

Glykoprotein Ia/IIa destičkové membrány z hlediska jeho genetických změn

J. Gumulec¹, M. Penka², R. Richterová¹, M. Brejcha¹, D. Klodová¹, M. Wróbel¹, P. Janotová¹, K. Klaricová¹, M. Kneiflová¹, M. Kučerová¹, M. Radina¹

¹ Centrum pro trombózu a hemostázu při Onkologickém centru J. G. Mendla, Nový Jičín, přednosta prim. MUDr. Jaromír Gumulec

² Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Jako přehled bylo publikováno také formou přednášky v únoru 2004 na X. Pařížkově dni v Novém Jičíně a v listopadu 2004 na X. sympoziu MEFA v Brně

Souhrn: Infarkt myokardu obvykle vzniká, podobně jako okluze jiných částí tepenného řečiště, díky tvorbě destičkového trombu v místě ruptury aterosklerotického plaku. Obojí, arterioskleróza i trombóza, ke vzniku okluze tohoto typu přispívají, i když se každý z těchto faktorů u různých pacientů uplatňuje různě významně. Mladší pacienti s časně vzniklým infarktem myokardu mají obvykle méně významnou koronární aterosklerózu a vyšší výskyt normálního nebo téměř normálního koronarogramu. Jedinečnost role trombocytů při vzniku tepenných trombotických okluzí obrací pozornost na destičky a destičkové glykoproteiny, které jsou do procesu vzniku destičkového trombu zataženy. Rizikovitost faktorů zevního prostředí při vzniku IM nebo CMP je vcelku dobře propracovaná, stále však existuje mnoho otázek kolem hereditárních protrombotických faktorů uplatňujících se v tepenné části krevního řečiště. Genetické varianty destičkových glykoproteinů vzniklé bodovou mutací jejich genů mohou být spojeny se zvýšenou adhezivitou (GP Ia C807T) nebo agregabilitou (GP IIIa PLA1/PLA2) trombocytů. Destičky homozygotů nebo heterozygotů alely GP Ia T807 (komplex GP Ia/IIa) se vyznačují 2krát vyšší expresí GP Ia/IIa na povrchu destiček, než je tomu u homozygotů GP Ia C807, což má za následek zvýšení adhezivity trombocytů ke kolagenu typu I. Nosičství alely GP Ia T807 je považováno za mírný rizikový faktor infarktu myokardu a cévní mozkové příhody u mladých osob, jehož rizikovitost zvyšují konvenční rizikové faktory.

Klíčová slova: ateroskleróza – trombocyty – glykoproteid Ia/IIa destičkové membrány – adhezivita trombocytů

Platelet membrane glycoprotein Ia/IIa in the view of its genetic changes

Summary: Myocardial infarction commonly originates, similarly to an occlusion of other parts of arterial circulation, from a formation of platelet thrombus in the site of atherosclerotic plaque rupture. Both, arteriosclerosis and thrombosis, contribute to the genesis of this type occlusion, though every one of these factors exerts with different significance in different patients. Younger patients with early occurrence of myocardial infarction usually have coronary atherosclerosis less significant and they have higher incidence of normal or almost normal coronarogram. Uniqueness of the role of thrombocytes in a genesis of arterial thrombotic occlusions turns the attention to the platelets and platelet glycoproteins, which are involved in the process of platelet thrombus formation. Risk rate of environmental factors during occurrence of MI or CVE is quite well elaborated, however many questions concerning hereditary prothrombotic factors exerting in arterial part of bloodstream still exist. Genetic variants of platelet glycoproteins originating from point mutations of their genes can be associated with increased thrombocyte adhesivity (GP Ia C807T) or aggregability (GP IIIa PLA1/PLA2). Platelets of allele GP Ia T807 (complex GP Ia/IIa) homozygotes or heterozygotes are characterised by 2-times higher expression of GP Ia/IIa on platelet surface than the expression in GP Ia C807 homozygotes, which results in the increase of thrombocyte adhesivity to type I collagen. GP Ia T807 allele carrier state is considered to be a mild risk factor for myocardial infarction and cerebral vascular event in young persons, while its risk rate is enhanced by conventional factors.

