



Revisión

Una visión genética de la hipercolesterolemia familiar

Diana Matías-Pérez^{1,2,3}, Eduardo Pérez-Campos^{1,2} e Iván Antonio García-Montalvo^{1,2,3}

¹Unidad de Bioquímica e Inmunología ITO-UNAM (Oaxaca), Oaxaca. ²Centro de Investigación UNAM-UABJO (Oaxaca), Oaxaca. ³Escuela de Nutrición, URSE (Oaxaca), Oaxaca. México.

Resumen

Objetivo: mostrar información revisada de manera sistemática de estudios publicados relacionados con la hipercolesterolemia familiar (HF), la nutrición y los genes que intervienen en el desarrollo de esta patología.

Resultados: el análisis de los resultados de investigación consultados pone de manifiesto que la hipercolesterolemia familiar es un trastorno que se produce debido a mutaciones en genes que codifican el receptor de LDL, que se puede transmitir de forma autosómica dominante o bien autosómica recesiva. La importancia de su diagnóstico radica en que las personas afectas presentan una elevada frecuencia de enfermedad coronaria prematura, reduciéndose de forma importante su expectativa de vida.

Conclusiones: no existen criterios clínicos específicos con un valor predictivo absoluto para el diagnóstico de HF; el diagnóstico genético permite demostrar defectos funcionales en el gen del receptor LDL, constituyendo la confirmación definitiva del diagnóstico, de ahí la importancia de presentar una visión genética del desarrollo de esta patología, que puede ser tratada para generaciones futuras de manera adecuada a través de la dietoterapia en la familia afectada.

(Nutr Hosp. 2015;32:2421-2426)

DOI:10.3305/nh.2015.32.6.9885

Palabras clave: HF. Genes. ECV.

Introducción

El prevenir la cardiopatía isquémica es una prioridad a nivel mundial, ya que es de las primeras causas de muerte, por lo que las concentraciones de colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL y triglicéridos deben de ser medidas en adulto y niños considerándose así una parte importante de la revisión médica perió-

A GENETIC VIEW OF FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

Abstract

Objective: to show reviewed information of published studies relating to Familial Hypercholesterolemia (FH), nutrition, and genes involved in the development of this pathology.

Results: an analysis showing familial hypercholesterolemia as a disorder occurring due to mutations in gene encoding of the LDL receptor, which can be transmitted as an autosomal dominant or autosomal recessive. It's diagnosis is important for those with a greater likelihood of premature coronary disease, and can significantly reduce life expectancy.

Conclusions: there are no specific clinical criteria with absolute predictive value for the diagnosis of HF, Genetic diagnosis can prove functional defects in the LDL receptor gene, constituting definitive confirmation of the diagnosis, thus the importance of presenting a genetic vision of development of this disease, which can be treated adequately through diet therapy affecting future generations in the family concerned.

(Nutr Hosp. 2015;32:2421-2426)

DOI:10.3305/nh.2015.32.6.9885

Key words: FH. Genes. ECV.

dica. En instituciones con limitación de recursos estas mediciones se reducen a personas con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular relacionada con la aterosclerosis, hipertensión arterial, diabetes mellitus, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, hiperlipidemia, pacientes con xantomas, albuminuria, intolerancia a la glucosa u obesidad central, por ello la importancia de impartir cultura de prevención en generaciones venideras. Las dislipidemias son consideradas como trastornos metabólicos ampliamente condicionados por los factores del ambiente, estilos de vida, o bien problemas metabólicos asociados como obesidad, diabetes e insulinoresistencia. Algunas dislipidemias aparecen con mayor frecuencia en familiares directos de los individuos que la padecen que en población general. La dislipidemias más comunes se caracterizan por niveles bajos de colesterol-HDL y elevación de los niveles de triglicéridos. La relación triglicéridos/colesterol-HDL tiene valor destacado como indicador de

Correspondencia: Iván Antonio García Montalvo.
Instituto Tecnológico de Oaxaca (ITO).
Unidad de Bioquímica ITO-UNAM.
Avenida Ing. Víctor Bravo Ahuja
No. 125 Esquina Calzada Tecnológica, C.P. 68030.
E-mail: snipermontalvo@gmail.com

Recibido: 11-IX-2015.

