

Modalidade do trabalho: Ensaio teórico
Evento: XXIV Seminário de Iniciação Científica

INIBIDORES DA CETP: EFICIÊNCIA NO TRANSPORTE REVERSO DO COLESTEROL PELAS HDL-2 E HDL-3¹

Elisandro Da Silva², Angela Maria Blanke Sangiovo³, Flávia Suelen De Oliveira Pereira⁴, Bruna Comparsi⁵.

¹ Trabalho de Revisão Bibliográfica

² Acadêmico bolsista voluntário de iniciação científica PIBIC do Curso de Graduação em Biomedicina CNEC/IESA, maninhociclista@gmail.com

³ Acadêmica bolsista de iniciação científica PIBIC do Curso de Graduação em Biomedicina CNEC/IESA, angelasangiovo2@hotmail.com

⁴ Acadêmica bolsista voluntária de iniciação científica PIBIC do Curso de Graduação em Biomedicina CNEC/IESA, flaviapereira07@hotmail.com@hotmail.com

⁵ Professora CNEC/IESA, Doutora em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica, brunacomparsi@hotmail.com

1.Introdução: As lipoproteínas são estruturas esféricas constituídas em sua região central pelas moléculas hidrofóbicas e por um revestimento hidrofílico, esse arranjo permite que triglicerídeos e colesterol endógeno e da alimentação sejam distribuídos às várias partes do organismo (XAVIER et. al., 2013).

O colesterol HDL (HDL-c) é uma lipoproteína de alta densidade a qual se atribui o papel do Transporte Reverso de Colesterol (TRC), uma vez que carrega o colesterol dos tecidos, células e macrófagos e direciona para o fígado onde será metabolizado ou excretado, exercendo assim um papel importante ao evitar o acúmulo de colesterol nas veias, vasos e tecidos (RYE; BARTER, 2014).

O HDL-c, por sua vez, se divide em subpartículas de acordo com sua densidade e tamanho, das quais as mais importantes são o HDL-3, partícula pequena e densa e o HDL-2, partícula grande e menos densa. A importância destas partículas se dá no fato de direcionarem o colesterol adquirido dos tecidos a partir das HDL-3 e com isso se convertendo em HDL-2 que podem então ser captadas pelo fígado e terem seu colesterol extraído nos hepatócitos para então retornarem à circulação como HDL-3 refazendo este processo (ZHANG et al., 2004).

Nesse cenário a Proteína de transferência de Colesterol Esterificado (CETP) é uma enzima chave que tem demonstrado exercer um papel pro-aterogênico ao mediar a troca recíproca de colesterol esterificado das HDL-2 para as LDL-c, IDL-c, e VLDL-c, e estas cederem triglicerídeos para a HDL-2, este processo aumenta partículas pequenas e densas consideradas pró-aterogênicas e posteriormente através da Lipase Hepática (LH) o HDL-2 é depletado da circulação, processo este que propicia a complicações cardiovasculares (BORGREVE et. al.,2003).

Novas drogas têm sido investigadas com a função de inibir a atividade da enzima CETP contribuindo para uma melhor distribuição das subpartículas do HDL-c, tornando eficiente o transporte reverso de colesterol e com isso reduzindo as complicações aterogênicas (NICHOLLS et al., 2011).

Modalidade do trabalho: Ensaio teórico
Evento: XXIV Seminário de Iniciação Científica

Esta revisão tem o objetivo de discutir o Transporte Reverso de Colesterol pelas frações das partículas de HDL-2 e HDL-3 e a inibição da enzima CETP como possível intervenção farmacológica para uma melhor remodelação e interconversão do HDL-c durante o mecanismo do TRC.

2. Metodologia: Trata-se de uma revisão de literatura através da utilização da base de dados Google Acadêmico. Foi utilizado os seguintes descritores na língua inglesa: REVERSE CHOLESTERYL TRANSPORT, CETP INHIBITOR, HDL2 e HDL3. Inicialmente foram obtidos 57 artigos, que após critério de inclusão através do refinamento com os descritores, tempo de publicação, relevância, leitura de título e resumo dos trabalhos, foram selecionados 23 artigos científicos para leitura na íntegra. Destes, 14 foram utilizados para a escrita do artigo.

3. Resultados e Discussão: O colesterol HDL-c (Lipoproteína de alta densidade) se divide em cinco distintas populações HDL-1, HDL-2, HDL-3, HDL-4 e HDL-5, entretanto pelo processo de centrifugação identifica-se dois principais subgrupos, o HDL-2 com densidades que variam de 1,063 e 1,125g/ml e o HDL-3 compreendido entre 1,125 e 1,210g/ml (SEGREST et al., 2013; GUIRA; MARUTA, 2015).

