

ARTICOLI ORIGINALI

Deficit di lecitina:colesterolo aciltransferasi: dalla genetica alla terapia



Fabio Lucca¹, Alice Ossoli¹, Giuliano Boscutti², Guido Franceschini¹, Laura Calabresi¹

(1) Centro E. Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

(2) Nefrologia e Dialisi, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste

Corrispondenza a: Laura Calabresi; Centro E. Grossi Paoletti Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari Università di Milano Via Balzaretti 9 20133 Milano Italy; Tel: +39 0250319906; Fax: +39 0250319900; E-mail: laura.calabresi@unimi.it

Abstract

L'enzima lecitina:colesterolo aciltransferasi (LCAT) è l'unico enzima nell'uomo in grado di esterificare il colesterolo nel plasma. Mutazioni a carico del gene che codifica per LCAT portano allo sviluppo di due distinte patologie: il deficit familiare di LCAT (FLD), in cui l'attività dell'enzima è totalmente assente, e il Fish-eye disease (FLD), in cui l'enzima mantiene parte della sua attività. I soggetti affetti da deficit di LCAT mostrano un profilo lipidico e lipoproteico caratteristico, con livelli di HDL-C mediamente ridotti, livelli di trigliceridi elevati e presenza in circolo di HDL piccole, discoidali e non mature chiamate

pre β -HDL. Le manifestazioni cliniche del deficit di LCAT comprendono opacità corneale, che è peculiare e presente sia nei soggetti FLD che nei soggetti FED, anemia normocromica e danno renale. Il danno renale rappresenta la principale causa di morbilità e mortalità dei soggetti FLD. Attualmente non è ancora disponibile una terapia efficace per curare questa patologia e attualmente si ricorre nei casi più gravi a dialisi e trapianto renale.

Parole chiave: lipoproteine

LCAT e ruolo nell'organismo

L'enzima lecitina:colesterolo aciltransferasi (LCAT) è una glicoproteina monometrica ed è l'unico enzima nell'uomo in grado di esterificare il colesterolo nel plasma e in altri fluidi biologici [1]. LCAT gioca un ruolo chiave nel metabolismo lipidico e in particolare nella maturazione delle lipoproteine ad alta densità, le HDL, e nel processo di trasporto inverso del colesterolo (RCT) [2]. Il gene LCAT è localizzato sul cromosoma 16 (regione 16q22), con una sequenza codificante di circa 1.5kb contenente sei esoni. L'mRNA associato ad LCAT è espresso principalmente nel fegato, ma in minore quantità è stato rilevato anche a livello celebrale e testicolare [1]. In forma matura LCAT è una glicoproteina di 416 amminoacidi, con una massa molecolare di 67kDa; la struttura terziaria è stata recentemente risolta in un modello a bassa risoluzione [3] confermando la stretta omologia con la fosfolipasi lisosomiale A2, già precedentemente descritta [4]. LCAT è presente nel plasma umano in concentrazione relativamente bassa (circa 5 μ g/mL), legato soprattutto alle HDL ma in misura minore anche alle LDL; l'attività enzimatica e la concentrazione di proteina presente sono strettamente correlate tra loro e possono variare in base a fattori quali età, sesso, fumo e abitudini alimentari [5].

L'attività enzimatica di LCAT comprende attività fosfolipasiche e aciltransferasiche, che catalizzano la formazione di esteri del colesterolo attraverso il taglio dell'acido grasso in posizione sn-2 della lecitina e il successivo trasferimento sul residuo Ser181; in seguito, l'acido grasso viene transesterificato sul gruppo libero 3-b idrossile del colesterolo [1] (Figura 1). Queste reazioni possono avvenire sia a livello delle HDL che delle LDL e prendono rispettivamente il nome di attività "α-LCAT" e "β-LCAT". La maggioranza del colesterolo esterificato circolante nel plasma è generato dall'attività α-LCAT sulle HDL, che rappresentano infatti il substrato preferenziale dell'enzima; inoltre

aopA-I rappresenta il principale cofattore di LCAT nel plasma [1]. L'attività β- LCAT consiste invece in una esterificazione del colesterolo in lipoproteine contenenti apoB (quali le LDL), utilizzando apoE come cofattore [6].

