

<b>Zuwendungsempfänger:</b> UNIVERSITÄTSKLINIKUM S-H	<b>Förderkennzeichen:</b> 0313437 A
<b>Vorhabenbezeichnung:</b> TP 6.1.1.2 <b>POPGEN</b> Population- based recruitment of patients and controls for the analysis of complex genotype-phenotype relationships in the NGFN – nested Cohort “Metabolic syndrome”	
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.04.2005 bis 31.03.2009	
<b>Berichtszeitraum:</b> 01.04.2005 – 31.03.2009	

### 1.1. Aufgabenstellung

Das Auftreten des Metabolischen Syndroms ist im Alter von 45 bis 65 Jahren zu erwarten. Ziel dieses Projektes war es, nebst Nutzung einer bestehenden Infrastruktur inklusive Normalkontrollen eine sehr gut charakterisierte Kohorte für Fragestellungen des Metabolischen Syndroms zu nutzen, und die Kohorte von den bislang charakterisierten Personen im Alter von 18-55 Jahren auf das Alter bis 65 auszubauen. Dazu war es von besonderer Wichtigkeit, mit einer populationsrepräsentativen Kohorte zu arbeiten. Dazu wurde eine Kooperation mit dem NGFN- Projekt „**popgen** - Population- based recruitment of patients and controls for the analysis of complex genotype-phenotype relationships” eingegangen.

### 1.2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

**popgen** ist eine Einrichtung des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein. Ziel ist der Aufbau einer populationsbasierten Biobank, die genetische und medizinische Daten zu verschiedenen komplexen Erkrankungen zur Verfügung stellt. Dazu werden lokale Krankheitskohorten in Nord- Schleswig-Holstein aufgebaut. In dem geografisch eng begrenzten Untersuchungsgebiet können Patientengruppen komplett erfasst werden. Die Abwanderung in angrenzende Gebiete findet so gut wie nicht statt, da die dänische Grenze, Nord- und Ostsee und der Nord-Ostseekanal eine klar strukturierte und medizinisch gut versorgte Region umschließen. **popgen** stellt eine Infrastruktur zur Verfügung, die eine populationsrepräsentative Sammlung von Kontrollen sowie Krankheitsphänotypen erlaubt. Teil dieser Struktur ist eine Projektmanagerin, mehrere Krankenschwestern, technische Angestellte sowie ein Medical Director. Der Vorteil einer solchen Infrastruktur ist ein hohes Maß an Qualitätskontrolle, sowohl was die Phänotyperfassung, als auch was die Handhabung und Verfügbarkeit der entsprechenden genetischen und nicht genetischen Datensätze angeht. Die Infrastruktur ist im NGFN bewusst so aufgesetzt worden, dass sie durch von außen kommende ärztliche Teilprojektverantwortliche für spezifische Vorhaben genutzt werden kann. Im NGFN handelt es sich hierbei z.B. um das Umweltnetz, das Herz-Kreislauf-Netz sowie das Neuronetz, die jeweils durch einen, in den Einheiten angestellten Arzt die Infrastruktur nutzen, um spezifische Rekrutierungen durchzuführen. Dabei gibt der projektspezifische Wissenschaftler den Phänotyp vor

und entwirft die entsprechenden Erfassungsprogramme. Er knüpft die Kontakte zu den klinischen Versorgern und sorgt für die technische Datenerhebung und die Qualitätskontrolle. Popgen übernimmt den gesamten Rekrutierungsprozess, das Absammeln von Blutproben und Fragebögen, Erstellung, Pflege und Eingabe der entsprechenden Datenbanken, Extraktion, Lagerung und Verwaltung der DNA und garantiert das datenschutzgerechte und qualitätsgesicherte Handling der Daten. Eine Arbeitsgruppe, die das Metabolische Syndrom bearbeitet, ist im Rahmen des NGFN nicht vorhanden.

