

**Ing. et Mgr. Blanka Stibůrková, Ph.D.**

Revmatologický ústav

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, a  
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

**Téma přednášky:** Genetické podklady primární hyperurikémie a dny

Sérová koncentrace kyseliny močové (KM) je komplexním biochemickým fenotypem, do kterého se promítá kombinace vnějších vlivů a heterogenního genetického pozadí, včetně genových interakcí. Chronická hyperurikémie, kauzální příčina dny, vzniká nerovnováhou mezi endogenní produkcí a exkrecí KM. Rozsáhlé genomické studie s následnou funkční charakterizací kandidátních genů prokázaly sníženou exkreci KM jako nejčastější patogenetický mechanismus hyperurikémie. Transport KM zajišťuje řada proteinů lokalizovaných na apikální i bazolaterální membráně proximálních tubulů: majoritně urát-aniontový přenašeč URAT1 (gen *SLC22A12*), glukózový transportér GLUT9 (gen *SLC2A9*) a transportér ABCG2 (gen *ABCG2*), který má významnou úlohu v transportu KM i řady xenobiotik v renálním i gastrointestinálním traktu. Alelické varianty transportéru ABCG2 pravděpodobně ovlivňují nejen urikémii a odpověď na hyperurikemickou léčbu, ale mají vliv i na další klíčové body patogeneze dny, jako je tvorba urátových krystalů a/nebo vznik a průběh zánětlivé odpovědi na urátová depozita.

V rámci dlouholeté analýzy genetických příčin u pacientů s primární dysurikémií jsme identifikovali raritní monogenně podmíněné purinové enzymopatie vedoucí k nadprodukcí purinů mechanismem přímého postižení recyklace a syntézy (deficit HPRT, superaktivita PRPS1), a poukázali na diagnostické mezery spojené s inaktivací X chromozomu. V rámci analýz urátových transportérů URAT1 a GLUT9 jsme detailní funkční charakterizací prokázali neovlivnění transportu KM u častých kandidátních variant identifikovaných genomovými analýzami. Naproti tomu jsme jednoznačně prokázali kauzalitu vzácných variant ovlivňujících funkci těchto transportérů pro mendeliánskou renální hypourikémii typu 1 a 2, včetně populační specifity typu 1 v evropské romské populaci.

Popsali jsme vysokou variabilitu a populační specifitu transportéru ABCG2 u pacientů s primární hyperurikémií a klinicky definovanou dnou. Identifikovali jsme dvě desítky nepublikovaných a/nebo vzácných variant a funkčně charakterizovali jejich vliv na úroveň proteinové syntézy, maturace, exprese či transportní aktivity ABCG2 proteinu. Popsali jsme vliv častých i vzácných nesynonymních alelických variant *ABCG2* na časnější nástup onemocnění, jejich spojitost s pozitivní rodinnou historií a prioritně jsme identifikovali silnou vazbu nástupu onemocnění s dysfunkčními variantami transportéru ABCG2 u pacientů s pediatrickým nástupem hyperurikémie/dny ( $P < 0,0001$ ).

V rozsáhlých multicentrických studiích se podílíme nejen na analýzách genetických lokusů spojených s fenotypem klinicky definované dny, ale především na identifikaci genetických rizik hrajících roli v progresi asymptomatické hyperurikémie do dnaveho fenotypu. Identifikovali jsme řadu nových lokusů (*CNTN5*, *MIR302F* a *ZNF724*) a v současnosti se věnujeme experimentálnímu ověření funkce těchto kandidátních genů.

Díky intenzivnímu výzkumu a mezinárodní spolupráci máme dostatek robustních dat ukazujících, že stratifikace rizik na základě genetických analýz majoritního sekretoru kyseliny močové ABCG2 je přínosná u pacientů s časným nástupem a/nebo familiárním výskytem hyperurikémie/dny. V klinické praxi znalost o genetickém pozadí hyperurikémie/dny může umožnit personalizované rozhodnutí, jaký typ hyperurikemické léčby je pro pacienta vhodný a případně zda by měla být farmakoterapie hyperurikémie zahájena brzy po, nebo dokonce před, prvním klinickým nálezem dny.

Tři nejvýznamnější publikace se vztahem k tématu přednášky:

1. **STIBURKOVA, B.\***, I. SEBESTA, K. ICHIDA, M. NAKAMURA, H. HULKOVA, V. KRYLOV, L. KRYSPINOVA AND H. JAHNOVA Novel allelic variants and evidence for a prevalent mutation in URAT1 causing renal hypouricemia: biochemical, genetics and functional analysis. *Eur J Hum Genet*, Oct 2013, 21(10), 1067-1073. ISSN 1018-4813. doi: 10.1038/ejhg.2013.
2. **STIBURKOVA, B.\***, K. PAVELCOVA, J. ZAVADA, L. PETRU, P. SIMEK, P. CEPEK, M. PAVLIKOVA, H. MATSUO, T. R. MERRIMAN AND K. PAVELKA Functional non-synonymous variants of ABCG2 and gout risk. *Rheumatology (Oxford)*, Nov 1 2017, 56(11), 1982-1992. ISSN 1462-0324. doi: 10.1093/rheumatology/kex295.
3. TOYODA, Y., A. MANCIKOVA, V. KRYLOV, K. MORIMOTO, K. PAVELCOVA, J. BOHATA, K. PAVELKA, M. PAVLÍKOVÁ, H. SUZUKI, H. MATSUO, T. TAKADA AND **B. STIBURKOVA\*** Functional Characterization of Clinically-Relevant Rare Variants in ABCG2 Identified in a Gout and Hyperuricemia Cohort. *Cells*, Apr 18 2019a, 8(4). ISSN 2073-4409. doi: 10.3390/cells8040363.

\* korespondující autor