

## Znaczenie czynników genetycznych w chorobie niedokrwiennej serca

The genetic determinants of coronary heart disease

Karolina Gołąbek, Joanna Katarzyna Strzelczyk, Andrzej Wiczkowski

### STRESZCZENIE

Choroba niedokrwienne serca ma charakter wieloczynnikowy. W ostatnim czasie ze względu na rozwój technik z zakresu biologii molekularnej tematem badań stały się polimorfizmy genów kandydatów, związanych m.in. z metabolizmem lipidów, z układem renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), regulacją krzepnięcia i fibrynolizy oraz reakcją zapalną. W pracy przedstawiono przegląd wyników najczęściej badanych polimorfizmów.

#### SŁOWA KLUCZOWE

choroba niedokrwienne serca, polimorfizm, gen

### ABSTRACT

Coronary artery disease is multifactorial. In recent times due to the development of modern molecular biology techniques, candidate gene polymorphisms related to lipid metabolism the renin–angiotensin–aldosterone system and the regulation of coagulation and fibrinolysis as well as inflammatory response, have become a research topic. This article provides an overview of the most frequently studied polymorphisms.

#### KEY WORDS

coronary artery disease, polymorphism, gene

Katedra i Zakład Ogólnej Biologii Lekarskiej  
Wydziału Lekarskiego w Zabrze z Oddziałem  
Lekarsko-Dentystycznym  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
w Katowicach

#### ADRES DO KORESPONDENCJI:

Dr n. med. Joanna K. Strzelczyk  
Katedra i Zakład Ogólnej Biologii Lekarskiej  
Wydziału Lekarskiego w Zabrze  
z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
w Katowicach  
ul. Jordana 19  
41-808 Zabrze  
tel./fax + 48 32 272 21 71  
e-mail: biolmedzab@sum.edu.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2013, 67, 1, 33–39  
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny  
w Katowicach  
ISSN 0208-5607

## WSTĘP

Choroba niedokrwienna serca ma charakter wieloczynnikowy, co oznacza, że oprócz dość dobrze poznanych czynników środowiskowych, w jej patogenezie odgrywają rolę również uwarunkowania genetyczne. Obecnie panuje pogląd, iż choroba ta ma charakter wielogenowy i nie podlega dziedziczeniu według klasycznych reguł Mendla [1].

Badania oceniające wpływ czynników genetycznych na rozwój choroby niedokrwiennej serca obejmują dwa kierunki. Pierwszy skupia się na poszukiwaniu tzw. genów kandydatów, których produkty zaangażowane są w proces patogenezy. Geny te związane są m.in. z metabolizmem lipidów, z układem renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), regulacją krzepnięcia i fibrynolizy oraz reakcją zapalną [1].

Kierunek drugi opiera się na badaniach typu GWAS (*genome-wide association studies*), polegających na analizie całego genomu pod kątem wariantów genetycznych pozostających w asocjacji z chorobą (niosących ryzyko) [2].

### Polimorfizmy genów związanych z metabolizmem lipidów

Do kluczowych genów kandydatów związanych z metabolizmem lipidów można zaliczyć geny apolipoproteiny E (ApoE) oraz B (ApoB), a także gen kodujący białka transportujące estry cholesterolu (*cholesterol ester transfer protein* – CETP).

Gen ApoE zlokalizowany jest na chromosomie 19 i składa się z czterech eksonów oraz trzech intronów. Z genem tym związane są trzy różne układy alleli:  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  i  $\epsilon 4$ . Białko kodowane przez ten gen, tj. ApoE, występuje u człowieka w trzech postaciach izomorficznych: apoE2, apoE3 i apoE4. Jego rola w metabolizmie lipidów i transporcie cholesterolu jest dobrze udokumentowana – stanowi ono ligand dla receptorów wychytujących chylomikrony i remnanty VLDL (*very low density lipoproteins* – lipoproteiny o bardzo małej gęstości) [3]. Przykładem badań potwierdzających wpływ wariantu  $\epsilon 4$  genu ApoE na wzrost ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca są metaanalizy przeprowadzone przez Song i wsp. [4] na ponad 15 tys. pacjentów cierpiących na chorobę niedokrwinną serca i 32 tys. osób zdrowych. Wykazano, iż homozygotyczni nosiciele allelu  $\epsilon 2$  wyróżniali się niższym całkowitym stężeniem cholesterolu we krwi i wyższymi wartościami stężenia triglicerydów w porównaniu z homozygotami  $\epsilon 3$ . Homozygotyczni nosiciele allelu  $\epsilon 4$  charakteryzowali się natomiast wyższymi stężeniami całkowitego cholesterolu oraz frakcji LDL (*low-density lipoprotein* – lipoproteiny o małej gęstości) [4]. Wpływ obecności

wariantu  $\epsilon 4$  genu ApoE wykazali również Fallah i wsp. [5] oraz Al-Majed i wsp. [6].

