

Polimorfizm genowy a dyslipidemie

Gene polymorphism and dyslipidemias

¹Magdalena Czajka, ¹Patrycja Rachubik, ¹Justyna Rzeszutek, ²Magdalena Matysiak,
^{1,3}Marcin Kruszewski, ^{1,2}Lucyna Kapka-Skrzypczak

¹Zakład Biologii Molekularnej i Badań Translacyjnych Instytutu Medycyny Wsi im. W. Chodźki w Lublinie

²Katedra Biologii Medycznej i Badań Translacyjnych Wydziału Medycznego Wyższej Szkoły Informatyki i Zarządzania w Rzeszowie

³Centrum Radiobiologii i Dozymetrii Biologicznej Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie

Streszczenie

Dyslipidemie to szerokie spektrum zaburzeń, charakteryzujące się nieprawidłowym stężeniem i/lub składem lipoprotein w surowicy krwi. Objawy te mogą towarzyszyć wtórnie innym chorobom, ale najczęściej mamy do czynienia z dyslipidemiami pierwotnymi, będącymi wynikiem interakcji czynników środowiskowych oraz predyspozycji genetycznych. W opracowaniu dokonano podsumowania stanu wiedzy na temat genetycznego podłoża dyslipidemii. Dotychczas polimorfizmy genowe skutkujące zaburzeniami lipidowymi opisano dla genów kodujących apolipoproteiny, białka receptorowe odpowiedzialne za transport lipoprotein do komórek, białka transportujące cholesterol z komórek obwodowych, białka transportujące estry cholesterolu i enzymy szlaku syntezy cholesterolu. W pracy przedstawiona została krótka charakterystyka tych genów i kodowanych przez nie białek oraz ich związek ze stężeniem lipidów we krwi.

Słowa kluczowe

polimorfizm genowy, LDLR, apolipoproteiny, LCAT, CETP

Abstract

Dyslipidemia is a broad spectrum of disorders characterized by an abnormal concentration and/or composition of lipoproteins in the blood serum. Although these symptoms may accompany other diseases, but usually they are caused by primary dyslipidemias resulting from interactions of environmental factors and genetic predispositions. This paper summarizes the current state of knowledge about the genetic basis of dyslipidemias. So far, gene polymorphisms associated with lipid disorders were described for genes encoding apolipoproteins, receptor proteins responsible for transport of lipoproteins to cells, proteins transporting cholesterol from peripheral cells, cholesterol ester transfer proteins and enzymes involved in cholesterol synthesis. This article presents a brief characterization of the genes and their encoded proteins and defines their connection with the concentration of lipids in the blood serum.

Key words

gene polymorphism, LDLR, apolipoproteins, LCAT, CETP

Wstęp

Szacuje się, że około 1,9 biliona dorosłych ludzi na świecie ma nadwagę, z czego ponad 600 milionów jest otyłych [1]. Biorąc pod uwagę populację europejską, największy odsetek osób z otyłością występuje w krajach Europy Środkowej i Wschodniej [2]. Według statystyk brak skutecznego sposobu zwalczania otyłości doprowadzi do wzrostu liczby osób otyłych i w roku 2030 ich liczba osiągnie wartość 20% światowej popu-

lacji [3]. Równowaga pomiędzy spożyciem składników energetycznych a wydatkowaniem energii jest wypadkową czynników genetycznych oraz środowiskowych. Natomiast brak równowagi w bilansie energetycznym jest podstawową przyczyną nadwagi i otyłości [4]. U osób z otyłością obserwuje się większe ryzyko występowania różnych chorób metabolicznych, w tym dyslipidemii, objawiającej się zwiększonym stężeniem cholesterolu i/lub trójglicerydów (*ang. triglycerides*, TG) w surowicy

krwi pobieranej na czczo [5]. W większości przypadków zaburzenia te są spowodowane nieprawidłową dietą, siedzącym trybem życia oraz predyspozycjami genetycznymi. Wartości referencyjne wyników badań lipidowych w medycznych laboratoriach diagnostycznych w Polsce przedstawiono w tabeli I.

Dyslipidemie ze względu na podłoże genetyczne dzielimy na jednogenowe, wielogenowe i złożone. Pod względem zaburzeń w lipidogramach wyróżniamy hipercholesterolemię [wysokie stężenie cholesterolu zawartego w lipoproteinach niskiej gęstości (*low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C)], dyslipidemię aterogenną [obniżone stężenie lipoprotein wysokiej gęstości (*high density lipoprotein*, HDL), wysokie stężenie TG i małych, gęstych lipoprotein małej gęstości (*small dense low density lipoprotein*, sdLDL)] oraz dyslipidemię mieszaną [obniżone stężenie HDL, wysokie stężenie TG i lipoprotein niskiej gęstości (*low density lipoprotein*, LDL)]. W hipercholesterolemii wyróżniamy hipercholesterolemię rodzinną (*familial hypercholesterolemia*, FH) cechującą się brakiem lub defektem receptora lipoprotein niskiej gęstości (*low density lipoprotein receptor*, LDLR), rodzinny defekt apolipoproteiny B100 (apoB100) oraz hipercholesterolemię wielogenową charakteryzującą się polimorfizmem genowym połączonym ze złymi nawykami żywieniowymi [7,8]. Obecnie próbuje się diagnozować dyslipidemie za pomocą badań genetycznych. Podobnie jak nadciśnienie i cukrzyca typu 2, dyslipidemie o podłożu wielogenowym zależą od indywidualnej odpowiedzi organizmu na warunki środowiska, które zmieniają ekspresję genów regulujących przemiany energetyczne [7].

Regulacja homeostazy cholesterolu

Główną funkcją LDL jest transport cholesterolu egzogenego do komórek wątrobowych przez interakcję LDLR komórki z apoB100 z powłoki LDL. Liczba LDLR na błonie komórki jest regulowana przez sprzężenie zwrotne, które zależy od zapotrzebowania komórek na egzogeny cholesterol [9]. LDLR jest kodowany przez gen składający się z 18 egzonów zlokalizowanych na chromosomie 19 (19p13.2) [10]. LDLR jest glikoproteiną transbłonową, której głównym ligandem jest apoB100 oraz apolipoproteina E (apoE), wchodzące w skład frakcji lipoprotein bardzo małej gęstości (*very low density lipoprotein*, VLDL) i remnantów VLDL. W wyniku połączenia lipoprotein z LDLR tworzą się pęcherzyki endocytarne oplaszczone klatryną. Powstające w ten sposób wczesne endosomy łączą się z lizosomami w cytoplazmie, a zawarte w lizosomach enzymy powodują uwolnienie wolnego cholesterolu do cytoplazmy komórkowej [9]. W literaturze opisanych jest blisko 1700 różnych mutacji LDLR znajdujących się w egzonach, intronach oraz regionie promotora [11]. Defekty genetyczne, takie jak brak LDLR lub nieprawidłowa jego budowa, mogą być przyczyną wzrostu stężenia LDL-C w osoczu (FH) i sprzyjać rozwojowi miażdżycy, chorób sercowo-naczyniowych i udaru mózgu [7].

