

# Genetyczne uwarunkowania chorób układu krążenia

## Genetic determinants of cardiovascular diseases

### STRESZCZENIE

Rzeczywistość metod biologii molekularnej pozwala na ocenę udziału czynników genetycznych w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego poprzez precyzyjne badania struktury i funkcji genów. W pracy dokonano przeglądu aktualnego stanu wiedzy na temat genetycznych uwarunkowań chorób układu krążenia, ze szczególnym uwzględnieniem choroby niedokrwiennej serca i nadciśnienia tętniczego.

Polimorfizmy genów odpowiadających za funkcjonowanie układu krążenia mogą mieć istotny wpływ na powstanie choroby niedokrwiennej serca (ChNS). Jest ona związana z wieloma czynnikami genetycznymi (poligenowość). Geny regulujące metabolizm lipidów mogą mieć bezpośredni wpływ na powstanie choroby wieńcowej. Polimorfizm insercyjno/delecyjny (I/D) genu kodującego konwertazę angiotensyny (ACE) może w istotny sposób wpływać na rozwój choroby niedokrwiennej serca. Natomiast agregacja płytek, powstawanie zmian miażdżycowych oraz proces krzepnięcia wiążą się z polimorfizmem glikoproteiny GPIIIa.

Patogeneza nadciśnienia tętniczego ma charakter poligenowy. Mutacje zachodzące w genie  $11\beta$ -HSD2 mogą prowadzić do utraty aktywności enzymu dehydrogenazy  $11\beta$ -hydroksysteroidowej typu 2 ( $11\beta$ -HSD2). Rozwój nadciśnienia tętniczego może także być spowodowany mutacjami receptora mineralokortykosteroidów (MR). Natomiast zaburzenia genu czynnika wzrostu fibroblastów typu 1 (FGF1) mogą prowadzić do nadciśnienia o charakterze rodzinnym. Mutacje genu angiotestynogenu (ATG) skutkują zmianami w łańcuchu polipetydowym angiotensynogenu. Pojawienie się genu chimerycznego (CYP11B1/B2) prowadzi do rozwoju rodzinnego hiperaldosteronizmu typu I (zespół GRA). Rodzinny hiperaldosteronizm typu I może wywoływać podatność na krwotoczne udary mózgu i zaostrzenie przebiegu nadciśnienia w czasie ciąży. W obrębie genu ACE może dojść do polimorfizmu insercyjno/delecyjnego, co w konsekwencji może prowadzić do nadciśnienia. Autosomalnie dominująco dziedziczy się zespół Gordona, który objawia się występowaniem nadciśnienia z hiperkaliemią.

Kardiomiopatie to heterogenna grupa chorób serca, które mogą mieć podłoże genetyczne. Wyróżnia się kardiomiopatię przerostową (HCM) dziedziczącą się autosomalnie do-

Marcin Kosobudzki,  
Alicja Bortkiewicz

Zakład Fizjologii Pracy i Ergonomii, Instytut  
Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Łódź

### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Alicja Bortkiewicz, prof. IMP  
Instytut Medycyny Pracy im. prof. dra med.  
Jerzego Nofera  
Zakład Fizjologii Pracy i Ergonomii  
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8,  
91-348 Łódź  
tel.: (042) 63-14-583  
e-mail: alab@bg.p.lodz.pl

minująco. Kardiomiopatia rozstrzeniowa (DCM) jest powodowana przez pojedyncze mutacje punktowe w obrębie genów dla białek aparatu kurczliwego kardiomiocytu.

Forum Medycyny Rodzinnej 2012, tom 6, nr 1, 1–13

słowa kluczowe: polimorfizm, niewydolność sera, geny, mutacje

#### ABSTRACT

Recent developments in molecular biology makes it possible to assess the participation of genetic factors in the pathogenesis of cardiovascular diseases through precise study of the structure and function of genes. The present paper reviews current knowledge on the genetic determinants of cardiovascular diseases, with particular reference to the coronary heart disease and hypertension.

Polymorphisms in genes responsible for the functioning of the circulatory system may have a significant influence on the development of the ischaemic heart disease (IHD). IHD is associated with multiple genetic factors. Genes that regulate lipid metabolism may have a direct influence on the development of IHD. The insertion/deletion (I/D) polymorphism of the angiotensin convertase (ACE)-coding gene may significantly affect the development of the ischaemic heart disease. On the other hand, platelet aggregation, formation of atherosclerotic lesions and the process of coagulation is associated with the glycoprotein GPIIIa polymorphism.

The pathogenesis of hypertension is polygenic in its character. Mutations occurring in the 11 $\beta$ -HSD2 gene may lead to loss of activity of the 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 enzyme (11 $\beta$ -HSD2). The development of hypertension may also be caused by mutations of mineralocorticoid receptor (MR). At the same time, abnormalities in the fibroblast growth factor type 1 (FGF1) gene may lead to genetically-related hypertension. Angiotensinogen (ATG) gene mutations cause changes in the angiotensinogen polypeptide chain. The appearance of a chimeric gene (CYP11B1/B2) leads to the development of genetically-related type I hyperaldosteronism (GRA syndrome). The genetically-related type I hyperaldosteronism may induce susceptibility to hemorrhagic cerebral stroke and exacerbate hypertension in pregnancy. The ACE gene polymorphism may be of the insertion/deletion type, which in turn may lead to hypertension. The Gordon syndrome, manifested by the presence of hypertension with hyperkalemia, is subject to autosomal dominant inheritance.

Cardiomyopathies constitute a heterogeneous group of heart diseases which may be gene-related. Here belong autosomal dominant-inherited hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and dilated cardiomyopathy (DCM) caused by single point mutation in the genes for proteins of cardiomyocyte contractile apparatus.

Forum Medycyny Rodzinnej 2012, vol 6, no 1, 1–13

key words: polymorphism, heart failure, genes, mutations

#### WSTĘP

Choroby układu krążenia (CVD, *cardiovascular diseases*) to obecnie jedna z dwóch głównych przyczyn umieralności na świecie.

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) co roku z powodu CVD umiera ponad 17,3 miliona osób.

Mimo że w ostatnich latach zachorowalność na choroby układu krążenia zaczęła spadać, szacuje się, że w XXI wieku nadal będą one najpoważniejszym problemem zdrowotnym na świecie. W Polsce od wielu lat choroby układu krążenia są przyczyną około 50% wszystkich zgonów i stanowią główne zagrożenie zdrowia Polaków. Jak wiadomo, etiologia tych chorób jest złożona, a ich powstanie i rozwój wiążą się zarówno z klasycznymi czynnikami ryzyka (wysokie stężenie cholesterolu, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, otyłość, brak aktywności fizycznej, niewłaściwa dieta, palenie tytoniu), jak i z czynnikami środowiskowymi i zawodowymi. Obecnie coraz więcej uwagi poświęca się badaniu ich genetycznego podłoża.