LCAT gioca un ruolo cruciale nel processo di maturazione delle HDL. Le HDL piccole, discoidali e non mature (pre β -HDL) sono generate dall'interazione del trasportatore di membrana ABCA1 con l'apoA-I presente in queste lipoproteine; qui interviene LCAT che partecipa alla formazione di esteri del colesterolo (CE) che, essendo più idrofobici, penetrano nel core lipidico. Questo processo porta alla maturazione delle pre β -HDL discoidali in α-HDL, sferiche e di dimensioni maggiori, che rappresentano la classe più numerosa di HDL presenti nel plasma. Le α-HDL persistono più tempo in circolo rispetto alle pre β -HDL [7], che vengono rapidamente eliminate attraverso i reni [8]. Glomset per primo ha ipotizzato un ruolo chiave di LCAT nel sistema di trasporto inverso del colesterolo

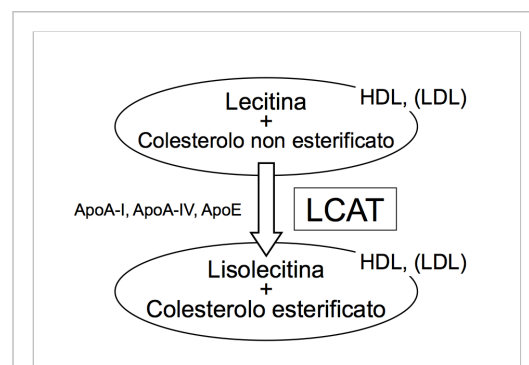


Figura 1. Reazione di esterificazione del colesterolo ad opera di LCAT. La reazione richiede la presenza di cofattori quali apoA-I e apoE e avviene soprattutto in HDL ma anche in LDL.

(reverse cholesterol transport, RCT) [9]; l'efflusso di colesterolo è il primo nonché limitante passaggio dell'RCT ed è stato ipotizzato come l'attività di LCAT contribuisca in questo step attraverso la conservazione del gradiente di colesterolo presente tra la membrana cellulare e gli accettori plasmatici [9]. Senza dimenticare come la formazione di esteri del colesterolo sia essenziale per il loro trasporto al fegato, sia per interazione diretta delle HDL con il recettore scavenger di tipo BI (SR-BI) che per trasferimento a lipoproteine ricche in apoB (VLDL e LDL) da parte della cholesteryl ester transfer protein (CETP). Tuttavia le HDL possono anche trasportare una gran quantità di colesterolo non esterificato al fegato, anche senza la sintesi di CE da parte di LCAT [10] [11] (Figura 2).

LCAT ha un ruolo anche in altre funzioni, oltre a quelle peculiari nel trasporto inverso del colesterolo e nella maturazione delle HDL; partecipa direttamente o indirettamente nella steroidogenesi a livello renale, nell'insulino sensibilità e nella funzionalità piastrinica [12]. Nell'uomo LCAT può anche contribuire al metabolismo dei fosfolipidi ossidati, che si generano soprattutto durante l'ossidazione delle LDL [13] [14]; questo avviene tramite la transesterificazione e l'idrolizzazione del fattore di attivazione piastrinica.

Deficit di LCAT

Il deficit di LCAT è un raro disordine monogenico causato da mutazioni "loss-of-function" nel gene LCAT umano. Il primo caso di deficit di LCAT è stato descritto nel 1967 in una famiglia di origine norvegese [15] e da allora sono state identificate più di 90 mutazioni sul gene codificante per LCAT (www.lcat.it). La quasi to-

talità delle mutazioni genetiche descritte si localizza nella regione codificante del gene, con soli due casi di mutazioni nelle sequenze introniche. La maggior parte delle variazioni genetiche porta quindi a una perdita parziale o totale dell'attività enzimatica [16]; di queste, 5 sono mutazioni nonsense, 75 mutazioni missenso, 2 di delezione di base, 3 di inserzione di base e 13 frameshift. Le mutazioni sono distribuite uniformemente per tutta la sequenza del gene LCAT, spesso in regioni non coinvolte nel sito catalitico dell'enzima e probabilmente importanti nel mantenimento della struttura dell'enzima.

