

A zsírszövet fejlődését meghatározó mechanizmusok szerepe a gyermekkori elhízásban

MTA Doktora (DSc) Értekezés

Dr. habil. Röszer Tamás



Debreceni Egyetem

Általános Orvostudományi Kar

Gyermekegyógyászati Intézet

2024

Et difficile aestimamus quae in terra sunt,
et quae in prospectu sunt invenimus cum labore.

Sapientia 9:16.

Tartalom

Előszó	4
I. rész: Bevezetés, anyagok és módszerek áttekintése	6
1. Bevezetés	7
2. Anyagok és módszerek áttekintése	23
II. rész: Eredmények és azok megvitatása	39
3. A zsírszövet intrauterin fejlődése	40
4. A zsírsejtek működését szabályozó jelátvitel a születés után	49
5. A zsírszöveti makrofágok fejlődése	58
6. A zsírszöveti makrofágok számának meghatározottsága	73
7. A zsírszöveti makrofágok szerepe a zsírszövet fejlődésében	83
8. Mitokondrium-sejtmag kommunikáció a zsírsejtek fejlődésében	95
III. rész: Összegzés	105
9. Összegzés	106
Köszönetnyilvánítás	120
A bemutatott kutatási projektek támogatói	121
Az értekezésben bemutatott közlemények	122
Hivatkozások	124
IV. rész: A pályázó tudományos tevékenysége	137

Előszó

A gyermekgyógyászat egyik fontos kérdése, hogy milyen módon biztosítható az egészséges életkezdés, aminek hosszútávú, gyakran a felnőtt korban megjelenő hatásai vannak az életminőségre. Az elmúlt másfél évtizedben az egészséges életkezdéshez szükséges anyagcserefolyamatok szabályozását vizsgáltam, és azt próbáltam megérteni, hogy miként alkalmazkodik az intrauterin élet után önálló életét megkezdő újszülött a megváltozott metabolikus igényekhez és a korábban számára ismeretlen energiaforrásokhoz. Ez a metabolikus alkalmazkodás – vagy annak hiánya – kihat a növekvő gyermek anyagcseréjére és felnőttkori életminőségére is.

A gyermekkori elhízás jelenleg a világ gyermekeinek mintegy 15-20%-át érinti. A korai életkor anyagcserebetegségei az egész életre kedvezőtlen hatással vannak, az elhízás és az ezzel összefüggő krónikus betegségek – cukorbetegség, szív- és érrendszeri betegségek, magas vérnyomás, vesebetegségek, epekő, zsírmáj, krónikus ízületi gyulladás, gyakori fertőzések, asztma, depresszió – kezelése emiatt világszerte komoly kihívást jelent az egészségügyi rendszerek számára. Napjainkban az elhízás mintegy kétszer olyan gyakori gyermekkorban, és háromszor olyan gyakori serdülőkorban, mint az 1970-es években volt. A gyermekkori elhízás megnöveli a fiatal felnőttkorban kialakuló elhízást, és ezzel együtt az elhízáshoz társuló betegségek kockázatát is, ami miatt a gyermekkori elhízás következményei 2030-ra a világ felnőtt lakosságának körülbelül 60%-át fogják érinteni.

Társadalmunk különös jellemzője az energiapazarlás, aminek egyik tünete az elhízás gyakoriságának rohamos növekedése. A modern ember fejlődéstörténetét jelentősen meghatározta az utolsó globális lehűlés („jégkorszak”). A zord éghajlat okozta táplálékhiány, a vitaminszegény étrend, a fertőző betegségek gyakorisága mind meghagyták a maguk jellegzetes nyomait a mai ember anyagcseréjének sajátosságaiban. Az ember hajlamos az elhízásra és az

inzulinrezisztenciára, hiszen ezek a tulajdonságok alkalmassá tették egy „takarékos anyagcsere” kialakítására, egyúttal zsírraktározásra. Csakhogy, napjainkban éppen ez tesz minket hajlamossá az elhízásra, és ebben gyökerezik számos népbetegség oka. A középkori etikai mérce, miszerint a túlfogyasztás („torkosság”) bűn, a mai napig jelen van társadalmunk gondolkodásában, aminek egyik következménye, hogy az elhízás gyakran jár együtt megbélyegzéssel, önértékelési problémákkal, testképzavarral, szorongással vagy depresszióval. Mindezek miatt a gyermekkori elhízás nemcsak a test, hanem a lélek betegsége is.

Ez az értekezés a gyermekkori elhízás mechanizmusainak feltárásával foglalkozó munkáim összegzése, fő érdeklődési területem és munkamódszerem – a kísérletes orvostudományok – szemszögéből, ami egy vertikálisan integrált szakterület, és a patológiás jelenség gyökerét a sejtek és a gének működésének szintjéig követi. Emiatt az általam vezetett kutatócsoportok tagjai igen sokféle szakterületet képviselnek: gyermekgyógyászat, kísérletes orvostudomány, patológia, biostatisztika, analitikai kémia azok a szakterületek, melyeknek képviselőivel együtt dolgoztam. Elsősorban olyan közleményeket válogattam az értekezés elkészítéséhez, melyekben vezető kutató voltam. Fontosnak érzem a fiatal kutatók támogatását és a tudományos nevelést, valamint az ismeretterjesztést, a szülői tudatosság növelését a gyermekkori elhízás megelőzésében. Emiatt az értekezésben többször utalok egy monográfiára (The M2 Macrophage), egy egyetemi jegyzetre (Histopathology of Obesity) és több ismeretterjesztő közleményre is.

Reményeim szerint az itt bemutatott munkák hozzájárultak azoknak a folyamatoknak a megértéséhez, amik az elhízásra való hajlamot a születés utáni időszakban képesek meghatározni. Köszönet a munkacsoportom minden tagjának, kollaboráló partnereinknek, a lelkes hallgatóknak, akik a munkacsoporthoz csatlakoztak, és a sok támogató kollegának a kiváló munkáért és a számos sikerért, amit közösen értünk el.

Dr. habil. Röszer Tamás

Debrecen, 2024. április

I. rész

Bevezetés

Anyagok és módszerek áttekintése

Bevezetés

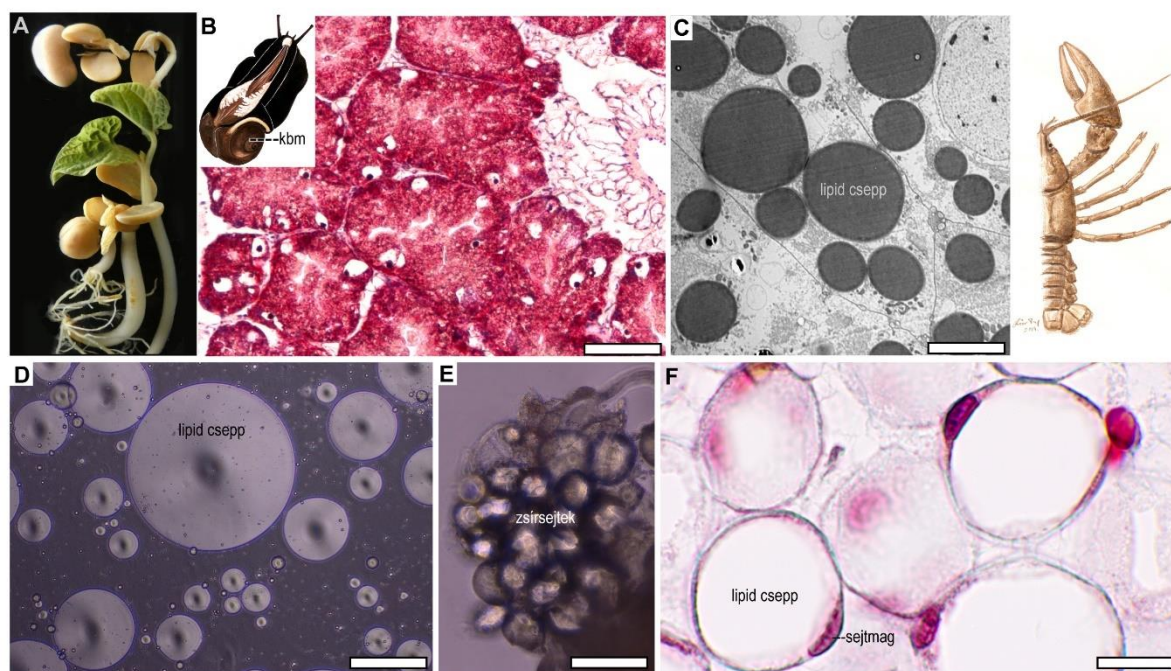
1.1. A zsírszövet

A telített zsírok nagy energiaraktározó képességgel rendelkeznek, emiatt mind a növényi-, mind az állati sejtek képesek lipid cseppeket felhalmozni, melyek hidrolíziséből szükség esetén kémiai energiát – azaz adenosin trifoszfátot – szabadíthatnak fel (Röszer 2014; Cinti 2012). A növények magjai például lipideket raktározhatnak, amiket a csírázó magvak használnak fel (1.1. ábra A). 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 (Röszer 2012). Egyes gerinctelenek, például a csigák és a rákok az úgynevezett középbéli mirigyben – mely emésztő és felszívó funkciójú szerv – zsírcseppeket halmoznak fel (1.1. ábra B, C), amik energiaraktárakként szolgálnak (Röszer 2014). Ezek a példák jól érzékeltetik, hogy a sejtek zsírraktározó képessége a nagy energiaigényű anyagcserefolyamatokat (pl. a csírázás során zajló sejtosztódás és szövet-differenciálódás) támogatja, illetve a táplálékban szegény időszakok túlélését segíti elő.

A gerincesekben a zsírok raktározását speciális szövetféleség, a zsírszövet – *tela adiposa* – végzi (Röszer 2023). A zsírszövet egy élettani szempontból nélkülözhetetlen szövetféleség. A zsírszövet azonban nem pusztán energiaraktár, és a zsírok hidrolízise nemcsak energianyerésre szolgál, hanem sokféle makromolekula (például vitaminok, kémiai hírvívó molekulák) bioszintézisének is kiinduló anyagai. A zsírszövet hőszigetelő réteg is, hormonok szintjét képes befolyásolni és maga is felszabadít hormonokat, ami által szabályozza a közti anyagcserét és az étvágy idegrendszeri központját, befolyásolja a nemi érést és a

termékenységet, és emellett sokrétű immunológiai funkciókat is ellát (Rosen and Spiegelman 2014). Kötőszöveti funkciója is van, amivel csökkenti az izomrostokra, idegekre, erekre, és belső szervekre nehezedő mechanikai stresszt, meghatározza a test kontúrjait és vázképző funkciója is van – például a talp, a tenyér és az arc zsírpárnái révén. A zsírszövet hőt is termelhet, a csontok szerkezetét és a csontvelői vérképzést is befolyásolhatja (Galic, Oakhill, and Steinberg 2010; Grant and Dixit 2015; Harvey, Dennison, and Cooper 2010; Nagareddy et al. 2014; Röszer 2020).

Mindezen összetett funkciói miatt a test zsírszöveteinek összességét ma már egységes szervnek tekintik (adipose organ), mely metabolikus-, endokrin-, és immunológiai funkciókat egyesít magában (Cinti 2012; Röszer 2023).



1.1. ábra: Zsírraktározó sejtek különböző formái

(A) Egyes növények lipideket halmoznak fel a magjaikban, melyeket a csírázás során hasznosítanak. A képen csírázó babnövény látható. Szerző felvétele. (B) Szárazföldi csiga (*Helix aspersa*) középbéli mirigyének metszete. Oil red O festés, mérték 50 μ m. Az inzerten a középbéli mirigy (kbn) elhelyezkedése látható az állat testében. Szerző rajza. (C) Transzmissziós elektron mikroszkópos felvétel egy rák (*Carcinus maenas*) középbéli mirigyének sejtjéből. A sejtben jól láthatóak a szabályos lipid cseppek. Mérték 5 μ m. Jobbra egy tízlábú rák képe, Szerző rajza. (D) Zsírcseppek képe vizes közegben, mérték 200 μ m. (E) Emberi zsírszövet sejtjei vizes közegben, mérték 50 μ m. (F) Emberi bőralatti zsírszövet metszete, Masson trikróm festés. Mérték 30 μ m. A mikroszkópos felvételeket a Szerző készítette, részben korábbi közleményekből módosítva (Röszer 2014; Röszer 2023).

A zsírszövetet alkotó sejtféleség a zsírsejt (adipocyta). A szövettani tankönyvek általában röviden emlékeznek meg az adipocyták morfológiájáról (Junqueira 1986; Kopsch 1914), ami valószínűleg a zsírsejtek viszonylag egyszerű szerkezete miatt alakulhatott így. Valóban, az érett zsírsejtek alakja közel szabályos gömb, az egymáshoz préselődő zsírsejtek úgynevezett rombdodekaéder alakot vesznek fel. Az azonos alakú sejtek szabályos ismétlődése egy szinte kristályrács-szerű szerkezetet hoz létre, ami az emberi szövetek között kivételes, és az úgynevezett ornamentális szimmetria egyik biológiai példája (Weyl 1982).

A zsírsejtek gömbszerű alakja a sejtekben felhalmozódó neutrális zsírok jelenlétének köszönhető: a zsírok hidrofób tulajdonságuk miatt ugyanis egy szabályos gömb formájú cseppet hoznak létre az egyébként hidrofil sejtplazmában (1.1. ábra C, D). A fejlődő zsírsejtekben először kisebb zsírcseppek jelennek meg az úgynevezett lipogenezis folyamán az endoplazmás hálózathoz kapcsolódva, majd ezek a cseppek a citoplazmába kerülve összeolvadnak és létrehoznak egy központi zsírcseppet, mely a sejt szinte teljes térfogatát kitölti (1.1. ábra E, F) (Röszer 2023; Bilal et al. 2021).

A zsírsejteken kívül a zsírszövet alkotásában az úgynevezett sztrómavaszkuláris sejtek (angol elnevezése: stromal vascular fraction cells, SVF cells) vesznek részt. A sztrómavaszkuláris sejtek közé tartoznak a zsírsejtek előalakjai (preadipocyták és mesenchymatikus őssejtek), immunsejtek (makrofágok, granulocyták, T-sejtek, B-sejtek, hízósejtek, természetes ölüsejtek), valamint endothél sejtek (Röszer 2022; Röszer 2023). Ahogy arról ebben az értekezésben is több helyen lesz szó, az adipocyták és a sztrómavaszkuláris sejtek között kommunikáció zajlik különböző kémiai jelátvivők, hormonok és anyagcseretermékek révén. A táplálékkal felvett zsírok feldolgozásának feladata is megoszlik a zsírsejtek és a sztrómavaszkuláris sejtek között (Prieur et al. 2011), és eltérő enzimkészletük miatt ugyanazt a zsírmolekulát eltérő módon dolgozhatják fel (Yu et al. 2019). A táplálékkal felvett zsírok meghatározzák a sztrómavaszkuláris sejtek immunfunkcióit és zsíryanagycseréjét is, ahogyan arról az értekezés eredményeiben írok részletesen (Röszer et al. 2011; Yu et al. 2019). Az

adipocyták és a sztrómavaszkuláris sejtek kölcsönösen befolyásolják egymás működését, és együttesen határozzák meg a szisztémás anyagcserét és az elhízási hajlamot.

1.2. Az elhízott főemlős

Az ember evolúciójában a zsírszövet egy fontos fizikai tulajdonsága jelentett szelekciós előnyt: kiváló hőszigetelő (Ottaviani, Malagoli, and Franceschi 2011). A bőr alatti zsírdepók hőszigetelő képessége miatt a gerincesek fejlődéstörténetében az állandó testhőmérséklet kialakulásával együtt járt a zsírdepók növesztésének képessége is (Alexander et al. 2015). Nemcsak a zsírcseppek az őket tartalmazó zsírsejteknek, hanem maga a zsírszövet is kerekded testalakot kölcsönözhet a viselőjének: mindez nem véletlen, ugyanis a bőr alatti zsírdepók jelenléte csökkenti a relatív testfelületet, ezáltal a test hőleadását.

Az ember esetében a zsírdepók felhalmozása és az ehhez gyakran társuló inzulin rezisztencia szelekciós előnyt jelenthetett a glaciális földtörténeti kor („jégkorszak”) során (Ottaviani, Malagoli, and Franceschi 2011; Zihlman and Bolter 2015). Jégkornak nevezzük azokat a földtörténeti korokat, melyek során a Földön jégtakaróval folyamatosan borított területek találhatók. Mivel a magas hegyekben és a Föld északi és déli pólusain jelenleg is vannak permafroszt, azaz állandóan fagyott területek, definíció szerint jelenleg is egy jégkorban élünk (Mithen 2003). Jelenkorunk nem más, mint a Würm glaciális („jégkorszakot”) követő felmelegedési szakasz, amit flandriai interglaciálisnak, vagy holocénnek nevezünk. Az ember a Würm glaciális során alakult ki, és az emberi kultúra a flandriai interglaciálisban indult virágzásnak. Kultúrtörténetünket és nem utolsósorban, táplálkozási szokásainkat a jégkorszak jelentősen befolyásolta: kultúránként változó módon ugyan, de a téli ünnepek kalóriadús étkezési szokásokkal társulnak, míg a tavaszi és a nyári ünnepek böjthöz kapcsolódnak (Twiss 2019).

A jégkorszak táplálékszegény időszakainak túlélését, valamint a test maghőmérsékletének megtartását a zsírdepók nagyban fokozták (Zihlman and Bolter 2015). Ennek a szelekciós előnynek a következtében genetikai és epigenomikai tényezők által meghatározott módon az ember jóval nagyobb zsírraktárakat hoz létre, mint más főemlősök. Egy átlagos felnőtt férfi testzsír-százaléka kb. 20, egy nőé kb. 36. Ugyanezen értékek a csimpánz (*Pan troglodytes*) esetében 4 százalék alatt maradnak (Zihlman and Bolter 2015). Egy emberi újszülött testzsír-százaléka kb. 15, ami jóval magasabb annál, mint amit más emlősállatok újszülöttjeiben mérhetünk (Hills et al. 2023; Carberry, Colditz, and Lingwood 2010; Cunnane and Crawford 2003). Egy féléves kisdenevér testzsír-százaléka még ennél is magasabb, kb. 30 (Hills et al. 2023). Saját vizsgálataink is megerősítették, hogy az emberi újszülött zsírsejtjei jóval nagyobb méretűek, mint egy általunk vizsgált főemlős, a rhesusmajom (*Macaca mulatta*) újszülöttjének zsírsejtjei (Yu et al. 2019).

A túlsúly és az elhízás aránya rohamosan növekedett a 20. században a népesség körében (Eknayan 2006), azonban a 19. század végéről származó mérések szerint – amikor a népesség táplálkozása jóval szűkösebb volt, mint napjainkban – az egészséges testzsír-százalék férfiak esetében 15-18% körül mozgott, ami mindössze 2-5%-kal kevesebb, mint amit napjainkban tekintünk átlagosnak (Kopsch 1914)¹. Ugyanebben a korban egy újszülött testzsír-százaléka 20 körülnek adódott, annak ellenére, hogy a születési súly kisebb volt akkoriban (Kopsch 1914). Az emberi testzsír százalék tehát az ipari forradalom előtt valamivel kisebb volt ugyan mint napjainkban, azonban még így is jóval magasabb, mint amit más, szárazföldön élő emlősökben várhatunk (Leonard et al. 2003).

Az emberi zsírszövet más emlősökéhez képest erőteljesebb növekedési képessége annak az eredménye, hogy az emberi genomban fokozottabban íródnak át a lipogenezishez, azaz a zsírok létrehozásához és raktározásához szükséges gének, mint ezek homológjai a nem-humán

¹ Az 1914-ben megjelent könyvben a hivatkozott mérések a 19. század végéről származnak.

főemlősök genomjában (Zihlman and Bolter 2015). Hasonlóképpen, a zsírokból hőt előállító, úgynevezett „barna zsírsejtek” létrehozásához szükséges géneket tartalmazó kromatin kevésbé hozzáférhető az emberi genomban, mint például a csimpánzéban (Zihlman and Bolter 2015). Hasonló adaptációs stratégia figyelhető meg a nagytestű sarkkörü emlősök fejlődéstörténetében is (Gaudry et al. 2017). Egy másik hipotézis szerint, mivel az emberi agy mérete a testéhez viszonyítva aránytalanul nagy, az agy fejlődésének energiaigénye indokolja a fokozott zsírraktározást (Cunnane and Crawford 2003).

Vannak a hideg környezethez való alkalmazkodásnak más módjai is, például a kistestű rágcsálók zsírsavak oxidációja során hőt termelnek, azonban ez folyamatos, nagymennyiségű táplálékfelvételt igényel (Barger, Barnes, and Boyer 2006; Hughes et al. 2009; Cohen and Kajimura 2021). A hőt termelő zsírsejteket nevezzük „barna zsírsejteknek” vagy „bézs zsírsejteknek”. A barna zsírsejtekből álló zsírszövetet először, mint „hibernációs mirigyet” írták le, egy téli álmodó mormota (*Marmota marmota*) interscapuláris zsírdepójában (Lidell 2019). Innen ered az a ma is elterjedt elképzelés, miszerint a téli álmodó emlősök testhőmérsékletét a háton található barna zsírszövet tartja fenn. Azonban a téli álommal járó metabolikus adaptáció ennél bonyolultabb: a szibériai telekhez alkalmazkodott dzsungáriai törpehőrcsög (*Phodopus sungorus sungorus*) például a téli álom kezdetén megszabadul a zsírraktáraitól, és a barna zsírsejtek hőtermelő képessége csak a téli álomból való feléledéskor aktiválódik (Diedrich et al. 2020; Haugg, Herwig, and Diedrich 2021).

Leegyszerűsítve, jégkori őseinktől örököltük az elhízásra való hajlamot. Nem meglepő tehát, hogy például a hauslabjochi ember vagy közismertebb nevén Ötzi, a jégember – egy kb. 5300 éve élt rézkori ember, akinek teste egy gleccserbe fagyva őrződött meg – olyan allélváltozatokat hordozott, melyek az elhízást és az inzulin rezisztenciát segítették elő (Wang et al. 2023). Hasonlóképpen, a kínai Han-dinasztia kb. 2100 éve élt nagyjából negyven-ötven éves tagjának – akit Dai hercegnőként említenek a múzeumi ismertető – épségben megőrződött holtteste is elhízásról és érelmeszesedésről tanúskodik (Cheng 2002).

1.3. Az elhízás korunk népbetegsége

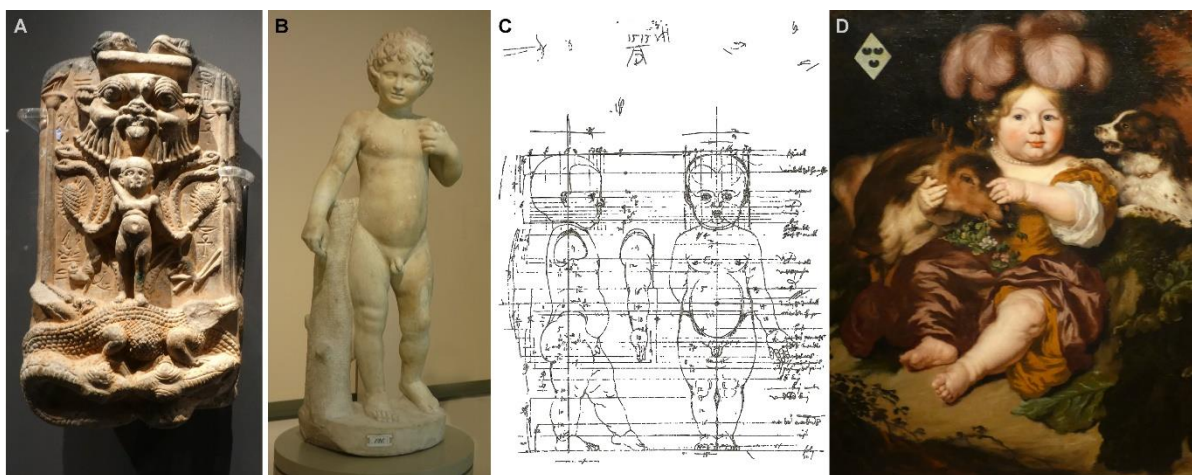
A holocén kezdetén, a modern ember kialakulása egy jelentős életmódváltással járt az utolsó földtörténeti lehűlés végén, ez pedig a mezőgazdaság kialakulása, és számos „obesogén²” ételkészítés létrehozásának képessége volt (Twiss 2019; Waters-Rist et al. 2011; Stevens, Patrick, and Pickler 2009). Ide sorolhatóak a gabonafélék lisztjéből készülő, szénhidrátban gazdag kenyérfélék készítése, a tejtermékek és a finomítottcukor előállítása, valamint a méztermelés (Howcroft, Eriksson, and Lidén 2012). Mindez tovább fokozta az elhízásra való hajlamot (Twiss 2019; Mithen 2003; Pontzer et al. 2012). Annak ellenére, hogy a zsírszövet nélkülözhetetlen az anyagcsere és a hormonrendszer működéséhez, a zsírszövet túlzott felszaporodása számos betegséghez vezethet.

Az elhízás, másnéven obesitas [obezitás], vagy adipozitás korunk egyik népbetegségévé vált, mely felelőssé tehető számos anyagcserebetegség és immunbetegség – többek között inzulin rezisztencia és cukorbetegség – világszerte rohamosan növekvő gyakoriságáért (Blüher 2019; Clemmensen, Petersen, and Sørensen 2020; Schwartz et al. 2017). Szív- és érrendszeri betegségek, krónikus vesebetegség, ízületi gyulladás, retinopátia és neuropátia, csonttritkulás és fokozott csonttörésre való hajlam, fertőzésekkel szembeni csökkent ellenállóképesség, endokrinológiai betegségek mind kialakulhatnak az elhízás következtében. Az elhízás és az ezzel összefüggő krónikus betegségek kezelése világszerte komoly kihívást jelent az egészségügyi ellátórendszer számára. Becslések szerint az elhízás következményei a jelen évtized végére a világ felnőtt lakosságának akár 60%-át is érintheti majd (Blüher 2019; Ward et al. 2017).

² Azaz „hízlaló”. A mai modern ember étrendjében emellett obesogén kémiai anyagok is megtalálhatóak, melyek az endokrin rendszerre hatnak, és ezzel elhízást okozhatnak. Ilyenek például a fito-ösztrogének, a biszfenol-A, a ftalátok és organotin molekulák, melyeket endokrin diszruptor molekuláknak is neveznek.

1.4. A gyermekkori elhízás következményei

Az újszülött és a gyermek testében elsősorban a bőr alatti zsírdepók fejlettek (1.2. ábra A-C). A zsíryanycsere – mind a lipogenezis, mind a lipolízis, mind pedig a termogenezis zsírok felhasználásával – jóval intenzívebb a korai életszakaszban, mint felnőtt korban (Röszer 2021). Ez különösen érzékenyvé teszi az újszülötteket és a kisgyermeket a zsíryanycserét megzavaró olyan hatásokra, amik miatt a lipogenezis uralkodóvá válhat a lipolízis és a termogenezis rovására (Lukaszewski et al. 2013; Cunnane and Crawford 2003)³.



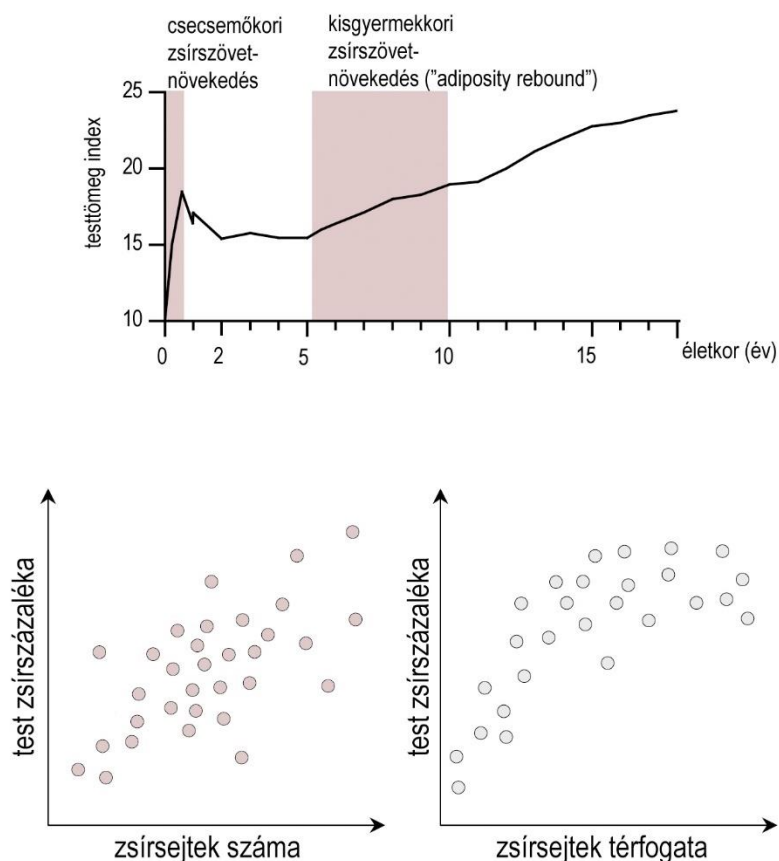
1.2. ábra: A gyermekkorra jellemző zsírszövet-eloszlás ábrázolása különböző korok művészetében

(A) Ókori egyiptomi Hórusz-sztéle az időszámításunk előtti második századból. A középen álló kisdéd (Hórusz-gyermek) ábrázolása kihangsúlyozza a hasi és a mellkasi zsírdepókat. (Ókori Gyűjtemény, Szépművészeti Múzeum, Budapest) (B) Római kori sírszobor, fiú astragalossal. Szintén kihangsúlyozza a gyermekre jellemző hasi és comb zsírdepókat (Antik Gyűjtemény, Szépművészeti Múzeum, Budapest). (C) Albrecht Dürer metszete, a kisdéd testarányairól (Della Simmetria dei Corpi Humani, 1528.) (D) Maria van der Meer gyermekkori képmása (1676 körül), Nicolaes Maes (1634-1693) festménye, Régi Képtár, Szépművészeti Múzeum, Budapest. A,B,D: Szerző felvételei, C: Szerző vektorrajza

³ Az alábbi fejezet bővítve megjelent ismeretterjesztő formában is: Röszer Tamás (2023) A harmadik évezred egészségügyi kihívása: gyermekkori elhízás. *Élet és Tudomány* 78 (48), 1510-1512, 2023

A gyermekkori elhízás ritkán ugyan, de jelen lehetett elődeink társadalmában is. Ezt támasztja alá egy nemrégiben feltárt ausztriai gyermeksír, melyben egy 1550–1635 közötti időszakban élt, 10–15 hónapos kisdéd mumifikálódott és jó állapotban megőrződött tetemét találták meg (Nerlich et al. 2022). A kisdéd súlyos D vitamin-hiányban és elhízásban szenvedett, melyet valószínűleg az egyoldalú, szénhidrátban gazdag táplálása okozhatott (Nerlich et al. 2022). Érdekes módon, a D vitamin hiánya a gyermekkori elhízást gyakran kíséri (Roth et al. 2011), és saját megfigyeléseink szerint a zsírdepók D vitamin raktárai az egészséges zsírszövetfejlődéshez elengedhetetlenek (Hoang et al. 2022). Ez a lelet talán a legkorábbi, jól dokumentálható példája a gyermekkori elhízásnak. Képzőművészeti alkotásokon szintén fellelhetőek a gyermekkora jellemző bőr alatti zsírdepók normál megjelenése és a gyermekkori elhízás ábrázolásai az 1600-as évekből, amit a Szépművészeti Múzeum anyagából származó szobrok és egy festmény is illusztrál (1.2. ábra D).

Az egészséget veszélyeztető elhízás azonban napjainkban egyre gyakrabban alakul ki gyermekkorban: ma az elhízás mintegy kétszer olyan gyakori a gyermekek között, mint az 1970-es években volt, és a fejlődő országokat súlyosabban érinti, mint a gazdaságilag fejlett országokat (Nishtar, Gluckman, and Armstrong 2016; Lister et al. 2023). A serdülők körében az elhízás ma háromszor gyakoribb, mint ötven évvel ezelőtt volt. A korai elhízás fokozza a cukorbetegség és egyéb anyagcserebetegségek kialakulásának kockázatát, de számos egyéb endokrin, mozgásszervi, légzőszervi és érrendszeri betegség kialakulásához is vezethet (1.3. ábra A). Egyes megfigyelések szerint a gyermekkori és a serdülőkori elhízásra való hajlam akár a csecsemőkorban is kialakulhat (Pietrobelli, Agosti, and the MeNu 2017; Stewart et al. 2018; Charney et al. 1976; Siervogel et al. 1991; Dietz 1994; Sacco et al. 2013). A születés utáni időszakban gyors metabolikus alkalmazkodás zajlik (Herrera and Amusquivar 2000), emiatt az anyagcserét meghatározó jelek szerepe ekkor kiemelkedően fontos a zsírfelhasználás és a zsírraktározás, valamint a zsírszövetfejlődés sebessége szempontjából (Röszer 2021).



1.3. ábra: A zsírszövet fejlődését meghatározó kritikus időszakok

Fent: A testtömeg index (BMI) változása gyermekkorban. A csecsemőkori gyarapodás az első életév végén éri el tetőpontját, ezután a zsírszövet mennyisége fiziológiásan csökken. Nagyjából az 5.5 – 6. életév körül ismét felerősödik a BMI növekedése, ami együtt jár a zsírszövet ugrásszerű fejlődésével is („adiposity rebound”). Gyermekkori elhízás alakul ki, ha az első életévben a zsírszövet gyarapodása fokozott, és mennyisége nem csökken az első életév után sem. Ez előre hozhatja az „adiposity rebound” időpontját is, fokozva ezzel a test zsírszövet-mennyiségét. **Lent:** Gyermekkori elhízásban a zsírsejtek számának emelkedése lineárisan emeli a test zsírszázalékát. A zsírsejtek térfogata azonban csak véges mértékig növelhető. Emiatt a gyermekkori elhízás a klinikai diagnózis felállításakor gyakran a zsírsejtek számbeli gyarapodását jelzi (zsírsejt hiperplázia), ami maradandó elváltozás, szemben a zsírsejtek térfogatának növekedésével (zsírsejt hipertrófia). Módosítva (Schulz and Ratzmann 1985; Röszer 2023) után.

Különösen fontos a zsírszövet fejlődési üteme az első életévben (az ún. csecsemőkori zsírszövet-növekedés, mely az első életév végén tetőzik), illetve az ötödik-hatodik életév körül, amikor a zsírszövet fejlődése ismét megugrik (ún. „adiposity rebound”) (1.3. ábra). Ha az első életévben a zsírraktározás üteme növekszik, akkor a kisgyermekkori zsírszövet fejlődés hamarabb veszi kezdetét („early adiposity rebound” jelenség). A kisgyermekkori zsírszövet

fejlődés fokozódása pedig megnöveli a pubertás kori elhízás lehetőségét, ami végül a felnőtt korban is nagy eséllyel megmarad (Sacco et al. 2013; Pietrobelli, Agosti, and the MeNu 2017; Stewart et al. 2018; Charney et al. 1976; Siervogel et al. 1991; Dietz 1994; Kelsey et al. 2014; Vasylyeva et al. 2013; Röszer 2021; Hochberg and Albertsson-Wikland 2008).

Szemben a felnőtt korban kialakuló elhízással, a születés után és a kisgyermekkorban kialakuló elhízás gyakran zsírsejt hiperpláziával jár együtt (Siervogel et al. 1991; Spalding et al. 2008; Dietz 1994), és járulékos élettani hatásai nehezen vagy egyáltalán nem fordíthatóak vissza (1.4. ábra A). Például nehezen visszafordítható az étel-preferencia kialakulása, ami gyermekkori elhízás esetén az elhízásra hajlamosító ételek, illetve ezekhez társuló ízek előnyben részesítésével jár (Mela and Sacchetti 1991; Ventura 2017). Nem fordítható vissza a hormonális rendszerre tett hatás, ami a pubertás idejének zavarát okozhatja (Burt Solorzano and McCartney 2010); a csontrendszerre tett hatás, ami a csontozat longitudinális növekedését, az ízületek fejlődését és a testmagasságot határozza meg (Shalitin and Gat-Yablonski 2021); valamint az urogenitális rendszer fejlődésére tett hatás (Ortega-García et al. 2016). Nem fordítható vissza a születés után fokozódó preadipocyta osztódás következménye sem: a létrejött zsírsejtek ugyanis hosszú életűek, számuk a későbbi élet során nem csökkenthető (Röszer 2021). A cukorbetegség, inzulin rezisztencia és a szív- és érrendszeri betegségek kockázata szintén növekszik gyermekkori elhízásban (Eriksson et al. 2003; Kelsey et al. 2014; Landgraf et al. 2015; Arisaka et al. 2020). A gyermekkori elhízás mindemellett pszichés betegségeket, depressziót, szorongást, testképzavart és alacsony önbecsülést okozhat (Kalra et al. 2012). Habár a gyermekkori elhízás aránya rohamosan növekszik (1.4. ábra A), kiváltó okairól és megelőzésének lehetőségeiről keveset tudunk.

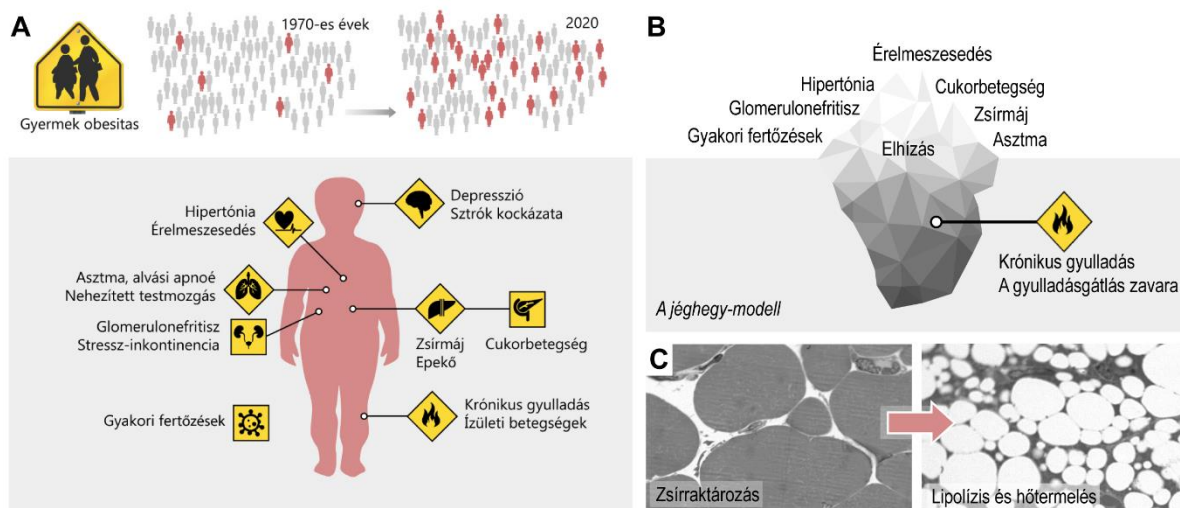
Ahogy világszerte növekszik a túlsúllyal, illetve elhízással élő gyermekek száma, a gyermekgyógyászatban egy új szakterület van kialakulóban, a pediátriai obezitológia. A gyermekkori elhízással foglalkozó kutató laboratóriumok, az erre a területre szakosodott kórházi központok és folyóiratok még új szereplők a tudományos közéletben és az egészségügyi

ellátórendszerben. A szakterület jelenleg erősen függ a klinikai kutatók munkájától, hiszen a gyermekkori elhízás okait kevésbé értjük, diagnosztikai és kezelési lehetőségeiben pedig sok a nyitott kérdés (Woo et al. 2020; Wen et al. 2012; Caprio, Santoro, and Weiss 2020; Hampl et al. 2023; Lister et al. 2023; Hannon and Arslanian 2023).

1.5. Az elhízás és a zsírszöveti gyulladás: a jéghegy-modell

Az utóbbi két évtizedben az elhízáshoz kapcsolódó betegségek kialakulásának magyarázatához egy fontos paradigma adott keretet. Az úgynevezett jéghegy-modell (1.4. ábra B), mely a krónikus zsírszöveti gyulladást, másnéven metabolikus gyulladást (metabolic inflammation) tekinti az elhízáshoz társuló betegségek közös okának (Shoelson, Lee, and Goldfine 2006; Lackey and Olefsky 2016; Osborn and Olefsky 2012). Szemléletesen, a jéghegy csúcsait jelentik az elhízáshoz társuló betegségek, míg a jéghegy magját a krónikus gyulladás és a gyulladásgátló mechanizmusok zavara alkotja. Ennek a szemléletnek talán legjobb példái a zsírszöveti makrofágok immun-funkcióinak átprogramozására irányuló kutatások, melyek meghatározó szakterületet hoztak létre az utóbbi másfél évtizedben (Röszer 2020).

A jéghegy modell vezetett az elhízás kezelésének úgynevezett M2-makrofág koncepciójához, mely különböző transzkripciós faktorok (leginkább lipid-szenzitív transzkripciós faktorok) és a citokin-környezet megváltoztatása révén próbálja a zsírszöveti makrofágok gyulladásgátló mechanizmusait aktiválni. Ezzel a zsírszöveti gyulladás csökkenthető (Röszer 2020; Boutens and Stienstra 2016; Glass and Olefsky 2012), azonban a gyulladásos jelátvitel csökkentése gátolhatja az egészséges zsírszövetfejlődést és a zsírok energiává alakítását (Alsaggar, Mills, and Liu 2017; Wieser et al. 2018; Varga et al. 2023; Babaei et al. 2018; Sun, Gao, and Kolonin 2018).



1.4. ábra: A gyermekkori elhízás hatásai és az elhízás kezelésének lehetséges modelljei

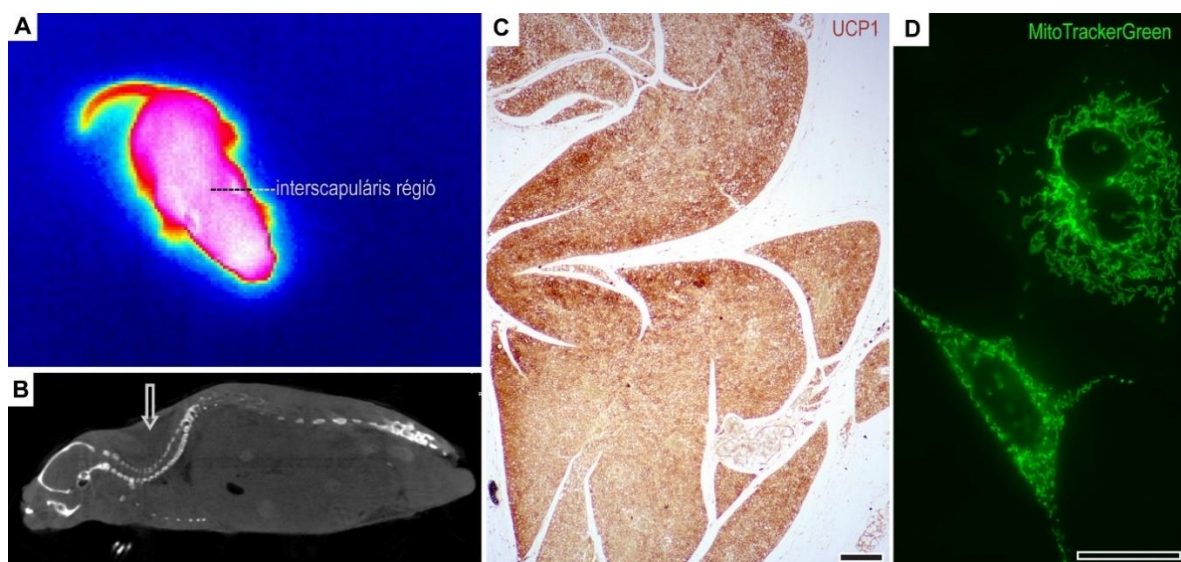
(A) A gyermekkori elhízás gyakorisága rohamosan növekszik, és számos betegség kialakulásának kockázatát is megnöveli. (B) Az elhízáshoz társuló betegségeket magyarázó „jéghegy modell”. A jéghegy csúcsai reprezentálják az elhízáshoz társuló betegségeket. A jéghegy magját krónikus gyulladásos folyamatok és a gyulladásgátlás zavara alkotja. (C) A hőtermelő zsírszövet feltételezett jelentősége az elhízás kezelésében: a zsírraktározó, uniloculáris zsírsejtek átalakítása zsírokból hő termelő, multiloculáris zsírsejteké az elhízást csökkentheti, mivel megnöveli a test energiafelhasználását (Röszer 2023).

1.6. Az elhízás visszafordítása fokozott energiafelhasználással: a hőtermelő zsírszövet koncepció

Egy másik koncepció a test energiafelhasználásának (energy expenditure) növelésében, a zsírsejtek metabolikus tulajdonságainak megváltoztatásában keresi az elhízás csökkentésének lehetőségeit (Bartelt and Heeren 2014) (1.4. ábra C). A laboratóriumi egér az elhízás kutatásában a leggyakrabban használt kísérletes állatmodell. Mivel kistestű rágcsáló, kiterjedt hőtermelő zsírdépóval rendelkezik, melyet barna zsírszövetnek neveznek, és az interscapuláris régióban helyezkedik el (1.5. ábra). Hideg környezet hatására a test más zsírdépóiban is kialakulnak hőtermelő zsírsejtek, melyeket bézs zsírsejteknek, illetve indukált hőtermelő zsírsejteknek neveztek el (Wu, Bostrom, et al. 2012; Cohen and Kajimura 2021). A bézs

zsírsejtek felszaporodása adaptív hőtermelést tesz lehetővé (adaptive thermogenesis). A barna és a bézs zsírsejtek – azaz a hőtermelő zsírsejtek – a zsírokat lebontják és zsírsavak felhasználásával mitokondriális szétkapcsolás révén hőt szabadítanak fel. Ez az energiafelhasználás növekedésével és a zsírdepók csökkenésével jár, emellett a barna zsírszövet a test glükóz hasznosítását is fokozza (Song et al. 2020; Yuko and Saito 2021).

Intenzív kutatási terület, hogy ennek a folyamatnak a homológja hogyan idézhető elő az emberi zsírszövetben. Azonban az emberi hőszabályozás és a zsírdepók fiziológiája sokban eltér az egérben megfigyelhető folyamatoktól, és a hőtermelő zsírsejtek a felnőtt emberben csak néhány speciális zsírdepóban jelennek meg, melyek a maghőmérséklet fenntartásához szükségesek (Lidell et al. 2013; Lidell 2019; Cohen and Kajimura 2021; Leitner et al. 2017).



1.5. ábra: A laboratóriumi egér hőtermelő zsírsejtjei

(A) Hatnapos egér hőkamerás felvétele. Az interscapuláris régióban kiterjedt hőtermelő zsírszövet (barna zsírszövet) helyezkedik el, azonban a hőkamerás felvétel nem alkalmas a hőtermelő szövet pontos ábrázolására, mivel a hőleadó területek (pl. a gazdagon eresztett bőrterületek) elfedik a barna zsírszövet által adott hőképet (Yu et al. 2019). (B) Nyolchetes egér komputer tomográfiás felvétele, a test nyílrányú metszete. A nyíllal jelzett képlet az interscapuláris barna zsírszövet (Gyurina et al. 2023). (C) Az interscapuláris barna zsírszövet mikroszkópos átnézeti képe. Szétkapcsoló fehérje 1, azaz uncoupling protein 1 (UCP1) immunhisztokémiai jelölése (Gyurina et al. 2023). A UCP1 lehetővé teszi a mitokondriális elektron transzport lánc és az oxidatív foszforiláció szétkapcsolását: ennek eredményeképpen ATP helyett hőenergia szabadul fel. Mérték 25 μm . (D) A hőtermelő zsírsejtekben kiterjedt mitokondrium-hálózat található (Röszer 2023). Mérték 25 μm . Az elhízás egyik kezelési stratégiája a mitokondriumok mennyiségének növelése. Ennek eredményeként a zsírokat lebontása fokozható, részben mitokondriális béta oxidáció, részben mitokondriális hőtermelés révén.

1.7. Kérdésfelvetés és célkitűzés

Kutatásaink célja annak megértése, hogy milyen fiziológiás mechanizmusok határozzák meg a születés utáni és a gyermekkori zsírszövetfejlődést. Azt próbáljuk megérteni, hogy hogyan lehet a gyermekkori elhízás szövődményeiként kialakuló betegségeket megelőzni, és az elhízási hajlamot időben felismerve, az elhízást visszafordítani.

Munkánk kezdetén kirajzolódtak a szakirodalom feltáratlan területei és számos megoldandó technikai kihívással szembesültünk, melyek a fenti egyszerűnek tűnő kérdések megválaszolását nem tették lehetővé. Nem volt ismert például az, hogy milyen arányban vannak jelen zsírraktározó vagy hőtermelő sejtek a születés idején és a kisgyermekkorban a zsírszövetben, találhatóak-e a zsírszöveti gyulladás elindításához szükséges zsírszöveti makrofágok az újszülött zsírszövetben, vagy hogy a zsíryanycserét meghatározó jelétviteli útvonalak receptorait kifejezi-e egyáltalán az újszülött és a gyermek zsírszöve. Technikai kihívások közül érdemes megemlíteni az újszülött és a gyermek zsírszövetből történő mintavétel nehézségeit, és a megfelelő kísérleti állatmodellek hiányát, melyekben a gyermekkori elhízást, vagy éppen a csecsemő tápszeres táplálását modellezni tudtuk volna.

Munkánk induló célkitűzése az volt, hogy megvizsgáljuk a „jéghegy modell” és a „hőtermelő zsírszövet modell” alkalmazhatóságát a gyermekkori elhízás megértésében. Azt kívántuk tisztázni, hogy mi a szerepe a gyermekkori elhízásban a jéghegy modellben bemutatott zsírszöveti gyulladásnak, illetve milyen jelentősége van a zsírszöveti hőtermelés révén megvalósuló energiafelhasználásnak a gyermekkori elhízás megelőzésében.

1. A „jéghegy modell” szerint az elhízott zsírszövetben krónikus metabolikus gyulladás alakul ki. Ebből indult ki az a feltételezés, hogy a fiziológiás zsírfejlődést gyulladásgátló folyamatok határozzák meg (Rosen and Spiegelman 2014). Elsőként tehát azt vizsgáltuk meg, hogy az újszülött zsírszövetben valóban gyulladásgátló

folyamatok uralkodnak-e, melyek természetes módon védenek a zsírszöveti gyulladástól.

- 2.** A „hőtermelő zsírszövet modell” szerint a zsírsejtek hőtermelés révén hatékonyabban égetik el a bennük tárolt energiát, mint pusztán lipolízis és zsírsav-felszabadítás révén (Cohen and Kajimura 2021). Ezáltal a test energiafelhasználása növekszik és a felesleges zsírszövet mérete csökken. Azt kívántuk megválaszolni, hogy a korai zsírszövet-fejlődést szabályozó jelek fokozzák-e a hőtermelő zsírsejtek létrejöttén keresztül az energiafelhasználást és korlátozzák-e ezáltal a túlzott zsírfelhalmozást.

Ebből a két kérdésfelvetésekből az elmúlt tíz év során egy komplex, szerteágazó kutatási irány fejlődött ki. Ennek a kutatási irányvonalnak az összegzését szolgálja ez az értekezés. A következő fejezetek a korai zsírszövet-fejlődés alábbi kulcskérdéseit mutatják be, melyek egyrészt a zsírszövet fejlődésének új mechanizmusait tárják fel, másrészt a gyermekkori elhízás megelőzését, korai diagnózisát, és kezelését szolgálhatják:

- a.** A zsírszövet fejlődése és a zsírszöveti anyagcsere sajátosságai az újszülöttben és a gyermekben.
- b.** A zsírszöveti makrofágok eredete és szerepe a korai zsírszövetfejlődésben.
- c.** A születés utáni táplálás – az anyatej – hatása a korai zsírszövetfejlődésre.
- d.** A születés utáni időszakra jellemző jelátviteli folyamatok azonosítása a zsírszövetben, melyek fokozzák a zsírsejtek energiatermelését.

2

Anyakok és módszerek áttekintése

2.1. Humán zsírszövetminták

A humán zsírsejtek és a zsírszövetben található immunsejtek vizsgálatához a zsírszövet mintákat elektív műtéti eljárások során (Hoang et al. 2022; Yu et al. 2019; Gyurina et al. 2023; Varga et al. 2023), testsúlycsökkentő műtétek során (Waqas, Hoang, et al. 2017), vagy kórszövettani vizsgálat során (Gyurina et al. 2023) gyűjtöttük. A mintákat a német Lipcsei Egyetemen, a „Leipzig Childhood Obesity Cohort” részeként, a Hannoveri Egyetemen, az Ulmi Egyetemen, a spanyol Valenciái Egyetemen és a valenciái Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas intézetben, valamint a Debreceni Egyetemen gyűjtöttük. Elsősorban az inguinális és az abdominális régió bőralatti zsírszövetét vizsgáltuk, de emellett az omentum zsírszövetét, perirenális zsírszövetet, az ízületi tokok mellett megjelenő zsírszövetet, valamint a comb-, a hát-, és a talp zsírszövetét is vizsgáltuk. A mintavétel és a vizsgálatba való bevonás előfeltétele volt a beteg előzetes beleegyezése (18 év felettiek testsúlycsökkentő műtétei esetén), vagy a szülők előzetes írásos beleegyezése (18 év alattiak elektív műtéti eljárásai esetén). A németországi szabályozásnak megfelelően, a lipcsei mintagyűjtés során a 16 évnél idősebb gyermekek beleegyezése is szükséges volt. Az egyes helyi szabályozások figyelembevételével, előzetesen jóváhagyott protokoll szerint, a Helsinkai Nyilatkozat alapelveivel összhangban végeztük a mintagyűjtést és anonimizálást követően a minták feldolgozását. Betegtájékoztatót, valamint orvosi konzultációt biztosítottunk a betegek, illetve a betegek szülei részére, aminek során megválaszoltuk a vizsgálattal kapcsolatban felmerülő kérdéseket. A vizsgálatban való részvétel bevonási kritériumai, röviden: megfelelő

műtéti eljárás, a gondviselő/szülő írásos beleegyezése, illetve a Leipzig Childhood Obesity Cohort klinikai tanulmányban leírt testtömeg-index kritériumoknak való megfelelés (részletesen: (Yu et al. 2019; Geserick et al. 2018)). A vizsgálatban való részvétel kizárási kritériumai: súlyos krónikus és gyulladásos betegségek, akut vagy krónikus fertőzések, onkológiai megbetegedések, véralvadási zavarok, műtéti beavatkozás során fellépő szövődmények. A mintagyűjtés orvosetikai engedélyszámai a következők: 121/16 22050, 112/2003, 79/18, 368/18 (Ulmi Egyetem); PI 12/01978 (Valenciai Egyetem); 265-08-ff (Lipcsei Egyetem), NCT02208141 (Leipzig Childhood Obesity Cohort klinikai vizsgálati nyilvántartási száma, www.clinicaltrials.gov), 3475-2017 (Hannoveri Egyetem); 6057-2022, 6149-2022, 6194-2022, 6196-2022, 6467-2023, 6587-2023 (Debreceni Egyetem), 16503-8/2023/EÜIG és BM/14319-1/2023 (Egészségügyi Tudományos Tanács, Budapest, valamint Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ, Budapest). A vizsgálatba bevont betegek életkorát, klinikai jellemzőit, és a teljes esetszámot az egyes közleményeink részletezik.

2.2. Humán vérminták és egyéb szövetminták

A zsírminták gyűjtésével egyidőben éhgyomri állapotban (10-12 óra éhezés után) gyűjtöttünk vénás vért, melyből EDTA véralvadásgátló centrifugacsőben választottuk el egymástól a vérplazmát és a vér alakos elemeit. Hasonlóan a zsírszövetminták gyűjtéséhez, a vérmintákat is előzetes beleegyezést követően gyűjtöttük. A zsírszöveten kívül egyik tanulmányunkban a hasnyálmirigy szigetszerveit is vizsgáltuk (Waqas, Hoang, et al. 2017). A mintákat kórboncolás során gyűjtöttük a University of Tennessee Health Science Center intézetben, valamint a Floridai Egyetem nPOD (Network of Pancreatic Organ Donors) szövetbankjából kaptuk azokat. Anyatejmintákat önkéntes jelentkezőktől gyűjtöttünk; a mintákat tejszívó mellpumpával az önkéntes adományozók gyűjtötték (Yu et al. 2019). A mintagyűjtés orvosetikai engedélyszámai a következők: 79/18, 368/18 (Ulmi Egyetem); 265-08-ff (Lipcsei Egyetem), 16503-

8/2023/EÜIG (Egészségügyi Tudományos Tanács, Budapest), 10-00848-XM (University of Tennessee). A vizsgálatba bevont betegek életkorát, klinikai jellemzőit, és a teljes esetszámot az egyes közleményeink részletezik.

2.3. Állatkísérletek

Kísérleteinket vad típusú és genetikailag módosított laboratóriumi egértörzseken, vad típusú és genetikailag módosított afrikai karmosbéka (*Xenopus laevis*) törzseken és csuklyásmajom (*Macaca mulatta*) szövetmintákon végeztük (Yu et al. 2019; Ampem et al. 2019; Waqas, Hoang, et al. 2017; Waqas, Noble, et al. 2017; Hoang et al. 2022). Az állatkísérleteket előzetes etikai engedély birtokában kezdtük meg, az állatkísérleti engedélyek azonosítószámai: PE/EA/2010-1/2016 (Regional Council, Tübingen, Németország); 1206, O.189-20, O.232-1, 1398, O.232-2, 144, 1511, 1557, 1492, 1546, O.232-4, O.232-5 (Regional Council, Tübingen, Németország); 180112-3 (Azabu University, Japán); 18-019.0-A (University of Tennessee, USA); 1075 (Wright State University, USA).

