

**„... sarat csinált a nyállal ...” –
az orálbiológus nézőpontjából**

Dr. Varga Gábor

2020

Pasarét

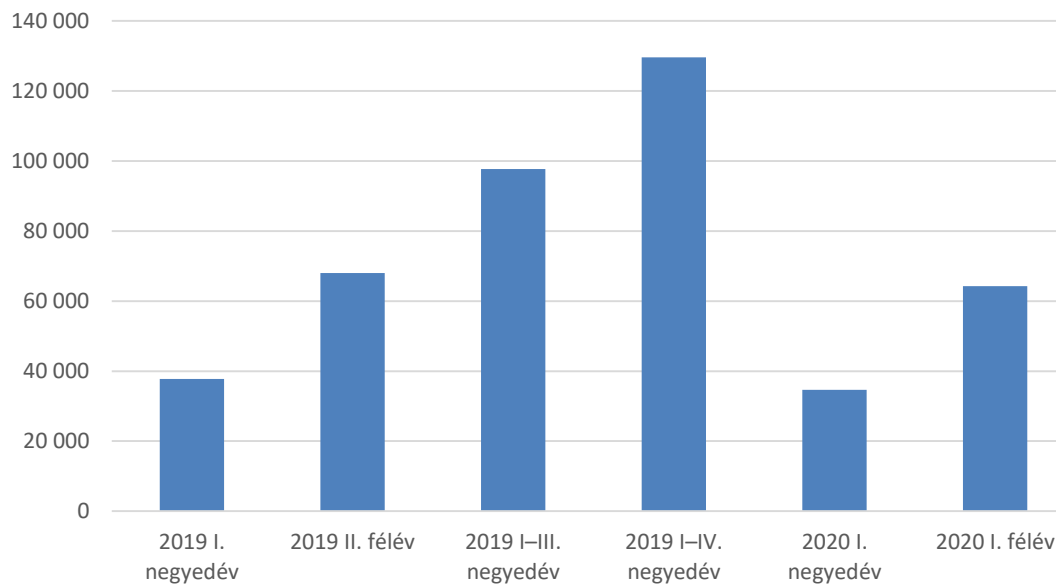
Zsid. 13, 8

Jézus Krisztus tegnap, ma és mindörökké ugyanaz.

1 Kor 1, 18

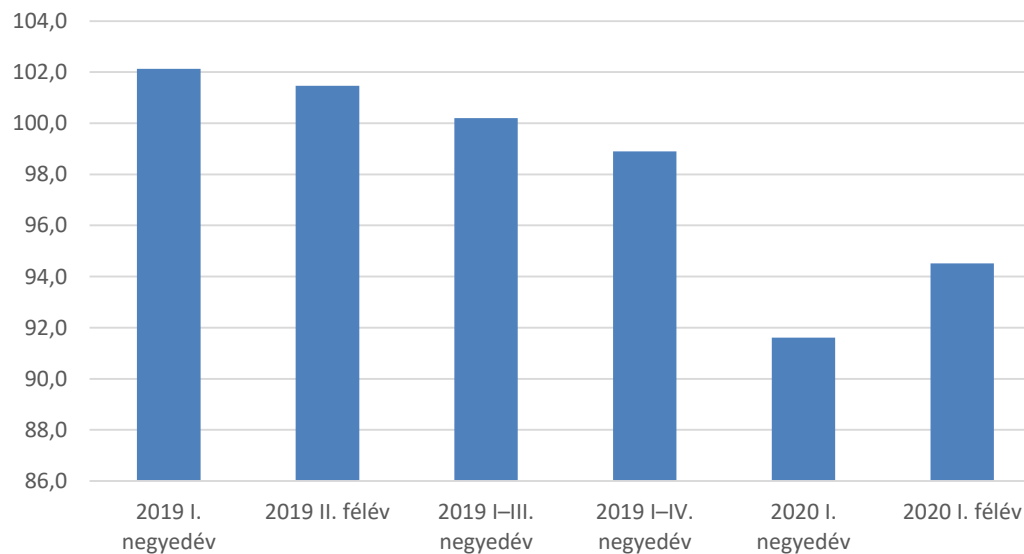
Mert a keresztről való beszéd bolondság ugyan azoknak, akik elvesznek; de nekünk, kik megtartatunk, Istennek ereje.

Halálozás Magyarországon (fő)



Halálozás Magyarországon

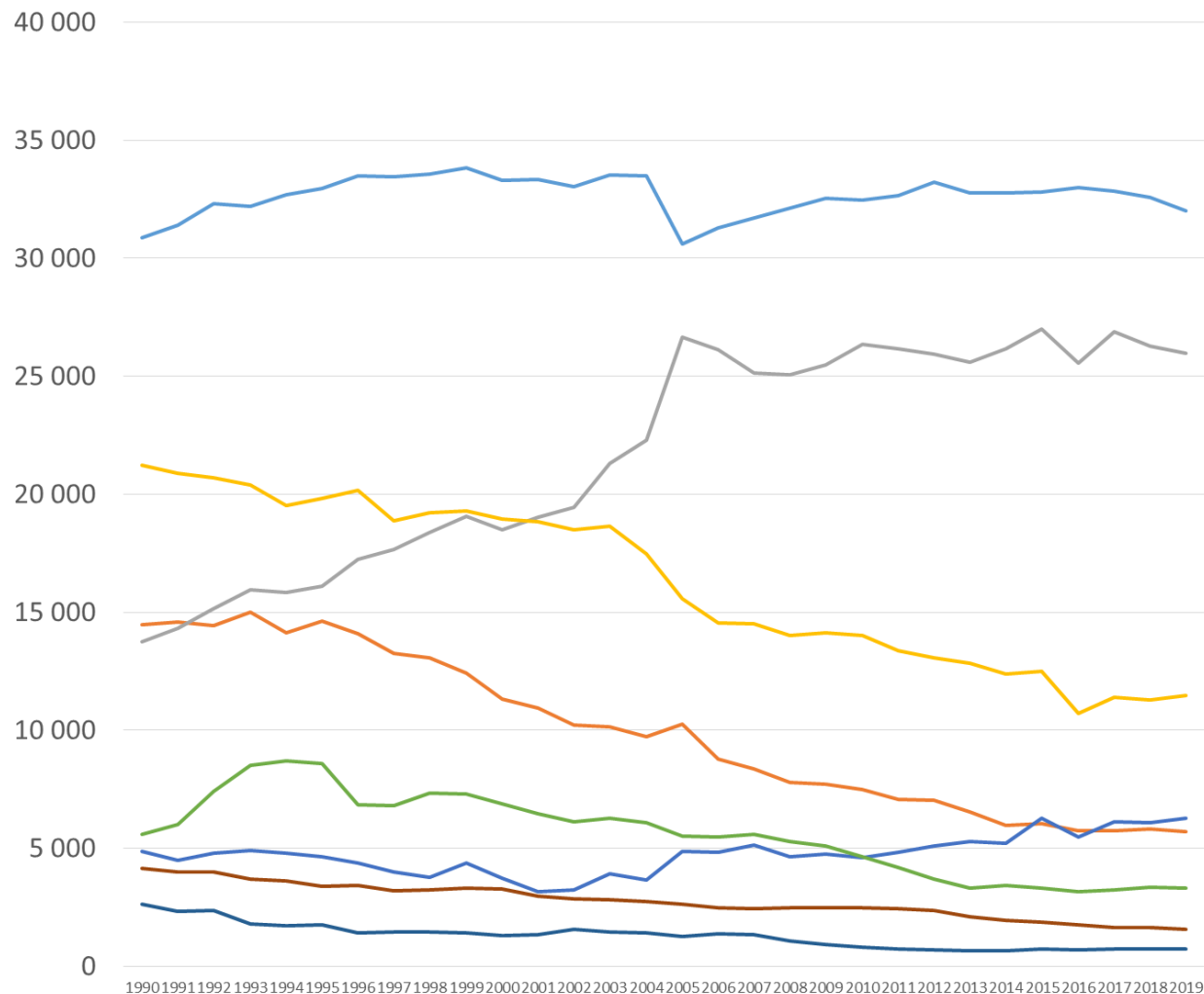
(Az előző év azonos időszaka = 100,0%)



Forrás: KSH, 2020

Halálozás Magyarországon 1990- 2019

forrás KSH



Koronavírus 2020
(6 hónap alatt 900 fő)

- rosszindulatú daganatok
- egyéb ischaemiás szívbetegség
- rosszindulatú daganatok
- motorosjármű-balesetek
- heveny szívizom-elhalás
- agyér-betegség
- máj-betegségek
- szándékos önártalom

János evangéliuma 9, 6

(Jézus) ... „, a földre köpött, sarat csinált a nyállal, és rákenete a sarat a vakon született ember szemeire”

A nyál összetétele és funkciói

A nyál hiánya -

Na és akkor mi van?

-Sjögren szindróma és más autoimmun betegségek

**-Radioaktiv besugárzást követő irreverzibilis
szövetpusztulás**

VÍZ 98%

MUCINOK

GUSTIN

A nyál hiánya

- Száraz ajkak, száraz száj
- Nyelési nehézségek
- Rágási nehézségek
- Beszélni nehéz

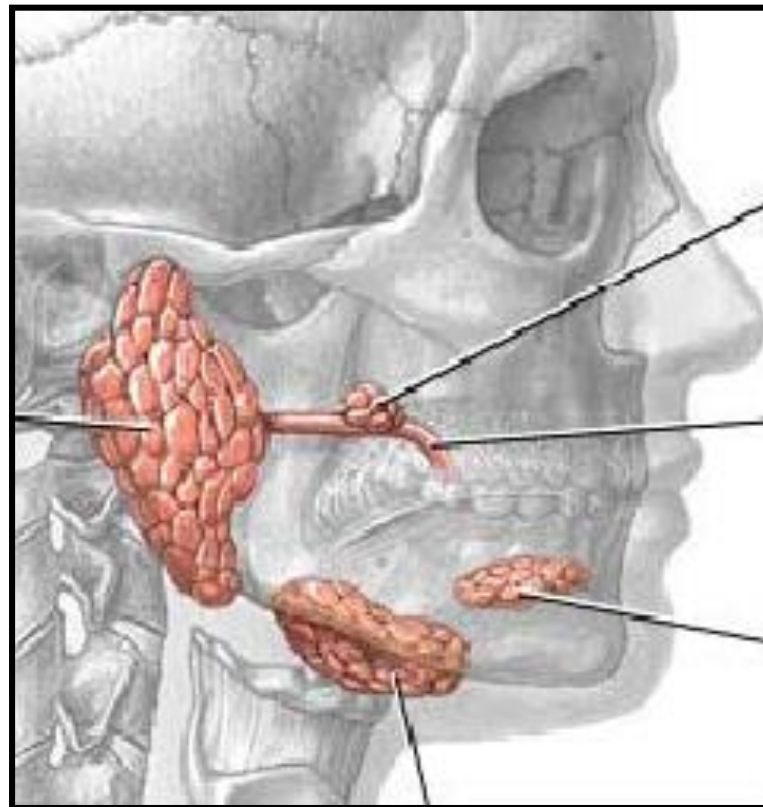
- Fogászati és ízérzési problémák

NYÁLMIRIGYEK

- 1) Belső elhelyezkedésű mirigyek (bukkális mirigyek): a szájüregben belül
- 2) Külső elhelyezkedésű mirigyek: szájüregben kívül; kivezetőcsővel csatlakoznak

