

Kalıtsal Dislipidemi Fenotipleri ve Genetik İlişkiler Üzerine Derleme

A review on the genetic entity of heritable dyslipidemia phenotypes

Mehveş Poda
İstanbul Üniversitesi,
Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı

ÖZET

Dislipidemi, vücutta dolaşan tüm lipoproteinlerin metabolizmasında oluşan kalitatif ve kantitatif bozukluklar olarak tanımlanabilir. Lipoproteinlerin içerikleri vücutta sürekli olarak değişim halindedir ve bunlarla ilişkili fenotipler büyük bir heterojenite gösterirler. Yapı, işlev, denetim ve ilişkili fenotiplerinde büyük çeşitlilik görülen bu partiküllerle ilintili genetik mekanizmalar da bir o kadar karmaşık içermektedir. Kalıtsal dislipidemiler Frederickson sınıflandırma sistemi altında incelenmektedir. Bu sistem, lipoprotein, kolesterol ve trigliserid kan düzeylerini göz önüne almaktadır. Frederickson fenotipleri (hiperlipoproteinemi, HLP) I, IIa, IIb, III, IV ve V olarak sınıflandırırken; biyokimyasal açıdan hiperkolesterolemi, kombine hiperlipidemi ve hipertrigliseremi olarak gruplandırılmaktadır. HLP fenotiplerine ait kalıtım kalıpları ise, basitten karmaşığa üç ayrı grup halinde incelenebilir: Monogenik, poligenik-multifaktöryel ve sekonder. Farklı dislipidemi fenotipleri için pek çok lokus belirlenmiş ve aday genlerde mutasyonlar saptanmış olmakla birlikte, özellikle poligenik-multifaktöryel özellikteki fenotiplerle ilişkili çalışmalar hem aday genlerin belirlenmesi, hem de mutasyonların saptanması noktasında devam etmektedir. Bu yazıda, genetik alt yapılarının yoğunluğu nedeni ile ailevi HLP fenotipleri ele alınacaktır.

ABSTRACT

Dyslipidemia may be defined as the quantitative and qualitative defects in metabolism of lipoproteins circulating in human body. The contents of the lipoproteins in the body constantly change and the phenotypes related to them show a great heterogeneity. The particles, varying in structure, function, control and phenotypes, exhibit a profoundly complex genetic mechanism. Hereditary dyslipidemias are classified under Frederickson system, taking the serum lipoprotein, cholesterol, triglyceride concentrations into consideration from the biochemical standpoint. Frederickson phenotypes (hyperlipoproteinemia, HLP) are classified as I, IIa, IIb, III, IV and V; a further classification as hypercholesterolemia, combined hyperlipidemia ve hypertriglicemia is possible. The HLP phenotypes may be categorized as monogenic, polygenic-multifactorial and secondary depending on to their complexity. Until now, many candidate loci and their mutations are detected in association with different dyslipidemia phenotypes, thus especially the research continues on detecting new target genes and related mutations of polygenic-multifactorial phenotypes. This manuscript mainly covers the familial HLP phenotypes for their intensive genetic backgrounds.

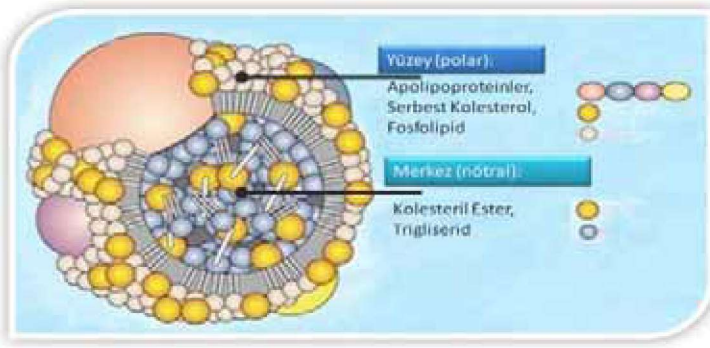
Lipoprotein Parçacıkları ve Dislipidemi Fenotipleri