A kísérleti állatokat SPF (specific pathogen free) kísérleti állatházban tenyésztettük és neveltük felhasználásig, a tenyésztésre és tartásra vonatkozó FELASA ajánlások és előírások betartásával. A *Xenopus laevis* egyedek tenyésztése és genetikai módosítása a European Xenopus Resource Centre, School of Biological Sciences, University of Portsmouth (Egyesült Királyság) intézetben történt.

Újszülött (halvaszületett) *Macaca mulatta* zsírszövet mintákat a Wisconsin National Primate Research Center-ből (University of Wisconsin-Madison) kaptunk, melyeket a CITES vonatkozó előzetes engedélyeinek birtokában hoztunk be az Európai Unióba. További információ a kísérleti állatok beszerzéséről és a genetikai módosítások létrehozásáról a vonatkozó közleményeinkben találhatóak meg (Waqas, Hoang, et al. 2017; Hoang et al. 2022; Yu et al. 2019), illetve a 2.1. táblázat foglalja össze.

2.1. táblázat: A vizsgálataink során alkalmazott kísérleti állatmodellek

Állatmodell	Felhasználás módja	Hivatkozás
C57/BL6 egér	anyagcserevizsgálatok normál tápon, illetve magas zsírtartalmú tápon történő nevelés után, mesterséges táplálás, szövetek és sejtek izolálása, génexpresszió vizsgálata, zsírsejtek és zsírszöveti makrofágok <i>in vitro</i> tenyésztése	(Yu et al. 2019; Waqas, Hoang, et al. 2017; Varga et al. 2023)
leptin rezisztens <i>Lepr^{db/db}</i> egér és vad-típusú kontroll egér	anyagcserevizsgálatok, szövetek és sejtek izolálása, génexpresszió vizsgálata	(Yu et al. 2019)
PAF receptor hiányos egér C57/BL6 genetikai háttéren és vad-típusú kontroll egér	anyagcserevizsgálatok, szövetek és sejtek izolálása, génexpresszió vizsgálata	(Yu et al. 2019)
RIG-I hiányos egér C57/BL6 genetikai háttéren és vad-típusú kontroll egér	szövetek és sejtek izolálása, génexpresszió vizsgálata	(Hoang et al. 2022)
MDA5 hiányos egér CD1 genetikai háttéren és vad-típusú kontroll CD1 egér	szövetek és sejtek izolálása, génexpresszió vizsgálata	(Hoang et al. 2022)
NPFFR2 hiányos és transzgénikus egerek C57/BL6 genetikai háttéren és vad-típusú kontroll egerek	szövetek és sejtek izolálása, génexpresszió vizsgálata	(Waqas, Hoang, et al. 2017)
IRF7 hiányos egér C57/BL6 genetikai háttéren és vad-típusú kontroll egér	szövetek és sejtek izolálása, génexpresszió vizsgálata	(Hoang et al. 2022)
<i>Cx3cr1^{tm21.(cre/ERT2)}Jung</i> és <i>Gt(ROSA)26Sor^{tm1}(CAG-tdTomato-EGFP*)Etes</i> transzgénikus egér	szikzacskói vérképzésből fejlődő sejtek feltérképezése az embrionális fejlődés során	(Waqas, Noble, et al. 2017)
vad típusú <i>Xenopus laevis</i>	szövetek és sejtek izolálása, génexpresszió vizsgálata, zsírsejtek és zsírszöveti makrofágok <i>in vitro</i> tenyésztése	(Waqas, Noble, et al. 2017)
<i>lurp:eGFP</i> és <i>scl:eGFP</i> transzgén <i>Xenopus laevis</i>	szikzacskói vérképzésből fejlődő sejtek feltérképezése az embrionális fejlődés során	(Waqas, Noble, et al. 2017)
NPFFR hiányos <i>Xenopus laevis</i>	szövetek és sejtek izolálása, génexpresszió vizsgálata	(Waqas, Noble, et al. 2017)

2.4. Sejtenyésztés és áramlási citometria

Vizsgálatainkat humán és egér primer sejt kultúrákban, illetve humán és egér sejtvonalakon végeztük. A humán és egér zsírszövet-mintákból zsírsejteket (adipocytákat), zsírsejt-előalakokat (preadipocytákat) és zsírszöveti makrofágokat izoláltunk. A sejtek izolálásának módját két módszertani közleményben ismertettük részletesen (Ampem and Röszer 2019; Röszer 2020). Röviden, a zsírszövet kollagéntartalmú extracelluláris alapvázát kollagenáz enzimet tartalmazó puffer oldatban, 37 C fokon emésztettük. A sejteket ezután centrifugálással választottuk el egymástól, és a kísérleti céltól függően transzmissziós elektron mikroszkópos vizsgálatra (Waqas, Noble, et al. 2017), áramlási citometriás vizsgálatra (Waqas, Hoang, et al. 2017; Yu et al. 2019), egyes gének génexpressziójának meghatározására (Hoang et al. 2022), illetve sejtenyésztésre (Hoang et al. 2022; Waqas, Hoang, et al. 2017; Yu et al. 2019) használtuk fel. Röviden, a preadipocyták *in vitro* tenyésztését 10% magzati borjú szérummal és antibiotikummal ellátott DMEM vagy L-15 médiumban végeztük, melyet 20 µg/ml inzulinnal egészítettünk ki. A zsírsejt differenciálódást 50 µmol/l IBMX (3-izobutil-1-metaxantin), 1 µmol/l dexametazon, 1 µmol/l roziglitazon és 20 µg/ml inzulin hozzáadásával indítottuk el (Merck Sigma-Aldrich) (Yu et al. 2019). A zsírszöveti makrofágok *in vitro* tenyésztését RPMI-1640 vagy DMEM médiumban végeztük, és a makrofágok túlélését makrofág kolónia stimuláló faktor hozzáadásával segítettük elő (Waqas, Hoang, et al. 2017; Waqas, Noble, et al. 2017; Hausman, Park, and Hausman 2008). Amennyiben zsírszöveti makrofágoktól mentes adipocytá-tenyészetet állítottunk elő, akkor a makrofágok eltávolításához mágneses sejtszeparálást használtunk, mellyel az F4/80 antigént kifejező sejteket (zsírszöveti makrofágokat) távolítottuk el (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany) (Ampem and Röszer 2019). Amennyiben a zsírszöveti makrofágok elhalását már a sejtenyészetben kívántuk előidézni, akkor a sejteket klodronát liposzómákkal kezeltük (Waqas, Noble, et al. 2017; Waqas, Hoang, et al. 2017). Egyes vizsgálatainkban egér csontvelői őssejtekből *in vitro*

létrehozott makrofágokat (Waqas, Hoang, et al. 2017) és *in vitro* tenyésztett *Xenopus laevis* makrofágokat is vizsgáltunk (Waqas, Noble, et al. 2017). Az általunk alkalmazott sejtvonalak: 3T3-L1 egér preadipocita sejtvonal, J774.1 egér makrofág sejtvonal, RAW 264 egér makrofág sejtvonal, humán THP-1 monocita sejtvonal. A sejteket különböző citokinekkal, lipidekkel, magreceptor ligandokkal stb., kezeltük: a vonatkozó kísérleti eljárások (kezelési idő, sejtek mennyisége stb.) az adott tanulmányokban találhatóak meg. A legfontosabb kezelési eljárások jellemzőit a 2.2. táblázat összegzi. Áramlási citometriás vizsgálatainkat BD LSR II citométeren, BD FACS Diva és FlowJo szoftverek alkalmazásával végeztük. A nyers adatokat a Flow Repository adatbázisban helyeztük el. A vizsgálatok Flow Repository azonosítói: FR-FCM-Z236, FR-FCM-Z2R6, FR-FCM-ZYPU, FR-FCM-ZYUU, FR-FCM-Z5QA, FR-FCM-ZYPU, FR-FCM-ZYXH, FR-FCM-ZY9E, FR-FCM-ZYUU.

2.2. táblázat: Sejtek kezeléséhez használt ligandok koncentrációja

receptor	ligand	alkalmazott koncentráció
STING	2'3 cGAMP	10 µg/ml
cGAS	poly(dA:dT)	0.5-5 µg/ml
	mtDNS	2 µg/ml
	pCMV6 cirkuláris DNS	1 µg/well
RIG-I	3p-hpRNS	0.5 µg/ml
	5'ppp-dsRNS	1 µg/ml
	poly (I:C) HMW	0.5 µg/ml
	LyoVec transzfekcióval	
RIG-I and MDA5	poly(dA:dT) 18 h	2.5-5 µg/ml
	low molecular weight poly(I:C)	1 µg/ml
	LyoVec transzfekcióval	
	mtRNS LyoVec transzfekcióval	2 µg/ml
AIM2	poly(dA:dT)	2.5-5 µg/ml
DDX41	poly(dA:dT)	2.5-5 µg/ml
	dsDNS (VACV-70)	1 µg/ml
IFI16 (p204 vagy IFI205)	poly(dA:dT)	2.5-5 µg/ml
	dsDNS (VACV-70)	1 µg/ml
ZBP1	poly(dA:dT)	2.5-5 µg/ml
NPFFR1/NPFFR2	NPFF	0.5-10 nmól/l
IL-6Rα	IL-6	0.2-100 ng/ml
IL-4R	IL-4	5-10-100 ng/ml
TLR3	poly (I:C)	0.5-1 µg/ml
TLR4	LPS	100 ng/ml

További magyarázat közleményeinkben (Hoang et al. 2022; Varga et al. 2023).

2.5. Szövettan, immunhisztokémia és elektron mikroszkópia

Mind a humán, mind a kísérleti állatokból származó zsírmintákon szövettani vizsgálatot végeztünk. Paraffin beágyazást követően mikrotómmal metszettük a mintákat, és hematoxilin-eozin, Masson trikróm, Goldner trikróm, perjódsv-Schiff, orcein elasztika, vagy pikroszíriusz vörös festéseket végeztünk (Waqas, Hoang, et al. 2017; Waqas, Noble, et al. 2017; Hoang et al. 2022; Hoang, Yu, and Röszer 2021). Emellett immunhisztokémiai festéseket is végeztünk, az adott tanulmányokban leírt antigének megjelenítésére, a közleményekben leírt protokoll szerint (Waqas, Hoang, et al. 2017; Yu et al. 2019; Hoang et al. 2022; Gyurina et al. 2023) (2.3. táblázat). Elektron mikroszkópos vizsgálatainkhoz glutáraldehid – paraformaldehid keverékben rögzítettük a mintákat, az ultravékony metszeteket Jeol 2020 transzmissziós elektron mikroszkóppal vizsgáltuk (Röszer 2023; Yu et al. 2019).

2.3. táblázat: A vizsgálataink során alkalmazott antitestek

vizsgált antigén	antitest azonosítója	forgalmazó, egyéb technikai információ
egér/ember STING	NBP2-24683 13657	nyúl poliklonális, 1:250 Novus Biologicals, Denver, CO nyúl monoklonális, 1:250 Cell Signaling Technology, Danvers, MA
egér/ember AIM2	201708-T10	nyúl poliklonális, 1:125 Sino Biological, Eschborn, Germany
egér/ember DDX41	102459-T32	nyúl poliklonális, 1:50 Sino Biological, Eschborn, Germany
egér/ember p204 (IFI16)	NBP2-27153	nyúl poliklonális, 1:100 Novus Biologicals, Denver, CO
egér/ember ZBP1	207744-T08	nyúl poliklonális, 1:150 Sino Biological, Eschborn, Germany
egér/ember LC3	L8918	nyúl poliklonális, 1:500, Merck Sigma-Aldrich St. Louis, MO
egér/ember UCP1	PA1-24894	nyúl poliklonális, 1:200 ThermoFisher Scientific, Rockford, IL
egér/ember DDX41	102459-T32	nyúl poliklonális, 1:150 Invitrogen, Carlsbad, CA
J2 (dsRNS)	anti-dsRNS [J2]	egér monoklonális, 1:100, clone J2 Absolute Antibody, Wilton, UK
egér IRF7 egér/ember IRF7	12-5829-82 PA5-20280	PE-konjugált monoklonális IgG, clone MNGPKL, isotype IgG, 1:500, ThermoFisher, Waltham, MA

egér/ember Ser477 p-IRF7	PA5106184	nyúl poliklonális, 1:150 Invitrogen, Carlsbad, CA
egér F4/80 antigen egér CD11b	sc-377009 E-AB-F1081E	nyúl poliklonális, 1:250 Invitrogen, Carlsbad, CA F4/80 APC, IL-6 PE, CD11b APC or PE (clone M1/70, FACS analysis, 1:500), eBioscience, ThermoFisher, Waltham, MA, Santa Cruz Biotech (IHC, 1:500)
egér cGAS	79978	nyúl monoklonális, 1:200, clone E5V3W Cell Signaling Technology, Danvers, MA
egér/ember IFN β	PA5-20390 BMS1044FI	nyúl poliklonális, 1:100 egér monoklonális (clone A1), 1:500 Invitrogen, Carlsbad, CA
nyúlban termelt kecske elleni IgG	F-2765	H+L, cross-adsorbed, FITC poliklonális, szekunder antitest 1:500, Invitrogen, Carlsbad
kecskében termelt nyúl elleni IgG	A16096	1:500, HRP-konjugált Invitrogen, Carlsbad, CA
ember KI67, APC	20Raj1	Affymetrix eBioscience,
ember arginase-1, AF488	Sl6arg	Affymetrix eBioscience
ember CD68, PECy7	Bio Y1/82A	Affymetrix eBioscience
egér Ki67, PE Cy7	SolA15	Affymetrix eBioscience
egér MHC-II, AF700	MS/114.15.2	Affymetrix eBioscience
egér CD206, FITC	BioLegends, C068C2	Affymetrix eBioscience
egér Gr-1 (Ly6G), PE or PECy7	RB6-805 or RB6-8C5	Affymetrix eBioscience
egér CD45, PeCy5.5 or APC	30-F11 or 30- F11	Affymetrix eBioscience
BrdU, PE	BU20A	Affymetrix eBioscience
egér CD11b, APC or AF700	M1/70	Affymetrix eBioscience,
egér CD14, PE	mC5-3	BD Pharmingen,
egér Mac-3 (Lamp- 2), PE	553324	BD Pharmingen,
egér F4/80, APC or PE	BM8	Affymetrix eBioscience
egér TNF α , eFluor 450	MP6-XT22	Affymetrix eBioscienc,
egér/ember glukagon	clone 181402, IgG2A	egér monoklonális R&D Systems, Minneapolis, USA
egér/ember pancreatic polypeptide	IgG	kecske poliklonális, R&D Systems, Minneapolis, USA, ref. no. AF6297
egér/ember szomatosztatin	clone 906552, IgG1	patkány monoklonális, R&D Systems, Minneapolis, USA
egér/ember inzulin	ab7842	tengerimalac poliklonális, AbCam, Cambridge, UK

egér/ember NPFFR2	orb31952	nyúl poliklonális, Biorbyt LLC, San Francisco, USA
NPFF C-terminális	orb35548	nyúl poliklonális, Biorbyt LLC, San Francisco, USA
NPFF N-terminális	PAG003Ra08	nyúl poliklonális, Cloud Clone Corp., Wuhan, PRC
egér/ember MAFB	PCRP-MAFB-1A10-s	DSHB The University of Iowa, USA
egér/ember CX ₃ CR1	ab8021	nyúl poliklonális, AbCam, Cambridge, UK
egér/ember NFκB	4764	nyúl poliklonális, Cell Signaling Technology, Danvers, USA
egér F4/80	sc25830	nyúl poliklonális, Santa Cruz Biotech, Dallas, TX, USA
egér laminin	ab11575	nyúl poliklonális, AbCam, Cambridge, UK
ember NDRG2	sc-ndrg2	kecske poliklonális, Santa Cruz Biotechnology
humán alfa-aktinin	sc-7453	egér monoklonális, Santa Cruz Biotechnology
egér β-actin	13E5	nyúl poliklonális, Cell Signaling Technology, Danvers, USA
egér STAT6	9362	nyúl poliklonális, Cell Signaling Technology, Danvers, USA
egér pSTAT6 (Tyr641)	9361	nyúl poliklonális, Cell Signaling Technology, Danvers, USA
egér/ember UCP-1	PA1-24894	nyúl poliklonális, Abcam, Cambridge, UK; nyúl
egér/ember LHX8	PA5-102563	poliklonális, Invitrogen, Carlsbad, California
egér/ember LPCAT2	PA5-52481	nyúl poliklonális, Invitrogen, Carlsbad, California
egér/ember CHPT1	PA5-23695	nyúl poliklonális, Invitrogen, Carlsbad, California
egér/ember PLA2G2A	PA5-47672	juh poliklonális, Invitrogen, Carlsbad, California
egér/ember PLA2G10	PA5-59776	nyúl poliklonális, Invitrogen, Carlsbad, California
egér/ember PLA2G7	MBS9205733	nyúl poliklonális, MyBioSource, San Diego, California
egér/ember AGMO	ARP44469	nyúl poliklonális, Aviva Systems Biology, Corp, San Diego, California
egér/ember LC3	L8918	Sigma-Aldrich Saint Louis, USA
foszfo-p38 MAPK (Thr180, Tyr182)	APC, clone: 4NIT4KK	eBioscience, Thermofisher, Waltham, Massachusetts
másodlagos antitestek citometriai elemzéshez	számárban termelt, nyúl elleni TRITC Novex A16040; számárban termelt kecske elleni AF546 A11056; kecskében termelt, nyúl elleni AF594, A11037; kecskében termelt egér elleni AF488 A11001; kecskében termelt tengerimalac elleni AF488, A1107, Life Technologies	

2.6. A génkifejeződés vizsgálata

A szöveteket, az izolált vagy *in vitro* tenyésztett sejteket TRIzol reagensben (Sigma-Aldrich) lizáltuk, majd kloroform-etanol extrakcióval izoláltuk a teljes RNS tartalmat. Az RNS minőségének ellenőrzése után reverz transzkripciót végeztünk és az így nyert másolat DNS-t elemeztük kvantitatív polimeráz láncreakció (qPCR) segítségével. Az egyes mRNS-ek relatív kifejeződésének méréséhez specifikus DNS primereket terveztünk és használtunk, melyek szekvenciája a megfelelő közleményekben találhatóak meg (Waqas, Hoang, et al. 2017; Waqas, Noble, et al. 2017; Yu et al. 2019). Referenciaként a béta aktint, a gliceraldehid-3-foszfát dehidrogenázt és a ciklofilin A-t kódoló mRNS molekulákat használtuk. Emellett egyes minták RNS tartalmát DNS-chip (Waqas, Hoang, et al. 2017), vagy újgenerációs RNS szekvenálás (Yu et al. 2019; Hoang, Yu, and Röszer 2021; Hoang et al. 2022) segítségével vizsgáltuk. Humán zsírszövet-minták esetében Affymetrix expression array-t használtunk (Wu, Kakoola, et al. 2012), Affymetrix Fluidics Station 450 és Hewlett-Packard GeneArray Scanner 3000 7G alkalmazásával (Yu et al. 2019).

A Langerhans-szigetek génexpressziós mintázatát laser-capture mikrodisszekcióval gyűjtött szövetrészek elemzésével végeztük (Waqas, Hoang, et al. 2017). A fagyasztott mintákból laser-capture technikával vágtuk ki a szigetszerveket (Richardson et al. 2016), majd pedig a teljes RNS tartalmat kivontuk a szövetszeletekből, Arcturus PicoPure RNA Isolation Kit (Applied Biosystems, NY) segítségével (Wu, Kakoola, et al. 2012).

2.7. Anyagcserevizsgálatok

A kísérleti egerek anyagcseréjét indirekt kalorimetriás mérőrendszerrel (CaloBox System) vizsgáltuk: a légzési kvóciénst, az energiafelhasználást (energy expenditure) 24-órás megfigyelés során mértük, húszperces időközönként (Hoang et al. 2022; Yu et al. 2019). A

plazma glükóz-, és inzulin szintjét vénás vérből, 12 óra éhezés után határoztuk meg. A vércukorterheléses vizsgálathoz intraperitoneális glükóz injekciót használtunk, és a vénás vér glükóz szintjét harmincperces időközönként mértük meg (Waqas, Noble, et al. 2017; Hoang et al. 2022; Yu et al. 2019).

Az inzulin érzékenység vizsgálatakor *ad libitum* tápfogyasztás után, egyszeri inzulin injekciót követően mértük a vér glükóz szintjét (Waqas, Noble, et al. 2017). Az elhízást úgy idéztük elő, hogy az egereket 8-12 héten keresztül magas zsírtartalmú táppal (SSNIFF Spezialdiäten (Soest, Germany, E15725-347) etettük (Waqas, Hoang, et al. 2017).

A születés utáni első héttől a kalóriabevitelt úgy fokoztuk, hogy a szoptatós anyaegetet magas zsírtartalmú táppal etettük, ami a tej zsírtartalmának fokozódását eredményezte (Yu et al. 2019; Hoang et al. 2022). Az újszülöttek tápszerezes táplálásának modellezésére mesterségesen táplált újszülött egereket használtunk (Yu et al. 2019). Az alkalmazott mesterséges tej összetételét a 2.4. táblázat összegzi.

Sejtkultúrában a sejtek oxigénfelhasználását fluorimetriás módszerrel mértük (Yu et al. 2019). A mitokondriumok mennyiségét Mitotracker Red és Mitotracker Green festéssel, a mitokondriumok hőmérsékletének változását MitoThermoYellow festék segítségével mértük (Yu et al. 2019; Arai et al. 2015; Lane 2018). A sejtek zsírtartalmát oil red O színezék alkalmazásával becsültük meg: a lipidcseppek számát és méretét mértük képelemző szoftver segítségével. A mitokondriumok működését két mitokondriális enzim (szukcinát-dehidrogenáz és citokróm-c oxidáz, alegység 1) mennyiségének és aktivitásának mérésével vizsgáltuk (Hoang et al. 2022; Varga et al. 2023).

2.4. táblázat: A mesterséges tej összetétele (Yu et al. 2019)

Összetevő	Mennyiség 100 ml-ben
Protein (g)	
tejsavó fehérje (BIPRO) ^a	4.0
hidrolizált tejsavó (PEPTIGEN® IF-3090) ^b	5.0
kazein (Acid Casein LACTIC CASEIN720) ^c	4.0
szerin ^d	0.02875
cisztein ^d	0.3
triptofán ^d	0.027
metionin ^d	0.0045
Szénhidrátok (g)	
laktóz ^c	1.89
Ásványi anyagok (mg)	
NaOH	25
KOH	150
GlyCaPO ₄	800
MgCl ₂ 6H ₂ O	190
CaCl ₂ 2H ₂ O	170
CaCO ₃	184
Ca-citrát	120
Na ₂ HPO ₄	80
KH ₂ PO ₄	8
FeSO ₄	24
Citrate H ₂ O	0.5
ZnSO ₄	6
CuSO ₄	1.5
MnSO ₄	0.25
NaF	0.155
KI	0.25
K ₂ SO ₄	163.5
Na ₂ SiO ₃ 9H ₂ O	5.075
Na ₂ O ₄ Se	0.035
H ₈ MoN ₂ O ₄ 4H ₂ O	0.0275
KCr(SO ₄) ₂ 12H ₂ O	0.975
LiCl	0.05
H ₃ BO ₃	0.285
NiCO ₃	0.1125
NH ₄ VO ₃	0.0225
Vitaminok (mg)	
vitamin mix	400
C	200
K3	1.9825
A	0.1284
D	23.46
E	0.0025
Egyéb (mg)	
karnitin	4
pikolinát	2
ethanolamin	3.5
taurin	15
trikolin citrát	147
Zsírok (g)	
(16.04 g)	
MCT	1.25
pálma olaj	7.75
kókusz olaj	2.5
szója olaj	2.75
lenmag olaj	0.75
ARASCO®i	0.5
DHASCO®	0.5
koleszterol	0.04

2.8. További vizsgálómódszerek

Egyes vizsgálatainkban ELISA és Western blot vizsgálatokat végeztünk a neuropeptid FF receptor, a STAT6 és foszforilált STAT6 mennyiségének mérésére (Waqas, Hoang, et al. 2017). Utóbbi eljárásról részletes metodikai közleményt jelentettünk meg (Waqas, Ampem, and Röszer 2019). A sejtekben zajló autofágiát az LC3-I és LC3-II (microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3 I és II) szintjének mérésével vizsgáltuk, emellett fluoreszcens mikroszkópia segítségével az autofagoszómák és a lizoszómák számát és méretét határoztuk meg (Varga et al. 2023). Az inflammaszóma aktivitást Caspase-Glo 1 Inflammasome Assay (Promega Co., Madison, WI) segítségével, fluoreszcens mikroszkópiával és fluorimetriás elemzéssel határoztuk meg. A zsírsejtekben mitokondrium sérülést CCCP (carbonyl cyanide 3-chlorophenylhydrazone) kezeléssel idéztünk elő (Hoang et al. 2022). Emellett mitokondriális RNS (mtRNS) molekulákat juttattunk a zsírsejtekbe az úgynevezett magnetofekció segítségével. Röviden, mágneses részecskékkel töltött liposzómákat alkalmaztunk a mtRNS molekulák sejtbe juttatásához (DogtorMag, OzBiosciences, San Diego, CA) (Plank and Rosenecker 2009; Hoang et al. 2022).

Tömegspektrometriás eljárással mértük a plazma NPFF koncentrációját, validálva ezzel az ELISA méréseink eredményeit. Orbitrap LC-MS (Thermo Scientific) tömegspektrométert használtunk erre a célra. Az alkil-glicerolok méréséhez egy új eljárást dolgoztunk ki, melynek főbb lépései: nano-electrospray ionizációs tandem tömegspektrometria (nano-ESI-MS/MS), belső standardként 17:0 alkil-glicerolt (abcr GmbH, Karlsruhe, Germany) használtunk. A mintákat 1:4 arányban hígítottuk 10 mM ammónium acetát/metanol keverékben. A tömegspektrometriás elemzést QTRAP 6500 (SCIEX) platformon, Analyst 1.6.3. szoftver használatával végeztük (Yu et al. 2019).

2.9. Szoftverek, statisztikai elemzés és adatok megjelenítése

A nyers adatokat nyilvánosan hozzáférhető adatbázisokban helyeztük el, ahol jelenleg is elérhetőek: az áramlási citometriás elemzések nyers adatai a FlowRepository, a DNS-chip és RNS-szekvenálási adatok a NIH GEO felületén, míg a mikroszkópos felvételek a Figshare felületén érhetőek el. Az eredeti Western blot felvételeket minden esetben a közleményekkel együtt jelentettük meg. Adatelemzéshez és az adatok megjelenítéséhez a következő szoftvereket használtuk: QuantStudio™ Design & Analysis Software, Thermofisher Scientific v1.5.0 (qPCR); Leica Application Suite X Leica 3.7.2.22383 (immunhisztokémia); Olympus CellSense Entry Olympus 2.3 (képelemzés); Leica Application Suite Z Leica 3.4.0 (képelemzés); AUTOssoft Autobio Co. LTD 2.6.9 (ELISA); Fusion FX6 Edge Vilber 18.02 and NanoDrop 2000/2000c Thermofisher Scientific 1.6.198 (RNS mennyiség meghatározása); RNAfold WebServer (University of Vienna, 2.4.18, RNS-szerkezet predikció); ImageJ, Open Source, 1.52v (hisztomorfometria), Motic Images Plus 3.0 V137 (képelemzés), Adobe Photoshop and Adobe Illustrator (illusztrációk). Statisztikai elemzés: GraphPad Prism 5.0. Ha az ábra aláírás másképpen nem határozza meg, az ábrákon minden adatpont egy önálló mintát jelent (pl. egy beteget, egy sejtenyészetet, egy egérből nyert mintát). Az adatokat átlag $\pm$ SEM formában adtuk meg, és Student t-teszt vagy ANOVA tesztek alkalmazásával értékeltük.

2.10. Gyakran használt rövidítések

ac: adipocytá

AKGs: alkil-glicerolok

ATMs: zsírszöveti makrofágok (adipose tissue macrophages)

BAT: barna zsírdepó egérben, „brown adipose tissue”

BeAT: bézs zsírsejteket tartalmazó szövet, „beige adipose tissue”

BMI: testtömeg index (body mass index)

bright: áramlási citometriás adatok esetében erős („világos”) jelintenzitást jelöl

eAT: mellékherét körülvevő zsírszövet egérben, angol „epididymal adipose tissue” rövidítése

eWAT: mellékherét körülvevő fehér zsírdepó, „epididymal white adipose tissue”

Δ : delta, azaz változás (pl. Mito- Δ T: mitokondriális hőmérsékletváltozás)

iAT: inguinális zsírszövet, az angol „inguinal adipose tissue” rövidítése

HFD: magas zsírtartalmú táp (high fat diet)

IFN: interferon

iMCs: éretlen myeloid sejtek (immature myeloid cells)

IgG: immunglobulin G

IL: interleukin

ISG: interferon stimulált gén

IRF: interferon reguláló faktor (interferon regulatory factor)

low: áramlási citometriás adatok esetében alacsony jelintenzitást jelöl

LPS: lipopoliszacharidák

MTR: Mitotracker Red

mtRNS: mitokondriális RNS

NPFF: neuropeptid FF

P6 és P56: posztnatális 6. és 56. nap

poly(dA:dT): poly-deoxadenin-deoxitimin, szintetikus DNS polimer, mely a citoszólikus nukleinsav érzékelő rendszer mesterséges aktiválására szolgál

PPARGC1A: peroxiszóma proliferátor aktivált receptor gamma (PPAR γ) koaktivátor 1A (a mitokondriumok biogenezisét is irányító transzkripció regulátor)

STAT3: signal transducer and activator of transcription 3

STAT6: signal transducer and activator of transcription 6

VDR: D vitamin receptor

2.11. Színkódok használata az ábrákon

A kísérleti adatok ábrázolásakor a referenciacsoport (oldószerrel kezelt csoport, vivőanyaggal – transzfekciós reagenssel – kezelt csoport, vad típusú egér csoport, stb.) adat pontjai konzekvensen szürke színnel vannak feltüntetve. Makrofágokra vonatkozó kísérletek esetén a kezelt, genetikailag módosított stb., csoport adatpontjait zöld színnel ábrázoltam. Zsírsejtek és preadipocyták esetén vörös színnel.

2.12. További információ

Az értekezéshez tartozó legfontosabb öt közlemény teljes anyaga elektronikusan elérhető az alábbi linken keresztül:

DOI: [10.6084/m9.figshare.25598655](https://doi.org/10.6084/m9.figshare.25598655)

Az alábbi témákhoz tartozó videó összegzések ezeken a linkeken keresztül érhetőek el:

A neuropeptid FF hatása a makrofágok osztódására és aktivációjára

[JCI - Welcome](#)

Az alkil-glicerolok hatása a zsírszövet fejlődésére

[JCI - Welcome](#)

A mitokondrium-sejtmag kommunikáció szerepe a zsírsejtekben

[Mitochondrial RNA stimulates beige adipocyte development in young mice](#)

[\(figshare.com\)](#)

Eredmények és azok megvitatása

3

A zsírszövet intrauterin fejlődése

3.1. A fejezet kulcskérdései

A gyermekkori elhízás kialakulásában meghatározó szerepet játszik a zsírszövetfejlődés üteme az első életév során (Pietrobelli, Agosti, and the MeNu 2017; Charney et al. 1976; Dietz 1994; Rolland-Cachera et al. 1984; Häger et al. 1977). Ebben az időszakban a zsírsejtek száma megnövekedhet, ami előrevetíti a kora gyermekkorra kialakuló túlsúly lehetőségét (Knittle et al. 1979; Lukaszewski et al. 2013). A zsírdepók születés utáni növekedése minden bizonnyal attól is függ, hogy milyen a zsírdepók fejlettsége a születés idején (Poissonnet, Burdi, and Garn 1984). A zsírszövet intrauterin fejlődésével kevés tanulmány foglalkozik, és emiatt szinte semmit sem tudunk a születéskor jelenlévő zsírszövet anyagcseréjéről, hőtermelő képességéről és protein-expressziójáról (Desoye and Herrera 2021; Dauncey and Gairdner 1975). Ebben a fejezetben azokat a munkáinkat mutatom be, melyek ezt a hiányt igyekeztek legalább részben pótolni, és az adipocyták fejlődését követték a második trimeszter kezdetétől a gyermekkorig. Mivel az anyagcsere és az elhízás kísérletes modellje a laboratóriumi egér, ezért felvetettük azt a kérdést, hogy mennyiben hasonlít a zsírszövet ontogenezise egérben és emberben.

Az újszülött nem képes didergő hőtermelésre, helyett indirekt bizonyítékok utaltak arra, hogy hőtermelő zsírsejtek révén képes zsírok lebontásából hőt termelni (Hu et al. 2014; Dawkins and Scopes 1965). Célkitűzésünk az volt, hogy közvetlen bizonyítékot szerezzünk azoknak a zsírsejteknek a létezésére, melyek az emberi újszülöttben képesek a zsírokban tárolt energiát hővé alakítani. Ennek ismeretében meg tudjuk azt is ítélni, hogy az első életév zsírszövet-gyarapodása befolyásolható-e a zsírszöveti hőtermelés fokozása révén.

3.2. A zsírszövet intrauterin fejlődése emberben

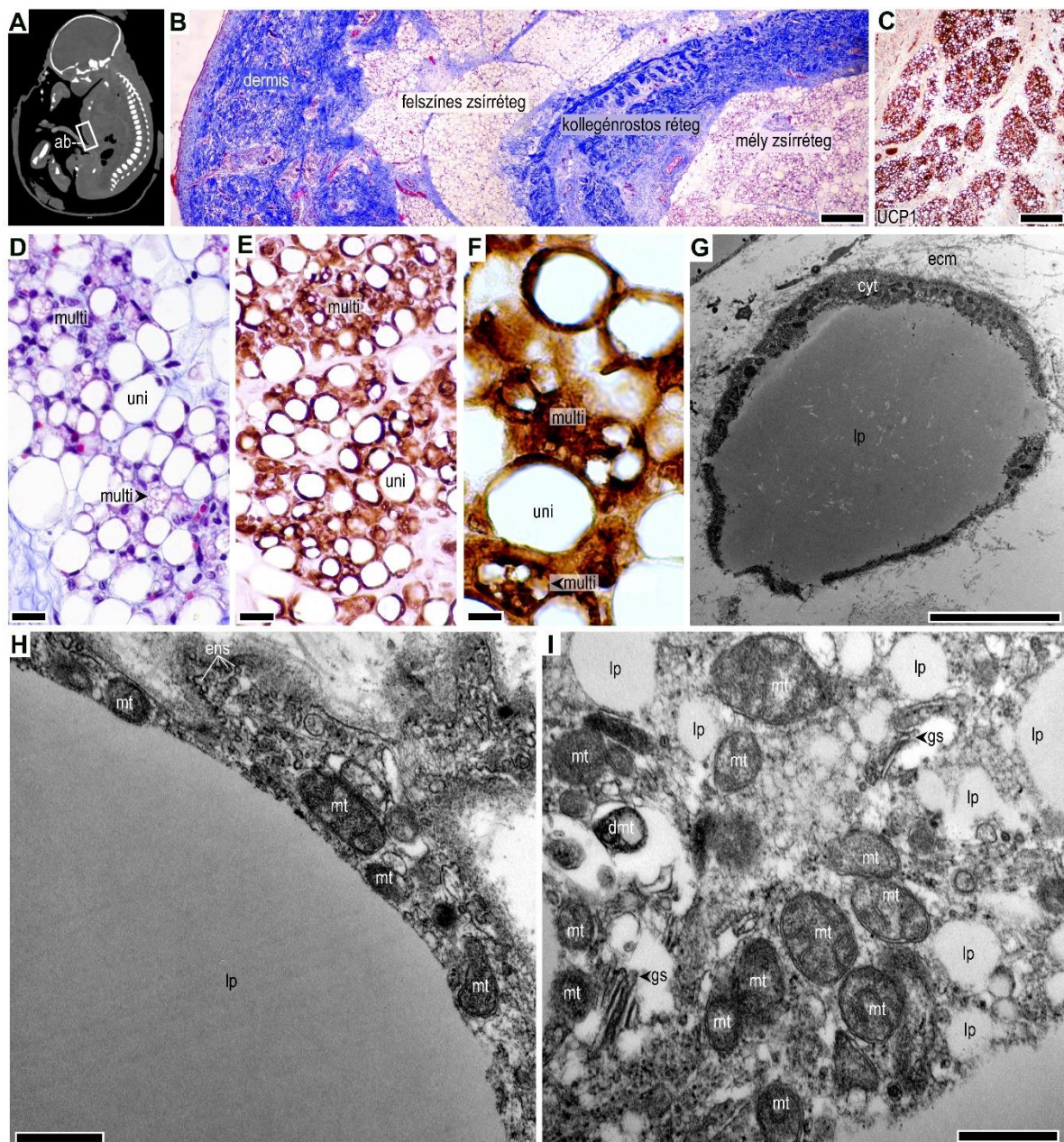
A zsírszövet emberben a második trimeszterben kezd kialakulni, és nagyjából a 18–20. gesztációs hét között fedezhetőek fel a zsírdepók kezdeményei (Poissonnet, Burdi, and Garn 1984). Ekkor mesenchymatikus sejtcsoportok jelennek meg a bőr alatti kötőszövetben, és fokozatosan alakulnak át zsírsejt-előalakokká, azaz adipoblasztokká, majd pedig preadipocyttákká (Clara 1955; Dauncey and Gairdner 1975). A fejlődő zsírsejtek kezdetben multiloculáris, majd fokozatosan uniloculáris morfológiát vesznek fel. A bőr alatti zsírdepó a harmadik trimeszter végén hirtelen fejlődésnek indul. Ekkor az anyai keringésből felvett szénhidrátokból egyrészt zsírraktárak, másrészt glikogén raktárak épülnek fel a zsírszövetben (Stave 1970; Dawkins and Scopes 1965). A magzat zsírszöve nem, vagy csak igen kis mértékben mutat lipolitikus aktivitást (Desoye and Herrera 2021), mivel a magzati anyagcsere elsősorban az anyai tápanyagforrásokra, elsősorban szénhidrátokra támaszkodik (Stave 1970; Whyte and Bayley 1990; Persson 1974). A zsigerek körül kevés zsírdepó alakul ki: csak a vese tokjában, a nyaki erek körül, a szív felszínén, a thymus körül találhatóak jelentősebb zsírdepók az emberi magzatban és újszülöttben (Dawkins and Scopes 1965). Ezek a depók multiloculáris zsírsejtekből állnak (Lidell 2019). Azok a zsírdepók, melyeknek statikai – teherhordó, illetve nyomáskiegyenlítő – funkciója van, például a talpon vagy a fartájékon, kevésbé fejlettek és főleg kötőszöveti sejtekből állnak születéskor (Gyurina et al. 2023). Más depók, mint például az arcon található Bichat-féle zsírpárna, sokkal fejlettebb az újszülöttben, mint a felnőttben (Kahn et al. 1988).

A születés utáni anyagcsere a zsírraktárak meglététől függ: egyrészt a születés után hirtelen fellépő energiaigényt lipolízis elégíti ki (Persson 1974). Másrészt, a magzat egy termoneutrális környezetből egy hipotermiás környezetbe kerül a születéskor, ám hőtermelő és hőszabályozó képessége korlátozott. Ekkor a zsírsejtek kémiai hőtermelő képessége a maghőmérséklet megtartásához szükséges (Röszer 2021).

3.3. Hőtermelő zsírsejtek az emberi magzatban

Tanulmányunk szerint, az emberi magzatban a harmadik trimeszter végén jelennek meg a termogenezisre alkalmas zsírsejtek, melyek uncoupling protein 1 (UCP1) fehérjét fejeznek ki (Gyurina et al. 2023). A UCP1-kifejező zsírsejtek nemcsak a korábban leírt multiloculáris zsírsejtekből álló depókban (a vese tokjában, a thymus körül, a nagyerek adventitiájában, stb.) jelentek meg, hanem a bőr alatti zsírszövetben is (Gyurina et al. 2023). Egy 19. századi leírás a lapockák közötti régióba helyezte a feltehetően hőtermelésre képes zsírdepót az emberi újszülöttnél (Frey 1876). Azonban ezen a területen nem találtunk kiterjedt UCP1-kifejező depót. Helyette a hátizmokat körülvevő UCP1-kifejező zsírréteget azonosítottunk, melynek feltehető élettani feladata az izomzat hőmérsékletének biztosítása (Gyurina et al. 2023).

Elsősorban a hasfal bőr alatti zsírdepója volt gazdag UCP1-kifejező zsírsejtekben (3.1. ábra A–F) (Gyurina et al. 2023). A UCP1-kifejeződés multiloculáris és uniloculáris morfológiájú zsírsejtekben is megjelent, elsősorban a mélyen fekvő (izomzathoz közeli) zsírszövetrétegben (3.1. ábra D,F). A UCP1-kifejező sejteket nemcsak a magzatban, hanem a néhány hónapos kisdobban is azonosítani tudtuk (Gyurina et al. 2023). A zsírdepó zsírsejtjeiben, függetlenül a bennük található lipid cseppek eloszlásától, gazdag mitokondrium hálózatot láttunk (3.1. ábra G–I). Egyúttal a hőtermelő zsírszövet fejlődésével összefüggő két másik fehérjét, a myoblast meghatározó fehérje 1 (MYOD1) és a Lim homeobox fehérje 8 (LHX8) jelenlétét is kimutattuk a zsírszövetben a perinatális életszakaszban (Gyurina et al. 2023).



3.1. ábra: Az emberi magzat hőtermelő zsírszöve a hasfal bőralatti zsírpépójában

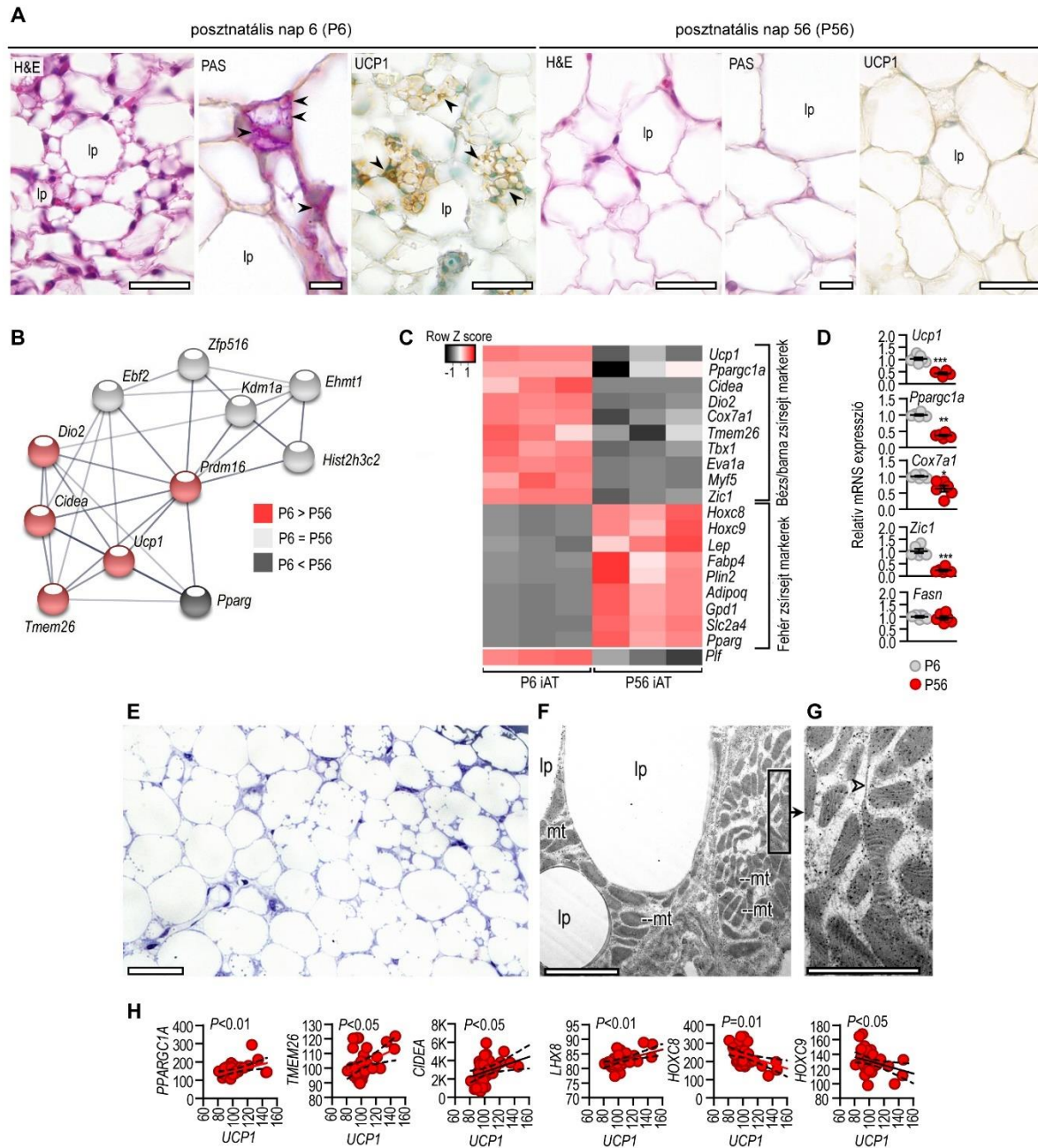
(A) Emberi magzat nyílrányú *post mortem* komputertomográfiás felvétele a 36-38. gesztációs héten. ab: abdomen (B) Masson trikróm festés, emberi magzat hasfalának keresztmetszete a 36. gesztációs héten. Mérték: 200 μ m. (C) UCP1 immunhisztokémiai festés, emberi magzat hasfalának keresztmetszete a 36. gesztációs héten. Mérték: 200 μ m. (D) Multiloculáris zsírsejtek csoportja (multi) és uniloculáris (uni) zsírsejtek a 36. gesztációs héten. Mérték: 50 μ m. (E) UCP1 immunhisztokémiai festés, a D panel részlete nagyítva. Mérték 30 μ m. (F) UCP1 immunhisztokémiai festés, egymás mellett elhelyezkedő multiloculáris (multi) és uniloculáris (uni) zsírsejtek, lp: lipid csepp, mérték 5 μ m. (G) Egy adipocita transzmissziós elektron mikroszkópos felvétele, egy 0.58 éves kisdéd hasfalából. lp: lipid csepp, cyt: citoplazma, ecm: extracelluláris mátrix, mérték 1 μ m. (H) Uniloculáris adipocita transzmissziós elektron mikroszkópos felvétele. lp: lipid csepp, mt: mitokondriumok, ens: endoszómák, mérték 1 μ m. (I) Egy multiloculáris adipocita sejtplazmája. mt: mitokondriumok, dmt: sérült mitokondrium, gs: Golgi készülék, lp: lipid cseppek, mérték 1 μ m. Korábbi tanulmányunkból átvéve (Gyurina et al. 2023).

Összességében, a születés pillanatában kiterjedt UCP1-kifejező zsírsejtekkel rendelkezik az emberi újszülött, melyek mitokondriumokban gazdagok, potenciálisan zsírsavak oxidálására és hőtermelésre képesek. Az izmokat körülvevő hőtermelő zsírszövet a maghőmérséklet megtartását segítheti elő (Sinclair 1978; Maniscalco and Warshaw 1978).

3.4. A zsírszövet fejlődése egérben

Az egér bőr alatti zsírszöve a születés után indul növekedésnek – szemben az emberre jellemző intrauterin fejlődési folyamattal (Kozak 2011). Ez nagyban megkönnyítette munkánkat, és így vizsgálatainkat újszülött egereken végezhattük. Szövettani vizsgálattal azt találtuk, hogy az újszülött egér inguinális zsírdepóját multiloculáris zsírsejtek alkotják, melyek a mitokondriális szétkapcsoláshoz szükséges UCP1 proteint is kifejezik (3.2. ábra A). A születés utáni harmadik és tizedik nap között a zsírszövetet elsősorban hőtermelő, multiloculáris zsírsejtek alkották, melyek mennyisége az elválasztásig fokozatosan csökkent (Yu et al. 2019). Ezt a fejlődési ütemet tőlünk független tanulmány is megerősítette (Tsukada et al. 2023). A kifejelett zsírszövetet a posztnatális 56. napon uniloculáris, zsírraktározó sejtek építették fel, a multiloculáris zsírsejtek mennyisége igen csekély volt (Yu et al. 2019).

A fiatal zsírsejtekben a 6. posztnatális napon glikogén depókat is találtunk (Hoang, Yu, and Röszer 2021) (3.2. ábra A), melyekről ismert, hogy szénhidrát forrást szolgáltatnak a lipidek szintéziséhez (Mayeuf-Louchart et al. 2019; Mayeuf-Louchart 2021). Emellett, a fiatal zsírsejtek a „bézs” illetve a „barna” zsírsejtekre jellemző génhálózatot, ezen belül olyan gének mRNS-eit fejezték ki, melyek a mitokondriumok fejlődéséhez és a zsírokból történő kémiai hőtermeléshez szükségesek (3.2. ábra B–D). Azok a géntermékek, melyek eltérő módon fejeződtek ki a 6. és az 56. posztnatális napon, egy egységes protein-protein interakciós hálózatba tartoztak, azaz ugyanazon anyagcserefolyamatban vettek részt (3.2. ábra B). A 6. posztnatális napon fokozottan kifejeződő géntermékek a hőtermeléshez voltak szükségesek.



3.2. ábra: Hőtermelő zsírszövet fiatal egérben, emberi kisdobban és gyermekben

(A) Inguinális zsírdépó szövettani metszete, C57/BL6 egérből, a posztnatális 6. és 56. napon. H&E: hematoxilin–eozin festés, PAS: perjódsv-Schiff festés, UCP1: UCP1 immunhisztokémia. lp: lipid csepp, a nyílhegyek PAS⁺ szemcséket, illetve UCP1⁺ sejteket jelölnek. Mérték: 50 μ m. Közleményünkben átvéve (Hoang, Yu, and Röszer 2021). (B) Protein-protein interakciós térkép, mely azoknak a géntermékeknek a hálózatát mutatja, melyek eltérő módon fejeződnek ki a 6. és az 56. posztnatális napon. A génhálózat középpontja a *Prdm16*, a hőtermelő zsírszövet fejlődését elindító faktor (Seale et al. 2007). (C,D) A bézs/barna és a fehér zsírszövetre jellemző gének kifejeződési szintje a posztnatális 6. és 56. napon a zsírszövetben (C) és a zsírsejtekben (D). Rövidítések magyarázata és részletek itt: (Hoang et al. 2022). iAT: inguinális zsírdépó. **** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$, Student kétmintás t-próba. (E) Emberi kisdob inguinális zsírszövete, félvékony metszet. Mérték: 50 μ m (F,G) Emberi kisdob inguinális zsírszövete, transzmissziós elektron mikroszkópos felvétel. lp: lipid csepp, mt: mitokondrium, nyílhegy: mitokondrium hasadás helye, mérték: 2 és 1 μ m. (H) Hőtermelő és zsírraktározó gének mRNS szintjei gyermekek zsírszövetében. Korábbi közleményeinkben átvéve (Yu et al. 2019; Hoang et al. 2022).

A *Prdm16* (PR domain containing 16), mely a hőtermelő zsírsejtek létrejöttét elindító transzkripciós szabályozó, fokozottan fejeződött ki a 6. posztnatális napon (3.2. ábra B) (Hoang et al. 2022). Az egyes egértörzsek fejlődési mintázata kis mértékben eltérő volt. CD1 egerek zsírszövetében például több hőtermelő zsírsejtet találtunk, mint a C57/BL6 egerekben (Yu et al. 2019; Hoang, Yu, and Röszer 2021).

3.5. Az emberi kisdud és kisgyermek zsírszövete

Hasonlóképpen az újszülött egérhez, emberi újszülöttek, kisdudok és gyermekek subcután zsírdepóiban is azonosítottuk a multiloculáris zsírsejtek és a hőtermeléshez szükséges UCP1 jelenlétét (3.2. ábra E,F) (Gyurina et al. 2023; Yu et al. 2019). Az újszülött és a kisdud zsírsejtjei mitokondriumokban gazdagok voltak (3.2. ábra G) (Yu et al. 2019).

Emellett kisdudok és kisgyermekek subcután zsírszövetében számos olyan gén fejeződött ki, melyek a mitobiogenezishez és a kémiai hőtermeléshez szükségesek (3.2. ábra H). Ide tartoztak a *PPARGC1A*, ami a mitokondriumok biogeneziséért felel (de Jong et al. 2015), a *TMEM26* és a *CIDEA*, melyek a hőtermelő zsírsejtekre jellemző géntermékek (Jespersen et al. 2013), az *LHX8*, mely a hőtermelő zsírsejtek fejlődésében játszhat szerepet (Timmons et al. 2007; Rockstroh et al. 2015), és a zsírsejtekben fehérjeszinten is kimutattuk a jelenlétét (Gyurina et al. 2023).

A hőtermeléshez szükséges gének kifejeződése inverz módon korrelált a zsírraktározó „fehér” zsírsejtekre jellemző gének expressziójával (3.2. ábra H). Ezt azt jelzi, hogy a hőtermelés elvesztése a lipogenezis fokozódásához és a zsírraktározás növekedéséhez vezet (Hoang et al. 2022). Ennek megfelelően, elhízástól szenvedő gyermekek zsírszövetében a *UCP1* mRNS szintje alacsonyabb volt, mint az elhízástól mentes gyermekekben (Rockstroh et al. 2015; Gyurina et al. 2023; Hoang et al. 2022; Yu et al. 2019). Fontos megjegyezni, hogy két független vizsgálatban, és két egymástól független populációban (Lipcsében és Debrecenben)

egyező eredménnyel mutattuk ki a hőtermeléshez szükséges génhálózat kifejeződését kisdetek és gyermekek zsírszövetében (Rockstroh et al. 2015; Gyurina et al. 2023; Hoang et al. 2022; Yu et al. 2019).

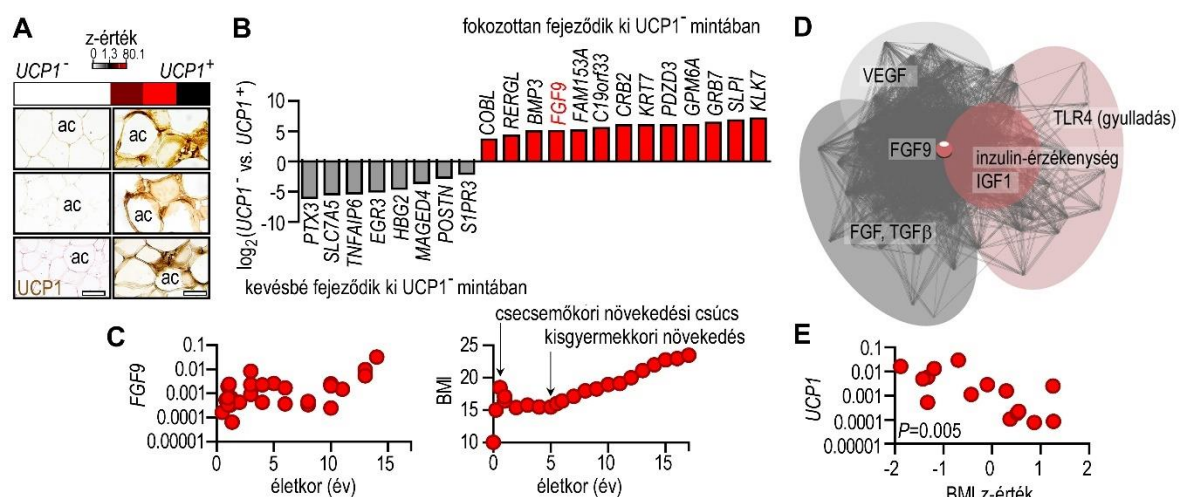
Abban az esetben, amikor kisgyermekben a zsírszöveti UCP1 fehérje nem volt detektálható (3.3. ábra A), függetlenül a gyermekek testtömeg-indexétől, a zsírszövetben az elhízásra hajlamosító gének fokozott kifejeződését figyeltük meg (3.3. ábra B) (Gyurina et al. 2023). A UCP1 hiányos zsírszövetben kifejeződő, elhízással összefüggő legfontosabb géntermékek: *GRB7* (growth factor receptor-bound protein 7), *COBL* (cordon-bleu WH2 repeat protein), *GPM6A* (glycoprotein M6A), *KLK7* (kallikrein 7), *BMP3* (bone morphogenetic protein) és *FAM153A* (family with sequence similarity 153 member A). Például a preadipocyták fokozott osztódása, ami zsírsejt hiperpláziát okozhat, BMP3 kifejeződéssel jár együtt (Qian, Tang, and Tang 2021). Az érett adipocyták pedig FAM153A fehérjét fejeznek ki (Tong et al. 2021).

Mindemellett több olyan gén mRNS szintje volt alacsony a UCP1 hiányos zsírszövetben, melyekről ismert, hogy az elhízás lehetőségét csökkenthetik: *PTX3* (pentraxin 3) (Guo et al. 2020), *SLC7A* (L-type amino acid transporter 7A) (Park et al. 2023), *TNFAIP6* (tumor necrosis factor alpha-induced protein 6) (Li et al. 2022) és *POSTIN* (periostin) (Graja et al. 2018).

A UCP1 hiányos zsírszövetben fokozottan kifejeződő gének közül kiemelendő a fibroblaszt növekedési faktor 9 (FGF9), melynek kifejeződése egyenes arányban növekedett a zsírszövet méretének növekedésével és zsírraktározó képességével (Gyurina et al. 2023) (3.3. ábra C). A UCP1 fehérje hiánya együtt járt a gyulladásra hajlamosító génhálózatok kifejeződésével is (3.3. ábra D). Mindez felveti annak a lehetőségét, hogy a hőtermelő képesség elvesztése a zsírszöveti gyulladásra adott korai válasz lehet a kisdetekben és a kisgyermekben.

