

Diplomarbeit

Uromodulin

Ein vielversprechender Nierenparameter

eingereicht von

Paul Helmuth Zehentner

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik

unter der Anleitung von

Priv.- Doz. Dr. med. univ. Dietmar Enko, MBA LL.M.

Priv.-Doz. Mag. Dr.scient.med. Andreas Meinitzer

Graz, am 28.04.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 28.04.2022

Paul Zehentner eh

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich bei meinen Betreuern Herrn Dozent Enko und Herrn Dozent Meinitzer für die Bereitstellung des Themas, sowie die damit verbundene Unterstützung bedanken.

Danken möchte ich außerdem meinen lieben Eltern Dr. Sigrun Schaller und Helmuth Zehentner für die uneingeschränkte emotionale sowie auch finanzielle Unterstützung während des gesamten Studiums.

Schlussendlich gilt meine Dankbarkeit meiner Partnerin Johanna Schuß, die mich durch das zeitweise anstrengende Studium begleitet hat.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	3
Inhaltsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	9
Zusammenfassung	11
Abstract	12
1 Einleitung	13
2 Biochemie	15
2.1 Die Proteindomäne Uromodulins	15
2.2 Prozessierung	16
2.3 Exozytose und Polymerisation	17
3 Genetik	19
3.1 Promotor und Einzelnukleotid-Polymorphismen	20
3.2 Uromodulin assoziierte autosomale dominante tubulointerstitielle Nierenkrankheiten (ADTKD-UMOD)	23
4 Physiologie	27
4.1 Regulation der Uromodulin Expression und Ausscheidung	27
4.2 Uromodulin und Transportprozesse im TAL, pDT und im Sammelrohr ...	28
4.3 Einfluss auf den Blutdruck	32
4.4 Uromodulin schützt gegen Nierensteine	33
4.5 Der Effekt Uromodulins auf die Besiedelung des Urogenitaltrakts und der Schutz gegen Harnwegsinfekt	33
4.6 Immunmodulation und Schutz gegen Akute Nieren Verletzungen	34
5 Pathophysiologie	37
5.1 Uromodulin assoziierte autosomale dominante tubulointerstitielle Nierenkrankheiten (ADTKD-UMOD)	37
5.1.1 Pathologie	37
5.1.2 Entstehungshypothesen:	38
5.1.3 Uromodulinfragmente im Harn von ADTKD-UMOD Patient*innen....	41
5.2 Effekt Uromodulins auf die Reabsorption	41
5.3 Einfluss der Einzelnukleotid-Polymorphismen Uromodulins auf das Auftreten von chronischer Niereninsuffizienz	43

5.4	Uromodulin und die Myelomniere.....	45
6	Perspektiven für die Klinik.....	46
6.1	Uromodulin in der Allgemeinbevölkerung.....	46
6.1.1	Assoziation mit dem Alter.....	46
6.1.2	Geschlechterunterschied.....	48
6.1.3	Promotorvarianten.....	49
6.1.4	Assoziation mit Nierenfunktion und Nierenmasse.....	51
6.1.5	Uromodulin Werte in verschiedenen Studien.....	54
6.2	Uromodulin bei chronischer Niereninsuffizienz.....	60
6.2.1	Diagnose und Staging der chronischen Niereninsuffizienz.....	60
6.2.2	Uromodulin als Prädiktiver Biomarker.....	65
6.3	Uromodulin in der Transplantationsmedizin.....	69
6.4	Uromodulin-assoziierte autosomal-dominante tubulointerstitielle Nierenkrankheiten (ADTKD-UMOD).....	73
6.4.1	Klinik.....	73
6.4.2	Epidemiologie.....	75
6.4.3	Uromodulin im Urin und Serum.....	76
6.4.4	Diagnostik.....	79
7	Conclusio.....	81
	Literaturverzeichnis.....	84

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Vergleich der Oberflächenexpression Uromodulins nach Mutationslokalisation im Tierversuch.....	25
Tabelle 2. Demographische Merkmale und Serum- Uromodulin Konzentration zweier Kohorten.	49
Tabelle 3 Uromodulin/Kreatinin-Ratio ($\mu\text{g/g}$) gezeigt Mittelwert \pm Standartabweichung in Bezug auf rs12917707.....	50
Tabelle 4. Spontanharnkonzentration Uromodulins in verschiedenen Studien. ...	55
Tabelle 5. Der Uromodulin/Kreatinin-Quotient in verschiedenen Studien.....	56
Tabelle 6. 24-Stunden-Uromodulinexkretion in verschiedenen Studien.	58
Tabelle 7. Serumkonzentration von Uromodulin in verschiedenen Studien.	59
Tabelle 8. Stadien der chronischen Niereninsuffizienz nach ICD-10.....	60
Tabelle 9. Kreatinin und Uromodulinserumkonzentration in verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz.	63
Tabelle 10. Serumuromodulinkonzentration in verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz.	64
Tabelle 11. Diagnostische Genauigkeit Serumuromodulins in Bezug auf die Stadien der Niereninsuffizienz.....	64
Tabelle 12. Risiko für Mortalität, Nierenversagen und kardiovaskuläre Ereignisse im bezug auf die Serumkonzentration von Uromodulin.	67
Tabelle 13. Assoziation von Serumuromodulin mit dem Risiko für Nierentransplantatversagen.	72
Tabelle 14. Alter bei Auftreten von Nierenversagen im Endstadium im Bezug auf die von der Mutation betroffenen <i>UMOD</i> -Domäne	74
Tabelle 15. Uromodulin und Serumkreatininwerte von Individuen mit und ohne <i>UMOD</i> -Mutationen.	77
Tabelle 16. Serumkreatinin, Uromodulin/Kreatinin-Quotient und Plasmauromodulin von ADTKD-UMOD Patient*innen und der Kontrollgruppe.....	78
Tabelle 17. Serumkonzentration von Uromodulin und eGFR von ADTKD-UMOD Familien und der Referenzgruppe.	79

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Historie des Uromodulins	14
Abbildung 2. Grafische Darstellung der Protein Domänen	16
Abbildung 3. Veranschaulichung des Bezugs zwischen Effektgröße und die Allel- Häufigkeit der <i>UMOD</i> -Mutationen.	19
Abbildung 4. Mit Nieren Erkrankungen assoziierte genetischen Variationen von Uromodulin	22
Abbildung 5. Veranschaulichung einiger Mutationen in Bezug auf die Proteinstruktur von Uromodulin	24
Abbildung 6. Graphische Darstellung der Transportprozesse im dicken aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife (TAL).....	31
Abbildung 7. Graphische Darstellung der Transportprozesse im proxymalen distalen Tubulus (DT1)	32
Abbildung 8. Schematische und elektromikroskopische Darstellung der Tubuli und ihre Beziehungen untereinander.	36
Abbildung 9. Grafische Darstellung des Harnsäurestoffwechsel im proxymalen Tubulus.	43
Abbildung 10. Mittlere Uromodulin-Serumkonzentration in verschiedenen Altersgruppen.....	47
Abbildung 11. Geschlechter entsprechende Verteilung von Uromodulin.....	48
Abbildung 12. Verteilung der Urinuromodulinkonzentration pro Kopie des rs4293393 C Allels.	51
Abbildung 13. Nach Alter und Geschlecht adjustierte Assoziation von der gewurzelten 24-Stunden-Uromodulinausscheidung mit Repräsentanten der funktionellen Nierenmasse.	53
Abbildung 14. Tägliche Variationen von Uromodulin im Urin (A) und im Plasma (B).	58
Abbildung 15. Differenzierung Nierengesunder von Niereninsuffizienten im Stadium 1.	62
Abbildung 16. Boxplot der Serumuromodulinwerte von verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz in Transplantatempfänger*innen im Vergleich zu Gesunden (Ctrl).	70

Abbildung 17. Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$) und Uromodulin (ng/mL) Konzentration von Patient*innen mit unmittelbarer (immediate graft function) und verzögerter (delayed graft function) Transplantatfunktion im Verlauf.	71
Abbildung 18. Vergleich von Uromodulin/Kreatinin Quotienten mit Serumkreatinin und Alter der Individuen.	77

Abkürzungsverzeichnis

Å	Angström
ADH	antidiuretisches Hormon
ADPKD	autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung
ADTKD	autosomal dominante tubulointerstitielle Nierenerkrankung
AKQ	Albumin/Kreatinin-Quotient
ALS3	Agglutinin-Like Sequence 3
AS	Aminosäure
CDR3	Complementarity Determining Region 3
C-Index	Concordance Index
cm ³	Centimeter
CNINS	chronische Niereninsuffizienz
coLaus	Cohorte Lausannoise
CRP	C-Reaktives-Protein
CXCL2	Stroma-Derived Factor 1
dDT	distaler distaler Tubulus
E.coli	Escherichia coli
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EGF	Epidermal Growth Factor
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ER	Endoplasmatische Retikulum
F	Familie
FJHN	familiäre juvenile hyperurikämische Nephropathie
GCKD	glomerulär-zystische Nierenerkrankung
h	Stunde
HDL	High-Density Lipoprotein
HNF1β	Hepatocyte Nuclear Factor 1-Beta
IL	Interleukin
INGI	Italian Network Of Genetic Isolates
kb	Kilobase
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
ku	Kilo Unified Atomic Mass Unit
KVK	kardiovaskuläre Krankheiten

LDL.....	Low-Density Lipoprotein
m ³	Kubikmeter
MCKD.....	medullär-zystische Nierenerkrankung
mGFR-51crEDTA.....	gemessene glomeruläre Filtrationsrate 51Cr-labelled ethylenediaminetetraacetic acid
mg/g.....	Milligramm pro Gramm
mL/min.....	Milliliter pro Minute
mL/min/m ²	Milliliter pro Minute pro Quadratmeter
mm.....	Millimeter
NCC.....	Na ⁺ -Cl-Cotransporter
ng.....	Nanogramm
ng/mL.....	Nanogramm pro Milliliter
NHE3.....	Na ⁺ /H ⁺ Austauscher3
NKCC2.....	Na-K-2Cl-Cotransporter
OEDTR.....	Österreichisches Dialyse- und Transplantationsregister
pAVK.....	periphere arterielle Verschlusskrankheit
pDT.....	proximaler distaler Tubulus
RAAS.....	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROC-Kurve.....	Receiver-Operating-Characteristics-Kurve
SA.....	Standartabweichung
SKIPOGH.....	Swiss Kidney Project on Genes in Hypertension
SNP.....	Einzelnukleotid-Polymorphismus
SUKE.....	schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse
TAL.....	dicker aufsteigender Schenkel
TLR4.....	Toll-like-Rezeptor 4
TNF-α.....	Tumornekrosefaktor-alpha
UAKD.....	Uromodulin- assoziierte Nierenerkrankung
WT.....	Wildtyp
µg/mL.....	Mikrogramm pro Milliliter

Zusammenfassung

Das seit rund 70 Jahren bekannte Uromodulin ist das mengenmäßig häufigste Protein im Harn. Es wird ausschließlich in der Niere produziert und in kleinen Mengen in den Körperkreislauf abgegeben.

Die physiologischen Funktionen dieses Proteins sind noch nicht vollständig erforscht. Allerdings scheint es gegen Harnwegsinfektionen, akute Nierenverletzungen und Nierensteinbildung zu schützen, sowie einen regulatorischen Einfluss auf den Elektrolyttransport und die Immunantwort zu haben.

Das Interesse an Uromodulin wurde durch die Entdeckung, dass es an der Entstehung von Krankheiten ursächlich beteiligt ist, verstärkt. Es ist wesentlich an der Entstehung der Myelomniere beteiligt. Häufige Promotorvarianten sind mit dem Auftreten von chronischer Niereninsuffizienz (CNINS), arterieller Hypertonie und Nierensteinen assoziiert. Mutationen im *UMOD* Gen führen zu autosomal dominanten tubulointerstitiellen Nierenerkrankungen (ADTKD-UMOD).

Diese Erkrankungen können durch eine sehr niedrige bis nicht nachweisbare Uromodulin-Konzentration im Harn diagnostiziert werden. Das diagnostische Potential beschränkt sich jedoch nicht nur auf diese besonderen Nierenerkrankungen. Da die Uromodulin-Konzentration im Serum und Urin im direkten Verhältnis zur Nephronmasse und der Nierenfunktion steht, könnte Uromodulin durchaus in Zukunft als direkter Nierenparameter in der Diagnostik der CNINS und deren Prognose Verwendung finden. Ebenfalls interessant könnte der Einsatz von Uromodulin in der Transplantationsmedizin als Monitoringparameter für die Transplantatfunktion und den Therapieerfolg sein.

Abstract

Uromodulin, which has been known for about 70 years, is the most abundant protein in urine. It is exclusively produced in the kidney and is released into the blood circulation in small quantities.

The physiological functions of this protein have not yet been fully discovered. However, it seems to protect against urinary tract infections, acute kidney injury and kidney stone formation, as well as having a regulatory influence on electrolyte transport and immune response.

Interest in uromodulin has been heightened by the discovery that it is causally involved in the development of various disease. It is significantly involved in the development of myeloma kidney. Common promoter variants are associated with the occurrence of chronic renal failure, arterial hypertension and kidney stones. Mutations in the *UMOD* gene lead to autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease (ADTKD-UMOD).

These ADTKD-UMOD can be detected by a very low to undetectable urine uromodulin concentration. However, the diagnostic potential is not limited to these particular kidney diseases. Since the urine and serum uromodulin concentration is directly related to nephron mass and renal function, uromodulin could have the potential as a direct renal parameter in the diagnosis of chronic renal failure and its prognosis. The use of uromodulin in transplantation medicine as a monitoring parameter for transplant function and therapy success could also be of interest.

This review is a summary of what has been learned so far about the protein discovered by Tamm and Horsfall.

1 Einleitung

Bereits 1873 wurde von Roviada eine in der Niere produzierte Substanz, welche hyaline Zylinder bildet, beschrieben und Cilndrina genannt [2]. Siebenundsiebzig Jahre später isolierten Tamm und Horsfall ein Mucoprotein aus dem menschlichen Urin. Nach weiterer Forschung stellte sich heraus, dass das nach seinen Entdeckern benannte Tamm-Horsfall-Protein das mengenmäßig häufigste Protein im Harn von Säugetieren ist [3].

Im Jahr 1985 isolierten Muchmore und Decker ein Glykoprotein mit immunregulatorischen Eigenschaften aus dem Harn von Schwangeren, das sie Uromodulin nannten [4].

Wenig später, nämlich 1987, stellte sich durch die Forschung von Pennica et al heraus, dass es sich beim Uromodulin und beim Tamm-Horsfall-Protein um das selbe Glykoprotein handelt [5]. Ab diesem Zeitpunkt wurde der Name Uromodulin verwendet.

Im Laufe der Jahre wurde die Biochemie und die Rolle in der Physiologie beziehungsweise Pathophysiologie von Uromodulin extensiv erforscht. Trotz vieler erfolgreicher Studien bestehen derzeit immer noch Unklarheiten über die Wirkung Uromodulins auf Gesundheit und Krankheit.

Die Entdeckung, dass Mutationen in *UMOD* ursächlich für die Entstehung seltener Nierenerkrankungen sind und die durch eine genomweite Assoziationsstudie (GWAS) aufgedeckte Assoziation von häufigen *UMOD* Promotorvarianten mit der Nierenfunktion, trieb das klinische Interesse an Uromodulin weiter voran [6, 7].

Da sowohl die Harn-, als auch die Plasma-Uromodulin-Konzentration mit der Nierenfunktion und Masse assoziiert sind, wurde es zu einem potenziellen neuen Nierenmarker erklärt, der eventuell den blinden Bereich der Retentionsmarker schließen kann und die Prognose des Verlaufs von Nierenfunktionseinschränkungen erleichtert [8-11].

In diesem Review werden die Biochemie, die Genetik, die Physiologie und die Pathophysiologie rund um Uromodulin zusammengefasst, sowie die Perspektiven für die klinische Verwendung näher beleuchtet.

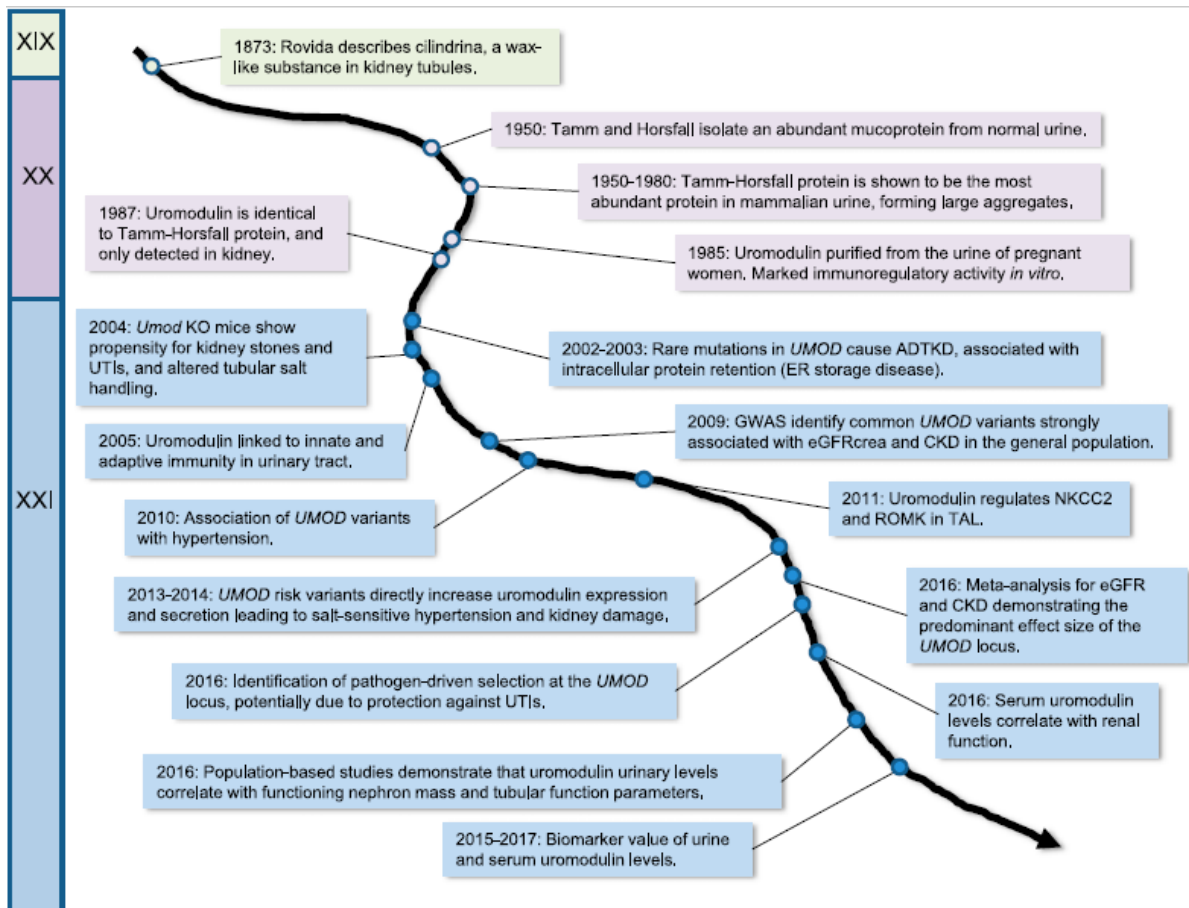


Abbildung 1. Historie des Uromodulins

Devuyst and Pattaro [12]

2 Biochemie

Uromodulin ist ein 616 AS (Aminosäuren) langes, in etwa 85 Kilounit ku schweres Glykoprotein mit einem Kohlenhydratanteil von etwa 30% [5]. Es wird zu 90% von den Epithelzellen des dicken aufsteigenden Schenkels (engl. thick ascending limb TAL) der Henle-Schleife im Verhältnis 1,5 im kortikalen Teil zu 1 im medullären Teil produziert. Die restlichen 10% entfallen auf den proximalen Teil des distalen Tubulus (pDT) [13].

2.1 Die Proteindomäne Uromodulins

Die Vorstufe zu dem im Urin befindlichen Uromodulin ist 640 AS lang. Sie beginnt mit einem N-terminalen Signalpeptid AS0-22. Stromabwärts befinden sich 3 epidermalen Wachstumsfaktoren (EGF) ähnliche Domänen: die erste von AS 31-64 und die beiden letzten von AS 65-107 und AS 108-149 sind Kalzium bindend [14]. Zwischen AS 199-287 befindet sich die D8C-Domäne, deren Funktion bisher noch nicht geklärt wurde [15]. Eine 4. EGF ähnliche Domäne AS 295-319, der Struktur des transformierenden Wachstumsfaktors Alpha ähnlich, ist der Zona Pellucida Domäne AS 327-585 vorgeschaltet und mit dieser über eine Disulfidbrücke verbunden [14]. Die Zona Pellucida Domäne gliedert sich in eine N-terminale Domäne AS 327-428, eine C-terminale AS 465-584 Domäne und eine dazwischen liegende Verbindungsregion, der sogenannte Interdomainlinker AS 430-453, welcher einen internen hydrophoben Patch AS 430-436 beinhaltet [14, 16]. Von AS 585-589 findet man einen Spaltbereich, an dem die Protease Hepsin zwischen Phenylalanin 586 und Arginin 587 angreifen kann und damit die Vorstufe in das fertige Protein umwandelt [17]. Der von Hepsin abgespaltene Teil beinhaltet ein C-terminales Propeptid AS 589-606, welches wiederum einen externen hydrophoben Patch AS 598-606 beinhaltet. Schließlich befindet sich an der 614 Stelle ein Serin, welches als Glykosyl-phosphatidyl-inositol-Anker der Anlage dient. Weiters findet man in Uromodulin 48 Cysteinreste, welche 24 Disulfidbrückenbindungen bilden und 8 Asparagine, welche, bis auf Asparagin 38, der N-Glykosylierung dienen [5, 18].

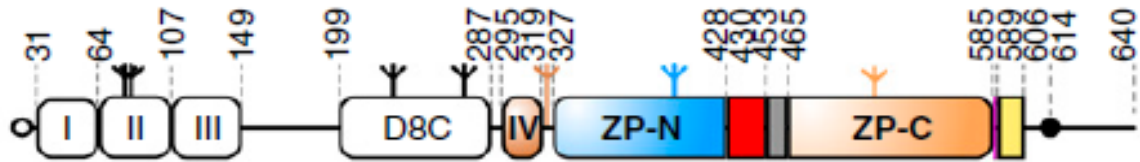


Abbildung 2. Grafische Darstellung der Protein Domänen

Bokhove, Nishimura [14]

2.2 Prozessierung

Uromodulin schlägt nach der Translation der N-terminalen Signalsequenz den sekretorischen Weg der Proteinbiosynthese ein. Dafür wird das die Signalsequenz translatierende Ribosom an das endoplasmatische Retikulum (ER) dirigiert und die Translation in das Lumen fortgesetzt. Im ER, in welchem die die Geschwindigkeit bestimmende Prozessierung abläuft, wird der Glykosylphosphatidyl-inositol-Anker an das dafür vorgesehene Serin 614 gehängt. Es kommt zur Disulfidbrückenbindung zwischen den Cysteinresten und zur Glykosylierung mittels N-glykosidischer Bindung. Anschließend werden die stark Mannose-haltigen Glykane im Golgi-Apparat modifiziert und Uromodulin aus der Zelle ausgeschleust [19].

Die Sialylierung scheint für die Funktionen von Uromodulin einen besonderen Stellenwert zu haben. Einerseits vermitteln die sialylierten Glykane die Bindung von Tumor-Nekrose-Faktoren und Interleukin 1 [20-22], sowie die Bindung der CDR3 (complementarity determining region 3) freier Leichtketten an die D8C-Region. Andererseits trägt die Sialinsäure wesentlich zur negativen Ladung Uromodulins bei, welche ausschlaggebend für die Bindung an Kalziumoxalat Monohydrat ist und dadurch dessen Neigung, Kristalle zu formen, verringert [23-25].

Das Asparagin an der 274 Stelle stellt eine Ausnahme dar. Es behält seine Mannose-Kette. Diese Mannose-Ketten ahmen die Uroplakin-Rezeptoren am Urothel nach und konkurrieren mit ihnen um die Bindung von *Typ 1 fimbriated Escherichia coli (E.coli)*. Dies schützt den Urogenitaltrakt vor Infektionen [26]. Die an andere Asparagine gebundenen N-Acetylgalactosamine binden einerseits an Interleukin (IL)-1 und blockieren andererseits die Antigen-induzierte Proliferation von Lymphozyten [22].

2.3 Exozytose und Polymerisation

Uromodulin hat die Eigenschaft, extrazellulär Polymere in Form von Filamenten, bestehend aus zwei sich zu einer rechtsdrehenden Doppelhelix mit einem Durchmesser von 90-140 Angström (Å) verbindenden Protofilamenten, zu bilden [27].

Die polymerisationskompetente Form erreicht das Protein durch die Spaltung mittels Hepsin. Dabei wird der externe hydrophobe Patch und der Glykosylphosphatidyl-inositol-Anker abgespalten und der interne hydrophobe Patch sowie der N-terminale Teil der Zona Pellucida Domäne exponiert [16, 28].

Die Zona Pellucida Module sind hoch konservierte Teile der Säugetier-DNS, welche in einigen Proteinen zu finden sind. Die verschiedenen Module haben unterschiedliche Polymerisationseigenschaften, die allerdings durch die geringen architektonischen Unterschiede kaum zu erklären sind. Andere Motive sind für die Art der Dimerbildung verantwortlich. Im Fall von Uromodulin wird die Polymerisation von einem starren Interdomänenlinker reguliert [14].

Dieser Linker besteht aus einer α -Helix $\alpha 1$ und aus einem β -Faltblatt $\beta 1$ und ist dem internen hydrophoben Patch vorgeschaltet. Diese Strukturen sind für die Sekretion und die korrekte Bildung der Tertiärstruktur notwendig, wobei $\alpha 1$ eine zentrale Rolle bei der Sekretion zu spielen scheint. Der Linker und der interne hydrophobe Patch beeinflussen, nachdem der inhibierende externe hydrophobe Patch entfernt wurde, die Konformation und somit die Orientierung des N- und C-terminalen Endes des Zona Pellucida Moduls. Diese Konformationsänderung, die durch die Bindung des Interdomainlinkers und des internen hydrophoben Patches an den C-terminalen Teil des Zona Pellucida Moduls zustande kommt, exponiert die hydrophobe Oberfläche des N-terminalen Teils, welche als β -Faltblatt in Erscheinung tritt. Dadurch entsteht die Fähigkeit, mit dem gleichen β -Faltblatt eines benachbarten Uromodulins via paralleler β -Faltblatttextension ein Dimer zu bilden. Zusätzlich formen die N396 Glykane Wasserstoffbrückenbindungen mit denen des jeweils anderen Uromodulinmoleküls [14].

Das Zusammenspiel der internen und externen hydrophoben Patches ist entweder durch das Schaffen einer Erkennungssequenz oder eines die Spaltung zulassenden Milieus für die richtige Spaltung mittels Hepsin unabdingbar [16]. Im Model von Schaeffer et al. ließen sich 2 Isoformen, eine lange mit und eine kurze

ohne externen hydrophoben Patch, nachweisen. Das lässt vermuten, dass es zwei verschiedene Spaltungsmöglichkeiten gibt. Nur die kurze ist zur Polymerbildung befähigt [16].

Durch die Spaltung mittels Hepsin wird das in der apikalen Membran verankerte Uromodulin frei. Eine zusätzliche Form der Sekretion kommt wahrscheinlich durch intrazelluläre C-Terminale Spaltung ohne Anhang eines Glykosyl-phosphatidylinositol-Ankers und anschließender Exozytose zustande [29]. Dieser für die apikale Sekretion untergeordnete Verlauf dürfte laut Jennings et al. den Hauptweg der basolateralen Sekretion darstellen [30].

Im Urin bildet Uromodulin Polymere mit einem hohen Molekulargewicht von 10^6 - 10^7 Unit, einer durchschnittlichen Breite von 100 Å und einer durchschnittlichen Länge von 25.000 Å. Diese Polymere sind wasserundurchlässig, lassen jedoch Ionenbewegungen zu [31].

Es lassen sich, unter kontrollierten Bedingungen, zumindest 3 unterschiedliche Anordnungen der Polymerstruktur, abhängig von der Konzentration der Ionen Na^+ , Ca^{2+} und H^+ , nachweisen. Unter physiologischen Bedingungen sind allerdings wenig bis keine Änderungen in der Anordnung zu vermuten. In Abwesenheit von Na^+ und Ca^{2+} und einem pH-Wert über 8 wurde ein homogener Uromodulin-Film auf der Filteroberfläche gebildet. Unter Anwesenheit von Na^+ oder Ca^{2+} bzw. einem pH unter 5,4 bildet Uromodulin lineare Polymere, welche sich als Filamente präsentieren. Sind Na^+ und Ca^{2+} vorhanden, kommt es zur pH unabhängigen Bildung von Klumpen formenden, linearen und lateralen Polymeren. Die 3 unterschiedlichen Anordnungen wurden in hyalinen Zylindern im Harn nachgewiesen, was auf vorrangegangene pathologische Prozesse schließen lässt. [31]. Im Gegensatz dazu sind im Serum ausschließlich Uromodulinmonomere enthalten [11]. Das im Serum vorgefundene Uromodulin ist, im Gegensatz zu dem im Urin, äußerst stabil [32, 33]. Auch durch mehrwöchige Lagerung und Erhöhung der Temperatur wurde die Konzentration im Serum nicht wesentlich beeinflusst [11].

