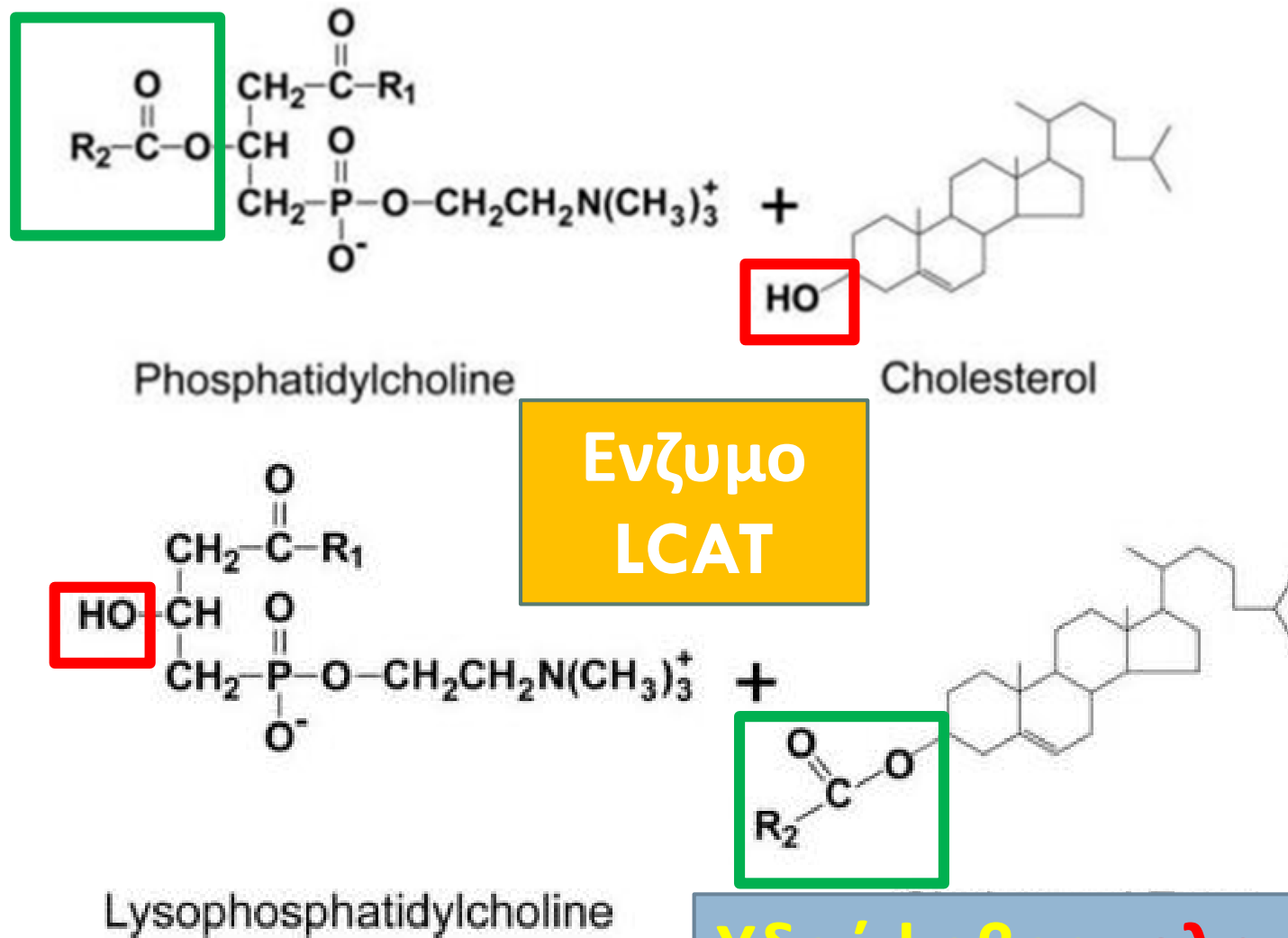


**ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ
ΒΙΟΨΙΑ ΝΕΦΡΟΥ ΣΕ ΠΛΗΘΥΣΜΌ ΜΕ ΝΕΑ
ΜΕΤΆΛΛΑΞΗ ΣΤΟ ΓΟΝΪΔΙΟ ΤΗΣ ΑΚΥΛΤΡΑΝΣΦΕΡΆΣΗΣ
ΤΗΣ ΛΕΚΙΘΙΝΟΧΟΛΗΣΤΕΡΌΛΗΣ (LECITHIN-
CHOLESTEROLACYLTRANSFERACE-**LCAT**). ΜΙΑ ΠΡΟΟΠΤΙΚΉ
ΜΕΛΈΤΗ.**

Δ. Λυγερού¹, ΕΚ. Δερμιτζάκη¹, Π. Συγγελάκη¹, Ν. Φουντουλάκης¹, Ε. Λιουδάκη¹, Α. Μαρκάκη², Σ. Στρατάκης¹,
Σ. Στρατήγη¹, Μ. Κουτσάκη¹, Κ. Περάκης¹,
Γ. Ορφανάκη¹, Χ. Γακιοπούλου³, Ε. Δαφνή¹, Κ. Στυλιανού¹

Η LCAT Εστεροποιεί την Χοληστερόλη



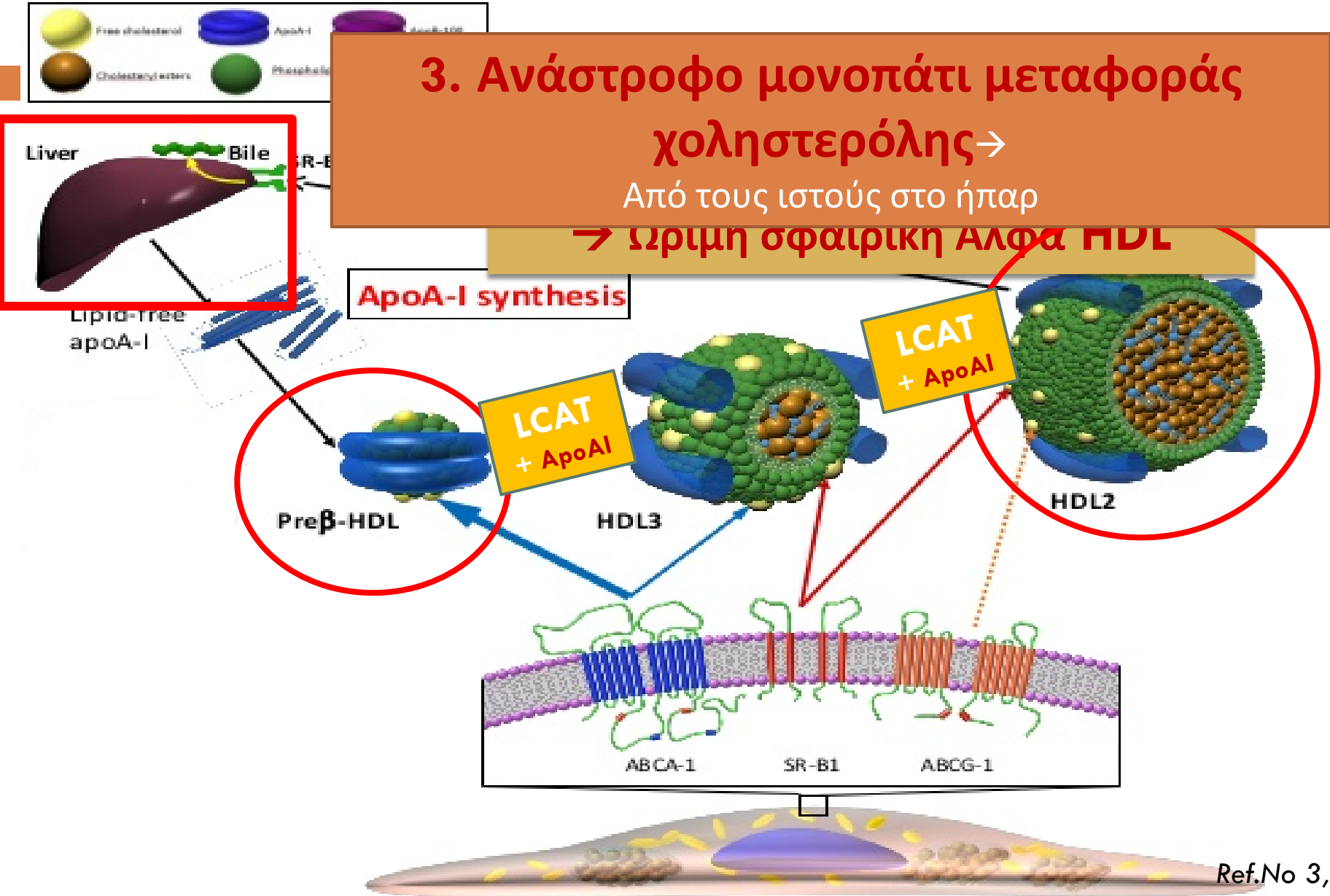
Υδρόφοβος χοληστερο-εστέρας

LCAT Άλφα δράση (75%) - HDL

3. Ανάστροφο μονοπάτι μεταφοράς χοληστερόλης →

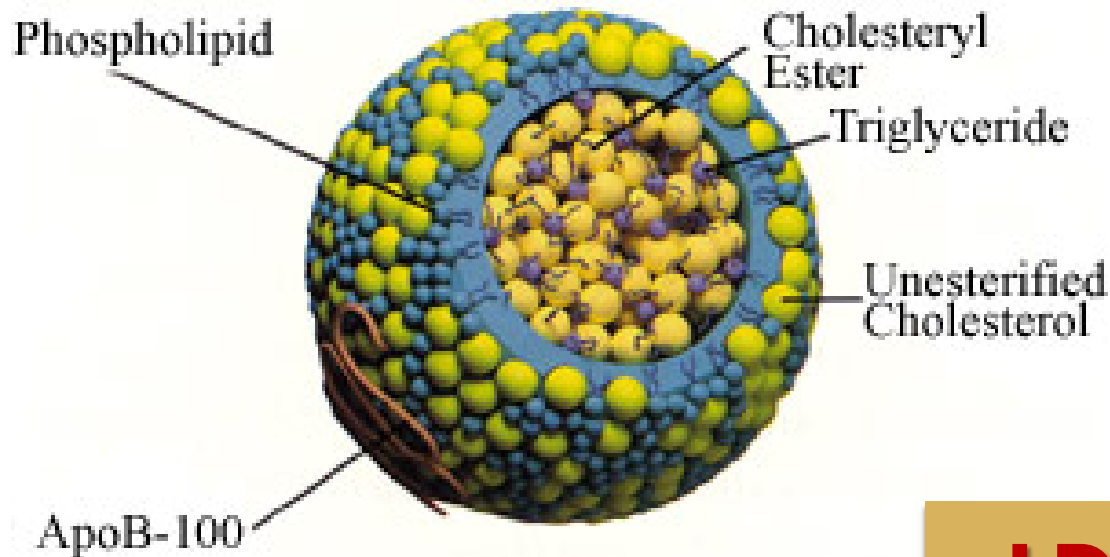
Από τους ιστούς στο ήπαρ

→ Ωριμη σφαιρική Άλφα HDL



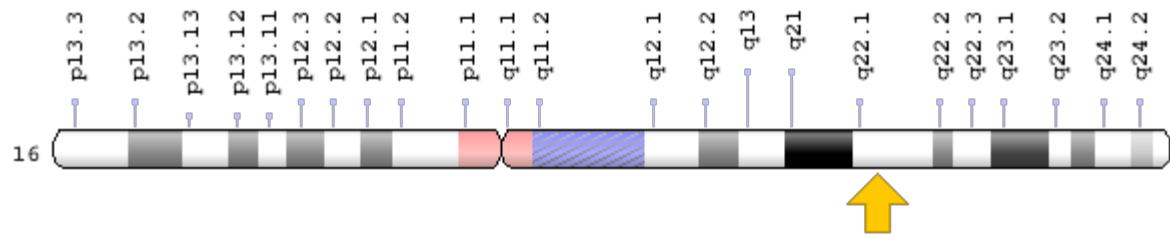
LCAT *Βήτα δράση* (25%) - LDL

Low Density Lipoprotein (LDL)



- **LDL** κυρίως- ApoB
- ApoA/C/E, ελεύθερη LpB

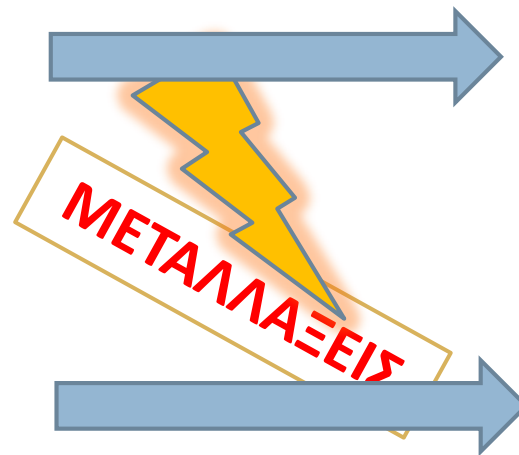
LCAT



- Γονίδιο στο 16q22
- 6 εξώνια
- 416 αμινοξέα- 67kD
- Κυρίως στο ήπαρ, σε μικρότερη ποσότητα σε όρχεις και εγκέφαλο

