



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



JORNADA SOBRE HDL

La elevación del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad: perspectiva futura. La CETP como diana terapéutica

F. Civeira*, R. Mateo-Gallego, E. Burillo y A. Cenarro

Unidad de Lípidos y Laboratorio de Investigación Molecular, Hospital Universitario Miguel Servet, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS), Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

PALABRAS CLAVE

CETP;
Ateromatosis;
HDL;
Inhibición de CETP

Resumen

La CETP (*cholesteryl ester transfer protein*) es la proteína responsable de la transferencia de lípidos neutros entre las lipoproteínas. La CETP juega un papel clave en la homeostasis del colesterol, especialmente en la redistribución de colesterol entre partículas y en el transporte reverso de colesterol, por lo que la modificación de su actividad puede modificar el desarrollo y la evolución de la ateromatosis. Los efectos de la inhibición de CETP incluyen: reducción de colesterol LDL y aumento del colesterol HDL y apo A-1, aumento en el tamaño de las partículas LDL y HDL, y reducción del colesterol en las partículas ricas en triglicéridos. En consonancia, la inducción de expresión de la actividad CETP en ratones aumenta la susceptibilidad a la aterosclerosis mientras que la inhibición de la actividad CETP en conejos tiende a reducir su desarrollo. Sin embargo, el papel de la inhibición de CETP en la ateromatosis en humanos está todavía por definir.

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

KEYWORDS

CETP;
Atheromatosis;
HDL;
CETP inhibition

Elevation of high-density lipoprotein cholesterol: future perspective. Cholesteryl ester transfer protein as a therapeutic target

Abstract

Cholesteryl ester transfer protein (CETP) facilitates transfer of neutral lipids between lipoprotein classes. CETP plays a key role in cholesterol homeostasis, especially in the redistribution of cholesterol among particles and in reverse cholesterol transport. Consequently, modifying the activity of this protein could influence the development and progression of atheromatosis. The effects of inhibiting CETP include reductions in low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol and cholesterol in triglyceride-rich particles and increases in high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol, apolipoprotein A-1 and the size of LDL and HDL particles. The induction of expression of CETP activity in mice increases

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: civeira@unizar.es (F. Civeira).

susceptibility to atherosclerosis, while inhibition of CETP activity in rabbits tends to reduce its development. However, the role of CETP inhibition in atheromatosis in humans remains to be established.

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

Introducción

La CETP (proteína transportadora de ésteres de colesterol, *cholesteryl ester transfer protein*) es una glucoproteína plasmática de 79 kDa sintetizada en el hígado y que es transportada principalmente por las partículas de lipoproteínas de alta densidad (HDL). La CETP está presente en humanos, primates, conejos y hámsters, pero no se encuentra en perros, caballos, cerdos o ratones¹. La CETP es responsable de toda la transferencia de lípidos neutros entre las lipoproteínas plasmáticas movilizand o ésteres de colesterol desde la partícula HDL hacia las lipoproteínas de muy baja (VLDL), intermedia (IDL) y baja (LDL) densidad con intercambio de triglicéridos que son incorporados a las partículas HDL. Por este motivo, la CETP es una proteína fundamental en el control de la concentración del colesterol unido a HDL (cHDL) en humanos.

La CETP tiene un dominio tubular hidrofóbico en su molécula que le permite el transporte de los lípidos neutros (ésteres de colesterol y triglicéridos). De esta forma, el colesterol transportado por las HDL vuelve a las LDL para su catabolismo hepático o periférico fundamentalmente a través del receptor de las LDL. Cuando la concentración de VLDL es normal, es decir en situaciones de normotrigliceridemia, al aceptor principal de los ésteres de colesterol desde las HDL es la partícula LDL. Sin embargo, en presencia de hipertrigliceridemia son las partículas VLDL las aceptoras fundamentales del cHDL. Especialmente en esta situación, la acción conjunta de la CETP y de la lipasa hepática reduce el tamaño de las HDL y LDL generando HDL pobres en lípidos y LDL pequeñas y densas que se han demostrado como partículas muy aterogénicas. Resulta evidente que la CETP juega un papel clave en la homeostasis del colesterol en humanos, muy especialmente en el redistribución de colesterol entre partículas y en el transporte reverso de colesterol por lo que la modificación de la actividad CETP puede modificar el desarrollo y evolución de la atheromatosis².

