

Hiperalfalipoproteinemia: uma revisão de literatura

Hyperalphalipoproteinemia: a literature review

Hiperalfalipoproteinemia: una revisión de la literatura

Recebido: 04/11/2022 | Revisado: 17/11/2022 | Aceitado: 18/11/2022 | Publicado: 25/11/2022

Paula Rayssa Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3362-7374>
Universidade Professor Edson Antônio Vellano, Brasil
E-mail: paula.rayssa21@hotmail.com

Lucas Martins

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3830-0351>
Universidade Professor Edson Antônio Vellano, Brasil
E-mail: lucaspiomartins@hotmail.com

Alessandra Cristina Pupin Silvério

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2093-2713>
Universidade Professor Edson Antônio Vellano, Brasil
E-mail: alessandrapupin72@gmail.com

Resumo

Objetivo: Analisar e abordar as causas e as alterações relacionadas à hiperalfalipoproteinemia, tendo como comparação os padrões gerais da população. **Metodologia:** Realizou-se uma Revisão de Literatura Integrativa, na qual utilizou palavras chaves especificadas nas bases de dados Pubmed e Science Direct: “hyperalphalipoproteinemia” OUR “hyperalphalipoprotein” OUR “HDLc”. **Resultados:** Pode-se destacar as mutações em indivíduos com hiperalfalipoproteinemia os polimorfismos de nucleotídeo único, genes deletérios, gene que expressa o CETP, deleção de SR-BI hepático, gene da lipase endotelial (EL), defeito de splicing, genes e proteínas ANGPTL3 e ANGPTL8. Além disso, foram notadas alterações na fluidez superficial e constituintes da membrana do HDLc, alteração no processo de RCT e na capacidade de aumentar a expressão e por ativar a síntese endotelial do óxido nítrico (NO). Ademais, as alterações causadas por deficiência na CETP não podem ser relacionadas a um efeito cardioprotetor, antiaterogênico e anti inflamatório, sendo até encontrada uma relação em forma de U entre o HDLc plasmático e as alterações eletrocardiográficas isquêmicas, onde a deficiência de CETP se acumula. Outrossim, presença da variante P376L, intervêm negativamente no processamento de SR-BI. Por fim, indivíduos que apresentam níveis mais elevados HDLc, exibem partículas de colesterol enriquecidas por apolipoproteínas, as quais acarretam alterações a ação anti-inflamatória do próprio HDL. **Conclusão:** Alterações no funcionamento fisiológico do HDLc, que provocam a hiperalfalipoproteinemia, são causadas por diversas mutações que levam a alterações no mecanismo de membrana, CETP, SR-BI e processos inflamatórios. Faz-se necessárias mais pesquisas para concluir a respeito do efeito cardioprotetor.

Palavras-chave: Hiperalfalipoproteína; HDL; CETP; SR-BI.

Abstract

Objective: To analyze and address the causes and alterations related to hyperalphalipoproteinemia, comparing the general patterns of the population. **Methodology:** An Integrative Literature Review was conducted, in which key words specified in the Pubmed and Science Direct databases were used: "hyperalphalipoproteinemia" OUR "hyperalphalipoprotein" OUR "HDLc". **Results:** Mutations in individuals with hyperalphalipoproteinemia, single nucleotide polymorphisms, deleterious genes, ctp gene, hepatic SR-BI, endothelial lipase (EL) gene, splicing defect, genes and proteins ANGPTL3 and ANGPTL8 can be highlighted. In addition, changes in surface fluidity and HDLc membrane constituents were noted, changes in the RCT process and in the ability to increase expression and to activate endothelial synthesis of nitric oxide (NO). Furthermore, changes caused by CETP deficiency cannot be related to a cardioprotective, antiatherogenic and anti-inflammatory effect, and even a U-shaped relationship between plasma HDLc and ischemic electrocardiographic changes, where CETP deficiency accumulates. Moreover, the presence of the P376L variant, intervenenegatively in the processing of SR-BI. Finally, individuals with higher HDLc levels exhibit cholesterol particles enriched by apolipoproteins, which cause changes to the anti-inflammatory action of HDL itself. **Conclusion:** Changes in the physiological functioning of HDLc, which cause hyperalphalipoproteinemia, are caused by several mutations that lead to changes in the membrane mechanism, CETP, SR-BI and inflammatory processes. More research is needed to conclude about the cardioprotective effect.

Keywords: Hyperalphalipoprotein; HDL; CETP; SR-BI.

Resumen

Objetivo: Analizar y abordar las causas y alteraciones relacionadas con la hiperalfalipoproteinemia, comparando los patrones generales de la población. **Metodología:** Se realizó una Revisión Integrativa de la Literatura, utilizando palabras clave especificadas en las bases de datos Pubmed y Science Direct: “hyperalphalipoproteinemia” OUR “hyperalphalipoprotein” OUR “HDLc”. **Resultados:** Se destacan mutaciones en individuos con hiperalfalipoproteinemia: polimorfismos de un solo nucleótido, genes deletéreos, gen que expresa CETP, delección hepática SR-BI, gen de la lipasa endotelial (EL), defecto de splicing, genes y proteínas ANGPTL3 y ANGPTL8. Además, se observaron alteraciones en la fluidez superficial y constituyentes de membrana de HDLc, alteración en el proceso RCT y en la capacidad de aumentar la expresión y activar la síntesis endotelial de óxido nítrico (NO). Además, los cambios provocados por el déficit de CETP no pueden relacionarse con un efecto cardioprotector, antiaterogénico y antiinflamatorio, e incluso se ha encontrado una relación en forma de U entre el cHDL plasmático y los cambios electrocardiográficos isquémicos, donde se acumula el déficit de CETP. Además, la presencia de la variante P376L interfiere negativamente en el procesamiento de SR-BI. Finalmente, los individuos con niveles más altos de HDLc presentan partículas de colesterol enriquecidas en apolipoproteínas, que alteran la acción antiinflamatoria de las propias HDL. **Conclusión:** Los cambios en el funcionamiento fisiológico de HDLc, que causan hiperalfalipoproteinemia, son causados por varias mutaciones que conducen a cambios en el mecanismo de membrana, CETP, SR-BI y procesos inflamatorios. Se necesita más investigación para concluir sobre el efecto cardioprotector.

