

ВОЗМОЖНОСТИ АНАЛИЗА ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА

Кох Н. В., Лифшиц Г. И., Воронина Е. Н.

В обзоре обращено внимание этиологическим вопросам полигенных гиперлипидемий. Представлены наиболее значимые, распространенные >1% населения, генетические маркеры. Рассмотрены механизмы влияния минорных аллелей генов на развитие гиперхолестеринемии: *APOAI* 75G>A (rs670), *CETP* (rs5882), *LIPC* (rs1800588), *APOE* (E2/E3/E4), гипертриглицеридемии: *APOA5* (rs3135506), *FABP2* rs1799883, *LPL* rs328. Кроме того, приведены генетические маркеры, являющиеся факторами риска нарушения пищевого поведения которые разными способами влияют на употребление большего количества жиров в ежедневном рационе: *CD36* (rs1761667), *FTO* (rs8050136), *MC4R* (rs17782313). Носительство нескольких патологических аллелей у пациента значительно повышает риск первичных гиперлипидемий. Необходимы дальнейшие исследования эффекта сочетания нескольких генетических маркеров для трансляции данных тестов как инструмента персонализированной предиктивной медицины в клиническую практику.

Российский кардиологический журнал 2014, 10 (114): 53–57
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-53-57>

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, генетические полиморфизмы.

Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия.

Кох Н. В.* — н.с. лаборатории персонализированной медицины, Лифшиц Г. И. — д.м.н., зав. лабораторией персонализированной медицины, Воронина Е. Н. — к.б.н., научный сотрудник лаборатории фармакогенетики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 natalikokh@gmail.com

APOAI — аполипопротеин A1, *APOA5* — аполипопротеин A5, *APOE* — аполипопротеин E, *CD36* — кластер дифференцировки 36, рецептор длинноцепочечных жирных кислот, *CETP* — белок, транспортер эфиров холестерина, *FABP2* — белок, связывающий жирные кислоты, *FTO* — ген, связанный с жировой массой и ожирением, *GWA* — полногеномный анализ ассоциаций, *LDLR* — рецептор липопротеинов низкой плотности, *LIPC* — печеночная липаза, *LPL* — липопротеин липаза, *MC4R* — рецептор меланокортина 4, *ЛПВП* — липопротеины высокой плотности, *ЛПНП* — липопротеины низкой плотности, *ЛПОНП* — липопротеины очень низкой плотности, *ЛППП* — липопротеины промежуточной плотности, *ТГ* — триглицериды.

Рукопись получена 14.04.2014
 Рецензия получена 21.04.2014
 Принята к публикации 28.04.2014

APPROACHES TO THE LIPID METABOLISM GENES POLYMORPHISM ANALYSIS IN SCREENING FOR ATHEROSCLEROSIS RISK FACTORS

Koch N. V., Lifschitz G. I., Voronina E. N.

The review concerns the etiology of polygenic hyperlipidemias. The most prominent and prevalent in more than 1% of inhabitants genetic markers are discussed. The mechanisms of minor alleles influence on the hypercholesterolemia are shown: *APOAI* 75G>A (rs670), *CETP* (rs5882), *LIPC* (rs1800588), *APOE* (E2/E3/E4), hypertriglyceridemia: *APOA5* (rs3135506), *FABP2* rs1799883, *LPL* rs328. Also the genetic markers discussed that influence food-seeking behavior and by various ways do increase daily fat intake: *CD36* (rs1761667), *FTO* (rs8050136), *MC4R* (rs17782313). Carrying of several pathologic alleles in a patient does significantly increase the risk of primary hyperlipidemias. More studies needed to evaluate the effect of different genetic

markers combination to invent these tests as an instrument of personalized predictive medicine in clinical practice.

Russ J Cardiol 2014, 10 (114): 53–57
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-53-57>

Key words: hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, atherosclerosis, ischemic heart disease, genetic polymorphism.

Institute for biology and fundamental medicine of the SD RAMS, Novosibirsk, Russia.

По данным ВОЗ, в структуре здоровья пациента до 30% занимают генетические факторы. Каждый человек имеет свой уникальный набор генетических вариаций, от которых зависит внешний вид, наши способности и даже, от части, характер и, конечно, предрасположенность к определенным болезням. Изучение данных молекулярно-генетического тестирования лежит в основе предиктивной персонализированной медицины будущего и отчасти уже настоящего. Определение и анализ генетических маркеров делает возможным формирование рекомендаций по коррекции образа жизни и питания, а также, при необходимости, выбора наиболее эффективного и безопасного препарата для конкретного пациента.