Dislipidemi, vücutta dolaşan tüm lipoproteinlerin metabolizmasında oluşan kalitatif ve kantitatif bozukluklardır. Lipoproteinlerin içerikleri vücutta sürekli olarak değişim halinde olup, bunlarla ilişkili fenotipler büyük bir heterojenite gösterirler. Dislipidemi fenotipleri, serum lipoproteinlerinin içeriğindeki lipidlerle proteinlerin yapı ve miktarlarında gözlenen değişikliklere göre sınıflandırılırlar. Dislipidemi genetiğini daha iyi anlayabilmek için öncelikle lipoproteinlerin ve fenotiplerin sınıflandırmasını incelemek gerekir.

Lipoproteinler

Küresel bir üç boyutlu bir yapıya sahip olan lipoproteinler,

dinamik ve karmaşık partiküllerdir. Lipoprotein parçacıklarının içeriğinde serbest kolesterol, fosfolipidler, kolesteril ester ve trigliseridin yanı sıra, çeşidi apolipoproteinler yer alır (Şekil 1). Lipoprotein parçacıklarının içerik, boyut ve fonksiyon açısından birbirinden farklılaşmaları, enzimler, hücrel reseptörler ve içeriklerinde bulunan apolipoproteinler sayesinde gerçekleşir. Serumda, bu partiküllerin içerikleri ve miktarları hormonlar, diyet, immün sistem ve çeşidi hücrel regülatörler tarafından modüle edilmektedirler. Genel yapılarına bakılacak olursa, lipoprotein parçacığının dış yüzeyinde kolesterol tabakası ve apolipoproteinler, merkezinde ise kolesteril esterler ve trigliseridlerin yer aldığı dikkat çeker.



Şekil 1. Lipoprotein partikülünün genel yapısı

Lipoproteinler, içerik, yoğunluk, boyut ve fonksiyon bakımından birbirinden farklılık gösterdikleri için, bu özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır. Ana lipoprotein sınıfları: Şilomikron, çok düşük dansiteli lipoprotein (very low density lipoprotein, VLDL), orta dansiteli lipoprotein (intermediate density lipoprotein, IDL), düşük dansiteli lipoprotein (low density lipoprotein, LDL), yüksek dansiteli lipoproteinlerdir (high density lipoprotein, HDL). Şilomikronlar diyet ve endojen kaynaklı trigliseridi, LDL ve HDL ise kolesterolü karaciğer ve periferel dokulara taşır. Lipoprotein parçacıkların kontrolleri ise **apolipoproteinler** (A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, D, E...), **enzimler** [Lipazlar, Lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT), Acetyl-Coenzyme A acetyltransferase (ACAT)...], **modifiye edici proteinler** [cholesteryl ester transfer protein (CETP), phospholipid transfer protein (PLTP)...] ve **hücreler reseptörler** (LDL, kalıntı, çöpcü reseptörler...) tarafından sağlanmaktadır. Tüm bu moleküllerin birbirleriyle olan ilişkileri lipoprotein metabolizması olarak tanımlanabilir. Özellikle apolipoproteinler ise, lipoproteinlerin fonksiyonlarındaki belirleyici rolleri sebebi ile kalıtsal açıdan en önemli moleküllerdir. Tablo 1’de majör apolipoproteinlerin serum ve lipoprotein parçacıkları içerisindeki dağılımları görülmektedir. Burada görüldüğü üzere, ApoAI ve ApoAII apolipoproteinleri HDL’in yapısında, ApoB ise VLDL, LDL ve IDL’in yapısında bulunmaktadır. ApoE ise, tüm bu lipoprotein parçacıklarının yapısına katılmaktadır.