O HDL-c é conhecido como o bom colesterol, justamente por fazer uma espécie de limpeza do colesterol dos tecidos e levá-lo ao fígado, tanto para serem metabolizados como excretados, este processo é conhecido como Transporte Reverso do Colesterol (TRC). O TRC é realizado com mais eficiência pelas HDL-2 como mostram estudos a partir do método FER HDL (Taxa de esterificação fracionada em HDL-c) (FROHLICH; DOBIÁSOVÁ, 2003).

Na corrente sanguínea o HDL-c recebe Colesterol Livre (CL) de tecidos extra-hepáticos como células espumosas, veias e artérias, sendo então substrato para a proteína LCAT (Lecitina colesterol aciltransferase) que interage com ApoA-1 para realizar a esterificação do colesterol. Após a esterificação ele está apto a migrar para o interior da molécula formando assim HDL-3, uma partícula pequena e densa com formato esférico (SEGREST et al., 2013). A contínua aquisição de CL e ação da LCAT sob a HDL-3 resultará na formação de HDL-2, partícula maior e menos densa que podem ser captadas pelo fígado e através dos receptores SR-B1 (scavenger receptor B1) o seu conteúdo de CE é extraído para os hepatócitos e metabolizados, já as proteínas constituintes ApoA-1 são preservadas e retornam à circulação realizando novamente o seu ciclo constituindo assim o TRC (VON ECKARDSTEIN et al., 2001, RY; BARTER, 2003).

Outra enzima que atua no TRC é a CETP (Proteína de transferência de colesterol esterificado). Esta enzima realiza um intercâmbio entre lipoproteínas, onde o HDL-2 libera colesterol esterificado para as lipoproteínas que contêm apo-B, ricas em Triglicerídeos (TG) como, LDL e VLDL, em troca estas, cedem TG para o HDL-2. Posteriormente as lipoproteínas VLDL e LDL enriquecidas de colesterol esterificado migram para o fígado onde via Receptores de LDL (LDL-R) o colesterol esterificado é captado pelos hepatócitos. Com a perda de CE e ganho de TG as moléculas de HDL-2 são substrato da Lipase Hepática (LH) que em condições metabólicas normais irá extrair seu

Modalidade do trabalho: Ensaio teórico
Evento: XXIV Seminário de Iniciação Científica

conteúdo de TG convertendo-a em HDL-3 que na circulação pode realizar novamente o processo do TRC (RYE; BARTER, 2014). Borggreve et al (2003) descreve a CETP e LH como enzimas que constantemente trabalham na interconversão entre HDL-2 e HDL-3.

Estados de obesidade são diretamente relacionados com resistência à insulina e doenças cardiovasculares, bem como a desregulação da atividade da Lipase Hepática (LH) e maior expressão dos níveis plasmáticos de CETP que estará de forma muito ativa realizando a troca de componentes entre o HDL-2 e o LDL-c e VLDL-c como descrito anteriormente (VON ECKARDSTEIN et. al., 2001). Esta contínua ação da CETP aumenta os níveis de partículas pequenas e densas de LDL-c e VLDL-c, consideradas partículas aterogênicas, uma vez que ocorre um déficit negativo entre sua captação pelos R-LDL e a grande transferência de CE para estas partículas que podem ser retidas na íntima de artérias de médio e grande calibre (XAVIER et. al., 2013).

O HDL-2 que recebeu triglicerídeo é alvo da LH que irá hidrolisar seu núcleo lipídico até seu esgotamento e com isso a dissociação de porções de Apo-A1 da superfície do HDL-c, assim gerando um conjunto mononuclear pobre em lipídios sendo então captadas e metabolizadas pelos rins e direcionadas para os lisossomos onde são degradadas (VON ECKARDSTEIN et. al., 2001, RYE; BARTER, 2014). Este processo resulta na diminuição do HDL-c e aumento da placa aterosclerótica elevando o risco de doença cardiovascular pelo desmonte do mecanismo do TRC (MATSUURA et al., 2006).

Foi a partir da descoberta de uma mutação que causava deficiência na expressão da CETP em que os pacientes possuíam altos níveis de HDL-c e menores de LDL-c e VLDL-c que se deu início a uma nova perspectiva de tratamento farmacológico. Ensaios em humanos com Torcetrapib, um inibidor de CETP, com uma dose de 60mg/dia, durante 14 dias de tratamento obtiveram um aumento de 62% de HDL-c e diminuição de 21% de LDL-c (CLARK et al., 2004). Embora ainda que um grande estudo em humanos foi interrompido relatando uma toxicidade e efeitos colaterais acima do desejado, Torcetrapib teve a capacidade de restaurar a eficiência das partículas de HD-2 no TRC através dos receptores SR-BI e ABCG-I (ATP binding cassette transporter G1) (TALL et al., 2007, CATALANO et al., 2009).

Outros potentes inibidores da CETP são o Evacetrapib e Anacetrapib. O Evacetrapib é uma droga altamente seletiva para CETP sem efeitos colaterais como o aumento da pressão arterial provocado pelo Torcetrapib ao induzir a síntese de aldosterona e cortisol, em um estudo com 398 pacientes foi realizada uma administração de 30mg/dia a 500mg/dia da droga o que resultou num aumento que variou de 53,6% a 128,8% do HDL-c, já o LDL-c teve uma queda de 13,6% a 35,95% (NICHOLLS et al., 2011).