Aceptado: 11-X-2015.

la existencia de resistencia a la insulina¹. Los niveles de colesterol pueden estar determinados por múltiples factores entre los que destacan los hábitos dietéticos, factores genéticos y factores ambientales. Se pueden distinguir dos tipos de hipercolesterolemia: primaria y secundaria. La primaria es una derivación de problemas en los sistemas encargados del transporte de colesterol además de factores genéticos, las secundarias están asociadas a enfermedades hepáticas, endocrinas, uso de betabloqueantes, sustancias hipertensivas, pro-tágenos y problemas renales.

Dislipidemias

Las dislipidemias son enfermedades detectadas por concentraciones sanguíneas anormales de colesterol, triglicéridos y/o colesterol-HDL. Su aterogenicidad se debe a dos mecanismos: primero, al acúmulo en el plasma de partículas que tienen la capacidad de alterar la función del endotelio y depositarse en las placas de ateroma; y segundo, a una concentración insuficiente de partículas que protegen contra el desarrollo de aterosclerosis¹⁻³. El 48.4 % de adultos con rangos de edades entre 20 y 69 años que viven en zonas urbanas tienen concentraciones bajas (< 35 mg/dl) de colesterol-HDL. Además, el 42.3 % tienen concentraciones altas de triglicéridos (> 150 mg/dl) y el 27.1 % niveles altos de colesterol total (> 200 mg/dl). Su prevalencia es mayor en sujetos con diabetes, hipertensión arterial o sobrepeso.

Clasificación

Las dislipidemias se pueden clasificar en base a los criterios marcados por la OMS (de Fredrickson, ver (Tabla I) o bien, dividirse en primarias y secundarias. Las dislipidemias primarias son aquellas que se deben

a errores genéticos que afectan a las apoproteínas, a las enzimas que intervienen en su metabolismo (lipoproteína lipasa [LPL], lipasa hepática [LH], lecitina colesterol aciltransferasa [LCAT]) o a los receptores celulares de las lipoproteínas circulantes). Las dislipidemias secundarias se producen por alteraciones adquiridas en la función de alguno de estos componentes por efecto del tipo de alimentación, de fármacos o de patologías subyacentes.

Metabolismo

Durante el periodo postprandial, el catabolismo de Quilomicrones (QM) se realiza por la LPL unida a endotelios vasculares y requiere ApoC-II que adquiere en la circulación proveniente de las HDL. La hiperquilomicronemia por déficit genético de LPL es muy rara, pero más rara aún es la que se debe a la falta congénita de ApoC-II. El riesgo principal es la presentación de pancreatitis aguda. Es más prevalente, en cambio, el descenso en la actividad de LPL por hipoinsulinemia o por resistencia insulínica, condiciones que se asocian con hipertrigliceridemias menos severas. Cuando la LPL degrada los QM, se producen partículas remanentes que han recibido ApoE de las HDL circulantes. Estos remanentes son reconocidos por receptores hepáticos específicos, con afinidad variable en función de la isoforma de apoE que presenta el individuo (homocigotas o heterocigotas para Apo E2, E3 o E4). En las homocigotas para apoE2 suele presentarse una severa acumulación de lipoproteínas remanentes (la disbetalipoproteinemia) ante situaciones clínicas asociadas a hiperproducción de VLDL (como obesidad y diabetes) o a una reducida actividad de los receptores hepáticos B: E que reconocen las IDL y LDL (hipotiroidismo). Las VLDL cumplen la función del QM durante el estado postabsortivo. La producción de VLDL depende de la tasa de secreción de su apolipoproteína

Tabla I
Clasificación de la OMS de Hiperlipoproteinemias (de Fredrickson).

