

2018-végén és 2019 elején új épületbe költöztünk, aminek minden jó és a kutatás szempontjából kellemetlen oldalát átértékeltük. Vizsgálatainkat tovább folytattuk és kimutattuk, hogy a NAM kezeléseknek rendkívül összetett hatásai vannak, és az élettani és biokémiai hatások életkor, edzés függőek valamint világossá vált, hogy a NAM kezelés más sejti jelzőfolyamatokat indukál kalória visszafogás és az *ad libitum* alatt. Felismertük, hogy a NAM adagolás a különböző életkorban és táplálkozás alatt más és más mértékben hat a SIRT1 lizin deacetiláló enzim mennyiségére és aktivitására. Így a NAM adminisztráció által indukált változások a SIRT1 által szabályozott sejti anyagcsere és jelzőfolyamatokra komplexek és nem uniformizálhatóak. A p53 de-acetilációja ugyan SIRT1 függő, a p53 funkciójából adódóan NAM kezelés vagy testedzés hatására más a p53 acetilációja és SIRT1 aktivitása. A NAM a károsító gátolja a SIRT1 aktivitását, de *in vivo* körülmények között a NAM néha gátolja, néha serkenti a SIRT1 szabályozta sejti jelzőfolyamatokat. Így véleményünk szerint a NAM *in vivo* nem használható biztonságosan, mint egy természetes SIRT1 fehérje gátló anyag. Ezekből az adatokból az tűnik ki, hogy a NAM adagolásnak komplex hatásai vannak, amelynek jó része még ismeretlen. Jelenleg két bírálat alatt lévő cikkünkben és egy nyomtatás alatt lévő Q1-es minőségű tudományos lapban köszöntük meg a jelen OTKA pályázat támogatását. A 2019-es évben már érdemi munka nem történt, csupán a sikerült publikálnunk az új cikkeinket. Az előzetes elvárásokkal szemben, csalódtunk a NAM adagolás hatásaiban, ugyanis azok nagyon vegyesek. Nem látszik tisztán a SIRT gátló hatás, sőt néha még serkent is a SIRT1-t. Több vizsgálat eredményeit így nem is publikáltunk, mert adataink nagyon vegyesek, és esetlegesnek tűnnek. Több szervet is vizsgáltunk (agy, vázizom és máj), de sajnos egyik szervben sem egyértelműek a hatások. A testedzés vagy a kalória visszafogás sem tette egyértelművé a NAM adagolás hatásmechanizmusát vizsgálataink szerint, holott mindkettő ismertén serkenti a SIRT1 mennyiségét és aktivitását. Ezen okok miatt viszonylag szerény az NAM adagolással kapcsolatos cikkünk száma (születik belőle PhD értekezés), de a SIRT1 és testedzés hatás mechanizmusaival foglalkozó cikkeinkben feltüntettük az OTKA támogatást és így összességében publikációs oldalról sikeresen fejeztük be a jelen pályázatot.

At the end of 2018 and in the beginning of 2019, we moved into a new building, in which we experienced all the good and unpleasant aspects of research. We continued our studies and showed that NAM treatments have extremely complex effects, and the physiological and biochemical effects are age-, exercise-dependent, and it became clear that NAM treatment induces other cellular signaling processes during calorie restriction and *ad libitum*. We have found that NAM administration affects the amount and activity of the lysine deacetylating enzyme SIRT1 to different degrees at different ages and diets. Thus, the changes induced by NAM administration to SIRT1-regulated cellular metabolism and signaling processes are complex and cannot be uniformized. Although the de-acetylation of p53 is SIRT1-dependent, due to the function of p53, the acetylation and SIRT1 activity of p53 are different upon NAM

treatment or exercise. NAM inhibits SIRT1 activity in a test tube, but *in vivo*, NAM sometimes inhibits, sometimes stimulates, SIRT1-regulated cellular signaling processes. Thus, in our opinion, NAM cannot be safely used *in vivo* as a natural inhibitor of SIRT1. From these data, it appears that NAM administration has complex effects, much of which is still unknown. In 2019, no substantive work was done, we only managed to publish some new papers. Contrary to previous expectations, we were disappointed with the effects of NAM administration, as they are very mixed. The inhibitory effect of SIRT is not clearly seen, and sometimes even stimulated SIRT1. Thus, we did not even publish the results of several studies because our data are very mixed and many times confusing. We examined several organs (brain, skeletal muscle and liver), but unfortunately the effects are not clear in any of the organs. Neither exercise nor calorie restriction clarified the mechanism of action of NAM administration at least in our studies, although both are known to stimulate the amount and activity of SIRT1. For these reasons, the number of our articles on NAM administration is relatively modest (however it results a PhD dissertation), but in our articles on SIRT1 and exercise mechanisms we indicated OTKA support and thus successfully completed the present application from a publication point of view.