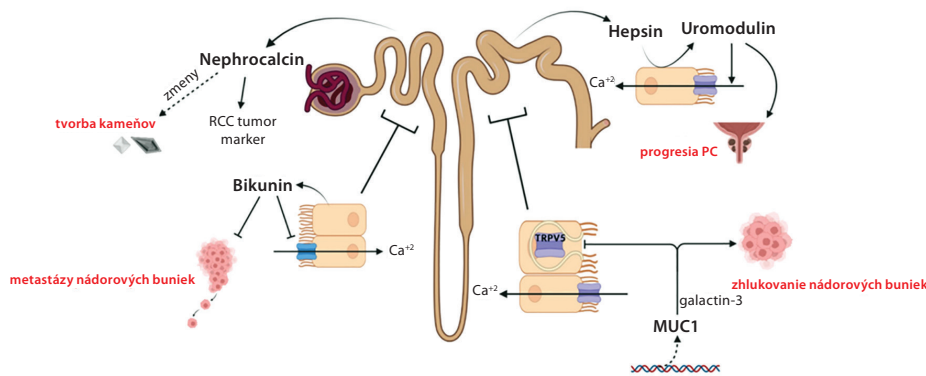


**Obr. 1.** Súhrn bunkových mechanizmov zapojených do tvorby konkrementov a možného vývoja urogenitálneho karcinómu (obličky, prostaty) (11)



Ca – calcium, MUC1 – mutation in mucin 1 (špecifická génová mutácia v mucíne 1), PC – prostate cancer (karcinóm prostaty), RCC – renal cell carcinoma (karcinóm z obličkových buniek), TRPV5 – transient receptor potential channel vanilloid subtype 5 (prechodný receptorový potenciál vanilloidný podtyp 5)

kaskád a tyrozín-kinázových signálnych dráh. Uromodulín hrá úlohu pri ochrane pred tvorbou nefrolitiázy znížením koncentrácie kalcia v moči. Inhibitory hepsínu sú potom dôležité na zvýšenie množstva uromodulínu v renálnych tubuloch, s následným znížením kalciovej mineralizácie. V súčasnosti sa pracuje na vývoji malomolekulových inhibítorov hepsínu, ktoré sa v počiatočných štádiách výskumu javia ako sľubné nielen na minimalizáciu tvorby konkrementov, ale aj na ovplyvnenie progresie PC. Presné mechanizmy týchto procesov však stále nie sú plne objasnené (18, 19, 20, 21). Nefrokalcín (kyslý glykoproteín produkovaný proximálnymi tubulmi nefrónu) patrí medzi inhibítory tvorby urolitiázy, ale zmeny v jeho proteínovej štruktúre môžu zvrátiť pôvodný efekt a predisponovať ako na vývoj konkrementov, tak aj na zvýšenie jeho produkcie v bunkách primárnych RCC. Koncentrácie tohto už „zmeneného“ glykoproteínu narastajú s progresiou malígneho ochorenia. U väčšiny osôb s RCC sa nefrokalcín normalizuje po odstránení nádoru (11, 22, 23). Napriek tomu je však potrebné tieto poznatky ešte overiť a definitívne potvrdiť. Špecifická génová mutácia v mucíne 1 (MUC1 – mutation in mucin 1) spôsobuje tubulo-intersticiálne ochorenie obličiek a nefrolitiázu. MUC1 tvorí mriežku s N-glykánom renálneho vápnikového kanála TRPV5 (transient receptor potential channel vanilloid subtype 5) cez galektín-3, čím sa mení aktivita reabsorpcie kalcia a zvyšuje nielen tvorba konkrementov, ale aj pravdepodobnosť progresie/metastázovania malignity prostredníctvom klastro-

vania MUC1 na povrchu nádorových buniek (11, 24, 25). Všetky vyššie spomenuté proteíny je potrebné ďalej skúmať, aby sa lepšie porozumelo ich funkčnému príspevku k vzniku urolitiázy a alebo zhubných procesov, čo by mohlo odhaliť nové možnosti prevencie a liečby týchto ochorení (11).

