


* Ουρομοντουλίνη: Από την αφάνεια στο κέντρο της σύγχρονης νεφρολογίας

Α. Καραγιαννίδης Μ. Θεοδωρακοπούλου
Π. Σαραφίδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ουρομοντουλίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται αποκλειστικά από τα νεφρικά επιθηλιακά κύτταρα που επενδύουν το παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και το άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Τις τελευταίες δεκαετίες, η ουρομοντουλίνη αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο ως κομβικός συντελεστής σε μια σειρά νεφρικών φυσιολογικών και παθοφυσιολογικών διεργασιών, με διακριτούς μάλιστα ρόλους για την ενδοκυττάρια ουρομοντουλίνη, την ουρομοντουλίνη των ούρων, τη διάμεση ουρομοντουλίνη και την ουρομοντουλίνη του ορού. Αυτή η ανασκόπηση συνοψίζει τα τελευταία δεδομένα γύρω από τη βιολογία και τους διάφορους ρόλους της ουρομοντουλίνης.

 **Λέξεις-κλειδιά:** ουρομοντουλίνη, πρωτεΐνη Tamm-Horsfall, ρόλοι, βιολογία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ουρομοντουλίνη, γνωστή και ως πρωτεΐνη Tamm-Horsfall, είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται αποκλειστικά από τα επιθηλιακά κύτταρα που ελαλείφουν το παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle (thick ascending limb, TAL) (85%-90%) και το εγγύς τμήμα του άπω εσπειραμένου σωληναρίου (distal convoluted tubule, DCT) (10%-15%) και εκκρίνεται αμφίδρομα, από τη μία στα ούρα και από την άλλη στον διάμεσο νεφρικό χώρο και τον ορό.¹ Η ουρομοντουλίνη είναι η κυριότερη (>50%) πρωτεΐνη που απεκκρίνεται στα ούρα σε υγιή άτομα, με ρυθμούς απέκκρισης έως και 200 mg/ημέρα.^{2,3} Συσσωματώνεται στα ούρα υπό φυσιολογικές συνθήκες⁴ και αποτελεί βασικό συστατικό των κυλίνδρων υαλίνης.⁵

Παρότι η ουρομοντουλίνη ανακαλύφθηκε από τους Tamm και Horsfall το 1950,⁶ ο ρόλος της παρέμεινε ασαφής για δεκαετίες.⁷ Κατά τη διάρκεια των τελευταίων είκοσι χρόνων, η ουρομοντουλίνη έχει αναγνωριστεί ως μια πρωτεΐνη με πολυσύνθετο ρόλο,⁸ καθώς εμπλέκεται σε ποικίλες φυσιολογικές και παθοφυσιολογικές διεργασίες.^{9,10} Αυτή η ανα-

κάλυψη του πολυεπίπεδου ρόλου της οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στις πρόσφατες γενετικές μελέτες που αποκάλυψαν ότι μεταλλάξεις στο γονίδιο της ανθρώπινης ουρομοντουλίνης (*UMOD*) οδηγούν σε ενδοκυττάρια συσσώρευση μεταλλαγμένων πρωτεϊνών και προκαλούν την αυτοσωματική επικρατή διαμεσοσωληναριακή νεφρική νόσο (autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease, ADTKD),¹¹ καθώς και ότι συγκεκριμένες παραλλαγές του γονιδίου *UMOD* συσχετίζονται με εμφάνιση χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN)¹²⁻¹⁴ και υπέρτασης.^{15,16} Παράλληλα, μεταξύ πολυάριθμων γενετικών τόπων, το γονίδιο *UMOD* βρέθηκε να εμφανίζει την ισχυρότερη συσχέτιση και τη μεγαλύτερη επίδραση στη νεφρική λειτουργία.¹⁷ Η παρούσα ανασκόπηση συνοψίζει τα πλέον πρόσφατα δεδομένα γύρω από την βιολογία της ουρομοντουλίνης και αναλύει τους πολυάριθμους ρόλους και λειτουργίες της.

ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΟΥΡΟΜΟΝΤΟΥΛΙΝΗΣ

Η ουρομοντουλίνη συντίθεται ως πρόδρομο μόριο αποτελούμενο από 640 αμινοξέα και φέρει πολλα-

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Α' Νεφρολογική Κλινική, ΓΝΘ Ιπποκράτειο, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

✉ **Αλληλογραφία:** Αρτέμιος Καραγιαννίδης, MD, MSc • Α' Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ Ιπποκράτειο • Κωνσταντινουπόλεως 49 • Τ.Κ. 54642, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα • E-mail: artemiskaragiannidis@gmail.com

πλές εξελικτικά συντηρημένες περιοχές που μεσο-λαβούν τις ποικίλες δράσεις της.¹⁸ Αποτελείται από ένα οδηγό πεπτίδιο σήματος (signal peptide, SP) (που αποσπάται μετά την καθοδήγηση της ουρομοντουλίνης στο ενδοπλασματικό δίκτυο), τέσσερις N-τελικές περιοχές που ομοιάζουν με τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (EGF), μια περιοχή πλούσια σε κυστεΐνη που περιέχει δέκα καλά διατηρημένα κατάλοιπα κυστεΐνης (D10C), μία C-τελική διμερή διάφανη ζώνη (zona pellucida, ZP) (ZP-N και ZP-C), ένα εσωτερικό υδρόφοβο τμήμα (IHP) εντός της περιοχής σύνδεσης ZP-N/ZP-C, ένα εξωτερικό υδρόφοβο τμήμα (EHP) και μια θέση αγκύρωσης γλυκοσυλφωσφατιδυλινοσιτόλης (GPI) (Εικόνα 1.A). Η ουρομοντουλίνη υφίσταται εκτεταμένες ενδοκυτταρικές μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, συμπεριλαμβανομένων της N-γλυκοζυλίωσης σε επτά από τις οκτώ διατηρημένες θέσεις,¹⁹ του σχηματισμού 24 δισουλφιδικών γεφυρών και της διάσπασης στο C-τελικό άκρο από μία πρωτεάση σερίνης, την εψίνη.²⁰ Το ενδοπλασματικό δίκτυο δραματίζει κεντρικό ρόλο στην επεξεργασία της ουρομοντουλίνης.

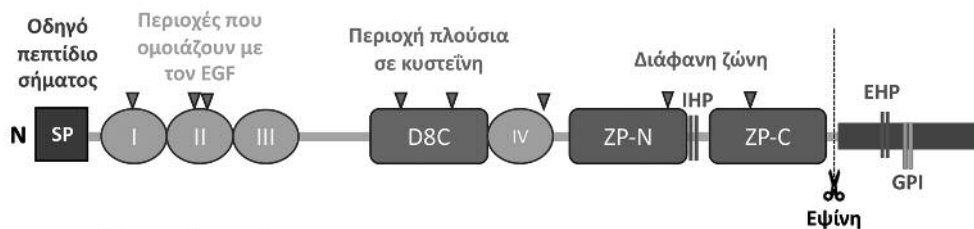
Πρόσφατα, η σύνθετη δομή της ουρομοντουλίνης μελετήθηκε περαιτέρω χρησιμοποιώντας κρυοηλεκτρονική μικροσκοπία (cryo-EM).^{21,22} Η ουρομοντουλίνη πολυμερίζεται σε νημάτια, ο πυρήνας των οποίων σχηματίζεται από μια μοναδική αλληλένδετη

διαμόρφωση περιοχών ZP-N και ZP-C,²² διατεταγμένων σε ένα ελικοειδές πρότυπο με μήκος ~ 65 Å και στροφή ~ 180°. ²¹ Οι περιοχές ZP-N και ZP-C έχουν δομή παραπλήσια με αυτή της ανοσοσφαιρίνης και αλληλεπιδρούν με την περιοχή σύνδεσης ZP μέσω σχηματισμού β-φύλλων.²¹ Μετά τη διάσπαση από την εψίνη και την απομάκρυνση της EHP, τα μονομερή ουρομοντουλίνης ενσωματώνονται σε ένα αναπτυσσόμενο νημάτιο με προσανατολισμό «κεφαλή προς ουρά», καθώς ένα ενεργοποιημένο ZP-C άκρο αλληλεπιδρά με την περιοχή ZP-N της επόμενης εισερχόμενης υπομονάδας.²² Μια μεταγενέστερη μελέτη που συνδύασε προβλέψεις δομής AlphaFold2 μέσω κρυσταλλογραφίας ακτίνων X και κρυοηλεκτρονική μικροσκοπία έδειξε ότι η περιοχή πλούσια σε κατάλοιπα κυστεΐνης αποτελείται στην πραγματικότητα από 10 και όχι από 8 υπολείμματα κυστεΐνης, όπως πιστευόταν έως πρότινος.²³

