

# Novejša spoznanja na področju presnove lipoproteinov

## *Recent advances in lipoprotein metabolism*

**Štefka Krivec**

Splošna bolnišnica Celje, Oddelek za laboratorijsko medicino

Avtor za korespondenco:

**Mag. Štefka Krivec, mag. farm., spec. med. biokem., EuSpLM**

Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, Celje

e-pošta: stefka.krivec@sb-celje.si

### POVZETEK

Srčno-žilne bolezni so v svetu še vedno glavni vzrok smrtnosti. Dejavnikov tveganja za njihov razvoj je mnogo; eden pomembnejših so dislipidemije (zvišane ali znižane vrednosti lipoproteinov). Dislipidemije so lahko posledica nekaterih obolenj (sekundarne), največkrat pa so posledica medsebojnega delovanja genetskih in okoljskih dejavnikov (primarne). V članku so opisane poti presnove lipoproteinov, v katere so vključeni številni lipoproteinski receptorji, membranski transporterji, encimi in transportni proteini. Mnoge od njih poznamo že dolgo, odkrivajo pa se novi. Razumevanje molekularnih in genetskih mehanizmov presnove lipoproteinov je osnova za raziskovanje patofiziologije dislipidemij in ima pomembno klinično uporabnost. Razvijajo se nova zdravila, ki se lahko uporabljajo v kombinaciji s statini za nižanje serumskega LDL-holesterola in nadaljnje zmanjševanje tveganja za srčno-žilne bolezni (primer inhibitorja PCSK9). Večje poznavanje presnove lipoproteinov bo v prihodnosti odprlo možnosti za ciljano, posamezniku prilagojeno zdravljenje dislipidemij.

**Ključne besede:** lipoproteini, dislipidemija, lipoproteinski receptorji, membranski transporterji, PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)

### ABSTRACT

Cardiovascular diseases are still the leading cause of death in the world. There are many risk factors for their development; one of the most important is dyslipidemia (increased or decreased lipoprotein levels). Dyslipidemias can be caused by certain diseases (secondary), but most often they are due to the interaction of genetic and environmental factors (primary). The paper describes lipoprotein metabolism pathways involving a number of lipoprotein receptors, membrane transporters, enzymes, and transport proteins. We have known many of them for a long time, but new ones are being discovered. Understanding the molecular and genetic mechanisms of lipoprotein metabolism is the basis for exploring the pathophysiology of dyslipidemias and has important clinical applications. New drugs are being developed that can be used in combination with statins to lower serum LDL-cholesterol and further reduce the risk of cardiovascular disease (the case of the PCSK9 inhibitor). Greater knowledge of lipoprotein metabolism will in the future open possibilities for targeted individualized treatment of dyslipidemias.

**Key words:** lipoproteins, dyslipidemia, lipoprotein receptors, membrane transporters, PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)

»

## UVOD

Lipoproteini so transportna oblika lipidov v krvi. Običajno so okrogli delci z več nepolarnimi lipidi v jedru (trigliceridi – TG in holesterol-estri – HE) in bolj polarnimi lipidi blizu njihove površine (fosfolipidi – PL in prosti holesterol). Vsebujejo tudi enega ali več specifičnih proteinov, imenovanih apolipoproteini, ki se običajno nahajajo na površini delcev.

Plazemske lipoproteine razdelimo na sedem razredov glede na velikost, gostoto, lipidno sestavo in vrsto apolipoproteinov (Tabela 1) (1, 2):

- hilomikroni,
- ostanki hilomikronov,
- lipoproteini zelo nizke gostote (VLDL),
- lipoproteini srednje gostote (IDL),
- lipoproteini nizke gostote (LDL),
- lipoproteini visoke gostote (HDL) in
- lipoprotein a (Lp(a)).

**Tabela 1:** Glavne značilnosti posameznih lipoproteinskih delcev – prirejeno po (1)

**Table 1:** Main characteristics of individual lipoprotein particles – adapted from (1)

Lipoprotein	Gostota (g/mL)	Velikost (nm)	Prevladujoči lipid	Glavni apolipoproteini (apo)	L/P (%)	EF
Hilomikroni	pod 0,930	75-1200	TG	B-48, C, E, A-I, A-II, A-IV	99/1	ne potuje
Ostanki hilom.	0,930 – 1,006	30-80	TG, HOL	B-48, E		
VLDL	0,930 - 1,006	30-80	TG	B-100, E, C	90/10	pre-β
IDL	1,006 – 1,019	25-35	TG, HOL	B-100, E, C	85/15	pre-β-β
LDL	1,019 - 1,063	18-25	HOL	B-100	80/20	β
HDL	1,063 - 1,210	5-12	HOL, PL	A-I, A-II, C, E	50/50	α
Lp(a)	1,055 – 1,085	cca 30	HOL	B-100, apo (a)		pre-β

