

Válasz Prof. Dr. Bereczki Csaba opponensi véleményére

Köszönöm MTA Doktori értekezésem bírálatát, a konstruktív véleményt és a támogató értékelést. A formai észrevételeket köszönöm. A feltett szakmai kérdések érdekesek és időszerűek, amikre az alábbi válaszokat tudom adni:

1. Munkánk eredményei alapján elképzelhető, hogy a zsírszöveti makrofágok működésének befolyásolása a korai életkorban – pl. speciális tápszerek alkalmazásával – hosszú távon is hatással lehet a testösszetételre és az anyagcserére. Például egy 2025-ben, a *Science*-ben megjelent tanulmány szerint a születés utáni időszakban makrofágok jelenléte és megfelelő aktivációja szükséges a hasnyálmirigy béta sejtjeinek fejlődéséhez és inzulintermelő képességéhez [1]. A makrofágok születés utáni immun funkciója ebben az esetben életre szóló módon határozza meg az anyagcsere hormonális szabályozását. Azonban további állatkísérletes munka szükséges a zsírszöveti makrofágok hosszútávú élettani hatásának megértéséhez [2].

A zsírszöveti makrofág aktiváció szelektív befolyásolása gyógyszeres beavatkozással jelenleg nem lehetséges. A test egyéb szöveti makrofág populációi, mint például a nyirokcsomók vagy a máj rezidens makrofágjai is válaszolhatnak a kezelésre, aminek a hatása akár káros is lehet. Például csökkentheti a tumorelles immunitást, esetleg átmeneti immunhiányos állapotot okozhat.

Az intrauterin sorvadást összefüggésbe hozták a későbbi élet során kialakuló elhízással, ami részben a zsírsejtek fokozott lipogeneze és az étvágy központi szabályozásának megváltozása miatt jön létre. Kialakul ugyanis egy „takarékos” anyagcsere, ami fokozza a zsírraktározást [3,4]. Állatkísérletekben tett megfigyelések szerint az intrauterin sorvadás előidézhetheti a zsírszöveti makrofágok gyulladásos aktivációját is [5], de az jelenleg nem világos, hogy ez hozzájárulhat-e a későbbi elhízáshoz.

2. A legbiztonságosabb lehetőségnek az alkil-glicerolokkal kiegészített tápszerek alkalmazása tűnik. Jelenleg is folynak olyan jellegű vizsgálatok tőlünk független laboratóriumokban, melyeknek célja az alkil-glicerolokkal kiegészített étrend élettani hatásainak vizsgálata [6]. Várhatóan az alkil-glicerolokkal kiegészített tápszer csökkentheti az elhízás kockázatát.
3. A vérplazma neuropeptid FF (NPFF) szintje a legkönnyebben mérhető, általunk javasolt biomarker. A zsírszöveti szétkapcsoló fehérje 1 (*UCPI*) mRNS mennyiségének mérése is használható lehet az elhízás korai diagnosztizálásában, igaz, ennek alkalmazása gyermeksebészeti beavatkozásokra korlátozódik. A klinikai gyakorlatban használható tesztek kialakításának elsősorban technikai és jogszabályi akadályai vannak jelenleg. Például az NPFF egyszerű meghatározására alkalmas ELISA nem alkalmazható diagnosztikai céllal, mivel a kutatási és diagnosztikai célú mérések minőségbiztosítási feltételei különbözőek. Hasonló okból a zsírszövet genetikai vizsgálata jelenleg csak kutatási céllal lehetséges.

Hivatkozások:

1. Hill, J.H.; Bell, R.; Barrios, L.; Baird, H.; Ost, K.; Greenwood, M.; Monts, J.K.; Tracy, E.; Meili, C.H.; Chiaro, T.R.; et al. Neonatal fungi promote lifelong metabolic health through macrophage-dependent β cell development. *Science* **2025**, 387, eadn0953, doi:10.1126/science.adn0953.
2. Röszer, T. Metabolic impact of adipose tissue macrophages in the early postnatal life. *J Leukoc Biol* **2022**, 112, 1515-1524, doi:10.1002/jlb.3mr0722-201r.
3. Nakano, Y. Adult-Onset Diseases in Low Birth Weight Infants: Association with Adipose Tissue Maldevelopment. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* **2020**, 27, 397-405, doi:10.5551/jat.RV17039.
4. Ravelli, A.C.J.; Meulen, J.H.P.v.d.; Osmond, C.; Barker, D.J.P.; Bleker, O.P. Infant feeding and adult glucose tolerance, lipid profile, blood pressure, and obesity. *Arch Dis Child* **2000**, 82, 248-252, doi:10.1136/adc.82.3.248.
5. Xie, L.; Zhang, K.; Rasmussen, D.; Wang, J.; Wu, D.; Roemmich, J.N.; Bundy, A.; Johnson, W.T.; Claycombe, K. Effects of prenatal low protein and postnatal high fat diets on visceral adipose tissue macrophage phenotypes and IL-6 expression in Sprague Dawley rat offspring. *PLOS ONE* **2017**, 12, e0169581, doi:10.1371/journal.pone.0169581.
6. Wang, H.-L.; Tan, C.P.; Liu, Y.; Xu, Y.-J. Alkylglycerol: Not abundant but promising functional lipid. *Trends in Food Science & Technology* **2024**, 153, 104701, doi:<https://doi.org/10.1016/j.tifs.2024.104701>.



Dr. habil. Röszer Tamás

Debrecen, 2025. május 2.