Key words: atherosclerosis – thrombocytes – platelet membrane glycoprotein Ia/IIa – thrombocyte adhesivity

Úvod

Infarkt myokardu (IM) obvykle vzniká, podobně jako okluze jiných částí tepenného řečiště, následkem tvorby destičkového trombu v místě ruptury aterosklerotického plaku. Obojí, arte-

rioskleróza i trombóza, ke vzniku okluze tohoto typu přispívají, i když se každý z těchto faktorů u různých pacientů uplatňuje různě významně. Mladší pacienti s časně vzniklým infarktem myokardu mají obvykle méně

významnou koronární aterosklerózu a vyšší výskyt normálního nebo téměř normálního koronarogramu [17,18]. Trombotická okluze tepenného řečiště patří v této skupině k významným etiopatogenetickým me-

chanizmům vedoucím k IM nebo k ischemické cévní mozkové příhodě (CMP). Význam hyperkogulability v patogenezi akutního infarktu myokardu byl potvrzen průkazem asociace infarktu a zvýšené koncentrace (aktivity) fibrinogenu, F VII, tkáňového aktivátoru plazminogenu (t-PA) a inhibitoru aktivátorů plazminogenu (PAI-1). V populaci seniorů zcela jednoznačně převládá ateroskleróza jako dominantní etiopatogenetický faktor kardiovaskulárních onemocnění.

Jedinečnost role trombocytů při vzniku tepenných trombotických okluzí obrací pozornost na destičky a destičkové glykoproteiny, které jsou do procesu vzniku destičkového trombu zataženy. Rizikovost faktorů zevního prostředí při vzniku IM nebo CMP je vcelku dobře propracovaná, stále však existuje mnoho otázek kolem hereditárních protrombotických faktorů uplatňujících se v tepenné části krevního řečiště. Genetické varianty destičkových glykoproteinů vzniklé bodovou mutací jejich genů mohou být spojeny s vystupňovaným rizikem krvácení (např. u Glanzmanovy trombastenie v případě GP IIIa), nebo naopak zvýšenou adhezivitou (GP Ia C807T) nebo agregabilitou (GP IIIa PlA1/PlA2) trombocytů.

Polymorfismus genu GP Ia C807T

Obvyklý počet molekul GP Ia na povrchu destiček je 1000–3000 na jednu destičku, tento počet však značně kolísá (až 10násobné rozdíly) [1,2]. Zvýšení hustoty receptorů na destičkové membráně má za následek zvýšení adhezivity destiček ke kolagenu typu I v podmínkách vysokého střihového stresu ($1,500 \text{ s}^{-1}$) typického pro tepenné řečiště, a tedy zvýšení trombogenního potenciálu trombocytů [1]. Sekvence DNA kódující integrin $\alpha_2\beta_1$ obsahuje dva tiché (tj. sekvence aminokyselin není změněna) polymorfismy, tj. 807C/T a 873G/A [1]. Pár 807T/873A koreluje s vyšší

expresí receptorů na povrchu destiček, než je tomu u nosičů 807C/873G [1,3]. Vznik destičkového trombu je významně ovlivňován genetickými variantami destičkových receptorů GP Ibalfa a GP Ia C807T, přičemž efekt těchto variant je závislý na rychlosti krevního toku (při rychlosti $2\,600 \times \text{s}^{-1}$ je vznik trombu závislý na polymorfismu GP Ia, při rychlosti $650 \times \text{s}^{-1}$ na polymorfismu –5T/C Kozakovy sekvence GP Ibalfa) [33]. Jiný silný argument pro věrohodnost tohoto patofyziologického mechanismu je dobře dokumentovaný opak, že totiž snížená, nebo chybějící exprese GP Ia na destičkách [4,5], nebo snížení jeho funkční kapacity (po navázání autoprotilátek proti GP Ia) [6] je spojena se snížením nebo absencí interakcí trombocytů s kolagenem a s mírnými klinickými projevy hemoragické choroby [4,7]. Genotyp GP Ia CC807 s redukovanou expresí receptoru na povrchu destiček, zdá se, přispívá u pacientů s von Willebrandovou nemocí typu I k tíži hemoragických projevů [7]. S tím částečně koresponduje výsledek práce italských autorů, že wilde-type, tedy genotyp GP Ia CC807 může představovat určitý protektivní faktor při vzniku akutního koronárního syndromu [15].

