

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Patofyziologie urátových transportérů v primární dně

Pathophysiology of urate transporters in primary gout

MVDr. Kateřina Pavelcová

2021

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie

Předsedkyně oborové rady: doc. RNDr. Dana Holá, Ph.D.

Školící pracoviště: Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK, Na Slupi 4,
128 50 Praha 2

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

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Abstrakt

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

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

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

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

Klíčová slova: hyperurikémie, dna, urátové transportéry, kyselina močová, *ABCG2*, *SLC2A9*, *SLC22A8*

Abstract

There are localised proteins (so-called urate transporters) in the renal proximal tubules and in the intestine, which excrete and reabsorb uric acid. Polymorphisms in the genes coding these proteins can result in the disruption of the transport function and development of hyperuricemia and gout. However the serum level of uric acid is also determined by other factors which include the intake of exogenous purines in food, synthesis of endogenous purines and degradation of nucleic acids, but also certain conditions.

In 250 patients with primary hyperuricemia and gout we used Sanger sequencing to analyse the exons and adjacent intron regions in ten genes coding urate transporters: *ABCG2*, *ABCC4*, *SLC2A9*, *SLC22A12*, *SLC22A11*, *SLC22A13*, *SLC17A1*, *SLC17A3*, *SLC22A6* and *SLC22A8*. We examined a possible connection between the identified genetic variants and primary hyperuricemia and gout based on a comparison of allele frequencies with the European population, according to topological models, according to programs predicting the functional impacts of variants and searches in specialised literature. We also took into account the conclusions of functional studies analysing the impact of nonsynonymous variants in the *ABCG2* and *SLC2A9* genes. We also focused on the effect of the concomitant occurrence of several variants associated with hyperuricemia and gout, also on the combination of variants associated with hyperuricemia and gout with variants reducing the risk of gout.

In ten examined genes we identified ten polymorphisms most likely associated with primary hyperuricemia and gout found in the *ABCG2*, *SLC2A9* and *SLC22A8* genes. In the *SLC2A9* gene this was the p.L189L synonymous variant, for which the mechanism of the impact on the function of the protein is still unclear. In the *ABCG2* gene the frequent p.Q141K nonsynonymous variant, frequent c.1492+49G>T intron variant and the rare p.R147W, p.T153M, p.F373C, p.T434M, p.S467P and p.S572R nonsynonymous variants are associated with hyperuricemia. In the *SLC22A8* gene we identified the p.R149C variant, which could be associated with hyperuricemia. We also identified five polymorphisms, which most likely reduce the risk of gout. This was the p.V282I variant in the *SLC2A9* gene and the p.V12M, c.203+36A>G, c.1195-60A>T and c.1738-46G>A variants in the *ABCG2* gene.

In patients with the concomitant occurrence of polymorphisms associated with the level of uric acid and gout we found that the effect of the polymorphisms associated with gout prevails in a combination of variants increasing and decreasing the risk of gout. Marked hyperuricemia and an advanced stage of gout was observed in patients with some polymorphism associated with hyperuricemia and gout in combination with the frequent p.Q141K variant, which according to specialised studies is connected with the insufficient response to treatment with the uricostatic drug allopurinol.

Key words: hyperuricemia, gout, urate transporters, uric acid, *ABCG2*, *SLC2A9*, *SLC22A8*

Obsah

1. Literární úvod.....	6
1.1 Kyselina močová	6
1.2 Hyperurikémie.....	6
1.3 Dna	6
1.4 Genetické faktory v rozvoji hyperurikémie a dny	7
1.5 Urátové transportéry.....	7
2. Cíle práce	10
3. Metodika	10
3.1 Sestavení kohort a rozsah genetických analýz	10
3.2 PCR a sekvenování.....	11
3.3 Hodnocení nalezených variant	11
4. Výsledky	12
4.1 Charakteristika kohorty	12
4.2 Geny urátových transportérů	12
4.2.1 Gen <i>ABCG2</i>	12
4.2.2 Gen <i>ABCC4</i>	12
4.2.3 Gen <i>SLC22A12</i>	13
4.2.4 Gen <i>SLC2A9</i>	13
4.2.5 Gen <i>SLC22A11</i>	14
4.2.6 Gen <i>SLC22A13</i>	14
4.2.7 Gen <i>SLC17A1</i>	14
4.2.8 Gen <i>SLC17A3</i>	15
4.2.9 Gen <i>SLC22A6</i>	15
4.2.10 Gen <i>SLC22A8</i>	15
5. Diskuze	16
6. Závěr.....	18
7. Seznam použité literatury.....	19
8. Seznam publikací.....	24

1. Literární úvod

1.1 Kyselina močová

Kyselina močová je u lidí konečným produktem degradace purinů, k čemuž dochází především v játrech, ale také ve střevě a v mléčné žláze (Bobulescu a Moe 2012). Při fyziologickém pH je přítomná převážně v podobě urátu monosodného (So a Thorens 2010). Naproti tomu v moči, která má pH mezi hodnotami 5 a 6, se vyskytuje převážně ve formě kyseliny močové (Wright et al. 2010). Hladina kyseliny močové je určována rovnováhou mezi příjmem purinů v potravě (tzv. exogenní puriny), syntézou purinů *de novo* a degradací nukleových kyselin a různých koenzymů (tzv. endogenní puriny) a vylučováním. Kyselina močová je z těla vylučována především ledvinami (70 %) a z menší části také střevem (30 %) (Bobulescu a Moe 2012). V glomerulu je kyselina močová volně filtrována a k jejímu aktivnímu transportu dochází až v proximálních tubulech ledvin, kde jsou lokalizovány urátové transportéry. Ty jsou kromě ledvin lokalizovány také ve střevě, kde rovněž obstarávají exkreci kyseliny močové (Hosomi et al. 2012). V tlustém střevě je kyselina močová z určité části degradována bakteriální mikroflórou až na amoniak a oxid uhličitý (Xu et al. 2016). Referenční rozmezí hladiny kyseliny močové v séru je 120 – 340 $\mu\text{mol/l}$ u žen a dětí do 15 let, 120 – 420 $\mu\text{mol/l}$ u mužů.

1.2 Hyperurikémie

Hyperurikémie se rozvíjí nejčastěji z důvodu snížené renální exkrece KM (asi 90 % případů) a méně často z důvodu zvýšené produkce KM (asi 10 % případů) (Ragab et al. 2017). Příčinami primární hyperurikémie je především zvýšený příjem purinů ve stravě a snížené vylučování kyseliny močové ledvinami a gastrointestinálním traktem. Hyperurikémie se může vyskytnout sekundárně u různých onemocnění z důvodu zvýšené syntézy endogenních purinů (Pavelka 2008; Stiburkova et al. 2019). Genetické faktory mohou vést také k rozvoji hyperurikémie, patří k nim především varianty v genech kódujících urátové transportéry, což je tématem této práce (Stiburkova et al. 2017; Pavelcova et al. 2020). Vzácně se mohou vyskytnout mutace v genech kódujících klíčové enzymy purinového metabolismu vedoucí k hyperurikémii (Ragab et al. 2017).

1.3 Dna

Dna (neboli dnava artritida) je chronické onemocnění, které vzniká na podkladě poruchy metabolismu kyseliny močové. Je pro něj charakteristická depozice monosodných urátových krystalů v kloubních chrupavkách i dalších tkáních, kde vyvolávají místní zánětlivou reakci. Prevalence dny v Evropě je asi 1 až 4 % (Dehlin et al. 2020). Toto onemocnění postihuje častěji muže než ženy (4:1) (Svobodová 2016). Prevalence stoupá s věkem a u mužů je častější nástup dny v nižším věku v porovnání se ženami, jelikož estrogen a progesteron snižují riziko rozvoje onemocnění (Hak et al. 2010; Dehlin et al.

2020). V patogenezi dny hraje významnou roli reakce imunitního systému na přítomnost krystalů kyseliny močové v kloubních dutinách. Krystaly jsou fagocytovány makrofágy, což vede k uvolnění enzymů obsažených v lysozomech a k produkci zánětlivých chemokinů (Cronstein a Sunkureddi 2013). Působením prozánětlivého interleukinu 1 β dochází k infiltraci synoviální tekutiny neutrofily, k dalšímu uvolňování zánětlivých cytokinů a k rozvoji akutního zánětlivého procesu (Landis a Haskard 2001; Alberts et al. 2019).

1.4 Genetické faktory v rozvoji hyperurikémie a dny

Hladina kyseliny močové je podle závěrů různých studií genetickými faktory ovlivňována ze 40 až 80 %, podle jedné studie je tato hodnota u evropské populace 60 % (Krishnan et al. 2012). K rozvoji dny však nedochází u všech osob s hyperurikémií, takže zatím není jasné, jak je to s dědičností tohoto onemocnění, na rozvoji se navíc kromě genetických faktorů podílí také vlivy stravy a prostředí (Merriman 2015). Zatím bylo provedeno pouze omezené množství studií a podle závěrů jedné práce, která zkoumala 514 párů mužských monozygotických a dizygotických dvojčat, je fenotyp dny určen především vlivy prostředí (Krishnan et al. 2012).

