

ชีวเคมีของภาวะกรดยูริกสูงและโรคเกาต์

จันทร์ทรา ตันนัทยุทธวงศ์

ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

บทคัดย่อ

กรดยูริกเป็นผลิตภัณฑ์สุดท้ายในกระบวนการสลายสารพิวรีนนิวคลีโอไทด์ และถูกกำจัดออกจากร่างกายทางไต ความบกพร่องในวิถีเมแทบอลิซึมของพิวรีนนิวคลีโอไทด์ทั้งในขั้นตอนของการสังเคราะห์ และในขั้นตอนการสลาย ส่งผลให้เกิดการสะสมของกรดยูริกในบริเวณเนื้อเยื่อของร่างกายโดยเฉพาะในบริเวณข้อต่อต่างๆ ของร่างกายที่มีระบบการไหลเวียนของเลือดช้า ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะของกรดยูริกในเลือดสูง (Hyperuricemia) และโรคเกาต์ (Gout) แต่ผู้ป่วยที่มีภาวะของกรดยูริกในเลือดสูงมีเพียงร้อยละ 5 ที่จะพัฒนาไปเป็นโรคเกาต์ และในผู้ป่วยเกาต์บางรายอาจพบว่ามีความผิดปกติของกรดยูริกปกติ สาเหตุหลักของการเกิดโรคเกาต์ร้อยละ 90 นั้นเกิดจากความบกพร่องของการกำจัดกรดยูริกออกทางไต โดยการทำงานของตัวขนส่งยูเรต (Urate Transporter) หลายชนิดที่บริเวณท่อไตส่วนต้น ผลการศึกษารูปแบบความเชื่อมโยงในจีโนม (Genome Wide Association Studies (GWAS)) เพื่อค้นหาความเชื่อมโยงของจีโนมที่เกี่ยวข้องสัมพันธ์กับภาวะกรดยูริกสูง พบความผันแปรของลำดับเบสของยีนที่ทำหน้าที่สร้างตัวขนส่งยูเรตหลายชนิด โดยยีนที่ได้รับการยืนยันด้วยหลักฐานทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ชัดเจนว่ามีบทบาทสำคัญในการทำหน้าที่ควบคุมสมดุลของกรดยูริกในร่างกายมนุษย์ ได้แก่ *SLC22A12*; *URAT1*, *SLC2A9*; *GLUT9*, *ABCG2*; *ABCG2* โดยความผันแปรดังกล่าวนี้ถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ และเป็นข้อมูลสำคัญที่ช่วยอธิบายพยาธิกำเนิดของภาวะยูริกในเลือดสูง และการเกิดโรคเกาต์ได้กระจ่างชัดเจนขึ้น

คำสำคัญ: ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง, โรคเกาต์, ตัวขนส่งยูเรต, ยีน, GWAS, *SLC22A12*; *URAT1*, *SLC2A9*; *GLUT9*, *ABCG2*; *ABCG2*

ผู้สนับสนุนผลงาน:

จันทร์ทรา ตันนัทยุทธวงศ์

ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

114 ถนนสุขุมวิท ซอยสุขุมวิท 23

แขวงคลองเตยเหนือ เขตวัฒนา

กรุงเทพ 10110

Biochemistry of hyperuricemia and gout

Chantra Tanunyutthawongse

Department Biochemistry, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

Abstract

Uric acid is the end product of purine nucleotide degradation excreted by kidney. Defectiveness in purine nucleotide metabolism pathway, both in the synthesis and degradation processes, induces the accumulation of uric acid in the body tissue, especially in the joints with slow blood circulation. About 5% of hyperuricemic patients have been shown to develop gout. However, gout can be observed with normal uric acid levels in some cases. Ninety percent of the main cause of gout is related to the defect of uric acid excretion which regulated by several urate transporters located at proximal tubular of renal cells. The genome-wide association studies (GWAS) revealed that variations of the related genes (for example, *SLC22A12*;URAT1, *SLC2A9*;GLUT9 and *ABCG2*;ABCG2) associated with high uric acid level. This data demonstrated that variations of uric acid transporters in gene sequences plays an important role in regulating the balance of uric acid level in the human body and may explain the pathogenesis of hyperuricemia and gout.

Keywords: Hyperuricemia, gout, urate transporter, GWAS, Gene, *SLC22A12*;URAT1, *SLC2A9*;GLUT9, *ABCG2*;ABCG2

Corresponding Author:

Chantra Tanunyutthawongse

Department Biochemistry, Faculty of Medicine,
Srinakharinwirot University

114 Sukhumvit Road, Sukhumvit 23,
Wattana, Bangkok 10110, Thailand

บทนำ

โรคเกาต์ (gout) เป็นสาเหตุที่พบเป็นอันดับหนึ่งของโรคข้ออักเสบ (inflammatory arthritis diseases) ซึ่งเกิดจากการสะสมของผลึกเกลือยูเรตหรือผลึกโมโนโซเดียมยูเรต (monosodium urate crystals; MSU) ในข้อ และเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกายเป็นเวลานานหลายปี และเป็นโรคที่พบบ่อยในคนไทย ถึงแม้ว่าจะเป็นโรคที่ไม่ก่อให้เกิดอันตรายรุนแรงถึงกับชีวิต แต่รบกวนต่อการใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วยที่ต้องทนทุกข์ทรมานกับอาการอักเสบที่เกิดขึ้น พบอุบัติการณ์ประมาณ 5 คนต่อประชากรไทย 100,000 คน¹ ความชุกของโรคเพิ่มขึ้นตามอายุ โดยเฉพาะในผู้ชายจะเสี่ยงต่อการเป็นโรคเกาต์ได้มากกว่าผู้หญิงประมาณ 10 เท่า เพศหญิงจะเสี่ยงต่อการเป็นโรคเกาต์น้อยมากราววัยหลังหมดประจำเดือนเนื่องจากอิทธิพลของฮอร์โมนเอสโตรเจนมีผลต่อระดับกรดยูริกในเลือด² ส่วนภาวะกรดยูริกในเลือดสูง (hyperuricemia) หมายถึง ภาวะที่ตรวจพบระดับของกรดยูริกในเซรัมมากกว่า 7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ในเพศชาย และมากกว่า 6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ในเพศหญิง^{3,4} การตรวจพบระดับของยูริกสูงในกระแสเลือดสูงเพียงอย่างเดียวโดยไม่มีอาการ (asymptomatic hyperuricemia) แพทย์จะยังไม่วินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็นโรคเกาต์ เพราะว่าผู้ป่วยที่มีภาวะกรดยูริกสูงจำนวนมากไม่ได้มีอาการของโรคเกาต์เกิดขึ้น และผู้ป่วยบางคนที่มิโรคเกาต์เฉียบพลันก็มีระดับของกรดยูริกในเซรัมปกติ ดังนั้น การตรวจพบระดับของกรดยูริกสูงในเซรัมไม่ได้บ่งชี้ว่าผู้ป่วยจะต้องเป็นโรคเกาต์ทุกราย มีรายงานการศึกษา และติดตามผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูงในระยะเวลายาวพบว่าส่วนใหญ่จะไม่ใช่โรคเกาต์ มีเพียงร้อยละ 5 ของผู้ป่วยจะเกิดข้ออักเสบจากโรคเกาต์ในอนาคต⁵

พยาธิกำเนิดในระดับชีวโมเลกุลของภาวะกรดยูริกในเลือดสูง และโรคเกาต์นั้น อาจมีสาเหตุมาจากความบกพร่องในวิถีเมแทบอลิซึมของพิวรีน นิวคลีโอไทด์ ทั้งในขั้นตอนของการสังเคราะห์ และในขั้นตอนการสลาย รวมทั้งขั้นตอนในการขับกรดยูริกออกภายนอกร่างกาย ความบกพร่องในวิถีเมแทบอลิซึมนั้นมีการพิสูจน์ยืนยันอย่างชัดเจนมานาน แต่องค์ความรู้ในปัจจุบันจากความก้าวหน้าทางด้านเทคโนโลยีในระดับชีวโมเลกุลทางวิทยาศาสตร์การแพทย์^{5,9,17} ได้แสดงให้เห็นว่าสาเหตุหลักมากกว่าร้อยละ 90 ของภาวะกรดยูริกในเลือดสูง และโรคเกาต์นั้น เป็นความบกพร่องที่เกิดจากขั้นตอนในการกำจัดกรดยูริกทางไต ซึ่งมีระบบความซับซ้อนที่สัมพันธ์เกี่ยวข้องกับกลุ่มยีนที่ทำหน้าที่เป็นตัวขนส่งยูเรต (urate transporters) หลายชนิดซึ่งทำหน้าที่ในกระบวนการการควบคุมการดูดซึมกลับ (reabsorption) และขับออก (excretion) ของกรดยูริกทางไต ที่บริเวณท่อไตส่วนต้น (renal proximal tubule) ถ้ามีความบกพร่องของการทำงานของตัวขนส่งยูเรตเหล่านี้จะทำให้ระดับของกรดยูริกในเซรัมสูงขึ้น และเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคเกาต์ โดยความผันแปรดังกล่าวนี้ถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ ยีนที่ได้รับการยืนยันด้วยหลักฐานทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ชัดเจนว่ามีบทบาทสำคัญในการทำหน้าที่ควบคุมสมดุลของกรดยูริกในร่างกายมนุษย์ ได้แก่ *SLC22A12*; *URAT1*, *SLC2A9*; *GLUT9*, *ABCG2*; *ABCG2*^{11,16,17} นอกจากนี้ ยังมีกลุ่มยีนอื่นที่ยังไม่ได้รับการยืนยันอย่างชัดเจนอีกหลายยีนที่ยังคงต้องทำการศึกษาต่อไป

กลไกทางชีวเคมีที่ทำให้ระดับของกรดยูริกในเลือดสูง (hyperuricemia) และเป็นโรคเกาต์ (gout)

