

dr. Röszer Tamás:

A zsírszövet fejlődését meghatározó mechanizmusok szerepe a gyermekkori elhízásban”
című MTA doktori értekezéséről

A gyermekkori elhízás gyakoriságának rohamos növekedése napjaink egyik égető egészségügyi problémája, amely hosszú távú következményeivel jelentős hatást gyakorol a következő generáció életkilátásaira és életminőségére. Röszer Tamás az elmúlt 10 évben alapvető jelentőségű megállapításokat tett ezen a területen. Az értekezésben a szerző 15 tudományos közlemény legfontosabb megállapításait foglalja össze, valamennyiben első vagy utolsó szerző, 8 közlemény D1, 4 Q1 minősítésű újságban jelent meg, a felhasznált közlemények impakt faktora 116,11, független idézettsége 407. A teljes életútra vonatkozó idézettségi adatok is kiemelkedőek, az értekezés benyújtásakor összesített impakt faktora 267,74, H-index 22, teljes citáció 2773, az MTA doktori értekezésnél elvárt scientometriai adatokat messze túlteljesíti.

A **Bevezetésben** szélesebb betekintést enged a zsírszövet kialakulásának rejtelseibe, a növények és a gerinctelenek világába kalauzolvá, részletesen elemezve a zsírszövet összetett funkcióit a törzsfejlődés folyamán. A megértést jól szerkesztett, összetett ábrák segítik, amelyek tartalmazzák a szerző saját felvételeit és rajzait – nyilvánvalóvá téve, hogy az ismeretterjesztés területén is professzionális szerzővel van dolgunk. A kissé dehonesztálónak tűnő terminológia, az „elhízott főemlős” fejezet nagyszerű összefoglalást ad arról, hogy miért éppen az embernél jelentkezik hangsúlyozottan az elhízás problémája, milyen fontos feladatai voltak a zsírszövetnek az emberi evolúció során, ezáltal megkönnyíti a zsírszövet fiziológiás és patológias változásainak megértését.

A gyermekkori elhízás vizsgálatához nélkülözhetetlen a zsírszövet fejlődését meghatározó kritikus életszakaszok ismerete. Ehhez kapcsolódó kérdések:

- 1. Hogyan változik az adipocyták száma a születés után?**
- 2. Milyen mechanizmusok járulnak hozzá a preadipocyták osztódásához?**
- 3. Mi határozza meg a veleszületett zsírraktározó képességet?**
- 4. Hogyan alakul a zsírsejtek száma és a zsírraktározó képesség**
 - a. kis súlyú koraszülötteknél**
 - b. SGA újszülötteknél**

c. nagy súlyú babáknál?

- 5. Milyen veszélyei vannak a gyors catch-up növekedésnek a felnőttkori elhízás és az inzulin rezisztencia vonatkozásában?**
- 6. Bár csak részben tartozik ide, de hosszú távú következményei révén mégis ide kívánczik, hogy milyen mechanizmussal jöhet létre kisgyermekkorban a hizlaló ételek iránti preferencia?**
- 7. Van esetleg egy életkori határ, ameddig távol kéne tartani a gyermekeket a magas kalória sűrűségű és szénhidrát tartalmú ételektől?**

A Bevezetés kiemelt része a „jéghegy modell” és a „hőtermelő zsírszövet modell” leírása, amelyek kiindulásként szolgáltak a kísérletek megtervezéséhez.

Nem volt könnyű feladat ennek a rendkívül szerteágazó, gazdag, a legmodernebb lehetőségeket felvonultató kísérleti munkának a **módszertani** összefoglalása, az olvasó számára még érthető, de kellő részletességű leírása, Röszer doktor nagyszerűen megoldotta ezt. Nem hiányoznak az etikai engedélyek számai, az állatkísérletek leírása, az antitestek katalógus számai, a mesterséges tej összetétele sem, számos vizsgálati típusban táblázatok segítik a könnyebb áttekinthetőséget. A valaha kísérletes munkát végző kutató számára irigylésre méltó a lehetőségek szinte korlátlan tárháza, mégis érezzük, hogy a kísérleteket szigorú, következetes elméleti megfontolások vezérlik. A szerző az ábrák színekódjainak megértést könnyítő alkalmazására is figyelmet fordított és a legfontosabb megállapításokat a hagyományos bemutatás mellett professzionális videók foglalják össze.

Az **Eredmények** bemutatása 6 fejezetre tagolódik.

