

Asociace aterotrombózy a trombofilie – genetické aspekty

Tomáš Kvasnička

Trombotické centrum Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc, MBA

Souhrn

Vzniku trombózy v arteriálním nebo venózním cévním systému předchází složitá souhra faktorů vnějšího prostředí a faktorů genetických. Rozsáhlé genomové asociační studie se ukazují jako velice přínosné v identifikaci lokusů spojených s kardiovaskulárními onemocněními a souvisejícími rizikovými faktory. Ještě zbývá mnoho práce v identifikaci určujících genů a jejich kauzálních variant, stejně jako v definici mechanismů, které ovlivňují vývoj a progresi onemocnění. Z výsledků studií lokusů spojených s dříve identifikovanými onemocněními se očekává zlepšení našich znalostí o patofyziologii kardiovaskulárních onemocnění a možnost identifikovat nové cíle pro léčbu. V oblasti aterotrombózy a trombofilie jsou významné výsledky z asociačních studií zaměřených na oblast ischemické choroby srdeční, ischemické cévní mozkové příhody a žilního tromboembolismu.

Klíčová slova: ateroskleróza – aterotrombóza – celogenomové asociace (GWAS) – infarkt myokardu – ischemická choroba srdeční – jednonukleotidový polymorfismus (SNP) – trombofilie – žilní tromboembolismus

The Association of atherothrombosis and thrombophilias – genetic aspects

Summary

Thrombosis in the arterial or venous vascular systems is preceded by a complex interplay between environmental and genetic factors, and it is the underlying cause of several common complex diseases. The genomewide association approach has proved successful in identifying loci associated with cardiovascular disease and related risk factors. However, much work remains to identifying the culprit genes and causal variants as well as the mechanisms whereby they influence disease development and progression. In-depth studies of previously identified disease-associated loci are expected to improve our understanding of the pathophysiology of cardiovascular disease and identify novel targets for treatment. In the field of atherothrombosis and thrombophilia are significant results from association studies focused on the area of coronary artery disease, ischemic stroke, venous thromboembolism.

Key words: atherosclerosis – atherothrombosis – coronary artery disease – genomewide association study (GWAS) – myocardial infarction – single nucleotide polymorphism (SNP) – thrombophilia – venous thromboembolism

Úvod

Trombóza je základní příčinou mnoha cévních onemocnění zahrnujících arteriální i žilní systém, což významně přispívá k zvýšené nemocnosti a úmrtnosti. Etiologie obou procesů, jak arteriální, tak i žilní trombózy, je komplexní a zahrnuje vliv prostředí i genetických faktorů. Po zavedení rozsáhlých celogenomových asociačních studií (genome wide association study – GWAS) s využitím jednotlivých polymorfismů (single nucleotide polymorphism – SNP) se význam identifikace genetické složky nemoci prohloubil [1]. Velké množství nových publikací na poli molekulární genetiky nám poskytuje nové důkazy o asociaci mezi lidskými znaky a geny, které se v minulosti nedávaly spolu do souvislosti. Právě díky rozmachu prováděných GWA studií, které se rozšířily na celý lidský

genom, vývoji statistické genetiky a bioinformatiky, spolu s tvorbou velkých metaanalýz došlo k objevení již několika stovek asociací genotypu a fenotypu [2]. Předmětem dalšího výzkumu je nalézání nových genetických asociací.

Aterotrombóza – genetické aspekty

Aterotrombóza představuje pokročilou fázi aterosklerózy, při které ruptura nebo eroze plátu vyvolá zvýšenou koagulační aktivitu, což vede ke vzniku trombu. Klinicky se aterotrombóza může manifestovat jako nestabilní angina pectoris, akutní infarkt myokardu (IM), ischemická cévní mozková příhoda (iCMP) nebo symptomatické onemocnění periferních tepen. Ateroskleróza jako základní příčina aterotrombózy je proces, který je prakticky zahájen již v raném věku a postupně progreduje se

