

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2013.01237

## 血脂异常遗传性疾病的研究现状

何轶群<sup>1,2</sup>, 许美芬<sup>1,2</sup>, 于涵<sup>1,2</sup>, 耿军伟<sup>1,2</sup>, 施苏雪<sup>1,2</sup>, 薛凌<sup>1,2</sup>, 卢中秋<sup>3</sup>, 管敏鑫<sup>1,2,4</sup>

1. 温州医学院 Attardi 线粒体生物医学研究院, 温州 325035;
2. 温州医学院浙江省医学遗传学重点实验室, 温州 325035;
3. 温州医学院附属第一医院急救医疗室, 温州 325000;
4. 浙江大学生命科学学院, 杭州 310058

**摘要:** 血脂异常(Dyslipidemia)是指血浆中胆固醇和(或)甘油三酯水平升高, 可导致严重的心血管疾病, 常以冠心病和脑中风为首表现, 该类疾病严重危害着人们的健康。一些血脂异常疾病具有遗传性, 主要包括孟德尔遗传和多基因遗传。传统检测血脂异常相关基因的方法主要有DNA测序和连锁分析, 适合于孟德尔遗传性血脂异常疾病。最近几年兴起的新一代测序技术(Next-generation sequencing)不仅适用于孟德尔遗传性血脂异常疾病的研究, 同样适用于复杂性血脂异常疾病。2006年至今, 运用全基因组关联分析(Genome wide association study, GWAS)筛出许多与血脂异常疾病相关的基因, 这些基因和早期孟德尔遗传家系确定的基因多数相同。GWAS频谱分析发现, 复杂性疾病相关的基因变异频率存在差异, 并且几乎所有筛查出的与血脂异常疾病相关的单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphisms, SNPs)变异均位于非编码区, 使得人们逐渐对非编码区基因变异展开了研究。血脂异常致病基因的发现和基因变异致病机制的阐明, 为血脂异常疾病提供新的治疗靶点, 并为新一代药物筛选提供新思路。文章对血脂异常遗传性疾病的研究现状进行了综述。

**关键词:** 血脂异常; 孟德尔遗传; 多基因遗传; 基因突变; 致病基因

## Research progress in heritable dyslipidemia

HE Yi-Qun<sup>1,2</sup>, XU Mei-Fen<sup>1,2</sup>, YU Han<sup>1,2</sup>, GENG Jun-Wei<sup>1,2</sup>, SHI Su-Xue<sup>1,2</sup>, XUE Ling<sup>1,2</sup>, LU Zhong-Qiu<sup>3</sup>, GUAN Min-Xin<sup>1,2,4</sup>

1. Attardi Institute of Mitochondrial Biomedicine, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325035, China;
2. Zhejiang Provincial Key Laboratory of Medical Genetics, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325035, China;
3. Emergency Medical Department, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325000, China;
4. College of Life Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

**Abstract:** Dyslipidemia is defined as high levels of serum cholesterol and/or triglycerides. Dyslipidemia often leads to severe cardiovascular diseases including coronary heart disease and stroke as the first clinical manifestation, thus threatening the health of human beings. Dyslipidemia diseases can be caused by the genetic factors, including the Mendelian or

收稿日期: 2013-03-24; 修回日期: 2013-05-16

基金项目: 卫生部科学研究基金-浙江省医药卫生重大科技计划项目(编号: WKJ2011-2-011)和温州市科技局重大项目(编号: H20100077)资助

作者简介: 何轶群, 在读硕士研究生, 专业方向: 分子诊断学。Tel: 18267729668; E-mail: hyq3375@163.com

通讯作者: 管敏鑫, 教授, 博士生导师, 研究方向: 人类遗传学。E-mail: gminxin88@gmail.com

网络出版时间: 2013-9-17 14:40:19

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20130917.1440.002.html>

polygenic inheritance. Traditional methods of identifying genes associated with dyslipidemia are mainly DNA sequencing and linkage analysis, suitable for Mendelian genetic dyslipidemia disease. The rise of next-generation sequencing technology applies to not only Mendelian inheritance, but also complex forms of dyslipidemia diseases. Since 2006, genome-wide association studies (GWAS) screened out many causative genes associated with dyslipidemia, and most of these genes were the previously identified ones by the pedigree-based classic approaches. Furthermore, GWAS revealed that there were the different frequencies of gene variations related to complex forms of dyslipidemia diseases. Most of the identified single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with dyslipidemia are located in non-coding regions and thus people gradually focus on the gene variations of these loci. The identification of the causative genes will provide new insights into the pathophysiology of dyslipidemia diseases and a step toward therapeutic intervention. This review summarized recent progress in heritable dyslipidemia.

