

Některé častěji stanovované bílkoviny krevního séra/plazmy, moče a likvoru

David Zeman

Laboratoř likvorologie a analýzy proteinů, OKB ÚLM FN Brno
e-mail: Zeman.david@fnbrno.cz

**Certifikovaný referenční materiál (CRM) na bázi lidského
séra:
ERM-DA470k/IFCC**

Protein	Certifikovaná hodnota	nejistota
Alfa2-makroglobulin (A2M)	1,43 g/L	0,06 g/L
Alfa1-kyselý glykoprotein (AAG)	0,617 g/L	0,013 g/L
Alfa1-antitrypsin (AAT)	1,12 g/L	0,03 g/L
Albumin	37,2 g/L	1,2 g/L
C3c	1,00 g/L	0,04 g/L
C4	0,162 g/L	0,007 g/L
Haptoglobin (HPT)	0,889 g/L	0,021 g/L
IgA	1,80 g/L	0,05 g/L
IgG	9,17 g/L	0,18 g/L
IgM	0,723 g/L	0,027 g/L
Transferin (TRF)	2,36 g/L	0,08 g/L
Transthyretin (prealbumin) (TTR)	0,220 g/L	0,018 g/L
Beta2-mikroglobulin (B2M)	2,17 mg/L	0,07 mg/L

Plazmatické bílkoviny: obvyklé referenční meze

Secchiero S, Sciacovelli L, Plebani M. Harmonization of units and reference intervals of plasma proteins: state of the art from an EQA scheme. *Clin Chem Lab Med* 2019; 57(1): 95-105

Bílkovina	Ref.meze	Bílkovina	Ref.meze
Albumin	35 – 52 g/L	Prealbumin	0,2 – 0,4 g/L
IgG	7 – 16 g/L	AAT	0,9 – 2,0 g/L
IgA	0,7 – 4,0 g/L	AAG	0,5 – 1,2 g/L
IgM	0,4 – 2,3 g/L	A2M	1,3 – 3,0 g/L
C3	0,9 – 1,8 g/L	HPT	0,3 – 2,0 g/L
C4	0,1 – 0,4 g/L	CRP	<5 mg/L

Prealbumin = transthyretin

- M.r. 54 000
- Syntéza v játrech (a v plexus choroideus mozkových komor)
- Asociace s retinol-vázajícím proteinem
- Krátký biologický poločas ⇒ citlivý ukazatel stavu výživy a proteosyntézy v játrech
- Schopnost vázat dvě molekuly T_4 nebo T_3
- Referenční meze: 0,2 – 0,4 g/L
- Snížení: snížený příjem proteinů; jaterní nemoci (snížená syntéza)
- Zvýšení: onemocnění ledvin (snížená rychlost glomerulární filtrace)

Albumin

- M.r. 67 000
- Gen na 4. chromosomu
- Jeden řetězec, 585 aminokyselin; neobsahuje sacharidy (není glykoprotein)
- Referenční meze: 35-52 g/L
- FUNKCE:
- Fyzikálně-chemické: zajišťuje koloidně-osmotický (onkotický) tlak, pufrovací kapacita
- Transportní funkce

Albumin – transportní funkce

- Látky ve vodě nerozpustné:
 - nekonjugovaný bilirubin
 - Mastné kyseliny
 - Hormony
 - Léky (!)
- Látky hydrofilní (adsorpcí):
 - Ca^{++}
 - Zn^{++}
 - Kyselina močová

Alfa-1-globuliny

- **Alfa-1-fetoprotein (AFP)**
- **Alfa-1-lipoprotein (HDL)**
- **Alfa-1-glykoprotein (orosomukoid; AAG = alfa-1-acid glycoprotein)**
- **Alfa-1-antitrypsin (AAT)**
- **Alfa-1-antichymotrypsin**

Alfa-1-antitrypsin

(AAT, α_1 -inhibitor proteinas = α_1 -Pi)

- Kvantitativně nejvýznamnější inhibitor proteinas v plazmě
- 33 genetických variant
- Defektní alely: deficit AAT – nedostatečná inaktivace proteinas (elastasy) vznikajících při fagocytóze v plicních sklípcích \Rightarrow proteolytická destrukce elastinu \Rightarrow plicní emfyzém \Rightarrow porucha ventilace, náchylnost k těžkým infekcím dýchacích cest

Alfa-1-antitrypsin (AAT)

- Indikace vyšetření:
 - podezření na vrozený nedostatek AAT
($\downarrow\downarrow\alpha_1$ -globulinové frakce na elfo!)
 - Pacienti s plicním emfyzémem
 - Novorozenci a kojenci s nejasnou hepatopatií
- Metody stanovení:
 - 1) Imunochemicky (RID, **nefelometrie**)
 - 2) Amidolytické stanovení:
AAT + trypsin (v nadbytku)
→ komplex AAT-trypsin
+ zbylý volný trypsin
BAPA (chromogen) →
benzoylarginin + p-nitroanilin (fotometrické stanovení při 405 nm)