Transport LDL-C jest regulowany nie tylko przez LDLR, ale także przez probiałko konwertazy subtilizyny/keksyny typu 9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*, PCSK 9). Gen

kodujący białko PCSK9 o wielkości 22 kD znajduje się na krótkim ramieniu chromosomu 1 (1p32.3). PCSK9 wiąże się z fragmentem homologu domeny A prekursora czynnika wzrostu naskórka (*epidermal growth factor precursor homology domain A*, EGF-A) LDLR, umożliwiając jego degradację w lizosomach. Zwiększenie poziomu ekspresji PCSK9 powoduje wzrost stężenia LDL w osoczu pacjenta [12,13]. Wiele mutacji tego genu zaangażowanych jest w rozwój dyslipidemii, prowadząc do otyłości i chorób sercowo-naczyniowych, w tym miażdżycy. Najwięcej jest znanych mutacji powodujących obniżenie aktywności lub zwiększenie destrukcji LDLR [14].

Polimorfizmy w genie LDLR związane są głównie ze zmianami stężenia LDL-C, chociaż niektóre powszechnie występujące polimorfizmy LDLR (np., rs2228671, rs57911429, rs57369606) łączą się także ze zmianami stężenia cholesterolu zawartego w lipoproteinach wysokiej gęstości (*high density lipoprotein cholesterol*, HDL-C) [15–17]. Silne korelacje pomiędzy polimorfizmem rs6511720 a wysokim stężeniem LDL-C zostały wykazane w metaanalizach Teslovich i wsp. [18] oraz Willer i wsp. [19], w mniejszym stopniu polimorfizm ten skorelowany jest ze stężeniem cholesterolu całkowitego (*total cholesterol*, TC). Metaanaliza pacjentów ze zdiagnozowaną monogenetyczną hipercholesterolemią pozwoliła wskazać *in silico* dwa polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (*single nucleotide polymorphisms*, SNPs) w genie LDLR – rs121908044 oraz rs121908043 jako patogenne [20,21].

Polimorfizmy w genie PCSK9 związane są z LDL (m.in. rs11206510, rs2479409, rs28362263, rs28362286, rs505151, rs11591147), a także w mniejszym stopniu z TC [18, 19, 22–25]. Polimorfizm w genie PCSK9 rs2479409 skorelowany jest głównie ze stężeniem LDL-C. Dodatkowo związany jest on ze stężeniem TC, z niedoborem PCSK9, autosomalną dominującą hipercholesterolemią, a także chorobą wieńcową (*coronary artery disease*, CAD) [18]. Polimorfizm PCSK9 rs11591147 skorelowany jest ze stężeniem LDL-C, ale także powiązany jest ze stężeniem TC, apoB oraz wczesnym zawałem mięśnia sercowego i CAD [22, 26–29]. Polimorfizm PCSK9 rs11591147 skutkuje substytucją R46L. W populacji polskiej u nosicieli tej mutacji zawartość LDL w osoczu była o 14% niższa od osób nieposiadających tej odmiany PCSK9 [30].

Następstwem mutacji w genie LDLR i PCSK9 może być zachorowanie na FH, która jest jedną z najczęściej występujących chorób monogenetycznych dziedziczonych w sposób autosomalny dominujący. Szacuje się, że mutacja w LDLR dotyczy około 90% pacjentów z FH, zaś mutacje genu PCSK9 występują stosunkowo rzadko i dotyczą około 5% pacjentów z FH [22, 31]. FH ze względu na stopień aktywności LDLR dzieli się na dwie postaci chorobowe: heterozygotyczną (*heterozygous FH*, HeFH), charakteryzującą się mutacją genu LDLR powodującą obniżenie aktywności receptora (1/500 osób), i homozygotyczną (*homozygous FH*, HoFH) cechującą się brakiem aktywności LDLR (1/1 000 000 osób). Początkowy przebieg choroby u pacjentów ze zdiagnozowaną HeFH jest bezobjawowy. W późniejszym etapie wykrywa się przedwczesną CAD i/lub hipercholesterolemię. Dodatkowo występuje żółtaczka w ścięgnach, zwłaszcza w ścięgnie Achillesa. Podstawowym

parametrem biochemicznym jest stężenie TC, które wzrasta od 300 mg/dl do 500 mg/dl. W postaci HoFH u noworodków diagnozuje się podwyższony cholesterol we krwi, zaś u młodych pacjentów obserwuje się CAD i rozsiałą miażdżycę wynikającą ze wzrostu TC od 700 mg/dl do 1200 mg/dl [32,33]. W diagnostyce FH wykonuje się profile lipidowe, które mogą być podobne do wyników uzyskiwanych dla hipercholesterolemii wtórnej. Spowodowane jest to różnymi chorobami, m.in. cukrzycą, niedoczynnością tarczycy, zespołem nerczycowym oraz lekami, takimi jak: kortykosteroidy, estrogeny, progestageny, diuretyki tiazydowe. W celu potwierdzenia diagnozy wykonuje się badania molekularne wykazujące mutację jednego z trzech genów: *LDLR*, *PCSK9* lub *APOB*. Ze względu na występowanie różnych polimorfizmów wynik negatywny nie wyklucza rozpoznania FH [34].

Apolipoproteiny

Apolipoproteiny dzięki swoim amfipatycznym właściwościom wchodzi w interakcję zarówno z lipidami lipoprotein, jak i z frakcją rozpuszczalną w wodzie. W związku z tym apolipoproteiny działają jak detergenty, determinują i stabilizują rozmiar oraz strukturę cząsteczek lipoprotein [35]. Wśród ludzkich apolipoprotein największa jest apoB zbudowana głównie z LDL oraz z lipoprotein bogatych w TG. ApoB bierze udział w metabolizmie i transporcie cholesterolu w osoczu – pełni funkcję liganda dla receptora odpowiedzialnego za pobieranie cząsteczek LDL przez różne komórki [36]. W surowicy ludzkiej w wyniku procesu redagowania mRNA pojawiają się dwie izoformy apoB: B100 i B48. ApoB100 jest syntetyzowana w wątrobie i uczestniczy w składaniu cząsteczek VLDL, które są metabolizowane w osoczu do LDL. ApoB48 powstaje w jelitach i odpowiada za formowanie chylomikronów [37].

ApoB jest kodowana przez gen *APOB* o długości 43 kpb leżący na krótkim ramieniu ludzkiego chromosomu 2. Gen *APOB* składa się z 29 egzonów, przy czym egzon 26 jest największy i koduje połowę kompletnego białka, którego całkowita długość wynosi 4563 aminokwasy [38,39]. ApoB zawiera polimorficzny peptyd sygnałowy składający się z 24 lub 27 aminokwasów, który zostaje odcięty podczas procesu dojrzewania białka. W wyniku tego działania powstaje dojrzała apoB100 (550 kDa) lub apoB48 (265 kDa) [40]. W promotorze regionu kodującego peptyd sygnałowy genu *APOB* często występują polimorfizmy powiązane z dyslipidemią. Wiele polimorfizmów wykryto w sekwencji kodującej egzonu 26, obejmujących 7572 pb, włączając w to SNP w sekwencji konsensusowej regionu wiążącego receptora, który wpływa na powinowactwo liganda do LDLR. Dodatkowo z SNPs wiążą się zmiany w poziomie TC oraz LDL-C [41]. Polimorfizm znaleziony w egzonie 29 charakteryzuje się zamianą cytozyny na tyminę, co znajduje powiązanie z dyslipidemią [42].