A zsírszöveti UCP1 szint azt megelőzően csökkent, hogy az elhízás klinikai jellemzői (emelkedett BMI és BMI z-érték) megjelentek volna (Gyurina et al. 2023). Ez azt a lehetőséget veti fel, hogy a hőtermelő képesség hiánya fokozhatja az elhízásra való hajlamot.

Amennyiben a BMI és BMI z-értékek alapján a túlsúly vagy az elhízás megállapítható volt, a *UCP1* (3.3. ábra E) és a többi, hőtermeléshez és mitobiogenezishez szükséges gén mRNS szintje csökkent volt a zsírszövetben (Yu et al. 2019; Rockstroh et al. 2015). Összegezve, a hőtermelő zsírsejtek elvesztése előrevetíti a kisgyermekkori elhízás lehetőségét, és az elhízás klinikai diagnózisa idején már alig detektálható hőtermelő zsírsejt jelenléte (Yu et al. 2019; Gyurina et al. 2023).



3.3. ábra: A *UCP1* hiányának hatása a gyermek zsírszövet génkifejeződési mintázatára

(A) Hat fiúgyermek (átlagéletkor 5.3 év, átlag BMI 19.3) hasfali zsírszövetének szövettani metszete. *UCP1* immunhisztokémia. ac: adipocyták. Mérték 50 μ m. A szövettani felvételek felett hőképek mutatják a zsírszövetekben mért relatív *UCP1* mRNS szintet. A mintákat újgenerációs RNS szekvenálással vizsgáltuk tovább. (B) Az újgenerációs szekvenálás során azonosított géntermékek, melyek eltérő módon fejeződtek ki a *UCP1*⁺ és a *UCP1*⁻ mintákban. (C) A zsírszöveti *FGF9* szint és a BMI változása az életkor függvényében. (D) *UCP1*⁻ minta protein-protein interakciós hálózata, mely az *FGF9*-hez kapcsolódó géntermékeket jeleníti meg. VEGF: vascular endothelial growth factor, TLR: Toll-like receptor, FGF: fibroblast growth factor, IGF1: insulin-like growth factor 1. (E) A zsírszöveti *UCP1* szint és a BMI z-érték összefüggése. Korábbi tanulmányunkból átvéve (Gyurina et al. 2023).

4

A zsírsejtek működését szabályozó jelátvitel a születés után

4.1. A fejezet kulcskérdései

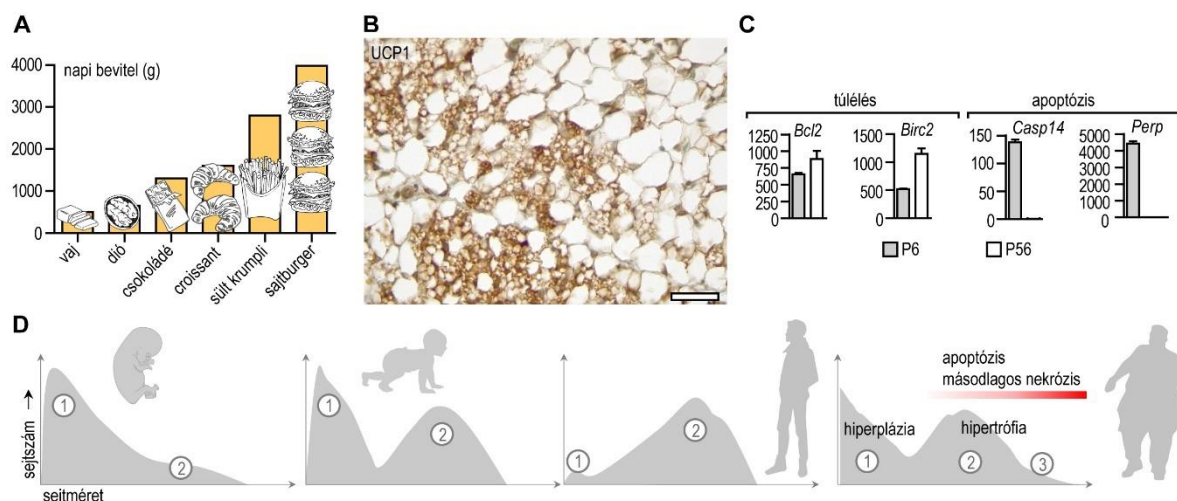
Az előző fejezetben megismertük, hogy a születés pillanatában az emberi zsírdepók hőtermelésre képesek, mely előrevetíti a zsírok hatékony felhasználásának lehetőségét. Azonban kevés információnk van a zsírszövet működéséről a születés után. (i) Vajon milyen jelek tartják fenn a zsírsejtekben a lipolízist és a hőtermelést? (ii) Hasonlóak-e ezek a jelek születés után, a gyermekkorban és a felnőttkorban? Ebben a fejezetben azt a kérdést vizsgáljuk meg, hogy a zsírszövet működését szabályozó jelátviteli útvonalakat kódoló gének kifejeződnek-e a születés után. Ennek a kérdésnek a megválaszolására lipogénikus/obesogén – zsírfelhalmozódást segítő, és lipolitikus – azaz zsírlebontást segítő és hőtermelést segítő géntermékek kifejeződési szintjét hasonlítjuk össze a születés utáni és a felnőttkori zsírszövetben. Elsősorban egér zsírszövetből nyert újgenerációs RNS szekvenálási adatokat tekintünk át ebben a fejezetben, és az emberi zsírszövetben tett megfigyeléseinkkel hasonlítjuk össze ezeket az eredményeket.

4.2. A zsírsejtek fejlődése és anyagcseréje a születés után

Az intrauterin életben a zsírsejtek glikogént raktároznak, amiből a születés után zsírokat szintetizálnak a fiatal zsírsejtek (Novak and Monkus 1972). Az anyatej zsírtartalma magas, az újszülött napi zsírbevitel sokszorosán felülmúlja egy felnőtt napi zsírfogyasztását (4.1. ábra A) (Yu et al. 2019). Mindez aktív lipolízist igényel, aminek megfelelően a fiatal zsírsejtek

mitokondriumokban gazdag, multiloculáris sejtek, ahogyan azt az előző fejezetekben láttuk. A fiatal zsírsejtekben ezért a szétszórt lipid cseppek körül mitokondriumok szaporodnak fel, ami a zsírok hatékony lebontását, és a zsírsavakból történő mitokondriális hőtermelést szolgálja (3.2. ábra F). A magas zsírbevitel tehát nagy valószínűség szerint nem a zsírdepók méretét növeli egy csecsemőben, hanem azonnal energiatermelésre – részben ATP, részben hő termelésére – fordítódik, a mitokondriumokban gazdag, hőtermelésre alkalmas zsírsejtek jelenléte miatt (4.1. ábra B).

Születéskor a zsírdepókban igen sok osztódó preadipocytá található (Röszer 2021, 2021; Boulton, Dunlop, and Court 1974). Ezek a sejtek magas szinten fejezik ki az apoptózis ellen ható géntermékeket, aminek eredményeképpen hosszú életű zsírsejtek jönnek létre (4.1. ábra C). A zsírsejtek mennyisége tehát igen korán, a születés után meghatározódik (Knittle et al. 1979). Mivel a zsírsejtek hosszú életű sejtek, logikus kérdés, hogy a csecsemőkorban ható jelek hogyan befolyásolják a zsírsejtek lipolitikus és hőtermelő képességét. Az elhízás ugyanis együtt jár mindkét képesség csökkenésével, ami adipocytá hipertrófiát okoz (4.1. ábra D).



4.1. ábra: A zsírsejtek fejlődése és anyagcseréjük jellemzői

(A) Egy emberi újszülött napi zsírbevitelére egy felnőtt ember testtömegére vonatkoztatva. (B) UCP1⁺ zsírsejtek a hatnapos egér zsírszövetében. Mérték 50 μ m. (C) A sejtek túlélését segítő és apoptózist elindító gének kifejeződési szintje egér inguinális zsírszövetében a posztnatális 6. és 56. napon (P6 és P56). (D) A preadipocyták és az adipocyták méretének jellemző megoszlása a harmadik trimeszterben, csecsemőkorban, a pubertás után és elhízásban. 1: preadipocyták, 2: érett adipocyták, 3: hipertróf adipocyták. (Röszer 2021, 2021)

4.3. A lipolízist gátló jelátviteli útvonalak a születés utáni időszakban

A belső elválasztású rendszer irányából érkező jelek közül az inzulin, míg az immunsejtek felől érkező jelek közül a proszttaglandin E2 rendelkezik lipolízis gátló hatással a felnőtt zsírszövetben (Richelsen 1988; Góth 1969). Az inzulin a hasnyálmirigy szigetszerveiből szabadul fel a véráramba (4.2. ábra A), és jut el a zsírsejtekhez. A fiatal zsírsejtek szintén kifejezik az inzulin előalakjának mRNS-ét (Hoang, Yu, and Röszer 2021), azonban nem ismert, hogy ennek van-e élettani jelentősége. Az inzulin elősegíti a zsírsejtek fejlődését, emiatt *in vitro* sejt kultúrában elengedhetetlen az inzulin jelenléte a zsírsejtek differenciálódásához. Az inzulinnal kezelt preadipocytaiban megsokasodnak a zsírcseppek, és ezzel egyidejűleg a zsírcseppek mérete is megnövekszik (4.2. ábra B). A zsírcseppek mérete a felhalmozódó telített zsírok mennyiségével arányosan növekszik (lipogenezis), emellett a kisebb zsírcseppek összeolvadnak egymással. *In vivo* zsírsejt-fejlődés során a zsírcseppek összeolvadása révén keletkezik a fehér zsírszövetre jellemző uniloculáris, azaz egyetlen, nagyméretű lipid cseppet tartalmazó zsírsejt forma. Azok a zsírsejtek, melyekben a zsírok lebontása erőteljes, pl. a hőtermelő – „barna” vagy „bézs” zsírsejtekben – a zsírcseppek a sejtplazmában eloszlanak és kevésbé olvadnak össze. Ennek oka, hogy a zsírcseppek növekedését a lipolízis megakadályozza. *In vitro* azonban, nem alakul ki uniloculáris zsírsejt forma. Az inzulin hatása a zsírcseppek számának és méretének egyidejű növekedéséből – tehát nem egyetlen, nagyméretű lipid csepp létrejöttéből – látható.

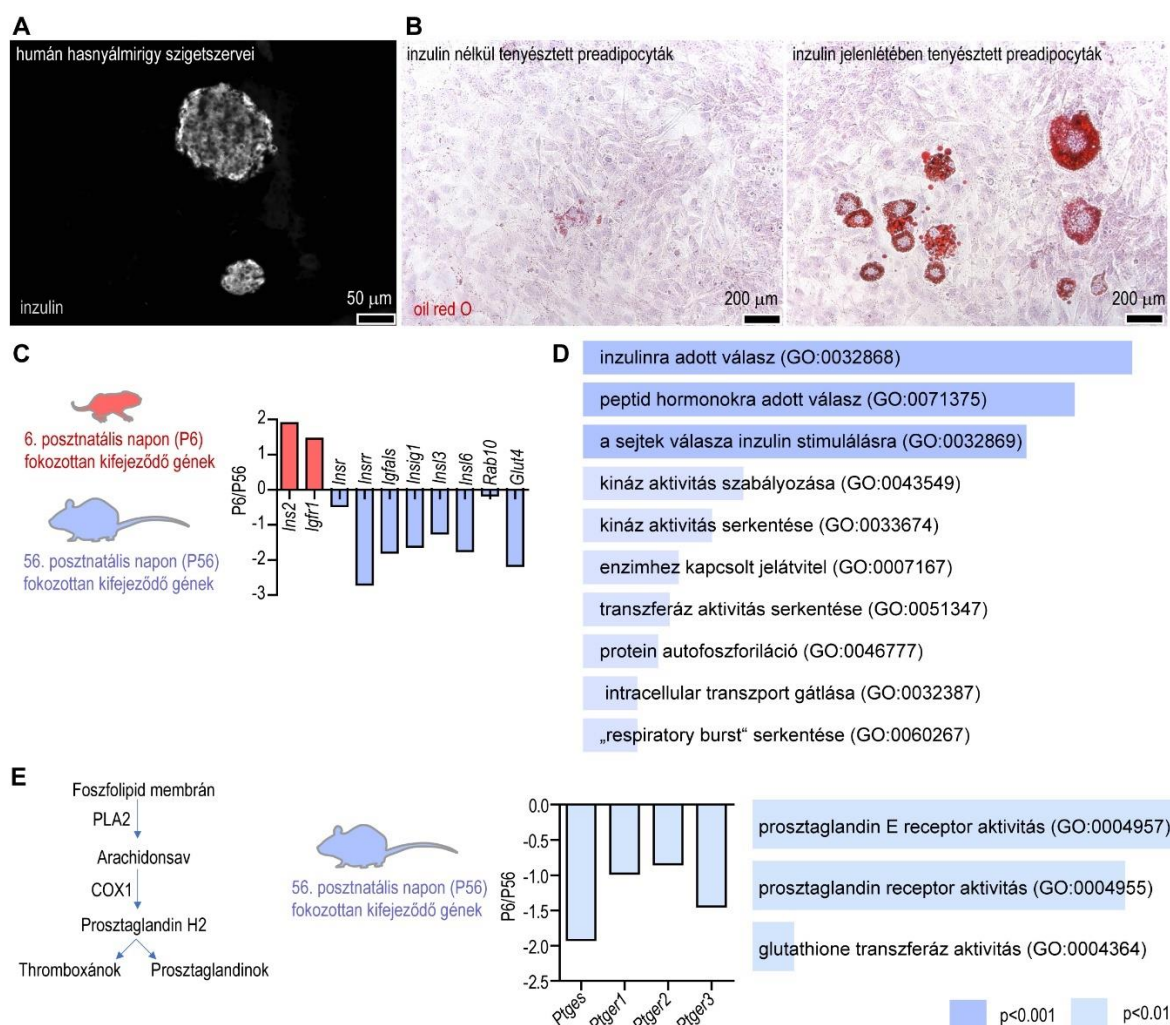
Inzulin hatására a zsírsejtekben az inzulinfüggő glükóz transzporter, ún. GLUT4 (glucose transporter 4) a citoszólból a sejtmembránba helyeződik át, aminek következtében a zsírsejtek glükózfelvétele megemelkedik. Az inzulin hatására felvett glükózból glicerol-foszfát keletkezik, mely szabad zsírsavakkal észterifikálódva triglicerideket hoz létre. Az inzulin emellett a *de novo* zsírsavszintézist is serkenti, és gátolja a lipolízist (Santoro, McGraw, and Kahn 2021). Az inzulin a zsírsejtek hormontermelő képességét is befolyásolja. Megnöveli az

adiponektin szintézisét és felszabadulását, ami véd a túlzott zsírfelhalmozódástól. Az 1960-as években már megfigyelték, hogy a zsírszövet sejtmentes kivonata képes az inzulinszekréciónak fokozni (Antoniades and Gundersen 1962). Legújabb megfigyelések szerint a zsírsejtekből felszabaduló extracelluláris vezikulák fokozzák a hasnyálmirigy béta-sejtjeinek inzulin-elválasztását (Kulaj et al. 2023). Ezzel a zsírsejtek képesek fokozni az inzulin hatását.

Az inzulin anyagcsere-szabályozó hatása a születés után még éretlen egérben (Lorza-Gil et al. 2023), viszont az inzulin és az inzulinszerű növekedési faktor (insulin like growth factor 1, IGF1) az embrionális fejlődéshez elengedhetetlen (Powell-Braxton et al. 1993). Azonban keveset tudunk arról, hogy az inzulin és az IGF1 miként hat a zsírszövet korai fejlődésére (Tekin Guler et al. 2022; Khodabakhshi et al. 2015).

Egerek inguinális zsírszövetében újgenerációs RNS szekvenálás segítségével összehasonlítottuk a születés utáni hatodik napon és a felnőtt korban kifejeződő gének mRNS szintjét. Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a születés utáni időszakban az inzulint és az inzulinszerű növekedési faktort kódoló mRNS-ek mennyisége jóval magasabb, mint felnőtt korban (4.2. ábra C). Ez megfelel várakozásainknak, mivel mindkét hormon a magzati szövetfejlődést serkenti. Meglepő módon azonban, az inzulinreceptor és az inzulin-mediált jelátviteli út vonal egyes fehérjéit kódoló mRNS-ek mennyisége jóval alacsonyabb volt a születés utáni időszakban, mint felnőttkorban. Hasonló módon, az inzulinfüggő glükóz transzportert kódoló *Glut4* mRNS szintje is igen alacsony volt a születés után a zsírszövetben (Hoang, Yu, and Röszer 2021).

Mindez jól tükrözi a születés utáni zsírmétabolizmus jellegzetességét, ami elsősorban zsírok gyors felhasználását, szabad zsírsavak véráramba juttatását és energiatermelést – ATP és hő formájában – tesz lehetővé. A születéskor fennálló hiperinzulinémia ugyan csökkenti a születéskor jelenlévő zsírdepók méretét emberben, de a későbbi életszakaszban a zsírok túlzott felhalmozódását okozhatja (Tanaka et al. 2005). Az inzulinszerű növekedési faktor a zsírszövet differenciálódásához elengedhetetlen, és elsősorban a zsírsejtek termelik (Tseng et al. 2005).



4.2. ábra: Inzulin- és prostaglandin jelátvitel egér zsírszövetben

(A) Inzulin immunhisztokémiai jelölése humán hasnyálmirigy szigetszervben (Waqas, Hoang, et al. 2017). (B) 3T3-L1 egér preadipocytá tenyésztet inzulin hiányában és inzulin jelenlétében. A zsírokat oil red O színezékkel jelöltük meg (Waqas, Hoang, et al. 2017). (C) Újgenerációs RNS szekvenálással nyert mRNS szintek összehasonlítása egér inguinális zsírszövetben a posztnatális 6. és 56. napon (Hoang, Yu, and Röszer 2021). A 6. posztnatális napon fokozottan kifejeződő mRNS-ek: *Ins2* (inzulin izoforma 2), *Igfr1* (inzulinszerű növekedési faktor receptor 1). Az 56. posztnatális napon fokozottan kifejeződő mRNS-ek: *Insr* (inzulin receptor), *Igfals* (inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérje), *Insig1* (inzulin-indukált gén 1), *Ins13* (inzulin-indukált gén 3), *Ins16* (inzulin-indukált gén 3), *Rab10* (RAS-rokon fehérje 10), *Glut4* (glükóz transzporter 4). (D) A posztnatális 56. napon fokozottan kifejeződő mRNS-ek génontológiai elemzés (gene ontology analysis). (E) A prostaglandin szintézis egyszerűsített vázlata. A posztnatális 56. napon fokozottan kifejeződő mRNS-ek: *Ptges* (prostaglandin E szintáz), *Ptger1*, *Ptger2*, *Ptger3* (prostaglandin receptor 1, 2, 3), és ezek génontológiai elemzése. A génontológiai elemzés EnrichR alkalmazással készítettük, és p-érték alapú rangsorolást használtunk a jellemző biológiai funkciók feltüntetésére (Kuleshov et al. 2016).

A prostaglandinok immunszabályozó lipid származékok, melyeket a zsírszövetben többek között a zsírszöveti makrofágok termelnek (Clària et al. 2013). Emellett az anyatej is

fontos prosztaglandin-forrás az újszülött számára, és az anyatejben található marofágokból szabadul fel (Friedman 1986; Bartal, Padeh, and Passwell 1987) (részletesebben: (Röszer 2022; Röszer 2021)). Éhezés során a zsírszövetben megnövekszik a ciklooxygenáz 1 (COX1) szintje, aminek következtében arachidonsavból prosztaglandin E2 keletkezik (Hu et al. 2016).

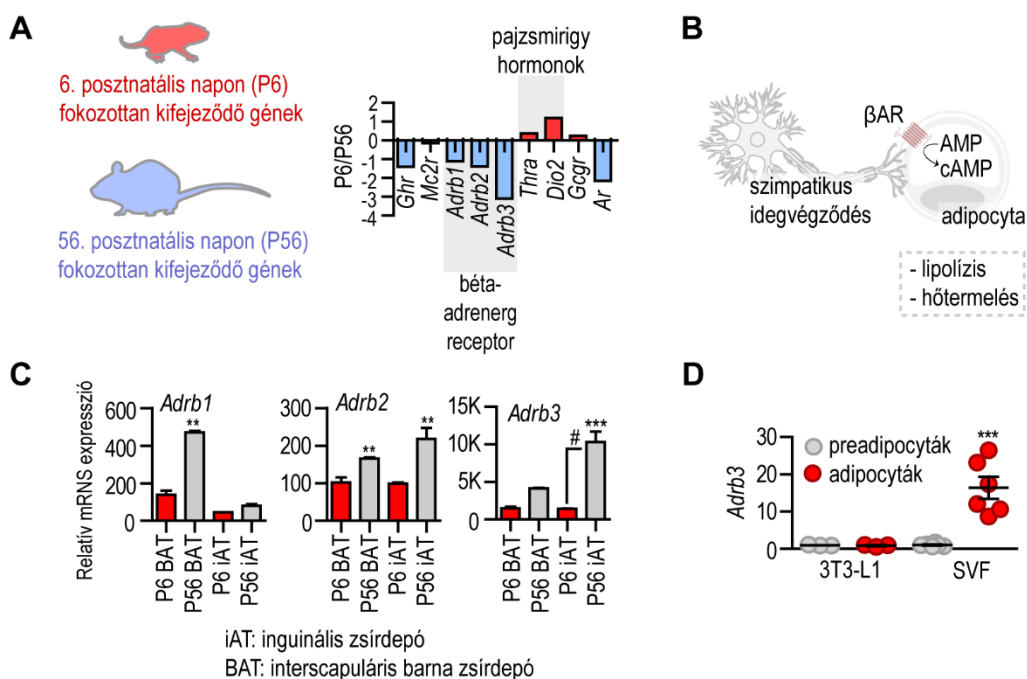
A prosztaglandin E2 gyulladásgátló hatású, emiatt közvetve csökkentheti az elhízás következtében kifejlődő zsírszöveti gyulladást (Hu et al. 2016; Xu et al. 2021). A prosztaglandin E2 emellett gátolja a lipolízist is (Chatzipanteli, Rudolph, and Axelrod 1992). Állatkísérletekben a születés utáni időszakban megnövelt prosztaglandin-szintézis azonban nem fokozta a zsírdepók méretét (Aprikian et al. 2007). Saját megfigyeléseink szerint a születés utáni időszakban a zsírszövetben a prosztaglandin szintézis, és a prosztaglandinok receptorait kifejező gének átíródása jóval alacsonyabb, mint a felnőtt zsírszövetben (4.2. ábra E) (Hoang, Yu, and Röszer 2021). A prosztaglandinok tehát nagy valószínűséggel nem fokozzák a zsírdepók korai kialakulását.

4.4. A lipolízist és a termogenezist serkentő jelek a születés utáni időszakban

A felnőttkorra jellemző lipolízis jellemzően éhezés, illetve stresszválasz során – az agyalapi mirigy-pajzsmirigy-mellékvese tengely aktivációja miatt – jelentkezik. Emellett az androgének és az ösztrogének aránya határozza meg a zsírdepók nemre jellemző eloszlását és méretét. A legfontosabb lipolitikus mediátorok a növekedési hormon (STH), az adrenalin, a kortizol, a tiroxin, a tesztoszteron és a glukagon. A tesztoszteron jellemzően a pubertás kor után játszik szerepet a zsírdepók méretének korlátozásában. Jellegzetes nemi különbség figyelhető meg a zsírdepók méretében és eloszlásában, és ösztrogén túlsúly esetén a bőr alatti zsírdepók mérete növekszik meg (Röszer 2020). A zsírszövet a tesztoszteront képes ösztrogénné alakítani, a zsírszövetben kimutatható aromatáz enzimaktivitás következtében (Blouin et al. 2009).

Az előbb felsorolt lipolitikus jelek receptorainak génkifejeződését vizsgáltuk meg fiatal egerek zsírszövetében, és azt tapasztaltuk, hogy a növekedési hormon receptora, az adrenokortikotróp hormon receptor, és az androgén receptor kevésbé fejeződött ki a 6. posztnatális napon, mint a kifejlett zsírszövetben az 56. posztnatális napon. Feltehetően ezek a szignálútvonalak nem aktívak a fejlődő zsírszövetben. Ezzel szemben a pajzsmirigyhormonokhoz kapcsolódó jelátviteli útvonal tagjai, a thyroid hormon receptor és a jodotironin dehidrogénáz 2 (*Dio2*) kifejeződése magasabb volt a fiatal zsírszövetben, mint a kifejlett zsírszövetben (4.3. ábra A) (Hoang, Yu, and Röszer 2021). A pajzsmirigyhormonoknak lipolitikus és hőtermelő hatása van, és egérben a *Dio2* kifejeződése a hőtermelő zsírsejtek egyik fontos jellemzője (Kozak 2011). Mivel a fiatal egerek zsírszövetében igazoltuk a hőtermelő zsírsejtek jelenlétét, feltehető, hogy a zsírszövet magas *Dio2* mRNS szintje a zsírszövet hőtermelő képességének következménye.

Ismert, hogy a hőtermelő zsírszövet fejlődését a béta adrenerg jelátvitel serkenti (4.3. ábra B). Emberben az adrenerg receptor 2 (*ADRB2*), míg egérben az adrenerg receptor 3 (*ADRB3*) felelős az adaptív hőtermelés elindításáért, azaz a hőtermelésre képes zsírsejtek kifejlődéséért (Blondin et al. 2020). Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy egérben a béta adrenerg receptorok jóval kevésbé fejeződtek ki a születés utáni időszakban, mint felnőttkorban (4.3. ábra A,C) (Hoang, Yu, and Röszer 2021). Annak ellenére, hogy a fiatal egerek zsírszövetének lipolitikus és hőtermelő képessége van, azaz úgy viselkedik, ahogyan béta adrenerg receptor aktivációt követően a felnőtt zsírsejtek, a hőtermelés nem feltétlenül függ a béta adrenerg receptorok jelenlététől. Az értekezés későbbi fejezetiben visszatérünk ehhez a lényeges kérdéshez, és a béta adrenerg jelátvitel alternatív mechanizmusait mutatjuk be, melyek elindítják a hőtermelő zsírsejtek fejlődését a fiatal zsírszövetben (Röszer 2021).



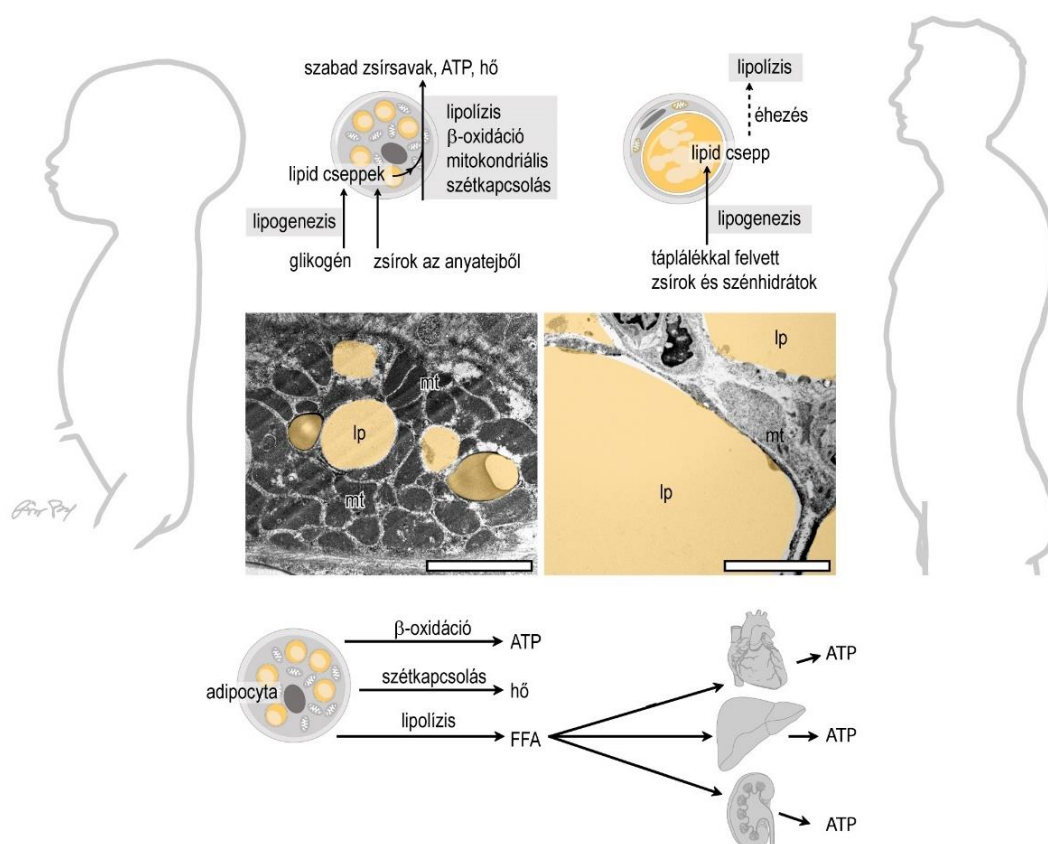
4.3. ábra: Lipolitikus jelátvitel a fiatal és a felnőtt zsírszövetben

(A) Újgenerációs RNS szekvenálással mért mRNS szintek összehasonlítása egér inguinális zsírszövetben a posztnatális 6. és 56. napon. Az 56. posztnatális napon fokozottan kifejeződő géntermékek: *Ghr* (növekedési hormon receptor), *Mc2r*: adrenokortikotróp hormon (ACTH) receptor, *Adrb1*, *Adrb2*, *Adrb3*: béta adrenerg receptor 1-3, *Ar*: androgén receptor. A 6. posztnatális napon fokozottan kifejeződő géntermékek: *Thra*: thyroid hormon receptor, *Dio2*: jodotironin dejodináz 2, *Gcgr*: glukagon receptor. (B) A béta adrenerg receptor jelátvitel hatása a zsírsejtekre. (C) A béta adrenerg receptorok mRNS szintje a 6. és 56. posztnatális napon az inguinális zsírdepóban (P6 iAT és P56 iAT), illetve az interscapuláris barna zsírszövetben (P6 BAT és P56 BAT). (D) Az *Adrb3* kifejeződése preadipocytákban és érett adipocytákban. 3T3-L1: egér preadipocita sejt vonal 3T3-L1, SVF: stromal vascular fraction (zsírszövet sztrómavaszkuláris sejtek) fiatal egér inguinális zsírdepójából. Részletesen itt: (Hoang, Yu, and Röszer 2021)

4.5. A fiatal zsírszövet energiát termel a rövid ideig tárolt zsírokból

Összességében, klinikai értelmet az előbb leírt megfigyelések abban nyernek, hogy újszülöttkorban a zsírszövetben egyszerre zajlik intenzív lipogenezis és lipolízis (Stave 1970). A fiatal zsírszövet tehát folyamatosan energiát termel a rövid ideig tárolt zsírokból. Ez részben ATP, részben hőenergia formájában jelenik meg. Emellett a fiatal zsírszövet szabad zsírsavakat juttat a véráramba, amiket a máj, a szív és a vese használnak fel ATP szintézisére (Röszer 2021) (4.4. ábra). Ezzel szemben a felnőttkorra jellemző zsírszövet a zsírokat elraktározza, és csak abban az esetben termel energiát vagy szabadít fel szabad zsírsavakat, ha erre megfelelő jeleket

kap (4.4. ábra). Munkánk központi kérdése, hogy milyen jelek tartják fenn az újszülöttkorra és a gyermekkorra jellemző anyagcserét a zsírszövetben.



4.4. ábra: A zsírsejtek működése születés után és felnőtt korban

Az újszülött zsírszöve egyszerűen szintetizál és bont zsírokat, ami hőenergiát és kémiai energiát hoz létre. Ezzel szemben a felnőtt zsírszöve elsősorban zsírokat szintetizál és zsírokat raktároz. Az elektronmikroszkópos felvételeken emberi újszülött inguinális zsírdepójának multiloculáris, mitokondriumokban gazdag zsírsejtjei (balra), és felnőtt inguinális zsírdepójának uniloculáris, mitokondriumokban szegény zsírsejtje (jobbra) látható. A zsírsejtek ATP-t és hőt termelhetnek, a lipolízissel szabaddá tett zsírsavak (FFA) pedig energiaforrásként szolgálnak a többi szerv számára. Átdolgozva (Röszer 2021) után.

A zsírszövet két fejlődési alakja tehát funkcionálisan igen különböző, és ahogyan azt az előbbi példák megvilágítják, a lipogenezis és a lipolízis szabályozása a születés utáni időszakban és gyermekkorban jelentősen különbözik a felnőttkorban leírt mechanizmusoktól (részletesen itt: (Röszer 2021)). Ennek klinikai jelentősége az, hogy a felnőttkori elhízás terápiás lehetőségei nem feltétlenül alkalmazhatóak a gyermekkori elhízás megelőzésében és kezelésében. A további fejezetekben a munkacsoportunk által feltárt olyan mechanizmusokat tekintünk át, melyek szerepet játszanak a gyermekkori zsírszövet-fejlődés, és egyben az elhízás korai meghatározottságában.

A zsírszöveti makrofágok fejlődése

5.1. A fejezet kulcskérdései

A zsírszövet hőtermelésében, valamint a zsírszövet fokozott zsírraktározásában a zsírszöveti makrofágok által termelt jeleknek fontos szerepük van (Boutens and Stienstra 2016; Röszer 2020). Sokáig nem volt azonban ismert ezeknek a sejteknek a jelentősége a születés utáni zsíryanycserében. Több munkánk ezt a kérdést vizsgálta részletesen (Waqas, Noble, et al. 2017; Waqas, Hoang, et al. 2017; Yu et al. 2019). Ebben a fejezetben a zsírszöveti makrofágok embrionális eredetével foglalkozó munkáinkat mutatom be, és a fejezetben három kulcskérdésre fogok fókuszálni: (i) a zsírszövet immunsejtjeinek szerepe az anyagcserében, (ii) a zsírszöveti makrofágok eredete és élettani jelentősége, és végül (iii) az újszülött és a felnőtt zsírszövet immunsejtjeinek különbségei.

Mindezek a kérdések abból a szempontból fontosak, hogy általuk megértsük, a születés után a zsírszövet egy különleges makrofág-populációval rendelkezik, aminek eredete az intrauterin életre vezethető vissza. Emiatt az immunsejtek anyagcserére gyakorolt hatását már a születés előtt ható jelek is meghatározhatják. A zsírszövet korai fejlődését tehát azok a mechanizmusok is befolyásolhatják, amelyek a születés előtt, az embrionális vérsejtképzés időszakában voltak jelen. A csontvelőtől független zsírszöveti makrofág-képzés részben a felnőttkorban is megmarad, és lehetővé teszi azt, hogy a szisztémás immunválasztól független immunkörnyezet alakuljon ki a zsírszövetben.

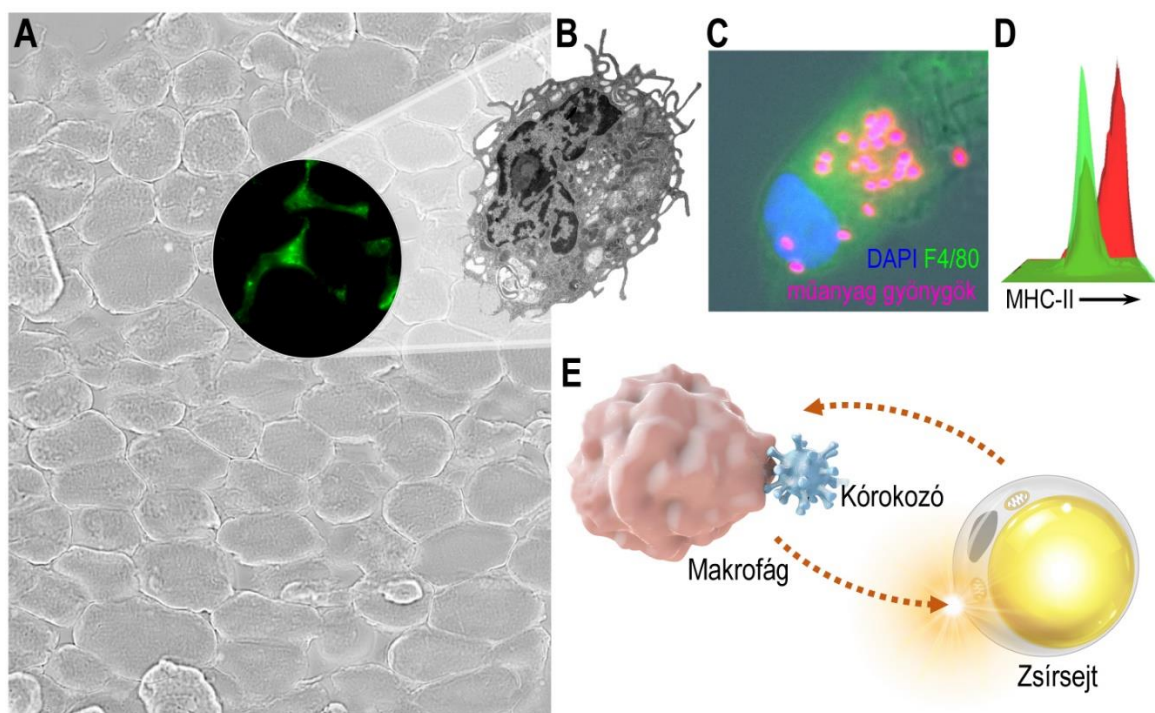
5.2. A zsírszöveti makrofágok szerepe az elhízásban: a „klasszikus” modell

A zsírszövetben számos rezidens immunsejt található: B-sejtek, T-sejtek, hízósejtek, természetes ölősejtek és makrofágok. Ezeknek a sejteknek a jelenlétét már a legkorábbi – a 19. század végéről származó – szövettani munkák is említik (Kopsch 1914), de különösebb élettani jelentőséget csak a 2000-es években kezdtek el ezeknek az immunsejteknek tulajdonítani (Boutens and Stienstra 2016; Alexaki and Chavakis 2016).

A zsírszöveti immunsejtek iránti tudományos érdeklődés kezdeti hiánya talán azzal is magyarázható, hogy a zsírszövet egy módosult kötőszövet, és a kötőszövetekben tranziens és rezidens immunsejtek egyaránt megtalálhatóak (Ferrante 2013) (5.1. és 5.2. ábra). Jelenlétük tehát nem volt váratlan, és semmi nem utalt arra, hogy ezek az immunsejtek speciális szerepet töltenének be a zsírszövet működésében. Annak ellenére sem, hogy már az 1960-as években ismert volt, hogy az elhízás során a zsírszövetben nagymennyiségű makrofág jelenik meg, majd pedig az 1990-es években az is ismertté vált, hogy ezek a sejtek gyulladásos citokinek hatására aktiválódnak (Hotamisligil, Shargill, and Spiegelman 1993; Hausberger 1966). Több évtized telt el a felismerésig, hogy a zsírszövet immunfolyamatai központi szerepet töltenek be az elhízás és a közti anyagcsere szabályozásában (Boutens and Stienstra 2016).

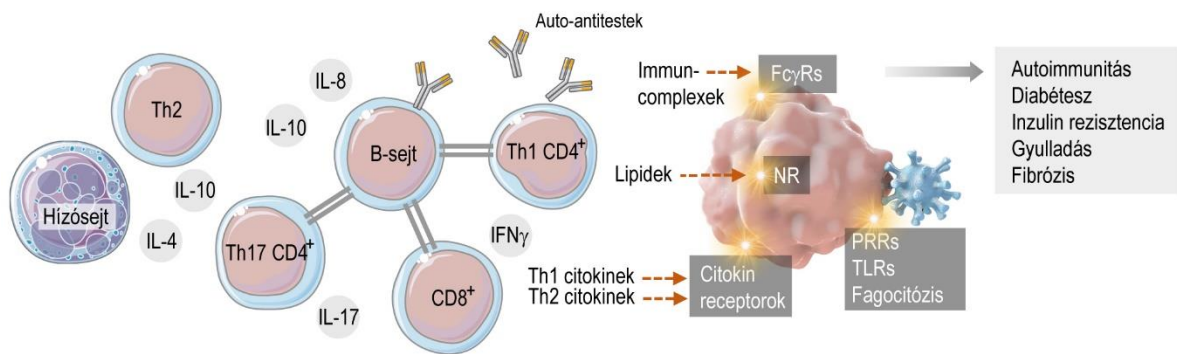
Ma már tudjuk, hogy a zsírszöveti B-sejtek izotípusváltása olyan immun folyamatot indíthat el, ami elhízáshoz és autoimmunitáshoz vezethet. Egyes esetekben a zsírszöveti B-sejtek a zsírsejtek antigénjei ellen termelnek antitesteket, ezzel olyan módon változtatják meg a zsírsejtek anyagcseréjét, hogy azok zsírt halmoznak fel. A zsírszöveti T sejtek egy olyan citokin-környezetet hoznak létre, ami meghatározza a zsírszöveti makrofágok működését (5.2. ábra). Amennyiben úgynevezett Th1 citokin túlsúly alakul ki a zsírszövetben, akkor a zsírszöveti makrofágok gyulladásos citokineket és szabadgyököket szabadítanak fel. Ez a lokális gyulladás a zsírsejtek inzulin-érzékenységét csökkenti, a véráram útján szétterjedő gyulladásos citokinek pedig a májban és a vázizomban okoznak inzulin-rezisztenciát. Egyes

esetekben a hasnyálmirigy béta-sejtjei is sérülnek, ezzel inzulinhiány alakul ki, ami cukorbetegséghez vezethet (Röszer 2020).



5.1. ábra: Immunfolyamatok a zsírszövetben

(A) Zsigeri fehér zsírszövet metszete, benne makrofágok fluoreszcens antitesttel jelölve. (B) Zsírszöveti makrofág transzmissziós elektronmikroszkópos képe. (C) A zsírszöveti makrofágok egyik fontos jellemzője a fagocitózis. A képen izolált egér zsírszöveti makrofág látható, a fagocitózis illusztrálására a sejteket fluoreszcens műanyag gyöngyökkel inkubáltuk (Waqas, Hoang, et al. 2017). A makrofágok bekebelezték a műanyag gyöngyöket. (D) A zsírszöveti makrofágok másik fontos tulajdonsága az antigén-prezentálás, ami révén képesek aktiválni más immunsejteket. Az antigén prezentáláshoz MHC-II jelenléte szükséges (Waqas, Noble, et al. 2017). Az ábrán egér zsírszöveti makrofágok áramlási citometriás vizsgálatával készített hisztogram látható (Waqas, Hoang, et al. 2017). Vörös színnel látható a makrofág populáció. Zöld szín jelzi a kontroll, azaz, antitesttel nem jelölt sejteket. A vízszintes tengelyen az MHC-II szintjével arányos fluoreszcens jelintenzitás látható. (E) A makrofágok és a zsírsejtek metabolitokkal és citokinek útján kommunikálnak egymással (Röszer 2022). Ezt a kommunikációt több tényező határozza meg: kórokozók jelenléte, a táplálékkal bevitt zsírok, az elhízás foka, más immunsejtek által termelt citokinek, és endokrin jelek (Röszer 2020).



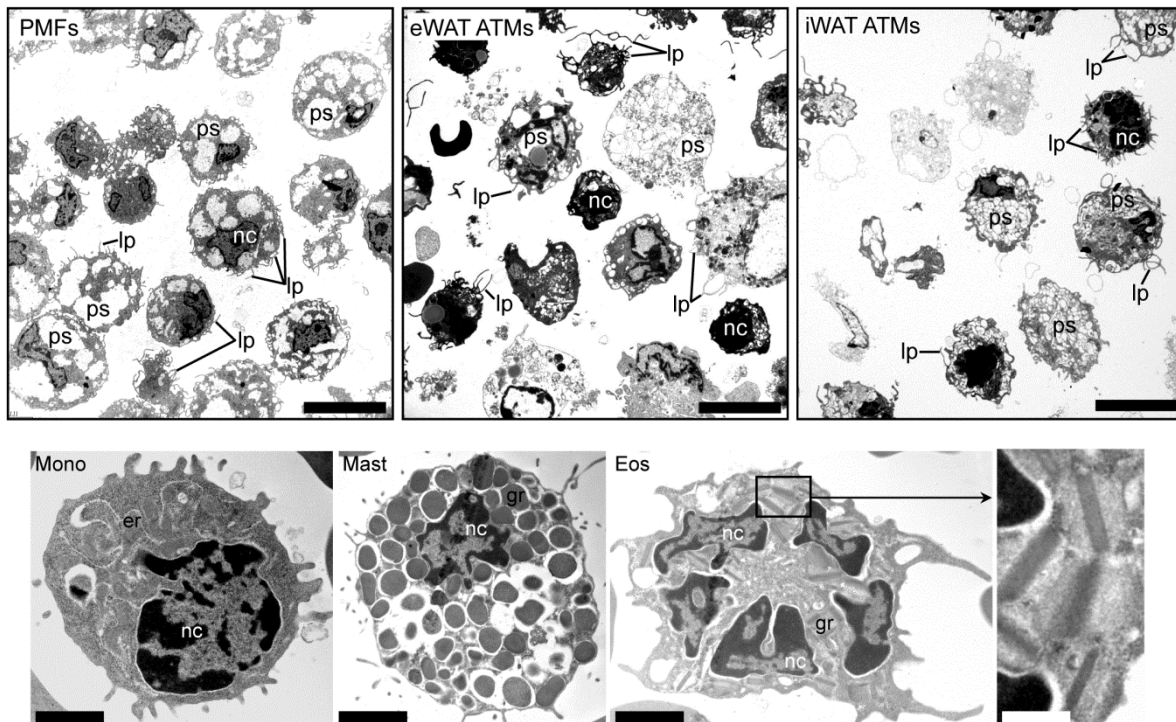
5.2. ábra: Immunsejt-kapcsolatok a zsírszövetben

A zsírszövet immunsejtjei, hízósejtek, T-sejtek, B-sejtek és makrofágok számos jelátviteli mechanizmus révén kölcsönösen meghatározzák egymás immunfunkcióit. Ezen sokrétű kölcsönhatások eredője a zsírszöveti immunkörnyezet, mely lehet immun-toleráns, de lehet gyulladás-serkentő is. Kóros immunkörnyezetet okoz a B-sejtek izotípusváltása (autoimmunitás), a makrofágok „klasszikus” (M1, gyulladásos) aktivációja diabéteszt, inzulin rezisztenciát és krónikus gyulladást, míg a túlzott Th2 citokin dominancia fibrózist idéz elő. FcγRs: Fc-gamma receptorok, NR: magreceptorok (nuclear receptors), PRRs: patogén felismerő receptorok (pathogen recognition receptors), TLRs: Toll-like receptorok (Toll like receptors). Módosítva (Röszer 2022) után.

Ahogy az a Bevezetőben ismertettem, a zsírszöveti gyulladás klinikai szempontból releváns folyamat, mivel az elhízással gyakran együtt járó betegségek katalizátora („jéghegy modell”). A zsírszöveti gyulladás a krónikus gyulladás egyik formája, ami károsítja a közti anyagcserében résztvevő valamennyi szerv működését. Ez a felismerés irányította a figyelmet a zsírszöveti gyulladás kialakulásának mechanizmusára. Ekkor – a 2000-es években – vált nyilvánvalóvá, hogy az elhízás során a zsírszöveti makrofágok gyulladásához és autoimmunitáshoz vezető láncreakciót indítanak el (Weisberg et al. 2003; Xu et al. 2003; Lumeng, Bodzin, and Saltiel 2007). Ez a láncreakció amiatt jön létre, hogy a zsírszöveti makrofágok számos immunsejttel kommunikálnak: meghatározzák a B sejtek és a T sejtek működését, fokozhatják a csontvelői fehérvérsejt-képzést, gyulladásos sejteket vonzhatnak a zsírszövetbe. Ennek a folyamatnak az első lépése a zsírszöveti makrofágok aktivációja, amit gyakran „klasszikus”, gyulladás-serkentő vagy M1 aktivációnak neveznek (Glass and Olefsky 2012; Osborn and Olefsky 2012; Boutens and Stienstra 2016; Li et al. 2019), újabban pedig metabolikus gyulladást kísérő aktivációnak (Russo and Lumeng 2018; Lindhorst et al. 2021).

A zsírszöveti makrofágok aktivációja tehát egy olyan kulcslépés, aminek gátlása megvédheti az anyagcserét. De mi az a jel, ami aktiválja a zsírszöveti makrofágokat? Ez a jel magukból a zsírsejtekből, illetve a zsírszöveti T sejtekből származik. A zsírsejtek hosszú életű sejtek, a kifejlett zsírszövetben csekély a programozott sejtelhalás. Ha azonban a zsírsejtek telítődnek zsírokkal, és azokat tovább tárolni már nem képesek, akkor elhalnak. Ez apoptózis, nekrozis, vagy pyroptózis formájában történhet. Az apoptotikus zsírsejteket a zsírszöveti makrofágok bekebelezik, ami minden más szöveti sejt esetében egy immuntoleráns folyamat, azaz nem jár együtt gyulladásos aktivációval. Az elhaló zsírsejtekben felhalmozott módosult zsírok, illetve zsíroldékony molekulák azonban aktiválják a makrofágok patogén-felismerő receptorait. Ez pedig a makrofágok gyulladásos aktivációját okozza. A nekrotikusan elhaló zsírsejtek hasonló aktivációt okoznak. A pyroptotikusan elhaló zsírsejtek pedig olyan citokineket szabadítanak fel, amik szintén elindítják a makrofágok aktivációját (Giordano et al. 2013; Bergsbaken, Fink, and Cookson 2009). Mindeközben a T sejtek is válaszolnak a citokinekre, tovább serkentve a makrofágok aktivációját (Röszer 2021).

Összességében, a folyamat eredménye egy kontroll nélküli gyulladás. Ez makrofág-prekurzorokat vonz a véráramból a zsírszövetbe, ezzel fokozva a gyulladásos makrofágok számát. A haldokló zsírsejteket egy makrofág-gyűrű veszi körül, az egyes makrofágok egymással összeolvadnak, és egy gyulladásos óriássejtet hoznak létre. Ezek a gyulladásos óriássejtek pedig folyamatosan gerjesztik a zsírszöveti gyulladást (Röszer 2020). A makrofágok szerepét ez a „klasszikus” modell kicsit leegyszerűsítve úgy határozza meg, mint metabolikusan káros, gyulladásserkentő sejteket. Emiatt ez a modell a zsírszöveti makrofágok számának csökkentését és gyulladásos aktivációjuknak a gátlását jelöli meg fő terápiás célként (Boutens and Stienstra 2016).



5.3. ábra: Egér zsírszövet immunsejtjeinek elektronmikroszkópos képe

Felső sor: peritoneális makrofágok (PMFs) egérből, zsírszöveti makrofágok egér epididymeális és inguinális zsírdepóiból (eWAT és iWAT ATMs). A makrofágokat preparatív sejt-szorting segítségével izoláltuk (Ampem et al. 2016). Mérték: 15 μ m. *Alsó sor:* immunsejtek egér barna zsírszövetéből. Mono, monocyta; Mast, mastocyta; Eos, eosinophil granulocyta; nc, nucleus; lp, lamellipodia; ps, phagosoma; er, endoplazmás retikulum; gr, granulum. Mérték: 1 μ m, az inzertben 0.1 μ m. A (Waqas, Noble, et al. 2017) közleményünkből átvéve.

5.3. A zsírszöveti makrofágok szerepe az elhízásban: az „alternatív” modell

Az elhízás kórokának kutatói egy olyan modellt állítottak fel az elmúlt évtizedben, ami szerint a „klasszikus” M1 zsírszöveti makrofágok az anyagcserét veszélyeztetik, és a fiziológias makrofág fenotípus feltehetően egy „alternatív” M2 makrofág populáció (Zeyda et al. 2007; Rosen and Spiegelman 2014). Ahogy azonban ismereteink gyarapodtak a zsírszöveti immunfolyamatokról, úgy vált egyre árnyaltabbá a gyulladás szerepének megítélése is. Ebben az „alternatív” modellben kaptak szerepet a később bemutatásra kerülő saját kutatási eredményeink is, amik azt hangsúlyozzák, hogy a zsírszövet egyes gyulladásos folyamatai nélkülözhetetlenek a születés utáni zsírsejt fejlődés és egészséges anyagcsere fenntartásához

(Asterholm et al. 2014; Wieser et al. 2018; Alsaggar, Mills, and Liu 2017; Babaei et al. 2018; Sun, Gao, and Kolonin 2018).

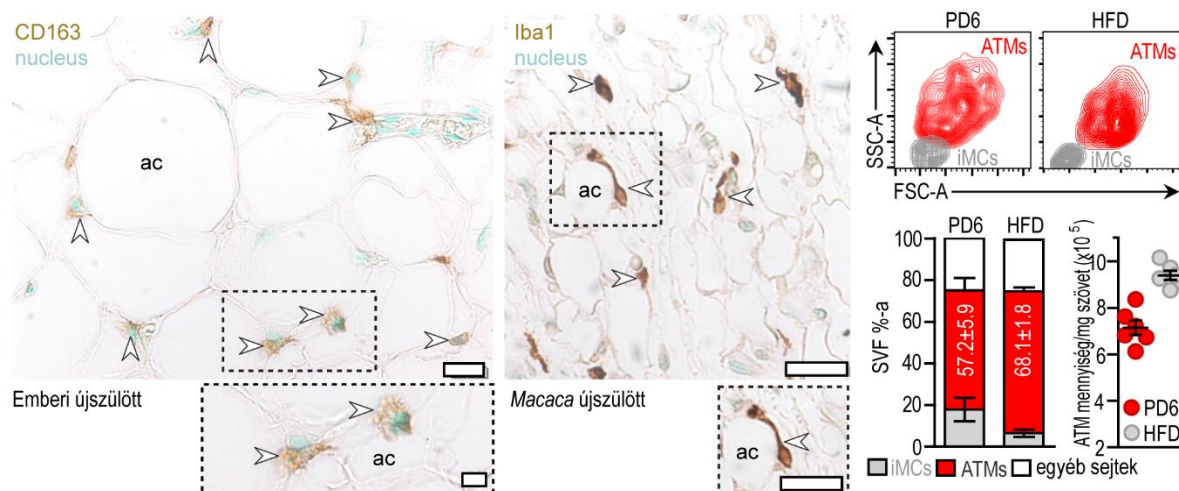
Fiziológiásan a zsírszövet számos olyan antigénnek van kitéve, ami különleges kihívás elé állítja az immunrendszert: egyrészt a zsírsejtek módosult lipid molekulái potenciálisan aktiválhatják a makrofágok patogén felismerő receptorait, másrészt mitokondriális antigéneket kell a zsírsejteknek tolerálniuk, harmadrészt a zsírszövethez érkező véráram a bél normálflórájának antigénjeit szállítja. Mindezek ellen azonban fiziológiásan nem indul immunválasz a zsírszövetben. Egyrészt ez annak köszönhető, hogy a zsírszövetben egy Th2 citokin dominancia uralkodik. A Th2 citokinek gyulladásgátló hatásúak, és a makrofágokban úgynevezett „alternatív”, másnéven M2 aktivációt idéznek elő (Röszer 2020). Az M2 makrofágok gyulladásgátló anyagokat termelnek, segítik a sebgyógyulást és az extracelluláris mátrix kiépülését, illetve átépülését. A zsírszöveti makrofágok aktivációja egy gyulladásgátló fenotípusba azonban nem feltétlenül kedvez az elhízott betegekben. Az immunválasz gátlása együtt jár ugyanis a hibás sejtek tolerálásával, valamint zsírszöveti fibrózist okozhat (Spencer et al. 2010). Utóbbi tovább csökkenti a zsírsejtek térfogatát és fokozza a zsírok kijutását a sejtekből, ami végső soron a gyulladást serkenti (Vandanmagsar et al. 2011).

A mi kutatásaink azt a kérdést célozták meg, hogy milyen zsírszöveti makrofág-populáció van jelen a születés után. Azaz, a fiziológiás „ideális” állapot egy M2 makrofágok által dominált zsírszövet lenne-e, és ennek az állapotnak a fenntartása vajon jár-e terápiás előnnyel.

5.4. A zsírszöveti makrofágok embrionális eredete

Először azt a kérdést vizsgáltuk meg, hogy az újszülött zsírszövet tartalmaz-e makrofágokat. Újszülött és fiatal egerek különböző zsírdepóit, *Macaca mulatta* újszülöttek, emberi újszülöttek és csecsemők zsírdepóinak makrofág-összetételét vizsgáltuk (Yu et al. 2019; Waqas, Noble, et

al. 2017). Mindegyik esetben kimutathatóak voltak aktívan fagocitáló, makrofág markereket kifejező sejtek (5.4. ábra) (Yu et al. 2019).



