

## Urolitijaza iz molekularne perspektive

Teuta Opačak-Bernardi <sup>1</sup>, Vesna Babić-Ivančić <sup>1,2</sup>, Ivana Marić <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Osijek, Osijek, Hrvatska

<sup>2</sup> Laboratorij za procese taloženja, Institut „Ruđer Bošković“, Zagreb, Hrvatska

Pregledni rad

UDK 616.617-003.7:577.2

Prispjelo: 21. srpnja 2009.

Urolitijaza se javlja u relativno velikom udjelu europskoga stanovništva, ali unatoč povećanom zanimanju za temeljna istraživanja i sve većoj prisutnosti molekularne biologije u medicini, njena molekularna osnova i uzroci nisu otkriveni.

U radu se pokušalo dati uopćeni pregled glavnih interesnih područja molekularnih biologa koji se bave istraživanjem urolitijaze, uz napomenu da još podosta toga ostaje istražiti i da je to tek početni korak.

**Ključne riječi:** Genske mutacije; Molekularna biologija; Urolitijaza

Ugradnja minerala u tkiva poznata je kod većine živih organizama i velikim dijelom proces nužan za pravilan rast i razvoj. Isto vrijedi i za čovjeka. Anorganske komponente daju čvrstoću našim zubima i kostima te čine zalihu minerala neizostavnih za normalno funkcioniranje organizma. To su primjeri normalne biomineralizacije koja se u našem organizmu odvija kontinuirano, a da mi toga nismo niti svjesni.

Biomineralizacijski sustavi visoko su kontrolirani velikim brojem čimbenika. Na žalost ti kontrolni mehanizmi ne funkcioniraju uvijek besprijekorno, a rezultat su njihove pogreške poremećaji patološke biomineralizacije. Urolitijaza je jedan od tih poremećaja koji se javljaju u relativno velikom udjelu stanovništva. Radi se o taloženju netopljivih kristalnih komponenata u mokraćnim putovima koji u manjem ili većem broju slučajeva rezultiraju nastankom većega kalcifikata tj. bubrežnoga kamena.

Intenzivan razvoj metoda i sve veće zanimanje za temeljna medicinska istraživanja nisu doveli do nekoga značajnog napretka u spoznajama o načinu i uzrocima nastanka bubrežnih kamenaca. Jedan je od razloga za takav odnos i uvođenje novih tehnika za uklanjanje kamenaca. Prije otprilike 25 godina ESWL je otvorio novo poglavlje u liječenju bubrežnih kamenaca. Isto tako ESWL je urolitijazu na svojevrsan način uklonio s liste bolesti jer se sada sve moglo otkloniti jednim jednodnevnim posjetom bolnici (12).

Ipak, temeljna istraživanja urolitijaze i dalje se nastavljaju i sve se više prelazi na traženje molekularnoga uzroka. Uspriješ činjenici da je iščekivanje dekodiranoga ljudskog genoma donijelo nemalo razočaranje, molekularna je biologija sve prisutnija u istraživanjima urolitijaze i svojim spoznajama povećava dijagnostičke i terapijske mogućnosti (4, 11).

Ranija istraživanja pokazala su da do nastanka kamenca dolazi zbog prezasićenosti urina ionima, npr. kalcija, oksala-

ta, mokraćne kiseline, fosfata, cistina, koje poslije nalazimo u kamencu te oni mogu biti prema sastavu oksalatni, fosfatni, uratni (mokraćna kiselina i/ili njezine soli), cistinski. Molekularna se istraživanja usredotočuju na traženje uzročnika prezasićenosti te na karakterizaciju proteina koji se mogu naći u urinu, i unutar kamenca (5). Uloga koju proteini imaju u stvaranju kamenca nije još u potpunosti jasna, stoga se karakteriziraju i kao inhibitori i kao promotori.

Do danas je identificirano nekoliko gena čija mutacija dovodi do poremećaja koncentracije iona u urinu i dovodi do prezasićenosti. Mutacije gena za ionske transportne kanale najčešći su uzrok hiperkalcemije, dok je hiperoksalurija uzrokovana primarno poremećajem funkcije enzima u metabolizmu glioksilata (10). Identificirani su još neki geni odgovorni za nastanak cistinskih i kamenaca mokraćne kiseline (Tablica 1.).

Neke od tih mutacija koriste se za dijagnostičke svrhe dok druge još uvijek nisu široko prihvaćene (8, 10).

Drugi dio molekularnih istraživanja usredotočen je na istraživanje proteina koji su izolirani iz kamenaca. Uloga proteina i drugih biomolekula u urolitijazi nije do kraja istražena (1,3). Postoji više stajališta: od onih koja proteinima pripisuju promotorske značajke do onih koja tvrde da su proteini inhibitori rasta kamenca. Smatra se da protein koji se može uklopiti, ugraditi (u rešetku) s kristalima CaOx mora biti bogat karboksilnim grupama i da će, kad jednom bude definitivno identificiran, moći poslužiti kao dijagnostički marker za određivanje stupnja rizika stvaranja kamenca (2,7,9).

