

Proteína de Transferência de Colesterol Esterificado (CETP): potencial dos inibidores de CETP na redução da incidência de doenças cardiovasculares associadas à hipertrigliceridemia e baixos níveis do HDL-C

Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP): potential of CETP inhibitors on cardiovascular diseases incidence reduction associated to hypertriglyceridemia and low HDL-C levels

Ana Paula Caires dos Santos ¹, Marcelo S. Castilho ², Raul dos Santos ³, Ricardo David Couto ⁴

¹ Mestranda em Farmácia. Laboratório de Bioquímica Clínica - Faculdade de Farmácia. UFBA; ² Professor Adjunto. Laboratório de Bioinformática e Modelagem Molecular - Faculdade de Farmácia. UFBA; ³ Médico Livre Docente - Unidade Clínica de Lipídeos Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina. USP. ⁴ Professor Adjunto. Laboratório de Bioquímica Clínica - Faculdade de Farmácia. UFBA.

Resumo

O efeito cardioprotetor da lipoproteína de alta densidade (HDL) é, principalmente, atribuída ao seu papel no transporte reverso do colesterol (RCT), propriedades antioxidativas e antiinflamatórias. Estudos epidemiológicos têm claramente mostrado que o baixo nível do colesterol da HDL é marcador independente de risco para o desenvolvimento da doença arterial coronária. A proteína de transferência de éster de colesterol é uma glicoproteína, predominantemente, produzida no fígado e tecido adiposo, a qual tem importante papel no metabolismo da HDL e RCT. Vários estudos têm mostrado que a atividade aumentada da CETP pode conferir risco de eventos cardiovasculares na presença de hipertrigliceridemia e HDL-C baixo, mas não na presença de perfil lipídico normal. Por outro lado, moléculas derivadas com atividade inibitória da CETP, ex. anacetrapib, diminuem a afinidade da CETP por partículas lipoprotéicas e, inibem a transferência mediada de colesterol, resultando em concentração de HDL-Colesterol elevado e reduções nos níveis de LDL-colesterol. Devido ao inesperado aumento de eventos cardiovasculares e mortalidade causado por um dos medicamentos dessa classe o Torcetrapib, estudos clínicos são necessários para demonstrar se as modificações favoráveis no perfil lipídico induzidas pela inibição da CETP, contribuirão para a proteção contra a aterosclerose.

Palavras-chave: Inibidores de CETP. HDL-Colesterol. Doença Cardiovascular.

Abstract

The cardioprotective effects of high-density lipoprotein (HDL) are principally attributable to its role in reverse cholesterol transport (RCT), antioxidative and anti-inflammatory properties. Epidemiological studies have clearly shown that a low HDL-cholesterol level is an independent risk marker to the development of coronary artery disease. Cholesteryl ester transfer protein is a glycoprotein predominantly produced by the liver and adipose tissue, which has an important role in HDL metabolism and RCT. Some studies have shown that raised CETP activity may confer risk in the presence of hypertriglyceridemia and low HDL-C, but not on normal lipid profile. On the other hand, derived molecules with CETP inhibitory activity, e.g. anacetrapib, lowering the affinity of CETP for lipoprotein particles, inhibits CETP-mediated cholesterol exchange, resulting in elevated HDL-cholesterol and decrease in LDL-cholesterol levels. Considering the unexpected increase in cardiovascular events of one drug of this class e.g. Torcetrapib, clinical studies are necessary to show if the favorable changes in plasma lipids induced by CETP inhibitors will contribute to protection against atherosclerosis.

Key Words: CETP inhibitors. HDL-cholesterol. Cardiovascular Disease.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares constituem importante causa de morte nos países desenvolvidos e também naqueles em desenvolvimento, onde o seu crescimento significativo alerta para o profundo impacto nas classes menos favorecidas e para a necessidade de intervenções eficazes de baixo custo e caráter preventivo. ¹

Um dos principais fatores associados a doenças cardiovasculares são alterações metabólicas

decorrentes de distúrbios no metabolismo lipídico, conhecidas como dislipidemias. ²

Atualmente, a terapia recomendada para o tratamento da dislipidemia visa a redução dos níveis de colesterol de LDL (LDL-C), através do uso de inibidores da enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril co-enzima A (HMG-CoA) redutase (Figura 1).

