



PAPEL DE LA PROTEÍNA TRASFERIDORA DE ÉSTERES DE COLESTEROL EN ATEROSCLEROSIS: MÁS PREGUNTAS QUE RESPUESTAS, MÁS DUDAS QUE PROMESAS

THE ROLE OF CHOLESTERYL ESTER TRANSFER PROTEIN IN ATHEROSCLEROSIS: MORE QUESTIONS THAN ANSWERS, MORE DOUBTS THAN PROMISES

Carlos G. Santos-Gallego, MD.⁽¹⁾; Juan José Badimón, PhD., FACC., FAHA.⁽¹⁾

Dado que la enfermedad cardiovascular de etiología aterotrombótica es la primera causa de muerte en el mundo occidental (1), la identificación de los individuos con alto riesgo de padecerlas es básica para la prevención de la morbimortalidad así como para el tratamiento correcto de dichos sujetos en riesgo. Los niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL) son un claro factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular; la importancia de las HDL se acentúa dada la creciente prevalencia de los bajos niveles de éstas en la sociedad actual (especialmente secundarios a la epidemia de diabetes). Para la profundización en el papel de las HDL en la enfermedad cardiovascular, nuestro grupo ha revisado previamente el papel antiaterogénico de las HDL (2, 3). La proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP por sus siglas en inglés—cholesterylester transfer protein) es una enzima que participa en el metabolismo de las HDL y es parcialmente responsable de los niveles de las mismas. Por ello, el estudio que realizan Giraldo y colaboradores (4) sobre el papel de los polimorfismos de CETP de la población colombiana en cuanto a los niveles de HDL y la severidad de la enfermedad coronaria, presenta un alto grado de interés, máxime cuando se publica en un momento en que el papel de la CETP en enfermedad cardiovascular no está claro en absoluto.

A diferencia de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), el metabolismo de las HDL es altamente complejo; Apo-A1 se sintetiza en el hígado y el intestino donde, a través del transportador ABCA-1, recibe una pequeña cantidad de fosfolípidos (FL) y se transforma en apo-A1 pobre en lípidos. En la circulación periférica recibe colesterol libre (CL) a través de ABCA-1 (HDL naciente). Mediante la acción de la enzima LCAT, el CL pasa a ésteres de colesterol (EC), y así se transforma en cHDL maduro esférico (HDL3 y HDL2). Dicho cHDL maduro recibe colesterol de los tejidos periféricos a través de SR-B1 o de ABCG1, aumentando su tamaño y su contenido de EC. El transporte reverso de colesterol (TRC) se completa por dos vías: a) captación hepática de cHDL maduro a través de SR-B1, y b) la CETP cataliza la transferencia de TG desde VLDL y LDL a las HDL, mientras que transfiere EC de HDL a LDL (5), los cuales a su vez serán captados por el hígado a través del receptor para LDL (LDL-R). Finalmente, desde el hígado el colesterol se excreta por la bilis al intestino, proceso que se denomina transporte reverso de colesterol (TRC).

La evidencia inicial acerca de la relación entre CETP y HDL surgió al comprobar que una mutación en el gen CETP descubierta en Omagari (prefectura de Akita, Japón) causaba una deficiencia en la actividad de CETP y era la responsable de los niveles elevados de HDL (165 ± 39 mg/dL) en japoneses con hipercolesterolemia (6). Esta mutación se presenta en 2% de la población general en Japón y hasta en 27% en la región de Omagari. El hallazgo llevó a la idea de que la inhibición de CETP podría elevar las HDL y reducir la aterosclerosis, lo que inició el desarrollo de los fármacos inhibidores de CETP (CETPi).

Esta estrategia aparentemente tan prometedora de incrementar las HDL mediante la inhibición farmacológica de CETP se vio inesperadamente truncada cuando torcetrapib, el primer CETPi en ser desarrollado, mostró en el estudio ILLUMINATE (7) un incremento significativo de mortalidad y de eventos cardiovasculares pese a unos incrementos de HDL de 72% y descensos de LDL de 25%. Los estudios de imagen demostraron

⁽¹⁾ Atherothrombosis Research Unit, Cardiovascular Institute, Mount Sinai School of Medicine, New York, USA.