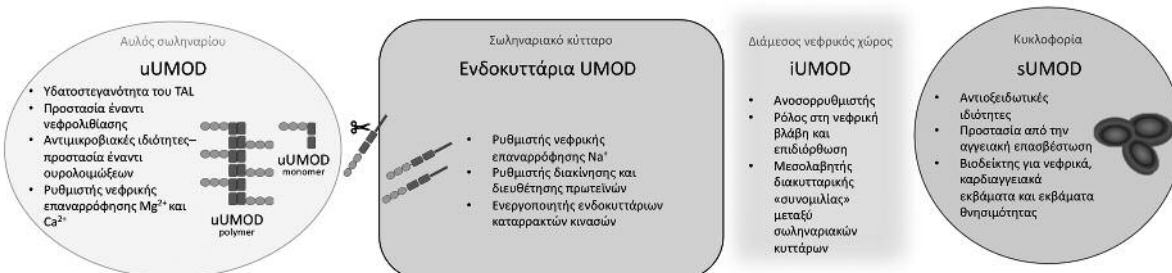
ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ ΤΩΝ ΡΟΛΩΝ ΤΗΣ ΟΥΡΟΜΟΝΤΟΥΛΙΝΗΣ

Η ουρομοντουλίνη εμφανίζει πλειοτροπικές δράσεις, ούσα εμπλεκόμενη σε διάφορες φυσιολογικές, μοριακές και παθολογικές διεργασίες. Οι διεργασίες αυτές μάλιστα ενδέχεται να είναι κοινές μεταξύ των ειδών, καθώς το γονίδιο *UMOD* εμφανίζει εξελικτική διατήρηση.²⁴

A) Δομή της ουρομοντουλίνης



B) Μορφές ουρομοντουλίνης και λειτουργίες



Εικόνα 1. Δομή και λειτουργίες της ουρομοντουλίνης. A) Δομή και περιοχές της ουρομοντουλίνης. Σημειώνεται ότι τα οκτώ τριγωνικά σχήματα αποτελούν τις θέσεις N-γλυκοζυλίωσης. B) Λειτουργίες της ουρομοντουλίνης.

Η ουρομοντουλίνη εκκρίνεται αμφοτερόπλευρα τόσο μέσω της κορυφαίας (σωληναριακός αυλός) όσο και της βασικοπλευρικής μεμβράνης (διάμεσος χώρος). Παραμένει ενδοκυττάρια ή/και δεσμευμένη στην κορυφαία μεμβράνη μέχρις ότου η διάσπαση από την εψίνη απελευθερώσει την ουρομοντουλίνη κυρίως στον σωληναριακό αυλό, όπου σχηματίζει μακρομοριακά πολυμερή [πολυμεριζόμενη ουρομοντουλίνη ούρων (urinary uromodulin, uUMOD)] και σπανιότερα μονομερή (μη πολυμεριζόμενη uUMOD) (Εικόνα 1.Β). Ένα πεπτιδίο δεσμευμένο στη μεμβράνη παραμένει πίσω. Ένα μικρό κλάσμα της ουρομοντουλίνης απελευθερώνεται ως μονομερές στο νεφρικό διάμεσο χώρο [διάμεση ουρομοντουλίνη (interstitial uromodulin, iUMOD)], φτάνοντας τελικά στην κυκλοφορία του αίματος [ουρομοντουλίνη ορού (serum uromodulin, sUMOD)].^{1,25}

Τα επίπεδα uUMOD είναι τουλάχιστον 100 έως 300 φορές υψηλότερα από τα επίπεδα sUMOD.²⁶ Ποικίλοι γενετικοί τόποι επηρεάζουν τα επίπεδα uUMOD και sUMOD ρυθμίζοντας τη μεταγραφή, τη γλυκοζυλίωση, τη λειτουργία και την κάθαρση της ουρομοντουλίνης. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση μελετών συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (meta-GWAS) αποκάλυψε ότι κοινές παραλλαγές σε συγκεκριμένα γονίδια, όπως *UMOD*, *PDILT*, *KRT40* και *WDR72*, συνδέονται με τα επίπεδα uUMOD.²⁷ Στην περίπτωση της sUMOD, μία άλλη meta-GWAS που χρησιμοποίησε διαφορετικές μεθόδους ανίχνευσης (βασισμένες σε απταμερή και αντισώματα) αποκάλυψε ότι τα γονίδια *UMOD*, *PDILT*, *PRKAG2*, *B4GALNT2* καθώς και γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμα γλυκοζυλίωσης της ουρομοντουλίνης και/ή τους υποδοχείς τους καθορίζουν τα επίπεδα της sUMOD.²⁸

Οι διαφορετικές μορφές ουρομοντουλίνης εμφανίζουν διακριτούς ρόλους, οι οποίοι συζητούνται παρακάτω λεπτομερώς. Ωστόσο, τα πειραματικά μοντέλα δεν επιτρέπουν πάντα τη σαφή διαφοροποίηση των αντίστοιχων ρόλων της ενδοκυττάριας ουρομοντουλίνης, της iUMOD, της sUMOD ή της uUMOD. Έτσι, ερευνητικά δεδομένα έχουν συγκεντρωθεί από ποντίκια με ανεπάρκεια ουρομοντουλίνης (όπου ελλείπουν όλες οι μορφές ουρομοντουλίνης),²⁹⁻³³ κύτταρα καλλιέργειών που υπερεκφράζουν ουρομοντουλίνη στην κυτταρική μεμβράνη μεταξύ άλλων θέσεων,³⁴ ποντίκια που δεν εκκρίνουν ουρομοντουλίνη με συνέπεια κυτταροτοξικές ενδοκυττάριας πρωτεϊνικές συσσωρεύσεις,^{35,36} κύτταρα διαμέσου χώρου που εκτίθενται σε uUMOD ή πολυμερή uUMOD,^{37,38} τα οποία ενδέχεται να μην αντιστοι-

