

**Opponensi vélemény Dr. Röszer Tamás “ *A zsírszövet fejlődését meghatározó mechanizmusok szerepe a gyermekkori elhízásban*” című akadémiai doktori értekezéséről.**

A gyermekkori obezitás patomechanizmusának kutatása napjaink kiemelkedő fontosságú kérdése. Az elhízás világszerte, már gyermekkorban is jelentősen növekvő incidenciája, valamint súlyos egészségügyi következményei jól ismertek (diabetes, magas vérnyomás, szív-érrendszeri betegségek). Az obezitás kialakulásának, valamint molekuláris és celluláris alapjainak megértése új gyógyszeres, dietetikai és életmódbeli terápiás célpontok azonosítását teheti lehetővé. Ezért is különösen üdvözlendő a jelölt akadémiai dolgozata. Dr. Röszer Tamás kutatásainak középpontjában az immunrendszer és az anyagcsere közötti kölcsönhatások vizsgálata áll. Széleskörűen tanulmányozta, hogy a zsírszövetben található immunsejtek (makrofágok) hogyan szabályozzák a zsírraktározást, gyulladást valamint az energia-egyensúly fenntartását. Az értekezésben bemutatott tudományos közlemények tudománymetriai adatai imponálóak.

**Formai bírálat:**

A jelölt 143 oldalon 5 táblázattal és 41 ábrával illusztrálva magyar nyelven mutatja be az értekezés szempontjából releváns kutatásait. Kivételes irodalmi háttérismereteit a 286 hivatkozás is alátámasztja. A dolgozat nyelvezete tudományos és precíz, benne elvétve található elütés vagy nyelvtani pontatlanság.

A szerző által alkalmazott nem konvencionális felépítés a bíráló dolgát nem könnyítette meg. Nem található az értekezésben rövid lényegre törő összefoglaló, a rövidítések a dolgozat közepére kerültek, ezen kívül szokatlan az irodalomjegyzék dolgozatban megjelenő szerkesztése is.

A dolgozat nem könnyű olvasmány. A megértést a bizonyos részekben előforduló túlzottan bonyolult mondat szerkezetek és az igen nagyméretű és összetett ábrák sem segítik. Ezek az eredeti tudományos közleményben igen jó szolgálatot tettek de, egy ilyen összefoglaló értekezésben néhol kifejezetten zavaróak. Az oldal hosszúságú táblázatok talán egy függelékben jobb helyen lettek volna.

## **Tartalmi bírálat:**

A makrofágok szerepének vizsgálatakor kimutatta, hogy azok nemcsak passzív résztvevői, hanem aktív szereplői a zsírszövet működésének. Ezek a sejtek már születéskor jelen vannak, elősegítik a zsírszövet hasznosulását, és ez által védelmet nyújtanak a lipidek fokozott raktározása ellen. Röszer kutatásai azt is feltárták, hogy a neuropeptid FF, közvetlenül hat a zsírszöveti makrofágokra, támogatva azok egészséges, gyulladáscsökkentő működését. Friss kutatásai szerint a magzati korban megjelenő zsírszöveti makrofágok fejlődése már az anya egészségügyi állapotától is jelentősen függ és véleménye szerint a korai életkorban történő immun-anyagcsere programozás jelentős szerepet játszhat az elhízás későbbi kialakulásában.

A gyakorló gyermekgyógyász számára talán a legkiemelkedőbb eredménye, hogy az anyatejben található speciális lipidek (alkilglicerolok) segítenek megőrizni az újszülött ún. bézs zsírsejtjeit, amelyek a hőtermelést támogatják és megelőzik a korai zsírfelhalmozódást. Az alkilglicerolok képesek a makrofágokat M2 irányba terelni, elősegítve ezzel az egészséges zsírszöveti fejlődést és védik a gyermeket az elhízással szemben. Ez lehet az egyik magyarázata annak régóta ismert ténynek, hogy az anyatejes táplálás véd a későbbi kóros testsúlygyarapodástól.

