

# ABCA-transportører – regulatorer av den cellulære lipidtransporten

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Transport av lipider er en viktig cellefysiologisk mekanisme hvor en rekke molekylære faktorer bidrar i prosessen. Nylig ble en ny subgruppe (subgruppe A) av proteinene ABC (ATP-bindende kassett)-transportører identifisert. ABCA-transportører utøver en nøkkelrolle i cellenes lipidtransport og har fremskaffet ny kunnskap om denne molekylære transportprosessen. I denne oversiktsartikkelen presenteres ABCA-transportørfamilien, og det gis et innblikk i denne viktige gruppen av transportproteiner gjennom en klinisk vinkling.

**Materiale og metode.** For å sette sammen en aktuell oversikt over ABCA-transportørfamilien og dens bidrag til sykdom har vi gått igjennom artikler om ABCA-transportører som er publisert i databasen PubMed, deriblant resultater fra eget arbeid med ABCA-transportører.

**Resultater og fortolkning.** Mutasjoner i ABCA-transportørgener har vist å gi opphav til arvelige sykdommer som rammer viktige fysiologiske prosesser i det kardiovaskulære, respiratoriske og visuelle system samt huden. Nyere forskningsresultater antyder at ABCA-transportører også kan spille en viktig rolle i patogenesen av komplekse, multifaktorielle sykdommer med høy insidens, som aterosklerose, aldersrelatert maculadegenerasjon og Alzheimers sykdom.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

**Armin P. Piehler**  
*armin.piehler@medisin.uio.no*  
**Kari Bente Foss Haug**  
 Klinisk kjemisk avdeling  
 Ullevål universitetssykehus  
 0407 Oslo

**Jürgen J. Wenzel**  
 Institute for Clinical Chemistry  
 Johannes Gutenberg-University Mainz  
 Mainz  
 Tyskland

**Peter B. Kierulf**  
 Klinisk kjemisk avdeling  
 Ullevål universitetssykehus

**Wolfgang E. Kaminski**  
 Institute for Clinical Chemistry  
 University of Heidelberg  
 Mannheim  
 Tyskland

ABC (ATP-bindende kassett)-transportører danner en gruppe av store, evolusjonsmessig høykonserverte membranproteiner som kan påvises i alle arter fra prokaryoter til komplekse organismer. ABC-transportører muliggjør den energiavhengige transporten av spesifikke substrater gjennom cellemembraner. Blant substratene vi kjenner er lipider, sukker, peptider, vitaminer, steroidhormoner og xenobiotika. Karakteristiske kjennetegn ved ABC-transportører er to ATP-bindende kassetter og to komplekse transmembrane domener (fig 1) (1, 2). Ved de ATP-bindende kassettenes genereres energi til substrattransporten ved hjelp av ATP-hydrolyse. De transmembrane domenene forankrer ABC-transportøren til cellemembraner og danner en membranpore (fig 1).

I det humane genom har 48 funksjonelle ABC-transportørgener blitt identifisert. Genene inndeles på bakgrunn av strukturlikhet i sju subfamiliegrupper (ABCA – ABCG) (3). Blant de humane ABC-transportørene er A-subfamilien (ABCA) en av de subgruppene med flest medlemmer. Siden den første ABCA-transportøren (ABCA1) ble oppdaget, har til sammen 12 humane medlemmer med betydelig innbyrdes homologi blitt identifisert (3). Disse 12 ABCA-transportørene betegnes etter den aktuelle nomenklaturen som ABCA1 – ABCA13, der *ABCA11* har vist seg å være et pseudogen og ikke et proteinkodende gen. Det typiske ABCA-transportørprotein består av ca. 2 300 aminosyrer, med unntak av ABCA13 (5 058 aminosyrer). En egen undergruppe utgjøres av proteiner som er kortere (ca. 1 600 aminosyrer) og som har stor innbyrdes sekvenshomologi. Dette er de såkalte ABCA6-lik-

nende transportørene (dvs. ABCA6, ABCA5, ABCA8, ABCA9 og ABCA10), kodet av gener som ligger samlet på kromosom 17q24 (4). Alle ABCA-transportører, med unntak av den retinaspesifikke transportøren ABCA4, viser et bredt ekspresjonsmønster i humane vev.

