

CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



JORNADA SOBRE HDL

Salida celular y transporte reverso de colesterol

D. Gómez-Coronado Cáceres

Servicio de Bioquímica-Investigación, Hospital Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España

CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

HDL;
Exportación de
colesterol;
Lecitina-colesterol
aciltransferasa;
Proteína transferidora
de ésteres de
colesterol;
Aterosclerosis

Resumen

La capacidad de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) para transportar el colesterol desde los tejidos periféricos hasta el hígado para su excreción se considera crucial para prevenir la acumulación de macrófagos “espumosos” en la íntima arterial. La adquisición del colesterol celular se inicia con la cesión de éste a la apolipoproteína (apo) A-I mediante ABCA1, generándose así pre- β -HDL. La esterificación del colesterol por la lecitina-colesterol aciltransferasa promueve la formación de HDL maduras (α -HDL). En humanos, prácticamente todos los ésteres de colesterol de las HDL llegan al hígado tras su transferencia a las lipoproteínas de muy baja (VLDL) y baja (LDL) densidad por la proteína transferidora de ésteres de colesterol y posterior captación mediante el receptor de LDL. Sin embargo, las HDL pueden entregar directamente colesterol libre al hígado mediante el receptor CLA-1/SR-BI, paso facilitado por la acción previa de la lipasa hepática. Estas últimas interacciones causan la liberación de HDL pequeñas y apo A-I, que adquirirán nuevamente colesterol en los tejidos periféricos.

© 2010 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.
Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

HDL;
Cholesterol efflux;
Lecithin-cholesterol
acyltransferase;
Cholesteryl ester
transfer protein;
Atherosclerosis

Cellular cholesterol efflux and reverse cholesterol transport

Abstract

The ability of high-density lipoproteins (HDL) to transport cholesterol from peripheral tissues to the liver for excretion is considered crucial to prevent the accumulation of foamy macrophages in the arterial intima. The acquisition of cellular cholesterol is initiated by ABCA1-mediated cholesterol efflux to apolipoprotein (apo) A-I, thus generating pre- β -HDL. Cholesterol esterification by lecithin-cholesterol acyltransferase promotes the formation of mature HDL (α -HDL). In humans, practically all HDL cholesterol esters

reach the liver after being transferred to very low (VLDL)- and low (LDL)-density lipoproteins by the cholesteryl ester transfer protein and subsequent uptake by the LDL receptor. However, HDL can deliver free cholesterol directly to the liver through the CLA-1/SR-B1 receptor, a step that is aided by the prior action of hepatic lipase. These latter interactions lead to the release of small HDL particles and apo A-I, which then can newly acquire cholesterol in the peripheral tissues.

© 2010 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.
All rights reserved.

Introducción

El transporte reverso de colesterol (TRC) es el proceso fisiológico mediante el cual el colesterol de los tejidos periféricos es transportado por las lipoproteínas de alta densidad (HDL) al hígado para su excreción en la bilis. Este transporte, que en humanos supone 6-9 mg de colesterol/ kg peso corporal/ día, viene impuesto por la incapacidad de las células para degradar el colesterol. Así, la mayoría de las células tan sólo tienen una limitada capacidad para oxidarlo, añadiéndole un grupo hidroxilo para incrementar su solubilidad y secretar los oxisteroles derivados al medio. No obstante, éste es un mecanismo minoritario de transporte de esteroides. En el hígado, el colesterol —y también los oxisteroles— sufre un mayor grado de oxidación y se convierte en ácidos biliares, o bien se excreta como tal en la bilis, el medio mayoritario de excreción del colesterol del organismo. El TRC, además de esencial para la homeostasis del colesterol, se considera clave para impedir la acumulación de este lípido en los macrófagos de la íntima arterial —que les confiere un fenotipo “espumoso”— y, por tanto, uno de los mecanismos en los que radican las propiedades antiaterogénicas de las HDL. La apolipoproteína (apo) A-I, como principal componente de las HDL, juega un papel central en el TRC, si bien estas lipoproteínas conforman una población de partículas muy heterogéneas en cuanto a tamaño, estructura y composición, reflejo de su complejo metabolismo.