Destičky homozygotů nebo heterozygotů alely GP Ia 807T se tedy vyznačují 2krát větší a vyšší expresí GP Ia/IIa na povrchu destiček než je tomu u homozygotů GP Ia C807, přičemž vysoká exprese GP Ia/IIa na povrchu destiček závisí na přítomnosti alely GP Ia 807T. Zajímavé je, že rozdíl v denzitě receptoru na destičkách je mezi heterozygoty a homozygoty GP Ia T807 menší než mezi heterozygoty GP Ia T807 a homozygoty GP Ia C807 [8], což by v praxi mohlo znamenat menší rozdíl v adhezivitě trombocytů u heterozygotů a homozygotů. Alela GP Ia 807T se v bílé rase vyskytuje asi ve 35–40 %, homozygotní forma 807TT kolem 12, resp. 15–18 % populace [8,10,13,24].

Polymorfismus GP Ia a koronární příhody

Přítomnost alely GP Ia 807T je úzce spojena s výskytem IM u mladých pacientů a riziko významně narůstá v koincidenci s konvenčními riziky [9,10,11,12,13,14,15,16]. Genotyp GP Ia CC807 (wilde-type) může představovat určitou protektivní vložku [15]. Alela GP Ia 807T představuje rizikový faktor pro ischemickou příhodu vzniklou časně po revaskularizaci bypassem [14].

Santoso et al prokázali asociaci mezi GP Ia 807T a výskytem nefatálních IM u mladých pacientů do 62 let ($n = 1057$; odds ratio, 1,57; $p = 0,004$), přičemž nejvyšší riziko bylo prokázáno u osob mladších 49 let (< 49 let; $n = 223$; odds ratio, 2,61; $p = 0,009$). Na základě těchto výsledků autoři docházejí k závěru, že alela GP Ia 807T zvyšuje riziko u mladých osob s minimálními, nebo žádnými arteriosklerotickými změnami. Protože nebyl nalezen žádný vztah k výskytu ischemické choroby srdeční, autoři uzavírají, že polymorfismus GP Ia zasahuje přímo do trombogeneze akutní koronární příhody [9]. Moshfegh et al prokázali signifikantně vyšší výskyt homozygotní formy 807T u osob s IM ve srovnání s kontrolní skupinou [$p = 0,022$; odds ratio 3,3 (95% CI 1,2–8,8)] a označují homozygotní formu GP Ia T807 jako možný nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění, přičemž rizikovost faktoru narůstá v koincidenci s dalšími riziky, např. s kouřením [11]. Kroll et al prokázali význam polymorfismu analýzou osob s nízkou expresí GP Ia – homozygotů GP Ia C807 [12]. Roest et al hodnotí ve své pozoruhodné studii u 12 239 holandských žen ve věku 52–67 let, které byly vyšetřeny v rámci programu péče o ženy s karcinomem prsu a sledovány od roku 1976 do roku 1995, homozygotní formu GP Ia 807TT jako rizikový faktor akutní koronární příhody, který se uplatňuje v kombinaci s ostatními riziky. Genotyp GP Ia 807TT představuje v celém souboru odds ratio 1,2 (90 % CI 0,8–1,7, NS),

v podskupině s přidatnými riziky, jako je kouření, diabetes mellitus, hypertenze a mikroalbuminurie relativní riziko roste (u kuřáků odds ratio 2,2; 2 a více rizik odds ratio 14,1) [23]. Casorelli et al porovnávali skupinu 157 pacientů s koronární příhodou (IM nebo těžkou anginou pectoris – AP) manifestovanou před 65. rokem věku se skupinou 312 zdravých osob. Genotyp 807TT byl prokázán u 12,7 % pacientů a 4,8 % kontrol; odds ratio pro akutní koronární příhodu bylo 2,9 (CI 1,4–5,8) pro genotyp 807TT v srovnání s nosiči alely C a 0,6 (95 % CI 0,4–0,9) pro CC807 genotyp ve srovnání s nosiči alely T. Pro 807TT genotyp, ve srovnání s CC807, vzrostlo riziko na 3,4 u osob s nejméně 1 přidatným rizikovým faktorem (kouření, hypercholesterolemie, diabetes, hypertenze) a na 4,1 u osob s angiograficky diagnostikovaným postižením 2 nebo 3 cév. Autoři uzavírají, že genotyp GP Ia 807TT je spojen se zvýšeným rizikem akutní koronární příhody v italské populaci a že genotyp GP Ia CC807 (wilde-type) může představovat určitou protektivní vlohu [15]. Zhao et al prokázali ve skupině 137 pacientů s IM signifikantně vyšší výskyt genotypu TT+T ve srovnání s kontrolní skupinou 175 zdravých osob [v celé skupině 69,34 vs 51,43 %, $p < 0,005$, odds ratio 2,14 (95% CI 1,34–3,41), ve skupině < 60 let 75,9 vs 51,52 %, $p < 0,005$, odds ratio 2,96 (95% CI 1,58–5,55)] [16].

