

UNIVERZITA KARLOVA

1. lékařská fakulta



**PRIMÁRNÍ DYSURIKÉMIE:
SOUČASNÉ ZNALOSTI A NAŠE PŘÍSPĚVKY K VÝZKUMU
MOLEKULÁRNÍ PATOGENEZE**

HABILITAČNÍ PRÁCE

Ing. et Mgr. Blanka Stibůrková, Ph.D.

Praha, 2020

Název habilitační práce: PRIMÁRNÍ DYSURIKÉMIE: SOUČASNÉ ZNALOSTI
A NAŠE PŘÍSPĚVKY K VÝZKUMU MOLEKULÁRNÍ
PATOGENEZE

Autor: Ing. et Mgr. Blanka Stibůrková, Ph.D.

Pracoviště: Revmatologický ústav
Na Slupi 4, 128 50 Praha 2
Tel. +420 234 075 101, Fax. +420 224 914 451

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, 1. lékařská
fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakulní nemocnice v
Praze

Ke Karlovu 2, 128 08 Praha 2
Tel.: 22496 7167, Fax: 22496 7168

Habilitační obor: Lékařská biologie a genetika

Forma habilitační práce: Soubor publikovaných prací s komentářem

OBSAH

1. ÚVOD	4
1.1. Kyselina močová	4
1.1.1. Dysurikémie	6
1.1.2. Transport kyseliny močové a dysurikémie	8
1.1.3. Genetické pozadí transportu kyseliny močové: přínos znalostí k diagnostice a terapii hyperurikémie a dny	12
1.2. Genetické poruchy endogenní produkce kyseliny močové	14
1.2.1. Hypourikémie	15
1.2.2. Hyperurikémie	16
1.3. Genetické poruchy exkrece kyseliny močové	19
1.3.1. Hypourikémie	19
1.3.2. Hyperurikémie	21
2. CÍLE PRÁCE	24
3. KOMENTÁŘE K ZAŘAZENÝM PUBLIKACÍM	25
3.1. Genetické poruchy endogenní produkce kyseliny močové	25
3.1.1. Hypourikémie	25
3.1.2. Hyperurikémie	26
3.2. Genetické poruchy exkrece kyseliny močové	27
3.2.1. Hypourikémie	27
3.2.2. Hyperurikémie a dna	28
4. ZÁVĚR	37
5. ZAŘAZENÉ PUBLIKACE	38
6. KOMPLETNÍ SEZNAM PUBLIKACÍ	185
7. REFERENCE	192
8. PODĚKOVÁNÍ	203

1. ÚVOD

Předložená habilitační práce je věnována genetickým příčinám primární dysurikémie. V jednotlivých částech jsou na základě vlastních výzkumů diskutovány poruchy endogenní produkce i exkrece kyseliny močové zapříčiňující hypourikémii i hyperurikémii, s důrazem na přínos získaných znalostí patogenetických mechanismů v diagnostice a terapii. V práci je dodržen jednotný harvardský citační styl vycházející z citační normy ISO 690 (příjmení autora, rok vydání), použitý citační manažer EndNote X7. Zařazené publikace a kompletní seznam publikací je pro přehlednost uveden v rozšířené citaci styl ISO 690 s uvedením jmen všech autorů.

1.1. Kyselina močová

Kyselina močová (2,6,8-trihydroxypurin) je u lidí a vyšších primátů konečným produktem degradace purinů. U ostatních živočichů je kyselina močová (KM) dále metabolizována urát oxidázou (EC 1.7.3.3) na 5-hydroxyizourát, který je degradován v závislosti na druhu organismu na allantoin, ureu nebo amoniak. U hominidů je tento enzym plně deficientní z důvodu kumulace genetických variant vedoucích ke ztrátě funkce, které postupně vznikly v průběhu miocénu (Wu et al., 1992). Kyselina močová je u člověka efektivně renálně reabsorbována (glomerulární filtrace, reabsorpce, sekrece, postsekreční reabsorpce). Sérová hladina kyseliny močové je intra i extra personální, a její hladina je významně ovlivňována věkem a pohlavím (Stiburkova a Bleyer, 2012). Vylučování KM je ze dvou třetin zajišťováno ledvinami, třetinou gastrointestinálním traktem. Clearance KM v ledvinách je obvykle stálá, přibližně 90 % je v proximálních tubulech reabsorbováno, 10 % je vyloučeno močí. Výsledkem je více než desetinásobné zvýšení hladiny KM v séru u člověka oproti jiným savcům. Denní produkce a vylučování KM činí přibližně 1 000 mg a u dospělého jedince je za běžných podmínek relativně konstantní.

Sérová hladina KM má významný koeficient heritability, dle řady studií v rozmezí 0,38 – 0,63 (Nath et al., 2007; Tang et al., 2003; Wilk et al., 2000; Yang et al., 2005). Rozsáhlá meta-analýza více než 16 000 subjektů ukázala významný vliv genetické variability urikémie (23, 9%) oproti méně než 0,3 % vlivu dietních opatření (Major et al., 2018). KM je považována za jeden z významných antioxidantů v biologických tekutinách a vzhledem k její vysoké koncentraci je majoritním nízkomolekulárním antioxidantem v séru. Reaguje bez enzymové katalýzy s volnými radikály za vzniku allantoinu a dalších látek (Kim et al., 2009). Přestože vliv KM na průběh oxidativního stresu v organismu je široce studované téma, její role v tomto procesu doposud nebyla jednoznačně objasněna (Glantzounis et al., 2005). V některých epidemiologických studiích je zvýšená hladina KM uváděna ve spojitosti se zvýšeným rizikem výskytu kardiovaskulárních onemocnění, jejichž patogeneze souvisí s přítomností oxidativního stresu (Bickel et al., 2002; Viazzi et al., 2005). Studie zaměřená na antioxidační vlastnosti KM ukázala, že během intenzivní aerobní fyzické zátěže, kdy stoupá produkce aktivních forem kyslíku, byl zaznamenán pokles koncentrace KM v organismu a zároveň zvýšení koncentrace allantoinu ve svalech (Palmer et al., 2013). Při fyzické zátěži u zdravých jedinců dochází ke krátkodobému zvýšení hladiny KM v séru, což má za následek nárůst jeho antioxidační kapacity (Fabbrini et al., 2014). Potenciálně protektivní antioxidační efekt KM je popsán v souvislosti se sníženým rizikem rozvoje idiopatické Parkinsonovy choroby u jedinců s trvale zvýšenou hladinou KM nad normourikemický medián (Mikami et al., 2000). Naproti tomu výskyt trvale snížené hladiny KM vzhledem ke kontrolní skupině je asociován se zvýšeným rizikem výskytu neurodegenerativního onemocnění roztroušené sklerózy (Waring et al., 2003) a schizofrenie (Davis et al., 1996).

1.1.1. Dysurikémie

Primární chronická dysurikémie vzniká nerovnováhou mezi endogenní produkcí a exkrecí kyseliny močové. Sérová koncentrace KM je komplexním fenotypem, do kterého se promítá kombinace vnějších vlivů a heterogenního genetického pozadí včetně genových interakcí. V diagnostickém algoritmu je třeba vzít v úvahu také sekundární dysurikémii, která může vzniknout z široké řady příčin – např. hladověním, nadměrným přísunem purinů, farmakoterapeutickým ovlivněním, renálním postižením, zvýšeným rozpadem buněk (pneumonie, hemolytická anemie, psoriáza, polycytémie, leukémie aj.).

Hypourikémie, definována jako hodnota sérové hladiny KM $< 120 \mu\text{mol/l}$, dle dostupných údajů s prevalencí 0,21 – 0,53 % (Bugdayci et al., 2008; Son et al., 2016; Wakasugi et al., 2015), může být zapříčiněna blokem v posledním kroku purinové degradace (hereditární xantinurie) nebo dysfunkcí v renální reabsorpci KM (renální hypourikémie). Ačkoli je elevace KM popisována jako protektivní v řadě neurologických onemocnění, u vzácných genetických příčin způsobujících výraznou hypourikémii není u pacientů klinický neurologický nálezn (s výjimkou xantinurie typu III). Řada pacientů s hypourikémií je asymptomatických a hypourikémie je diagnostikována během rutinních vyšetření.

Hyperurikémie je nejčastěji definována jako hodnota KM $> 360 \mu\text{mol/l}$ u žen a dětí, KM $> 416 \mu\text{mol/l}$ u mužů. Populační studie v závislosti na použité definici a zkoumané populaci uvádí prevalenci hyperurikémie u mužů 24 – 29 %, u žen podstatně nižší 2,6 – 20 %, u dětí je hyperurikémie vzácná. Analýzy se shodují na vysokém podílu hyperurikemických mužů, prevalence žen s nadlimitní hodnotou sérové kyseliny močové je populačně specifická a opakovaně nižší v evropské populaci oproti asijskému regionu (Chang et al., 2001; Chen et al., 1998; Lin et al., 2000). Hyperurikémie je asociována s řadou závažných onemocnění – hypertenzí, kardiovaskulárních chorob, inzulinovou rezistencí, metabolickým syndromem či

postižením ledvin (Hayden a Tyagi, 2004; Heinig a Johnson, 2006; Sui et al., 2008; Tamba et al., 2008).

Hyperurikémie je kauzální příčinou dny. Dna, *arthritis urica*, je metabolické onemocnění způsobené zánětlivou reakcí na ukládání krystalů KM do kloubů a měkkých tkání. Dna je nejčastější zánětlivá artritida, v rozsáhlém epidemiologickém výzkumu (8 300 000 subjektů) z let 2007 – 2008 v USA byla u téměř 4 % dospělých pacientů diagnostikována dna: 5,9 % mužů; 2,0 % žen (Zhu et al., 2011). Výrazně vyšší prevalence dny, více než dvojnásobná, se vyskytuje u vybraných etnických skupin: zejména Maorů či původních obyvatel Tchajwanu a Pacifiku (Winnard et al., 2012). Prevalence dny narůstá s věkem, nástup onemocnění je typický mezi čtvrtou až šestou dekádou. V rozsáhlé kohortě dnavých pacientů z Velké Británie (23 857 subjektů) byl průměrný věk nástupu onemocnění 61,9 roku \pm 14,5 (Rothenbacher et al., 2011). U žen incidence dny výrazně stoupá po menopauze v důsledku poklesu hladiny estrogenu a snížením jeho urikosurického účinku. Realitou současného vývoje je stoupající prevalence, incidence i časnější nástup onemocnění, doložena řadou epidemiologických studií (Arromdee et al., 2002; Kuo et al., 2015; Lopez Lopez et al., 2017; Saag a Choi, 2006). Jednou z hlavních příčin se jeví dlouhodobý trend mnohonásobně zvýšené spotřeby fruktózy oproti minulosti, který vede k rychlé spotřebě adenosintrifosfátu a jeho degradaci na konečný produkt purinových metabolitů – kyselinu močovou (Johnson et al., 2007).

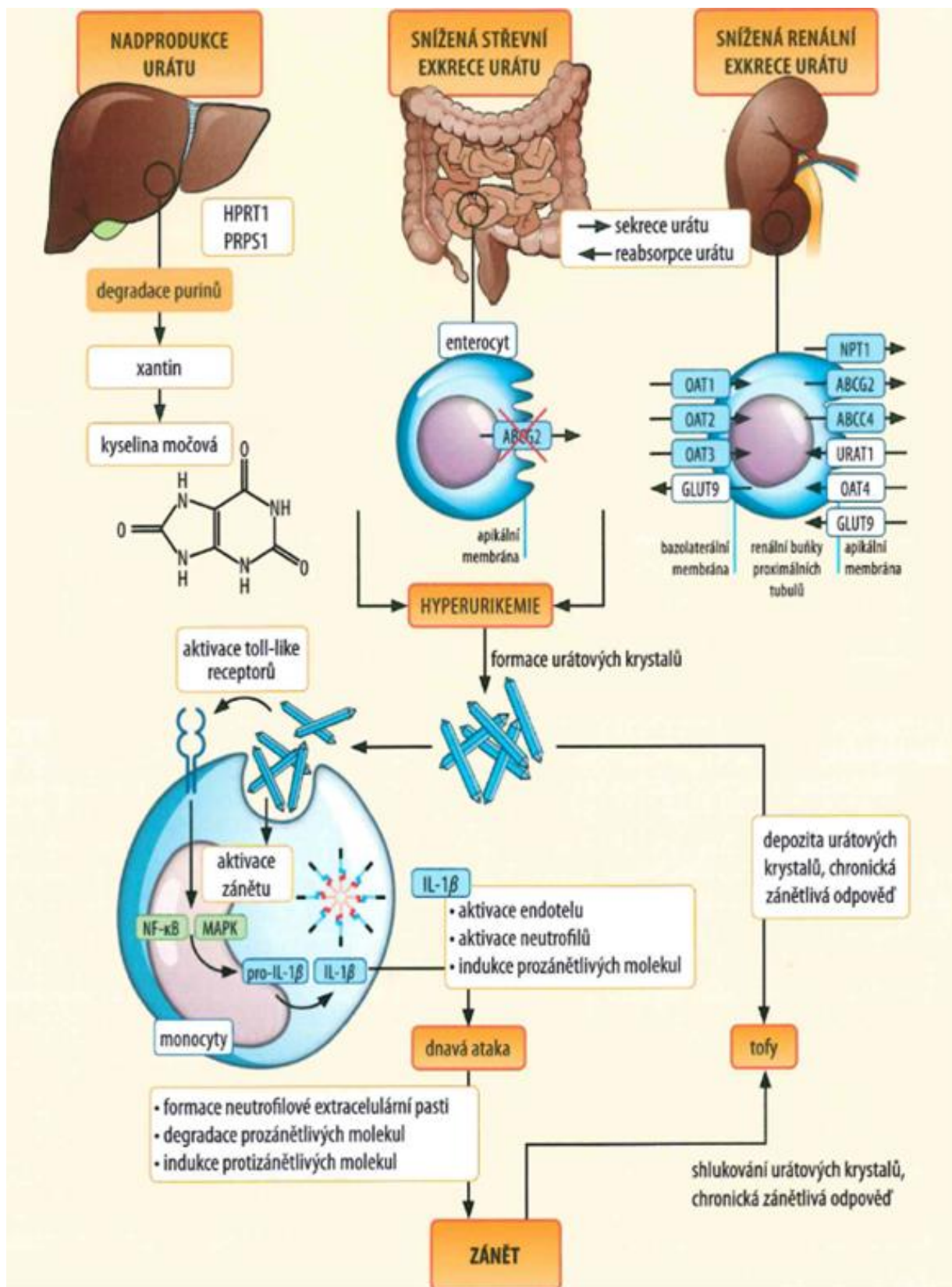
Detailní studie týkající se vztahu mezi incidencí asymptomatické hyperurikémie a dny jsou ojedinělé. Studie z roku 1987 (Campion et al., 1987) zkoumala kohortu 2 046 zdravých mužů po dobu 15 let. U jedinců s hladiny sérové KM $>$ 531 $\mu\text{mol/l}$ byla roční incidence dny 4,9 % ve srovnání s 0,5 % ve skupině jedinců s hladinou KM 413 – 530 $\mu\text{mol/l}$, a s roční incidencí 0,1 % v normourikemické skupině s hladinou KM $<$ 412 $\mu\text{mol/l}$. Skupina s hladinou KM $>$ 531 $\mu\text{mol/l}$ dosáhla kumulativní incidence dny 22 % po 5 letech. U jedinců

s hypertenzí byla incidence dny třikrát vyšší ($P < 0,01$). Tato data podporují názor o benefitu léčby asymptomatické hyperurikémie a ukazují na významnou úlohu dalších mechanismů včetně genetických variant ovlivňujících vznik depozit urátových krystalů a zánětlivé reakce.

Vzácné monogenně podmíněné enzymopatie hypoxantin-guaninfosforibozyltransferázy (gen *HPRT1*) a fosforibozylpyrofosfátsyntetázy (gen *PRPS1*) vedoucí k nadprodukcii purinů mechanismem přímého postižení recyklace a syntézy byly ve 20. století vnímány jako majoritní genetické faktory dny. Nicméně posun ve znalostech genetických variant spojených s hladinou KM a dnou, díky rozsáhlým celogenomovým asociačním studiím v poslední dekádě a následnou funkční charakterizací kandidátních variant, jasně ukázal, že zdaleka nejčastějším patogenetickým mechanismem vedoucím ke vzniku hyperurikémie/dny je snížená exkrece kyseliny močové spojená s genetickými variantami urátových transportérů. Mechanismus hyperurikémie a dny je shrnut na Obrázku 1.

1.1.2. Transport kyseliny močové a dysurikémie

Renální transport kyseliny močové zajišťuje řada proteinů lokalizovaných na apikální i bazolaterální membráně proximálních tubulů: majoritně urát-aniontový přenašeč URAT1 (*SLC22A12*) (Enomoto et al., 2002), glukózový transportér GLUT9 (*SLC2A9*) (Vitart et al., 2008; Wallace et al., 2008) a široce exprimovaný sekretor ABCG2 (*ABCG2/BCRP*), který má významnou úlohu v transportu kyseliny močové i řady xenobiotik v renálním i gastrointestinálním traktu (Dehghan et al., 2008). Varianta rs12498742 genu *SLC2A9* se podílí na přibližně 3 % variabilitě transportu kyseliny močové (Doring et al., 2008; Hollis-Moffatt et al., 2009), což je ve srovnání s jinými komplexními onemocněními významný efekt – např. protein FTO (α -ketoglutarát-dependentní dioxygenáza) silně asociovaný v populaci evropského původu s obezitou (Frayling et al., 2007) je podkladem pouze pro 0,3 % fenotypové odlišnosti. Dysfunkční varianty transportéru GLUT9 jsou kauzální pro druhý



Obrázek 1. Mechanismus hyperurikémie a dnavé progresse, upraveno dle (Major, Dalbeth, Stahl a Merriman, 2018).

patologický pól urikémie: hereditární renální hypourikémii typ 2 (RHUC2, OMIM 612076) (Matsuo et al., 2008), dysfunkční varianty URAT1 pro renální hypourikémii typ 1 (RHUC1, OMIM 220150) (Enomoto et al., 2002).

Reabsorpci KM dále zajišťují apikální membránové transportéry OAT4 (*SLC22A11*) (Hagos, Stein, Ugele, Burckhardt a Bahn, 2007) a OAT 10 (*SLC22A13*). OAT4 je exprimován tkáňově specificky v ledvinách a placentě (Ekaratanawong et al., 2004), OAT 10 navíc v srdci, mozku a střevě (Bahn et al., 2008).

Sekreční podíl transportu KM zajišťuje skupina proteinů v apikální membráně proximálních tubulů – zejména produkt genu ATP-binding cassette, subfamily G, member 2 (*ABCG2/BCRP*) ABCG2 (Woodward et al., 2009). Na transportu KM se podílí také protein hNPT4 (human sodium phosphate transporter 4), produkt genu *SLC17A3*, exprimovaný kromě ledvin i v játrech. Kauzální alelické varianty v *SLC17A3* způsobující snížení urátové sekrece byly popsány u pacientů s hyperurikémií (Jutabha et al., 2010). Dalším urátovým transportérem je vysoce polymorfní MRP4 protein, člen MRP/ABCC subfamily ATP-binding cassette transporters, nacházející se na plazmatické membráně řady odlišných tkání s bariérovou funkcí (ledviny, játra, střevo, placenta, mozek) (Eraly et al., 2008; Hoque, Conseil, a Cole, 2009; Russel, Koenderink a Masereeuw, 2008). U urátového transportéru NPT1 (*SLC17A1*) byla nalezena signifikantní asociace se sníženou hladinou KM (Chong, Kristjansson, Zoghbi a Hughes, 1993; Uchino et al., 2000; Urano et al., 2010). Sekreci urátu na bazolaterální membráně zajišťuje kromě majoritního GLUT9 také OAT1 (*SLC22A6*) a OAT3 (*SLC22A8*). Oba proteiny jsou exprimovány predominantně v ledvinách, se sníženou specifitou v dalších tkáních, kde přenášejí široké spektrum substrátů včetně řady léčiv (Cha et al., 2001; Sekine, Watanabe, Hosoyamada, Kanai a Endou, 1997; Xu et al., 2006).

