

DOI: <https://doi.org/10.32839/2304-5809/2019-10-74-90>

УДК 616.1/4+616.7

Полстяной А.О., Побеленцева Л.А.

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

ГЕНЕТИЧНІ ПЕРЕДУМОВИ ГІПЕРУРИКЕМІЇ: ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

Анотація. Відомо, що гіперурикемія та пов'язана з нею подагра мають спадковий компонент. У статті представлений літературний огляд наукових поглядів останніх років на гіперурикемію, а саме передумов її виникнення, що зумовлені різними генетичними чинниками. Головну роль відведено аналізу літературних даних зарубіжних авторів. Більшість генів, які пов'язані з рівнем сечової кислоти в сироватці крові, виявлених у GWAS дослідженнях, беруть участь у нирково-транспортній системі нирок. Наприклад, гени транспортерів уратів SLC2A9, ABCG2 і SLC22A12, які є важливими модуляторами рівня сечової кислоти, послідовно асоціюються з рівнем сечової кислоти в сироватці крові та подагрі. Загальний баланс між абсорбцією і секрецією ниркового урата є основним чинником, що визначає концентрацію сечової кислоти в сироватці.

Ключові слова: гіперурикемія, сечова кислота, пурини, генетичні фактори, спадковість.

Polstyanoi Andrii, Pobielienska Liliia

Vasyl Karazin Kharkiv National University

GENETIC BACKGROUNDS OF HYPERURICEMIA: A REVIEW

Summary. Hyperuricemia is an elevated, ubiquitous, concentration of uric acid in blood plasma, where it is in the form of free sodium urate. Genetic factors play an important role in the pathogenesis of hyperuricemia. As a biological species, humans are initially characterized by high risks of developing this pathological condition, due to an evolutionary mutation that resulted in uric acid becoming a catabolite of purines. It is believed that genetic variations can affect uric acid levels by regulating its synthesis, reabsorption and excretion. In the recent years, the role of genetic factors in hyperuricemia has been proven. Most genes that are associated with uric acid or gout levels encode proteins involved in the renal urate transport system. The genetic causes of hyperuricemia are varied and may include factors that cause both uric acid overexpression, or a decrease in its excretion or a combination thereof. GWASs associative study data revealed about 10 genes encoding urate transporters associated with uric acid levels, mutations of which could lead to hyperuricemia. The data presented in recent years indicate the important role of the polymorphic locus C421A of the ABCG2 gene in the pathogenesis of hyperuricemia and related gout, which allows one to consider the polymorphism of the ABCG2 gene in line with traditional external risk factors for gout. Thus, there is considerable scientific interest in understanding the molecular basis of urate control by SLC2A9 and ABCG2 and their clinical relevance. The inheritance of gout is still unclear. Despite this uncertainty, it is reasonable to expect that genetic variants control the development of gout in the presence of hyperuricemia.

Keywords: hyperuricemia, uric acid, purines, genetic factors, heredity.

Постановка проблеми. Гіперурикемія (ГУ) – підвищена, щодо встановленої норми, концентрація сечової кислоти (СК) [12; 16]. Її поширеність в світі за останні три десятиліття щорічно продовжує зростати, причому не тільки в країнах з високим соціальним та економічним рівнем життя, але й в таких регіонах, де ГУ нещодавно вважалася рідкісною [2]. За результатами досліджень у країнах Євросоюзу ГУ виявляється у 20% населення, в США – до 22%, Японії – до 35% [8; 18]. Серед населення України поширеність ГУ становить в межах 15–20%. Саме ГУ є основним патогенетичним механізмом виникнення подагри [15]. Серед усіх чинників розвитку ГУ, саме генетичні відіграють важливу роль в її патогенезі. Результати досліджень останніх десятиліть доказують вплив генетично обумовлених факторів в процесах регуляції продукції та виведення СК як в експериментах, так й клінічній практиці [4]. Тому вивчення особливостей етіології та клініко-патогенетичних закономірностей ГУ в сьогоденних умовах все ще залишається предметом наукових досліджень сучасної медицини.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Аналіз літературних публікацій останніх років (Merriman 2015, Wen et al. 2015, Cleophas et al. 2017, Chen et al. 2018, Кушнарченко и др. 2019) свід-

чить, що сучасні наукові уявлення про генетичні фактори виникнення ГУ продовжують поповнюватися новими даними з кожним дослідженням та ще не мають остаточний закінчений вигляд.