Rozwój metod biologii molekularnej pozwala na ocenę udziału czynników genetycznych w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego poprzez precyzyjne badania struktury i funkcji genów. Wynikiem badań nad sekwencją genów jest odkrycie licznych polimorfizmów wielu genów. Polimorfizm to zmienność w obrębie materiału genetycznego, która występuje u co najmniej 1% populacji. Charakteryzuje się występowaniem kilku odmian tego samego genu odpowiedzialnego za ekspresję określonego białka mającego pełnić tę samą funkcję. Wyniki badań epidemiologicznych wykazują, że polimorfizm może być związany ze zróżnicowanym stopniem ryzyka rozwoju chorób. Nadal w wielu przypadkach mechanizmy oddziaływania polimorfizmów pozostają nieznane i stanowią główny temat badań [1]. Choroby układu krążenia są często uwarunkowane wielogenowo, a w ich patogenezie znaczny udział mają czynniki środowiskowe. Niekiedy dziedziczy się zwiększoną predyspozycję do wystąpienia choroby, a za obraz kliniczny odpowiada dodatkowo z istniejących czynników środowiska. Niemniej jednak istnieją zaburzenia, które są uwarunkowane genetycznie [2].

Określenie choroby sercowo-naczyniowej jest pojęciem bardzo szerokim i obejmuje wiele jednostek chorobowych:

1. CVD pochodzenia miażdżycowego:
  - choroba niedokrwienna serca (choroba wieńcowa);
  - choroby naczyń mózgowych (np. udar);
  - choroby aorty i tętnic, w tym nadciśnienie i choroby naczyń obwodowych.
2. Inne CVD:
  - wrodzone choroby serca;
  - choroba reumatyczna serca;
  - kardiomiopatie;
  - zaburzenia rytmu serca.

Genetyczne uwarunkowania ich powstania i rozwoju są różne.

### **CHOROBA NIEDOKRWIENNA SERCA**

Choroba niedokrwienna serca (ChNS) to zespół klinicznych objawów o zróżnicowanej patogenezie. Jest spowodowana niewystarczającym zaopatrzeniem komórek mięśnia sercowego w tlen oraz składniki odżywcze w stosunku do zapotrzebowania. Do najważniejszych czynników ryzyka tej choroby należą między innymi: mała aktywność fizyczna, palenie tytoniu, otyłość, nadmierne spożywanie alkoholu, zaburzona gospodarka lipidowa, hiperglikemia, nadciśnienie tętnicze oraz zwiększone stężenie homocysteiny i fibrynogenu. Równie istotne są takie czynniki jak płeć i wiek: 55 i więcej lat w przypadku mężczyzn oraz powyżej 65 lat w odniesieniu do kobiet [3].

### **■ Czynniki genetyczne biorące udział w patogenezie choroby niedokrwiennej serca**

W patogenezie ChNS ważną rolę odgrywają czynniki genetyczne. Połączenie czynników genetycznych oraz środowiskowych determinuje obraz kliniczny i przebieg choroby. Choroba wieńcowa jest związana z kilkoma lub kilkunastoma czynnikami genetycznymi (poligenowość). Dziedziczenie ChNS ma charakter heterogenny [3].



**Połączenie czynników genetycznych oraz środowiskowych determinuje obraz kliniczny i przebieg ChNS**

Jednoznaczna identyfikacja genów odpowiedzialnych za wystąpienie ChNS utrudnia wieloczynnikowe genetyczne podłoże choroby. Poszukiwaniu podlegają markery genetyczne, czyli warianty polimorficzne genów. Poszukuje się danych markerów genetycznych istotnych dla ChNS, których produkty białkowe biorą udział w patofizjologii. Porównuje się częstość występowania danego markera (polimorfizmu) w grupie osób chorych oraz w grupie kontrolnej. Jeśli dany marker pojawia się o wiele częściej u chorych, może to być wskazówką, że istnieje korelacja między polimorfizmem a chorobą. Geny kandydaci to takie geny, u których warianty polimorficzne występują bardzo często u chorych z ChNS. Poszukuje się ich wśród genów regulujących: metabolizm lipidów płytki krwi, układ krzepnięcia i trombolizy, układ RAA (renina–angiotensyna–aldosteron), substancje wazoaktywne, czynniki prozapalne i inne [3].



**Geny związane z metabolizmem lipidów to geny apolipoproteiny B i apolipoproteiny E, geny lipazy lipoproteinowej oraz gen białka transportującego estry**

**■ Geny regulujące metabolizm lipidów**

Najważniejszymi genami kandydatami związanymi z metabolizmem lipidów są geny apolipoproteiny B (ApoB) i apolipoproteiny E (ApoE), geny lipazy lipoproteinowej (LPL, *lipoprotein lipase*) oraz gen białka transportującego estry cholesterolu (CETP, *cholesterol ester transfer protein*).

Apoproteina B (ApoB) to białko, które wchodzi w skład błony lipoproteiny o małej gęstości (LDL) i jest odpowiedzialne za połączenie LDL ze swoistym receptorem, który pozwala na wychwytywanie cząsteczek LDL z krwiobiegu. Zostało znalezionych wiele wariantów polimorficznych; np. wariant C516T jest związany ze zwiększonym stężeniem cholesterolu LDL, co z kolei wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ChNS. W przypadku innych polimorfizmów genu ApoB nie uzyskano jednoznacznych wyników badań [1, 4].

Polimorfizm genu apolipoproteiny E (ApoE) ma wpływ na stężenie lipidów w su-

rowicy. Uważa się, że na duże ryzyko przedwczesnego wystąpienia ChNS oraz zawału serca u osób w młodym wieku (przed 45. rż.) wpływa obecność wariantu E4 genu ApoE. Wariant ten jest również odpowiedzialny za zwiększone ryzyko zgonu z powodu ChNS i zawału serca [5, 6].

Białko transportowe estrów cholesterolu CETP (istotny regulator stężenia cholesterolu HDL) jest odpowiedzialne za przenoszenie estrów cholesterolu między poszczególnymi lipoproteinami i odpowiada za śródnaczyniowy metabolizm HDL. W badaniach dowiedziono, że zmieniona aktywność promotora genu może wpłynąć na różne stężenie CETP w surowicy krwi [3, 6]. Wariant B1 genu CEPT odpowiada za stopień nasielenia miażdżycy w tętnicach wieńcowych. Mutacja w wyniku podstawienia Ile405Val genu CEPT ma związek ze zwiększonym stężeniem cholesterolu frakcji HDL oraz ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej u kobiet, które nie stosują hormonalnej terapii zastępczej [3, 7].

