

Glykoprotein IIb/IIIa 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: Jedinečnost role trombocytů při vzniku tepenných trombotických okluzí obrací pozornost na destičky a destičkové glykoproteiny, které jsou do procesu vzniku destičkového trombu zataženy. Genetické varianty destičkových glykoproteinů vzniklé bodovou mutací jejich genů mohou být spojeny se zvýšenou agregabilitou (GP IIIa PLA1/PLA2) trombocytů. Varianta GP IIIa PLA2 (komplex GP IIb/IIIa) významně zvyšuje agregabilitu trombocytů a zprostředkovává změny proliferací buněk hladké svaloviny. Pl(A) polymorfismus, zdá se, zasahuje do etiopatogeneze koronární nemoci a IM tak, že muži s PLA2 alelou mají častěji tenkostěnné, vulnerabilní koronární plaky náchylné k rupturám s následnou masivní (fatální) trombózou. Na druhé straně genotyp PLA1/PLA1 je častěji spojován s přítomností stabilních plaků, kdy IM vzniká progresí koronární stenózy. Metaanalýzy výsledků klinických studií označují tento polymorfismus za mírný rizikový faktor koronární nemoci, vzniku infarktu myokardu, restenózy po perkutánních revaskularizačních zákrocích, okluze v místě aortokoronárního bypassu a cévní mozkové příhody.

Klíčová slova: trombocyty – tepenné trombotické okluze – destičkové glykoproteiny – glykoprotein IIb/III – koronární nemoc

Platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa in the view of its genetic changes

Summary: 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. Genetic variants of platelet glycoproteins originating from point mutations of their genes can be associated with increased thrombocyte aggregability (GP IIIa PLA1/PLA2). GP IIIa PLA2 (complex GP IIb/IIIa) variant significantly increases thrombocyte aggregability and mediates smooth muscle cells proliferation changes. Pl(A) polymorphism seems to interfere in the aetiopathogenesis of coronary disease and MI so that men with PLA2 allele have more frequently thin-walled vulnerable coronary plaques predisposed to ruptures with subsequent massive (fatal) thrombosis. On the other hand PLA1/PLA1 genotype is more frequently associated with the presence of fixed plaques when MI originates from the coronary stenosis progression. Meta-analyses of clinical trials results identify this polymorphism to be mild risk factor for coronary disease, occurrence of myocardial infarction, restenosis after percutaneous revascularisation interventions, occlusions in the site of aortocoronary bypass grafting and cerebral vascular event.

Key words: thrombocytes – arterial thrombotic occlusions – platelet glycoproteins – glycoprotein IIb/III – coronary disease

Úvod

Trombotická okluze tepenného řečiště patří ve skupině mladších pacientů s časně vzniklým infarktem myokardu, s obvykle méně významnou koronární aterosklerózou a s častějším výskytem normálního koronarogramu, k významným etiopatogenetickým mechanismům vedoucím k infarktu myokardu (IM) nebo k ischemické cévní mozkové příhodě (CMP). Jedinečnost role trombocytů při vzniku

tepenných trombotických okluzí obrací pozornost na destičky, destičkové glykoproteiny a jejich genetické varianty, které jsou do procesu vzniku destičkového trombu zataženy.

Polymorfismus genu GP IIIa PLA1/PLA2

PLA1/PLA2 polymorfismus je dán náhradou leucinu (A1) prolinem (A2) v pozici 33 GpIIIa. Podle etnicity se vyskytuje přibližně v 5–25 % populace, v populaci severní Evropy se vari-

anta PLA2 se vyskytuje asi ve 25 %, v podobě PLA2/A2 ve 2 %. Bylo prokázáno, že varianta GP IIIa PLA2 významně zvyšuje agregabilitu trombocytů a že k agregaci stačí nižší prahová koncentrace epinefrinu a ADP [5]. Goodall et al [21] prokázali, na rozdíl od Lasneho et al [22], že pro aktivaci destiček nosičů alely PLA2 je třeba nižší koncentrace peptidu aktivujícího trombinový receptor. Vijayan et al pozorovali, že PLA1/PLA2 poly-

morfismus vytváří mnohočetné rozdíly ve funkci destičkového integrinu $\alpha_{IIb}\beta_3$ [23].

Podklad zvýšené agregability však stále není jasný. Denzita receptorů na destičkách není na rozdíl od polymorfismu GP Ia zvýšená, zdá se však, že reaktivita destiček daná PLA polymorfismem může být modulována koncentrací fibrinogenu. Paradoxně bylo publikováno, že PLA2 pozitivní destičky vážou méně fibrinogenu než destičky s genotypem PLA1/PLA1 [20]. Meiklejohn et al studovali rozdíly ve vzniku vazby fibrinogenu na destičky na průtokovém cytometru mezi skupinou nosičů PLA2 alely a osob PLA1/PLA1 a významný rozdíl nenašli [31]. Feng et al však popisují, že zvýšená agregabilita destiček roste s plazmatickou koncentrací fibrinogenu a že tento vztah je dále závislý na genotypu GP IIIa. Vzestup agregability prokázali statisticky významně u homozygotů PLA1/PLA1 ($p = 0,0005$ resp. $P = 0,003$ pro epinefrinem – resp. ADP-indukovanou agregací). Tato interakce může být zodpovědná za rozporuplné závěry dosavadních studií vztahu agregability destiček a genotypu GP IIIa [6]. Kontroverzní závěry svědčí o tom, že PLA1/PLA2 polymorfismus je nepochybně jen jedním článkem v řetězci dalších molekulárních variant, které ovlivňují reaktivitu trombocytů.

PLA2 alela je významný rizikový faktor koronární trombózy a může být významným prediktorem náhlé koronární smrti ve středním věku [16]. *Homozygoti PLA1/PLA1 predisponují k časné arterioskleróze a rychlejší progresi stabilní koronární nemoci, zatímco nosiči alely PLA2 spíše k trombotickým komplikacím* [17].

GP IIIa je kromě destičkového GP IIb/IIIa exprimován v podobě GP V/IIIa i na buňkách endotelu, hladkého svalstva cévní stěny a na makrofázích, kde zprostředkovává proliferaci buněk hladké svaloviny. *Genetické změny tohoto glykoproteinu, jak se zdá, nejsou spojeny jen se změnou ag-*

regabilitou trombocytů, ale také s rozdíly v proliferaci buněk hladké svaloviny po drobném poškození [13].

