

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2024

Jana Dudková

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Uromodulin
Bakalářská práce

2024

Jana Dudková

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology

Uromodulin
Bachelor Thesis

2024

Jana Dudková

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2023/2024

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Jana Dudková**
Osobní číslo: **C21161**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Uromodulin**
Téma práce anglicky: **Uromodulin**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Zpracujte literární rešerši zaměřenou na uvedení funkce uromodulinu. V rámci tohoto tématu se nejprve zaměřte na popis stavby močové soustavy, epitelálních buněk ji vystylajících a jejich funkci. Následně se především zaměřte na popis buněk produkujících uromodulin, popis jeho struktury, syntézy, fyziologické funkce a také možnosti jeho diagnostického využití.
2. Ke zpracování kompilace využijte elektronických vědeckých databází, jako jsou např. *ScienceDirect*, *HighWire*, *NCBI Pubmed*, apod.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpragování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **22. prosince 2023**
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2024**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

L.S.

doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 29. února 2024

Prohlašuji:

Práci s názvem Uromodulin jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 30. 9. 2024

Jana Dudková v.r.

PODĚKOVÁNÍ

V první řadě bych chtěla poděkovat doc. RNDr. Tomáši Roušarovi, Ph.D. za poskytnutí užitečných rad, ochotu a trpělivost během zpracování této bakalářské práce. Dále bych chtěla poděkovat své rodině a přátelům za podporu během studia.

ANOTACE

Tato bakalářská práce se zaměřuje na uromodulin, protein přítomný v lidské moči, a jeho význam v oblasti renální fyziologie a patologie. Práce analyzuje fyziologické funkce uromodulinu, včetně jeho role v ochraně močového traktu před infekcemi a prevenci tvorby ledvinových kamenů. Kromě toho kapitola o ledvinách popisuje anatomii a funkce těchto klíčových orgánů, které zajišťují filtraci krve, udržování rovnováhy elektrolytů a vylučování odpadních látek. Důležitou součástí práce jsou také močové válce, které se tvoří během renálních procesů a mohou indikovat patologické stavy. Výsledky práce naznačují potenciál uromodulinu jako diagnostického biomarkeru a terapeutického cíle v léčbě renálních poruch.

KLÍČOVÁ SLOVA

uromodulin, ledviny, močové válce, renální onemocnění, infekce močových cest, biomarker

TITLE

Uromodulin

ANNOTATION

This bachelor's thesis focuses on uromodulin, a protein present in human urine, and its significance in renal physiology and pathology. The work analyzes the physiological functions of uromodulin, including its role in protecting the urinary tract from infections and preventing the formation of kidney stones. Additionally, the chapter on the kidneys describes the anatomy and functions of these key organs, which ensure the filtration of blood, the maintenance of electrolyte balance, and the excretion of waste products. An important component of the thesis is also the urinary casts, which form during renal processes and may indicate pathological conditions. The results of the study suggest the potential of uromodulin as a diagnostic biomarker and a therapeutic target in the treatment of renal disorders.

KEYWORDS

uromodulin, kidneys, urinary casts, renal diseases, urinary tract infections, biomarker

OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK.....	10
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK	11
ÚVOD.....	12
1 Vylučovací soustava	13
1.1 Ledviny	13
1.2 Nefron	14
1.3 Glomerulární funkce ledvin	15
1.4 Tubulární funkce ledvin.....	16
1.5 Endokrinní funkce ledvin.....	17
2. Laboratorní vyšetření močového sedimentu	19
2.1 Odběr vzorku moči	19
2.2 Fyzikální parametry analýzy.....	20
2.3 Chemické parametry analýzy.....	20
2.4 Mikroskopické stanovení moči.....	22
2.5 Močové válce	24
2.5.1 Hyalinní válce	25
2.5.2 Granulované válce	26
2.5.3 Voskové válce.....	27
2.5.4 Buněčné válce	28
2.5.5 Válce obsahující krystaly nebo mikroorganismy.....	29
2.5.6 Pigmentové válce	29
3. Tamm-Horsfallův protein	31
3.1 Buňky vzestupné části Henleovy kličky.....	31
3.2 Struktura THP	32
3.3 Biosyntéza THP	32
3.4 Stanovení THP	34
3.5 Fyziologické funkce.....	35

3.5.1	Ochrana proti infekcím močových cest	35
3.5.2	Renální transport vápníku, hořčíku a sodíku	35
3.5.3	Imunomodulace	36
4.	THP a onemocnění.....	38
4.1	Infekce močových cest.....	38
4.2	Urolitiáza	39
4.3	Mutace genu UMOD	41
	ZÁVĚR	43
	POUŽITÁ LITERATURA	44

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1: Anatomie vylučovací soustavy	13
Obrázek 2: Schéma přímého řezu ledviny	14
Obrázek 3: Schéma nefronu.....	15
Obrázek 4: Krystaly oxalátu vápenatého, fázový kontrast, zvětšení 400x	24
Obrázek 5: Hyalinní válec, fázový kontrast, zvětšeno 400x.....	26
Obrázek 6: Jemně granulovaný válec, fázový kontrast, zvětšeno 400x	27
Obrázek 7: Voskový válec, fázový kontrast, zvětšeno 400x	27
Obrázek 8: Erytrocytární válec, fázový kontrast, zvětšeno 400x	28
Obrázek 9: Válec renálních tubulárních epitelálních buněk, fázový kontrast, zvětšeno 400x	29
Obrázek 10: Hemoglobinový válec, fázový kontrast, zvětšeno 400x.....	30
Obrázek 11: Proces navázání THP na <i>Escherichia coli</i>	39
Obrázek 12: Pooperační močové kameny oxalátu vápenatého	41
Tabulka 1: Klasifikace válců.	25

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

THP	Tamm-Horsfallův protein
Na ⁺ /K ⁺ ATPáza	sodno-draselná pumpa
GPI	glykosyl-fosfatidylinositol
EGF	epidermální růstový faktor
ZP	<i>zona pellucida</i>
FimH	fimbriální adhesin
UMOD	gen kódující uromodulin
TRPV5	Transient Receptor Potential Vanilloid 5
TRPV6	Transient Receptor Potential Vanilloid 6
NKCC2	sodík-draslík-chloridový kotransportér typu 2
NCC	sodík-chloridový kotransportér
ELISA	<i>enzyme-linked immuno sorbent assay</i>
HPLC	vysokoúčinné kapalinové chromatografie

ÚVOD

Lidské ledviny jsou klíčovým orgánem zodpovědným za udržování rovnováhy tekutin, elektrolytů a vylučování odpadních látek z těla. Tento proces probíhá skrze nefrony, základní funkční jednotky ledvin, které zajišťují filtraci krve a tvorbu moči. Kromě těchto životně důležitých funkcí ledviny hrají roli i v produkci specifických proteinů, které mají významný vliv na udržování zdraví močových cest a ledvin.

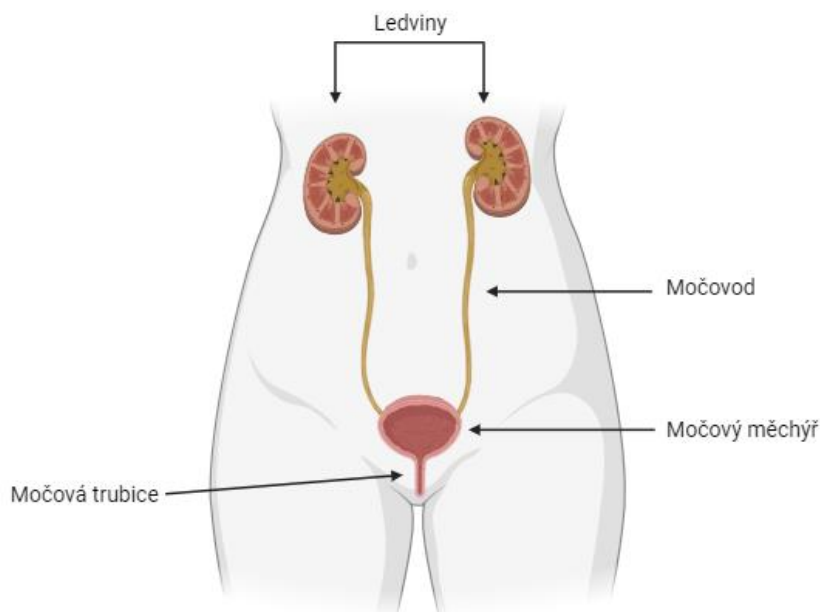
Jedním z těchto proteinů je uromodulin, známý také jako Tamm-Horsfallův protein, který je nejhojnějším proteinem v lidské moči. Uromodulin je syntetizován v tlusté vzestupné části Henleovy kličky a distálních tubulech a plní několik důležitých funkcí, včetně ochrany močového traktu před infekcemi a regulace homeostázy iontů, zejména vápníku a hořčíku. Dalším významným aspektem uromodulinu je jeho role při inhibici tvorby ledvinových kamenů a zachytávání bakterií, čímž přispívá k imunitní obraně organismu.

V posledních letech se stále více pozornosti věnuje genetickým mutacím genu UMOD, který kóduje uromodulin. Tyto mutace jsou spojeny s několika renálními onemocněními, včetně familiární juvenilní hyperurikemické nefropatie a medulárního cystického onemocnění ledvin. Poruchy v produkci a funkci uromodulinu mohou vést k závažným renálním komplikacím a selhání ledvin, což podtrhuje význam výzkumu tohoto proteinu.

Tato bakalářská práce se zaměřuje na uromodulin a jeho fyziologickou roli v lidském organismu. Cílem je podrobně analyzovat jeho strukturu, funkce a vliv na zdraví ledvin a močových cest. Součástí práce je také diskuse o možnostech diagnostiky a terapeutických přístupů k onemocněním spojeným s uromodulinem.

1 Vylučovací soustava

Lidské tělo je tvořeno z téměř dvou třetin vodou. Vylučovací soustava se skládá ze dvou ledvin, dvou močovodů, močového měchýře a močové trubice (Obrázek 1). Ledviny jsou klíčové orgány, které vykonávají mnoho zásadních funkcí a podílejí se na různých procesech. Renální systém zajišťuje rovnováhu tělesných tekutin, což umožňuje ostatním orgánovým systémům fungovat za optimálních a fyziologických podmínek (Wallace 1998).



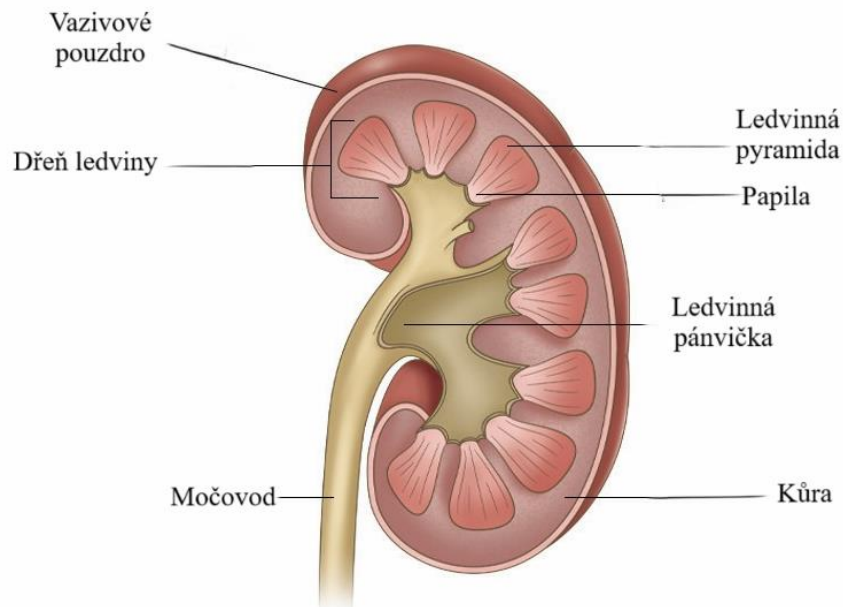
Obrázek 1: Anatomie vylučovací soustavy – vytvořeno v BioRender.