**Keywords:** dyslipidemia; Mendelian inheritance; polygenic inheritance; gene mutation; causative gene

血脂异常(Dyslipidemia)是指血浆中胆固醇和(或)甘油三酯水平升高。血脂异常发病隐匿,早期无明显症状,常以冠心病及脑中风等严重的心血管疾病为首发表现,这类疾病严重危害着人们的健康。一些血脂异常疾病为遗传性疾病或与遗传因素有关,如高胆固醇血症、高三酰甘油血症和混合性血脂增高等。研究表明,自发性基因变异可能是人类遗传性疾病致病机制的关键,故人们一直致力于寻找与血脂异常相关的致病基因和基因变异,并进行基因致病机制和基因型-表现型关系的研究。

## 1 孟德尔遗传性血脂异常

孟德尔遗传病是由一对等位基因控制的疾病或病理性状,又称单基因病。研究发现,高胆固醇血症(家族性高胆固醇血症、家族性载脂蛋白 B 缺陷和家族性高 $\alpha$ 脂蛋白血症)、高三酰甘油血症(脂蛋白脂酶缺乏、家族性高甘油三酯血症和异常 $\beta$ 脂蛋白血症)等血脂异常疾病表现为孟德尔遗传特征或具有孟德尔遗传倾向。对于孟德尔遗传性血脂异常,已往研究多数运用 DNA 测序和(或)连锁分析对致病基因和基因变异进行定位。最近几年兴起的新一代测序技术运用于孟德尔遗传性血脂异常疾病的研究中,为致病基因的准确定位提供了技术支持。

### 1.1 DNA 测序和连锁分析在检测孟德尔遗传性血脂异常相关基因中的应用

连锁分析是利用遗传标记在家系中进行分型,再统计遗传标记在家系中是否与疾病产生共分离,

从而研究致病基因与遗传标记的关系,是孟德尔遗传病定位克隆方法的核心。对于多数孟德尔遗传性血脂异常,可直接通过DNA测序和(或)连锁分析准确地对致病基因和突变位点进行定位。1985年,Lehrman等<sup>[1]</sup>对一名家族性高胆固醇血症患者进行DNA测序,发现LDLR携带一个缺失突变,首次证明了单个基因突变可以导致孟德尔遗传性血脂异常。2009年,唐新等<sup>[2]</sup>使用连锁分析对家族性高甘油三酯血症的致病基因进行染色体定位。[表 1](#)总结了 2 种孟德尔遗传性血脂异常的相关基因、生物机制和临床意义。

### 1.2 新一代测序技术在检测孟德尔遗传性血脂异常相关基因中的应用

全基因组外显子测序是利用序列捕获技术将全基因组外显子区域 DNA 捕捉并富集后进行高通量测序的基因组分析方法,该方法对常见和罕见变异具有高灵敏度,能发现外显子区绝大部分疾病的相关变异。研究发现多数与孟德尔遗传性疾病相关的等位基因破坏了蛋白质的编码序列,并且推断人类基因组中大部分罕见错义突变是致命的<sup>[8,9]</sup>。连锁分析方法要求多患者多代遗传的大家系,不适合小家系和散发病例,而全基因组外显子测序技术则没有这些限制。因此,选择性的检测基因组中编码蛋白的基因(约 32 亿碱基的 1%)成为鉴定孟德尔遗传疾病致病基因的有效方法<sup>[10]</sup>。Musunuru等<sup>[11]</sup>通过对一个家族性混合型低脂血症家系的 2 名患病成员的外显子组进行测序,结果显示 2 名家系成员在ANGPTL3

表 1 孟德尔遗传性疾病和相应致病基因生物机制

| 孟德尔遗传性疾病                           | 遗传方式 | 主要损伤类型 | 相关致病基因                                      | 生物致病机制  | 临床意义  | 参考文献     |
|------------------------------------|------|--------|---|---|---|----------|
| 重型胆固醇增多症                           | AD   | 动脉粥样硬化 | <i>LDLR, APOB, ABCG5, ABCG8, ARH, PCSK9</i> | 受体介导的内吞作用; 受体再循环; 受体反馈调节; 肠道胆固醇吸收和胆固醇分泌               | 高的 LDL 胆固醇足以引起心肌梗死; 调节胆固醇水平异常治疗药物的新靶标   | [1, 3~5] |
| 家族性低 $\beta$ 脂蛋白血症和无 $\beta$ 脂蛋白血症 | AR   | 心律失常   | <i>APOB, PCSK9, ANGPTL3</i>                 | 可能引起胆固醇酯化率下降; 可能引起肠道脂质谱吸收不良和脂溶性维生素缺乏; 错义突变导致翻译的蛋白质不完整 | 持续低水平 LDL 胆固醇 (原于 <i>PCSK9</i> 基因沉默) 可以预防 MI 发生; 临床表现可出现低 LDLc, 低 apoB, 低 TG 或低 HDL 胆固醇 | [6, 7]   |

