

# Klinické, genetické a močové faktory ovlivňující exkreci uromodulinu

Troyanov S, Delmas-Frenette C, Bollée G, et al. *Clinical, Genetic, and Urinary Factors Associated with Uromodulin Excretion. Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:62–69.

**U**romodulin je protein, který je nejvíce přítomen v normální moči. Je kódován genem *UMOD* na 16. chromosomu. Je znám také pod názvem Tammův-Horsfallův protein, protože byl poprvé izolován z moči roku 1950 Tammem a Horsfallem.

V této studii byl testován vztah mezi uromodulinem (a jeho různými genetickými variantami) a sekrecí elektrolytů, kyseliny močové a sekrecí glukózy do moči.

Soubor byl sestaven z 20 004 jedinců z Quebecu ve věku 40–69 let. Byla odebrána osobní anamnéza s důrazem na onemocnění ledvin a farmakologická anamnéza zaměřená především na užívání diuretik a urikosurických léků, hlavně fenofibrátu a losartanu. Nakonec byla vyšetřena krev a moč od 943 jedinců ve věku  $54 \pm 9$  let, z nichž 51 % tvořily ženy, průměrný body mass index (BMI) byl 26.

Zjišťováno bylo i používání kalcia, magnezia a vitaminu D. Bylo provedeno měření krevního tlaku, odběry vzorků krve (byly stanoveny hodnoty iontů, urey, kreatininu, cholesterolu, glykémie, glykovaného hemoglobinu, kyseliny močové a thyreoidálního stimulačního hormonu) a moči (stanoveny hodnoty iontů, kreatininu, urey, kyseliny močové, osmolarity, mikroalbuminurie). Koncentrace uromodulinu byla měřena metodou ELISA ze vzorků moči skladovaných při teplotě  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Renální funkce byla vypočtena z rovnice CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Byly testovány dva polymorfismy – rs12917707 lokalizovaný v blízkosti *UMOD* genu, který nejvíce ovlivňuje hodnoty uromodulinu v moči, a rs4293393 v promotoru genu *UMOD*. Polymorfismy nejsou ve vzájemné vazbě.

Exkrece uromodulinu byla 25 (11–42) mg/g kreatininu a klesala paralelně se snižující se vypočtenou glomerulární filtrací (eGF). Nižší vylučování uromodulinu bylo v přímé závislosti na horší kompenzaci glykémie, dále na vyšších hodnotách triglyceridů a nižší koncentraci HDL cholesterolu. Negativní korelace byla zjištěna i s hodnotou diastolického krevního tlaku, s koncentrací kyseliny močové v séru a s vyšším BMI. Muži vykazovali signifikantně nižší odpady uromodulinu než ženy. Poměr uromodulin/kreatinin stoupal i s exkrecí iontů Na, K, Cl, Ca a kyseliny močové do moči. Nejsilnější asociace byla s vylučováním Na a Cl, které byly asociovány i s vyšším krevním tlakem. Mezi uromodulinem a mikroalbuminurií korelace zjištěna nebyla. Z léků vedly k vyššímu vylučování kyseliny močové losartan a fenofibrát, které byly spojeny i s nižším vylučováním uromodulinu. K nižšímu vylučování uromodulinu vedlo i užívání furosemidu na rozdíl od ostatních diuretik.

Genotyp TT obou polymorfismů byl spojen s největší sekrecí uromodulinu. U genotypu TT polymorfismu rs4293393 byla zjištěna asociace s nižší eGF ( $0,23 \pm 0,9$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Tato rozsáhlá studie poprvé zkoumá faktory, které ovlivňují vylučování uromodulinu do moči u souboru pacientů bez onemocnění ledvin. Významně vyšší exkrece uromodulinu byla asociována s vyšší eGF, frakční exkrecí sodíku a kyseliny močové. Z genetických faktorů bylo vylučování uromodulinu významně vyšší u genotypů TT obou zkoumaných polymorfismů uromodulinu. Naopak nižší exkrece uromodulinu byla zjištěna u pacientů s glykosurií a při užívání urikosurických léků.

Nejsilnější asociace byla mezi vylučováním uromodulinu a kyseliny močové. Ta je v ledvinách filtrována, následně reabsorbována a dochází k sekreci v proximálním tubulu za účasti dvou zatím známých aniontových transportérů URAT1 a OAT4. Vztah mezi kyselinou močovou a uromodulinem je však vysvětlován prostřednictvím změn extracelulárního objemu. Vyšší hodnota uromodulinu vede k vyšší aktivitě vzestupné Henleovy kličky následované vyšším extracelulárním objemem, což vede k nižší reabsorpci a vyšší exkreci kyseliny močové v proximálním tubulu.

## ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.**

Uromodulin neboli Tammův-Horsfallův protein je protein specifický pro ledviny. Je produkován pouze buňkami tlustého vzestupného raménka Henleovy kličky. Průměrná sekrece uromodulinu je 50 mg/24 h, a jde tak o nejvíce přítomný protein v moči za fyziologických podmínek. Uromodulin je transportován pomalu buňkou a finální konformaci získává v endoplazmatickém retikulu. V tubulech pak polymerizuje do komplexní, reverzibilní gelové struktury, která slouží jako fyzikální bariéra pro vodu.

Zvýšená exprese uromodulinu u myši vedla k poškození ledvin a k NaCl senzitivní hypertenzi přes aktivaci sodíkového kotransportéru NKCC2 ve vzestupné tlusté části Henleovy kličky. Na myších modelech byla zjištěna role uromodulinu v infekcích močových cest, protože se přes manózu váže na *Escherichia coli*. Dále byla u myši zjištěna vazba kalciových iontů na uromodulin a tím potvrzena jeho funkce při prevenci urolitiázy. U lidí však role uromodulinu v prevenci infekce močových cest pozorována nebyla.

Mutace v genu UMOD způsobují u pacientů autosomálně dominantní tubulointerstiální nefritidu (dříve označovanou jako autosomálně dominantní medulární cystická choroba ledvin). Toto onemocnění je spojeno s poruchou koncentrační schopnosti ledvin, s hyperurikémií, s dnavými záchvaty a postupně progredující renální insuficiencí, s renálním selháním okolo čtvrtého decennia (Hart et al., 2002). Cysty jsou přítomny asi u 40 % pacientů. Diagnostika

těchto pacientů je obtížná, je možné vyšetřit koncentraci uromodulinu v moči, která je při mutacích v genu UMOD nízká. Pacienti však často přicházejí s renální insuficiencí, a proto i interpretace nízké koncentrace uromodulinu v moči je obtížná. Pokud je koncentrace uromodulinu v moči nízká, je možné diagnózu potvrdit mutační analýzou genu UMOD. Jde většinou o „missense“ mutace.

Studie označované zkratkou GWAS (genome-wide association study) identifikovaly některé běžné varianty uromodulinu jako rizikové faktory rozvoje chronických renálních chorob a hypertenze (Trudu et al., 2013). Každá kopie minoritní alely G polymorfismu rs13333226 na 5' konci genu UMOD je spojena s poklesem systolického tlaku o 0,49 mm Hg a s poklesem diastolického tlaku o 0,3 mm Hg. Pacienti s rizikovými alelami tohoto polymorfismu lépe reagovali poklesem tlaku na furosemid.

V této rozsáhlé studii s dobře definovaným souborem byly zkoumány faktory ovlivňující koncentraci uromodulinu v moči. Nejvyšší byla pozitivní korelace mezi uromodulinem a kyselinou močovou v moči. I u autosomálně dominantní tubulointerstiální nefritidy s mutacemi genu UMOD je hlavní časnou odchylkou nízká exkreční frakce kyseliny močové. Podávání urikosurických léků bylo spojeno s nižší hodnotou uromodulinu, což je nejasné. Glykosurie byla asociována s nižší koncentrací uromodulinu, což je pravděpodobně dáno přímou inhibicí sekrece uromodulinu v tlusté části Henleovy kličky.

Polymorfismy obou genotypů TT byly spojeny s vyšší sekrecí uromodulinu. Je škoda, že nebyly zkoumány i další polymorfismy v genu UMOD, u kterých byla zjištěna asociace s hypertenzí v jiných studiích.

Vyšší vylučování uromodulinu je pravděpodobně spojeno s vyšším extracelulárním objemem a pacienti jsou pravděpodobně senzitivnější k rozvoji hypertenze, zvláště při větším příjmu soli. Naopak u myši s vyřazeným genem UMOD po infuzi s NaCl se krevní tlak nezvyšoval. Na druhé straně mutace genu UMOD spojené s nízkou koncentrací uromodulinu způsobují jednoznačně monogenní onemocnění ledvin. I v další studii pozitivně korelovalo vylučování uromodulinu s odpady iontů natria, kalie a chloridů do moči (Pruijm et al., 2016). V této studii byla zjištěna i pozitivní korelace uromodulinu s velikostí ledvin.

Exkrece uromodulinu je odrazem i tubulární funkce ledvin v populaci. Koncentrace uromodulinu musíme interpretovat i s ohledem na renální funkci a terapii.

## Literatura

- Hart TC, Gorry MC, Hart PS, et al. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet* 2002;39:882–892.
- Pruijm M, Ponte B, Ackermann D, et al. Associations of urinary uromodulin with clinical characteristics and markers of tubular function in the general population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:70–80.
- Trudu M, Janas S, Lanzani C, et al. Common noncoding UMOD gene variants induce salt-sensitive hypertension and kidney damage by increasing uromodulin expression. *Nat Med* 2013;19:1655–1660.