3 Genetik

Das Gen, welches Uromodulin kodiert, trägt den Namen *UMOD*. Es befindet sich auf dem Chromosom 16p12.3 - 16p13.11 und wird aus 11 Exons, 10 davon kodierend, über eine Region von etwa 20 Kilobasen (kb) zusammengesetzt [5, 34]. *UMOD* beinhaltet einen außergewöhnlich hohen Anteil an asymmetrisch verteilten CpG-Dinucleotiden [5]. Im Exon 5 und 3 befinden sich besonders viele dieser Dinucleotide. Weil Cytosin die vorherrschende Stelle für Methylierung darstellt, ist eine epigenetische Regulation *UMODs* sehr wahrscheinlich [35].

UMOD ist in einem breiten Spektrum pathologischer Prozesse involviert. Die Effektgröße und die Allel-Häufigkeit der Mutationen verhalten sich indirekt proportional zueinander. Als Beispiel gelten die verschiedenen Varianten der Promotorregion und die ADTKD-*UMOD* [28]. Diese Beziehung wird in Abbildung 3 veranschaulicht.

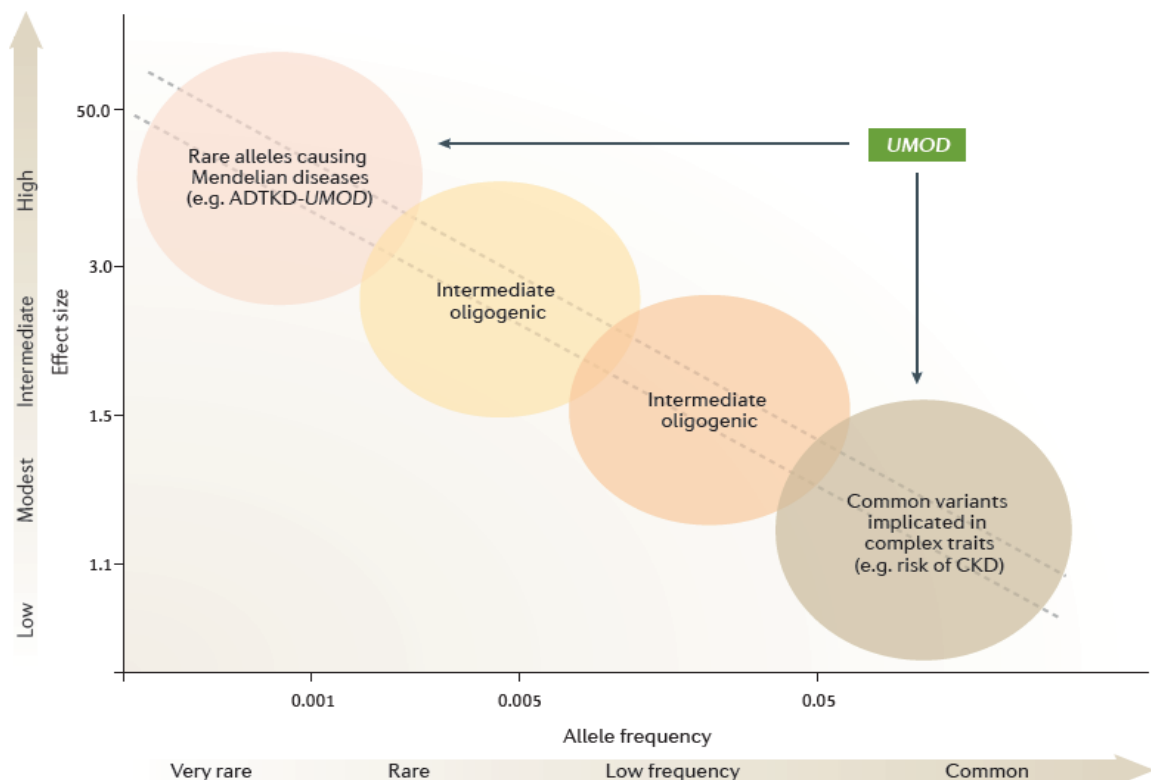


Abbildung 3. Veranschaulichung des Bezugs zwischen Effektgröße und die Allele-Häufigkeit der *UMOD*-Mutationen.

3.1 Promotor und Einzelnukleotid-Polymorphismen

Die 3 - 3,7kb lange, das 5'-Ende flankierende Promotorregion beinhaltet alle notwendigen cis-Elemente für die nierenspezifische Expression [36, 37]. Auch die im Promotor enthaltenen TATA und CAATT Boxen lassen auf die Gewebespezifität *UMODs* schließen. Die Hitzeschockprotein-Bindungsstellen im Promotor sind für die Regulation der Expression unter oxidativem Stress verantwortlich [36].

Weiters befinden sich im Promotor zwei voneinander getrennte Zielstellen für HNF1B (Hepatocyte nuclear factor 1-beta), der die Expression *UMODs* positiv reguliert. Heterogene Mutationen des hepatocyte nuclear factor 1-β (HNF1B) Gens verursachen MODY5-Diabetes und Nierenzysten beim Menschen. Im Harn von *HNF1B*^{-/-}-Mäuse war Uromodulin stark verringert. Außerdem wiesen diese Mäuse schwere polyzystische Nierenerkrankungen auf. [38].

Zudem haben Mutationen in der Promotorregion einen Einfluss auf die Expressionsrate Uromodulins. Es wurde mehrere Einzelnukleotid-Polymorphismen (engl. single nucleotide polymorphism; SNP) gefunden, die im perfekten Kopplungsungleichgewicht stehen [35].

Das Major G Allel oder Risikoallel vom im Promotor gelegenen SNP rs12917707 ist mit CNINS, einer geringeren eGFR und mit bis zu doppelt so hohen Uromodulin-Spiegeln im Urin assoziiert [39]. Das Minor T Allel dieses SNPs ist das protektive Allel und ist mit einem geringeren Risiko für CNINS, einer höheren eGFR und einer geringeren Uromodulin-Expression assoziiert [40]. Das Risikoallel wurde in einer Fallkontrollstudie mit einem vermehrten Auftreten von dialysepflichtigen Nierenversagen assoziiert [41].

Rs4293393 betreffend ist das Major T Allel das Risikoallel. Es ist mit einer gesteigerten Uromodulin-Expression, erhöhtem Serumkreatinin und Serumurat und einem höheren Risiko für CNINS, allerdings auch einem geringeren Risiko für das Auftreten von Nierensteinen, assoziiert [42]. Rs4293393 befindet sich in einem hochkonservierten Bereich des Promotors, welcher als Glukokortikoid-Response-Element fungiert. Trudu et al. äußern die Vermutung, dass das

protektive Minor G Allel die Bindungseigenschaften für Glukokortikoide stört und somit zu einer niedrigeren Uromodulin Expression führt [43].

In einer Fall-Kontroll-Studie wurde das Risiko (Major A Allel) von rs13333226 unabhängig von anderen Risikofaktoren mit vermehrtem Auftreten von Hypertonus und KVK assoziiert [44]. Es gilt die Vermutung, dass die verstärkte Na⁺-Retention bei erhöhter Uromodulinproduktion dafür verantwortlich ist [44, 45].

Eine Metaanalyse von GWAS mit Daten von 133413 Proband*innen zeigt, dass *UMOD*-Promotor Varianten, im Vergleich zu anderen mit der Nierenfunktion assoziierten Loci, genomweit die stärkste Assoziation mit eGFR_{crea} und CNINS aufweisen [46]. Da alle Promotorvarianten im perfekten Kopplungsungleichgewicht stehen, wird jener mit erhöhter Uromodulin-Expression und der daraus resultierenden Folgen assoziierter Promotorhaplotyp als Risikohaplotyp bezeichnet [35].

Auch SNPs außerhalb des Promotors haben Einfluss auf die Uromodulinproduktion. Rs12446492 des *PDILT*-Gens, ein Nachbargen *UMODs*, hat mit seinem Major A als Risikoallel und dem Minor T als Protektivallel ähnliche Effekte auf die *UMOD* Expression wie rs12917707. Weiters sind Varianten in *KCJ1*, *CAB39* und *SORCI*, alle regulieren Transportprozesse im TAL, mit der Uromodulinkonzentration im Urin assoziiert [39].

In einer Studie mit transgenen Mäusen, in der man Modelle des Risikohaplotyps mit Modellen des Protektivhaplotyps verglich, wurde gezeigt, dass die jungen Risikotyp-Mäuse zwar einen salzsensitiven Hypertonus, aber keine morphologischen und funktionellen Veränderungen der Niere aufwiesen. Die Nieren von gealterten Risikotyp-Mäusen wiesen hingegen fokale Läsionen und eine erhöhte Expression von Schadensmarkern auf. Ähnliche Läsionen wurden in Nierenbiopsaten von über 65-Jährigen gefunden. Bei homozygoten Träger*innen des Risikoallels war die Ausbreitung dieser Läsionen deutlich größer [45].

Die Resultate sprechen nicht dafür, dass ein hohe Uromodulinkonzentration die Niere direkt schädigt, sondern unterstützen die Hypothese eines Second-Hit-Modells, in dem die vermehrte Expression Uromodulins prädisponierend für ein Nierenversagen durch verschiedene Komorbiditäten wirkt [45]. So ist die Assoziation zwischen hohem Uromodulin und verminderter eGFR bei über 65-Jährigen, bei Hypertoniker*innen und insbesondere bei Diabetiker*innen am stärksten ausgeprägt [47].

Die GWAS Metaanalyse bestätigen diese Assoziationen. Die Autoren weisen allerdings darauf hin, dass die 53 mit eGFR und CNINS assoziierten Loci, von denen die Uromodulin-Promotor-Varianten die stärksten Assoziationen aufwiesen, lediglich 3,22% der eGFRcrea Variabilitäten der Population erklären [46].

Zu erwähnen ist, dass die Risikoallele zwar die weitaus gewöhnlicheren (Major-Allel Häufigkeit ca. 80%) sind, ihre Effektgröße allerdings so gering ist, dass sie ungeeignet für eine individuelle Risikobestimmung sind [43].

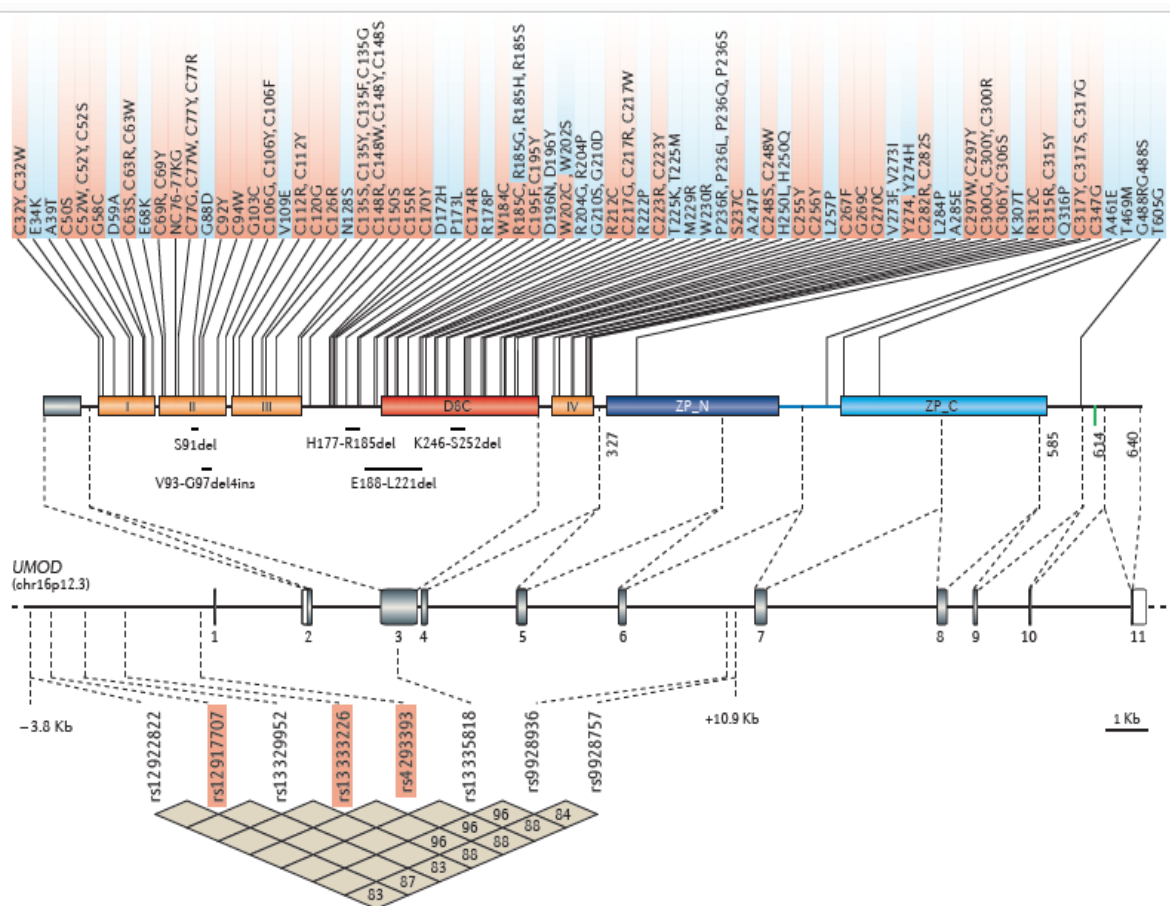


Abbildung 4. Mit Nieren Erkrankungen assoziierte genetischen Variationen von Uromodulin.

Das obere Feld zeigt die Lokalisation und den Effekt der Mutationen auf das Protein. Das mittlere Feld zeigt die Exon/Intron Struktur. (Kodierende Teile sind grau hinterlegt) Das untere Feld zeigt die Position der häufigsten SNPs.

Devuyst, Olinger [35]

3.2 Uromodulin assoziierte autosomale dominante tubulointerstitielle Nierenkrankheiten (ADTKD-UMOD)

Dem Überbegriff *ADTKD-UMOD* lassen sich derzeit die familiäre juvenile hyperurikämische Nephropathie Typ 1 (FJHN1), die medullär-zystische Nierenerkrankung Typ 2 (MCKD2) und eine glomerulär-zystische Nierenerkrankung (GCKD) zuordnen. Diesen sind neben phänotypischen Charakteristiken vor allem Mutationen in *UMOD* gemeinsam. Es ist nicht geklärt, welche Mutation zu welcher Erkrankung führt. Fehler in der Proteinsequenz unterschiedlicher Domänen Uromodulins führen oft zur gleichen beziehungsweise sehr ähnlichen phänotypischen Ausprägung. Wahrscheinlich sind die oben genannten Krankheiten lediglich unterschiedliche Symptomkomplexe derselben Krankheit. Ob es nun zu FJHN1 oder MCKD2 kommt, ist möglicherweise von anderen Faktoren abhängig [48, 49]. Deshalb wird im *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* Konsensusbericht von 2015 empfohlen, den Begriff *ADTKD-UMOD* anstatt FJHN1, MCKD2 und UAKD (Uromodulin-Associated Kidney Disease) zu verwenden [50].

Aktuell (Stand 2019) sind 135 *UMOD*-Mutationen, 129 davon Missense-Mutationen und 6 In-frame-Deletionen, bekannt. 90% betreffen die Exone 3 und 4, welche die 4 EGF ähnlichen Domänen und die D8C Domäne kodieren. Insgesamt 78 Mutationen (62%) ersetzen oder löschen eines der 48 für die Disulfidbrückenbildung wichtigen Cysteine oder fügen ein zusätzliches Cystein ein [35, 51].

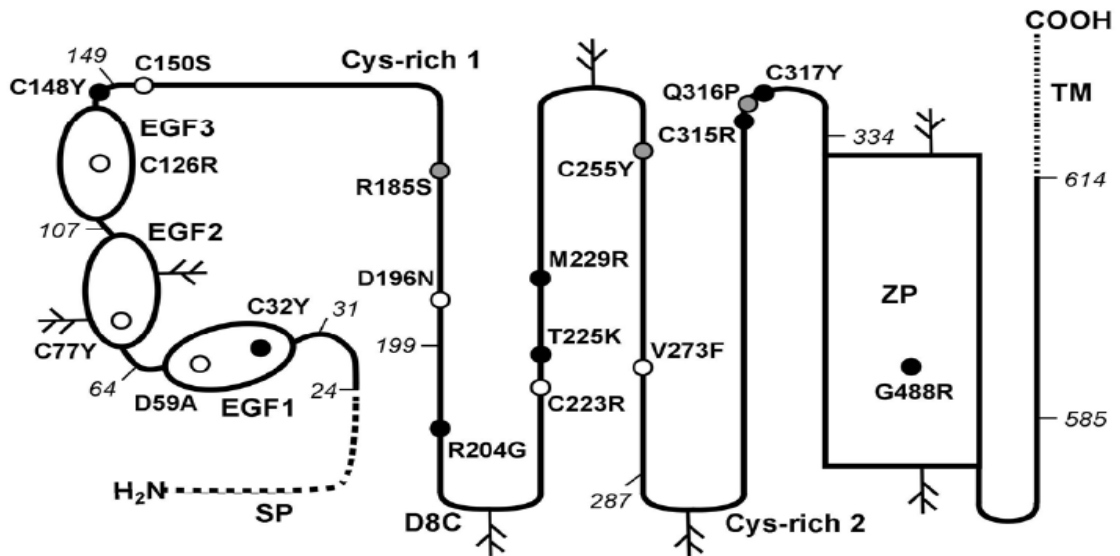


Abbildung 5. Veranschaulichung einiger Mutationen in Bezug auf die Proteinstruktur von Uromodulin

Moskowitz, Piret [52]

Es ist anzunehmen, dass die Mutationen verantwortlich für ADTKD-*UMOD* Gain-Of-Funktion Mutationen darstellen, da in *UMOD*^{-/-}-Mäusen, im Gegensatz zu transgenen Tieren, keine für die Erkrankungen typischen Symptome und histologischen Veränderungen auftreten [53, 54].

In 2 Familien mit homozygoten Träger*innen wurde ein Gendosiseffekt für die Aufbereitung und Ausscheidung von mutiertem Uromodulin beschrieben. Bei den 4 Homozygoten war der Uromodulinspiegel im Urin unter der Nachweisgrenze. Die eGFR nahm im Vergleich zu den heterozygoten Familienmitgliedern schneller ab und Gicht trat früher auf. Die homozygote Trägerin der C120Y Mutation allerdings wies, im Gegensatz zu den 3 C255Y homozygoten Träger*innen, keine schwerere Form der Erkrankung auf und entwickelte auch keine Nierenzysten, welche ebenso bei Heterozygoten der C255Y-Familie fehlten. Diese Unterschiede sind höchstwahrscheinlich den unterschiedlichen Domänen (C120Y→EGFIII/ C255Y→D8C), welche durch die Mutationen betroffen sind, zuzuschreiben [55, 56].

Mehrere In-Vitro-Studien zeigen, dass die verbleibende Oberflächenexpression von Uromodulin je nach Mutation, unabhängig von der betroffenen Domäne, stark variiert [30, 57-60]. Die Unterschiede sind in Tabelle 1 ersichtlich. Neben der durch

die Mutation betroffenen Domäne könnten auch die Unterschiede der verbleibenden Oberflächenexpression von Wildtyp (WT)-Uromodulin für die Heterogenität der Krankheitsverläufe ausschlaggebend sein.

Tabelle 1. Vergleich der Oberflächenexpression Uromodulins nach Mutationslokalisierung im Tierversuch.

Mutation	Exon	Domäne	Zelllinie	% der WT Oberflächenexpression	Ref.
p.Cys126Arg	4	EGF3	HeLa	9.42	[57]
p.Cys233Arg	4	D8C	HeLa	16.8	[57]
p.Cys150Ser	4	CysRich1	HEK293	30.7	[58]
p.Val273Phe	4	D8C	AtT-20	40.7	[59]
p.Asp196Asn	4	CysRich2	HeLa	45.0	[57]
p.Asp59Ala	4	EGF1	HEK293	47.0	[58]
p.Cys77Tyr	4	EGF2	LLC-PK1	48.0	[30]
p.Cys315Arg	5	CysRich2	HEK293	52.2	[58]
p.Cys148Trp	4	EGF3	HEK293	53.0	[58]
p.Arg204Gly	4	D8C	HEK293	56.9	[58]
p.Gly488Arg	8	ZP	HeLa	58.9	[57]
p.Met229Arg	4	D8C	AtT-20	64.9	[59]
p.Cys32Tyr	4	EGF1	AtT-20	68.2	[59]
p.Cys317Tyr	5	CysRich2	AtT-20	70.9	[59]
p.Thr225Lys	4	D8C	HEK293	84.7	[58]

Autosomale dominante tubulointerstitielle Nierenerkrankungen

Neben den ADTKD-UMON gehören die familiäre juvenile hyperurikämische Nephropathie Typ2 (FJHN2), die medullär-zystische Nierenerkrankung Typ 1 (MCKD1) und *HNF1-β* assoziierte glomerulär-zystische Nierenerkrankung (GCKD) zu den autosomalen dominanten tubulointerstitiellen Nierenerkrankungen.

Diese sind erwähnenswert, da sie sich, wie der Name andeutet, phänotypisch sehr ähnlich zu den Uromodulin assoziierten monogenetischen Erkrankungen präsentieren.

FJHN2 ist eine äußerst seltene Krankheit, die einer Mutation im für Renin kodierenden *REN*-Gen zuzuschreiben ist [61].

MCKD1 wird durch eine Mutation im *MUC1*-Gen, kodierend für Mucoprotein Mucin-1, verursacht. Hierbei ist die Ähnlichkeit zu Uromodulin erwähnenswert. Beide sind transmembrane Mucoproteine, die von sekretorischen Epithelzellen produziert werden [62]. Weiters sind die meisten der derzeit bekannten Mutationen in *MUC-1* durch eine Insertion eines Cysteins in eine Cystein-Reiche-Region bedingt [63, 64].

Heterogene Mutationen des hepatocyte nuclear factor 1- β (*HNF1B*) Gens verursachen MODY5-Diabetes und Nierenzysten. Weiters ist eine starke strukturelle, morphologische und parenchymale Heterogenität der Niere, die bis zur Agenesie führen kann, zu beobachten. Da *HNF1B* mit dem *UMOD* Promotor interagiert und dadurch die Transkription *UMODs* direkt beeinflusst, führen Mutationen zu veränderten Uromodulinwerten, auch wenn die Nieren normal angelegt sind [38, 65]

4 Physiologie

Uromodulin hat ein breites Spektrum von möglichen Funktionen. Es schützt gegen die Besiedelung des Urogenitaltrakts, gegen Nierensteinformation, ist durch die Beteiligung an der Ionenkanal-Expression an der Aufrechterhaltung der Homöostase beteiligt und hat immunregulatorische Eigenschaften.

4.1 Regulation der Uromodulinexpression und Ausscheidung

Die regulatorischen Prozesse rund um Uromodulin sind derzeit weitgehend unbekannt. Bisher wurden Effekte von NaCl-Aufnahme [66, 67], Trijodthyronin [68], antidiuretischem Hormon (ADH) [69], Magnesiumrestriktion [70], Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α) [71] und Proteinaufnahme [72] auf die Uromodulinexpression bzw. auf dessen Ausscheidung beschrieben.

Ratten, welche eine salzreiche Diät erhalten, entwickeln eine gesteigerte Uromodulinexpression, die durch Furosemidgabe noch weiter vorangetrieben wird. Äquivalent dazu wurde unter Salzrestriktion weniger Uromodulin produziert. Die gesamte Urinkonzentration wurde nicht ermittelt [67].

Torffit et al. fanden diesen Effekt auch beim Menschen. In ihrer Studie konnte gezeigt werden, dass die Uromodulinausscheidung direkt proportional zur NaCl-Aufnahme ist. Bei Proband*innen mit einem bestehenden salzsensitiven Hypertonus wurde eine stärkere Steigerung der Uromodulinexkretion beobachtet [66].

Die vermehrte NaCl-Aufnahme bedingt eine Vergrößerung des Extrazellulärvolumens und eine Steigerung des Blutdrucks. Infolgedessen wird die Na⁺-Reabsorption im proximalen Tubulus verringert und vermehrt Na⁺ im TAL angeschwemmt. Die erhöhte Na⁺-Konzentration im TAL steigert die Aktivität der TAL-Zellen und führt somit zu einer erhöhten Uromodulinproduktion [71].

Auch eine proteinreiche Ernährung bringt eine vermehrte Uromodulinbildung und -ausscheidung mit sich. Mögliche Gründe dafür sind, laut Bachmann et al., die generelle Steigerung der Proteinbiosynthese unter vermehrtem Aminosäureangebot oder eine Kopplung von Uromodulin an die durch die Diät erhöhte Harnstoffausscheidung. Eine weitere Hypothese wäre eine

Expressionssteigerung, um Steinbildungen entgegenzuwirken, da diese unter hoher Proteinaufnahme vermehrt auftreten [72].

Mäuse, welche eine Mg^{2+} -arme Diät erhielten, wiesen ebenso eine erhöhte Genexpression von Uromodulin auf [70].

Ebenso scheint eine $TNF\alpha$ -Gabe die Genexpression von *UMOD* zu steigern, was aufgrund der $TNF\alpha$ bindenden Wirkung Uromodulins eine negative Rückkopplungsschleife kreiert [71].

Hypothyreoidismus hingegen führt zu verminderter Uromodulinexpression und -ausscheidung. Laut Schnitt et al. beruht dieser Effekt auf der erhöhten ADH-Aktivität bei Hypothyreoidismus [68].

Ecelbarger et al. zeigen den negativen Effekt von ADH auf die Uromodulinbildung mittels chronischer Methimazogabe bei Brattebororatten [69].

Weitere Forschung ist notwendig, um die Uromodulin betreffenden regulatorischen Mechanismen zu klären und die bisherigen Einflussfaktoren zu bestätigen.

4.2 Uromodulin und Transportprozesse im TAL, pDT und im Sammelrohr

In den Nephronen werden, bei den Prozessen um die Harnproduktion, verschiedenste Stoffe und Elektrolyte aus dem Blut filtriert und anschließend zu einem Großteil wieder rückresorbiert. Im Falle von Elektrolyten, durch parazellulären oder transzellulären Transport.

Uromodulin spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulation, der Aktivierung und dem Einbau bestimmter Ionenkanäle in die apikale Zellmembran im TAL und pDT. Bisher wurde die Einflussnahme von Uromodulin auf den TAL spezifischen Na^+ - K^+ - $2Cl^-$ -Cotransporter (NKCC2) [73], den distalen Tubulus (DT) spezifischen Na^+ - Cl^- -Cotransporter NCC [13], den im TAL, im DT, und im Sammelrohr vorhandenen K^+ -Kanal ROMK2 [74] und die im DT und im Sammelrohr vorhandenen Ca^{2+} -Kanäle TRPV5 und 6 [75], erforscht und bewiesen. Der genaue Prozess, durch welchen Uromodulin dies beeinflusst, ist derzeit nicht bekannt und unterliegt bestenfalls Vermutungen.

Die von Uromodulin gebildete hydrophobe gelartige Struktur ist durch die Versiegelung des TAL gegen Wasser wahrscheinlich wesentlich an der

Aufrechterhaltung des Gegenstromprinzips in der Henle-Schleife beteiligt. Diese Vermutung wird durch das Vorhandensein zum Großteil aus Uromodulin bestehender hyaliner Zylinder im Urin Nierengesunder gestützt [31].

Mutig et al zeigt mittels *UMOD*^{-/-} Mäusen, Xenopus-Oozyten und Hasen-TAL-Zelllinien, dass die durch eine niedrige intrazelluläre Cl⁻ Konzentration bzw. durch das atriale natriuretische Peptid (ANP) veranlasste Aktivierung von NKCC2 durch das Vorhandensein Uromodulins wesentlich erleichtert wird [73].

Es besteht die Vermutung, dass Uromodulin die Struktur der NKCC2 enthaltenden Lipidrafts beeinflusst und damit die Aktivierung durch oxidative stress responsive Kinase 1, STE20/SPS1-related Pro/Ala-rich Kinase und mittels des WNK-SPAK/OSR1 pathways fördert [76-78]. Diese Hypothese wird durch die Koexistenz von NKCC2 und Uromodulin in bestimmten Lipidrafts gestützt [79].

Das bei *UMOD*-Knockout Mäusen erhöhte Vorkommen von intrazellulärem NKCC2 beruht auf der Retention von NKCC2 in subapikalen Vesikeln und zeigt, dass Uromodulin keinen direkten Einfluss auf die Genexpression von SLC12A1 hat, sondern viel mehr an der Ausschleusung und dem Einbau von NKCC2 in die Zellmembran beteiligt ist [73].

Yan Liu et al zeigten mittels lipid-raft-floatation-assay, dass die Translokation von NKCC2 haltigen Lipidrafts bei *UMOD*^{-/-}Mäusen beeinträchtigt ist. NKCC2 war dennoch in den TAL-Zellen nachweisbar [80].

Indirekt scheint Uromodulin sehr wohl Einfluss auf die Expression von NKCC2 zu nehmen. Es bindet und inaktiviert TNF α , welches die Menge der für NKCC2A codierenden mRNA in medullären TAL-Zellen reduziert. Im Urin von *UMOD*^{-/-} Mäusen wurde erhöhte TNF α -Spiegel, die unter Salzbelastung weiter anstiegen, gemessen [71]. Uromodulinmangel führt also zu einem TNF α Anstieg und in weiterer Folge zu einer verminderten NKCC2-Transkription.