I løpet av de siste årene har genetiske studier gitt viktige opplysninger om ABCA-transportørens fysiologiske betydning i cellenes lipidtransport (fig 2). Disse studiene kobler fire av ABCA-transportørmolekylene til utvikling av genetiske sykdommer som kommer til uttrykk i helt ulike fysiologiske systemer (fig 3). De monogenetiske sykdommene som er forårsaket av defekte ABCA-transportører er familiær HDL-mangel (utløst av mutasjoner i *ABCA1*-genet), medfødt mangel på surfaktant (*ABCA3*), flere former av retinadystrofi (*ABCA4*) samt to varianter av medfødt iktyose (*ABCA12*) (tab 1). I tillegg til disse fire, er genene for flere andre ABCA-transportører også loventede kandidatgener for arvelige sykdommer (fig 3).

Denne artikkelen representerer en kort sammenfatning av dagens kunnskap om ABCA-transportørens biologi med vekt på deres implikasjoner i humane sykdommer.

## ABCA1

ABCA1 er den best utforskede ABCA-transportøren. De første opplysninger om at ABCA1 inngår som et viktig ledd i HDL-stoffskiftet, kom fra in vitro-studier i makrofager som viste at ABCA1-ekspresjon oppreguleres under kolesterolopptak i disse cellene og nedreguleres under HDL-mediert kolesteroltransport (5). Gjennombruddet av ABCA1 som nøkkelmolekyl i det humane HDL-stoffskiftet kom med oppdagelsen av at mutasjoner i *ABCA1*-genet er årsaken til