Electroforesis	Lipoproteínas	Lípidos	Diagnóstico
Banda de Quilomicrones en el origen	Quilomicronemia en ayuno	Triglicéridos y colesterol	Hiperquilomicronemia familiar (Tipo I)
Banda beta aumentada	LDL aumentado.	Colesterol	Hipercolesterolemia aislada o grave (Tipo IIA)
Banda prebeta y beta aumentadas	VLDL y LDL aumentados	Colesterol y triglicéridos	Hiperlipidemia combinada (Tipo IIB)
Banda beta flotante	β -VLDL (Quilomicrones residuales e IDL)	Triglicéridos y colesterol	Hiperlipidemia mixta (Tipo III)
Banda prebeta aumentada	VLDL	Triglicéridos	Hipertrigliceridemia aislada o grave (Tipo IV)
Banda de quilomicrones y prebeta aumentadas	Quilomicrones y VLDL	Triglicéridos y colesterol	Hipertrigliceridemia (Tipo V)

estructural, la apoB-100, y del aporte al hepatocito de ácidos grasos, glucosa, colesterol exógeno o endógeno, y alcohol. La hiperproducción de Apo B y VLDL constituyen una alteración común a varias formas de dislipidemia primaria muy prevalentes y de características imbricadas tales como la hiper-Apo B, la hiperlipidemia familiar combinada y el síndrome metabólico, y a diferentes dislipidemias secundarias como diabetes y alcoholismo. Los triglicéridos de las VLDL son hidrolizados por la LPL formándose lipoproteínas intermedias (IDL), la mayoría de las cuales son eliminadas rápidamente por el hígado. Aumentos patológicos de IDL se observan en la disbetalipoproteinemia y aún más raramente en el déficit de actividad de LH primario o secundario a hipotiroidismo. Normalmente, una fracción de las IDL sufre hidrólisis adicional de sus triglicéridos por la lipasa hepática, perdiendo en el proceso su contenido en apoE y generando las LDL. Estas partículas solo contienen apoB 100 y son por ello reconocidas por los receptores B: E del hígado con menor afinidad que las IDL, lo que prolonga su vida media plasmática; esto mismo se observa cuando disminuye el tenor estrogénico en la menopausia.

Los trastornos genéticos (hipercolesterolemia familiar homocigota o heterocigota) o funcionales (hipotiroidismo) del receptor B: E se caracterizan por severas elevaciones de la concentración sanguínea de LDL y por enfermedad vascular precoz. Las partículas de LDL son heterogéneas en tamaño y contenido lipídico. Estas partículas tienen en común su baja afinidad por sus receptores fisiológicos y su mayor oxidabilidad y afinidad por proteoglicanos. Como consecuencia, se internalizan en monocitos-macrófagos en el subendotelio vascular, contribuyendo a la generación de sustancias citotóxicas, y convirtiéndose en factores importantes en el proceso aterogénico. Las lipoproteínas HDL, responsables del transporte reverso del colesterol al hígado desde los tejidos periféricos para su eliminación, se forman al degradarse VLDL, por

transferencia de fosfolípidos, colesterol libre, apoC-II, apoC-III y apoE, a las HDL discoidales hepáticas nacientes, que adoptan así la forma de HDL esféricas. Ante un déficit en el catabolismo de las VLDL, el proceso de enriquecimiento del pool de HDL será menor y el colesterol-HDL se encontrará disminuido. Además, en la remodelación de las HDL también influye la transferencia de lípidos (triglicéridos, ésteres de colesterol y fosfolípidos) entre las HDL y otras lipoproteínas circulantes. Por alguno o ambos mecanismos, la mayor parte de los pacientes hipertrigliceridémicos presentan concentraciones plasmáticas de colesterol-HDL disminuidas, una condición epidemiológicamente ligada a un aumento del riesgo cardiovascular (Tabla II). En ocasiones menos frecuentes, la disminución de las HDL se debe a alteraciones genéticas de la apoA-I, su principal proteína estructural¹⁻³.