Kolejnym genem mającym znaczenie w rozwoju choroby niedokrwiennej serca jest gen ApoB, zbudowany z 28 egzonów, kodujący ApoB – element strukturalny błony LDL. Białko to odpowiada za połączenie ze swoistym receptorem i determinuje prawidłowy wychyt cząsteczki LDL z krwiobiegu [7]. Znane są liczne polimorfizmy tego genu. W rozwoju choroby niedokrwiennej serca wykazano znaczenie dwóch z nich: wariantu C516T [8] oraz Arg3500Trp [9].

Bada się także udział innych polimorfizmów w pozostałych genach kodujących apolipoproteiny. Jak dotąd, nie potwierdzono udziału polimorfizmów T455C i C482T występujących w genie ApoC3 [10] oraz polimorfizmu T778C związanego z genem ApoM w patogenezie choroby niedokrwiennej serca [11].

Ważnymi z punktu widzenia ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca wydają się również polimorfizmy związane z genem CETP, zlokalizowanym na chromosomie 16. Białko transportowe estrów cholesterolu HDL (*high-density lipoprotein* – lipoproteiny o wysokiej gęstości), uczestniczy w jego transporcie między poszczególnymi klasami lipoprotein [12]. Na podstawie badań przeprowadzonych w ramach programu Copenhagen City Heart Study wykazano wpływ polimorfizmu Ile405Val genu CETP na zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL, a także znaczenie tego polimorfizmu w zwiększeniu ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca u kobiet [13]. Kuivenhoven i wsp. [14] udokumentowali udział polimorfizmu TaqIB w patogenezie choroby niedokrwiennej serca u mężczyzn. Wariant B1 odpowiadał za stopień nasilenia choroby oraz był związany z lepszą odpowiedzią pacjentów na leczenie prawastyną [14]. Kolovou i wsp. [12] przeprowadzili badanie mające wykazać różnice w częstości występowania polimorfizmów TaqIB i Ile405Val u pacjentów z miażdżycą lewej tętnicy wieńcowej ( $n = 133$ ) i miażdżycą obwodowych tętnic wieńcowych ( $n = 241$ ). Kontrolę w badaniu stanowiły osoby zdrowe ( $n = 97$ ). Badanie to nie wykazało istotnych statystycznie różnic w występowaniu omawianych polimorfizmów w zależności od postaci choroby [12]. W innych badaniach potwierdzono natomiast wpływ polimorfizmów G971A i C1337T na aktywność promotora genu *CEPT*.

Sprzeczne doniesienia dotyczą polimorfizmu C629A. Frisdal i wsp. [15] wykazali jego wpływ na stężenie CETP w surowicy [15], natomiast badania przeprowadzone przez Tanrikulu i wsp. [16] nie potwierdziły roli tego polimorfizmu w patogenezie choroby niedokrwiennej serca [16].

Postuluje się również znaczenie polimorfizmów genów kodujących enzymy uczestniczące w przemianach lipidowych. Do enzymów tych należą: lipaza lipoproteinowa, lipaza wątrobowa i paraoksonaza.

Lipazę lipoproteinową (*lipoprotein lipase* – LPL) koduje gen znajdujący się na chromosomie 8 [17]. Enzym ten produkowany jest w komórkach wielu tkanek, np. w adipocytach i tkance mięśniowej szkieletowej oraz serca. Odgrywa on główną rolę w metabolizmie triglicerydów w chylomikronach i VLDL oraz tworzeniu cząsteczek HDL. Jensen i wsp. [18] wykazali, że obecność wariantu Ser447Stop genu LPL znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca [18]. Wniosek ten został również potwierdzony w innych badaniach [17,19].