กรดยูริกถูกจัดเป็นของเสียที่เกิดจากกระบวนการเมแทบอลิซึมของพิวรีนนิวคลีโอไทด์ และถูกกำจัดทางไตออกมาในปัสสาวะ โดยที่พิวรีนนิวคลีโอไทด์เป็นสารชีวโมเลกุลที่มีบทบาท และหน้าที่สำคัญหลากหลายในร่างกาย เช่น เป็นองค์ประกอบพื้นฐานในการสร้างกรดนิวคลีอิก (DNA และ RNA) ทำหน้าที่เป็นสารพลังงานสูง ATP ทำหน้าที่เป็นตัวส่งสัญญาณตัวที่ 2 (secondary messenger) เช่น cyclic AMP และ cyclic GMP ของกระบวนการต่างๆ ในร่างกาย เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ตัวปัจจัยร่วม (cofactors) ต่างๆ รวมทั้งเป็นองค์ประกอบของโคเอนไซม์ เช่น NAD⁺ (nicotinamide adenine dinucleotide), FAD (flavin adenosine dinucleotide) และ Coenzyme A, ทำหน้าที่เป็นตัวช่วยนำสารตัวกลาง (intermediates) เช่น cytidine diphosphate diacylglycerol (CDP-diacylglycerol) ในกระบวนการสังเคราะห์ไกลโคลิปิด (glycolipid synthesis) และทำหน้าที่เป็น allosteric effectors ที่ควบคุมการทำงานของเอนไซม์หลายชนิด เช่น AMP, ADP, ATP, GTP เป็นต้น ดังนั้น การรักษาสมดุลของสารพิวรีนนิวคลีโอไทด์ในร่างกายให้อยู่ในระดับที่เหมาะสมจึงจำเป็นต้องอาศัยกระบวนการเมแทบอลิซึมเป็นกลไกสำคัญ ซึ่งประกอบด้วยกระบวนการหลัก คือ กระบวนการสร้าง (biosynthesis) และกระบวนการสลาย (degradation)

กระบวนการเมแทบอลิซึมของพิวรีนนิวคลีโอไทด์ (Purine nucleotide metabolism) ประกอบด้วยกระบวนการหลัก ได้แก่

1. กระบวนการสังเคราะห์ (Biosynthesis pathway) จะเกิดขึ้นภายในเซลล์ตับ ขั้นตอนการสังเคราะห์ประกอบด้วย 2 กระบวนการหลัก ดังนี้^{6,7}

A. *De novo synthesis* เป็นการสังเคราะห์พิวรีนนิวคลีโอไทด์ขึ้นในเซลล์จากสารตั้งต้นคือ ribose-5-phosphate โดยอาศัยการทำงานของเอนไซม์ phosphoribosyl pyrophosphate synthetase (PRPP synthetase) อาจเรียกอีกชื่อว่า ribose-phosphate pyrophosphokinase 1 ได้ สารตัวกลาง คือ PRPP (phosphoribosyl pyrophosphate) ซึ่งจะถูกเปลี่ยนแปลงต่อโดยมีเอนไซม์ phosphoribosyl pyrophosphate glutamyl amidotransferase (PRPP glutamyl amidotransferase) ทำหน้าที่เป็น rate limiting step enzyme หลักของปฏิกิริยาและถูกเปลี่ยนแปลงอย่างต่อเนื่องอีกหลายขั้นตอน (11 ขั้นตอน) จนกระทั่งได้ผลิตภัณฑ์เป็นพิวรีนนิวคลีโอไทด์ตัวแรก คือ inosine monophosphate (IMP) ซึ่งจะถูกเปลี่ยนแปลงต่อจนกระทั่งได้พิวรีนนิวคลีโอไทด์อีก 2 ตัว คือ AMP (adenosine monophosphate) และ GMP (Guanosine monophosphate) ในที่สุด (รูปที่ 1)

B. *Salvage pathway* เป็นกระบวนการ recycle โดยการนำผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการย่อยสลายของพิวรีนนิวคลีโอไทด์ ย้อนกลับมาสร้างเป็นพิวรีนนิวคลีโอไทด์ตัวใหม่ ซึ่งถือว่าเป็นวิถีที่ใช้พลังงานน้อยกว่า มีขั้นตอนที่สั้นกว่าและใช้เวลาในการสังเคราะห์น้อยกว่า โดยอาศัยเอนไซม์สำคัญ 2 ชนิด ได้แก่ hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT) ทำหน้าที่ในการสังเคราะห์ IMP และ GMP ในขณะที่ Adenine phosphoribosyltransferase (APRT) ทำหน้าที่ในการสังเคราะห์ AMP (รูปที่ 1)

2. การควบคุมการสังเคราะห์ (Regulation of biosynthesis)^{6,7}

การควบคุมวิธีการสังเคราะห์พิวรีนนิวคลีโอไทด์ เป็นกระบวนการควบคุมแบบย้อนกลับ เรียกว่า “Feedback inhibition” โดยผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นจากปฏิกิริยาจะทำหน้าที่ไปควบคุมการทำงานของเอนไซม์ควบคุมหลักของปฏิกิริยา (rate-limiting enzymes) เพื่อควบคุมระดับของพิวรีนนิวคลีโอไทด์ให้อยู่ในปริมาณที่เหมาะสม ซึ่งเกิดขึ้นที่หลายจุดในวิถีการสังเคราะห์ เริ่มตั้งแต่การสร้าง PRPP ซึ่งเป็นปฏิกิริยาแรก ที่จุดนี้ ADP และ GDP จะทำหน้าที่ไปยับยั้งการทำงานของ PRPP synthetase ลำดับต่อมา คือ PRPP glutamyl amidotransferase สามารถถูกกระตุ้นได้โดย PRPP แต่สามารถถูกยับยั้งได้โดยผลิตภัณฑ์ของปฏิกิริยา นอกจากนั้นในจุดแยกของปฏิกิริยาการสังเคราะห์จาก IMP ไปเป็น AMP หรือ GMP ก็ยังมี feedback inhibition ได้อีกด้วย (รูปที่ 1)

3. กระบวนการสลาย (Degradation)^{6,7}

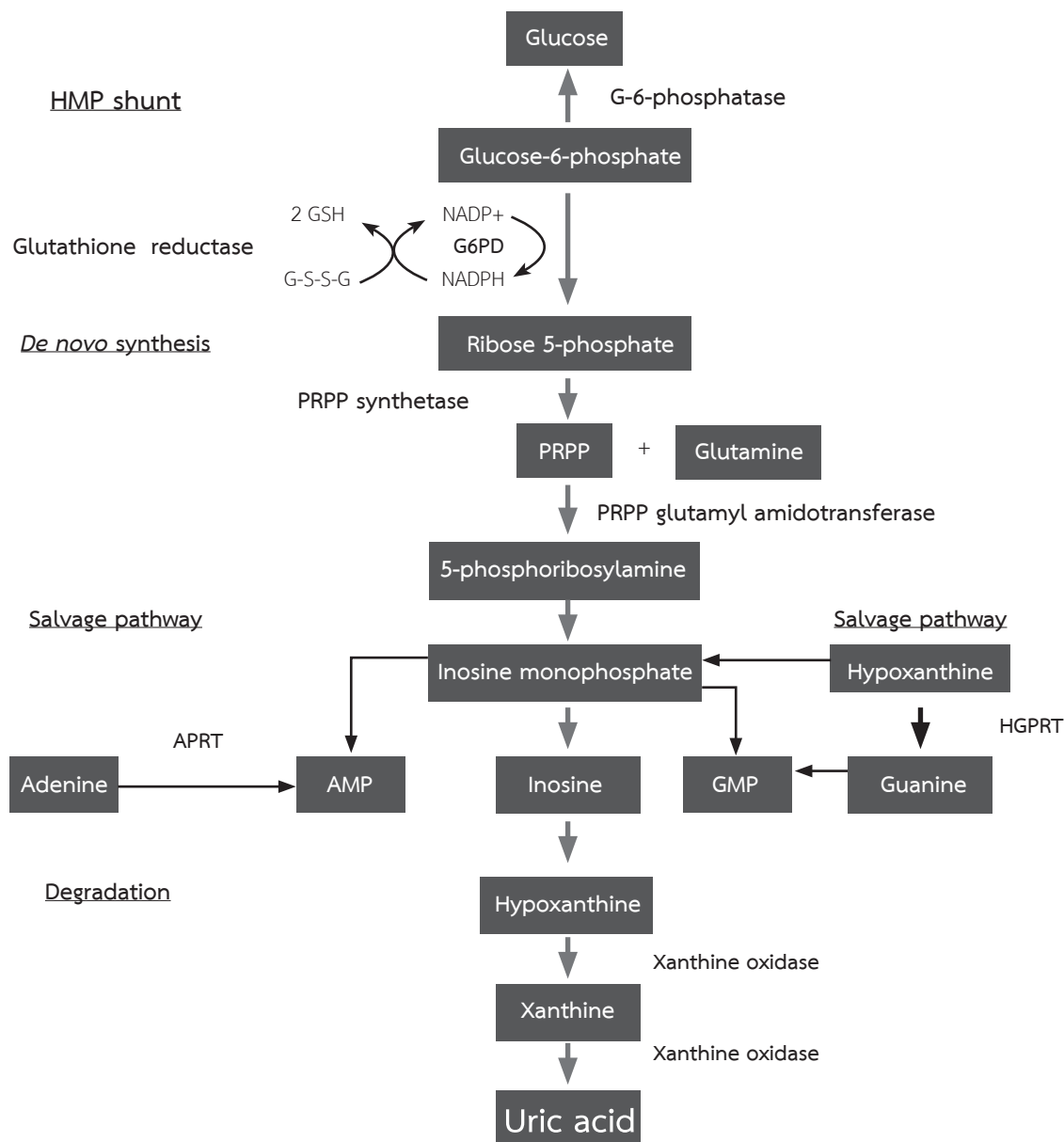
ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการสังเคราะห์พิวรีนนิวคลีโอไทด์ผ่านทาง *De novo* biosynthesis ได้แก่ IMP, AMP, GMP และผลิตภัณฑ์ได้จาก salvage pathway คือ hypoxanthine และ guanine จะถูกส่งต่อเข้าสู่วิถีการสลายของพิวรีนนิวคลีโอไทด์ เพื่อเปลี่ยนผลิตภัณฑ์เหล่านี้ต่อไปเป็น กรดยูริก ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์สุดท้ายของกระบวนการสลายพิวรีนนิวคลีโอไทด์ และจัดว่าเป็นของเสียจากกระบวนการเมแทบอลิซึมของสารพิวรีนนิวคลีโอไทด์ที่ร่างกายต้องกำจัดออกนอกร่างกาย โดยจะถูกขับออกมาทั้งปัสสาวะทางไต (รูปที่ 1)

