

‘De invloed van vervuilde lucht op je nieren’

Alessandra Tammaro, PhD
Principal Investigator

Nephropathology research laboratory
Amsterdam UMC & Leiden University Medical Center



pm.renalaging



www.pmkidney.com

‘Even vorstellen...’

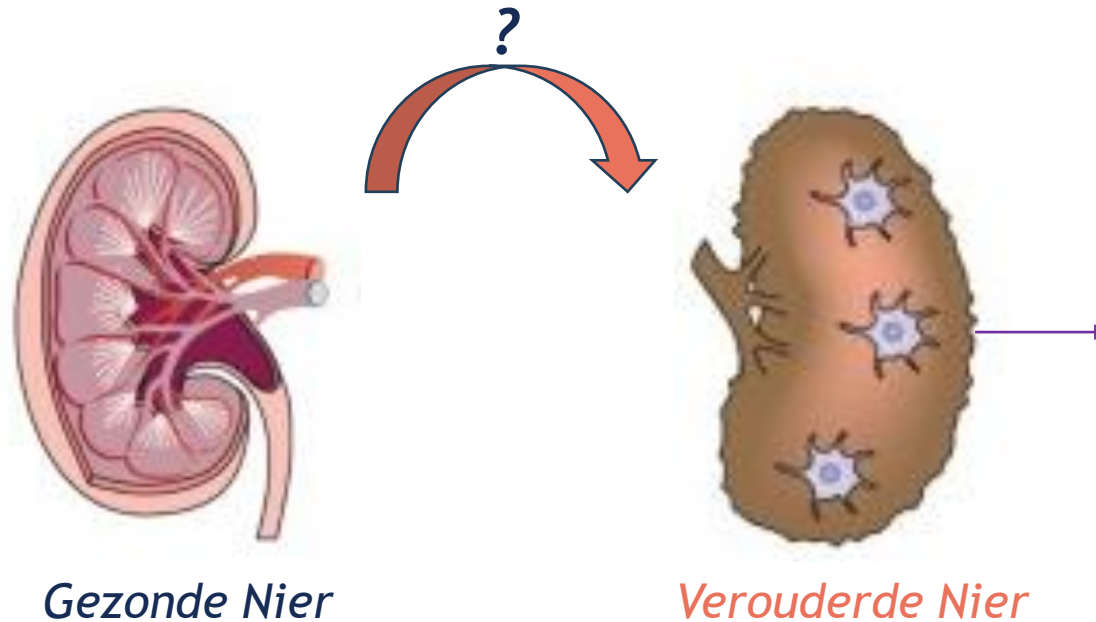


...En na al die jaren van verhuizen, voel ik me nu eindelijk thuis in Nederland!

*...maar ik kan nog niet altijd een goed gesprek voeren in het Nederlands.
Bedankt voor jullie geduld en begrip!*

‘Waarom de invloed van vervuilde lucht op de nieren bestuderen?’

Vijf jaar geleden begon mijn onderzoek naar wat de veroudering van de nieren versnelt en het risico op nierziekten verhoogt?

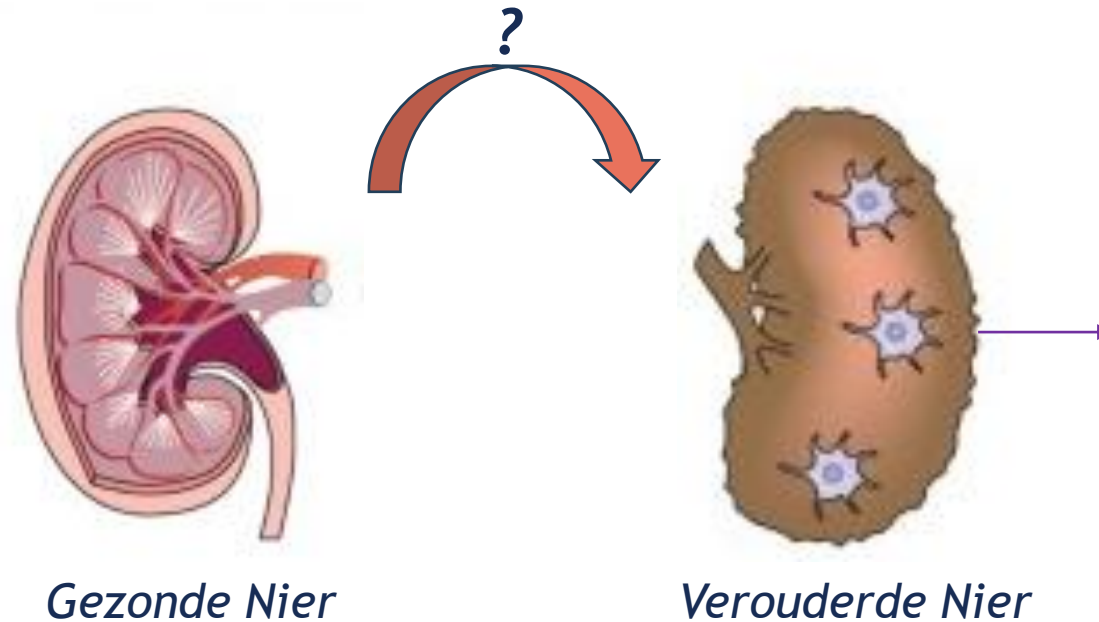


Senescente cellen zijn oude, niet-werkende cellen die omliggende weefsels verouderen en beschadigen.

Diabetes, Hypertensie, Levensstijlkeuzes, Genetische factoren....

‘Waarom de invloed van vervuilde lucht op de nieren bestuderen?’

Vijf jaar geleden begon mijn onderzoek naar wat de veroudering van de nieren versnelt en het risico op nierziekten verhoogt?



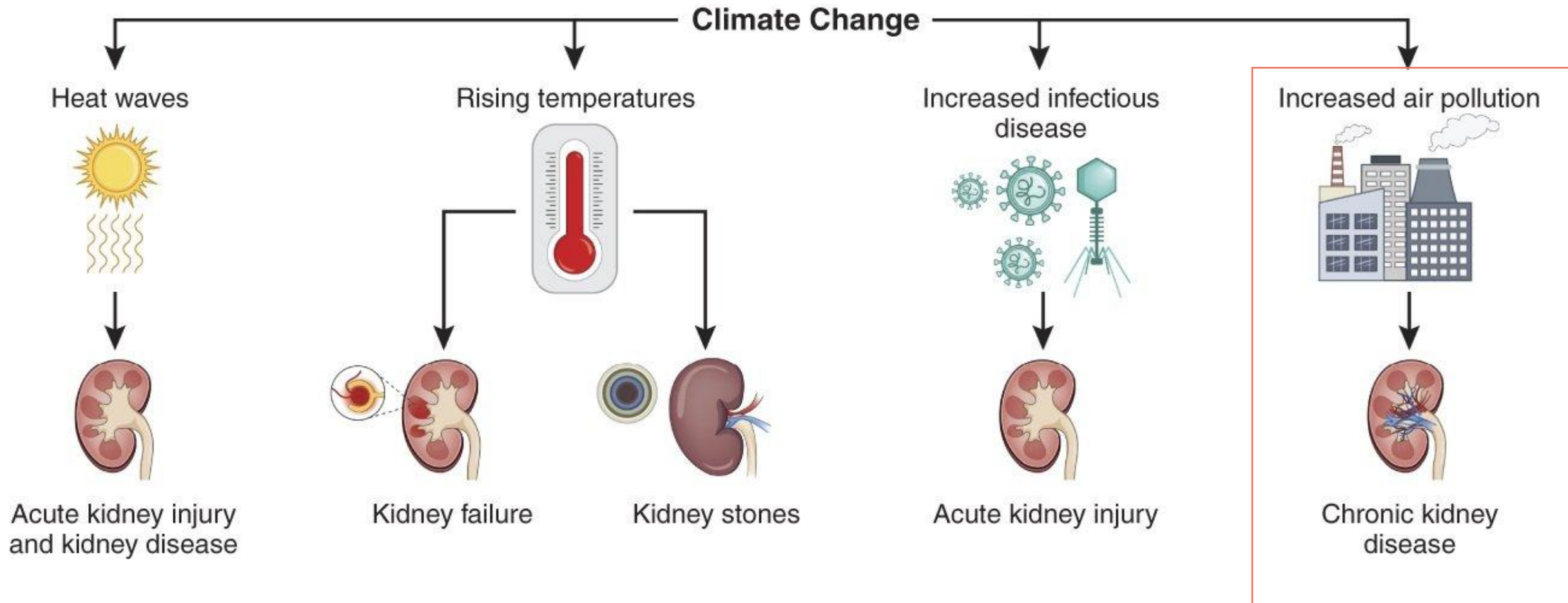
Senescente cellen zijn oude, niet-werkende cellen die omliggende weefsels verouderen en beschadigen.

Diabetes, Hypertensie, Levensstijlkeuzes, Genetische factoren....

...maar er is nog iets anders waar we dagelijks aan worden blootgesteld, vaak zonder dat we het weten:

Onze omgeving

‘Hoe klimaatverandering onze nieren beïnvloedt’



‘ Luchtvervuiling - een wereldwijd onderschat probleem voor de nieren ’



London, the killer Fog, middle of XX century



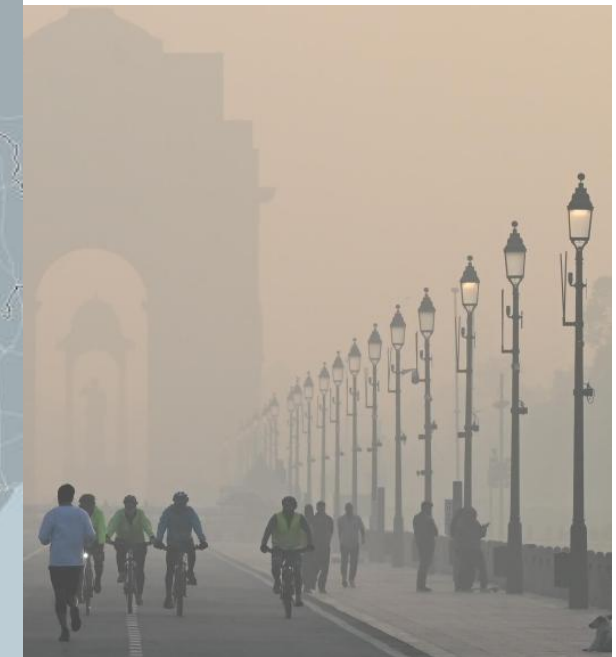
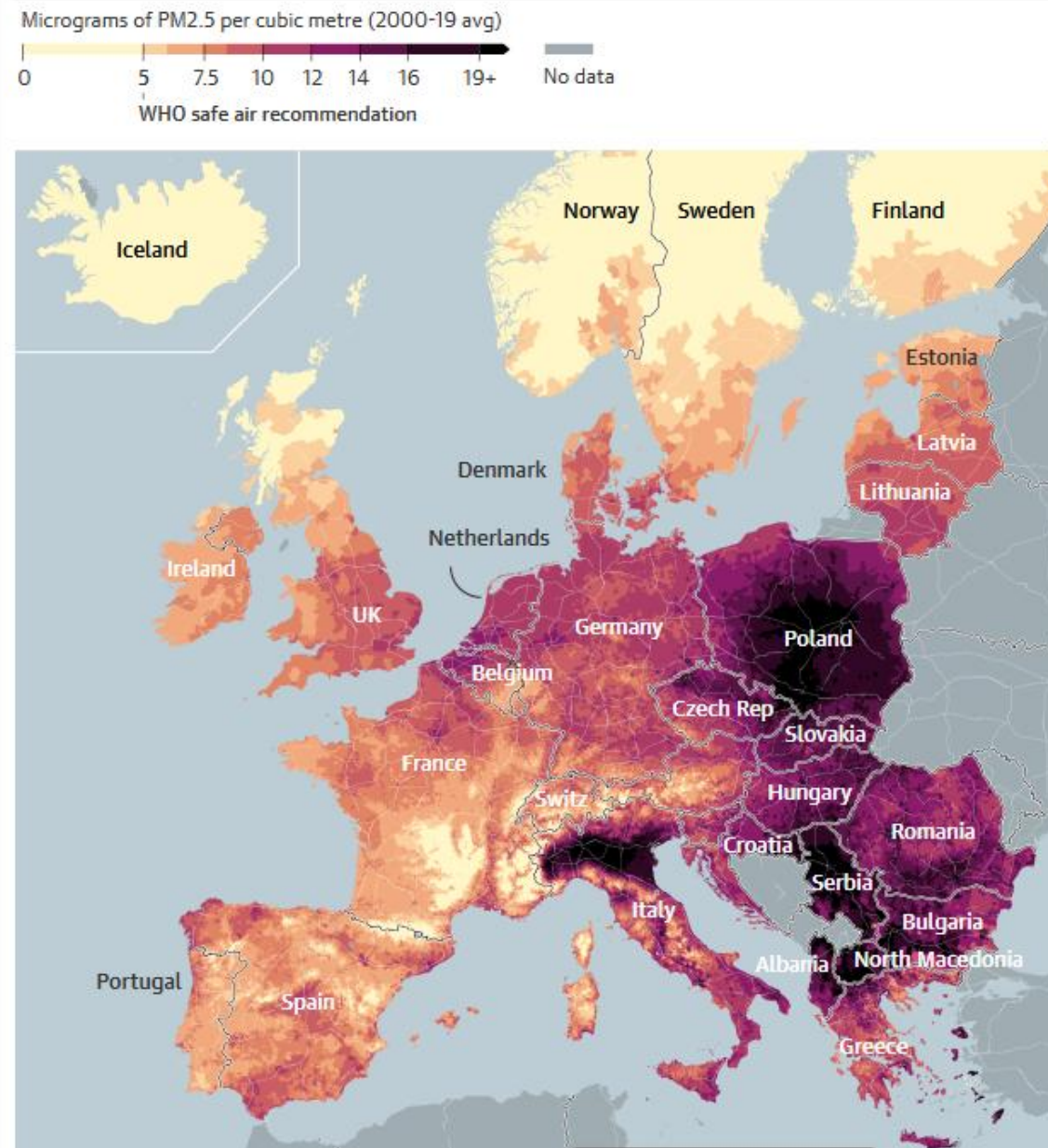
New Delhi- XXI century

