

Zvýšené močové koncentrace uromodulinu zvyšují riziko vývoje chronického onemocnění ledvin

Köttgen A, Hwang S-J, Larson MG, et al. Uromodulin levels associate with a common UMOD variant and risk for incident CKD. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:337-344.

Genetické faktory nepochybně významným způsobem ovlivňují riziko vzniku a progresu chronického onemocnění ledvin. Nedávné celogenomové vyhledávání ve vzorku 19 877 pacientů z kohorty CHARGE (Cohorts for Hearts and Aging Research in Genomic Epidemiology Consortium) zjistilo asociaci minoritní alely genu UMOD kódujícího uromodulin (Tammův-Horsfallův protein) rs4293393, která se vyskytuje u 18 % osob v populaci s chronickým onemocněním ledvin a kalkulovanou hodnotou glomerulární filtrace (Köttgen et al., 2009).

Vzácné mutace genu pro uromodulin jsou příčinou familiární juvenilní hyperurikemické nefropatie (medulární cystické choroby ledvin – Hart et al., 2002) a pracovníci Ústavu dědičných metabolických poruch I. LF UK a VFN nedávno ukázali, že porušená syntéza uromodulinu je přítomna i u dalších forem juvenilní hyperurikemické nefropatie primárně způsobených mutací jiných genů (Vyletal et al., 2006). Gen pro uromodulin je transkribován výhradně v ledvinách, uromodulin (Tammův-Horsfallův protein) je nejvíce zastoupeným proteinem v moči zdravých lidí, ale jeho fyziologická role stále není zcela jasná (Serafini-Cessi et al., 2003).

Cílem komentované studie bylo zjistit, zda jsou v běžné populaci koncentrace uromodulinu asociovány s chronickým onemocněním ledvin a zda polymorfismus (SNP) rs4293393 ovlivňuje močové koncentrace uromodulinu. Obě hypotézy byly testovány na vybraném vzorku osob z Framingham Heart Study (FHS) a poté potvrzeny na vzorku osob z jiné populační studie Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC). Do studie byli účastníci vybráni tak, aby rovnoměrně zastupovali tři genotypy rs4293393.

Z Framingham Heart Study bylo vybráno 200 pacientů, kteří neměli na začátku sledování žádné známky chronického onemocnění ledvin (kalkulovaná glomerulární filtrace dle MDRD byla > 60 ml/min/1,73 m² a poměr albumin/kreatinin v moči byl < 25 mg/g kreatininu u žen a < 17 mg/g kreatininu u mužů). Jako probandi bylo vybráno 100 pacientů, kteří na konci sledování (asi po deseti letech) měli nejnížší kalkulovanou glomerulární filtraci, jako kontroly byly vybrány osoby, které měly i na konci sledování kalkulovanou glomerulární filtraci > 60 ml/min/1,73 m² a odpovídaly probandům z hlediska věku a pohlaví. Ze studie ARIC

bylo vybráno 42 osob (13, 15 a 14 pro každý genotyp rs4293393) vstupně bez známek chronického onemocnění ledvin. Glomerulární filtrace byla kalkulována dle zjednodušeného vzorce ze studie MDRD, uromodulin byl měřen imunoanalýzou a elektroforézou s následnou identifikací pomocí specifické protilátky.

Průměrný věk vybraných osob ze studie FHS byl 63,8 let a 60 % z nich byly ženy. Koncentrace uromodulinu se pohybovala v rozmezí 0,2–70,9 µg/ml u probandů a 0,2–49,9 µg/ml u kontrol. Močové koncentrace uromodulinu hraničně významně negativně korelovaly s glykemií, ale nekorelovaly s věkem, systolickým krevním tlakem, HDL cholesterolem ani albuminurií.