Efectos en el metabolismo lipídico de la inhibición de CETP en humanos

Al menos 3 inhibidores diferentes de la CETP se han estudiado en humanos: dalcetrapib, torcetrapib y anacetrapib, con diferentes mecanismos de acción, diferente potencia en la inhibición sobre la CETP y ascensos variables en la concentración de cHDL³. Los principales efectos de los 3 inhibidores mencionados se describen en la tabla 1. Aunque con intensidad variable, los efectos de los inhibidores de la CETP en humanos producen un cambio sustancial en el perfil lipídico y lipoproteico, muy especialmente en las parti-

Tabla 1 Potencia de la inhibición de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) y efecto sobre la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) de los diferentes fármacos

	Dalcetrapib	Torcetrapib	Anacetrapib
mg/ día	600	60	100
Inhibición de CETP (%)	33	35	70
Aumento de la concentración de CETP (%)	60	120	210
Incremento en cHDL (%)	27	63	84

Datos tomados de referencia 3.

Tabla 2 Efectos en el metabolismo lipídico de la inhibición de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP)

Aumenta la concentración de cHDL
Aumenta el tamaño de las partículas HDL
Aumenta la concentración de la apo A-I
Aumenta el número de partículas HDL
Reduce la concentración de cLDL
Aumenta el tamaño de las partículas LDL
Reduce el contenido en colesterol de las partículas VLDL

apo: apolipoproteína; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

culas HDL, pero también en las partículas VLDL y LDL. La concentración de colesterol total apenas se modifica con dalcetrapib y torcetrapib, y tiende a bajar en torno al 15-20% con dosis altas de anacetrapib. Los triglicéridos se modifican poco con dalcetrapib, y bajan en torno al 10 y 25% con torcetrapib y anacetrapib, respectivamente. Las diferencias más evidentes se obtienen en la concentración de cHDL con ascensos entre el 25-30% para dalcetrapib, 40-72% para torcetrapib y hasta 139% con 150 mg/ día de anacetrapib. Muy consistentes son también los descensos que se obtienen en la concentración de colesterol unido a LDL (cLDL) que son < 10% para dalcetrapib, en torno al 25% para torcetrapib y entre el 40-60% para anacetrapib. La apolipoproteína (apo) A-I aumenta y la apo B disminuye de forma paralela a las modificaciones en las concentraciones de cHDL y

cLDL, aunque siempre en proporción menor que las modificaciones que se producen en el cHDL y cLDL. Junto a los cambios en las concentraciones lipídicas, los inhibidores de CETP modifican también el tamaño de las lipoproteínas que han sido analizadas por espectroscopia con resonancia magnética⁴. El ascenso en el cHDL se debe fundamentalmente al incremento en la fracción HDL₂, es decir en las HDL más grandes, lo que produce un aumento en el diámetro de las HDL. El tamaño de las LDL también se modifica al disminuir las partículas LDL pequeñas y densas, por lo que el diámetro medio de las LDL también aumenta⁴. Por tanto, los cambios lipídicos que se obtienen con los inhibidores de la CETP son cuantitativamente y cualitativamente importantes, ya que reducen cuantitativamente y cualitativamente las lipoproteínas proaterogénicas y aumentan las cardioprotectoras, lo que convierte a este grupo de fármacos en una herramienta potencial en el tratamiento de la arteriosclerosis.

Efecto de la deficiencia o inhibición de CETP sobre el transporte reverso de colesterol

La capacidad de las HDL de favorecer el transporte reverso de colesterol desde los tejidos periféricos, muy especialmente desde los macrófagos cargados de lípidos, hasta el hígado es uno de los mecanismos antiaterogénicos mejor conocidos de las partículas HDL. Asimismo, la transferencia de colesterol desde las células endoteliales a las HDL también parece jugar un papel relevante en otro mecanismo beneficioso de las HDL, como la mejoría de la disfunción endotelial⁵.