Цілі статті. Узагальнити сучасні літературні дані щодо ролі генетичних факторів у виникненні ГУ, проаналізувати філогенетичні передумови розвитку цього стану у людини, як біологічного виду.

Виклад основного матеріалу. Людина виділяє щодня від 0,3–0,6 до 1,5 г СК, що утворюється частково з пуринів, що містяться в їжі (екзогенна СК), і частково в результаті нормального розпаду аденіну та гуаніну, які в свою чергу утворюються при гідролізі нуклеїнових кислот (ендогенна СК). Порушення балансу між продукцією та виведенням СК призводить до ГУ.

Генетичні фактори є важливим чинником патогенезу ГУ [15]. Еволюційно склалося так, що як біологічний вид, людина має передумови високого ризику ГУ. У представників ссавців в печінці є форма уратоксидази, що виступає каталізатором процесу окислення СК, в результаті чого утворюється сечовина, алоксанова кислота та алантоїн [6]. Останній – це головний продукт метаболізму пуринів, який виводиться з нирками в складі сечі [15]. Представники групи вищих приматів

(Simiiformes), включаючи людину, не мають такого ферменту та відповідного шляху метаболізму пуринів. Ранні примати на початку свого еволюційного шляху мали здатність до синтезування АК, яку вони втратили після мутації гена L-гулонолактоноксидази-мінус. Ця мутація закріпилася у певної кількості особин, яким вдалося вижити; так, мабуть, відбувалося при кожній мутації, яка змінювала реакції метаболізму. На сьогоднішній час не відомі її причини та наявність причинно-наслідкового зв'язку, але на наступних щаблях еволюційного розвитку у предків людини відбулася друга спонтанна мутація гена уратоксидази-мінус [9; 15]. Завдяки цьому катаболітом пуринів у них стала СК. За відсутності синтезування АК іони уратів отримали функцію основних захоплювачей АФК, тому СК, як й раніше, піддавалася процесу реабсорбції. В подальшому філогенезі відбулося формування переносників, що почали виділяти СК в сечу [11].

Генетичні варіації впливають на рівні СК через регуляцію її продукції, реабсорбції та екскреції [5; 12]. У дослідження останніх років доведена роль генетичних факторів у виникненні ГУ. Більшість генів, що є асоційованими з рівнем СК або подагрою кодують протеїни, що залучені в системі ниркового транспорту уратів. Дослідження геномних асоціацій, при яких геном досліджується на наявність загальних генетичних варіантів, пов'язаних з фенотипом, значно просунули медичні знання. ГУ не є виключенням: вже виявлено 28 локусів пов'язаних з її виникненням. Два важливі шляхи, що обумовлюють розвиток ГУ були підтверджені (ниркова і кишкова екскреція СК із гліколізом). Основними локусами є SLC2A9 та ABCG2 [12; 13].