Il deficit di LCAT è associato a due differenti sindromi, con manifestazioni biochimiche e cliniche differenti: il Deficit Familiare di LCAT (FLD, OMIM 25900) e il Fish-Eye Disease (FED, OMIM 136120) [17]. Tra le mutazioni descritte, 53 sono associate al fenotipo FLD e 19 a quello FED, mentre le restanti sono ancora in attesa di classificazione. La diagnosi di FLD e FED si basa sulla valutazione di specifici parametri biochimici e si ed è limitata ai soggetti portatori di due alleli mutati; nei soggetti FLD la mancanza di attività di LCAT è totale e di conseguenza il livello di esteri del colesterolo circolanti nel plasma è pressoché nullo; nei soggetti FED, LCAT perde la capacità di esterificazione del colesterolo nelle HDL, che rappresentano il substrato preferenziale dell'enzima, ma la conserva nelle altre lipoproteine; quindi i portatori conservano una piccola percentuale di esteri del colesterolo circolanti nel plasma [2]. Le alterazioni biochimiche presenti nel deficit di LCAT comprendono livelli estremamente bassi di HDL con una marcata modificazione nella distribuzione delle sottoclassi HDL, elevati livelli di trigliceridi e presenza in circolo di una lipoproteina

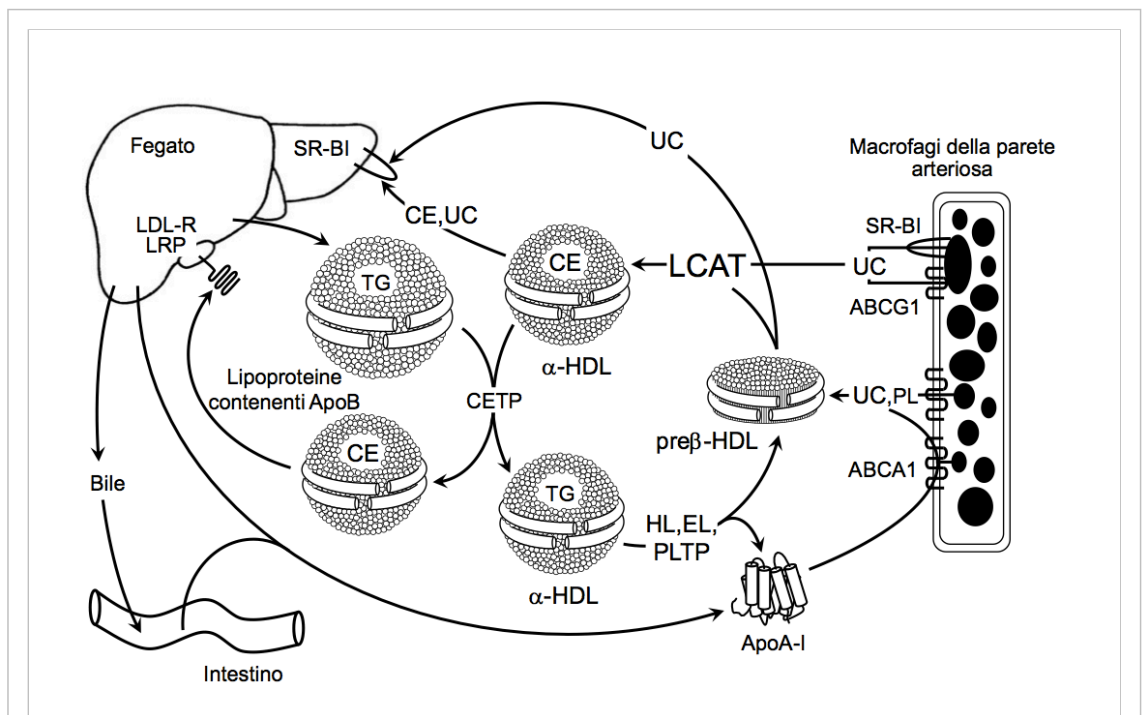


Figura 2.

Trasporto Inverso del Colesterolo. Il colesterolo non esterificato viene captato dai macrofagi della parete arteriosa e immagazzinato nelle preβ-HDL discoidali dove viene esterificato da LCAT; la conversione del colesterolo in esteri del colesterolo porta alla conversione delle HDL discoidali in HDL sferiche. Questo passaggio è fondamentale per il trasporto degli esteri del colesterolo al fegato, che provvederà alla sua eliminazione attraverso la bile

anomala chiamata LpX. Le manifestazioni cliniche del deficit di LCAT includono opacità corneale, anemia emolitica e insufficienza renale, che rappresenta la principale causa di morbilità [17].

