

Abstrakt

V proximálních tubulech ledvin a ve střevě jsou lokalizované proteiny (tzv. urátové transportéry), které zajišťují exkreci i reabsorpci kyseliny močové. Polymorfismy v genech kódujících tyto proteiny mohou vést k narušení transportní funkce a k rozvoji hyperurikémie a dny. Sérová hladina kyseliny močové je však určována i dalšími faktory, mezi něž patří příjem exogenních purinů ve stravě, syntéza endogenních purinů a degradace nukleových kyselin, ale i určitá onemocnění.

U 250 pacientů s primární hyperurikémií a dnou jsme Sangerovým sekvenováním analyzovali exony a přiléhající intronové oblasti u deseti genů kódujících urátové transportéry: *ABCG2*, *ABCC4*, *SLC2A9*, *SLC22A12*, *SLC22A11*, *SLC22A13*, *SLC17A1*, *SLC17A3*, *SLC22A6* a *SLC22A8*. Možnou souvislost mezi identifikovanými genetickými variantami a primární hyperurikémií a dnou jsme posuzovali na základě porovnání alelických frekvencí s evropskou populací, podle topologických modelů, podle programů predikujících funkční dopad variant a rešerší v odborné literatuře. V úvahu jsme brali i závěry funkčních studií zkoumajících dopad nesynonymních variant v genech *ABCG2* a *SLC2A9*. Zaměřili jsme se také na vliv současného výskytu více variant asociovaných s hyperurikémií a dnou, dále na kombinaci variant asociovaných s hyperurikémií a dnou s variantami snižujícími riziko dny.

V deseti vyšetřovaných genech jsme identifikovali deset polymorfismů pravděpodobně asociovaných s primární hyperurikémií a dnou, které se nacházely v genech *ABCG2*, *SLC2A9* a *SLC22A8*. V genu *SLC2A9* se jednalo o synonymní variantu p.L189L, u níž zatím není objasněn mechanismus dopadu na funkci proteinu. V genu *ABCG2* je s hyperurikémií a dnou asociovaná častá nesynonymní varianta p.Q141K, častá intronová varianta c.1492+49G>T a vzácné nesynonymní varianty p.R147W, p.T153M, p.F373C, p.T434M, p.S467P a p.S572R. V genu *SLC22A8* jsme identifikovali variantu p.R149C, která by mohla být asociovaná s hyperurikémií. Identifikovali jsme také pět polymorfismů, která pravděpodobně snižují riziko dny. Jednalo se o variantu p.V282I v genu *SLC2A9* a varianty p.V12M, c.203+36A>G, c.1195-60A>T a c.1738-46G>A v genu *ABCG2*.

U pacientů se současným výskytem polymorfismů asociovaných s hladinou kyseliny močové a dnou jsme zjistili, že při kombinaci variant zvyšujících a snižujících riziko dny jednoznačně převažuje vliv polymorfismů asociovaných s dnou. Výrazná hyperurikémie a pokročilé stádium dny bylo pozorováno u pacientů s některým polymorfismem asociovaným s hyperurikémií a dnou v kombinaci s častou variantou p.Q141K, která je dle odborných studií spojována s nedostatečnou odpovědí na léčbu urikostatikem alopurinolem.