

Proteína de Tamm-Horsfall: Implicaciones Clínicas en la Vía Urinaria.

Gerardo López-Cruz*
Ulises Reyes-Gomez**
Pedro Hernández-Cruz***

RESUMEN

La glicoproteína de Tamm-Horsfall (THP) o uromodulin, es la proteína más abundante de la vía urinaria, se excreta en una cantidad de 50-100 miligramos por día. La proteína de THP es sintetizada en el riñón por una glucosilfosfatidilinositol (GPI), anclada a glicoproteínas de membrana, en el segmento proximal del asa de Henle, la glicoproteína es liberada por una proteasa específica.

La estructura primaria de uromodulin es de 616 aminoácidos, tiene un peso molecular de 85- 90 kDa en SDS-PAGE, tiene propiedades inmunosupresoras *in vitro*, es capaz de inhibir la hemaglutinación viral, esta altamente glicosilada, el 30% de su masa es carbohidrato, la secuencia de aminoácidos está codificada por uno de los exones del gen de uromodulin, que es un gen homólogo del receptor de lipoproteínas de baja densidad y al precursor del factor de crecimiento epidérmico.

Palabras Clave: Proteína de Tamm-Horsfall, uromodulin, enfermedades del la vía urinaria, infección urinaria.

SUMMARY

The glycoprotein of Tamm-Horsfall (THP) or uromodulin, is the protein abundant of the urinary tract, it is excreted in an amount of 50-100 milligrams per day. The THP protein is synthesized in the kidney by one glucosilfosfatidilinositol (GPI), anchored to membrane glycoproteins, in the proximal segment of the handle of Henle, the glycoprotein is released by a specific protease. The primary structure of uromodulin is of 616 amino acids, has a molecular weight of 85-90 kDa in SDS-PAGE, has *in vitro* immunosupresor properties, is able to inhibit viral hemagglutination, highly glycosilated this, 30% of its mass is carbohydrate, the sequence of amino acids is codified by one of exons of the gene of uromodulin, that is a counterpart gene of the receiver of lipoproteins of low density and the precursor of the epidermic growth factor.

Key Words: Protein Tamm-Horsfall, uromodulin, disease urinary tract, urinary tract infections.

* Urológico Pediatra, Servicio de Urología y Urodinámica CRIT- Oaxaca. Cirujano Pediatra Hospital Comunitario Tamazulapam Mixe Oaxaca. Maestría en Ciencias Médicas y Biológicas UABJO.

** Departamento de Investigación Clínica Diana de Especialidades.

*** Departamento de Glicobiología. Centro de Investigación en Ciencias Médicas y Biológicas UABJO.

Correspondencia: Dr. Gerardo López Cruz, Colón 616 interior 4, Centro Oaxaca, C.P. 68000, e-mail investsurgery@hotmail.com

PROTEINA DE TAMM-HORSFALL E INFECCIÓN URINARIA

Las infecciones del tracto urinario, son la patología bacteriana no endémica más común en humanos. Los componentes del sistema inmune innato y adaptativo, las células estromales y las células del epitelio vesical están involucrados en la prevención y eliminación de agentes patógenos. Sin embargo las particulares propiedades del tracto urogenital que no tiene una barrera física típica de mucosa o epitelio ciliado necesita mediadores solubles con potente capacidad inmunomoduladora^{6,7,8}. Una molécula candidato capaz de mediar la actividad antimicrobiana y alertar al sistema inmune, es una proteína conservada evolutivamente; la glicoproteína de Tamm-Horsfall⁹.

La glicoproteína de Tamm-Horsfall (THP) podría constituir un moco fijador de bacterias que contribuya a un mecanismo antiinfecciosos no inmunológico del tracto urinario inferior¹⁰. Algunos estudios han demostrado niveles reducidos de THP en pacientes geriátricos y niños con infección urinaria¹¹. La adhesión de uropatógenos a la superficie del urotelio de la vejiga es un prerrequisito para el establecimiento de infección vesical¹². La THP sirve como un receptor soluble para *Escherichia Coli fimbria tipo I*, ayudando de esta manera a eliminar la bacteria del tracto urinario¹³. La capacidad defensiva de THP radica en una sola cadena de alta manosa que se une a *Escherichia Coli fimbria tipo I*, y compite con receptores manosilados de la superficie vesical¹⁴. Esta unión se inhibe con D-manosa y se logra abolir con endoglucosidasas¹⁵. Un estudio de microscopia electrónica mostró que la proteína solubilizada se adhiere a la fimbria tipo I y forma una pseudocapsula alrededor de la bacteria¹⁶. Altas concentraciones de THP (500 μ g/ml y 250 μ g/ml) producen una reducción de la fagocitosis bacteriana por macrófagos peritoneales de ratón¹⁷.