Correspondencia: Dr. Juan José Badimón, correo electrónico: juan.badimon@mssm.edu

Recibido: 28/08/2012. Aceptado: 03/09/2012.v

resultados muy concordantes: tanto IVUS (ILLUSTRATE) (8) como IMT carotídeo (RADIANCE 1) (9) y RADIANCE 2 (10) mostraron tasas similares de aterosclerosis entre torcetrapib y placebo; incluso los endpoints secundarios sí mostraron progresión de aterosclerosis con torcetrapib. A pesar del fracaso de torcetrapib, existen otros tres inhibidores de la CETP – anacetrapib (11), dalcetrapib (12) y evacetrapib- en desarrollo y con aparentes buenos resultados (incrementan HDL 139% sin afectar la presión arterial).

Existen dos hipótesis plausibles para explicar el fracaso de torcetrapib:

-Fracaso de la molécula/Efectos off-target: torcetrapib, por sí mismo, presenta un efecto tóxico no relacionado con la inhibición de CETP, pues eleva la presión arterial media 4,6 mm Hg (en algunos pacientes hasta 15 mm Hg) e incrementa las concentraciones de sodio, bicarbonato y aldosterona, efectos que parecen deberse a toxicidad suprarrenal y activación del sistema angiotensina-aldosterona (7). De hecho, anacetrapib y dalcetrapib incrementan las HDL sin afectar la presión arterial.

-Fracaso del mecanismo/Generación de partículas de HDL ineficaces: la partícula de HDL es sintetizada en hígado e intestino delgado, ésta es rica en proteína (Apo A-I) y pobre en lípidos; al madurar, incrementa su contenido lipídico y se convierte en una partícula más esférica, repleta de ésteres de colesterol, con menor capacidad para promover la salida de colesterol de los macrófagos, es decir se incrementa la cantidad de colesterol transportado por la fracción de las HDL, pero no su capacidad removedora de colesterol de las estructuras extrahepáticas ni TRC. Conviene destacar que torcetrapib incrementa la concentración de colesterol HDL (a expensas de lípidos) pero no los niveles de Apo A-I.

Cabe pues preguntarse, ¿es la inhibición de CETP una estrategia viable y prometedora?

A. *A priori*: la CETP puede presentar tanto efectos antiaterogénicos como proaterogénicos. Como antiaterogénico, la CETP favorece el flujo de EC al hígado a través del TRC indirecto vía LDL, con captación de EC por parte de los receptores hepáticos de LDL (LDL-R); además la CETP es crítica para la optimización de la estructura de la partícula de LDL para ser reconocida por LDL-R (13). La CETP puede asimismo presentar, en teoría, efectos proaterogénicos pues, al sobrecargar HDL de TG, reduce el flujo de EC a través de HDL desde tejidos periféricos (p.ej, macrófagos de la placa) hacia el hígado (donde será captado a través del receptor SR-BI hepático -vía directa de TRC-); aumenta la masa de colesterol transportado por las proteínas aterogénicas LDL y VLDL (que puede potencialmente depositarse nuevamente en la pared arterial); y finalmente, en hipertrigliceridemia (obesidad, diabetes, estado postprandial), las HDL se enriquecen sobremanera de TG y se convierten en sustrato de la lipasa hepática, de modo que la partícula de HDL reduce su tamaño y puede ser excretada con facilidad por el riñón (14).

