

# Miejsce czynników genetycznych w patogenezie choroby wieńcowej w młodym wieku

Genetic factors in pathogenesis of coronary artery disease in the young

Michał Ambroziak, Andrzej Budaj

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Kardiologia Pol 2007; 65: 71-78

## Wstęp

W patogenezie miażdżycy tętnic wieńcowych kluczową rolę odgrywa współdziałanie czynników środowiskowych, takich jak palenie papierosów, dieta czy tryb życia, oraz czynników genetycznych. Uwarunkowanie genetyczne, najczęściej o charakterze wielogenowym, leży u podłoża tzw. klasycznych czynników ryzyka, takich jak hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca. Ponadto, rodzinne występowanie choroby wieńcowej, stanowiące niezależny czynnik ryzyka, jak i przypadki stwierdzenia choroby u młodych osób, wskazują na istnienie niezależnych genetycznych czynników ryzyka. Badania ostatnich lat zmierzają do zidentyfikowania tych czynników i za ich pomocą wyłonienia z ogólnej populacji osób zagrożonych wczesnym zawałem serca, jak również innymi schorzeniami rozwijającymi się na podłożu miażdżycy, np. udarem niedokrwiennym mózgu.

O potrzebie prowadzenia takich badań w sposób sugestywny pisali autorzy publikacji w *Circulation* z 2006 r., przytaczając opis przypadku 46-letniego mężczyzny, u którego z powodu zawału serca z uniesieniem ST wykonano udaną angioplastykę tętnicy wieńcowej [1]. Na drugi dzień po zabiegu pacjent zapytał: „Dlaczego miałem zawał? Nie palę papierosów, codziennie ćwiczę, stosuję dietę, zawsze miałem prawidłowe wartości cholesterolu, trójglicerydów, cukru i ciśnienia tętniczego, a to samo przydarzyło się mojemu ojcu i bratu?”. To pytanie pozostało bez odpowiedzi.

Znana jest szczególna postać choroby wieńcowej, dziedziczonej w sposób dominujący autosomalny, spowodowana mutacją w genie MEF2A prowadzącą do delecji 7 aminokwasów kodowanego przez ten gen czynnika transkrypcyjnego, regulującego transkrypcję genów odpowiedzialnych za funkcję śródbłonna tętnic wieńcowych [2]. Nie stwierdzono jednak w tym genie mutacji w przypadkach sporadycznie występującej choroby wieńcowej [3].

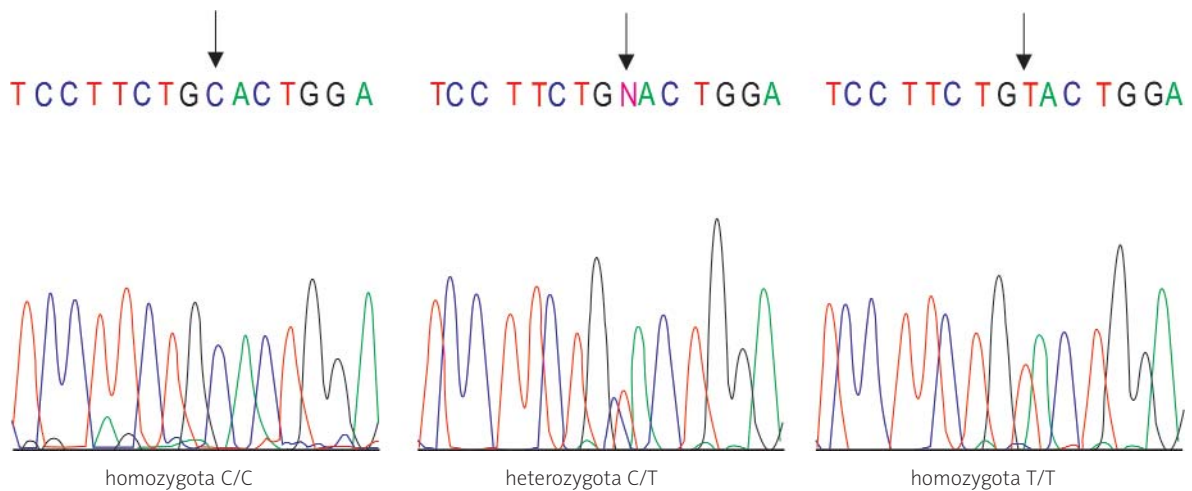
Badania mające na celu wyłonienie grupy osób ze zwiększonym ryzykiem choroby wieńcowej w młodym wieku dotyczą więc przede wszystkim funkcjonalnych polimorfizmów genów zaangażowanych we wszystkie podstawowe procesy aterotrombozy, w tym: krzepnięcie i fibrynolizę, metabolizm lipidów, funkcję śródbłonna, ze szczególnym uwzględnieniem czynników sprzyjających i/lub odpowiedzialnych za procesy zapalne oraz funkcjonowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron. Polimorfizm, czyli jednoczesne występowanie dwóch różnych kopii tego samego genu powstałych w wyniku mutacji w jednej z nich, niejednokrotnie prowadzi do zmiany właściwości kodowanego przez gen białka (Rycina 1). Stwierdzenie polimorfizmu określonego genu nie wystarczy do uwzględnienia go w patogenezie choroby – konieczne są badania statystyczne, wykazujące związek tego miejsca w genomie z występowaniem schorzenia, oraz badania funkcjonalne, potwierdzające zmianę właściwości genu i białka. Polimorfizm może dotyczyć jednego nukleotydu (mutacja punktowa) lub dłuższych odcinków genu, ulegających delecji lub insercji.

