



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



REVISIÓN

Bases genéticas de las hipertrigliceridemias

María José Ariza Corbo^a, Ovidio Muñoz-Grijalvo^b, Agustín Blanco Echevarría^c
y J.L. Díaz-Díaz^{d,*}



^a Departamento de Medicina y Dermatología, Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Centro de Investigaciones Médico Sanitarias (CIMES), Instituto de Investigación Biomédica de Málaga plataforma Bionand (IBIMA), Universidad de Málaga, Málaga, España

^b UCERV-UCAMI, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^c Servicio de Medicina Interna, Instituto de Investigación Biomédica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^d Unidad de Lípidos y Riesgo Cardiovascular, Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España

Recibido el 25 de octubre de 2024; aceptado el 1 de noviembre de 2024

PALABRAS CLAVE

Hipertrigliceridemias graves;
Quilomicronemia familiar;
Quilomicronemia multifactorial;
Enfermedad cardiovascular aterosclerótica;
Pancreatitis

Resumen El desarrollo de las técnicas de secuenciación masiva y las guías para la valoración de la patogenicidad de las variantes está permitiendo la identificación de nuevos casos con quilomicronemia familiar (QF), mayoritariamente en el gen *LPL*, con menor frecuencia en *GPIHBP1* y *APOA5*, y aún con menor número de casos en *LMF1* y *APOC2*. De los estudios consultados puede deducirse que, en los casos con síndrome de quilomicronemia multifactorial (SQM), tanto las variantes de pérdida de función como las variantes comunes en los genes canónicos para QF contribuyen a la manifestación de esta otra forma de quilomicronemia. Otras variantes comunes y raras en otros genes del metabolismo de triglicéridos se han identificado en los pacientes con SQM, si bien, no se conocen su impacto real en el desarrollo de la hipertrigliceridemia grave. Puede haber hasta 60 genes implicados en el metabolismo de los triglicéridos, por lo que queda aún un largo camino por recorrer para saber si otros genes no tratados en este monográfico (p. ej., *MLXIPL*, *PLTP*, *TRIB1*, *PPAR* alfa o *USF1*) son determinantes genéticos de las hipertrigliceridemias graves que son necesarios tener en cuenta.

© 2024 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Severe hypertriglyceridemias;
Familial chylomicronemia;
Multifactorial chylomicronemia;

Genetic basis of hypertriglyceridemia

Abstract The development of massive sequencing techniques and guidelines for assessing the pathogenicity of variants are allowing us the identification of new cases of familial chylomicronemia syndrome (FCS) mostly in the *LPL* gene, less frequently in *GPIHBP1* and *APOA5*, and with even fewer cases in *LMF1* and *APOC2*. From the included studies, it can be deduced that, in cases with multifactorial chylomicronemia syndrome (MCS), both loss-of-function variants and common variants in canonical genes for FCH contribute to the manifestation of this other form of

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Jose.luis.diaz.diaz@sergas.es (J.L. Díaz-Díaz).

Atherosclerotic
cardiovascular
disease;
Pancreatitis

chylomicronemia. Other common and rare variants in other triglyceride metabolism genes have been identified in MCS patients, although their real impact on the development of severe hypertriglyceridemia is unknown. There may be up to 60 genes involved in triglyceride metabolism, so there is still a long way to go to know whether other genes not discussed in this monograph (MLXIPL, PLTP, TRIB1, PPAR alpha or USF1, for example) are genetic determinants of severe hypertriglyceridemia that need to be taken into account.

© 2024 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Arteriosclerosis. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

La relación entre los niveles de triglicéridos (TG) en plasma y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) ha sido avalada por la evidencia científica, de manera que el aumento del riesgo de ECVA ya es relevante con TG plasmáticos en ayunas a partir de 150 mg/dl¹, considerándose que la hipertrigliceridemia (HTG) es grave con cifras superiores a 1.000 mg/dl². La elevación de los TG circulantes se produce como consecuencia de una alteración del metabolismo de las lipoproteínas que los transportan; es decir, quilomicrones (Qm), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, por sus siglas en inglés) y de densidad intermedia (IDL, por sus siglas en inglés). Cuanto más comprometido está el proceso de lipólisis, en comparación con la sobreproducción *di novo* de estas lipoproteínas, mayor es la probabilidad de acumular Qm en ayunas (quilomicronemia) y de presentar HTG grave³.

La heredabilidad de los distintos fenotipos de HTG se ha estimado en un 50%⁴ y se ha diferenciado, clásicamente, entre HTG primarias y secundarias en función de la etiología predominantemente genética o ambiental, respectivamente⁵. En el contexto de la HTG grave, donde es más probable el componente hereditario, se distinguen 2 entidades clínicas: síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) o quilomicronemia familiar (QF) y el síndrome de quilomicronemia multifactorial (SQM). Estas 2 entidades junto a la lipodistrofia parcial familiar (LDPF), trastorno de origen genético que puede cursar con HTG grave⁶, comparten rasgos clínicos tales como episodios de pancreatitis aguda, sin duda la consecuencia más grave de la quilomicronemia, aunque difieren en el tipo de herencia (los genes y las variantes de secuencia implicadas en su desarrollo), prevalencia, edad de inicio de los síntomas y recurrencia de las pancreatitis.

Diferentes estrategias experimentales como estudios en modelos animales o estudios de asociación de genoma completo (GWAS) y técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS) han puesto de manifiesto la implicación de múltiples variantes genéticas y hasta 60 genes en el metabolismo de los TG, entre ellos: *LPL*, *GPIHBP1*, *APOA5*, *LMF1*, *APOC2*, *APOC3*, *APOE*, *GCKR*, *GPD1*, *ANGPTL3*, *CREB3L3* y *GALNT2*⁷. El análisis del impacto funcional de estas variantes genéticas es esencial para comprender su contribución a la manifestación de la quilomicronemia.

Variantes de secuencia patogénicas, benignas o de significado incierto

El concepto de patogenicidad de las variantes genéticas no es nuevo, aunque sí es más reciente la forma de valorarlo y utilizarlo para facilitar el diagnóstico de las enfermedades de origen genético, incluidas dislipemias primarias como las formas de quilomicronemia ya mencionadas.