La capacidad de las HDL₂ procedentes de 4 sujetos con deficiencia de CETP se ha estudiado en macrófagos peritoneales de ratón y macrófagos humanos cargados de colesterol⁶. El eflujo obtenido por las HDL de los sujetos con deficiencia de CETP fue entre 2 y 3 veces superior al eflujo obtenido por partículas HDL₂ de sujetos control después de ajustar por cantidad de proteína de HDL. Esto indica que las HDL de los sujetos con deficiencia de CETP mantienen, incluso aumentada, la capacidad de aceptar colesterol desde macrófagos. Esta capacidad de eflujo aumentada guardó relación directa con la cantidad de apo E y LCAT (*lecithin-cholesterol acyltransferase*) de las HDL₂⁶. Cuando el experimento se realizó silenciando la expresión de ABCG1 con ARN de interferencia, pudo demostrarse que el aumento del eflujo fue dependiente de ABCG1.

El eflujo de colesterol también se ha estudiado en las HDL obtenidas de sujetos tras la administración de inhibidores de CETP. Tras la administración de 60 mg de torcetrapib, el eflujo aumentó de forma semejante al aumento en la concentración del cHDL obtenida (+50%), y fue semejante a la muestra pretratamiento cuando se ajustó por la concentración de cHDL. El eflujo fue mayor en dosis más altas (120 mg/día) de torcetrapib⁷ y prácticamente desaparecía al silenciar tanto ABCG1 como ABCA1.

Los datos de eflujo en sujetos con deficiencia de CETP genética o adquirida tras inhibición farmacológica demuestran que las HDL de estos sujetos conservan la capacidad de aceptar colesterol desde macrófagos cargados de colesterol "in vitro", lo que puede inhibir el desarrollo de arteriosclerosis⁸.

CETP y arteriosclerosis experimental

Varias evidencias procedentes de modelos animales apoyan el papel antiaterogénico de la inhibición de CETP. Las especies animales, como los conejos, con actividad CETP son más susceptibles al desarrollo de aterosclerosis cuando se les somete a una dieta rica en colesterol que las especies sin actividad CETP, como los ratones. La introducción de actividad CETP de simios en ratones produce una reducción dependiente de la dosis de la concentración de cHDL, y un aumento discreto en las concentraciones de cVLDL y cLDL, y apo B. Estos cambios lipídicos se acompañan de un aumento en la susceptibilidad a la aterosclerosis inducida por una dieta aterogénica en relación directa con la transferencia de colesterol desde las HDL a las VLDL y LDL⁹. Resultados semejantes se han obtenido al introducir actividad CETP humana en ratones deficientes en apo E y receptor LDL⁹. En este último modelo, la aterosclerosis inducida por la expresión de CETP pudo evitarse al hacer sobreexpresar apo A-I a los ratones⁹. Sin embargo, la introducción de CETP ha demostrado un papel antiaterogénico en ratones expresando apo C-III humana. Estos animales tienen triglicéridos muy aumentados en partículas remanentes que disminuyen al introducir actividad CETP. Algo semejante ocurre en ratones que expresan LCAT humana, en los que la actividad CETP se comporta como antiaterogénica¹⁰.

En conejos que tienen de forma natural actividad CETP, la inhibición de ésta se acompaña de un descenso en la concentración de colesterol total, aumento en la concentración de cHDL, aumento en la expresión del receptor LDL y una importante reducción en la arteriosclerosis inducida por dieta⁸. Este efecto antiaterogénico de la inhibición se obtiene tanto con la inhibición de la expresión génica como tras la administración oral de un inhibidor de CETP¹¹.

Mutaciones y polimorfismos de CETP y riesgo de enfermedad cardiovascular en humanos

Una forma de conocer el efecto de la actividad CETP y del potencial efecto a largo plazo de los inhibidores de la CETP en humanos es analizando el efecto de las variantes genéticas en CETP que modifican de forma significativa su actividad plasmática. Al menos 3 polimorfismos genéticos comunes en CETP, *TaqIB* (rs708272), *I405V* (rs5882) y *-629C>A* (rs1800775), han demostrado en varios estudios que asocian una disminución de CETP y un aumento en la concentración de cHDL (tabla 3). Un metaanálisis reciente que agrupó un total de 92 estudios caso-control, ha puesto de manifiesto que una reducción del 20% en la actividad CETP asocia ascensos en las concentraciones de cHDL y apo A-I del 5 y el 3% respectivamente, y una reducción de riesgo de enfermedad coronaria del 5%². La reducción del riesgo coronario fue la esperada por la modificación en el cHDL observada.

