

Роль полиморфизма SLC2A9 ABCG2 генов в возникновении гиперурикемии и подагры (обзор) Фадеева А.А., Приступа Л.Н., Погорелова О.С., Кириченко Н.Н., Дудченко И.А. //Georgial medical news. - № 3(252) март 2012. - с. 79-83

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ SLC2A9 И ABCG2 ГЕНОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ГИПЕРУРИКЕМИИ И ПОДАГРЫ

Фадеева А.А., Приступа Л.Н., Погорелова О.С., Кириченко Н.Н., Дудченко И.А.

Сумский государственный университет, Медицинский институт, кафедра внутренней медицины последипломного образования, Сумы, Украина

Генетические факторы играют важную роль в патогенезе подагры и регуляции уровней мочевой кислоты (МК) [1,17]. Наследуемость концентрации уратов сыворотки составляет 40-70% [29], предполагая, что генетические вариации могут влиять на уровни МК через регуляцию ее синтеза, реабсорбции и экскреции [7]. Подагра ассоциирована с сахарным диабетом, артериальной гипертензией [5], частота ее растет также ввиду увеличения распространенности ожирения и инсулинорезистентности [30], однако, механизмы, объясняющие связь компонентов метаболического синдрома с гиперурикемией, до конца не определены [4].

МК синтезируется в печени, 70% ее выводится почками, а уровень в крови определяется балансом между абсорбцией и секрецией уратов через проксимальные канальцы почек [19]. Сниженная экскреция уратов является причиной гиперурикемии в 90% случаев [6]. На основе почечной экскреции уратов гиперурикемия классифицируется на тип гиперэкскреции уратов и тип гипоекскреции за счет повышенной реабсорбции [14].

Большинство генов, ассоциированных с уровнем МК или подагрой в полногеномном ассоциативном исследовании (genome-wide association study), кодируют протеины, которые вовлечены в систему почечного транспорта уратов, например, SLC2A9 (solute carrier family 2, member 9) и ABCG2 (ATP-binding cassette, family G) – хорошо известные гены уратных транспортеров, отвечающие за их реабсорбцию и экскрецию [13, 14, 27].

Структура и полиморфизм гена SLC2A9. Ген SLC2A9 расположен на коротком плече 4-й хромосомы в 6.1 позиции, кодирует переносчик глюкозы и фруктозы – GLUT9, который является также высокоспецифическим транспортером уратов в клетках проксимальных почечных канальцев, непосредственно влияя на реабсорбцию МК [19].

GLUT-9 транспортер экспрессируется на гепатоцитах, хондроцитах, кишечинальных клетках, лейкоцитах, эпителиальных клетках почек [3,22], но его функция в хондроцитах и лейкоцитах неизвестна. GLUT-9 существует в двух изоформах: 9a (расположен на базолатеральной мембране, транспортирует ураты из клеток проксимальных канальцев) и 9b (на апикальной мембране, транспортирует ураты в клетки проксимальных канальцев), может быть частично ингибирован урикозурическими агентами (пробенецид, бензбромарон, лозартан) [2,9].

Rule A.D. et al. [20] идентифицировали 63 полиморфизма по типу «замены единичного нуклеотида» (SNP) у лиц белой расы и 53 SNP у афроамериканцев. Наиболее статистически значимыми были rs11723439 и rs13113918. По данным других ученых, наиболее значимыми полиморфизмами, связанными с гиперурикемией и тяжелой подагрой, является rs16890979 в европейской популяции и rs3733591 в китайской и японской популяциях [7,8] rs16890979 находится в 8^{-м} экзоне гена, приводит к замене аминокислоты валина на изолейцин в 253^{-м} положении [7], ассоциирован с уровнем креатинина и скоростью клубочковой фильтрации, чем можно объяснить роль МК в возникновении

хронической болезни почек [23]. По данным Parsa A. et al. [17] каждая копия минорного Пе аллеля Val253Пе полиморфизма связана со значительным снижением уровней МК (до 0,44 мг/дл) и систолического артериального давления на 1.5–2.2 мм рт. ст.. При изучении влияния rs11722228 SLC2A9 гена минорный аллель Т ассоциирован с гиперурикемией главным образом у женщин китайской популяции [9].