En 2015, el Colegio Americano de Medicina Genética y Genómica y la Asociación para la Patología Molecular (ACMG/AMP por sus siglas en inglés) propusieron un sistema de clasificación basado en criterios estándar de patogenicidad y benignidad que se obtienen de la evidencia científica⁸. Tanto en los estándares descritos en ese documento como en las guías de la Sociedad para la Variación del Genoma Humano (HGVS, por sus siglas en inglés) se consideran obsoletos los términos «mutación» y «polimorfismo», que se han asociado clásicamente a patogenicidad o pérdida de función (variantes «raras») y benignidad (variantes «comunes»), respectivamente. La HGVS propone, en su lugar, la utilización de «variante», «variación» o «cambio», independientemente del impacto funcional asociado, mientras que los estándares del ACMG definen 5 categorías para su clasificación desde el mayor al menor o nulo efecto funcional: patogénicas, probablemente patogénicas, variantes de significado incierto, probablemente benignas o benignas.

Las recomendaciones descritas para la valoración del peso («strength») asignado a los diferentes criterios de patogenicidad/benignidad (<https://clinicalgenome.org/working-groups/sequence-variant-interpretation/>) y el desarrollo de predictores bioinformáticos, capaces de recopilar información de múltiples bases de datos simultáneamente, han favorecido que los estándares ACMG sean los que mayor consenso alcanzan en la literatura y sean utilizados en los informes de resultados de estudios genéticos⁹.

Los criterios definidos por la ACMG son muy numerosos y dependen del tipo de evidencia aplicable en cada caso: datos funcionales, efecto en la proteína, predicciones *in silico* o datos de frecuencia alélica, entre otros⁸ (tabla 1). Los criterios con mayor peso para patogenicidad pueden ser PS3 y PVS1, que apoyan la pérdida de función del gen en cuestión. En los ejemplos de la tabla 1, la variante con mayor

Tabla 1 Ejemplos de las 5 categorías de variantes genéticas definidos por la ACMG

Gen	Variante	Criterios	Clasificación
<i>LPL</i>	c.644G>A; p.(Gly215Glu)	PS3, PM1, PM2, PM3, PS4, PP1	Patogénica
<i>GPIHBP1</i>	c.182-1G>C	PVS1, PM2	Probablemente patogénica
<i>LMF1</i>	c.257C>A; p.(Pro86Leu)	PP3, PM2	Variante de significado incierto
<i>GCKR</i>	c.701A>C; p.(Gln234Pro)	PM2, BS2	Probablemente benigna
<i>GALNT2</i>	c.1546G>; p.(Val516Met)	BA1	Benigna

BA1: frecuencia alélica alta; BP4: predicción *in silico* de benignidad; BS2: variante observada en homocigosis en sujetos sanos; PM1: la variante se encuentra en un punto caliente mutacional; PM2: muy baja frecuencia alélica poblacional (<https://gnomad.broadinstitute.org/>); PM3: variante encontrada en trans (heterocigosis compuesta) con otras variantes patogénicas; PP1: cosegregación bialélica con el fenotipo; PP3: predicción *in silico* de patogenidad; PS3: estudios de funcionalidad que prueban la pérdida de función de la proteína; PS4: variante con mayor frecuencia alélica de la esperada para el fenotipo; PVS1: variante nula que afecta a la traducción del gen.

número de criterios aplicables es p.(Gly215Glu) en el gen de la lipoproteína lipasa (LPL, por sus siglas en inglés) que es la de mayor frecuencia en sujetos con QF, también en España¹⁰. El criterio BA1 tiene gran peso en sentido contrario: la frecuencia alélica alta (4,5%) apoya la benignidad de la variante a la que se le asigna, si bien no está excluido que pueda tener un efecto funcional, es decir, un impacto fenotípico discreto.

Genética de la quilomicronemia familiar versus síndrome de quilomicronemia multifactorial

Con independencia de que existen diferencias desde el punto de vista epidemiológico, bioquímico y clínico entre estas 2 formas de quilomicronemia, el estudio genético es el método de referencia para distinguirlas, siendo necesario para confirmar o descartar el diagnóstico clínico de QF¹¹. En la [tabla 2](#) se recogen 10 estudios realizados en sujetos con HTG grave y que muestran características diferenciales entre QF y SQM^{7,10,12–14}.

La QF —mayoritariamente hiperlipoproteinemia- tipo I¹⁵— es una enfermedad monogénica rara, de herencia recesiva, causada por la presencia de combinaciones bialélicas de variantes patogénicas o probablemente patogénicas en alguno de los genes directamente implicados en la hidrólisis de los TG: *LPL*, *GPIHBP1*, *APOC2*, *APOA5* o *LMF1*. La consecuencia directa de estas alteraciones genéticas es el déficit de actividad de la LPL. La definición de puntos de corte en los valores de actividad para considerar que existe déficit constituye un criterio fenotípico que, cuando los resultados del estudio genético no son concluyentes, resulta necesaria para confirmar o no la patogenidad de las variantes identificadas^{10,13,16}.

El SQM —hiperlipoproteinemia tipo V— tiene un origen poligénico y multifactorial. Su aparición es consecuencia de la combinación de múltiples variantes genéticas en genes del metabolismo de los TG¹¹, tanto patogénicas (en heterocigosis o monoalélicas) como benignas, junto con factores secundarios que predisponen a la HTG como obesidad, ingesta de alcohol o diabetes mal controlada, entre otros¹⁴.

Genes canónicos para la quilomicronemia familiar

Se sabe que el enzima LPL hidroliza la mayoría de los TG que llegan a la circulación sistémica empaquetados en lipoproteínas¹⁷, y que para ejercer su actividad lipolítica necesita del concurso de la proteína 1 de unión a las HDL anclada a glicosil-fosfatidilinositol (*GPIHBP1*), de las apolipoproteínas AV (*ApoAV*) y CII (*ApoCII*), y del factor 1 de maduración de lipasas (*LMF1*). Estas 5 proteínas están codificadas respectivamente por los genes *LPL*, *GPIHBP1*, *APOA5*, *APOC2* y *LMF1*, que, como ya se ha mencionado, son los genes implicados en la manifestación del SQF; es decir genes canónicos ([fig. 1](#)).

Gen *LPL*

El gen *LPL* (código HGNC —«Human Genome Organization Gene Nomenclature Committee»—: 6677), se expresa principalmente en músculo y tejido adiposo, que son los principales destinatarios de los ácidos grasos liberados tras la hidrólisis de los TG por la LPL, que es secretada al espacio intersticial y alcanza la luz de los capilares sanguíneos gracias a *GPIHBP1*, con la que sigue interaccionando para permanecer estabilizada en la superficie endotelial.