Mecanismos de salida del colesterol celular

El paso inicial en el TRC consiste en la adquisición del colesterol celular excedente por las HDL o bien por la apo A-I (no asociada a lípidos o integrada en pequeñas partículas lipoproteicas) en el líquido intersticial o la íntima arterial (fig. 1). Los mecanismos implicados son diversos. Así, puede producirse una difusión acuosa, una salida facilitada por el receptor CLA-1/SR-BI, una salida activa mediada por los transportadores ABCA1 (del inglés *ATP-binding cassette A1*) o ABCG1 y, en el caso de macrófagos y adipocitos, una salida de colesterol asociado a la apo E que estas células sintetizan. La difusión acuosa tiene lugar entre regiones ricas en colesterol, como son las caveolas, y las HDL, si bien es poco específica en cuanto al aceptor del colesterol. De hecho, la difusión acuosa opera bidireccionalmente y el flujo neto lo determina el gradiente de concentración.

ABCA1 y ABCG1 son ATPasas que promueven el transporte unidireccional de colesterol desde la membrana plasmática

hacia sus respectivos aceptores. ABCA1 media la cesión de colesterol y fosfolípidos a la apo A-I, para lo cual parece requerirse una interacción directa entre ambas moléculas en la superficie celular. Se conoce desde hace tiempo que la unión de apo A-I a algún sitio de naturaleza proteica, no bien caracterizado, de la superficie celular estimula la translocación del colesterol intracelular, incluyendo el generado mediante la hidrólisis de los depósitos de ésteres de colesterol, a la membrana plasmática, desde donde el colesterol es cedido a la apo A-I. Así se forman HDL nacientes o pre- β -HDL (“pre- β ” hace referencia a su movilidad electroforética), con estructura discoidal, que crecerán en tamaño mediante la adquisición de colesterol celular adicional. La actividad de la lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT) esterificando el colesterol de las pre- β -HDL permitirá a éstas transformarse en partículas esféricas “maduras” o α -HDL (con movilidad electroforética α), que constituyen la amplia mayoría de las HDL circulantes (fig. 1). La transferencia de lípidos a la apo A-I mediada por ABCA1 es crítica para la salida de colesterol del macrófago, una célula que depende especialmente de este transportador para deshacerse del exceso de colesterol. Pero, además, dicha transferencia es esencial para la propia biogénesis de HDL en el organismo. Este proceso tiene lugar principalmente en el hígado y, en menor medida, en el intestino, los órganos que más apo A-I sintetizan (fig. 1). Ello se pone claramente de manifiesto en la deficiencia de ABCA1, responsable de la enfermedad de Tangier, que causa la práctica desaparición de las HDL de la circulación y la acumulación de macrófagos “espumosos” en múltiples tejidos.

ABCG1 no es capaz de transferir colesterol a la apo A-I, pero sí lo transfiere, aunque no acompañado de fosfolípidos, a las HDL nacientes y α -HDL. Por lo tanto, ABCA1 y ABCG1 cooperan en la exportación del colesterol celular: ABCA1 realiza la transferencia inicial de lípidos a la apo A-I y la partícula resultante recibe más colesterol de ABCG1 (fig. 1). En consonancia con este modelo, la acción combinada de ABCA1 y ABCG1 es importante para la homeostasis del colesterol en el macrófago y para el TRC desde esta célula en el ratón. Sin embargo, recientemente se ha cuestionado que ABCG1 tenga un papel esencial en los macrófagos humanos.