Polimorfizmy w genie *APOB* związane są głównie ze zmianami w stężeniu LDL-C (m.in., rs1367117, rs10199768, rs1801701, rs1042031, 562338, rs754523, rs693, rs7575840, rs515135), ale także HDL-C (rs11902417), TG (rs1367117, rs10199768,

rs1042034, rs693) czy TC (rs1367117, rs10199768, rs693, rs1801701, rs1042031) [18,19,43–45]. Polimorfizm rs1367117 poza silnymi korelacjami ze stężeniem LDL-C ($p=2 \times 10^{-196}$) oraz TG ($p=3 \times 10^{-12}$) wykazuje powiązanie z CAD ($p=0.02$) oraz łączy się z rodzinną hipobetalipoproteinemią (*familial hypobetalipoproteinemia*, FHBP) oraz rodzinnym defektem apoB100 (*familial defective apoB100*, FDB) [18,46].

Składanie VLDL w hepatocytach wymaga skoordynowania syntezy apoB100 jak i lipidów. Zdolność apoB100 do oddziaływania z LDLR zależy od prawidłowej sekwencji i konformacji tej cząsteczki, która jest niezbędna do regulacji stężenia cholesterolu w osoczu. Opisano blisko 50 różnych mutacji w genie *APOB*, zakłócających biosyntezę białka. Mutacje w tym genie powodują powstawanie różnej długości izoform apoB, u których stwierdza się brak fragmentu końca karboksylowego cząsteczki apoB. Większość mutacji to substytucje nukleotydowe oraz delecje w egzonie 26. Inne mutacje dotyczą zmian długości białka i miejsc cięcia podczas splicingu [39, 47].

Mutacje w genie *APOB* prowadzą do utraty funkcji pełnionej przez apoB lub do produkcji uszkodzonej cząsteczki apoB, w wyniku czego dochodzi do rozwoju różnego rodzaju zaburzeń, w tym do FHBP, w której stężenie apoB i LDL-C w osoczu jest znacznie poniżej normy. Najlepiej opisaną formą FHBL jest jej dominujący model dziedziczenia powiązany z patologiczną mutacją heterozygotyczną w genie *APOB*. Heterozygoty posiadające jedną kopię allelu zmutowanej apoB zazwyczaj nie dają objawów. Z powodu niskiego poziomu LDL-C heterozygoty mogą być chronione przed rozwojem CAD. U homozygot posiadających dwa zmutowane allele apoB dochodzi do ekstremalnego obniżenia poziomu LDL-C. Zmiany te przejawiają się problemami wynikającymi z zaburzeń we wchłanianiu w jelicie tłuszczu pochodzących z pokarmu i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach [48,49]. Obok FHBP występuje również FDB, który jest zaburzeniem genetycznym charakteryzującym się hipercholesterolemią i przedwczesną arteriosklerozą. W FDB pojawiają się nieprawidłowe LDL, które w wyniku punktowej mutacji w końcu karboksylowym domeny wiążącej do LDLR cząsteczki apoB mają zmniejszone powinowactwo do LDLR. W wyniku tego zaburzenia dochodzi do wolniejszego usuwania LDL z krwiobiegu [39,50–52].

Liczne badania wskazują na występowanie zależności pomiędzy poziomem apoB a wrażliwością na insulinę oraz rozmiarem cząsteczek LDL. Wykazano też, iż apoB jest mocniej powiązana z otyłością, opornością na insulinę i stanem zapalnym niż cholesterol frakcji nie-HDL (*non high density lipoprotein cholesterol*, non-HDL-C). Dlatego sugeruje się, iż jest lepszym wskaźnikiem ryzyka wystąpienia tych zaburzeń niż nonHDL-C [53].

Obok apoB częstym obiektem badań jest również apoAI będąca ligandem niezbędnym do wiązania HDL-C przez receptor zmiatający klasy B typu 1 (*scavenger receptor class B member*, SCRAB1) oraz transporter z kasetą wiążącą ATP A1 (*ATP-binding cassette transporter A1*, ABCA1). Dodatkowo lipoproteina ta jest ważnym kofaktorem w zwrotnym transporcie cholesterolu [54]. U ludzi gen *APOAI* składa się z 3 egzonów i leży na chromosomie 11 (11q23–24) na końcu 5', będąc czę-

ścią klasteru genów *APOA1-CIII-AIV*. Gen ten koduje prepeptyd o długości 267 aminokwasów, który poddawany jest wewnątrzkomórkowemu cięciu prowadzącemu do powstania propeptydu o długości 249 aminokwasów. Produkcja prekursora zachodzi w wątrobie i jelitach, po czym jest on wydzielany do osocza w formie propeptydu. Tam w wyniku zewnątrzkomórkowej proteolizy przekształcany jest w dojrzałą APOA1 o długości 243 aminokwasów. ApoA1 jest głównym składnikiem cząsteczki HDL, zaś delekcje w genie *APOA1* prowadzące do niedoboru apoA1 są rzadkie. Takie zaburzenia są głównie przyczyną bardzo niskiego poziomu HDL-C. Chorobą genetyczną związaną z obniżeniem poziomu HDL-C jest rodzinna hypoalfalipoproteinemia dziedziczona w sposób autosomalny dominujący, z którą wiąże się blisko 4% przypadków przedwczesnej CAD [54–57].

Znaczącą korelację wykazano pomiędzy polimorfizmem *APOA1* rs10790162, a stężeniem LDL-C ($p=3 \times 10^{-26}$), TG ($p=1 \times 10^{-276}$) oraz CAD ($p=2 \times 10^{-6}$) [54]. Polimorfizm *APOA1* rs964184 skorelowany jest z niskim stężeniem HDL-C oraz niedoborem apoA1 [18]. Również polimorfizm w regionie promotorowym *APOA1* rs670 wpływa na poziom HDL-C, syndrom metaboliczny oraz cukrzycę typu 2 [58]. Ponadto wykazano, iż polimorfizmy w klasterze genów *APOA1/C3/A4/A5* są skorelowane ze stężeniem HDL-C [59], a także ze stężeniem TG (m.in., rs12286037, rs2000571, rs4863940 [19]). Polimorfizm *APOA1/C3/A4/A5*rs964184 skorelowany jest głównie ze stężeniem TG, a w mniejszym stopniu ze stężeniem TC, HDL oraz LDL. Dodatkowo wykazano wpływ tego polimorfizmu na CAD [18].

Genetyczne zmiany i mutacje w sekwencji genu *APOA1* wpływają również na ryzyko wystąpienia CAD poprzez zaburzenia w aktywacji acylotransferazy lecytyno-cholesterolowej (*lecithin-cholesterol acyltransferase*, LCAT) oraz na zmniejszenie poziomu apoA1 w osoczu [55,57,60,61].