χούν στην πραγματική φύση ή συγκέντρωση της iUMOD, ή σε παρεντερική χορήγηση κολοβωμένων ισομορφών ουρομοντουλίνης ούρων (χρήση μιας πηγής uUMOD για μελέτη των συστημικών επιδράσεων της sUMOD).³³ Ωστόσο, είναι σημαντικό να διαχωριστούν οι συστημικές από τις δράσεις της ουρομοντουλίνης στα ούρα και στον ενδοκυττάριο χώρο, καθώς οι πιθανές θεραπευτικές παρεμβάσεις ίσως διαφέρουν. Επιπρόσθετα, η παθογένεση της ADTKD φαίνεται κυρίως να συσχετίζεται με την πρωτεοξικότητα των ενδοκυττάριας συσσωρεύσεων των μεταλλαγμένων πρωτεϊνών,^{9,39} περιορίζοντας τις πληροφορίες που μπορούν να εξαχθούν σχετικά με τις φυσιολογικές λειτουργίες της ουρομοντουλίνης στους ανθρώπους. Υπό αυτό το πρίσμα, τα ποντίκια με ανεπάρκεια ουρομοντουλίνης (*Umod*^{-/-}) δεν εμφανίζουν ιστολογικές αλλαγές συμβατές με ADTKD,⁴⁰ γεγονός που σημαίνει πως ο τελικός φαινότυπος της ADTKD οφείλεται κυρίως σε μηχανισμό κέρδους λειτουργίας (gain-of-function effect). Τα *Umod*^{-/-} ποντίκια δεν αναπτύσσουν πλήρη εικόνα XNN, αλλά εμφανίζουν σποραδικές νεφρικές και συστημικές διηθήσεις ουδετεροφίλων και οξειδωτικό στρες,^{32,41} τα οποία ενδέχεται να παρεμβαίνουν στη μελέτη της λειτουργίας της ουρομοντουλίνης in vivo. Σα να μην έφταναν όλα αυτά, αρκετοί παράγοντες επηρεάζουν την ερμηνεία των κλινικών μελετών και περιπλέκουν τα πράγματα. Από τη μία πλευρά, καθώς χάνεται μάζα TAL και η XNN εξελίσσεται, η sUMOD και η uUMOD μειώνονται.^{3,42} Ωστόσο, σε ασθενείς με XNN, η sUMOD υφίσταται περαιτέρω μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, όπως καρβαμυλίωση μεσολαβούμενη από την ουρία, οι οποίες ενδέχεται να προκαλούν απώλεια ή αλλαγή της λειτουργίας της ουρομοντουλίνης.^{43,44} Από την άλλη πλευρά, ο γενετικός τόπος *UMOD* αποτελεί σημαντικό γενετικό παράγοντα κινδύνου για διάφορα νεφρικά χαρακτηριστικά.⁹ Έτσι, τα αλληλόμορφα κινδύνου στην περιοχή του υποκινητή του γονιδίου *UMOD* ή σε άλλα γονίδια συσχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα uUMOD, αυξάνοντας την πιθανότητα η μακροχρόνια υπερβολική παραγωγή ουρομοντουλίνης να είναι επιζήμια, όπως υποστηρίζεται από μελέτες σε διαγονιδιακά ποντίκια,^{9,16} αν και οι παραλλαγές στον υποκινητή του γονιδίου μπορεί επίσης να επηρεάζουν την έκφραση (μη χαρακτηρισμένων) γονιδίων διαφορετικών από το *UMOD*.⁴⁵ Συνολικά, η ανεπάρκεια, η περίσσεια ή οποιαδήποτε ανωμαλία της ουρομοντουλίνης μπορεί να προκαλούν νόσο, αλλά οι ακριβείς λεπτομέρειες και η σημασία αυτών στην κλινική πράξη απαιτούν περαιτέρω έρευνα.

Κυτταρική (ενδοκυττάρια και κυτταρικής επιφάνειας) ουρομοντουλίνη

Στα κύτταρα του TAL, η ενδοκυττάρια ουρομοντουλίνη ρυθμίζει τη διακίνηση και τη διευθέτηση των πρωτεϊνών, οργανώνει τις λιπιδικές μικροπεριοχές της κορυφαίας μεμβράνης μέσω της θέσης αγκύρωσης GPI^{46,47} και ενεργοποιεί ενδοκυττάρους καταρράκτες κινασών.¹⁶ Μέσω αυτών των δράσεων, η ενδοκυττάρια ουρομοντουλίνη εμπλέκεται στη σωληναριακή ρύθμιση των ηλεκτρολυτών.

Η ουρομοντουλίνη αυξάνει την άπω επαναρρόφιση νατρίου (Na^+) ενεργοποιώντας τον ευαίσθητο στη φουροσεμίδα συμμεταφορέα $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ τύπου 2 (NKCC2) στην κορυφαία μεμβράνη του TAL,⁴⁸ ο οποίος θεωρείται ότι εμπλέκεται στη νατριοευαίσθησία της αρτηριακής πίεσης (**Εικόνα 2.A**).⁴⁹ Η απενεργοποίηση του NKCC2 προκαλεί το σύνδρομο Bartter. Ο NKCC2 μπορεί να ενεργοποιηθεί άμεσα μέσω αυξημένης μεμβρανικής έκφρασης και φωσφορυλίωσης ή έμμεσα μέσω της ενεργοποίησης των κορυφαίων καναλιών K^+ του νεφρικού εξωπερικού μυελού (ROMK).⁵⁰ Η ουρομοντουλίνη προάγει τη φωσφορυλίωση του NKCC2 από τις κινάσες SPAK (STE20/SPS1-related proline/alanine rich kinase) και OSR1 (oxidative stress response 1).¹⁶ Αυτή η δράση ενισχύεται από έναν μηχανισμό αντίχνευσης χλωρίου, καθώς η ουρομοντουλίνη επάγει τη φωσφορυλίωση του NKCC2 σε συνθήκες υποτονικού στρες λόγω χαμηλού χλωρίου.⁵¹ Επιπλέον, η ουρομοντουλίνη εξουδετερώνει τις απενεργοποιητικές επιδράσεις των φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως ο TNF- α ,^{43,52} ο οποίος αναστέλλει την έκφραση και φωσφορυλίωση του NKCC2.⁵³⁻⁵⁵ Συν τοις άλλοις, η ουρομοντουλίνη φαίνεται να μεσολαβεί την κυστιδιακή μεταφορά του NKCC2 από το ενδοπλασματικό δίκτυο στην κορυφαία μεμβράνη.⁵⁶ Τέλος, η ουρομοντουλίνη αυξάνει στην κορυφαία μεμβράνη την έκφραση των καναλιών ROMK, τα οποία δημιουργούν την αγωγιμότητα K^+ που επιτρέπει στον NKCC2 την ταυτόχρονη επαναρρόφιση K^+ , Na^+ και 2Cl^- .⁵⁷

Παράλληλα, η ουρομοντουλίνη ενεργοποιεί τον ευαίσθητο στα θειαζιδικά διουρητικά συμμεταφορέα Na^+/Cl^- (NCC) στην κορυφαία μεμβράνη του εγγύς τμήματος του DCT, προάγοντας τη φωσφορυλίωση μέσω SPAK/OSR1.⁵⁸ Η απενεργοποίηση του NCC προκαλεί το σύνδρομο Gitelman.

Τέλος, η ουρομοντουλίνη κυτταρικής επιφάνειας φαίνεται να διευκολύνει τη μετανάστευση των ουδετερόφιλων διαμέσου των μονοστοιβάδων του νε-

φρικού επιθηλίου, γεγονός που μπορεί να βελτιώσει την ανοσολογική απόκριση έναντι των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος.³⁴

Ουρομοντουλίνη ούρων (uUMOD)

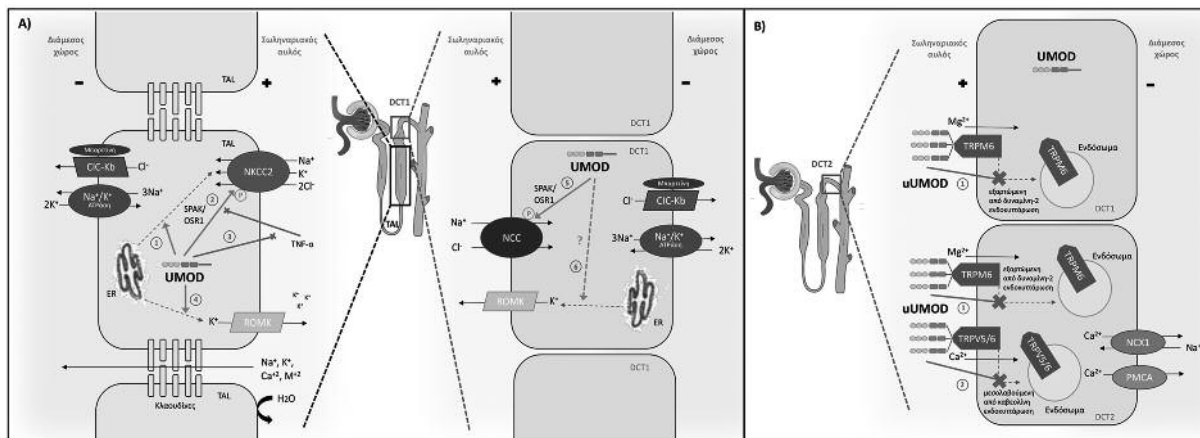
Η uUMOD είναι η πιο άφθονη μορφή ουρομοντουλίνης. Θεωρείται υπεύθυνη για τη δημιουργία και τη διατήρηση της υδατοστεγανότητας του TAL μέσω του σχηματισμού μιας υδρόφοβης ηλεκτροαρνητικής γέλης που επαλείφει και σφραγίζει τον σωληναριακό αυλό. Ως αποτέλεσμα, ρυθμίζει τη συγκέντρωση των ούρων και διατηρεί τον μηχανισμό πολλαπλασιασμού αντιρροής για διατήρηση ελεύθερου ύδατος.⁵⁹