Jedna genomová asociační studie (GWAS, genome-wide association study) zahrnovala data od více než 140 000 jedinců evropského původu a autoři v ní identifikovali 28 významných lokusů asociovaných se zvýšenou hladinou kyseliny močové (Köttgen et al. 2013). Byly mezi nimi i lokusy zahrnující geny kódující urátové transportéry, konkrétně *ABCG2*, *SLC2A9*, *SLC17A3*, *SLC22A11* a *SLC22A12*. Dvě jiné studie identifikovaly další lokusy nacházející se v genech kódujících urátové transportéry, a to v *ABCG2*, *SLC2A9*, *SLC22A11*, *SLC22A12* a *SLC17A1* (Nakayama et al. 2017) (Yang et al. 2010). Opakovaně byly potvrzeny významné lokusy v genech *ABCG2* a *SLC2A9* (Vitart et al. 2008; Köttgen et al. 2013; Matsuo et al. 2016; Kawamura et al. 2019). Kromě genů kódujících urátové transportéry se lokusy významné z hlediska hyperurikémie a dny nacházejí i v mnoha jiných genech, jejichž produkty nejsou přímo zapojené přímo do transportu kyseliny močové.

1.5 Urátové transportéry

Urát nemůže přestupovat přes buněčné membrány samostatně, k transportu jsou zapotřebí speciální proteiny, tzv. urátové transportéry (Nigam a Bhatnagar 2018). Tyto proteiny významně ovlivňují hladinu kyseliny močové v těle. Urátové transportéry jsou exprimovány především v proximálních tubulech ledvin a ve střevě. Nacházejí se však i v dalších orgánech, kde chrání buňky před cytotoxickým působením kyseliny močové. Proteiny urátových transportérů lze rozdělit do dvou velkých rodin: ABC transportéry a SLC transportéry (Nigam et al. 2015).

Tabulka 1.1 - Urátové transportéry a jejich geny

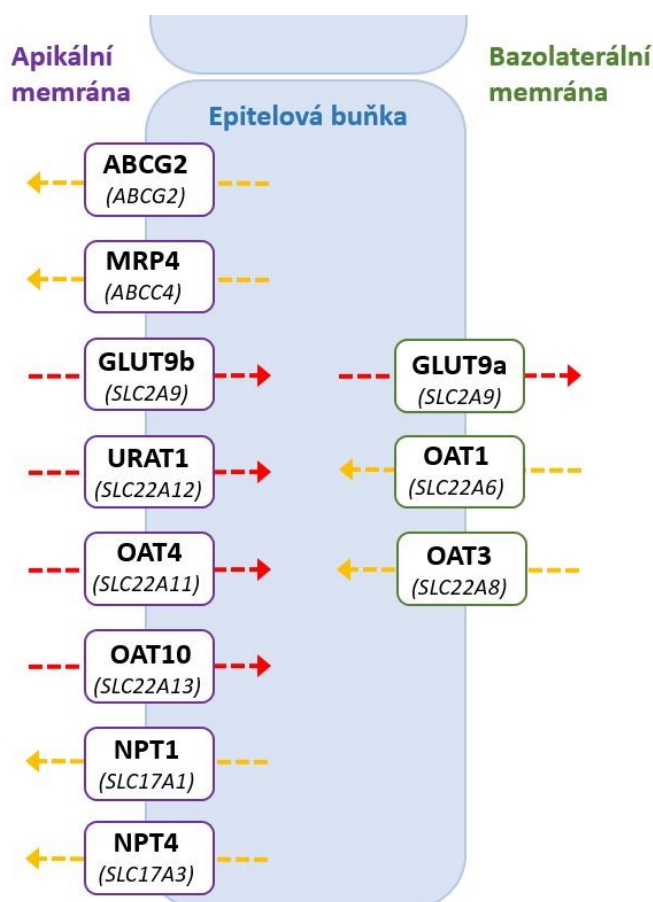
Urátový transportér	Označení proteinu (identifikace podle UniProt)	Označení genu (identifikace podle Ensembl)	Lokus	Exprese proteinu	Molekulová hmotnost
Broad substrate specificity ATP-binding cassette transporter ABCG2; ATP-binding cassette sub-family G member 2	ABCG2 (Q9UNQ0)	<i>ABCG2</i> (ENSG00000118777)	4q22.1	ledviny, placenta, střevo, játra, mozek a další tkáně	72 314 Da
Multidrug resistance-associated protein 4; ATP-binding cassette sub-family C member 4	MRP4 (O15439)	<i>ABCC4</i> (ENSG00000125257)	13q32.1	prostata, vejcovody, mozek, ledviny a další tkáně	149 527 Da
Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 9; Glucose transporter type 9	GLUT9 (Q9NRM0)	<i>SLC2A9</i> (ENSG00000109667)	4p16.1	ledviny, játra, placenta, plíce, chrupavka a další tkáně	58 702 Da
Solute carrier family 22 member 12; Urate transporter 1	URAT1 (Q96S37)	<i>SLC22A12</i> (ENSG00000197891)	11q13	ledviny	59 630 Da
Solute carrier family 22 member 6; Organic anion transporter 1	OAT1 (Q4U2R8)	<i>SLC22A6</i> (ENSG00000197901)	11q12.3	především ledviny, dále játra, mozek, placenta, kosterní svalovina	61 816 Da
Solute carrier family 22 member 8; Organic anion transporter 3	OAT3 (Q8TCC7)	<i>SLC22A8</i> (ENSG00000149452)	11q12.3	ledviny, srdce	59 856 Da
Solute carrier family 22 member 11; Organic anion transporter 4	OAT4 (Q9NSA0)	<i>SLC22A11</i> (ENSG00000168065)	11q13.1	ledviny, placenta	59 972 Da
Solute carrier family 22 member 13; Organic anion transporter 10	OAT10 (Q9Y226)	<i>SLC22A13</i> (ENSG00000172940)	3p22.2	především ledviny, mozek, střevo, srdce, v malé míře i v dalších tkáních	60 862 Da

Sodium-dependent phosphate transport protein 1; Solute carrier family 17 member 1	NPT1 (Q14916)	<i>SLC17A1</i> (ENSG00000124568)	6p22.2	ledviny, játra, mozek	51 132 Da
Sodium-dependent phosphate transport protein 4; Solute carrier family 17 member 3	NPT4 (O00476)	<i>SLC17A3</i> (ENSG00000124564)	6p22.2	ledviny, játra	46 106 Da

V tabulce je uvedeno shrnutí základních informací o genech a příslušných proteinech (urátových transportérech), které byly vybrány pro analýzu.

Zdroje: databáze Ensembl (Howe et al. 2021), UniProt (Bateman et al. 2021) a NCBI (Agarwala et al. 2018)

Obrázek 1.1 - Urátové transportéry v proximálních tubulech ledvin



Na obrázku je vyznačeno, které urátové transportéry se nacházejí na apikální membráně epitelu proximálních tubulů ledvin a které na bazolaterální membráně, a jakým směrem transportují kyselinu močovou. Některé transportéry fungují jako exkretory kyseliny močové, konkrétně se jedná o proteiny ABCG2 (gen *ABCG2*), MRP4 (gen *ABCC4*), NPT1 (gen *SLC17A1*), NPT4 (gen *SLC17A3*), OAT1 (gen *SLC22A6*) a OAT3 (gen *SLC22A8*). Jiné zajišťují reabsorpci kyseliny močové, konkrétně jsou to proteiny GLUT9 (gen *SLC2A9*), URAT1 (gen *SLC22A12*), OAT4 (gen *SLC22A11*) a OAT10 (gen *SLC22A13*). Protein GLUT9 se vyskytuje ve dvou sestříhových variantách, GLUT9a je lokalizován na bazolaterální membráně a GLUT9b na apikální membráně.

2. Cíle práce

Cílem této práce bylo identifikovat genetické varianty, které by mohly být asociovány s primární hyperurikémií a s primární dnou. Zaměřovali jsme se na polymorfismy v genech, které kódují významné urátové transportéry lokalizované v proximálních tubulech ledvin a v menší míře také ve střevě, konkrétně *ABCG2* (*ABCG2*), *ABCC4* (*MRP4*), *SLC2A9* (*GLUT9*), *SLC22A12* (*URAT1*), *SLC22A11* (*OAT4*), *SLC22A13* (*OAT10*), *SLC17A1* (*NPT1*), *SLC17A3* (*NPT4*), *SLC22A6* (*OAT1*) a *SLC22A8* (*OAT3*).

Možnou asociaci detekovaných polymorfismů s primární hyperurikémií a dnou jsme posuzovali z mnoha hledisek, aby byly naše závěry co nejpřesnější. Prováděli jsme *in silico* analýzu funkčního dopadu variant pomocí predikčních programů. Dále jsme porovnávali alelickou frekvenci v kohortě pacientů s primární hyperurikémií a dnou s frekvencí v evropské populaci a v kohortě z běžné populace. Zaměřovali jsme se také na analýzu lokalizace variant v topologických modelech příslušných urátových transportérů. Naše zjištění jsme porovnávali s odbornou literaturou, včetně funkčních studií nesynonymních variant v genech *ABCG2* a *SLC2A9*, které byly prováděny na spolupracujících pracovištích. Nakonec jsme se snažili najít odpověď na otázku, jaký dopad má u jednotlivých pacientů současný výskyt více variant, které jsou pozitivně asociovány s hyperurikémií a dnou, nebo naopak riziko onemocnění snižují.