Lipoproteini vsebujejo različna razmerja lipidov in proteinov (L/P), zato se razlikujejo po fizikalnih in kemijskih lastnostih. Večji lipoproteini imajo večje jedro in nosijo več TG in HE. Več kot je v lipoproteinu lipidov v primerjavi s proteini, manjšo gostoto imajo. Ostanki hilomikronov, VLDL, IDL, LDL in Lp(a) so proaterogeni lipoproteini, medtem ko je HDL antiaterogen. Frakcija LDL se sestoji iz spektra delcev, ki se razlikujejo po velikosti in gostoti. Manjši LDL delci so gostejši in bolj aterogeni. Tudi HDL delci so heterogena skupina, ki se razlikujejo po obliki, velikosti, gostoti, naboju in glede na vrsto vsebujočih apolipoproteinov. Lp(a) je poseben razred lipoproteinov, ki je strukturno podoben LDL (1, 2).

Lipoproteine ločimo z metodo elektroforeze (EF) na agaroznem gelu in na drugih nosilcih v več frakcij. Pri pH 8,6 potuje HDL z α-globulini, LDL z β-globulini, VLDL in Lp (a) med α- in β-globulini (pre-β-globulinska frakcija). IDL tvori širok pas med β- in pre-β-globulini. Hilomikroni ostanejo na mestu aplikacije. To je osnova za razvrstitev lipoproteinov: pre β-lipoprotein (VLDL), β-lipoprotein (LDL) in α-lipoprotein (HDL). Z ultracentrifugo jih ločimo glede na gostoto (2).

»

## APOLIPOPROTEINI

Apolipoproteini (apo) igrajo ključno vlogo v presnovi lipoproteinov. Njihove bistvene značilnosti so povzete v Tabeli 2 (1).

**Tabela 2:** Vrste apolipoproteinov in njihove glavne značilnosti

**Table 2:** Types of apolipoproteins and their main characteristics

Apolipoprotein	Molekulska masa (Da)	Primarni vir	Lipoprotein	Funkcija
<b>Apo A-I</b>	28.000	jetra, črevesje	HDL, hilomikron	strukturni protein v HDL, aktivator LCAT
<b>Apo A-II</b>	17.000	jetra	HDL, hilomikron	strukturni protein v HDL, aktivator HL
<b>Apo A-IV</b>	45.000	črevesje	HDL, hilomikron	neznana
<b>Apo A-V</b>	39.000	jetra	VLDL, hilomikron, HDL	aktivator LPL
<b>Apo B-48</b>	241.000	črevesje	hilomikron	strukturni protein v hilomikronu
<b>Apo B-100</b>	512.000	jetra	VLDL, IDL, LDL, Lp(a)	strukturni protein, ligand za LDLR
<b>Apo C-I</b>	6.600	jetra	hilomikron, VLDL, HDL	aktivator LCAT
<b>Apo C-II</b>	8.800	jetra	hilomikron, VLDL, HDL	kofaktor za LPL
<b>Apo C-III</b>	8.800	jetra	hilomikron, VLDL, HDL	inhibitor LPL in prevzema lipoproteinov
<b>Apo E</b>	34.000	jetra	ostanki hilom., IDL, HDL	ligand za LDLR
<b>Apo (a)</b>	250.000–800.000	jetra	Lp(a)	inhibitor aktivacije plazminogena

LCAT – Lecitin holesterol acil transferaza; HL – Jetrna lipaza; LPL – Lipoprotein lipaza; LDLR – LDL receptorji.

Vsak razred lipoproteinov ima različne apolipoproteine v različnih razmerjih, z izjemo LDL, ki vsebuje samo apo B-100. Apolipoproteini opravljajo pomembne funkcije: vzdržujejo strukturno celovitost lipoproteinov, aktivirajo ali zavirajo pomembne encime v presnovnih poteh lipoproteinov ali so ligandi celičnih receptorjev.

Večina apolipoproteinov ima strukturo, imenovano amfipatska vijačnica, zaradi česar se lahko vežejo na lipide. Vezava vijačnic na lipoproteine je sorazmerna šibka, kar omogoča izmenjavo apolipoproteinov med različnimi lipoproteini v procesu presnove lipoproteinov.