5.4. ábra: Ember és *Macaca mulatta* újszülött és fiatal egér zsírszöveti makrofágjai

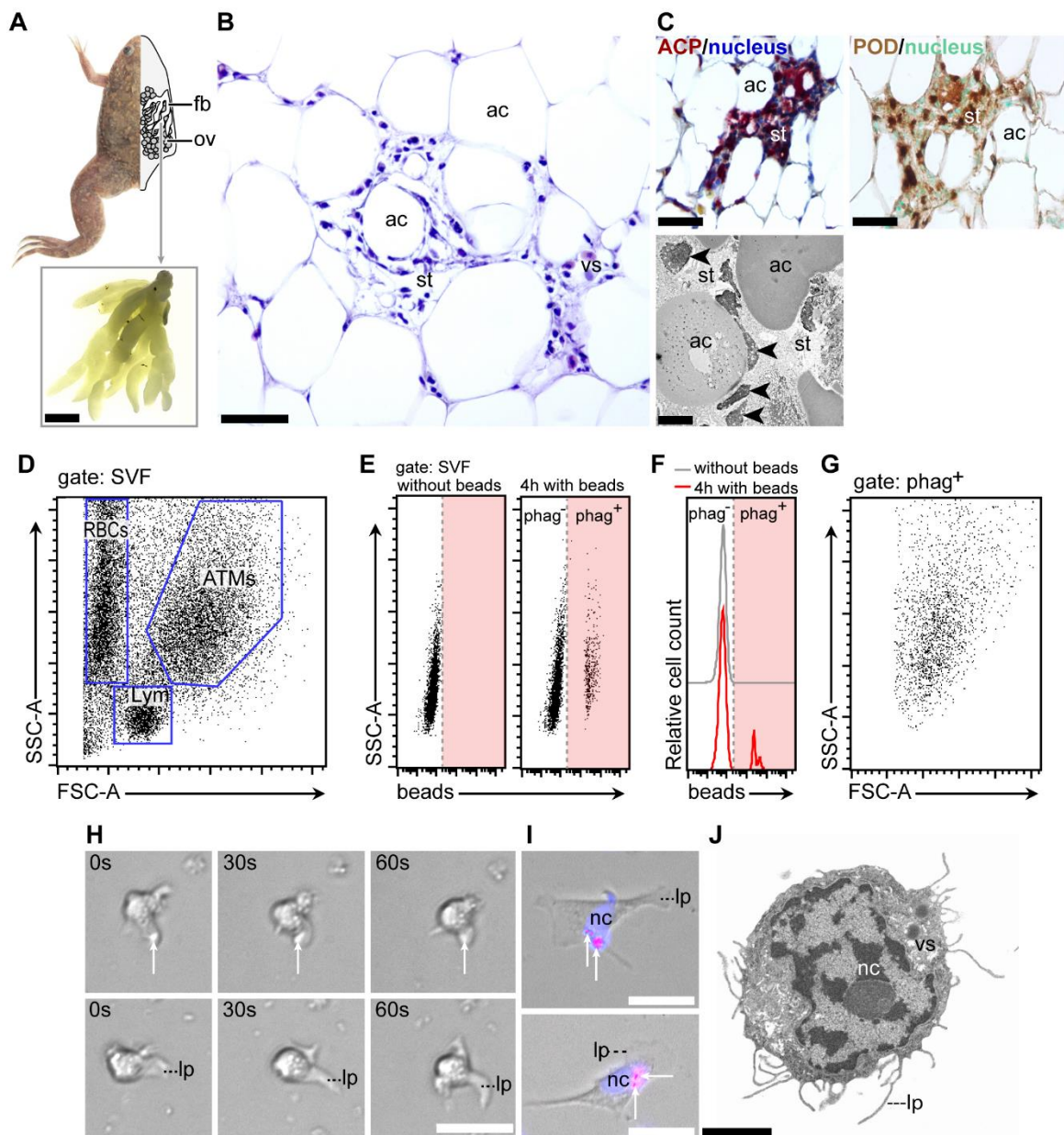
Balra: emberi újszülött zsírszöve, a nyílhegyek CD163⁺ makrofágokat jelölnek. *ac*: adipocyt. *Középen*: *Macaca mulatta* újszülött zsírszöve, a nyílhegyek Iba1⁺ makrofágokat jelölnek. *Jobbra*: egér zsírszöveti makrofágok áramlási citometriás elemzése. PD6: posztnatális nap 6, HFD: zsíros táppal kezelt egerek, SVF: stromal vascular fraction (a zsírszövet alapállományának sejtjei). ATM: zsírszöveti makrofágok (adipose tissue macrophages), iMCs: éretlen myeloid sejtek (immature myeloid cells). SSC-A: side scatter area, FSC-A: forward scatter area. Közleményünkben átvéve (Yu et al. 2019).

Emberi újszülött zsírszövetében a zsírszöveti makrofágokat CD163⁺ sejtteként azonosítottuk (Yu et al. 2019) (5.4. ábra). A CD163 egy class B scavenger protein, egy hemoglobin-haptoglobin receptor. A legtöbb szöveti makrofágban kifejeződik. A makrofágok gyulladásgátló funkciójával áll kapcsolatban a CD163 kifejeződése, gyakran az alternatív vagy M2 makrofág aktiváció jelzőjének tekintik (Röszer 2015). *Macaca mulatta* újszülöttben azt találtuk, hogy a zsírszöveti makrofágok ionized calcium binding adaptor molecule (Iba1) proteint fejeztek ki (Yu et al. 2019) (5.4. ábra). Az Iba1 protein a szöveti makrofágok és a microglia közös molekuláris markere (Ito et al. 1998). A microglia a csontvelői vérképzéstől függetlenül, embrionális vérképző sejtekből fejlődik (Perdiguerro et al. 2014). Ez annak a lehetőségére utal, hogy a zsírszöveti makrofágok a microglia sejtekhez hasonlóan, embrionális vérsejtképző sejtvonalból alakulhatnak ki. Egérben az újszülött zsírszöveti makrofágok F4/80

antigént – a makrofágokra jellemző antigént – fejeztek ki. A fiatal egerek zsírszövetében a makrofágok olyan nagy mennyiségben voltak jelen, mint a zsíros táppal kezelt egerek hipertrofizált zsírszövetében (5.4. ábra).

Mivel az emlős újszülöttekben a csontvelőn kívüli vérsejtképzés még nem tűnik el teljesen – a májban még zajlik vérsejtképzés, és az embrionális életben a vérsejteket a szikzacskó, majd pedig a máj hozza létre, feltettük a kérdést, hogy ezek a makrofágok csontvelőtől függetlenül keletkeznek-e (Bertrand et al. 2005; Schulz et al. 2012; Perdiguero et al. 2014).

Először olyan embriológiai modellszervezeteket vizsgáltunk, melyekben a makrofágok eredete jól követhető. Az afrikai karmosbéka (*Xenopus laevis*) nemcsak az embriológiai vizsgálatok egyik modellszervezete, hanem az immunsejt-fejlődés és immunsejt-vándorlás mechanizmusainak megértésében is gyakran alkalmazott szervezet, mivel a fejlődő *Xenopus* lárvák teste szinte teljesen áttetsző, és fluoreszcens markerek kifejeztetése révén a sejtek mozgása *in vivo* nyomon követhető (Paredes et al. 2015). Azonban nem állt rendelkezésünkre adat arra vonatkozóan, hogy a *Xenopus* – és általában, a kétéltűek – zsírszöve tartalmaz-e makrofágokat. Elsőként tehát a zsírszövet makrofágjainak jelenlétét vizsgáltuk. Kétéltűekben egyetlen zsírdepó található, mely a hasüregben, a vese és a gonádok mellett, páros szerv formájában jelenik meg, és zsírtestnek nevezik (5.5. ábra A).



5.5. ábra: *Xenopus laevis* zsírszöveti makrofágjai

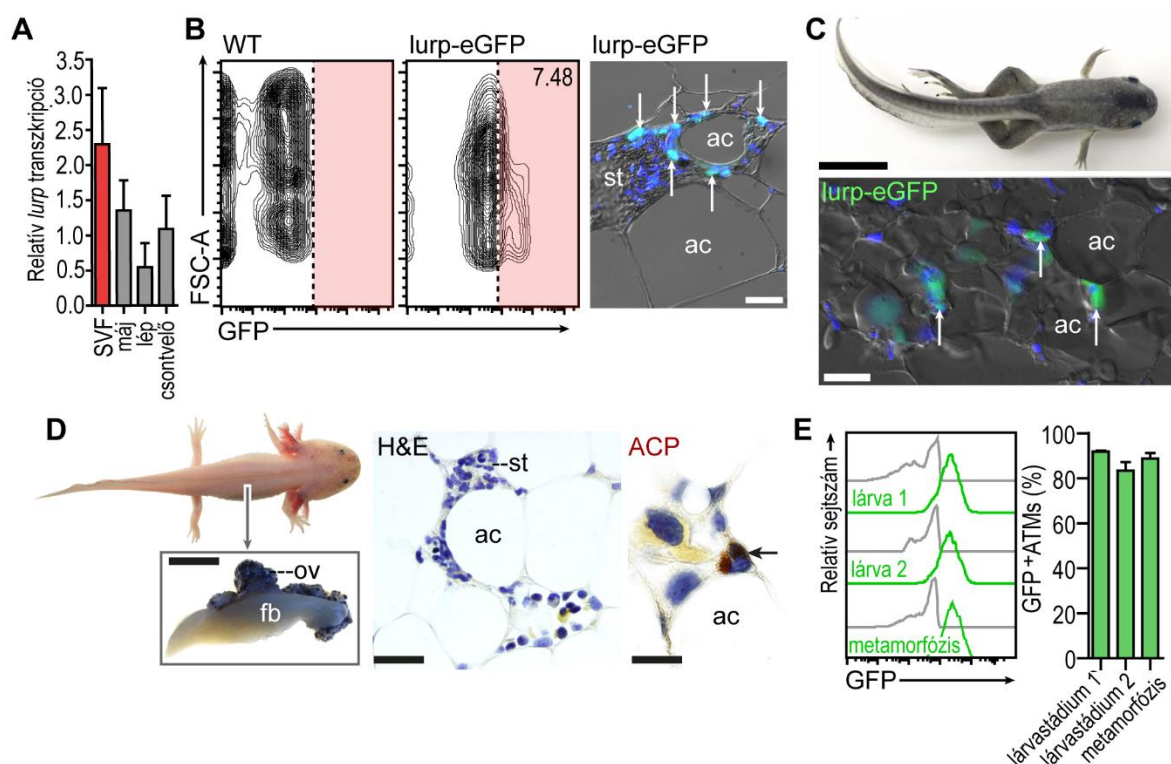
(A) A zsírtest elhelyezkedése a karmosbéka testében. fb: „fat body”, azaz zsírtest, ov: ovárium. (B) Hematoxilin-eozin festett metszet a zsírtestből. ac: adipocytá. st: sztróma, vs: vérerek. (C) Savanyú foszfataz (ACP) és peroxidáz (POD) aktivitás a zsírtestben. (D) A zsírtest sztrómájának áramlási citometriás elemzése. RBCs: vörösvérsejtek, ATMs: zsírszöveti makrofágok, Lym: limfociták. (E, F, G) A sztróma sejtjeit *in vitro* tenyésztettük és fluoreszcens latex gyöngyökkel (beads) inkubáltuk. A gyöngyök fluoreszcens jele a fagocitáló sejtekben (phag⁺) jelent meg. A fagocitózisra képtelen sejteket phag⁻ populációként jelöljük az ábrán. (H) Sorozat felvétel egy fagocitáló zsírszöveti makrofágról. (I) Zsírszöveti makrofágok fénymikroszkópos képe. nc: nucleus, lp: lamellipodium, a nyilak bekebelezett fluoreszcens gyöngyöket jelölnek. (J) Egy zsírszöveti makrofág transzmissziós elektron mikroszkópos képe. nc: nucleus, vs: vezikulák a sejtben, lp: lamellipodium. A (Waqas, Noble, et al. 2017) közleményünkől átvéve.

Azt találtuk, hogy a kifejlett *Xenopus* zsírdepója fagocitáló makrofágokban gazdag, melyek a makrofág fagoszómákra jellemző savanyú foszfatázt (acid phosphatase, ACP) és peroxidázt (POD) fejeznek ki, és morfológiájuk az emlős monocytákéra emlékeztet (5. ábra B–J). Ezután a *Xenopus* embrionális fejlődése során követtük nyomon a makrofágok megjelenését a depóban. A makrofágok igen korán, a csontvelő kialakulása előtt megjelentek a zsírdepóban (Waqas, Noble, et al. 2017).

Fluoreszcens sejtvonal-jelöléssel – transzgén karmosbékák vizsgálatával – kimutattuk, hogy a zsírszöveti makrofágok a primordiális vérképző sziget, az úgynevezett anterior ventromediális medulla sejtjeiben alakulnak ki és vándorolnak a zsírkezdeménybe. Ezek a sejtek megőrzik a primordiális myeloid sejtek markerét, a LURP1 (late upregulated in response to *Hyaloperonospora parasitica*) fehérjét, és enyhén kifejezik a hematopoietikus őssejtekre jellemző SCL (stem cell leukemia/T-cell acute leukemia 1) fehérjét is (Smith et al. 2002; Cia-Uitz et al. 2013) (5.6. ábra A–C). Annak megerősítése érdekében, hogy a zsírszöveti makrofágok olyan állatokban is kifejlődnek, amikből hiányzik a vörös csontvelő, *Ambystoma mexicanum* zsírszövetét vizsgáltuk. Az *Ambystoma* egy farkos kétéltű, ami állandó neoténiában él, azaz nem éri el a más kétéltűekre jellemző metamorfózist. Emiatt élethosszig megmaradnak a lárvastádiumra jellemző vérképző szervei. Ebben az esetben is azonosítottuk a zsírszöveti makrofágokat (Waqas, Noble, et al. 2017) (5.6. ábra D).

Összességében elmondható, hogy a vörös csontvelő hiányában is létrejönnek zsírszöveti makrofágok (5.6. ábra E). A következő kérdés, amit feltettünk, hogy vajon van-e funkciója a kétéltűekben a zsírszöveti makrofágoknak. Ennek megválaszolására egy olyan génmódosított karmosbéka törzset hoztunk létre, amiben a zsírszöveti makrofágok száma lecsökkent. Ezekben az állatokban a zsírsejtek mérete szignifikánsan megnőtt, jelezve, hogy a makrofágok a zsírsejtek méretét szabályozhatják. Mindezek szerint a kétéltűekben funkcionális zsírszöveti makrofágok találhatóak (Waqas, Noble, et al. 2017). Ebből logikusan következik a kérdés, hogy

a kételtűek vérképző szerveinek homológjai is létrehoznak-e zsírszöveti makrofágokat az emlősökben.



5.6. ábra: Zsírszöveti makrofágok fejlődése szikzacskó-ekvivalens vérsejtképző őssejtekből

(A) A *lrp* (myeloid őssejt marker) mRNS szintje *Xenopus laevis* szerveiben. SVF: sztrómavaszkuláris sejtek a zsírszövetből. (B) Áramlási citometriás elemzés és szövettani metszet: *lrp* fehérjét kifejező sejtek jelenléte kifejtett *Xenopus laevis* zsírszövetében. Mérték: 50 μm. (C) *Xenopus laevis* lárvájának zsírszövete. ac: adipocytá, a nyilak *lrp*-kifejező sejteket jelölnek. Mérték: 1 cm és 50 μm. (D) *Ambystoma mexicanum* zsírteste. ov: ovárium, fb: zsírtest (fat body). Mérték 1 cm. Szövettani metszetek az adipocyták (ac) és a sztróma sejtek (st) feltüntetésére. H&E: hematoxilin – eozin, ACP: savanyú foszfatáz (acidic phosphatase). Mérték: 1 cm és 50 μm (E) Áramlási citometriás elemzés: *lrp*-kifejező zsírszöveti makrofágok (ATMs) mennyisége *Xenopus laevis* két lárvastádiumában és a metamorfózist követően. A csontvelői vérképzés csak a metamorfózis idején aktiválódik. Közleményünkéből módosítva (Waqas, Noble, et al. 2017).

Emlősökben a kételtű embrió ventrális anterolaterális medullájának a szikzacskó vérsejt-szigetei felelnek meg. Ezek a sejtek az extraembrionális mesoderma származékai, és nagyjából ugyanakkor fejlődnek ki, amikor a zsírsejteket létrehozó sejtvonalak alakulnak ki (Stremmel et al. 2018; Perdiguero et al. 2014; Billon et al. 2007; Cohen and Kajimura 2021). A szikzacskó myeloid sejtvonala úgynevezett fraktalkin-receptor (CX₃C motif chemokine receptor 1, röviden CX₃CR1) proteint fejez ki (5.1. táblázat).

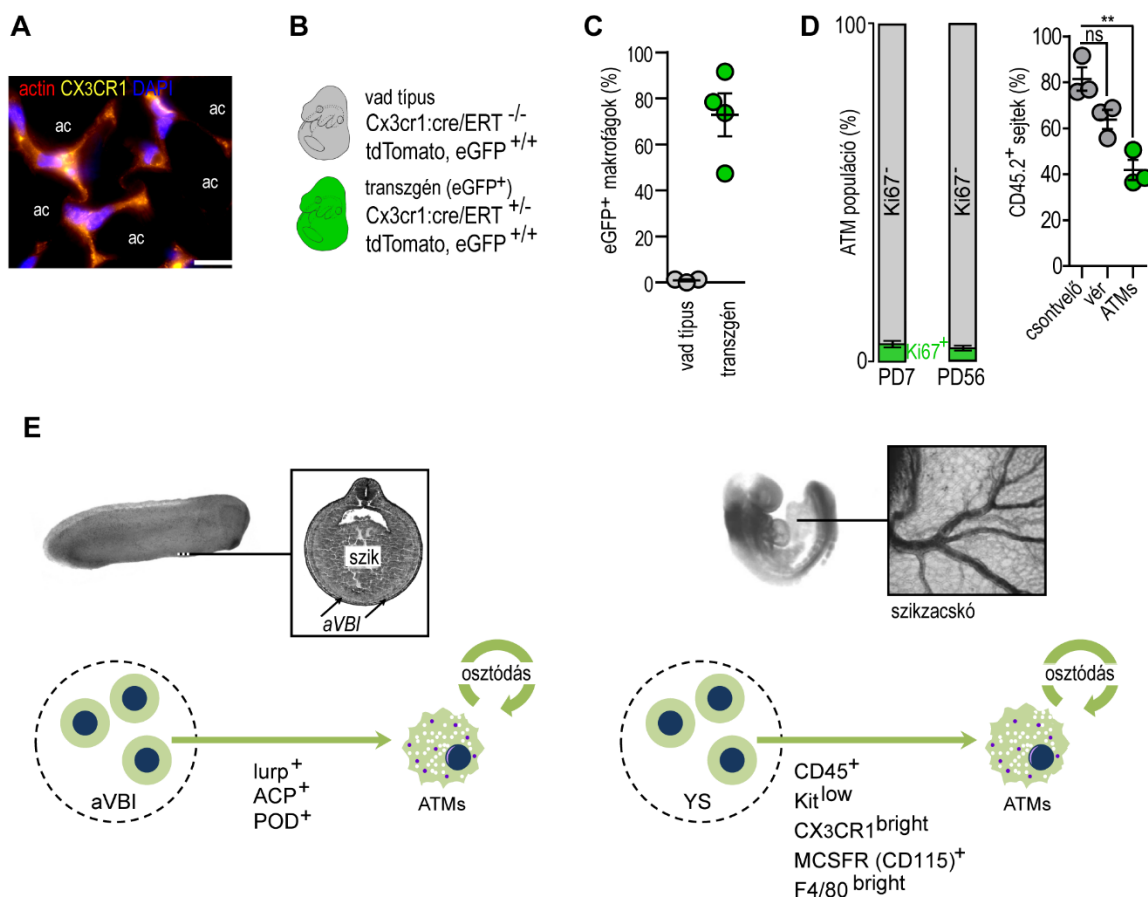
5.1. táblázat: A szikzacskóból származó makrofágok azonosítására szolgáló géntermékek

A szikzacskó makrofág sejtvonalai	Markerek (Schulz et al. 2012; Bertrand et al. 2005; Lichanska et al. 1999; Lichanska and Hume 2000; Fennie et al. 1995; Yoder 2004)
Anyai makrofágok a szikzacskóban* Embrionális nap 7.5-9.5 között vannak jelen	CD45 ⁺ Kit ⁻ CD31 ⁻ Mac1 ⁺ F4/80 ⁺
A szikzacskó saját makrofágjai, első generáció Embrionális nap 8	CD45 ⁻ Kit ⁺ CD31 ⁺
A szikzacskó saját makrofágjai, második generáció Embrionális nap 8-10	CD45 ⁺ Kit ⁺ CD31 ⁺ Mac1 ⁺
A szikzacskó saját makrofágjai, harmadik generáció Embrionális nap 8-10	CD45 ⁺ Kit ^{low} CD31 ⁺ Mac1 ⁺ MCSFR ⁺ CX ₃ CR1 ⁺
A szikzacskó saját makrofágjai, negyedik generáció Embrionális nap 10.5-től**	CD45 ⁺ Kit ^{low} CX ₃ CR1 ^{bright} MCSFR ⁺ F4/80 ^{bright}

* Ez a populáció eltűnik az embrionális nap E9.5 végén.
 ** Proliferáló sejtpopuláció, felnőtt korban is megmaradhat
 CD45, leukocyte common antigen; Kit, c-kit; CD31, platelet-endothelial cell adhesion molecule [PECAM-1]; Mac1, macrophage-1 antigen; CX₃CR1, CX3C chemokine receptor-1; MCSFR, macrophage colony stimulating factor receptor; F4/80, egér makrofág marker

A fiatal zsírszövetben a szírszöveti makrofágokat CX₃CR1⁺ sejteknek találtuk (5.7. ábra A). A CX₃CR1 jelenléte azonban önmagában nem elégséges bizonyítéka annak, hogy a szírszöveti makrofágok a szikzacskóból fejlődnek, mivel a CX₃CR1 kifejeződése a születés után is aktiválódhat. Ezért tehát fluoreszcens sejtvonal-követéssel térképeztük fel egér újszülöttben a szikzacskó CX₃CR1⁺ sejtvonalának a leszármazottait. Olyan transzgén egérmodellt alkalmaztunk, amelyben tamoxifen-indukcióval a CX₃CR1-et kifejező sejtekben erős fényintenzitású zöld fluoreszcens protein (enhanced GFP, rövidítve eGFP) termelődik (5.7. ábra B). Ezután az intrauterin fejlődés során, a szikzacskóban zajló vérsejtképződés időszakában indukáltuk tamoxifen segítségével a CX₃CR1-promóterhez kapcsolt eGFP kifejeződést. Az eGFP-t kifejező sejteket a születés után, áramlási citometriával detektáltuk. Azt találtuk, hogy az újszülött egér zsírszövetében az eGFP jel makrofágokban volt jelen (5.7. ábra C). A szírszöveti makrofágok tehát a szikzacskó CX₃CR1⁺ sejtvonalából származnak.

Annak kizárására, hogy méréseinket anyai eredetű eGFP⁺ makrofágok zavarják meg, minden esetben olyan anyát használtunk, melyből hiányzott az eGFP kifejeződését elindító szekvencia. Ennek köszönhetően a tamoxifen indukció csak a méhben fejlődő embriókban, és nem az anyában hozott létre eGFP kifejeződést (Waqas, Noble, et al. 2017).



5.7. ábra: Szikzacskóból származó zsírszöveti makrofágok egérben

(A) CX₃CR1 immunhisztokémiai jelölése egér inguinális zsírszövetében. ac: adipocita, mérték: 50 μm. (B) A sejtvonalkövetéshez használt állatmodell egyszerűsített sémája (részletesen itt: (Waqas, Noble, et al. 2017)). A transzgén egerekben a szikzacskói vérképzés idején kialakuló CX₃CR1⁺ sejtek erősített zöld fluoreszcens fehérjét (eGFP) fejeznek ki. (C) Az eGFP⁺ makrofágok mennyisége a vad típusú és a transzgén egerek zsírszövetében. (D) *Balra*: Az osztódó (Ki67-et kifejező) zsírszöveti makrofágok mennyisége egér zsírszövetben a posztnatális 7. napon és 56. napon (PD7 és PD56). *Jobbra*: CD45.2 donor csontvelőből származó sejtek mennyisége a csontvelőben, a vérben és a zsírszöveti makrofág populációban (ATMs). (E) A zsírszöveti makrofágok eredete kétélűekben (*balra*) és egérben (*jobbra*). aVBI: elülső ventrolaterális medulla, YS: szikzacskó. A sejtfelszíni markerek magyarázata az 5.1. táblázatban található. ** p<0.01, ns: nem szignifikáns, Student kétmintás t-próba. Közleményünkéből módosítva (Waqas, Noble, et al. 2017).

A zsírszövetben a makrofágok a sejtosztódás egyik markerét, Ki67 proteint is kifejeztek (5.7. ábra D), ami azt jelzi, hogy ezek a makrofágok sejtosztódás révén újabb makrofágokat hoznak létre (Waqas, Hoang, et al. 2017; Waqas, Noble, et al. 2017). Csontvelőátültetést végeztünk egerekben annak megítélésére, hogy milyen százalékban járul hozzá a csontvelő a zsírszöveti makrofágok létrehozásához (5.7. ábra D). Úgynevezett CD45.1/CD45.2 kimérizmust hoztunk létre, melyben a csontvelődonor egér sejtjei CD45.2 allélt, míg a recipiens egér vérsejtjei CD45.1 allélt fejeznek ki. A CD45.2⁺ immunsejtek aránya jelzi a csontvelő hozzájárulását az adott immunsejt-populáció létrehozásához. Vizsgálataink szerint a zsírszöveti makrofág-populáció mintegy fele a csontvelői vérképzéstől függetlenül jött létre egérben. Emiatt a vörös csontvelő átültetése nem volt képes teljes egészében lecserélni a zsírszöveti makrofág populációt (Waqas, Noble, et al. 2017).

Ez az eredményünk megmagyarázza azokat az ellentmondó megfigyeléseket, amik megkérdőjelezték a zsírszöveti makrofágok szerepét a zsírszöveti gyulladásban (bővebben itt: (Röszer 2018, 2020)). Röviden, ezekben a tanulmányokban csontvelő transzplantációt végeztek egérben. A vad típusú recipiens egerekbe olyan csontvelőt ültettek, ami olyan génmódosított egérből származott, melynek makrofágjai erősen gyulladás-serkentőek voltak. A várt eredmény szerint ezek a génmódosított makrofágok meg kellett volna jelenjenek a recipiens egerek zsírszövetében, ezzel gyulladást hozva létre. Csakhogy, a donor sejtek nem népesítették be a zsírszövetet. Mindez érthető a mi megfigyeléseink fényében: a fiziológiásan jelen lévő makrofág populáció az embrionális vérképző sejtek leszármazottaiból jön létre.

Összegezve, a zsírszöveti makrofágok a születés idején jelen vannak a zsírszövetben. A születés előtt kialakulnak, számuk és funkcióik tehát a perinatális életben meghatározódhat. Ez felveti annak a lehetőségét, hogy a zsírszöveti gyulladás a korai életszakaszban is létrejöhet. Mivel a zsírszöveti makrofágok mennyisége fontos a zsírszöveti gyulladás létrejöttében, a következő kérdésünk az volt, hogy milyen jelek szabályozzák a makrofág populáció méretét a fiatal zsírszövetben.

6

A zsírszöveti makrofágok számának meghatározottsága

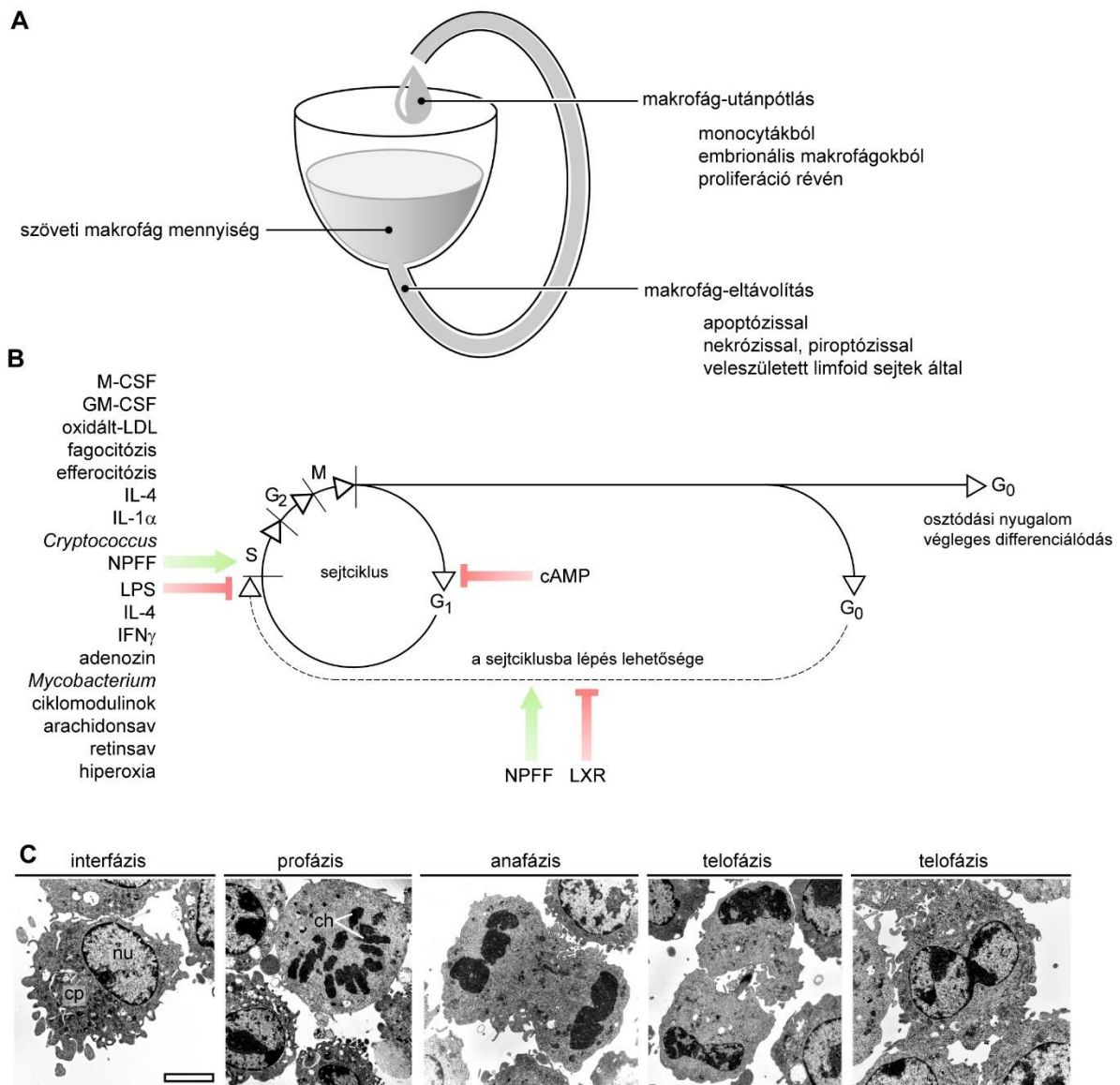
6.1. A fejezet kulcskérdései

Elhízás során a zsírszöveti makrofágok száma olyannyira megnövekszik, hogy a zsírszövet sejtjeinek mintegy felét makrofágok teszik ki (Lumeng, Bodzin, and Saltiel 2007; Lumeng et al. 2008; Weisberg et al. 2003; Xu et al. 2003). Tekintve, hogy a makrofágok gyulladás-serkentő aktivációja az elhízott zsírszövetben nagy valószínűséggel bekövetkezik, és egy öngerjesztő folyamattá válik, ilyen mennyiségű makrofág veszélyessé válhat a zsírszövetben (Chung et al. 2014; Rosen and Spiegelman 2014; Epelman, Lavine, and Randolph 2014; Osborn and Olefsky 2012; Lee and Lee 2014; Glass and Olefsky 2012; Qiu et al. 2014; Li et al. 2013; Boutens and Stienstra 2016; Röszer 2020; Röszer 2022; Xu et al. 2003). De vajon mi határozza meg a zsírszöveti makrofágok számát? Ebben a fejezetben erre a kérdésre keresünk választ, és egy új endokrin mechanizmust ismerünk meg, ami fenntartja a fiziológiás makrofág-mennyiséget a zsírszövetben.

6.2. A makrofágok osztódási képessége

A makrofágokat a hagyományos, „tankönyvi” szövettan a monocyták véglegesen differenciálódott formáinak tekinti, melyek nem képesek osztódni. Ez a nézet változott meg az utóbbi években, amikor a makrofágok osztódását egymástól függetlenül több kutatócsoport is megfigyelte mind gyulladásos, mind fiziológiás körülmények között (Aziz et al. 2009; Rebecca, Kaaweh, and H. 2014; Bain et al. 2016; Ensan et al. 2016; Imperatore et al. 2017; Epelman,

Lavine, and Randolph 2014). A hosszú életű rezidens makrofágok képesek belépni a sejtciklusba, ezzel növelve a szövetben található makrofágok számát. Emellett a szöveti makrofágok monocyta-előalak nélkül, közvetlenül az embrionális vérsejtképző őssejtekből is kialakulhatnak (Röszer 2018).



6.1. ábra: A makrofágok osztódása

(A) A makrofágok terminálisan differenciálódott sejtek, tehát sokáig úgy véltük, hogy nem képesek osztódni. Ezzel szemben, a szöveti makrofágok mennyiségéhez az osztódó makrofágok is hozzájárulnak. Az ábra a makrofág-mennyiséget meghatározó folyamatokat, az utánpótlás (replenishment) és az eltávolítás (elimination) összhangját szemlélteti. Módosítva (Röszer 2020) után. (B) A makrofágok osztódását serkentő és gátló jelek összegzése. Módosítva (Röszer 2018) után. (C) Osztódó makrofágok morfológiája, elektronmikroszkópos felvételek. Mérték: 10 μ m. Módosítva (Röszer 2018) után.

A szöveti makrofágok mennyisége tehát nemcsak azáltal növekedhet, hogy monocyták lépnek ki a véráramból és a szövetben makrofággá alakulnak, hanem a már letelepedett makrofágok is osztódhatnak és újabb makrofágokat hozhatnak létre (6.1. ábra A). Egy adott szövetben egyidejűleg jelen lévő makrofágok mennyisége („tissue macrophage pool”) tehát két forrásból növekedhet: a vérképző szervekből fejlődő makrofág progenitorokból monocyta előalakon keresztül vagy anélkül, illetve a már differenciálódott makrofágok osztódása révén. A szöveti makrofágok eltávolítása sejthalállal történik. Utóbbi lehet apoptózis, mely nem generál gyulladást, de lehet nekrózis vagy pyroptózis, amik ezzel ellentétben gyulladást okoznak. Egy különleges, gyulladást nem okozó eltávolítási mód az úgynevezett 1-es típusú limfoid sejtek (type 1 lymphoid cells) által előidézett makrofág-sejthalál (Boulenouar et al. 2017). Mindezek a mechanizmusok együttesen határozzák meg a makrofágok mennyiségét, és értelemszerűen, a makrofág proliferáció kóros makrofág-szaporulatot okozhat (Röszer 2020).

A makrofágok belépését a sejtciklusba számos jel idézheti elő, amiket a legutóbbi években írtak le (6.1. ábra B). Például a makrofág kolónia stimuláló faktor (MCSF), a granulocita-makrofág kolónia stimuláló faktor (GMCSF), egyes interleukin (IL) molekulák, a fagocitózis és az efferocitózis (apoptotikus sejtek fagocitálása) folyamata, valamint egyes intracelluláris patogének (6.1 ábra B). Ezzel egyidejűleg számos jel vált ismertté, amik a makrofágok osztódását gátolják. Azonban sok részlet nem ismert a makrofág proliferáció szabályozásával kapcsolatban. Nem ismertek például a jelátviteli útvonalak, amik előidézik a sejtciklus aktiválódását, illetve nem ismerjük azt sem, hogy mi tartja a makrofágokat osztódási nyugalomban az egyes szövetekben (Röszer 2020).

Érdekes módon, a sejtciklus során a makrofágok megőrzik azokat a morfológiai jellegzetességeiket, amik a makrofágokra és a monocytákra jellemzőek: fagoszómákban és lizoszómákban gazdagok maradnak (6.1. ábra C), tehát feltehetően a sejtosztódás nem befolyásolja immunológiai effektor funkcióikat (Röszer 2018).

6.3. A makrofágok osztódásának immunológiai jelentősége

A szöveti makrofágok osztódási képessége elengedhetetlen a rezidens szöveti makrofág populáció fenntartásához és fiziológiás megújításához. Szinte valamennyi szervben találhatóak osztódó makrofágok. A máj Kupffer sejtjei, a tüdő alveoláris makrofágjai, a savós hártályak makrofágjai, a perivaszkuláris makrofágok, a fejlődő hasnyálmirigy makrofágjai mind képesek osztódni (Röszer 2018). A makrofág osztódás megjelenhet az embrionális fejlődés (organogenesis) során, illetve a felnőttkorban is megmaradhat. Utóbbi esetben szöveti regeneráció során vagy fertőzésre adott válaszként jelenhet meg. Más esetekben pedig a makrofág populáció természetes megújítását szolgáló mechanizmusként jelenik meg. A makrofágok osztódása azonban kórosan megnöveli a makrofágok mennyiségét, és ha ezzel együtt gyulladásos szignálok is megjelennek a szövetben, akkor potenciálisan szövetkárosító gyulladás alakulhat ki (Röszer 2018).

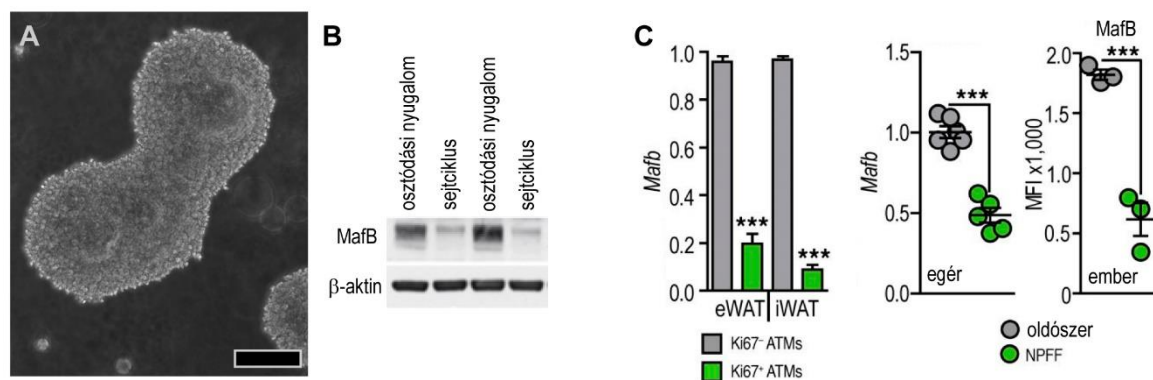
A makrofágok osztódásra való képessége független attól, hogy milyen előalakból jönnek létre. Ismertek embrionális szikzacskóból fejlődő, osztódásra képes makrofágok (ezek $CD11b^+ F480^+ CX_3CR1^+ CCR2^-$ sejtek), és monocyta előalakból fejlődő osztódó makrofágok is (ezek $CD11b^+ F4/80^+ CX_3CR1^- CCR2^+$ sejtek) (Epelman, Lavine, and Randolph 2014). Mégsem közböbs azonban, hogy melyik fejlődési vonalból származnak az osztódó makrofágok. A makrofágok fejlődése ugyanis meghatározza immunológiai képességüket és azt, hogy milyen módon aktiválódhatnak. Emellett fontos kérdés, hogy a makrofágok osztódása milyen élettani helyzetben történik. Kutatásaink arra fókuszáltak, hogy milyen jelek biztosítják a makrofágok homeosztatis osztódását.

Az elhízás a zsírszöveti makrofágok patológiásan fokozott osztódásával járhat (Amano et al. 2014), amit részben a lokális gyulladás indít el (Braune et al. 2017), de saját munkánk eredménye szerint a gyulladástól független, a zsírszövetben felhalmozódó obesogén kémiai anyagoknak is lehet ilyen hatása (Ampem et al. 2019).

6.4. A zsírszöveti makrofágok osztódása

Az elhízott zsírszövetben a makrofágok mennyisége két forrásból növekedhet: egyrészt a gyulladás monocytákat vonz a zsírszövetbe, amik makrofággá differenciálódnak; másrészt a zsírszöveti makrofágok osztódása további makrofágokat hoz létre (Röszer 2020).

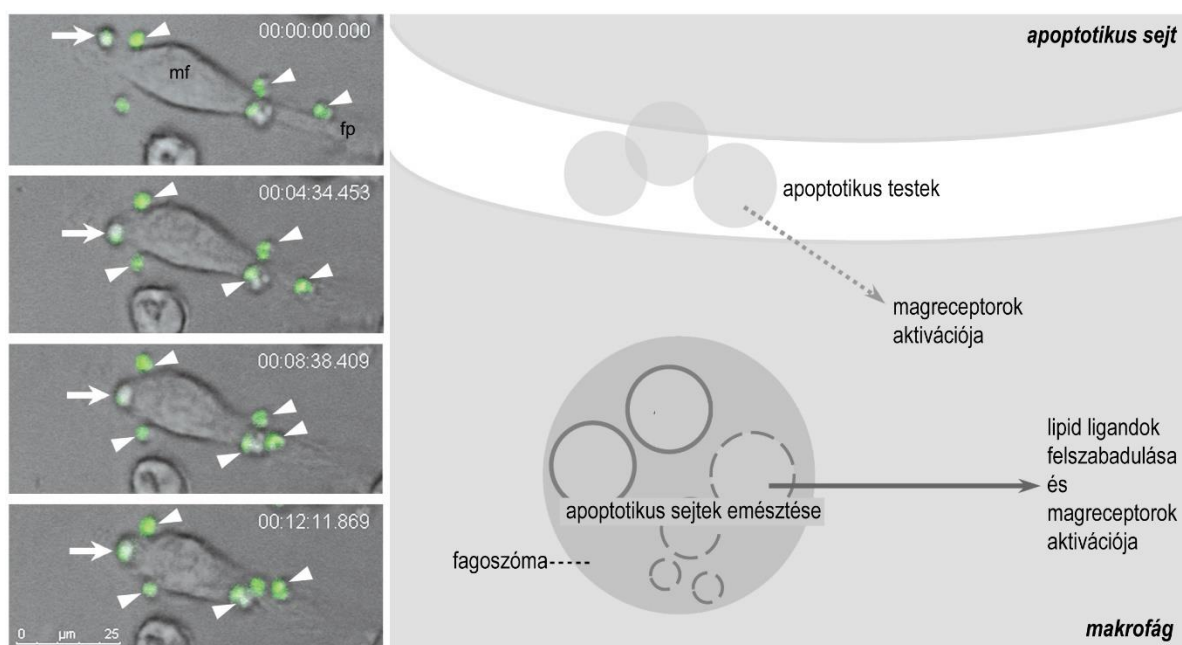
Bizonyos körülmények között, a differenciálódott makrofágokban egy transzkripciósfaktor, az úgynevezett MafB (V-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog B) szintje lecsökken (Aziz et al. 2009), ami lehetővé teszi, hogy a sejtek újra belépjenek a sejtciklusba (Röszer 2018). A MafB alacsony szintje mellett a makrofágok osztódása kolóniák létrehozását is lehetővé teszi, ha megfelelő közegben (pl. lágy agarban) tenyésztjük a sejteket (6.2. ábra A). Kimutattuk, hogy az osztódó myeloid prekursor sejtekben alacsony a MafB szintje (6.2. ábra B), és azt találtuk, hogy a MafB szintjét egy lipid-szenzor transzkripciósfaktor, a retinoid X receptor (RXR) szabályozza (Menendez-Gutierrez et al. 2015).



6.2. ábra: A MafB alacsony szintje lehetővé teszi a makrofágok osztódását

(A) Lágy agarban növekedő egér makrofág kolóniák. Mérték: 50 μm. (B) A MafB szintje osztódási nyugalomban lévő és a sejtciklusba belépő myeloid prekursorokban. Western blot elemzés, közleményünkben módosítva (Menendez-Gutierrez et al. 2015). (C) Egér zsírszöveti makrofágok *MafB* expressziójának szintje. eWAT: a mellékhere körüli zsírdepó, iWAT: inguinális zsírdepó. Ki67⁻ ATMs: osztódási nyugalomban lévő, Ki67 antigén negatív zsírszöveti makrofágok. Ki67⁺ ATMs: osztódó, Ki67 antigén pozitív zsírszöveti makrofágok. Az osztódó makrofágok *MafB* szintje jóval alacsonyabb, mint az osztódási nyugalomban lévő sejteké. NPFF kezelés hatására a *MafB* mRNS és a MafB protein szintje egyaránt csökken, egér és emberi zsírszöveti makrofágokban. NPFF: neuropeptid FF, MFI: átlagos fluoreszcencia intenzitás (mean fluorescence intensity). Közleményünkben módosítva (Waqas, Hoang, et al. 2017).

Az RXR által kontrollált gének átírását az RXR ligandjai – azaz megfelelő lipidszármazékok – aktiválják. Számos potenciális RXR ligand jelenik meg az elhaló zsírsejtekben, tehát a zsírsejtek anyagainak bekebelezése révén – és valószínűleg a zsírsejtekből felszabaduló mikrovezikulák közvetítésével – a zsírszöveti makrofágokba juthatnak olyan lipidek, amik a MafB szintjét lecsökkentik (Röszer 2021; Röszer et al. 2011) (6.3. ábra). Megfigyeltük azt is, hogy a MafB kifejeződését serkentő liver X receptor (LXR) szintje alacsony volt a sejtciklusba belépő makrofágokban (Ampem et al. 2019). Mindez alacsonyan tartja a MafB protein szintjét az osztódó makrofágokban. A MafB szintje összefügghet a makrofágok aktivációs állapotával is, habár az erre vonatkozó adatok ellentmondásosak (Kim 2017; Moriguchi et al. 2006).



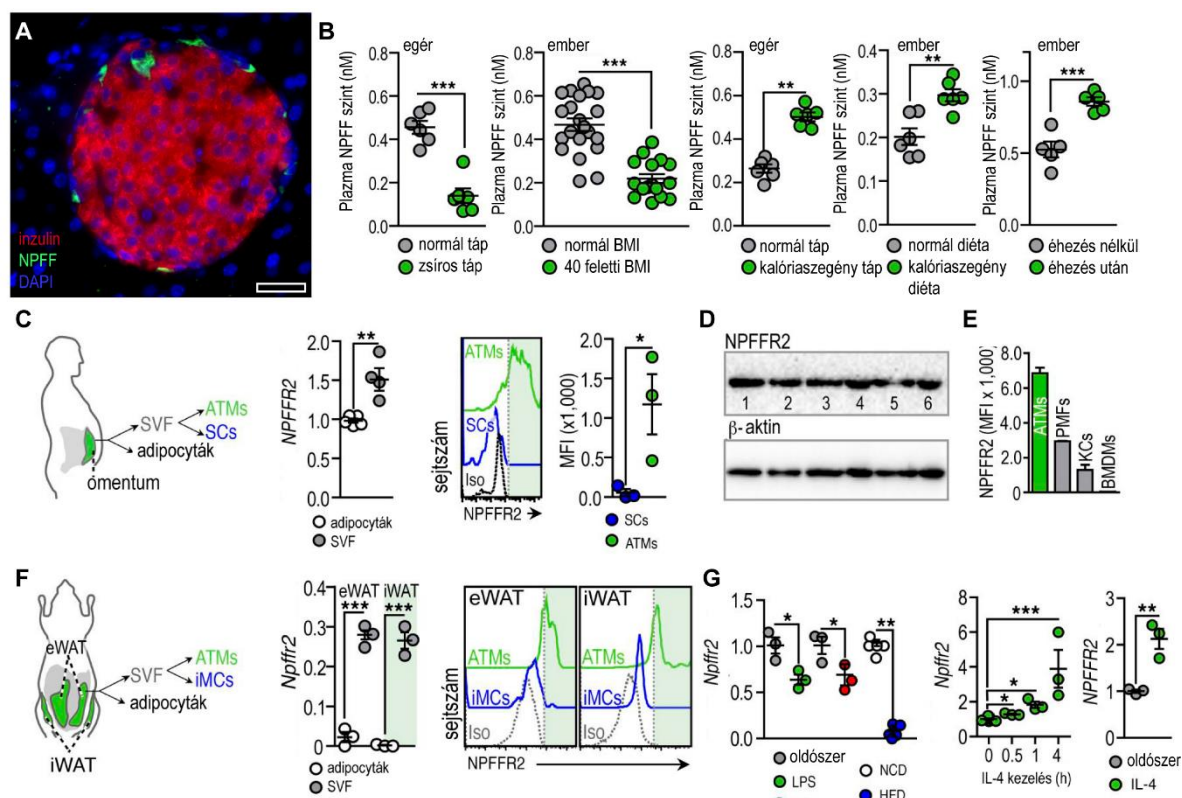
6.3. ábra: Apoptotikus sejtekből a makrofágok magreceptor ligandokat állíthatnak elő

Balra: egér makrofág zöld fluoreszcens apoptotikus sejteket kebelez be. A nyíl a fagoszóma kialakulását, a nyílhegyek az apoptotikus sejtek rögzülését jelzik a makrofág felszínén. *Jobbra:* az apoptotikus sejtek anyagai részben közvetlenül, részben fagoszómában történő emésztés után képesek a makrofágok magreceptorait aktiválni. Ennek eredményeként az elhaló zsírsejtek tartalma képes a makrofágok aktivációs állapotát és osztódását is befolyásolni. Korábbi munkáink (Röszer et al. 2011; Röszer 2017) után módosítva.

Mivel a MafB szintjét csökkentő jelek potenciálisan növelik a szöveti makrofágok számát, feltettük a kérdést, hogy vajon a zsírszöveti makrofágok milyen szinten fejezik ki a MafB-t. Azt találtuk, hogy fiziológiás körülmények között a zsírszöveti makrofágok egy része alacsony szinten fejezi ki a MafB-t, és ezek a sejtek a sejtciklus fehérjéit, többek között Ki67 antigént is kifejeznek (6.2. ábra C). Eszerint a zsírszöveti makrofágok képesek osztódásra, és az osztódó makrofágok MafB szintje alacsony. Mindez arra utalt, hogy csontvelőtől független makrofág-képzés zajlik a zsírszövetben, és megerősíti az előző fejezetben bemutatott eredményeinket (Waqas, Hoang, et al. 2017). Munkánk további eredményei szerint az egyik, MafB szintet csökkentő jel az endokrin hasnyálmirigyből érkezik a zsírszövethez. Ez az endokrin jel egy neuropeptid, az úgynevezett neuropeptid FF (NPFF). Mind az egér, mind az emberi zsírszöveti makrofágokban csökkentette a MafB szintjét (6.2. ábra C).

Az NPFF a szigetszerv szomatosztatint és pankréász polipeptidet kifejező sejtjeiből szabadul fel, és a véráram révén jut a zsírszövetbe (6.4. ábra A). Súlyos elhízásban, illetve a pankréász eltávolítása után a vérplazma NPFF szintje csökken, míg kalóriamegvonás és éhezés hatására a plazma NPFF szint növekszik (6.4. ábra B) (Waqas, Hoang, et al. 2017). A zsírszöveti makrofágok kifejezik az NPFF egyik receptorát, a G-protein kapcsolt 2-es típusú NPFF-receptort (NPFFR2), mind az emberi, mind az egér zsírszövetben (6.3. ábra C–F). Az NPFFR2 szintje a zsírsejtekben elhanyagolható, és a szöveti makrofágok közül a zsírszöveti makrofágok fejezik ki jelentős mértékben (6.4. ábra E). Interleukin-4 (IL-4) hatására az NPFFR2 kifejeződés növekszik, azaz a makrofágok gyulladásgátló „M2” aktivációja NPFF jeltávítással jár együtt (6.4. ábra G). Az NPFFR2 aktivációja gátolja számos olyan gén kifejeződését (az úgynevezett interferon regulált fehérjecsalád 200 tagjait), amik a sejtosztódást leállítják (Waqas, Hoang, et al. 2017). Ennek következtében az NPFF előmozdítja a sejtosztódást.

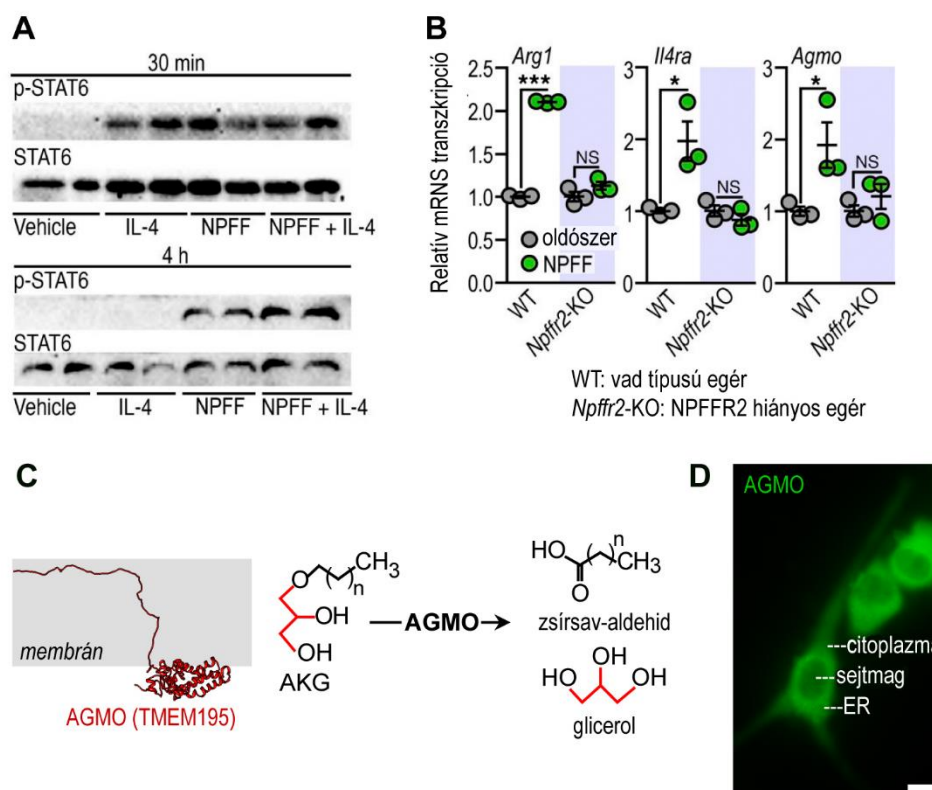
Emellett az NPFF egy ubikvitin ligáz – úgynevezett RNF128 – kifejeződését is gátolja, aminek következtében csökken a foszforilált STAT6 lebontása (6.5. ábra A).



6.4. ábra: A neuropeptid FF jelenléte a szigetszervben és receptorának kifejeződése a zsírszöveti makrofágokban

(A) Hasnyálmirigy szigetszerv, inzulin és NPFF immunhisztokémia. Mérték: 25 μ m. (B) A vérplazma NPFF szintje egérben és emberben különböző élettani állapotokban. (C) Az NPFFR2 kifejeződése emberi zsírszövetben. A zsírszövet sejtjeit a következő frakciókra osztva elemeztük: SVF (sztrómavaszkuláris sejtek), ATMs (zsírszöveti makrofágok), SCs: zsírsejt előalakok, és adipocyták. MFI: átlag fluoreszcencia intenzitás. (D) Western blot, NPFFR2 és β -aktin szintje egér zsírszöveti makrofágokban. (E) NPFFR2-t kódoló mRNS szintje különböző szöveti makrofágokban. ATMs: zsírszöveti makrofágok, PMFs: peritoneális makrofágok, KCs: Kupffer cells, BMDMs: csontvelői sejtekből létrehozott makrofágok. (F) Egérben két zsírszövet depót vizsgáltunk, a mellékhere melletti depót (eWAT) és az inguinális depót (iWAT). Az elemzést ugyanúgy végeztük, mint az emberi zsírszövet esetén (C). (G) Az *Npffr2* génexpresszióját befolyásoló tényezők. LPS: lipopoliszacharidák, IFN- γ : gamma interferon, NCD: normál táp, HFD: zsíros táp, IL-4: interleukin 4. Közleményünkéből módosítva (Waqas, Hoang, et al. 2017).

A STAT6 foszforiláció egyike azoknak a jeleknek, amik fenntartják a makrofágok M2 aktivációját. Mindezek eredményeképpen a makrofágok nemcsak osztódni kezdenek, de gyulladásgátló vagy immun-toleráns jellemzőket is felvesznek (6.5. ábra B) (Waqas, Hoang, et al. 2017). Elhízásban a makrofágok osztódása a gyulladásos makrofágok mennyiségét növeli (Röszer 2020). Az NPFF azonban gátolja az interferon-indukálta makrofág aktivációt, ezzel egy gyulladásgátló makrofágokban gazdag zsírszövetet hoz létre (Waqas, Hoang, et al. 2017).

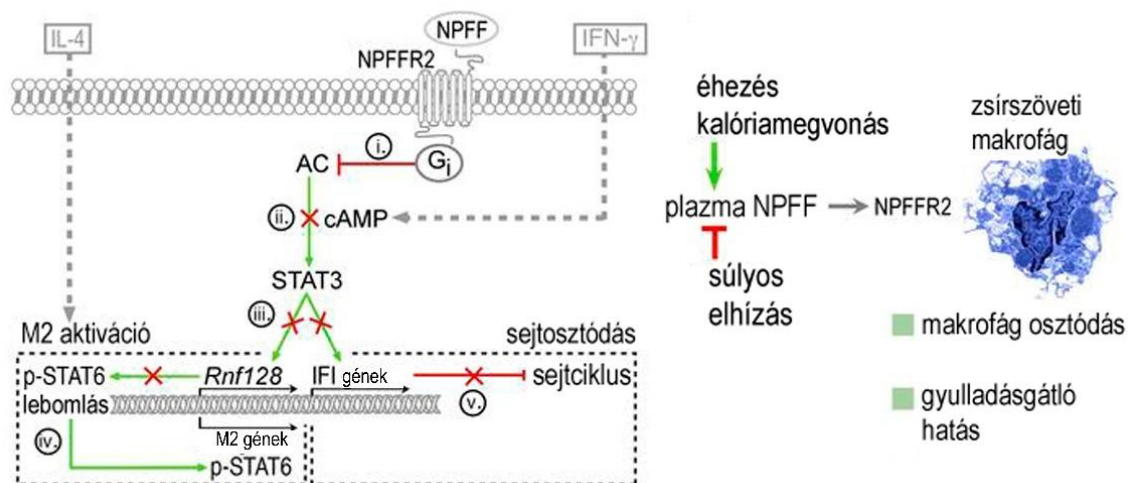


6.5. ábra: NPFF hatására az IL-4/STAT6 jelátvitel felerősödik

(A) A foszforilált STAT6 (p-STAT6) és teljes STAT6 szintje egér makrofágokban, IL-4 és NPFF kezelés hatására. (B) Az M2 makrofág aktiváció jellegzetes génjeinek kifejeződési szintje NPFF kezelés hatására. (Waqas, Hoang, et al. 2017; Waqas, Ampem, and Röszer 2019)

Megfigyeltük azt is, hogy az NPFF egy kevésbé ismert géntermék, az AGMO (alkil-glicerol monooxygenáz) szintjét is fokozta a makrofágokban (6.5. ábra B) (Waqas, Hoang, et al. 2017). Vizsgálataink idején ezt a génterméket a gyulladásgátló – azaz M2 – makrofág-funkciókkal hozták összefüggésbe (Röszer 2020, 2020). Az AGMO ugyanis részt vehet a makrofág lipid-összetétel meghatározásában (6.5. ábra C,D) és a gyulladásserkentő lipid mediátor, az úgynevezett vérlemezke aktiváló faktor (platelet activating factor, PAF) szintjét is csökkenti (Tokuoka et al. 2013; Watschinger et al. 2015). A makrofágok lipid profilja nagyban meghatározza, hogy létrejön-e a zsírszöveti gyulladás elhízás során (Prieur, Röszer, and Ricote 2010; Prieur et al. 2011; Röszer 2021). Lehetséges gyulladásgátló hatása miatt tovább vizsgáltuk az AGMO funkcióját, ami átvezet minket a következő fejezetbe, melyben az anyatej által szabályozott makrofág funkciókat mutatom be.