O Anacetrapib é a droga mais potente da família, sem demonstrar complicações como o aumento da pressão arterial. Um estudo randomizado que avaliou a eficácia em 589 pacientes com hipercolesterolemia primária durante 8 semanas teve resultados ainda mais expressivos, o grupo que recebeu o fármaco teve uma dose variada de 10mg/dia a 300mg/dia e obtiveram uma queda do

Modalidade do trabalho: Ensaio teórico
Evento: XXIV Seminário de Iniciação Científica

LDL-c de 16% a 39%, apenas na dose de 10mg/dia o LDL-c teve um aumento médio de 2%. Já o HDL-c teve seu nível plasmático aumentado de 4% a 139%, sendo que os maiores valores foram para uma dose de 150mg demonstrando que não houve aumento da eficiência com o aumento da dose (BLOOMFIELD et al., 2009).

4. Conclusão: A diminuição do HDL-c em específico suas frações de HDL-3 e principalmente o HDL-2 pela ação da CETP refletem no aumento do risco de complicações cardiovasculares pelo mau funcionamento do TRC, esta nova classe de drogas inibidoras da CETP, que já estão em fase de testes em humanos, demonstra alta eficiência no aumento do HDL-c bem como na diminuição do LDL-c, podendo ser nos próximos anos, a melhor candidata para o tratamento das dislipidemias e doença aterosclerótica.

5. Palavras-chave: aterosclerose; hipercolesterolemia; lipoproteínas.

6. Referências Bibliográficas

BLOOMFIELD, Daniel et al. Efficacy and safety of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib as monotherapy and coadministered with atorvastatin in dyslipidemic patients. *American heart journal*, v. 157, n. 2, p. 352-360. 2009.

BORGGREVE, S. E et al. Alterations in high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: role of lipolytic enzymes, lecithin: cholesterol acyltransferase and lipid transfer proteins. *European journal of clinical investigation*, v. 33, n. 12, p. 1051-1069. 2003.

CATALANO, Giovanna et al. Torcetrapib differentially modulates the biological activities of HDL2 and HDL3 particles in the reverse cholesterol transport pathway. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, v. 29, n. 2, p. 268-275. 2009.

CLARK, Ronald W et al. Raising High-Density Lipoprotein in Humans Through Inhibition of Cholesteryl Ester Transfer Protein An Initial Multidose Study of Torcetrapib. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, v. 24, n. 3, p. 490-497. 2004.

FROHLICH, Jiri; DOBIÁSOVÁ, Milada. Fractional esterification rate of cholesterol and ratio of triglycerides to HDL-cholesterol are powerful predictors of positive findings on coronary angiography. *Clinical Chemistry*, v. 49, n. 11, p. 1873-1880. 2003.

GUIRA, Absetou; MARUTA, Talkmore. Plasma lipid profile including the high density lipoprotein (HDL) subclasses in hypertensive patients in Ouagadougou, Burkina Faso. *African Journal of Biochemistry Research*, v. 9, n. 3, p. 47-54. 2015.

Modalidade do trabalho: Ensaio teórico
Evento: XXIV Seminário de Iniciação Científica

MATSUURA, Fumihiko et al. HDL from CETP-deficient subjects shows enhanced ability to promote cholesterol efflux from macrophages in an apoE-and ABCG1-dependent pathway. *Journal of Clinical Investigation*, v. 116, n. 5, p. 1435- 1442. 2006.

NICHOLLS, Stephen J. et al. Effects of the CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol: a randomized controlled trial. *Jama*, v. 306, n. 19, p. 2099-2109. 2011.

RYE, Kerry-Anne; BARTER, Philip J. Regulation of high-density lipoprotein metabolism. *Circulation research*, v. 114, n. 1, p. 143-156. 2014.

TALL, Alan R et al. The Failure of Torcetrapib Was it the Molecule or the Mechanism? *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, v. 27, n. 2, p. 257-260. 2007.

SEGREST, Jere P et al. Volumetric determination of apolipoprotein stoichiometry of circulating HDL subspecies. *Journal of lipid research*, v. 54, n. 10, p. 2733-2744. 2013.

VON ECKARDSTEIN, Arnold et al. High density lipoproteins and arteriosclerosis role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, v. 21, n. 1, p. 13-27. 2001.

XAVIER, H. T. et al. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, v. 101, n. 4, p. 1-20. 2013.

ZHANG, Bo et al. Inhibition of Cholesteryl Ester Transfer Protein Activity by JTT-705 Increases Apolipoprotein E-Containing High-Density Lipoprotein and Favorably Affects the Function and Enzyme Composition of High-Density Lipoprotein in Rabbits. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, v. 24, n. 10, p. 1910-1915. 2004.