

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

Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK; Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, 1. LF UK, a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Téma přednášky: Primární dysurikémie: molekulární patogeneze, diagnostika a léčba

Primární chronická dysurikémie (sérová hladina kyseliny močové < 120 $\mu\text{mol/l}$; > 360 $\mu\text{mol/l}$ u dětí a žen, >420 $\mu\text{mol/l}$ u mužů) vzniká nerovnováhou mezi endogenní produkcí a exkrecí kyseliny močové (KM). Sérová koncentrace KM je komplexním fenotypem kombinujícím vnější vlivy a heterogenní genetické pozadí včetně genových interakcí. Hyperurikémie je nezbytnou, ale ne jedinou, podmínkou pro vznik dny - nejčastější formy zánětlivé artritidy se stoupající incidencí i prevalencí, a to včetně časného nástupu onemocnění před 40 rokem věku. Dna má značný ekonomický dopad na pacienty a společnost: vede ke snížené produktivitě, zvýšené spotřebě zdravotní péče, a je spojena s výskytem komorbidit.

Primární hypourikémie může být zapříčiněna blokem v posledním kroku purinové degradace nebo dysfunkcí v renální reabsorpci KM. Primární hyperurikémie z důvodu nadprodukce KM může být výsledkem zvýšené syntézy purinů *de novo* nebo urychlené degradace purinových nukleotidů. Raritní monogenní enzymopatie postihující recyklaci a syntézu KM byly ve 20. století vnímány jako majoritní genetické faktory dny. Posun ve znalostech fyziologie urikémie, díky celogenomovým asociačním studiím a funkčním charakterizacím kandidátních variant v posledních dvou dekadách, jasně ukázal na sníženou exkreci KM (na základě genetických variant v urátových transportérech) jako hlavní patogenetický mechanismus vedoucí ke vzniku hyperurikémie a dny. Časté i vzácné varianty majoritního sekretoru KM, transportéru ABCG2/BCRP, mají vysokou penetranci a funkční dopad na expresi, buněčnou lokalizaci, transportní aktivitu i fenotypový projev: hladinu KM, nástup a familiarititu onemocnění, a také nedostatečnou odpověď na anti-hyperurikemickou terapii první linie.

Dlouhodobým studiem vzácných i častých hereditárních příčin dysurikémie jsme přispěli k objasnění genetického pozadí a patogeneze urátového metabolismu, včetně populační specificity. Renální hypourikémie je ukázkovým případem přínosu studia raritních onemocnění vedoucí nejen k pochopení molekulární podstaty, ale také k přenosu poznatků do diagnostiky a léčby častých stavů jako je hyperurikémie a dna. V klinické praxi znalost o genetickém pozadí dysurikémie umožnila profylaxi závažných klinických komplikací u renální hypourikémie, u pacientů s xanthinurií poukázala na nezbytnou redukci běžné dávky thiopurinových léčiv. V případě hyperurikémie nabídla personalizovaný přístup z hlediska výběru strategie hyperurikemické léčby, včetně přínosu časného zahájení po či dokonce před klinickou manifestací dny.

Tři nejvýznamnější publikace se vztahem k tématu přednášky:

1. Stiburkova, B.*, Sebesta, I., Ichida, K., Nakamura, M., Hulkova, H., Krylov, V., Kryspinova, L., Jahnova, H. Novel allelic variants and evidence for a prevalent mutation in URAT1 causing renal hypouricemia: biochemical, genetics and functional analysis. *Eur J Hum Genet.* 2013 Oct; 21(10):1067-73. Q1, *první a korespondující autor
2. Stiburkova, B.*, Pavelcova, K., Zavada, J., Petru, L., Simek, P., Cepek, P., Pavlikova, M., Matsuo, H., Merriman, T.R., Pavelka, K. Functional non-synonymous variants of ABCG2 and gout risk. *Rheumatology (Oxford).* 2017, 56(11), 1982-1992. Q1
3. Stiburkova, B.*, Pavelcova, K., Pavlikova, M., Jesina, P., & Pavelka, K. The impact of dysfunctional variants of ABCG2 on hyperuricemia and gout in pediatric-onset patients. *Arthritis Res Ther.* 2019, 21(1), 77. Q1, Cena České revmatologické společnosti ČLS JEP za nejlepší publikaci ČRS za rok 2019, kategorie nad 35 let