1.1 Ledviny

Ledviny představují párový orgán, jehož struktura je tvořena jednotlivými komponentami, mezi které patří glomeruly, nefrony a sběrné kanálky. Tyto komponenty se podílejí na klíčových mechanismech tvorby moči, zahrnujících zejména filtraci, reabsorpci a koncentraci látek (Liebich, 1990).

Ledviny se nacházejí v oblasti *retroperitoneu* a jsou umístěny v zadní části dutiny břišní. pravá ledvina je uložena níže než levá. Obě ledviny jsou obaleny hladkým vazivovým pouzdem. Renální pouzdro je obklopeno silnou vrstvou perinefrického tuku, který plní ochrannou funkci proti mechanickému poškození. Parenchym ledviny se dá rozdělit na 4 hlavní oblasti: povrchovou kůru, která obsahuje ledvinová tělíska (vnější světlá část), hlubokou dřev s kuželovitými medulárními pyramidami (vnitřní tmavá část), ledvinová papila a ledvinovou pánvičku (Obrázek 2). Dřev ledviny je dále členěna na vnější a vnitřní část. Ve vnější dřevě se nachází části proximálního tubulu (silné sestupné větve Henleovy kličky), části distálního tubulu a sběrné kanálky a ve vnitřní části dřevě jsou sestupné tenké větve,

vzestupné silné větve a sběrné kanálky. Do dolních močových cest je močovody transportována moč z ledvin do močového měchýře. Močový měchýř má funkci dočasného zásobníku moči, z močového měchýře se moč transportuje pomocí močové trubice z těla ven. Délka močové trubice se v závislosti na pohlaví liší (Radi 2019). Močová trubice u muže má délku přibližně 20 cm. Močová trubice u žen je kratší než mužská a je dlouhá jen 4 cm (Mangera et al. 2010).

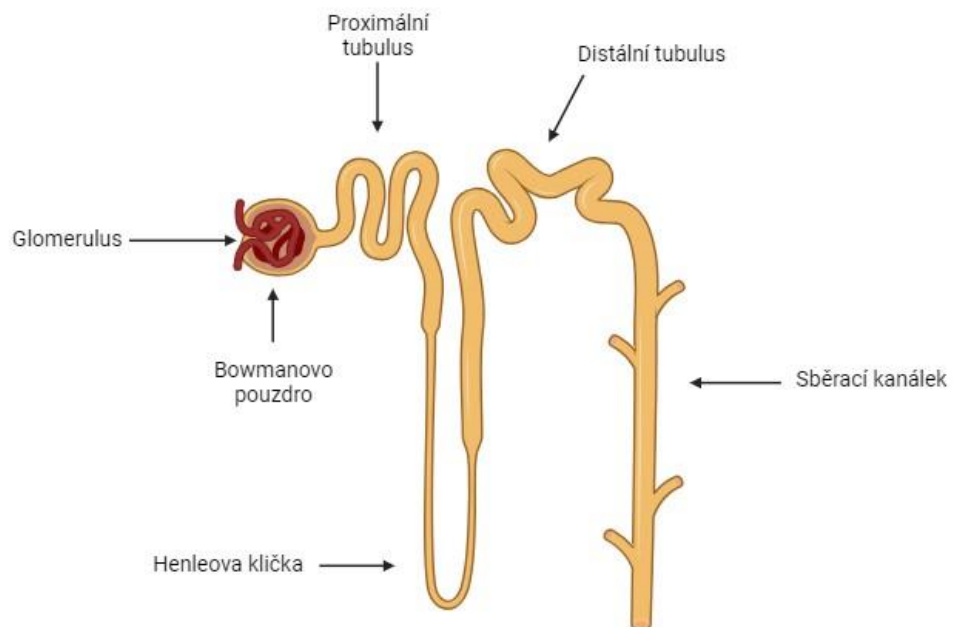


Obrázek 2: Schéma přímého řezu ledviny – upraveno (Fogarty 2021).

1.2 Nefron

Nefron představuje základní funkční jednotku ledvin, přičemž v jedné ledvině se může nacházet přibližně 1,2 milionu nefronů. Nefron se skládá z ledvinového tělíska a renálního tubulu, ten se skládá z proximálního tubulu Henleovy kličky, distálního tubulu a sběracího kanálku (Obrázek 3). Ledvinové tělísko obsahuje Bowmanovo pouzdro a glomerulus. Glomerulus je klubíčko kapilár. Bowmanovo pouzdro, jak název napovídá, tvoří obal obklopující glomerulus. Ledvinové tělísko se nachází na samotném začátku procesu filtrace. V proximálním tubulu dochází z velké části k reabsorpci vody zpět do organismu a reabsorbují se i rozpuštěné látky organického i anorganického původu. Proximální tubulus se podílí na regulaci acidobazické rovnováhy, dochází k absorpci bikarbonátu. Pokud dojde k narušení funkce proximálního tubulu, pak tato dysfunkce vede k acidóze. Proximální tubulus se podílí na regulaci glukoneogeneze a reabsorpci glukózy zpět do organismu. V Henleově kličce dochází k reabsorpci sodných iontů. Tenká vzestupná část Henleovy kličky propouští látky jako je močovina, chloridové anionty nebo sodné kationty, pro vodu je v tato část

nepropustná. Distální tubulus a sběrný kanálek tvoří poslední část nefronu. V distálním tubulu dochází k reabsorpci sodných a chloridových iontů, v této části se moč zahušťuje a odchází do sběracího kanálku (Theodorou et al. 2021).



Obrázek 3: Schéma nefronu – vytvořeno v BioRender.

1.3 Glomerulární funkce ledvin

Ledviny mají primární fyziologické funkce, které ovlivňují regulaci a udržování tekutin, elektrolytů a udržování objemu extracelulární tekutiny. Ledviny dále zajišťují i endokrinní produkci hormonů, regulují pH a tlak krve. Nejvíce se účastní při vylučování odpadních látek produkované organismem a metabolických změnách. Glomerulus filtruje plazmu a vzniká glomerulární ultrafiltrát. Při vzniku ultrafiltrátu musí plazma projít přes bariéru sítě krevních kapilár glomerulu do močové části Bowmanova pouzdra. Dochází k přechodu přes 3 vrstvy, které tvoří fenestrovaný endotel glomerulárních kapilár, glomerulární bazální membrána a štěrbinové póry mezi výběžky viscerálních epiteliálních buněk Bowmanova pouzdra. Fenestrovaný endotel, který obsahuje póry umožňuje průchod tekutin, rozpuštěných látek v krevní plazmě a nízkomolekulárních proteinů, naopak zabraňuje průchodu krvinek a krevních destiček. Glomerulární filtraci ovlivňuje molekulární velikost, tvar a náboj. Při glomerulární filtraci prochází částice s nízkou molekulovou hmotností a malé molekuly (aminokyseliny, voda, glukóza, sodík a draslík). Měření glomerulární funkce ledvin

určujeme pomocí rychlostní glomerulární filtrace, která je ovlivněna stavem ledvin (Radi 2019).

Rychlost glomerulární filtrace slouží k hodnocení funkce ledvin a onemocnění s nimi spojených. Její hodnota vyjadřuje objem krve (v ml/min), který je během daného časového období filtrován všemi glomeruly. Fyziologická hodnota pro muže je $> 110 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, pro ženy $> 100 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Za nejnižší fyziologickou hodnotu v klinické praxi se považuje $90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (Tarwater 2011).

1.4 Tubulární funkce ledvin

Proximální tubuly tvoří 70 % veškeré reabsorpční aktivity. Z glomerulárního ultrafiltrátu se v proximálních tubulech reabsorbují sodík (65 %), voda (65 %), draslík (65 %), vápník (90 %), fosforečnan, hydrogenuhličitan, hořčík, aminokyseliny (99 %), glukóza (100 %), vitamíny, sulfáty a nízkomolekulární proteiny. Tyto látky jsou navraceny do oběhu. Aktivním procesem v proximálním tubulu je reabsorpce sodíku, který je na bazolaterálních buněčných povrchových membránách řízen Na^+/K^+ ATPázou. Voda se povinně reabsorbuje za sodíkem a tato reabsorpce je pasivním procesem. Pasivní výměnou je reabsorpce zhruba dvou třetin vápníku za sodík. Fosfáty jsou reabsorbovány zhruba ze dvou třetin v proximálních tubulech (Radi 2019).

Pro přežití je nebytné udržovat téměř stálou osmolalitu krevní plazmy a koncentraci sodíku. Zásadní roli při regulaci vylučování moči a sodíku hraje koncentrace moči. Velké množství sodíku a vody se reabsorbuje v sestupné a vzestupné části Henleovy kličky. Buňky v sestupné části Henleovy kličky mají na sobě navázané membránové proteiny aquaporiny, které poskytují vysokou permeabilitu a umožňují pohyb vody z lumen do okolního intersticia, dochází tím ke zvýšení osmolality. Buňky vzestupné části Henleovy kličky proteiny aquaporiny neobsahují, tím se stává tato část nepropustnou pro vodu. Ve vzestupné části dochází k propouštění sodíku a dalších rozpuštěných látek, které jsou aktivně odčerpávány pomocí Na^+/K^+ ATPázové pumpy (Radi 2019).

Distální stočený tubulus se podílí na homeostáze sodíku, draslíku a kationtů. V distálních tubulech dochází k reabsorpci vody za vlivu antidiuretického hormonu (vazopresin). Distální část je velmi citlivá na aldosteron, hormon, který má funkci regulovat objemovou depleci, hyperkalémii a zvyšuje množství Na^+/K^+ ATPázy na bazální membráně distálních tubulů (Radi 2019).

Ve sběrných kanálcích se nacházejí dva typy buněk, hlavní buňky a interkalované buňky. Hlavní buňky udržují rovnováhu mezi vodou a solí v organismu. Regulaci osmolarity

plazmy zajišťuje hormon zadního laloku hypofýzy vazopresin. Interkalované buňky regulují pH krve. Interkalované buňky mají dále funkci reabsorbovat draselné ionty a hydrogenuhličitanu a vylučovat vodíkové ionty, těmito procesy dochází ke snižování kyselosti plazmy a zároveň se zvyšuje kyselost moči (Radi 2019).

1.5 Endokrinní funkce ledvin

Při endokrinní funkci ledvin dochází k sekreci hormonů například erythropoetinu a kalcitriolu a enzymu reninu. Do endokrinní funkce patří také syntetizace prostaglandinů, růstových faktorů a metabolitů arachidonátu (Radi 2019).

Erythropoetin je produkován z fibroblastů, které se nacházejí v kůře ledvin. Hlavní funkcí erythropoetinu je regulace tvorby červených krvinek (erythropoéza) (Acharya a Olivero 2018). Zvýšení produkce erythropoetinu v ledvinách je způsobeno hypoxickým stavem organismu. Hypoxie lze také definovat jako stav snížené dostupnosti kyslíku, která má za následky měřitelné změny v určitých fyziologických parametrech (Bauer 1988). Přes 95 % kyslíku je dodán do kapilárních cév, poté je přes alveolárně-kapilární výměnný systém vázán na hemoglobin. Okysličená krev je pumpovaná srdcem do periferie, zajišťuje fungování orgánů a buněk. Hypoxie může nastat v souvislosti se selháním během tohoto procesu. Nedostatečné okysličení může nastat v případě selhání dýchacího systému, nedostatečného průtoku krve k orgánům, dysfunkční nebo nízké hladiny hemoglobinu, hypoxie vyvolané chemicky (Lee et al. 2019). Při nízkém počtu erytrocytů výsledná hypoxie způsobí zvýšení sérových hladin erythropoetinu, tento proces vede k expanzi erytroidních progenitorů a prekursorů, dále k retikulocytóze a v konečné fázi dochází k obnovení počtu červených krvinek (Dumarchey et al. 2022).

Kalcitriol řadíme do skupiny steroidních hormonů a zároveň to je aktivní forma vitamínu D₃. Kalcitriol má funkci regulovat hladinu fosfátu, a především reguluje hladinu vápníku v organismu. Vitamin D₃ je produkován kůží, kde dochází k přeměně provitaminu D₃ na previtamin D₃. K této přeměně dochází po vystavení ultrafialovému záření, kdy dojde k tepelné izomerizaci a vzniku vitamínu D₃. Po vstupu vitamínu D₃ do krevního oběhu se dostane do jater, kde je hydroxylován 25-hydroxylázou na kalcifediol. Kalcifediol je biologicky neaktivní, a po vyloučení do krve je navázán na protein vázající vitamin D. V ledvinách dojde k další hydroxylaci a tím se získá aktivní forma vitamínu D₃ (Donati et al. 2022).