Parotisz
fültőmirigy

**Több mint 600
kisnyálmirigy!**



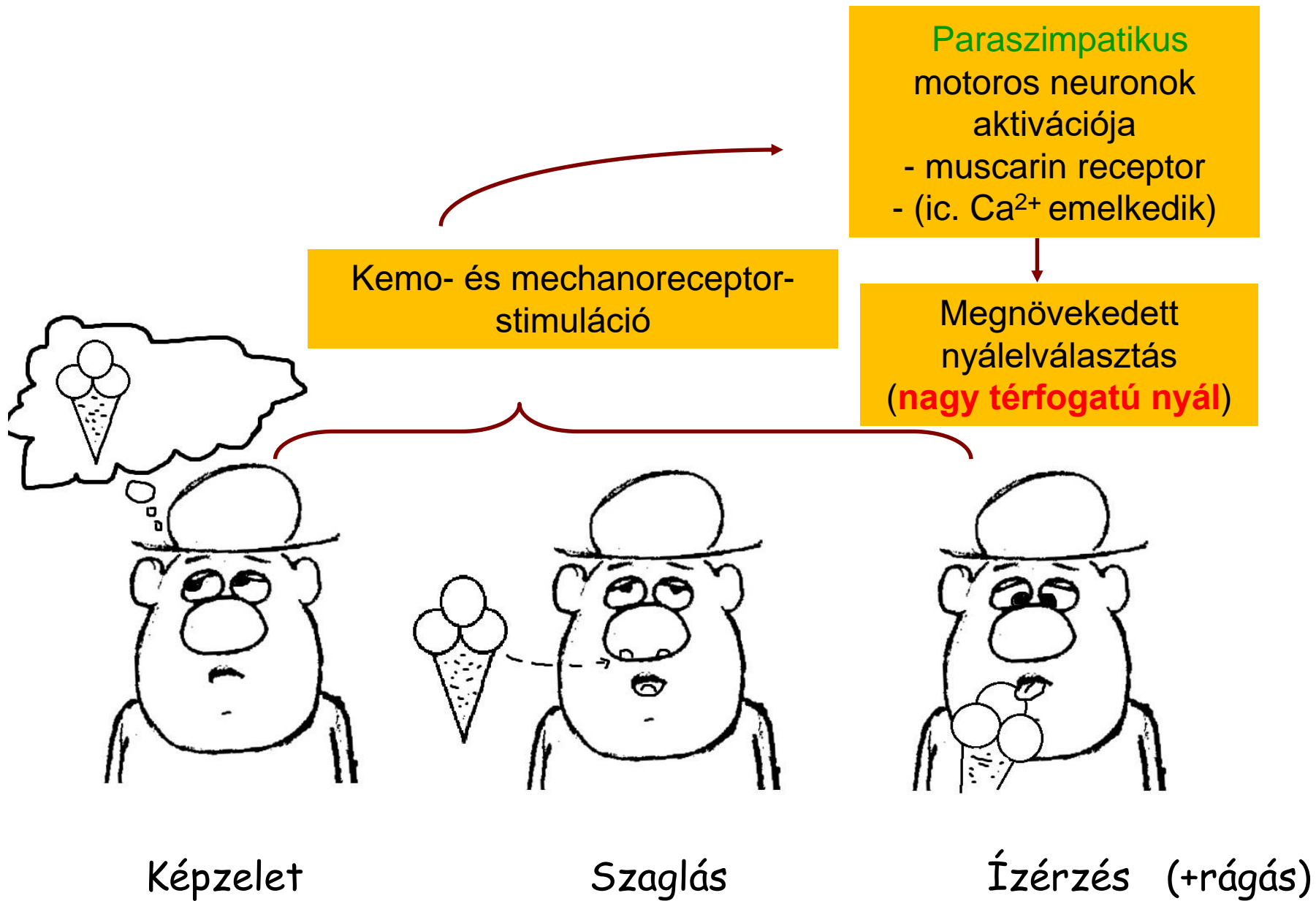
Kiegészítő
parotisz

A parotisz kivezető
csöve

Nyelvalatti mirigy

Szubmandibuláris mirigy
Alsó állkapocs alatt

Nyáleválasztás szabályozása - emésztés





Stressz / nyálszekréció - védelem

Stressz / izgalom



Szimpatikus moto-neuronok
aktiválódása/ β -adrenerg hatás
(ic. cAMP emelkedik)



Fokozódó nyálelválasztás –
erősen viszkózus, kis térfogatú,
fehérjegyazdag nyál



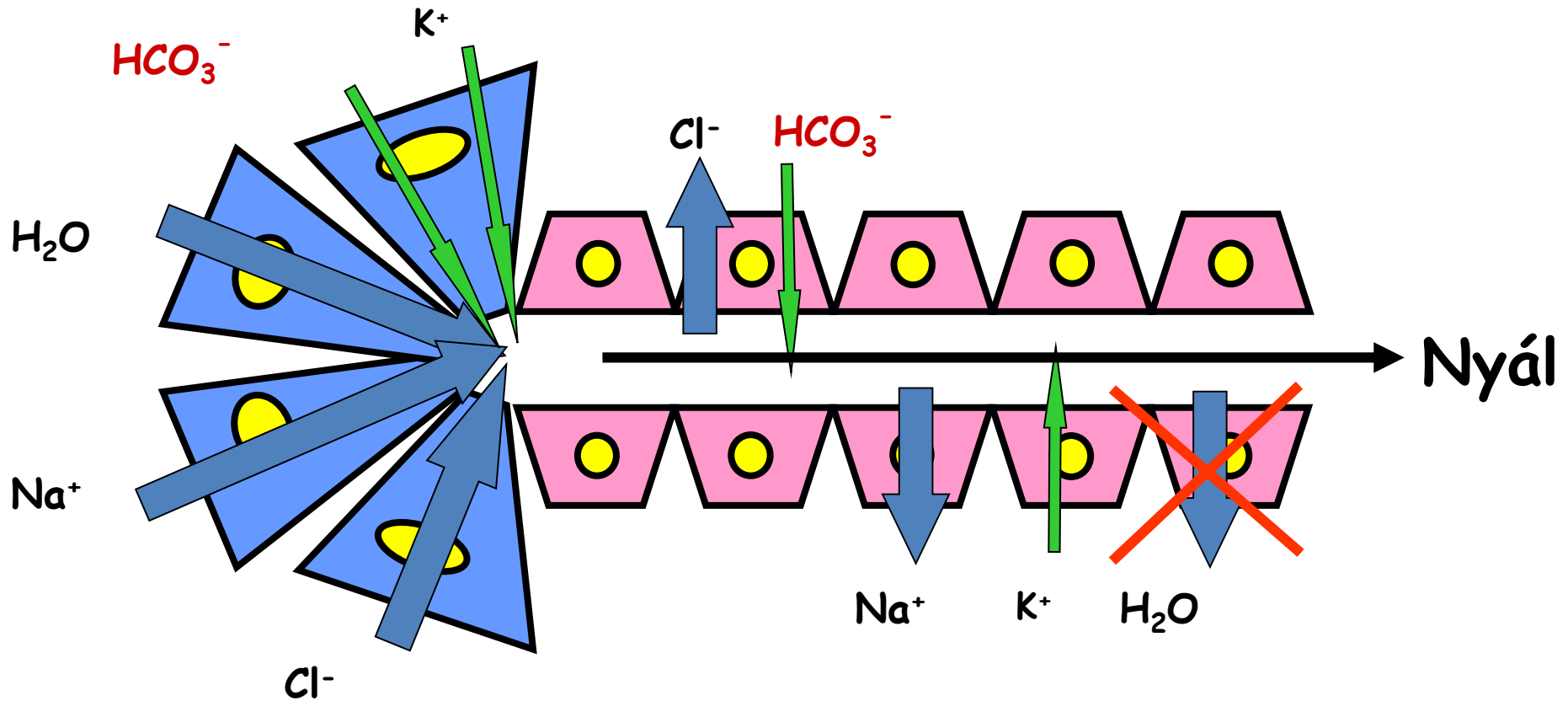
A nyálmirigyek szerkezete acinusok és ductusok

Acinus

Primer szekrétum
- izotóniás

Ductus

Másodlagos módosítás
- hipotóniás



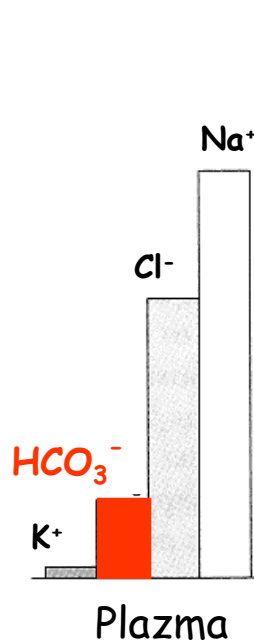
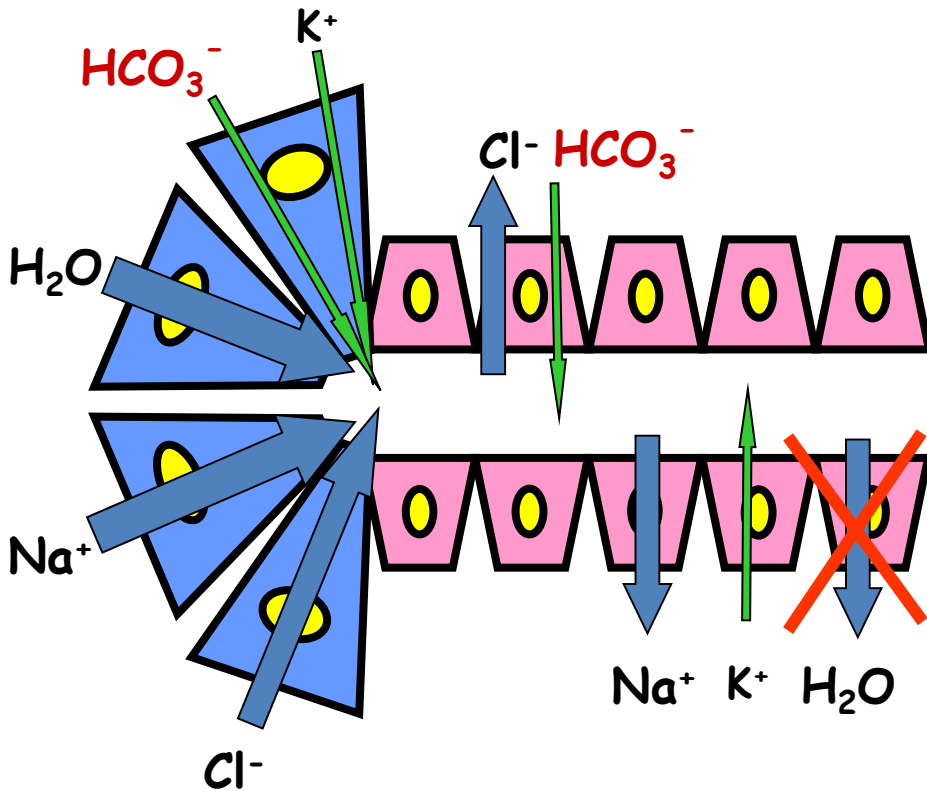
Nyálszekréció kétlépcsős menete

Acinus

Ductus

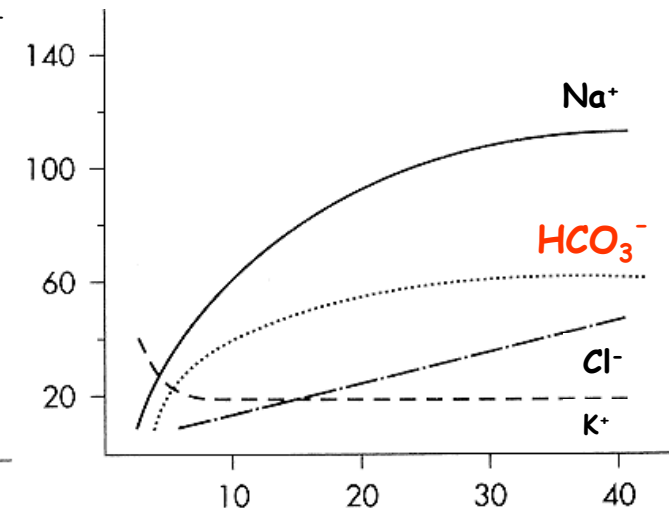
Primer szekrétum
Izotoniás

Másodlagos ductalis modosulás
Hypotoniás



koncentráció
mEq/l

Nyál



Folyadékvelv.
ml/min
(juhokon
végzett mérés
adatai)

A nyál organikus összetevői

	Mennyiség	Fő funkció
Összfehérje	1400-2000 mg/l	
Prolin-gazdag proteinek	1000-1400 mg/l	Caries protektív hatás
Mucinok (MG1, MG2)	110-300 mg/l	Nyálkahártya védő hatás
Lizozim	109 mg/l	Antimikrobiális hatás
Lactoferrin	na	Antimikrobiális hatás
Sialoperoxidase	3 mg/l	Antimikrobiális hatás
Secretoros IgA	194mg/l	Antimikrobiális hatás
IgG	14 mg/l	Antimikrobiális hatás
IgM	2 mg/l	Antimikrobiális hatás
Statherin	na	Caries protektív hatás
Gustin	~ 42-60mg/l	Ízérzés elősegítése
Histatinok	na	Antimikrobiális hatás
Cystatinok, EGF	na	Szöveti integráció
Amiláz	380 mg/l	Emésztés
Lipáz (Von Ebner mirigy eredetű)	na	Emésztés
Urea	2-6 mmol/l	Savak semlegesítése
Glükóz	0.05 mmol/l	„plaque táplálása”

A legfontosabb nyálmirigy hipofunkciós problémák

- **Sjögren szindróma** és más autoimmun betegségek
-M3 receptor elleni ellenanyag termelés az esetek jelentős részében
– acináris parenchyma
- **Radioterápia** hatására bekövetkező destrukció
– acináris parenchyma
- **Szisztémás betegség vagy kezelése okozta**
– diabetes mellitus, antihypertenzív és anxiolitikus szerek
- **Xerostomia**
– gyakran csak szubjektív
- az esetek egy részében az életkor előrehaladásával kifejezettebb (különösen menopausa után nőkben)
- **Folyadékbevitel** - dehidratáció

A nyál hiánya

- Jelentős fogszuvasodás

Savak pufferolása



(urea és aminosavak)

A nyál hiánya

- A fogzománc eróziója
- A remineralizáció hiánya

Ca és PO₄

Ca-kötő fehérjék

proline-gazdag proteinek

statherin

A nyál hiánya

- Extenzív és gyors szuvasodás a fogakon, parodontális gyulladás

Antibacteriális faktorok

Antitestek (IgA)