Entretanto, aproximadamente 60% dos pacientes em tratamento ainda apresentam indícios de doenças cardiovasculares, ou não apresentam melhora. Na maioria desses pacientes, baixos níveis de HDL-C são encontrados ³. A redução dos níveis plasmáticos de HDL-C é considerado fator de risco para surgimento de

Recebido em 08 de julho de 2011; revisado em 25 de agosto de 2011.
Correspondência / Correspondence: Prof. Dr. Ricardo David Couto, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Laboratório de Bioquímica Clínica, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia. Email: rdc@ufba.br; Tel/Fax. (071)3283-6952/8094

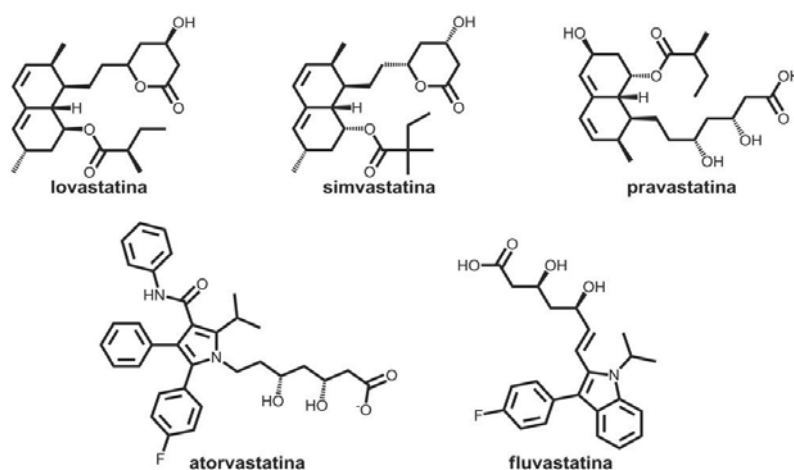


Figura 1 - Principais inibidores de HMG-CoA redutase empregados atualmente na terapêutica das hipercolesterolemia

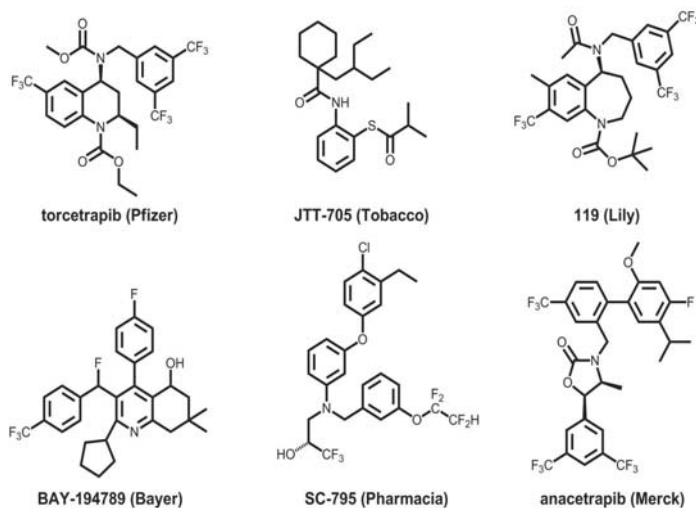


Figura 2 - Inibidores de CETP desenvolvidos por diferentes empresas farmacêuticas

doenças cardiovasculares. O efeito protetor da HDL se dá, sobretudo, a sua propriedade de transportar ésteres de colesterol dos tecidos periféricos para o fígado, o que é conhecido como transporte reverso do colesterol.⁴

Diversas proteínas participam ativamente no metabolismo da HDL, como a proteína transportadora de colesterol esterificado (CETP), lecitina colesterol aciltransferase (LCAT), lipase hepática (LH) e proteína transportadora de fosfolipídios (PLTP). Elas são responsáveis pelo remodelamento da partícula da HDL e auxiliam no transporte e fluxo de lipídeos entre as lipoproteínas plasmáticas.⁵

Considerando a proteção cardiovascular proporcionada pela HDL, diversas indústrias farmacêuticas têm buscado desenvolver estratégias terapêuticas que aumentem os níveis plasmáticos dessa lipoproteína e, conseqüentemente, diminuam os riscos

cardiovasculares. Nesse sentido a CETP parece ser um alvo terapêutico interessante, uma vez que elevadas concentrações plasmáticas dessa proteína estão associadas a baixos níveis plasmáticos da HDL, ou seja, risco cardiovascular, enquanto outros pesquisadores afirmam que a CETP proporciona efeitos cardioprotetores⁶. A despeito disso, diversos inibidores de CETP foram desenvolvidos com o intuito de reduzir a incidência de doenças cardiovasculares associadas a baixos níveis da HDL (lipoproteína) (Figura 2).