Alfa-1-antitrypsin

- Referenční meze:
 - Novorozenci 2,0 – 4,0 g/L
 - Kojenci 1,3 – 2,4 g/L
 - Děti 1,3 – 3,0 g/L
 - Dospělí 1,9 – 3,5 g/L
- Speciální vyšetření při nedostatku AAT:
 - Izoelektrická fokusace
 - Určení genotypu molekulárně-biologickými metodami

Alfa-1 kyselý glykoprotein (AAG, orosomukoid)

- M.r. 40 000, pI 2,7; poločas: 2-3 dny
- 45 % sacharidů
- Syntéza v játrech
- Referenční meze: 0,48 – 1,26 g/L
- Reaktant akutní fáze (vzestup za 12-24 hodin, maximum za 4 dny) ⇒ výhodné stanovení současně s CRP (začátek/vrchol/ odeznívání onemocnění)

Alfa-2-globuliny

- **Ceruloplazmin**
- **Inhibitor C1-esterasy (C1-INH)**
- **Haptoglobin (Hp)**
- **Alfa-2-makroglobulin**
- **Pre-beta-lipoprotein (VLDL)**

Ceruloplazmin

- M.h. 150 kD
- 1 molekula váže 8 atomů mědi
- 95 % Cu^{2+} v séru je vázáno na ceruloplazmin
- Funkce: a) transport mědi, b) jako ferroxidasa – oxiduje Fe^{2+} na Fe^{3+} (nutný krok pro zabudování Fe^{2+} do molekuly transferrinu)
- **Referenční meze:** 165 – 660 mg/L
- **Zvýšení:** jako (později reagující) protein akutní fáze (antioxidační působení?) při zánětech, cholestáza, cirrhosa jater, nádorová onemocnění; vlivem estrogenů (v těhotenství, při užívání perorálních kontraceptiv)
- **Snížení:** Wilsonova nemoc, Menkesův syndrom

Haptoglobin

- Dva lehké řetězce (α) a dva těžké řetězce (β) navzájem spojené disulfidovými můstky
- Syntéza v játrech
- Poločas odbourávání 3,5-4 dny
- Funkce: vychytávání uvolněného hemoglobinu (zábrana ledvinného poškození a ztrátám Fe), antiproteinasová aktivita
- Referenční meze: podle typu (Hp 1-1, 2-1, 2-2)
- Zvýšení: reaktant akutní fáze
- Snížení: tvorba haptoglobin-hemoglobinových komplexů (intravaskulární hemolýza; komplex vychytáván z krevního oběhu za 9 minut)

Alfa-2-makroglobulin

- M.r. 725 000
- Inhibitor proteinas
- Vysoká molekulová hmotnost \Rightarrow u nefrotického syndromu (ztráty bílkovin – viz dále) zůstává v plazmě a odpovídá za relativně vysokou hodnotu alfa-2 frakce

Beta-globuliny

- **Beta-lipoprotein (LDL)**
- **Hemopexin (Hx)**
- **Transferrin (Tf)**
- **Komplement (C3, C4)**
- **Fibrinogen (Fbg)**
- **CRP**
- **Beta-2-mikroglobulin**
- **Zčásti imunoglobuliny**

Hemopexin

- M.r. 57 000
- Váže uvolněnou hemovou skupinu a přenáší ji do jater k metabolické konverzi na bilirubin
- Referenční meze: 0,5 – 1,5 g/L
- Snížen tehdy, kdy se v plazmě objeví volný hem
- U hemorhagické pankreatitidy a krvácení do tělesných dutin je hemopexin snížen při \pm normálních hodnotách haptoglobinu

