

Hivatalos Bírálat

Dr. habil. Röszer Tamás

„A zsírszövet fejlődését meghatározó mechanizmusok szerepe a gyermekkori elhízásban”

című MTA Doktora (DSc) Értekezéséről

A jelölt kutatási területe és értekezése középpontjában álló elhízás valóban korunk népbetegsége, amely egyrészt súlyos kihívást jelent az egészségügy, másrészt rengeteg megválaszolandó kérdést a tudomány számára. A jelenség számos szervrendszert érint, de érthető módon kiemelkedik ezek közül a zsírszövet sokoldalú működésének szerepe. Az értekezésben tárgyalt gyermekkori elhízás nemcsak azért különösen érdekes, mert gyakorisága aggasztó mértékben emelkedik, és hatásai az egész élettartamra kiterjednek, hanem azért is, mert az élet korai szakaszára jellemző anyagcseresajátosságok és ilyenkor zajló változások részletei még nagymértékben feltáratlanok. Drámai váltást jelent a méhlepényen keresztüli tápanyagellátásról a *per os* táplálkozásra való áttérés a születéskor, és azoknál, akik eleinte tisztán anyatejjel táplálkoznak, ugyancsak nagy változás később a vegyes táplálékra való áttérés. Rendkívül izgalmas kérdés, hogy az újszülött, csecsemő és gyermek egész szervezetének, azon belül a zsírszövetének sajátos működése hogyan alkalmazkodik e váltásokhoz. A jelölt által választott téma tehát érdekes, továbbá tudományosan és társadalmilag egyaránt fontos. A téma kutatására a jelölt által alkalmazott módszerek és eljárások megfelelőek a felállított hipotézisek ellenőrzésére, kellően széleskörűek, megbízhatók és korszerűek. Az értekezésben és az alapjául szolgáló közleményekben közölt adatok hitelesek, az eredmények újszerűek és jelentős mértékben hozzájárulnak a tudomány és a szakterület fejlődéséhez. Ez utóbbi jól látszik a jelölt által is részben diszkutált tudományos hatásokból és megihletett további kutatásokból, valamint a rangos folyóiratokban megjelent közlemények hivatkozásaiból.

Bíráló a doktori mű téziseit új tudományos eredményként fogadja el, az alábbiak szerint.

- Kimutatták a hasnyálmirigy neuropeptid FF (NPFF) hormonjának szerepét a zsírszöveti makrofágok mennyiségének fenntartásában és a zsírszöveti gyulladás megelőzésében, illetve e hatás hiányát elhízásban. Az NPFF, a makrofágok NPFFR2 receptorán keresztül, az IL-4/STAT6 jelátvitel fenntartása mellett gátolja az interferon-stimulált gének kifejeződését, továbbá korlátozza a makrofágok IL-6-termelését.
- Igazolták, hogy a zsírszöveti makrofágok a magzati vérképzőszervekben kezdenek kialakulni, és osztódóképességüket megőrzik, tehát utánpótlásuk nem kizárólag a monociták bevándorlásán és differenciálódásán alapul. A zsírszöveti makrofágok

osztódásának szabályozásában részt vesz az NPFF/NPFFR2 jelátviteli rendszer, valamint a lipidligandokkal működő retinoid X receptor (RXR) és liver X receptor (LXR) transzkripciósfaktorok – részben a MafB transzkripciósfaktor szintjének befolyásolása révén. Lipidek és egyéb obezogén vegyületek az RXR és LXR aktiválása révén fokozhatják a zsírszöveti gyulladást.