Brandstatter A. et al. [4], исследовав 4 полиморфизма SLC2A9 (rs6855911, rs7442295, rs6449213, rs12510549), сделали вывод, что каждая копия минорного аллеля снижала уровень МК в среднем на 0,3 мг/дл, более сильная связь данных SNP с уровнем МК выявлена у женщин. Не выявлено связи полиморфизмов, в том числе и rs16890979, с компонентами метаболического синдрома, сахарным диабетом 2 типа, уровнем триглицеридов, соотношением альбумин-креатинин в моче [4,7,15,23]. Таким образом, общеизвестные факторы риска гиперурикемии не имеют связи с полиморфизмами SLC2A9 гена [20], хотя в ходе многих исследований обнаружена сильная связь между уровнем МК и факторами кардиоваскулярного риска [4].

Структура гена ABCG2. Ген ABCG2 АТФ-связывающего кассетного транспортера (ABC) семейства G, локализован в локусе MIM138900 на 4q22 хромосоме, кодирует белок, ответственный за резистентность к раку молочной железы (Breast cancer resistance protein - BCRP), который при этом является транспортером уратов и различных дериватов пуринов, ксенобиотиков, порфиринов, предупреждая их аккумуляцию в эритроцитах, а также ассоциирован с транспортом аллопуринола и ответом на него. Этот белок имеет один АТФ-связывающий домен на конце NH2 и один COOH-терминал трансмембранных сегментов [26].

ABCG2 в наибольшем количестве экспрессируется в плаценте, сердце, яичниках и почках (на апикальной мембране проксимальных почечных канальцев), более низкие уровни – в печени, толстой и тонкой кишке, мозге. В опухолевых клеточных линиях экспрессия ABCG2 обнаруживается в молочной железе, толстой кишке, желудке, миеломе, саркоме [19].

Полиморфизм **ABCG2** гена. Секвенирование гена ABCG2 выявило более 80 различных вариаций природных последовательностей [21], некоторые из них приводят к функциональным изменениям белков. SNP rs2231142 в 5-м экзоне ABCG2 гена изучался в ходе многих исследований. Этот вариант встречается с низкой частотой у лиц афро-американского (2-5%), европейского (11-14%), испанского (10%), ближневосточного (13%) происхождения, с высокой частотой – у китайцев (35%) и японцев (35%) [11,18]. rs2231142 вариант приводит к замене аминокислоты глутамин на лизин (Q141K), имея сильную связь с уровнем МК и подагрой у лиц черной и белой рас [7,9,10]. Снижая АТФ-ную активность, rs2231142 полиморфизм ассоциирован с уменьшением транспортной функции BCRP на 53% [27,28]. Дополнительная копия минорного Т-аллеля связана с повышением сывороточных уратов приблизительно на 0,3 мг/дл на каждую копию среди индивидов европейской популяции. Кроме того, Т-аллель ассоциирован с более высокой степенью гиперурикемии у мужчин [9], тогда как rs16890979 SLC2A9 был связан с более высоким уровнем МК у женщин [7].

Matsuo H. et al. [13,14] показали, что Q126X rs72552713 (Gln126Ter) – полиморфизм 4-го экзона ABCG2 гена – повышает риск подагры в японской популяции (индекс шансов 5,9) в большей степени, чем Q141K вариант rs2231142 (Gln141Lys). 10% из всех изучаемых пациентов с подагрой имели комбинацию генотипов Q126X и Q141K, что привело к снижению функции ABCG2 на 75% по сравнению с пациентами, которые были гомозиготны по основному аллелю С в обоих вариантах. Среди аллелей этих полиморфизмов А аллель 141K связан с низкими уровнями экспрессии ABCG2 и уменьшает АТФ-зависимый транспорт уратов по сравнению с геном дикого типа [7], Т аллель 126X ухудшает экспрессию ABCG2, снижая его транспортную активность [12]. А

аллель 12M ABCG2 гена продуцирует белок со значительно меньшей способностью транспортировать некоторые препараты [16].