Vstupní močové koncentrace uromodulinu byly statisticky významně vyšší u probandů než u kontrol (geometrický průměr 5,58 vs. 3,71 µg/ml). Močové koncentrace uromodulinu (a podobně i poměr uromodulin/kreatinin) byly asociovány s rizikem vzniku chronického selhání ledvin. Riziko se neměnilo, ani když byly do modelu renálního rizika zapracovány vstupní kalkulované glomerulární filtrace a albuminurie a asociace mezi močovými koncentracemi uromodulinu a rizikem vzniku chronického onemocnění ledvin byla přítomna u mladších i starších osob a u pacientů bez diabetu. Jak močové koncentrace uromodulinu, tak kalkulovaná glomerulární filtrace byly asociovány s přítomností C alely rs4293393. Tento vztah byl poté potvrzen i na vzorku pacientů ze studie ARIC.

Ve studii s 200 pacienty s chronickým onemocněním ledvin (kalkulovanou glomerulární filtrací < 60 ml/min/1,73 m²) z Framingham Heart Study korelovaly vstupní močové koncentrace uromodulinu s genotypem rs4293393 a prognózou pacientů po 9,9 letech sledování. Zvýšené močové koncentrace uromodulinu (o 51 % vyšší než u kontrol) byly potvrzeny u pacientů se stejným genotypem i ve studii ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities). Zvýšené močové koncentrace uromodulinu jsou tedy spojeny s jedním z běžných polymorfismů genu UMOD a zvyšují významně riziko vývoje chronické renální insuficience.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

V komentované studii zvýšené močové koncentrace uromodulinu predikovaly vznik chronického onemocnění ledvin během deseti-letého sledování. Močové koncentrace uromodulinu byly přítom asociovány s genotypem UMOD rs4293393. Přítomnost každé jednotlivé protektivní alely C snižuje riziko chronického onemocnění o 24 %, riziko vývoje chronického onemocnění ledvin pravděpodobně souvisí s vlivem polymorfismu na tubulární sekreci a močovou exkreci uromodulinu (přítomnost protektivní C alely snižuje močové koncentrace uromodulinu). Močová koncentrace nebo močové vylučování uromodulinu (např. poměr uromodulin/kreatinin v moči) by tak mohly být důležitým prediktorem rizika budoucího vývoje chronického onemocnění ledvin.

Uromodulin (Tammův-Horsfallův protein) je produkován tubulárními buňkami tlustého vzestupného raménka Henleovy klíčky a začátku distálního tubulu, které jej secernují do tubulární tekutiny. Uromodulin inhibuje bakteriální kolonizaci močového traktu, tvorbu močových kamenů, váže a aktivuje leukocyty a hraje zřejmě roli také v nepropustnosti tlustého vzestupného raménka Henleovy klíčky pro vodu.

Dosavadní studie ukazovaly spíše na zvýšené renální riziko nízkých močových koncentrací uromodulinu. Ty se vyskytují u familiární juvenilní hyperurikemické nefropatie (Vyletal et al., 2006), pravděpodobně v důsledku suprese sekrece normálního uromodulinu proteinem transkribovaným dle mutované alely.

U těchto nemocných může být jedním z důvodů poškození tubulárních buněk retence mutované alely v tubulární buňce s její následnou apoptózou. Mutovaný uromodulin uvolňovaný do intersticia ledvin navíc může vyvolat imunitní reakci a intersticiální nefritidu. Nižší močové koncentrace uromodulinu byly před mnoha lety ale popsány i u pacientů s chronickou renální insuficiencí (Thornley et al., 1985). Ve zcela nedávné publikaci (Prajczar et al., 2010) koreloval v průřezové studii u 77 pacientů s různými chronickými nefropatiemi močový uromodulin pozitivně a sérový uromodulin negativně s kalkulovanou glomerulární filtrací. Nízké močové koncentrace uromodulinu jsou proto považovány za známku poškození distálního tubulu (Serafini-Cessi et al., 2003).