注: AD: 常染色体显性遗传; AR: 常染色体隐性遗传; LDL: 低密度脂蛋白; apoB: 载脂蛋白 B; TG: 甘油三脂; HDL: 高密度脂蛋白; LDLc: 低密度脂蛋白胆固醇。

基因上携带 2 个同义突变, 因此推测 *ANGPTL3* 突变导致家族性混合型低脂血症。目前, 大多数研究是对一个或几个孟德尔遗传性血脂异常患者的外显子组进行测序, 当实验组携带的基因变异与对照组存在显著差异, 则考虑为致病候选基因。近几年, 运用该技术已经发现了许多新的与孟德尔遗传性血脂异常相关的基因。但是, 由于一些阴性结果可能没有报道, 所以外显子测序技术对于研究孟德尔遗传性血脂异常疾病的效率仍然难以确定, 而且该技术也存在缺陷, 例如高 GC 序列可能不能准确测序、序列读长相对较短、检测插入-缺失效率较低等等。

### 1.3 孟德尔遗传性血脂异常的基因型-表现型

尽管一些孟德尔遗传性血脂异常疾病由单基因突变直接导致表现型改变, 但是多数血脂异常疾病基因型-表现型关系复杂, 从而加大了寻找致病基因的难度。这种复杂关系可能主要是由基因多效性、遗传异质性、外显率和表现度等因素造成的。

相同的致病基因可引起多种不同的临床症状, 即基因多效性。如 *APOB* 基因突变不仅导致家族性低  $\beta$  脂蛋白血症和低胆固醇血症, 还能引起家族性载脂蛋白 B-100 缺陷症<sup>[12,13]</sup>。然而, 不同的基因突变同样可以引起相同的表现型或临床症状。如 *LDLR* 和 *PCSK9* 基因突变均与高胆固醇血症有关<sup>[3,4]</sup>。孟德尔遗传性血脂异常的遗传方式多为常染色体显性遗传, 常表现为不完全外显率, 且个体间表现型的表现度也可能存在差异。如 Hobbs 等<sup>[14]</sup>发现一个携带 *LDLR* 基因突变的家族性高胆固醇血症家系中, 12/18 的突变携带者低密度脂蛋白 (Low density lipoprotein,

LDL) 胆固醇水平升高, 另外 6 个携带者的 LDL 胆固醇水平正常, 这可能与修饰基因和环境因素等有关。综上所述, 即使是孟德尔单基因血脂异常, 基因型也不“等于”特定表现型。基因型-表现型关系的复杂性使得人们必须对孟德尔遗传性血脂异常进行综合分析。

随着新一代测序技术的飞速发展, 孟德尔遗传性血脂异常的研究取得显著进步, 然而多数孟德尔遗传性血脂异常的分子致病机制至今尚未明了。近来, 诱导性多功能干细胞 (Induced pluripotent stem cells, iPS cells) 技术的兴起, 不仅为携带与疾病相关基因变异的细胞表现型的后续研究提供了疾病细胞模型, 而且在细胞替代性治疗、致病机制和新药筛选等方面具有巨大的潜在价值。

## 2 多基因遗传性血脂异常

多基因遗传疾病是指由许多对微效累加基因和环境因素共同作用引起的遗传性疾病。它的性状变异呈连续数量级差改变, 不符合孟德尔遗传所具有的质量性状变异。近年来的研究表明, 多基因遗传病的发病中, 除微效基因外, 也有一些主效基因参与, 故又称为复杂性疾病。多数血脂异常疾病表现为多基因遗传, 如多基因性高胆固醇血症、甘油三酯异常等。目前, 运用全基因组关联研究 (Genome wide association study, GWAS) 和新一代测序技术发现和寻找潜在的致病基因或变异, 从而进行验证和功能实验。

### 2.1 GWAS 在检测多基因遗传性血脂异常相关基因中的应用

GWAS 是对全基因组范围内的常见单核苷酸多

态性(Single nucleotide polymorphism, SNP)位点进行总体关联分析,即在全基因组范围内选择遗传变异进行基因分型,分析变异与疾病的关联强度,选出最相关的变异进行验证,最终确认与疾病相关。人类基因组计划后, GWAS 为心血管性状/复杂性疾病带来了新的希望。2006 年至今,通过 GWAS 已经发现许多与心血管性状或疾病相关的位点和染色体区域,如 LDL、体质质量指数和肥胖、血压、冠心病、I/II 型糖尿病、心律失常、血管病变等,为了解血脂异常性复杂遗传疾病的分子致病机制提供了更多的线索。