- Kimutatták, hogy a fejlődő zsírszövet hőtermelő képességnek fenntartásához szükség van a zsírszöveti makrofágokra, illetve az általuk termelt IL-6 és vérlemezke-aktiváló faktor (PAF) hatására, amelyek STAT3 és PPAR γ jelátvitelen keresztül érvényesülnek a zsírsejtekben. Az anyatejből származó alkil-glicerineket a makrofágok PAF-fá alakítják, ami autokrin módon fokozza az IL-6-szintézist. A zsírszöveti gyulladást és interferonhatást korlátozó NPFF/NPFFR2 jelátvitel épsége az IL-6 elhízásellenes hatásának is előfeltétele.
- Bizonyították a D-vitamin-receptor (VDR) aktivitásának szerepét fiatal egerek zsírszöveti gyulladásának csökkentésében az interferonreguláló faktor 7 (IRF7) csökkent kifejeződése révén. A hatás érvényesülésekor a mitokondriális nukleinsavak nem interferonválaszt, hanem fokozott mitokondriumtermelést és a hőtermeléséhez szükséges gének indukcióját váltják ki a zsírsejtben.
- Bizonyították, hogy az emberi újszülöttnél kiterjedt barna zsírszövet helyett a bőr alatti zsírszövet tartalmaz hőtermelőképesseggel rendelkező bézs zsírsejteket, melyek száma és jelentősége a gyermekkor során fokozatosan csökken. A váltásra jellemző bizonyos génexpressziós változások (IRF7, FGF9, BMP3, FAM153A kifejeződésének fokozódása, illetve UCP1, MYOD1, LHX8, NPFFR2, PPARGC1A kifejeződésének csökkenése) az elhízás és a zsírszöveti gyulladás előre jelzését segíthetik a klinikumban.

A magyar nyelven írt, 143 oldal terjedelmű értekezés megfelelő szerkezetű, arányosan tagolt és jól áttekinthető leírása a jelölt tudományos munkájának. Nyelvezete olvasmányos, a gondolatmenet megfelelően követhető. Az illusztrációk gondosan összeállítottak, jól támasztják alá a vonatkozó állításokat. Külön megemlíthető, hogy néhány képen a szerző saját rajza látható, és ezek jelölt grafikai tehetségét is igazolják. Az ábraaláírások hasznosan egészítik ki a szövegtörzsben leírtakat és a képeken látottakat. A szöveg kevés elírást, nyelvi és helyesírási hibát tartalmaz, ezek nem akadályozzák a mű gördülékeny olvasását. A módszerek és eredmények egy részének megértését néhány rövid összefoglaló online videó is segíti, amelyek az értekezésben található linkek segítségével elérhetők.

A bevezetés kellő mélységben és részletességgel ismerteti a zsírszövet fajtáit, szerkezetét és működését, valamint az elhízás és azon belül a gyermekkori elhízás jellemzőit és fő modelljeit. E

rész végén kapott helyet a kérdések feltevése és a célkitűzések megfogalmazása. Az anyagok és módszerek leírása megfelelően részletekbe menő és elégséges ahhoz, hogy az olvasó megértse a későbbiekben bemutatandó kísérleteket és azok eredményeit. A metodikai repertoár kifejezetten széles, számos analitikai, biokémiai és molekuláris biológiai vizsgálómódszert, adatelemzést magában foglal. Az értekezés *in vitro* kísérletek mellett állati szövetminták analízisén, *in vivo* állatkísérleteken, köztük genetikailag módosított kísérleti állatmodellek alkalmazásán, valamint humán minták vizsgálatán alapul. Az alkalmazott statisztikai módszerek megfelelnek a tanulmányozott minták jellemzőinek. Az értekezés második része az eredményeket és azok tömör megvitatását tartalmazza logikusan hat fejezetre osztva. Az eredmények hitelesek, értékelésük kellően kritikus és a levont következtetések megfelelően visszafogottak. Ezt követi az összegzés, amely néhány magyarázó ábra segítségével tézisszerűen áttekinti a legfontosabb saját eredményeket és következtetéseket, és ezeket távolabbi kitekintésű, részletesebb diszkusszióval is kiegészíti, kitérve az eredmények lehetséges hasznosulására és előre mutató hatásaira is. Az értekezésben bemutatott közlemények bibliográfiai adatai és felsorolása után a felhasznált irodalom jegyzéke, majd a szerző összes publikációjának és tudományos munkájának felsorolása következik. Az irodalomjegyzék jól mutatja a jelölt széleskörű és alapos jártasságát a kutatott területen. A lista megfelelő és naprakész hivatkozásokat tartalmaz, amelyek jól alátámasztják a bevezetés és diszkusszió állításait és gondolatait, illetve megfelelő alapként szolgálnak a felállított hipotézisekhez és az azok ellenőrzéséhez kitűzött stratégiához.

