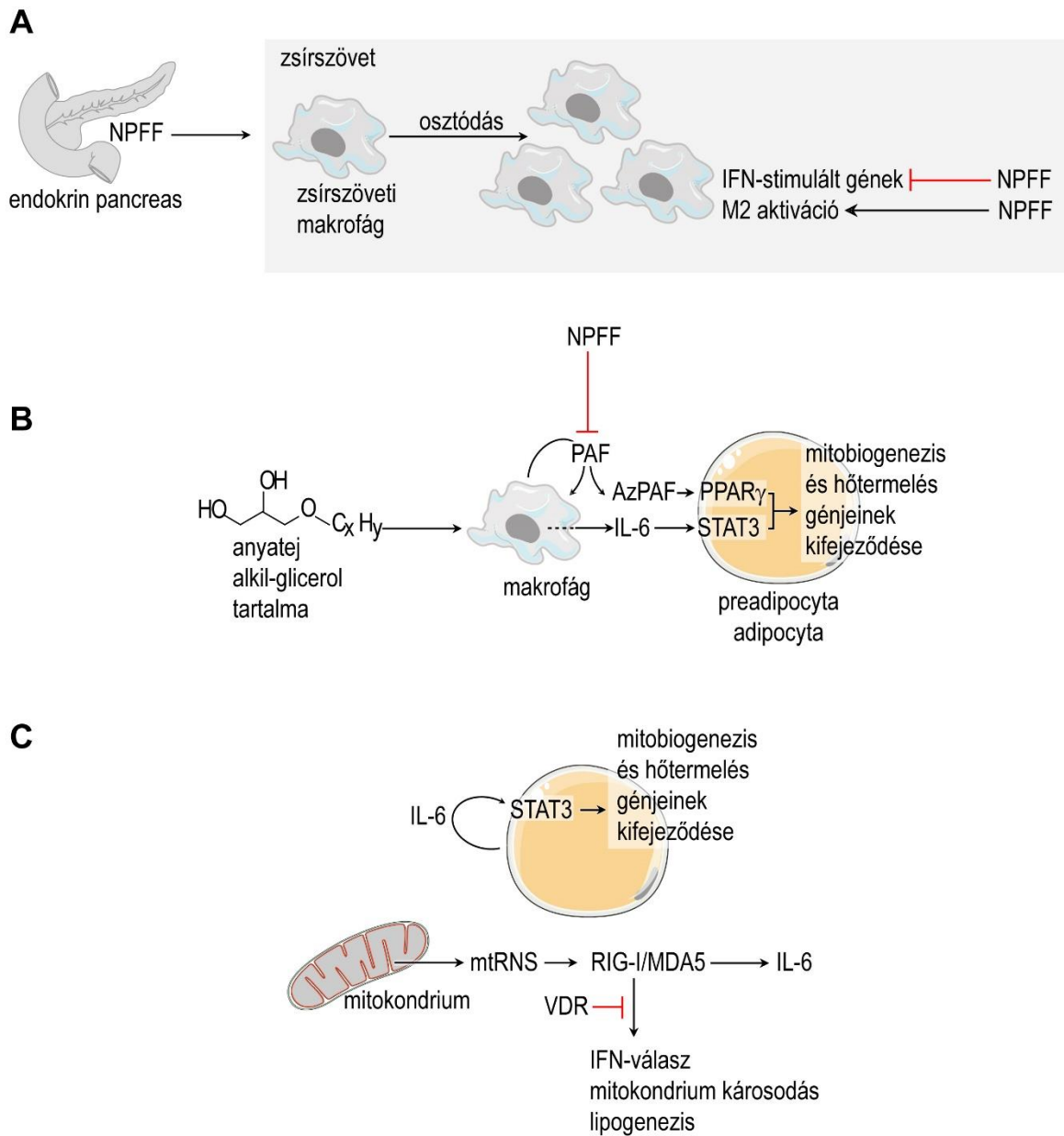
4.1. A zsírszövet fejlődését meghatározó új mechanizmusok azonosítása

Az értekezésben bemutatott munkáink több olyan új mechanizmust azonosítottak, melyek meghatározzák a zsírsejtek hőtermelő-, és zsírraktározó képességét. Ezek a mechanizmusok segítenek megérteni a zsírszövet fejlődését, és a jövőben – terápiás célpontként – a zsírszövet növekedését is befolyásolhatjuk általuk (2. ábra).

- a. Bemutattuk, hogy az endokrin pankreász irányából érkező hormon, az úgynevezett NPPF szükséges a zsírszöveti makrofágok fiziológiás mennyiségének fenntartásához és a zsírszöveti gyulladás elkerüléséhez (2. ábra A). Az NPPF az NPPFR2 sejtfelszíni receptor aktiválása révén gátolja az interferon-stimulált gének kifejeződését a zsírszöveti makrofágokban, és fenntartja az IL-4/STAT6 jelátvitelt. Mindez növeli a makrofágok mennyiségét a zsírszövetben, de nem okoz gyulladást. Végeredményben, az NPPF/NPPFR2/STAT6 jelátviteli útvonal a zsírszövetben egy gyulladásgátló makrofágokban gazdag állapotot idéz elő. Elhízásban ez a jelátviteli út hiányzik.
- b. Azt is igazoltuk, hogy a zsírszöveti makrofágok a születést megelőzően, a magzati vérképzőszervekben kezdenek kialakulni, és osztódóképességüket a felnőtt zsírszövetben is megőrzik. A makrofágok osztódását az NPPF/NPPFR2 rendszeren kívül a MafB, az RXR és az LXR transzkripció faktorok szabályozzák. Az RXR és LXR aktivációját egyrészt a zsírsejtekben található lipidek, másrészt a táplálékkal felvett obesogén kémiai anyagok idézhetik elő. Az elhízásban megváltozó lipid profil, valamint az elhízást fokozó obesogén kémiai anyagok megzavarhatják a zsírszöveti

makrofágok osztódási képességét szabályozó jeleket, például az NPPF/NPFFR2/MafB jelátviteli utat. Ennek eredményeként fokozódik a zsírszöveti gyulladás.

- c.** Azt is kimutattuk, hogy a zsírszöveti makrofágok hiánya a zsírsejtek hőtermelő képességnek elvesztését okozza a fejlődő zsírszövetben. Ezt eredményeink azzal magyarázzák, hogy a zsírszöveti makrofágok olyan jeleket – IL-6, PAF és ennek anyagcseretermékei – hoznak létre az anyatejben található zsírokból, amik stimulálják az IL-6/STAT3 jelátvitelt, valamint kisebb részben a PPAR γ jelátvitelt a zsírsejtekben (2. ábra B). Az NPPF megvédi a zsírszövetet a túlzott IL-6 termelődésétől, és elősegíti a zsírsejtek sérült mitokondriumainak eltávolítását és az interferon válasz mérséklését (2. ábra B). Összességében, a zsírszövetben lokálisan keletkező IL-6 fokozza a zsírok lebontását és védhet az elhízástól. Ez a jelátvitel azonban a zsírszöveti gyulladást csökkentő jelátviteli útvonalak – pl. NPPF/NPFFR2 – épségét igényli.
- d.** Tisztáztuk azt is, hogy a fiatal zsírsejtekben a zsírszöveti gyulladást az is mérsékli, hogy a zsírsejtekben az IRF7 kifejeződése alacsony. Az IRF7 szintjét a VDR jelátvitel tartja alacsonyan, aminek eredményeként a mitokondriális nukleinsavak nem váltanak ki interferon-választ a zsírsejtekben (2. ábra C). Éppen ellenkezőleg, a mitokondriális nukleinsavak jeleket szolgáltatnak a sejtmagnak, és a mitokondriumok létrehozásához, megújulásához és hőtermeléséhez szükséges gének kifejeződését fokozzák.
- e.** Megállapítottuk, hogy a fejlődő zsírszövetben egy fiziológias interferon jelátvitel működik, ami nélkül az elhízás lehetősége megnövekszik. A zsírszövet születés utáni fejlődéséhez a makrofágok jelenléte, az IL-6 lokális szintézise és a kontrollált interferon szintézis együttesen szükségesek. Ezek gátlása éppen olyan káros az elhízás szempontjából, mint maga a zsírszöveti gyulladás. Az általunk azonosított mechanizmusok a jövőben az elhízás kezelésében is szerepet kaphatnak, mivel hatékonyan fokozzák a zsírok energiává alakítását.