Mikkelsen et al publikovali velmi zajímavé výsledky pitev 300 náhle zemřelých mužů středního věku (33 až 69 let). Zjistili totiž, že nosiči PLA2 alely mají významně menší riziko rozvoje koronární stenózy ($p = 0,01$). Frekvence výskytu PLA2 alely byl signifikantně nižší u mužů se stenózou přesahující 50 % [$n = 18,3$ %, odds ratio 0,45 (95% CI 0,22–0,98)] ve srovnání s pacienty se stenózou menší než 25 % (32,9 %). Alela PLA2 byla přítomna u 11 z 22 mužů (50 %) s MI a koronární trombózou [odds ratio 6,6 (95 % CI 2,1–22,8)] a jen u 6 ze 47 mužů (12,8 %) s IM navozeným těžkou stenózou bez nasedající trombózy. Nosiči PLA2 měli rozsáhlejší ruptury nebo ulcerace plaků ($p < 0,05$). *Pl(A) polymorfismus, zdá se, zasahuje do etiopatogeneze koronární nemoci a IM tak, že muži s PLA2 alelou mají častěji tenkostěnné, vulnerabilní koronární plaky náchylné k rupturám s následnou masivní (fatální) trombózou. Na druhé straně genotyp PLA1/PLA1 je častěji spojován s přítomností stabilních plaků, kdy IM vzniká progresí koronární stenózy* [12].

Prominující fibrózní léze autoři našli častěji ($p = 0,05$) u mužů s genotypem PLA1/PLA1 (ve srovnání s nosiči PLA2 alely) i v abdominální části aorty [odds ratio 2,3 (95 % CI 0,99–5,2)]. Vulnerabilní plaky se podobně častěji vyskytovaly u nosičů PLA2, a to především u osob starších 60 let ($p = 0,002$). Autoři uzavírají, že polymorfismus Pl(A) zasahuje i do dynamiky rozvoje arteriosklerózy abdominální aorty [13].

V další práci autoři porovnali výskyt alely PLA2 u 281 mužů náhle zemřelých z důvodu koronární nemoci, 258 mužů zemřelých násilně a u 127 mužů zemřelých na jiné onemocnění. Prevalence alely PLA2 klesala s věkem jen ve skupině mužů zemřelých z kardiálních důvodů. Alela PLA2 byla prokázána u 39,7 % mužů

pod 50 let zemřelých z důvodu koronární nemoci a jen u 28,3 % stejně starých mužů zemřelých z jiných důvodů (odds ratio 2,5; $p = 0,01$). Muži s akutní fatální koronární trombózou ($n = 39$) byli častěji (odds ratio 3,4; $p < 0,005$) nosiči alely PLA2 než zemřelí ($n = 242$) s koronární nemocí bez akutní koronární trombózy (48,7 % vs 24,4 %), a navíc muži s IM a novou nebo starou trombózou ($n = 67$) byli častěji (odds ratio 3,6; $p = 0,005$) nosiči alely PLA2 než muži ($n = 123$) s IM bez trombózy (44,8 % vs 20,3 %). Tato závislost byla zvláště těsná u mužů pod 60 let. Ze studie vyplývá, že *PLA2 alela je významným rizikovým faktorem koronární trombózy a může být významným prediktorem náhlé koronární smrti ve středním věku* [16].

Ve snaze posoudit, zdali se při rozvoji koronární insuficience polymorfismus GP IIIa genu uplatňuje zvýšením agregability trombocytů nebo vlivem na endotel a hladkou svalovinu cév, stejný autorský tým v další práci vyloučil ze souboru 700 náhle zemřelých mužů středního věku (33 až 70 let) případy s koronární trombózou a trombem komplikovanou koronární lézí. V této skupině zemřelých mužů se fibrózní koronární léze vyskytovaly podstatně častěji (OR 2,9; $p < 0,01$) u homozygotů PLA1/PLA1 než u nosičů alely PLA2. Muži s genotypem PLA1/PLA1 měli více stenotické koronární tepny ($p < 0,05$) než přenašeči alely PLA2. Je tedy velmi pravděpodobné, že *homozygoti PLA1/PLA1 predisponují k časné arterioskleróze a rychlejší progresi stabilní koronární nemoci, zatímco nosiči alely PLA2 spíše k trombotickým komplikacím* [17].

Autoři předkládají hypotézu, že PLA polymorfismus může vést na jedné straně k časné arterioskleróze vlivem na funkci endotelu a hladkého svalstva cév prostřednictvím GP V/IIIa a na druhé straně k rozvoji koronární trombózy prostřednictvím variantního GP IIb/IIIa [17]. Z tohoto pohledu je podle našeho názoru

nutné interpretovat často rozporuplné výsledky klinických studií.

Polymorfismus GP IIIa a akutní tepenná okluze

Varianta GP IIIa PLA2 zvyšuje riziko akutní koronární příhody a riziko roste v koincidenci s konvenčními riziky prostředí i s některými hereditárními rizikovými faktory.

Na souvislost mezi polymorfismem a rizikem akutní koronární příhody poprvé upozornili Weiss et al. Srovnáním výskytu genotypu u 71 pacientů s IM a 68 pacientů bez onemocnění srdce prokázali, že varianta GP IIIa PLA2 zvyšuje riziko akutní koronární příhody [odds ratio 2,75 (95% CI 1,28–5,95)]. V podskupině pacientů, u kterých IM vznikl před 60. rokem věku, riziko dále stoupá [odds ratio 6,2 (95% CI 2,11–18,22)] [4]. Carter et al publikovali výsledky studie, ve které porovnávali výskyt alely PLA2 u 405 pacientů s bolestmi na hrudi nebo známky koronární nemoci a u 216 zdravých osob. U nosičů alely PLA2 prokázali nárůst rizika IM [odds ratio 1,66 (95% CI 1,15–2,39), $p = 0,007$] a stenózy více než 1 cévy [odds ratio 1,5 (95% CI 1,01–2,26) $p = 0,04$]. U pacientů s IM vzniklým před 47. rokem věku prokázali alelu PLA2 u 50 % mužů ($p = 0,05$) [7]. Garcia-Ribes et al ve své studii prokázali zvýšenou prevalenci PLA2 alely u pacientů podstupujících perkutánní koronární revaskularizaci. Alela byla prokázána u 37 % pacientů a u 13 % zdravých osob [odds ratio 3,93 (95% CI 1,84–8,53)]. Ve skupině osob mladších 60 let bylo relativní riziko ještě výraznější [odds ratio 12,3 (95% CI 2,98–70,93)] [8]. Anderson et al analyzovali výskyt PLA2 alely u 791 angiograficky vyšetřených osob. PLA2 byla prokázána u 33,8 % pacientů s IM ($n = 225$) a u 26,9 % osob bez IM nebo nestabilní anginy pectoris (NAP) ($n = 276$) [odds ratio 1,39 (95% CI 0,95–2,04) $p = 0,09$]. U osob s angiograficky prokázanou koronární stenózou ví-