Białka stymulujące odwrotny transport cholesterolu

Z apoA1 związane są białka stymulujące odwrotny transport cholesterolu, m.in. LCAT i białko transportujące estry cholesterolu (*cholesterol ester transfer protein*, CETP). CETP jest glikoproteiną występującą w osoczu, o masie 66–74 kDa, składającą się z 476 aminokwasów [62]. CETP jest kluczowym białkiem osocza, które pośredniczy w transferze zestryfikowanego cholesterolu z HDL na apoB. CETP związana jest przede wszystkim z cząsteczkami HDL, głównie z podklasą HDL3. Funkcją tej glikoproteiny jest transfer estrów cholesterolu (*cholesterol ester*, CE) i TG pomiędzy krążącymi lipoproteinami. CETP pośredniczy w transferze neutralnych lipidów (CE i TG) pomiędzy HDL a apoB zawierającą lipoproteiny (takie jak LDL i VLDL) jak również w transferze CE pomiędzy podklasami HDL (HDL3, HDL2 i pre-HDL) [63]. CETP jest czynnikiem zmniejszającym wielkość cząsteczki HDL [64]. Gen *CETP* jest najbardziej znaczący spośród genów związanych z syntezą i metabolizmem HDL-C, a polimorfizmy w tym genie łączą się

ze stężeniem HDL-C [65]. Gen *CETP* zlokalizowany jest na chromosomie 16 (16q21). Thompson i wsp. [66] przeanalizowali badania opublikowane w latach 1970–2008 w celu oceny relacji pomiędzy genotypem CETP a fenotypem CETP, poziomem lipidów oraz ryzykiem CAD. Wyniki tej analizy wskazały na 3 genotypy CETP powiązane z umiarkowanym zahamowaniem aktywności CETP oraz nieznacznie wyższym poziomem HDL-C. Osoby z polimorfizmem Taq1B (rs708272), I405V (rs5882) oraz -629C>A (rs1800775) posiadały niższe średnie stężenie CETP, niższą średnią aktywność CETP oraz wyższe średnie stężenie HDL-C.

Polimorfizmy w genie *CETP* związane są głównie ze zmianami w stężeniu HDL-C (m.in. rs12149545, rs3764261, rs1800775, rs708272, rs5882, rs61212082, rs1800777) [65,67–77]. Radovica i wsp. [78] stwierdzili w swoich badaniach, iż 10 SNPs genu *CETP* wykazuje znaczące korelacje z niskim stężeniem HDL-C (rs1800775, rs3764261, rs173539, rs9939224, rs711752, rs708272, rs7203984, rs7205804, rs11076175 i rs9929488). Pierwsze trzy SNPs (rs1800775, rs3764261 i rs173539) charakteryzowały się najsilniejszymi korelacjami spośród wszystkich badanych polimorfizmów. Znajdują się one w regionie promotorowym genu *CETP*, co sugeruje, iż zmiany w ekspresji CETP są główną przyczyną dalszych zaburzeń w stężeniu HDL-C. Wyniki te są zgodne z wcześniejszymi badaniami, w których funkcja rs1800775 została połączona ze zmianami w miejscu wiązania Sp1/Sp3 [79, 80]. Większość SNPs analizowanych przez Radovica i wsp. [78], które wykazywały korelacje z HDL-C, należała do haplobloków ulokowanych w pozycji 2 kbp powyżej genu *CETP*, 0,6 kbp powyżej genu *CETP*, regionie promotorowym oraz pierwszych 10 kbp genu *CETP*. Polimorfizm *CETP* rs3764261 skorelowany jest z wysokim stężeniem HDL-C, ponadto w mniejszym stopniu ze stężeniem TC, LDL oraz TG. Wykazano również związek pomiędzy tym polimorfizmem a niedoborem CETP [18]. Do i wsp. [46] stwierdzili korelacje pomiędzy polimorfizmem rs9989419 a stężeniem LDL-C (8×10^{-13}) oraz stężeniem TG ($p=3 \times 10^{-12}$).

LCAT jest kodowana przez gen leżący na chromosomie 16 (16q22) o długości 4,2 kbp, składający się z 6 egzonów i 5 intronów. Gen ten koduje białko o masie cząsteczkowej 67 kDa, składającą się z 416 aminokwasów, która wiąże się z lipoproteinami bądź krąży we krwi w postaci wolnej [81, 82]. LCAT odgrywa kluczową rolę w formowaniu oraz dojrzewaniu HDL. LCAT w obecności kofaktora apoA1 katalizuje reakcję estryfikacji wolnego cholesterolu, polegającą na przenoszeniu grupy acylowej z pozycji sn-2 fosfatydylcholine na 3-OH grupę cholesterolu. Enzym ten jest czynnikiem zwiększającym wielkość cząsteczki HDL i może przekształcać małe dyskooidalne cząsteczki HDL w małe sferyczne cząsteczki HDL, a te z kolei w duże sferyczne cząsteczki HDL [83]. U ludzi wykazano pozytywne korelacje pomiędzy stężeniem HDL-C a stężeniem LCAT [84]. Mutacje genu *LCAT* związane są z zaburzeniami lipidowymi w zakresie zmian stężenia HDL-C oraz VLDL. Chociaż sekwencja DNA w genie *LCAT* jest wysoce konserwatywna, mutacje w tym genie mogą prowadzić do częściowej lub całkowitej utraty funkcji enzymatycznych LCAT. SNPs w obrębie genu *LCAT* mogą powodować rodzinny niedobór LCAT (*fami-*

Tabela I. Wartości referencyjne wyników badań lipidowych [6]
Table I. Reference values for lipid profile [6]

Parametr biochemiczny / <i>Biochemical parameter</i>	Wartości referencyjne / <i>Reference values</i>	
Cholesterol całkowity / <i>Total cholesterol</i>	< 5.0 mmol/l	< 190 mg/dl
Cholesterol LDL / <i>Low-density lipoprotein cholesterol</i>		
> 10% wg skali SCORE*	< 1.8 mmol/l	< 70 mg/dl
> 10% according to the SCORE scale		
5-10% wg skali SCORE	< 2.5 mmol/l	< 100 mg/dl
5-10% according to the SCORE scale		
< 5% wg skali SCORE	< 3.0 mmol/l	< 115 mg/dl
< 5% according to the SCORE scale		
Cholesterol HDL / <i>High density lipoprotein cholesterol</i>	M: ≥ 1.0 mmol/l K / W: ≥ 1.2 mmol/l	M: ≥ 40 mg/dl K / W: ≥ 45 mg/dl
Triglicerydy / <i>Triglycerides</i>	≤ 1.7 mmol/l	≤ 150 mg/dl

* SCORE – skala oceny ryzyka sercowo-naczyniowego / *Systematic Coronary Risk Evaluation*; HDL – lipoproteina wysokiej gęstości / *high density lipoprotein*; K – kobiety / *women*; LDL – lipoproteina niskiej gęstości / *low density lipoprotein*; M – mężczyźni / *men*

Tabela II. Geny, których warianty polimorficzne związane są ze zmienionym stężeniem lipidów
Table II. Genes which polymorphic variants are associated with altered lipid level