zvyšujícím se věkem a může se více akcentovat v závislosti na životním stylu a genetické determinaci [3]. Aterosklerotický proces v sobě zahrnuje celou řadu molekulárních a buněčných interakcí, z nichž mnohé působí na metabolismus tuků a zánět. Akumulace tuků a chronický zánět má za následek tvorbu aterosklerotického plátu a následné aterotrombotické komplikace [4]. Mezi známé aterosklerotické rizikové faktory patří kouření, rodinná anamnéza, hypertenze, hypercholesterolemie, charakterizovaná zvýšením lipoproteinu o nízké hustotě (LDL), a diabetes mellitus. Mimoto riziko aterotrombózy zvyšují další faktory, jako je abdominální obezita, hypertriglyceridemie, nízká hladina HDL-cholesterolu, zvýšené koncentrace plazmatických hladin lipoproteinu (a) [Lp(a)], C-reaktivního proteinu (CRP), kyseliny močové, dále hyperfibrinogenemie, nedostatek tělesné aktivity a psychosociální stres. Značné úsilí bylo věnováno identifikaci cirkulujících biomarkerů, které souvisejí s aterotrombózou a mohou tak být použity v predikci rizika a zároveň i jako prognostické činitele. Biomarkery mohou odrážet aktivitu onemocnění nebo mohou být aktivně zapojeny do jeho vývoje. Mezi významné rizikové faktory vedoucí k akcentaci aterotrombózy patří zvýšené plazmatické koncentrace LDL-cholesterolu nebo snížení HDL-cholesterolu, arteriální hypertenze a diabetes mellitus 2. typu [3]. Tzv. single-gene disorder je stav, v němž je vznik určitého onemocnění důsledkem jediného mutovaného genu. Nicméně, tyto situace tvoří pouze malý zlomek mezi aterotrombotickými onemocněními, a proto nemůžeme vysvětlit vznik aterotrombotického postižení pouze dědičnými složkami [3].

Objev lokusu pro ischemickou chorobu srdeční a infarkt myokardu na **chromozomu 9 p21.3** představuje v mnoha ohledech významný milník [5]. Za prvé, je to primární lokus pro aterotrombotické komplikace, který byl prokázán ve velkém množství studií [6]. Za druhé, je u něj zjištěno vysoké zvýšení relativního rizika u homozygotů (odds ratio pro sentinelové SNP rs1333049 je přibližně 1,6) a za třetí, tento lokus nemá interakce s některými z dalších tradičních rizikových faktorů [7].

Biologické mechanismy sdružené s chromozomy 9p21.3 je třeba dále ještě objasnit [8,9].

Chromozom 9p21 vyzdvihuje sílu GWA studií, protože žádný z okolních genů nebyl v minulosti tolik dáván do souvislosti s aterosklerózou nebo souvisejícími onemocněními.

V současnosti identifikované lokusy, které souvisejí s procesem aterotrombózy, lze rozdělit do 3 kategorií:

- lokusy, které obsahují jediný určitý gen, který souvisí/nesouvisí s předchozím onemocněním
- lokusy, které jsou v blízkosti několika genů, z nichž aspoň jeden je kandidátní s onemocněním
- lokusy, které jsou v blízkosti několika genů, přičemž žádný z nich nebyl v minulosti považován za biologicky kandidátní s onemocněním

Chromozom 1 p13.3 patří dle citlivosti pro předčasnou manifestaci IM až k lokusům 2. kategorie [10]. U genu sor-

tilinu (SORT1) bylo prokázáno, že váže lipoproteinovou lipázu a zprostředkovává její endocytózu a degradaci, což ukazuje význam SORT1 v metabolismu lipidů [11].

Lokusy 1p32 (gen PCSK9) a **19p13** (gen LDLR) také patří až do 2. kategorie. Oba mají zásadní význam v regulaci plazmatické koncentrace LDL-cholesterolu [12]. Vzácné genetické variace těchto genů jsou kauzálním faktorem pro zvýšení nebo snížení hladin LDL-cholesterolu. Společné varianty ukazují spojení IM s plazmatickou koncentrací LDL-cholesterolu a apoB v populaci.

Další lokus, který spadá do tzv. 2. kategorie, je **6q27**, byl v roce 2009 objeven ve 2 nezávislých studiích. V jedné s pomocí metodiky celogenomového haplotypu a v další pomocí velkého SNP panelu obohaceného o kandidátní spojitost s onemocněním [13]. Lokus 6q26–27 zahrnuje geny SLC22A3, LPAL2 a LPA.