3. Metodika

3.1 Sestavení kohort a rozsah genetických analýz

Byly sestaveny dvě kohorty. První zahrnovala pacienty s primární hyperurikémií a dnou, u kterých byly vyšetřovány geny kódující urátové transportéry:

- geny *ABCC4*, *SLC22A11*, *SLC22A13*, *SLC17A1*, *SLC17A3*, *SLC22A6* a *SLC22A8*: 150 jedinců (z toho 115 jedinců s primární dnou a 35 jedinců s primární hyperurikémií)
- geny *ABCG2*, *SLC2A9* a *SLC22A12*: 250 jedinců (z toho 182 jedinců s primární dnou a 68 jedinců s primární hyperurikémií)

Kromě toho byla sestavena také kontrolní kohorta zahrnující 174 jedinců z běžné populace, u kterých byly vyšetřovány vybrané alelické varianty:

Velikost kohorty uváděná v této práci je tedy různě široká u jednotlivých vyšetřovaných genů:

- gen *ABCG2*: varianty p.V12M, p.Q141K, p.R147W, p.T153M, p.F373C, p.T421A, p.T434M, p.S476P, p.S572R a p.D620N
- gen *SLC22A11*: varianty p.V202M a p.R343L
- gen *SLC22A13*: varianty p.R16H a p.R102H
- gen *SLC22A6*: varianta p.P104L
- gen *SLC22A8*: varianty p.R149C, p.V448I a p.R513Q

Všechny uvedené varianty byly s výjimkou p.D620N vyšetřeny metodou tetra-primer ARMS-PCR (Ye et al. 2001). Pro analýzu p.D620N byla použita metoda RFLP-PCR (Duta-Cornescu et al. 2009).

3.2 PCR a sekvenování

Pro návrh primerů jsme používali volně dostupný program Primer-BLAST (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>). Páry primerů byly navrhovány pro jednotlivé exony a exon-intronová rozhraní tak, aby bylo možné sekvenováním vyšetřit alespoň 100 párů bází před a za exonem.

Při optimalizaci PCR reakce bylo třeba vybrat a vyzkoušet mix s danou DNA polymerázou a stanovit teplotu nasednutí primerů na DNA (neboli teplotu annealingu) pomocí teplotního gradientu. Pro PCR exonů jednotlivých genů jsme používali již optimalizované podmínky. Vznik požadovaného PCR produktu jsme ověřovali pomocí elektroforézy s využitím 2% agarózového gelu.

K analýze PCR produktů jsme používali kapilární sekvenátor Applied Biosystems 3130 Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific). Tento přístroj využívá metodu Sangerova sekvenování, kterou zveřejnil v roce 1977 Frederick Sanger a jeho tým (Sanger et al. 1977).

3.3 Hodnocení nalezených variant

Genetické varianty přítomné v analyzovaných sekvencích jsme určovali pomocí databáze NCBI (NCBI 2021) a Ensembl (Howe et al. 2021). U jednotlivých variant jsme počítali minoritní alelickou frekvenci (MAF) v kohortě, kterou jsme porovnali s MAF pro jednotlivé populace. Předpokládali jsme nulovou hypotézu, že naše data (tedy alelická frekvence variant) v kohortě jedinců s hyperurikémií a dnou vznikla výběrem z evropské populace, která je definována alelickými frekvencemi pro jednotlivé varianty. Pomocí binomického testu jsme tedy u jednotlivých variant zjišťovali, zda by mohly být rozdíly mezi alelickou frekvencí v naší kohortě a alelickou frekvencí v evropské populaci větší, než jaké by se daly čekat v důsledku náhodné variability. Za statisticky významnou jsme považovali p-hodnotu $\leq 0,0005$, kterou jsme na základě výsledků binomického testu stanovovali pomocí oboustranného Z-testu. Dále jsme použili predikční programy pro odhad funkčnosti proteinu se zaměřenou aminokyselinou. Dále nás zajímalo umístění identifikovaných alelických variant ve struktuře konkrétního proteinu, pro což jsme použili program TOPO2, neboli Transmembrane protein display software (Johns 2021). Některé polymorfismy se totiž mohou vyskytovat v oblastech a polypeptidového řetězce, které jsou důležité pro funkci transportního proteinu.

4. Výsledky

4.1 Charakteristika kohorty

Žen bylo ve vyšetřované kohortě 36 (konkrétně 20 pacientek s primární hyperurikémií a 16 pacientek s primární dnou) a mužů bylo ve vyšetřované kohortě 214 (konkrétně 48 pacientů s primární hyperurikémií a 166 pacientů s primární dnou). Pokud jde o komorbidity, tak se u 14 jedinců vyskytovalo nefrologické onemocnění, u 28 pacientů *diabetes mellitus*, u šesti lidí psoriáza a u dvou pacientů maligní onemocnění. Hypertenze byla zjištěna u 98 jedinců. U 97 pacientů se v rodinné anamnéze vyskytovala dna. V okamžiku zařazení pacienta do kohorty bylo léčeno alopurinolem 175 jedinců, febuxostatem 17 jedinců a bez urikostatické léčby bylo 58 lidí.

4.2 Geny urátových transportérů

4.2.1 Gen *ABCG2*

Ve vyšetřované kohortě se vyskytovaly dvě časté nesynonymní varianty p.V12M a p.Q141K. Kromě toho jsme detekovali také osm vzácných nesynonymních variant: p.R147W, p.T153M, p.F373C, p.T421A, p.T434M, p.S476P, p.S572R a p.D620N. Varianta p.S476P není doposud uvedena v databázích Ensembl a NCBI. V kódující části genu jsme dále našli tříbázovou delecí p.K360del a dvě synonymní varianty p.S65S a p.E366E. V intronech jsme detekovali 19 variant, z toho 16 jednonukleotidových záměn, dvě krátké delece a jednu krátkou inzerci. Jednonukleotidová záměna c.689+1G>A pravděpodobně vede vzhledem ke své pozici (první báze vedle exonu) k alternativnímu sestřihu.

Na základě predikčních programů lze za poškozující pokládat varianty p.R147W, p.F373C, p.T434M, p.S476P a p.S572R. Dva programy (Mutation Taster a Provean) označily za poškozující variantu p.D620N. Program Provean dovede analyzovat i delece – variantu p.K360del označil za benigní.

V porovnání s evropskou populací byla alelická frekvence následujících variant signifikantně vyšší v kohortě pacientů s hyperurikémií a dnou: p.Q141K, p.R147W, p.T153M, p.K360del, p.F373C, p.T421A, p.T434M, p.S572R, p.S65S, c.689+1G>A, c.690-19_690-17delTGT a c.1492+49G>T. U následujících variant byla alelická frekvence naopak významně nižší ve vyšetřované kohortě než v evropské populaci: p.V12M, c.203+36A>G, c.1195-60A>T a c.1738-46G>A.

4.2.2 Gen *ABCC4*

V genu *ABCC4* jsme našli čtyři časté (p.G187W, p.K304N, p.R317S, p.K1116N) a tři vzácné (p.E757K, p.I866V, p.T1142M) nesynonymní varianty. Varianta p.K304N může vést k alternativnímu sestřihu, jelikož vede k záměně báze na první pozici v exonu 8. Identifikovali jsme osm synonymních variant: p.I223I, p.S323S, p.V345V, p.P403P, p.S486S,

p.L904L, p.F948F a p.I1085I. V nekódující části genu jsme ve vyšetřované kohortě identifikovali 54 variant, z toho 50 jednonukleotidových záměn, tři delece (c.621+82_621+85del, c.3630-88del, c.3871-5del) a jednu inzerci (c.2468_2469insA). Následující intronové varianty vedou pravděpodobně k alternativnímu sestřihu: c.186-5T>C, c.1161+8T>A, c.1825-7A>G, c.3871-3T>C. V hodnocení jednotlivých variant došly predikční programy ke shodnému výsledku „benigní“ pouze u varianty p.E757K.

Následující varianty jsou signifikantně častější v kohortě pacientů s primární hyperurikémií a dnou než v evropské populaci: p.P403P, p.S486S, p.I1085I, c.532-85G>A, c.1825-7A>G, c.1825-17C>A, c.2468_2469insA, c.3210+43T>G, c.3630-88del, c.3630-48C>G a c.3871-5del. Tyto varianty mají naopak významně nižší alelickou frekvenci ve vyšetřované kohortě v porovnání s evropskou populací: p.K304N, p.K1116N, p.L904L, c.621+73C>T, c.621+82_621+85del, c.785+158T>C, c.622-146C>A, c.622-130G>C, c.911+328A>G, c.1161+82C>G, c.1263+70T>C, c.1354-280T>C, c.1727+280A>G, c.1727+349T>G, c.1727+386A>G, c.1727+373A>G, c.2034+219G>A, c.2456-132T>G, c.2536-60C>A, c.2807-378A>T, c.2918-308A>G a c.3871-3T>C.

4.2.3 Gen *SLC22A12*

V genu *SLC22A12* jsme ve vyšetřované kohortě nenašli žádnou nesynonymní variantu. Detekovali jsme však pět synonymních variant: p.N82N, p.H86H, p.H142H, p.A416A, p.L437L. Kromě toho se ve vyšetřované kohortě vyskytly čtyři jednonukleotidové intronové záměny. Statistická analýza ukázala, že je alelická frekvence intronových variant c.662-7C>T a c.955-38G>A významně vyšší v kohortě pacientů s primární hyperurikémií a dnou v porovnání s alelickými frekvencemi uvedenými v databázích Ensembl a NCBI pro evropskou populaci. Alelická frekvence intronové varianty c.1598+254C>A je naopak významně nižší ve vyšetřované kohortě než v evropské populaci.