Majoritní trans-membránový efluxní protein ABCG2 je široce exprimován v řadě tkání s bariérovou funkcí, např. v epitelu proximálních ledvinných tubulů, epitelu tenkého

střeva a zažívacího traktu, v hematotestikulární a hematoencefalické bariéře. Funkční transportér je homodimer, a na rozdíl od ostatních urátových transportérů ke své funkci hydrolyzuje ATP (McDevitt et al., 2009). ABCG2 klíčově reguluje farmakokinetiku a účinnost řady xenobiotik a zvýšení jeho exprese bylo identifikováno jako příčina mnohočetné lékové rezistence v buněčných nádorových liniích nejen u onemocnění prsu (Allikmets, Schriml, Hutchinson, Romano-Spica a Dean, 1998; Mao a Unadkat, 2005). Gen *ABCG2* je polymorfní, v současnosti bylo dle dostupných veřejných databází identifikováno více než 45 alelických variant, u naprosté většiny se vzácnou frekvencí $< 0,0001$. Časté varianty p.V12M (rs2231137) a p.Q141K (rs2231142) se vyskytují jako běžné varianty ve většině etnických skupin, i když s výrazně rozdílnou frekvencí – např. dle ExAC databáze jsou alelové frekvence pro variantu p.Q141K 10,3 % v evropské populaci (s vyloučením finského původu) oproti 30,7 % v populaci východní Asie. V asijské populaci se vyskytuje navíc varianta p.Q126X (rs72552713), s frekvencí až 2,4 % v japonské populaci, která je v jiných populacích vzácná až raritní (Heyes et al., 2018; Sakiyama et al., 2014). ABCG2 výrazně ovlivňuje sérovou hladinu KM se statisticky významným rozdílem daným pohlavím a populací, častá alelická varianta p.Q141K, lokalizovaná ve vazebné ATP doméně, způsobuje zhruba poloviční redukci urátového transportu a signifikantně častěji se vyskytuje u pacientů s hyperurikémií a primární dnou (Anzai et al., 2012; Ichida et al., 2012; Kolz et al., 2009; Matsuo et al., 2009; Woodward, Kottgen, Coresh, Boerwinkle, Guggino a Kottgen, 2009).

Transport kyseliny močové je tedy komplexní proces zahrnující řadu transmembránových proteinů zajišťujících reabsorpci a sekreci na apikální i bazolaterální straně membrán proximálních tubulů a v případě ABCG2 i s významným podílem transportu KM v gastrointestinálním traktu. Ačkoli jejich vzájemné ovlivnění není dostatečně známo, studie ukazují na model „urátového transportozómu“ se značným vzájemným ovlivněním aktivity přenosu (Anzai, Kanai a Endou, 2007).

1.1.3. Genetické pozadí transportu kyseliny močové: přínos znalostí k diagnostice a terapii hyperurikémie a dny

Celogenomové asociační analýzy (GWAS) jsou nejčastějším metodickým přístupem pro identifikaci genetických variant komplexních onemocnění, nicméně v drtivé většině neobjasňují jednoznačně kauzalitu mezi genetickou variantou a mechanismem patogeneze, ale vedou spíše k identifikaci rizikových haplotypů. Jedním z hlavních úskalí pro GWAS studie zatím nepřinesly jasné odpovědi, které by se bezprostředně promítly do diagnostiky a terapie multifaktoriálních revmatologických onemocnění, je nedostatečně přesná klinická definice souboru, do které se negativně promítá zejména genetická heterogenita těchto chorob, různý věk nástupu onemocnění, neúplná penetrance, etnická heterogenita či fenokopie (Stibůrková, 2018).

Zásadní genomickou prací týkající se urikémie byla rozsáhlá GWAS studie více než 140 000 evropských subjektů, jejímž výsledkem byla identifikace 18 nových genetických lokusů asociovaných s hladinou sérové KM (Kottgen et al., 2013). Další rozsáhlé analýzy včetně jihoasijské či afroamerické populace konfirmovaly a rozšířily počet genetických lokusů asociovaných s hyperurikémií na více než 30, třetinu z těchto genů tvoří urátové transportéry lokalizované v ledvinách a gastrointestinálním traktu (Koltz al., 2019). GWAS analýzy častých genetických variant potvrdily také významnou heritabilní složku sérové hladiny urátu v evropské populaci (45 – 68 %), nicméně další genetický podíl je pravděpodobně zapříčiněn vzácnými genetickými variantami či variacemi v počtu kopií, které mohou být ovlivněny i populační specifitou výskytu nejen častých, ale i vzácných variant. Celogenomové asociační studie fenotypu klinicky definované dny jsou výrazně méně zastoupeny. V současnosti byla publikována pouze necelá desítky analýz, většina s relativně malými soubory pacientů - přibližně 500 až 2500 subjektů/studii (Stibůrková, 2018).

V současné době nelze klinicky predikovat, zda u pacientů s hyperurikémií dojde k rozvoji dny, a pokud ano, zda je zde riziko rekurentních dnavých atak, tvorby tofů či vzniku kloubních poškození. K riziku progresu onemocnění přispívá řada determinant, z nichž nejvýznamnější je hladina urikémie. Genetické pozadí molekulárně biologické podstaty urátového transportu hraje významnou roli v patogenezi hyperurikémie a dny. Pochopení komplexního vztahu mezi genotypem a fenotypem dny vede k současnému přenosu těchto poznatků do klinické praxe: včasné diagnostiky a efektivní léčby tohoto častého revmatologického onemocnění. Stratifikace rizik zahrnující genetické testování – vhodné u pacientů s časným nástupem a/nebo familiárním výskytem onemocnění – může umožnit personalizované rozhodnutí, například zda by měla být farmakoterapie hyperurikémie zahájena brzy po, nebo dokonce před, prvním klinickým nálezem dny.

Snížená odpověď na terapii alopurinolem, lékem první volby pro snížení urikémie, se vyskytuje poměrně často a může mít více příčin: sníženou konverzi alopurinolu na aktivní metabolit oxypurinol a jeho sníženou renální exkreci, abnormality ve struktuře a/nebo aktivitě xantin oxidázy/dehydrogenázy a aldehyd oxidázy či lékové interakce. Nedostatečná léčebná odpověď při podávání alopurinolu je definována jako nedosažení hladin urikémie ≤ 360 $\mu\text{mol/l}$ při denní dávce > 300 mg alopurinolu a současné prokázané spolupráci pacienta (nález oxypurinolu v plasmě a/nebo moči). V současnosti je alopurinol-nedostatečná léčebná odpověď unikátně asociována s variantami genu *ABCG2* (95 % interval spolehlivosti CI 1.70, 4.48; $P = 6,0 \times 10^{-5}$; adjustace s věkem, pohlavím, BMI, etnicitou, glomerulární filtrací, medikací diuretiky a antihyperurikemickými léky) (Roberts et al., 2017). Funkční studie prokázaly substrátovou specifitu alopurinolu i oxypurinolu pro transport zajišťovaný ABCG2 a modulaci efluxu těchto purinových sloučenin u časté varianty p.Q141K (Wen et al., 2015). Studie dysfunkční varianty p.Q141K ukázala intracelulární akumulaci alopurinolu a oxypurinolu v buněčných liniích odvozených od lidských embryonálních ledvinných buněk

(HEK 293), což může vést ke zvýšené koncentraci těchto látek v tubulárních buňkách a naopak ke snížení jejich koncentrace v tubulární tekutině. Sérová hladina oxypurinolu byla u pacientů s dysfunkčními variantami ABCG2 nalezena zvýšená oproti subjektům s nativní formou transportéru (Nakamura et al., 2018). Ovlivněny mohou být i další majoritní transportéry – expresní studie v oocytech *Xenopus laevis* ukazují na možný inhibiční efekt oxypurinolu pro reabsorpční funkci transportérů GLUT9 a URAT1.

Znalosti genetického pozadí a patogeneze jsou tedy podstatné pro včasné rozpoznání etiologie onemocnění a volbě vhodné léčby (inhibitory xantin oxidázy/dehydrogenázy *versus* urikosurika a selektivní inhibitory urátové reabsorpce). Genetické riziko snížené odpovědi na alopurinol u pacientů s dysfunkčními variantami ABCG2 (nejen častá varianta p.Q141K, ale i řada vzácných variant) u části pacientů vede k přechodu na nepurinový analog febuxostat. Další terapeutickou možností je aktivní metabolit Lesinurad (RDEA594) či Verinurad (RDEA3170), který selektivně inhibuje transportér URAT1. Recentní klinické studie prokázaly důležitost podávání inhibitorů URAT1 nikoli v monoterapii, ale v kombinaci s inhibitory xantin oxidázy/dehydrogenázy (alopurinol, febuxostat) z důvodu zamezení možného výskytu renálních komplikací typických pro pacienty s renální hypourikémií (Bardin et al., 2017; Shiramoto et al., 2018).

1.2. GENETICKÉ PORUCHY ENDOGENNÍ PRODUKCE KYSELINY MOČOVÉ

Produkce KM je dána balancí mezi endogenním příjmem purinů, purinovou *de novo* syntézou, recyklací a degradací. Znalosti urátového transportu získané v posledním desetiletí potvrzují dřívější *in silico* analýzu lidského purinového metabolismu, který ještě před identifikací urátových transportérů stanovil jako pravděpodobně nejvýznamnější příčinu vzniku hyperurikémie dysfunkce renální exkrece KM. V tomto modelu 1 % úbytek exkrece vede k téměř pětinasobnému nárůstu KM, zatímco změny stejného rozsahu v aktivitách

enzymů purinového metabolismu, které způsobují hyperurikémii mechanismem nadprodukce KM (přímým postižením recyklace a syntézy purinů), vedou k nesrovnatelně nižšímu vzestupu sérové KM (Curto, Voit, Sorribas a Cascante, 1998). Většina deficitů enzymových aktivit v dráze syntézy KM je tedy pravděpodobně bez klinické manifestace a zůstává nedetekovatelná. Pouze několik významných dysfunkcí zapříčiňujících hyperurikémii, jako deficit HPRT či superaktiva PRPS1, je diagnostikováno (Curto, Voit a Cascante, 1998). Naproti tomu i „malé“ defekty v exkreci KM mohou významně ovlivnit sérovou hladinu KM a vést k patologickým hodnotám KM: hyperurikémii i hypourikémii.

1.2.1. HYPOURIKÉMIE

Hypourikémie z důvodu genetické poruchy endogenní produkce KM je výsledkem enzymových deficitů v degradační purinové dráze - raritní autozomálně recesivně dědičná xantinurie. Typ I (OMIM 278300) je způsoben deficitem xantin oxidázy/dehydrogenázy (XDH/XO, EC 1.17.1.4/1.), která katalyzuje poslední dva kroky purinového metabolismu – konverzi hypoxantinu a xantinu na kyselinu močovou (Ichida et al., 1993). Typ II (OMIM 603592) je způsoben kombinovanou deficiencí xantin oxidázy/dehydrogenázy a aldehyd oxidázy (AOX, EC 1.2.3.1) (Reiter et al., 1990), případně nefunkčním kofaktorem nezbytným pro aktivitu obou enzymů – molybden kofaktor sulfurázou (*MOCOS*, EC 2.8.1.9, OMIM 613274) (Ichida, Amaya, Noda, Minoshima, Hosoya, Sakai, Shimizu a Nishino, 1993). Klinicky odlišný typ III (OMIM 252150) je způsoben deficitem molybdenového kofaktoru na základě genetických variant v genech *MOCS1*, *MOCS2* a *GPHN*, které ovlivňují kromě dvou zmíněných enzymů také funkci sulfid oxidázy (EC 1.8.3.1). Klinická odlišnost xantinurie III je charakterizována závažným, progresivním a fatálním neurologickým poškozením v časném věku. Nicméně naše dosud nepublikovaná data prokázala kauzalitu genetické varianty rs776441627 v genu *MOCS2A* a existenci mírného fenotypu onemocnění bez závažných

neurologických nálezů u čtyř pacientů romského původu (ze tří rodin), nesoucí shodnou variantu p.Ile82Phe v genu *MOCS2A*. Publikace upozorňující na identifikaci prevalentní kauzální varianty v romské populaci (4,2 % alelová frekvence p. Ile82Phe v kontrolní kohortě 120 alel romského původu oproti nulovému nálezu této alely v souboru více než 90 000 alel evropské, asijské či latinské populace dle databáze ExAc) a zejména na potřebnou změnu diagnostického algoritmu, s efektivním využitím hypourikémie jako klinického markeru onemocnění, je v přípravě.

Klasická xantinurie (typ I a II) byla celosvětově popsána cca u 150 pacientů, zhruba třetina byla geneticky potvrzena. Biochemickými markery onemocnění je výrazná hypourikémie (sérové hladiny KM mohou být i pod detekčním minimem 5 $\mu\text{mol/l}$) a násobně zvýšené hladiny hypoxantinu a/nebo xantinu v moči i plazmě. Pro upřesnění typu onemocnění se běžně používá alopurinolový zátěžový test s následným stanovením enzymové aktivity XDH/XO a AOX a finální molekulárně genetická diagnostika. Klinická variabilita je široká, zhruba polovina pacientů je asymptomatických. Klinickými markery je urolitiáza, nefrolitiáza, případně akutní renální selhání. Byla popsána také depozita xantinu způsobující např. kardiomyopatie. Kauzální léčba pro xantinurii není k dispozici.

1.2.2. HYPERURIKÉMIE

Primární hyperurikémie z důvodu nadprodukce KM může být výsledkem zvýšené syntézy purinů *de novo* nebo urychlené degradace purinových nukleotidů. Nicméně u řady dědičných metabolických onemocnění se vyskytuje poměrně často také sekundární hyperurikémie (glykogenózy, intolerance fruktózy, porucha fruktóza-1,6-bisfosfatázy nebo mitochondriální poruchy energetického metabolismu). Časná hyperurikémie a dna společně s pomalu progredujícím chronickým tubulointersticiálním onemocněním ledvin je typickým klinickým markerem u autozomálně dominantního tubulointersticiálního ledvinného

onemocnění způsobeného patogenními variantami v uromodulinu (ADTKD-UMOD). Tato recentně definovaná jednotka (<http://www.genereviews.org>) zahrnuje dříve definovaná onemocnění familiární hyperurikemickou nefropatii typ 1 (FJHN1, OMIM 162000), medulární cystické onemocnění ledvin typ 2 (MCKD2, OMIM 603860) a ledvinná onemocnění asociovaná s uromodulinem a reninem (Hart et al., 2002; Hodanova et al., 2005; Vylet'al et al., 2006; Zivna et al., 2009). Hyperurikémie spolu s redukovanou exkreční frakcí KM jsou klíčovými biochemickými markery pro tuto skupinu onemocnění.

Mezi enzymopatie, které způsobují hyperurikémií přímým postižením recyklace a syntézy purinů, patří X-vázané dysfunkce hypoxantin-guaninfosforibozyltransferázy (*HPRT1*, EC 2.4.2.8, OMIM 308000) a raritní superaktivita fosforibozylpyrofosfátsyntetázy (*PRPS1*, EC 2.7.6.1, OMIM 311850).

HPRT je klíčovým enzymem purinové šetřící dráhy s duální funkcí konverze guaninu na guanin monofosfát a následně hypoxantinu na inozin monofosfát. Deficit HPRT je nejčastější poruchou metabolismu purinů vyskytující se ve výrazně klinicky rozdílných fenotypech (Lesch a Nyhan, 1964) a jeho patogeneze není plně objasněna. V současnosti se používá rozdělení dle projevů onemocnění do tří skupin. Nejmírnější fenotyp je spojen pouze s manifestací nadprodukce purinů a následnou zvýšenou syntézou KM. Hlavními klinickými markery jsou časná hyperurikémie/dna, urolitiáza a nefrolitiáza. Střední fenotyp je charakterizován projevy nadprodukce KM společně s variabilním spektrem neurologické manifestace onemocnění: atetoidní nebo choreoatiformní pohyby, hyperreflexie, torzní dystonie, hypotonie, zpomalení až zástava psychomotorického vývoje (Schretlen et al., 2001; Schretlen et al., 2013). Těžký deficit HPRT, označovaný jako Lesch-Nyhanův syndrom, je provázen psychiatrickými projevy ve formě automutilačního chování (okusování rtů, jazyka, konečků prstů), které se objevuje zhruba od druhého roku života (Jinnah et al., 2010; Schretlen et al., 2005). Děti se rodí klinicky zdravé, jedním z prvních příznaků může být

oranžové zbarvení moče a plenek od vysrážených krystalů KM v moči. Diagnóza deficitu HPRT je založena na přítomnosti hyperurikémie, hyperurikosurie a zvýšené hladině hypoxantinu a xantinu v moči a/nebo plazmě. Diagnostický algoritmus pokračuje stanovením HPRT aktivity v erythrocytech, případně fibroblastech, která koreluje s tíží onemocnění (Jinnah et al., 2004) a finálně je diagnóza potvrzena molekulárně genetickým nálezem. V současnosti je známo přes 500 genetických variant *HPRT1* včetně rozsáhlých delecí. Kauzální léčba onemocnění není k dispozici. Nadprodukce KM je ošetřena podáváním inhibitorů xantin oxidázy/dehydrogenázy, z důvodu možného negativního ovlivnění neurologických symptomů (akumulace oritidinu a 5-aminoimidazol-4-karboxamid ribonukleotidu) je preferováno podávání nepurinového analogu febuxostatu ((Stiburkova, 2017 podle (Duley et al., 2011; Simmonds et al., 1991)).

Fosforibozylpyrofosfátsyntetáza, v enzymaticky aktivní formě hexamer sestávající se ze tří homodimerů (Chen et al., 2015), je klíčovým enzymem syntézy nukleotidů, deoxynukleotidů a jejich derivátů, účastní se také biosyntézy pyridinů a pyrimidinů. *PRPS1* katalyzuje konverzi adenosintrifosfátu a ribózy-5-fosfátu na 5-fosfo- α -D-ribozyl,1-pyrofosfát. Genetické varianty *PRPS1* jsou spojeny kromě výše uvedené *PRPS1* superaktivity i s dalšími mendeliánskými onemocněními jako výsledkem snížené enzymové aktivity *PRPS1*: neuropatií Charcot-Marie-Tooth (OMIM 311070), Arts syndromem (MIM 301835) a X-vázanou nesyndromovou ztrátou sluchu typu 1 (OMIM 304500). Superaktivita *PRPS1*, způsobená defektní alosterickou regulací enzymové aktivity (Becker et al., 1996), zvyšuje hladinu KM nadměrnou produkcí purinů a vede k hyperurikémii a hyperurikurii. Onemocnění je vysoce klinicky variabilní a bylo diagnostikováno celosvětově u méně než dvou desítek rodin s nálezem přibližně 20 raritních kauzálních alelických variant. Pacienti s mírným fenotypem mají klinický nález purinové nadprodukce (hyperurikémie/dna, urolitiáza, nefrolitiáza) bez neurologických symptomů. Poruchy růstu, zpomalení

psychomotorického vývoje, hypotonie, ataxie, percepční hluchota jsou častými projevy těžšího fenotypu superaktivity PRPS1 (Liu et al., 2013; Mittal et al., 2015). Diagnostické schéma je obdobné jako u deficitu HPRT.

Deficit HPRT i superaktivita PRPS1 jsou spojeny s X-vázanou recesivní dědičností. Přenašečky jsou symptomatické v závislosti na podílu inaktivace X chromozómu (Torres a Puig, 2017). V rodinách s tímto onemocněním se tedy můžeme setkat s plně symptomatickými (vzácně), částečně symptomatickými či asymptomatickými nositelkami patogenních variant v genu *HPRT1* a *PRPS1* (Kostalova et al., 2015; Rinat et al., 2006; Sebesta et al., 2008; Zikanova et al., 2018). Role molekulárně genetického vyšetření je tedy primární, ačkoli u zhruba 5 % pacientů není nalezena kauzální varianta v genových kódujících oblastech (Dawson et al., 2005; Nguyen et al., 2012).

1.3. GENETICKÉ PORUCHY EXKRECE KYSELINY MOČOVÉ

1.3.1. HYPOURIKÉMIE

Produkt genu *SLC22A12*, protein URAT1, je vysoce specificky exprimovaný pouze v apikální membráně buněk proximálních tubulů (Enomoto et al., 2002). URAT1 se podílí na reabsorpci kyseliny močové, kdy KM prochází z lumen přes apikální membrány epitelu do buněk, pak dále přes bazolaterální membrány do mezibuněčného prostoru a krevního řečiště. Klíčovou reabsorpční roli transportéru URAT1 podporuje kauzalita genetických variant *SLC22A12* se sníženou transportérovou funkcí v případě vzácného mendeliánského onemocnění renální hypourikémii typu 1 (RHUC1, OMIM 220150). RHUC je heterogenní dědičné onemocnění způsobené poškozením tubulárního transportu KM, nedostačující reabsorpcí a/nebo zvýšenou sekrecí mechanismem endoteliální dysfunkce (Enomoto et al., 2002; Sugihara et al., 2015). Biochemickými markery jsou výrazná hypourikémie (sérové hladiny KM přibližně 40 – 60 $\mu\text{mol/l}$, referenční rozmezí urikémie > 120 $\mu\text{mol/l}$) a násobně

zvýšená exkreční frakce KM. Klinicky se onemocnění projevuje urolitiázou, nefrolitiázou a u části pacientů akutním renálním selháním (často opakované po předchozí fyzické námaze). Vysoká incidence japonských a korejských pacientů je odrazem alelické frekvence 2,3 % prevalentní dysfunkční varianty rs121907892 (p.W258X) (Ichida et al., 2008). Nicméně světově nejvyšší frekvence predominantních dysfunkčních variant byla recentně identifikována u romské populace (1016 jedinců z regionů České Republiky, Slovenska a Španělska): varianta rs200104135 (p.T467M) se vyskytovala s frekvencí 5,6 %, deleční varianta p.L415_G417 s frekvencí 1,9 % (Stiburkova et al., 2016a), viz příloha 9. Deleční varianta p.L415_G417 nebyla dosud identifikována v žádné z veřejně dostupných databází. Varianta rs200104135 se v jiných etnických skupinách vyskytuje hluboko pod 1 %, dle databáze EXaC má nejčastější alelovou frekvenci 0,006 v populaci jižní Asie, což koresponduje s nálezem varianty p.T467M u rodiny sinhálského původu (Sri Lanka) s fenotypem renální hypourikémie (Vidanapathirana et al., 2018). Vlivem předpokládaného efektu zakladatele a genetického driftu se tedy u vybraných populací výrazně zvyšuje prevalence tohoto jinak raritního dědičného onemocnění (Stiburkova, 2017).