Kolejnym genem związanym z przemianami lipidów jest gen lipazy wątrobowej (*hepatic lipase* – HL), znajdujący się na chromosomie 15. Lipaza wątrobowa odpowiedzialna jest za konwersję większych cząsteczek HDL2 w mniejsze HDL3. Duża aktywność tego enzymu zwiększa ryzyko miażdżycy [20]. Analiza wariantu C480T promotora genu HL przeprowadzona przez Fan i wsp. [21] wykazała, iż aktywność promotora jest mniejsza u osób z allelem T niż u osób z allelem C [21]. Roli tego polimorfizmu w rozwoju choroby niedokrwiennej serca nie potwierdziły inne badania [20]. Na podstawie metaanalizy nie wykazano również znaczenia wariantów G250A i C514T genu HL [22].

Gen kodujący paraoksonazę (*paraoxonase* – PON) znajduje się na chromosomie 7. Paraoksonaza jest enzymem z grupy hydrolaz. Uczestniczy w rozpadzie wiązań fosforoorganicznych. Zapobiega oksydacji cząsteczek LDL i HDL. Wyniki badań dotyczących znaczenia polimorfizmu Leu55Met w rozwoju choroby niedokrwiennej serca nie są jednoznaczne. Badania Kaman i wsp. [23] wykazały wpływ tego polimorfizmu na rozwój omawianej jednostki chorobowej [23]. Związku takiego nie potwierdziły metaanalizy przeprowadzone przez Wang i wsp. [24] oraz Wheeler i wsp. [25]. Te same analizy wykazały również słaby związek polimorfizmu Gln192Arg z występowaniem choroby niedokrwiennej serca [24,25].

### **Polimorfizmy związane z genami regulującymi układ renina–angiotensyna–aldosteron**

Tematem badań związanych z układem RAA są m.in. polimorfizmy genu kodującego konwertazę angiotensyny (*angiotensin converting enzyme* – ACE), genu receptora angiotensyny II typu 1 (*angiotensin II type I receptor* – AT1R), genu kodującego angiotensynogen (*angiotensinogen* – AGT) oraz genu syntetazy aldosteronu (CYB11B2).

Układ RAA jest odpowiedzialny za fizjologiczną regulację gospodarki wodno-elektrolitowej i ciśnienia tętniczego krwi. Głównym enzymem układu RAA jest konwertaza angiotensyny (ACE) odpowiedzialna za konwersję angiotensyny I do angiotensyny II.

Gen kodujący ACE zlokalizowany jest na chromosomie 17. Najczęstszym badany polimorfizmem tego

genu jest polimorfizm insercyjno/delecyjny (I/D), który polega na występowaniu (allel I) lub braku (allel D) sekwencji o długości 287 par zasad w obrębie 16 intronu. Pionierskie badania Cambien i wsp. [26] pokazały, iż obecność allelu D zwiększa aktywność ACE, co wpływa jednocześnie na wzrost ryzyka zawału serca [26]. Kolejne badania związane z tym polimorfizmem wnioski ten potwierdzały [27,30] lub były z nim sprzeczne [28].

Z opisanych kilku polimorfizmów genu receptora dla angiotensyny II typu 1 (AT1R), który umiejscowiony jest na chromosomie 3, największe zainteresowanie badaczy budzi polimorfizm polegający na zamianie adeniny na cytozynę w pozycji 1166 (A1166C). Znaczenie tego polimorfizmu potwierdzili Nakauchi i wsp. [29] oraz Qiu i wsp. [31]. Słaby związek wykazała oparta na 53 badaniach metaanaliza przeprowadzona przez Xu i wsp. [32], natomiast brak związku omawianego polimorfizmu z chorobą niedokrwinną serca przedstawili Gardemann i wsp. [33], Geel i wsp. [30] oraz Jeunemaitre i wsp. [34].

Tematem badań związanym z genem kodującym aldosteron, zlokalizowanym na chromosomie 1, jest najczęściej polimorfizm powodujący zmianę w składzie aminokwasowym cząsteczki aldosteronu – zmiana tyminy na cytozynę prowadzi do wymiany metioniny na treoninę w pozycji 235 [35].

Znaczenie polimorfizmu Met235Thr genu AGT potwierdziły badania Niemiec i wsp. [35]. Analiza Olivieri i wsp. [36] wykazała u homozygotycznych pacjentów z wielonaczyniową chorobą niedokrwinną serca wyższe ryzyko wystąpienia zawału serca niż u pacjentów z klinicznie podobnym fenotypem, ale odmiennym genotypem [36]. Inne próby poszukiwania związku między polimorfizmem T344C a chorobą niedokrwinną serca przyniosły wynik negatywny [37,38].