4.2.4 Gen *SLC2A9*

V genu *SLC2A9* jsme detekovali sedm nesynonymních variant: p.A17T, p.G25R, p.T275M, p.D281H, p.V282I, p.R294H a p.P350L. Ve vyšetřované kohortě jsme dále identifikovali pět synonymních variant: p.L108L, p.T125T, p.I168I, p.L189L a p.S515S. V nekódující oblasti genu jsme našli 19 jednonukleotidových záměn, z nichž se 17 variant nacházelo v intronových oblastech přiléhajících k exonům a dvě varianty se vyskytovaly v 5' nepřekládané oblasti (5' UTR). Jedna z intronových variant (konkrétně c.1002+68C>T) zatím není uvedena v databázích Ensembl a NCBI. V intronové oblasti jsme také identifikovali deleci c.63+18delT. Podle predikčních programů nemají varianty p.A17T, p.G25R, p.T275M, p.V282I a p.P350L poškozující vliv na funkci proteinu. U variant p.D281H a p.R294H se hodnocení mezi jednotlivými programy liší.

Statistickou analýzou jsme zjistili, že následující varianty mají signifikantně vyšší alelickou frekvenci ve vyšetřované kohortě v porovnání s evropskou populací: p.L108L,

p.T125T, p.L189L, c.151-60T>C, c.249+35C>T, c.249+119G>A, c.250-40A>G, c.410+49A>G, c.1002+72G>A, c.63+18delT a c.-40-45G>A. Naopak tyto varianty mají dle výsledku binomického testu signifikantně vyšší alelické frekvence v evropské populaci než v kohortě pacientů s hyperurikémií a dnou: p.V282I, p.A17T, c.535+67A>G, c.1002+78A>G, c.1113+9A>C a c.-40-13T>C.

4.2.5 Gen *SLC22A11*

V genu *SLC22A11* jsme detekovali dvě vzácné nesynonymní varianty, konkrétně p.V202M a p.R343L. Kromě toho jsme ve vyšetřované kohortě zjistili přítomnost dvou vzácných synonymních variant p.T110T a p.L496L. V kohortě se vyskytla také jedna vzácná intronová varianta c.1589+54T>A a dvě časté intronové varianty c.497+85A>G a c.1058+53A>C.

Podle programu SIFT je varianta p.V202M poškozující, zatímco podle ostatních použitých programů je benigní. Varianta p.R343L je možná poškozující podle hodnocení programu PolyPhen a poškozující podle programu Provean.

Intronové varianty c.497+85A>G a c.1058+53A>C mají signifikantně nižší výskyt ve vyšetřované kohortě v porovnání s alelickými frekvencemi evropské populace. U variant p.V202M, p.T110T, p.L496L a c.1589+54T>A je v databázích Ensembl a NCBI uvedena nulová alelická frekvence, takže není překvapivé, že byl výskyt těchto variant v kohortě pacientů s primární hyperurikémií a dnou označen binomickým testem jako statisticky signifikantní.

4.2.6 Gen *SLC22A13*

V kohortě jsme detekovali dvě vzácné nesynonymní varianty, u dvou pacientů to byla varianta p.R16H a u jednoho pacienta varianta p.R102H. V kódující sekvenci jsme dále identifikovali dvě synonymní varianty, jednu častou p.A53A a jednu vzácnou p.P186P. V nekódující části sekvence jsme našli šest intronových variant, z nichž varianta c.1346+141G>A není doposud uvedena v databázích Ensembl a NCBI. Žádná z nesynonymních variant v genu *SLC22A13* nemá dle použitých predikčních programů negativní dopad na funkci proteinu. Ve vyšetřované kohortě se vždy u jednoho pacienta vyskytly intronové varianty c.1346+164G>A a c.1346+208C>T, jejichž alelická frekvence v evropské populaci je nulová. Binomický test tedy ukázal předpokládaný výsledek, že je jejich výskyt ve vyšetřované kohortě statisticky významný.

4.2.7 Gen *SLC17A1*

V kódující části genu jsme detekovali pouze jednu variantu p.T269I. Predikčními programy jsme došli k jednotnému výsledku, že je varianta p.T269I benigní, což se dalo předpokládat vzhledem k jejímu častému výskytu (MAF v evropské populaci je 0,565). Signifikantně nižší alelická frekvence v naší kohortě byla zjištěna u čtyř variant, konkrétně u

p.T269I, c.1269+61A>G, c.1179-111C>T a c.*2+79C>T. Překvapivě velký rozdíl v alelické frekvenci je především u varianty c.1269+61A>G (MAF v kohortě pacientů 0,037 versus MAF v evropské populaci 0,954).

4.2.8 Gen *SLC17A3*

V kohortě pacientů s hyperurikémií a dnou se vyskytly dvě časté nesynonymní varianty p.A100T a p.G279R a dále jedna běžná synonymní varianta p.S448S. Ze sedmi detekovaných intronových variant byly dvě časté. Podle výsledků predikčních programů nemá ani jedna ze dvou identifikovaných nesynonymních variant negativní dopad na funkci proteinu. U dvou pacientů byla detekována heterozygotní intronová varianta c.625+46C>T, která má dle databázi nulovou alelickou frekvenci v evropské i v celosvětové populaci. Není tedy překvapivé, že dle výsledků binomického testu je vyšší výskyt této varianty v kohortě pacientů s hyperurikémií a dnou statisticky významný.

4.2.9 Gen *SLC22A6*

V kohortě jedinců s hyperurikémií a dnou jsme identifikovali pouze jednu vzácnou nesynonymní variantu p.P104L. Dvě časté synonymní varianty p.P84P a p.P117P se vyskytly vždy současně (žádný pacient neměl pouze jednu z těchto variant). Kromě toho jsme u jednoho pacienta našli vzácnou synonymní variantu p.Y111Y. Dále jsme detekovali tři časté a šest vzácných intronových variant. Intronová varianta c.797+8G>A se nachází v oblasti, která má vliv na sestřih proteinu. *In silico* predikce naznačuje, že má varianta p.P104L negativní dopad na funkci proteinu.

Binomický test odhalil u pěti vzácných variant statisticky významnou vyšší alelickou frekvenci v porovnání s evropskou populací. Konkrétně se jedná o varianty p.Y111Y, c.797+8G>A, c.798-57C>G, c.921+33C>T a c.922-28G>A. Naopak signifikantně nižší byla alelická frekvence u časté intronové varianty c.1362-172T>C.

4.2.10 Gen *SLC22A8*

V genu *SLC22A8* jsme detekovali tři vzácné nesynonymní jednonukleotidové varianty p.R149C, p.V448I a p.R513G. V analyzovaných vzorcích se dále vyskytovaly tři synonymní jednonukleotidové záměny, z nichž se p.L317L vyskytuje vzácně, p.T241T se vyskytuje běžně a alelická frekvence pro variantu p.P51P se značně liší mezi evropskou a celosvětovou populací. V kohortě jsme dále detekovali dvě časté intronové varianty c.437+79G>C a c.1326-62G>A. U jednoho pacienta byla nalezena jednonukleotidová intronová záměna c.728+133T>C, která dosud není uvedena ve veřejně dostupných databázích NCBI a Ensembl. V kohortě byla detekována také intronová varianta c.1326-4G>A, která zřejmě vede k alternativnímu sestřihu.

Ze tří nesynonymních jednonukleotidových variant má dle všech predikčních programů negativní dopad na funkci proteinu varianta p.R149C. Binomický test ukázal, že

výskyt velmi vzácných variant p.R149C a c.1326-4G>A ve vyšetřované kohortě je statisticky významný v porovnání s alelickými frekvencemi v evropské populaci, které jsou podle dostupných databází rovny nule.

5. Diskuze

Sekvenační analýzou a následným hodnocením variant v genech *ABCG2*, *ABCC4*, *SLC22A12*, *SLC2A9*, *SLC22A11*, *SLC22A13*, *SLC17A1*, *SLC17A3*, *SLC22A6* a *SLC22A8* se nám podařilo nejen identifikovat varianty, které jsou pravděpodobně asociovány s primární hyperurikémií a dnou, ale i varianty, které pravděpodobně snižují riziko tohoto onemocnění.

Následující tabulka shrnuje genetické varianty, které jsou signifikantně asociované s hyperurikémií, dnou, nebo naopak se snížením rizika vzniku dny. Jsou v ní uvedeny pouze varianty v genech *ABCG2*, *SLC22A12*, *SLC2A9*, *SLC22A11*, *SLC17A1* a *SLC22A8*, jelikož v genech *ABCC4*, *SLC22A13*, *SLC17A3* a *SLC22A6* nemá dle literatury a ani dle našich závěrů žádný z polymorfismů, které jsme identifikovali v kohortě pacientů s primární hyperurikémií a dnou, dopad na hladinu kyseliny močové.

