

Abstrakt

Primární hyperurikemie, jako stav zvýšené hladiny sérové kyseliny močové, je způsobena rozličnými faktory a nutně předchází formě zánětlivé artritidy označované jako dna. Kyselina močová je finálním produktem katabolismu purinů a pro svůj transport vyžaduje specializované proteiny. Patogenní varianty v genech pro tyto transportní proteiny mohou mít zásadní negativní dopad na jejich funkci, a tím ovlivňovat výsledné hladiny sérové kyseliny močové. Chronicky zvýšené hodnoty kyseliny močové ovšem nejsou jedinou predispozicí k rozvoji dny. Roli v progresi onemocnění pravděpodobně hrají další faktory, jako např. epigenetické mechanismy či vrozené predispozice k zánětlivým stavům, způsobeným dysregulací imunitního systému.

Cílem práce byla analýza poškozujících variant v genech pro významné urátové transportéry *ABCG2*, *SLC22A12* a *SLC2A9*, které mohou zapříčinit poruchu v exkreci či reabsorpci kyseliny močové a tím přispět ke vzniku primární hyperurikemie, potažmo dny, nebo vzácné dědičné renální hypourikemie. Další oblastí zájmu byly cirkulující miRNA v plazmě pacientů s primární hyperurikemií, dnou a dnovou atakou.

V genu *ABCG2* jsme identifikovali a funkčně charakterizovali přes deset vzácných nesynonymních variant. Většina z těchto variant měla negativní dopad na expresi, lokalizaci nebo funkci proteinu. Dále jsme v kohortě pacientů s primární hyperurikemií a dnou potvrdili význam často se vyskytující rizikové varianty p.Q141K a naše výsledky ukázaly, že přítomnost varianty signifikantně převyšuje některé ostatní rizikové faktory (věk, nadváha, vysoké hodnoty C-reaktivního proteinu) spojované s hyperurikemií a dnou.

V genech *SLC22A12* a *SLC2A9* jsme našli synonymní a intronové varianty spojené s hyperurikemií a dnou. V genu *SLC22A12* jsme objevili a funkčně popsali novou kauzální variantu pro renální hypourikemii typu 1. V kohortě romských pacientů a jejich rodinných příslušníků jsme odhalili násobně vyšší frekvenci dvou patogenních variant v genu *SLC22A12*, které jsou v běžné populaci extrémně vzácné.

Zjistili jsme signifikantně zvýšenou expresi pěti miRNA v plazmě pacientů s hyperurikemií, dnou nebo pacientů v dnové atace v porovnání s normourikemickou kontrolní skupinou. Žádná ze sledovaných miRNA se ale signifikantně nelišila mezi jednotlivými skupinami pacientů, nepodařilo se nám tedy najít vhodný biomarker progresu onemocnění.

Genetické faktory hrají zásadní roli v patogenezi primární hyperurikemie a dny i dědičné renální hypourikemie. U pacientů s rodinnou anamnézou dny může genetická analýza predikovat rozvoj onemocnění. U pacientů s hypourikemií může být genetická analýza zásadní v určení diagnózy dědičné renální hypourikemie.

Klíčová slova: kyselina močová, urátový transport, hypourikemie, hyperurikemie, dna