PROTEINA DE TAMM-HORSFALL Y EL SISTEMA INMUNE URINARIO

En infecciones renales bacterianas los granulocitos son muy importantes en la defensa inmune primaria con la invasión de patógenos. Los mecanismos de la célula epitelial tubular renal que inducen activación de granulocitos y destrucción de bacterias, incluye la expresión de la proteína de Tamm-Horsfall (THP) que facilita la expresión de citocinas en monolitos¹⁸.

La activación de polimorfonucleares neutrofilos humanos por la THP es mediada por una sola clase de receptor de la superficie celular ácido siálico específicas¹⁹. La THP se une a diferentes citoquinas y

estimula varias células inmunocompetentes²⁰. Se ha observado también que la THP tiene alta afinidad por TNF- α , IgG, C1q y BSA. Moderada afinidad con IL-8. Baja afinidad con IL-6 y IFN- γ , pero para que estas funciones sean realizadas se necesita que la proteína este intacta y no necesariamente los carbohidratos²¹. La THP activa células dendríticas mieloides a través de TLR-4 (Toll-Like Receptor-4) para que adquieran un fenotipo maduro. La THP es un blanco típico de la señalización TLR que culmina en la activación de NF- κ B²². Se ha mencionado que la THP puede disminuir el daño renal por disminución de la inflamación posiblemente a través de TLR-4²³.

MODELOS ANIMALES PARA INVESTIGAR LA FISIOPATOLOGÍA DE LA PROTEINA DE TAMM-HORSFALL

Se hicieron ratones con deficiencia en la producción de la THP por medio de la técnica de recombinación homologa y se observo que los ratones deficientes en THP tienen dificultades para el aclaramiento de *Escherichia Coli*. También presentan cambios inflamatorios mas intensos en comparación con ratones normales^{24,25}. En ratones Transgénicos se ha observado acumulación progresiva de uromodulin en la membrana plasmática de los riñones de ratones transgénicos. Pero la THP acumulada no fue codificada por el transgen²⁶.

PROTEINA DE TAMM-HORSFALL Y ENFERMEDADES RENALES GENÉTICAS.

La enfermedad autosómico dominante de quistes medulares del riñón tipo 1, nefropatía, nefropatía hiperuricémica juvenil familiar, y enfermedad glomerulopática renal autosómica dominante, constituyen un grupo de enfermedades renales hereditarias que pueden ocasionar falla renal. Y son causadas por mutaciones en el gen UMOD que es responsable de producir la THP^{27,28}. Esta demostrado que pacientes con nefropatía hiperuricémica juvenil familiar e insuficiencia renal, tienen una profunda reducción de uromodulin urinaria junto con una elevación o reducción de uromodulin plasmática²⁹.

PROTEINA DE TAMM-HORSFALL Y LA FORMACIÓN DE CÁLCULOS RENALES.

En sujetos sanos y en formadores de cálculos la excreción de THP esta relacionada con el tamaño corporal, función renal y excreción de citratos, mientras que la dieta no parece afectar la excreción de THP. La elevación de la THP en sujetos como respuesta al incremento de calcio urinario y concentración de oxalato

podría ser un mecanismo protector que esta perdido en los pacientes formadores de cálculos^{30,31}.

PROTEÍNA DE TAMM-HORSFALL Y NEFROPATÍA DIABÉTICA

Los primeros cambios en el riñón diabético son depósitos de glucógeno en las células epiteliales del segmento descendente del asa de Henle. Estas células producen la proteína de Tamm-Horsfall. Es por esto que la baja excreción de la THP esta asociada con el desarrollo de insuficiencia renal o enfermedad cardiovascular³².

CONCLUSIONES

La glicoproteína de Tamm-Horsfall (THP) podría constituir un moco fijador de bacterias que contribuya a un mecanismo antiinfecciosos no inmunológico del tracto urinario inferior.

Algunos estudios han demostrado niveles reducidos de THP en pacientes geriátricos y niños con infección urinaria.

La presencia de o ausencia de enfermedad, implica, un mecanismo complejo de interacciones bioquímicas, que convergen en un dialogo molecular entre

huésped y hospedero, que dan como resultado final, la presencia o ausencia de enfermedad.

La proteína de Tamm-Horsfall, es una proteína conocida desde 1950.

Sus implicaciones en la vía urinaria han sido documentadas ampliamente, y sin embargo en nuestro medio es una “vieja conocida” que continúa ocupando el trasfondo de las gavetas de la investigación clínica.

En la era de los vuelos espaciales, donde el ser humano viaja al espacio en busca de su hermano gemelo, extraviado en la inmensidad del universo, es necesario volver la mirada hacia muchos fenómenos involucrados en la génesis de enfermedad, para buscar nuevos mecanismos de prevención y tratamiento de las infecciones urinarias.

