

Received: 01.10.2018
Accepted: 22.02.2019
Published: 23.08.2019

Białko przenoszące estry cholesterolu: charakterystyka fizjologiczna i molekularna w aspekcie patogenezy miażdżycy i choroby Alzheimera

Cholesteryl ester transfer protein: the physiological and molecular characteristics in the pathogenesis of atherosclerosis and Alzheimer's disease

Justyna Pawlik, Dorota Wrześniok

Katedra i Zakład Chemii i Analizy Leków, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska

Streszczenie

Białko przenoszące estry cholesterolu (CETP, cholesteryl ester transfer protein) bierze udział w odwrotnym transporcie cholesterolu, pośredniczy w wymianie estrów cholesterolu na triglicerydy między lipoproteinami wysokiej gęstości a lipoproteinami niskiej gęstości/bardzo niskiej gęstości. Mechanizm wymiany lipidów za pośrednictwem CETP nie jest znany. Uważa się, że transfer lipidów może zachodzić za pośrednictwem mechanizmu „czołenkowego” (opartego na swoistej wymianie) lub przez tunel umiejscowiony wewnątrz białka CETP. Zaburzenia aktywności oraz syntezy białka CETP, wynikające z mutacji w obrębie genu *CETP*, powodują istotne zmiany w profilu lipidowym, wpływające na ryzyko rozwoju wielu chorób. Dostępne są doniesienia o związku między polimorfizmami genu *CETP*, m.in. *TaqB* oraz *I405V*, a ryzykiem rozwoju miażdżycy i/lub choroby Alzheimera. Proponuje się ponadto, iż ze względu na udział w metabolizmie cholesterolu, białko CETP odgrywa znaczącą rolę w patomechanizmie choroby niedokrwiennej serca. Hamowanie aktywności białka wpływa na poprawę profilu lipidowego oraz zmniejszenie ryzyka rozwoju chorób układu krążenia, stąd podejmowane są próby opracowania strategii terapeutycznych, które obniżają aktywność lub ekspresję CETP. Badaniom poddano do tej pory następujące metody farmakologiczne wpływające na aktywność białka CETP: szczepionki anty-CETP, antysensowny oligonukleotyd oraz małowcząsteczkowe inhibitory CETP. W artykule podjęto próbę zestawienia dostępnych danych literaturowych dotyczących związku między chorobami sercowo-naczyniowymi a białkiem CETP/polimorfizmami genu *CETP*. Na podstawie aktualnych danych omówiono ponadto rolę białka CETP w patogenezie choroby Alzheimera.

Słowa kluczowe:

cholesterol • choroba niedokrwienne serca • lipoproteiny wysokiej gęstości • torcetrapib

Summary

Cholesteryl ester transfer protein (CETP) is involved in reverse cholesterol transport, mediates the exchange of cholesteryl esters for triglycerides between high-density lipoproteins and low-density lipoproteins/very low-density lipoproteins. Lipid transfer mechanism by CETP is

unknown. Two main models have been proposed for the mechanism of action of CETP: shuttle and tunnel mechanisms. The variants of *CETP* gene affect activity and level of protein, thus they are associated with lipid profile and risk of many diseases. Some clinical studies reported that polymorphisms of *CETP*, including *TaqIB* and *I405V*, are associated with risk of atherosclerosis and/or Alzheimer's disease. CETP plays important role in the metabolism of cholesterol, thus is correlated with pathomechanism of coronary artery disease. Inhibition of CETP can be an effective strategy to improve the lipid profile and reduce risk of cardiovascular diseases. Therefore, new therapeutic strategies to reduce activity of CETP or decrease its level are developed. Effectiveness of following pharmacological methods of modulation of CETP activity was studied: anti-CETP vaccines, antisense oligonucleotide and small molecule inhibitors of CETP. This article presents an overview of the literature on the correlation between cardiovascular diseases and CETP protein/*CETP* gene. Furthermore, it discusses the impact of CETP on pathogenesis of Alzheimer's disease.

Keywords: cholesterol • coronary artery disease • high-density lipoprotein • torcetrapib

GICID 01.3001.0013.3673
DOI: 10.5604/01.3001.0013.3673
Word count: 3338
Tables: 3
Figures: –
References: 45

Adres autorki: Justyna Pawlik, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katedra i Zakład Chemii i Analizy Leków, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec; e-mail: j.pawlik@med.sum.edu.pl

Wykaz skrótów: **apoE** – apolipoproteina E; **CE** – estry cholesterolu (cholesteryl esters); **CETP** – białko przenoszące estry cholesterolu (cholesteryl ester transfer protein); **Cys13** – cysteina w pozycji 13 białka CETP; **HDL** – lipoproteiny wysokiej gęstości (high density lipoproteins); **LDL** – lipoproteiny niskiej gęstości (low density lipoproteins); **TC** – cholesterol całkowity (total cholesterol); **TG** – triglicerydy; **VLDL** – lipoproteiny bardzo niskiej gęstości (very low density lipoproteins).

WSTĘP

Choroby układu krążenia są główną przyczyną zgonów na świecie zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn. Istotną rolę w patogenezie schorzeń układu sercowo-naczyniowego odgrywa hipercholesterolemia, czyli podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego (TC, total cholesterol) oraz cholesterolu frakcji LDL (lipoproteiny niskiej gęstości, low density lipoproteins). Zaburzenia metabolizmu lipoprotein przyczyniają się do rozwoju miażdżycy, która objawia się zmianami w obrębie naczyń krwionośnych (głównie tętnic), wpływającymi na wzrost ciśnienia tętniczego krwi, nieprawidłową pracę serca oraz zwiększone prawdopodobieństwo zatoru i zawału [28].

Obecnie uznaje się, że istotnym czynnikiem protekcyjnym przed rozwojem chorób układu krążenia jest wysokie stężenie lipoprotein HDL (lipoproteiny wysokiej gęstości, high density lipoproteins). Cząstki HDL biorą udział w transporcie cholesterolu z tkanek obwodowych do wątroby, przez co zapobiegają kumulacji cholesterolu m.in. w naczyniach [15]. Wysokie stężenie HDL wpływa również na zmniejszenie ryzyka rozwoju choroby

Alzheimera. Wykazano, że lipoproteiny HDL oddziałują z beta-amyloidem i hamują jego agregację do włókien, co odgrywa istotną rolę w patomechanizmie choroby Alzheimera [16].

Główną rolę w transporcie cholesterolu odgrywa białko przenoszące estry cholesterolu (CETP, cholesteryl ester transfer protein). CETP jest glikoproteiną, która pośredniczy w wymianie lipidów między lipoproteinami HDL i LDL/VLDL (VLDL – lipoproteiny bardzo niskiej gęstości, very low density lipoproteins). CETP bierze udział zarówno w heterotypowym, jak i homotypowym transferze lipidów. W czasie transferu heterotypowego estry cholesterolu (CE, cholesteryl esters) są wymieniane na triglicerydy (TG) między lipoproteinami HDL i LDL/VLDL. Transfer homotypowy polega na przenoszeniu estrów cholesterolu między subfrakcjami HDL (HDL₃, HDL₂, pre-β HDL) [36, 37].