2. ábra: Az általunk feltárt mechanizmusok, melyek szükségesek a zsírszövet fiziológiás fejlődéséhez, és védenek az elhízástól

(A) Az NPFF hatása a zsírszöveti makrofágokra és a zsírszövet gyulladáisos állapotára. (B) A zsírszöveti makrofágok szerepe a hőtermelő zsírsejtek létrehozásában. AzPAF: azelaoil-PAF (C) A zsírsejtek IL-6/STAT3 jelátvitelének szerepe a zsírsejtek fejlődésében.

f. Végül, azt is tisztáztuk, hogy az emberi bőr alatti zsírszövetben a születést követően jelen van a hőtermelés képessége, azonban ez a gyermekkor során fokozatosan veszít jelentőségéből. Az emberben újszülöttkorban sem találtunk olyan kiterjedt

interscapuláris barna zsírszövetet, mint amilyen a rágcsálókban van jelen. Azonban megfigyeltük, hogy amennyiben csökken a hőtermelő zsírsejtek mennyisége a bőr alatti zsírdepóban, a zsírraktározást elősegítő és a gyulladást okozó génhálózatok kifejeződése megemelkedik. Ez azt jelzi, hogy emberben a hőtermelő zsírszövet jelenléte késlelteti a raktározó – hőtermelésre képtelen – zsírszövet kialakulását. Klinikai szempontból ez a megfigyelés amiatt is fontos, mivel több olyan génterméket azonosítottunk, melyek szintjének növekedése (IRF7, FGF9, BMP3, FAM153A) vagy csökkenése (UCP1, MYOD1, LHX8, NPFFR2, PPARGC1A) az elhízás klinikai jeleinek megjelenése előtt jelzi a fokozott lipogenezist és zsírszöveti gyulladást.

4.2. A zsírszöveti makrofágok csontvelőtől független eredetének jelentősége

Kimutattuk, hogy a zsírszöveti makrofágok a születéskor már jelen vannak a zsírszövetben, és részben a csontvelői véresejtképzéstől függetlenül fejlődnek és pótlódnak (Waqas, Hoang, et al. 2017; Waqas, Noble, et al. 2017). Ez szemben áll azzal a korábbi – széles körben elfogadott – nézettel, miszerint a szöveti makrofágok osztódásra képtelen, véglegesen differenciálódott sejtek, és a zsírszöveti makrofágok csak az elhízásra adott válaszként szaporodnak meg a zsírszövetben (Boutens and Stienstra 2016; Rosen and Spiegelman 2014). Azt találtuk ugyanis, hogy makrofágok fiziológiásan is jelen vannak a zsírszövetben, és osztódási képességük nem az elhízásra adott válasz. Eredményeink szerint, fiziológiás körülmények között a zsírszöveti makrofágok mennyiségét a makrofágok osztódása határozza meg, melyet többek között a MafB transzkripció faktor és az Ifi200 fehérjecsald tagjai szabályoznak (Röszer 2018). Emellett egy étvágycsökkentő és gyulladásgátló hormon, a NPFF szabályozza a zsírszöveti makrofágok osztódási képességét, és határozza meg a makrofágok számát (Röszer 2018).

A zsírszöveti makrofágok csontvelőtől független eredetének és osztódási képességének kettős élettani jelentősége van: egyrészt a zsírszöveti makrofágok szaporodása meggátolható, másrészt a csontvelői vérképzésre gyakorolt kedvezőtlen hatás elkerülhető. A zsírszöveti makrofágok számának csökkentése az elhízott zsírszövetben kialakuló gyulladást hatékonyabban mérsékelheti, mint a jelenleg alkalmazott gyulladáscsökkentő terápia, ami nem szünteti meg az elhízott zsírszövetben gyakran kialakuló „öngerjesztő” gyulladást. A zsírszöveti makrofágok ugyanis elhízás esetén fokozottan osztódnak (Amano et al. 2014), és egyúttal serkentik a myeloid sejtek csontvelői keletkezését és fokozzák az immunsejtek beáramlását a zsírszövetbe (Boutens and Stienstra 2016; Nagareddy et al. 2014; Griffin et al. 2018). Mindez fokozza a gyulladást, ami miatt a zsírszöveti makrofágok a zsírszöveti gyulladás kezdeményező sejtjei. A makrofágok számának csökkentése a gyulladás kiváltó okát is megszüntetheti. Fontos kiemelni, hogy a zsírszöveti makrofágok száma nemcsak a makrofágok osztódásának gátlása révén csökkenthető, hanem az érett makrofágok indukált apoptózisa révén is. Utóbbi azonban gyulladást gerjesztő folyamat, tehát kevésbé hatékony, mint az általunk javasolt terápiás megközelítés (Röszer 2021).

4.3. A makrofágok szerepe a fejlődő zsírszövetben

Azt is igazoltuk, hogy a makrofágok szükségesek a zsírszövet fiziológiai fejlődéséhez (Röszer 2022), szemben a korábbi elképzeléssel, mely szerint a nem elhízott zsírszövetben a makrofágok szerepe a zsírszövet immunológiai védelmére, azaz fertőzésekkel szembeni védelemre és az elhaló sejtek eltávolítására korlátozódik (Rosen and Spiegelman 2014). Kimutattuk, hogy a zsírszöveti makrofágok IL-6 szintézise serkenti a lipolitikus és zsírsav-oxidáló anyagcserére képes, egyúttal hőt termelő zsírsejtek fejlődését. A felszabaduló IL-6 a zsírsejtekben a STAT3 jelátvitel serkentésén keresztül fokozza a mitokondriumok fejlődéséhez

és a hőtermeléshez szükséges gének átíródását. Ez a folyamat elősegíti a születés utáni időszakban a maghőmérséklet megtartását (Yu et al. 2019).

A zsírszöveti makrofágok IL-6 termelését az anyatejből felvett alkil-glicerol lipidek serkentik (Yu et al. 2019). Ezzel egy olyan mechanizmust mutattunk ki, mely biztosítja az anya és a gyermek között egy olyan jelátvitelt, ami meghatározza a gyermek anyagcseréjét.