Sialoperoxidase + SCN

Lactoferrin

A nyál hiánya

- Emésztési problémák

Amylase

Lingualis mirigy
eredetű lipase

A nyál hiánya

- Candida fertőzések

Histatinok

- Szövetsérülés

Cystatinok
EGF és
más
növekedési
faktorok

A nyál mint diagnosztikus folyadék

-

a jövő perspektívái

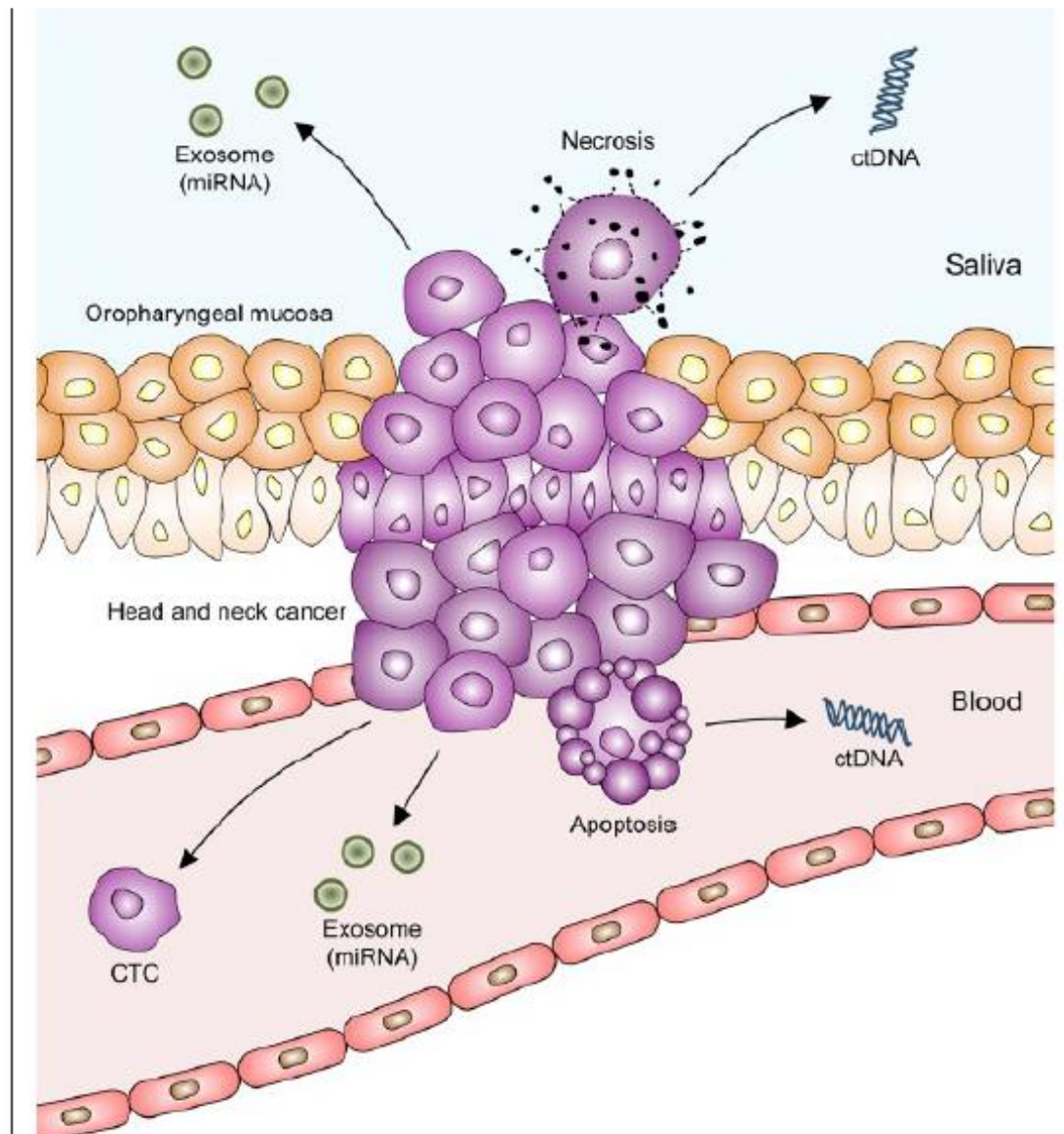
Az nyál alapú és más szájúregi tesztek – **ezek már vannak**

- Orális HIV teszt
- Drog teszt vizsgálatok
- Torokgyulladás vizsgálata kenet segítségével
- Törvényszéki vizsgálatok
- Szteroid hormon szintjének monitorozása
- Véralkohol szint meghatározása
- Genetikai tesztek (SNP)

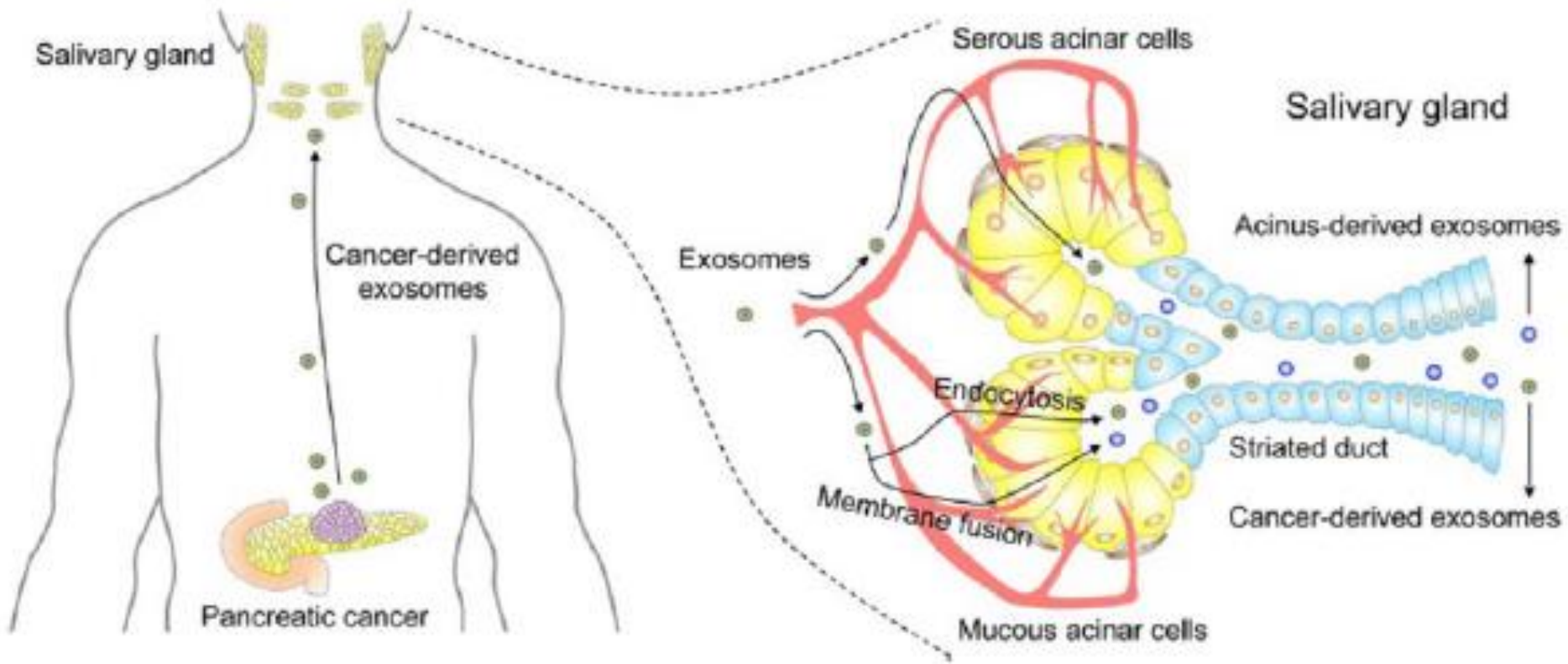
A nyál, mint diagnosztikus folyadék – fejlesztési célpontok

- Malária
- Légzőszervi megbetegedések
- Szájüregi és más **daganatok**
- Kardiovaszkuláris betegségek** jelzőfehérjéi
- Nyál proteomika
- Parodontális betegségek
- Szájüreg baktériumok vizsgálata
- + Covid-19 fertőzés meghatározása**

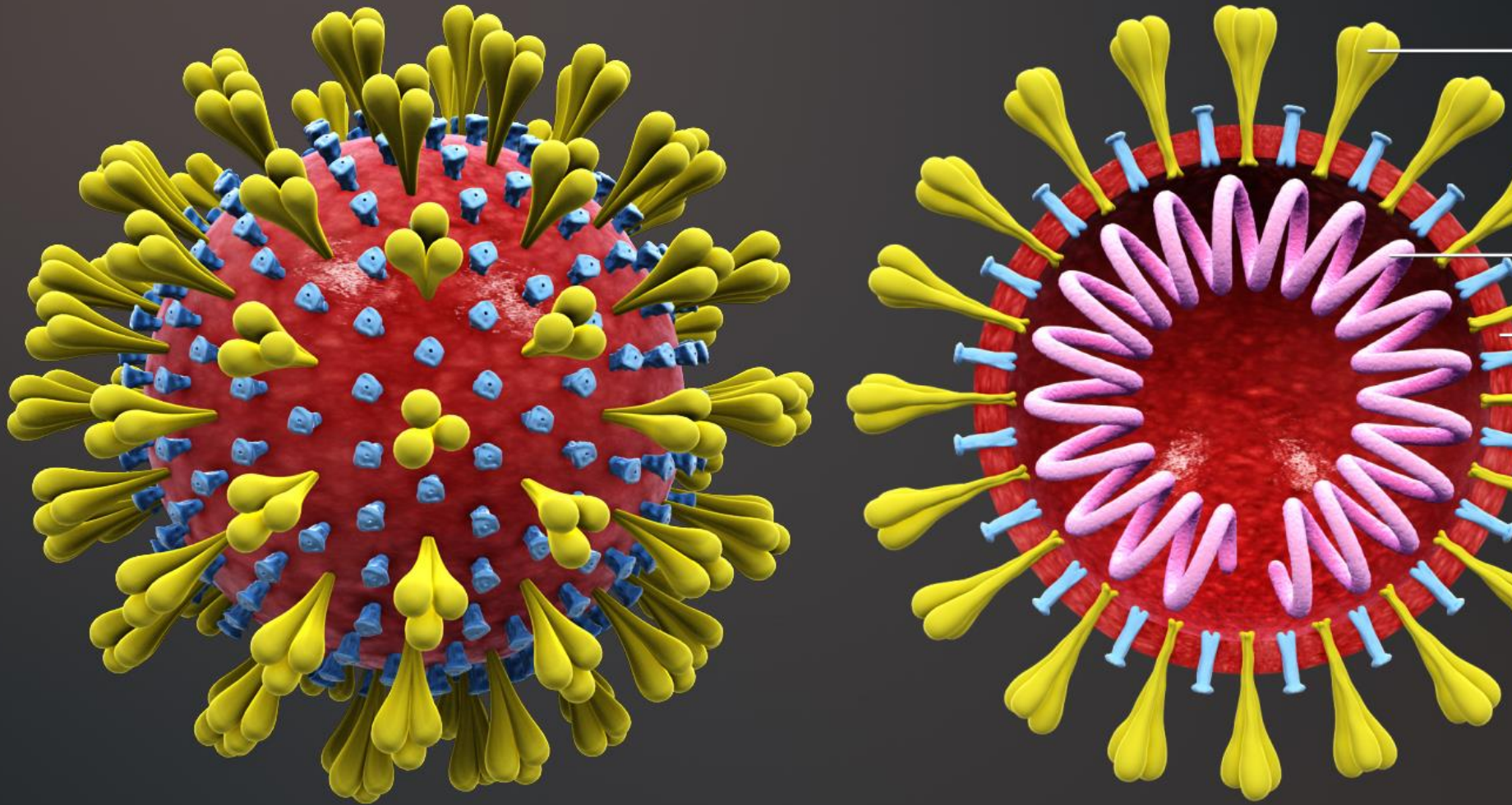
Nyálteszt – szájrégi daganat diagnosztikus azonosítására (exoszómák)



Nyálteszt - elvileg bármilyen daganat diagnosztikus azonosítására (exoszómák)



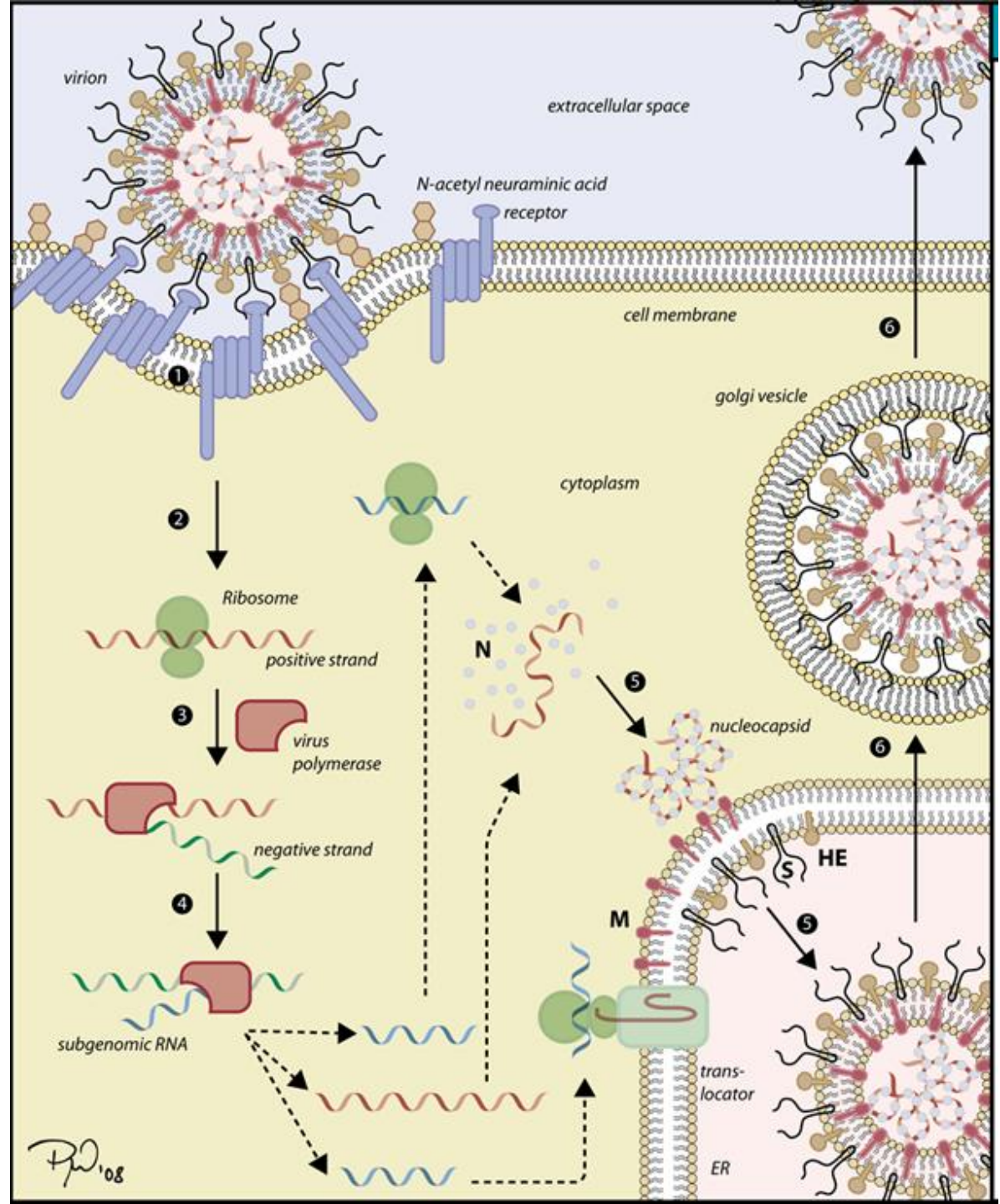
SARS-CoV-2 humán koronavírus - örökítő anyaga RNS