Najvidnejšo vlogo v presnovi lipoproteinov igrajo:

- Apo A-I je pomemben strukturni element HDL delca in aktivira encim lecitin holesterol acil transferazo (LCAT), s pomočjo katerega se holesterol v HDL esterificira;
- Apo B obstaja v dveh oblikah: kot apo B-48, ki nastaja v tankem črevesju in je strukturna komponenta hilomikronov ter apo B-100, ki nastaja v jetrih in je glavna strukturna sestavina VLDL in LDL. Za razliko od drugih apolipoproteinov se apo B-100 ne more premakniti z enega lipoproteinskega delca k drugemu, ker ima poleg treh alfa-vijačnih domen tudi dve dolgi  $\beta$ -domeni, to je strukturo z veliko večjo afiniteto za lipide. Apo B-100 je polipeptid z več kot 4500 aminokislinami, apo B-48

»

pa je okrnjena oblika apo B-100;

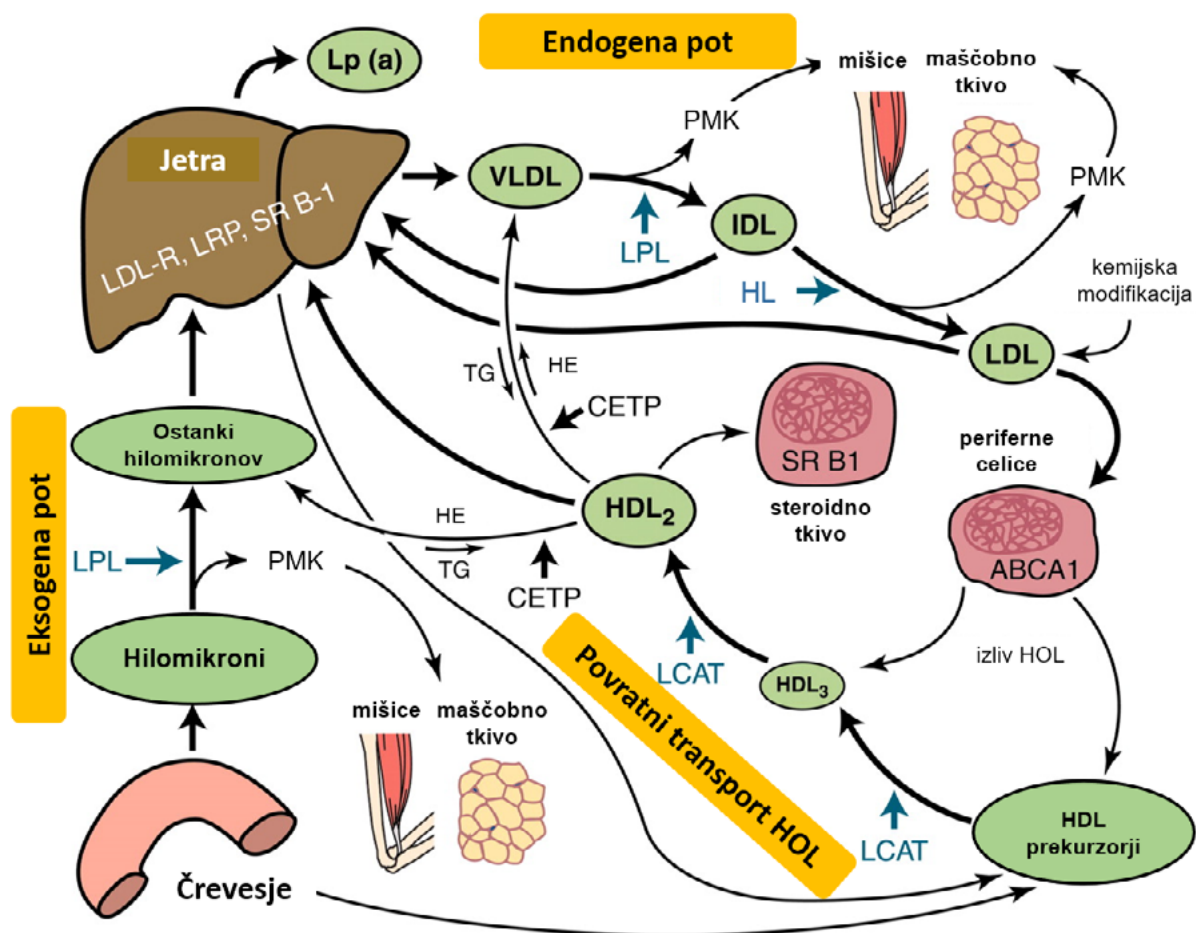
- Apo C-II je aktivator encima lipoprotein lipaze (LPL), ki hidrolizira TG v hilomikronih in VLDL;
- Apo E je ligand za celične receptorje in igra osrednjo vlogo v presnovi ostankov hilomikronov in ostankov