Golanski et al prokázali u pacientů po revaskularizaci bypassem hyperreaktivitu trombocytů především u nosičů alely GP Ia 807T (50 vs 28 %), resp. GP IIIa PlA2 (27 vs 21 %). Hyperreaktivita trombocytů byla prokázána zvláště u pacientů s komplikující pooperační ischemickou příhodou a byla spojena s vyšším výskytem alely GP Ia 807T (83 vs 61 %). Autoři uzavírají, že průkaz testovaných polymorfizmů může být významný pro predikci výskytu ischemických koronárních příhod v kardiocirurgii [14].

Jiné práce však vztah alely GP Ia 807T k trombotickým cévním okluzím neprokázaly. Croft et al pátrali po polymorfizmu GP Ia C807T ve skupině 546 pacientů s IM a 507 zdravých osob (všichni do 75 let věku) a prokázali u pacientů s IM odds ratio 0,88 (95% CI 0,74–1,05, $p = 0,17$) a uzavírají, že alela 807T nevede ke zvýšení rizika IM [17]. Anvari et al neprokázali zvýšený výskyt alely 807T ani ve skupině 94 pacientů, kteří přežili náhlou smrt navozenou maligní arytmií, ani ve skupině 106 pacientů s koronární nemocí bez anamnézy maligní poruchy rytmu. Srovnáním s 217 zdravými osobami uzavírají, že přítomnost alely 807T není rizikem maligní arytmiie u pacientů s koronární nemocí [18]. Morita et al porovnávali výskyt u 210 pacientů s IM a 420 zdravých osob v japonské populaci. Frekvence alely 807T byla podobná v obou skupinách (0,373 vs 0,352) a autoři uzavírají, že je nepravděpodobné, aby byl průkaz alely 807T považován za rizikový faktor IM [19]. Benze et al předpokládali, že se protrombotické změny hemostázy uplatňují při vzniku IM u mladších osob a vyšetřovali výskyt alely 807T u 287 mužů s anamnézou prvního IM před 45. rokem věku. Výsledky porovnávali s nálezem u 138 zdravých osob. Ani v této selektované skupině osob však neprokázali signifikantní rozdíl [21]. Studie ATVBISG (Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Italian Study Group) sledovala výskyt 9 genetických abnormalit systému hemostázy, včetně alely 807T, ve skupině 1 210 pacientů, kteří prodělali IM do 45 let věku a kteří měli dle koronarografie významně menší postižení koronárních tepen ve srovnání se staršími pacienty. Výsledek byl porovnán s výsledky vyšetření 1 210 zdravých osob. U žádné z 9 genetických abnormalit (β -fibrinogen G455A, FVL G1691A, protrombin G20210A, F VII G10976A, GP Ia C807T, GP IIIa C1565T, F XIII G185T, PAI-1 4G/5G, MTHFR

C677T) nebyla prokázána souvislost s nárůstem nebo poklesem rizika IM; v případě polymorfizmu GP Ia C807T odds ratio 1,1 (95% CI 0,9–1,3). Jediným limitem studie je podle autorů skutečnost, že do studie byli zařazeni jen pacienti, kteří IM přežili, a nelze tedy vyloučit, že by se výskyt některé z genetických odchylek zvýšil, pokud by do studie byli zařazeni i pacienti s náhlou kardiální smrtí [22].

Polymorfizmus GP Ia a CMP

Nosičství alely GP Ia 807T představuje zvýšené riziko vzniku CMP u mladých pacientů a riziko významně narůstá v koincenci s konvenčními riziky [10,13].