กรดยูริกในร่างกายเป็นผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากกระบวนการสลายพิวรีนนิวคลีโอไทด์ซึ่งได้จากแหล่งต่างๆ เช่น การเปลี่ยนของกรดนิวคลีอิกจากเนื้อเยื่อเป็นพิวรีนนิวคลีโอไทด์ และการบริโภคอาหารที่มีสารพิวรีนนิวคลีโอไทด์เป็นองค์ประกอบ

คุณสมบัติทางเคมีของกรดยูริก (uric acid; 2,6,8-trihydroxypurine; $C_5H_4N_4O_3$) เป็นกรดอ่อนที่มีค่าคงที่การแตกตัวของกรด 2 ค่า (weak diprotic acid) ที่ pK_{a1} และ pK_{a2} เท่ากับ 5.7 และ 10.3 ตามลำดับ



สัดส่วนระหว่างกรดยูริก และยูเรตอออนในระบบไหลเวียนจะมีค่าคงที่ที่ค่าพีเอชหนึ่งๆ ที่ค่าพีเอชปกติของร่างกาย (physiological pH) ในหลอดเลือดแดงที่ค่าพีเอช = 7.4^{2,5} ปฏิกิริยาจะเคลื่อนไปด้านขวาดังนั้น กรดยูริกส่วนใหญ่กว่าร้อยละ 98 ที่หมุนเวียนอยู่ในระบบไหลเวียนเลือดจะอยู่ในรูปของยูเรต หรือยูเรตอออน (urate anion) แต่ในปัสสาวะที่ค่าพีเอชประมาณ 5.3 จะอยู่ในรูปของกรดยูริก ซึ่งละลายน้ำได้น้อยกว่าในรูปที่เป็นยูเรตอออน จึงส่งผลกระทบต่อความสามารถในการละลาย และการขนส่ง เพราะยูเรตอออนไม่สามารถแพร่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ไปได้ จำเป็นต้องอาศัยตัวช่วย คือ ตัวขนส่ง (transporters) เพื่อช่วยขับกรดยูริกออกภายนอกในร่างกาย ถ้าในปัสสาวะมีความเป็นกรดสูงจะยิ่งทำให้มีแนวโน้มต่อการตกตะกอน และเป็นนิ่วในไตเพิ่มมากขึ้น อย่างไรก็ตาม ความสามารถในการละลายน้ำของยูเรตในพลาสมาที่ค่าพีเอช 7.4 มีค่าจำกัดที่ 6.8 mg/dL หรือ 405 $\mu\text{mol/L}$ ⁵ ดังนั้น ยูเรตที่มีระดับความเข้มข้นสูงเกินค่าปกติที่เหนือจุดอิ่มตัว (supersaturation) จึงตกผลึกได้ง่าย



รูปที่ 1 (G6PD = Glucose-6-phosphate dehydrogenase, PRPP = Phosphoribosyl pyrophosphate, HGPRT = Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase, APRT = Adenine phosphoribosyltransferase, AMP = Adenosine monophosphate, GMP = Guanosine monophosphate) กรดยูริกเป็นผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากกระบวนการเมแทบอลิซึมของสารพิวรีนนิวคลีโอไทด์ โดยผ่านความสัมพันธ์เชื่อมโยงของทั้งวิธีการสังเคราะห์แบบ *De novo* biosynthesis, salvage pathway และวิธีการสลาย

ที่มา³⁴ : ดัดแปลงมาจาก <http://www.slideshare.net/ranajni09/purine-catabolism>

สาเหตุหลักที่ทำให้ระดับของกรดยูริกในเลือดสูงและเกิดเป็นโรคเกาต์

มนุษย์จะสร้างกรดยูริกโดยเฉลี่ยวันละ 600-800 มิลลิกรัม โดยอาศัยระบบการทำงานของเอนไซม์หลายระบบที่ควบคุมกระบวนการเมแทบอลิซึมของพิวรีนนิวคลีโอไทด์ และถูกขับออกทางไตภายใต้สภาวะปกติในการสร้างกรดยูริก อาจมีการสะสมมากเกินไป ถ้าการสร้างมากกว่าการขับออก⁸ ดังนั้น ความผิดปกติในระบบการทำงานของเอนไซม์ในการสร้างกรดยูริกตามรูปที่ 1 อาจส่งผลกระทบทําให้มีการสร้างกรดยูริกที่มากเกินไป จนเกิดภาวะกรดยูริกสูงในกระแสเลือด และถ้ามากเกินไปจนขีดความสามารถของไตในการกำจัดกรดยูริกออก และหรือระบบการทำงานของไตลดลงจนไม่สามารถทำหน้าที่ในการกรอง หรือกำจัดกรดยูริกออกนอกร่างกาย จะทำให้เกิดการสะสมของผลึกเกลือยูเรตในข้อและเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกาย และพัฒนาจนเป็นโรคเกาต์ในที่สุด

ระบบการรักษาสมดุลของยูเรตในร่างกาย (urate homeostasis) จึงขึ้นกับสมดุลระหว่างกระบวนการผลิต กระบวนการขับออก และการดูดกลับกรดยูริก ซึ่งเป็นระบบการทำงานที่ซับซ้อนที่เกิดขึ้นภายในเซลล์ของท่อไต และในเซลล์ของลำไส้ ภาวะกรดยูริกสูงส่วนใหญ่มีสาเหตุมาจากการขับกรดยูริกออกทางไตลดลง (underexcretion) มีมากถึงร้อยละ 90⁹ ในขณะที่พบจากสาเหตุของการสร้างกรดยูริกเพิ่มขึ้น (overproduction) มีเพียงร้อยละ 10⁸ และมากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยโรคเกาต์จะมีปัญหาของการขับกรดยูริกทางปัสสาวะลดลง⁹ ดังนั้น จึงกล่าวได้ว่าสาเหตุหลักของการเกิดภาวะกรดยูริกในเลือดสูงเกิดมาจาก 2 สาเหตุหลักสำคัญ คือ มีการสร้างกรดยูริกเพิ่มมากขึ้นจากปกติ และมีการขับกรดยูริกออกทางไตลดลง

1. การสร้างกรดยูริกเพิ่มขึ้น (Urate overproduction)

จากแผนภาพในรูปที่ 1 จะพบว่า มีระบบเอนไซม์หลายระบบทั้งในขั้นตอนการสังเคราะห์ และการสลายที่ควบคุมกระบวนการเมแทบอลิซึมของพิวรีนนิวคลีโอไทด์ ถ้าเกิดความผิดปกติของการทำงานของเอนไซม์ตัวใดตัวหนึ่งในกระบวนการ ก็อาจเป็นสาเหตุของภาวะกรดยูริกสูงในเลือดได้ เช่น มีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ PRPP synthetase ในกระบวนการสังเคราะห์พิวรีนนิวคลีโอไทด์จะนำไปสู่การเพิ่มขึ้นของระดับ PRPP ทำให้มีการสังเคราะห์พิวรีนนิวคลีโอไทด์ และสร้างเป็นกรดยูริกเพิ่มมากขึ้นด้วย หรือกระบวนการควบคุมการทำงานแบบย้อนกลับของเอนไซม์ PRPP glutamylamido-transferase บกพร่อง จะทำให้เอนไซม์กระตุ้นการสังเคราะห์สารพิวรีนนิวคลีโอไทด์อย่างต่อเนื่อง หรือการขาดเอนไซม์ HPGRT ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญใน salvage pathway ทำให้มีการคั่งของ hypoxanthine และ guanine มาก จนเปลี่ยนแปลงต่อไปเป็นกรดยูริกมากขึ้น รวมทั้งการขาดเอนไซม์ glucose-6-phosphatase หรือมีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ glutathione reductase ก็ส่งผลให้กรดยูริกเพิ่มมากขึ้นได้ นอกจากนั้นการสร้างกรดยูริกที่มากเกินไปอาจเกิดเนื่องมาจากการสลายตัวของกรดนิวคลีอิกในเนื้อเยื่อในกลุ่มผู้ป่วย myeloproliferative และ lymphoproliferative disorders เช่น leukemias และ lymphomas ที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษา และ/หรือเคมีบำบัด ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเกิดภาวะของกรดยูริกในเลือดสูงอย่างเฉียบพลัน รวมทั้งเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการตกตะกอนของผลึกยูริกในไต (uric acid nephropathy) ได้ง่าย ซึ่งเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดที่เหนี่ยวนำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน⁸

2. การขับกรดยูริกออกทางไตลดลง (Underexcretion of uric acid)

การขับกรดยูริกจะเกิดขึ้นได้ 2 ทาง ประมาณ 2 ใน 3 หรือร้อยละ 70 ของกรดยูริกจะถูกขับออกทางไตออกมาในปัสสาวะ มีเพียง 1 ใน 3 หรือร้อยละ 30 ของกรดยูริกจะถูกขับออกทางลำไส้¹⁰ ไตจึงเป็นอวัยวะสำคัญในการขับกรดยูริกออกจากร่างกาย กระบวนการขับกรดยูริกออกทางไตจะประกอบด้วย 4 กระบวนการ ได้แก่ การกรองที่โกลเมอรูลัส (glomerular filtration), การดูดซึมกลับก่อนการขับออก (presecretory reabsorption), การขับออก (tubular secretion) และการดูดซึมกลับภายหลังการขับออก (postsecretory reabsorption)¹¹ ยูเรตเกือบทั้งหมดจะถูกกรองผ่านโกลเมอรูลัส และจะถูกดูดกลับเกือบทั้งหมดที่บริเวณท่อไตส่วนต้น (proximal tubule) โดยอาศัยตัวขนส่งยูเรตที่สำคัญหลายชนิดที่อยู่บริเวณส่วนยอดของเยื่อหุ้มเซลล์ (apical membrane) และส่วนด้านข้างต่อเนื่องด้านล่างของเยื่อหุ้มเซลล์ (basolateral membrane) ของเซลล์ท่อไตส่วนต้นตามความแตกต่างของความเข้มข้น (concentration gradient) ของยูเรตไอออน ซึ่งภายใต้สภาวะปกติมีเพียงร้อยละ 5-10 ของยูเรตที่ถูกกรองจะถูกขับออกมาทางปัสสาวะ และปริมาณของยูเรตมากกว่าร้อยละ 90 จะถูกดูดกลับ ดังนั้น ระดับความเข้มข้นของกรดยูริกในปัสสาวะจึงถูกกำหนดโดยกระบวนการขนส่งที่ท่อไตเป็นหลัก¹¹