Pro lepší přehlednost je asociace se dnou a s hyperurikémií ve sloupci „Vliv na vznik hyperurikémie a dny“ vyznačena okrově, zatímco spojitost se sníženým rizikem dny modře. Ve dvou případech je daná varianta podle jedné studie spojená s hyperurikémií a podle jiné studie naopak riziko dny snižuje (vyznačeno zeleně), takže jsou v odkazech na literaturu uvedeny obě studie s protichůdnými závěry. V ostatních případech je uveden pouze jeden článek, i když je k dané variantě k dispozici více odborných studií se shodnými závěry (ty jsou uvedeny v příslušném oddíle v diskuzi).

Ve sloupci „Výsledky binomického testu“ jsou uvedeny závěry statistické analýzy, ve které jsme porovnávali minoritní alelické frekvence (MAF) v kohortě pacientů s primární hyperurikémií a dnou a s údaji pro evropskou populaci z databáze Ensembl (Howe et al. 2021). V tabulce je uveden výsledek ve vztahu k vyšetřované kohortě, vyšší MAF v porovnání s evropskou populací je vyznačen okrově a nižší MAF modře.

Tabulka 5.1 - Přehled genetických variant významně ovlivňujících hladinu kyseliny močové

Gen	Referenční označení varianty	Změna proteinové nebo kódující sekvence	Vliv na vznik hyperurikémie a dny	Výsledky binomického testu	Odkaz v literatuře
<i>ABCG2</i>	<i>rs2231137</i>	p.V12M	snižuje riziko vzniku dny	signifikantně nižší MAF	(Yu et al. 2017)
<i>ABCG2</i>	<i>rs2231142</i>	p.Q141K	asociována s dnou	signifikantně vyšší MAF	(Dehghan et al. 2008)
<i>ABCG2</i>	<i>rs372192400</i>	p.R147W	pravděpodobně asociována s hyperurikémií a dnou	signifikantně vyšší MAF	(Toyoda et al. 2019)
<i>ABCG2</i>	<i>rs753759474</i>	p.T153M	pravděpodobně asociována s hyperurikémií a dnou	signifikantně vyšší MAF	(Toyoda et al. 2019)

<i>ABCG2</i>	<i>rs752626614</i>	p.F373C	pravděpodobně asociována s hyperurikémií a dnou	signifikantně vyšší MAF	(Toyoda et al. 2019)
<i>ABCG2</i>	<i>rs769734146</i>	p.T434M	pravděpodobně asociována s hyperurikémií a dnou	signifikantně vyšší MAF	(Toyoda et al. 2019)
<i>ABCG2</i>	N/A	p.S476P	pravděpodobně asociována s hyperurikémií a dnou	signifikantně vyšší MAF	(Toyoda et al. 2019)
<i>ABCG2</i>	<i>rs200894058</i>	p.S572R	pravděpodobně asociována s hyperurikémií a dnou	signifikantně vyšší MAF	(Toyoda et al. 2019)
<i>ABCG2</i>	<i>rs4148152</i>	c.203+36A>G	snižuje riziko vzniku dny	signifikantně nižší MAF	(Yu et al. 2017)
<i>ABCG2</i>	<i>rs2231148</i>	c.1195-60A>T	snižuje riziko vzniku dny	signifikantně nižší MAF	(Yu et al. 2017)
<i>ABCG2</i>	<i>rs2231156</i>	c.1492+49G>T	asociována s dnou	signifikantně vyšší MAF	(Yu et al. 2017)
<i>ABCG2</i>	<i>rs2231164</i>	c.1738-46G>A	snižuje riziko vzniku dny	signifikantně nižší MAF	(Yu et al. 2017)
<i>SLC22A12</i>	<i>rs3825017</i>	p.N82N	asociována s hyperurikémií	bez signifikantního rozdílu	(Cho et al. 2015)
<i>SLC22A12</i>	<i>rs3825016</i>	p.H86H	možná asociována s hyperurikémií	bez signifikantního rozdílu	(Sun et al. 2015)
<i>SLC22A12</i>	<i>rs11231825</i>	p.H142H	závěry studií se různí	bez signifikantního rozdílu	(Torres et al. 2014; Duong et al. 2019)
<i>SLC22A12</i>	<i>rs7932775</i>	p.L437L	asociována s hyperurikémií	bez signifikantního rozdílu	(Li et al. 2010)
<i>SLC2A9</i>	<i>rs16890979</i>	p.V282I	snižuje riziko vzniku dny	signifikantně nižší MAF	(Meng et al. 2015)
<i>SLC2A9</i>	<i>rs3733591</i>	p.R294H	asociována s dnou	bez signifikantního rozdílu	(Tu et al. 2010)
<i>SLC2A9</i>	<i>rs13113918</i>	p.L108L	asociována s hyperurikémií	bez signifikantního rozdílu	(Sarzynski et al. 2012)
<i>SLC2A9</i>	<i>rs3733589</i>	p.I168I	asociována s dnou	bez signifikantního rozdílu	(Li et al. 2012)
<i>SLC2A9</i>	<i>rs13125646</i>	p.L189L	asociována s hyperurikémií	signifikantně vyšší MAF	(Bhatnagar et al. 2016)
<i>SLC2A9</i>	<i>rs3733590</i>	c.535+67A>G	asociována s hyperurikémií	signifikantně nižší MAF	(Zhang et al. 2018)
<i>SLC22A11</i>	<i>rs2277312</i>	c.497+85A>G	možná asociace s hyperurikémií	signifikantně nižší MAF	(Giri et al. 2016)
<i>SLC17A1</i>	<i>rs1165196</i>	p.T269I	závěry studií se různí	signifikantně nižší MAF	(Hollis-Moffatt et al. 2012; Wan et al. 2015)
<i>SLC22A8</i>	<i>rs45566039</i>	p.R149C	možná asociace s hyperurikémií	signifikantně vyšší MAF	(Erdman et al. 2006)

Diskuze k současnému výskytu variant ovlivňujících hladinu kyseliny močové

Zatím jsme diskutovali vliv jednotlivých genetických variant na vznik hyperurikémie a dny, tedy bez závislosti na dalších polymorfismech u daného pacienta, ať už se vyskytují ve stejném nebo jiném genu. Důležitá otázka však je, jaký dopad má kombinace různých variant asociovaných se zvýšeným nebo naopak se sníženým rizikem dny u jednoho pacienta. Zdá se, že vzácné nesynonymní varianty v genu *ABCG2* vedou k rozvoji těžké dny, která nemůže být vyvážena protektivními variantami ve stejném a ani v jiném genu. K závažnému onemocnění vede také kombinace p.Q141K v genu *ABCG2* spolu s další variantou ve stejném nebo jiném genu, která je asociovaná s hyperurikémií a dnou.

6. Závěr

U pacientů s primární hyperurikémií a dnou se nám analýzou genů kódujících urátové transportéry podařilo identifikovat deset genetických variant, které jsou pravděpodobně asociované s hyperurikémií a dnou, a pět genetických variant, které pravděpodobně naopak riziko dny snižují. Všechny tyto varianty jsou lokalizované pouze ve třech z deseti analyzovaných genů, konkrétně v *ABCG2*, *SLC2A9* a *SLC22A8*. V genu *ABCG2* jsme zjistili asociaci s hyperurikémií a dnou u osmi variant (p.Q141K, p.R147W, p.T153M, p.F373C, p.T434M, p.S467P, p.S572R a c.1492+49G>T) a spojitost se sníženým rizikem dny u čtyř variant (p.V12M, c.203+36A>G, c.1195-60A>T a c.1738-46G>A). V genu *SLC2A9* jsme odhalili jednu variantu asociovanou s hyperurikémií (p.L189L) a jednu variantu snižující riziko vzniku dny (p.V282I). V genu *SLC22A8* jsme zjistili možnou asociaci s hyperurikémií u varianty p.R149C.

Zhodnocením klinických a biochemických dat od pacientů, u kterých se vyskytovalo zároveň více genetických variant zvyšujících nebo snižujících riziko hyperurikémie a dny, jsme došli k zajímavým zjištěním. Vzácné nesynonymní varianty v genu *ABCG2* (p.R147W, p.T153M, p.F373C, p.T434M, p.S467P a p.S572R) jsou asociované s těžkou dnou i u pacientů s přítomností protektivních polymorfismů (p.V12M, c.203+36A>G, c.1195-60A>T a c.1738-46G>A a p.V282I) (Meng et al. 2015; Yu et al. 2017; Toyoda et al. 2019). Kombinace některé z variant asociovaných s hyperurikémií a s dnou spolu s variantou p.Q141K v genu *ABCG2* často vede k výrazné hyperurikémii a tofózní dně, což není způsobenou jen prostou součinností genetických variant, ale i tím, že je p.Q141K asociovaná se špatnou terapeutickou odpovědí na léčbu alopurinolem (Roberts et al. 2017).