‘Lucht

nderschat



London, the killer Fog, middle



XXI century

Hier vind je de vieste lucht van Nederland (en zo zit dat in jouw buurt) | Pointer | KRO-NCRV

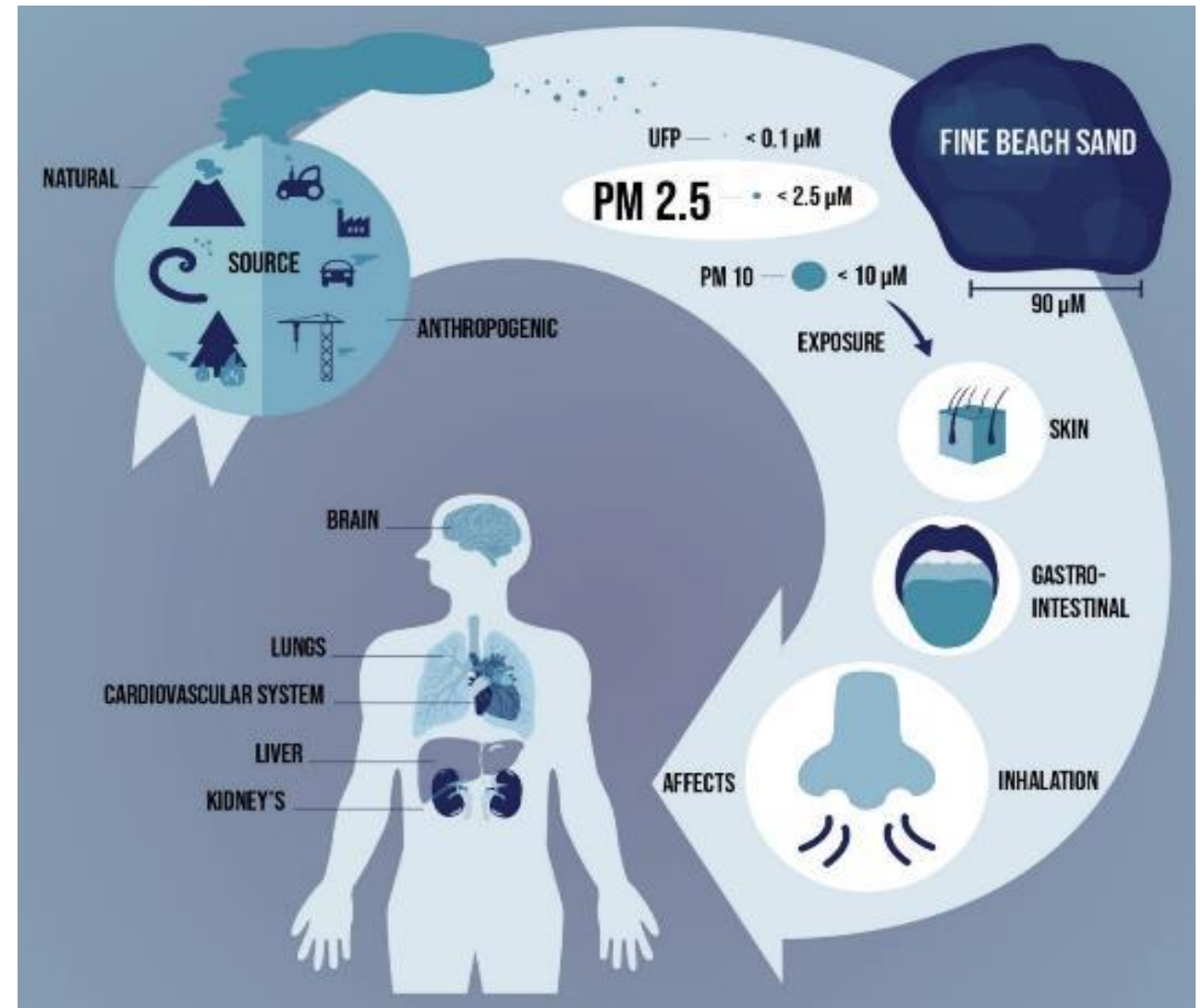
‘Fijnstof:grootte doet ertoe’



‘Fijnstof:grootte doet ertoe’



PM2.5= fijnstof
UFPs=ultrafijnstof



‘Fijnstof bereikt zelfs de nieren’

Respiratory disease mortality

Respiratory disease morbidity

Lung cancer

Pneumonia

Upper and lower respiratory symptoms

Airway inflammation

Decreased lung function

Decreased lung growth

Insulin resistance

Type 2 diabetes

Type 1 diabetes

Bone metabolism

High blood pressure

Endothelial dysfunction

Increased blood coagulation

Systemic inflammation

Deep venous thrombosis

Stroke

Neurological development

Mental health

Neurodegenerative diseases

Cardiovascular disease mortality

Cardiovascular disease morbidity

Myocardial infarction

Arrhythmia

Congestive heart failure

Changes in heart rate variability

ST-segment depression

Skin ageing

Premature birth

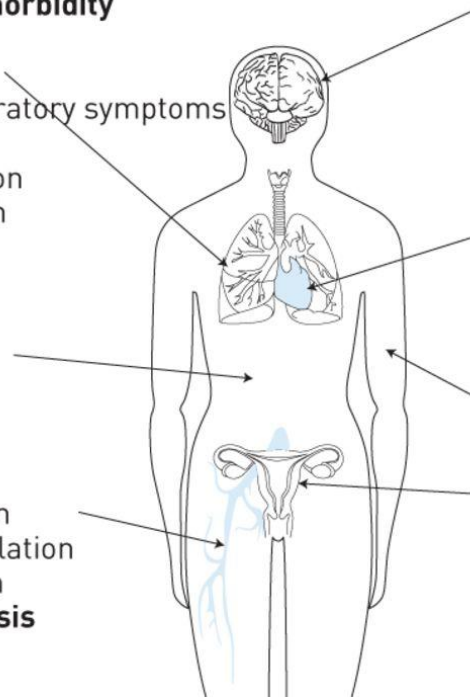
Decreased birthweight

Decreased fetal growth

Intrauterine growth retardation

Decreased sperm quality

Pre-eclampsia



‘Fijnstof bereikt zelfs de nieren’

Respiratory disease mortality
Respiratory disease morbidity

Lung cancer
Pneumonia

Upper and lower respiratory symptoms
Airway inflammation
Decreased lung function
Decreased lung growth

Insulin resistance

Type 2 diabetes

Type 1 diabetes

Bone metabolism

High blood pressure

Endothelial dysfunction
Increased blood coagulation
Systemic inflammation
Deep venous thrombosis

Stroke

Neurological development

Mental health

Neurodegenerative diseases

Cardiovascular disease mortality

Cardiovascular disease morbidity

Myocardial infarction

Arrhythmia

Congestive heart failure

Changes in heart rate variability

ST-segment depression

Skin ageing

Premature birth

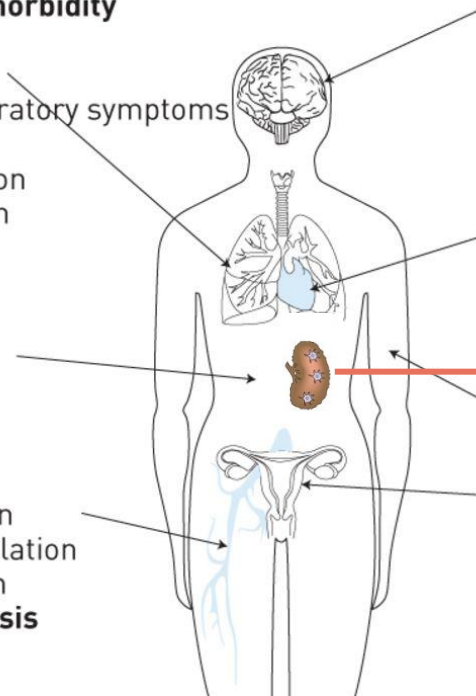
Decreased birthweight

Decreased fetal growth

Intrauterine growth retardation

Decreased sperm quality

Pre-eclampsia



*Studies laten zien dat blootstelling aan fijnstof (PM2.5) zorgt voor een **snellere achteruitgang van de nierfunctie bij ouderen en mensen met diabetes, en dat het de levensduur van donornieren verkort.***

Deze fijnstofdeeltjes worden zelfs teruggevonden in nierweefsel één jaar na transplantatie en gaan samen met tekenen van nierschade.



‘Hoe kunnen deze kleine deeltjes zorgen voor snellere veroudering en een hoger risico op chronische nierschade?’

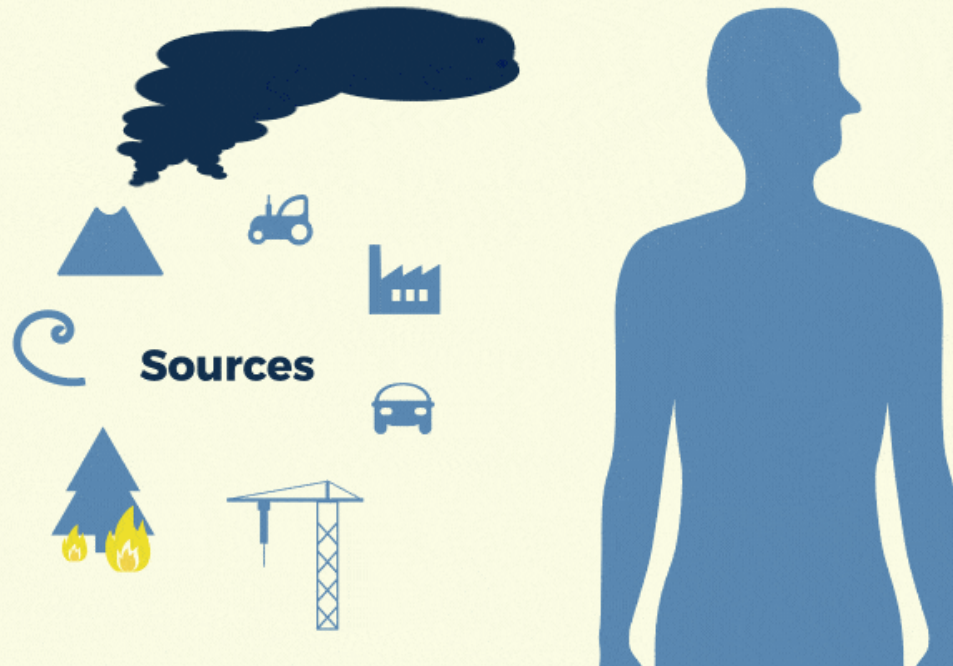
PMkidney: Pollution is the Motor of premature aging of the kidney

‘Hoe kunnen deze kleine deeltjes zorgen voor snellere veroudering en een hoger risico op chronische nierschade?’