Készítette: <https://www.scientificanimations.com> -

<https://www.scientificanimations.com/> / <https://www.scientificanimations.com/> / CC BY-SA 4.0

A koronavírus kötődése nyálkahártya epitheliális sejtjeihez és megsokszorozódásuk



Készítette: Crenim a(z) angol Wikipédia
projektből, CC BY-SA 3.0,
[https://commons.wikimedia.org/w/index.
php?curid=26529404](https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=26529404)

A COVID-19 BETEGSÉG TÜNETEI

(2019. évi koronavírus-betegség)

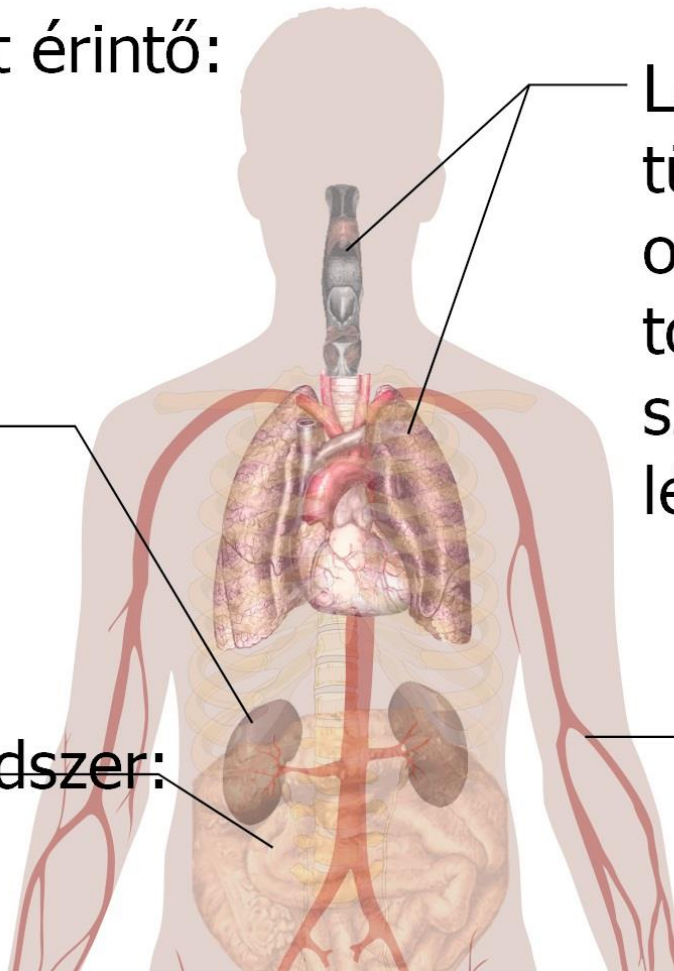
Teljes testet érintő:
láz
fáradtság

Vese:
csökkent
funkció

Emésztőrendszer:
hasmenés

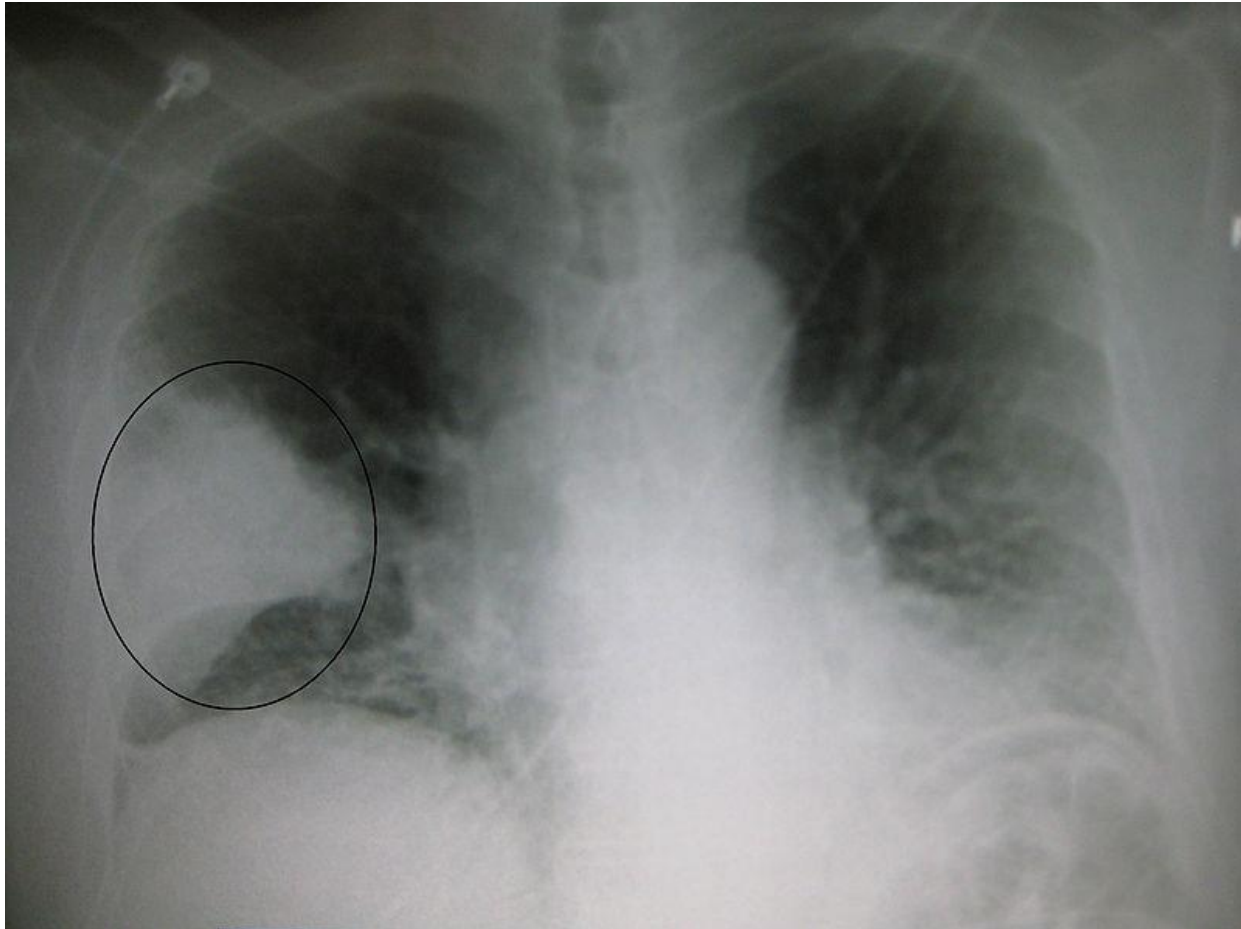
Légzés:
tüsszentés
orrfolyás
torokfájás
száraz köhögés
légszomj

Keringési rendszer:
csökkent
fehérvérsejt szám



Tüdőgyulladás

Jól körülhatárolt tüdőgyulladásos (jobb középső lebenyi) terület röntgenképe



A SARS, **SARS-2 koronavírus**, a MERS koronavírus, adenovírus, hantavírus vagy parainfluenza által okozott **vírusos tüdőgyulladás esetében nem ismert hatékony és eredményes kezelés**, egyénre szabott terápiás kezelés válik szükségessé.

A kezelés alapvetően tüneti: az immunrendszer támogatására szorítkozik. A beteget oxigénterápiával, folyadékkezeléssel, vírusellenes szerekkel (amantadin, rimantadin, oszeltamivir, remdesivir) és szükség esetén a létfontartást légzéstámogatással segítik

Ha a koronavírusfertőzés az alsó légutakra terjed ki, akkor elsősorban a tüdő parenchymáját érinti, ideértve az alveoláris tereket és az intersticiális szöveteket.

A SARS-2 koronavírus, esetében ma a legfontosabb célok:

- A fertőzés elkerülése
- A betegség korai felismerés és elkülönítés
- Betegek tüneti kezelése, komplikációk elkerülése
- Az immunrendszer terápiás aktiválása
 - antigén beadása a szervezet ellenanyag termeltetésére
 - megtermelt ellenanyag beadás(fertőzésen átesettekől)

Diagnózis a vírus jelenlétére

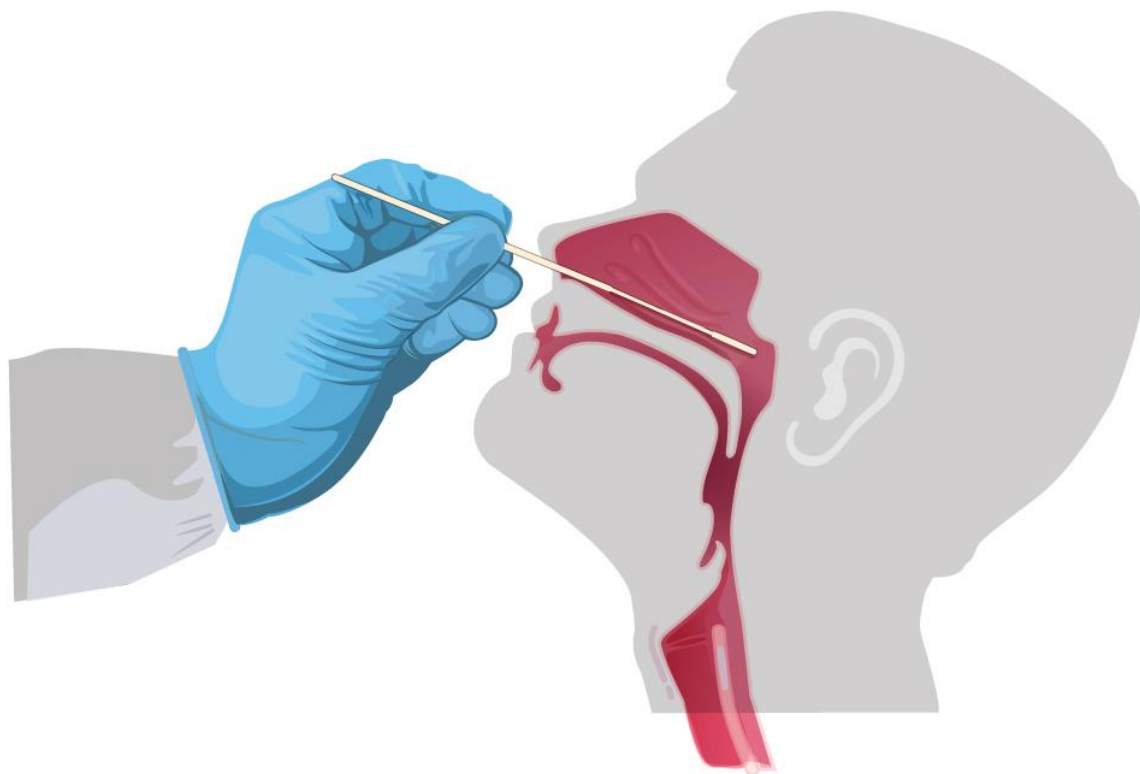
- orr-garati szövetkenetből a vírus örökítő azonosítása PCR teszttel (**jelenlegi általános gyakorlat**)
- vírus azonosítása nyálból vagy más testnedvből
- Új technológiák, gyors tesztek a vírus detektálására

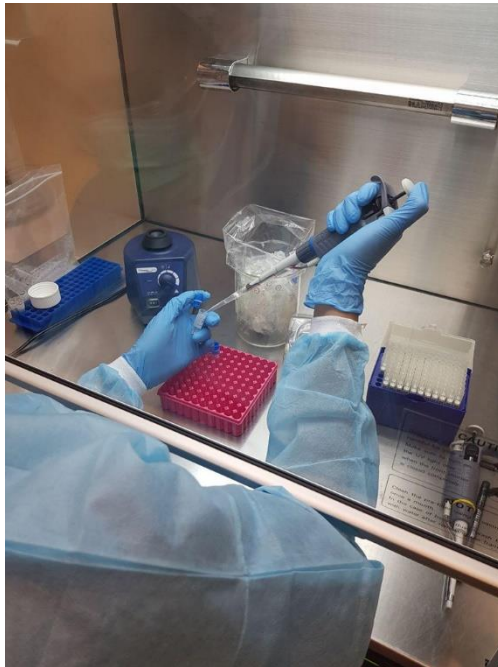
A vírus ellen termelt ellenanyagok detektálása nem alkalmas a fertőzés azonosítására,
hanem csak a fertőzés megtörténtének utólagos igazolására)

.

