

## STRESZCZENIE

Zawał serca zdefiniowany jako śmierć komórek mięśnia sercowego na skutek niedokrwienia jest najczęściej wynikiem pojawienia się skrzepliny w świetle jednej lub więcej tętnic wieńcowych. Do utworzenia skrzepliny dochodzi w wyniku zetknięcia krwi z trombogenną zawartością uszkodzonej blaszki miażdżycowej.

W przypadku samoistnego zawału serca przyczyną pojawienia się ostrego incydentu wieńcowego jest występowanie miażdżycy i procesu zakrzepowego.

Rzadsze są przypadki zawału serca wtórnego do niedokrwienia związanego ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen lub ograniczeniem jego dostarczania. Wśród przyczyn zaburzeń równowagi między zaopatrzeniem mięśnia sercowego w tlen a zapotrzebowaniem wymieniane są np. dysfunkcja śródbłonna, skurcz tętnicy wieńcowej, nadciśnienie tętnicze czy zatorowość wieńcowa.

Występowanie czynników związanych z etiologią zawału serca jest wynikiem oddziaływania składowych genetycznych i środowiskowych.

Tradycyjne, środowiskowe czynniki ryzyka nie pozwalają na wyjaśnienie wszystkich przypadków choroby, szczególnie wśród osób młodych.

W przypadku pojawienia się choroby w młodym wieku komponenta genetyczna wydaje się być jednym z najważniejszych elementów ryzyka.

Wśród przyczyn zwiększonego obciążenia zawałem serca może być dziedziczenie określonych wariantów polimorficznych, które wiążą się ze wzrostem skłonności do miażdżycy, zakrzepicy.

Zrozumienie podstaw genetycznych zawału mięśnia sercowego może pomóc w sprecyzowaniu mechanizmu, który prowadzi do wystąpienia choroby.

Celem pracy doktorskiej było określenie wpływu polimorfizmu typu SNP genów VAMP8, PON1, NOS3, MTHFR na wystąpienie zawału mięśnia sercowego.

W przypadku genów PON1, NOS3, MTHFR wybrano SNP, które wykazują znaczenie funkcjonalne i mogą wpływać zarówno na proces miażdżycowy, funkcjonowanie śródbłonna, jak i- poprzez oddziaływanie na płytki krwi- wywierać wpływ na przebieg aterosklerozy. W przypadku genu VAMP8 badany polimorfizm może wiązać się ze zmienioną ekspresją genu białka odpowiedzialnego za reaktywność płytek krwi.

Badanie polimorfizmu genów przeprowadzono w grupie 51 osób z wczesnym zawałem serca i 50-osobowej grupie kontrolnej.

Do przeprowadzenia analizy wybranych polimorfizmów genów VAMP8, PON1, NOS3, MTHFR wykorzystano technikę minisekwencjonowania.

Na podstawie badań stwierdzono istotną statystycznie różnicę w częstości występowania alleli w grupie chorych w porównaniu do grupy kontrolnej dla polimorfizmu rs662 A>G genu PON1 oraz rs1801133 C>T genu MTHFR.

W grupie osób z zawałem zaobserwowano częstsze występowanie alleli G dla rs662 genu paraoksonazy osoczowej PON1 ( $p=0,024$ ). Wśród osób z zawałem częstość alleli T była niższa genu MTHFR reduktazy metylenotetrahydrofolianowej ( $p=0,011$ ).

Nie stwierdzono oddziaływania wariantów polimorficznych rs1799983 G>T genu NOS3 na ryzyko zawału mięśnia sercowego. W przeprowadzonych badaniach nie zaobserwowano zależności między polimorfizmem rs1010 A>G genu VAMP8 i zwiększonym ryzykiem zawału serca.

## **SUMMARY**

Myocardial infarction, defined as ischemic myocardial cell death, is most often the result of the appearance of a thrombus in the lumen of one or more coronary arteries. The thrombus forms as a result of the blood coming into contact with the thrombogenic content of the damaged atherosclerotic plaque.

In the case of spontaneous myocardial infarction, atherosclerosis and the thrombotic process are the causes of an acute coronary syndrome.

Cases of myocardial infarction secondary to ischemia due to increased oxygen demand or reduced oxygen delivery are less frequent. The causes of imbalances between myocardial oxygen supply and demand include endothelial dysfunction, coronary artery spasm, hypertension, and coronary embolism.

The occurrence of factors related to the etiology of myocardial infarction is the result of the interaction of genetic and environmental components.

Traditional environmental risk factors do not explain all cases of the disease, especially among young people.

If the disease occurs at a young age, the genetic component seems to be one of the key risk elements.

Inheritance of certain polymorphic variants, which are related to an increased susceptibility to atherosclerosis, or thrombosis, may be the cause of an increased risk of myocardial infarction.

Understanding the genetic basis of myocardial infarction can help clarify the mechanism that leads to the onset of the disease

The aim of the doctoral dissertation was to determine the effect of SNP polymorphism of VAMP8, PON1, NOS3, MTHFR genes on the occurrence of myocardial infarction. In the case of the PON1, NOS3, MTHFR genes, SNPs have been selected that have functional significance and can affect the atherosclerotic process, endothelial function and, can influence the course of atherothrombosis by affecting the platelets. In the case of the VAMP8 gene, the studied polymorphism may be related to altered expression of the gene of the protein responsible for platelet reactivity.

Gene polymorphism was studied in a group of 51 patients with early-onset myocardial infarction and a control group of 50 persons. The mini-sequencing technique was used to analyze selected polymorphisms of the VAMP8, PON1, NOS3 and MTHFR genes.

Based on the research, a statistically significant difference was found in the frequency of alleles in the group of patients when compared to the control group for the rs662 A>G polymorphism of the PON1 gene and rs1801133 C>T of the MTHFR gene.

In the group of patients with myocardial infarction, the G alleles for rs662 of the PON1 gene were observed more frequently ( $p = 0.024$ ). Among those with myocardial infarction, the frequency of T alleles was lower in the MTHFR gene ( $p = 0.011$ ). No effect of rs1799983 G>T polymorphic variants of the NOS3 gene on the risk of myocardial infarction was found. In the conducted studies, no relationship was observed between the VAMP8 rs1010 A>G polymorphism and an increased risk of myocardial infarction.