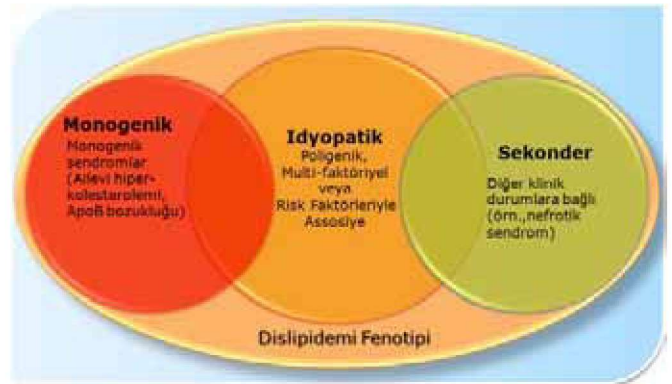
Tablo 1 Lipoprotein içeriğindeki majör apolipoproteinler, salgılayan dokular

APOLIPOPROTEIN	Plazma kons. Lipoproteinler içinde dağılımı %					Salgılayan Doku
	(mg/dl)	HDL	LDL	IDL	VLDL	
Apo A-I	190	100				
Apo A-II	40	100				Karaciğer ve bağırsak
Apo A-IV	18					
Apo B-48	0.2				>70	Bağırsak
Apo B-100	80		88	8	8	Karaciğer
Apo C-I	6	97		1	2	
Apo C-II	3	60		10	30	Karaciğer
Apo C-III	12	60	10	10	20	
Apo D	10	100				Çeşitli
Apo E-II						
Apo E-III	5	50	10	20	20	Karaciğer
Apo E-IV						

Dislipidemi Fenotipleri

Yapı, işlev, kontrolleri ve ilişkili fenotipleri bu kadar karmaşıkken, lipoprotein parçacıklarıyla ilişkili genetik mekanizmalar da bir o kadar çeşitlilik gösterir. Dislipidemiler veya bir başka ifadeyle, hiperlipoproteinemiler (HLP), farklı fenotipleri içeren çok heterojen bir “hastalıklar” grubudur ve kalıtım biçimleri de birbirinden farklılık göstermektedir. Söz konusu fenotipler, monogenik kalıtım gösteren sendromlar veya poligenik kalıtım gösteren multifaktöriyel hastalıklar olmakla birlikte, sekonder olarak diğer klinik durumlara bağlı olarak ortaya çıkan dislipidemiler de söz konusudur. HLP fenotiplerinin homojen gruplar halinde etiyojilerinin anlaşılması için sınıflandırma sistemleri oluşturulmuştur. Frederickson sınıflandırma sistemi, bu sınıflandırma sistemlerinden en önemlisidir ve genel olarak kabul görmektedir (1). Bu sınıflandırma sistemi, lipoprotein, kolesterol ve trigliserid kan düzeylerini göz önünde bulundurmaktadır. Frederickson fenotipleri I, IIa, IIb, III, IV ve V olarak sınıflandırılırken, bu fenotipler yine hiperkolesterolemi (IIa), kombine hiperlipidemi (IIb, III, IV) ve hipertrigliseremi (I, V) olarak gruplandırılırlar. HLP’de fenotiplere ait kalıtım kalıpları ise basitten karmaşığa üç ayrı grup halinde incelenebilir: Monogenik, poligenik-multifaktöriyel ve sekonder (Şekil 2).

Kalıtım Paternleri



Şekil 2.

Dislipidemi fenotiplerinin kalıtım paternleri

Ailevi şilomikronemide (I) kalıtımın otozomal resesif olduğu, hiperkolesterolemilerin (FH) (IIa), otozomal dominant veya resesif geçiş gösterdiği saptanmıştır. Ailevi kombine hiperlipidemilerin (FCH) (IIb) kalıtsal geçişin yüksek penetranslı otozomal dominant ve/veya poligenik olduğu düşünülmektedir. Disbetalipoproteinemi (III), primer hipertrigliseremi (IV) ve miks hiperlipidemilerde ise poligenik kalıtım söz konusudur ve pek çok aday genin varlığı söz konusudur. Bu yazıda, genetik antitelerinin olmayışı nedeniyle sekonder dislipidemiler ele alınmayacaktır (Tablo 2).