Сердечно-сосудистые заболевания, в патогенезе большинства из которых основную роль играет атеросклероз, остаются основной причиной смертности во всем мире. При этом ведущими факторами в этиологии атеросклероза признаны: повышение уровня общего холестерина крови; повышение уровня триглицеридов (ТГ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП); снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Известны модифицируемые факторы риска нарушения обмена липидов: курение, избыточный вес, переедание, гиподинамия, неправильное питание с высоким содержанием транс-жиров (при гидрировании ненасыщенных жирных кислот для производства маргарина природные цис-изомеры частично переходят в транс-форму), высо-

ким содержанием в пище легко усваиваемых углеводов, недостаточным содержанием клетчатки и пектинов, полиненасыщенных жирных кислот, микроэлементов и витаминов. Кроме того, при ряде патологий развиваются вторичные гиперхолестеринемии (вызванные основным заболеванием) – сахарный диабет, гиперинсулинемия, гипотиреоз, недостаточность половых гормонов, различные заболевания печени, нарушения оттока желчи.

Широко изучаются изменения в генах кодирующих белки метаболизма липидов, которые также могут влиять на риск гиперлипидемий. Пока генотипирование не показано для рутинной диагностики, но в будущем методы оценки генотипа могут использоваться для выявления пациентов высокого риска и индивидуальной профилактики [1].

В данной обзорной работе суммированы данные о полиморфизмах генов, распространенных в европейской популяции >1%, влияющих на риск развития гиперлипидемий, которые могут быть рассмотрены как генетические маркеры для предиктивной персонализированной медицины.

Поиск информации осуществлялся по базе данных Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) по сочетанию следующих ключевых слов и аббревиатур: HDL, LDL, APO, cholesterol, hypertriglyceridemia, gene, polymorphism, atherosclerosis, coronary artery disease. Изучались статьи, в которых исследовалось влияние полиморфизма гена на уровень холестерина и ТГ или риск сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит атеросклероз. Не рассматривались орфанные заболевания, связанные с дислипидемиями.

По механизму влияния генетические маркеры подразделены на следующие группы: влияющие на уровни ЛПВП и ЛПНП, влияющие на уровень ТГ, а также маркеры, регулирующие пищевое поведение, которые косвенно могут влиять на уровень фракций липидов. В одном и том же гене, продукт которого участвует в метаболизме липидов, могут быть обнаружены мутации с высокой частотой встречаемости в популяции, приводящие к ослаблению его функции, а также могут быть выявлены мутации, приводящие к полной потере функции и значительным клиническим последствиям.

Например, для моногенной формы гиперхолестеринемии – “семейной гиперхолестеринемии”, в этиологии которой лежит нарушение работы рецептора липопротеинов низкой плотности, известен широкий спектр мутаций гена *LDLR*. Нередко определенная мутация уникальна для конкретной семьи, а также спектр мутаций различен между популяциями [2].

Индивидуальный вклад часто встречаемого генетического маркера (>1% популяции), может быть невелик, но сочетание нескольких неблагоприятных

маркеров могут значительно влиять на фенотип. Необходимо изучать сочетанное влияние широко распространенных полиморфных вариантов на развитие гиперлипидемии и возможность модификации образа жизни, диеты и липидснижающей терапии для профилактики и коррекции.

Генетические маркеры, ассоциированные с уровнем ЛПВП и ЛПНП

Доставку холестерина в не печеночные ткани, по мере потребности в нем, осуществляют ЛПНП, доставку холестерина в печень осуществляют ЛПВП, которые извлекают холестерин из мембран клеток. Таким способом поддерживается постоянство содержания холестерина в клетках.