A fim de melhor compreender a importância terapêutica dessa proteína, assim como o desenvolvimento de inibidores que agem sobre ela, esse artigo descreve o papel fisiológico da CETP e faz uma revisão das principais descobertas que culminou no desenvolvimento do anacetrapib, atualmente em estudos clínicos fase III.

Transporte Reverso do Colesterol

A HDL tem capacidade de transportar lipídeos, principalmente os ésteres de colesterol, dos tecidos periféricos para o fígado, com a finalidade de ser excretado⁴. Esse processo é conhecido como transporte reverso do colesterol (TRC) que consiste de etapas plasmáticas (Figura 3) e teciduais.

1 - Formação das partículas de HDL discoidais – resultantes da transferência de fosfolipídios e colesterol de membranas celulares para as lipoproteínas, através do espaço extracelular por processo dependente de proteína ABCA-1(ATP binding cassette transporte A1);⁷

2 - Formação das partículas esféricas, com núcleo lipídico – resultantes do processo de esterificação do colesterol da HDL discoidal, mediada pela LCAT;⁴

3 - Interação das HDL esféricas com a proteína transportadora do éster de colesterol (CETP) - que transfere o colesterol esterificado das partículas de HDL para remanescentes de lipoproteínas. O que leva a redução do nível plasmático da HDL;⁸

4 - A captação dos ésteres de colesterol para o fígado – que pode ser tanto pela remoção de b-VLDL por meio dos receptores da lipoproteína de baixa densidade (LDL-r) quanto pela remoção de partículas de HDL pelos receptores da família SR-B1. Ambos receptores captam os ésteres de colesterol para os hepatócitos e células produtoras de hormônios esteroidais, captação seletiva sem degradar a HDL.⁹

A consequência da transferência de colesterol esterificado da HDL para outras lipoproteínas leva a diminuição dos níveis plasmáticos de HDL-C, este

mecanismo pode ser utilizado para explicar o papel aterogênico da CETP, daí a importância de inibir sua ação. Através desse mecanismo é possível explicar a relação inversa entre concentração plasmática de triglicerídeos e HDL, já que a transferência de colesterol esterificado mediada pela CETP é muito mais acentuada em casos de hipertrigliceridemia. Estudo realizado em população Japonesa, apresentando splicing defeituoso no gene da CETP, mostrou que esses pacientes apresentavam altos níveis de HDL-C¹⁰. A atividade da CETP proporciona acúmulo de colesterol esterificado nas partículas de LDL, formando partículas de LDL ricas em colesterol esterificado, partículas de maior ação aterogênica.¹¹

Por outro lado, existem autores que defendem a ideia de que a atividade da CETP no metabolismo da HDL proporciona efeitos benéficos e protetores, ou seja, possui ação anti-aterogênica, principalmente em pacientes normolipidêmicos. Nesse caso a CETP ao transferir parte do colesterol esterificado da HDL para as lipoproteínas que contém apo-B (LDL e VLDL), estará representando outra rota de transporte de colesterol dos tecidos periféricos para o fígado, auxiliando na remoção dessas moléculas dos leitos vasculares. A CETP pode ser vista como um facilitador do fluxo de colesterol no TRC.⁶

Proteína Transportadora de Colesterol Esterificado (CETP)

A CETP é uma glicoproteína plasmática de 476 aminoácidos, predominantemente produzida no fígado e tecidos adiposos. A estrutura 3D dessa proteína

