

Válasz Prof. Dr. Mezősi Emese opponensi véleményére

Köszönöm MTA doktori értekezésem bírálatát és a támogató értékelést. A feltett szakmai kérdések érdekesek és időszerűek, amikre az alábbi válaszokat tudom adni:

1. Hogyan változik az adipocyták száma a születés után?

A zsírs sejtek mennyisége a harmadik trimeszterben kialakul, a zsírs sejtek száma az első életévben nem változik, csak méretbeli változások történnek. A születés utáni néhány órában gyors lipolízis és termogenezis történik, emiatt a zsírs sejtek mérete csökken ^{1,2}. Az első hat hónapban a zsírs sejtek mérete fokozatosan növekszik, majd ismét csökkenni kezd ³. Az első életévtől a kilencedik életévig terjedő időszakban a zsírs sejtek száma lassú ütemben növekszik, majd állandósul ³. Ezzel szemben, elhízás során, amint a zsírs sejtek elérik zsírraktározó képességük felső határát (egy emberi zsírs ejt legfeljebb kb. 0.8 mikrogramm neutrális zsírt képes raktározni), a zsírs sejtek mennyisége növekedni kezd ⁴. Ez az úgynevezett zsírs ejt hiperplázia jelensége. Gyermekkori elhízásban ez a jelenség már az első életévben megfigyelhető és a zsírs sejtek száma lineárisan növekszik a test zsírszázalékának függvényében ⁴⁻⁶.

2. Milyen mechanizmusok járulnak hozzá a preadipocyták osztódásához?

Számos növekedési faktor és transzkripciós faktor aktivációja okozhat preadipocytá osztódást, például: vérelemezke eredetű növekedési faktor alfa, fibroblaszt növekedési faktor 2, gyulladásos citokinek, Wnt-jelátvitel, Krüppel-like transcription factor 7, hypoxia-inducible factor-1 ⁷⁻⁹. Ismertek sejtosztódást gátló jelek is, például delta-like 1 homolog ¹⁰, hem-oxigenáz 1, SET and MYND Domain Containing 3 (SMYD3), melyek szintje vagy aktivitása elhízásban csökken ^{11,12}. Zsírs ejt hiperplázia során feltehető, hogy a hipertrofizált zsírs sejtekben keletkező módosult zsírmolekulák, az elhaló zsírs sejtekből kiszabaduló anyagcseretermékek, a gyulladásos környezet és a fokozódó hypoxia együttesen aktiválják ezeket az útvonalakat. Egerekben elsősorban a zsigeri zsírszövet hajlamos zsírs ejt hiperpláziára, emiatt feltehető, hogy az egyes zsírs depókban eltérő az osztódásra képes preadipocyták mennyisége.

3. Mi határozza meg a veleszületett zsírraktározó képességet?

Az intrauterin zsírszövetfejlődés állapota (születéskor jelenlévő zsírs sejtek száma, mérete) határozza meg a veleszületett zsírraktározó képességet. Fiziológiásan a születést egy hirtelen fellépő lipolízis kíséri, ami ATP-t és hőt szabadít fel ^{2,13}. Emiatt a harmadik trimeszterben felhalmozott zsírok jelentős része a születést követően energianyerésre használsódik. A zsírraktárak ezután újra felépülnek, ez pedig a táplálás minőségétől függ.

4. Hogyan alakul a zsírs sejtek száma és a zsírraktározó képesség

a. kis súlyú koraszülötteknél

Az alacsony születési súly, ha koraszülés következtében jelentkezik, növeli a későbbi élet során kialakuló elhízás, inzulin rezisztencia és kettes típusú diabetesz kockázatát. Különösen veszélyeztetettek az extrém kis súlyú (1500 g alatti) újszülöttek, akiknél az anyagcserebetegségek és a kardiovaszkuláris betegségek felnőttkori kialakulásának kockázata is magasabb, mint a

normál születési súlyú csoportban. Az elhízás a zsigeri zsírszövetben alakul ki, már gyermekkorban ^{14,15}. A jelenség magyarázata nem ismert, fejlődéstani, hormonális és életmódbeli okok is magyarázhatják. Elképzelhető, hogy az egy úgynevezett utolérő növekedés tehető felelőssé a jelenségért, ami által a testtömeg növekedési üteme gyorsabb, mint az időre született újszülötteknél. Ez pedig elhízást is okozhat ¹⁴. Érdekes módon, egy vizsgálat szerint a városi életmód és a család jobb anyagi helyzete csökkentheti a gyermekkor elhízás esélyét az alacsony születési súllyal világra jött gyermekeknél, ami a gyermek életmódjának jelentőségét jelzi ¹⁶.

