

PhD értekezés tézisei

Az elhízással összefüggő elváltozások sejtszintű és molekuláris mechanizmusainak, valamint a HSPB1 szabályozó szerepének vizsgálata diéta-indukált és transzgenikus egérmodellekben

Ruppert Zsófia

Témavezetők:

Dr. Tóth E. Melinda – tudományos munkatárs

Dr. Török Zsolt – tudományos főmunkatárs



Biokémiai Intézet

HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont

Biológia Doktori Iskola

Természettudományi és Informatikai Kar

Szegedi Tudományegyetem

Szeged

2025

BEVEZETÉS

Az elhízás napjainkra globális népegészségügyi problémává vált, amely nemcsak az egyén életminőségét rontja, hanem jelentős terhet ró a gazdaságra és az egészségügyi ellátórendszerekre. A WHO adatai szerint az elmúlt évtizedekben a felnőttkori elhízás előfordulása világszerte megduplázódott, és ma már a dohányzást követően a második leggyakoribb megelőzhető halálórává vált.

Az elhízás multifaktoriális eredetű kórkép, amelyben genetikai, környezeti és életmódbeli tényezők egyaránt szerepet játszanak. Kiemelt kockázati tényezője számos krónikus betegségnek, többek között a metabolikus szindrómával társult zsírmájbetegségnek (MASLD, korábban nem-alkoholos zsírmájbetegség, NAFLD), az inzulinrezisztenciának (IR), a 2-es típusú diabétesznek (T2DM) és a szív-érrendszeri betegségeknek (CVD). A viscerális fehérzsírszövet (vWAT) felhalmozódása kulcsszerepet játszik a metabolikus szindróma (MetS) kialakulásában, mivel a zsírszövetben gyulladásos folyamatok aktiválódnak, és az ennek következtében fokozódó citokin- és adipokin-termelés hozzájárul az inzulinérzékenység csökkenéséhez és a szisztémás gyulladás fenntartásához.

A betegség komplexitása miatt kutatása megbízható, jól reprodukálható kísérleti modelleket igényel. Az egérmodellek alapvetően alkalmasak az elhízás, a MetS és a kapcsolódó anyagcserezavarok vizsgálatára, mivel genetikai és élettani hasonlóságot mutatnak az emberrel. Számos különböző diéta-indukált és genetikailag módosított elhízásmodell áll rendelkezésünkre, azonban egyik sem képes maradéktalanul visszaadni az emberi betegségkomplexitás minden aspektusát. A vizsgálati eredményeket olyan tényezők is jelentősen befolyásolhatják, mint az állatok neme, életkora, genetikai háttere, vagy a kezelés időtartama. Emiatt alapvető fontosságú, hogy a kutatási célkitűzésekhez leginkább illeszkedő modellt válasszuk ki, figyelembe véve annak sajátosságait és korlátait.

Az utóbbi években egyre nagyobb figyelem irányul a sejt stresszválasz és a hősokkfehérjék (HSP-k) szerepére az anyagcserezavarok patomechanizmusában. A HSP-k a fehérjehomeosztázis fenntartásának kulcselemei, amelyek nemcsak a sejtek

stressztűrő képességét fokozzák, hanem befolyásolják az immunválaszt, az apoptózist és a gyulladásos folyamatokat is. Irodalmi adatok alapján azonban a HSP-k funkciói összetettek, és szövetspecifikusan eltérő hatásokat válthatnak ki. Ezért különösen fontos szabályozó feladataik részletes vizsgálata, mivel potenciális biomarkerként és terápiás célpontként is szolgálhatnak az elhízás és a MetS kezelésében.