Carlssonová et al porovnávali význam polymorfizmu GP Ia C807T s uznávanými rizikovými faktory (hypertenze, cukrovka a kouření) u pacientů s CMP, včetně tranzientní ischemické ataky (TIA) a u osob bez známek cerebrovaskulárního onemocnění (hospitalizovaní pacienti i dárce krve) pod 50 let věku ($n = 45$ a 41), resp. nad 50 let věku ($n = 182$ a 129). Ve skupině pacientů s CMP mladších 50 let prokázala signifikantně vyšší výskyt alely GP Ia 807T: $p = 0,023$; odds ratio, 3,02 (95% CI 1,20–7,61). U starších osob je podle autorů rizikovost mutace překryta přítomností ostatních rizik [10]. Reiner et al prokázali 2násobný nárůst rizika ischemické CMP u žen s alelou GP Ia T807 do 45 let věku (< 45 let; odds ratio 2,24 (95% CI 0,99–5,06)) a konstatují, že riziko může dále stoupat v kombinaci s dalšími riziky (obezita, hyperhomocysteinemie) [13]. Rozdíl ve výskytu alely 807T nebyl prokázán ani mezi pacienty s anamnézou ischemické CMP ($n = 86$) a bez ischemické příhody ($n = 67$), u kterých byla prokázána významná stenóza korotid (> 50 % průsvitu) [20].

Polymorfizmus GP Ia a okluze koronárního stentu

Alela 807T nezvyšuje riziko vzniku časné trombózy v místě stentování koronárního řečiště [28] ani riziko restenózy

nebo jiných pozdních komplikací stentů zavedených do koronárních tepen [30].

Trombotické uzávěry vzniklé časně po zavedení stentu do koronárního řečiště jsou významným klinickým problémem. Beckerath et al studovali vliv alely 807T na rozvoj trombózy vzniklé časně po koronárním stentování u 1 797 pacientů. Časná trombóza se v místě stentu (náhlá smrt, IM nebo indikace urgentní cílené revaskularizace) vyskytla jen u 6,5 % nosičů alely T a u 5,3 % pacientů bez průkazu alely T: odds ratio pro alelu T 1,23 (95% CI 0,81–1,86), $p = 0,33$. Autoři na základě těchto výsledků uzavírají, že alela 807T nevede ke zvýšení rizika trombózy indukované stentováním koronárních tepen [28].

Většina trombotických příhod se objevuje během prvních dní po implantaci stentu a manifestuje se rozvojem non-Q IM. Nejčastěji je navozena embolizací agregátů destiček do distálních částí koronárního řečiště nebo okluzí bočních větví [29] na rozdíl od méně časté kompletní okluze stentované tepny. Mezi trombózou indukovanou zavedeným stentem a vzniklou spontánně jsou navíc významné rozdíly, které mohou vysvětlit malou roli polymorfizmu GP Ia C807 v rozvoji časně trombózy v místě stentu. Spontánní trombóza je výsledkem adheze, aktivace a agregace destiček po ruptuře nebo erozi aterosklerotického plaku, který nejčastěji vede jen k mírné nebo střední koronární stenóze a je bohatý na TF. Ten indukuje generaci trombinu a následně prudkou aktivaci a agregaci destiček na povrchu plaku. Oproti tomu jsou těžké koronární stenózy, které se řeší stentováním, obvykle fibrózní, obsahují jen malé množství TF a naopak jsou bohaté na kolagen. Zavedení stentu indukuje značnou aktivaci destiček samo o sobě a na zvířecích modelech bylo prokázáno, že dochází k progresi poškození endotelu a obnažení endotelálních struktur. Cesta aktivace

trombocytů se může u obou typů trombózy lišit, a to může ovlivnit jak funkci, tak význam komplexu GP Ia/Ia [28].

Stejný tým později publikoval výsledky ročního sledování tohoto souboru pacientů ($n = 1769$) se závěrem, že přítomnost alely 807T nevede ke zvýšení rizika restenózy a nebo jiných pozdních komplikací stentování koronárních tepen [30].

Polymorfismus GP Ia a okluze retinálních cév

Hereditární rizikové faktory zasahují i do tíže a dynamiky diabetické retinopatie. Výsledky švédské studie prokázaly zvýšení rizika progresu a tíže diabetické retinopatie u nosičů alely 807T, kteří mají cukrovku déle než 25 let [odds ratio 7,49 (95 % CI 1,75–32,1)] [31]. Vliv polymorfizmu GP Ia C807T na riziko trombotické okluze retinálních žil byl prokázán v malé studii švédských autorů (genotyp 807CT byl prokázán u 82,5 % pacientů a u 50 % zdravých kontrol, $p < 0,05$) [32].