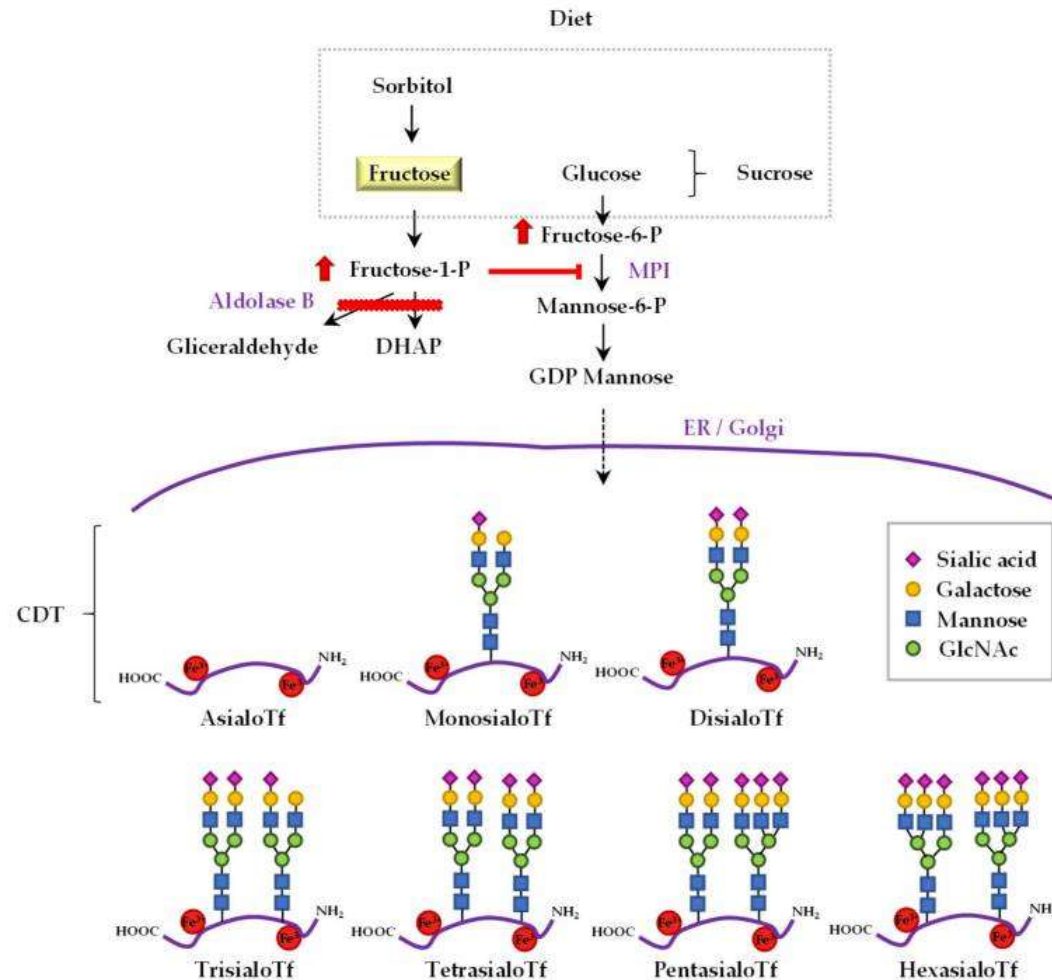
Transferin

- M.h. 76 kD
- Referenční meze:
2,0 – 3,6 g/L
- Funkce: každá molekula transferinu má dvě vazebná místa pro Fe^{3+}
- Může vázat také Mn, Cu a jiné kovy
- Apo-transferin syntetizován zejména v játrech, syntéza stoupá při nedostatku železa

Glykoformy transferinu

tetrasialo- (80%) > pentasialo- (14%) > trisialo (4%) > disialo- (1%) a hexasialo- (1%)

Cano A et al. *J Clin Med* 2021; 10(13): 2932



CDT: Carbohydrate deficient transferrin („bezsacharidový transferin“)

CDT původně označovalo sumu asialo-, monosialo- a disialotransferinu

- Biomarker alkoholismu
- Definován jako % **disialotransferinu z celkového transferinu** (IFCC)
- *Referenční metoda:* **HPLC** (standardizace IFCC) se spektrofotometrickou detekcí TRF saturovaného železem při 470 nm
- *Další metody:* **kapilární elektroforéza; imunonefelometrie** (použití monoklonální protilátky selektivně detekující disialoformu spolu se zpravidla zanedbatelným množstvím monosialo- a asialotransferinu – kit firmy Siemens Healthineers)
- *Referenční meze:* $\leq 1,7 \%$ (jasně patologické jsou hodnoty $\geq 2,0 \%$; při sledování je významná změna oproti „baseline“ hodnotě o $>0,2 \%$)

Transferin

- Saturace transferinu – výpočet:
- **TfS (%) = 3,98*Fe-S (μmol/L)/Transferin (g/L)**

- **Index selektivity S:**
- **$S = (\text{IgG-U/IgG-S}) : (\text{Transferin-S/Transferin-U})$**
- **$S < 0,1$... selektivní proteinurie**
- **$S > 0,2$... neselektivní proteinurie**
- **$0,1 < S < 0,2$... selektivitu nelze vyhodnotit**
- **Alternativa: Albumin/IgG index**

Komplement

- Soustava cca 30 sérových a membránových bílkovin; hlavní složky: 9 sérových bílkovin označovaných C1-C9
- Ústřední složkou je C3: fragment C3b se pevně (kovalentně!) váže na mikrobiální povrch
- Komplex C5b-C9: „MAC“ = membrane attack complex – perforuje membrány některých mikroorganismů (mikroorganismy však mohou být vůči lytickému působení komplementu chráněny buněčnou stěnou)

Komplement – diagnostické využití

- C1-INH = inhibitor C1-esterasy: vrožený deficit je příčinou hereditárního angioneurotického edému (Quinckeho edém)
- C3, C4: omezený význam v diagnostice imunokomplexových onemocnění (SLE, glomerulonefritis)