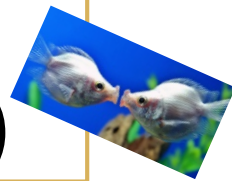
ΠΛΗΡΗΣ απώλεια
άλφα&βήτα
δράσης

Μερική
απώλεια **ΜΟΝΟ**
άλφα δράσης



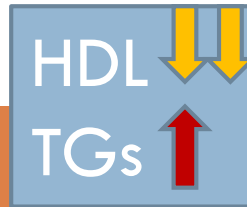
Οικογενής
ανεπάρκεια LCAT (FLD)

Νόσος δίκης
οφθαλμού
ψαριού (FED)



Από το 1967... 60 μεμονωμένες περιπτώσεις,
70 πυρηνικές οικογένειες παγκοσμίως

Οικογενής Ανεπάρκεια
LCAT

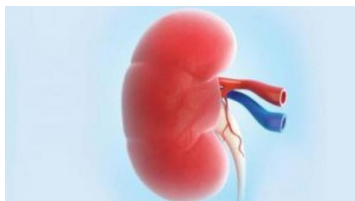


Νόσος δίκην
οφθαλμού ψαριού

- Θολερότητα κερατοειδούς
- Αιμολυτική αναιμία
- ΧΝΝ → ΤΣΧΝΝ

- Θολερότητα κερατοειδούς

Αμφίβολος
καρδιαγγειακός
κίνδυνος

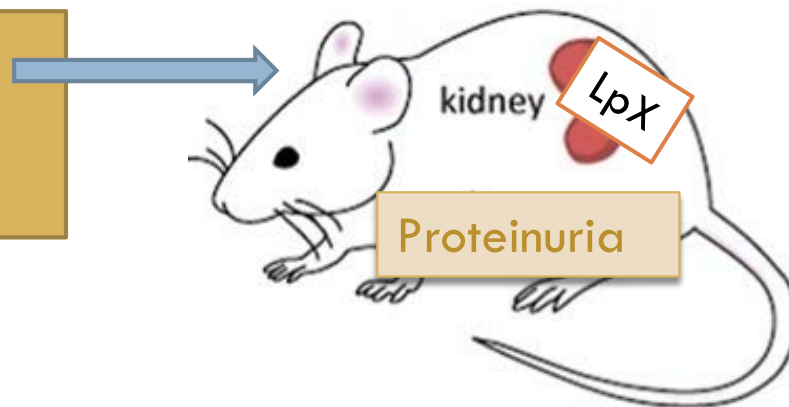


FLD & ΧΝΝ (1)

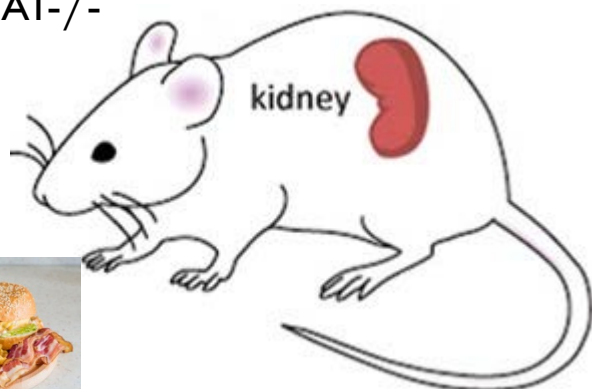
Χρόνια εξελισσόμενη πρωτεϊνουρία →

- Ασυμπτωματική για δεκαετίες
- Ταχέως σε ΤΣΧΝΝ

LpX: ΜΗ-εστεροποιημένη
Χοληστερόλη+Φωσφολιπίδια



LCAT-/-



Νεφρική βλάβη
σχετιζόμενη με την
συσσώρευση της LpX

LpX → Χημειοταξία μονοκυττάρων → Σπειραματοσκλήρυνση

530

Lynn et al: Lp-X stimulates MCP-1 expression

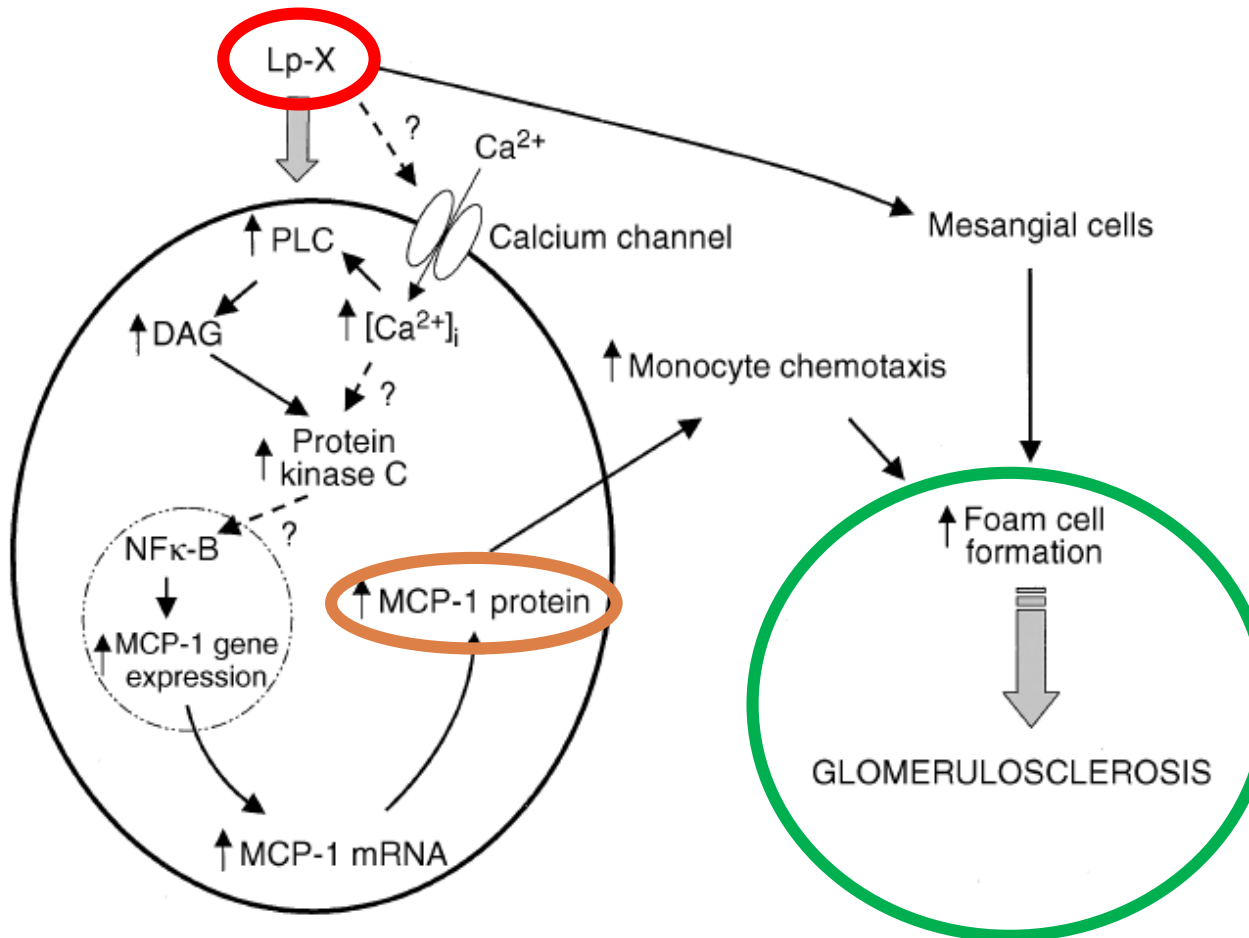
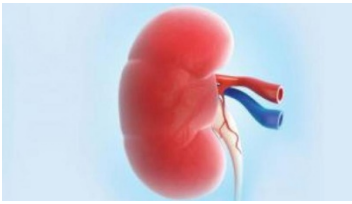


Fig. 10. Proposed mechanism for Lp-X-induced monocyte chemotaxis. Lp-X stimulates phosphatidylcholine-specific phospholipase C (PLC) activity in mesangial cells, producing increased levels of diacylglycerol (DAG) that consequently activate PKC. Increased PKC activity in turn stimulates the binding of NF- κ B to the MCP-1 gene, which subsequently leads to an increase in MCP-1 mRNA expression and protein secretion. Increased monocyte chemotaxis due to Lp-X-induced MCP-1 secretion contributes to monocyte infiltration, lipid accumulation, and foam cell formation, which are key events in the development of glomerulosclerosis.

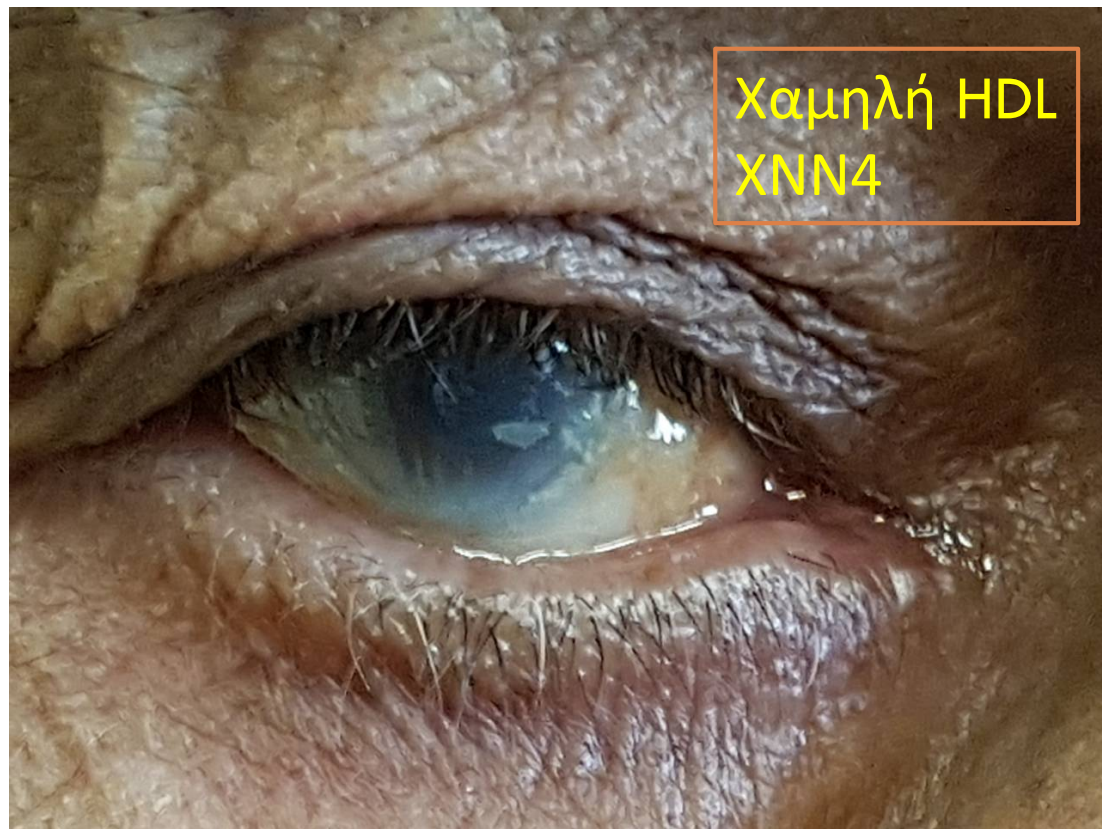


FLD & ΧΝΝ (2)

- Δια μέσου συμπληρώματος και ανοσοσυμπλεγμάτων(;)
- **Ανώμαλη απομάκρυνση** λόγω εναπόθεσης λιπιδίων (;
- **Προδιάθεση σε σπειραματονεφρίτιδα**



Πάντα ξεκινάει με έναν ασθενή...



Χαμηλή HDL
ΧΝΝ4

Επιδείνωση νεφρικής
λειτουργίας

- Χρόνια αναιμία-αγνώστου αιτιολογίας
- Πρωτεϊνουρία- 40 ετών
- ΣΔΙΙ- 46 ετών
- ΧΝΝ3- 56 ετών

Ενώ ακολούθησε και δεύτερος...