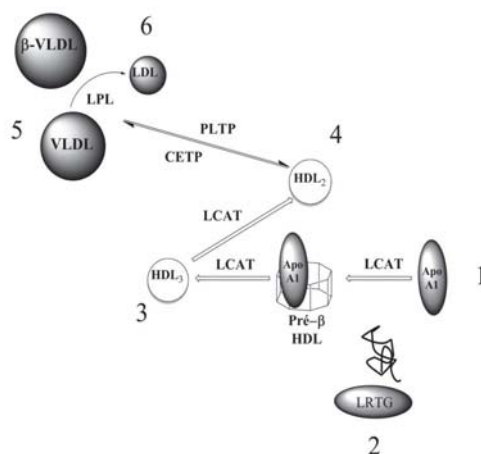


Figura 3 - Comportamento plasmático das lipoproteínas participantes do transporte reverso de colesterol. (1) Apolipoproteína A1(Apo A1), pobre em lipídios; (2) transferência de lipídios (fosfolipídios) e colesterol livre de lipoproteínas ricas em triglicérides (LRTG) para a ApoA1; (2, 3) pré-β HDL, recebendo Colesterol livre (CL) e, transformando-se em HDL3; (3, 4) A HDL3 em contato com outras lipoproteínas e membranas celulares recebe CL que é esterificado por ação da lecitina-colesterol-acil-transferase (LCAT) para o core da HDL, tornando-a em HDL2; (4, 5) A HDL2 em contato com outras lipoproteínas e sob ação da proteína de transferência de fosfolípides e da proteína de transferência de colesterol esterificado recebe triglicérides às expensas de CE, respectivamente; (5, 6) Catabolismo da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) por ação da lipoproteína lipase, originando remanescentes de VLDL (β-VLDL) e lipoproteínas de baixa densidade (LDL), auxiliando na cinética de remodelamento da HDL.

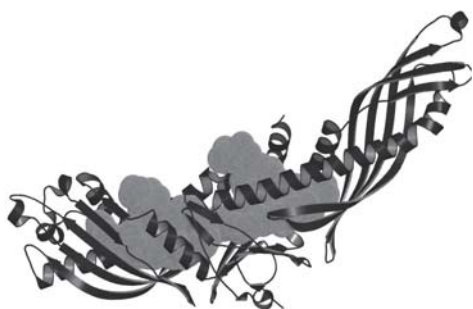


Figura 4 - Estrutura cristalográfica de CETP (código PDB 2OBD). O canal hidrofóbico utilizado na troca de triglicerídeos (TG) por ésteres de colesterol (CE) está representado por esferas cinzas.

apresenta um formato alongado, semelhante a um “boomerang” que facilita sua interação com as partículas de HDL, VLDL e LDL ¹². De fato, essa proteína tem a habilidade de transferir colesterol esterificado e triglicerídeos entre as lipoproteínas plasmáticas. O que acontece é uma troca recíproca, a CETP transfere colesterol esterificado (CE) da HDL para as lipoproteínas que contêm apo-B e em troca recebe triglicerídeos (TG) provenientes da VLDL, beta-VLDL (remanescentes) e quilomicrons. O mecanismo de transferência parece envolver o transporte de CE e TG através de túnel hidrofóbico presente na estrutura da CETP ¹² (Figura 4).

Essa troca recíproca acontece de forma exacerbada na presença de partículas ricas em triglicerídeos, pois são elas asceptoras do colesterol esterificado proveniente da HDL, portanto o papel aterogênico da CETP depende diretamente dos níveis plasmáticos de triglicerídeos do paciente. ¹³

Inibidores de CETP

Considerando que a CETP não é uma enzima, o desenvolvimento de fármacos que sejam análogos do estado de transição ou que se assemelhem a algum intermediário estabilizado pela proteína é inviável. De fato, análogos do colesterol apresentam baixa potência inibitória frente à CETP e, os análogos de TG, devido a grande flexibilidade conformacional dessa molécula referência, ainda não foram avaliados ¹⁴. Esse panorama

explica o porquê de muitas empresas farmacêuticas utilizarem testes de triagem aleatória para identificar inibidores de CETP. Um desafio adicional é inibir seletivamente a CETP, sem interferir na ação/estrutura de outras proteínas. Desde o início da década de 90, há interesse crescente por parte da academia e da indústria na identificação de inibidores de CETP. Entretanto, até meados do ano 2000, os compostos identificados apresentavam baixa potência, IC₅₀=10-50mM, em testes *in vitro* e, não eram capazes de inibir a CETP na presença de plasma humano, no qual lipoproteínas plasmáticas estão presentes. Esse cenário mudou a partir de 2000 com a identificação de diversas classes de inibidores potentes de CETP. A fim de ilustrar as estratégias adotadas para aumentar a potência e seletividade desses inibidores, bem como a diversidade química dos inibidores utilizados em fase clínica, será discutido a seguir o desenvolvimento de três séries distintas de inibidores. Adicionalmente, alguns exemplos de produtos de origem natural, que inibem CETP também serão destacados.

Derivados de produtos naturais

Assim como em muitas outras classes terapêuticas, muitos programas de desenvolvimento de inibidores de CETP tiveram sua origem em produtos de origem natural. Um exemplo dessa estratégia foi o programa desenvolvido na empresa Farmacêutica Schering Plough, na década de 90 que resultou na identificação de metabólitos de fungos e de esponjas marinhas que apresentavam atividade inibitória sobre a CETP ¹⁵. Mais recentemente, a empresa Bayer identificou através de ensaios *in vitro* em larga escala, um derivado de penicilida com IC₅₀=1mM frente a CETP (Figura 5).