Beta-2-mikroglobulin

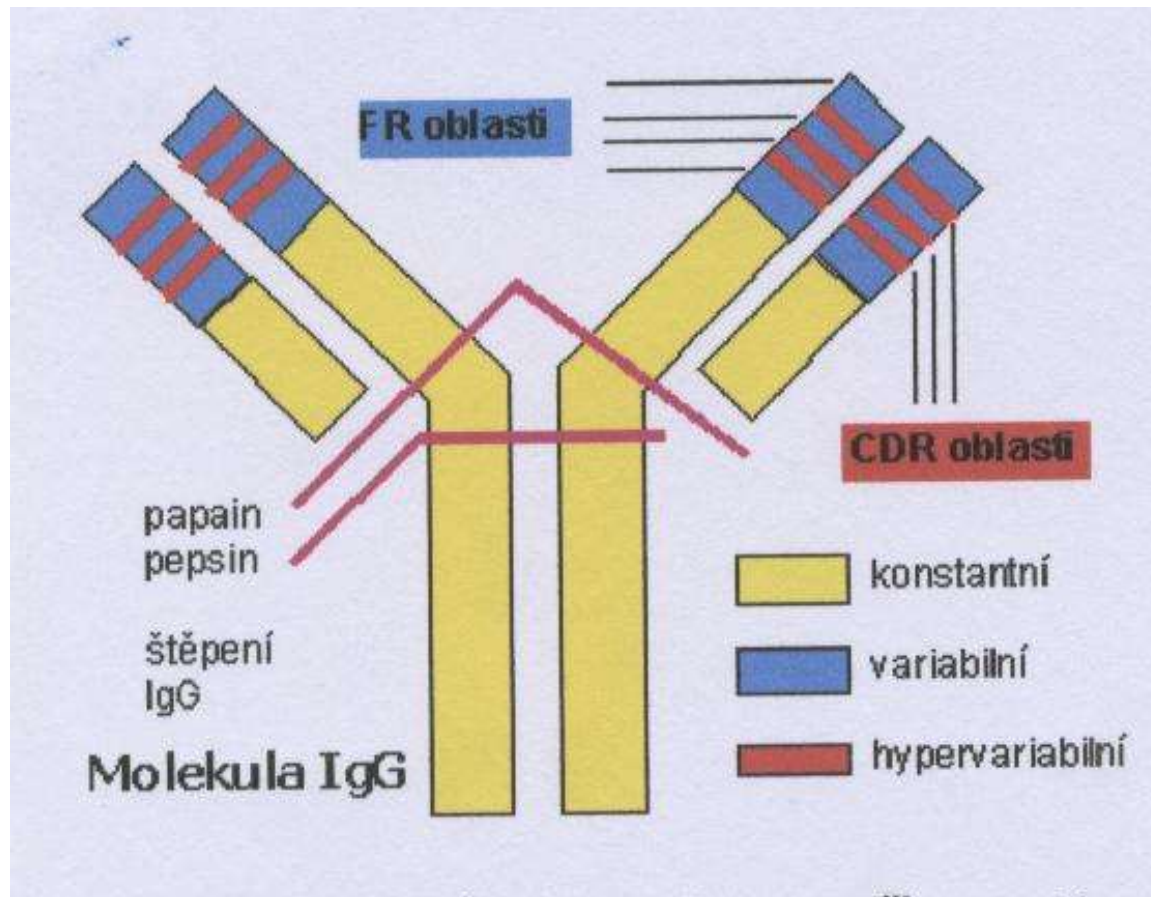
- M.r. 12 000
- Součást HLA antigenů I. třídy, exprimován zejména hojně na povrchu lymfocytů
- Dříve používáno stanovení v moči v diagnostice tubulárních proteinurií (ALE: nestabilní v kyselé moči)
- Stanovení v séru: biomarker u malignit vycházejících z lymfocytární řady
- Referenční meze 0,8 – 2,4 mg/L

Fibrinogen

- Na elektroforeogramu plazmy migruje v beta-gama interzóně
- Koagulační faktor (faktor I)
- M.r. 340 000
- Dimer ze tří polypeptidových řetězců
- Funkce: regulovaná přeměna na fibrin
- Referenční meze: 2,5 – 3,6 g/L (u starších jedinců až 4,8 g/L)
- **Metody stanovení:** a) klasická metoda založená na trombinem katalyzované přeměně fibrinogenu na fibrin, b) reakce se specifickou protilátkou (elektroforéza není vhodná – nedokonalá separace fibrinogenu mezi frakcemi β - a γ - globulinů)

Gama-globuliny: IMUNOGLOBULINY

- **IgG, IgA, IgM, IgD, IgE**
- **Těžké řetězce gamma, alfa, mí, delta, epsilon ($\gamma, \alpha, \mu, \delta, \epsilon$)**
- **Lehké řetězce kappa (κ), lambda (λ)**
- **Molekula Ig tvořena 2 těžkými a 2 lehkými řetězci (vždy stejné)**



CDR oblast (Complementarity determining region): hypervariabilní oblast tvoří vlastní vazebné místo pro antigen

FR oblast (framework region = kostrová oblast) jsou relativně konstantní.

Štěpením proteázami dostaneme fragmenty (někdy výhodné pro různé aplikace)

Imunoglobuliny – základní charakteristiky

izotyp	Biol. poločas (dny)	lokalizace	funkce	Konc. v séru (g/L)
IgG	21	Sérum, intersticiální tekutina	Oponizace; neutralizace; aktivace komplementu; přestup placentou; sekundární protilátková reakce	7-16
IgA	6	Sérum, slzy, sliny, povrch sliznic, kolostrum, mateřské mléko	Ochrana sliznic, oponizace	0,8-4,0
IgM	6	Sérum, membrána B lymfocytů	Aktivace komplementu; primární protilátková reakce; receptor pro Ag na B lymfocytech	0,5-2,4
IgD	3	Sérum, membrána B lymfocytů	Receptor pro Ag na B lymfocytech	0,1
IgE	2	Sérum, intersticiální tekutina	Ochrana proti parazitům	0,0003