V genu *SLC22A12* jsme zachytili výskyt čtyř synonymních variant (p.N82N, p.H86H, p.H142H, p.L437L), které jsou dle odborné literatury asociované s hyperurikémií, ale v naší kohortě se tato spojitost nepotvrdila (Li et al. 2010; Torres et al. 2014; Cho et al. 2015; Sun et al. 2015). Stejná situace nastala i u čtyř dalších variant v genu *SLC2A9* (p.R294H, p.L108L, p.I168I, c.535+67A>G) a u jedné varianty v genu *SLC22A11* (c.497+85A>G) (Tu et al. 2010; Li et al. 2012; Sarzynski et al. 2012; Giri et al. 2016; Zhang et al. 2018). K nesynonymní variantě p.T269I v genu *SLC17A1*, kterou jsme identifikovali v naší kohortě, jsou k dispozici

odlišné závěry odborných studií. Podle některých je p.T269I asociovaná s hyperurikémií a dnou (Hollis-Moffatt et al. 2012; Urano et al. 2013; Torres et al. 2014; Chiba et al. 2015). Podle další studie je naopak asociovaná se sníženým rizikem vzniku dny, čemuž by odpovídala i naše data (Wan et al. 2015). V genech *ABCC4*, *SLC22A13*, *SLC17A3* a *SLC22A6* jsme neidentifikovali žádnou genetickou variantu, která by dle našich výsledků či závěrů odborných studií byla asociovaná s hyperurikémií a dnou.

7. Seznam použité literatury

AGARWALA, Richa, Tanya BARRETT, Jeff BECK, Dennis A. BENSON, Colleen BOLLIN, Evan BOLTON, Devon BOUREXIS, J. Rodney BRISTER, Stephen H. BRYANT, Kathi CANESE, Mark CAVANAUGH, Chad CHAROWHAS, Karen CLARK, Ilya DONDOSHANSKY, Michael FEOLO, Lawrence FITZPATRICK, Kathryn FUNK, Lewis Y. GEER, Viatcheslav GORELENKOV, Alan GRAEFF, Wratko HLAVINA, Brad HOLMES, Mark JOHNSON, Brandi KATTMAN, Viatcheslav KHOTOMLIANSKI, Avi KIMCHI, Michael KIMELMAN, Masato KIMURA, Paul KITTS, William KLIMKE, Alex KOTLIAROV, Sergey KRASNOV, Anatoliy KUZNETSOV, Melissa J. LANDRUM, David LANDSMAN, Stacy LATHROP, Jennifer M. LEE, Carl LEUBSDORF, Zhiyong LU, Thomas L. MADDEN, Aron MARCHLER-BAUER, Adriana MALHEIRO, Peter MERIC, Ilene KARSCH-MIZRACHI, Anatoly MNEV, Terence MURPHY, Rebecca ORRIS, James OSTELL, Christopher O'SULLIVAN, Vasuki PALANIGOBU, Anna R. PANCHENKO, Lon PHAN, Borys PIEROV, Kim D. PRUITT, Kurt RODARMER, Eric W. SAYERS, Valerie SCHNEIDER, Conrad L. SCHOCH, Gregory D. SCHULER, Stephen T. SHERRY, Karanjit SIYAN, Alexandra SOBOLEVA, Vladimir SOUSSOV, Grigory STARCHENKO, Tatiana A. TATUSOVA, Francoise THIBAUD-NISSEN, Kamen TODOROV, Bart W. TRAWICK, Denis VAKATOV, Minghong WARD, Eugene YASCHENKO, Aleksandr ZASYPKIN a Kerry ZBICZ, 2018. Database resources of the National Center for Biotechnology Information. *Nucleic Acids Research* [online]. **46**(D1), D8–D13. ISSN 13624962. Dostupné z: doi:10.1093/nar/gkx1095

ALBERTS, Ben M., Connor BRUCE, Kolitha BASNAYAKE, Pietro GHEZZI, Kevin A. DAVIES a Lisa M. MULLEN, 2019. Secretion of IL-1 β From Monocytes in Gout Is Redox Independent. *Frontiers in immunology* [online]. **10**, 70. ISSN 1664-3224. Dostupné z: doi:10.3389/fimmu.2019.00070

BATEMAN, Alex, Maria Jesus MARTIN, Sandra ORCHARD, Michele MAGRANE, Rahat AGIVETOVA, Shadab AHMAD, Emanuele ALPI, Emily H. BOWLER-BARNETT, Ramona BRITTO, Borisas BURSTEINAS, Hema BYE-A-JEE, Ray COETZEE, Austra CUKURA, Alan Da SILVA, Paul DENNY, Tunca DOGAN, Thank God EBENEZER, Jun FAN, Leyla Garcia CASTRO, Penelope GARMIRI, George GEORGHIOU, Leonardo GONZALES, Emma HATTON-ELLIS, Abdulrahman HUSSEIN, Alexandr IGNATCHENKO, Giuseppe INSANA, Rizwan ISHTIAQ, Petteri JOKINEN, Vishal JOSHI, Dushyanth JYOTHI, Antonia LOCK, Rodrigo LOPEZ, Aurelien LUCIANI, Jie LUO, Yvonne LUSSI, Alistair MACDOUGALL, Fabio MADEIRA, Mahdi MAHMOUDY, Manuela MENCHI, Alok MISHRA, Katie MOULANG, Andrew NIGHTINGALE, Carla Susana OLIVEIRA, Sangya PUNDIR, Guoying QI, Shriya RAJ, Daniel RICE, Milagros Rodriguez LOPEZ, Rabie SAIDI, Joseph SAMPSON, Tony SAWFORD, Elena SPERETTA, Edward TURNER, Nidhi TYAGI, Preethi VASUDEV, Vladimir VOLYNKIN, Kate WARNER, Xavier WATKINS, Rossana ZARU, Hermann ZELLNER, Alan BRIDGE, Sylvain POUX, Nicole REDASCHI, Lucila AIMO, Ghislaine ARGOUD-PUY, Andrea AUCHINCLOSS, Kristian AXELSEN, Parit BANSAL, Delphine BARATIN, Marie Claude BLATTER, Jerven BOLLEMAN, Emmanuel BOUTET, Lionel BREUZA, Cristina CASALS-CASAS, Edouard DE CASTRO, Kamal Chikh ECHIOUKH, Elisabeth COUDERT, Beatrice CUCHE, Mikael DOCHE, Dolnide DORNEVIL, Anne ESTREICHER, Maria Livia FAMIGLIETTI, Marc FEUERMANN, Elisabeth GASTEIGER, Sebastien GEHANT, Vivienne GERRITSEN, Arnaud GOS, Nadine GRUAZ-GUMOWSKI, Ursula HINZ, Chantal HULO, Nevila HYKA-NOUSPIKEL, Florence JUNGO, Guillaume KELLER, Arnaud KERHORNOU, Vicente LARA, Philippe LE MERCIER, Damien LIEBERHERR, Thierry LOMBARDOT, Xavier MARTIN, Patrick MASSON, Anne MORGAT, Teresa Batista NETO, Salvo PAESANO, Ivo PEDRUZZI, Sandrine PILBOUT, Lucille POURCEL, Monica POZZATO, Manuela PRUESS, Catherine RIVOIRE, Christian SIGRIST, Karin SONESSON, Andre STUTZ, Shyamala SUNDARAM, Michael TOGNOLLI, Laure VERBREGUE, Cathy H. WU, Cecilia N. ARIGHI, Leslie ARMINSKI, Chuming CHEN, Yongxing CHEN, John S. GARAVELLI, Hongzhan HUANG, Kati LAIHO, Peter MCGARVEY, Darren A. NATALE, Karen ROSS, C. R. VINAYAKA, Qinghua WANG, Yuqi WANG, Lai Su YEH a Jian ZHANG, 2021. UniProt: The universal protein knowledgebase in 2021. *Nucleic Acids Research* [online]. **49**(D1), D480–D489. ISSN 13624962. Dostupné z: doi:10.1093/nar/gkaa1100