b. SGA újszülötteknél

SGA, azaz small for gestational age újszülöttek esetében hasonló a helyzet: az elhízás kockázata fokozott. Az alacsony születési súly itt az intrauterin fejlődés elmaradása, nem pedig rövidülése okozza. Feltehető, hogy az intrauterin életben a magzat tápanyagellátása korlátozott volt, amire a zsírsejtek fokozott lipogenezissel válaszolnak. Kialakul egy „takarékos” anyagcsere, ami elősegíti a zsírraktárak felépítését és megőrzését. Emiatt nem a lipolízis, hanem a glükóz lebontása szolgál elsődleges energiaforrásként a születés után. Ezzel együtt jár az inzulin rezisztencia kialakulása, és az inzulintermelő képesség kimerülése ¹⁷. Másik elképzelés szerint a zsírsejtek száma kevés az SGA újszülöttekben, emiatt a zsírsejtek zsírraktározó képessége könnyen kimerül, ez pedig lipotoxicitást, gyulladást, és ennek következtében zsírsejt hiperpláziát okozhat ¹⁸.

c. nagy súlyú babáknál?

A kb. 4000 g feletti születési testtömeg szintén fokozza a felnőttkori túlsúly és elhízás kockázatát. Ebben az esetben az anyai túlsúly, az intrauterin életben kialakuló inzulin rezisztencia és a lipogenezisre használható tápanyagok bősége okozza a zsírdépők fokozott méretét a születéskor. A csecsemő táplálása, majd pedig a gyermek életmódja ebben az esetben is befolyásolja a későbbi elhízás lehetőségét ¹⁹.

5. Milyen veszélyei vannak a gyors catch-up növekedésnek a felnőttkori elhízás és az inzulin rezisztencia vonatkozásában?

A BMI gyors növekedési üteme – aminek egyik formája a gyors catch-up (utolérő) növekedés – fokozza mind a felnőttkori elhízás, mind az inzulin rezisztencia kockázatát ^{20,21}.

6. Bár csak részben tartozik ide, de hosszú távú következményei révén mégis ide kívánczok, hogy milyen mechanizmussal jöhet létre kisgyermekkorban a hizlaló ételek iránti preferencia?

Az anyatejben jelen lévő endokannabinoidok, ízanyagok, glutamát, tejcukor, és az ezekre adott neuro-endokrin válaszok határozzák meg az ízérzékelés és íz-preferencia kialakulását újszülöttkorban ²². Feltehető, hogy ezek hiánya, például korai tápszeres táplálás miatt, létrehozhat hizlaló ételek iránti preferenciát. Jelenleg megfigyelésekre hagyatkozhatunk, a mechanizmus ismerete nélkül: egy 9-14 éves gyermekek körében végzett vizsgálat szerint, az elhízással élő gyermekek az édes ízeket preferálják ²³.

7. Van esetleg egy életkori határ, ameddig távol kéne tartani a gyermekeket a magas kalória sűrűségű és szénhidrát tartalmú ételektől?

Alapvetően nincs ilyen életkori határ, mivel minden életkorban az életmódnak, a tényleges energiaigénynek megfelelő ételek fogyasztása biztosítja azt, hogy nem alakul ki elhízás. Vannak azonban a zsírszövet fejlődése szempontjából kritikus időszakok, melyek fokozott figyelmet igényelnek: intrauterin fejlődés, különösen a harmadik trimeszter; az első életév; és a kisgyermekkor (adiposity rebound időszaka).

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

Ebben az esetben környezeti hatások, elsősorban a kalóriabevitel és a hőtermelést kiváltó jelek (pl. csecsemőkorban az anyatej lipid molekulái, gyermekkorban az izommunka) hiánya okozza a hőtermelő zsírsejtek elvesztését.