Imunoglobuliny

- **Snížené koncentrace: hypoimmunoglobulinémie**
 - primární (hereditární) defekty
 - sekundárně: těžký nefrotický syndrom, snížená syntéza při nádorových onemocněních, těžké infekce, cytostatická léčba; zvýšené odbourávání (hyperthyreosa, myotonická dystrofie, některá autoimunitní onemocnění)
 - **Zvýšené koncentrace: hyperimmunoglobulinémie**
 - polyklonální: kompetentní odpověď imunitního systému na infekci
 - monoklonální („paraproteinémie“):
 - a) MGUS: monoklonální gamapatie nejasného významu
 - b) maligní: plazmocytom (IgG>IgA>fLC>IgM>>nemoc těžkých řetězců, IgD, kryoglobulinémie)
- Pozn.: IgM = „Waldenströmova makroglobulinémie“

Henry Bence Jones (1813-1873)



- První publikovaný popis bílkoviny v moči precipitující při zahřátí na 40-60°C (po dosažení teploty 75°C se precipitát rozpustí) – „hydratovaný deutoxid bílkoviny“ u pacienta s myelomem (1846)
- Dnes víme, že jde o volné lehké řetězce (Edelman a Gally 1962)

Volné lehké řetězce (fLC)

- Kappa – gen na 2. chromosomu
- Lambda – gen na 22. chromosomu
- (těžký řetězec: gen na 14. chromosomu)
- Fyziologicky produkovány v mírném nadbytku nad těžkými řetězci
- M.r. 23 000
- Poločas v séru 2-4 hodiny (free kappa – přev. monomery), 3-6 hodin (free lambda – dimery)
- **Stanovení:** ELISA, RIA (home-made), nyní komerčně dostupné kity pro nefelometrické a turbidimetrické stanovení - protilátky vázané na latexových částicích:
 - a) Polyklonální (Freelite™ firmy The Binding Site)
 - b) Směs dvou monoklonálních (N Latex FLC kappa a lambda firmy Siemens)

Volné lehké řetězce

- **Referenční meze** (Freelite™):
- sérum: free kappa 3,3-19,4 mg/L, free lambda 5,7 – 26,3 mg/L; **poměr $f\kappa/f\lambda$ 0,26 – 1,65**
- Moč: free kappa $5,4 \pm 4,95$ mg/L, free lambda $3,17 \pm 3,3$ mg/L; průměrný poměr $f\kappa/f\lambda$ 0,46-4,0 (první ranní moč)
- **Klinický význam**
stanovení v séru - marker maligního myelomu, vhodný ke sledování pacientů (drahé \Rightarrow nevhodný jako screeningový test)
- Stanovení v moči není doporučováno (*řada možných interferencí*) !

Referenční meze FLC κ , FLC λ a poměru FLC κ /FLC λ při použití souprav dvou hlavních výrobců

Souprava	firma	Použitá protilátka	FLC κ (mg/L)*	FLC λ (mg/L)*	Poměr FLC κ /FLC λ **
Freelite™	The Binding Site	Polyklonální ovčí	3,3 – 19,4	5,7 – 26,3	0,26 – 1,65
N Latex FLC™	Siemens Healthineers	Monoklonální myší (směs)	6,7 – 22,4	8,3 – 27,0	0,31 – 1,65

* 95% referenční interval (percentil 2,5 – 97,5); ** minimum - maximum

Reaktanty akutní fáze

Definice: Sekreční proteiny jaterních buněk, jejichž tvorba a uvolnění do cirkulace jsou regulovány prozáněťovými cytokiny

(Maruna P. Proteiny akutní fáze. Maxdorf, Praha 2004. ISBN 80-85912-05-8)

- „**pozitivní**“

(koncentrace v séru/plazmě při zánětu stoupá):

CRP, SAA, AAG, α_1 -
antitrypsin, α_1 -
antichymotrypsin,
haptoglobin,
ceruloplazmin,
fibrinogen

- „**negativní**“

(koncentrace v séru/plazmě při zánětu klesá):

transferin, prealbumin
(transthyretin),
albumin

C-reaktivní protein (CRP)

- M.r. 110-140 000
- Pět identických polypeptidových podjednotek o M.r. 21 000 (každá podjednotka může vázat Ca^{2+})
- Patří mezi tzv. pentraxiny
- Referenční meze: < 5 mg/l
- U bakteriálních zánětů zvýšení až na stovky mg/l (vzestup už po 6 hodinách, max. za 48 hod.)
- U virových zánětů normální nebo mírně zvýšené koncentrace
- Korelace s aktivitou některých autoimunitních onemocnění (revmatoidní arthritida, M. Crohn)
- **STANOVENÍ:** turbidimetricky pomocí protilátky navázané na latexové částice
- **FUNKCE:**
- Schopnost aktivovat komplement
- Vazba na různé ligandy (např. polysacharidový obal pneumokoků C, cholinové fosfatidy, některé proteiny z rozpadlých buněk)
- Oponizace fragmentů nukleových kyselin a histonů \Rightarrow jejich rychlejší odstranění \Rightarrow zábrana tvorby autoprotištěk proti jaderným strukturám

Další markery bakteriálního zánětu

(ke stanovení nutné použít vysoce citlivé imunanalytické metody se značeným reaktantem – ELISA, CLIA apod.)