CÉLKITŰZÉS

Az elhízással összefüggő patológias folyamatok háttérben álló sejtszintű és molekuláris mechanizmusok még nem teljesen ismertek, pedig ezek feltárása alapvető a hatékony terápiák fejlesztéséhez. Ehhez olyan kísérleti modellek szükségesek, amelyek pontosan tükrözik az emberi szervezetben zajló folyamatokat. Kutatócsoportunk célja az elhízással és annak társbetegségeivel kapcsolatos mechanizmusok megértése, valamint a sejtszintű stresszválasz komponenseinek vizsgálatával potenciális terápiás célpontok azonosítása különböző egérmodellekben. Ennek érdekében munkánk során a következő kérdéseket vizsgáltuk meg részletesen:

- ❖ Miben térnek el egymástól az elhízás egyes egérmodelljei?
- ❖ Milyen szerepet játszanak a hősokkfehérjék az elhízással kapcsolatos tünetek kialakulásában?
- ❖ Hogyan befolyásolja az állatok neme az elhízáshoz kapcsolódó társbetegségek tüneteit, illetve a HSPB1 tünetekre kifejtett hatását?

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

I. kísérletsorozat

A zsírdús (HFD) és nyugati-típusú étrend (HFD+FR) hatásait 45 hím C57BL/6J egéren vizsgáltuk, három csoportban: normál diéta (ND, n = 15), magas zsírtartalmú diéta (HFD, n = 15) és a HFD 30% fruktózzal kiegészítve (HFD+FR, n = 15). A diétákat 3 hónapos kortól 5 hónapig alkalmaztuk, a testtömeget havonta monitoroztuk, az IR kialakulását OGTT-vel vizsgáltuk. A 8 hónapos korban terminált állatokból éhomi vérmintát vettünk különböző laborparaméterekhez és tömegcitometriás vizsgálathoz, majd izoláltuk a máj, szív, nyirokcsomók, lép, viscerális és barna zsírszöveteket.

II. kísérletsorozat

A kísérletben humán APOB-100 és HSPB1 transzgenikus, valamint kettős transzgenikus (APOB/HSP) egereket alkalmaztunk C57BL/6J háttéren. A 3 hónapos egereket 7 hónapon át HFD-n tartottuk az elhízás és kardiovaszkuláris zavarok kiváltására (APOB és APOB/HSP), míg a kontroll (WT és HSP) csoportok ND-t kaptak. Összesen 96 hím és nőstény egér vett részt (n = 12/csoport). A szív működést echokardiográfiával vizsgáltuk. A kísérlet végén a vérmintákból glükóz- és lipidparamétereket határoztunk meg, a szívet, májat és zsírszövetet pedig molekuláris és hisztológiai elemzésekhez gyűjtöttük.

❖ Orális glükóz tolerancia teszt (OGTT)

Az éhomi vércukorszint mérését követően az állatok 20%-os glükózoldatot kaptak orálisan (2 g/ttkg). A vércukorszintet a 30., 60. és 120. percben mértük.

❖ Szérum TG, LDL- és HDL-koleszterinszint mérés

A szérum lipid koncentrációkat kereskedelmi forgalomban kapható enzimátikus, kolorimetriás kitékkel határoztuk meg. Minden mintát három párhuzamos mérésben vizsgáltunk, a pontosságot Standard Lipid Controls kontrollmintákkal ellenőriztük. A reakciótermék abszorbanciáját 505/596 nm-en mértük, és az értékek alapján számítottuk ki a szérum TG-, LDL- és HDL-koleszterin-koncentrációkat (mmol/L).

❖ A máj, a szív- és a barnaszírszövet szövettani analízise

➤ *Hematoxilin-eozin festett metszetek hisztológiai elemzése*

A máj, barna szírszövet és a szív bal kamrai szövetekből készült 5 µm vastagságú metszeteken hematoxilin-eozin (HE) festést végeztük. A metszeteket Panoramic Midi II szkennelrel digitalizáltuk.

➤ *A lipidakkumuláció és a nem alkoholos zsírmájbetegség aktivitási pontrendszer (NAFLD Activity Score – NAS) meghatározása*

A lipidcseppek számát és méretét a HE-festett májmetszetekből *ImageJ 1.53e* szoftverrel határoztuk meg. A máj minták NAS értéke a szteatózis (0–3), lobularis gyulladás (0–3) és hepatocytá-ballooning (0–2) súlyozatlan összegeként került meghatározásra.