V roce 2007 – 2009 byl nezávislými studii opakovaně nalezen vztah mezi genetickými variantami genu *SLC2A9*, sérovou hladinou KM a výskytem dny (Doring et al., 2008; Hollis-Moffatt et al., 2011; Hollis-Moffatt et al., 2009; Vitart et al., 2008). Gen *SLC2A9* kóduje dvě izoformy proteinu: GLUT9a (pravděpodobně bazolaterální membrána proximálních ledvinných tubulů, játra, placenta, leukocyty), GLUT9b (pravděpodobně apikální membrána proximálních tubulů, placenta). Nicméně dysfunkční varianty v *SLC2A9* způsobují také dědičnou renální hypourikémii typu 2 (RHUC2, OMIM 612076), která byla popsána u desítky pacientů a mezi biochemické markery patří i totální ztráta reabsorpce KM (hladiny sérové KM < 10 $\mu\text{mol/l}$, exkreční frakce KM ≥ 100 %), viz příloha 8 (Stiburkova et al., 2011). Finální diagnostika RHUC typu 1 a 2 je molekulárně genetická, s případným

doplněním funkčních studií nově identifikovaných variant. Léčba onemocnění není k dispozici, profylaxe pomocí alopurinolu byla popsána u pacienta s rekurentními ataky akutního renálního selhání (Bhasin et al., 2014).

1.3.2. HYPERURIKÉMIE

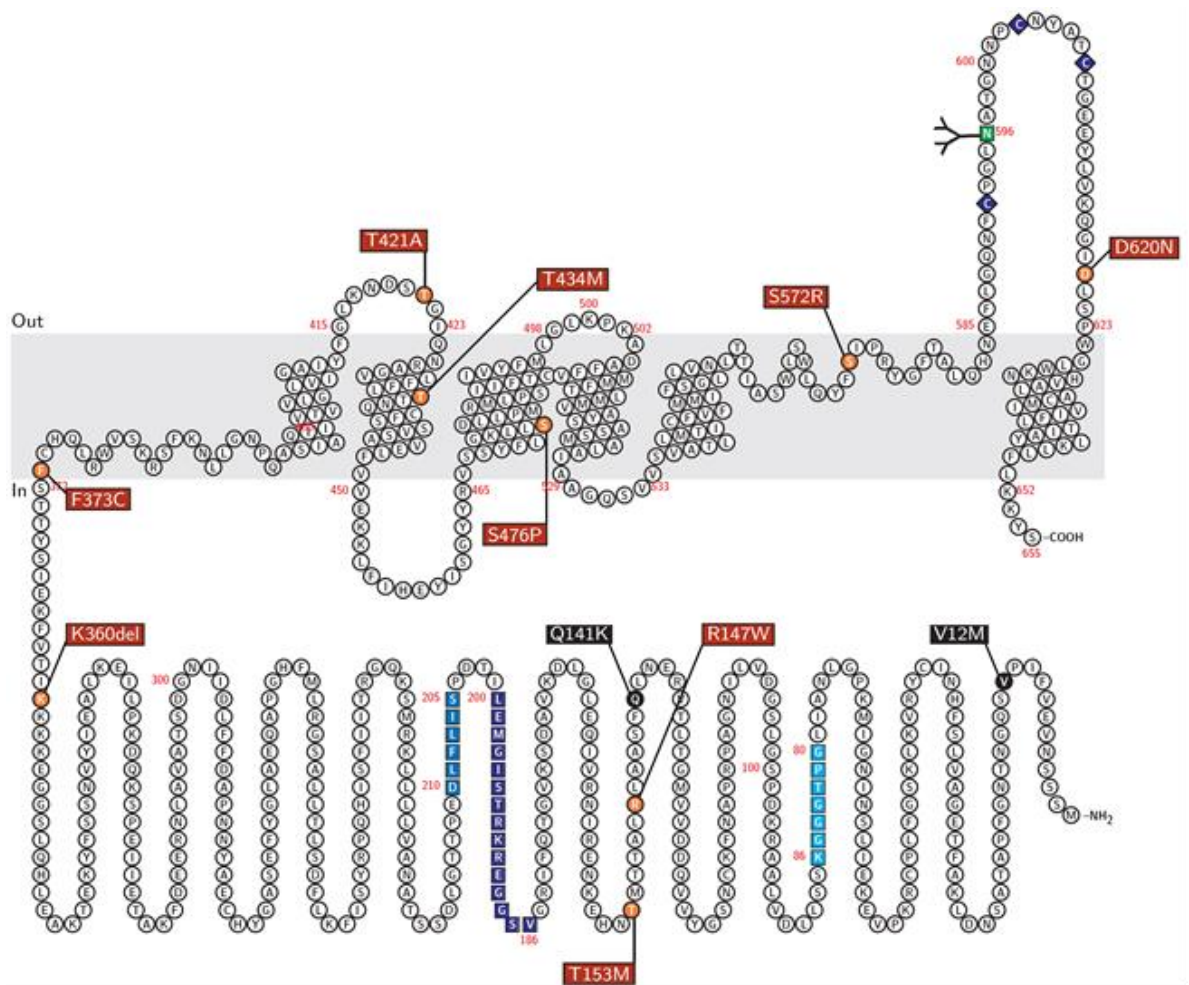
Posun ve znalostech genetických variant spojených s hladinou urikémie a dnou, díky rozsáhlým GWAS studiím v poslední dekádě a následnou funkční charakterizací kandidátních genů jasně ukázal, že zdaleka nejčastějším patogenetickým mechanismem vedoucím ke vzniku hyperurikémie/dny je snížená exkrece kyseliny močové spojená s genetickými variantami urátových transportérů. Zásadní vliv mají dysfunkční varianty majoritního sekretoru ABCG2. ABCG2 hraje silnou nezávislou úlohu nejen v regulaci sérové hladiny KM, ale pravděpodobně i v mechanismu progresu hyperurikémie v dnu.

Nicméně dosavadní analýzy kromě urátových transportérů identifikovaly i několik dalších významně asociovaných genů s hyperurikémií a dnou, často s populační specifitou. Např. gen pro glukózo-kinázový regulační protein (*GCKR*) regulující první krok glykolýzy (Koltz et al., 2009); *MYL2-CUX2* (Matsuo et al., 2016) jehož produkt hraje roli ve specifikaci neuronálních buněk a je asociován s hladinou HDL cholesterolu, výskytem diabetu a hypertrofickou kardiomyopatií či varianty genů pro enzymy alkoholdehydrogenázu (*ADH*) a aldehyddehydrogenázu (*ALDH*). Varianta rs150414818 *ALDH16A1* je významným rizikovým faktorem pro dnu v islandské populaci (odds ratio OR > 3) (Sulem et al., 2011), zatímco varianty rs1229984 v *ALDH1B* a rs671 v *ALDH2* nezávisle významně zvyšují riziko dny v japonské populaci ($P = 4,3 \times 10^{-4}$, OR = 1,76) (Sakiyama et al., 2017). Studie identifikovaly také genové interakce – např. mezi *ALDH16A1* a výše zmíněným genem *HPRT1* pro enzym purinové dráhy hypoxantin-guaninfosforibozyltransferázu (Vasiliou et al., 2013). Recentním přírůstkem jsou geny *HIST1H2BF-HIST1H4E* (role ve formování struktury chromatinu),

NIPALI (magnesiový transportér) a *FAM35A* (neznámá molekulární funkce) (Nakayama et al., 2017), viz příloha č. 15.

Z urátových transportérů se jako zásadní genetický podklad hyperurikémie a dny jeví vysoce variabilní a výrazně populačně specifický gen *ABCG2*. Transportér *ABCG2*, fungující ve formě homodimeru, je jeden ze zástupců rozsáhlé rodiny ABC proteinů a na rozdíl od ostatních urátových transportérů vyžaduje pro svou funkci vazbu a štěpení adenosintrifosfátu (ATP). Celosvětově se vyskytují dvě časté nesynonymní varianty p.V12M (rs2231137) a p.Q141K (rs2231142), v asijské populaci navíc nonsense varianta s předčasným terminačním kodonem p.Q126X (rs72552713) (Matsuo et al., 2009). Varianta rs2231137 (frekvence v evropské populaci přibližně 6 %) nemá funkční dopad na přenos urátu (Higashino et al., 2017) a dle meta-analýzy rozsáhlého celosvětového souboru pacientů s dnou má pravděpodobně protektivní efekt pro dnové onemocnění (3 361 subjektů, 103 850 kontrol, OR = 0,73, P < 0,0001), viz příloha 14.

Varianty p.Q141K a p.Q126X, obě lokalizované v ATP vazebné doméně, mají funkční dopad nejen na expresi a transportní aktivitu, ale ovlivňují i fenotypový projev: hladinu urikémie, vznik dny včetně časnějšího nástupu onemocnění a odpověď na alopurinolovou terapii hyperurikémie. Populační atributivní riziko (PAR) transportéru *ABCG2* pro hyperurikémii (29,2 %) převyšuje ostatní rizikové faktory spojené se zvýšením sérové kyseliny močové jako je věk (≥ 60 let věku; PAR % = 5,74%), body mass index (BMI ≥ 25 ; PAR % = 18,7 %) nebo zvýšená konzumace alkoholu (> 196 gramů čistého alkoholu/týden u mužů, > 98 u žen; PAR % = 15,4 %) (Nakayama et al., 2014).



Obrázek 2. Schématická ilustrace topologického modelu transportéru ABCG2 s vyznačením častých (černě) a vzácných (červeně) nesynonymních alelických variant, viz příloha 14 (Toyoda et al., 2019a).

2. CÍLE PRÁCE

Cílem této habilitační práce je přispět k objasnění molekulární patogeneze dysurikémie z důvodu primární poruchy endogenní produkce a/nebo exkrece kyseliny močové.

Dílčí cíle:

- A. identifikace genetického pozadí primární dysurikémie včetně funkční charakterizace dopadů nově nalezených alelických variant
- B. zhodnocení vztahu nalezených genetických variant k nástupu a aktivitě onemocnění
- C. zavedení vybraných poznatků do klinické praxe.

3. KOMENTÁŘE K ZAŘAZENÝM PUBLIKACÍM

Komentáře k jednotlivým publikacím jsou rozděleny do jednotlivých tematických okruhů:

3.1. Genetické poruchy endogenní produkce kyseliny močové

3.1.1. Hypourikémie

3.1.2. Hyperurikémie

3.2. Genetické poruchy exkrece kyseliny močové

3.2.1. Hypourikémie

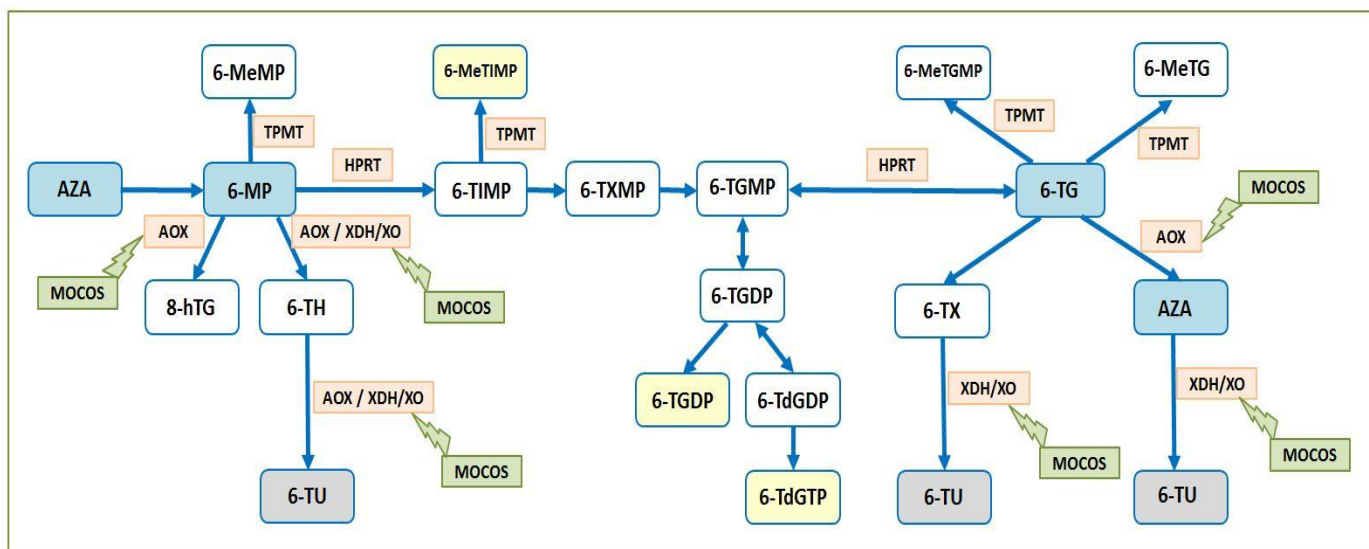
3.2.2. Hyperurikémie a dna

3.1. Genetické poruchy endogenní produkce kyseliny močové

3.1.1. Hypourikémie

Souhrn výsledků: Identifikovali jsme nové kauzální varianty pro xantinurii I a II, včetně podrobných biochemických analýz a stanovení enzymologických aktivit (Jurecka et al., 2010; Stiburkova et al., 2012a). Zavedli jsme do klinické praxe diagnostický algoritmus pro rozlišení typů xantinurie I a II neinvazivním testem bez nutnosti zátěže ze vzorku moči na základě poměru metabolitů nikotinamidové degradační dráhy (N1-metyl-2-pyridon-5-karboxamid a N1-metyl-4-pyridon-5-karboxamid). Dříve používaný alopurinolový zátěžový test je nekomfortní zejména pro pediatrické pacienty a v současnosti jsme jeho používání již opustili.

Prioritně jsme popsali klinickou souvislost thiopurin-indukované toxicity a extrémně vzácné xantinurie typu II způsobené variantou v molybden kofaktor sulfuráze (*MOCOS*), viz obrázek 3 a příloha 3 (Stiburkova, Krijt, Vyletal, Bartl, Gerhatova, Korinek a Sebesta, 2012a; Stiburkova et al., 2018).



Obrázek 3. Role purinových enzymů AOX, MOCOS, TPMT, XDH/XO a HPRT v metabolismu thiopurinových léčiv (Claverie-Martin et al. 2018). Modře jsou označeny thiopuriny, žlutě aktivní metabolity, šedě finální produkty degradace. Enzymy AOX, TPMT, XDH/XO a HPRT (oranžově) se přímo účastní metabolické dráhy, zatímco MOCOS je nezbytný pro aktivitu XDH/XO a AOX. AZA azatioprin, 6-MP 6-merkaptopurin, 6-TIMP 6-thioinozin monofosfát, 6-TXMP 6-thioxanthin monofosfát, 6-TGMP 6-thioguanin monofosfát, 6-TG 6-thioguanin, 6-MeMP 6-methymerkaptopurin, 6-MeTIMP 6-methylthioinozin monofosfát, 6-MeTGMP 6-methylthioguanozin monofosfát, 6-MeTG 6-methylthioguanin, 8-hTG 8-hydroxy thioguanin, 6-TU 6-thiomočová kyselina, 6-TGDP 6-thioguanin difosfát, 6-TDTP 6-thioguanozin trifosfát, 6-TdGDP 6-thiodeoxyguanozin difosfát, 6-TdGTP 6-thiodeoxyguanozin trifosfát.

3.1.2. Hyperurikémie

Souhrn výsledků: Publikovali jsme práci ukazující na možné závažné chyby v dosavadně užívaném diagnostickém schématu u žen a dívek s deficitem HPRT. Ačkoli u ženských nositelek deficitu HPRT může dojít ke klinickým projevům hyperurikémie a dny, diagnostické schéma může poskytnout falešně negativní nálezy z důvodu posunu X-inaktivace (Sebesta, Stiburkova, Dvorakova, Hrebicek, Minks, Stolnaja, Vernerova a Rychlik, 2008) a to na úrovni biochemické (nález fyziologických hodnot xantinu a hypoxantinu) i enzymologické (aktivita HPRT v erytrocytech odpovídající nativní formě enzymu) (Kostalova, Pavelka, Vlaskova, Musalkova a Stiburkova, 2015).

Identifikovali jsme novou kauzální variantu pro raritní superaktivitu PRPS1 včetně experimentálního funkčního ověření (Zikanove et al., 2018). Poukázali jsme na komplexnost genetického pozadí urikémie na příkladu pacienta s dlouholetou těžkou tofózní dnou a nedostatečnou odpovědí na více než dvě desetiletí antihyperurikemické léčby (alopurinol až 900 mg/den). Geneticky jsme potvrdili u tohoto pacienta souběh nadprodukce KM (na podkladě HPRT deficitu) a snížené sekrece KM (dysfunkční varianta transportéru ABCG2). Přejít na nepurinový analog febuxostat vedl u pacienta k poklesu urikémie a dosažení hladiny < 300 $\mu\text{mol/l}$, která je cílená u pacientů s tofózní dnou (Petru et al., 2016).

3.2. Genetické poruchy exkrece kyseliny močové

3.2.1. Hypourikémie

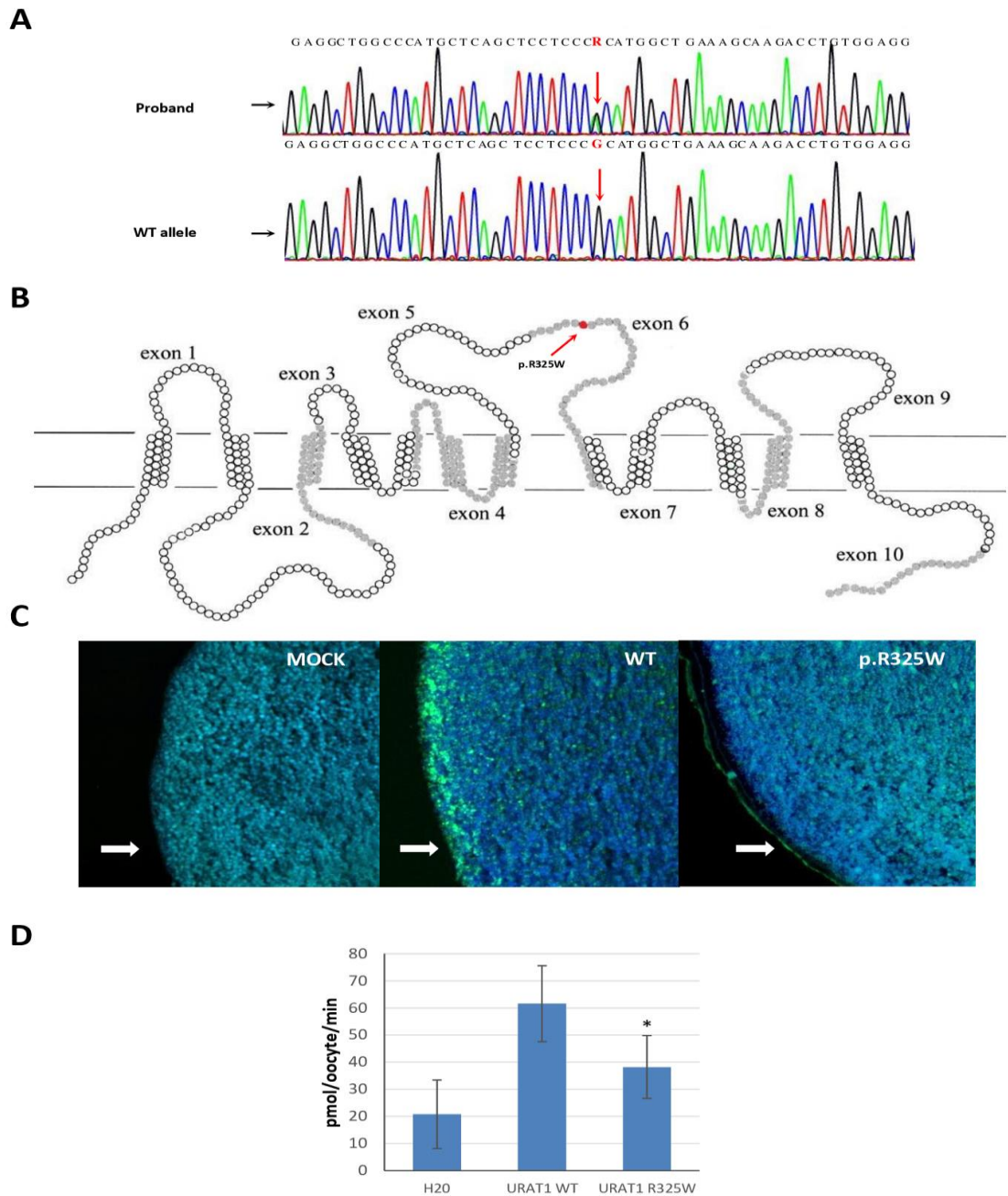
Souhrn výsledků: Identifikovali jsme nové kauzální varianty pro renální hypourikémii typu 1 a 2 (Stiburkova, Ichida a Sebesta, 2011; Stiburkova et al., 2013), včetně funkčních studií cytoplazmatické lokalizace variantních proteinů a jejich přenosové aktivity (Mancikova et al., 2016; Stiburkova et al., 2019a). Koexpresními a kolokalizačními experimenty jsme popsali retenci vybraných variantních proteinů URAT1 v endoplazmatickém retikulu a dominantně-negativní efekt těchto variant (Stiburkova et al., 2015). Identifikovali jsme kauzální prevalentní varianty pro renální hypourikémii typu 1 v romské populaci v kohortě více než 1 000 jedinců z běžné romské populace z České Republiky, Slovenské Republiky a Španělska (Gabrikova et al., 2015; Stiburkova, Gabrikova, Cepek, Simek, Kristian, Cordoba-Lanus a Claverie-Martin, 2016a). Frekvence těchto prevalentních variant 5,6 % (p.T467M) a 1,9 % (deleční varianta p.L415_G417) dle současných znalostí ukazuje romskou populaci jako celosvětově nejvíce zatíženou kauzálními variantami pro renální hypourikémii typu 1 (Claverie-Martin, Trujillo-Suarez, Gonzalez-Acosta, Aparicio, Justa Roldan, Stiburkova, Ichida, Martin-Gomez, Herrero Goni, Carrasco Hidalgo-Barquero, Inigo, Enriquez, Cordoba-

Lanus, Garcia-Nieto a RenalTube, 2018; Stiburkova a Sebesta, 2018a; Stiburkova a Sebesta 2018b). Příklad funkční studie nově identifikované kauzální varianty c.973C>T pro renální hypourikémií 1 je shrnut na obrázku 4.