Palabras clave: Hiperalfalipoproteína; HDL; CETP; SR-BI.

1. Introdução

A Pleiotropia é a denominação utilizada para definir o estado de um gene, quando esse possui mais de uma atuação sobre o fenótipo, ou seja, é um mecanismo genético controlador de várias características a partir da expressão de um único gene. Com base nisso, tem sido sugerido que a lipoproteína de alta densidade (HDL) possa possuir efeitos pleiotrópicos, que incluiriam propriedades antiinflamatórias, antioxidantes, antiagregantes plaquetário, anticoagulantes e pró-fibrinolíticas, não se restringindo ao transporte reverso de colesterol (Quévillon Huberdeau & Simard, 2019). No entanto, há uma evidente prevalência acadêmica para estudos relacionados às deficiências nos níveis de HDL, negligenciando os problemas relacionados ao seu excesso (Cristancho, et al., 2018).

Tendo em vista o conceito apresentado, o artigo busca abordar os problemas relacionados à hiperalfalipoproteinemia (HALP), que é uma doença caracterizada pelos altos níveis de HDL comparado com os padrões gerais da população (Quévillon Huberdeau & Simard, 2019).

O objetivo principal do artigo é observar as manifestações clínicas e metabólicas dos indivíduos portadores de HALP e, com isso, aumentar a compreensão da fisiopatologia da doença.

2. Metodologia

Trata-se de uma Revisão de Literatura Integrativa sobre as hiperalfalipoproteinemias. A revisão foi realizada por meio dos bancos de dados PubMed e Science Direct. Da primeira base de dados foram observados 47 resultados referente aos últimos 10 anos, sendo selecionados 16 artigos com títulos de acordo com o assunto da pesquisa. Ademais, da segunda base de dados foram verificados 52 artigos relativos aos 10 últimos anos, os quais somente 10 artigos estavam de acordo com o objetivo da revisão. Por conseguinte, dos 26 artigos selecionados apenas 23 foram incluídos à Revisão de Literatura devido aos 4 artigos não apresentarem importância a revisão. A estratégia PICO (acrônimo para P: população/pacientes; I: intervenção; C: comparação/controle; O: desfecho/outcome) foi utilizada para auxiliar na definição do tema. Os descritores utilizados foram: “hyperalphalipoproteinemia” OUR “hyperalphalipoprotein” OUR “HDLc”.

Para a construção do ciclo endógeno do HDL foram pesquisados artigos no banco de dados PubMed referentes aos últimos 5 anos, obtendo-se 679 resultados, dos quais 5 foram selecionadas para a complementação desta revisão de literatura. Foi utilizada a estratégia PICO e o descritor “lipoprotein cycle”. Ademais, visando compreender o conceito de pleiotropia foram pesquisados artigos na base de dados PubMed, restringindo a publicações dos últimos 5 anos, obteve-se 91 resultados,

dentre eles apenas 1 foi selecionado devido aos demais serem pleiotropismos de outras substâncias. Para essa busca utilizou-se também a estratégia PICO e o descritor “pleiotropic guide”.

3. Resultados e Discussão

Funções da lipoproteína de alta densidade

O HDL participa do transporte reverso de colesterol (RCT), processo no qual cristais de colesterol são removidos dos tecidos periféricos e conduzidos para o fígado, local no qual serão metabolizados sem serem descartados do corpo (Hancock-Cerutti, et al., 2017). Além disso, a HDL possui papel antiaterogênico, anti-inflamatório, anti-trombótico e antioxidante (Oates, et al., 2018).

Por conseguinte, o aumento exacerbado na concentração de HDL colesterol (HDLc) circulante é caracterizado como hiperalfalipoproteinemia (HALP) um tipo de dislipidemia com aumento desta lipoproteína, distúrbio o qual pode ser vinculado aos fatores ambientais/comportamentais, como também aos genéticos, os quais serão abordados nesta revisão nas alterações de ordem mutagênica.

Mutações

A análise do gene inclui tanto a codificação das regiões de íntron e éxons, quanto das regiões promotoras, uma vez que analisado todas as extensões gênicas é possível observar a expressão fenotípica em indivíduos que possuem HALP e diferenciar daqueles que não expressam os genes mutados (Oates, et al., 2018).

Com efeito, novos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), que são pontos específicos do genoma humano que diferem por um único par entre nucleotídeos, são associados ao fenótipo de HDLc alto. Dessa forma, os SNPs são examinados apenas em indivíduos com HALP (Oates, et al., 2018). Assim, é utilizado a Depleção Dependente de Anotação Combinada (CADD) como medida para distinguir a estrutura do gene e observar as variantes dele, sendo possível inclusive considerar o SNPs deletério ou não para o produto gênico a fim de realizar o diagnóstico HALP (Oates, et al., 2018).