V poslednom čase sa intenzívne zisťuje úloha extracelulárnych membránových vezikúl (tzv. exozómov) v súvislosti s tvorbou kameňov a potenciálnou nádorovou progresiou. Mikrovezikuly generované nádorovými bunkami sú určite dôležité pre celulárne interakcie v mikroprostredí napr. RCC – tu exozómy podporujú rast malígnych buniek, vyhýbanie sa imunitnej odpovedi, inváziu do tkaniva a pod. (26). Exozómy odvodené od makrofágov sa čiastočne podieľajú aj na imunitnom procese a zápalovej kaskáde, ktorá sa často vyskytuje v patogenéze napr. obličkových kameňov. Lepšie pochopenie tejto problematiky môže viesť k identifikácii nových klinicky využiteľných biomarkerov u osôb s rizikom vzniku a vývoja urolitiázy. Hypoteticky, vhodná modifikácia imunitnej odpovede by napr. mohla zmeniť predispozíciu progresie malignity u jedincov, u ktorých sa už vyvinuli močové konkrementy (27, 28, 29).

### Potenciálne genetické spojenie

Faktory genetickej náchylnosti a rodinnú anamnézu je možné identifikovať ako pri urolitiáze, tak aj pri viacerých urogenitálnych malignitách (PC, UTUC, BC, RCC), ale dôkazy o vzájomnom prepojení týchto dvoch klinicky a prognosticky odlišných stavov

sú zatiaľ nedostatočné (30). Štúdie dvojčiat odhadujú dedičnosť nefrolitiázy a hyperkalciúrie na 45 – 57 % (31, 32). K tvorbe kameňov prispieva niekoľko génov a molekulárnych dráh. V predispozícii nefrolitiázy zohrávajú dôležitú úlohu viaceré transportéry a kanály: ióny, protóny a aminokyseliny, signálne dráhy receptora citlivého na vápnik (napr. receptor spojený s G proteínom) a metabolické dráhy pre vitamín D, oxalát, cysteín, puríny a kyselinu močovú. Boli identifikované konkrétne genotypy, ktoré môžu zvýšiť riziko nefrolitiázy, bol zistený nový génový lokus (na chromozóme 9q33.2-q34.2) pre autozomálne dominantnú nefrolitiázu (33, 34, 35). Preukázala sa slabá súvislosť medzi kameňmi v močovom mechúre a PC, zatiaľ čo ureterolitiáza a cystolitiáza vykazovali spojenie aj s karcinómom slinných žliaz, hoci základné princípy nie sú dostatočne pochopené (30, 36). Rôzne mechanizmy, ktoré riadia patofyziológiu vývoja nádoru a tvorbu urolitiázy, sa môžu potenciálne zblížovať a prekrývať, ale určité demografické charakteristiky a súbežné ochorenia môžu mať mäťúci efekt pri hodnotení tých jedincov, ktorí sú už geneticky predisponovaní. Dôkazy o genetickom spojení medzi tvorbou kameňov a progresiou urologickej malignity sú obmedzené. Lepšie porozumenie genómovej a molekulárnej podstaty urolitiázy pomôže identifikovať osoby, ktoré sú náchylnejšie na tvorbu konkrementov a mohli by byť aj vo väčšom riziku karcinogenézy.

### Metabolické faktory/metabolický syndróm

Je zrejme, že môže existovať recipročný vzťah medzi vznikom kameňov a metabolickým syndrómom (MS), ktorý je definovaný ako spoločný výskyt viacerých kardiovaskulárnych rizikových faktorov (inzulínová rezistencia, obezita, dyslipidémia, hypertenzia). Strava, životný štýl a iné zdravotné stavy predisponujú na vznik urolitiázy a môžu sa prekrývať aj s tými, ktoré prispievajú k MS. MS spôsobuje poruchu amoniogenézy v proximálnom stočnom tubule nefrónu, čím prispieva ku kyslosti moču/kameňom z kyseliny močovej a môže byť aj hnacím motorom malignity (RCC, PC) (37, 38, 39, 40). Súhra medzi RCC a MS je zaujímavým príkladom paradoxného účinku adipozity a tumorigenézy. Hoci sa ukázalo,