---

## Adres do korespondencji:

dr Michał Ambroziak, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, ul. Grenadierów 51/59, 04-073 Warszawa, tel.: +48 22 810 70 95, tel./faks: +48 22 810 17 38, e-mail: ambroz@amwaw.edu.pl

Praca wpłynęła: 27.10.2006. Zaakceptowana do druku 15.11.2006.



**Rycina 1.** Wynik sekwencjonowania fragmentu genu, zawierającego polimorfizm C/T (cytozyna/tymina) u trzech różnych osób – homozygoty C/C, heterozygoty C/T, homozygoty T/T

## Przegląd polimorfizmów

### Procesy krzepnięcia

Spośród genów związanych z procesami krzepnięcia największe zainteresowanie budzą geny odpowiedzialne za funkcję płytek, w tym w szczególności kompleksu glikoprotein IIb/IIIa. Jednak wyniki badań są niejednoznaczne. Jak dotąd wykazano, że polimorfizm Ser834Ile genu glikoproteiny IIb (GPIIb) zwiększa 10-krotnie ryzyko zawału serca u kobiet przed 44. rokiem życia, ale w skojarzeniu z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak palenie papierosów, hipercholesterolemia czy obciążony wywiad rodzinny [4]. Z kolei w badaniu obejmującym 3261 osób, u których wykonano koronarografię, w tym 1175 pacjentów po zawale serca, stwierdzono, że wiek, w którym doszło do zawału serca, był znamienne niższy w grupie osób z allelem HPA-1b genu podjednostki  $\beta$ 3 kompleksu IIbIIIa oraz z allelem 807TT genu podjednostki  $\alpha$ 2 kompleksu IalIb [5]. Badania pochodzące z polskiego ośrodka wskazują natomiast, że polimorfizm C807T genu glikoproteiny Ia (GPIa) prawdopodobnie nie jest czynnikiem predysponującym do zawału serca u młodych (przed 50. rokiem życia) mężczyzn [6]. Również w badaniach włoskich, przeprowadzonych w grupie 1210 osób po zawale serca przed 45. rokiem życia i w tak samo licznej grupie kontrolnej, nie stwierdzono związku zawału serca w młodym wieku z polimorfizmem C807T genu GPIa oraz 8 innych genów kodujących białka zaangażowane w procesy krzepnięcia i fibrynolizy – fibrynogenu (polimorfizm G455A), czynnika V (G1691 A), czynnika VII (G10976A), czynnika XIII (G185T), inhibitora aktywatora plazminogenu typu I (4G/5G), reduktazy metyle-

notetrahydrofolianowej MTHFR (C677T) i glikoproteiny IIIa (C1565T) [7]. Nie potwierdziły się doniesienia dotyczące wpływu polimorfizmu -5T/C w tzw. sekwencji Kozak, poprzedzającej miejsce startu transkrypcji genu glikoproteiny Ib na wystąpienie zawału serca [8, 9].

Jednoczesne występowanie allele G1691A genu czynnika V oraz wariantu Arg/Gln (353) czynnika VII układu krzepnięcia okazało się związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju choroby wieńcowej u osób przed 55. rokiem życia [10]. Interesujące wyniki przynoszą opublikowane w 2006 r. badania polimorfizmu Val135Leu genu czynnika XIII, uważanego za czynnik ochronny przed zakrzepicą żylną i tętniczą. W badanej grupie osób po zawale serca stwierdzono znamienne niższą liczbę allele Leu, co było szczególnie wyraźne w grupie chorych przed 50. rokiem życia [11]. Nie stwierdzono natomiast zależności między wystąpieniem zawału serca a polimorfizmem G20210A genu protrombiny, stanowiącym czynnik ryzyka zakrzepicy żylny [12]. Z kolei w badaniu oceniającym wpływ 72 polimorfizmów 62 genów na przedwczesne rozwinięcie choroby wieńcowej u 352 chorych stwierdzono związek polimorfizmów genów kodujących białka z rodziny trombospondyn, zaangażowanych w procesy adhezji komórek, krzepnięcia i angiogenezy, z wystąpieniem choroby wieńcowej u mężczyzn przed 45. rokiem życia i u kobiet przed 50. rokiem życia [13].