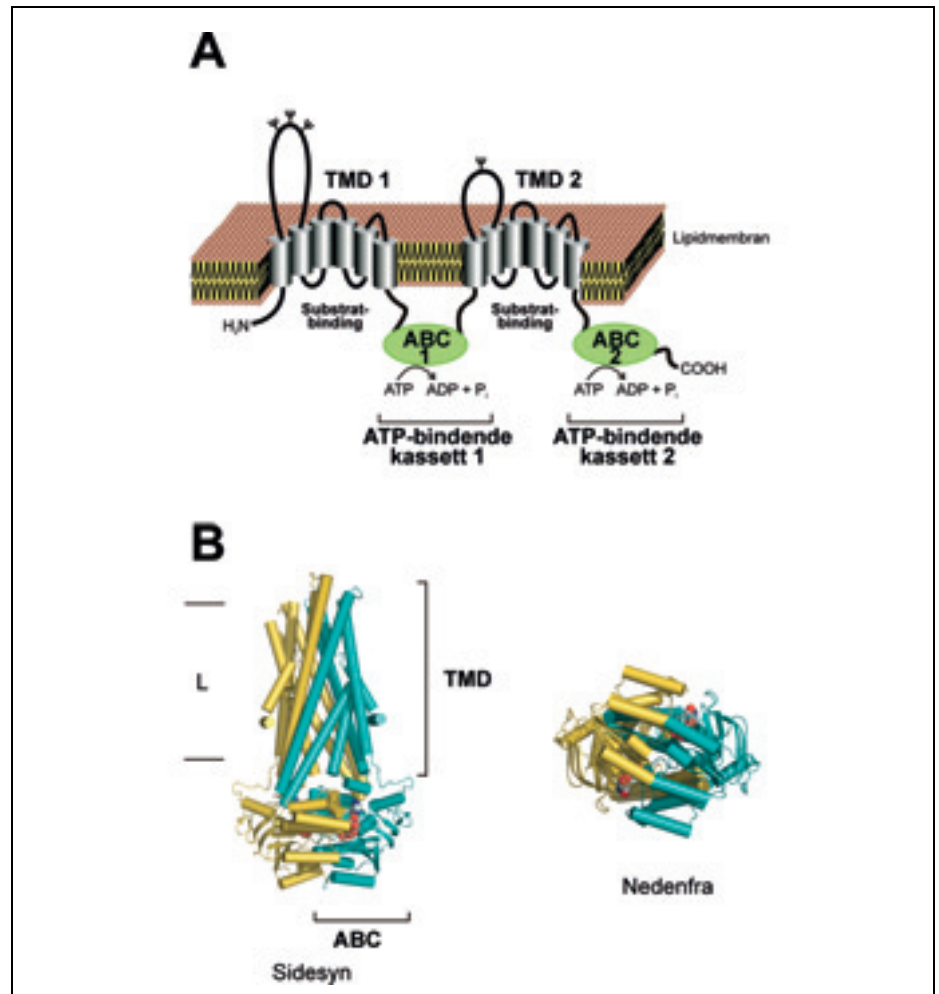
## Hovedbudskap

- ABCA-transportører er sentrale i cellenes lipidtransport
- Mutasjoner i ABCA-transportører forårsaker sykdommer i helt ulike fysiologiske systemer
- ABCA-transportører bidrar sannsynligvis til patogenesen av hyppige sykdommer som aterosklerose, aldersrelatert maculadegenerasjon og Alzheimers sykdom

syndromet familiær HDL-mangel (OMIM 604091, OMIM-nummeret refererer til en arvelig sykdom i databasen Online Mendelian Inheritance in Man). Sykdommen, som også kalles Tangier-sykdom, er sjelden, genetisk betinget (autosomt recessiv) og presenterer seg med markant lave HDL-verdier i plasma ( $< 1,0$  mmol/l) og gir økt risiko for aterosklerose. Utover dette viser pasienter med Tangier-sykdom opphopning av kolesterolrestere i celler som inngår i det retikuloendoteliale system med splenomegali og forstørrede lymfeknuter og tonsiller. Over 70 mutasjoner i det humane *ABCA1*-genet er beskrevet (for en aktuell oversikt se The Human Gene Mutation Database (6)). Også epidemiologiske studier støtter opp om *ABCA1*-genets nøkkelfunksjon i det humane HDL-stoffskiftet. I en dansk studie med over 9 000 individer dokumenterte man at mutasjoner samt polymorfismer i *ABCA1*-genet vesentlig påvirker HDL-speilet og at minst 10% av populasjonen med lav HDL-plasmakonsentrasjon er heterozygot bærer for *ABCA1*-mutasjoner (7). Liknende data kom frem i en amerikansk studie som påpekte en signifikant kobling mellom polymorfismer i *ABCA1*-genet og HDL-plasmaverdier i en normalpopulasjon ( $n = 4\ 000$ ) (8).

Makrofager spiller en hovedrolle i startfasen og ved progresjon av aterosklerose. I tidlige aterosklerotiske lesjoner transformeres makrofager til skumceller via eksessiv opphopning av kolesterolrestere. Forstyrrelse av lipidhomøostasen i disse cellene resulterer i oppløsning av cellemembranens struktur og celledød samt ekstracellulær avleiring av kolesterolrestere som bidrar i ateroskleroseprosessen. Siden defekt *ABCA1*-gen resulterer i HDL-mangel og tidlig aterosklerose samt at *ABCA1* viser kolesterolavhengig regulering i makrofager, den viktigste cellypen i aterogenesen, mistenkte man tidlig en viktig rolle for *ABCA1* i danningen av skumceller og ved patogenesis av aterosklerose. Denne antakelsen har fått støtte gjennom bruk av genetisk modifiserte dyremodeller som viser at inaktivering av *ABCA1*-genet i musleukocytter resulterer i en signifikant økt (60%) aterogenese (9), mens blodkarene beskyttes mot aterosklerose ved overekspresjon av *ABCA1*. Disse overbevisende *in vivo*-funnene understreker den viktige rollen *ABCA1* har i patogenesis av aterosklerose (fig 3).

