



Prof. Dr. Rosivall László

Orvostudomány – szemelvények egy vesegyógyász szemével

Semmelweis Egyetem, Kórélettani Intézet,
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola,
MTA – SE Gyermekgyógyászati és
Nephrologiai Kutatócsoport,
SE Nephrologiai Hálózat



www.meetthescientist.hu



Miért jöttem?

**„Van a világon valami,
ami értékeesebb,
mint az anyagi élvezetek,
mint a vagyon,
értékeesebb magánál az
egészségnél is:
ez a tudomány odaadó
szolgálatá”.**



Augustin Thierry, 1795-1856

Tartalom

1. Bevezetés: tudomány fejlődése, jelentősége...
2. Hétköznapi tudomány, józan paraszti ész
3. Hypertonia – vese
4. Só a bőr alatt
5. Glomeruláris filtráció vizualizálása élő állatban
6. Atomerő mikroszkópia – glomerulus szerkezete
7. Vesebetegségek – gyógyítási lehetőségek
8. Mit szagol a vese?
9. Nanomedicina – liposzóma
10. Gondolkozzunk közösségben
11. A jövő: saját géntérképtől a génsebészetig



Hírek

Halál a vízivó verseny után

Water intoxication eyed in 'Hold Your Wee for a Wii' contest death

updated 10:24 p.m. ET Jan. 13, 2007

SACRAMENTO, Calif. - A woman who competed in a radio station's contest to see how much water she could drink without going to the bathroom died of water intoxication, the coroner's office said Saturday.



Hyponatremia among Runners in the Boston Marathon Halál a Bostoni Marathon után

Hyponatremia has emerged as an important cause of race-related death and life-threatening illness among marathon runners.

Of 766 runners enrolled, 488 runners (64 percent) provided a usable blood sample at the finish line. Thirteen percent had hyponatremia (a serum sodium concentration of 135 mmol per liter or less); 0.6 percent had critical hyponatremia (**120 mmol per liter or less**).



NEJM 352:1550-1556 [April 14, 2005](#)

REV. STEPHEN HALES: 1769



Fishman and Richards
Circulation of the Blood,
Men and Ideas (1964)

Hypertonia

A probléma egyszerűsége!?

perctérfogat



vérnyomás



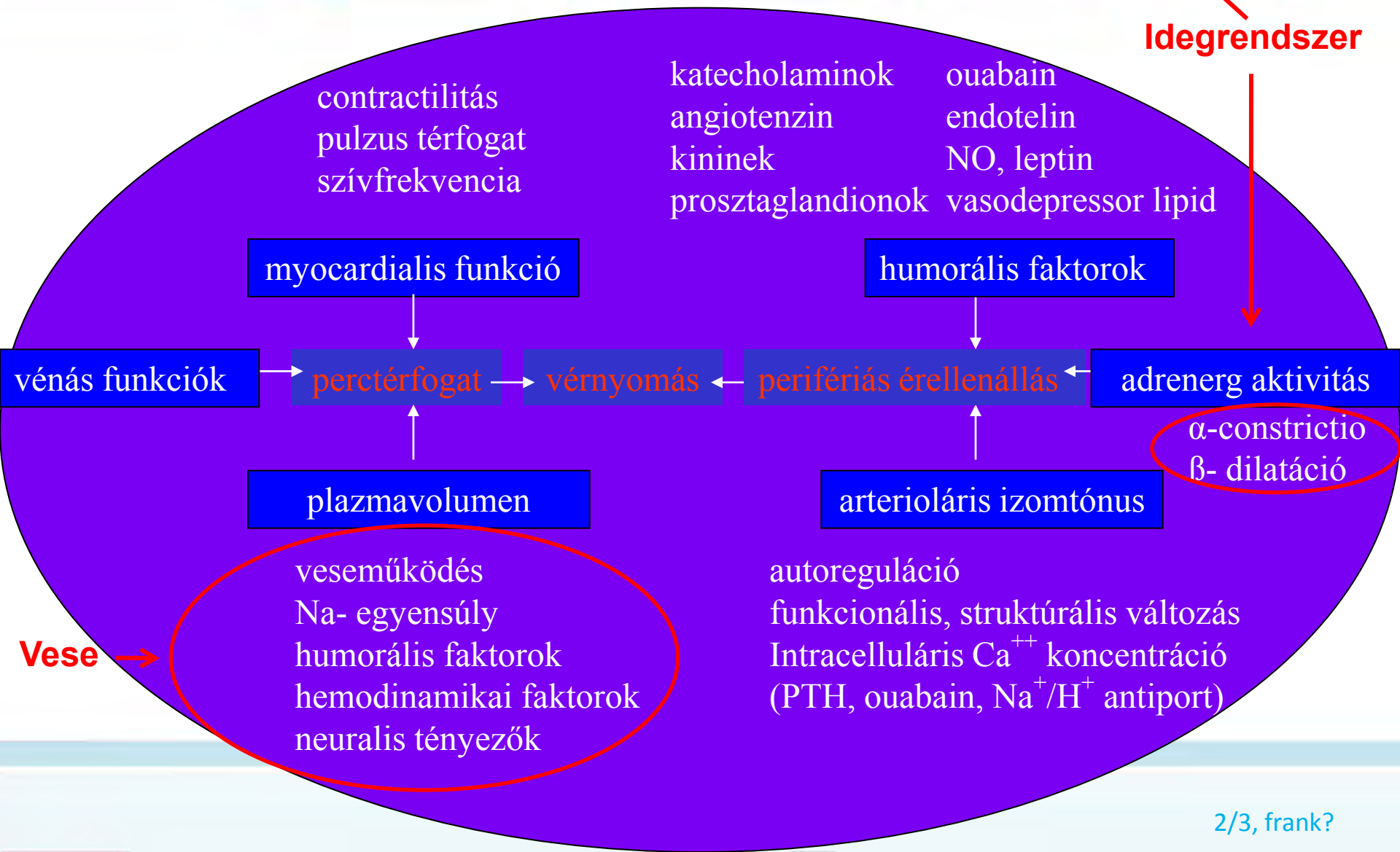
perifériás érellenállás



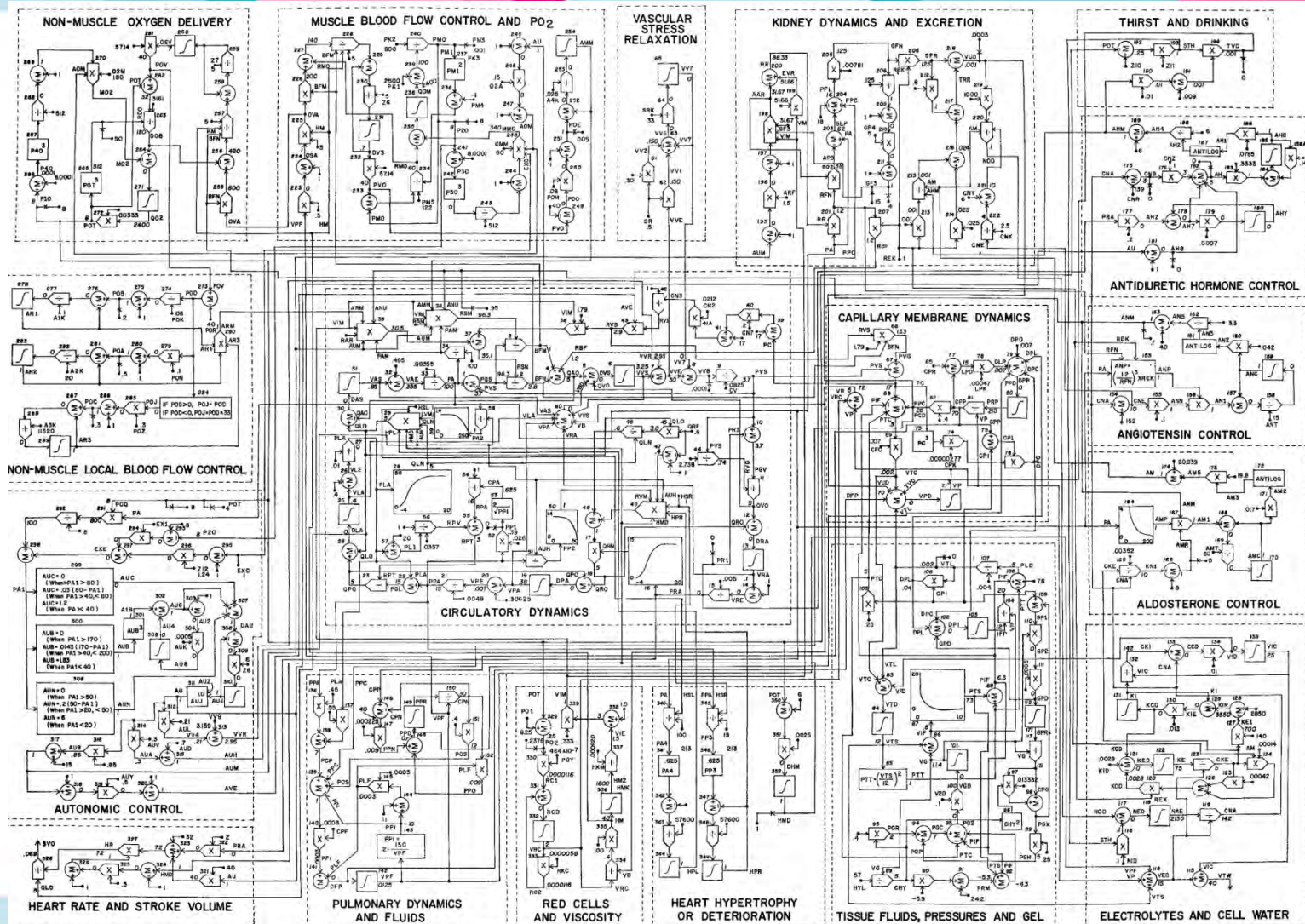
A vérnyomást meghatározó tényezők

Külső-pszicho-szocio-ekonomiai környezet

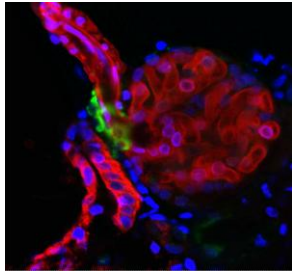
Idegrendszer



Dr. Guyton elképzelése a keringés kontroll mechanizmusáról



A glomerulus szám és méret újabb adatai

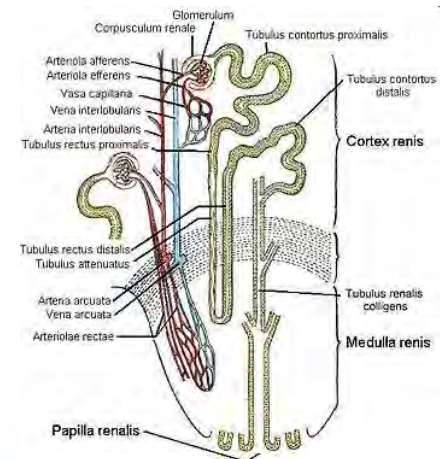


	Glomerulus szám	Átlag glomeruláris térfogat ($\mu\text{m}^3 \times 10^6$)	Glomerulusok össztérfogata (cm^3)
Tartomány	227.327 – 2.026.541	3,3 - 17,0	1,1 - 14,8
Átlag (SD)	870.582 (31,062)	7,8 (2.7)	6,6 (2,5)

US/Ausztráliai boncolás sorozat:

A jobb vese adatai, 18 évnél idősebbekben, $n = 208$

Glomerulus szám függ a nemtől (17%-kal magasabb férfiban), kortól (inverz összefüggés: 4500 gl/év csökkenés) és a születési súlytól



Glomerulus szám a születési súly függvényében

US/Ausztráliai boncolás: Jobb vese adatai, kor ≥ 18 év, születési súly tercilek szerint, korrigált átlag (95% CI), $n = 87^a$

Születési súly (kg)	n	Glomerulus szám ^b	Átlagos glomeruláris térfogat ($\mu\text{m}^3 \times 10^6$) ^c	Glomeruláris össztérfogat (cm^3) ^c
Tartomány 1,81 – 3,121		770.860	9,2	6,7
Átlag (SD) 2,65 (0,29)	29	(658.757 – 882.963)	(8,3 – 10,1)	(5,9 – 7,5)
Tartomány 3,18 – 3,38		965.729	7,2	6,8
Átlag (SD) 3,27 (0,07)	28	(885.714 – 1.075.744)	(6,3 – 8,2)	(6,1 – 7,7)
Tartomány 3,41 – 4,94		1.005.356	6,9	6,6
Átlag (SD) 3,93 (0,35)	30	(900.094 – 1.110.599)	(6,1 – 7,8)	(5,9 – 7,4)
p^d		0,0126	0,0022	0,920

^a CI: fiducia intervallum, ^b Korrigált korra, nemre és rasszra, ^c Korrigált korra, nemre és rasszra, és testfelület nagyságra,

^d Teszt a három átlag különbségére.