Acorde con el papel central que *LPL* juega en la cascada lipolítica, más del 80% de las variantes genéticas causales de QF se han identificado en este gen ([tabla 2](#))^{16,18}. Las alteraciones que causan en los distintos dominios funcionales de la LPL, permiten explicar el efecto funcional de estas variantes y apoyar su clasificación de patogenidad.

En la [figura 1](#) se muestra esquemáticamente el gen *LPL* y algunas de las variantes de secuencia identificadas. La forma de variación patogénica más frecuente en *LPL* son las variantes de cambio de aminoácido («missense») que se concentran en el exón 5 del gen, lo que, junto con la ausencia de variantes benignas, lo convierten en un punto caliente mutacional («mutational hot spot»). Asimismo, los aminoácidos codificados en los exones 5 y 6 de *LPL* se encuentran en el dominio catalítico del enzima y próximos a la triada catalítica¹⁹. También se han descrito en *LPL* variantes de cambio del marco de lectura («frameshift»), como la variante c.46-74del; p.(Gln16GlufsTer24) en el exón 1 o la variante c.312delA; p.(Asp105ThrfsTer66) en el exón

Tabla 2 Principales hallazgos de los estudios genéticos realizados en diferentes cohortes de pacientes con hipertrigliceridemia grave

Autor, año	Objetivo	SQF	SQM
Surendran, 2012	Investigar las bases moleculares en casos con HTG grave (TG > 885 mg/dl; N = 86) remitidos a las unidades de lípidos del Centro Médico Académico de Amsterdam	Once casos con variantes en <i>LPL</i> , 2 en <i>APOA5</i> , 1 en <i>APOC2</i> ^a	Treinta y dos casos con variantes raras en <i>LPL</i> , <i>GPIHBP1</i> y <i>LMF1</i> , 22 casos solo con variantes comunes y 18 casos sin variantes ^a
Martín-Campos, 2014	Describir del diagnóstico molecular en sujetos con HTG grave (TG entre 1.178 y 6.180 mg/dl; N = 29)	Trece casos con variantes en <i>LPL</i> y 2 en <i>APOA5</i> ^a	Dieciséis casos con combinaciones de variantes raras y comunes en <i>LPL</i> , <i>APOA5</i> y/o <i>GPIHBP1</i> ^a
Rabachi, 2015	Describir el espectro de variantes en el gen <i>LPL</i> de pacientes con SQF o hiperlipemia tipo IV/V (TG entre 1.150 y 2.354 mg/dl; N = 149)	Treinta y cinco casos con variante en <i>LPL</i>	Veintiuno casos con combinaciones de variantes raras en <i>LPL</i> y comunes en <i>GPIHBP1</i> y/o <i>APOA5</i>
Rodrigues, 2016	Desarrollar un chip «micro array» para la detección de 128 variantes en <i>LPL</i> e idear un sistema de clasificación de su patogenicidad. Se estudian 33 casos con sospecha clínica de déficit de <i>LPL</i> y 314 casos con TG ≥ 1.770 mg/dl	Trece casos con variantes bialélicas en <i>LPL</i> en el grupo con sospecha clínica ^a	El resto de los casos tienen diferentes combinaciones de variantes raras y frecuentes. Solo se describe un caso sin variantes en <i>LPL</i> ^a
Hegele, 2018 ^{b,c}	Evaluar el fenotipo inicial en SQF (TG > 1.000 mg/dl; N = 52) de la fase 3 del ensayo de volanesorsen (NCT02211209)	Cuarenta y un casos con variantes en <i>LPL</i> , 5 en <i>GPIHBP1</i> , 2 en <i>APOA5</i> , 1 en <i>LMF1</i> , y 1 en <i>APOC2</i> . Un doble heterocigoto <i>LPL/APOA5</i> y otro <i>LPL/LMF1</i> . SQF	No contemplados
Ariza, 2018	Diagnosticar molecular de casos con SQF del registro de dislipemias de la SEA (TG > 1.000 mg/dl; N = 238)	Diecinueve casos con variantes en <i>LPL</i> , 4 en <i>GPIHBP1</i> , 1 <i>APOA5</i> . Un heterocigoto <i>LPL</i> y otro en <i>APOA5</i> con déficit de actividad <i>LPL</i>	Doscientos doce casos sin estudio genético
Paquette, 2019 ^{b,c}	Investigar las diferencias entre SQF y SQM (TG > 885 mg/dl; N = 61)	Veintitrés casos con variantes francocanadienses en <i>LPL</i> . Un caso heterocigoto <i>GPIHBP1</i> con déficit de actividad y un deficitario sin genética compatible	Treinta y seis casos sin estudio genético
D'Erasmus, 2019 ^c	Comparar los perfiles genéticos y variables clínicas, recogidas retrospectivamente durante 44 meses, en pacientes SQF y SQM (TG > 1.000 mg/dl; N = 32). Se calculan marcadores poligénicos de riesgo	Nueve casos con variantes en <i>LPL</i> , 1 en <i>APOA5</i> , 1 en <i>APOC2</i>	Veinte casos con variantes comunes y raras en <i>APOA5</i> y/o variantes raras en 18 genes del metabolismo de TG
Dron, 2020 ^{b,c}	Mostrar los hallazgos sobre las bases genéticas de la dislipemia tras 6 años de secuenciación NGS dirigida a 69 genes del metabolismo lipídico (1.308 casos con TG entre 159 y 885 mg/dl de 3.262 totales). Se calculan los marcadores poligénicos de riesgo ponderados	Setenta casos con genética compatible con SQF. Se identifican variantes en <i>LPL</i> (50), en <i>APOA5</i> (10), <i>GPIHBP1</i> (3), en <i>LMF1</i> (5) y <i>APOC2</i> (1)	Resto de casos con variantes comunes y raras en 14 genes del metabolismo de TG

Tabla 2 (continuación)

Autor, año	Objetivo	SQF	SQM
Paquette, 2021 ^{b,c}	Comparar el perfil genético y clínico de casos SQF y SQM (TG > 885 mg/dl; N = 103) —con y sin variantes raras en genes canónicos— e investigar los predictores de pancreatitis en los SQM	Veintiocho casos con variantes francocanadienses en <i>LPL</i> y combinaciones con otras en <i>LPL</i> y un caso <i>GPIHBP1</i>	Cincuenta y tres sin variantes raras y 22 con variantes patogénicas monoalélicas en <i>LPL</i> , <i>GPIHBP1</i> y <i>APOA5</i>

SQF: casos con genética compatible: variantes patogénicas bialélicas; SQM: casos con variantes patogénicas/raras (frecuencia alélica < 1%) monoalélicas y variantes comunes.