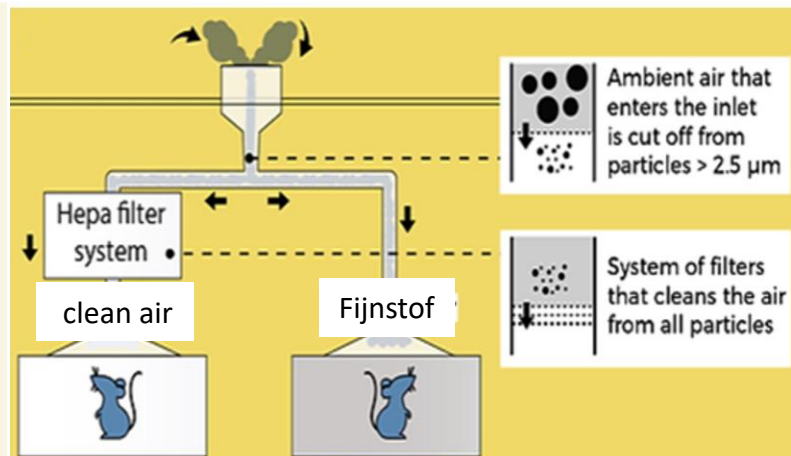
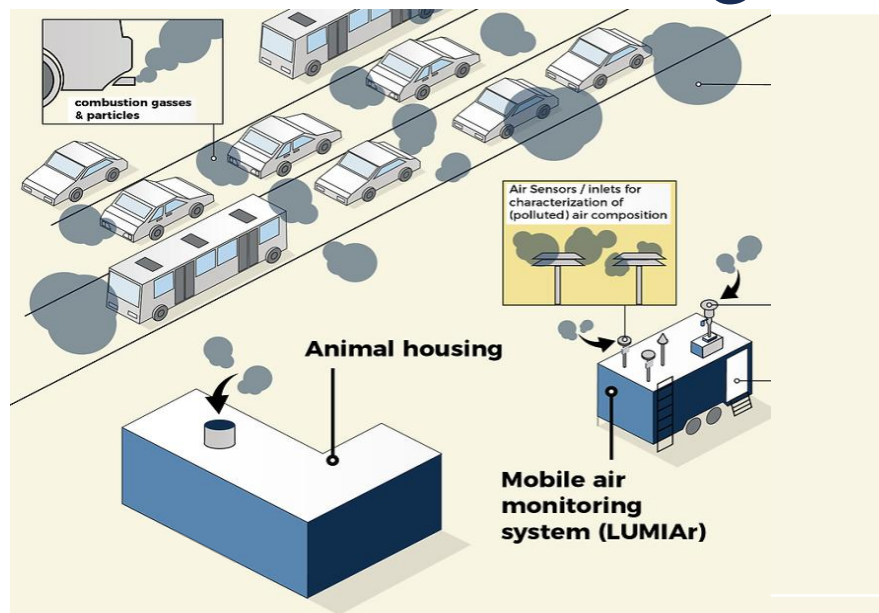


PMkidney: Pollution is the Motor of premature aging of the kidney

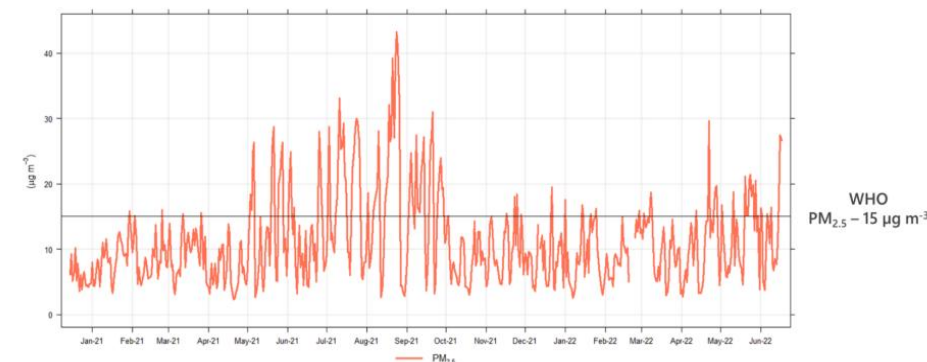
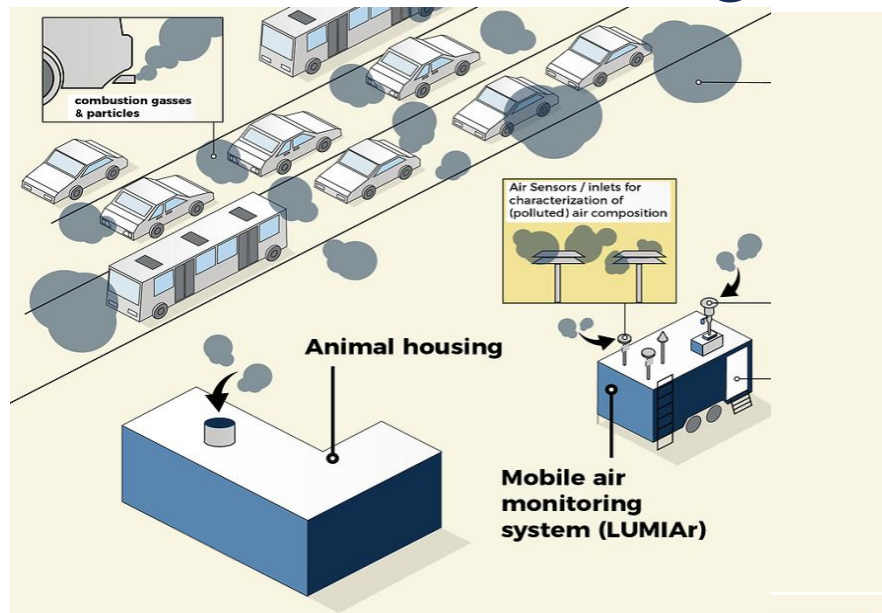
Air pollution and the mechanism of renal aging



‘Ons diermodel om te onderzoeken hoe vervuiling de nieren schaadt’



‘Ons diermodel om te onderzoeken hoe vervuiling de nieren schaadt’



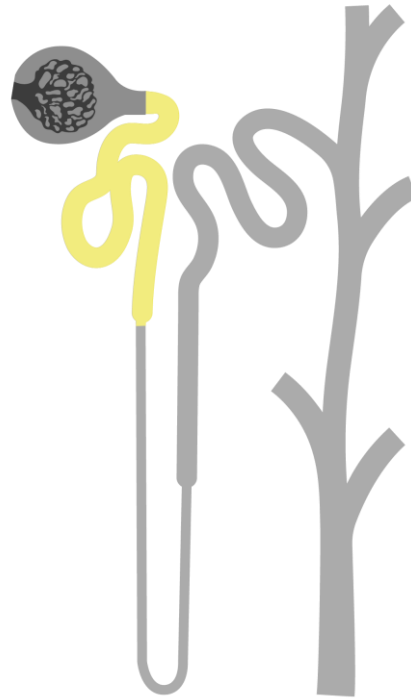
Belangrijkste elementen: BC, S, Na, K, Fe, Si, Al, Zn, Pb, Ca, Cu
BC= roet

‘Vervuilde lucht maakt de nier kwetsbaarder voor schade’

We hebben een muismodel ontwikkeld waarbij we tijdelijk de bloedtoevoer naar de nier stoppen, zoals gebeurt tijdens een niertransplantatie (=IRI).

Dit beschadigt vooral bepaalde **kwetsbare niercellen**, die gevoelig zijn voor zuurstoftekort.

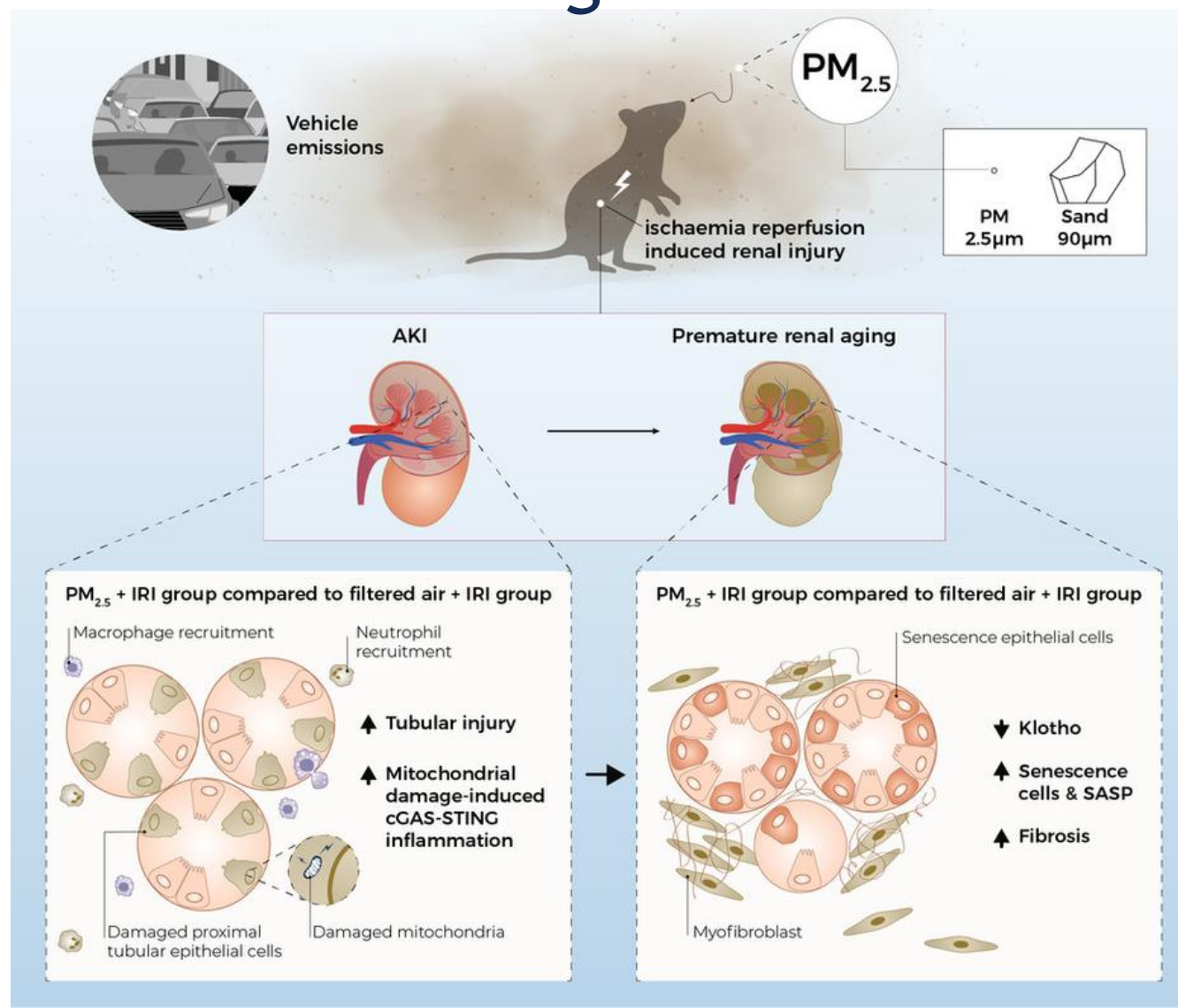
Deze cellen zijn ook de plek waar **fijnstof (PM2.5)** uit luchtvervuiling zich ophoopt en waar cellen sneller verouderen



Onze hypothese:

Luchtvervuiling én nierbeschadiging samen **versnellen de veroudering van de nieren** door extra schade in deze kwetsbare cellen te veroorzaken.

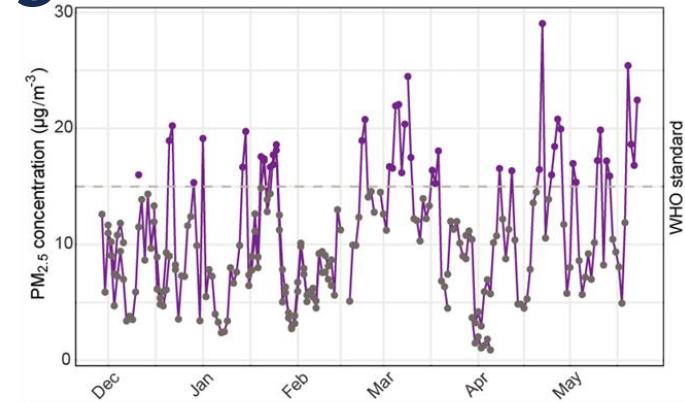
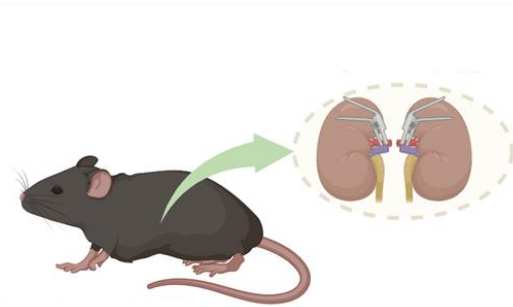
‘Luchtvervuiling en nierbeschadiging versnellen de veroudering van de nieren’



PM_{2.5} verhoogt ontsteking en veroorzaakt schade aan de tubulaire cellen, inclusief hun mitochondriën (energiefabriekjes).