LPA kóduje apolipoprotein a [apo(a)], tedy proteinovou část z částice Lp(a). Zvýšená hladina Lp(a) je spojena se zvýšeným rizikem aterotrombotických onemocnění [10]. Plazmatické koncentrace Lp(a) jsou dědičné. Dědičnost se odhaduje až na 87 % a značně se liší mezi jednotlivci a etnickými skupinami. Dva relativně vzácné SNP, a to rs10455872 a rs3798220, lokus 6q26–27 genu LPA, ukazují nejsilnější vztah s IM [14].

Dále existují lokusy, které jsou, ve vztahu k aterotrombotickými onemocněním, z velké části neprozkoumané. Patří mezi ně lokusy 1q41, 2q33, 6p24 a 10q11.

Gen MIA3 lokusu 1q41 kóduje protein MIA3 (melanoma inhibitory activity protein 3). MIA3 je, na rozdíl od jiných MIA proteinů, téměř všudypřítomný a vysoké hladiny jeho exprese byly pozorovány v srdci a játrech. Funkce MIA3 je do značné míry neznámá, jeho zvýšené hladiny v různých tkáních byly pozorovány během embryogeneze [15].

WDR12 je gen nejbližší rizikovému lokusu 2q33, který kóduje WD repeat 2 protein. Tento protein má pravděpodobně roli při zpracování prekurzorů ribozomální RNA a proliferaci buněk [16].

Gen PHACTR1 lokusu 6p24 kóduje fosfatázu a regulátor aktinu 1. PHACTR1 je vysoce exprimován v mozku a má důležitou úlohu v regulaci proteinové fosfatázy 1, což je enzym, který reguluje synaptickou aktivitu a dendritickou morfologii v nervovém systému [17].

Další gen CXCL12 lokusu 10q11 kóduje chemokinový ligand 12. CXCL12 je chemoatraktant vyskytující se v buňkách, které hrají aktivní roli v procesu aterosklerózy, včetně endotelových buněk, buněk hladké svaloviny, monocytů a trombocytů. Mezi další role CXCL12 patří podíl na amplifikaci destičkové aktivity přes CXCR4 nebo CCR4 [18]. Byla také prokázána zvýšená exprese CXCL12 krevních destiček u pacientů s nestabilní anginou pectoris v porovnání s pacienty s přítomností stabilní formy onemocnění [19]. CXCL12 je doposud jediný gen, dle výsledků GWA studií na aterotrombotická onemocnění, s výrazným vlivem na zánět, tedy děj, který má zásadní roli v rozvoji a progresi procesu aterosklerózy [4].

Gen MRPS6 kóduje mitochondriální ribozomální protein S6. Gen KCNE2 kóduje kaliový napěťový kanál a je

jedním z genů spojených s familiárním syndromem prodlouženého QT-intervalu a s komorovou fibrilací [20]. Erdmann et al použili design 3stupňové GWA studie k odhalení běžných variant genů spojených s IM [21]. Tento přístup identifikoval 2 lokusy, rs9818870 v genu MRA a rs2259816 v genu HNF1A, regionu C12orf43.

Sdružení lokusu 3q22.3 s MRA jako nejbližším genem se pak stalo pro autory předdefinovaným kritériem statistické významnosti. Další prováděné metaanalýzy s jinými variantami genu HNF1A neukázaly jejich statistickou významnost ve spojení s kardiovaskulárními onemocněními (KVO) [22]. Nicméně stojí za zmínku, že běžné varianty genu HNF1A, kódující jaterní nukleární faktor 1 α , byly identifikovány jako genetické determinanty plazmatických koncentrací C-reaktivního proteinu (CRP), LDL-cholesterolu, apoB a fibrinogenu. Gudbjartsson et al [23] si stanovili jako cíl identifikovat společné genové varianty spojené s počtem eozinofilů v krvi pomocí GWAS na 9 392 jedincích. V tomto směru se SNP (rs3184504) na lokusu 12q24 ukázal jako celogenomově významný.

