

Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta

Studijní program: Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Mgr. Jana Bohatá

Molekulární patofyziologie primární hyperurikemie a dny
Molecular Pathophysiology of Primary Hyperuricemia and Gout

Disertační práce

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

Praha, 2021

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu. Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 22. 11. 2021

Mgr. Jana Bohatá

Identifikační záznam

BOHATÁ, Jana. *Molekulární patofyziologie primární hyperurikemie a dny. [Molecular Pathophysiology of Primary Hyperuricemia and Gout]*. Praha, 2021. 65 stran, 7 příloh. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK. Školitelka Stibůrková, Blanka.

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala své školitelce doc. Ing. et Mgr. Blance Stibůrkové, Ph.D. za trpělivost, rady a podnětné připomínky nejen k této práci, ale i k publikacím, které jsou její součástí. Dále bych chtěla velmi poděkovat jmenovitě kolegyním MVDr. Kateřině Pavelcové, Ph.D., MUDr. Elišce Bubeníkové a Mgr. Veronice Horváthové za předávání zkušeností, spolupráci a podporu. Mé poděkování za ochotu a nápomocnost patří i ostatním kolegům z Revmatologického ústavu. Zvláštní díky pak patří statističce Mgr. Markétě Pavlíkové za pomoc se zpracováním dat a empatickou komunikaci. Za spolupráci rovněž děkuji i kolegům z Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy a zahraničním kolegům z The University of Tokyo Hospital, bez kterých by prezentované publikace nemohly vzniknout.

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

Abstract

Primary hyperuricemia, as a condition of elevated serum uric acid levels, is caused by various factors and necessarily precedes a form of inflammatory arthritis referred to as gout. Uric acid is the end product of purine catabolism and requires specialized proteins for its transport. Pathogenic variants in the genes for these transport proteins can have a major negative impact on their function, thereby affecting the resulting serum uric acid levels. However, chronically elevated uric acid levels are not the only predisposition to the development of gout. Other factors, such as epigenetic mechanisms or genetic predispositions to inflammatory conditions caused by immune dysregulation, are likely to play a role in disease progression.

The aim of the study was to analyse damaging variants in genes for important urate transporters *ABCG2*, *SLC22A12* and *SLC2A9*, which may cause impaired excretion or reabsorption of uric acid and thus contribute to the development of primary hyperuricemia and gout, or rare hereditary renal hypouricemia. We also focused on circulating miRNAs in the plasma of patients with primary hyperuricemia, gout and gout attack.

We identified and functionally characterized over ten rare nonsynonymous variants in the *ABCG2* gene. Most of these variants had a negative impact on protein expression, localization or function. Furthermore, in a cohort of patients with primary hyperuricemia and gout, we confirmed the importance of the frequently occurring risk variant p.Q141K, and our results showed that the presence of the variant outweighed several other risk factors (age, overweight, higher C-reactive protein levels) associated with hyperuricemia and gout.

We found synonymous and intronic variants in the *SLC22A12* and *SLC2A9* genes associated with hyperuricemia and gout. We discovered and functionally described a novel causal variant for renal hypouricemia type 1 in the *SLC22A12* gene. In a cohort of Roma patients and their family members, we detected a multifold higher frequency of two pathogenic variants in the *SLC22A12* gene that are extremely rare in general population.

We found significantly increased expression of the five miRNAs in the plasma of patients with hyperuricemia, gout, or in patients during gout attack compared with a normouricemic control group. However, none of the observed miRNAs differed significantly between patient groups. Thus, we were unable to find a suitable biomarker of disease progression.

Genetic factors play a major role in the pathogenesis of primary hyperuricemia and gout as well as hereditary renal hypouricemia. Genetic analysis may predict the development of the disease in patients with a family history of gout. In patients with hypouricemia, genetic analysis may be essential in establishing the diagnosis of hereditary renal hypouricemia.

Key words: uric acid, urate transport, hypouricemia, hyperuricemia, gout

Seznam zkratek

3' UTR	3' nepřekládaná oblast (3' untranslated region)
5mC	5-metylcytosin (5-methylcytosine)
ABCG2	ATP binding cassette subfamily G member 2
AMP	adenosinmonofosfát (adenosine monophosphate)
ARMS	amplifikační refrakční mutační systém (amplification-refractory mutation systém)
ATP	adenosintrifosfát (adenosine triphosphate)
BCRP	breast cancer resistance protein
BMI	index tělesné hmotnosti (body mass index)
CRP	C-reaktivní protein (C-reactive protein)
ddNTP	dideoxynukleotid (dideoxynucleotide)
DNA	deoxyribonukleová kyselina (deoxyribonucleic acid)
EDTA	kyselina ethylendiamintetraoctová (ethylenediaminetetraacetic acid)
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration)
FE KM	frakční exkrece kyseliny močové
GFR	glomerulární filtrační rychlost (glomerular filtration rate)
GLUT9	glucose transporter 9
GWAS	celogenomová asociační studie (genome-wide association study)
HEK cells	lidské embryonální ledvinové buňky (human embryonic kidney cells)
HeLa cells	nesmrtelná buněčná linie H. Lacksové (immortal cell line of H. Lacks)
HPRT	hypoxantin-guanin fosforibosyltransferáza
IL	interleukin
IL-1β	interleukin 1 β
lncRNA	dlouhé nekódující RNA (long non-coding RNA)
MAF	frekvence minoritní alely (minor allele frequency)
MCP-1	monocyte chemoattractant protein-1
mRNA	mediátorová RNA (messenger RNA)
miRNA	microRNA

mtDNA	mitochondriální DNA
NF-κB	jaderný faktor kappa B (nuclear factor kappa B)
NLRP3	NLR family pyrin domain containing 3
NSAIDs	nesteroidní protizánětlivé léky (nonsteroidal anti-inflammatory drugs)
OMIM	databáze genů a genetických onemocnění (Online Mendelian Inheritance in Man)
PAR	populační atributivní riziko (population attributable risk)
PBMC	mononukleární buňky periferní krve (peripheral blood mononuclear cells)
PCR	polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction)
PRPS	fosforibosylpyrofosfát syntetáza (phosphoribosylpyrophosphate synthetase)
qPCR	kvantitativní polymerázová řetězová reakce (quantitative polymerase chain reaction)
RHUC1	renální hypourikemie typu 1 (renal hypouricemia type 1)
RHUC2	renální hypourikemie typu 2 (renal hypouricemia type 2)
RNA	ribonukleová kyselina (ribonucleic acid)
ROS	reaktivní formy kyslíku (reactive oxygen species)
SKM	kyselina močová v séru
SLC2A9	solute carrier family 2 member 9
SLC22A12	solute carrier family 22 member 12
TLR	Toll-like receptory (Toll-like receptors)
TNF-α	tumor nekrotizující faktor α (tumor necrosis factor α)
URAT1	urate transporter 1
WT	wild-type
XO	xantin oxidáza (xantine oxidase)

Obsah

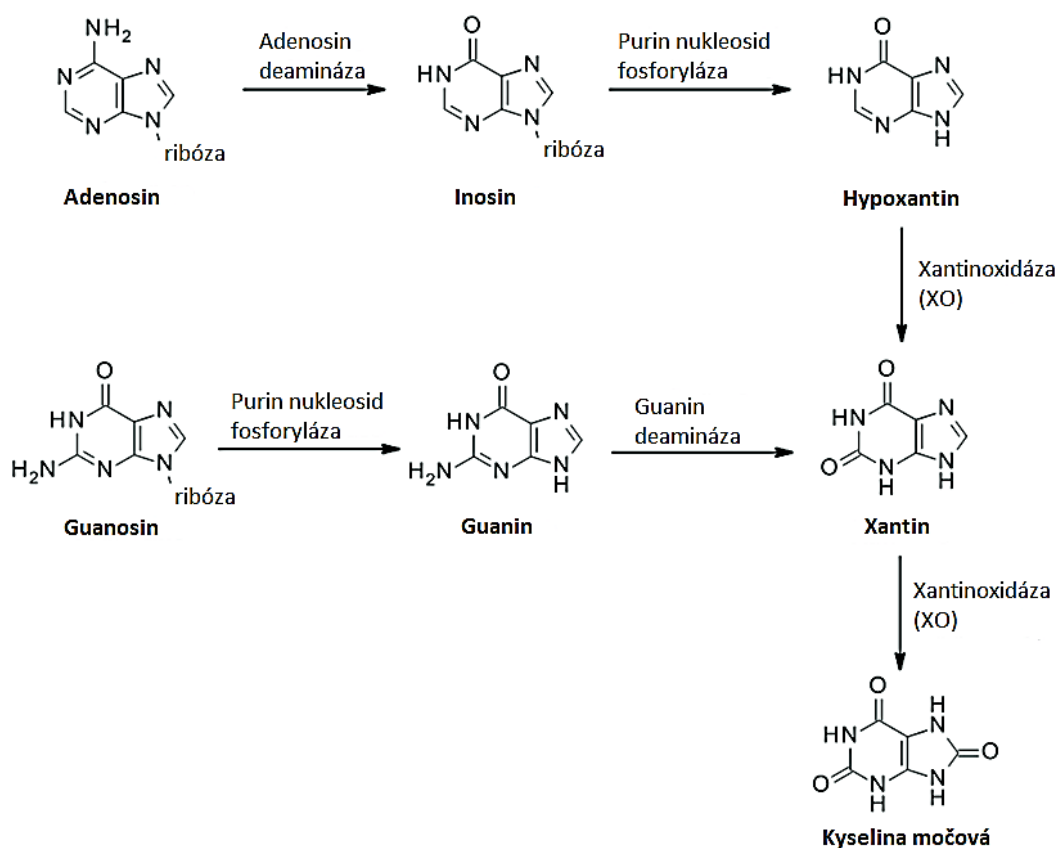
1. Úvod.....	11
1.1. Kyselina močová.....	11
1.2. Urátový transport.....	12
1.3. Poruchy urátového transportu.....	14
1.3.1. Renální hypourikemie.....	14
1.3.2. Primární hyperurikemie.....	14
1.4. Primární dna.....	15
1.4.1. Zánětlivá reakce u akutní dny.....	16
1.4.2. Rizikové faktory pro vznik hyperurikemie a dny.....	17
1.4.3. Genetické faktory.....	19
1.4.4. Epigenetické faktory.....	22
1.4.5. Léčba hyperurikemie a dny.....	24
2. Cíle práce.....	27
3. Materiál a metody.....	28
3.1. Izolace DNA/RNA.....	28
3.2. PCR.....	28
3.3. Sangerova metoda sekvenování.....	28
3.4. ARMS metoda.....	28
3.5. qPCR.....	29
3.6. Luminex.....	29
3.7. Funkční studie.....	29
4. Výsledky.....	30
4.1. Přehled publikací.....	30
4.2. Souhrn publikovaných výsledků.....	32
4.2.1. Funkční analýza vzácných variant v genu <i>ABCG2</i>	32
4.2.2. Dysfunkční varianty v genu <i>ABCG2</i> asociované s familiární hyperurikemií a časným nástupem dny.....	33

4.2.3.	Interakce varianty p.Q141K v genu <i>ABCG2</i> s klinickými daty a hladinou cytokinů u pacientů s primární hyperurikémií a dnou	34
4.2.4.	Hladiny několika cirkulujících miRNA se liší u pacientů s hyperurikémií, dnou a pacientů v dnové atace ve srovnání s normourikemickými kontrolami.....	35
4.2.5.	Vliv variant v genech <i>SLC2A9</i> a <i>SLC22A12</i> na rozvoj hyperurikémie a dny.....	36
4.2.6.	Renální hypourikémie typu 1 u romské populace na východním Slovensku	37
4.2.7.	Charakterizace nové dysfunkční varianty v genu <i>SLC22A12</i> u pediatrické pacientky s hypourikémií.....	38
5.	Diskuze	39
6.	Závěr	46
	Reference.....	47
	Přílohy	64

1. Úvod

1.1. Kyselina močová

Kyselina močová či 2,6,8-trioxypurin, sumárním vzorcem $C_5H_4N_4O_3$, se vyskytuje v lidském těle jako konečný metabolit při degradaci purinů. Ztráta funkce genu pro urikázu v miocénu zapříčinila, že u člověka a vyšších primátů nedochází k rozkladu kyseliny močové na allantoin (Friedman et al. 1985; Kratzer et al. 2014). Pravděpodobným evolučním přínosem této mutace jsou antioxidační účinky kyseliny močové a zároveň i stabilizace kyseliny askorbové, kterou člověk neumí přirozeně syntetizovat a musí ji přijímat v potravě (Sevanian et al. 1991). Koncentrace kyseliny močové v plazmě je značně vyšší než koncentrace kyseliny askorbové, což přispívá k hypotéze antioxidační ochrany kyseliny močové (Ames et al. 1981). Nabízela by se zde úvaha, zda jsou tedy lidé s hyperurikémií více chráněni před volnými radikály než lidé s normálními hladinami kyseliny močové, nicméně kyselina močová se chová jako antioxidant pouze v hydrofilním prostředí a její chronicky zvýšené hladiny nejsou prospěšné.



Obr. 1: Schéma biosyntézy kyseliny močové z purinů (převzato a upraveno z Benn et al. 2018).

Vysoké hladiny urikémie jsou asociované s rizikem rozvoje řady onemocnění, např. dny, nefrolitiázy, renálního selhání, hypertenze, kardiovaskulárních onemocnění, inzulinové rezistence, diabetu 2. typu aj. (Sautin a Johnson 2008). Naopak příkladem protektivního charakteru kyseliny močové je signifikantní snížení rizika Parkinsonovy choroby, kdy prospektivní studie na kohortě téměř 8000 jedinců uvádí snížení rizika o 40 % u jedinců s hladinou kyseliny močové nad medián (Davis et al. 1996; De Lau et al. 2005). Kyselina močová je ve vodě velmi špatně rozpustná zejména při nižší teplotě a nižším pH. V lidském těle je při fyziologickém pH kyselina močová přítomná ve formě urátů – solí kyseliny močové. Vzniká degradací purinů přijatých formou potravy, nebo purinových nukleotidů vlastních buněk. Kyselina močová je syntetizována především v játrech a vylučována je ze dvou třetin ledvinami a z jedné třetiny gastrointestinálním traktem. Referenční hodnoty kyseliny močové v séru (sKM) se obecně uvádějí v rozmezí 120–340 $\mu\text{mol/l}$ pro ženy a děti a 120–420 $\mu\text{mol/l}$ pro muže. Stav, kdy má jedinec nižší hodnoty sKM, se označuje jako hypourikemie, naopak při hladinách vyšších mluvíme o hyperurikemii. K takovým stavům může vést více příčin. Primární hypourikemie vzniká poruchou syntézy kyseliny močové, nebo nedostatečnou reabsorpcí, která způsobuje její zvýšené vylučování močí. Naopak hyperurikemie vzniká nadměrnou produkcí, přílišnou reabsorpcí či nedostatečnou exkrecí kyseliny močové. Hladina urikemie je tedy dána rovnováhou mezi produkcí, absorpcí a exkrecí kyseliny močové.

1.2. Urátový transport

Molekuly urátu vyžadují pro svůj transport specifické transmembránové proteiny. Tyto proteiny se dle své funkce dělí na reabsorpční a exkreční (sekreční). Většina z nich se nachází na apikální straně proximálních ledvinných tubulů, další jsou na straně bazolaterální a některé z nich jsou exprimovány i ve střevní tkáni (Xu et al. 2016). Mezi nejvýznamnější proteiny podílející se na transportu urátu patří ABCG2, URAT1 a GLUT9.

Protein ABCG2 (z anglického ATP binding cassette subfamily G member 2) patří do rodiny ABC transportérů, což jsou transmembránové proteiny s ATP-vazebnou doménou a s transmembránovou doménou, tvořenou typicky šesti α -helixy. Protein ABCG2 se vyskytuje jako tetramer tvořený čtyřmi homodimery (McDevitt et al. 2006). Tento transportér je známý především kvůli lékové rezistenci při chemoterapii, která vzniká z důvodu jeho zvýšené exprese (Nakanishi et al. 2006), odkud pramení jeho alternativní název BCRP (z anglického breast cancer resistance protein). Tento protein je exprimován ve tkáni ledvin, střeva, jater, dále v endotelu mozkových kapilár, kde je součástí hematoencefalické bariéry (Eisenblätter et al. 2003), nebo např. v placentě, kde slouží k ochraně plodu před negativním dopadem xenobiotik (Mao 2008). Schopnost přenosu urátu byla objevena díky celogenomové asociační studii (GWAS, z anglického genome-wide association study), hledající lokusy asociované s koncentrací kyseliny močové a

dnou, kde byla charakterizována právě varianta p.Q141K (Dehghan et al. 2008), která má zásadní dopad na schopnost přenosu urátu (Woodward et al. 2009).

Protein URAT1 (z anglického urate transporter 1) je prvním popsaným urátovým transportérem (Enomoto et al. 2002) a je exprimován pouze v ledvinách, konkrétně na apikální membráně proximálních tubulů, kde se podílí na reabsorpci urátu. Patří do skupiny SLC membránových proteinů, má 12 transmembránových domén, N-konec a C-konec směřující do cytoplazmy a glykosylační místo na první extracelulární smyčce. URAT1 je substrátově specifický, což z něj dělá velmi dobrý cíl pro léčiva na principu selektivní inhibice, jako je např. lesinurad (Gupta et al. 2016) a dotinurad (Kuriyama 2020). Afinity URAT1 ke kyselině močové se zvýšila během evoluce primátů, kdy ztratili gen pro urikázu (Tan et al. 2016).

Protein GLUT9 (z anglického glucose transporter 9) byl původně považován za transportér glukózy (Augustin et al. 2004) a fruktózy (Manolescu et al. 2007), což bylo jednou novější studií zpochybněno (Ebert et al. 2017). S jistotou ale víme, že GLUT9 slouží k transportu urátu, a podílí se tak na koncentraci sérové kyseliny močové (Vitart et al. 2008). Stejně jako URAT1 i tento protein patří do skupiny SLC membránových proteinů, které zprostředkovávají obousměrný přenos metabolitů přes plazmatickou membránu. GLUT9 má rovněž 12 transmembránových domén, N-konec a C-konec směřující do cytoplazmy a glykosylační místo nacházející se na první extracelulární smyčce. Vyskytuje se ve dvou isoformách, které se od sebe liší rozdílem 29 aminokyselin, složením aminokyselin na N-konci a lokalizací, kdy jedna z isoform je pravděpodobně exprimována na bazolaterální a druhá na apikální membráně proximálních ledvinných tubulů (Augustin et al. 2004; Kimura et al. 2014).

Tab. 1: Souhrnný seznam vybraných urátových transportérů, včetně jejich lokalizace a funkce.

transportér	gen	lokalizace	funkce z hlediska urátu	literatura
ABCG2	<i>ABCG2</i>	proximální tubulus (apikální membrána), střevo	exkrece	Dehghan et al. 2008; Woodward et al. 2009; Matsuo et al. 2009
URAT1	<i>SLC22A12</i>	proximální tubulus (apikální membrána)	reabsorpce	Enomoto et al. 2002; Tasic et al. 2011
GLUT9	<i>SLC2A9</i>	proximální tubulus (apikální i bazolaterální membrána), střevo	reabsorpce	Vitart et al. 2008; Preitner et al. 2009; Ruiz et al. 2018
NPT1	<i>SLC17A1</i>	proximální tubulus (apikální membrána)	exkrece	Chiba et al. 2015
NPT4	<i>SLC17A3</i>	proximální tubulus (apikální membrána), střevo	exkrece	Jutabha et al. 2011
OAT1	<i>SLC22A6</i>	proximální tubulus (bazolaterální membrána)	exkrece	Xu et al. 2005
OAT2	<i>SLC22A7</i>	proximální tubulus (apikální i bazolaterální membrána)	exkrece	Sato et al. 2010
OAT3	<i>SLC22A8</i>	proximální tubulus (bazolaterální membrána)	exkrece	Bakhiya et al. 2003

OAT4	<i>SLC22A11</i>	proximální tubulus (apikální membrána)	reabsorpce	Sakiyama et al. 2014
OAT10	<i>SLC22A13</i>	proximální tubulus (apikální membrána), střevo	reabsorpce	Bahn et al. 2008; Higashino et al. 2020
MRP4	<i>ABCC4</i>	proximální tubulus (apikální membrána), střevo	exkrece	Van Aubel et al. 2005

1.3. Poruchy urátového transportu

1.3.1. Renální hypourikemie

Renální hypourikemie je hereditární heterogenní onemocnění ledvin, při kterém dochází k významnému poklesu hladin kyseliny močové v séru (významně pod 120 $\mu\text{mol/l}$) a násobnému zvýšení FE KM (frakční exkrece kyseliny močové) (nad 10 %). Toto onemocnění je často asymptomatické, u některých jedinců ovšem může vést k závažným komplikacím, jako jsou nefrolitiáza, urolitiáza či akutní selhání ledvin, neboť ledviny musí přefiltrovat nadměrné množství urátu. Příčinou tohoto onemocnění jsou poruchy reabsorpčních transportérů URAT1 (gen *SLC22A12*) a GLUT9 (gen *SLC2A9*). Varianty v genu *SLC22A12* způsobují autosomálně recesivní onemocnění renální hypourikemie typu 1 (RHUC1, OMIM #220150), která tvoří většinu (až 90 %) případů dědičné renální hypourikemie. Některé patogenní varianty v genu *SLC22A12* jsou populačně specifické, byly zde nalezeny varianty p.R90H (rs121907896) a p.W258X (rs121907892), typicky se vyskytující v japonské populaci (Ichida et al. 2004; Nakayama et al. 2021). Varianty p.R90H se p.W258X se v japonské populaci vyskytují s četností 0,3 %, resp. 2,2 % (Sakiyama et al. 2016). V romské evropské populaci je v uvedeném genu popsána delece p.L415_G417del a nesynonymní varianta p.T467M s frekvencemi 1,9 % a 5,6 % (Stiburkova et al. 2013; Gabrikova et al. 2015). Varianty v genu *SLC2A9* způsobují renální hypourikemii typu 2 (RHUC2, OMIM #612076) (Matsuo et al. 2008). Dědičnost může být autosomálně dominantní nebo recesivní, přičemž recesivní dědičnost vedoucí ke ztrátě funkce genu způsobuje závažnou hypourikemii s hladinami kyseliny močové mezi 5–10 $\mu\text{mol/l}$ a FE KM až 100 % (Dinour et al. 2010).

1.3.2. Primární hyperurikemie

Hyperurikemie je stav zvýšené hladiny sérové kyseliny močové, s hodnotami více než 420 $\mu\text{mol/l}$ pro muže a více než 340 $\mu\text{mol/l}$ v případě žen a dětí. V 90 % případů je příčinou nedostatečná exkrece kyseliny močové, v 10 % případů je způsobená její nadměrnou produkcí, která může vznikat vzácnými geneticky podmíněnými poruchami metabolismu purinů – zvýšené aktivitě enzymu fosforibosylpyrofosfát syntetázy (PRPS) nebo deficienci enzymu hypoxantin-guanin fosforibosyltransferázy (HPRT). Tyto enzymy se účastní syntézy a recyklace purinů.

Příčinou nedostatečné exkrece je právě porucha v urátovém transportu, která je geneticky podmíněná poškozujícími variantami v genech pro proteiny urátového transportu.

Při dlouhotrvající hyperurikemii může dojít k progresi do stavu dnave artritidy, nicméně novozélandská epidemiologická studie uvádí, že kumulativní incidence dny je u dlouhodobě sledovaných pacientů s vysokými hodnotami sKM ($\geq 590 \mu\text{mol/l}$) 49 %, z čehož vyplývá, že hyperurikemie je sice nutným předpokladem dny, ale podstatnou roli hrají ještě další faktory (Dalbeth et al. 2018). Přesný mechanismus tohoto jevu dosud není zcela objasněn, předpokládá se vliv mnoha faktorů, které ve vzájemné kombinaci zapříčiní rozvoj onemocnění. U 15–25 % jedinců s asymptomatickou hyperurikemií již lze nalézt depozita urátových krystalů (Dalbeth et al. 2015a; Wang et al. 2018a). Hyperurikemie je rovněž rizikovým faktorem i pro další onemocnění, jako je nefrolitiáza (Liebman et al. 2007), chronické onemocnění ledvin (Ohno 2011) nebo kardiovaskulární onemocnění (Li et al. 2016). Je tedy předmětem debat, zda léčit i asymptomatickou hyperurikemii (viz kapitola 1.4.5. *Léčba hyperurikemie a dny*).

1.4. Primární dna

Dna, *arthritis urica*, je zánětlivé onemocnění postihující primárně klouby. Typicky se projevuje jako akutní artritida metatarsofalangeálního skloubení palce nohy, může ale postihovat další klouby nohy, méně často pak klouby ruky či lokty. K zánětlivé reakci dochází při imunitní odpovědi na krystaly urátu, které se při dlouhotrvající hyperurikemii usazují ve tkáni. Prvním stádiem dny je období asymptomatické hyperurikemie, které může přejít do stádia akutního dnaveho záchvatu. Následuje interkritická fáze dny, čímž je označováno období mezi jednotlivými dnavými záchvaty. Posledním stádiem je chronická fáze tofózní dny, kdy se ukládají depozita urátových krystalů do tkání, která jsou nazývána jako tofy. Tofy se mohou vyskytovat v kloubech, kde mohou zapříčinit jejich poškození, ale i v ostatních tkáních. Ukládání urátových krystalů v ledvinách vede k nefrolitiáze, případně až k urátové nefropatii. Prevalence i incidence dny má v posledních letech stoupající trend (Kuo et al. 2015a). Prevalence dny je ve Spojených státech 3,9 %; 5,2 % u mužů a 2,7 % u žen (Singh et al. 2019), incidence 0,84 na 1000 obyvatel za rok (Maynard et al. 2014). Ve Spojeném království je celková prevalence 2,5 %; 4 % u mužů a 1 % u žen, s incidencí 1,8 na 1000 obyvatel za rok (Kuo et al. 2015b). Aktuální data pro Českou republiku nejsou k dispozici, ale pravděpodobně budou hodnoty prevalence a incidence obdobné jako jinde v Evropě.