De igual modo, en un estudio prospectivo reciente de una cohorte de 18.245 mujeres libres de enfermedad cardiovascular al inicio (Women's Genome Health Study) los polimorfismos de un único nucleótido (SNP) de CETP que se asociaron con una concentración más alta de cHDL también lo hicieron con un menor riesgo futuro de infarto de miocar-

Tabla 3 Efectos sobre el metabolismo lipídico y enfermedad coronaria de los principales polimorfismos de la lipoproteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP)

	TaqIB	I405V	—629C>A
Masa CETP (%)	—22,2	—13,5	—22,5
Actividad CETP (%)	—20,5	—22,9	—15,5
cHDL (%)	5,9	3,4	6,3
Triglicéridos (%)	—2,9	—3,3	—3,4
cLDL (%)	—3,1	—0,5	—2,9
apo A-I (%)	3,3	2,2	2,4
Riesgo EC (<i>odds ratio</i>)	0,95 (0,92-0,99)	0,94 (0,89-1,00)	0,95 (0,91-1,00)

apo: apolipoproteína; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EC: enfermedad coronaria.

Datos tomados de referencia 12.

dio¹³. También en un estudio prospectivo de 7 años de seguimiento en Hawái realizado en americanos de ascendencia japonesa (Honolulu Heart Program), sugiere que las mutaciones asociadas con actividad reducida de CETP y concentraciones elevadas de cHDL (> 60 mg/dl) confieren un menor riesgo de enfermedad coronaria¹⁴. Sin embargo, otros estudios en población no japonesa ha mostrado resultados contradictorios, incluso un riesgo aumentado de enfermedad coronaria en sujetos con mutaciones en CETP y concentraciones elevadas de cHDL¹⁵. Otro metaanálisis que separó el efecto de las mutaciones y polimorfismos de CETP en sujetos de alto riesgo, por un lado, y en población general, por otro, ha demostrado que las variantes genéticas que asocian una menor actividad CETP asocian mayor riesgo cardiovascular en población general¹⁶.

Actividad CETP plasmática y enfermedad cardiovascular

En un estudio austriaco, la actividad CETP fue analizada en 1.389 sujetos hipercolesterolémicos en prevención secundaria en tratamiento con pravastatina, que fueron seguidos durante 2 años. Los pacientes en el cuartil más bajo de actividad CETP al inicio del seguimiento, tuvieron un riesgo 3,2 veces superior (intervalo de confianza del 95%, 1,65-6,23; $p = 0,001$) de presentar un nuevo episodio cardiovascular que los pacientes en el cuartil más alto de actividad CETP, a pesar de concentraciones más altas de cLDL¹⁷. Sin embargo, el estudio EPIC-Norfolk (European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition) ha publicado una asociación positiva entre la actividad CETP plasmática y la enfermedad cardiovascular, que fue especialmente relevante en los sujetos con concentraciones elevadas de triglicéridos al inicio del seguimiento¹⁸.

Por último, la actividad CETP fue medida en 1.978 participantes del estudio Framingham libres de enfermedad cardiovascular al inicio del seguimiento entre 1987 y 1990. Tras una media de seguimiento de 15,1 años, la actividad CETP se relacionó de forma negativa e independiente con la aparición de enfermedad cardiovascular, poniendo en duda el beneficio de la inhibición de CETP en la prevención cardiovascular¹⁹.