Dále je významný i SNP rs3184504 genu SH2B3, který kóduje protein SH2B adaptéru 3 (také známý jako LNK). Tento SNP je dáván do souvislosti s počtem eozinofilů a IM, rovněž je významně asociován i s počtem lymfocytů a krevních destiček. SH2B3 je proteinový adaptér a pozorování provedená na SH2B3 knockout myších naznačují úlohu tohoto proteinu v inhibici trombopoietinem zprostředkované signalizace, což má za následek vznik fenotypu se zvýšeným počtem megakaryocytů a krevních destiček [24]. Nedávná studie u wild-typů a SH2B2 knockout myši zkoumala funkci SH2B3 u trombocytů během trombozy [25]. Autoři zjistili, že SH2B3 je základním prvkem, který přispívá ke stabilizaci rozvíjejících se trombů uvnitř cév. Dále zjistili, že krevní destičky u SH2B3 knockout myši vykazovaly sníženou schopnost úplné expanze fibrinogenu, a rovněž že zprostředkovávají retrakci vzniklé sraženiny.

Genetika žilní tromboembolie a ischemických iktů

Studium trombotických (a i krvácivých) poruch pomohlo vědcům dosáhnout lepšího porozumění koagulaci a fibrinolýze. Významné rizikové lokusy pro vznik žilního tromboembolizmu (ŽTE) představují gen faktoru V (varianta Leiden [rs6025], která způsobuje rezistenci na aktivovaný protein C), gen faktor II-protrombinu (rs17999639) a lokus ABO krevních skupin. Zveřejněné výsledky asociační GWA studie na oblast ŽTE, která testovala celkem 453 případů ŽTE a 1 327 kontrol [26], ukázaly celogenomově významné sdružení rizikové varianty rs6025 faktoru V Leiden a genů ABO krevních skupin, ale navíc i replikované sdružení SNP rs1613662 v genu pro GP6 a SNP rs13146272 v genu pro CYP4V2 [27].

Ischemická cévní mozková příhoda je heterogenní multifaktoriální onemocnění se silnými dědičnými komponenty. Pouze několik málo monogenně podmíněných onemocnění, jako je např. homocysteinurie a Marfanův syndrom, zvyšuje riziko vzniku cévní mozkové příhody,

ale s výjimkou lokusu chromozomu 9p21 již další nemají žádnou vyskytující se společnou citlivou variantu, která by se s ní vyskytovala v populaci [28]. Dva velké výzkumy ohledně zvýšeného genetického sklonu k mozkové mrtvici byly dokončeny v roce 2009, obě s využitím metaanalytického přístupu. Bylo zjištěno, že dva SNPs na chromozomu 12p13, v genu NINJ2 o velikosti 11kb, byly více spojeny s cévní mozkovou příhodou (odds ratio = 1,30, 95% CI 1,19–1,42, $p = 5 \times 10^{-8}$ pro hlavní SNP) [29]. S použitím odlišného přístupu byl studován výskyt mozkových infarktů pomocí definované analýzy MRI u 9 401 osob bez předchozí anamnézy tranzitorní ischemické ataky nebo mozkové mrtvice [30]. Žádný jednotlivý SNP nedosahoval předem definovanou úroveň celogenomové signifikance nastavené na $p = 5 \times 10^{-8}$. To znamená, že jediné známé místo ukazující na zvýšenou náchylnost ke kardiovaskulárním onemocněním (KVO) a k ischemické cévní mozkové příhodě, je lokus na chromozomu 9p21.