VLDL. Poznamo tri genetske različice apo E: apo E2, E3 in E4. Razlikujejo se po sposobnosti vezave na LDL receptorje (LDLR) ter na LDL receptorjem podobne proteine (LRP) (3).

## PRESNOVA LIPOPROTEINOV

V presnovi lipoproteinov so vključeni številni lipoproteinski receptorji, membranski transporterji ter encimi in transportni proteini. Poti presnove so zapletene in se križajo na več točkah (Slika 1) (4). Vključujejo eksogeno in endogeno

pot glede na to, ali prenašajo perifernim celicam lipide iz prehrane ali lipide jetrnega izvora. Vključena sta tudi prevzem LDL iz krvnega obtoka s pomočjo LDLR in povraten transport holesterola iz perifernih celic v jetra (3, 4).



Slika 1: Poti presnove lipoproteinov. Razlaga kratic je del teksta. Prirejeno po (4).

Figure 1: Pathways of lipoprotein metabolism. The explanation of abbreviations is part of the text. Adapted from (4).



## Eksogena pot

Eksogena pot se začne v črevesju z absorpcijo lipidov. Maščobe se v lumnu črevesja emulgirajo s pomočjo žolčnih kislin, encimi v črevesju (pankreasna lipaza) jih razgradijo v bolj polarne oblike (proste maščobne kisline – PMK in monoacilglicerole). Transport molekul preko membrane enterocita poteka z difuzijo ali s pomočjo transportnih proteinov. Prezem holesterola preko membrane pospešuje transporter NPC1L1 (angl. *Niemann-Pick C1-like 1 protein*). Ko je holesterol v enterocitu, se lahko prenaša nazaj v svetlino črevesja s pomočjo transportnih proteinov ABCG5 in ABCG8 (angl. *ATP-binding cassette transporter G5 in G8*), večina holesterola pa se na membrani endoplazmatskega retikulu (ER) esterificira s pomočjo encima acil CoA: holesterol aciltransferaza (ACAT). Na ER se maščobne kisline in monogliceridi uporabijo za ponovno sintezo TG (3, 5). Na površini ER pride tudi do sinteze in posttranslacijske modifikacije apo B-48. Za prenos lipidov na apo B-48 je potreben mikrosomalni protein (angl. *microsomal triglyceride transfer protein; MTP*) (6). Nastanejo začetni hilomikronski delci, katerim se dodajo še fosfolipidi in apo A-IV. Na novo sintetizirani hilomikroni se z ER s pomočjo transportnih mešičkov (angl. *prechylomicron transport vesicle; PCTV*) prenesejo v Golgijev aparat, kjer delci pridobijo še apo A-I (7). Popolnoma sestavljeni lipoproteini se preko limfnih žil prenesejo v sistemsko cirkulacijo (3, 8).

Ezetimib je zdravilo, ki se veže na NPC1L1 in zavira njegovo aktivnost. Posamezniki z okvarjenima transportnima proteinoma ABCG5 in ABCG8 imajo bolezen, imenovano "sitosterolemija" in so nagnjeni k aterosklerozi zaradi povečane absorpcije holesterola in drugih sterolov (9).

Odsotnost MTP povzroči nezmožnost tvorbe hilomikronov (abetalipoproteinemija). Zdravilo lomitapid zavira delovanje MTP in se uporablja za zdravljenje bolnikov s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo (FH) (10).

Hilomikroni v krvi prevzamejo od HDL delcev vse tri oblike apo C in apo E. Ko pridejo v stik s proteoglikani na površini kapilar različnih tkiv apo C-II v hilomikronih aktivira LPL. LPL hidrolizira trigliceride (11). S tem se zmanjša volumen jedra hilomikronov in izvede se prenos fosfolipidov, prostega holesterola ter apo C na HDL. Maščobne kisline, ki nastanejo s hidrolizo TG, prevzamejo mišične celice kot vir energije ali pa se shranijo v maščobnih celicah. Ostanke hilomikronov nosijo na svoji površini

apo E, ki ga prepoznajo specifični jetrni receptorji, preko katerih se prenesejo v jetra, sestavni deli ostankov hilomikronov pa se hidrolizirajo znotraj lizosomov (12).