A glomerulus szám a hipertónia függvényében

Jobb vese adatai, dokumentált hipertóniával (csak amerikai adatok)^a

	Glomerulus szám ^b	Átlagos glomeruláris térfogat ($\mu\text{m}^3 \times 10^6$) ^c	Glomeruláris össztérfogat (cm^3) ^c
Nincs hipertónia (n = 30)	1.010.622 (915.997 – 1.105.277)	6,9 (6,0 – 7,9)	7,0 (6,0 – 7,9)
Hipertóniás (n = 50)	743.531 (670.759 – 816.304)	9,6 (8,8 – 10,4)	6,8 (6,0 – 7,5)
<i>p^d</i>	<0,0001	0,00022	0,743

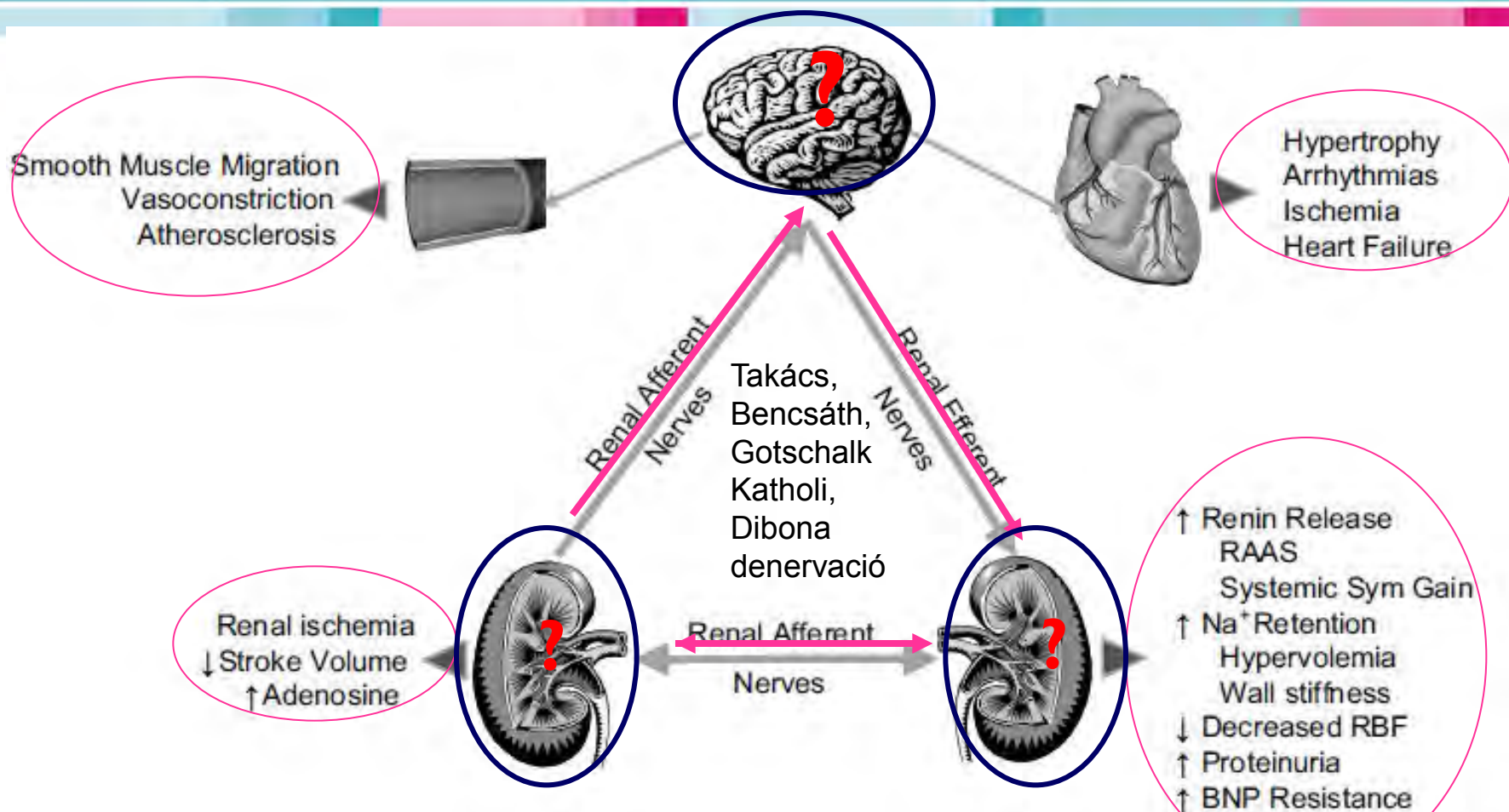
^a Fekete = 44, fehér = 36, férfi = 51, nő = 29, átlagéletkor 44 év

^b Korrigált korra, nemre és rasszra

^c Korrigált korra, nemre és rasszra, és testfelület nagyságra

^d Teszt a három átlag különbségére.

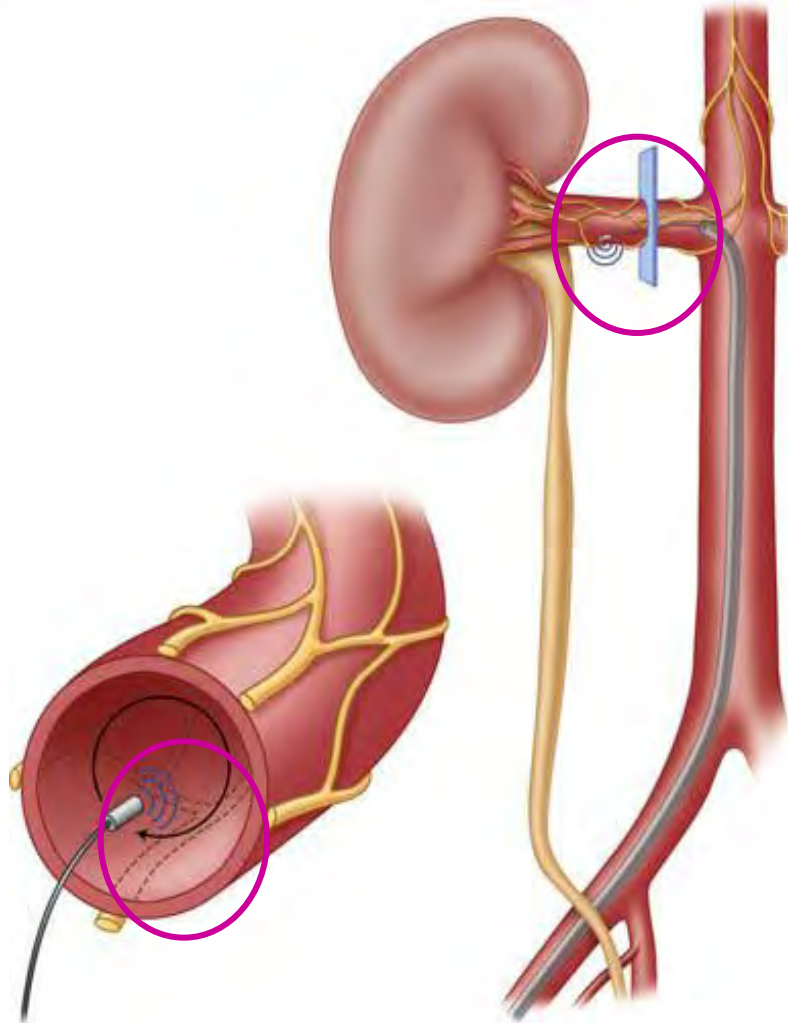
Az idegrendszer és a vese



A vese számos sérülése szenzoros afferens aktivációt indukál.

Nő: a centrális szimpatikus aktivitás. Ennek következtében nő a vesében a renin elválasztát, nátrium retenció, a szívben és az erekben a szimpatikus aktivitás, mely hozzájárul a hypertonia kialakulásához. RAAS: renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer; RBF: vese véráramlás; BNP: agyi natriuretikus peptid; sym: sympathikus.

(Hypertension 2009;54;1195-1201)

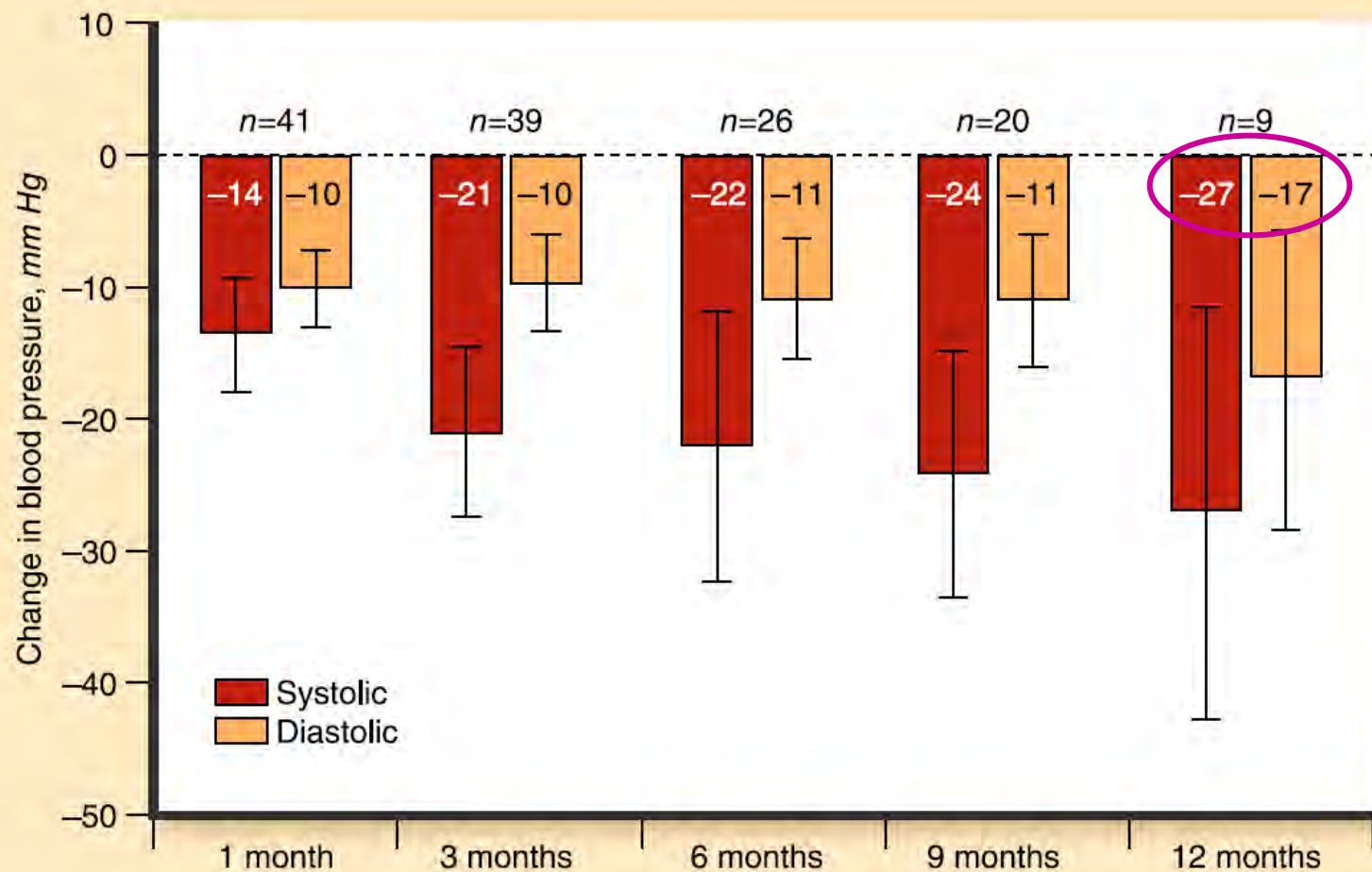


Percután kathéteres renalis denerváció:

- Vese artéria angiographia: van-e stenosis
- Catheter az artéria disztális részébe
- Kontaktus keresés az érfallal
- Rádiofrekvencia (RF) generator abláció, kb. 2 min 6x körbe-körbe.
- Catheter hegy hőmérséklet és impedancia folyamatosan ellenőrzött
- -27 /-17 Hgmm
- 50% renalis NE produkció
- izom SNA: 66%-os csökkenés

(Curr Hypertens Rep (2010)12:39-46)

Morrissey at al, 1953, Denervációs polyuria, unilateralis stb

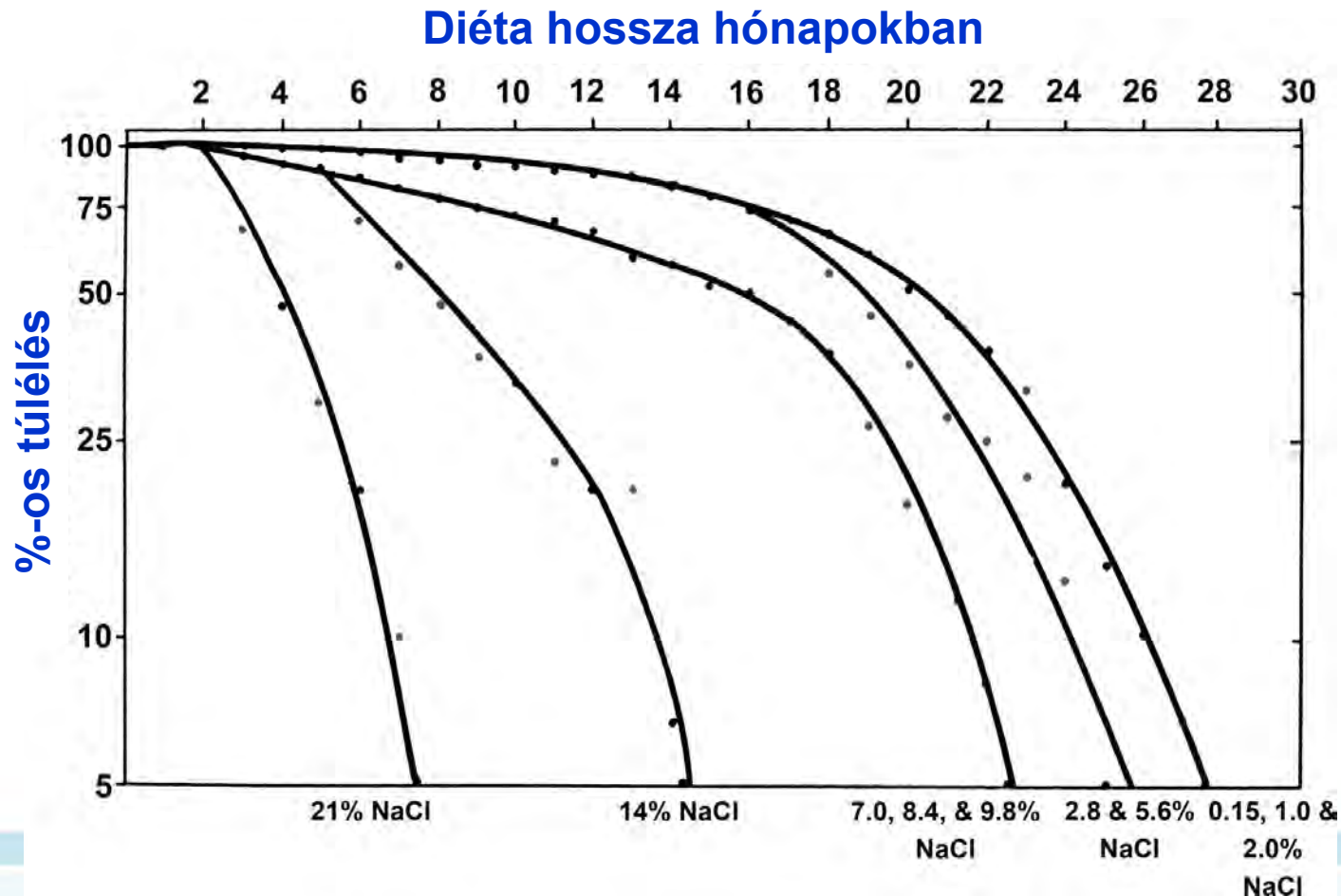


Vérnyomás értékek csökkenése 1, 3, 6, 9 és 12 hónappal a therápiás renal sympathikus denerváció után (n=45, multicenter study).

(Curr Hypertens Rep (2010) 12:196–204)

A só és a hypertonia

**Különböző NaCl tartalmú diétán tartott 679 patkány túlélési adatai:
Az élethossz a 2.0%-os só terheléstől kezdődően folyamatosan csökkent!
(Meneely and Ball, 1958)**



A legősibb ránk maradt orvosi könyv



**„Ha túl sok só van az
ételekben, akkor
kemény lesz a pulzus...”**

(Huang Di: Nei Ching kb. i.e. 2500)



**Sárga Császár
Belgyógyászati Könyve**

Nátrium-egyensúly két kompartmentes modellje (XX. század)

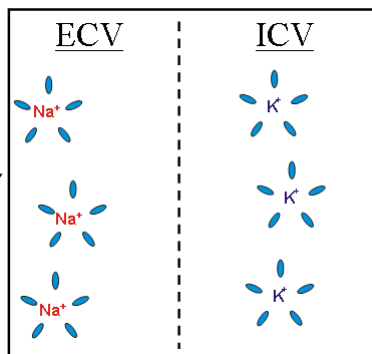
Alapelvek és jellemzők:

- **Na⁺** a kapcsolódó negatív ionnal: a **fő extracelluláris ozmol**
- **K⁺** a kapcsolódó negatív ionnal: a **fő intracelluláris ozmol**
- Na⁺ sejten kívül, K⁺ sejten belül **effektív ozmol**ként viselkedik
- Két kompartment között **izozmolalitás**nak kell lennie:

$$\frac{(\text{Na}^+ + \text{K}^+)_{\text{extra}}}{\text{ECF}} \approx \frac{(\text{Na}^+ + \text{K}^+)_{\text{intra}}}{\text{ICF}}$$

- **Magas NaCl diéta: NaCl retenció + ECV növekedés**
- **Alacsony NaCl diéta: csökkent NaCl kiválasztás és ECV**

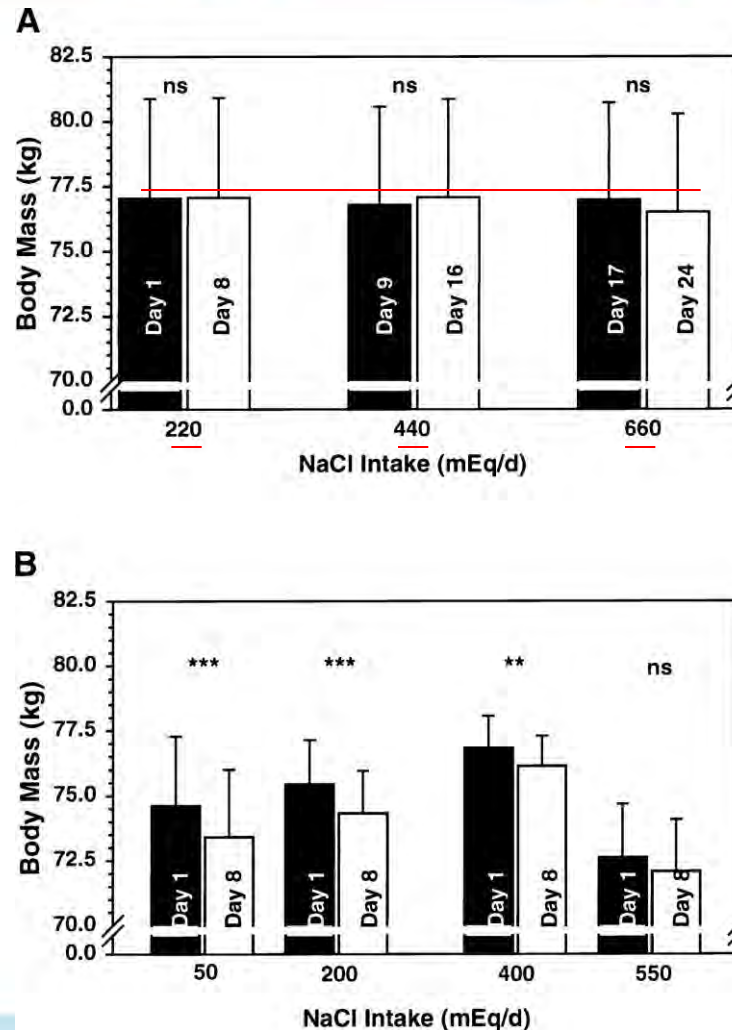
Izozmolalitás: ~140 mmol
9 gramm NaCl



Testsúly változás átlagértékei két független tanulmányban

A: nyílt tanulmány (n=6) három egymást követő 8-napos periódus 220, 440, és 660 meq NaCl felvétel/nap.