Os genes deletérios, por sua vez, são o conjunto de genes que afeta o metabolismo normal do HDLc, dentre eles: UGT1A3, PLLP, PLEKHH1, ANK2, DIS3L, ACACB, LRP4. Diante disso, os genes UGT1A3, PLLP, PLEKHH1, são relativos aos indivíduos que apresentam HALP, uma vez que desempenham um papel fundamental no metabolismo do colesterol e dos ácidos graxos, além de possuírem uma alta carga na expressão gênica na transmissão hereditária. Foram observados esses genes específicos em todos os indivíduos com HALP, os demais genes não necessariamente apresentaram alteração que levou à doença (Oates, et al., 2018).

Tendo em vista que o distúrbio de HALP está relacionado à concentração exacerbada de HDLc circulante, é necessário ser realizadas análises quanto às causas mais frequentes e importantes de tal síndrome. Sendo assim, sabe-se que a deficiência de Proteína de Transferência de Éster de Colesterol (CETP) é um dos mecanismos para esse tipo de dislipidemia, que afeta a concentração e a função do HDLc (Yamashita & Matsuzawa, 2018). Essa irregularidade é vinculada ao gene da CETP, que tem como função realizar trocas de lipoproteínas, em especial com a ApoB, por triglicerídeos (TG) (Vigna, et al., 2014) (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2017). Sabe-se, por certo, que o gene que expressa o CETP é encontrado no cromossomo 16, o qual é composto por 16 éxon e 15 íntrons (Vigna, et al., 2014).

Outras pesquisas desenvolvidas por Khoury, et al. (2014) demonstraram também que o defeito molecular no gene que controla as atividades da CETP causa a redução das suas quantidades, o que acarreta aumento do efluxo, ou seja, saída de colesterol para o HDL, em razão do aumento das quantidades de apoE e LCAT, ambas enzimas de lipoproteínas. Logo, as mutações no CETP, na maioria dos casos heterozigóticas, não são disfuncionais, uma vez que o RCT se mantém. É importante salientar que somente o colesterol livre (FC) sofre efluxo, que é a medição da funcionalidade do HDL sanguíneo.

Concomitantemente, foi analisado que ocorre o aumento da capacidade de efluxo de colesterol plasmático via macrófagos THP-1 em pacientes com HALP (Khoury, et al., 2014).

Outrossim, as causas genéticas da HALP são devidas às mutações que acontecem nos genes responsáveis pelo receptor scavenger classe B tipo I (SR-BI) (SCARB1). Os receptores mutados sofrem deleções em SR-BI hepático, o qual provoca o aumento do HDLc plasmático, e do gene da lipase endotelial (EL) LH, que permeia o metabolismo da HDL, em especial o catabolismo desta, por meio da hidrólise dos fosfolípidos de tais partículas. Os portadores da mutação no alelo Asn396Ser, responsável pela síntese de lipase endotelial, apresentaram níveis mais altos de HDLc, caracterizando a HALP (Vigna, et al., 2014).

São observadas as seguintes alterações funcionais motivadas pelas alterações genéticas em pacientes com HALP: aumento de 33% da capacidade de carregar colesterol aos hepatócitos devido a uma maior interação com o SR-BI hepático (receptor que medeia o fluxo bidirecional de colesterol); elevação geral da capacidade de efluxo de colesterol entre 22% e 38%; quantidade aproximadamente 2 vezes maior de HDL2b, que é um transportador grande dependente de SR-BI, em comparação ao grupo controle; quantidade aumentada de HDL3c, que é menor e estimula o efluxo via ABCA 1 (transportador de ATP) (Khoury, et al., 2014).

Vale ressaltar também, que a principal mutação genética ocorre em um defeito de splicing do íntron 14 (IN14), o qual causa um efeito dominante na atividade de CETP na resposta ao HDLc (Yamashita & Matsuzawa, 2018).

Ademais, outra mutação presente na HALP encontra-se no éxon 15 (D442:G), o qual os indivíduos homocigotos para tal gene apresentam níveis de HDLc consideravelmente elevados (Yamashita & Matsuzawa, 2018).

ANGPTL3 e ANGPTL8 estão relacionadas com o metabolismo das lipoproteínas, tendo em vista que o nível plasmático médio dessas proteínas, codificadas por genes com a mesma nomenclatura, é maior no grupo com HALP, dado que tais proteínas correlacionam-se positivamente com os níveis de HDLc (Kaewkrasasin, et al., 2021).

Além disso, sabe-se que a ANGPTL3 inibe a lipase endotelial (LE) que realiza a hidrólise de fosfolípidos no HDL. Desse modo, a perda de função no ANGPTL causa hipolipidemia familiar combinada, ou seja, com a ausência desse gene a lipase não ocorre e acarreta essa condição (Kaewkrasasin, et al., 2021).

Verifica-se também que quando o sujeito é heterocigoto para a HALP ocorre a substituição de nucleotídeo único no éxon 4 (G>A), que converte na posição 131 o códon de ácido aspártico por um códon de asparagina (Vigna, et al., 2014).