Utover bidraget innen hjerte- og karsykdommer innehar *ABCA1* muligens også en viktig rolle i sentralnervesystemets lipidstoffskifte. Flere studier i dyremodeller har vist at inaktivering av *ABCA1*-genet resulterer i en markant minskt apolipoprotein E-konsentrasjon i hjernevev samt en økt avleiring av amyloid i hjernen (10), som er det patologisk-anatomiske korrelatet til Alzheimers sykdom. Til tross for disse markante funnene er flere studier nødvendig for å avklare i hvilken grad *ABCA1*-transportøren bidrar til utvikling av Alzheimers sykdom.



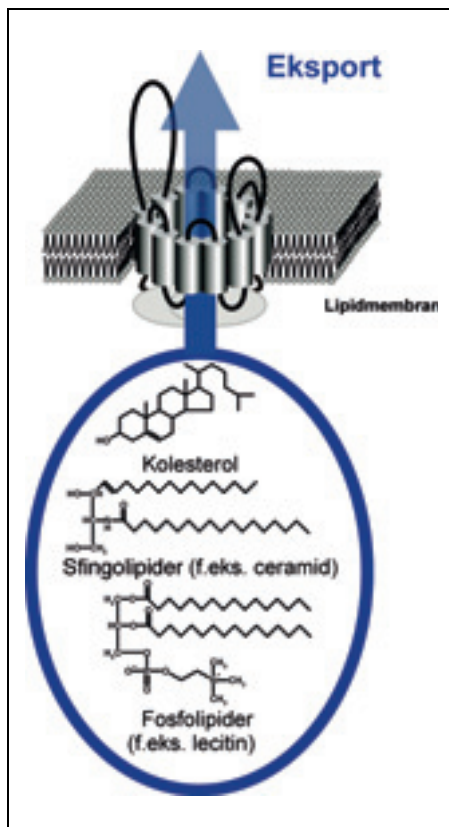
**Figur 1** A) Typisk oppbygning av ABCA-transportører. Kjennermerket til ABCA-transportører er to transmembrane domener (TMD 1, TMD 2) som forankrer transportøren til cellemembranen, og to ATP-bindende kassetter som befinner seg i cytosol (ABC1, ABC2). Hvert transmembrane domene er bygd opp av seks membrankryssende segmenter, og substratbinding finner sted ved de intracellulære forbindelser av disse segmentene. Energien til å transportere substratene genereres ved hjelp av ATP-hydrolyse ved de to ATP-bindende kassetene. B) Tredimensjonal fremstilling av en ABC-transportør (Sav 1866) som binder ADP. De to transmembrane domene (TMD) ligger i lipidmembranen (L) (sidesyn). De to ATP-bindende kassetene (ABC) danner en gruve hvor ADP (rød og blå) er bundet. Hvis man ser på ABC-transportøren nedenfra blir membranporen synlig. Avbildingen er basert på publiserte resultater av røntgenstrukturereksperimentene (1, 2) og ble generert med programmet PyMOL.

### ABCA3

Surfaktant er en blanding av lipider og proteiner som produseres i type 2-pneumocytter i lungene. Dette fosfolipidkomplekset brer seg ut som et tynt lag på overflaten av lungenes alveoler, reduserer overflatespenning og forhindrer kollaps av lungene ved ekspirasjon. Før sekresjonen tar til, blandes og lagres surfaktant i såkalte lamellære legemer i type 2-alveolarepitelceller. *ABCA3*-transportøren er i tidligere studier blitt utpekt som en mulig medspiller i metabolismen av surfaktant. For eksempel er det vist at *ABCA3*-proteinet forekommer i høyest konsentrasjon i type 2-pneumocytter og er intracellulært lokalisert til lysosomer og lamellære legemer (11). Studier har også vist at applikasjon av glukokortikoid, som er en etablert terapi hos prematurt fødte barn for å forhindre surfaktantmangel, øker både transkripsjon av *ABCA3*-genet og mengde av *ABCA3*-protein i type 2-alveolarceller (12, 13).