**Das Teilprojekt „Metabolisches Syndrom“** wurde als Subprojekt der Kohorte „Koronare Herzerkrankungen“ durchgeführt. Als Einschlusskriterium für die Teilnahme von Patienten am Teilprojekt koronare Herzerkrankung in dem popgen-Projekt wurde eine durch eine Koronarangiographie gesicherte KHK festgelegt. Die Koronarangiographie gilt als der Goldstandard der Diagnose einer KHK. Eingebettete Fall-Kontrollstudien haben einen hohen Stellenwert für genetisch-epidemiologische Analysen zu Gen-Umwelt-Interaktionen. Für die Durchführung genetischer Assoziationsstudien ist dabei vor allem eine hohe Fallzahl ethnisch homogener, nicht-verwandter Personen notwendig. Diese Voraussetzungen sind in der popgen- Studie zur KHK gewährleistet.

Es gelang eine Kooperation mit allen kardiologisch- invasiv tätigen Kliniken und Praxen im Untersuchungsgebiet, insgesamt sind das 5 Kliniken, die nachfolgend aufgeführt sind:

- Klinik für Kardiologie, der Universitätsklinik Kiel  
(Direktor: Prof. Dr. Simon)
- Klinik für Innere Medizin des Westküstenklinikums Heide  
(Leitender Arzt Kardiologie: Dr. Ould)
- Klinik für Innere Medizin des Diakonissen Krankenhaus Flensburg (Chefarzt: Prof. Dr. Machraoui)
- Klinik für Innere Medizin des Kreiskrankenhauses Rendsburg  
(Chefarzt: Prof. Dr. Herrlinger)
- Klinik für Innere Medizin des Martin-Luther-Krankenhauses Schleswig (Chefarzt: Prof. Dr. Schöttler)

In den kooperierenden Kliniken wurden die Herzkatheteruntersuchungen gesichtet, die im Zeitraum von 1/1997 bis 10/2005 durchgeführt wurden, und bei denen die Patienten die Einschlusskriterien erfüllten.

### **1.3. Planung und Ablauf des Vorhabens**

Das Teilprojekt wurde in der zweiten Förderphase mit dem 01.04.2005 begonnen. Aufgrund von Stellenbesetzungsschwierigkeiten im ersten Förderjahr liefen die Arbeiten verzögert an. Seit Anfang 2006 ist die Projektstelle durchgängig besetzt. Im popgen Projekt konnte die Rekrutierung von

Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung (KHK) erfolgreich fortgesetzt und abgeschlossen werden. Somit konnte das Arbeitsprogramm dann zügig umgesetzt werden.

Seit April 2005 bis Januar 2006 wurden ca. 1.900 Krankenakten bereits erfasster Teilnehmer der Kohorte „Koronare Herzerkrankungen“ erneut evaluiert. Dabei wurde anhand der Parameter Diabetes mellitus, Arterieller Hypertonus, Hyperlipidämie, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Körpergröße, Körpergewicht und Koronare Herzerkrankung, 200 Patienten mit komplettem Metabolischem Syndrom identifiziert. Zusätzlich wurden 300 Personen im Alter von 50 - 65 Jahren als Kontrollgruppe neu rekrutiert. Hier wurden erhoben: Arterieller Hypertonus, Hyperlipidämie, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Körpergröße und Körpergewicht.

Im folgenden Projektabschnitt (01.01.2006–31.12.2006) wurde die Rekrutierung der bestehenden KHK-Kohorte komplettiert und die Patienten auch im Hinblick auf das Metabolische Syndrom untersucht. Die Kriterien die für die Definition des Metabolischen Syndroms herangezogen werden, wurden mit den in der MICK-Kohorte verwendeten Kriterien der Arbeitsgruppe Schrezenmeir (TP 6.1.3) abgestimmt.