^a No se emplea la denominación SQF/SQM. El número de casos SQF o SQM se infiere de los datos del estudio.

^b Puede haber pacientes comunes.

^c En estos estudios se emplea NGS. En los otros estudios se emplea secuenciación Sanger. Las variantes consideradas francocanadienses por los autores de los estudios son p.(Pro234Leu) y p.(Gly215Glu), esquematizadas en la [figura 1](#).

3, y variantes en las regiones limítrofes intrón/exón, por ejemplo, la variante en el intrón 1: c.88+1, que anulan la transcripción del gen y, por tanto, provocan una ausencia total de LPL¹⁰. Se han identificado también terminaciones prematuras («nonsense») como la variante c.1227; p.(Trp409Ter), en pacientes con déficit de actividad y baja masa de LPL²⁰. Tanto en *LPL*, como en el resto de genes referidos, se han descrito variantes de número de copias («CNV») en menor proporción que las anteriores^{13,21}.

Además de las variantes patogénicas de *LPL*, causales de QF, en este gen se han descrito variantes comunes asociadas a un efecto elevador de los TG que, en determinadas situaciones, también pueden alterar la función del enzima bien disminuyendo su secreción, dificultando la interacción con GPIHBP1 o reduciendo la actividad catalítica. En la [figura 1](#) se muestran, por ejemplo, la variante c.106G>A; p.(Asp36Asn), que se asocia con una disminución de la secreción de la enzima y c.953A>G; p.(Asn318Ser), que también causa una menor secreción de LPL y una capacidad catalítica reducida²². Ambas variantes aparecen con más frecuencia en casos con HTG y también en pacientes con quilomicronemia, como se infiere de los estudios relacionados en la [tabla 2](#).

Finalmente, la terminación prematura c.1421C>A; p.(Ser474Ter) es la variante benigna más frecuente identificada en *LPL*. La pérdida de los 2 aminoácidos de la enzima está asociada a una ganancia de función, es decir, a un efecto reductor de los niveles de TG y mayor actividad LPL. Estudios recientes sugieren que parte de su efecto funcional puede deberse a que esta variante está ligada a otras situadas en la región 3' no traducida del gen que favorecerían su expresión²³.

Gen *GPIHBP1*

El gen *GPIHBP1* (código HGCN: 24945) se expresa mayoritariamente en el endotelio capilar. Su función es esencial en la cascada lipolítica ya que actúa como lanzadera para que la LPL llegue al endotelio vascular desde las células donde se produce. Además, GPIHBP1 proporciona una plataforma de unión de LPL en el endotelio necesaria para poder realizar su actividad lipolítica²⁴.

GPIHBP1 pertenece a la familia de proteínas Ly6, llamada así por el dominio de 10 cisteínas («lymphocyte antigen 6 domain») que forman puentes disulfuro y conforman un motivo estructural característico de 3 dedos («3-finger domain»). Este dominio, codificado por los exones 3 y 4, está implicado en la unión a LPL y favorece el contacto entre el enzima y su sustrato —las lipoproteínas ricas en TG— por la interacción con sus activadores, las apolipoproteínas ApoCII y ApoAV. Son esenciales, igualmente, el dominio ácido N-terminal, codificado por el exón 2, y el dominio C-terminal (exón 4) que conforma el sitio de unión covalente a glicosil-fosfatidilinositol («GPI anchor»), importante para la redirección de GPIHBP1 al endotelio capilar^{19,24}.

La mayoría de las variantes patogénicas descritas en *GPIHBP1* afectan al dominio Ly6 y, son principalmente sustituciones de los residuos de cisteína como por ejemplo, la variante c.203G>A; p.(Cys67Tyr) o aminoácidos próximos como c.239C>A; p.(Thr80Lys)²¹ ([fig. 1.3-1.5](#)). Estas variantes se han encontrado en homocigosis o heterocigosis compuesta en casos con QF que muestran déficit de actividad LPL y, de manera significativa, menor cantidad de enzima (masa de LPL) que los casos con variantes en *LPL* o *APOA5*, lo que apoya la patogenicidad de estas variantes puesto que confirma una alteración de la capacidad de unión a LPL y, por tanto, afecta a su translocación al endotelio^{10,21}.

Además, del mismo modo que en *LPL*, en *GPIHBP1* se han identificado variantes patogénicas en zonas de unión intrón/exón²⁵ y de cambio de frente de lectura²⁶, además de otras variantes no causales de SQF, pero asociadas a un efecto elevador de tTG²¹ y que están recogidas en la [figura 1.3-1.5](#).

Gen *APOA5*

El gen *APOA5* (código HGNC: 17288) se ubica en el grupo génico *APOC1-APOC3-APOA4-APOA5* del cromosoma 11 y se expresa en hígado. Su efecto en el metabolismo de los TG está ampliamente estudiado y recientemente se ha descrito que ApoAV activa a la LPL al suprimir selectivamente la inhibición del enzima por el complejo ANGPTL3/8 a la vez que ejerce un efecto modulador de ApoAV por su interacción con GPIHBP1 que facilita la actividad lipolítica de LPL. Además, ApoAV participa en la captación de lipoproteínas