B: 4 csoport (n=32), NaCl terhelés (50, 200, 400, and 550 meq/nap), * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$

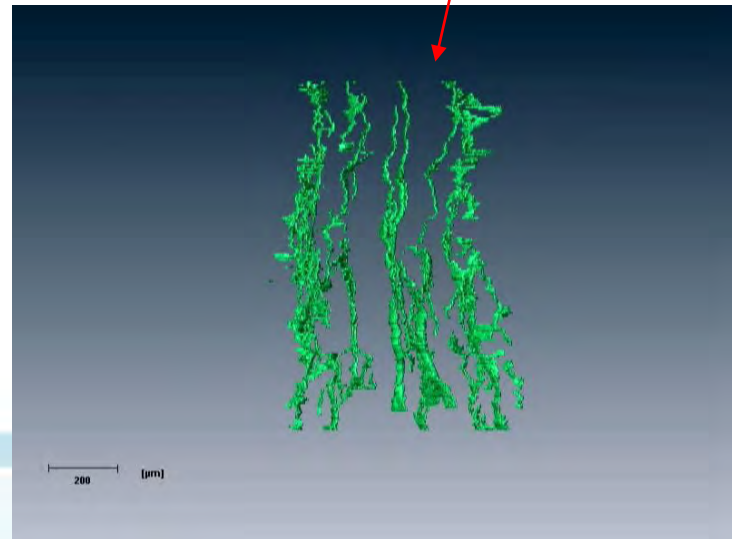
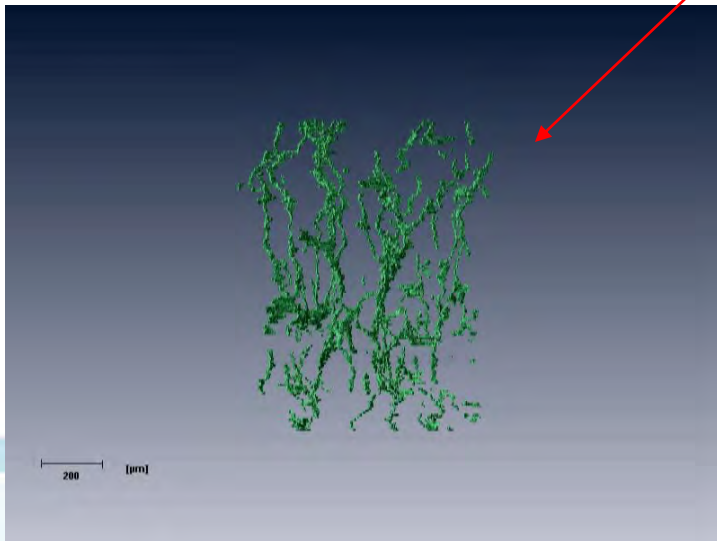
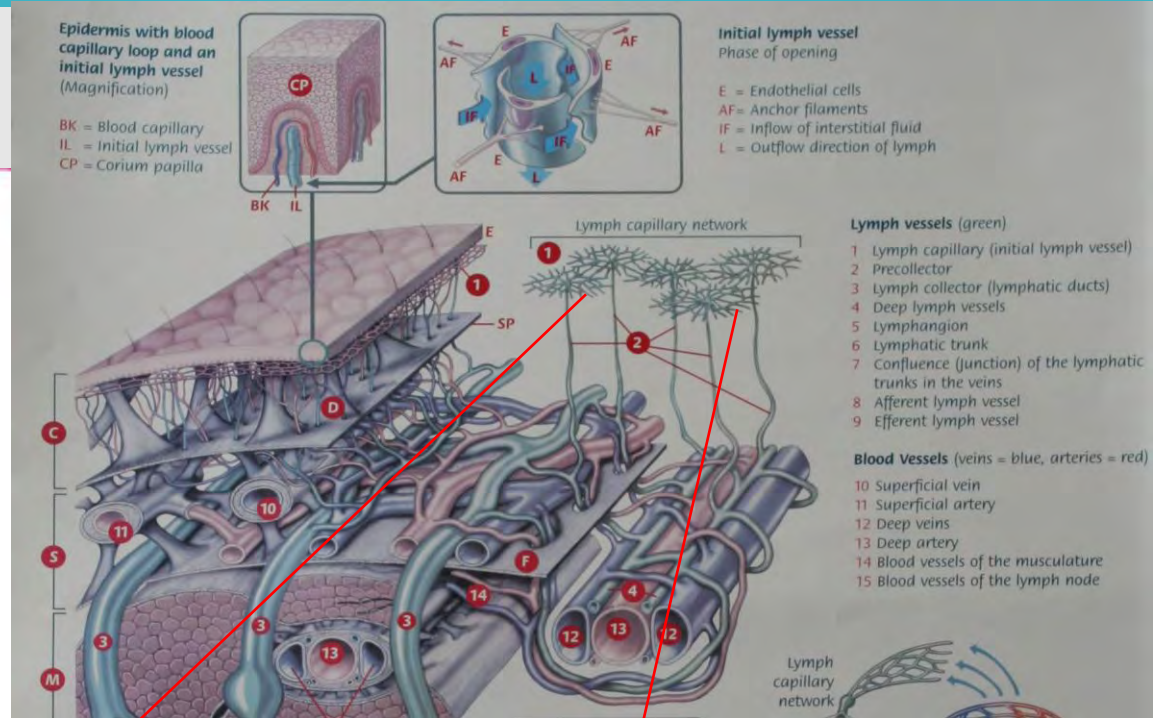


Só diéta

a nyirok kapilláris
hálózat

hyperplasiajához

vezet



Só és vérnyomás

Nature Medicine, 2009, 487

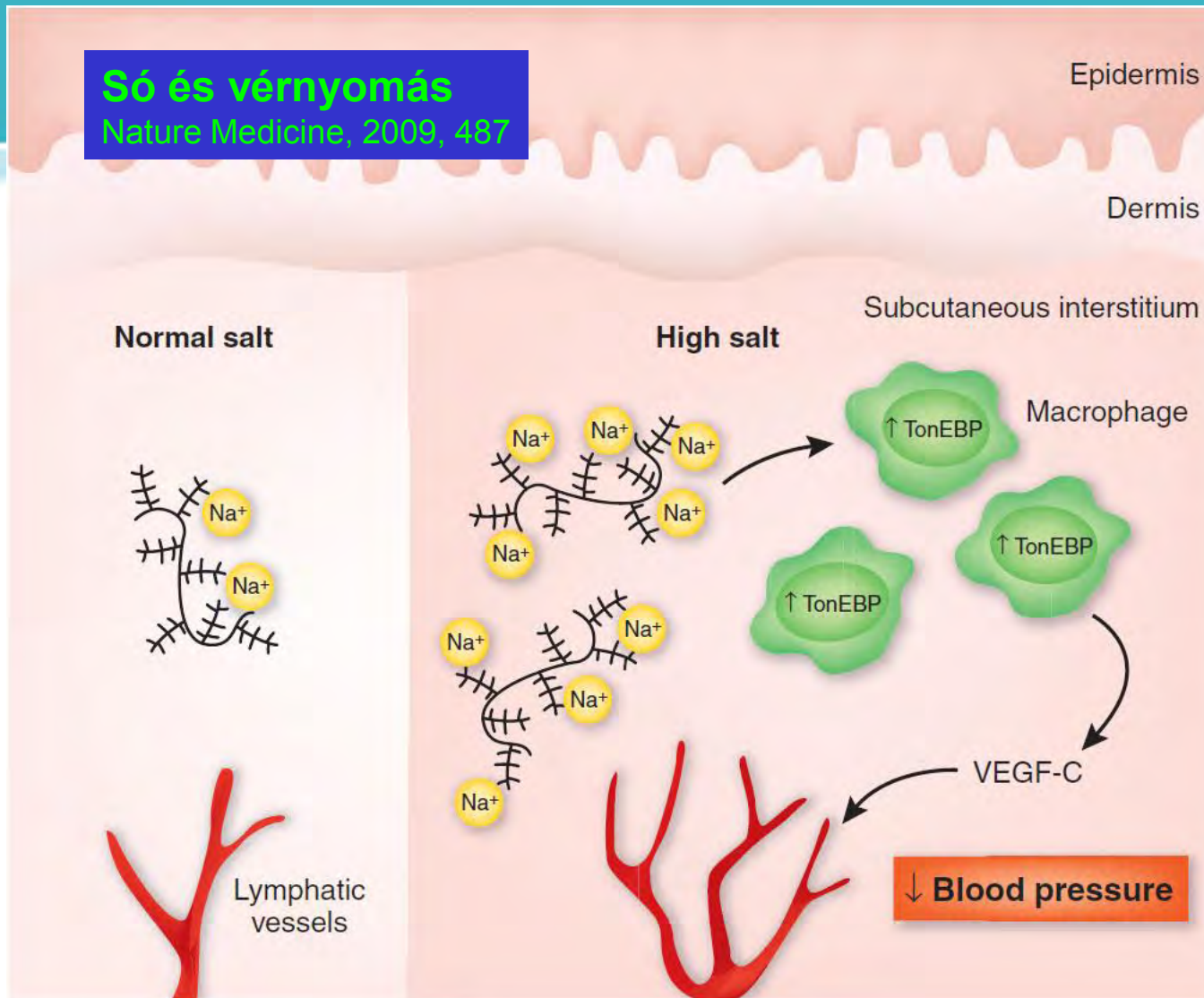
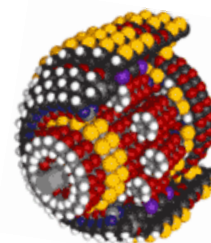


Figure 1 Increased subcutaneous Na^+ modulates lymphangiogenesis and blood pressure. After high salt intake, osmotically inactive Na^+ accumulates in the skin interstitium, binding proteoglycans. Macrophages accumulate in the subcutaneous compartment, and increased interstitial tonicity activates TonEBP. TonEBP transactivates the *VEGFC* gene and increases VEGF-C secretion by macrophages. This increases lymph capillary density and attenuates the blood pressure response to high salt.



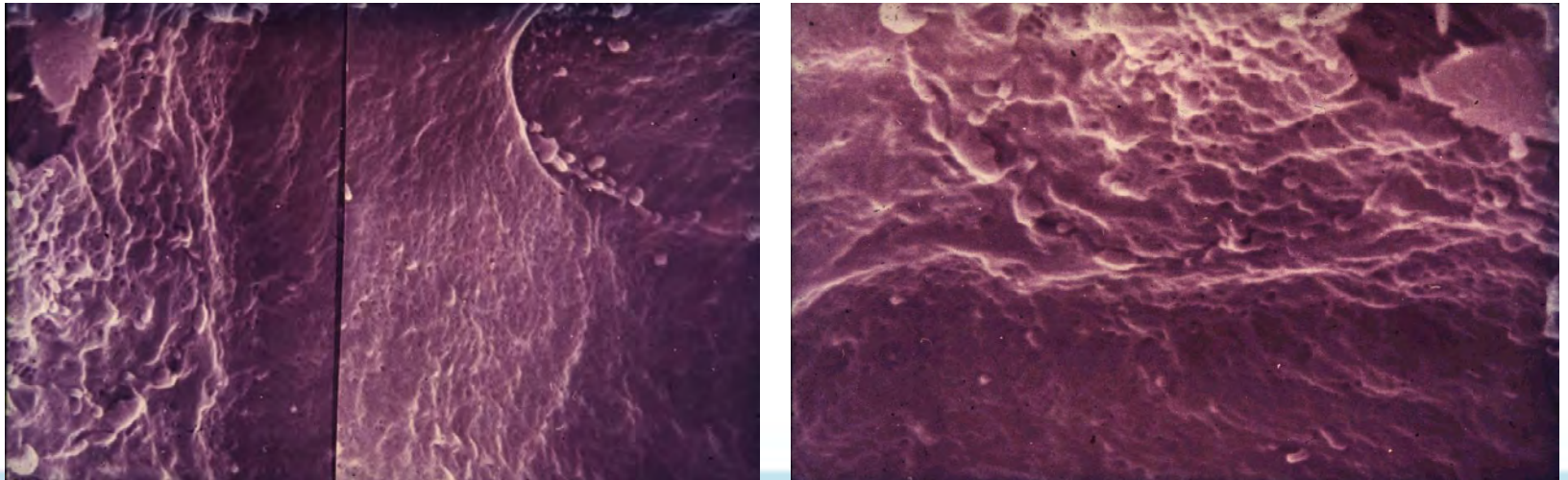
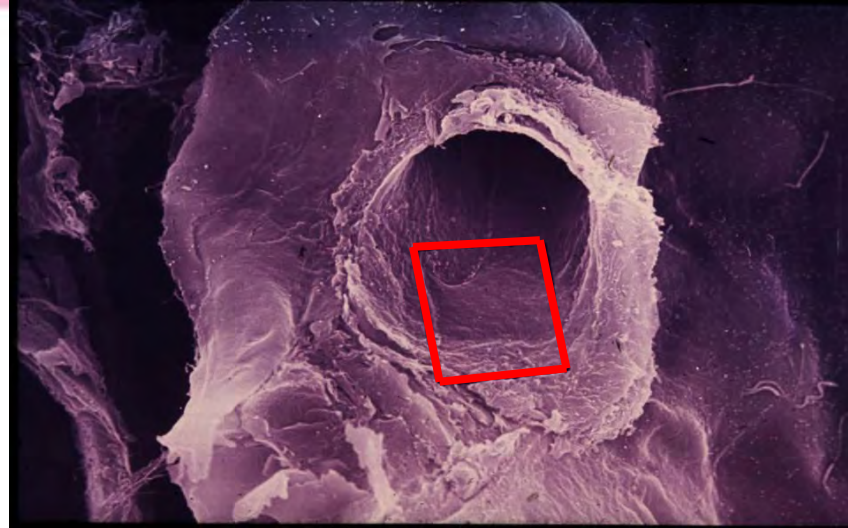
Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C–dependent buffering mechanism