Недавні дослідження показують, що SLC2A9 бере участь в нирковій та кишковій екскреції СК і в антиоксидантному захисті. Хоча етіологічні варіанти в SLC2A9 ще належить визначити, відомо, що в локусі SLC2A9 існує значна генетична складність з безліччю статистично незалежних генетичних варіантів і локальних епістатичних взаємодіями. Положення передбачуваних генетичних варіантів всередині або поблизу областей хроматину, залучених в контроль транскрипції, дозволяє припустити, що цей механізм (а не структурні зміни в SLC2A9) важливі для регуляції активності SLC2A9. ABCG2 бере участь головним чином в недостатній екскреції сечової кислоти в нирках з етіологічним варіантом, що впливає на експресію. В інших 26 локусах ймовірно причинні гени можуть бути ідентифіковані в 3 (PDZK1, SLC22A11 і INHBB) та з вірогідними в ще 10 локусах. Підтвердження причинного гена потребують поєднання повторного секвенування, транс-спадкового картування і кореляції даних генетичної асоціації з даними експресії. Секвенування гена ABCG2 виявило 80 різних локусів, найбільш вивченими з яких є rs2231142 (Q141K), rs72552713 (Q126X) та rs2231137 (V12M) [1; 20]. Деякі з цих варіацій послідовностей призводять до функціональних змін білків. В даний час SNP rs2231142 (Q141K) і rs72552713 (Q126X) гена ABCG2 визначені як клінічні біомаркери ризику розвитку ГУ і подагри [13; 14]. Найбільш вивченим є SNP rs2231142 (Q141K), C421A, локалізований в п'ятому екзоні [1; 3; 17]. Варіант

rs2231142 (Q141K) зустрічається з різною частотою в складі різних популяціях – у осіб афро-американського (2-5%), європейського (11-14%), іспанського (10%), близькосхідного (13%) походження, більш висока частота – у японців (35%) та китайців (35%) [11]. Варіант rs2231142 призводить до заміни амінокислоти глутаміна на лізин (Q141K) [17].

У повногеному асоціативному дослідженні GWASs були використані загальні генетичні варіанти (однонуклеотидні поліморфізм) для виявлення локусів, пов'язаних з певним фенотипом. Гени, що містяться в асоційованих локусах, є кандидатами для участі в причинно-патогенних шляхах. Köttgen і співавтори встановили, що в GWAS дослідженні більш ніж 140 тисяч європейців були статистично значущі асоціації 28 окремих генетичних локусів з рівнями уратів в сироватці [10]. Це дослідження підтвердило зв'язок з рівнями уратів в 10 локусах, виявлених в більш ранніх і менших GWAS. За результатами інших досліджень – в 10 переважають локуси, що містять гени, які були або відомі (SLC22A11 / OAT4, SLC22A12 / URAT1, SLC17A1 / NPT і PDKZ1), або нові (SLC2A9 / GLUT9 і ABCG2) ниркові і кишкові транспортери СК [13, 15]. Локус GSKR (регуляторний білок глікокінази) вказує на вироблення уратів гліколізом, але функціональна значимість інших локусів (SLC16A9 / MCT9, INHBC і RREB1) неясна, хоча MCT9 може бути нирковим переносником натрію і пов'язаний з уратами через метаболізм карнітину. Як і очікувалося, більшість, але не всі, з цих 10 локусів постійно асоціюються з подагрою в декількох спадкових групах [13].

Одним з найбільш вивчених є ген ABCG2 АТФ-зв'язувального касетного транспортера, що локалізований в локусі MIM138900 на 4q22 хромосомі, який кодує білок, відповідальний за резистентність до раку молочної залози (BCRP). Білок ABCG2 – це транспортний білок, що транспортує широкий спектр молекул. Це секреторний транспортер сечової кислоти в проксимальній каналіці. Також він асоційований з транспортом алопуринолу та відповіддю на нього [3; 19]. Аallel, що збільшує урат, на ABCG2 діє не безпосередньо через прямий вплив на транспорт ниркової СК, а через посилене виведення СК з кишківника. Інгібітори гістонової деацетилази здатні виправити «дефект», що збільшує урат ABCG2 141 K [13]. ABCG2 Q141K також може взаємодіяти з позанирковими метаболічними шляхами для регулювання урату в сироватці крові (наприклад, шляхом впливу на печінкову конверсію фруктози в глюкозу). Ймовірно ABCG2 визначає один з трьох шляхів, що сприяють ГУ, а саме недостатне виділення СК в нирках, причому два інших – це надлишкове виділення уратів і недостатне виділення СК з нирок [13].