Insgesamt wurden 5.895 Patienten kontaktiert, davon sagten 3.900 (66%) Patienten ihre Teilnahme zu. Durch diese hohe Teilnahmequote ist die popgen KHK-Kohorte für alle KHK-Patienten des popgen Untersuchungsgebiets (nördliches Schleswig-Holstein) repräsentativ. Von 3.350 dieser Patienten liegen Blutproben (DNA) vor. 1.450 dieser Patienten sind 55 Jahre oder jünger und erfüllen somit das Kriterium einer vorzeitigen KHK. Weniger als 10% aller KHK Patienten erfüllten jedoch die Kriterien des Metabolischen Syndrom wie sie im National Cholesterol Education Program.s Adult Treatment Panel III report definiert wurden (ATP III Kriterien), daher war es erforderlich mehr als 30.000 Krankenberichte (90% der Krankenakten) auf Vorliegen der Einschlusskriterien zu überprüfen. Für jeden Patienten wurden neben einem Patientenfragebogen mehr als 50 verschiedene klinische und epidemiologische Informationen aus den Krankenakten erhoben. Nach Aktendurchsicht wurde eine Teilkohorte von 1.450 Patienten identifiziert, die unter 55 Jahre alt waren, und eine durch eine Koronarangiographie gesicherte koronare Herzerkrankungen (KHK) aufwiesen. Mehr als 40% davon erfüllen die ATP III Kriterien.

Um die Analysepopulation weiter zu vergrößern, wurden in einem zweiten Schritt auch Patienten mit gesicherter KHK unter 65 Jahren eingeschlossen. Die Krankenakten wurden anhand der Parameter des ersten Projektabschnittes evaluiert. Mehr als 5.000 weitere Patienten mit gesicherter KHK unter 65 Jahren wurden identifiziert und kontaktiert. Dadurch konnte die Kohorte auf mehr als 3.300 Probanden vergrößert werden. Durch diese hohe Teilnahmequote ist die popgen KHK-Kohorte für alle KHK-Patienten des popgen Untersuchungsgebiets (nördliches Schleswig-Holstein) repräsentativ.

Darüber hinaus stellt popgen eine bevölkerungsbasierte Kontrollpopulation zur Verfügung, die insgesamt mehr als 4.500 Individuen umfasst. Um die Analysepopulation um gesunde Kontrollen zu erweitern, wurden insgesamt mehr als 1.315 Personen im Alter von 18-65 Jahren als Kontrollgruppe auf Vorliegen des Metabolischen Syndroms nach den ATP III Kriterien ärztlich untersucht und in

einem Patientenfragebogen mehr als 50 verschiedene klinische und epidemiologische Informationen erhoben.

Für die genetische Untersuchungen standen dem Netzwerk zuletzt zwei gut charakterisierte Kohorten von 3.350 Patienten und 4.500 Kontrollen zur Verfügung. Alle erhobenen phänotypischen und epidemiologischen Daten wurden in die popgen- Datenbank eingegeben und konnten somit für Analysen herangezogen werden. Die DNA wurde im Rahmen des TP 6.1.4 (Probenmanagement und -aufarbeitung) isoliert und gemeinsam mit der Arbeitsgruppe von Prof. Krawczak (TP 6.1.0), der Forschergruppe (Prof. Döring) und der AG Prof. Schrezenmeir ausgewertet und steht ebenfalls für Analysen bereit.