Ebenfalls wurde eine Co-Lokalisation von Kalium-Kanal ROMK2 oder KIR1.1b und Uromodulin im TAL und pDT beobachtet. ROMK2 im Sammelrohr dürfte durch Uromodulin unbeeinflusst bleiben [74]. Renigunta et al. zeigen mittels Xenopus-Oozyten und *UMOD*^{-/-}-Mäusen, dass in Abwesenheit Uromodulins die Menge an ROMK2 an der luminalen Membran signifikant verringert ist. Ebenfalls geringer war der Stromfluss durch ROMK2. [74]. Wie bei NKCC2 konnte eine intrazelluläre Akkumulation beobachtet werden. Diese Gemeinsamkeiten lassen vermuten, dass der Prozess um die Expression von ROMK2 und NKCC2 an der Zellmembran ein

Ähnlicher ist [74]. Reninguta et al. äußern die Vermutung, dass Uromodulin, welches zwei für die apikale Sortierung hilfreiche Proteindomänen besitzt, nämlich das N-terminale Signalpeptid und den C-terminale Glykosyl-phosphatidyl-inositol-Anker, ROMK2, welches keine solcher Domänen innehat, bei der apikalen Sortierung beisteht [81]. Es wird vermutet, dass Uromodulin ROMK2 zu dem mit Uromodulins C-Terminus Verbindung eingehenden Lipidraft dirigiert.

Auch NCC dürfte von den gleichen Interaktionen betroffen sein. Der Co-Transporter ist in *UMOD*^{-/-}-Mäusen gegenüber WT-Mäusen an der apikalen Zellmembran des distalen Teils des DT (dDT) in größeren, im proximalen DT (pDT) in geringeren Mengen vorhanden [13]. Dasselbe trifft für die WNK-SPAK/OSR1 Pathway vermittelte Phosphorylierung zu [82]. Uromodulin wird in den Zellen des pDT in viel größeren Mengen gebildet als in jenen von dDT. Deshalb liegt es nahe, dass Uromodulin die Expression an der Zellmembran und die Phosphorylierung im pDT, nicht jedoch im dDT, beeinflusst. Die kompensatorisch verstärkte Expression und Phosphorylierung von NCC im dDT bei *UMOD*^{-/-}-Mäusen ist einem noch unbekanntem Mechanismus zuzuschreiben [13].

Über ein anderes Prinzip, allerdings auch Uromodulin abhängig, wird die Membranexpression von den Ca²⁺-Transportern TRPV5 und TRPV6 gesteuert. Diese sind im DT und im Sammelrohr vorhanden [83]. Außerdem sind sie für die transzelluläre Ca²⁺Reabsorption, die etwa 10% der gesamten Ca²⁺Reabsorption ausmacht, verantwortlich [84, 85]. TRPV5 und 6 bilden im DT Heteromere, TRPV6 im Sammelrohr Homomere [86]. Wolf et al. beschreiben eine Steigerung der Stromflussdichte in TRPV5 und 6 unter Anwesenheit von Uromodulin in HEK. Diese Steigerung beruht auf der vermehrten Expression von TRPV5 und 6 auf der Zellmembran. Uromodulin reguliert die Ca²⁺-Transporter von extrazellulär. Die Hochregulierung von TRPV5 und TRPV6 an der Zellmembran erfolgt über inhibitorische Funktionen von Uromodulin auf die Dynamin- und Caveolin-vermittelte Endozytose der Transporter [75]. Der genaue Mechanismus ist derzeit unbekannt.

Die mittlere effektive Konzentration (EC₅₀) von Uromodulin beträgt in vitro 100 ng/mL in Bezug auf TRPV5 und 300 ng/mL in Bezug auf TRPV6. Die physiologische Uromodulinkonzentration im DT und im Sammelrohr übersteigt die maximal effektive Konzentration um ein Vielfaches. Jedoch ist zu beachten, dass

Uromodulin in vivo Polymere bildet. Der Effekt der Makromoleküle auf Dynamin und Caveolin ist wahrscheinlich deutlich geringer als jener der Monomere. Deshalb haben diese über Monomere ermittelten Werte keinen Evidenzwert. Die durch Uromodulin vermittelte vermehrte Ca^{2+} Reabsorption gilt als Teil des Schutzmechanismus gegen die Bildung von Nephrolithiasis [75].

Das Vorkommen des im DT zu findenden Mg^{2+} -Transporters TRPM6 an der Zellmembran wird ebenfalls durch luminales Uromodulin positiv beeinflusst. TRPM6 und Uromodulin gehen miteinander eine Kohlenhydratbindung ein, wodurch die Dynami-abhängige Endozytose vermindert wird. Die EC_{50} Uromodulins beträgt etwa $1 \mu\text{g/mL}$ und ist somit weitaus niedriger als die physiologisch vorkommende Konzentration. Dieser Wert hat allerdings aus den gleichen Gründen wie bei TRPV5 und TRPV6 keinen Evidenzwert [87].

Die Ergebnisse aus [13, 73-75] und [87] lassen darauf schließen, dass die Interaktionen zwischen Uromodulin und Ionenkanälen allesamt mit Lipidrafts zusammenhängen. Die genauen Vorgänge sind allerdings noch nicht vollständig geklärt.

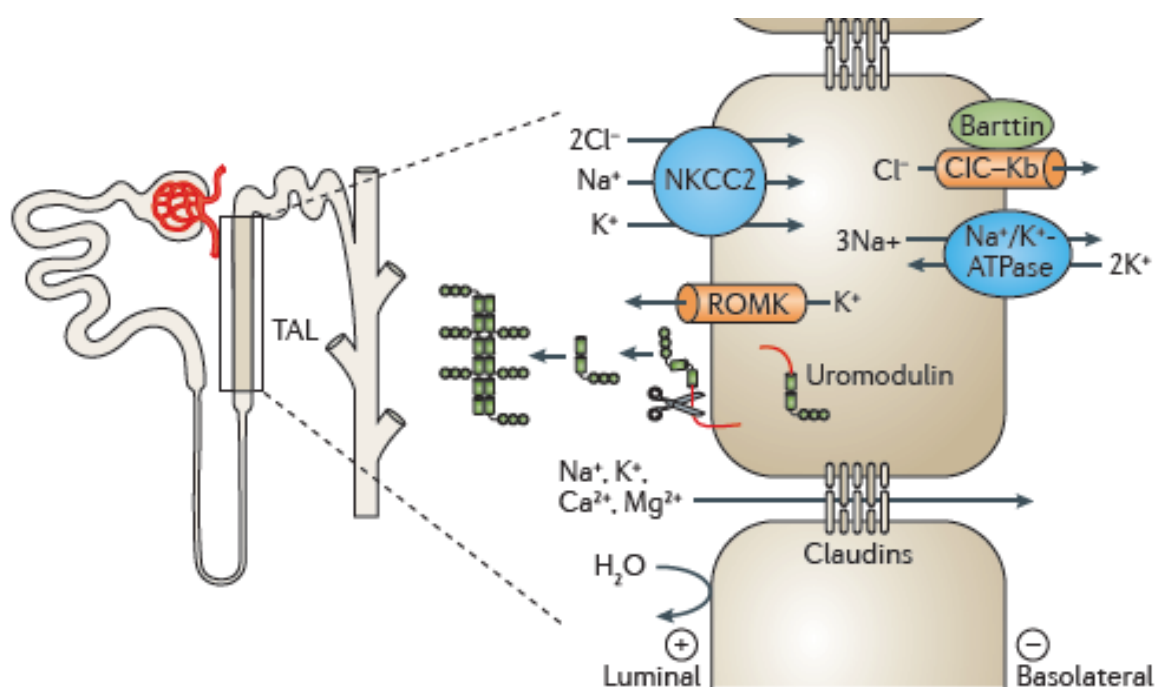


Abbildung 6. Graphische Darstellung der Transportprozesse im dicken aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife (TAL)

Devuyst, Olinger [35]

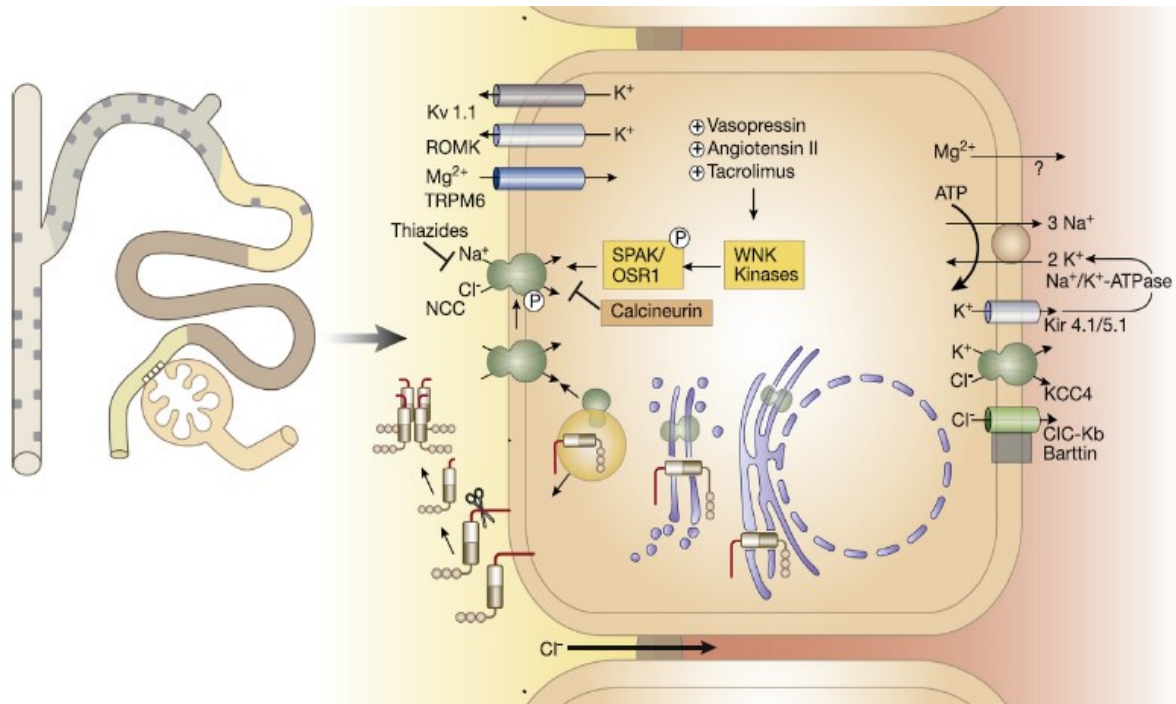


Abbildung 7. Graphische Darstellung der Transportprozesse im proximalen distalen Tubulus (DT1)

Bachmann [88]

4.3 Einfluss auf den Blutdruck

Die Einflussnahme Uromodulins auf renale Ionentransporter bringt klarerweise eine Wirkung auf den systemischen Blutdruck mit sich. So haben Uromodulin-überexprimierende Mäuse ein größeres Risiko einen salzsensitiven Hypertonus zu entwickeln [45]. Dies beruht auf der Uromodulin-induzierten erhöhten Aktivität des NKCC2, was aufgrund der erhöhten Na^+ -Reabsorption zur Steigerung der GFR über die Freisetzung von Prostaglandin E führt. Die gesteigerte GFR führt zu vermehrter Na^+ -Anschwemmung im proximalen Tubulus, was dort zu einem kompensatorischen Einbau von Na^+ -Transporten führt [89]. Das bedeutet, dass insgesamt mehr Na^+ reabsorbiert und damit der Blutdruck gesteigert wird.

Bestätigt wird dies dadurch, dass *UMOD*^{-/-} Mäusen aufgrund der verminderten Fähigkeit zur Harnkonzentrierung einen niedrigeren Blutdruck, allerdings aufgrund des tubuloglomerulären Feedbacks auch eine verminderte Kreatinin-Clearance, aufweisen [90]. Weiters sind *UMOD*^{-/-} Mäuse resistent gegen salzinduzierten Hypertonus, da die Aktivierung von NKCC2 ausbleibt [71].

4.4 Uromodulin schützt gegen Nierensteine

Die vor der Bildung von Nierensteinen schützende Funktion Uromodulins ist ebenfalls, zumindest teilweise, dem Einfluss auf die Ionentransporter geschuldet. Wie oben erwähnt, steigert Uromodulin die Funktion der Ca^{2+} -Transporter TRPV-5 und TRPV-6 und somit die Ca^{2+} -Reabsorption. Somit ist weniger Ca^{2+} zur Bildung von Kalziumoxalat- und Kalziumphosphatsteinen, den am häufigsten vorkommenden Steinen, im Tubuluslumen vorhanden [84].

Neben der Reduktion der übersättigten Ca^{2+} -Ionenkonzentration trägt die Inhibierung der Aggregation von Kalziumoxalat und Kalziumphosphat durch die negativ geladenen sialylierten Glykane Uromodulins wesentlich zum Schutz vor Steinbildung bei [91]. Diese Funktion wurde dadurch bestätigt, dass aus Nierensteinen isoliertes Uromodulin weniger Sialinsäure enthält [92, 93], aus Humanurin isoliertes und anschließend desialyliertes Uromodulin nicht nur seine Schutzfunktion *in vitro* verliert, sondern sogar zur Steinbildung beiträgt [94] und *UMOD*^{-/-}-Mäuse äußerst affinität für Steingebildung sind [95].

4.5 Der Effekt Uromodulins auf die Besiedelung des Urogenitaltrakts und der Schutz gegen Harnwegsinfekt

Eine weitere auf die Glykosylierung von Uromodulin zurückzuführende Schutzfunktion ist jene gegen Harnwegsinfekte. So wurde im Harn einer auf die Schweizer Population bezogenen Kohorte eine indirekte Proportionalität zwischen Uromodulin und Leukozyten sowie Uromodulin und Nitrit nachgewiesen [96]. In einer Studie von Garimella et al. wurde gezeigt, dass die Quartile mit der höchsten Uromodulinkonzentration ein deutlich geringeres Risiko, an Harnwegsinfekten zu erkranken, aufweist [97].

Im Gegensatz zu *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis* und *Klebsiella pneumoniae*, ist die molekulare Wechselwirkung am Boden der Schutzfunktion gegen die Besiedelung von *Typ 1 Fimbriae E.coli* erforscht. Alle genannten Pathogene besiedelten den Urogenitaltrakt von *UMOD*^{-/-}-Mäusen stärker als jenen der WT-Mäuse [98-101]. Weiters wurden in *UMOD*^{-/-}-Mäusen stärker ausgeprägte

Zystitiden und Pyelonephritiden sowie mehr Abszessformationen in der Niere beobachtet [99].

Die Mannose-Kette des Asparagin 274 ahmt die Struktur von Uroplakin, jene Struktur über die *Typ 1 Fimbriae E.coli* am Urothel binden, nach. Somit konkurriert Uromodulin mit Uroplakin um die Bindung von *Typ 1 Fimbriae E.coli*. Wenn *Typ 1 Fimbriae E.coli* mit Uromodulin eine Bindung eingehen, wird deren Adhäsion ans Urothel behindert und dadurch ihre Virulenz gesenkt [26, 100].

Die Abwehrfunktion gegen *Candida albicans* ist dagegen Protein-vermittelt. Uromodulin umschließt die Hyphen, bindet an das wichtige Adhäsionsglykoprotein ALS3 (agglutinin-like sequence 3) und vermindert somit, zumindest in vitro, die Adhäsion von *Candida albicans* an das Blasenepithel um 40%. *UMOD*^{-/-}-Mäuse haben ein erhöhtes Risiko, an einer urogenitalen Mykose zu erkranken. Gegen die Hefeform besteht kein Schutz durch Uromodulin, da diese ALS3 nicht exprimiert [102].

4.6 Immunmodulation und Schutz gegen akute Nierenverletzungen

Uromodulin kann mehrere immunregulatorische Proteine, nämlich TNF α , IL1 sowie leichte und schwere Ketten der Immunglobuline G binden, und die Transkription oder Freisetzung von IL23, Stroma-Derivated-Factor-1 (CXCL2), Toll-like-Rezeptor 4 (TLR4), Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP1) und TNF α im Proximalen Tubulus inhibieren [21, 103-105]. Weiters wirkt es als Adhäsionsmolekül für neutrophilen Granulozyten und verstärkt die Reaktion von neutrophilen Granulozyten auf Chemoattractants [106].

All das wirkt sich nicht nur auf die Schwere der Nierenschäden durch eine akute Ischämie, sondern auch systemisch aus. So verzeichnet man generell bei *UMOD*^{-/-}-Mäusen viel schwerere funktionelle und morphologische Schäden durch akute Ischämie [107, 108].

Zu Beginn der akuten Ischämie der Niere wird die Uromodulinexpression hinunterreguliert. Dadurch kann es den hemmenden Effekt auf die IL-23 Produktion im S3 Segment des proximalen Tubulus, auch bekannt als dicker absteigender Schenkel der Henle-Schleife, nicht aufrechterhalten. Es kommt zur

Aktivierung des IL-17/IL-23 Pathways, an dessen Ende eine Steigerung der Granulopoese steht. Dies erklärt auch die systemische Neutrophilie von *UMOD*^{-/-}-Mäusen und Menschen mit CNINS im Endstadium.

Ebenfalls wird durch den Abfall der Uromodulinkonzentration die Bildung von TLR4 und CXCL2, beides proinflammatorische Proteine, gesteigert. Es kommt einerseits durch die Leukozytose und andererseits durch die vermehrte Produktion von Chemoattractants zu Beginn der Ischämie zur vermehrten Einwanderung von neutrophilen Granulozyten [105]. Diese Entzündungsreaktion zu Beginn der Verletzung dient vor allem der Beseitigung des Detritus, der hauptsächlich durch Apoptose im proximalen Tubulus entsteht. *UMOD*^{-/-}-Mäuse hingegen weisen fast keine Apoptosen auf, sondern neigen nach Ischämien zu sekundärer Nekrosebildung. Dadurch wird weitaus größerer Schaden verursacht [108]. Dies ist dem TLR4, welcher ischämische Verletzungen mediiert und in *UMOD*^{-/-}-Mäusen vermehrt vorkommt, zuzuschreiben. In den Nephronen von *UMOD*^{-/-}-Mäusen wird TLR4 vermehrt nach basolateral verfrachtet, wo nach vorangegangener Ischämie vermehrt TLR4 Liganden wie Hyaluronsäure vorkommen. Dadurch wird die Entzündungsreaktion verstärkt. In gesunden Mäusen findet man TLR4 vor allem luminal, wo dieser mit dem Bürstensaums abgestoßen wird [109].

Im weiteren Verlauf der Verletzung wird die Expression von Uromodulin über das Ausgangsniveau gesteigert. Die Urinkonzentration bleibt im Gegensatz zur Serumkonzentration allerdings gleich. Dies lässt sich mit der vermehrten Sortierung nach basolateral erklären, wo es wieder seine negativ regulatorischen Eigenschaften auf die Entzündungssignale des S3-Segments des proximalen Tubulus aufnehmen kann.

WT-Mäuse erholen sich schneller von ischämischen Geschehen als *UMOD*^{-/-}-Mäuse [107]. Das heißt, Uromodulin vermag die Entzündungsreaktion zu stoppen und die Regeneration einzuleiten [107, 110].

Zusammengefasst zeigt sich, dass das S3-Segment und der TAL eine funktionelle Einheit mit Uromodulin als Mediator bilden, die die Entzündungsreaktion auf ischämische Geschehen steuert [103, 105, 108]. Ob Uromodulin direkt wirkt oder weitere Signalmoleküle an der Übertragung beteiligt sind, ist nicht bekannt. Die systemische immunmodulatorische Wirkung von Serumuromodulin sollte ebenfalls genauer erforscht werden.

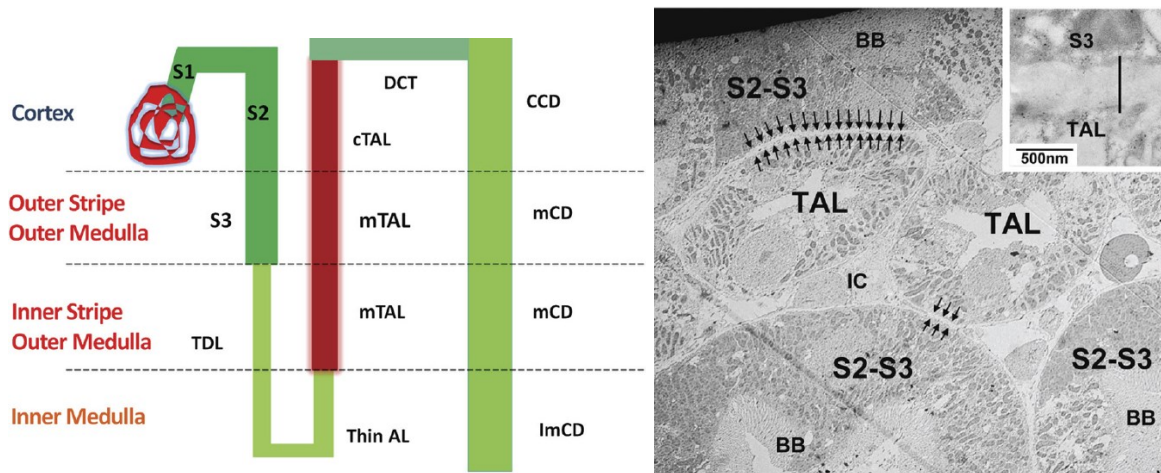


Abbildung 8. Schematische und elektromikroskopische Darstellung der Tubuli und ihre Beziehungen untereinander.

Übersetzung: Cortex→ Rinde; Outer stripe outer medulla→ Äußerer Teil äußeres Mark; Inner stripe outer Medulla→ Innerer Teil Äußeres Mark; Inner Medulla→ Inneres Mark.

S1-S2 → Pars convoluta des proximalen Tubulus; S3→ dicker absteigender Schenkel; TDL: thin descending limb→dünn absteigender Schenkel; Thin AL: thin ascending limb→ dünn aufsteigender Schenkel; mTAL & cTAL: medullary and cortical thick ascending limb→ dicker aufsteigender Schenkel des Marks und der Rinde; DCT: distal convoluted tubulus→ Pars convoluta des distalen Tubulus; cCD, mCD & imCD: cortical, medullary and inner medullary collecting duct→ Sammelrohr der Rinde, des Marks und des inneren Marks; BB: brush border→ Bürstensaum;

El-Achkar and Dagher [103]

5 Pathophysiologie

Der derzeitige Stand der Forschung ermöglicht leider nur sehr rudimentäre Einblicke in die Pathophysiologie der verschiedenen mit Uromodulin assoziierten Erkrankungen und Prozesse. Weil nur wenige Vorgänge mittels in-vitro Experimenten direkt beobachtet werden konnten, sind die meisten theoretischer Natur.

5.1 *Uromodulin assoziierte autosomale dominante tubulointerstitielle Nierenkrankheiten (ADTKD-UMOD)*

Dem Überbegriff ADTKD-UMOD lassen sich derzeit die familiäre juvenile hyperurikämische Nephropathie Typ1 (FJHN1), die medullär-zystische Nierenerkrankung Typ 2 (MCKD2) und eine glomerulär-zystische Nierenerkrankung (GCKD) zuordnen. Wie der Überbegriff bereits impliziert, sind diese auf Mutationen im *UMOD*-Gen zurückzuführen und werden seit dem KDIGO Konsensus Bericht 2015 als ADTKD-UMOD bezeichnet. [50]

Typisch, aber nicht spezifisch für ADTKD-UMOD, sind reduzierte bis bei Homozygoten nicht nachweisbare Uromodulinspiegel im Harn, verminderte fraktionelle Exkretion von Urat, Hyperurikämie, Harnkonzentrierungsstörungen, normaler bis leicht erniedrigtem Blutdruck, sowie blandes Harnsediment [56, 60, 111].

5.1.1 Pathologie

Die Größe der Niere ist vorerst normal, nimmt aber mit dem Fortschreiten der Krankheiten stetig ab. Zystische Läsionen können auftreten, diese sind aber in ihrer Form und Häufigkeit nicht von denen bei anderen Nierenerkrankungen zu unterscheiden [111].

Die Histologie zeigt eine diffuse tubulointerstitielle Schädigung mit moderatem Entzündungszellinfiltrat, interstitieller Fibrose, Verdickung der tubulären Basalmembran, Dilation der Tubuli und tubuläre Atrophie [112]. Bei der GCKD ist

zusätzlich eine zystische Erweiterung des Bowman'schen Raumes zu erkennen [113].

5.1.2 Entstehungshypothesen:

Die 4 nachfolgend geschilderten Hypothesen über die pathophysiologischen Prozesse um die Entstehung der ADTKD-UMOD schließen sich gegenseitig kleinsterweise aus, sondern könnten gemeinsam in verschiedenem Ausmaß für die phänotypischen Ausprägungen der Krankheiten verantwortlich sein

5.1.2.1 Intrazelluläre Akkumulation

FJHN1, MCKD2 und Uromodulin assoziierte GCKD sind Speicherkrankheiten des ERs. Die intrazelluläre Akkumulation von mutiertem Uromodulin wurde bereits in HEK293, HeLA, Madin-Darby canine Nierenzellen, LLC-PK1 Zellen, TAL-Zellen transgener Mäuse und in Biopsaten von an MCKD2 leidenden Menschen nachgewiesen [49, 57, 58, 85, 114].

Für die Akkumulation von Uromodulin in den Zellen des TAL und pDT wird die veränderte Tertiärstruktur, welche Fehler in der Reifung und des Transportes des Proteins mit sich bringt, verantwortlich gemacht [56]. Dass die ER-Retention kausativ für das Auftreten der ADTKD-UMOD ist, wurde mittels transgener Mäuse bewiesen. So wiesen C147W, A227T und C93F transgene Mäuse im Gegensatz zu *UMOD*^{-/-}-Mäusen für die ADTKD-UMOD typischen Symptome und die passende Histologie auf [54, 57, 115, 116].

Mehr als die Hälfte, der in ADTKD-UMOD gefundenen Mutationen betreffen Cystein, welches durch seine Disulfidbrückenbindung wesentlich an der Schaffung der Tertiärstruktur beteiligt ist. Andere Mutationen wie zu Beispiel N128S, welche die Ca²⁺-Koordination und dadurch die Stabilität der EGFIll Domäne stört, dürften einen indirekten Einfluss auf die Tertiärstruktur haben [117].

Die Inhibition der Proteasome mittels MG-132 hat keinen Einfluss auf die Menge des retinierten Uromodulins. Das weist auf das Unvermögen des ERs, mutiertes Uromodulin mittels seines Kontrollmechanismus auszuschleusen und durch Proteasomen abbauen zu lassen, hin [30].

Die durch die geringere Sekretion und des Ausfalls des Kontrollmechanismus bedingte intrazelluläre Akkumulation führt zu ER-Stress und in weiterer Folge zur Apoptose der TAL-Zellen [49].

5.1.2.2 Extrazelluläre Aggregation

Schäffer et al. zeigten mittels MDCK-Zellen, nierengesunden ADTKD-UMOD-Patient*innen und jungen C147W transgenen Mäusen, dass bei erhaltener Nierenfunktion mutiertes Uromodulin eine Sekretionsrate von 1-30% der Sekretionsrate WT-Uromodulins aufweist. Die mutierte Form selbst verliert die Fähigkeit zur Polymerbildung und neigt extrazellulär zur Bildung großer Aggregate an der Plasmamembran, wodurch sie einen dominanten negativen Effekt auf die Polymerisation von WT-Uromodulin hat. Tatsächlich führt das Vorhandensein von mutiertem Uromodulin in MDCK-Zellen zur signifikant kürzeren Polymeren der WT-Form. Dies lässt vermuten, dass die luminalen Funktionen von Uromodulin und eventuell auch anderer Membranproteine durch die mutierten Isoformen beeinflusst werden [118].

In nahezu allen TAL-Segmenten einer und vier Wochen alter C147W- transgenen Mäusen wurden mutiertes Uromodulin enthaltende Zylinder nachgewiesen. Die hohe Tendenz, von mutiertem Uromodulin Aggregate nicht nativer Konformation zu bilden, fördert die Harnzylinderformation. Das wiederum hat eine Obstruktion der TAL-Segmente und im Weiteren eine Fibrosierung jener, durch die dadurch bedingte Inflammation, zur Folge [118].

Da andere mutierte Proteine, welche dem Kontrollmechanismus des ERs entkommen, wie zum Beispiel CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), den zellulären Lipidtransport beeinflussen und Uromodulin physiologischer weise mit Lipidrafts interagiert besteht die Möglichkeit, dass die mutierte Form ebenfalls den Lipidtransport beeinträchtigt [80, 118, 119]. Diese Eigenschaft würde zum veränderten Elektrolyt- und Urat-Transport beitragen.

5.1.2.3 Basolaterale Sekretion und Antikörperbildung

Jennings et al. zeigten in ihren Versuchen mit C77Y und N128S LLC-PK1-Zellen, dass Zellen mit *UMOD*-Mutationen einen höheren intrazellulären Uromodulinspiegel aufweisen. Weiters beschrieben sie eine im Vergleich zu WT-Zellen reduzierte apikale bei gleichbleibender basolateralen Sekretion. Die Reabsorptionsrate war bei WT-Uromodulin und der mutierten Form dieselbe [30].

In vorangegangenen Studien wurden mittels transgenen Hasen und Ratten demonstriert, dass erhöhtes Serumuromodulin zur Bildung von Autoantikörpern gegen Uromodulin und im Weiteren zur Entstehung einer tubulointerstitiellen Nephritis führt [120, 121].