### **Polimorfizmy genów regulujące krzepnięcie i fibrynolizę**

Do najważniejszych polimorfizmów genów kandydatów prawdopodobnie uczestniczących w rozwoju choroby niedokrwiennej serca można zaliczyć polimorfizm G455A genu kodującego fibrynogen. Znaczenie polimorfizmu G455A tylko u pacjentów w wieku do 65 lat potwierdzili Chiżyński i wsp. [39] w badaniu obejmującym 314 pacjentów w wieku od 33 do 84 lat (średnia 54 lata), grupa kontrolna liczyła 41 pacjentów w wieku od 26 do 74 lat (średnia 53 lata) [39]. Znaczenie tego polimorfizmu wykazali również Matt i wsp. [40].

Badania przeprowadzone we Włoszech w ramach programu „Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Italian Study Group” na grupie 1200 pacjentów nie potwierdziły związku omawianego polimorfizmu z chorobą niedokrwinną serca, wykazały natomiast dodatkowo brak wpływu polimorfizmów innych

**Tabela I.** Charakterystyka wybranych badań polimorfizmów genów związanych z chorobą niedokrwienną serca  
**Table I.** Characteristics of selected studies of polymorphisms associated with coronary heart disease

Gen	Funkcja genu	Badane polimorfizmy	Charakterystyka badanej populacji	Wniosek	Źródło
1	2	3	4	5	6
ApoE	metabolizm lipidów	Wariant ε2, ε3 i ε4	metaanaliza oparta na 48 badaniach z udziałem ponad 15 tys. pacjentów cierpiących na chorobę niedokrwienną serca i 32 tys. zdrowych osób	wariant ε4 genu ApoE wpływa na wzrost ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca	[4]
			190 pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (140 mężczyzn, 50 kobiet) w wieku 49–70 lat, kontrola: osoby zdrowe (100 mężczyzn, 100 kobiet) w wieku 36–62 lat	wariant ε4 genu ApoE wpływa na wzrost ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca	[5]
			83 pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (41 cierpiących na cukrzycę typu II oraz 42 bez cukrzycy), 105 chorych na cukrzycę typu 2 bez choroby niedokrwiennej serca, kontrola: 62 osoby zdrowe	wariant ε4 genu ApoE może być związany z rozwojem choroby niedokrwiennej serca u pacjentów z lub bez cukrzycy typu 2	[6]
ApoB	metabolizm lipidów	C516T	326 pacjentów z niskim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych (130 mężczyzn, 196 kobiet)	badany polimorfizm może wpływać na ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca	[8]
ApoB	metabolizm lipidów	Arg3500Gln, Arg3531Cys, Arg3500Trp	9225 osób (5121 kobiet i 4134 mężczyzn), z czego u 948 pacjentów (248 kobiet i 700 mężczyzn) zdiagnozowano chorobę niedokrwienną serca	mutacja Arg3500Gln występuje u 1 na 1000 osób w Danii i związana jest z wystąpieniem ciężkiej hipercholesterolemii oraz zwiększonym ryzykiem choroby niedokrwiennej serca	[9]
ApoC3	metabolizm lipidów	T455C, C482T	286 pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (214 mężczyzn, 72 kobiety), kontrola: 325 zdrowe osoby (172 mężczyźni, 153 kobiety)	nie potwierdzono udziału badanych polimorfizmów w rozwoju choroby niedokrwiennej serca	[10]
ApoM	metabolizm lipidów	T778C	126 pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, kontrola: 118 osób zdrowych	nie potwierdzono udziału badanego polimorfizmu w rozwoju choroby niedokrwiennej serca	[11]
CETP	metabolizm lipidów	Ile405Val	9168 osób (5069 kobiet i 4099 mężczyzn) z ogólnej populacji, 946 osób (247 kobiet i 699 mężczyzn) z chorobą niedokrwienną serca	polimorfizm wpływa na zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL i wystąpienie choroby niedokrwiennej serca u białych kobiet	[13]
		TaqIB	807 mężczyzn z chorobą niedokrwienną serca	u mężczyzn z ustabilizowaną chorobą wieńcową badany wariant genu związany z progresją miażdżycy naczyń wieńcowych; wariant ten wpływa również na odpowiedź pacjentów na leczenie prawastyną	[14]
LPL	metabolizm lipidów	Ser447Stop	414 pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, kontrola: 424 zdrowe osoby	obecność badanego polimorfizmu zmniejsza szanse wystąpienia choroby niedokrwiennej serca	[17]
		Ser447Stop	121701 kobiet w wieku 35–50 lat, 51529 mężczyzn w wieku 40–75 lat	obecność badanego polimorfizmu zmniejsza szanse wystąpienia choroby niedokrwiennej serca	[18]
HL	metabolizm lipidów	C480T	2041 mężczyźni i kobiet w wieku 24–39 lat	badany polimorfizm wpływa na poziom lipidów w surowicy, ale nie ma wpływu na wystąpienie miażdżycy	[21]
		G250A, C514T	metaanaliza oparta na 18 badaniach z udziałem ponad 11 tys. pacjentów cierpiących na chorobę niedokrwienną serca i 13 tys. zdrowych osób	badane polimorfizmy nie są związane z wystąpieniem choroby niedokrwiennej serca	[22]