Orr-garati kenet gyűjtése –

**jól bevált, de bonyolult, időt, szakértelmet és szakfelszerelést igényel
és kellemetlen**





["COVID-19 Equipment to Bulgaria \(05890155\)"](#) by [IAEA Imagebank](#) is licensed under [CC BY 2.0](#)

["COVID-19 Equipment to Cambodia \(05890149\)"](#) by [IAEA Imagebank](#) is licensed under [CC BY 2.0](#)

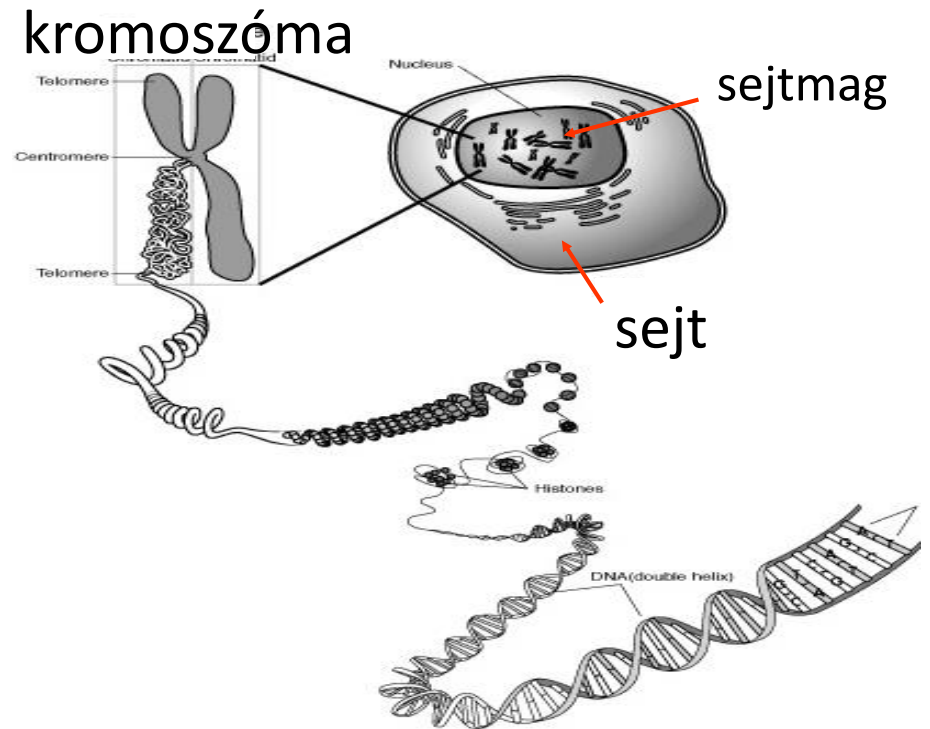
["COVID-19 Equipment to Cambodia \(05890148\)"](#) by [IAEA Imagebank](#) is licensed under [CC BY 2.0](#)

Az örökítő anyag

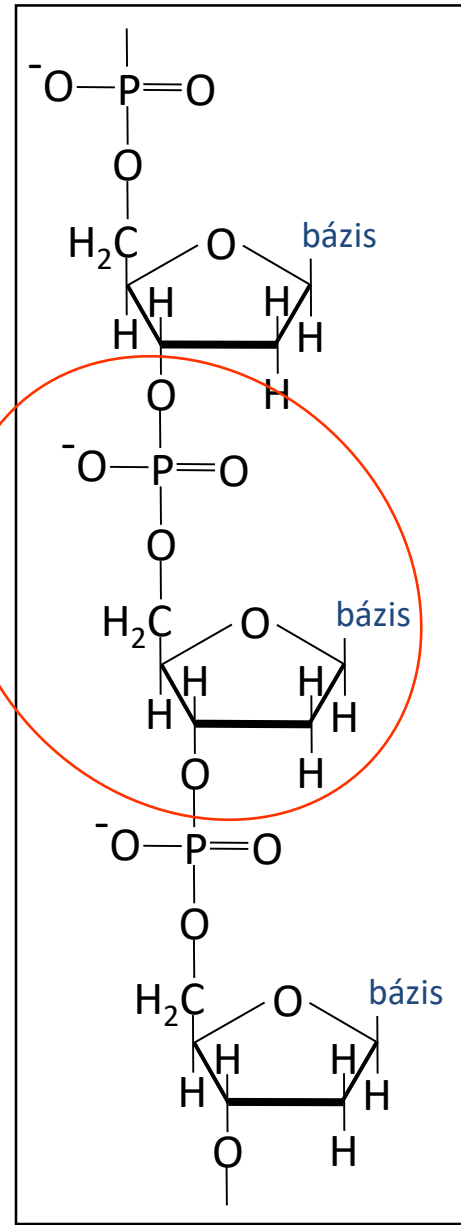
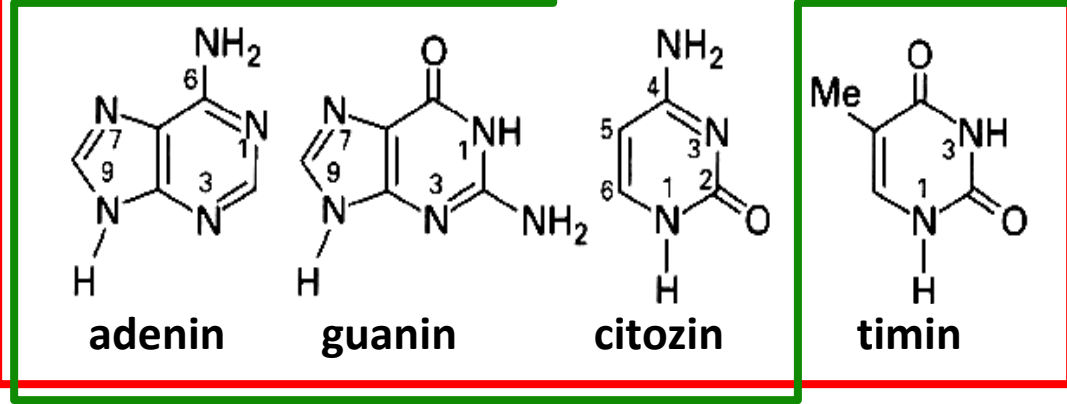
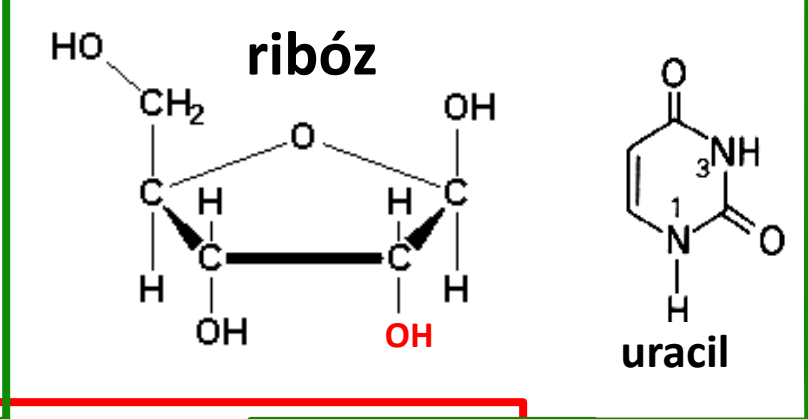
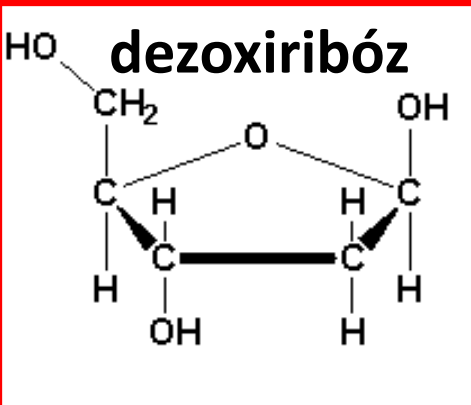
Sejtjeink valamennyi életműködése az örökítőanyagukban tárolt program szerint játszódik le.

Az örökítőanyag a sejtmagban lévő kromoszómákban található.

A kromoszómák legfontosabb alkotórésze a DNS.

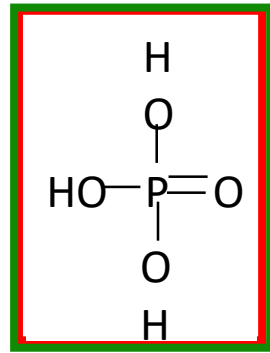


A nukleinsavak alkotórészei



nukleotid

ÉPÍTŐELEMEK	DNS	RNS
cukor	dezoxiribóz	ribóz
sav	foszforsav	foszforsav
bázisok	A, G, C, T	A, G, C, U



A DNS szerkezete

A DNS szerkezete: **antiparallel**,
jobbmenetes, **kettős szálú** spirál.

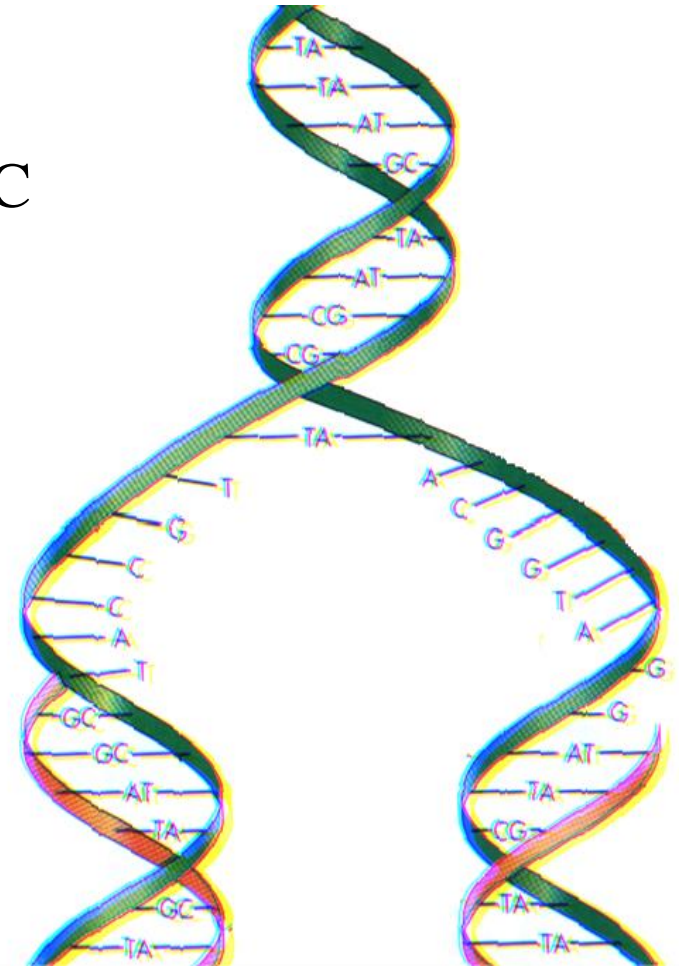
A **komplementer** szálakat az A/T és a G/C
bázispárok közti H-kötések tartják össze.

A G és a C három, az A és a T kettő H-
kötéssel kapcsolódik egymáshoz.

A nukleinsavak legfőbb jellemzője a
szekvenciájuk.

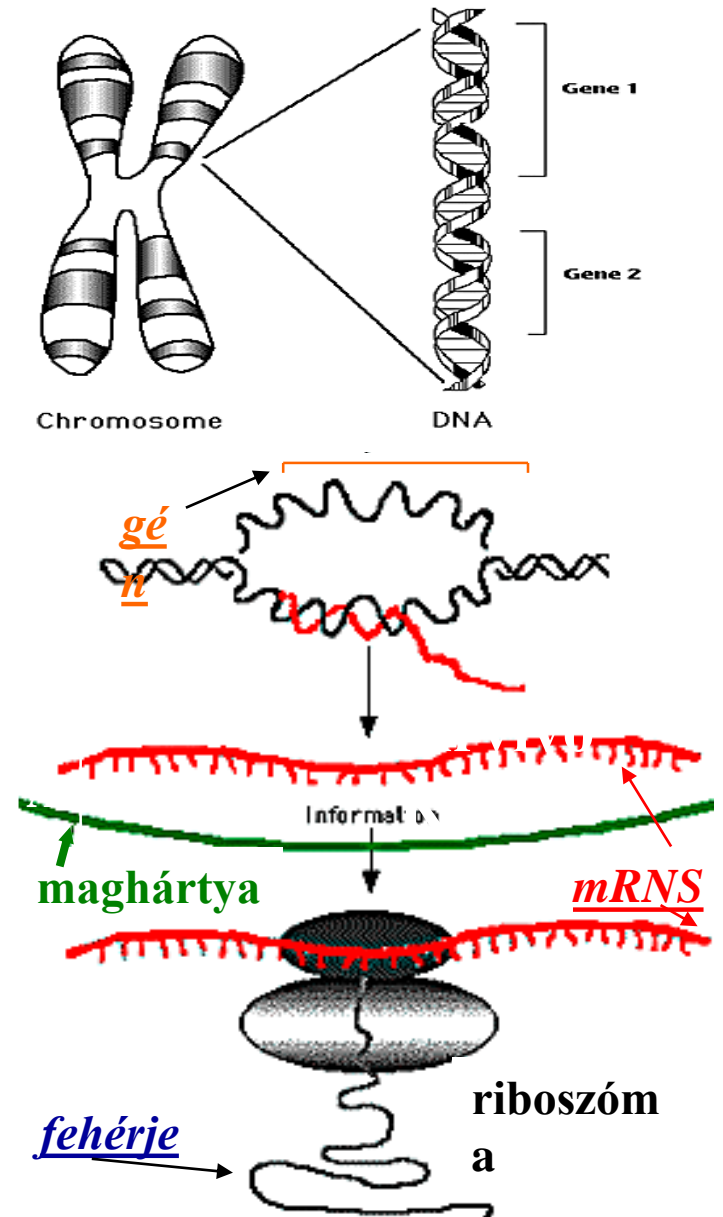
A nukleotidszekvenciának irányultsága
van.