基因的表现型与等位基因频率和效应值有关。GWAS 频谱分析发现,复杂性疾病相关的基因变异频率存在差异。例如, Johansen 等<sup>[15]</sup>发现血浆甘油三酯水平是低频率主效基因变异、常见频率微效基因变异和环境因素共同作用的结果。而且有研究证明,基因变异对表现型的效应值可能与该基因的根本治疗价值或生物学价值关系并不密切。Teslovich 等<sup>[16]</sup>发现 *HMGCR* 和 *NPC1L1* 上的两个常见 SNPs 对血浆 LDL 胆固醇浓度产生较小的影响。然而,分别以 *HMGCR* 和 *NPC1L1* 为靶基因的两种降脂药 statins 和 ezetimibe,对 LDL 胆固醇水平有较为显著的影响。而且, *HMGCR* 尚未发现罕见主效基因变异,这也可能因为主效基因变异是致命的。

许多血脂异常疾病使用 GWAS 筛出的相关基因和早期孟德尔遗传家系确定的基因多数相同。血浆 LDL 胆固醇、高密度脂蛋白(High density lipoprotein, HDL)胆固醇和甘油三酯 3 项指标的 GWAS 中, 95 个相关基因位点,约 1/3 位点曾报道与脂蛋白代谢有很大相关性,其中包括 5 个调脂治疗的靶基因: *HMGCR* (statins), *NPC1L1* (ezetimibe), *APOB* ( mipomersen), *CETP* (anacetrapib, dalcetrapib 和 evacetrapib) 和 *PCSK9* (开发中)。目前报道的 19 个相关基因中的 16 个基因被筛选出来<sup>[16-20]</sup>。运用候选基因法对 GWAS 已筛出的血脂水平相关位点在人群中研究其与冠心病的相关性,发现一些血脂水平相关位点与冠心病相关。Zhou 等<sup>[21]</sup>发现在汉族人群中, GWAS 筛出的与血脂水平相关的 2 个 SNPs (rs599839 和 rs16996148) 与冠心病相关。Zhuang 等<sup>[22]</sup> 研究报道在汉族人群中 3 个与血脂水平和冠心病相关的基因位点(GWAS 筛出),发现染色体 19p13 上的

SNP (rs16996148) 与较低的冠心病患病风险相关。然而, GWAS 筛出的血脂水平相关位点的效果量与预期结果相差甚远,人们仍然难以解释。目前,国外血脂异常疾病的 GWAS 结果较多,不同基因位点变异很多,但是所获得的结果仍然需要在不同人群中进行重复验证。

几乎所有筛查出的 SNPs 变异位于非编码区,人们逐渐对非编码区基因变异展开了研究。Musunuru 等<sup>[23]</sup>对特定非编码区进行 GWAS 分析,发现 *SORT1*、*GALNT2*、*PPPIR3B* 和 *TTC39B* 参与脂蛋白的调控。人们对非编码区知之甚少,非编码区基因变异机制的相关研究才刚刚起步。研究发现改变 *INK4* 反义非编码区 RNA 和扰乱 *STAT1* 结合可能是非编码区基因变异导致表现型差异的机制之一<sup>[24,25]</sup>。而且,表达定量位点(eQTL)(eQTLs 是与基因转录水平有关的遗传变异)的 GWAS 结果和全基因组染色质状态动态变化图谱可能有助于解释 GWAS 结果和非编码区基因变异调控基因的机制研究<sup>[26-28]</sup>。

对于 GWAS 筛出的血脂异常疾病相关基因变异,需进一步进行功能研究。Burkhardt 等<sup>[29]</sup>对小鼠体内的基因进行调控,被调控基因是 GWAS 发现的与脂质性状相关的新基因,如 *TRIB1*。研究显示,当 *Trib1* 基因缺失时,血浆甘油三酯和胆固醇水平升高,而且 *Trib1* 肝脏特异性过表达则降低血浆甘油三酯和胆固醇水平。可见,小鼠血浆脂质改变类似于人类血浆脂质性状改变。同样, GWAS 发现的参与脂蛋白调控的 *SORT1*、*GALNT2*、*PPPIR3B* 和 *TTC39B*,也得到了验证<sup>[16,23]</sup>。