### Śródbłonek, procesy zapalne i układ renina-angiotensyna-aldosteron

Spośród białek odpowiedzialnych za procesy toczone się w śródbłonce, największe znaczenie w patoge-

niezależnie wydaje się mieć śródbłonkowa synteza tlenku azotu (eNOS). Doniesienia na temat roli polimorfizmów genu eNOS w patogenezie choroby wieńcowej, jak i zawału serca, są jednak sprzeczne. Wcześniejsze badania nie wskazywały, że polimorfizm G894T genu eNOS może mieć związek z wcześniejszym rozwojem choroby wieńcowej [14]. Natomiast w pracy z 2005 r. wykazano, że w populacji tureckiej osoby z genotypem TT w zakresie polimorfizmu G894T genu eNOS są ok. 15-krotnie bardziej narażone na ryzyko wczesnej choroby wieńcowej [15]. Nie potwierdzono z kolei przydatności oceny polimorfizmu 4a/b genu eNOS w ocenie ryzyka przedwczesnej choroby wieńcowej w badaniach populacji słoweńskiej [16].

Zainteresowanie budzą również czynniki biorące udział w procesach zapalnych. Badania dotyczące polimorfizmu C511T genu interleukiny 1 $\beta$  wskazują, że zmniejszona tą drogą aktywacja komórek jednojądrzastych u osób z allelem TT wpływa na zmniejszone ryzyko zawału serca i udaru niedokrwienego mózgu w młodym wieku w porównaniu z homozygotami CC [17].

Badania genów kodujących białka układu renina-angiotensyna-aldosteron, mimo wcześniejszych doniesień wskazujących na ich udział w patogenezie choroby wieńcowej, wydają się nie potwierdzać znaczenia zmian sekwencji tych genów w zwiększeniu ryzyka zawału w młodym wieku. W badaniu 106 osób z zawałem serca poniżej 45. roku życia nie stwierdzono wyraźnej zależności zachorowania od polimorfizmu genów: enzymu konwertującego angiotensynę typu I czy receptora typu I angiotensyny II [18]. Podobne wyniki przyniosły badania polimorfizmu -344T/C genu syntetazy aldosteronu CYP11B2 u osób z zawałem serca przed 60. rokiem życia [19]. Polimorfizm ten nie wpływa na częstość zawału serca również w skojarzeniu ze znanymi czynnikami ryzyka, takimi jak palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, poziom lipidów czy cukrzyca [20]. W świetle wcześniejszych badań polimorfizm M235T genu angiotensynogenu mógł mieć znaczenie dla rozwoju choroby wieńcowej i wystąpienia zawału serca [21]. Najnowsze prace z wykorzystaniem analizy regresji logistycznej nie potwierdzają jednak roli wspomnianego polimorfizmu, jak i dwóch innych z układu renina-angiotensyna-aldosteron – I/GD genu ACE oraz A1166C genu receptora typu 1 dla angiotensyny II – w wystąpieniu zawału serca [22]. Wykazano jedynie, że allel DD genu ACE zwiększa ryzyko zawału serca zależne od palenia papierosów [23].

### Metabolizm lipidów

Badania dotyczące udziału genów kodujących białka zaangażowane w metabolizm i działanie lipidów w patogenezie miażdżycy mają szczególne znaczenie.

Ich rolę podkreślają między innymi doniesienia wskazujące na zwiększone narażenie na rozwój miażdżycy już w wieku płodowym dzieci kobiet, u których stwierdzano hipercholesterolemię [24, 25]. Fakt ten tłumaczony jest między innymi zmianą ekspresji genów białek ściany aorty w wyniku długotrwałego oddziaływania hipercholesterolemii u matki [26].