Επιπλέον, η uUMOD προστατεύει από τη νεφρολιθίαση και αποτρέπει τον σχηματισμό κρυστάλλων οξαλικού ασβεστίου (Ca^{2+}) και φωσφορικών δεσμεύοντας τα ιόντα Ca^{2+} στα αρνητικά φορτισμένα σιαλυτικά υπολείμματα που φέρει στο μόριό της.⁶⁰ Σε μια μεγάλη μελέτη μενδέλιας τυχαιοποίησης, αύξηση κατά 1 μονάδα της γενετικά προβλεπόμενης uUMOD προσαρμοσμένης για την κρεατινίνη συνδέθηκε με χαμηλότερο κίνδυνο σχηματισμού νεφρικών λίθων [λόγος πιθανοτήτων (OR) = 0,62, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI): 0,55-0,7]. Μάλιστα, αυτός ο προστατευτικός ρόλος φάνηκε να διαμεσολαβείται εν μέρει από τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) ($\beta = -0,09$, 95% CI: $-0,13$ έως $-0,06$, αναλογία μεσολάβησης = 20%).⁶¹

Επιπλέον, τα 3-D πολυμερή uUMOD παγιδεύουν παθογόνα, προστατεύοντας από λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος,⁶² όπως φάνηκε σε προκλινικά μοντέλα⁶³⁻⁶⁵ και επιβεβαιώθηκε σε κλινικές μελέτες.^{66,67} Ταυτόχρονα, η uUMOD προστατεύει τον φραγμό της ουροθηλιακής διαπερατότητας εξουδετερώνοντας ηλεκτροστατικά κατιόντα που θα μπορούσαν να τραυματίσουν το ουροθήλιο.⁶⁸

Τέλος, η uUMOD ρυθμίζει τη νεφρική επαναρρόφιση μαγνησίου (Mg^{2+}) και Ca^{2+} στο DCT και στα συνδετικά σωληνάκια. Μειώνει την ενδοκυττάρωση και αυξάνει την κορυφαία έκφραση καναλιών TRPM6 (Transient Receptor Potential Subfamily M Member 6)⁶⁹ και TRPV5/6 (Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 5 And 6),⁷⁰ μειώνοντας την απέκκριση Ca^{2+} και Mg^{2+} στα ούρα (**Εικόνα 2.B**).

Η απώλεια της uUMOD πιστεύεται ότι αντιπροσωπεύει νεφρική βλάβη και απώλεια νεφρικής λειτουργίας και σχετίζεται με δυσμενή έκβαση. Κατά τη στιγμή της βιοψίας νεφρού, υψηλότερη uUMOD



Εικόνα 2. Θέση και αλληλεπίδραση της ουρομοντουλίνης με τους κύριους μεταφορείς ηλεκτρολυτών. Α) Αλληλεπίδραση με τους μεταφορείς νατρίου. Η ουρομοντουλίνη παράγεται από τα επιθηλιακά κύτταρα που επαλείφουν το TAL και το πρώιο DCT (DCT1) και παραμένει ενδοκυττάρια έως ότου μια τελική διάσπαση από την εφίνη την απελευθερώσει στον σωληναριακό αυλό. Στα σύρα, η ουρομοντουλίνη σχηματίζει ως επί το πλείστον μακρομοριακά πολυμερή, αλλά μπορεί να βρεθεί και σε μονομερή. Στο TAL, η ουρομοντουλίνη αυξάνει την επαναρρόφηση Na^+ ενεργοποιώντας τον κορυφαίο NKCC2 μέσω πολλαπλών μηχανισμών. Μεσολαβεί την κυστιδιακή μεταφορά του NKCC2 από το ενδοπλασματικό δίκτυο (ER) στην κορυφαία μεμβράνη (1), ενισχύει τη φωσφορυλίωση του NKCC2 ενεργοποιώντας τις κινάσες SPAK/OSR1 (2), εξουδετερώνει τις ανασταλτικές επιδράσεις του TNF- α στον NKCC2 (3) και ρυθμίζει προς τα πάνω (up-regulation) την έκφραση των καναλιών ROMK προάγοντας την κυστιδιακή μεταφορά τους από το ER στην κορυφαία μεμβράνη (4). Στο DCT1, η ουρομοντουλίνη ρυθμίζει επιπρόσθετα την επαναρρόφηση του Na^+ ενεργοποιώντας το NCC προάγοντας τη φωσφορυλίωσή του μέσω των κινασών SPAK/OSR1 (5) επιπλέον της πιθανούς ρύθμισης προς τα πάνω (up-regulation) της έκφρασης των καναλιών ROMK (6). **Β) Αλληλεπίδραση με τους μεταφορείς ασβεστίου και μαγνησίου.** Η ουρομοντουλίνη ρυθμίζει την επαναρρόφηση Mg^{2+} και Ca^{2+} στο DCT, καθώς η uUMOD ενορχηστρώνει τον σχηματισμό ενός πλέγματος πολλαπλών πρωτεϊνών ούρων, το οποίο μειώνει την εξαρτώμενη από τη δυναμίνη-2 ενδοκυττάρωση του TRPM6 (1) και τη μεσολαβούμενη από την καβεολίνη ενδοκυττάρωση των καναλιών TRPV5/6 (2) στα DCT1 και DCT2. Ως αποτέλεσμα, η παρουσία και αφθονία αυτών των μεταφορέων στην κυτταρική επιφάνεια αυξάνεται.

σχετίζεται με λιγότερο σοβαρά ιστολογικά ευρήματα διάμεσης ίνωσης / σωληναριακής ατροφίας (-2,5%, 95% CI: -4,6% έως -0,4% ανά 2πλάσια διαφορά στην uUMOD), ανεξάρτητα από τους δείκτες νεφρικής λειτουργίας (eGFR) και βλάβης (λευκωματουρία). Ως εκ τούτου, η uUMOD μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης για τη διαμεσοσωληναριακή νεφρική ίνωση.⁷¹ Στους ηλικιωμένους, τα υψηλότερα επίπεδα uUMOD συνδέονται ανεξάρτητα με χαμηλότερο κίνδυνο μείωσης του eGFR (OR=0,77, 95% CI: 0,62-0,96)⁴² και θνησιμότητα από κάθε αιτία [αναλογία κινδύνων (HR)=0,90, 95% CI:0,83-0,98],⁴² ενώ σε ασθενείς με XNN, η χαμηλότερη uUMOD συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας / ταχείας έκπτωσης του eGFR (HR=3,589, 95% CI:1,002-12,992).⁷²

Διάμεση ουρομοντουλίνη (iUMOD)

Η ουρομοντουλίνη θεωρείται πως λειτουργεί ως μείζων νεφρικός ανοσορρυθμιστής και συμβάλλει τόσο στη νεφρική βλάβη όσο και στην αποκατάσταση αυτής. Ο ακριβής ρόλος της iUMOD μπορεί να εξαρτάται από το τοπικό μικροπεριβάλλον σε κάθε στάδιο νεφρικής βλάβης, την ποσότητα και τις συγκεκριμένες μορφές της iUMOD, αν και αυτό δεν έχει χαρακτηριστεί επαρκώς. Μετά από βλάβη των κυττάρων του TAL, η απελευθερωμένη iUMOD λειτουργεί ως μοριακό μοτίβο σχετιζόμενο με τον κίνδυνο (danger-associated molecular pattern, DAMP) ενεργοποιώντας την έμφυτη ανοσία μέσω της φαγοκυττάρωσης των νανοσωματιδίων της ουρομοντουλίνης από μονοκύτταρα και επακόλουθης παραγωγής IL-1 β εξαρτώμενης από το φλεγμονώδες NLRP3³⁸ ή μέσω της ενεργοποίησης του Toll-like υποδοχέα-4 των δενδριτικών κυττάρων.³⁷ Με αυτό