Az anyatej biztosítja az újszülött egészséges növekedését, egyes szervek születés utáni differenciálódását és a szervezet immunológiai védelmét (Victoria et al. 2016; Martin, Ling, and Blackburn 2016). Az utóbbi években több tanulmány jelezte, hogy az anyatejes táplálás hiánya fokozza a gyermekkori elhízás és cukorbetegség kockázatát (Ma et al. 2020; Azad et al. 2021; Yan et al. 2014; Marseglia et al. 2015). Az oksági összefüggés kevésbé ismert: feltételezhető hogy az anyatej befolyásolja az endokrin rendszer fejlődését, valamint szabályozza a tápcsatorna mikrobiomjának létrejöttét (Stewart et al. 2018). Ezek a hatások összességében csökkentik a cukorbetegséghez vezető autoimmunitás kialakulásának lehetőségét (Hummel et al. 2021; Stewart et al. 2018; Bode 2015; Xiao et al. 2018), mérséklék az inzulin rezisztenciát és májkárosodást okozó gyulladást az újszülöttben (Zhou et al. 2021), és hosszú távon meghatározzák a gyermek íz-preferenciáját (Schwartz et al. 2013). Mivel a gyermekek előnyben részesítik az édes ízeket, fokozottabban vannak kitéve a magas kalóriatartalmú édes (cukrozott) ételek és italok túlfogyasztásának. Feltehetően az anyatejes táplálás mérsékli a kisgyermekkorra jellemző édesíz-preferenciát (Schwartz et al. 2013).

Saját munkáink azt igazolták, hogy az anyatejben lévő speciális lipid molekulák vannak, melyek nem energiaforrásként hasznosulnak az anyagcserében, hanem az anyagcserét szabályozó hírvivőkként működnek az anya és gyermeke között. Ez egy újszerű koncepció, mely felveti annak a lehetőségét, hogy az anyai zsíryanycsere meghatározza az újszülöttkori zsírszövetfejlődés ütemét (El-Kenawi 2019). Az általunk bemutatott mechanizmus szerint, az anyatej alkil-glicerol molekuláit az újszülött zsírszövetében a makrofágok alakítják olyan

jelátvivő molekulákká, melyek elősegítik a zsírok hatékony felhasználását, hővé és kémiai energiává történő alakítását. Munkánk megjelenése után más kutatócsoportok is azonosítottak olyan molekulákat, melyek az anyatejben nagy mennyiségben találhatóak meg és elősegítik a zsírszövet energiatermelését (Wolfs and al. 2020; Pena-Leon et al. 2022).

Saját kutatásaink is rámutatnak az anyatej kulcsfontosságú szerepére a gyermekkori anyagcsere meghatározásában. Sok részlete ennek a szabályozó folyamatnak azonban még nem ismert, de reményeim szerint a jövőben tovább tudjuk vizsgálni az anyatej szerepét az anyagcsere és az endokrin rendszer fejlődésében. Várhatóan hosszú idő telik el addig, amíg szélesebb körben is ismertté válik az anyatej jelátvivő szerepe az anyagcsere korai fejlődésének meghatározásában. Ennek ellenére, bízom abban, hogy munkánk hozzájárulhat az anyatejes táplálás ösztönzéséhez.

4.4. A mitokondrium és a sejtmag közötti kommunikáció szerepe a zsírszövet fejlődésében

A mitokondriumok endoszimbionta sejtorganellek, emiatt működésükhöz saját genomi információjukra és a sejtmagban kódolt gének átíródására is szükségük van (Youle 2019). Kimutattuk, hogy a zsírsejtek mitokondriumaiból kiszabaduló RNS molekulák a citoplazma patogén felismerő rendszerén keresztül képesek fokozni az IL-6/STAT-3 jelátvitelt. Ez pedig, hasonlóan a makrofágok által felszabadított IL-6 hatásához, a zsírok hatékony felhasználását, hővé és kémiai energiává történő alakítását fokozza (Hoang et al. 2022).

A mitokondrium-sejtmag jelátvitel csak akkor hatékony, ha az interferon-válaszhoz szükséges gének átíródása gátolt (Hoang et al. 2022). Valószínűleg több mechanizmus képes korlátozni a zsírsejtekben a túlzott interferon-felszabadulást, ezek közül mi a fiatal zsírsejtek alacsony IRF7 szintjét és aktívan működő D-vitamin/VDR jelátvitelét azonosítottuk (Hoang et

al. 2022). Elhízásban ez a védő mechanizmus hiányzik, emiatt a mitokondriumokból kiszabaduló RNS molekulák heves interferon-választ indítanak el, melyek a mitokondriumok sérülését és az energiatermelés csökkenését okozzák (Bahat, MacVicar, and Langer 2021; Röszer 2021). Ennek eredményeként a zsírsejtek hőtermelő képessége elvész, és fokozódik a zsírok raktározása, mely végső soron elhízáshoz és zsírszöveti gyulladáshoz vezet. Az IRF7 célzott gátlása a zsírsejtekben tehát új terápiás célpont az elhízás és a zsírszöveti gyulladás kezelésében (Hoang et al. 2022).

4.5. Diagnosztikai és prognosztikus lehetőség

Az elhízás minél korábbi diagnosztikája nagyon fontos, mivel a már kialakult súlyfelesleg nehezen adható le, és az elhízással élő gyermekek nagyobb eséllyel lesznek kórosan elhízott felnőttek, mint azok a társaik, akik gyermekkorukban nem szenvedtek túlsúlytól. Jelenleg azonban nem megoldott az elhízás korai azonosítása, valamint az elhízás prognózisa (pl., elhízott lesz-e valaki a következő 2-5 évben) sem. Munkánk több olyan génterméket azonosított, mely alkalmas lehet a korai elhízás diagnosztikában és prognózis felállításában. A plazma NPPF szintjének csökkenése, a zsírszövet NPPF receptorainak hiánya, a zsírszövet IRF7 szintjének emelkedése és UCP1 szintjének csökkenése előrevetíti az elhízás kialakulását, mivel olyan anyagcsereváltozást jeleznek, melyek graduális zsírdepó-építéshez vezet (Gyurina et al. 2023).

A BMI vagy a BMI z-érték egészséges értéke mellett is csökkenhet például a zsírszövet UCP1 szintje, ami korlátozza a zsírok hővé történő átalakítását. Ebben az esetben fokozottan kell figyelni a kalóriabevitelre és a testmozgásra, mely serkenti a UCP1 kifejeződését és a vázizmokból IL-6 felszabadulást okoz (Radványi and Röszer 2024). A zsírszövet vizsgálata azonban jelenleg korlátozott lehetőséget jelent. A plazma diagnosztika sokkal több lehetőséget

rejt magában, de jelenleg sem az NPPF, sem a plazma alkil-glicerol szint mérése nem megoldott a klinikai gyakorlatban.

Azonosítottunk olyan géntermékeket is, melyek a zsírszövet fejlettségi állapotáról adnak információt: ilyen például az FGF9, FAM153A, BMP3 és GRB7, melyek szintjének emelkedése jelzi a hőtermelő zsírszövet elvesztését, és a zsírraktározás korai megjelenését. Utóbbi az úgynevezett korai „obesity rebound” jelenség – a zsírszövetfejlődés nem fiziológiás fellendülése – melyet érzékenyen jelezhet az előbb felsorolt géntermékek megjelenése a zsírszövetben (Gyurina et al. 2023). Mivel ez a jelenség egyenes út a gyermekkori elhízáshoz, a prognosztikus markerek jelentősége várhatóan felértékelődik a közeli jövőben. Elképzelhető, hogy a jövőben rutin eljárássá válhat, hogy elektív műtéti eljárások során hisztopatológiai vagy génexpressziós vizsgálat is történik zsírszövetmintából, értékes információt adva a zsírszövet metabolikus állapotáról.