Renin řadíme do skupiny proteáz a je vylučován z juxtaglomerulárních buněk ledvin. Působí jako katalyzátor v systému renin-angiotenzin, kdy dochází ke štěpení

angiotenzinogenu na angiotenzin I. Pomocí angiotenzin-konvertujícího enzymu je angiotenzin I přeměněn na angiotenzin II. Tento systém vede ke zvýšené produkci antidiuretického hormonu, zvýšené sekreci aldosteronu, retenci vody a sodíku a vazokonstrikci (Acharya a Olivero 2018).

2. Laboratorní vyšetření močového sedimentu

Laboratorní vyšetření močového sedimentu je v dnešní době již standardem, díky tomuto vyšetření získáme data z analýzy moči, které využívají nejen nefrologové, ale i ostatní lékaři. Toto vyšetření nám dokáže poskytnout základní údaje, v případě že dojde k onemocnění ledvin u pacienta. Pozitivní nálezy v močovém sedimentu mohou pomoci k prognóze anebo vedou k určitému typu léčby (Cavanaugh a Perazella 2019). Mezi obecné nejčastější indikace se řadí infekce močových cest, tvorba močových kamenů, revmatická onemocnění, hypertenze, diabetes mellitus, proteinurie, glykosurie, ketóza nebo alkalóza/acidóza (Ínce et al. 2016).

Při analýze močového sedimentu stanovujeme počet erytrocytů, leukocytů, bakterií, kvasinek, krystalů, epitelálních buněk, válců a množství hlenu. Analýza močového sedimentu je složena ze dvou kroků. V prvním kroku se používají semikvantitativní testy, které slouží jako vizuální kontrola. Testovací proužky prokazují přítomnost určitých látek v moči a tyto výsledky jsou použity pro další vyšetření. Testováním lze zjistit například přítomnost hemoglobinu, dusitanů, proteinů, erytrocytů, leukocytů nebo bakterií v moči. Tyto testy jsou pro svou nedostatečnou citlivost používány jako orientační a jsou doplněny dalšími vyšetřeními (Ínce et al. 2016).

V dnešní době jsou ve velkoobjemových laboratořích více využívány automatické analyzátory pro vyšetření močového sedimentu. Automatické analyzátory zajišťují lepší standardizaci, zvyšují přesnost měření a výrazně zkracují čas analýzy. Do laboratořích byly zavedeny automatické mikroskopy a průtokové cytometry používané při vyšetření krevního obrazu. Analyzátory využívají při měření močového sedimentu dva principy, jeden princip je založen na elektrické impedanci a druhý využívá analytických systémů, které snímají a třídí částice podle jejich rozměrů. Snímané částice obsažené v moči jsou zobrazované na monitoru. Před zadáním výsledků musí provést vizuální kontrolu částic zobrazené v testovaném vzorku vyškolený pracovník laboratoře, který má oprávnění je schválit, odstranit nebo překlasifikovat (Ínce et al. 2016).

2.1 Odběr vzorku moči

Výsledky vyšetření moči jsou výrazně ovlivněny způsobem odběru a následnou manipulací se vzorkem v laboratoři. Z tohoto důvodu je nezbytné, aby pacient obdržel srozumitelné a přesné instrukce pro správný postup při odběru moči. Pacient by se měl vyvarovat fyzické námaze v průběhu 72 hodin před odběrem moči, aby se předešlo proteinurii, hematurii nebo cylindrurii vyvolané cvičením. Během menstruace se doporučuje

vyhnout se analýze moči, protože krevní kontaminace může zkreslit výsledky a vést k falešné diagnóze hematurii. V případě mírného výtoku z genitálií se doporučuje použití vnitřního tamponu k prevenci kontaminace vzorku moči. Před odběrem moči je nezbytné mít umyté ruce. U žen je nutné roztáhnout stydké pysky, u mužů stáhnout předkožku z žaludu a důkladně umýt uretrální ústí. Po umytí je potřeba tuto oblast osušit. Moč se odebírá po vyloučení první části močení (močení středního proudu), aby se minimalizovala kontaminace vzorku buňkami a sekrety z močové trubice nebo vagíny. Stejně postupy lze aplikovat i u dětí. U malých kojenců se často využívají močové sáčky, přičemž je nutné zohlednit jejich vysoké riziko kontaminace (Fogazzi et al. 2008).

Částice v moči mohou po odběru rychle lyzovat, zejména za alkalického pH moči nebo nízké osmolality, proto je doporučeno provést analýzu vzorku do 2 až 4 hodin od jeho odběru. V případě potřeby lze vzorky uchovávat při teplotě 2 °C až 8 °C, tento postup však může vést k precipitaci fosfátů nebo urátů, což komplikuje a zhoršuje přesnost vyšetření. Alternativně lze použít konzervační látky, jako jsou formaldehyd nebo glutaraldehyd, k zachování částic moči. Konzervační látky mají schopnost ovlivňovat vzhled částic, tato vlastnost je nežádoucí (Fogazzi et al. 2008).

2.2 Fyzikální parametry analýzy

Fyzikální parametry moči zahrnují barvu, zákal, zápach a relativní hustotu. Barva moči se normálně pohybuje od světlé po tmavě žlutou a může být abnormálně změněna patologickými stavy nebo farmakologickými přípravky. Zákal, který by měl být obvykle čirý, může být způsoben přítomností erytrocytů, leukocytů, bakterií nebo krystalů, přičemž nejčastější příčinou je infekce močových cest. Abnormální zápach moči, často způsobený bakteriemi, může indikovat různé patologické stavy, jako je leucinóza nebo fenylketonurie (Milani a Jialal 2023). Osmolalita, závislá na počtu přítomných částic, se stanovuje osmometrem a je důležitým ukazatelem renálního zacházení s vodou, přičemž u zdravých dospělých jedinců se pohybuje od 50 do 1400 mmol/kg (Fogazzi et al. 2008; Lord 1999).

2.3 Chemické parametry analýzy

Při analýze močového sedimentu se běžně hodnotí pH moči, proteiny, glukóza, hemoglobin, leukocyty, dusitany, žlučové pigmenty a ketony, které poskytují důležité informace o zdravotním stavu pacienta a funkci ledvin (Simerville et al. 2005). pH moči se běžně pohybuje v rozmezí 4,5 až 8. Za fyziologického stavu mírně kyselé, obvykle mezi 5,5 a 6,5. Vyšší pH v přítomnosti systémové acidémie může indikovat renální dysfunkci.

Alkalická moč často vzniká degradací vzorku, což může být důležité při diagnostice infekcí močových cest a hodnocení tvorby krystalů (Milani a Jialal 2023).

Dalším důležitým diagnostickým nálezem je proteinurie, jejíž hladina u zdravého jedince by měla být menší nebo rovna 150 mg/den. Z většiny zahrnuje albumin a Tamm-Horsfallův protein. Proteinurie může být klasifikována jako přechodná nebo trvalá, v závislosti na příčině a trvání tohoto stavu (Milani a Jialal 2023).

Glukóza se normálně filtruje glomerulem a následně se téměř kompletně reabsorbuje v proximálním tubulu. Glykosurie se objevuje, pokud hladina glukózy překročí 0,18 až 0,20 g/l, což může být indikátorem diabetu mellitus nebo dalších zdravotních problémů. Test na přítomnost krve v moči, označovaný jako hematurie, detekuje peroxidázovou aktivitu erytrocytů a může reagovat také na myoglobin a hemoglobin. Fyziologicky by měl být výsledek negativní nebo obsahovat méně než 5 erytrocytů na ml moči. Pozitivní výsledek vyžaduje další diagnostické kroky k určení příčiny (Simerville et al. 2005).

Moč obvykle neobsahuje detekovatelné množství bilirubinu, protože nekonjugovaný bilirubin je nerozpustný ve vodě a nemůže procházet glomerulem. Pokud je v moči detekován konjugovaný bilirubin, může to indikovat jaterní dysfunkci nebo biliární obstrukci. Fyziologicky obsahuje moč pouze malé množství urobilinogenu, což je konečný produkt konjugovaného bilirubinu po jeho metabolizaci ve střevě. Zvýšení hladin urobilinogenu může být způsobeno hemolýzou a hepatocelulárním onemocněním, zatímco pokles může být zapříčiněn užíváním antibiotik nebo obstrukcí žlučových cest (Simerville et al. 2005).

Přítomnost dusitanů v moči, která se u zdravého jedince nevyskytuje, je důsledkem redukce dusičnanů na dusitany bakteriemi, což může indikovat infekci. Ketony, produkty metabolismu tuků, se v moči za fyziologických podmínek nevyskytují. Detekce ketonů pomocí diagnostických proužků je založena na reakci kyseliny acetoctové s nitroprusidem sodným. Ketonurie je nejčastěji spojována s nekontrolovaným diabetem, ale může se také objevit během těhotenství nebo při nízkosacharidových dietách. Konečně, leukocytová esteráza, produkovaná neutrofily, slouží jako indikátor pyurie, často spojované s infekcemi močových cest. Při fyziologickém stavu by měl být výsledek negativní, přičemž přítomnost leukocytárních válců v močovém sedimentu může pomoci lokalizovat zánět (Milani a Jialal 2023).

2.4 Mikroskopické stanovení moči

Mikroskopické vyšetření je klíčovou součástí analýzy moči, neboť identifikace válců, buněk, krystalů a bakterií přispívá k diagnostice různých patologických stavů. Při přípravě vzorku moči pro mikroskopickou analýzu je nutné centrifugovat čerstvý vzorek o objemu 10 až 15 ml při 1500 až 3000 otáčkách za minutu po dobu 5 minut. Následně se supernatant dekantuje a sediment se resuspenduje ve zbývající kapalině. Jedna kapka resuspendovaného sedimentu se pak přenesse na čisté podložní sklo a přikryje krycím sklíčkem (Simerville et al. 2005).

Erythrocyty, o průměru 4 až 7 μm , jsou častým nálezem u pacientů s onemocněním ledvin. Je důležité rozlišit izomorfní erythrocyty, které mají podobný vzhled jako erythrocyty přítomné v krevním oběhu, od dysmorfních erythrocytů, jež se vyznačují nepravidelnými tvary a konturami. Přítomnost izomorfních erythrocytů naznačuje hematurii urologického původu, zatímco dysmorfní erythrocyty jsou typické pro pacienty s glomerulárním onemocněním (Fogazzi et al. 2008).

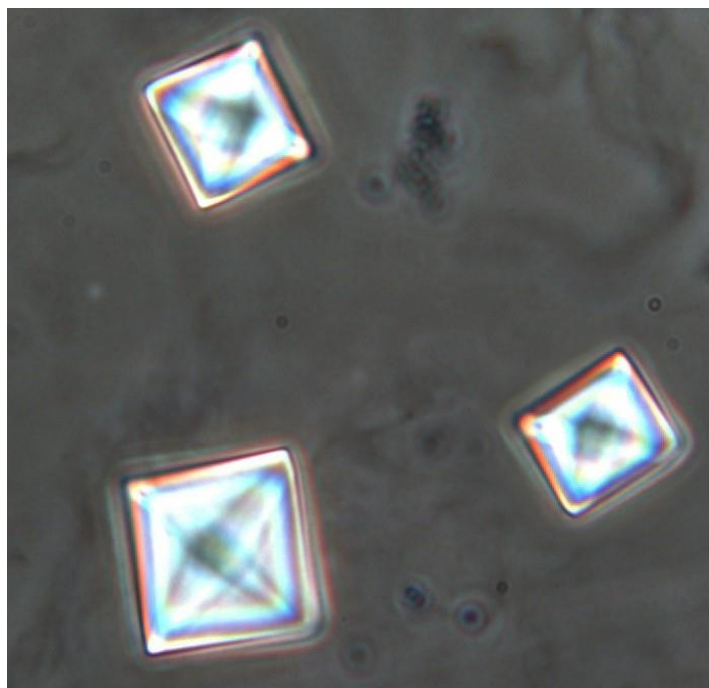
Neutrofilů, které jsou nejčastěji se vyskytujícími leukocyty v moči o průměru 7 až 13 μm , se snadno identifikují díky své granulární cytoplazmě a segmentovanému jádru. Mezi nejčastější příčiny leukocyturie patří infekce močových cest a kontaminace moči genitálními sekrety. Leukocyturie se však také objevuje u pacientů s akutní nebo chronickou intersticiální nefritidou, proliferativní glomerulonefritidou či urologickými poruchami. Eozinofily, dříve považované za marker akutní alergické intersticiální nefritidy vyvolané antibiotiky, jsou nyní považovány za nespecifické prvky. Eozinofilurii lze nalézt u rychle progredující glomerulonefritidy, prostatitidy, chronické pyelonefritidy, močové schistosomiázy a renální cholesterolové embolie. Lymfocyty jsou považovány za časný a spolehlivý marker akutní buněčné rejekce u příjemců renálního aloštěpu, přičemž jejich identifikace vyžaduje cytologické metody (Fogazzi et al. 2008).