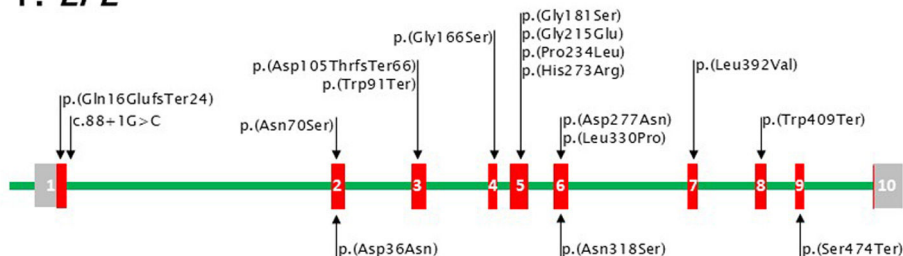
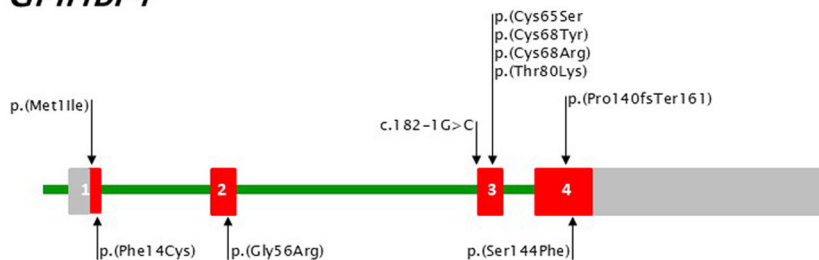
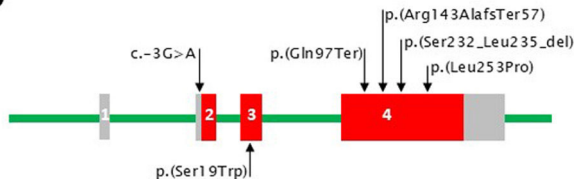
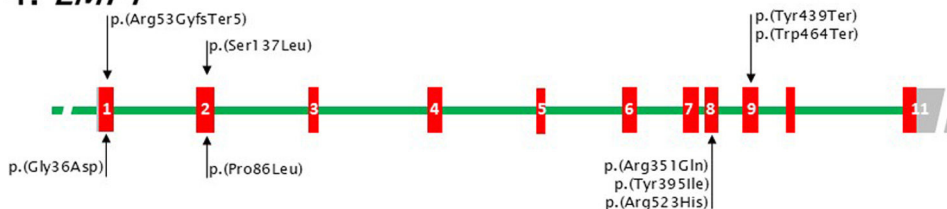
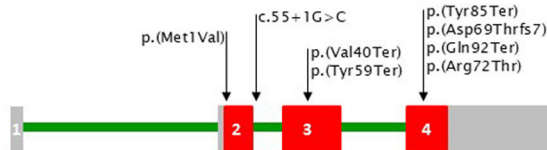
1. *LPL*2. *GPIHBP1*3. *APOA5*4. *LMF1*5. *APOC2*

Figura 1 Representación esquemática de los genes canónicos para SQF.

Las regiones exónicas codificantes (rectángulos rojos), las regiones 5' y 3' no traducidas (rectángulos grises) y los intrones (línea verde) están representados con un tamaño proporcional aproximado dentro de cada gen. Las variantes de pérdida de función en cada gen se muestran en la parte superior del esquema de cada gen sobre el exón (numerado en blanco), intrón correspondiente. Las variantes benignas comunes se representan de igual modo en la parte inferior. 1. *LPL*, código HGNC: 6677. Secuencias referencia: NG_008855.2 (28007 pares de bases-pb-), NM_000237.3 (3565 pb) y NP_000228.1 (475 aminoácidos-aas-). 2. *GPIHBP1*, código HGNC: 24945. Secuencias referencia: NG_034256.1 (3953 pb), NM_178172.6 (2257 pb) y NP_835466.2 (184 aas). 3. *APOA5*, código HGNC: 17288. Secuencias referencia: NG_015894.2 (2513 pb), NM_001371904.1 (1881 pb) y NP_001358833.1 (366 aas). 4. *LMF1*, código HGNC: 14154. Secuencias referencia: NG_021286.2 (117351 pb), NM_022773.4 (2606 pb) y NP_073610.2 (567 aas). 5. *APOC2*, código HGNC: 609. Secuencias referencia: NG_008837.1 (3515 pb), NM_000483.5 (660pb) y NP_000474.2 (101 aas). Las variantes se representan con la nomenclatura NP_# (p.. para las variantes codificantes) o NM_# (c.. para las intrónicas). HGNC: <https://www.genenames.org/>.

por los receptores hepáticos y regula la secreción de los TG sintetizados en el hígado²⁷.

El papel de las variantes genéticas de *APOA5* en el desarrollo del SQF está actualmente fuera de duda. En la [figura 1.3](#) se muestran diferentes tipos de variantes en este gen que se han identificado en pacientes con HTG grave, tanto en pacientes con QF (patogénicas bialélicas) como en casos SQM (patogénicas monoalélicas y benignas funcionales). Las variantes patogénicas más frecuentes en el gen son terminaciones prematuras como, por ejemplo, c.289C>T; p.(Gln97Ter).

El hecho de que el déficit de actividad LPL en los pacientes con variantes patogénicas en *APOA5* quede enmascarado por la adición de una fuente externa de la apolipoproteína en el ensayo de actividad¹⁶ dificulta la atribución de patogenicidad a algunas variantes. En estos casos, se requiere un ensayo de actividad alternativo para determinar si la ApoAV alterada de estos pacientes es capaz de activar la actividad LPL de un sujeto sano. Por otro lado, se han descrito estudios *in vitro* (Mendoza Barberá) para demostrar la pérdida de función de la variante «missense» c.757G>A; p.(Leu253Pro) una de las variantes patogénicas más frecuentes en *APOA5*.

Finalmente, es importante destacar que las variantes en *APOA5*, además de tener un efecto elevador de los TG, se han asociado con la presencia de ECVA, como la variante c.-3G>A en el exón 2²⁸. Además, en los pacientes con SQM, la combinación de variantes patogénicas monoalélicas y variantes benignas funcionales en este gen, son más frecuentes que combinaciones similares en los demás genes canónicos para QF⁷.

Gen *LMF1*

El gen *LMF1* (código HGNC: 14154) se expresa de forma ubicua. *LMF1* es una proteína que contiene 5 dominios transmembrana, conectados por 4 bucles («loops»), 2 de ellos orientados a la luz del retículo endoplásmico y otros 2 al citoplasma. Además, la proteína presenta un dominio C-terminal conservado. El *LMF1* es necesario para las modificaciones post transcripcionales de LPL y se ha propuesto que funciona como una chaperona de retículo endoplásmico necesaria para el correcto plegamiento y formación de homodímeros de la enzima, si bien no se conoce completamente el mecanismo molecular subyacente²⁹.

Las variantes patogénicas en este gen son infrecuentes y mayoritariamente terminaciones prematuras que se han identificado en pacientes con déficit de actividad LPL. Estas variantes codifican para proteínas truncadas en las que se pierde gran parte del dominio C-terminal de la proteína, como las variantes c.1317C>G; p.(Tyr439Ter) y c.1391G>A; p.(Trp464Ter) presentes en la [Figura 1.3](#)³⁰.