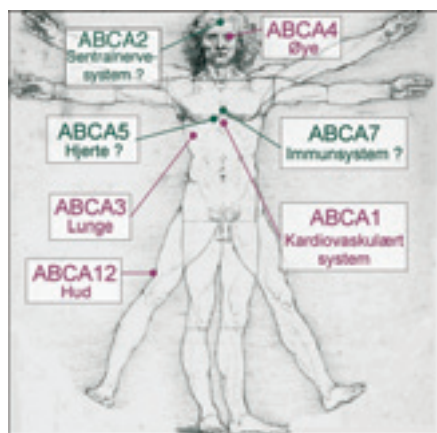
Gjennombruddet, som kunne dokumentere at *ABCA3* er et viktig transportprotein i forbindelsen med danningen av surfaktant, kom gjennom en nylig publisert studie som viste at mutasjoner i *ABCA3* er en årsak til neonatal surfaktantmangel (OMIM 601615) (14). Barn som er født med denne sjeldne sykdommen presenterer et alvorlig åndenødsyndrom og dør ofte i de første leveukene. Ved histologiske undersøkelser av pasientenes lunger finner man et bilde av pneumonitis interstitialis desquamativa og/ eller alveolær proteinose, hyperplastiske type II-pneumocytter og påfallende små lamellære legemer (14). I en studie av eldre barn med pneumonitis interstitialis desquamativa fant man heterozygote mutasjoner i *ABCA3*-genet, noe som kan tyde på at *ABCA3*-transportøren kan bidra også i mindre alvorlige former av interstitielle lungesykdommer (15).

Selv om funnene av defekt *ABCA3* hos



**Figur 2** Medlemmer av ABCA-transportørersubgruppen har utviklet seg til spesialiserte lipidtransportører. Blant de kjente substratene er kolesterol, sfingolipider og fosfolipider som ABCA-transportører eksporterer ut fra celler av spesifikke vev

pasienter med disse interstitielle lungesykdommene peker på at ABCA3 har en avgjørende rolle i produksjon av surfaktant, er de patofysiologiske mekanismene som ligger bak minsket surfaktantproduksjon ved defekt ABCA3 ennå ikke avklart. De første funksjonelle studier i denne retningen tyder



**Figur 3** Kjente og mulige implikasjoner av ABCA-transportører i humane sykdommer, der ødeleggelse av genen fører til arvelig sykdom eller der DNA-variasjoner i genen øker risikoen for bestemte sykdommer. Illustrasjonen er basert på den vitruviske mann av Leonardo da Vinci, foto Luc Viatour

imidlertid på en forstyrret transport av fosfolipider, særlig av fosfatidylkolin, ved defekt ABCA3. Dette resulterer sannsynligvis i en forstyrret dannelse av lamellære legemer og dermed en påvirkning av surfaktantproduksjon og sekresjon.

**ABCA4**

ABCA4 uttrykkes kun i retina og blir derfor også kalt for ABCR (retinaspesifikk ABC-transportør). ABCA4 er lokalisert til membranen av det ytre segment av staver og tapper og var det første ABCA-transportproteinet som kunne kobles opp mot en genetisk sykdom. Mutasjoner i ABCA4-genet er årsaken til Stargardts syndrom (OMIM 248200) (16), som er en av de hyppigste retinadystrofier. Stargardts syndrom er en autosomalt recessiv maculadystrofi som bryter ut i barnealderen (insidens 1 : 10 000) og kjenne-tegnes ved sentral synsforstyrrelse på grunn av bilateral, progredierende atrofi av maculas pigmentepitel som ved oftalmoskopi ofte kommer til syne som gule flekker i maculaområdet (fundus flavimaculatus). I tillegg til Stargardts syndrom er flere genetiske retinadystrofier blitt assosiert med mutasjoner i det humane ABCA4-genet, og kliniske symptomer avhenger av mutasjonsområdet og sannsynligvis av restaktivitet av ABCA4-proteinet (restaktivitetsmodellen). Disse netthinnesykdommene omfatter retinitis pigmentosa type 19 (OMIM 601718) (17), stavtapp-dystrofi type 3 (OMIM 604116) (17) samt aldersrelatert maculadegenerasjon (OMIM 153800) (18). Til sammen er over 400 sekvensvariasjoner i ABCA4-genet dokumentert (19). Siden aldersrelatert maculadegenerasjon er den hyppigste årsaken til blindhet i den vestlige verden, med mer enn 1,5 millioner pasienter i USA alene, innehar denne sykdommen særskilt epidemiologisk betydning. Nyere studier viser at ABCA4 er et dominerende predisposisjonslocus ved aldersrelatert maculadegenerasjon (20). Under synsprosessen omdannes 11-cis-retinal (rodopsin) til all-trans-retinal i netthinnen gjennom en fotokjemisk isomerisering. ABCA4 binder all-trans-retinal/fosfatidyletanolaminkomplekser med høy affinitet og eksporterer disse kompleksene ut av cellemembranen i tappen. Dermed utøver ABCA4 en viktig funksjon i fysiologisk gjenvinning av all-trans-retinal i netthinnen. Tilsvarende fører defekter i ABCA4-proteinet til nedsatt retinal utskilling og til toksisk opphopning av retinoider i stavenes og tappenes cellemembraner. Dette resulterer i ødeleggelse av retinas pigmentepitel, noe som kan ses ved retinadystrofier forårsaket av mutasjoner i ABCA4-genet.