4.6. Eredményeink hatása és más szakterületek általi hasznosíthatósága

Az általunk leírt gyulladásgátló NPPF hatást több tanulmány is megerősítette (Wang et al. 2024). Egy idén megjelent vizsgálat szerint az NPPF a granulocytákban is kifejeződik, és az NPPF csökkenti a fertőzések során létrejövő gyulladást (Gour et al. 2024). Elhízásban az NPPF szintje csökken, és ez részben magyarázhatja az elhízás során kialakuló kontroll-nélküli gyulladós állapot kialakulását. Az NPPF immunológiai hatásai emiatt jelenleg tartó kutatások tárgya, amiknek egyik kiindulópontja a mi tanulmányunk volt.

Munkánk felhívta a figyelmet az anyatejes táplálás jelentőségére. A gyermekkori elhízás megelőzésében a szülői tudatosságnak döntő szerepe van. Emiatt fontosnak érzem, hogy egy kritikus információval hozzájárultunk a megfelelő újszülött-táplálási ajánlások megfogalmazásához. Munkánkat megjelenése után több szerkesztőségi kommentár emelte ki

(Scanlon 2019; El-Kenawi 2019; Gliniak and Scherer 2019), de ami ennél is fontosabb, hogy több független laboratórium erősítette meg azt, hogy a tehéntej alapú tápszerből hiányoznak az alkil-glicerolok (Hewelt-Belka et al. 2020). Elindult az alkil-glicerolok egyszerű analitikai meghatározására egy új technológia kidolgozása is és annak felismerése, hogy az alkil-glicerolok az anyai lipidom tagjaiként befolyásolják a magzat és az újszülött fejlődését (Burugupalli et al. 2022).

A mitokondrium-sejtmag jelátvitelt bemutató munkánkat az elmúlt két évben több laboratórium is folytatta. Eredményeik szerint egy hideg hatására termelődő long non coding (lnc) RNS szabadulhat fel a mitokondriumokból, mely a sejtmag számára jelet továbbít a hőtermelés elindítására (Ma et al. 2023). Egy másik, a mi munkánkra építő modell szerint a mitokondriális tRNS molekulák közvetítenek jeleket a sejtmag irányába, és az anyagcsere ezáltal programozzák át (Rouya et al. 2023). Mindkét modell az anyagcsere alapvető immunológiai szabályozási lehetőségét veti fel. Az RNS immunitásnak sokrétű jelentősége van, például vírusfertőzések során, illetve a tumorsejtek elleni védekezésben. Elképzelhető, hogy egyes vírusok RNS molekulái a zsírséjtekben a zsírok felhasználását vésszesen megnövelik (Jing et al. 2022), vagy éppen ellenkezőleg, a mitokondriumok elleni immunválaszt indítva, lipogenezist okoznak (Atkinson 2007). Utóbbi felveti annak lehetőségét, hogy vírusfertőzések okozhatják az elhízási hajlam létrejöttét gyermekkorban (Tian et al. 2019). Mindez az elhízás okainak új, korábban elképzelhetetlennek tartott lehetőségeit vetíti előre.

4.7. Zárszó és előre tekintés

„Gyermekkori figyelem – felnőttkori egészség”: ezzel a címmel indult az *Élet és Tudományban*, 2023-ban megjelent cikksorozat. Gózon Ákos főszerkesztő alkotta meg a sorozat címét, ami

egyetlen mondatban foglalja össze azoknak a munkáinknak az üzenetét, melyeket ebben az értekezésben bemutatam.

Kerpel-Fronius Ödön írja Gyermekgyógyászat tankönyvében, 1966-ban, a születéskor zajló anyagcsereváltásokról: *„Az áttérés a méhen belüli egyensúlyi állapotról az új egyensúlyi állapotba nagymérvű átrendezést igényel az egyes élettani funkciók működésében és szabályozásában. Az érett magzat meglepően jól viseli el a szülés és az új környezeti feltételek terheléseit. A szabályozó mechanizmusok teljesítőképessége, a regulációs szélesség szűkebb volta csak nagyobb terhelések esetében nyilvánul meg.”* Érdeklődésem középpontjában éppen ezeknek az anyagcsereszabályozó mechanizmusoknak a teljesítőképessége áll, mivel ezek kihatnak a növekvő gyermek anyagcseréjére és későbbi egészségére. Azt próbálom megérteni, hogy miként adaptálódik az intrauterin életből az önálló létet kezdő újszülött a megváltozott metabolikus igényekhez és a korábban ismeretlen energiaforrások felhasználásához.

Bízom abban, hogy az itt összefoglalt munkák is hatékonyan közvetítik az üzenetet, ami felhívja a figyelmet a zsírszövet-fejlődés jelentőségére a születés után és a gyermekkorban. A zsírszövet ugyanis nemcsak a test energiahasznosítására, de annak endokrin és immunológiai egészségére is hatással van. Ezeknek a folyamatoknak a megértése azt eredményezheti, hogy az elhízás és annak szövődményei csökkenni fognak a most felnövekvő generációban.

4.8. A bemutatott kutatási projektek támogatói

German Research Fund (DFG), RO 4856-1, CRC1052 C05, 209933838, SFB 1052, KO3512/3-1; European Foundation for the Study of Diabetes on New Targets for Type 2 Diabetes, supported by MSD (96403), Federal Ministry of Education and Research (BMBF), Germany (FKZ, 01EO1501 IFB Adiposity Diseases), FP7 and H2020 Program, iGRADU Ulm, MTA

Bolyai Kutatói Ösztöndíj, OTKA-NKFI 142939, Új Nemzeti Kiválósági Program-23-5, Debreceni Egyetem ÁOK. További részletek megjelent közleményeinkben érhetőek el.

4.9. Köszönetnyilvánítás

Pályám főbb állomásai, ahol megtanultam az itt bemutatott kérdések megértéséhez szükséges klinikai orvostudomány módszertanát, ezek voltak eddig: 2005–2009 között a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum tudományos munkatársa voltam, kutatási területem a diabéteszhez kapcsolódó csontritkulás és csontregenerációs deficit mechanizmusainak megértése volt. 2006-ban egészségügyi szakértő lettem. Köszönettel tartozom doktori munkám témavezetőjének, Prof. Dr. Bánfalvi Gáspárnak, valamint orvostudományi kutatói pályám elindítóinak, Prof. Dr. Fésüs Lászlónak és Prof. Dr. Nagy Lászlónak.

2009–2014 között a madridi III. Károly Népegészségügyi Intézet és Spanyol Nemzeti Kardiovaszkuláris Kutató Központ (Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares) tudományos munkatársa voltam, kutatási területem a magreceptorok által szabályozott gyulladási folyamatok megértése a csontritkulás, a krónikus vesebetegség és az inzulin rezisztencia kialakulásában. Köszönet illeti Dr. Mercedes Ricotét, valamint munkatársaimat, Dr. Lucia Fuentest, Dr. Piedad Menendezt és Vanessa Nuñezt

2014-től a németországi Ulmi Egyetem (Universität Ulm) egyetemi magántanára vagyok, 2014-2015 között helyettesítő egyetemi tanár, 2014-2022 között kutatócsoport-vezető. Köszönet illeti Prof. Dr. Harald Wolfot, Prof. Dr. Annika Herwiget, Prof. Dr. Antje Körnert, valamint munkacsoportom minden tagját, név szerint említve Dr. Ya-Tin Lint, Dr. Haidong Yut, Dr. Anh Cuong Hoangot, Sedat Dilbaszt, Jonas Cossmannt, Susanne Schmidtet és a sok lelkes hallgatót, akik csatlakoztak a munkánkhoz az évek során.