Największe znaczenie w rozwoju choroby wieńcowej wśród genów z tej grupy wydaje się mieć polimorfizm genu apolipoproteiny E (apoE). Obecność allela  $\epsilon$ 4 została opisana jako niezależny czynnik ryzyka zawału serca przed 45. rokiem życia [18]. Ostatnio zwraca się także uwagę na znaczenie apolipoproteiny A i B w patogenezie miażdżycy oraz możliwość wykorzystania ich jako markerów wczesnego zawału serca [27, 28]. Istotne z punktu widzenia oceny ryzyka przedwczesnej choroby wieńcowej wydają się opisane polimorfizmy genu CETP (-629C/A, 971G/A i -1337C/T) – białka nośnikowego estru cholesterolu, które reguluje poziom HDL poprzez wpływ na śródnaczyniowy metabolizm HDL [29]. Badania funkcjonalne dowiodły, że zmieniając aktywność promotora genu, wpływają one na poziom CETP w surowicy krwi.

Interesujące wyniki przyniosły badania przeprowadzone w populacji Hindusów odznaczających się szczególnie dużą częstością wczesnej choroby wieńcowej [30]. Wykazano, że obecność allela H+Ser447 genu lipazy lipoproteinowej HindIII wiąże się z niskimi wartościami HDL i podwyższonym poziomem trójglicerydów wśród członków badanej populacji, co zapewne sprzyja szybszemu rozwojowi miażdżycy w tej grupie.

### Inne czynniki genetyczne

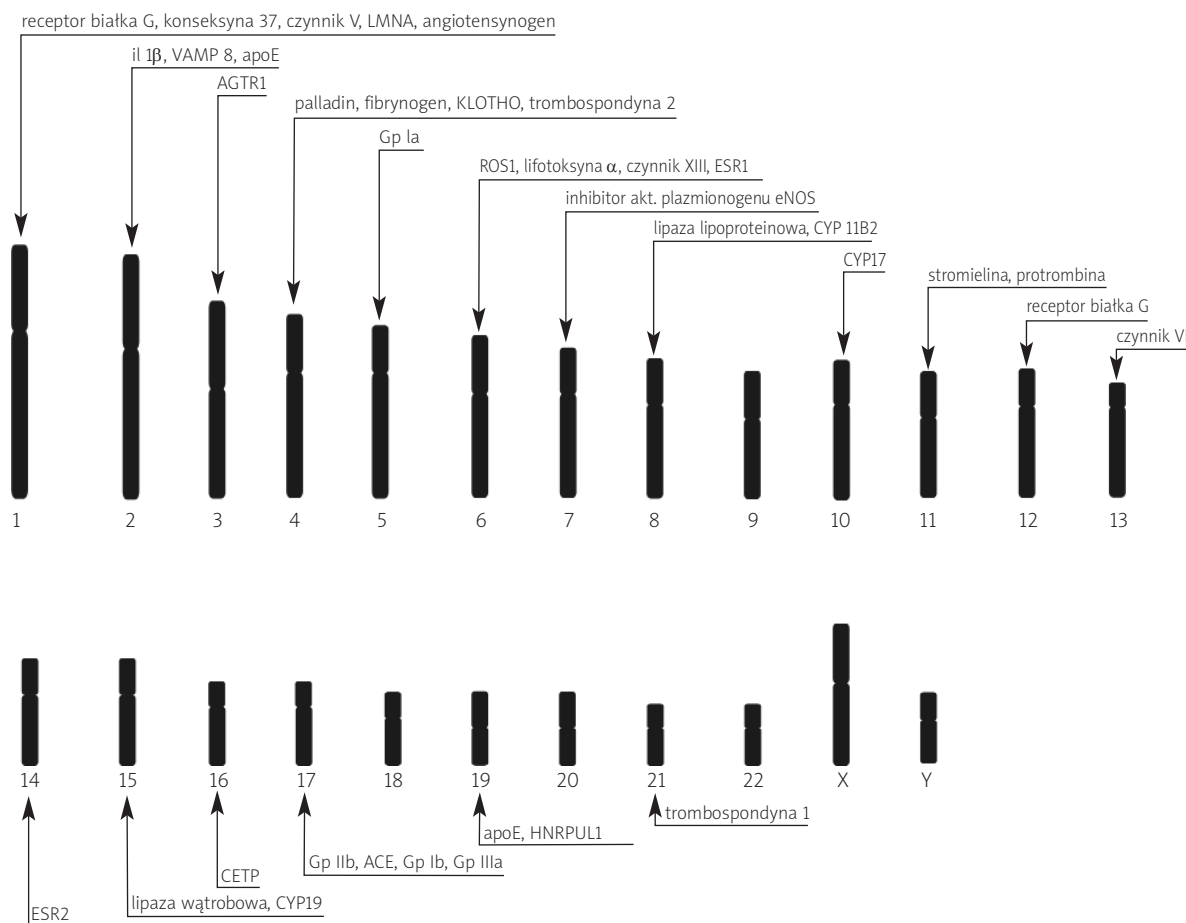
Odmierna predyspozycja do chorób układu krążenia mężczyzn i kobiet skłania do poszukiwania przyczyny tego stanu w genach odpowiedzialnych za metabolizm i działanie hormonów płciowych. Interesujące wyniki przyniosły badania, których celem była ocena związku polimorfizmu genów receptorów estrogenowych typu 1 i 2 (odpowiednio: ESR1 i ESR2) z wystąpieniem przedwczesnej choroby wieńcowej [31]. Badanie przeprowadzone u 153 osób z chorobą wieńcową rozpoznaną przed 55. rokiem życia oraz w 142-osobowej grupie kontrolnej wykazało, że polimorfizm genu ESR2 jest niezależnym czynnikiem ryzyka przedwczesnej choroby wieńcowej. Nie potwierdzono natomiast hipotezy, że polimorfizm T/C genu CYP17 kodującego enzym cytochromu P450c17 $\alpha$ , uczestniczącego w tworzeniu prekursorów estradiolu i testosteronu, oraz polimorfizm TTTA genu CYP19 kodującego enzym kluczowy dla produkcji estrogenów z androgenów mogłyby być czynnikami genetycznymi przedwczesnej choroby wieńcowej [32].