Genetika kardiometabolických rizikových faktorů

Z výsledků prováděných studií vyplývá, že geny s primárně zjištěným vztahem k aterotrombotickým onemocněním mají často i vyšší senzitivitu k dalším onemocněním, jako je diabetes mellitus 2. typu (DM2T) a arteriální hypertenze. Diabetes i hypertenze jsou tradiční významné rizikové faktory pro vznik kardiovaskulárních onemocnění (KVO) a IM, takže se přítomnost takových genů dala předpokládat. Je zajímavé, že na úrovni vysoké statistické významnosti spojitosti s KVO a IM je pouze jeden z asi 20 lokusů spojených s DM2T a přibližně 15 lokusů spojených se systolickým a diastolickým krevním tlakem. Značného pokroku bylo dosaženo při identifikaci lokusů spojených s lokusy kvantitativních znaků (QTL), včetně biochemických rizikových markerů v plazmě. Lokusy kvantitativních znaků (QTL) jsou úseky DNA, které obsahují nebo jsou spojeny s geny, které jsou základem kvantitativního znaku. Na začátku roku 2009 bylo uváděno celkem 30 lokusů, objevených na kohortě 19 840 jedinců, spojených s plazmatickou koncentrací LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu a triglyceridů. Cílem další studie bylo určit nové lokusy spojené s metabolismem lipoproteinů měřením lipoproteinových podskupin pomocí nukleární magnetické rezonance. V konečném důsledku to vedlo k identifikaci 10 nových specifických lokusů [31]. Zaměření QTL bylo i na plazmatické hladiny fibrinogenu, tedy dobře známého koagulačního faktoru a zároveň proteinu akutní fáze, který má důležitou roli v patofyziologii arteriální a žilní trombozy [32]. Kromě oblasti lokusu 4q32.1, která v sobě skrývá 3 geny kódující fibrinogen (FGB, FGA a FGG), dalších 6 lokusů bylo v obecné populaci identifikováno jako determinanty plazmatické koncentrace fibrinogenu. Patří k nim (lokus: nejbližší gen) 1q21.3: IL6R, 1q44: NLRP3, 2q34: CPS1, 3q22.3: PCCB, 5q31.1: (SLC22A5, SLC22A4 a IRF1) a 17q25.1: (CD300LF, SLC9A3R1 a NAT9). Vysledované asociace podmiňujících genů byly zapojeny do zánětlivých pochodů více než u genů kódujících

faktory koagulace a fibrinolýzy. Zajímavé jsou i výsledky studie zaměřené na identifikaci nových genetických faktorů pomocí celogenomého přístupu u pacientů ($n = 98\,372$) nalačno: koncentrace glukózy v plazmě, funkce B buněk, hladinu inzulínu a inzulínové rezistence [33]. Bylo nalezeno celkem 9 nových lokusů spojených s metabolizováním glukózy, čím se přiřadily k již známým lokusům spojeným s DM2T.

Další zveřejněná studie popsala výsledky analýzy GWA pro hladinu glukózy a inzulínu za 2 hod po podání glukózy [34]. Podle autorů 5 lokusů splňuje kritéria celogenomového významu, z nichž některé jsou také spojeny s hodnotami plazmatické glukózy nalačno (ADCY5 a TCF7L2), zatímco jiné lokusy se zdají být důležitější pro pozdější časové fáze po zatížení glukózou (GCKR GIPR a VPS13C). I přesto, že je diabetes chápán jako dobře známý metabolický rizikový faktor pro aterotrombotická onemocnění, velké epidemiologické a klinické studie prokázaly, že i mírnější formy hyperglykemie, než jaké jsou u rozvinutého diabetického onemocnění, mohou být prediktorem rizika ICHS. Proto jsou úspěchy dosažené v identifikaci QTL spojených s glukometabolickými fenotypy velmi zajímavé pro oblast kardiovaskulární medicíny a zároveň by měly zlepšit naše chápání vztahu mezi aterotrombózou a metabolizmem glukózy.

Mendelovská randomizace je důležitá jako nástroj pro vytvoření kauzality. QTL pro zprostředkování fenotypů spojených s aterotrombózou umožňuje použít Mendelovu randomizaci jako nástroj pro stanovení příčinné souvislosti mezi znaky (často plazmatickými biomarkery) a nemocemi (tj. k posouzení, zda určitý biomarker přispívá k etiologii onemocnění nebo pouze odráží stav onemocnění). Mendelovská randomizace předpokládá, že relativní riziko spojené se zvýšenými/sníženými hladinami biomarkerů je ve známé souvislosti určitých SNP s nárůstem/poklesem hladiny biomarkerů. Další studie uvádí, že celkový počet 17 SNP, z nichž každý je nezávislý, vysvětluje 9,3 % kolísání koncentrace HDL-cholesterolu v populaci. Rovněž tak i běžné varianty spojené s koncentrací fibrinogenu v plazmě ve 4 významných lokusech celého genomu vysvětluje méně než 2 % z celkové variability [32]. Proto jsou odhady dědičné koncentrace HDL-cholesterolu (asi 45–75 %) a plazmatické koncentrace fibrinogenu (asi 20–50 %) do značné míry nejednoznačné [3]. Chybějící způsoby dědičnosti jsou pak důležité momenty pro prosazování nových postupů v designu studií, analýze dat a záchytu genetických variant. To by pak mohlo více zlepšit naše poznání o aterotrombóze a jejích rizikových faktorech a zároveň i podpořit vývoj nových léků a nových diagnostických postupů. V tomto směru se jako významné ukazují nové technologie, jako je např. NextGeneration sekvenování (NGS), které může pomoci rozluštit význam genetické složky v komplexu onemocnění [35].