Die Tatsachen, dass die basolaterale Sekretion trotz Mutationen uneingeschränkt bleibt und, dass Antikörper gegen Uromodulin produziert werden, führen zu der Annahme, dass im Vergleich zum WT geringere Mengen an mutiertem Uromodulin für das Auslösen einer Immunreaktion nötig sind. Autoantikörper gegen Uromodulin führen zu einer Entzündungsreaktion die einen TAL-Zelluntergang mit sich bringt. Dadurch wird die Menge an Interstitiellem- und somit auch die Konzentration von Serumuromodulin kurzfristig weiter erhöht, was wiederum die Inflammation aufrechterhält beziehungsweise diese sogar vorantreibt [30].

5.1.2.4 Ziliopathien

Weil Uromodulin ein Bestandteil der Zilien ist, ordnen Deltas et al. ADTKD-*UMOD* den Ziliopathien zu. Sie vermuten, dass mutiertes Uromodulin zu einer Fehlfunktion der zentralen apikalen Zilien des TAL, welche extrazelluläre Stimuli verarbeiten und intrazelluläre Signalkaskaden triggern, führt. Dies könnte sich negativ auf die Zellintegrität und positiv auf die Zystenbildung, wie bereits bei andere Ziliopathien beschrieben, auswirken [122]. Tatsächlich wurde in Nierenbiopsaten von ADTKD-*UMOD* Patient*innen eine geringere ziliare Uromodulinexpression beschrieben [123].

5.1.3 Uromodulinfragmente im Harn von ADTKD-UMOD Patient*innen

Bei Heterozygoten mit intakter Nierenfunktion sind im Urin, sowohl WT als auch jedoch weitaus weniger mutiertes Uromodulin nachweisbar [118]. Weiters findet man, besonders in Homozygoten, neben geringen Mengen an mutiertem Uromodulin einen erhöhten Anteil an Uromodulinfragmenten. Aufgrund dieser Gegebenheiten vermuten Edwards et al., dass mutiertes Uromodulin sensitiver für luminale Prozessierung und Degradierung ist [56].

Da homozygoten Patient*innen trotz Uromodulin unter der Nachweisgrenze keinen signifikanten Anstieg des Auftretens von Harnwegsinfekten und Nephrolithiasis aufwiesen, ist anzunehmen, dass die biologische Funktion Uromodulins in den Fragmenten zumindest teilweise erhalten bleibt [56].

5.2 Effekt Uromodulins auf die Reabsorption

5.2.1.1 Salzhandhabung und Urinkonzentration

Liu et al. zeigten, dass ein Monat alte *UMOD*^{-/-}-Mäuse Polyurie und Salzverlust, beides typisch für eine verminderte Aktivität des NKCC2s, aufweisen. Da es bei diesen Mäusen zu einer gesteigerten Diurese durch Furosemidgabe kommt, ist eine teilweise erhaltene Funktion NKCC2s anzunehmen. Mittels immunhistochemischer Färbung wurde gezeigt, dass der Cotransporter an der apikalen Zellmembran der TAL-Zellen zwar vermindert, aber dennoch vorhanden ist [80].

Im Gegensatz zu den 1 Monat alten leiden 1 Jahr alte *UMOD*^{-/-}-Mäuse an Oligurie und Furosemid hat keine Wirkung mehr. Diese Unterschiede sind laut Liu et al. durch eine Kombination an verringerter GFR, gesteigerter RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-) Aktivität und kompensatorisch erhöhter Wasser und Salz Reabsorption im proximalen und distalen Tubulus gealterter Mäuse bedingt [80].

Das verminderte Vorkommen von NKCC2 an der apikalen Zellmembran ist wahrscheinlich durch den gestörten Lipidrafftransport bedingt. Der Funktionsverlust von NKCC2 führt zu erhöhter NaCl-Konzentration an der Macula densa, deren NKCC2-Cotransporter unbeeinträchtigt bleibt. Das wiederum aktiviert im Sinne des tubuloglomerulären Feedbacks das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und führt dadurch zu einem gesteigerten Blutdruck beziehungsweise zu einer geringeren Harnmenge [80].

5.2.1.2 Harnsäurestoffwechsel

Wie bei ADTKD-UMOD Patient*innen ist bei gealterten *UMOD*^{-/-}-Mäusen die Fraktionelle Exkretion von Urat vermindert und äquivalent dazu der Serumuratspiegel erhöht. Da Mäuse eine funktionelle Uricase exprimieren, sind erhöhte Harnsäure- und Allantoinwerte im Serum von hoher Signifikanz und somit ein direkter Beweis für die Ursächlichkeit von Uromodulinmangel an der Hyperurikämie. Allantoin ist das Endprodukt des durch die murine Urikase katalysierten Abbaus der Harnsäure [80].

Die hohen Serumuratspiegel sind zumindest bei den *UMOD*^{-/-}-Mäusen, vermutlich aber auch bei den ADTKD-UMOD Patient*innen, der Hochregulierung zweier Urattransportern im proxymalen Tubulus, zuzuschreiben [80]. Die vermehrte Expression dieser ist wahrscheinlich durch die erhöhte Aktivität des RAAS bedingt [124, 125].

Nach der Ansicht von Liu et al. ist die gesteigerte Uratreabsorption im proxymalen Tubulus das Ergebnis zweier funktionell gekoppelter Prozesse. Zum einen kommt es durch die RAAS-Aktivierung zum vermehrten Einbau von NHE3, einem Na⁺/H⁺-Austauscher, in die Zellmembranen des proxymalen Tubulus. Die gesteigerte Menge an durch NHE3 reabsorbiertem Na⁺ und somit auch Wasser führt zur Konzentrationssteigerung der Harnsäure im Lumen und begünstigt dadurch die Aktivität der Urattransporter, welche die Harnsäure in die Zellen transportieren. Von dort wird ein großer Teil des intrazellulären Urats durch basolaterale Transporter wieder in die Zirkulation befördert [80, 126].

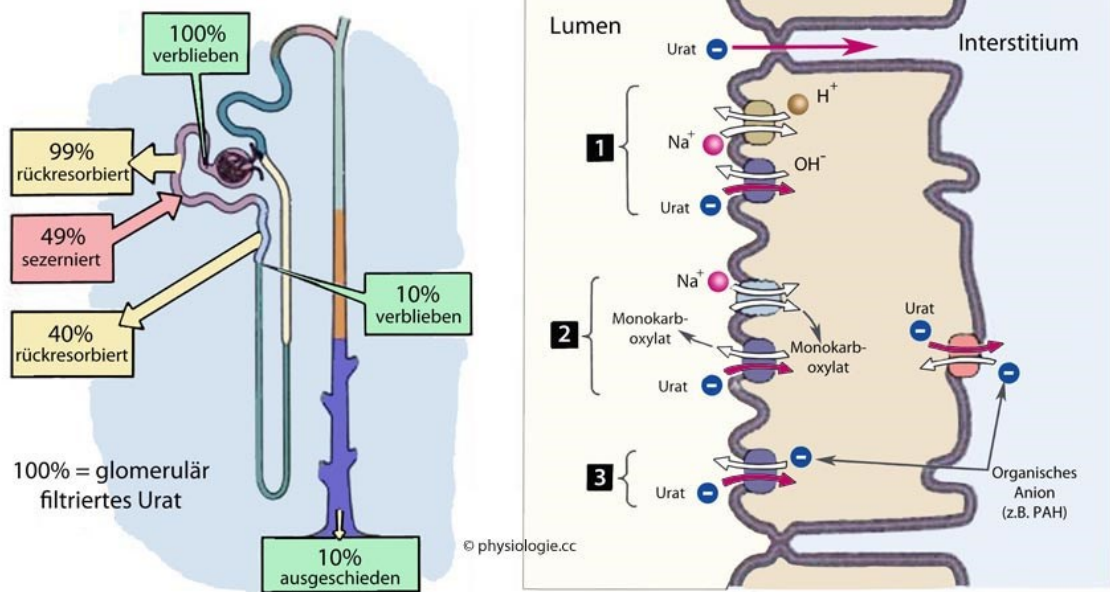


Abbildung 9. Grafische Darstellung des Harnsäurestoffwechsel im proximalen Tubulus.

(1) Urat-Austausch gegen OH⁻ oder HCO₃⁻ gekoppelt mit Na⁺/H⁺-Austausch NHE3. (2) Urat-Austausch gegen Monocarboxylate (3) Urat-Austausch gegen organische Anionen URAT1

Hinghofer-Szalkay [127]

5.3 Einfluss der Einzelnukleotid-Polymorphismen Uromodulins auf das Auftreten von chronischer Niereninsuffizienz

Bestimmte, als Risikoallele bezeichnete, SNP in der Promotorregion *UMODs* führen zu einer stark erhöhten Uromodulinproduktion und sind signifikant mit dem Auftreten einer CNINS assoziiert [20, 41-43].

In transgenen Mäusen, die verstärkt WT-Uromodulin exprimieren, wurden mit fortschreitendem Alter fokale Läsionen und eine Überexpression von den Schadensmarkern Lipocalin 2 und Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) festgestellt. Diese Veränderungen, welche in der Kontrollgruppe nicht beobachtet wurden, traten in Abwesenheit von Nierenversagen auf. Ähnliche Läsionen wurden in Nierenbiopsaten von Menschen, die älter als 65 waren, gefunden. Deren Ausdehnung war bei Individuen, welche einen homozygoten Risikotypen aufwiesen, signifikant größer. Die Überexpression der Schadensmarker und die Läsionen erinnern stark an die typischen Veränderungen in alternden Nieren. Darum lassen diese Ergebnisse darauf schließen, dass eine gesteigerte

Uromodulinexpression die Niere für Schäden durch zusätzliche Komorbiditäten prädisponiert, statt sie direkt zu schädigen [45].

Das Second-Hit-Modell wird durch Ergebnisse von Prajczar et al. untermauert. Sie zeigten mittels Proben von Patient*innen mit CNINS und Proben einer Kontrollgruppe, dass die Serumuromodulinkonzentration positiv mit der Serumkonzentration von TNF α , IL6, IL8, IL1 β und jener des Vascular Endothelial Growth Factors korreliert. Bei einer in vitro Vermischung von Uromodulin mit Vollblut von Gesunden kam es zu einer dosisabhängigen Steigerung von TNF α , IL6, IL8 und IL1 β . Folglich ist es wahrscheinlich, dass die Freisetzung von Uromodulin ins Interstitium eine renale Inflammation zur Folge hat.

Bei leichten Verletzungen distal des dünnen Teils der Henle'schen Schleife, die eine moderate Exposition des Interstitiums gegenüber Uromodulin bedingen, signalisiert das Protein physiologischerweise einen tubulären Schaden und löst eine angemessene Immunantwort aus. Ein dauerhaft hohes Austreten veranlasst vermutlich eine Autoimmunreaktion gegen Uromodulin produzierende Zellen, was in einer Abnahme der TAL-Zellzahl resultiert [128]. Uromodulin ist mit seinen Immunmodulatorischen Eigenschaften also nicht nur an der Kontrolle, sondern auch an der Entstehung der Entzündungsreaktion beteiligt [103, 105, 107, 110, 128].

Die Autoimmunreaktion würde eher ausgelöst, wenn auf Grund des Vorhandenseins eines oder mehrere Risikoallele bereits mehr Uromodulin vorhanden ist und somit auch eine größere Menge von Uromodulin ins Interstitium gelangt. Besonders bei Risikoallel-Homozygoten könnten kleinere Verletzungen bzw. der altersbedingte Untergang von Nephronen ausreichen, um die Schwelle zur Auslösung einer Autoimmunreaktion zu überschreiten.

Andere potentiell schädliche Faktoren könnten bei Risikoallelträger*innen der erhöhte Stoffwechselbedarf für die Uromodulin Produktion in TAL-Zellen, die chronische Aktivierung des NaCl-Reabsorptionssystems oder der Effekt von gesteigerten Uromodulinspiegeln im distalen Nephron sein [35].

5.4 Uromodulin und die Myelomniere

Uromodulin ist eine Matrixkomponente der physiologisch vorkommenden Hyalinenzylinder und der nephrotoxischen Proteinzyylinder, welche bei multiplem Myelom auftreten [31, 129, 130]. Im Laufe der Krankheit steigt die Produktion von freien Leichtketten durch entartete Plasmazellen massiv an. Dies führt zu einer Sättigung der Reabsorptionskapazität im proximalen Tubulus. Jene die nicht reabsorbiert werden können, werden im Urin ausgeschieden und führen zur sogenannten Bence-Jones-Proteinurie [35]. Die CDR3-Region der freien Leichtketten interagieren mit der D8C-Region des Uromodulin. Dadurch kommt es zur Präzipitation und zur Bildung zylinderförmiger Multimere, welche zu Obstruktionen und in weiterer Folge zu tubulointerstitiellen Schäden führen [130-133].

In einem Nagetiermodell konnte das Entstehen einer Myelomniere durch das Injizieren eines kompetitiven Peptids, basierend auf der CDR3-Region der Leichtketten, verhindert werden [129].

6 Perspektiven für die Klinik

Obwohl Uromodulin bereits 1950 entdeckt wurde und seitdem erforscht wird, hat es bis heute noch keine Verwendung im klinischen Alltag gefunden [3]. Dies könnte sich allerdings, aufgrund neuer Bestimmungsverfahren und progressiver Forschung, in Zukunft ändern.

Tubuläre Biomarker, wie Uromodulin einer ist, finden derzeit aufgrund zu geringer Forschungslage im Gegensatz zu glomerulären Markern noch keine Anwendung. Die Verfügbarkeit eines validierten Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) für die Bestimmung vom Uromodulin im Urin beziehungsweise im Serum und die positive Assoziation von Uromodulinwerten mit der Nierengröße, der Nephronmasse, der Nierenfunktion und der eGFR sowie die Assoziation der Uromodulinkonzentration mit seltenen Krankheiten, CNINS und Alter machen das Protein für den Einsatz als Biomarker besonders vielversprechend.

6.1 Uromodulin in der Allgemeinbevölkerung

Trotz der 70-jährigen Bekanntheit dieses Biomarkers ist es bis heute nicht gelungen, ein standardisiertes Bestimmungsverfahren und somit Normwerte zu etablieren. In diesem Kapitel werden die demographischen Unterschiede, mögliche Assoziationen und die Werte von Uromodulin in der Allgemeinbevölkerung behandelt.

6.1.1 Assoziation mit dem Alter

Uromodulin wurde in fetalen Nieren bereits zwischen der 8. und der 16. Schwangerschaftswoche nachgewiesen, ab der 20. kann es in der Amnionflüssigkeit nachgewiesen werden. Im Verlauf der pränatalen Entwicklung steigt die Uromodulinexkretion in die Amnionflüssigkeit an [134]. Neugeborene, die vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren wurden, wiesen eine niedrigere Urin Uromodulin Konzentration als Reifgeborene auf. In beiden Gruppen stieg die Konzentration im Laufe von drei Monaten signifikant an [135]. Sowohl im Serum

als auch im Urin steigt die Konzentration weiter, bis sie nach Erreichen des Erwachsenenalters ein Plateau bildet [1, 136].

Die Plateauphase erstreckt sich ungefähr bis zum Erreichen des 60. Lebensjahrs, danach sinken die Serum- und Urinuromodulinwert aufgrund des physiologischen Rückgangs der Nierenfunktion wieder [137, 138].

Scherberich et al. konnten bei 190 Blutspender*innen zwischen 18 und 60 Jahren (Median 40 Jahre) keine Korrelation von Serumuromodulin und dem Alter nachweisen [11].

Risch et al. gelang es jedoch in einer Kohorte von gesunden über 60-Jährigen (Mittelwert \pm SA: 71 ± 7 Jahre) eine

signifikante Assoziation zwischen Alter und Serumuromodulin herzustellen [8].

In einer Studie von Pruijm et al ist die 24-h-Uromodulinexkretion umgekehrt mit dem Alter assoziiert, nach Adjustierung auf die Kreatininexkretionsrate verliert die Assoziation allerdings ihre Signifikanz.

Dies alles festigt die Annahme, dass sich die Uromodulinproduktion konkordant zur physiologischen Nierenfunktionsabnahme verhält.

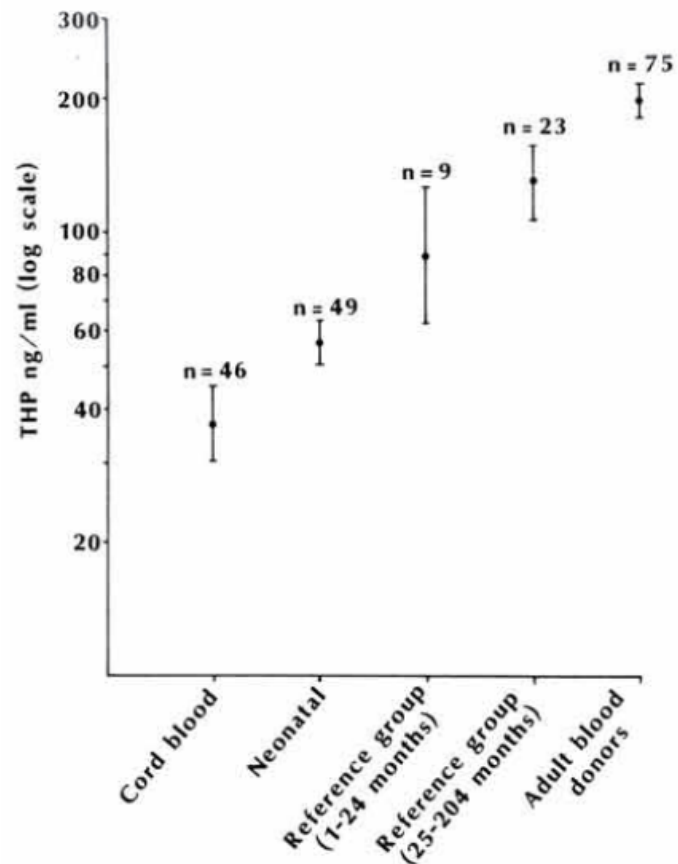


Abbildung 10. Mittlere Uromodulin-Serumkonzentration in verschiedenen Altersgruppen.

Angegeben als Mittelwert und 95% Konfidenzintervall.

Medianes Alter der 1-24 Monatigen war 11 Monate, der 25-204 Monatigen 4 Jahre und 7 Monate.

Alfaham, Peters [1]

6.1.2 Geschlechterunterschied

Frauen weisen höhere Werte des Uromodulin/Kreatinin-Quotienten (mg/g) auf, diese sind jedoch durch die physiologisch niedrigeren Kreatininwerte zu erklären, da in der gleichen Studie weder im Spontanurin noch im 24-h-Sammelurin signifikante Uromodulin Konzentrationsunterschiede beobachtet wurden [32]. Hingegen war in einer Studie von Pivin et al., welche ihre Kohorte aus derselben Grundpopulation auswählten, eine höhere 24-h-Exkretionsrate von Uromodulin mit dem weiblichen Geschlecht assoziiert [10].

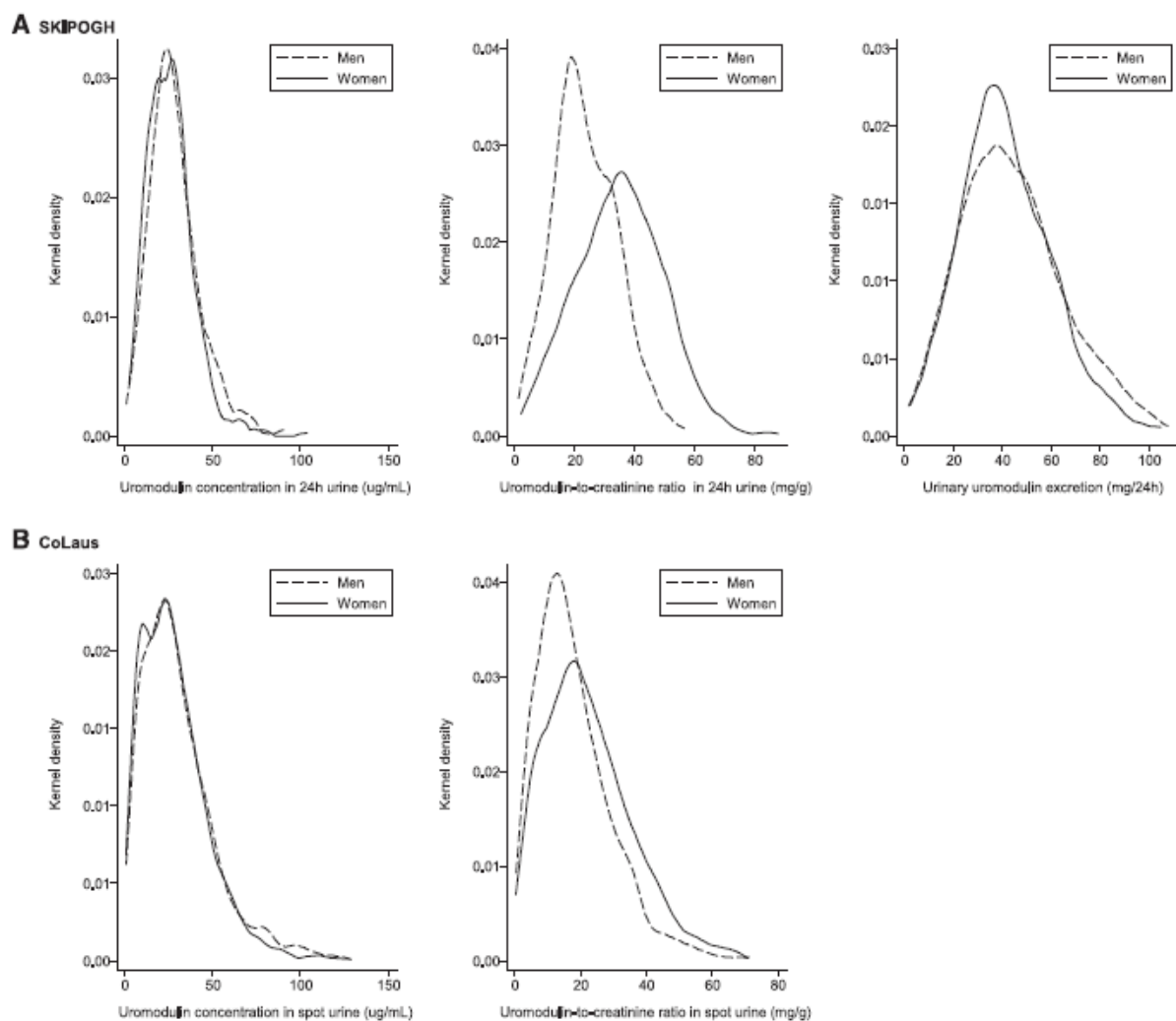


Abbildung 11. Geschlechterentsprechende Verteilung von Uromodulin.

A) Swiss Kidney Project on Genes in Hypertension (SKIPOGH). (B) Cohorte Lausannoise (CoLaus).

Pruijm, Ponte [32]

Die den Geschlechterunterschied betreffende Studienlage ist in Bezug auf die Konzentration von Uromodulin im Serum eindeutiger. Weibliche Blutspender und nierengesunde Frauen aus der SENIORLAB-Studie wiesen eine signifikant höhere Serumuromodulinkonzentration als die männliche Studienpopulationen auf [8, 11]. Die Daten sind in der Tabelle 2 angeführt.

In der Kohorte der GCKD-Studie (German Chronic Kidney Disease Studie) sind Proband*innen in der höchsten Serumuromodulinquartile häufiger weiblich [139]. Auch der Schwellenwert der unteren fünften Perzentile unterscheidet sich mit 100 ng/mL bei Frauen und 80 ng/mL bei Männern und Kindern deutlich. Bei unter 18-Jährigen konnte kein geschlechterspezifischer Unterschied nachgewiesen werden [11].

Tabelle 2. Demographische Merkmale und Serumuromodulinkonzentration dargestellt als Median und Interquartilabstand.

Kohorte	Parameter	Männlich	Weiblich	p-Wert	Ref.
Blutspender	Anzahl	89	101		[11]
	Alter (Jahre)	38.0 (25.5,47.5)	42.0 (29.8,50.0)	0.165	
	Serum Uromodulin (ng/mL)	188.2 (144.4,250.7)	229.9 (164.7,307.6)	0.006	
SENIORLAB-Studie	Anzahl	140	149		[8]
	Alter (Jahre)	68(64,75)	71(66,77)	0.048	
	Serum Uromodulin (ng/mL)	188 (155,235)	235 (180,296)	<0.001	

6.1.3 Promotorvarianten

Bestimmte SNP in der Promotorregion Uromodulins haben, wie mehrmals erwähnt, einen wesentlichen Einfluss auf die Urin- und Serumkonzentration von Uromodulin. Die häufiger vorkommenden Allele dieser SNPs werden, aufgrund

deren Assoziationen mit einer geringeren eGFR, höheren Serumkreatinin- und Uratwerten sowie dem erhöhten Risiko für das Auftreten von CINS, Hypertonus, KVK und Dialysepflicht, als Risikoallele bezeichnet [35, 39, 41, 42, 44-46]. Die Häufigkeit der Risikovarianten erstreckt sich von 70-80% in Afrikaner*innen und Europäer*innen bis zu 92-95% in Ostasiat*innen. Der Effekt der Risikoallele auf das Risiko, CNINS zu erleiden, ist dabei in den verschiedenen Ethnien gleich [35]. Die Risikoallele sind des Weiteren mit einer höheren Uromodulinexkretion assoziiert. So wiesen homozygote Träger*innen des rs12917707 Major-G-Allels eine bis zu doppelt so hohe Uromodulinkonzentration im Urin wie homozygote Träger*innen des Minor T Allels derselben Lokalisation auf [39].

Tabelle 3 Uromodulin/Kreatinin-Ratio ($\mu\text{g/g}$) zeigt Mittelwert \pm Standardabweichung in Bezug auf rs12917707.

T = protektives/minor Allel, G= risiko/major Allel

(a) der mittlere P-Wert für die 6 Kohorten ist $2,41\text{E-}58$.

Cohort	UMOD Indexed to UCr ($\mu\text{g/g Cr}$)			Sample Size (n)			Total Analyzed Sample Size (n)	P Value in Each Cohort ^a
	TT	TG	GG	TT	TG	GG		
CoLaus	13.90 \pm 8.92	18.74 \pm 13.08	22.80 \pm 17.27	195	1472	3410	5077	2.31E-26
Croatia-Korcula	4.83 \pm 3.63	8.07 \pm 8.16	9.97 \pm 10.83	12	207	655	874	4.97E-03
Croatia-Split	12.80 \pm 4.97	17.43 \pm 10.03	26.09 \pm 16.83	11	123	347	481	9.27E-10
Framingham Heart Study	5.27 (4.35)	8.98 \pm 7.53	12.60 \pm 11.88	103	851	1689	2643	7.37E-25
INGI-Carantino	5.67 \pm 6.25	9.00 \pm 8.49	11.13 \pm 15.2	13	108	220	341	6.08E-02
INGI- Val Borbera	6.21 \pm 4.31	10.27 \pm 10.86	12.43 \pm 11.89	26	319	1028	1373	1.50E-04

Olden, Corre [39]

Homozygote Träger*innen des Minor-C-Allels des SNP rs4293393 weisen signifikant niedrigere Urin-Uromodulinwerte als heterozygote, diese wiederum signifikant niedrigere als homozygote Träger*innen des Major-T-Allels, auf. Auch in dieser Fall- Kontroll-Studie ist das protektive Allel mit einer höheren eGFR assoziiert [140].

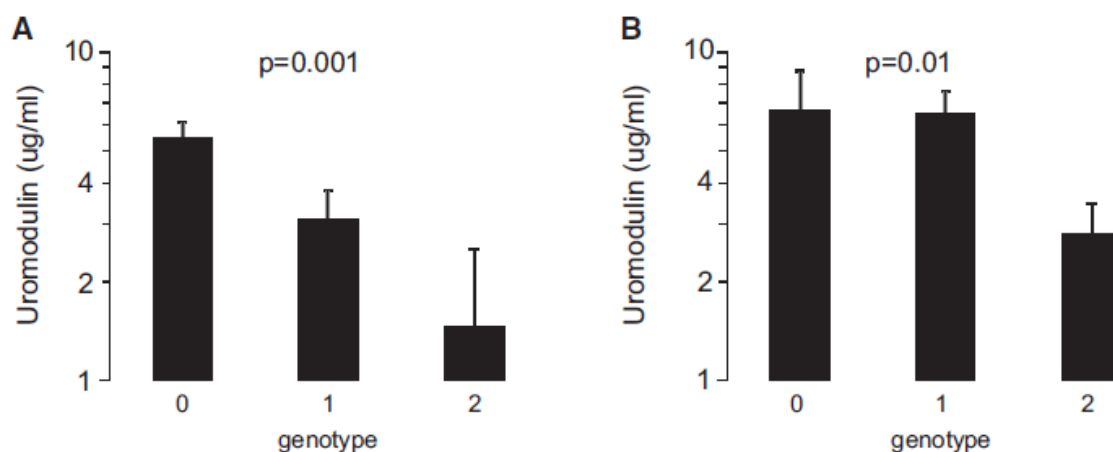


Abbildung 12. Verteilung der Urin-Uromodulin-Konzentration pro Kopie des rs4293393 C Allels in der (A) Framingham Heart Study und (B) Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC).

Kottgen, Hwang [140]

Die *UMOD* Promotor Varianten haben mit einem Chancenverhältnis von 1,26 pro Risikoallel im Vergleich mit anderen mit CNINS und der eGFR assoziierten Loci die größte Effektgröße auf das genetische Risiko eine CNINS zu erleiden. Allerdings sind sie, da sie nur rund 1% der eGFR_{crea} Unterschiede in der Allgemeinbevölkerung erklären, als Prediktoren für das Auftreten von CNINS ungeeignet [12, 43, 46].