PROPONOWANE MECHANIZMY DZIAŁANIA CETP

Mechanizm działania CETP nie jest dokładnie poznany, jednak rozważa się dwa alternatywne sposoby wymiany lipidów za pośrednictwem CETP. Transfer lipidów może

zachodzić na drodze mechanizmu „czółenkowego”, opartego na swoistej wymianie, który zakłada, że: I/CETP oddziałuje z cząstką HDL i pobiera od niej estry cholesterolu, II/bogaty w estry cholesterolu CETP odłącza się od HDL i III/przyłącza się do LDL, gdzie oddaje CE, a pobiera TG. Następnie po interakcji z cząstką LDL białko CETP odłącza się od powierzchni lipoproteiny i jest gotowe do kolejnej interakcji z HDL [45].

Wymiana lipidów za pośrednictwem CETP może zachodzić również pod wpływem mechanizmu tunelu. Ten wariant zakłada tworzenie trójskładnikowego kompleksu HDL-CETP-LDL/VLDL, a transfer lipidów zachodzi przez hydrofobowy tunel umiejscowiony wewnątrz CETP. W badaniach, w których korzystano z transmisyjnej mikroskopii elektronowej TEM, stwierdzono, że CETP wiąże się N-końcową domeną β -cyldryczną z HDL, a C-końcową domeną β -cyldryczną z LDL [21]. Wykazano również, że jeden z elementów strukturalnych CETP – heliks X, pełni rolę regulatora w wymianie lipidów. Podczas wiązania z powierzchnią lipoproteiny heliks X ulega zmianom konformacyjnym, które prowadzą do ukośnego wnikania i właściwego usytuowania heliksu wewnątrz tunelu, umożliwiając oddziaływanie heliksu z CE związanymi z białkiem [2, 37].

Mechanizm tunelu wydaje się bardziej prawdopodobny, gdyż w strukturze CETP stwierdzono obecność kanału o długości 60 Å. Ponadto mechanizm tunelu wyjaśnia równomolową wymianę CE i TG [36]. Opisano jednak wyniki badań, które postawiły pod znakiem zapytania hipotezę wymiany lipidów przez tunel wewnątrz białka CETP – wykazano, że kilka cząsteczek CETP może współdziałać z jedną cząstką HDL, co sugeruje, że transfer lipidów za pośrednictwem CETP nie wymaga tworzenia kompleksów HDL-CETP-LDL [21].

POLIMORFIZMY GENU CETP

Gen *CETP* jest umiejscowiony w *locus* 16q21, zawiera 16 eksonów i 15 intronów. Zidentyfikowano wiele polimorfizmów genu *CETP*, jednak większość prowadzonych badań koncentruje się głównie na polimorfizmach: rs1800775, rs5883, rs9930761, rs5882, rs708272 [27]. Różne warianty genu *CETP* decydują o stężeniu i aktywności białka, stężeniu HDL oraz skuteczności terapii statynami. W badaniach klinicznych podejmuje się próby oceny związku między polimorfizmami genu *CETP* a profilem lipidowym, ryzykiem rozwoju choroby niedokrwiennej serca oraz efektywnością terapii statynami [12].

Polimorfizm rs1800775 (-629C/A) wykryto w 2000 r. Wariant polimorficzny -629C/A jest umiejscowiony w regionie promotorowym genu *CETP*. Zmienia on miejsce wiązania jądrowego czynnika transkrypcyjnego Sp1/Sp3, przez co tłumi aktywność promotora *CETP*, wpływając na funkcje genu *CETP*. Polimorfizm -629C/A może obniżyć stężenie CETP i zmniejszyć jego aktywność, a to może z kolei doprowadzić do zablokowania transferu

estrów cholesterolu z HDL do VLDL oraz LDL, kumulacji estrów cholesterolu w cząstkach HDL, zwiększenia wielkości cząstek HDL i wzrostu stężenia HDL w osoczu [42].

Metaanaliza obejmująca 92 badania wykazała, że nosiciele allelu -629A mają niższą masę CETP, mniejszą aktywność CETP, wyższe średnie stężenie cholesterolu HDL, wyższe stężenie apolipoproteiny A1 i niższe stężenie TG niż homozygoty CC. Ponadto zaobserwowano, że allel -629A jest silnym czynnikiem protekcyjnym przed zgonem z powodu choroby niedokrwiennej serca [40]. Związek między polimorfizmem -629A/C a skutecznością terapii statynami nie jest jeszcze wyjaśniony. W badaniu obejmującym 348 pacjentów (Chiny) zaobserwowano, że nosiciele genotypu CC wykazywali większą redukcję stężenia LDL po terapii statynami niż nosiciele genotypów AA i CA [12].

Polimorfizmy rs9930761 i rs5883 są odpowiedzialne za alternatywne składanie mRNA *CETP* do wariantu, który powstaje pod wpływem delekcji eksonu 9 *CETP*. Wariant mRNA *CETP* koduje krótsze białko (Δ 9-CETP), które jest zdolne do dimeryzacji z białkiem o pełnej długości, co zapobiega uwalnianiu CETP z wątroby [24]. Allel rs5883T zaburza działanie eksonowego wzmacniacza składania, a to zakłóca składanie całego eksonu 9 mRNA. Allel rs9930761C, znajdujący się 40 pz powyżej eksonu 9, wpływa na składanie sekwencji punktu rozgałęzienia CT>CRAT, który u ssaków jest konieczny w alternatywnym składaniu. Polimorfizm rs5883 jest uznawany za bardziej znaczący niż rs9930761 gdyż wykazano, że rs5883 jest niezbędny do delekcji eksonu 9. U heterozygot zarówno dla rs9930761, jak i rs5883 występuje wysokie stężenie Δ 9-CETP, co może jednak sugerować, że oba polimorfizmy są potrzebne do efektywnego pominięcia eksonu 9. Częstości występowania polimorfizmów rs9930761 i rs5883 różnią się znacząco między grupami etnicznymi. U Jorubów częstość występowania obu polimorfizmów ocenia się na 12,5%, u rasy białej na 7,5%, a u Azjatów nie występują [33].

Zaobserwowano, że obecność polimorfizmów rs9930761 i rs5883 jest związana z wysokim stężeniem HDL. U mężczyzn z grupy ryzyka stwierdzono, że oba polimorfizmy zwiększają prawdopodobieństwo niebezpiecznych incydentów sercowo-naczyniowych, mimo korzystnego wpływu na profil lipidowy. U kobiet nie zauważono tego związku, dlatego uznano, że jest to zależne od płci [33, 39].

Polimorfizm rs5882 (I405V) polega na substytucji nukleotydu adeniny na guaninę dochodzi do zamiany izoleucyny na walinę w pierwszorzędowej strukturze białka [40]. Metaanaliza obejmująca dane pochodzące od około 68 tys. pozornie zdrowych osób, wykazała, że częstość występowania allelu V u rasy kaukaskiej wynosiła 35%, a w populacji Azji Wschodniej – 42% [9]. Prowadzone są badania dotyczące związku między polimorfizmem I405V a stężeniem lipoprotein, ryzykiem rozwoju choroby wieńcowej i skutecznością terapii statynami. Wyniki badań nie są jedno-

znaczne, jednak w większości przypadków stwierdzano, że allel V jest związany z obniżeniem aktywności CETP, wysokim stężeniem HDL i niskim ryzykiem rozwoju choroby niedokrwiennej serca [10]. Zestawienie najważniejszych informacji dotyczących polimorfizmu *I405V*, dostępnych w literaturze z ostatnich 10 lat przedstawiono w tabeli 1.