τον τρόπο, η iUMOD συνδέει την έμφυτη με την επίκτητη ανοσία,³⁷ εμφανίζοντας ανοσοδιεγερτικές δράσεις. Η ουρομοντουλίνη μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλους υποδοχείς σαρωτές (scavenger receptors) στα μακροφάγα,⁷³ να επάγει τον πολλαπλασιασμό των μονοπύρηνων φαγοκυττάρων και να διεγείρει τη φαγοκυττάρωση.^{33,74} Μάλιστα, οι διαταραχές της έμφυτης ανοσίας που παρατηρούνται σε ποντίκια με ανεπάρκεια ουρομοντουλίνης είναι πιο σοβαρές στον διάμεσο χώρο μεταξύ του τραυματισμένου S3 τμήματος του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και του TAL. Κάτι τέτοιο υποδηλώνει πως η iUMOD πιθανώς συνεισφέρει στη διακυτταρική αλληλεπίδραση και «συνομιλία» μεταξύ των σωληναριακών κυττάρων σε φυσιολογικές συνθήκες και κατά την αποκατάσταση των νεφρικών βλαβών.^{29,30,75}

Ουρομοντουλίνη ορού (sUMOD)

Η sUMOD θεωρείται βιοδείκτης σωληναριακής ακεραιότητας και μάζας⁷⁶ και έχει προταθεί ως βιοδείκτης για μελλοντικά νεφρικά, καρδιαγγειακά εκβάματα και εκβάματα θνησιμότητας.

Η sUMOD μειώνεται στα αρχικά στάδια της σωληναριακής ατροφίας και της διάμεσης ίνωσης σε ασθενείς με σπειραματοπάθειες.⁷⁷ Ανάμεσα σε 426 συμμετέχοντες (355 ασθενείς με XNN G1-G4 και 71 μάρτυρες), η sUMOD συσχετίστηκε ισχυρά με τον eGFR ($\beta=0,696$, 95% CI:0,603-0,719). Επιπλέον, ήταν η μόνη παράμετρος που βελτίωσε σημαντικά ένα μοντέλο δημογραφικών μεταβλητών για τον εντοπισμό ασθενών με XNN G1 [περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC)=0,831, 95% CI:0,746-0,915], κάτι που δεν συνέβη για την κρεατινίνη ορού, την ουρία και την κυστατίνη C.⁷⁸ Επιπλέον, υψηλότερα προεγχειρητικά επίπεδα sUMOD συσχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο μετεγχειρητικής οξείας νεφρικής βλάβης (ONB).^{79,80} Υψηλότερη sUMOD συσχετίστηκε ανεξάρτητα με μειωμένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και εξέλιξης της XNN σε νεφρική ανεπάρκεια σε ηλικιωμένους (OR=0,75, 95% CI:0,60-0,95),⁸¹ ασθενείς με XNN (HR=0,24, 95% CI:0,10-0,55 στο υψηλότερο έναντι του χαμηλότερου τεταρτημορίου sUMOD)⁸² και ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ΣΝ) (OR=0,263, 95% CI: 0,087-0,799).⁸³ Σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, η χαμηλή προ-μεταμοσχευτική⁸⁴ και μετα-μεταμοσχευτική⁸⁵ sUMOD συσχετίστηκε ανεξάρτητα με υψηλότερες πιθανότητες (OR=4,41, 95% CI:1,54-

13,93 για το χαμηλότερο έναντι του υψηλότερου τεταρτημορίου sUMOD) και υψηλότερο κίνδυνο για ανεπάρκεια του αλλομοσχεύματος (HR=2,00, 95% CI:1,06-3,77) αντίστοιχα. Χαμηλή sUMOD προσαρμοσμένη για το eGFR συσχετίστηκε με αυξημένες πιθανότητες για νεφρική έξαρση σε ασθενείς με νεφρίτιδα λύκου (OR=2,91, 95% CI:1,21-6,98, $p=0,02$).⁸⁶

Επιπλέον, η sUMOD έχει συσχετιστεί με σκληρά καταληκτικά σημεία. Υψηλότερη sUMOD σχετίζεται ανεξάρτητα με χαμηλότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα και συνολική θνησιμότητα σε ηλικιωμένους (HR=0,89, 95% CI: 0,80-0,99 και HR=0,80, 95% CI: 0,67-0,96)⁸⁷ και σε ασθενείς με XNN (HR=0,57, 95% CI: 0,38-0,87 και HR=0,63, 95% CI: 0,45-0,90 αντίστοιχα)⁸² ή ΣΝ (HR=0,57, 95% CI: 0,37-0,89),⁸⁸ ακόμη και μετά από προσαρμογή για τα επίπεδα eGFR και λευκοματουρίας.

Η sUMOD συνδέεται επίσης ισχυρά με άλλες ανεπιθύμητες συστηματικές εκβάσεις. Έτσι, σχετίζεται αντιστρόφως με τον διαταραγμένο μεταβολισμό της γλυκόζης.⁸⁹ Σε εφήβους με διαβήτη τύπου 1, η μειωμένη sUMOD συνδέεται με υψηλότερη ταχύτητα σφυγμικού κύματος ανιούσας αορτής ($\beta=-0,039$, 95% CI:-0,017 έως -0,062, $p=0,007$).⁹⁰ Σε σπηκικούς ασθενείς, υψηλότερα επίπεδα sUMOD συσχετίστηκαν με σοβαρή νόσο.⁷⁴

Τα επίπεδα της sUMOD συσχετίστηκαν επίσης αντιστρόφως με την τάση επασβέστωσης στον ορό, καθώς η sUMOD παρεμποδίζει την επασβέστωση του μέσου χιτώνα μέσω της δέσμευσης φλεγμονωδών κυτταροκινών.⁴³ Είναι ενδιαφέρον ότι η sUMOD δεν προστατεύει τα ποντίκια με XNN από την αγγειακή επασβέστωση, πιθανότατα επειδή υφίσταται μετα-μεταφραστική καρβαμυλίωση.⁴³

Τα *Umod*^{-/-} ποντίκια έχουν φυσιολογικούς νεφρούς αλλά εμφανίζουν απώλεια άλατος στα ούρα, χαμηλό GFR, αυτοεπαγόμενο νεφρικό και συστηματικό οξειδωτικό στρες και φλεγμονή, που χαρακτηρίζεται κυρίως από ουδετεροφιλία, διηθήσεις των νεφρών και άλλων οργάνων από ουδετερόφιλα και αυξημένη νεφρική έκφραση ή/και απέκκριση πολλαπλών χημειοκινών και κυτταροκινών στα ούρα.^{32,41,91,92} Παρά τα ευρήματα αυτοεπαγόμενης φλεγμονής, ο αριθμός των μακροφάγων των νεφρών είναι χαμηλότερος από ό,τι στα φυσιολογικά ποντίκια wild-type (WT).³³ Η ουδετεροφιλική φλεγμονή του νεφρού φάνηκε να προδιαθέτει σε οξεία νεφρική βλάβη (ONB) (που προκαλείται από βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης και υποεκπροσώπηση