ce než 60 % se alela PLA2 vyskytovala v 31,0 % ve srovnání s 28,2 % u osob se zúžením menším než 10 % [odds ratio 1,14 (95% CI 0,78–1,67) $p = 0,50$]. Autoři uzavírají, že alela PLA2 představuje střední riziko nefatálního IM a není vůbec nebo jen lehce asociovaná s arteriosklerotickým postižením koronárního řečiště [10]. Ardissino et al ve své práci prokázali nárůst rizika rozvoje IM u nosičů alely PLA2 mladších 45 let ve srovnání s osobami PLA1. Vyšetřili 200 pacientů s anamnézou IM před 45. rokem věku (185 mužů a 15 žen) a 200 zdravých osob [odds ratio 1,84 (95% CI 1,12–3,03)]. Riziko významně narůstá v podskupině kuřáků [11]. Barakat et al sledovali výskyt alely PLA2 v souboru 220 bělochů s anamnézou akutní koronární příhody bez elevace ST-úseku a zjistili, že polymorfismus byl u kuřáků podstatně méně častý (28,7 % vs 10 %; Pearson χ^2 9,09; $p = 0,0026$) než u nekuřáků. Na základě těchto závěrů usuzují na souvislost mezi kouřením a tímto polymorfismem [39]. Slovenští autoři Melus et al sledovali vztah PLA2 alely k výskytu IM a konstatují, že Pl(A) polymorfismus je mírný rizikový faktor uplatňující se spolu s uznávanými riziky prostředí [14]. Durante-Mangoni et al prokázali jen nesignifikantní navýšení rizika IM u nosičů alely PLA2 ($p = 0,634$) [15]. Výsledky velké epidemiologické studie Copenhagen City Heart Study prokázaly, že genotyp PLA1/PLA1 je spojen s 3násobným vzestupem rizika ischemické choroby srdeční a se 4násobným vzestupem rizika infarktu myokardu u mladých mužů. U žen nebyl tento vztah prokázán [44]. Ve studii CARE (Cholesterol And Recurrent Events) byla prokázána asociace genotypu PLA1/PLA2 a rekurence koronární příhody u osob s anamnézou IM, kteří nedostávali pravastatin, a také skutečnost, že polymorfismus genu angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE) – přítomnost alely D – rizikovost alely PLA2 dále zvyšuje [38].

Analýzou vztahu plazmatické hladiny fibrinogenu a polymorfismu GP IIIa PLA1/PLA2 k riziku kardiovaskulárních příhod se zabývali Boekholdt et al. Neprokázali sice vztah hyperfibrinogenemie ani sledovaného polymorfismu k době manifestace kardiovaskulární příhody, prokázali však signifikantní interakci mezi PLA2 nosičstvím a plazmatickou hladinou fibrinogenu ($p = 0,002$). Nosičství PLA2 alely signifikantně ovlivňuje období bez známek koronární příhody jen u osob s hyperfibrinogenemií (hazard ratio 2,7; 95% CI, 1,1–7,1; $p = 0,03$) [47].

Polymorfismus GP IIIa a revaskularizace bypassem

Nosičství alely PLA2 může představovat riziko rozvoje perioperačního ischemického poškození myokardu v kardiochirurgii.

Rinder et al sledovali u 66 pacientů absolvujících koronární revaskularizaci bypassem vztah polymorfismu GP IIIa PLA1/PLA2, resp. množství cirkulujících aktivovaných trombocytů (CD62P+) k tíži poškození myokardu stanovené na základě množství uvolněného troponinu I. Prokázali, že pacienti s PLA2 mají pooperačně signifikantně vyšší hladinu troponinu I než homozygoti PLA1 ($p = 0,006$) a že peak troponinu I koreluje se vzestupem cirkulujících aktivovaných trombocytů ($p = 0,02$). Autoři uzavírají, že souvislost mezi zvýšením troponinu I a polymorfismem GP IIIa upozorňuje na možný vztah alely PLA2 k tíži perioperačního poškození myokardu [41]. Zotz et al studovali roli polymorfismu GP IIIa u pacientů absolvujících revaskularizaci bypassem. Ve své práci prospektivně vyšetřovali genotyp GP IIIa u 261 pacientů a pacienty po revaskularizaci sledovali 1 rok. Zjistili, že ve skupině operovaných osob, u kterých se objevily okluze v místě bypassu, IM nebo úmrtí po uplynutí prvních 30 pooperačních dní byla prevalence alely PLA2 signifikantně vyšší než u pacientů bez pooperačních komplikací

(60 % – 6 z 10 vs 24 % – 58 z 241; $p \leq 0,05$; odds ratio 4,7). Věk, pohlaví, hmotnost, kouření, hypertenze, cukrovka ani koncentrace cholesterolu a triglycerolů podobný efekt nemá [51].

Řada studií vztah PLA2 a rizika IM nebo ICHS nepotvrzuje. Ridker et al studovali význam polymorfizmu GP IIIa ve velké prospektivní studii. Do Physicians Health Study bylo zařazeno 14 916 původně zdravých mužů a byli sledováni průměrně 8,6 let s cílem porovnat výskyt polymorfizmu PLA1/PLA2 u mužů, kteří onemocněli infarktem myokardu ($n = 374$), ischemickým iktem ($n = 209$) nebo hlubokou žilní trombózou ($n = 121$). Autoři nenašli žádný významný vztah mezi nosičstvím alely PLA2 a kteroukoli ze sledovaných cévních příhod [24]. Samani et al srovnávali výskyt různých genotypů PLA ve skupině 242 pacientů s infarktem myokardu a 209 zdravých kontrol a ve studovaných skupinách neprokázali signifikantní rozdíly [25]. Významnost alely PLA2 pro vznik arteriálního trombotického onemocnění neprokázali ani Corral et al na skupině 103 osob s cerebrovaskulárním onemocněním, 101 osob s ischemickou chorobou srdeční a 286 zdravých osob srovnatelného věku, pohlaví a rasy [26]. Herrmann et al ve velké multicentrické studii (ECTIM Study) nenašli rozdíly ve výskytu jednotlivých genotypů GP IIIa PLA1/PLA2 mezi pacienty s IM a zdravými kontrolami [37]. O rok později Scaglione et al publikovali srovnání výskytu alely PLA2 ve skupinách 98 mladých pacientů s infarktem myokardu vzniklým před 45. rokem věku a 98 srovnatelných zdravých dárců se závěrem, že genotyp neovlivňuje riziko vzniku koronární příhody [27]. Podobný závěr vyplynul i ze studie publikované Mamottem et al, kteří porovnávali skupiny 589 osob mladších 50 let s projevy koronární nemoci a 207 osob absolvujících perkutánní koronární angioplastiku se srovná-