Renální tubulární epiteliální buňky, které pocházejí z tubulárního epitelu, mají průměrnou velikost 11 až 15 μm a tvar se liší v závislosti na segmentu tubulu, z něhož pocházejí. Společným morfologickým znakem všech těchto buněk je zřetelně viditelné jádro s jadérky. Přítomnost renálních tubulárních epiteliálních buněk v moči je markerem tubulárního poškození a nejčastěji se detekují u pacientů s akutní tubulární nekrózou, kde se vyskytují v poškozené nebo nekrotické formě, a to buď jako izolované buňky, nebo fragmenty tubulárního epitelu, často ve spojení s válci. Tyto buňky se mohou také

objevit při akutní intersticiální nefritidě a akutní buněčné rejekci renálního aloštěpu (Fogazzi et al. 2008).

Uroteliální buňky pocházejí z vícevrstvého epitelu, který pokrývá močové cesty od ledvinových kalichů po močový měchýř u žen a až k proximální části močové trubice u mužů. V moči lze identifikovat dva hlavní typy uroteliálních buněk: buňky pocházející z hlubokých vrstev uroepitelu, které mají oválný až kyjovitý tvar o velikosti 13 až 20 μm , a buňky z povrchových vrstev, které mají průměrně 20 až 40 μm . Nález jedné nebo více přechodných buněk z hlubokých vrstev na zorné pole s vysokým zvětšením svědčí o přítomnosti urologického onemocnění, jako je karcinom močového měchýře, uretrální kameny nebo hydronefróza. Povrchové uroteliální buňky jsou pak časným nálezem zejména při infekcích močových cest (Fogazzi et al. 2008).

Existuje také několik typů krystalů nacházejících se v moči, které se identifikují na základě charakteristického vzhledu, pH moči a vlastnosti krystalů pod polarizovaným světlem, včetně jejich schopnosti vykazovat dvojlom (Obrázek 4). Na základě těchto charakteristik lze močové krystaly klasifikovat jako „běžné“, patologické nebo krystaly vznikající v důsledku užívání léčiv. Nález kyseliny močové, oxalátu vápenatého nebo krystalů fosforečnanu vápenatého v moči je ve většině případů považován za přechodný a klinicky nevýznamný, obvykle jako důsledek přechodného přesycení moči, vyvolaného konzumací určitého jídla, mírou dehydratace nebo vysrážením krystalů mezi odběrem a analýzou moči. Přetrvávající přítomnost krystalurie oxalátu vápenatého nebo kyseliny močové v opakovaných vzorcích od stejného pacienta však může indikovat možné metabolické poruchy, jako je hyperkalciurie, hyperoxalurie nebo hyperurikosurie. Krystalurie kyseliny močové a oxalátu vápenatého může být navíc spojena s akutním renálním selháním (Fogazzi et al. 2008).



Obrázek 4: **Krystaly oxalátu vápenatého, fázový kontrast, zvětšení 400x** - upraveno (Fogazzi et al. 2008).

Infekce močových cest patří mezi nejčastější zdravotní poruchy, přičemž hlavním původcem těchto infekcí jsou bakterie. Bakteriurie a leukocyturie jsou typickými nálezy v močovém sedimentu u pacientů s infekcí močových cest, kde se bakterie vyskytují ve formě koků nebo tyčinek. Nejčastějšími patogeny způsobujícími infekci močových cest jsou *Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae* (Gaddy 2020).

2.5 Močové válce

Močové válce jsou podstatnou součástí močového sedimentu, jejich výskyt může být spojen s řadou renálních poškození, jako poškození ledvin a močových cest. Diagnóza těchto vad závisí na správné identifikaci válců. Odlitky, které se tvoří ve vzestupné části Henleovy kličky a distálních tubulech, mají obvykle zaoblené konce připomínající tvar válce. Válce jsou tvořeny THP, který má fibrilární strukturu a tyto fibrily mají průměr 9-15 nm a jsou nerozvětvené. Válce vznikají v důsledku shlukování vláken THP, agregaci podporuje zvýšená intratubulární koncentrace ultrafiltrovaných proteinů, nižšího intratubulární pH a vysoká osmolalita (Caleffi a Lippi 2015).

Močové válce můžeme rozlišit podle jejich tvaru, velikosti a morfologii, která vyjadřuje typy částic uložené v odlévané matrici (Tabulka 1). Všechny částice, které jsou zapuštěné do matrice válců mají původ z ledvin, což má podstatný význam při diagnostice (Caleffi a Lippi 2015).

Tabulka 1: **Klasifikace válců.**

Typ	Podtyp
Hyalinní	-
Granulované	Jemně granulovaný Hrubě granulovaný
Voskové	-
Tukové	-
Buněčné	Erytrocytární Leukocytární Epiteliální (obsahující renální tubulární epiteliální buňky)
Obsahující mikroorganismy	Bakteriální Kandidující
Obsahující krystaly	Podle typu krystalů
Pigmentové	Hemoglobinové Myoglobinové Bilirubinové
Smíšené	Hyalinně-granulární Granulárně-celulární Voskovitě granulární Voskovitě buněčný

2.5.1 Hyalinní válce

Válce vytvořené pouze z THP označujeme jako hyalinní. Válce s tímto složením mají nízký index lomu blízký indexu lomu samotné moči. Mikroskopická identifikace je při použití světelného pole náročná, je tedy více využívána mikroskopická detekce s fázovým kontrastem (Obrázek 5). Hyalinní válce jsou kompaktní a mají zakulacené konce. Tyto válce se mohou vyskytovat v močovém sedimentu u zdravých jedinců nebo po náročné fyzické aktivitě. Tvoří se i při nerenálních stavech, jako je horečka, dehydratace organismu nebo akutní městnavé srdeční selhání. Válce můžeme nalézt i u pacientů, kteří užívají diuretika. Kromě běžných fyziologických stavů mohou ve vyšších koncentracích poukazovat na různá onemocnění ledvin. U glomerulonefritid jsou nálezy hyalinních válců při vyšetření močového sedimentu

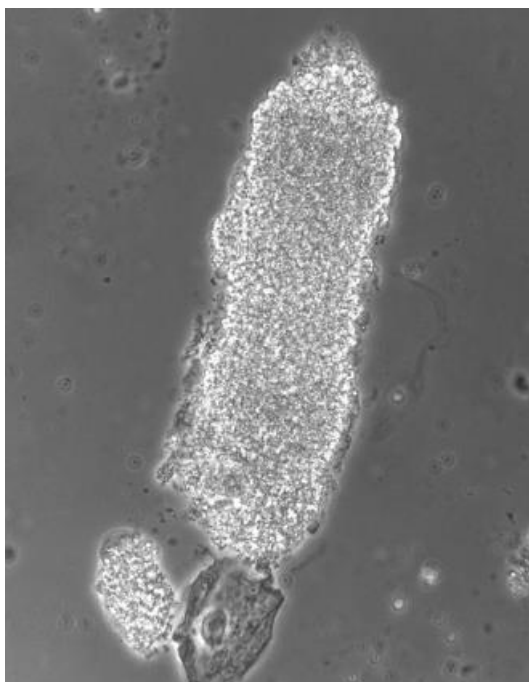
100% a u akutních intersticiální nefritidy byly pozorovány u 86 % případů. Zdraví jedinci mají v moči přítomny pouze hyalinní válce, v případě pacientů s onemocněním ledvin jsou tyto válce téměř vždy spojeny s jinými typy válců a dalšími částicemi obsažené v močovém sedimentu (Caleffi a Lippi 2015).



Obrázek 5: **Hyalinní válec, fázový kontrast, zvětšeno 400x** – upraveno (Fogazzi et al. 2008).

2.5.2 Granulované válce

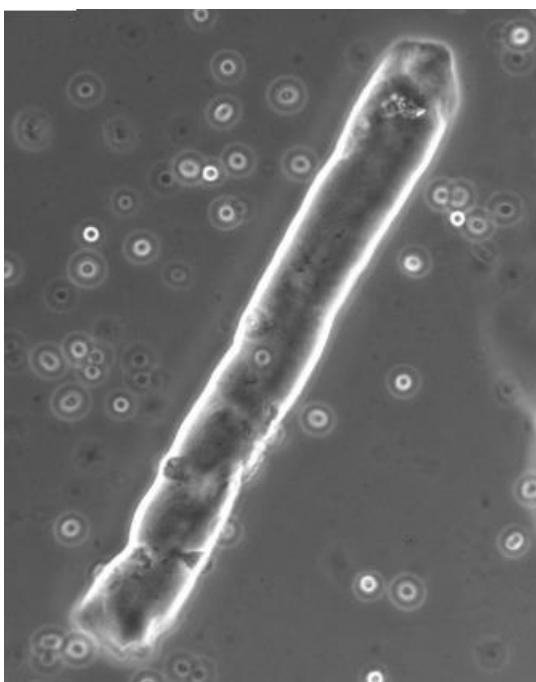
Tyto válce mají na sobě navázány granule, které se mohou lišit svou velikostí (Obrázek 6). Granulované válce jsou většinou heterogenní a můžeme rozlišit, zda jsou jemné nebo hrubé. U pacientů s proteinurií se vyskytují válce, které obsahují jemné granule ultrafiltrovaných proteinů, které se reabsorbovaly tubulárními buňkami. Hrubé granule jsou degenerované buněčné elementy, mezi které patří například leukocyty a renální epiteliální buňky, tyto částice jsou přítomné v tubulárním lumen během tvorby válců. Analyzováním granulovaných válců v močovém sedimentu vždy vyznačuje poškození ledvin. Pacienti s akutním poškozením ledvin, s nálezem renálních epiteliálních buněk a válců s tímto typem buněk v močovém sedimentu, jsou znakem pro akutní tubulární nekrózu (Caleffi a Lippi 2015).



Obrázek 6: **Jemně granulovaný válec, fázový kontrast, zvětšeno 400x** – upraveno (Fogazzi et al. 2008).

2.5.3 Voskové válce

Voskové válce mají charakteristický vzhled připomínající roztavený vosk. Často mají tmavé zabarvení a vroubkované nebo popraskané okraje (Obrázek 7). Tento typ válců může být několikanásobně větší než jiné válce, tímto znakem jsou snadněji rozeznatelné (Caleffi a Lippi 2015).



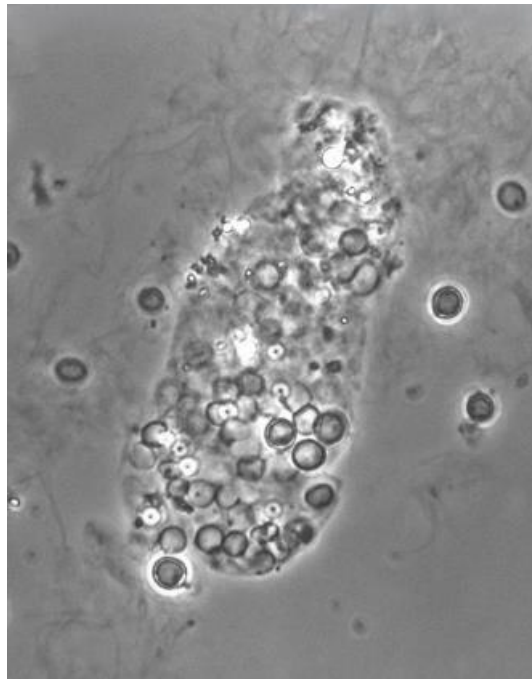
Obrázek 7: **Voskový válec, fázový kontrast, zvětšeno 400x** – upraveno (Fogazzi et al. 2008).