Manifestazioni biochimiche

Il deficit di LCAT comporta alterazioni significative nel profilo lipidico e lipoproteico dei portatori di entrambe le condizioni FLD e FED [2]. Il profilo lipidico nei portatori di due alleli mutati è caratterizzato da un incremento nella percentuale di esteri del colesterolo circolanti (> 75%) e da bassi livelli di colesterolo HDL (HDL-C < 10 mg/dL in FLD e < 27 mg/dL in FED). Risultano ridotti anche i livelli di apoA-I (normalmente inferiori a 30 mg/dL) e di apoA-II [18]. I livelli di trigliceridi possono variare in un range che va dalla normalità a livelli anche molto elevati. Il profilo lipoproteico risulta altresì alterato nei portatori di due alleli mutati. L'analisi delle HDL tramite elettroforesi bidimensionale in condizioni non denaturanti, che separa le HDL sulla base della carica superficiale e delle dimensioni, mostra una profonda alterazione nella distribuzione delle sottopopolazioni HDL: la maggior parte dell'apoA-I viene rilevata nelle HDL piccole, discoidali e povere in core lipidico, mentre le HDL mature di grande dimensioni sono assenti [19]. Le particelle LDL risultano piccole di dimensioni e ricche in trigliceridi [2]; inoltre nel plasma dei soggetti FDL è stata rilevata una lipoproteina anomala, normalmente assente in condizioni fisiologiche, chiamata LpX [17], costituita soprattutto da fosfolipidi e colesterolo non esterificato.

I portatori di mutazioni su un singolo allele del gene LCAT mostrano un fenotipo biochimico intermedio tra i soggetti omozigoti e i controlli. I livelli plasmatici di HDL-C e di apoA-I sono mediamente ridotti rispetto ai controlli [18], e la distribuzione delle sottoclassi HDL è caratterizzata da un aumento delle piccole particelle discoidali [19].

Manifestazioni cliniche

Le manifestazioni cliniche del deficit di LCAT si sono osservate unicamente nei soggetti omozigoti o eterozigoti composti per la mutazione [17]. L'opacità corneale è una manifestazione peculiare della malattia e si osserva nei soggetti sia FLD che FED; tipicamente compare durante l'adolescenza e tende a progredire nel corso del tempo. Esami oftalmologici mostrano una tipica nebulosità diffusa nello stroma corneale, con una opacità più pronunciata vicino al limbo, spesso organizzata in bande grigiastre circolari [17] [20]. Ad una prima valutazione, potrebbe essere identificata come una distrofia corneale e casi simili sono stati riscontrati in presenza di altre patologie che prevedono una situazione di ipofalipoproteinemia, come la sindrome di Tangier [21].

Mentre l'opacità corneale si manifesta sia nei soggetti FLD che FED, l'anemia e il danno renale sono manifestazioni cliniche dei portatori di FLD [20]. Questi soggetti presentano frequentemente anemia normocromica associata a un incremento di reticolociti; esami ematologici mostrano che i cambiamenti coin-

volgono principalmente gli eritrociti, con un aumento del volume corpuscolare medio [22]. Nei portatori di FLD gli eritrociti presentano una distribuzione anomala dei lipidi di membrana: il contenuto totale di colesterolo non esterificato e fosfolipidi risulta aumentato, associato a una composizione anomala dei fosfolipidi; questi cambiamenti portano ad anomalie funzionali per quanto riguarda la deformabilità e la fluidità di membrana [22]. I valori di emoglobina nei soggetti FLD si aggirano in un range di 10-12 g/dL, ma le complicanze dovute al danno renale, associate ad una proteinuria da moderata a severa, possono portare ad una condizione di anemia cronica con valori di emoglobina intorno agli 8-10 g/dL [23].