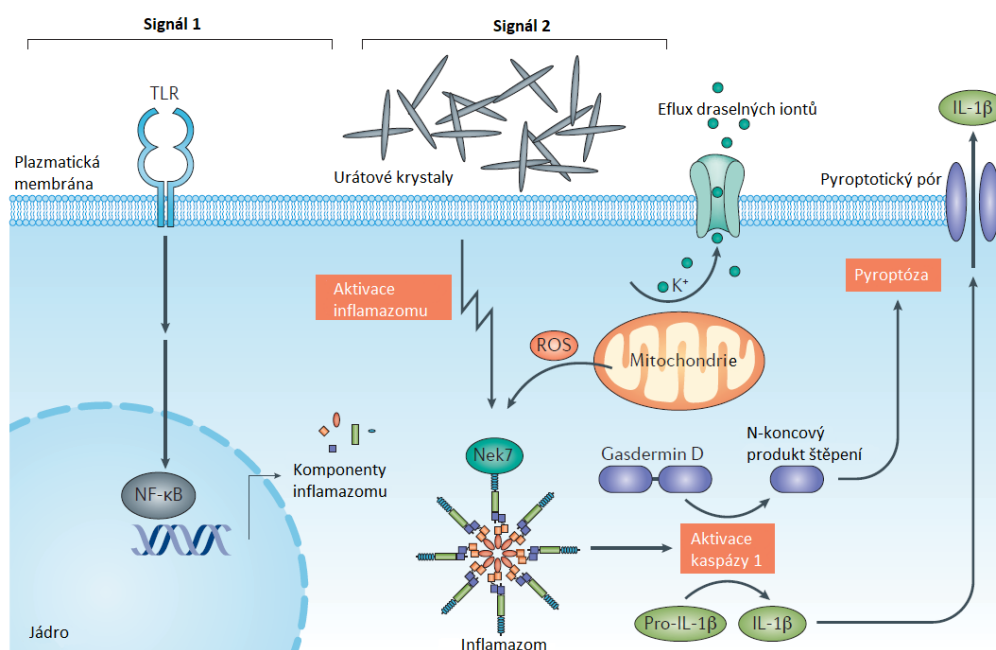
Dna provází lidstvo již od nepaměti, první důkazy pocházejí ze starověkého Egypta, jsou tedy staré přes 4000 let. Dna byla vždy vnímána jako následek nestřídmého a bujarého stylu života. Řecká mytologie praví, že dcerou bohyně Afrodity, kterou svedl řecký bůh vína a veselí Dionýsos, byla bohyně Podagra, stejným jménem se v historii označovala dna. Hippokratés v 5. století př. n. l. popsal dnu jako „nemoc, jež znemožňuje chůzi“ a toto onemocnění také nazýval

jako artritida bohatých, protože si rovněž povšiml spojitosti s nestřídmým životním stylem. Ve 2. st. n. l. byla Galénem popsána urátová depozita – tofy. Anglický termín pro dnu „gout“ vznikl z latinského *gutta* neboli kapka. Ve středověku byla rozšířena představa, že člověk je zdravý, pokud má v rovnováze čtyři základní tělesné šťávy. Při nadbytku jedné z těchto tekutin by mohla „kapat“ do kloubů a způsobovat tak zánět a bolest (Nuki a Simkin 2006).

Sekundární hyperurikemie a dna jsou průvodním jevem onemocnění, u kterých dochází k nadměrné tvorbě a rozpadu buněk (zvýšení produkce kyseliny močové), jako jsou např. nádorová onemocnění. Další příčinou sekundární hyperurikemie/dny může být i snížení exkrece kyseliny močové např. při renální insuficienci nebo otravě olovem, což je známo především z minulosti, a tento stav je označován jako *saturninská dna* (Poór a Mituszova 1989). Důležitým faktorem ovlivňujícím hladiny urikémie jsou i léky – diuretika, chemoterapeutika, imunosupresiva aj. (Salem et al. 2017).

1.4.1. Zánětlivá reakce u akutní dny

Přechod z asymptomatické hyperurikemie do dny je charakterizován prvním dnavým záchvatem. Dnavý záchvat neboli ataka je imunitní odpovědí organismu na uložené krystaly urátu ve tkáni, které postupně vznikaly při perzistující hyperurikemii. Krystaly jsou pohlceny makrofágy, které spouští aktivaci NLRP3 inflamazomu a uvolnění prekurzorů prozánětlivých cytokinů (Martinon et al. 2006). Inflamazom NLRP3 poté aktivuje enzym kaspázu-1, která je dále zodpovědná za štěpení prekurzorů prozánětlivých cytokinů za vzniku aktivních cytokinů interleukinu 1 β (IL-1 β) a interleukinu 18 (IL-18). IL-1 β je klíčový cytokin dnave ataky, neboť podporuje migraci neutrofilů do místa zánětu a spouští tak zánětlivou reakci (Chen et al. 2006). Podrobněji je princip vzniku zánětlivé reakce zobrazen na *Obrázku 2* níže. Otázkou zůstává, proč u některých jedinců, tato reakce na krystaly urátů nevzniká.



Obr. 2: Aktivace NLRP3 inflamazomu krystaly urátu.

Imunitní odpověď na urátové krystaly je závislá na dvou signálech. Signálem 1 je aktivace pomocí TLR (Toll-like receptory), které aktivují transkripční faktory NF-κB, které posléze spouští transkripci komponentů inflamazomu NLRP3. Signál 2 podněcuje oligomerizaci a aktivaci inflamazomu. Při interakci urátových krystalů a plazmatické membrány dochází k uvolnění draselných iontů, díky čemuž mitochondrie uvolňují reaktivní formu kyslíku (ROS) do cytosolu. Následkem toho se Nek7 kináza naváže na NLRP3 a přispěje tak k jeho oligomerizaci. Následuje aktivace kaspázy-1, která napomáhá maturaci IL-1β a také štěpení gasderminu D, což má za následek vznik pyroptotických pórů, které narušují buněčnou membránu a přispívají k uvolňování prozánětlivých mediátorů, jako je i IL-1β, ale mohou vést i k buněčné smrti – pyroptóze (převzato a upraveno dle So et Martinon 2017).

1.4.2. Rizikové faktory pro vznik hyperurikemie a dny

Prvním hlavním rizikovým faktorem je příslušnost k mužskému pohlaví. Muži mají třikrát až čtyřikrát vyšší riziko vzniku dny než ženy (Harrold et al. 2006). Příčinou tohoto nepochybně jsou estrogény, které mají urikosurický účinek, a přináší tak ženám protektivní efekt (Nicholls et al. 1973). Jedním z mechanismů této ochrany může být skutečnost, že estradiol zvyšuje expresi genu *ABCG2* ve střevní tkáni (Liu et al. 2021). Druhým zásadním rizikovým faktorem je věk, kdy se zvyšuje riziko rozvoje hyperurikemie a dny, u žen zejména po menopauze. Prevalence dny se u jedinců starších 65 let zvyšuje cca šestkrát, u osob nad 75 let až osmkrát (Wallace et al. 2004).

Dalším rizikovým faktorem může být etnická příslušnost jedince. Obecně se uvádí vyšší prevalence dny v rozvinutých zemích. Tento jev je zapříčiněn pravděpodobně vyšší životní úrovní spojenou s jinými stravovacími návyky a životním stylem. V Japonsku byla do roku 1960 dna vzácným onemocněním, nicméně vliv západní civilizace zapříčinil nárůst případů

hyperurikemie i dny (Hosoya et al. 2011). Z rozvojových zemí nejsou k dispozici dostatečná data, předpokládáme zde ale nižší prevalenci hyperurikemie a dny. Jednou ze zemí s nejvyšším počtem pacientů trpících dnou je Taiwan, kde je zejména díky původním obyvatelům ostrova prevalence vyšší než 6 %, a to i přes snižující se incidenci v posledních letech (Kuo et al. 2015c). Dalším příkladem je Nový Zéland, kde je u populace původních obyvatel (Maorů) prevalence dny také vyšší než 6 % (Klemp et al. 1997). Příkladem z opačné strany spektra jsou např. Spojené arabské emiráty, kde byla zjištěna prevalence dny 0,1 % (Al Saleh et al. 2016).

Jak již bylo naznačeno výše, jedním z faktorů, které zásadně přispívají ke zvýšení hyperurikemie, a tím pádem i případnému vzniku dny, je celkový životní styl a zejména výživa. Dna je odedávna spojována zejména s konzumací masa a alkoholu, protože některé druhy masa, především zvěřina, vnitřnosti a některé ryby, jsou bohaté na puriny. Alkohol zvyšuje urikémii kvůli procesu jeho metabolizace, kdy spotřebou ATP (adenosin trifosfát) vzniká AMP (adenosinmonofosfát), jenž je jedním z prekurzorů kyseliny močové. Největším nebezpečím z alkoholických nápojů je pivo, které kromě alkoholu obsahuje i vysoké množství purinů. Další rizikovou složkou potravy je fruktóza, která zvyšuje hladiny kyseliny močové (Cox et al. 2012), neboť při jejím odbourávání je spotřebováno ATP, podobně jako u alkoholu, čímž vzniká velké množství purinových prekurzorů. Navíc fruktóza snižuje renální exkreci kyseliny močové (Lecoultre et al. 2013). Aktuální studie ale přicházejí se závěry, že dieta ovlivňuje hyperurikemii pouze z malého procenta. Přestože existují potraviny, které zvyšují sKM, tak celková dieta ovlivňuje varianci sKM z méně než 0,3 % (Major et al. 2018; Topless et al. 2021). Nicméně i přesto platí, že stravou lze zamezit dalším rizikovým faktorům, jako je vysoká hodnota indexu tělesné hmotnosti (BMI, z anglického Body Mass Index), která zvyšuje riziko nejen hyperurikemie, ale i hypertenze, diabetu 2. typu a kardiovaskulárních onemocnění, což jsou časté komorbidity dny. Je otázkou, zda uvedené komorbidity provázející vysoké hladiny urikémie jsou jí přímo způsobené nebo nikoli, protože observační studie, které vysvětlují kauzální vztah mezi hladinou sKM a komorbiditami, jsou často v rozporu s Mendelovskými randomizačními studiemi, které zjišťují kauzalitu na základě častějšího výskytu rizikových alel u pacientů s danou diagnózou (Sumpter et al. 2020).

V souvislosti s výživou je nutné zmínit studie, které zkoumaly mikrobiom u pacientů se dnou. Střevní mikrobiom se mění v průběhu života jedince a zároveň odráží zdravotní stav. U pacientů se dnou se střevní mikrobiota liší, konkrétně bylo nalezeno 17 rodů bakterií asociovaných se dnou (Guo et al. 2016). Další studie našla zvýšené množství některých patogenů a signifikantní rozdíly v měřených metabolitech (Shao et al. 2017). Recentní metagenomická analýza rovněž odhalila nerovnováhu mikrobiomu u pacientů se dnou, která byla navíc asociovaná se zvýšenou sKM a systémovým zánětem (Chu et al. 2021).

1.4.3. Genetické faktory

Dna je onemocnění, jehož vznik ovlivňuje celá řada faktorů. Genetické predispozice jedince ovlivňují sérovou hladinu kyseliny močové přibližně ze 30–60 % (Emmerson et al. 1992; Krishnan et al. 2012; Wang et al. 2018b). Existuje velké množství genů, které se podílí na patofyziologii dny. Je nutné mít na paměti, že dna je komplexní onemocnění, v jehož patogenezi hrají roli nejen geny urátových transportérů ovlivňující hladinu kyseliny močové, ale rovněž geny kódující proteiny, jež se uplatňují při imunitní zánětlivé reakci při akutní dnové atace.

1.4.3.1. Celogenomové asociační studie

Cílem celogenomových asociačních studií neboli GWAS je nalézt ve skupině nemocných významně častější varianty genů v porovnání s kontrolní skupinou. Aby byly výsledky statisticky signifikantní, jsou studie aplikovány na rozsáhlé kohorty čítající tisíce jedinců.

Jedna z prvních GWAS, která sledovala rizikové varianty pro vysokou sKM a dnu, popisuje tři varianty, a to v genech *ABCG2* (rs2231142), *SLC2A9* (rs16890979) a *SLC17A3* (rs1165205). Zároveň se jedná o první zmínku o variantě p.Q141K (rs2231142), která se později ukázala jako naprosto zásadní riziková varianta přispívající ke vzniku dny (Dehghan et al. 2008). Další důležitá GWAS odhalila 28 lokusů asociovaných s hladinou sKM, přičemž 17 z nich bylo asociováno i s projevem dny (Köttgen et al. 2013). Novější GWAS se snaží rozklíčovat problém podrobněji, zabývají se např. lokusy, které jsou asociované s konkrétními podskupinami dny – dnou zapříčiněnou sníženou renální exkrecí a dnou způsobenou nadbytečnou produkcí KM a/nebo sníženou extrarenální exkrecí (Nakayama et al. 2017). Vzhledem ke stále nejasnému mechanismu progresu hyperurikemie do klinicky definovatelné dny se recentní asociační studie zabývají hledáním takových lokusů, které by přispívaly k reakci na krystaly urátu a rozvoji dnové ataky, neboť její propuknutí je okamžikem, kdy se z často asymptomatické hyperurikemie stává dna *per se*. V japonské populaci byly nalezeny tři takovéto lokusy, konkrétně pak v genech *CNTN5* (rs7927466), *MIR302F* (rs9952962) a *ZNF724* (rs12980365). Gen *CNTN5* kóduje protein kontaklin 5, který hraje roli při vývoji nervového systému, jeden z polymorfismů v uvedeném genu je asociován s odpovědí na anti-TNF léčbu u revmatoidní artritidy (Mirkov et al. 2013). Gen *MIR302F* kóduje stejnojmennou miRNA, nicméně zatím není znám mechanismus jejího účinku v patofyziologii dny. Gen *ZNF724* kóduje jeden z rodiny proteinů s motivem zinkových prstů, které jsou typické pro transkripční faktory (Kawamura et al. 2019). Další obdobná studie s cílem objevení lokusů asociovaných s přechodem asymptomatické hyperurikemie do dny byla provedena na evropské kohortě. Celkem bylo popsáno 13 lokusů v genech pro urátové transportéry a v genech metabolických drah. Konkrétně se jednalo o geny *GCKR* (rs1260326), *ABCG2* (rs2231142, rs13120400 a rs7672194), *PPM1K-DT* (rs4693211, rs28793136 a

rs1545207), *SLC2A9* (rs16890979 a rs16891234), *ADH1B* (rs1229984), *LOC105377323* (rs114791459), *MEPE* (rs114580333) a *SLC22A11* (rs2078267). Tato studie zdůrazňuje jejich potenciál v možném vlivu při rozvoji dny z asymptomatické hyperurikemie. Překvapivým závěrem je fakt, že nebyla nalezena asociace s žádným genem podmiňujícím zánětlivou reakci (Sandoval-Plata et al. 2021). Avšak některé studované geny byly již dříve popsány v souvislosti s vyšším rizikem dny, např. v genu *GCKR*, jenž kóduje glukokinázový regulační protein, byly popsány varianty asociované s rozvojem dny (Wang et al. 2012). Podobně také v genu pro alkoholdehydrogenázu *ADH1B* byla uvedena varianta rs1229984 již popsána společně s variantou rs671 v genu *ALDH2*, který kóduje aldehyddehydrogenázu, a obě byly vyhodnoceny jako nezávislé rizikové varianty pro vznik dny (Sakiyama et al. 2017). Varianty zvyšující sKM v genech *ABCG2* a *ALDH2* jsou v japonské populaci výsledkem selekčního tlaku posledních 2–3 tisíc let (Nakayama et al. 2020).

1.4.3.2. Geny majoritních urátových transportérů

Geny ovlivňující hladiny kyseliny močové kódují urátové transportéry a varianty v těchto genech mohou způsobovat problémy s jejich funkcí – exkrecí nebo reabsorpcí, což narušuje rovnováhu v urátovém transportu.

Gen *ABCG2* (*BCRP*) leží na chromozomu 4q22.1 a kóduje stejnojmenný protein ABCG2. Pozornost v souvislosti se dnou se tomuto genu dostala v roce 2008, kdy byla provedena celogenomová asociační studie, která odhalila tři genové lokusy související s hladinou kyseliny močové a dnou. Jednalo se o lokusy v genech *ABCG2*, *SLC2A9* a *SLC17A3* (Dehghan et al. 2008). Právě již dříve zmiňovaná nesynonymní varianta p.Q141K (rs2231142) v genu *ABCG2* byla i později v mnoha studiích opakovaně potvrzena jako riziková pro rozvoj dny. V porovnání s wild-type genotypem přítomnost této varianty, způsobující záměnu p.Q141K, vede ke snížení transportu urátu o 53 % (Woodward et al. 2009). Frekvence minoritní alely (MAF) se liší napříč populacemi, v evropské populaci je 9,4 %, výrazně častěji se pak vyskytuje ve východoasijské populaci s frekvencí 29,1 %, celosvětově pak s frekvencí 11,9 % (dle databáze Ensembl; Howe et al. 2021). Záměna p.Q141K se nachází v ATP-vazebné doméně transportéru ABCG2, způsobuje její nestabilitu a také sníženou expresi proteinu (Woodward et al. 2013). Další běžnou variantou v *ABCG2* je nesynonymní varianta p.V12M (rs2231137) s hodnotou MAF 6,1 % pro evropskou populaci a 15,8 % celosvětově. Tato varianta má na základě metaanalýzy zahrnující několik různých populací protektivní efekt proti vzniku dny (Stiburkova et al. 2017), ačkoliv nebyl prokázán funkční vliv této varianty na urátový transport (Higashino et al. 2017). Poslední častou variantou spojovanou s rizikem dny je varianta vedoucí k předčasnému vzniku terminačního kodonu p.Q126X (rs72552713), která je běžná v japonské populaci, s MAF 2,4 % (Higashino et al. 2017). Populační atributivní riziko běžně se vyskytujících dysfunkčních variant v *ABCG2*

přispívajících k hyperurikemii je přes 29 %, což je více, než kolik představují ostatní rizikové faktory (Nakayama et al. 2014). Důležité jsou ovšem i vzácné nesynonymní varianty, které se vyskytují s frekvencí menší než 0,1 % a významně se podílí na náchylnosti jejich nositelů ke vzniku dny. Funkční analýza těchto variant (p.R147W, p.T153M, p.K360del, p.F373C, p.T421A, p.T434M, p.S476P, p.S572R, p.D620N) potvrdila jejich důležitost a vliv, neboť přítomnost variant má dopad na expresi proteinu, membránovou lokalizaci a urátový transport (Toyoda et al. 2019). Běžné a vzácné varianty jsou nezávisle spojeny s rizikem dny, proto je důležité vyhodnocovat rizika rozvoje tohoto onemocnění u každého pacienta individuálně se znalostí jeho konkrétního genotypu (Higashino et al. 2017).

Gen *SLC22A12* (z anglického solute carrier family 22 member 12) leží na chromozomu 11q13.1 a kóduje protein URAT1. Varianty v genu *SLC22A12* mohou vést k renální hypourikemii typu 1 (Ichida et al. 2004; Tasic et al. 2011; Stiburkova et al. 2013; Mancikova et al. 2016). Byly nalezeny i varianty asociované s primární hyperurikemií (Graessler et al. 2006) a dnou (Vázquez-Mellado et al. 2007), ale i varianty protektivní proti hyperurikemii a dně – p.R90H (rs121907896) a p.W258X (rs121907892) (Sakiyama et al. 2016), což doposud nebylo prokázáno ve funkčních studiích.

Gen *SLC2A9* (z anglického solute carrier family 2 member 9) je lokalizován na chromozomu 4p16.1 a kóduje protein GLUT9. Díky alternativnímu sestřihu se transportér GLUT9 vyskytuje ve dvou isoformách – GLUT9a, lokalizován na bazolaterální membráně proximálních tubulů, a GLUT9b, který se nachází pravděpodobně na membráně apikální (Augustin et al. 2004). Varianty v genu *SLC2A9* ovlivňují urátovou reabsorpci a mohou způsobovat renální hypourikemii typu 2 (Kawamura et al. 2011; Mancikova et al. 2016). Existují i studie, které uvádí spojitost variant v genu *SLC2A9* s hyperurikemií a dnou (Meng et al. 2015), nicméně funkční analýza neprokázala vliv těchto variant na expresi, lokalizaci či urátový transport (Hurba et al. 2014). Varianty v genu *SLC2A9* vysvětlují 3 % variance v hladinách sKM (Topless et al. 2015).

1.4.3.3. Geny imunitní reakce

Akutní zánětlivá reakce při dnové atace je komplexní děj, na kterém se podílí rozmanité buňky imunitního systému, signální molekuly, inflamazom, transkripční faktory aj. To vše je ovlivněno genetickým pozadím jedince. Prvním z objevených genů v souvislosti se dnou z této skupiny byl gen pro TNF- α , v jehož promotoru byl popsán polymorfismus -863C>A signifikantně spojený s rozvojem tohoto onemocnění (Chang et al. 2007). V genu *IL1B*, který kóduje stěžejní prozánětlivý cytokin dnové ataky IL-1 β , byla nalezena varianta rs1143623 v promotoru genu, která byla signifikantně asociována se dnou. Dochází zde ke zvýšení exprese IL-1 β , a navíc tato alela znásobuje efekt rizikové nesynonymní varianty rs2043211 v genu *CARD8*, který kóduje

stejnojmenný protein schopný inhibovat kaspázu-1 (McKinney et al. 2015). V poslední době se do popředí imunogenetických studií dostal interleukin 37 (IL-37), u kterého byly popsány vzácné varianty p.A144P, p.G174Dfs*16, p.C181* a p.N182S (rs752113534), které mají vliv na strukturu a funkci proteinu a jsou asociované s horším průběhem a dřívějším nástupem onemocnění (Klück et al. 2020). Genetická podstata imunitní reakce při dnové atace by měla být cílem budoucích studií. Větší porozumění tomuto tématu by přispělo k efektivnější diagnostice i léčbě a možná by přineslo i odpověď na otázku, proč se akutní dnová ataka projeví pouze u poloviny pacientů se závažnou hyperurikémií s hladinami sKM nad 590 $\mu\text{mol/l}$ (Dalbeth et al. 2018).

1.4.3.4. Mitochondriální DNA

Zajímavé výsledky přinesla studie zabývající se možnou genetickou variabilitou mitochondrií. Nižší počet kopií mitochondriální DNA (mtDNA) byl asociován s vyšším rizikem dny, ale častější dnové ataky byly asociovány s vyšším počtem kopií mtDNA. Dále byly nalezeny heteroplazmické varianty spojené s rizikem dny (Gosling et al. 2017). V mtDNA byly popsány geny *MT-CO3*, *MT-TA*, *MT-TC* a *MT-TT* asociované se dnou (Tseng et al. 2018). Mitochondrie hrají roli při sestavování a aktivaci NLRP3 komplexu (Elliott et al. 2018), nicméně pro konkrétnější závěry a kauzální vysvětlení těchto výsledků jsou potřeba další studie

1.4.4. Epigenetické faktory

Výsledný fenotyp jedince není určován pouze kombinací jednotlivých genů a jejich alteracemi. Dalším významným faktorem jsou epigenetické změny, které mohou významně modifikovat genom. Mezi epigenetické mechanismy řadíme např. DNA metylaci, modifikaci histonů a chromatinu, genomový imprinting, RNA interferenci a další. Jelikož variabilita progresu dny i samotné zánětlivé reakce při dnové atace je zatím velkou neznámou, vznikají hypotézy, které poukazují na roli epigenetických faktorů. Do popředí těchto studií se dostaly v poslední době hojně studované microRNA.

1.4.4.1. Metylace DNA

Metylace DNA je epigenetický mechanismus, kdy jsou pomocí enzymů metyltransferáz připojovány metylové skupiny převážně na cytosin za vzniku 5-metylcytosinu (5mC), nebo adenin. Tento proces slouží k regulaci genové exprese bez zásahu do samotné sekvence DNA. Nejčastěji jsou metylovanými oblastmi promotory, bohaté na CpG ostrůvky (delší úseky s vysokou frekvencí CpG). Zatím je v této oblasti zveřejněno pouze několik studií, které naznačují potenciál DNA metylace v patogenezi dny. Recentní studie zabývající se metylací promotorových oblastí odhalila sedm genů s odlišně metylovanými CpG oblastmi u pacientů se dnou ve srovnání

s hyperurikemickými pacienty a normourikemickými kontrolami. Jeden z genů byl již dříve popsán jako asociovaný se dnou, u ostatních genů nebyla tato spojitost známa. Metylace těchto oblastí nekorelovala s obvyklými komorbiditami pacientů se dnou (Tseng et al. 2020). Další studie poukazující na roli metylace v patogenezi dny odhalila změny metylace DNA u pacientů se dnou. Alterace metylace byla prokázána u rizikových genů pro dnu a dále v genech signalizačních drah vrozené i adaptivní imunity, neurozánětu a osteoklastogeneze (Wang et al. 2020).