Badano także udział w rozwoju przedwczesnej choroby wieńcowej genów związanych z zespołami przedwczesnego starzenia – genu KLOTHO i laminy (LMNA). Początkowo wskazywano, że allel KL-VS genu KLOTHO może stanowić niezależny czynnik ryzyka wczesnej choroby wieńcowej [33]. Późniejsze prace nie potwierdziły jednak związku z chorobą wieńcową zarówno polimorfizmu genu KLOTHO, jak i polimorfizmu A/C genu LMNA [34].

W ostatnich latach, dzięki dostępności elektronicznych baz danych sekwencji genowych oraz rozwojowi technik molekularnych, pojawiły się badania oceniające zależność występowania schorzenia od obecności wielu polimorfizmów genowych w dużych grupach osób. Grupa japońskich badaczy przeprowadziła badanie wśród ponad 5 tys. osób z 15 ośrodków medycznych, oceniające ryzyko choroby wieńcowej w odniesieniu do 112 polimorfizmów w obrębie promotorów, eksonów oraz miejsc łączenia eksonów i intronów, a więc potencjalnie wpływających na funkcję 71 wyselekcjonowanych ge-

nów związanych z procesem miażdżycy, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą oraz metabolizmem lipidów [35]. Przy zastosowaniu metody analizy regresji wielokrotnej z uwzględnieniem „tradycyjnych” czynników ryzyka (wiek, BMI, nikotynizm, nadciśnienie, cukrzyca, hipercholesterolemia i hiperurykemia) stwierdzono, że polimorfizm dwóch genów – koneksyny 37 i inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 – u mężczyzn oraz polimorfizm genu stromieliny 1 u kobiet mogą stanowić genetyczne czynniki ryzyka choroby wieńcowej.

W innym badaniu, przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych, zbadano 11 053 funkcjonalne polimorfizmy 6891 genów, identyfikując 4 związane z wystąpieniem choroby wieńcowej: białka cytoszkieletu palladin, receptora kinazy tyrozynowej i dwóch receptorów białka G [36]. Z kolei na podstawie opublikowanej w tym roku analizy 11 647 polimorfizmów stwierdzono, że dwa z nich – genu VAMP8 (kodującego białko uczestniczące w degranulacji płytek) oraz genu HNRPUL1 (kodującego



**Rycina 2.** Lokalizacja chromosomalna genów uwzględnianych w patogenezie przedwczesnej choroby wieńcowej

białko rybosomów jądrowych) – są związane ze zwiększonym ryzykiem wczesnej choroby wieńcowej [37].

Lokalizacja chromosomalna badanych polimorfizmów odznacza się dużym zróżnicowaniem (Rycina 2.). Niemniej wydaje się, że kierunek prac w najbliższych latach zostanie wyznaczony przez badania oceniające nie tyle nieprawidłowości na poziomie konkretnych genów, co raczej miejsca w genomie człowieka wyraźnie związane ze zwiększonym ryzykiem przedwczesnej choroby wieńcowej. Badania takie umożliwiają dalszą identyfikację genów odpowiedzialnych za określone schorzenie już tylko z wybranego obszaru chromosomu.