➤ *A szívizomsejtek morfológiájának vizsgálata*

A kardiomiociták morfológiáját a *Biology Image Analysis Software (BIAS)* segítségével, mélytanulás-alapú citoplazma-szegmentálással végeztük. Mintánként 100 kardiomiocita keresztmetszeti területét mértük.

➤ *A viscerális fehérzsírszövet CD44 immunfestése*

A festést 4 µm vastagságú, paraffinba ágyazott metszeteken végeztük, nyúl anti-CD44 (Abcam, ab157107, 1:1000) elsődleges ellenanyaggal és Bond Polymer Refine Detection rendszerrel (HRP/DAB). A sejtmagokat hematoxilinnel festettük. A metszeteket MiraxMidi szkennelrel digitalizáltuk.

❖ Szív morfológia és funkcionális vizsgálata szívultrahanggal (Transthoracalis echokardiográfia)

A szív morfológiai és funkcionális vizsgálatát az állatok 9 hónapos korában végeztük Vivid IQ készülékkel. Két- és M-módú, Doppler és szöveti Doppler felvételeket készítettünk, morfológiai és funkcionális paramétereket három egymást követő szív ciklus átlagaként, vakon elemezve (EchoPac Dimension). A bal kamra szisztolés és diasztolés falvastagságait rövid- és hossz tengelyű síkokban mértük, a végdiasztolés

(LVEDV) és végszisztolés térfogatot (LVESV) négyüregű nézetből határoztuk meg. A frakcionált rövidülés ($FS = (LVEDD - LVESD)/LVEDD \times 100$), verőtér fogat ($SV = LVEDV - LVESV$), perctér fogat ($CO = SV \times \text{szívfrekvencia}$) és ejekciós frakció ($EF = SV/LVEDV \times 100$) értékeket számítottuk. A diasztolés funkciót mitrális Doppler és anulus szöveti Doppler vizsgálattal ($E, e', E/e'$) jellemeztük.

❖ Génexpressziós változások nyomon követése a máj-, a szív-, a fehérzsírszövetben kvantitatív valós idejű polimeráz lácreakcióval (RT-PCR)

A máj-, a szívizom- és a viscerális fehérzsírszövetből mRNS-t izoláltunk. A máj és a vWAT esetén Nucleospin RNA/Protein Kit, míg a szívizomnál RNeasy Fibrous Tissue Kit használatával történt az izolálás. Az átírást High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit-tel készítettünk, 1 µg mRNS felhasználásával. Az RT-PCR reakciót RotorGene 3000 készüléken futtattuk. Belső kontrollként *Gapdh-t* használtunk, a relatív génexpressziót $\Delta\Delta Ct$ módszerrel számítottunk.

❖ Immunfenotipizálás vérből, csontvelőből és lépből izolált sejteken tömegcitometriai (CyTOF) vizsgálatokkal

Terminális altatást követően vér-, lép-, nyirokcsomó- és csontvelőmintákat gyűjtöttünk. Az izolált sejteket felszíni (Maxpar Mouse Spleen/Lymph Node) és intracelluláris (Maxpar Mouse Intracellular Cytokine I) antitestpanellel jelöltük. Az adatgyűjtést Helios CyTOF tömegcitométeren végeztük, mintánként 3×10^5 eseményt rögzítve. Az FCS fájlokat a CyTOF szoftverrel (v7.0.8493) normalizáltuk, a sejtípusok kapuzását és markerexpressziót pedig a Cytobank platformon manuálisan határoztuk meg.