των M2 μακροφάγων επιδιόρθωσης) και να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο βακτηριακής σήψης και αυξημένη θνησιμότητα.^{29,31,33,74} Η παρεντερική χορήγηση μιας κολοβωμένης μορφής ανθρωπίνης uUMOD βελτίωσε την ONB, τον φαινότυπο των μακροφάγων και τις αντιβακτηριακές ιδιότητες και μείωσε τη θνησιμότητα από σήψη, υποδηλώνοντας έναν νεφρικό και αντιβακτηριακό προστατευτικό ρόλο της sUMOD.^{33,74} Από αυτή την άποψη, κατά την πρόκληση ONB, η sUMOD μειώνεται⁴¹ και κατά τη διάρκεια της αποκατάστασης από την ONB η ουρομοντουλίνη ανακατευθύνεται από την κορυφαία προς τη βασικοπλευρική μεμβράνη, κάτι που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα sUMOD, αλλά όχι uUMOD.³¹ Το συστημικό οξειδωτικό στρες σε *Umod* knock-out (KO) ποντίκια πιστεύεται πως προκύπτει καθώς η sUMOD αναστέλλει τον TRPM2, ένα μη ενεργοποιημένο από τάση, διαπερατό στο Ca²⁺, μη εκλεκτικό κανάλι κατιόντων που παίζει ρόλο στις ασθένειες που σχετίζονται με αυξημένο οξειδωτικό στρες.⁴¹ Με την πάροδο του χρόνου, τα *Umod* KO ποντίκια αναπτύσσουν επασβεστώσεις των νεφρών,⁵⁶ καθώς πιθανώς δεν εμφανίζουν τις ευεργετικές δράσεις της ουρομοντουλίνης, αλλά τις συνέπειες της νεφρικής τους νόσου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ουρομοντουλίνη συμμετέχει σε μια πλειάδα από φυσιολογικές (νεφρικές και συστημικές) διεργασίες, είναι ένας χρήσιμος βιοδείκτης που προβλέπει κλινικά εκβάματα και, το πιο σημαντικό, υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν έναν ρόλο στη νεφρική ρύθμιση των ηλεκτρολυτών και κυρίως του νατρίου. Μέσω του τελευταίου μηχανισμού, η ουρομοντουλίνη μάλιστα φαίνεται πως εμπλέκεται στην πρόκληση νατριοευαίσθητης υπέρτασης. Αυτοί οι ρόλοι, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι το γονίδιο *UMOD* δείχνει τη μεγαλύτερη επίδραση στη νεφρική λειτουργία, υποδηλώνουν ότι η ουρομοντουλίνη κατέχει αναντικατάστατο ρόλο στη νεφρική φυσιολογία. Παρά το γεγονός ότι οι γνώσεις μας για τη βιολογία της ουρομοντουλίνης σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις έχουν σε μεγάλο βαθμό διευρυνθεί, αρκετά ερωτήματα παραμένουν. Μεταξύ αυτών, η ύπαρξη πιθανών διαφορών στις μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις της sUMOD και της uUMOD, εκτός από τον πολυμερισμό, που μπορεί να σχετίζονται με διαφορετικές βιολογικές λειτουργίες, καθώς και η ενδελχής διερεύνηση των μοριακών μηχανισμών μέσω των οποίων η ουρομοντου-

λίνη ρυθμίζει συνολικά τους μεταφορείς ηλεκτρολυτών, θα βοηθήσουν στην αποσαφήνιση των γνώσεών μας γύρω από τη σύμπλοκη βιολογία της ουρομοντουλίνης και θα ανοίξουν τον δρόμο για νέες κλινικές και θεραπευτικές στρατηγικές.

SUMMARY

A. Karagiannidis, M. Theodorakopoulou, P. Sarafidis
Uromodulin: From obscurity to the center of modern nephrology

Arterial Hypertension 2024; 33: 157-166.

Uromodulin is a glycoprotein exclusively produced by the renal epithelial cells lining the thick ascending limb of the loop of Henle and the distal convoluted tubule. In recent decades, uromodulin has been increasingly recognized as a pivotal player in numerous renal physiological and pathophysiological processes, with distinct roles for intracellular uromodulin, urinary uromodulin, interstitial uromodulin, and serum uromodulin. This review summarizes the latest data on the biology and various roles of uromodulin.

Key-words: Uromodulin, Tamm-Horsfall protein, roles, biology

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. LaFavers KA, Micanovic R, Sabo AR, Maghak LA, El-Achkar TM. Evolving Concepts in Uromodulin Biology, Physiology, and Its Role in Disease: a Tale of Two Forms. *Hypertension* 2022; 79(11): 2409-18. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.18567
2. Hunt JS, McGiven AR, Groufsky A, Lynn KL, Taylor MC. Affinity-purified antibodies of defined specificity for use in a solid-phase microplate radioimmunoassay of human Tamm-Horsfall glycoprotein in urine. *Biochem J* 1985; 227(3): 957-63. doi:10.1042/bj2270957
3. 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(1): 70-80. doi: 10.2215/CJN.04230415
4. Jovine L, Qi H, Williams Z, Litscher E, Wassarman PM. The ZP domain is a conserved module for polymerization of extracellular proteins. *Nat Cell Biol* 2002; 4(6): 457-61. doi:10.1038/ncb802
5. Lindner LE, Haber MH. Hyaline casts in the urine: mechanism of formation and morphologic transformations. *Am J Clin Pathol* 1983; 80(3): 347-52. doi:10.1093/ajcp/80.3.347
6. Tamm I, Horsfall FL. Characterization and separation of an inhibitor of viral hemagglutination present in urine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1950; 74(1): 106-8.
7. Kumar S, Muchmore A. Tamm-Horsfall protein – uromodulin (1950-1990). *Kidney Int* 1990; 37(6): 1395-401. doi:10.1038/ki.1990.128
8. Sun G, Liu C, Song C, et al. Knowledge mapping of UMOD of English published work from 1985 to 2022: a biblio-

- metric analysis. *Int Urol Nephrol* Published online June 15, 2023. doi:10.1007/s11255-023-03664-4
9. Devuyst 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
 10. Kipp A, Olinger E. What Does Uromodulin Do? *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; 16(1): 150-3. doi:10.2215/CJN.06390420
 11. Hart TC. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet* 2002; 39(12): 882-92. doi:10.1136/jmg.39.12.882
 12. Köttgen A, Pattaro C, Böger CA, et al. New loci associated with kidney function and chronic kidney disease. *Nat Genet* 2010; 42(5): 376-84. doi:10.1038/ng.568
 13. Devuyst O, Pattaro C. The UMOD Locus: Insights into the Pathogenesis and Prognosis of Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(3): 713-26. doi:10.1681/ASN.2017070716
 14. Devuyst O, Bochud M, Olinger E. UMOD and the architecture of kidney disease. *Pflugers Arch* 2022; 474(8): 771-81. doi:10.1007/s00424-022-02733-4
 15. Padmanabhan S, Melander O, Johnson T, et al. Genome-Wide Association Study of Blood Pressure Extremes Identifies Variant near UMOD Associated with Hypertension. Schork NJ, ed. *PLoS Genet* 2010; 6(10): e1001177. doi:10.1371/journal.pgen.1001177
 16. 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(12): 1655-60. doi:10.1038/nm.3384
 17. Wuttke M, Li Y, Li M, et al. A catalog of genetic loci associated with kidney function from analyses of a million individuals. *Nat Genet* 2019; 51(6): 957-72. doi:10.1038/s41588-019-0407-x
 18. Schaeffer C, Devuyst O, Rampoldi L. Uromodulin: Roles in Health and Disease. *Annu Rev Physiol* 2021; 83(1): 477-501. doi:10.1146/annurev-physiol-031620-092817
 19. van Rooijen JJ, Voskamp AF, Kamerling JP, Vliegenthart JF. Glycosylation sites and site-specific glycosylation in human Tamm-Horsfall glycoprotein. *Glycobiology* 1999; 9(1): 21-30. doi:10.1093/glycob/9.1.21
 20. Brunati M, Perucca S, Han L, et al. The serine protease hepsin mediates urinary secretion and polymerisation of Zona Pellucida domain protein uromodulin. *Elife* 2015; 4: e08887. doi:10.7554/eLife.08887
 21. Stanisich JJ, Zyla DS, Afanasyev P, et al. The cryo-EM structure of the human uromodulin filament core reveals a unique assembly mechanism. *Elife* 2020; 9: e60265. doi:10.7554/eLife.60265
 22. Stsiapanava A, Xu C, Brunati M, et al. Cryo-EM structure of native human uromodulin, a zona pellucida module polymer. *EMBO J* 2020; 39(24): e106807. doi:10.15252/embj.2020106807
 23. Stsiapanava A, Xu C, Nishio S, et al. Structure of the decoy module of human glycoprotein 2 and uromodulin and its interaction with bacterial adhesin FimH. *Nat Struct Mol Biol* 2022; 29(3): 190-3. doi:10.1038/s41594-022-00729-3
 24. Badgett A, Kumar S. Phylogeny of Tamm-Horsfall Protein. *Urol Int* 1998; 61(2): 72-5. doi:10.1159/000030292
 25. Micanovic R, LaFavers KA, Patidar KR, et al. The kidney releases a nonpolymerizing form of uromodulin in the urine and circulation that retains the external hydrophobic patch domain. *Am J Physiol Renal Physiol* 2022; 322(4): F403-F418. doi:10.1152/ajprenal.00322.2021
 26. Thornley C, Dawnay 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* 1985; 68(5): 529-35. doi:10.1042/cs0680529
 27. Joseph CB, Mariniello M, Yoshifuji A, et al. Meta-GWAS Reveals Novel Genetic Variants Associated with Urinary Excretion of Uromodulin. *J Am Soc Nephrol* 2022; 33(3): 511-29. doi:10.1681/ASN.2021040491
 28. Li Y, Cheng Y, Consolato F, et al. Genome-wide studies reveal factors associated with circulating uromodulin and its relationships to complex diseases. *JCI Insight* 2022; 7(10): e157035. doi:10.1172/jci.insight.157035
 29. El-Achkar TM, Wu XR, Rauchman M, McCracken R, Kiefer S, Dagher PC. Tamm-Horsfall protein protects the kidney from ischemic injury by decreasing inflammation and altering TLR4 expression. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295(2): F534-F544. doi:10.1152/ajprenal.00083.2008
 30. El-Achkar TM, McCracken R, Rauchman M, et al. Tamm-Horsfall protein-deficient thick ascending limbs promote injury to neighboring S3 segments in an MIP-2-dependent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011; 300(4): F999-F1007. doi:10.1152/ajprenal.00621.2010
 31. El-Achkar TM, McCracken R, Liu Y, et al. Tamm-Horsfall protein translocates to the basolateral domain of thick ascending limbs, interstitium, and circulation during recovery from acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304(8): F1066-F1075. doi:10.1152/ajprenal.00543.2012
 32. Micanovic R, Chitteti BR, Dagher PC, et al. Tamm-Horsfall Protein Regulates Granulopoiesis and Systemic Neutrophil Homeostasis. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(9): 2172-82. doi:10.1681/ASN.2014070664
 33. Micanovic R, Khan S, Janosevic D, et al. Tamm-Horsfall Protein Regulates Mononuclear Phagocytes in the Kidney. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(3): 841-56. doi:10.1681/ASN.2017040409
 34. Schmid M, Prajczek S, Gruber LN, et al. Uromodulin Facilitates Neutrophil Migration Across Renal Epithelial Monolayers. *Cell Physiol Biochem* 2010; 26(3): 311-8. doi:10.1159/000320554
 35. Bernascone I, Janas S, Ikehata M, et al. A transgenic mouse model for uromodulin-associated kidney diseases shows specific tubulo-interstitial damage, urinary concentrating defect and renal failure. *Hum Mol Genet* 2010; 19(15): 2998-3010. doi:10.1093/hmg/ddq205
 36. Olinger E, Lake J, Sheehan S, et al. Hepsin-mediated Processing of Uromodulin is Crucial for Salt-sensitivity and Thick Ascending Limb Homeostasis. *Sci Rep* 2019; 9(1): 12287. doi:10.1038/s41598-019-48300-3
 37. Säemann MD, Weichhart T, Zeyda M, et al. Tamm-Horsfall glycoprotein links innate immune cell activation with adaptive immunity via a Toll-like receptor-4-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2005; 115(2): 468-75. doi:10.1172/JCI200522720
 38. Darisipudi MN, Thomasova D, Mulay SR, et al. Uromodulin Triggers IL-1 β -Dependent Innate Immunity via

