

Белок Тамма– Хорсфалла – многообещающий биомаркер заболеваний почек



Хроническая болезнь почек (ХБП) – это персистирующее в течение трех месяцев или более поражение органа вследствие действия различных этиологических факторов, анатомической основой которого является процесс замещения нормальных анатомических структур фиброзом, приводящим к его дисфункции [1]. Классификация ХБП по уровню скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и градация альбуминурии представлены ниже (табл. 1, 2) [1].

По мере прогрессирования ХБП значительно возрастает смертность, в основном из-за сердечно-сосудистых осложнений [2]. Важно диагностировать ХБП на ранних стадиях и выявлять пациентов с быстрым прогрессированием ХБП, чтобы иметь возможность своевременно начать лечение и подготовить пациента к заместительной почечной терапии. В качестве диагностического метода, позволяющего реализовать обозначенную цель, активно изучаются различные биологические маркеры (биомаркеры).

Таблица 1. Классификация и стратификация стадий ХБП по уровню СКФ

Обозначение стадий ХБП	Характеристика глобальной функции почек	Уровень СКФ, мл/мин/1,73 м ²
C1	Высокая и оптимальная	>90
C2	Незначительно сниженная	60– 89
C3a	Умеренно сниженная	45– 59
C3b	Существенно сниженная	30– 44
C4	Резко сниженная	15– 29
C5	Терминальная почечная недостаточность	<15

Таблица 2. Градация альбуминурии (в мг/сут)

A1	A2	A3	A4
Оптимальная или повышенная	Высокая	Очень высокая	Нефротическая
<10– 29	30– 299	300– 1999*	≥2000**

Примечание: *соответствует суточной протеинурии ≥0,5 г; **соответствует суточной протеинурии ≥3,5 г.

Что такое биомаркер?

Биомаркер – это измеримый индикатор определенного биологического состояния, в частности, такого, который имеет отношение к риску развития, наличию или стадии заболевания. В современной медицине все чаще биомаркеры относятся к показателям геномных, метаболомных и протеомных исследований [3]. В клинической практике биомаркеры можно использовать для скрининга, диагностики или мониторинга активности заболеваний, а также для молекулярно-направленной терапии или оценки терапевтического ответа [4].

Согласно определению National Institutes of Health, биомаркер – это характеристика, которая объективно измеряется и оценивается как индикатор нормальных биологических и патологических процессов или фармакологических реакций на терапевтическое вмешательство [5]. **За последнее десятилетие был опубликован ряд исследований, в которых оценивалась роль уромодулина как потенциального биомаркера заболеваний почек.**

Уромодулин – белок Тамма– Хорсфалла

Уромодулин, так же известный как белок Тамма– Хорсфалла, представляет собой гликопротеин, кодируемый геном UMOD, расположенным на хромосоме 16p12.3. Он представляет собой самый распространенный белок мочи, который вырабатывается исключительно в толстом восходящем отделе петли Генле и в начальной части извитого дистального канальца, секретируется в мочевыводящие пути, где он выполняет антилигандные, противомикробные и иммуномодулирующие функции, но небольшое количество также секретируется в кровотоки [6, 7].

Уромодулин и ХБП

Уменьшение количества канальцевых клеток, например, из-за интерстициального фиброза, атрофии канальцев при ХБП, сопровождается снижением концентрации уромодулина в моче и в крови. Следовательно, уромодулин представляет собой многообещающий биомаркер количества интактных нефронов. У пациентов без почек уромодулин не обнаруживается в крови.

D. Steubl и соавт. показали, что концентрация уромодулина в плазме является надежным маркером интактной почечной массы и позволяет идентифицировать ранние стадии ХБП [8]. Уромодулин в моче предсказывает быстрое снижение функции почек (снижение рСКФ на 25%) [9].