2022-től vagyok a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Gyermekgyógyászati Intézetének tudományos főmunkatársa, a Gyermekklinika Gyermek Obesitas Kutató Laboratóriumának alapítója és vezetője. Köszönet illeti a Laboratórium létrehozásában nyújtott támogatásáért, Magyarországra való visszatérésem előmozdításáért Dr. Szabó Tamás intézetigazgatót, Prof. Dr. Balla György akadémikust és Prof. Dr. Mátyus Lászlót, az Orvostudományi Kar dékánját. Végül, de nem utolsó sorban munkacsoportom minden tagját, a nemzetközi együttműködések résztvevőit illeti köszönet a sok közösen elért sikerért.

Hivatkozások

- Alsagar, M., M. Mills, and D. Liu. 2017. Interferon beta overexpression attenuates adipose tissue inflammation and high-fat diet-induced obesity and maintains glucose homeostasis. *Gene therapy* 24 (1):60-66.
- Amano, S. U., J. L. Cohen, P. Vangala, M. Tencerova, S. M. Nicoloso, J. C. Yawe, Y. Shen, M. P. Czech, and M. Aouadi. 2014. Local proliferation of macrophages contributes to obesity-associated adipose tissue inflammation. *Cell Metab* 19 (1):162-71.
- Atkinson, R. L. 2007. Viruses as an etiology of obesity. *Mayo Clin Proc* 82 (10):1192-8.
- Azad, M. B., N. C. Nickel, L. Bode, M. Brockway, A. Brown, C. Chambers, C. Goldhammer, K. Hinde, M. McGuire, D. Munblit, A. L. Patel, R. Pérez-Escamilla, K. M. Rasmussen, N. Shenker, B. E. Young, and L. Zuccolo. 2021. Breastfeeding and the origins of health: Interdisciplinary perspectives and priorities. *Matern Child Nutr* 17 (2):e13109.
- Babaei, Rohollah, Maximilian Schuster, Irina Meln, Sarah Lerch, Rayane A. Ghandour, Didier F. Pisani, Irem Bayindir-Buchhalter, Julia Marx, Shuang Wu, Gabriele Schoiswohl, Adrian T. Billeter, Damir Kronic, Jan Mauer, Yun-Hee Lee, James G. Granneman, Lars Fischer, Beat P. Müller-Stich, Ez-Zoubir Amri, Erin E. Kershaw, Mathias Heikenwälder, Stephan Herzig, and Alexandros Vegiopoulos. 2018. Jak-TGF β cross-talk links transient adipose tissue inflammation to beige adipogenesis. *Science Signaling* 11 (527).
- Bahat, Amir, Thomas MacVicar, and Thomas Langer. 2021. Metabolism and Innate Immunity Meet at the Mitochondria. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 9 (2019).
- Bartelt, Alexander, and Joerg Heeren. 2014. Adipose tissue browning and metabolic health. *Nature Reviews Endocrinology* 10 (1):24-36.
- Blüher, Matthias. 2019. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology* 15 (5):288-298.
- Bode, Lars. 2015. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Human Development* 91 (11):619-622.
- Boutens, L., and R. Stienstra. 2016. Adipose tissue macrophages: going off track during obesity. *Diabetologia* 59 (5):879-94.
- Burugupalli, Satvika, Adam Alexander T. Smith, Gavriel Oshlensky, Kevin Huynh, Corey Giles, Tingting Wang, Alexandra George, Sudip Paul, Anh Nguyen, Thy Duong, Natalie Mellett, Michelle Cinel, Sartaj Ahmad Mir, Li Chen, Markus R. Wenk, Neerja Karnani, Fiona Collier, Richard Saffery, Peter Vuillermin, Anne-Louise Ponsonby, David Burgner, Peter Meikle, and team Barwon Infant Study Investigator. 2022. Ontogeny of circulating lipid metabolism in pregnancy and early childhood – a longitudinal population study. *eLife* 11:e72779.
- Charney, E., H. C. Goodman, M. McBride, B. Lyon, and R. Pratt. 1976. Childhood antecedents of adult obesity. Do chubby infants become obese adults? *N Engl J Med* 295 (1):6-9.
- Cinti, Saverio. 2012. The adipose organ at a glance. *Disease Models & Mechanisms* 5 (5):588-594.
- Cohen, P., and S. Kajimura. 2021. The cellular and functional complexity of thermogenic fat. *Nat Rev Mol Cell Biol* 22 (6):393-409.
- Dietz, W. H. 1994. Critical periods in childhood for the development of obesity. *Am J Clin Nutr* 59 (5):955-9.
- El-Kenawi, Asmaa. 2019. When fat cells are beige, future is brite. *Science Translational Medicine* 11 (495):eaax9559.
- Galic, Sandra, Jon S. Oakhill, and Gregory R. Steinberg. 2010. Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and Cellular Endocrinology* 316 (2):129-139.
- Gliniak, Christy M., and Philipp E. Scherer. 2019. Critical lipids link breastfeeding to healthy adipose tissue in infancy and adulthood. *The Journal of Clinical Investigation* 129 (6):2198-2200.
- Gour, Naina, Hwan Mee Yong, Aishwarya Magesh, Aishwarya Atakkatan, Felipe Andrade, Stephane Lajoie, and Xinzhong Dong. 2024. A GPCR-neuropeptide axis dampens hyperactive neutrophils by promoting an alternative-like polarization during bacterial infection. *Immunity* 57 (2):333-348.e6.
- Grant, R. W., and V. D. Dixit. 2015. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity (Silver Spring)* 23 (3):512-8.