43 χρ

- Πρωτεϊν
- Νεοεμφ



1^αξαδέρφια

ορία
κία
ούς

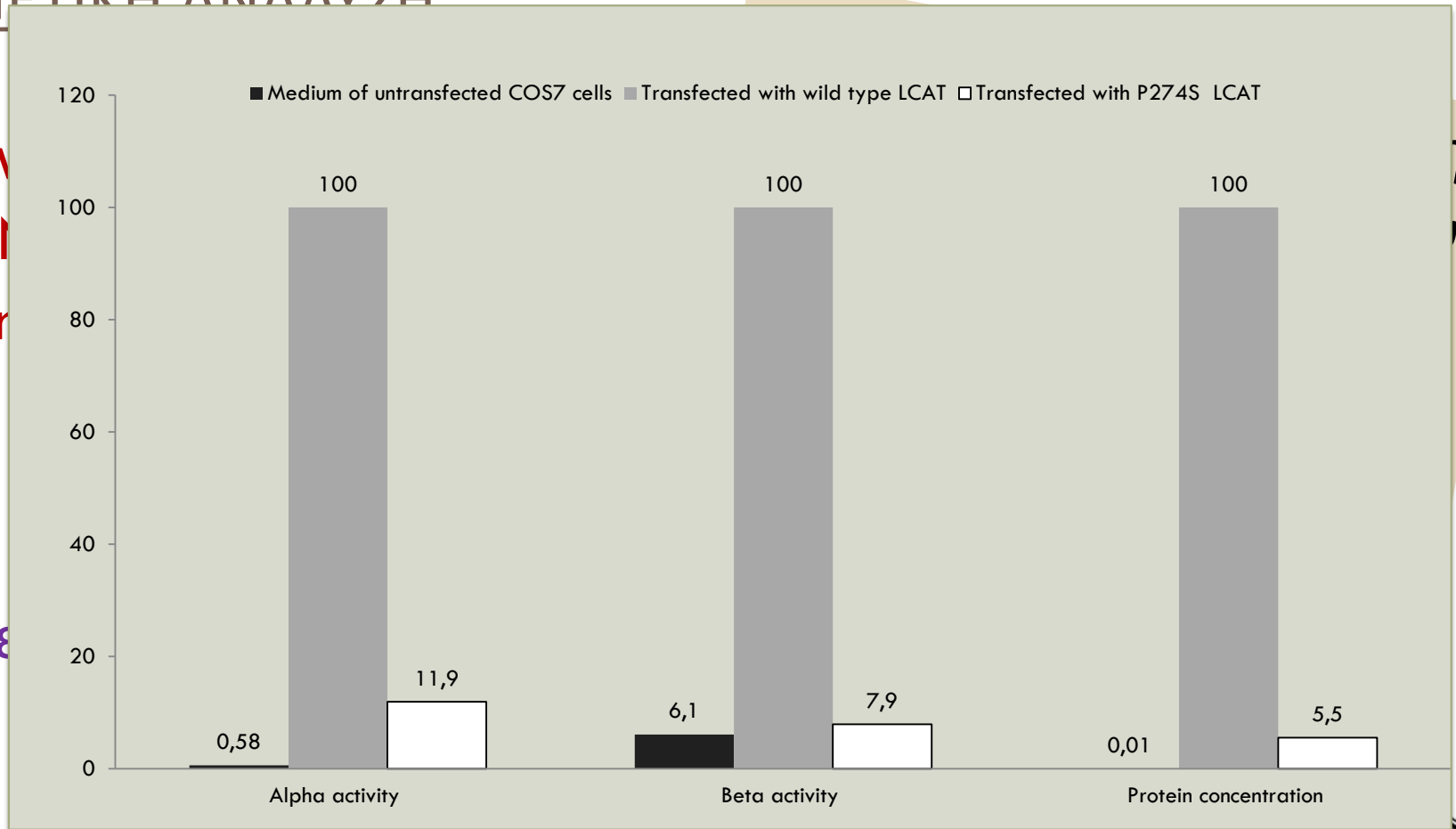
12

Αναγνωρίζοντας την LCAT μετάλλαξη μας

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

- Αν
- DI
- ar

- In
- με



Η νέα LCAT μετάλλαξή μας

Ref.No 15,16

ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ:

- **LCAT ενεργότητα** για διαχωρισμό μεταξύ ομοζυγώτων και ετεροζυγωτών
- **Ρυθμός εστεράσης** (CER) Για την διάγνωση ομοζυγώτων LCAT FLD ή FED. Στην περίπτωση ομοζυγώτων LCAT FLD ή FED η LCAT ενεργότητα είναι κοντά το μηδέν,ωστόσο ο CER παραμένει στο 50-70% του φυσιολογικού

Νέα p.P274S → FLD

	LCAT ενεργότητα (nmol/h/ml)	CER (nmol/h/ml)	CER (% of QC)	Διάγνωση (FLD/FED)
Ομοζυγώτης1	0.53	5.7	4.59	FLD
Ομοζυγώτης2	0.38	5.12	4.12	FLD
Φυσιολογικό άτομο	16.51	96.64	77.75	κφ
Ποιοτικός έλεγχος	19.53	124.3	100	κφ

Πληθυσμός

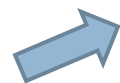


122: 4ετές αρχικό **screening** (ιατρικό& οικογενειακό ιστορικό, κλινική εξέταση, ρουτίνα αίμα& ούρα)



110: **LCAT** γονιδιακή ανάλυση

44: Άνευ μετάλλαξης



9: Ομοζυγώτες



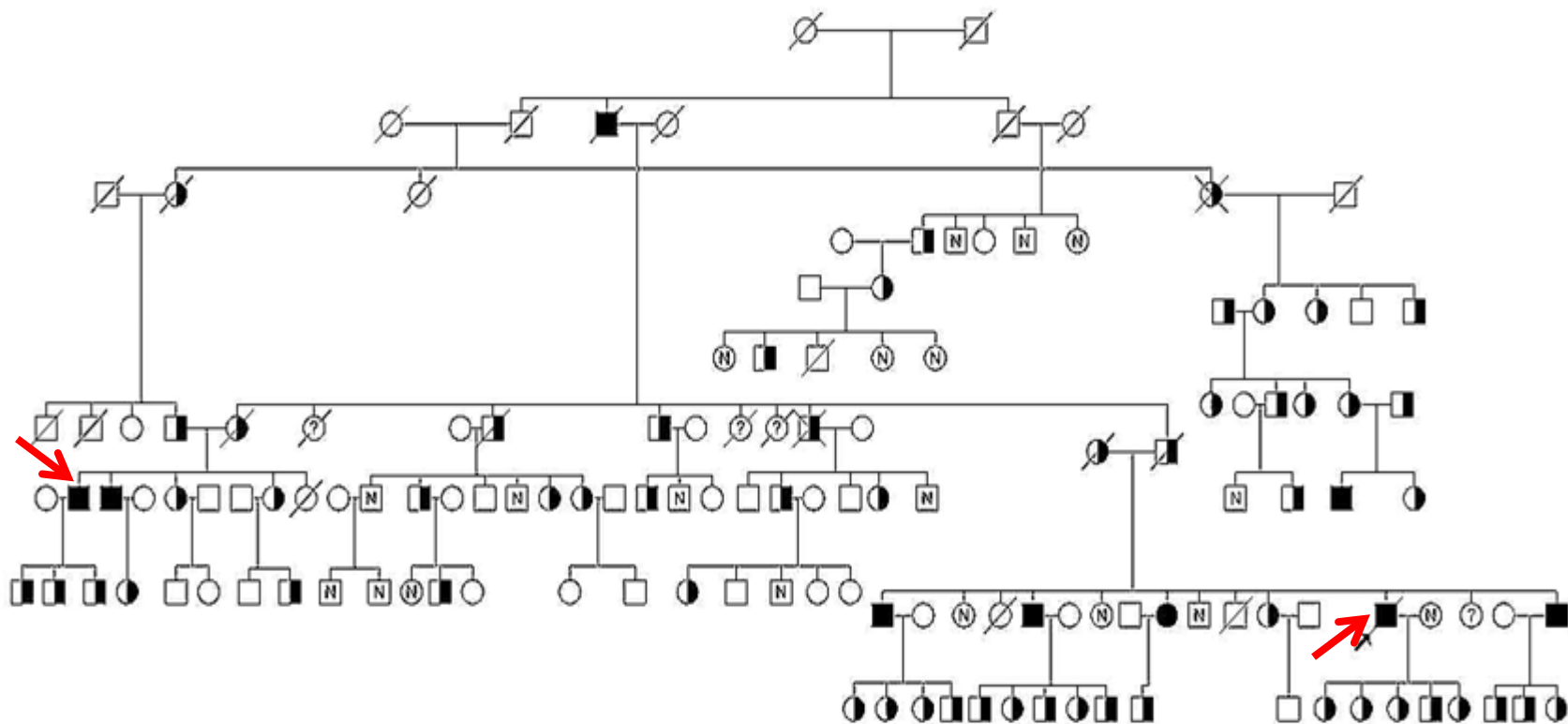
6: Βιοψία Νεφρού

57: Ετεροζυγώτες



10- ετής παρακολούθηση:
Ιατρικό ιστορικό, κλινική εξέταση, εξετάσεις ρουτίνας

LCAT p.P274S- Οικογενειακό δέντρο





	Ομοζυγώτες (n=9)	Ετεροζυγώτες (n=57)	P
Κλινικά χαρακτηριστικά με βάση την ζυγωτία			
Ηλικία (μέση±SD)	49.6 ±15.7	35.4 ±20.6	0.033
Φύλο (άρρεν)	8 (89%)	30 (52%)	0.04
Σακχαρώδης Διαβήτης (ναι)	6 (67%)	5 (9%)	<0.001
Υπέρταση (ναι)	8 (89%)	16 (28%)	0.001
Καρδιαγγειακή νόσος* (ναι)- Ζυγωτία	5 (56%)	4 (7%)	0.001
Θολερότητα αμφιβληστροειδούς (ναι)	9 (100%)	3 (5%)	<0.001
Μειωμένο eGFR αρχικά (ναι)	3 (33%)	14 (24%)	0.6
Μειωμένο eGFR στην 10ετία (ναι)	9 (100%)	26 (45%)	0.002
Κάπνισμα (ναι)	6 (67%)	23 (40%)	0.16
ΣΑΠ (mmHg)	141.6 ±6	125.4 ±18.3	0.01
ΔΑΠ (mmHg)	76.7 ±13.8	76.2 ±9	0.8

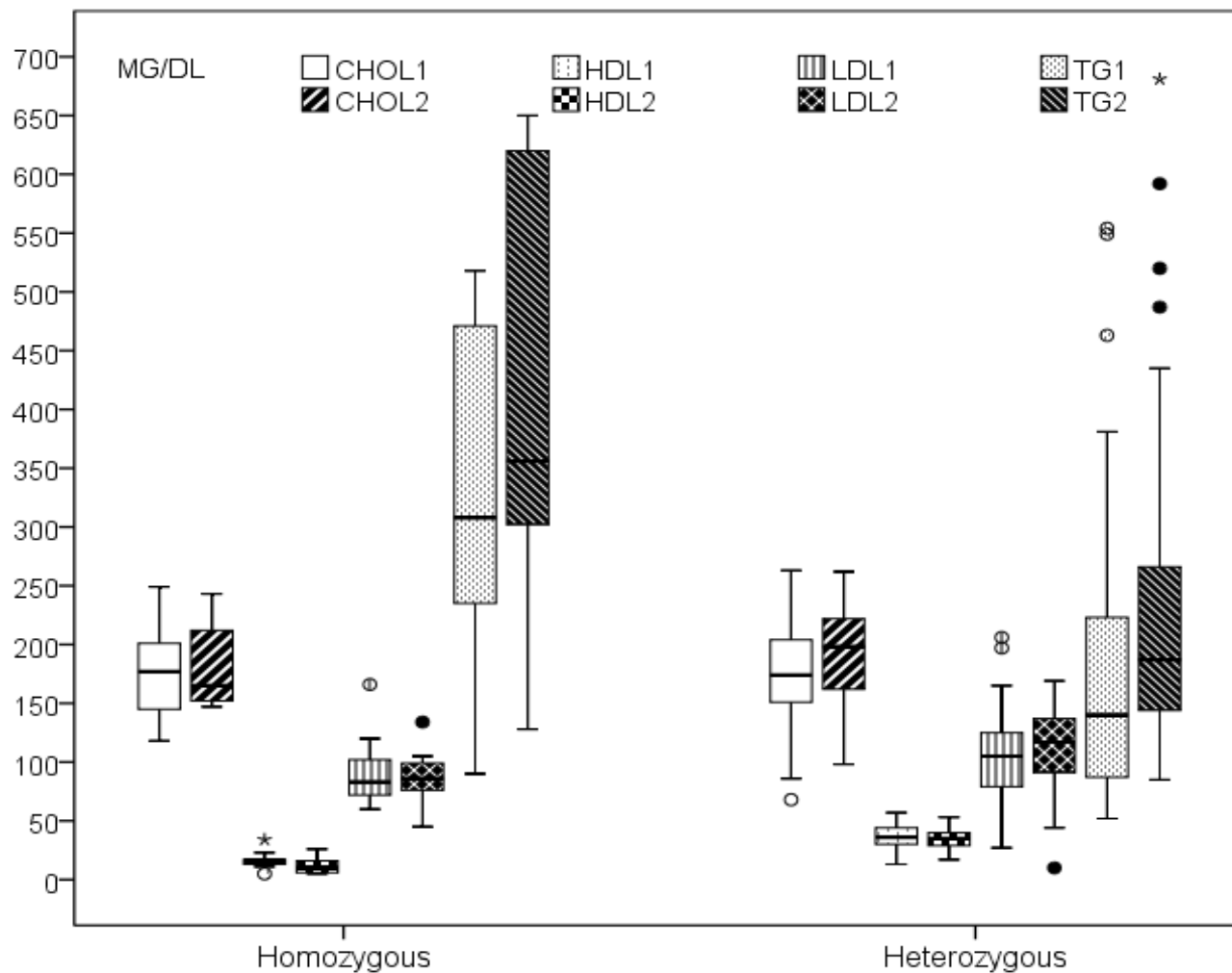
Αρτηριακή σκλήρυνση(PWV)

n=8 HMZ> n=11 HTZ, **p<0.001**, ζυγωτία

*CVD: Ισχαιμική καρδιακή νόσος, αγγειακή εγκεφαλική νόσος, αθηροσκληρυντική βαλβιδοπάθεια, περιφερική αρτηριακή νόσος