Polimorfizm intronowy rs708272 (*Taq1B*) polega na cichej substytucji nukleotydowej w pozycji 277. Allele różnią się między sobą obecnością (allel B1) lub brakiem (allel B2) miejsca restrykcyjnego dla endonukleazy. Częstość występowania drugorzędowego allelu B2 u rasy kaukaskiej oceniono na 44%, a u mieszańców Azji południowo-wschodniej na 51% [13]. Stwierdzono, że związek między polimorfizmem *Taq1B* a stężeniem HDL jest silniejszy u przedstawicieli rasy kaukaskiej, natomiast działanie ochronne allelu B2 na ryzyko rozwoju chorób układu krążenia jest bardziej widoczne w populacji azjatyckiej [7].

Wpływ allelu B2 na profil lipidowy, ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca oraz skuteczność terapii statynami jest poddawany wielu badaniom klinicznym, jednak wyniki badań nie są jednoznaczne. Powszechna jest teoria zakładająca, że nosiciele allelu B2 wykazują wysokie stężenia HDL oraz niskie ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca [6]. W tabeli 2 zestawiono dane dotyczące badań nad polimorfizmem *Taq1B*.

Badania dotyczące związku między obecnością allelu B2 i skutecznością terapii statynami również nie przedstawiają jednoznacznych wyników. W badaniu REGRESS, któremu poddano 812 pacjentów z chorobą niedokrwinną serca (Holandia), wykazano, że allel B2 wpływał negatywnie na parametry kliniczne pacjentów w czasie terapii statynami [35]. W przypadku badań przeprowadzonych w Texas Medical Center, które obejmowały 3717 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, stwierdzono, że nosiciele allelu B2 wykazywali

Tabela 1. Badania dotyczące polimorfizmu *I405V*

Badana populacja	Cel badań	Wnioski	Piśm.
531 pacjentów z chorobą wieńcową i 553 osoby w populacji kontrolnej (Iran)	Związek między polimorfizmem <i>I405V</i> a rozwojem wczesnej postaci choroby wieńcowej	Polimorfizm <i>I405V</i> nie wiąże się z rozwojem choroby wieńcowej	[10]
990 pacjentów z chorobą wieńcową i 618 osoby w populacji kontrolnej (Arabia Saudyjska)	Związek między polimorfizmami <i>CETP</i> a rozwojem choroby wieńcowej	Allel V wiąże się z wyższym ryzykiem rozwoju choroby wieńcowej	[6]
100 pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego i 100 osób w populacji kontrolnej (Indie)	Związek między genotypami <i>CETP</i> a stężeniami lipoprotein u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego	Stężenie TC, VLDL, LDL i TG nie różniło się istotnie pomiędzy pacjentami o genotypie VV i II Pacjenci z genotypem VV wykazywali istotnie wyższe stężenie HDL oraz niższy stosunek TC/ cholesterol HDL	[44]
117 pacjentów z chorobą wieńcową i 119 osoby w populacji kontrolnej (Indie)	Związek między polimorfizmem <i>I405V</i> a stężeniami HDL i LDL	Zdrowi nosiciele genotypu VV wykazywali wyższe stężenia HDL i obniżone stężenie małych gęstych LDL Allel V może być czynnikiem protekcyjnym przez rozwojem choroby wieńcowej	[40]
207 osób bez objawów miażdżycy (Brazylia)	Związek między polimorfizmami <i>CETP</i> a subkliniczną postacią miażdżycy tętnic szyjnych	Obecność allelu V była związana z niższą aktywnością <i>CETP</i> i wyższym stężeniem HDL	[34]
374 pacjentów z chorobą wieńcową i 97 osób w populacji kontrolnej (Grecja)	Związek między polimorfizmem <i>CETP</i> a rozwojem choroby niedokrwiennej serca	Nie zaobserwowano związku między obecnością polimorfizmu <i>I405V</i> a wystąpieniem choroby wieńcowej	[8]
212 osób z pierwotną hipercholesterolemią (Grecja)	Związek między polimorfizmem <i>I405V</i> a skutecznością terapii atorwastatyną	W grupie o najwyższym stężeniu HDL redukcja stężenia LDL była zależna od polimorfizmu <i>I405V</i> Genotyp II był związany z wysoką redukcją stężenia LDL (jako efektu terapii statynami). Allel V był związany z wysokim stężeniem HDL	[7]
578 pacjentów po przebytych pierwszym ostrym zawałem serca i 666 osób w populacji kontrolnej (USA, stan Waszyngton)	Związek między polimorfizmami <i>CETP</i> a ryzykiem zawału mięśnia sercowego	Obecność allelu V obniża ryzyko zawału serca u mężczyzn	[26]

Tabela 2. Badania dotyczące polimorfizmu *TaqIB*

Badana populacja	Cel badań	Wnioski	Piśm.
990 pacjentów z chorobą wieńcową i 618 osób w populacji kontrolnej (Arabia Saudyjska)	Związek między polimorfizmem <i>TaqIB</i> a ryzykiem rozwoju choroby wieńcowej	Polimorfizm <i>TaqIB</i> jest czynnikiem ochronnym przeciwko rozwojowi choroby niedokrwiennej serca	[6]
116 pacjentów z wczesną postacią choroby wieńcowej i 119 osób w populacji kontrolnej (Egipt)	Związek między polimorfizmem <i>TaqIB</i> a rozwojem wczesnej postaci choroby niedokrwiennej serca	Genotyp B2B2 był związany z wyższym stężeniem HDL i niższym stężeniem TC, TG i LDL	[1]
420 pacjentów z miażdżycą naczyń wieńcowych i 424 osoby w populacji kontrolnej (Chiny)	Związek między polimorfizmem <i>TaqIB</i> a ryzykiem miażdżycy tętnic wieńcowych	Genotyp B2B2 był związany ze znacznym obniżeniem ryzyka miażdżycy tętnic wieńcowych	[42]
73 osoby z nadwagą lub otyłością (Polska)	Związek między polimorfizmem <i>TaqIB</i> a stężeniem lipidów	Nosicielstwo allelu B2 wiązało się z wyższym stężeniem HDL w grupie otyłych mężczyzn Brak związku między allelem B2 a wzrostem stężenia HDL w grupie otyłych kobiet	[32]
1138 dzieci (Grecja)	Związek między polimorfizmem <i>TaqIB</i> a stężeniem lipoprotein	Allel B2 był związany z wyższym stężeniem HDL Homozygoty B2B2 miały około 10% wyższe średnie stężenie HDL w porównaniu do homozygot B1B1 (porównywalnie do obserwowanego u dorosłych)	[38]
96 pacjentów z chorobą wieńcową i 98 osób w populacji kontrolnej (Turcja)	Związek między polimorfizmem <i>TaqIB</i> a chorobą niedokrwinną serca	Nosiciele genotypu B1B1 wykazywali niższe stężenie HDL i wyższe stężenie TG Nie zaobserwowano związku między polimorfizmem <i>TaqIB</i> i ryzykiem rozwoju choroby niedokrwiennej serca	[13]
578 pacjentów po przebytym pierwszym ostrym zawału serca i 666 osób w populacji kontrolnej (USA, stan Waszyngton)	Związek między polimorfizmami <i>CETP</i> a ryzykiem zawału mięśnia sercowego	Obecność allelu B2 obniża ryzyko zawału serca u mężczyzn	[26]
591 zdrowych osób (Japonia)	Związek między polimorfizmem <i>TaqIB</i> a stężeniem lipoprotein i aktywnością <i>CETP</i>	Nosiciele allelu B2 wykazywali mniejszą aktywność <i>CETP</i> i wyższe stężenie HDL niż nosiciele allelu B1	[15]