- Griffin, C., L. Eter, N. Lanzetta, S. Abrishami, M. Varghese, K. McKernan, L. Muir, J. Lane, C. N. Lumeng, and K. Singer. 2018. TLR4, TRIF, and MyD88 are essential for myelopoiesis and CD11c⁺ adipose tissue macrophage production in obese mice. *J Biol Chem*.
- Gyurina, Katalin, Mariia Yarmak, László Sasi-Szabó, Sarolta Molnár, Gábor Méhes, and Tamás Röszer. 2023. Loss of Uncoupling Protein 1 Expression in the Subcutaneous Adipose Tissue Predicts Childhood Obesity. *International Journal of Molecular Sciences* 24 (23):16706.
- Harvey, Nicholas, Elaine Dennison, and Cyrus Cooper. 2010. Osteoporosis: impact on health and economics. *Nature Reviews Rheumatology* 6 (2):99-105.
- Hewelt-Belka, W., D. Garwolinska, M. Mlynarczyk, and A. Kot-Wasik. 2020. Comparative Lipidomic Study of Human Milk from Different Lactation Stages and Milk Formulas. *Nutrients* 12 (7).
- Hoang, Anh Cuong, László Sasi-Szabó, Tibor Pál, Tamás Szabó, Victoria Diedrich, Annika Herwig, Kathrin Landgraf, Antje Körner, and Tamás Röszer. 2022. Mitochondrial RNA stimulates beige adipocyte development in young mice. *Nature Metabolism* 4 (12):1684-1696.
- Hummel, S., A. Weiß, E. Bonifacio, D. Agardh, B. Akolkar, C. A. Aronsson, W. A. Hagopian, S. Koletzko, J. P. Krischer, Å Lernmark, K. Lynch, J. M. Norris, M. J. Rewers, J. X. She, J. Toppari, U. Uusitalo, K. Vehik, S. M. Virtanen, A. Beyerlein, and A. G. Ziegler. 2021. Associations of breastfeeding with childhood autoimmunity, allergies, and overweight: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study. *Am J Clin Nutr* 114 (1):134-142.
- Jing, Xu, Jieyu Wu, Caijuan Dong, Juan Gao, Takahiro Seki, Changil Kim, Egon Urgard, Kayoko Hosaka, Yunlong Yang, Siwen Long, Ping Huang, Junnian Zheng, Laszlo Szekely, Yuanting Zhang, Wei Tao, Jonathan Coquet, Minghua Ge, Yuguo Chen, Mikael Adner, and Yihai Cao. 2022. COVID-19 instigates adipose browning and atrophy through VEGF in small mammals. *Nature Metabolism* 4 (12):1674-1683.
- Kalra, G., A. De Sousa, S. Sonavane, and N. Shah. 2012. Psychological issues in pediatric obesity. *Ind Psychiatry J* 21 (1):11-7.
- Kelsey, M. M., A. Zaepfel, P. Bjornstad, and K. J. Nadeau. 2014. Age-related consequences of childhood obesity. *Gerontology* 60 (3):222-228.
- Lackey, Denise E., and Jerrold M. Olefsky. 2016. Regulation of metabolism by the innate immune system. *Nature Reviews Endocrinology* 12 (1):15-28.
- Leitner, Brooks P., Shan Huang, Robert J. Brychta, Courtney J. Duckworth, Alison S. Baskin, Suzanne McGehee, Ilan Tal, William Dieckmann, Garima Gupta, Gerald M. Kolodny, Karel Pacak, Peter Herscovitch, Aaron M. Cypess, and Kong Y. Chen. 2017. Mapping of human brown adipose tissue in lean and obese young men. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 114 (32):8649-8654.
- Lidell, M. E. 2019. Brown Adipose Tissue in Human Infants. *Handb Exp Pharmacol* 251:107-123.
- Lidell, Martin E., Matthias J. Betz, Olof Dahlqvist Leinhard, Mikael Heglund, Louise Elander, Marc Slawik, Thomas Mussack, Daniel Nilsson, Thobias Romu, Pirjo Nuutila, Kirsi A. Virtanen, Felix Beuschlein, Anders Persson, Magnus Borga, and Sven Enerbäck. 2013. Evidence for two types of brown adipose tissue in humans. *Nature Medicine* 19:631.
- Lister, Natalie B., Louise A. Baur, Janine F. Felix, Andrew J. Hill, Claude Marcus, Thomas Reinehr, Carolyn Summerbell, and Martin Wabitsch. 2023. Child and adolescent obesity. *Nature Reviews Disease Primers* 9 (1):24.
- Ma, Jian, Yijuan Qiao, Pei Zhao, Wei Li, Peter T. Katzmarzyk, Jean-Philippe Chaput, Mikael Fogelholm, Rebecca Kuriyan, Estelle V. Lambert, Carol Maher, Jose Maia, Victor Matsudo, Timothy Olds, Vincent Onywera, Olga L. Sarmiento, Martyn Standage, Mark S. Tremblay, Catrine Tudor-Locke, Gang Hu, and for the ISCOLE Research Group. 2020. Breastfeeding and childhood obesity: A 12-country study. *Maternal & Child Nutrition* 16 (3):e12984.
- Ma, Jinyu, Yuting Wu, Lixue Cen, Zhe Wang, Ketao Jiang, Bolin Lian, and Cheng Sun. 2023. Cold-inducible lncRNA266 promotes browning and the thermogenic program in white adipose tissue. *EMBO reports* 24 (12):e55467.
- Marseglia, L., S. Manti, G. D'Angelo, C. Cuppari, V. Salpietro, M. Filippelli, A. Trovato, E. Gitto, C. Salpietro, and T. Arrigo. 2015. Obesity and breastfeeding: The strength of association. *Women Birth* 28 (2):81-6.

- Martin, C. R., P. R. Ling, and G. L. Blackburn. 2016. Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. *Nutrients* 8 (5).
- Mela, D. J., and D. A. Sacchetti. 1991. Sensory preferences for fats: relationships with diet and body composition. *Am J Clin Nutr* 53 (4):908-15.
- Nagareddy, P. R., M. Kraakman, S. L. Masters, R. A. Stirzaker, D. J. Gorman, R. W. Grant, D. Dragoljevic, E. S. Hong, A. Abdel-Latif, S. S. Smyth, S. H. Choi, J. Korner, K. E. Bornfeldt, E. A. Fisher, V. D. Dixit, A. R. Tall, I. J. Goldberg, and A. J. Murphy. 2014. Adipose tissue macrophages promote myelopoiesis and monocytosis in obesity. *Cell Metab* 19 (5):821-35.
- Ortega-García, Juan Antonio, Henry Andrés Olano-Soler, Ana Martínez-Álvarez, Ferran Campillo-López, Virtudes Gomariz-Peñalver, Jaime Mendiola-Olivares, Carlos Iglesias-Gómez, and Arancha Escribano-Muñoz. 2016. Breastfeeding Duration and Anogenital Distance in 2-Year-Old Infants. *Breastfeeding medicine : the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine* 11 (7):350-355.
- Osborn, O., and J. M. Olefsky. 2012. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med* 18 (3):363-74.
- Pena-Leon, Veronica, Cintia Folgueira, Silvia Barja-Fernández, Raquel Pérez-Lois, Natália Da Silva Lima, Marion Martin, Violeta Heras, Sara Martinez-Martinez, Paola Valero, Cristina Iglesias, Mannon Duquenne, Omar Al-Massadi, Daniel Beiroa, Yara Souto, Miguel Fidalgo, Rasika Sowmyalakshmi, Diana Guallar, Juan Cunarro, Cecilia Castelao, Ana Senra, Patricia González-Saenz, Rocío Vázquez-Cobela, Rosaura Leis, Guadalupe Sabio, Helge Mueller-Fielitz, Markus Schwaninger, Miguel López, Sulay Tovar, Felipe F. Casanueva, Emmanuel Valjent, Carlos Diéguez, Vincent Prevot, Rubén Nogueiras, and Luisa M. Seoane. 2022. Prolonged breastfeeding protects from obesity by hypothalamic action of hepatic FGF21. *Nature Metabolism* 4 (7):901-917.
- Pietrobelli, Angelo, Massimo Agosti, and Group the MeNu. 2017. Nutrition in the First 1000 Days: Ten Practices to Minimize Obesity Emerging from Published Science. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 14 (12):1491.
- Plank, Christian, and Joseph Rosenecker. 2009. Magnetofection: The Use of Magnetic Nanoparticles for Nucleic Acid Delivery. *Cold Spring Harbor Protocols* 2009 (6):pdb.prot5230.
- Radványi, Ádám, and Tamás Röszer. 2024. Interleukin-6: An Under-Appreciated Inducer of Thermogenic Adipocyte Differentiation. *International Journal of Molecular Sciences* 25 (5):2810.
- Rosen, E. D., and B. M. Spiegelman. 2014. What we talk about when we talk about fat. *Cell* 156 (1-2):20-44.
- Rouya, Christopher, King Faisal Yambire, Mark L. Derbyshire, Hanan Alwaseem, and Sohail F. Tavazoie. 2023. Inter-organellar nucleic acid communication by a mitochondrial tRNA regulates nuclear metabolic transcription. *bioRxiv*:2023.09.21.558912.
- Röszer, T. 2022. Metabolic impact of adipose tissue macrophages in the early postnatal life. *J Leukoc Biol* 112 (6):1515-1524.
- Röszer, Tamás. 2018. Understanding the Biology of Self-Renewing Macrophages. *Cells* 7 (8):103.
- . 2020. M2 Macrophages in the Metabolic Organs and in the Neuroendocrine System. In *The M2 Macrophage*, edited by T. Röszer: Springer International Publishing.
- . 2021. Adipose Tissue Immunometabolism and Apoptotic Cell Clearance. *Cells* 10 (9):2288.
- . 2021. Co-Evolution of Breast Milk Lipid Signaling and Thermogenic Adipose Tissue. *Biomolecules* 11 (11):1705.
- . 2023. *Histopathology of Obesity*. Debrecen: Debrecen University Press.
- Sacco, M. R., N. P. de Castro, V. L. Euclides, J. M. Souza, and P. H. Rondo. 2013. Birth weight, rapid weight gain in infancy and markers of overweight and obesity in childhood. *Eur J Clin Nutr* 67 (11):1147-53.
- Scanlon, Seth Thomas. 2019. Editors' Choice: BeATing back obesity. (commentary on J. Clin. Invest. 129, 2485 (2019)). *Science* 364 (6446):1147-1148.
- Schwartz, C., C. Chabanet, C. Laval, S. Issanchou, and S. Nicklaus. 2013. Breast-feeding duration: influence on taste acceptance over the first year of life. *Br J Nutr* 109 (6):1154-61.
- Shalitin, Shlomit, and Galia Gat-Yablonski. 2021. Associations of Obesity with Linear Growth and Puberty. *Hormone Research in Paediatrics* 95 (2):120-136.