❖ Gyulladásos citokinek plazma koncentrációjának meghatározása Luminex MAGPIX® és LEGENDplex™ multiplex immunoassay-jel

A plazmafehérjék mennyiségi meghatározását Luminex MAGPIX® technológiával végeztük. Húsztizenhárom citokin/kemokin (pl. IL-10, IL-1β, IL-6, TNF-α, IFN-γ, MCP-1, IL-17A, Leptin) koncentrációját határoztuk meg. A plazma citokin/kemokin szinteket LEGENDplex™ Mouse Inflammation Panel (BioLegend) segítségével is

meghatároztuk. Tizenhárom fehérje (pl. IL-23, IL-1 α , IL-6, TNF- α , IFN- β , GM-CSF) koncentrációját mértük CytoFLEX S áramlási citométeren (Beckman Coulter), APC- és PE-csatornákon. Az adatok elemzése CytExpert 4.0 és Microsoft Excel szoftverrel történt, a medián intenzitásértékek standard görbére illesztésével.

❖ Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzéseket SigmaPlot 12.0 és Microsoft Excel segítségével végeztük, szignifikanciát $p < 0,05$ szinten határoztuk meg. A normalitást Shapiro–Wilk teszttel ellenőriztük. Normál eloszlás esetén kétutas ANOVA alkalmaztunk (Bonferroni post-hoc teszt), míg nem normál eloszlás esetén Kruskal–Wallis tesztet (Dunn post-hoc teszt). A génexpressziós adatok esetén a kontrollhoz viszonyított százaléktételeket használtuk. CyTOF adatok kétmintás, kétoldali, azonos szórású Student-teszttel kerültek kiértékelésre.

EREDMÉNYEK

I. kísérletsorozat

❖ Test- és szervtömegek

A HFD önmagában is jelentősen növelte a testtömeget a kontrollhoz képest, azonban a HFD+FR csoportban a növekedés még kifejezettebb volt. A máj és a barna zsírszövet tömege szignifikánsan magasabb volt a HFD+FR csoportban a kontroll és a HFD csoportokhoz képest, valamint a lép tömege is jelentősen különbözött a két elhízásos modell között.

❖ Vércukorszint és inzulinrezisztencia

Mindkét diéta növelte az éhomi vércukorszintet, de a HFD+FR csoportban az OGTT görbe AUC értéke szignifikánsan magasabb volt a kontroll és a HFD csoporthoz képest, jelezve, hogy a fruktóz súlyosbítja az IR-t.

❖ Szérum lipid-profil

A szérum TG szint nem változott szignifikánsan egyik diéta hatására sem. Az LDL- és HDL-koleszterin szint mind a HFD, mind a HFD+FR csoportban szignifikánsan emelkedett a kontrollhoz képest, azonban a két diéta között nem volt különbség.

❖ A NAS és a hepatikus lipidmetabolizmus

A májmetszetek hisztológiai elemzése alapján mindkét diéta hatására emelkedett a NAS értéke a kontrollhoz képest. A HFD+FR csoportban azonban a lipidcseppek száma és mérete jelentősen nagyobb volt a HFD csoporthoz képest, ami súlyosabb szteatózisa utal. Ezen kívül a HFD+FR állatok májában a lipidakkumulációért felelős gének (*Lpl*, *Cd36*, *Fndc5*) expressziója is jelentősen magasabb volt, míg a HFD csoportban csak mérsékelt növekedést mutattak. Az *Fgf21* mRNS-szint HFD esetén csökkent, de a HFD+FR csoportban csak enyhén változott a kontrollhoz képest.

❖ Barnazsír szövet morfológia

A HFD hatására nem változott a BAT morfológiája, azonban a HFD+FR csoportban a lipidcseppek mérete nőtt, számuk csökkent. Ezzel párhuzamosan az *Fgf21* és *Tnf*

génexpressziója csak a HFD+FR emelkedett meg szignifikánsan. A *Lep* génexpresszióját a HFD önmagában is növelte, azonban a változás fruktóz hatására még kifejezettebb volt.

❖ Génexpresszió a fehérzsírszövetben

A vWAT-ban a *Lep* génexpressziója a két diéta hatására egyenlő mértékben növekedett. A *Tnf*, *Il10* és *Tgfb* expressziója szintén megemelkedett HFD hatására, de a HFD+FR csoportban még magasabb volt. A *Cryab* és *Hspb1* génexpresszió erősen korrelált a *Lep* szintjével, ami arra utal, hogy ezek a hősokkfehérjék adipokin funkciót is betölthetnek.