Niektóre polimorfizmy genu lipazy lipoproteinowej LPL mają wpływ na aktywność enzymu, co jest powiązane z ujawnieniem się ChNS. Enzym LPL hydrolizuje triglicerydy w chylomikronach i lipoproteinach o bardzo małej gęstości (VLDL), powoduje to powstawanie cząsteczek HDL cholesterolu. Obecność wariantu Ser474Ter genu LPL znacznie zmniejsza ryzyko wystąpienia ChNS (duże ochronne stężenie cholesterolu HDL przy małym stężeniu triglicerydów). W przypadku innych polimorfizmów tego genu jak na razie nie udało się wykazać takiej zależności [7].

Paraoksonaza, glikoproteina związana z HDL, jest wapniowo-zależną esterazą, która hydrolizuje organofosforany oraz arylo-esterazy. Występują dwie wersje polimorficzne genu PON: Q lub R w pozycji 191 (glutamina lub arginina) i M lub L w pozycji 54 (metionina lub leucyna). Polimorfizm genu paraoksonazy (gen PON1) jest uznawany za

niezależny czynnik miażdżycy. Polimorfizm Gln191Arg moduluje aktywność tego enzymu. Wariant genetyczny, gdy glutamina znajduje się w pozycji 191, tzw. allel Q, skutkuje skuteczniejszą ochroną cząsteczek cholesterolu LDL przed utlenieniem i spełnia funkcję protekcyjną w rozwoju miażdżycy. Natomiast wystąpienie w pozycji 191 argininy, tzw. allel R, jest powiązane z większym ryzykiem rozwoju ChNS [3, 8, 9].

Gen lipazy wątrobowej (HL, *hepatic lipase*) jest kolejnym genem kandydatem. Odpowiada za lipolizę VLDL oraz konwersję większych cząstek HDL 2 w mniejsze HDL 3. Trójglicerydy i fosfolipidy zawarte w HDL są hydrolizowane przez lipazę wątrobową, co prowadzi do powstania cząsteczek HDL charakteryzującymi się mniejszymi rozmiarami (HDL 3). Znaczna aktywność enzymu powoduje zwiększone ryzyko miażdżycy spowodowane wzrostem małych gęstych cząstek LDL. Wariant -480C genu HL związany jest z dużym stężeniem HDL oraz małą aktywnością enzymu. Osoby z allelem -480C posiadają większą aktywność promotora HL niż osoby z wariantem -480T (3).

Apolipoproteiny A i B mogą znaleźć zastosowanie jako markery wczesnego zawału serca oraz w patogenezie miażdżycy [6].

### ■ Geny odpowiedzialne za regulację układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Zwiększone działanie układu RAA jest odpowiedzialne za wiele chorób sercowo-naczyniowych. Obecność lub brak sekwencji o długości 287 par zasad w 16 intronie, czyli polimorfizm insercyjno/delecyjny (I/D) genu kodującego konwertazę angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*), może w istotny sposób wpływać na rozwój ChNS. Polimorfizm ten ma wpływ na aktywność konwertazy angiotensyny I [10]. Allel delecyjny (D) skorelowany jest z większą aktywnością ACE w surowicy, jak również w tkan-

kach, w przeciwieństwie do allelu insercyjnego (I). Homozygoty DD mają największą aktywność ACE oraz wiążą się z potencjalnym ryzykiem zawału serca [3].

Badaniom podlega także polimorfizm genu receptora angiotensyny typu I (AT1R, *angiotensin II type 1 receptor*), który znajduje się na chromosomie 3. Zauważono, że polimorfizm A1166C genu AT1R może mieć wpływ na zmianę wrażliwości tkanek na angiotensynę II poprzez regulację gęstości receptora AT1R. Wyniki badań mających udowodnić, że obecność allelu C wpływa na wystąpienie zawału serca, są sprzeczne. W nowszych badaniach w grupie 106 osób (poniżej 45. rż.) z zawałem serca nie stwierdzono znacznej korelacji między zachorowaniem a polimorfizmem genów, tj. receptora typu I angiotensyny II czy enzymu konwertującego angiotensynę typu I [6]. Wyniki badania polimorfizmu -344T/C genu syntazy aldosteronu CYP11B2 u pacjentów z zawałem serca przed 60. rokiem życia wykazały, że polimorfizm ten nie wpływa na częstość wystąpienia zawału serca [6, 11].

### ■ Geny regulujące proces zapalny

Dotychczas badaniom poddano polimorfizmy genów czynnika martwicy nowotworów (TNF  $\alpha$  i  $\beta$ ), transformującego czynnika wzrostu, który u ssaków występuje w trzech izoformach (TGF- $\beta$ -1, -2 i -3), selektyn P i E, interleukin, CD14 oraz cząsteczki adhezyjnej. Wyniki badań genu TNF- $\alpha$  i TGF- $\beta$  są niejednoznaczne [12]. Mimo że czynniki te są związane z procesem zapalnym zachodzącym w zmienionych naczyniach z powodu miażdżycy, dokładne określenie wpływu polimorfizmu genów TNF- $\alpha$  oraz TGF- $\beta$  na ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej jest trudne [3].

Badania nad polimorfizmem C511T genu interleukiny 1 $\beta$  dowodzą, że zmieniona aktywacja komórki, wynikająca z innej odmiany polimorficznej genu (allel TT), wpływa na zmniejszone ryzyko wystąpienia udaru niedo-



**Gen, który jest najlepiej poznany, a który reguluje proces zapalny, to interleukina-6 (IL-6)**

**Geny odpowiedzialne za metabolizm i działanie hormonów płciowych mogą mieć różny wpływ na rozwój choroby wieńcowej u mężczyzn i kobiet**



krwiennego mózgu czy zawału serca, w porównaniu z homozygotami CC [6].

Polimorfizm G98T genu selektyny E (ELAM1, *endothelial leukocyte adhesion molekule*) w eksonie drugim jest istotnym czynnikiem prognozującym wystąpienie ChNS u ludzi młodych [3].

Gen, który jest najlepiej poznany, a który reguluje proces zapalny, to interleukina-6 (IL-6). Najlepiej poznany polimorfizmem genu IL-6 jest polimorfizm G174C. Polimorfizm ten wpływa na syntezę IL-6, której większe stężenie ma wpływ na zwiększone ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej. Polimorfizm G174C jest uważany za niezależny czynnik odpowiadający za zagrożenie zgonem mężczyzn w okresie po ostrym incydencie wieńcowym [3].

#### ■ Geny regulujące funkcje płytek krwi, układ krzepnięcia i fibrynolizy

Polimorfizm glikoproteiny GPIIIa jest skorelowany z agregacją płytek, powstawaniem zmian miażdżycowych oraz procesami krzepnięcia u chorych powyżej 45. roku życia po przebytych zawałach, u których częściej występuje allel A2 z proliną w pozycji 33 (PIA2) [1, 6].