1.4.4.2. MicroRNA

MicroRNA (zkráceně miRNA) jsou krátké, 21–23 nukleotidů dlouhé, nekódující RNA, které posttranskripčně ovlivňují genovou expresi. Byly objeveny v roce 1993 u modelového organismu *Caenorhabditis elegans* (Lee et al. 1993). Každá miRNA může mít jednu nebo více cílových mRNA, na které se váže, a tím je blokuje nebo úplně degraduje. Cílovým místem pro vazbu jednovláknové miRNA je 3' UTR oblast (3' nepřekládaná oblast, z anglického 3' untranslated region) vybrané mRNA. MiRNA hrají roli v celé škále buněčných dějů a změna v jejich hladinách může signalizovat patologii nebo být samotnou příčinou patologického stavu. Jsou přítomny v buňkách jako intracelulární miRNA, nebo jsou uvolňovány do extracelulárního prostředí, a slouží tak k mezibuněčné komunikaci jako extracelulární miRNA. Tyto extracelulární neboli cirkulující miRNA mohou potenciálně sloužit jako neinvazivní biomarkery.

První studie, která se zabývala rolí miRNA u dny, se zaměřila na zánětlivou reakci při akutní dnové atace. Ukázalo se, že v mononukleárních buňkách (PBMC, z anglického peripheral blood mononuclear cells) pacientů s akutní dnou byla zvýšená exprese miR-155. Rovněž vystavení buněk urátovým krystalům zvyšovalo expresi miR-155. To dále vedlo ke snížení hladin proteinu SHIP-1, který je známý jako negativní regulátor proliferace, a zvýšení hladin prozánětlivých cytokinů (Jin et al. 2014). Další obdobná studie prokázala zvýšení hladiny miR-146a indukovanou urátovými krystaly. Nadměrná exprese miR-146a následně potlačovala expresi prozánětlivých cytokinů IL-1 β , pro-IL-1 β , TNF α , MCP-1 a IL-8 (Dalbeth et al. 2015b). Důležitost miRNA v regulaci NLRP3 inflamazomu shrnuje i recentní review, která uvádí přes dvacet miRNA podílejících se na tomto procesu (Zamani et al. 2020). Nedávná studie popsala funkci miR-3146 u akutní dnové ataky, kdy tato miRNA byla zvýšená v neutrofilech u pacientů se dnou a způsobovala tvorbu neutrofilních extracelulárních pastí, které u dny zvyšují zánětlivou reakci (Shan et al. 2021).

Dalším cílem miRNA, kromě mRNA, které jsou exprimovány při zánětlivé reakci u dny, mohou být i mRNA samotných urátových transportérů. Velmi zajímavé výsledky přinesla studie, která se zabývala vlivem varianty p.Q141K v genu *ABCG2* na změnu RNA inhibice prostřednictvím miRNA. Přítomnost této varianty usnadňuje a zvyšuje translační represi pomocí

miRNA (Ripperger a Benndorf 2016). U miR-34 bylo popsáno, že přímo cílí na mRNA genu *SLC22A12*, jenž kóduje transportér URAT1 (Sun et al. 2015). MiR-143-3p byla u pacientů s hyperurikemií snížena a bylo prokázáno, že přímým cílem této miRNA je mRNA urátového transportéru GLUT9 (Zhou et al. 2019).

Mimo výše zmíněné cíle mohou miRNA zasahovat a ovlivňovat také metabolismus kyseliny močové. U miR-448 bylo zjištěno, že může inhibovat expresi genu pro xantinoxidázu (Knake et al. 2014).

Podle recentní GWAS studie by miRNA mohly hrát roli v nedostatečně objasněném rozvoji dny z asymptomatické hyperurikemie. Tato studie objevila tři genetické lokusy, přičemž jedním z nich byl i rs9952962 blízko genu pro miR-302f, které byly asociované se zánětem vyvolaným urátovými krystaly, což je poslední stádium dny (Kawamura et al. 2019).

1.4.4.3. lncRNA

Dlouhé nekódující RNA (lncRNA, z anglického long non-coding RNA) jsou RNA delší než 200 nukleotidů s regulační funkcí, podobně jako miRNA. Stejně jako miRNA jsou i lncRNA slibným potenciálním biomarkerem, a to mimo jiné díky snadné detekovatelnosti v tělních tekutinách. V oblasti výzkumu lncRNA u pacientů s primární hyperurikemií nebo dnou bylo zatím publikováno pouze několik studií. Recentní microarray analýza odhalila téměř dva tisíce odlišně exprimovaných lncRNA v PBMC u pacientů se dnou v porovnání s párovými zdravými kontrolami (Zhong et al. 2019). Další aktuální studie našla dvě lncRNA, jejichž hladiny byly signifikantně vyšší v PBMC u pacientů se dnou, a další tři lncRNA, které byly signifikantně sníženy u pacientů se dnou oproti zdravým kontrolám (Qing et al. 2021). Tyto výsledky je nicméně nutné validovat a funkčně charakterizovat, aby byl více zřejmý kontext a mechanismus vlivu lncRNA na patologii dny. Podobně jako u jedné ze studií, která ukazuje přímý vliv lncRNA-MM2P na polarizaci makrofágů, a tudíž i na regulaci zánětlivé reakce způsobené urátovými krystaly (Zhang et al. 2020).

1.4.5. Léčba hyperurikemie a dny

Jednou z možností léčby hyperurikemie jsou léky na principu inhibice enzymu xantinoxidázy (XO; EC 1.17.3.2), které snižují hladiny kyseliny močové, ale zvyšují hladinu xantinu a hypoxantinu. Lékem první volby z této skupiny je alopurinol, který byl schválen FDA (americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv, z angl. Food and Drug Administration) v roce 1966, jedná se tedy o dlouhodobě používaný a ověřený lék. Bohužel pacienti, kteří jsou nositeli varianty p.Q141K v genu *ABCG2*, mají zhoršenou odpověď na léčbu alopurinolem (Roberts et al. 2017). Tato varianta zapříčiňuje horší schopnost transportu jak urátu, tak i oxypurinolu, což je aktivní metabolit alopurinolu. Kromě toho oxypurinol rovněž inhibuje urátovou reabsorpci

prostřednictvím GLUT9. Snížená sekrece oxypurinolu vede tedy ke snížení inhibice urátové reabsorpce proteinem GLUT9, a tím pádem k vyšším sérovým hladinám urátu (Brackman et al. 2019). Ve standardní klinické praxi je alopurinol dosud nejužívanějším léčivem. Dalším používaným lékem je febuxostat, který je nepurinovým selektivním inhibítoem XO a používá se jako lék druhé volby v případě kontraindikace nebo intolerance alopurinolu. Na stejné bázi působí i topiroxostat, který ale není v České republice registrován.

Další možností léčby hyperurikemie je skupina látek, které zvyšují vylučování kyseliny močové prostřednictvím inhibice reabsorpčních transportérů, tzv. urikosurika (např. probenecid, benzbromaron nebo lesinurad a dotinurad, což jsou selektivní inhibitory URAT1).

Poslední cestou, jak snížit přebytečnou kyselinu močovou, je její enzymatické odbourání pomocí urikázy, která u většiny ostatních savců přirozeně metabolizuje kyselinu močovou na rozpustnější alantoin. V praxi se, mimo Evropskou unii, používá pegylovaná urikáza (peglotikáza) (Sherman et al. 2008).

Léčba asymptomatické hyperurikemie je stále předmětem debaty. Hyperurikemie je totiž nejen rizikovým faktorem dny, ale může souviset i s jinými zdravotními komplikacemi. Dle EULAR standardů samotná hyperurikemie nestačí pro stanovení diagnózy a zahájení léčby (Richette et al. 2020). Naopak japonské léčebné standardy doporučují zahájení léčby již při asymptomatické hyperurikemii s hladinou sKM nad 475 $\mu\text{mol/l}$ a recentní japonská studie ukazuje, že včasné zahájení terapie hyperurikemie vede ke snížení prevalence dny. I při stejné prevalenci hyperurikemie, která je v Japonsku podobně jako v jiných zemích okolo 20 %, je prevalence dny do 2 %, což je způsobeno právě léčbou asymptomatické hyperurikemie nízkými dávkami antiuratik (Koto et al. 2020).

Léčba akutní dnave ataky spočívá v podání kolchicinu, nesteroidních protizánětlivých léků (NSAIDs, z anglického non-steroidal anti-inflammatory drugs), případně kortikosteroidů. Kolchicin je známý jako mitotický jed, váže se na tubulin, čímž narušuje buněčný cyklus a inhibuje tak akutní zánětlivou odpověď. NSAIDs je skupina látek s analgetickým a protizánětlivým účinkem, do které patří např. ibuprofen, naproxen či diclofenac. Pokud není možné použít kolchicin či NSAIDs, lze podat glukokortikoidy (např. prednison). Alternativní možností ke zmíněným lékům je ve vybraných případech cílená biologická léčba, při léčbě akutní dnave ataky se využívá monoklonální protilátky blokující IL-1 β (canakinumab) nebo blokace receptoru pro IL-1 (anakinra). Dále se doporučuje klidový režim a postižené místo je vhodné chladit.

Jedním z nových léků na snížení hyperurikemie, který byl studován na myším modelu, je bergenin, který má imunomodulační efekt, snižuje hladiny prozánětlivých cytokinů IL-6, IL-1 β a TNF- α a také způsobuje polarizaci makrofágů, kdy se z M1 makrofágů, které jsou aktivní při akutním zánětu, stávají makrofágy M2, jejichž funkce je protizánětlivá. Kromě toho má bergenin

také urikosurický účinek, a to na základě zvýšení exprese *ABCG2* v ledvinách a střevu. Dále zvyšuje i expresi *SLC2A9* ve střevu, naopak jeho exprese po podání bergeninu je v ledvinách snižena (Chen et al. 2020).

2. Cíle práce

1. Zjistit, zda existují kauzální varianty v genech *ABCG2*, *SLC22A12* a *SLC2A9*, které by zvyšovaly riziko rozvoje onemocnění nebo progresu onemocnění z asymptomatické hyperurikemie do dny.
2. Zjistit, zda existují rozdíly v hladinách cirkulujících miRNA v plazmě pacientů s primární hyperurikemií, dnou a pacientů v dnové atace ve srovnání s normourikemickou kohortou.

Dílčí cíle

- Identifikovat kauzální varianty pro renální hypourikemii v genech *SLC22A12* a *SLC2A9*.
- Analyzovat frekvenci variant podmiňujících renální hypourikemii typu 1 u pacientů z romské populace.

3. Materiál a metody

Použitý materiál a všechny experimentální metody jsou detailně popsány v jednotlivých publikacích, které jsou součástí předkládané disertační práce. Souhrn a stručné představení použitých metod je uvedeno v následujícím textu.

3.1. Izolace DNA/RNA

DNA byla izolována ze vzorků periferní krve, která byla odebírána do zkumavek s EDTA, pomocí kitu Exgene™ Blood SV mini (GeneAll), který je založen na principu purifikace DNA přes křemičitou membránu v kolonce. Další možností byla izolace pro vyšší výtěžky DNA za použití QIAamp DNA Mini Kitu (Qiagen) založeného na klasické fenol-chloroformové metodě.

RNA pro miRNA analýzu byla izolována z plazmy pacientů uchovávané v $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ pomocí miRNeasy Serum/Plasma Kitu (Qiagen). Principem tohoto kitu je kombinace Trizolu a křemičitých kolonek. Následně byla provedena reverzní transkripce vyizolované RNA za použití TaqMan™ Advanced miRNA cDNA Synthesis Kitu (ThermoFisher), která se skládá ze 4 kroků: přidání poly(A) sekvence na 3' konec, přidání adaptorové sekvence na 5' konec, reverzní transkripce do cDNA a miRNA amplifikace.

3.2. PCR

Před sekvenováním byla provedena polymerázová řetězová reakce (PCR). Pro kódující sekvence analyzovaných genů byly navrženy specifické primery. Pro jednotlivé exony byly dále optimalizovány teploty reakce, především pro krok nasedání (annealing) primerů. Namnožené úseky DNA byly na závěr ověřeny pomocí elektroforézy. Posledním krokem před sekvenační reakcí bylo přečištění PCR produktů pomocí Presto 96 Well PCR Cleanup Kitu (Geneaid).

3.3. Sangerova metoda sekvenování

Sekvenační reakce je modifikovaná PCR reakce, kdy dochází k namnožení různě dlouhých úseků zakončených fluorescenčně značenými dideoxynukleotidy (ddNTPs). K sekvenační reakci byl použit jeden specifický primer a BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (ThermoFisher). Samotné sekvenování bylo provedeno na čtyřkapilárním sekvenátoru Applied Biosystems 3130 Genetic Analyzer (ThermoFisher).

3.4. ARMS metoda

Zkratka ARMS vyjadřuje amplifikační refrakční mutační systém, jedná se o modifikovanou PCR, kdy se využívá dvou párů specifických primerů, jejichž produkty se liší

v případě ne/přítomnosti sledované nukleotidové záměny. Tuto metodu jsme využívali pro zjištění genotypu u vzorků z kontrolní skupiny.

3.5. qPCR

Metoda kvantitativního PCR umožňuje sledovat kvantitativní nárůst produktu v čase, proto je také někdy označovaná jako real-time PCR. V našem případě byla tato metoda využita pro kvantifikaci miRNA, a pro každou miRNA byly použity specifické sondy TaqMan™ Advanced miRNA Assays (ThermoFisher). Kvantitativní PCR bylo provedeno na přístroji QuantStudio 7 Flex Real-Time PCR System (ThermoFisher).

3.6. Luminex

Pro zjištění hladin 27 cytokinů (FGF, Eotaxin, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17A, IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-BB, RANTES, TNF- α , VEGF) v plazmě pacientů byl použit Bio-Plex Pro™ Human Cytokine 27-plex Assay kit (Bio-Rad) a přístroj Bio-Plex 200 System (Bio-Rad), který funguje na principu průtokové cytometrie.

3.7. Funkční studie

Nesynonymní varianty nalezené ve studovaných genech byly dále ověřovány ve spolupráci s Přírodovědeckou fakultou UK a s japonskou University of Tokyo Hospital ve funkčních studiích, aby se potvrdil nebo vyvrátil jejich předpokládaný dopad podle predikčních programů (např. SIFT a PolyPhen). Funkční studie byly prováděny na buňkách HEK293A nebo oocytech *Xenopus laevis*. Pomocí klonovacích vektorů (plazmidů) byla provedena transfekce buněk, do nichž byla vložena mutantní (separátně pro jednotlivé varianty) a wild-type DNA (v případě HEK293A) či mRNA (v případě oocytů). Následně byla ověřena exprese proteinu metodou Western blot. Imunocytochemickými metodami byla poté detekována lokalizace proteinu. Schopnost přenosu urátu byla sledována za využití radioaktivně značeného urátu.

4. Výsledky

4.1. Přehled publikací

1. TOYODA, Yu, Andrea MANČÍKOVÁ, Vladimír KRYLOV, Keito MORIMOTO, Kateřina PAVELCOVÁ, **Jana BOHATÁ**, Karel PAVELKA, Markéta PAVLÍKOVÁ, Hiroshi SUZUKI, Hirotaka MATSUO, Tappei TAKADA a Blanka STIBURKOVA, 2019. Functional Characterization of Clinically-Relevant Rare Variants in *ABCG2* Identified in a Gout and Hyperuricemia Cohort. *Cells* [online]. **8**(4), 363. ISSN 2073-4409. Dostupné z: doi:10.3390/cells8040363
(IF 2019 – 4,336)
2. TOYODA, Yu, Kateřina PAVELCOVÁ, **Jana BOHATÁ**, Pavel JEŠINA, Yu KUBOTA, Hiroshi SUZUKI, Tappei TAKADA a Blanka STIBURKOVA, 2021. Identification of Two Dysfunctional Variants in the *ABCG2* Urate Transporter Associated with Pediatric-onset of Familial Hyperuricemia and Early-Onset Gout. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **22**(4), 1935. Dostupné z: doi:10.3390/ijms22041935
(IF 2020 – 5,923)
3. HORVÁTHOVÁ, Veronika*, **Jana BOHATÁ***, Markéta PAVLÍKOVÁ, Kateřina PAVELCOVÁ, Karel PAVELKA, Ladislav ŠENOLT a Blanka STIBŮRKOVÁ, 2019. Interaction of the p.Q141K Variant of the *ABCG2* Gene with Clinical Data and Cytokine Levels in Primary Hyperuricemia and Gout. *Journal of Clinical Medicine* [online]. **8**(11), 1965. ISSN 2077-0383. Dostupné z: doi:10.3390/jcm8111965
* sdílené prvoautorství
(IF 2019 – 3,303)
4. **BOHATÁ, Jana**, Veronika HORVÁTHOVÁ, Markéta PAVLÍKOVÁ a Blanka STIBŮRKOVÁ, 2021. Circulating microRNA alternations in primary hyperuricemia and gout. *Arthritis Research & Therapy* [online]. **23**(1), 1–11. ISSN 1478-6362. Dostupné z: doi:10.1186/S13075-021-02569-W
(IF 2020 – 5,156)

5. PAVELCOVA, Katerina, **Jana BOHATA**, Marketa PAVLIKOVA, Eliska BUBENIKOVA, Karel PAVELKA a Blanka STIBURKOVA, 2020. Evaluation of the Influence of Genetic Variants of *SLC2A9* (GLUT9) and *SLC22A12* (URAT1) on the Development of Hyperuricemia and Gout. *Journal of Clinical Medicine* [online]. **9**(8), 2510. ISSN 2077-0383. Dostupné z: doi:10.3390/jcm9082510
(IF 2020 – 4,241)

6. STIBURKOVA, Blanka, **Jana BOHATÁ**, Kateřina PAVELCOVÁ, Velibor TASIC, Dijana PLASESKA-KARANFILSKA, Sung-Kweon CHO, Ludmila POTOČNAKOVÁ a Jana ŠALIGOVÁ, 2021. Renal Hypouricemia 1: Rare Disorder as Common Disease in Eastern Slovakia Roma Population. *Biomedicines* [online]. **9**(11), 1607. Dostupné z: doi:10.3390/BIOMEDICINES9111607
(IF 2020 – 6,081)

7. STIBURKOVA, Blanka, **Jana BOHATA**, Iveta MINARIKOVA, Andrea MANCIKOVA, Jiri VAVRA, Vladimír KRYLOV a Zdenek DOLEŽEL, 2019. Clinical and functional characterization of a novel URAT1 dysfunctional variant in a pediatric patient with renal hypouricemia. *Applied Sciences (Switzerland)* [online]. **9**(17), 10–17. ISSN 20763417. Dostupné z: doi:10.3390/app9173479
(IF 2019 – 2,474)

4.2. Souhrn publikovaných výsledků

4.2.1. Funkční analýza vzácných variant v genu *ABCG2*

Úvod: Gen *ABCG2* kóduje stejnojmenný protein zajišťující exkreci urátu, který je exprimován v ledvinných tubulech a střevu. Některé časté varianty v tomto genu byly již dříve popsány i funkčně charakterizovány, nicméně existuje i velké množství vzácných variant, které mohou mít rovněž významný dopad na funkci tohoto proteinu a které doposud popsány nebyly.

Cíle práce: Cílem studie byla funkční charakterizace devíti vzácných variant v genu *ABCG2* nalezených u 250 pacientů s primární hyperurikémií nebo dnou.

Metody: Kódující oblasti genu *ABCG2* byly amplifikovány a sekvenovány za použití Sangerovy metody. Funkční analýza zahrnovala přípravu expresních vektorů s jednotlivými variantami genu *ABCG2*, vypěstování buněčné kultury HEK293A, transfekci buněk, Western blot a také testování funkce jednotlivých variant pro transport urátu za použití expresního systému v oocytech *Xenopus laevis*.

Výsledky: V kohortě pacientů s primární hyperurikémií a dnou bylo odhaleno celkem 11 nesynonymních variant v genu *ABCG2*: běžně se vyskytující varianty p.V12M (rs2231137) a p.Q141K (rs2231142) a vzácné varianty p.R147W (rs372192400), p.T153M (rs753759474), p.F373C (rs752626614), p.T421A (rs199854112), p.T434M (rs769734146), p.S476P (bez rs), p.S572R (rs200894058), p.D620N (rs34783571) a tříbázová delece p.K360del (rs750972998). Všechny vzácné varianty snižovaly proteinovou expresi *ABCG2*, nejvíce p.R147W a p.S572R (snížení na <25 % oproti WT (wild type)), tyto dvě varianty měly negativní vliv i na buněčnou lokalizaci. Proteiny s těmito variantami nebyly lokalizované na plazmatické membráně, což znemožnilo jejich transportní funkci. Varianty p.T153M a p.F373C také snížily expresi (na <50 % oproti WT) a kvantitativně tak zhoršily transport urátu. Ze zbylých vzácných variant měly negativní dopad na funkci transportéru *ABCG2* i varianty p.T434M a p.S476P. Varianty p.T421A, p.D620N a p.K360del neměly signifikantní dopad na funkci proteinu *ABCG2*.

Závěr: Studie odhalila vzácné varianty v genu *ABCG2* a jejich negativní dopad na transport urátu, což poukazuje na důležitost individuálního screeningu rizikových alel u každého pacienta.

Plný text originálního článku je v Příloze 1.

Autorský podíl na článku: částečná sekvenace genu *ABCG2*.

4.2.2. Dysfunkční varianty v genu *ABCG2* asociované s familiární hyperurikemií a časným nástupem dny

Úvod: Gen *ABCG2* kóduje jeden z hlavních urátových transportérů a některé varianty mají negativní dopad na jeho funkci. Byly popsány dysfunkční varianty spojené s rozvojem dny v dospělosti, ale je nedostatek studií, které by řešily varianty asociované s rozvojem hyperurikemie a dny u dětí a dospívajících. V jedné naší předchozí studii jsme publikovali výskyt dysfunkčních variant v genu *ABCG2* a jejich četnost u 31 pediatrických pacientů (Stiburkova et al. 2019b). Zde uvedená studie popisuje kazuistický případ pediatrické pacientky s hladinami SKM okolo 400 $\mu\text{mol/l}$.

Cíle práce: Cílem studie bylo nalézt kauzální dysfunkční varianty v genu *ABCG2* a funkčně je charakterizovat.

Metody: Byla provedena sekvenace genu *ABCG2* u probandky a jejích rodinných příslušníků s hyperurikemií a funkční analýza nalezených variant.

Výsledky: U 12leté pacientky romského etnika, která měla dlouhotrvající asymptomatickou hyperurikemii, byly nalezeny dvě vzácné varianty v genu *ABCG2* v heterozygotní formě – p.M131I (rs759726272) a p.R236X (rs140207606). Tyto varianty byly nalezeny i u rodinných příslušníků z mateřské linie. Obě varianty měly signifikantně negativní dopad na funkci transportéru *ABCG2*, varianta p.M131I snižovala funkci na přibližně 14 %, zatímco varianta p.R236X na nulu.

Závěr: Při diagnostice pediatrických pacientů by neměla být opomíjena možnost příčiny hyperurikemie způsobená velmi ojedinělými a vzácnými variantami v genu *ABCG2*, zejména pokud se diagnóza objevila již dříve v rodině pacienta. Včasné určení přesné diagnózy také přináší možnost individuálního nastavení a načasování léčby.

Plný text originálního článku je v Příloze 2.

Autorský podíl na článku: částečná sekvenace genu *ABCG2*.

4.2.3. Interakce varianty p.Q141K v genu *ABCG2* s klinickými daty a hladinou cytokinů u pacientů s primární hyperurikemií a dnou

Úvod: Varianta p.Q141K (rs2231142) v genu *ABCG2* je již dříve popsána a prokazatelně asociovaná s hyperurikemií a dnou (Matsuo et al. 2009). Přítomnost této varianty snižuje transport urátu o 53 % (Woodward et al. 2009). Mezi známé rizikové faktory spojované se dnou patří např. vyšší věk, vyšší hodnoty BMI a CRP (C-reaktivní protein).

Cíle práce: Cílem této studie bylo vyhodnotit podíl vlivu rizikových a genetických faktorů (dysfunkční alely p.Q141K) na rozvoj dny. Dílčím cílem byla analýza 27 cytokinů, přičemž naší otázkou bylo, zda se jejich hladiny liší mezi jednotlivými diagnózami a jaký je vztah mezi hladinou cytokinů a přítomností rizikové varianty p.Q141K, neboť tato varianta má vliv na snížení exprese (Woodward et al. 2013), zatímco některé cytokiny mohou expresi zvyšovat (Mosaffa et al. 2009).

Metody: Ke zjištění přítomnosti varianty p.Q141K byla použita přímá sekvenace exonu 5 genu *ABCG2*. Hladiny 27 cytokinů byly změřeny prostřednictvím screeningového panelu na přístroji Luminex.