- **Prokalcitonin**
 - Biologická funkce neznámá
 - Vzestup u systémových bakteriálních infekcí
 - Referenční meze: $< 0,5 \mu\text{g/l}$
 - Hodnoty u těžkých bakteriálních infekcí: $10\text{-}100 \mu\text{g/l}$
- **LBP = lipopolysacharid vázající protein**
 - Tvorba v játrech vlivem IL- 1β a IL-6; váže lipopolysacharid (LPS) gramnegativních bakterií
 - Vzestup během několika hodin u těžkých lokalizovaných i systémových bakteriálních infekcí
- **Interleukin-6**
 - Tvorba v monocytech, makrofázích, endotelových buňkách
 - Stimuluje jaterní buňky k produkci reaktantů akutní fáze (je iniciátorem vzestupu CRP)
 - Vzestup za 2-4 hodiny, koncentrace úměrná tíži zánětu
 - Méně specifický
 - Nejvyšší hodnoty u těžkých traumat a u sepse

SIRS (systemic inflammatory response syndrome) a sepse

SIRS

(Chakraborty RK, Burns B, StatPearls Publishing 2021)

- Přehnaná obranná odpověď organismu na poškozující stresor (infekce, trauma, operační zákroky aj.)
- Zahrnuje uvolnění reaktantů akutní fáze, které jsou přímými mediátory rozsáhlých autonomních, endokrinních, hematologických a imunologických změn u postižené osoby
- Navzdory svému obrannému účelu může dysregulovaná cytokinová bouře způsobit masivní zánětlivou kaskádu vedoucí k orgánové dysfunkci a dokonce i smrti

Seps

- Život ohrožující orgánová dysfunkce způsobená dysregulovanou odpovědí hostitele na infekci (Singer M et al. JAMA 2016)
- SIRS se (suspektním) zdrojem infekce (Chakraborty RK, Burns B 2021)
- tj. **prakticky všichni pacienti se sepsí mají SIRS, ale ne všichni pacienti se SIRS mají sepsi**

Biomarkery sepsy

Biomarker	Obvyklá zkratka	Referenční rozmezí	Příklady navržených cut-off hodnot	Přibližný biologický poločas
C-reaktivní protein	CRP	<5 mg/L	50 mg/L	19 hod.
Prokalcitonin	PCT	<0.5 µg/L	2 µg/L, 10 µg/L	20 – 30 hod.
Interleukin 6	IL-6	<7 ng/L	50 ng/L	<1 hod.
Presepsin	PSEP	60 – 365 ng/L	500 ng/L 729 ng/L 1000 ng/L	4 – 5 hod.

Diagnostika sepse: Presepsin

- Solubilní N-terminální fragment molekuly CD14
- M.h. 13 kDa
- Membránový CD14 na monocitech a makrofázích rozeznává antigeny bakterií, virů a plísní (zejm. lipoproteiny)
- Po fagocytóze mikroorganismu a aktivaci signální dráhy TLR je CD14 odloučen z membrány monocytů do cirkulace
- Cut-off pro rozlišení SIRS a sepse: 327 ng/L (údaj výrobce) nebo 729 ng/L (Romualdo et al. 2014)
- Zvýšené koncentrace u pacientů starších 70 let i bez přítomnosti zánětlivého onemocnění a při výrazně snížené glomerulární filtraci

Proteinurie

- Glomerulární kapilární stěna (zejm. glomerulární bazální membrána) efektivně brání průniku bílkovin do moči; většina plazmatických bílkovin se za fyziologického pH chová jako polyanionty, jejichž filtraci brání negativní náboj bazální membrány glomerulů
- Většina profiltrovaného albuminu (99%) je resorbována v tubulech – fyziologicky se močí vyloučí <30 mg albuminu/24 h
- Nízkomolekulární bílkoviny jsou volně filtrovány v glomerulech, ale jsou účinně resorbovány a katabolizovány v proximálním tubulu – i jejich koncentrace v moči jsou minimální
- Fyziologická proteinurie je <150 mg/24 h, její nejvýznamnější součástí je uromodulin (Tammův-Horsfallův protein) secernovaný tubulárními buňkami Henleho kličky (30 – 50 mg/24 h)

Proteinurie

- **Doporučená stanovení:**
 - **Albumin:** uvádět v mg/L a jako ACR (poměr albumin/kreatinin v g/mol)
 - **Celková bílkovina:** uvádět v g/L a jako PCR (poměr protein/kreatinin v g/mol)
 - Orientační semikvantitativní stanovení proteinu testovacími proužky v moči (mez detekce cca 150 mg/L)
- *Je preferován „náhodný“ (nejlépe první ranní) vzorek moči před 24-hodinovým sběrem*
- *Korekce na kreatinin (poměr bílkovina/kreatinin, albumin/kreatinin)*

Kategorie CKD podle albuminurie a porovnání s proteinurií			
	A1	A2	A3
Albuminurie (mg/24h)	<30	30 - 300	>300
ACR (g/mol kreatininu)	<3	3 - 30	>30
Proteinurie (mg/24 h)	<150	150 - 500	>500
PCR (g/mol kreatininu)	<15	15 - 50	>50
Doporučení České nefrologické společnosti a ČSKB k diagnostice chronického onemocnění ledvin (CKD) 2021			

Mikroalbuminurie = vylučování malých množství albuminu močí (žádný „mikroalbumin“ neexistuje!)