Geny kodujące kompleks glikoprotein IIa/IIIb są związane z procesami krzepnięcia. Polimorfizm Ser834Ile genu glikoproteiny IIb (GPIIb) w skojarzeniu z takimi czynnikami jak palenie tytoniu czy hipercholesterolemia, prowadzi do 10-krotnego zwiększenia wystąpienia ryzyka zawału serca u kobiet przed 44. rokiem życia. Wyniki badań w grupie 3261 osób (w tym 1175 po zawałach serca) dowiodły, że wiek, w którym wystąpił zawał serca, był znacznie niższy u pacjentów z allelem HPA-1b genu podjednostki  $\beta$  3 kompleksu IIbIIIa oraz u osób z allelem 807TT genu podjednostki  $\alpha$  2 w kompleksie IaIIb [6]. Inne badania wykazują, że polimorfizm C807T występujący w genie glikoproteiny Ia (GPIa) z dużym prawdopodobieństwem nie jest czynnikiem prowadzącym

do zawału serca u młodych mężczyzn (przed ukończeniem 50. rż.) [6]. W badaniach włoskich w grupie 1210 pacjentów przed 45. rokiem życia po przebytych zawałach serca nie stwierdzono związku między zawałem serca w młodym wieku a wystąpieniem polimorfizmu C807T genu GPIa oraz ośmioma innymi genami kodującymi białka biorące udział w procesach krzepnięcia i fibrynolizy: fibrynogenu (polimorfizm G455A), czynnika VII (G10976A), czynnika XIII (G185T), czynnika V (G1691A), inhibitora aktywatora plazminogenu typu I (4G/5G), glikoproteiny IIIa (C156T) reduktazy metylenotetrahydrofolianowej MTHFR (C677T) [6]. Zwiększone ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej u osób przed ukończeniem 55. roku życia wiąże się z występowaniem allela G1691A genu czynnika V i wariantu Arg/Gln (353) czynnika VII [6, 13]. Polimorfizm Val135Leu genu czynnika XIII jest uważany za czynnik chroniący przed zakrzepicą żylną i tętniczą. W badaniach osób po przebytych zawałach serca zauważono znacznie niższą liczbę allela Leu [6].

Wariant G455A genu dla  $\beta$  fibrynogenu jest związany z podwyższonym stężeniem fibrynogenu, co stanowi istotny czynnik sprzyjający wystąpieniu choroby niedokrwiennej serca. Zauważono tu korelację między jednym z polimorfizmów genu a wielkością zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych [3].

#### ■ Pozostałe czynniki genetyczne

Geny odpowiedzialne za metabolizm i działanie hormonów płciowych mogą mieć różny wpływ na rozwój choroby wieńcowej u mężczyzn i kobiet. Badanie, które miało na celu ocenę zależności między polimorfizmem genów receptorów estrogenowych typu 1 (ESR1) i 2 (ESR2) a pojawieniem się przedwczesnej choroby wieńcowej, zostało przeprowadzone w 153-osobowej grupie dotkniętych tym schorzeniem przed 55. ro-

kiem życia w porównaniu z grupą kontrolną (142 osoby). W badaniu wykazano, że polimorfizm genu *ESR2* należy do niezależnych czynników ryzyka przedwczesnej choroby wieńcowej [6]. Wyniki badań przeprowadzonych nad dwoma genami *CYP17* i *CYP19*, które są głównie zaangażowane w syntezę hormonów płciowych, nie potwierdziły, że czynnikami genetycznymi przedwczesnej choroby wieńcowej mogłyby być polimorfizm T/C genu *CYP17*, który koduje enzym cytochromu *P450c17 $\alpha$*  uczestniczący w tworzeniu prekursorów estradiolu i testosteronu oraz polimorfizm TTTA genu *CYP19*, który koduje kluczowy enzym dla produkcji estrogenów z androgenów [6].

### **NADCIŚNIENIE TĘTNICZE**

Nadciśnienie tętnicze występuje u około 20% populacji. Etiologia tej choroby jest złożona i wieloczynnikowa. Bardzo duże znaczenie dla poznania patogenezy nadciśnienia tętniczego mają badania genetyczne. Około 40% zmienności ciśnienia w populacji jest uwarunkowane działaniem genów. Patogeneza nadciśnienia ma głównie charakter wielogenowy. Działanie czynników środowiskowych skutkuje ujawnieniem się cechy fenotypowej choroby, czyli podwyższeniem ciśnienia tętniczego [14, 15].

#### **■ Mutacje zachodzące w genie 11 $\beta$ -HSD2**

Zespół pozornego nadmiaru mineralokortykosteroidów (*Apparent Mineralocorticoid Excess*) we wczesnym etapie życia prowadzi do nadciśnienia, którego przyczyną jest stymulacja receptora mineralokortykosteroidów (MR) w kanalikule dystalnym przez kortyzol. Mutacje genu *11 $\beta$ -HSD2* prowadzą do utraty aktywności enzymu dehydrogenazy *11 $\beta$ -hydroksysteroidowej* typu 2 (*11 $\beta$ -HSD2*), która katalizuje przemianę kortyzolu do kortyzonu. Zapewnia to selektywną stymulację receptora mineralokortykosteroidów przez aldosteron [15].

#### **■ Mutacje receptora mineralokortykosteroidów**

W 2000 roku dowiedziono, że substytucja seryny na leucynę w pozycji 810 łańcucha polipeptydowego receptora mineralokortykosteroidów (MR) powoduje zwiększoną aktywność szlaku transdukcji receptora, co prowadzi do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Mutacja S810L MR powoduje zwiększenie powinowactwa receptora dla aldosteronu, a także dla progesteronu, co stanowi wyjaśnienie zjawiska zaostrzenia się przebiegu nadciśnienia u ciężarnych kobiet [15, 16].

#### **■ Zaburzenia genu czynnika wzrostu fibroblastów typu 1 (FGF1)**

Wyniki badań dowodzą, że gen czynnika wzrostu fibroblastów typu 1 (FGF1) wiąże się z predyspozycją rodzinną do nadciśnienia tętniczego. Wzrost ekspresji tego genu w endoteliocytach kłębuszka nerkowego i komórkach mezangium jest najbardziej prawdopodobnym mechanizmem patofizjologicznym, który prowadzi do nadciśnienia tętniczego. Polimorfizm genetyczny w dystalnej części genu *FGF1* jest mediatorem predyspozycji rodzinnej do nadciśnienia tętniczego [17].