B. *Estudios animales*: los estudios animales sobre CETP no son concluyentes. Los ratones carecen espontáneamente de CETP, por lo que los estudios se reducen a ratones modificados genéticamente. La expresión de CETP humana en un ratón reduce las HDL y aumenta la aterosclerosis (15); sin embargo, la combinación atorvastatina más torcetrapib no demostró ser superior al uso de atorvastatina aislada (16), lo que imita los resultados de los estudios humanos. Paradójicamente, la expresión de CETP humana reduce la aterosclerosis en modelos de ratones transgénicos para apoCIII (severamente hipertrigliceridémicos) (17), ratones transgénicos para LCAT (18) o ratones KO para SR-BI (19). Los conejos expresan naturalmente altos niveles de CETP. Bajo dieta hipercolesterolémica, los inhibidores de CETP reducen aterosclerosis (20, 21). Sin embargo, en conejos los CETPi presentan efectos mucho más marcados reduciendo LDL que elevando las HDL. Cabe destacar que un estudio no demostró ningún efecto antiaterosclerótico, precisamente en el contexto de reducción no significativa de LDL (22). En conclusión, los estudios en conejos muestran que los niveles bajos de CETP parecen ofrecer ateroprotección, mientras que los estudios en ratones indican que la CETP puede ser anti o proaterogénica según el contexto metabólico.

C. Sin embargo, los estudios epidemiológicos y genéticos no mostraban una perspectiva tan favorable y ofrecen resultados contradictorios.

a. El primer estudio poblacional sobre CETP fue un subanálisis del REGRESS que mostró que el alelo TaqIb B1 se asociaba con mayor actividad de CETP, menor HDL y mayor progresión de aterosclerosis en la angiografía coronaria (23). No obstante, un seguimiento de estos pacientes durante diez años paradójicamente

demostró hallazgos radicalmente opuestos: el alelo B2 (asociado con menor actividad de CETP y mayores niveles de HDL presentaba mayor riesgo cardiovascular al usar hard endpoints pronósticos (mortalidad y hospitalización cardiovascular) (24).

b. Aunque inicialmente un análisis del estudio Framingham parecía mostrar que el alelo B2 de CETP se asociaba con menor actividad de ésta, mayor HDL y menor riesgo cardiovascular, un subestudio posterior de esta misma población con mayor seguimiento (1.978 participantes, seguimiento a quince años) paradójicamente indicó que una actividad reducida de CETP se asocia con un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular (24).

c. Sin embargo, un estudio poblacional en Omagari mostró que los individuos mayores de 80 años tenían menor probabilidad de ser portadores de una deficiencia de CETP y que ésta parecía estar asociada con el incremento de CAD (26). De igual forma, en el Honolulu Heart Study, los resultados iniciales mostraron que los descendientes de japoneses heterocigotos para CETP tenían incremento de 50% de sufrir CAD respecto a individuos con niveles similares de HDL pero sin mutación en CETP (27).

d. Un reciente meta-análisis de 46 estudios con datos sobre 27.196 casos de CAD y 55.338 controles, no mostró resultados conclusivos pues, al igual que el artículo de Giraldo y colaboradores (4), tres polimorfismos en el gen CETP que cursaban con reducción en actividad CETP de 10% y elevación de HDL de 5%, se asociaban con un muy leve descenso del riesgo cardiovascular. No obstante, el estudio Copenhague muestra que estos mismos polimorfismos incrementaban el riesgo de enfermedad cardiovascular en hipertrigliceridemia (28), mientras que otros polimorfismos asociados con aumento de actividad CETP disminuían el riesgo cardiovascular pese a bajos niveles de HDL (29).

e. De manera similar, el estudio LURIC (3.256 pacientes remitidos a coronariografía, seguimiento a 7,75 años) asocia los niveles bajos de CETP con mayor mortalidad (30). De igual forma, los estudios PREVEND (31) y THROMBO (32) muestran aumento de la mortalidad cardiovascular ante el alelo B2 asociado con menor actividad de la CETP.

Por todo ello, resulta muy interesante el estudio de Giraldo y colaboradores (4), pues intenta arrojar algo de luz en esta área tan controvertida y confusa como lo es el papel que desempeña la CETP en la enfermedad cardiovascular. En concreto, realizan un estudio de casos-contróles en población referida para angiografía coronaria y analizan la asociación de los polimorfismos más frecuentes de CETP con enfermedad cardiovascular. Tras evaluar 213 pacientes sin obstrucción coronaria (< 50%) y 346 con obstrucción coronaria > 50%, no encontraron asociación entre la actividad de la CETP, los polimorfismos de ésta y la severidad de la enfermedad cardiovascular. Los autores deben ser elogiados por desarrollar el primer estudio sobre la CETP en población colombiana, por incluir un amplio tamaño muestral y pro-analizar sistemáticamente, tanto la actividad de la enzima como los polimorfismos más frecuentes. De esta manera, amplían nuestro conocimiento sobre la influencia de la CETP en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