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

A zsírdepók eloszlásában nemi különbségek figyelhetőek meg, amit a nemi hormonok határoznak meg a pubertás során. A tesztoszteron a zsírsejtek lipid felvételét és lipoprotein lipáz aktivitását gátolja, és serkenti a béta adrenerg receptorok kifejeződését, elősegítve a lipolízist²⁴. Emellett a férfi nemi hormonok elősegíthetik a hőtermelő zsírsejtek kialakulását is, ami egyúttal az izomtömeg növekedésével is jár²⁵. Az ösztrogének fokozzák a szubkután zsírraktározást, emiatt a tesztoszteront ösztrogénekké alakító aromatáz enzim megjelenése a zsírszövetben, valamint a táplálékkal felvett fito-ösztrogének és biszfenolok növelhetik az elhízás lehetőségét²⁶. A női nemi hormonok emellett csökkentik a zsírszöveti inzulin rezisztencia kialakulását, feltehetően az ösztrogén alfa receptor aktiválásán keresztül²⁷. A nemi hormonok hatása miatt gyakran állatkísérletekben is megfigyelhető nemi különbség az elhízás és az inzulin rezisztencia kialakulásában. Hasonló módon, az elhízás férfiakban gyakran centrális formában jelenik meg, és fokozottabb az inzulin rezisztencia kialakulásának esélye, mint nőkben²⁸. Más esetekben fordított a helyzet: a kis születési súly nőkben jobban növeli a felnőttkori elhízás kockázatát, mint férfiakban¹⁴.

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

Feltehetően a zsírszöveten belül keletkező embrionális eredetű makrofágok fiziológias szerepet töltenek be. Fiziológiásan a gyermekkorban nem jönnek létre fúzionáló makrofágokból álló korona-szerű képletek a zsírszövetben, és elsősorban gyulladásgátló szerepet tölthetnek be a zsírszöveti makrofágok²⁹. A korona-szerű képletek csak elhízás során alakulnak ki, és főként csontvelői eredetű, monocitákból kialakuló makrofágokból állnak. Emiatt tekintjük a zsírszöveti gyulladás elsődleges forrásának a csontvelői eredetű makrofágokat^{30,31}.

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

Igen, az NPFF szint helyreállítása elősegítheti a zsírszöveti gyulladás mérséklését. Újabb adatok szerint a zsírsejtek hőtermelő képességét is növelheti az NPFF³². Mivel ezek a hatások az NPFF receptor 2 aktiválása miatt jönnek létre, felmerülhet szelektív NPFF receptor 2 agonisták terápiás alkalmazása is³³.

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

A mikrobiómra tett kedvezőtlen hatás éveken keresztül is fennmaradhat ³⁴, a testösszetételre tett hatása is megfigyelhető legalább a második életév végéig ^{35,36}. Nem visszafordítható a zsírsejtek számára tett hatás, és valószínűleg nehezen, vagy egyáltalán nem visszafordítható a hőtermelő zsírsejtek elvesztése, az epigenomikai változások és a génkifejeződés szabályozásában bekövetkező változások. Mindemellett fontos, hogy a tudatosan megválasztott táplálkozás és az aktív életmód jelentős mértékben csökkentheti az elhízás kockázatát, és javíthatja a zsírsejtek anyagcseréjét.

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

Jelenleg nem elérhetőek szelektív IRF7 gátlószerek, de felmerülhet IRF7-gátló mikroRNS molekulák sejtbe juttatása, mint alternatíva ³⁷. Mivel az IRF7 gátlása nemcsak az elhízás kezelésében, hanem az antivirális-, és antibakteriális immunválasz szabályozásában, a tumorelles immunitásában és a gyulladásos betegségek kezelésében is fontos terápiás célpont, várható, hogy a közeljövőben IRF7 gátló molekulák kifejlesztésére kerül sor ³⁸.