#### **■ Mutacje genu angiotestynogenu (ATG)**

Gen *AGT* jest zlokalizowany na chromosomie 1q42. Polimorfizm metionina-treonina (MT) wpływa na aktywność kodowanego białka. Substytucja metioniny w pozycji 235 przez treoninę (Met235Thr lub M235T) w łańcuchu polipeptydowym angiotensynogenu (ATG) stanowi genetyczną predyspozycję do nadciśnienia, jak również jest związana z wyższym stężeniem ATG w osoczu. Polimorfizm M235T nie determinuje bezpośrednio stężenia ATG w osoczu, ale pozostaje w bardzo ścisłym związku z tranzycją G(-6)A, czyli substytucją guaniny (G) przez adeninę (A) w promotorze oddalonym o sześć nukleotydów od miejsca inicjacji transkrypcji.



**Pojawienie się nowego genu, będącego chimera, jest przyczyną rodzinnego hiperaldosteronizmu typu I**

**Gen ACE może odgrywać  
dużą rolę w predyspozycji  
do nadciśnienia  
tętniczego**

Ułatwione zostaje przyłączenie odpowiednich czynników transkrypcyjnych, dzięki obecności adeniny w pozycji (-6) (sprzężona z allelem T235). Prowadzi to do nasilenia ekspresji genu ATG, co będzie skutkowało wzrostem stężenia tego białka w osoczu [15, 18, 19].

#### ■ Rodzinny hiperaldosteronizm typu I

Pojawienie się nowego genu, będącego chimerą, w skład której wchodzi promotor genu 11, beta-hydroksylazy (CYP11B1-cytochrom p450, podjednostka XIB polipeptydu 1) i część kodująca genu syntazy aldosteronu (CYP11B2- cytochrom p450 podjednostka XIB polipeptydu 2), jest przyczyną rodzinnego hiperaldosteronizmu typu I (FH-I, *Familial Hyperaldosteronism type I*, zespół GRA [*Glucocorticoid-Remediable Aldosteronism*]). Oba geny, CYP11B1 i CYP11B2, znajdują się na chromosomie 8 (8q21). Ekspresja genu syntazy aldosteronu jest regulowana przez ACTH (hormon adrenokortykotropowy). Pojawienie się genu chimerycznego (CYP11B1/B2) prowadzi do ektopowej syntezy aldosteronu w warstwie pasmowatej kory nadnerczy, co ma konsekwencje w pojawieniu się nadciśnienia wywołanego zatrzymaniem wody i sodu. Zespół GRA można leczyć glikokortykosteroidami (deksametazon), co powoduje normalizację ciśnienia tętniczego, obniżenie stężenia aldosteronu we krwi oraz redukcję zaburzeń metabolicznych [15, 20, 21].

#### ■ Rodzinny hiperaldosteronizm typu II

Typ drugi rodzinnego hiperaldosteronizmu (FH-II, *Familial Hyperaldosteronism type II*), w odróżnieniu od GRA, nie poddaje się leczeniu glikokortykosteroidami. Przyczyną FH-II nie jest gen chimeryczny CYP11B1/B2. W rodzinach dotkniętych FH-II dokonano oceny dziedziczenia swoistych markerów mikrosatelitarnych, a następnie wykluczono sprzężenie tego zespołu z genem CYP11B2 (syntazy aldosteronu) lub genem ATI kodującym pierwszy typ receptora angiotensyny II.

W 2003 roku udało się zidentyfikować na siódmym chromosomie *locus* (7p22), który jest sprzężony z tym typem rodzinnego hiperaldosteronizmu [15, 20].

#### ■ Zespół Gordona, geny WNK1 i WNK4

Zespół Gordona (PHAI, hiperaldosteronizm rzekomy typu II) dziedziczony autosomalnie dominująco objawia się występowaniem nadciśnienia z hiperkaliemią. W badaniach wykazano niejednorodną przyczynę zespołu Gordona — związaną z trzema *loci*. Pierwszy znajduje się na długim ramieniu chromosomu 1, drugi na chromosomie 17, a trzeci na krótkim ramieniu 12 chromosomu. Geny WNK1 i WNK4 zostały zidentyfikowane jako te, w których mutacje są przyczyną wystąpienia PHAI. Geny te kodują enzymy z rodziny kinaz białkowych WNK [22]. Wykryto duże delecje w obrębie pierwszego intronu genu WNK1, natomiast na chromosomie 12 stwierdzono cztery mutacje typu zmiany sensu. Trzy z nich były położone w odcinku genu WNK4 kodującym fragmenty białka odznaczające się wysoce konserwatywną sekwencją; są to kodony: 562, 564 lub 565. Przypuszcza się, że mutacje genów kinaz WNK mogą prowadzić do zwiększonej reabsorpcji jonu chlorkowego [15].

#### ■ Substytucja metioniny w pozycji 235 w łańcuchu polipeptydowym ATG

Genetyczną predyspozycję do nadciśnienia stanowi substytucja metioniny w pozycji 235 w łańcuchu polipeptydowym angiotensynogenu (ATG) dokonana przez treoninę (Met235Thr lub M235T). Polimorfizm wiąże się także z wyższym stężeniem ATG w osoczu. Polimorfizm M235T nie ma bezpośredniego wpływu na stężenie ATG w osoczu, jednakże pozostaje w ścisłej korelacji z tranzycją G(-6)A (substancją guaniny [G] przez adeninę [A] w promotorze oddalonym o sześć nukleotydów od miejsca inicjacji transkrypcji), co prowadzi do nasilenia transkrypcji genu ATG, a następnie do wzrostu stęże-



nia tego białka w osoczu, co ma związek z adeniną (sprzężona z allelem T235) w pozycji (-6) ułatwiająca przyłączenie odpowiednich czynników transkrypcyjnych [15].

### ■ Gen kodujący konwertazę angiotensyny

Gen ACE (kodujący konwertazę angiotensyny) może odgrywać dużą rolę w predyspozycji do nadciśnienia tętniczego. W obrębie tego genu może dojść do polimorfizmu insercyjno/delecyjnego (I/D), czyli obecności lub braku 287 par zasad (pz) w 16 intronie genu ACE [23]. W regionie delecyjnym zlokalizowany jest 13-nukleotydowy motyw silencera. Może to sugerować duże znaczenie funkcjonalne, ponieważ brak silencera u osób z allelem D najczęściej prowadzi do zwiększonej ekspresji genu ACE oraz w konsekwencji do wyższej aktywności ACE w surowicy oraz tkankach. Badania na temat polimorfizmu I/D genu ACE przynoszą sprzeczne rezultaty, część prac nie potwierdza zależności między polimorfizmem ACE a nadciśnieniem, natomiast inne opisują znaczny związek między nadciśnieniem oraz występowaniem allelu insercyjnego [15].