También se han descrito en pacientes con HTG grave, variantes de cambio de aminoácido localizadas en los bucles entre los segmentos transmembrana que están orientados a la luz del retículo endoplásmico, como la variante c.257C>T; p.(Pro86Leu) en el exón 2 del gen, o la variante c.1184C>T; p.(Tyr395Ile). Estos cambios se asocian a una reducción significativa de la actividad LPL, aunque es controvertido si pueden llegar a causar déficit, probablemente debido a la dificultad de comparar las medidas de actividad obtenidas

del plasma post heparina de los pacientes con las medidas obtenidas de los experimentos realizados *in vitro*³¹.

Gen *APOC2*

El gen *APOC2* (código HGNC: 609) se localiza en el grupo génico *APOE-APOC1-APOC4-APOC2* del cromosoma 19. Se expresa fundamentalmente en hígado y codifica para la apolipoproteína CII (101 aminoácidos). La proteína madura, tras la escisión de los 22 aminoácidos del péptido señal, actúa como cofactor de LPL. El dominio N-terminal codifica para los aminoácidos implicados en la interacción con las lipoproteínas. La región C-terminal codifica para los residuos necesarios para la activación de la LPL y parecen intervenir en los cambios conformacionales necesarios para la accesibilidad de las lipoproteínas ricas en TG al sitio activo del enzima³².

La ausencia de ApoCII provoca déficit de actividad LPL, si bien los ensayos enzimáticos lo enmascaran, al igual que ocurre con el déficit de ApoAV mencionado anteriormente. Se ha descrito un número reducido de variantes patogénicas o benignas en *APOC2*, siendo pocos los casos diagnosticados como QF a consecuencia de las primeras. La mayoría de estos casos pertenecen a familias con una elevada proporción de consanguinidad. Wolska et al. han descrito 24 variantes y algunas de ellas han sido identificadas también en las cohortes de pacientes relacionadas. En la [figura 1.5](#) se muestran variantes causales de déficit de ApoCII como por ejemplo c.1A>G; p.(Met1Val), en el codón de iniciación, conocida como ApoCII Paris₁. La variante en la región intrónica c.55+1G>C se ha identificado en 2 grupos familiares por los que se le atribuye los nombres de ApoCII_{Hamburgo} y ApoCII_{Tokio}. Las terminaciones prematuras, cambios de frente de lectura o cambios de aminoácido ilustrados en la [figura 1.5](#) también hacen alusión a la zona geográfica de procedencia como por ejemplo, la variante c.255C>A; p.(Tyr85Ter), conocida como ApoCII_{Auckland}, en la que el paciente probando mostraba alteraciones neurológicas graves como consecuencia de una encefalitis lipídica.

Como en los genes canónicos para QF anteriores, variantes patogénicas en *APOC2* se han encontrado en heterocigosis en casos con SQM ([tabla 2](#)) aunque no están descritas variantes benignas con un efecto elevador de los TG que contribuyan a la manifestación del SQM.

Genes no canónicos para síndrome de quilomicronemia multifactorial

El gen *APOC3* (código HGNC: 610), codifica para la apolipoproteína CIII (Apo-CIII), una glucoproteína que interviene en el metabolismo de los TG inhibiendo la actividad de LPL, impidiendo la eliminación hepática de partículas ricas en TG y promoviendo la secreción de partículas de VLDL al torrente sanguíneo. Como se tratará en otra sección de este monográfico, *APOC3* es la diana terapéutica actual para el tratamiento del QF. Las variantes descritas en *APOC3* son mayoritariamente variantes de pérdida de función que tienen un efecto protector tanto en relación con los niveles de TG como con el riesgo de ECVA³³. Son pocas las variantes de ganancia de función descritas en la literatura con un efecto elevador de los TG. Silbernagel et al. han descrito que el

alelo menos frecuente de la variante común c.*71G>T (alelo G), en la región 3.' no traducida, se asocia a un aumento de la concentración de ApoCIII y de los TG. Su efecto funcional puede deberse a que afecta a un sitio de unión al micro RNA miR-4271, de forma que la traducción del gen no estaría reprimida³⁴. Esta variante no ha sido reportada en el contexto de la HTG grave por lo que no es posible conocer su influencia real en la manifestación de la quilomicronemia.

El gen *APOE* (código HGNC: 613) juega un papel central en el metabolismo lipídico. La apolipoproteína E está presente en todas las lipoproteínas jugando un papel clave en el transporte de lípidos y en la eliminación hepática de partículas remanentes mediada por receptor. La isoforma común ε4 [c.388T>C; p.(Cys130Arg), rs429358] se ha relacionado con niveles de TG y colesterol, la ECVA y la enfermedad de Alzheimer. Además, para el diagnóstico de disbetalipoproteinemia se requiere la isoforma ε2 [c.562C>T; p.(Arg176Cys), rs7412] en homocigosis u otras variantes raras en el gen³⁵. Es menos conocido, sin embargo, el papel de estas variantes en la HTG grave. En algunos de los estudios citados en la [tabla 2](#) se han identificado variantes de baja frecuencia alélica en *APOE*, si bien la mayoría son variantes de significado incierto y dada su baja frecuencia, no es posible conocer su contribución al fenotipo de la HTG grave.

El gen *GCKR* (código HGNC: 4196) codifica para la proteína reguladora de glucocinasa. La relación entre variantes de este gen y los niveles de TG se descubrió por estudios de GWAS realizados en diabetes tipo 2³⁶. La variante común c.1337T>C; p.(Leu446Pro), rs1260326, se asocia a menores niveles de glucosa en ayunas pero mayores concentraciones de TG por la elevación de la actividad glucocinasa y un aumento de la lipogénesis *di novo*. Esta y otras variantes raras y comunes en el gen han confirmado la asociación con la concentración de TG en sujetos sanos. Así mismo, se han identificado nuevas variantes infrecuentes en *GCKR* en sujetos con HTG grave cuyo efecto funcional también es desconocido⁷.

Se han descrito variantes patogénicas en el gen que codifica para la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa (*GPD1*) causales de HTG infantil transitoria, como la variante en intrón 3: c.361-1G>C. *GPD1* cataliza una reacción de oxidación-reducción que produce de glicerol-3-fosfato (G3P) y NAD⁺ a partir de dihidroxiacetona fosfato (DHAP) y NADH. El déficit de este enzima puede causar esteatosis y fibrosis hepática, hepatomegalia, una elevación de enzimas hepáticas e HTG. Variantes infrecuentes en este gen también se han reportado en casos con HTG grave sin que se conozca el impacto real de las mismas. De hecho, algunas de ellas presentan frecuencias alélicas similares a las de sujetos sanos³⁷.