Zhou D. et al. [32] провели анализ аллельных частот трех SNP (Q141K, V12M и Q126X), который показал, что минорный А аллель Q141K обнаружен на 49,6% хромосом у больных подагрой по сравнению с 30,9% хромосом контрольной группы; а минорный Т аллель Q126X обнаружен на 4,7% хромосом больных подагрой против 1,7% хромосом группы контроля. 141K и 126X были связаны с повышенным риском подагры, в то время как частота минорного аллеля А V12M значительно снижена у больных подагрой (18,3%) по сравнению с контролем (29%) [32]. Анализ гаплотипов SNP (V12M, Q126X и Q141K) показал, что GCA и GTC гаплотипы более часто присутствуют у пациентов с подагрой, чем в контрольной группе и могут рассматриваться как гаплотипы риска подагры (отношение шансов 2,3 и 2,71, соответственно) [13].

Wen C.C. et al. [25] пришли к заключению, что Q141K вариант (rs2231142) может прямо модулировать BCRP-опосредованный транспорт аллопуринола и оксипуринола. Для определения механизма, по которому ABCG2 связан с ответом на аллопуринол, клетки трансфицировали rs2231142 (Q141K) вариантом, в результате чего они накапливали значительно больше аллопуринола и оксипуринола, снижая BCRP экспрессию на плазматической мембране. Аллель К BCRP - Q141K был связан с меньшим снижением уровня МК при лечении аллопуринолом, хотя действуя в качестве секреторного транспортера в почках и кишечнике, он должен был привести к снижению выведения и более высоким уровням препарата в плазме, а значит и к большему снижению МК. Так как плазменные уровни аллопуринола не измерялись, точный механизм, посредством которого Q141K вариант вызывает пониженную реакцию на аллопуринол, не может быть определен. Возможно, что аллопуринол и оксипуринол кроме ингибирования ксантиноксидазы могут выступать в качестве урикозурического препарата, увеличивая почечную экскрецию МК, так как мыши с экспериментальной гиперурикемией, обработанные аллопуринолом, имеют повышенную фракционную экскрецию МК [25]. Кроме того, исследования Anzai N. et al. [2] демонстрируют, что оксипуринол является мощным ингибитором SLC2A9, что приводит к уменьшению реабсорбции МК и увеличению ее почечной экскреции.

Согласно выводам Wen C.C. et al. [25] ни один из известных транспортеров МК не связаны с ответом на аллопуринол, предполагая ключевую роль BCRP в транспорте лекарственного препарата.

Аллопуринол – аналог пуринов, который метаболизируется в оксипуринол, остается наиболее часто используемым и препаратом первой линии для снижения уровня уратов. Оба компонента ингибируют ксантиноксидазу [25]. Только 42% пациентов, принимающих аллопуринол, достигают рекомендованных уровней МК (менее 6 мг/дл или 0,36 ммоль/л). 21% пациентов, принимающих 300 мг/день аллопуринола, достигают оптимального уровня МК [7]. Безопасность использования аллопуринола в дозах более 300 мг/сутки не изучена, имеется необходимость коррекции дозы у пожилых и при наличии нарушений функции почек [1].

Так как ABCG2 дисфункция приходится на 80% больных подагрой, являясь основной ее причиной, исследования ABCG2 обеспечат новый подход к профилактике и лечению гиперурикемии [32].

Выводы и перспективы дальнейших исследований. Механизмы взаимосвязи гиперурикемии с компонентами метаболического синдрома до конца не определены. В настоящее время изучаются гены, ответственные за регуляцию уровней МК. Известно, что SLC2A9 и ABCG2 гены, кодирующие ключевые транспортеры уратов, наиболее сильно ассоциированы с гиперурикемией и подагрой. Несмотря на то, что в ходе многих

исследований обнаружена связь между уровнем МК и кардиоваскулярными факторами риска (инсулинорезистентностью, дислипидемией, артериальной гипертензией), выявлена ассоциация лишь между наиболее изученным Val253Ile полиморфизмом SLC2A9 гена и артериальной гипертензией, не было связи полиморфизмов SLC2A9 гена с другими компонентами метаболического синдрома, не изучалась связь с полиморфизмами ABCG2 гена. Учитывая важное значение полиморфизмов SLC2A9 и ABCG2 в развитии и течении гиперурикемии, следует отметить перспективность их изучения в развитии коморбидной патологии (артериальная гипертензия, сахарный диабет).