Agnes Machnik¹, Wolfgang Neuhofer², Jonathan Jantsch^{1,3}, Anke Dahlmann¹, Tuomas Tammela⁴, Katharina Machura⁵, Joon-Keun Park⁶, Franz-Xaver Beck², Dominik N Müller⁷, Wolfgang Derer⁸, Jennifer Goss¹, Agata Ziomber¹, Peter Dietsch⁹, Hubertus Wagner¹⁰, Nico van Rooijen¹¹, Armin Kurtz⁵, Karl F Hilgers¹, Kari Alitalo⁴, Kai-Uwe Eckardt¹, Friedrich C Luft^{7,8}, Donscho Kerjaschki¹² & Jens Titze¹

Makrofágok szabályozzák a só-függő térfogat -és vérnyomás változást a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor C-től függő puffer mechanizmuson keresztül!

Scanning EM micrograph az afferens arteriola disztális végéről

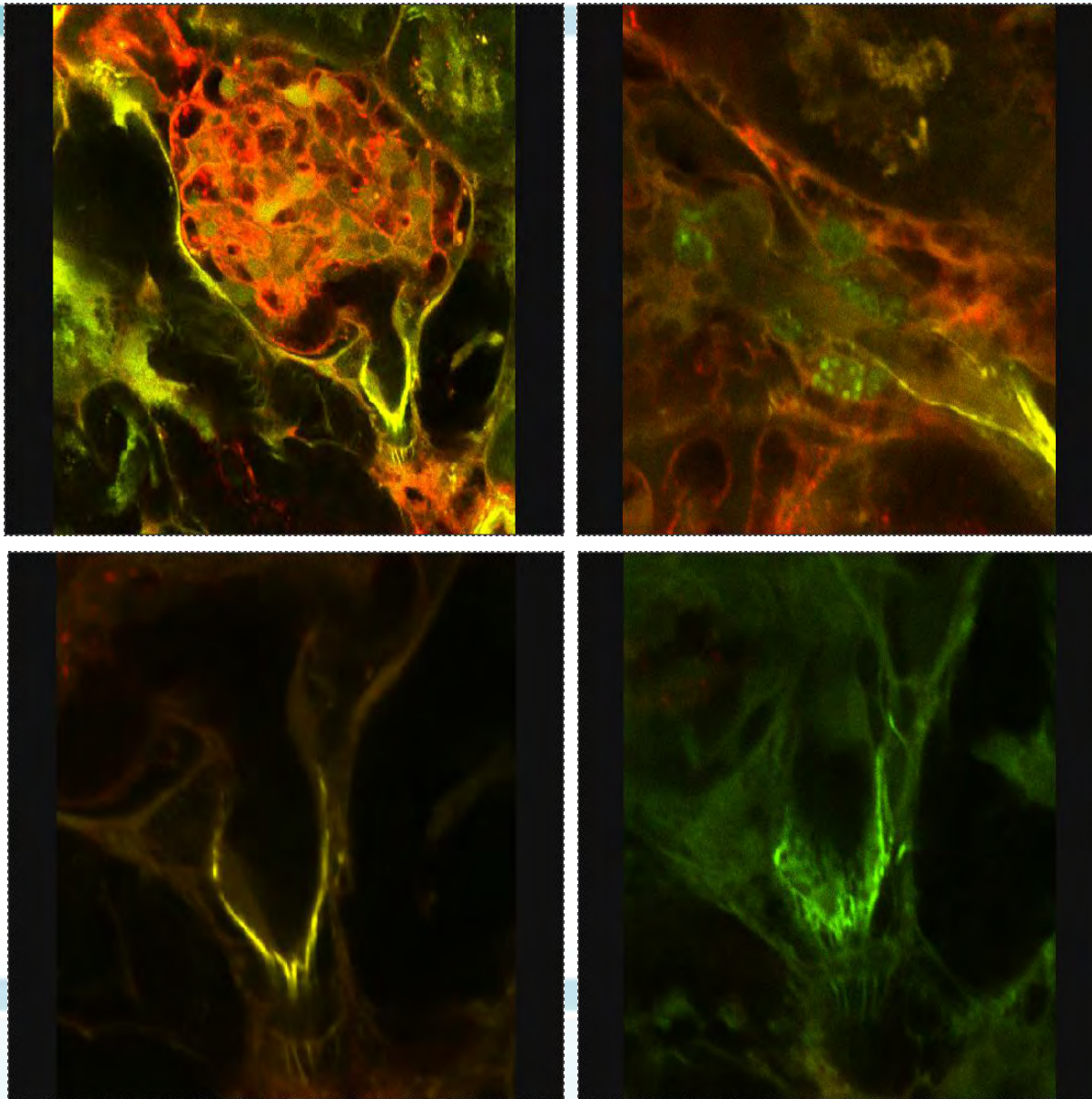
(Courtesy of D. Casellas)



Higher magnifications of marked area

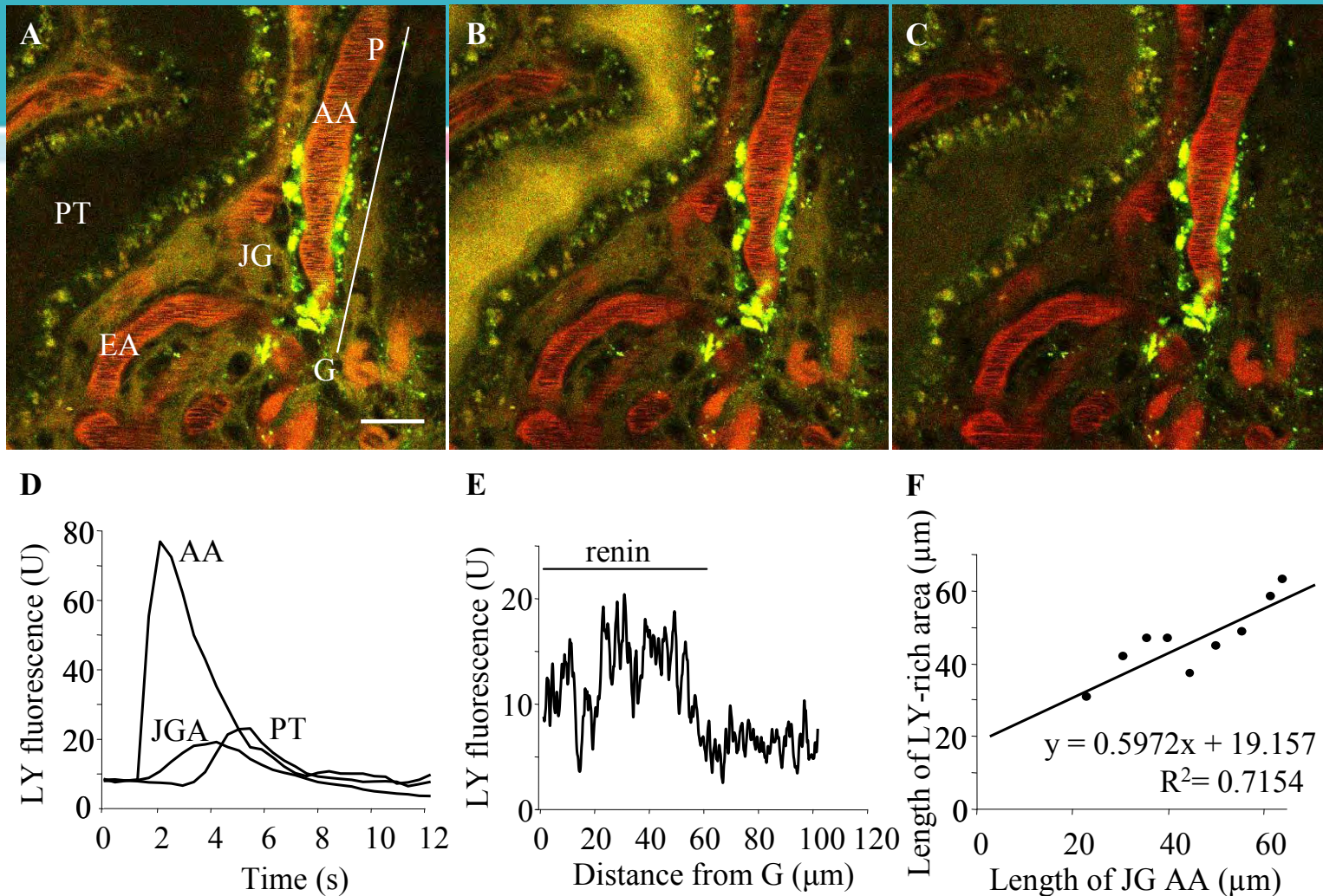
A glomerulus multi-photon mikroszkópos képe in vivo (egér)

Stained for renin granules by quinacrine,
rhodamine-labeled dextran (70000 KD) for plasma, lucifer yellow for membrane