Gen / <i>Gene</i>	Białko / <i>Protein</i>	Związek ze stężeniem lipidów / <i>Association with lipid level</i>	Literatura / <i>Literature</i>
<i>LDLR</i>	Receptor LDL / <i>Low density lipoprotein receptor</i>	LDL-C, HDL-C, TC	[7], [15-19]
<i>PCSK9</i>	Konwertaza białkowa subtylizyna/keksyna typu 9 / <i>Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9</i>	LDL-C, TC	[12], [13], [18], [19], [22-30]
<i>APO B</i>	Apolipoproteina B / <i>Apolipoprotein B</i> (B48 i B100)	LDL-C, TG, TC	[18], [19], [41], [43-45]
<i>APO AI</i>	Apolipoproteina A-I / <i>Apolipoprotein A-I</i>	HDL-C, TG, LDL-C	[18], [19], [54-56]
<i>CETP</i>	Białko transportujące estry cholesterolu / <i>Cholesterol ester transfer protein</i>	HDL-C	[64-77]
<i>LCAT</i>	Acylotransferaza lecytynowo-cholesterolowa / <i>Lecithin-cholesterol acyltransferase</i>	HDL-C	[18], [83], [89-92]

HDL-C – cholesterol zawarty w lipoproteinach wysokiej gęstości / *high density lipoprotein cholesterol*; LDL-C – cholesterol zawarty w lipoproteinach niskiej gęstości / *low-density lipoprotein cholesterol*; TC – cholesterol całkowity / *total cholesterol*; TG – trójglicerydy / *triglycerides*

lial LCAT deficiency, FLD) oraz chorobę rybiego oka (*fish-eye disease*, FED), charakteryzujące się odpowiednio całkowitą lub częściową utratą aktywności enzymatycznej LCAT [85]. Obie choroby dziedziczone są w sposób autosomalny recesywny. Ogólnie pacjenci z deficytem LCAT wykazują szereg nieprawidłowości w profilu lipidowym osocza, m.in. spadek stężenia HDL, apoA1, apoAII i LDL, wzrost stężenia wolnego cholesterolu, apoE oraz akumulację lipoproteiny X. Zidentyfikowano ponad 70 mutacji u ludzi z FLD. W większości są to mutacje zmieniające pojedyncze aminokwasy w sekwencji LCAT. Skutkują one bądź brakiem produkcji LCAT, bądź zaburzeniem aktywności alfa- oraz beta-LCAT, redukując tym samym zdolność enzymu do wiązania cholesterolu do lipoprotein. U osób z FED zidentyfikowano przynajmniej 18 mutacji, w większości także skutkujących zamianą pojedynczych aminokwasów w sekwencji LCAT. W FED występuje utrata aktywności alfa-LCAT (wiążanie cholesterolu do HDL), podczas gdy aktywność beta-LCAT (wiążanie cholesterolu do VLDL i LDL) jest zachowana. Ponadto u osób z mutacją w genie *LCAT* może wystąpić zwiększone ryzyko miażdżycy [86–89].

Polimorfizmy w genie *LCAT* związane są głównie ze zmianami w stężeniu HDL-C (m.in. rs16942887, rs5922, rs2292318, +511C>T (P143L)) [90-93]. Polimorfizm *LCAT* rs16942887 skorelowany jest z niskim stężeniem HDL-C, a także FED [18].

Podsumowanie

Rozwój technik molekularnych i możliwość ich zastosowania w badaniach pozwoliły na poznanie molekularnych mechanizmów odpowiedzialnych za pojawianie się różnego rodzaju jednostek chorobowych na poziomie genów. W tym celu sprawdzano m.in. polimorfizm genów, czyli powszechnie występujące w populacji zmiany w sekwencji genu.

Również w badaniach nad przyczynami dyslipidemii sprawdzano zależności pomiędzy polimorfizmem genów kodujących różnego rodzaju białka biorące udział w metabolizmie lipidów a nieprawidłową ilością tych cząsteczek we krwi (Tabela II). Poza dyslipidiami uwarunkowanymi jednogennie większość z nich spowodowana jest występowaniem wielu polimorfizmów o niewielkim znaczeniu. Wykazano, iż częste polimorfizmy w wielu loci są znacząco skorelowane z jednym lub większą liczbą parametrów lipidowych określanych we krwi. Chociaż główną przyczyną dyslipidemii są otyłość i spożywanie dużej ilości tłuszczów, szczególnie tłuszczów nasyconych, brane pod uwagę są również uwarunkowania genetyczne, ponieważ mogą zmieniać odpowiedź osobniczą na cholesterol przyswajany z pożywienia. Wykazano, że polimorfizmy w genach *ABCA1*, *ANGPTL3*, *APOA1*, *APOA5*, *APOB*, *APOE*, *CELSR2*, *CETP*, *CILP2*, *DOCK7*, *FADS2*, *GALNT2*, *GCKR*, *HCAR1*, *HCAR2*, *HCAR3*, *HMGCR*, *KNTC1*, *LCAT*, *LDLR*, *LIPC*, *LIPG*, *LPL*, *MLXIPL*, *NCAN*, *PCSK9*, *PLTP*, *TOMM40*, *TRIB1*, *TTC39B*, są skorelowane z zaburzeniem przynajmniej jednego parametru profilu lipidowego krwi [29,72,94–99]. Należy zaznaczyć, iż SNPs haplotypów dostarczają więcej informacji niż SNPs rozważane osobno [100]. Dodatkowo pod uwagę należy wziąć populację ludzi, która została poddana badaniu, gdyż pomiędzy nimi występują znaczne różnice w polimorfizmach genów, które predysponują określone populacje do pojawienia się konkretnych chorób.

W związku z otrzymanymi do tej pory wynikami badań nad udziałem różnego rodzaju białek w metabolizmie lipidów i ich rolą w różnego rodzaju zaburzeniach, jak dyslipidemia aterosklerozy, cukrzyca typu 2, zespół metaboliczny czy inne choroby genetyczne, wydaje się niezbędne przeprowadzanie dalszych analiz na poziomie molekularnym, weryfikujących zależności pomiędzy czynnikami genetycznymi a zapadalnością na określone jednostki chorobowe.