El estudio de la proteína de Tamm-Horsfall, debería ser si no rutinario, si sistemático en la patología urológica pediátrica, y la metodología estar al alcance de la mayoría de los laboratorios clínicos.

La uromodulina o proteína de Tamm-Horsfall es la proteína más abundante en la orina. Fue caracterizada en 1950, pero hasta hoy, su función no se conoce plenamente³³.

El objetivo del presente artículo es recapitular la importancia de una proteína parcialmente olvidada.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Rohfritsch PF, Rinnbauer M, Vliegenthart FGJ, Kamerling JP. Donor specificity in the glycosylation of Tamm-Horsfall glycoprotein: Conservation of the Sd^a determinant impairs of twins. *Glycobiology*, 2004; 14(4):365-72.
- 2.- Santambrogio S, Cattaneo A, Bernascone I, Schwend T, Jovine L, Bachi A, Rampoldi L. Urinary uromodulin carries an intact ZP domain generated by a conserved C terminañ proteolytic cleavage. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 370(3): 410-3.
- 3.- Fukuoka S, Kobayashi K. Analysis of the C-terminal structure of urinary Tamm-Horsfall protein reveals that the release of the glycosyl phosphatidylinositol-anchored counterpart from the kidney occurs by phenylalanine-specific proteolysis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001; 289(5): 1044-8.
- 4.- Pennica D, Kohr WJ, Kuang WJ, Glaister D, Aggarwal BB, Chen EY, Goeddel DV. Identification of human uromodulin as the Tamm-Horsfall urinary glycoprotein. *Science*. 1987; 3:236(4797): 83-8.
- 5.- Devuyst O, Dahan K, Pirson Y. Tamm-Horsfall protein or uromodulin: new ideas about an old molecule. *Nephrol Dial Transplant* . 2005; 20: 1290-4.
- 6.- Kaye D. Infeccion de vias urinarias, *Clinic Med Nort Am Vol 2*, 1991 (trad Alejandro Vargas Garcia) Ed. Interamericana. Mc Graw-Hill, cedro 512, col Atlampa. 06450, Mexico, D.F.
- 7.- Vander AJ. Fisiopatología renal. Tercera edicion (segunda edicion em español); traduccion Cralos Casacuberta Zaffaroni. Revsion tecnica Antonio Oriol Anguera. Mc Graw-Hill. Impreso en programas educativos, S.A. de C.V. Calz Chabacano 65-A. Col Asturias Delegacion Cuautemoc 06850 Mexico, DF 1986.
- 8.- Harrington AR, Zimmerman SW. Fisiopatología renal. Trad David Reza Franco. Revision Manuel Diaz de Leon Ponce. 1987. Editorial Limusa S.A. de C. V. Balderas 95, primer piso 06040. México 1 D.F.
- 9.- Sâemann MD, Weichhart T, Hôrl WH, Zlabinger GJ. Tamm-Horsfall protein: a multilayered defence molecule against urinary tract infection. *Eur J Clin Invest*. 2005;35(4):227-35.
- 10.- Lose G, Sorensen K, Frandsen B, Nathan E, Excretion of urinary Tamm-Horsfall glycoprotein in girls with recurrent urinary tract infections. *Urological Research*. 1987; 15(4): 249-50.
- 11.- Reinhart HH, Sobel JD. The role of Tamm-Horsfall protein in the pathogenesis of urinary tract infection. *International urogynecology Journal*. 1992; 3(3): 191-6.