— dnes víceméně historický, ale stále používaný termín

- 20 – 200 mg/L
- Kvantitativní nefelometrické nebo turbidimetrické stanovení
- Často známkou počínající diabetické nefropatie nebo poškození ledvin při hypertenzi (vysokém krevním tlaku)

Diferenciální diagnostika proteinurií

podle Doporučení České nefrologické společnosti a ČSKB k diagnostice chronického onemocnění ledvin (CKD) 2021, www.cskb.cz – sekce Doporučení

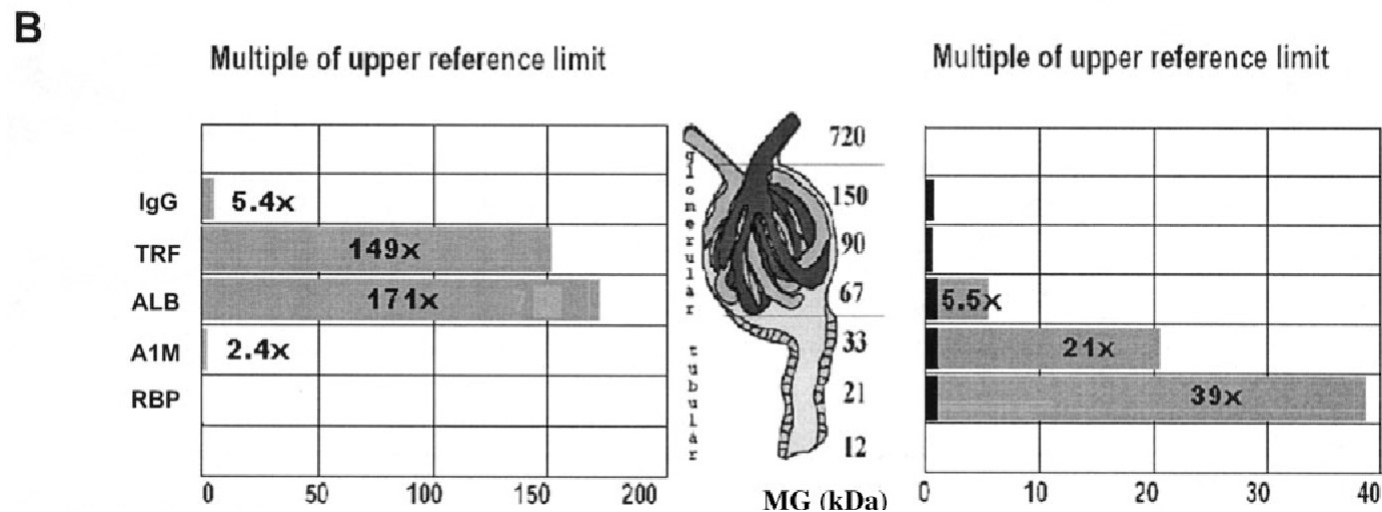
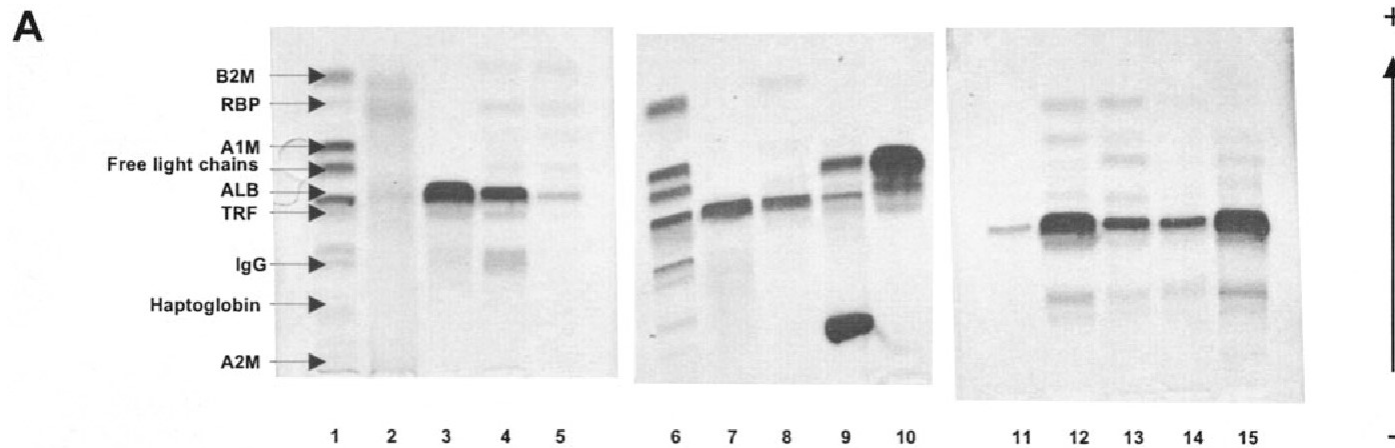
Proteinurie	příčina	charakteristika
funkční (při těžší práci/cvičení, ortostatická)	Hemodynamická/glomerulární	PU <1 g/24 h, přechodná
prerenální	Zvýšená plazmatická koncentrace nízkomolekulárních bílkovin, jejichž filtrace překročí resorpční kapacitu proximálního tubulu	Např. volné lehké řetězce u monoklonálních gamapatií, myoglobin u rhabdomyolýzy, hemoglobin u akutní hemolýzy
glomerulární	Poškození glomerulární filtrační bariéry	Selektivní (převaha albuminu) Neselektivní (albumin i imunoglobuliny)
tubulární	Porucha zpětné resorpce profiltrovaných nízkomolekulárních bílkovin v proximálním tubulu	Přítomnost nízkomolekulárních bílkovin (alfa1-mikroglobulin, beta2-mikroglobulin)
postrenální	Sekrece bílkovin do moči ve vývodných močových cestách (krvácení, zánět)	Přítomnost alfa2-makroglobulinu a IgM