❖ Szérum citokinek és immunfenotipizálás

A szérum leptin szint mindkét diétás csoportban emelkedett a kontrollhoz képest, míg a TNF α csak a HFD+FR csoportban nőtt szignifikánsan. A CD44 és CD69 sejtfelszíni markerek expressziója a vizsgált immunsejteken szignifikánsan magasabb szintet mutatott a kontroll állatokhoz viszonyítva, azonban a két diéta hatása között nem találtunk jelentős eltérést, jelezve, hogy már a mérsékelt fokú elhízás is elegendő ezen immunfenotípusos változások kiváltásához.

II. kísérletsorozat

❖ Testtömeg

A zsírdús diétán tartott APOB állatok testtömege jelentősen megemelkedett a kontrollhoz képest mindkét nem esetén. HSPB1 túltermelés a nőstény APOB egerekben további testtömeg-növekedést eredményezett, ugyanakkor a hímekre nem volt hatása.

❖ Szérum lipid- és glükózsztintek

Az APOB hím állatok éhomi glükóz és TG szintje szignifikánsan megemelkedett a kontroll csoporthoz képest. Ezzel szemben a HDL csak az APOB nőstényeknél nőtt, míg az LDL szint mindkét nemnél emelkedett. A HSPB1 túltermelése nem befolyásolta a glükóz, TG és HDL szintet az APOB csoportokban, azonban az LDL-koleszterin esetében nemtől függő hatást figyelhettünk meg. Az APOB nőstényekben emelkedő,

míg APOB hímekben szignifikánsan csökkenő LDL koncentrációt eredményezett a HSPB1 túltermelése.

❖ Génexpresszió a fehérzsírszövetben

Hím állatokban az elhízás csökkent *Fgf21* expressziót eredményezett, amit a HSPB1 nem befolyásolt. Ezzel szemben a nőstény APOB/HSP állatokban az *Fgf21* génexpresszió jelentősen nőtt. A *Tnf* expressziója az APOB híms állatokban jelentősen nőtt, bár az APOB/HSP csoportban kissé alacsonyabb értéket mutatott. Ezzel szemben nőstény állatokban egyik csoport esetében sem találtunk szignifikáns változást. A *Cd44* génexpressziója az APOB csoportokban mindkét nemben több mint négyszeres növekedést mutatott, ami HSPB1 hatására nőstényekben tovább emelkedett, míg híms állatokban csökkenő értéket tapasztaltunk.

❖ A NAS és a hepatikus lipidmetabolizmus

Az APOB híms májtömege szignifikánsan nagyobb volt, mint az egészséges kontroll állatoké. Ezzel párhuzamosan a lipidcseppek száma és mérete, valamint a NAS érték is emelkedett; míg a nőstényeknél nem tapasztaltunk számottevő változást egyik paraméterben sem. A HSPB1 túltermelés nem módosította a máj morfológiáját, ellenben csökkentette az *Il1b*, *Tgfb*, *Ahsg* és *Rarres2* expresszióját az APOB nőstény egerekben. Az *Lpl* expressziója megemelkedett az APOB állatokban mindkét nem esetében, nőstényeknél azonban HSPB1 túltermelése visszaállította az egészséges szintre.

❖ Szív morfológia, funkció és génexpresszió

A híms APOB állatokban bal kamrai hipertrófia alakult ki, diasztolés diszfunkcióval. A HSPB1 túltermelés nem befolyásolta ezeket a tüneteket, azonban egészséges állatokban bal kamrai hipertrófiát indukált, diasztolés diszfunkció nélkül. A *Lepr* expressziója nőtt a HSPB1 hatására híms állatokban, főként az APOB csoportban, míg nőstényeknél ez a jelenség nem mutatkozott.