Ген *CETP* — кодирует транспортер (белок-переносчик) эфиров холестерина. Его работа заключается в переводе холестерина из ЛПВП в ЛПНП. Недавно был установлен точный механизм его работы. В ЛПВП и ЛПНП под действием белка *CETP* образуются поры, которые соединяются данным транспортером с образованием туннеля внутри него. По этому туннелю осуществляется движение холестерина в сторону ЛПНП, что приводит к уменьшению размера ЛПВП [3]. В настоящее время идет поиск эффективных и безопасных препаратов, блокирующих транспортер эфиров холестерина. Известен полиморфный локус G>C rs5882. Вариант G приводит к снижению активности *CETP*, при этом соотношение ЛПВП к ЛПНП выше. Аллель “G”, таким образом, является протективным по отношению к риску атеросклероза. Генотип AA связан с активной работой *CETP* и является фактором риска гиперлипидемий и сердечно-сосудистых заболеваний. Генотип GG встречается в 13% случаев, является протективным и ассоциирован с более высоким уровнем ЛПВП и соответственно более низким атеросклеротическим индексом [4]. Генотип GG также ассоциирован с долгожительством, снижением риска болезни Альцгеймера и сосудистой деменции [5, 6]. Было продемонстрировано повышение уровня ЛПВП при употреблении фруктов киви (2 плода в день в течение 3 месяцев) в дополнение к гипохолестериновой диете у пациентов с неблагоприятным генотипом [7].

Ген *APOA1* кодирует аминокислотную последовательность главного протеинового компонента ЛПВП. Это важный кофактор лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ) – фермента, который катализирует образование эфиров холестерина. Эфир холестерина погружается внутрь ЛПВП, освобождая место для новых молекул холестерина в поверхностном слое. В связи с тем, что *APOA1* играет важную роль в обратном захвате холестерина, низкий уровень APOA1/ЛПВП является известным фактором риска атеросклероза и стенокардии. Ген *APOA1* является частью кластера генов *APOA1/CIII/CV*, находится

на длинном плече 11 хромосомы [8]. Было показано, что различные однонуклеотидные полиморфизмы *APOA1* -75G>A (rs670), 83C>T (rs5069) и +84G>A (rs1799837) имеют отношение к дислипидемии, однако по многим из них существуют противоречивые публикации. В исследовании Angotti E et al. (1994) показан вероятный механизм действия замены -75G>A: вариант "А" приводит к снижению аффинности промотора к белку-ингибитору транскрипции гена *APOA1*. Генотип "А/А" локуса rs670, демонстрирует тенденцию к более высокому уровню АРОА1/ЛПВП, но также и к более высокому уровню ЛПНП, что может быть связано с неравновесием по сцеплению с другими однонуклеотидными полиморфизмами в соседних генах, которые также связаны с метаболизмом липидов [9].

Печеночная липаза - гликопротеин синтезируется в гепатоцитах, катализирует гидролиз ТГ и участвует в селективном поглощении эфиров холестерина из ЛПВП [10]. Ген печеночной липазы, *LIPC*, находится на хромосоме 15q21. Пациенты с полным дефицитом фермента, имеют повышенный уровень общего холестерина и триглицеридов. Мета-анализ, включающий 24 000 человек, для оценки вклада полиморфизма rs1800588 (также известный как С-514Т), показал, что носительство минорного аллеля, приводило к повышению ЛПВП на 1,5 мг/дл при генотипе СТ и 3,5 мг/дл при генотипе ТТ (норма — выше 50мг/дл). Таким образом, "Т" аллель являлся протективным в отношении риска развития атеросклероза [11].

Продукт гена *APOE* — аполипопротеин Е, участвует в производстве, транспорте и утилизации холестерина в организме. АроЕ является лигандом для LDLR и обладает антиатерогенным действием, непосредственно влияя на клиренс ремнантов ЛПОНП, богатых холестерином — ЛППП, тем самым уменьшая уровень холестерина в плазме [12]. АпоЕ представлен в трех изоформах: АроЕ2 (cys112, cys158), АроЕ3 (cys112, arg158), и АроЕ4 (arg112, arg158) [13]. Изоформы АРОЕ белка, соответствующие аллелям гена, имеют разную эффективность связывания с LDL, чем объясняют их вклад в развитие дислипидемий. АроЕ3 (rs429358) встречается у 70-80% людей и считается нейтральным типом. Вариант АроЕ4 имеет повышенную аффинность к LDLR, что повышает связывание ЛПОНП с рецептором, но при этом нарушается эндоцитоз внутри клетки. В исследовании такая повышенная аффинность приводила к усилению преобразования ЛПОНП в ремнантные, обогащенные холестерином, частицы у мышей с генотипом АроЕ4, и, возможно, в ЛПНП у людей с АроЕ4 [14]. Вариант АроЕ4 обнаруживается у 14% людей и рассматривается как фактор риска болезни Альцгеймера и ишемической болезни сердца [15]. АроЕ2 вариант имеет значительно меньшую связывающую

способность. Гомозиготное носительство Е2/Е2 приводит к значительно более длительному сохранению постпрандиальной липемии. С гомозиготным носительством Е2 связывают развитие гиперлипопротеинемии III типа [13].