Piśmiennictwo

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (stan z 15.04.2015).
2. Rabin B.A., Boehmer T.K., Brownson R.C.: *Cross-national comparison of environmental and policy correlates of obesity in Europe*. Eur J Public Health, 2007;17, 53-61.
3. Kelly T., Yang W., Chen C.S. et al.: *Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030*. Int J Obes (Lond), 2008;32, 1431-1437.
4. Faloia E., Michetti G., De Robertis M. et al.: *Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome*. J Nutr Metab, 2012;2012, 476380.
5. Mokdad A.H., Ford E.S., Bowman B.A. et al.: *Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors*. JAMA, 2003;289, 76-79.
6. Stępińska J., Solnica B., Kulpa J. et al.: *Konieczność ujednoczenia wartości docelowych wyników badań lipidowych w medycznych laboratoriach diagnostycznych w Polsce*. Diagnostyka Laboratoryjna, 2012;48, 473-474.
7. Dembińska-Kieć A., Naskalski J.W.: *Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej* (red.). Wyd. 3, Wrocław: Elsevier Urban & Partner, 2010.
8. Szczeklik-Kumala Z., Tatoń J.: *Genetyka pierwotnych dyslipidemii*. Przegląd Kardiologiczny, 2010;5, 159-165.
9. Costet P., Krempf M., Cariou B.: *PCSK9 and LDL cholesterol: unraveling the target to design the bullet*. Trends Biochem Sci, 2008;33, 426-434.
10. Lewis M., Kaita H., Coghlan G. et al.: *The chromosome 19 linkage group LDLR, C3, LW, APOC2, LU, SE in man*. Ann Hum Genet, 1988;52, 137-144.
11. Magaña Torres M.T., Mora-Hernández S., Vázquez Cárdenas N.A., González Jaimes A.: *Homozygous familial hypercholesterolemia: The c.1055G>A mutation in the LDLR gene and clinical heterogeneity*. J Clin Lipidol, 2014;8, 525-527.
12. Zhang D.W., Lagace T.A., Garuti R. et al.: *Binding protein convertase subtilisin/kexin type 9 to epidermal growth factor-like repeat A of*

- low density lipoprotein receptor decreases receptor recycling and increases degradation.* J Biol Chem, 2007;282, 18602-18612.
13. Dubuc G., Tremblay M., Paré G. et al.: *A new method for measurement of total plasma PCSK9: clinical applications.* J Lipid Res, 2010;51, 140-149.
 14. Pandit S., Wisniewski D., Santoro J.C. et al.: *Functional analysis of sites within PCSK9 responsible for hypercholesterolemia.* J Lipid Res, 2008;49, 1333-1343.
 15. Costanza M.C., Cayanis E., Ross B.M. et al.: *Relative contributions of genes, environment, and interactions to blood lipid concentrations in a general adult population.* Am J Epidemiol, 2005;161, 714-724.
 16. Hegele R.A., Brunt J.H., Connelly P.W.: *Multiple genetic determinants of variation of plasma lipoproteins in Alberta Hutterites.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1995;15, 861-871.
 17. Yamada Y., Ichihara S., Kato K. et al.: *Genetic risk for metabolic syndrome: examination of candidate gene polymorphisms related to lipid metabolism in Japanese people.* J Med Genet, 2008;45, 22-28.
 18. Teslovich T.M., Musunuru K., Smith A.V. et al.: *Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids.* Nature, 2010;466, 707-713.
 19. Willer C.J., Sanna S., Jackson A.U. et al.: *Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease.* Nat Genet, 2008;40, 161-169.
 20. Bourbon M., Sun X.M., Soutar A.K.: *A rare polymorphism in the low density lipoprotein (LDL) gene that affects mRNA splicing.* Atherosclerosis, 2007;195, e17-20.
 21. Defesche J.C., Schuurman E.J., Klaaijns L.N. et al.: *Silent exonic mutations in the low-density lipoprotein receptor gene that cause familial hypercholesterolemia by affecting mRNA splicing.* Clin Genet, 2008;73, 573-578.
 22. Huang C.C., Fornage M., Lloyd-Jones D.M. et al.: *Longitudinal association of PCSK9 sequence variations with low-density lipoprotein cholesterol levels: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study.* Circ Cardiovasc Genet, 2009;2, 354-361.
 23. Chen S.N., Ballantyne C.M., Gotto A.M. et al.: *A common PCSK9 haplotype, encompassing the E670G coding single nucleotide polymorphism, is a novel genetic marker for plasma low-density lipoprotein cholesterol levels and severity of coronary atherosclerosis.* J Am Coll Cardiol, 2005;45, 1611-1619.
 24. Dumitrescu L., Carty C.L., Taylor K. et al.: *Genetic determinants of lipid traits in diverse populations from the population architecture using genomics and epidemiology (PAGE) study.* PLoS Genet, 2011;7, e1002138.
 25. Calandra S., Tarugi P., Speedy H.E. et al.: *Mechanisms and genetic determinants regulating sterol absorption, circulating LDL levels, and sterol elimination: implications for classification and disease risk.* J Lipid Res, 2011;52, 1885-1926.
 26. Guella I., Asselta R., Ardissino D. et al.: *Effects of PCSK9 genetic variants on plasma LDL cholesterol levels and risk of premature myocardial infarction in the Italian population.* J Lipid Res, 2010;51, 3342-3349.
 27. Cohen J.C., Boerwinkle E., Mosley T.H. Jr, Hobbs H.H.: *Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease.* N Engl J Med, 2006;354, 1264-1272.
 28. Benn M., Nordestgaard B.G., Grande P. et al.: *PCSK9 R46L, low-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease: 3 independent studies and meta-analyses.* J Am Coll Cardiol, 2010;55, 2833-2842.
 29. Chasman D.I., Pare G., Zee R.Y. et al.: *Genetic loci associated with plasma concentration of low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, apolipoprotein A1, and Apolipoprotein B among 6382 white women in genome-wide analysis with replication.* Circ Cardiovasc Genet, 2008;1, 21-30.
 30. Kostrzewa G., Broda G., Kurjata P. et al.: *Effect of protein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) 46L gene polymorphism on LDL cholesterol concentration in a Polish adult population.* Mol Genet Metab, 2008;94, 259-262.
 31. Varret M., Abifadel M., Rabes J.P., Boileau C.: *Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia.* Clin Genet, 2008;73, 1-13.
 32. *Report of a second WHO Consultation. Familial Hypercholesterolemia (FH).* Geneva 1998.
 33. Cybulska B.: *Wykrywanie, ocena i leczenie hipercholesterolemii u dorosłych – cz. IV. III Raport Zespołu Ekspertów National Cholesterol Education Program (USA).* Med Prakt, 2003; 6, 65-83.
 34. Ito M.K., McGowan M.P., Moriarty P.M.: *Management of familial hyperlipidemias in adult patients. Recommendations from National Lipid Association Expert Panel of Familial Hypercholesterolemia.* J Clin Lipidol, 2001;5, 38-45.
 35. Segrest J.P., Jones M.K., De Loof H., Dashti N.: *Structure of apolipoprotein B-100 in low density lipoproteins.* J Lipid Res, 2001;42, 1346-1367.
 36. Blackhart B.D., Ludwig E.M., Pierotti V.R. et al.: *Structure of the Human Apolipoprotein B Gene.* J Biol Chem, 1986;261, 15364-15367.
 37. Gotto A.M., Bradley W.A., Chan L. et al.: *The Structure of ApoB-100: Structure-Function Studies.* W: Paoletti R, Kritchevsky D, Holmes WL, red. *Drugs Affecting Lipid Metabolism.* Berlin: Springer Berlin Heidelberg, 1987, 52-55.
 38. Huang L.S., Kayden H., Sokol R.J., Breslow J.L.: *ApoB gene nonsense and splicing mutations in a compound heterozygote for familial hypobetalipoproteinemia.* J Lipid Res, 1991;32, 1341-1348.
 39. Whitfield A.J., Barrett P.H., van Bockxmeer F.M., Burnett J.R.: *Lipid Disorders and Mutations in the APOB Gene.* Clin Chem, 2004;50, 1725-1732.
 40. Yang C.Y., Chen S.H., Gianturco H. et al.: *Sequence, structure, receptor-binding domains and internal repeats of human apolipoprotein B-100.* Nature, 1986;323, 738-742.
 41. Al-Bustan S.A., Alnaqeeb M.A., Annice B.G. et al.: *Genetic association of APOB polymorphisms with variation in serum lipid profile among the Kuwait population.* Lipids Health Dis, 2014;13, 157.
 42. Bentzen J., Jorgensen T., Fenger M.: *The effect of six polymorphisms in the Apolipoprotein B gene on parameters of lipid metabolism in a Danish population.* Clin Genet, 2002;61, 126-134.
 43. Benn M., Stene M.C., Nordestgaard B.G. et al.: *Common and rare alleles in apolipoprotein B contribute to plasma levels of low-density lipoprotein cholesterol in the general population.* J Clin Endocrinol Metab, 2008;93, 1038-1045.
 44. Haas B.E., Weissglas-Volkov D., Aguilar-Salinas C.A. et al.: *Evidence of how rs7575840 influences apolipoprotein B-containing lipid particles.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011;31, 1201-1207.