#### **1.4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde**

Die Aufklärung der molekularen Ursachen durch genetische und genomische Ansätze ermöglicht die Entwicklung neuer Konzepte zur Entstehung und zum Mechanismus komplexer Erkrankungen. Zur wissenschaftlichen Strategie des Instituts für klinische Molekularbiologie gehört dabei grundsätzlich die Bewertung genetischer Varianten auf Ebene der DNA, die systematische Bewertung transkriptioneller Regulation, die systematische Exploration von Veränderungen auf Proteinebene, das funktionelle Verständnis von relevanten genetischen Signalen durch Vervollständigung von Stoffwechselwegen und die Anwendung auf Patienten. Der Fokus des Instituts für klinische Molekularbiologie ist auf die klinische Umsetzung von molekularbiologischen Forschungsansätzen gerichtet. Dazu werden "state-of-the-art" Technologien vorgehalten werden, die sich als solche an den experimentellen Qualitätsstandards in Instituten der Grundlagenforschung messen lassen. Die Aufgabe der technologischen Plattformen ist die Breitstellung der Expertise und Ausrüstung zur Beschreibung der molekularen Epidemiologie von relevanten Erkrankungen und Phänotypen (z.B. Koronare Herzkrankheit, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Psoriasis, atopische Dermatitis, Sarkoidose, Parodontitis, Gallensteinleiden, sporadisches colorektales Carcinom und Langlebigkeit). Die Fragestellungen hingegen sind Patienten-zentriert und beziehen klinische Expertise mit ein. Dabei bringt das Institut die klinische Expertise und den Patientenzugang selbst ein. Ein wichtiges zweites Standbein des Instituts sind Kollaborationen, in denen Patienten sowie klinische Expertise von außen aus dem UK-SH und extern integriert werden. Eine Voraussetzung für eine molekular-epidemiologische Forschung ist die Biobank des Instituts mit weit mehr als 100.000 typisierungsfähigen Bioproben (DNA, Gewebe) angelegt werden. Eine weitere, systematische Plattform ist die Phänotypisierung von Patienten, die auch das Modellsystem des klinisch-therapeutischen Experiments mit einbezieht. Elemente der letztgenannten Agenda sind eine klinische Studienplattform und eine Biobank ("popgen"), in der für eine Reihe von Schlüsselerkrankungen eine bevölkerungsrepräsentative Kohorte in Nord-Schleswig-Holstein aufgebaut und nachverfolgt wird. Das Institut betreibt gemäß den Auflagen von Ethikkommission und Datenschutz eine eigene Datenhaltung sowohl von Phänotypdaten als auch experimentellen Ergebnissen. Hier findet eine enge Interaktion mit dem Institut für medizinische Informatik und Statistik statt, das Zugang zu einem Teil der Daten

hat. Das Institut schafft somit mittels eigener Projekte "kritische" Masse, die klinisch-experimentellen Kollaborationen zur Verfügung steht.

### **1.5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen**

Die Biobank popgen am UK S-H ist Teil verschiedener Netzwerke, mit denen sie über verschiedene Kooperationen verbunden ist. Dazu zählen der Exzellenzcluster Entzündungsforschung „Inflammation at Interfaces“ (<http://www.inflammation-at-interfaces.de>), das Nationale Genomforschungsnetz „NGFN“ (<http://www.ngfn.de/>) und die „Kompetenznetze Deutschland“ ([www.kompetenznetze.de/](http://www.kompetenznetze.de/)). Weitere Kooperationen bestehen mit einer Vielzahl von Universitäten und Max Planck Instituten.

### **2.1. Erzielte Ergebnisse**

Unter Verwendung der **popgen** - Kohorten war die Beteiligung an verschiedenen hochrangig publizierten Studien möglich. Diese sind folgend zusammengefasst und im Detail über die angegebenen Referenzen einsehbar.

## **Genetische Studien unter Verwendung der im Förderzeitraum rekrutierten Analysepopulation**

### **Studie 1**

**Lifelong Reduction of LDL-Cholesterol Related to a Common Variant in the LDL-Receptor Gene Decreases the Risk of Coronary Artery Disease—A Mendelian Randomisation Study.** Rare mutations of the low-density lipoprotein receptor gene (LDLR) cause familial hypercholesterolemia, which increases the risk for coronary artery disease (CAD). Less is known about the implications of common genetic variation in the LDLR gene regarding the variability of cholesterol levels and risk of CAD. Imputed genotype data at the LDLR locus on 1.644 individuals of a population-based sample were explored for association with LDL-C level. Replication of association with LDL-C level was sought for the most significant single nucleotide polymorphism (SNP) within the LDLR gene in three European samples comprising 6 642 adults and 533 children. Association of this SNP with CAD was examined in six case-control studies involving more than 15 000 individuals. Each copy of the minor T allele of SNP rs2228671 within LDLR (frequency 11%) was related to a decrease of LDL-C levels by 0.19 mmol/L (95% confidence interval (CI) [0.13–0.24] mmol/L,  $p = 1.5610210$ ). This association with LDL-C was uniformly found in children, men, and women of all samples studied. In parallel, the T allele of rs2228671 was associated with a significantly lower risk of CAD (Odds Ratio per copy of the T allele: 0.82, 95% CI [0.76–0.89],  $p = 2.161027$ ). Adjustment for LDL-C levels by logistic regression or Mendelian Randomisation models abolished the significant association between rs2228671 with CAD completely, indicating a functional link between the genetic variant at the LDLR gene locus, change in LDL-C and risk of CAD. A common variant at the LDLR gene locus affects LDL-C levels and, thereby, the risk for CAD.