Poleg apo C-II obstajajo tudi druge molekule, ki aktivirajo delovanje LPL. Izguba funkcij zaradi bolezenskih genetskih sprememb LPL, apo C-II, GPIHPB1 (angl. *glycosylphosphatidylinositol-anchored HDL binding protein 1*), LMF1 (angl. *lipase maturation factor 1*) in apo A-V lahko povzroči izrazito hilomikronemijo z zvišanimi TG. Obratno pa bolezenske spremembe genov, ki kodirajo proteine, ki fiziološko zavirajo aktivnost LPL, kot so apo C-III, apo A-II ter angiopoetinu podobne proteine 3 in 4 (angl. *angiopoietin-like proteins 3 in 4; ANGPLT 3 in 4*), povečajo aktivnost LPL in tako pride do znižanja ravni TG v plazmi (3, 13). Genetske spremembe, ki vodijo v nastanek izoforme apo E2, lahko povzročijo zmanjšan očistek hilomikronov in zvišane ravni holesterola in TG v plazmi (družinska disbetalipoproteinemija) (14).

## Endogena pot

Začne se v jetrih s sintezo VLDL. Hitrost sinteze VLDL je odvisna od količine razpoložljivih TG. Pri sestavljanju VLDL sta potrebna še apo B-100 in MTP. MTP prenaša endogene TG in HE na apo B-100. Tudi VLDL se s pomočjo transportnih mešičkov prenesejo iz ER v Golgijev aparat, kar je predpogoj za njihovo končno izločanje iz hepatocitov (3, 15).

Bolezenske spremembe gena MTP (in/ali apo B) povzročijo zmanjšano tvorbo VLDL ter izrazito znižanje holesterola in TG v plazmi (abetalipoproteinemija, hipobetalipoproteinemija) (16).

VLDL delci nosijo na svoji površini poleg apo B-100 tudi apo E in majhne količine apo C. Ko vstopijo v kri, se še obogatijo z apo C iz HDL delcev. Apo C-II na površini VLDL aktivira LPL na endotelijskih celicah, kar vodi do hidrolize TG v VLDL in sproščanje prostih maščobnih kislin. Apo C iz VLDL se prenesejo na HDL, delci VLDL pa se pretvorijo v IDL, ki se še obogatijo z apo E iz HDL delcev. Pri ljudeh se približno polovica IDL odstrani iz obtoka z vezavo na jetrne receptorje, ki prepoznajo apo E, preostali del IDL pa je podvržen nadaljnji hidrolizi TG s pomočjo jetrne lipaze (HL) (3, 17). Vsi apolipoproteini, z izjemo apo B-100, se prenesejo na druge lipoproteine, kar na koncu privede do nastanka LDL. LDL je glavni lipoprotein, ki dostavlja eksogeni holesterol do perifernih tkiv (3).

»

## Vloga LDL receptorjev

Dve tretjini LDL delcev se izločata iz krvnega obtoka preko družine receptorjev LDL (LDLR) v jetrih, približno tretjina pa prehaja v zunajžilni prostor žilne stene, kjer se lahko oksidirajo, nato jih prevzamejo ekstrahepatična tkiva (makrofagi) preko čistilnih receptorjev. V makrofagih pride do kopičenja lipidov. Makrofage, zapolnjene s HE, imenujemo penaste celice, ki imajo pomembno vlogo v zgodnjih stopnjah razvoja ateroskleroze. Nereceptorški način prevzema LDL v plazmi, ki ni uravnavan in se ne more zasititi, postane pomemben, ko so plazemske koncentracije LDL zvišane (3, 18).

Nivo LDL v plazmi je odvisen od hitrosti njegove sinteze in hitrosti njegovega izločanja, kar je uravnavano s številom LDLR v jetrih, na število LDLR pa vpliva količina HOL v hepatocitu (3).