Na tentativa de aumentar a potência e ½ vida plasmática desse composto líder, uma série de derivados dibenzodioxocinonas foi avaliada. Estudos de relação estrutura-atividade mostraram que a cadeia alquílica no anel C apresenta grande complementaridade com o sítio de interação, uma vez que substituintes volumosos como hexil geralmente resultam em perda de potência. Modificações na hidroxila fenólica do anel C (posição 11) levaram a

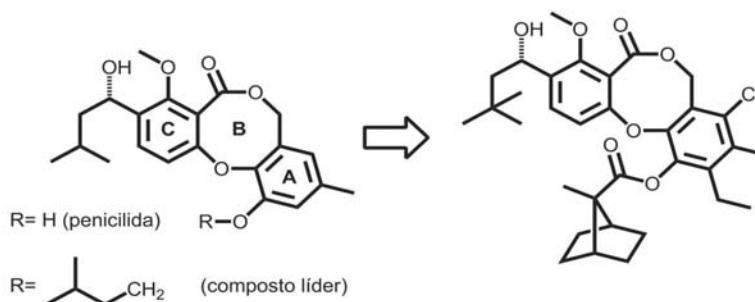


Figura 5 - Desenvolvimento de inibidores de CETP a partir de produtos naturais.

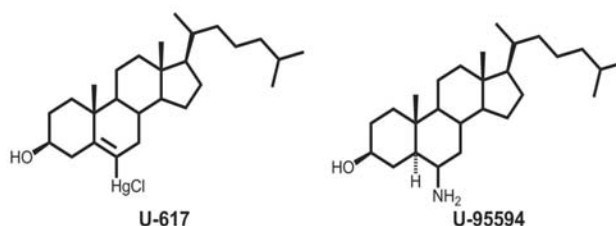


Figura 6 - Inibidores ativos da CETP derivados do colesterol.

derivados carbamoylados, que apresentam maior potência que os correspondentes derivados alquílicos.

As restrições conformacionais presentes nesses derivados motivaram o planejamento de derivados bicíclicos, que apresentaram maior $\frac{1}{2}$ vida e aumento na potência (Figura 5). A adição de substituintes no anel (A) através da halogenação regioseletiva da posição 08 e introdução de um grupo etil na posição 09 originou o inibidor mais potente da série (IC₅₀= 0,015mM).

Agentes modificadores de cisteína (dalcetrapib JTT-705)

Epps e colaboradores¹⁶ estudaram a cinética de inibição *in vitro* de dois derivados de colesterol (U-617 e U-95594) sobre CETP (Figura 6). Apesar da grande semelhança estrutural desses dois compostos, seus mecanismos de inibição diferem drasticamente. Enquanto U-95594 é um inibidor competitivo de CETP, U-617 é um inibidor não competitivo cuja ação é tempo-dependente. Adicionalmente, U-95594 inibe indistintamente a transferência de TG e CE, ao passo que U-617 inibe a transferência de CE, mas não de TG. Esses dados implicam que o sítio de interação desses inibidores é diferente. Levando em consideração que organomercuriais inibem a transferência de TG mediada por CETP, mas não de CE, os autores desse trabalho sugeriram que U-617 deveria interagir com uma cisteína livre de CETP, haja vista que CETP tem sete cisteínas, ou seja, pelo menos uma delas deve estar acessível para interação com U-617.

Visando estudar a relação entre a estrutura e a atividade de outros agentes que interagem com cisteínas, Connolly, Heuvelman e Glenn¹⁷ estudaram o perfil de inibição de mais de 30 compostos que podem se ligar covalentemente a esse resíduo. De fato, todos os compostos testados apresentaram ação tempo-dependente, consistente com mecanismo de inibição irreversível.