poprawę parametrów stanu naczyń wieńcowych podczas stosowania statyn, ale byli bardziej narażeni na działania niepożądane terapii [41]. Natomiast w badaniu obejmującym 176 pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwinną serca lub ostrym zespołem wieńcowym leczonych w Tongji Hospital (Shanghai, Chiny), stwierdzono, że wzrost stężenia HDL, po trzymiesięcznej terapii atorwastatyną, nie różnił się istotnie między nosicielami allelu B2 i B1 [22].

Badaniom poddano również wpływ czynników środowiskowych na związek między polimorfizmem *TaqIB* a stężeniem HDL. Stwierdzono, że palenie tytoniu, otyłość brzuszna, kumulacja tłuszczu i hiperinsulinemia ograniczają oddziaływanie allelu B2 na stężenie HDL, natomiast wpływ spożywania alkoholu na tę zależność nie jest pewny [4, 28]. Badanie przeprowadzone w latach 90 ub.w. wśród francuskich mężczyzn wykazało, że działanie allelu B2 na stężenie HDL jest widoczne u osób pijących więcej niż 25 g alkoholu na

dobę [5]. A metaanaliza przeprowadzona później, obejmująca dane ponad 13 tys. osób, wykazała, że zależność między polimorfizmem *TaqIB* i alkoholem a ryzykiem choroby wieńcowej jest na granicy istotności statystycznej [17].

ROLA CETP W PATOGENEZIE CHOROBY ALZHEIMERA

Choroba Alzheimer'a należy do schorzeń neurodegeneracyjnych i jest główną przyczyną otępienia wieku starczego. Choroba objawia się obniżeniem zdolności poznawczych oraz poważnymi zaburzeniami pamięci. Główną rolę w patogenezie choroby odgrywa beta-amyloid, który odkłada się w neuronach, przyczyniając się do ich obumierania. Wykazano, że rozwój tej postaci otępienia zależy w dużej mierze od metabolizmu cholesterolu, głównie od stężenia HDL [43]. Zaobserwowano, że wysokie stężenie HDL zmniejsza ryzyko rozwoju choroby Alzheimer'a oraz łagodzi jej objawy, ponieważ cząstki HDL wchodzą w interakcje z beta-amyloidem, hamując jego agregację do włó-

kien. Doniesienia te spowodowały zwrócenie uwagi na białka biorące udział w metabolizmie lipidów i ich potencjalny wpływ na rozwój choroby Alzheimera [16].

Istotną rolę apolipoproteiny E (apoE) w patogenezie choroby Alzheimera potwierdzono w wielu badaniach. Wykazano, że stężenie HDL w mózgu zależy od izoformy apoE, ponadto zaobserwowano, że interakcje między apoE i CETP znacząco wpływają na metabolizm cholesterolu [42]. Uważa się, iż CETP nasila wychwyt cząstek HDL przez neurony przez oddziaływanie na receptor apoE. Potwierdzono również, że ekspresja CETP i apoE zachodzi w astrocytach. Astrocyty były do niedawna uważane za struktury, które mają przede wszystkim wspierać funkcje neuronów w ośrodkowym układzie nerwowym, jednak wykazano, że odgrywają również rolę w sygnalizacji między komórkami mózgu i wspierają metabolizm neuronów [16, 30].

W ramach badań klinicznych oceniano wpływ polimorfizmów w genie *CETP* oraz *apoE* na ryzyko rozwoju choroby Alzheimera. W przypadku wariantu polimorficznego *TaqIB CETP* nie stwierdzono związku między tym polimorfizmem a rozwojem choroby Alzheimera, natomiast wyniki badań dla polimorfizmów *I405V* i *-629C/A* nie są jednoznaczne (tabela 3) [16, 30, 43].

STRATEGIE TERAPEUTYCZNE WPŁYWAJĄCE NA OBNIŻENIE AKTYWNOŚCI BIAŁKA CETP

Ekspresja białka CETP zachodzi w wielu tkankach ludzkich, m.in. w tkance tłuszczowej oraz wątrobie [11]. U osób z optymalnym profilem lipidowym, stężenie CETP w osoczu wynosi około 1–4 ng/ml, natomiast u osób z hiperlipidemią stężenie CETP może być o 70–80% wyższe [20]. Obniżona ekspresja białka CETP lub nawet jej brak wynika z mutacji w obrębie genu CETP. Dotąd zidentyfikowano 10 mutacji związanych z niedoborem CETP: 3 mutacje dotyczące splicingu, 3 mutacje nonsensowne, 1 mutację dotyczącą regionu promotora i 3 mutacje missen-

sowne [31]. Bardzo częste mutacje odpowiedzialne za niedobór białka CETP zaobserwowano w krajach azjatyckich, głównie Japonii, gdzie odnotowano przypadki homozygot, u których nie zachodziła ekspresja CETP, co powodowało u tych osób bardzo wysokie stężenie HDL, niskie LDL, długowieczność i brak chorób układu krążenia [25]. U heterozygot z mutacją w obrębie genu *CETP*, w porównaniu z homozygotami, ryzyko rozwoju chorób układu krążenia jest większe, co wynika z niższego stężenia HDL. Zaobserwowano ponadto, że osoby z niższym stężeniem CETP oraz stężeniem cholesterolu frakcji HDL powyżej 60 mg/dl i/lub optymalnym stężeniem TG są mniej narażone na schorzenia układu sercowo-naczyniowego [3].

Niezwykle interesujące, z perspektywy korzyści wynikających z obniżenia stężenia białka CETP, wydaje się odniesienie do gryzoni, które naturalnie nie wykazują zdolności syntezy białka CETP. Objawia się to u nich aterosklerotycznym profilem lipidowym, tzn. wysokim stężeniem HDL a niskim stężeniem LDL. Niedobór CETP powoduje również, że gryzonie są odporne na miażdżycę indukowaną dietą bogatą w cholesterol. W przeciwieństwie do gryzoni, króliki wykazują naturalnie wysoką ekspresję białka CETP, co powoduje, że są szczególnie narażone na miażdżycę indukowaną dietą bogatą w cholesterol [25].