Sin menoscabo de la implicación de otros mecanismos de transporte, ABCA1 y ABCG1 también pueden mediar la exportación de oxisteroides. En particular, a ABCG1 se le ha asignado un papel en la cesión de esteroides celulares oxidados en C-7, como son el 7-cetocolesterol y el 7 β -hidroxicolesterol, a las HDL. El 7-cetocolesterol es el oxisterol más abundante en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas y en las placas de ateroma humanas. Por lo tanto, ABCG1 puede pro-

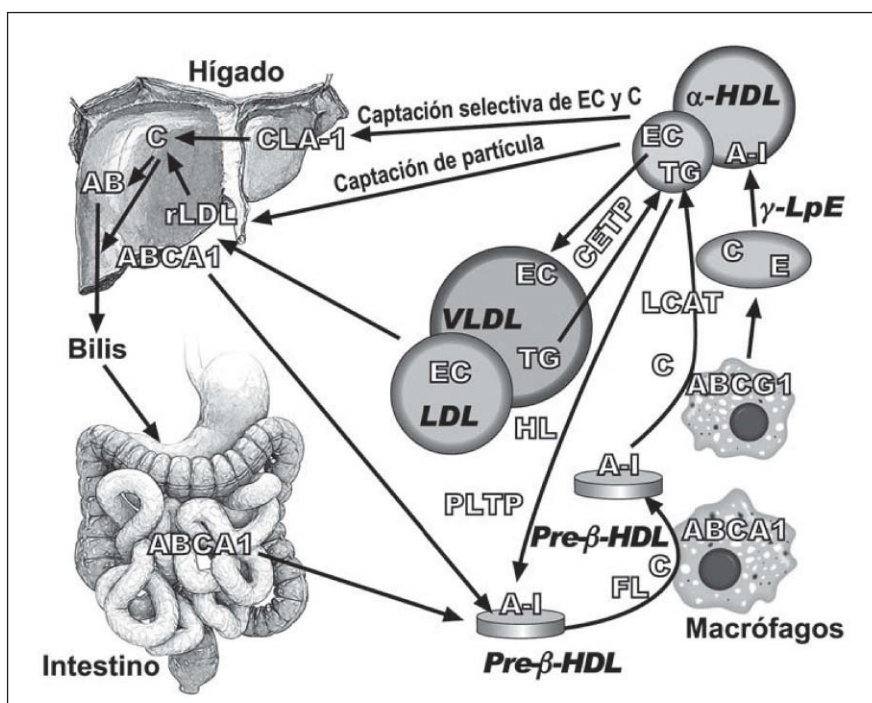


Figura 1 Transporte reverso del colesterol. AB: ácido biliar; A-I: apolipoproteína A-I; C: colesterol no esterificado; CETP: proteína transferidora de ésteres de colesterol; E: apolipoproteína E; EC: éster de colesterol; FL: fosfolípido; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HL: lipasa hepática; LCAT: lecitina-colesterol acil-transferasa; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PLTP: proteína transferidora de fosfolípidos; rLDL: receptor de LDL; TG: triglicérido; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

toger a los macrófagos y las células endoteliales, donde se expresa abundantemente, frente a los efectos deletéreos del 7-cetocolesterol.

CLA-1/SR-BI, que pertenece a la categoría de receptores *scavenger* de la clase B, facilita el transporte bidireccional de colesterol entre células y lipoproteínas, dependiendo el flujo neto del gradiente de concentración. Su especificidad en cuanto a partículasceptoras es similar a la de ABCG1. Sin embargo, estudios en ratones indican que CLA-1/SR-BI apenas contribuye al TRC desde el macrófago in vivo. Por otra parte, los macrófagos, así como los adipocitos, pueden secretar apo E asociada a lípidos. Éste parece ser el origen de las lipoproteínas γ -LpE (con migración electroforética γ), que se integrarán en otras partículas HDL para formar α -HDL grandes (en el rango de las HDL₂) y con apo E (fig. 1), una subpoblación que suele ser minoritaria en humanos.