- BHATNAGAR, Vibha, Erin L. RICHARD, Wei WU, Caroline M. NIEVERGELT, Michael S. LIPKOWITZ, Janina JEFF, X. MAIHOFFER a Sanjay K. NIGAM, 2016. Analysis of ABCG2 and other urate transporters in uric acid homeostasis in chronic kidney disease: Potential role of remote sensing and signaling. *Clinical Kidney Journal* [online]. **9**(3), 444–453. ISSN 20488513. Dostupné z: doi:10.1093/ckj/sfw010
- BOBULESCU, Ion Alexandru a Orson W. MOE, 2012. Renal Transport of Uric Acid: Evolving Concepts and Uncertainties. *Advances in Chronic Kidney Disease* [online]. **19**(6), 358–371. ISSN 15485595. Dostupné z: doi:10.1053/j.ackd.2012.07.009
- CHIBA, Toshinori, Hirota 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 & rheumatology (Hoboken, N.J.)* [online]. **67**(1), 281–7. ISSN 2326-5205. 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). ISSN 20446055. Dostupné z: doi:10.1136/bmjopen-2015-009360
- CRONSTEIN, Bruce N. a Prashanth SUNKUREDDI, 2013. Mechanistic Aspects of Inflammation and Clinical Management of Inflammation in Acute Gouty Arthritis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* [online]. **19**(1), 19–29. ISSN 1076-1608. Dostupné z: doi:10.1097/RHU.0b013e31827d8790
- DEHGHAN, 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. *Lancet (London, England)* [online]. **372**(9654), 1953–61. ISSN 1474-547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(08)61343-4
- DEHLIN, Mats, Lennart JACOBSSON a Edward RODDY, 2020. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nature Reviews Rheumatology* [online]. **16**(7), 380–390. ISSN 17594804. Dostupné z: doi:10.1038/s41584-020-0441-1
- DUONG, Nguyen Thuy, Nguyen Thy NGOC, Nguyen Tran Minh THANG, Bach Thi Hoai PHUONG, Nguyen Thanh NGA, Nguyen Doan TINH, Do Hai QUYNH, Nguyen Dang TON a Nong Van HAI, 2019. Polymorphisms of ABCG2 and SLC22A12 genes associated with gout risk in Vietnamese population. *Medicina (Lithuania)* [online]. **55**(1), 1–11. ISSN 1010660X. Dostupné z: doi:10.3390/medicina55010008
- DUTA-CORNESCU, Georgiana, Alexandra SIMON-GRUITA, Nicoleta CONSTANTIN, F. STANCIU, Michaela DOBRE, Dorina BANICA, Rodica TUDUCE, P. CRISTEA a Veronica STOIAN, 2009. A comparative study of ARMS - PCR and RFLP - PCR as methods for rapid SNP identification. *Romanian Biotechnological Letters*. **14**(6), 4845–4850. ISSN 12245984.
- ERDMAN, Andrew R., Lara M. MANGRAVITE, Thomas J. URBAN, Leah L. LAGPACAN, Richard A. CASTRO, Melanie DE LA CRUZ, Wendy CHAN, Conrad C. HUANG, Susan J. JOHNS, Michiko KAWAMOTO, Douglas STRYKE, Travis R. TAYLOR, Elaine J. CARLSON, Thomas E. FERRIN, Claire M. BRETT, Esteban G. BURCHARD a Kathleen M. GIACOMINI, 2006. The human organic anion transporter 3 (OAT3; SLC22A8): genetic variation and functional genomics. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* [online]. **290**(4), F905–F912. ISSN 1931-857X. Dostupné z: doi:10.1152/ajprenal.00272.2005
- GIRI, Anil K., Priyanka BANERJEE, Shraddha CHAKRABORTY, Yasmeen KAUSER, Aditya UNDRU, Suki ROY, Vaisak PAREKATT, Saurabh GHOSH, Nikhil TANDON a Dwaipayan BHARADWAJ, 2016. Genome wide association study of uric acid in Indian population and interaction of identified variants with Type 2 diabetes. *Scientific Reports* [online]. **6**(January), 1–9. ISSN 20452322. Dostupné z: doi:10.1038/srep21440
- HAK, A. Elisabeth, Gary C. CURHAN, Francine GRODSTEIN a Hyon K. CHOI, 2010. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. *Annals of the rheumatic diseases* [online]. **69**(7), 1305–9. ISSN 1468-2060. Dostupné z: doi:10.1136/ard.2009.109884
- HOLLIS-MOFFATT, Jade E., Amanda J. PHIPPS-GREEN, Brett CHAPMAN, Gregory T. JONES, Andre VAN RIJ, Peter J. GOW, Andrew A. HARRISON, John HIGHTON, Peter B. JONES, Grant W. MONTGOMERY, Lisa K. STAMP, Nicola DALBETH a Tony R. MERRIMAN, 2012. The renal urate transporter SLC17A1 locus: Confirmation of association with gout. *Arthritis Research and Therapy* [online]. **14**(2), R92. ISSN 14786354. Dostupné z: doi:10.1186/ar3816

HOSOMI, Atsushi, Takeo NAKANISHI, Takuya FUJITA a Ikumi TAMAI, 2012. Extra-renal elimination of uric acid via intestinal efflux transporter BCRP/ABCG2. *PLoS ONE* [online]. 7(2), 2–9. ISSN 19326203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0030456

HOWE, Kevin L, Premanand ACHUTHAN, Jamie James ALLEN, Jamie James 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 WALTERS, 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, Joanela 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 0305-1048. Dostupné z: doi:10.1093/nar/gkaa942

JOHNS, Susan Jean, 2021. *TOPO2, Transmembrane protein display software* [online]. 2021. Dostupné z: <http://www.sacs.ucsf.edu/TOPO2/>

KAWAMURA, Yusuke, Hirofumi NAKAOKA, Akiyoshi NAKAYAMA, Yukinori OKADA, Ken YAMAMOTO, Toshihide HIGASHINO, Masayuki SAKIYAMA, Toru SHIMIZU, Hiroshi OYOYAMA, Keiko OYOYAMA, Mitsuo NAGASE, Yuji HIDAKA, 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(10), 1430–1437. ISSN 14682060. Dostupné z: doi:10.1136/annrheumdis-2019-215521

KÖTTGEN, Anna, Eva ALBRECHT, Alexander TEUMER, Veronique VITART, Claudia HUNDERTMARK, Giorgio PISTIS, Daniela RUGGIERO a M CONALL, 2013. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations [online]. 45(2), 145–154. Dostupné z: doi:10.1038/ng.2500.Genome-wide

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

LANDIS, R. Clive a Dorian O. HASKARD, 2001. Pathogenesis of crystal-induced inflammation. *Current Rheumatology Reports* [online]. 3(1), 36–41. ISSN 1523-3774. Dostupné z: doi:10.1007/s11926-001-0049-7

LI, Changgui, Nan CHU, Binbin WANG, Jing WANG, Jian LUAN, Lin HAN, Dongmei MENG, Yunlong WANG, Peisu SUO, Longfei CHENG, Xu MA, Zhimin MIAO a Shiguo LIU, 2012. Polymorphisms in the presumptive promoter region of the SLC2A9 gene are associated with gout in a Chinese male population. *PloS one* [online]. 7(2), e24561. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0024561

LI, Changgui, Lin HAN, Albert M. LEVIN, Huaidong SONG, Shengli YAN, Yangang WANG, Yangang WANG, Dongmei MENG, S. LV, Yan JI, Xiaochen XU, Xianxian LIU, Yangang WANG, Li ZHOU, Zhimin MIAO a Q.-S. MI, 2010. Multiple single nucleotide polymorphisms in the human urate transporter 1 (hURAT1) gene are associated with hyperuricaemia in Han Chinese. *Journal of Medical Genetics* [online]. 47(3), 204–210. ISSN 0022-2593. Dostupné z: doi:10.1136/jmg.2009.068619

MATSUO, Hirotaka, Ken YAMAMOTO, Hirofumi NAKAOKA, Akiyoshi NAKAYAMA, Masayuki SAKIYAMA, Toshinori CHIBA, Atsushi TAKAHASHI, Takahiro NAKAMURA, Hiroshi NAKASHIMA, Yuzo TAKADA, Inaho DANJOH, Seiko SHIMIZU, Junko ABE, Yusuke KAWAMURA, Sho TERASHIGE,

Hiraku OGATA, Seishiro TATSUKAWA, Guang YIN, Rieko OKADA, Emi MORITA, Mariko NAITO, Atsumi TOKUMASU, Hiroyuki ONOUE, Keiichi IWAYA, Toshimitsu ITO, Tappei TAKADA, Katsuhisa INOUE, Yukio KATO, Yukio NAKAMURA, Yutaka SAKURAI, Hiroshi SUZUKI, Yoshikatsu KANAI, Tatsuo HOSOYA, Nobuyuki HAMAJIMA, Ituro INOUE, Michiaki KUBO, Kimiyoshi ICHIDA, Hiroshi OOOYAMA, Toru SHIMIZU a Nariyoshi SHINOMIYA, 2016. Genome-wide association study of clinically defined Gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes. *Annals of the Rheumatic Diseases* [online]. **75**(4), 652–659. ISSN 14682060. Dostupné z: doi:10.1136/annrheumdis-2014-206191

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

MERRIMAN, Tony R., 2015. An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. *Arthritis Research and Therapy* [online]. **17**(1), 1–13. ISSN 14786362. Dostupné z: doi:10.1186/s13075-015-0609-2

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

NCBI, 2021. *NCBI: The National Center for Biotechnology Information*. [online]. Dostupné z: www.ncbi.nlm.nih.gov

NIGAM, Sanjay K. a Vibha BHATNAGAR, 2018. The systems biology of uric acid transporters. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* [online]. **27**(4), 305–313. ISSN 1062-4821. Dostupné z: doi:10.1097/MNH.0000000000000427

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

PAVELKA, Karel, 2008. Nové pohledy na léčbu hyperurikémie a dny. *Interní medicína pro praxi*. **10**(6), 268–272. ISSN 1212-7299.