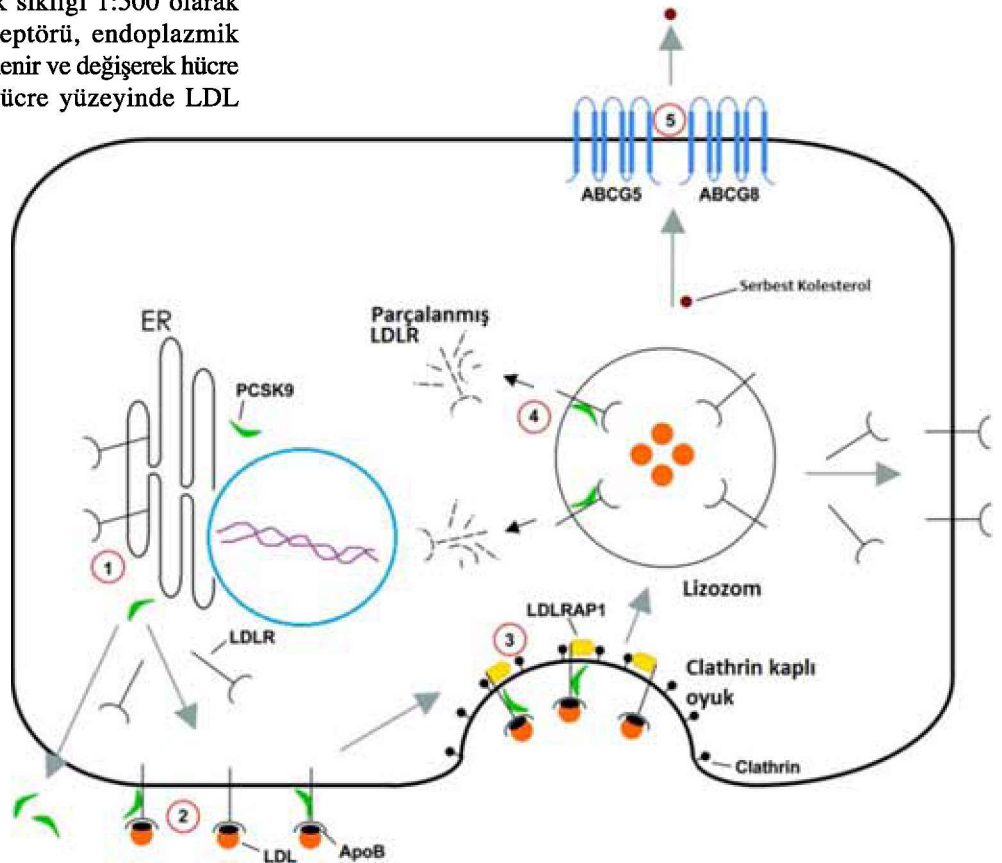
Fenotiplerle ilişkili olarak ise verifiye edilmiş gen ilişkileri aşağıda verilmektedir.

Ailevi Şilomikronemi : HLP tip I sınıflamasında incelenen monogenik şilomikronemi 1/105 sıklıkta görülür. Diyet kökenli yağ bağışsıklardan alınır ve trigliserid halinde şilomikronlarda taşınır. Kana karışan şilomikronlar, taşıdıkları ApoCII lipoprotein lipaz (LPL) tarafından tanındığında, parçalanmaya başlarlar (2). Şilomikron parçacıkları bu süreç bozuk veya yetersiz olduğunda plazmada birikir ve hipertrigliseridemi oluşmasına (normalin 10-100 katı) yol açar (3). *ApoCII*, *APOPAV*, *LMF1* ve *GPIHBP1* genlerindeki işlev kaybına yol açan mutasyonların homozigot olarak taşınmasıyla ailevi şilomikronemi olduğu saptanmıştır (4,5). Bu hastalıkta, akut pankreatit işareti sayılan, karın ağrısı sıkça rastlanan bir şikayettir. Plazma LPL aktivitesinin normalden %20'den daha düşük olması ve/veya *LPL* ile *APOCII* genlerinde mutasyon saptanması tanı koydurucudur. Otozomal resesif olarak kalıtılan hastalık, taşıyıcı akrabalarda doğrudan hastalık riski yaratmasa da, bu taşıyıcı kişilerde kombine hiperlipidemiyeye yatkınlık görülür. Taşıyıcılarda şişmanlık geliştiğinde veya uzun süre yağdan zengin biçimde beslenildiğinde ateroskleroza eğilim artmaktadır.