Výsledky: V naší kohortě pacientů s hyperurikemií (MAF 21,3 %) a dnou (MAF 25 %) byla varianta p.Q141K četnější ve srovnání s normourikemickou kontrolní skupinou (MAF 7,1 %). Pacienti s hyperurikemií či dnou byli starší, měli vyšší hodnoty BMI i vyšší hodnoty CRP. Avšak pacienti v naší kohortě, kteří byli nositeli alely p.Q141K, byli mladší než pacienti bez této rizikové alely. Nástup hyperurikemie/dny byl dřívější u homozygotů pro variantu p.Q141K. Podobně také hodnoty BMI a CRP byly u pacientů zatížených rizikovou variantou nižší než u ostatních pacientů. Hodnoty GFR (glomerulární filtrační rychlost) bývají u pacientů s hyperurikemií a dnou snižené z důvodu zhoršené funkce ledvin. Nicméně nositelé varianty p.Q141K měli tyto hodnoty signifikantně vyšší. Neprokázáli jsme žádnou asociaci s přítomností varianty p.Q141K a hladinou 27 vybraných cytokinů. Našli jsme pouze zvýšenou hladinu 11 z nich u pacientů v dnové atace, což odpovídá jejímu mechanismu, kterým je imunitní reakce na urátové krystaly.

Závěr: Nositelé nesynonymní alely p.Q141K mají riziko hyperurikemie a dny v mladším věku, při nižším BMI i CRP a s vyššími hodnotami GFR v porovnání s pacienty, kteří si nenesou tuto genetickou zátěž. Můžeme tedy v souhrnu konstatovat, že genetické riziko v podobě této dysfunkční varianty zdatelně zhoršuje nebezpečí rozvoje onemocnění i pro jedince, kteří nejsou zatíženi ostatními rizikovými faktory.

Plný text originálního článku je v Příloze 3.

Autorský podíl na článku: analýza hladin cytokinů, psaní části textu článku.

4.2.4. Hladiny několika cirkulujících miRNA se liší u pacientů s hyperurikemií, dnou a pacientů v dnové atace ve srovnání s normourikemickými kontrolami

Úvod: miRNA jsou v posledních letech hojně studovány, v případě cirkulujících miRNA hlavně pro jejich potenciál využití jako neinvazivních biomarkerů. Naším primárním zájmem byla odpověď na otázku, zda existují miRNA, které by se lišily mezi jednotlivými diagnózami, a které by tedy hrály roli v progresi onemocnění. Není totiž dosud objasněno, jakým způsobem a proč pouze u některých jedinců s přetrvávající hyperurikemií dochází k progresi do klinicky definovatelné dny.

Cíle práce: Naším cílem bylo vytipovat a následně ověřit miRNA, které by se v plazmě pacientů s hyperurikemií, dnou nebo dnovou atakou a u normourikemických kontrol signifikantně lišily a mohly by tak sloužit jako biomarker nástupu či progresu onemocnění. Dále jsme také hledali spojitost s hladinami cytokinů a klinickými/biochemickými parametry.

Metody: Celková RNA, včetně miRNA, byla izolována z plazmy pacientů s hyperurikemií a dnou a normourikemických kontrol. Expresi 18 vybraných miRNA byla měřena za použití TaqMan sond metodou qPCR.

Výsledky: Výsledkem naší analýzy je pět miRNA (miR-17, miR-18a, miR-30c, miR-142 a miR-223), jejichž plazmatické hladiny byly zvýšené u pacientů s primární hyperurikemií, dnou či dnovou atakou ve srovnání se normourikemickými kontrolami. Dále byla nalezena negativní korelace mezi cytokinem MCP-1 a několika miRNA (miR-17, miR-30c, miR-126, miR-142 a miR-223). Téměř všechny ze studovaných miRNA byly pozitivně korelovány s hladinou CRP, který je ukazatelem akutní zánětlivé reakce. Pět miRNA bylo pozitivně korelováno s hladinou sérového kreatininu, tím pádem zároveň negativně korelováno s hodnotou odhadované GFR, která se získává výpočtem rovnice, která zahrnuje věk, pohlaví a hladinu sérového kreatininu. Na základě studie popisující vliv varianty p.Q141K v genu *ABCG2* na usnadnění posttranskripční regulace skrze miRNA (Ripperger a Benndorf 2016) jsme analyzovali souvislost mezi hladinami jednotlivých miRNA a přítomností varianty p.Q141K u zkoumaných jedinců. Žádná signifikantní vazba mezi těmito parametry však nebyla nalezena.

Závěr: Byly nalezeny extracelulární miRNA, jejichž exprese se lišila v plazmě pacientů ve srovnání s normourikemickými kontrolami, ale hladiny žádné miRNA, nebyly signifikantně odlišné mezi jednotlivými fázemi onemocnění. Dále byla objevena korelace hladin miRNA a cytokinu MCP-1, CRP, sérového kreatininu a GFR. Je zapotřebí dalších studií, které by objasnily mechanismy zjištěných korelací.

Plný text originálního článku je v Příloze 4.

Autorský podíl na článku: izolace a qPCR analýza miRNA, sepsání většiny textu článku.

4.2.5. Vliv variant v genech *SLC2A9* a *SLC22A12* na rozvoj hyperurikemie a dny

Úvod: Mezi hlavní transportéry podílející se na reabsorpci urátu patří i proteiny URAT1 a GLUT9 kódované geny *SLC22A12* a *SLC2A9*. V minulosti byly u těchto genů popsány patogenní varianty asociované s vysokými hladinami sKM, hyperurikemií a dnou (Vitart et al. 2008; Vázquez-Mellado et al. 2007).

Cíle práce: Cílem této práce byla sekvenace kódujících oblastí genů *SLC2A9* a *SLC22A12*, identifikace jednotlivých variant a určení jejich četnosti v kohortě pacientů s primární hyperurikemií a dnou. Dále porovnání výsledných dat s biochemickými a klinickými parametry a konečně také srovnání ve vztahu k polymorfismům nalezeným v genu *ABCG2*.

Metody: Kohorta pacientů vycházela z předešlé studie, u které byl sekvenován gen *ABCG2*, tj. 250 jedinců s primární hyperurikemií nebo dnou. Kódující oblasti genů byly nejprve amplifikovány a poté sekvenovány pomocí Sangerovy metody.

Výsledky: Bylo detekováno celkem sedm nesynonymních variant v genu *SLC2A9*: p.G25R (rs2276961), p.T275M (rs112404957), p.D281H (rs73225891), p.V282I (rs16890979), p.R294H (rs3733591), p.P350L (rs2280205) a p.A17T (rs6820230) v druhé variantě transkriptu. Dále bylo identifikováno pět synonymních variant v genu *SLC2A9*: p.L108L (rs13113918), p.T125T (rs10939650), p.I168I (rs3733589), p.L189L (rs13125646) a p.S515S (rs144428359) i v genu *SLC22A12*: p.N82N (rs3825017), p.H86H (rs3825016), p.H142H (rs11231825), p.A416A (rs1630320) a p.L437L (rs7932775). V genu *SLC2A9* bylo nalezeno také 20 intronových variant, v genu *SLC22A12* pak tři intronové varianty. Některé varianty byly častější ve studované kohortě než v evropské populaci, naopak dvě nesynonymní varianty – p.V282I a intronová varianta c.1002+78A>G (rs6823877) byly méně časté a byl u nich již dříve popsán protektivní efekt snižující riziko dny (Meng et al. 2015). Varianta p.A17T a jedna z intronových variant v genu *SLC2A9* byla častější u pacientů se dnou oproti pacientům s hyperurikemií. Naopak u pacientů s hyperurikemií byly častější tři intronové varianty v genu *SLC2A9*. U nositelů některé z rizikových alel v genu *ABCG2* se objevilo vyšší riziko přítomnosti varianty p.D281H a nižší riziko homozygotní formy varianty p.P350L v genu *SLC2A9*. Naopak pacienti s jednou z intronových variant v genu *SLC2A9* vykazovali nižší pravděpodobnost přítomnosti dysfunkčních variant v genu *ABCG2*.

Závěr: Existují varianty v genech *SLC2A9* a *SLC22A12*, které se častěji vyskytují u pacientů s hyperurikemií/dnou. Ve shodě s výsledky předchozích studií jsme potvrdili pozitivní dopad variant p.V282I a c.1002+78A>G v genu *SLC2A9* na snížení rizika dny a negativní přínos varianty p.N82N v genu *SLC22A12*, která riziko zvyšuje.

Plný text originálního článku je v Příloze 5.

Autorský podíl na článku: částečná sekvenace genů *SLC2A9* a *SLC22A12*.

4.2.6. Renální hypourikemie typu 1 u romské populace na východním Slovensku

Úvod: Evropská romská populace má vysokou frekvenci dysfunkčních variant v genu *SLC22A12*, které vedou k renální hypourikemii typu 1. Jedná se konkrétně o variantu p.L415_G417del v exonu 7 a p.T467M (rs200104135) v exonu 9, které se u zmíněné populace vyskytují s frekvencemi 1,9 % a 5,6 % (Stiburkova et al. 2016).

Cíle práce: Cílem této studie bylo identifikovat konkrétní varianty v genech *SLC22A12* a *SLC2A9*. Dále zjistit, zda se v kohortě romských pacientů vyskytuje renální hypourikemie typu 1 nebo typu 2, případně která převažuje.

Metody: U pacientů a jejich rodinných příslušníků (celkem 27 jedinců z 11 rodin) s hypourikemií byly sekvenovány kódující oblasti genů *SLC22A12* a *SLC2A9*.

Výsledky: U kohorty 9 probandů a jejich 18 příbuzných byly v genu *SLC22A12* objeveny tři intronové varianty, čtyři synonymní varianty a dvě vzácné nesynonymní varianty, které již byly dříve popsány – p.L415_G417del a p.T467M. Konkrétně se jednalo o jednoho pacienta s heterozygotní a jednoho s homozygotní formou delece, 9 pacientů s heterozygotní a jednoho s homozygotní formou varianty p.T467M a dva složené heterozygoty s oběma variantami. U kontrolní skupiny 109 jedinců z makedonské romské populace byla nalezena pouze varianta p.T467M u 12 jedinců, delece p.L415_G417del nebyla vůbec detekována. Absence delece u této subkohorty je pravděpodobně způsobena genetickým driftem. V genu *SLC2A9* bylo nalezeno 12 intronových variant, tři synonymní varianty a čtyři běžné nesynonymní varianty.

Závěr: V romské populaci se vyskytují specifické polymorfismy, což je způsobeno izolovaností populace a vysokou mírou příbuzenských sňatků. Z hlediska renální hypourikemie typu 1 se v romské populaci jinak vzácné varianty v genu *SLC22A12* vyskytují častěji, což by nemělo být opomíjeno při diagnostice.

Plný text originálního článku je v Příloze 6.

Autorský podíl na článku: sekvenace genů *SLC22A12* a *SLC2A9*, příprava dat, tabulek a obrázků k článku.

4.2.7. Charakterizace nové dysfunkční varianty v genu *SLC22A12* u pediatrické pacientky s hypourikemií

Úvod: Pediatrická pacientka se suspektní dědičnou renální hypourikemií (přetrvávající hypourikemie (67–70 $\mu\text{mol/l}$) a hyperurikosurie FE KM (24–34 %)) byla po vyloučení ostatních příčin hypourikemie odeslána na genetické vyšetření. Dědičná renální hypourikemie je způsobena dysfunkčními variantami v genu *SLC22A12* nebo *SLC2A9*.

Cíle práce: Cílem této kazuistiky bylo potvrdit diagnózu renální hypourikemie, zjistit konkrétní genetické varianty způsobující tento stav a funkčně je charakterizovat.

Metody: Byla provedena genetická analýza genů *SLC2A9* a *SLC22A12* a funkční analýza nesynonymní varianty p.R325W na expresním systému *Xenopus laevis*.

Výsledky: V genu *SLC2A9* byly nalezeny běžně se vyskytující nesynonymní varianty p.G25R (rs2276961), p.V282I (rs16890979), p.P350L (rs2280205) a další běžně se vyskytující synonymní a intronové varianty. Dále byly nalezeny dvě vzácné nesynonymní varianty v genu *SLC22A12* p.R325W (rs150255373) a p.R434C (rs145200251). Druhá z variant byla funkčně charakterizovaná již dříve, kdy byl prokázán její dopad na snížení exprese a transportní funkce proteinu URAT1 (Tasic et al. 2011). Nově identifikovaná varianta p.R325W byla dle predikčních programů potenciálně poškozující. Tento odhad poté potvrdila i provedená funkční analýza, která ukázala, že i tato varianta má negativní vliv na reabsorpci urátu.

Závěr: Dědičná renální hyperurikemie je vzácné, nicméně často nerozpoznané onemocnění, které může vést k nefrolitiáze, případně k akutnímu selhání ledvin. Z tohoto důvodu je důležité věnovat pozornost individuálním příčinám hypourikemie a v případě podezření na dědičnou renální hypourikemii provést genetickou analýzu genů *SLC2A9* a *SLC22A12*, které kódují hlavní urátové reabsorpční transportéry.

Plný text originálního článku je v Příloze 7.

Autorský podíl na článku: sekvenace genů *SLC2A9* a *SLC22A12*.

5. Diskuze

ABCG2 je hlavní urátový exkretční protein exprimovaný v proximálních tubulech ledvin a ve střevě. Protein ABCG2 je složen z 655 aminokyselin, potenciálně je tedy 655 míst, kde může důsledkem bodové nesynonymní mutace vzniknout záměna aminokyseliny způsobující defekt proteinu. Kromě toho se mohou vyskytovat i jiné typy mutací, jako jsou inserce, delece, posuny čtecího rámce apod. Nesynonymní varianty v genu *ABCG2* mohou mít zásadní poškozující dopad na expresi, lokalizaci a funkci proteinu. Varianta p.Q141K (rs2231142), která byla poprvé popsána v asociaci se dnou v GWAS studii v roce 2008 (Dehghan et al. 2008), snižuje urátovou exkreci o 53 % oproti wild-type alele (Woodward et al. 2009). Tato varianta vede k nestabilitě v ATP-vazebné doméně, což způsobuje sníženou expresi proteinu (Woodward et al. 2013). Kromě toho souvisí se zhoršenou odpovědí na nejčastěji používaný lék potlačující tvorbu kyseliny močové – alopurinol (Wen et al. 2015; Wallace et al. 2018). Varianta p.Q141K se v evropské populaci vyskytuje s frekvencí 9,4 %, ve východní Asii s frekvencí 29 %, v jižní Asii s frekvencí 9,7 % a v Americe s četností 14 % (dle databáze Ensembl; Howe et al. 2021).

Důležité je u pacientů s diagnózou primární hyperurikemie nebo dny sledovat nejen často se vyskytující varianty, ale také vzácné a populačně specifické varianty s frekvencí pod 1 %. Identifikace a funkční charakterizace vzácných variant v genu *ABCG2* byly hlavním cílem studie *Functional Characterization of Clinically-Relevant Rare Variants in ABCG2 Identified in a Gout and Hyperuricemia Cohort* (Toyoda et al. 2019). V této studii bylo v kohortě 250 pacientů s hyperurikemií nebo dnou nalezeno kromě dvou běžných a dobře popsáných variant i devět vzácných variant v genu *ABCG2*, které byly dále studovány z hlediska jejich funkčního dopadu. Šest z těchto variant mělo negativní dopad na funkci proteinu z důvodu snížené exprese, chybné lokalizace nebo poškození transportní funkce. Zásadním přínosem studie je prokázání vlivu vzácných nesynonymních variant nalezených v evropské populaci na funkci transportního proteinu ABCG2. Souběžně s naší studií prováděli funkční analýzu několika variant v *ABCG2* i na Maďarské akademii věd, jejich publikace vyšla o několik měsíců později. Tato analýza zahrnovala šest vzácných variant, které byly analyzovány i v naší studii, konkrétně: p.R147W (rs372192400), p.T153M (rs753759474), p.F373C (rs752626614), p.T434M (rs769734146), p.S476P (bez rs) a delecí p.K360del (rs750972998). Protein s variantou p.R147W nebyl vůbec exprimován a detekován, a nebyl tím pádem nalezen ani na plazmatické membráně, což je ve shodě s výsledky naší studie. Dále varianta p.T153M způsobovala sníženou expresi, což je také ve shodě s výsledkem naší analýzy, kde byla u této varianty snížená exprese na polovinu oproti WT. U varianty p.F373C byla snížená exprese na plazmatické membráně, což se částečně liší od závěrů naší studie, kdy jsme u této varianty pozorovali pouze negativní vliv na celkovou expresi proteinu. Poslední tři varianty p.T434M, p.S476P a p.K360del nemají dle této studie zásadní

negativní dopad na funkci proteinu, nicméně výsledky nejsou zcela jednoznačné a dle našich závěrů varianty p.T434M i p.S476P transportní funkci proteinu snižují. Drobné rozdíly ve výsledcích a závěrech studií lze vysvětlit odchylkami v metodice experimentů, kdy např. v maďarské studii byly použity kromě HEK293 buněk i HeLa buňky (Zámbó et al. 2020).

Důležitost zkoumání populačně specifických vzácných variant jsme potvrdili také studií *Identification of Two Dysfunctional Variants in the ABCG2 Urate Transporter Associated with Pediatric-onset of Familial Hyperuricemia and Early-Onset Gout* (Toyoda et al. 2021). Tato studie je založená na případě 12leté romské pacientky s hyperurikemií, u které byly nalezeny dvě vzácné varianty v genu *ABCG2*, p.M131I (rs759726272) a p.R236X (rs140207606), které způsobovaly sníženou až nulovou transportní funkci proteinu ABCG2. Obě tyto varianty mají napříč různými populacemi nulovou frekvenci (dle databáze Ensembl; Howe et al. 2021), v naší kohortě romských pacientů byly objeveny u této pacientky, jejích tří příbuzných z matčiny strany a dále u dvou nesouvisejících případů romských pacientů, nicméně v kohortě pacientů s primární hyperurikemií a dnou, která čítá téměř 400 jedinců, jsme žádného dalšího nositele těchto variant nenašli. V jiných studiích tyto varianty popsány nebyly, pouze varianta p.R236X byla popsána v souvislosti s Jr(a-) krevní skupinou (Zelinski et al. 2012). Na význam vzácných variant upozornila i japonská studie, která u 480 pacientů se dnou odhalila tři časté a 19 vzácných nesynonymních variant v genu *ABCG2* a poukázala na nezávislost častých a vzácných nesynonymních variant a zásadní dopad na riziko dny u obou těchto skupin (Higashino et al. 2017). Pouze jedna z 19 vzácných nesynonymních variant z citované studie byla nalezena i v české kohortě 250 pacientů s primární hyperurikemií či dnou, konkrétně varianta p.K360del (Toyoda et al. 2019). Závěry uvedených studií potvrzují důležitost individuálního přístupu k pacientům s ohledem na populačně specifické rozdíly.

Znalost genetických predispozic jedince je důležitá z hlediska možnosti rozvoje onemocnění, případně predikce jeho progresu. Navíc může pomoci při nastavení léčby, protože jedinci s variantou p.Q141K mají signifikantně sníženou odpověď na alopurinol ($p = 3 \times 10^{-7}$) (Wen et al. 2015; Roberts et al. 2017), a i při podávání více než 300 mg denně jejich hladina kyseliny močové neklesá pod 360 mmol/l (Wallace et al. 2018). Informace o genetických predispozicích pacienta by tedy mohla již od počátku sloužit k úpravě dávkování nebo ke zvolení alternativního léčiva, varianta p.Q141K nemá vliv na odpověď na terapii febuxostatem (Stamp et al. 2019).

Výše zmiňovaná varianta p.Q141K se vzhledem k četnosti a závažnosti jejího dopadu stala předmětem zájmu dalších studií. V jedné ze studií, které jsou podkladem této disertační práce – *Interaction of the p.Q141K Variant of the ABCG2 Gene with Clinical Data and Cytokine Levels in Primary Hyperuricemia and Gout*, jsme sledovali vztah a interakci mezi touto rizikovou variantou p.Q141K a dalšími rizikovými faktory primární hyperurikemie a dny (Horváthová et al. 2019). Závěrem naší studie je zjištění, že u nositelů rizikové varianty p.Q141K se nástup onemocnění

projeví dříve, a to i za menšího přispění dalších rizikových faktorů. Naše závěry jsou ve shodě s rozsáhlou japonskou studií, kde byla zjištěna populační atributivní rizika (PAR) genetických i environmentálních rizikových faktorů progresu hyperurikemie. Dysfunkce ABCG2 způsobená běžnými patogenními variantami p.Q141K a p.Q126X je signifikantně vyšším rizikem (PAR 29 %) než ostatní rizikové faktory (nadváha/obezita, konzumace alkoholu, vyšší věk), s výjimkou pohlaví (Nakayama et al. 2014). V naší kohortě měli jedinci zatíženi variantou p.Q141K riziko rozvoje onemocnění v nižším věku ($p=0,004$), při nižším BMI ($p=0,056$), nižším CRP ($p=0,007$) a vyšším GFR ($p=0,035$). Pozitivní korelace poškozujících variant v genu *ABCG2* s dřívějším nástupem onemocnění byla prokázána i v naší dřívější studii, kdy 88 % pacientů do 20 let bylo nositeli alespoň jedné z těchto alel, naopak u pacientů nad 60 let mělo alespoň jednu poškozující variantu pouze 30 %. Medián věku nástupu onemocnění byl 42 let u pacientů s alespoň jednou poškozující variantou, u pacientů bez přítomnosti takové varianty pak 48 let (Stiburkova et al. 2017).

Součástí této studie byla i analýza 27 cytokinů, která ukázala signifikantní zvýšení 12 cytokinů v plazmě pacientů v akutní dnové atace a dále snížení třech cytokinů (eotaxin, MCP-1 a RANTES) u všech skupin pacientů ve srovnání s normourikemickými kontrolami. Hypotézou, která nás k této analýze vedla, byl předpoklad, že by se hladiny některých cytokinů mohly lišit mezi skupinami a mohly by tak pomoci odlišit pacienty s hyperurikemií a pacienty se dnou, kteří již někdy v průběhu své diagnózy prodělali dnovou ataku. Výsledky naší studie však tuto hypotézu nepotvrdily. Z výsledků recentní španělské studie ovšem vyplývá, že plazmatické hladiny některých cytokinů, konkrétně IL-18, sIL-6R a RANTES u pacientů se dnou pozitivně korelují s velikostí urátových krystalů (Diaz-Torne et al. 2021). Tyto výsledky částečně souhlasí s naší hypotézou, přestože právě cytokin RANTES byl v naší kohortě snížený v plazmě pacientů s hyperurikemií, dnou a dnovou atakou.

Prozánětlivé cytokiny IL-1 β a TNF α mohou mít vliv na zvýšení exprese genu *ABCG2* (Mosaffa et al. 2009). Naopak varianta p.Q141K vede ke snížení hladiny jeho exprese (Kondo et al. 2004). Nenalezli jsme žádný signifikantní rozdíl v plazmě pacientů s hyperurikemií v porovnání pacientů se dnou, případně u pacientů během dnové ataky, ani žádnou souvislost s variantou p.Q141K. Hladina cytokinů tedy pravděpodobně nesouvisí s přechodem ze stavu hyperurikemie do klinicky definovatelné dny.

Z tohoto důvodu jsme se dále zaměřili i na epigenetické mechanismy, konkrétně miRNA, a ve studii *Circulating microRNA alternations in primary hyperuricemia and gout* jsme u stejné kohorty pacientů analyzovali hladiny vybraných miRNA v plazmě (Bohatá et al. 2021). MicroRNA jsou v posledních letech hojně studované, zejména pro jejich potenciál neinvazivních biomarkerů. MicroRNA ovlivňují expresi až 60 % genů kódujících proteiny (Friedman et al. 2009), a tak hrají roli ve většině buněčných procesů. Zatímco např. u nádorových onemocnění,

kde je velký tlak na nalezení vhodných biomarkerů, vyšlo již velké množství publikací na téma miRNA, u hyperurikemie a dny je množství podobných publikací omezené. Naším cílem bylo najít potenciální miRNA, které by se mohly lišit mezi skupinami pacientů s primární hyperurikemií, dnou a dnovou atakou a normourikemickými kontrolami. Objevili jsme pět miRNA, které byly signifikantně zvýšené v plazmě pacientů s hyperurikemií a dnou ve srovnání s kontrolami. Nenašli jsme miRNA, které by se lišily mezi skupinou hyperurikemických pacientů a pacientů se dnou či akutní atakou, přestože existují studie, které poukázaly na regulaci inflamazomu NLRP3 prostřednictvím miRNA, konkrétně např. miR-223-3p negativně reguluje expresi NLRP3, čímž potlačuje aktivitu inflamazomu (Bauernfeind et al. 2012; Wang et al. 2021). Očekávali jsme tedy, že pacienti v průběhu dnové ataky, případně jedinci s klinicky definovanou dnou, budou mít odlišné hladiny plazmatických miRNA v porovnání s jedinci s hyperurikemií. Výsledky ale naznačují, že zánětlivá aktivita spojená s vyšší expresí regulujících miRNA by mohla probíhat již u pacientů s hyperurikemií, neboť hladiny miRNA se u nich nelišily od ostatních skupin pacientů. Krystaly urátu, které jsou pohlceny makrofágy, aktivují NLRP3 inflamazom (Martinon et al. 2006); rovněž již byly publikovány studie popisující depozita urátových krystalů u asymptomatické hyperurikemie, a jejich přítomnost byla nalezena u 15 % pacientů s asymptomatickou hyperurikemií (Wang et al. 2018a). Je tedy možné, že u těchto pacientů probíhá zánětlivá reakce na krystaly urátu již v této fázi onemocnění, a proto by biomarkery pro prognózu onemocnění měly být nezávislé na zánětlivých procesech. Navíc hyperurikemie sama o sobě přispívá k produkci cytokinů a zvyšuje tak markery chronického zánětu (Crişan et al. 2016). V poslední době řada studií řeší otázku autoinflamatorních znaků dny. Protože stále neznáme příčinu konverze hyperurikemie do dny, začaly se některé studie zabývat zánětlivou složkou onemocnění, neboť se zdá, že hlavní příčinou, proč u někoho vzniká reakce na urátové krystaly dříve, je individuální nastavení imunitního systému. Zde hrají roli např. geny účastníci se tvorby a aktivace NLRP3 inflamazomu.