Závěr

Výsledky GWA studií provedených v posledních letech přinesly množství informací o geneticky podmíněném

sklonu k aterotrombóze, nicméně zbývá ještě mnoho práce k definování příčinných genů, genových variant a mechanismů, kterými se ovlivňují vývoj a progres onemocnění. Identifikace funkčních variant bude pravděpodobně zahrnovat i experimenty pomocí NGS, které umožní detekci a analýzu vzácných sekvenčních variant. Může se ukázat, že vzácné genové varianty s vysokou penetrací se nakonec vyskytují častěji v rámci genomu a že tak tvoří větší část dědičnosti kardiovaskulárních onemocnění, než se původně očekávalo. Proto přetrvává potřeba získání velmi rozsáhlého souboru populačních a klinických vzorků pro vyšetření cílených oblastí vzhledem k statistické významnosti nutné pro odhalování několikanásobných vzácných variant. Klesající náklady na provádění NGS také umožní výzkumným týmům alternativní studijní plány na identifikaci kandidátních genů a funkčních variant. Patří sem i studium postižených rodin nebo rodin s výskytem proaterotrombotického fenotypu. Studie zaměřené na ŽTE a ischemické cévní mozkové příhody doposud nezaznamenaly adekvátní spojitost, proto je nezbytné sestavit další studie zaměřené na identifikaci nových lokusů, kandidátních genů a genových variant. Další studie v těchto oblastech by také měly poskytnout nový pohled na podobnosti a rozdíly mezi příslušnými etiologiemi kardiovaskulárních onemocnění, ischemickou cévní mozkovou příhodou a ŽTE. Genetika aterotrombózy má v současné době výrazný vzestup a měla by být považována za významný nástroj pro rozpoznání molekulární patofyziologie aterotrombotických onemocnění a stanovení nových léčebných cílů.

Práce vznikla za podpory grantů MZ ČR NT 11176–5 a RVO-VFN64165.

Literatura

1. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447(7145): 661–678.
2. Hindorf LA, Sethupathy P, Junkins HA et al. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(23): 9362–9367.
3. Lusis AJ, Mar R, Pajukanta P. Genetics of atherosclerosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004; 5: 189–218.
4. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(23): 2129–2138.
5. Helgadottir A, Thorleifsson G, Manolescu A et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science* 2007; 316(5830): 1491–1493.
6. Schunkert H, Gotz A, Braund P et al. Repeated replication and a prospective meta-analysis of the association between chromosome 9p21.3 and coronary artery disease. *Circulation* 2008; 117(13): 1675–1684.
7. Broadbent HM, Peden JF, Lorkowski S et al. Susceptibility to coronary artery disease and diabetes is encoded by distinct, tightly linked SNPs in the ANRIL locus on chromosome 9p. *Hum Mol Genet* 2008; 17(6): 806–814.
8. Jarinova O, Stewart AF, Roberts R et al. Functional analysis of the chromosome 9p21.3 coronary artery disease risk locus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29(10): 1671–1677.