	Ομοζυγώτες (n=9)	Ετεροζυγώτες (n=57)	P
Εργαστηριακά χαρακτηριστικά με βάση την ζυγωτία			
Γλυκόζη(mg/dl)	128.2 ±42.8	93.3 ±38.5	0.015
Χοληστερόλη (mg/dl)	174 ±43.1	176.7 ±42	0.86
ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ (mg/dl)	315.5 ±152	179.4 ±118.7	0.003
LDL(mg/dl)	94.3 ±32.6	104.5 ±36.6	0.4
HDL (mg/dl)	12.9 ±8.2	34.5 ±8	<0.001
apoA-I (mg/dl)	54 ±36.9	117.5 ±25	<0.001
ApoB100 (mg/dl)	57.6 ±41.2	123.8 ±28.4	<0.001
Lp(a) (mg/dl)	3.1 ±2	24.5 ±25.9	0.005
eGFR1 (ml/min/1.73m ²)	78.6 ±32	104.2 ±27.4	0.013
eGFR2 (ml/min/1.73m ²)	48 ±30	88.5 ±27.8	<0.001
ΔeGFR(ml/min/1.73m ²)* Ζυγωτία	30.6 ±19	15.7 ±14.9	0.01
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	12.3 ±1.4	13.8 ±1.3	0.002
PLT (K/μl)	136 ±37.3	225.7 ±51.7	<0.001
Θρομβοπενία (ναι)	7 (78%)	4 (7%)	<0.001
Αιματουρία (ναι)	9 (100%)	35 (61%)	0.024
Πρωτεϊνουρία (ναι)	9 (100%)	26 (45.6%)	0.003

Διαταραγμένο λιπιδικό προφίλ >10 χρόνια

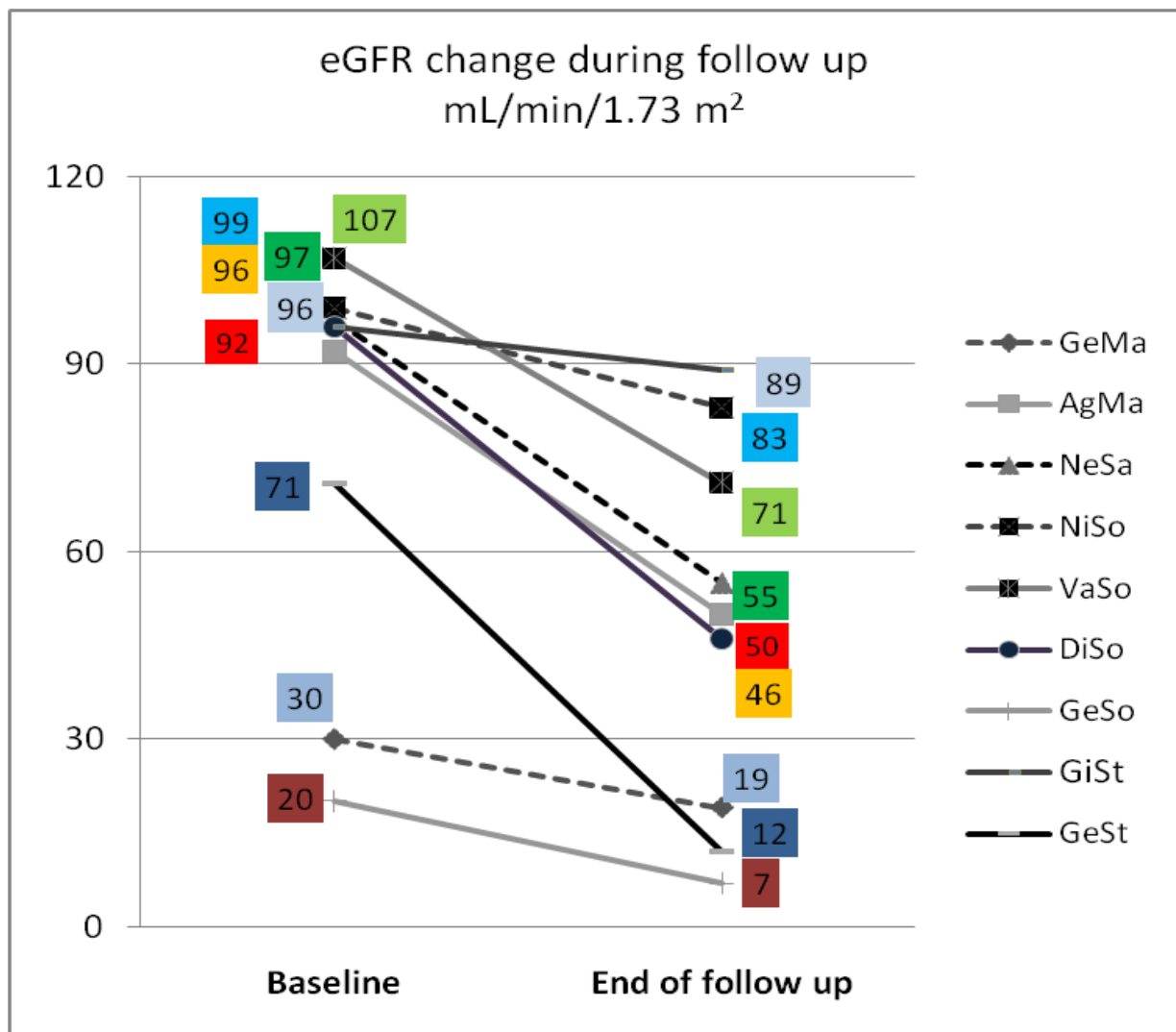


Μετάλλαξη LCAT : *Κλινικά Χαρακτηριστικά* (9 ομοζυγώτες πάνω από 10 έτη)

Ασθενείς(9)	Ηλικία	ΣΔΙΙ(6)	ΑΥ(8)	CVD(5)	FED(9)	Αναιμία(8)	Θρομβοπε- νία(7)	Εξέλιξη XNN
1	48	Ναι	Ναι	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι	2 => 5
2	19	Όχι	Όχι	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι	1 => 3α
3	61	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	1 => 3α
4	64	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	1 => 3α
5	38	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι	3b => 4
6	68	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	4 => 5d
7	57	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι	Ναι	1 => 2
8	54	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι	1 => 2
9	37	Ναι	Ναι	Όχι	Ναι	Ναι	Όχι	1 => 2

ΣΔΙΙ=σακχαρώδης διαβήτης, ΑΥ=Υπέρταση, CVD=καρδιαγγειακή νόσος, FED=fish-eye disease, XNN=χρόνια νεφρική νόσος, Ηλικία = Ηλικία κατά την διάγνωση

FLD: Σταδιακή έκπτωση του GFR

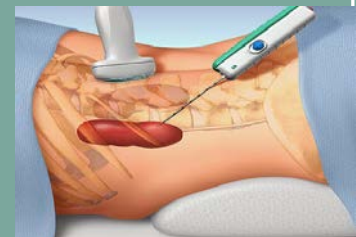


Μέσος ρυθμός
έκπτωσης
(ml/min/1,73m²/year):

-3 ομοζυγώτες
-1,5 ετεροζυγώτες

Βασικά ευρήματα νεφρικής βιοψίας

- Εναπόθεση λιπιδίων → **Πάχυνση βασικής μεμβράνης**
- Έκπτυξη μεσαγγείου
- Διάμεσος ιστός με “αφρώδη” κύτταρα + Μονοκύτταρα
- Προχωρημένη νόσος:
 - ✓ Ισχαιμικές αλλοιώσεις
 - ✓ Σωληναριακή ατροφία
 - ✓ Ουλοποίηση του διάμεσου
 - ✓ Σπειραματοσκλήρυνση



Ευρήματα βιοψίας νεφρού



Αγγεία

Ανοσοφθορισμός

Ασθενής

Ανοσοφθορισμός:

Κοκκιώδης εναπόθεση

Μεσάγγειο+περιφερικές αγγειακές αγκύλες

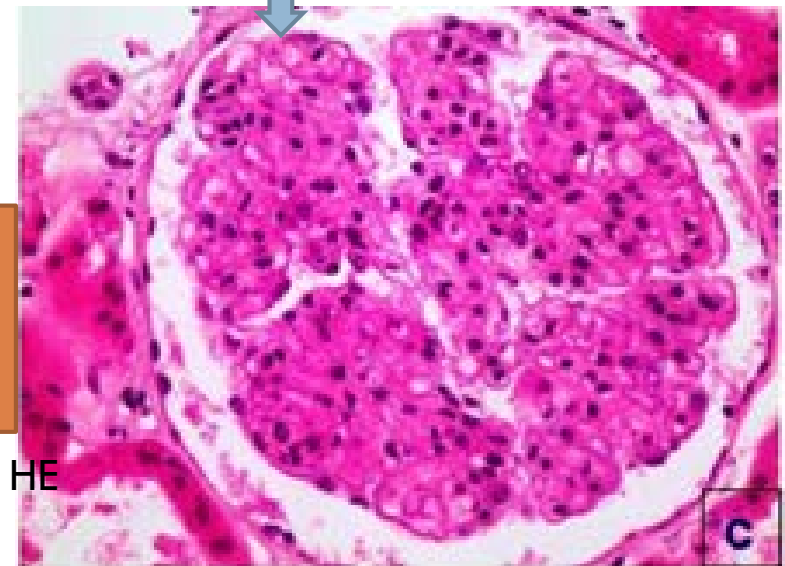
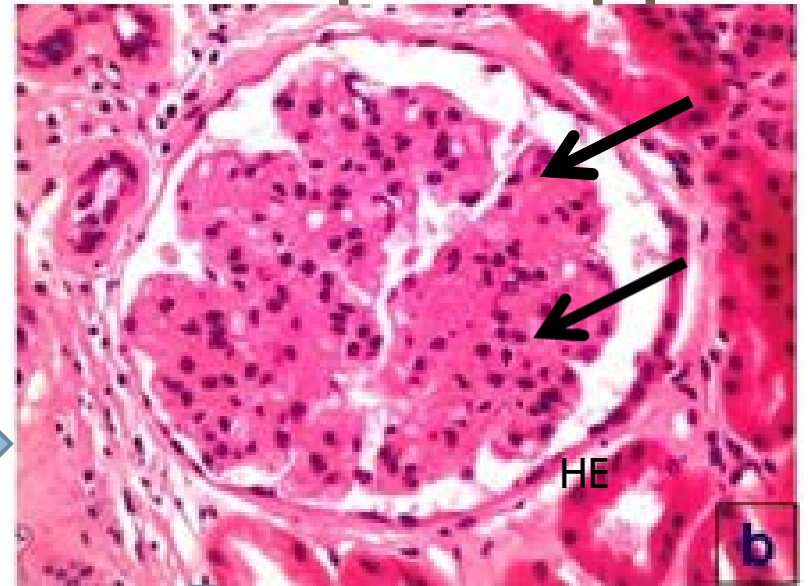
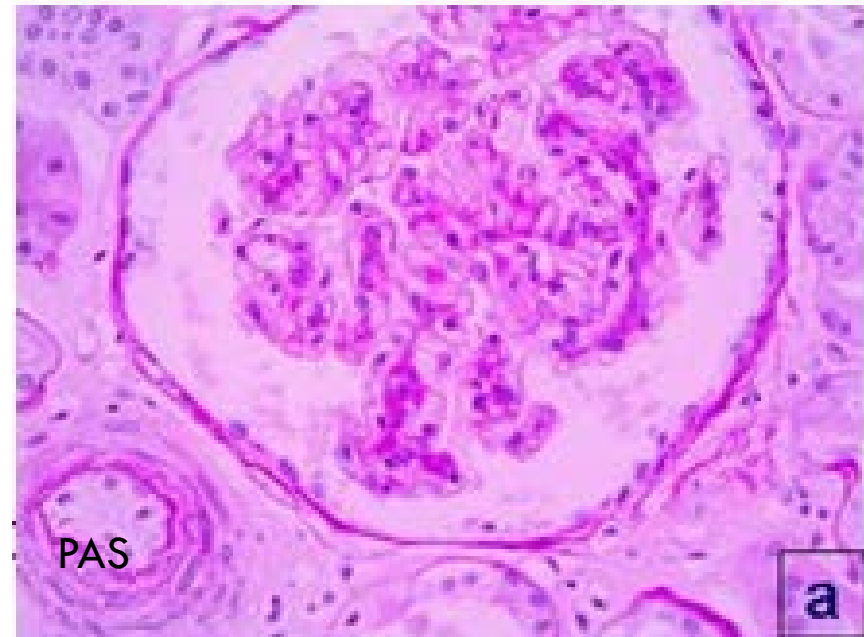
Ενεργοποίηση συμπληρώματος /παγίδευση(?) στις πιο επηρεασμένες περιπτώσεις