Publikovali jsme návrh profylaxe akutního renálního selhání jako závažného klinického příznaku u renální hypourikémie pomocí inhibitoru xantin oxidázy/dehydrogenázy (Bhasin, Stiburkova, De Castro-Pretelt, Beck, Bodurtha a Atta, 2014). V současnosti máme shromážděný druhý největší světový soubor pacientů s renální hypourikémií (cca 40 subjektů) a každoročně na žádost zahraničních pracovišť poskytujeme konzultace, diagnostiku a/nebo ověření tohoto vzácného onemocnění (Claverie-Martin, Trujillo-Suarez, Gonzalez-Acosta, Aparicio, Justa Roldan, Stiburkova, Ichida, Martin-Gomez, Herrero Goni, Carrasco Hidalgo-Barquero, Inigo, Enriquez, Cordoba-Lanus, Garcia-Nieto a RenalTube, 2018; Jasinge et al., 2017; Quan et al., 2018; Stiburkova et al., 2012b; Vidanapathirana, Jayasena, Jasinge a Stiburkova, 2018). Naše postupy a výsledky jsou např. součástí japonských klinických doporučení pro renální hypourikémií (Nakayama et al., 2019).

3.2.2. Hyperurikémie a dna

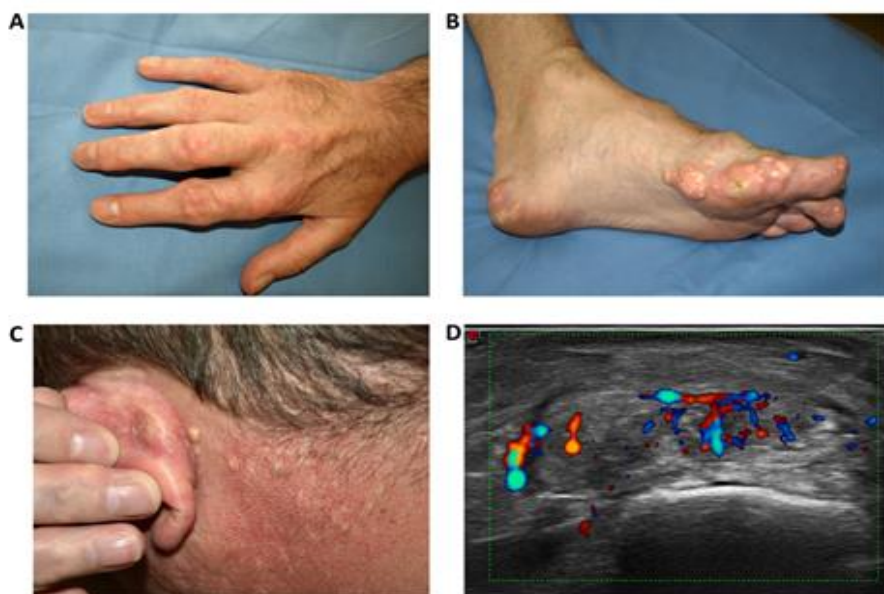
Souhrn výsledků: Potvrdili jsme vztah sérové hladiny KM, metabolického syndromu a časté dysfunkční varianty p.Q141K transportéru ABCG2 v kohortě 589 subjektů (Stiburkova et al. 2014). V našem regresním modelu varianta rs2231142 (p.Q141K) v heterozygotní/homozygotní formě výrazně zvyšovala sérovou hladinu KM o 39/83 $\mu\text{mol/l}$ u mužů, o 8/15 $\mu\text{mol/l}$ u žen. Naproti tomu jsme nepotvrdili dříve publikované asociace mezi zvýšenou hladinou kyseliny močové a variantami p.V282I (rs16890979) a p.R294H



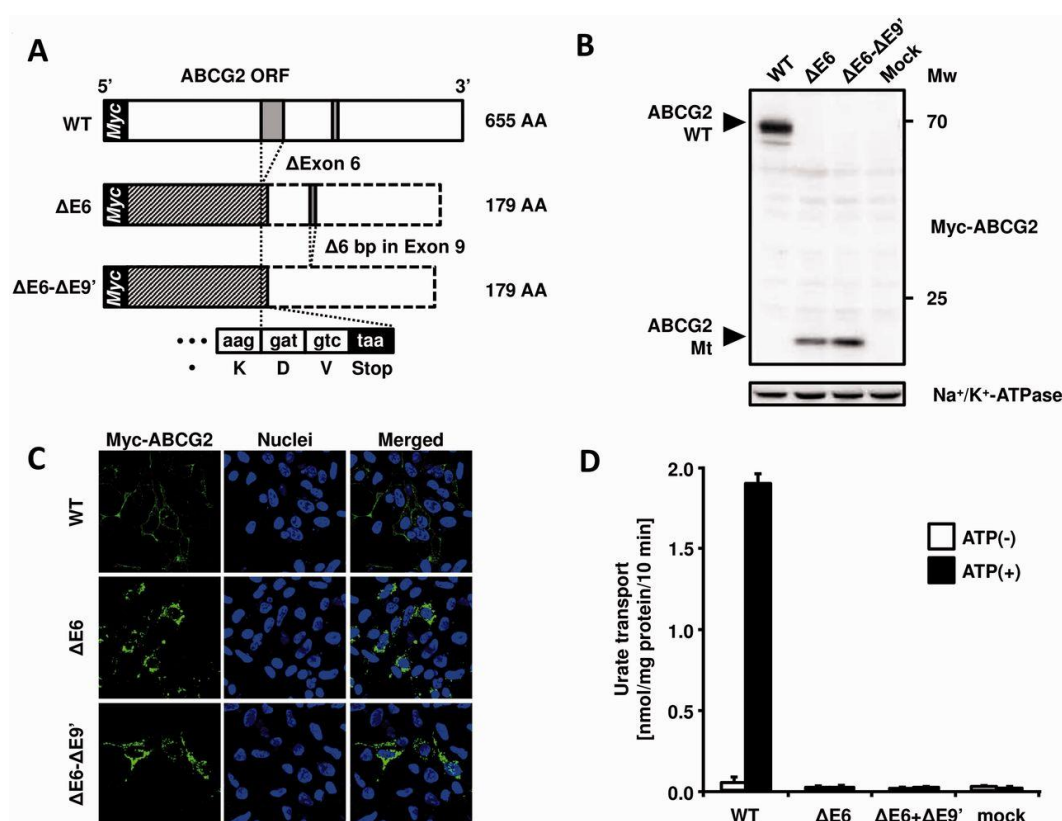
Obrázek 4. **A** Elektroforeogram heterozygotní varianty c.973C>T v exonu 6 genu *SLC22A12* (Stiburkova, Bohata, Minarikova, Mancikova, Vavra, Krylov a Doležel, 2019a). **B** Pozice varianty p.R375W v topologickém modelu transportéru URAT1. **C** Imunohistochemická analýza oocyty *Xenopus* injikovaného 50 ng cRNA nativní varianty a varianty p.R325W s použitím anti-URAT1 polyklonální protilátky. URAT1 signál je zbarven zeleně, autofluorescentní žlutková granula v cytoplazmě oocyty modře. Kontrola (injikována H₂O) neprodukuje detekovatelný URAT1 signál. Oocyty injikované cRNA nativního proteinu vykazují silný rovnoměrný signál v plazmatické membráně a jemný granulární intracelulární signál. Varianta p.R325W ve srovnání s nativním proteinem vykazuje snížený a nerovnoměrný signál v plazmatické membráně a intracelulární redukci. **D** Aktivita urátového přenosu varianty p.R325W signifikantně snižena oproti nativní formě (*P < 0,05, n = 5; střední hodnota ± směrodatná odchylka).

(rs3733591) v GLUT9 (*SLC2A9*), a na základě studia jejich exprese, buněčné lokalizace a přenosových aktivit KM jsme ukázali jejich funkční nevýznamnost (Hurba et al., 2014).

Publikovali jsme nálezy vysoké variability a populační specifity ABCG2 transportéru: v japonské a české kohortě pacientů s dnou (480 subjektů/480 kontrol; 145 subjektů/115 kontrol) jsme identifikovali 19 vzácných unikátních alelických variant v japonské a rozdílných 10 v české populaci (včetně nových variant p.S476P a sestřihové c.689+1G>A), s následnou funkční confirmací jejich vlivu na snížení transportu kyseliny močové (Higashino et al., 2017; Stiburkova et al., 2017). Ve spolupráci s japonskými kolegy jsme detailně funkčně charakterizovali identifikované alelické varianty transportéru ABCG2 v heterologních modelových systémech buněčné linie odvozené od lidských embryonálních ledvinných buněk (HEK 293A) a oocytů *Xenopus leavis* na úrovni proteinové syntézy, maturace, exprese či transportní aktivity (Toyoda, Mancikova, Krylov, Morimoto, Pavelcova, Bohata, Pavelka, Pavlikova, Suzuki, Matsuo, Takada a Stiburkova, 2019a). Příklad klinických nálezů u pacienta s polyartikulární těžkou tofózní dnou ($KM > 640 \mu\text{mol/l}$) a experimentálního ověření dopadu nově identifikované sestřihové varianty v ABCG2 u tohoto pacienta je shrnut na obrázku 5 a 6 (Stiburkova et al., 2016b). Identifikovali jsme a funkčně charakterizovali novou alelickou variantu p.I242T, s nulovou transportní aktivitou, v rodině s vícegeneračním pediatrickým nástupem hyperurikémie a dny (Toyoda et al., 2019b).

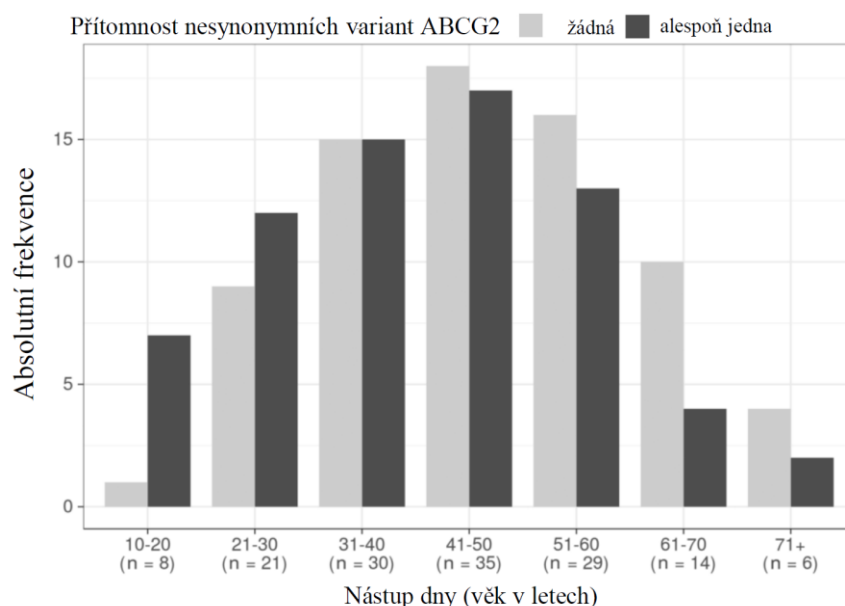


Obrázek 5. A-C Klinické nálezy u pacienta s tofózní dnou, D ultrazvukový nálezn tofu v šlaše tricepsu, síla Dopplerova signálu svědčí o probíhající aktivní zánětlivé odpovědi (Stiburkova, Miyata, Zavada, Tomcik, Pavelka, Storkanova, Toyoda, Takada a Suzuki, 2016b).



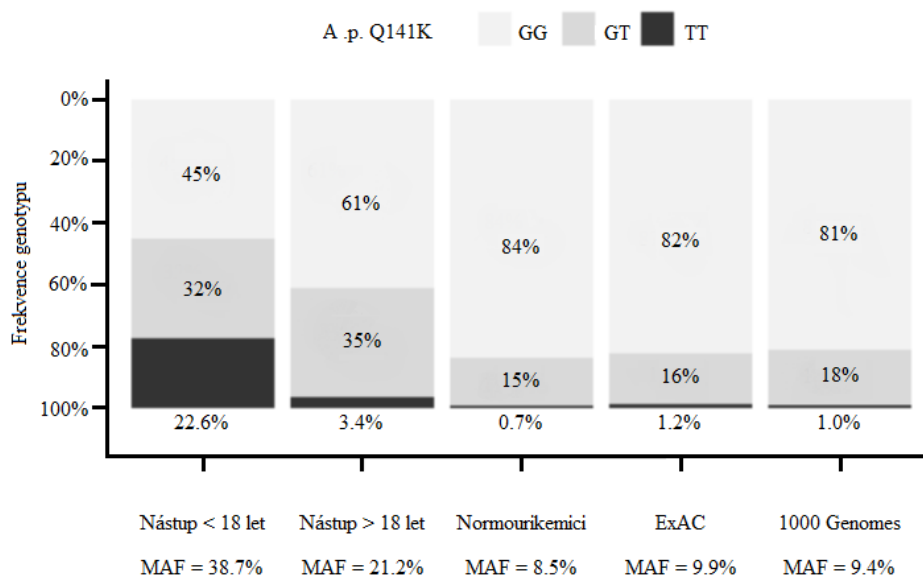
Obrázek 6. A Schématická ilustrace ABCG2 konstruktů varianty c.689+1G>A v pcDNA3.1 (r.[=, 532_689del,532_689del; 944_949del]), B změna exprese variant v HEK293, C intracelulární lokalizace (ztráta plazmatické lokalizace u sestříhových variant), D redukce urátového transportu (**P < 0,01), (Stiburkova, Miyata, Zavada, Tomcik, Pavelka, Storkanova, Toyoda, Takada a Suzuki, 2016b).

Popsali jsme signifikantně častější frekvenci varianty p.Q141K v české kohortě pacientů s dnou (MAF 0,23) ve srovnání s evropskou populací (MAF 0,09) a kontrolní normourikemickou kohortou (odds ratio = 3.26, $P < 0,0001$). Popsali jsme vliv nesynonymních variant ABCG2 na časnější nástup onemocnění (42 vs 48 let, $P = 0,0143$, viz obrázek 7) a jejich spojitost s pozitivní rodinnou historií (41% vs 27%, OR = 1,96, $P = 0,053$) (Stiburkova, Pavelcova, Zavada, Petru, Simek, Cepek, Pavlikova, Matsuo, Merriman a Pavelka, 2017), viz příloha 12. Identifikovali jsme také vliv varianty p.Q141K na časnější nástup primární hyperurikémie ($P = 0,0003$) (Horvathova et al., 2019). Popsali jsme signifikantně nižší hladinu C-reaktivního proteinu u subjektů s primární hyperurikémií i dnou nesoucí variantu p.Q141K ($P = 0,007$), naproti tomu jsme nepozorovali vazbu mezi přítomností varianty p.Q141K a hladinami souboru 27 prozánětlivých a protizánětlivých cytokinů (Horvathova, Bohata, Pavlikova, Pavelcova, Pavelka, Senolt a Stiburkova, 2019).

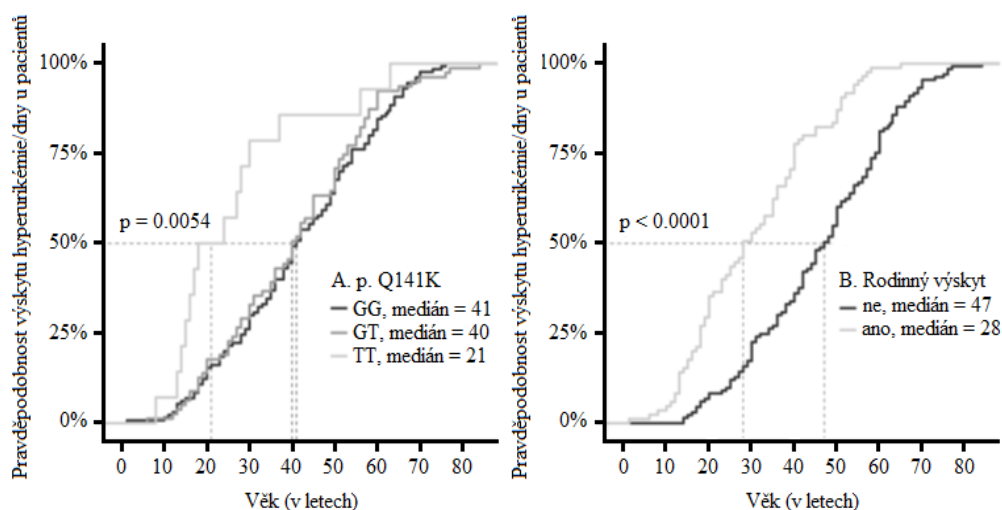


Obrázek 7. Histogram věku nástupu onemocnění dnou v kohortě 145 pacientů s primární dnou. Rozložení v dekáдах ukazuje signifikantně časnější nástup onemocnění u pacientů s nesynonymními alelickými variantami transportéru ABCG2, zejména u velmi časných nástupů do 30 let věku. Na druhou stranu, tyto varianty byly nedostatečně zastoupeny u pacientů s nástupem onemocnění nad 60 let (Stiburkova, Pavelcova, Zavada, Petru, Simek, Cepek, Pavlikova, Matsuo, Merriman a Pavelka, 2017).

V samostatné prioritní studii jsme se věnovali analýze pacientů s pediatrickým nástupem hyperurikémie a dny, v níž jsme identifikovali silnou vazbu s dysfunkčními variantami transportéru ABCG2 (MAF 38,7 % vs 21,2 % u nástupu v dospělém věku vs 8.5 % u normourikemické kontrolní kohorty, OR = 6,8, P < 0,0001). 74 % těchto pacientů mělo pozitivní rodinnou historii onemocnění. Tyto nálezy, viz obrázek 8 a 9, podporují nutnost personalizovaného přístupu u nálezu hyperurikémie a dny, včetně změny diagnostického algoritmu a případné antihyperurikemické terapie u pacientů s časným nástupem a/nebo familiárním výskytem hyperurikémie/dny (Stiburkova et al., 2019b), viz příloha 13.



Obrázek 8. Frekvence genotypu p.Q141K v kohortě s pediatrickým nástupem hyperurikémie/dny (31 osob) vs kohorta s dospělým nástupem hyperurikémie/dny (203 subjektů) vs kontrolní normourikemické kohorta (115 subjektů, MAF = 8,5 %) a veřejně dostupnými frekvencemi běžné evropské populace z databází ExAC a 1000 Genome, (Stiburkova, Pavelcova, Pavlikova, Jesina a Pavelka, 2019b).