An dieser Studie hatte popgen unter Verwendung der Kriterien des Metabolischen Syndroms mit 2.200 KHK Patienten und 500 Kontrollen, sowie das Max Rubner Institut, Kiel mit 1.809 Kontrollen teilgenommen.

## **Studie 2**

**New susceptibility locus for coronary artery disease on chromosome 3q22.3.** We present a three-stage analysis of genome-wide SNP data in 1,222 German individuals with myocardial infarction and 1,298 controls, in silico replication in three additional genomewide datasets of coronary artery disease (CAD) and subsequent replication in B25,000 subjects. We identified one new CAD risk locus on 3q22.3 in MRAS ( $P \leq 7.44 \times 10^{-13}$ ; OR  $\approx 1.15$ , 95% CI  $\approx 1.11$ – $1.19$ ), and suggestive association with a locus on 12q24.31 near HNF1A-C12orf43 ( $P \leq 4.81 \times 10^{-7}$ ; OR  $\approx 1.08$ , 95% CI  $\approx 1.05$ – $1.11$ ).

An dieser Studie hatte popgen unter Verwendung der Kriterien des Metabolischen Syndroms mit 2.200 KHK Patienten und 500 Kontrollen teilgenommen.

## **Studie 3**

**Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants.** We conducted a genome-wide association study testing single nucleotide polymorphisms (SNPs) and copy number variants (CNVs) for association with early-onset myocardial infarction in 2,967 cases and 3,075 controls. We carried out replication in an independent sample with an effective sample size of up to 19,492. SNPs at nine loci reached genome-wide significance: three are newly identified (21q22 near MRPS6-SLC5A3-KCNE2, 6p24 in PHACTR1 and 2q33 in WDR12) and six replicated prior observations<sup>1–4</sup> (9p21, 1p13 near CELSR2-PSRC1-SORT1, 10q11 near CXCL12, 1q41 in MIA3, 19p13 near LDLR and 1p32 near PCSK9). We tested 554 common copy number polymorphisms (41% allele frequency) and none met the pre-specified threshold for replication ( $P > 10^{-3}$ ). We identified 8,065 rare CNVs but did not detect a greater CNV burden in cases compared to controls, in genes compared to the genome as a whole, or at any individual locus. SNPs at nine loci were reproducibly associated with myocardial infarction, but tests of common and rare CNVs failed to identify additional associations with myocardial infarction risk.

An dieser Studie hatte popgen unter Verwendung der Kriterien des Metabolischen Syndroms mit 2.200 KHK Patienten und 500 Kontrollen teilgenommen.

#### **Studie 4**

**Genome-wide haplotype association study identifies the SLC22A3-LPAL2-LPA gene cluster as a risk locus for coronary artery disease.** We identify the SLC22A3-LPAL2-LPA gene cluster as a strong susceptibility locus for coronary artery disease (CAD) through a genome-wide haplotype association (GWHA) study. This locus was not identified from previous genome-wide association (GWA) studies focused on univariate analyses of SNPs. The proposed approach may have wide utility for analyzing GWA data for other complex traits.

An dieser Studie hatte popgen unter Verwendung der Kriterien des Metabolischen Syndroms mit 2.200 KHK Patienten und 500 Kontrollen teilgenommen.