Hipercolesterolemia familiar (HF)

Las hiperlipemias son uno de los principales factores en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y pueden ser el resultado de un daño genético en la persona, o bien a través de los factores exógenos (alimenticios, culturales, socio-económicos, etc.) que conducen a la elevación de los niveles de lípidos plasmáticos. Si bien la hipercolesterolemia poligénica es la hiperlipemia más común, suponiendo el 80% de las hipercolesterolemias, siendo la hipercolesterolemia familiar (HF) una de ellas. La HF es una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica dominante, conocida también como hiperbetalipoproteinemia, debido al aumento en la circulación de la fracción beta lipoproteína o LDL. La forma homocigota de la enfermedad es muy rara (prevalencia de 1/1.000.000) y los individuos afectados carecen de receptores de LDL, al tener mutado ambos alelos del gen, presentando concentraciones muy elevadas de colesterol plasmático

Tabla II.
Características de las lipoproteínas.

<i>Lipoproteína</i>	<i>Apolipoproteínas ligadas</i>	<i>Origen</i>	<i>Funciones</i>
Quilomicrón (QM)	B-48, C-II, C-III y E	Intestino	Transporte de triglicéridos exógenos
Remanentes de QM	B-48 y E	Intravascular y hepático	Transporte de colesterol exógeno
Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)	B-100, C-II, C-III y E	Intravascular	Transporte de triglicéridos endógenos
Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)	B-100 y E	Intravascular	Transporte de colesterol endógeno
Lipoproteínas de baja densidad (LDL)	B-100	Intestinal, hepático	Transporte de colesterol a los tejidos
Lipoproteínas de alta densidad (HDL)	A-I, A-II, C-II, C-III y E	Intravascular	Transporte de colesterol desde los tejidos al hígado

total (entre 700 y 1000 mg/dl). Desarrollan aterosclerosis en una etapa temprana de la vida y a pesar de la instauración de tratamientos agresivos, los niveles elevados de LDL se modifican muy poco, falleciendo generalmente por enfermedad cardíaca antes de los 30 años de edad. El trastorno heterocigoto es mucho más frecuente y afecta aproximadamente a uno de cada 500 individuos. En ellos, el número de receptores de LDL se reduce a un 50%, siendo suficientes los restantes para que se una la misma cantidad de LDL a la célula, pero a costa de elevarse de 2 a 3 veces la concentración extracelular de LDL. Esto hace que estos pacientes presenten un riesgo elevado de cardiopatía isquémica precoz, entre los 30 y los 50 años, aunque muchos de ellos tienen una vida de duración normal⁴. El defecto básico de la hipercolesterolemia familiar radica en el receptor de LDL (LDLr), el cual es codificado por un gen de aproximadamente 45 kilobases (Kb), localizado en el brazo corto del cromosoma 19 (entre las regiones p13.1-p13.3) y consta de 18 exones y 17 intrones⁵. Hasta enero de 2006 se habían descrito 861 mutaciones que afectan al gen que codifica a este receptor⁶⁻⁸. Entre ellas destacan deleciones de distinto tamaño, originando algunas una proteína truncada, en tanto que las que afectan al promotor del gen impiden que éste se transcriba, no produciéndose por tanto la síntesis de la proteína correspondiente. Otras mutaciones incluyen sustituciones, y las que afectan al dominio citoplasmático del receptor, impiden su internalización. Las mutaciones del gen del *LDLr* causantes de HF se suelen dividir en 5 clases⁵:

- Mutación tipo 1: es la más frecuente, para ella los alelos son nulos, impidiéndose la síntesis de cualquier receptor. Se pueden producir alelos nulos por deleciones que eliminan el promotor del *LDLr*; de modo que no se produce RNA mensajero (RNAm). También se originan por mutaciones que afectan a la unión o por grandes deleciones, que producen un RNAm de tamaño anormal.
- Mutación tipo 2: los alelos son defectuosos para el transporte, ya que las proteínas codificadas del receptor no adoptan una estructura tridimensional adecuada, quedando bloqueadas completa o parcialmente en el proceso de transporte entre el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi.
- Mutación tipo 3: los alelos son defectuosos para la unión, codificando las proteínas del receptor y siendo transportadas a la superficie celular de forma normal, pero careciendo de la capacidad de unión a las partículas LDL.
- Mutación tipo 4: los alelos son defectuosos para la internalización, codificando proteínas que se transportan a la superficie celular y se unen a la LDL normalmente, pero siendo incapaces de agruparse en vesículas recubiertas de clatrina y por tanto, no internalizando las LDL unidas.
- Mutación tipo 5: los alelos son defectuosos para el reciclado, codificando receptores que unen e

internalizan el ligando en vesículas recubiertas de clatrina, pero sin liberar el ligando en el endosoma y por tanto, sin reciclarse a la superficie celular.

Si la síntesis del receptor LDL, su transporte, su unión, su internalización o su reciclado no funcionan correctamente, se producirá una acumulación de colesterol en sangre, facilitándose así la formación de placas ateromatosas, xantalesmas, xantomas tendinosos y arcos corneales.

Genes asociados a hipercolesterolemia familiar (HF)

En la HF no solo preocupan las mutaciones presentadas en el gen *LDLr*. Recientemente se ha observado que otros genes (*APOB*, *PCSK9* y *LDLRAP1/ARH*) tienen participación directa en el desarrollo de la patología. A continuación describiremos brevemente cada uno de ellos.

Gen *APOB*

La apolipoproteína B-100 (ApoB-100) es un componente de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), está ubicado en 2p24-p23. El gen está conformado por 29 exones que codifica dos isoformas principales, ApoB-48 y ApoB-100. Cuando se encuentra dañada la apolipoproteína B, el colesterol-LDL no puede unirse a su ligando ante ello permanece elevada en la circulación⁹. Existe un número limitado pero importante de mutaciones en la *ApoB-100* que puede causar el fenotipo de HF, la variación Arg3500Gln es la más importante¹⁰ de estas mutaciones solo para Europa representa el 2.5% de la HF¹¹. Para la población china otra variación en la misma posición Arg3500Trp es la más común¹².

Gen *PCSK9*

El gen de la protoproteína convertasa subtilina/ke-xina tipo 9 (*PCSK9*), cuyo peso molecular es de 3.6 Kb se encuentra ubicado en el cromosoma 1p32 surgió como un tercer *locus* relacionado con la Hipercolesterolemia autosómica dominante (HAD), con el descubrimiento en 2003 de dos enfermedades debido a mutaciones en dicho gen para población francesa¹³. Este gen tiene un peso molecular de 25 Kb, la proteína esta codificada por 12 exones y está conformada por 695 aminoácidos. Este gen se encuentra relacionado con el Factor de Crecimiento Epidérmico de tipo A (EGF-A) el cual incide en la disminución del LDLr, los niveles reducidos del LDLr pueden conducir a Hipercolesterolemia. Durante los últimos años, *PCSK9* ha sido estudiado en muchas poblaciones con HF y actualmente se conocen alrededor de 161 variantes ge-

Tabla III.
Genes implicados en Hipercolesterolemia Familiar.