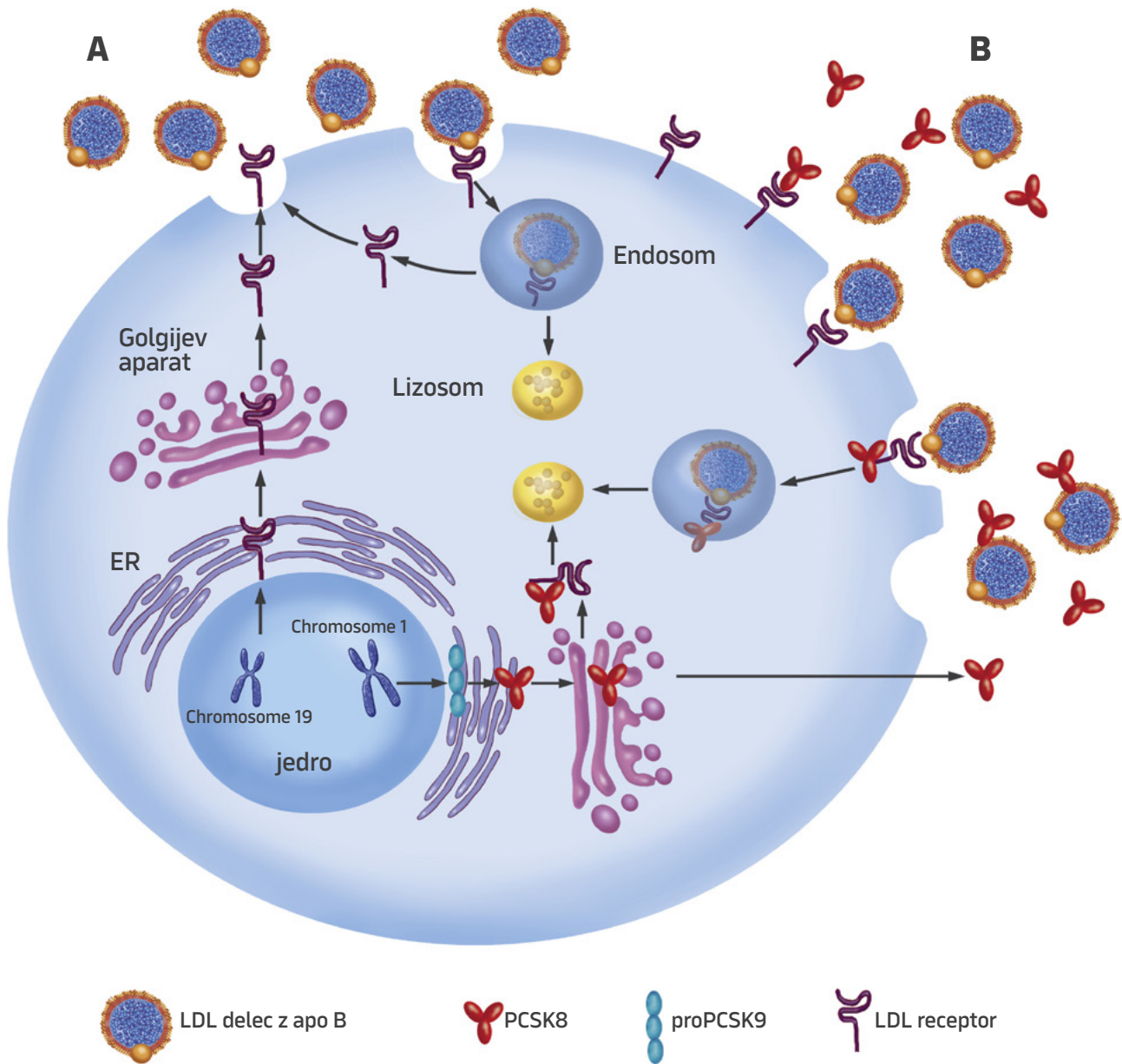
LDLR prepoznajo apo B v LDL, zaradi česar se delci LDL z endocitozo prenesejo v celico (Slika 2 A) (19). Zaradi kislega okolja v endosomu se LDL sprosti z receptorja, receptor se vrne na površino celice za ponovno uporabo, LDL pa se seli v lizosom. Tu se apo B-100 razgradi v peptide in aminokisliline, hidrolizirajo se tudi HE. Nastali

holesterol je na voljo za sintezo celičnih membran, sintezo steroidnih hormonov v endokrinih tkivih ali za sintezo žolčnih kislin v hepatocitih. Prekomerna količina prostega holesterola:

- zmanjšuje hitrost sinteze endogenega holesterola z zaviranjem encima HMG-CoA reduktaze (angl. *3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase*), ključnega encima v biosintezi holesterola;
- povečuje tvorbo HE s procesom, ki ga katalizira ACAT in
- zavira sintezo novih LDLR, s čimer se vnos LDL v celico zmanjša (3, 20).