Összegezve, az NPFF egy hormonális jel, mely a zsírok lebontását támogatja olyan módon, hogy fenntartja a gyulladásgátló makrofágok szaporodását a zsírszövetben (6.6. ábra). Az NPFF szerepe már a kétélűekben megjelenik, mivel az NPFF egyik receptora *Xenopus laevis* zsírszöveti makrofágjaiban gyulladásgátló fenotípust hoz létre (Waqas, Noble, et al. 2017). Az NPFF által gátolt interferon indukálta gének közé tartoznak az IFI200 családba tartozó gének is. Ezek a gének autoimmun betegségek létrejöttében játszanak szerepet (Choubey and Panchanathan 2008; Zhang et al. 2009). Elképzelhető, hogy az NPFF az elhízáshoz társuló autoimmun betegségek kialakulásától is véd. Munkánk eredményeire építve a közelmúltban igazolták, hogy az NPFF-jelátvitel gátolja a gyulladást és az interferonok szintézisét (Gour et al. 2024). A zsírszöveti interferon-szintézis gátlása elősegíti a zsírok lebontását és a zsírokban tárolt kémiai energia hővé történő alakítását (Kumari et al. 2016; Wang et al. 2013; Li et al. 2014). Ha az NPFF szignalizáció sérül (pl. elhízásban), akkor a zsírszöveti makrofág képződés helyett a csontvelői makrofág-utánpótlás válik dominánssá, egyúttal az M2 aktivációt szolgáltató egyik jel is elvész a zsírszövetben (6.6. ábra).



6.6. ábra: A neuropeptid FF hatása a sejtosztódásra és a makrofág aktivációra

A NPFF/NPFFR2 jelátvitel gátolja az adenilát cikláz (AC), ami a sejtben belüli cAMP csökkenését okozza. Ez csökkenti a STAT3 stabilitását a sejtben, és az *Rnf128* csökkent kifejeződésén keresztül gátolja a foszforilált STAT6 (p-STAT6) lebomlását. Ennek következtében a STAT6 által indukált gyulladásgátló (M2) aktiváció jön létre a makrofágokban. Emellett az IFN- γ jelátvitelt is gátolja az NPFF, aminek következtében a sejtciklust gátló interferon indukálta gének (IFI gének) kifejeződése csökken. A makrofágok emiatt belépnek a sejtciklusba (Waqas, Hoang, et al. 2017).

A zsírszöveti makrofágok szerepe a zsírszövet fejlődésében

7.1. A fejezet kulcskérdései

Születés után az anyagcsere átalakul: a homeoterm anyaméhből egy hipotermiás környezetbe kerül az újszülött, az anyaméhben az anyai keringésből kapott tápanyagok helyébe a tápcsatornán keresztüli táplálás lép (Stave 1970). Emiatt az anyagcsere egyik fő feladata a maghőmérséklet fenntartása lesz a születés után (Herrera and Amusquivar 2000). Mivel az újszülött izomtömege nem elégséges didergő hőtermeléshez, a maghőmérséklet fenntartását kémiai hőtermeléssel biztosítja (Ward Platt and Deshpande 2005). A hőtermelés az anyatejből felvett zsírokból, mitokondriális szétkapcsolás révén történik. Az intrauterin anyagcserét szénhidrát katabolizmus jellemzi, ezzel szemben az újszülött anyagcseréjében a zsírok katabolizmusa dominál. Fontos kérdés annak megértése, hogy milyen módon történik az anyagcsere átprogramozása, miként képes az újszülött zsírszövet alkalmazkodni az új metabolikus igényhez. Mivel az anyatejes táplálás hiánya megfigyelések szerint megnöveli a gyermekkori elhízás kockázatát (Singhal 2007; Marseglia et al. 2015; Ventura 2017; Rito et al. 2019; Ma et al. 2020; Azad et al. 2021), figyelmünk az anyatejben található olyan jelekre irányult, melyek meghatározhatják a zsírsejtek fejlődését és anyagcseréjét.

7.2. Az anyatej alkil-glicerol tartalma

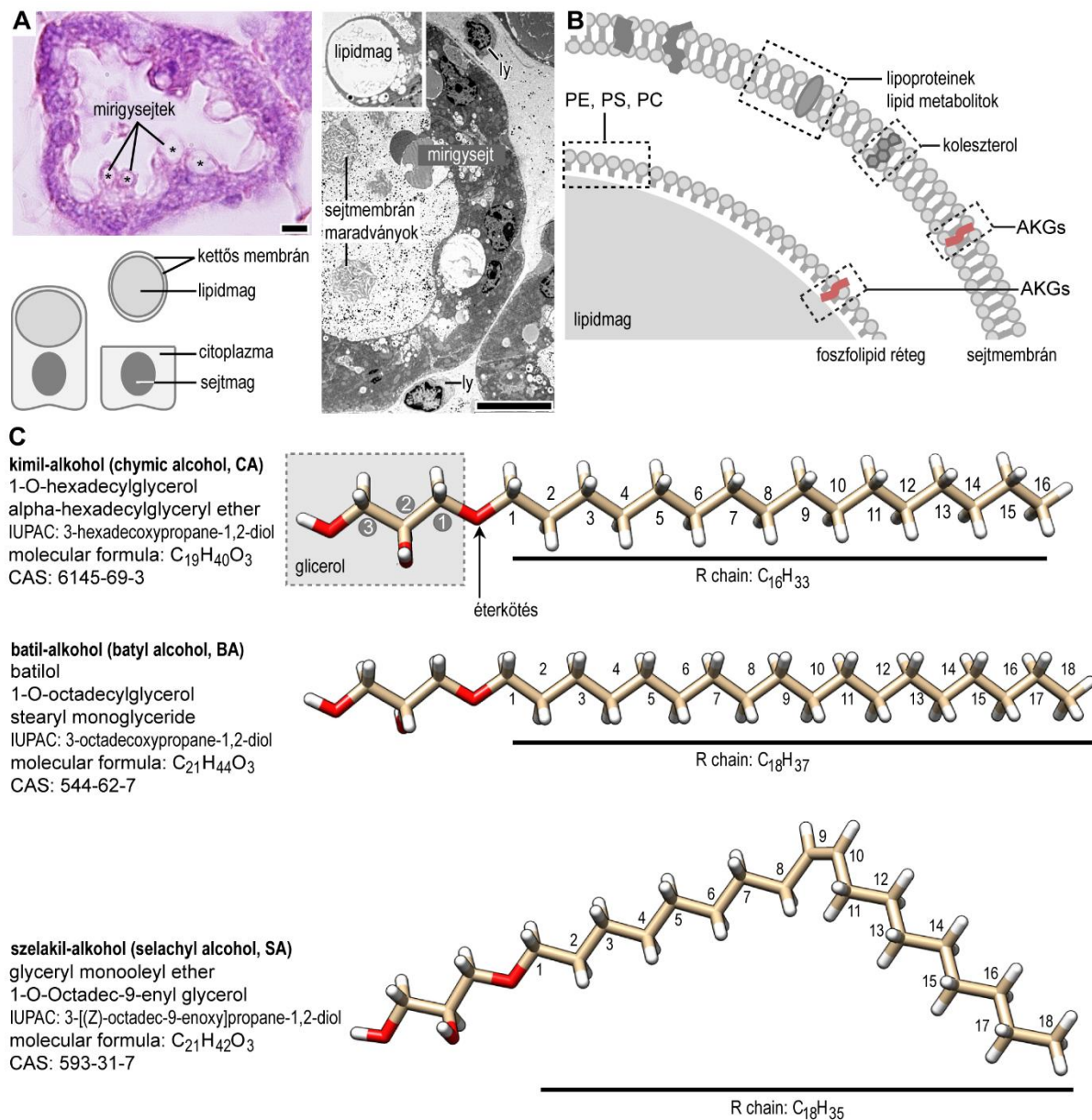
Vizsgálataink során felfigyeltünk arra, hogy a fejlődő zsírszövet hőtermelő képességének csökkenése együtt járt egy korábban nem jellemzett gén, az úgynevezett alkil-glicerol

monooxygenáz (AGMO) kifejeződésével (Yu et al. 2019). Az AGMO egy olyan enzim, mely szabad zsírsavakká alakít ritka zsírféleségeket, az úgynevezett alkil-glicerolokat (Tokuoka et al. 2013; Watschinger and Werner 2013). Ezek egy éter-lipid család tagjai, melyek szerkezetükben szabad neutrális lipidekre hasonlítanak azzal a különbséggel, hogy a zsírsav-lánc nem észterkötéssel, hanem éterkötéssel kapcsolódik a glicerol gerinchez (Iannitti and Palmieri 2010). Figyelmünk akkor fordult az alkil-glicerolok zsírszövetre gyakorolt hatása felé, amikor irodalmi adatok alapján kirajzolódott, hogy ennek az éter-lipid csoportnak az anyatej az egyetlen jelentős forrása (Qian et al. 2014; Hallgren et al. 1974) (7.1. ábra).

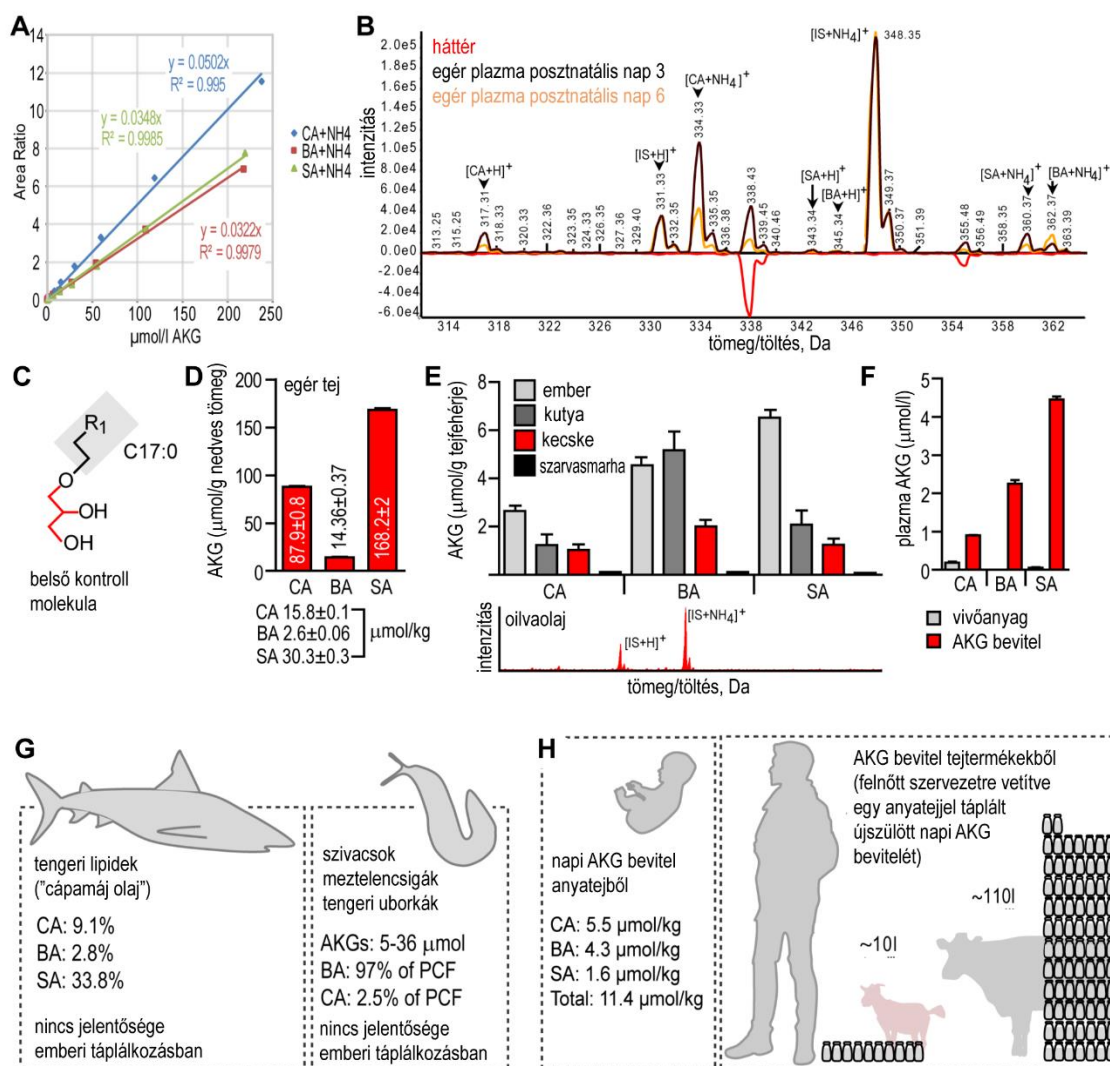
Ezek a zsírok ugyanis hiányoznak az emberi táplálkozásból, mivel előfordulásuk ritka az emberi táplálékban. Az alkil-glicerolokat archaeonok szintetizálják és felhalmozódnak a tengeri üledékben, ahonnan egyes tengeri élőlényekben, például tengeri szivacsokban és porcoshalakban halmozódnak fel. Utóbbiak esetében a máj alkil-glicerol tartalma magas, amit azzal magyaráznak, hogy az alkil-glicerolok a test fajsúlyát képesek csökkenteni (Bordier et al. 1996; Hartvigsen et al. 2006). Összességében, az alkil-glicerolok szintézise és biológiai jelentősége alig volt ismert, amikor kutatásainkat megkezdtük.

Elsőként olyan analitikai eljárást kellett kidolgoznunk, mely lehetővé tette az alkil-glicerolok pontos meghatározását az anyatejben, a vérplazmában és a zsírszövetben (7.2. ábra). Kromatográfiás eljárásokkal kezdtünk, de pontos és reprodukálható méréseket csak tömegspektrometriás méréssel tudtunk elérni. Az alkil-glicerolokat ezután nagy pontossággal tudtuk mérni komplex biológiai mátrixokban, mint például vérplazma, zsírszövet és anyatej. Azt találtuk, hogy az alkil-glicerolok az emberi anyatejben nagy mennyiségben vannak jelen, mégpedig három alkil-glicerol: a batil-alkohol, a kimil-alkohol és a szelakil-alkohol jelentik az anyatej alkil-glicerol készletét (Yu et al. 2019). Ezeket az alkil-glicerolokat más emlősök anyatejében is kimutattuk: kutya, macska, kecske, egér tejben mindhárom alkil-glicerol jelen volt (Yu et al. 2019). Egér esetében azt találtuk, hogy a vérplazma alkil-glicerol szintje a szopós egerekben a legmagasabb, elválasztás után pedig az alkil-glicerolok eltűnnek a plazmából. A

szoptatás ideje alatt az egér tej alkil-glicerol tartalma fokozatosan csökkent, ami a szopós egerek plazmájában mérhető alkil-glicerol szint változásában is tükröződött. Mindez azt jelzi, hogy az anyatej az alkil-glicerolok fő forrása (Yu et al. 2019).



7.1. ábra: Az anyatej lipid cseppjeinek keletkezése, szerkezete, és alkil-glicerol tartalma
(A) Egér tejmirigyének metszete, hematoxilin-eozin festés. mérték: 10 μ m. Csillag jelzi az apikális lipidcseppet, mely a tej lipidcseppjeinek magját adja. Transzmissziós elektron mikroszkópos felvétel a tejmirigy sejteiről. Mérték: 10 μ m. ly: limfocita **(B)** A tej lipidcseppjeinek sematikus szerkezete. AKGs: alkil-glicerolok, PE: foszfatidil-etanolamin, PS: foszfatidil-szerin, PC: foszfatidil-kolin **(C)** Az anyatej alkil-glicerol molekuláinak szerkezete. Közleményünk után módosítva (Yu et al. 2019).



7.2. ábra: Az alkil-glicerolok meghatározására kidolgozott analitikai eljárás

(A,B) Kalibráció és tömegspektrometriás meghatározás. (C) Belső kontrollként nem-metabolizálódó, páratlan C-számú alkil-glicerolt használtunk. (D) Alkil-glicerolok (AKGs) mennyisége egér tejben. CA: kimil-alkohol, BA: batil-alkohol, SA: szelakil-alkohol. (E) Alkil-glicerolok mennyisége emberi, kutya, kecske, szarvasmarha tejben. Utóbbiból az alkil-glicerolok hiányoznak. (F) Alkil-glicerolok mennyisége egér vérplazmában, alkil-glicerolt tartalmazó táp fogyasztása után. A kontroll csoport vivőanyagot kapott, mely nem tartalmazott alkil-glicerolokat. (G) Alkil-glicerolok előfordulása az állatvilágban. (H) A csecsemő napi alkil-glicerol bevitelének ábrázolása. Az anyatejjel azonos mennyiségű alkil-glicerol bevitt biztosító állati tej mennyiségének ábrázolása (Yu et al. 2019).

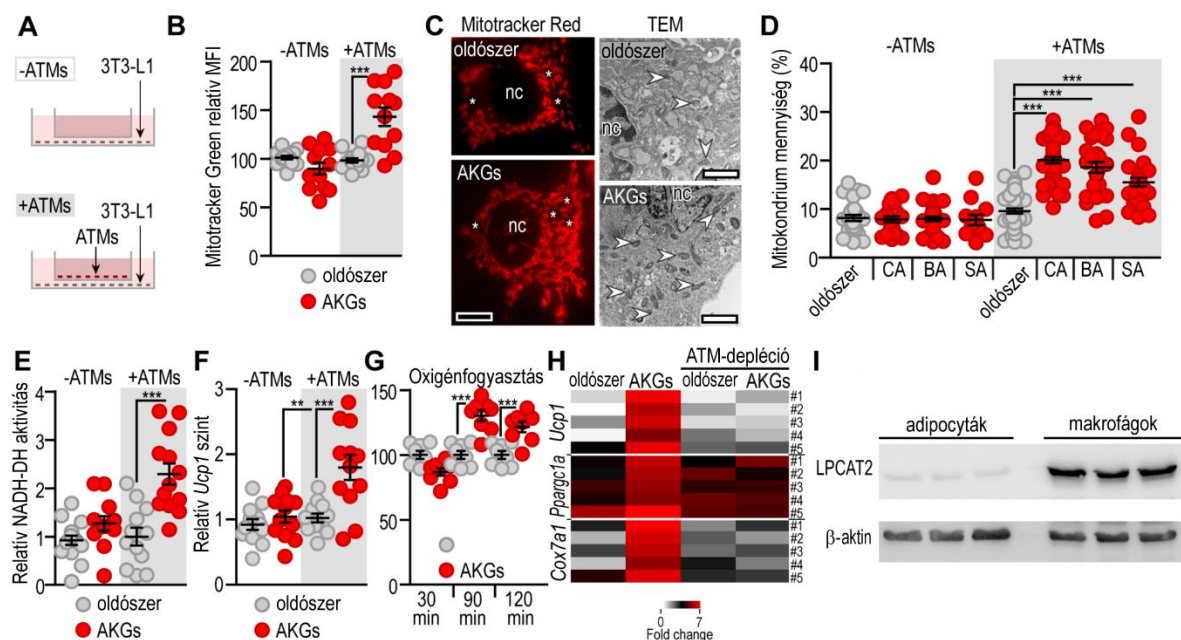
Megfigyelték, hogy az anyatejes táplálás hiánya megnöveli a gyermekkori elhízás és egyes anyagcserebetegségek kockázatát. Ezért azt kérdeztük, hogy alkil-glicerolok vajon jelen vannak-e az anyatej helyett alkalmazott tápszerekben. Több, kereskedelmi forgalomban beszerezhető bēbitápszer („Anfangsmilch”, azaz „indító tej”, vagyis anyatej pótló tehéntej alapú tápszer) alkil-glicerol tartalmát mértük meg. Egyik megvizsgált tápszerben sem találtunk alkil-

glicerolokat. Mivel a bébitápszerek alapja a tehéntej, megvizsgáltuk a tehéntej alkil-glicerol tartalmát. Sem a frissen fejt, sem a pasztörözött tej nem tartalmazott alkil-glicerolokat (Yu et al. 2019). Ezt az eredményt munkánk megjelenése után egy független laboratórium is megerősítette (Hewelt-Belka et al. 2020). Az alkil-glicerolok tehát tápszerrel nem pótolhatóak, és a születés után az anyatej az egyetlen természetes alkil-glicerol forrás. A felnőttek táplálkozásából hiányzik, csak kecsketejből készült tejtermékekkel vihető be, de a bevitt mennyiség nagyságrendekkel kisebb, mint az újszülöttkorban az anyatejből történő bevitel (Yu et al. 2019) (7.2. ábra G,H).

7.3. Az alkil-glicerolok hatása a zsírsejtekre

Mindezek után azt vizsgáltuk meg, hogy miként hatnak a zsírsejtek osztódására és fejlődésére az alkil-glicerolok. Azonban sem az osztódást, sem a lipogenezist, sem a mitokondriális hálózat méretét, sem az *in vitro* zsírsejt differenciálódást nem befolyásolták (Yu et al. 2019). Azonban, ha a zsírsejt tenyészetben zsírszöveti makrofágok is jelen voltak, a zsírsejtek egy hőtermelő fenotípust vettek fel (Yu et al. 2019). Ezt a hatást mind sejtvonalon, mind primer egér és humán sejt kultúrában megfigyeltük (Yu et al. 2019). Az alkil-glicerolokat a zsírszöveti makrofágok képesek voltak metabolizálni, mégpedig éter-lipid jelátvivő molekulákat szintetizáltak alkil-glicerolok felhasználásával (Yu et al. 2019) (7.3. ábra).

A legnagyobb mennyiségben szintetizált éter-lipid a platelet activating factor (PAF), azaz vérlemezke aktiváló faktor volt (Hichami et al. 1997; Hartvigsen et al. 2006; Yu et al. 2019; Tokuoka et al. 2013), ami egy pro-inflammatorikus jelátvivő. A makrofágokban egy autokrin jelátvitel révén fokozta az interleukin-6 (IL-6) citokin szintézisét, ami a preadipocytákban a JAK2/STAT3 jelátvitelt aktiválva fokozta a mitobiogenezishez és a mitokondriális szétkapcsoláshoz szükséges gének átíródását (Yu et al. 2019). A PAF-ból az elaoil-PAF is keletkezett, mely egy PPAR γ ligand, és szintén fokozhatja a mitobiogenezist.

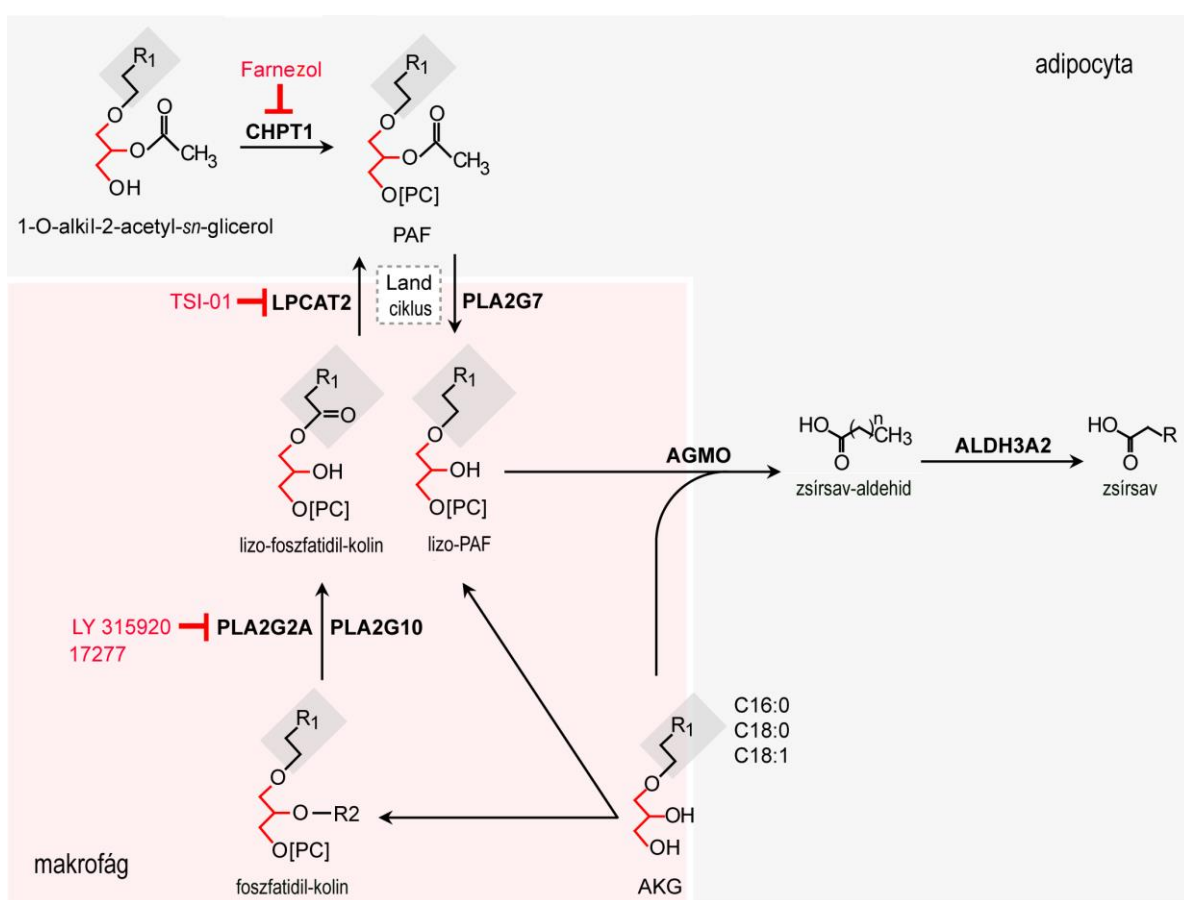


7.3. ábra: Az alkil-glicerolok hatása a zsírsejtekre függ a makrofágoktól

(A) 3T3-L1 egér zsírsejteket tenyésztettünk úgynevezett Transwell tenyésztőedényben. A sejteket vagy zsírszöveti makrofágok jelenléte nélkül (-ATMs), vagy pedig zsírszöveti makrofágok jelenlétében (+ATMs) tenyésztettük. A makrofágokat egy félig áteresztő membránnal elválasztott kamrában növesztettük, így a makrofágok és a zsírsejtek között csak kémiai kommunikáció volt lehetséges, sejt-sejt kapcsolatok létrehozása nélkül. (B) A zsírsejtek mitokondriumait Mitotracker Green festékkel jelöltük, és a jel fluoreszcencia intenzitását mértük meg (MFI). A jel intenzitása arányos a mitokondriumok mennyiségével. Vehicle: vivőanyag, AKGs: alkil-glicerolok. (C) A mitokondriumhálózat morfológiája olyan zsírsejtekben, melyeket makrofágok jelenlétében tenyésztettünk. A mitokondriumokat Mitotracker Red festékkel jelöltük. Mérték: 25 μ m. TEM: transzmissziós elektron mikroszkópos felvétel. nc: nucleus, nyílhegyek: mitokondriumok, mérték: 5 μ m. (D) A mitokondriumok mennyisége zsírsejtekben. CA: kimil-alkohol, BA: batil-alkohol, SA: szelakil-alkohol, -ATMs: zsírszöveti makrofágok nélkül, +ATMs: zsírszöveti makrofágok jelenlétében. (E) Relatív mitokondriális NADH-DH enzimaktivitás, (F) relatív *Ucp1* mRNS expresszió zsírsejtekben melyeket zsírszöveti makrofágok jelenléte nélkül (-ATMs), vagy pedig zsírszöveti makrofágok jelenlétében (+ATMs) tenyésztettünk. AKGs: alkil-glicerolok. (G) A zsírsejtek oxigénfogyasztása. A sejteket zsírszöveti makrofágok jelenlétében tenyésztettük. AKGs: alkil-glicerolok. (H) Hőtermeléshez szükséges gének kifejeződése egér inguinális zsírszövetben. Az egereket oldószerekkel vagy alkil-glicerolokkal (AKGs) kezeltük. Az egyik kísérleti csoportban a zsírszöveti makrofágokat előzetesen eltávolítottuk klodronát liposzómás kezeléssel (ATM-depléción). (I) LPCAT2 enzim mennyisége egér adipocytákban és zsírszöveti makrofágokban. Közleményünkben módosítva (Yu et al. 2019).

Ennek a makrofág-preadipocytá jelátvitelnek több kritikus feltétele van, melyek hiánya megakadályozza a hőtermelő zsírsejtek fejlődését. Az első ilyen kritikus feltétel, hogy a zsírszöveti makrofágok nagy mennyiségben fejezik ki az alkil-glicerolokból vérlemezke

aktiváló faktort létrehozó LPCAT2 (lizo-foszfátidilkolin-aciltranszferáz 2) enzimet (7.3. ábra I). Azt találtuk, hogy az adipocyták és a makrofágok sajátos enzimkészlettel rendelkeztek, mely az alkil-glicerolok két, egymástól eltérő feldolgozási lehetőségét eredményezte a két sejttípusban (7.4. ábra). Az adipocyták az alkil-glicerolokat elsősorban zsírsavakká alakították, mivel jellemzően AGMO enzimet fejeztek ki. Ezzel szemben a zsírszöveti makrofágok az alkil-glicerolokat a foszfolipáz-A2G2 (PLA2G2A), a foszfolipáz-A2G10 (PLA2G10) és az LPCAT2 enzimek jelenléte miatt vérlemeze aktiváló faktorrá alakították (7.4. ábra).



7.4. ábra: Az alkil-glicerolok metabolizmusa az adipocytákban és a makrofágokban
Vörös színnel jelöljük az egyes katalitikus lépéseket gátló molekulákat (Yu et al. 2019)

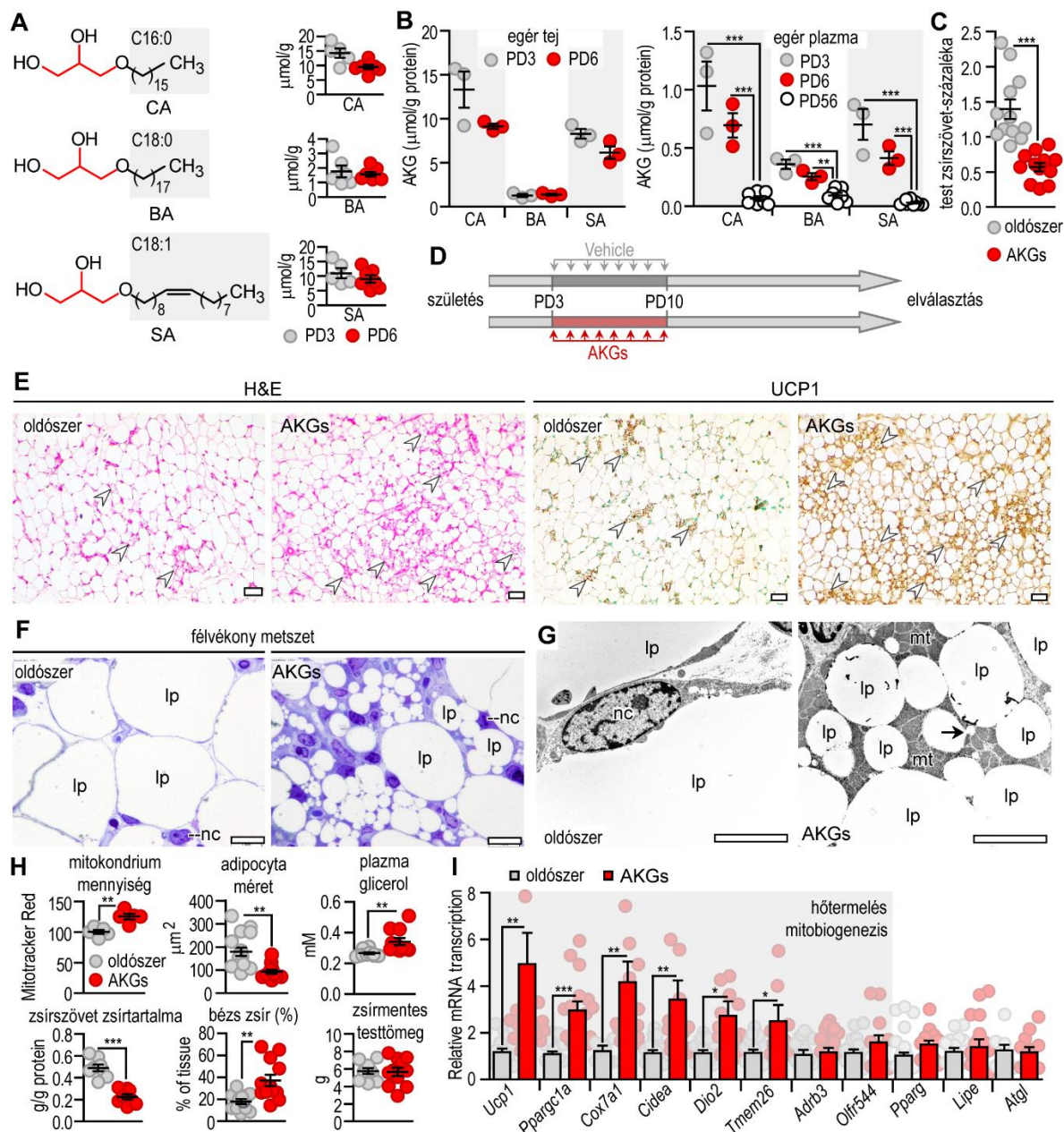
A PAF inaktiválását elsősorban az adipocyták végezték (7. 4. ábra). Ez a példa is jól szemlélteti, hogy a zsírsejtek és a zsírszöveti makrofágok között megoszlik a zsírok feldolgozási képessége. Emellett, a makrofágok PAF receptorokkal is kell, hogy rendelkezzenek, ezek hiányában a

jelátviteli folyamat megszakad. Amennyiben az LPCAT2 szintje csökken, akkor az alkil-glicerolokból nem keletkezik „aktív hatóanyag” (Yu et al. 2019).

A zsírsejtek, különösen a felnőtt kor érett zsírsejtjei, AGMO enzimet fejeznek ki (Watschinger and Werner 2013; Watschinger et al. 2015). Az AGMO lebontja az alkil-glicerolokat, ezzel megszünteti azok hatását a zsírsavcserére (Yu et al. 2019). Ezek a kritikus lépések a zsírszöveti gyulladás mértékétől is függenek: elhízott zsírszövetben az AGMO szintje alacsony. Emiatt alkil-glicerolokat tartalmazó diétával az elhízás mértéke csökkenthető (Yu et al. 2019).

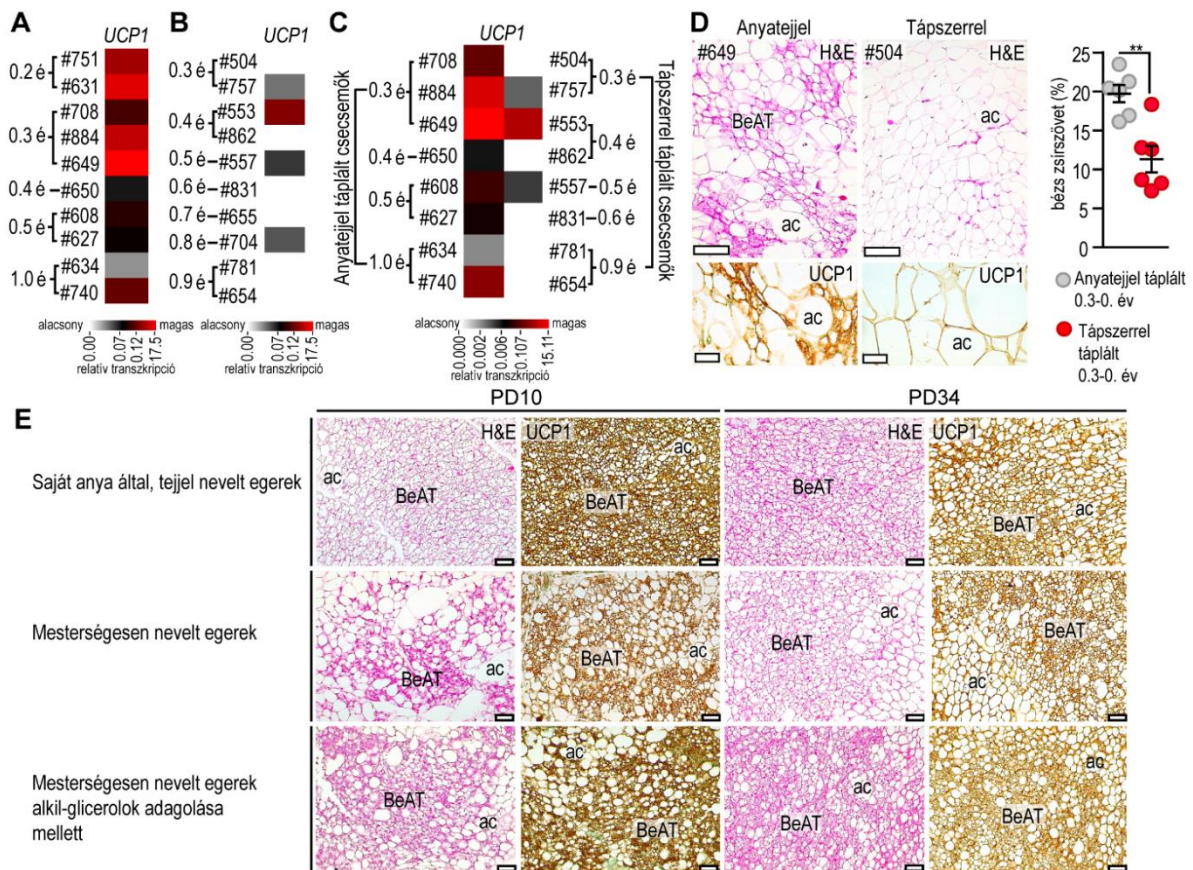
7.4. Az alkil-glicerolok hatása az elhízásra

Az alkil-glicerolok hatását a zsírszövet fejlődésére és az elhízásra három egérmodellben vizsgáltuk. Elsőként újszülött egerek napi alkil-glicerol bevitelét növeltük meg, aminek következtében a multiloculáris, UCP1⁺ zsírszövet mennyisége megnövekedett, a zsírsejtek hőtermelésével és lipolitikus aktivitásával párhuzamosan. A test hőtermelése is megemelkedett, a zsírszövet tömege pedig csökkent. Amennyiben a szöveti makrofágokat elimináltuk klodronát liposzómák segítségével, az alkil-glicerolok hatása nem jelentkezett (7.5. ábra). Az alkil-glicerolok fő forrása az anyatej. Tápszerrel táplált kisdetek zsírszövetében a UCP1 szintje ennek megfelelően lecsökkent (7.6. ábra A–C), amit együtt járt a multiloculáris, UCP1⁺ zsírsejtek elvesztésével (7.6. ábra D) (Yu et al. 2019).



7.5. ábra: Alkil-glicerolok *in vivo* hatása a zsírszövetre

(A) Kimil-alkohol (CA), batil-alkohol (BA) és szelakil-alkohol (SA) mennyisége a 3. és 6. posztnatális napon (PD3, PD6) egérben. (B) Alkil-glicerolok mennyisége egér tejben és egér vérplazmában a posztnatális 3., 6. és 56. napon (PD3, PD6, PD56). (C) A test zsírszövet százaléka tíznapos egerekben. Az egyik csoportot oldószerrel, a másik csoportot alkil-glicerolokkal (AKGs) kezeltük. (D) A kezelés sémája: az egerek vagy vivőanyagot, vagy alkil-glicerol keveréket (AKGs) kaptak *per os*, a 3. posztnatális naptól kezdődően. Az egereket vagy a 10. posztnatális napon vizsgáltuk. (E) Inguinális zsírszövet, hematoxilin-eozin festés és UCP1 immunhisztokémia. A nyílhegyek bézs zsírsejteket jelölnek. Mérték: 25 μm. (F) Félvékony metszet az inguinális zsírdepóból. lp: lipidcsepp, mérték: 25 μm. (G) Transzmissziós elektron mikroszkópos felvételek az előbbi mintákból. nc: nucleus, lp: lipid csepp, mt: mitokondrium, mérték: 5 μm. (H) A zsírsejtek mitokondriumainak mennyisége, az adipocyták mérete, a plazma glicerol szintje, az inguinális zsírdepó neutrális zsírtartalma, a szövettani metszetekben látható bézs (multiloculáris, UCP1⁺) szövet területe, és az egerek zsírszövet-mentes testtömege. oldószer: kezelés oldószerrel, AKGs: kezelés alkil-glicerol keverékkel (I) Génexpresszió szintek a zsírszövetben (Yu et al. 2019).

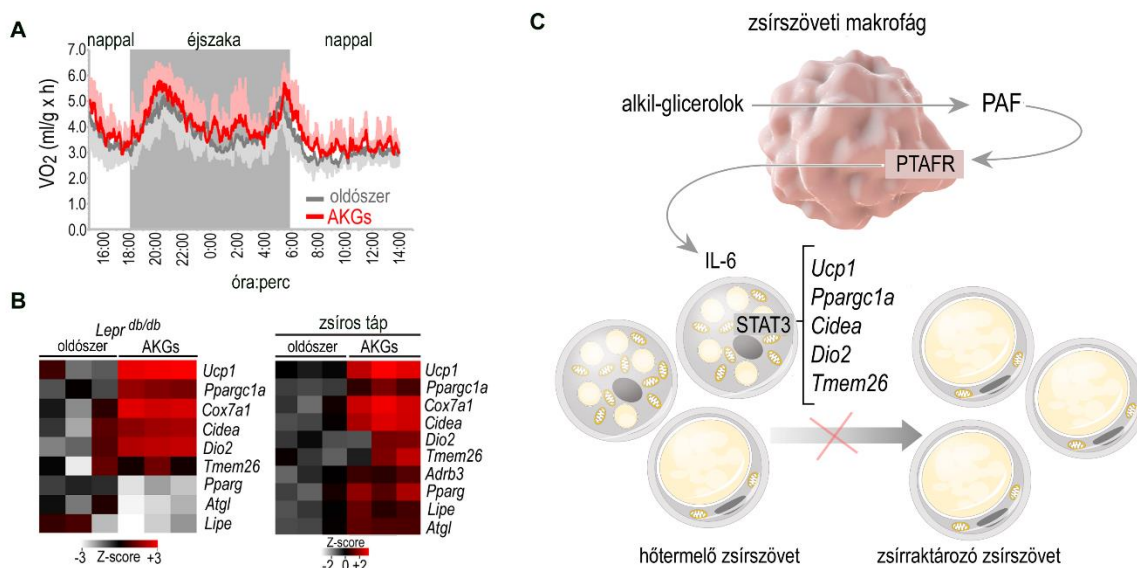


7.6. ábra: Az alkil-glicerolok hatása a hőtermelő zsírsejtek fejlődésére

(A) Anyatején nevelt 0.2 – 1 év közötti csecsemők zsírszövetének *UCP1* mRNS szintje. (B) Tápszerrel táplált 0.3 – 0.9 év közötti csecsemők zsírszövetének *UCP1* mRNS szintje. (C) Anyatejjel táplált és tápszerrel táplált csecsemők zsírszöveti *UCP1* mRNS szintjének összehasonlítása. (D) Anyatejjel táplált és tápszerrel táplált csecsemők zsírszövete. H&E: hematoxin-eozin, UCP1: UCP1 immunhisztokémia, ac: adipocita, mérték: 100 és 25 μ m. A bézs (multiloculáris, *UCP1*⁺) zsírszövet mérete hasonló korú, anyatejjel táplált és tápszerrel táplált csecsemők zsírszövetében. (E) Újszülött CD1 egerek mesterséges táplálási kísérletének eredménye. A CD1 egér inguinális zsírdepója gazdag *UCP1*⁺ bézs zsírszövetben (BeAT). A mesterséges nevelés az emberi tápszeres táplálást modellálta. Mesterséges nevelés hatására a bézs zsírsejtek mennyisége csökkent. Alkil-glicerolokkal kiegészített tápszer mérsékelte a bézs zsírsejtek elvesztését. ac: adipocita, BeAT: bézs zsírsejtekben gazdag régió, PD10: posztntális 10. nap, PD34: posztntális 34. nap. Mérték: 80 μ m. Közleményünk után módosítva (Yu et al. 2019).

Ezek után az anyatej megvonásának hatását vizsgáltuk, mesterségesen nevelt és tejpótló folyadékkal táplált egér újszülöttekben. Az anyatej hiánya következtében a multiloculáris, *UCP1*⁺ zsírsejtek száma csökkent a zsírszövetben, ezzel együtt a zsírszövet tömege megnőtt. Ezeket a hatásokat mérsékelte az alkil-glicerolok jelenléte a tejpótló folyadékban (7.5. ábra E). Végül zsíros tápon tartott, illetve genetikailag elhízott egerekben teszteltük az alkil-glicerol hatását. A kezelés hatására a test energiafelhasználása megnőtt, a zsírsejtek mérete csökkent, és

a UCP1 zsírszöveti kifejeződése növekedett (7.7. ábra A, B). Mindhárom állatkísérletes modell egybehangzóan az alkil-glicerolok elhízást mérséklő hatását jelezte. Ez a hatás a hőtermelő zsírsejtek kialakulásának köszönhető, melyet az alkil-glicerolok egy makrofág-függő mechanizmus révén képesek serkenteni (7.7. ábra C) (Yu et al. 2019).



7.7. ábra: A zsírszöveti makrofágok szerepe a fejlődő zsírszövetben

(A) Alkil-glicerolok (AKGs) hatása egerek oxigénfogyasztására, amit indirekt kalorimetriás méréssel határoztunk meg. A kontroll csoport az alkil-glicerolok oldószerét kapta. (B) A hőtermeléshez és a mitokondriumok létrehozásához szükséges gének kifejeződési szintje a zsírszövetben oldószer-, vagy alkil-glicerol (AKGs) kezelést követően. (C) A fejlődő zsírszövetben a makrofágok IL-6 szintézisen keresztül fokozzák a hőtermeléshez és a mitokondriumok fejlődéséhez szükséges gének kifejeződését. Az anyatej alkil-glicerol tartalma fokozza a makrofágok IL-6 termelését egy autokrin mechanizmus révén. Az alkil-glicerolokat a makrofágok PAF szintézisére használják, ami a makrofágok saját PAF receptorain (PTAFR) keresztül fokozzák az IL-6 szintézist. Az IL-6 végül a STAT3 jelátvitel aktiválja a fejlődő zsírsejtekben (Yu et al. 2019).

Egy anyatejjel táplált újszülött napi zsírbevételét egy felnőtt ember csak mintegy másfél kilogramm csokoládé, vagy körülbelül három kilogramm olajban sült krumpli, vagy négy kilogramm sajtburger elfogyasztásával érhetné el (4. fejezet, 4.1. ábra A) Ennek a nagy mennyiségű zsírnak mintegy 85-90%-a felszívódik, és a zsírok emésztését az újszülött nyálmirigyei által termelt lipáz enzim is fokozza (Röszer 2021). A nagy mennyiségű zsír energiává alakítása olyan anyagcsereszabályozó mechanizmust igényel, ami fokozza a lipolízist és a kémiai hőtermelést. Az anyatejben található alkil-glicerolok ilyen szerepet tölthetnek be: nem energiatermelő, hanem jelátvivő szerepet játszanak, és elősegítik az újszülött zsírsejtjeiben

az anyatejjel bevitt zsírok hasznosítását, azaz energiává alakítását (Röszer 2021). Annak ellenére, hogy az ember az egyetlen olyan emlős, mely más állatok tejét fogyasztja tejtermékek formájában, az újszülöttek anyatejjel való táplálása egyre ritkább és rövidebb ideig tart napjainkban. A WHO ajánlása szerint legalább féléves korig lenne szükséges az anyatejes táplálás, és az anyatejhez való jutást alapvető emberi jognak tartjuk (Grummer-Strawn et al. 2017)⁴. Az anyatejes táplálás korlátozását több tanulmány is felelőssé teszi a gyermekkori elhízás kialakulásáért (Pietrobelli, Agosti, and the MeNu 2017; Ma et al. 2020; Liu et al. 2022; Azad et al. 2018).

7.5. Az alkil-glicerol jelátvitel kikapcsolása

A zsírszövet hőtermelése zsírok felhasználásával csak akkor jár metabolikus előnnyel, ha megfelelő mennyiségű, oxidálható lipid áll a zsírsejtek rendelkezésére (Röszer 2021). Anyatejjel való táplálás során ez a helyzet áll fenn, azonban elválasztás után a zsírbevitel csökken, és ha a hőtermelő zsírsejtek uralják a zsírszövetet, egy veszélyes zsírszövet-sorvadás jöhet létre, mely a cachexiához hasonló (Moloea, Tsokanos, and Herzig 2020). Feltettük a kérdést, vajon van-e ilyen hatása a fokozott alkil-glicerol bevitelnek. Azt találtuk, hogy az elválasztással egyidőben a zsírsejtek AGMO szintje megnövekszik, ami „kikapcsolja” az alkil-glicerolok jelátvivő szerepét a zsírszövetben (Yu et al. 2019). Az AGMO szintjének növekedését az NPFF indítja el, ami egyben a zsírszöveti makrofágok számát és fenotípusát is meghatározza. Mivel mindegyik mechanizmus a STAT3 szignalizáció aktiválásán (hőtermelés stimulálása), illetve gátlásán (makrofág sejtosztódás fokozása) keresztül működik, következő célkitűzésünk a zsírsejtek STAT3 jelátvitelének megértése volt. Ezeket a vizsgálatainkat összegzem a következő fejezetben.

⁴ Megjelent itt: Röszer T (2023) Anyatejjel az elhízás ellen. *Természet Világa* 154: 12, p. 562-566.

8

Mitokondrium-sejtmag kommunikáció a zsírsejtek fejlődésében

8.1. A fejezet kulcskérdései

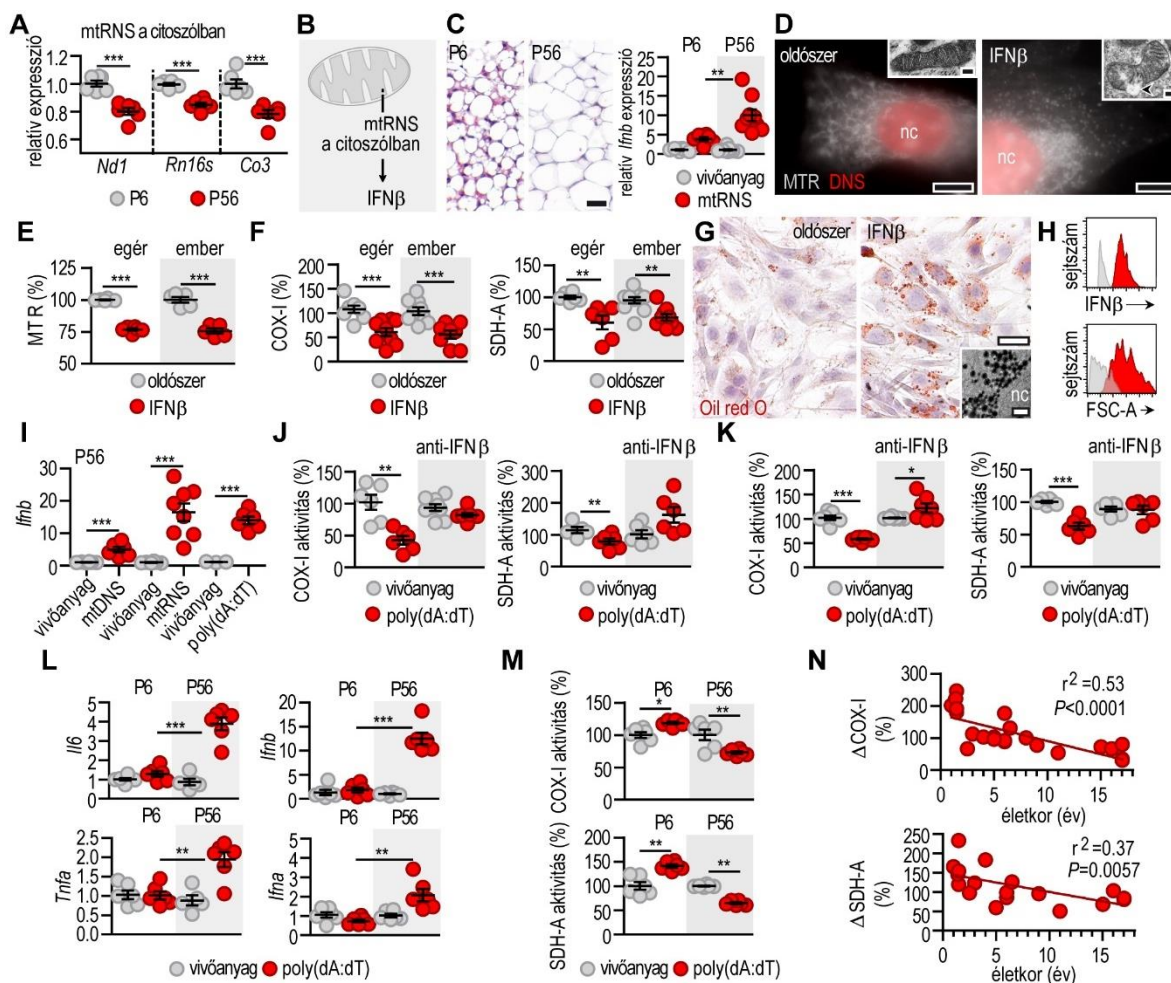
Az eddig bemutatott munkáink eredményei szerint az újszülött és a gyermek zsírszövetében a zsírok lebontását elősegítő jelátviteli mechanizmus az IL-6/STAT3 útvonal (Yu et al. 2019). Ez a jelátviteli útvonal felnőtt zsírszövetben is indukálhat hőtermelő, zsírokat lebontó fenotípust (Kristóf et al. 2019), de metabolikusan kedvezőtlen, sorvadáshoz (cachexiához) vezető állapotot is előidézhet (Moloea, Tsokanos, and Herzig 2020; Petruzzelli et al. 2014). A fehér zsírszövet átalakulása hőtermelő zsírszövetté lehet metabolikusan kedvező, de ugyanakkor vészes energiahányt is okozhat, pl. rákos megbetegedésben vagy súlyos vírusfertőzésben (Petruzzelli et al. 2014; Jing et al. 2022). Emiatt nem mellékes annak ismerete, hogyan tartható kordában a hőtermelő zsírszövet kialakulását indukáló IL-6/STAT3 jelátvitel. Az IL-6 egy potenciálisan gyulladáskeltő citokin, melynek zsírszöveti szintézise elhízásban vészesen fokozódik, gyulladást és inzulin-rezisztenciát hozhat létre (Theurich et al. 2017; Glass and Olefsky 2012). Ugyanakkor az IL-6 jelátvitel a zsírszöveti makrofágok fejlődését és aktivációját is meghatározza (Braune et al. 2017), gyulladássos és gyulladásgátló makrofág funkciókat is aktiválhat (részletesen: (Röszer 2020)). Az IL-6 jelátvitel hiánya azonban fokozza az elhízást és az ezzel járó inzulin-rezisztencia kialakulását (Wallenius et al. 2002; Matthews et al. 2010). Fontosnak éreztük tehát tovább vizsgálni az IL-6/STAT3 szignálút vonal élettani jelentőségét és szabályozásának lehetőségeit.

8.2. Interferon válasz és IL-6 szintézis

Az IL-6 korábbi elnevezése interferon béta 2 (IFNB2), ami arra utal, hogy az interferonok családjába tartozó citokin. Az IL-6 szintézisét több jelátviteli útvonal aktiválja, többek között a NFκB (nuclear factor kappa B) és az interferon reguláló faktorok (IRF-ek). Ezeknek a jelátviteli útvonalaknak az aktivációja Th1 citokin választ és I-es vagy II-es típusú interferon választ indít el. Az IL-6 emiatt Th1 citokinekkal (tumor nekrosis faktor alfa, TNFα; interleukin 1 béta, IL-1β) és interferonokkal (interferon béta, IFNβ; interferon alfa, IFNα) együtt szabadul fel. Mindezek a citokinek a zsírsejtekben gyulladást, pyroptózist (gyulladásos sejthalált), a zsírszöveti makrofágokban pedig gyulladásserkentő aktivációt okozhatnak (Bai and Liu 2019; Radványi and Röszer 2024).