2.5.4 Buněčné válce

Tento typ zahrnuje válce, které obsahují buňky, které mohou být přítomné v renálních tubulech. Nejčastěji se v renálních tubulech vyskytují leukocyty, erytrocyty a renální tubulární epiteliální buňky, proto jsou buněčné válce rozdělovány na erytrocytární, leukocytární a epiteliální válce.

Leukocytární válce jsou jen těžko rozeznatelné od válců obsahujících renální tubulární epiteliální buňky, v takových případech se využívá mikroskopie s fázovým kontrastem, která usnadňuje identifikaci jednotlivých válců. Leukocytární válce se vyskytují v močovém sedimentu u pacientů s akutní intersticiální nefritidou nebo s glomerulárním poškozením.

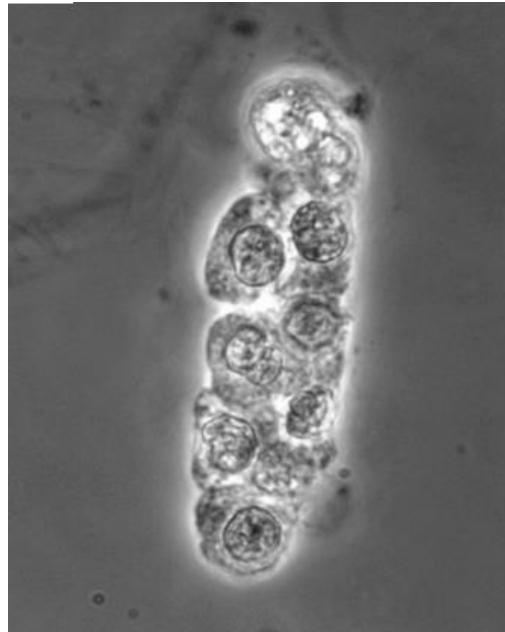
Erytrocytární válce obsahují různé množství červených krvinek, pokud je počet erytrocytů vysoký, přítomnost matrice už nelze rozlišit (Obrázek 8). Tento typ se snadno rozpadá, a proto je analyzován jen vzácně. Pokud jsou válce přítomny spolu s volnými dysmorfními erytrocyty v moči je to známka glomerulární hematurie. Tento typ válců můžeme nalézt u pacientů s proliferativní glomerulonefritidou nebo akutní intersticiální nefritidou.



Obrázek 8: Erytrocytární válec, fázový kontrast, zvětšeno 400x – upraveno (Fogazzi et al. 2008).

Válce renálních tubulárních epiteliálních buněk obsahují tubulární buňky a jejich množství se může lišit, často jsou také doprovázeny volnými renálními tubulárními buňkami (Obrázek 9). Volně rozptýlené tubulární částice zjednodušují specifikaci válců při vyšetření

močového sedimentu. Epiteliální válce se vyskytují v moči pacientů s glomerulonefritidou a akutní intersticiální nefritidou (Caleffi a Lippi 2015).



Obrázek 9: Válec renálních tubulárních epiteliálních buněk, fázový kontrast, zvětšeno 400x – upraveno (Fogazzi et al. 2008).

2.5.5 Válce obsahující krystaly nebo mikroorganismy

Válce mohou obsahovat téměř jakýkoliv typ krystalů, mezi nejčastější nálezy patří krystaly mono-hydrátu nebo dihydrátu oxalátu vápenatého. Tyto válce naznačují, že krystaly byly vysráženy v tubulárním lumenu, což představuje klíčový nález, který může mít diagnostickou hodnotu při identifikaci krystalurických forem akutního poškození ledvin, včetně akutní urátové nefropatie.

Válce obsahující mikroorganismy mohou vznikat v důsledku infekcí ledvinného parenchymu. Bakteriální válce bývají často obtížně identifikovatelné, avšak lze je spolehlivě odlišit od jiných typů válců pomocí mikroskopie s fázovým kontrastem. Přítomnost válců obsahujících kvasinky rodu *Candida* svědčí pro systémovou kandidózu s viscerálním postižením (Caleffi a Lippi 2015).

2.5.6 Pigmentové válce

Pigmentové válce se vyznačují specifickým zabarvením, které indikuje přítomnost pigmentů pocházejících z rozpadu buněk nebo pigmentových molekul (Caleffi a Lippi 2015).

Hemoglobinové válce vznikají z erytrocytů a vyznačují se charakteristickým zbarvením, které se pohybuje v rozmezí od hnědé po červenou, často s granulovanou strukturou (Obrázek 10). Typicky se objevují v souvislosti s volnými erytrocyty

a erytrocytárními válci u pacientů s renálním krvácením různého původu. Ve vzácných případech mohou být hemoglobinové válce přítomny v důsledku hemoglobinurie, která je spojována s poruchami zahrnujícími intravaskulární hemolýzu (Caleffi a Lippi 2015).



Obrázek 10: **Hemoglobinový válec, fázový kontrast, zvětšeno 400x** – upraveno (Fogazzi et al. 2008).

Myoglobinové válce se vyznačují červenohnědým zbarvením, avšak na rozdíl od hemoglobinových válců nejsou typicky asociovány s přítomností erytrocytů či erytrocytárních válců. Objevují se v moči pacientů s akutním poškozením ledvin spojených s těžkým svalovým poškozením, které vede k rhabdomyolýze (Caleffi a Lippi 2015).

Bilirubinové válce jsou typicky charakterizované žlutohnědým zbarvením, které je v důsledkem přítomnosti bilirubinu. Jsou detekovány u pacientů s jaterními onemocněními nebo stavy spojené se zvýšenou hladinou bilirubinu (Caleffi a Lippi 2015).

3. Tamm-Horsfallův protein

Tamm-Horsfallův protein (THP), známý také jako uromodulin, je nejhojněji zastoupeným proteinem v moči za fyziologických podmínek. Tento protein je produkován výhradně epiteliálními buňkami vystylajícími vzestupnou část Henleovy kličky a distální tubuly ledvin (Micanovic et al. 2020).

Uromodulin byl poprvé izolován z lidské moči v roce 1950 Igorem Tammem a Frankem Horsfallem, kteří jej popsali jako mukoprotein inhibující virovou hemaglutinaci. V roce 1985 izolovali Muchmore a Decker z moči těhotných žen glykoprotein s imunomodulačními vlastnostmi, který inhibuje aktivitu lidských T-lymfocytů a monocytů *in vitro*, a nazvali jej uromodulin. Následně, v roce 1987, bylo prokázáno, že uromodulin a Tamm-Horsfall protein jsou totožným proteinovým produktem (Schaeffer et al. 2021).

3.1 Buňky vzestupné části Henleovy kličky

Vzestupná část Henleovy kličky představuje klíčovou oblast renální tkáně, která zaujímá přibližně 20 % všech renálních buněk a tvoří zhruba 15 % proteinové hmoty ledvin. Primární funkce tohoto segmentu je reabsorpce přibližně 25 % filtrovaného sodíku, což je zásadní pro udržení homeostázy elektrolytů a osmolality v těle. Tato část Henleovy kličky je nepropustná pro vodu, což vede k naředění tubulární tekutiny při jejím průchodu touto oblastí. V této části dochází k reabsorpci části přefiltrovaného vápníku a hořčíku, která probíhá prostřednictvím paracelulárních drah. Tyto dráhy jsou regulovány transepiteliálním potenciálovým rozdílem, který je pozitivní na straně lumen, a jejich hlavními složkami jsou proteiny claudin 16 a claudin 19. Vzestupná část produkuje THP, který patří mezi nejvíce exprimované geny v ledvinách. Celogenomové asociační studie prokázaly, že genetické varianty v lokusu UMOD vykazují nejvýznamnější asociaci s funkcí ledvin (Balzer et al. 2021).

Studie elektronové mikroskopie prokázala existenci dvou odlišných typů buněk ve vzestupné části Henleovy kličky, které se liší konfigurací své apikální membrány. R buňky s drsným povrchem jsou charakterizovány hojnými apikálními mikrokly, druhým typem jsou S buňky s hladkým povrchem, které vykazují přítomnost subapikálních váčků a neobsahují mikrokly. R buňky jsou hojně zastoupeny v kůře, S buňky jsou přítomny v dřeni (Zacchia et al. 2018).

Epiteliální buňky jsou citlivé na změny v osmolalitě intersticiálního prostoru, bobtnají za hypotonických podmínek a zmenšují se při hypertonickém stavu. Apikální membrána

vzestupné části Henleovy kličky je zcela nepropustná pro vodu a segmenty této oblasti mají extrémně nízkou transepiteliální propustnost pro vodu. Bazolaterální membrána obsahuje vysoké množství aquaporinu-1, proteinu vodního kanálu, který umožňuje tok vody přes bazolaterální membránu a zvyšuje objem buněk v reakci na změny intersticiální osmolality (Mount 2014).

3.2 Struktura THP

Vylučování THP do moči je umožněno prostřednictvím proteolytického štěpení glykosylfosfatidylnositelové kotvy (GPI). Tato reakce probíhá v tlusté vzestupné části Henleovy kličky (Serafini-Cessi et al. 2003).

Strukturu THP tvoří tři domény epidermálního růstového faktoru (EGF). Tyto domény obsahují konsenzuální sekvenci, která váže vápník a je zprostředkovatelem při interakci protein-protein. Struktura dále obsahuje úsek s hydrofobními aminokyselinami. Tento úsek signalizuje připojení pro GPI kotvy, která musí být předem vytvořená v endoplazmatickém retikulu (Devuyst et al. 2005).

THP má vysokou molekulovou hmotnost, která se v agregátu pohybuje až do 1 milionu Daltonů. Může být disociován na monomerní jednotky působením guanidinu, kyseliny octové, močoviny nebo dodecylsulfátu sodného. THP obsahuje vysoké množství cysteinu, přičemž jeho koncentrace odpovídá přibližně jednomu cysteinu na každých 11–12 aminokyselinových zbytků. Kyselých aminokyselin je více než bazických, což má za následek nízký izoelektrický bod molekuly a zároveň omezené rozpouštění v neutrálních roztocích, jako je například voda. Pokud se THP rozpustí v alkalickém roztoku, dochází k přeměně formy THP na gelovou strukturu. Tato reakce zapříčiní vznik hyalinních odlitků (Wu et al. 2018).

3.3 Biosyntéza THP

THP, který obsahuje signální peptid a je ukotven v plazmatické membráně prostřednictvím GPI, prochází syntézou a intracelulárním transportem přes sekreční dráhu. Během biosyntézy je THP prekurzor kotranslačně translokován do endoplazmatického retikula, kde dochází k odstranění signálního peptidu a následné glykosylaci sedmi z jeho osmi potenciálních glykosylačních míst. V této fázi se také vytvoří disulfidové a na C – terminálním konci proteinu je připojena předem syntetizovaná GPI. Po připojení kotvy je THP, vázaný na membránu, transportován do Golgiho aparátu, kde jsou glykany bohaté na manózu oříznuty a nahrazeny komplexními glykovanými strukturami. Zralé glykany a GPI kotva pak slouží jako signály pro třídění, které směřují protein převážně na apikální

membránu epitelálních buněk vzestupné části Henleovy kličky. THP se dostává na luminální stranu plazmatické membrány ve formě, která není schopna polymerace, což je zajištěno interakcí dvou hydrofobních sekvencí. První se nachází v doméně *zona pellucida* a je označována jako interní hydrofobní oblast, druhá se nachází mezi ZP doménou a GPI kotvou a je označována jako externí hydrofobní oblast. Proteolytické štěpení nedávno identifikovanou hepsinovou proteázou na zbytku fenylalaninu narušuje hydrofobní interakci mezi interní hydrofobní oblastí a externí hydrofobní oblastí za vzniku monomeru schopného polymerace, který je následně sestavován do polymerních vláken. THP je vylučován močí jako vysokomolekulární polymer, který se při použití elektronové mikroskopie projevuje jako fibrilární matrice. Tato matrice má schopnost vytvářet gelovité struktury v závislosti na iontové síle (Micanovic et al. 2020).