<i>Gen</i>	<i>Locus (ubicación)</i>	<i>Fenotipo</i>
LDLR	19p13.1-13.3	Acumulación de colesterol en sangre y formación de placas ateroscleróticas
APOB	2p24-23	Aumento de colesterol en sangre
PCSK9	1p32	Relacionado con la Hipercolesterolemia autosómica dominante (HAD) y elevación de los niveles de colesterol en sangre
LDLRAP1/ARH	1p36-35	Relacionado con la Hipercolesterolemia autosómica recesiva (HAR) y acumulación del receptor de LDL en membranas celulares

néticas presentes en los doce exones que conforman este gen^{14,15}. Estas variaciones afectan a *PCSK9* de diferentes maneras, ejemplo de ello es una disminución del LDLr superficial que conlleva a un fenotipo grave de HF¹³ estos cambios afectan de diferentes maneras a las poblaciones. Como causa de la HAD, *PCSK9* es rara en comparación con LDLr y apoB-100; sin embargo, un gran número de polimorfismos de este gen se asocian con niveles elevados de colesterol según reportes de estudios poblacionales¹⁶. Robles *et al.*, 2006 realizaron en nuestro país un estudio colaborativo de cinco centros de investigación. Reunió 46 probandos y 68 casos detectados entre los familiares de los casos identificándose 17 mutaciones en el receptor LDL, una apolipoproteína B y dos casos relacionados con variaciones en *PCSK9* Estudios recientes se han enfocado en inhibir a *PCSK9*, esto como parte del tratamiento de las dislipidemias¹⁷⁻¹⁹.

Gen LDLRAP1/ARH

El gen receptor de LDL adaptado a la proteína 1 (*LDLRAP1*) es responsable de causar la Hipercolesterolemia de tipo autosómica recesiva (HAR) de ahí sus siglas *LDLRAP1/ARH*²⁰. Este gen se encuentra ubicado en el cromosoma 1p36-35²¹, con un peso de 25 Kb y está conformado por 9 exones que codifican a una proteína de 308 aa. En la HAR, la internalización del complejo ligando-receptor no se lleva a cabo con ello todos los receptores de LDL son acumulados en la membrana de la célula. A pesar de lo antes mencionado es mucho menos frecuente encontrar casos de HAR en comparación con HAD, el número de casos reportados hasta hoy, no rebasa los 100²², estos casos se han encontrado en poblaciones libanesas, mexicanas, japonesas, indias, inglesas, turcas, americanas y sirias^{23,24}.

Consideraciones finales

Cabe mencionar que los cambios de estilo de vida son imprescindibles para prevenir o bien disminuir el riesgo cardiovascular. Existen factores que influyen en el aumento de colesterol, estos pueden ser, las grasas satura-

das, ingesta elevada de colesterol, el desequilibrio entre consumo de calorías y el gasto energético, debiéndose tener una dieta pobre en grasas saturadas y colesterol, rica en ácidos grasos monoinsaturados que incluya fibra vegetal e hidratos de carbono.

La realización de estudios genéticos en casos aislados, familias y grupos numerosos de pacientes que padezcan HF detectados de manera parcial a través de la clínica, ha permitido el reconocimiento de diversos genes que son esenciales para el desarrollo de esta patología (Tabla III). La importancia de su diagnóstico radica en que las personas afectas presentan una elevada frecuencia de enfermedad coronaria prematura, reduciéndose de forma importante su expectativa de vida. Hoy en día no existen criterios clínicos específicos con un valor predictivo absoluto para el diagnóstico de HF, el diagnóstico genético permitiría demostrar defectos funcionales en el gen del receptor LDL, constituyendo la confirmación definitiva del diagnóstico, siendo esta información de gran importancia no sólo para una mejor comprensión de esta patología, sino para un adecuado asesoramiento genético a las familias afectadas.