- the NLRP3 Inflammasome. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(11): 1783-9. doi:10.1681/ASN.2012040338
39. Devuyst O, Olinger E, Weber S, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5(1): 60. doi:10.1038/s41572-019-0109-9
 40. Raffi H, Bates JM, Laszik Z, Kumar S. Tamm-Horsfall protein knockout mice do not develop medullary cystic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69(10): 1914-5. doi:10.1038/sj.ki.5000411
 41. LaFavers KA, Macedo E, Garimella PS, et al. Circulating uromodulin inhibits systemic oxidative stress by inactivating the TRPM2 channel. *Sci Transl Med* 2019; 11(512): eaaw3639. doi:10.1126/scitranslmed.aaw3639
 42. Garimella PS, Biggs ML, Katz R, et al. Urinary uromodulin, kidney function, and cardiovascular disease in elderly adults. *Kidney Int* 2015; 88(5): 1126-34. doi:10.1038/ki.2015.192
 43. Alesutan I, Luong TTD, Schelski N, et al. Circulating uromodulin inhibits vascular calcification by interfering with pro-inflammatory cytokine signalling. *Cardiovasc Res* 2021; 117(3): 930-41. doi:10.1093/cvr/cvaa081
 44. Kalim S, Zhao S, Tang M, et al. Protein Carbamylation and the Risk of ESKD in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2023; 34(5): 876-85. doi:10.1681/ASN.000000000000078
 45. Micanovic R, LaFavers K, Garimella PS, Wu XR, El-Achkar TM. Uromodulin (Tamm-Horsfall protein): guardian of urinary and systemic homeostasis. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(1): 33-43. doi:10.1093/ndt/gfy394
 46. Welker P, Geist B, Frühauf JH, et al. Role of lipid rafts in membrane delivery of renal epithelial Na⁺-K⁺-ATPase, thick ascending limb. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292(3): R1328-R1337. doi:10.1152/ajpregu.00166.2006
 47. Carosino M, Procino G, Svelto M. Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter type 2 trafficking and activity: The role of interacting proteins. *Biol Cell* 2012; 104(4): 201-12. doi:10.1111/boc.201100049
 48. Boder P, Mary S, Mark PB, et al. Mechanistic interactions of uromodulin with the thick ascending limb: perspectives in physiology and hypertension. *J Hypertens* 2021; 39(8): 1490-504. doi:10.1097/HJH.0000000000002861
 49. Caceres PS, Ortiz PA. Molecular regulation of NKCC2 in blood pressure control and hypertension: *Curr Opin Nephrol* 2019; 28(5): 474-80. doi:10.1097/MNH.0000000000000531
 50. Marcoux A, Tremblay LE, Slimani S, et al. Molecular characteristics and physiological roles of Na⁺-K⁺-Cl⁻ cotransporter 2. *J Cell Physiol* 2021; 236(3): 1712-29. doi:10.1002/jcp.29997
 51. Mutig K, Kahl T, Saritas T, et al. Activation of the bumetanide-sensitive Na⁺, K⁺, 2Cl⁻ cotransporter (NKCC2) is facilitated by Tamm-Horsfall protein in a chloride-sensitive manner. *J Biol Chem* 2011; 286(34): 30200-10. doi:10.1074/jbc.M111.222968
 52. Sherblom AP, Decker JM, Muchmore AV. The lectin-like interaction between recombinant tumor necrosis factor and uromodulin. *J Biol Chem*. 1988; 263(11): 5418-54.
 53. Battula S, Hao S, Pedraza PL, Stier CT, Ferreri NR. Tumor necrosis factor- α is an endogenous inhibitor of Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter (NKCC2) isoform A in the thick ascending limb. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301(1): F94-F100. doi:10.1152/ajprenal.00650.2010
 54. Hao S, Salzo J, Hao M, Ferreri NR. Regulation of NKC C2B by TNF- α in response to salt restriction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2020; 318(1): F273-F282. doi:10.1152/ajprenal.00388.2019
 55. Mary S, Boder P, Padmanabhan S, et al. Role of Uromodulin in Salt-Sensitive Hypertension. *Hypertension* 2022; 79(11): 2419-29. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19888
 56. Liu Y, Goldfarb DS, El-Achkar TM, Lieske JC, Wu XR. Tamm-Horsfall protein/uromodulin deficiency elicits tubular compensatory responses leading to hypertension and hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018; 314(6): F1062-F1076. doi:10.1152/ajprenal.00233.2017
 57. Renigunta A, Renigunta V, Saritas T, Decher N, Mutig K, Waldegger S. Tamm-Horsfall glycoprotein interacts with renal outer medullary potassium channel ROMK2 and regulates its function. *J Biol Chem* 2011; 286(3): 2224-35. doi:10.1074/jbc.M110.149880
 58. Tokonami N, Takata T, Beyeler J, et al. Uromodulin is expressed in the distal convoluted tubule, where it is critical for regulation of the sodium chloride cotransporter NCC. *Kidney Int* 2018; 94(4): 701-15. doi:10.1016/j.kint.2018.04.021
 59. Wiggins RC. Uromucoid (Tamm-Horsfall glycoprotein) forms different polymeric arrangements on a filter surface under different physicochemical conditions. *Clin Chim Acta* 1987; 162(3): 329-40. doi:10.1016/0009-8981(87)90052-0
 60. Mo L, Huang HY, Zhu XH, Shapiro E, Hasty DL, Wu XR. Tamm-Horsfall protein is a critical renal defense factor protecting against calcium oxalate crystal formation. *Kidney Int* 2004; 66(3): 1159-66. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00867.x
 61. Jian Z, Yuan C, Xiong Z, Li H, Jin X, Wang K. Kidney function may partially mediated the protective effect of urinary uromodulin on kidney stone. *Urolithiasis* 2023; 51(1): 65. doi:10.1007/s00240-023-01441-7
 62. Weiss GL, Stanisich JJ, Sauer MM, et al. Architecture and function of human uromodulin filaments in urinary tract infections. *Science* 2020; 369(6506): 1005-10. doi:10.1126/science.aaz9866
 63. Pak J, Pu Y, Zhang ZT, Hasty DL, Wu XR. Tamm-Horsfall Protein Binds to Type 1 Fimbriated Escherichia coli and Prevents E. coli from Binding to Uroplakin Ia and Ib Receptors. *Journal of Biological Chemistry* 2001; 276(13): 9924-30. doi:10.1074/jbc.M008610200
 64. Bates JM, Raffi HM, Prasad K, et al. Tamm-Horsfall protein knockout mice are more prone to urinary tract infection: rapid communication. *Kidney Int* 2004; 65(3): 791-7. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00452.x
 65. Raffi HS, Bates JM, Laszik Z, Kumar S. Tamm-Horsfall protein acts as a general host-defense factor against bacterial cystitis. *Am J Nephrol* 2005; 25(6): 570-8. doi:10.1159/000088990
 66. van der Starre WE, van Nieuwkoop C, Thomson U, et al. Urinary proteins, vitamin D and genetic polymorphisms as risk factors for febrile urinary tract infection and relation with bacteremia: a case control study. *PLoS One* 2015; 10(3): e0121302. doi:10.1371/journal.pone.0121302