DISZKUSSZIÓ

Az elhízás komplex, multifaktoriális állapot, amely számos betegség, például T2DM, MASLD, CVD és bizonyos daganatok rizikófaktor. A szervezet krónikus alacsony fokú gyulladt állapotával összefüggő kórkép, amely főként az inzulinérzékeny szövetekben jelentkezik. A gyulladásos válaszban a makrofágok és pro-inflammatorikus citokinek kiemelt szerepet játszanak, de mechanizmusa nem teljesen ismert. Vizsgálataink célja az elhízás okozta gyulladás és társbetegségek tüneteinek összehasonlítása volt különböző egérmodellekben, figyelembe véve a nemi különbségeket is. Kíváncsiak voltunk arra is, hogy a hősokkfehérjék, így a HSPB1 hogyan befolyásolják az elhízással összefüggő folyamatokat.

Első kísérlet sorozatunkban a HFD és a HFD+FR (Nyugati-típusú diéta) hatásait hasonlítottuk össze. Az 5 hónapon át tartó HFD-kezelés szignifikáns testtömeg-növekedést és enyhe hepatikus szteaóziót eredményezett, azonban nem alakított ki IR-t. Ezzel szemben azoknál az egereknél, amelyek HFD mellett fruktózzal dúsított ivóvizet is kaptak, nagyobb mértékű testtömeg-növekedést, súlyosabb szteaóziót, és IR-t detektáltunk. Ezt magyarázza, hogy a fruktóz metabolizmusa döntően a hepatocitákban zajlik, ahol erős lipogén hatása által hozzájárul a zsírok akkumulációjához és az IR kialakulásához. Ezen kívül a fruktóz hozzáadása fokozta az elhízással összefüggő gyulladásos folyamatokat is, amit a gyulladásos citokinek magasabb expressziós szintje és a szérumban TNF α koncentráció növekedése bizonyít. Érdekes megfigyelés továbbá, hogy elhízás hatására jelentősen megemelkedett a *Cryab* és *Hspb1* expressziója, erős pozitív korrelációt mutatva a *Lep* szintjével, mely arra utal, hogy a kismolsúlyú hősokkfehérjék részt vehetnek az elhízással összefüggő anyagcsere-eltérések szabályozásában.

Második kísérlet sorozatunkban ezért megvizsgáltuk, hogyan befolyásolja egy kismolsúlyú hősokkfehérje, a HSPB1 az elhízáshoz kapcsolódó tüneteket HFD-n tartott APOB-100 túltermelő egérmodellben. Az APOB-100 túltermelése egerekben megnövekedett LDL/HDL arányhoz vezet, így egy olyan szérumban lipid profil jellemzi

ezeket az állatokat, ami jobban hasonlít az emberéhez. Ezt jól mutatja, hogy a HFD-n tartott APOB-100 állatok szérum LDL-koleszterin szintje több mint kétszerese volt a HFD+FR állatokban mérhető értéknek, annak ellenére, hogy testtömegük megközelítőleg azonos volt. Kísérletünkben külön figyelmet fordítottunk a nemi különbségek vizsgálatára is. Míg a testsúly és az LDL-koleszterinszint mindkét nemben megemelkedett, magas szérum glükóz és TG szint, valamint hepatikus szteatózis csak a hímekben volt megfigyelhető. Ezen kívül a szív morfológiáját és funkcióját érintő elváltozások is súlyosabbak voltak a hím APOB állatokban, míg a nőstények védettebbek voltak, feltételezhetően a magasabb leptin-érzékenyséjük és az ösztrogén protektív hatásai miatt. A HSPB1 túltermelés hatása szintén nemi különbségeket mutatott. APOB hímeknél csökkentette a szérum LDL szintet és a zsírszöveti *Cd44* expressziót, ami a HSPB1 gyulladáscsökkentő hatásaira utalhat. Ezzel szemben az APOB nőstényeknél a testsúly és a szérum LDL szint nőtt HSPB1 hatására, azonban az elhízással összefüggő társbetegségek nem súlyosbodtak, amely összefüggésben állhat a zsírszövetben tapasztalt magas *Fgf21* expresszióval. A HSPB1 továbbá szívizom-hipertrofiát idézett elő az egészséges kontroll állatokban diasztolés diszfunkció nélkül.