telným souborem 570 zdravých dárců [28]. Souvislost mezi současným výskytem heterozygotní formy familiární hyperlipoproteinemie navozené různými mutacemi genu pro receptor níže denzního lipoproteinu (LDL) a alely PLA2, která by vedla k vyššímu riziku akutních koronárních syndromů, studoval Cenarro et al. V souboru 40 nosičů heterozygotní formy familiární hyperlipoproteinemie prokázali alelu PLA2 u 20 osob podobně jako u 22 osob ze 40členného kontrolního souboru srovnatelného věku, pohlaví a genetického defektu v genu pro LDL-receptor. Rozdíl tedy nebyl v tomto souboru významný [30]. Nassar et al srovnali výskyt PLA2 alely u pacientů s IM, AP nebo angiograficky prokázanou koronární nemocí manifestovanou ve věku pod 50 ($n = 150$) nebo nad 65 let ($n = 150$). Rozdíl ve výskytu nebyl významný (pod 50 let 17,3 % vs nad 65 let 15,7 %; $p = 0,58$) podobně jako v případě výskytu alely apolipoproteinu B-100 Q3611 a delece alely angiotenzin konvertujícího enzymu. Statisticky významně častěji se ve skupině mladších pacientů vyskytovala jen alela apolipoproteinu E E4 (APO E) a ve skupině starších nemocných alela apolipoproteinu E2 [32].

Benze et al sice prokázali vyšší výskyt alely PLA2 u 287 mužů s anamnézou prvního IM před 45. rokem věku než u 138 zdravých osob, nicméně porovnáním s ostatními rizikovými faktory zjistili, že alela PLA2 není sama o sobě ani v souvislosti s paralelně studovaným polymorfizmem GP Ia C807T nezávislým rizikovým faktorem časného IM [2]. Rosenberg et al sledovali výskyt tohoto polymorfizmu a dalších genetických variant destičkových receptorů (GP Ia C807T, HPA-2a[b VNTR a Kozak C]T u GP Ib α) u 100 mladých mužů s prvním IM před 53. rokem věku a u kontrolní skupiny 119 srovnatelně starých zdravých osob. Výskyt žádného z polymorfizmů se v obou sku-

pinách nelišil a autoři uzavírají, že studované polymorfizmy destičkových receptorů nejsou nezávislými rizikovými faktory akutního infarktu myokardu [40]. Rizikovitost polymorfizmu neprokázala ani ATVBISG (Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Italian Study Group) [3]. Volzke et al analyzovali výskyt různých genetických, protrombotických působících vloh včetně polymorfizmu GP IIIa PLA1/PLA2 u 511 pacientů, kteří absolvovali perkutánní transluminální koronární angioplastiku (PTCA) bez zavedení stentu. U 160 pacientů (31,3 %) došlo k restenóze a u 35 nemocných (28,5 % z pacientů s restenózou) se restenóza objevila opakovaně. Asociace s opakovanými okluzemi věnčitých tepen nebyla prokázána u žádného ze studovaných polymorfizmů (ani GP IIIa) [46].

Polymorfizmus GP IIIa a rozsah arteriosklerotického poškození koronárního řečiště

Gardemann et al studovali vztah genotypu PLA1/PLA2 k tíži koronární nemoci (coronary heart disease score Gensini) a k výskytu IM u 2 252 angiograficky vyšetřených mužů. V celé skupině sice alela PLA2 nevedla k navýšení rizika vzniku nebo zvýšení tíže ischemické choroby srdeční, ve skupině tzv. nižšího rizika (po vyloučení osob s BMI nad 26,9 a/nebo s apoA1 pod 1,43 g/l) však byla tíže choroby u osob s genotypem PLA2/PLA2 signifikantně větší ve srovnání s osobami PLA1/PLA1 [9]. Gruchala et al vyšetřovali polymorfizmus GP IIIa PLA1/PLA2 u 397 mužů, bělochů s významným angiograficky prokázaným koronárním poškozením a prokázali, že prevalence genotypu PLA1/PLA1 byla u mužů s multiple-vessel poškozením (2 nebo 3 cévy s více než 50% stenózou) signifikantně vyšší než u pacientů s poškozením 1 věnčité tepny. Autoři uzavírají, že PLA1/PLA1 genotyp je spojen s rozsáhlejším poškozením koronárního řečiště [42].

Kekomaki et al porovnávali výskyt PLA2 alely u 133 osob s koronární insuficiencí, 234 osob s cerebrovaskulárním onemocněním a 326 kontrolních osob pocházejících ze dvou regionů Finska, které se liší výskytem kardiovaskulárních onemocnění. Zjistili, že se výskyt sledované alely neliší ani ve skupině koronární (13 %) či cerebrovaskulární (14 %) nemoci a že není rozdíl ani vzhledem ke kontrolní skupině (13 %). Autoři našli vyšší výskyt alely u osob s pozitivní rodinnou anamnézou časně koronární příhody, tento fakt nebyl mnohorozměrnou statistickou analýzou prokázán jako statisticky významný [29]. Bladbjerg et al vyšetřovali genotyp vybraných ukazatelů kardiovaskulárního rizika ve skupině 100letých osob a u 20–64letých (medián 42 let) dárců krve (kromě GP IIIa PLA1/PLA2 FVII R/Q353, F VII intron 7 (37bp)n, F VII-323ins10, β -fibrinogen -455G/A, PAI-1 -675 4G/5G, t-PA intron 8 ins 311, protrombin G20210A, MTHFR C677T, ACE intron 16 ins 287 a angiotenzinogen M/T235). Předpoklad nižšího výskytu rizikových alel ve skupině stoletých však nebyl potvrzen [33]. Bottiger et al publikovali výsledky velké studie sledující výskyt PLA2 alely (a polymorfizmu HPA-3) u 998 osob s angiograficky prokázanou koronární nemocí bez prodělaného IM, 793 osob s anamnézou IM, 340 osob kontrolní skupiny bez angiografických známek koronární nemoci nebo anamnézy IM a u 104 dárců krve bez známek onemocnění srdce. Rozložení různých genotypů bylo ve všech skupinách srovnatelné a autoři vcelku jednoznačně uzavírají, že studované genetické změny (samostatně ani dohromady) nezvyšují riziko koronární nemoci ani IM [34]. Brscic et al sledovali (46 ± 12 měsíců, rozmezí 25–72 měsíců) 106 mladých pacientů (průměrný věk 40 ± 4 roky, rozmezí 23–45 let) s anamnézou IM. V průběhu sledování 21 osob zemřelo na onemocnění srdce, dostalo re-