**ABCA12**

Genet som koder for ABCA12-transportøren ligger på kromosomavsnittet 2q34. Dette området ble allerede for flere år siden identifisert gjennom genetiske analyser som et mulig sykdomslocus for hudsykdommen la-

mellær iktyose type 2 (OMIM 601277) (21), men de sykdomsfremkallende mutasjonene i ABCA12-genet ble ikke oppdaget før nylig (22). Keratiniserings sykdommen lamellær iktyose type 2 er en autosomalt recessiv form av de lamellære iktyosene og kjenne-tegnes klinisk ved hyperkeratose av hele kroppshuden med store, mørke flass. I tillegg til denne sykdommen er mutasjoner i ABCA12-genet også ansvarlig for den mest alvorlige formen av keratiniseringsforstyrrelser, ichthyosis congenita gravis (OMIM 242500) (23). Sykdommen kalles også for harlekin-iktyose, fordi nyfødte viser et klovneliknende utseende som skyldes tykke, gule keratinplater som dekker hele kroppen og forvrenger ansiktsuttrykket. Pasientene dør ofte kort tid etter fødselen på grunn av bortfall av hudens barrierefunksjon, med utpreget tap av væske og elektrolytter, infeksjonsdisposisjon og forstyrrelser av temperaturregulering. På cellulært nivå påvises ABCA12 i keratinocytter i såkalte lamellære granula. Lamellære granula lagrer fettsyrer, kolesterol og ceramid som utskilles av keratinocytene og danner den ekstracellulære matriks som fungerer som hudens vannimpermeable barriere. Lamellære granula av pasienter med harlekin-iktyose er mindre i antall og med abnormt utseende (23). Siden mutasjoner i ABCA12-genet er forbundet med denne sykdommen, er det sannsynlig at ABCA12 oppfyller en viktig funksjon i biosyntesen av lamellære granula og dermed i hudens lipidstoffskifte.

**Andre ABCA-transportører**

Mens den biologiske funksjonen til fem andre ABCA-transportører er ukjent (ABCA6, ABCA8, ABCA9, ABCA10 og ABCA13), representerer ABCA2, ABCA5 og ABCA7 lovende kandidatgener for humane sykdommer i ulike fysiologiske systemer (fig 3). ABCA2 har ekspresjon primært i hjernevev, og resultater fra flere studier tyder på at ABCA2 har en rolle i nevralt lipidtransport (24, 25) og en mulig tilknytning til Alzheimers sykdom (26, 27). ABCA5 tilskrives en viktig rolle i det endolysosomale systemet, og inaktivering av ABCA5-genet i mus resulterer i exophthalmus og kollaps av skjoldkirtelen samt et dilatert hjerte med fatal hjertesvikt (28). Mens funksjonen av ABCA7 som kolesterol- og fosfolipideksportør er kontroversiell, har en del av det første ekstracellulære domenet av ABCA7 blitt identifisert som epitop for antistoffer som kan påvises i serum hos pasienter med Sjögrens syndrom (29). Dessuten har studier vist at noen genetiske varianter i nabogenet til ABCA7, «minor histocompatibility antigen HA-1», er assosiert med en lavere sykdomsrisiko for dette revmatologiske syndromet (30).