Уромодулин и трансплантация почки

Результаты исследования немецких ученых, включившего 91 реципиента трансплантированной почки/почки и поджелудочной железы, продемонстрировали, что определение концентрации уромодулина в сыворотке может иметь долгосрочное прогностическое значение. Было обнаружено, что более низкие исходные концентрации сывороточного уромодулина независимо связаны с последующей потерей трансплантата. В течение среднего периода наблюдения (3,6±2,2 года) было зарегистрировано 13 случаев потери трансплантата, причем 9 из 13 неудачных трансплантатов произошли среди пациентов с концентрацией уромодулина в самом низком квартиле [10]. Соотношение концентраций уромодулина к остеопонтину, измеряемое в моче посмертных доноров почки, может помочь предсказать, насколько жизнеспособна донорская почка после трансплантации реципиенту и, тем самым, дополнить существующие стратегии оценки качества трансплантата [11]. Кроме того, более высокое значение сывороточного уромодулина в первый год после трансплантации также было ассоциировано с лучшей долгосрочной выживаемостью аллотрансплантата у реципиентов с трансплантацией почки [12].

Заключение

За более чем 70 лет были изучены многочисленные функции белка Тамма– Хорсфалла, открытого еще в 1950 г. Однако интерес к исследованиям уромодулина как биомаркера заболеваний почек только набирает обороты. Как экспрессия уромодулина в конкретном нефроне коррелирует с функциональным статусом этого нефрона? Можно ли повысить уровень уромодулина для терапевтических целей? На многие вопросы ученым только предстоит ответить.

Литература:

1. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). Ассоциация нефрологов. Минздрав РФ. 2021 г.
2. Neovius M, Jacobson SH, Eriksson JK, Elinder CG, Hylander B. Mortality in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004251. Published 2014 Feb 18. doi:10.1136/bmjopen-2013-004251
3. Rifai N, Gillette MA, Carr SA. Protein biomarker discovery and validation: the long and uncertain path to clinical utility. *Nat Biotechnol*. 2006;24(8):971-83. doi:10.1038/nbt1235
4. Etzioni R, Urban N, Ramsey S, et al. The case for early detection. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(4):243-52. doi:10.1038/nrc1041
5. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95. doi:10.1067/mcp.2001.113989
6. Serafini-Cessi F, Malagolini N, Cavallone D. Tamm-Horsfall glycoprotein: biology and clinical relevance. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(4):658-76. doi:10.1016/s0272-6386(03)00829-1
7. Devuyt O, Olinger E, Rampoldi L. Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(9):525-44. doi:10.1038/nrneph.2017.101
8. Steubl D, Block M, Herbst V, et al. Plasma Uromodulin Correlates With Kidney Function and Identifies Early Stages in Chronic Kidney Disease Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(10):e3011. doi:10.1097/MD.0000000000003011
9. Steubl D, Block M, Herbst V, et al. Urinary uromodulin independently predicts end-stage renal disease and rapid kidney function decline in a cohort of chronic kidney disease patients. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(21):e15808. doi:10.1097/MD.00000000000015808
10. Steubl D, Block M, Herbst V, et al. Serum uromodulin predicts graft failure in renal transplant recipients. *Biomarkers*. 2017;22(2):171-77. doi:10.1080/1354750X.2016.1252957
11. Mansour SG, Liu C, Jia Y, et al. Uromodulin to Osteopontin Ratio in Deceased Donor Urine Is Associated With Kidney Graft Outcomes. *Transplantation*. 2021;105(4):876-85. doi:10.1097/TP.0000000000003299
12. Bostom A, Steubl D, Garimella PS, et al. Serum Uromodulin: A Biomarker of Long-Term Kidney Allograft Failure. *Am J Nephrol*. 2018;47(4):275-82. doi:10.1159/000489095

Материал принадлежит ООО «ММА«МедиаМедика», любое копирование и использование в коммерческих целях запрещено. Предназначено исключительно для специалистов здравоохранения.