45. Waterworth D.M., Ricketts S.L., Song K. et al.: *Genetic variants influencing circulating lipid levels and risk of coronary artery disease*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010;30, 2264-2276.
46. Do R., Willer C.J., Schmidt E.M. et al.: *Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease*. *Nat Genet*, 2013;45, 1345-1352.
47. Welty F.K., Lahoz C., Tucker K.L. et al.: *Frequency of ApoB and ApoE gene mutations as causes of hypobetalipoproteinemia in the Framingham offspring population*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998;18, 1745-1751.
48. Young S.G., Hubi S.T., Smith R.S. et al.: *Familial Hypobetalipoproteinemia Caused by a Mutation in the Apolipoprotein B Gene That Results in a Truncated Species of Apolipoprotein B (B-31)*. *J Clin Invest*, 1990;85, 933-942.
49. Cefalu A.B., Norata G.D., Ghigliani D.G. et al.: *Homozygous familial hypobetalipoproteinemia: Two novel mutations in the splicing sites of apolipoprotein B gene and review of the literature*. *Atherosclerosis*, 2015;239, 209-217.
50. Weisgraber K.H., Innerarity T.L., Newhouse Y.M. et al.: *Familial defective apolipoprotein B-100: Enhanced binding of monoclonal antibody MB47 to abnormal low density lipoproteins*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988;85, 9758-9762.
51. Borén J., Ekström U., Agren B. et al.: *The Molecular Mechanism for the Genetic Disorder Familial Defective Apolipoprotein B100*. *J Biol Chem*, 2001;276, 9214-9218.
52. Zareba-Szczegot T., Marcinowska-Suchowierska E., *Interpretacja zaburzeń gospodarki lipidowej w praktyce lekarza rodzinnego*. *Post Nauk Med*, 2007;4, 137-138.
53. Onat A., Can G., Hergenç G. et al.: *Serum apolipoprotein B predicts dyslipidemia, metabolic syndrome and, in women, hypertension and diabetes, independent of markers of central obesity and inflammation*. *Int J Obes (Lond)*, 2007;31, 1119-1125.
54. Nock N.L., Chandran Pillai A.L.P.: *Dyslipidemia: Genetics and Role in the Metabolic Syndrome*. W: Kelishadi R, red. *Dyslipidemia - From Prevention to Treatment*. Rijeka: InTech, 2012, 93-127.
55. Matsunaga A., Sasaki J., Han H. et al.: *Compound heterozygosity for an apolipoprotein A1 gene promoter mutation and a structural nonsense mutation with apolipoprotein A1 deficiency*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999;19, 348-355.
56. Garg A., Simha V.: *Update on Dyslipidemia*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007;92, 1581-1589.
57. Bandarian F., Hedayati M., Daneshpour M.S. et al.: *Genetic Polymorphisms in the APOA1 Gene and their Relationship with Serum HDL Cholesterol Levels*. *Lipids*, 2013;48, 1207-1216.
58. Hsu M.C., Chang C.S., Lee K.T. et al.: *Central obesity in males affected by a dyslipidemia-associated genetic polymorphism on APOA1/C3/A4/A5 gene cluster*. *Nutr Diabetes*, 2013;3, e61.
59. Boes E., Coassin S., Kollerits B. et al.: *Genetic-epidemiological evidence on genes associated with HDL cholesterol levels: a systematic in-depth review*. *Exp Gerontol*, 2009;44, 136-160.
60. Ng D.S., Leiter L.A., Vezina C. et al.: *Apolipoprotein A-I Q[-2]X causing isolated apolipoprotein A-I deficiency in a family with analphalipoproteinemia*. *J Clin Invest*, 1994;93, 223-229.
61. Yamakawa-Kobayashi K., Yanagi H., Fukayama H. et al.: *Frequent occurrence of hypoalphalipoproteinemia due to mutant apolipoprotein A-1 gene in the population: a population-based survey*. *Hum Mol Genet*, 1999;8, 331-336.
62. Hesler C.B., Swenson T.L., Tall A.R.: *Purification and characterization of a human plasma cholesteryl ester transfer protein*. *J Biol Chem*, 1987;262, 2275-2282.
63. Shinkai H.: *Cholesteryl ester transfer-protein modulator and inhibitors and their potential for the treatment of cardiovascular diseases*. *Vasc Health Risk Manag*, 2012;8, 323-331.
64. Collet X., Tall A.R., Serajuddin H. et al.: *Remodeling of HDL by CETP in vivo and by CETP and hepatic lipase in vitro results in enhanced uptake of HDL CE by cells expressing scavenger receptor B-I*. *J Lipid Res*, 1999;40, 1185-1193.
65. Motohashi Y., Maruyama T., Murata M. et al.: *Role of genetic factors (CETP gene Taq I B polymorphism and Apo A-I gene Msp I polymorphism) in serum HDL-C levels in women*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2004;14, 6-14.
66. Thompson A., Di Angelantonio E., Sarwar N. et al.: *Association of cholesteryl ester transfer protein genotypes with CETP mass and activity, lipid levels, and coronary risk*. *JAMA*, 2008;299, 2777-2788.
67. McCaskie P.A., Beilby J.P., Chapman C.M. et al.: *Cholesteryl ester transfer protein gene haplotypes, plasma high-density lipoprotein levels and the risk of coronary heart disease*. *Hum Genet*, 2007;121, 401-411.
68. Klerk A.H., Tanck M.W., Kastelein J.J. et al.: *Haplotype analysis of the CETP gene: not TaqIB, but the closely linked -629C->A polymorphism and a novel promoter variant are independently associated with CETP concentration*. *Hum Mol Genet*, 2003;12, 111-123.
69. Liu Y., Zhou D., Zhang Z. et al.: *Effects of genetic variants on lipid parameters and dyslipidemia in a Chinese population*. *J Lipid Res*, 2011;52, 354-360.
70. Borggreve S.E., Hillege H.L., Wolffenbuttel B.H. et al.: *The effect of cholesteryl ester transfer protein -629C->A promoter polymorphism on high-density lipoprotein cholesterol is dependent on serum triglycerides*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005;90, 4198-4204.
71. Bernstein M.S., Costanza M.C., James R.W. et al.: *No physical activity x CETP 1b.-629 interaction effects on lipid profile*. *Med Sci Sports Exerc*, 2003;35, 1124-1129.
72. Kathiresan S., Melander O., Guiducci C. et al.: *Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans*. *Nat Genet*, 2008;40, 189-197.
73. Tai E.S., Ordovas J.M., Corella D. et al.: *The TaqIB and -629C>A polymorphisms at the cholesteryl ester transfer protein locus: associations with lipid levels in a multiethnic population. The 1998 Singapore National Health Survey*. *Clin Genet*, 2003;63, 19-30.
74. Blankenberg S., Tiret L., Bickel C. et al.: *Genetic variation of the cholesterol ester transfer protein gene and the prevalence of coronary artery disease. The AtheroGene case control study*. *Z Kardiol*, 2004;93, 16-23.
75. Eiriksdottir G., Bolla M.K., Thorsson B. et al.: *The -629C>A polymorphism in the CETP gene does not explain the association of TaqIB polymorphism with risk and age of myocardial infarction in Icelandic men*. *Atherosclerosis*, 2001;159, 187-192.
76. Freeman D.J., Samani N.J., Wilson V. et al.: *A polymorphism of the cholesteryl ester transfer protein gene predicts cardiovascular*