Генетичні варіанти в SLC2A9 і ABCG2 спільно пояснюють, в залежності від статі, від 3% до 4% дисперсії рівнів уратів [11]. В середньому аallel в SLC2A9, що підвищує вміст уратів, збільшує урат в сироватці крові на 0,373 мг /дл (0,022 ммоль/л), а аallel в ABCG2, що підвищує вміст уратів – на 0,217 мг/дл (0,013 ммоль/л) [10]. Обидві з є клінічно значущими [13]. SLC2A9 і ABCG2 мають еквівалентні ефекти у чоловіків. SLC2A9 має більш сильний вплив на жі-

нок, ніж на чоловіків, і навпаки для ABCG2 [13]. Крім специфічних для статі ефектів, обидва локусу (зокрема, SLC2A9) мають дуже сильний вплив на рівні уратів в порівнянні з ефектом інших 26 підтверджених локусів уратів.

GWAS дослідження Köttgen з колегами (2013) відкрило 18 нових локусів з більш слабким впливом на рівні уратів, ніж раніше ідентифіковані 10 [10]. Ці нові 18 локусів проявили ще 1,8% дисперсії рівнів урата в порівнянні з 5,2% для 10 раніше відомих локусів. Примітно, що жоден з нових локусів не містив генів, що кодуєть відомі переносники сечової кислоти, хоча в локусі SLC2A7 (кодує переносник органічних аніонів) у вторинному аналізі кандидата-гена була виявлена асоціація з майже геномною значимістю. Актуальність генів гліколізу для уратів, ймовірно, відображає печінкову продукцію уратів за рахунок збільшення утворення глюкозо-6-фосфату, яке відбувається по пентозофосфатному шляху, генеруючи рибоза-5-фосфат, попередник синтезу пурину. Генерація молочної кислоти в результаті анаеробного гліколізу також може впливати на екскрецію СК нирками. Ця можливість узгоджується з сильною асоціацією локусу GSKR з фракційним виділенням СК (білок GSKR пригнічує глюкокіназу, яка продукує глюкозо-6-фосфат) [10]. Köttgen з колегами відзначили, що асоціації з локусами, що містять гени, що беруть участь в гомеостазі глюкози, узгоджуються з наглядом, що препарати, що знижують резистентність до інсуліну (наприклад, метформін), також мають тенденцію знижувати рівні уратів в сироватці, що вказує на можливі нові підходи до управління рівнями уратів [10].

Як вважається більшість локусів уратів також є факторами ризику подагри [10; 13]. Лише чотири локуси (INHBV, HNF4G, UBE2Q2 та BCAS3) ще формально пов'язані з подагрю на номінальному рівні значущості [18]. Алель, що підвищує

урати, у європейців пов'язаний з підвищеним ризиком подагри за значної більшості обставин [13]. Групи населення, такі як тайванські аборигени та полінезійці (насамперед з островів Самоа, Тонга, Токелауан, Острів Кука та Нової Зеландії), по суті, мають більш високий рівень уратів в сироватці крові, про що свідчать епідеміологічні дослідження середини ХХ століття [13]. У сучасних груп цього населення поширеність подагри більше ніж удвічі більша, ніж у інших груп населення (наприклад, у європейців). Це говорить про те, що збільшення поширеності генетичних варіантів підвищення уратів, деякі з яких можуть бути унікальними, що сприяє підвищенню уратів та ризику подагри. Поширеність серед цих груп алелей, що підвищують урат, більша, а розміри ефектів сильніші [13]. Для кращої оцінки можливого внеску конкретних популяційних генетичних варіантів відомі та кандидати уратних локусів необхідно провести повторні генетичні дослідження.

Висновки. Таким чином, відомий широкий спектр генетично детермінованих етіологічних факторів розвитку ГУ. Людина, як біологічний вид характеризується філогенетично зумовленими передумовами для ГУ.

Представлені в дослідженнях останніх років дані вказують на важливу роль поліморфного локусу S421A гена ABCG2 в патогенезі розвитку ГУ і пов'язаної з нею подагри, що дозволяє розглядати поліморфізм гена ABCG2 в одному ряду з традиційними зовнішніми факторами ризику розвитку подагри. Таким чином, існує значний науковий інтерес до розуміння молекулярних основ контролю уратів за допомогою SLC2A9 і ABCG2 і їх клінічної значущості. Спадковість подагри все ще неясна. Незважаючи на цю невизначеність, розумно очікувати, що генетичні варіанти контролюють розвиток подагри при наявності ГУ.