Генетические маркеры, влияющие на уровень триацилглицеридов

Гипертриглицеридемия вызывается взаимодействием многих генетических и не генетических факторов и влияет на риск атеросклероза и ИБС. Гипертриглицеридемия часто обнаруживается на фоне ожирения, стеатогепатоза, инсулинорезистентности и сахарного диабета. Экстремально высокие уровни ТГ часто ассоциированы с редко встречаемыми мутациями гена липопротеин-липазы (*LPL*). Существуют исследования, посвященные вопросу генной терапии, приводящей к замещению патологического фермента LPL [16].

Вклад в развитие высокого уровня ТГ вносят также полиморфные локусы описанных ниже генов, особенно их сочетанное носительство пациентом.

Аполипопротеин А5 входит в состав ЛПВП и ЛПОНП и хиломикронов. Несмотря на более низкую концентрацию АРОА5 в плазме (в сравнении, например, с АРОА1), он оказывает значительный эффект на уровень ТГ, модулируя активность LPL [17]. По-видимому, АРОА5 является антагонистом АРОС-III, который имеет схожее распределение в липопротеинах и, как полагают, ингибирует активность LPL [18]. Уровень АРОА5 в крови снижается при резистентности к инсулину и гиперинсулинемии [19]. В гене *APOA5* известен полиморфный локус rs3135506, также описанный в литературе как -1131T>C, -3A>G, 56C>G, приводящий к аминокислотной замене S19W, влияющий на активность продуцированного белка и ассоциированного с тяжестью атеросклероза, распространенность минорного аллеля европейцев (4-6%) [20]. Во Фрамингемском исследовании минорный аллель *APOA5* был ассоциирован с атеросклерозом сонных артерий [21]. Риск атеросклероза, обусловленный присутствием минорного аллеля G rs3135506 гена *APOA5*, опосредован повышением уровня ТГ [20-22]. Кроме того, носительство минорного аллеля было ассоциировано с риском ожирения и метаболического синдрома [23].

Ген *FABP2* кодирует белок, который связывает жирные кислоты. Белок FABP2 содержится в эпителии тонкого кишечника, где с его помощью осуществляется связывание жиров для формирования хиломикрон. Вариация в гене приводит к замене аминокислот Ala54Thr и усилению связывания жирных кислот, получаемых с пищей, в эндотелии кишечника. Несколько клинических исследований показали, что полиморфизм Ala54Thr ассоциирован с ожирением. Носители варианта Thr54 в среднем

имеют более высокий ИМТ, чаще имеют абдоминальное ожирение и более высокий уровень лептина. Лица с гомозиготным вариантом 54Thr/Thr имеют более высокий уровень триглицеридов после приема пищи и 14-18-углеродных жирных кислот по сравнению с 54Ala/Ala [24-26].

В обеспечении потребления жиров тканями важную роль играет фермент липопротеинлипаза, которая локализована на поверхности эндотелиальных клеток кровеносных капилляров (особенно в жировой и мышечной ткани), и осуществляет гидролиз триглицеридов, отщепляя жирные кислоты, входящие в состав хиломикрон и ЛПОНП, регулируя, таким образом, уровень ТГ в крови и обеспечивая энергетические потребности тканей. В гене *LPL* имеется полиморфный локус rs328, приводящий к аминокислотной замене S447X, который приводит к появлению стоп кодона и синтезу укороченной и менее активной формы фермента. Во многих работах представлены доказательства ассоциации минорного аллеля 447X с гипертриглицеридемией [27-29].

Генетические маркеры, влияющие на пищевое поведение

В связи с высоким вкладом алиментарного фактора в развитие гиперлипидемий, мы считаем необходимым рассмотреть также генетические факторы риска нарушения пищевого поведения.