Přes kontroverzní výsledky doposud publikovaných studií a s ohledem na skutečnost, že doposud nebyla publikována žádná metaanalýza, lze alelu GP Ia 807T označit za mírný rizikový faktor, významný především v koincidenci s ostatními faktory, jako jsou kouření, hypertenze, diabetes nebo proteinurie. Je zřejmé, že pro objasnění tohoto problému bude nutné provést a analyzovat velké, prospektivní, genetické a epidemiologické studie porovnávající interakce genetických změn s faktory prostředí, resp. genetických změn mezi sebou [25,26,27].

Literatura

1. Kunicky TJ, Orzechowski R, Annis D et al. Variability of integrin $\alpha_2\beta_1$ activity on human platelets. *Blood* 1993; 82: 2693–2703.
2. Kritzig M, Savage B, Nugent DJ et al. Nucleotide polymorphism in the α_2 gene define multiple alleles that are associated

with differences in platelet $\alpha_2\beta_1$ density. *Blood* 1998; 92: 2382–2388.

3. Santoro SA Platelet surface collagen receptor polymorphisms: variable receptor expression and thrombotic/hemorrhagic risk. *Blood* 1999; 93: 3575–3577.

4. Nieuwenhuis HK, Akkerman JWN, Houdijk WPM et al. Human blood platelets showing no response to collagen fail to express surface glycoprotein Ia. *Nature* 1985; 318: 470–472.

5. Beer JH, Nieuwenhuis HK, Sixma JJ et al. Deficiency of antibody 6F1 binding to the platelet of a patient with an isolated defect in platelet-collagen interaction (abstract). *Circulation* 1988; 78: II-308.

6. Deckmyn H, Chew SL, Vermynen J. Lack of platelet response to collagen associated with an autoantibody against glycoprotein Ia: a novel cause of acquired platelet dysfunction. *Thromb Haemost* 1990; 64: 74–79.

7. Di Paola J, Federici AB, Mannucci PM et al. Low platelet $\alpha_2\beta_1$ levels in type I von Willebrand disease correlate with impaired platelet function in a high shear stress system. *Blood* 1999; 93: 3578–3582.

8. Kunicki TJ, Kritzik M, Annis D et al. Hereditary variation in platelet integrin $\alpha_2\beta_1$ density is associated with two silent polymorphisms in the α_2 gene coding sequence. *Blood* 1997; 89: 193–143

9. Santoso S, Kunicki TJ, Kroll H et al. Association of the platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism with nonfatal myocardial infarction in a young patients. *Blood* 1999; 93: 2449–2453.

10. Carlsson LE, Santoso S, Spitzer C et al. The α_2 gene coding sequence T807/A873 of the platelet collagen receptor integrin $\alpha_2\beta_1$ might be a genetic risk factor for the development of stroke in younger patients. *Blood* 1999; 93: 3582–3586.

11. Moshfegh K, Wuillemin WA, Redondo M et al. Association of two silent polymorphisms of platelet glycoprotein Ia/Ia receptor with risk of myocardial infarction: a case-control study. *Lancet* 1999; 353: 351–354.

12. Kroll H, Gardemann A, Fechter A et al. The impact of the glycoprotein Ia collagen receptor subunit A1648G gene polymorphism on coronary artery disease and acute myocardial infarction (abstract). *Thromb Haemost* 2000; 83: 392–396.