No todos los mecanismos de adquisición del colesterol por aceptores extracelulares operan en la superficie celular; también pueden estar implicados procesos de retroendocitosis. Así, la apo A-I es captada por la célula para adquirir colesterol y fosfolípidos de un compartimento intracelular y el complejo lipoproteico así formado es secretado por la célula. La endocitosis, la translocación de lípidos a la apo A-I y la posterior exocitosis del complejo lipoproteico pueden estar mediados por ABCA1. Así lo sugiere, en primer lugar, la localización de ambas proteínas en el compartimento endosomal/lisosomal, del que tomarían los lípidos finalmente exportados por la célula. En segundo lugar, se ha observado que las células con mutaciones en NPC1, causantes de la acumulación de colesterol en los endosomas tardíos/lisosomas en la enfermedad de Niemann-Pick de tipo C, son deficientes cediendo colesterol a la apo A-I. Por otra parte, también se ha descrito que CLA-1/SR-BI media la endocitosis de partículas HDL que luego se liberan al espacio extracelular enriquecidas

en colesterol. Estos procesos pueden constituir un mecanismo para acceder eficientemente a determinados acervos intracelulares de colesterol.

La importancia relativa de los distintos mecanismos de exportación del colesterol depende de las proporciones de los distintos aceptores, el tipo celular y la situación fisiológica de la célula. La expresión de ABCA1, ABCG1 y apo E está regulada por el contenido celular de colesterol mediante el receptor nuclear LXR (del inglés *liver X receptor*), el cual es activado por determinados oxisteroles endógenos derivados del colesterol, de manera que cuando el colesterol aumenta se incrementa la transcripción de aquellas moléculas. Se ha estimado que en los macrófagos de ratón cargados con colesterol, el mecanismo mediado por ABCA1 es mayoritario, mientras que en los macrófagos no cargados predomina la difusión acuosa, no regulada. La contribución de CLA-1/SR-BI es minoritaria en ambas situaciones.

Esterificación del colesterol procedente de las células

La LCAT cataliza la esterificación del colesterol mediante la transferencia de un ácido graso en posición sn-2 de la lecitina al grupo 3- β -hidroxilo del colesterol utilizando como principal activador la apo A-I. Esta reacción da cuenta de la gran mayoría de los ésteres de colesterol plasmáticos (aproximadamente el 70% del colesterol plasmático total) y acontece principalmente en las HDL. Al incubar fibroblastos en presencia de plasma, el colesterol exportado por la célula aparece primero en la subfracción pre- β_1 -HDL y, a continuación, aparece esterificado por primera vez en las pre- β_3 -HDL, que contienen una importante proporción de la LCAT plasmática. La integración de estos ésteres de colesterol en el núcleo de la

partícula propicia que ésta adquiera forma esférica, por lo que la LCAT está implicada en la "maduración" de las HDL. Además, la LCAT promueve el aumento del tamaño de las α -HDL conforme éstas toman colesterol adicional, transformándose así las α -HDL₃ en α -HDL₂. Es pertinente señalar que en el plasma las HDL también pueden recibir colesterol y fosfolípidos desprendidos de quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) por efecto de la hidrólisis de sus triglicéridos a cargo de la lipoproteína lipasa (LPL), moléculas aquellas que también serán sustrato de la LCAT. Así, en la deficiencia de LCAT se acumulan en el plasma pre- β -HDL y α -HDL₃ pequeñas, ambas con un rápido catabolismo, buena parte del cual tiene lugar en el riñón. Como consecuencia de ello, las concentraciones de apo A-I y colesterol-HDL (cHDL) se reducen considerablemente.