Ailevi hiperkolesterolemi (FH): FH sık rastlanan bir genetik bozukluktur ve otozomal dominant olarak kalıtılır. Bu hastalarda LDL-kolesterol doğumdan itibaren artmış olarak saptanır ayrıca ksantom ve/veya korneal arkus görülür. LDL kolesterol yüksekliği ile birlikte, erken ateroskleroz ve koroner arter hastalığı riski artar. FH ile ilişki saptanmış mutasyonlar LDL-kolesterolün kandan uzaklaştırılmasını sağlayan yolak ile ilişkilidir (6). En az üç farklı genin olgularla ilişkisi saptanmıştır. Bunlar, *LDLR*, *APOB* ve *PCSK9* genleridir. Şu ana kadar, en fazla incelenen ve en çok mutasyon saptanan *LDLR* geninde, 1000'den fazla mutasyon bilinmektedir. Bu gendeki mutasyonların heterozigotluk sıklığı 1:500 olarak tahmin edilmektedir (7). LDL reseptörü, endoplazmik retikulumda posttranslasyonel olarak işlenir ve değişerek hücre membranına yönelir. LDLR'nin hücre yüzeyinde LDL

parçacığına bağlanması, bu parçacıkta bulunan ApoB sayesinde gerçekleşir. PCSK9 ise, hepatositlerden salgılanır ve hepatosit yüzeyinde LDLR'üne bağlanır. Liganda bağlı LDLR (bazıları PCSK-9 içerir) daha sonra klatrin (*clathrin*) kaplı oyuklara ulaşır ve LDLRAP1 (LDL reseptör adaptör protein1) yardımı ile hücre içine alınır. Endositoz sonrasında, LDL ve LDLR birbirinden ayrılır ve lizozomda parçalanarak kolesterolden ayrılır. Serbest kolesterolün bir kısmı hücre yüzeyinde yer alan sterolinler (*ABCG5* ve *ABCG8*) ile dışarı atılır. Bundan sonra, LDL reseptörü hücre içerisine geri döner veya üzerindeki PCSK9 sayesinde parçalanır. Bu özetlenen mekanizmaya bağlı olarak, LDLR-hiperkolesterolemi mutasyonlarını sınıflandırmak mümkündür (Şekil 4). Bunlar: [1] LDLR oluşumu veya fonksiyon eksikliği; [2] ApoB ligandı yoluyla LDL parçacığının LDLR ile bağlanmasında bozulma; [3] LDLRAP1 ile ilişkide bozukluk sebebi ile ligand bağlı LDLR endositozunda bozukluk; [4] PCSK9-LDLR ilişkisindeki değişimler sebebi ile LDLR katabolizmasında artış; [5] sterolinlerdeki defektler sebebi ile hücre içerisinde kolesterol birikmesi olarak sınıflandırılır.

ApoB proteini LDL parçacığının en önemli yapı taşı ve LDL reseptörünün ligandıdır. *APOB* gen mutasyonları ve *LDLR* gen mutasyonlarının yol açtığı fenotipler arasında belirgin bir farklılık bulunmamaktadır, ancak *APOB* mutasyonlarına daha ender rastlanmaktadır. Bu gende beyaz ırkta en sık R3527Q değişimine yol açan mutasyona rastlanır. Yakın zamanlarda, LDLR bağlanma bölgesini kodlayan dizide sekiz yeni mutasyon daha bildirilmiştir. Ailevi hiperkolesterolemi hastalarında mutasyon saptanmış bir diğer gen ise, *PCSK9* (Protein Convertase Subtilisin/Kexin type 9) genidir. Bu enzim, LDL reseptörünün hücresel döngüsünde lizozomlarda parçalanmasıyla ilişkilidir. Bu gende en sık rastlanan mutasyonun D374Y değişimine neden olduğu saptanmıştır. S127R, F216L ve N157K değişimleri de FH benzeri fenotip oluşturur.