#### **Studie 5**

**Large Scale Association Analysis of Novel Genetic Loci for Coronary Artery Disease.** Combined analysis of 2 genome-wide association studies in cases enriched for family history recently identified 7 loci (on 1p13.3, 1q41, 2q36.3, 6q25.1, 9p21, 10q11.21, and 15q22.33) that may affect risk of coronary artery disease (CAD). Apart from the 9p21 locus, the other loci await substantive replication. Furthermore, the effect of these loci on CAD risk in a broader range of individuals remains to be determined. We undertook association analysis of single nucleotide polymorphisms at each locus with CAD risk in 11 550 cases and 11 205 controls from 9 European studies. The 9p21.3 locus showed unequivocal association (rs1333049, combined odds ratio [OR]<sub>1.20</sub>, 95% CI [1.16 to 1.25], probability value<sub>2.81\_10\_21</sub>). We also confirmed association signals at 1p13.3 (rs599839, OR<sub>1.13</sub> [1.08 to 1.19], *P*<sub>1.44\_10\_7</sub>), 1q41 (rs3008621, OR<sub>1.10</sub> [1.04 to 1.17], *P*<sub>1.02\_10\_3</sub>), and 10q11.21 (rs501120, OR<sub>1.11</sub> [1.05 to 1.18], *P*<sub>4.34\_10\_4</sub>). The associations with 6q25.1 (rs6922269, *P*<sub>0.020</sub>) and 2q36.3 (rs2943634, *P*<sub>0.032</sub>) were borderline and not statistically significant after correction for multiple testing. The 15q22.33 locus did not replicate. The 10q11.21 locus showed a possible sex interaction (*P*<sub>0.015</sub>), with a significant effect in women (OR<sub>1.29</sub> [1.15 to 1.45], *P*<sub>1.86\_10\_5</sub>) but not men (OR<sub>1.03</sub> [0.96 to 1.11], *P*<sub>0.387</sub>). There were no other strong interactions of any of the loci with other traditional risk factors. The loci at 9p21, 1p13.3, 2q36.3, and 10q11.21 acted independently and cumulatively increased CAD risk by 15% (12% to 18%), per additional risk allele. Findings provide strong evidence for association between at least 4 genetic loci and CAD risk. Cumulatively, these novel loci have a significant impact on risk of CAD at least in European populations.

An dieser Studie hatte popgen unter Verwendung der Kriterien des Metabolischen Syndroms mit 3.200 KHK Patienten und 1.000 Kontrollen teilgenommen.

## 2.2. Voraussichtlicher Nutzen

Im Rahmen des Vorhabens **popgen** werden keine Patente durch die Biobank selbst angestrebt.

Kooperierende Wissenschaftler sind aufgefordert, eventuelle Schutzrechte prinzipiell vor Beginn der Kooperation zu beantragen.

## 2.3. Bekannt gewordener Fortschritt bei anderen Stellen

Während der Durchführung des Vorhabens sind keine Fortschritte auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen bekannt geworden.