Ген *CD36* кодирует скавенджер-рецептор, взаимодействующий со многими лигандами. Выполняет функцию транслоказы длинноцепочечных жирных кислот, экспрессируется во многих клетках, в том числе клетках вкусовых рецепторов. Предполагается, что от аллельных вариантов данного гена зависит восприятие жиров в пищи и вкусовые предпочтения [30]. Полиморфный локус rs1761667 G/A фланкирует с 5'-конца последовательность экзона, влияет на экспрессию гена и ассоциирован с повышением уровня свободных жирных кислот [31]. Была получена позитивная корреляция между уровнем *CD36* и ЛПОНП [32]. Люди с менее выраженной чувствительностью к жирам rs1761667 (аллель А) склонны к потреблению большего количества жира, больше добавляют масла/и др. жирных заправок в салаты, больше потребляют животных жиров. Люди с генотипом GG в среднем потребляют меньше жиров, что является протективным фактором в отношении уровня липидов крови [30].

Ген *FTO* (Fat Mass and Obesity Associated Gene) — это ген, связанный с жировой массой и ожирением, он кодирует фермент, который наиболее активен в гипоталамусе в центре энергетического баланса. Функция гена *FTO* — регуляция потребления энергии, он также влияет на мышечную массу и подавляет липолиз (разрушение жиров). Исследования мышцей, у которых ген *FTO* отсутствовал, показало,

что такие мышцы имели значительно сниженную жировую и мышечную массу вследствие повышенного расхода энергии из-за системной активации симпатической нервной системы. Предполагается, что сниженный ответ на инсулин головного мозга носителей мутаций в гене *FTO* может приводить к ожирению. В исследованиях выявлена ассоциация локуса rs8050136 гена *FTO* с ожирением, сахарным диабетом второго типа, синдромом поликистозных яичников и повышенным уровнем триглицеридов. Взрослые, имеющие генотип C/A и A/A, в среднем, употребляют на 125 и 280 ккал в день больше, чем носители протективного генотипа TT [33]. Носительство одного аллеля А гена *FTO* повышает риск ожирения на 20-30%, при этом физическая активность снижает его эффект на 27% [34]. Носители варианта A/A (и, в меньшей степени, A/C) имеют в среднем более высокий индекс массы тела по сравнению с носителями варианта C/C [35-37].

Рецептор меланокортина 4, кодируется геном *MC4R*, экспрессируется в гипоталамусе — в области, регулирующей аппетит и чувство насыщения, которая в нейрофизиологии называется “пищевым центром”. В исследованиях на моделях экспериментальных животных, было выявлено, что *MC4R* принимает участие в пищевом поведении и регулировании обмена веществ, применение антагонистов к рецептору приводило к снижению веса у крыс [38]. В 1998г появились первые сообщения о том, что мутации *MC4R* были связаны с моногенными формами ожирения у человека (Vaisse C.). В 2009г показана ассоциация локуса rs17782313 в гене *MC4R* с ожирением в двух больших консорциумах полногеномного анализа ассоциаций (GWA) с физическими признаками у человека [39]. Гомозиготный вариант CC rs17782313 встречается у 5% людей. Вариант “С” в позиции rs17782313 функционально приводил к потреблению большего количества калорий в день. В исследовании генотип СТ приводил, в среднем, к увеличению индекса массы тела на 0,22 пункта, генотип CC — на 0,44 (независимо от других генетических и не генетических параметров) [40]. Пациенты с генотипом CC и расстройствами, требующими назначения антипсихотиков, имеют повышенный риск увеличения веса на фоне приема антипсихотиков в сравнении с носителями варианта TT [41]. Было показано влияние полиморфизма в гене *MC4R* на постпрандиальный уровень липидов у здоровых европейцев [42].

Заключение

Наличие сочетания нескольких генетических маркеров со слабо выраженным патологическим эффектом в одном метаболическом пути могут приводить к нарушению его работы, что наблюдается

при полигенных формах гиперлипидемий. Для описанных в обзоре генетических маркеров авторским коллективом разработаны диагностические тест-системы (методом Real-time ПЦР), которые используются для генотипирования выборки пациентов с первичными дислипидемиями и без нарушений липидного обмена, в научных целях. Данные будут представлены после достижения выборкой необходимой статистической мощности. Необходимы

дальнейшие исследования значимости ассоциаций генетических маркеров с фенотипом для составления показаний к молекулярно-генетической диагностике и представления четкой клинической интерпретации результатов.