Nalezená negativní korelace mezi cytokinem MCP-1 a několika miRNA (miR-17, miR-30c, miR-126, miR-142 a miR-223) by mohla vysvětlovat výsledky naší předchozí studie, která zahrnovala i kvantifikaci 27 cytokinů, kde byly plazmatické hladiny tohoto cytokinu překvapivě vyšší ve skupině normourikemických kontrol. MCP-1 je totiž klíčovým chemokinem, který atrahuje monocyty a makrofágy do místa zánětu a při hyperurikemii je jeho hladina zvýšená (Kanellis et al. 2003; Grainger et al. 2013). Naší hypotézou, která z tohoto zjištění vyplynula, je, že zmíněné miRNA by mohly cílit a regulovat expresi MCP-1. Některé studie popsaly miRNA, které mohou cílit na 3' UTR oblast mRNA genu *MCP-1*, mezi nimi například i miR-126 (Arner et al. 2012) nebo miR-223 (Ding et al. 2018). Nicméně existují i práce, které uvádí opačný trend, např. pozitivní korelaci miR-142 a MCP-1 u systémového lupus erythematoses (Wang et al.

2016). Protichůdné závěry tedy vyžadují další studie pro objasnění cílových mRNA uvedených miRNA.

Geny *SLC22A12* a *SLC2A9* kódují proteiny URAT1 a GLUT9, které slouží k reabsorpci urátu (Enomoto et al. 2002; Vitart et al. 2008). Oba tyto geny jsou spojované s dědičnou renální hypourikémií, což je vzácné onemocnění zapříčiněné dysfunkcí proteinu URAT1 (renální hypourikemie typu 1) nebo proteinu GLUT9 (renální hypourikemie typu 2).

Nicméně u obou uvedených genů byly objeveny i varianty asociované s primární hyperurikémií a dnou. V genu *SLC22A12* bylo popsáno šest variant asociovaných s primární dnou – p.R284G, p.G290C, p.Q297E, p.E298D, p.I305S a p.A680T, avšak tyto varianty nebyly dále funkčně charakterizovány (Vázquez-Mellado et al. 2007). Některé varianty v genu *SLC2A9* jsou rovněž spojovány s hladinou kyseliny močové a dnou. Jedná se např. o variantu p.V282I (rs16890979) (Dehghan et al. 2008), ale tato varianta ani dalších sedm nesynonymních variant – p.A17T (rs6820230), p.G25R (rs2276961), p.V169M (rs144196049), p.T275M (rs112404957), p.D281H (rs73225891), p.R294H (rs3733591) a p.P350L (rs2280205), které dle asociační studie potenciálně souvisely s hyperurikémií, nebyly potvrzeny funkčními studiemi (Hurba et al. 2014). Vzhledem k přetrvávajícím nejasnostem a protichůdným závěrům studií byla předmětem naší studie *Evaluation of the influence of genetic variants of SLC2A9 (GLUT9) and SLC22A12 (URAT1) on the development of hyperuricemia and gout* identifikace variant v uvedených genech u 250 pacientů s primární hyperurikémií nebo dnou (Pavelcova et al. 2020). V této kohortě nebyly nalezeny žádné nesynonymní varianty v genu *SLC22A12*, ale bylo nalezeno pět synonymních variant a tři varianty intronové. V genu *SLC2A9* bylo nalezeno sedm nesynonymních variant, pět synonymních a celá řada intronových variant. Ve shodě s předchozími studiemi jsme v naší kohortě popsali nesynonymní variantu p.V282I (rs16890979) v genu *SLC2A9*, která byla méně častá v naší kohortě než v evropské populaci a byla již dříve popsána jako varianta snižující riziko dny o 56 % (Meng et al. 2015) a synonymní variantu p.N82N (rs3825017) v genu *SLC22A12* asociovanou s hyperurikémií (Cho et al. 2015). Funkční dopad nesynonymní varianty p.V282I je však dle predikčních programů benigní (SIFT 0,13, PolyPhen 0,206), zároveň ani funkční studie neprokázala vliv varianty na funkci proteinu (Hurba et al. 2014).

Zatímco role genů *SLC22A12* a *SLC2A9* v kauzalitě primární hyperurikemie a dny je stále nevyjasněná, jejich přímý vliv na vznik RHUC1 a RHUC2 je zřejmý. Původně byla RHUC1 považována za onemocnění s výskytem pouze v Asii, protože první kazuistické studie pocházely z Japonska a Korey (Ichida et al. 2004; Lee et al. 2008). V současné době jsou ovšem známé i kauzální varianty specifické pro jiné populace, např. p.G366R, p.T467M a p.L415_G417del nalezené v české populaci, u nichž funkční studie potvrdily negativní dopad na lokalizaci a funkci (Stiburkova et al. 2013).

Další publikace, která je podkladem této práce *Renal Hypouricemia 1: Rare Disorder as Common Disease in Eastern Slovakia Roma Population* řeší diagnózu dědičné renální hypourikemie u skupiny slovenských romských pacientů a jejich rodin (Stiburkova et al. 2021). Byly nalezeny varianty p.L415_G417del a p.T467M (rs200104135) v genu *SLC22A12*, které se s vyšší četností vyskytují právě v romské populaci (Stiburkova et al. 2016). Delece p.L415_G417del má zásadně negativní vliv na schopnost přenosu urátu, vede ke snížení na třetinu oproti WT alele. Rovněž varianta p.T467M snižuje funkci transportéru asi na 60 %. Obě varianty mají také negativní dopad na lokalizaci proteinu (Stiburkova et al. 2013). Zajímavé je, že u kontrolní kohorty 109 jedinců z makedonské romské populace zmíněná delece nebyla nalezena, zatímco varianta p.T467M byla v této kohortě s MAF 6,4 %. Delece tedy s největší pravděpodobností vznikla až po odtržení a migrace romské subpopulace na rozdíl od varianty p.T467M, která je přítomna u obou evropských romských subpopulací. Varianta p.T467M byla popsána i u případu devítiletého probanda původem ze Srí Lanky, u kterého zapříčinila dědičnou renální hypourikemii typu 1 s mírným průběhem (sKM 97 $\mu\text{mol/L}$, FE KM 33 %) (Vidanapathirana et al. 2018). Uvedená varianta má nulovou frekvenci v Evropě, ale nízkou frekvenci mezi populacemi v jižní Asii (MAF 0,9 %, dle databáze Ensembl; Howe et al. 2021), odkud Romové před 1000 lety začali migrovat do Evropy (Melegh et al. 2017). U pacientů romského etnika s nefrolitiázou, urolitiázou či akutním renálním selháním je nutné v klinické praxi myslet i na diagnózu dědičné renální hypourikemie. Byť je toto onemocnění velmi vzácné v majoritní populaci, romská subpopulace má vyšší genetické predispozice k této diagnóze.

Onemocnění se ale může vzácně vyskytovat i u pacientů z majoritní populace. Ve studii *Clinical and Functional Characterization of a Novel URAT1 Dysfunctional Variant in a Pediatric Patient with Renal Hypouricemia* jsme prostřednictvím genetické analýzy u tříleté pacientky s přetrvávající hypourikemií a hyperurikosurií odhalili dvě vzácné varianty v genu *SLC22A12* (Stiburkova et al. 2019a). Jednalo se o varianty p.R325W (rs150255373) a p.R434C (rs145200251), druhá z nich byla již dříve popsána v makedonské populaci u dvou pediatrických pacientek a jejich rodinných příslušníků. Varianta byla v této studii také funkčně charakterizována a byl prokázán její negativní dopad na lokalizaci, stabilitu i funkci proteinu (Tasic et al. 2011). Varianta p.R325W ovšem nebyla do té doby funkčně charakterizována, proto jsme provedli funkční analýzu, která prokázala její negativní vliv na lokalizaci a funkci proteinu. Ke stejným výsledkům dospěla i rozsáhlá asociační studie, která vyšla několik měsíců před publikováním našeho článku, jejíž autoři došli rovněž k závěrům, že tato varianta má poškozující dopad na maturaci a transport proteinu a rovněž na reabsorpci urátu (Tin et al. 2018). Obě tyto kazuistiky poukazují na důležitost genetických vyšetření, která mohou často odhalit nové a vzácné varianty zapříčínující dědičnou renální hypourikemii.

V posledních letech se díky rozvoji a vyšší dostupnosti genomických metod podařilo získat řadu nových poznatků o transportu a metabolismu kyseliny močové a rovněž i o mechanismu imunitní reakce na urátové krystaly. Identifikace polymorfismů přispívajících k rozvoji primární hyperurikemie a dny s sebou přináší možnost prevence či včasného zahájení terapie.

Do popředí se nyní kromě GWAS studií dostávají i epigenetické analýzy, které mají za cíl objasnit dosud nepopsané principy, zejména nejasnost rozvoje dny z asymptomatické hyperurikemie. Aktuálně přibývají studie, které poukazují na autoinflamatorní rysy dnové artritidy, protože samotná hyperurikemie není vždy dostačující predispozicí dny, předpokládá se zde vliv individuálního nastavení imunitního systému. Do komplexity primární dny jako multifaktoriálního onemocnění tedy vstupují ještě další geny.

Do budoucna by v ideálním případě mohl mít každý pacient nastavenou optimální léčbu na základě svých genetických predispozic. Nicméně vzhledem ke komplexitě onemocnění a počtu genů, které přispívají k patogenezi primární hyperurikemie a dny, bude zapotřebí ještě řada studií.

6. Závěr

Primární hyperurikemie a dna jsou multifaktoriální onemocnění, u kterých mají významný podíl genetické predispozice jedince. Studie, které jsou podkladem disertační práce, potvrzují důležitost běžně i vzácně se vyskytujících patogenních variant v genu *ABCG2*, který kóduje hlavní urátový transportér s exkreční funkcí. Potvrdili jsme, že běžně se vyskytující nesynonymní varianta p.Q141K v genu *ABCG2* je pro své nositele rizikem, které převyšuje rizikové faktory, jako jsou věk, vysoké hodnoty BMI a CRP. Důležitý význam v rozvoji primární hyperurikemie a dny má ale i většina ze vzácných nesynonymních variant v genu *ABCG2*, které jsme popsali a funkčně charakterizovali.

V genech *SLC22A12* a *SLC2A9* existují, i dle naší studie, synonymní a intronové varianty asociované s hyperurikemií a dnou, nicméně funkční dopad byl zatím popsán pouze pro nesynonymní varianty, které způsobují dědičnou renální hypourikemii. Identifikovali jsme novou kauzální variantu pro renální hypourikemii typu 1. Dále jsme v kohortě slovenských romských pacientů a jejich příbuzných zjistili vysokou frekvenci kauzálních variant pro RHUC1 a potvrdili jsme tak závěry našich předchozích studií, které prokázaly vysokou frekvenci těchto variant právě v evropské romské populaci. Tento fenomén je potřeba zahrnout do klinické praxe, kde by etnicita měla být součástí diagnostického algoritmu.

V plazmě pacientů s primární hyperurikemií, dnou a dnovou atakou jsme našli zvýšeně exprimované extracelulární miRNA v porovnání s normourikemickými kontrolami. Nepodařilo se nám najít žádnou miRNA, která by se signifikantně lišila v závislosti na stupni onemocnění. Z našich výsledků tedy nelze určit takovou miRNA, která by byla potenciálním biomarkerem progresu onemocnění. Nalezená negativní korelace s cytokinem MCP-1 by mohla vysvětlovat výsledky naší předchozí studie, kde byly plazmatické hladiny tohoto cytokinu navzdory očekávání vyšší ve skupině normourikemických kontrol. MiRNA a další epigenetické mechanismy jsou důležitou a zatím nepříliš probádanou složkou studovaného onemocnění, je zde tedy prostor a příležitost pro budoucí výzkum.

V klinické praxi by poznatky v oblasti genetiky a epigenetiky primární hyperurikemie a dny mohly přispět k rychlejší a přesnější diagnostice a k personalizované léčebné terapii, která by zohledňovala všechny individuální rizikové faktory, přispívající k tomuto multifaktoriálnímu onemocnění.

Reference

- AL SALEH, Jamal, Manal EL SAYED, Nahed MONSEF a Ebtihal DARWISH, 2016. The prevalence and the determinants of musculoskeletal diseases in Emiratis attending primary health care clinics in Dubai. *Oman Medical Journal* [online]. **31**(2), 117–123. ISSN 20705204. Dostupné z: doi:10.5001/omj.2016.23
- AMES, Bruce N, Richard CATHCART, Elizabeth SCHWIERS a Paul HOCHSTEINT, 1981. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online]. **78**(11), 6858–62. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.78.11.6858
- ARNER, Erik, Niklas MEJHERT, Agné KULYTÉ, Piotr J. BALWIERZ, Mikhail PACHKOV, Mireille CORMONT, Silvia LORENTE-CEBRIÁN, Anna EHRLUND, Jurga LAURENCIKIENE, Per HEDÉN, Karin DAHLMAN-WRIGHT, Jean François TANTI, Yoshihide HAYASHIZAKI, Mikael RYDÉN, Ingrid DAHLMAN, Erik VAN NIMWEGEN, Carsten O. DAUB a Peter ARNER, 2012. Adipose tissue MicroRNAs as regulators of CCL2 production in human obesity. *Diabetes* [online]. **61**(8), 1986–1993. ISSN 00121797. Dostupné z: doi:10.2337/db11-1508
- AUGUSTIN, Robert, Mary O. CARAYANNOPOULOS, Lia O. DOWD, John E. PHAY, Jeffrey F. MOLEY a Kelle H. MOLEY, 2004. Identification and characterization of human glucose transporter-like protein-9 (GLUT9): Alternative splicing alters trafficking. *Journal of Biological Chemistry* [online]. **279**(16), 16229–16236. ISSN 00219258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M312226200
- BAHN, Andrew, Yohannes HAGOS, Stefan REUTER, Daniela BALEN, Hrvoje BRZICA, Wolfgang KRICK, Birgitta C. BURCKHARDT, Ivan SABOLIĆ a Gerhard BURCKHARDT, 2008. Identification of a new urate and high affinity nicotinate transporter, hOAT10 (SLC22A13). *Journal of Biological Chemistry* [online]. **283**(24), 16332–16341. ISSN 00219258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M800737200
- BAKHIYA, Nadiya, Andrew BAHN, Gerhard BURCKHARDT a Natascha A. WOLFF, 2003. Human organic anion transporter 3 (hOAT3) can operate as an exchanger and mediate secretory urate flux. *Cellular Physiology and Biochemistry* [online]. **13**(5), 249–256. ISSN 10158987. Dostupné z: doi:10.1159/000074539
- BAUERNFEIND, Franz, Anna RIEGER, Frank A. SCHILDBERG, Percy A. KNOLLE, Jonathan L. SCHMID-BURGK a Veit HORNING, 2012. NLRP3 Inflammasome Activity Is Negatively Controlled by miR-223. *The Journal of Immunology* [online]. **189**(8), 4175–4181. ISSN 0022-1767. Dostupné z: doi:10.4049/jimmunol.1201516
- BENN, Caroline L., Pinky DUA, Rachel GURRELL, Peter LOUDON, Andrew PIKE, R. Ian STORER a Ciara VANGJELI, 2018. Physiology of Hyperuricemia and Urate-Lowering Treatments. *Frontiers in Medicine* [online]. **5**(MAY), 1–28. ISSN 2296-858X. Dostupné z: doi:10.3389/fmed.2018.00160
- BOHATÁ, Jana, Veronika HORVÁTHOVÁ, Markéta PAVLÍKOVÁ a Blanka STIBŮRKOVÁ, 2021. Circulating microRNA alternations in primary hyperuricemia and gout. *Arthritis Research & Therapy* 2021 23:1 [online]. **23**(1), 1–11. ISSN 1478-6362. Dostupné z: doi:10.1186/S13075-021-02569-W
- BRACKMAN, Deanna J, Sook Wah YEE, Osatohanmwun J ENOGIERU, Christian SHAFFER, Dilrini RANATUNGA, Joshua C DENNY, Wei-Qi WEI, Yoichiro KAMATANI, Michiaki KUBO, Dan M RODEN, Eric JORGENSON, Kathleen M GIACOMINI a O J E PERFORMED, 2019. Genome-Wide Association and Functional Studies Reveal Novel Pharmacological Mechanisms for Allopurinol HHS Public Access. *Clin Pharmacol Ther* [online]. **106**(3), 623–631. Dostupné z: doi:10.1002/cpt.1439

CHANG, Shun-Jen, Pei-Chuan TSAI, Chung-Jen CHEN, Han-Ming LAI a Ying-Chin KO, 2007. The polymorphism -863C/A in tumour necrosis factor-alpha gene contributes an independent association to gout. *Rheumatology (Oxford, England)* [online]. **46**(11), 1662–6. ISSN 1462-0324. Dostupné z: doi:10.1093/rheumatology/kem235

CHEN, Chun Jen, Yan SHI, Arron HEARN, Kate FITZGERALD, Douglas GOLENBOCK, George REED, Shizuo AKIRA a Kenneth L. ROCK, 2006. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals. *Journal of Clinical Investigation* [online]. **116**(8), 2262–2271. ISSN 00219738. Dostupné z: doi:10.1172/JCI28075

CHEN, Mo, Chenyi YE, Jianing ZHU, Peiyu ZHANG, Yujie JIANG, Xiaoyong LU a Huaxiang WU, 2020. Bergein as a Novel Urate-Lowering Therapeutic Strategy for Hyperuricemia. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* [online]. **8**, 703. ISSN 2296-634X. Dostupné z: doi:10.3389/fcell.2020.00703

CHIBA, Toshinori, Hirotaka MATSUO, Yusuke KAWAMURA, Shushi NAGAMORI, Takashi NISHIYAMA, Ling WEI, Akiyoshi NAKAYAMA, Takahiro NAKAMURA, Masayuki SAKIYAMA, Tappei TAKADA, Yutaka TAKETANI, Shino SUMA, Mariko NAITO, Takashi ODA, Hiroo KUMAGAI, Yoshinori MORIYAMA, Kimiyoshi ICHIDA, Toru SHIMIZU, Yoshikatsu KANAI a Nariyoshi SHINOMIYA, 2015. NPT1/SLC17A1 is a renal urate exporter in humans and its common gain-of-function variant decreases the risk of renal underexcretion gout. *Arthritis and Rheumatology* [online]. **67**(1), 281–287. ISSN 23265205. Dostupné z: doi:10.1002/art.38884

CHO, Sung Kweon, Soriul KIM, Jae Yong CHUNG a Sun Ha JEE, 2015. Discovery of URAT1 SNPs and association between serum uric acid levels and URAT1. *BMJ Open* [online]. **5**(11), e009360. ISSN 20446055. Dostupné z: doi:10.1136/bmjopen-2015-009360

CHU, Yongliang, Silong SUN, Yufen HUANG, Qiang GAO, Xuefeng XIE, Peng WANG, Junxia LI, Lifeng LIANG, Xiaohong HE, Yiqi JIANG, Maojie WANG, Jianhua YANG, Xiumin CHEN, Chu ZHOU, Yue ZHAO, Fen DING, Yi ZHANG, Xiaodong WU, Xueyuan BAI, Jiaqi WU, Xia WEI, Xianghong CHEN, Zhen YUE, Xiaodong FANG, Qingchun HUANG, Zhang WANG a Runyue HUANG, 2021. Metagenomic analysis revealed the potential role of gut microbiome in gout. *npj Biofilms and Microbiomes* [online]. **7**(1), 66. ISSN 2055-5008. Dostupné z: doi:10.1038/s41522-021-00235-2

COX, Chad L., Kimber L. STANHOPE, Jean Marc SCHWARZ, James L. GRAHAM, Bonnie HATCHER, Steven C. GRIFFEN, Andrew A. BREMER, Lars BERGLUND, John P. MCGAHAN, Nancy L. KEIM a Peter J. HAVEL, 2012. Consumption of fructose- but not glucose-sweetened beverages for 10 weeks increases circulating concentrations of uric acid, retinol binding protein-4, and gamma-glutamyl transferase activity in overweight/obese humans. *Nutrition and Metabolism* [online]. **9**(1), 1–10. ISSN 17437075. Dostupné z: doi:10.1186/1743-7075-9-68

CRİŞAN, Tania O, Maartje C P CLEOPHAS, Marije OOSTING, Heidi LEMMERS, Helga TOENHAKE-DIJKSTRA, Mihai G NETEA, Tim L JANSEN a Leo A B JOOSTEN, 2016. Soluble uric acid primes TLR-induced proinflammatory cytokine production by human primary cells via inhibition of IL-1Ra. *Annals of the Rheumatic Diseases* [online]. **75**(4), 755–762. ISSN 0003-4967. Dostupné z: doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2014-206564

DALBETH, Nicola, Meaghan E. HOUSE, Opetai AATI, Paul TAN, Christopher FRANKLIN, Anne HORNE, Gregory D. GAMBLE, Lisa K. STAMP, Anthony J. DOYLE a Fiona M. MCQUEEN, 2015a. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: A dual energy CT study. *Annals of the Rheumatic Diseases* [online]. **74**(5), 908–911. ISSN 14682060. Dostupné z: doi:10.1136/annrheumdis-2014-206397

DALBETH, Nicola, Amanda PHIPPS-GREEN, Christopher FRAMPTON, Tuhina NEOGI, William J. TAYLOR a Tony R. MERRIMAN, 2018. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: An individual participant data analysis. *Annals of the Rheumatic*

Diseases [online]. **77**(7), 1048–1052. ISSN 14682060. Dostupné z: doi:10.1136/annrheumdis-2017-212288

DALBETH, Nicola, Bregina POOL, Odette M. SHAW, Jacquie L. HARPER, Paul TAN, Christopher FRANKLIN, Meaghan E. HOUSE, Jillian CORNISH a Dorit NAOT, 2015b. Role of miR-146a in regulation of the acute inflammatory response to monosodium urate crystals. *Annals of the Rheumatic Diseases* [online]. **74**(4), 786–790. ISSN 14682060. Dostupné z: doi:10.1136/annrheumdis-2014-205409

DAVIS, J. Wilfrid, Andrew GRANDINETTI, Carol Irene WASLIEN, George Webster ROSS, Lon R. WHITE a David M. MORENS, 1996. Observations on Serum Uric Acid Levels and the Risk of Idiopathic Parkinson's Disease. *American Journal of Epidemiology* [online]. **144**(5), 480–484. ISSN 0002-9262. Dostupné z: doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a008954

DE LAU, Lonneke M.L., Peter J. KOUDESTAAL, Albert HOFMAN a Monique M.B. BRETELER, 2005. Serum uric acid levels and the risk of Parkinson disease. *Annals of Neurology* [online]. **58**(5), 797–800. ISSN 03645134. Dostupné z: doi:10.1002/ana.20663

DEGHAN, Abbas, Anna KÖTTGEN, Qiong YANG, Shih Jen HWANG, WH Linda KAO, Fernando RIVADENEIRA, Eric BOERWINKLE, Daniel LEVY, Albert HOFMAN, Brad C. ASTOR, Emelia J. BENJAMIN, Cornelia M. VAN DUIJN, Jacqueline C. WITTEMAN, Josef CORESH a Caroline S. FOX, 2008. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. *The Lancet* [online]. **372**(9654), 1953–1961. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(08)61343-4

DIAZ-TORNE, Cesar, M Angels ORTIZ, Andrea GARCIA-GUILLEN, Sicylle JERIA-NAVARRO, Lluís SAINZ, Susana FERNANDEZ-SANCHEZ, Hector COROMINAS a Silvia VIDAL, 2021. The inflammatory role of silent urate crystal deposition in intercritical gout. *Rheumatology* [online]. **60**(11), 5463–5472. ISSN 1462-0324. Dostupné z: doi:10.1093/rheumatology/keab335

DING, Qiuping, Liang SHEN, Xiaohu NIE, Bin LU, Xuyan PAN, Zhongzhou SU, Ai YAN, Renfu YAN, Yue ZHOU, Liqin LI a Jie XU, 2018. MiR-223-3p overexpression inhibits cell proliferation and migration by regulating inflammation-associated cytokines in glioblastomas. *Pathology Research and Practice* [online]. **214**(9), 1330–1339. ISSN 16180631. Dostupné z: doi:10.1016/j.prp.2018.05.012

DINOUR, Dganit, Nicola K. GRAY, Susan CAMPBELL, Xinhua SHU, Lindsay SAWYER, William RICHARDSON, Gideon REHAVI, Ninette AMARIGLIO, Liat GANON, Ben Ami SELA, Hilla BAHAT, Michael GOLDMAN, Joshua WEISSGARTEN, Michael R. MILLAR, Alan F. WRIGHT a Eliezer J. HOLTZMAN, 2010. Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. *Journal of the American Society of Nephrology* [online]. **21**(1), 64–72. ISSN 10466673. Dostupné z: doi:10.1681/ASN.2009040406