Dit leidt tot een toename van verouderde cellen en vroege fibrotische veranderingen, die normaal alleen in oude nieren worden gezien.

‘Zelfs lage fijnstof-niveaus vertragen herstel en versnellen nierveroudering na schade’

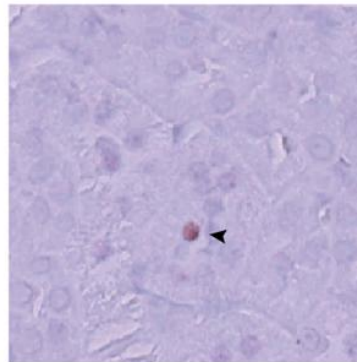


Operatie (IRI of Sham)

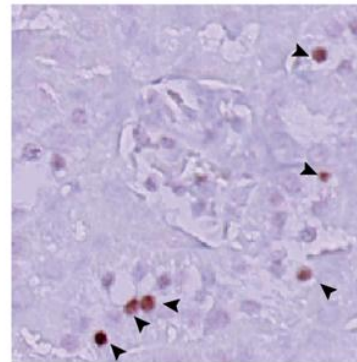
6 maanden blootstelling aan PM2.5 of gefilterde lucht

Dagelijkse PM2.5-concentratie

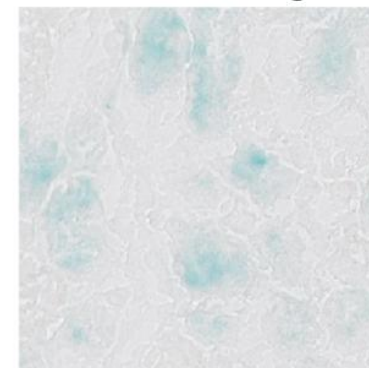
*Meer
verouderingssignalen
gevonden in nier
blootgesteld aan
fijnstof*



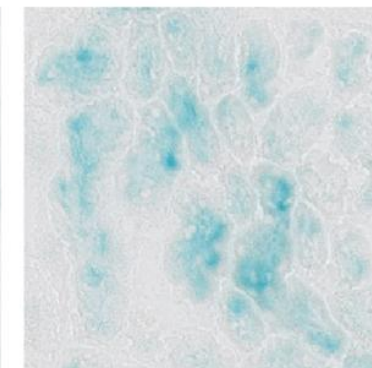
IRI + FA



IRI + PM



IRI + FA



IRI + PM

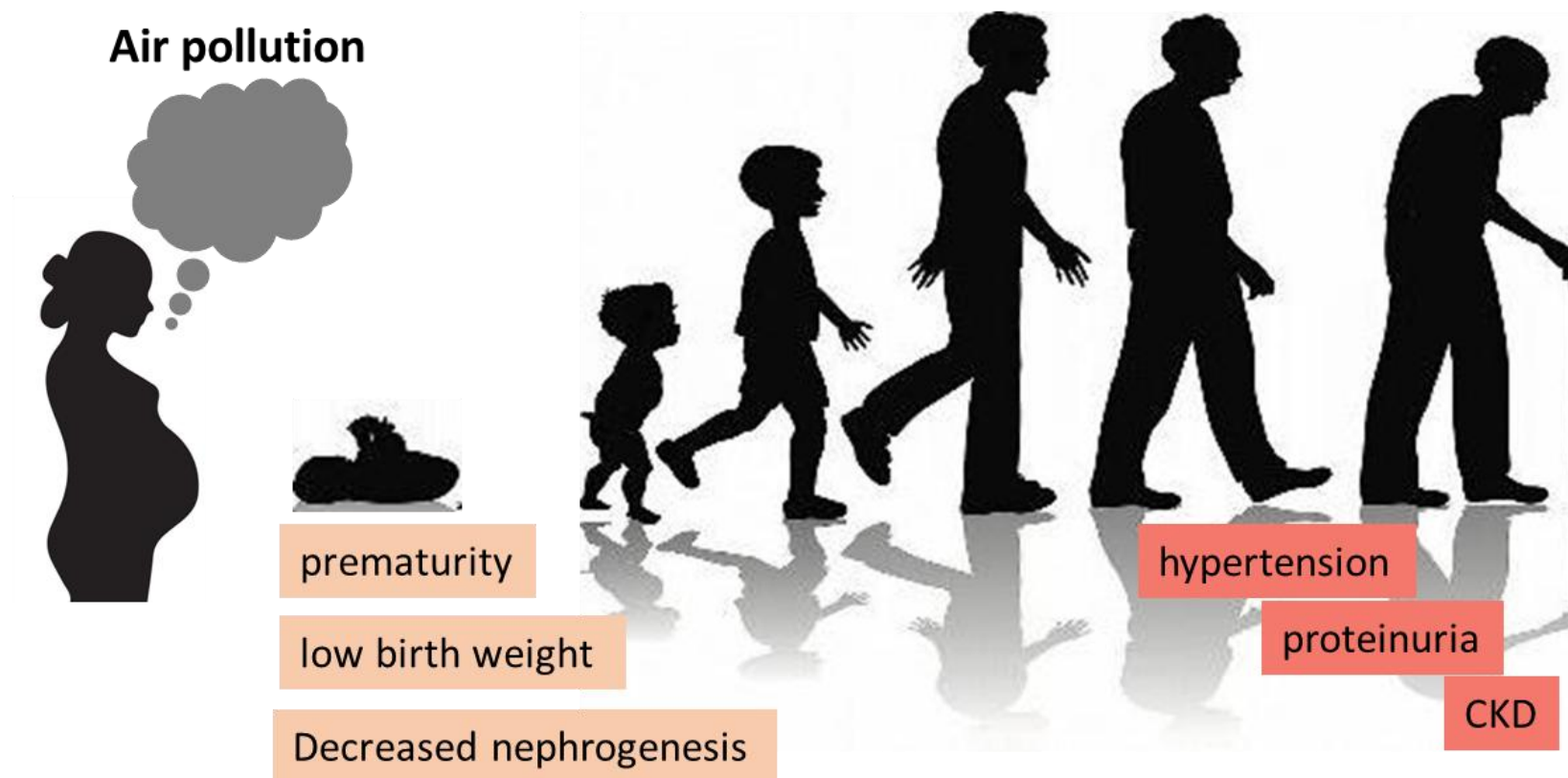
IRI + FA: Nierschade met schone lucht

IRI + PM: Nierschade met fijnstof (PM2.5)

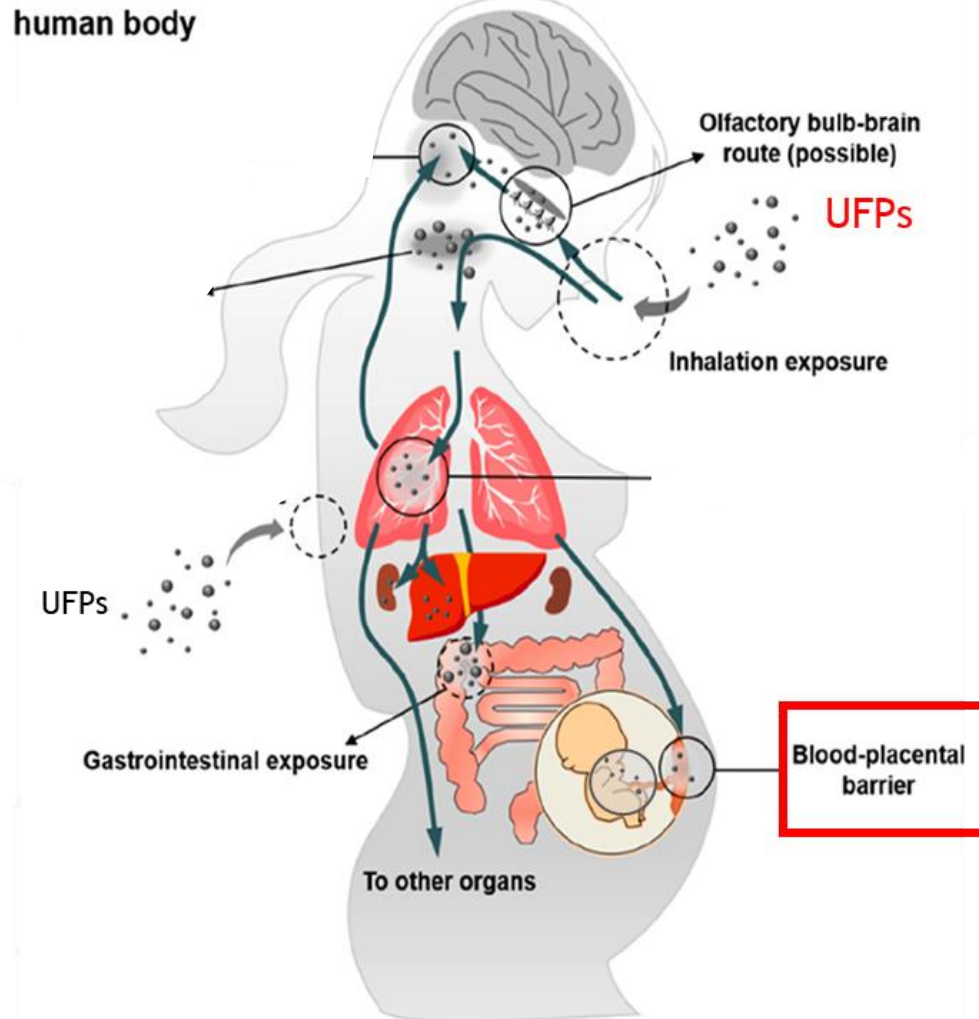
Brown = verouderde cellen (P21)

Blue = verouderde cellen (SA-β-gal)

‘De invloed van luchtvervuiling op de niergezondheid begint al tijdens de prenatale ontwikkeling’



‘Ultrafijnstof (UFPs) passeren de placenta en bereiken de foetus’

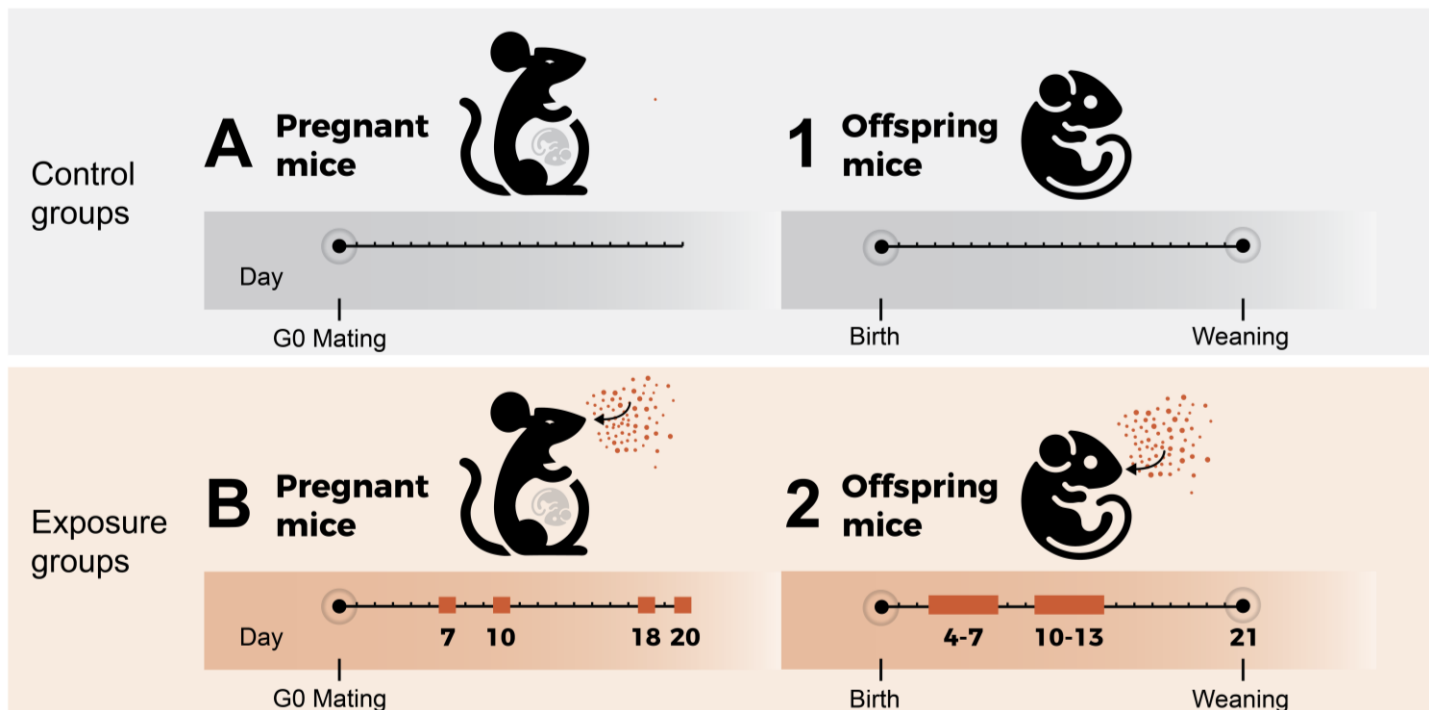


- *UFP-concentraties worden in Nederland nog niet structureel gemeten of berekend.*
- *Er is weinig tot geen inzicht in de langetermijntrends van UFP-concentraties en de bijdrage van specifieke bronnen.*
- *Nog geen observationele data uit humane studies beschikbaar.*
- *UFP's worden via de nieren uit het lichaam verwijderd → een gevaar voor de ontwikkeling en functie van de nieren.*