然而, GWAS 容易产生假阳性和假阴性,与疾病关联的 SNPs 很少位于功能区,对稀有碱基不敏感等缺点,限制了其应用。

## 2.2 新一代测序技术在检测多基因遗传性血脂异常相关基因中的应用

新一代测序技术不仅适用于孟德尔遗传性疾病的研究,同样适用于复杂性疾病的研究。与传统测序方法相比,测序费用降低和时间缩短,而且大部分功能变异都位于外显子,促进了全基因组测序和全基因组外显子测序的发展和运用,为解决 GWAS 的缺陷提供了契机。

变异频率在 1/1000 和 1/20 之间,定义为“低

频率”；突变频率小于  $1/1000$ ，定义为“极度罕见”<sup>[30]</sup>。在外显子测序技术的应用中，复杂性疾病的变异频率不同，所采用的研究方法不同。目前，对于低频率变异，已统计了人群中几乎所有频率大于或等于  $1/1000$  的编码区基因变异，以及这些基因变异导致的基因型与疾病的相关性<sup>[30]</sup>。如，外显子芯片可检测出与血脂异常相关的低频编码变异。对于极度罕见的变异，最好通过测序发现。候选基因测序技术已经验证了上述方法的有效性。如，Cohen等<sup>[31]</sup>通过候选基因测序技术验证了*ABCA1* 上罕见编码变异与人群血浆HDL胆固醇异常有关。

从 3 个基因到 20 000 个基因，大规模高通量测序已经成为现实。外显子组可快速被测序，单核苷酸替换可准确被检测。然而，测序并不一定准确检测出与复杂性疾病相关的新基因，因为统计上出现了困难。如，极度罕见DNA变异(如，只在一个人身上发现的突变)不能单独检测出与表现型相关，还有纳入标准、样本量等问题有待解决。然而，Kryukov等<sup>[8]</sup>发现大量已报道的罕见突变为错义突变，其中约  $1/5$  是有害的，约  $1/2$  为轻度有害的，约  $1/4$  不影响蛋白质的功能。如果研究者能够成功筛出影响蛋白功能的罕见突变，那么统计功效将显著提高。

### 3 展望

大规模人类基因变异解码工具已经产生，它将迅速揭露遗传基因对血脂异常疾病表现型的影响。分析基因变异对功能的影响至关重要，利用干细胞技术的新方法，可能有助于研究人体各类细胞的基因变异。在未来的 10 年里，研究者将锁定某个基因位点来研究基因型与表现型的关系。对于孟德尔遗传性血脂异常，研究的目的是对所有孟德尔遗传性血脂异常的致病基因进行准确定位，并明确其分子致病机制。最终，人类遗传学与功能生物学的融合将为血脂异常疾病提供新的治疗靶点，并为新一代药物筛选提供新思路。

#### 参考文献(References):

[1] Lehrman MA, Schneider WJ, Südhof TC, Brown MS, Goldstein JL, Russell DW. Mutation in LDL receptor: Alu-Alu recombination deletes exons encoding transmembrane and cytoplasmic domains. *Science*, 1985,

227(4683): 140–146. [\[DOI\]](#)

- [2] 唐新, 林婴, 刘兵, 马誓, 杨洋, 杨正林. 家族性高甘油三酯血症家系的候选基因位点连锁分析. *中华医学遗传学杂志*, 2009, 26(5): 499–503. [\[DOI\]](#)
- [3] Garcia CK, Wilund K, Arca M, Zuliani G, Fellin R, Maioli M, Calandra S, Bertolini S, Cossu F, Grishin N, Barnes R, Cohen JC, Hobbs HH. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science*, 2001, 292(5520): 1394–8. [\[DOI\]](#)
- [4] Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derré A, Villéger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in *PCSK9* cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*, 2003, 34(2): 154–156. [\[DOI\]](#)
- [5] Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 1986, 232(4746): 34–47. [\[DOI\]](#)
- [6] Soria LF, Ludwig EH, Clarke HR, Vega GL, Grundy SM, McCarthy BJ. Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100. *Proc. Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86(2): 587–591. [\[DOI\]](#)
- [7] Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in *PCSK9*, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2006, 354(12): 1264–1272. [\[DOI\]](#)
- [8] Kryukov GV, Pennacchio LA, Sunyaev SR. Most rare missense alleles are deleterious in humans: implications for complex disease and association studies. *Am J Hum Genet*, 2007, 80(4): 727–739. [\[DOI\]](#)
- [9] Stenson PD, Mort M, Ball EV, Howells K, Phillips AD, Thomas NS, Cooper DN. The Human Gene Mutation Database: 2008 update. *Genome Med*, 2009, 1(1): 13. [\[DOI\]](#)
- [10] Ng SB, Buckingham KJ, Lee C, Bigham AW, Tabor HK, Dent KM, Huff CD, Shannon PT, Jabs EW, Nickerson DA, Shendure J, Bamshad MJ. Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. *Nat Genet*, 2010, 42(1): 30–35. [\[DOI\]](#)
- [11] Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, Peloso GM, Guiducci C, Sougnez C, Garimella KV, Fisher S, Abreu J, Barry AJ, Fennell T, Banks E, Ambrogio L, Cibulskis K, Kernytzky A, Gonzalez E, Rudzicz N, Engert JC, DePristo MA, Daly MJ, Cohen JC, Hobbs HH, Altshuler D, Schonfeld G, Gabriel SB, Yue P, Kathiresan S. Exome sequencing, *ANGPTL3* mutations, and familial combined hypolipide-