Благодарность. Работа выполнена при финансовой поддержке проекта “Фундаментальные науки — медицине” — 2012-20.

Литература

- Drenos F, Whittaker JC, Humphries SE. The use of meta-analysis risk estimates for candidate genes in combination to predict coronary heart disease risk. *Ann Hum Genet*. 2007; 71: 611–9.
- The LDL receptor mutation database http://www.ucl.ac.uk/ldlr/LOVDv.1.1.0/index.php?select_db=LDLR.
- Lei Zhang, Feng Yan, Shengli Zhang, et al. Structural basis of transfer between lipoproteins by cholesteryl ester transfer protein. *Nature Chemical Biology* 2012; 342–9.
- Ridker PM, Paré G, Parker AN. Polymorphism in the *CETP* gene region, HDL cholesterol, and risk of future myocardial infarction: Genomewide analysis among 18245 initially healthy women from the Women's Genome Health Study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009; 2(1): 26–33.
- Sanders AE, Wang C, Katz M, et al. Association of a functional polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein (*CETP*) gene with memory decline and incidence of dementia. *JAMA*. 2010; 303(2): 150–8.
- Yu L, Shulman JM, Chibnik L. The *CETP* I405V polymorphism is associated with an increased risk of Alzheimer's disease. *Aging Cell*. 2012; 11(2): 228–33.
- Gammon CS, Minihane AM, Kruger R, et al. TaqIB polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein (*CETP*) gene influences lipid responses to the consumption of kiwifruit in hypercholesterolaemic men. *Br J Nutr*. 2013 Nov 1: 1–8.
- Yin RX, Li Y, Liu WY, et al. Apolipoprotein A1/C3/A5 haplotypes and serum lipid levels. *Lipids Health Dis*. 2011; 10: 140.
- Al-Bustan SA, Al-Serri AE, Annice BG, et al. Re-sequencing of the *APOA1* promoter region and the genetic association of the -75G>A polymorphism with increased cholesterol and low density lipoprotein levels among a sample of the Kuwaiti population. *BMC Med Genet*. 2013; 14:90.
- van Haperen R, Samyn H, van Gent T, et al. Novel roles of hepatic lipase and phospholipid transfer protein in VLDL as well as HDL metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1791(10): 1031–6.
- Isaacs A, Aulchenko YS, Hofman A, et al. Epistatic effect of cholesteryl ester transfer protein and hepatic lipase on serum high-density lipoprotein cholesterol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2680–7.
- Hui Li, Padmaja Dhanasekaran, Alexander Eric T, et al. Molecular mechanisms responsible for the differential effects of apoE3 and apoE4 on plasma lipoprotein cholesterol levels. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 33 (2013), 687–93.
- Ghebranious N, Ivacic L, Mallum J, et al. Detection of ApoE E2, E3 and E4 alleles using MALDI-TOF mass spectrometry and the homogeneous mass-extend technology. *Nucleic Acids Res*. 2005; 33 (17): e149.
- Altenburg M, Arbones-Mainar J, Johnson L, et al. Human LDL receptor enhances sequestration of ApoE4 and VLDL remnants on the surface of hepatocytes but not their internalization in mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2008; 28(6), 1104–10.
- Morgen K, Ramirez A, Frlich L, et al. Genetic interaction of *PICALM* and *APOE* is associated with brain atrophy and cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014; pii: S1552-5260(13)02912-9.
- Gaudeta D, Me'thota J, Kastelein J. Gene therapy for lipoprotein lipase deficiency. *Curr Opin Lipidol* 2012, V. 23, N. 4, 23: 310–20.
- Rensen PCN, van Dijk KW, Havekes LM. Apolipoprotein A5 Low Concentration, High Impact. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 2445–7.
- Mahdi G, Lor K, Jin J, et al. The Paradox of ApoA5 Modulation of Triglycerides: Evidence from Clinical and Basic Research. *Clinical biochemistry*, 46 (2013), 12–9.
- Huang XS, Zhao SP, Hu M, et al. Decreased apolipoprotein A5 is implicated in insulin resistance-related hypertriglyceridemia in obesity. *Atherosclerosis*. 2010; 210: 563–8.
- Chen SN, Cilingeroglu M, Todd J, et al. Candidate genetic analysis of plasma high-density lipoprotein-cholesterol and severity of coronary atherosclerosis. *BMC Med Genet*. 2009; 10: 111.