9. Folkersen L, Kyriakou T, Goel A et al. Relationship between CAD risk genotype in the chromosome 9p21 locus and gene expression. Identification of eight new ANRIL splice variants. *PLoS One* 2009; 4(11): e7677.
10. Kathiresan S, Voight BF, Purcell S et al. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. *Nat Genet* 2009; 41(3): 334–341.
11. Nielsen MS, Jacobsen C, Olivecrona G et al. Sortilin/neurotensin receptor-3 binds and mediates degradation of lipoprotein lipase. *J Biol Chem* 1999; 274(13): 8832–8836.
12. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2003; 111(12): 1795–1803.
13. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 2009; 361(26): 2518–2528.
14. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009; 302(4): 412–423.
15. Bosserhoff AK, Moser M, Buettner R. Characterization and expression pattern of the novel MIA homolog TANGO. *Gene Expr Patterns* 2004; 4(4): 473–479.
16. Holzel M, Rohrmoser M, Schlee M et al. Mammalian WDR12 is a novel member of the Pes1-Bop1 complex and is required for ribosome biogenesis and cell proliferation. *J Cell Biol* 2005; 170(3): 367–378.
17. Allen PB, Greenfield AT, Svenningsson P et al. Phactr1–4: A family of protein phosphatase 1 and actin regulatory proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(18): 7187–7192.
18. Gleissner CA, von Hundelshausen P, Ley K. Platelet chemokines in vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(11): 1920–1927.
19. Stellos K, Bigalke B, Langer H et al. Expression of stromal-cell-derived factor-1 on circulating platelets is increased in patients with acute coronary syndrome and correlates with the number of CD34+ progenitor cells. *Eur Heart J* 2009; 30(5): 584–593.
20. Abbott GW, Sesti F, Splawski I et al. MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell* 1999; 97(2): 175–187.
21. Erdmann J, Grosshennig A, Braund PS et al. New susceptibility locus for coronary artery disease on chromosome 3q22.3. *Nat Genet* 2009; 41(3): 280–282.
22. Elliott P, Chambers JC, Zhang W et al. Genetic Loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. *JAMA* 2009; 302(1): 37–48.
23. Gudbjartsson DF, Bjornsdottir US, Halapi E et al. Sequence variants affecting eosinophil numbers associate with asthma and myocardial infarction. *Nat Genet* 2009; 41(3): 342–347.
24. Takaki S, Sauer K, Iritani BM et al. Control of B cell production by the adaptor protein Lnk. Definition of a conserved family of signal-modulating proteins. *Immunity* 2000; 13(5): 599–609.
25. Takizawa H, Nishimura S, Takayama N et al. Lnk regulates integrin α IIb β 3 outside-in signaling in mouse platelets, leading to stabilization of thrombus development in vivo. *J Clin Invest* 2010; 120(1): 179–190.
26. Tregouet DA, Heath S, Saut N et al. Common susceptibility alleles are unlikely to contribute as strongly as the FV and ABO loci to VTE risk: results from a GWAS approach. *Blood* 2009; 113(21): 5298–5303.
27. Bezemer ID, Bare LA, Doggen CJ et al. Gene variants associated with deep vein thrombosis. *JAMA* 2008; 299(11): 1306–1314.
28. Coenen MJ, Trynka G, Heskamp S et al. Common and different genetic background for rheumatoid arthritis and celiac disease. *Hum Mol Genet* 2009; 18(21): 4195–4203.
29. Ikram MA, Seshadri S, Bis JC et al. Genomewide association studies of stroke. *N Engl J Med* 2009; 360(17): 1718–1728.
30. DeBette S, Bis JC, Fornage M et al. Genome-wide association studies of MRI-defined brain infarcts: meta-analysis from the CHARGE Consortium. *Stroke* 2010; 41(2): 210–217.
31. Chasman DI, Paré G, Mora S et al. Forty-three loci associated with plasma lipoprotein size, concentration, and cholesterol content in genome-wide analysis. *PLoS Genet* 2009; 5(11): e1000730. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1371/journal.pgen.1000730>>.
32. Abbas Dehghan, Qiong Yang, Annette Peters et al. Association of novel genetic loci with circulating fibrinogen levels. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2(2): 125–133.
33. Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nat Genet* 2010; 42(2): 105–116.
34. Saxena R, Hivert MF, Langenberg C et al. Genetic variation in GIPR influences the glucose and insulin responses to an oral glucose challenge. *Nat Genet* 2010; 42(2): 142–148.
35. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009; 461(7265): 747–753.

doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc.

✉ Tomas.Kvasnicka@vfn.cz

Trombotické centrum ÚBLD 1. LF UK a VFN, Praha
ulbld.lf1.cuni.cz/tc-tromboticke-centrum

Doručeno do redakce 14. 5. 2014

Přijato po recenzi dne 7. 7. 2014