Pri zmanjševanju števila LDLR na membrani igra pomembno vlogo encim PCSK9 (angl. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*). PCSK9 se veže z LDLR in spodbudi njihovo lizosomsko razgradnjo, saj se katalitična domena PCSK9 lahko veže z EGF-domeno LDLR in ga preusmeri iz endosoma v lizosom. Zaradi konformacijske spremembe se LDL v celici ne more odcepiti od LDLR. LDLR se zato ne more vrniti na celično membrano, kjer bi omogočil endocitozo naslednjega LDL delca (Slika 2 B) (21, 22). »





**Slika 2:** Življenjski cikel PCSK9 in učinek na razgradnjo LDL. Razlaga kratic je del teksta. Prirejeno po (19).  
**Figure 2:** The PCSK9 lifecycle and effect on LDL catabolism. The explanation of the abbreviations is part of the text. Adapted from (19).

Za koordinirano genetsko uravnavanje presnove holesterola je na voljo veliko različnih znotrajceličnih poti, vendar se zdi, da igrajo osrednjo vlogo s steroli uravnani transkripcijski dejavniki (angl. *sterol regulatory element binding protein; SREBP*), ki zaznavajo znotrajcelične koncentracije holesterola (3, 23).

Vsaka nenormalnost v funkciji LDLR povzroči zvišanje LDL v krvi. Pacient, ki je heterozigot za FH, ima le polovico funkcionalnih LDLR, zaradi česar je zmanjšan prevzem LDL v jetrih. Zato se zveča sinteza holesterola v jetrih, LDL pa se kopiči v plazmi. »

Statini so zdravila, ki zavirajo sintezo endogenega holesterola z delovanjem na encim HMG-CoA reduktazo, kar vodi tudi v zvišanje števila jetrnih membranskih LDLR. Genetske spremembe, ki vodijo v izgubo funkcije PCSK9, povzročijo povečano aktivnost LDLR in znižanje ravni LDL. Nasprotno pa genetske spremembe, ki povečajo funkcijo PCSK9, privedejo do zmanjšanja aktivnosti LDLR in zvišanja ravni LDL. Zaviralci PCSK9 so zdravila, ki v kombinaciji s statini pomembno znižajo LDL-holesterol v plazmi (24).

### Povratni transport holesterola

Povratni transport holesterola pomaga telesu vzdrževati homeostazo holesterola z odstranjevanjem odvečnega holesterola iz perifernih celic in dovajanjem v jetra za ponovno uporabo ali izločanje (za sintezo žolčnih kislin ali izločanje prostega holesterola v žolč). Večinoma poteka s HDL delci, kar kaže na njihovo antiaterogeno lastnost (3, 25).

Za nastanek zrelih HDL delcev je potrebnih več korakov. Prvi korak vključuje sintezo apo A-1 v črevesju in jetrih. Ko se apo A-1 izloči, se nanj vežejo holesterol in fosfolipidi iz enterocitov in hepatocitov. To vezavo olajša membranski transporter ABCA1 (angl. *ATP-binding cassette transporter A1*). Nastane nascentni HDL delec v obliki diska (26). Z zunajceličnim dodajanjem površinskih komponent se nascentni HDL delci pretvorijo v sferično obliko, ki predsta-

vlja zrelo obliko HDL. Zreli HDL delci lahko pridobivajo dodatni holesterol iz celic s pomočjo membranskega transporterja ABCG1, čistilnih receptorjev SR-B1 (angl. *Scavenger receptor class B type 1*) in s pasivno difuzijo.

Ko se holesterol dostavi v HDL po kateremkoli mehanizmu, se esterificira z delovanjem LCAT. Apo A-I je aktivator LCAT in olajša postopek esterifikacije. Velikost HDL delca je močno odvisna od količine nakopičenih HE in aktivnosti LCAT (27).

HDL delci s HE potujejo v jetra na enega od naslednjih načinov:

- neposredno preko SR-B1, ki iz HDL delca selektivno prevzemajo HE, HDL z manj lipidi pa se vrne v obtok za nadaljnji transport;
- posredno s prenosom holesterola iz HDL v VLDL ali LDL s pomočjo transportnega proteina CETP (angl. *Cholesterol ester transfer protein*) in nato prevzemom preko družine LDLR, ki prepoznajo lipoproteine z apo E oz. apo B kot ligandom (3, 28).