67. Garimella PS, Bartz TM, Ix JH, et al. Urinary Uromodulin and Risk of Urinary Tract Infections: The Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis* 2017; 69(6): 744-51. doi:10.1053/j.ajkd.2016.08.022
68. Stein P, Rajasekaran M, Parsons CL. Tamm-Horsfall protein protects urothelial permeability barrier. *Urology* 2005; 66(4): 903-7. doi:10.1016/j.urology.2005.05.021
69. Nie M, Bal MS, Liu J, et al. Uromodulin regulates renal magnesium homeostasis through the ion channel transient receptor potential melastatin 6 (TRPM6). *J Biol Chem* 2018; 293(42): 16488-502. doi:10.1074/jbc.RA118.003950
70. Wolf MTF, Wu XR, Huang CL. Uromodulin upregulates TRPV5 by impairing caveolin-mediated endocytosis. *Kidney Int* 2013; 84(1): 130-7. doi:10.1038/ki.2013.63
71. Melchinger H, Calderon-Gutierrez F, Obeid W, et al. Urine Uromodulin as a Biomarker of Kidney Tubulointerstitial Fibrosis. *CJASN* 2022; 17(9): 1284-92. doi:10.2215/CJN.04360422
72. 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* 2019; 98(21): e15808. doi:10.1097/MD.00000000000015808
73. Pfistershammer K, Klauser C, Leitner J, et al. Identification of the scavenger receptors SREC-I, Cla-1 (SR-BI), and SR-AI as cellular receptors for Tamm-Horsfall protein. *J Leukoc Biol* 2008; 83(1): 131-8. doi:10.1189/jlb.0407231
74. LaFavers KA, Hage CA, Gaur V, et al. The kidney protects against sepsis by producing systemic uromodulin. *Am J Physiol Renal Physiol* 2022; 323(2): F212-F226. doi:10.1152/ajprenal.00146.2022
75. El-Achkar TM, Wu XR. Uromodulin in Kidney Injury: An Instigator, Bystander, or Protector? *Am J Kidney Dis* 2012; 59(3): 452-61. doi:10.1053/j.ajkd.2011.10.054
76. Scherberich JE, Gruber R, Nockher WA, et al. Serum uromodulin – a marker of kidney function and renal parenchymal integrity. *Nephrol Dial Transplant*. 2018; 33(2): 284-95. doi:10.1093/ndt/gfw422
77. Smirnov AV, Khasun M, Kayukov IG, et al. Serum uromodulin as an early biomarker of tubular atrophy and interstitial fibrosis in patients with glomerulopathies. *Ter Arkh* 2018;90(6):41-7. doi:10.26442/terarkh201890641-47
78. Steubl D, Block M, Herbst V, et al. Plasma Uromodulin Correlates With Kidney Function and Identifies Early Stages in Chronic Kidney Disease Patients. *Medicine* 2016; 95(10): e3011. doi:10.1097/MD.0000000000003011
79. Garimella PS, Jaber BL, Tighiouart H, et al. Association of Preoperative Urinary Uromodulin with AKI after Cardiac Surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(1): 10-18. doi:10.2215/CJN.02520316
80. Bennett MR, Pyles O, Ma Q, Devarajan P. Preoperative levels of urinary uromodulin predict acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass surgery. *Pediatr Nephrol* 2018; 33(3): 521-6. doi:10.1007/s00467-017-3823-0
81. Steubl D, Buzkova P, Garimella PS, et al. Association of Serum Uromodulin With ESKD and Kidney Function Decline in the Elderly: The Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis* 2019; 74(4): 501-9. doi:10.1053/j.ajkd.2019.02.024
82. Steubl D, Schneider MP, Meiselbach H, et al. Association of Serum Uromodulin with Death, Cardiovascular Events, and Kidney Failure in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15(5): 616-24. doi:10.2215/CJN.11780919
83. Leihner A, Muendlein A, Saely CH, et al. The value of uromodulin as a new serum marker to predict decline in renal function. *J Hypertens* 2018; 36(1): 110-8. doi:10.1097/HJH.0000000000001527
84. Kemmner S, Holzmann-Littig C, Sandberger H, et al. Pretransplant Serum Uromodulin and Its Association with Delayed Graft Function Following Kidney Transplantation – A Prospective Cohort Study. *J Clin Med* 2021; 10(12): 2586. doi:10.3390/jcm10122586
85. 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
86. David BL, Ivan GNJ, Emilio PGE, et al. Low serum uromodulin levels and their association with lupus flares. *Au EH, ed. PLoS ONE* 2022; 17(10): e0276481. doi:10.1371/journal.pone.0276481
87. Steubl D, Buzkova P, Garimella PS, et al. Association of serum uromodulin with mortality and cardiovascular disease in the elderly – the Cardiovascular Health Study. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(8): 1399-405. doi:10.1093/ndt/gfz008
88. Leihner A, Muendlein A, Saely CH, et al. Serum uromodulin is a predictive biomarker for cardiovascular events and overall mortality in coronary patients. *Int J Cardiol* 2017; 231: 6-12. doi:10.1016/j.ijcard.2016.12.183
89. Leihner A, Muendlein A, Saely CH, et al. Serum uromodulin is associated with impaired glucose metabolism. *Medicine* 2017; 96(5): e5798. doi:10.1097/MD.00000000000005798
90. Wiromrat P, Bjornstad P, Roncal C, et al. Serum uromodulin inversely associates with aortic stiffness in youth with type 1 diabetes: A brief report from EMERALD study. *J Diabetes Complications* 2019; 33(6): 434-6. doi:10.1016/j.jdiacomp.2019.03.001
91. Bachmann S, Mutig K, Bates J, et al. Renal effects of Tamm-Horsfall protein (uromodulin) deficiency in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288(3): F559-F567. doi:10.1152/ajprenal.00143.2004
92. Graham LA, Padmanabhan S, Fraser NJ, et al. Validation of Uromodulin as a Candidate Gene for Human Essential Hypertension. *Hypertension* 2014; 63(3): 551-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01423