### ***Az értekezés új megállapításai véleményem szerint a következők:***

1. Az NPFF/NPFFR2 jelátviteli út a zsírszövetben elősegíti a gyulladásgátló makrofágok dominanciáját, szabályozza a zsírszöveti makrofágok osztódását és fenntartja az IL-6 lipolízisfokozó hatását, ezért ennek az útvonalnak az elhízásban megfigyelhető károsodása hozzájárul a gyulladás erősödéséhez, a lipidanyagcsere zavaraihoz és az elhízás fokozódásához.
2. Az emberi bőr alatti hőtermelő zsírszövet újszülöttkorban még jelen van, majd mennyisége gyermekkor során fokozatosan csökken, ezzel párhuzamosan pedig fokozódik a zsírraktározást és gyulladást elősegítő génhálózatok aktivitása. Klinikai szempontból fontos, hogy bizonyos gének expressziójának változása (IRF7, FGF9 növekedése; UCP1, MYOD1 csökkenése) már az elhízás jelei előtt előrevetíti a fokozott zsírraktározást és gyulladást.
3. A zsírsejtek mitokondriumaiból felszabaduló RNS molekulák normál esetben fokozzák az IL-6/STAT-3 jelátvitelt, elősegítve ezzel a zsírok energiává alakítását, ám ehhez szükséges, hogy a sejtekben korlátozott legyen az interferon-válasz, például alacsony IRF7-szint vagy

aktív D-vitamin-jelátvitel révén. Elhízás esetén ez a kontrol elveszik, ami túlzott interferon-választ vált ki, károsítja a mitokondriumokat, csökkenti a zsírsejtek energia- és hőtermelő képességét, így fokozza a zsírlerakódást és a zsírszöveti gyulladást, ezért az IRF7 célzott gátlása új terápiás lehetőséget jelenthet.

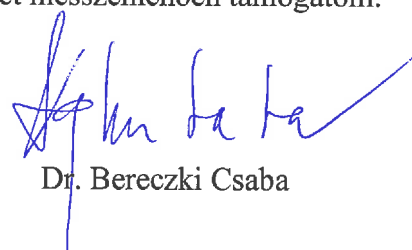
4. Kutatásai szerint az anyatejben lévő speciális lipidmolekulák - alkil-glicerol - nem energiaforrásként, hanem anyagcserét szabályozó hírvivőkként működnek, és a gyermek zsírszövetében a makrofágok alakítják át őket energiatermelést serkentő jelátvivő anyagokká. Ez azt jelenti, hogy az anya zsíryanagcseréje közvetlenül befolyásolhatja az újszülött zsírsejtjeinek fejlődését, hőtermelési képességét és energiafelhasználását.

#### ***Kérdések:***

1. Hosszútávon előnyösek-e a korai életkorban végzett zsírszöveti makrofágokat célzó immunmodulációs beavatkozások, lehetnek-e az immunmodulációnak esetleges nem várt mellékhatásai? Az intrauterin sorvadás hogyan befolyásolja a zsírszöveti makrofágok programozását?
2. Hogyan lehet az anyatejből származó alkilglicerolok hatását biztonságosan és hatékonyan átültetni klinikai gyakorlatba? Az alkilglicerolok tápszerekhez való hozzáadása csökkentheti-e a gyermekkori elhízás kockázatát?
3. Az Ön által azonosított biomarkernek közül melyiknek van a legnagyobb esélye arra, hogy valóban gyakorlati diagnosztikai vagy prognosztikai eszközzé váljon az elhízás előrejelzésében? Mi az akadálya a klinikai gyakorlatban használható tesztek kifejlesztésének?

Röszer Tamás akadémiai doktori értekezése jelentősen hozzájárul a gyermekkori elhízás és az immunmetabolizmus kapcsolatának megértéséhez. Az újonnan bemutatott mechanizmusok és terápiás célpontok ígéretesek, de a klinikai alkalmazásukhoz további részletes vizsgálatokat szükségesek. Eredményeit több független kutatócsoport is megerősítette. Megismerve a jelölt tudományos munkáját és tudományometriai mutatóit, a dolgozat nyilvános vitára bocsátását és sikeres védés esetén az akadémiai doktori cím odaítélését messzemenően támogatom.

Szeged, 2025. április 28.



Dr. Bereczki Csaba