O composto mais ativo *in vitro*, identificado nesse trabalho foi ácido p-cloromercuriofenil sulfônico que apresenta IC₅₀= 0,02mM. Vale a pena destacar que

agentes alquilantes (ex: iodoacetamida) ou agentes redutores (ex: ditiotretol) não apresentaram inibição em concentrações inferiores a 1 μ M. Outro dado relevante desse estudo é que a introdução de grupos hidrofílicos ou carregados nessa classe de compostos leva a redução da potência. Esses resultados, aliados a cinética lenta de inibição, sugerem que o sítio de interação desses compostos é hidrofóbico e pouco acessível ao solvente. Em estudos posteriores, Okamoto e colaboradores¹⁸ identificaram uma nova série de derivados tiólicos que inibem CETP não só *in vitro*, mas também *in vivo*. A partir de um composto líder com baixa potência (IC₅₀= 500mM), foram realizadas modificações na cadeia alquílica ligada ao grupamento amida do anel benzênico e simplificações moleculares que levaram ao desenvolvimento de JTT-705 (IC₅₀= 9mM), (Figura 2), o primeiro inibidor irreversível de CETP ativo *in vivo*. Atualmente esse candidato a fármaco está sendo avaliado em ensaios clínicos de fase III.

Derivados de 3-amino-2propanol

Ao contrário dos derivados bicíclicos fundidos desenvolvidos pela Bayer e Pfizer, pesquisadores da empresa Searle/Pharmacia relataram o desenvolvimento de uma série de derivados de 3-amino-2propanol que inibem a CETP *in vitro*. A partir da identificação do composto de baixa potência *in vitro* (IC₅₀ = 40mM), uma série de derivados foi planejada com a finalidade de otimizar a potência dessa série. O estudo das relações entre a estrutura química e a atividade biológica dos derivados mostrou que a substituição do grupo CF₃ ligado ao anel benzílico, por uma cadeia tetrafluoroetoxi tem impacto positivo sobre a atividade inibitória de CETP. Efeito semelhante é observado quando da substituição do flúor na posição meta do anel anilina por uma fenoxila. Conjuntamente, essas modificações resultam em aumento de potência de aproximadamente 25 vezes (IC₅₀= 1,5mM) (Figura 7)

Vale a pena destacar que a mudança no padrão de substituição do anel anilina de “meta” a “para” reduz a atividade (IC₅₀ = 25mM), o que foi racionalizado por

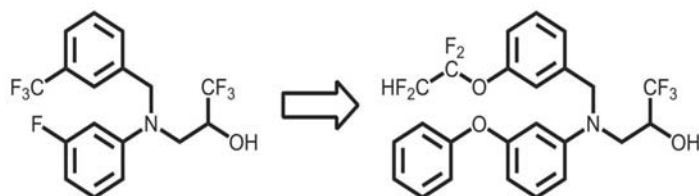


Figura 7- Desenvolvimento de 3-amino-2-propanol com atividade inibitória da CETP.

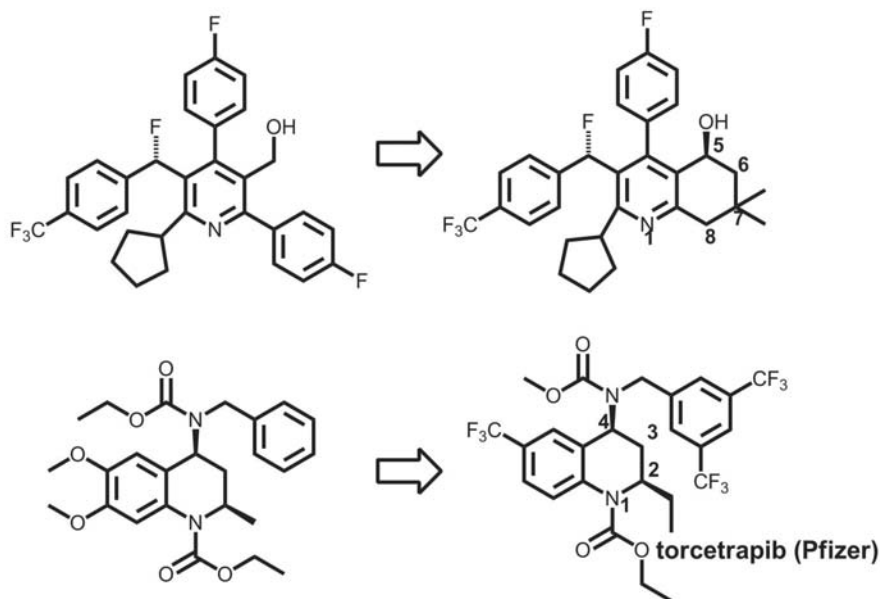


Figura 8 - Desenvolvimento de tetrahydroquinolinas com atividade inibitória da CETP.

Castilho, Guido e Andricopulo¹⁹ como uma consequência de impedimentos estéricos no sítio de interação desses inibidores através de estudos de QSAR 2D e Holograma QSAR. Modificações posteriores no anel fenoxila levaram a identificação do composto Sc795 (Figura 1) que apresenta IC₅₀ = 0,003mM.