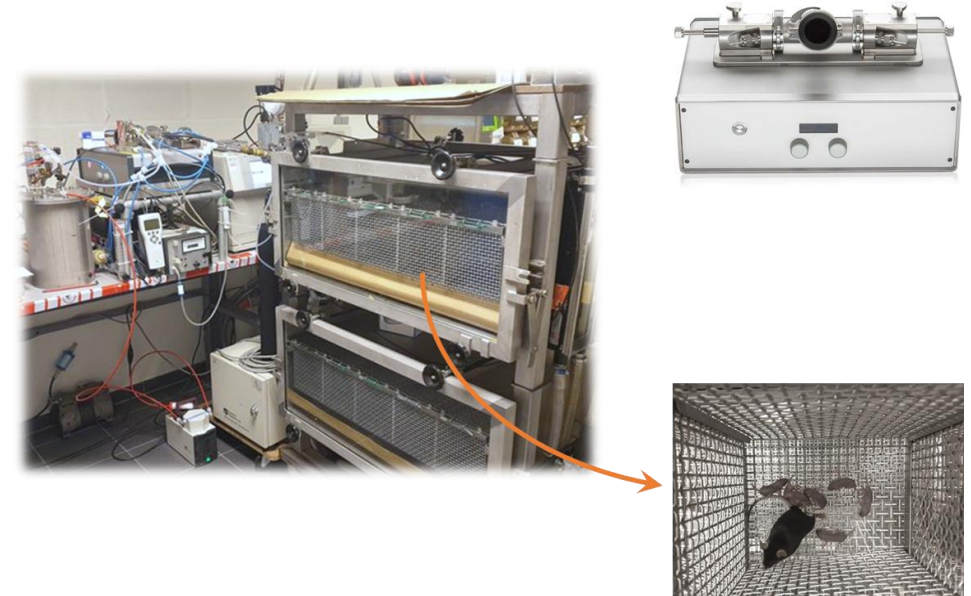
‘In samenwerking met het RIVM willen we onderzoeken of UFP's de nierontwikkeling beïnvloeden bij muizen’

Timeline gestation

Timeline offsprings



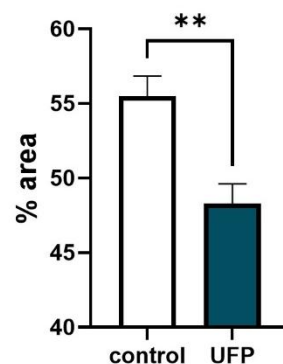
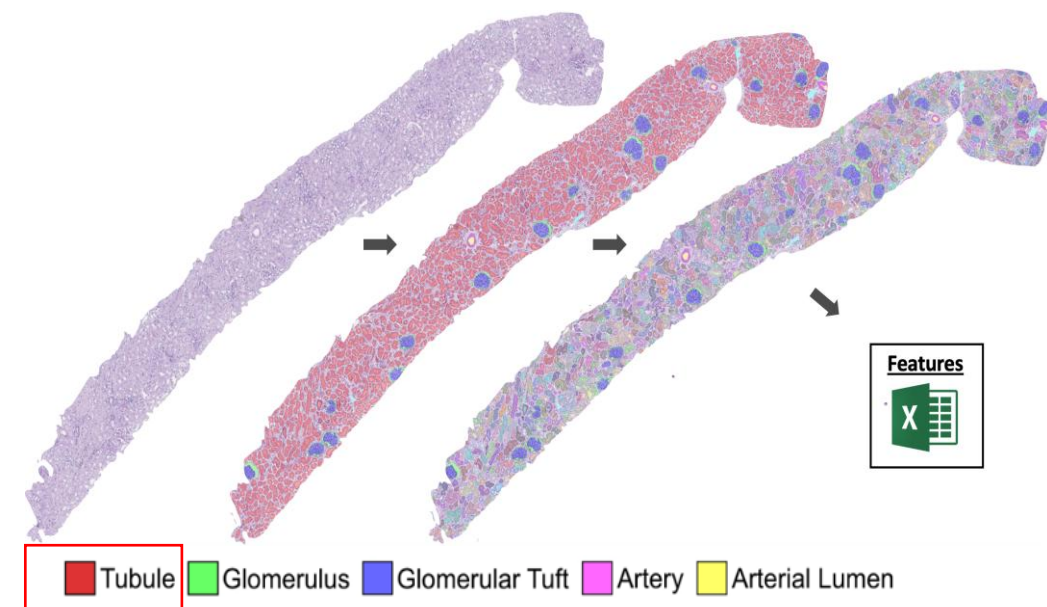
■ UFP* (Ultra Fine Particles)



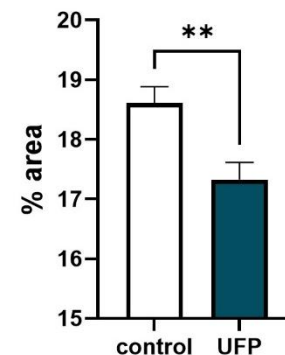
'AI toegepast op nierbiopten onthulde een defect in de nierontwikkeling'

We gebruikten *kunstmatige intelligentie (AI)* om nierbiopten zorgvuldig te analyseren.

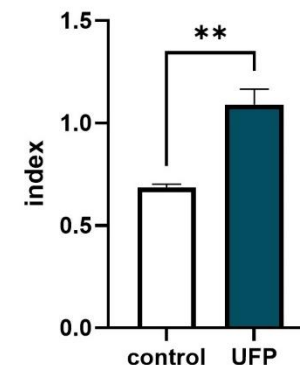
In de controlegroep (geen ultrafijnstof) zag het nierweefsel er normaal uit: veel gezonde niertubuli.
In de UFP-groep (blootgesteld aan ultrafijnstof) zagen we duidelijke verschillen:



Minder tubuli aanwezig



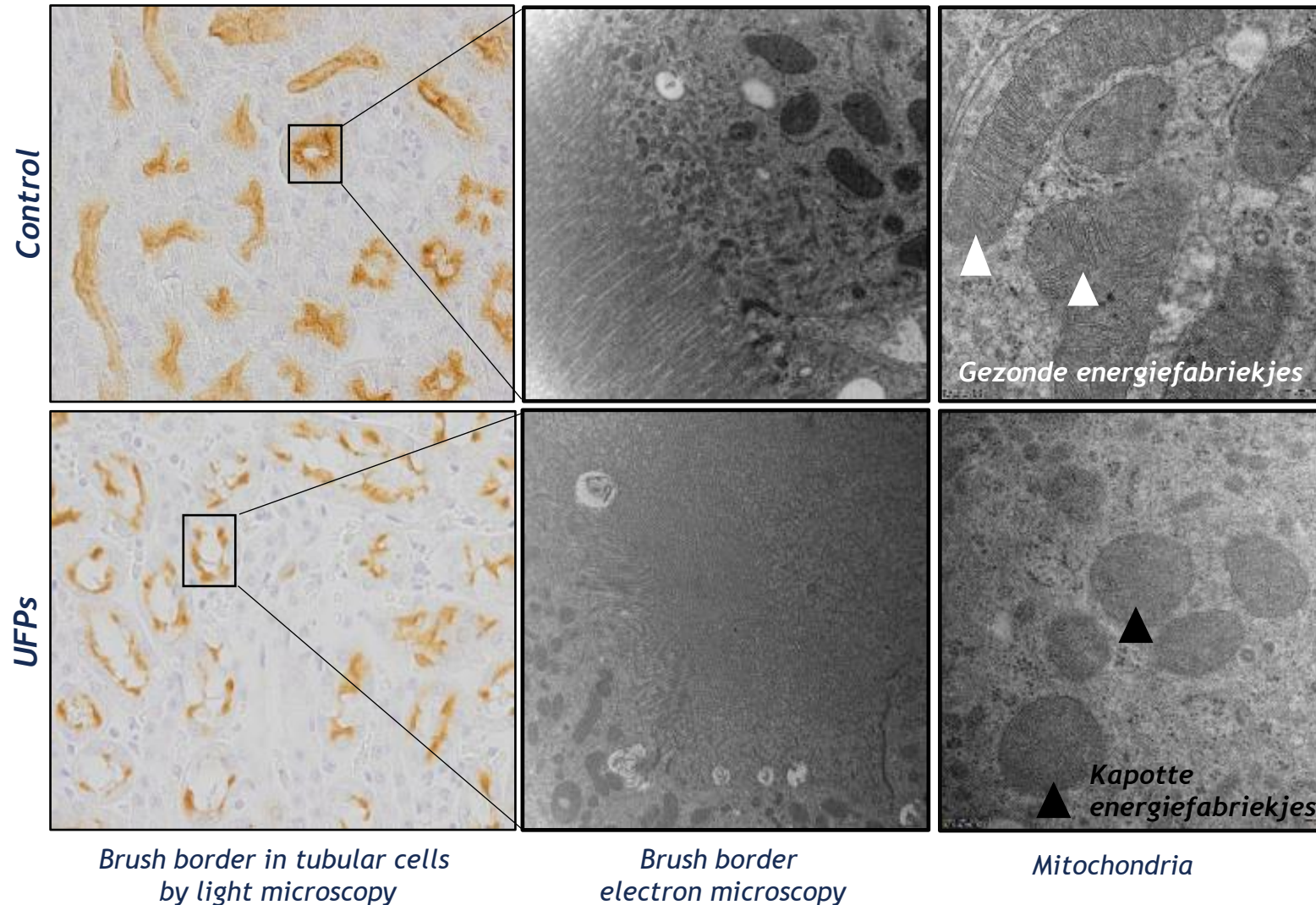
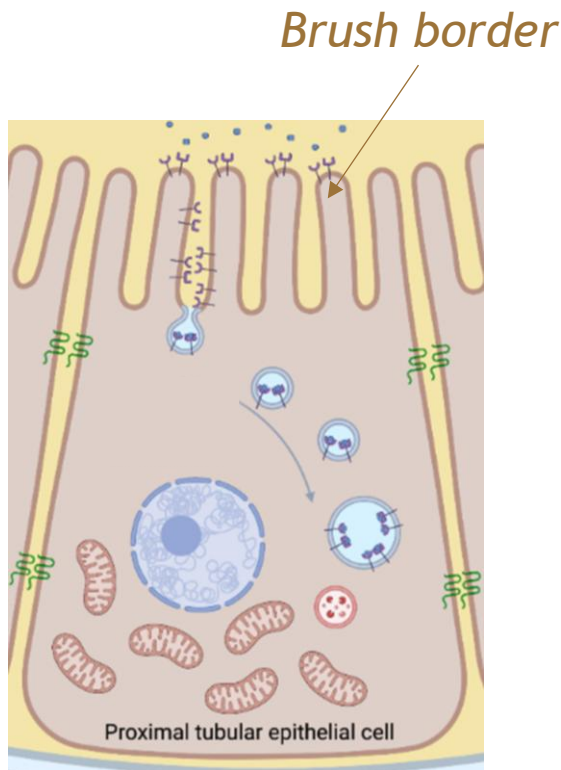
De tubuli waren kleiner van diameter.