Ledviny syntetizují a vylučují dvě rozdílné formy THP. První je polymerující forma THP postrádající sekvenci externí hydrofobní oblasti, která inhibuje polymeraci, a je do moči uvolňována proteolytickým štěpením zprostředkovaným hepsinem, druhá je nepolymerizující forma THP se zachovanou sekvencí externí hydrofobní oblasti, která je vylučována jak do moči, tak i jako dominantní forma v krevním séru. Uvolňování této nepolymerizující formy u lidí pravděpodobně probíhá prostřednictvím alternativní dráhy nezávislé na ukotvení přes GPI kotvu a proteolýze hepsinem. Analogické mechanismy byly popsány i u dalších proteinů, které se vyskytují jak v membránově vázané (ukotvené přes GPI kotvu), tak ve volné, rozpustné formě. Rozdílnost v C-terminálních signálech pro procesování může organismu poskytovat adaptační výhodu, neboť umožňuje, aby byl funkční protein přítomen současně na povrchu buněk i v extracelulárním prostoru, což je zásadní také pro funkci THP (LaFavers et al. 2022).

Většina THP je vylučována do tubulárního lumina prostřednictvím apikální membrány. Monomerní forma THP je uvolňována do krevního oběhu (sérový THP) skrze bazolaterální membránu, přičemž její koncentrace je přibližně o dva až tři řády nižší ve srovnání s její hladinou v moči. Předpokládá se, že N-glykany hrají zásadní roli v procesu polarizovaného třídění THP, ačkoliv přesné mechanismy tohoto procesu nejsou dostatečně objasněny. Stejně tak transportní proteiny, které se podílejí na transportu THP, nejsou dosud dobře popsány. Motorické proteiny jako nesvalový myosin II hrají roli v biogenezi vezikul v Golgiho aparátu, přičemž různé izoformy vykazují specifickou lokalizaci v ledvinových tubulech (Mary et al. 2022).

3.4 Stanovení THP

THP je velmi slibným biomarkerem, který poskytuje cenné informace o funkci ledvin a vývoji onemocnění v různých klinických situacích, a identifikace variant genu UMOD. Dále posiluje jeho význam jako potenciálního cíle pro lepší pochopení patologií souvisejících s ledvinami a vypracování nových terapeutických strategií (Thielemans et al. 2023).

Jednou z nejrozšířenějších metod pro kvantifikaci THP v moči je ELISA neboli *enzyme-linked immuno sorbent assay*. Tato metoda je založena na vysoce specifické vazebné reakci mezi antigenem, což v tomto případě zahrnuje komplex IgA-uromodulin, a protilátkou. Monoklonální protilátky specifické pro IgA hrají klíčovou roli při detekci tohoto komplexu, což zvyšuje přesnost a citlivost testu (Thielemans et al. 2023). Klíčovým aspektem této metody je důraz na správné zpracování vzorků a podmínky jejich uchovávání, neboť tyto faktory významně ovlivňují spolehlivost analýzy. Například by měly být vzorky shromažďovány ve sterilních nádobách a zpracovány co nejdříve, aby se minimalizovala degradace proteinu. Dále se doporučuje uchovávat vzorky moči při $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, aby se zajistila integrita THP před analýzou (Youhanna et al. 2014).

V současné době se koncentrace THP stanovují pomocí vlastních nebo komerčně dostupných metod založených na enzymatickém imunisorbentním testu (ELISA). Kvantifikace THP v moči však naráží na komplikace spojené s jeho přirozenou tendencí ke gelovatění a nestabilitě proteinu. Díky své přirozené fluorescenci lze THP citlivě analyzovat také metodou vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC), která umožňuje jak kvantitativní, tak kvalitativní hodnocení THP. Metoda HPLC je nákladově více efektivní než metoda ELISA, protože při analýze nevyžaduje speciální činidla, jako jsou antiséra. Pro dosažení optimálních podmínek HPLC pro separaci močového THP musí dojít k okyselení mobilní fáze kyselinou mravenčí, aby se snížila polarita THP, tímto postupem se zvýší jeho adsorpce stacionární fází. Tyto upravené podmínky umožňují získat specifický pík THP, který je izolován od dalších proteinů přítomných v moči, které by mohly ko-precipitovat (Akimoto et al. 2016).

V poslední době došlo k vývoji nového biosenzoru založeného na impedanci, který je navržen pro měření koncentrací THP. Tato inovativní technologie zahrnuje vrstvu oxidu tantaličitého, který umožňuje monitorování hladin THP bez potřeby složitých procesů značení. Tento biosenzor by mohl umožnit rychlou a přesnou diagnostiku v různých klinických prostředích, čímž by se zlepšilo řízení pacientů a včasná intervence. Jednoduchost

a rychlost této metody činí z tohoto biosenzoru slibný nástroj pro rutinní klinickou praxi, zejména v nouzových nebo ambulantních podmínkách (Vora et al. 2023).

3.5 Fyziologické funkce

Mezi fyziologické funkce THP řadíme nepropustnost pro vody ve vzestupné části Henleovy kličky, regulaci systémové granulopoézy a mononukleárních fagocytů v ledvinách, odpověď na poškození ledvin, odpověď na infekci v močových cestách (Micanovic et al. 2020).

THP se nachází v ledvinových kamenech, což naznačuje jeho možnou úlohu v procesu jejich tvorby. THP se podílí na transportu iontů, jako je sodík, vápník a hořčík a reguluje homeostázu. THP má schopnost aktivovat některé buňky vyvolávající zánětlivou odpověď, mezi tyto buňky patří neutrofilů, makrofágy a dendritické buňky. THP je spojen s tím, že může vyvolávat signál, který je spojen s vytvořením zánětlivého podnětu (Schaeffer et al. 2021).

3.5.1 Ochrana proti infekcím močových cest

THP působí jako obranná molekula v močovém systému, působí proti infekcím, vnitřním toxickým částicím a zánětům způsobené poškozením ledvin. THP se v kyselém prostředí nerozpouští a má nízký izoelektrický bod, díky tomu snadno mění svoji strukturu na rosolovitou formu, tato forma způsobuje močové odlitky. THP vytváří vláknitou strukturu, a tím tvoří trojrozměrnou síť, která obsahuje submikrometrické póry. Tato síť zachytává mikroorganismy a pomáhá s jejich odstraňováním z močového ústrojí. THP má i ochrannou funkci a chrání před poškozením ledvin, tím že blokuje infiltraci neutrofilů (Wu et al. 2018).

Studie *in vitro* prokázaly, že THP specificky interaguje s lektinem FimH fibrovane *Escherichia coli* typu 1 prostřednictvím svého nezpracovaného řetězce s vysokým obsahem manózy. Tato interakce inhibuje vazbu uropatogenních bakterií na receptorech uroplakinu bohaté na manózu na epitelu močového měchýře. Tento mechanismus zabraňuje invazi buněk močového měchýře, která představuje klíčový první krok při recidivě a perzistujících infekcích močových cest. Ochranná role THP proti infekcím močových cest byla později potvrzena *in vivo* (Schaeffer et al. 2021).

3.5.2 Renální transport vápníku, hořčíku a sodíku

THP hraje klíčovou roli v renální homeostáze vápníku a hořčíku. Vzestupná část Henleovy kličky je odpovědná za reabsorpci přibližně 50-60 % filtrovaného hořčíku a 20 %

filtrovaného vápníku paracelulární cestou, přímá aktivita THP v renální manipulaci s těmito ionty je v oblasti distálního tubulu. V tomto segmentu se aktivním transportem reabsorbuje téměř 10 % vápníku a hořčíku. *In vitro* studie prokázaly, že THP snižuje kaveolinem zprostředkovanou endocytózu kanálů TRPV5 a TRPV6, které jsou odpovědné za transcelulární reabsorpci iontů vápníku. TRPV5 a TRPV6 kanály jsou exprimovány na apikální membráně buněk distálního tubulu a dalších distálních segmentech. Tento proces vede k povrchové hojnosti obou kanálů a následně k vyšší reabsorbci vápníku (Schaeffer et al. 2021).

Regulace reabsorpce hořčíku THP probíhá prostřednictvím kontroly nadbytku melastaninu 6 na apikální membráně buněk distálního tubulu. V případě kanálů TRPV5 a TRPV6 extracelulární THP inhibuje endocytózu melastaninu 6 v mechanismu, který vyžaduje vylučovaný močový protein galektin-1 (Schaeffer et al. 2021).

Hypertenze je komplexní chronický klinický syndrom, který představuje hlavní příčinu různých kardiovaskulárních onemocnění, včetně ischemických chorob srdeční a cerebrovaskulárních příhod. Homeostáza sodíku hraje klíčovou roli v regulaci krevního tlaku, přičemž i malé změny v rychlosti jeho reabsorpce mohou vyvolat významné variace ve vylučování sodíku. Tyto variace mohou narušit homeostázu sodíku a objem extracelulární tekutiny, které mohou vést k rozvoji hypertenze (Chen et al. 2024).

THP působí jako důležitý regulátor hypertenze. Regulace sodíku prostřednictvím THP, konkrétně jeho vliv na aktivitu kotransportérů NKCC2 a NCC, je významným faktorem spojeným s hypertenzí. THP usnadňuje aktivaci kotransportéru NKCC2 a NCC. Nadměrná exprese THP může vést k rozvoji hypertenze citlivé na sůl. Modulační funkce THP na aktivity NKCC2 a NCC je podmíněna jeho přítomností ve stejné buňce jako každý z těchto kotransportérů, což představuje existenci společných drah buněčného zpracování mezi THP a iontovými kotransportéry ve vzestupné části Henleovy kličky a distálním tubulu (LaFavers et al. 2022).

3.5.3 Imunomodulace

Řada *in vitro* studií prokázala, že THP má schopnost aktivovat různé typy zánětlivých buněk, včetně neutrofilů, makrofágů a dendritických buněk. Tyto studie byly z velké části provedeny s použitím polymerního THP purifikovaného v moči a modelovaly roli tohoto proteinu za podmínek, které ovlivňují integritu THP. Při těchto podmínkách dochází k tomu, že moč nasycena THP přichází do kontaktu s intersticiálními buňkami (Schaeffer et al. 2021).

V renálním intersticiu má THP schopnost interagovat s různými typy buněk, které jsou přítomny v tomto mikroprostředí. THP efektivně potlačuje prozánětlivou signalizaci přicházející z proximálních tubulů na bazolaterální doménu epitelálních buněk. Tento proces zahrnuje inhibici uvolňování chemokinů neutrofilů a produkci interleukinu 23, který následně stimuluje systémové uvolnění interleukinu 17 a podporuje granulopoézu prostřednictvím faktoru stimulujícího kolonie granulocytů. Fluktuace hladin THP v intersticiu mohou být vnímány jako signály stresu či nebezpečí, které vyvolávají odpověď v okolních buňkách. Intersticiální THP pozitivně reguluje množství, adaptabilitu a fagocytární aktivitu mononukleárních fagocytů (Thielemans et al. 2023).