Referencias

1. Pownall H., Gotto A. Structure and dynamics of human plasma lipoproteins. En: Betteridge DJ, Illingworth DR, Shepherd J Lipoproteins in health and disease. New York: *Arnold* 1999, 31-54.
2. Barter P., Rye K. Lecithin: cholesterol acyltransferase. En: Betteridge DJ, Illingworth DR, Shepherd J Lipoproteins in health and disease. New York: *Arnold* 1999, 261-276.
3. Yamashita S., Matsuzawa Y. Cholesteryl ester transfer protein. En: Betteridge DJ, Illingworth DR, Shepherd J Lipoproteins in health and disease. New York: *Arnold* 1999, 277-299.
4. WHO. Human Genetic Program. Familial Hypercholesterolemia, report of a second WHO Consultation. WHO publication n° WHO/HGN/FH/CONS/99.2; 1999.
5. Pocovi M, Castillo S. Genética de las hipercolesterolemias familiares. Métodos de diagnóstico. *Cardiovascular Risk Factors* 2002; 11: 144156.
6. University College Of London. The low density lipoprotein receptor (LDLR) gene in familial hypercholesterolemia. Disponible en: <http://www.ucl.ac.uk/fh/>.
7. Graham CA, McIlhatton BP, Kirk CW, Beattie ED, Lyttle K, Hart P, *et al.* Genetic screening protocol for familial hypercholesterolemia which includes splicing defects gives an improved mutation detection rate. *Atherosclerosis* 2005; 182²: 331-40.

8. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973; 52⁷: 1544-68.
9. Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS, *et al.*: Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptorbinding. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1987; 84: 6919-23.
10. Soria LF, Ludwig EH, Clarke HR, *et al.*: Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1989; 86: 587-91.
11. Myant NB: Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1993; 104: 1-18.
12. Tai DY, Pan JP, Lee-Chen GJ: Identification and haplotype analysis of apolipoprotein B-100 Arg3500 → Trp mutation in hyperlipidemic Chinese. *Clinical chemistry* 1998; 44: 1659-65.
13. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, *et al.*: Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nature genetics* 2003; 34: 154-6.
14. Russell DW, Schneider WJ, Yamamoto T, *et al.*: Domain map of the LDL receptor: sequence homology with the epidermal growth factor precursor. *Cell* 1984; 37: 577-85.
15. Cumings RD, Kornfeld S, Schneider WJ, *et al.*: Biosynthesis of N- and linked oligosaccharides of the low density lipoprotein receptor. *Journal of Biological Chemistry* 1983; 258:15261-73.
16. Abifadel M, Rabes JP, Devillers M, *et al.*: Mutations and Polymorphisms in the Proprotein Convertase Subtilin Kexin 9 (PCSK9) Gene in Cholesterol Metabolism and Disease. *Human Mutation* 2009; 30: 520-529.
17. Seidah NG: PCSK9 as a therapeutic target for dyslipidemia. *Expert opinion on therapeutic targets* 2009; 13: 19-28.
18. Marian AJ: PCSK9 as a therapeutic target in atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports* 2010; 12:151-4.
19. Duff CJ, Hooper NM: PCSK9: an emerging target for treatment of hypercholesterolemia. *Expert opinion on therapeutic targets* 2011; 5²: 157-68.
20. Garcia CK, Wilund K, Arca M, *et al.*: Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science* 2001; 292: 1394-8.
21. Eden ER, Naoumova RP, Burden JJ, *et al.*: Use of homozygosity mapping to identify a region on chromosome 1 bearing a defective gene that causes autosomal recessive homozygous hypercholesterolemia in two unrelated families. *American Journal of Human Genetics* 2001; 68: 653-60.
22. Soutar AK, Naoumova RP, Traub LM: Genetics, clinical phenotype, and molecular cell biology of autosomal recessive hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2003; 23: 1963-70.
23. Canizales-Quinteros S, Aguilar-Salinas CA, Huertas-Vasquez A, *et al.*: A novel ARH splice site mutation in a Mexican kindred with autosomal recessive hypercholesterolemia. *Human Genetics* 2005; 116: 114-20.
24. Harada K, Miyamoto Y, Morisaki H, *et al.*: A novel Thr56Met mutation of the autosomal recessive hypercholesterolemia gene associated with hypercholesterolemia. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2010; 17: 131-40.