IgA	IgM	C3	C4	C1q
N	N	1+	N	N
1+	2+	3+	N	2+
N	N	N	N	N
N	1+	N	N	N
N	2+	3+	2+	2+
N	3+	2+	2+	2+

6 Ναι Ναι Ναι

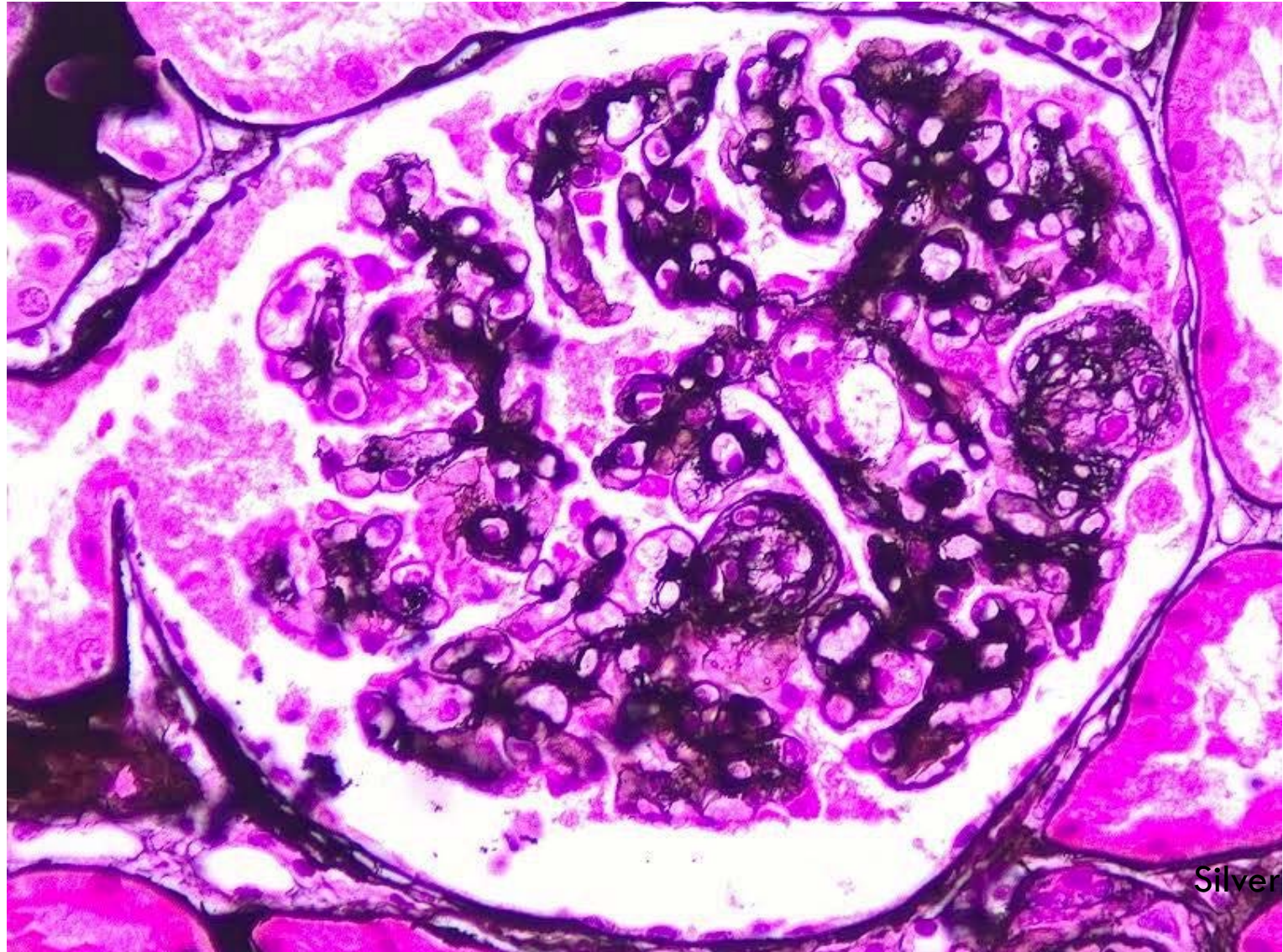
Σωληναριακή ατροφία: 0 (απουσα), 1+ (ήπια, ≤ 25%), 2+ (μέτρια, 26-50%), 3+ (σοβαρή, >50%).
 Διάμεση ίνωση: : 0 (απουσα ≤ 5%), 1+ (ήπια, 6- 25%), 2+ (μέτρια, 26-50%), 3+ (σοβαρή, >50%).
 Διάμεση φλεγμονή: 0 (απουσα), 1+ (ήπια, ≤ 25%), 2+ (μέτρια, 26-50%), 3+ (σοβαρή, >50%).

Η LCAT p.P274S Αλλοιώνει το μεσάγγειο



Ήπια, μέτρια, σοβαρή
μεσαγγειακή υπερπλασία

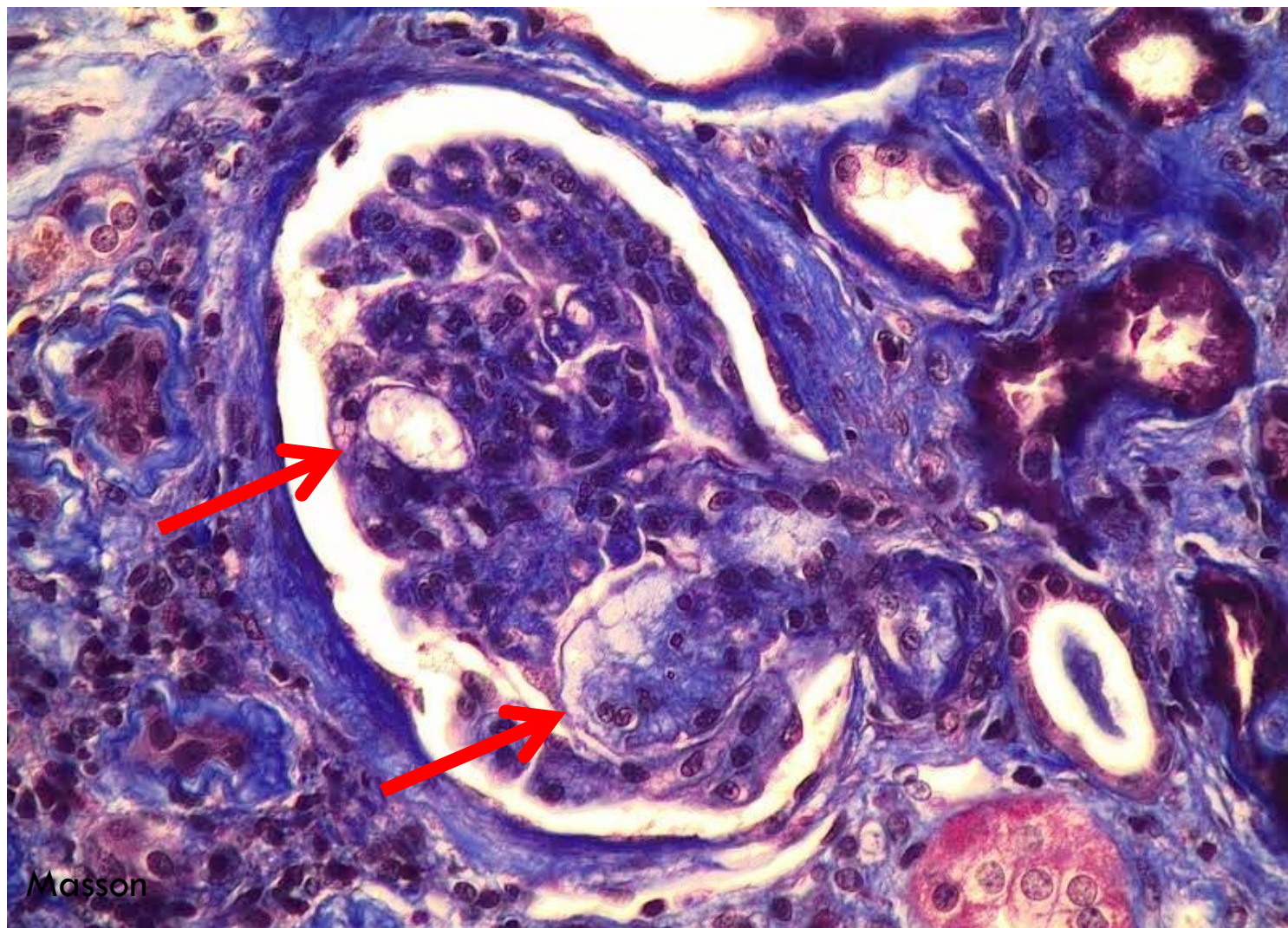
Η LCAT p.P274S Διαταράσσει την GBM



Silver

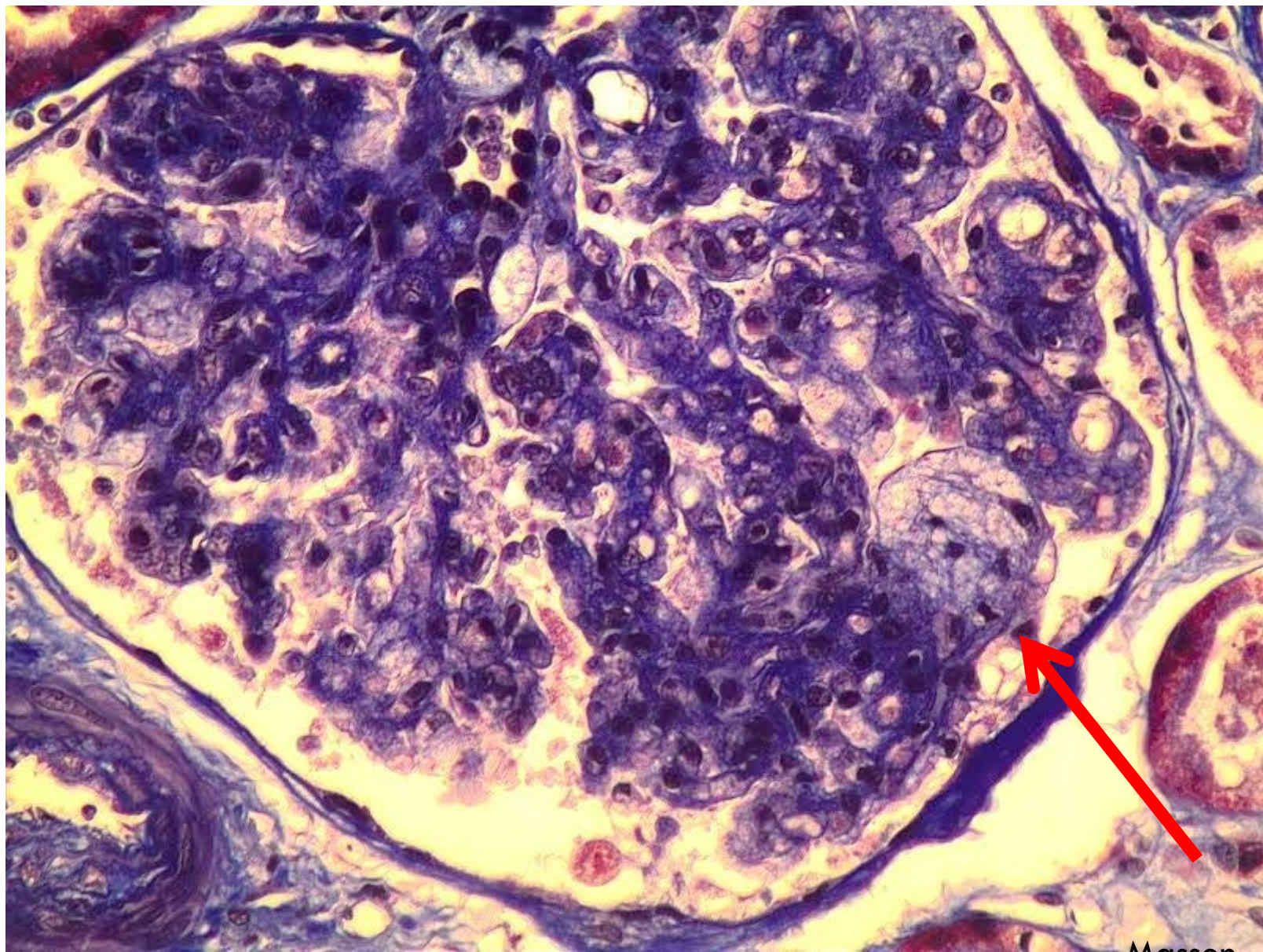
Ανώμαλη πάχυνση της GBM με εστιακές διπλές παρυφές