cidivu IM nebo muselo absolvovat revaskularizační výkon. V této skupině bylo statisticky významně více osob s pozitivní rodinnou anamnézou koronární nemoci [$p = 0,005$, odds ratio 8,3 (95% CI 2–35)], s E4 alelou apolipoproteinu E [$p = 0,004$, odds ratio 6,8 (95% CI 2–22)], kuřáků cigaret po první koronární příhodě [$p = 0,008$, odds ratio 10,9 (95% CI 2–62)] a pacientů s postižením sestupného raménka levé koronární tepny ($p = 0,02$, odds ratio 6,6; 95% CI 1,3–33). Význam ostatních sledovaných rizikových faktorů včetně polymorfizmu genu GP IIIa je menší nebo nejasný. Autoři uzavírají, že infarkt myokardu je u mladých pacientů obvykle charakterizován mnohačetnými rizikovými faktory a dobrou prognózou při krátkém nebo středně dlouhém sledování. Přítomnost významného koronárního postižení prokázaného angiograficky představuje velkou pravděpodobnost rizika časněho rozvoje aterosklerotického procesu. Polymorfizmus APO E genu – přítomnost alely epsilon 4 (E4) – představuje silný a nezávislý prediktor časněho vzniku a akcelerované progresse koronární nemoci [35]. Aleksic et al v rámci Atherosclerosis Risk In Communities Study zpracovali výsledky genotypování PLA1/PLA2 a stanovení β -tromboglobulinu u 439 osob s průkazem koronární nemoci a kontrolního souboru 544 osob (z nichž 18 mělo známky koronární nemoci). Výskyt PLA2 alely byl v obou skupinách podobný a vyšetřením hladiny β -tromboglobulinu nebyla prokázána významnější aktivace trombocytů u nosičů sledované alely. Autoři tedy uzavírají, že zdraví nosiči PLA2 alely nemají zvýšené riziko koronární nemoci [36]. Studium vztahu mezi polymorfizmem GP IIIa a rozsahem postižení koronárního řečiště se zabývala i skupina kolem Lagercrantz. Autoři u 369 pacientů s anamnézou IM před 60. rokem věku neprokázali signifikantní rozdíly mezi rozsahem postižení ko-

ronárního řečiště u osob různého genotypu GP IIIa, a dokonce neprokázali ani rozdíly ve výskytu alely PLA2 při srovnání se souborem 388 osob bez ischemické choroby srdeční [45].

Je možné, že kontroverzní výsledky jsou dané různým typem postižení koronárního řečiště (viz výsledky autopsií v pracích Mikkelssoona et al).

Polymorfizmus GP IIIa a trombóza, resp. restenóza v oblasti koronárního stentu

Alela PLA2 je významný rizikový faktor časně vzniklé trombózy i pozdně vznikající restenózy v místě koronárního stentu. Výskyt restenózy lze snížit statiny i v této geneticky determinované populaci pacientů.

Walter et al studovali roli polymorfizmu GP IIIa v rozvoji trombózy v oblasti koronárního stentu. Po dobu 30 dní po zavedení stentu sledovali 318 pacientů. PLA2 alelu prokázali u 63 osob (19,8 %) a 255 pacientů (80,2 %) mělo genotyp PLA1/PLA1. Okluze stentu se objevila u 5 homozygotů PLA1/PLA2 (1,9 %) a u 6 nosičů PLA2 alely (9,5 %) [odds ratio 5,26 (95% CI 1,55–17,85)]. Na základě multivariátní regresní analýzy autoři uzavírají, že genotyp PLA1/PLA2 je nezávislý rizikový faktor trombózy stentu a doporučují antiagregační léčbu inhibitory GP IIb/IIIa u nosičů alely PLA2 [48].

Restenóza je významným omezením perkutánních koronárních intervencí. V závislosti na typu výkonu a individuálních rizicích pacientů se objevuje u 20–50 % léčených osob. Restenóza je zapříčiněna komplexem jen zčásti poznaných mechanismů. Na rozvoji restenózy se podílí vznik trombu v místě poškození, formace neointimy jako výsledek migrace a proliferace buněk hladké svaloviny a produkce extracelulární matrix i remodelace cévní stěny. Nejde o náhodný jev, rozvíjí se významněji u vybrané skupiny pacientů. Tyto osoby mají určité typické změny, které umožňují jejich zařazení do ri-

zikové skupiny. Konvenční rizikové faktory disponují v této oblasti jen malou prediktivní silou. Dnes je známo, že určité polymorfizmy genů vedou ke kvantitativním nebo kvalitativním (funkčním) změnám genového produktu se vztahem k rozvoji restenózy. V těchto souvislostech patří mezi nejprozkoumanější polymorfizmy ACE D/I a GP IIIa PLA1/PLA2. Kastrati et al angiograficky sledovali po dobu 6 měsíců 1 150 pacientů s úspěšně zavedeným stentem do koronárního řečiště. End-point-studie bylo zjištění incidence angiograficky dokumentované restenózy (více než 50 %). V souboru bylo 72,5 % homozygotů PLA1/PLA1, 24,7 % heterozygotů PLA1/PLA2 a 2,8 % homozygotů PLA2/PLA2. Nosiči alely PLA2 měli signifikantně vyšší výskyt restenózy než pacienti PLA1/PLA1 [47 % vs 38 %; odds ratio 1,42 (95% CI, 1,09–1,84)]. Riziko bylo vyšší u homozygotů PLA2/PLA2 (53,8 % restenózy). Vliv PLA2 alely na rozvoj restenózy byl výraznější u žen – 52 % u žen s PLA2 versus 33 % u žen s PLA1/PLA1 [odds ratio 2,21 (95 % CI, 1,27–3,85)]. Přítomnost PLA2 alely představuje podle autorů nezávislý rizikový faktor pro rozvoj restenózy [adjustovaný odds ratio 1,35 (95% CI, 1,07–1,70)] [50]. Walter et al v další práci popisují možný vztah mezi léčbou statiny a polymorfismem GP IIIa. Statiny mají významné antiproliferativní, protizánětlivé a antitrombotické vlastnosti, které velmi pravděpodobně interferují s procesy restenózy v místě zavedeného stentu. Autoři sledovali po dobu 6 měsíců 650 pacientů po provedeném stentování koronárního řečiště a u nosičů PLA2 alely prokázali signifikantní nárůst četnosti restenózy, který byl zrušen léčbou statiny (50,9 % vs 28,6 %; $p = 0,01$). Statiny navíc vedly k významné redukci (28,2 % vs 49,3 %; $p < 0,01$) výskytu komplikací koronárních příhod jako IM, srdeční smrt, cílení revaskularizace u nosičů PLA2 [53]. Kastrati et al v jiné práci sledovali

vztah polymorfizmu GP IIIa a úmrtí, IM a potřeby urgentní revaskularizace během prvních 30 dní po zavedení koronárního stentu u 1 759 pacientů. Genotyp PLA1/PLA1 prokázali u 70,2 % pacientů, PLA2/PLA2 u 2,6 % vyšetřených osob a PLA1/PLA2 u 27,2 % nemocných. Sledovaný end-point se vyskytl u 5,5 % nosičů PLA2 a u 5,4 % nosičů PLA1/PLA1 ($p = 0,94$), z toho bylo 4,8 % heterozygotů PLA1/PLA2 a 13,0 % homozygotů PLA2/PLA2 ($p = 0,02$). Autoři uzavírají, že izolovaná přítomnost jediné alely PLA2 (genotyp PLA1/PLA2) nevede ke zvýšení rizika sledovaných komplikací koronárního stentování během prvních 30 pooperačních dní. Zvýšené riziko představuje pravděpodobně jen homozygotní forma PLA2/PLA2, pro potvrzení je však potřeba doplnit větší soubor pacientů [52].