EBERT, Karolin, Maren LUDWIG, Kerstin Elisabeth GEILLINGER, Gina Catalina SCHOBERTH, Jasmin ESSENWANGER, Jürgen STOLZ, Hannelore DANIEL a Heiko WITT, 2017. Reassessment of GLUT7 and GLUT9 as Putative Fructose and Glucose Transporters. *Journal of Membrane Biology* [online]. **250**(2), 171–182. ISSN 14321424. Dostupné z: doi:10.1007/s00232-016-9945-7

EISENBLÄTTER, Tanja, Sabine HÜWEL a Hans Joachim GALLA, 2003. Characterisation of the brain multidrug resistance protein (BMDP/ABCG2/BCRP) expressed at the blood-brain barrier. *Brain Research* [online]. **971**(2), 221–231. ISSN 00068993. Dostupné z: doi:10.1016/S0006-8993(03)02401-6

ELLIOTT, Eric I., Alexis N. MILLER, Balaji BANOTH, Shankar S. IYER, Aleksandr STOTLAND, Jerrold P. WEISS, Roberta A. GOTTLIEB, Fayyaz S. SUTTERWALA a Suzanne L. CASSEL, 2018. Cutting Edge: Mitochondrial Assembly of the NLRP3 Inflammasome Complex Is Initiated at

Priming. *The Journal of Immunology* [online]. **200**(9), 3047–3052. ISSN 0022-1767. Dostupné z: doi:10.4049/jimmunol.1701723

EMMERSON, Bryan T., Sonja L. NAGEL, David L. DUFFY a Nicholas G. MARTIN, 1992. Genetic control of the renal clearance of urate: A study of twins. *Annals of the Rheumatic Diseases* [online]. **51**(3), 375–377. ISSN 00034967. Dostupné z: doi:10.1136/ard.51.3.375

ENOMOTO, Atsushi, Hiroaki KIMURA, Arthit CHAIROUNGDUA, Yasuhiro SHIGETA, Promsuk JUTABHA, Seok Ho CHA, Makoto HOSOYAMADA, Michio TAKEDA, Takashi SEKINE, Takashi IGARASHI, Hirotaka MATSUO, Yuichi KIKUCHI, Takashi ODA, Kimiyoshi ICHIDA, Tatsuo HOSOYA, Kaoru SHIMOKATA, Toshimitsu NIWA, Yoshikatsu KANAI a Hitoshi ENDOU, 2002. Molecular identification of a renal urate-anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* [online]. **417**(6887), 447–452. ISSN 00280836. Dostupné z: doi:10.1038/nature742

FRIEDMAN, Robin C., Kyle Kai How FARH, Christopher B. BURGE a David P. BARTEL, 2009. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Research* [online]. **19**(1), 92–105. ISSN 10889051. Dostupné z: doi:10.1101/gr.082701.108

FRIEDMAN, Thomas B., George E. POLANCO, Jerry C. APPOLD a James E. MAYLE, 1985. On the loss of uricolytic activity during primate evolution-I. Silencing of urate oxidase in a hominoid ancestor. *Comparative Biochemistry and Physiology* [online]. **81**(3), 653–659. ISSN 03050491. Dostupné z: doi:10.1016/0305-0491(85)90381-5

GABRIKOVA, Dana, Jarmila BERNASOVSKA, Jitka SOKOLOVA a Blanka STIBURKOVA, 2015. High frequency of SLC22A12 variants causing renal hypouricemia 1 in the Czech and Slovak Roma population; simple and rapid detection method by allele-specific polymerase chain reaction. *Urolithiasis* [online]. **43**(5), 441–445. ISSN 21947236. Dostupné z: doi:10.1007/s00240-015-0790-4

GOSLING, Anna L, James BOOCOCK, Nicola DALBETH, Jennie HARRÉ HINDMARSH, Lisa K STAMP, Eli A STAHL, Hyon K CHOI, Elizabeth A MATISOO-SMITH a Tony R MERRIMAN, 2018. Mitochondrial genetic variation and gout in Māori and Pacific people living in Aotearoa New Zealand. *Annals of the Rheumatic Diseases* [online]. **77**(4), 571–578. ISSN 0003-4967. Dostupné z: doi:10.1136/annrheumdis-2017-212416

GRAESSLER, Juergen, Anett GRAESSLER, Susette UNGER, Steffi KOPPRASCH, Anne Kathrin TAUSCHE, Eberhard KUHLISCH a Hans Egbert SCHROEDER, 2006. Association of the human urate transporter 1 with reduced renal uric acid. Excretion and hyperuricemia in a German caucasian population. *Arthritis and Rheumatism* [online]. **54**(1), 292–300. ISSN 00043591. Dostupné z: doi:10.1002/art.21499

GRAINGER, Rebecca, Rene J. MCLAUGHLIN, Andrew A. HARRISON a Jacquie L. HARPER, 2013. Hyperuricaemia elevates circulating CCL2 levels and primes monocyte trafficking in subjects with inter-critical gout. *Rheumatology (United Kingdom)* [online]. **52**(6), 1018–1021. ISSN 14620324. Dostupné z: doi:10.1093/rheumatology/kes326

GUO, Zhuang, Jiachao ZHANG, Zhanli WANG, Kay Ying ANG, Shi HUANG, Qiangchuan HOU, Xiaoquan SU, Jianmin QIAO, Yi ZHENG, Lifeng WANG, Eileen KOH, Ho DANLIANG, Jian XU, Yuan Kun LEE a Heping ZHANG, 2016. Intestinal Microbiota Distinguish Gout Patients from Healthy Humans. *Scientific Reports* [online]. **6**(1), 20602. ISSN 20452322. Dostupné z: doi:10.1038/srep20602

GUPTA, Ajay, Pramod SHARMA, Arup MISRA a Surjit SINGH, 2016. Lesinurad: A significant advancement or just another addition to existing therapies of gout-. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics* [online]. **7**(4), 155–158. ISSN 09765018. Dostupné z: doi:10.4103/0976-500X.195897

HARROLD, Leslie R., Robert A. YOOD, Ted R. MIKULS, Susan E. ANDRADE, J. DAVIS, J. FULLER, K. A. CHAN, D ROBLIN, Marsha A. RAEBEL, Ann VON WORLEY, Richard PLATT a Kenneth G. SAAG, 2006. Sex differences in gout epidemiology: evaluation and treatment. *Annals of the rheumatic diseases* [online]. **65**(10), 1368–72. ISSN 0003-4967. Dostupné z: doi:10.1136/ard.2006.051649

HIGASHINO, Toshihide, Keito MORIMOTO, Hirofumi NAKAOKA, Yu TOYODA, Yusuke KAWAMURA, Seiko SHIMIZU, Takahiro NAKAMURA, Kazuyoshi HOSOMICHI, Akiyoshi NAKAYAMA, Keiko OYAMA, Hiroshi OYAMA, Toru SHIMIZU, Miki UENO, Toshimitsu ITO, Takashi TAMURA, Mariko NAITO, Hiroshi NAKASHIMA, Makoto KAWAGUCHI, Mikiya TAKAO, Yosuke KAWAI, Naoki OSADA, Kimiyoshi ICHIDA, Ken YAMAMOTO, Hiroshi SUZUKI, Nariyoshi SHINOMIYA, Ituro INOUE, Tappei TAKADA a Hirotaka MATSUO, 2020. Dysfunctional missense variant of OAT10/SLC22A13 decreases gout risk and serum uric acid levels. *Annals of the Rheumatic Diseases* [online]. **79**(1), 164–166. ISSN 0003-4967. Dostupné z: doi:10.1136/annrheumdis-2019-216044

HIGASHINO, Toshihide, Tappei TAKADA, Hirofumi NAKAOKA, Yu TOYODA, Blanka STIBURKOVA, Hiroshi MIYATA, Yuki IKEBUCHI, Hiroshi NAKASHIMA, Seiko SHIMIZU, Makoto KAWAGUCHI, Masayuki SAKIYAMA, Akiyoshi NAKAYAMA, Airi AKASHI, Yuki TANAHASHI, Yusuke KAWAMURA, Takahiro NAKAMURA, Kenji WAKAI, Rieko OKADA, Ken YAMAMOTO, Kazuyoshi HOSOMICHI, Tatsuo HOSOYA, Kimiyoshi ICHIDA, Hiroshi OYAMA, Hiroshi SUZUKI, Ituro INOUE, Tony R. MERRIMAN, Nariyoshi SHINOMIYA a Hirotaka MATSUO, 2017. Multiple common and rare variants of ABCG2 cause gout. *RMD Open* [online]. **3**(2), e000464. ISSN 20565933. Dostupné z: doi:10.1136/rmdopen-2017-000464

HORVÁTHOVÁ, Veronika, Jana BOHATÁ, Markéta PAVLÍKOVÁ, Kateřina PAVELCOVÁ, Karel PAVELKA, Ladislav ŠENOLT a Blanka STIBURKOVÁ, 2019. Interaction of the p.Q141K Variant of the ABCG2 Gene with Clinical Data and Cytokine Levels in Primary Hyperuricemia and Gout. *Journal of Clinical Medicine* [online]. **8**(11), 1965. ISSN 2077-0383. Dostupné z: doi:10.3390/jcm8111965

HOSOYA, Tatsuo, Iwao OHNO, Kimiyoshi ICHIDA a Godefridus J. PETERS, 2011. Gout and hyperuricemia in Japan: Perspectives for international research on purines and pyrimidines in man. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* [online]. **30**(12), 1001–1010. ISSN 15257770. Dostupné z: doi:10.1080/15257770.2011.633955

HOWE, Kevin L., Premanand ACHUTHAN, James ALLEN, Jamie ALLEN, Jorge ALVAREZ-JARRETA, M. RIDWAN AMODE, Irina M. ARMEAN, Andrey G. AZOV, Ruth BENNETT, Jyothish BHAI, Konstantinos BILLIS, Sanjay BODDU, Mehrnaz CHARKHCHI, Carla CUMMINS, Luca DA RIN FIORETTO, Claire DAVIDSON, Kamalkumar DODIYA, Bilal EL HOUDAIGUI, Reham FATIMA, Astrid GALL, Carlos Garcia GIRON, Tiago GREGO, Cristina GUIJARRO-CLARKE, Leanne HAGGERTY, Anmol HEMROM, Thibaut HOURLIER, Osagie G. IZUOGU, Thomas JUETTEMANN, Vinay KAIKALA, Mike KAY, Ilias LAVIDAS, Tuan LE, Diana LEMOS, Jose Gonzalez MARTINEZ, José Carlos MARUGÁN, Thomas MAUREL, Aoife C. MCMAHON, Shamika MOHANAN, Benjamin MOORE, Matthieu MUFFATO, Denye N. OHEH, Dimitrios PARASCHAS, Anne PARKER, Andrew PARTON, Irina PROSOVETSKAIA, Manoj P. SAKTHIVEL, Ahamed I. ABDUL SALAM, Bianca M. SCHMITT, Helen SCHUILENBURG, Dan SHEPPARD, Emily STEED, Michal SZPAK, Marek SZUBA, Kieron TAYLOR, Anja THORMANN, Glen THREADGOLD, Brandon WALTZ, Andrea WINTERBOTTOM, Marc CHAKIACHVILI, Ameya CHAUBAL, Nishadi DE SILVA, Bethany FLINT, Adam FRANKISH, Sarah E. HUNT, Garth R. IISLEY, Nick LANGRIDGE, Jane E. LOVELAND, Fergal J. MARTIN, Jonathan M. MUDGE, Joanella MORALES, Emily PERRY, Magali RUFFIER, John TATE, David THYBERT, Stephen J. TREVANION, Fiona CUNNINGHAM, Andrew D. YATES, Daniel R. ZERBINO a Paul FLICEK, 2021. Ensembl 2021. *Nucleic Acids Research* [online]. **49**(D1), D884–D891. ISSN 13624962. Dostupné z: doi:10.1093/nar/gkaa942

HURBA, Olha, Andrea MANCIKOVA, Vladimir KRYLOV, Marketa PAVLIKOVA, Karel PAVELKA a

Blanka STIBŮRKOVÁ, 2014. Complex Analysis of Urate Transporters SLC2A9, SLC22A12 and Functional Characterization of Non-Synonymous Allelic Variants of GLUT9 in the Czech Population: No Evidence of Effect on Hyperuricemia and Gout. *PLoS ONE* [online]. **9**(9). Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0107902

ICHIDA, Kimiyoshi, Makoto HOSOYAMADA, Ichiro HISATOME, Atsushi ENOMOTO, Miho HIKITA, Hitoshi ENDOU a Tatsuo HOSOYA, 2004. Clinical and Molecular Analysis of Patients with Renal Hypouricemia in Japan-Influence of URAT1 Gene on Urinary Urate Excretion. *Journal of the American Society of Nephrology* [online]. **15**(1), 164-173. ISSN 10466673. Dostupné z: doi:10.1097/01.ASN.0000105320.04395.D0

JIN, Hye M., Tae Jong KIM, Jung Ho CHOI, Moon Ju KIM, Young Nan CHO, Kwang Il NAM, Seung Jung KEE, Jang B. MOON, Seok Yong CHOI, Dong Jin PARK, Shin Seok LEE a Yong Wook PARK, 2014. MicroRNA-155 as a proinflammatory regulator via SHIP-1 down-regulation in acute gouty arthritis. *Arthritis Research and Therapy* [online]. **16**(2), R88. ISSN 14786362. Dostupné z: doi:10.1186/ar4531

JUTABHA, Promsuk, Naohiko ANZAI, Michael F. WEMPE, Shin WAKUI, Hitoshi ENDOU a Hiroyuki SAKURAI, 2011. Apical voltage-driven urate efflux transporter NPT4 in renal proximal tubule. *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids* [online]. **30**(12), 1302-11. ISSN 1532-2335. Dostupné z: doi:10.1080/15257770.2011.616564

KANELIS, John, Susumu WATANABE, Jin H. LI, Duk Hee KANG, Ping LI, Takahiko NAKAGAWA, Ann WAMSLEY, David SHEIKH-HAMAD, Hui Y. LAN, Lili FENG a Richard J. JOHNSON, 2003. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* [online]. **41**(6), 1287-1293. ISSN 0194911X. Dostupné z: doi:10.1161/01.HYP.0000072820.07472.3B

KAWAMURA, Yusuke, Hirotaka MATSUO, Toshinori CHIBA, Shushi NAGAMORI, Akiyoshi NAKAYAMA, Hiroki INOUE, Yoshitaka UTSUMI, Takashi ODA, Junichiro NISHIYAMA, Yoshikatsu KANAI a Nariyoshi SHINOMIYA, 2011. Pathogenic GLUT9 mutations causing renal hypouricemia type 2 (RHUC2). *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids* [online]. **30**(12), 1105-11. ISSN 1532-2335. Dostupné z: doi:10.1080/15257770.2011.623685

KAWAMURA, Yusuke, Hirofumi NAKAOKA, Akiyoshi NAKAYAMA, Yukinori OKADA, Ken YAMAMOTO, Toshihide HIGASHINO, Masayuki SAKIYAMA, Toru SHIMIZU, Hiroshi OYAMA, Keiko OYAMA, Mitsuo NAGASE, Yuji HIDAHA, Yuko SHIRAHAMA, Kazuyoshi HOSOMICHI, Yuichiro NISHIDA, Ippei SHIMOSHIKIRYO, Asahi HISHIDA, Sakurako KATSUURA-KAMANO, Seiko SHIMIZU, Makoto KAWAGUCHI, Hirokazu UEMURA, Rie IBUSUKI, Megumi HARA, Mariko NAITO, Mikiya TAKAO, Mayuko NAKAJIMA, Satoko IWASAWA, Hiroshi NAKASHIMA, Keizo OHNAKA, Takahiro NAKAMURA, Blanka STIBURKOVA, Tony R. MERRIMAN, Masahiro NAKATOCHI, Sahoko ICHIHARA, Mitsuhiro YOKOTA, Tappei TAKADA, Tatsuya SAITOH, Yoichiro KAMATANI, Atsushi TAKAHASHI, Kokichi ARISAWA, Toshiro TAKEZAKI, Keitaro TANAKA, Kenji WAKAI, Michiaki KUBO, Tatsuo HOSOYA, Kimiyoshi ICHIDA, Ituro INOUE, Nariyoshi SHINOMIYA a Hirotaka MATSUO, 2019. Genome-wide association study revealed novel loci which aggravate asymptomatic hyperuricaemia into gout. *Annals of the Rheumatic Diseases* [online]. **78**, 1430-1437. ISSN 14682060. Dostupné z: doi:10.1136/annrheumdis-2019-215521

KIMURA, Toru, Michi TAKAHASHI, Kunimasa YAN a Hiroyuki SAKURAI, 2014. Expression of SLC2A9 isoforms in the kidney and their localization in polarized epithelial cells. *PLoS ONE* [online]. **9**(1). ISSN 19326203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0084996

KLEMP, Patrick, Shelley A. STANSFIELD, Benjamin CASTLE a Mary Clare ROBERTSON, 1997. Gout is on the increase in New Zealand. *Annals of the rheumatic diseases* [online]. **56**(1), 22-6. ISSN 0003-4967. Dostupné z: doi:10.1136/ard.56.1.22

KLÜCK, Viola, Rosanne C. VAN DEUREN, Giulio CAVALLI, Amara SHAUKAT, Peer ARTS, Maartje C. CLEOPHAS, Tania O. CRI AN, Anne Kathrin TAUSCHE, Philip RICHES, Nicola DALBETH, Lisa K. STAMP, Jennie Harré HINDMARSH, Tim L.Th A. JANSEN, Matthijs JANSSEN, Marloes STEEHOUWER, Stefan LELIEVELD, Maartje VAN DE VORST, Christian GILISSEN, Lorenzo DAGNA, Frank L. VAN DE VEERDONK, Elan Z. EISENMESSER, Soo Hyun KIM, Tony R. MERRIMAN, Alexander HOISCHEN, Mihai G. NETEA, Charles A. DINARELLO a Leo A.B. JOOSTEN, 2020. Rare genetic variants in interleukin-37 link this anti-inflammatory cytokine to the pathogenesis and treatment of gout. *Annals of the Rheumatic Diseases* [online]. 1–9. ISSN 14682060. Dostupné z: doi:10.1136/annrheumdis-2019-216233

KNAKE, Claudia, Lisa STAMP a Andrew BAHN, 2014. Molecular mechanism of an adverse drug-drug interaction of allopurinol and furosemide in gout treatment. *Biochemical and Biophysical Research Communications* [online]. 452(1), 157–162. ISSN 10902104. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbrc.2014.08.068

KONDO, Chihiro, Hiroshi SUZUKI, Masaya ITODA, Shogo OZAWA, Jun Ichi SAWADA, Daisuke KOBAYASHI, Ichiro IEIRI, Kazunori MINE, Kenji OHTSUBO a Yuichi SUGIYAMA, 2004. Functional analysis of SNPs variants of BCRP/ABCG2. *Pharmaceutical Research* [online]. 21(10), 1895–1903. ISSN 07248741. Dostupné z: doi:10.1023/B:PHAM.0000045245.21637.d4

KOTO, Ruriko, Akihiro NAKAJIMA, Hideki HORIUCHI a Hisashi YAMANAKA, 2020. Real-world treatment of gout and asymptomatic hyperuricemia: A cross-sectional study of Japanese health insurance claims data. *Modern Rheumatology* [online]. 31(1), 1–9. ISSN 14397609. Dostupné z: doi:10.1080/14397595.2020.1784556

KÖTTGEN, Anna, Eva ALBRECHT, Alexander TEUMER, Veronique VITART, Jan KRUMSIEK, Claudia HUNDERTMARK, Giorgio PISTIS, Daniela RUGGIERO, Conall M. O'SEAGHDHA, Toomas HALLER, Qiong YANG, Toshiko TANAKA, Andrew D. JOHNSON, Zoltán KUTALIK, Albert V. SMITH, Julia SHI, Maksim STRUCHALIN, Rita P.S. MIDDELBERG, Morris J. BROWN, Angelo L. GAFFO, Nicola PIRASTU, Guo LI, Caroline HAYWARD, Tatijana ZEMUNIK, Jennifer HUFFMAN, Loic YENGO, Jing Hua ZHAO, Ayse DEMIRKAN, Mary F. FEITOSA, Xuan LIU, Giovanni MALERBA, Lorna M. LOPEZ, Pim VAN DER HARST, Xinzhong LI, Marcus E. KLEBER, Andrew A. HICKS, Ilja M. NOLTE, Asa JOHANSSON, Federico MURGIA, Sarah H. WILD, Stephan J.L. BAKKER, John F. PEDEN, Abbas DEGHAN, Maristella STERI, Albert TENESA, Vasiliki LAGOU, Perttu SALO, Massimo MANGINO, Lynda M. ROSE, Terho LEHTIMÄKI, Owen M. WOODWARD, Yukinori OKADA, Adrienne TIN, Christian MÜLLER, Christopher OLDMEADOW, Margus PUTKU, Darina CZAMARA, Peter KRAFT, Laura FROGHERI, Gian Andri THUN, Anne GROTEVENDT, Gauti Kjartan GISLASON, Tamara B. HARRIS, Lenore J. LAUNER, Patrick MCARDLE, Alan R. SHULDINER, Eric BOERWINKLE, Josef CORESH, Helena SCHMIDT, Michael SCHALLERT, Nicholas G. MARTIN, Grant W. MONTGOMERY, Michiaki KUBO, Yusuke NAKAMURA, Toshihiro TANAKA, Patricia B. MUNROE, Nilesh J. SAMANI, David R. JACOBS, Kiang LIU, Pio D'ADAMO, Sheila ULIVI, Jerome I. ROTTER, Bruce M. PSATY, Peter VOLLENWEIDER, Gerard WAEBER, Susan CAMPBELL, Olivier DEVUYST, Pau NAVARRO, Ivana KOLCIC, Nicholas HASTIE, Beverley BALKAU, Philippe FROGUEL, Tõnu ESKO, Andres SALUMETS, Kay Tee KHAW, Claudia LANGENBERG, Nicholas J. WAREHAM, Aaron ISAACS, Aldi KRAJA, Qunyuan ZHANG, Philipp S. WILD, Rodney J. SCOTT, Elizabeth G. HOLLIDAY, Elin ORG, Margus VIIGIMAA, Stefania BANDINELLI, Jeffrey E. METTER, Antonio LUPO, Elisabetta TRABETTI, Rossella SORICE, Angela DÖRING, Eva LATTKA, Konstantin STRAUCH, Fabian THEIS, Melanie WALDENBERGER, H. Erich WICHMANN, Gail DAVIES, Alan J. GOW, Marcel BRUINENBERG, Ronald P. STOLK, Jaspal S. KOONER, Weihua ZHANG, Bernhard R. WINKELMANN, Bernhard O. BOEHM, Susanne LUCAE, Brenda W. PENNINX, Johannes H. SMIT, Gary CURHAN, Poorva MUDGAL, Robert M. PLENGE, Laura PORTAS, Ivana PERSICO, Mirna KIRIN, James F. WILSON, Irene Mateo LEACH, Wiek H. VAN GILST, Anuj GOEL, Halit ONGEN, Albert HOFMAN, Fernando RIVADENEIRA, Andre G. UITTERLINDEN, Medea IMBODEN, Arnold VON ECKARDSTEIN, Francesco CUCCA, Ramaiah NAGARAJA, Maria Grazia PIRAS, Matthias NAUCK, Claudia SCHURMANN, Kathrin BUDDE, Florian ERNST, Susan M. FARRINGTON, Evropi

THEODORATOU, Inga PROKOPENKO, Michael STUMVOLL, Antti JULA, Markus PEROLA, Veikko SALOMAA, So Youn SHIN, Tim D. SPECTOR, Cinzia SALA, Paul M. RIDKER, Mika KÄHÖNEN, Jorma VIIKARI, Christian HENGSTENBERG, Christopher P. NELSON, James F. MESCHIA, Michael A. NALLS, Pankaj SHARMA, Andrew B. SINGLETON, Naoyuki KAMATANI, Tanja ZELLER, Michel BURNIER, John ATTIA, Maris LAAN, Norman KLOPP, Hans L. HILLEGE, Stefan KLOIBER, Hyon CHOI, Mario PIRASTU, Silvia TORE, Nicole M. PROBST-HENSCH, Henry VÖLZKE, Vilmundur GUDNASON, Afshin PARSA, Reinhold SCHMIDT, John B. WHITFIELD, Myriam FORNAGE, Paolo GASPARINI, David S. SISCOVICK, Ozren POLAŠEK, Harry CAMPBELL, Igor RUDAN, Nabila BOUATIA-NAJI, Andres METSPALU, Ruth J.F. LOOS, Cornelia M. VAN DUIJN, Ingrid B. BORECKI, Luigi FERRUCCI, Giovanni GAMBARO, Ian J. DEARY, Bruce H.R. WOLFFENBUTTEL, John C. CHAMBERS, Winfried MÄRZ, Peter P. PRAMSTALLER, Harold SNIEDER, Ulf GYLLENSTEN, Alan F. WRIGHT, Gerjan NAVIS, Hugh WATKINS, Jacqueline C.M. WITTEMAN, Serena SANNA, Sabine SCHIPF, Malcolm G. DUNLOP, Anke TÖNJES, Samuli RIPATTI, Nicole SORANZO, Daniela TONIOLO, Daniel I. CHASMAN, Olli RAITAKARI, W. H.Linda KAO, Marina CIULLO, Caroline S. FOX, Mark CAULFIELD, Murielle BOCHUD a Christian GIEGER, 2013. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nature Genetics* [online]. **45**(2), 145–154. ISSN 15461718. Dostupné z: doi:10.1038/ng.2500