Az emberi zsírszövet fejlődését vizsgáló, hiánypótló tanulmányban megállapították, hogy születéskor az emberi újszülött rendelkezik hőtermelésre képes, mitokondriumokban gazdag, UCP-1-t kifejező zsírsejtekkel, amelyek döntően a hasfal bőr alatti zsírdépójában találhatóak. A hőtermelés elvesztése a későbbiekben a lipogenezis fokozódásához és a zsírraktározás növekedéséhez vezet. Azonosították számos, elhízással összefüggő gén fokozott kifejeződését az UCP-1 hiányos zsírszövetben, míg az elhízás esélyét csökkentő gének mRNS szintjét alacsonyabbnak találták. Már ebben a fejezetben felmerül, hogy a hőtermelő képesség elvesztése a zsírszöveti gyulladásra adott korai válasz lehet a kisgyermekben.

- 8. Véleménye szerint a hőtermelő képesség elvesztése mennyiben genetikailag meghatározott és mennyiben a környezeti hatásokra adott válasz?**

A következő fejezet a zsírszövet működését hasonlítja össze a születés után és a felnőttkorban, részletesen elemezve a hormonok hatását is. Fontos megállapítás, hogy újszülöttkorban a zsírszövetben egyszerre zajlik intenzív lipogenezis és lipolízis, a fiatal zsírszövet energiát termel a rövid ideig tárolt zsírokból. Ezzel szemben a felnőttkorban a zsírszövet a zsírokat elraktározza.

9. Kérdésem, hogy a nemi hormonok milyen szerepet játszanak a felnőttkorra jellemző zsírsejt fenotípus kialakításában?

A dolgozat központi kérdése a zsírszöveti makrofágok eredete, élettani funkciói és szerepe az elhízás során és a szövődmények kialakulásában. A kísérletek során számos korábbi elképzelést megcáfoltak és merőben új megvilágításba helyezték a zsírszöveti makrofágok szerepét. A jelentős számú megállapítást az új eredmények között sorolom fel, itt azt szeretném kérdezni,

10. Mi lehet a jelentősége az elhízás szempontjából a makrofágok kétféle eredetének? Melyik típusnak lehet nagyobb szerepe a szöveti gyulladás kialakulásában?

A makrofágok aktivációjához szorosan kapcsolódik a pancreasban termelődő neuropeptid FF hatása, amely szükséges a zsírszöveti makrofágok fiziológiás mennyiségének fenntartásához és a zsírszöveti gyulladás elkerüléséhez. Az NPFF megvédi a zsírszövetet a túlzott IL-6 termelődésétől, és elősegíti a zsírsejtek sérült mitokondriumainak eltávolítását és az interferon válasz mérséklését, az NPFF/NPFFR2/STAT6 jelátviteli útvonal a zsírszövetben egy gyulladásgátló makrofágokban gazdag állapotot idéz elő. Elhízásban ez a jelátviteli út csökkent működésű.

11. Lát-e lehetőséget az NPFF vagy az általa aktivált útvonal terápiás alkalmazására az elhízás, illetve szövődményei kezelésében?

Az értekezés fontos elméleti, de közvetlen gyakorlati jelentőségű része is az anyatej elhízással szemben védő hatásával foglalkozó fejezet. A munkacsoport kidolgozta az anyatejben nagy mennyiségben lévő alkil-glycerolok meghatározására szolgáló tömegspektrometriás eljárást és megállapította, hogy az anyatejből felvett alkil-glicerol lipidek serkentik a zsírszöveti makrofágok IL-6 termelését, az anya és a gyermek között egy olyan jelátvitelt hoznak létre, ami meghatározza a gyermek anyagcseréjét, elősegíti a magas zsírtartalmú táplálék hasznosítását. A tehéntej nem tartalmaz alkil-glycerolokat, a tehéntej alapú tápszerrel táplált csecsemőkben a zsírszövet fenotípusa átalakul, ami felhívja a figyelmet az anyatejes táplálás alapvető jelentőségére a későbbi elhízás megelőzésében.