Práce Lauleho et al *asociaci polymorfizmu GP IIIa a trombozy stentu neprokázala*. Zmíněný autorský tým srovnal frekvenci genotypů GP IIIa u 1 000 pacientů s angiograficky potvrzenou koronární nemocí (271 z nich absolvovalo koronární angioplastiku, 102 koronární atherektomii a 280 zavedení stentu) a 1 000 věkem a pohlavím srovnatelných osob kontrolní skupiny. Ve své práci neprokázali vztah alely PLA2 k nárůstu rizika trombotických komplikací těchto výkonů [relativní riziko 1,36 (95 % CI 0,70–2,70), $p = 0,37$]. Kauzální vliv alely PLA2 nebyl prokázán ani v analýze jednotlivých podskupin a genotypy PLA1/PLA2 nebo PLA1/PLA1 nebyly frekventnější ani ve skupině osob s časnou manifestací choroby (do 40 let) nebo s anamnézou IM [49]. Gorchakova et al analyzovali výsledky 18měsíčního sledování 292 pacientů s IM, kteří podstoupili zavedení stentu s léčbou abciximabem nebo fibrinolýzou alteplázou v monoterapii nebo v kombinaci s abciximabem. Účinek reperfuze sledovali scintigraficky (technecium^{99m} před výkonem a 2 týdny po výkonu). Autoři neprokázali signifikantní rozdíl

ly ve výsledku reperfuze mezi nosiči alely PLA2 a homozygoty PLA1/PLA1 (salvage index $0,4 \pm 0,50$ vs $0,4 \pm 0,43$; $p = 0,48$; konečný rozsah IM $16,8 + 20,8$ % vs $18,4 \pm 19,1$ % levé komory, $p = 0,046$ jakož i 18měsíční mortality 8,5 % vs 7,1 %, $p = 0,69$). Nevýznamný vztah nosičství PLA2 alely a záchrany myokardu byl sledován u obou možností reperfuze – stentování i fibrinolýzy [54].

Polymorfismus GP IIIa a ischemické ikty

Carter et al porovnávali výskyt polymorfizmu GP IIIa a GP Ib a známek aktivace trombocytů v souboru 609 pacientů s akutním iktem a 435 zdravých osob. Významný rozdíl ve výskytu alely PLA2 objevili u pacientů, kteří nikdy nekouřili cigarety ($p = 0,03$) a kteří prodělali iktus ve věku do 50 let ($p = 0,02$) [56]. Reiner et al prokázali, že PLA2 zvyšuje riziko ischemické CMP u mladých žen [1]. Pongracz et al sledovali prevalenci PLA2 alely u 234 pacientů s anamnézou iktu a 173 zdravých dárců. Genotyp PLA1/PLA2 prokázali signifikantně častěji u pacientů (30,4 % vs 23,5 %) než u zdravých dárců [odds ratio 1,42 (95 % CI 0,87–2,31), $p = 0,15$] a ve skupině pacientů nad 50 let dokonce ve 33,6 % [odds ratio 1,65 (95 % CI 0,94–2,87), $p = 0,09$]. U pacientů pod 50 let se častěji vyskytovala stenóza vnitřní karotidy 20–85 % ($p = 0,09$). Autoři uzavírají, že genotyp PLA1/PLA2 zvyšuje riziko iktu u osob nad 50 let a že riziko dále narůstá u osob se současnou mutací genu protrombinu G20210A [58].

Carlsonová et al porovnávali výskyt polymorfizmů různých destičkových receptorů včetně GP IIIa u 218 osob s anamnézou iktu, 165 neurologických pacientů bez známek cerebrovaskulární choroby a 321 zdravých dárců krve. Sledované genetické vlohy nemají podle závěrů studie žádný vztah k riziku iktu [57]. Wagner et al sledovali vztah polymorfizmu GP IIIa a ischemického iktu

u mladých žen. Porovnali výsledky vyšetřování 65 žen ve věku 15–44 let a kontrolního souboru 122 kontrol a neprokázali vztah polymorfismu k riziku iktu kromě podskupiny bílých žen s objasněnou etiologií iktu [celkové odds ratio 3,0 (95% CI 0,9–10,4)]; černošky 0,7 (95% CI 0,1–7,1), resp. bělošky 12,8 (95% CI 1,2–135,0) [55]. Corral et al neprokázali vztah mezi alelou PLA2 a cerebrovaskulárním onemocněním ve skupině 103 pacientů a 286 zdravých osob [26]. Ridker et al ve velké prospektivní studii nenašli u 14 916 pacientů (the Physicians Health Study) žádný významný vztah mezi výskytem alely PLA2 a rizikem iktu [24]. Pongracz et al porovnali výsledky vyšetřování polymorfismu GP IIIa PLA1/PLA2, protrombin G20210A, faktor V Leiden, ACE I/D, MTHFR C677T a mutace genu β -řetězce fibrinogenu G455A u 253 pacientů s anamnézou iktu a u 173 zdravých dárců. Samotný polymorfismus GP IIIa sice nevedl k navýšení rizika iktu, vedl však ke zvýšení rizikovosti protrombinu G20210A [odds ratio 4,9 v případě izolované přítomnosti mutace genu protrombinu G20210A, resp. 6,74 (95% CI 1,1–18,2)] u osob se současnou mutací genu protrombinu G20210A a GP IIIa PLA1/PLA2 u mladých osob [59]. Van Goor et al publikovali výsledky studie na 80 pacientech s ischemickým iktem nebo tranzitorní ischemickou atakou mladších 45 let, které srovnali s výsledky genotypování GP IIIa PLA1/PLA2 u 60 zdravých dárců krve. Genotyp PLA1/PLA2 prokázali u 16 % pacientů a u 27 % dárců, resp. genotyp PLA2/PLA2 jen u 4 % pacientů. Relativní riziko ischemického iktu asociovaného s alelou PLA2 je jen 0,8 (95 % CI 0,3–1,9). Studie tedy nepotvrdila hypotetickou asociaci mezi polymorfismem GP IIIa a ischemickým iktem [60].

Podle některých prací mohou být kontroverzní výsledky studií dány různou etiopatogenetickou podstatou CMP. CMP je

totiž velmi heterogenní skupina onemocnění s mnohočetnou etiologií jako arterioskleróza, kardiální embolizace, neaterosklerotická vaskulopatie a hematologické změny.