- Elosua R, Ordovas JM, Cupples LA, et al. Variants at the *APOA5* locus, association with carotid atherosclerosis, and modification by obesity: the Framingham Study. *J Lipid Res*. 2006; 47: 990–6.
- Talmud PJ, Palmen J, Putt W, et al. Determination of the Functionality of Common *APOA5* Polymorphisms. *J Bio Chem*. 2005: 28215–20.
- Smith CE, Tucker KL. Apolipoprotein A5 and lipoprotein lipase interact to modulate anthropometric measures in Hispanics of Caribbean origin. *Obesity*. 2010; 18(2): 327–32.
- Cross DS, Ivacic LC. Population based allele frequencies of disease associated polymorphisms in the Personalized Medicine Research Project. *BMC Genet*. 2010; 11: 51.
- Mocking RJ, Lok A. Ala54Thr Fatty Acid-Binding Protein 2 (*FABP2*) Polymorphism in Recurrent Depression: Associations with Fatty Acid Concentrations and Waist Circumference. *PLoS One*. 2013; 8(12): e82980.
- Ishimura S, Furuhashi M, Watanabe Y. Circulating levels of Fatty Acid-binding protein family and metabolic phenotype in the general population. *PLoS One*. 2013; 8(11): e81318.
- Wang J, Ban MR, Zou GY, et al. Polygenic determinants of severe hypertriglyceridemia. *Hum Mol Genet*. 2008; 17(18): 2894–9.
- Wittrup HH, Andersen RV, Tybjaerg-Hansen A, et al. Combined analysis of six lipoprotein lipase genetic variants on triglycerides, high-density lipoprotein, and ischemic heart disease: cross-sectional, prospective, and case-control studies from the Copenhagen City Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(4): 1438–45.
- Chen Q, Razzaghi H, Demirci FY, et al. Functional significance of lipoprotein lipase HindIII polymorphism associated with the risk of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2008; 200(1): 102–8.
- Keller KL. Genetic influences on oral fat perception and preference: Presented at the symposium “The Taste for Fat: New Discoveries on the Role of Fat in Sensory Perception, Metabolism, Sensory Pleasure and Beyond” held at the Institute of Food Technologists 2011 An. *J Food Sci*. 2012; 77(3): S143–7.
- Love-Gregory L, Sherva R, Schappe T, et al. Common *CD36* SNPs reduce protein expression and may contribute to a protective atherogenic profile. *Hum Mol Genet*. 2011; 20(1): 193–201.
- Rac ME, Safranow K, Poncyljusz W. Molecular basis of human *CD36* gene mutations. *Mol Med*. 13(5–6): 288–96.
- Speakman JR, Rance KA, Johnstone AM. Polymorphisms of the *FTO* gene are associated with variation in energy intake, but not energy expenditure. *Obesity*. 2008; 16(8): 1961–5.
- Kilpeläinen TO, Qi L, Brage S, et al. Physical activity attenuates the influence of *FTO* variants on obesity risk: a meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children. *PLoS Med*. 2011; 8(11): e1001116.
- Yang J, Loos RJ, Powell JE, et al. *FTO* genotype is associated with phenotypic variability of body mass index. *Nature*. 2012; 490, 267–72.
- Lango Allen H, Estrada K, Lettre G, et al. Hundreds of variants clustered in genomic loci and biological pathways affect human height. *Nature*. 2010; 467, 832–8.
- Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet*. 2009; 41(1): 18–24.
- Hsiung HM, Hertel J, Zhang XY, et al. A novel and selective beta-melanocyte-stimulating hormone-derived peptide agonist for melanocortin 4 receptor potentially decreased food intake and body weight gain in diet-induced obese rats. *Endocrinology*. 2005; 146(12): 5257–66.
- Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat. Genet*. 2009; 41(1): 18–24.
- Xi B, Chandak GR, Shen Y, et al. Association between common polymorphism near the *MC4R* gene and obesity risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012; 7: e45731.
- Czerwensky Fabian, et al. Association of the common *MC4R* rs17782313 polymorphism with antipsychotic-related weight gain. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2013; 33(1): 74–9.
- Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Delgado-Lista JA. Variant near the melanocortin-4 receptor gene regulates postprandial lipid metabolism in a healthy Caucasian population. *Br J Nutr*. 2011; 106(4): 468–71.