ถ้าอัตราการสร้างของกรดยูริกไม่สมดุลกับการขับออก โดยที่มีอัตราการขับกรดยูริกที่ลดลงต่ำกว่าการสร้าง จะทำให้เกิดภาวะยูริกในเลือดสูงและเพิ่มโอกาสการสะสมผลึกยูเรตตามส่วนต่างๆ ในร่างกาย กลไกของการขับกรดยูริกผ่านทางตัวขนส่งยูเรตนั้นเป็นกระบวนการที่มีความซับซ้อน และยังไม่เป็นที่ทราบกันอย่างแน่ชัด แต่ผลจากการศึกษาโดย genome-wide association studies (GWAS) เพื่อศึกษาหาความเชื่อมโยงของยีนที่เกี่ยวข้องกับภาวะ

กรดยูริกสูง ทำให้ได้ข้อมูลความรู้ ความเข้าใจใหม่ในระดับโมเลกุลของกลไกการขนส่งยูเรตนั้นจำเป็นต้องอาศัยตัวขนส่งยูเรตหลายชนิดซึ่งมีบทบาทสำคัญในการขนส่งยูเรตที่บริเวณท่อไตส่วนต้น¹²

ยีนที่เกี่ยวข้องกับตัวขนส่งยูเรตมีบทบาทสำคัญกับภาวะกรดยูริกในเลือดสูงและโรคเกาต์

พบว่าประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วยโรคเกาต์จะมีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคเกาต์ ผลจากการศึกษาในฝาแฝด^{9,13} พบว่าการทำหน้าที่ของไตในการควบคุมระดับของกรดยูริกถ่ายทอดทางพันธุกรรม การศึกษาดังกล่าวแสดงให้เห็นว่ามากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยโรคเกาต์นั้นมีสาเหตุหลักมาจากความสามารถของไตในการขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะลดลง^{9,14} ผลการวิเคราะห์ segregation analysis ในครอบครัวแสดงให้เห็นว่าระดับกรดยูเรตในเซรัมสัมพันธ์กับการถ่ายทอดทางพันธุกรรมอย่างมีนัยสำคัญ โดยรูปแบบการถ่ายทอดนั้นมีความซับซ้อน และถูกควบคุมด้วยยีนที่สำคัญมากกว่าหนึ่งยีนร่วมกับปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม^{9,15} แสดงให้เห็นว่าปัจจัยทางพันธุกรรมมีบทบาทสำคัญต่อพยาธิกำเนิดของโรคเกาต์ รวมทั้งการควบคุมระดับของกรดยูริกในเซรัมด้วย

GWAS ถูกพัฒนาและนำมาใช้เป็นเทคนิคสำคัญในการสืบค้นหาความเชื่อมโยงทางพันธุกรรมของกลุ่มยีนที่เกี่ยวข้องสัมพันธ์กับการเกิดโรคในมนุษย์ โดยมุ่งเน้นไปที่ความแปรผันที่เกิดขึ้นกับลำดับการเรียงตัวของเบสเพียงหนึ่งตำแหน่ง ในจีโนมของมนุษย์ ที่เรียกว่า สนิปส์ (SNPs: single nucleotide polymorphism) ดังนั้น GWAS จึงเป็นเครื่องมือที่มีประสิทธิภาพอย่างมากในการจำแนกยีนที่มีความเป็นไปได้ที่จะเป็นสาเหตุของการเกิดโรคได้ และผลจากการศึกษา GWAS ในคนทำให้มีการค้นพบยีนที่เกี่ยวข้องกับตัวขนส่งยูเรตตัวใหม่ที่ช่วยอธิบายและยืนยันความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะกรดยูริกในเลือดสูง และโรคเกาต์นั้นมีความสัมพันธ์กับยีนที่

ทำหน้าที่ในการดูดซึมกลับและขับออกของยูเรตที่บริเวณท่อไตส่วนต้น ไตจึงเป็นตำแหน่งหลักสำคัญในการควบคุมระดับของยูเรตในเซรัม ดังนั้น การขับยูเรตที่ใดจะถูกกำหนดด้วยสมดุลของการดูดซึมกลับและขับออก^{11,16-17} การค้นพบยีนตัวขนส่งยูเรตที่ใดหลายชนิด ได้แก่ ยีน *SLC22A12* (ถอดรหัสได้โปรตีน URAT1), *SLC2A9* (ถอดรหัสได้โปรตีน GLUT9), *ABCG2* (ถอดรหัสได้โปรตีน ABCG2), *SLC17A1* (ถอดรหัสได้โปรตีนที่ทำหน้าที่เป็น sodium-phosphate cotransporter, NPT1), *SLC17A3* (ถอดรหัสได้โปรตีนที่ทำหน้าที่เป็น sodium-phosphate cotransporter, NPT4), *SLC22A11* (ถอดรหัสได้โปรตีนที่ทำหน้าที่เป็น organic acid transporter, OAT4) และ *SLC16A9* (ถอดรหัสได้โปรตีนที่ทำหน้าที่เป็น monocarboxylic acid transporter, MCT9) รวมทั้งพบพันธุกรรมที่มีความสัมพันธ์เชื่อมโยงกันระหว่างระดับของยูเรตในเซรัมกับยีน *PDZK1* ซึ่งพบว่ามีความสำคัญกับการเกิด URAT-PDZ-NPT1 complex ในการควบคุมกระบวนการการดูดซึมกลับต่อการขับออกสุทธิของยูเรต (net urate reabsorption/secretion) เป็นต้น และจากการรวบรวมข้อมูลการศึกษาครั้งนี้จึงมุ่งเน้นไปที่ผลการศึกษาวิจัยตัวขนส่งยูเรต 3 ชนิดที่มีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ชัดเจน (strong evidence) ว่าทำหน้าที่ในการควบคุมระดับของกรดยูริกในเซรัม (serum uric acid level = SUA) ในคน^{11,16-17} ได้แก่ ตัวขนส่งที่ทำหน้าที่ดูดซึมกลับยูเรต (urate reabsorptive transporters); URAT1, GLUT9 และตัวขนส่งที่ทำหน้าที่ขับยูเรต (urate secretory transporter); ABCG2

1. ตัวขนส่งที่ทำหน้าที่ดูดซึมกลับยูเรต

(urate reabsorptive transporters)

1.1 URAT1 (urate transporter 1/organic anion exchanger)

เป็นตัวขนส่งที่มีหน้าที่หลักในการรักษาสมดุลของยูเรต (urate homeostasis) URAT1 เป็นโปรตีนที่ถูกถอดรหัสมาจากยีน *SLC22A12* (solute carrier family 22 (organic anion/cation transporter), member 12) ที่อยู่บนแขนข้างยาวโครโมโซมคู่ที่ 11 (11q13.1) การศึกษาครั้งแรกจากฐานข้อมูลยีน (gene databases) เมื่อปี 2001 โดย Enomoto และคณะ¹⁸ พบลำดับของเบสบนโครโมโซมคู่ที่ 11 ที่ถอดรหัสได้โมเลกุลที่มีความคล้ายคลึงกับโปรตีน organic anion transporter-like (OAT-like) molecules และในปัจจุบันยีนนี้คือ *SLC22A12* ซึ่งถอดรหัสให้โปรตีนที่ชื่อว่า urate transporter 1 (URAT1) นั่นเอง¹⁸ โปรตีน URAT1 ทำหน้าที่เป็นโปรตีนเยื่อหุ้มเซลล์ที่พบเฉพาะที่บริเวณส่วนยอดของเซลล์เยื่อบุผิวท่อไตส่วนต้น (proximal renal tubular epithelial cells)¹¹ โดยจะทำหน้าที่หลักในการดูดซึมยูเรตที่กรองผ่านโกลเมอรูลัสแลกเปลี่ยนกับคลอไรด์ไอออน หรือไอออนลบอื่นๆ เพื่อส่งกลับคืนสู่กระแสเลือด

วิธีที่นิยมใช้ในการศึกษาคุณสมบัติการแสดงออกของโปรตีนขนส่ง (expression/functional studies) คือ การศึกษาการแสดงออกของยีนใน *Xenopus* oocytes เมื่อทำการศึกษา URAT1 ที่มีการแสดงออกแบบ heterologous expression ใน *Xenopus* oocytes พบว่ามีการเพิ่มการดูดซึมยูเรตเข้าสู่ oocytes อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยการแลกเปลี่ยนกับ organic monocarboxylate anions หลายชนิด ได้แก่ lactate และ nicotinate เป็นต้น¹⁸ URAT1 messenger RNA มีการแสดงออกในระดับสูงที่บริเวณไตที่ตำแหน่ง brush border membrane ของท่อไตส่วนต้น แสดงให้เห็นได้ว่าโปรตีนดังกล่าววางตัวอยู่ที่ส่วนยอดของเซลล์ที่ในท่อไตเพื่อทำหน้าที่ในการดูดซึมยูเรตจากการกรองผ่านที่โกลเมอรูลัสแล้วส่งต่อไปยังเซลล์ท่อไตส่วนต้นต่อไป¹⁷ (รูปที่ 2)