La expansión del núcleo de la partícula con colesterol esterificado por la LCAT requiere la adquisición de más apo A-I y de apo A-II para cubrir la superficie de la HDL. Ello puede explicar que cuando la LCAT es defectuosa disminuya la proporción de HDL con apo A-I y apo A-II y que dichas apolipoproteínas se distribuyan mayoritariamente en partículas distintas. Por otra parte, en esta situación se altera profundamente la composición lipídica de las VLDL y LDL, las cuales, dado que también contienen asociada una fracción de la LCAT plasmática, se enriquecen en sustratos de la enzima. Sin embargo, y a pesar de las considerables distorsiones que se producen en el metabolismo lipoproteico, la deficiencia de LCAT no afecta de manera crítica al TRC desde los macrófagos periféricos, como tampoco suele asociarse a aterosclerosis prematura. Es posible que las HDL "inmaduras" que se acumulan en esta deficiencia sean capaces de mantener una eficiente extracción de colesterol de los macrófagos y posterior transporte al hígado, transporte que, en esta situación, sería únicamente de colesterol no esterificado.

Cesión del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad al hígado. Papel de la proteína transferidora de ésteres de colesterol

La entrega del colesterol de las HDL al hígado se puede realizar mediante 2 vías. Una es directa y consiste en la entrega del colesterol por la propia HDL. Esta vía implica al receptor CLA-1/SR-BI, el cual media una cesión selectiva de colesterol —tanto esterificado como no esterificado—, que no supone la captación de la partícula. También existe la posibilidad de la captación y degradación de las HDL con apo E, la cual es ligando del receptor de LDL. La otra vía es indirecta, y consiste en la transferencia de los ésteres de colesterol a las lipoproteínas con apo B (quilomicrones, VLDL y LDL) mediada por la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) y la subsiguiente captación hepática de dichas lipoproteínas mediante el receptor de LDL.

La CETP se sintetiza principalmente en hígado, tejido adiposo y bazo, y también la producen los macrófagos. La mayor parte de la CETP viaja en el plasma unida a las HDL. Dicha proteína promueve la redistribución no sólo de los ésteres de colesterol, sino también de los triglicéridos entre las lipoproteínas plasmáticas. Así, la acción de la CETP resulta en una transferencia neta de ésteres de colesterol desde las HDL, partículas donde se originan, a las lipoproteínas ricas

en triglicéridos (quilomicrones y VLDL) y LDL, y en una transferencia neta y, aproximadamente, equimolar de triglicéridos desde las lipoproteínas ricas en éstos a las HDL (fig. 1). En el plasma humano también media el intercambio de triglicéridos de VLDL por ésteres de colesterol de LDL. La acción de la lipasa hepática (HL) sobre los triglicéridos de las HDL, y posiblemente también la actividad fosfolipásica de la lipasa endotelial, propician la reducción del tamaño de la partícula y la liberación concomitante de apo A-I. Dicha partícula más pequeña (HDL₃) y la apo A-I (libre o en partículas del tipo pre- β ₁-HDL) pueden reciclarse para tomar nuevamente colesterol de los tejidos periféricos (fig. 1). No obstante, la HL también puede favorecer la cesión del colesterol a los hepatocitos por la vía directa, puesto que la remodelación de la partícula que cataliza facilita la interacción de ésta con CLA-1/SR-BI. Por otro lado, la HL también hidroliza los triglicéridos de las LDL, generando LDL pequeñas. La transferencia de triglicéridos desde VLDL a HDL y LDL se ve potenciada en la hipertrigliceridemia, situación en la que, consecuentemente, se acumulan HDL y LDL pequeñas y densas. El enriquecimiento excesivo de las HDL en triglicéridos merma la capacidad de éstas para ceder colesterol mediante CLA-1/SR-BI. Así pues, en determinadas situaciones, la CETP contribuye al desarrollo de un perfil lipoproteico proaterogénico.