Tak właśnie zostało przeprowadzone badanie, w którym analizowano geny zlokalizowane w *locus* 21 ramienia długiego p chromosomu 6, stwierdzając związek między zawałem serca a występowaniem 2 polimorfizmów w genie LTA (limfotoksyny  $\alpha$ ) z tego właśnie *locus* [38]. Jednocześnie *in vitro* wykazano, że jeden z tych polimorfizmów – Thr26As w regionie kodującym – 2-krotnie zwiększa aktywność czynników adhezyjnych, w tym VCAM1, w komórkach mięśni gładkich tętnic wieńcowych człowieka, sprzyjając tworzeniu blaszki miażdżycowej.

Badanie *The GENECARD Study* przeprowadzone wśród 1168 osób z 438 rodzin, których co najmniej 2

**Tabela I.** Zestawienie omawianych polimorfizmów z uwzględnieniem związku z chorobą wieńcową w młodym wieku – prawdopodobny związek oraz możliwy udział w patogenezie tylko w szczególnych sytuacjach

Gen	Polimorfizm	Lokalizacja chromosomalna	Pozycja piśmiennictwa
<b>Prawdopodobny związek z chorobą wieńcową w młodym wieku</b>			
ESR2	<i>AluI</i>	14q23.2	[31]
palladin	A/G intr	4q32.3	[36]
receptor kinezy tyrozynowej ROS1	Asn2213Asp	6	[36]
	Cys2229Ser		[36]
receptory białka G	Cys203Tyr	12	[36]
	Ile132Val	1	[22]
trombospondyna 4	A387P		[13]
trombospondyna 2	T/G 3'UTR	4q21.1	[13]
trombospondyna 1	N700S	21q21.3	[13]
apoE	$\epsilon$ 45	19q13.2	[18]
il $1\beta$	C511T	2q14	[17]
VAMP 8		2q12-p11.2	[37]
HNRPUL 1		19q13.2	[37]
limfotoksyna $\alpha$	C804A (Thr26As)	6p21	[38]
	A252G		[38]
GP1IIa	HPA-16	17q21.32	[5]
czynnik XIII	Val135Leu	6p25.3-p24.3	[11]
<b>Tylko w szczególnych sytuacjach</b>			
CETP	-629C/A	16q21	[29]
	-971G/A		[29]
	-1337C/T		[29]
lipaza lipoproteinowa	Ser447Thr	8p22	[30]
koneksyna 37	C10195	1p35.1	[35]
inhibitor aktywatora plazminogenu I	4G-668/5G	7q21.3-q22	[35]
stromielina I	5A-1171/6A	11q22.3	[35]
czynnik VII	Arg/Gln353	13q34	[10]
ACE	I/D	17q23.3	[23]
GP IIb	Ser834Ile	17q21.32	[4]

**Tabela II.** Zestawienie omawianych polimorfizmów z uwzględnieniem związku z chorobą wieńcową w młodym wieku – sprzeczne doniesienia i niepotwierdzony związek

Gen	Polimorfizm	Lokalizacja chromosomalna	Pozycja piśmiennictwa
<b>Sprzeczne doniesienia</b>			
czynnik V	G1691A	1q23	[7], [10]
Gp Ia	C807T	5q23-q31	[5], [6], [7]
eNOS	G894T	7q35-36	[14], [15]
angiotensynogen	M235T	1q42-q43	[21], [22]
KLOTHO		4p14	[33], [34]
<b>Niepotwierdzony związek z chorobą wieńcową w młodym wieku</b>			
czynnik XIII	G185T	6p25.3-p24.3	[7]
fibrynogen	G455A	4q28	[7]
czynnik VII	G10976A	13q34	[7]
Gp IIIa	C1567T	17q21.32	[7]
protrombina	G20210A	11	[12]
Gp Ib	-5T/C	17pter-p12	[8], [9]
inhibitor aktywatora plazminogenu I	4G/5G	7q21.3-q22	[7]
ESR1	<i>Plull</i>	6q25.1	[31]
CYP17	T/C	10q24.3	[32]
CYP19	TTTA	15q21.1	[32]
LMNA		1q21.2-q21.3	[34]
eNOS	4a/b	7q35-36	[16]
	VNRT		[18]
ACE	I/D	17q23.3	[18], [22]
receptor I angiotensyny II (AGTR1)	A1166C	3q21-q25	[22]
CYP 11B2	-344T/C	8q21-q22	[19], [20]

członków miało rozpoznaną chorobą wieńcową przed 51. rokiem życia (u mężczyzn) lub przed 56. rokiem życia (u kobiet), zlokalizowało miejsce związane z przedwczesną chorobą wieńcową na chromosomie 3, locus 13 długiego ramienia q [39]. Z kolei badanie *The British Heart Foundation Family Heart Study* objęło 4175 osób z 1933 rodzin, w których co najmniej 2 członków miało rozpoznaną chorobę wieńcową przed 66. rokiem życia. Wskazano w nim na locus w chromosomie 2 jako miejsce związane ze zwiększonym ryzykiem miażdżycy tętnic wieńcowych [40].