- Shoelson, S. E., J. Lee, and A. B. Goldfine. 2006. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 116 (7):1793-801.
- Siervogel, R. M., A. F. Roche, S. M. Guo, D. Mukherjee, and W. C. Chumlea. 1991. Patterns of change in weight/stature² from 2 to 18 years: findings from long-term serial data for children in the Fels longitudinal growth study. *Int J Obes* 15 (7):479-85.
- Stewart, Christopher J., Nadim J. Ajami, Jacqueline L. O'Brien, Diane S. Hutchinson, Daniel P. Smith, Matthew C. Wong, Matthew C. Ross, Richard E. Lloyd, HarshaVardhan Doddapaneni, Ginger A. Metcalf, Donna Muzny, Richard A. Gibbs, Tommi Vatanen, Curtis Huttenhower, Ramnik J. Xavier, Marian Rewers, William Hagopian, Jorma Toppari, Anette- G. Ziegler, Jin-Xiong She, Beena Akolkar, Ake Lernmark, Heikki Hyoty, Kendra Vehik, Jeffrey P. Krischer, and Joseph F. Petrosino. 2018. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature* 562 (7728):583-588.
- Sun, Kai, Zhanguo Gao, and Mikhail G. Kolonin. 2018. Transient inflammatory signaling promotes beige adipogenesis. *Science Signaling* 11 (527):eaat3192.
- Tian, Y., J. Jennings, Y. Gong, and Y. Sang. 2019. Viral Infections and Interferons in the Development of Obesity. *Biomolecules* 9 (11).
- Varga, K. Z., K. Gyurina, Á Radványi, T. Pál, L. Sasi-Szabó, H. Yu, E. Felszeghy, T. Szabó, and T. Röszer. 2023. Stimulator of Interferon Genes (STING) Triggers Adipocyte Autophagy. *Cells* 12 (19).
- Vasylyeva, T. L., A. Barche, S. P. Chennasamudram, C. Sheehan, R. Singh, and M. E. Okogbo. 2013. Obesity in prematurely born children and adolescents: follow up in pediatric clinic. *Nutr J* 12 (1):150.
- Ventura, A. K. 2017. Does Breastfeeding Shape Food Preferences? Links to Obesity. *Ann Nutr Metab* 70 Suppl 3:8-15.
- Victora, C. G., R. Bahl, A. J. Barros, G. V. França, S. Horton, J. Krasevec, S. Murch, M. J. Sankar, N. Walker, and N. C. Rollins. 2016. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 387 (10017):475-90.
- Wang, Yaxing, Zhuo Zuo, Jijia Shi, Yanwei Fang, Zhongqian Yin, Zhe Wang, Zhouqi Yang, Bin Jia, and Yulong Sun. 2024. Modulatory role of neuropeptide FF system in macrophages. *Peptides* 174:171164.
- Waqas, S F H, AC Hoang, Y Lin, G Ampem, et al, and T. Röszer. 2017. Neuropeptide FF increases M2 activation and self-renewal of adipose tissue macrophages. *The Journal of Clinical Investigation* 127 (7):2842-2854.
- Waqas, S F H, A Noble, AC Hoang, G Ampem, M Popp, S Strauß, M Guille, and T Röszer. 2017. Adipose tissue macrophages develop from bone marrow-independent progenitors in *Xenopus laevis* and mouse. *Journal of Leukocyte Biology* 102 (3):845-855.
- Waqas, S. F. H., G. Ampem, and T. Röszer. 2019. Analysis of IL-4/STAT6 Signaling in Macrophages. *Methods Mol Biol* 1966:211-224.
- Ward, Z. J., M. W. Long, S. C. Resch, C. M. Giles, A. L. Craddock, and S. L. Gortmaker. 2017. Simulation of Growth Trajectories of Childhood Obesity into Adulthood. *N Engl J Med* 377 (22):2145-2153.
- Wieser, V., T. E. Adolph, C. Grander, F. Grabherr, B. Enrich, P. Moser, A. R. Moschen, S. Kaser, and H. Tilg. 2018. Adipose type I interferon signalling protects against metabolic dysfunction. *Gut* 67 (1):157-165.
- Wolfs, D, and et al. 2020. Brown fat-activating lipokine 12,13-diHOME in human milk is associated with infant adiposity.
- Woo, Jessica G., Nanhua Zhang, Matthew Fenchel, David R. Jacobs, Tian Hu, Elaine M. Urbina, Trudy L. Burns, Olli Raitakari, Julia Steinberger, Lydia Bazzano, Ronald J. Prineas, Cashell Jaquish, Markus Juonala, Justin R. Ryder, Stephen R. Daniels, Alan Sinaiko, Terence Dwyer, and Alison Venn. 2020. Prediction of adult class II/III obesity from childhood BMI: the i3C consortium. *International Journal of Obesity* 44 (5):1164-1172.
- Wu, J., P. Bostrom, L. M. Sparks, L. Ye, J. H. Choi, A. H. Giang, M. Khandekar, K. A. Virtanen, P. Nuutila, G. Schaart, K. Huang, H. Tu, W. D. van Marken Lichtenbelt, J. Hoeks, S. Enerback, P. Schrauwen, and B. M. Spiegelman. 2012. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell* 150 (2):366-76.