La glomerulosclerosi è la principale causa di morbilità e mortalità nei soggetti portatori FLD e può nel tempo portare a danno renale con compromissione della funzionalità dell'organo [17]. La caratteristica principale risiede in un progressivo coinvolgimento dell'intero stroma renale. In una fase precoce del danno, la glomerulosclerosi è sia focale, coinvolgendo un piccolo numero di glomeruli renali, che segmentale, riguardando solo una porzione del glomerulo. Progredendo, può portare ad una situazione di glomerulosclerosi diffusa [24]. La proteinuria è il primo sintomo del danno, può comparire già in giovane età e solitamente evolve già nella terza o quarta decade di vita a danno completo dell'organo associato ad edema ed ipertensione. Non è possibile prevedere la velocità di progressione della patologia e in alcuni casi i pazienti raggiungono lo stadio più avanzato della patologia già durante la seconda decade di vita [23]. L'espressione fenotipica nei soggetti FLD è variabile e dipende dalla dieta, dalla presenza di lipoproteine anomale e dalla eventuale presenza di danno renale pregresso [24] [25]. La biopsia renale permette la diagnosi di malattia; tramite microscopia ottica è possibile rilevare i tipici segni associati a danno del glomerulo: espansione mesangiale, incremento cellulare e irregolarità nello spessore della parete dei capillari glomerulari [25]. Tramite colorazione con Oil Red-O è possibile evidenziare i depositi lipidici che risultano in una vacuolizzazione della membrana glomerulare basale e mostrano un tipico aspetto schiumoso delle cellule. L'analisi lipidica del singolo glomerulo isolato mostra come i livelli di colesterolo non esterificato e di fosfolipidi siano marcatamente elevati [25]. L'immunofluorescenza rileva inoltre la presenza di spot luminosi granulari positivi per il C3 nei capillari, nel mesangio e nelle pareti delle arteriole [26] [27]. È possibile che i depositi lipidici possano attivare le proteine del complemento, accelerando la risposta infiammatoria e quindi il danno. Analisi in microscopia elettronica confermano la presenza di vescicole contenenti materiale rilucente elettron-denso con struttura multilamellare a livello della matrice mesangiale, della membrana basale tubulare e glomerulare e della capsula di Bowman [28]. La membrana basale mostra un inspessimento irregolare e zone di fusione nell'endotelio podocitario; vi è spesso inoltre la presenza di zone "tarmate", ossia bucherellate, nella membrana basale e mesangiale. Sessa e i suoi collaboratori hanno osservato nei campioni istologici di soggetti FLD la presenza di lesioni e depositi glomerulari

tipici di un disturbo chiamato Glomerulonefrite membranosa-proliferativa di tipo II [29]. Oltre alla glomerulopatia, sono state descritte anche delle alterazioni a livello dei tubuli renali, come un'atrofia tubulare diffusa con inspessimento della membrana tubulare basale e presenza di fibrosi interstiziale con infiltrazione di cellule mononucleate [30].

La patogenesi della malattia renale nei soggetti FLD non è ancora del tutto chiara. Le alterazioni del profilo lipoproteico possono essere correlate allo sviluppo del danno; è stato ipotizzato che la presenza di LpX e/o di LDL di piccole dimensioni ricche in trigliceridi sia associata allo sviluppo di glomerulosclerosi [27]. La LpX e le LDL di piccole dimensioni sembra rimangano intrappolate nei capillari glomerulari e che inducano danno endoteliale con compromissione della funzionalità vascolare [27]. Tuttavia queste lipoproteine anomale non sono sempre rilevate nei soggetti FLD che presentano danno renale. L'assenza del danno nei soggetti FED può essere dovuta alla presenza di un'attività residua di LCAT, che impedisce la formazione di una quantità significativa di LpX [18] [26].

Terapie

Non è ancora disponibile una terapia per il deficit di LCAT, probabilmente anche a causa della rarità della malattia. I pazienti affetti da deficit di LCAT sono candidabili al trapianto di rene e della cornea, ma negli ultimi trent'anni si sono tentati anche approcci di tipo farmacologico. Allo stato attuale la terapia per il trattamento del deficit di LCAT è mirata a correggere la dislipidemia associata alla malattia e a ritardare il più possibile la progressione della nefropatia cronica. Modifiche della dieta e dello stile di vita, controllo dell'ipertensione, della proteinuria e delle eventuali complicanze sono le terapie attualmente disponibili [25]. Una dieta povera di grassi in combinazione con antagonisti del recettore dell'angiotensina II si sono dimostrati efficaci nel ridurre la proteinuria, con conseguente ritardo nella progressione della malattia renale [31]. Il trattamento combinato con acido nicotinico e fenofibrato ha mostrato un miglioramento nel profilo lipidico, una riduzione dei livelli di LpX e una diminuzione della proteinuria in un paziente FLD [32]. È stata anche proposta una terapia a base di corticosteroidi per il trattamento del deficit di LCAT; questo tipo di trattamento è infatti comune per le glomerulonefriti caratterizzate da eventi infiammatori. I soggetti con deficit di LCAT trattati con corticosteroidi in associazione ad ACE inibitori e antagonisti del recettore per l'angiotensina II, hanno mostrato un miglioramento nella funzione renale e prevenzione nella progressione della proteinuria; questo suggerisce l'effettiva presenza di una componente infiammatoria nel danno renale dei soggetti FLD [24]. I portatori del deficit di LCAT con danno renale all'ultimo stadio sono candidati a emodialisi o dialisi peritoneale [33] [34]. Nei casi più gravi si può ricorrere al trapianto renale, ma spesso la patologia tende a ripresentarsi rapidamente e a danneggiare anche il nuovo organo [35]; tuttavia il trapianto resta l'unica opzione terapeutica attualmente disponibile per i soggetti FLD con danno renale allo stadio più avanzato.