- mia. *N Engl J Med*, 2010, 363(23): 2220–2227. [\[DOI\]](#)
- [12] Burnett JR, Shan J, Miskie BA, Whitfield AJ, Yuan J, Tran K, McKnight CJ, Hegele RA, Yao ZM. A novel nontruncating *APOB* gene mutation, R463W, causes familial hypobetalipoproteinemia. *J Biol Chem*, 2003, 278: 13442–13452. [\[DOI\]](#)
- [13] Innerarity TL, Mahley RW, Weisgraber KH, Bersot TP, Krauss RM, Vega GL, Grundy SM, Friedl W, Davignon J, McCarthy BJ. Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. *J Lipid Res*, 1990, 31: 1337–1349. [\[DOI\]](#)
- [14] Hobbs HH, Leidersdorf E, Leffert CC, Cryer DR, Brown MS, Goldstein JL. Evidence for a dominant gene that suppresses hypercholesterolemia in a family with defective low density lipoprotein receptors. *J Clin Invest*, 1989, 84(2): 656–664. [\[DOI\]](#)
- [15] Johansen CT, Wang J, Lanktree MB, Cao HN, McIntyre AD, Ban MR, Martins RA, Kennedy BA, Hassell RG, Visser ME, Schwartz SM, Voight BF, Elosua R, Salomaa V, O'Donnell CJ, Dallinga-Thie GM, Anand SS, Yusuf S, Huff MW, Kathiresan S, Hegele RA. Excess of rare variants in genes identified by genome-wide association study of hypertriglyceridemia. *Nat Genet*, 2010, 42(8): 684–687. [\[DOI\]](#)
- [16] Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, Edmondson AC, Stylianou IM, Koseki M, Pirruccello JP, Ripatti S, Chasman DI, Willer CJ, Johansen CT, Fouchier SW, Isaacs A, Peloso GM, Barbalic M, Ricketts SL, Bis JC, Aulchenko YS, Thorleifsson G, Feitosa MF, Chambers J, Orho-Melander M, Melander O, Johnson T, Li XH, Guo XQ, Li MY, Shin Cho Y, Jin Go M, Jin Kim Y, Lee JY, Park T, Kim K, Sim X, Tzee-Hee Ong R, Croteau-Chonka DC, Lange LA, Smith JD, Song K, Hua Zhao J, Yuan X, Luan JA, Lamina C, Ziegler A, Zhang WH, Zee RY, Wright AF, Witteman JC, Wilson JF, Willemssen G, Wichmann HE, Whitfield JB, Waterworth DM, Wareham NJ, Waeber G, Vollenweider P, Voight BF, Vitart V, Uitterlinden AG, Uda M, Tuomilehto J, Thompson JR, Tanaka T, Surakka I, Stringham HM, Spector TD, Soranzo N, Smit JH, Sinisalo J, Silander K, Sijbrands EJ, Scuteri A, Scott J, Schlessinger D, Sanna S, Salomaa V, Saharinen J, Sabatti C, Ruukonen A, Rudan I, Rose LM, Roberts R, Rieder M, Psaty BM, Pramstaller PP, Pichler I, Perola M, Penninx BW, Pedersen NL, Pattaro C, Parker AN, Pare G, Oostra BA, O'Donnell CJ, Nieminen MS, Nickerson DA, Montgomery GW, Meitinger T, McPherson R, McCarthy MI, McArdle W, Masson D, Martin