ดังนั้น URAT1 จึงมีคุณสมบัติเป็น “anion exchanger” ทำหน้าที่ในการดูดซึมยูเรตที่ผ่านการกรองจากโกลเมอรูลัส โดยแลกเปลี่ยนกับไอออนลบที่อยู่ภายในเซลล์ เช่น chloride, nitrate, lactate, nicotinate, monocarboxylates เช่น ยา pyrazinoate (เป็น metabolites ของ pyrazinamide (PZA), β -hydroxybutyrate, acetoacetate เพื่อขนส่งกลับเข้าไปยังเซลล์ท่อไตเพื่อคงสมดุลทางประจุไฟฟ้า (maintain electric balance) จากนั้นยูเรตจะเคลื่อนต่อไปยังส่วนด้านข้างต่อเนื่องด้านล่างของเยื่อบุผิวเซลล์เพื่อขนส่งกลับสู่กระแสเลือดโดยอาศัย organic anion transporter ตัวอื่น¹⁹ ยาที่มีฤทธิ์ด้านการขับยูริก (antiuricosuric agents) เช่น lactate, nicotinate, pyrazinoate เป็นสารตั้งต้นที่มีฤทธิ์เป็น “antiporter activity” ต่อ URAT1 ทำให้เพิ่มการดูดกลับของยูเรต¹⁰ ในอีกทางหนึ่ง URAT1 ก็จะถูกยับยั้งโดยยาที่มีฤทธิ์เร่งการขับยูริก (uricosuric agents) เช่น benzbromarone, probenecid, sulfinpyrazone และ losartan จะมีฤทธิ์ในการลดระดับของยูเรตในพลาสมา โดยลดการดูดซึมกลับของกรดยูริก เร่งการขับออกของกรดยูริกทางปัสสาวะ โดยสามารถยับยั้ง URAT1 ได้ที่ส่วนยอดของเซลล์ท่อไต^{8,17}

URAT1 ในหนูไม่ซีจะมีควมคล้ายคลึงกับ URAT1 ของมนุษย์ถึงร้อยละ 74 ทั้งคุณสมบัติในการขนส่ง แต่มีความแตกต่างกันของค่า Km โดยค่า Km ของ URAT1 ในหนูจะมีค่าสูงกว่าในมนุษย์ พบว่าการเกิด polymorphisms ของยีนนี้จะสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของกรดยูริกในเซรัม และการลดลงของอัตราการขจัดของกรดยูริกทางไต (Fractional Excretion of Uric Acid: FEUA) และการศึกษาด้วยเทคนิคการน็อกเอาต์ยีน URAT1 (URAT1 knockout gene) ในหนูไม่ซีพบว่ามีการเพิ่มการขับออกของยูเรต (urate excretion) มากขึ้น แต่ไม่พบภาวะยูริกในเซรัมต่ำ (hypouricemia) อย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าตัวขนส่งยูเรต URAT1 อาจมีบทบาทสำคัญน้อยกว่าในการควบคุมระดับของยูเรตในร่างกาย และน่าจะมีตัวขนส่งยูเรตอื่นที่น่าจะมีบทบาทเกี่ยวข้องมากกว่า¹⁰ หลักฐานสำคัญที่สุดที่แสดงให้เห็นว่า URAT1 มีบทบาทสำคัญในการควบคุมจัดการยูเรตที่ไตในมนุษย์มาจากการค้นพบการกลายพันธุ์ของ URAT1 ทั้งในแบบ homozygous state หรือ compound heterozygous state ในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นที่มีภาวะ idiopathic renal hypouricemia ซึ่งเป็นโรคที่พบได้น้อยมาก ผู้ป่วยจะมีระดับของยูเรตในเซรัมต่ำที่ประมาณ 30-60 $\mu\text{M/L}$ (0.5-1.0 mg/dL) และมีระดับของยูเรตในปัสสาวะสูง ซึ่งสัมพันธ์เชื่อมโยงกับอัตราการเพิ่มขึ้นของค่า FEUA สูงถึงร้อยละ 20-90 จากค่าปกติที่ร้อยละ 10 จึงเพิ่มโอกาสในการตกตะกอนของยูเรต และเกิดนิ่วในไตได้สูงมาก ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะไม่แสดงอาการผิดปกติ แต่การออกกำลังกายอาจเหน็ดเหนื่อยทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ (Exercise-Induced Acute Renal Failure; EIAF)^{10,17,19} นอกเหนือจากการกลายพันธุ์ดังกล่าวแล้ว ผลการศึกษา GWAS พบว่าความหลากหลายของการแปรผันในลำดับเบสของยีน *SLC22A12* ในรูปแบบ snipส์ มีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับความแปรผันของระดับของยูเรตด้วย โดยทำการศึกษาในประชากรขนาดใหญ่ของชาติอื่นๆ ได้แก่ ประชากรแอฟริกัน-อเมริกัน ประชากรในแถบหมู่เกาะแปซิฟิก และประชากรสูงอายุชาวยุโรป¹⁷ ข้อมูลที่ได้ช่วยสนับสนุนอย่างชัดเจนว่า URAT1 เป็น luminal pathway หลักของกระบวนการดูดซึมกลับยูเรตในมนุษย์

ถึงแม้ว่า URAT1 จะมีบทบาทหน้าที่สำคัญในการควบคุมสมดุลของยูเรต แต่ความรู้ความเข้าใจในการทำหน้าที่ควบคุมการดูดซึมกลับที่ท่อไต (renal tubular reabsorption) ของ URAT1 เพียงตัวเดียวยังไม่สมบูรณ์เพียงพอที่จะใช้อธิบายถึงระบบการขนส่งยูเรตภายในไตทั้งในคนปกติ และในผู้ป่วยโรคเกาต์ได้ทั้งหมด

1.2 GLUT9 (glucose transporter 9)

GLUT9 เป็นไอโซฟอร์มของตัวขนส่งกลูโคสตัวใหม่ที่ถูกค้นพบ ถูกถอดรหัสมาจากยีน *SLC2A9* (facilitated glucose transporter member 9) ที่อยู่บนแขนข้างยาวของโครโมโซมคู่ที่ 4 (4p15.3-p16)²¹ ซึ่งยีนนี้เป็นหนึ่งในครอบครัวของยีน *SLC2A* (facilitated glucose transporter super gene family) โดยเป็นกลุ่มครอบครัวยีนหลักในการทำหน้าที่กำหนดการสร้างตัวขนส่งกลูโคสหลายๆ ชนิดที่เรียกว่า “glucose transporters (GLUTs)” ที่มีการแสดงออกในเนื้อเยื่อหลากหลายชนิด โดยกลุ่มของตัวขนส่งกลูโคสที่ถูกจำแนกได้มีจำนวนมากถึง 14 ชนิด^{20,21} เพื่อทำหน้าที่เป็นโปรตีนที่เยื่อหุ้มเซลล์ในการตอบสนองต่อการยอมให้น้ำตาลกลูโคส และโมโนแซ็กคาไรด์ชนิดอื่นๆ แพร่เข้าสู่เซลล์ โดยที่ตัวขนส่งเหล่านี้จะมีความคล้ายคลึงกันทั้งในลำดับการเรียงตัวของกรดอะมิโน และโครงสร้าง²¹ ครอบครัวตัวขนส่งกลูโคสจะถูกแบ่งออกเป็น 3 ประเภท โดยอาศัยลักษณะความแตกต่างของลำดับการเรียงตัวของกรดอะมิโนเป็นตัวเปรียบเทียบ class 1 ได้แก่ GLUT1-4, class 2 ได้แก่ GLUT5, -7, -9, -11 และ class 3 ได้แก่ GLUT6, -8, -10 และ -12 และ H+/myoinositol transporter^{20,21} อย่างไรก็ตาม ตัวขนส่งกลูโคสชนิดต่างๆ นี้จะมีความแตกต่างกันในด้านของความสามารถในการจับกับสารตั้งต้น ความจำเพาะเจาะจงต่อสารตั้งต้น การกระจายตัวตามเนื้อเยื่อชนิดต่างๆ และการถูกควบคุมโดยฮอร์โมน²¹

GLUT9 นอกจากจะเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งกลูโคส ฟรุคโตสแล้ว ยังทำหน้าที่ในการขนส่งยูเรตอีกด้วย โดยอาศัยแรงดันไฟฟ้าภายในเซลล์เป็นตัวขับเคลื่อนที่ดูคล้ายกับกลไกการขนส่งกลับสู่ระบบไหลเวียนเลือด¹¹ (รูปที่ 2) ดังนั้น GLUT9 จึงเป็นตัวขนส่งที่ถูกค้นพบว่ามีความสำคัญในการควบคุมระดับของยูเรตในเซรัม การขับกรดยูริกที่ไตและการเกิดโรคเกาต์⁹ ยีนที่สังเคราะห์ GLUT9 ในมนุษย์

จะพบได้ 2 ไอโซฟอร์มซึ่งมีความแตกต่างกันที่บริเวณ aminoterminal cytoplasmic tails คือ GLUT9a (long isoform) และ GLUT9b (short isoform)

1.2.1 Long isoform GLUT9a: จะมีจำนวนกรดอะมิโน 540 ตัว และถอดรหัสได้ 12 exons พบมีการแสดงออกกระจายอยู่ที่บริเวณส่วนด้านข้างต่อเนื้อเยื่อส่วนกลางของเยื่อบุเซลล์ท่อไตส่วนต้น ตับ ลำไส้ เม็ดเลือดขาว และเซลล์กระดูกอ่อน^{9,10} ซึ่งการแสดงออกของโปรตีนจะเพิ่มสูงขึ้นจากการกระตุ้นของ inflammatory cytokines โดยเฉพาะที่บริเวณตับจะมีการแสดงออกของยีนนี้ในระดับที่สูงมาก

1.2.2 Short isoform GLUT9b หรือ GLUT9 Δ N: จะมีจำนวนกรดอะมิโน 512 ตัว และถอดรหัสได้ 13 exons โดยจะพบเฉพาะที่อวัยวะหลักที่มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับการขนส่งยูเรต ได้แก่ บริเวณส่วนยอดของเยื่อบุผิวเซลล์ท่อไตส่วนต้น และตับ^{9,15}