## 2.4. Erfolge und geplante Veröffentlichungen

1. Patrick Linsel-Nitschke, Anika Götz, Jeanette Erdmann, Ingrid Braenne, Peter Braund, Christian Hengstenberg, Klaus Stark, Marcus Fischer, Stefan Schreiber, Nour Eddine El Mokhtari, Arne S Schaefer, Jürgen Schrezenmeier, Diana Rubin, Anke Hinney, Thomas Reinehr, Christian Roth, Jan Ortlepp, Peter Hanrath, Alistair S. Hall, Massimo Mangino, Wolfgang Lieb, Claudia Lamina, Iris M. Heid, Angela Doering, Christian Gieger, Annette Peters, Thomas Meitinger, H.-Erich Wichmann, Inke R. König, Andreas Ziegler, Florian Kronenberg, Nilesh J Samani, Heribert Schunkert for the Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC) and the Cardiogenics Consortium (2008) ***PLoS ONE** 3(8): e2986.*
2. Jeanette Erdmann, Anika Goßhennig, Peter S Braund, Inke R König, Christian Hengstenberg, Alistair S Hall, Patrick Linsel-Nitschke, Sekar Kathiresan, Ben Wright, David-Alexandre Trégouet, Francois Cambien, Petra Bruse, Zouhair Aherrahrou, Arnika K Wagner, Klaus Stark, Stephen M Schwartz, Veikko Salomaa<sup>1</sup>, Roberto Elosua<sup>1</sup>, Olle Melander, Benjamin F Voight, Christopher J O'Donnell, Leena Peltonen, David S Siscovick, David Altshuler, Piera Angelica Merlini, Flora Peyvandi, Luisa Bernardinelli, Diego Ardissino, Arne Schillert, Stefan Blankenberg, Tanja Zeller, Philipp Wild, Daniel F Schwarz, Laurence Tiret, Claire Perret, Stefan Schreiber, Nour Eddine El Mokhtari, Arne S. Schaefer, Winfried März, Wilfried Renner, Peter Bugert, Harald Klüter, Jürgen Schrezenmeir, Diana Rubin, Stephen G Ball, Anthony J Balmforth, H-Erich Wichmann, Thomas Meitinger, Marcus Fischer, Christa Meisinger, Jens Baumert, Annette Peters, Willem H Ouwehand, Italian Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Working Group, Myocardial Infarction Genetics Consortium Wellcome Trust Case Control Consortium, Cardiogenics Consortium, Panos Deloukas, John R Thompson, Andreas Ziegler, Nilesh J Samani & Heribert Schunkert (2009) New susceptibility locus for coronary artery disease on chromosome 3q22.3 ***Nat Genetics** 41(3), 280-282*
3. Myocardial Infarction Genetics Consortium (2009) Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants ***Nat Genetics**, 41(3), 334-41*



4. David-Alexandre Trégouët, Inke R König, Jeanette Erdmann, Alexandru Munteanu, Peter S Braund, Alistair S Hall, Anika Großhennig, Patrick Linsel-Nitschke, Claire Perret, Maylis DeSuremain, Thomas Meitinger, Ben J Wright, Michael Preuss, Anthony J Balmforth, Stephen G Ball, Christa Meisinger, Cécile Germain, Alun Evans, Dominique Arveiler, Gérald Luc, Jean-Bernard Ruidavets, Caroline Morrison, Pim van der Harst, Stefan Schreiber, Katharina Neureuther, Arne S Schäfer, Peter Bugert, Nour E El Mokhtari, Jürgen Schrezenmeir, Klaus Stark, Diana Rubin, H-Erich Wichmann, Christian Hengstenberg, Willem Ouwehand, Wellcome Trust Case Control Consortium, Cardiogenics Consortium, Andreas Ziegler, Laurence Tiret, John R Thompson, Francois Cambien, Heribert Schunkert & Nilesh J Samani (2009), Genome-wide haplotype association study identifies the SLC22A3-LPAL2-LPA gene cluster as a risk locus for coronary artery disease. *Nat Genetics* 41(3), 283-285
5. Coronary Artery Disease Consortium (DNA, Genotyping, Data QC, and Informatics: J. Erdmann (Cochair), N. Soranzo (Cochair), P. Braund, P. Bruse, S.J. Bumpstead, P. Deloukas, R.M. Dunn, P. Ewels, S. Garner, R., Hardwick, A. Haukijärvi, M.J.R. Ghorri, J. Karvanen, K. Kuulasmaa, P. Laiho, R. McGinnis, W. McLaren, W. März, X. Ou, W.H. Ouwehand, C. Proust, R. Ravindrarajah, K. Rice, D. Saleheen, M. Sandhu, A.S. Schäfer, M. Scholz, K. Silander, J. Stephens, L. Tiret, M.D. Trip; Primary Investigators of Each Participating Study PopGen: A.S. Schäfer, N.-E. El Mokhtari, S. Schreiber (2009) Large Scale Association Analysis of Novel Genetic Loci for Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* doi: 10.1161/ATVBAHA.108.181388