Derivados de tetrahydroquinolinas

A partir de uma série de 5-hidroxipiridinas polifuncionalizadas, muitas das quais são precursores sintéticos da cerivastatina, pesquisadores da Bayer identificaram a série de 5,6,7,8-tetrahydroquinolinas (Figura 8) com atividade inibitória da CETP *in vitro*. Porém a baixa estabilidade metabólica desses derivados levou ao desenvolvimento de análogos mais rígidos, que eventualmente apresentaram atividade *in vivo*. Estudos de relação estrutura atividade mostraram que os grupos 4F-fenila na posição “para” do anel piridina e o grupo 4CF₃-benzil na posição três são essenciais à atividade, enquanto que a posição dois pode acomodar grupos alquílicos pequenos ou anéis saturados. A utilização desse esqueleto químico privilegiado permitiu que

ainda pesquisadores da Pfizer identificassem uma série de derivados carbamato de 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, cujas ligações saturadas se localizam no anel heterocíclico e que inibem CETP em ensaios no plasma humano em concentrações submicromolares.

Modificações estruturais levaram ao torcetrapib, um inibidor reversível de CETP que facilita a interação de CETP com HDL. Durante a otimização da potência desse candidato a fármaco foi evidenciado que a configuração R na posição dois é preferida em relação a S e que os substituintes da porção éster do carbamato não alteram sua atividade inibitória frente a CETP.

De forma análoga ao que foi observado com a série de tetrahydroquinolinas, desenvolvida na Bayer, a introdução de grupos CF₃ eleva a potência inibitória dos derivados. Apesar da grande eficácia desse candidato a fármaco em aumentar os níveis de HDL, seus ensaios clínicos de fase III foram interrompidos no final de 2006, uma vez que o uso de torcetrapib causou aumento de risco de morte e eventos coronarianos quando comparado com o uso isolado da atorvastatina em estudo prospectivo de 15.067

indivíduos portadores previamente de doença arterial coronária ou diabetes. Houve um excesso de eventos coronarianos maiores 464 vs. 373, hazard ratio 1,25; 95% IC 1,09 a 1,44, $p=0,001$) e mortes (93 vs. 59, hazard ratio 1,58; 95% IC 1,14 a 2,19, $p=0,006$) no grupo aleatorizado para torcetrapib. O excesso de morte ocorreu em ambas causas cardiovasculares e não cardiovasculares. Aos 12 meses, o torcetrapib aumentou o HDL-C em 72% e diminuiu o LDL-C em 25% comparado com o uso isolado de atrovastatina. O torcetrapib também aumentou a pressão arterial sistólica em 5,4 mmHg, diminuindo o potássio e sódio, e aumentando o bicarbonato e a aldosterona ($P < 0,001$ para todas as comparações)²⁰. Foi referido aumento pressórico de até 15 mmHg no grupo tratado com 90mg desse composto. Posteriormente, foi estabelecido que o efeito pressor do torcetrapib não está relacionado com a inibição da CETP, mas sim, com a indução da síntese de aldosterona e cortisol.

CONCLUSÃO

A CETP possui papel central na circulação e transporte de colesterol esterificado e triglicerídeos entre as lipoproteínas. Sabe-se atualmente que esse processo é basicamente dependente da presença de hipertrigliceridemia e de mutações no gene da CETP, tendo como resultado proteção e/ou aumento de risco cardiovascular. Em pacientes com hipertrigliceridemia, o aumento da atividade da CETP reduz a concentração plasmática do HDL-C e modula a biossíntese de partículas aterogênicas de LDL, logo, a atividade da CETP aumentada, revela a mesma como marcador importante de risco cardiovascular. Porém, seu papel no transporte reverso do colesterol, principalmente em pacientes normolipidêmicos é essencial.