## Podsumowanie

Badania ostatnich lat przyniosły wyraźny postęp wiedzy dotyczącej udziału czynników genetycznych w rozwoju choroby wieńcowej w młodym wieku. Dzięki rozwojowi technik molekularnych i opracowaniu metod analizy genomu udało się z większym prawdopodobieństwem określić te nieprawidłowości w budowie poszczególnych genów, które mogą leżeć u podłoża tego scho-

zenia, wykluczając jednocześnie inne, wcześniej badane (Tabele I i II). Wśród przeanalizowanych pod kątem większego ryzyka choroby wieńcowej polimorfizmów genów, na pierwszy plan wysuwają się te, które dotyczą niektórych białek uczestniczących w procesie krzepnięcia, np. trombospondyn, receptora estrogenowego typu 2 czy apoE. Wciąż jednak nie dysponujemy prostym markerem genetycznym, który pozwoliłby z ogólnej populacji wyłonić grupę osób zagrożonych wczesnymi epizodami ostrych zespołów wieńcowych, niezależnie od współistnienia pozostałych czynników ryzyka.

## Piśmiennictwo

1. Sabatine MS, Seidman JG, Seidman CE. Cardiovascular genomics. *Circulation* 2006; 113: e450-5.
2. Wang L, Fan C, Topol SE, et al. Mutation of MEF2A in inherited disorder with features of coronary artery disease. *Science* 2003; 302: 1578-81.
3. Weng L, Kavaslar N, Ustaszewska A, et al. Lack of MEF2A mutations in coronary artery disease. *J Clin Invest* 2005; 115: 1016-20.