Ze względu na działanie aterosklerotyczne, jakie niesie ze sobą hamowanie aktywności CETP, podejmuje się próby farmakologicznego blokowania syntezy lub aktywności CETP. Badaniom poddano do tej pory: szczepionki (anty-CETP: CETi-1 i Fc-CETP6), antysensowny oligonukleotyd oraz małowcząsteczkowe inhibitory CETP [37]:

- Opracowano dwie szczepionki anty-CETP: CETi-1 i Fc-CETP6. W przypadku szczepionki CETi-1 dostępne są wyniki pierwszej fazy badań klinicznych, w których zaobserwowano, że po drugiej dawce przypominającej u 53% pacjentów stwierdzono obecność autoprzeciwciał [3].

Tabela 3. Badania dotyczące związku między polimorfizmami *CETP* a ryzykiem choroby Alzheimera

Badana grupa	Wnioski	Piśm.
1709 osób z projektów badawczych: Religious Orders Studies (ROS) i The Memory and Aging Project (MAP) (USA)	<ul style="list-style-type: none"> • Allel V jest związany z zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby Alzheimera • Homozygoty VV wykazały większe ryzyko zaostrzeń choroby Alzheimera, a u osób zmarłych stwierdzono większą gęstość płytek starczych 	[43]
5862 osób z projektu Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease (PREVEND) (Holandia)	<ul style="list-style-type: none"> • U homozygot VV stwierdzono lepsze zdolności poznawcze niż u nosicieli genotypów II oraz IV 	[16]
318 pacjentów z chorobą Alzheimera lub łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych i 188 osób w podeszlym stanowiących grupę kontrolną (USA, Kanada)	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku obecności izoformy ε4 APOE, nosicielstwo allelu V polimorfizmu <i>I405V</i> lub allelu A polimorfizmu <i>-629C/A</i> było związane z niską aktywnością CETP, wysokim stężeniem HDL i niskim ryzykiem rozwoju choroby Alzheimera 	[30]

Projekt szczepionki Fc-CETP6 zakłada połączenie powtórzeń peptydów z domeną wiążącą się z receptorem Fc, co nasila wytwarzanie przeciwciał hamujących syntezę własnych białek. Szczepionka składa się z domeny Fc przeciwciał IgG sprzężonej z liniowym powtórzeniem epitopu regionu odpowiedzialnego za wiązanie CETP-VLDL/LDL. Wykazano, że podanie królikom szczepionki Fc-CETP6 powodowało wytwarzanie przeciwciał przeciw CETP i obniżoną aktywność CETP w osoczu. Ponadto u królików zaobserwowano podwyższenie stężenia HDL i apoA-I oraz obniżenie stężenia utlenionych LDL. Szczepionka ograniczała postęp miażdżycy tętnic przez zmniejszenie nacieków makrofagów i aktywacji NF- κ B [23].

- Antysensowny oligonukleotyd (ASO) swoiście wiąże się z mRNA CETP i degraduje go, obniżając ilość białka CETP w wątrobie. Badano wpływ ASO na profil lipidowy u transgenicznych myszy, którym wszczepiono gen *CETP*. Zaobserwowano, że podawanie ASO wiązało się z obniżeniem stężenia cholesterolu całkowitego oraz podwyższeniem stężenia HDL [25].
- Małocząsteczkowe inhibitory CETP to: torcetrapib, dalcetrapib, anacetrapib i ewacetrapib [8].

TORCETRAPIB

Torcetrapib należy do pochodnych 3,5-bis-trifluorometylofenylu, a jego mechanizm działania polega na całkowitym hamowaniu aktywności CETP, przez blokowanie heterotypowego i homotypowego transportu CE. Torcetrapib wiąże się z białkiem CETP w stosunku stechiometrycznym 1:1 i prowadzi do powstawania nieaktywnego kompleksu CETP-HDL [36]. Torcetrapib był poddany 3 badaniom klinicznym: ILLIMUMINATE, RADIANCE 1 i 2, w których badano jego wpływ na miażdżycę. Wykazano, że torcetrapib powodował podwyższenie stężenia HDL o około 60% i obniżenie stężenia LDL o około 20%, ale równocześnie nie ograniczał progresji miażdżycy w tętnicach wieńcowych [8].

Badania III fazy (ILLIMUMINATE) z wykorzystaniem torcetrapibu przerwano w 2006 r. z powodu wysokiej śmiertelności pacjentów z grupy badanej. W grupie pacjentów przyjmujących torcetrapib odnotowano wyższą śmiertelność całkowitą – wynikającą z chorób układu krążenia, nowotworów i infekcji, a także częstsze niebezpieczne incydenty związane z krążeniem wieńcowym i mózgowym, definiowanych jako zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej [25]. Mechanizmy przyczyniające się do zwiększonej śmiertelności w grupie torcetrapibu nie są znane, ale uważa się, że nie były związane z hamowaniem aktywności CETP, lecz innymi działaniami niepożądanymi leku. Torcetrapib nasilał ekspresję genów układu renina-angiotensyna-aldosteron, co prowadziło do hiperaldosteronizmu, objawiającego się: wzrostem ciśnienia skurczowego, zmniejszeniem stężenia sodu i potasu oraz zwiększeniem stężenia wodorowęglanów [29, 36].

W badaniu na szczurach z nadciśnieniem samoistnym-zaobserwowano, że torcetrapib indukował utrzymujące się zaburzenia czynności śródbłonna, obniżał stężenie mRNA śródbłonkowej syntazy tlenu azotu oraz uwalnianie NO, co stymulowało wytwarzanie endoteliny i reaktywnych form tlenu [20].

DALCETRAPIB

Dalcetrapib jest pochodną benzenotolu, jego struktura znacznie wyróżnia się na tle innych inhibitorów CETP, ponieważ ma najmniejszą masę cząsteczkową i nie posiada grupowania trójfluorowego. Dalcetrapib jest prolekiem, który w organizmie ulega przemianie do aktywnej formy tiolowej na skutek działania nieswoistych esteraz i lipaz. Jego działanie wiąże się z modulowaniem aktywności CETP przez tworzenie wiązania disiarczkowego między grupą tiolową a cysteiną w pozycji 13 (Cys13) białka CETP. Cys13 znajduje się na powierzchni kanału CETP, dlatego po związaniu z nią dalcetrapib zajmuje część przestrzeni kanału i ogranicza możliwość przyłączenia się lub przejścia cząsteczki lipidu przez kanał [29]. Uważa się, iż powstałe wiązanie disiarczkowe jest odwracalne, ponieważ zaobserwowano, że hamowanie aktywności CETP przez dalcetrapib z czasem ulega zmniejszeniu. Dalcetrapib jest określany jako modulator lub częściowy inhibitor CETP, ponieważ blokuje jedynie heterotypowy transfer CE, nie wpływając na transfer homotypowy. Kompleks dalcetrapib-CETP prawdopodobnie nie ulega zmianom konformacyjnym umożliwiającym mu przyłączenie do powierzchni LDL/VLDL, dlatego może się przyłączyć jedynie do powierzchni HDL [36].