Актуальной является разработка новых методов лечения гиперурикемии, основанных на коррекции продукции и выведения МК. Менее половины пациентов, принимающих аллопуринол для лечения подагры, достигают рекомендованных уровней МК. Предполагается прямое влияние Q141K полиморфизма (rs2231142) ABCG2 гена на снижение транспорта аллопуринола, в результате чего достигается меньшее снижение уровня МК в ходе лечения аллопуринолом. Транспортёры уратов, кодируемые SLC2A9 и ABCG2 генами, представляют мишень для фармакологического воздействия с целью снизить реабсорбцию или усилить экскрецию МК, а генетические вариации почечных транспортеров могут объяснить необходимость индивидуального подхода к лечению гиперурикемии, в том числе бессимптомной, которая в настоящее время признана мощным модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шуба Н.М., Несукай Е.Г., Свинцицкий А.С. Современные методы фармакотерапии гиперурикемии в лечении подагры и не только. Здоров'я України 2014; 6 (37): 10-11.
2. Anzai N., Ichida K., Jutabha P. et al. Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in humans. J. Biol. Chem. 2008; 283: 26834–26838.
3. Augustin R., Carayannopoulos M. O., Dowd L. O. et al. Identification and characterization of human glucose transporter-like protein-9 (GLUT9): alternative splicing alters trafficking. J. Biol. Chem. 2004; 279: 16229–16236.
4. Brandstatter A., Kiechl S., Kollerits B. et al. The gender-specific association of the putative fructose transporter SLC2A9 variants with uric acid levels is modified by BMI. Diabetes Care 2008;31: 1662–1667.
5. Choi H.K., De Vera M.A., Krishnan E. Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile. Rheumatology (Oxford). 2008; 47: 1567–1570.
6. Choi H.K, Mount D.B., Reginato AM. American College of Physicians & American Physiological Society Pathogenesis of gout. Ann. Intern. Med. 2005;143:499–516.
7. Dehghan A., Köttgen A., Yang Q. et al. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. Lancet. 2008; 372:1953–1961.
8. Hollis-Moffatt J.E, Xu X., Dalbeth N. 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. 2009; 60: 3485–3492.
9. Kolz M., Johnson T., Sanna S. et al. Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations. PLoS Genet. 2009;5(6):1-10.
10. Köttgen A, Albrecht E., Teumer A. et al. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. Nat. Genet. 2013;45:145–154.
11. Lepper E.R., Nooter K., Verweij J. et al. Mechanisms of resistance to anticancer drugs: role of the polymorphic ABC transporters ABCB1 and ABCG2. Pharmacogenomics 2005; 6:115–138.
12. Matsuo H., Ichida K., Takada T. et al. Common dysfunctional variants in ABCG2 are a major cause of early-onset gout. Sci. Rep. 2014;3.
13. Matsuo H., Takada T., Ichida K. 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. 2009;1(5):5.

14. Matsuo H., Yamamoto K., Nakaoka H. et al. Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74(2): 1-8.

15. McArdele P.F., Parsa A., Chang Y.P. et al. Association of a common nonsynonymous variant in GLUT9 with serum uric acid levels in old order Amish. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2874–2881.

16. Mizuarai S., Aozasa N., Kotani H. Single nucleotide polymorphisms result in impaired membrane localization and reduced atpase activity in multidrug transporter ABCG2. *Int. J. Cancer.* 2004;109:238–246.

17. Parsa A., Brown E., Matthew R. W. et al. Genotype-based changes in serum uric acid affect blood pressure. *Kidney Int.* 2012; 81(5): 502-507.

18. Phipps-Green A.J., Hollis-Moffatt J. E., Dalbeth N. et al. A strong role for the ABCG2 gene in susceptibility to gout in New Zealand Pacific Island and Caucasian, but not Maori, case and control sample sets. *Hum. Mol. Genet.* 2010;19:4813–4819.

19. Reginato A.M., Mount D. B., Yang I. et al. The genetics of hyperuricaemia and gout. *Nature Reviews Rheumatology* 2012; 8,10: 610-621.

20. Rule A.D., de Andrade M., Matsumoto M. et al. Association between SLC2A9 transporter gene variants and uric acid phenotypes in African American and white families. *Rheumatology* 2011; 50: 871–878.

21. Tamura A., Wakabayashi K., Onishi Y. et al. Re-evaluation and functional classification of non-synonymous single nucleotide polymorphisms of the human ATP-binding cassette transporter ABCG2. *Cancer Sci.* 2007; 98:231–239.