Ademais, o gene ACACB, expresso no cromossomo 12, está vinculado à obesidade e à diabetes mellitus, patologias que podem influir desfavoravelmente no metabolismo e, conseqüentemente, na funcionalidade do HDLc (Oates, et al., 2018).

Por conseguinte, indivíduos com HALP apresentaram índice de massa corporal (IMC) e relação cintura-quadril, significativamente, mais baixos do que os indivíduos de controle, além de apresentarem níveis mais baixos de triglicérides e LDL-C (Kaewkrasasin, et al., 2021). Dessa forma, a rara variante no receptor de tal gene, que aumenta o HDLc, pode estar relacionada ao risco de doença coronariana (Oates, et al., 2018).

A fim de corroborar essa hipótese, algumas pesquisas indicaram que a esteatose hepática, estimada pela ultrassonografia, está associada às múltiplas anormalidades metabólicas desfavoráveis e a uma alta prevalência de síndrome metabólica em pacientes dislipidêmicos (Menegatti, et al., 2009).

Entretanto, algumas pesquisas demonstraram que o conceito de HALP pode ser cardioprotetor, devido aos defeitos do gene CEPT (Menegatti, et al., 2009).

Mecanismos de alterações no HDLc

Membrana

Em suma, a HALP sendo um distúrbio promovido pelos elevados níveis de colesterol de HDL, ou seja, acima do percentil 90 para uma população geral (Laurinavicius, et al., 2016), é marcada por diversas mutações, como já abordado anteriormente, nos genes que codificam a CETP, lipase hepática (LIPC) e apolipoproteína C III (Giammanco, et al., 2021).

Quanto ao processo de formação da membrana dessas partículas de lipoproteínas, elas sucedem de copiosos regimes de remodelação e de transformação interpostos por enzimas de ordem plasmática e de fatores de transcrição, que são característicos, como já se sabe, do dogma central da biologia molecular (Giammanco, et al., 2021).

Com isso, a alteração genética provoca a perda de função mutação em SCARB1, o gene que codifica SR-BI, o que reduz a captação de HDL-C e aumenta conseqüentemente os níveis de HDL-C (Hancock-Cerutti, et al., 2017).

As modificações no mecanismo do HDLc correlacionam-se com a fluidez superficial de sua membrana, tendo em vista que afetam a capacidade das partículas reconstituídas de HDL (rHDL) de aceitar colesterol livre (FC), já que variam sua membrana de acordo com o comprimento da cauda do ácido graxo fosfatidilcolina (PC) e o grau de insaturação da própria membrana que constitui o HDLc (Hancock-Cerutti, et al., 2017).

Os níveis dos componentes de membrana celular como fosfatidilcolina (PC), fosfatidilinositol (PI) e esfingomielina (SM), têm sido associados às propriedades de HDL, incluindo efluxo de colesterol. Tal alteração nos constituintes que compõem a membrana do HDLc, devido ao seu aumento, como o conteúdo de esfingomielina, pode inibir a atividade da lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT), que por sua vez pode prejudicar a maturação de HDL nascente (Hancock-Cerutti, et al., 2017).

Embora o aumento da proporção de esfingomielina diminua a fluidez da superfície HDL fosfolipídeos, foi demonstrado em pesquisa por Hancock-Cerutti, et al. (2017) que a esfingomielina aumenta a capacidade de efluxo de colesterol de partículas rHDL, as quais contém ácidos graxos insaturados que compõem a membrana (Hancock-Cerutti, et al., 2017).

Outra alteração na membrana do HDL em indivíduos com HALP ocorre no processo de RCT, que se caracteriza fundamentalmente pelo retorno de colesterol excedente dos tecidos periféricos do metabolismo celular para o fígado a fim de serem excretados pela bile (Giammanco, et al., 2021). Essa via do RCT se inicia com a liberação da apolipoproteína ApoA-I, que interage com o transportador ABCA1, que, por sua vez, está ligado à membrana celular (Ballout & Remaley, 2021).

Após ocorrer esse processo, forma-se uma estrutura discoidal, chamada de partícula nascente de HDL. Nessa forma estrutural, o HDL passa a receber e a interagir com colesterol e com fosfolipídios. A continuidade dessa atividade exercida pelo HDLc depende da LCAT, a qual mantém o efluxo de colesterol celular mediado por ABCA1. É importante ressaltar também, que as partículas de HDL estão sujeitas a remodelação enzimática, a qual altera sua estrutura de membrana (Ballout & Remaley, 2021).

Além disso, de acordo com alguns estudos desenvolvidos na área, o HDLc é responsável por aumentar a expressão e por ativar a síntese endotelial do óxido nítrico (NO), melhorando a função endotelial. Essa afirmativa se relaciona com algumas pesquisas que demonstram o efeito cardioprotetor, já que o NO ativa a guanilatociclase, que é uma enzima presente na célula muscular lisa vascular responsável por transformar GMP em GMP cíclico, que é uma substância capaz de produzir relaxamento da musculatura vascular. Então, quanto mais GMPcíclico é produzido na célula muscular lisa do vaso, mais esse músculo se relaxa, tendo mais vasodilatação, causando um efeito cardioprotetor (Giammanco, et al., 2021).

Proteína de Transferência de Éster de Colesterol

Um das causas conhecidas que provocam o aumento nas concentrações de HDLc, que caracteriza a HALP, como abordado anteriormente, são as mutações que ocorrem nos genes que codificam a CETP, em especial, no gene do cromossomo 16 (Giammanco, et al., 2021).