ความรู้และความเข้าใจบทบาทหน้าที่ทางสรีรวิทยาของยีน *SLC2A9* ในการควบคุมระดับของยูเรตในพลาสมานั้นเป็นผลมาจากการศึกษา GWAS และ genotyping studies ซึ่งพบว่าการเกิด polymorphism ของยีน *SLC2A9* จะสัมพันธ์กับความแปรผันของระดับของกรดยูริกในเลือด เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะยูริกในเลือดสูงและเกิดโรคเกาต์²² ผลการศึกษาทางด้าน functional studies ใน *Xenopus* oocytes แสดงให้เห็นว่ายีน *SLC2A9* จะถอดรหัสให้ตัวขนส่งที่มีประสิทธิภาพสูงกว่า URAT1 ในการขนส่งกรดยูริก⁹ และการกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้นกับยีน *SLC2A9* นั้น ทำให้ไม่สามารถขนส่งยูเรตได้¹⁰ ผลการศึกษาการกลายพันธุ์ของยีน *SLC2A9* ในสุนัขพันธุ์ Dalmatians พบมีระดับของยูเรตในเซรัม (hyperuricemia) และในปัสสาวะเพิ่มสูงขึ้น (hyperuricuria) ซึ่งการเพิ่มขึ้นของยูเรตในเซรัมเป็นผลมาจากความล้มเหลวของ GLUT9 ในการขนส่งยูเรตจากหลอดเลือดดำไซนัส (sinusoidal blood vessel) เข้าสู่บริเวณพื้นผิวด้านข้างต่อเนื้อเยื่อส่วนกลางของเซลล์ตับ เพื่อไป

ทำลายโดยเอนไซม์ uricase ในขณะที่กระบวนการดูดซึมกลับ (reuptake) ของยูเรตที่ถูกกรองแล้ว จะถูกยับยั้งที่ตัวขนส่งตรงบริเวณด้านข้างต่อเนื่องด้านล่าง (basolateral transporter) ที่ท่อไตส่วนต้น จึงเป็นผลให้มีระดับของยูเรตในปัสสาวะเพิ่มขึ้น²³ รวมทั้งการศึกษาใน complete *SLC2A9* knockout mouse พบว่ามีการเพิ่มสูงขึ้นของยูเรตทั้งในกระแสเลือดและในปัสสาวะ²³

ดับเป็นแหล่งหลักสำคัญในกระบวนการสังเคราะห์พิวรีนนิวคลีโอไทด์ในมนุษย์ การค้นพบตัวขนส่งยูเรต GLUT9 ที่เซลล์ดับ จึงช่วยอธิบายถึงภาวะกรดยูริกในเลือดสูง และโรคเกาต์ในผู้ป่วยได้ชัดเจนขึ้น เมื่อเกิดสปีส์เกิดขึ้นกับยีน *SLC2A9* จะสัมพันธ์กับการมีระดับของยูเรตในเซรัมและยูริกในปัสสาวะสูงขึ้น แสดงให้เห็นว่ามีทั้งการลดลงของการดูดกลับของยูเรตที่ท่อไต (tubular reabsorption) ร่วมกับการลดลงของการขนส่งยูเรตเข้าสู่เซลล์ด้วย นอกจากนี้ การที่ *SLC2A9* มีการแสดงออกที่เซลล์กระดูกอ่อนของข้อต่อกระดูก (articular chondrocytes) เพื่อทำหน้าที่ขนส่งยูเรตภายในข้อต่อกระดูก ซึ่งเป็นตำแหน่งหลักที่พบมีการสะสมผลึกเกลือยูเรต จึงเกิดการสะสมจนทำให้เกิดโรคเกาต์ในที่สุด⁹ นอกจากนี้ ยังพบว่าการกลายพันธุ์ของยีน *SLC2A9* ในคนยังเชื่อมโยงกับภาวะยูริกในเลือดต่ำในผู้ป่วยที่ยีน *URAT1* ปกติ¹¹

ผลการศึกษา GWAS พบว่าความถี่ของสปีส์ในยีน *SLC2A9* นั้นมีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับอย่างมากกับระดับของกรดยูริกในเซรัม และความแปรผันของอัลลีลหลายๆ ตำแหน่งของยีน *SLC2A9* สามารถใช้ในการทำนาย หรือแสดงให้เห็นถึงการสูญเสียหน้าที่ของตัวขนส่งในผู้ป่วยที่มีภาวะของยูริกในเลือดต่ำ¹⁷ พบว่าการเกิด heterozygous mutations ของยีน *SLC2A9* สัมพันธ์กับการลดลงบางส่วนความสามารถในการขนส่งยูเรต (พบประมาณร้อยละ 50-75 จากค่าปกติ) โดยไม่พบการกลายพันธุ์ของตัวขนส่งยูเรตตัวอื่นๆ แสดงให้เห็นว่า

inactivation ที่เกิดขึ้นกับยีน *GLUT9* เพียงแค่ 1 อัลลีลเท่านั้นอาจจะเพียงพอที่จะก่อให้เกิดการบกพร่องของกระบวนการดูดซึมยูเรตได้¹⁷ มีการรายงานพบในผู้ป่วยบางรายที่มีภาวะกรดยูริกในเลือดต่ำซึ่งไม่มีอาการแสดงของเกาต์ แต่กลับพบว่าจะมีนิ่วในไต (nephrolithiasis) หรือเกิดภาวะของ EIARF เกิดตามมาในที่สุด ในขณะที่ homozygous loss-of-function mutations ของยีน *SLC2A9* นั้นเคยมีรายงานว่าผู้ป่วยมีภาวะของกรดยูริกในเลือดต่ำ และมีนิ่วในไต หรือ EIARF จะมีความสามารถในการขนส่งยูเรตต่ำ (ร้อยละ 19-38 จากปกติ) มีอัตราการกำจัดของกรดยูริกทางไต (FEUA) มากกว่าร้อยละ 150 และมีระดับความเข้มข้นของยูริกในเซรัมต่ำมาก (ค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 0.17 mg/dl) การเกิดของ EIARF นั้นเชื่อว่าเป็นผลมาจากการลดลงของความสามารถในการทำหน้าที่ของ antioxidant ในเลือด (ประมาณร้อยละ 60 ของยูเรตในเลือดทำหน้าที่เป็น antioxidant) และทำให้อนุมูลอิสระจากออกซิเจน (oxygen free radical) เหนียวนาให้เกิด renal vasoconstriction นั้นเอง^{9,17}

2. ตัวขนส่งที่ทำหน้าที่ขับยูเรต

(urate secretory transporter)

2.1 ABCG 2 (ATP-binding cassette transporter sub-family G member 2)

ยีน *ABCG2* พบอยู่ที่ตำแหน่งแขนข้างยาวของโครโมโซมคู่ที่ 4 ตำแหน่ง 22 (4q22.1)¹⁶ จะถอดรหัสให้โปรตีนตัวขนส่งชื่อ ABCG2 ที่บริเวณผิวเซลล์ โดยถูกจัดเป็นหนึ่งในสมาชิกย่อยของ ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily ซึ่งเป็นครอบครัวใหญ่ของโปรตีนตัวขนส่งที่ผิวเซลล์ที่ทำหน้าที่สำคัญในการขนส่งสารชีวโมเลกุลต่างๆ ข้ามเข้าสู่เซลล์ โปรตีนตัวขนส่ง ABC ถูกแบ่งเป็นกลุ่มย่อยๆ ได้ถึง 7 กลุ่มจาก ABCA ถึง ABCG โดยยังคงลักษณะของโครงสร้างของยีน และลำดับการเรียงตัวของเบสที่คล้ายคลึงกัน²⁴ โปรตีน

ABCG2 ถูกค้นพบครั้งแรกในมะเร็งเต้านม²⁵ โดยทำหน้าที่เป็นตัวขนส่งสารซีโนไบโอติก (xenobiotic) เข้าสู่เซลล์และทำให้เกิดลักษณะการแสดงออกของการดื้อต่อยารักษา จึงถูกเรียกชื่อว่า Breast Cancer Resistance Protein 1, BCRP1 การศึกษาในลำดับต่อมาพบโปรตีนชนิดนี้ในเซลล์มะเร็งชนิดอื่นๆ ที่ดื้อต่อยาอีกด้วย^{24,26} นอกจากนี้ โปรตีน ABCG2 ยังพบมีการแสดงออก และรูปแบบกระจายตัวในเนื้อเยื่อปกติด้วย ซึ่งพบว่ามียับยั้งสำคัญในการทำหน้าที่เป็นด่านแรกของการปกป้องเซลล์จากการถูกทำลายโดยสารพิษจากสิ่งแวดล้อม^{24,26} ในขณะเดียวกันความจำเพาะของโปรตีน ABCG2 ที่มีรูปแบบการกระจายตัวอยู่ตามเนื้อเยื่อต่างๆ ยังมีความสัมพันธ์ใกล้ชิดกับบทบาททางสรีรวิทยาต่างๆ ของร่างกายด้วย เช่น โปรตีน ABCG2 ที่บริเวณ blood-brain barrier จะพบการแสดงออกของโปรตีน ABCG2 ที่ตำแหน่งผนังด้านในของเซลล์เยื่อบุเอนโดทีเรียล ซึ่งเป็นจุดสำคัญที่ช่วยขัดขวางและควบคุมปริมาณของยาที่มากเกินไป รวมทั้งสารพิษต่างๆ เข้าสู่สมอง²⁶ และยังพบการแสดงออกที่บริเวณส่วนยอดของเยื่อบุผิวเซลล์ของเนื้อเยื่อชนิดต่างๆ เช่น เซลล์ตับ เซลล์บุท่อไตส่วนต้น เซลล์ลำไส้เล็ก นอกจากนี้แล้วพบว่าโปรตีน ABCG2 มีคุณสมบัติพิเศษ คือ มีความสามารถสูงในการขนส่งกรดยูริกเพื่อขับออกทางไต ตับ และระบบทางเดินอาหารอีกด้วย²⁸ ดังนั้น โปรตีน ABCG2 จึงมีบทบาทสำคัญในการทำหน้าที่หลักเป็น urate efflux หรือ urate secretory transporter (รูปที่ 2)