**Konklusjon**

ABCA-transportører er membrantransportproteiner (fig 1) som deltar i spesialiserte li-



**Tabell 1** Genetiske sykdommer assosiert med ABCA-transportører

Gen	Monogenetiske sykdommer	Komplekse sykdommer
ABCA1	Familiært HDL-mangel-syndrom (Tangiers sykdom)	Aterosklerose Alzheimers sykdom?
ABCA2		Alzheimers sykdom?
ABCA3	Neonatal surfaktantmangel Pneumonitis interstitialis desquamativa	Kroniske interstitielle lungesykdommer?
ABCA4 (ABCR)	Stargardts syndrom (fundus flavimaculatus) Retinitis pigmentosa type 19 Stav-tapp-dystrofi type 3	Aldersrelatert maculadegenerasjon
ABCA5		Lysosomale sykdommer?
ABCA7		Sjögrens syndrom? Lipodystrofi?
ABCA12	Lamellær iktyose type 2 Ichthyosis congenita gravis (Harlekin-iktyose)	

pideksportmaskinerier både hos mennesker og andre pattedyr (fig 2). Til tross for at de 12 humane medlemmene i ABC-transportørfamiliens A-subgruppe er blitt oppdaget ganske nylig, har allerede fire av genene for ABCA-transportørene (*ABCA1*, *ABCA3*, *ABCA4* og *ABCA12*) blitt identifisert som årsaksgener for arvelige sykdommer (fig 3, tab 1). Selv om vår kunnskap om ABCA-transportørens funksjon fortsatt er svært begrenset, tyder forskningsresultater på at ABC-transportørens A-subgruppe er involvert i komplekse, multifaktorielle sykdommer som aterosklerose, aldersrelatert maculadegenerasjon og Alzheimers sykdom. Disse sykdommene viser en svært høy insidensrate i vestlige land og er dermed daglig gjenstand for medisinsk utredning i mange ulike spesialiteter. Det vil derfor være av stor betydning i de kommende årene å belyse ABCA-transportørens rolle i human fysiologi og patologi og ytterligere karakterisere denne fascinerende proteingruppen.