Attualmente sono in fase di studio terapie innovative, mirate a correggere direttamente il difetto enzimatico e non alla semplice correzione dei sintomi. Una di queste è rappresentata dalla terapia enzimatica sostitutiva, ossia la possibilità di somministrare nei soggetti con deficit di LCAT una versione ricombinante dell'enzima che possa quindi sopperire alla mancata presenza (e quindi attività) dell'LCAT endogeno. Questo tipo di approccio terapeutico poggia le basi su alcune caratteristiche dell'enzima, tra cui l'emivita relativamente lunga e il fatto che LCAT agisca nel plasma a concentrazioni relativamente basse (4-6 µg/mL). Inoltre LCAT è una proteina a singola sub-unità di soli 67kDa ed è relativamente facile da produrre in un sistema di sintesi proteica ricombinante [36]. Infine è necessario che venga ripristinato solo il 15-20% dell'attività endogena dell'enzima per poter prevenire le manifestazioni biochimiche e cliniche tipiche del deficit di LCAT [37]. Due studi condotti in vitro hanno testato l'efficacia di LCAT ricombinante umano (rhLCAT). Nel primo, la proteina ricombinante è stata addizionata al siero di soggetti sia FLD che controllo, in modo da verificare la capacità dell'enzima di modificare il profilo lipidico e lipoproteico: nel siero dei soggetti FLD, rhLCAT si è dimostrato in grado di normalizzare la mobilità elettroforetica delle lipoproteine, sia HDL che LDL [38]. Nel secondo studio sono stati analizzati gli effetti dell'incubazione con rhLCAT sul profilo lipidico e lipoproteico e sulla distribuzione delle sottoclassi HDL. Come atteso, i livelli di colesterolo totale non sono variati durante l'incubazione, ma si è osservata una riduzione dei livelli di colesterolo non esterificato di circa il 30%; inoltre la distribuzione delle sottoclassi HDL si è normalizzata, con comparsa di HDL mature normalmente assenti nel siero dei portatori [39].

I due studi in vitro hanno posto le basi per poter condurre studi su un modello murino LCAT KO transgenico per apoA-I [38]. Agli animali è stato somministrato rhLCAT per via endovenosa e quattro ore dopo l'infusione si è osservata una drastica riduzione del picco corrispondente alla regione delle VLDL-LpX, associata alla comparsa di un picco nella regione delle HDL non rilevabile in condizioni basali. I risultati incoraggianti degli studi in vitro e in vivo hanno permesso di passare allo studio sull'uomo e recentemente è stato completato un primo studio di fase I che ha coinvolto 16 volontari; i risultati di questa prima fase non sono tuttavia ancora stati pubblicati.

Il deficit di LCAT è inoltre una patologia candidata per lo sviluppo di una terapia genica. Nel 1996 è stato studiato l'utilizzo di vettori ricombinanti adenocitomegalo-virali (AdCMV) per l'inserimento del cDNA di LCAT, che ha mostrato un miglioramento dei livelli di colesterolo ed un rimodellamento della struttura delle HDL simile a quella dei soggetti controllo [40]. Questo lavoro ha gettato le basi per gli studi successivi, attualmente in corso.

Conclusioni e prospettive future

Il deficit di LCAT è una rara malattia genetica del metabolismo lipidico la cui storia naturale è ancora poco conosciuta e per la quale non esiste a oggi terapia. La

terapia enzimatica sostitutiva rappresenta l'approccio più ovvio per il trattamento di questa malattia ed è attualmente in fase di studio. I risultati degli studi su

modelli animali di malattia hanno dato buoni risultati e i primi dati ottenuti nell'uomo sono molto incoraggianti.