- 12.- Mo L, Hua XZ, Ying HH, Shapiro E, Hasty DL, Ru WX. 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: 795-802.
- 13.- Bates JM, Roffi Hm, Prasad K, Mascarenhas R, Laszik Z, Maeda N, Holtgren SJ, Kumars. Tamm-Horsfall protein knockout mice are more prone to urinary tract infection: rapid communication. *Kidney Int*. 2004; 65(3): 791-7.
- 14.- Cavallone D, Malagolini N, Monti A, Wu XR, Serafini CF. Variation of high mannose chains of Tamm-Horsfall glycoprotein confers differential binding to type 1 fimbriated *Escherichia coli*. *J Biol Chem*. 2004; 279(1): 216-22.
- 15.- Pak J, Pu Y, Zhang ZT, Hasty DL, Wu XR. Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated *Escherichia coli* and prevents *Escherichia coli* from binding to uroplakin Ia and Ib receptors. *J Biol Chem*. 2001; 276(13): 9924-30.
- 16.- Kuriyana SM, Silverblatt FJ. Effect of Tamm-Horsfall urinary glycoprotein on phagocytosis and killing of type I-fimbriated *Escherichia coli*. *Infection and immunity*. 1986; 51(1): 193-8.
- 17.- Bastos AC, Santos LB, Tamashiro WN, Yamada AT, Olivera UM, Yano T. Role of Tamm-Horsfall protein in the binding and in vivo phagocytosis of type 1 fimbriated *Escherichia coli* by mouse peritoneal macrophages. *Brazilian J Med and Biol Research*. 2001; 34: 913-7.
- 18.- Keef B, Jabs WJ, Laskay T, Kinger M, Solbach W, Kumer S, Zanbergen G. Polarized expression of Tamm-Horsfall protein by renal tubular epithelial cells activates human granulocytes. *Infection and immunity*. 2002; 70(5): 2650-6.
- 19.- Thomas DB, Davies M, Peters JR, Williams JD. Tamm-Horsfall protein binds to a single class of carbohydrate specific receptors on human neutrophils. *Kidney International*. 1993; 44: 423-9.
- 20.- Wu TH, Hsieh SC, Li KJ, Wu CH, Yu CL, Yang AH, Tsai CY. Altered glycosylation of Tamm-Horsfall glycoprotein derived from renal allograft recipients leads to changes in its biological function. *Transpl Immunol*. 2008; 18(3): 237-45.
- 21.- Wu TH, Hsieh SC, Yu CY, Lee YF, Tsai CY, Yu CL. Intact protein core structure is essential for protein-binding, mononuclear cell proliferating, and neutrophil phagocytosis-enhancing activities of normal human urinary Tamm-Horsfall glycoprotein. *Int Immunopharmacol*. 2008; 8(1): 90-9.
- 22.- Sâemann MD, Weichhart T, Zeyda M, Staffler G, Schunn M, Stuhlmeier KM, Sobanov Y, Stulnig TM, Kira S, Gabain A, Ahsen V, Hörl WH, Zlabinger GJ. Tamm-Horsfall glycoprotein links innate immune cell activation with adaptive immunity via a toll-like receptor-4-dependent mechanism. *J Clin Invest*. 2005; 115(2): 468-75.
- 23.- El-Achkar TM, Wu XR, Rauchman MI, 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.
- 24.- Bates JM, Raffi HM, Prasad K, Mascarenhas R, Laszik Z, Maeda N, Holtgren SJ, Kumar S. Tamm-Horsfall protein knockout mice are more prone to urinary tract infection. *Rapid Communication. Kidney International*. 2004; 65: 791-7.
- 25.- Raffi HS, Bates JM, Laszik Z, Kumar S. Tamm-Horsfall protein acts as a general host-defence factor against bacterial cystitis. *Am J Nephrol*. 2005; 25: 570-8.
- 26.- Takive Y, Hosoyamapa M, Yokoo T, Kimura M, Shibasaki T. Progressive accumulation of intrinsic mouse uromodulin in the kidneys of transgenic mice harboring the mutant human uromodulin gene. *Biol Pharm Bull*. 2008; 31(3): 405-11.
- 27.- Lens XM, Banet JF, Outeda P, Barrio LV. A novel pattern of mutation in uromodulin disorders: Autosomal dominant medullary cystic kidney disease type 2, familial juvenile hyperuricemic nephropathy, and autosomal dominant glomerulocystic kidney disease. *American J Kidney Diseases*. 2005; 46: 52-7.
- 28.- Vylet' al P, Kublasa M, Kalbacova M, Hodanova K, Baresova V, Stiburkova B, Sikora J, Huikovah, Zivny J, Majewski J, Simmonds A, Fryns JP, Raman GV, Elleder M, Kmochs. Alteration of uromodulin biology a common denominator of the genetically heterogeneous FJHN/MCKD syndrome. *Kidney Int*. 2006; 70(6): 1155-69.
- 29.- Jennings P, Aydin S, Kotanko P, Lechner J, Lhotka K, Williams S, Thakker RV, Pfaller W. Membrane targeting and secretion of mutant uromodulin in familial juvenile hyperuricemic nephropathy. 2007; *J Am Soc Nephrol* 18: 264-73.
- 30.- Glauser A, Hochreiter W, Jaeger P, Hess B. Determinant of urinary excretion of Tamm-Horsfall protein in nonselected kidney stone formers and healthy subjects. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15: 1580-7.
- 31.- Bichler K, Mittermüller B, Strohmaier WL, Feil G, Eiper E. Excretion of Tamm-Horsfall protein in patients with uric acid stones. *Urol Int*. 1999; 62(2): 87-92.
- 32.- Sejdiu I, Torffuit O. Decreased urinary concentration of Tamm-Horsfall protein is associated with development of renal failure and cardiovascular death within 20 years in type 1 but not in type 2 diabetic patients. *Scandinavian J Urol Nephrol*. 2008; 42(2): 168-74.
- 33.- Torres RJ, Martínez ARA, Mora M, García PJ. Diagnóstico preclínico de la nefropatía familiar asociada a hiperuricemia. *Nefrología*, 2006; 26(3): 382-6.