El gen *ANGPTL3* (código HGNC: 491) codifica una proteína similar a la angiopoietina 3, que está implicada en la regulación del metabolismo de los TG y la glucosa. Esta y otras proteínas de la familia (*ANGPT4* y *ANGPTL8*) tienen un efecto reductor de los niveles de los TG por inhibición de la actividad de LPL⁴⁵. Variantes de pérdida de función en este gen causan una disminución de la mayoría de las lipoproteínas circulantes. Además, el déficit de *ANGPTL3* provoca un aumento de la actividad de la LPL³⁸. En nuestro conocimiento no se han descrito variantes de ganancia de función en este gen ni su efecto en los niveles de los TG.

El gen *CREB3L3* (código HGNC: 191), codifica para la proteína CREBH (proteína H de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico), un factor de transcripción que regula la expresión de varios genes del metabolismo de TG, entre ellos *APOA5*, *APOC2* y *C3*³⁹. Las variantes raras en este gen producen una proteína disfuncional. Está descrito que sujetos con HTG grave presentan una acumulación significativa de variantes de pérdida de función en este gen respecto de controles sanos, aunque no se han publicado casos de QF con variantes bialélicas en este gen.

Finalmente, el gen *GALNT2* (código HGNC: 4124) codifica para la polipéptido-N-acetilgalactosamina transferasa 2. Esta enzima cataliza la O-glicosilación de multitud de sustratos, entre ellos la apolipoproteína CIII, la *ANGPTL3* y la proteína transferidora de fosfolípidos (*PLTP*). Variantes comunes y raras en *GALNT2*, de impacto funcional desconocido, se han identificado en casos con HTG grave ([tabla 1](#)). Por otro lado, la reducción de los niveles del colesterol HDL observada en los pacientes con déficit de *GALNT2* —grave afectación neurológica y del desarrollo— no se corresponden con un aumento de los niveles de los TG⁴⁰.

Conclusiones

El desarrollo de las técnicas de secuenciación masiva y las guías para la valoración de la patogenidad de las variantes está permitiendo la identificación de nuevos casos con QF, mayoritariamente en el gen *LPL*, con menor frecuencia en *GPIHBP1* y *APOA5* y aún menor en *LMF1* y *APOC2*. De los estudios consultados puede deducirse que en los casos con SQM tanto las variantes de pérdida de función como las variantes comunes en los genes canónicos para QF contribuyen a la manifestación de esta otra forma de quilomicronemia. Otras variantes comunes y raras en otros genes del metabolismo de los TG se han identificado en los pacientes con SQM, si bien, no se conocen su impacto real en el desarrollo de la HTG grave. Si, como se comentó anteriormente, puede haber hasta 60 genes implicados en el metabolismo de los TG, queda un largo camino por recorrer para saber si otros genes no tratados en este monográfico (p, ej., *MLXIPL*, *PLTP*, *TRIB1*, *PPAR* alfa o *USF1*) son determinantes genéticos de la HTG grave a tener en cuenta.

Financiación

Este trabajo fue financiado por una beca no condicionada de Sobi que no participó en el diseño del mismo ni en la elaboración de este manuscrito.

