Uromodulin oder: Was «geschah» mit dem Tamm-Horsfall-Protein?

Reto Krapf

Reto Krapf

Das Tamm-Horsfall-Protein ist das quantitativ wichtigste Eiweiss im Urin. Es wird nur in den Nieren produziert und an der Oberfläche der Zellen des aufsteigenden Schenkels der Henle'schen Schleife gefunden. Uromodulin bildet in seiner aggregierten Form die sogenannten hyalinen Zylinder, die sich im konzentrierten oder sehr sauren Urin bilden und relativ häufig auch bei Nierengesunden nachgewiesen werden. Es wurde ihm eine Reihe von Funktionen, allerdings mit nicht immer konklusiver Evidenz, zugeschrieben wie zum Beispiel eine Rolle in der Impermeabilität des Tubulusabschnitts für Wasser («Verdünnungssegment») sowie Protektion vor Nierensteinbildung und Niereninfekten.

1987 wurde gezeigt [1], dass das zwei Jahre zuvor beschriebene Uromodulin und das in den 1950er Jahren beschriebene Tamm-Horsfall-Protein identisch sind [2]. Später wurden seltene, autosomal-dominante Generkrankungen, die sogenannten Uromodulin-assoziierten Nierenerkrankungen, gefunden. Diese Erkrankungen sind durch eine tubulointerstitielle Nierenerkrankung, progressive Niereninsuffizienz, Hyperurikämie und Nierenzysten charakterisiert (Markschwammnieren Typ 2 und familiäre juvenile hyperurikämische Nephropathie). Die bislang nicht widerlegte Guyton-Hypothese besagt, dass eine arterielle Hyper- oder Hypotonie nur entsteht und unterhalten wird, wenn der sogenannte «setpoint» für die Salzretention durch die Nieren verschoben wird. Entsprechend wurde in den letzten 15 Jahren an mehreren monogenetischen Hyper- oder Hypotonie-Formen gezeigt, dass ihnen eine spezifische, renaltubuläre Hyper- respektive Hyporeabsorption von NaCl zugrunde liegt (Pseudohypoaldosteronismus, Syndrome von Liddle, Bartter, Gitelman u.a.).

Dass Uromodulin seinen Namen völlig zu Recht trägt, konnte kürzlich in einer Studie nachgewiesen werden, an der Forscher der Universität Zürich (Johannes Loffing und Olivier Devuyst) massgeblich beteiligt waren: Sie fanden heraus, dass Uromodulin den renalen Salztransport moduliert und damit massgeblich Einfluss auf den arteriellen Blutdruck hat.

In einer sogenannt Genom-weiten Assoziationsstudie (GWAS) konnte gezeigt werden, dass gewisse Uromodulin-(UMOD-)Genvarianten in der normalen Bevölkerung mit arterieller Hypertonie assoziiert sind [3]. Diese Varianten führen zu einer verstärkten Salzrückresorption via den durch Schleifendiuretika hemmbaren Na/K/2Cl-Kotransporter in der Henle'schen Schleife. Eine erhöhte Produktion von Uromodulin ist direkt für diesen Effekt verantwortlich. Bei diesen Patienten führen Schleifendiurektika, wie Abbildung 1 illustriert, zu einer verstärkten Natriurese und einer signifikant besseren Blutdruckkontrolle.