22. Vitart V., Rudan I., Hayward C. et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat. Genet.* 2008;40:437–442.

23. Voruganti V.S., Franceschini N., Haack K. et al. Replication of the effect of SLC2A9 genetic variation on serum uric acid levels in American Indians. *Eur. J. Human Genetics.* 2014; 22, 938–943.

24. Wang B., Miao Z., Liu S. et al. Genetic analysis of ABCG2 gene C421A polymorphism with gout disease in Chinese Han male population. *Hum. Genet.* 2010;127(2):245–246.

25. Wen C.C., Yee S.W., 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; 97(5):518-525.

26. Woodward O.M. Köttgen A., Köttgen M. ABCG transporters and disease. *FEBS J.* 2011; 278(18):3215-25.

27. Woodward O.M., Köttgen A., Coresh J. et al. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106(25):10338–10342.

28. Woodward O.M., Tukaye D.N., Cui J. et al. Gout-causing Q141K mutation in ABCG2 leads to instability of the nucleotide-binding domain and can be corrected with small molecules. *Proc. Nat. Acad. Sci. U S A.* 2013; 110(13): 5223–5228.

29. Yang Q., Guo C.Y., Cupples L.A. et al. Genome-wide search for genes affecting serum uric acid levels: the Framingham Heart Study. *Metabolism* 2005; 54:1435–1441.

30. Yoo H.G., Lee S., Chae H. et al. Prevalence of insulin resistance and metabolic syndrome in patients with gouty arthritis. *Rheumatol.* 2011;31(4):485-491.

31. Zhang L., Spencer K.L., Voruganti V.S. et al. Association of functional polymorphism rs2231142 (Q141K) in the ABCG2 gene with serum uric acid and gout in 4 US populations: The PAGE study. *Am. J. Epidemiol.* 2013;177:923–932.

32. Zhou D., Liu Y., Zhang X. et al. Functional polymorphisms of the ABCG2 Gene Are Associated with Gout Disease in the Chinese Han Male Population *International Journal of Molecular Sciences* 2014, 15(5), 9149-9159.

SUMMARY

The article provides modern information about influence of the most common SLC2A9 and ABCG2 gene polymorphisms. These genes encode urate transporters (BCRP and GLUT9) that's

why associated with uric acid level and gout.

The polymorphisms V253I, Q126X, Q141K of SLC2A9 and ABCG2 genes were characterized. GCA и GTC haplotypes of Q126X and Q141K variants can be predictors of gout. The relationship of these polymorphisms with hyperuricaemia according to gender, metabolic syndrome components, with the response to allopurinol was analyzed. It has been established that Q141K polymorphism can directly modulate BCRP-mediated allopurinol and oxypurinol efflux, the K allele is associated with a lower reduction in serum uric acid in response to allopurinol treatment.

Keywords: hyperuricaemia, ABCG2, SLC2A9, gene polymorphism.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ SLC2A9 И ABCG2 ГЕНОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ГИПЕРУРИКЕМИИ И ПОДАГРЫ

Фадеева А.А., Приступа Л.Н., Погорелова О.С., Кириченко Н.Н., Дудченко И.А.

Сумский государственный университет, Медицинский институт, кафедра внутренней медицины последипломного образования, Сумы, Украина

В статье приведены современные данные о влиянии наиболее распространенных полиморфизмов SLC2A9 и ABCG2 генов, кодирующих протеины, которые вовлечены в систему почечного транспорта уратов и, таким образом, ассоциированных с уровнем мочевой кислоты или подагрой. Проведена характеристика полиморфизмов SLC2A9 и ABCG2 генов: V253I, Q126X, Q141K. Определено, что GCA и GTC гаплотипы Q126X и Q141K полиморфизмов могут быть предикторами подагры.

Проанализирована взаимосвязь полиморфизмов SLC2A9 и ABCG2 генов с наличием гиперурикемии в зависимости от пола, компонентами метаболического синдрома, с ответом на аллопуринол. Установлено, что Q141K вариант (rs2231142) может прямо модулировать BCRP-опосредованный транспорт аллопуринола и оксипуринола, K аллель связан с меньшим снижением уровня мочевой кислоты при лечении данным препаратом.