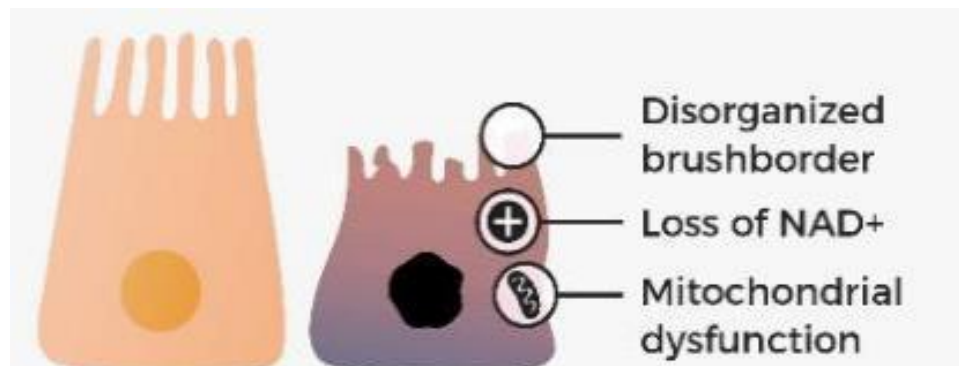
Er was meer lege ruimte tussen de tubuli.

Deze veranderingen laten zien dat ultrafijnstof de normale ontwikkeling van de nier verstoort

‘Nierbuiscellen lieten zien dat de celstructuur verstoord was, met problemen in de energiefabriekjes van de cellen (mitochondriën)’

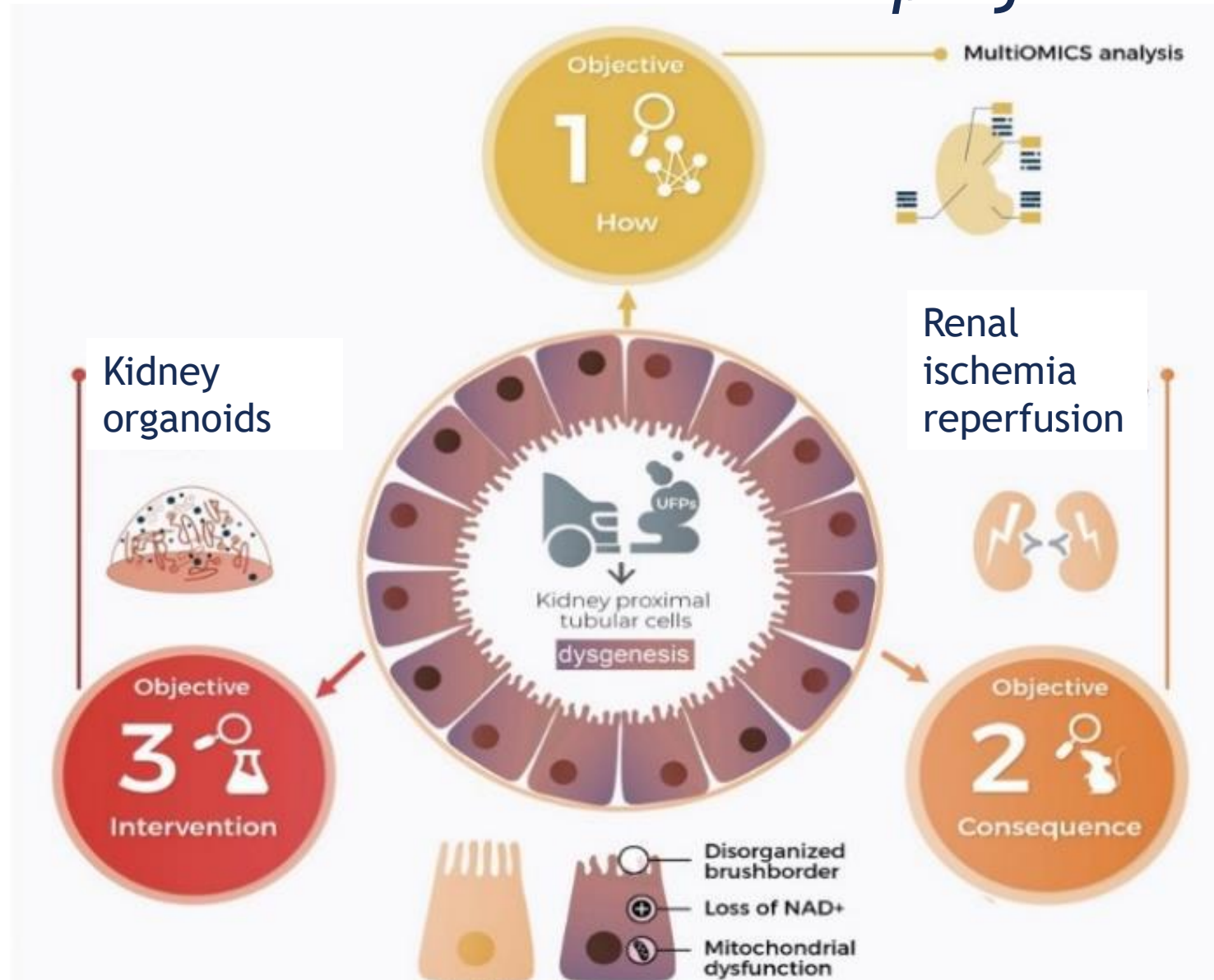


‘Samenvatting en Toekomstplannen’



- *Blootstelling aan ultrafijnstof vroeg in het leven kan ervoor zorgen dat de nieren zich anders ontwikkelen. Dit kan leiden tot versnelde veroudering van de nieren*
- *Met een Junior Talent-beurs willen we onderzoeken of deze veranderingen in de nierontwikkeling door UFP's een verborgen risico vormen voor chronische nierschade.*
- *We willen ontdekken hoe vroeg-life blootstelling aan UFP's de nieren programmeert richting toekomstige ziekte en welke voedingsinterventies dit proces kunnen omkeren.*

Junior Talent-beurs project



Acknowledgements



Nephropathology research laboratory

Peiqi Sun
Jonathan Overeem
Loes Butter
Nike Claessen
Nicole van der Wel
Elena Levchenko
Joris Roelofs
Sandrine Florquin
Jesper Kers



Department of nephrology and pathology

Alessia Romagnolo
Giorgio Buzzanca
Hans Baelde
Roan van Scheppingen
Johan Verspuij
Ton Rabelink



LaBooratory of nephropathology



National Institute for Public Health
and the Environment
Ministry of Health, Welfare and Sport

Flemming Cassee, CSO RIVM

Evert Duistermaat



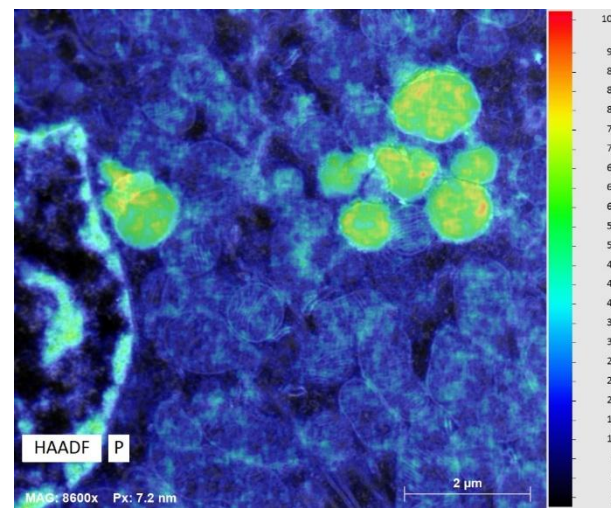
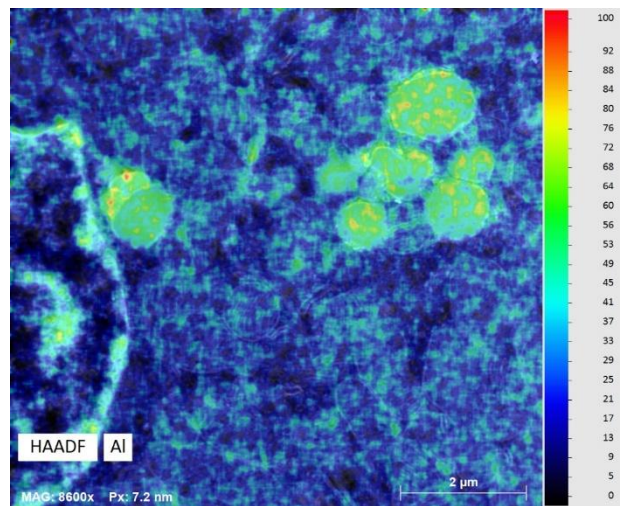
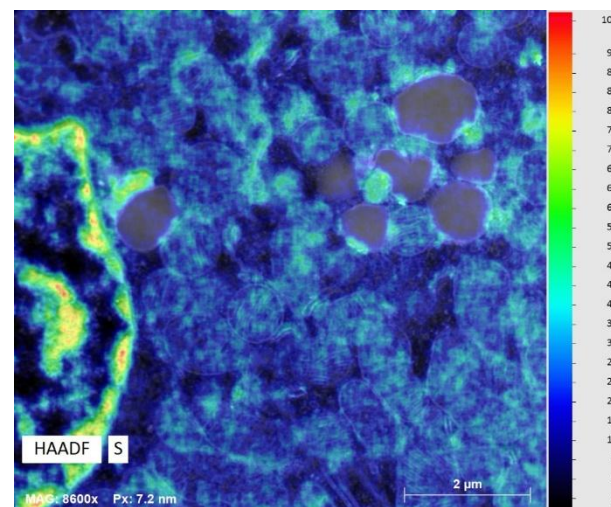
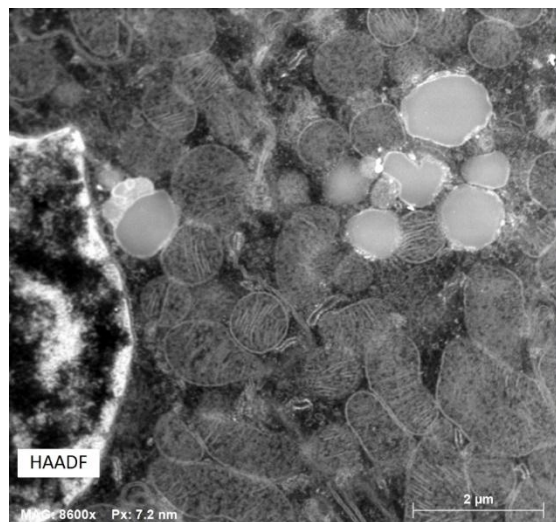
Tim Nawrot's group