$5' \rightarrow 3' \neq 3' \rightarrow 5'$,



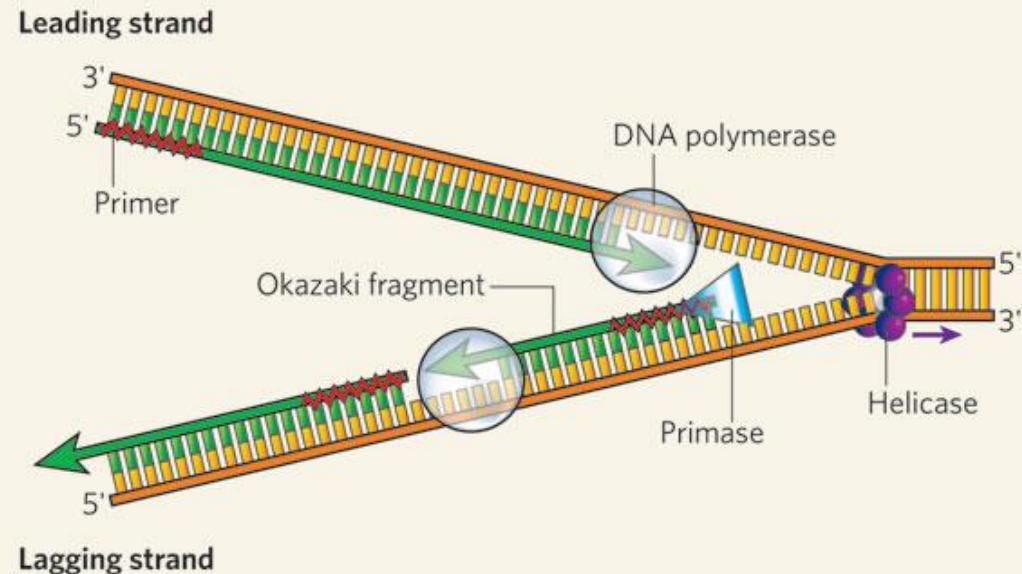
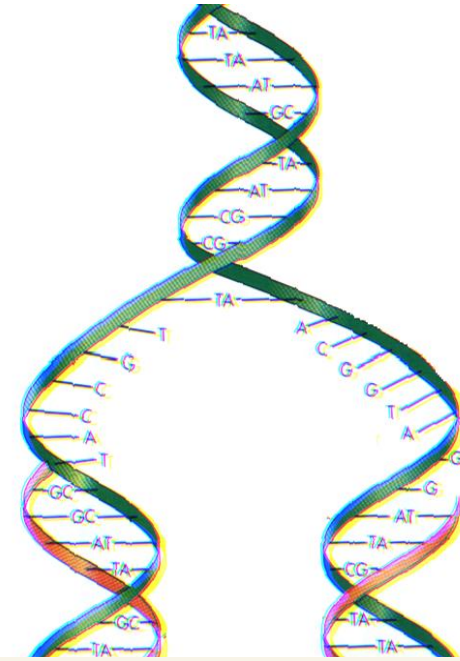
A gének

- A DNS-nek azt a szakaszát, amely egy adott tulajdonságunkat határozza meg, **génnek** nevezzük.
- A sejtmagban a génről a *transzkripció* során egy ún. RNS átírat készül.
- A riboszómán elkészül a *transzláció* folyamán az átírat alapján a fehérje.
- Az információ iránya tehát:
- **DNS → RNS → fehérje**



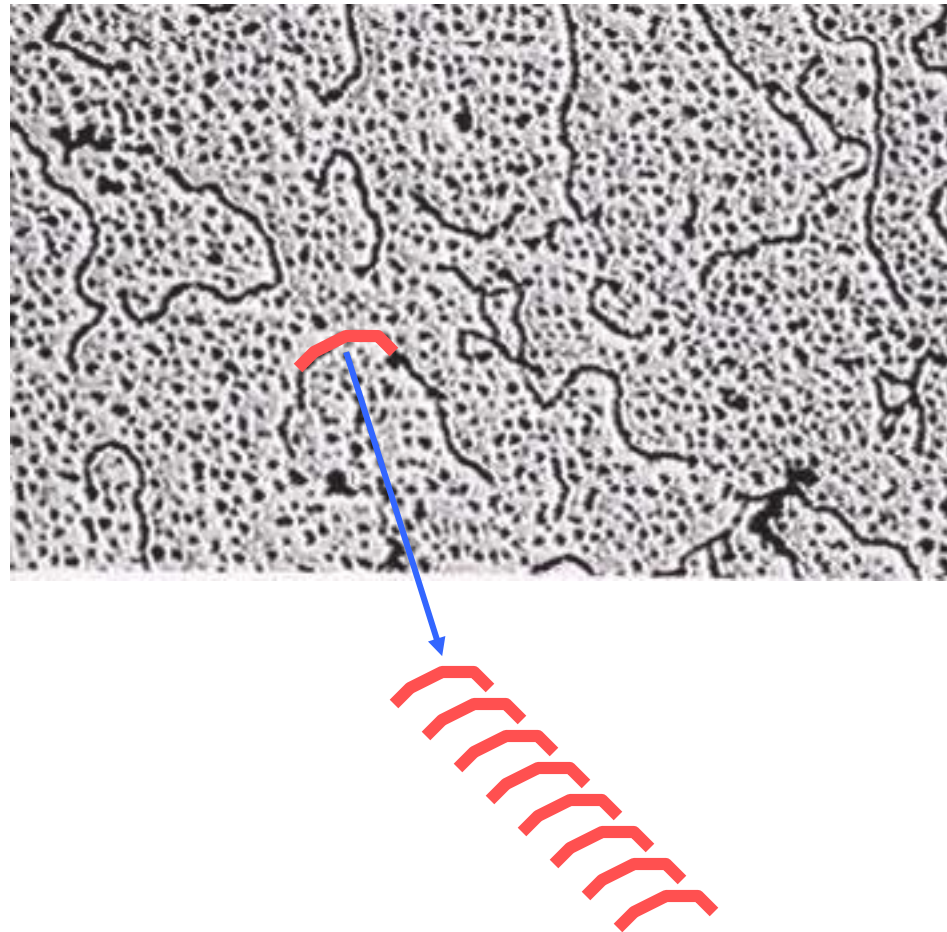
A DNS replikációja

- Önmaga templatja:
szemikonzervatív mechanizmus.
- átíráshoz szét kell választani a szálakat: **DNS-helikáz, topoizomerázok**
- lánc nyitva tartása: SSB fehérjék
- DNS polimeráz:** önkorrekciónak → nem tud láncot kezdeni
- DNS primáz:** RNS polimeráz, láncindítás
- Vezetőszál: folyamatos szintézis
- Követő szál: tolatómechanizmus, Okazaki fragmensek, **DNS ligáz**

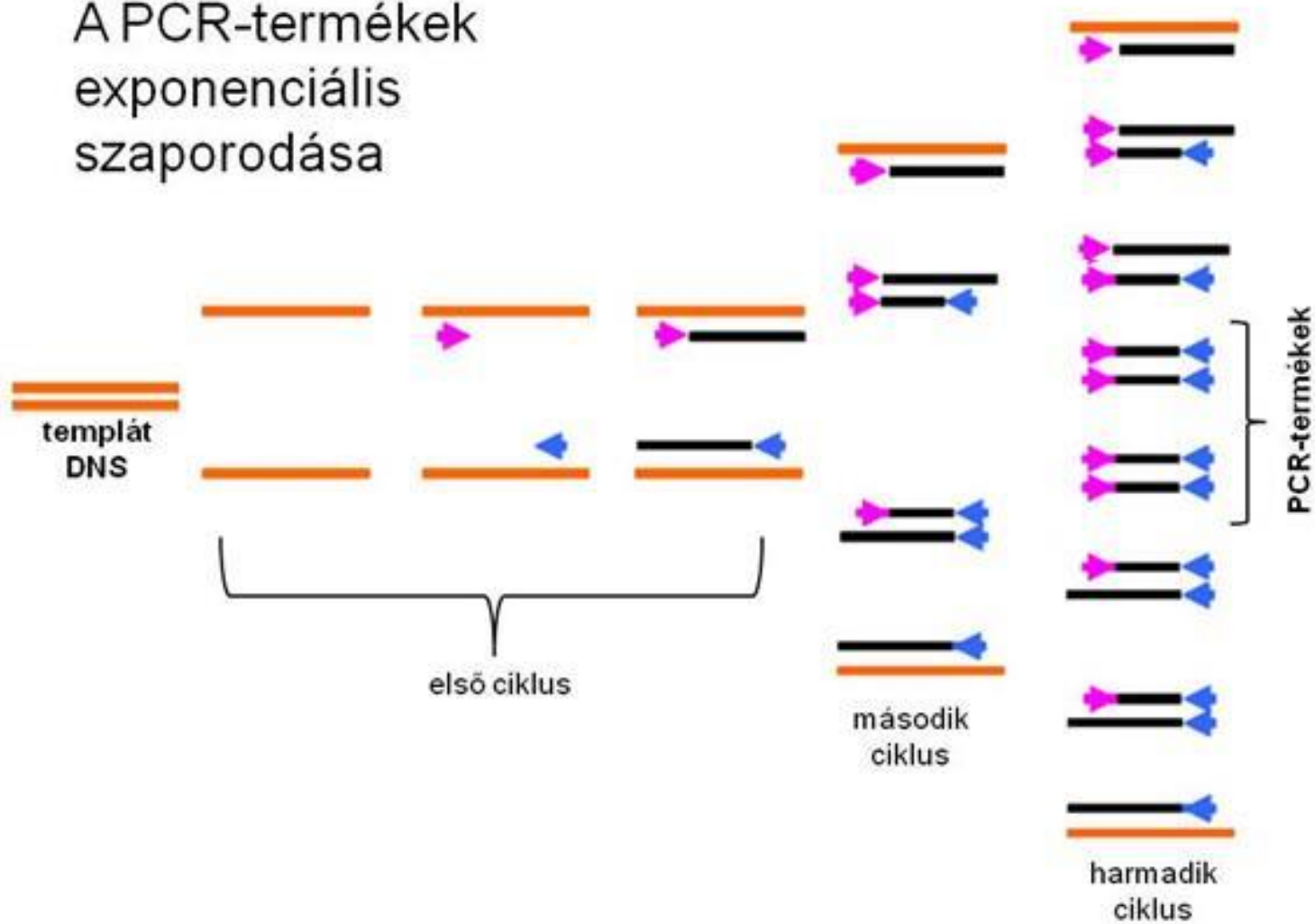


A polimeráz láncreakció (PCR)

- Mit tud? – A PCR arra alkalmas, hogy DNS-molekulák komplex elegyéből egy általunk kiválasztott tetszőleges DNS szakaszt specifikusan felsokszorozzunk.
- Mire jó ez nekünk? – Példák a PCR alkalmazási területeire:
 - leukémiákban, limfómákban kromoszóma-transzlokációk, kórokozók, monoklonalitás kimutatása
 - igazságügy (VNTR PCR: gyilkosság, nemi erőszak, apasági perek)
- Hogyan lehetséges ez? – A PCR a DNS replikáció, ill. a DNS-polimerázok néhány sajátosságát használja ki.