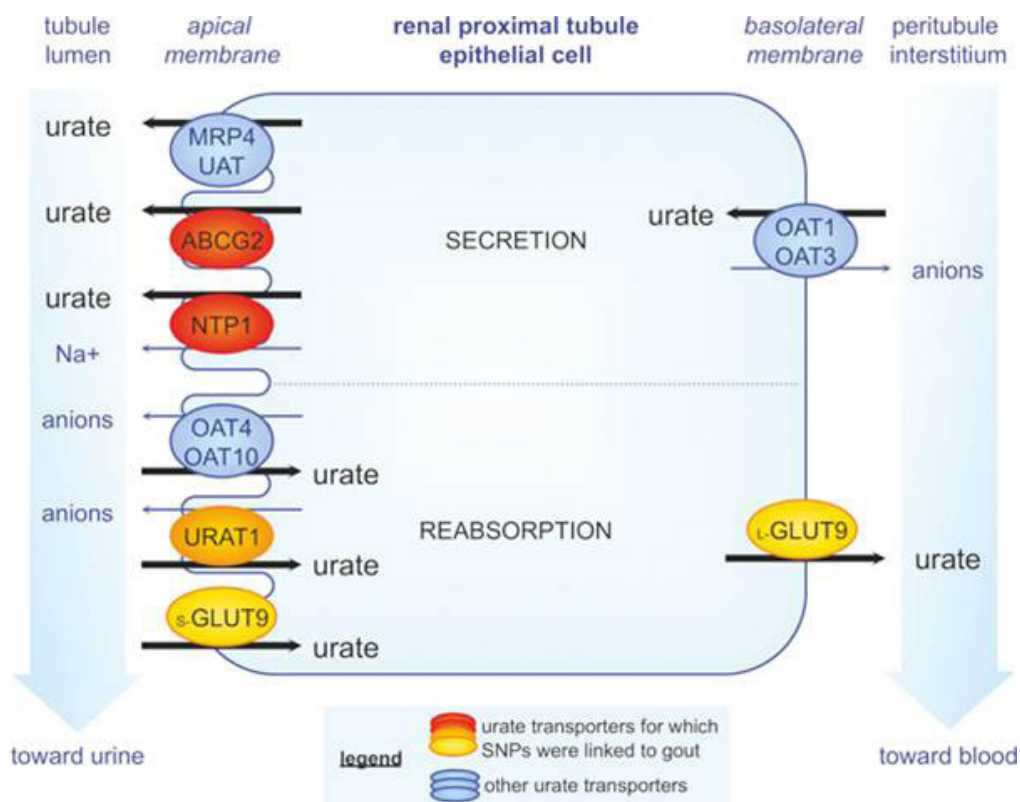
การศึกษาใน *Xenopus oocytes* expression system ได้แสดงให้เห็นว่าโปรตีน ABCG2 เป็นตัวขนส่งยูเรตที่มีประสิทธิภาพสูงมากในการขับยูเรตออกได้อย่างอิสระ โดยไม่ขึ้นกับระดับความเข้มข้นภายในเซลล์ และจะถูกยับยั้งโดยตัวยับยั้งจำเพาะต่อยีน ABCG2 คือ fumitremorgin C (FTC) หรือเมื่อมีการแทนที่ของกรดอะมิโนเพียงแค่ตัวเดียว (S187A)²⁷ ความแปรผันของยีน ABCG2

ใน *Xenopus oocytes* พบว่าการเกิด missense mutation ที่ตำแหน่ง nucleotide binding domain ที่ Q141K ซึ่งเป็นบริเวณตำแหน่งที่พบได้บ่อยที่สุด ทำให้มีการลดลงของการซึมผ่านของยูเรต (urate efflux) สูงถึงร้อยละ 53²³

สำหรับการศึกษาในมนุษย์ ABCG2 เป็นอีกหนึ่งยีนที่มีการศึกษากันอย่างกว้างขวางโดยวิธี GWAS เพื่อค้นหาความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะกรดยูริกในเลือดสูงและโรคเกาต์ ใน GWAS meta-analysis พบว่าความแปรผันที่เกิดขึ้นกับยีน ABCG2 จะสัมพันธ์เชื่อมโยงเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของยูเรตในเซรัมและการเกิดโรคเกาต์²³ การเกิด polymorphism ของยีน ABCG2 มีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องอย่างชัดเจนกับการมีระดับของยูเรตที่เพิ่มสูงมากขึ้น ซึ่งเป็นผลมาจากการลดลงของการขับยูเรต¹² การเกิดสปีส์ที่มีความสัมพันธ์กับระดับของยูเรตในเซรัมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ตำแหน่ง exon 5 ของยีนที่ตำแหน่ง rs2231142 ซึ่งกรดอะมิโนกลูตามีนถูกแทนที่ด้วยกรดอะมิโนไลซีนตรงลำดับที่ 141 (Q141K)⁹ ทำให้เกิดความบกพร่องในกระบวนการการขนส่งกรดยูริกออกทางไต ทำให้ระดับยูริกในเลือดสูงขึ้นและเป็นโรคเกาต์ในที่สุด นอกจากนี้แล้วยังพบตำแหน่งการเกิดสปีส์ที่ exon 4 ตรงลำดับของกรดอะมิโนลำดับที่ 126 เดิมจะถอดรหัสได้กรดอะมิโนกลูตามีนซึ่งถูกแทนที่ด้วยเบสที่ทำให้ได้เป็นรหัสหยุด (stop codon) ของการสังเคราะห์โปรตีน (Q126stop) ความถี่ของแอลลีล (allele frequencies) ของสปีส์ ณ ตำแหน่งนี้พบมากถึงร้อยละ 2.4 ในประชากรชาวญี่ปุ่น^{27,28} มีการตั้งสมมติฐานว่า สปีส์ที่ตำแหน่ง Q126stop อาจมีผลกระทบอย่างมาก เนื่องจากร่างกายจะไม่สามารถสังเคราะห์โปรตีน ABCG2 ออกมาได้เลย และพบความแปรผันที่ตำแหน่ง Q126stop ในประชากรชาวญี่ปุ่นเกิดขึ้นบ่อยมากในทุกการศึกษา cohort studies ที่เกี่ยวข้อง แต่กลับไม่พบความแปรผันของลำดับเบสนี้กับกลุ่มประชากร African - American

และ Caucasian Matsuo และคณะ³² ได้รายงาน ว่าลักษณะ genotype ที่พบร่วมกันของ Q126stop และ Q141K เป็นตัวบ่งชี้ (biomarkers) ที่สำคัญ ในการทำนายความเสี่ยงของการเกิดโรคเกาต์ใน ประชากรชาวญี่ปุ่น²⁸ ผลการศึกษาในประชากรชาว อเมริกันจำนวน 14,783 คน เพื่อสืบค้นการเกิด สนิปส์ที่ตำแหน่ง rs2231142 (Q141K) พบว่าเป็น

ตำแหน่งที่มีความแปรผันได้บ่อย และเป็นสาเหตุ สำคัญต่อการเพิ่มขึ้นของระดับยูเรตในเซรัม และการ เกิดโรคเกาต์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²⁸ ดังนั้น การเกิดสนิปส์ที่ตำแหน่ง Q126stop และ Q141K ของยีน *ABCG2* อาจจะนำมาใช้เป็นตัวบ่งชี้สำคัญ ทางคลินิก (clinical biomarkers) เพื่อใช้ในการ ประเมินภาวะของกรดยูริกสูงและโรคเกาต์ได้²⁸



รูปที่ 2 แสดงชนิดของ transporter ต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการทำหน้าที่ในการขับ และการดูดกลับของกรดยูริก ที่ renal proximal tubule epithelial cell: URAT1 และ s-GLUT9 จะวางตัวอยู่ที่บริเวณ apical membrane ของท่อไตส่วนต้น ทำหน้าที่ดูดซึมยูเรตกลับเข้าสู่เซลล์ท่อไต ส่วน l-GLUT9 วางตัวที่ บริเวณ basolateral membrane ของท่อไตส่วนต้น ทำหน้าที่ขนส่งยูเรตจากเซลล์ท่อไตกลับเข้าสู่ กระแสเลือด ในขณะที่ ABCG2 ที่วางตัวอยู่ที่บริเวณ apical membrane จะทำหน้าที่ขับยูเรตออกจาก เซลล์ท่อไต²³

ที่มา: Basseville A, Bates SE. Gout, genetics and ABC transporters. F1000 Biol Reports. 2011;3:23 (doi: 10.3410/B3-23)

นอกจากไตแล้วโปรตีน ABCG2 จะมีการแสดงออกได้สูงมากที่บริเวณเยื่อผิวเซลล์ของลำไส้ (intestinal epithelium) การศึกษาความแปรผันของยีน ABCG2 ในหนูโมซทำให้มีระดับของยูเรตเพิ่มสูงมากขึ้น และเหนี่ยวนำให้มีการขับของยูเรตออกทางไตเพิ่มมากขึ้น ซึ่งทำให้เกิดข้อขัดแย้งกับที่ผลการศึกษที่ผ่านมาถึงบทบาทของยีน ABCG2 ที่ไ้ความแปรผันที่เกิดขึ้นส่งผลให้การขับยูเรตทางไตลดลง ข้อสงสัยนี้ได้รับการพิสูจน์จากการศึกษาด้วยเทคนิคการน็อกเอาต์ยีน ABCG2 โดยเปรียบเทียบระหว่างหนูโมซพันธุ์ไวต์ไทป์ กับหนูโมซที่ถูกน็อกเอาต์การทำงานของยีน ABCG2 พบว่าเกิดภาวะของ “renal urate overload” ที่มีสาเหตุจากมีการลดลงของการขับยูเรตที่บริเวณลำไส้เล็ก และทำให้เกิดการปรับตัวชดเชยโดยเพิ่มการขับยูเรตออกทางไตมากขึ้น¹⁷ โดยผ่านกลไกอิสระที่ไม่ขึ้นกับยีน ABCG2 ผลการศึกษาดังกล่าวนี้นสอดคล้องกับการแสดงออกของโปรตีน ABCG2 ที่มีในระดับสูงที่บริเวณลำไส้เล็กในมนุษย์ ซึ่งพบว่าความแปรผันของยีน ABCG2 จะส่งผลทำให้มีการลดลงของการขนส่งยูเรตใน *in vitro* โดยสัมพันธ์กับอัตราการขับยูเรตที่สูงมากกว่าปกติ ซึ่งพบในชายที่มีภาวะยูริกในเลือดสูงจำนวน 644 ราย และผู้ป่วยเกาต์จำนวน 575 ราย ข้อมูลนี้เป็นการสนับสนุนว่าการลดลงของการหลั่งยูเรตในลำไส้เล็ก อาจมีส่วนในการช่วยอธิบายถึงพยาธิกำเนิดของภาวะกรดยูริกในเลือดสูงในมนุษย์ได้ และยีน ABCG2 น่าจะมีความสำคัญในการทำหน้าที่ขนส่งยูเรตในลำไส้เล็กมากกว่าในไต¹⁷