Der große Effekt der SNPs auf die Uromodulinkonzentration und das regelmäßige Auftreten der unterschiedlichen Allele verkompliziert die Etablierung allgemein gültiger Normwerte erheblich.

6.1.4 Assoziation mit Nierenfunktion und Nierenmasse

Uromodulin ist mit allen Markern der Nierenfunktion assoziiert. Sowohl die Serumuromodulinkonzentration, die Uromodulinkonzentration im Spontan- sowie dem 24-h-Sammelharn, als auch der Uromodulin/Kreatinin-Quotient korrelieren positiv mit der eGFR und der mGFR ⁵¹CrEDTA [8, 10, 32, 141, 142]. Die Assoziation mit der eGFR ist bei Serumuromodulin am stärksten ausgeprägt [143]. Die Uromodulinkonzentration im Serum und die eGFR stehen in einem direkten linearen Verhältnis zueinander [8, 9]. Ab einer eGFR von unter 45 mL/min per 1.73 m² fällt die Serumuromodulinkonzentration, vermutlich aufgrund des Rückflusses vom Lumen ins Interstitium, weniger stark ab [8]. Ebenfalls linear zur eGFR

verhält sich die Uromodulin Konzentration im Urin, solange die eGFR kleiner als 90 mL/min per 1.73 m² ist. Bei einer eGFR von über 90 mL/min per 1.73 m² flacht die Kurve ab [32].

Die Retentionsmarker Harnstoff, Cystatin C und Kreatinin stehen mit der eGFR und auch mit Serumuromodulin in einem umgekehrten hyperbolischen Verhältnis [8]. Obwohl höhere Serumkreatininwerte mit einer höheren Kreatininkonzentration im Harn und einer niedrigeren Uromodulinkonzentration im Serum assoziiert sind, kann keine signifikante Korrelation zwischend Serumuromodulin und der Kreatininkonzentration im Urin beobachtet werden [144]

Weiters korrelieren Serumuromodulin und der Albumin/Kreatinin-Quotient (AKQ) beziehungsweise die Albuminkonzentration im Urin invers miteinander [144]. Eine Korrelation zwischen Albuminurie und Urinuromodulin konnte in einer anderen Studie nicht beobachtet werden [32]. Es bleibt zu erwähnen, dass in der Studie, in welcher eine Korrelation besteht, die Proband*innen älter waren und eine geringere eGFR und einen höheren AKQ aufwiesen. Das lässt darauf schließen, dass neben den Glomeruli auch die Tubuli der Proband*innen mit hohem AKQ geschädigt waren.

Eine höhere 24-h-Exkretionsrate von Uromodulin ist in einer Studie mit 6523 Proband*innen aus 2 Kohorten signifikant mit einer vermehrten Urin-, Kreatinin-, Natrium-, Chlorid-, Kalzium-, Kalium- und Magnesiumausscheidung und einer höheren Harnosmolalität assoziiert. Die Assoziation mit der Kalium- und Magnesiumausscheidung verliert allerdings nach Adjustierung auf die 24-h-Kreatininexkretionsrate ihre Signifikanz.

Die Uromodulinkonzentration im Spontanharn ist nach Adjustierung auf die 24-h-Kreatininausscheidung positiv mit der 24-h-Exkretionsrate von Kalium, Natrium und Chlorid assoziiert. Die Harn-Osmolalität und die Elektrolytkonzentration im Harn sind Marker der tubulären Funktion. Die Assoziation von Urinuromodulin mit der Harnosmolalität und der Elektrolytkonzentration im Kontrast zur fehlenden Assoziation mit Mikroalbuminurie suggerieren, dass die Uromodulinproduktion die tubuläre Funktion, aber nicht die GFR, widerspiegelt [32].

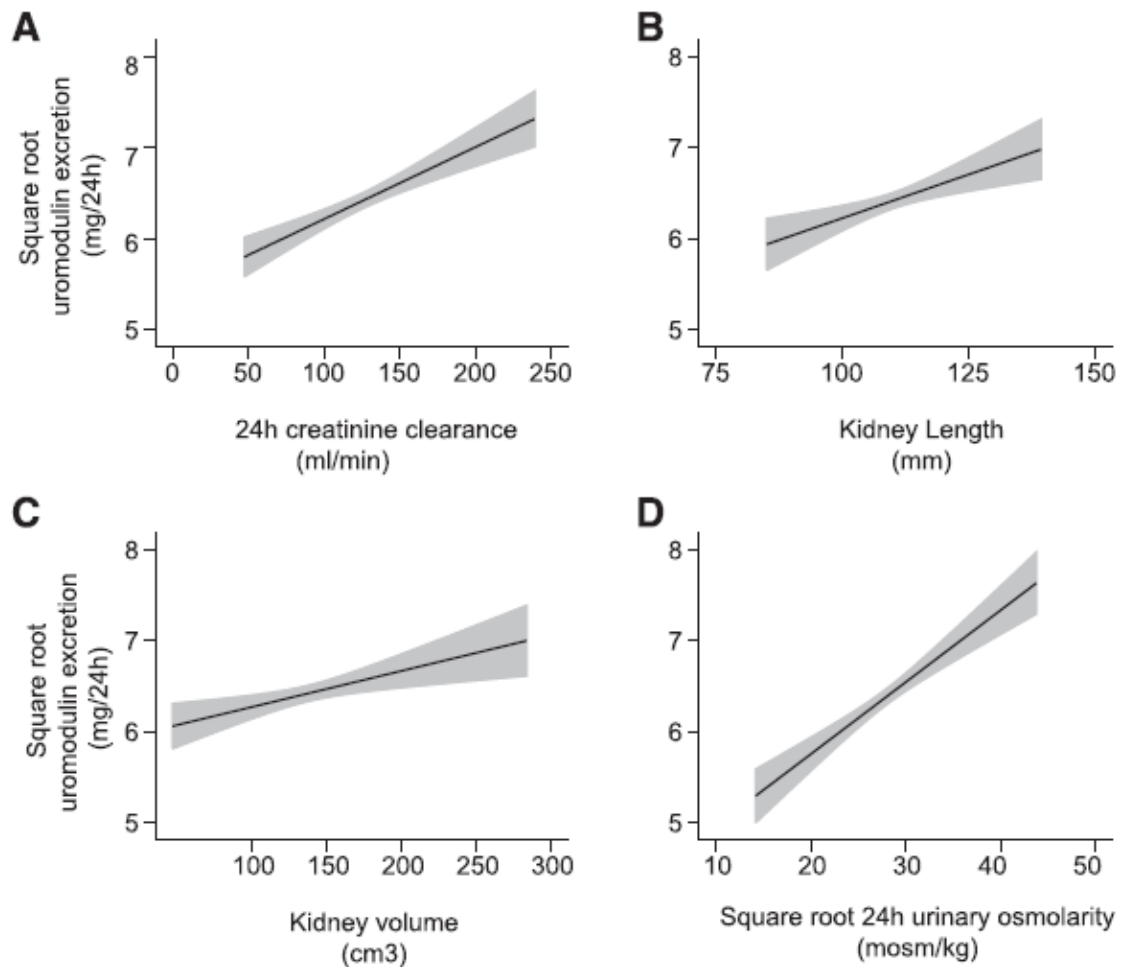


Abbildung 13. Nach Alter und Geschlecht adjustierte Assoziation von der gewurzelten 24-h Uromodulinausscheidung mit Repräsentanten der funktionellen Nierenmasse.

(A) 24-h Kreatinin-Clearance, (B) Nierenlänge, (C) Nierenvolumen, (D) Quadratwurzel der 24-h Urinosmolalität

Pruijm, Ponte [32]

In nierenlosen Individuen kann kein Uromodulin nachgewiesen werden [145]. In einer Studie von Pivin et al. mit 35 Nierenspender*innen fällt der Uromodulin/Kreatinin-Quotient von $32 \pm 23,1$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) mg/g einen Tag vor auf $14 \pm 9,4$ mg/g 3 Tage nach der Nierentnahmen und steigt innerhalb 1 Jahres wieder auf $21,6 \pm 2,9$ mg/g [10].

Die Konzentration von Uromodulin im Sammelurin ist direkt mit der mittels Sonographie ermittelten Nierenlänge und dem errechneten Nierenvolumen assoziiert [32].

Außerdem besteht eine Korrelation zwischen Urinuromodulin und Alter, Körpergröße, weiblichem Geschlecht, Serumurat sowie Geburtsgewicht. Alles sind bei Gesunden Prädiktoren für die Nephronmasse [10].

Diese Daten lassen vermuten, dass Uromodulin, sowohl im Serum als auch im Urin gemessen, einen Marker für die tubuläre Funktion und Nephronasse in der Allgemeinbevölkerung darstellt. Die Zunahme der Uromodulinausscheidung ein Jahr nach einer Nierenentnahmen könnte auf eine kompensatorische tubuläre Hypertrophie der verbleibenden Niere hinweisen [10]. Obwohl Uromodulin nicht direkt an der glomerulären Filtration beteiligt ist, lassen sich durch die Erhebung von Uromodulin Rückschlüsse auf diese ziehen. Aufgrund der fehlenden Assoziation von Urinuromodulin mit Albuminurie und der Tatsache, dass Uromodulin in frühen Glomerulonephritiden nicht absinkt, kann allerdings davon ausgegangen werden, dass Uromodulin kein guter Surrogatmarker für die glomeruläre Filtration ist [9, 32, 128, 138].

Des Weiteren ist Serumuromodulin indirekt mit dem C-reaktiven Protein, dem B-Typ natriuretischem Peptid, dem Blutdruck, dem Body-Mass-Index, sowie der Anzahl der Komorbiditäten und dem 10-Jahres-Mortalitätsrisiko bei Koronarpatient*innen assoziiert [9, 144, 146, 147]. In einer Studie von Fedak et al. korreliert die Serumuromodulinkonzentration allerdings nicht mit dem BMI [138]. Eine niedrige Uromodulinkonzentration ist mit Diabetes Mellitus Typ 2 und einem erhöhten Risiko für CNINS assoziiert [32, 148].

Ein niedriger Uromodulin/Kreatinin-Quotient ist ebenfalls mit Diabetes Mellitus assoziiert und steht in indirektem Verhältnis zum diastolischen Blutdruck, der Triglyceridkonzentration im Blut und in direktem zur HDL-konzentration im Blut [142].

6.1.5 Uromodulinwerte in verschiedenen Studien

Da die Anzahl der Studien, welche sich mit Uromodulinwerten in der Allgemeinbevölkerung auseinandersetzen gering ist, werden hier zusätzlich die Werte der Kontrollgruppen, bestehend aus Gesunden, anderer Uromodulin betreffenden Studien mit aufgeführt. Allerdings bleibt zu erwähnen, dass Vergleiche zwischen den Studien aufgrund ihrer unterschiedlichen Verarbeitungsprotokolle und Bestimmungsverfahren äußerst vorsichtig aufgestellt werden sollen.

6.1.5.1 Konzentration im Spontanharn

In einer groß angelegten Studie wurden die Uromodulinkonzentration im Spontanharn von 6523 Individuen aus der CoLaus- und SKIPOGH-Kohorte erhoben [32]. Olden et al. erhoben in einer noch größeren Studie die Uromodulinkonzentration und den Uromodulin/Kreatinin-Quotienten im Spontanharn von insgesamt 10884 Proband*innen aus 6 Kohorten [39]. Bis auf die Werte der Framingham Heart Studie, welche mittels Immunoassay mit einer Bead Luminex Plattform erhoben worden sind, wurden die Uromodulin Konzentrationen mit der von Youhanna et al etablierten ELISA Methode gemessen [32, 33, 39]. Zu erwähnen bleibt, dass die Kohorten Croatia-Korcula, INGI-Carlantino und INGI-Val Borbera isolierte Bevölkerungsgruppen repräsentieren und daher gegebenenfalls die Uromodulinausscheidung beeinflussende genetische Variationen aufweisen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 4. ersichtlich.

Tabelle 4. Spontanharnkonzentration von Uromodulin in verschiedenen Studien.

Alter und eGFR_{crea} gegeben als Mittelwert ± Standardabweichung, Urinuromodulin als Median und Interquartilsabstand in Klammer bei den ersten Beiden bzw. Median und 5 bis 95 Perzentile in Klammer bei den unteren 6 Kohorten. Die Isolierten Kohorten sind mit * markiert.

Kohorte	n	Weiblich	Alter Jahre	eGFR _{crea} mL/min per 1.73 m ²	Urin Uromodulin µg/mL	Ref.
SKIPOGH	817	53%	47±17	98±17	26,0 (17,4-34,9)	[32]
CoLaus	5706	53%	53±11	86±15	25,7 (14,5-39,9)	
CoLaus	5077	53.5%	53,3±10,7	90.1±19,5	25,8 (4,9-73,7)	[39]
Croatia-Korcula *	887	63,7%	56,3±13,9	91,3±29	6,9 (2,28-26,85)	
Croatia-Split	488	56,6%	49±14,7	95,6±23,8	28,6 (5,05-88,86)	
Framingham Heart Studie	2640	53,2%	58,4±9,6	87,5±25	7,42 (0,30-33)	
INGI-Carlantino *	360	56,9%	48,1±20,4	94,8±25,7	5,09 (0,97-20,74)	
INGI-Val	1432	55,7%	54,1±18,3	88,9±22,4	6,75 (1,52-30,37)	

Borbera *						
-----------	--	--	--	--	--	--

Beachtlich ist, dass die Uromodulinkonzentration in den Isolierten Kohorten und der Framingham Heart Studie deutlich niedriger ausfällt. In der letzteren könnte das andere Bestimmungsverfahren ursächlich sein.

6.1.5.2 Uromodulin/Kreatinin-Quotient

Die Harn- und somit auch die Uromodulinkonzentration im Harn ist stark vom Hydrierungsstatus abhängig. Um diese Fehlerquelle zu minimieren, werden die Uromodulin- mit den Kreatininwerten in Form des Uromodulin/Kreatinin-Quotienten (mg/g) in Bezug gesetzt. Bei der Interpretation des Uromodulin/Kreatinin-Quotienten muss auf den Geschlechterunterschied der physiologischen Kreatininausscheidung Rücksicht genommen werden. Eine andere jedoch aufwändigere Möglichkeit ist die 24-h-Ausscheidung von Uromodulin zu ermitteln.

Zusätzlich zu der bereits oben erwähnten Studie von Olden et al werden in der Tabelle 5 Werte aus zwei weiteren Studien, die das von Youhanna et al etablierte Messprotokoll anwandten, angeführt [10, 33, 39, 142].

Tabelle 5. Der Uromodulin/Kreatinin-Quotient in verschiedenen Studien.

Alter und eGFR_{crea} gegeben als Mittelwert ± Standardabweichung, Urin Uromodulin/Kreatinin-Quotient als Median und 5 bis 95 Perzentile in Klammer. * Einen Tag vor der Nierenspende in

Mittelwert \pm Standardabweichung, ** Isolierte Kohorten, *** Median mit Interquartilsabstand in Klammer.

Kohorte	n	Weiblich	Alter Jahre	eGFR _{crea} mL/min per 1.73 m ²	Uromodulin/ Kreatinin mg/g	Ref.
Nieren= spender*innen	35	71,4%	53 \pm 10	93 \pm 18	32 \pm 23,1*	[10]
CoLaus	5077	53,5%	53,3 \pm 10,7	90,1 \pm 19,5	18,4 (3,6-46,7)	[39]
Croatia- Korcula **	887	63,7%	56,3 \pm 13,9	91,3 \pm 29	6,4(1,4-28,0)	
Croatia- Split	488	56,6%	49 \pm 14,7	95,6 \pm 23,8	20,6 (3,5-48,8)	
Framingham Heart Studie	2640	53,2%	58,4 \pm 9,6	87,5 \pm 25	9,5 (0,3-27,0)	
INGI- Carlantino **	360	56,9%	48,1 \pm 20,4	94,8 \pm 25,7	6,7 (1,4-29,4)	
INGI-Val Borbera **	1432	55,7%	54,1 \pm 18,3	88,9 \pm 22,4	8 (1,5-34,5)	
CARTaGENE	943	51%	54 \pm 9	90 \pm 14	25 (11-42) ***	[142]

Mit Enzym-Immunoassay ermittelten Prajczner et al. in ihrer Gesunden Kontrollgruppe von 14 Proband*innen einen Mittleren Uromodulin/Kreatinin-Quotienten von 14,17 mg/g. Die niedrigste Messung ergab 7,24 mg/g die Höchste 48,97 mg/g [128].

Insgesamt 18 Unbetroffene einer ADTKD-UMOD Familie mit einem mittleren Alter von 29,2 Jahren wiesen einen mittleren Uromodulin/Kreatinin-Quotienten von 40,9 \pm 9,7 mg/g auf. Uromodulin wurde mittels ELISA gemessen [149].

6.1.5.3 24-Stunden Uromodulinexkretion

In zwei Studien wurde die 24-h-Uromodulinexkretion von Proband*innen derselben Kohorte mit dem von Youhanna et al. beschriebenen Verfahren ermittelt [10, 32, 33]. Die Kontrollgruppe einer ADTKD-UMOD Studie wird in der Tabelle 6. ebenfalls angeführt. Die Werte wurden ebenfalls mit ELISA ermittelt, allerdings nicht mit demselben Messprotokoll [149].

Tabelle 6. 24-Stunden Uromodulinxkretion in verschiedenen Studien.

Alter und eGFR_{crea} gegeben als Mittelwert ± Standartabweichung, 24-h-Uromodulin als Median und Interquartilsabstand in Klammer bzw. Mittelwert ± Standartabweichung. ng= nicht gegeben.

Kohorte	n	Weiblich	Alter Jahre	eGFR _{crea} mL/min per 1.73 m ²	24-h Uromodulin mg/Tag	Ref.
SKIPOGH	817	53%	47±17	98±17	41 (29-57)	[32]
SKIPOGH	1032	52%	47±18	96±18	43,1 ± 22,5	[10]
Kontrollgruppe	18	ng.	29±17	ng.	43,8 ± 27,9	[149]

6.1.5.4 Uromodulin Konzentration im Serum

Am stabilsten erwies sich die Serumuromodulinkonzentration. Sie unterlag in einer Studie von Jennings et al. deutlich geringen Tagesschwankungen als der Uromodulin/Kreatinin-Quotient. In dieser Studie wurde Uromodulin täglich sowohl im Blut als auch im Harn von 6 gesunden Proband*innen über 5 Tage ermittelt. Der prozentuale Varianzkoeffizienten vom Uromodulin/Kreatinin-Quotienten lag im Mittel bei 47,09%, der der Serumuromodulinkonzentration lediglich bei 17,09% [30].

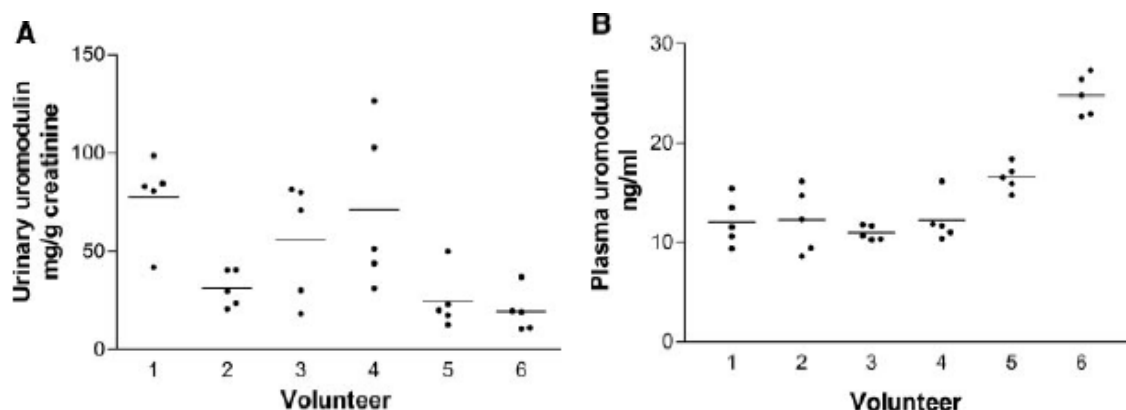


Abbildung 14. Tägliche Variationen von Uromodulin im Urin (A) und im Blut (B).

Die Messungen wurden täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt.

Jennings, Aydin [30]

Dawnay und Cattell erhoben bereits 1981 die Uromodulinkonzentration im Serum von 95 Individuen mit einer normalen Nierenfunktion. Die Werte reichen von 70-540 ng/mL [150].

In der Tabelle 7. sind demographische Daten, die eGFR und die Serumuromodulinkonzentration von verschiedenen Studienkohorten beziehungsweise Kontrollgruppen angeführt. Sämtliche Uromodulinwerte wurden mittels ELISA erhoben. Die Messprotokolle unterscheiden sich allerdings [8, 9, 11, 138, 144, 151].

In der Studie von Leisher et al. leiden 33,6% der Koronarangiographiekohorte an Niereninsuffizienz unterschiedlicher Stadien [144]. Dies könnte die Serumuromodulinkonzentration negativ beeinflussen.

Tabelle 7. Serumkonzentration Uromodulins in verschiedenen Studien.

Alter, eGFR und Serum Uromodulin als Mittelwert \pm Standardabweichung oder Median mit Interquartilsabstand in Klammer. ng= nicht gegeben, * eGFR_{crea} und 33,6% Niereninsuffiziente, **eGFR_{cysC}, ***eGFR_{crea-cysC}

Kohorte	n	Alter Jahre	Weiblich	eGFR mL/min per 1.73 m ²	Serum Uromodulin ng/mL	Ref .
Blutspender*innen	190	38,7 \pm 11.9	53,2%	ng.	221,5 \pm 95,2	[11]
Blutspender*innen	195	ng.	22,6%	ng.	260 \pm 105	[15 1]
Koronar=angiographie	529	65,3 \pm 11,1	35,3%	96,9 \pm 19.1 *	164,9 \pm 77,2	[14 4]
Seniorlabor Studie	149	71 (66, 77)	100%	85 (71,95) **	235 (180, 296)	[8]
	140	68 (64, 75)	0%	87 (72,102) **	188 (155, 235)	
Kontrollgruppe	30	ng.	ng.	ng.	191 (89, 299)	[13 8]
Kontrollgruppe	71	48,0 \pm 1 5,4	57,7	108,4 \pm 21,6 ***	167,6 \pm 53,6	[9]

6.2 Uromodulin bei chronischer Niereninsuffizienz

Insgesamt 10-15% aller Menschen leiden an einer CNINS. Bei über 60-Jährigen erhöht sich die Prävalenz auf 20% beziehungsweise auf 44% bei über 65-jährigen US-Amerikanern [152, 153].

Dies legt nahe, dass die CNINS eine der größten medizinischen Herausforderungen der westlichen Welt darstellt. Die damit assoziierten Kosten für die Gesundheitssysteme sind enorm und steigern sich weiter, wenn Patient*innen dialyse- oder transplantatpflichtig werden [154-156]. Zusätzlich zu den Kosten sind Komorbiditäten und Mortalität signifikant erhöht sowie die Lebensqualität der betroffenen mit dem Fortschreiten der Erkrankung immer weiter eingeschränkt [157]. Deshalb ist es entscheidend die Niereninsuffizienz möglichst früh zu diagnostizieren, jene Patient*innen, die von einem rasch fortschreitenden Krankheitsverlauf betroffen sind, zu identifizieren, und eine möglichst frühe und adäquate Therapie einzuleiten. Eine entsprechende und frühe Therapie kann den Krankheitsverlauf verlangsamen und sowohl den Patient*innen eine langjährige Dialyse ersparen als auch die finanzielle Last auf das Gesundheitssystem reduzieren.

6.2.1 Diagnose und Staging der chronischen Niereninsuffizienz

In der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme ICD-10 wird die CNINS in 5 Stadien entsprechend der glomerulären Filtrationsrate eingeteilt und mit dem Code N 18 versehen.

Tabelle 8. Stadien der chronischen Niereninsuffizienz nach ICD-10

Stadium	Glomeruläre Filtrationsrate	ICD-10-Code
1	>90 mL/min/1,73 m ²	N 18.1
2	90 – 60 mL/min/1,73 m ²	N18.2
3	59 – 30 mL/min/1,73 m ²	N18.3
4	29 -15 mL/min/1,73 m ²	N18.4
5	<15 mL/min/1,73 m ²	N 18.5

Der Goldstandard für die Erhebung der GFR ist die Durchführung einer Isotopen-Clearance. Hierfür werden meistens Inulin oder Polyfructosan verwendet. Da für diese Methode eine Substanz mittels Infusion in die Zirkulation eingebracht werden muss und eine 24-h-Urinsammlung nötig ist, ist sie für den klinischen Alltag häufig zu aufwendig. Abhilfe schaffen hier die Gleichungen mit denen, anhand des Alters, des Geschlechts, der Hautfarbe, der Körpergröße, dem Gewicht und der Serumkreatinin- oder der Serumcystatin-C-Konzentration bzw. mit beiden zusammen, die GFR geschätzt werden kann.

Die geläufigen Retentionsparameter Kreatinin, Cystatin-C, und Harnstoff sind allerdings nicht direkt auf Nierenstrukturen zu beziehen. Das macht eine mathematische Transformation nötig [11]. Eine weitere Einschränkung ihres diagnostischen Potenzials ist die indirekte hyperbolische Beziehung zur GFR. Diese hat zur Folge, dass sich die Retentionsparameter zu Beginn der Nierenfunktionseinschränkung nur minimal ändern und die frühen Stadien der Niereninsuffizienz unentdeckt bleiben [158]. So steigt der am häufigsten verwendete Nierenparameter, die Kreatininkonzentration im Serum, erst an, wenn bereits 40-50% des Nierenparenchyms geschädigt sind [9].

Im Gegensatz zu den gängigen Nierenparametern stehen Serum- und Urinuromodulin in einer direkten linearen Beziehung zur eGFR und beziehen sich auf eine bestimmte Nierenstruktur, wodurch die mathematische Transformation obsolet und die Interpretation der Werte deutlich erleichtert wird [9, 11]. Die Uromodulinkonzentration fällt bereits im kreatininblinden Bereich synchron mit der GFR ab [11]. Demzufolge könnten mittels Uromodulin die Anfangsstadien der Niereninsuffizienz einigermaßen einfach voneinander unterschieden werden.

Tatsächlich ist die Serumuromodulinkonzentration von Proband*innen mit Niereninsuffizienz signifikant niedriger als von Proband*innen ohne Nierenfunktionsstörungen [9].

Die Untersuchung der diagnostischen Präzision von Serumuromodulin zur Differenzierung Nierengesunder von Niereninsuffizienten aller Stadien ergab in einer Studie von Fedak et al. eine Fläche von 0,896 unter der ROC-Kurve. Bei einem Cut-Off-Wert von 176,4 ng/mL wurde eine Sensitivität von 92,5% und eine Spezifität von 62,5% erreicht [138].

Die multivariante ROC-Analyse mit Alter, Geschlecht und BMI zur Differenzierung Nierengesunder von Niereninsuffizienten aller Stadien von Steubl et al. erreichte

eine Fläche unter der Kurve von 0,743. Das Hinzuziehen Serumuromodulins resultierte in einer Steigerung der Fläche auf 0,924 [9].

Ebenfalls signifikant sind die Unterschiede der Serumuromodulinwerte von Patient*innen mit Niereninsuffizienz im ersten Stadium im Vergleich mit Nierengesunden und somit den herkömmlichen Parametern (Serum Cystatin C, Serum Kreatinin, Harnstoff und $eGFR_{\text{crea-cystatin}}$), die hier keinen signifikanten Unterschied aufweisen, überlegen. So wiesen Nierengesunde im Mittel eine höhere Cystatin C und Kreatininkonzentration auf als Patient*innen im ersten Stadium [9, 11].

Im Gegensatz dazu konnten in der Studie von Fedak et al. zur Unterscheidung von Stadium 0 und 1 mittels Serumuromodulin keine Signifikanz erreicht werden [138]. Diese Diskrepanz ist wahrscheinlich dem hohen Anteil (79%) an Glomerulonephritiden bei Patient*innen mit Niereninsuffizienz ersten Stadiums zuzuschreiben. Da in der Anfangsphase der Glomerulonephritis die Henle-Schleife noch nicht geschädigt wird, ist diese nicht mit einem Abfall Serumuromodulins assoziiert [9]. Es wird sogar spekuliert, dass entzündliche Nieren eine erhöhte basolaterale Sekretion von Uromodulin aufweisen [8].

Die Untersuchung der diagnostischen Präzision von Serumuromodulin zur Differenzierung Nierengesunder von Niereninsuffizienten im ersten Stadium ergab in einer Studie von Scherberich et al. eine Fläche von 0,90 unter der ROC-Kurve. Bei einem Cut-Off-Wert von 163 ng/mL wurde eine Sensitivität von 57,1% und eine Spezifität von 100% erreicht. Die Genauigkeit von $eGFR$, Cystatin C und Kreatinin unterlag deutlich jener von Serumuromodulin (Abbildung 10) [11].