Hivatkozások

- 1 Persson B. Carbohydrate and Lipid Metabolism in the Newborn Infant. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1974; 18
- 2 Stave U. *Perinatal physiology*. (Plenum Medical Company, 1970).
- 3 Soriguer Escofet FJ, Esteve de Antonio I, Tinahones FJ *et al.* Adipose tissue fatty acids and size and number of fat cells from birth to 9 years of age--a cross-sectional study in 96 boys. *Metabolism* 1996; 45, 1395-1401, doi:10.1016/s0026-0495(96)90121-3
- 4 Knittle JL, Timmers K, Ginsberg-Fellner F *et al.* The growth of adipose tissue in children and adolescents. Cross-sectional and longitudinal studies of adipose cell number and size. *The Journal of clinical investigation* 1979; 63, 239-246, doi:10.1172/JCI109295
- 5 Spalding KL, Arner E, Westermark PO *et al.* Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 2008; 453, 783-787, doi:10.1038/nature06902
- 6 Brook CG, Lloyd JK, Wolf OH. Relation between age of onset of obesity and size and number of adipose cells. *British medical journal* 1972; 2, 25-27, doi:10.1136/bmj.2.5804.25
- 7 Carrageta DF, Oliveira PF, Monteiro MP *et al.* in *Tissue-Specific Cell Signaling* 10.1007/978-3-030-44436-5_15 (eds Joana Vieira Silva, Maria João Freitas, & Margarida Fardilha) 409-436 (Springer International Publishing, 2020).
- 8 Funcke JB, Zoller V, El Hay MA *et al.* TNF-related apoptosis-inducing ligand promotes human preadipocyte proliferation via ERK1/2 activation. *Faseb j* 2015; 29, 3065-3075, doi:10.1096/fj.14-267278
- 9 Gao Z, Daquinag AC, Su F *et al.* PDGFR α /PDGFR β signaling balance modulates progenitor cell differentiation into white and beige adipocytes. 2018; 145, doi:10.1242/dev.155861
- 10 Traustadottir GA, Kosmina R, Sheikh SP *et al.* Preadipocytes proliferate and differentiate under the guidance of Delta-like 1 homolog (DLK1). *Adipocyte* 2013; 2, 272-275, doi:10.4161/adip.24994
- 11 Sajic T, Ferreira Gomes CK, Gasser M *et al.* SMYD3: a new regulator of adipocyte precursor proliferation at the early steps of differentiation. *International Journal of Obesity* 2024; 48, 557-566, doi:10.1038/s41366-023-01450-x
- 12 Wagner G, Lindroos-Christensen J, Einwallner E *et al.* HO-1 inhibits preadipocyte proliferation and differentiation at the onset of obesity via ROS dependent activation of Akt2. *Scientific Reports* 2017; 7, 40881, doi:10.1038/srep40881
- 13 Pontzer H, Yamada Y, Sagayama H *et al.* Daily energy expenditure through the human life course. *Science* 2021; 373, 808-812, doi:10.1126/science.abe5017
- 14 Jornayvaz FR, Vollenweider P, Bochud M *et al.* Low birth weight leads to obesity, diabetes and increased leptin levels in adults: the CoLaus study. *Cardiovascular diabetology* 2016; 15, 73, doi:10.1186/s12933-016-0389-2