En conclusión, todos estos estudios discordantes arrojan dudas sobre la utilidad de la actividad de la CETP como factor pronóstico en la enfermedad cardiovascular y sobre la viabilidad de la estrategia de inhibición farmacológica de la CETP como tratamiento de la enfermedad cardiovascular elevando el HDL. El estudio de Giraldo y colaboradores (4) aparece en un momento ideal para expandir nuestro (des)conocimiento sobre el papel de la CETP en aterosclerosis, por eso no son sorprendentes los resultados obtenidos acerca de que los diferentes polimorfismos de CETP no la predicen. Deben llevarse a cabo más estudios para confirmar esta hipótesis, pero por ahora el papel que desempeña la CETP en aterosclerosis aporta más preguntas que respuestas, más dudas que promesas.

Bibliografía

1. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001; 104 (22): 2746-2753.
2. Santos-Gallego CG TF, Badimon JJ. The beneficial effects of HDL-C on atherosclerosis: rationale and clinical results. *Clinical Lipidology* 2011; 6 (2): 181-208.
3. Badimon JJ, Santos-Gallego CG, Badimon L. Importance of HDL cholesterol in atherothrombosis: how did we get here? Where are we going?. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63 (Suppl 2): 20-35.

4. Giraldo AM, Loango N, Castaño H, Landázuri P. Actividad de la proteína transportadora de ésteres de colesterol. Polimorfismos del gen en pacientes colombianos con enfermedad coronaria. *Rev Colomb Cardiol* 2012; 19(4): 172-179.
5. Santos-Gallego CG, Ibanez B, Badimon JJ. HDL-cholesterol: is it really good? Differences between apoA-I and HDL. *Biochem Pharmacol* 2008; 76(4): 443-452.
6. Inazu A, Brown ML, Hesler CB, Agellon LB, Koizumi J, Takata K, et al. Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl-ester transfer protein gene mutation. *N Engl J Med* 1990; 323 (18): 1234-1238.
7. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357 (21): 2109-2122.
8. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, Revkin JH, Shear CL, Duggan WT, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2007; 356 (13): 1304-1316.
9. Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L, Evans GW, Kuivenhoven JA, Barter PJ, et al. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007; 356 (16): 1620-1630.
10. Bots ML, Visseren FL, Evans GW, Riley WA, Revkin JH, Tegeler CH, et al. Torcetrapib and carotid intima-media thickness in mixed dyslipidaemia (RADIANCE 2 study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007; 370 (9582): 153-160.
11. Krishna R, Anderson MS, Bergman AJ, Jin B, Fallon M, Cote J, et al. Effect of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor, anacetrapib, on lipoproteins in patients with dyslipidaemia and on 24-h ambulatory blood pressure in healthy individuals: two double-blind, randomised placebo-controlled phase I studies. *Lancet* 2007; 370 (9603): 1907-1914.
12. Stein EA, Stroes ES, Steiner G, Buckley BM, Capponi AM, Burgess T, et al. Safety and tolerability of dalcetrapib. *Am J Cardiol*. 2009; 104 (1): 82-91.
13. Chapman MJ, Le Goff W, Guerin M, Kontush A. Cholesteryl ester transfer protein: at the heart of the action of lipid-modulating therapy with statins, fibrates, niacin, and cholesteryl ester transfer protein inhibitors. *Eur Heart J*. 2010; 31 (2): 149-164.
14. Lamarche B, Uffelman KD, Carpentier A, Cohn JS, Steiner G, Barrett PH, Lewis GF. Triglyceride enrichment of HDL enhances in vivo metabolic clearance of HDL apo A-I in healthy men. *J Clin Invest*. 1999; 103 (8): 1191-1199.
15. Marotti KR, Castle CK, Boyle TP, Lin AH, Murray RW, Melchior GW. Severe atherosclerosis in transgenic mice expressing simian cholesteryl ester transfer protein. *Nature* 1993; 364 (6432): 73-75.
16. de Haan W, de Vries-van der Weij J, van der Hoorn JW, Gautier T, van der Hoogt CC, Westerterp M, et al. Torcetrapib does not reduce atherosclerosis beyond atorvastatin and induces more proinflammatory lesions than atorvastatin. *Circulation* 2008; 117 (19): 2515-2522.