Összességében a HFD+FR diéta jól modellezi a nyugati típusú diéta metabolikus hatásait, az APOB-100 kombinációval pedig a humán szérum lipid-profil is reprezentálható, ami alapján a legjobb modell a MetS vizsgálatára a HFD+FR diétán tartott APOB-100 túltermelő egér lenne. A HSPB1 komplex, nemek szerint eltérő szabályozó szerepe az elhízással kapcsolatos anyagcsere-eltérésekben és gyulladásban terápiás jelentőségű lehet, hangsúlyozva a nemi különbségek figyelembevételének fontosságát.

SUMMARY

Obesity is a major global health challenge, contributing to MASLD, IR, T2DM, and cardiovascular dysfunction. Visceral adiposity drives systemic inflammation via cytokine and adipokine dysregulation, highlighting the need for experimental models to dissect underlying cellular and molecular mechanisms. Heat shock proteins (HSPs), key regulators of protein homeostasis and inflammation, are emerging as potential modulators and therapeutic targets in metabolic disorders. Therefore, we investigated diet-induced and transgenic mouse models to explore obesity-related metabolic dysregulation and the role of HSPs.

In the first study, male mice were fed a normal diet (ND), high-fat diet (HFD), or HFD supplemented with 30% fructose (HFD+FR; Western-diet). Fructose supplementation exacerbated HFD-induced weight gain, hyperglycemia, IR, and MASLD, and increased inflammatory cytokine expression (*Il6*, *Tnf*) in vWAT. Morphological analysis revealed elevated lipid content in brown adipose tissue. Notably, *Hspb1* and *Cryab* expression strongly correlated with leptin in the vWAT, suggesting potential adipokine roles of small HSPs.

In the second study, APOB-100, HSPB1, and APOB/HSP transgenic mice were maintained on HFD or ND. Certain symptoms of MetS, such as hypertriglyceridemia, hepatic steatosis, and cardiac dysfunctions were more severe in male animals. Moreover, HSPB1 overexpression modulated metabolic outcomes in a sex-dependent manner: it led to decreased serum LDL level and Cd44 expression in males, while increased body weight and LDL levels in females. Interestingly, in healthy animals, HSPB1 overexpression induced left ventricular hypertrophy.

These results demonstrate that fructose amplifies HFD-induced metabolic and inflammatory disturbances and identify HSPB1 as a sex-dependent modulator of obesity related metabolic dysfunctions.

PUBLIKÁCIÓS LISTA

MTMT azonosító: 10074141

Összesített IF: 22

A disszertáció alapjául szolgáló közlemények:

- ❖ **Ruppert Zsófia**, Sárközy Márta, Rákóczi Bettina, Dukay Brigitta, Hajdu Petra, Szűcs Gergő, Galla Zsolt, Hunya Ákos, Kovács Ferenc, Kriston András, Monostori Péter, Horváth Péter, Cserni Gábor, Tiszlavicz László, Csont Tamás, Vigh László, Sántha Miklós, Török Zsolt, Tóth E. Melinda.

Overexpression of the human heat shock protein B1 alters obesity-related metabolic changes in a sex-dependent manner in a mouse model of metabolic syndrome.

Biology of Sex Differences (2025) 16:1 Paper: 65, 21 p.

<https://doi.org/10.1186/s13293-025-00746-z>

SJR indikátor: D1; IF₂₀₂₄: 5,1

- ❖ **Ruppert Zsófia***, Neuperger Patrícia*, Rákóczi Bettina, Gémes Nikolett, Dukay Brigitta, Hajdu Petra, Péter Mária, Balogh Gábor, Tiszlavicz László, Vigh László, Török Zsolt, Puskás László G., Szebeni J. Gábor[#], Tóth E. Melinda[#].