A PCR-termékek exponenciális szaporodása



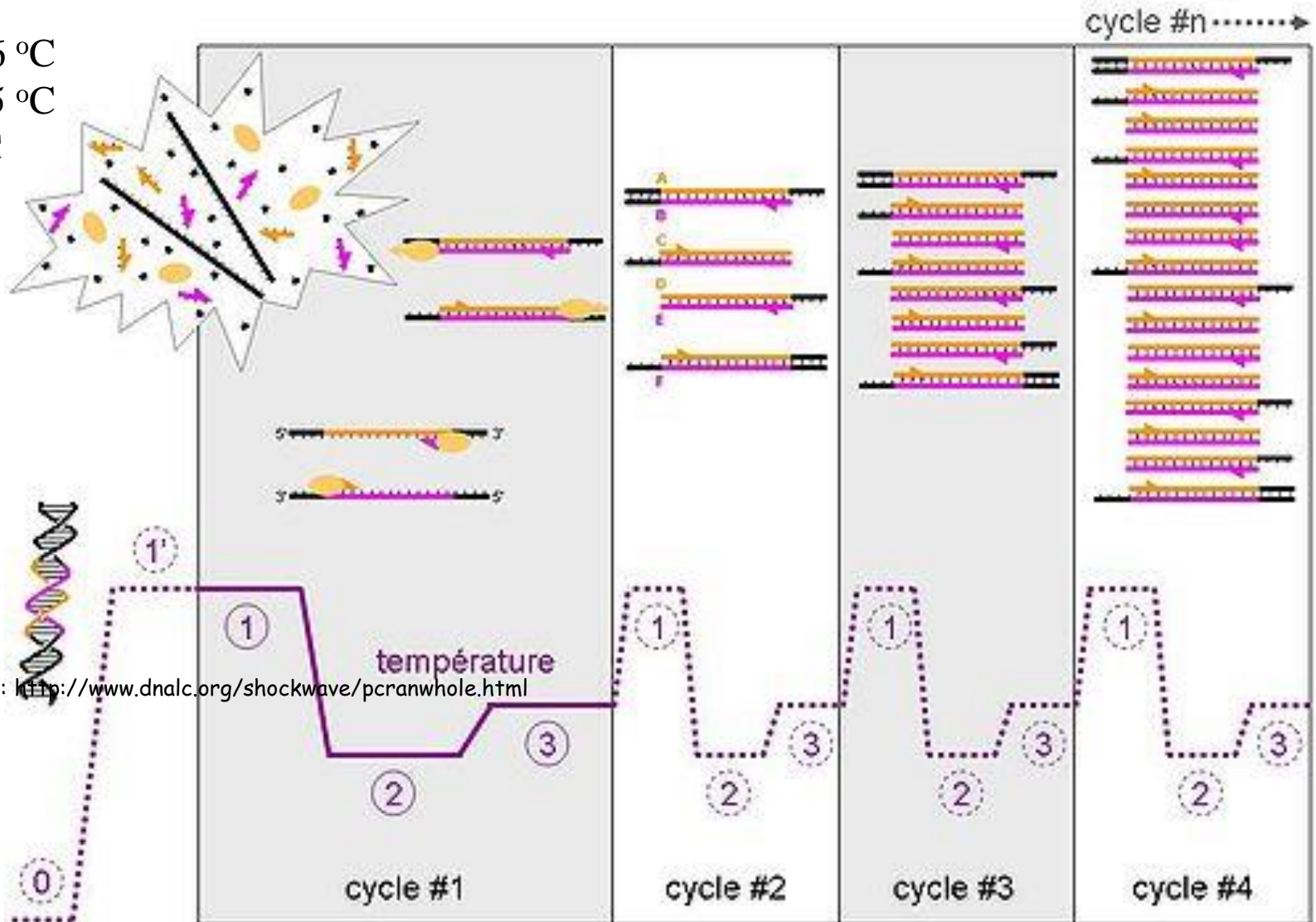
Polimeráz lánreakció: PCR

hőmérséklet ciklikus változása

Idő!!!!



1. 94-96 °C
2. 50-65 °C
3. 72 °C



Animáció: <http://www.dnalc.org/shockwave/pcranwhole.html>

x^n - hatványozás kettes alapon

$$n = 64$$

$$x = 2$$

$$x^n = 18\,446\,744\,073\,709\,551\,616$$

*(18 * 1 milliárd * 1 milliárd)*

$$n = 35$$

$$x = 2$$

$$x^n = 34\,359\,738\,368$$

(34,4 milliárd)

$$n = 25$$

$$x = 2$$

$$x^n = 33\,554\,432$$

(33,6 millió)

Nyálgyűjtésen alapuló diagnosztika – egyszerű köptetés, óriási lehetőségek



Nyál és COVID-19

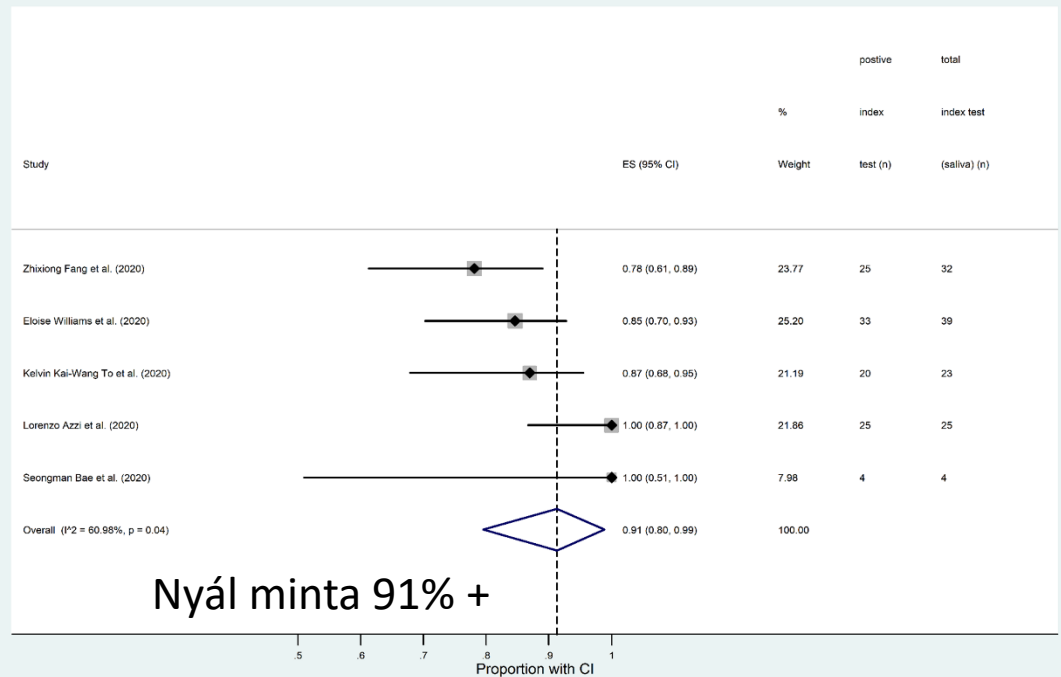
Saját meta-analízisünk

Czumbel LM, Kiss S, Farkas N, Mandel I, Hegyi A, Nagy Á, Lohinai Z, Szakács Z, Hegyi P, Steward MC, Varga G.

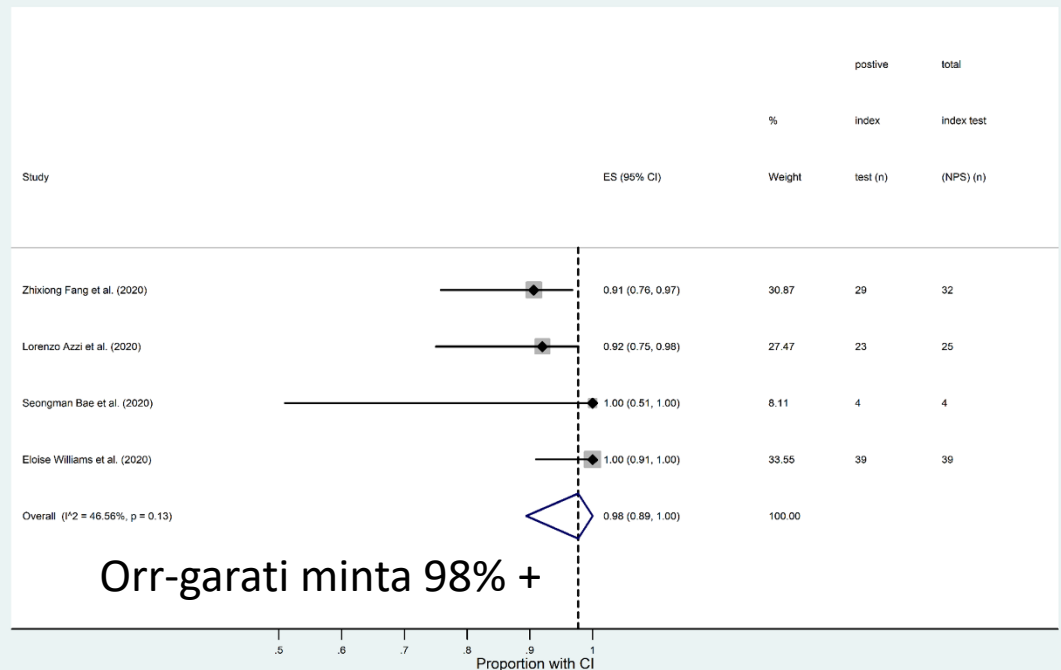
Saliva as a Candidate for COVID-19 Diagnostic Testing: A Meta-Analysis.

Front Med (Lausanne). 2020 Aug 4;7:465.

(A)

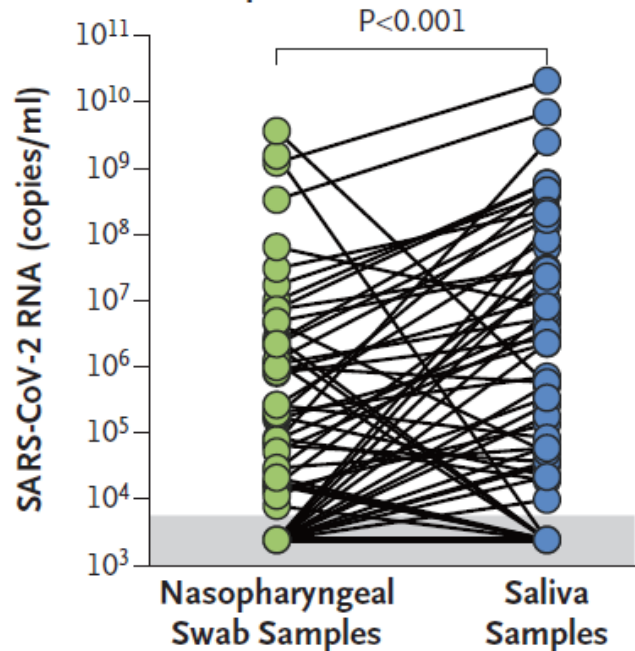


(B)