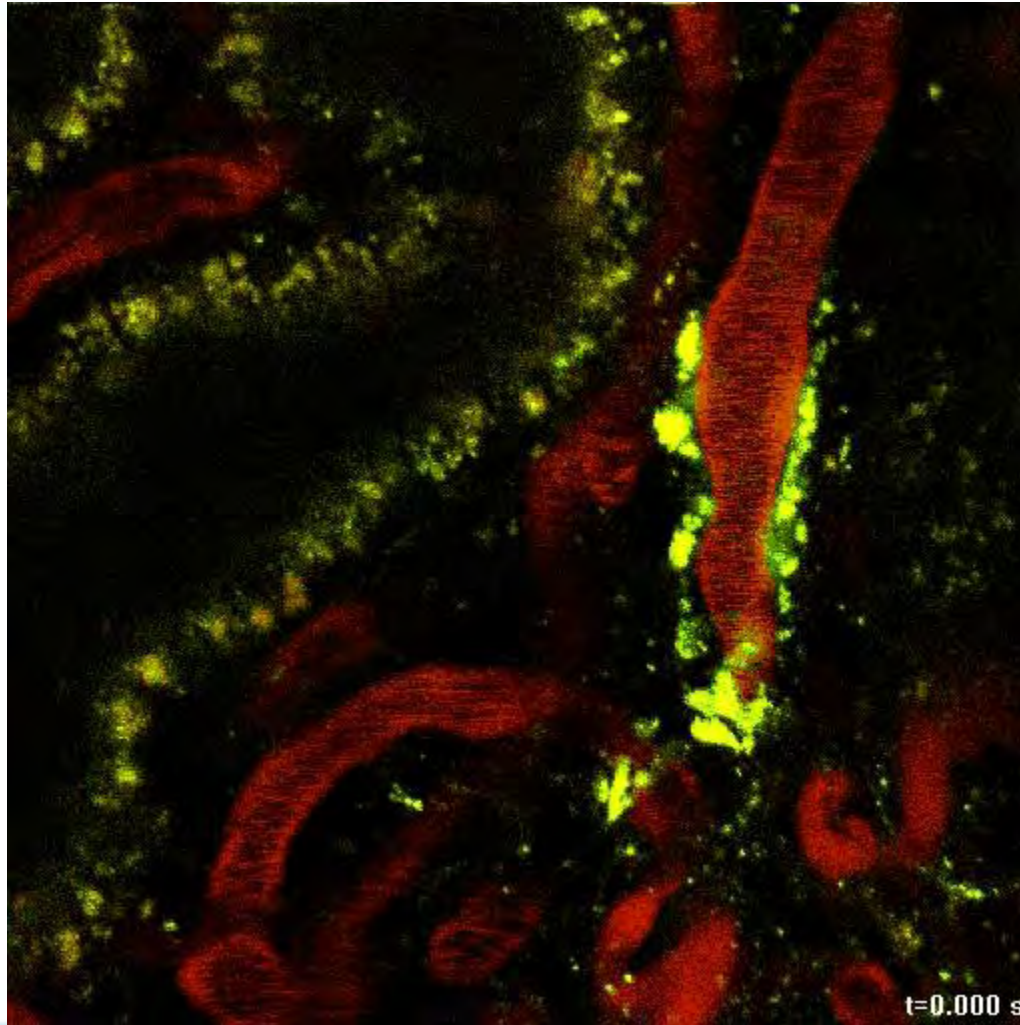
Rosivall et al. AJP,
Renal 291:F1241-1247,
2006

JGA képe in vivo intakt vesében



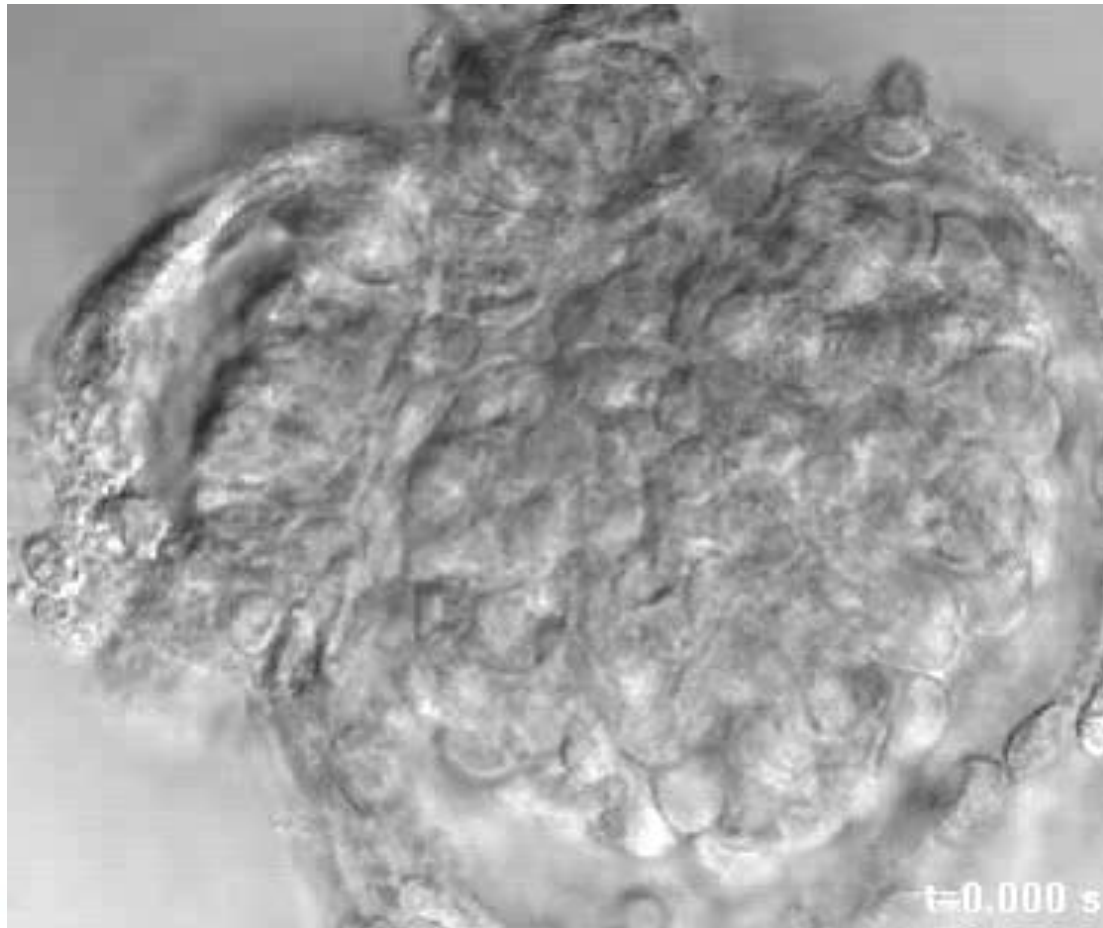
In vivo imaging of the juxtaglomerular (JG) afferent arteriole (AA) in the intact rat kidney. Circulating plasma is labeled with rhodamine B-conjugated 70 kD dextran (red), content of individual renin granules with quinacrine (green). Note the significant renin content around the JG portion of the afferent (AA), but not around the proximal AA segment (P) or the efferent arteriole (EA). G: glomerulus. A-C: Fluorescence of iv injected LY (yellow) was visualized in the AA and surrounding interstitium in real time. Panels show the time it first appeared in the AA and JGA area. Scale is 20 μm. D: representative time-lapse changes in LY fluorescence in the AA lumen, JGA interstitium, and the PT. E: profile of LY fluorescence along a line segment in the JGA interstitium, parallel with the AA and upstream from JG towards P segments (as depicted in panel A). The quinacrine-labeled JG AA portion is labeled as renin-segment. F: correlation between the length of quinacrine (renin)-labeled JG AA and that of the intensely LY-stained (LY-rich) segment of the JGA interstitium. Rosivall et al. *AJP, Renal* 291:F1241-1247, 2006

Folyadék filtráció az afferens arteriola falán keresztül az intersticiumba

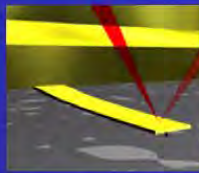
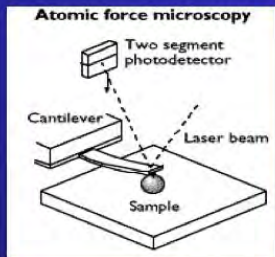
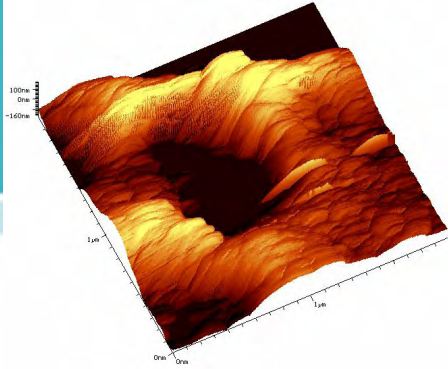


Rosivall et al, AJP, 2006

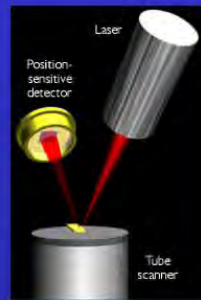
Folyadék áramlás a glomerulus vizelet üréből a macula densa tubulus szegmentumba emelkedett hidrosztatikus nyomás hatására



Atomerő mikroszkópia, endothel sejtek nano-csatornái



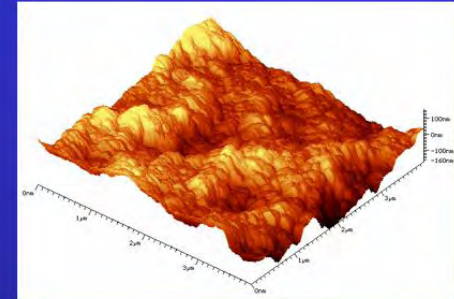
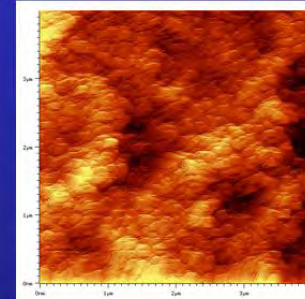
Concept of AFM:
(above) a cantilever touching a sample; (right) the optical lever.



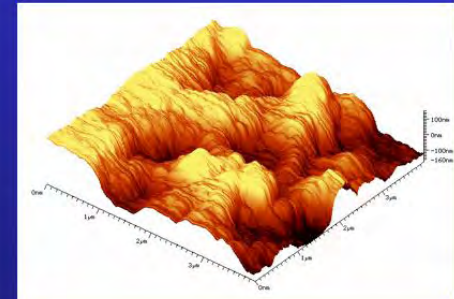
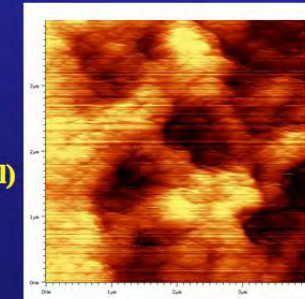
Common types of AFM tips.

- ♣ Operates by measuring attractive or repulsive forces between a tip and the sample,
- ♣ In its repulsive "contact" mode, the instrument measures hard-sphere repulsion forces between the tip and sample.
- ♣ AFMs can achieve a resolution of 10 pm, and unlike electron microscopes, can image samples in air and under liquids.
- ♣ AFM images of DNA, single proteins, gap junctions, and living cells have appeared in the literature