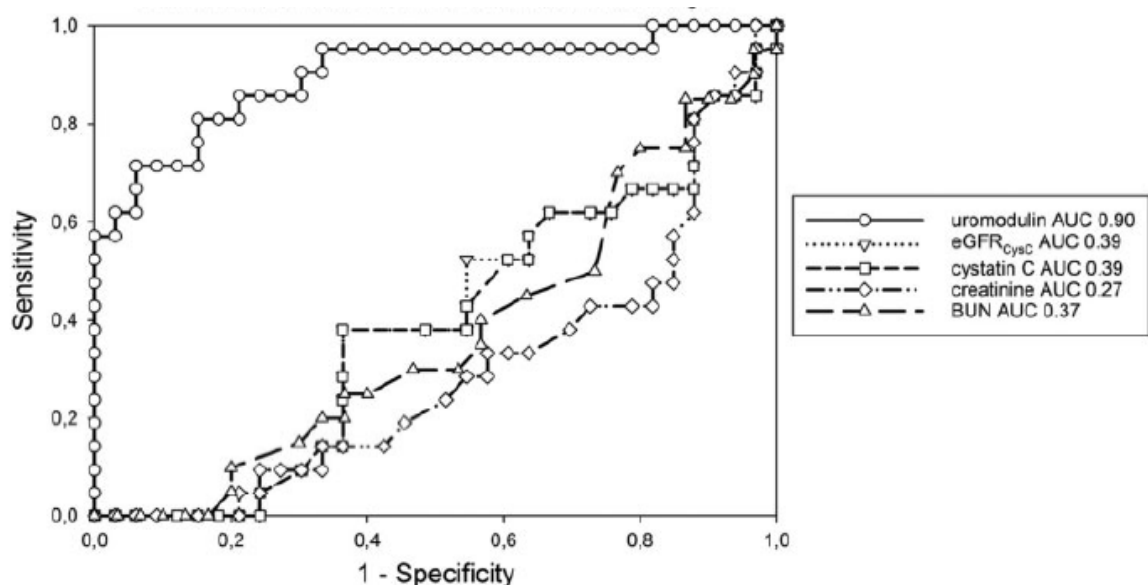


Abbildung 15. Differenzierung Nierengesunder von Niereninsuffizienten im Stadium 1.

BUN= Harnstoff, AUC = Fläche unter der Kurve.

Scherberich, Gruber [11]

Zu derselben Erkenntnis kamen Steubl et al. in ihrer multivariaten ROC-Analyse. Diese erreichte bezogen auf Alter, Geschlecht und BMI zur Differenzierung Nierengesunder von Niereninsuffizienten im ersten Stadium eine Fläche unter der Kurve von 0,632. Das Hinzuziehen von Serumuromodulin resultierte in einer Steigerung der Diskriminierungsfähigkeit auf 83,1%. Das Hinzuziehen keines der anderen herkömmlichen Nierenparameters (Kreatinin, Cystatin C, Harnstoff oder eGFR) konnte die Fläche unter der Kurve, im Vergleich zu Geschlecht, Alter und BMI allein, signifikant vergrößern. Bei einem Cut-Off-Wert von 142,3 ng/mL konnte das Modell Alter, BMI, Geschlecht plus Serumuromodulin Nierengesunde mit einer Spezifität von 83,8% und Niereninsuffizienten im ersten Stadium mit einer Sensitivität von 64,8% identifizieren [9].

Ferner konnten in diversen Studien alle weiteren Stadien der Niereninsuffizienz anhand der Konzentration von Uromodulin im Serum voneinander abgegrenzt werden. Die Werte und die Signifikanz der Differenzierung sind in Tabelle 9 und 10 ersichtlich.

Tabelle 9. Kreatinin und Uromodulinserumkonzentration in verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz.

Gegeben als Mittelwert ± Standardabweichung. Die Nierenfunktion wurde mittels CNV-EPI_{crea-cystatin} ermittelt. Nicht signifikante Unterschiede der Uromodulinkonzentration sind orange markiert.

Werte	Stadien der Niereninsuffizienz mittels eGFR						Ref.
	0	1	2	3	4	5	
n	33	21	27	43	38	3	[11]
Kreatinin µmol/L	96,7 ± 22,1	82,4 ± 16,8	107,0 ± 21,8	169,3 ± 52,7	333,5 ± 131,5	669,5 ± 153,0	
Uromodulin ng/mL	260,4 ± 101,6	150,7 ± 54,8	116,7 ± 44,5	70,5 ± 47,1	29,1 ± 13,2	10,3 ± 7,0	
n	71	38	68	127	81	41	

Kreatinin μmol/L	75,6 ± 18,5	86,2 ± 26,4	110,9 ± 23,8	147,8 ± 37	249,9 ± 73,0	528,0 ± 228,8	[9]
Uromodulin ng/mL	167,6 ± 53,6	111,0 ± 42,6	107,3 ± 49,5	71,0 ± 49,2	38,1 ± 19,1	24,8 ± 13,4	

Tabelle 10. Serumuromodulinuonzentration in verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz.

Gegeben als Median und Interquartilsabstand in Klammer falls vorhanden. Nicht signifikante Unterschiede der Uromodulikonzentration sind orange markiert.

Werte	Stadien der Niereninsuffizienz mittels eGFR _{crea-cystatin}							Ref.
	0	1	2	3a	3b	4	5	
Uromodulin ng/mL	227,6 (194,4;277,8)	153,4 (121,5;180,7)	111,8 (80,9;139,4)	47,1 (36,1;86,2)		30,3 (19,2;38,0)	12,7 (6,7;15,1)	[11]
Uromodulin ng/mL	176,4		152,3	85,4	63,7	64,4	x	[144]
Uromodulin ng/mL	191,2	149,5	97,8	97,4	65,3	34,6	25,1	[138]
Nierenfunktion alter Gesunder nach eGFR _{cystatin} mL/min/1,73 m ²								
>90			89-60	59-45	<45			
Uromodulin ng/mL	230 (180;310)	213 (160;255)	163 (130;193)	98 (65;118)				[8]

Fedak et al. untersuchten, mit welcher Präzision die einzelnen Stadien der Niereninsuffizienz mittels Serum Uromodulin diagnostiziert werden können. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 angeführt.

Tabelle 11. Diagnostische Genauigkeit Serumuromodulins in Bezug auf die Stadien der Niereninsuffizienz.

FUK= Fläche unter der Kurve

NINS	FUK	Cut-Off-Wert ng/mL	Sensitivität %	Spezifität %
1	nicht gegeben			
2	0,936	127,5	93,2	77,2
3a	0,886	103,9	88,3	64,3
3b	0,936	66,6	86,0	90,1

4	0,946	57,0	92,6	86,3
5	0,898	30,8	93,0	78,5

Fedak, Kuzniewski [138]

Dass in pathologischen Nierenbiopsaten Uromodulin-positive Zellen deutlich unterrepräsentiert sind und die Urinkonzentration Uromodulins negativ mit der Ausbreitungsgröße der tubulären Atrophie in IGA-Nephritiden assoziiert ist, sind weitere Indizien für das Vermögen Uromodulins, als Nierenparameter zu fungieren [138, 159]. Allerdings dürfte Uromodulin im Urin eine untergeordnete Rolle beim Staging der Nierenfunktionseinschränkung spielen.

Serumuromodulin ist jedenfalls ein Indikator für die Funktionalität und Integrität der Henle-Schleife; ob und mit welcher Genauigkeit dieser Biomarker auf die gesamte Nierenfunktion anzuwenden ist, ist noch nicht restlos geklärt. Die bisherige Datenlage ist allerdings vielversprechend.

Eine wesentliche Einschränkung ist, dass Veränderungen in den Glomerula ohne weitere Nierenparenchymschädigung, wie es in frühen Stadien der Glomerulonephritiden der Fall ist, zu keiner signifikanten Abnahme der Serumkonzentration Uromodulins führen [8, 9, 128, 138].

6.2.2 Uromodulin als prädiktiver Biomarker

Die Mutationen am *UMOD*-Lokus weisen von allen Genen die größte Effektstärke im Bezug auf das Auftreten von Nierenversagen auf. Allerdings ist der Effekt altersabhängig und trägt, neben einer Vielzahl anderer genetischer und umweltbedingter Faktoren, nur zu einem geringen Grad dem generellen Risiko für einen Nierenschaden bei. Der Risikohaplotyp ist zwar mit einer höheren Uromodulinkonzentration im Serum und Urin assoziiert. In mehrere epidemiologischen Studien sind allerdings höhere Uromodulinwerte mit einem geringeren Risiko für Nierenversagen assoziiert [12].

In einer Beobachtungsstudie von Leiberer et al. befanden sich 80% der Proband*innen, die während des 4-Jährigen Follow-Up eine CNINS (definiert als

eGFR <60 mL/min/1,73 m²) entwickelten, in den ersten beiden Quartilen der Serumuromodulin-Basalwerten [144].

In einer Studie von Steubl et al. erreichten 40% der Proband*innen in der ersten Quartile (Urинуromodulin <2,6 µg/mL) innerhalb eines Jahres das 5. CNINS-Stadion. In der zweiten Quartile (Urинуromodulin 2,6-4,75 µg/mL) erreichten 12,7% in der dritten (Urинуromodulin 4,75-11,45 µg/mL) 1,7% und in der vierten (Urинуromodulin >11,45 µg/mL) 1,8% das letzte Stadion. Die Kohorte bestand aus insgesamt 230 Patient*innen mit CNINS im Stadion 1-5 [160].

In derselben Studie wurde die Hazard-Ratio für einen zusammengesetzten Endpunkt, bestehend aus dem Erreichen des 5. CNINS-Stadions und eGFR-Rückgang um 25%, innerhalb eines Jahres, analysiert. Die Proband*innen der ersten Quartile hatten im Vergleich zu jenen der vierten Quartile, nach adjustierung auf den systolischen Blutdruck, der eGFR, Proteinurie, das C-Reaktive-Protein (CRP) und Einnahme von Vitamin D beziehungsweise Phosphatbinder, ein 3,6 mal so hohes Risiko, den Endpunkt zu erreichen. Dasselbe Model ergab für Proband*innen der zweiten Quartile ein 5,4 mal so hohes Risiko. Die ROC-Analyse zur Evaluierung des prädiktiven Werts dieses Models ergab eine Fläche unter der Kurve von 0,786. Bei einem Cut-Off-Wert von 3,5 µg/mL betrug die Sensitivität 74,6% und die Spezifität 76,6% [160].

In einer groß angelegten Fall-Kontroll-Studie von Garimella et al. hatten Proband*innen in der erste Urинуromodulinquartile (<17,25 µg/mL) verglichen mit der restlichen Studienpopulation (>17,25 µg/mL), nach Adjustierung auf Geschlecht, Ausbildung und messendes Institut (Modell 1), das fünffache Risiko innerhalb von 9,5 Jahren ein Nierenversagen im Endstadium (<15 mL/min/1,73 m²) zu entwickeln. Nach weiteren Adjustierungen auf eGFR und AKQ (Modell 2) war das Risiko nur noch doppelt so groß. Wurden zusätzlich BMI, Diabetes Mellitus, systolischer Blutdruck, CRP, Cholesterinwerte, Raucherstatus, Pack-Years und die Einnahme von Blutdruck bzw. Lipidsenkern berücksichtigt (Modell 3), konnte keine Signifikanz mehr erreicht werden [148].

Das Risiko eines eGFR Rückgangs >30% innerhalb von 9,5 Jahren war in Modell 1 und 2 für Patient*innen der ersten Quartile im Vergleich zu jenen der Vierten doppelt so hoch. Auch hier konnte mit Modell 3 keine statistische Signifikanz erreicht werden. Lediglich das geringere Risiko für Mortalität und fortschreitende Nierenfunktionseinbußen pro Steigerung um die Standardabweichung sowie das

30% geringere Sterberisiko der vierten Quartile im Vergleich zur ersten erreichten im Modell 3 Signifikanz. So war jede Steigerung der Uromodulinausscheidung um die Standardabweichung (19,7 µg/mL) mit einem 26% geringerem Risiko für einen eGFR-Rückgangs >30% innerhalb von 9,5 Jahren und einem 10% geringerem Risiko für Mortalität assoziiert [148].

Die prospektive Beobachtungsstudie von Steubl et al. mit einer Studienpopulation von 5143 Proband*innen aus der German Chronic Kidney Disease- Kohorte ist die bisher größte ihrer Art. Die Einschlusskriterien waren eine eGFR zwischen 30 und 60 mL/min/1,73 m² oder ein Protein/Kreatinin-Quotient von über 500 mg/g [139].

Während der medianen Follow-Up-Periode von 4 Jahren wies die höchste Serumuromodulinquartile (>125,3 ng/mL) die geringste und die niedrigste Serumuromodulinquartile (<55.6 ng/mL) die höchste kumulative Inzidenzrate für Mortalität (0,6% vs. 1,7% pro Personenjahr), Nierenversagen (0,1% vs. 0,9% pro Personenjahr) und schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (3,2 vs. 6,7% pro Personenjahr) auf. Nierenversagen wurde als Dialysepflicht oder Nierentransplantation definiert und schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse als tödliches kardiovaskuläres Ereignis, Schlaganfall, Herzinfarkt oder Auftreten von pAVK [139].

Unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, BMI, eGFR, AKQ, systolischem und diastolischem Blutdruck, vorherrschende KVK, Diabetes Mellitus, Hypertonus, Serumcholesterin, -HDL, -LDL, -CRP, -Phosphor und Verschreibung von Lipid- und Blutdrucksenkern, konnte für alle 3 Endpunkte eine in Tabelle 12 ersichtliche signifikante Risikoreduktion mit dem Anstieg der Serumuromodulinwerte assoziiert werden [139].

Tabelle 12. Risiko für Mortalität, Nierenversagen und kardiovaskuläre Ereignisse im Bezug auf die Serumkonzentration vor Uromodulins.

Hazard-Ratio in Bezug auf die erste Quartile. SA= Standardabweichung. SUKE= schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse

	Hazard Ratio				
	1.Quartile <55 ng/mL	2.Quartile 55,6-83,4 ng/mL	3.Quartile 83,4-125,3 ng/mL	4.Quartile >125,3 ng/mL	pro Steigerung um die SA 60 ng/mL
Mortalität		0,8	0,7	0,57	0,8

Nierenversagen	Ref.	0,73	0,65	0,24	0,61
SUKE		0,85	0,78	0,63	0,87

Steubl, Schneider [139]

Die Prognosefähigkeit von Serumuromodulin für Nierenversagen wies im adjustierten Model einen Concordance-Index (C-Index) von 0,704 im 1. Follow-Up Jahr auf und war niedriger als der C-Index des univarianten Modells. Nach 4 Jahren Follow-Up war der adjustierte C-Index von 0,740 höher als im univarianten Model.

Die C-Indizes des adjustierten Modells für Mortalität innerhalb des ersten bzw. vierten Jahres waren mit 0,646 und 0,555 kleiner als die Indizes für Uromodulin allein.

Umgekehrt verhielten sich die C-Indizes für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse. Mit 0,659 im ersten und 0,575 innerhalb 4 Jahren hatte die multivariaten Modelle höhere C-Indizes als die univariante Analyse [139]. Sowohl Serum- als auch Urinuromodulin scheinen, von eGFR, AKQ und Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse sowie Risikofaktoren für Niereninsuffizienz unabhängige, prognostische Biomarker zur Evaluierung des Risikos für Mortalität und rasch voranschreitende Nierenfunktionseinbußen von Patient*innen mit CNINS zu sein [139, 144, 148, 160].

Serumuromodulin ist zusätzlich, wenn auch mit geringerer Signifikanz, mit dem Risiko für kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert [139, 147].

Obwohl die physiologischen Eigenschaften Uromodulins noch nicht gänzlich erforscht und verstanden wurden, gibt es einige potenzielle Begründungen für dessen Prognosefähigkeit. So reflektieren hohe Serum- und Urinwerte die Anzahl intakter TAL-Zellen sowie die Nephronenmasse und somit die Reserven, die Niereninsuffizienten zur Verfügung stehen [10]. Weiters spielt Uromodulin eine Rolle als Immunmodulator. Niedrigere Uromodulinwerte tragen zu einem proinflammatorischen Milieu der Niere bei. Das wiederum treibt die Fibrosierung des Nierenparenchyms und die Verschlechterung der Nierenfunktion voran [21, 103, 104, 106, 108, 109]. Uromodulin ist direkt mit der tubulären Funktion assoziiert. Tubuläre Funktionen wie die Erythropoetinproduktion, die Erhaltung des Säure-Basen-Gleichgewichts und der Elektrolythaushalt wirken sich positiv auf die

Überlebenschance aus [148]. Uromodulin schützt gegen Harnwegsinfektionen und Steingesehen [91, 95, 97].

Serumuromodulin ist mit verschiedenen Entzündungsmarkern umgekehrt assoziiert und beeinflusst die systemische Granulopoese [11, 105, 144, 146]. Niedrige Werte scheinen also auch auf systemischer Ebene ein proinflammatorisches Milieu, welches mit einem erhöhten Kardiovaskulärenrisiko und generellem Mortalitätsrisiko einhergeht, zu fördern [161, 162]. In einer kürzlich veröffentlichten Studie waren höhere Serumuromodulinwerte mit einem geringeren Risiko für das Voranschreiten der Koronarsklerose assoziiert [163]. Das suggeriert einen positiven Einfluss Uromodulins auf Arteriosklerose.

Ob Uromodulin als autonomer Prädiktor eingesetzt werden kann, oder zusammen mit Retentionsmarkern und demographischen Faktoren in ein Prädiktionsmodell inkludiert werden soll, obliegt allerdings weiteren Forschungen.

Jedenfalls war der Unterschied zwischen der Genauigkeit des aus Alter, Geschlecht, BMI, Blutdruck, Diabetes- und kardiovaskulärem Status bestehenden Prädiktionsmodells für die Vorhersage von Nierenfunktionsrückgang und jener von Serumuromodulin allein nicht signifikant. Durch hinzuziehen der Serumuromodulinkonzentration zusätzlich zum genannten Prädiktionsmodell konnte die Performance allerdings signifikant verbessert werden [144].

6.3 Uromodulin in der Transplantationsmedizin

Die Niere ist das bei weitem am häufigsten transplantierte Organ. Um die Transplantatfunktion und somit den Therapieerfolg von Nierentransplantaten zu überwachen, beziehungsweise Vorhersagen über eventuell bevorstehende Transplantatverluste treffen zu können, sind einfach zu bestimmende und kostengünstige Biomarker von größter Wichtigkeit. Serumuromodulin ist ein vielversprechender Kandidat hierfür, da insbesondere Nierentransplantatempfänger*innen der Patientengruppe mit CNINS zugeordnet werden könne.

So ist die Serumuromodulinkonzentration in Nierentransplantierten niedriger als in Gesunden, mit Serumcystatin C, Kreatinin und Harnstoff, der eGFR und der

mGFR- ⁵¹CrEDTA, alles Marker der Transplantatfunktion, assoziiert und fällt sukzessiv mit Verringerung der Transplantatfunktion ab. Eine ROC-Analyse zur Unterscheidung Nierengesunder und Transplantatempfänger*innen mit erneuter Niereninsuffizienz ergab eine Diskriminierungsfähigkeit von 99,1% und bei einem Cut-Off-Wert von 191,5 ng/mL eine Sensitivität von 97% und eine Spezifität von 100% (Abbildung 11) [141].

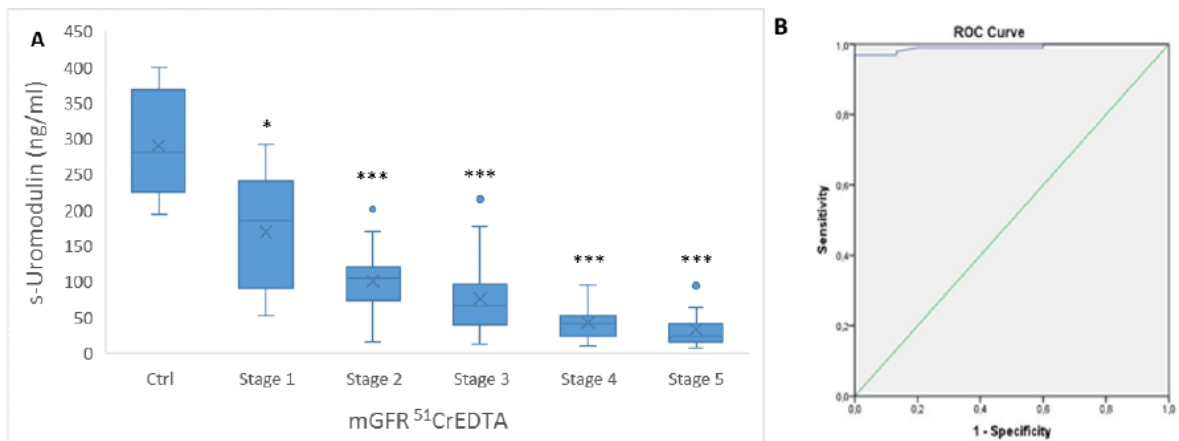


Abbildung 16. A Boxplot der Serumuromodulinwerte von verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz in Transplantatempfänger*innen im Vergleich zu jenen der Gesunden (Ctrl).

Gemessen mit mGFR⁵¹CrEDTA. * p < 0,05; *** p < 0,001 **B** ROC-Kurve zur Unterscheidung Nierengesunder von Transplantatempfänger*innen.

Borstnar, Veceric-Haler [141]

Umgekehrt steigt Serumuromodulin in Übereinstimmung mit der eGFR nach einer erfolgreichen Nierentransplantation an. In 44 transplantationspflichtigen Patient*innen konnte am Tag vor der Transplantation kein Uromodulin im Serum nachgewiesen werden. Am Tag der Entlassung betrug die mittlere Serumkonzentration 60.1 ±43.1 ng/mL [11].

In derselben Studie wurde gezeigt, dass mittels Serumuromodulin zwischen verzögerte und unmittelbarer Transplantatfunktion unterschieden werden kann. Der Median von Serumuromodulin betrug am fünften postoperativen Tag in der Gruppe mit unmittelbarer Transplantatfunktion 43 ng/mL und in der Gruppe mit verzögerter 33 ng/mL. Im weiteren Verlauf stieg die Serumuromodulinkonzentration bei Patient*innen mit unmittelbarer Transplantatfunktion an, während sie bei jenen mit verzögerter Transplantatfunktion stagnierte (Abbildung12) [11].

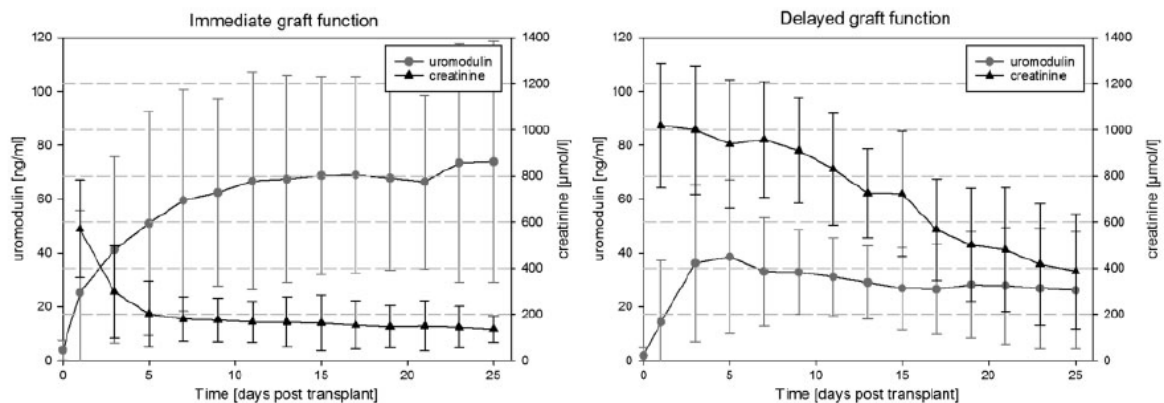


Abbildung 17. Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$) und Uromodulin (ng/mL) Konzentration von Patient*innen mit unmittelbarer (immediate graft function) und verzögerter (delayed graft function) Transplantatfunktion im Verlauf.

Scherberich, Gruber [11]

Serumuromodulin prognostiziert in einer Studie mit einer Kohorte, bestehend aus 91 Nieren und Nieren-Pankreas-Transplantierten, das Transplantatversagen ähnlich gut wie Cystatin C, Kreatinin und die eGFR. Die Sensitivität (90%) und die Spezifität (70,2%) von Serumuromodulin bei einem Cut-Off-Wert von 24 ng/mL waren in der ROC- Analyse mit einer Fläche unter der Kurve von 0,782 allerdings ein wenig höher. Insgesamt 70% der Nierentransplantatversagen traten in der niedrigsten Serumuromodulinquartile auf. Nach Adjustierung auf Geschlecht, Alter, BMI und Art (postmortal oder lebend) der Spende hatten Patient*innen in der höchsten Quartile ein um 98% geringeres Risiko für den Verlust des Transplantats als Patient*innen in der niedrigsten Quartile. Pro Steigerung der Uromodulin Konzentration um die Standardabweichung verringerte sich das Risiko um 79% [164].

Die Aussagekraft dieser Studie ist aufgrund der relativ kleinen Studienpopulation eingeschränkt. Deshalb wurde von Bostom et al. eine prospektive Studie mit einer deutlich größeren Kohorte, die jene wegweisende von Steubl et al [164] bestätigt, angelegt.

Aus der „The Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation“ Studie (FAVORIT-Studie) wurden von Bostom et al. 613 Patient*innen ausgewählt. Die Kohorte von Bostom et al. setzt sich aus 433 zufällig ausgewählten Transplantatempfänger*innen und allen 226 Patient*innen mit Nierentransplantatversagen, von denen 46 bereits in der zufälligen Auswahl

inkludiert waren, zusammen. Auch in dieser multiethnischen Kohorte von langzeitstabilen Nierentransplantatempfänger*innen, war ein anfangs niedriger Serumuromodulinspiegel mit einem erhöhten Risiko für Transplantatverlust assoziiert. Die Ergebnisse bleiben nach Adjustierung auf Risikofaktoren für KVK und Nierentransplantatversagen signifikant und sind in Tabelle 13 ersichtlich [165].

Tabelle 13. Assoziation von Serumuromodulin mit dem Risiko für Nierentransplantatversagen.

Modell 1: Nicht adjustiert

Modell 2: Adjustiert auf Behandlungskonzept, systolischen Blutdruck, Alter, Geschlecht, Ethnie, kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Diabetes Mellitus, Raucherstatus, BMI, Cholesterin/HDL-Quotient, Art des Transplantats (Lebend oder Totspende), Behandlung mit Calcineurininhibitoren und Lpidsenkern

Modell 3: Modell 2 mit zusätzlicher Adjustierung auf eGFR und AKQ

Serum Uromodulin	Anzahl der Versagen (n=226)	Versagen pro 100 Personenjahre in der Zufallskohorte	Hazard Ratio		
			Modell 1	Modell 2	Modell 3
pro Halbierung			1,51	1,51	1,31

3.Terzile (309,59-74,05 ng/mL)	40	1,57	Referenz		
2.Terzile (<74,05-46,81 ng/mL)	77	2,45	1,97	1,7	1,25
1.Terzile (<46,81-5,62 ng/mL)	109	4,58	3,2	2,96	2
p-Wert			<0,001	<0,001	0,025

Bostom, Steubl [165]

Insgesamt scheinen Regelmäßige Bestimmungen von Serumuromodulin bei Nierentransplantatempfänger*innen eine nützliche Methode zur Identifizierung subklinischer Transplantatschäden und zur Überwachung des Verlaufs von interstitieller Fibrose und tubulärer Atrophie zu sein. Das Monitoring der Serumuromodulinkonzentration könnte ein genauer, kostengünstiger und prädiktiver Biomarker für die Transplantatfunktion und den Therapieerfolg darstellen [141].

6.4 Uromodulin-assoziierte autosomal-dominante tubulointerstitielle Nierenkrankheiten (ADTKD-UMOD)

6.4.1 Klinik

Typisch, aber nicht spezifisch für ADTKD-UMOD, sind reduziertes bis bei Homozygoten nicht nachweisbares Uromodulin im Harn, verminderte fraktionelle Exkretion von Urat, Hyperurikämie, leichte Harnkonzentrierungsstörungen bei normalem bis leicht erniedrigtem Blutdruck und blandem Harnsediment. Die Krankheiten bleiben oft lange asymptomatisch. Das erste Symptom ist meist Hyperurikämie, welche allerdings nicht immer auftritt. Besonders junge Frauen weisen häufig normale Harnsäurewerte auf. Das Alter bei Erstauftreten der durch Hyperurikämie bedingten Gicht ist äußerst variabel. Auffallend ist, dass diese bei Männern deutlich früher in Erscheinung tritt, obwohl der Beginn der Hyperurikämie nicht geschlechterspezifisch ist [6, 52, 56, 149].

Die Penetranz der ADTKD-UMOD beläuft sich auf 100% und führt im Verlauf zu einem Nierenversagen im Endstadium [111]. Auch hier sind Männer früher betroffen. Die signifikante Assoziation zwischen der betroffenen Domäne und dem Alter, mit welchem das totale Nierenversagen eintritt, weist auf eine Einflussnahme der Mutationslokalisierung auf das Fortschreiten des Nierenversagens hin. Die schwersten Formen sind mit die EGF ähnlichen Domänen 2 und 3 betreffenden Mutationen, die leichtesten mit cysteinreichen Domänen 1 und 2 betreffenden Mutationen, assoziiert [52].