Şekil 4. LDL reseptörü ile ilişkili klasifikasyon (Garg A, Simha V, Update on Dyslipidemia, JCEM, 2007; 92 :5 ,1581-1589'dan değiştirilerek alınmıştır.)

Dördüncü ilgili lokus ise LDLR adaptör proteindir (LDLRAP1 veya ARH) ve bununla ilişkili fenotipler de otozomal resesif kalıtım göstermektedir. Bu molekül LDLR'nün sitozoldeki bölümüne bağlanarak klattrin (clathrin) kaplı oyuklarda yoğunlaşmasını sağlar, dolayısı ile LDLD endositozu ile yakından ilgilidir. Bu genin mutasyonlarına çok ender rastlanır.

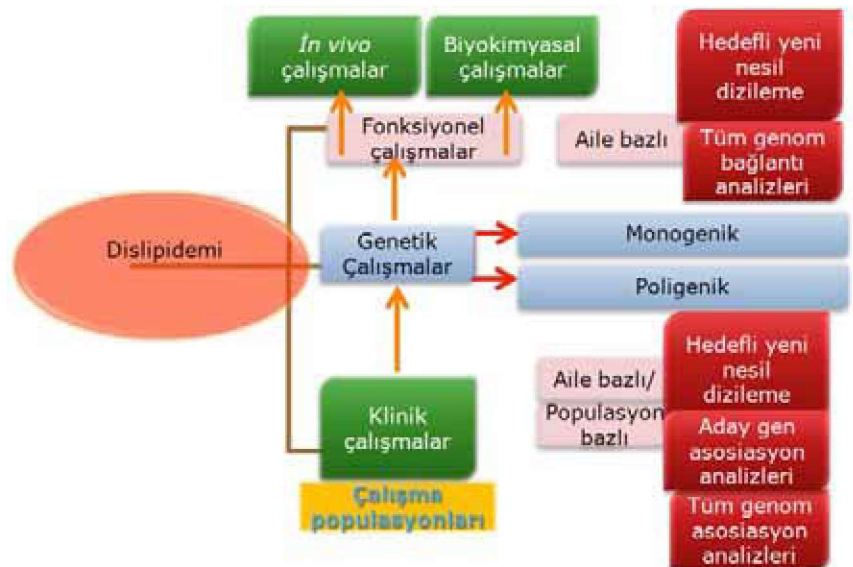
Ailevi Kombine hiper-lipoproteinemi (FCHL): Ailevi kombine hiperlipidemi en sık rastlanan kalıtsal dislipidemi formudur. Yüksek penetranslı, otozomal dominant kalıtım gösterir. FCHL ilk defa 1973 yılında, miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda saptanmıştır. FCHL hastalarında da kardiyovasküler hastalıklara (cardiovascular disease, CVD) eğilimin artmakta olduğu, erken yaşta kardiyovasküler hastalık ortaya çıkan olguların %20'sinde, genel toplumda ise yaklaşık %1-2 sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (8). FCHL probandlarında, total kolesterol ve trigliserid yüksekliği ile birlikte bazen ApoB yüksekliği de görülür. Hastalığın tanısı, biyokimyasal sonuçlara dayanmakta ve kardiyovasküler hastalıklara yüksek düzeyde yatkınlık yaratmaktadır. Buna rağmen, hastaların sıklıkla tanı almadan kaldığı gözlenmektedir. Günümüzde genel kanı, FCHL ile metabolik sendrom ve diyabetin hem fenotip hem de patogenezi olarak örtüştüğü yönündedir (9). Bu hastalıkla ilgili olarak LPL (8p21.3), LCAT (16q22.1), APOAI-CIII-AIV gen kümesi (11q) ve APOAV genlerinde ilişki bulunmuş ve ayrıca tüm genom analizi içeren genetik çalışmalarda USF1 geni, en önemli lokus olarak belirlenmiştir. Bu genin, lipid yolağında yer alan kırktan fazla genin kontrolünde rol oynadığı düşünülmektedir (10). USF1/2 proteinleri dimer halinde, genlerin promotörlerinde bulunan 5'-CANNTG-3' (E-box) motiflerine bağlanarak pek çok geni kontrol ederler. USF1/2 dimerlerinin, insülin varlığında fosforillenerek ayrıştığı ve APOAV gen ekspresyon kontrolündeki işlevlerinin de bundan etkilendiği düşünülmektedir (11). Ayrıca, Avustralya'da otopsi serilerinde yapılan bir çalışmada, abdominal aortada rastlanan fibrotik lezyon boyu ile bu iki gen arasında ilişki olduğu saptanmıştır (12). Bu fenotiple, başka lokusların ilişkisi olduğu düşünülmekte olup, tüm genom analiz çalışmaları çeşitli toplumlarda halen devam etmektedir.