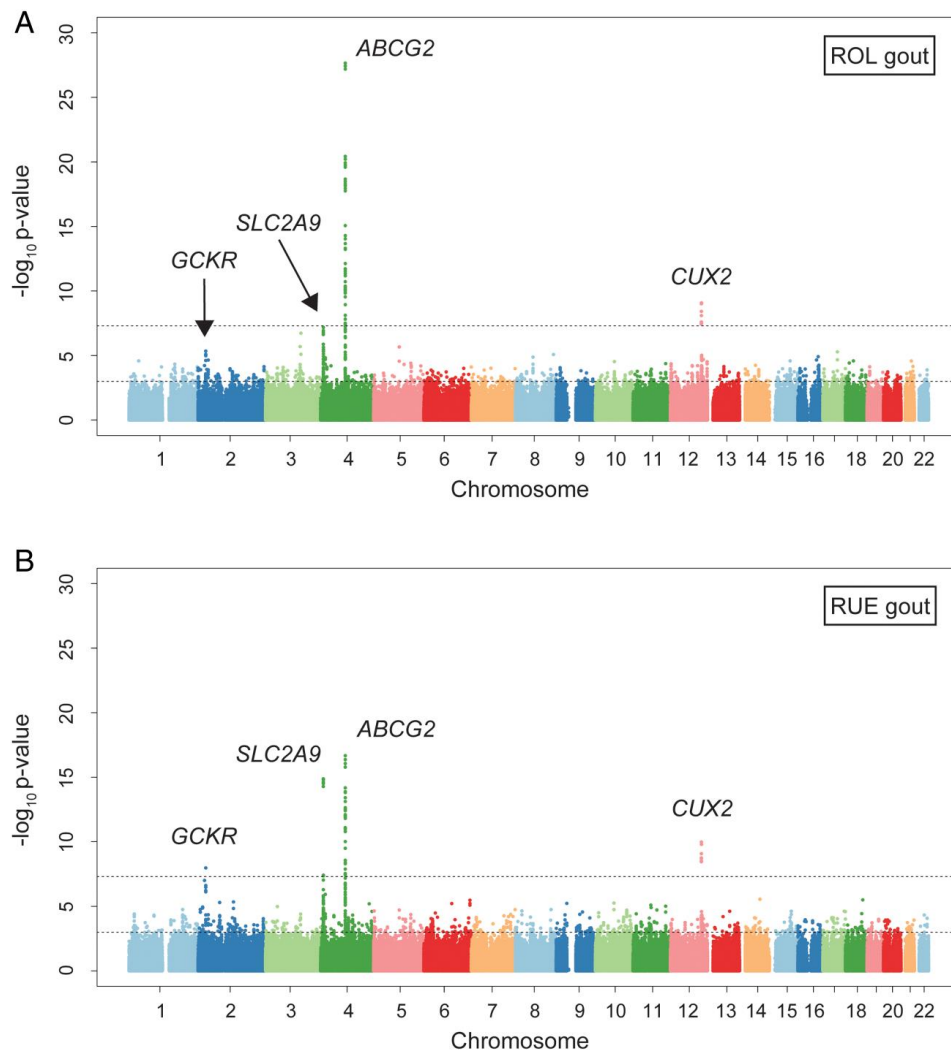
Obrázek 9. A: Vliv p.Q141K na časnější nástup onemocnění (recesivní homozygoti vs heterozygoti vs nativní stav). B: Signifikantní posun nástupu onemocnění v případě pozitivní rodinné historie hyperurikémie/dny, (Stiburkova, Pavelcova, Pavlikova, Jesina a Pavelka, 2019b).

V rozsáhlé multicentrické spolupráci jsme se podíleli na GWAS analýzách fenotypu klinicky definované dny, včetně subtypů ROL (renal overload) a RUE (renal underexcretion), viz obrázek 10. Zatímco nově asociovaný lokus *HIST1H2BF-HIST1H4E* (role ve formování struktury chromatinu) byl ve vazbě s oběma subtypy dny, *NIPAL1* (gen pro magneziový transportér) a *FAM35A* (neznámá molekulární funkce) byl asociován pouze u subtypu renální snížené exkrece RUE (Nakayama et al., 2017), viz příloha č. 15. Imunohistochemicky jsme detekovali expresi proteinů *NIPAL1* a *FAM35A* zejména v distálních tubulech, což naznačuje možnou roli distálního nefronu v transportu kyseliny močové. Přímý transport KM produkty kandidátních genů jsme však funkčními studiemi nepotvrdili.

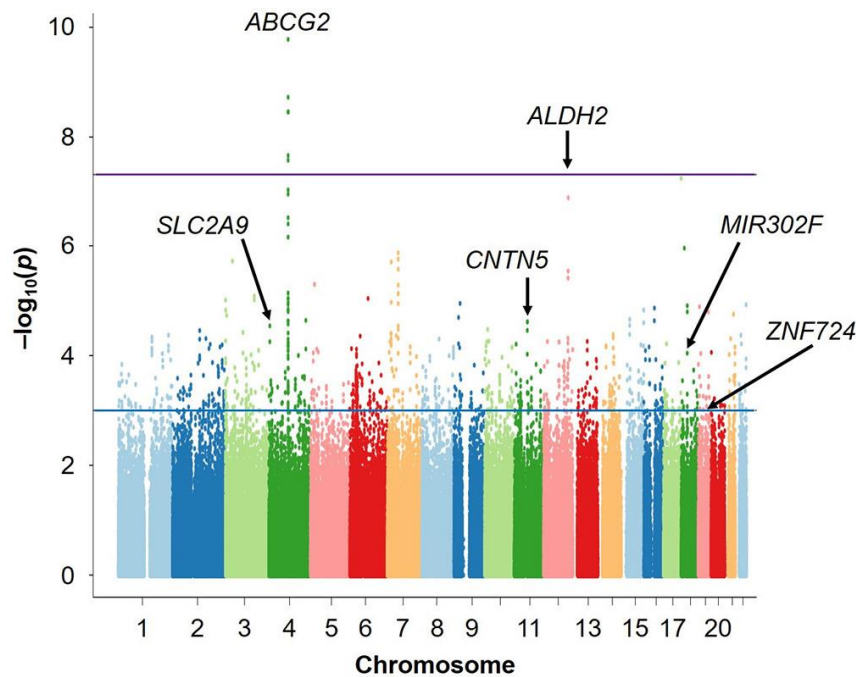
Podíleli jsme se na prioritní GWAS studii fenotypu dny a asymptomatické hyperurikémie (Kawamura et al., 2019), viz obrázek 11 a 12, příloha 16. Identifikovali jsme dva nové lokusy asociované s fenotypem dny (rs7927466 *CNTN5*, rs9952692 *MIR302F*). *CNTN5*, *MIR302F* a *ZNF724* jsou dle naší studie jasně asociovány s mechanismem dnavé progresi. Role *ZNF724* v dnavé progresi je neznámá a je možné, že tento marker je pouze

„náhradním“ pro blízký *ZNF730* a/nebo *IPO5P1*. Produkt genu *CNTN5* je členem rodiny kontaktních proteinů, které zprostředkovávají interakce buněčného povrchu během vývoje nervového systému. Je spojován s neuropsychiatrickými poruchami a také se zánětlivými revmatologickými onemocněními jako je ankylozující spondylitida a Behçetova choroba.

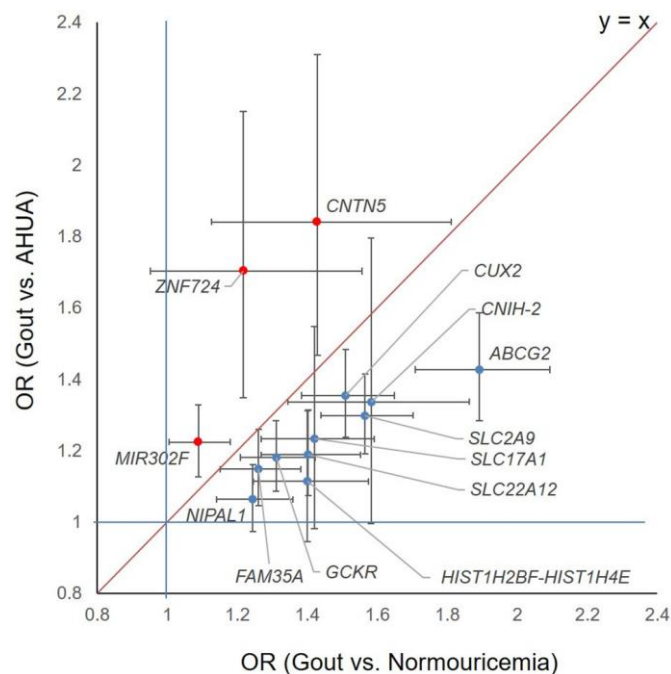
Ačkoli v současnosti nemáme dostatečná podpurná data, předpokládáme ovlivnění zánětu při dnavé artritidě molekulami miR-302f a v současnosti připravuje experimentální ověření této hypotézy.



Obrázek 10. Manhattan plot GWAS studie klinicky definované dny: 945 subjektů, 1213 kontrol, 1961 SNP markerů (Nakayama et al., 2017). Osa x: pozice studovaných markerů v genomu; osa Y: negativní logaritmus statistické významnosti asociace daného markeru se studovaným znakem. Horní tečkovaná linka: práh celogenomové významnosti ($P = 5,0 \times 10^{-8}$); spodní tečkovaná linka: selektivní hranice asociovaných markerů pro replikační studie ($P = 0,001$). ROL (renal overload), RUE (renal underexcretion).



Obrázek 11. Manhattan plot GWAS studie klinicky definované dny2860 subjektů s klinicky definovanou dnou vs 3 149 subjektů s asymptomatickou hyperurikémií (Kawamura et al., 2019). Osa x: pozice studovaných markerů v genomu; osa Y: negativní logaritmus statistické významnosti asociace daného markeru se studovaným znakem. Horní fialová vodorovná linka: práh celogenomové významnosti ($P = 5,0 \times 10^{-8}$); spodní modrá vodorovná linka: selektivní hranice asociovaných markerů pro první replikační stupeň studie ($P = 1 \times 10^{-3}$).



Obrázek 12. Porovnání podílů pravděpodobnosti pro GWAS fenotypu dny versus asymptomatické hyperurikémie (AHUA) a deseti nejvýznamnějších lokusů GWAS fenotypu dny versus normourikémie (Kawamura et al., 2019). Červené a modré tečky označují OR, linie 95 % CI.

4. ZÁVĚR

Urikémie je komplexní biochemický znak s výrazným genetickým podílem. Výsledky našich prací objasňují genetické pozadí a molekulární patogenezi obou nefyziologických stavů sérové kyseliny močové: primární hypourikémie i primární hyperurikémie. Renální hypourikémie, raritní mendeliánské onemocnění, je ukázkovým případem přínosu studia vzácných onemocnění k pochopení molekulární podstaty a patogenetického mechanismu a přenosu takto získaných poznatků do diagnostiky a léčby častých onemocnění jako je dna.

Na základě našich výsledků byl upraven diagnostický algoritmus nejen pro vzácné purinové enzymopatie a hereditární hypourikémie. V současnosti jsou v klinické praxi Kliniky pediatrie a dědičných poruch metabolismu i Revmatologického ústavu zavedeny diagnostické postupy pro pacienty s časným nástupem a/nebo familiárním výskytem hyperurikémie/dny, které zahrnují analýzu majoritních urátových transportérů (po předchozím negativním nálezu diagnostického algoritmu) a v případě nálezu rizikových genetických variant je tato skutečnost brána v potaz při výběru terapeutické strategie.

Aktivním zapojením do multicentrických projektů (GlobalGout Consortium, Asia-Pacific Gout Consortium) jsme přispěli k rozšíření recentních znalostí a hlubšímu pochopení genetických lokusů asociovaných s hyperurikémií/dnou, populační specifity i možnému genetickému vlivu u progresu asymptomatické hyperurikémie v klinicky definovanou dnu.

Věříme, že našimi výsledky přispějeme k lepší diagnostice, včasnému rozpoznání etiologie onemocnění a volbě vhodné léčby u našich pacientů s vzácnými i častými onemocněními urátového metabolismu.

5. ZAŘAZENÉ PUBLIKACE

5.1. PŘÍLOHA 1 STIBURKOVA, B., J. KRIJT, P. VYLETAL, J. BARTL, E. GERHATOVA, M. KORINEK AND I. SEBESTA Novel mutations in xanthine dehydrogenase/oxidase cause severe hypouricemia: biochemical and molecular genetic analysis in two Czech families with xanthinuria type I. *Clin Chim Acta*, Jan 18 2012a, 413(1-2), 93-99. ISSN 0009-898. doi: 10.1016/j.cca.2011.08.038.

5.2. PŘÍLOHA 2 MRAZ, M., O. HURBA, J. BARTL, Z. DOLEZEL, A. MARINAKI, L. FAIRBANKS AND B. STIBURKOVA Modern diagnostic approach to hereditary xanthinuria. *Urolithiasis*, Feb 2015, 43(1), 61-67. ISSN 2194-7228. doi: 10.1007/s00240-014-0734-4.

5.3. PŘÍLOHA 3 STIBURKOVA, B., K. PAVELCOVA, L. PETRU AND J. KRIJT

Thiopurine-induced toxicity is associated with dysfunction variant of the human molybdenum cofactor sulfurase gene (xanthinuria type II). *Toxicol Appl Pharmacol*, Aug 15 2018, 353, 102-108. ISSN 0041-008X. doi: 10.1016/j.taap.2018.06.015. *High Impact short article*

5.4. PŘÍLOHA 4 KOSTALOVA, E., K. PAVELKA, H. VLASKOVA, D. MUSALKOVA AND B. STIBURKOVA Hyperuricemia and gout due to deficiency of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase in female carriers: New insight to differential diagnosis. *Clin Chim Acta*, Feb 2 2015, 440, 214-217. ISSN 0009-8981. doi: 10.1016/j.cca.2014.11.026.

5.5. PŘÍLOHA 5 PETRU, L., K. PAVELCOVA, I. SEBESTA AND B. STIBURKOVA Genetic background of uric acid metabolism in a patient with severe chronic tophaceous gout. *Clin Chim Acta*, Sep 1 2016, 460, 46-49. ISSN 0009-8981. doi: 10.1016/j.cca.2016.06.007.

5.6. PŘÍLOHA 6 ZIKANOVÁ, M., D. WAHEZI, A. HAY, B. STIBURKOVÁ, C. PITTS, D. MUSALKOVA, V. ŠKOPOVÁ, V, BAREŠOVÁ, O. SOUCKOVÁ, K. HODANOVÁ, M. ŽIVNÁ, V. STRÁNECKÝ, H. HARTMANNOVÁ, A. HNÍZDA, A. J. BLEYER AND S. KMOCH Clinical manifestations and molecular aspects of phosphoribosylpyrophosphate synthetase superactivity in females. *Rheumatology* (Oxford), Jul 1 2018, 57(7), 1180-1185. ISSN 1462-0324. doi: 10.1093/rheumatology/key041.

5.7. PŘÍLOHA STIBURKOVA, B., I. SEBESTA, K. ICHIDA, M. NAKAMURA, H. HULKOVA, V. KRYLOV, L. KRYSPINOVA AND H. JAHNOVA Novel allelic variants and evidence for a prevalent mutation in URAT1 causing renal hypouricemia: biochemical, genetics and functional analysis. *Eur J Hum Genet*, Oct 2013, 21(10), 1067-1073. ISSN 1018-4813. doi: 10.1038/ejhg.2013.3.

5.8. PŘÍLOHA 8 MANCIKOVA, A., V. KRYLOV, O. HURBA, I. SEBESTA, M. NAKAMURA, K. ICHIDA AND B. STIBURKOVA Functional analysis of novel allelic variants in URAT1 and GLUT9 causing renal hypouricemia type 1 and 2. *Clin Exp Nephrol*, Aug 2016, 20(4), 578-584. ISSN 1342-1751. doi: 10.1007/s10157-015-1186-z.

5.9. PŘÍLOHA 9 STIBURKOVA, B., D. GABRIKOVA, P. CEPEK, P. SIMEK, P. KRISTIAN, E. CORDOBA-LANUS AND F. CLAVERIE-MARTIN Prevalence of URAT1 allelic variants in the Roma population. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, Dec 2016a, 35(10-12), 529-535. ISSN 1525-7770. doi: 10.1080/15257770.2016.1168839.

5.10. PŘÍLOHA 10 STIBURKOVA, B., M. PAVLIKOVA, J. SOKOLOVA AND V.

KOZICH Metabolic syndrome, alcohol consumption and genetic factors are associated with serum uric acid concentration. *PLoS One*, 2014, 9(5), e97646. ISSN 1932-6203. doi: 10.1371/journal.pone.0097646.

5.11. PŘÍLOHA 11 HURBA, O., A. MANCIKOVA, V. KRYLOV, M. PAVLIKOVA, K. PAVELKA AND B. STIBURKOVA 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*, 2014, 9(9), e107902. ISSN 1932-6203. doi: 10.1371/journal.pone.0107902.

5.12. PŘÍLOHA 12 STIBURKOVA, B., K. PAVELCOVA, J. ZAVADA, L. PETRU, P. SIMEK, P. CEPEK, M. PAVLIKOVA, H. MATSUO, T. R. MERRIMAN AND K. PAVELKA Functional non-synonymous variants of ABCG2 and gout risk. *Rheumatology* (Oxford), Nov 1 2017, 56(11), 1982-1992. ISSN 1462-0324. doi: 10.1093/rheumatology/kex295.

5.13. PŘÍLOHA 13 STIBURKOVA, B., K. PAVELCOVA, M. PAVLIKOVA, P. JESINA AND K. PAVELKA The impact of dysfunctional variants of ABCG2 on hyperuricemia and gout in pediatric-onset patients. *Arthritis Res Ther*, Mar 20 2019b, 21(1), 77. ISSN 1478-6354. doi: 10.1186/s13075-019-1860-8. *Nejlepší publikace České revmatologické společnosti ČLS JEP za rok 2019*

5.14. PŘÍLOHA 14 TOYODA, Y., A. MANCIKOVA, V. KRYLOV, K. MORIMOTO, K. PAVELCOVA, J. BOHATA, K. PAVELKA, M. PAVLÍKOVÁ, H. SUZUKI, H. MATSUO, T. TAKADA AND B. STIBURKOVA Functional Characterization of Clinically-Relevant Rare Variants in ABCG2 Identified in a Gout and Hyperuricemia Cohort. *Cells*, Apr 18 2019a, 8(4). ISSN 2073-4409. doi: 10.3390/cells8040363.

5.15. PŘÍLOHA 15 NAKAYAMA, A., H. NAKAOKA, K. YAMAMOTO, M. SAKIYAMA, A. SHAUKAT, Y. TOYODA, Y. OKADA, Y. KAMATANI, T. NAKAMURA, T. TAKADA, K. INOUE, T. YASUJIMA, H. YUASA, Y. SHIRAHAMA, H. NAKASHIMA, S. SHIMIZU, T. HIGASHINO, Y. KAWAMURA, H. OGATA, M. KAWAGUCHI, Y. OHKAWA, I. DANJOH, A. TOKUMASU, K. OYAMA, T. ITO, T. KONDO, K. WAKAI, B. STIBURKOVA, K. PAVELKA, L. K. STAMP, N. DALBETH, EUROGOUT CONSORTIUM, Y. SAKURAI, H. SUZUKI, M. HOSOYAMADA, S. FUJIMORI, T. YOKOO, T. HOSOYA, I. INOUE, A. TAKAHASHI, M. KUBO, H. OYAMA, T. SHIMIZU, K. ICHIDA, N. SHINOMIYA, T. R. MERRIMAN AND H. MATSUO GWAS of clinically defined gout and subtypes identifies multiple susceptibility loci that include urate transporter genes. *Ann Rheum Dis*, May 2017, 76(5), 869-877. ISSN 0003-4967. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215521.

5.16. PŘÍLOHA 16 KAWAMURA, Y., H. NAKAOKA, A. NAKAYAMA, Y. OKADA, K. YAMAMOTO, T. HIGASHINO, M. SAKIYAMA, T. SHIMIZU, O. OYAMA, K. OYAMA, M. NAGASE, Y. HIDAHA, Y. SHIRAHAMA, K. HOSOMICHI, Y. NISHIDA, I. SHIMOSHIKIRYO, A. HISHIDA, S. KATSUURA-KAMANO, S. SHIMIZU, M. KAWAGUCHI, H. UEMURA, R. IBUSUKI, M. HARA, M. NAITO, M. TAKAO, M. NAKAJIMA, S. IWASAWA, H. NAKASHIMA, K. OHNAKA, T. NAKAMURA, B. STIBURKOVA, T. R. MERRIMAN, M. NAKATOCHI, S. ICHIHARA, M. YOKOTA, T. TAKADA, T. SAITOH, Y. KAMATANI, A. TAKAHASHI, K. ARISAWA, T. TAKEZAKI, K. TANAKA, K. WAKAI, M. KUBO, T. HOSOYA, K. ICHIDA, I. INOUE, N. SHINOMIYA AND H. MATSUO Genome-wide association study revealed novel loci which aggravate asymptomatic hyperuricaemia into gout. *Ann Rheum Dis*, Jul 8 2019. ISSN 0003-4967. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216644.