Tabelle 14. Alter bei Auftreten von Nierenversagen im Endstadium in Bezug auf die von der Mutation betroffenen *UMOD*-Domäne

<i>UMOD</i> Functional Domain	Patients/ Families (n/n)	Median Age at ESRD Manifestation (95% Confidence Interval) (yr)
CysRich1	46/8	65 (47 to NA)
CysRich2	39/10	60 (49 to NA)
D8C	75/24	52 (36 to 63)
EGF2	23/4	45 (35 to NA)
EGF3	42/5	52 (38 to NA)

Moskowitz, Piret [52]

Bisher ordnet man die familiäre juvenile hyperurikämische Nephropathie Typ1 (FJHN1), die medullär-zystische Nierenerkrankung Typ 2 (MCKD2), wobei nicht ausgeschlossen ist, dass es sich um unterschiedliche Ausprägungen derselben Krankheit handelt, und glomerulär zystischen Nierenerkrankungen (GCKD) den ADTKD-UMOD unter [112]. Aufgrund der unspezifischen und äußerst variablen klinischen und pathologischen Eigenschaften der autosomal dominanten tubulointerstitiellen Nierenerkrankheiten (ADTKD), welche ein breites ätiologisches Spektrum aufweisen, werden diese häufig spät oder gar nicht diagnostiziert. Die derzeit einzige Methode zum sicheren Nachweis von ADTKD-UMOD ist ein Gentest, sofern eine der 135 bekannten *UMOD*-Mutationen ursächlich ist [51].

Patient*innen mit ADTKD, denen ADTKD-UMOD untergeordnet sind, sind mit familiärem Nierenversagen und einer 50%igen Chance, die Krankheit an ihre Kinder zu vererben, konfrontiert. Weiters werden sie häufig mit ergebnislosen und

überflüssigen Tests, einschließlich der invasiven Nierenbiopsie, belastet. Um diesen Problemen Herr zu werden, wird an alternativen diagnostischen Strategien mit dem Ziel, einen klinisch validen Urin- oder Bluttest zu entwickeln, geforscht. Ein vielversprechendes Beispiel hierfür ist die Bestimmung von Uromodulin im Harn und/oder Blut [51].

6.4.2 Epidemiologie

Da ADTKD-UMOD erst kürzlich klinisch charakterisiert wurden, sehr selten vorkommen und vermutlich häufig unterdiagnostiziert werden, ist derzeit nur eine ungenaue epidemiologische Erfassung möglich.

Einer österreichischen Studie zufolge, in der zufällig Patient*innen aus dem Österreichischen Dialyse- und Transplantationsregister (OEDTR) ausgewählt, weiter selektiert und auf *UMOD*-Varianten getestet wurden, treten 1,67 ADTKD-UMOD Fälle pro Million auf. Der Anteil der ADTKD-UMOD Patient*innen unter jenen, die eine Nierentransplantation benötigen, beläuft sich auf 0,73 ‰ [166].

In einer italienischen Studie wurde bei 5 von 911 Nierentransplantationspatient*innen

ADTKD-UMOD diagnostiziert. Das sind im Gegensatz zur österreichischen Studie 5,49‰ [167].

In einer kürzlich publizierten US-amerikanischen Studie mit einer Kohorte von 3315 Patient*innen mit CNINS wurden 9 ADTKD-UMOD Patient*innen, das entspricht 0,3% der Kohorte, identifiziert [168].

In einer irischen Kohorte bestehend aus Erwachsenen mit CNINS, wurden bei 3 von 114 (2,6%) Familien *UMOD*-Mutationen festgestellt [169].

Einer anderen irische Studie ist zu entnehmen, dass mindestens 0,19% der Patient*innen mit Nierenversagen im Endstadium in Irland eine Mutation in *UMOD* aufweisen [170].

Eine Erhebung eines englischen auf Nephrologie spezialisierten Zentrums ergab eine geschätzte Prävalenz von ADTKD-UMOD von 9 pro Million. Ungefähr 1% von 3770 Patient*innen mit CNINS in den Stadien 3-5 und 2% der Patient*innen mit CNINS im Endstadium wiesen pathognomonische Mutationen in *UMOD* auf [171].

Die Daten lassen darauf schließen, dass ADTKD-UMOD die häufigste genetische Nierenerkrankung nach der autosomal-dominanten-polyzystischen Nierenerkrankung ADPKD ist [171]. Die Prävalenz der ADTKD-UMOD gilt allerdings noch nicht als gesichert [50].

6.4.3 Uromodulin im Urin und Serum

Aus denselben Gründen, die die epidemiologische Erfassung der ADTKD-UMOD schwierig gestalten, ist die Datenlage über die Uromodulinwerte in Serum und Urin äußerst lückenhaft.

Mittels SDS Page und Westernplot wurde 2003 zum ersten Mal eine veränderte Uromodulinausscheidung im Urin von Patient*innen mit gesicherten *UMOD*-Mutationen beobachtet. Neun Individuen mit ADTKD-UMOD aus vier Familien wiesen im Vergleich zu Gesunden und Patient*innen mit CNINS anderer Ursache eine geringere Uromodulinausscheidung im Harn auf [172].

Rampolid et al. und Vylet' al et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen. In 31 ADTKD-UMOD Patient*innen aus 4 Familien und in 27 ADTKD-UMOD Patient*innen aus 6 Familien war das mittels Westerblot und ELISA im Urin nachgewiesenen Uromodulin an bzw. unter der Nachweisgrenze. Das traf auch auf junge nierengesunde Mutationsträger*innen zu [49, 59].

In einer kürzer zurückliegenden Studie wurde Uromodulin im Urin von zwei heterozygoten und einem homozygoten Mitglied einer ADTKD-UMOD positiven Familie mittels dem von Youhanna et al. etabliertem ELISA bestimmt. Die Uromodulinspiegel der Heterozygoten befanden sich unter der zehnten Perzentile der Normalbevölkerung und jene der homozygoten Patientin unter der Nachweisgrenze [56].

Bleyer et al. stellten den Uromodulin/Kreatinin-Quotient (ng/g) und die 24-h-Ausscheidung (mg/24h) Uromodulins von ADTKD-UMOD Patient*innen mit unterschiedlichen Mutationen denen von Gesunden gegenüber. Die Kohorte setzte sich aus 16 ADTKD-UMOD positiven einer Familie (F1), 18 gesunde genetische Verwandte derselben Familie (F1), 4 Ehepartner*innen und 7 ADTKD-UMOD positiven mit anderen *UMOD*-Mutationen (F2-5) zusammen. Die

Ergebnisse stimmen mit den oben erwähnten überein und sind in der Tabelle 15 ersichtlich [149].

Tabelle 15. Uromodulin und Serumkreatininwerte von Individuen mit und ohne UMOD-Mutationen. Werte sind angeführt als Mittel \pm Standardabweichung. Serum Kreatinin in mg/dl. Uromodulin/Kreatinin-Quotient in mg/g

Family	Mutation	Age years	Serum creatinine	Urinary THP/creatinine ratio	Urinary THP mg/24 hours
1 (N = 16)	g.1966_1922deletion	37.9 \pm 14.2	1.85 \pm 0.93	6.0 \pm 6.1	5.5 \pm 5.3
2	g.1990C>G	16.4	1.3	2.5	6.5
		35.5	2.2	0.56	0.53
3	g.1880G>A	10.9	0.8	5.9	3.0
		23.6	2.0	4.4	4.5
		35.7	2.2	0.14	0.11
4	g.2086T>C	17.0	1.1	5.6	3.2
5	g.2105G>A	51.0	2.0	1.3	1.3
1 (unaffected)		29.2 \pm 17.2	0.95 \pm 0.13	40.8 \pm 9.7 ^a	43.8 \pm 27.9 ^a
		(N = 18)	(N = 17)	(N = 18)	(N = 18) ^b
1 (spouses) (N = 4)		47.5 \pm 8.3	1.05 \pm 0.17	43.9 \pm 25.1 ^a	55.4 \pm 36.8 ^a

^aP < 0.0001 vs. family 1 with deletion mutation.

^bRange of 21 to 119 mg THP/24 hours.

Bleyer, Hart [149]

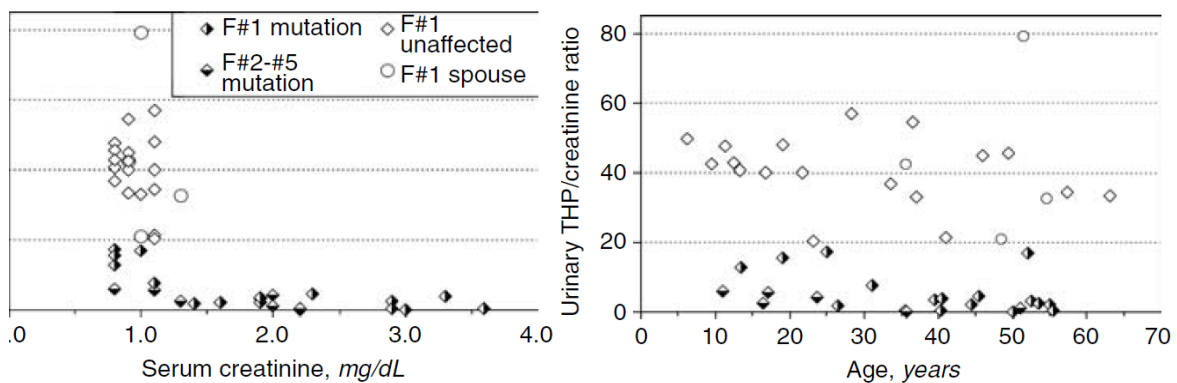


Abbildung 18. Vergleich von Uromodulin/Kreatinin-Quotienten mit Serumkreatinin und Alter der Individuen.

Bleyer, Hart [149]

In einer österreichischen Studie wurden Plasmauromodulinwerte (ng/mL) und der Uromodulin/Kreatinin-Quotient (mg/g) von 5 Individuen mit 2 verschiedenen UMOD-Mutationen und von 6 gesunden Freiwilligen erhoben.

Die Patient*innen C77Y-1&2 und C126R-1&2 mit Niereninsuffizienz und erhöhten Serumkreatininwerten, wiesen eine abnormal niedrigen Uromodulin/Kreatinin-Quotienten auf. C77Y-1 hatte niedrigere, C126R-1&2 hatten höhere Plasmauromodulinwerte als die Kontrollgruppe. Ein 12 Jahre altes Kind mit einer C77Y-3-Mutation und ohne Nierensymptomatik wies einen niedrignormalen Uromodulin/Kreatini-Quotienten und stark erhöhte Plasmauromodulinwerte auf. Die hohen Plasmawerte bei geringer Uromodulinausscheidung kann man auf eine

gerade stattfindende TAL-Zerstörung mit starker Freisetzung von Uromodulin ins Interstitium zurückführen [30].

Tabelle 16. Serum Kreatinin, Uromodulin/Kreatinin-Quotient und Plasmauromodulin von ADTKD-UMOD Patient*innen und der Kontrollgruppe. Werte als Mittelwert \pm Standardabweichung. ND = Nicht bestimmt, NA= Nicht erhoben. b) Uromodulin/Kreatinin Minimum-Maximum: 10,64- 126,45 mg/g. c) Plasma Uromodulin Minimum-Maximum: 8,59- 27,33 ng/mL. d) Uromodulin/Kreatinin Minimum-Maximum: 7,36- 48,97 mg/g. e) Plasmauromodulin Minimum-Maximum: 13.39- 28,74 ng/mL.

Parameter	Serum Creatinine (mg/dl)	Urinary Uromodulin (mg/g Creatinine)	Plasma Uromodulin (ng/ml)
Control group I (five consecutive daily measurements from six individuals)	ND	46.7 \pm 25.02 ^b	14.81 \pm 5.28 ^c
Control group II (one-time measurement; n = 6)	0.80 \pm 0.16	26.62 \pm 17.27 ^d	19.88 \pm 5.97 ^e
C77Y-1 (III:6)	2.91	0.17	0.70
C77Y-2 (III:1)	1.41	0.04	NA
C77Y-3 (IV:1)	0.81	7.44	137.97
C126R-1	4.37	0.07	200.42
C126R-2	2.44	1.09	39.38

Jennings, Aydin [30]

Ein anderer Puffer als der kommerzielle erhältliche wurde zur Bestimmung Serumuromodulins mittels ELISA in einer 2017 publizierten Studie verwendet. Der kommerzielle Puffer neigt in Kombination mit EDTA-Plasma zur Kalziumkomplexbildung. Dies kann zu signifikant niedrigeren Uromodulinwerten führen [173].

In der Studie wurde Serumuromodulin von 5 ADTKD-UMOD (II1, III3/5/6/7) positiven, drei davon entsprechend dem KDIGO-Konsensus-Report von 2015 symptomatisch (II1, III3/6) und von 2 ADTKD-UMOD negativen Angehörigen (III3/4) einer Familie erhoben. Die Werte wurden mit denen von Proband*innen einer vorausgegangenen Studie [9] entsprechend der eGFR verglichen. Die Serumuromodulinkonzentration war in den 5 betroffenen Familienmitgliedern merklich niedriger als in den Proband*innen der entsprechenden eGFR-abhängigen Referenz-Gruppe, obwohl in dieser Studie der kommerziell erhältliche Puffer zur Uromodulinquantifizierung verwendet wurde [173].

Tabelle 17. Serumkonzentration von Uromodulin und eGFR von ADTKD-UMOD Familien und der Referenzgruppe. Werte dargestellt als Median (Minimum; Maximum). LOD = Unter der Nachweisgrenze von 5,68 ng/mL; CKD = chronische Niereninsuffizienz; CKD-D = Dialysepflichtige chronische Niereninsuffizienz.

ADTKD-UMOD family members					Reference non-CKD/CKD/CKD-D group			
Pt. No.	Healthy/affected	age (years)	UMOD (ng/ml)	eGFR (ml/min/1.73 m ²)	n	age (years)	UMOD (ng/ml)	eGFR (ml/min/1.73 m ²)
III.4	Healthy	40	196.6	87.0	70	49 (20;82)	164.8 (56.0;312.2)	105.8 (71.0;167.7)
III.3	Healthy	42	284.5	96.1	70	49 (20;82)		
III.2	Healthy	44	n.a.	n.a.	70	49 (20;82)		
III.7	Affected	33	19.9	89.0	56	51.6 (24;82)	141.6 (68.2;281.3)	88.7 (79.1;98.5)
III.5	Affected	38	8.9	42.4	91	67 (26;87)	62.4 (17.8;271.1)	41.1 (33.1;52.0)
III.6	Affected	34	7.4	34.0	96	67 (26;87)	48.3 (18.2;271.1)	34.2 (24.2;43.87)
III.1	Affected	47	<LOD	10.2	68	60 (20;92)	24.6 (<LOD;66.9)	13.9 (4.1;19.7)
II.1	Affected	65	<LOD	4.3	26	58.5 (42;89)	14.2 (<LOD;90.3)	3.8 (0;15.6)

Satanovskij, Bader [173]

Die gravierenden Unterschiede der Serumkonzentration von Uromodulin in den Kontrollgruppen der Studien [30, 173] könnten durch die unterschiedlichen Messverfahren (ELISA vs. FIA) bedingt sein. Dies würde allerdings nicht die hohen Plasmauromodulinwerte der Mutationsträger*innen erklären. Eine Möglichkeit ist eine durch die Mutation C126R bedingte, vermehrte basolaterale Sekretion Uromodulins. Dennoch lässt die im Vergleich zu den meisten anderen Studien ungewöhnlich niedrigere Plasmakonzentration der Kontrollgruppe auf eine fehlerhafte Messung in der Studie von Jennings et al. [30] schließen.

Schließlich wurden bisher sechs Mausmodelle mit zu ADTKD-UMOD führenden Mutationen generiert. Bei allen war im Vergleich zu WT-Mäusen die Uromodulinkonzentration im Harn reduziert [54, 115, 174-177]. Bisher wurden in keinem Mausmodell Serumuromodulinwerte erhoben.

6.4.4 Diagnostik

Ein klinischer Verdacht auf ADTKD besteht laut dem KDIGO-Konsensus-Report von 2015, wenn ein*e Patient*in eine Familienanamnese vereinbar mit autosomal-dominant vererbter CNINS, fortschreitender CNINS, blandes Urinsediment, maximal leichte Albuminurie oder Proteinurie, kleine bis normalgroße Nieren im Ultraschall und keinen bis geringen arteriellen Hypertonus aufweist. Die Diagnose kann gestellt werden, wenn zusätzlich zu den klinischen Merkmalen eine Nierenbiopsie mit den für ADTKD typischen Veränderungen von zumindest einem Familienmitglied vorliegt. Eine fehlende Familienanamnese sollte, aufgrund der

Möglichkeit einer de-novo-Mutation oder einer verabsäumten Diagnose bei Vorfahren, nie als Ausschluss für ADTKD gewertet werden [50].

Frühes Auftreten von Hyperurikämie und Gicht sowie eine fraktionelle Uratexkretion von unter 5% lenken den Verdacht auf ADTKD-UMOD [50].

Mit Immunfluoreszenztests auf Uromodulin könnten in Nierenbiopsaten von ADTKD-UMOD Patient*innen die Uromodulinakkumulation in den TAL-Zellen nachweisen werden [49, 59, 172].

Die derzeit einzige Möglichkeit zur sicheren Differenzierung der Krankheit beruht auf einem Gentest mit Mutationsanalyse. Diese sind allerdings teuer und aufgrund fehlender spezifischer Therapie für ADTKD-UMOD ohne Konsequenz für den Patient*innen. Sinnvoll wäre die Durchführung eines Gentests bei Personen mit erhärtetem Verdacht und Kinderwunsch oder bei gesunden Mitgliedern einer betroffenen Familie, die für eine Nierenspende infrage kommen [51].

Die unabhängig von der Nierenfunktion äußerst niedrigen Uromodulinwerte im Urin und Serum von ADTKD-UMOD Patient*innen bieten eine Perspektive für eine kostengünstige nicht invasive Diagnostik in Bezug auf ADTKD-UMOD. Die Verfahren zur Bestimmung müssen allerdings noch weiter validiert und standardisiert werden. Wenn diese einsatzbereit sind, könnte man manchen Patient*innen eine Nierenbiopsie ersparen und es würde die Identifizierung von ADTKD-UMOD-Familien erleichtern. Somit könnte die Erhebung der Epidemiologie, die weitere Validierung der Uromodulintests und die Erforschung einer spezifischen Therapie vorangetrieben werden.

7 Conclusio

Als mengenmäßig häufigstes Protein im Harn ist Uromodulin an einer Vielzahl physiologischer Prozesse im Körper beteiligt. Es schützt vor Harnwegsinfektionen und Nierensteinen, ist an der Regulation von Ionenkanälen im Nephron und somit auch an der Aufrechterhaltung der Homöostase beteiligt. Gleichzeitig schützt als Immunmodulator vor überschießenden Entzündungsreaktionen nach akuten Nierenverletzungen [13, 73-75, 84, 97, 107, 108].

Doch Uromodulin hat nicht nur positive Eigenschaften. Hohe Uromodulinspiegel, wie man sie bei Träger*innen von Risikoallelen findet, führen zu salzsensitiver Hypertonie und dürften die Niere für Schäden durch systemische Erkrankungen anfällig machen.[44, 45]. Bei an Multiplen Myelom Erkrankten bedingt Uromodulin durch Bindung der freien Leichtketten die Myelomniere [130-133].

Bestimmte Mutationen in *UMOD* führen zu autosomal-dominanten tubulointerstitiellen Nierenerkrankungen. Da Mutationsträger*innen wenig bis kein Uromodulin über den Harn ausscheiden, könnte die Bestimmung der Uromodulinkonzentration im Urin bei klinischem Verdacht auf ADTKD-UMOD zur Diagnosesicherung herangezogen werden [49, 59].

Da Uromodulin ausschließlich in den Nierentubuli gebildet wird und sowohl mit dem Nierenvolumen als auch der Nierenfunktion in einem direkt linearen Verhältnis steht, scheint es auch im Hinblick auf CNINS ein nützlicher neuer Nierenmarker zu sein [32]. Ein solcher direkter Marker der tubulären Integrität wird in der Medizin dringend benötigt. Denn die geläufigen Retentionsparameter Kreatinin, Cystatin-C, und Harnstoff sind nicht direkt auf Nierenstrukturen zu beziehen, sondern bedürfen einer mathematischen Transformation [11]. Eine weitere Einschränkung ihres diagnostischen Potenzials ist die indirekte hyperbolische Beziehung zur GFR. Diese hat zur Folge, dass sich die Retentionsparameter zu Beginn der Nierenfunktionseinschränkung nur minimal ändern und die frühen Stadien der Niereninsuffizienz unentdeckt bleiben [158].

Uromodulin als direkter Marker der Nierenstruktur und mit seiner direkten Beziehung zur GFR dürfte den herkömmlichen Markern, beim Staging der Nierenfunktionseinschränkung, vor allem in den ersten Stadien, deutlich überlegen sein. Die Serumkonzentration ist aufgrund des stabileren Tagesprofils und der Unabhängigkeit vom Hydrationsstatus besser zur Stadieneinteilung geeignet als

die Uromodulinwerte im Urin [30]. Außerdem scheint Serumuromodulin aufgrund seiner monomeren Struktur eine größere zeitliche und thermische Stabilität aufzuweisen. Das vereinfacht deutlich das Handling der Proben [11, 33].

Dass Schäden der Glomerula ohne weiterer Nierenparenchymbeeinträchtigung keine Änderung der Uromodulinkonzentration bewirken und somit nicht detektiert werden können, ist eine nicht unwesentliche Einschränkung [8, 9, 128, 138].

Die durch die SNPs bedingte hohe Variabilität der Uromodulinkonzentration ist eine weitere Einschränkung, aufgrund derer die Etablierung von allgemeingültigen Normwerten nahezu unmöglich ist. Abhilfe schaffen würde hier eine zusätzliche DNS-Analyse mit darauffolgender Zuteilung zu einer der drei Klassen, homozygot für protektives Allel, heterozygot und homozygot für Risikoallel. Die unterschiedlichen Normwerte dieser Subgruppen müssten jedoch in zukünftigen Studien bestimmt werden.

Mit Blick auf die sukzessiv zunehmende Personalisierung der Medizin wäre eine weitere Möglichkeit, die Uromodulinwerte an verschiedenen Messzeitpunkten, zum Beispiel im Rahmen einer halbjährlichen Gesundenuntersuchung vom 22. bis zum 26. Lebensjahr zu ermitteln, um individuelle Normwerte zu generieren. Diese müssten in einem zentralen Gesundheitsregister, wie zum Beispiel der ELGA, gespeichert werden und können als zukünftige Referenzwerte herangezogen werden. Eine Schwäche dieser Methode stellt die erhebliche Vorlaufzeit und die Notwendigkeit der Patient*innen-Compliance dar. Zur Überbrückung könnten einstweilen die individuellen Normwerte in einem höheren Alter erhoben werden.

Einfacher gestaltet sich die Überwachung der Transplantatfunktion. Hierbei sollte zwischen dem 3 und 5 postoperativen Tag die Serumkonzentration von Uromodulin bestimmt werden. Stagniert die Konzentration, spricht das für eine verzögerten Transplantatfunktion, fallen die Werte, steht ein Transplantatverlust bevor. Ein niedriger Uromodulin-Basalwert ist mit einem erhöhten Risiko für Transplantatverlust assoziiert [11, 165].

Weiters scheinen sowohl Serum-, als auch Urinuromodulin von eGFR, AKQ und Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse sowie Risikofaktoren für Niereninsuffizienz unabhängige, prognostische Biomarker zur Evaluierung des Risikos für Mortalität und rasch voranschreitende Nierenfunktionseinbußen von Patient*innen mit CNINS zu sein [139, 144, 148, 160]. Die Inklusion von

Serumuromodulin in bereits bestehende Prädiktionsmodelle dürfte die treffsicherste Prognose liefern [144].

Ob Uromodulin als Einzelmarker oder inkludiert in ein Diagnose- bzw. Prognosemodell in die Klinik Einzug erhält, ist noch diskutabel. Es ist jedoch ein vielversprechender und vielseitiger Nierenparameter, dessen Etablierung noch weitere Studien vorausgesetzt werden. Einer der wichtigsten Schritte wäre es, ein einheitliches Bestimmungsverfahren zu konstituieren.

Literaturverzeichnis

1. Alfaham M, Peters TJ, Meyrick S, Avis P, Verrier Jones K. Serum Tamm-Horsfall protein levels in childhood: relationship with age and glomerular filtration rate. *Nephron*. 1989;52(3):216-21.
2. Fogazzi GB, Testanera G. The farsighted studies of the Italian Carlo L. Roviola (1844-1877) on the nature of urinary casts. *Am J Nephrol*. 2002;22(2-3):300-8.
3. Tamm I, Horsfall FL. Characterization and Separation of an Inhibitor of Viral Hemagglutination Present in Urine. *Experimental Biology and Medicine*. 1950;74(1):108-14.
4. Muchmore AV, Decker JM. Uromodulin: a unique 85-kilodalton immunosuppressive glycoprotein isolated from urine of pregnant women. *Science*. 1985;229(4712):479-81.
5. Pennica D, Kohr WJ, Kuang WJ, Glaister D, Aggarwal BB, Chen EY, et al. Identification of human uromodulin as the Tamm-Horsfall urinary glycoprotein. *Science*. 1987;236(4797):83-8.
6. Hart TC, Gorry MC, Hart PS, Woodard AS, Shihabi Z, Sandhu J, 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(12):882-92.
7. Polasek O, Marusic A, Rotim K, Hayward C, Vitart V, Huffman J, et al. Genome-wide association study of anthropometric traits in Korcula Island, Croatia. *Croat Med J*. 2009;50(1):7-16.
8. Risch L, Lhotta K, Meier D, Medina-Escobar P, Nydegger UE, Risch M. The serum uromodulin level is associated with kidney function. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(12):1755-61.
9. Steubl D, Block M, Herbst V, Nockher WA, Schlumberger W, Satanovskij R, et al. Plasma Uromodulin Correlates With Kidney Function and Identifies Early Stages in Chronic Kidney Disease Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(10):e3011.
10. Pivin E, Ponte B, de Seigneux S, Ackermann D, Guessous I, Ehret G, et al. Uromodulin and Nephron Mass. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(10):1556-7.
11. Scherberich JE, Gruber R, Nockher WA, Christensen EI, Schmitt H, Herbst V, et al. Serum uromodulin-a marker of kidney function and renal parenchymal integrity. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(2):284-95.
12. 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.
13. Tokonami N, Takata T, Beyeler J, Ehrbar I, Yoshifuji A, Christensen EI, 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.
14. Bokhove M, Nishimura K, Brunati M, Han L, de Sanctis D, Rampoldi L, et al. A structured interdomain linker directs self-polymerization of human uromodulin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(6):1552-7.
15. Yang H, Wu C, Zhao S, Guo J. Identification and characterization of D8C, a novel domain present in liver-specific LZP, uromodulin and glycoprotein 2, mutated in familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *FEBS Lett*. 2004;578(3):236-8.

16. Schaeffer C, Santambrogio S, Perucca S, Casari G, Rampoldi L. Analysis of uromodulin polymerization provides new insights into the mechanisms regulating ZP domain-mediated protein assembly. *Mol Biol Cell*. 2009;20(2):589-99.
17. Brunati M, Perucca S, Han L, Cattaneo A, Consolato F, Andolfo A, et al. The serine protease hepsin mediates urinary secretion and polymerisation of Zona Pellucida domain protein uromodulin. *Elife*. 2015;4:e08887.
18. Fletcher AP, Neuberger A, Ratcliffe WA. Tamm-Horsfall urinary glycoprotein. The chemical composition. *Biochem J*. 1970;120(2):417-24.
19. Horn F. *Biochemie des Menschen*. In: Thieme, editor. *Biochemie des Menschen*. 7. Stuttgart Germany: Thieme; 2019. p. 208-13.
20. Springer GF, Schwick HG, Fletcher MA. The relationship of the influenza virus inhibitory activity of glycoproteins to their molecular size and sialic acid content. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1969;64(2):634-41.
21. Hession C, Decker JM, Sherblom AP, Kumar S, Yue CC, Mattaliano RJ, et al. Uromodulin (Tamm-Horsfall glycoprotein): a renal ligand for lymphokines. *Science*. 1987;237(4821):1479-84.
22. Muchmore AV, Shifrin S, Decker JM. In vitro evidence that carbohydrate moieties derived from uromodulin, an 85,000 dalton immunosuppressive glycoprotein isolated from human pregnancy urine, are immunosuppressive in the absence of intact protein. *The Journal of Immunology*. 1987;138(8):2547-53.
23. Melick RA, Quelch KJ, Rhodes M. The demonstration of sialic acid in kidney stone matrix. *Clin Sci (Lond)*. 1980;59(5):401-4.
24. Verkoelen CF, van der Boom BG, Kok DJ, Romijn JC. Sialic acid and crystal binding. *Kidney Int*. 2000;57(3):1072-82.
25. Lieske JC, Toback FG, Deganello S. Sialic acid-containing glycoproteins on renal cells determine nucleation of calcium oxalate dihydrate crystals. *Kidney Int*. 2001;60(5):1784-91.
26. 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. *J Biol Chem*. 2001;276(13):9924-30.
27. 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.
28. Jovine L, Qi H, Williams Z, Litscher ES, Wassarman PM. A duplicated motif controls assembly of zona pellucida domain proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(16):5922-7.
29. Wang J, Shen F, Yan W, Wu M, Ratnam M. Proteolysis of the carboxyl-terminal GPI signal independent of GPI modification as a mechanism for selective protein secretion. *Biochemistry*. 1997;36(47):14583-92.
30. Jennings P, Aydin S, Kotanko P, Lechner J, Lhotta K, Williams S, et al. Membrane targeting and secretion of mutant uromodulin in familial juvenile hyperuricemic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(1):264-73.