Η LCAT p.P274S Προκαλεί κενοδοπιώδεις εναποθέσεις

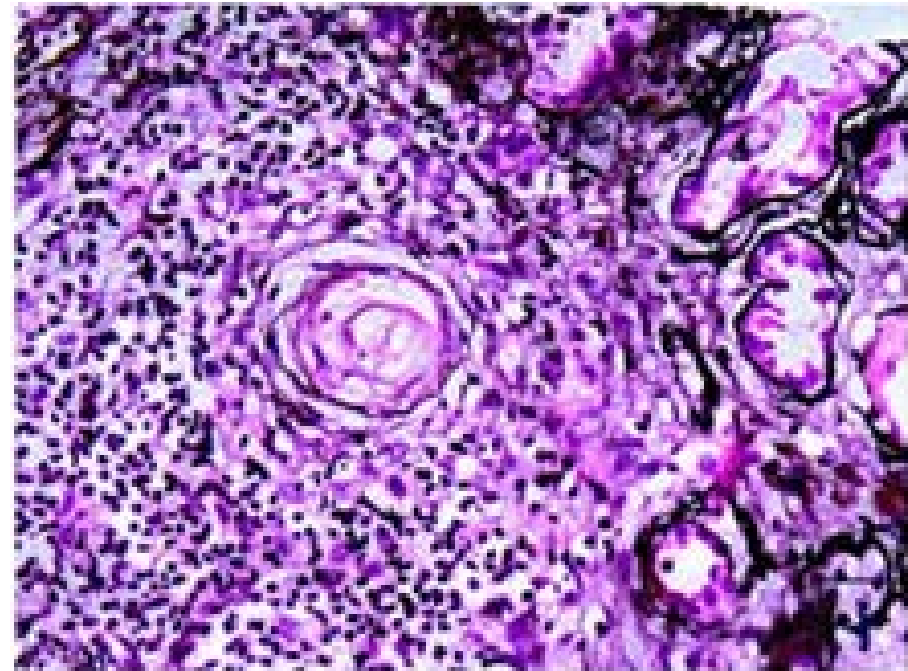
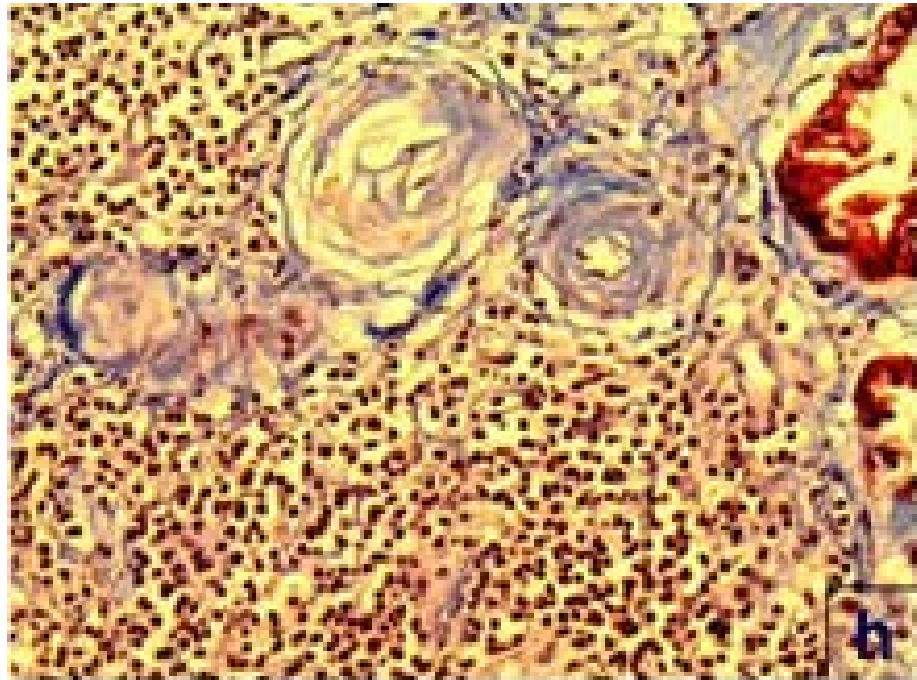


Τμηματική κενοδοπίωση λόγω ενδρομεμβρανικών λιπιδιακών εναποθέσεων δίκην φυσαλίδας

Σχετιζόμενες με την μεμβράνη φυσαλιδώδεις εναποθέσεις

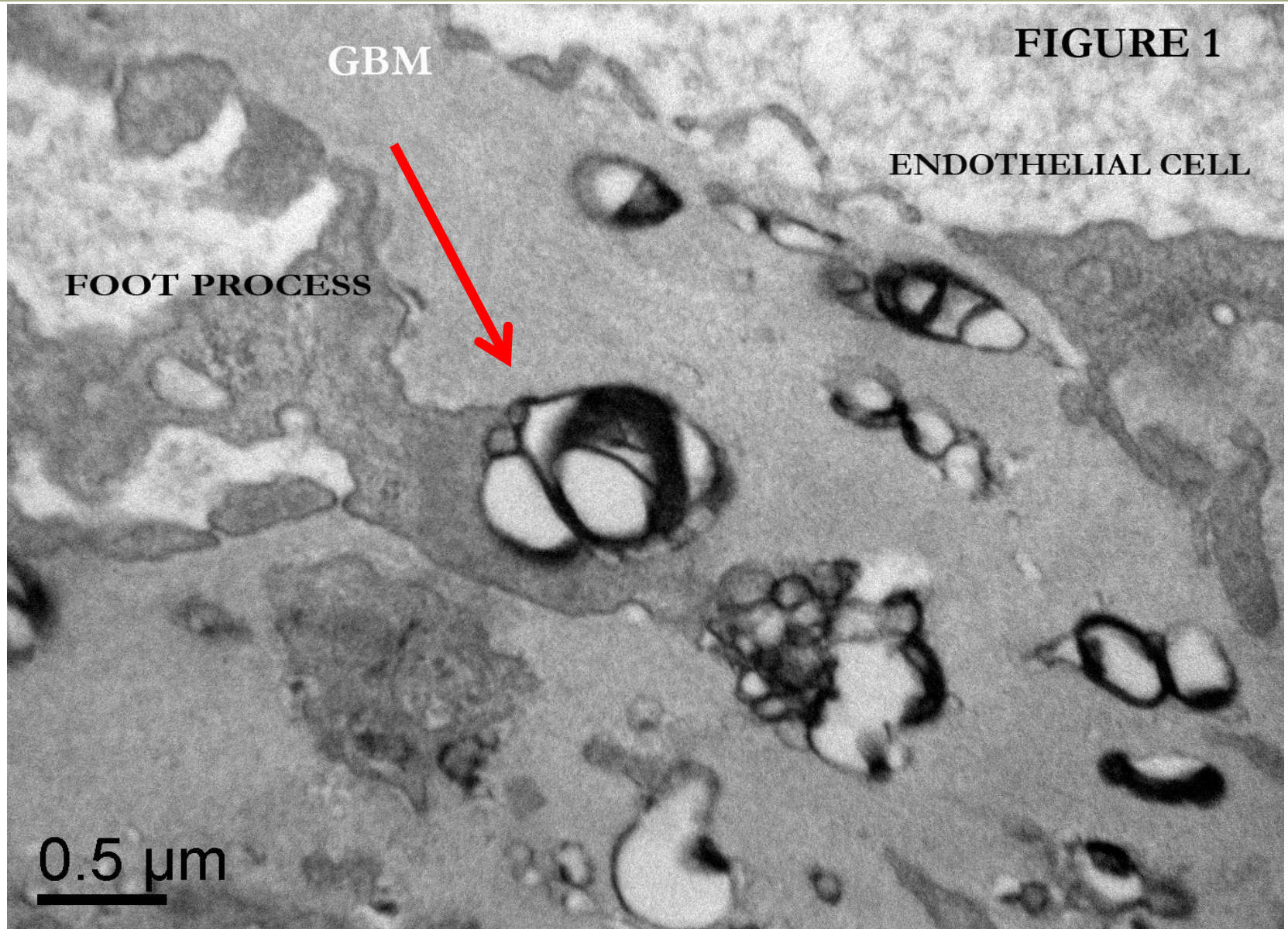


Η LCAT p.P274S Επηρεάζει Αγγεία & Διάμεσο Ιστό

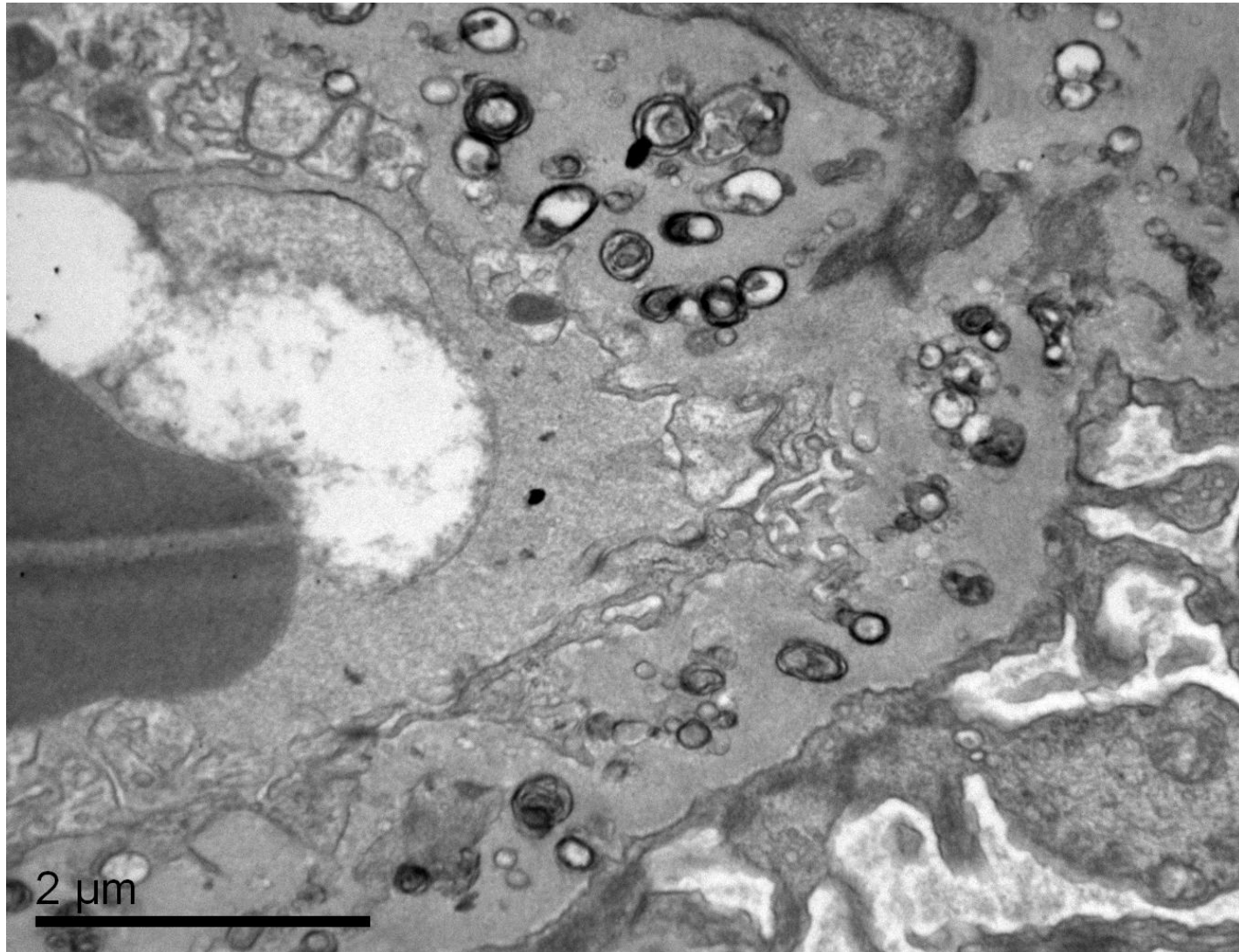


Εκφύλιση του αρτηριακού δεντρου με κενотоπίωση λόγω
λιπιδιακών εναποθέσεων+εστιακής διάμεσης φλεγμονής