6. KOMPLETNÍ SEZNAM PUBLIKACÍ

Publikace v časopisech s IF

BABUREK, I., B. STIBURKOVA, A. LEVY AND K. J. ANGELIS Tobacco cotyledons: a novel system for testing mutagenicity in plants. *Environ Mol Mutagen*, 1997, 30(1), 91-93. ISSN 0893-6692. doi: 10.1002/(sici)1098-2280(1997)30:1<91::aid-em12>3.0.co;2-1.

BHASIN, B., B. STIBURKOVA, M. DE CASTRO-PRETEL, N. BECK, J. N. BODURTHA, AND M. G. ATTA Hereditary renal hypouricemia: a new role for allopurinol? *Am J Med*, Jan 2014, 127(1), e3-4. ISSN 0002-9343. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.08.025.

CLAVERIE-MARTIN, F., J. TRUJILLO-SUAREZ, H. GONZALEZ-ACOSTA, C. APARICIO, R. JUSTA, M. L. ROLDAN, B. STIBURKOVA, K. ICHIDA, M. MARTÍN-GOMEZ, M. HERRERO GOÑI, M. CARRASCO HIDALGO-BARQUERO, V. IÑIGO, R. ENRIQUEZ, E. CORDOBA-LANUS, AND V. M. GARCIA-NIETO; RenalTube, Group. et al. URAT1 and GLUT9 mutations in Spanish patients with renal hypouricemia. *Clin Chim Acta*, Jun 2018, 481, 83-89. ISSN 0009-8981. doi: 10.1016/j.cca.2018.02.030.

DOLEZEL, Z., P. JESINA AND B. STIBURKOVA Severe hyperuricemia in two children with acute gastroenteritis: answers. *Pediatr Nephrol*, Aug 2020a, 35(8), 1431-1435. ISSN 0931-041X. doi: 10.1007/s00467-020-04493-8.

DOLEZEL, Z., P. JESINA AND B. STIBURKOVA Severe hyperuricemia in two children with acute gastroenteritis: Questions. *Pediatr Nephrol*, Aug 2020b, 35(8), 1429-1430. ISSN 0931-041X. doi: 10.1007/s00467-020-04491-w.

GABRIKOVA, D., J. BERNASOVSKA, J. SOKOLOVA AND B. STIBURKOVA 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*, Oct 2015, 43(5), 441-445. ISSN 2194-7228. doi: 10.1007/s00240-015-0790-4.

HASIKOVA, L., M. PAVLIKOVA, H. HULEJOVA, P. KOZLIK, K. KALIKOVA, A. MAHAJAN, M. HERRMANN, B. STIBURKOVA, AND J. ZAVADA Serum uric acid increases in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases after 3 months of treatment with TNF inhibitors. *Rheumatol Int*, Oct 2019, 39(10), 1749-1757. ISSN 0172-8172. doi: 10.1007/s00296-019-04394-6.

HODANOVA, K., J. MAJEWSKI, M. KUBLOVA, P. VYLETAL, M. KALBACOVA, B. STIBURKOVA, H. HULKOVÁ, C. CHAGNON, M LANOUILLE, A. MARINAKI, J. P. FRYNS, G. VENKAT-RAMAN AND S. KMOCH Mapping of a new candidate locus for uromodulin-associated kidney disease (UAKD) to chromosome 1q41. *Kidney Int*, Oct 2005, 68(4), 1472-1482. ISSN 0085-2538. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00560.x.

HORVATHOVA, V., J. BOHATA, M. PAVLIKOVA, K. PAVELCOVA, K. PAVELKA, L. SENOLT, AND B. STIBURKOVA Interaction of the p.Q141K Variant of the ABCG2 Gene with Clinical Data and Cytokine Levels in Primary Hyperuricemia and Gout. *J Clin Med*, Nov 14 2019, 8(11). ISSN 2077-0383. doi: 10.3390/jcm8111965.

HURBA, O., A. MANCIKOVA, V. KRYLOV, M. PAVLIKOVA, K. PAVELKA AND B. STIBURKOVA 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*, 2014, 9(9), e107902. ISSN 1932-6203. doi: 10.1371/journal.pone.0107902.

JURECKA, A., B. STIBURKOVA, J. KRIJT, W. GRADOWSKA AND A. TYLKI-SZYMANSKA Xanthine dehydrogenase deficiency with novel sequence variations presenting as rheumatoid arthritis in a 78-year-old patient. *J Inherit Metab Dis*, Dec 2010, 33 Suppl 3, S21-24. ISSN 0141-8955. doi: 10.1007/s10545-009-9011-z.

KAWAMURA, Y., H. NAKAOKA, A. NAKAYAMA, Y. OKADA, K. YAMAMOTO, T. HIGASHINO, M. SAKIYAMA, T. SHIMIZU, O. OYAMA, K. OYAMA, M. NAGASE, Y. HIDAKA, Y. SHIRAHAMA, K. HOSOMICHI, Y. NISHIDA, I. SHIMOSHIKIRYO, A. HISHIDA, S. KATSUURA-KAMANO, S. SHIMIZU, M. KAWAGUCHI, H. UEMURA, R. IBUSUKI, M. HARA, M. NAITO, M. TAKAO, M. NAKAJIMA, S. IWASAWA, H. NAKASHIMA, K. OHNAKA, T. NAKAMURA, B. STIBURKOVA, T. R. MERRIMAN, M. NAKATOCHI, S. ICHIHARA, M. YOKOTA, T. TAKADA, T. SAITOH, Y. KAMATANI, A. TAKAHASHI, K. ARISAWA, T. TAKEZAKI, K. TANAKA, K. WAKAI, M. KUBO, T. HOSOYA, K. ICHIDA, I. INOUE, N. SHINOMIYA AND H. MATSUO Genome-wide association study revealed novel loci which aggravate asymptomatic hyperuricaemia into gout. *Ann Rheum Dis*, Jul 8 2019. ISSN 0003-4967. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215521.

KMOCH, S., H. HARTMANNOVA, B. STIBURKOVA, J. KRIJT, M. ZIKANNOVA AND I. SEBESTA Human adenylosuccinate lyase (ADSL), cloning and characterization of full-length cDNA and its isoform, gene structure and molecular basis for ADSL deficiency in six patients. *Hum Mol Genet*, Jun 12 2000, 9(10), 1501-1513. ISSN 0964-6906. doi: 10.1093/hmg/9.10.1501.

KOSTALOVA, E., K. PAVELKA, H. VLASKOVA, D. MUSALKOVA AND B. STIBURKOVA Hyperuricemia and gout due to deficiency of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase in female carriers: New insight to differential diagnosis. *Clin Chim Acta*, Feb 2 2015, 440, 214-217. ISSN 0009-8981. doi: 10.1016/j.cca.2014.11.026.

KOZLIK, P., L. HASIKOVA, B. STIBURKOVA, J. ZAVADA, K. KALIKOVA Rapid and reliable HILIC-MS/MS method for monitoring allantoin as a biomarker of oxidative stress. *Anal Biochem*, Jan 15 2020, 589, 113509. ISSN 0003-2697. doi: 10.1016/j.ab.2019.113509.

MANCIKOVA, A., V. KRYLOV, O. HURBA, I. SEBESTA, M. NAKAMURA, K. ICHIDA AND B. STIBURKOVA Functional analysis of novel allelic variants in URAT1 and GLUT9 causing renal hypouricemia type 1 and 2. *Clin Exp Nephrol*, Aug 2016, 20(4), 578-584. ISSN 1342-1751. doi: 10.1007/s10157-015-1186-z.

MRAZ, M., O. HURBA, J. BARTL, Z. DOLEZEL, A. MARINAKI, L. FAIRBANKS AND B. STIBURKOVA Modern diagnostic approach to hereditary xanthinuria. *Urolithiasis*, Feb 2015, 43(1), 61-67. ISSN 2194-7228. doi: 10.1007/s00240-014-0734-4.

NAKAYAMA, A., H. NAKAOKA, K. YAMAMOTO, M. SAKIYAMA, A. SHAIKAT, Y. TOYODA, Y. OKADA, Y. KAMATANI, T. NAKAMURA, T. TAKADA, K. INOUE, T. YASUJIMA, H. YUASA, Y. SHIRAHAMA, H. NAKASHIMA, S. SHIMIZU, T.

HIGASHINO, Y. KAWAMURA, H. OGATA, M. KAWAGUCHI, Y. OHKAWA, I. DANJOH, A. TOKUMASU, K. OYOYAMA, T. ITO, T. KONDO, K. WAKAI, B. STIBURKOVA, K. PAVELKA, L. K. STAMP, N. DALBETH, EUROGOUT CONSORTIUM, Y. SAKURAI, H. SUZUKI, M. HOSOYAMADA, S. FUJIMORI, T. YOKOO, T. HOSOYA, I. INOUE, A. TAKAHASHI, M. KUBO, H. OYOYAMA, T. SHIMIZU, K. ICHIDA, N. SHINOMIYA, T. R. MERRIMAN AND H. MATSUO GWAS of clinically defined gout and subtypes identifies multiple susceptibility loci that include urate transporter genes. *Ann Rheum Dis*, May 2017, 76(5), 869-877. ISSN 0003-4967. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209632.

NAKAYAMA, A., M. NAKATOCHI, Y. KAWAMURA, K. YAMAMOTO, H. NAKAOKA, S. SHIMIZU, T. HIGASHINO, T. KOYAMA, A. HISHIDA, K. KURIKI, M. WATANABE, T. SHIMIZU, K. OYOYAMA, H. OYOYAMA, M. NAGASE, Y. HIDAKA, D. MATSUI, T. TAMURA, T. NISHIYAMA, C. SHIMANOE, S. KATSUURA-KAMANO, N. TAKASHIM, Y. SHIRAI, M. KAWAGUCHI, M. TAKAO, R. SUGIYAMA, Y. TAKADA, T. NAKAMURA, H. NAKASHIMA, M. TSUNODA, I. DANJOH, A. HOZAWA, K. HOSOMICHI, Y. TOYODA, Y. KUBOTA, T. TAKADA, H. SUZUKI, B. STIBURKOVA, T. J. MAJOR, T. R. MERRIMAN, N. KURIYAMA, H. MIKAMI, T. TAKEZAKI, K. MATSUO, S. SUZUKI, T. HOSOYA, Y. KAMATANI, M. KUBO, K. ICHIDA, K. WAKAI, I. INOUE, Y. OKADA, N. SHINOMIYA AND H. MATSUO; JAPAN GOUT GENOMICS CONSORTIUM (JAPAN GOUT) 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. *Ann Rheum Dis*, May 2020, 79(5), 657-665. ISSN 0003-4967. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216644.

PAVELCOVA, K., J. BOHATA, M. PAVLIKOVA, E. BUBENIKOVA, K. PAVELKA AND B. STIBURKOVA Evaluation of the Influence of Genetic Variants of SLC2A9 (GLUT9) and SLC22A12 (URAT1) on the Development of Hyperuricemia and Gout. *J Clin Med*, Aug 4 2020, 9(8). ISSN 2077-0383. doi: 10.3390/jcm9082510.

PETRU, L., K. PAVELCOVA, I. SEBESTA AND B. STIBURKOVA Genetic background of uric acid metabolism in a patient with severe chronic tophaceous gout. *Clin Chim Acta*, Sep 1 2016, 460, 46-49. ISSN 0009-8981. doi: 10.1016/j.cca.2016.06.007.

QUAN, V., O. ALI, K. PAVELCOVA, F. HARRIS AND B. STIBURKOVA An Unusual Cause of Exercise-Induced Acute Kidney Injury. *Am J Med*, Apr 2018, 131(4), e145-e146. ISSN 0002-9343. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.10.053.

SEBESTA, I., D. MIYAMOTO, B. STIBURKOVA, S. BLAHOVA, N. SATO, K. NAGATA, K. OKAMOTO, S. TSURUOKA AND K. ICHIDA Modified forearm ischemic test in hypouricemic patients. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, Apr 20 2020, 1-8. ISSN 1525-7770. doi: 10.1080/15257770.2020.1750636.

SEBESTA, I., B. STIBURKOVA, J. BARTL, K. ICHIDA, M. HOSOYAMADA, J. TAYLOR AND A. MARINAKI Diagnostic tests for primary renal hypouricemia. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, Dec 2011, 30(12), 1112-1116. ISSN 1525-7770. doi: 10.1080/15257770.2011.611483.

SEBESTA, I., B. STIBURKOVA, L. DVORAKOVA, M. HREBICEK, J. MINKS, L. STOLNAJA, Z. VERNEROVA AND I. RYCHLIK Unusual presentation of Kelley-

Seegmiller syndrome. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, Jun 2008, 27(6), 648-655. ISSN 1525-7770. doi: 10.1080/15257770802143863.

SEBESTA, I., B. STIBURKOVA AND J. KRIJT Hereditary xanthinuria is not so rare disorder of purine metabolism. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2018, 37(6), 324-328. ISSN 1525-7770. doi: 10.1080/15257770.2018.1460478.

STIBURKOVA, B. AND A. J. BLEYER Changes in serum urate and urate excretion with age. *Adv Chronic Kidney Dis*, Nov 2012, 19(6), 372-376. ISSN 1548-5595. doi: 10.1053/j.ackd.2012.07.010.

STIBURKOVA, B., J. BOHATA, I. MINARIKOVA, A. MANCIKOVA, J. VAVRA, V. KRYLOV AND Z. DOLEŽEL Clinical and Functional Characterization of a Novel URAT1 Dysfunctional Variant in a Pediatric Patient with Renal Hypouricemia. *Applied Sciences*, 2019a, 9(17), 8. ISSN 2076-3417. doi.org/10.3390/app9173479.

STIBURKOVA, B., D. GABRIKOVA, P. CEPEK, P. SIMEK, P. KRISTIAN, E. CORDOBA-LANUS AND F. CLAVERIE-MARTIN Prevalence of URAT1 allelic variants in the Roma population. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, Dec 2016, 35(10-12), 529-535. ISSN 1525-7770. doi: 10.1080/15257770.2016.1168839.

STIBURKOVA, B., K. ICHIDA AND I. SEBESTA Novel homozygous insertion in SLC2A9 gene caused renal hypouricemia. *Mol Genet Metab*, Apr 2011, 102(4), 430-435. ISSN 1096-7192. doi: 10.1016/j.ymgme.2010.12.016.

STIBURKOVA, B., J. KRIJT, P. VYLETAL, J. BARTL, E. GERHATOVA, M. KORINEK AND I. SEBESTA Novel mutations in xanthine dehydrogenase/oxidase cause severe hypouricemia: biochemical and molecular genetic analysis in two Czech families with xanthinuria type I. *Clin Chim Acta*, Jan 18 2012a, 413(1-2), 93-99. ISSN 0009-898. doi: 10.1016/j.cca.2011.08.038.

STIBURKOVA, B., J. MAJEWSKI, K. HODANOVA, L. ONDROVA, M. JERABKOVA, M. ZIKANOVA, P. VYLETAL, I. SEBESTA, A. MARINAKI, A. SIMMONDS, G. MATTHIJS, J. P. FRYNS, R. TORRES, J. G. PUIG, J. OTT AND S. KMOCH Familial juvenile hyperuricaemic nephropathy (FJHN): linkage analysis in 15 families, physical and transcriptional characterisation of the FJHN critical region on chromosome 16p11.2 and the analysis of seven candidate genes. *Eur J Hum Genet*, Feb 2003, 11(2), 145-154. ISSN 1018-4813. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200937.

STIBURKOVA, B., J. MAJEWSKI, I. SEBESTA, W. ZHANG, J. OTT AND S. KMOCH Familial juvenile hyperuricemic nephropathy: localization of the gene on chromosome 16p11.2-and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet*, Jun 2000, 66(6), 1989-1994. ISSN 0002-9297. doi: 10.1086/302936.

STIBURKOVA, B., H. MIYATA, J. ZAVADA, M. TOMCIK, K. PAVELKA, G. STORKANOVA, Y. TOYODA, T. TAKADA AND H. SUZUKI Novel dysfunctional variant in ABCG2 as a cause of severe tophaceous gout: biochemical, molecular genetics and functional analysis. *Rheumatology (Oxford)*, Jan 2016b, 55(1), 191-194. ISSN 1462-0324. doi: 10.1093/rheumatology/kev350.

STIBURKOVA, B., K. PAVELCOVA, M. PAVLIKOVA, P. JESINA AND K. PAVELKA The impact of dysfunctional variants of ABCG2 on hyperuricemia and gout in pediatric-onset patients. *Arthritis Res Ther*, Mar 20 2019, 21(1), 77. ISSN 1478-6354. doi: 10.1186/s13075-019-1860-8.

STIBURKOVA, B., K. PAVELCOVA, L. PETRU AND J. KRIJT Thiopurine-induced toxicity is associated with dysfunction variant of the human molybdenum cofactor sulfuryase gene (xanthinuria type II). *Toxicol Appl Pharmacol*, Aug 15 2018, 353, 102-108. ISSN 0041-008X. doi: 10.1016/j.taap.2018.06.015.

STIBURKOVA, B., K. PAVELCOVA, J. ZAVADA, L. PETRU, P. SIMEK, P. CEPEK, M. PAVLIKOVA, H. MATSUO, T. R. MERRIMAN AND K. PAVELKA Functional non-synonymous variants of ABCG2 and gout risk. *Rheumatology (Oxford)*, Nov 1 2017, 56(11), 1982-1992. ISSN 1462-0324. doi: 10.1093/rheumatology/kex295.

STIBURKOVA, B., M. PAVLIKOVA, J. SOKOLOVA AND V. KOZICH Metabolic syndrome, alcohol consumption and genetic factors are associated with serum uric acid concentration. *PLoS One*, 2014, 9(5), e97646. ISSN 1932-6203. doi: 10.1371/journal.pone.0097646.

STIBURKOVA, B., E. POSPISILOVA, S. KMOCH AND I. SEBESTA Analysis of excretion fraction of uric acid. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2006, 25(9-11), 1301-1304. ISSN 1525-7770. doi: 10.1080/15257770600893917.

STIBURKOVA, B. AND I. SEBESTA Hypouricemia and hyperuricosuria in a pubescent girl: Answers. *Pediatr Nephrol*, Dec 2018a, 33(12), 2277-2279. ISSN 0931-041X. doi: 10.1007/s00467-018-3934-2.

STIBURKOVA, B. AND I. SEBESTA Hypouricemia and hyperuricosuria in a pubescent girl: Questions. *Pediatr Nephrol*, Dec 2018b, 33(12), 2275. ISSN 0931-041X. doi: 10.1007/s00467-018-3926-2.

STIBURKOVA, B., I. SEBESTA, K. ICHIDA, M. NAKAMURA, H. HULKOVA, V. KRYLOV, L. KRYSPINOVA AND H. JAHNOVA Novel allelic variants and evidence for a prevalent mutation in URAT1 causing renal hypouricemia: biochemical, genetics and functional analysis. *Eur J Hum Genet*, Oct 2013, 21(10), 1067-1073. ISSN 1018-4813. doi: 10.1038/ejhg.2013.3.

STIBURKOVA, B., J. STEKROVA, M. NAKAMURA AND K. ICHIDA Hereditary Renal Hypouricemia Type 1 and Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Med Sci*, Oct 2015, 350(4), 268-271. ISSN 0002-9629. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000550.

STIBURKOVA, B., J. TAYLOR, A. M. MARINAKI AND I. SEBESTA Acute kidney injury in two children caused by renal hypouricaemia type 2. *Pediatr Nephrol*, Aug 2012b, 27(8), 1411-1415. ISSN 0931-041X. doi: 10.1007/s00467-012-2174-0.

SVATON, M., K. SKVAROVA KRAMARZOVA, V. KANDEROVA, A. MANCIKOVA, P. SMISEK, P. JESINA, J. KRIJT, B. STIBURKOVA, R. DOBROVOLNY, J. SOKOLOVA, V. BAKARDJIEVA-MIHAYLOVA, E. VODICKOVA, M. RACKOVA, J. STUCHLY, T. KALINA, J. STARY, J. TRKA, E. FRONKOVA AND V. KOZICH A homozygous deletion

in the SLC19A1 gene as a cause of folate-dependent recurrent megaloblastic anemia. *Blood*, Jun 25 2020, 135(26), 2427-2431. ISSN 0006-4971. doi: 10.1182/blood.2019003178.

TOYODA, Y., A. MANCIKOVA, V. KRYLOV, K. MORIMOTO, K. PAVELCOVA, J. BOHATA, K. PAVELKA, M. PAVLÍKOVÁ, H. SUZUKI, H. MATSUO, T. TAKADA AND B. STIBURKOVA Functional Characterization of Clinically-Relevant Rare Variants in ABCG2 Identified in a Gout and Hyperuricemia Cohort. *Cells*, Apr 18 2019a, 8(4). ISSN 2073-4409. doi: 10.3390/cells8040363.