Michelle Plusquin
Kenneth Vanbrabant
Leen Rasking

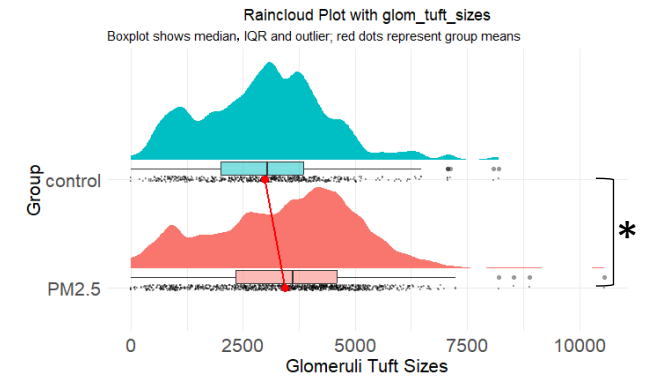
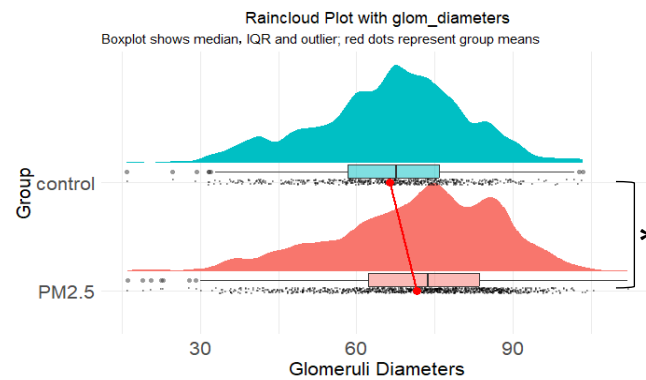
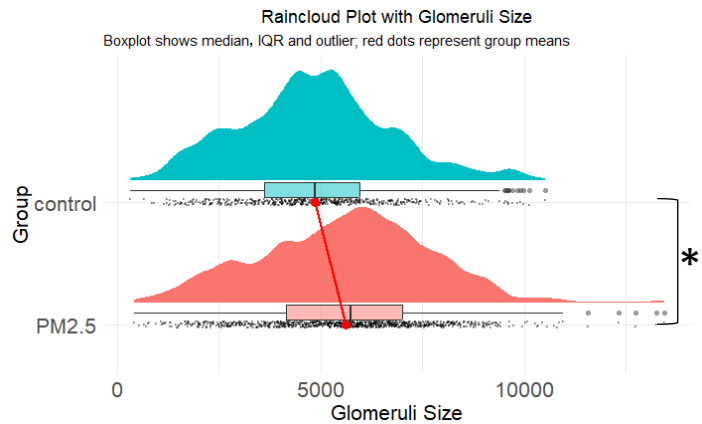
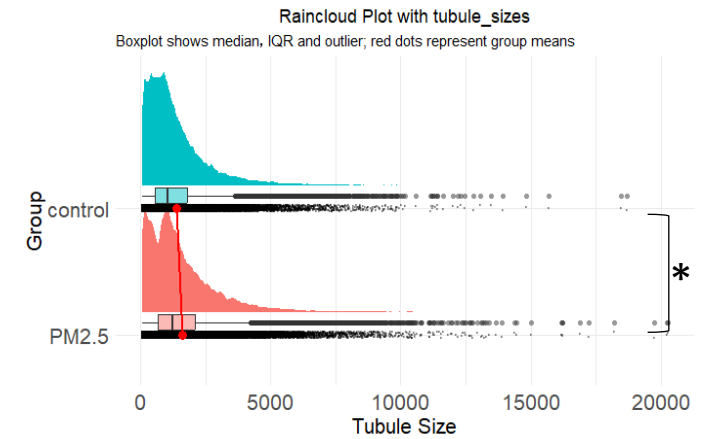
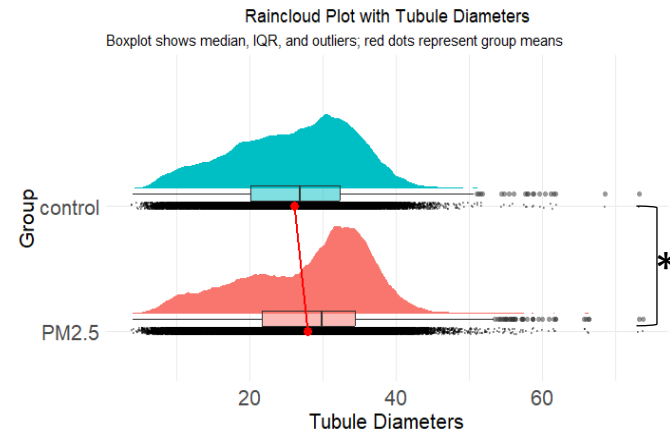
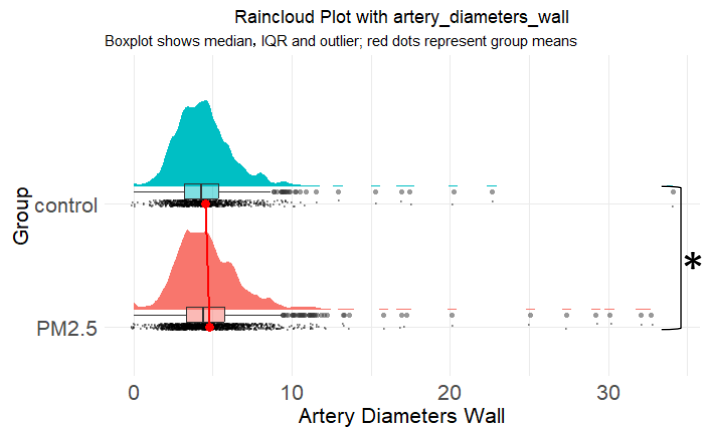


UNIVERSITY OF AMSTERDAM





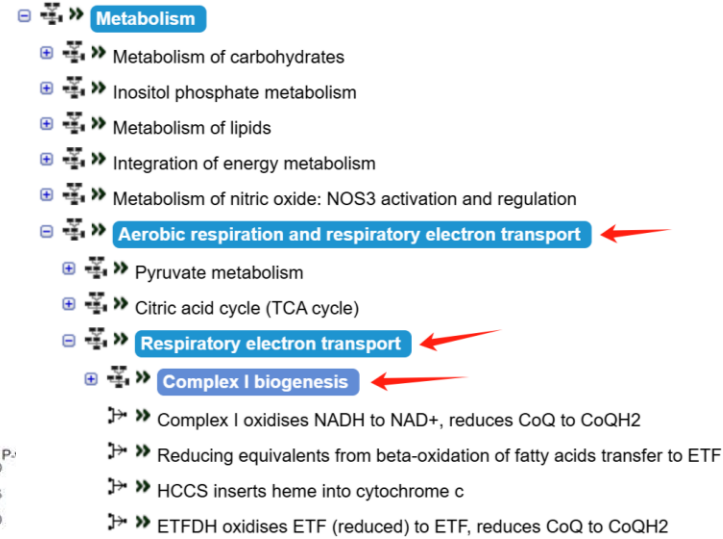
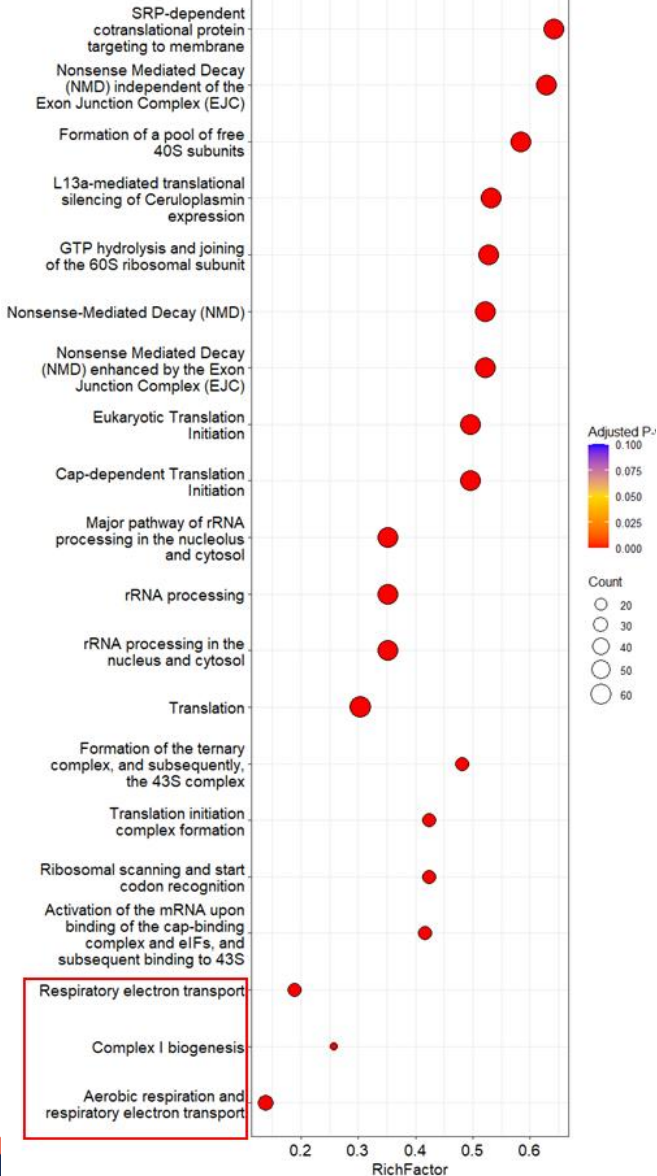
PM2.5 induces tubular and glomerular hypertrophy detected by Pathomics



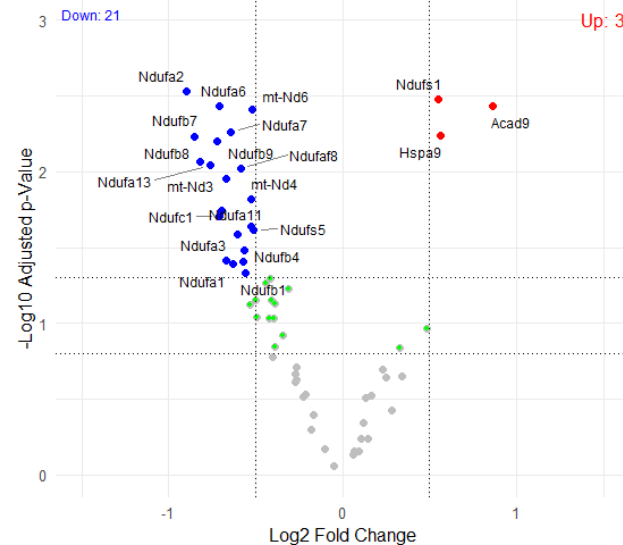
- Group differences were assessed using a linear mixed model with group as a fixed effect and sample ID as a random effect (* $p < 0.05$).

Chronic exposure to PM2.5 induce complex 1 dysfunction and impaired oxidative metabolism by RNA seq

Top 20 of Pathway Enrichment of reactome:

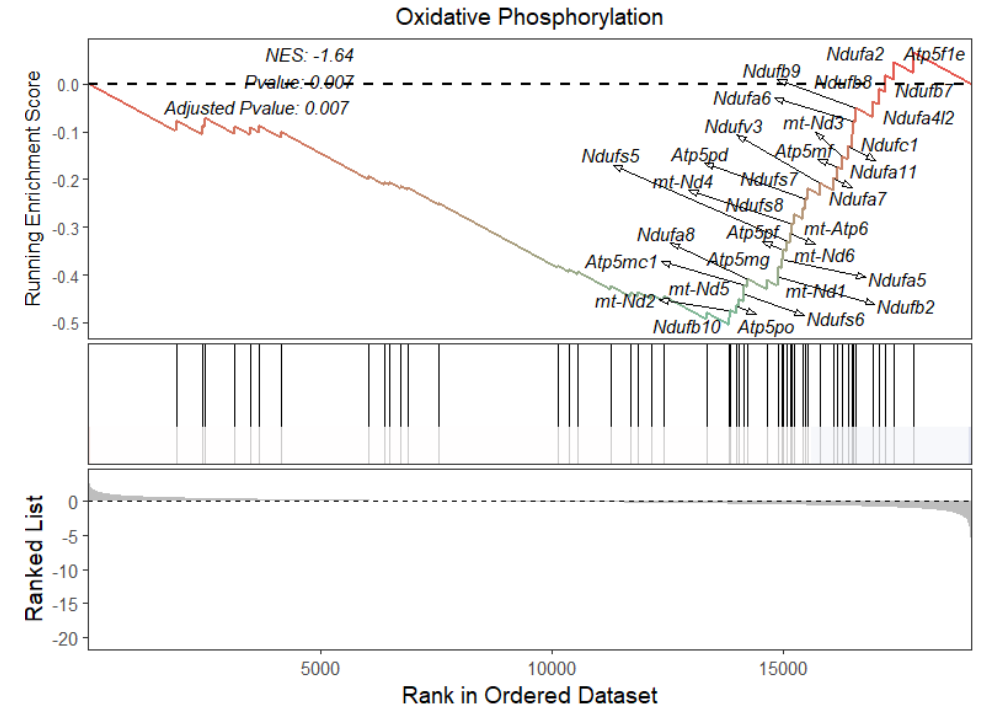


Volcano Plot: Complex 1 Biogenesis in Aging Kidney



Gene Expression

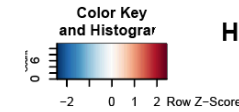
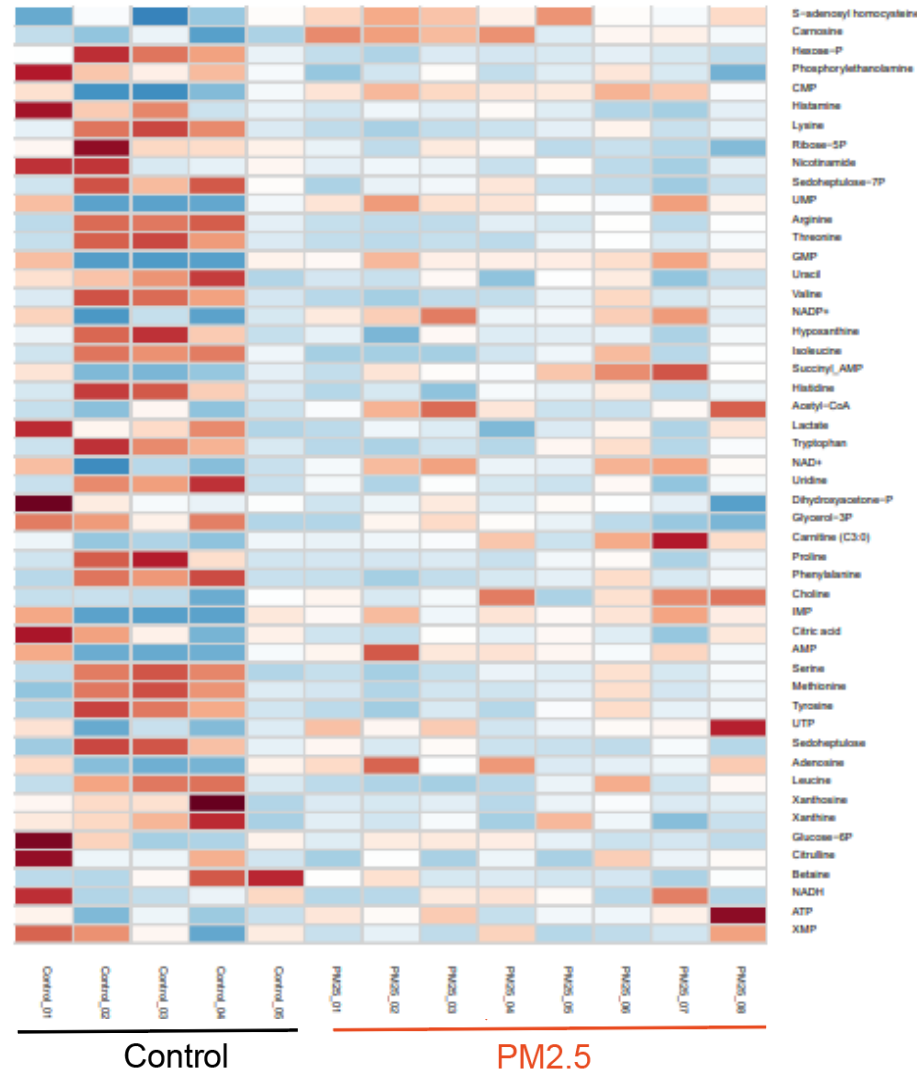
- Downregulated
- Intermediate
- Non-significant
- Upregulated



Chronic exposure to PM2.5 induce mito dysfunction and lipid accumulation, reminiscence of an aging kidney

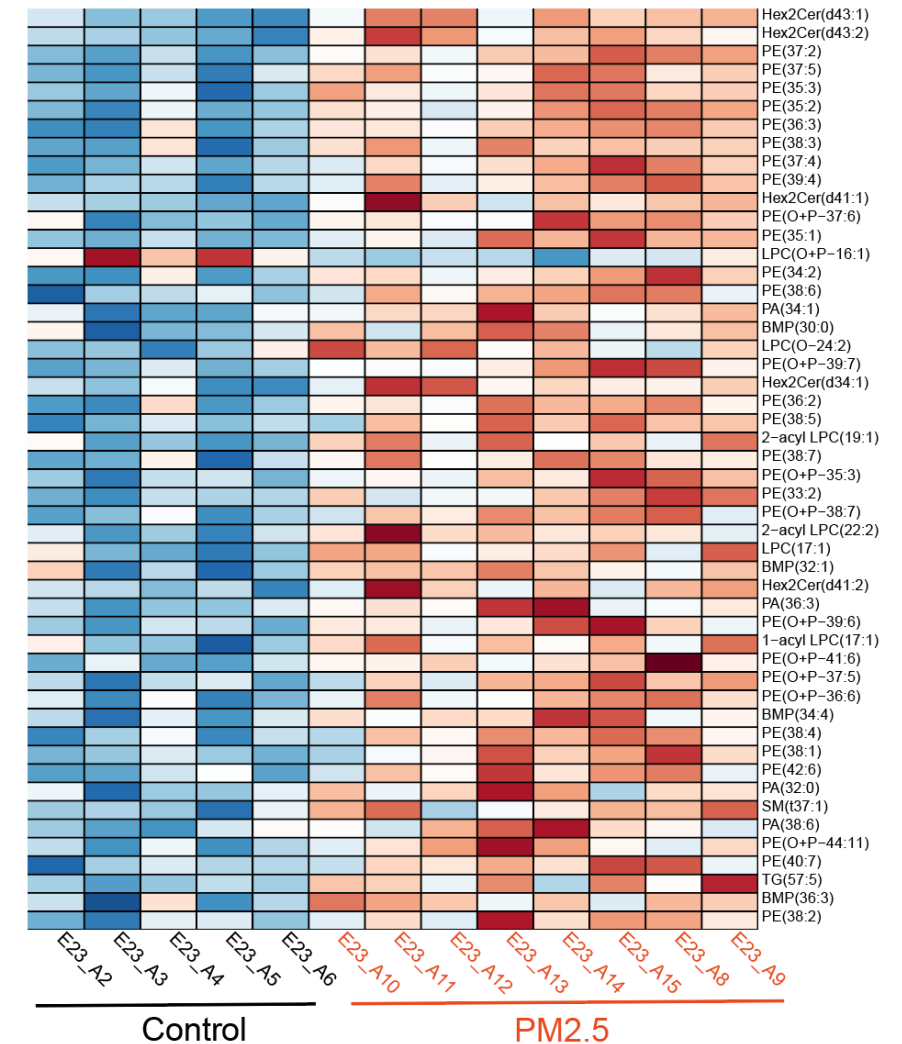


Metabolomics



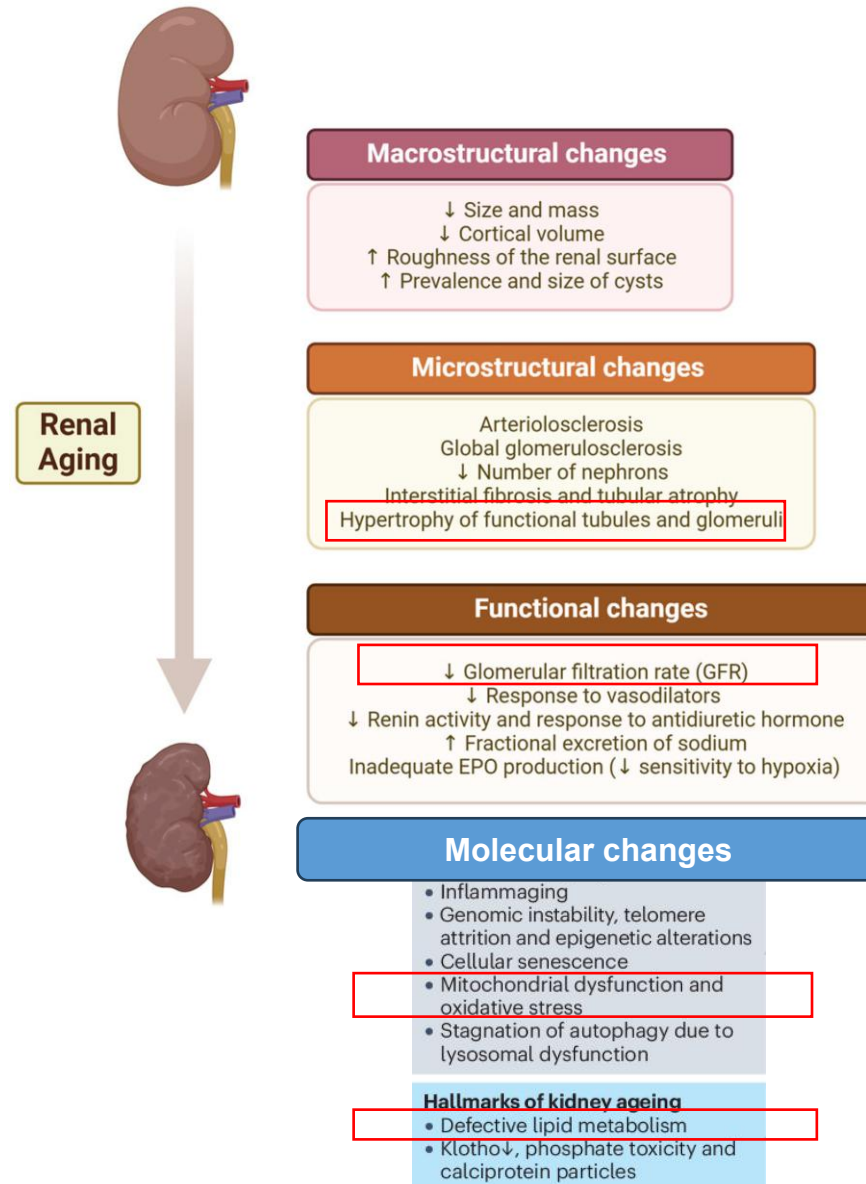
Heatmap sorted on top 50 highest VIP score

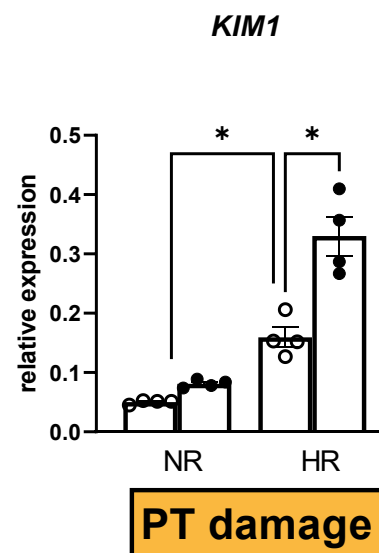
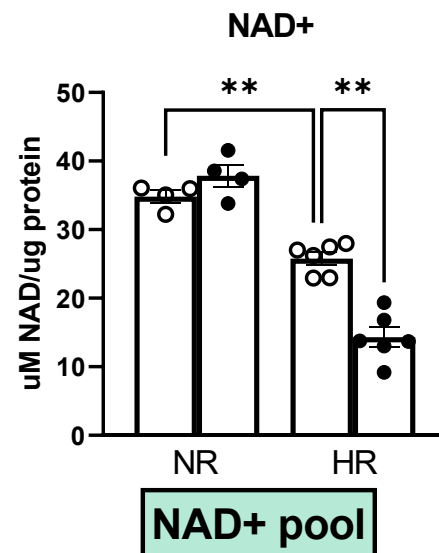
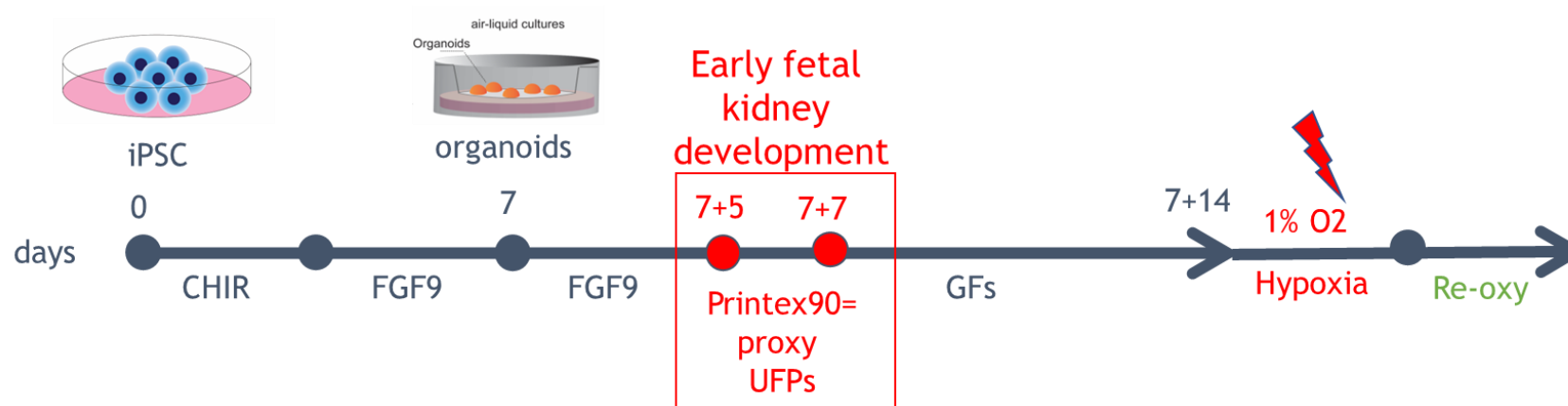
Lipidomics



Conclusion

We were able to construct a multi-omics molecular signature (MOMS) of chronic cumulative PM2.5 exposure in mice
Chronic PM2.5 remodels metabolic and lipid profiles in the kidney → premature aging phenotype at 18 months





○ PBS
● Printex90

NR: normoxia/re-oxygenation
HR: hypoxia/re-oxygenation