Список літератури:

1. Chen C.J., Tseng C.C., Yen J.H. et al. ABCG2 contributes to the development of gout and hyperuricemia in a genome-wide association study. *Scientific Reports*. 2018. Vol. 8(1). Pp. 3137.
2. Chizyński K., Rózycka M. Hyperuricemia. *Polski Merkurusz Lekarski*. 2005. Vol. 19(113). Pp. 693–696.
3. Cleophas M.C., Joosten L.A., Stamp L.K., Dalbeth N. et al. ABCG2 polymorphisms in gout: insights into disease susceptibility and treatment approaches. *Pharmgenomics Pers. Med.* 2017. Vol. 10. Pp. 129–142.
4. Dalbeth N., Stamp L.K., Merriman T.R. The genetics of gout: towards personalised medicine? *BMC Medicine*. 2017. Vol. 15(1). Pp. 108–113.
5. Dehghan A., Köttgen A., Yang Q. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. *Lancet*. 2003. Vol. 372. Pp. 1953–1961.
6. Friedman T.B. et al. On the loss of uricolytic activity during primate evolution. Silencing of urate oxidase in a hominoid ancestor. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part B*. 1985. Vol. 81(3). Pp. 653–659.
7. Higashino T., Takada T., Nakaoka H., et al. Multiple common and rare variants of ABCG2 cause gout. *RMD Open. Rheumatic Journal*. 2017. Vol. 3(2). Pp. 1–8.
8. Ismail S., Servet A., Betul P. et al. Hyperuricemia and its related factors in urban population. *Rheumatology International*. 2009. Vol. 29. Pp. 869–874.
9. Johnson R. J. The planetary biology of ascorbate and uric acid and their relationship with the epidemic of obesity and cardiovascular disease. *Medicine Hypothesis*. 2008. Vol. 71(1). Pp. 22–31.
10. Köttgen A., Albrecht E., Teumer A., et al. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nature Genetics*. 2013. Vol. 45. Pp. 45–154.
11. Lee C., Caskey C., Wu X. et al. Urate oxidase: primary structure and evolutionary implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1989. Vol. 86(23). Pp. 9412–9416.
12. Merriman T.R., Choi H.K., Dalbeth N. The genetic basis of gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014. Vol. 40. Pp. 279–290.
13. Merriman T.R. An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. *Arthritis Res Ther*. 2015. Vol. 17(1). Pp. 98.
14. Parsa A., Brown E., Matthew R. et al. Genotype-based changes in serum uric acid affect blood pressure. *Kidney International*. 2012. Vol. 81. Pp. 502–507.
15. Reginato A., Mount D., Yang I. et al. The genetics of hyperuricaemia and gout. *Nature Reviews Rheumatology*. 2012. Vol. 69. Pp. 116–119.

16. Richette P., Bardin T. Gout. *Lancet*. 2010. Vol. 375 (9711). Pp. 318–328.
17. Sakiyama M., Matsuo H., Takada Y. et al. Ethnic differences in ATPbinding cassette transporter, sub-family G, member 2 (ABCG2/BCRP): genotype combinations and estimated functions. *Drug Metab Pharmacokinetics*. 2014. Vol. 29. Pp. 490–492.
18. Urano W., Taniguchi A., Inoue E., Sekita C., Ichikawa N., Koseki Y. et al. Effect of genetic polymorphisms on development of gout. *J Rheumatol*. 2013. Vol. 40. Pp. 1374–1378.
19. Wen C., Yee S., Liang X. et al. Genome-wide association study identifies ABCG2 (BCRP) as an allopurinol transporter and a determinant of drug response. *Clin Pharmacol Therapy*. 2015. Vol. 97(5). Pp. 518–525.
20. Woodward O., Kottgen. M. ABCG transporters and disease. *The FEBS Journal*. 2011. Vol. 278. Pp. 3215–3225.