1	2	3	4	5	6
		Leu55Met, Gln192Arg	277 pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, kontrola: 92 zdrowe osoby	polimorfizm Leu55Met może wpływać na ryzyko choroby niedokrwiennej serca	[23]
PON1	metabolizm lipidów	Leu55Met, Gln192Arg, T107C	metaanaliza oparta na 43 badaniach z udziałem ponad 11 tys. pacjentów cierpiących na chorobę niedokrwienną serca i ponad 12 tys. zdrowych osób	badane polimorfizmy Leu55Met 55, T107C nie są związane z wystąpieniem choroby niedokrwiennej serca; wykazano słaby związek polimorfizmu Gln192Arg z chorobą niedokrwienną serca	[25]
PON2	metabolizm lipidów	Ser311Cys	metaanaliza oparta na 43 badaniach z udziałem ponad 11 tys. pacjentów cierpiących na chorobę niedokrwienną serca i ponad 12 tys. zdrowych osób	badany polimorfizm nie jest związany z wystąpieniem choroby niedokrwiennej serca	[25]
ACE	regulacja układu renina- -angiotensyna- -aldosteron	polimorfizm insercyjno/delecyjny (I/D)	metaanaliza oparta na 118 badaniach z udziałem ponad 43 tys. pacjentów cierpiących na chorobę niedokrwienną serca i ponad 82 tys. zdrowych osób	badany polimorfizm jest związany z wystąpieniem choroby niedokrwiennej serca	[27]
AT1R	regulacja układu renina- -angiotensyna- -aldosteron	A1166C	130 pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, kontrola: 90 zdrowe osoby	badany polimorfizm jest związany z wystąpieniem choroby niedokrwiennej serca	[30]
		A1166C	metaanaliza oparta na 53 badaniach z udziałem ponad 20 tys. pacjentów cierpiących na chorobę niedokrwienną serca i ponad 23 tys. zdrowych osób	wykazano słaby związek badanego polimorfizmu z chorobą niedokrwienną serca	[32]
AGT	regulacja układu renina- -angiotensyna- -aldosteron	Met235Thr	158 pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, kontrola: 97 zdrowe osoby	badany polimorfizm jest związany z wystąpieniem choroby niedokrwiennej serca	[35]
		T344C	2490 pacjentów z chorobą niedokrwienną	badany polimorfizm nie jest związany z wystąpieniem choroby niedokrwiennej serca	[38]
PAI-1	regulacja krzepnięcia i fibrynolizy	4G/5G	879 pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, kontrola: 628 zdrowe osoby	badany polimorfizm jest związany z wystąpieniem choroby niedokrwiennej serca	[42]
IL-1 $\beta$	reakcja zapalna	C511T, C31T	92 pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, kontrola: 32 zdrowe osoby	wykazano, iż nosiciele wariantu -31T/T, -511C/C, RN 1/1 byli częściej leczeni kardiochirurgicznie z powodu choroby wieńcowej serca	[45]

genów uczestniczących w krzepnięciu i fibrynolizie: G1691A genu kodującego czynnik V, G20210A genu czynnika II, G10976A genu czynnika VII, G186T genu czynnika XIII, C807T genu glikoproteiny Ia, C1565T genu glikoproteiny IIIa, 4G/5G genu inhibitora aktywatora plazminogenu typu I (PAI-1) oraz C677T genu reduktazy metylenotetrahydrofolianowej [41].