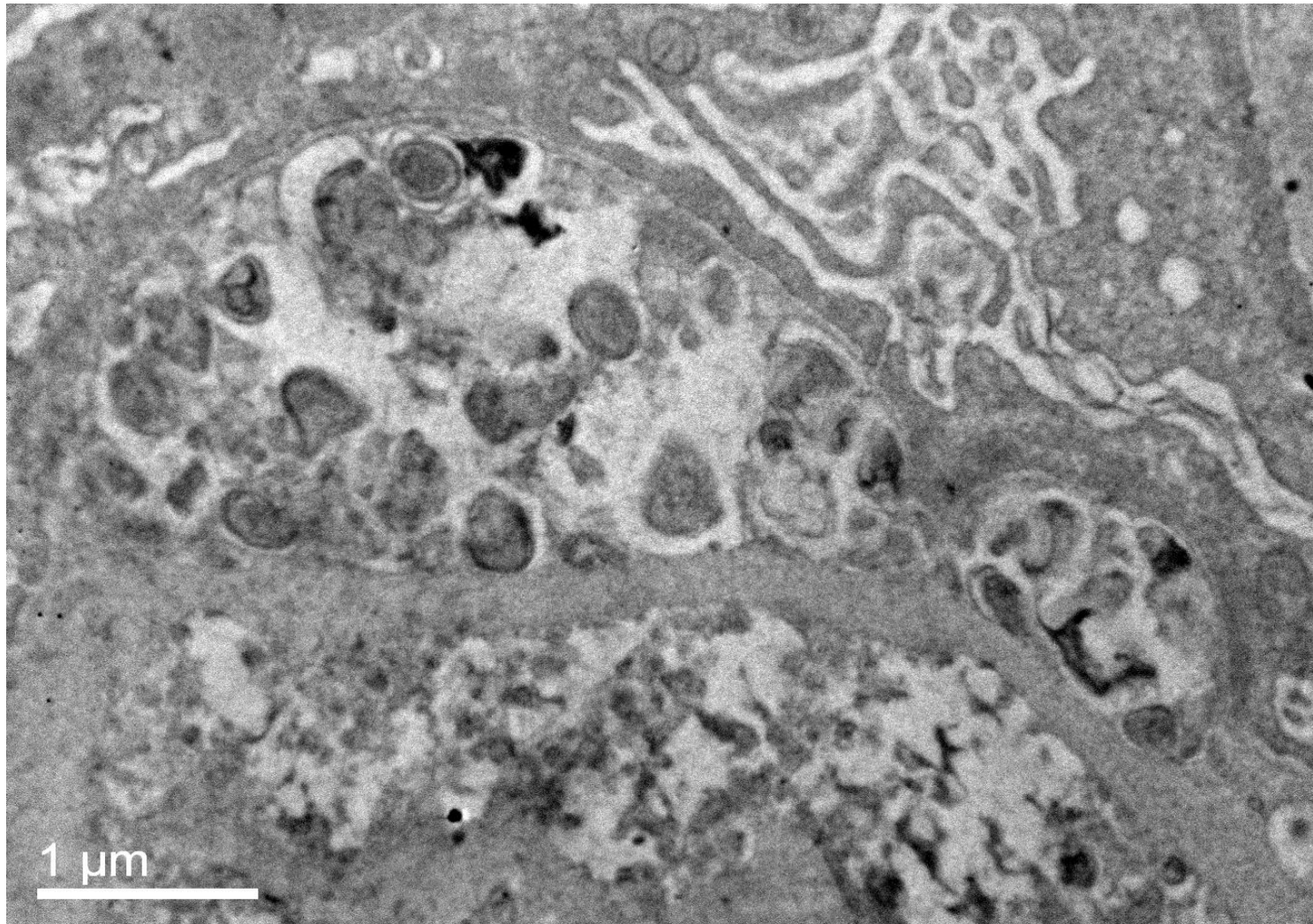
Διάχυτη εναπόθεση λιπιδίων



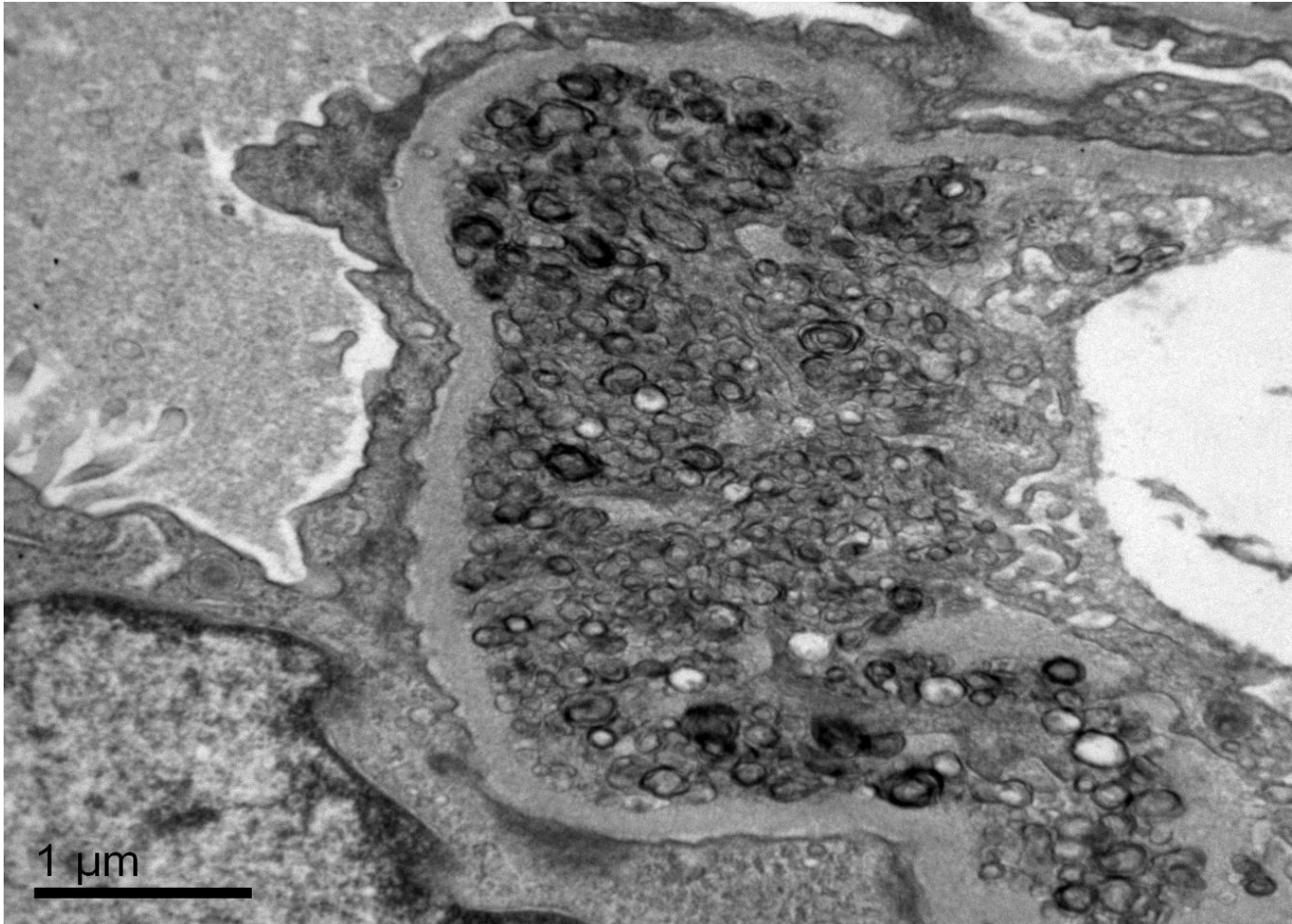
Διάχυτη λιπιδιακή εναπόθεση στην GBM



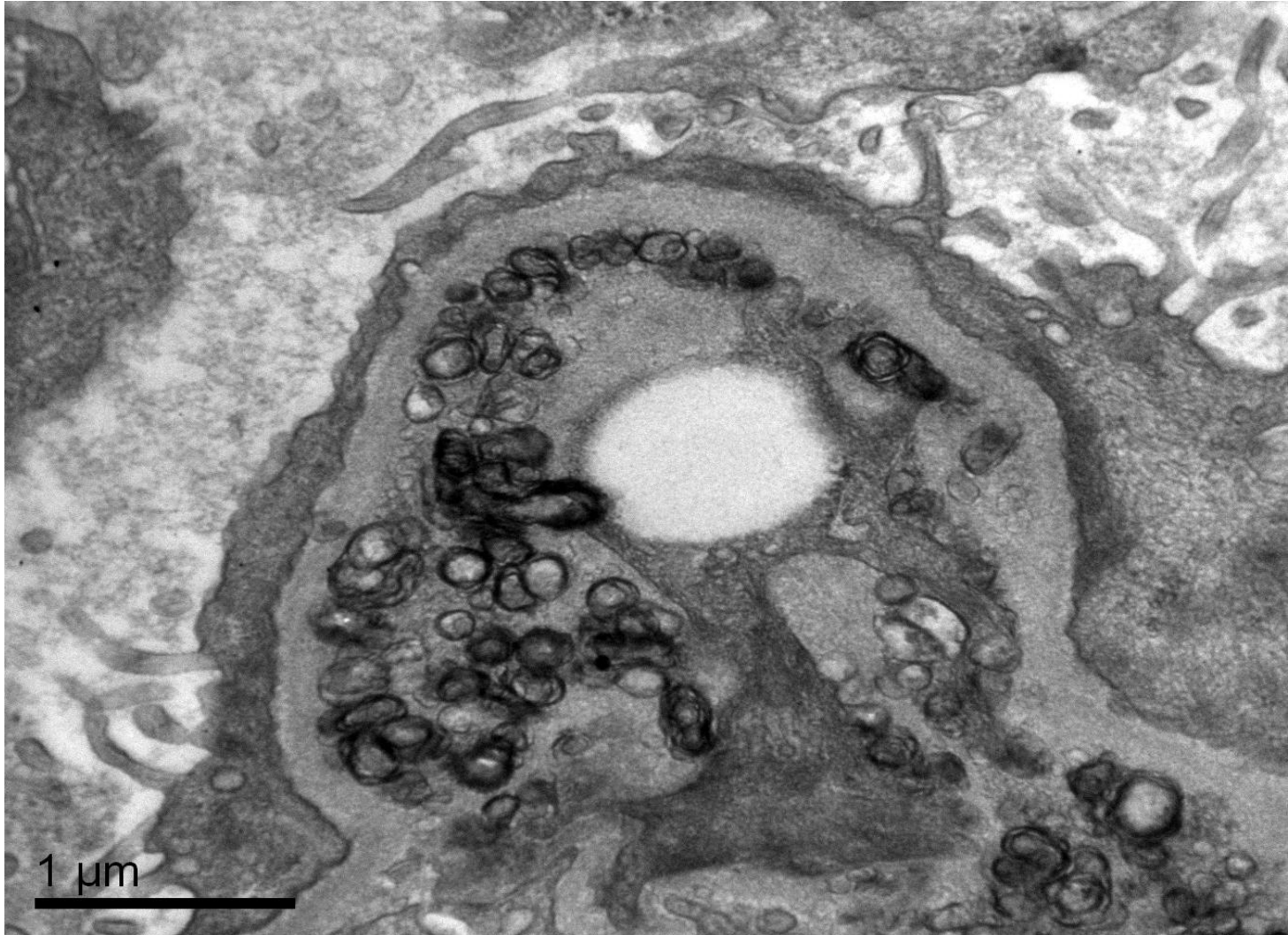
Επιμεμβρανικές λιπιδιακές εναποθέσεις



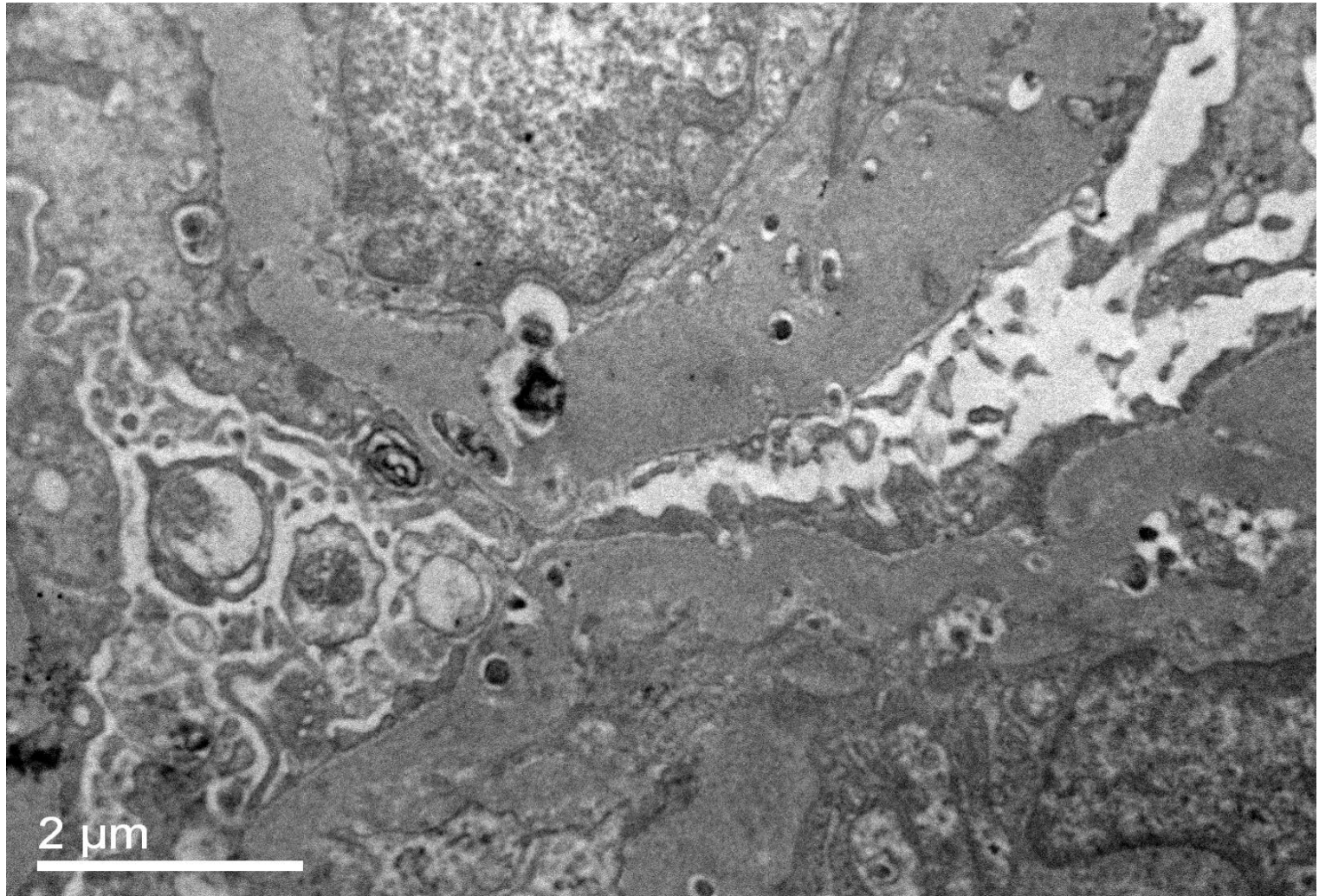
Υποενδοθηλιακές λιπιδιακές εναποθέσεις



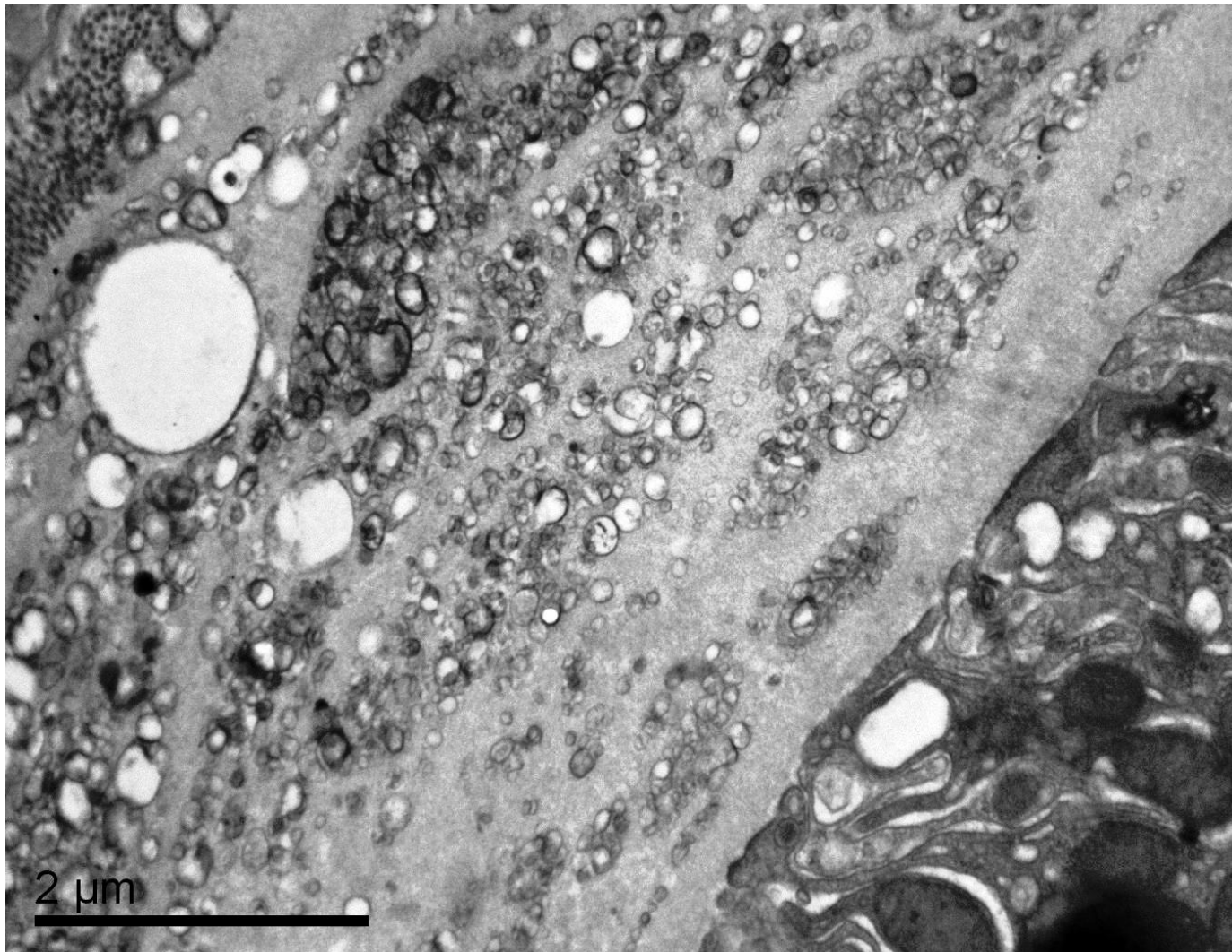
Λίπος: Σε υπενδοθητήριο & μεσάγγειο



Διαμεμβρανική μεταφορά λιπιδίων;



Λιπιδιακές εναποθέσεις στην ΒΜ των σωληναρίων



FLD-Θεραπεία;



Προς το παρόν δεν υπάρχει
αιτιολογική θεραπεία

- Δίαιτα περιορισμένη σε λιπίδια
 - ΑΜΕΑ, ΑΤ2
 - Μεταμόσχευση νεφρού
 - Ανασυνδυασμένη LCAT;

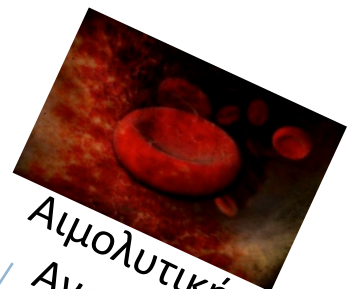
Φάση 1 σε FLD ασθενείς με αποδεκτό προφίλ ασφάλειας



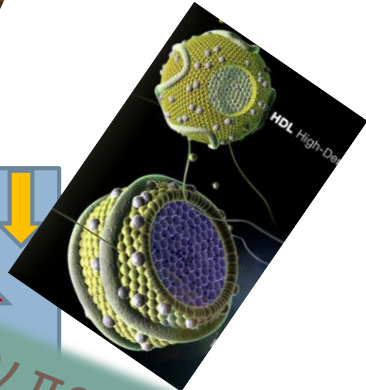
Θολερότητα
κερατοειδούς



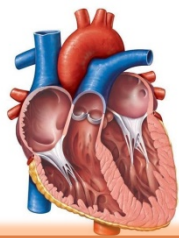
XNN ΔeGFR=3
Πρωτεϊνουρία
Αιματουρία
Ευρήματα βιοψίας
Ρόλος συμπληρώματος



Αιμολυτική
Αναιμία



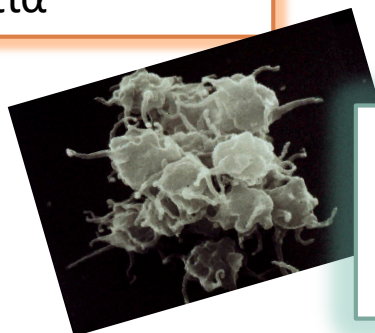
Ευχαριστώ πολύ για την προσοχή
σας!



Follow-up

**p.P274S
FLD**

CVD 55%
Υψηλή επίπτωση σε
ανευρύσματα
Αρτηριακή σκλήρυνση
Ομοζυγωτία



Θρομβοπενία
*Αυξημένος ρυθμός
απομάκρυνσης(;)



ΣΔΙΙ 65%
Ποντίκια με ανεπάρκεια
στην LCAT
Lp(a) ↓
(ApoB100+ApoA1)
Η LCAT χρειάζεται για
την συσσώρευση της
Lp(a)
παχυσαρκία

α

References

1. Forte T, Norum KR, Glomset JA, Nichols AV. Plasma lipoproteins in familial lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency: structure of low and high density lipoproteins as revealed by electron microscopy. *The Journal of clinical investigation*. 1971;50(5):1141-1148.
2. Kuivenhoven JA, Pritchard H, Hill J, Frohlich J, Assmann G, Kastelein J. The molecular pathology of lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency syndromes. *Journal of lipid research*. 1997;38(2):191-205.
3. Dobiášová M. Atherogenic impact of lecithin-cholesterol acyltransferase and its relation to cholesterol esterification rate in HDL (FER(HDL)) and AIP [log(TG/HDL-C)] biomarkers: the butterfly effect? *Physiol Res*. 2017;66(2):193-203.
4. Chen C, Applegate K, King WC, Glomset JA, Norum KR, Gjone E. A study of the small spherical high density lipoproteins of patients afflicted with familial lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency. *Journal of lipid research*. 1984;25(3):269-282.
5. Seidel D, Alaupovic P. [An abnormal low-density lipoprotein in cholestases. I. Isolation and characterization]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 1970;95(35):1774-1780.
6. Ossoli A, Neufeld EB, Thacker SG, et al. Lipoprotein X Causes Renal Disease in LCAT Deficiency. *PLoS One*. 2016;11(2):e0150083.
7. Hovingh GK, de Groot E, van der Steeg W, et al. Inherited disorders of HDL metabolism and atherosclerosis. *Current opinion in lipidology*. 2005;16(2):139-145.
8. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-612.
9. Chen CH, Albers JJ. Characterization of proteoliposomes containing apoprotein A-I: a new substrate for the measurement of lecithin: cholesterol acyltransferase activity. *Journal of lipid research*. 1982;23(5):680-691.
10. Stokke KT, Norum KR. Determination of lecithin: cholesterol acyltransferase in human blood plasma. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 1971;27(1):21-27.
11. O K, Hill JS, Wang X, Pritchard PH. Recombinant lecithin:cholesterol acyltransferase containing a Thr123-->Ile mutation esterifies cholesterol in low density lipoprotein but not in high density lipoprotein. *J Lipid Res*. 1993;34(1):81-88.
12. Frohlich J, McLeod R, Pritchard PH, Fesmire J, McConathy W. Plasma lipoprotein abnormalities in heterozygotes for familial lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency. *Metabolism*. 1988;37(1):3-8.
13. Fotakis P, Kuivenhoven JA, Dafnis E, Kardassis D, Zannis VI. The Effect of Natural LCAT Mutations on the Biogenesis of HDL. *Biochemistry*. 2015;54(21):3348-3359.

14. Seidel D, Alaupovic P, Furman RH, McConathy WJ. A lipoprotein characterizing obstructive jaundice. II. Isolation and partial characterization of the protein moieties of low density lipoproteins. *The Journal of clinical investigation*. 1970;49(12):2396-2407.
15. Rousset X, Vaisman B, Amar M, Sethi AA, Remaley AT. Lecithin: cholesterol acyltransferase--from biochemistry to role in cardiovascular disease. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2009;16(2):163-171.
16. Lambert G, Sakai N, Vaisman BL, et al. Analysis of glomerulosclerosis and atherosclerosis in lecithin cholesterol acyltransferase-deficient mice. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276(18):15090-15098.