8.3. A mitokondriális nukleinsavak szerepe a zsírszöveti gyulladásban

A zsírokat aktívan lebontó, szabad zsírsavakat felszabadító és hőt termelő zsírsejtek mitokondriumokban gazdagok, hiszen jelenlétük elengedhetetlen ezeknek a feladatoknak az ellátásához. A mitokondriumok endoszimbionta eredetük miatt a prokariótákra jellemző nukleinsavakat tartalmaznak: cirkuláris DNS, hajtú-, és kettős hélix szerkezetű RNS molekulákat. Ezek a veleszületett immunrendszer számára patogén-szerű aktivációs jelet szolgáltatnak (Honda, Takaoka, and Taniguchi 2006; Kato et al. 2008). A sejtplazmába jutó mitokondriális DNS és RNS emiatt heves interferon-választ indít el, ami a zsírszövetben gyulladást okoz (Youle 2019). A felszabaduló IFNβ károsítja a mitokondriumokat, ami további gyulladást és energia-deficitet okoz (Hoang et al. 2022). Az úgynevezett mitofágia a sérült mitokondriumok folyamatos eltávolítása révén csökkenti a mitokondriális nukleinsavak mennyiségét a sejtplazmában (Minton 2016; Varga et al. 2023).



8.1. ábra: A mitokondriális RNS nem kelt gyulladást a fiatal zsírsejtekben

(A) Mitokondriális RNS (mtRNS) szintek egér inguinális adipocytáinak citoszóljában. P6: posztnatalis 6. nap, P56: posztnatalis 56. nap. (B) A citoszólban a mtRNS potenciálisan gyulladást okoz, az IFN β szintézis stimulálásán keresztül. (C) Az inguinális zsírdepó szöveti képe. Hematoxilin-eozin, mérték 25 μ m. Az izolált adipocytákat tisztított mtRNS-sel transzfektáltuk (2 μ g/ml, 18 h), majd az *Ifnb* kifejeződését mértük. (D) IFN β hatása a mitokondriumokra. P56 egér adipocyták. A mitokondriumokat Mitotracker Red (MTR) festékkel jelöltük, mérték 20 μ m. Az inzerten transzmissziós elektron mikroszkópos felvétel látható a mitokondriumokról. Mérték 20 nm. A nyíl mitokondrium duzzadást jelez. (E) IFN β hatása a mitokondriumok mennyiségére P56 egér adipocytákban és felnőtt emberi adipocytákban. (F) IFN β hatása a mitokondriális enzimaktivásra P56 egér adipocytákban és felnőtt emberi adipocytákban. (G) IFN β hatása egér preadipocyták lipogenezisére. Oil red O színezék. Mérték: 50 μ m. Az inzerten a lipid cseppek elektronmikroszkópos képe, mérték: 20 nm. (H) Emberi adipocyták IFN β tartalma és sejtmérete (forward scatter area, FSC-A). (I) *Ifnb* kifejeződése P56 egér adipocytákban mitokondriális DNS (mtDNS), mtRNS vagy poly(dA:dT) transzfekciót követően. (J) Mitokondriális enzimaktivitás P56 egér adipocytákban poly(dA:dT) transzfekciót követően. Anti-IFN β : neutralizáló IFN β antitest jelenlétében végzett transzfekció. (K) Mitokondriális enzimaktivitás emberi adipocytákban poly(dA:dT) transzfekciót követően. Anti-IFN β : neutralizáló IFN β antitest jelenlétében végzett transzfekció. (L) IFN-válaszoló gének kifejeződése P6 és P56 egér adipocytákban poly(dA:dT) transzfekciót követően. (M) Mitokondriális enzimaktivitás P6 és P56 egér adipocytákban poly(dA:dT) transzfekciót követően. (N) Gyermekek zsírsejtek mitokondriális enzimaktivitásának változásai poly(dA:dT) transzfekciót követően. Student-féle kétmintás t próba (A, C, E, F, I-M), lineáris regressziós analízis (N), (Hoang et al. 2022).

Azonban, ahogy ezt méréseink igazolták, a mitokondriumokban gazdag fiatal zsírsejtekben jóval magasabb a sejtplazma mitokondriális RNS (mtRNS)-tartalma, mint a zsírraktározó, mitokondriumokban szegény zsírsejtekben (8.1. ábra A) (Hoang et al. 2022).

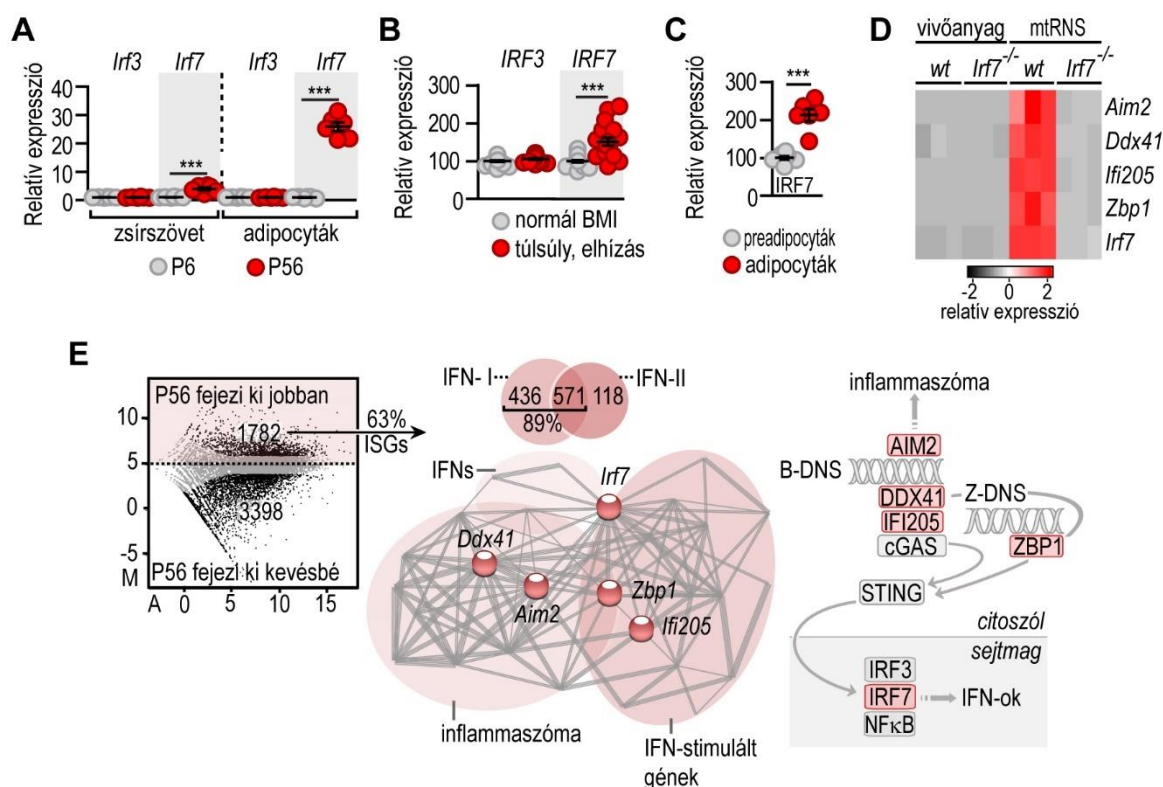
A citoszólban megjelenő mtRNS potenciális aktivátora az interferonok szintézisének (8.1. ábra B), azonban a lipolitikus és hőtermelő fiatal egér zsírszövetben nem tapasztaltuk a mtRNS-nek ezt a hatását (8.1. ábra B, C). A zsírraktározó felnőtt zsírszövet azonban erőteljes interferon szintézissel válaszolt a citoszólban megjelenő mtRNS molekulákra (8.1. ábra C). A zsírraktározó adipocytákban az IFN β roncsolta a mitokondriumokat (8.1. ábra D), csökkentette a mitokondriumok számát és működőképességét. Ezt a hatást mind egér-, mind emberi zsírsejtekben tapasztaltuk (8.1. ábra E–H). A mitokondriumok sérülése fokozta a sejtekben a lipogenezist (8.1. ábra G) (Varga et al. 2023; Hoang et al. 2022).

Az IFN β neutralizálása csökkentette ezeket a hatásokat, míg a citoplazma RNS-felismerő fehérjéinek – melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA5) és retinoic acid inducible gene 1 (RIG-I) – aktiválása ugyanolyan hatású volt, mint a citoplazmában megjelenő mtRNS hatása (8.1. ábra I–K). Újszülöttek és fiatal egerek zsírsejtjeiben a MDA5 és RIG-I aktiválása meglepő módon nem okozott mitokondriális sérülést és interferon-választ (8.1. ábra L–N). Ez megerősítette, hogy a mtRNS kevésbé immunogén a hőtermelő fiatal zsírsejtekben, mint a zsírokat raktározó felnőtt megfelelőikben.

8.4. A fiatal zsírsejtek IRF7 szintje alacsony

A mtRNS-t a citoszólban lévő MDA5 és RIG-I molekulák ismerik fel, és aktiválják az interferon reguláló faktor 3 és 7 (IRF3 és IRF7) transzkripció faktorokat. Megfigyeltük, hogy ebből a jelátviteli útvonalból az IRF7 hiányzott a fiatal zsírsejtekben (8.2. ábra A). Gyermekkori elhízásban azonban az *IRF7* mRNS-ének mennyisége megnövekedett a zsírszövetben (8.2. ábra

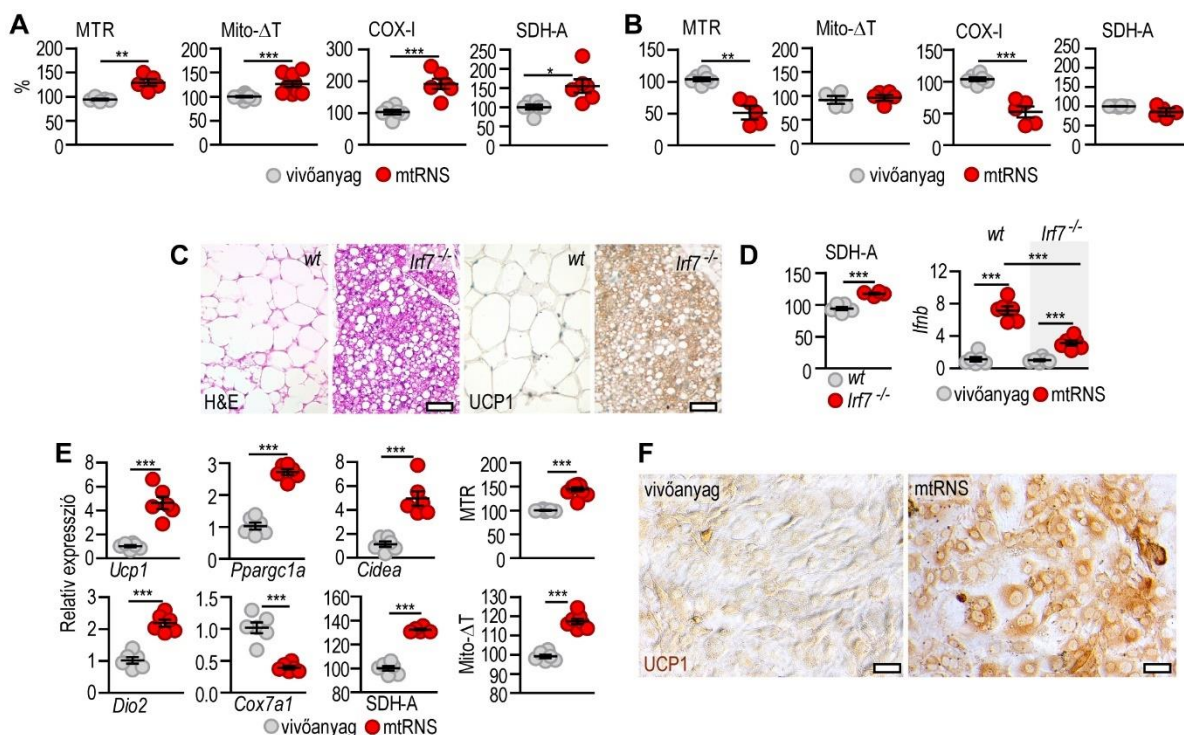
B). Az IRF7 kifejeződése együtt járt a zsírsejtek érésével, a zsírok felhalmozásával és fokozott IFN β szintézissel (8.2. ábra C) (Hoang et al. 2022).



8.2. ábra: A mitokondriális RNS elleni immunválasz mértéke az IRF7 jelenlététől függ (A) *Irf3* és *Irf7* relatív expressziója P6 és P56 egér adipocytákban. (B) *IRF3* és *IRF7* relatív transzkripciója 0.3–6.9 éves gyermekek zsírszövetében. (C) *IRF7* fehérje mennyisége emberi preadipocytákban és hipertróf adipocytákban. (D) *IRF7* célgének kifejeződése vad típusú (wt) és *IRF7*-hiányos (*Irf7*^{-/-}) adipocytákban mtRNS transzfekciót követően. Az *Aim2*, *Ddx41*, *Ifi205*, és a *Zbp1* a citoszól nukleinsav-felismerő rendszerének tagjait kódolják. (E) „Volcano plot” diagram az újgenerációs RNS szekvenálás eredményének megjelenítésére. A P56 zsírszövet 1782 génterméket fejezett ki jobban, mint a P6 zsírszövet. Ezeknek a géneknek 63%-a volt IFN-stimulált gén (ISGs), 89%-a pedig mind I-es típusú (IFN-I), mind II-es típusú (IFN-II) IFN-válaszban részt vett. A P56 zsírszövetben fokozottan kifejeződő IFN-stimulált gének egy génhálózatot alkottak, melynek középpontja az *IRF7* volt, és elsősorban interferon géneket (IFNs), inflammaszóma komponenseket és IFN-stimulált géneket foglalt magába. A mitokondriális nukleinsavak felismerésért felelős jelátviteli útvonal több tagja is ebbe a génhálózatba tartozott. *** $p < 0.0001$, Student kétmintás t-próba

Újgenerációs RNS szekvenálással azt találtuk, hogy a fiatal – hőtermelő – zsírsejtekben a sejtplazma DNS-szenzor molekuláit kifejező gének átírása jóval alacsonyabb, mint a felnőtt korra jellemző zsírraktározó sejtekben. Ez a különbség protein-kifejeződés szintjén is tetten érhető volt, és elsősorban a zsírsejtekben jelent meg (Hoang et al. 2022). A zsírszöveti

makrofágok és a zsírszövet egyéb sejtjei nélkülözték ezt a fejlődési sajátosságot. A fiatal zsírsejtek emiatt „toleránsak” a sejtplazmában megjelenő mitokondriális DNS molekulákra, és nem válaszolnak jelenlétükre interferon-válasszal (Hoang et al. 2022). Ez mindenképpen kedvező a mitokondriumokra nézve, mivel nem keletkezik IFN β , ami roncsolná a mitokondriumokat (Varga et al. 2023).



8.3. ábra: Az IRF7 hiánya mellett a citoszól mtRNS tartalma elindítja a hőtermelő programot a zsírsejtekben

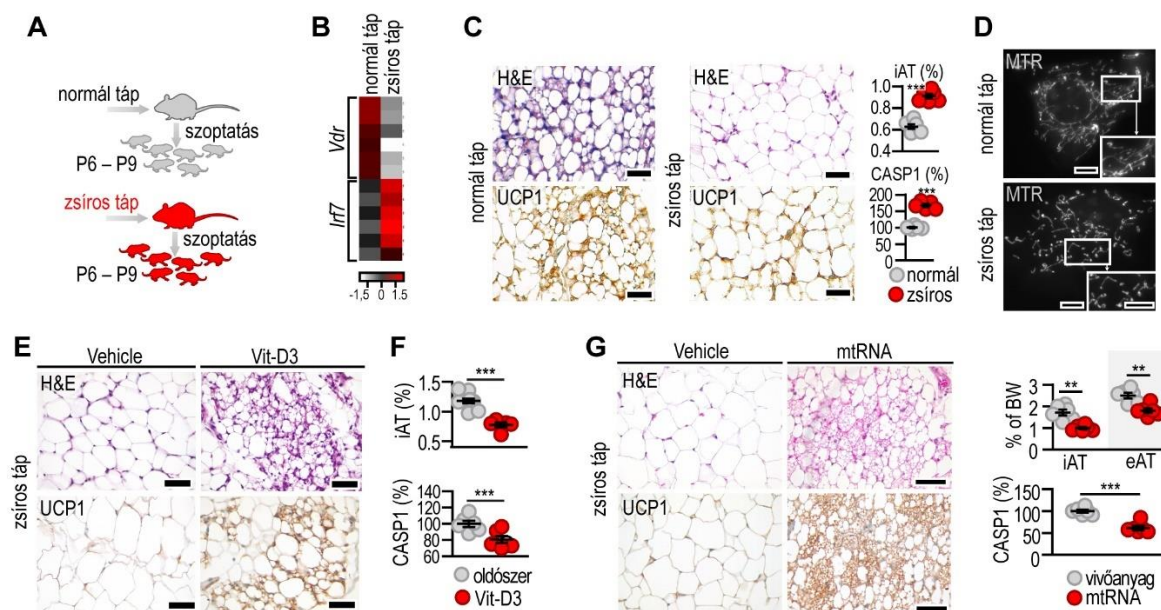
(A) Kisdedek (életkor 1-2.5 év) zsírsejtjeit transzfektáltuk 2 μ g/ml mtRNS izolátummal *in vitro*. A sejtek mitokondriumainak mennyiségét mértük Mitotracker Red (MTR) fluoreszcencia mérésével, ami arányos a működőképes mitokondriumok számával. A mitokondriumok hőmérsékletváltozását (Mito- Δ T) a hőérzékeny fluoreszcencia-intenzitású MitoThermoYellow festék használatával határoztuk meg. Végül a mitokondriális enzimaktivitást mértük meg. COX-I: ciklooxygenáz-1, SDH-A: szukcinát-dehidrogenáz. (B) Az előző kísérletet pubertás utáni fiatalok (életkor 16-17 év) zsírsejtjeivel végeztük el. Markáns különbség látható a két életkorban kiváltott válasz között. (C) Az inguinális zsírdepó szöveti képe vad típusú (wt) és IRF7-hiányos (*Irf7*^{-/-}) egerekben. H&E: hematoxilin-eozin, UCP1: UCP1 immunhisztokémia. Mérték: 25 μ m. (D) A mitokondriális SDH-A protein szintje wt és *Irf7*^{-/-} adipocytákban. *Ifnb* transzkripció wt és *Irf7*^{-/-} adipocytákban mtRNS transzfekciót követően (2 μ g/ml, 4 óra). (E) A mitobiogenezis és a hőtermelés géneinek kifejeződése fiatal egerek adipocytáiban mtRNS transzfekciót követően (2 μ g/ml, 18 óra). (F) UCP1 immuncitokémia egér adipocytákban mtRNS transzfekciót követően (18 óra). Mérték: 50 μ m. ***p<0.0001, **p<0.001, *p<0.05, Student kétmintás t-próba. Közleményünkéből módosítva (Hoang et al. 2022).

8.5. Alacsony IRF7 szint mellett a mtRNS elindítja a hőtermelő programot

A fiatal zsírsejtekben az alacsony IRF7 szint lehetővé tette azt, hogy interferon-válasz elindítása nélkül fokozza a mtRNS az IL-6 szintézist a zsírsejtekben. Ezzel egy autokrin IL-6/STAT3 szignalizáció aktiválódott a mitokondriumokból kiszabaduló RNS hatására (Hoang et al. 2022). Fiatal emberi zsírsejtekben a mitokondriumok száma megnőtt mtRNS hatására, míg ennek ellenkezője történt felnőtt zsírsejtekben (8.3. ábra A, B). IRF7 hiányában az egér zsírsejtek felnőtt korban is megőrizték hőtermelő képességüket (8.3. ábra C), és nem válaszoltak heves interferon válasszal a citoszól mtRNS tartalmára (8.3. ábra D) (Hoang et al. 2022).

A mtRNS-által indukált STAT3 aktiváció elindította azoknak a sejtmagban kódolt géneknek az átírását, amelyek a mitobiogenezishez és a hőtermeléshez szükségesek (8.3. ábra E). Az IRF7 szintjét több faktor tartotta alacsonyan a fiatal zsírsejtekben, melyek közül a leghatékonyabbnak a vitamin D receptor (VDR) jelátvitelt találtuk (Hoang et al. 2022). A születés előtt a zsírsejtek nagy mennyiségben halmoznak fel D vitamint, és a mtRNS fokozta a tárolt D vitamin aktív metabolitjává (calcitriollá) való átalakítását (Hoang et al. 2022). A VDR aktiválása csökkentette az *IRF7* mRNS kifejeződését, és fokozta a mtRNS által indukált hőtermelő zsírfejlődést. Fiatal egerekben zsírdiétával indukált elhízásban a *Vdr* szintje csökkent, míg az *Irf7* szintje nőtt a zsírszövetben (8.4. ábra A, B). Ez a hőtermelő zsírsejtek elvesztésével és a mitokondrium hálózat sérülésével járt együtt (8.4. ábra C, D). D3 vitamin csökkentette a zsírdiéta hatását és mérsékelte a zsírszöveti gyulladást is (8.4. ábra E), és a D3 vitaminnal együttesen a zsírsejtekbe juttatott mtRNS fokozta a mitokondriumok és a hőtermelő zsírsejtek fejlődését, és ezzel csökkentette az elhízás mértékét (8.4. ábra F,G).

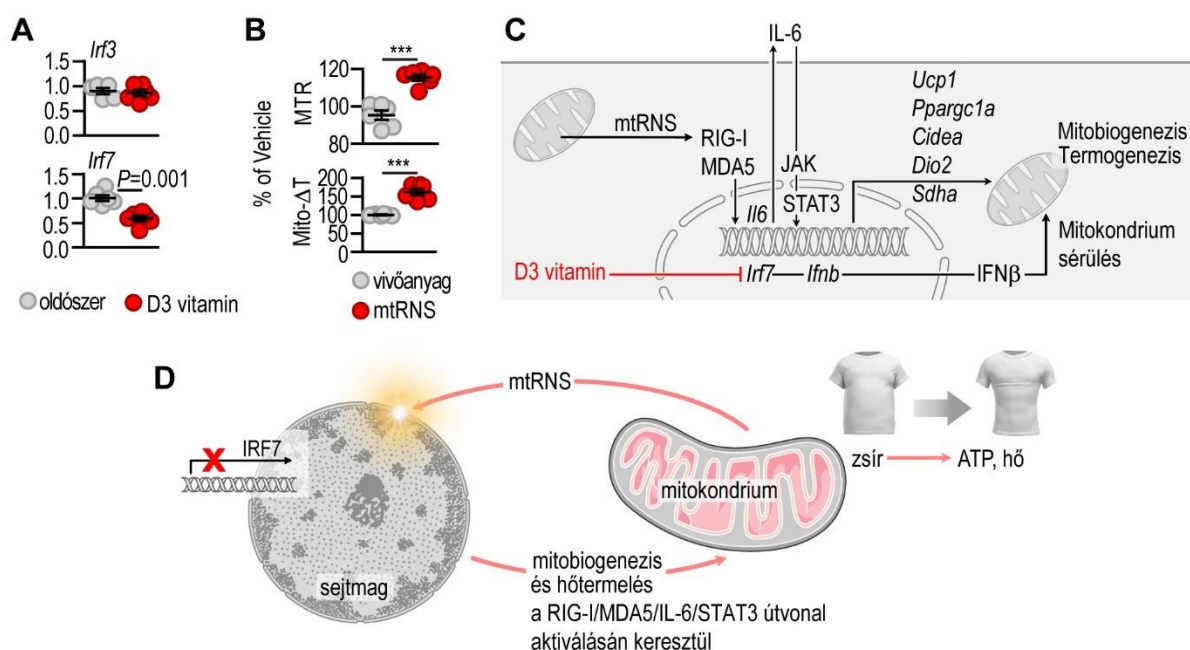
Összességében, a fejlődő zsírsejtekben a citoszól mtRNS tartalma aktiválja a sejtmagban kódolt gének kifejeződését, melyek a mitokondriumok létrehozásához és a kémiai hőtermeléshez szükségesek (8.5. ábra). Ezzel összhangban, a citoszól mtRNS-felismerő rendszerének hiánya elhízást okozhat (Hoang et al. 2022).



8.4. ábra: A citoszólikus mtRNS hatása az elhízásra fiatal egerekben

(A) Szoptató egerek normál tápot vagy zsíros tápot kaptak a szoptatás 6. és 9. napja között, ami a növekedő egerek szempontjából megfelel a posztnatális 6. és 9. nap közötti időszaknak. (B) A növekedő egerek inguinális zsírdepójának *Vdr* és *Irf7* szintje. (C) A növekedő egerek inguinális zsírdepójának szövettani képe. H&E: hematoxin-eozin, UCP1: UCP1 immunhisztokémia, mérték: 50 μ m (D) A zsírsejtek mitokondrium hálózata. Mitotracker Red festés. Mérték: 10 μ m. (E) Zsíros tápon tartott anya által szoptatott egereket D3 vitaminnal (Vit-D3) kezeltünk. Az inguinális zsírdepó szöveti képe, mérték: 50 μ m (F) Az inguinális zsírdepó (iAT) nagysága a testtömeg %-ában kifejezve. A zsírsejtek inflammaszóma (CASP1) aktivitása. (G) Zsíros tápon tartott felnőtt egerek inguinális zsírdepóját vivőanyaggal, vagy mtRNS izolátummal transzfektáltuk (0.6 μ g/g testtömeg) 14 napon keresztül. Mindkét csoport 4 ng/g testtömeg D3 vitamint is kapott naponta. A zsírszövet szövettani képe, a zsírdepók mérete a testtömeg %-ában (% of BW) kifejezve, és a zsírsejtek inflammaszóma (CASP1) aktivitása. eAT: mellékherét körülvevő zsírszövet ** $p < 0.001$, *** $p < 0.0001$, Student kétmintás t-próba. Közleményünkben módosítva (Hoang et al. 2022).

Immunológiai értelemben a fejlődő zsírsejtek immuntoleranciát mutatnak az endoszimbionta eredetű mitokondriumok irányába, ezzel elősegítve azok fejlődését és fokozva a sejt energianyerését. Mindez nagy vonalakban emlékeztet az intracelluláris paraziták által kiváltott immuntoleranciára, vagy a sejten belüli szimbionták tartós, vagy időleges immunológiai toleranciájára (Röszer 2020). Előbbire példa a fotoszintetikus egysejtűek intracelluláris jelenléte csálánózók sejtjeiben (Hamada et al. 2018). Utóbbira példa a kolóniaformáló *Dictyostelium discoideum* amőbák immuntoleranciája a kolóniával időlegesen együtt élő egysejtűek iránt (Haselkorn et al. 2019).

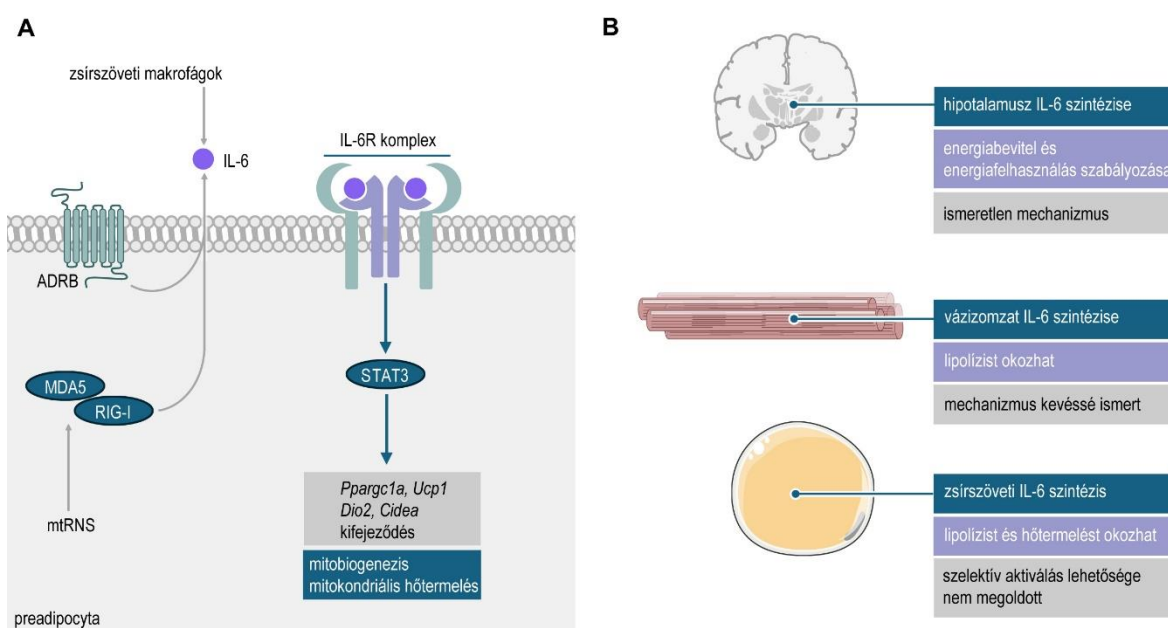


8.5. ábra: A mitokondrium-sejtmag jelátvitel szerepe a zsírsejtek fejlődésében

(A) D vitamin hatása a zsírsejtek *Irf3* és *Irf7* szintjére. (B) Zsíros tápon tartott felnőtt egerek inguinális zsírdepóját vivőanyaggal, vagy mtRNS izolátummal transzfektáltuk (0.6 μ g/g testtömeg) 14 napon keresztül. Mindkét csoport 4 ng/g testtömeg D3 vitamint is kapott naponta. A 14. napon izoláltuk a zsírsejteket, és a mitokondriumok mennyiségét mértük Mitotracker Red (MTR) fluoreszcencia intenzitás meghatározásával. Emellett a mitokondriumok hőmérsékletének változását (Mito- ΔT) mértük, MitoThermoYellow fluoreszcencia intenzitás meghatározásával. (C) A mitokondriumokból felszabaduló mtRNS aktiválja a citoszólikus RNS-érzékelő rendszert (RIG-I/MDA5 proteineket). Ennek hatására IL-6 szabadul fel, ami autokrin módon aktiválja a STAT3 jelátvitelt és fokozza a sejtmagban kódolt gének átíródását, melyek növelik a mitokondriumok fejlődését és azok hőtermelő képességét. (D) A mitokondrium-sejtmag jelátvitel élettani jelentősége fiatal zsírsejtekben, melyekben az IRF7 kifejeződése gátolt.

Végül, a fejlődő zsírsejtekben nemcsak a mtRNS, de a mtDNS is képes gének kifejeződését kiváltani: utóbbi a mitokondriumok hibajavító mechanizmusát indítja el, ezzel segítve a sejt energianyerését és a zsírok oxidációját (Varga et al. 2023). Gyermekkori elhízásban ezek a mechanizmusok sérülhetnek, ezzel tartós, nehezen visszafordítható zsírraktározást okozva.

A zsírszövetekre ható parakrin (makrofágokból származó), és autokrin (a zsírszövetek által termelt) IL-6 lényeges szerepet tölt be a mitokondriális nukleinsavak által fenntartott mitokondrium-sejtmag kommunikációban. Egyre több adat támasztja alá, hogy szemben a „jéghegy modellel”, az IL-6 nem elsősorban mint gyulladásos citokin játszik szerepet a zsírszövet működésében, hanem mint a hőtermelés és a lipolízis fontos meghatározója (Radványi and Röszer 2024) (8.6. ábra).



8.6. ábra: Az IL-6 szerepe az anyagcserében

(A) A fejlődő zsírszövetben fiziológiás körülmények között IL-6 keletkezik. A zsírszöveti makrofágok az anyatejből felvett alkil-glicerolok hatására termelnek IL-6-ot, ami parakrin jelátvivőként éri el a fejlődő zsírszöveteket. A preadipocyták is termelnek IL-6-ot: a mitokondriumokból kiszabaduló RNS (mtRNS) molekulák stimulálják az IL-6 szintézist a citoszól MDA5 és RIG-I fehérjéin keresztül. Emellett a béta adrenerg receptor (ADRB) aktivációja is fokozza a preadipocyták IL-6 szintézisét (Mohamed-Ali et al. 2001). Ezzel egy autokrin IL-6 jelátvitel jön létre. Az IL-6 a zsírszövetek felszínén található IL-6 receptorhoz (IL-6R) kapcsolódnak, és elindítják az IL-6R komplex kialakulását és az IL-6/STAT3 jelátvitelt. Ennek eredménye a mitobiogenezis és a hőtermelés génjeinek kifejeződése. (B) IL-6 a hipotalamuszban és a vázizmokban is termelődik, és fokozhatja az energiafelhasználást és a lipolízist. Korábbi munkánk után módosítva (Radványi and Röszer 2024).

III. rész

Összegzés

Összegzés

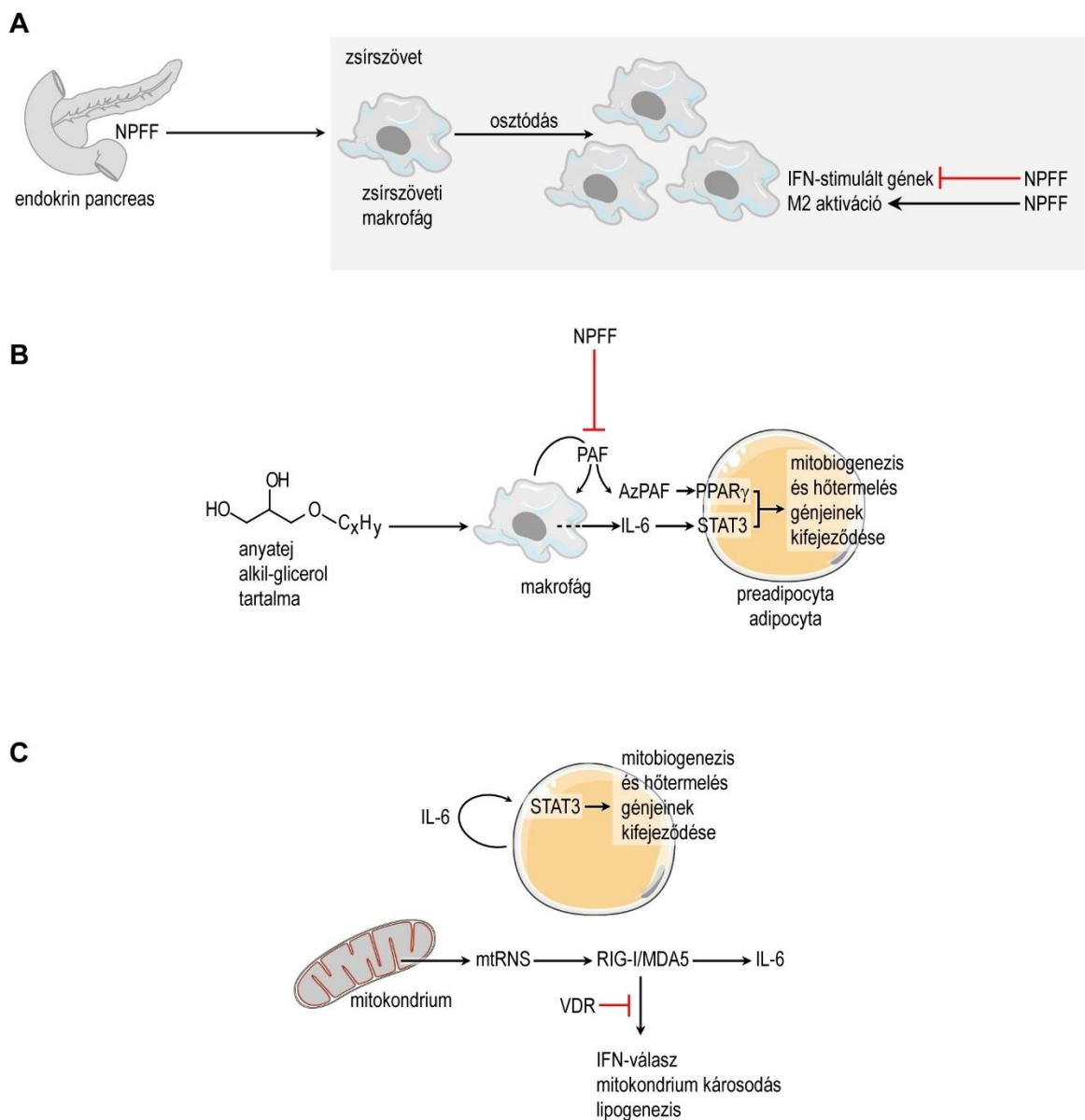
9.1. A zsírszövet fejlődését meghatározó új mechanizmusok azonosítása

Az értekezésben bemutatott munkáink több olyan új mechanizmust azonosítottak, melyek meghatározzák a zsírsejtek hőtermelő-, és zsírraktározó képességét. Ezek a mechanizmusok segítenek megérteni a zsírszövet fejlődését, és a jövőben – terápiás célpontként – a zsírszövet növekedését is befolyásolhatjuk általuk (9.1. ábra).

- a. Bemutattuk, hogy az endokrin pankreász irányából érkező hormon, az úgynevezett NPFF szükséges a zsírszöveti makrofágok fiziológiás mennyiségének fenntartásához és a zsírszöveti gyulladás elkerüléséhez (9.1. ábra A). Az NPFF az NPFFR2 sejtfelszíni receptor aktiválása révén gátolja az interferon-stimulált gének kifejeződését a zsírszöveti makrofágokban, és fenntartja az IL-4/STAT6 jelátvitelt. Mindez növeli a makrofágok mennyiségét a zsírszövetben, de nem okoz gyulladást. Végeredményben, az NPFF/NPFFR2/STAT6 jelátviteli út vonal a zsírszövetben egy gyulladásgátló makrofágokban gazdag állapotot idéz elő. Elhízásban ez a jelátviteli út hiányzik.
- b. Azt is igazoltuk, hogy a zsírszöveti makrofágok a születést megelőzően, a magzati vérképzőszervekben kezdenek kialakulni, és osztódóképességüket a felnőtt zsírszövetben is megőrzik. A makrofágok osztódását az NPFF/NPFFR2 rendszeren kívül a MafB, az RXR és az LXR transzkripció faktorok szabályozzák. Az RXR és LXR aktivációját a zsírsejtekben található lipidek, valamint a táplálékkal felvett obesogén kémiai anyagok idézhetik elő. Az elhízásban megváltozó lipid profil, valamint az elhízást fokozó obesogén kémiai anyagok megzavarhatják a zsírszöveti makrofágok

osztódási képességét szabályozó jeleket, például az NPFF/NPFFR2/MafB jelátviteli utat. Ennek eredményeként fokozódik a zsírszöveti gyulladás.

- c.** Azt is kimutattuk, hogy a zsírszöveti makrofágok hiánya a zsírsejtek hőtermelő képességnek elvesztését okozza a fejlődő zsírszövetben. Ezt eredményeink azzal magyarázzák, hogy a zsírszöveti makrofágok olyan jeleket – IL-6, PAF és ennek anyagcseretermékei – hoznak létre az anyatejben található zsírokból, amik stimulálják az IL-6/STAT3 jelátvitelt, valamint kisebb részben a PPAR γ jelátvitelt a zsírsejtekben (9.1. ábra B). Az NPFF megvédi a zsírszövetet a túlzott IL-6 termelődésétől, és elősegíti a zsírsejtek sérült mitokondriumainak eltávolítását és az interferon válasz mérséklését (9.1. ábra B). Összességében, a zsírszövetben lokálisan keletkező IL-6 fokozza a zsírok lebontását és védhet az elhízástól. Ez a jelátvitel azonban a zsírszöveti gyulladást csökkentő jelátviteli útvonalak – pl. NPFF/NPFFR2 – épségét igényli.
- d.** Tisztáztuk azt is, hogy a fiatal zsírsejtekben a zsírszöveti gyulladást az is mérsékli, hogy a zsírsejtekben az IRF7 kifejeződése alacsony. Az IRF7 szintjét a VDR jelátvitel tartja alacsonyan, aminek eredményeként a mitokondriális nukleinsavak nem váltanak ki interferon-választ a zsírsejtekben (9.1. ábra C). Éppen ellenkezőleg, a mitokondriális nukleinsavak jeleket szolgáltatnak a sejtmagnak, és a mitokondriumok létrehozásához, megújulásához és hőtermeléséhez szükséges gének kifejeződését fokozzák.
- e.** Megállapítottuk, hogy a fejlődő zsírszövetben egy fiziológiás interferon jelátvitel működik, ami nélkül az elhízás lehetősége megnövekszik. A zsírszövet születés utáni fejlődéséhez a makrofágok jelenléte, az IL-6 lokális szintézise és a kontrollált interferon szintézis együttesen szükségesek. Ezek gátlása éppen olyan káros az elhízás szempontjából, mint maga a zsírszöveti gyulladás. Az általunk azonosított mechanizmusok a jövőben az elhízás kezelésében is szerepet kaphatnak, mivel hatékonyan fokozzák a zsírok energiává alakítását.



9.1. ábra: Az általunk feltárt mechanizmusok, melyek szükségesek a zsírszövet fiziológiás fejlődéséhez, és védenek az elhízástól

(A) Az NPFF hatása a zsírszöveti makrofágokra és a zsírszövet gyulladásos állapotára. (B) A zsírszöveti makrofágok szerepe a hőtermelő zsírsejtek létrehozásában. AzPAF: azelaoil-PAF (C) A zsírsejtek IL-6/STAT3 jelátvitelének szerepe a zsírsejtek fejlődésében.

f. Azt is tisztáztuk, hogy az emberi bőr alatti zsírszövetben a születést követően jelen van a hőtermelés képessége, azonban ez a gyermekkor során fokozatosan veszít jelentőségéből. Az emberben újszülöttkorban sem találtunk olyan kiterjedt interscapuláris barna zsírszövetet, mint amelyet a rágcsálókban találhatunk. Azonban megfigyeltük, hogy amennyiben csökken a hőtermelő zsírsejtek mennyisége a bőr alatti

zsírdepóban, a zsírraktározást elősegítő és a gyulladást okozó génhálózatok kifejeződése megemelkedik. Ez azt jelzi, hogy emberben a hőtermelő zsírszövet jelenléte késlelteti a raktározó – hőtermelésre képtelen – zsírszövet kialakulását. Klinikai szempontból ez a megfigyelés amiatt is fontos, mivel több olyan génterméket azonosítottunk, 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.

9.2. A zsírszöveti makrofágok csontvelőtől független eredetének jelentősége

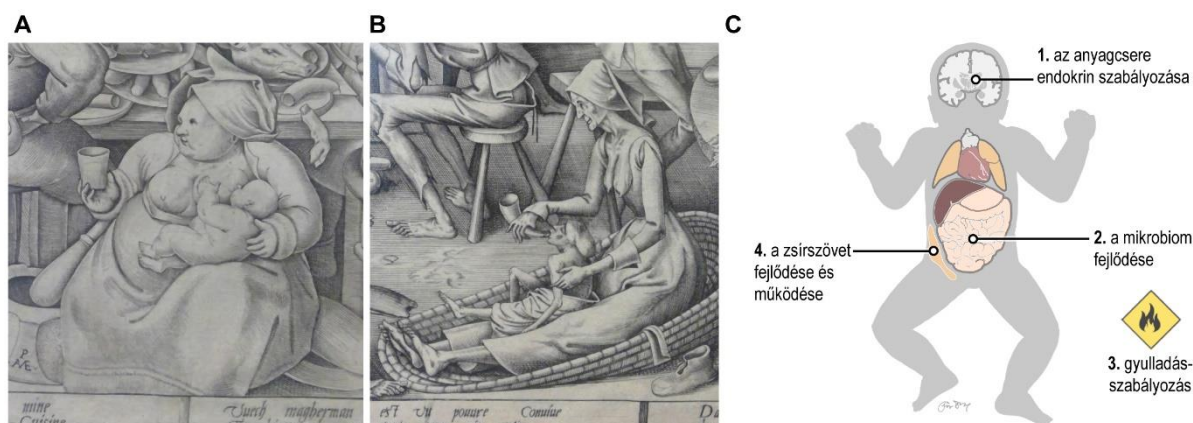
Kimutattuk, hogy a zsírszöveti makrofágok a születéskor már jelen vannak a zsírszövetben, és részben a csontvelői véresejtképzéstől függetlenül fejlődnek és pótlódnak (Waqas, Hoang, et al. 2017; Waqas, Noble, et al. 2017). Ez szemben áll azzal a korábbi – széles körben elfogadott – nézettel, miszerint a szöveti makrofágok osztódásra képtelen, véglegesen differenciálódott sejtek, és a zsírszöveti makrofágok csak az elhízásra adott válaszként szaporodnak meg a zsírszövetben (Boutens and Stienstra 2016; Rosen and Spiegelman 2014). Azt találtuk ugyanis, hogy makrofágok fiziológiásan is jelen vannak a zsírszövetben, és osztódási képességük nem az elhízásra adott válasz. Eredményeink szerint, fiziológiás körülmények között a zsírszöveti makrofágok mennyiségét a makrofágok osztódása határozza meg, melyet többek között a MafB transzkripciós faktor és az IFI200 fehérjecsalád tagjai szabályoznak (Röszer 2018). Emellett egy étvágycsökkentő és gyulladásgátló hormon, a NPFF szabályozza a zsírszöveti makrofágok osztódási képességét, és határozza meg a makrofágok számát (Röszer 2018).

A zsírszöveti makrofágok csontvelőtől független eredetének és osztódási képességének kettős élettani jelentősége van: egyrészt a zsírszöveti makrofágok szaporodása terápiás céllal

meggátolható, ugyanakkor egy esetleges csontvelői vérképzésre gyakorolt kedvezőtlen hatás elkerülhető. A zsírszöveti makrofágok számának csökkentése az elhízott zsírszövetben kialakuló gyulladást hatékonyabban mérsékelheti, mint a jelenleg alkalmazott gyulladáscsökkentő terápia, ami nem szünteti meg az elhízott zsírszövetben gyakran kialakuló „öngerjesztő” gyulladást állapotot. A zsírszöveti makrofágok ugyanis elhízás esetén fokozottan osztódnak (Amano et al. 2014), és egyúttal serkentik a myeloid sejtek csontvelői keletkezését és fokozzák az immunsejtek beáramlását a zsírszövetbe (Boutens and Stienstra 2016; Nagareddy et al. 2014; Griffin et al. 2018). Mindez fokozza a gyulladást, ami miatt a zsírszöveti makrofágok a zsírszöveti gyulladás kezdeményező sejtjei. A makrofágok számának csökkentése a gyulladás kiváltó okát is megszüntetheti. Fontos kiemelni, hogy a zsírszöveti makrofágok száma nemcsak a makrofágok osztódásának gátlása révén csökkenthető, hanem az érett makrofágok indukált apoptózisa révén is. Utóbbi azonban gyulladást gerjesztő folyamat, tehát kevésbé hatékony, mint az általunk javasolt terápiás megközelítés (Röszer 2021).

9.3. A makrofágok szerepe a fejlődő zsírszövetben

Azt is igazoltuk, hogy a makrofágok szükségesek a zsírszövet fiziológiás fejlődéséhez (Röszer 2022), szemben a korábbi elképzeléssel, mely szerint a nem elhízott zsírszövetben a makrofágok szerepe a zsírszövet immunológiai védelmére, azaz fertőzésekkel szembeni védelemre és az elhaló sejtek eltávolítására korlátozódik (Rosen and Spiegelman 2014). Kimutattuk, hogy a zsírszöveti makrofágok IL-6 szintézise serkenti a lipolitikus és zsírsav-oxidáló anyagcserére képes, egyúttal hőtermelő zsírsejtek fejlődését. A felszabaduló IL-6 a zsírsejtekben a STAT3 jelátvitel serkentésén keresztül fokozza a mitokondriumok fejlődéséhez és a hőtermeléshez szükséges gének átíródását. Ez a folyamat elősegítheti a születés utáni időszakban a maghőmérséklet megtartását (Yu et al. 2019).



9.2. ábra: Anyatejes táplálás és a gyermekkori anyagcsere meghatározottsága

(A, B) Az anyatej létrehozása anyai zsírdepókat igényel. Bőséges anyatejelválasztás (A) és anyai alultápláltság miatt szükségessé vált mesterséges táplálás (B) ábrázolása a 16. századból. A gazdag és a szegény konyha, id. Pieter Bruegel műhelyéből származó rézmetszet, 1563. Museum Brot und Kunst, Ulm, Németország (Szerző felvételei). (C) Az anyatej hatásai, melyek az anyagcserét hosszú távon képesek meghatározni: (1) az endokrin rendszer fejlődése, (2) a mikrobióm kialakulása, (3) a szöveti gyulladás szabályozása és (4) a zsírszövet fejlődése, valamint energiatermelő képessége.

A zsírszöveti makrofágok IL-6 termelését az anyatejből felvett alkil-glicerol lipidek serkentik (Yu et al. 2019). Ezzel egy olyan mechanizmust mutattunk ki, mely biztosít az anya és a gyermek között egy olyan jelátvitelt, ami meghatározza a gyermek anyagcseréjét.

Az anyatej biztosítja az újszülött egészséges növekedését, egyes szervek születés utáni differenciálódását és a szervezet immunológiai védelmét (Victoria et al. 2016; Martin, Ling, and Blackburn 2016). Az anyatej zsírtartalmának előállításához az anya saját zsírdepói szükségesek, és a szoptatás alatt nagyjából havonta egy kilogramm anyai zsírszövet fordítódik az anyatej előállítására. Elődeink társadalmában, ha az anya nem rendelkezett a megfelelő zsírraktárakkal, anyatejet sem tudott létrehozni, ami a rosszul táplált anyák körében a tápszeres táplálást tette szükségessé. Archeológiai leletek tanúsága szerint a tápszeres táplálás már a bronzkori emberi társadalomban is megjelent (Stevens, Patrick, and Pickler 2009). Jól illusztrálja ezt a kényszerszülte megoldást idősebb Pieter Bruegel rézkarca (9.2. ábra A,B). Másfelől, az anyatejes táplálás szándékos lerövidítése vagy dajkák igénybevétele egyes

társadalmakban olyan méreteket öltött, hogy például az ókori Rómában Marcus Aurelius törvényben kellett, hogy kötelezze az anyákat a gyermekeik anyatejes táplálására (Temesváry 1901). Az anyatej élettani hatásának tudományos vizsgálata a 19. századra nyúlik vissza. Ebből az időszakból származnak azok a jól dokumentált, nagy populációkat érintő megfigyelések, melyek szerint az anyatejes táplálás felére csökkentette a csecsemőhalandóságot (Temesváry 1901). Ennek valószínűleg az anyatejnek az újszülött immunrendszerére tett hatása lehetett az oka. Így ír erről csecsemőtáplálási könyvében Bauer Lajos 1911-ben: *„az emlőn táplált csecsemők vérsavója erős bactericid hatással is bír, a mely tulajdonsággal a mesterségesen táplált csecsemők vérsavója alig rendelkezik”* (Bauer 1911).

Az utóbbi években több tanulmány jelezte, hogy az anyatejes táplálás hiánya fokozza a gyermekkori elhízás és cukorbetegség kockázatát (Ma et al. 2020; Azad et al. 2021; Yan et al. 2014; Marseglia et al. 2015). Az oksági összefüggés kevésbé ismert: feltételezhető hogy az anyatej befolyásolja az endokrin rendszer fejlődését, valamint szabályozza a tápcsatorna mikrobiómjának létrejöttét (Stewart et al. 2018) (9.2. ábra C). Ezek a hatások összességében csökkentik a cukorbetegséghez vezető autoimmunitás kialakulásának lehetőségét (Hummel et al. 2021; Stewart et al. 2018; Bode 2015; Xiao et al. 2018), mérséklék az inzulin rezisztenciát és a májkárosodást okozó gyulladást az újszülöttben (Zhou et al. 2021), és hosszú távon meghatározzák a gyermek íz-preferenciáját (Schwartz et al. 2013). Mivel a gyermekek előnyben részesítik az édes ízeket, fokozottabban vannak kitéve a magas kalóriatartalmú édes (cukrozott) ételek és italok túlfogyasztásának. Feltehetően az anyatejes táplálás mérsékli a kisgyermekkorra jellemző édesíz-preferenciát (Schwartz et al. 2013).

Saját munkáink azt igazolták, hogy az anyatejben lévő speciális lipid molekulák vannak, melyek nem energiaforrásként hasznosulnak az anyagcserében, hanem az anyagcserét szabályozó hírvivőkként működnek az anya és gyermeke között. Ez egy újszerű koncepció, mely felveti annak a lehetőségét, hogy az anyai zsíryanycsere meghatározza az újszülöttkori zsírszövetfejlődés ütemét (El-Kenawi 2019). Az általunk bemutatott mechanizmus szerint, 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. Munkánk megjelenése után más kutatócsoportok is azonosítottak olyan molekulákat, melyek az anyatejben nagy mennyiségben találhatóak és elősegítik a zsírszövet energiatermelését (Wolfs and al. 2020; Pena-Leon et al. 2022).

9.4. A mitokondrium és a sejtmag közötti kommunikáció szerepe a zsírszövet fejlődésében

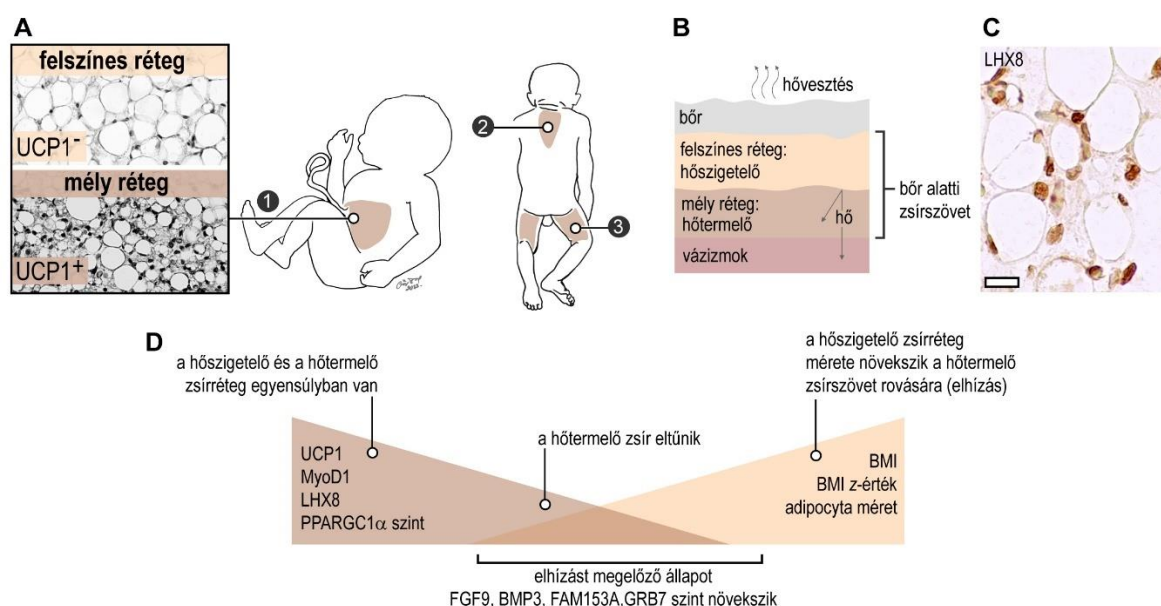
A mitokondriumok endoszimbionta sejtorganellumok, emiatt működésükhöz saját genomi információjukra és a sejtmagban kódolt gének átíródására is szükségük van (Youle 2019). Kimutattuk, hogy a zsírsejtek mitokondriumaiból kiszabaduló RNS molekulák a citoplazma patogén felismerő rendszerén keresztül képesek fokozni az IL-6/STAT-3 jelátvitelt. Ez pedig, hasonlóan a makrofágok által felszabadított IL-6 hatásához, a zsírok hatékony felhasználását, hővé és kémiai energiává történő alakítását fokozza (Hoang et al. 2022).

A mitokondrium-sejtmag jelátvitel csak akkor hatékony, ha az interferon-válaszhoz szükséges gének átíródása gátolt (Hoang et al. 2022). Valószínűleg több mechanizmus képes korlátozni a zsírsejtekben a túlzott interferon-felszabadulást, ezek közül mi a fiatal zsírsejtek alacsony IRF7 szintjét és aktívan működő D vitamin/VDR jelátvitelét azonosítottuk (Hoang et al. 2022). 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 (Bahat, MacVicar, and Langer 2021; Röszer 2021). Ennek eredményeként a zsírsejtek hőtermelő képessége elvész, és fokozódik a zsírok raktározása, mely végső soron elhízáshoz és zsírszöveti gyulladáshoz vezet. Az IRF7 célzott gátlása a zsírsejtekben tehát új terápiás célpont az elhízás és a zsírszöveti gyulladás kezelésében (Hoang et al. 2022).

9.5. Diagnosztikai és prognosztikus lehetőség

Az elhízás minél korábbi diagnosztikája nagyon fontos, mivel a már kialakult súlyfelesleg nehezen adható le, és az elhízással élő gyermekek nagyobb eséllyel lesznek kórosan elhízott felnőttek, mint azok a társaik, akik gyermekkorukban nem szenvedtek túlsúlytól. Jelenleg azonban nem megoldott az elhízás korai azonosítása, valamint az elhízás prognózisa (pl., elhízott lesz-e valaki a következő 2-5 évben) sem. Munkánk több olyan génterméket azonosított, mely alkalmas lehet a korai elhízás diagnosztikában és prognózis felállításában. A plazma NPFF szintjének csökkenése, a zsírszövet NPFF receptorainak hiánya, a zsírszövet IRF7 szintjének emelkedése és UCP1 szintjének csökkenése előrevetíti az elhízás kialakulását, mivel olyan anyagcsereváltozást jeleznek, mely graduális zsírdepó-építéshez vezet (Gyurina et al. 2023).