4. THP a onemocnění

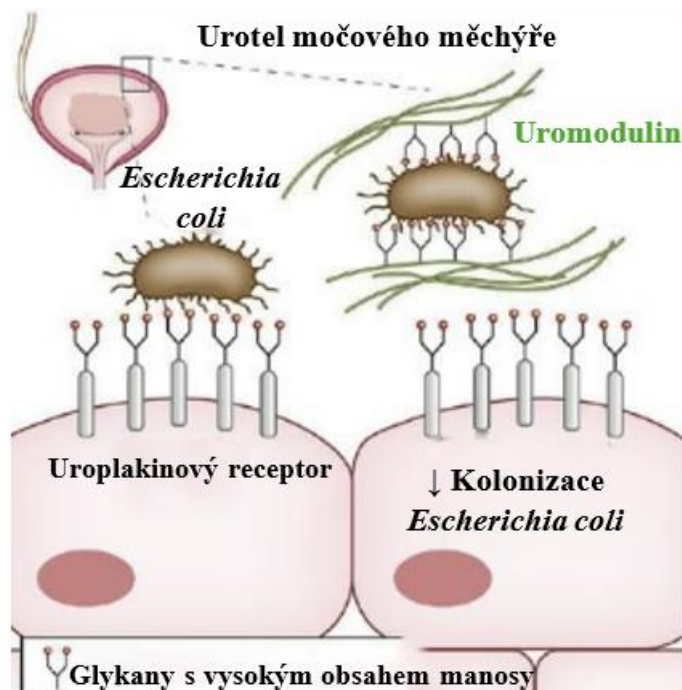
Onemocnění spojená s THP jsou typicky důsledkem abnormalit v jeho produkci, funkci nebo genetické regulaci. Výskyt těchto onemocnění může souviset s příliš nízkou, nebo s příliš vysokou koncentrací THP. Snížená koncentrace THP většinou vede ke zvýšenému riziku infekcí močových cest. Zvýšená hladina THP přispívá k rozvoji urolitiáz (Thielemans et al. 2023).

4.1 Infekce močových cest

Infekce močových cest představují jednu z nejrozšířenějších infekčních chorob na světě. Přibližně 80 % případů je způsobeno uropatogenní *Escherichia coli*, zatímco zbývající procento je připisováno dalším patogenům, jako jsou například *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* nebo *Candida albicans*. Výskyt těchto infekcí je vyšší u žen ve srovnání s muži. Incidence infekcí močových cest u žen ve věku 20–40 let se pohybuje mezi 25–30 %, zatímco u žen starších 60 let kolísá mezi 4–43 %. Infekce močových cest mohou být klasifikovány jako nekomplikované nebo komplikované. Mezi uznávané predispoziční faktory komplikovaných infekcí močových cest patří anatomické abnormality, vezikoureterální reflux, obstrukce, chirurgické zákroky, metabolická onemocnění, jako je diabetes mellitus, a generalizovaná imunosuprese, zejména u pacientů po transplantaci orgánů (Mittal et al. 2009). Mezi hlavní faktory infekce močových cest patří pohlaví, věk, anamnéza předchozích infekcí močových cest a katetrizace, která je častým zdrojem infekcí souvisejícím se zdravotní péčí. Standardní léčba zahrnuje použití antibiotik (Mo et al. 2023).

Proces navázání THP na *Escherichia coli* zahrnuje několik kroků, které vedou k účinné inhibici bakteriální kolonizace uroteliálních buněk (Obrázek 11). *Escherichia coli*, zodpovědná za většinu nekomplikovaných infekcí močových cest, disponuje fimbrií typu 1, které nesou FimH adhesin, klíčový protein pro přilnutí bakterie na hostitelské buňky. THP obsahuje vykosomanóзовé oligosacharidy, které umožňují jeho vazbu na FimH adhesin. Tato interakce probíhá prostřednictvím vazebných míst na FimH, která mají vysokou afinitu k manóзовým zbytkům, jež jsou obsaženy v THP. V důsledku této vazby dochází ke kompetitivní inhibici. THP blokuje přístup bakterií k uroteliálním receptorům, zejména k uroplakinu Ia, který rovněž obsahuje vysokomanóзовé řetězce. Tím THP zabraňuje bakteriím v přichycení a následné kolonizaci buněk, čímž významně snižuje riziko infekce (Micanovic et al. 2020).

Snížené hladiny THP mohou významně zvyšovat náchylnost k infekcím močového traktu. V případě nedostatečné produkce THP je pravděpodobnost, že se bakterie snadněji přichytí a kolonizují močový trakt, výrazně vyšší. Tato interakce zdůrazňuje význam THP jako přirozeného antimikrobiálního faktoru v moči, který pomáhá chránit močové cesty před infekcí (Wu et al. 2018).



Obrázek 11: Proces navázání THP na *Escherichia coli* – upraveno (Kipp a Olinger 2021).

4.2 Urolitiáza

Urolitiáza je stav, při kterém dochází ke krystalizaci rozpuštěných látek v moči, což vede k tvorbě ledvinových kamenů. Tento proces může být způsoben několika faktory, včetně anatomických rysů, které vedou ke stázi moči, nízkého objemu moči, dietních faktorů, jako je vysoký obsah oxalátu nebo sodíky, infekcí močových cest, systémové acidózy, užíváním léků nebo vzácnými dědičnými genetickými faktory, například cystinurií.

U 75-85 % pacientů trpících nefrolitiázou se vytváří vápenaté kameny, které jsou převážně složené z oxalátu vápenatého nebo fosforečnanu vápenatého (Obrázek 12). Mezi další hlavní typy kamenů patří kyselina močová, struvit a cystinové kameny.

Většina močových kamenů začíná jako Randallův plak, který se formuje na křižovatce sběrného tubulu nefronu a ledvinové pánvičky v oblasti papily. Tyto plaky vznikají v suburotelu a postupně rostou, dokud neproniknou urotelem do ledvinové pánvičky, čímž vytvářejí stabilní krystalizační základnu pro tvorbu kamenů. Jakmile jsou v nepřetržitém kontaktu s močí, na základně fosforečnanu vápenatého se obvykle začnou tvořit vrstvy

oxalátu vápenatého, přičemž všechny Randallovy plaky jsou složeny z fosforečnanu vápenatého. Oxalátové kameny se obvykle tvoří, když je pH moči nižší než 7,2, zatímco fosforečnan vápenatý se vytváří v alkalickém prostředí. Hyperparatyreóza a podobné metabolické poruchy, jako je renální tubulární acidóza, typicky vedou k tvorbě kamenů, které jsou převážně nebo významně složeny z fosforečnanu vápenatého. Příliš kyselá moč je hlavní příčinou vzniku kamenů z kyseliny močové, hyperurikosurie není vždy nutnou podmínkou pro jejich vznik (Leslie et al. 2024).

Inhibice agregace krystalů pomocí THP, váže se na krystaly minerálů, jako je oxalát vápenatý, a vytváří kolem nich ochranný obal. Tento mechanismus brání krystalům v agregaci a snižuje jejich schopnost růst na větší struktury, které by mohly vést k tvorbě kamenů (Scolari et al. 2015).

Většina malých ledvinových kamenů nevyžaduje invazivní léčbu a mohou být často vyloučeny přirozeně. Pití dostatečného množství vody, obvykle mezi 2 až 3 litry denně, je klíčové pro udržení zředěné moči, což může zabránit tvorbě dalších kamenů. Přečhod malého kamene může způsobit určité nepohodlí, a proto může být doporučeno užívání analgetik, jako je ibuprofen, který pomáhá zmírnit bolest. V některých případech může lékař předepsat specifické léky, známé jako alfa-blokátory, které uvolňují svaly v močovodu a umožňují rychlejší a méně bolestivý průchod kamene. Tento typ farmakologické terapie může výrazně usnadnit vylučování kamene a snížit s ním spojené nepříjemné pocity (Ingimarsson et al. 2016).

Velké ledvinové kameny, které nemohou být přirozeně vyloučeny nebo způsobují komplikace jako krvácení či poškození ledvin, vyžadují pokročilejší léčbu. Mimetělní litotrypse rázovou vlnou využívá zvukové vlny k rozbití kamenů na menší fragmenty, které jsou následně vyloučeny močí. Procedura trvá 45 až 60 minut a může být prováděna pod lehkou anestézií. V závažnějších případech, kdy je kámen příliš velký, je vhodná perkutánní nefrolitotomie, při které je kámen chirurgicky odstraněn malým řezem v oblasti zad. Pro menší kameny lze využít ureteroskop, který přes močovou trubici umožňuje lokalizaci a odstranění kamene, často s použitím stentu k podpoře hojení (Ingimarsson et al. 2016).



Obrázek 12: Pooperační močové kameny oxalátu vápenatého – upraveno (Kumar et al. 2023).

4.3 Mutace genu UMOD

Zkratka UMOD označuje gen, který kóduje uromodulin. Tento gen se nachází na chromozomu 16 a je zodpovědný za produkci uromodulinu. Mutace v genu UMOD obvykle vznikají jako bodové mutace měnící aminokyselinovou sekvenci proteinu. Nejčastější jsou zaměňující mutace, které vedou k substituci klíčových aminokyselin, často konzervovaných cysteinových zbytků. Tyto změny mají zásadní dopad na správné skládání a transport uromodulinu, což negativně ovlivňuje jeho biologickou funkci. Mutace narušují terciární strukturu uromodulinu, tyto změny způsobují jeho nesprávné skládání a hromadění v endoplazmatickém retikulu buněk ledvin. Tato akumulace vede k buněčnému stresu a postupně k poškození ledvinové tkáně, která je klíčovým mechanismem vedoucím k rozvoji chronického onemocnění ledvin (Scolari et al. 2015).

Mutace v UMOD mají autozomálně dominantní dědičnost, což znamená, že stačí zdědit jednu mutovanou kopii genu, aby došlo k rozvoji onemocnění. Klinické projevy se obvykle objevují mezi třetí a pátou dekádou života, s postupnou progresí směrem k selhání ledvin (Scolari et al. 2015).

Mutace se klinicky projevují různými formami renálních onemocnění, které zahrnují familiární juvenilní hyperurikemickou nefropatii a medulární cystické onemocnění ledvin. Familiární juvenilní hyperurikemická nefropatie obvykle začíná v mladém věku a projevuje se hyperurikemií, což vede k častějšímu výskytu dny a postupnému zhoršování funkce ledvin. Mezi příznaky patří bolest kloubů a další symptomy spojené s chronickým onemocněním ledvin (Micanovic et al. 2020).

Medulární cystické onemocnění ledvin se vyznačuje přítomností renálních cyst a progresí do chronického onemocnění ledvin, často se projevuje v pozdějším věku. U pacientů s mutacemi v UMOD je zvýšené riziko rozvoje chronického onemocnění ledvin, tento stav se může projevovat únavou, otoky, zvýšeným krevním tlakem a dalšími nespecifickými příznaky, které naznačují zhoršení funkce ledvin. Tato onemocnění mohou vést až ke konečnému stadiu selhání ledvin (Micanovic et al. 2020).

ZÁVĚR

Cílem této bakalářské práce bylo komplexně analyzovat fyziologickou roli uromodulinu, nejhojnějšího proteinu v lidské moči, a jeho význam v patogenezi renálních onemocnění. V průběhu práce byly podrobně rozebrány jednotlivé funkce tohoto proteinu, které zahrnují jeho klíčovou úlohu v udržování homeostázy ledvin, ochraně močového traktu před bakteriální infekcí a inhibici tvorby ledvinových kamenů. Zásadní je především jeho schopnost blokovat adhezi patogenů, jako je *Escherichia coli*, což je významný mechanismus prevence infekcí močových cest.

Další významnou částí práce byla analýza genetických mutací v genu UMOD, které vedou k poruchám správné struktury a funkce uromodulinu. Mutace spojené s tímto genem jsou přímo zodpovědné za vznik řady závažných renálních onemocnění, jako jsou familiární juvenilní hyperurikemická nefropatie a medulární cystické onemocnění ledvin. Tyto poznatky zdůrazňují důležitost uromodulinu nejen jako fyziologického proteinu, ale také jako kritického biomarkeru a terapeutického cíle při diagnostice a léčbě onemocnění ledvin. Tato práce měla za cíl poskytnout hluboký teoretický rámec k pochopení uromodulinu a jeho role v normálních i patologických procesech v ledvinách. Uromodulin je protein, jehož funkce přesahuje rámec běžné filtrační a vylučovací činnosti ledvin, a to především díky jeho imunomodulačním a protektivním vlastnostem. Zároveň se ukazuje, že dysfunkce tohoto proteinu, zejména na genetické úrovni, může mít dalekosáhlé následky v podobě závažných renálních patologií, které často vedou k selhání ledvin.