La lipólisis de las VLDL por la LPL estimula la transferencia de ésteres de colesterol desde las HDL a las VLDL, con lo que, al tener estas partículas un metabolismo más acelerado, se favorece el TRC. Este fenómeno se relaciona con la acumulación de ácidos grasos en la superficie de las VLDL, que aumenta la unión de CETP a estas partículas. Por otro lado, desde los años ochenta del siglo pasado se conocía que la síntesis y la concentración plasmática de CETP aumentan en respuesta a una dieta rica en colesterol. De manera similar, la carga de los macrófagos con colesterol incrementa la secreción de CETP. Hoy se sabe que estos efectos están mediados por la activación de LXR. Estos hallazgos demuestran que el flujo de ésteres de colesterol hacia las lipoproteínas con apo B está modulado por el metabolismo lipoproteico y el estado fisiológico del animal. Es pertinente indicar que en el hígado LXR también incrementa la expresión de los transportadores de membrana ABCG5 y ABCG8, que forman un heterodímero encargado de excretar el colesterol al canalículo biliar. Así pues, LXR coordina el transporte del colesterol desde los tejidos periféricos hasta el hígado y su posterior excreción en la bilis.

En el ratón y la rata, especies que no poseen CETP, la captación hepática del colesterol de las HDL mediante CLA-1/SR-BI es una vía cuantitativamente muy importante y que contribuye eficientemente a la síntesis de ácidos biliares. En el caso de los humanos, que sí poseen CETP, cabe preguntarse cuál es la importancia relativa de ambas vías de transporte. Recientemente, se ha documentado que en humanos casi todo el colesterol de las HDL que se excreta en la bilis llega al hígado en lipoproteínas con apo B, mientras que la entrega directa a cargo de las HDL es minoritaria. Esto, junto con el limitado papel de CLA-1/SR-BI en la salida del colesterol del macrófago in vivo, podría corresponderse con el hecho de que no se conocen mutaciones de CLA-1/SR-BI fisiológicamente relevantes. A pesar de ello, no puede descartarse que ante una deficiencia genética o inhibición farmacológica de CETP éstas puedan compensarse mediante el aumento de la

captación hepática del colesterol de HDL a través de la vía directa. Es lo que sucede en conejos tratados con un inhibidor de CETP, en los que el catabolismo de los ésteres de colesterol de las HDL no se ve comprometido. Esto sugiere un aumento de la captación hepática de colesterol mediante CLA-1/SR-BI, pero también habría que considerar una significativa contribución de la captación de partículas HDL con apo E, abundantes en esta situación (v. más adelante), mediante el receptor de LDL.

El impacto de CETP en el TRC es complejo y confuso, y depende en gran medida de la especie. Por ejemplo, un estudio ha descrito que la expresión de la CETP humana en el ratón estimula el TRC desde los macrófagos periféricos, y el tratamiento con torcetrapib, inhibidor de aquella proteína, lo reduce. Por el contrario, en el hámster, especie que expresa CETP, pero menos que los humanos, el torcetrapib incrementa el TRC desde los macrófagos, efecto que se acompaña del aumento de la concentración de cHDL. El papel de CETP en la aterosclerosis tampoco tiene una interpretación sencilla y está condicionado por la especie y el contexto metabólico. Se ha propuesto que, en general, CETP es deletérea cuando el catabolismo de las lipoproteínas con apo B está comprometido, como sucede en la deficiencia del receptor de LDL, mientras que es antiaterogénica cuando aquel es eficiente, y esto último es así incluso en presencia de una reducida concentración de cHDL.