A BMI vagy a BMI z-érték egészséges értéke mellett is csökkenhet például a zsírszövet UCP1 szintje, ami korlátozza a zsírok hővé történő átalakítását. Ebben az esetben fokozottan kell figyelni a kalóriabevitelre és a testmozgásra, mely serkenti a UCP1 kifejeződését és a vázizmokból IL-6 felszabadulást okoz (Radványi and Röszer 2024). A zsírszövet vizsgálata azonban jelenleg csak korlátozottan lehetséges (Ko et al. 2023; Hu et al. 2014; Röszer 2023). A plazma diagnosztika sokkal több lehetőséget rejt magában, de jelenleg sem az NPFF, sem a plazma alkil-glicerol szint mérése nem megoldott a klinikai gyakorlatban (Wang, Zhao, et al. 2024; Hewelt-Belka et al. 2020).



9.3. ábra: A hőtermelő zsírsejtek diagnosztikus és prognosztikus jelentősége

(A) Emberben a bőr alatti zsírszövet mély rétege tartalmaz hőtermelő zsírsejteket. Ezek a zsírsejtek a has, lágyék (1), hát (2) és comb (3) területén egyaránt megjelenhetnek újszülöttkorban. (B) A hőtermelő zsírszövet funkciója elsősorban a maghőmérséklet fenntartása lehet. (C) A hőtermelésre képes zsírsejtek nemcsak a „klasszikus” hőtermelő géntermékeket (pl. UCP1) fejezik ki, hanem ma olyan fehérjéket is, melyek metabolikus szerepe ma még nem ismert. Ilyen például az LHX8, mely a hőtermelő zsírsejtek magjában jelenik meg. Mérték: 20 μ m. (D) A hőtermelő zsírsejtek markereinek (UCP1, MyoD1, LHX8, PPARGC1A) kifejeződési szintje lecsökken az elhízás korai szakaszában. Ezzel együtt növekszik az IRF7, FGF9, FAM153A, GRB7 és gyulladásérkentő géntermékek kifejeződési szintje. Közleményünkéből módosítva (Gyurina et al. 2023).

Azonosítottunk olyan géntermékeket is, melyek a zsírszövet fejlettségi állapotáról adnak információt: ilyen például az FGF9, FAM153A, BMP3 és GRB7, melyek szintjének emelkedése jelzi a hőtermelő zsírszövet elvesztését, és a zsírraktározás korai megjelenését. Utóbbi az úgynevezett korai „adiposity rebound” jelenség – a zsírszövetfejlődés nem fiziológiás fellendülése – melyet érzékenyen jelezhet az előbb felsorol géntermékek megjelenése a zsírszövetben (Gyurina et al. 2023). Mivel ez a jelenség egyenes út a gyermekkori elhízáshoz, a prognosztikus markerek jelentősége várhatóan felértékelődik a közeli jövőben. Elképzelhető, hogy a jövőben rutin eljárássá válhat, hogy elektív műtéti eljárások során hisztopatológiai vagy génexpressziós vizsgálat is történik zsírszövetmintából, értékes információt adva a zsírszövet metabolikus állapotáról (9.3. ábra).

9.6. Eredményeink hatása és más szakterületek általi hasznosíthatósága

Az általunk leírt gyulladásgátló NPFF hatást több tanulmány is megerősítette (Wang, Zuo, et al. 2024). Egy idén megjelent vizsgálat szerint az NPFF a granulocytákban is kifejeződik, és az NPFF csökkenti a fertőzések során létrejövő gyulladást (Gour et al. 2024). Elhízásban az NPFF szintje csökken, és ez részben magyarázhatja az elhízás során kialakuló kontroll-nélküli gyulladásos állapot kialakulását. Az NPFF immunológiai hatásai emiatt jelenleg tartó kutatások tárgya, amiknek egyik kiindulópontja a mi tanulmányunk volt.

Munkánk felhívta a figyelmet az anyatejes táplálás jelentőségére. A gyermekkori elhízás megelőzésében a szülői tudatosságnak döntő szerepe van. Emiatt fontosnak érzem, hogy egy kritikus információval hozzájárultunk a megfelelő újszülött-táplálási ajánlások megfogalmazásához. Munkánkat megjelenése után több szerkesztőségi kommentár emelte ki (Scanlon 2019; El-Kenawi 2019; Gliniak and Scherer 2019), de ami ennél is fontosabb, hogy több független laboratórium erősítette meg azt, hogy a tehéntej alapú tápszerből hiányoznak az alkil-glicerolok (Hewelt-Belka et al. 2020). Elindult az alkil-glicerolok egyszerű analitikai meghatározására egy új technológia kidolgozása is és annak felismerése, hogy az alkil-glicerolok az anyai lipidom tagjaiként befolyásolják a magzat és az újszülött fejlődését (Burugupalli et al. 2022).

A mitokondrium-sejtmag jelátvitelt bemutató munkánkat az elmúlt két évben több laboratórium is folytatta. Eredményeik szerint egy hideg hatására termelődő long non coding (lnc) RNS szabadulhat fel a mitokondriumokból, mely a sejtmag számára jelet továbbít a hőtermelés elindítására (Ma et al. 2023). Egy másik, a mi munkánkra építő modell szerint a mitokondriális tRNS molekulák közvetítenek jeleket a sejtmag irányába, és az anyagcserét ezáltal programozzák át (Rouya et al. 2023). Mindkét modell az anyagcsere alapvető immunológiai szabályozási lehetőségét veti fel. Az RNS immunitásnak sokrétű jelentősége van, például vírusfertőzések során, illetve a tumorsejtek elleni védekezésben. Elképzelhető, hogy

egyes vírusok RNS molekulái a zsíresejtekben a zsírok felhasználását vészesen megnövelik (Jing et al. 2022), vagy éppen ellenkezőleg, a mitokondriumok elleni immunválaszt indítva, lipogenezist okoznak (Atkinson 2007). Utóbbi felveti annak lehetőségét, hogy vírusfertőzések okozhatják az elhízási hajlam létrejöttét gyermekkorban (Tian et al. 2019). Mindez az elhízás okainak új, korábban elképzelhetetlennek tartott lehetőségeit vetíti előre.

9.7. Zárszó és előre tekintés

„Gyermekkori figyelem – felnőttkori egészség”: ezzel a címmel indult az Élet és Tudományban, 2023-ban megjelent cikksorozatam (9.4. ábra). Gózon Ákos főszerkesztő alkotta meg a sorozat címét, ami egyetlen mondatban foglalja össze azoknak a munkáinknak az üzenetét, melyeket ebben az értekezésben bemutatam.

Mindazok a hatások, amik gyermekkorban érik az embert, nagy mértékben meghatározzák azt, hogy valaki milyen életet él majd felnőttként. Gyermekkorban alakulnak ki legfontosabb személyiségjegyeink, világlátásunk és mindaz,

ami egyénivé tesz minket: erényeink és hibáink, jó és rossz szokásaink. Az anyagcsere és a hormonális rendszer bonyolult kapcsolatrendszere is ebben az életkorban alakul ki, és ekkor rajzolódnak ki az anyagcsere által meghatározott testalkati lehetőségek is.



9.4. ábra: Gyermekkori figyelem – felnőttkori egészség

Az Élet és Tudomány 2023. december 1-jei számának címlapja. Web elérés: [Főoldal | Élet és Tudomány \(eletestudomany.hu\)](https://foidal.életestudomany.hu)

Az anyagcsere egészségét meghatározó folyamatok azonban még ennél is korábban veszik kezdetüket. Az ókori görögök szerint a nagy hősök újszülöttként oroszlántejet ittak, az antik rómaiak szerint egy ember felnőttkori zülléséért az felelős, hogy iszákos dajka szoptatta, és manapság is gyakran mondjuk, hogy valaki a korai gyermekkorban megjelenő különleges tehetségét vagy tudását az anyatejjel szívta magába. Ezek a példák jól illusztrálják, hogy mennyire mélyen gyökerezik az emberi kollektív tudatban az, hogy az anyatej döntően meghatározza az emberi fejlődést. Ennek ellenére, az ember az egyetlen olyan emlős, mely szándékosan rövidíti le az emlőn táplálás idejét. Az ember sok szempontból paradox élőlény, és ezt erősíti az a paradoxon is, hogy bár az anyatejes táplálás időtartamát lerövidíti, az ember az egyetlen emlős, amely felnőttként is fogyaszt tejet.

Az anyatej anyagcserére gyakorolt hatását nem helyettesíthetjük az állati tejből – vagy szójából – készült mesterséges tápszerrel, bár az erre irányuló törekvések eredményeként a női tej sok alkotóeleme ma már megtalálható a csecsemőtápszerekben. Az anyatej egy bonyolult biológiai mátrix, mely sejtek, speciális lipidek, szénhidrátok, hormonok, citokinek és enzimek különleges kombinációjából tevődik össze. Várhatóan hosszú idő telik el addig, amíg szélesebb körben is ismertté válik az anyatej jelátvivő szerepe az anyagcsere korai fejlődésének meghatározásában. Sok részlete ennek a szabályozó folyamatnak ma még nem ismert, de reményeim szerint a jövőben tovább tudjuk vizsgálni az anyatej szerepét az anyagcsere és az endokrin rendszer fejlődésében. Bízom abban, hogy munkánk hozzájárulhat az anyatejes táplálás ösztönzéséhez.

Kutatói pályám kezdetén az a kérdés foglalkoztatott, hogy milyen módon alkalmazkodnak a sejtek a szélsőséges energiadeficithez. Ehhez olyan kísérleti modelleken dolgoztam, amik lehetővé tették a hibernációhoz („téli álmhoz”) társuló metabolikus minimumra csökkenés vizsgálatát, majd pedig az energiafelhasználás újraéledését. Mintegy két évtizeddel később ma is az anyagcsere aktiválása áll kutatásaim középpontjában. Ma azonban nem a szélsőséges éghajlati változásokhoz való adaptációt, hanem a minden emberi élet

kezdetén megjelenő metabolikus adaptáció ismeretlen mechanizmusait igyekszem feltárni. Azt próbálom megérteni, hogy miként adaptálódik az intrauterin életből az önálló létet kezdő újszülött, majd pedig a növekvő gyermek a változó metabolikus igényekhez és a korábban ismeretlen energiaforrások felhasználásához.

Kerpel-Fronius Ödön írja Gyermekgyógyászat tankönyvében, 1966-ban, a születéskor zajló anyagcsereváltozásokról: *„Az áttérés a méhen belüli egyensúlyi állapotról az új egyensúlyi állapotba nagymérvű átrendezést igényel az egyes élettani functiók működésében és szabályozásában. Az érett magzat meglepően jól viseli el a szülés és az új környezeti feltételek terheléseit. A szabályozó mechanizmusok teljesítőképessége, a regulációs szélesség szűkebb volta csak nagyobb terhelések esetében nyilvánul meg.”* Érdeklődésem középpontjában éppen ezeknek az anyagcsereszabályozó mechanizmusoknak a teljesítőképessége áll, mivel ezek kihatnak a növekvő gyermek anyagcseréjére és későbbi egészségére.

Bízom abban, hogy az itt összefoglalt munkák is hatékonyan közvetítik az üzenetet, ami felhívja a figyelmet a zsírszövet-fejlődés jelentőségére a születés után és a gyermekkorban. A zsírszövet ugyanis nemcsak a test energiahasznosítására, de annak endokrin és immunológiai egészségére is hatással van. Ezeknek a folyamatoknak a megértése azt eredményezheti, hogy az elhízás és annak szövődményei csökkenni fognak a most felnövekvő generációban.

Köszönetnyilvánítás

Pályám főbb állomásai, ahol megtanultam az itt bemutatott kérdések megértéséhez szükséges klinikai orvostudomány módszertanát, ezek voltak eddig: 2005–2009 között a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum tudományos munkatársa voltam, kutatási területem a diabéteszhez kapcsolódó csontritkulás és csontregenerációs deficit mechanizmusainak megértése volt. 2006-ban egészségügyi szakértő lettem. Köszönettel tartozom doktori munkám témavezetőjének, Prof. Dr. Bánfalvi Gáspárnak, valamint orvostudományi kutatói pályám elindítóinak, Prof. Dr. Fésüs Lászlónak és Prof. Dr. Nagy Lászlónak.

2009–2014 között a madridi III. Károly Népegészségügyi Intézet és Spanyol Nemzeti Kardiovaszkuláris Kutató Központ (Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares) tudományos munkatársa voltam, kutatási területem a magreceptorok által szabályozott gyulladásos folyamatok megértése a csontritkulás, a krónikus vesebetegség és az inzulin rezisztencia kialakulásában. Köszönet illeti Dr. Mercedes Ricotét, valamint munkatársaimat, Dr. Lucia Fuentest, Dr. Piedad Menendezt és Vanessa Nuñezt

2014-től a németországi Ulmi Egyetem (Universität Ulm) egyetemi magántanára vagyok, 2014–2015 között helyettesítő egyetemi tanár, 2014–2022 között kutatócsoportvezető. Köszönet illeti Prof. Dr. Harald Wolfot, Prof. Dr. Annika Herwiget, Prof. Dr. Antje Körnert, valamint munkacsoportom minden tagját, név szerint említve Dr. Ya-Tin Lint, Dr. Haidong Yut, Dr. Anh Cuong Hoangot, Sedat Dilbaszt, Jonas Cossmannt, Susanne Schmidtet és a sok lelkes hallgatót, akik csatlakoztak a munkánkhoz az évek során.

2022-től vagyok a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Gyermekgyógyászati Intézetének tudományos főmunkatársa, a Gyermekklinika Gyermek Obesitas Kutató Laboratóriumának alapítója és vezetője. Köszönet illeti a Laboratórium létrehozásában nyújtott támogatásáért, Magyarországra való visszatérésem előmozdításáért Dr. Szabó Tamás intézetigazgatót, Prof. Dr. Balla György akademikust és Prof. Dr. Mátyus Lászlót, az Orvostudományi Kar dékánját. Végül, de nem utolsó sorban munkacsoportom minden tagját, a nemzetközi együttműködések résztvevőit illeti köszönet a sok közösen elért sikerért.

A bemutatott kutatási projektek támogatói



German Research Fund (DFG), RO 4856-1, CRC1052 C05, 209933838, SFB 1052, KO3512/3-1; European Foundation for the Study of Diabetes on New Targets for Type 2 Diabetes, supported by MSD (96403), Federal Ministry of Education and Research (BMBF), Germany (FKZ, 01EO1501 IFB Adiposity Diseases), FP7 and H2020 Program, iGRADU Ulm, MTA Bolyai Kutatói Ösztöndíj, OTKA-NKFI 142939, Új Nemzeti Kiválósági Program-23-5, Debreceni Egyetem ÁOK. További részletek megjelent közleményeinkben érhetőek el.

A bemutatott ábrákat megjelent – és megfelelően idézett – közleményeinkből vettem át, melyek open access formában jelentek meg, CC BY 4.0 DEED licenz szerint, illetve a megjelent ábrákat módosítva mutattam be, a forrás megjelölésével. Utóbbi esetben a kiadói engedély száma: 1479228-1 (ASCI). Ahol a szövegben korábbi munkáimra utaltam, az eredeti közleményre vonatkozó hivatkozásokat feltüntettem.

Az értekezésben bemutatott közlemények

Az értekezésben felhasznált *in extenso* közlemények összesített listája a megjelenés fordított időrendjében, az MTMT alapján:

Összes felhasznált közlemény száma: 15

A felhasznált közlemények impakt faktora: 116.110

A felhasznált közlemények összes független idézettsége: 407

A felhasznált közlemények közül legmagasabb független idézettségű: 119

A felhasznált közlemények közül Q1/D1: 12

A felhasznált közleményekben első/utolsó szerző: 15

1. Hoang AC, Sasi-Szabó L, Pál T, Szabó T, Diedrich V, Herwig A, Landgraf K, Körner A, **Röszer T** (2022) Mitochondrial RNA stimulates beige adipocyte development in young mice. *Nature Metabolism* 4, 1684–1696. IF: [20.800] D1
2. **Röszer T** (2022) Metabolic impact of adipose tissue macrophages in the early postnatal life. *J Leukocyte Biology* [IF 6.011] Q1
3. Hoang, A.C.; Yu, H.; **Röszer, T.** (2021) Transcriptional landscaping identifies a beige adipocyte depot in the newborn mouse. *Cells* **2021**, *10*, 2368. [IF 7.666] Q1
4. **Röszer, T.** (2021) Co-evolution of breast milk lipid signaling and thermogenic adipose tissue. *Biomolecules*, 2021, 11(11), 1705. [IF 6.064] Q2
5. **Röszer, T.** (2021) Mother-to-child signaling through breast milk biomolecules. *Biomolecules*, 2021, 11(11), 1489472. (editorial) [IF 6.064] Q2
6. **Röszer, T.** (2020) Further evidence supports that breast milk lipids control obesity. *J Clin Endocrin Metab*, [IF 5.605] (invited commentary) D1
7. **Röszer, T.** (2021) Adipose tissue immunometabolism and apoptotic cell clearance. *Cells* 2021, *10*, 2288. [IF 7.666] Q1
8. Yu H., Dilbaz S., Coßmann J., Hoang A.C., Diedrich V., Herwig A., Harauma A., Hoshi Y., Moriguchi T., Landgraf K., Körner A., Lucas C., Brodesser S., Balogh L., Thuróczy J., Karemore G., Kuefner M.S., Park E.A., Rapp C., Travers J.B., **Röszer, T.** (2019) Breast milk alkylglycerols sustain beige adipocytes through adipose tissue macrophages. *The Journal of Clinical Investigation*, 129:2485-2499 [IF 13.251] D1
9. Ampem G., Junginger A., Yu H., Balogh L., Thuróczy J., Schneider M.E., **Röszer, T.** (2019) The environmental obesogen bisphenol A increases macrophage self-renewal.

10. Waqas S.F.H., Ampem G., **Röszer, T.** (2019) Analysis of IL-4/STAT6 Signaling in Macrophages. In: Badr M. (ed) *Nuclear Receptors. Methods in Molecular Biology*, vol 1966. Humana, New York, NY. (könyvfejezet)
11. Waqas, S.F.H., Noble, A., Hoang A.C., Ampem, G., Popp, M., Strauß S., Guille, M., **Röszer, T.** (2017) Adipose tissue macrophages develop from bone marrow-independent progenitors in *Xenopus laevis* and mouse. *Journal of Leukocyte Biology* 102: 845-855 [IF 4.165] Q1
12. Waqas, S.F.H., Hoang, A.C., Lin, Y., Ampem, G., Azegrouz, H., Balogh, L., Thuróczy, J., Chen, J., Gerling, I.C., Nam, S., Lim, J., Martinez-Ibañez, J., Real, J.T., Paschke, S., Quillet, R., Ayachi, S., Simonin, F., Schneider, M., Brinkman, J., Lamming, D.W., Seroogy, C.M., **Röszer, T.** (2017) Neuropeptide FF increases M2 activation and self-renewal of adipose tissue macrophages. *The Journal of Clinical Investigation* 127:2842-2854, corrigendum 127:3559 [IF 13.250] D1
13. Ampem, G., Azegrouz, H., Bacsadi, A., Balogh, L., Schmidt, S., Thuroczy, J., **Röszer, T.** (2016) Adipose tissue macrophages in non-rodent mammals: a comparative study. *Cell and Tissue Research* 363:461-78 [IF 3.565] D1
14. Menendez-Gutierrez, M.P.*, **Röszer, T.***, Fuentes, L., Núñez, V., Escolano, A., Redondo, J.M., De Clerck, N., Metzger, D., Valledor, A.F., Ricote, M. (2015) Retinoid X receptors orchestrate osteoclast differentiation and postnatal bone remodeling. *The Journal of Clinical Investigation* 125:809-23, * **equal contribution** [IF 13.215] D1
15. **Röszer, T.**, Menendez-Gutierrez, M.P., Lefterova, M.I., Lazar, M., Alameda, D., Nuñez, V., Fischer, T., Ricote, M. (2011) Autoimmune kidney disease and impaired phagocytosis in mice with macrophage PPAR γ - or RXR α -deficiency. *The Journal of Immunology* 186(1):621-31. [IF: 5.745] D1

A teljes életútra vonatkozó idézettségi adatok

Impakt faktor	267.74
H index	22
Közlemények száma	52
Kimagasló idézettségű (80 feletti független idéző) közlemények száma	6
Egyszerzős monográfiák száma	2
Könyvfejezetek száma	4
Egyetemi jegyzetek száma	4
MTMT azonosító	10000783
Web of Science ID	ABD-4915-2020
ORCID ID	https://orcid.org/0000-0003-1903-7922
Teljes citáció MTMT szerint	2773

Hivatkozások

- Alexaki, V. I., and T. Chavakis. 2016. The role of innate immunity in the regulation of brown and beige adipogenesis. *Rev Endocr Metab Disord* 17 (1):41-9.
- Alexander, C. M., I. Kasza, C. L. Yen, S. B. Reeder, D. Hernando, R. L. Gallo, C. A. Jahoda, V. Horsley, and O. A. MacDougald. 2015. Dermal white adipose tissue: a new component of the thermogenic response. *J Lipid Res* 56 (11):2061-9.
- Alsaggar, M., M. Mills, and D. Liu. 2017. Interferon beta overexpression attenuates adipose tissue inflammation and high-fat diet-induced obesity and maintains glucose homeostasis. *Gene therapy* 24 (1):60-66.
- Amano, S. U., J. L. Cohen, P. Vangala, M. Tencerova, S. M. Nicoloro, J. C. Yawe, Y. Shen, M. P. Czech, and M. Aouadi. 2014. Local proliferation of macrophages contributes to obesity-associated adipose tissue inflammation. *Cell Metab* 19 (1):162-71.
- Ampem, G., H. Azegrouz, A. Bacsadi, L. Balogh, S. Schmidt, J. Thuroczy, and T. Röszer. 2016. Adipose tissue macrophages in non-rodent mammals: a comparative study. *Cell Tissue Res* 363 (2):461-78.
- Ampem, G., A. Junginger, H. Yu, L. Balogh, J. Thuroczy, M. E. Schneider, and T. Röszer. 2019. The environmental obesogen bisphenol A increases macrophage self-renewal. 378 (1):81-96.
- Ampem, Grace, and Tamás Röszer. 2019. Isolation and Characterization of Adipose Tissue Macrophages. In *Nuclear Receptors: Methods and Experimental Protocols*, edited by M. Z. Badr. New York, NY: Springer New York.
- Antoniades, H. N., and K. Gundersen. 1962. Studies on the state of insulin in blood: materials and methods for the estimation of "free" and "bound" insulin-like activity in serum. *Endocrinology* 70:95-8.
- Aprikian, Olivier, Denis Reynaud, Cecil Pace-Asciak, Patricia Leone, Florence Blancher, Irina Monnard, Christian Darimont, and Katherine Macé. 2007. Neonatal dietary supplementation of arachidonic acid increases prostaglandin levels in adipose tissue but does not promote fat mass development in guinea pigs. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 293 (5):R2006-R2012.
- Arai, S., M. Suzuki, S. J. Park, J. S. Yoo, L. Wang, N. Y. Kang, H. H. Ha, and Y. T. Chang. 2015. Mitochondria-targeted fluorescent thermometer monitors intracellular temperature gradient. *Chem Commun (Camb)* 51 (38):8044-7.
- Arisaka, O., G. Ichikawa, S. Koyama, and T. Sairenchi. 2020. Childhood obesity: rapid weight gain in early childhood and subsequent cardiometabolic risk. *Clin Pediatr Endocrinol* 29 (4):135-142.
- Asterholm, Ingrid Wernstedt, Caroline Tao, Thomas S. Morley, Qiong A. Wang, Fernando Delgado-Lopez, Zhao V. Wang, and Philipp E. Scherer. 2014. Adipocyte inflammation is essential for healthy adipose tissue expansion and remodeling. *Cell Metabolism* 20 (1):103-118.
- Atkinson, R. L. 2007. Viruses as an etiology of obesity. *Mayo Clin Proc* 82 (10):1192-8.
- Azad, M. B., N. C. Nickel, L. Bode, M. Brockway, A. Brown, C. Chambers, C. Goldhammer, K. Hinde, M. McGuire, D. Munblit, A. L. Patel, R. Pérez-Escamilla, K. M. Rasmussen, N. Shenker, B. E. Young, and L. Zuccolo. 2021. Breastfeeding and the origins of health: Interdisciplinary perspectives and priorities. *Matern Child Nutr* 17 (2):e13109.
- Azad, M. B., L. Vehling, D. Chan, A. Klopp, N. C. Nickel, J. M. McGavock, A. B. Becker, P. J. Mandhane, S. E. Turvey, T. J. Moraes, M. S. Taylor, D. L. Lefebvre, M. R. Sears, and P. Subbarao. 2018. Infant Feeding and Weight Gain: Separating Breast Milk From Breastfeeding and Formula From Food. *Pediatrics* 142 (4).
- Aziz, A., E. Soucie, S. Sarrazin, and M. H. Sieweke. 2009. MafB/c-Maf deficiency enables self-renewal of differentiated functional macrophages. *Science* 326 (5954):867-71.
- Babaei, Rohollah, Maximilian Schuster, Irina Meln, Sarah Lerch, Rayane A. Ghandour, Didier F. Pisani, Irem Bayindir-Buchhalter, Julia Marx, Shuang Wu, Gabriele Schoiswohl, Adrian T. Billeter, Damir Kronic, Jan Mauer, Yun-Hee Lee, James G. Granneman, Lars Fischer, Beat P. Müller-Stich, Ez-Zoubir Amri, Erin E. Kershaw, Mathias Heikenwälder, Stephan Herzig, and Alexandros Vegiopoulos. 2018. Jak-TGFβ cross-talk links transient adipose tissue inflammation to beige adipogenesis. *Science Signaling* 11 (527).
- Bahat, Amir, Thomas MacVicar, and Thomas Langer. 2021. Metabolism and Innate Immunity Meet at the Mitochondria. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 9 (2019).
- Bai, Juli, and Feng Liu. 2019. The cGAS-cGAMP-STING Pathway: A Molecular Link Between Immunity and Metabolism. *Diabetes* 68 (6):1099-1108.
- Bain, C. C., C. A. Hawley, H. Garner, C. L. Scott, A. Schridde, N. J. Steers, M. Mack, A. Joshi, M. Williams, A. M. Mowat, F. Geissmann, and S. J. Jenkins. 2016. Long-lived self-renewing bone marrow-derived macrophages displace embryo-derived cells to inhabit adult serous cavities. *Nat Commun* 7:ncomms11852.
- Barger, J. L., B. M. Barnes, and B. B. Boyer. 2006. Regulation of UCP1 and UCP3 in arctic ground squirrels and relation with mitochondrial proton leak. *J Appl Physiol (1985)* 101 (1):339-47.

- Bartal, L., S. Padeh, and J. H. Passwell. 1987. Lactoferrin inhibits prostaglandin E2 secretion by breast milk macrophages. *Pediatr Res* 21 (1):54-7.
- Bartelt, Alexander, and Joerg Heeren. 2014. Adipose tissue browning and metabolic health. *Nature Reviews Endocrinology* 10 (1):24-36.
- Bauer, Lajos. 1911. *A csecsemők táplálkozási bántalmai és azok orvoslása*. Budapest: Lampel R. Könyvkereskedése.
- Bergsbaken, Tessa, Susan L. Fink, and Brad T. Cookson. 2009. Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nature reviews. Microbiology* 7 (2):99-109.
- Bertrand, Julien Y., Abdelali Jalil, Michèle Klaine, Steffen Jung, Ana Cumano, and Isabelle Godin. 2005. Three pathways to mature macrophages in the early mouse yolk sac. *Blood* 106 (9):3004-3011.
- Bilal, M., A. Nawaz, T. Kado, M. R. Aslam, Y. Igarashi, A. Nishimura, Y. Watanabe, T. Kuwano, J. Liu, H. Miwa, T. Era, K. Ikuta, J. Imura, K. Yagi, T. Nakagawa, S. Fujisaka, and K. Tobe. 2021. Fate of adipocyte progenitors during adipogenesis in mice fed a high-fat diet. *Mol Metab* 54:101328.
- Billon, N., P. Iannarelli, M. C. Monteiro, C. Glavieux-Pardanaud, W. D. Richardson, N. Kessaris, C. Dani, and E. Dupin. 2007. The generation of adipocytes by the neural crest. *Development* 134 (12):2283-92.
- Blondin, D. P., S. Nielsen, E. N. Kuipers, M. C. Severinsen, V. H. Jensen, S. Miard, N. Z. Jespersen, S. Kooijman, M. R. Boon, M. Fortin, S. Phoenix, F. Frisch, B. Guérin, E. Turcotte É, F. Haman, D. Richard, F. Picard, P. C. N. Rensen, C. Scheele, and A. C. Carpentier. 2020. Human Brown Adipocyte Thermogenesis Is Driven by β 2-AR Stimulation. *Cell Metab* 32 (2):287-300.e7.
- Blouin, Karine, Mélanie Nadeau, Jacques Mailloux, Marleen Daris, Stephane Lebel, Van Luu-The, and André Tchernof. 2009. Pathways of adipose tissue androgen metabolism in women: depot differences and modulation by adipogenesis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 296 (2):E244-E255.
- Blüher, Matthias. 2019. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology* 15 (5):288-298.
- Bode, Lars. 2015. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Human Development* 91 (11):619-622.
- Bordier, C. G., N. Sellier, A. P. Foucault, and F. Le Goffic. 1996. Purification and characterization of deep sea shark *Centrophorus squamosus* liver oil 1-O-alkylglycerol ether lipids. *Lipids* 31 (5):521-8.
- Boulouvar, S., X. Michelet, D. Duquette, D. Alvarez, A. E. Hogan, C. Dold, D. O'Connor, S. Stutte, A. Tavakkoli, D. Winters, M. A. Exley, D. O'Shea, M. B. Brenner, U. von Andrian, and L. Lynch. 2017. Adipose Type One Innate Lymphoid Cells Regulate Macrophage Homeostasis through Targeted Cytotoxicity. *Immunity* 46 (2):273-286.
- Boulton, T. J., M. Dunlop, and J. M. Court. 1974. Adipocyte growth in the first 2 years of life. *Aust Paediatr J* 10 (5):301-5.
- Boutens, L., and R. Stienstra. 2016. Adipose tissue macrophages: going off track during obesity. *Diabetologia* 59 (5):879-94.
- Braune, Julia, Ulrike Weyer, Constance Hobusch, Jan Mauer, Jens C. Brüning, Ingo Bechmann, and Martin Gericke. 2017. IL-6 Regulates M2 Polarization and Local Proliferation of Adipose Tissue Macrophages in Obesity. *The Journal of Immunology* 198 (7):2927-2934.
- Burt Solorzano, C. M., and C. R. McCartney. 2010. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. *Reproduction* 140 (3):399-410.
- Burugupalli, Satvika, Adam Alexander T. Smith, Gavriel Oshlensky, Kevin Huynh, Corey Giles, Tingting Wang, Alexandra George, Sudip Paul, Anh Nguyen, Thy Duong, Natalie Mellett, Michelle Cinel, Sartaj Ahmad Mir, Li Chen, Markus R. Wenk, Neerja Karnani, Fiona Collier, Richard Saffery, Peter Vuillermin, Anne-Louise Ponsonby, David Burgner, Peter Meikle, and team Barwon Infant Study Investigator. 2022. Ontogeny of circulating lipid metabolism in pregnancy and early childhood – a longitudinal population study. *eLife* 11:e72779.
- Caprio, Sonia, Nicola Santoro, and Ram Weiss. 2020. Childhood obesity and the associated rise in cardiometabolic complications. *Nature Metabolism* 2 (3):223-232.
- Carberry, Angela E., Paul B. Colditz, and Barbara E. Lingwood. 2010. Body Composition From Birth to 4.5 Months in Infants Born to Non-Obese Women. *Pediatric Research* 68 (1):84-88.
- Charney, E., H. C. Goodman, M. McBride, B. Lyon, and R. Pratt. 1976. Childhood antecedents of adult obesity. Do chubby infants become obese adults? *N Engl J Med* 295 (1):6-9.
- Chatzipanteli, K., S. Rudolph, and L. Axelrod. 1992. Coordinate control of lipolysis by prostaglandin E2 and prostacyclin in rat adipose tissue. *Diabetes* 41 (8):927-35.
- Cheng, T. O. 2002. Evidence of type A personality in a Chinese lady who died of acute myocardial infarction 2,100 years ago. *Tex Heart Inst J* 29 (2):154-5.
- Choubey, D., and R. Panchanathan. 2008. Interferon-inducible Ifi200-family genes in systemic lupus erythematosus. *Immunol Lett* 119 (1-2):32-41.
- Chung, S., H. Cuffe, S. M. Marshall, A. L. McDaniel, J. H. Ha, K. Kavanagh, C. Hong, P. Tontonoz, R. E. Temel, and J. S. Parks. 2014. Dietary cholesterol promotes adipocyte hypertrophy and adipose tissue

- inflammation in visceral, but not in subcutaneous, fat in monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34 (9):1880-7.
- Ciau-Uitz, A., P. Pinheiro, A. Kirmizitas, J. Zuo, and R. Patient. 2013. VEGFA-dependent and -independent pathways synergise to drive Scl expression and initiate programming of the blood stem cell lineage in *Xenopus*. *Development* 140 (12):2632-42.
- Cinti, Saverio. 2012. The adipose organ at a glance. *Disease Models & Mechanisms* 5 (5):588-594.
- Clara, Max. 1955. *Entwicklungsgeschichte des Menschen*. Leipzig: Georg Thieme Verlag.
- Clària, Joan, Binh T. Nguyen, Arin L. Madenci, C. Keith Ozaki, and Charles N. Serhan. 2013. Diversity of lipid mediators in human adipose tissue depots. *American journal of physiology. Cell physiology* 304 (12):C1141-C1149.
- Clemmensen, Christoffer, Michael Bang Petersen, and Thorkild I. A. Sørensen. 2020. Will the COVID-19 pandemic worsen the obesity epidemic? *Nature Reviews Endocrinology* 16 (9):469-470.
- Cohen, P., and S. Kajimura. 2021. The cellular and functional complexity of thermogenic fat. *Nat Rev Mol Cell Biol* 22 (6):393-409.
- Cunnane, Stephen C., and Michael A. Crawford. 2003. Survival of the fattest: fat babies were the key to evolution of the large human brain. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology* 136 (1):17-26.
- Dauncey, M. J., and D. Gairdner. 1975. Size of adipose cells in infancy. *Archives of disease in childhood* 50 (4):286-290.
- Dawkins, M. J. R., and J. W. Scopes. 1965. Non-shivering Thermogenesis and Brown Adipose Tissue in the Human New-born Infant. *Nature* 206 (4980):201-202.
- de Jong, J. M., O. Larsson, B. Cannon, and J. Nedergaard. 2015. A stringent validation of mouse adipose tissue identity markers. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 308 (12):E1085-105.
- Desoye, G., and E. Herrera. 2021. Adipose tissue development and lipid metabolism in the human fetus: The 2020 perspective focusing on maternal diabetes and obesity. *Prog Lipid Res* 81:101082.
- Diedrich, V., E. Haugg, C. Dreier, and A. Herwig. 2020. What can seasonal models teach us about energy balance? *J Endocrinol* 244 (2):R17-r32.
- Dietz, W. H. 1994. Critical periods in childhood for the development of obesity. *Am J Clin Nutr* 59 (5):955-9.
- Eknoyan, Garabed. 2006. A History of Obesity, or How What Was Good Became Ugly and Then Bad. *Advances in Chronic Kidney Disease* 13 (4):421-427.
- El-Kenawi, Asmaa. 2019. When fat cells are beige, future is brite. *Science Translational Medicine* 11 (495):eaax9559.
- Ensan, S., A. Li, R. Besla, N. Degousee, J. Cosme, M. Roufaiel, E. A. Shikatani, M. El-Maklizi, J. W. Williams, L. Robins, C. Li, B. Lewis, T. J. Yun, J. S. Lee, P. Wieghofer, R. Khattar, K. Farrokhi, J. Byrne, M. Ouzounian, C. C. Zavitz, G. A. Levy, C. M. Bauer, P. Libby, M. Husain, F. K. Swirski, C. Cheong, M. Prinz, I. Hilgendorf, G. J. Randolph, S. Epelman, A. O. Gramolini, M. I. Cybulsky, B. B. Rubin, and C. S. Robbins. 2016. Self-renewing resident arterial macrophages arise from embryonic CX3CR1(+) precursors and circulating monocytes immediately after birth. *Nat Immunol* 17 (2):159-68.
- Epelman, S., K. J. Lavine, and G. J. Randolph. 2014. Origin and functions of tissue macrophages. *Immunity* 41 (1):21-35.
- Eriksson, J. G., T. Forsén, J. Tuomilehto, C. Osmond, and D. J. Barker. 2003. Early adiposity rebound in childhood and risk of Type 2 diabetes in adult life. *Diabetologia* 46 (2):190-4.
- Fennie, C., J. Cheng, D. Dowbenko, P. Young, and L. A. Lasky. 1995. CD34+ endothelial cell lines derived from murine yolk sac induce the proliferation and differentiation of yolk sac CD34+ hematopoietic progenitors. *Blood* 86 (12):4454-67.
- Ferrante, A. W., Jr. 2013. The immune cells in adipose tissue. *Diabetes Obes Metab* 15 Suppl 3:34-8.
- Frey, Heinrich. 1876. *Handbuch der Histologie und Histochemie des Menschen*. Leipzig: Wilhelm Engelmann.
- Friedman, Z. 1986. Prostaglandins in breast milk. *Endocrinol Exp* 20 (2-3):285-91.
- Galic, Sandra, Jon S. Oakhill, and Gregory R. Steinberg. 2010. Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and Cellular Endocrinology* 316 (2):129-139.
- Gaudry, Michael J., Martin Jastroch, Jason R. Treberg, Michael Hofreiter, Johanna L. A. Pajmans, James Starrett, Nathan Wales, Anthony V. Signore, Mark S. Springer, and Kevin L. Campbell. 2017. Inactivation of thermogenic UCP1 as a historical contingency in multiple placental mammal clades. *Science Advances* 3 (7):e1602878.
- Geserick, M., M. Vogel, R. Gausche, T. Lipek, U. Spielau, E. Keller, R. Pfaffle, W. Kiess, and A. Korner. 2018. Acceleration of BMI in Early Childhood and Risk of Sustained Obesity. *The New England Journal of Medicine* 379 (14):1303-1312.
- Giordano, A., I. Murano, E. Mondini, J. Perugini, A. Smorlesi, I. Severi, R. Barazzoni, P. E. Scherer, and S. Cinti. 2013. Obese adipocytes show ultrastructural features of stressed cells and die of pyroptosis. *J Lipid Res* 54 (9):2423-36.
- Glass, C. K., and J. M. Olefsky. 2012. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell Metab* 15 (5):635-45.

- Gliniak, Christy M., and Philipp E. Scherer. 2019. Critical lipids link breastfeeding to healthy adipose tissue in infancy and adulthood. *The Journal of Clinical Investigation* 129 (6):2198-2200.
- Góth, Endre. 1969. *Pathophysiologie und Klinik der Fettsucht*: Akadémiai Kiadó Budapest.
- Gour, Naina, Hwan Mee Yong, Aishwarya Magesh, Aishwarya Atakkatan, Felipe Andrade, Stephane Lajoie, and Xinzhong Dong. 2024. A GPCR-neuropeptide axis dampens hyperactive neutrophils by promoting an alternative-like polarization during bacterial infection. *Immunity* 57 (2):333-348.e6.
- Graja, A., F. Garcia-Carrizo, A. M. Jank, S. Gohlke, T. H. Ambrosi, W. Jonas, S. Ussar, M. Kern, A. Schürmann, K. Aleksandrova, M. Blüher, and T. J. Schulz. 2018. Loss of periostin occurs in aging adipose tissue of mice and its genetic ablation impairs adipose tissue lipid metabolism. *Aging Cell* 17 (5):e12810.
- Grant, R. W., and V. D. Dixit. 2015. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity (Silver Spring)* 23 (3):512-8.
- Griffin, C., L. Eter, N. Lanzetta, S. Abrishami, M. Varghese, K. McKernan, L. Muir, J. Lane, C. N. Lumeng, and K. Singer. 2018. TLR4, TRIF, and MyD88 are essential for myelopoiesis and CD11c⁺ adipose tissue macrophage production in obese mice. *J Biol Chem*.
- Grummer-Strawn, Laurence M., Elizabeth Zehner, Marcus Stahlhofer, Chessa Lutter, David Clark, Elisabeth Sterken, Susanna Harutyunyan, Elizabeth I. Ransom, and W. H. O. Unicef NetCode on behalf of the. 2017. New World Health Organization guidance helps protect breastfeeding as a human right. *Maternal & Child Nutrition* 13 (4):e12491.
- Guo, Hong, Xiaoxue Qiu, Jessica Deis, Te-Yueh Lin, and Xiaoli Chen. 2020. Pentraxin 3 deficiency exacerbates lipopolysaccharide-induced inflammation in adipose tissue. *International Journal of Obesity* 44 (2):525-538.
- Gyurina, Katalin, Mariia Yarmak, László Sasi-Szabó, Sarolta Molnár, Gábor Méhes, and Tamás Röszer. 2023. Loss of Uncoupling Protein 1 Expression in the Subcutaneous Adipose Tissue Predicts Childhood Obesity. *International Journal of Molecular Sciences* 24 (23):16706.
- Häger, A., L. Sjöström, B. Arvidsson, P. Björntorp, and U. Smith. 1977. Body fat and adipose tissue cellularity in infants: a longitudinal study. *Metabolism* 26 (6):607-14.
- Hallgren, B., A. Niklasson, G. Stallberg, and H. Thorin. 1974. On the occurrence of 1-O-alkylglycerols and 1-O-(2-methoxyalkyl)glycerols in human colostrum, human milk, cow's milk, sheep's milk, human red bone marrow, red cells, blood plasma and a uterine carcinoma. *Acta Chem Scand B* 28 (9):1029-34.
- Hamada, Mayuko, Katja Schröder, Jay Bathia, Ulrich Kürn, Sebastian Fraune, Mariia Khalturina, Konstantin Khalturin, Chuya Shinzato, Nori Satoh, and Thomas Cg Bosch. 2018. Metabolic co-dependence drives the evolutionarily ancient Hydra-Chlorella symbiosis. *eLife* 7:e35122.
- Hampl, Sarah E., Sandra G. Hassink, Asheley C. Skinner, Sarah C. Armstrong, Sarah E. Barlow, Christopher F. Bolling, Kimberly C. Avila Edwards, Ihuoma Eneli, Robin Hamre, Madeline M. Joseph, Doug Lunsford, Eneida Mendonca, Marc P. Michalsky, Nazrat Mirza, Eduardo R. Ochoa, Jr, Mona Sharifi, Amanda E. Staiano, Ashley E. Weedn, Susan K. Flinn, Jeanne Lindros, and Kymika Okechukwu. 2023. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity. *Pediatrics* 151 (2).
- Hannon, Tamara S., and Silva A. Arslanian. 2023. Obesity in Adolescents. *New England Journal of Medicine* 389 (3):251-261.
- Hartvigsen, K., A. Ravandi, R. Harkewicz, H. Kamido, K. Bukhave, G. Holmera, and A. Kuksis. 2006. 1 -O-alkyl-2-(omega-oxo)acyl-sn-glycerols from shark oil and human milk fat are potential precursors of PAF mimics and GHB. *Lipids* 41 (7):679-93.
- Harvey, Nicholas, Elaine Dennison, and Cyrus Cooper. 2010. Osteoporosis: impact on health and economics. *Nature Reviews Rheumatology* 6 (2):99-105.
- Haselkorn, Tamara S., Susanne DiSalvo, Jacob W. Miller, Usman Bashir, Debra A. Brock, David C. Queller, and Joan E. Strassmann. 2019. The specificity of Burkholderia symbionts in the social amoeba farming symbiosis: Prevalence, species, genetic and phenotypic diversity. *Molecular Ecology* 28 (4):847-862.
- Haugg, Elena, Annika Herwig, and Victoria Diedrich. 2021. Body Temperature and Activity Adaptation of Short Photoperiod-Exposed Djungarian Hamsters (Phodopus sungorus): Timing, Traits, and Torpor. *Frontiers in Physiology* 12.
- Hausberger, Franz X. 1966. Pathological changes in adipose tissue of obese mice. *The Anatomical Record* 154 (3):651-660.
- Hausman, D. B., H. J. Park, and G. J. Hausman. 2008. Isolation and culture of preadipocytes from rodent white adipose tissue. *Methods Mol Biol* 456:201-19.
- Herrera, E., and E. Amusquivar. 2000. Lipid metabolism in the fetus and the newborn. *Diabetes Metab Res Rev* 16 (3):202-10.
- Hewelt-Belka, W., D. Garwolinska, M. Mlynarczyk, and A. Kot-Wasik. 2020. Comparative Lipidomic Study of Human Milk from Different Lactation Stages and Milk Formulas. *Nutrients* 12 (7).
- Hichami, A., V. Duroudier, V. Leblais, L. Vernhet, F. Le Goffic, E. Ninio, and A. Legrand. 1997. Modulation of platelet-activating-factor production by incorporation of naturally occurring 1-O-alkylglycerols in phospholipids of human leukemic monocyte-like THP-1 cells. *Eur J Biochem* 250 (2):242-8.

- Hills, Andrew P., Shane A. Norris, Nuala M. Byrne, Sisitha Jayasinghe, Alexia J. Murphy-Alford, Cornelia U. Loechl, Leila I. Cheikh Ismail, Anura V. Kurpad, Rebecca Kuriyan, Lukhanyo H. Nyati, Ina S. Santos, Caroline S. Costa, V. Pujitha Wickramasinghe, M. Nishani Lucas, Christine Slater, Ayesha Yameen, Shabina Ariff, and Study Multi-center Infant Body Composition Reference. 2023. Body composition from birth to 2 years. *European Journal of Clinical Nutrition*.
- Hoang, Anh Cuong, László Sasi-Szabó, Tibor Pál, Tamás Szabó, Victoria Diedrich, Annika Herwig, Kathrin Landgraf, Antje Körner, and Tamás Röszer. 2022. Mitochondrial RNA stimulates beige adipocyte development in young mice. *Nature Metabolism* 4 (12):1684-1696.
- . 2022. Mitochondrial RNA stimulates beige adipocyte development in young mice. *Nature Metabolism*.
- Hoang, Anh Cuong, Haidong Yu, and Tamás Röszer. 2021. Transcriptional Landscaping Identifies a Beige Adipocyte Depot in the Newborn Mouse. *Cells* 10 (9):2368.
- Hochberg, Z., and K. Albertsson-Wikland. 2008. Evo-devo of infantile and childhood growth. *Pediatr Res* 64 (1):2-7.
- Honda, Kenya, Akinori Takaoka, and Tadatsugu Taniguchi. 2006. Type I Inteferon Gene Induction by the Interferon Regulatory Factor Family of Transcription Factors. *Immunity* 25 (3):349-360.
- Hotamisligil, GS, NS Shargill, and BM Spiegelman. 1993. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 259 (5091):87-91.
- Howcroft, R., G. Eriksson, and K. Lidén. 2012. Conformity in diversity? Isotopic investigations of infant feeding practices in two iron age populations from Southern Öland, Sweden. *Am J Phys Anthropol* 149 (2):217-30.
- Hu, H. H., T. W. Wu, L. Yin, M. S. Kim, J. M. Chia, T. G. Perkins, and V. Gilsanz. 2014. MRI detection of brown adipose tissue with low fat content in newborns with hypothermia. *Magn Reson Imaging* 32 (2):107-17.
- Hu, Xiaoqian, Vincenza Cifarelli, Shishuo Sun, Ondrej Kuda, Nada A. Abumrad, and Xiong Su. 2016. Major role of adipocyte prostaglandin E2 in lipolysis-induced macrophage recruitment[S]. *Journal of Lipid Research* 57 (4):663-673.
- Hughes, David A., Martin Jastroch, Mark Stoneking, and Martin Klingenspor. 2009. Molecular evolution of UCP1 and the evolutionary history of mammalian non-shivering thermogenesis. *BMC Evolutionary Biology* 9 (1):4.
- Hummel, S., A. Weiß, E. Bonifacio, D. Agardh, B. Akolkar, C. A. Aronsson, W. A. Hagopian, S. Koletzko, J. P. Krischer, Å Lernmark, K. Lynch, J. M. Norris, M. J. Rewers, J. X. She, J. Toppari, U. Uusitalo, K. Vehik, S. M. Virtanen, A. Beyerlein, and A. G. Ziegler. 2021. Associations of breastfeeding with childhood autoimmunity, allergies, and overweight: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study. *Am J Clin Nutr* 114 (1):134-142.
- Iannitti, T., and B. Palmieri. 2010. An update on the therapeutic role of alkylglycerols. *Mar Drugs* 8 (8):2267-300.
- Imperatore, Francesco, Julien Maurizio, Stephanie Vargas Aguilar, Clara J Busch, Jérémy Favret, Elisabeth Kowenz-Leutz, Wilfried Cathou, Rebecca Gentek, Pierre Perrin, Achim Leutz, Carole Berruyer, and Michael H Sieweke. 2017. SIRT1 regulates macrophage self-renewal. *The EMBO Journal* 36 (16):2353-2372.
- Ito, Daisuke, Yoshinori Imai, Keiko Ohsawa, Kazuyuki Nakajima, Yasuo Fukuuchi, and Shinichi Kohsaka. 1998. Microglia-specific localisation of a novel calcium binding protein, Iba1. *Molecular Brain Research* 57 (1):1-9.
- Jespersen, N. Z., T. J. Larsen, L. Peijs, S. Dagaard, P. Homøe, A. Loft, J. de Jong, N. Mathur, B. Cannon, J. Nedergaard, B. K. Pedersen, K. Møller, and C. Scheele. 2013. A classical brown adipose tissue mRNA signature partly overlaps with brite in the supraclavicular region of adult humans. *Cell Metab* 17 (5):798-805.
- Jing, Xu, Jieyu Wu, Caijuan Dong, Juan Gao, Takahiro Seki, Changil Kim, Egon Urgard, Kayoko Hosaka, Yunlong Yang, Siwen Long, Ping Huang, Junnian Zheng, Laszlo Szekely, Yuanting Zhang, Wei Tao, Jonathan Coquet, Minghua Ge, Yuguo Chen, Mikael Adner, and Yihai Cao. 2022. COVID-19 instigates adipose browning and atrophy through VEGF in small mammals. *Nature Metabolism* 4 (12):1674-1683.
- Junqueira, L.C. 1986. *Adipose Tissue*, in: *Basic Histology 5th Edition*. Los Altos, California, USA: Lange Medical Publications 1986.
- Kahn, J. L., H. Sick, M. Laude, and J. G. Koritke. 1988. [Bichat's fat pad: anatomy and imaging]. *Arch Anat Histol Embryol* 71:57-83.
- Kalra, G., A. De Sousa, S. Sonavane, and N. Shah. 2012. Psychological issues in pediatric obesity. *Ind Psychiatry J* 21 (1):11-7.
- Kato, Hiroki, Osamu Takeuchi, Eriko Mikamo-Satoh, Reiko Hirai, Tomoji Kawai, Kazufumi Matsushita, Akane Hiiragi, Terence S. Dermody, Takashi Fujita, and Shizuo Akira. 2008. Length-dependent recognition of double-stranded ribonucleic acids by retinoic acid-inducible gene-I and melanoma differentiation-associated gene 5. *The Journal of experimental medicine* 205 (7):1601-1610.
- Kelsey, M. M., A. Zaepfel, P. Bjornstad, and K. J. Nadeau. 2014. Age-related consequences of childhood obesity. *Gerontology* 60 (3):222-228.

- Khodabakhshi, A., M. Ghayour-Mobarhan, H. Rooki, R. Vakili, S. I. Hashemy, S. R. Mirhafez, M. T. Shakeri, R. Kashanifar, R. Pourbafarani, H. Mirzaei, M. Dahri, M. Mazidi, G. Ferns, and M. Safarian. 2015. Comparative measurement of ghrelin, leptin, adiponectin, EGF and IGF-1 in breast milk of mothers with overweight/obese and normal-weight infants. *Eur J Clin Nutr* 69 (5):614-8.
- Kim, Hwijin. 2017. The transcription factor MafB promotes anti-inflammatory M2 polarization and cholesterol efflux in macrophages. *Scientific Reports* 7.
- Knittle, J. L., K. Timmers, F. Ginsberg-Fellner, R. E. Brown, and D. P. Katz. 1979. 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* 63 (2):239-246.
- Ko, Vito, Marie C. Goess, Lukas Scheel-Platz, Tao Yuan, Andriy Chmyrov, Dominik Jüstel, Jürgen Ruland, Vasilis Ntziachristos, Selina J. Keppler, and Miguel A. Pleitez. 2023. Fast histological assessment of adipose tissue inflammation by label-free mid-infrared optoacoustic microscopy. *npj Imaging* 1 (1):3.
- Kopsch, Friedrich. 1914. Die Gewebe. In *Rauber's Lehrbuch der Anatomie des Menschen.*, edited by F. Kopsch. Leipzig: Georg Thieme.
- Kozak, L. P. 2011. The genetics of brown adipocyte induction in white fat depots. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2:64.
- Kristóf, E., Á Klusóczki, R. Veress, A. Shaw, Z. S. Combi, K. Varga, F. Györy, Z. Balajthy, P. Bai, Z. Bacso, and L. Fésüs. 2019. Interleukin-6 released from differentiating human beige adipocytes improves browning. *Exp Cell Res* 377 (1-2):47-55.
- Kulaj, Konxhe, Alexandra Harger, Michaela Bauer, Özüm S. Caliskan, Tilak Kumar Gupta, Dapi Menglin Chiang, Edward Milbank, Josefine Reber, Angelos Karlas, Petra Kotzbeck, David N. Sailer, Francesco Volta, Dominik Lutter, Sneha Prakash, Juliane Merl-Pham, Vasilis Ntziachristos, Hans Hauner, Michael W. Pfaffl, Matthias H. Tschöp, Timo D. Müller, Stefanie M. Hauck, Benjamin D. Engel, Jantje M. Gerdes, Paul T. Pfluger, Natalie Krahmer, and Kerstin Stemmer. 2023. Adipocyte-derived extracellular vesicles increase insulin secretion through transport of insulinotropic protein cargo. *Nature Communications* 14 (1):709.
- Kuleshov, M. V., M. R. Jones, A. D. Rouillard, N. F. Fernandez, Q. Duan, Z. Wang, S. Koplev, S. L. Jenkins, K. M. Jagodnik, A. Lachmann, M. G. McDermott, C. D. Monteiro, G. W. Gundersen, and A. Ma'ayan. 2016. Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update. *Nucleic Acids Res* 44 (W1):W90-7.
- Kumari, M., X. Wang, L. Lantier, A. Lyubetskaya, J. Eguchi, S. Kang, D. Tenen, H. C. Roh, X. Kong, L. Kazak, R. Ahmad, and E. D. Rosen. 2016. IRF3 promotes adipose inflammation and insulin resistance and represses browning. *J Clin Invest* 126 (8):2839-54.
- Lackey, Denise E., and Jerrold M. Olefsky. 2016. Regulation of metabolism by the innate immune system. *Nature Reviews Endocrinology* 12 (1):15-28.
- Landgraf, Kathrin, Denise Rockstroh, Isabel V. Wagner, Sebastian Weise, Roy Tauscher, Julian T. Schwartz, Dennis Löffler, Ulf Bühligen, Magdalena Wojan, Holger Till, Jürgen Kratzsch, Wieland Kiess, Matthias Blüher, and Antje Körner. 2015. Evidence of early alterations in adipose tissue biology and function and its association with obesity-related inflammation and insulin resistance in children. *Diabetes* 64 (4):1249-1261.
- Lane, Nick. 2018. Hot mitochondria? *PLOS Biology* 16 (1):e2005113.
- Lee, B. C., and J. Lee. 2014. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochim Biophys Acta* 1842 (3):446-62.
- Leitner, Brooks P., Shan Huang, Robert J. Brychta, Courtney J. Duckworth, Alison S. Baskin, Suzanne McGehee, Ilan Tal, William Dieckmann, Garima Gupta, Gerald M. Kolodny, Karel Pacak, Peter Herscovitch, Aaron M. Cypess, and Kong Y. Chen. 2017. Mapping of human brown adipose tissue in lean and obese young men. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 114 (32):8649-8654.
- Leonard, W. R., M. L. Robertson, J. J. Snodgrass, and C. W. Kuzawa. 2003. Metabolic correlates of hominid brain evolution. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 136 (1):5-15.
- Li, Chuan, Antoine Menoret, Cullen Farragher, Zhengqing Ouyang, Christopher Bonin, Paul Holvoet, Anthony T. Vella, and Beiyan Zhou. 2019. Single cell transcriptomics based-MacSpectrum reveals novel macrophage activation signatures in diseases. *JCI insight* 5 (10):e126453.
- Li, H., F. Liu, H. Guo, Z. Zhu, and Y. Jiao. 2014. Role of interferon-inducible protein 202 (p202) in the regulation of adipogenesis in mouse adipose-derived stem cells. *Mol Cell Endocrinol* 382 (2):814-24.
- Li, L., L. Yang, X. Chen, X. Chen, L. Diao, Y. Zeng, and J. Xu. 2022. TNFAIP6 defines the MSC subpopulation with enhanced immune suppression activities. *Stem Cell Res Ther* 13 (1):479.
- Li, P., N. J. Spann, M. U. Kaikkonen, M. Lu, Y. Oh da, J. N. Fox, G. Bandyopadhyay, S. Talukdar, J. Xu, W. S. Lagakos, D. Patsouris, A. Armando, O. Quehenberger, E. A. Dennis, S. M. Watkins, J. Auwerx, C. K. Glass, and J. M. Olefsky. 2013. NCoR repression of LXRs restricts macrophage biosynthesis of insulin-sensitizing omega 3 fatty acids. *Cell* 155 (1):200-14.