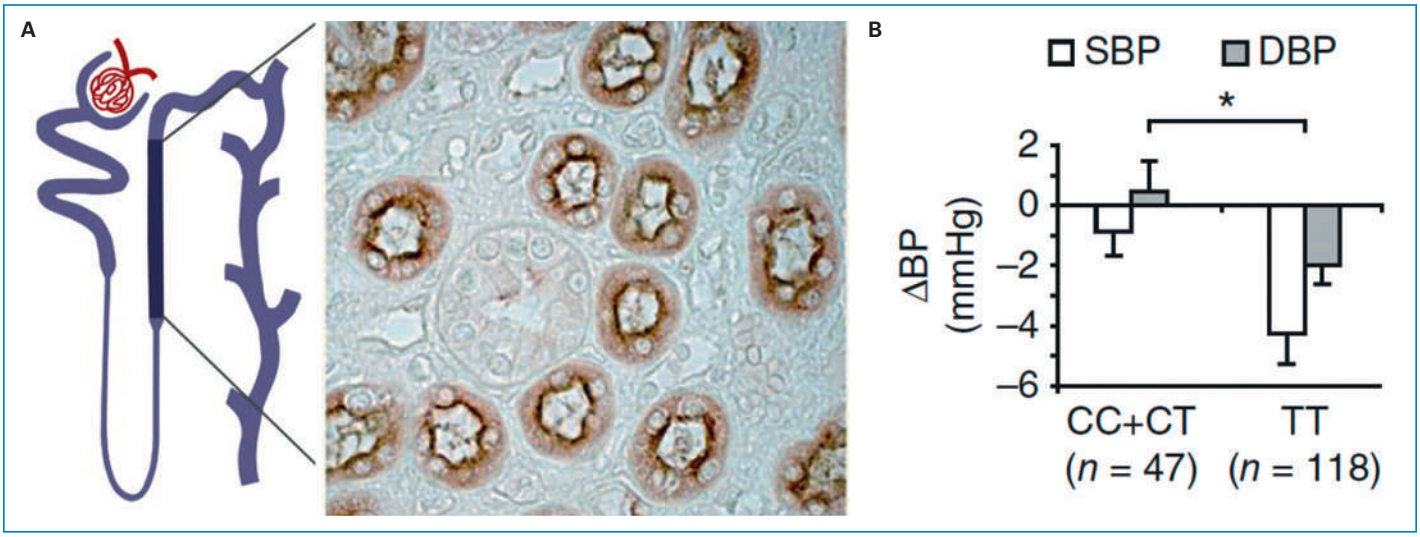

Abbildung 1
A Immunfärbung für Uromodulin in der menschlichen Niere, wo dieses vorwiegend im dicken aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleife vorkommt.
B Verstärkter Abfall des systolischen (SBP) und des diastolischen (DBP) Blutdrucks (BP) bei 165 Patienten mit einer Uromodulin-Risikovariante (rs4293393-Genotyp) vier Stunden nach Gabe von Furosemid (TT-Variante rechte zwei Säulen). Diese Variante ist assoziiert mit einer erhöhten Aktivität des NKCC2, des Furosemid-sensitiven Na/K/2Cl-Transporters der Henle'schen Schleife.
Mit freundlicher Genehmigung von Olivier Devuyst, Universität Zürich.

Diese Beobachtungen könnten bedeuten, dass in einer Subgruppe von Patienten mit essentieller Hypertonie Schleifendiuretika die Thiazide ersetzen müssten. Noch interessanter ist die Feststellung, dass diese Uromodulin-Varianten auch mit schnellerem Abfall der Nierenfunktion assoziiert sind. Könnten Schleifendiuretika also bei diesen Patienten sowohl die Hypertonie als auch eine chronische Niereninsuffizienz verhindern oder zumindest deren Progression verlangsamen? Sicher ist durch diese Beobachtungen das Uromodulin selbst zu einem potentiell wichtigen therapeutischen Ziel in der Blutdruckbehandlung und Verhinderung der chronischen Niereninsuffizienz geworden.

Olivier Devuyst, dem wir die Abbildung verdanken, untersucht am physiologischen Institut der Universität Zürich die zellulären Wirkungsmechanismen des Uromodulins und, im Rahmen von Populationsstudien, die Bedeutung seiner Genvarianten für die Blutdruckregulation und Nierenfunktionseinschränkungen. Seine Forschungen werden u.a. vom *Swiss National Centre of Competence in Research (NCCR) Kidney.ch – Control of Homeostasis* (**www.nccr-kidney.ch**) unterstützt.

Auf die weiteren Resultate dürfen wir gespannt sein!

Literatur

1 Pennica D, Kohr WJ, Kuang WJ et al: Identification of human uromodulin as the Tamm-Horsfall urinary glycoprotein. Science. 1987;236:83–8.
2 Tamm I, Horsfall FL. Characterisation and separation of an inhibitor of viral hemagglutination present in urine. Proc Soc Exp Biol Med. 1950;74:108–14.
3 Trudu M, Janas S, Lanzani C et al. Common noncoding UMOD gene variants induce salt-sensitive hypertension and kidney damage by increasing uromodulin expression. Nature Med. 2013;19:1655–60.