Wpływ dalcetrapibu na rozwój chorób układu krążenia u ludzi badano w programie dal-HEART, który obejmował badania kliniczne: dal-PLAQUE, dal-VESSEL i dal-OUTCOMES. Wykazano, że dalcetrapib zmniejszał aktywność CETP i powodował wzrost stężenia HDL prawie o 36%, lecz nie wpływał istotnie na stężenie LDL. Do działań niepożądanych dalcetrapibu zaliczono wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego i stężenia białka C-reaktywnego. Badania dal-OUTCOMES przerwano w 2012 r., ponieważ dalcetrapib nie zmniejszał ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca ani nie obniżał prawdopodobieństwa wystąpienia zaostrzeń choroby [29, 37]. W późniejszych badaniach zaobserwowano, że wpływ dalcetrapibu na miażdżycę tętnic jest determinowany przez polimorfizm w genie *ADCY9* – około 20% pacjentów posiadało profil genetyczny zapewniający im ochronę przed incydentami sercowo-naczyniowymi. Te obserwacje sugerują, że należy przeprowadzić prospektywne farmakogenetyczne badania kliniczne, które umożliwiłyby prawidłową ocenę wyników i wprowadzenie indywidualnej terapii dalcetrapibem [20].

ANACETRAPIB I EWACETRAPIB

Anacetrapib i ewacetrapib są podobnie jak torcetrapib pochodnymi 3,5-bis-trifluorometylofenylu. Oba leki wykazują mechanizm działania podobny do torcetrapibu:

- wiążą się w CETP w stosunku stechiometrycznym 1:1 indukując powstanie nieaktywnego kompleksu CETP-HDL,
- hamują heterotypowy i homotypowy transfer CE,
- nie wymagają bioaktywacji [29].

Anacetrapib i ewacetrapib, ze względu na istotne zmiany w strukturze w porównaniu do torcetrapibu, nie wykazują charakterystycznych dla niego działań niepożądanych [36].

Bezpieczeństwo stosowania oraz skuteczność anacetrapibu były oceniane podczas badań klinicznych DEFINE. Zaobserwowano, że podawanie anacetrapibu wiązało się ze wzrostem stężenia HDL o 138% i obniżeniem stężenia LDL o 39%. Ponadto, anacetrapib zwiększał stężenie apolipoproteiny A1, zmniejszał stężenie apolipoproteiny B, lipoproteiny (a) i triglicerydów, aterogennych średnich i małych VLDL oraz LDL. W badaniu tym nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących wartości ciśnienia skurczowego, stężenia elektrolitów i aldosteronu oraz częstości niebezpiecznych incydentów sercowo-naczyniowych między grupą badaną a grupą kontrolną [20, 36].

Badanie kliniczne REVEAL miało na celu ustalenie czy dołączenie anacetrapibu do terapii statynami może zmniejszyć ryzyko wystąpienia groźnych dla życia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą wieńcową. Wykazano, że terapia anacetrapibem powodowała wzrost stężenia HDL o 104%, obniżenie stężenia LDL o 18% oraz działała protekcyjnie przed wystąpieniem poważnych incydentów sercowo-naczyniowych [redukcja ryzyka względnego epizodów wieńcowych o 9% ($P = 0,004$)].

Ponadto zaobserwowano, że anacetrapib powodował: obniżenie stężenia hemoglobiny glikowanej, umiarkowane podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi oraz wzrost aktywności kinazy kreatynowej [14].

Ewacetrapib jest silnym i selektywnym inhibitorem CETP. Wykazano, że monoterapia ewacetrapibem powoduje zależny od dawki wzrost HDL o 54–129% i zmniejszenie stężenia LDL o 14–36%. Wpływ ewacetrapibu na układ krążenia oceniano w badaniu ACCELERATE [36]. Analizowano, czy leczenie ewacetrapibem może obniżyć ryzyko wystąpienia niebezpiecznych incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów stabilnych klinicznie ze zdiagnozowanymi chorobami układu krążenia wysokiego ryzyka. Ze względu na małą skuteczność ewacetrapibu, badania te zostały przerwane w 2015 r. [20].

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania TA-8995 – nowego inhibitora CETP, oceniano w badaniu TULIP, obejmującym pacjentów z łagodnymi zaburzeniami dyslipidemicznymi. Podawanie TA-8995 powodowało zależny od dawki wzrost stężenia HDL o 179% oraz

obniżenie stężenia LDL o 45%, dlatego uważa się, że jest najsilniejszym dostępnym inhibitorem CETP. Ponadto TA-8995 wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa, ponieważ nie wpływa na ciśnienie krwi, stężenie elektrolitów, aldosteronu lub białka C-reaktywnego [37].

PODSUMOWANIE

Choroby układu krążenia są najczęstszą przyczyną zgonów na świecie, dlatego podejmuje się próby opracowania nowych metod diagnostycznych oraz strategii terapeutycznych schorzeń sercowo-naczyniowych. Ze względu na istotną rolę zaburzeń dyslipidemicznych w patogenezie chorób układu krążenia, w badaniach klinicznych zwraca się szczególną uwagę na białka biorące udział w metabolizmie cholesterolu jako potencjalne punkty uchwytu leków i/lub wskaźniki diagnostyczne.

Białko CETP bierze udział w odwrotnym transporcie cholesterolu. Wykazano, że hamowanie aktywności lub syntezy CETP wiąże się z poprawą profilu lipidowego oraz zmniejszeniem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Opracowano kilka strategii terapeutycznych, których celem jest blokada działania CETP, a na najbardziej zaawansowanym etapie badań są małowcząsteczkowe inhibitory CETP. Wykazano dużą skuteczność oraz korzystny profil bezpieczeństwa anacetrapibu oraz TA-8995, stąd istnieje realna szansa, iż mogą być zarejestrowane w terapii miażdżycy.

Polimorfizmy w obrębie genu CETP, wpływają na stężenie oraz aktywność białka CETP, a tym samym profil lipidowy. W badaniach klinicznych skupiono się głównie na polimorfizmach: *TaqIB* oraz *I405V*. Wyniki badań nie są jednoznaczne, jednak w większości przypadków stwierdzano, że allel B2 polimorfizmu *TaqIB* oraz allel V polimorfizmu *I405V* mogą być czynnikami ochronnymi przed rozwojem chorób układu sercowo-naczyniowego oraz wpływać na skuteczność terapii statynami. Doniesienia te wskazują, iż określenie genotypu polimorfizmów genu *CETP* może być skuteczną metodą pozwalającą na ocenę ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia oraz opracowanie zindywidualizowanej farmakoterapii.

Choroba Alzheimera jest to najczęstsza postać otępienia wieku starczego. Istotnym czynnikiem ochronnym przed rozwojem tego schorzenia jest wysokie stężenie cholesterolu frakcji HDL, dlatego białka biorące udział w metabolizmie HDL, np. CETP, mogą odgrywać ważną rolę w patogenezie tej choroby. W badaniach klinicznych analizowano związek między polimorfizmami genu *CETP* a rozwojem choroby Alzheimera, jednak wyniki badań nie są jednoznaczne.