- Lichanska, A. M., C. M. Browne, G. W. Henkel, K. M. Murphy, M. C. Ostrowski, S. R. McKercher, R. A. Maki, and D. A. Hume. 1999. Differentiation of the mononuclear phagocyte system during mouse embryogenesis: the role of transcription factor PU.1. *Blood* 94 (1):127-38.
- Lichanska, A. M., and D. A. Hume. 2000. Origins and functions of phagocytes in the embryo. *Exp Hematol* 28 (6):601-11.
- Lidell, M. E. 2019. Brown Adipose Tissue in Human Infants. *Handb Exp Pharmacol* 251:107-123.
- Lidell, Martin E., Matthias J. Betz, Olof Dahlqvist Leinhard, Mikael Heglind, Louise Elander, Marc Slawik, Thomas Mussack, Daniel Nilsson, Thobias Romu, Pirjo Nuutila, Kirsi A. Virtanen, Felix Beuschlein, Anders Persson, Magnus Borga, and Sven Enerbäck. 2013. Evidence for two types of brown adipose tissue in humans. *Nature Medicine* 19:631.
- Lindhorst, Andreas, Nora Raulien, Peter Wieghofer, Jens Eilers, Fabio M. V. Rossi, Ingo Bechmann, and Martin Gericke. 2021. Adipocyte death triggers a pro-inflammatory response and induces metabolic activation of resident macrophages. *Cell Death & Disease* 12 (6):579.
- Lister, Natalie B., Louise A. Baur, Janine F. Felix, Andrew J. Hill, Claude Marcus, Thomas Reinehr, Carolyn Summerbell, and Martin Wabitsch. 2023. Child and adolescent obesity. *Nature Reviews Disease Primers* 9 (1):24.
- Liu, Fange, Di Lv, Lumin Wang, Xiaoyu Feng, Rongjun Zhang, Wendong Liu, and Wenchao Han. 2022. Breastfeeding and overweight/obesity among children and adolescents: a cross-sectional study. *BMC Pediatrics* 22 (1):347.
- Lorza-Gil, Estela, Gabriele Kaiser, Christopher Carlein, Markus D. A. Hoffmann, Gabriele M. König, Sieglinde Haug, Leticia Prates Roma, Elisabeth Rexen Ulven, Trond Ulven, Evi Kostenis, Andreas L. Birkenfeld, Hans-Ulrich Häring, Susanne Ullrich, and Felicia Gerst. 2023. Glucose-stimulated insulin secretion depends on FFA1 and Gq in neonatal mouse islets. *Diabetologia* 66 (8):1501-1515.
- Lukaszewski, M. A., D. Eberle, D. Vieau, and C. Breton. 2013. Nutritional manipulations in the perinatal period program adipose tissue in offspring. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 305 (10):E1195-207.
- Lumeng, C. N., J. L. Bodzin, and A. R. Saltiel. 2007. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 117 (1):175-84.
- Lumeng, C. N., J. B. DelProposto, D. J. Westcott, and A. R. Saltiel. 2008. Phenotypic switching of adipose tissue macrophages with obesity is generated by spatiotemporal differences in macrophage subtypes. *Diabetes* 57 (12):3239-46.
- Ma, Jian, Yijuan Qiao, Pei Zhao, Wei Li, Peter T. Katzmarzyk, Jean-Philippe Chaput, Mikael Fogelholm, Rebecca Kuriyan, Estelle V. Lambert, Carol Maher, Jose Maia, Victor Matsudo, Timothy Olds, Vincent Onyvera, Olga L. Sarmiento, Martyn Standage, Mark S. Tremblay, Catrine Tudor-Locke, Gang Hu, and for the ISCOLE Research Group. 2020. Breastfeeding and childhood obesity: A 12-country study. *Maternal & Child Nutrition* 16 (3):e12984.
- Ma, Jinyu, Yuting Wu, Lixue Cen, Zhe Wang, Ketao Jiang, Bolin Lian, and Cheng Sun. 2023. Cold-inducible lncRNA266 promotes browning and the thermogenic program in white adipose tissue. *EMBO reports* 24 (12):e55467.
- Maniscalco, M. William, and Joseph B. Warshaw. 1978. Cellular Energy Metabolism During Fetal and Perinatal Development. In *Temperature Regulation and Energy Metabolism in the Newborn.*, edited by C. J. Sinclair. New York, San Francisco, London: Grune & Stratton.
- Marseglia, L., S. Manti, G. D'Angelo, C. Cuppari, V. Salpietro, M. Filippelli, A. Trovato, E. Gitto, C. Salpietro, and T. Arrigo. 2015. Obesity and breastfeeding: The strength of association. *Women Birth* 28 (2):81-6.
- Martin, C. R., P. R. Ling, and G. L. Blackburn. 2016. Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. *Nutrients* 8 (5).
- Matthews, V. B., T. L. Allen, S. Risis, M. H. S. Chan, D. C. Henstridge, N. Watson, L. A. Zaffino, J. R. Babb, J. Boon, P. J. Meikle, J. B. Jowett, M. J. Watt, J. O. Jansson, C. R. Bruce, and M. A. Febbraio. 2010. Interleukin-6-deficient mice develop hepatic inflammation and systemic insulin resistance. *Diabetologia* 53 (11):2431-2441.
- Mayeuf-Louchart, Alicia. 2021. Uncovering the Role of Glycogen in Brown Adipose Tissue. *Pharmaceutical Research* 38 (1):9-14.
- Mayeuf-Louchart, Alicia, Steve Lancel, Yasmine Sebti, Benoit Pourcet, Anne Loyens, Stéphane Delhayé, Christian Duhem, Justine Beauchamp, Lise Ferri, Quentin Thorel, Alexis Boulinguez, Mathilde Zecchin, Julie Dubois-Chevalier, Jérôme Eeckhoutte, Logan T. Vaughn, Peter J. Roach, Christian Dani, Bartholomew A. Pederson, Stéphane D. Vincent, Bart Staels, and Hélène Duez. 2019. Glycogen Dynamics Drives Lipid Droplet Biogenesis during Brown Adipocyte Differentiation. *Cell Reports* 29 (6):1410-1418.e6.
- Mela, D. J., and D. A. Sacchetti. 1991. Sensory preferences for fats: relationships with diet and body composition. *Am J Clin Nutr* 53 (4):908-15.
- Menendez-Gutierrez, M. P*, **Röszer, T***, L. Fuentes, V. Nunez, A. Escolano, J. M. Redondo, N. De Clerck, D. Metzger, A. F. Villedor, and M. Ricote. 2015. Retinoid X receptors orchestrate osteoclast differentiation and postnatal bone remodeling (*equal contribution). *J Clin Invest* 125(2) 809-23.

- Minton, Kirsty. 2016. Anti-inflammatory effect of mitophagy. *Nature Reviews Immunology* 16 (4):206-206.
- Mithen, Steven. 2003. *After the Ice: A global human history 20,000 - 5,000 BC*. London: Weidenfeld & Nicolson.
- Mohamed-Ali, V., L. Flower, J. Sethi, G. Hotamisligil, R. Gray, S. E. Humphries, D. A. York, and J. Pinkney. 2001. beta-Adrenergic regulation of IL-6 release from adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *J Clin Endocrinol Metab* 86 (12):5864-9.
- Moloece, CE, FF Tsokanos, and Stephan Herzig. 2020. Two sides of the same coin: exploiting common mechanisms of obesity and cancer cachexia for effective pharmacotherapy. *COPHAR-D-20-00031*.
- Moriguchi, T., M. Hamada, N. Morito, T. Terunuma, K. Hasegawa, C. Zhang, T. Yokomizo, R. Esaki, E. Kuroda, K. Yoh, T. Kudo, M. Nagata, D. R. Greaves, J. D. Engel, M. Yamamoto, and S. Takahashi. 2006. MafB is essential for renal development and F4/80 expression in macrophages. *Mol Cell Biol* 26 (15):5715-27.
- Nagareddy, P. R., M. Kraakman, S. L. Masters, R. A. Stirzaker, D. J. Gorman, R. W. Grant, D. Dragoljevic, E. S. Hong, A. Abdel-Latif, S. S. Smyth, S. H. Choi, J. Korner, K. E. Bornfeldt, E. A. Fisher, V. D. Dixit, A. R. Tall, I. J. Goldberg, and A. J. Murphy. 2014. Adipose tissue macrophages promote myelopoiesis and monocytosis in obesity. *Cell Metab* 19 (5):821-35.
- Nerlich, Andreas G., Stephanie Panzer, Judith Wimmer, Christian Hamann, and Oliver K. Peschel. 2022. Adipositas and metabolic bone disorder in a 16th century Upper Austrian infant crypt mummy—An interdisciplinary palaeopathological insight into historical aristocratic life. *Frontiers in Medicine* 9.
- Nishtar, S., P. Gluckman, and T. Armstrong. 2016. Ending childhood obesity: a time for action. *Lancet* 387 (10021):825-7.
- Novak, M., and E. Monkus. 1972. Metabolism of Subcutaneous Adipose Tissue in the Immediate Postnatal Period of Human Newborns. 1. Developmental Changes in Lipolysis and Glycogen Content. *Pediatric Research* 6 (2):73-80.
- Ortega-García, Juan Antonio, Henry Andrés Olano-Soler, Ana Martínez-Álvarez, Ferran Campillo-López, Virtudes Gomariz-Peñalver, Jaime Mendiola-Olivares, Carlos Iglesias-Gómez, and Arancha Escribano-Muñoz. 2016. Breastfeeding Duration and Anogenital Distance in 2-Year-Old Infants. *Breastfeeding medicine : the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine* 11 (7):350-355.
- Osborn, O., and J. M. Olefsky. 2012. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med* 18 (3):363-74.
- Ottaviani, E., D. Malagoli, and C. Franceschi. 2011. The evolution of the adipose tissue: a neglected enigma. *Gen Comp Endocrinol* 174 (1):1-4.
- Paredes, R., S. Ishibashi, R. Borrill, J. Robert, and E. Amaya. 2015. Xenopus: An in vivo model for imaging the inflammatory response following injury and bacterial infection. *Dev Biol* 408 (2):213-28.
- Park, GyuJin, Kazuya Fukasawa, Tetsuhiro Horie, Yusuke Masuo, Yuka Inaba, Takanori Tatsuno, Takanori Yamada, Kazuya Tokumura, Sayuki Iwahashi, Takashi Iezaki, Katsuyuki Kaneda, Yukio Kato, Yasuhito Ishigaki, Michihiro Mieda, Tomohiro Tanaka, Kazuma Ogawa, Hiroki Ochi, Shingo Sato, Yun-Bo Shi, Hiroshi Inoue, Hojoon Lee, and Eiichi Hinoi. 2023. l-Type amino acid transporter 1 in hypothalamic neurons in mice maintains energy and bone homeostasis. *JCI Insight* 8 (7).
- Pena-Leon, Veronica, Cintia Folgueira, Silvia Barja-Fernández, Raquel Pérez-Lois, Natália Da Silva Lima, Marion Martin, Violeta Heras, Sara Martinez-Martinez, Paola Valero, Cristina Iglesias, Mannon Duquenne, Omar Al-Massadi, Daniel Beiroa, Yara Souto, Miguel Fidalgo, Rasika Sowmyalakshmi, Diana Guallar, Juan Cunarro, Cecilia Castela, Ana Senra, Patricia González-Saenz, Rocío Vázquez-Cobela, Rosaura Leis, Guadalupe Sabio, Helge Mueller-Fielitz, Markus Schwaninger, Miguel López, Sulay Tovar, Felipe F. Casanueva, Emmanuel Valjent, Carlos Diéguez, Vincent Prevot, Rubén Nogueiras, and Luisa M. Seoane. 2022. Prolonged breastfeeding protects from obesity by hypothalamic action of hepatic FGF21. *Nature Metabolism* 4 (7):901-917.
- Perdiguer, E. G., K. Klapproth, C. Schulz, K. Busch, E. Azzoni, L. Crozet, H. Garner, C. Trouillet, M. F. de Bruijn, F. Geissmann, and H. R. Rodewald. 2014. Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors. *Nature*.
- Persson, B. 1974. Carbohydrate and Lipid Metabolism in the Newborn Infant. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 18.
- Petruzzelli, Michele, Martina Schweiger, Renate Schreiber, Ramon Campos-Olivas, Maria Tsoli, John Allen, Michael Swarbrick, Stefan Rose-John, Mercedes Rincon, Graham Robertson, Rudolf Zechner, and Erwin F Wagner. 2014. A Switch from White to Brown Fat Increases Energy Expenditure in Cancer-Associated Cachexia. *Cell Metabolism* 20 (3):433-447.
- Pietrobelli, Angelo, Massimo Agosti, and Group the MeNu. 2017. Nutrition in the First 1000 Days: Ten Practices to Minimize Obesity Emerging from Published Science. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 14 (12):1491.
- Plank, Christian, and Joseph Rosenecker. 2009. Magnetofection: The Use of Magnetic Nanoparticles for Nucleic Acid Delivery. *Cold Spring Harbor Protocols* 2009 (6):pdb.prot5230.
- Poissonnet, C. M., A. R. Burdi, and S. M. Garn. 1984. The chronology of adipose tissue appearance and distribution in the human fetus. *Early Hum Dev* 10 (1-2):1-11.

- Pontzer, H., D. A. Raichlen, B. M. Wood, A. Z. Mabulla, S. B. Racette, and F. W. Marlowe. 2012. Hunter-gatherer energetics and human obesity. *PLoS One* 7 (7):e40503.
- Powell-Braxton, L., P. Hollingshead, C. Warburton, M. Dowd, S. Pitts-Meek, D. Dalton, N. Gillett, and T. A. Stewart. 1993. IGF-I is required for normal embryonic growth in mice. *Genes Dev* 7 (12b):2609-17.
- Prieur, X., T. Röszer, and M. Ricote. 2010. Lipotoxicity in macrophages: evidence from diseases associated with the metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta* 1801 (3):327-37.
- Prieur, Xavier, Crystal Y.L. Mok, Vidya R. Velagapudi, Vanessa Núñez, Lucía Fuentes, David Montaner, Ko Ishikawa, Alberto Camacho, Nuria Barbarroja, Stephen O’Rahilly, Jaswinder K. Sethi, Joaquin Dopazo, Matej Orešič, Mercedes Ricote, and Antonio Vidal-Puig. 2011. Differential Lipid Partitioning Between Adipocytes and Tissue Macrophages Modulates Macrophage Lipotoxicity and M2/M1 Polarization in Obese Mice. *Diabetes* 60 (3):797-809.
- Qian, Linxi, Huanlei Song, Tao Zheng, Yan Zhong, Wenjuan Yu, Shengmei Wu, and Wei Cai. 2014. Determination of alkylglycerol contents in breast milk. *J Clin Pediatr* 32 (6):540-543.
- Qian, S., Y. Tang, and Q. Q. Tang. 2021. Adipose tissue plasticity and the pleiotropic roles of BMP signaling. *J Biol Chem* 296:100678.
- Qiu, Y., K. D. Nguyen, J. I. Odegaard, X. Cui, X. Tian, R. M. Locksley, R. D. Palmiter, and A. Chawla. 2014. Eosinophils and type 2 cytokine signaling in macrophages orchestrate development of functional beige fat. *Cell* 157 (6):1292-308.
- Radványi, Ádám, and Tamás Röszer. 2024. Interleukin-6: An Under-Appreciated Inducer of Thermogenic Adipocyte Differentiation. *International Journal of Molecular Sciences* 25 (5):2810.
- Rebecca, Gentek, Molawi Kaaweh, and Sieweke Michael H. 2014. Tissue macrophage identity and self-renewal. *Immunological Reviews* 262 (1):56-73.
- Richardson, S. J., T. Rodriguez-Calvo, I. C. Gerling, C. E. Mathews, J. S. Kaddis, M. A. Russell, M. Zeissler, P. Leete, L. Krogvold, K. Dahl-Jorgensen, M. von Herrath, A. Pugliese, M. A. Atkinson, and N. G. Morgan. 2016. Islet cell hyperexpression of HLA class I antigens: a defining feature in type 1 diabetes. *Diabetologia*.
- Richelsen, Bjørn. 1988. Prostaglandin E2 action and binding in human adipocytes: Effects of sex, age, and obesity. *Metabolism* 37 (3):268-275.
- Rito, A. I., M. Buoncristiano, A. Spinelli, B. Salanave, M. Kunešová, T. Hejgaard, M. García Solano, A. Fijałkowska, L. Sturua, J. Hyska, C. Kelleher, V. Duleva, S. Musić Milanović, V. Farrugia Sant’Angelo, S. Abdrakhmanova, E. Kujundzic, V. Peterkova, A. Gualtieri, I. Pudule, A. Petrauskienė, M. Tanrygulyyeva, R. Serali, C. Huidumac-Petrescu, J. Williams, W. Ahrens, and J. Breda. 2019. Association between Characteristics at Birth, Breastfeeding and Obesity in 22 Countries: The WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative – COSI 2015/2017. *Obesity Facts* 12 (2):226-243.
- Rockstroh, Denise, Kathrin Landgraf, Isabel Viola Wagner, Julia Gesing, Roy Tauscher, Nicole Lakowa, Wieland Kiess, Ulf Bühligen, Magdalena Wojan, Holger Till, Matthias Blüher, and Antje Körner. 2015. Direct evidence of brown adipocytes in different fat depots in children. *PLOS ONE* 10 (2):e0117841.
- Rolland-Cachera, M. F., M. Deheeger, F. Bellisle, M. Sempé, M. Guillaud-Bataille, and E. Patois. 1984. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr* 39 (1):129-35.
- Rosen, E. D., and B. M. Spiegelman. 2014. What we talk about when we talk about fat. *Cell* 156 (1-2):20-44.
- Roth, Christian L., Clinton Elfers, Mario Kratz, and Andrew N. Hoofnagle. 2011. Vitamin d deficiency in obese children and its relationship to insulin resistance and adipokines. *Journal of obesity* 2011:495101-495101.
- Rouya, Christopher, King Faisal Yambire, Mark L. Derbyshire, Hanan Alwaseem, and Sohail F. Tavazoie. 2023. Inter-organellar nucleic acid communication by a mitochondrial tRNA regulates nuclear metabolic transcription. *bioRxiv*:2023.09.21.558912.
- Röszer, T. 2023. Anyatejell az elhízás ellen. *Természet Világa* 154 (12):5.
- Röszer, T. 2014. The invertebrate midintestinal gland ("hepatopancreas") is an evolutionary forerunner in the integration of immunity and metabolism. *Cell Tissue Res* 358 (3):685-95.
- . 2017. Transcriptional control of apoptotic cell clearance by macrophage nuclear receptors. *Apoptosis* 22 (2):284-294.
- . 2022. Metabolic impact of adipose tissue macrophages in the early postnatal life. *J Leukoc Biol* 112 (6):1515-1524.
- Röszer, T., M. P. Menendez-Gutierrez, M. I. Lefterova, D. Alameda, V. Nunez, M. A. Lazar, T. Fischer, and M. Ricote. 2011. Autoimmune kidney disease and impaired engulfment of apoptotic cells in mice with macrophage peroxisome proliferator-activated receptor gamma or retinoid X receptor alpha deficiency. *J Immunol* 186 (1):621-31.
- Röszer, Tamás. 2012. Nitric Oxide Synthesis in Leaf Peroxisomes and in Plant-Type Mitochondria. In *The Biology of Subcellular Nitric Oxide*, edited by T. Röszer. New York, London, Heidelberg: Springer.
- . 2014. Biosynthesis of Nitric Oxide in Plants. *Nitric Oxide in Plants: Metabolism and Role in Stress Physiology*:17-32.
- . 2018. Understanding the Biology of Self-Renewing Macrophages. *Cells* 7 (8):103.

- . 2020. Evolutionary Origin of M2 Macrophage Activation: Invertebrates. In *The M2 Macrophage*: Springer International Publishing.
- . 2020. M2 Macrophages in the Metabolic Organs and in the Neuroendocrine System. In *The M2 Macrophage*, edited by T. Röszer: Springer International Publishing.
- . 2020. Mechanisms Which Control the Size of M2 Macrophage-Dominated Tissue Macrophage Niches. In *The M2 Macrophage*, edited by T. Röszer: Springer International Publishing.
- . 2020. Practical Approaches in M2 Macrophage Biology: Analysis, Pharmacology, and Didactical Interpretation of M2 Macrophage Functions. In *The M2 Macrophage*, edited by T. Röszer. Cham: Springer International Publishing.
- . 2020. Signal Mechanisms of M2 Macrophage Activation. In *The M2 Macrophage*. Cham: Springer International Publishing.
- . 2020. What Is an M2 Macrophage? Historical Overview of the Macrophage Polarization Model. The Th1/Th2 and M1/M2 Paradigm, the Arginine Fork. In *The M2 Macrophage*, edited by T. Röszer: Springer International Publishing.
- . 2021. Adipose Tissue Immunometabolism and Apoptotic Cell Clearance. *Cells* 10 (9):2288.
- . 2021. Co-Evolution of Breast Milk Lipid Signaling and Thermogenic Adipose Tissue. *Biomolecules* 11 (11):1705.
- . 2023. *Histopathology of Obesity*. Debrecen: Debrecen University Press.
- Röszer, Tamás 2015. Understanding the Mysterious M2 Macrophage through Activation Markers and Effector Mechanisms. *Mediators of Inflammation* 2015:16.
- Russo, Lucia, and Carey N. Lumeng. 2018. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology* 155 (4):10.
- Sacco, M. R., N. P. de Castro, V. L. Euclides, J. M. Souza, and P. H. Rondo. 2013. Birth weight, rapid weight gain in infancy and markers of overweight and obesity in childhood. *Eur J Clin Nutr* 67 (11):1147-53.
- Santoro, Anna, Timothy E. McGraw, and Barbara B. Kahn. 2021. Insulin action in adipocytes, adipose remodeling, and systemic effects. *Cell Metabolism* 33 (4):748-757.
- Scanlon, Seth Thomas. 2019. Editors' Choice: BeAting back obesity. (commentary on J. Clin. Invest. 129, 2485 (2019)). *Science* 364 (6446):1147-1148.
- Schulz, Bernd, and Klaus-Peter Ratzmann. 1985. *Adipositas*. Jena: VEB Gustav Fischer Verlag.
- Schulz, C., E. Gomez Perdiguero, L. Chorro, H. Szabo-Rogers, N. Cagnard, K. Kierdorf, M. Prinz, B. Wu, S. E. Jacobsen, J. W. Pollard, J. Frampton, K. J. Liu, and F. Geissmann. 2012. A lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells. *Science* 336 (6077):86-90.
- Schwartz, C., C. Chabanet, C. Laval, S. Issanchou, and S. Nicklaus. 2013. Breast-feeding duration: influence on taste acceptance over the first year of life. *Br J Nutr* 109 (6):1154-61.
- Schwartz, Michael W, Randy J Seeley, Lori M Zeltser, Adam Drewnowski, Eric Ravussin, Leanne M Redman, and Rudolph L Leibel. 2017. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 38 (4):267-296.
- Seale, Patrick, Shingo Kajimura, Wenli Yang, Sherry Chin, Lindsay M. Rohas, Marc Uldry, Geneviève Tavernier, Dominique Langin, and Bruce M. Spiegelman. 2007. Transcriptional control of brown fat determination by PRDM16. *Cell metabolism* 6 (1):38-54.
- Shalitin, Shlomit, and Galia Gat-Yablonski. 2021. Associations of Obesity with Linear Growth and Puberty. *Hormone Research in Paediatrics* 95 (2):120-136.
- Shoelson, S. E., J. Lee, and A. B. Goldfine. 2006. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 116 (7):1793-801.
- Siervogel, R. M., A. F. Roche, S. M. Guo, D. Mukherjee, and W. C. Chumlea. 1991. Patterns of change in weight/stature from 2 to 18 years: findings from long-term serial data for children in the Fels longitudinal growth study. *Int J Obes* 15 (7):479-85.
- Sinclair, John C. 1978. *Temperature Regulation And Energy Metabolism In The Newborn (Monographs in Neonatology)*: Grune & Stratton, Florence, Kentucky, U.S.A.
- Singhal, A. 2007. Does breastfeeding protect from growth acceleration and later obesity? *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 60:15-29.
- Smith, S. J., S. Kotecha, N. Towers, B. V. Latinkic, and T. J. Mohun. 2002. XPOX2-peroxidase expression and the XLURP-1 promoter reveal the site of embryonic myeloid cell development in *Xenopus*. *Mech Dev* 117 (1-2):173-86.
- Song, Anying, Wenting Dai, Min Jee Jang, Leonard Medrano, Zhuo Li, Hu Zhao, Mengle Shao, Jiayi Tan, Aimin Li, Tinglu Ning, Marcia M. Miller, Brian Armstrong, Janice M. Huss, Yi Zhu, Yong Liu, Viviana Gradinaru, Xiwei Wu, Lei Jiang, Philipp E. Scherer, and Qiong A. Wang. 2020. Low- and high-thermogenic brown adipocyte subpopulations coexist in murine adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation* 130 (1):247-257.
- Spalding, Kirsty L., Erik Arner, Pål O. Westermark, Samuel Bernard, Bruce A. Buchholz, Olaf Bergmann, Lennart Blomqvist, Johan Hoffstedt, Erik Näslund, Tom Britton, Hernan Concha, Moustapha Hassan, Mikael

- Rydén, Jonas Frisé, and Peter Arner. 2008. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 453 (7196):783-787.
- Spencer, Michael, Aiwei Yao-Borengasser, Resat Unal, Neda Rasouli, Catherine M. Gurley, Beibei Zhu, Charlotte A. Peterson, and Philip A. Kern. 2010. Adipose tissue macrophages in insulin-resistant subjects are associated with collagen VI and fibrosis and demonstrate alternative activation. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 299 (6):E1016-E1027.
- Stave, Uwe. 1970. *Perinatal physiology*. New York, London: Plenum Medical Company.
- Stevens, Emily E., Thelma E. Patrick, and Rita Pickler. 2009. A History of Infant Feeding. *The Journal of Perinatal Education* 18 (2):32-39.
- Stewart, Christopher J., Nadim J. Ajami, Jacqueline L. O'Brien, Diane S. Hutchinson, Daniel P. Smith, Matthew C. Wong, Matthew C. Ross, Richard E. Lloyd, HarshaVardhan Doddapaneni, Ginger A. Metcalf, Donna Muzny, Richard A. Gibbs, Tommi Vatanen, Curtis Huttenhower, Ramnik J. Xavier, Marian Rewers, William Hagopian, Jorma Toppari, Anette- G. Ziegler, Jin-Xiong She, Beena Akolkar, Ake Lernmark, Heikki Hyoty, Kendra Vehik, Jeffrey P. Krischer, and Joseph F. Petrosino. 2018. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature* 562 (7728):583-588.
- Stremmel, C., R. Schuchert, F. Wagner, R. Thaler, T. Weinberger, R. Pick, E. Mass, H. C. Ishikawa-Ankerhold, A. Margraf, S. Hutter, R. Vagnozzi, S. Klaproth, J. Frampton, S. Yona, C. Scheiermann, J. D. Molkentin, U. Jeschke, M. Moser, M. Sperandio, S. Massberg, F. Geissmann, and C. Schulz. 2018. Yolk sac macrophage progenitors traffic to the embryo during defined stages of development. *Nature Communications* 9:75.
- Sun, Kai, Zhanguo Gao, and Mikhail G. Kolonin. 2018. Transient inflammatory signaling promotes beige adipogenesis. *Science Signaling* 11 (527):eaat3192.
- Tanaka, Y., T. Kikuchi, K. Nagasaki, M. Hiura, Y. Ogawa, and M. Uchiyama. 2005. Lower birth weight and visceral fat accumulation are related to hyperinsulinemia and insulin resistance in obese Japanese children. *Hypertens Res* 28 (6):529-36.
- Tekin Guler, T., N. Koc, A. Kara Uzun, and M. Fisunoglu. 2022. The association of pre-pregnancy BMI on leptin, ghrelin, adiponectin and insulin-like growth factor-1 in breast milk: a case-control study. *Br J Nutr* 127 (11):1675-1681.
- Temesváry, Rezső. 1901. *A tejelválasztás és szoptatás élet- és kórtanának kézikönyve*. Budapest: Magyar Orvosi Könyvkiadó Társulat.
- Theurich, Sebastian, Eva Tsaousidou, Ruth Hanssen, Adelheid M. Lempradl, Jan Mauer, Katharina Timper, Katharina Schilbach, Kat Folz-Donahue, Christian Heilinger, Veronika Sexl, John Andrew Pospisilik, F. Thomas Wunderlich, and Jens C. Brüning. 2017. IL-6/Stat3-Dependent Induction of a Distinct, Obesity-Associated NK Cell Subpopulation Deteriorates Energy and Glucose Homeostasis. *Cell Metabolism* 26 (1):171-184.e6.
- Tian, Y., J. Jennings, Y. Gong, and Y. Sang. 2019. Viral Infections and Interferons in the Development of Obesity. *Biomolecules* 9 (11).
- Timmons, J. A., K. Wennmalm, O. Larsson, T. B. Walden, T. Lassmann, N. Petrovic, D. L. Hamilton, R. E. Gimeno, C. Wahlestedt, K. Baar, J. Nedergaard, and B. Cannon. 2007. Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104 (11):4401-6.
- Tokuoka, S. M., Y. Kita, H. Shindou, and T. Shimizu. 2013. Alkylglycerol monooxygenase as a potential modulator for PAF synthesis in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 436 (2):306-12.
- Tong, Y., W. Gao, J. Wu, S. Zhu, O. Huang, J. He, L. Zhu, W. Chen, Y. Li, K. Shen, and X. Chen. 2021. Comprehensive Association Analysis of 21-Gene Recurrence Score and Obesity in Chinese Breast Cancer Patients. *Front Oncol* 11:619840.
- Tseng, Y. H., A. J. Butte, E. Kokkotou, V. K. Yechoor, C. M. Taniguchi, K. M. Kriauciunas, A. M. Cypess, M. Niinobe, K. Yoshikawa, M. E. Patti, and C. R. Kahn. 2005. Prediction of preadipocyte differentiation by gene expression reveals role of insulin receptor substrates and neclin. *Nat Cell Biol* 7 (6):601-11.
- Tsukada, Anju, Yuko Okamatsu-Ogura, Emi Futagawa, Yuki Habu, Natsumi Takahashi, Mira Kato-Suzuki, Yuko Kato, Satoshi Ishizuka, Kei Sonoyama, and Kazuhiro Kimura. 2023. White adipose tissue undergoes browning during preweaning period in association with microbiota formation in mice. *iScience* 26 (7).
- Twiss, Katheryn C. 2019. *The Archaeology of Food: Identity, Politics, and Ideology in the Prehistoric and Historic Past*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Vandanmagsar, B., Y. H. Youm, A. Ravussin, J. E. Galgani, K. Stadler, R. L. Mynatt, E. Ravussin, J. M. Stephens, and V. D. Dixit. 2011. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med* 17 (2):179-88.
- Varga, K. Z., K. Gyurina, Á Radványi, T. Pál, L. Sasi-Szabó, H. Yu, E. Felszeghy, T. Szabó, and T. Röszer. 2023. Stimulator of Interferon Genes (STING) Triggers Adipocyte Autophagy. *Cells* 12 (19).
- Vasylyeva, T. L., A. Barche, S. P. Chennasamudram, C. Sheehan, R. Singh, and M. E. Okogbo. 2013. Obesity in prematurely born children and adolescents: follow up in pediatric clinic. *Nutr J* 12 (1):150.

- Ventura, A. K. 2017. Does Breastfeeding Shape Food Preferences? Links to Obesity. *Ann Nutr Metab* 70 Suppl 3:8-15.
- Victora, C. G., R. Bahl, A. J. Barros, G. V. França, S. Horton, J. Krasevec, S. Murch, M. J. Sankar, N. Walker, and N. C. Rollins. 2016. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 387 (10017):475-90.
- Wallenius, V., K. Wallenius, B. Ahrén, M. Rudling, H. Carlsten, S. L. Dickson, C. Ohlsson, and J. O. Jansson. 2002. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med* 8 (1):75-9.
- Wang, Hailong, Yiqing Zhao, Tong Wu, Yanmei Hou, Xiaoyin Chen, Jiachen Shi, Kun Liu, Yuanfa Liu, and Yong-Jiang Xu. 2024. Development and application of a pseudotargeted lipidomics method for alkylglycerol analysis. *Food Chemistry* 437:137926.
- Wang, Ke, Kay Prüfer, Ben Krause-Kyora, Ainash Childebayeva, Verena J. Schuenemann, Valentina Coia, Frank Maixner, Albert Zink, Stephan Schiffels, and Johannes Krause. 2023. High-coverage genome of the Tyrolean Iceman reveals unusually high Anatolian farmer ancestry. *Cell Genomics* 3 (9).
- Wang, X. A., R. Zhang, S. Zhang, S. Deng, D. Jiang, J. Zhong, L. Yang, T. Wang, S. Hong, S. Guo, Z. G. She, X. D. Zhang, and H. Li. 2013. Interferon regulatory factor 7 deficiency prevents diet-induced obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 305 (4):E485-95.
- Wang, Yaxing, Zhuo Zuo, Jiajia Shi, Yanwei Fang, Zhongqian Yin, Zhe Wang, Zhouqi Yang, Bin Jia, and Yulong Sun. 2024. Modulatory role of neuropeptide FF system in macrophages. *Peptides* 174:171164.
- Waqas, S F H, AC Hoang, Y Lin, G Ampem, et al, and T. Röszer. 2017. Neuropeptide FF increases M2 activation and self-renewal of adipose tissue macrophages. *The Journal of Clinical Investigation* 127 (7):2842-2854.
- Waqas, S F H, A Noble, AC Hoang, G Ampem, M Popp, S Strauß, M Guille, and T Röszer. 2017. Adipose tissue macrophages develop from bone marrow-independent progenitors in *Xenopus laevis* and mouse. *Journal of Leukocyte Biology* 102 (3):845-855.
- Waqas, S. F. H., G. Ampem, and T. Röszer. 2019. Analysis of IL-4/STAT6 Signaling in Macrophages. *Methods Mol Biol* 1966:211-224.
- Ward Platt, M., and S. Deshpande. 2005. Metabolic adaptation at birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 10 (4):341-50.
- Ward, Z. J., M. W. Long, S. C. Resch, C. M. Giles, A. L. Craddock, and S. L. Gortmaker. 2017. Simulation of Growth Trajectories of Childhood Obesity into Adulthood. *N Engl J Med* 377 (22):2145-2153.
- Waters-Rist, A. L., V. I. Bazaliiskii, A. W. Weber, and M. A. Katzenberg. 2011. Infant and child diet in Neolithic hunter-fisher-gatherers from Cis-Baikal, Siberia: intra-long bone stable nitrogen and carbon isotope ratios. *Am J Phys Anthropol* 146 (2):225-41.
- Watschinger, K., M. A. Keller, E. McNeill, M. T. Alam, S. Lai, S. Sailer, V. Rauch, J. Patel, A. Hermetter, G. Golderer, S. Geley, G. Werner-Felmayer, R. S. Plumb, G. Astarita, M. Ralser, K. M. Channon, and E. R. Werner. 2015. Tetrahydrobiopterin and alkylglycerol monooxygenase substantially alter the murine macrophage lipidome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112 (8):2431-6.
- Watschinger, Katrin, and Ernst R. Werner. 2013. Orphan enzymes in ether lipid metabolism. *Biochimie* 95 (1):59-65.
- Weisberg, Stuart P., Daniel McCann, Manisha Desai, Michael Rosenbaum, Rudolph L. Leibel, and Anthony W. Ferrante. 2003. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation* 112 (12):1796-1808.
- Wen, X., K. Kleinman, M. W. Gillman, S. L. Rifas-Shiman, and E. M. Taveras. 2012. Childhood body mass index trajectories: modeling, characterizing, pairwise correlations and socio-demographic predictors of trajectory characteristics. *BMC Med Res Methodol* 12:38.
- Weyl, Hermann. 1982. *Szimmertia*. Budapest: Gondolat.
- Whyte, Robin K., and Henry S. Bayley. 1990. Energy Metabolism of the Newborn Infant. In *Advances in Nutritional Research*, edited by H. H. Draper. Boston, MA: Springer US.
- Wieser, V., T. E. Adolph, C. Grander, F. Grabherr, B. Enrich, P. Moser, A. R. Moschen, S. Kaser, and H. Tilg. 2018. Adipose type I interferon signalling protects against metabolic dysfunction. *Gut* 67 (1):157-165.
- Wolfs, D, and et al. 2020. Brown fat-activating lipokine 12,13-diHOME in human milk is associated with infant adiposity.
- Woo, Jessica G., Nanhua Zhang, Matthew Fenchel, David R. Jacobs, Tian Hu, Elaine M. Urbina, Trudy L. Burns, Olli Raitakari, Julia Steinberger, Lydia Bazzano, Ronald J. Prineas, Cashell Jaquish, Markus Juonala, Justin R. Ryder, Stephen R. Daniels, Alan Sinaiko, Terence Dwyer, and Alison Venn. 2020. Prediction of adult class II/III obesity from childhood BMI: the i3C consortium. *International Journal of Obesity* 44 (5):1164-1172.
- Wu, J., P. Bostrom, L. M. Sparks, L. Ye, J. H. Choi, A. H. Giang, M. Khandekar, K. A. Virtanen, P. Nuutila, G. Schaart, K. Huang, H. Tu, W. D. van Marken Lichtenbelt, J. Hoeks, S. Enerback, P. Schrauwen, and B. M. Spiegelman. 2012. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell* 150 (2):366-76.
- Wu, J., D. N. Kakoola, N. I. Lenchik, D. M. Desiderio, D. R. Marshall, and I. C. Gerling. 2012. Molecular phenotyping of immune cells from young NOD mice reveals abnormal metabolic pathways in the early induction phase of autoimmune diabetes. *PLoS One* 7 (10):e46941.

- Xiao, Ling, Belinda van't Land, Phillip A. Engen, Ankur Naqib, Stefan J. Green, Angie Nato, Thea Leusink-Muis, Johan Garssen, Ali Keshavarzian, Bernd Stahl, and Gert Folkerts. 2018. Human milk oligosaccharides protect against the development of autoimmune diabetes in NOD-mice. *Scientific Reports* 8 (1):3829.
- Xu, Haiyan, Glenn T. Barnes, Qing Yang, Guo Tan, Daseng Yang, Chieh J. Chou, Jason Sole, Andrew Nichols, Jeffrey S. Ross, Louis A. Tartaglia, and Hong Chen. 2003. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation* 112 (12):1821-1830.
- Xu, Miao, Xiaohong Wang, Yongning Li, Xue Geng, Xudong Jia, Lishi Zhang, and Hui Yang. 2021. Arachidonic Acid Metabolism Controls Macrophage Alternative Activation Through Regulating Oxidative Phosphorylation in PPAR γ Dependent Manner. *Frontiers in immunology* 12:618501-618501.
- Yan, J., L. Liu, Y. Zhu, G. Huang, and P. P. Wang. 2014. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. *BMC Public Health* 14:1267.
- Yoder, M. C. 2004. Generation of HSCs in the embryo and assays to detect them. *Oncogene* 23 (43):7161-3.
- Youle, Richard J. 2019. Mitochondria—Striking a balance between host and endosymbiont. *Science* 365 (6454):eaaw9855.
- Yu, Haidong, Sedat Dilbaz, Jonas Coßmann, Anh Cuong Hoang, Victoria Diedrich, Annika Herwig, Akiko Harauma, Yukino Hoshi, Toru Moriguchi, Kathrin Landgraf, Antje Körner, Christina Lucas, Susanne Brodesser, Lajos Balogh, Julianna Thuróczy, Gopal Karemore, Michael Scott Kuefner, Edwards A. Park, Christine Rapp, Jeffrey Bryant Travers, and Tamás Röszer. 2019. Breast milk alkylglycerols sustain beige adipocytes through adipose tissue macrophages. *The Journal of Clinical Investigation* 129 (6):2485-2499.
- Yuko, O. O., and M. Saito. 2021. Brown Fat as a Regulator of Systemic Metabolism beyond Thermogenesis. *Diabetes Metab J* 45 (6):840-852.
- Zeyda, M., D. Farmer, J. Todoric, O. Aszmann, M. Speiser, G. Gyori, G. J. Zlabinger, and T. M. Stulnig. 2007. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production. *Int J Obes (Lond)* 31 (9):1420-8.
- Zhang, K., D. Kagan, W. DuBois, R. Robinson, V. Bliskovsky, W. C. Vass, S. Zhang, and B. A. Mock. 2009. Mndal, a new interferon-inducible family member, is highly polymorphic, suppresses cell growth, and may modify plasmacytoma susceptibility. *Blood* 114 (14):2952-60.
- Zhou, R., C. Llorente, J. Cao, L. S. Zaramela, S. Zeng, B. Gao, S. Z. Li, R. D. Welch, F. Q. Huang, L. W. Qi, C. Pan, Y. Huang, P. Zhou, I. Beussen, Y. Zhang, G. Bryam, O. Fiehn, L. Wang, E. H. Liu, R. T. Yu, M. Downes, R. M. Evans, K. Goglin, D. E. Fouts, D. A. Brenner, L. Bode, X. Fan, K. Zengler, and B. Schnabl. 2021. Intestinal α 1-2-Fucosylation Contributes to Obesity and Steatohepatitis in Mice. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 12 (1):293-320.
- Zihlman, Adrienne L., and Debra R. Bolter. 2015. Body composition in *Pan paniscus* compared with *Homo sapiens* has implications for changes during human evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112 (24):7466-7471.

A pályázó tudományos tevékenysége

Publikációk és tudományos munkák jegyzéke

Impakt faktor

Impakt faktor	267.74
Közlemények száma	52
Monográfiák	2
Könyvfejezetek	4
Egyetemi jegyzetek	4
Scholar citációk	4177
MTMT citációk	2773
H-index	22
i10 index	41
Web of Science ID	ABD-4915-2020
ORCID ID	https://orcid.org/0000-0003-1903-7922

Monográfiák

1. **Röszer, T.** (2020) The M2 Macrophage. Springer Nature Switzerland AG, 224 p., ISBN 978-3-030-50479-3, series volume 86 in Progress in Inflammation Research (12 chapters)
2. **Röszer, T.** (2012) The Biology of Subcellular Nitric Oxide. Springer, Dordrecht – Heidelberg – London – New York, 210 p., ISBN 978-94-007-2818-9 [with Preface by Sir Salvador Moncada] (12 chapters)

Közlemények

1. Radványi Á, **Röszer T** (2024) Interleukin-6: an under-appreciated inducer of thermogenic adipocyte differentiation. *Int. J. Mol. Sci.* 2024 Feb 28;25(5):2810. doi: 10.3390/ijms25052810., [IF 5.6] Q1
2. Varga KZ, Gyurina K, Radványi Á, Pál T, Sasi-Szabó L, Yu H, Felszeghy E, Szabó T, **Röszer T** (2023) Stimulator of interferon genes (STING) triggers adipocyte autophagy *Cells* 2023, 12(19), 2345, [IF 6.0] Q1
3. Gyurina, K.; Yarmak, M.; Sasi-Szabó, L.; Molnár, S.; Méhes, G.; **Röszer T** (2023) Loss of Uncoupling Protein 1 Expression in the Subcutaneous Adipose Tissue Predicts Childhood Obesity. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 16706., [IF 5.6] Q1
4. Hoang AC, Sasi-Szabó L, Pál T, Szabó T, Diedrich V, Herwig A, Landgraf K, Körner A, **Röszer T** (2022) Mitochondrial RNA stimulates beige adipocyte development in young mice. *Nature Metabolism* 4, 1684–1696.
5. **Röszer T.** Mitochondrial RNA stimulates heat production in young adipocytes to reduce obesity. *Nature Metabolism* 4:1628–1629, IF: [20.800] D1
6. **Röszer T** (2022) Metabolic impact of adipose tissue macrophages in the early postnatal life. *J Leukocyte Biology* [IF 6.011] Q1

7. Amendt T, Allies G, Nicolò A, El Ayoubi O, Young M, **Röszer T**, Setz CS, Warnatz K, Jumaa H (2022) Autoreactive antibodies control metabolism by regulating insulin homeostasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 119 (6) e211569511 [IF 11.2] Q1, D1
8. **Röszer, T.** (2021) Mother-to-child signaling through breast milk biomolecules. *Biomolecules*, 2021, 11(11), 1489472. [IF 6.064] Q2
9. **Röszer, T.** (2021) Co-evolution of breast milk lipid signaling and thermogenic adipose tissue. *Biomolecules*, 2021, 11(11), 1705. [IF 6.064] Q2
10. Hoang, A.C.; Yu, H.; **Röszer, T.** (2021) Transcriptional landscaping identifies a beige adipocyte depot in the newborn mouse. *Cells* **2021**, *10*, 2368. [IF 7.666] Q1
11. **Röszer, T.** (2021) Adipose tissue immunometabolism and apoptotic cell clearance. *Cells* 2021, *10*, 2288. [IF 7.666] Q1
12. **Röszer, T.** (2020) Further evidence supports that breast milk lipids control obesity. *J Clin Endocrin Metab*, [IF 5.605] (invited commentary) Q1, D1
13. **Röszer, T.** (2020) Editorial overview: Immunomodulation 2020 – nuclear receptors. *Current Opinion in Pharmacology*, 53:vi-viii [IF 5.240] Q1, D1
14. Yu H., Dilbaz S., Coßmann J., Hoang A.C., Diedrich V., Herwig A., Harauma A., Hoshi Y., Moriguchi T., Landgraf K., Körner A., Lucas C., Brodesser S., Balogh L., Thuróczy J., Karemore G., Kuefner M.S., Park E.A., Rapp C., Travers J.B., **Röszer, T.** (2019) Breast milk alkylglycerols sustain beige adipocytes through adipose tissue macrophages. *The Journal of Clinical Investigation*, 129:2485-2499 [IF 13.251] Q1, D1
15. Heuvel FO, Holl S, Chandrasekar A, Li Z, Wang Y, Rehman R, Förstner P, Sinske D, Palmer A, Wiesner D, Ludolph A, Huber-Lang M, Relja B, Wirth T, **Röszer, T.**, Baumann B, Boeckers T, Knöll B, Roselli F. STAT6 mediates the effect of ethanol on neuroinflammatory response in TBI. *Brain Behav Immun* S0889-1591(19)30254-5 [IF 6.3] Q1
16. Ampem G., Junginger A., Yu H., Balogh L., Thuróczy J., Schneider M.E., **Röszer, T.** (2019) The environmental obesogen bisphenol A increases macrophage self-renewal. *Cell and Tissue Research* **378**,:81–96 [IF 3.043] Q1, D1
17. **Röszer, T.** (2018) Understanding the biology of self-renewing macrophages. *Cells* 9;7(8) [IF 4.829] Q1
18. Waqas, S.F.H., Hoang, A.C., Lin, Y., Ampem, G., Azegrouz, H., Balogh, L., Thuróczy, J., Chen, J., Gerling, I.C., Nam, S., Lim, J., Martinez-Ibañez, J., Real, J.T., Paschke, S., Quillet, R., Ayachi, S., Simonin, F., Schneider, M., Brinkman, J., Lamming, D.W., Seroogy, C.M., **Röszer, T.** (2017) Neuropeptide FF increases M2 activation and self-renewal of adipose tissue macrophages. *The Journal of Clinical Investigation* 127:2842-2854, corrigendum 127:3559 [IF 13.250] Q1, D1

19. Waqas, S.F.H., Noble, A., Hoang A.C., Ampem, G., Popp, M., Strauß S., Guille, M., **Röszer, T.** (2017) Adipose tissue macrophages develop from bone marrow-independent progenitors in *Xenopus laevis* and mouse. *Journal of Leukocyte Biology* 102: 845-855 [IF 4.165] Q1
20. **Röszer, T.** (2017) Transcriptional control of apoptotic cell clearance by macrophage nuclear receptors. *Apoptosis* 22(2):284-294 [IF 3.967] Q1, D1
21. Ampem, G, Azegrouz, H., Bacsadi, A., Balogh, L., Schmidt, S., Thuroczy, J., **Röszer, T.** (2016) Adipose tissue macrophages in non-rodent mammals: a comparative study. *Cell and Tissue Research* 363:461-78 [IF 3.565] Q1, D1
22. **Röszer, T.** (2015) Understanding the mysterious M2 macrophage through activation markers and effector mechanisms. *Mediators of Inflammation* 2015:816460 [IF: 3.418] Q2
23. Menendez-Gutierrez, M.P.*, **Röszer, T.***, Fuentes, L., Núñez, V., Escolano, A., Redondo, J.M., De Clerck, N., Metzger, D., Valledor, A.F., Ricote, M. (2015) Retinoid X receptors orchestrate osteoclast differentiation and postnatal bone remodeling. *The Journal of Clinical Investigation* 125:809-23, * equal contribution [IF 13.215] Q1, D1
24. **Röszer, T.**, Menendez-Gutierrez, M.P., Cedenilla, M., Ricote, M. (2013) Retinoid X receptors in macrophage biology. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 24:460-46 [IF 8.901] Q1, D1
25. **Röszer, T.**, D.-Kiss-Tóth, É. (2014) FMRF-amide is a glucose-lowering hormone in the snail *Helix aspersa*. *Cell and Tissue Research* 358:371-83 [IF 3.333] Q1, D1
26. **Röszer, T.**, Józsa, T., D.-Kiss-Tóth, É., De Clerck, N., Balogh, L. (2014) Leptin receptor deficient diabetic mice are compromised in postnatal bone regeneration. *Cell and Tissue Research* 356:195-206 [IF 3.333] Q1, D1
27. **Röszer, T.** (2014) The invertebrate midintestinal gland (“hepatopancreas”) is an evolutionary forerunner in the integration of immunity and metabolism. *Cell and Tissue Research* 358:685-95 [IF 3.333] Q1, D1
28. **Röszer, T.**, Bánfalvi, G. (2012) FMRFamide-related peptides: anti-opiate transmitters acting in apoptosis. *Peptides* 34:177-85 [IF 2.706] Q2
29. **Röszer, T.**, Menendez-Gutierrez M.P., Lefterova M.I., Lazar M., Alameda D., Nuñez V., Fischer T., Ricote M. (2011) Autoimmune kidney disease and impaired phagocytosis in mice with macrophage PPAR γ - or RXR α -deficiency. *The Journal of Immunology* 186(1):621-31. [IF 5.745] Q1, D1
30. Menendez-Gutierrez M.P., **Röszer T.**, Ricote M. (2012) Biology and therapeutic applications of peroxisome proliferator- activated receptors. *Curr Top Med Chem* 12(6):548-84. [IF 4.174] Q2
31. Galajda Z, Balla J, Szentmiklosi AJ, Biro T, Czifra G, Dobrosi N, Ceppento A, Patonay L, **Röszer T**, Balla G, Popescu LM, Lekli I, Tosaki A (2011) Histamine and H(1)-

histamine receptors faster venous circulation. *J Cell Mol Med*, doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01254.x. [IF 5.228] Q1

32. Józsa T, Csízy I, Csiszkó A, Boros M, **Röszer, T.**, Nyirády P (2011) Double unfurled dartos flap technique in the surgical treatment of recurrent urethrocutaneous fistulas. *Urol Int*, 2011 Aug 18. [IF 0.9] Q2
33. Polonkai E, Nagy A, Csízy I, Molnár Cs, **Röszer. T.** et al. (2011) Pyloric atresia associated with caliber-persistent artery of the stomach in neonate. *J Pediatr Surg* 46(10):E19-23 [IF 1.43] Q1
34. **Röszer, T.**, Kiss-Tóth E, Rózsa D, Józsa T, Szentmiklósi AJ, Bánfalvi G (2010) Hypothermia translocates nitric oxide synthase from cytosol to membrane in snail neurons. *Cell & Tissue Research* 342(2):191-203. [IF 2.804] Q1, D1
35. **Röszer, T.** (2011) Inflammation as death or life signal in diabetic fracture healing. *Inflammation Research* 60(1):3-10 [IF 2] Q1
36. **Röszer, T.**, Ricote M (2010) PPARs in the renal regulation of systemic blood pressure. *PPAR Research*, 2010:698730. PMID: 20613959 [IF 2.727] Q1
37. Fuentes L, **Röszer, T.**, Ricote M (2010) Inflammatory mediators and insulin resistance in obesity: role of nuclear receptor signaling in macrophages. *Mediators of Inflammation*, 2010:219583. PMID: 20508742 [IF 2.018] Q2
38. Prieur X, **Röszer, T.**, Ricote M (2009) Lipotoxicity in macrophages: evidence from diseases associated with the metabolic syndrome. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1801(3):327-37. [IF 4.357] Q1
39. **Röszer, T.**, Józsa T, Szentmiklósi AJ, Bánfalvi G (2009) Acetylcholine inhibits nitric oxide (NO) synthesis in the gastropod nervous system. *Cell & Tissue Research*, 336(2):325-35. [IF 2.74] Q1, D1
40. Józsa T, Magyar A, Cserni T, Szentmiklósi AJ, Erdélyi K, Kincses Z, Rákóczy G, Balla G, **Röszer, T.** (2009) Short-term adaptation of rat intestine to ileostomy: implication for pediatric practice. *Journal of Investigative Surgery*, 22(4):292-300. [IF 1.05] Q3
41. Kiss-Tóth É, **Röszer, T.** (2008) PPARgamma in Kidney Physiology and Pathophysiology. *PPAR Research*, 2008:183108. [IF 2.727] Q1
42. Brugós L, Gesztelyi R, Zsuga J, Cseppentő Á, Benkő I, Galajda Z, Deák Gy, Sipka S, **Röszer, T.**, Kovács P, Szilasi M, Édes I, Szentmiklósi AJ (2007): Modulation of adenosine-induced response in the guinea pig trachea during long-term caffeine treatment: possible role of epithelium. *Journal of Pharmacological Sciences* 105(3):279-90 [IF 2.408] Q2
43. Szántó A, **Röszer, T.** (2007) Nuclear receptors in macrophages: a link between inflammation and metabolism. *FEBS Letters* 582(1):106-16 [IF 3.264] Q1

44. **Röszer, T.**, Kiss-Tóth É, Szentmiklósi AJ, Bánfalvi G (2006) Phe-met-arg-phe (FMRF)-amide is a substrate source of NO synthase in the gastropod nervous system. *Cell & Tissue Research* 325(3):567-75 [IF 2.613] Q1, D1
45. **Röszer, T.**, Kappelmayer J, Szentmiklósi AJ, Nagy G, Bánfalvi G (2006) The neuropeptide FMRFamide can protect cells against apoptosis in the snail digestive gland. *Apoptosis* 11(2):173-82 [IF 4.497] Q1
46. Bánfalvi G, Nagy G, Gácsi M, **Röszer, T.**, Basnakian AG (2006) Common pathway of chromosome condensation in Mammalian cells. *DNA Cell Biol.* 25(5):295-301 [IF 2.398]
47. **Röszer, T.**, Kiss-Tóth É, Szentmiklósi AJ, Bánfalvi G (2005) Seasonal periodicity of the enteric NO synthesis and its regulation in the snail *Helix lucorum* Linnaeus. *Invertebrate Biology*, 124:18-24 [IF 1.556] Q2
48. **Röszer, T.**, Czimmerer Zs, Szentmiklósi AJ, Bánfalvi G (2004) Nitric oxide synthesis is blocked during dormant periods of the snail *Helix lucorum* L. *Cell & Tissue Research*, 316: 255-262 [IF 2.67] Q1
49. **Röszer, T.**, Jenei Zs, Serfőző Z, Czimmerer Zs, Bánfalvi G (2004) Structural diversity of NADPH diaphorase reactive enteral networks in Stylommatophora. *Invertebrate Biology*, 123:128-135 [IF 1.288] Q1
50. **Röszer, T.**, Jenei Zs, Gáll T, Nagy O, Czimmerer Zs, Serfőző Z, Elekes K, Bánfalvi G (2004) A possible stimulatory effect of FMRFamide on neuronal nitric oxide production in the central nervous system of *Helix lucorum* L. *Brain Behavior & Evolution*, 63:23-33 [IF 1.954] Q2
51. Serfőző Z, Veréb Z, **Röszer, T.**, Kemenes G, Elekes K (2002) Development of the nitric oxide/cGMP system in the embryonic and juvenile pond snail, *Lymnaea stagnalis* L. A comparative in situ hybridization, histochemical and immunohistochemical study. *Journal of Neurocytology*, 31(2):131-47 [IF 1.659] Q1

Egyetemi jegyzetek

1. **Röszer, T.**: Histopathology of Obesity, Debrecen University Press, 2023
2. **Röszer, T.**: Cellular Pathology (in Hungarian, 110 pages), Kossuth University Press, Debrecen, 2006.
3. **Röszer, T.**: Dinamic Histology – Histology, embryology and stem cell biology (in Hungarian), Kossuth University Press, 2004 (1st ed.), 2012 (2nd ed.) (268 pages)
4. **Röszer, T.** (ed.), Serfőző Z: Practicum Zooanatomicum (in Hungarian and Latin), Kossuth University Press, Debrecen, 2003 (1st ed.) (111 pages)

1. **Röszer, T.** (2014) Nitric oxide signaling and nitrosative stress in the musculoskeletal system (chapter in reference book). In: Laher I (Ed): Systems Biology of Oxidative Stress. pp 2895-2926, Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg, ISBN 978-3-642-30017-2
2. **Röszer, T.** (2014) Biosynthesis of nitric oxide in plants. In: Khan MN et al (Eds): Nitric Oxide in Plants: Metabolism and Role in Stress Physiology. pp 17-32, Springer, Dordrecht – Heidelberg – London – New York, ISBN 978-3-319-06709-4
3. Ampem G, **Röszer, T.** (2019) Isolation and Characterization of Adipose Tissue Macrophages. In: Badr M. (eds) Nuclear Receptors. Methods in Molecular Biology, vol 1966. Humana, New York, NY.
4. Waqas S.F.H., Ampem G., **Röszer, T.** (2019) Analysis of IL-4/STAT6 Signaling in Macrophages. In: Badr M. (eds) Nuclear Receptors. Methods in Molecular Biology, vol 1966. Humana, New York, NY.