A CETP exerce um funcionamento regulatório do colesterol HDL, tendo em vista que medeia o movimento plasmático deste para o VLDL e quilomícron e medeia o triglicerídeo de VLDL/quilomícron para HDL e LDL (Gurevich, et al., 2017).

Com a inatividade da CETP, o éster colesterol, que é gerado pela LCAT, é retido em HDL. No entanto, o colesterol livre continua sendo fornecido para o HDL (Gurevich, et al., 2017).

Ademais, indivíduos com deficiência de CETP podem manifestar um perfil lipídico benéfico, uma vez que os níveis de HDLc são elevados, enquanto os de LDLc estão diminuídos (Yamashita & Matsuzawa, 2018).

Apesar da deficiência de CETP levar a um aumento acentuado nos níveis de HDLc, a capacidade das partículas de HDL de remover o colesterol dos macrófagos humanos se mantém. Ou seja, pacientes com defeitos no CETP não são disfuncionais (Khoury, et al., 2014).

Nesse sentido, o CETP está sendo investigado para reduzir os níveis elevados de lipoproteína A (Lp(a)) (Ballout & Remaley, 2021). No entanto, não devemos correlacionar HALP marcada com defeitos genéticos no CETP a um efeito cardioprotetor (Menegatti, et al., 2009). Logo, não há ligação entre HALP causada por CETP e longevidade (Ballout & Remaley, 2021).

A mutação do gene CETP não foi relacionada com longevidade e, além disso, foi observada uma relação em forma de U entre a incidência de alterações isquêmicas no ECG e os níveis séricos de HDL-C (Okada, et al., 2019).

Um agravante é que inibidores de CETP vêm sendo desenvolvidos a fim de diminuir os níveis de LDL (Okada, et al., 2019).

Outra descoberta quanto aos pacientes com HALP, nos quais apresentam deficiência no CETP, é que o HDLc de tamanhos maiores deles é acentuadamente aumentado, enquanto HDLc com tamanhos menores foram reduzidos (Yamashita & Matsuzawa, 2018).

Essas alterações que provocam retardo no catabolismo das partículas de HDL acarretam modificações na composição lipídica, protéica e enzimática, o que, por conseguinte, provoca modificações na função antiaterogênica e anti-inflamatórias de HDL que são temas que serão abordados posteriormente nessa revisão (Yamashita & Matsuzawa, 2018).

A deficiência de CETP tem sido associada também às doenças cardiovasculares e aos acidentes vasculares cerebrais em populações com HALP, particularmente mulheres (Hirano, et al, 2014). Mulheres grávidas tendem a apresentar níveis mais elevados de HDLc devido à redução da atividade da CETP, sendo o fígado o principal responsável pelo metabolismo daquele (Giammanco, et al., 2021).

Pesquisas desenvolvidas na área por Giammanco et al. (2021) demonstraram que o uso de inibidores de CETP, a exemplo do uso de torcetrapib, podem tratar a hipercolesterolemia e prevenir doenças cardiovasculares, a fim de ampliar a concentração nos níveis plasmáticos de HDLc (Giammanco, et al., 2021), o que corrobora os estudos elaborados por Hirano, et al. (2014).

Como já se sabe, a CETP é uma glicoproteína plasmática responsável por facilitar a transferência de éster de colesterol do HDL para a apolipoproteína (Hirano, et al. 2014). Com base nisso, a relação HDL-TG/HDL-colesterol foi significativamente diminuída no grupo deficiente em CETP do que no grupo não deficiente em CETP, por outro lado a relação LDL-TG/LDL-colesterol foi significativamente aumentada no grupo deficiente em CETP (Hirano, et al. 2014).

Tendo em vista essas análises, observou-se uma relação em forma de U entre o HDLc plasmático e as alterações eletrocardiográficas isquêmicas, onde a deficiência de CETP se acumula. Também existe uma relação em forma de U entre os níveis plasmáticos de HDLc e a prevalência de DCVs em outros indivíduos e população (Okada, et al., 2019).

Outra observação importante é que em pacientes HALP portadores de mutações nos genes CETP em comparação com os controles, observa-se um aumento preferencial nos níveis plasmáticos das maiores subfrações de HDL2b. Além disso, pacientes portadores de variações moleculares no CETP exibiram uma capacidade aumentada para estimular o efluxo de colesterol de macrófagos THP-1 humanos e, também, o efluxo de colesterol plasmático através de todas as vias conhecidas de efluxo de colesterol (Khoury, et al., 2014).

Mais especificamente, variantes genéticas causam a deficiência na CETP em populações asiáticas com HALP. Apesar de não haver interação entre CETP e ANGPTL3 ou ANGPTL8, um estudo na população finlandesa mostrou que os níveis de ANGPTL3 e ANGPTL8 se relacionam de forma positiva com a atividade de CETP no plasma (Kaewkrasasin, et al., 2021).

Em coelhos, a redução genética da atividade da CEPT protege contra o colesterol induzido pela dieta ateroclesrótica. Os coelhos não apresentavam anormalidades morfológicas aparentes (Gurevich, et al., 2017).

Ademais, os níveis séricos de HDL-C e apoA-I foram marcadamente mais altos em pacientes com deficiência de CETP, assim como os níveis séricos de apoE e apoC-III. Por outro lado, níveis séricos de LDL-C e apoB foram significativamente menores (Okada, et al., 2019).