Characterization of obesity-related diseases and inflammation using single cell immunophenotyping in two different diet-induced obesity models.

International Journal of Obesity (2024) 48, 1568–1576,

<https://doi.org/10.1038/s41366-024-01584-6>

SJR indikátor: D1; IF₂₀₂₄: 3,8

*, [#] a szerzők azonos mértékben járultak hozzá a publikációhoz

Egyéb közlemények:

- ❖ Dukic Barbara, **Ruppert Zsófia**, Tóth E. Melinda, Hunya Ákos, Czibula Ágnes, Bíró Péter, Tiszlavicz Ádám, Péter Mária, Balogh Gábor, Erdélyi Miklós, Timinszky Gyula, Vigh László, Gombos Imre, Török Zsolt.
Mild Hyperthermia-Induced Thermogenesis in the Endoplasmic Reticulum Defines Stress Response Mechanisms.
Cells (2024) 13, 1141.
<https://doi.org/10.3390/cells13131141>
SJR indikátor: Q1; IF₂₀₂₄: 5,2
- ❖ Tóth E. Melinda, Sárközy Márta, Szűcs Gergő, Dukay Brigitta, Hajdu Petra, Zvara Ágnes, Puskás László G., Szebeni J. Gábor, **Ruppert Zsófia**, Csonka Csaba, Kovács Ferenc, Kriston András, Horváth Péter, Kővári Bence, Cserni Gábor, Csont Tamás, Sántha Miklós.
Exercise training worsens cardiac performance in males but does not change ejection fraction and improves hypertrophy in females in a mouse model of metabolic syndrome
Biology of Sex Differences (2022) 13:1 Paper 5, 20p.
<https://doi.org/10.1186/s13293-022-00414-6>
SJR indikátor: D1; IF₂₀₂₂: 7,9

TÁRSSZERZŐI NYILATKOZAT

Kijelentem, hogy ismerem **Ruppert Zsófia** PhD fokozatra pályázó doktorjelölt „Az elhízással összefüggő elváltozások sejtszintű és molekuláris mechanizmusainak, valamint a HSPB1 szabályozó szerepének vizsgálata diéta-indukált és transzgenikus egérmodellekben” című disszertációját.

Felelős szerzőként kijelentem, hogy Ruppert Zsófia jelentősen hozzájárult az alább felsorolt tudományos publikációk eredményeihez.

- I. Ruppert Zs, Sárközy M, Rákóczi B, Dukay B, Hajdu P, Szűcs G, Galla Zs, Hunya Á, Kovács F, Kriston A, Monostori P, Horváth P, Cserni G, Tiszlavicz L, Csont T, Vígh L, Sántha M, Török Zs, Tóth EM.
Overexpression of the human heat shock protein B1 alters obesity-related metabolic changes in a sex-dependent manner in a mouse model of metabolic syndrome.
Biology of Sex Differences (2025) 16:1 Paper: 65, 21 p.
<https://doi.org/10.1186/s13293-025-00746-z>
IF₂₀₂₄: 5,1
- II. Ruppert Zs*, Neuperger P*, Rákóczi B, Gémes N, Dukay B, Hajdu P, Péter M, Balogh G, Tiszlavicz L, Vígh L, Török Zs, Puskás LG., Szebeni JG[#], Tóth EM[#].
Characterization of obesity-related diseases and inflammation using single cell immunophenotyping in two different diet-induced obesity models.
International Journal of Obesity (2024) 48, 1568–1576,
<https://doi.org/10.1038/s41366-024-01584-6>
IF₂₀₂₄: 3,8
*, [#] a szerzők azonos mértékben járultak hozzá a publikációhoz.

Igazolom, hogy az ebben a dolgozatban bemutatott eredményeket egyetlen más PhD dolgozat sem mutatta be és a jövőben sem használják fel tudományos fokozat megszerzéséhez.

Szeged, 2025.10.10.

Dr. Tóth Erzsébet Melinda
Felelős szerző
HUN-REN SZBK Biokémiai Intézet