RAGAB, Gaafar, Mohsen ELSHAHALY a Thomas BARDIN, 2017. Gout: An old disease in new perspective – A review. *Journal of Advanced Research* [online]. **8**(5), 495–511. ISSN 20901232. Dostupné z: doi:10.1016/j.jare.2017.04.008

ROBERTS, Rebecca Lee, Mary C. WALLACE, Amanda Jane 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

SANGER, Frederick, Steve NICKLEN a Alan R. COULSON, 1977. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. **74**(12), 5463–5467. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.74.12.5463

SARZYNSKI, Mark A., Peter JACOBSON, Tuomo RANKINEN, Björn CARLSSON, Lars SJÖSTRÖM, Claude BOUCHARD a Lena M.S. CARLSSON, 2012. Changes in Uric Acid Levels following Bariatric Surgery Are Not Associated with SLC2A9 Variants in the Swedish Obese Subjects Study. *PLoS ONE* [online]. **7**(12). ISSN 19326203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0051658

SO, Alexander a Bernard THORENS, 2010. Uric acid transport and disease. *The Journal of clinical investigation* [online]. **120**(6), 1791–1799. ISSN 0021-9738. Dostupné z: doi:10.1172/JCI42344.dietary

STIBURKOVA, Blanka, Katerina PAVELCOVA, Marketa PAVLIKOVA, Pavel JEŠINA a Karel PAVELKA, 2019. The impact of dysfunctional variants of ABCG2 on hyperuricemia and gout in pediatric-onset patients. *Arthritis research & therapy* [online]. **21**(1), 77. ISSN 1478-6362. 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 (United Kingdom)* [online]. **56**(11), 1982–1992. ISSN 14620332. Dostupné z: doi:10.1093/rheumatology/kex295
- SUN, Hong, Qiang QU, Jian QU, Xiao-Ya LOU, Yan PENG, Ying ZENG a Guo WANG, 2015. URAT1 gene polymorphisms influence uricosuric action of losartan in hypertensive patients with hyperuricemia. *Pharmacogenomics* [online]. **16**(8), 855–863. ISSN 1462-2416. Dostupné z: doi:10.2217/pgs.15.52
- SVOBODOVÁ, Radka, 2016. Hyperurikemie a dnávká artropatie - diagnostika a léčba. *Interni Medicina pro Praxi*. **18**(3), 137–141. ISSN 18035256.
- TORRES, Rosa J., Eugenio DE MIGUEL, Rebeca BAILÉN, José R. BANEGAS a Juan G. PUIG, 2014. Tubular urate transporter gene polymorphisms differentiate patients with gout who have normal and decreased urinary uric acid excretion. *Journal of Rheumatology* [online]. **41**(9), 1863–1870. ISSN 14992752. Dostupné z: doi:10.3899/jrheum.140126
- 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
- TU, Hung Pin, Chung Jen CHEN, Silent TOVOSIA, Albert Min Shan KO, Chien Hung LEE, Tsan Teng OU, Gau Tyan LIN, Shun Jen CHANG, Shang Lun CHIANG, Hung Che CHIANG, Ping Ho CHEN, Shu Jung WANG, Han Ming LAI a Ying Chin KO, 2010. Associations of a non-synonymous variant in SLC2A9 with gouty arthritis and uric acid levels in Han Chinese subjects and Solomon Islanders. *Annals of the Rheumatic Diseases* [online]. **69**(5), 887–890. ISSN 00034967. Dostupné z: doi:10.1136/ard.2009.113357
- URANO, Wako, Atsuo TANIGUCHI, Eisuke INOUE, Chieko SEKITA, Naomi ICHIKAWA, Yumi KOSEKI, Naoyuki KAMATANI a Hisashi YAMANAKA, 2013. Effect of Genetic Polymorphisms on Development of Gout. *The Journal of Rheumatology* [online]. **40**(8), 1374–1378. ISSN 0315-162X. Dostupné z: doi:10.3899/jrheum.121244
- 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 JANICJEVIC, 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
- WAN, W., Xia XU, Dongbao ZHAO, Yafei PANG a Y X WANG, 2015. Polymorphisms of uric transporter proteins in the pathogenesis of gout in a Chinese Han population. *Genetics and molecular research : GMR* [online]. **14**(1), 2546–50. ISSN 1676-5680. Dostupné z: doi:10.4238/2015.March.30.13
- WRIGHT, Alan F., Igor RUDAN, Nicholas D. HASTIE a Harry CAMPBELL, 2010. A complexity of urate transporters. *Kidney International* [online]. **78**(5), 446–452. ISSN 15231755. Dostupné z: doi:10.1038/ki.2010.206
- 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 1744-5116. Dostupné z: doi:10.1080/13880209.2016.1195847
- YANG, Qiong, Anna KÖTTGEN, Abbas DEGHAN, Albert V. SMITH, Nicole L. GLAZER, Ming Huei CHEN, Daniel I. CHASMAN, Thor ASPELUND, Gudny EIRIKSDOTTIR, Tamara B. HARRIS, Lenore LAUNER, Michael NALLS, Dena HERNANDEZ, Dan E. ARKING, Eric BOERWINKLE, Megan L. GROVE, Man LI, W. H. LINDA KAO, Michel CHONCHOL, Talin HARITUNIANS, Guo LI, Thomas LUMLEY, Bruce M. PSATY, Michael SHLIPAK, Shih Jen HWANG, Martin G. LARSON, Christopher J. O'DONNELL, Ashish UPADHYAY, Cornelia M. VAN DUIJN, Albert HOFMAN, Fernando RIVADENEIRA, Bruno STRICKER, Andre G. UITTERLINDEN, Guillaume PARÉ, Alex N. PARKER, Paul M. RIDKER, David S. SISCOVICK, Vilmundur GUDNASON, Jacqueline C. WITTEMAN, Caroline S. FOX a Josef CORESH, 2010. Multiple genetic loci influence serum urate levels and their relationship with gout and cardiovascular disease risk factors. *Circulation: Cardiovascular Genetics* [online]. **3**(6), 523–530. ISSN 1942325X. Dostupné

z: doi:10.1161/CIRCGENETICS.109.934455

YE, Shu, Sahar DHILLON, Xiayi KE, Andrew R. COLLINS a Ian N. M. DAY, 2001. An efficient procedure for genotyping single nucleotide polymorphisms. *Nucleic acids research* [online]. **29**(17), E88-8. ISSN 1362-4962. Dostupné z: doi:10.1093/nar/29.17.e88

YU, Kuang Hui, Pi Yueh CHANG, Shih Cheng CHANG, Yah Huei WU-CHOU, Li An WU, Ding Pin CHEN, Fu Sung LO a Jang Jih LU, 2017. A comprehensive analysis of the association of common variants of ABCG2 with gout. *Scientific Reports* [online]. **7**(1), 9988. ISSN 20452322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-017-10196-2

ZHANG, Dandan, Min YANG, Dan ZHOU, Zhenli LI, Libin CAI, Yuqian BAO, Hong LI, Zhongyan SHAN, Juan LIU, Duo LV, Yi LIU, Chunxiao XU, Jie LING, Yuyang XU, Shuai ZHANG, Qiong HUANG, Yongyong SHI, Yimin ZHU a Maode LAI, 2018. The polymorphism rs671 at ALDH2 associated with serum uric acid levels in Chinese Han males: A genome-wide association study. *Gene* [online]. **651**(April 2017), 62–69. ISSN 18790038. Dostupné z: doi:10.1016/j.gene.2018.01.064

8. Seznam publikací

Publikace k tématu dizertační práce

1. 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). ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms22041935 (IF = 4,556)
2. 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 = 3,303)
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]. ISSN 2077-0383. Dostupné z: doi:10.3390/jcm8111965 (IF = 3,303)
4. STIBURKOVA, Blanka, Kateřina PAVELCOVA, Marketa PAVLIKOVA, Pavel JEŠINA a Karel PAVELKA, 2019. The impact of dysfunctional variants of ABCG2 on hyperuricemia and gout in pediatric-onset patients. *Arthritis research & therapy* [online]. **21**(1), 77. ISSN 1478-6362. Dostupné z: doi:10.1186/s13075-019-1860-8 (IF = 4,103)
5. TOYODA, Yu, Kateřina PAVELCOVÁ, Martin KLEIN, Hiroshi SUZUKI, Tappei TAKADA a Blanka STIBURKOVA, 2019. Familial early-onset hyperuricemia and gout associated with a newly identified dysfunctional variant in urate transporter ABCG2. *Arthritis research & therapy* [online]. **21**(1), 219. ISSN 1478-6362. Dostupné z: doi:10.1186/s13075-019-2007-7 (IF = 4,103)

6. 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
7. QUAN, Virginia, Omer ALI, Katerina PAVELCOVA, Fiona HARRIS a Blanka STIBURKOVA, 2018. An Unusual Cause of Exercise-Induced Acute Kidney Injury. *The American journal of medicine* [online]. 131(4), e145–e146. ISSN 1555-7162. Dostupné z: doi:10.1016/j.amjmed.2017.10.053 (IF = 4,760)
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 (United Kingdom)* [online]. 56(11), 1982–1992. ISSN 14620332. Dostupné z: doi:10.1093/rheumatology/kex295 (IF = 5,245)
9. PETRU, Lenka, Katerina PAVELCOVA, Ivan SEBESTA a Blanka STIBURKOVA, 2016. Genetic background of uric acid metabolism in a patient with severe chronic tophaceous gout. *Clinica Chimica Acta* [online]. 460, 46–49. ISSN 00098981. Dostupné z: doi:10.1016/j.cca.2016.06.007 (IF = 3,207)

Publikace netýkající se tématu dizertační práce

1. PAVELCOVA, Katerina, Petra HANOVA, Hana CIFERSKA, Lenka HASIKOVA a Blanka STIBURKOVA, 2021. The Examination of a TPMT Gene Before Administration of Azathioprine in Rheumatology Practice and Identification of a Novel Variant p.W29R. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* [online]. **Publish Ah**. ISSN 1076-1608. Dostupné z: doi:10.1097/RHU.0000000000001727 (IF = 2,360)
2. STIBURKOVA, Blanka, Katerina PAVELCOVA, Lenka PETRU a Jakub KRIJT, 2018. Thiopurine-induced toxicity is associated with dysfunction variant of the human molybdenum cofactor sulfurase gene (xanthinuria type II). *Toxicology and Applied Pharmacology* [online]. 353, 102–108. ISSN 10960333. Dostupné z: doi:10.1016/j.taap.2018.06.015 (IF = 3,585)