Uromodulin představuje multifunkční protein s významným potenciálem jak v oblasti prevence, tak i v léčbě onemocnění ledvin. Jeho role v ochraně ledvin před infekcemi, regulaci iontové homeostázy a prevenci tvorby kamenů by mohla být klíčová pro budoucí klinické aplikace, včetně vývoje nových diagnostických a terapeutických postupů. Další výzkum zaměřený na detailní pochopení molekulárních mechanismů uromodulinu a jeho genetických variací je nezbytný k rozšíření znalostí o patogenezi renálních onemocnění a potenciálním využití tohoto proteinu v klinické praxi.

POUŽITÁ LITERATURA

1. ACHARYA, Vinay a Juan OLIVERO, **2018**. The Kidney as an Endocrine Organ [online]. 14(4), 305. ISSN 1947-6108. Dostupné z: doi:10.14797/mdcj-14-4-305
2. AKIMOTO, Masaru, Eisaku HOKAZONO, Eri OTA, Takiko TATEISHI a Yuzo KAYAMORI, **2016**. Highly sensitive reversed-phase high-performance liquid chromatography assay for the detection of Tamm–Horsfall protein in human urine. *Annals of Clinical Biochemistry* [online]. 53(1), 75–84. ISSN 0004-5632. Dostupné z: doi:10.1177/0004563215583698
3. BALZER, Michael S., Tibor ROHACS a Katalin SUSZTAK, **2021**. How Many Cell Types Are in the Kidney and What Do They Do? *Annual review of physiology* [online]. 84, 507. Dostupné z: doi:10.1146/annurev-physiol-052521-121841
4. BAUER, C., **1988**. Metabolic Events that May Activate Erythropoietin Production in the Hypoxic Kidney. In: *Helmut ACKER*, ed. Oxygen Sensing in Tissues [online]. Berlin, Heidelberg: Springer, s. 93–101. ISBN 978-3-642-83444-8. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-642-83444-8_7
5. BOTELHO, Thais Emanuelle Faria, PEREIRA Alamanda Kfoury, TEIXEIRA Patrícia Gonçalves a kol., **2016**. Uromodulin: a new biomarker of fetal renal function? *Brazilian Journal of Nephrology* [online]. 38, 427–434. ISSN 0101-2800, 2175-8239. Dostupné z: doi:10.5935/0101-2800.20160068
6. CALEFFI, Alberta a Giuseppe LIPPI, **2015**. Cylindruria. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* [online]. 53(s2), s1471–s1477. ISSN 1437-4331. Dostupné z: doi:10.1515/cclm-2015-0480
7. CAVANAUGH, Corey a Mark A. PERAZELLA, **2019**. Urine Sediment Examination in the Diagnosis and Management of Kidney Disease: Core Curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* [online]. 73(2), 258–272. ISSN 1523-6838. Dostupné z: doi:10.1053/j.ajkd.2018.07.012
8. DEVUYST, Olivier, Karin DAHAN a Yves PIRSON, **2005**. Tamm–Horsfall protein or uromodulin: new ideas about an old molecule. *Nephrology Dialysis Transplantation* [online]. 20(7), 1290–1294. ISSN 0931-0509. Dostupné z: doi:10.1093/ndt/gfh851
9. DUMARCHEY, Aurélie, Catherine LAVAZEC a Frédérique VERDIER, **2022**. Erythropoiesis and Malaria, a Multifaceted Interplay. *International Journal of Molecular Sciences*. 23(21), 12762. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms232112762
10. FOGAZZI, Giovanni B., Simona VERDESCA a Giuseppe GARIGALI, **2008**. Urinalysis: Core Curriculum **2008**. *American Journal of Kidney Diseases*. 51(6), 1052–1067. ISSN 0272-6386, 1523-6838. Dostupné z: doi:10.1053/j.ajkd.2007.11.039
11. GADDY, Anna, **2020**. Urine Sediment of the Month: Bacterial Variant Forms. *Renal Fellow Network*.
12. CHEN, Chengqian, Wentao ZHONG, Hao ZHENG, Gaoying DAI, Wei ZHAO, Yushi WANG, Qi DONG a Botao SHEN, **2024**. The role of uromodulin in cardiovascular

- disease: a review. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* [online]. **11** [vid. 2024-10-28]. ISSN 2297-055X. Dostupné z: doi:10.3389/fcvm.2024.1417593
13. İNCE, Fatma Demet a kol., **2016**. The comparison of automated urine analyzers with manual microscopic examination for urinalysis. *Practical Laboratory Medicine*. 5, 14–20. ISSN 2352-5517. Dostupné z: doi:10.1016/j.plabm.2016.03.002
 14. INGIMARSSON, Johann P., Amy E. KRAMBECK a Vernon M. PAIS, **2016**. Diagnosis and Management of Nephrolithiasis. *Surgical Clinics of North America* [online]. 96(3), Practical Urology for the General Surgeon, 517–532. ISSN 0039-6109. Dostupné z: doi:10.1016/j.suc.2016.02.008
 15. KUMAR, Prem a kol., **2023**. Urinary stone composition analysis and clinical assessment of patients in a tertiary urology care centre in eastern India. Dostupné z: doi:10.21203/rs.3.rs-3282015/v1
 16. KIPP, Anne a Eric OLINGER, **2021**. What Does Uromodulin Do? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* [online]. **16**(1), 150. ISSN 1555-9041. Dostupné z: doi:10.2215/CJN.06390420
 17. LAFEVERS, Kaice A., Radmila MICANOVIC, Angela R. SABO, Lauren A. MAGHAK a Tarek M. EL-ACHKAR, **2022**. Evolving Concepts in Uromodulin Biology, Physiology, and Its Role in Disease: a Tale of Two Forms. *Hypertension* [online]. 79(11), 2409–2418. Dostupné z: doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.18567
 18. LEE, Jae W., Junsuk KO a Cynthia JU, **2019**. Hypoxia signaling in human diseases and therapeutic targets. *Experimental & Molecular Medicine*. 51(6), 1–13. ISSN 2092-6413. Dostupné z: doi:10.1038/s12276-019-0235-1
 19. LESLIE, Stephen W., Hussain SAJJAD a Patrick B. MURPHY, **2024**. Renal Calculi, Nephrolithiasis. In: *StatPearls*. B.m.: StatPearls Publishing. PMID: 28723043.
 20. LIEBICH, H. G., **1990**. Functional morphology of the kidney. A review of the histophysiology of the kidney glomerulus, the nephrons and the collecting tubule system. *Tierärztliche Praxis*. 18(2), 109–121. ISSN 0303-6286.
 21. LORD, R C C, **1999**. Osmosis, osmometry, and osmoregulation. *Postgraduate Medical Journal* [online]. **75**(880), 67–73. ISSN 0032-5473. Dostupné z: doi:10.1136/pgmj.75.880.67
 22. MANGERA, Altaf, Anand K. PATEL a Christopher R. CHAPPLE, **2010**. Anatomy of the lower urinary tract. *Surgery (Oxford)*. 28(7), *Renal and Urology I*, 307–313. ISSN 0263-9319. Dostupné z: doi:10.1016/j.mpsur.2010.03.002
 23. MARY, Sheon, Philipp BODER, Sandosh PADMANABHAN, Martin W. MCBRIDE, Delyth GRAHAM, Christian DELLES a Anna F. DOMINICZAK, **2022**. Role of Uromodulin in Salt-Sensitive Hypertension. *Hypertension* [online]. 79(11), 2419–2429. Dostupné z: doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19888
 24. MICANOVIC, Radmila a kol., **2020**. Uromodulin (Tamm–Horsfall protein): guardian of urinary and systemic homeostasis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 35(1), 33–43. ISSN 0931-0509. Dostupné z: doi:10.1093/ndt/gfy394

25. MILANI, Daniel A. Queremel a Ishwarlal JIALAL, **2023**. Urinalysis. In: StatPearls. B.m.: *StatPearls Publishing*. PMID: 32491617.
26. MITTAL, Rahul a kol., **2009**. Infekce močových cest způsobené *Pseudomonas aeruginosa*: minirecenze. *Journal of Infection and Public Health*. 2(3), 101–111. ISSN 1876-0341. Dostupné z: doi:10.1016/j.jiph.2009.08.003
27. MO, Boris, Birte SCHARF, Christian GUTHEIL, Matthias C. LETZEL a Andreas HENSEL, **2023**. Tamm–Horsfall protein in humane urine: sex-dependent differences in the excretion and N-glycosylation pattern. *Scientific Reports* [online]. **13**(1), 17815. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-023-44650-1
28. MOUNT, David B., **2014**. Thick Ascending Limb of the Loop of Henle. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* [online]. **9**(11), 1974. ISSN 1555-9041. Dostupné z: doi:10.2215/CJN.04480413
29. RADI, Zaher A., **2019**. Kidney Pathophysiology, Toxicology, and Drug-Induced Injury in Drug Development. *International Journal of Toxicology*. 38(3), 215–227. ISSN 1091-5818. Dostupné z: doi:10.1177/1091581819831701
30. SCHAEFFER, Céline, Olivier DEVUYST a Luca RAMPOLDI, **2021**. Uromodulin: Roles in Health and Disease. *Annual Review of Physiology*. 83(1), 477–501. Dostupné z: doi:10.1146/annurev-physiol-031620-092817
31. SCOLARI, Francesco, Claudia IZZI a Gian Marco GHIGGERI, **2015**. Uromodulin: from monogenic to multifactorial diseases. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 30(8), 1250–1256. ISSN 0931-0509. Dostupné z: doi:10.1093/ndt/gfu300
32. SERAFINI-CESSI, Franca, Nadia MALAGOLINI a Daniela CAVALLONE, **2003**. Tamm-Horsfall glycoprotein: biology and clinical relevance. *American Journal of Kidney Diseases*. 42(4), 658–676. ISSN 0272-6386. Dostupné z: doi:10.1016/S0272-6386(03)00829-1
33. SIMERVILLE, Jeff A., William C. MAXTED a John J. PAHIRA, **2005**. Urinalysis: A Comprehensive Review. *American Family Physician*. 71(6), 1153–1162. PMID: 15791892
34. TARWATER, Kurt, **2011**. Estimated Glomerular Filtration Rate Explained. *Missouri Medicine*. 108(1), 29. PMID: 21462607; PMCID: PMC6188456.
35. THEODOROU, Chloe, Robert LEATHERBY a Raman DHANDA, **2021**. Function of the nephron and the formation of urine. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* [online]. **22**(7), 434–438. ISSN 1472-0299. Dostupné z: doi:10.1016/j.mpaic.2021.05.004
36. THIELEMANS, Raïsa, Reinhart SPEECKAERT, Charlotte DELRUE, Sander DE BRUYNE, Matthijs OYAERT a Marijn M. SPEECKAERT, **2023**. Unveiling the Hidden Power of Uromodulin: A Promising Potential Biomarker for Kidney Diseases. *Diagnostics* [online]. **13**(19), 3077. ISSN 2075-4418. Dostupné z: doi:10.3390/diagnostics13193077

37. VORA, Kunj, Norbert KORDAS a Karsten SEIDL, **2023**. Label-Free, Impedance-Based Biosensor for Kidney Disease Biomarker Uromodulin. *Sensors* (Basel, Switzerland) [online]. 23(24), 9696. ISSN 1424-8220. Dostupné z: doi:10.3390/s23249696
38. WU, Tsai-Hung, Ko-Jen LI, Chia-Li YU a Chang-Youh TSAI, **2018**. Tamm–Horsfall Protein is a Potent Immunomodulatory Molecule and a Disease Biomarker in the Urinary System. *Molecules* [online]. **23**(1), 200. ISSN 1420-3049. Dostupné z: doi:10.3390/molecules23010200
39. YOUHANNA, Sonia, Julien WEBER, Viviane BEAUJEAN, Bob GLAUDEMANS, Jens SOBEK a Olivier DEVUYST, **2014**. Determination of uromodulin in human Urine: Influence of storage and processing. *Nephrology Dialysis Transplantation* [online]. **29**(1), 136–145. ISSN 0931-0509. Dostupné z: doi:10.1093/ndt/gft345
40. ZACCHIA, Miriam, Giovanna CAPOLONGO, Luca RINALDI a Giovambattista CAPASSO, **2018**. The importance of the thick ascending limb of Henle’s loop in renal physiology and pathophysiology. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* [online]. **11**, 81. Dostupné z: doi:10.2147/IJNRD.S154000