## KARDIOMIOPATIE

Kardiomiopatie to heterogenna grupa chorób mięśnia sercowego związanych z zaburzeniami mechanicznymi i/lub elektrycznymi, które przeważnie objawiają się przerostem lub powiększeniem komór i mają podłoże genetyczne. Kardiomiopatie można podzielić na dwie główne grupy: podstawowe (pierwotne), do których zaliczamy te o podłożu genetycznym, mieszanym (genetycznym/niegenetycznym), nabytym, oraz drugorzędowym (wtórne) — kardiomiopatie te wykazują patologiczne zaangażowanie w rozwój choroby mięśnia sercowego [24].

### ■ Kardiomiopatia przerostowa

Kardiomiopatia przerostowa (HCM, *Hypertrophic Cardiomyopathy*) jest pierwotną hete-

rogeną chorobą mięśnia sercowego występującą z częstością około 1 na 500 osób w ogólnej populacji osób dorosłych. Dziełczy się autosomalnie dominująco. Charakteryzuje się nieprawidłowym przerostem mięśnia nieposzerzonej lewej komory, niewywołanym innym schorzeniem układu krążenia lub chorobą układową. Jest jedną z najczęściej występujących kardiomiopatii. U młodych osób (w tym wyczynowych sportowców) HCM stanowi częstą przyczynę nagłej śmierci sercowej (SCD, *sudden cardiac death*), może także powodować zgon lub inwalidztwo w każdym wieku [25].

### ■ Różnorodne mutacje genów kodujących białka kurczliwe

Kardiomiopatia przerostowa jest powodowana przez pojedyncze mutacje punktowe w obrębie genów dla białek aparatu kurczliwego kardiomiocyty. Przyczynę HCM stanowi mutacja któregośkolwiek z 11 genów kodujących białka sarkomeru sercowego, który jest zbudowany z grubych i cienkich włókien. Białka te pełnią funkcje strukturalne, kurczliwe i regulatorowe. Geny łańcucha ciężkiego beta-miozyny (MYH3), genu białka C wiążącego miozynę (MYBPC3) i genu sercowej troponiny T (TNNT2) są obarczone największą liczbą mutacji (ponad połowa przypadków HCM). Rzadziej występują mutacje takich genów jak: tityny (TTN), regulatorowego lekkiego łańcucha miozyny (MYL2), zasadniczego lekkiego łańcucha miozyny (MYL3),  $\alpha$ -aktyny (ACTC),  $\alpha$ -tropomiozyny (TPM1), sercowej troponiny I (TNNI3). Większość z około 400 dotychczas zidentyfikowanych mutacji to mutacje zmiany sensu spowodowane zamianą jednej reszty aminokwasowej na inną. Pojawiają się także delecje, inercje i mutacje *splice site* — które oddziałują na miejsca wpływające na proces składania RNA. Geny modyfikujące i czynniki środowiskowe, obok mutacji będących przyczyną choroby, mogą wpłynąć na fenotypową ekspresję HCM. Należy za-

”  
**Kardiomiopatie to heterogenna grupa chorób mięśnia sercowego związanych z zaburzeniami mechanicznymi i/lub elektrycznymi**

”  
Histopatologia mutacji  
wywołującej DCM jest  
inna niż ta wywołująca  
HCM i w znakomitej  
większości  
niespecyficzna

znaczyć, że kliniczne cechy HCM nie będą się objawiać u wszystkich osób z defektem genetycznym [24–26].

### ■ Gen MYBPC3

Gen MYBPC3, kodujący białko C wiążące miozynę, jest najczęściej odpowiedzialny za rozwój HCM w krajach europejskich. Zlokalizowany jest na 11 chromosomie. Naukowcy wyodrębnili 150 mutacji występujących w tym genie. Występuje najmniej około 150 różnych mutacji genu MYBPC3 [27].

### ■ Kardiomiopatia rozstrzeniowa

Najczęstszą przyczyną niewydolności serca (HF, *heart failure*) jest kardiomiopatia rozstrzeniowa (DCM, *dilated cardiomyopathy*). Choroba ta jest niejednorodna pod względem klinicznym i genetycznym. Możemy wyróżnić rodzinną kardiomiopatię rozstrzeniową i kardiomiopatię rozstrzeniową niewystępującą rodzinnie [1].

### ■ Rodzinna kardiomiopatia rozstrzeniowa

U około 25% osób z idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową (iDCM) występuje postać jednogenna rodzinna. Rodzinna DCM charakteryzuje się różnymi modelami dziedziczenia, różnymi fenotypami oraz mutacjami w obrębie różnych genów i *loci*. W większości przypadków stwierdza się autosomalny dominujący model dziedziczenia, poza tym autosomalny recesywny, sprzężony z chromosomem X oraz związany z DNA mitochondrialnym. Dotychczas określono 9 genów odpowiedzialnych za powstanie rodzinnej DCM. Są to: kodujące białka strukturalne kardiomiocyty (dystrofina, alfa-sarkoglikan, desmina, sercowa aktyna, tityna), białka kurczliwe (łańcuch ciężki alfa-miozyny sercowej, troponina T, alfa-tropomiozyna) i laminy A/C oraz dodatkowo opisano kilkanaście *loci* chromosomalnych bez identyfikacji defektu genetycznego [1].

Gen dystrofiny jest jednym z najlepiej poznanych genów odpowiedzialnych za roz-

wój DCM, zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu X. Dystrofina to białko stabilizujące połączenia między sarokolemmą a aparatem kurczliwym w mięśniach. Mutacje zachodzące w tym genie powodują całkowity brak lub niedobór dystrofiny. Niedobór tego białka prowadzi do wystąpienia zespołów neurologicznych — dystrofii mięśniowej Duchenna lub Beckera. W tych przypadkach bardzo często dochodzi do upośledzenia funkcji mięśnia sercowego i rozwoju typowej kardiomiopatii rozstrzeniowej. Występuje także defekt dystrofiny objawiający się znikomymi lub nieobecnymi uszkodzeniami mięśni szkieletowych u mężczyzn, dominuje natomiast poważne zaburzenie czynności serca. Mutacje w obszarze 5' genu dystrofiny mogą powodować wybiórcze uszkodzenia mięśnia sercowego [28].

### ■ Kardiomiopatie rozstrzeniowe niewystępujące rodzinnie

Większość występujących DCM wynika z nakładania się wpływu środowiska i predyspozycji genetycznych. Kardiomiopatia rozstrzeniowa niewystępująca w rodzinie jest uwarunkowana wielogennowo [1].