Apró észrevételek

- A 7. oldalon olvasható állítás, mely szerint „A csírázó magvak erőteljes zsírsav-oxidációja a hirtelen jelentkező energiaszükségletet fedezi, amire addig van szükség, amíg a fiatal növény gyökeret nem növeszt, és képes nem lesz önálló tápanyagfelvételre”, bíráló szerint helytelen, mert a növényeknek addig van szükségük a tárolt energiaforrásokra, ameddig a nap energiáját hasznosítani nem kezdik, ami pedig nem a gyökér, hanem a föld feletti, fotoszintetizáló növényi részek növesztését igényli.
- Ugyanitt áll, hogy „... a zsírok hidrolízise nemcsak energianyerésre szolgál, hanem sokféle makromolekula (például vitaminok, kémiai hírvivő molekulák) bioszintézisének is kiinduló anyagai.”. Egyrészt a makromolekula szó használata helytelen, mert a vitaminok és a zsírsavakból keletkező hírvivő molekulák nem polimerek, így nem tartoznak ebbe a kategóriába. Másrészt a vitaminok bioszintézise önmagában ellentmondásos, hiszen amelyik szervezetben az adott vegyület szintetizálódik, abban nem vitamin.

- A nem triviális rövidítéseket célszerű lett volna mindenütt az első előfordulásuknál is – és nem csak a 36. oldalon kezdődő rövidítésjegyzékben – kibontani az olvasó számára. Néhány esetben, például az értekezés szempontjából különösen jelentős NPFF és NPFFR2 esetén ez elmaradt.
- A 84. oldalon az olvasható, hogy az alkil-glicerinek éterlipidek, melyek szerkezetében „a zsírsav-lánc nem észterkötéssel, hanem éterkötéssel kapcsolódik a glicerol gerinchez”. Mivel a zsírsavak attól savak, hogy karboxilcsoportot tartalmaznak, a glicerol hidroxil-csoportjához nem kapcsolódhatnak éter-, csak észterkötéssel. Az alkil-glicerinekben tehát az észterkötéssel kapcsolódó zsírsav helyett éterkötéssel kapcsolódó zsíralkohol található.
- Kissé ellentmondásos a 7.2. ábra E és H része, illetve ezek interpretálása. Az E ábrarész oszlopdiagramja alapján úgy tűnik, hogy – szemben a viszonylag gazdag alkil-glicerinforrásnak tekinthető kecsketejjel – a tehéntejben gyakorlatilag egyik vizsgált alkil-glicerin sem fordul elő, ami lényegében megegyezik a szövegben olvasható állítással, mely szerint „...megvizsgáltuk a tehéntej alkil-glicerol tartalmát. Sem a frissen fejt, sem a pasztörözött tej nem tartalmazott alkil-glicerolokat”. A H ábrarészlet azonban azt mutatja – amennyiben bírálónak jól sikerült felismernie a szarvasmarhát az árnyéka alapján –, hogy kb. 110 l tehéntej tartalmaz annyi alkil-glicerint, amennyi nagyjából 10 l kecsketejben található. A tizenegyszeres különbség valóban jelentős, de nincs összhangban az alkil-glicerinek teljes hiányára vonatkozó állítással.

Kérdések a jelölthöz

1. A bőr alatti és a hasüregi vizsцерális zsírszövet szövettani, fiziológiás és patológias szempontból egyaránt jelentősen eltér egymástól. Az egyik lényeges különbség éppen a gyulladásos és immunsejtek számában, illetve a gyulladásra való hajlamban mutatkozik meg, és ez összefügghet azzal, hogy a vizsцерális zsírszövet hipertrófiája szorosabban összefügg a metabolikus betegségek, így a 2-es típusú diabétesz megemelkedett kockázatával. A jelölt által vizsgált és az értekezésben leírt szabályozási mechanizmusok (pl. NPFF-NPFFR2, IL-4/STAT6, IL-6/STAT3, PAF, RXR, LXR, VDR stb.) szintén mutatnak-e eltéréseket e kétféle zsírszövet vonatkozásában az élet bármely szakaszában, de különösen újszülött- és csecsemőkorban?
2. Az elhízásos prediabétesz (metabolikus szindróma) tünetegyüttesének kialakulásában szerepet tulajdonítanak a zsírsejteken belüli kortizolképződésnek, amelyért a kortizon prohormon 1-es típusú 11 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz (11 β -HSD-1) általi redukciója