PIŚMIENICTWO

- [1] Abd El-Aziz T.A., Mohamed R.H., Hagrass H.A.: Increased risk of premature coronary artery disease in Egyptians with ABCA1 (R219K), CETP (TaqIB), and LCAT (4886C/T) genes polymorphism. *J. Clin. Lipidol.*, 2014; 8(4): 381–9
- [2] Äijänen T., Koivuniemi A., Javanainen M., Rissanen S., Rog T., Vattulainen I.: How anacetrapib inhibits the activity of the cholesteryl ester transfer protein? Perspective through atomistic simulations. *PLoS Comput. Biol.*, 2014; 10(11): e1003987
- [3] Barkowski R., Frishman W.: HDL Metabolism and CETP inhibition. *Cardiology Rev.*, 2008; 16(3): 154–62
- [4] Boekholdt S.M., Sacks F.M., Jukema J.W., Shepherd J., Freeman D.J., McMahon A.D., Cambien F., Nicaud V., de Grooth G.J., Talmud P.J., Humphries S.E., Miller G.J., Eiriksdottir G., Gudnason V., Kauma H. i wsp.: Cholesteryl ester transfer protein TaqIB variant, high-density lipoprotein cholesterol levels, cardiovascular risk, and efficacy of pravastatin treatment: individual patient meta-analysis of 13,677 subjects. *Circulation*, 2005; 111(3): 278–87
- [5] Corella D., Carrasco P., Fitó M., Martínez-González M.A., Salas-Salvadó J., Arós F., Lapetra J., Guillén M., Ortega-Azorín C., Warnberg J., Fiol M., Ruiz-Gutierrez V., Serra-Majem L., Martínez J.A., Ros E. i wsp.: Gene-environment interactions of CETP gene variation in a high cardiovascular risk Mediterranean population. *J. Lipid Res.*, 2010; 51: 2798–2807
- [6] Cyrus C., Vatte C., Al-Nafie A., Chathoth S., Al-Ali R., Al-Shehri A., Akhtar M.S., Almansori M., Al-Muhanna F., Keating B., Al-Ali A.: The impact of common polymorphisms in CETP and ABCA1 genes with the risk of coronary artery disease in Saudi Arabians. *Hum. Genomics*, 2016; 10: 8
- [7] Dong B., Singh A.B., Fung C., Kan K., Liu J.: CETP inhibitors down-regulate hepatic LDL receptor and PCSK9 expression in vitro and in vivo through a SREBP2 dependent mechanism. *Atherosclerosis*. 2014; 235(2): 449–462
- [8] Ferri N., Corsini A., Sirtori C.R., Ruscica M.: Present therapeutic role of cholesteryl ester transfer protein inhibitors. *Pharmacol. Res.*, 2018; 128: 29–41
- [9] Ghatreh Samani K., Noori M., Rohbani Nobar M., Hashemzadeh Chaleshtori M., Farrokhi E., Darabi Amin M.: I405V and -629C/A polymorphisms of the cholesteryl ester transfer protein gene in patients with coronary artery disease. *Iran. Biomed. J.*, 2009; 13: 103–8
- [10] Goodarzynejad H., Boroumand M., Behmanesh M., Ziaee S., Jalali A.: Cholesteryl ester transfer protein gene polymorphism (I405V) and premature coronary artery disease in an Iranian population. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2016; 16(2): 114–20
- [11] Greene D.J., Izem L., Morton R.E.: Defective triglyceride biosynthesis in CETP-deficient SW872 cells. *J. Lipid Res.*, 2015; 56(9): 1669–78 [12] Gu G.L., Xu X.L., Yang Q.Y., Zeng R.L.: Effect of CETP polymorphism on atorvastatin lipid-regulating effect and clinical prognosis of patients with coronary heart disease. *Med. Sci. Monit.*, 2014; 20: 2824–9
- [13] Gundogdu F., Gurlertop Y., Pirim I., Sevimli S., Dogan H., Arslan S., Aksoy H., Karakelloğlu S., Senocak H.: The relationship between genetic variations of the cholesteryl ester transfer protein gene and coronary artery disease in Turkish subjects. *Eurasian J. Med.* 2009; 41(1): 32–8
- [14] HPS3/TIMI55–REVEAL Collaborative Group, Bowman L., Hopewell J.C., Chen F., Wallendszus K., Stevens W., Collins R., Wiviott S.D., Cannon C.P., Braunwald E., Sammons E., Landray M.J.: Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 2017; 377(13): 1217–27
- [15] Ikekawa K., Mabuchi H., Teramoto T., Yamada N., Oikawa S., Sasaki J., Takata K., Saito Y., Japan CETP Study Group: Association of cholesteryl ester transfer protein activity and TaqIB polymorphism with lipoprotein variations in Japanese subjects. *Metabolism*, 2003; 52(12): 1564–70
- [16] Izaks G.J., van der Knaap A.M., Gansevoort R.T., Navis G., Slaets J.P., Dullaart R.P.: Cholesteryl ester transfer protein (CETP) genotype and cognitive function in persons aged 35 years or older. *Neurobiol. Aging*, 2012; 33(8): 1851.e7–1851.e16
- [17] Jensen M.K., Mukamal K.J., Overvad K., Rimm E.B.: Alcohol consumption, TaqIB polymorphism of cholesteryl ester transfer protein, high-density lipoprotein cholesterol, and risk of coronary heart disease in men and women. *Eur. Heart J.*, 2008; 29(1): 104–12
- [18] Kolovou G., Mihas C., Anagnostopoulou K., Kolovou V., Giannakopoulou V., Kostakou P., Stamatelatos M., Mavrogeni S., Degiannis D., Mikhailidis D.P.: Cholesteryl ester transfer protein gene and effectiveness of lipid lowering of atorvastatin. *Open Cardiovasc. Med. J.*, 2010; 4: 297–301
- [19] Kolovou G., Vasiliadis I., Kolovou V., Karakosta A., Mavrogeni S., Papadopoulou E., Papamentzelopoulos S., Giannakopoulou V., Marvaki A., Degiannis D., Bilianou H.: The role of common variants of the cholesteryl ester transfer protein gene in left main coronary artery disease. *Lipids Health Dis.*, 2011; 10: 156
- [20] Kosmas C.E., DeJesus E., Rosario D., Vittorio T.J.: CETP inhibition: Past failures and future hopes. *Clin. Med. Insights Cardiol.*, 2016; 10: 37–42
- [21] Lauer M.E., Graff-Meyer A., Rufer A.C., Maugeais C., von der Mark E., Matile H., D'Arcy B., Magg C., Ringler P., Müller S.A., Scherer S., Dernick G., Thoma R., Hennig M., Niesor E.J. i wsp.: Cholesteryl ester transfer between lipoproteins does not require a ternary tunnel complex with CETP. *J. Struct. Biol.*, 2016; 194(2): 191–8
- [22] Li J., Zhang L., Xie N.Z., Deng B., Lv L.X., Zheng L.Q.: Relationship between the cholesterol ester transfer protein TaqIB polymorphism and the lipid-lowering effect of atorvastatin in patients with coronary atherosclerotic heart disease. *Genet. Mol. Res.*, 2014; 13(1): 2140–8
- [23] Liaw Y.W., Lin C.Y., Lai Y.S., Yang T.C., Wang C.J., Whang-Peng J., Liu L.F., Lin C.P., Nieh S., Lu S.C., Hwang J.: A vaccine targeted at CETP alleviates high fat and high cholesterol diet-induced atherosclerosis and non-alcoholic steatohepatitis in rabbit. *PLoS One*, 2014; 9(12): e111529
- [24] Lira M.E., Loomis A.K., Paciga S.A., Lloyd D.B., Thompson J.F.: Expression of CETP and of splice variants induces the same level of ER stress despite secretion efficiency differences. *J. Lipid Res.*, 2008; 49: 1955–62
- [25] Mabuchi H., Nohara A., Inazu A.: Cholesteryl ester transfer protein (CETP) deficiency and CETP inhibitors. *Mol. Cells*, 2014; 37(11): 777–84
- [26] Meiner V., Friedlander Y., Milo H., Sharon N., Ben-Avi L., Shpitz S., Leitersdorf E., Siscovick D.S., Schwartz S.M.: Cholesteryl ester transfer protein (CETP) genetic variation and early onset of non-fatal myocardial infarction. *Ann. Hum. Genet.*, 2008; 72(Pt 6): 732–41
- [27] Miller N.: CETP inhibitors and cardiovascular disease: Time to think again. *F1000 Res.*, 2014; 3: 124
- [28] Mirmiran P., Esfandiari Z., Hosseini-Esfahani F., Koochakpoor G., Daneshpour M.S., Sedaghati-Khayat B., Azizi F.: Genetic variations of cholesteryl ester transfer protein and diet interactions in relation to lipid profiles and coronary heart disease: a systematic review. *Nutr. Metab.*, 2017; 14: 77
- [29] Mohammadpour A.H., Akhlaghi F.: Future of cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors: a pharmacological perspective. *Clin. Pharmacokinet.*, 2013; 52(8): 615–26
- [30] Murphy E.A., Roddey J.C., McEvoy L.K., Holland D., Hagler D.J. Jr, Dale A.M., Brewer J.B., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: CETP polymorphisms associate with brain structure, atrophy rate, and Alzheimer's disease risk in an APOE-dependent manner. *Brain Imaging Behav.*, 2012; 6(1): 16–26