17. Hayek T, Masucci-Magoulas L, Jiang X, Walsh A, Rubin E, Breslow JL, et al. Decreased early atherosclerotic lesions in hypertriglyceridemic mice expressing cholesteryl ester transfer protein transgene. *J Clin Invest*. 1995; 96 (4): 2071-2074.
18. 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 (52): 36912-36920.
19. Harder C, Lau P, Meng A, Whitman SC, McPherson R. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) expression protects against diet induced atherosclerosis in SR-BI deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27 (4): 858-864.
20. 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 (6792): 203-207.
21. Rittershaus CW, Miller DP, Thomas LJ, Picard MD, Honan CM, Emmett CD, et al. Vaccine-induced antibodies inhibit CETP activity in vivo and reduce aortic lesions in a rabbit model of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20 (9): 2106-2112.
22. Huang Z, Inazu A, Nohara A, Higashikata T, Mabuchi H. Cholesteryl ester transfer protein inhibitor (JTT-705) and the development of atherosclerosis in rabbits with severe hypercholesterolaemia. *Clin Sci (Lond)*. 2002; 103 (6): 587-594.
23. Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinderman AH, de Knijff P, McPherson R, Brusckhe AV, et al. The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. The Regression Growth Evaluation Statin Study Group. *N Engl J Med*. 1998; 338 (2): 86-93.
24. Regieli JJ, Jukema JW, Grobbee DE, Kastelein JJ, Kuivenhoven JA, Zwinderman AH, et al. CETP genotype predicts increased mortality in statin-treated men with proven cardiovascular disease: an adverse pharmacogenetic interaction. *Eur Heart J*. 2008; 29 (22): 2792-2799.
25. 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 (24): 2414-2420.
26. Hirano K, Yamashita S, Nakajima N, Arai T, Maruyama T, Yoshida Y, et al. Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency is extremely frequent in the Omagari area of Japan. Marked hyperalphalipoproteinemia caused by CETP gene mutation is not associated with longevity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17 (6): 1053-1059.
27. Zhong S, Sharp DS, Grove JS, Bruce C, Yano K, Curb JD, Tall AR. Increased coronary heart disease in Japanese-American men with mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene despite increased HDL levels. *J Clin Invest*. 1996; 97 (12): 2917-2923.
28. 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 (16): 1907-1912.
29. Agerholm-Larsen B, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Steffensen R, Nordestgaard BG. Common cholesteryl ester transfer protein mutations, decreased HDL cholesterol, and possible decreased risk of ischemic heart disease: The Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2000; 102 (18): 2197-2203.
30. Ritsch A, Scharnagl H, Eller P, Tancevski I, Duwensee K, Demetz E, et al. Cholesteryl ester transfer protein and mortality in patients undergoing coronary angiography: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study. *Circulation* 2010; 121 (3): 366-374.
31. Borggreve SE, Hillege HL, Wolffenbuttel BH, de Jong PE, Zuurman MW, van der Steege G, et al. An increased coronary risk is paradoxically associated with common cholesteryl ester transfer protein gene variations that relate to higher high-density lipoprotein cholesterol: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (9): 3382-3388.
32. Corsetti JP, Ryan D, Rainwater DL, Moss AJ, Zareba W, Sparks CE. Cholesteryl ester transfer protein polymorphism (TaqIB) associates with risk in postinfarction patients with high C-reactive protein and high-density lipoprotein cholesterol levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30 (8): 1657-1664.
33. Stein EA, Roth EM, Rhyne JM, Burgess T, Kallend D, Robinson JG. Safety and tolerability of dalcetrapib (RO4607381/JTT-705): results from a 48-week trial. *Eur Heart J*. 2010; 31 (4): 480-488.