References:

1. Chen C.J., Tseng C.C., Yen J.H. et al. (2018). ABCG2 contributes to the development of gout and hyperuricemia in a genomewide association study. *Scientific Reports*. Vol. 8(1). Pp. 3137.
2. Chizyński K., Rózycka M. (2005). Hyperuricemia. *Polski Merkuriusz Lekarski*. Vol. 19(113). Pp. 693–696.
3. Cleophas M.C., Joosten L.A., Stamp L.K., et al. (2017). ABCG2 polymorphisms in gout: insights into disease susceptibility and treatment approaches. *Pharmgenomics Pers. Med*. Vol. 10. Pp. 129–142.
4. Dalbeth N., Stamp L.K., Merriman T.R. (2017). The genetics of gout: towards personalised medicine? *BMC Medicine*. Vol. 15(1). Pp. 108–113.
5. Dehghan A., Kottgen A., Yang Q. (2003). Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. *Lancet*. Vol. 372. Pp. 1953–1961.
6. Friedman T.B. et al. (1985). On the loss of uricolytic activity during primate evolution. Silencing of urate oxidase in a hominoid ancestor. *Comparative Biochemistry and Physiology*. Part B. Vol. 81(3). Pp. 653–659.
7. Higashino T., Takada T., Nakaoka H., et al. (2017). Multiple common and rare variants of ABCG2 cause gout. *RMD Open. Rheumatic Journal*. Vol. 3. Pp. 1–8.
8. Ismail S., Servet A., Betul P. et al. (2009). Hyperuricemia and its related factors in urban population. Izmir, Turkey. *Rheumatology International*. Vol. 29. Pp. 869–874.
9. Johnson R.J. (2008). The planetary biology of ascorbate and uric acid and their relationship with the epidemic of obesity and cardiovascular disease. *Medicine Hypothesis*. Vol. 71(1). Pp. 22–31.
10. Kottgen A., Albrecht E., Teumer A., et al. (2013). Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nature Genetics*. Vol. 45. Pp. 45–154.
11. Lee C., Caskey C., Wu X. et al. (1989). Urate oxidase: primary structure and evolutionary implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Vol. 86(23). Pp. 9412–9416.
12. Merriman T.R., Choi H.K., Dalbeth N. (2014). The genetic basis of gout. *Rheum Dis Clin North Am*. Vol. 40. Pp. 279–290.
13. Merriman T.R. (2015). An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. *Arthritis Res Ther*. Vol. 17(1). Pp. 98.
14. Parsa A., Brown E., Matthew R. et al. Genotype-based changes in serum uric acid affect blood pressure. *Kidney International*. 2012. Vol. 81. Pp. 502–507.
15. Reginato A., Mount D., Yang I. et al. (2012). The genetics of hyperuricaemia and gout. *Nature Reviews Rheumatology*. Vol. 69. Pp. 116–119.
16. Richette P., Bardin T. (2010). Gout. *Lancet*. Vol. 375 (9711). Pp. 318–328.
17. Sakiyama M., Matsuo H., Takada Y. et al. (2014). Ethnic differences in ATPbinding cassette transporter, sub-family G, member 2 (ABCG2/BCRP): genotype combinations and estimated functions. *Drug Metab Pharmacokinetics*. Vol. 29. Pp. 490–492.
18. Urano W., Taniguchi A., Inoue E. et al. (2013). Effect of genetic polymorphisms on development of gout. *J Rheumatol*. 2013. Vol. 40. Pp. 1374–1378.
19. Wen C., Yee S., Liang X. et al. (2015). Genome-wide association study identifies ABCG2 (BCRP) as an allopurinol transporter and a determinant of drug response. *Clin Pharmacol Therapy*. Vol. 97(5). Pp. 518–525.
20. Woodward O., Kottgen. M. (2011). ABCG transporters and disease. *The FEBS Journal*. Vol. 278. Pp. 3215–3225.