4. Reiner AP, Siscovick DS, Rosendaal FR. Platelet glycoprotein IIb polymorphism, traditional risk factors and non-fatal myocardial infarction in young women. *Br J Haematol* 2001; 112: 632-6.
5. Zotz RB, Winkelmann BR, Muller C, et al. Association of polymorphisms of platelet membrane integrins alpha IIb (beta) 3 (HPA-1b/PI) and alpha2 (beta) 1 (alpha807TT) with premature myocardial infarction. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1522-9.
6. Lewandowski K, Świerczyńska A, Kwaśnikowski P, et al. The prevalence of C807T mutation of glycoprotein Ia gene among young male survivors of myocardial infarction: a relation with coronary angiography results. *Kardiologia Polska* 2005; 63: 107-13.
7. 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: 1117-22.
8. Croft SA, Hampton KK, Daly ME, et al. Kozak sequence polymorphism in the platelet GPIIb/IIIa gene is not associated with risk of myocardial infarction. *Blood* 2000; 95: 2183-4.
9. Frank MB, Reiner AP, Schwartz SM, et al. The Kozak sequence polymorphism of platelet glycoprotein IIb/IIIa and risk of nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke in young women. *Blood* 2001; 97: 875-9.
10. Petrovic D, Zorc M, Keber I, et al. 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: 33-6.
11. Hancer VS, Diz-Kucukaya R, Bilge AK, et al. The association between factor XIII Val34Leu polymorphism and early myocardial infarction. *Circ J* 2006; 70: 239-42.
12. Abaci N, Erginel-Unaltuna N. Prothrombin 20210A allele may not be an independent risk factor for myocardial infarction. *Turk J Med Sci* 2005; 35: 163-7.
13. Topol EJ, McCarthy J, Gabriel S, et al. Single nucleotide polymorphisms in multiple novel thrombospondin genes may be associated with familial premature myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 2641-4.
14. Nassar BA, Bevin LD, Johnstone DE, et al. Relationship of the Glu298Asp polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene and early-onset coronary artery disease. *Am Heart J* 2001; 142: 586-9.
15. Cam SF, Sekuri C, Tengiz I, et al. The G894T polymorphism on endothelial nitric oxide synthase gene is associated with premature coronary artery disease in a Turkish population. *Thromb Res* 2005; 116: 287-92.
16. Milutinovic A, Hruskovicova H. The eNOS gene polymorphism does not have a major impact on lipid parameters and premature coronary artery disease in Slovene men (Caucasians). *Folia Biol (Praha)* 2005; 51: 47-9.
17. Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Gattone M, et al. Polymorphisms of the interleukin-1beta gene affect the risk of myocardial infarction and ischemic stroke at young age and the response of mononuclear cells to stimulation in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 222-7.
18. Brscic E, Bergerone S, Gangor A, et al. Acute myocardial infarction in young adults: prognostic role of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II type I receptor, apolipoprotein E, endothelial constitutive nitric oxide synthase, and glycoprotein IIIa genetic polymorphisms at medium-term follow-up. *Am Heart J* 2000; 139: 979-84.
19. Hengstenberg C, Holmer SR, Mayer B, et al. Evaluation of the aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism in patients with myocardial infarction. *Hypertension* 2000; 35: 704-9.
20. Patel S, Steeds R, Channer K, et al. Analysis of promoter region polymorphism in the aldosterone synthase gene (CYP11B2) as a risk factor for myocardial infarction. *Am J Hypertens* 2000; 13: 134-9.
21. Rodriguez-Perez JC, Rodriguez-Esparragon F, Hernandez-Perera O, et al. Association of angiotensinogen M235T and A (-6) G gene polymorphisms with coronary heart disease with independence of essential hypertension: the PROCAGENE study. *Prospective Cardiac Gene. J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1536-42.
22. Araujo MA, Gulart LR, Cordeiro ER, et al. Genotypic interactions of renin-angiotensin system genes in myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2005; 103: 27-32.
23. Sobstyl J, Dzida G, Puźniak A, et al. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in Polish patients with myocardial infarction. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska* 2002; 57: 21-8.
24. Palinski W, Napoli C. The fetal origins of atherosclerosis: maternal hypercholesterolemia, and cholesterol-lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis. *FASEB J* 2002; 16: 1348-60.
25. Beręsewicz A, Skierczyńska A. Miażdżycza jest chorobą całego życia i całej populacji krajów cywilizacji zachodniej. *Choroby Serca i Naczyn* 2006; 3: 1-6.
26. Napoli C, de Nigris F, Welch JS, et al. Maternal hypercholesterolemia during pregnancy promotes early atherogenesis in LDL receptor-deficient mice and alters aortic gene expression determined by microarray. *Circulation* 2002; 105: 1360-7.
27. Zorio E, Falco C, Arnau MA, et al. Lipoprotein (a) in young individuals as a marker of the presence of ischemic heart disease and the severity of coronary lesions. *Haematologica* 2006; 91: 562-5.
28. Zambon A, Brown BG, Deeb SS, et al. Genetics of apolipoprotein B and apolipoprotein AI and premature coronary artery disease. *J Intern Med* 2006; 259: 473-80.
29. Fridsal E, Klerkx AH, Le Goff W, et al. 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: 2607-18.
30. Radha V, Mohan V, Vidya R, et al. Association of lipoprotein lipase Hind III and Ser 447 Ter polymorphisms with dyslipidemia in Asian Indians. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1337-42.
31. Mansur A, Nogueira CC, Strunz CM, et al. Genetic polymorphism of estrogen receptors in patients with premature coronary artery disease. *Arch Med Res* 2005; 36: 511-7.

32. Letonja M, Peterlin B, Bregar D, et al. Are the T/C polymorphism of the CYP17 gene and the tetranucleotide repeat (TTTA) polymorphism of the CYP19 gene genetic markers for premature coronary artery disease in Caucasians? *Folia Biol (Praha)* 2005; 51: 76-81.
33. Arking DE, Becker DM, Yanek LR, et al. KLOTHO allele status and the risk of early-onset occult coronary artery disease. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1154-61.
34. Low AF, O'Donnell CJ, Kathiresan S, et al. Aging syndrome genes and premature coronary artery disease. *BMC Med Genet* 2005; 6: 38.
35. Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, et al. Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. *N Engl J Med* 2002; 347: 1916-23.
36. Shiffman D, Ellis SG, Rowland CM, et al. Identification of four gene variants associated with myocardial infarction. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 596-605.
37. Shiffman D, Rowland CM, Louie JZ, et al. Gene variants of VAMP8 and HNRPUL1 are associated with early-onset myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1613-8.
38. Ozaki K, Ohnishi Y, Iida A, et al. Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. *Nat Genet* 2002; 32: 650-4.
39. Hauser ER, Crossman DC, Granger CB, et al. A genomewide scan for early-onset coronary artery disease in 438 families: the GENECARD Study. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 436-47.
40. Samani NJ, Burton P, Mangino M, et al. BHF Family Heart Study Research Group. A genomewide linkage study of 1933 families affected by premature coronary artery disease: The British Heart Foundation (BHF) Family Heart Study. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 1011-20.