felelős. A 11 β -HSD-1 fokozott aktivitása a zsírsejtek barnulását is akadályozza. Van-e a magzati, újszülött-, csecsemő-, illetve gyermekkori zsírszövetben 11 β -HSD-1 által katalizált, lokális kortizoltermelés, és ha igen, ennek van-e szerepe a zsírszövet fejlődésében, esetleg a gyermekkori elhízásban, és ezt a kortizoltermelést befolyásolják-e a jelölt által vizsgált szabályozási mechanizmusok?

3. Az ember nemcsak abban sajátos faj, hogy miközben szándékosan lerövidíti az anyatejes táplálás időtartamát, paradox módon más fajok tejét még felnőttként is fogyasztja, hanem abban is, hogy mesterséges eljárásokkal módosítja a táplálék lipidösszetevőit. A kérődző állatok (pl. szarvasmarha, juh, kecske) teje és az iparilag hidrogénezett növényi olajszármazékok (pl. margarin) egyaránt jelentős mennyiségű transz-zsírsavat tartalmaznak, és az elmúlt évtizedekben egyre nagyobb érdeklődés irányul e sajátos táplálékösszetevők egészségügyi hatásaira. Van-e adat arra, hogy az élet korai szakaszában a táplálékkal, akár anyatejjel, bejutó és a zsírsejtekben is raktározott transz-zsírsavak hogyan befolyásolják a zsírszövet fejlődését, annak gyulladásra való hajlamát, hőtermelőképességét, illetve az értekezésben tárgyalt szabályozási mechanizmusokat?
4. Az előző kérdéssel szorosan összefügg, hogy a transz-zsírsavak megjelenhetnek-e a zsírszövet fejlődése szempontjából fontos alkil-glicerineken és ez befolyásolhatja-e a vegyület felhasználását. A kérődzők közül pl. a kecske teje számottevő mennyiségben tartalmaz alkil-glicerineket. Van-e adat arra, hogy transz konfigurációjú, pl. a vakcenátnak megfelelően (18:1 transz- Δ 11) szerkezetű zsíralkoholt tartalmazó alkil-glicerin is keletkezik és megjelenik a kecsketejben? Hasonlóan, az ipari eredetű elaidátot (18:1 transz- Δ 9) fogyasztó anya tejében kimutattak-e már transz-szelakil-alkoholt?
5. A gyermekkori elhízás későbbi életszakaszokra átnyúló hatásaiban szerepet játszanak-e epigenetikai tényezők, és ezek összefüggenek-e az értekezésben bemutatott szabályozási mechanizmusokkal?
6. Az anyatejes táplálás mellett szóló érvek világosak, és egyértelmű, hogy a túlságosan korai elválasztás – egyebek mellett – a zsírszövet fejlődése szempontjából is ártalmas. Túlzásnak tűnik azonban a mesében szereplő Fehérlófia esete, akit anyja hét esztendeig szoptatott, de akkor nem találta elég erősnek, és ezért még hét esztendeig, mire elengedte a világba. A felnőttkori zsírszövet működése szempontjából van-e előnye vagy hátránya a tejfogyasztásnak? A zsírszövet csecsemőkori, illetve kisgyermekkori fejlődése, átalakulása alapján meg lehet-e határozni azt az életkort, amikor az anyatejes táplálásnak

már nincs a továbbiakban előnyös hatása, vagy akár kimondottan hátrányossá, előnytelené válik?

Bár az értekezés és a benne foglalt kutatási eredmények számos kérdést ihletnek az érdeklődő olvasóban, a mű és az alapját képező kutatómunka értéke a bíráló részéről nem kérdőjeleződik meg. A fentiekben leírtak alapján Röszer Tamás doktori művét alkalmasnak tartom a nyilvános vitára, és sikeres védés esetén javaslom az MTA doktora tudományos cím odaítélését.

Budapest, 2025. május 12.



Dr. Csala Miklós
tanszékvezető egyetemi tanár