TOYODA, Y., K. PAVELCOVA, M. KLEIN, H. SUZUKI, T. TAKADA AND B. STIBURKOVA Familial early-onset hyperuricemia and gout associated with a newly identified dysfunctional variant in urate transporter ABCG2. *Arthritis Res Ther*, Oct 28 2019b, 21(1), 219. ISSN 1478-6354. doi: 10.1186/s13075-019-2007-7.

VIDANAPATHIRANA, D. M., S. JAYASENA, E. JASINGE AND B. STIBURKOVA A heterozygous variant in the SLC22A12 gene in a Sri Lanka family associated with mild renal hypouricemia. *BMC Pediatr*, Jun 29 2018, 18(1), 210. ISSN 1471-2431. doi: 10.1186/s12887-018-1185-9.

VYLET'AL, P., M. KUBLOVA, M. KALBACOVA, K. HODANOVA, V. BARESOVA, B. STIBURKOVA, J. SIKORA, H. HULKOVA, J. ZIVNY, J. MAJEWSKI, A. SIMMONDS, J. P. FRYNS, G. VENKAT-RAMAN, M. ELLEDER AND S. KMOCH Alterations of uromodulin biology: a common denominator of the genetically heterogeneous FJHN/MCKD syndrome. *Kidney Int*, Sep 2006, 70(6), 1155-1169. ISSN 0085-2538. doi: 10.1038/sj.ki.5001728.

ZIKANNOVA, M., D. WAHEZI, A. HAY, B. STIBURKOVA, C. PITTS, D. MUSALKOVA, V. ŠKOPOVÁ, V. BAREŠOVÁ, O. SOUCKOVÁ, K. HODANOVÁ, M. ŽIVNÁ, V. STRÁNECKÝ, H. HARTMANNOVÁ, A. HNÍZDA, A. J. BLEYER AND S. KMOCH Clinical manifestations and molecular aspects of phosphoribosylpyrophosphate synthetase superactivity in females. *Rheumatology (Oxford)*, Jul 1 2018, 57(7), 1180-1185. ISSN 1462-0324. doi: 10.1093/rheumatology/key041.

Publikace v recenzovaných časopisech

DOJCAKOVA, D., J. BERNASOVSKA, S. MACEKOVA a B. STIBURKOVA Sekundárny efekt zakladatela v rómskej osade na východnom Slovensku. *Česká antropologie*, 2016, 66(1), 12-14. ISSN 1804-1876. <http://anthropology.cz/cs/csa-2016>.

HIGASHINO, T., T. TAKADA, H. NAKAOKA, Y. TOYODA, B. STIBURKOVA, H. MIYATA, Y. IKEBUCHI, H. NAKASHIMA, K. SHIMIZU, M. KAWAGUCHI, M. SAKIYAMA, A. NAKAYAMA, A. AKASHI, Y. TANAHASHI, Y. KAWAMURA, T. NAKAMURA, K. WAKAI, R. OKADA, K. YAMAMOTO, K. HOSOMICHI, T. HOSOYA, K. ICHIDA, H. OYOYAMA, H. SUZUKI, I. INOUE, T. R. MERRIMAN, N. SHINOMIYA AND H. MATSUO Multiple common and rare variants of ABCG2 cause gout. *RMD Open*, Oct 2017, 3(2). ISSN 2056-5933. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000464.

JASINGE, E., G. A. KULARATNAM, H. W. DILANTHI, D. M. VIDANAPATHIRANA, K. JAYASENA, N. CHANDRASIRI, N. L. R. INDIKA, P. D. RATNAYAKE, V. N. GUNASEKARA, L. D. FAIRBANKS AND B. STIBURKOVA Uric acid, an important

screening tool to detect inborn errors of metabolism: a case series. *BMC Res Notes*, Sep 6 2017, 10(1), 454. ISSN 1756-0500. doi: 10.1186/s13104-017-2795-2.

SEBESTA, I. AND B. STIBURKOVA Purine disorders with hypouricemia. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*, 2014, 35(1), 87-92. ISSN 1857-9345. <http://www.medvik.cz/link/bmc16010781>.

STIBURKOVA, B., I. SEBESTA AND S. KMOCH Diagnostické aspekty familiární juvenilní hyperurikemické nefropatie. *Časopis lékařů českých*, 2005, 144(7), 466-471. ISSN 0008-7335. <http://www.medvik.cz/link/bmc05009328>.

STIBURKOVÁ, B., I. SEBESTA, E. POSPISILOVÁ, S. STASTNA, M, KUMSTA, J. ZEMAN A S. KMOCH Diferenciální diagnostika hyperurikémie u dědičných metabolických onemocnění. *Klinická biochemie a metabolismus*, 2005, 13(34), 18-23. ISSN 1210-7921. <http://www.medvik.cz/link/bmc06000710>.

STIBURKOVÁ, B. Nástin genetické architektury primární hyperurikémie a dny. *Česká Revmatologie*, 25(3), 2017, 116-123. ISSN 1210-7905. <http://www.medvik.cz/link/bmc17032603>.

Kapitoly v monografiích

PAVELKA, K., K. GROBELNÁ, H. CIFERSKÁ, M. FILKOVÁ a B. STIBURKOVÁ Genetika revmatických onemocnění. In: *Genetika v klinické praxi V*, 2018, vyd. BRDIČKA, Radim, DIDDEN, William. Praha: Galén, 51-72. ISBN 978-80-7492-331-9. <https://www.medvik.cz/link/bmc18009503>..

STIBURKOVA, B. Genetika v revmatologii. In: *Revmatologie*. 2. vyd. 2018 PAVELKA, K., J. VENCOVSKÝ, P. HORÁK, L. SENOLT, H. MANN a J. STEPAN Praha: Maxdorf. Jessenius. S. 60 - 66. ISBN 978-80-7345-583-5. <http://www.medvik.cz/link/bmc19006218>.

7. REFERENCE

- ANZAI, N., P. JUTABHA, S. AMONPATUMRAT-TAKAHASHI AND H. SAKURAI Recent advances in renal urate transport: characterization of candidate transporters indicated by genome-wide association studies. *Clin Exp Nephrol*, Feb 2012, 16(1), 89-95. ISSN 1342-1751. doi: 10.1007/s10157-011-0532-z.
- ARROMDEE, E., C. J. MICHET, C. S. CROWSON, W. M. O'FALLON, et al. Epidemiology of gout: is the incidence rising? *J Rheumatol*, Nov 2002, 29(11), 2403-2406. ISSN 0315-162X. URL: <https://www.jrheum.org/content/29/11/2403.long>.
- BARDIN, T., R. T. KEENAN, P. P. KHANNA, J. KOPICKO, et al. Lesinurad in combination with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study). *Ann Rheum Dis*, May 2017, 76(5), 811-820. ISSN 0003-4967. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209213.
- BECKER, M. A., W. TAYLOR, P. R. SMITH AND M. AHMED Overexpression of the normal phosphoribosylpyrophosphate synthetase 1 isoform underlies catalytic superactivity of human phosphoribosylpyrophosphate synthetase. *J Biol Chem*, Aug 16 1996, 271(33), 19894-19899. ISSN 0021-9258. doi: 10.1074/jbc.271.33.19894.
- BHASIN, B., B. STIBURKOVA, M. DE CASTRO-PRETEL, N. BECK, et al. Hereditary renal hypouricemia: a new role for allopurinol? *Am J Med*, Jan 2014, 127(1), e3-4. ISSN 0002-9343. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.08.025
- BICKEL, C., H. J. RUPPRECHT, S. BLANKENBERG, G. RIPPIN, et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol*, Jan 1 2002, 89(1), 12-17. ISSN 0002-9149. doi: 10.1016/s0002-9149(01)02155-5.
- BUGDAYCI, G., Y. BALABAN AND O. SAHIN Causes of Hypouricemia Among Outpatients. *Laboratory Medicine*, 2008, 39(9), 550-552. ISSN 0007-5027. doi: 10.1309/h3ttuvdb75d6n6p.
- CAMPION, E. W., R. J. GLYNN AND L. O. DELABRY Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med*, Mar 1987, 82(3), 421-426. ISSN 0002-9343. doi: 10.1016/0002-9343(87)90441-4.
- CLAVERIE-MARTIN, F., J. TRUJILLO-SUAREZ, H. GONZALEZ-ACOSTA, C. APARICIO, et al. URAT1 and GLUT9 mutations in Spanish patients with renal hypouricemia. *Clin Chim Acta*, Jun 2018, 481, 83-89. ISSN 0009-8981. doi: 10.1016/j.cca.2018.02.030.
- DAVIS, J. W., A. GRANDINETTI, C. I. WASLIEN, G. W. ROSS, et al. Observations on serum uric acid levels and the risk of idiopathic Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*, Sep 1 1996, 144(5), 480-484. ISSN 0002-9262. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008954.

DAWSON, P. A., R. B. GORDON, D. T. KEOUGH AND B. T. EMMERSON Normal HPRT coding region in a male with gout due to HPRT deficiency. *Mol Genet Metab*, May 2005, 85(1), 78-80. ISSN 1096-7192. doi: 10.1016/j.ymgme.2005.01.005

DORING, A., C. GIEGER, D. MEHTA, H. GOHLKE, et al. SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat Genet*, Apr 2008, 40(4), 430-436. ISSN 1061-4036. doi: 10.1038/ng.107.

DULEY, J. A., J. CHRISTODOULOU AND A. P. DE BROUWER The PRPP synthetase spectrum: what does it demonstrate about nucleotide syndromes? *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, Dec 2011, 30(12), 1129-1139. ISSN 1525-7770. doi: 10.1080/15257770.2011.591747

ENOMOTO, A., H. KIMURA, A. CHAIROUNGDUAN, Y. SHIGETA, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*, May 23 2002, 417(6887), 447-452. ISSN 0028-0836. doi: 10.1038/nature742

FABBRINI, E., M. SERAFINI, I. COLIC BARIC, S. L. HAZEN, et al. Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects. *Diabetes*, Mar 2014, 63(3), 976-981. ISSN 0012-1797. doi: 10.2337/db13-1396

GABRIKOVA, D., J. BERNASOVSKA, J. SOKOLOVA AND B. STIBURKOVA 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*, Oct 2015, 43(5), 441-445. ISSN 2194-7228. doi: 10.1007/s00240-015-0790-4.

GLANTZOUNIS, G. K., E. C. TSIMOYIANNIS, A. M. KAPPAS AND D. A. GALARIS Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des*, 2005, 11(32), 4145-4151. ISSN 1381-6128. doi: 10.2174/138161205774913255.

HART, T. C., M. C. GORRY, P. S. HART, A. S. WOODARD, et al. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet*, Dec 2002, 39(12), 882-892. ISSN 0022-2593. doi: 10.1136/jmg.39.12.882.

HAYDEN, M. R. AND S. C. TYAGI Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. *Nutr Metab (Lond)*, Oct 19 2004, 1(1), 10. ISSN 1743-7075. doi: 10.1186/1743-7075-1-10

HEINIG, M. AND R. J. JOHNSON Role of uric acid in hypertension, renal disease, and metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med*, Dec 2006, 73(12), 1059-1064. ISSN 0891-1150. doi: 10.3949/ccjm.73.12.1059

HEYES, N., P. KAPOOR AND I. D. KERR Polymorphisms of the Multidrug Pump ABCG2: A Systematic Review of Their Effect on Protein Expression, Function, and Drug Pharmacokinetics. *Drug Metab Dispos*, Dec 2018, 46(12), 1886-1899. ISSN 0090-9556. doi: 10.1124/dmd.118.083030.

HIGASHINO, T., T. TAKADA, H. NAKAOKA, Y. TOYODA, et al. Multiple common and rare variants of ABCG2 cause gout. *RMD Open*, 2017, 3(2), e000464. ISSN 2056-5933. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000464.

HODANOVA, K., J. MAJEWSKI, M. KUBLOVA, P. VYLETAL, et al. Mapping of a new candidate locus for uromodulin-associated kidney disease (UAKD) to chromosome 1q41. *Kidney Int*, Oct 2005, 68(4), 1472-1482. ISSN 0085-2538. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00560.x.

HOLLIS-MOFFATT, J. E., P. J. GOW, A. A. HARRISON, J. HIGHTON, et al. The SLC2A9 nonsynonymous Arg265His variant and gout: evidence for a population-specific effect on severity. *Arthritis Res Ther*, Jun 9 2011, 13(3), R85. ISSN 1478-6354. doi: 10.1186/ar3356.

HOLLIS-MOFFATT, J. E., X. XU, N. DALBETH, M. E. MERRIMAN, et al. Role of the urate transporter SLC2A9 gene in susceptibility to gout in New Zealand Maori, Pacific Island, and Caucasian case-control sample sets. *Arthritis Rheum*, Nov 2009, 60(11), 3485-3492. ISSN 0004-3591. doi: 10.1002/art.24938.

HORVATHOVA, V., J. BOHATA, M. PAVLIKOVA, K. PAVELCOVA, et al. Interaction of the p.Q141K Variant of the ABCG2 Gene with Clinical Data and Cytokine Levels in Primary Hyperuricemia and Gout. *J Clin Med*, Nov 14 2019, 8(11). ISSN 2077-0383. doi: 10.3390/jcm8111965.

HURBA, O., A. MANCIKOVA, V. KRYLOV, M. PAVLIKOVA, et al. 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*, 2014, 9(9), e107902. ISSN 1932-6203. doi: 10.1371/journal.pone.0107902.

CHANG, H. Y., W. H. PAN, W. T. YEH AND K. S. TSAI Hyperuricemia and gout in Taiwan: results from the Nutritional and Health Survey in Taiwan (1993-96). *J Rheumatol*, Jul 2001, 28(7), 1640-1646. ISSN 0315-162X. <https://www.jrheum.org/content/28/7/1640.long>.

CHEN, P., Z. LIU, X. WANG, J. PENG, et al. Crystal and EM structures of human phosphoribosyl pyrophosphate synthase I (PRS1) provide novel insights into the disease-associated mutations. *PLoS One*, 2015, 10(3), e0120304. ISSN 1932-6203. doi: 10.1371/journal.pone.0120304.

CHEN, S., H. DU, Y. WANG AND L. XU The epidemiology study of hyperuricemia and gout in a community population of Huangpu District in Shanghai. *Chin Med J (Engl)*, Mar 1998, 111(3), 228-230. ISSN 0366-6999. <http://rs.yiigle.com/CN112154199803/1022442.htm>.

ICHIDA, K., Y. AMAYA, K. NODA, S. MINOSHIMA, et al. Cloning of the cDNA encoding human xanthine dehydrogenase (oxidase): structural analysis of the protein and chromosomal location of the gene. *Gene*, Nov 15 1993, 133(2), 279-284. ISSN 0378-1119. doi: 10.1016/0378-1119(93)90652-j.

ICHIDA, K., M. HOSOYAMADA, N. KAMATANI, S. KAMITSUJI, et al. Age and origin of the G774A mutation in SLC22A12 causing renal hypouricemia in Japanese. *Clin Genet*, Sep 2008, 74(3), 243-251. ISSN 0009-9163. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.01021.x.

ICHIDA, K., H. MATSUO, T. TAKADA, A. NAKAYAMA, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun*, Apr 3 2012, 3, 764. ISSN 2041-1723. doi: 10.1038/ncomms1756.

JASINGE, E., G. A. M. KULARATNAM, H. W. DILANTHI, D. M. VIDANAPATHIRANA, et al. Uric acid, an important screening tool to detect inborn errors of metabolism: a case series. *BMC Res Notes*, Sep 6 2017, 10(1), 454. ISSN 1756-0500. doi: 10.1186/s13104-017-2795-2

JINNAH, H. A., I. CEBALLOS-PICOT, R. J. TORRES, J. E. VISSER, et al. Attenuated variants of Lesch-Nyhan disease. *Brain*, Mar 2010, 133(Pt 3), 671-689. ISSN 0006-8950. doi: 10.1093/brain/awq013.

JINNAH, H. A., J. C. HARRIS, W. L. NYHAN AND J. P. O'NEILL The spectrum of mutations causing HPRT deficiency: an update. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, Oct 2004, 23(8-9), 1153-1160. ISSN 1525-7770. doi: 10.1081/NCN-200027400.

JOHNSON, R. J., M. S. SEGAL, Y. SAUTIN, T. NAKAGAWA, et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, Oct 2007, 86(4), 899-906. ISSN 0002-9165. doi: 10.1093/ajcn/86.4.899.

JURECKA, A., B. STIBURKOVA, J. KRIJT, W. GRADOWSKA, et al. Xanthine dehydrogenase deficiency with novel sequence variations presenting as rheumatoid arthritis in a 78-year-old patient. *J Inherit Metab Dis*, Dec 2010, 33 Suppl 3, S21-24. ISSN 0141-8955. doi: 10.1007/s10545-009-9011-z.

KAWAMURA, Y., H. NAKAOKA, A. NAKAYAMA, Y. OKADA, et al. Genome-wide association study revealed novel loci which aggravate asymptomatic hyperuricaemia into gout. *Ann Rheum Dis*, Oct 2019;78(10):1430-1437. ISSN 0003-4967. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215521.

KIM, K. M., G. N. HENDERSON, R. F. FRYE, C. D. GALLOWAY, et al. Simultaneous determination of uric acid metabolites allantoin, 6-aminouracil, and triuret in human urine using liquid chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, Jan 1 2009, 877(1-2), 65-70. ISSN 1570-0232. doi: 10.1016/j.jchromb.2008.11.029.

KOLZ, M., T. JOHNSON, S. SANNA, A. TEUMER, et al. Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations. *PLoS Genet*, Jun 2009, 5(6), e1000504. ISSN 1553-7390. doi: 10.1371/journal.pgen.1000504

KOSTALOVA, E., K. PAVELKA, H. VLASKOVA, D. MUSALKOVA, et al. Hyperuricemia and gout due to deficiency of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase in female carriers: New insight to differential diagnosis. *Clin Chim Acta*, Feb 2 2015, 440, 214-217. ISSN 0009-8981. doi: 10.1016/j.cca.2014.11.026.

KOTTGEN, A., E. ALBRECHT, A. TEUMER, V. VITART, et al. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nat Genet*, Feb 2013, 45(2), 145-154. ISSN 1061-4036. doi: 10.1038/ng.2500.

KUO, C. F., M. J. GRAINGE, C. MALLEEN, W. ZHANG, et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis*, Apr 2015, 74(4), 661-667. ISSN 0003-4967. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204463.

LIN, K. C., H. Y. LIN AND P. CHOU Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen. *J Rheumatol*, Apr 2000, 27(4), 1045-1050. ISSN 0315-162X. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10782835>.

LIU, X. Z., D. XIE, H. J. YUAN, A. P. DE BROUWER, et al. Hearing loss and PRPS1 mutations: Wide spectrum of phenotypes and potential therapy. *Int J Audiol*, Jan 2013, 52(1), 23-28. ISSN 1499-2027. doi: 10.3109/14992027.2012.736032.

LOPEZ LOPEZ, C. O., E. F. LUGO, E. ALVAREZ-HERNANDEZ, I. PELAEZ-BALLESTAS, et al. Severe tophaceous gout and disability: changes in the past 15 years. *Clin Rheumatol*, Jan 2017, 36(1), 199-204. ISSN 0770-3198. doi: 10.1007/s10067-016-3381-z

MAJOR, T. J., R. K. TOPLESS, N. DALBETH AND T. R. MERRIMAN Evaluation of the diet wide contribution to serum urate levels: meta-analysis of population based cohorts. *BMJ*, Oct 10 2018, 363, k3951. ISSN 0959-8138. doi: 10.1136/bmj.k3951.

MANCIKOVA, A., V. KRYLOV, O. HURBA, I. SEBESTA, et al. Functional analysis of novel allelic variants in URAT1 and GLUT9 causing renal hypouricemia type 1 and 2. *Clin Exp Nephrol*, Aug 2016, 20(4), 578-584. ISSN 1342-1751. doi: 10.1007/s10157-015-1186-z.

MATSUO, H., T. TAKADA, K. ICHIDA, T. NAKAMURA, et al. Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: a function-based genetic analysis in a Japanese population. *Sci Transl Med*, Nov 4 2009, 1(5), 5ra11. ISSN 1946-6234. doi: 10.1126/scitranslmed.3000237.

MATSUO, H., K. YAMAMOTO, H. NAKAOKA, A. NAKAYAMA, et al. Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes. *Ann Rheum Dis*, Apr 2016, 75(4), 652-659. ISSN 0003-4967. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206191.

MCDEVITT, C. A., R. COLLINS, I. D. KERR AND R. CALLAGHAN Purification and structural analyses of ABCG2. *Adv Drug Deliv Rev*, Jan 31 2009, 61(1), 57-65. ISSN 0169-409X. doi: 10.1016/j.addr.2008.07.004.

MIKAMI, T., K. KITA, S. TOMITA, G. J. QU, et al. Is allantoin in serum and urine a useful indicator of exercise-induced oxidative stress in humans? *Free Radic Res*, Mar 2000, 32(3), 235-244. ISSN 1071-5762. doi:10.1080/10715760000300241.