13. Reiner AP, Kumar PN, Schwartz SM et al. Genetic variants of platelet glycoprotein receptors and risk of stroke

- in young women. *Stroke* 2000; 31: 1628–1633.
14. Golanski J, Golanski R, Chizynski K et al. Platelet hyperreactivity after coronary artery bypass grafting: the possible relevance to glycoprotein polymorphisms. A preliminary report. *Platelets* 2001; 12: 241–247.
 15. Casorelli I, De Stefano V, Leone AM et al. The C807T/G873A polymorphism in the platelet glycoprotein Ia gene and the risk of acute coronary syndrome in the Italian population. *Br J Haematol* 2001; 114: 150–154.
 16. Zhao YH, Wang YN, Zhu JQ et al. Association of the polymorphism of platelet membrane glycoprotein I a gene with myocardial infarction. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2003; 20: 417–420.
 17. Croft SA, Hampton KK, Sorrel JA et al. The GPIa C807T dimorphism associated with platelet collagen receptor density is not a risk factor for myocardial infarction. *J Br Haematol* 1999; 106: 771–776.
 18. Anvari A, Janisiw M, Turel Z et al. Platelet glycoprotein Ia gene dimorphism α_2 -807 in malignant arrhythmia in coronary artery disease. *Thromb Res* 2000; 98: 281–286.
 19. Morita H, Kurihara H, Imai Y et al. Lack of association between the platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism and myocardial infarction in Japanese. An approach entailing melting curve analysis with specific fluorescent hybridization probes. *Thromb Haemost* 2001; 85: 226–230.
 20. Streifler JY, Rosenberg N, Chetrit A et al. Cerebrovascular events in patients with significant stenosis of the carotid artery are associated with hyperhomocysteinemia and platelet antigen-1 (Leu33Pro) polymorphism. *Stroke* 2001; 32: 2753–2758.
 21. Benze G, Heinrich J, Schulte H et al. Association of the GPIa C807T and GPIIIa PLA1/A2 polymorphisms with premature myocardial infarction in men. *Eur Heart J* 2002; 34: 325–330.
 22. 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.
 23. Roest M, Banga JD, Grobbee DE et al. Homozygosity for 807T polymorphism in α_2 subunit of platelet $\alpha_2\beta_1$ is associated with increased risk of cardiovascular mortality in high-risk women. *Circulation* 2000; 102: 1645–1650.
 24. Hessner MJ, Dinanuer DM, Kwiatkowski R et al. Age-dependent prevalence of vascular disease-associated polymorphisms among 2689 volunteer blood donors. *Clinical Chemistry* 2001; 47: 1879–1884.
 25. Beer JH, Pederiva S, Pontiggia L. Genetics of platelet receptor single-nucleotide polymorphisms: clinical implications in thrombosis. *Ann Med* 2000; 32(Suppl 1): 10–15.
 26. Kunicki TJ. The role of platelet collagen receptor (glycoprotein Ia/IIa; integrin $\alpha_2\beta_1$) polymorphisms in thrombotic disease. *Curr Opin Hematol* 2001; 8: 277–285.
 27. Reiner AP, Siscovick DS, Rosendaal FR. Platelet glycoprotein gene polymorphisms and risk of thrombosis: facts and fancies. *Rev Clin Exp Hematol* 2001; 5: 262–287.
 28. Von Beckerath N, Koch W, Mehilli J et al. Glycoprotein Ia gene C807T polymorphism and risk for major adverse cardiac events within the first 30 days after coronary artery stenting. *Blood* 2000; 95: 3297–3301.
 29. Abdelmeguid AE, Ellis SG, Sapp SK et al. Defining the appropriate threshold of creatine kinase elevation after percutaneous coronary interventions. *Am Heart J* 1996; 131: 1097.
 30. Von Beckerath N, Koch W, Mehilli J et al. Glycoprotein Ia gene C807T polymorphism and risk of restenosis following coronary stenting. *Atherosclerosis* 2001; 156: 463–468.
 31. Reiner AP, Agardh E, Teramura G et al. Diabetes duration may modify the association between genetic variation in the glycoprotein Ia subunit of the platelet collagen receptor and risk of severe diabetic retinopathy: a working hypothesis. *Thromb Haemost* 2003; 89: 142–148.
 32. Dodson PM, Haynes J, Starczynski J et al. The platelet glycoprotein Ia/IIa gene polymorphism C807T/G873A: a novel risk factor for retinal vein occlusion. *Eye* 2003; 17: 772–777.
 33. Cadroy Y, Sakariassen KS, Charlet JP et al. Role of 4 platelet membrane glycoprotein polymorphisms on experimental arterial thrombus formation in men. *Blood* 2001; 98: 3159–3161.

MUDr. Jaromír Gumulec

www.pr-lab.cz

e-mail: jaromir.gumulec@pr-lab.cz

Doručeno do redakce: 11. 3. 2005

Přijato k otištění: 11. 3. 2005

www.geriatrickarevue.cz