#### Litteratur

- RCSB Protein Data Bank. Resultat nr. 20NJ. [www.rcsb.org/pdb](http://www.rcsb.org/pdb) (27.9.2007).
- Dawson RJ, Locher KP. Structure of a bacterial multidrug ABC transporter. *Nature* 2006; 443: 180–5.
- Kaminski WE, Piehler A, Wenzel JJ. ABC A-subfamily transporters: structure, function and disease. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1762: 510–24.
- Kaminski WE, Wenzel JJ, Piehler A et al. ABCA6, a novel subclass ABC transporter. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 285: 1295–301.
- Langmann T, Klucken J, Reil M et al. Molecular cloning of the human ATP-binding cassette transporter 1 (hABC1): evidence for sterol-dependent regulation in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 257: 29–33.
- The Human Gene Mutation Database. [www.hgmd.cf.ac.uk](http://www.hgmd.cf.ac.uk) (28.1.2007).
- Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Jensen GB et al. Genetic variation in ABC transporter A1 contributes to HDL cholesterol in the general population. *J Clin Invest* 2004; 114: 1343–53.
- Klos KL, Sing CF, Boerwinkle E et al. Consistent effects of genes involved in reverse cholesterol transport on plasma lipid and apolipoprotein levels in CARDIA participants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1828–36.
- van Eck M, Bos IS, Kaminski WE et al. Leukocyte ABCA1 controls susceptibility to atherosclerosis and macrophage recruitment into tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 6298–303.
- Koldamova R, Staufenbiel M, Lefterov I. Lack of ABCA1 considerably decreases brain ApoE level and increases amyloid deposition in APP23 mice. *J Biol Chem* 2005; 280: 43224–35.
- Yamano G, Funahashi H, Kawanami O et al. ABCA3 is a lamellar body membrane protein in human lung alveolar type II cells. *FEBS Lett* 2001; 508: 221–5.
- Mulugeta S, Gray JM, Notarfrancesco KL et al. Identification of LBM180, a lamellar body limiting membrane protein of alveolar type II cells, as the ABC transporter protein ABCA3. *J Biol Chem* 2002; 277: 22147–55.
- Yoshida I, Ban N, Inagaki N. Expression of ABCA3, a causative gene for fatal surfactant deficiency, is up-regulated by glucocorticoids in lung alveolar type II cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323: 547–55.
- Shulenin S, Nogee LM, Annino T et al. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med* 2004; 350: 1296–303.
- Bullard JE, Wert SE, Whitsett JA et al. ABCA3 mutations associated with pediatric interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1026–31.
- Allikmets R, Singh N, Sun H et al. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet* 1997; 15: 236–46.
- Creemers FP, van de Pol DJ, van Driel M et al. Autosomal recessive retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy caused by splice site mutations in the Stargardt's disease gene ABCR. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 355–62.
- Allikmets R. Further evidence for an association of ABCR alleles with age-related macular degeneration. The International ABCR Screening Consortium. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 487–91.
- Retina international. Mutations of the ATP-binding cassette transporter retina. [www.retina-international.org/sci-news/abcrmut.htm](http://www.retina-international.org/sci-news/abcrmut.htm) (28.1.2007).
- Shroyer NF, Lewis RA, Yatsenko AN et al. Co-segregation and functional analysis of mutant ABCR (ABCA4) alleles in families that manifest both Stargardt disease and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2671–8.
- Parmentier L, Lakhdar H, Blanchet-Bardon C et al. Mapping of a second locus for lamellar ichthyosis to chromosome 2q33–35. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 555–9.
- Lefevre C, Audebert S, Jobard F et al. Mutations in the transporter ABCA12 are associated with lamellar ichthyosis type 2. *Hum.Mol.Genet.* 2003; 12: 2369–78.
- Kelsell DP, Norgett EE, Unsworth H et al. Mutations in ABCA12 underlie the severe congenital skin disease harlequin ichthyosis. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 794–803.
- Kaminski WE, Piehler A, Pullmann K et al. Complete coding sequence, promoter region, and genomic structure of the human ABCA2 gene and evidence for sterol-dependent regulation in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 281: 249–58.
- Vulevic B, Chen Z, Boyd JT et al. Cloning and characterization of human adenosine 5'-triphosphate-binding cassette, sub-family A, transporter 2 (ABCA2). *Cancer Res* 2001; 61: 3339–47.
- Chen ZJ, Vulevic B, Ite KE et al. Association of ABCA2 expression with determinants of Alzheimer's disease. *FASEB J* 2004; 18: 1129–31.
- Mace S, Cousin E, Ricard S et al. ABCA2 is a strong genetic risk factor for early-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2005; 18: 119–25.
- Kubo Y, Sekiya S, Ohgashi M et al. ABCA5 resides in lysosomes, and ABCA5 knockout mice develop lysosomal disease-like symptoms. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 4138–49.
- Tanaka AR, Ikeda Y, Abe-Dohmae S et al. Human ABCA1 contains a large amino-terminal extracellular domain homologous to an epitope of Sjögren's Syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 283: 1019–25.
- Harangi M, Kaminski WE, Fleck M et al. Homozygosity for the 168His variant of the minor histocompatibility antigen HA-1 is associated with reduced risk of primary Sjögren's syndrome. *Eur J Immunol* 2005; 35: 305–17.

Manuskriptet ble mottatt 28.1. 2007 og godkjent 27.9. 2007. Medisinsk redaktør Jens Bjørheim.