Fica evidente também, por meio de análises, uma alteração do proteoma HDL em pacientes com deficiência de CETP. Ocorreu um aumento de ANGPTL3 e de proteínas complementares (Okada, et al., 2019).

Em suma, todas essas alterações podem ser responsáveis pela diferença de aterogenicidade em indivíduos com deficiência de CETP (Okada, et al., 2019).

Receptor scavenger classe B tipo I

O receptor scavenger classe B tipo I (SR-BI) é responsável por captar, por meio do fígado, o éster de colesterol da partícula de HDL. Assim, através do RCT, o excedente de colesterol obtido pelos processos metabólicos é transportado novamente para o fígado. Dessa maneira, o SR-BI é designado como receptor de HDLc, posto que é responsável por intervir no processo de captação seletiva de éster de colesterol em HDL (Yamashita & Matsuzawa, 2018).

Além disso, características mutagênicas dos indivíduos que apresentam HALP, como a presença da variante P376L, intervêm negativamente no processamento de SR-BI, já que atenua a captação seletiva de colesterol HDL, aumentando significativamente os níveis plasmáticos da concentração de HDL, o que caracteriza o distúrbio de HALP (Yamashita & Matsuzawa, 2018).

Como as partículas de HDL são submetidas à captação do fígado, elas ligam-se aos receptores SR-BI, os quais são encontrados na superfície dos hepatócitos, como já discutido nesta revisão (Ballout & Remaley, 2021).

A dicotomia existente entre a ação cardioprotetora dos níveis plasmáticos elevados de HDLc, a qual um lado defende seu efeito protetor pode ser rebatido, já que algumas pesquisas demonstram que a deficiência em SR-BI acarreta a elevação dos níveis plasmáticos de HDLc (Ballout & Remaley, 2021). Isso ocorre devido às células que expressam SR-BI haver uma diminuição da captação de HDLc por meio da esfingomielina. Com base nisso, o RCT correlaciona-se negativamente com a quantidade de HDLc, dado que ocorre a inibição na captação de HDLc para o fígado (Hancock-Cerutti, et al, 2017).

Inflamações

De acordo com algumas pesquisas desenvolvidas na área por Giammanco et al (2021), o HDLc pode prevenir a disfunção endotelial, tendo em vista que exerce vários efeitos anti-inflamatórios.

O aumento de HDLc diminui as respostas inflamatórias, pois suprime a ação e, por consequência, a ativação dos macrófagos, que são importantes células do sistema imunitário (Giammanco, et al., 2021).

Foi demonstrado em pesquisas que portadores de HALP, com variações moleculares nos genes CETP, possuem plasma com capacidade de aumentar e de estimular o efluxo de colesterol de macrófagos quando comparados aos indivíduos do grupo controle (Khoury, et al., 2014), o que se correlaciona com as evidências demonstradas por Giammanco, et al. (2021).

Além disso, é proposto que a lipoproteína ApoB contribui para a saída de colesterol dos macrófagos humanos, na qual favorece que o HDL receba continuamente colesterol, mantendo o HDL eficiente (Khoury, et al., 2014).

Indivíduos que apresentam níveis mais elevados e, por conseguinte, alterados de HDLc, exibem essas partículas de colesterol enriquecidas por apolipoproteínas, em especial, a ApoAI e a ApoE. Essas alterações acarretam a ação anti-inflamatória do próprio HDL (Zhang, et al., 2017).

Como já mencionado, o aumento do número de partículas de HDL pode ser responsável pelo aumento do efluxo de colesterol. Essa característica apresentou-se como um potente agente anti-inflamatório, principalmente, em células endoteliais (Zhang, et al., 2017).

Entretanto, os níveis de Apo A-IV correlacionam-se positivamente a uma maior carga de doença CV subclínica entre indivíduos com HALP (Gurevich, et al., 2017), o que entra em acordo com o que foi proposto por alguns pesquisados sobre o efeito cardioprotetor em pacientes que apresentam HALP.

Índices plasmáticos elevados de proteína C reativa de alta sensibilidade (hsCRP), um biomarcador de inflamação, relaciona-se significativamente com o desenvolvimento de DCVs (Ballout & Remaley, 2021), o que vem ao encontro com a defesa de alguns pesquisadores contra o efeito cardioprotetor.

Ciclo normal do HDLc

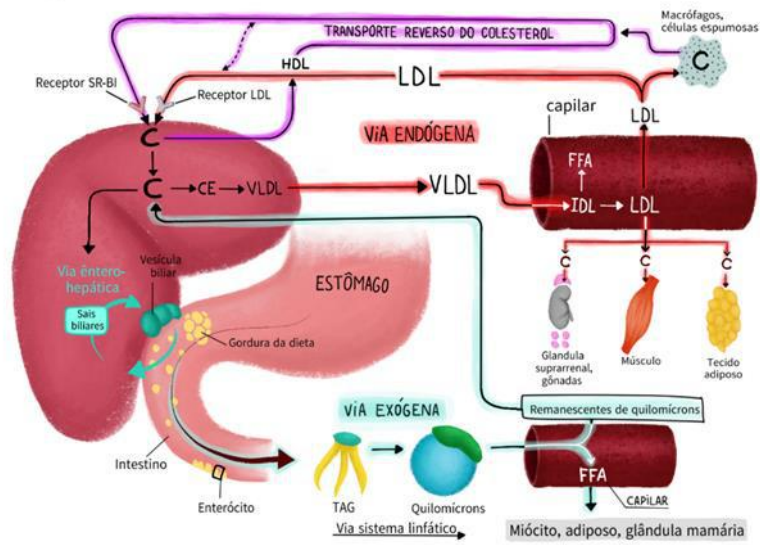
O metabolismo endógeno dos lipídios, que se refere sua absorção pelos tecidos periféricos e sua metabolização pelo fígado, possui dois sistemas principais: um relacionado ao metabolismo do HDL e a APO A1, e outro relacionada à formação e ao transporte das partículas carreadoras de colesterol ligadas à Apolipoproteína (Apo) B100 (VLDL, IDL, LDL) (McCormick & Schneider, 2019).