Disbetalipoproteinemi (Tip III HLP): Apolipoprotein E (ApoE), lipoprotein transport sisteminde yer alan ve dislipidemi ve aterosklerozdan korunmada önemli rol oynayan diğer bir proteindir (13). Bir LDL reseptör ligandı olan ApoE, lipoprotein kalıntılarının dolaşımdan karaciğer aracılığı ile temizlenmesini sağlar (14). APOE2 (136 Arg>Ser) izoformu için homozigotluk, *in vitro* olarak LDL reseptörüne bağlanmayı bozar. Bu durum, tip III HLP hastalarının yüksek çoğunluğunda saptanır (15,16,17). Tip III HLP'de, plazma kolesterol ve trigliserid düzeyleri yükselmekte,

ksantomalar görülmekte ve en önemlisi de, bu hastalarda erken yaşta ateroskleroz oluşumuna sıklıkla rastlanmaktadır (18). Bu hastalıkla ilişkili olarak APOE2 izoformu haricinde, proteinin 136-150'inci amino-asitleri arasını kodlayan gen bölgesinde başka mutasyonlar da tarif edilmiş olmakla birlikte, bunlara çok ender rastlanır (19). APOCI, CII ve APOE genleri gruplaşmış biçimde 19p13-cen bölgesinde lokalizedir (20).

Ailevi Hipertrigliseridemi (HTG): Genom boyu yapılan araştırmalarda APOAIV, GCKR, LPL ve APOB genlerindeki sık varyantlarla hastalık arasında bağlantı olduğu saptanmıştır. Buna dayanarak, protein kodlayan bölgede yapılan dizileme çalışmasında toplam olarak 438 HTG hastasında 154 ender missens varyasyona karşılık, 327 kontrolde 53 varyant bulunmuştur. Bu verilere göre, hastalarda %28,1 taşıyıcı sıklığı hesaplanırken, kontrollerde bu oranın % 15.3'de kaldığı görülmektedir. Bu tablo, ender görülen varyantların birlikte kalıtılmasının HTG fenotiplerine yol açtığı düşündürmektedir (21). Ayrıca, LDLR geni, APOAI-CIII-AIV gen kümesi, CETP/LCAT bölgesi ve SOD2, bağlantılı bulunan diğer lokuslardır.

Tüm bu lipid bozuklukları ile ilişkili olarak, poligenik idiopatik geçiş söz konusu olduğunda durum daha da karmaşıklaşmaktadır. Bu durumla ilişkili pek çok toplum bazlı çalışmada, tüm genom ilişkilendirme çalışması yapılmış ve sadece HDL düzeyi ile ilişkili olarak dahi yaklaşık 25 farklı genomik bölge saptanmıştır. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda, dislipidemilerle ilgili çalışmalarda uygulanmak üzere farklı stratejiler belirlenebilir (Şekil 5). Kullanılacak stratejinin belirlenmesinde en önemli faktör, incelenecek olan fenotipin sıklığı ve kalıtım biçimidir. Dislipidemilerin çevresel şartlardan etkilenme durumu da göz önünde bulundurulduğunda kendi toplum şartlarımıza özgü analizlere devam etmemiz gerekeceği açıktır.