17. Lynn EG, Siow YL, Frohlich J, Cheung GT, O K. Lipoprotein-X stimulates monocyte chemoattractant protein-1 expression in mesangial cells via nuclear factor-kappa B. *Kidney international*. 2001;60(2):520-532.
18. Strom EH, Sund S, Reier-Nilsen M, Dorje C, Leren TP. Lecithin: Cholesterol Acyltransferase (LCAT) Deficiency: renal lesions with early graft recurrence. *Ultrastructural pathology*. 2011;35(3):139-145.
19. Flatmark AL, Hovig T, Myhre E, Gjone E. Renal transplantation in patients with familial lecithin: cholesterol-acetyltransferase deficiency. *Transplantation proceedings*. 1977;9(3):1665-1671.
20. Horina JH, Wirnsberger G, Horn S, et al. Long-term follow-up of a patient with lecithin cholesterol acyltransferase deficiency syndrome after kidney transplantation. *Transplantation*. 1993;56(1):233-236.
21. Borysiewicz LK, Soutar AK, Evans DJ, Thompson GR, Rees AJ. Renal failure in familial lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency. *The Quarterly journal of medicine*. 1982;51(204):411-426.
22. Myhre E, Gjone E, Flatmark A, Hovig T. Renal failure in familial lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency. *Nephron*. 1977;18(4):239-248.
23. Jimi S, Uesugi N, Saku K, et al. Possible induction of renal dysfunction in patients with lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency by oxidized phosphatidylcholine in glomeruli. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1999;19(3):794-801.
24. Savel J, Lafitte M, Pucheu Y, Pradeau V, Tabarin A, Couffignal T. Very low levels of HDL cholesterol and atherosclerosis, a variable relationship--a review of LCAT deficiency. *Vascular health and risk management*. 2012;8:357-361.
25. Calabresi L, Simonelli S, Gomasrasi M, Franceschini G. Genetic lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2012;222(2):299-306.
26. Holleboom AG, Kuivenhoven JA, Vergeer M, et al. Plasma levels of lecithin:cholesterol acyltransferase and risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: a prospective case-control analysis nested in the EPIC-Norfolk population study. *J Lipid Res*. 2010;51(2):416-421.
27. Kuivenhoven JA, van Voorst tot Voorst EJ, Wiebusch H, et al. A unique genetic and biochemical presentation of fish-eye disease. *J Clin Invest*. 1995;96(6):2783-2791.
28. Steyrer E, Durovic S, Frank S, et al. The role of lecithin: cholesterol acyltransferase for lipoprotein (a) assembly. Structural integrity of low density lipoproteins is a prerequisite for Lp(a) formation in human plasma. *J Clin Invest*. 1994;94(6):2330-2340.
29. Idzior-Waluś B, Sieradzki J, Kostner G, et al. Familial lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency: biochemical characteristics and molecular analysis of a new LCAT mutation in a Polish family. *Atherosclerosis*. 2006;185(2):413-420.
30. van den Bogaard B, Holleboom AG, Duivenvoorden R, et al. Patients with low HDL-cholesterol caused by mutations in LCAT have increased arterial stiffness. *Atherosclerosis*. 2012;225(2):481-485.
31. Li L, Hossain MA, Sadat S, et al. Lecithin cholesterol acyltransferase null mice are protected from diet-induced obesity and insulin resistance in a gender-specific manner through multiple pathways. *The Journal of biological chemistry*. 2011;286(20):17809-17820.

32. Torsvik H, Gjone E, Norum KR. Familial plasma cholesterol ester deficiency. Clinical studies of a family. *Acta Med Scand*. 1968;183(4):387-391.
33. Dole VS, Matuskova J, Vasile E, et al. Thrombocytopenia and platelet abnormalities in high-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(6):1111-1116.
34. Rousset X, Vaisman B, Auerbach B, et al. Effect of recombinant human lecithin cholesterol acyltransferase infusion on lipoprotein metabolism in mice. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2010;335(1):140-148.
35. Simonelli S, Tinti C, Salvini L, et al. Recombinant human LCAT normalizes plasma lipoprotein profile in LCAT deficiency. *Biologicals : journal of the International Association of Biological Standardization*. 2013;41(6):446-449.
36. Shamburek RD, Bakker-Arkema R, Auerbach BJ, et al. Familial lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency: First-in-human treatment with enzyme replacement. *Journal of clinical lipidology*. 2016;10(2):356-367.
37. Shamburek RD, Bakker-Arkema R, Shamburek AM, et al. Safety and Tolerability of ACP-501, a Recombinant Human Lecithin:Cholesterol Acyltransferase, in a Phase 1 Single-Dose Escalation Study. *Circulation research*. 2016;118(1):73-82.