NG, Marroni F, Mangino M, Magnusson PK, Lucas G, Luben R, Loos RJ, Lokki ML, Lettre G, Langenberg C, Launer LJ, Lakatta EG, Laaksonen R, Kyvik KO, Kronenberg F, König IR, Khaw KT, Kaprio J, Kaplan LM, Johansson A, Jarvelin MR, Janssens AC, Ingelsson E, Igl W, Kees Hovingh G, Hottenga JJ, Hofman A, Hicks AA, Hengstenberg C, Heid IM, Hayward C, Havulinna AS, Hastie ND, Harris TB, Haritunians T, Hall AS, Gyllenstein U, Guiducci C, Groop LC, Gonzalez E, Gieger C, Freimer NB, Ferrucci L, Erdmann J, Elliott P, Ejebe KG, Döring A, Dominiczak AF, Demissie S, Deloukas P, de Geus EJ, de Faire U, Crawford G, Collins FS, Chen YD, Caulfield MJ, Campbell H, Burt NP, Bonnycastle LL, Boomsma DI, Boekholdt SM, Bergman RN, Barroso I, Bandinelli S, Ballantyne CM, Assimes TL, Quertermous T, Altshuler D, Seielstad M, Wong TY, Tai ES, Feranil AB, Kuzawa CW, Adair LS, Taylor HA Jr, Borecki IB, Gabriel SB, Wilson JG, Holm H, Thorsteinsdottir U, Gudnason V, Krauss RM, Mohlke KL, Ordovas JM, Munroe PB, Kooner JS, Tall AR, Hegele RA, Kastelein JJ, Schadt EE, Rotter JI, Boerwinkle E, Strachan DP, Mooser V, Stefansson K, Reilly MP, Samani NJ, Schunkert H, Cupples LA, Sandhu MS, Ridker PM, Rader DJ, van Duijn CM, Peltonen L, Abecasis GR, Boehnke M, Kathiresan S. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*, 2010, 466(7307): 707–713. [\[DOI\]](#)
- [17] Kathiresan S, Melander O, Guiducci C, Surti A, Burt NP, Rieder MJ, Cooper GM, Roos C, Voight BF, Havulinna AS, Wahlstrand B, Hedner T, Corella D, Tai ES, Ordovas JM, Berglund G, Vartiainen E, Jousilahti P, Hedblad B, Taskinen MR, Newton-Cheh C, Salomaa V, Peltonen L, Groop L, Altshuler DM, Orho-Melander M. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. *Nat Genet*, 2008, 40(2): 189–197. [\[DOI\]](#)
- [18] Kathiresan S, Willer CJ, Peloso GM, Demissie S, Musunuru K, Schadt EE, Kaplan L, Bennett D, Li Y, Tanaka T, Voight BF, Bonnycastle LL, Jackson AU, Crawford G, Surti A, Guiducci C, Burt NP, Parish S, Clarke R, Zelenika D, Kubalanza KA, Morken MA, Scott LJ, Stringham HM, Galan P, Swift AJ, Kuusisto J, Bergman RN, Sundvall J, Laakso M, Ferrucci L, Scheet P, Sanna S, Uda M, Yang Q, Lunetta KL, Dupuis J, de Bakker PI, O'Donnell CJ, Chambers JC, Kooner JS, Hercberg S, Meneton P, Lakatta EG, Scuteri A, Schlessinger D, Tuomilehto J, Collins FS, Groop L, Altshuler D, Collins R, Lathrop GM, Melander O, Salomaa V, Peltonen L,