Metaanalýzy klinických studií

S cílem objasnit význam polymorfismu PLA1/PLA2 pro riziko koronární nemoci byla v roce 2001 publikována metaanalýza 34 klinických studií týkající se vztahu ke koronární nemoci a 6 studií pro restenózy po revaskularizacích, kam bylo zahrnuto 9 095 pacientů a 12 508 kontrol. Z analýzy vyplývá, že nosiči alely PLA2 mají sice mírně, ale statisticky významně vyšší riziko koronární nemoci (celkové odds ratio 1,10; 95% CI 1,03–1,18 a u osob pod 60 let odds ratio 1,21; 95% CI 1,05–1,38). Riziko dále narůstá u méně heterogenních podskupin (ženy nosičky jsou pravděpodobně rizikovější než muži) a u mladších nemocných. Dalším závěrem provedené metaanalýzy je tvrzení, že alela PLA2 představuje pro své nosiče významně vyšší riziko okluzí po revaskularizačních zákrocích [odds ratio 1,31 (95% CI 1,10–1,56)] [18].

Poněkud později publikovaná metaanalýza srovnávala význam různých genetických faktorů pro riziko rozvoje kardiovaskulární choroby. Genotyp PLA1/PLA2 vedl k mírnému navýšení rizika koronární nemoci u 7 920 osob [odds ratio 1,12 (95% CI 1,01–1,24)], ale nebyl spojen se zvýšením rizika ischemického iktu u 1 855 nemocných (odds ratio 0,80; 95% CI 0,62–1,04) [19].

Burr et al publikovali v roce 2003 metaanalýzu 12 epidemiologických studií s podobným závěrem – PLA2 polymorfismus zvyšuje riziko koronární nemoci [43].

Literatura

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. Weiss EJ, Bray PF, Tayback M et al. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 1090–1094.

5. Feng DL, Lindpaintner K, Larson MG et al. Increased platelet aggregability associated with platelet GPIIIa PLA2 polymorphism: the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1142–1147.

6. Feng DL, Lindpaintner K, Larson MG et al. Platelet glycoprotein IIIa Pl(a) polymorphism, fibrinogen and platelet aggregability: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 104: 140–144.

7. Carter AM, Ossei-Gerning N, Wilson IJ et al. Association of the platelet Pl(A) polymorphism of glycoprotein IIb/IIIa and the fibrinogen Bbeta 448 polymorphism with myocardial infarction and extent of coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 1424–1431.

8. Garcia-Ribes M, Gonzales-Lamuno D, Hernandez-Estefania R et al. Polymorphism of the platelet glycoprotein IIIa in patients with coronary stenosis. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1126–1129.

9. Gardemann A, Humme J, Stricker J et al. Association of the platelet glycoprotein IIIa PLA1/A2 gene polymorphism to coronary artery disease but not to nonfatal myocardial infarction in low risk patients. *Thromb Haemost* 1998; 80: 214–217.

10. Anderson JL, King GJ, Bair TL et al. Association between a polymorphism in the gene encoding glycoprotein IIIa and myocardial infarction or coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 727–733.

11. Ardissino D, Mannucci PM, Merlini PA et al. Prothrombotic genetic risk factors in young survivors of myocardial infarction. *Blood* 1999; 94: 46–51.

12. Mikkelsen J, Perola M, Laippala P et al. Glycoprotein IIIa Pl(A) polymorphism associated with progression of coronary

- artery disease and with myocardial infarction in autopsy series of middle-aged men who died suddenly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2573–2578.
13. Mikkelsen J, Perola M, Kauppi L et al. The GPIIIa Pl(A) polymorphism in the progression of abdominal aortic atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999; 147: 55–60.
14. Melus V, Pullmann R, Hybenova J et al. Is PLA1/A2 gene polymorphism of platelet membrane glycoprotein IIIa a risk factor for myocardial infarct? *Bratisl Lek Listy* 1999; 100: 593–597.
15. Durante-Mangoni E, Davis GJ, Ahmed N et al. Coronary thrombosis and the platelet glycoprotein IIIa gene PLA2 polymorphism. *Thromb Haemost* 1998; 80: 218–219.
16. Mikkelsen J, Perola M, Laippala P et al. Glycoprotein IIIa Pl (A1/A2) polymorphism and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1317–1323.
17. Mikkelsen J, Perola M, Penttilä A et al. The GPIIIa ($\beta 3$ integrin) PLA polymorphism in the early development of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2001; 154: 721–727.
18. Di Castelnuovo A, de Gaetano G, Donati MB et al. Platelet glycoprotein receptor IIIa polymorphism PLA1/PLA2 and coronary risk: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 626–633.
19. Wu AH, Tsongalis GJ. Correlation of polymorphisms to coagulation and biochemical risk factors for cardiovascular diseases. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1361–1316.
20. Goldschmidt-Clermont P, Weis E, Shear W et al. Platelets from PLA2(–) individuals bind more exogenous fibrinogen than from PLA2(+) individual. *Blood* 1996; 88: 26a.
21. Goodall AH, Curzen N, Panesar M et al. Increased binding of fibrinogen to glycoprotein IIIa-proline33 (HPA-1b, PLA2, Zwb) positive platelets in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 1999; 20: 742–747.
22. Lasne D, Krenn M, Pingault V et al. Interdonor variability of platelets response to thrombin receptor activation: influence of PLA2 polymorphism. *Bj J Haematol* 1997; 99: 801–807.
23. Vijayan KV, Goldschmidt-Clermont P, Ross C et al. The Pl(A2) polymorphism of integrin $\beta(3)$ enhances outside-in signaling and adhesive functions. *J Clin Invest* 2000; 105: 793–802.
24. Ridker PM, Hennekens CH, Schmitz C et al. PLA1/PLA2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risks of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis. *Lancet* 1997; 349: 385–388.
25. Samani NJ, Lodwick D. Glycoprotein IIIa polymorphism and risk of myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1997; 33: 693–697.
26. Corral J, Gonzalez-Conejero R et al. HPA-1 genotype in arterial thrombosis: role of HPA-1b polymorphism in platelet function. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997; 8: 284–290.
27. Scaglione L, Bergerone S, Gaschino G et al. Lack of relationship between the PLA1/PLA2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and premature myocardial infarction. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 385–388.
28. Mamotte CD, van Bockxmeer FM, Taylor RR. Pla1/a2 polymorphism of glycoprotein IIIa and risk of coronary artery disease and restenosis following coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1998; 82: 13–16.
29. Kekomaki S, Hamalainen L, Kauppinen-Makelin R et al. Genetic polymorphism of platelet glycoprotein IIIa with acute myocardial infarction and acute ischaemic stroke. *J Cardiovasc Risk* 1999; 6: 13–17.
30. Cenaro A, Casao E, Civeira F et al. P1A1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risk of acute coronary syndromes in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1999; 143: 99–104.
31. Meiklejohn DJ, Urbaniak SJ et al. Greaves M Platelet glycoprotein IIIa polymorphism HPA 1b (PLA2): no association with platelet fibrinogen binding. *Br J Haematol* 1999; 105: 664–666.
32. Nassar BA, Dun J, Title LM et al. Relation of genetic polymorphisms of apolipoprotein E, angiotensin-converting enzyme, apolipoprotein B-100 and glycoprotein IIIa and early-onset coronary heart disease. *Clin Biochem* 1999; 32: 275–282.
33. Bladbjerg EM, Andersen-Ranberg K, de Maat MP et al. Longevity is independent of common variations in genes associated with cardiovascular risk. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1100–1105.
34. Bottiger C, Kastrati A, Koch W et al. HPA-1 and HPA-3 polymorphisms of the platelet fibrinogen receptor and coronary artery disease and myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2000; 83: 559–562.
35. Brscic E, Bergerone S, Gagnor 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 et medium-term follow-up. *Am Heart J* 2000; 139: 979–984.
36. Aleksic N, Juneja H, Folsom AR et al. Platelet Pl(A2) allele and incidence of coronary heart disease: results from the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2000; 102: 1901–1905.
37. Herrmann SM, Poirier O, Marques-Vidal P et al. The Leu33/Pro polymorphism (PLA1/PLA2) of the glycoprotein IIIa (GPIIIa) receptor is not related to myocardial infarction in the ECTIM Study. *Etude Cas-Temoins de l'Infarctus du Myocarde. Thromb Haemost* 1997; 77:1179–1181.
38. Bray PF, Cannon CP, Goldschmidt-Clermont P et al. The platelet Pl (A2) and angiotensin-converting enzyme (ACE) D allele polymorphisms and the risk of recurrent events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 88: 347–352.
39. Barakat K, Kennon S, Hitman GA et al. Interaction between smoking and the glycoprotein IIIa Pl(A2) polymorphism in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1639–1643.
40. Rosenberg N, Zivelin A, Chetrit A et al. Effects of platelets membrane glycoprotein polymorphisms on the myocardial infarction in young males. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 411–414.
41. Rinder CS, Mathew JP, Rinder HM et al. Platelet PLA2 polymorphism and platelet activation are associated with increased troponin I release after cyrdiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2002; 97: 1118–1122.
42. Gruchala M, Cieciewicz D, Ochman K et al. Association between the Pl(A) platelet glycoprotein GPIIIa polymorphism and extent of coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2003; 88: 229–237.
43. Burr D, Doss H, Cooke GE et al. A meta-analysis of studies in the association of the platelet PlA polymorphism of glycoprotein IIIa and risk of coronary heart disease. *Stat Med* 2003; 22: 1741–1760.
44. Bojesen SE, Juul K, Schnor P et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa Pl (A2)/Pl(A2)