Conclusiones

La inhibición de la actividad CETP plasmática produce cambios en las lipoproteínas plasmáticas que sugieren que pueden ser de gran beneficio en la prevención cardiovascular. La inhibición de CETP en modelos animales confirma en algunos casos el beneficio de esta intervención. Los datos en humanos son más discordantes. Los polimorfismos de CETP que se acompañan de una disminución de su actividad y aumento en la concentración de cHDL tienden a presentar una discreta disminución de la incidencia de enfermedad coronaria. Sin embargo, una actividad CETP espontánea baja en la población general muestra resultados dispares con respecto al riesgo cardiovascular en estudios prospectivos. Por último, el fracaso de la inhibición de CETP en el estudio ILLUMINATE²⁰ con torcetrapib, a pesar de ascensos importantes en la concentración de cHDL, obliga a esperar a futuros ensayos clínicos en marcha para saber el verdadero papel de la inhibición CETP en la prevención cardiovascular.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Shah PK. The Yin and Yang of cholesteryl ester transfer protein in cardiovascular disease. *Circulation*. 2009;120:2408-10.
- Stein O, Stein Y. Lipid transfer proteins (LTP) and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2005;178:217-30.
- Vergeer M, Stoes ES. The pharmacology and off-target effects of some cholesterol ester transfer protein inhibitors. *Am J Cardiol*. 2009;104 10 Suppl:32E-8E.
- Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, Bloedon LT, Digenio AG, Clark RW, et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2004;350: 1505-15.
- Tall AR. The effects of cholesterol ester transfer protein inhibition on cholesterol efflux. *Am J Cardiol*. 2009;104 10 Suppl:39E-45E.
- Matsuura F, Wang N, Chen W, Jiang XC, Tall AR. HDL from CETP-deficient subjects shows enhanced ability to promote cholesterol efflux from macrophages in an apoE- and ABCG1-dependent pathway. *J Clin Invest*. 2006;116:1435-42.

7. Yvan-Charvet L, Matsuura F, Wang N, Bamberger MJ, Nguyen T, Rinninger F, et al. Inhibition of cholesteryl ester transfer protein by torcetrapib modestly increases macrophage cholesterol efflux to HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:1132-8.
8. 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.
9. Plump AS, Masucci-Magoulas L, Bruce C, Bisgaier CL, Breslow JL, Tall AR. Increased atherosclerosis in apoE and LDL receptor gene knock-out mice as a result of human cholesteryl ester transfer protein transgene expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:1105-10.
10. Foger B, Chase M, Amar MJ, Vaisman BL, Shamburek RD, Paigen B, et al. Cholesteryl ester transfer protein corrects dysfunctional high density lipoproteins and reduces aortic atherosclerosis in lecithin cholesterol acyltransferase transgenic mice. *J Biol Chem.* 1999;274:36912-20.
11. Okamoto H, Yonemori F, Wakitani K, Minowa T, Maeda K, Shinkai H. A cholesteryl ester transfer protein inhibitor attenuates atherosclerosis in rabbits. *Nature.* 2000;406:203-7.
12. Thompson A, Di Angelantonio E, Sarwar N, Erqou S, Saleheen D, Dullaart RP, et al. Association of cholesteryl ester transfer protein genotypes with CETP mass and activity, lipid levels, and coronary risk. *JAMA.* 2008;299:2777-88.
13. Ridker PM, Paré G, Parker AN, Zee RY, Miletich JP, Chasman DI. Polymorphism in the CETP gene region, HDL cholesterol, and risk of future myocardial infarction: Genome wide analysis among 18 245 initially healthy women from the Women's Genome Health Study. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;2:26-33.
14. Qurb JD, Abbott RD, Rodríguez BL, Masaki K, Chen R, Sharp DS, et al. A prospective study of HDL-C and cholesteryl ester transfer protein gene mutations and the risk of coronary heart disease in the elderly. *J Lipid Res.* 2004;45:948-53.
15. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Steffensen R, Jensen G, Tybjaerg-Hansen A. Elevated HDL cholesterol is a risk factor for ischemic heart disease in white women when caused by a common mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene. *Circulation.* 2000;101:1907-12.
16. Dullaart RP, Suiter WJ. Common variation in the CETP gene and the implications for cardiovascular disease and its treatment: an updated analysis. *Pharmacogenomics.* 2008;9:747-63.
17. Marschang P, Sandhofer A, Ritsch A, Fišer I, Kvas E, Patsch JR. Plasma cholesteryl ester transfer protein concentrations predict cardiovascular events in patients with coronary artery disease treated with pravastatin. *J Intern Med.* 2006;260:151-9.
18. Boekholdt SM, Kuivenhoven JA, Wareham NJ, Peters RJ, Jukema JW, Luben R, et al. Plasma levels of cholesteryl ester transfer protein and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the prospective EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition)-Norfolk population study. *Circulation.* 2004;110:1418-23.
19. Vasan RS, Pencina MJ, Robins SJ, Zachariah JP, Kaur G, D'Agostino RB, et al. Association of circulating cholesteryl ester transfer protein activity with incidence of cardiovascular disease in the community. *Circulation.* 2009;120:2414-20.
20. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al; ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med.* 2007;357:2109-22.