Prowadzone są badania, których celem jest zidentyfikowanie genów odpowiedzialnych za występowanie DCM i HF. Wykorzystuje się tzw. markery genetyczne. Warianty polimorficzne genów są markerami genetycznymi mającymi zastosowanie w badaniach poligonowego podłoża HF. Warianty polimorficzne genów, których produkty białkowe biorą udział w patogenezie tego zespołu, są nazywane genami kandydatami. Geny podatności (*susceptibility genes*) to geny zaangażowane w patofizjologię choroby, wpływające na jej wystąpienie, natomiast geny modyfikujące (*modifier genes*) to geny potencjalnie związane z nasileniem choroby, wpływające na jej przebieg (gdy ta już się ujawni) [1].

Histopatologia mutacji wywołującej DCM jest inna niż ta wywołująca HCM i w znakomitej większości niespecyficzna. Mutacje miozy-

ny (np. MYH7 Ser532Pro) mogą prowadzić do zmiany reszty wiążącej aktywną zaangażowaną w inicjowanie skurczu mięśni. Osłabienie kurczliwości może również pojawić się w DCM w wyniku mutacji sercowej troponiny (TNNT2 deltaLys210, i TNNT3 Ala2Val) [26].

Przedmiotem najliczniejszych prac dotyczących genów kandydatów są geny układu neurohormonalnego. Wiąże się to ze szczególną rolą odgrywaną przez system neurohormonalny w rozwoju i progresji HF. Szczególną uwagę poświęca się wariantom polimorficznym genu konwertazy angiotensyny (ACE). Polimorfizm tego genu polega na obecności (insercja) lub braku (delecja) fragmentu składającego się z 287 par zasad (w 16. intronie 17. chromosomu). Wyniki badań dowiodły istnienia trzech odmian genotypów: homozygoty DD lub II oraz heterozygoty ID. Znaczącym odkryciem było wykazanie, że na poziom aktywności ACE ma wpływ gen ACE. Najwyższy poziom ACE występuje u białych Europejczyków w grupie homozygot allele delecyjnego (genotyp DD), zarówno u osób chorych z nadciśnieniem tętniczym, chorych z HF, jak i zdrowych [1, 29].

### ■ Zaburzenia funkcji kanałów jonowych

Są to kardiomiopatie, do których można zaliczyć kategorię chorób z zaburzeniami funkcji kanałów jonowych. U podłoża tej choroby leżą mutacje w genach, które kodują kanały jonowe. Prowadzi to do zagrożenia złośliwymi arytmiami komorowymi oraz nagłą śmiercią sercową [30].

### ■ Zespół wydłużonego odstępu QT

Dotychczas zidentyfikowano ponad 250 mutacji w białkach, które kodują kanały jonowe. Mutacje posłużyły do wyróżnienia 8 typów zespołu wydłużonego odstępu QT (LQTS, *long QT syndrome*), w tym 3 głównych. Do tej pory nie udało się zidentyfikować odpowiedzialnej za chorobę mutacji u 30–50% pacjentów z zespołem wydłużonego odstępu QT [31].

Dawniej podział LQTS przebiegał według dwóch zespołów: bardzo rzadki zespół Jervela i Lange-Nielsena (współistnieje wrodzona głuchota, powodowany jest mutacjami typu LQTS 1 lub LQTS 5 w układzie homozygotycznym), który był dziedziczony autosomalnie recesywnie, oraz dziedziczony autosomalnie dominująco częstszy zespół Romano-Warda (występuje pojedyncza mutacja w układzie heterozygotyczny u któregośkolwiek z genów LQTS).

Gen związany z LQTS (LQT1 gen) został zlokalizowany w 1991 roku przez Keatinga i wsp. — znajduje się on na chromosomie 11 (11p15.5). Gen o wielkości około 400 kpz zawierający 16 eksonów koduje podjednostkę  $\alpha$  kanału sodowego, który jest zależny od potencjału błonowego. Zidentyfikowano 11 mutacji tego genu, z czego 10 to mutacje punktowe oraz 1 delecja 3 par zasad DNA. Inne zidentyfikowane geny to:

- gen HERG (LQT2 gen), który znajduje się na 7. chromosomie (7q35-36). Składa się z 16 egzonów o wielkości 55 kpz. Wykryto 10 mutacji HERG. Trzy z nich to delecje, a pozostałe 7 to mutacje punktowe. Konsekwencją tych mutacji jest utrata funkcji białka, może pojawić się także zaburzenie funkcji kanałów natywnych;
- gen SCN5A (LQT3 gen), który jest zlokalizowany na chromosomie 3 (3p21-24k). Składa się z 28 egzonów o wielkości 80 kpz. Gen ten koduje podjednostkę  $\alpha$  zależnego od potencjału błonowego kanału sodowego. Mutacje tego genu powodujące LQTS to 1 delecja i 5 mutacji punktowych;
- gen LQT4, umiejscowiony na chromosomie 4 (4q25-27);
- gen minK (LQT5 gen, KCNE1), który znajduje się na chromosomie 21 (21q22.1). Składa się z 3 egzonów o wielkości 40 kpz. Gen koduje białko błonowe (130 aa), które stanowi podjednostkę  $\beta$  kanału potasowego. Mutacje tego genu po-



**Dotychczas zidentyfikowano ponad 250 mutacji w białkach, które kodują kanały jonowe**

wodują zaburzenia i przyśpieszoną dezaktywację kanałów;  
— gen *MiRP1* (*LQT6* gen, *KCNE2*), który został zlokalizowany na chromosomie 21, koduje podjednostkę  $\beta$  kanału potasowego składającą się z 123 aminokwasów. Trzy mutacje punktowe wpływają na powolne otwieranie i szybkie zamykanie się kanałów [30, 32].

### ■ Zespół Brugadów

Zespół Brugadów (*BS*, *Brugada syndrome*) to rzadkie schorzenie (około 1:5000), które charakteryzuje się wysoką śmiertelnością (do 10% rocznie). Zespół Brugadów dziedziczy się autosomalnie dominująco [30].

W około 25% przypadków mutacja objawia się w genie, który koduje podjednostkę  $\alpha$  kanału sodowego *SCN5A* (tego samego, co w *LQTS 3*, czyli w postaci *LQTS* o najgorszym rokowaniu, jednakże w *BS* funkcja genu ulega osłabieniu, natomiast w *LQTS 3* ulega wzmocnieniu). Zespół Brugadów u 15% pacjentów jest następstwem mutacji spontanicznej, a nie dziedziczenia wadliwego genu [30].

### ■ Zespół krótkiego QT

Zespół krótkiego QT (*SQTS*, *short QT syndrome*) jest słabo poznaną chorobą, może wywoływać arytmie komorowe i nagłe zgony sercowe oraz migotanie przedsionków. Choroba dziedziczy się dominująco lub recesywnie i jest związana z mutacją genów, które kodują białka zaangażowane w wewnątrzkomórkowy metabolizm wapnia [30].