O HDL sofre um remodelamento intravascular contínuo realizado pelas proteínas transportadoras, o que modifica o catabolismo e a taxa de síntese de cada lipoproteína. Assim, as proteínas de alta densidade podem ter densidade, composição química e tamanho variados, ou seja, são heterogêneas. A função do HDL engloba a remoção do excesso de colesterol da periferia, seu transporte para o fígado e, por fim, a transformação e secreção da bile. Esse conjunto de funções é conhecido como transporte reverso de colesterol (Ertek, 2018).

O HDL-nascente é um complexo fosfolípido-apolipoproteína que dá origem às partículas de HDL. A APO A1 compõe entre 70% e 80% da estrutura do HDL e o que permite que essas partículas captem colesterol livre das células periféricas é a ligação com um receptor conhecido como ABC A-1 (ATP Binding Cassette A-1). Além disso, a enzima LCAT (Lecitina: colesterol aciltransferase) colabora na transformação de HDL-nascente em HDL3, que ainda são partículas pequenas pobres em colesterol e, também, transforma o colesterol livre em ésteres de colesterol, que possuem maior afinidade por HDL3. O HDL3, por sua vez, vai aumentando progressivamente de tamanho e se transforma em HDL2 (Libby, 2021).

Após isso, os ésteres de colesterol são trocados, com o auxílio de CETP, para outras lipoproteínas que contenham APO B. Com isso, os níveis de colesterol no HDL diminuem ao longo do ciclo, uma vez que ele é trocado por triglicérides que estavam contidos nas outras lipoproteínas (quilomícrons, VLDL e remanescentes). Por fim, o ciclo é finalizado quando receptores hepáticos SR-B1 retiram o colesterol restante, iniciando o processo de excreção de colesterol pela bile (Marais, 2019).

Figura 1 - Esquema ilustrativo do ciclo normal do HDLc.



Fonte do esquema: Produzido pelo autor.

4. Conclusão

Foi analisado o funcionamento fisiológico do HDL, após isso, as alterações referentes ao metabolismo dessa lipoproteína. Dessa forma, verificou-se mutações que levaram às alterações no mecanismo relacionado à membrana, à CETP, ao SR-BI, e finalmente aos processos inflamatórios. Assim, podemos inferir a necessidade de mais pesquisas para confirmação das ações dos HDLc e suas consequências na prevenção de doenças cardiovasculares quando ocorrem as mutações para HPAL.

Referências

- Ballout, R. A., & Remaley, A. T. (2021). *Chapter 28 - Pediatric dyslipidemias: lipoprotein metabolism disorders in children*. (5 ed.), Bethesda: Biochemical And Molecular Basis Of Pediatric Disease. (pp.965-1022. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817962-8.00002-0>)
- Cristancho, S. M., Goldszmidt, M., Lingard, L., & Watling, C. Qualitative research essentials for medical education. (2018). *Singapore Med J.* 59(12):622-627. [10.11622/smedj.2018093](https://doi.org/10.11622/smedj.2018093).
- Ertek, S. (2018). High-density lipoprotein (HDL) dysfunction and the future of HDL. *Current vascular pharmacology*, 16(5):490-498. [10.2174/1570161115666171116164612](https://doi.org/10.2174/1570161115666171116164612).
- Giammanco, A., Noto, N., Barbagallo, C. M., Nardi, E., Caldarella, R., Ciaccio, M., Averna, M. R., & Cefalu, A. B. (2021). Hyperalphalipoproteinemia and Beyond: The Role of HDL in Cardiovascular Diseases. *Life*. Basel, 11(6): 581. [10.3390/life11060581](https://doi.org/10.3390/life11060581)
- Gurevich, V., Olhovich, A., Sadovnikov, P., Nizhegorodtsev, M., & Philippov, A. (2017). Relationships between seasonal high density lipoprotein levels and immune cells count. *Atherosclerosis*. 263(1), 111-282. [10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.716](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.716)
- Hancock-Cerutti, W., Lhomme, M., Dauteuille, C., Lecocq, S., Chapman, M. J., Rader, D. J., Kontush, A., & Chchel, M. (2017). Paradoxical coronary artery disease in humans with hyperalphalipoproteinemia is associated with distinct differences in the high-density lipoprotein phosphosphingolipidome. *Journal Of Clinical Lipidology*. Philadelphia, 11(5):1192-1200.e3. [10.1016/j.jacl.2017.06.018](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.06.018).
- Hirano, K., Nagasaka, H., Kobayashi, K., Yamaguchi, S., Suzuki, A., Toda, T., & Doyu, M. (2014). Disease-associated marked hyperalphalipoproteinemia. *Molecular Genetics And Metabolism Reports*. 1: 264-268. [10.1016/j.ymgmr.2014.06.001](https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2014.06.001).
- Kaewkrasasin, C., Chatchomchuan, W., Muanpetch, S., & Khovidhunkit, W. (2021). ANGPTL3 and ANGPTL8 in Thai subjects with hyperalphalipoproteinemia and severe hypertriglyceridemia. *Journal Of Clinical Lipidology*. 15(5):752-759. [10.1016/j.jacl.2021.08.059](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2021.08.059).
- Khouri, P. E., Plengpanich, W., Fisdal, E., Goff, W. L., Khovidhunkit, W., & Guerin, M. (2014). Improved plasma cholesterol efflux capacity from human macrophages in patients with hyperalphalipoproteinemia. *Atherosclerosis*. 234(1):193-9. [10.1016/j.atherosclerosis.2014.02.032](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.02.032).
- Laurinavicius, A., Rocha, V., & Bortolotto, L. A. (2016). HDL functionality modulates carotid artery intima-media thickness in individuals with marked hyperalphalipoproteinemia. *Vascular Medicine*. 67(13):2290. [10.1016/S0735-1097\(16\)32291-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(16)32291-4)
- Libby, P. (2021). Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque. *Cardiovascular Research*, 22;117(13):2525-2536. [10.1093/cvr/cvab303](https://doi.org/10.1093/cvr/cvab303).
- Marais, A. D. (2018). Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease. *Pathology*, 51(2):165-176. [10.1016/j.pathol.2018.11.002](https://doi.org/10.1016/j.pathol.2018.11.002).