Información sobre el suplemento

Este artículo forma parte del suplemento titulado « Hipertrigliceridemia severa. De las bases genéticas a la práctica clínica », que ha sido financiado por la Sociedad Española de Arteriosclerosis, con patrocinio de Sobi.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Borén J, Aguilar-Salinas CA, Averna M, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: Metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2021;42:4791–806.
- Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivielso P, et al. SEA 2022 Standards for Global Control of Cardiovascular Risk. *Clin Investig Arterioscler*. 2022;34:130–79.
- Lipoproteins A, Borén J, Taskinen M, Packard CJ. Biosynthesis and Metabolism of ApoB-Containing Lipoproteins. *Annu Rev Nutr*. 2024;44:179–204.
- Tada H, Takamura M, Kawashiri Maki. Genomics of hypertriglyceridemia. *Adv Clin Chem*. 2020;97:141–69.
- Candás-Estébanez B, Padró-Miquel A, Esteve-Luque V. Genetic basis of hypertriglyceridemias. *Clin Investig Arterioscler*. 2021;33 Suppl 2:14–9.
- Lazarte J, Wang J, McIntyre AD, Hegele RA. Prevalence of severe hypertriglyceridemia and pancreatitis in familial partial lipodystrophy type 2. *J Clin Lipidol*. 2021;15:653–7.
- D'Erasmo L, di Costanzo A, Cassandra F, Minicocci I, Polito L, Montali A, et al. Spectrum of Mutations and Long-Term Clinical Outcomes in Genetic Chylomicronemia Syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:2531–41.
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants (ACMG, 2015). *Genet Med*. 2015;17:405–24.
- Davieson CD, Joyce KE, Sharma L, Shovlin CL. DNA variant classification—reconsidering “allele rarity” and “phenotype” criteria in ACMG/AMP guidelines. *Eur J Med Genet*. 2021;64:104312, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2021.104312>.
- Ariza MJ, Rioja J, Ibarretxe D, Camacho A, Díaz-Díaz JL, Mangas A, et al. Molecular basis of the familial chylomicronemia syndrome in patients from the National Dyslipidemia Registry of the Spanish Atherosclerosis Society. *J Clin Lipidol*. 2018;12:1482–92.
- Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia-current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11:352–62.
- Surendran RP, Visser ME, Heemelaar S, Wang J, Peter J, Defesche JC, et al. Mutations in LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1 and LMF1 in patients with severe hypertriglyceridaemia. *J Intern Med*. 2012;272:185–96.
- Hegele RA, Berberich AJ, Ban MR, Wang J, Digenio A, Alexander VJ, et al. Clinical and biochemical features of different molecular etiologies of familial chylomicronemia. *J Clin Lipidol*. 2018;12:920–7.
- Paquette M, Bernard S, Hegele RA, Baass A. Chylomicronemia: Differences between familial chylomicronemia syndrome and multifactorial chylomicronemia. *Atherosclerosis*. 2019;283:137–42.
- Rioja J, Ariza MJ, García-Casares N, Coca-Prieto I, Arrobas T, Muñoz-Grijalvo O, et al. Evaluation of the chylomicron-TG to VLDL-TG ratio for type I hyperlipoproteinemia diagnostic. *Eur J Clin Invest*. 2020;50:e13345, <http://dx.doi.org/10.1111/eci.13345>.
- Rioja J, Ariza MJ, Benítez-Toledo MJ, Espíldora-Hernández J, Coca-Prieto I, Arrobas-Velilla T, et al. Role of lipoprotein lipase activity measurement in the diagnosis of familial chylomicronemia syndrome. *J Clin Lipidol*. 2023;17:1–9.
- Olivecrona G. Role of lipoprotein lipase in lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27:233–41.
- Ariza MJ, Pérez-López C, Almagro F, Sánchez-Tévar AM, Muñoz-Grijalvo O, Álvarez-Sala Walter LA, et al. Genetic variants in the LPL and GPIHBP1 genes, in patients with severe hypertriglyceridaemia, detected with high resolution melting analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;500:163–71.
- Birrane G, Beigneux AP, Dwyer B, Strack-Logue B, Kristensen KK, Francone OL, et al. Structure of the lipoprotein lipase–GPIHBP1 complex that mediates plasma triglyceride hydrolysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116:1723–32.
- Gotoda T, Yamada N, Kawamura M, Kozaki K, Mori N, Ishibashi S, et al. Heterogeneous mutations in the human lipoprotein lipase gene in patients with familial lipoprotein lipase deficiency. *J Clin Invest*. 1991;88:1856–64.
- Ariza MJ, Martínez-Hernández PL, Ibarretxe D, Rabacchi C, Rioja J, Grande-Aragón C, et al. Novel mutations in the GPIHBP1 gene identified in 2 patients with recurrent acute pancreatitis. *J Clin Lipidol*. 2016;10:92–100.
- Botta M, Maurer E, Ruscica M, Romeo S, Stulnig TM, Pingitore P. Deciphering the role of V200A and N291S mutations leading to LPL deficiency. *Atherosclerosis*. 2019;282:45–51.
- Caussy C, Charrière S, Meirhaeghe A, Dallongeville J, Lefai E, Rome S, et al. Multiple microRNA regulation of lipoprotein lipase gene abolished by 3'UTR polymorphisms in a triglyceride-lowering haplotype harboring p.Ser474Ter. *Atherosclerosis*. 2016;246:280–6.
- Jiang S, Ren Z, Yang Y, Liu Q, Zhou S, Xiao Y. The GPIHBP1-LPL complex and its role in plasma triglyceride metabolism: Insights into chylomicronemia. *Biomed Pharmacother*. 2023;169:115874, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115874>.
- Lima JG, Helena C, Nobrega L, Moura Bandeira FT, Pires Sousa AG, Medeiros de Araujo Macedo TB, et al. A novel GPIHBP1 mutation related to familial chylomicronemia syndrome: A series of cases. *Atherosclerosis*. 2021;322:31–8.
- Gonzaga-Jauregui C, Mir S, Penney S, Jhangiani S, Midgen C, Finegold M, et al. Whole-exome sequencing reveals GPIHBP1 mutations in infantile colitis with severe hypertriglyceridemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59:17–21.
- Guardiola M, Ribalta J. Update on APOA5 Genetics: Toward a Better Understanding of Its Physiological Impact. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19:30, <http://dx.doi.org/10.1007/s11883-017-0665-y>.
- You Y, Wu YH, Zhang Y, Zhang L, Song Y, Bai W, et al. Effects of polymorphisms in APOA5 on the plasma levels of triglycerides and risk of coronary heart disease in Jilin, northeast China: A case-control study. *BMJ Open*. 2018;8:1–7.
- Doolittle MH, Ehrhardt N, Péterfy M. Lipase maturation factor 1: Structure and role in lipase folding and assembly. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21:198–203.
- Péterfy M, Ben-Zeev O, Mao HZ, Weissglas-Volkov D, Aouizerat BE, Pullinger CR, et al. Mutations in LMF1 cause combined lipase deficiency and severe hypertriglyceridemia. *Nat Genet*. 2007;39:1483–7.
- Cao C, Liu Y, Liu L, Wang X. Identification of a Compound Heterozygous LMF1 Variants in a Patient with Severe Hypertriglyceridemia - Case Report and Literature Review. *J Atheroscler Thromb*. 2024;31:1106–11.
- Wolska A, Reimund M, Remaley AT. Apolipoprotein C-II: The re-emergence of a forgotten factor. *Curr Opin Lipidol*. 2020;31:147–53.
- Goyal S, Tanigawa Y, Zhang W, Chai JF, Almeida M, Sim X, et al. APOC3 genetic variation, serum triglycerides, and risk of coronary artery disease in Asian Indians, Europeans, and other ethnic groups. *Lipids Health Dis*. 2021;20:113, <http://dx.doi.org/10.1186/s12944-021-01531-8>.
- Silbernagel G, Schrnagl H, Kleber ME, Hoffmann MM, Delgado G, Stojakovic T, et al. Common APOC3 variants are associated with circulating ApoC-III and VLDL cholesterol but not with total apolipoprotein B and coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2020;311:84–90.

35. Bea AM, Cenarro A, Marco-Bened V, Laclaustra M, Martn C, Ibarretxe D, et al. Diagnosis of Familial Dysbetalipoproteinemia Based on the Lipid Abnormalities Driven by APOE2/E2 Genotype. *Clin Chem*. 2023;69:140–8.
36. Analysis Identifies Loci for Type 2 Diabetes and Triglyceride Levels. *Science*. 2007;316:1331–6.
37. Basel-Vanagaite L, Zevit N, Zahav AH, Guo L, Parathath S, Pasmanik-Chor M, et al. Transient infantile hypertriglyceridemia, fatty liver, and hepatic fibrosis caused by mutated GPD1, encoding glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1. *Am J Hum Genet*. 2012;90:49–60.
38. Tikka A, Soronen J, Laurila PP, Metso J, Ehnholm C, Jauhainen M. Silencing of ANGPTL 3 (angiopoietin-like protein 3) in human hepatocytes results in decreased expression of gluconeogenic genes and reduced triacylglycerol-rich VLDL secretion upon insulin stimulation. *Biosci Rep*. 2014;34:811–21.
39. Lee A-H. The role of CREB-H transcription factor in triglyceride metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2012;23:141–6.
40. Zilmer M, Edmondson AC, Khetarpal SA, Alesi V, Zaki MS, Ros-tasy K, et al. Novel congenital disorder of O-linked glycosylation caused by GALNT2 loss of function. *Brain*. 2020;143:1114–26.