Mechanismus, jímž může polymorfismus UMOD zvyšovat močové koncentrace uromodulinu, není zcela jasný, kromě zvýšené transkripce a translace může jít např. o snadnější uvolňování uromodulinu do moči. Není také jasné, zda je poškození ledvin u osob s vyšší koncentrací uromodulinu v moči způsobeno nedostatkem uromodulinu uvnitř tubulárních buněk, nebo např. porušenou glykosylací uromodulinu, která může negativně ovlivnit jeho předpokládanou roli ve vrozené imunitě. Patogenetický vztah mezi zvýšenou tubulární sekrecí a rizikem vývoje chronického onemocnění ledvin bude teprve nutno objasnit.

Je pravděpodobné, že gen UMOD je jen jedním z genů, které mají vliv na riziko vzniku a progresu chronického onemocnění ledvin v obecné populaci (Sedor, 2010). Nedávno byl prokázán zásadní význam polymorfismu v genu MYH9 pro zvýšené riziko chronického onemocnění ledvin a selhání ledvin u Afroameričanů (Freedman a Sedor, 2008). Jiná studie prokázala vztah mezi polymorfismy v genu TCF7L2 a sníženou renální funkcí a rychlostí její ztráty (Köttgen et al., 2009). Teprve další studie nám zřejmě dají komplexnější představu o genetickém podkladu renálního rizika.

Na dalších populačních vzorcích také bude nutno verifikovat, zda by vyšetřování močové koncentrace, resp. exkrece uromodulinu mohlo sloužit jako užitečný marker budoucího vývoje chronického onemocnění ledvin, tedy jako marker zvýšeného renálního rizika (rizika vývoje chronického onemocnění ledvin) u zdravých osob.

U pacientů s chronickým onemocněním ledvin naopak v souvislosti s progresí chronické renální insuficience a poškozením tubulárních buněk ve vzestupném tlustém raménku Henleovy klíčky zřejmě dochází k poklesu močové exkrece uromodulinu, která je úměrná poklesu glomerulární filtrace. Longitudinální studie s opakovaným měřením močové exkrece uromodulinu během vývoje chronického renálního onemocnění by měly ukázat, zda je pokles močového uromodulinu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin lepším prediktorem rizika vývoje terminálního selhání ledvin než např. zvýšená sérová koncentrace kreatininu.

Další studie by také měly vysvětlit roli uromodulinu v patogenezi jak vzniku, tak progresu chronického onemocnění ledvin.

Literatura

- Freedman BI, Sedor JR. Hypertension-associated kidney disease: perhaps no more. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2047–2051.
- Hart TC, Gorry MC, Hart PS, et al. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricemic nephropathy. *J Med Genet* 2002;39:882–892.
- Köttgen A, Glazer NL, Dehghan A, et al. Multiple loci associated with indices of renal function and chronic kidney disease. *Nat Genet* 2009;41:712–717.
- Köttgen A, Hwang S-J, Rampersaud E, et al. TCF7L2 variants associate with CKD progression and renal function in population-based cohorts. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1989–1999.

Prajczek S, Heidenreich U, Pfaller W. Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010; doi: 10.1093/ndt/gfp748.

Sedor JR. Uromodulin and translational medicine: will th SNPs bring zip to clinical practice? *J Am Soc Nephrol* 2010;21:199–208.

Serafini-Cessi F, Malagolini N, Cavallone D. Tamm-Horsfall glycoprotein: biology and clinical relevance. *Am J Kidney Dis* 2003;42:658–676.

Thornley C, Dawney A, Cattell WR. Human Tamm-Horsfall glycoprotein: urinary and plasma levels in normal subjects and patients with renal disease determined by a fully validated radioimmunoassay. *Clin Sci (London)* 1985;68:529–535.

Vyleťal P, Kublová M, Kalbáčová M, et al. Alterations of uromodulin biology: a common denominator of the genetically heterogeneous FJHN/MCKD syndrome. *Kidney Int* 2006;70:1155–1169.