- events in non-smokers in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Eur Heart J*, 2003;24, 1833-1842.
77. Boekholdt S.M., Sacks F.M., Jukema J.W. et al.: Cholesteryl ester transfer protein TaqIB variant, high-density lipoprotein cholesterol levels, cardiovascular risk, and efficacy of pravastatin treatment: individual patient meta-analysis of 13,677 subjects. *Circulation*, 2005;111, 278-287.
78. Radovica I., Fridmanis D., Vaivade I. et al.: *The association of common SNPs and haplotypes in CETP gene with HDL cholesterol levels in Latvian population*. *PLoS One*, 2013;8, e64191.
79. Dachet C., Poirier O., Cambien F. et al.: *New functional promoter polymorphism, CETP-629, in cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene related to CETP mass and high density lipoprotein cholesterol levels: role of Sp1/Sp3 in transcriptional regulation*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000;20, 507-515.
80. Thompson J.F., Lloyd D.B., Lira M.E., Milos P.M.: *Cholesteryl ester transfer protein promoter single-nucleotide polymorphisms in Sp1-binding sites affect transcription and are associated with high-density lipoprotein cholesterol*. *Clin Genet*, 2004;66, 223-228.
81. McLean J., Wion K., Drayna D. et al.: *Human lecithin-cholesterol acyltransferase gene: complete gene sequence and sites of expression*. *Nucleic Acids Res.*, 1986;14, 9397-9406.
82. Yang C.Y., Manoogian D., Pao Q. et al.: *Lecithin:cholesterol acyltransferase. Functional regions and a structural model of the enzyme*. *J Biol Chem.*, 1987;262, 3086-3091.
83. Rye K.A., Clay M.A., Barter P.J.: *Remodelling of high density lipoproteins by plasma factors*. *Atherosclerosis*, 1999;145, 227-238.
84. Miller N.E., Rajput-Williams J., Nanjee M.N. et al.: *Relationship of high density lipoprotein composition to plasma lecithin:cholesterol acyltransferase concentration in men*. *Atherosclerosis*, 1988;69, 123-129.
85. Kuivenhoven J.A., Pritchard H., Hill J. et al.: *The molecular pathology of lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency syndromes*. *J Lipid Res.*, 1997;38, 191-205.
86. Hirashio S., Ueno T., Naito T., Masaki T.: *Characteristic kidney pathology, gene abnormality and treatments in LCAT deficiency*. *Clin Exp Nephrol.*, 2014;18, 189-193.
87. Narayanan S.: *Biochemistry and clinical relevance of lipoprotein X*. *Ann Clin Lab Sci.*, 1984;14, 371-374.
88. Saeedi R., Li M., Frohlich J.: *A review on lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency*. *Clin Biochem.*, 2014;pii: S0009-9120(14)00649-3.
89. <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/LCAT> (stan z 15.04.2015).
90. Zhang K., Zhang S., Zheng K.: *Study on the association of lecithin cholesterol acyltransferase gene polymorphisms with the lipid metabolism in coronary atherosclerotic heart disease*. *Chinese Journal of Medical Genetics*, 2003;20, 135-137.
91. Zhu X.Y., Xu H.W., Hou R.Y. et al.: *Lecithincholesterol acyltransferase gene 608C/T polymorphism associated with atherosclerotic cerebral infarction*. *Chinese Journal of Medical Genetics*, 2006;23, 419-422.
92. Zhang K., Zhang S., Zheng K. et al.: *Novel P143L polymorphism of the LCAT gene is associated with dyslipidemia in Chinese patients who have coronary atherosclerotic heart disease*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004;318, 4-10.
93. Pare G., Serre D., Brisson D. et al.: *Genetic analysis of 103 candidate genes for coronary artery disease and associated phenotypes in a founder population reveals a new association between endothelin-1 and high-density lipoprotein cholesterol*. *Am J Hum Genet*, 2007;80, 673-682.
94. Aulchenko Y.S., Ripatti S., Lindqvist I. et al.: *Loci influencing lipid levels and coronary heart disease risk in 16 European population cohorts*. *Nat Genet.*, 2009;41, 47-55.
95. Edmondson A.C., Braund P.S., Stylianou I.M. et al.: *Dense genotyping of candidate gene loci identifies variants associated with high-density lipoprotein cholesterol*. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011;4, 145-155.
96. Hiura Y., Shen C.S., Kokubo Y. et al.: *Identification of genetic markers associated with high-density lipoprotein-cholesterol by genome-wide screening in a Japanese population: the Suita study*. *Circ J.*, 2009;73, 1119-1126.
97. Ma L., Yang J., Runesha H.B. et al.: *Genome-wide association analysis of total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol levels using the Framingham heart study data*. *BMC Med Genet.*, 2010;11, 55.
98. Ridker P.M., Paré G., Parker A.N. et al.: *Polymorphism in the CETP gene region, HDL cholesterol, and risk of future myocardial infarction: genomewide analysis among 18 245 initially healthy women from the Women's Genome Health Study*. *Circ Cardiovasc Genet.*, 2009;2, 26-33.
99. Khovidhunkit W., Chartyingcharoen P., Siritwong S. et al.: *Resequencing CETP, LIPC and LIPG genes in Thai subjects with hyperalphalipoproteinemia*. *Am J Cardiol.*, 2012;110, 62-66.
100. Knoblauch H., Bauerfeind A., Krähenbühl C. et al.: *Common haplotypes in five genes influence genetic variance of LDL and HDL cholesterol in the general population*. *Hum Mol Genet.*, 2002;11, 1477-1485.