บทสรุป

ภาวะกรดยูริกสูงในซั่มเป็นระยะเวลานานเป็นสาเหตุทำให้เกิดการตกตะกอนสะสมเป็นผลึกเกลือยูเรตตามเนื้อเยื่อและข้อต่อต่างๆ ของร่างกาย และสามารถพัฒนาไปเป็นโรคเกาต์ได้ใน

ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสูง โดยปัจจัยทางพันธุกรรมมีบทบาทสำคัญต่อพยาธิกำเนิดของการเกิดโรคเกาต์โดยผ่านกลไกการควบคุมสมดุลของยูเรตในร่างกาย เกือบร้อยละ 90 ของจุดเริ่มต้นของปัญหาจากการขับกรดยูริกทางไตลดลง ไตจึงเป็นอวัยวะหลักสำคัญในการควบคุมระดับของกรดยูริกที่ไหลเวียนในร่างกาย เพื่อให้เกิดความสมดุลระหว่างกระบวนการสร้าง การหลั่ง และการขับกรดยูริกออกนอกร่างกาย ผลการศึกษาค้นหาความเชื่อมโยงของจีโนมที่เกี่ยวข้องด้วยวิธี GWAS ทำให้ค้นพบกลุ่มยีนที่มีบทบาทสำคัญในการควบคุมสมดุลของกรดยูริกในร่างกาย คือ ยีนที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการขนส่งยูเรตที่อยู่บริเวณท่อไตส่วนต้น ได้แก่ SLC22A ที่ถอดรหัสให้ตัวขนส่งยูเรตชื่อว่า URAT1 ซึ่งทำหน้าที่ดูดซึมกลับยูเรตเข้าสู่เซลล์ท่อไต และช่วยในการรักษาสมดุลของยูเรตในร่างกาย ยีน SLC2A9 ที่ถอดรหัสให้ตัวขนส่งยูเรตชื่อ GLUT9 ซึ่งพบมี 2 ไอโซฟอร์ม คือ L-GLUT9 วางตัวที่บริเวณส่วนด้านข้างต่อเนื้อเยื่อกลางของเยื่อผิวเซลล์ จะทำหน้าที่หลักในการขนส่งยูเรตจากเซลล์ท่อไตกลับคืนสู่กระแสเลือด และ S-GLUT9 ที่วางตัวอยู่ที่บริเวณส่วนยอดของเยื่อผิวเซลล์จะทำหน้าที่สำคัญในดูดซึมยูเรตกลับเข้าสู่เซลล์ท่อไต และยีน ABCG2 ที่ถอดรหัสให้ตัวขนส่งยูเรตชื่อว่า ABCG2 ซึ่งวางตัวอยู่ที่บริเวณส่วนยอดของเยื่อผิวเซลล์จะทำหน้าที่สำคัญในการขับยูเรตออกจากเซลล์ท่อไต และลำไส้เล็ก ซึ่งผลการศึกษาถึงบทบาทหน้าที่ของยีนทั้ง 3 ชนิดนี้ได้รับการยืนยันด้วยหลักฐานทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ชัดเจนว่าถ้ามีความบกพร่องของกลุ่มยีนเหล่านี้จะส่งผลกระทบต่อระบบการควบคุมการดูดกลับ และการขับกรดยูริกในร่างกายของมนุษย์ โดยที่ยีนเหล่านี้ อาจสามารถนำมาใช้เป็นเครื่องหมายสำคัญทางคลินิกเพื่อใช้ในการประเมินภาวะกรดยูริกในเลือดสูงและโรคเกาต์ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Global Health Data Exchange. Gout in Thailand: Statistics on Overall Impact and Specific Effect on Demographic Groups [Internet]. [cited 2017 Jan 14]. Available from: URL:<http://global-disease-burden.healthgrove.com/l/77816/Gout-in-Thailand#References&s=ref>.
2. Pasalic D, Marinkovic N, Feher-Turkovic L. Uric acid as one of the important factors in multifactorial disorders - facts and controversies. *Biochemia Medica* 2012;22(1):63-75. Available from: <http://dx.doi.org/10.11613/BM.2012.007>.
3. Cai Z, Xu X, Wu X, et al. Hyperuricemia and the metabolic syndrome in Hangzhou. *Asia Pac J Clin Nutr* 2009; 18(1):81-7.
4. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric Acid and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2008;359:1811-21.
5. Doherty ML. New insights into the epidemiology of gout. *Rheumatology* 2009;48(suppl 2):ii2-ii8. doi: 10.1093/rheumatology/kep086.
6. Victor WR. Metabolism of Purine & Pyrimidine Nucleotides. *Harper's Illustrated Biochemistry* 28th ed. New York: McGrawHill; 2009.
7. Liberman M, Mark A, Peet A. Purine & Pyrimidine Metabolism In Rhyner S, editor. *Basic Medical Biochemistry : A Clinical approach*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p.761-78.
8. Uputtinan S. Pharmacotherapy of gout, osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy* 3(151531) 2009:1-35.
9. Riches PL, Wright AF, Ralston SH. Recent insights into the pathogenesis of hyperuricaemia and gout. *Hum Mol Genet* 2009;18 (R2):R177-84. doi: 10.1093/hmg/ddp369.
10. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest* 2010;120:1791-99. Available from: <http://www.jci.org>.
11. Becker MA, Schumacher HR, Romain PL. Uric acid balance. Literature review current through: Oct 2016. All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete. This topic last updated: Mar 03, 2016.
12. Lipkowitz MS. Regulation of uric acid excretion by the kidney. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:179-88.
13. Emmerson BT, Nagel SL, Duffy DL, et al. Genetic-control of the renal clearance of urate a study of twins. *Ann Rheum Dis* 1992;51:375-77.
14. Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med* 2005;143:499-516.
15. Wilk JB, Djousse L, Borecki I, et al. Segregation analysis of serum uric acid in the NHLBI Family Heart Study. *Hum Genet* 2000;106:355-59.

16. Ichida K, Matsuo H, Takada T, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nature communications* 2011;3:764 DOI: 10.1038/ncomms1756. Available from: www.nature.com/naturecommunications.
17. Bobulescu IA, Moe OW. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. *Adv Chronic Kidney Dis* 2012;19(6):358–71. doi: 10.1053/j.ackd.2012.07.009.
18. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002;417(6887):447-52.
19. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, et al. Molecular Physiology of Urate Transport. *Physiology* Published 2005;20(2):125-33 DOI: 10.1152/physiol.00039.2004.
20. Uldry M, Thorens B. The SLC2 family of facilitated hexose and polyol transporters. *Pflugers Arch* 2004;447:480-89.
21. Doblado M and Kelle HM. Facilitative glucose transporter 9, a unique hexose and urate transporter. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;297(4):E831-E835. Published online 2009 Jun 30. doi: 10.1152/ajpendo.00296.2009.
22. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol* 2016;213:8-14.
23. Wright AF, Rudan I, Hastie ND, et al. A 'Complexity' of Urate Transporters. *Kidney Int.* 2010; 78(5):446-52.
24. Mo W, Zhang JT. Human ABCG2 : structure, function, and its role in multidrug resistance. *Int J Biochem Mol Biol* 2012;3(1):1-27.
25. Doyle LA, Yang W, Abruzzo LV, et.al. A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. *Proc Nat Acad Sci* 1998;95:15665-70. Note: Erratum: *Proc. Nat. Acad. Sci.* 96: 2569 only, 1999.
26. Horsey AJ, Cox MH, Sarwat S, et.al. The multidrug transporter ABCG2: still more questions than answers. *Biochem Soc Trans* 2016;44(3):824-30. doi: 10.1042/BST20160014.
27. Woodward OM. ABCG2: the molecular mechanisms of urate secretion and gout. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015;309(6):F485-88. doi: 10.1152/ajprenal.00242.2015.
28. Ishikawa T, Aw W, Kaneko K. Metabolic interactions of purine derivatives with human ABC transporter ABCG2: Genetic testing to assess gout risk. *Pharmaceuticals* 2013;6(11):1347-60. doi:10.3390/ph6111347.
29. Honjo Y, Morisaki K, Huff LM, et al. Single-nucleotide polymorphism (SNP) analysis in the ABC half-transporter ABCG2 (MXR/BCRP/ABCP1). *Cancer Biol Ther* 2002;1:696-702.

30. Itoda M, Saito Y, Shirao K, et al. Eight novel single nucleotide polymorphisms in ABCG2/BCRP in Japanese cancer patients administered Irinotecan. *Drug Metab Pharmacokin* 2003;18:212-7.
31. Kobayashi D, Ieiri I, Hirota T, et al. Functional assessment of ABCG2 (BCRP) gene polymorphisms to protein expression in human placenta. *Drug Metab Dispos* 2005;33:94-101.
32. 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): 5ra11. doi: 10.1126/scitranslmed.3000237.
33. Basseville A, Bates SE. Gout, genetics and ABC transporters. *F1000 Biol Reports*. 2011;3:23. doi: 10.3410/B3-23.
34. Available from: <http://www.slideshare.net/ranajni09/purine-catabolism>