Metaanaliza dotycząca polimorfizmu 4G/5G genu PAI-1 przeprowadzona na chińskiej populacji Han, obejmująca 879 pacjentów i 628-osobową grupę kontrolną wykazała związek tego polimorfizmu z występowaniem choroby niedokrwiennej serca [42].

Petrovič i wsp. [43] stwierdzili, że jednoczesne występowanie polimorfizmu G1691A genu czynnika V i polimorfizmu Arg353Gln czynnika VII stanowi czynnik ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca u osób przed 55 rokiem życia [43].

### Polimorfizmy genów uczestniczących w reakcji zapalnej

Tematem badań związanym z markerami reakcji zapalnej są polimorfizmy m.in. genu kodującego czynnik martwicy guza (*tumour necrosis factor* – TNF)  $\alpha$  – G308A oraz  $\beta$  – Asp26Thr; genu transformującego czynnika wzrostu (*transforming growth factor* – TGF)  $\beta$ 1 – Arg25Pro (G74C), Leu10Pro (T29C), C509T; genu CD4 – C260T, a także genów cząsteczek adhezyjnych, takich jak selektyna E, selektyna P i PECAM-1. W większości badań nie wykazano ich roli w patogenezie choroby niedokrwiennej serca [44].

Rechciński i wsp. [45] analizując polimorfizm genu interleukiny 1 $\beta$  – C511T i C31T oraz genu antagonisty receptora interleukiny 1 (IL-RN) – zmiennej liczby powtórzeń odcinków DNA, wykazali, iż nosiciele wariantu -31T/T, -511C/C, RN 1/1 byli częściej leczeni kardiochirurgicznie z powodu choroby wieńcowej serca. Wyniki tych badań sugerują również, że wymienione polimorfizmy mogą stanowić czynnik pomocny przy wyborze metody leczenia [45].

Podsumowanie informacji dotyczących wybranych badań polimorfizmów związanych z chorobą niedokrwinną serca zawiera tabela I [4,5,6,8,11,13,14,17,18,21,22,23,25,27,30,32,35,38,42,45].

## POSUMOWANIE

Badanie wpływu poszczególnych polimorfizmów genów kandydatów na rozwój choroby niedokrwiennej serca stanowi bardzo trudne i wymagające zada-

nie. Przyczyną tych trudności jest wieloczynnikowy charakter omawianej choroby. Wystąpienie choroby niedokrwiennej serca najprawdopodobniej zależne jest od pojawienia się więcej niż jednego czynnika genetycznego. Niejednorodność wyników może wynikać również z niedoskonałości metodyki badań polimorfizmów.

Rozwój metod badawczych pozwoli zapewne na ustalenie uwarunkowań genetycznych choroby niedokrwiennej serca, co z pewnością poprawi profilaktykę i terapię tej choroby.