Hlavní bílkoviny používané v diagnostice proteinurií (PU)

bílkovina	M.h. (kD)	Diagnostický význam; příčina	Rozhodovací meze	
			mg/l	mg/g Kr, (mg/mmol Kr)
α_1 -mikroglobulin	33	Tubulární PU; nedostatečná tubulární zpětná resorpce	< 12	< 14 (<1,58)
albumin	67	Glomerulární PU; zvýšená filtrace	< 20	< 30 (<3,40)
transferrin	76	Jako albumin	< 1,2	< 1,9 (< 0,21)
IgG	150	Neselektivní glomerulární PU; kvocient IgG/albumin > 0,03	< 10	< 10 (<1,13)
α_2 -makroglobulin	725	Postrenální PU; krvácení, exsudace; kvocient α_2 /albumin > 0,02	< 7	< 7 (<0,79)
Celková bílkovina			< 100	< 70 (<7,91)

Typy proteinurie

- A – SDS gely (Sebia) – rozdělení bílkovin podle mol.hmotnosti
 - B – Hodnocení za použití markerových (indikátorových) bílkovin
- Maachi M et al. *Clin Chem* 2004;50:1834-7



Bílkoviny mozkomíšního moku (likvoru, CSF)

Bílkovina	m.h. (kDa)	Hydrodynamický poloměr (nm)	Orientační referenční rozmezí (dospělí)	Význam stanovení
Celková bílkovina	n/a	n/a	0,15 – 0,45 g/L	Orientační zhodnocení funkce hemato-likvorové bariéry
Albumin	67	3,5	100 – 300 mg/L	Poměr koncentrací v likvoru a séru vypovídá o funkci hemato-likvorové bariéry (ani za patologických okolností není albumin syntezován v CNS – veškerý albumin v likvoru je plazmatického původu)
IgG	150	5,3	10 – 40 mg/L	Odhad (výpočetem) či průkaz (elektroforeticky) intrathekální syntézy u zánětlivých onemocnění CNS
IgM	970	13	≤1,1 mg/L	
IgA	160	5,7	≤5,0 mg/L	
BTP (beta-trace protein)	31	2,4	10 – 20 mg/L	Koncentrace >1,3 mg/L v biologické tekutině (sekretu z nosu, ucha, z drénu po operaci aj.) nebo poměr koncentrací sekret/sérum >2,0 svědčí pro přítomnost likvoru v tekutině, tj. pro únik likvoru (likvorheu)
Prealbumin	61	3,3	12 – 27 mg/L	Běžně se nestanovuje
Transferin	80	3,7	7 – 22 mg/L	Celkový TRF se běžně nestanovuje; detekce asialofrakce TRF v biologické tekutině svědčí pro přítomnost likvoru (likvorheu)

Bílkoviny mozkomíšního moku

- **Plazmatického původu** (difúze přes hemato-likvorovou bariéru – cca 80%): stanovíme koncentraci v likvoru a séru a vypočteme **KVOCIENT** Q_{Prot} :
- $Q_{Prot} = \frac{[Prot]_{CSF}}{[Prot]_{Serum}}$
- Podíl kvocientu zkoumaného proteinu a kvocientu albuminu označujeme jako **INDEX** zkoumaného proteinu, např.
- $IgG\ index = \frac{Q_{IgG}}{Q_{Alb}}$
- Zvýšené hodnoty indexu mohou nasvědčovat intrathekální syntéze
- V praxi nejčastěji posuzujeme intrathekální syntézu imunoglobulinů u zánětlivých onemocnění CNS
- **Syntezované v CNS** (intrathekálně - cca 20%): zpravidla stanovujeme koncentraci pouze v likvoru; původ může být:
 - *gliální* (S100B, GFAP)
 - *neuronální/axonální* (NSE, bílkoviny neurofilament, Tau protein)
 - *leptomeningeální* (BTP, cystatin C)
- Některé se využívají v diagnostice vybraných neurologických onemocnění (celkový a /hyper/fosforylovaný tau protein, $A\beta_{42}$ u Alzheimerovy nemoci, bílkoviny neurofilament u amyotrofické laterální sklerózy aj.)