- Xiao, Ling, Belinda van't Land, Phillip A. Engen, Ankur Naqib, Stefan J. Green, Angie Nato, Thea Leusink-Muis, Johan Garssen, Ali Keshavarzian, Bernd Stahl, and Gert Folkerts. 2018. Human milk oligosaccharides protect against the development of autoimmune diabetes in NOD-mice. *Scientific Reports* 8 (1):3829.
- Yan, J., L. Liu, Y. Zhu, G. Huang, and P. P. Wang. 2014. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. *BMC Public Health* 14:1267.
- Youle, Richard J. 2019. Mitochondria—Striking a balance between host and endosymbiont. *Science* 365 (6454):eaaw9855.
- Yu, Haidong, Sedat Dilbaz, Jonas Coßmann, Anh Cuong Hoang, Victoria Diedrich, Annika Herwig, Akiko Harauma, Yukino Hoshi, Toru Moriguchi, Kathrin Landgraf, Antje Körner, Christina Lucas, Susanne Brodesser, Lajos Balogh, Julianna Thuróczy, Gopal Karemore, Michael Scott Kuefner, Edwards A. Park, Christine Rapp, Jeffrey Bryant Travers, and Tamás Röszer. 2019. Breast milk alkylglycerols sustain beige adipocytes through adipose tissue macrophages. *The Journal of Clinical Investigation* 129 (6):2485-2499.
- Zhou, R., C. Llorente, J. Cao, L. S. Zaramela, S. Zeng, B. Gao, S. Z. Li, R. D. Welch, F. Q. Huang, L. W. Qi, C. Pan, Y. Huang, P. Zhou, I. Beussen, Y. Zhang, G. Bryam, O. Fiehn, L. Wang, E. H. Liu, R. T. Yu, M. Downes, R. M. Evans, K. Goglin, D. E. Fouts, D. A. Brenner, L. Bode, X. Fan, K. Zengler, and B. Schnabl. 2021. Intestinal α 1-2-Fucosylation Contributes to Obesity and Steatohepatitis in Mice. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 12 (1):293-320.

5. Az értekezésben bemutatott közlemények

Az értekezésben felhasznált *in extenso* közlemények összesített listája a megjelenés fordított időrendjében, az MTMT alapján:

Összes felhasznált közlemény száma: 15

A felhasznált közlemények impakt faktora: 116.110

A felhasznált közlemények összes független idézettsége: 407

A felhasznált közlemények közül legmagasabb független idézettségű: 119

A felhasznált közlemények közül Q1/D1: 12

A felhasznált közleményekben első/utolsó szerző: 15

1. Hoang AC, Sasi-Szabó L, Pál T, Szabó T, Diedrich V, Herwig A, Landgraf K, Körner A, **Röszer T** (2022) Mitochondrial RNA stimulates beige adipocyte development in young mice. *Nature Metabolism* 4, 1684–1696. IF: [20.800] D1
2. **Röszer T** (2022) Metabolic impact of adipose tissue macrophages in the early postnatal life. *J Leukocyte Biology* [IF 6.011] Q1
3. Hoang, A.C.; Yu, H.; **Röszer, T.** (2021) Transcriptional landscaping identifies a beige adipocyte depot in the newborn mouse. *Cells* **2021**, *10*, 2368. [IF 7.666] Q1
4. **Röszer, T.** (2021) Co-evolution of breast milk lipid signaling and thermogenic adipose tissue. *Biomolecules*, 2021, 11(11), 1705. [IF 6.064] Q2
5. **Röszer, T.** (2021) Mother-to-child signaling through breast milk biomolecules. *Biomolecules*, 2021, 11(11), 1489472. (editorial) [IF 6.064] Q2
6. **Röszer, T.** (2020) Further evidence supports that breast milk lipids control obesity. *J Clin Endocrin Metab*, [IF 5.605] (invited commentary) D1
7. **Röszer, T.** (2021) Adipose tissue immunometabolism and apoptotic cell clearance. *Cells* 2021, *10*, 2288. [IF 7.666] Q1
8. Yu H., Dilbaz S., Coßmann J., Hoang A.C., Diedrich V., Herwig A., Harauma A., Hoshi Y., Moriguchi T., Landgraf K., Körner A., Lucas C., Brodesser S., Balogh L., Thuróczy J., Karemore G., Kuefner M.S., Park E.A., Rapp C., Travers J.B., **Röszer, T.** (2019) Breast milk alkylglycerols sustain beige adipocytes through adipose tissue macrophages. *The Journal of Clinical Investigation*, 129:2485-2499 [IF 13.251] D1
9. Ampem G., Junginger A., Yu H., Balogh L., Thuróczy J., Schneider M.E., **Röszer, T.** (2019) The environmental obesogen bisphenol A increases macrophage self-renewal. *Cell and Tissue Research* 378:81–96 [IF 3.043] D1

10. Waqas S.F.H., Ampem G., **Röszer, T.** (2019) Analysis of IL-4/STAT6 Signaling in Macrophages. In: Badr M. (ed) Nuclear Receptors. Methods in Molecular Biology, vol 1966. Humana, New York, NY. (könyvfejezet)
11. Waqas, S.F.H., Noble, A., Hoang A.C., Ampem, G., Popp, M., Strauß S., Guille, M., **Röszer, T.** (2017) Adipose tissue macrophages develop from bone marrow-independent progenitors in *Xenopus laevis* and mouse. *Journal of Leukocyte Biology* 102: 845-855 [IF 4.165] Q1
12. Waqas, S.F.H., Hoang, A.C., Lin, Y., Ampem, G., Azegrouz, H., Balogh, L., Thuróczy, J., Chen, J., Gerling, I.C., Nam, S., Lim, J., Martinez-Ibañez, J., Real, J.T., Paschke, S., Quillet, R., Ayachi, S., Simonin, F., Schneider, M., Brinkman, J., Lamming, D.W., Seroogy, C.M., **Röszer, T.** (2017) Neuropeptide FF increases M2 activation and self-renewal of adipose tissue macrophages. *The Journal of Clinical Investigation* 127:2842-2854, corrigendum 127:3559 [IF 13.250] D1
13. Ampem, G, Azegrouz, H., Bacsadi, A., Balogh, L., Schmidt, S., Thuroczy, J., **Röszer, T.** (2016) Adipose tissue macrophages in non-rodent mammals: a comparative study. *Cell and Tissue Research* 363:461-78 [IF 3.565] D1
14. Menendez-Gutierrez, M.P.*, **Röszer, T.***, Fuentes, L., Núñez, V., Escolano, A., Redondo, J.M., De Clerck, N., Metzger, D., Valledor, A.F., Ricote, M. (2015) Retinoid X receptors orchestrate osteoclast differentiation and postnatal bone remodeling. *The Journal of Clinical Investigation* 125:809-23, * **equal contribution** [IF 13.215] D1
15. **Röszer, T.**, Menendez-Gutierrez, M.P., Lefterova, M.I., Lazar, M., Alameda, D., Nuñez, V., Fischer, T., Ricote, M. (2011) Autoimmune kidney disease and impaired phagocytosis in mice with macrophage PPAR γ - or RXR α -deficiency. *The Journal of Immunology* 186(1):621-31. [IF: 5.745] D1

A teljes életútra vonatkozó idézettségi adatok

Impakt faktor	267.74
H index	22
Közlemények száma	52
Kimagasló idézettségű (80 feletti független idéző) közlemények száma	6
Egyszerzős monográfiák száma	2
Könyvfejezetek száma	4
Egyetemi jegyzetek száma	4
MTMT azonosító	10000783
Web of Science ID	ABD-4915-2020
ORCID ID	https://orcid.org/0000-0003-1903-7922
Teljes citáció MTMT szerint	2773