- Orho-Melander M, Ordovas JM, Boehnke M, Abecasis GR, Mohlke KL, Cupples LA. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia. *Nat Genet*, 2009, 41(1): 56–65. [\[DOI\]](#)
- [19] Pollin TI, Damcott CM, Shen H, Ott SH, Shelton J, Horenstein RB, Post W, McLenithan JC, Bielak LF, Peyser PA, Mitchell BD, Miller M, O'Connell JR, Shuldiner AR. A null mutation in human *APOC3* confers a favorable plasma lipid profile and apparent cardioprotection. *Science*, 2008, 322(5908): 1702–1705. [\[DOI\]](#)
- [20] Willer CJ, Sanna S, Jackson AU, Scuteri A, Bonnycastle LL, Clarke R, Heath SC, Timpson NJ, Najjar SS, Stringham HM, Strait J, Duren WL, Maschio A, Busonero F, Mulas A, Albai G, Swift AJ, Morken MA, Narisu N, Bennett D, Parish S, Shen H, Galan P, Meneton P, Hercberg S, Zelenika D, Chen WM, Li Y, Scott LJ, Scheet PA, Sundvall J, Watanabe RM, Nagaraja R, Ebrahim S, Lawlor DA, Ben-Shlomo Y, Davey-Smith G, Shuldiner AR, Collins R, Bergman RN, Uda M, Tuomilehto J, Cao A, Collins FS, Lakatta E, Lathrop GM, Boehnke M, Schlessinger D, Mohlke KL, Abecasis GR. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. *Nat Genet*, 2008, 40(2): 161–169. [\[DOI\]](#)
- [21] Zhou L, Ding H, Zhang XM, He MA, Huang SL, Xu YJ, Shi Y, Cui GL, Cheng LX, Wang QK, Hu FB, Wang DW, Wu TC. Genetic variants at newly identified lipid loci are associated with coronary heart disease in a Chinese Han population. *PLoS ONE*, 2011, 6(11): e27481. [\[DOI\]](#)
- [22] Zhuang K, Zhang WC, Zhang XB, Wu FQ, Cheng LX. Effects of SNPs at newly identified lipids loci on blood lipid levels and risk of coronary heart disease in Chinese Han population: a case control study. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2011, 31(4): 452–456. [\[DOI\]](#)
- [23] Musunuru K, Strong A, Frank-Kamenetsky M, Lee NE, Ahfeldt T, Sachs KV, Li XY, Li H, Kuperwasser N, Ruda VM, Pirruccello JP, Muchmore B, Prokunina-Olsson L, Hall JL, Schadt EE, Morales CR, Lund-Katz S, Phillips MC, Wong J, Cantley W, Racie T, Ejebe KG, Orho-Melander M, Melander O, Kotliansky V, Fitzgerald K, Krauss RM, Cowan CA, Kathiresan S, Rader DJ. From noncoding variant to phenotype via *SORT1* at the 1p13 cholesterol locus. *Nature*, 2010, 466(7307): 714–719. [\[DOI\]](#)
- [24] Holdt LM, Teupser D. Recent studies of the human chromosome 9p21 locus, which is associated with atherosclerosis in human populations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(2): 196–206. [\[DOI\]](#)
- [25] Harismendy O, Notani D, Song X, Rahim NG, Tanasa B, Heintzman N, Ren B, Fu XD, Topol EJ, Rosenfeld MG, Frazer KA. 9p21 DNA variants associated with coronary artery disease impair interferon- $\gamma$  signalling response. *Nature*, 2011, 470(7333): 264–268. [\[DOI\]](#)
- [26] Raychaudhuri S. Mapping rare and common causal alleles for complex human diseases. *Cell*, 2011, 147(1): 57–69. [\[DOI\]](#)
- [27] Ernst J, Kheradpour P, Mikkelsen TS, Shores N, Ward LD, Epstein CB, Zhang XL, Wang L, Issner R, Coyne M, Ku MC, Durham T, Kellis M, Bernstein BE. Mapping and analysis of chromatin state dynamics in nine human cell types. *Nature*, 2011, 473(7345): 43–49. [\[DOI\]](#)
- [28] Schadt EE, Molony C, Chudin E, Hao K, Yang X, Lum PY, Kasarskis A, Zhang B, Wang SS, Suver C, Zhu J, Millstein J, Sieberts S, Lamb J, GuhaThakurta D, Derry J, Storey JD, Avila-Campillo I, Kruger MJ, Johnson JM, Rohl CA, van Nas A, Mehrabian M, Drake TA, Lusis AJ, Smith RC, Guengerich FP, Strom SC, Schuetz E, Rushmore TH, Ulrich R. Mapping the genetic architecture of gene expression in human liver. *PLoS Biol*, 2008, 6(5): e107. [\[DOI\]](#)
- [29] Burkhardt R, Toh SA, Lagor WR, Birkeland A, Levin M, Li X, Robblee M, Fedorov VD, Yamamoto M, Satoh T, Akira S, Kathiresan S, Breslow JL, Rader DJ. *Trib1* is a lipid- and myocardial infarction-associated gene that regulates hepatic lipogenesis and VLDL production in mice. *J Clin Invest*, 2010, 120(12): 4410–4414. [\[DOI\]](#)
- [30] Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorf LA, Hunter DJ, McCarthy MI, Ramos EM, Cardon LR, Chakravarti A, Cho JH, Guttmacher AE, Kong A, Kruglyak L, Mardis E, Rotimi CN, Slatkin M, Valle D, Whittemore AS, Boehnke M, Clark AG, Eichler EE, Gibson G, Haines JL, Mackay TF, McCarroll SA, Visscher PM. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*, 2009, 461(7265): 747–753. [\[DOI\]](#)
- [31] Cohen JC, Kiss RS, Pertsemlidis A, Marcel YL, McPherson R, Hobbs HH. Multiple rare alleles contribute to low plasma levels of HDL cholesterol. *Science*, 2004, 305(5685): 869–872. [\[DOI\]](#)