- Mazer, N., Giulianini, F., Paynter, N. P., Jordan, P., & Mora, S. (2013). A comparison of the theoretical relationship between HDL size and the ratio of HDL cholesterol to apolipoprotein A-I with experimental results from the Women's Health Study. *Clinical Chemistry*, 59(6): 949–958. 10.1373/clinchem.2012.196949
- Mccormick, S. P. A., & Schneider, W. J. (2019). Lipoprotein (a) catabolism: a case of multiple receptors. *Pathology*, Feb;51(2):155-164. 10.1016/j.pathol.2018.11.003.
- Menegatti, E., Tarugi, P., Bonetti, F., & Vece, F. D. (2009). HDL distribution and hyperalphalipoproteinemia in outpatients of a lipid clinic. *Nutrition, Metabolism And Cardiovascular Diseases*. Nov; 19(1)1-32.10.1016/S0939-4753(09)70065-1.
- Oates, C. P., Koenig, D., Rhyne, J., Bogush, N., O'Connell, J., Michell, B. D., & Miller, M. (2018). Novel polymorphisms associated with hyperalphalipoproteinemia and apparent cardioprotection. *Journal Of Clinical Lipidology*. Baltimore, 12(1)110-115. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.10.021>.
- Okada, T., Ohama, T., Okazaki, M., Kanno, K., Matsuda, H., Sairyo, M., Zhu, Y., Saga, A., Kobayashi, T., Masuda, D., Koseki, M., Nishida, M., Sakata, Y., & Yamashita, S. (2018). Particle number analysis of lipoprotein subclasses by gel permeation HPLC in patients with cholesteryl ester transfer protein deficiency. *Plos One*. 13(1)1-13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190875>.
- Okada, T., Ohama, T., Takafuji, K., Kanno, K., Matsuda, H., Sairyo, M., Zhu, Y., Saga, A., Kobayashi, T., Masuda, D., Koseki, M., Nishida, M., Sakatad, Y., & Yamashita, S. (2019). Shotgun proteomic analysis reveals proteome alterations in HDL of patients with cholesteryl ester transfer protein deficiency. *Journal Of Clinical Lipidology*. Suita, 13(2):317-325. 10.1016/j.jacl.2019.01.002.
- Quévillon Huberdeau, M., & Simard, M. J. (2018). A guide to micro RNA-mediated gene silencing. *The FEBS journal*, 286(4)642-652. <https://doi.org/10.1111/febs.14666>
- SBC - Sociedade Brasileira de Cardiologia. (2019). Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq. Bras. Cardiol*. Ago; 109(2): 1-92. http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2017/02_DIRETRIZ_DE_DISLIPIDEMIAS.pdf
- Vigna, G. B., Satta, E., Bernini, F., Boarini, S., Bosi, C., Giusto, L., Pinotti, E., Tarugi, P., Vanini, A., Volpato, S., Zimetti, F., Zuliani, G., & Favari, E. (2014). Flow-mediated dilation, carotid wall thickness and HDL function in subjects with hyperalphalipoproteinemia. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 24(7):777-83. 10.1016/j.numecd.2014.02.010.
- Yamashita, S., & Matsuzawa, Y. (2015). Low HDL and High HDL Syndromes. *Encyclopedia Of Endocrine Diseases*. 1(1) 327-339. 10.1016/B978-0-12-801238-3.04000-9
- Zhang, J., Niimi, M., Yang, D., Liang, J., Xu, J., Kimurad, T., Mathew, A. V., Guo, Y., Fan, Y., Zhu, T., Song, J., Ackermann, R., Koike, Y., Schwendeman, A., Lai, L., Pennathur, S., Garcia-Barrio, M., Fan, J., & Chen, Y. E. (2017). Deficiency of Cholesteryl Ester Transfer Protein Protects Against Atherosclerosis in Rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Yamanashi, 37(6):1068-1075. 10.1161/ATVBAHA.117.309114.