Sendo assim, é importante ressaltar o papel da CETP no metabolismo de partículas lipídicas e moléculas associadas, onde a depender da situação em foco, aumento ou diminuição da atividade da mesma, poderá proporcionar risco ou proteção cardiovasculares. Parece estar claro a necessidade da utilização de inibidores da CETP em condições de hipertrigliceridemia, onde o advento de moléculas específicas antagonistas à atividade da CETP tem sido mostrado como protetores importantes durante o processo aterogênico. Contudo, devido aos resultados desfavoráveis encontrados com o torcetrapib somente os resultados de estudos clínicos prospectivos poderão esclarecer se os inibidores da CETP terão papel na prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. RIQUE, A. B.; SOARES, E. A.; MEIRELLES, C. M. Nutrição e exercício na prevenção e controle das doenças cardiovasculares. **R. Bras. Med. Esporte.**, São Paulo, v. 8, n. 6, p. 244-254, nov./dez.2002.
2. SANTOS, R. D. (Coord.). III Diretrizes Brasileiras sobre dislipidemias e Diretriz de Prevenção de aterosclerose do

- Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 77, n. 3, p. 1-48, 2001.
3. KNOPP, R. H. Drug treatment of lipid disorders. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 341, n. 7, p. 498-511, Aug. 1999.
4. LIMA, E. S.; COUTO, R. D. Estrutura, metabolismo e funções fisiológicas da lipoproteína de alta densidade. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 42, n. 3, p. 169-178, jun. 2006.
5. BARTER, P. et al. High-density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis: the unanswered questions. **Atherosclerosis.**, Amsterdam, v. 168, n. 2, p. 195-211, June. 2003.
6. FIELDING, C. J.; HAVEL, R. J. Cholesteryl ester transfer protein: friend or foe?. **J. Clin. Invest.**, New York, v. 97, n. 12, p. 2687-2688, June. 1996.
7. ORAM, J. F. ATP-binding cassette transporter A1 and cholesterol trafficking. **Curr. Opin. Lipidol.**, London, v. 13, n. 4, p. 373-381, Aug. 2002.
8. FREDENRICH, A.; BAYER, P. Reverse cholesterol transport, high density lipoproteins and HDL cholesterol: recent data. **Diabetes Metab.**, Paris, v. 29, n. 3, p. 201-205, June. 2003.
9. TRIGATTI, B. L. et al. Influence of the HDL receptor SR-BI on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. **Arterioscler. Thrombos. Vasc. Biol.**, Dallas, v. 23, n. 10, p. 1732-1738, Oct. 2003.
10. INAZU, A. et al. Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl-ester transfer protein gene mutation. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 323, n. 18, p. 1234-1238, Nov. 1990.
11. KLERKX, A. H. E. M. et al. Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) inhibition beyond raising high-density lipoprotein cholesteryl levels: pathways by which modulation of CETP activity may alter atherogenesis. **Arterioscler. Thrombos. Vasc. Biol.**, Dallas, v. 26, n. 4, p. 706-715, Apr. 2006.
12. QIU, X. et al. Crystal structure of cholesteryl ester transfer protein reveals a long tunnel and four bound lipid molecules. **Nat. Struct. Mol. Biol.**, New York, v. 14, n. 2, p. 106-113, Feb. 2007.
13. HAYERK, T. et al. Hypertriglyceridemia and cholesteryl ester transfer protein interact to dramatically alter high density lipoprotein levels, particle sizes, and metabolism: studies in transgenic mice. **J. Clin. Invest.**, New York, v. 92, n. 3, p.1143-1152, Sept. 1993.
14. SIKORSKI, J. A. Oral cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors: a potential new approach for treating coronary artery disease. **J. Med. Chem.**, Washington, v. 49, n. 1, p. 1-22, Jan. 2006.
15. COVAL, S. J. et al. Cholesteryl Ester transfer protein inhibitors from the marine sponge *Xestospongia wiedenmayeri*. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, Oxford, v. 5, n. 6, p. 605-610, Mar. 1995.
16. EPPS, D. E. et al. Kinetics and inhibition of lipid exchange catalyzed by plasma cholesteryl ester transfer protein. **Biochemistry.**, Washington, v. 34, n. 39, p. 12560-12569, Oct. 1995.
17. CONNOLLY, D. T.; HEUVELMAN, D.; GLENN, K. Inactivation of cholesteryl ester transfer protein by cysteine modification. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, New York, v. 223, n. 1, p. 42-47, June. 1996.
18. OKAMOTO, H. et al. A cholesteryl ester transfer protein inhibitor attenuates atherosclerosis in rabbits. **Nature (Lond.)**, London, v. 406, n. 6792, p. 203-207, July. 2000.
19. CASTILHO, M. S.; GUIDO, R. V.; ANDRICOPULO, A. D. 2D Quantitative structure-activity relationship studies on a series of cholesteryl ester transfer protein inhibitors. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, New York, v. 15, n. 18, p. 6242-6252, Sept. 2007.
20. BARTER, P. et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 357, n. 21, p. 2109-2122, Nov. 2007.