### PODSUMOWANIE

Badania genetyczne w chorobach układu krążenia nie są powszechnie stosowane i ciągle pozostają na etapie badań naukowych. Niektóre wyniki prawdopodobnie nigdy nie znajdą praktycznego zastosowania. Wydaje się jednak, że wraz z rozwojem tych badań (np. genów predysponujących do wystąpienia nadciśnienia tętniczego czy choroby niedokrwiennej serca) dokona się postęp w zapobieganiu i leczeniu chorób układu krążenia. Określenie predyspozycji do wystąpienia tych chorób pozwoli na stworzenie grup dyspanteryjnych w celu monitorowania stanu zdrowia osób zagrożonych, co w konsekwencji zmniejszy umieralność na te choroby.

### PIŚMIENNICTWO

1. Straburzyńska-Migaj E. Czy nadszedł już czas na diagnostykę genetyczną w niewydolności serca? *Kardiologia Polska*. 2007; 65 (1): 63–70.
2. Chrzanowski Ł. Molekularne aspekty chorób układu krążenia. *Via Medica* 2002; 7 (1): 35–40.
3. Wojtczak A., Skrętowicz J. Genetyczne uwarunkowanie choroby niedokrwiennej serca. *Pol. Merk. Lek.* 2007; 23 (133): 5–8.
4. Sposito A.C., Gonbert S., Turpin G. i wsp. 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.
5. Incalcaterra E., Hoffmann E., Aversa M.R. i wsp. Genetic risk factor in myocardial infarction at young age. *Minierwa. Cardioangiol.* 2004; 52 (4): 287–312.
6. Ambroziak M., Budaj A. Miejsce czynników genetycznych w patogenezie choroby wieńcowej w młodym wieku. *Kardiologia Polska*. 2007; 65: 71–78.
7. Agerholm-Larsen B., Nordest B.G., Steffensen R. i wsp. Elevated HDL cholesterol is a risk factor for ischaemic heart disease in white women when cause by common mutation in the cholesteryl ester transfer protein. *Circulation* 2000; 101: 1907–1912.
8. Wittrup H.H., Tyjoberk-Hansen A., Abildgaard S. i wsp. A common substitution (9Asn291Ser) in lipoprotein lipase is associated risk of ischaemic disease. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 1606–1613.
9. Aviram M., Billeske S., Sorenson R. i wsp. Para-oxynase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its ist arylesterase/para-oxynase activities: selective

- action of human paraoxonase allozymes Q and R. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18: 1617–1624.
10. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest.* 1990; 86: 1343–1346.
  11. Patel S., Steeds R., Channer K. i wsp. Analysis of promoter region polymorphism in the aldosterone synthase gene (CYP11B2) as a risk factor for myocardial infarction. *Am. J. Hypertens.* 2000; 13: 134–139.
  12. Yokota M.Y., Ichihara S., Lin T.-L., Nakashima N., Yamada Y. Association of a T29->C polymorphism of the transforming growth factor- $\beta$ 1 gene with genetic susceptibility to myocardial infarction in Japanese. *Circulation* 2000; 101: 2783–2787.
  13. 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.
  14. Januszewicz W., Januszewicz A., Prejbsiz A. Nadciśnienie tętnicze — rys historyczny. History of hypertension. *Arterial Hypertension* 2007; 11 (4): 350–356.
  15. Ciechanowicz A. Aspekty genetyczne nadciśnienia tętniczego. *Postępy Nauk Medycznych* 2002; 2–3: 111–116.
  16. Quattropiani C., Vogt B., Odermatt A., Drock B., Frey B.M., Frey F.J. Reduced activity of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase in patients with cholestasis. *J. Clin. Invest.* 2001; 108: 1299–1305.
  17. Żukowska-Szczekowska E., Tomaszewski M., Grzeszczak W. Gen czynnika wzrostu fibroblastów typu 1 a samoistne nadciśnienie tętnicze — od regionu chromosomalnego sprzężonego ze skurczowym ciśnieniem tętniczym do kłębuszka nerkowego. *Kardiol. Pol.* 2008; 66: 227–228.
  18. Kozera A., Grzeszczak W., Romaniuk W., Dorecka M. Polimorfizm M235T genu angiotensynogenu a rozwój retinopatii cukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 2. *Diabetol. Dośw. i Klin.* 2002; 2: 71–76.
  19. Hunt S.C., Cook N.R., Oberman A. i wsp. Angiotensinogen genotype, sodium reduction, weight loss and prevention of hypertension: trials of hypertension prevention, phase II. *Hypertension* 1998; 32: 393–401.
  20. Martinez-Aguayo A., Fardella C. Genetics of hypertensive syndrome. *Horm. Res.* 2009; 71: 253–259.
  21. Torpy J.D., Gordon D.R., Ping Lin J. i wsp. Familial Hyperaldosteronism Type II: description of a large kindred and exclusion of the aldosterone synthase (CYP11B2) gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83 (9): 3214–3218.
  22. Mayan H., Vered M., Tzadok-Witkon M., Pazner R., Farfel Z. Pseudohypoaldosteronism type II: marked sensitivity to thiazides, hypercalciuria, normomagnesemia, and low bone mineral density. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87 (7): 3248–3254.
  23. Panahloo A., Andres C., Mohamed-Ali V. i wsp. An insertion allele of the ACE gene I/D polymorphism. *Circulation* 1995; 9: 3390–3393.
  24. Maron J.B., Towbin A.J., Thiene G. i wsp. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. *Circulation* 2006; 113: 1807–1816.
  25. Maron J.B., McKenna J.W., Danielson G.K. i wsp. ACC/ESC expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Committee to Develop an Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42 (9): 1–27.
  26. Morita H., Seidman J., Seidman E.C. Genetic causes of human heart failure. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 518–526.
  27. Rudziński T., Selmaj K., Drożdż J., Krzemińska-Pakuła M. Selected mutations in the myosin binding protein C gene in the Polish population of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiol. Pol.* 2008; 66: 821–825.
  28. Chrzanowski Ł. Molekularne aspekty chorób układu krążenia. *Forum Kardiologów* 2002; 7 (1): 35–40.
  29. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest.* 1990; 86 (4): 1343–1346.
  30. Kochmański M., Chmielewski P. Choroby serca z zaburzeniami funkcji kanałów jonowych — nowa grupa kardiomiopatii. *Studia Medyczne Akademii Świętokrzyskiej* 2007; 7: 53–61.
  31. Ching C.K., Tan E.C. Congenital long QT syndromes: clinical features, molecular genetics and genetic testing. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2006; 6: 365–374.
  32. Krupa W., Kozłowski D. Genetyczne podstawy zaburzeń rytmu serca. *Folia Cardiol.* 2000; 7 (4): 273–279.