Control



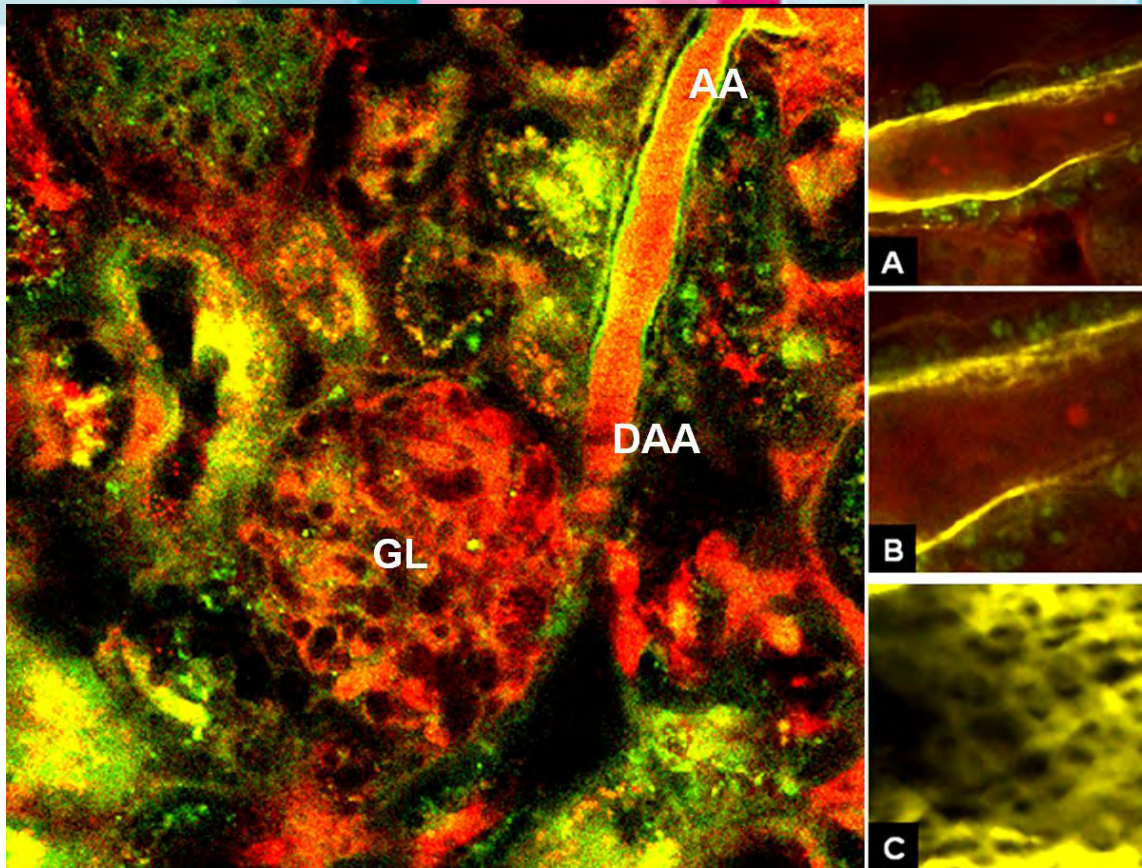
**VEGF
(100 ng/ml)**



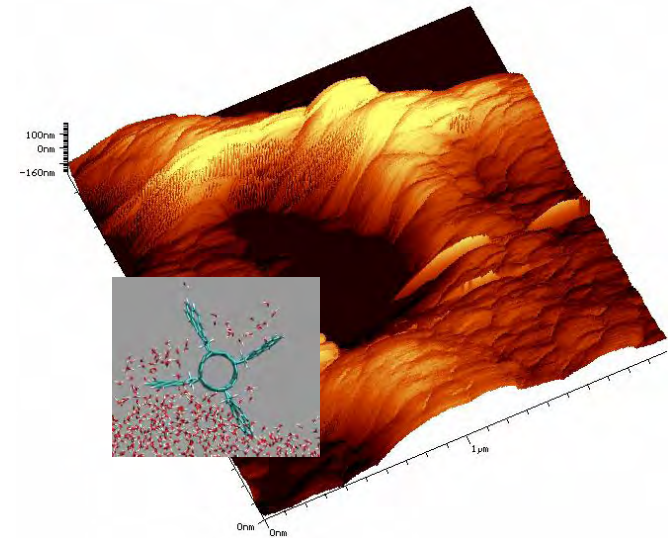
High magnification reveals the endothelial pores under controlled conditions.
VEGF treatment increases the number of pores.

Egyetlen endotheliális nano-csatorna bejáratának AEM képe

Multiphoton lézer mikroszkópia



Atomerőmikroszkópia



Nano/molekuláris ventillátor

Image of glomerulus and afferent arteriole with endothelium and renin granules obtained from mouse kidney in vivo. GL: glomerulus, AA: afferent arteriole, DAA: distal (justaglomerular) portion of afferent arteriole. Endothelium stained with LY. Renin granules labeled with quinacrine (A). High magnification (B) revealed a porous, fenestrated structure of AA endothelium adjacent to renin granules, in contrast to a thick and continuous endothelium in renin-negative segment. Higher magnification revealed sieve-like morphology (C). (unpublished)

Mi bűzlik a vesében?!

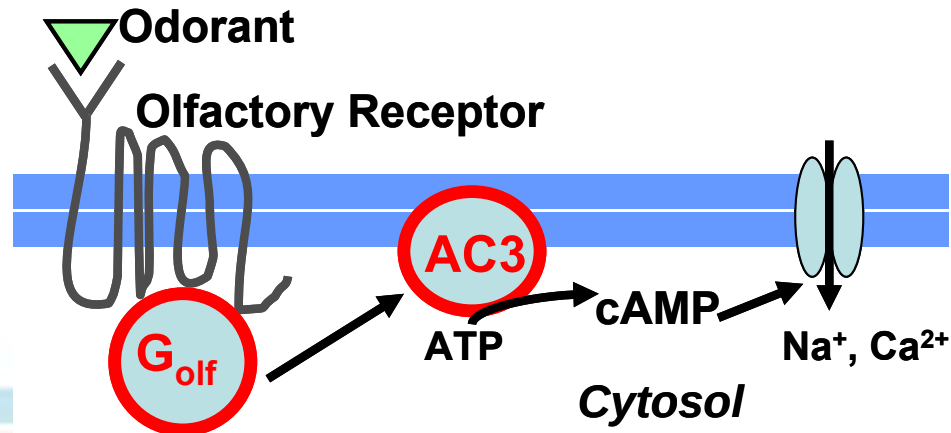
Rövid láncú **zsírsavak** és a vérnyomás



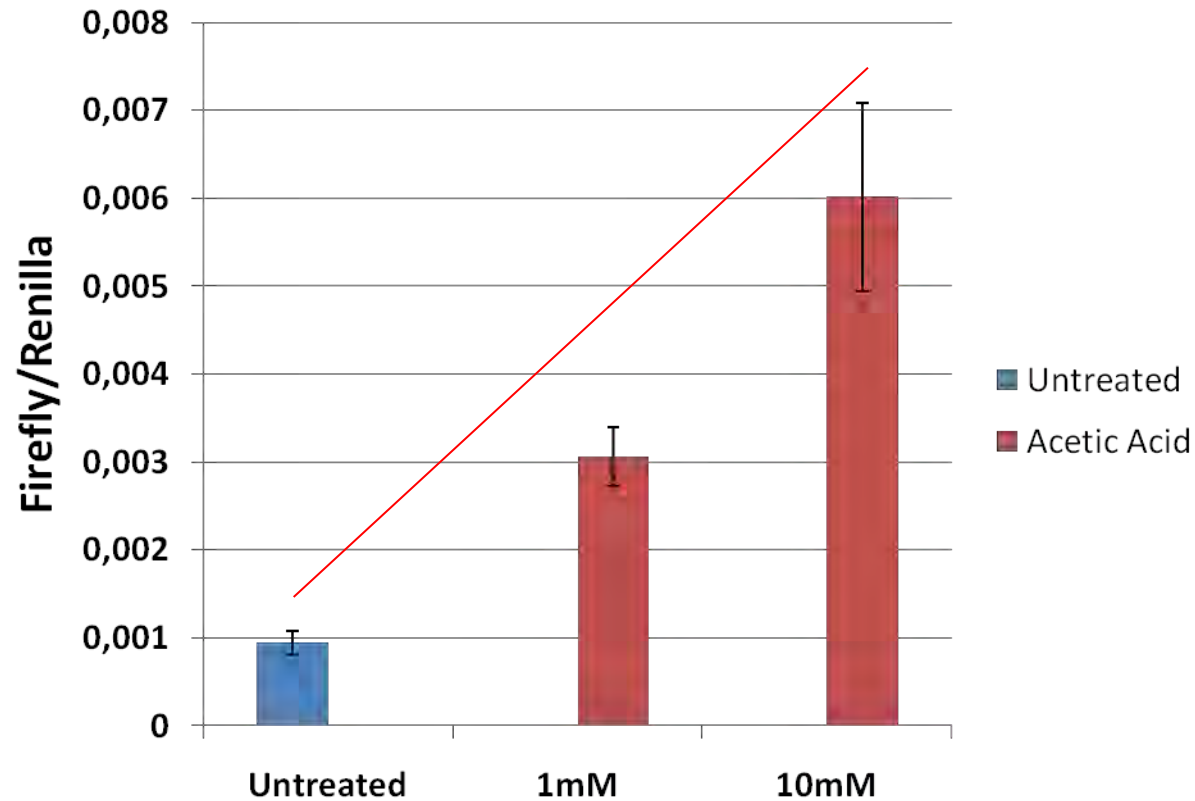
Jen Pluznick, Johns Hopkins School of Medicine

Szaglás receptorok(Olfrs) a vesében

- Olfrs: kemoreceptorok
- Olfrs: szagló szerveken kívül is expresszálódnak
 - hOR17-4 in sperm (Science, 2003)
- OR család: ~1000 gén
- Bár több, mint 1000 OR –t ismerünk szagló epitheliumban, a jelátviteli út egyező



Ecetsav dózis függő hatása az Olfr78 aktiválódására

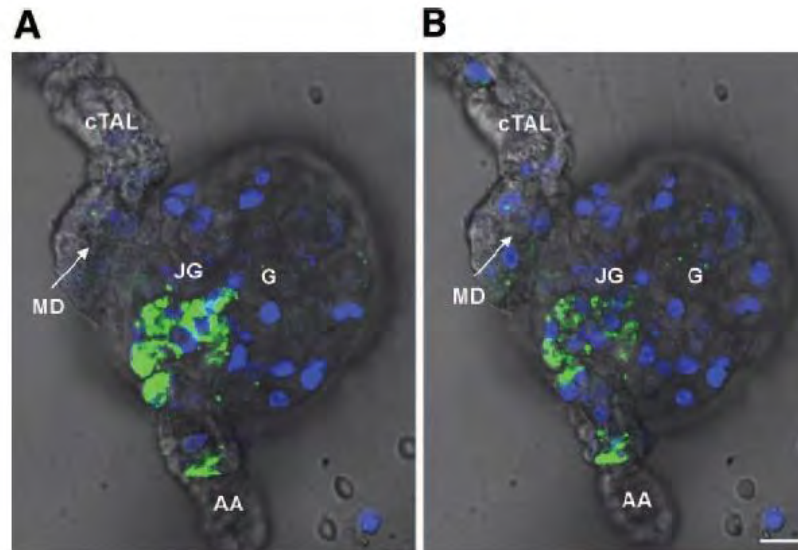


... a rövid szénláncú zsírsavak kommunikálnak Olfr78 receptoron keresztül is az erek simaizomzatával és befolyásolják a vérnyomást?

.... a GPR41 és GPR43 receptorok jelen vannak a nagy erekben és a vesében?

A rövid szénláncú zsírsavak okoznak-e renin elválasztást *ex vivo*?

Glomerulus/cTAL-MD preparátum



Perfuse tubule with agonist (or add agonist to bath), and measure the change in quinacrine fluorescence as an index of renin release.

renin granulum festés:
quinicrine

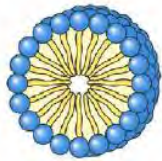
Preps were loaded with quinacrine (an acidic organelle marker) and the release of renin (judged by the reductions in quinacrine fluorescence, area of interest set above JG cells) was measured during the first ten minutes of agonist addition to the bath (propionate in this case).