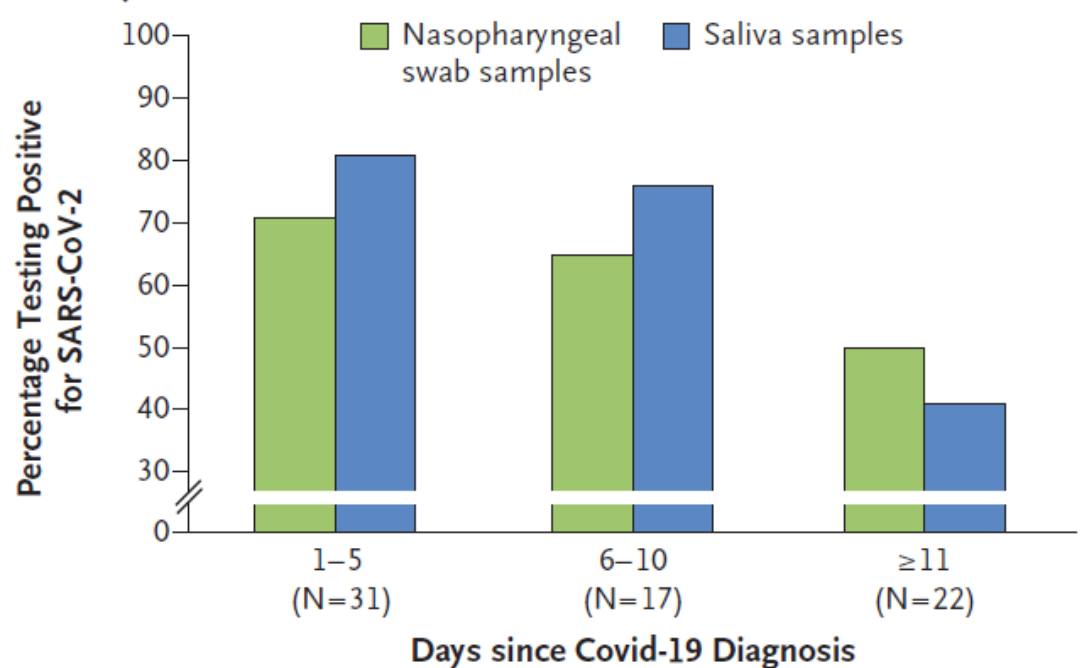


Wyllie és munkatársai, 2020 szeptember Yale Egyetem vizsgálata NEJM

A Matched Samples



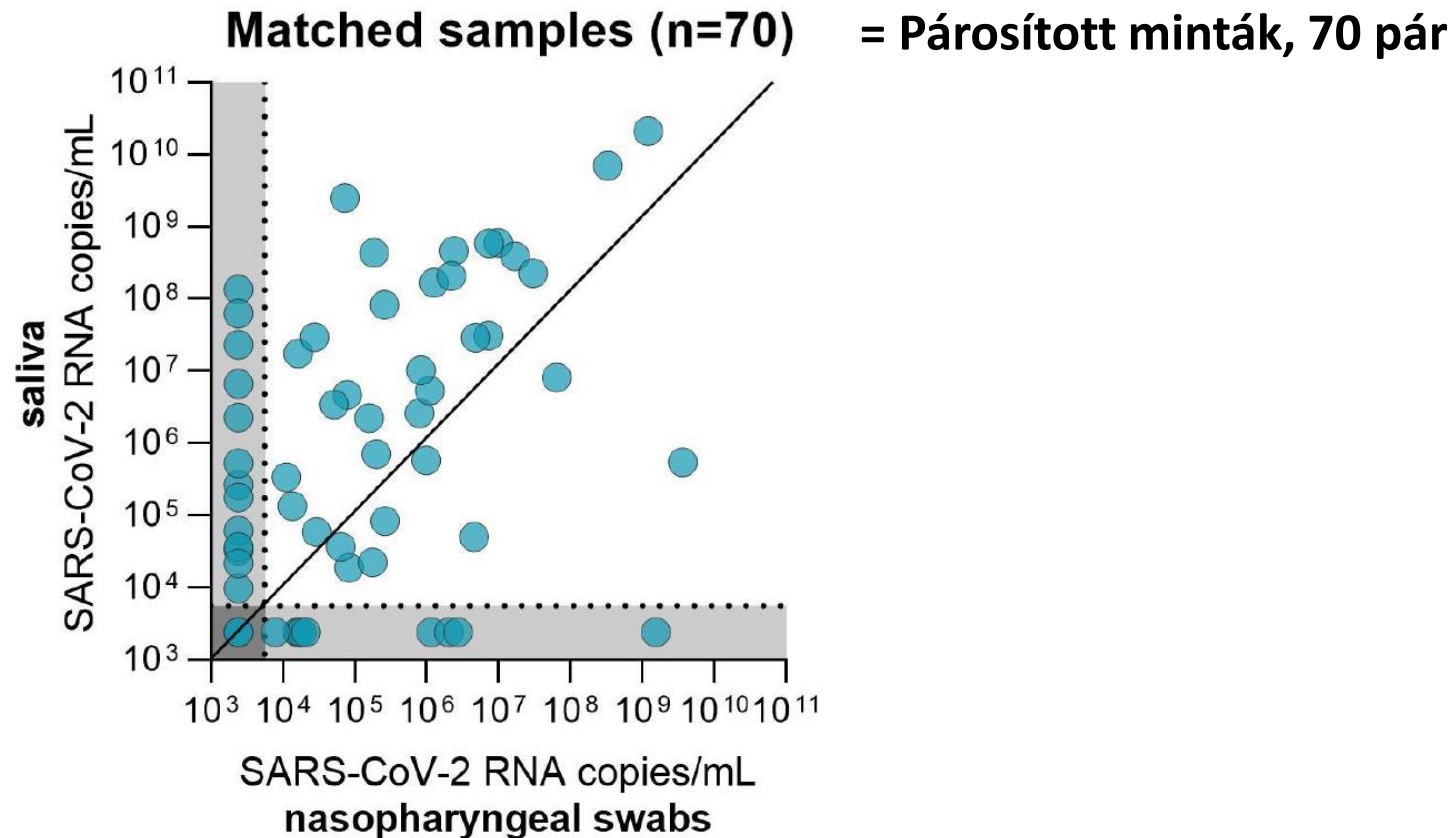
B Positivity for SARS-CoV-2



saliva = nyál

nasopharyngeal swab = orr-garati kenet

Wyllie és munkatársai, 2020 szeptember Yale Egyetem vizsgálata NEJM



saliva = nyál

nasopharyngeal swab = orr-garati kenet

Saját klinikai vizsgálataink folyamatban vannak,
az eredmények biztatóak

saliva spit = nyál / köpet

NPS= orr-garati kenet

Nukleinsav kivonás megspórolása a PCR mérés előtt

– egylépéses teszt

Újsághír 2020. október 6.

„Az Omixon Kft az AzureSeq-200 egy-lépéses koronavírus kimutatására alkalmas PCR- tesztje CE IVD jelet kapott. Az AzureSeq-200 CE IVD egy forradalmian új laboratóriumi folyamatot alkalmaz a virális RNS detektálására a mintában lévő RNS kivonása nélkül.

Ez az első olyan RNS-kivonást nem igénylő módszer, amely egyrészt IVD minősítést kapott, másrészt általános RT-PCR készüléken is alkalmazható.

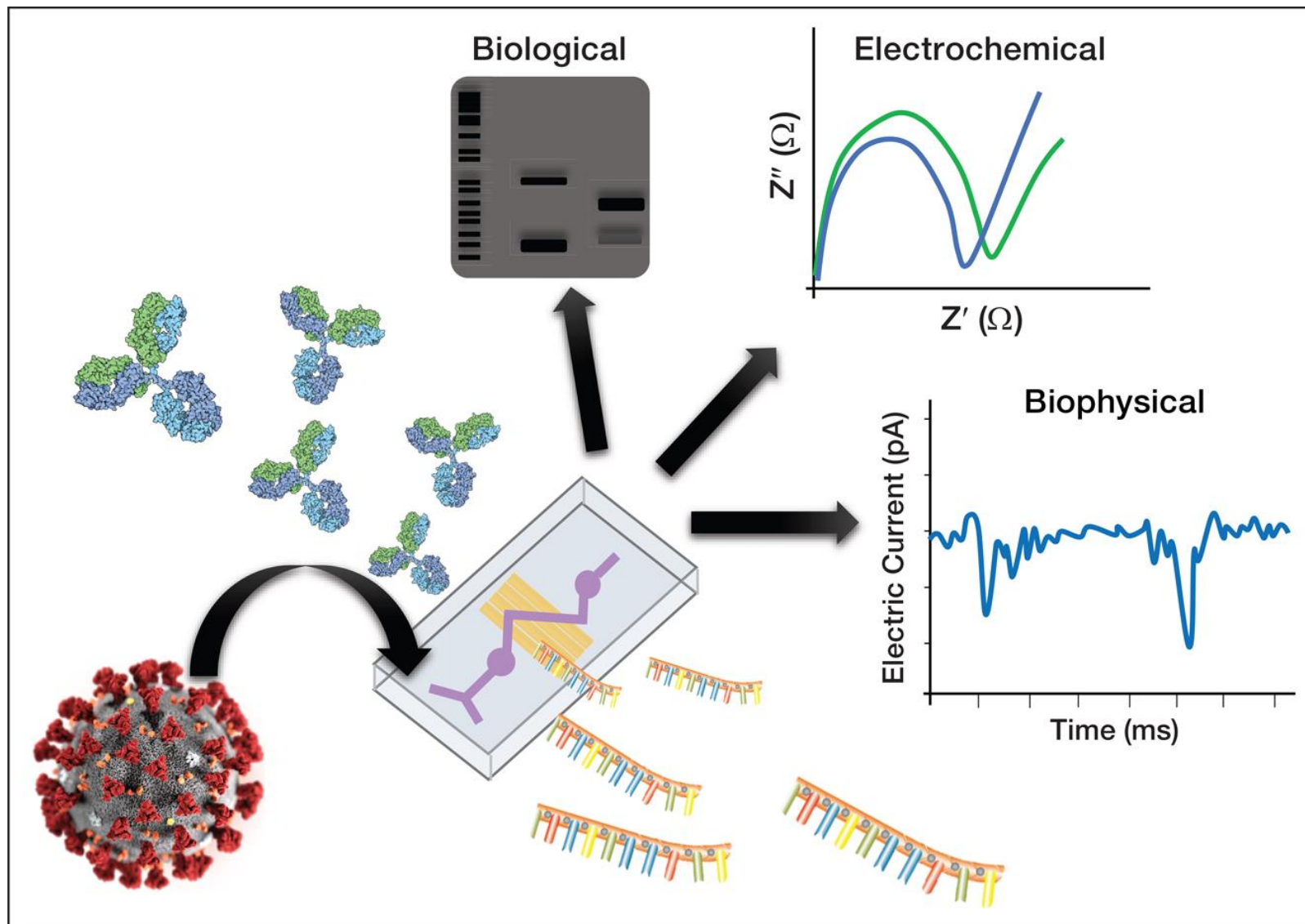
A rendszer magyarországi validálásában részt vett a Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézete is.”

Alternatív DNS/RNS detektálási módszerek - a LAMP

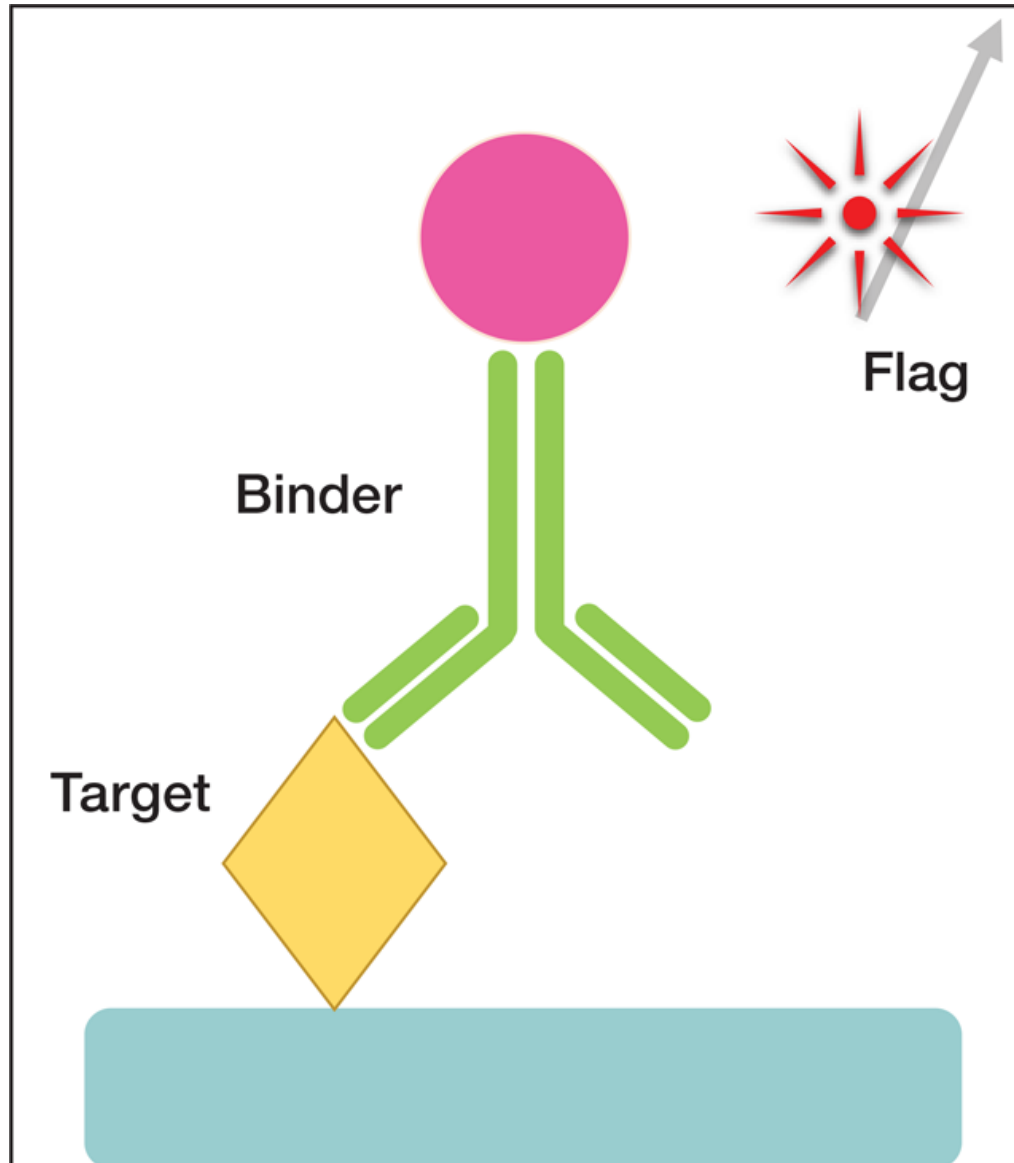
Az izotermális megsokszorozás (reverse-transcription loop-mediated isothermal amplification, RT-LAMP) speciális PCR berendezés nélkül egy lépésben alkalmas minták specifikus nukleinsav tartalmának kimutatására, speciális **mintegy 30 perc alatt.**

A jelenleg elérhető kitek drágák A LAMP-ról költségelemzéssel is foglalkozó cikkek alapján nem csak egyszerűbb, de olcsóbb is lehet a PCR alapú méréseknél, amennyiben ki tudjuk dolgozni saját rendszerünket.

Alternatív DNS/RNS/vírusfelszíni fehérje detektálási módszerek - mikrofluidika



Alternatív DNS/RNS/vírusfelszíni fehérje detektálási módszerek - mikrofluidika



Összeöntött nyálminták nagyobb közösségek akár naponta történő vizsgálatára

A nyálteszt lehetőséget ad **csoportos vizsgálatra** is, ha a **mintákat összeöntik és csak egy mérést végeznek**.

Így színészi társulatokat, iskolai osztályokat, élsportolókat például nem kell majd minden nap egyesével tesztelni, hanem elég lesz egy közösen összehozott nagy köpet tesztelése.

Emellett a nyálmintateszt lehetővé teszi teljes kórházi osztályok, időotthonok, munkahelyi kollektívák nyálmintájának összeöntését és közös tesztelését is.

Ha összeöntik a mintákat, és nem találnak benne vírust, akkor rövid idő alatt az egész csoportról kimondható, hogy negatív.

Egyéni vizsgálatokra csupán akkor lesz szükség, ha a közösségi mintából kimutatták a vírust. Bár ezzel a módszerrel az egyéni tesztelés drágább lehet, a csoportos mintavétel már sokkal olcsóbbá teszi a tesztelést.

János evangéliuma 9, 6

(Jézus) ... „, a földre köpött, sarat csinált a nyállal, és rákenete a sarat a vakon született ember szemeire”

Soli Deo Gloria

"Jézus Krisztus tegnap, ma és mindörökké ugyanaz"
(Zsid. 13,8.)