Bibliografia

- [1] Jonas A Lecithin cholesterol acyltransferase. *Biochimica et biophysica acta* 2000 Dec 15;1529(1-3):245-56
- [2] Calabresi L, Simonelli S, Gomaschi M et al. Genetic lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2012 Jun;222(2):299-306
- [3] Glukhova A, Hinkovska-Galcheva V, Kelly R et al. Structure and function of lysosomal phospholipase A2 and lecithin:cholesterol acyltransferase. *Nature communications* 2015 Mar 2;6:6250
- [4] Sensi C, Simonelli S, Zanotti I et al. Distant homology modeling of LCAT and its validation through in silico targeting and in vitro and in vivo assays. *PLoS one* 2014;9(4):e95044
- [5] Albers JJ, Utermann G Genetic control of lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT): measurement of LCAT mass in a large kindred with LCAT deficiency. *American journal of human genetics* 1981 Sep;33(5):702-8
- [6] Zhao Y, Thorngate FE, Weisgraber KH et al. Apolipoprotein E is the major physiological activator of lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) on apolipoprotein B lipoproteins. *Biochemistry* 2005 Jan 25;44(3):1013-25
- [7] Chétièveaux M, Lalanne F, Lambert G et al. Kinetics of prebeta1 HDL and alphaHDL in type II diabetic patients. *European journal of clinical investigation* 2006 Jan;36(1):29-34
- [8] Rye KA, Barter PJ Formation and metabolism of prebeta-migrating, lipid-poor apolipoprotein A-I. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2004 Mar;24(3):421-8
- [9] Glomset JA The plasma lecithins:cholesterol acyltransferase reaction. *Journal of lipid research* 1968 Mar;9(2):155-67
- [10] Schwartz CC, Vlahcevic ZR, Berman M et al. Central role of high density lipoprotein in plasma free cholesterol metabolism. *The Journal of clinical investigation* 1982 Jul;70(1):105-16
- [11] Schwartz CC, VandenBroek JM, Cooper PS et al. Lipoprotein cholesterol ester production, transfer, and output in vivo in humans. *Journal of lipid research* 2004 Sep;45(9):1594-607
- [12] Kunnen S, Van Eck M Lecithin:cholesterol acyltransferase: old friend or foe in atherosclerosis? *Journal of lipid research* 2012 Sep;53(9):1783-99
- [13] Goyal J, Wang K, Liu M et al. Novel function of lecithin-cholesterol acyltransferase. Hydrolysis of oxidized polar phospholipids generated during lipoprotein oxidation. *The Journal of biological chemistry* 1997 Jun 27;272(26):16231-9
- [14] Itabe H, Hosoya R, Karasawa K et al. Metabolism of oxidized phosphatidylcholines formed in oxidized low density lipoprotein by lecithin-cholesterol acyltransferase. *Journal of biochemistry* 1999 Jul;126(1):153-61
- [15] Norum KR, Gjone E Familial serum-cholesterol esterification failure. A new inborn error of metabolism. *Biochimica et biophysica acta* 1967 Dec 5;144(3):698-700
- [16] Calabresi L, Moleri E, Franceschini G. LCAT deficiency: molecular genetics, lipid/lipoprotein phenotype and atherosclerosis. *Future Lipidology* 2006;1:241-5
- [17] Santamarina-Fojo S, Hoeg JM, Assmann G, Brewer HBJr. Lecithin cholesterol acyltransferase deficiency and fish eye disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. New York: McGraw-Hill; 2001. P. 2817-33
- [18] Calabresi L, Pisciotto L, Costantin A et al. The molecular basis of lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency syndromes: a comprehensive study of molecular and biochemical findings in 13 unrelated Italian families. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2005 Sep;25(9):1972-8
- [19] Asztalos BF, Schaefer EJ, Horvath KV et al. Role of LCAT in HDL remodeling: investigation of LCAT deficiency states. *Journal of lipid research* 2007 Mar;48(3):592-9
- [20] Cogan DG, Kruth HS, Datilis MB et al. Corneal opacity in LCAT disease. *Cornea* 1992 Nov;11(6):595-9
- [21] Puntoni M, Sbrana F, Bigazzi F et al. Tangier disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions* 2012 Oct 1;12(5):303-11
- [22] Suda T, Akamatsu A, Nakaya Y et al. Alterations in erythrocyte membrane lipid and its fragility in a patient with familial lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency. *The journal of medical investigation : JMI* 2002 Aug;49(3-4):147-55
- [23] Ahsan L, Ossoli A, Freeman L et al. Role of Lecithin: Cholesterol Acyltransferase in HDL Metabolism and Atherosclerosis. *The HDL Handbook*. Elsevier; 2014. P. 159-94
- [24] Miarka P, Idzior-Waluś B, Kuźniewski M et al. Corticosteroid treatment of kidney disease in a patient with familial lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency. *Clinical and experimental nephrology* 2011 Jun;15(3):424-9
- [25] Boscutti G, Calabresi L, Pizzolitto S et al. [LCAT deficiency: a nephrological diagnosis]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2011 Jul-Aug;28(4):369-82
- [26] Borysiewicz LK, Soutar AK, Evans DJ et al. Renal failure in familial lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency. *The Quarterly journal of medicine* 1982;51(204):411-26
- [27] Imbasciati E, Paties C, Scarpioni L et al. Renal lesions in familial lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency. Ultrastructural heterogeneity of glomerular changes. *American journal of nephrology* 1986;6(1):66-70
- [28] Lager DJ, Rosenberg BF, Shapiro H et al. Lecithin cholesterol acyltransferase deficiency: ultrastructural examination of sequential renal biopsies. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 1991 May;4(3):331-5
- [29] Sessa A, Battini G, Meroni M et al. Hypocomplementemic type II membranoproliferative glomerulonephritis in a male patient with familial lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency due to two different allelic mutations. *Nephron* 2001 Jul;88(3):268-72
- [30] Stoekenbroek RM, van den Bergh Weerman MA, Hovingh GK et al. Familial LCAT deficiency: from renal replacement to enzyme replacement. *The Netherlands journal of medicine* 2013 Jan;71(1):29-31
- [31] Naito S, Kamata M, Furuya M et al. Amelioration of circulating lipoprotein profile and proteinuria in a patient with LCAT deficiency due to a novel mutation (Cys74Tyr) in the lid region of LCAT under a fat-restricted diet and ARB treatment. *Atherosclerosis* 2013 May;228(1):193-7
- [32] Yee MS, Pavitt DV, Richmond W et al. Changes in lipoprotein profile and urinary albumin excretion in familial LCAT deficiency with lipid lowering therapy. *Atherosclerosis* 2009 Aug;205(2):528-32
- [33] Tsuchiya Y, Ubara Y, Hiramatsu R et al. A case of familial lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency on hemodialysis for over 20 years. *Clinical nephrology* 2011 Dec;76(6):492-8
- [34] Weber CL, Frohlich J, Wang J et al. Stability of lipids on peritoneal dialysis in a patient with familial LCAT deficiency. *Nephrology, dialysis,*

transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2007 Jul;22(7):2084-8

[35] Strøm EH, Sund S, Reier-Nilsen M et al. Lecithin: Cholesterol Acyltransferase (LCAT) Deficiency: renal lesions with early graft recurrence. *Ultrastructural pathology* 2011 May;35(3):139-45

[36] Lane SB, Tchedre KT, Nair MP et al. Characterization of lecithin:cholesterol acyltransferase expressed in a human lung cell line. *Protein expression and purification* 2004 Aug;36(2):157-64

[37] Magnussen CG, Venn A, Thomson R et al. The association of pediatric low- and high-density lipoprotein cholesterol dyslipidemia classifications and change in dyslipidemia status with carotid intima-media thickness in adulthood: evidence from the cardiovascular risk in Young Finns study, the Bogalusa Heart study, and the CDAH (Childhood Determinants of Adult Health) study. *Journal of the American College of Cardiology* 2009 Mar 10;53(10):860-9

[38] 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 Oct;335(1):140-8

[39] 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 Nov;41(6):446-9

[40] Séguret-Macé S, Latta-Mahieu M, Castro G et al. Potential gene therapy for lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT)-deficient and hypoalphalipoproteinemic patients with adenovirus-mediated transfer of human LCAT gene. *Circulation* 1996 Nov 1;94(9):2177-84