homozygosity associated with risk of ischemic cardiovascular disease and myocardial infarction in young men: the Copenhagen City Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 661–667.

45. Lagercrantz J, Bergman M, Lundman P et al. No evidence that the PLA1/PLA2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa is implicated in angiographically characterized coronary Atherosclerosis and premature myocardial infarction. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 749–753.

46. Volzke H, Grimm R, Robinson DM et al. Candidate genetic markers and the risk of restenosis after coronary angioplasty. *Clin Sci (Lond)* 2004; 106: 35–42.

47. Boekholdt SM, Peters RJ, de Maat MP et al. Interaction between a genetic variant of the platelet fibrinogen receptor and fibrinogen levels in determining the risk of cardiovascular events. *Am Heart J* 2004; 147: 181–186.

48. Walter DH, Schachinger V, Elsner M et al. Platelet glycoprotein IIIa polymorphisms and risk of coronary stent thrombosis. *Lancet* 1997; 350: 1217–1219.

49. Laule M, Cascorbi I, Stangl V et al. A1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa and association with excess procedural risk for coronary catheter interventions: a case-controlled study. *Lancet* 1999; 353: 708–712.

50. Kastrati A, Schomig A, Seyfarth M et al. PLA polymorphism of platelet gly-

coprotein IIIa and risk of restenosis after coronary stent placement. *Circulation* 1999; 99: 1005–1010.

51. Zotz RB, Klein M, Dauben HP et al. Prospective analysis after coronary-artery bypass grafting: platelet GP IIIa polymorphism (HPA-1b/PLA2) is a risk factor for bypass occlusion, myocardial infarction and death. *Thromb Haemost* 2000; 83: 404–407.

52. Kastrati A, Koch W, Gawaz M et al. PLA polymorphism of glycoprotein IIIa and risk of adverse events after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 84–89.

53. Walter DH, Schachinger V, Elsner M et al. Statin therapy is associated with reduced restenosis rates after coronary stent implantation in carriers of the Pl (A2) allele of the platelet glycoprotein IIIa gene. *Eur Heart J* 2001; 22: 587–595.

54. Gorchakova O, Koch W, Mehilli J et al. Pl (A) polymorphism of the glycoprotein IIIa and efficacy of reperfusion therapy in patients with acute myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2004; 91: 141–145.

55. Wagner KR, Giles WH, Johnson CJ et al. Platelet glycoprotein receptor IIIa polymorphism PLA2 and ischemic stroke risk: the Stroke Prevention in Young Women Study. *Stroke* 1998; 29: 581–585.

56. Carter AM, Catto AJ, Bamford JM et al. Platelet GP IIIa PLA and GP Ib variable

number tandem repeat polymorphism and markers of platelet activation in acute stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1124–1131.

57. Carlsson LE, Greinacher A, Spitzer C et al. Polymorphisms of the human platelet antigens HPA-1, HPA-2, HPA-3 and HPA-5 on platelet receptors for fibrinogen (GPIIa/IIIa), von Willebrand factor (GPIb/IX) and collagen (GPIa/IIa) are not correlated with an increased risk for stroke. *Stroke* 1997; 28: 1392–1395.

58. Pongracz E, Tordai A, Csornai M et al. Platelet glycoprotein IIa/IIIa (LeuPro33) polymorphism in stroke patients. *Orv Hetil* 2001; 142: 781–785.

59. Pongracz E, Tordai A, Csornai M et al. Genetics of blood coagulation in young stroke patients. *Ideggyogy Sz* 2002; 55: 111–117.

60. van Goor ML, Gomez Garcia E, Brouwers GJ et al. Pl A1(A2) polymorphism of the platelet glycoprotein receptor IIb/IIIa in young patients with cryptogenic TIA or ischemic stroke. *Thromb Res* 2002; 108: 63–65.

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.praktickagyneekologie.cz