Istraživanja provedena na *in vitro* sustavima pokazala su još jedan veliki promotor u stvaranju kamenca, a to je veličina staničnoga oštećenja koje nastaje zbog pojave kristala u urinu. Kristali oštećuju epitelne stanice i uzrokuju povećanje koncentracije slobodnih radikala te vode do povećane apoptoze. Mijenja se i lipidni sastav membrana te dolazi do

TABLICA 1.  
Neki od gena čije su mutacije povezane s urolitijazom, njihove funkcije i fenotip koji uzrokuju  
TABLE 1

Some of the genes, mutations of which are linked to urolithiasis; their function and the resulting phenotype

GEN/ GENE	FUNKCIJA/ FUNCTION	FENOTIP/ FUNCTION
CLCN5	ionski kanal/ ionic canal	hiperkalciurija (Dentova bolest)/ hypercalciuria (Dent's disease)
NKCC2	ionski kanal/ ionic canal	hiperkalciurija (Bartterov sindrom)/ hypercalciuria (Bartter's syndrome)
ROMK	ionski kanal/ ionic canal	hiperkalciurija (Bartterov sindrom)/ hypercalciuria (Bartter's syndrome)
CLCNKB	ionski kanal/ ionic canal	hiperkalciurija (Bartterov sindrom)/ hypercalciuria (Bartter's syndrome)
WNK – 1, WNK – 4	Kinaza/ kinase	hiperkalciurija/ hypercalciuria
ATP6B1	protonska pumpa/ proton pump	hiperkalciurija/ hypercalciuria
AGXT	alanin glioksilat aminotransferaza/ alanine glyoxylate aminotransferase	hiperoksalurija/ hyperoxaluria
GRHPR	glioksilat reduktaza/ glyoxylate reductase	hiperoksalurija/ hyperoxaluria
SLC3A1, SLC7A9	proteinski nosač/ protein carrier	cistinurija/cystinuria

povećane količine lipida u urinu. Svi ti čimbenici potiču nukleaciju i rast kristala te dovode do stvaranja kamenca. Kod većine pacijenata mogu se primijetiti te promjene koje su rezultat oštećenja stanica zbog dugotrajne izloženosti kristalima. Kako u organizmu postoje stanice neosjetljive na kristalna oštećenja, traži se način da se taj mehanizam iskoristi u terapiji urolitijaze (6).

Zaključak na kraju ovoga kratkoga pregleda molekularnih istraživanja u urolitijazi jest da su mogućnosti velike, puno toga je učinjeno, ali i dosta toga treba još istražiti i otkriti. Novih je spoznaja svakim danom sve više, a ta istraživanja imaju veliki potencijal za razvoj novih načina liječenja i prevencije. Za napredak će biti ključan nastavak suradnje između baze i klinike, a bit će potrebno proširiti i istraživanja na druga područja u potrazi za dobrim modelom koji će

omogućiti razvoj novih dijagnostičkih i terapijskih metoda, čemu će pridonijeti i istraživanja u molekularnoj medicini.

#### LITERATURA

1. Aggarwal S, Tandon CD, Forouzandeh M, Singla SK, Kiran R, Jethi RK. Role of biomolecules from human renal stone matrix on COM crystal growth. *Mol Cell Biochem.* 2000;210:109-19.
2. Asokan D, Kalaiselvi P, Muhammed Farooq S, Varalakshmi P. Calcium oxalate monohydrate binding protein: A diagnostic biomarker for calcium oxalate kidney stone formers. *Urol Res.* 2004;32:357-61.
3. Azoury R, Ramon J, Abrashkin S, Shalev J, Goldwasser B. Hydration feature of urinary compounds. Evidence for molecular abnormality in calcium oxalate urolithiasis. *Urol Res.* 1990;18:7-11.
4. Baumann JM. Stone prevention: Why so little progress? *Urol Res.* 1998;26:77-81.
5. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest.* 2005;115:2598-608.

6. Dal Moro F, Mancini M, Tavolini IM, De Marco V, Bassi P. Cellular and molecular gateways to urolithiasis: A new insight. *Urol Int.* 2005;74:193-7
7. Doyle IR, Ryall RL, Marshall VR. Inclusion of proteins into calcium oxalate crystals precipitated from human urine: A highly selective phenomenon. *Clin Chem.* 1991;37:1589-94.
8. Goodman HO, Brommage R, Assimos DG, Holmes RP. Genes in idiopathic calcium oxalate stone disease. *World J Urol.* 1997;15:186-94.
9. Gul A, Rez P. Models for protein binding to calcium oxalate surfaces. *Urol Res.* 2007;35:63-71.
10. Langman CB. The molecular basis of kidney stones. *Current Opinions in Pediatrics* 2004;16:188-93.
11. Milliner D. Stones, bones, and heredity. *Acta Paediatrica, International Journal of Pediatrics* 2006;95(Suppl 452):27-30.
12. Ryall RL. The future of stone research: rummaging in the attic, Randall's plaque, nanobacteria, and lessons from phylogeny. *Urol Res.* 2008;36:77-97.

## UROLITHIASIS FROM A MOLECULAR PERSPECTIVE

Teuta Opačak-Bernardi <sup>1</sup>, Vesna Babić-Ivančić <sup>1,2</sup>, Ivana Marić <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Medicine Osijek, Osijek, Croatia

<sup>2</sup> Laboratory for Precipitation Processes, "Ruđer Bošković" Institute, Zagreb, Croatia

### ABSTRACT

Urolithiasis affects relatively large part of the European population, but in spite of the increased interest in basic research and increasing molecular approach in medicine, molecular causes for urolithiasis remain yet to be discovered.

This paper attempts to give a general overview of the main areas of interest of molecular biologists, who have been engaged in the research of molecular urolithiasis, while emphasizing that there is still a lot left for research and that this is just the first step.

**Keywords:** Genetic mutations; Molecular biology; Urolithiasis