- [31] Nagano M., Yamashita S., Hirano K., Takano M., Maruyama T., Ishihara M., Sagehashi Y., Kujiraoka T., Tanaka K., Hattori H., Sakai N., Nakajima N., Egashira T., Matsuzawa Y.: Molecular mechanisms of cholesteryl ester transfer protein deficiency in Japanese. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2004; 11(3): 110-21
- [32] Pachocka L.M., Włodarczyk M., Nowicka G., Kłosiewicz-Latoszek L., Wolańska D., Stolarska I.: Polimorfizm TAQIB genu CETP a stężenie lipidów u pacjentów z nadwagą i otyłością. *Rocz. Panstw. Zakł. Hig.*, 2012; 63(2): 149-54
- [33] Papp A.C., Pinsonneault J.K., Wang D., Newman L.C., Gong Y., Johnson J.A., Pepine C.J., Kumari M., Hingorani A.D., Talmud P.J., Shah S., Humphries S.E., Sadee W.: Cholesteryl ester transfer protein (CETP) polymorphisms affect mRNA splicing, HDL levels, and sex dependent cardiovascular risk. *PLoS One*, 2012; 7(3): e31930
- [34] Parra E.S., Panzoldo N.B., Kaplan D., de Oliveira H.C., dos Santos J.E., de Carvalho L.S., Sposito A.C., Gidlund M., Nakamura R.T., de Souza Zago V.H., Nakandakare E.R., Quintão E.C., de Faria E.C.: The I405V and Taq1B polymorphisms of the CETP gene differentially affect sub-clinical carotid atherosclerosis. *Lipids Health Dis.*, 2012; 11: 130
- [35] Regieli J.J., Jukema J.W., Grobbee D.E., Kastelein J.J., Kuivenhoven J.A., Zwinderman A.H., van der Graaf Y., Bots M.L., Doevendans P.A.: CETP genotype predicts increased mortality in statin-treated men with proven cardiovascular disease: an adverse pharmacogenetic interaction. *Eur. Heart J.*, 2008; 29(22): 2792-9
- [36] Shinkai H.: Cholesteryl ester transfer-protein modulator and inhibitors and their potential for the treatment of cardiovascular diseases. *Vasc. Health Risk Manag.*, 2012; 8: 323-31
- [37] Shrestha S., Wu B.J., Guiney L., Barter P.J., Rye K.A.: Cholesteryl ester transfer protein and its inhibitors. *J. Lipid Res.* 2018; 59(5): 772-83
- [38] Smart M.C., Dedoussis G., Louizou E., Yannakoulia M., Drenos F., Papoutsakis C., Maniatis N., Humphries S.E., Talmud P.J.: *APOE*, *CETP* and *LPL* genes show strong association with lipid levels in Greek children. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2010; 20(1): 26-33
- [39] Suhy A., Hartmann K., Newman L., Papp A., Toneff T., Hook V., Sadee W.: Genetic variants affecting alternative splicing of human cholesteryl ester transfer protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2014; 443(4): 1270-4
- [40] Todur S.P., Ashavaid T.F.: Association of *CETP* and *LIPC* gene polymorphisms with HDL and LDL sub-fraction levels in a group of Indian subjects: A cross-sectional study. *Indian J. Clin. Biochem.*, 2013; 28(2): 116-23
- [41] Virani S.S., Lee V.V., Brautbar A., Grove M.L., Nambi V., Alam M., Elayda M., Wilson J.M., Willerson J.T., Boerwinkle E., Ballantyne C.M.: Single nucleotide polymorphisms in cholesteryl ester transfer protein gene and recurrent coronary heart disease or mortality in patients with established atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.*, 2013; 112(9): 1287-92
- [42] Wang J., Wang L.J., Zhong Y., Gu P., Shao J.Q., Jiang S.S., Gong J.B.: CETP gene polymorphisms and risk of coronary atherosclerosis in a Chinese population. *Lipids Health Dis.*, 2013; 12: 176
- [43] Yu L., Shulman J.M., Chibnik L., Leurgans S., Schneider J.A., De Jager P.L., Bennett D.A.: The *CETP* I405V polymorphism is associated with an increased risk of Alzheimer's disease. *Aging Cell*, 2012; 11(2): 228-33
- [44] Zende P.D., Bankar M.P., Momin A.R., Kamble P.S.: Study of cholesteryl ester transfer protein (CETP) I405v genotype and its association with lipid fractions in myocardial infarction patients: A case control study. *J Clin. Diagn. Res.*, 2014; 8(6): CC01-CC04
- [45] Zhang M., Charles R., Tong H., Zhang L., Patel M., Wang F., Rames M.J., Ren A., Rye K.A., Qiu X., Johns D.G., Charles M.A., Ren G.: HDL surface lipids mediate CETP binding as revealed by electron microscopy and molecular dynamics simulation. *Sci. Rep.*, 2015; 5: 8741

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.