KRATZER, James T., Miguel A. LANASPA, Michael N. MURPHY, Christina CICERCHI, Christina L. GRAVES, Peter A. TIPTON, Eric A. ORTLUND, Richard J. JOHNSON a Eric A. GAUCHER, 2014. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online]. **111**(10), 3763–3768. ISSN 10916490. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.1320393111

KRISHNAN, Eswar, Christina N. LESSOV-SCHLAGGAR, Ruth E. KRASNOW a Gary E. SWAN, 2012. Nature versus nurture in Gout: A twin study. *American Journal of Medicine* [online]. **125**(5), 499–504. ISSN 00029343. Dostupné z: doi:10.1016/j.amjmed.2011.11.010

KUO, Chang-Fu, Matthew J. GRAINGE, Weiya ZHANG a Michael DOHERTY, 2015a. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nature Reviews Rheumatology* [online]. **11**(11), 649–662. ISSN 1759-4790. Dostupné z: doi:10.1038/nrrheum.2015.91

KUO, Chang Fu, Matthew J. GRAINGE, Christian MALLEEN, Weiya ZHANG a Michael DOHERTY, 2015b. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: A nationwide population study. *Annals of the Rheumatic Diseases* [online]. **74**(4), 661–667. ISSN 14682060. Dostupné z: doi:10.1136/annrheumdis-2013-204463

KUO, Chang Fu, Matthew J. GRAINGE, Lai Chu SEE, Kuang Hui YU, Shue Fen LUO, Weiya ZHANG a Michael DOHERTY, 2015c. Epidemiology and management of gout in Taiwan: A nationwide population study. *Arthritis Research and Therapy* [online]. **17**(1). ISSN 14786362. Dostupné z: doi:10.1186/s13075-015-0522-8

KURIYAMA, Satoru, 2020. Dotinurad: a novel selective urate reabsorption inhibitor as a future therapeutic option for hyperuricemia. *Clinical and Experimental Nephrology* [online]. **24**(1), 1–5. ISSN 14377799. Dostupné z: doi:10.1007/s10157-019-01811-9

LECOULTRE, Virgile, Léonie EGLI, Fanny THEYTAZ, Camille DESPLAND, Philippe SCHNEITER a Luc TAPPY, 2013. Fructose-induced hyperuricemia is associated with a decreased renal uric acid excretion in humans. *Diabetes Care* [online]. **36**(9), e149–e150. ISSN 01495992. Dostupné z: doi:10.2337/dc13-0866

LEE, Joo Hoon, Hyun Jin CHOI, Beom Hee LEE, Hee Kyung KANG, Ho Jun CHIN, Hyung Jin YOON, Il Soo HA, Suhnggwon KIM, Yong CHOI a Hae Il CHEONG, 2008. Prevalence of hypouricaemia and SLC22A12 mutations in healthy Korean subjects. *Nephrology* [online]. **13**(8), 661–666. ISSN 13205358. Dostupné z: doi:10.1111/j.1440-1797.2008.01029.x

- LEE, Rosalind C., Rhonda L. FEINBAUM a Victor AMBROS, 1993. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* [online]. **75**(5), 843–54. ISSN 0092-8674. Dostupné z: doi:10.1016/0092-8674(93)90529-Y
- LI, Min, Xiaolan HU, Yingli FAN, Kun LI, Xiaowei ZHANG, Wenshang HOU a Zhenyu TANG, 2016. Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality a systematic review and dose-response meta-analysis. *Scientific Reports* [online]. **6**(1), 1–11. ISSN 20452322. Dostupné z: doi:10.1038/srep19520
- LIEBMAN, Scott E., Jeremy G. TAYLOR a David A. BUSHINSKY, 2007. Uric acid nephrolithiasis. *Current Rheumatology Reports* [online]. **9**(3), 251–257. ISSN 15233774. Dostupné z: doi:10.1007/s11926-007-0040-z
- LIU, Lei, Tianyi ZHAO, Lizhen SHAN, Ling CAO, Xiaoxia ZHU a Yu XUE, 2021. Estradiol regulates intestinal ABCG2 to promote urate excretion via the PI3K/Akt pathway. *Nutrition & Metabolism* [online]. **18**(1), 63. ISSN 1743-7075. Dostupné z: doi:10.1186/s12986-021-00583-y
- MAJOR, Tanya J, Ruth K TOPLESS, Nicola DALBETH a Tony R MERRIMAN, 2018. Evaluation of the diet wide contribution to serum urate levels: meta-analysis of population based cohorts. *BMJ* [online]. **363**, 3951. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.k3951
- MANCIKOVA, Andrea, Vladimir KRYLOV, Olha HURBA, Ivan SEBESTA, Makiko NAKAMURA, Kimiyoshi ICHIDA a Blanka STIBURKOVA, 2016. Functional analysis of novel allelic variants in URAT1 and GLUT9 causing renal hypouricemia type 1 and 2. *Clinical and Experimental Nephrology* [online]. **20**(4), 578–584. ISSN 1342-1751. Dostupné z: doi:10.1007/s10157-015-1186-z
- MANOLESCU, Andrei R., Robert AUGUSTIN, Kelle MOLEY a Chris CHEESEMAN, 2007. A highly conserved hydrophobic motif in the exofacial vestibule of fructose transporting SLC2A proteins acts as a critical determinant of their substrate selectivity. *Molecular Membrane Biology* [online]. **24**(5–6), 455–463. ISSN 0968-7688. Dostupné z: doi:10.1080/09687680701298143
- MAO, Qingcheng, 2008. BCRP/ABCG2 in the placenta: Expression, function and regulation. *Pharmaceutical Research* [online]. **25**(6), 1244–1255. ISSN 1573904X. Dostupné z: doi:10.1007/s11095-008-9537-z
- MARTINON, Fabio, Virginie PÉTRILLI, Annick MAYOR, Aubry TARDIVEL a Jürg TSCHOPP, 2006. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* [online]. **440**(7081), 237–241. ISSN 00280836. Dostupné z: doi:10.1038/nature04516
- MATSUO, Hirotaka, Toshinori CHIBA, Shushi NAGAMORI, Akiyoshi NAKAYAMA, Hideharu DOMOTO, Kanokporn PHETDEE, Pattama WIRIYASERMKUL, Yuichi KIKUCHI, Takashi ODA, Junichiro NISHIYAMA, Takahiro NAKAMURA, Yuji MORIMOTO, Keiko KAMAKURA, Yutaka SAKURAI, Shigeaki NONOYAMA, Yoshikatsu KANAI a Nariyoshi SHINOMIYA, 2008. Mutations in Glucose Transporter 9 Gene SLC2A9 Cause Renal Hypouricemia. *American Journal of Human Genetics* [online]. **83**(6), 744–751. ISSN 00029297. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajhg.2008.11.001
- MATSUO, Hirotaka, Tappei TAKADA, Kimiyoshi ICHIDA, Takahiro NAKAMURA, Akiyoshi NAKAYAMA, Yuki IKEBUCHI, Kousei ITO, Yasuyoshi KUSANAGI, Toshinori CHIBA, Shin TADOKORO, Yuzo TAKADA, Yuji OIKAWA, Hiroki INOUE, Koji SUZUKI, Rieko OKADA, Junichiro NISHIYAMA, Hideharu DOMOTO, Satoru WATANABE, Masanori FUJITA, Yuji MORIMOTO, Mariko NAITO, Kazuko NISHIO, Asahi HISHIDA, Kenji WAKAI, Yatami ASAI, Kazuki NIWA, Keiko KAMAKURA, Shigeaki NONOYAMA, Yutaka SAKURAI, Tatsuo HOSOYA, Yoshikatsu KANAI, Hiroshi SUZUKI, Nobuyuki HAMAJIMA a Nariyoshi SHINOMIYA, 2009. Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: A function-based genetic analysis in a Japanese population. *Science Translational Medicine* [online]. **1**(5), 5ra11. ISSN 19466242.

Dostupné z: doi:10.1126/scitranslmed.3000237

MAYNARD, Janet W., Mara A. MCADAMS-DEMARCO, Andrew LAW, Linda KAO, Allan C. GELBER, Josef CORESH a Alan N. BAER, 2014. Racial differences in gout incidence in a population-based cohort: Atherosclerosis risk in communities study. *American Journal of Epidemiology* [online]. **179**(5), 576–583. ISSN 00029262. Dostupné z: doi:10.1093/aje/kwt299

MCDEVITT, Christopher A., Richard F. COLLINS, Michael CONWAY, Szabolcs MODOK, Janet STORM, Ian D. KERR, Robert C. FORD a Richard CALLAGHAN, 2006. Purification and 3D Structural Analysis of Oligomeric Human Multidrug Transporter ABCG2. *Structure* [online]. **14**(11), 1623–1632. ISSN 09692126. Dostupné z: doi:10.1016/j.str.2006.08.014

MCKINNEY, Cushla, Lisa K. STAMP, Nicola DALBETH, Ruth K. TOPLESS, Richard O. DAY, Diluk R.W. KANNANGARA, Kenneth M. WILLIAMS, Matthijs JANSSEN, Timothy L. JANSEN, Leo A. JOOSTEN, Timothy R. RADSTAKE, Philip L. RICHES, Anne Kathrin TAUSCHE, Frederic LIOTÉ, Alexander SO a Tony R. MERRIMAN, 2015. Multiplicative interaction of functional inflammasome genetic variants in determining the risk of gout. *Arthritis Research and Therapy* [online]. **17**(1), 1–8. ISSN 14786362. Dostupné z: doi:10.1186/s13075-015-0802-3

MELEGH, Bela I., Zsolt BANFAI, Kinga HADZSIEV, Attila MISETA a Bela MELEGH, 2017. Refining the South Asian Origin of the Romani people. *BMC Genetics* 2017 18:1 [online]. **18**(1), 1–13. ISSN 1471-2156. Dostupné z: doi:10.1186/S12863-017-0547-X

MENG, Qingxi, Ji YUE, Mingfu SHANG, Qunqun SHAN, Jian QI, Zhaohu MAO, Jian LI, Fan ZHANG, Baolong WANG, Tingbao ZHAO a Weiguo WANG, 2015. Correlation of GLUT9 Polymorphisms with Gout Risk. *Medicine (United States)* [online]. **94**(44), e1742. ISSN 15365964. Dostupné z: doi:10.1097/MD.0000000000001742

MIRKOV, Maša Umicevic, Jing CUI, Sita H. VERMEULEN, Eli A. STAHL, Erik J.M. TOONEN, Remco R. MAKKINJE, Annette T. LEE, Tom W.J. HUIZINGA, Renee ALLAART, Anne BARTON, Xavier MARIETTE, Corinne Richard MICELI, Lindsey A. CRISWELL, Paul P. TAK, Niek DE VRIES, Saedis SAEVARSDOTTIR, Leonid PADYUKOV, S. Louis BRIDGES, Dirk Jan VAN SCHAARDENBURG, Tim L. JANSEN, Ellen A.J. DUTMER, Mart A.F.J. VAN DE LAAR, Pilar BARRERA, Timothy R.D.J. RADSTAKE, Piet L.C.M. VAN RIEL, Hans SCHEFFER, Barbara FRANKE, Han G. BRUNNER, Robert M. PLENGE, Peter K. GREGERSEN, Henk Jan GUCHELAAR a Marieke J.H. COENEN, 2013. Genome-wide association analysis of anti-TNF drug response in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* [online]. **72**(8), 1375–1381. ISSN 00034967. Dostupné z: doi:10.1136/annrheumdis-2012-202405

MOSAFFA, Fatemeh, Hermann LAGE, Jalil Tavakol AFSHARI a Javad BEHRAVAN, 2009. Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha increase ABCG2 expression in MCF-7 breast carcinoma cell line and its mitoxantrone-resistant derivative, MCF-7/MX. *Inflammation Research* [online]. **58**(10), 669–676. ISSN 10233830. Dostupné z: doi:10.1007/s00011-009-0034-6

NAKANISHI, Takeo, Kimberly J. BAILEY-DELL, Bret A. HASSEL, Ken SHIOZAWA, Daniel M. SULLIVAN, Joel TURNER a Douglas D. ROSS, 2006. Novel 5' untranslated region variants of BCRP mRNA are differentially expressed in drug-selected cancer cells and in normal human tissues: Implications for drug resistance, tissue-specific expression, and alternative promoter usage. *Cancer Research* [online]. **66**(10), 5007–5011. ISSN 00085472. Dostupné z: doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-4572

NAKAYAMA, Akiyoshi, Yusuke KAWAMURA, Yu TOYODA, Seiko SHIMIZU, Makoto KAWAGUCHI, Yuka AOKI, Kenji TAKEUCHI, Rieko OKADA, Yoko KUBO, Toshihiko IMAKIIRE, Satoko IWASAWA, Hiroshi NAKASHIMA, Masashi TSUNODA, Keiichi ITO, Hiroo KUMAGAI, Tappei TAKADA, Kimiyoshi ICHIDA, Nariyoshi SHINOMIYA a Hirotaka MATSUO, 2021. Genetic-epidemiological analysis of hypouricemia from 4,993 Japanese on nonfunctional variants of URAT1/SLC22A12

gene. *Rheumatology* [online]. ISSN 1462-0324. Dostupné z: doi:10.1093/rheumatology/keab545

NAKAYAMA, Akiyoshi, Hirotaka MATSUO, Hirofumi NAKAOKA, Takahiro NAKAMURA, Hiroshi NAKASHIMA, Yuzo TAKADA, Yuji OIKAWA, Tappei TAKADA, Masayuki SAKIYAMA, Seiko SHIMIZU, Yusuke KAWAMURA, Toshinori CHIBA, Junko ABE, Kenji WAKAI, Sayo KAWAI, Rieko OKADA, Takashi TAMURA, Yuka SHICHIJO, Airi AKASHI, Hiroshi SUZUKI, Tatsuo HOSOYA, Yutaka SAKURAI, Kimiyoshi ICHIDA a Nariyoshi SHINOMIYA, 2014. Common dysfunctional variants of ABCG2 have stronger impact on hyperuricemia progression than typical environmental risk factors. *Scientific Reports* [online]. **4**(1), 1–5. ISSN 20452322. Dostupné z: doi:10.1038/srep05227

NAKAYAMA, Akiyoshi, Hirofumi NAKAOKA, Ken YAMAMOTO, Masayuki SAKIYAMA, Amara SHAUKAT, Yu TOYODA, Yukinori OKADA, Yoichiro KAMATANI, Takahiro NAKAMURA, Tappei TAKADA, Katsuhisa INOUE, Tomoya YASUJIMA, Hiroaki YUASA, Yuko SHIRAHAMA, Hiroshi NAKASHIMA, Seiko SHIMIZU, Toshihide HIGASHINO, Yusuke KAWAMURA, Hiraku OGATA, Makoto KAWAGUCHI, Yasuyuki OHKAWA, Inaho DANJOH, Atsumi TOKUMASU, Keiko OOOYAMA, Toshimitsu ITO, Takaaki KONDO, Kenji WAKAI, Blanka STIBURKOVA, Karel PAVELKA, Lisa K. STAMP, Nicola DALBETH, Yutaka SAKURAI, Hiroshi SUZUKI, Makoto HOSOYAMADA, Shin FUJIMORI, Takashi YOKOO, Tatsuo HOSOYA, Ituro INOUE, Atsushi TAKAHASHI, Michiaki KUBO, Hiroshi OOOYAMA, Toru SHIMIZU, Kimiyoshi ICHIDA, Nariyoshi SHINOMIYA, Tony R. MERRIMAN a Hirotaka MATSUO, 2017. GWAS of clinically defined gout and subtypes identifies multiple susceptibility loci that include urate transporter genes. *Annals of the Rheumatic Diseases* [online]. **76**(5), 869–877. ISSN 14682060. Dostupné z: doi:10.1136/annrheumdis-2016-209632

NAKAYAMA, Akiyoshi, Masahiro NAKATOCHI, Yusuke KAWAMURA, Ken YAMAMOTO, Hirofumi NAKAOKA, Seiko SHIMIZU, Toshihide HIGASHINO, Teruhide KOYAMA, Asahi HISHIDA, Kiyonori KURIKI, Miki WATANABE, Toru SHIMIZU, Keiko OOOYAMA, Hiroshi OOOYAMA, Mitsuo NAGASE, Yuji HIDAKA, Daisuke MATSUI, Takashi TAMURA, Takeshi NISHIYAMA, Chisato SHIMANOE, Sakurako KATSUURA-KAMANO, Naoyuki TAKASHIMA, Yuya SHIRAI, Makoto KAWAGUCHI, Mikiya TAKAO, Ryo SUGIYAMA, Yuzo TAKADA, Takahiro NAKAMURA, Hiroshi NAKASHIMA, Masashi TSUNODA, Inaho DANJOH, Atsushi HOZAWA, Kazuyoshi HOSOMICHI, Yu TOYODA, Yu KUBOTA, Tappei TAKADA, Hiroshi SUZUKI, Blanka STIBURKOVA, Tanya J. MAJOR, Tony R. MERRIMAN, Nagato KURIYAMA, Haruo MIKAMI, Toshiro TAKEZAKI, Keitaro MATSUO, Sadao SUZUKI, Tatsuo HOSOYA, Yoichiro KAMATANI, Michiaki KUBO, Kimiyoshi ICHIDA, Kenji WAKAI, Ituro INOUE, Yukinori OKADA, Nariyoshi SHINOMIYA a Hirotaka MATSUO, 2020. Subtype-specific gout susceptibility loci and enrichment of selection pressure on ABCG2 and ALDH2 identified by subtype genome-wide meta-analyses of clinically defined gout patients. *Annals of the Rheumatic Diseases* [online]. **79**(5), 657–665. ISSN 14682060. Dostupné z: doi:10.1136/annrheumdis-2019-216644

NICHOLLS, Anne, M. L. SNAITH a J. T. SCOTT, 1973. Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. *British medical journal* [online]. **1**(5851), 449–51. ISSN 0007-1447. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.1.5851.449

NUKI, George a Peter A. SIMKIN, 2006. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis research & therapy* [online]. **8**(SUPPL. 1), S1. ISSN 1478-6362. Dostupné z: doi:10.1186/ar1906

OHNO, Iwao, 2011. Relationship between hyperuricemia and chronic kidney disease. *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids* [online]. **30**(12), 1039–44. ISSN 1532-2335. Dostupné z: doi:10.1080/15257770.2011.611484

PAVELCOVA, Katerina, Jana BOHATA, Marketa PAVLIKOVA, Eliska BUBENIKOVA, Karel PAVELKA a Blanka STIBURKOVA, 2020. Evaluation of the Influence of Genetic Variants of SLC2A9 (GLUT9) and SLC22A12 (URAT1) on the Development of Hyperuricemia and Gout.

Journal of Clinical Medicine [online]. **9**(8), 2510. ISSN 2077-0383. Dostupné z: doi:10.3390/jcm9082510

POÓR, Gyula a Mila MITUSZOVA, 1989. Saturnine gout. *Baillière's Clinical Rheumatology* [online]. **3**(1), 51–61. ISSN 09503579. Dostupné z: doi:10.1016/S0950-3579(89)80035-4

PREITNER, Frédéric, Olivier BONNY, Alexandra LAVERRIÈRE, Samuel ROTMAN, Dmitri FIRSOV, Anabela DA COSTA, Salima METREF a Bernard THORENS, 2009. Glut9 is a major regulator of urate homeostasis and its genetic inactivation induces hyperuricosuria and urate nephropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online]. **106**(36), 15501–15506. ISSN 00278424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.0904411106

QING, Yu Feng, Jian Xiong ZHENG, Yi Ping TANG, Fei DAI, Zeng Rong DONG a Quan Bo ZHANG, 2021. LncRNAs Landscape in the patients of primary gout by microarray analysis. *PLoS ONE* [online]. **16**(2), e0232918. ISSN 19326203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0232918

RICHETTE, Pascal, Michael DOHERTY, Eliseo PASCUAL, Victoria BARSKOVA, Fabio BECCE, Johann CASTANEDA, Malcolm COYFISH, Sylvie GUILLO, Tim JANSEN, Hein JANSSENS, Frédéric LIOTÉ, Christian D. MALLEEN, George NUKI, Fernando PEREZ-RUIZ, José PIMENTAO, Leonardo PUNZI, Anthony PYWELL, Alexander K. SO, Anne Kathrin TAUSCHE, Till UHLIG, Jakub ZAVADA, Weiya ZHANG, Florence TUBACH a Thomas BARDIN, 2020. 2018 updated European League against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Annals of the Rheumatic Diseases* [online]. **79**(1), 31–38. ISSN 14682060. Dostupné z: doi:10.1136/annrheumdis-2019-215315

RIPPERGER, Anne a Ralf A. BENNDORF, 2016. The C421A (Q141K) polymorphism enhances the 3'-untranslated region (3'-UTR)-dependent regulation of ATP-binding cassette transporter ABCG2. *Biochemical Pharmacology* [online]. **104**, 139–147. ISSN 18732968. Dostupné z: doi:10.1016/j.bcp.2016.02.011

ROBERTS, Rebecca L., Mary C. WALLACE, Amanda J. PHIPPS-GREEN, Ruth TOPLESS, Jill M. DRAKE, Paul TAN, Nicola DALBETH, Tony R. MERRIMAN a Lisa K. STAMP, 2017. ABCG2 loss-of-function polymorphism predicts poor response to allopurinol in patients with gout. *The pharmacogenomics journal* [online]. **17**(2), 201–203. ISSN 1473-1150. Dostupné z: doi:10.1038/tpj.2015.101

RUIZ, Anne, Ivan GAUTSCHI, Laurent SCHILD a Olivier BONNY, 2018. Human mutations in SLC2A9 (Glut9) affect transport capacity for urate. *Frontiers in Physiology* [online]. **9**, 476. ISSN 1664042X. Dostupné z: doi:10.3389/fphys.2018.00476

SAKIYAMA, Masayuki, Hirotaka MATSUO, Airi AKASHI, Seiko SHIMIZU, Toshihide HIGASHINO, Makoto KAWAGUCHI, Akiyoshi NAKAYAMA, Mariko NAITO, Sayo KAWAI, Hiroshi NAKASHIMA, Yutaka SAKURAI, Kimiyoshi ICHIDA, Toru SHIMIZU, Hiroshi OYAMA a Nariyoshi SHINOMIYA, 2017. Independent effects of ADH1B and ALDH2 common dysfunctional variants on gout risk. *Scientific Reports* [online]. **7**(1), 2500. ISSN 20452322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-017-02528-z

SAKIYAMA, Masayuki, Hirotaka MATSUO, Seiko SHIMIZU, Hiroshi NAKASHIMA, Takahiro NAKAMURA, Akiyoshi NAKAYAMA, Toshihide HIGASHINO, Mariko NAITO, Shino SUMA, Asahi HISHIDA, Takahiro SATOH, Yutaka SAKURAI, Tappei TAKADA, Kimiyoshi ICHIDA, Hiroshi OYAMA, Toru SHIMIZU a Nariyoshi SHINOMIYA, 2016. The effects of URAT1/SLC22A12 nonfunctional variants, R90H and W258X, on serum uric acid levels and gout/hyperuricemia progression. *Scientific Reports* [online]. **6**(1), 1–6. ISSN 20452322. Dostupné z: doi:10.1038/srep20148

SAKIYAMA, Masayuki, Hirotaka MATSUO, Seiko SHIMIZU, Hiroshi NAKASHIMA, Akiyoshi

NAKAYAMA, Toshinori CHIBA, Mariko NAITO, Tappei TAKADA, Hiroshi SUZUKI, Nobuyuki HAMAJIMA, Kimiyoshi ICHIDA, Toru SHIMIZU a Nariyoshi SHINOMIYA, 2014. A common variant of Organic Anion Transporter 4 (OAT4/SLC22A11) gene is associated with renal underexcretion type gout. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* [online]. **29**(2), 208–210. ISSN 18800920. Dostupné z: doi:10.2133/dmpk.DMPK-13-NT-070

SALEM, Chaker Ben, Raoudha SLIM, Neila FATHALLAH a Housseem HMOUDA, 2017. Drug-induced hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (United Kingdom)* [online]. **56**(5), 679–688. ISSN 14620332. Dostupné z: doi:10.1093/rheumatology/kew293

SANDOVAL-PLATA, Gabriela, Kevin MORGAN a Abhishek ABHISHEK, 2021. Variants in urate transporters, ADH1B, GCKR and MEPE genes associate with transition from asymptomatic hyperuricaemia to gout: Results of the first gout versus asymptomatic hyperuricaemia GWAS in Caucasians using data from the UK Biobank. *Annals of the Rheumatic Diseases* [online]. **80**(9), 1220–1226. ISSN 0003-4967. Dostupné z: doi:10.1136/annrheumdis-2020-219796

SATO, Masanobu, Hideaki MAMADA, Naohiko ANZAI, Yoshiyuki SHIRASAKA, Takeo NAKANISHI a Ikumi TAMAI, 2010. Renal secretion of uric acid by organic anion transporter 2 (OAT2/SLC22A7) in human. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* [online]. **33**(3), 498–503. ISSN 13475215. Dostupné z: doi:10.1248/bpb.33.498