Şekil 5. Dislipidemi araştırmalarında uygulanacak stratejilere dair algoritma önerisi

Kaynaklar

1. Fredrickson DA, Lees RTS. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation* 1965; 31: 3.
2. Havel RJ, Gordon RS. Idiopathic hyperlipemia: metabolic studies in an affected family. *J Clin Invest* 1960; 39: 1777-1790.
3. Rahalkar AR, Giffen F, Har B, Ho J, Morrison KM, Hill J, Wang J, Hegele RA, Joy T. Novel LPL mutations associated with lipoprotein lipase deficiency: two case reports and a literature review. *Can J Physiol Pharmacol* 2009; 87:151-160.
4. Breckenridge WC, Little AC, Steiner G, Chow A, Poapst M. Hypertriglyceridemia associated with deficiency of C-II apoprotein in plasma lipoproteins. *New Eng J Med* 1978; 298: 1265-1273.
5. Johansen CT, Kathiresan S, Hegele RA. Genetic determinants of plasma triglycerides. *J Lipid Res* 2011; 52: 189–206.
6. Leigh SE, Foster AH, Whittall RA, Hubbard CS, Humphries SE. Update and analysis of the University College London low density lipoprotein receptor familial hypercholesterolemia database. *Ann Hum Genet* 2008; 72 (Pt 4): 485-498.
7. Humphries SE, Whittall RA, Hubbard CS, Maplebeck S, Cooper JA, Soutar AK, Naoumova R, Thompson GR, Seed M, Durrington PN, Miller JP, Betteridge DJ, Neil HA. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. Simon Broome Familial Hyperlipidaemia Register Group and Scientific Steering Committee. *J Med Genet* 2006; 43: 943-949 [Erratum in: *J Med Genet* 2009; 46: 861. *J Med Genet* 2010; :862.]
8. Naukkarinen J, Ahnholm C, Peltonen L. Genetics of familial combined hiperlipidemia. *Current opinion in Lipidology* 2006; 17: 285-290.
9. Ayyubi A, Brunzell JD. Lipoprotein distribution in the metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and familial combined hyperlipidemia. *The American Journal of Cardiology* 2003; 92: 27-33.
10. Pajukanta P, Terwilliger JD, Perola M, Hiekkalinna T, Nuotio I, Ellonen P, Parkkonen M, Hartiala J, Ylitalo K, Pihlajamäki J, Porkka K, Laakso M, Viikari J, Ehnholm C, Taskinen MR, Peltonen L. Genomewide scan for familial combined hyperlipidemia genes in Finnish families, suggesting multiple susceptibility loci influencing triglyceride, cholesterol, and apolipoprotein B levels. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1453–1463.
11. Nowak M, Helleboid-Chapman A, Jakel H, Martin G, Duran-Sandoval D, Staels B, Rubin EM, Pennacchio LA, Taskinen MR, Fruchart-Najib J, Fruchart JC. Insulin-mediated down-regulation of apolipoprotein A5 gene expression through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway: role of upstream stimulatory factor. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 1537-1548.
12. Laurila PP, Naukkarinen J, Kristiansson K, Ripatti S, Kauttu T, Silander K, Salomaa V, Perola M, Karhunen PJ, Barter PJ, Ehnholm C, Peltonen L. Genetic association and interaction analysis of USF1 and APOA5 on lipid levels and atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2010; 30: 346-352.
13. Kypreos KE, Zannis VI. Pathway of biogenesis of apolipoprotein E-containing HDL in vivo with the participation of ABCA1 and LCAT. *Biochem J.* 2007; 403:359–367.
14. Kypreos KE, Zannis VI. LDL receptor deficiency or apoE mutations prevent remnant clearance and induce hypertriglyceridemia in mice. *J Lipid Res* 2006; 47: 521–529.
15. Breslow JL, Zannis VI, SanGiacomo TR, Third JL, Tracy T, et al. Studies of familial type III hyperlipoproteinemia using as a genetic marker the apoE phenotype E2/2. *J Lipid Res* 1982; 23: 1224–1235.