12. Mennyiben reverzibilis a zsírszövet fejlődése vonatkozásában a tápszerez táplálás hatása?

Az Eredmények utolsó fejezete nem kevésbé komplex és merőben új területtel foglalkozik, a mitokondrium-sejtmag párbeszéd lehetőségével. A mitokondriumok endoszimbionta jellege miatt a belőlük kiszabaduló DNS és RNS gyulladásos reakciót vált ki a zsírszövetben, ezt a jelenséget azonban csak a felnőtt zsírsejtekben észlelték, a fiatal sejtekben a mitokondrium sérülés nem okozott interferon aktivációt. A jelenség hátterében az interferon reguláló faktor 7 (IRF7) alacsony szintjét valószínűsítették. Az IRF7 hiánya mellett a citoszól mtRNS tartalma a hőtermelő programot indította el a zsírsejtekben és nem gyulladásos választ váltott ki. Elhízott gyermekekből származó zsírsejtekben megnövekedett az IRF7 szintje és ezzel egyidejűleg fokozódott a zsírok felhalmozódása és az IFN β szintézis.

13. Hogyan képzelel el az IRF7 célzott gátlását az elhízás kezelésében?

Nehéz röviden összefoglalni az értekezés új eredményeit, a bíráló a bőség zavarával küzd és a válogatás nem nélkülözi a szubjektív elemeket.

Új eredménynek fogadom el:

1. Az emberi újszülött rendelkezik hőtermelésre képes, mitokondriumokban gazdag, UCP-1-t kifejező zsírsejtekkel. Újszülöttkorban a zsírszövetben egyszerre zajlik intenzív lipogenezis és lipolízis, a fiatal zsírszövet energiát termel a rövid ideig tárolt zsírokból. Ezzel szemben a felnőttkorban a zsírszövet a zsírokat elraktározza. Több olyan génterméket is azonosítottak, 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.
2. A zsírszöveti makrofágok a születéskor már jelen vannak a zsírszövetben, és részben a csontvelői vérsejtképzéstől függetlenül fejlődnek és pótlódnak. A zsírszöveti makrofágok mennyiségét a MafB transzkripciós faktor, az IFI200 fehérjecsalád tagjai és az neuropeptid FF szabályozzák. A zsírszöveti makrofágok a zsírszöveti gyulladás kezdeményező sejtjei. A makrofágok számának csökkentése a gyulladás kiváltó okát is megszüntetheti.
3. Ugyanakkor a makrofágok szükségesek a zsírszövet fiziológiás fejlődéséhez. A zsírszöveti makrofágok IL-6 szintézise serkenti a hőtermelésre képes zsírsejtek fejlődését. Az elhízásban megváltozó lipid profil, valamint az elhízást fokozó kémiai

anyagok megzavarhatják a zsírszöveti makrofágok osztódási képességét szabályozó jeleket. Ennek eredményeként fokozódik a zsírszöveti gyulladás.

4. A pancreas által termelt hormon, az neuropeptid FF szükséges a zsírszöveti makrofágok fiziológiás mennyiségének fenntartásához és a zsírszöveti gyulladás elkerüléséhez. Az NPFF megvédi a zsírszövetet a túlzott IL-6 termelődésétől, és elősegíti a zsírsejtek sérült mitokondriumainak eltávolítását és az interferon válasz mérséklését, az NPFF/NPFFR2/STAT6 jelátviteli útvonal a zsírszövetben egy gyulladásátló makrofágokban gazdag állapotot idéz elő. Elhízásban ez a jelátviteli út hiányzik.
5. A mitokondriális nukleinsavak jeleket szolgáltatnak a sejtmagnak, és fokozzák a mitokondriumok létrehozásához, megújulásához és hőtermeléséhez szükséges gének kifejeződését. 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. Ennek eredményeként a zsírsejtek hőtermelő képessége elvész, és fokozódik a zsírok raktározása, mely végső soron elhízáshoz és zsírszöveti gyulladásához vezet.
6. Az anyatejben lévő speciális lipid molekulák, az alkil-glicerolok nem energiaforrásként hasznosulnak az anyagcserében, hanem az anyagcserét szabályozó hírvivőként működnek az anya és gyermeke között. 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. A tehéntej alapú tápszerből hiányoznak az alkil-glicerolok. Ez magyarázatot adhat arra a megfigyelésre, hogy az anyatejes táplálás véd az elhízással szemben.

Megtiszteltetés számomra, hogy ennek a nagyszerű munkának az opponense lehettem. A doktori munka tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez, javaslom a nyilvános védés kitűzését és az MTA doktora cím odaítélését.

Pécs, 2025. 04. 26.



Mezősi Emese

egyetemi tanár

MTA doktora

PTE KK I. sz. Belgyógyászati Klinika