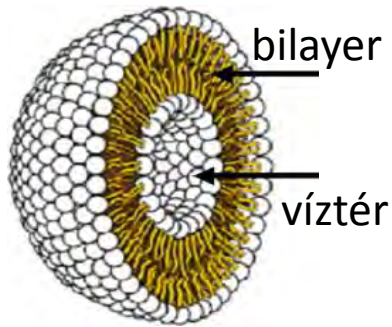
**Kérem,
hogy a jövőben vigyázzanak arra, hogy
mit, hol, mikor és mennyit
szagolnak nehogy hamar gutaütést kapjanak!**



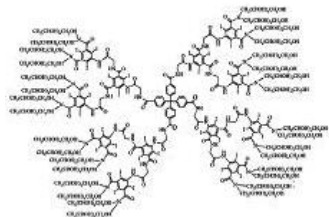
Gyógyszerszállító nanorendszerek



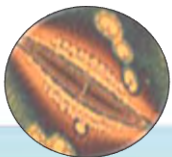
Micellum



liposzóma



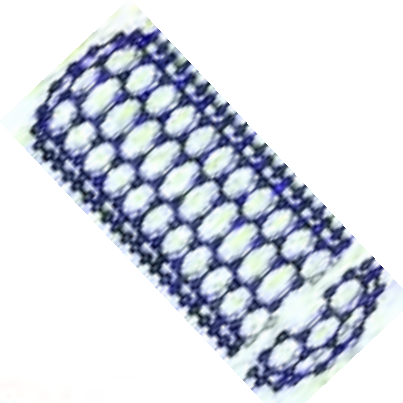
dendrimer



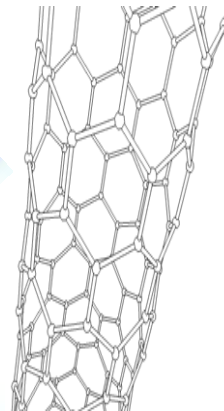
Quantum pötty



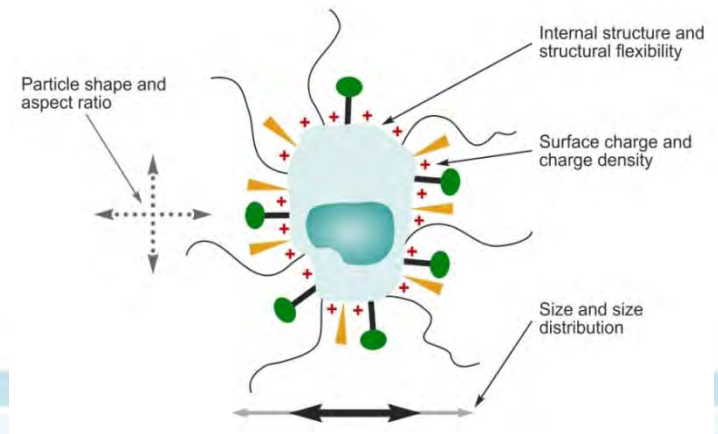
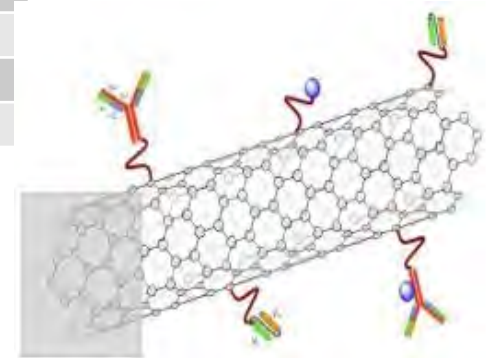
fullerén



Szén nanocső



Carrier	nm
Nanoemulsions	20-25
Vírusok/fágok	26-30
Dendrimers	1-20
Nanospheres	50-500
Nanotubes	2 x 2000
Micelles	8-30
Liposomes	50-10000
Polymer nanocapsules	50-200



Egészségi állapot mutatók és a gazdasági teljesítmény

- **Közvetlen, illetve közvetett kölcsönhatás**
(beteg társadalom ↔ beteg gazdaság ↔ beteg lakosság)
- **Várható élettartam 1 éves hosszabbítása → GDP 4% ↑**
- **Várható rokkantságmentes plusz 1 év → GDP 11% ↑**



Egészségügy fejlesztése gazdaság kulcskérdése!



Az orvosok, a gazdasági fejlődés kulcsszereplői!

Betegségek és a civilizáció

"Megöl a disznófejű Nagyúr,
Éreztem, megöl, ha hagyom,
Vigyorgott rám és ült meredten:
Az aranyon ült, az aranyon,
Éreztem, megöl, ha hagyom.,,

Ady: Harc a Nagyúrral

- Dr. Mani tapasztalata: életmód Indiában
- Só és egyéb finomságok fogyasztása, **„gyengéd, de globalizált erőszak”**
- Stressz, munkahely, média, politika
- Fizikai aktivitás hiánya
- Bizonytalan emberi kapcsolatok, **anómiás társadalom**
- Társadalmi, gazdasági körülmények
- Rossz üzenet, nevelés: a pénz, a karrier a minden!
- **A fenntartható fejlődés** hiánya

Új gondolatok, irányok:

Amartya Sen

Nobel-díjas (1998)
indiai közgazdász



Amartya Sen: a középpontjában nem a piac, hanem az ember áll.

„A fejlődés lényege, hogy választási lehetőségek nyílnak meg az ember előtt. Ezek közül a legfontosabbak: a hosszú és egészséges élet, a tanulás, valamint a tisztességes életszínvonal elérésének lehetősége”.

„... a piacgazdaság csak eszköz a globális jólét megteremtéséhez. Értékek nélkül a kapitalizmus nem lesz életképes.

„A szabadság a piacok szabadságában merül ki. Annak esélyét, hogy az emberek a szabad piac részesei legyenek, csakis az állam teremtheti meg, amely gondoskodik az egészségügyről, az oktatásról, a biztonságról, a polgárok választási lehetőségeiről.”

Lélektan, gazdaság, döntések, haladás...

Daniel Kahneman

Nobel-díjas (2002)
amerikai pszichológus

- „behavioral finance”:
optimizmus és a döntések
- Homo oeconomicus vs.
Homo sapiens
- hivatkozik Adam Smith-re
(1776)



Üzenet

**Kérem, változtassák meg
a társadalmat, fogadjanak
el új alapértékeket,
hogy alacsonyabb legyen
gyermekeink és unokáink
vérnyomása, illetve jobb
és hosszabb életük
lehessen!**



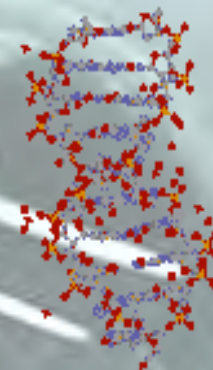
Ady: A Tűz csiholója

Csak akkor születtek nagy dolgok,
Ha bátrak voltak, akik mertek
S ha százszor tudtak bátrak lenni,
Százszor bátrak és viharverték.

Ez a világ nem testálódott
Tegnaphoz húzó, rongy pulyáknak:
Legkülömb ember, aki bátor
S csak egy külömb van, aki: bátrabb.

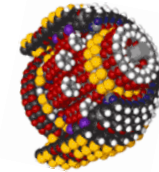
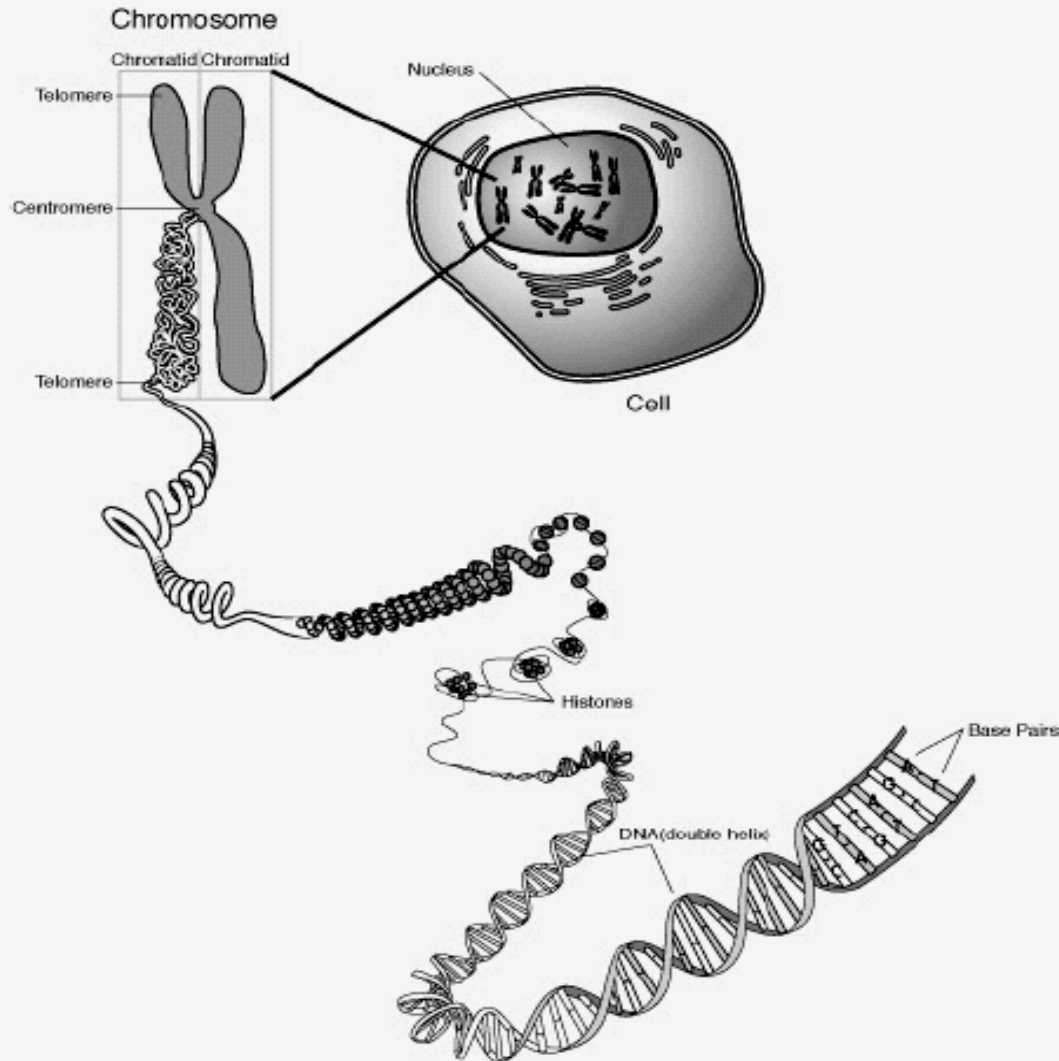
S aki mást akar, mint mi most van,
Kényes bőrét gyáván nem óvja:
Mint ős-ősére ütött Isten:
A fölséges Tűz csiholója.

Milyen lesz a jövő? Génmanipuláció?



**Beláthatatlan,
de tervezni kell!**

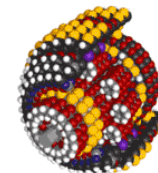
A DNS-ben lévő információtömeg hatalmas



**(22 + 1) pár
kromoszóma**

**3.2×10^9
nukleotid bázis:
A, C, G és T**

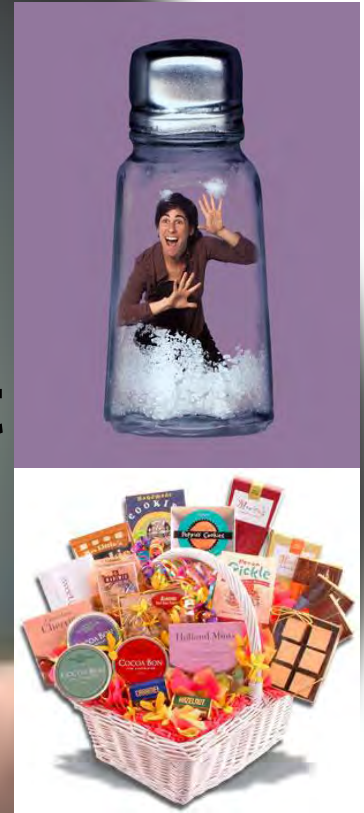
**~~~26.000~~ gén
(genom 1.4%)**



2 m DNS

10^{14} sejt – 5.9 fénynap/ember

Diabetes, Hypertonia, Veseelégtelenség





Tudomány nélkül nem lehet!



Köszönöm!

www.meetthescientist.hu