## PIŚMIENNICTWO

- Hamsten A. Molecular genetics as the route to understanding, prevention, and treatment. *Lancet* 1996; 348: 17–19.
- Hsu J., Smith J.D. Genome-wide studies of gene expression relevant to coronary artery disease. *Curr. Opin. Cardiol.* 2012; 27: 210–213.
- Anoop S., Misra A., Meena K., Luthra K. Apolipoprotein E polymorphism in cerebrovascular & coronary heart diseases. *Indian J. Med. Res.* 2010; 132: 363–378.
- Song Y., Stampfer M.J., Liu S. Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease. *Ann. Intern. Med.* 2004; 141(2): 137–147.
- Fallah S., Seifi M., Firoozrai M., Ghohari L.H., Samadikuchaksaraei A., Samadirad B. Effect of apolipoprotein E genotypes on incidence and development of coronary stenosis in Iranian patients with coronary artery disease. *J. Clin. Lab. Anal.* 2011; 25: 43–46.
- Al-Majed H.T., Qasem J.A., Al-Sherifi A.K., Al-Attar A.A., Qasem A.A., Abdullah S.A. Association between apolipoprotein E-polymorphism and Ischemic heart disease patients with or without type 2 diabetes mellitus: a preliminary study in Kuwait. *Arch. Iran Med.* 2011; 14: 385–388.
- Benn M. Apolipoprotein B levels, APOB alleles, and risk of ischemic cardiovascular disease in the general population, a review. *Atherosclerosis* 2009; 1: 17–30.
- Sposito A.C., Gonbert S., Turpin G., Chapman M.J., Thillet J. Common promoter C516T polymorphism in the ApoB gene is an independent predictor of carotid atherosclerotic disease in subjects presenting a broad range of plasma cholesterol levels. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 2192–2195.
- Tybaerg-Hansen A., Steffensen R., Meinertz H., Schnohr P., Nordestgaard B.G. Association of mutations in the apolipoprotein B gene with hypercholesterolemia and the risk of ischemic heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1577–15784.
- Yu J., Huang J., Liang Y. i wsp. Lack of association between apolipoprotein C3 gene polymorphisms and risk of coronary heart disease in a Han population in East China. *Lipids Health Dis.* 2011; 10: 200–206.
- Zheng L., Luo G., Zhang X. i wsp. Determination of single-nucleotide polymorphism in the proximal promoter region of apolipoprotein M gene in coronary artery diseases. *Int. J. Gen. Med.* 2009; 2: 177–182.
- Kolovou G., Vasiliadis I., Kolovou V. i wsp. The role of common variants of the cholesteryl ester transfer protein gene in left main coronary artery disease. *Lipids Health Dis.* 2011; 10: 156–162.
- Agerholm-Larsen B., Nordestgaard B.G., Steffensen R., Jensen G., Tybaerg-Hansen A. Elevated HDL cholesterol is a risk factor for ischemic heart disease in white women when caused by a common mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene. *Circulation* 2000; 101: 1907–1912.
- Kuivenhoven J.A., Jukema J.W., Zwiderman A.H. i wsp. The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. The Regression Growth Evaluation Statin Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 86–93.
- Frisdal E., Klerkx A.H., Le Goff W. i wsp. Functional interaction between -629C/A, -971G/A and -1337C/T polymorphisms in the CETP gene is a major determinant of promoter activity and plasma CETP concentration in the REGRESS Study. *Hum. Mol. Genet.* 2005; 14: 2607–2618.
- Tanrikulu S., Ademoglu E., Gurdol F., Mutlu-Turkoglu U., Bilge A.K., Nisançi Y. Association of cholesteryl ester transfer protein -629C > A polymorphism with high-density lipoprotein cholesterol levels in coronary artery disease patients. *Cell Biochem. Funct.* 2009; 27: 452–427.
- AshokKumar M., Veera Subhashini N.G., Kanthimathi S. i wsp. Associations for lipoprotein lipase and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene and coronary artery disease in an Indian population. *Arch. Med. Res.* 2010; 41: 19–25.
- Jensen M.K., Rimm E.B., Rader D. i wsp. S447X variant of the lipoprotein lipase gene, lipids, and risk of coronary heart disease in 3 prospective cohort studies. *Am. Heart J.* 2009; 157: 384–390.
- Agirbasli M., Sumerkan M.C., Eren F., Agirbasli D. The S447X variant of lipoprotein lipase gene is inversely associated with severity of coronary artery disease. *Heart Vessels* 2011; 26: 457–463.
- McCaskie P.A., Cadby G., Hung J. The C-480T hepatic lipase polymorphism is associated with HDL-C but not with risk of coronary heart disease. *Clin. Genet.* 2006; 70: 114–1121.
- Fan Y.M., Raitakari O.T., Kähönen M. Hepatic lipase promoter C-480T polymorphism is associated with serum lipids levels, but not subclinical atherosclerosis: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Clin. Genet.* 2009; 76: 46–53.
- Wang H., Jiang M., Qiu J. Quantitative assessment of the effect of hepatic lipase gene polymorphism on the risk of coronary heart disease. *Arch. Med. Res.* 2010; 41: 383–390.
- Kaman D., Ilhan N., Metin K., Akbulut M., Ustündağ B. A preliminary study of human paraoxonase and PON 1 L/M55-PON 1 Q/R 192 polymorphisms in Turkish patients with coronary artery disease. *Cell Biochem. Funct.* 2009; 27: 88–92.
- Wang M., Lang X., Zou L., Huang S., Xu Z. Four genetic polymorphisms of paraoxonase gene and risk of coronary heart disease: a meta-analysis based on 88 case-control studies. *Atherosclerosis* 2011; 214: 377–385.
- Wheeler J.G., Keavney B.D., Watkins H., Collins R., Danesh J. Four paraoxonase gene polymorphisms in 11212 cases of coronary heart disease and 12786 controls: meta-analysis of 43 studies. *Lancet* 2004; 363: 689–695.
- Cambien F., Poirier O., Lecerf L. i wsp. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641–644.
- Zintzaras E., Raman G., Kitsios G., Lau J. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphic variant as a marker of coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 1077–1089.
- Staessen J.A., Wang J.G., Ginocchio G. i wsp. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular risk. *J. Hypertens.* 1997; 15: 1579–1592.
- Nakauchi Y., Suehiro T., Yamamoto M. i wsp. Significance of angiotensin I-converting enzyme and angiotensin II type I receptor gene polymorphisms as risk factors for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1996; 125: 161–169.
- van Geel P.P., Pinto Y.M., Zwiderman A.H. i wsp. Increased risk for ischaemic events is related to combined RAS polymorphism. *Heart* 2001; 85: 458–462.
- Qiu C., Han Z., Lu W. Association of polymorphisms in angiotensin-converting enzyme and type I angiotensin II receptor genes with coronary heart disease and the severity of coronary artery stenosis. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* 2007; 27: 660–663.
- Xu M., Sham P., Ye Z., Lindpaintner K., He L. A1166C genetic variation of the angiotensin II type I receptor gene and susceptibility to coronary heart disease: collaborative of 53 studies with 20,435 cases and 23,674 controls. *Atherosclerosis* 2010; 213: 191–199.
- Gardemann A., Nguyen Q.D., Humme J. i wsp. Angiotensin II type I receptor A1166C gene polymorphism. Absence of an association with the risk of coronary artery disease and myocardial infarction and of a synergistic effect

with angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on the risk of these diseases. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 1657–1665.

34. Jeunemaitre X., Ledru F., Battaglia S. i wsp. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and angiographic extent and severity of coronary artery disease: the CORGENE study. *Hum. Genet.* 1997; 99: 66–73.

35. Niemiec P., Zak I., Wita K. The M235T polymorphism of the AGT gene modifies the risk of coronary artery disease associated with the presence of hypercholesterolemia. *Eur. J. Epidemiol.* 2008; 23: 349–354.

36. Olivieri O., Stranieri C., Girelli D. i wsp. Homozygosity for angiotensinogen 235T variant increases the risk of myocardial infarction in patients with multi-vessel coronary artery disease. *J. Hypertens.* 2001; 19: 879–884.

37. Payne J.R., Dhamrait S.S., Toor I.S. i wsp. The -344T>C promoter variant of the gene for aldosterone synthase (CYP11B2) is not associated with cardiovascular risk in a prospective study of UK healthy men. *Atherosclerosis* 2004; 174: 81–86.

38. Schunkert H., Hengstenberg C., Holmer S.R. i wsp. Lack of association between a polymorphism of the aldosterone synthase gene and left ventricular structure. *Circulation* 1999; 99: 2255–2260.

39. Chiziński K., Pietrucha T. Polimorfizm -455 G/A fibrynogenu, jako czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca. *Pol. Prz. Kardiol.* 2007; 9: 176–181.

40. de Maat M.P., Kastelein J.J., Jukema J.W. i wsp. -455G/A polymorphism of the beta-fibrinogen gene is associated with the progression of coronary atherosclerosis in symptomatic men: proposed role for an acute-phase reaction pattern of fibrinogen. REGRESS group. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18: 265–271.

41. Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Italian Study Group. No evidence of association between prothrombotic gene polymorphisms and the development of acute myocardial infarction at a young age. *Circulation* 2003; 107: 1117–1122.

42. Li Y.Y. Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Gene Polymorphism and Coronary Artery Disease in the Chinese Han Population: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2012; 7: e33511.

43. Petrovic D., Zorc M., Keber I., Peterlin B. Joint effect of G1691A factor V point mutation and factor VII Arg/Gln(353) gene polymorphism on the risk of premature coronary artery disease. *Ann. Genet.* 2001; 44: 33–36.

44. Andreotti F., Porto I., Crea F., Maseri A. Inflammatory gene polymorphisms and ischaemic heart disease: review of population association studies. *Heart* 2002; 87: 107–112.

45. Rechciński T., Grębowska A., Kurpesa M. Interleukin-1 $\beta$  and interleukin-1 receptor inhibitor gene cluster polymorphisms in patients with coronary artery disease after percutaneous angioplasty or coronary artery bypass grafting. *Kardiol. Pol.* 2009; 67: 601–610.