SAUTIN, Yuri Y. a Richard J. JOHNSON, 2008. Uric acid: The oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* [online]. **27**(6–7), 608–619. ISSN 15257770. Dostupné z: doi:10.1080/15257770802138558

SEVANI, A, K J DAVIES a P HOCHSTEIN, 1991. Serum urate as an antioxidant for ascorbic acid. *The American Journal of Clinical Nutrition* [online]. **54**(6), 1129S-1134S. ISSN 0002-9165. Dostupné z: doi:10.1093/ajcn/54.6.1129s

SHAN, Lizhen, Di YANG, Fabo FENG, Danjie ZHU a Xiaolin LI, 2021. miR-3146 induces neutrophil extracellular traps to aggravate gout flare. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* [online]. (September), 1–11. ISSN 0887-8013. Dostupné z: doi:10.1002/jcla.24032

SHAO, Tiejuan, Li SHAO, Haichang LI, Zhijun XIE, Zhixing HE a Chengping WEN, 2017. Combined signature of the fecal microbiome and metabolome in patients with gout. *Frontiers in Microbiology* [online]. **8**, 1–9. ISSN 1664302X. Dostupné z: doi:10.3389/fmicb.2017.00268

SHERMAN, Merry R., Mark G.P. SAIFER a Fernando PEREZ-RUIZ, 2008. PEG-uricase in the management of treatment-resistant gout and hyperuricemia. *Advanced Drug Delivery Reviews* [online]. **60**(1), 59–68. ISSN 0169409X. Dostupné z: doi:10.1016/j.addr.2007.06.011

SINGH, Gurkirpal, Bharathi LINGALA a Alka MITHAL, 2019. Gout and hyperuricaemia in the USA: prevalence and trends. *Rheumatology* [online]. **58**(12), 2177–2180. ISSN 1462-0324. Dostupné z: doi:10.1093/rheumatology/kez196

SO, Alexander K. a Fabio MARTINON, 2017. Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets. *Nature Reviews Rheumatology* [online]. **13**(11), 639–647. ISSN 1759-4790. Dostupné z: doi:10.1038/nrrheum.2017.155

STAMP, Lisa K., Ruth TOPLESS, Jeffrey N. MINER, Nicola DALBETH a Tony MERRIMAN, 2019. No association between ATP-binding cassette transporter G2 rs2231142 (Q141K) and urate-lowering response to febuxostat. *Rheumatology (United Kingdom)* [online]. **58**(3), 547–548. ISSN 14620332. Dostupné z: doi:10.1093/rheumatology/key423

STIBURKOVA, Blanka, Jana BOHATA, Iveta MINARIKOVA, Andrea MANCIKOVA, Jiri VAVRA, Vladimír KRYLOV a Zdenek DOLEŽEL, 2019a. Clinical and Functional Characterization of a Novel

URAT1 Dysfunctional Variant in a Pediatric Patient with Renal Hypouricemia. *Applied Sciences* [online]. **9**(17), 3479. ISSN 2076-3417. Dostupné z: doi:10.3390/app9173479

STIBURKOVA, Blanka, Jana BOHATÁ, Kateřina PAVELCOVÁ, Velibor TASIC, Dijana PLASESKA-KARANFILSKA, Sung-Kweon CHO, Ludmila POTOČNAKOVÁ a Jana ŠALIGOVÁ, 2021. Renal Hypouricemia 1: Rare Disorder as Common Disease in Eastern Slovakia Roma Population. *Biomedicines* [online]. **9**(11), 1607. Dostupné z: doi:10.3390/biomedicines9111607

STIBURKOVA, Blanka, Dana GABRIKOVA, Pavel ČEPEK, Pavel ŠIMEK, Pavol KRISTIAN, Elizabeth CORDOBA-LANUS a Felix CLAVERIE-MARTIN, 2016. Prevalence of URAT1 allelic variants in the Roma population. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* [online]. **35**(10–12), 529–535. ISSN 15322335. Dostupné z: doi:10.1080/15257770.2016.1168839

STIBURKOVA, Blanka, Katerina PAVELCOVA, Marketa PAVLIKOVA, Pavel JEŠINA a Karel PAVELKA, 2019b. The impact of dysfunctional variants of ABCG2 on hyperuricemia and gout in pediatric-onset patients. *Arthritis Research and Therapy* [online]. **21**(1). ISSN 14786362. Dostupné z: doi:10.1186/s13075-019-1860-8

STIBURKOVA, Blanka, Katerina PAVELCOVA, Jakub ZAVADA, Lenka PETRU, Pavel SIMEK, Pavel CEPEK, Marketa PAVLIKOVA, Hirotaka MATSUO, Tony R. MERRIMAN a Karel PAVELKA, 2017. Functional non-synonymous variants of ABCG2 and gout risk. *Rheumatology* [online]. **56**(11), 1982–1992. ISSN 1462-0324. Dostupné z: doi:10.1093/rheumatology/kex295

STIBURKOVA, Blanka, Ivan SEBESTA, Kimiyoshi ICHIDA, Makiko NAKAMURA, Helena HULKOVA, Vladimir KRYLOV, Lenka KRYSPINOVA a Helena JAHNOVA, 2013. Novel allelic variants and evidence for a prevalent mutation in URAT1 causing renal hypouricemia: Biochemical, genetics and functional analysis. *European Journal of Human Genetics* [online]. **21**(10), 1067–1073. ISSN 10184813. Dostupné z: doi:10.1038/ejhg.2013.3

SUMPTER, Nicholas A., Kenneth G. SAAG, Richard J. REYNOLDS a Tony R. MERRIMAN, 2020. Comorbidities in gout and hyperuricemia: Causality or epiphenomena? *Current Opinion in Rheumatology* [online]. **32**(2), 126–133. ISSN 15316963. Dostupné z: doi:10.1097/BOR.0000000000000691

SUN, Wei Feng, Ming Min ZHU, Jing LI, Xian Xian ZHANG, Ying Wan LIU, Xin Rong WU a Zhi Gang LIU, 2015. Effects of Xie-Zhuo-Chu-Bi-Fang on miR-34a and URAT1 and their relationship in hyperuricemic mice. *Journal of Ethnopharmacology* [online]. **161**, 163–169. ISSN 18727573. Dostupné z: doi:10.1016/j.jep.2014.12.001

TAN, Philip K., Jennifer E. FARRAR, Eric A. GAUCHER a Jeffrey N. MINER, 2016. Coevolution of URAT1 and Uricase during Primate Evolution: Implications for Serum Urate Homeostasis and Gout. *Molecular Biology and Evolution* [online]. **33**(9), 2193–2200. ISSN 15371719. Dostupné z: doi:10.1093/molbev/msw116

TASIC, Velibor, Ann Marie HYNES, Kenichiro KITAMURA, Hae Il CHEONG, Vladimir J LOZANOVSKI, Zoran GUCEV, Promsuk JUTABHA, Naohiko ANZAI a John A SAYER, 2011. Clinical and functional characterization of URAT1 variants. *PloS one* [online]. **6**(12), e28641. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0028641

TIN, Adrienne, Yong LI, Jennifer A. BRODY, Teresa NUTILE, Audrey Y. CHU, Jennifer E. HUFFMAN, Qiong YANG, Ming Huei CHEN, Cassianne ROBINSON-COHEN, Aurélien MACÉ, Jun LIU, Ayşe DEMIRKAN, Rossella SORICE, Sanaz SEDAGHAT, Melody SWEN, Bing YU, Sahar GHASEMI, Alexandra TEUMER, Peter VOLLENWEIDER, Marina CIULLO, Meng LI, André G. UITTERLINDEN, Robert KRAAIJ, Najaf AMIN, Jeroen VAN ROOIJ, Zoltán KUTALIK, Abbas DEGHAN, Barbara MCKNIGHT, Cornelia M. VAN DUIJN, Alanna MORRISON, Bruce M. PSATY, Eric BOERWINKLE, Caroline S. FOX, Owen M. WOODWARD a Anna KÖTTGEN, 2018. Large-scale whole-exome

sequencing association studies identify rare functional variants influencing serum urate levels. *Nature Communications* [online]. **9**(1), 1–11. ISSN 20411723. Dostupné z: doi:10.1038/s41467-018-06620-4

TOPLESS, Ruth K., Tanya J. FLYNN, Murray CADZOW, Lisa K. STAMP, Nicola DALBETH, Michael A. BLACK a Tony R. MERRIMAN, 2015. Association of SLC2A9 genotype with phenotypic variability of serum urate in pre-menopausal women. *Frontiers in Genetics* [online]. **6**, 313. ISSN 16648021. Dostupné z: doi:10.3389/fgene.2015.00313

TOPLESS, Ruth K. G., Tanya J. MAJOR, Jose C. FLOREZ, Joel N. HIRSCHHORN, Murray CADZOW, Nicola DALBETH, Lisa K. STAMP, Philip L. WILCOX, Richard J. REYNOLDS, Joanne B. COLE a Tony R. MERRIMAN, 2021. The comparative effect of exposure to various risk factors on the risk of hyperuricaemia: diet has a weak causal effect. *Arthritis Research & Therapy* [online]. **23**(1), 75. ISSN 1478-6362. Dostupné z: doi:10.1186/s13075-021-02444-8

TOYODA, Yu, Andrea MANČÍKOVÁ, Vladimír KRYLOV, Keito MORIMOTO, Kateřina PAVELCOVÁ, Jana BOHATÁ, Karel PAVELKA, Markéta PAVLÍKOVÁ, Hiroshi SUZUKI, Hirotaka MATSUO, Tappei TAKADA a Blanka STIBURKOVA, 2019. Functional Characterization of Clinically-Relevant Rare Variants in ABCG2 Identified in a Gout and Hyperuricemia Cohort. *Cells* [online]. **8**(4), 363. ISSN 2073-4409. Dostupné z: doi:10.3390/cells8040363

TOYODA, Yu, Kateřina PAVELCOVÁ, Jana BOHATÁ, Pavel JEŠINA, Yu KUBOTA, Hiroshi SUZUKI, Tappei TAKADA a Blanka STIBURKOVA, 2021. Identification of two dysfunctional variants in the ABCG2 urate transporter associated with pediatric-onset of familial hyperuricemia and early-onset gout. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **22**(4), 1–14. ISSN 14220067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms22041935

TSENG, Chia Chun, Chung Jen CHEN, Jeng Hsien YEN, Hsi Yuan HUANG, Jan Gowth CHANG, Shun Jen CHANG a Wei Ting LIAO, 2018. Next-generation sequencing profiling of mitochondrial genomes in gout. *Arthritis Research and Therapy* [online]. **20**(1), 1–13. ISSN 14786362. Dostupné z: doi:10.1186/s13075-018-1637-5

TSENG, Chia Chun, Man Chun WONG, Wei Ting LIAO, Chung Jen CHEN, Su Chen LEE, Jeng Hsien YEN a Shun Jen CHANG, 2020. Systemic investigation of promoter-wide methylome and genome variations in gout. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **21**(13), 1–16. ISSN 14220067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms21134702

VAN AUBEL, Rémon A.M.H., Pascal H.E. SMEETS, Jeroen J.M.W. VAN DEN HEUVEL a Frans G.M. RUSSEL, 2005. Human organic anion transporter MRP4 (ABCC4) is an efflux pump for the purine end metabolite urate with multiple allosteric substrate binding sites. *American Journal of Physiology - Renal Physiology* [online]. **288**(2 57-2), 327–333. ISSN 03636127. Dostupné z: doi:10.1152/ajprenal.00133.2004

VÁZQUEZ-MELLADO, Janitzia, Ana L. JIMÉNEZ-VACA, Sergio CUEVAS-COVARRUBIAS, V. ALVARADO-ROMANO, Glustein POZO-MOLINA a Ruben BURGOS-VARGAS, 2007. Molecular analysis of the SLC22A12 (URAT1) gene in patients with primary gout. *Rheumatology* [online]. **46**(2), 215–219. ISSN 14620324. Dostupné z: doi:10.1093/rheumatology/kel205

VIDANAPATHIRANA, Dinesha Maduri, Subashinie JAYASENA, Eresha JASINGE a Blanka STIBURKOVA, 2018. A heterozygous variant in the SLC22A12 gene in a Sri Lanka family associated with mild renal hypouricemia. *BMC Pediatrics* [online]. **18**(1), 1–5. ISSN 14712431. Dostupné z: doi:10.1186/s12887-018-1185-9

VITART, Veronique, Igor RUDAN, Caroline HAYWARD, Nicola K. GRAY, James FLOYD, Colin N.A. PALMER, Sara A. KNOTT, Ivana KOLCIC, Ozren POLASEK, Juergen GRAESSLER, James F. WILSON, Anthony MARINAKI, Philip L. RICHES, Xinhua SHU, Branka JANICIJEVIC, Nina SMOLEJ-

NARANCIC, Barbara GORGONI, Joanne MORGAN, Susan CAMPBELL, Zrinka BILOGLAV, Lovorka BARAC-LAUC, Marijana PERICIC, Irena Martinovic KLARIC, Lina ZGAGA, Tatjana SKARIC-JURIC, Sarah H. WILD, William A. RICHARDSON, Peter HOHENSTEIN, Charley H. KIMBER, Albert TENESA, Louise A. DONNELLY, Lynette D. FAIRBANKS, Martin ARINGER, Paul M. MCKEIGUE, Stuart H. RALSTON, Andrew D. MORRIS, Pavao RUDAN, Nicholas D. HASTIE, Harry CAMPBELL a Alan F. WRIGHT, 2008. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nature Genetics* [online]. **40**(4), 437–442. ISSN 10614036. Dostupné z: doi:10.1038/ng.106

WALLACE, Katrine L., Aylin A. RIEDEL, Nancy JOSEPH-RIDGE a Robert WORTMANN, 2004. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. *Journal of Rheumatology* [online]. **31**(8), 1582–1587. ISSN 0315162X. Dostupné z: www.jrheum.org

WALLACE, Mary C., Rebecca L. ROBERTS, Payal NANAVATI, Jeffrey N. MINER, Nicola DALBETH, Ruth TOPLESS, Tony R. MERRIMAN a Lisa K. STAMP, 2018. Association between ABCG2 rs2231142 and poor response to allopurinol: Replication and meta-analysis. *Rheumatology (United Kingdom)* [online]. **57**(4), 656–660. ISSN 14620332. Dostupné z: doi:10.1093/rheumatology/kex467

WANG, Jing, Shiguo LIU, Binbin WANG, Zhimin MIAO, Lin HAN, Nan CHU, Kun ZHANG, Dongmei MENG, Changgui LI a Xu MA, 2012. Association between gout and polymorphisms in GCKR in male Han Chinese. *Human Genetics* [online]. **131**(7), 1261–1265. ISSN 14321203. Dostupné z: doi:10.1007/s00439-012-1151-9

WANG, Penny, Stacy E. SMITH, Rajesh GARG, Fengxin LU, Alyssa WOHLFAHRT, Anarosa CAMPOS, Kathleen VANNI, Zhi YU, Daniel H. SOLOMON a Seoyoung C. KIM, 2018a. Identification of monosodium urate crystal deposits in patients with asymptomatic hyperuricemia using dual-energy CT. *RMD Open* [online]. **4**(1), e000593. ISSN 2056-5933. Dostupné z: doi:10.1136/rmdopen-2017-000593

WANG, Weijing, Dongfeng ZHANG, Chunsheng XU, Yili WU, Haiping DUAN, Shuxia LI a Qihua TAN, 2018b. Heritability and genome-wide association analyses of serum uric acid in middle and old-aged Chinese twins. *Frontiers in Endocrinology* [online]. **9**, 75. ISSN 16642392. Dostupné z: doi:10.3389/fendo.2018.00075

WANG, Xiang, Jingwei CHI, Bingzi DONG, Lili XU, Yue ZHOU, Yajing HUANG, Shengnan SUN, Fanxiang WEI, Yuzhao LIU, Chuanfeng LIU, Kui CHE, Wenshan LV, Ying CHEN a Yangang WANG, 2021. MiR-223-3p and miR-22-3p inhibit monosodium urate-induced gouty inflammation by targeting NLRP3. *International Journal of Rheumatic Diseases* [online]. **24**(4), 599–607. ISSN 1756185X. Dostupné z: doi:10.1111/1756-185X.14089

WANG, Yilun, Jun LIANG, Haihong QIN, Yan GE, Juan DU, Jinran LIN, Xiaohua ZHU, Jie WANG a Jinhua XU, 2016. Elevated expression of miR-142-3p is related to the pro-inflammatory function of monocyte-derived dendritic cells in SLE. *Arthritis Research and Therapy* [online]. **18**(1), 1–11. ISSN 14786362. Dostupné z: doi:10.1186/s13075-016-1158-z

WANG, Zengmiao, Ying ZHAO, Amanda PHIPPS-GREEN, Ru LIU-BRYAN, Arnoldas CEPONIS, David L. BOYLE, Jun WANG, Tony R. MERRIMAN, Wei WANG a Robert TERKELTAUB, 2020. Differential DNA Methylation of Networked Signaling, Transcriptional, Innate and Adaptive Immunity, and Osteoclastogenesis Genes and Pathways in Gout. *Arthritis and Rheumatology* [online]. **72**(5), 802–814. ISSN 23265205. Dostupné z: doi:10.1002/art.41173

WEN, Chin-Chun, Sook Wah YEE, X. LIANG, Thomas J. HOFFMANN, Mark N. KVALE, Yambazi BANDA, Eric JORGENSON, Catherine SCHAEFER, Neil RISCH a Kathleen M. GIACOMINI, 2015. Genome-wide association study identifies ABCG2 (BCRP) as an allopurinol transporter and a

determinant of drug response. *Clinical pharmacology and therapeutics* [online]. **97**(5), 518–525. ISSN 15326535. Dostupné z: doi:10.1002/cpt.89

WOODWARD, Owen M., Anna KOTTGEN, Josef CORESH, Eric BOERWINKLE, William B. GUGGINO a Michael KOTTGEN, 2009. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. **106**(25), 10338–10342. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.0901249106

WOODWARD, Owen M., Deepali N. TUKAYE, Jinming CUI, Patrick GREENWELL, Leeza M. CONSTANTOULAKIS, Benjamin S. PARKER, Anjana RAO, Michael KOTTGEN, Peter C. MALONEY a William B. GUGGINO, 2013. Gout-causing Q141K mutation in ABCG2 leads to instability of the nucleotide-binding domain and can be corrected with small molecules. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. **110**(13), 5223–5228. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.1214530110

XU, Gang, Vibha BHATNAGAR, Gen WEN, Bruce A. HAMILTON, Satish A. ERALY a Sanjay K. NIGAM, 2005. Analyses of coding region polymorphisms in apical and basolateral human organic anion transporter (OAT) genes [OAT1 (NKT), OAT2, OAT3, OAT4, URAT (RST)]: Rapid communication. *Kidney International* [online]. **68**(4), 1491–1499. ISSN 00852538. Dostupné z: doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00612.x

XU, Xianxiang, Canghai LI, Pan ZHOU a Tingliang JIANG, 2016. Uric acid transporters hiding in the intestine. *Pharmaceutical Biology* [online]. **54**(12), 3151–3155. ISSN 17445116. Dostupné z: doi:10.1080/13880209.2016.1195847

ZAMANI, Parvin, Reza Kazemi OSKUEE, Stephen L. ATKIN, Jamshid Gholizadeh NAVASHENAQ a Amirhossein SAHEBKAR, 2020. MicroRNAs as important regulators of the NLRP3 inflammasome. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* [online]. **150**, 50–61. ISSN 00796107. Dostupné z: doi:10.1016/j.pbiomolbio.2019.05.004

ZÁMBÓ, Boglárka, Orsolya MÓZNER, Zsuzsa BARTOS, György TÖRÖK, György VÁRADY, Ágnes TELBISZ, László HOMOLYA, Tamás I. ORBÁN a Balázs SARKADI, 2020. Cellular expression and function of naturally occurring variants of the human ABCG2 multidrug transporter. *Cellular and Molecular Life Sciences* [online]. **77**(2), 365–378. ISSN 14209071. Dostupné z: doi:10.1007/s00018-019-03186-2

ZELINSKI, Teresa, Gail COGHLAN, Xiao Qing LIU a Marion E. REID, 2012. ABCG2 null alleles define the Jr(a-) blood group phenotype. *Nature Genetics* [online]. **44**(2), 131–132. ISSN 10614036. Dostupné z: doi:10.1038/ng.1075

ZHANG, Xifeng, Ying ZOU, Jiangxia ZHENG, Senguo JI, Xiuzhen WEN, Feng YE, Ju LIU, Xueyong LI, Jin LEI a Mingliang QIU, 2020. LncRNA-MM2P downregulates the production of pro-inflammatory cytokines in acute gouty arthritis. *Molecular Medicine Reports* [online]. **22**(3), 2227–2234. ISSN 17913004. Dostupné z: doi:10.3892/mmr.2020.11314

ZHONG, Xiaowu, Yuanhong PENG, Hebin LIAO, Chengjiao YAO, Jiulong LI, Qibin YANG, Yonglong HE, Yufeng QING, Xiaolan GUO a Jingguo ZHOU, 2019. Aberrant expression of long non-coding RNAs in peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with gouty arthritis. *Experimental and Therapeutic Medicine* [online]. **18**(3), 1967–1976. ISSN 1792-0981. Dostupné z: doi:10.3892/etm.2019.7816

ZHOU, Zhichao, Ya DONG, Hanchi ZHOU, Jia LIU a Wei ZHAO, 2019. MiR-143-3p directly targets GLUT9 to reduce uric acid reabsorption and inflammatory response of renal tubular epithelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* [online]. **517**(3), 413–420. ISSN 10902104. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbrc.2019.07.114

Přílohy

Příloha 1:

TOYODA, Yu, Andrea MANČÍKOVÁ, Vladimír KRYLOV, Keito MORIMOTO, Kateřina PAVELCOVÁ, **Jana BOHATÁ**, Karel PAVELKA, Markéta PAVLÍKOVÁ, Hiroshi SUZUKI, Hirotaka MATSUO, Tappei TAKADA a Blanka STIBURKOVA, 2019. Functional Characterization of Clinically-Relevant Rare Variants in *ABCG2* Identified in a Gout and Hyperuricemia Cohort. *Cells* [online]. 8(4), 363. ISSN 2073-4409. Dostupné z: doi:10.3390/cells8040363

Příloha 2:

TOYODA, Yu, Kateřina PAVELCOVÁ, **Jana BOHATÁ**, Pavel JEŠINA, Yu KUBOTA, Hiroshi SUZUKI, Tappei TAKADA a Blanka STIBURKOVA, 2021. Identification of Two Dysfunctional Variants in the *ABCG2* Urate Transporter Associated with Pediatric-onset of Familial Hyperuricemia and Early-Onset Gout. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 22(4), 1935. Dostupné z: doi:10.3390/ijms22041935

Příloha 3:

HORVÁTHOVÁ, Veronika*, **Jana BOHATÁ***, Markéta PAVLÍKOVÁ, Kateřina PAVELCOVÁ, Karel PAVELKA, Ladislav ŠENOLT a Blanka STIBŮRKOVÁ, 2019. Interaction of the p.Q141K Variant of the *ABCG2* Gene with Clinical Data and Cytokine Levels in Primary Hyperuricemia and Gout. *Journal of Clinical Medicine* [online]. 8(11), 1965. ISSN 2077-0383. Dostupné z: doi:10.3390/jcm8111965

* sdílené prvoautorství

Příloha 4:

BOHATÁ, Jana, Veronika HORVÁTHOVÁ, Markéta PAVLÍKOVÁ a Blanka STIBŮRKOVÁ, 2021. Circulating microRNA alternations in primary hyperuricemia and gout. *Arthritis Research & Therapy* [online]. 23(1), 1–11. ISSN 1478-6362. Dostupné z: doi:10.1186/S13075-021-02569-W

Příloha 5:

PAVELCOVA, Katerina, **Jana BOHATA**, Marketa PAVLIKOVA, Eliska BUBENIKOVA, Karel PAVELKA a Blanka STIBURKOVA, 2020. Evaluation of the Influence of Genetic Variants of *SLC2A9* (GLUT9) and *SLC22A12* (URAT1) on the Development of Hyperuricemia and Gout. *Journal of Clinical Medicine* [online]. 9(8), 2510. ISSN 2077-0383. Dostupné z: doi:10.3390/jcm9082510

Příloha 6:

STIBURKOVA, Blanka, **Jana BOHATÁ**, Kateřina PAVELCOVÁ, Velibor TASIC, Dijana PLASESKA-KARANFILSKA, Sung-Kweon CHO, Ludmila POTOČNAKOVÁ a Jana ŠALIGOVÁ, 2021. Renal Hypouricemia 1: Rare Disorder as Common Disease in Eastern Slovakia Roma Population. *Biomedicines* [online]. 9(11), 1607. Dostupné z: doi:10.3390/BIOMEDICINES9111607

Příloha 7:

STIBURKOVA, Blanka, **Jana BOHATA**, Iveta MINARIKOVA, Andrea MANCIKOVA, Jiri VAVRA, Vladimír KRYLOV a Zdenek DOLEŽEL, 2019. Clinical and functional characterization of a novel URAT1 dysfunctional variant in a pediatric patient with renal hypouricemia. *Applied Sciences (Switzerland)* [online]. 9(17), 10–17. ISSN 20763417. Dostupné z: doi:10.3390/app9173479