Los individuos con deficiencia genética de CETP presentan elevadas concentraciones de cHDL y apo A-I y acumulan HDL grandes (HDL₂), ricas en colesterol esterificado y apo E. Diversos estudios, incluyendo estudios en humanos, han mostrado que la inhibición de la actividad de la CETP produce un perfil lipoproteico similar al anterior, por lo que esta proteína ha suscitado gran interés como diana farmacológica para aumentar las concentraciones de HDL en la prevención de la enfermedad coronaria. No obstante, y atendiendo al impacto cardiovascular desfavorable en algunos pacientes con deficiencia genética de CETP, ello también ha planteado la cuestión de que los cambios cualitativos en las HDL puedan mermar la funcionalidad de éstas y, en el caso que nos ocupa, disminuir la eficiencia del TRC. Ahora bien, es interesante reseñar que las HDL aisladas de sujetos deficientes en CETP o tratados con el inhibidor torcetrapib son incluso más efectivas que las HDL de sujetos control adquiriendo colesterol de macrófagos *in vitro*. Sin embargo, el tratamiento de humanos o conejos con torcetrapib no altera la tasa de excreción fecal de esteroides, utilizada como medida del TRC total en el organismo. En consonancia con estas observaciones, se ha documentado que el flujo de colesterol desde los órganos periféricos al hígado es independiente del grado de expresión de la CETP de simio en el ratón. Sin embargo, ello contrasta con los resultados expuestos anteriormente acerca del TRC desde los macrófagos en el ratón y el hámster. Posiblemente, estas diferencias se deban al hecho de que el TRC específicamente desde los macrófagos representa una fracción muy pequeña de la medida total del TRC en el organismo, que será el balance de un sistema de factores más complejo.

Regeneración de aceptores del colesterol celular

Las remodelaciones que sufren las HDL en el hígado permiten, además de la cesión del colesterol a los hepatocitos, regenerar partículas que pueden aceptar nuevamente colesterol celular, promoviéndose así el reinicio del TRC en los tejidos periféricos. Ya se ha comentado que la lipólisis mediada por la HL supone una reducción del tamaño de la partícula y el desprendimiento concomitante de apo A-I de su superficie, posiblemente integrada en partículas del tipo pre- β_1 -HDL. La captación selectiva del colesterol que portan las HDL mediante CLA-1/SR-BI induce una reducción adicional del tamaño de la partícula, con lo que ésta empobrecida en lípidos, también queda disponible para tomar nuevamente colesterol de los tejidos extrahepáticos. Aunque de manera indirecta, la acción previa de la CETP enriqueciendo el núcleo de las HDL en triglicéridos, sustrato de la HL, también favorece la regeneración de dichas partículas.

Además de las anteriores, se han propuesto otras moléculas que promueven la formación de pre- β -HDL. Una de ellas es la proteína transferidora de fosfolípidos (PLTP), que pertenece a la familia de la CETP. La PLTP transfiere fosfolípidos entre distintas α -HDL, causando el aumento del tamaño de éstas, de manera que acaban fusionándose y liberando pre- β -HDL (fig. 1). La PLTP es diana de LXR en hígado y macrófagos, poniéndose así de manifiesto otro proceso adicional que puede activarse en respuesta a un aumento en la concentración de colesterol. Por otro lado, la apo M, una apolipoproteína minoritaria en el plasma y en las HDL, favorece la formación de pre- β -HDL, pero el mecanismo implicado aún no se conoce.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía recomendada

- Barter PJ, Brewer HB Jr, Chapman MJ, Hennekens CH, Rader DJ, Tall AR. Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:160-7.
- Marcel YL, Ouimet M, Wang MD. Regulation of cholesterol efflux from macrophages. *Curr Opin Lipidol.* 2008;19:455-61.
- Rader DJ, Alexander ET, Weibel GL, Billheimer J, Rothblat GH. The role of reverse cholesterol transport in animals and humans and relationship to atherosclerosis. *J Lipid Res.* 2009;50:S189-94.
- Tall AR, Yvan-Charvet L, Terasaka N, Pagler T, Wang N. HDL, ABC transporters, and cholesterol efflux: implications for the treatment of atherosclerosis. *Cell Metab.* 2008;7:365-75.
- Tchoua U, D'Souza W, Mukhamedova N, Blum D, Niesor E, Mizrahi J, et al. The effect of cholesteryl ester transfer protein overexpression and inhibition on reverse cholesterol transport. *Cardiovasc Res.* 2008;77:732-9.
- Zannis VI, Chroni A, Krieger M. Role of apo A-I, ABCA1, LCAT, and SR-BI in the biogenesis of HDL. *J Mol Med.* 2006;84:276-94.