MITTAL, R., K. PATEL, J. MITTAL, B. CHAN, et al. Association of PRPS1 Mutations with Disease Phenotypes. *Dis Markers*, 2015, 2015, 127013. ISSN 0278-0240. doi: 10.1155/2015/127013.

MRAZ, M., O. HURBA, J. BARTL, Z. DOLEZEL, et al. Modern diagnostic approach to hereditary xanthinuria. *Urolithiasis*, Feb 2015, 43(1), 61-67. ISSN 2194-7228. doi: 10.1007/s00240-014-0734-4.

NAKAMURA, M., K. FUJITA, Y. TOYODA, T. TAKADA, et al. Investigation of the transport of xanthine dehydrogenase inhibitors by the urate transporter ABCG2. *Drug Metab Pharmacokinet*, Feb 2018, 33(1), 77-81. ISSN 1347-4367. doi: 10.1016/j.dmpk.2017.11.002.

NAKAYAMA, A., H. MATSUO, H. NAKAOKA, T. NAKAMURA, et al. Common dysfunctional variants of ABCG2 have stronger impact on hyperuricemia progression than typical environmental risk factors. *Sci Rep*, Jun 9 2014, 4, 5227. ISSN 2045-2322. doi: 10.1038/srep05227.

NAKAYAMA, A., H. MATSUO, A. OHTAHARA, K. OGINO, et al. Clinical practice guideline for renal hypouricemia (1st edition). *Hum Cell*, Apr 2019, 32(2), 83-87. ISSN 0914-7470. doi: 10.1007/s13577-019-00239-3.

NAKAYAMA, A., H. NAKAOKA, K. YAMAMOTO, M. SAKIYAMA, et al. GWAS of clinically defined gout and subtypes identifies multiple susceptibility loci that include urate transporter genes. *Ann Rheum Dis*, May 2017, 76(5), 869-877. ISSN 0003-4967. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209632.

NATH, S. D., V. S. VORUGANTI, N. H. ARAR, F. THAMEEM, et al. Genome scan for determinants of serum uric acid variability. *J Am Soc Nephrol*, Dec 2007, 18(12), 3156-3163. ISSN 1046-6673. doi: 10.1681/ASN.2007040426.

NGUYEN, K. V., R. K. NAVIAUX, K. K. PAIK AND W. L. NYHAN Lesch-Nyhan syndrome: mRNA expression of HPRT in patients with enzyme proven deficiency of HPRT and normal HPRT coding region of the DNA. *Mol Genet Metab*, Aug 2012, 106(4), 498-501. ISSN 1096-7192. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.06.003.

PALMER, T. M., B. G. NORDESTGAARD, M. BENN, A. TYBJAERG-HANSEN, et al. Association of plasma uric acid with ischaemic heart disease and blood pressure: mendelian randomisation analysis of two large cohorts. *BMJ*, Jul 18 2013, 347, f4262. ISSN 0959-8138. doi: 10.1136/bmj.f4262.

PETRU, L., K. PAVELCOVA, I. SEBESTA AND B. STIBURKOVA Genetic background of uric acid metabolism in a patient with severe chronic tophaceous gout. *Clin Chim Acta*, Sep 1 2016, 460, 46-49. ISSN 0009-8981. doi: 10.1016/j.cca.2016.06.007.

QUAN, V., O. ALI, K. PAVELCOVA, F. HARRIS, et al. An Unusual Cause of Exercise-Induced Acute Kidney Injury. *Am J Med*, Apr 2018, 131(4), e145-e146. ISSN 0002-9343. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.10.053.

REITER, S., H. A. SIMMONDS, N. ZOLLNER, S. L. BRAUN, et al. Demonstration of a combined deficiency of xanthine oxidase and aldehyde oxidase in xanthinuric patients not forming oxipurinol. *Clin Chim Acta*, Mar 15 1990, 187(3), 221-234. ISSN 0009-8981. doi: 10.1016/0009-8981(90)90107-4.

RINAT, C., E. ZOREF-SHANI, Z. BEN-NERIAH, Y. BROMBERG, et al. Molecular, biochemical, and genetic characterization of a female patient with Lesch-Nyhan disease. *Mol Genet Metab*, Mar 2006, 87(3), 249-252. ISSN 1096-7192. doi: 10.1016/j.ymgme.2005.09.025.

ROTHENBACHER, D., P. PRIMATESTA, A. FERREIRA, L. CEA-SORIANO, et al. Frequency and risk factors of gout flares in a large population-based cohort of incident gout. *Rheumatology (Oxford)*, May 2011, 50(5), 973-981. ISSN 1462-0324. doi: 10.1093/rheumatology/keq363.

SAAG, K. G. AND H. CHOI Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Res Ther*, 2006, 8 Suppl 1, S2. ISSN 1478-6354. doi: 10.1186/ar1907.

SAKIYAMA, M., H. MATSUO, A. AKASHI, S. SHIMIZU, et al. Independent effects of ADH1B and ALDH2 common dysfunctional variants on gout risk. *Sci Rep*, May 31 2017, 7(1), 2500. ISSN 2045-2322. doi: 10.1038/s41598-017-02528-z.

SAKIYAMA, M., H. MATSUO, Y. TAKADA, T. NAKAMURA, et al. Ethnic differences in ATP-binding cassette transporter, sub-family G, member 2 (ABCG2/BCRP): genotype combinations and estimated functions. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2014, 29(6), 490-492. ISSN 1347-4367. doi: 10.2133/dmpk.DMPK-14-SC-041.

SEBESTA, I., B. STIBURKOVA, L. DVORAKOVA, M. HREBICEK, et al. Unusual presentation of Kelley-Seegmiller syndrome. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, Jun 2008, 27(6), 648-655. ISSN 1525-7770. doi: 10.1080/15257770802143863.

SHIRAMOTO, M., S. LIU, Z. SHEN, X. YAN, et al. Verinurad combined with febuxostat in Japanese adults with gout or asymptomatic hyperuricaemia: a phase 2a, open-label study. *Rheumatology (Oxford)*, Sep 1 2018, 57(9), 1602-1610. ISSN 1462-0324. doi: 10.1093/rheumatology/key100

SCHRETLEN, D. J., J. C. HARRIS, K. S. PARK, H. A. JINNAH, et al. Neurocognitive functioning in Lesch-Nyhan disease and partial hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. *J Int Neuropsychol Soc*, Nov 2001, 7(7), 805-812. ISSN 1355-6177. doi: 10.1017/s135561770177703x.

SCHRETLEN, D. J., M. VARVARIS, T. E. HO, T. D. VANNORSDALL, et al. Regional brain volume abnormalities in Lesch-Nyhan disease and its variants: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*, Dec 2013, 12(12), 1151-1158. ISSN 1474-4422. doi: 10.1016/s1474-4422(13)70238-2.

SCHRETLEN, D. J., J. WARD, S. M. MEYER, J. YUN, et al. Behavioral aspects of Lesch-Nyhan disease and its variants. *Dev Med Child Neurol*, Oct 2005, 47(10), 673-677. ISSN 0012-1622. doi: 10.1017/S0012162205001374.

SIMMONDS, H. A., S. REITER, P. M. DAVIES AND J. S. CAMERON Orotidine accumulation in human erythrocytes during allopurinol therapy: association with high urinary oxypurinol-7-riboside concentrations in renal failure and in the Lesch-Nyhan syndrome. *Clin Sci (Lond)*, Mar 1991, 80(3), 191-197. ISSN 0143-5221. doi: 10.1042/cs0800191.

SON, C. N., J. M. KIM, S. H. KIM, S. K. CHO, et al. Prevalence and possible causes of hypouricemia at a tertiary care hospital. *Korean J Intern Med*, Sep 2016, 31(5), 971-976. ISSN 1226-3303. doi: 10.3904/kjim.2015.125.

STIBŮRKOVÁ, B. Nástin genetické architektury primární hyperurikémie a dny. *Česká Revmatologie*, 25(3), 2017, 116-123. ISSN 1210-7905. <http://www.medvik.cz/link/bmc17032603>.

STIBŮRKOVÁ, B. Genetika v revmatologii. In: *Revmatologie*. 2. vyd. 2018 PAVELKA, K., J. VENCOVSKÝ, P. HORÁK, L. SENOLT, H. MANN a J. STEPAN Praha: Maxdorf. Jessenius. S. 60 - 66. ISBN 978-80-7345-583-5. <http://www.medvik.cz/link/bmc19006218>.

STIBURKOVA, B. AND A. J. BLEYER Changes in serum urate and urate excretion with age. *Adv Chronic Kidney Dis*, Nov 2012, 19(6), 372-376. ISSN 1548-5595. doi: 10.1053/j.ackd.2012.07.010.

STIBURKOVA, B., J. BOHATA, I. MINARIKOVA, A. MANCIKOVA, et al. Clinical and Functional Characterization of a Novel URAT1 Dysfunctional Variant in a Pediatric Patient with Renal Hypouricemia. *Applied Sciences*, 2019a, 9(17), 8. ISSN 2076-3417. doi.org/10.3390/app9173479.

STIBURKOVA, B., D. GABRIKOVA, P. CEPEK, P. SIMEK, et al. Prevalence of URAT1 allelic variants in the Roma population. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, Dec 2016a, 35(10-12), 529-535. ISSN 1525-7770. doi: 10.1080/15257770.2016.1168839.

STIBURKOVA, B., K. ICHIDA AND I. SEBESTA Novel homozygous insertion in SLC2A9 gene caused renal hypouricemia. *Mol Genet Metab*, Apr 2011, 102(4), 430-435. ISSN 1096-7192. doi: 10.1016/j.ymgme.2010.12.016.

STIBURKOVA, B., J. KRIJT, P. VYLETAL, J. BARTL, et al. Novel mutations in xanthine dehydrogenase/oxidase cause severe hypouricemia: biochemical and molecular genetic analysis in two Czech families with xanthinuria type I. *Clin Chim Acta*, Jan 18 2012a, 413(1-2), 93-99. ISSN 0009-898. doi: 10.1016/j.cca.2011.08.038.

STIBURKOVA, B., H. MIYATA, J. ZAVADA, M. TOMCIK, et al. Novel dysfunctional variant in ABCG2 as a cause of severe tophaceous gout: biochemical, molecular genetics and functional analysis. *Rheumatology (Oxford)*, Jan 2016b, 55(1), 191-194. ISSN 1462-0324. doi: 10.1093/rheumatology/kev350.

STIBURKOVA, B., K. PAVELCOVA, M. PAVLIKOVA, P. JESINA, et al. The impact of dysfunctional variants of ABCG2 on hyperuricemia and gout in pediatric-onset patients. *Arthritis Res Ther*, Mar 20 2019b, 21(1), 77. ISSN 1478-6354. doi: 10.1186/s13075-019-1860-8.

STIBURKOVA, B., K. PAVELCOVA, L. PETRU AND J. KRIJT Thiopurine-induced toxicity is associated with dysfunction variant of the human molybdenum cofactor sulfuryase gene (xanthinuria type II). *Toxicol Appl Pharmacol*, Aug 15 2018, 353, 102-108. ISSN 0041-008X. doi: 10.1016/j.taap.2018.06.015.

STIBURKOVA, B., K. PAVELCOVA, J. ZAVADA, L. PETRU, et al. Functional non-synonymous variants of ABCG2 and gout risk. *Rheumatology (Oxford)*, Nov 1 2017, 56(11), 1982-1992. ISSN 1462-0324. doi: 10.1093/rheumatology/kex295.

STIBURKOVA, B., M. PAVLIKOVA, J. SOKOLOVA AND V. KOZICH Metabolic syndrome, alcohol consumption and genetic factors are associated with serum uric acid concentration. *PLoS One*, 2014, 9(5), e97646. ISSN 1932-6203. doi: 10.1371/journal.pone.0097646.

STIBURKOVA, B. AND I. SEBESTA Hypouricemia and hyperuricosuria in a pubescent girl: Answers. *Pediatr Nephrol*, Dec 2018a, 33(12), 2277-2279. ISSN 0931-041X. doi: 10.1007/s00467-018-3934-2.

STIBURKOVA, B. AND I. SEBESTA Hypouricemia and hyperuricosuria in a pubescent girl: Questions. *Pediatr Nephrol*, Dec 2018b, 33(12), 2275. ISSN 0931-041X. doi: 10.1007/s00467-018-3926-2.

STIBURKOVA, B., I. SEBESTA, K. ICHIDA, M. NAKAMURA, et al. Novel allelic variants and evidence for a prevalent mutation in URAT1 causing renal hypouricemia: biochemical, genetics and functional analysis. *Eur J Hum Genet*, Oct 2013, 21(10), 1067-1073. ISSN 1018-4813. doi: 10.1038/ejhg.2013.3.

STIBURKOVÁ, B., I. SEBESTA, E. POSPISILOVÁ, S. STASTNA, M. KUMSTA, J. ZEMAN A S. KMOCH Diferenciální diagnostika hyperurikémie u dědičných metabolických onemocnění. *Klinická biochemie a metabolismus*, 2005, 13(34), 18-23. ISSN 1210-7921. <http://www.medvik.cz/link/bmc06000710>.

STIBURKOVA, B., J. STEKROVA, M. NAKAMURA AND K. ICHIDA Hereditary Renal Hypouricemia Type 1 and Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Med Sci*, Oct 2015, 350(4), 268-271. ISSN 0002-9629. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000550.

STIBURKOVA, B., J. TAYLOR, A. M. MARINAKI AND I. SEBESTA Acute kidney injury in two children caused by renal hypouricaemia type 2. *Pediatr Nephrol*, Aug 2012b, 27(8), 1411-1415. ISSN 0931-041X. doi: 10.1007/s00467-012-2174-0.

SUGIHARA, S., I. HISATOME, M. KUWABARA, K. NIWA, et al. Depletion of Uric Acid Due to SLC22A12 (URAT1) Loss-of-Function Mutation Causes Endothelial Dysfunction in Hypouricemia. *Circ J*, 2015, 79(5), 1125-1132. ISSN 1346-9843. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1267.

SUI, X., T. S. CHURCH, R. A. MERIWETHER, F. LOBELO, et al. Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. *Metabolism*, Jun 2008, 57(6), 845-852. ISSN 0026-0495. doi: 10.1016/j.metabol.2008.01.030.

SULEM, P., D. F. GUDBJARTSSON, G. B. WALTERS, H. T. HELGADOTTIR, et al. Identification of low-frequency variants associated with gout and serum uric acid levels. *Nat Genet*, Oct 9 2011, 43(11), 1127-1130. ISSN 1061-4036. doi: 10.1038/ng.972.

TAMBA, S., H. NISHIZAWA, T. FUNAHASHI, Y. OKAUCHI, et al. Relationship between the serum uric acid level, visceral fat accumulation and serum adiponectin concentration in

Japanese men. *Intern Med*, 2008, 47(13), 1175-1180. ISSN 0918-2918. doi: 10.2169/internalmedicine.47.0603.

TANG, W., M. B. MILLER, S. S. RICH, K. E. NORTH, et al. Linkage analysis of a composite factor for the multiple metabolic syndrome: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Diabetes*, Nov 2003, 52(11), 2840-2847. ISSN 0012-1797. doi: 10.2337/diabetes.52.11.2840.

TORRES, R. J. AND J. G. PUIG Skewed X inactivation in Lesch-Nyhan disease carrier females. *J Hum Genet*, Dec 2017, 62(12), 1079-1083. ISSN 1434-5161. doi: 10.1038/jhg.2017.88.

TOYODA, Y., A. MANCIKOVA, V. KRYLOV, K. MORIMOTO, et al. Functional Characterization of Clinically-Relevant Rare Variants in ABCG2 Identified in a Gout and Hyperuricemia Cohort. *Cells*, Apr 18 2019a, 8(4). ISSN 2073-4409. doi: 10.3390/cells8040363.

TOYODA, Y., K. PAVELCOVA, M. KLEIN, H. SUZUKI, et al. Familial early-onset hyperuricemia and gout associated with a newly identified dysfunctional variant in urate transporter ABCG2. *Arthritis Res Ther*, Oct 28 2019b, 21(1), 219. ISSN 1478-6354. doi: 10.1186/s13075-019-2007-7.

VASILIOU, V., M. SANDOVAL, D. S. BACKOS, B. C. JACKSON, et al. ALDH16A1 is a novel non-catalytic enzyme that may be involved in the etiology of gout via protein-protein interactions with HPRT1. *Chem Biol Interact*, Feb 25 2013, 202(1-3), 22-31. ISSN 0009-2797. doi: 10.1016/j.cbi.2012.12.018.

VIAZZI, F., D. PARODI, G. LEONCINI, A. PARODI, et al. Serum uric acid and target organ damage in primary hypertension. *Hypertension*, May 2005, 45(5), 991-996. ISSN 0194-911X. doi: 10.1161/01.HYP.0000161184.10873.ea.

VIDANAPATHIRANA, D. M., S. JAYASENA, E. JASINGE AND B. STIBURKOVA A heterozygous variant in the SLC22A12 gene in a Sri Lanka family associated with mild renal hypouricemia. *BMC Pediatr*, Jun 29 2018, 18(1), 210. ISSN 1471-2431. doi: 10.1186/s12887-018-1185-9.

VITART, V., I. RUDAN, C. HAYWARD, N. K. GRAY, et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat Genet*, Apr 2008, 40(4), 437-442. ISSN 1061-4036. doi: 10.1038/ng.106.

VYLET'AL, P., M. KUBLOVA, M. KALBACOVA, K. HODANOVA, et al. Alterations of uromodulin biology: a common denominator of the genetically heterogeneous FJHN/MCKD syndrome. *Kidney Int*, Sep 2006, 70(6), 1155-1169. ISSN 0085-2538. doi: 10.1038/sj.ki.5001728.

WAKASUGI, M., J. J. KAZAMA, I. NARITA, T. KONTA, et al. Association between hypouricemia and reduced kidney function: a cross-sectional population-based study in Japan. *Am J Nephrol*, 2015, 41(2), 138-146. ISSN 0250-8095. doi: 10.1159/000381106.

WARING, W. S., A. CONVERY, V. MISHRA, A. SHENKIN, et al. Uric acid reduces exercise-induced oxidative stress in healthy adults. *Clin Sci (Lond)*, Oct 2003, 105(4), 425-430. ISSN 0143-5221. doi: 10.1042/CS20030149.

WILK, J. B., L. DJOUSSE, I. BORECKI, L. D. ATWOOD, et al. Segregation analysis of serum uric acid in the NHLBI Family Heart Study. *Hum Genet*, Mar 2000, 106(3), 355-359. ISSN 0340-6717. doi: 10.1007/s004390000243.

WINNARD, D., C. WRIGHT, W. J. TAYLOR, G. JACKSON, et al. National prevalence of gout derived from administrative health data in Aotearoa New Zealand. *Rheumatology (Oxford)*, May 2012, 51(5), 901-909. ISSN 1462-0324. doi: 10.1093/rheumatology/ker361.

WOODWARD, O. M., A. KOTTGEN, J. CORESH, E. BOERWINKLE, et al. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout. *Proc Natl Acad Sci U S A*, Jun 23 2009, 106(25), 10338-10342. ISSN 0027-8424. doi: 10.1073/pnas.0901249106.

WU, X. W., D. M. MUZNY, C. C. LEE AND C. T. CASKEY Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J Mol Evol*, Jan 1992, 34(1), 78-84. ISSN 0022-2844. doi: 10.1007/bf00163854.

YANG, Q., C. Y. GUO, L. A. CUPPLES, D. LEVY, et al. Genome-wide search for genes affecting serum uric acid levels: the Framingham Heart Study. *Metabolism*, Nov 2005, 54(11), 1435-1441. ISSN 0026-0495. doi: 10.1016/j.metabol.2005.05.007.

ZHU, Y., B. J. PANDYA AND H. K. CHOI Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*, Oct 2011, 63(10), 3136-3141. ISSN 0004-3591. doi: 10.1002/art.30520.

ZIKANNOVA, M., D. WAHEZI, A. HAY, B. STIBURKOVA, et al. Clinical manifestations and molecular aspects of phosphoribosylpyrophosphate synthetase superactivity in females. *Rheumatology (Oxford)*, Jul 1 2018, 57(7), 1180-1185. ISSN 1462-0324. doi: 10.1093/rheumatology/key041.

ZIVNA, M., H. HULKOVA, M. MATIGNON, K. HODANOVA, et al. Dominant renin gene mutations associated with early-onset hyperuricemia, anemia, and chronic kidney failure. *Am J Hum Genet*, Aug 2009, 85(2), 204-213. ISSN 0002-9297. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.07.010.

8. PODĚKOVÁNÍ

Poděkování patří zejména našim pacientům, kteří souhlasili se zapojením do výzkumných projektů. Dále děkuji klinickým i laboratorním kolegům jak z Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK, tak Revmatologického ústavu za spolupráci a pracovní entuziasmus. Poděkování patří také Prof. Karlu Pavelkovi, řediteli Revmatologického ústavu, Prof. Jiřímu Vencovskému a Prof. Viktoru Kožichovi za jejich podporu, kolegiální a odborný i osobní přístup.