31. Wiggins RC. Uromucoid (Tamm-Horsfall glycoprotein) forms different polymeric arrangements on a filter surface under different physicochemical conditions. *Clinica Chimica Acta*. 1987;162(3):329-40.
32. Pruijm M, Ponte B, Ackermann D, Paccaud F, Guessous I, Ehret G, 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.
33. Youhanna S, Weber J, Beaujean V, Glaudemans B, Sobek J, Devuyst O. Determination of uromodulin in human urine: influence of storage and processing. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(1):136-45.
34. Pook MA, Jeremiah S, Scheinman SJ, Povey S, Thakker RV. Localization of the Tamm-Horsfall glycoprotein (uromodulin) gene to chromosome 16p12.3-16p13.11. *Ann Hum Genet*. 1993;57(4):285-90.
35. Devuyst O, Olinger E, Rampoldi L. Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(9):525-44.
36. Zhu X, Cheng J, Gao J, Lepor H, Zhang ZT, Pak J, et al. Isolation of mouse THP gene promoter and demonstration of its kidney-specific activity in transgenic mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;282(4):F608-17.
37. Kim HT, Song IY, Piedrahita J. Kidney-specific activity of the bovine uromodulin promoter. *Transgenic Res*. 2003;12(2):191-201.
38. Gresh L, Fischer E, Reimann A, Tanguy M, Garbay S, Shao X, et al. A transcriptional network in polycystic kidney disease. *EMBO J*. 2004;23(7):1657-68.
39. Olden M, Corre T, Hayward C, Toniolo D, Ulivi S, Gasparini P, et al. Common variants in UMOD associate with urinary uromodulin levels: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(8):1869-82.
40. Kottgen A, Glazer NL, Dehghan A, Hwang SJ, Katz R, Li M, et al. Multiple loci associated with indices of renal function and chronic kidney disease. *Nat Genet*. 2009;41(6):712-7.
41. Boger CA, Gorski M, Li M, Hoffmann MM, Huang C, Yang Q, et al. Association of eGFR-Related Loci Identified by GWAS with Incident CKD and ESRD. *PLoS Genet*. 2011;7(9):e1002292.
42. Gudbjartsson DF, Holm H, Indridason OS, Thorleifsson G, Edvardsson V, Sulem P, et al. Association of variants at UMOD with chronic kidney disease and kidney stones-role of age and comorbid diseases. *PLoS Genet*. 2010;6(7):e1001039.
43. Shlipak MG, Day EC. Biomarkers for incident CKD: a new framework for interpreting the literature. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(8):478-83.
44. Padmanabhan S, Melander O, Johnson T, Di Blasio AM, Lee WK, Gentilini D, et al. Genome-wide association study of blood pressure extremes identifies variant near UMOD associated with hypertension. *PLoS Genet*. 2010;6(10):e1001177.
45. Trudu M, Janas S, Lanzani C, Debaix H, Schaeffer C, Ikehata M, 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.

46. Pattaro C, Teumer A, Gorski M, Chu AY, Li M, Mijatovic V, et al. Genetic associations at 53 loci highlight cell types and biological pathways relevant for kidney function. *Nat Commun.* 2016;7:10023.
47. Pattaro C, Kottgen A, Teumer A, Garnaas M, Boger CA, Fuchsberger C, et al. Genome-wide association and functional follow-up reveals new loci for kidney function. *PLoS Genet.* 2012;8(3):e1002584.
48. Wolf MT, Beck BB, Zaucke F, Kunze A, Misselwitz J, Ruley J, et al. The Uromodulin C744G mutation causes MCKD2 and FJHN in children and adults and may be due to a possible founder effect. *Kidney Int.* 2007;71(6):574-81.
49. Rampoldi L, Caridi G, Santon D, Boaretto F, Bernascone I, Lamorte G, et al. Allelism of MCKD, FJHN and GCKD caused by impairment of uromodulin export dynamics. *Hum Mol Genet.* 2003;12(24):3369-84.
50. Eckardt KU, Alper SL, Antignac C, Bleyer AJ, Chauveau D, Dahan K, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management--A KDIGO consensus report. *Kidney Int.* 2015;88(4):676-83.
51. Devuyst O, Olinger E, Weber S, Eckardt KU, Knoch S, Rampoldi L, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):60.
52. Moskowitz JL, Piret SE, Lhotta K, Kitzler TM, Tashman AP, Velez E, et al. Association between genotype and phenotype in uromodulin-associated kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(8):1349-57.
53. 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.
54. Bernascone I, Janas S, Ikehata M, Trudu M, Corbelli A, Schaeffer C, 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.
55. Rezende-Lima W, Parreira KS, Garcia-Gonzalez M, Riveira E, Banet JF, Lens XM. Homozygosity for uromodulin disorders: FJHN and MCKD-type 2. *Kidney Int.* 2004;66(2):558-63.
56. Edwards N, Olinger E, Adam J, Kelly M, Schiano G, Ramsbottom SA, et al. A novel homozygous UMOD mutation reveals gene dosage effects on uromodulin processing and urinary excretion. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(12):1994-9.
57. Williams SE, Reed AA, Galvanovskis J, Antignac C, Goodship T, Karet FE, et al. Uromodulin mutations causing familial juvenile hyperuricaemic nephropathy lead to protein maturation defects and retention in the endoplasmic reticulum. *Hum Mol Genet.* 2009;18(16):2963-74.
58. Bernascone I, Vavassori S, Di Pentima A, Santambrogio S, Lamorte G, Amoroso A, et al. Defective intracellular trafficking of uromodulin mutant isoforms. *Traffic.* 2006;7(11):1567-79.
59. Vylet'al P, Kublova M, Kalbacova M, Hodanova K, Baresova V, Stiburkova B, et al. Alterations of uromodulin biology: a common denominator of the genetically heterogeneous FJHN/MCKD syndrome. *Kidney Int.* 2006;70(6):1155-69.

60. Tinschert S, Ruf N, Bernascone I, Sacherer K, Lamorte G, Neumayer HH, et al. Functional consequences of a novel uromodulin mutation in a family with familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(12):3150-4.
61. Zivna M, Hulkova H, Matignon M, Hodanova K, Vylet'al P, Kalbacova M, et al. Dominant renin gene mutations associated with early-onset hyperuricemia, anemia, and chronic kidney failure. *Am J Hum Genet*. 2009;85(2):204-13.
62. Kirby A, Gnirke A, Jaffe DB, Baresova V, Pochet N, Blumenstiel B, et al. Mutations causing medullary cystic kidney disease type 1 lie in a large VNTR in MUC1 missed by massively parallel sequencing. *Nat Genet*. 2013;45(3):299-303.
63. Zivna M, Kidd K, Pristoupilova A, Baresova V, DeFelice M, Blumenstiel B, et al. Noninvasive Immunohistochemical Diagnosis and Novel MUC1 Mutations Causing Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(9):2418-31.
64. Christodoulou K, Tsingis M, Stavrou C, Eleftheriou A, Papapavlou P, Patsalis PC, et al. Chromosome 1 localization of a gene for autosomal dominant medullary cystic kidney disease. *Hum Mol Genet*. 1998;7(5):905-11.
65. Bingham C, Ellard S, van't Hoff WG, Simmonds HA, Marinaki AM, Badman MK, et al. Atypical familial juvenile hyperuricemic nephropathy associated with a hepatocyte nuclear factor-1beta gene mutation. *Kidney Int*. 2003;63(5):1645-51.
66. Torffvit O, Melander O, Hulten UL. Urinary excretion rate of Tamm-Horsfall protein is related to salt intake in humans. *Nephron Physiol*. 2004;97(1):p31-6.
67. Ying WZ, Sanders PW. Dietary salt regulates expression of Tamm-Horsfall glycoprotein in rats. *Kidney Int*. 1998;54(4):1150-6.
68. Schmitt R, Kahl T, Mutig K, Bachmann S. Selectively reduced expression of thick ascending limb Tamm-Horsfall protein in hypothyroid kidneys. *Histochem Cell Biol*. 2004;121(4):319-27.
69. Ecelbarger CA, Terris J, Hoyer JR, Nielsen S, Wade JB, Knepper MA. Localization and regulation of the rat renal Na(+)-K(+)-2Cl⁻ cotransporter, BSC-1. *Am J Physiol*. 1996;271(3 Pt 2):F619-28.
70. de Baaij JH, Groot Koerkamp MJ, Lavrijsen M, van Zeeland F, Meijer H, Holstege FC, et al. Elucidation of the distal convoluted tubule transcriptome identifies new candidate genes involved in renal Mg(2+) handling. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;305(11):F1563-73.
71. Graham LA, Padmanabhan S, Fraser NJ, Kumar S, Bates JM, Raffi HS, et al. Validation of uromodulin as a candidate gene for human essential hypertension. *Hypertension*. 2014;63(3):551-8.
72. Bachmann S, Dawnay AB, Bouby N, Bankir L. Tamm-Horsfall protein excretion during chronic alterations in urinary concentration and protein intake in the rat. *Ren Physiol Biochem*. 1991;14(6):236-45.
73. Mutig K, Kahl T, Saritas T, Godes M, Persson P, Bates J, 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.

74. 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.
75. Wolf MT, Wu XR, Huang CL. Uromodulin upregulates TRPV5 by impairing caveolin-mediated endocytosis. *Kidney Int.* 2013;84(1):130-7.
76. Kahle KT, Rinehart J, de Los Heros P, Louvi A, Meade P, Vazquez N, et al. WNK3 modulates transport of Cl⁻ in and out of cells: implications for control of cell volume and neuronal excitability. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(46):16783-8.
77. Delpire E, Gagnon KB. SPAK and OSR1: STE20 kinases involved in the regulation of ion homeostasis and volume control in mammalian cells. *Biochem J.* 2008;409(2):321-31.
78. Paladino S, Lebreton S, Tivodar S, Campana V, Tempre R, Zurzolo C. Different GPI-attachment signals affect the oligomerisation of GPI-anchored proteins and their apical sorting. *J Cell Sci.* 2008;121(Pt 24):4001-7.
79. Welker P, Bohlick A, Mutig K, Salanova M, Kahl T, Schluter H, et al. Renal Na⁺-K⁺-Cl⁻ cotransporter activity and vasopressin-induced trafficking are lipid raft-dependent. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;295(3):F789-802.
80. 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-F76.
81. Chatterjee S, Mayor S. The GPI-anchor and protein sorting. *Cell Mol Life Sci.* 2001;58(14):1969-87.
82. Richardson C, Rafiqi FH, Karlsson HK, Moleleki N, Vandewalle A, Campbell DG, et al. Activation of the thiazide-sensitive Na⁺-Cl⁻ cotransporter by the WNK-regulated kinases SPAK and OSR1. *J Cell Sci.* 2008;121(Pt 5):675-84.
83. Hoenderop JG, Bindels RJ. Calcitropic and magnesiotropic TRP channels. *Physiology (Bethesda).* 2008;23:32-40.
84. Frick KK, Bushinsky DA. Molecular mechanisms of primary hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(4):1082-95.
85. Choi SW, Ryu OH, Choi SJ, Song IS, Bleyer AJ, Hart TC. Mutant tamm-horsfall glycoprotein accumulation in endoplasmic reticulum induces apoptosis reversed by colchicine and sodium 4-phenylbutyrate. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(10):3006-14.
86. Nijenhuis T, Hoenderop JG, van der Kemp AW, Bindels RJ. Localization and regulation of the epithelial Ca²⁺ channel TRPV6 in the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(11):2731-40.
87. Nie M, Bal MS, Liu J, Yang Z, Rivera C, Wu XR, 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.
88. Bachmann S. A novel role for Tamm-Horsfall protein (uromodulin) in the renal tubule. *Kidney Int.* 2018;94(4):652-5.

89. Jung J, Basile DP, Pratt JH. Sodium reabsorption in the thick ascending limb in relation to blood pressure: a clinical perspective. *Hypertension*. 2011;57(5):873-9.
90. Graham LA, Dominiczak AF, Ferreri NR. Role of renal transporters and novel regulatory interactions in the TAL that control blood pressure. *Physiol Genomics*. 2017;49(5):261-76.
91. Serafini-Cessi F, Monti A, Cavallone D. N-Glycans carried by Tamm-Horsfall glycoprotein have a crucial role in the defense against urinary tract diseases. *Glycoconj J*. 2005;22(7-9):383-94.
92. Rutishauser G, Ackermann T, Seiler H, Hering F, Buchholz NP, Koch A, et al. Tamm-Horsfall glycoprotein: role in inhibition and promotion of renal calcium oxalate stone formation studied with Fourier-transform infrared spectroscopy. *Clinical Chemistry*. 1994;40(9):1739-43.
93. Pragasam V, Kalaiselvi P, Subashini B, Sumitra K, Varalakshmi P. Structural and functional modification of THP on nitration: comparison with stone formers THP. *Nephron Physiol*. 2005;99(1):p28-34.
94. Viswanathan P, Rimer JD, Kolbach AM, Ward MD, Kleinman JG, Wesson JA. Calcium oxalate monohydrate aggregation induced by aggregation of desialylated Tamm-Horsfall protein. *Urol Res*. 2011;39(4):269-82.
95. Liu Y, Mo L, Goldfarb DS, Evan AP, Liang F, Khan SR, et al. Progressive renal papillary calcification and ureteral stone formation in mice deficient for Tamm-Horsfall protein. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;299(3):F469-78.
96. Ghirrotto S, Tassi F, Barbujani G, Pattini L, Hayward C, Vollenweider P, et al. The Uromodulin Gene Locus Shows Evidence of Pathogen Adaptation through Human Evolution. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(10):2983-96.
97. Garimella PS, Bartz TM, Ix JH, Chonchol M, Shlipak MG, Devarajan P, et al. Urinary Uromodulin and Risk of Urinary Tract Infections: The Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(6):744-51.
98. Raffi HS, Bates JM, Jr., 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.
99. Raffi HS, Bates JM, Jr., Laszik Z, Kumar S. Tamm-horsfall protein protects against urinary tract infection by proteus mirabilis. *J Urol*. 2009;181(5):2332-8.
100. Mo L, Zhu XH, Huang HY, Shapiro E, Hasty DL, Wu XR. Ablation of the Tamm-Horsfall protein gene increases susceptibility of mice to bladder colonization by type 1-fimbriated *Escherichia coli*. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004;286(4):F795-802.
101. Bates JM, Raffi HM, Prasad K, Mascarenhas R, Laszik Z, Maeda N, et al. Tamm-Horsfall protein knockout mice are more prone to urinary tract infection: rapid communication. *Kidney Int*. 2004;65(3):791-7.
102. Coady A, Ramos AR, Olson J, Nizet V, Patras KA. Tamm-Horsfall Protein Protects the Urinary Tract against *Candida albicans*. *Infect Immun*. 2018;86(12).
103. El-Achkar TM, Dagher PC. Tubular cross talk in acute kidney injury: a story of sense and sensibility. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015;308(12):F1317-23.

104. Schmid M, Prajczner S, Gruber LN, Bertocchi C, Gandini R, Pfaller W, et al. Uromodulin facilitates neutrophil migration across renal epithelial monolayers. *Cell Physiol Biochem*. 2010;26(3):311-8.
105. Micanovic R, Chitteti BR, Dagher PC, Srour EF, Khan S, Hato T, et al. Tamm-Horsfall Protein Regulates Granulopoiesis and Systemic Neutrophil Homeostasis. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(9):2172-82.
106. Wimmer T, Cohen G, Saemann MD, Horl WH. Effects of Tamm-Horsfall protein on polymorphonuclear leukocyte function. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(9):2192-7.
107. El-Achkar TM, McCracken R, Liu Y, Heitmeier MR, Bourgeois S, Ryerse J, 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):F1066-75.
108. 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):F534-44.
109. Wu H, Chen G, Wyburn KR, Yin J, Bertolino P, Eris JM, et al. TLR4 activation mediates kidney ischemia/reperfusion injury. *J Clin Invest*. 2007;117(10):2847-59.
110. El-Achkar TM, Wu XR. Uromodulin in kidney injury: an instigator, bystander, or protector? *Am J Kidney Dis*. 2012;59(3):452-61.
111. Bollee G, Dahan K, Flamant M, Moriniere V, Pawtowski A, Heidet L, et al. Phenotype and outcome in hereditary tubulointerstitial nephritis secondary to UMOD mutations. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(10):2429-38.
112. Dahan K FA, Adamis S, et al. Familial juvenile hyperuricemic nephropathy and autosomal dominant medullary cystic kidney disease type 2: two facets of the same disease?. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(11):2348-57.
113. Sharp CK BS, Stockwin JM, Robbin ML, Galliani C, Guay-Woodford LM. . Dominantly transmitted glomerulocystic kidney disease: a distinct genetic entity. . *J Am Soc Nephrol*. 1997;8(1)(1997):77-84.
114. Wolf MT, Mucha BE, Attanasio M, Zalewski I, Karle SM, Neumann HP, et al. Mutations of the Uromodulin gene in MCKD type 2 patients cluster in exon 4, which encodes three EGF-like domains. *Kidney Int*. 2003;64(5):1580-7.
115. Kemter E, Pruckl P, Rathkolb B, Micklich K, Adler T, Becker L, et al. Standardized, systemic phenotypic analysis of Umod(C93F) and Umod(A227T) mutant mice. *PLoS One*. 2013;8(10):e78337.
116. Rampoldi L, Scolari F, Amoroso A, Ghiggeri G, Devuyst O. The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011;80(4):338-47.
117. Turner JJ, Stacey JM, Harding B, Kotanko P, Lhotta K, Puig JG, et al. UROMODULIN mutations cause familial juvenile hyperuricemic nephropathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(3):1398-401.

118. Schaeffer C, Cattaneo A, Trudu M, Santambrogio S, Bernascone I, Giachino D, et al. Urinary secretion and extracellular aggregation of mutant uromodulin isoforms. *Kidney Int.* 2012;81(8):769-78.
119. Gentsch M, Choudhury A, Chang XB, Pagano RE, Riordan JR. Misassembled mutant DeltaF508 CFTR in the distal secretory pathway alters cellular lipid trafficking. *J Cell Sci.* 2007;120(Pt 3):447-55.
120. Mayrer AR KM, Ruddle NH, et al. Tubulointerstitial nephritis and immunologic responses to Tamm-Horsfall protein in rabbits challenged with homologous urine or Tamm-Horsfall protein. *J Immunol.* 1982;128(6):2634-42.
121. Hoyer JR. Tubulointerstitial immune complex nephritis in rats immunized with Tamm-Horsfall protein. *Kidney Int.* 1980;17(3):284-92.
122. Deltas C, Papagregoriou G. Cystic diseases of the kidney: molecular biology and genetics. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(4):569-82.
123. Zaucke F, Boehnlein JM, Steffens S, Polishchuk RS, Rampoldi L, Fischer A, et al. Uromodulin is expressed in renal primary cilia and UMOD mutations result in decreased ciliary uromodulin expression. *Hum Mol Genet.* 2010;19(10):1985-97.
124. Gersch M, Mutig K, Bachmann S, Kumar S, Ouyang X, Johnson R. Is salt-wasting the long awaited answer to the hyperuricaemia seen in uromodulin storage diseases? *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(7):2028-9.
125. Quan A, Baum M. Regulation of proximal tubule transport by endogenously produced angiotensin II. *Nephron.* 2000;84(2):103-10.
126. Silbernagl S, Lang F. Taschenatlas Pathophysiologie 6. Auflage: Thieme; 2019. 440 p.
127. Hinghofer-Szalkay H. Physiologie der Nierenfunktion und der ableitenden Harnwege [Available from: <http://physiologie.cc/IX.3.htm>].
128. Prajczek S, Heidenreich U, Pfaller W, Kotanko P, Lhotta K, Jennings P. Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(6):1896-903.
129. Ying WZ, Allen CE, Curtis LM, Aaron KJ, Sanders PW. Mechanism and prevention of acute kidney injury from cast nephropathy in a rodent model. *J Clin Invest.* 2012;122(5):1777-85.
130. Start DA SF, Davis LD, D'Agati V, Pirani CL. Myeloma cast nephropathy: immunohistochemical and lectin studies. *Mod Pathol.* 1988;1988 Sep;1(5):336-47.
131. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol.* 2011;8(1):43-51.
132. Huang ZQ, Sanders PW. Localization of a single binding site for immunoglobulin light chains on human Tamm-Horsfall glycoprotein. *J Clin Invest.* 1997;99(4):732-6.
133. Ying W-Z, Sanders PW. Mapping the Binding Domain of Immunoglobulin Light Chains for Tamm-Horsfall Protein. *The American Journal of Pathology.* 2001;158(5):1859-66.

134. Zimmerhackl LB, Rostasy K, Wiegele G, Rasenack A, Wilhelm C, Lohner M, et al. Tamm-Horsfall protein as a marker of tubular maturation. *Pediatr Nephrol.* 1996;10(4):448-52.
135. DeFreitas MJ, Seeherunvong W, Katsoufis CP, RamachandraRao S, Duara S, Yasin S, et al. Longitudinal patterns of urine biomarkers in infants across gestational ages. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(7):1179-88.
136. Ollier-Hartmann MP, Pouget-Abadie C, Bouillie J, Hartmann L. Variations of urinary Tamm-Horsfall protein in humans during the first thirty years of life. *Nephron.* 1984;38(3):163-6.
137. Sobel JD, Kaye D. Reduced uromucoid excretion in the elderly. *J Infect Dis.* 1985;152(3):653.
138. Fedak D, Kuzniewski M, Fugiel A, Wieczorek-Surdacka E, Przepiorkowska-Hoyer B, Jasik P, et al. Serum uromodulin concentrations correlate with glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Pol Arch Med Wewn.* 2016;126(12):995-1004.
139. Steubl D, Schneider MP, Meiselbach H, Nadal J, Schmid MC, Saritas T, 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.
140. Kottgen A, Hwang SJ, Larson MG, Van Eyk JE, Fu Q, Benjamin EJ, et al. Uromodulin levels associate with a common UMOD variant and risk for incident CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(2):337-44.
141. Borstnar S, Veceric-Haler Z, Bostjancic E, Pipan Tkalec Z, Kovac D, Lindic J, et al. Uromodulin and microRNAs in Kidney Transplantation-Association with Kidney Graft Function. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16).
142. Troyanov S, Delmas-Frenette C, Bollee G, Youhanna S, Bruat V, Awadalla P, et al. Clinical, Genetic, and Urinary Factors Associated with Uromodulin Excretion. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(1):62-9.
143. Onoe T, Yamada K, Mizushima I, Ito K, Kawakami T, Daimon S, et al. Hints to the diagnosis of uromodulin kidney disease. *Clin Kidney J.* 2016;9(1):69-75.
144. Leiherer A, Muendlein A, Saely CH, Brandtner EM, Geiger K, Fraunberger P, et al. The value of uromodulin as a new serum marker to predict decline in renal function. *J Hypertens.* 2018;36(1):110-8.
145. 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 (Lond).* 1985;68(5):529-35.
146. Delgado GE, Kleber ME, Scharnagl H, Kramer BK, Marz W, Scherberich JE. Serum Uromodulin and Mortality Risk in Patients Undergoing Coronary Angiography. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(7):2201-10.
147. Leiherer A, Muendlein A, Saely CH, Ebner J, Brandtner EM, Fraunberger P, et al. Serum uromodulin is a predictive biomarker for cardiovascular events and overall mortality in coronary patients. *Int J Cardiol.* 2017;231:6-12.

148. Garimella PS, Biggs ML, Katz R, Ix JH, Bennett MR, Devarajan P, et al. Urinary uromodulin, kidney function, and cardiovascular disease in elderly adults. *Kidney Int.* 2015;88(5):1126-34.
149. Bleyer AJ, Hart TC, Shihabi Z, Robins V, Hoyer JR. Mutations in the uromodulin gene decrease urinary excretion of Tamm-Horsfall protein. *Kidney Int.* 2004;66(3):974-7.
150. Dawnay A, Cattell WR. Serum Tamm-Horsfall glycoprotein levels in health and in renal disease. *Clinical Nephrology.* 1981;15(1):5-8.
151. Hunt JS, Peach RJ, Brünisholz MC, Lynn KL, McGiven AR. A sensitive and specific ELISA using a monoclonal capture antibody for detection of Tamm-Horsfall urinary glycoprotein in serum. *Journal of Immunological Methods.* 1986;91(1):35-43.
152. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner J-A, Fogo AB, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *The Lancet.* 2017;390(10105):1888-917.
153. Stevens LA, Li S, Wang C, Huang C, Becker BN, Bomback AS, et al. Prevalence of CKD and comorbid illness in elderly patients in the United States: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis.* 2010;55(3 Suppl 2):S23-33.
154. Eriksson JK, Neovius M, Jacobson SH, Elinder CG, Hylander B. Healthcare costs in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open.* 2016;6(10):e012062.
155. Wyld ML, Lee CM, Zhuo X, White S, Shaw JE, Morton RL, et al. Cost to government and society of chronic kidney disease stage 1-5: a national cohort study. *Intern Med J.* 2015;45(7):741-7.
156. Kent S, Schlackow I, Lozano-Kuhne J, Reith C, Emberson J, Haynes R, et al. What is the impact of chronic kidney disease stage and cardiovascular disease on the annual cost of hospital care in moderate-to-severe kidney disease? *BMC Nephrol.* 2015;16:65.
157. 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.
158. Rule AD. Understanding estimated glomerular filtration rate: implications for identifying chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007;16(3):242-9.
159. Zhou J, Chen Y, Liu Y, Shi S, Wang S, Li X, et al. Urinary uromodulin excretion predicts progression of chronic kidney disease resulting from IgA nephropathy. *PLoS One.* 2013;8(8):e71023.
160. Steubl D, Block M, Herbst V, Nockher WA, Schlumberger W, Kemmner S, 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.
161. Proctor MJ, McMillan DC, Horgan PG, Fletcher CD, Talwar D, Morrison DS. Systemic inflammation predicts all-cause mortality: a glasgow inflammation outcome study. *PLoS One.* 2015;10(3):e0116206.

162. Sung KC, Ryu S, Chang Y, Byrne CD, Kim SH. C-reactive protein and risk of cardiovascular and all-cause mortality in 268 803 East Asians. *Eur Heart J.* 2014;35(27):1809-16.
163. Bjornstad P, Wiromrat P, Johnson RJ, Sippl R, Cherney DZI, Wong R, et al. Serum Uromodulin Predicts Less Coronary Artery Calcification and Diabetic Kidney Disease Over 12 Years in Adults With Type 1 Diabetes: The CACTI Study. *Diabetes Care.* 2019;42(2):297-302.
164. Steubl D, Block M, Herbst V, Schlumberger W, Nockher A, Angermann S, et al. Serum uromodulin predicts graft failure in renal transplant recipients. *Biomarkers.* 2017;22(2):171-7.
165. Bostom A, Steubl D, Garimella PS, Franceschini N, Roberts MB, Pasch A, et al. Serum Uromodulin: A Biomarker of Long-Term Kidney Allograft Failure. *Am J Nephrol.* 2018;47(4):275-82.
166. Lhotta K, Piret SE, Kramar R, Thakker RV, Sunder-Plassmann G, Kotanko P. Epidemiology of uromodulin-associated kidney disease - results from a nation-wide survey. *Nephron Extra.* 2012;2(1):147-58.
167. Quaglia M, Musetti C, Ghiggeri GM, Fogazzi GB, Settanni F, Boldorini RL, et al. Unexpectedly high prevalence of rare genetic disorders in kidney transplant recipients with an unknown causal nephropathy. *Clin Transplant.* 2014;28(9):995-1003.
168. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, Petrovski S, Aggarwal VS, Milo-Rasouly H, et al. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2019;380(2):142-51.
169. Connaughton DM, Kennedy C, Shril S, Mann N, Murray SL, Williams PA, et al. Monogenic causes of chronic kidney disease in adults. *Kidney Int.* 2019;95(4):914-28.
170. Cormican S, Connaughton DM, Kennedy C, Murray S, Zivna M, Kmoch S, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease (ADTKD) in Ireland. *Ren Fail.* 2019;41(1):832-41.
171. Gast C, Marinaki A, Arenas-Hernandez M, Campbell S, Seaby EG, Pengelly RJ, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease-UMOD is the most frequent non polycystic genetic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):301.
172. Dahan K, Devuyst O, Smaers M, Vertommen D, Loute G, Poux JM, et al. A cluster of mutations in the UMOD gene causes familial juvenile hyperuricemic nephropathy with abnormal expression of uromodulin. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(11):2883-93.
173. Satanovskij R, Bader A, Block M, Herbst V, Schlumberger W, Haack T, et al. A new missense mutation in UMOD gene leads to severely reduced serum uromodulin concentrations - A tool for the diagnosis of uromodulin-associated kidney disease. *Clin Biochem.* 2017;50(3):155-8.
174. Ma L, Liu Y, Landry NK, El-Achkar TM, Lieske JC, Wu XR. Point mutation in D8C domain of Tamm-Horsfall protein/uromodulin in transgenic mice causes progressive renal damage and hyperuricemia. *PLoS One.* 2017;12(11):e0186769.
175. Kemter E, Frohlich T, Arnold GJ, Wolf E, Wanke R. Mitochondrial Dysregulation Secondary to Endoplasmic Reticulum Stress in Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease - UMOD (ADTKD-UMOD). *Sci Rep.* 2017;7:42970.
176. Piret SE, Olinger E, Reed AAC, Nesbit MA, Hough TA, Bentley L, et al. A mouse model for inherited renal fibrosis associated with endoplasmic reticulum stress. *Dis Model Mech.* 2017;10(6):773-86.

177. Johnson BG, Dang LT, Marsh G, Roach AM, Levine ZG, Monti A, et al. Uromodulin p.Cys147Trp mutation drives kidney disease by activating ER stress and apoptosis. *J Clin Invest.* 2017;127(11):3954-69.