- 15 Tanaka Y, Kikuchi T, Nagasaki K *et al.* Lower birth weight and visceral fat accumulation are related to hyperinsulinemia and insulin resistance in obese Japanese children. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2005; 28, 529-536, doi:10.1291/hypres.28.529
- 16 Andriani H. Birth weight and childhood obesity: effect modification by residence and household wealth. *Emerging Themes in Epidemiology* 2021; 18, 6, doi:10.1186/s12982-021-00096-2
- 17 Nam HK, Lee KH. Small for gestational age and obesity: epidemiology and general risks. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism* 2018; 23, 9-13, doi:10.6065/apem.2018.23.1.9
- 18 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
- 19 Cnattingius S, Villamor E, Lagerros YT *et al.* High birth weight and obesity—a vicious circle across generations. *International Journal of Obesity* 2012; 36, 1320-1324, doi:10.1038/ijo.2011.248
- 20 Geserick M, Vogel M, Gausche R *et al.* Acceleration of BMI in Early Childhood and Risk of Sustained Obesity. *The New England Journal of Medicine* 2018; 379, 1303-1312, doi:10.1056/NEJMoa1803527
- 21 Wen X, Kleinman K, Gillman MW *et al.* Childhood body mass index trajectories: modeling, characterizing, pairwise correlations and socio-demographic predictors of trajectory characteristics. *BMC medical research methodology* 2012; 12, 38, doi:10.1186/1471-2288-12-38
- 22 Schwartz C, Chabanet C, Laval C *et al.* Breast-feeding duration: influence on taste acceptance over the first year of life. *Br J Nutr* 2013; 109, 1154-1161, doi:10.1017/s0007114512002668
- 23 Farapti F, Sari AN, Fadilla C *et al.* Association between taste sensitivity, taste preference, and obesity: study of healthy snacks in children aged 9–14 years. *Food Production, Processing and Nutrition* 2024; 6, 37, doi:10.1186/s43014-023-00199-0
- 24 De Pergola G. The adipose tissue metabolism: role of testosterone and dehydroepiandrosterone. *International Journal of Obesity* 2000; 24, S59-S63, doi:10.1038/sj.ijo.0801280
- 25 Gilsanz V, Smith ML, Goodarjian F *et al.* Changes in brown adipose tissue in boys and girls during childhood and puberty. *The Journal of pediatrics* 2012; 160, 604-609.e601, doi:10.1016/j.jpeds.2011.09.035
- 26 Chen JQ, Brown TR, Russo J. Regulation of energy metabolism pathways by estrogens and estrogenic chemicals and potential implications in obesity associated with increased exposure to endocrine disruptors. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793, 1128-1143, doi:S0167-4889(09)00084-6 [pii] 10.1016/j.bbamer.2009.03.009
- 27 Park Y-M, Pereira RI, Erickson CB *et al.* Estradiol-mediated improvements in adipose tissue insulin sensitivity are related to the balance of adipose tissue estrogen receptor α and β in postmenopausal women. *PLOS ONE* 2017; 12, e0176446, doi:10.1371/journal.pone.0176446
- 28 Röszer T. in *The M2 Macrophage* 10.1007/978-3-030-50480-9_9 (ed Tamás Röszer) 171-187 (Springer International Publishing, 2020).
- 29 Tam CS, Tordjman J, Divoux A *et al.* Adipose tissue remodeling in children: the link between collagen deposition and age-related adipocyte growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97, 1320-1327, doi:10.1210/jc.2011-2806
- 30 Braune J, Lindhorst A, Fröba J *et al.* Multinucleated Giant Cells in Adipose Tissue Are Specialized in Adipocyte Degradation. *Diabetes* 2020; 70, 538-548, doi:10.2337/db20-0293
- 31 Wang L, Zhao R-p, Song X-y *et al.* Targeting ER β in Macrophage Reduces Crown-like Structures in Adipose Tissue by Inhibiting Osteopontin and HIF-1 α . *Scientific Reports* 2019; 9, 15762, doi:10.1038/s41598-019-52265-8
- 32 Zhang L, Ip CK, Lee ICJ *et al.* Diet-induced adaptive thermogenesis requires neuropeptide FF receptor-2 signalling. *Nature Communications* 2018; 9, 4722, doi:10.1038/s41467-018-06462-0
- 33 Nguyen T, Marusich J, Li JX *et al.* Neuropeptide FF and Its Receptors: Therapeutic Applications and Ligand Development. *J Med Chem* 2020; 63, 12387-12402, doi:10.1021/acs.jmedchem.0c00643
- 34 Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL *et al.* Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature* 2018; 562, 583-588, doi:10.1038/s41586-018-0617-x
- 35 Hummel S, Weiß A, Bonifacio E *et al.* Associations of breastfeeding with childhood autoimmunity, allergies, and overweight: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study. *The American journal of clinical nutrition* 2021; 114, 134-142, doi:10.1093/ajcn/nqab065
- 36 Reyes SM, Brockway MM, McDermid JM *et al.* Human Milk Micronutrients and Child Growth and Body Composition in the First 2 years: A Systematic Review. *Advances in nutrition* 2023; 10.1016/j.advnut.2023.06.005, doi:10.1016/j.advnut.2023.06.005
- 37 Puthia M, Ambite I, Cafaro C *et al.* IRF7 inhibition prevents destructive innate immunity-A target for nonantibiotic therapy of bacterial infections. *Sci Transl Med* 2016; 8, 336ra359, doi:10.1126/scitranslmed.aaf1156
- 38 Wang L, Zhu Y, Zhang N *et al.* The multiple roles of interferon regulatory factor family in health and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2024; 9, 282, doi:10.1038/s41392-024-01980-4

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Tamás Röszer'.

Dr. habil. Röszer Tamás

Debrecen, 2025. május 10.