Bolezenske spremembe v genu za transporter ABCA1 povzročijo Tangierjevo bolezen, ki je povezana z nizkimi vrednostmi HDL in vodi v zgodnji nastop srčno-žilne bolezni (29).

## ZAKLJUČEK

Razumevanje molekularnih in genetskih mehanizmov presnove lipoproteinov je osnova za raziskovanje patofiziologije dislipidemij in ima pomembno klinično uporabnost. Razvijajo se nova zdravila, ki se lahko uporabljajo v kombinaciji s statini za nižanje LDL-holesterola in nadaljnje zmanjševanje tveganja za srčno-žilne bolezni (zaviralci NPC1L1, zaviralci MTP, zaviralci PCSK9, zaviralci CETP, zaviralci informacijske RNA za kodiranje apo-B...).

Večje poznavanje presnove lipoproteinov bo v prihodnosti odprlo možnosti za ciljano, posamezniku prilagojeno zdravljenje dislipidemij. »



## LITERATURA

1. Feingold KR, Grunfeld C. Introduction to Lipids and Lipoproteins. Book from MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA); 2015.
2. Sethi AA, Russell Warnick G, Remaley AT. Lipids and lipoproteins. In: Bishop ML, Fody EP, Schoeff LE. *Clinical Chemistry: Principles, Techniques, and Correlations*. 6th ed. Jones & Bartlett Learning; 2010. p. 328-55.
3. Ramasamy I. Recent advances in physiological lipoprotein metabolism. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(12):1695–727.
4. Kwan BCH, Kronenberg F, Beddhu S and Cheung AK. Lipoprotein Metabolism and Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1246–61.
5. Kidambi S, Patel SB. Cholesterol and non-cholesterol sterol transporters: ABCG5, ABCG8 and NPC1L1: a review. *Xenobiotica*. 2008;38:1119–39.
6. Hooper AJ, Burnett JR, Watts GF. Contemporary aspects of the biology and therapeutic regulation of the microsomal triglyceride transfer protein. *Circ Res*. 2015;116:193–205.
7. Siddiqi S, Saleem U, Abumrad NA, Davidson NO, Storch J, Siddiqi SA et al. A novel multiprotein complex is required to generate the prechylomicron transport vesicle from intestinal ER. *J Lipid Res*. 2010;51:1918-28.
8. Hussain MM. Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25:200–6.
9. Tada H, Okada H, Nomura A, Takamura M and Kawashiri M. Beneficial effect of ezetimibe-atorvastatin combination therapy in patients with a mutation in ABCG5 or ABCG8 gene. *Lipids in Health and Disease*. 2020;19:3.
10. Blom DJ, Raal FJ, Santos RD, Marais AD. Lomitapide and Mipomersen-Inhibiting Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) and apoB100 Synthesis. *Curr Atheroscler Rep*. 2019;21(12):48.
11. Olivecrona G. Role of lipoprotein lipase in lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27:233–241.
12. Williams KJ, Chen K. Recent insights into factors affecting remnant lipoprotein uptake. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21:218–28.
13. Wang H and Eckel RH. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;297:271–88.
14. Smelt AHM, de Beer F. Apolipoprotein E and familial dysbetalipoproteinemia: clinical, biochemical, and genetic aspects. *Semin Vasc Med*. 2004;4(3):249-57.
15. Tiwari S, Siddiqi SA. Intracellular trafficking and secretion of VLDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:1079–86.
16. Narcisi TME, Shoulders CC, Chester SA, Read J, Brett DJ, Harrison GB et al. Mutations of the Microsomal Triglyceride-Transfer-Protein Gene in Abetalipoproteinemia. *Am J Hum Genet*. 1995;57(6):1298–310.
17. Santamarina-Fojo S, González-Navarro H, Freeman L, Wagner E, and Nong Z. Hepatic lipase, lipoprotein metabolism, and atherogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004;24(10):1750-54.
18. Rafeian-Kopaei M; Setorki M; Douidi M; Baradaran A; Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med*. 2014;5:927–46.
19. Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, MD, Cannon CP. The Evolving Future of PCSK9 Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:314–29.
20. Van de Sluis B, Wijers M, Herz J. News on the molecular regulation and function of hepatic low-density lipoprotein receptor and LDLR-related protein 1. *Curr Opin Lipidol*. 2017;28:241–7.
21. Yamamoto T, Lu C, Ryan RO. A two step binding model of PCSK9 interaction with the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem*. 2011;286:5464–70.
22. Awan Z, Baass A, Genest J. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9): Lessons Learned from Patients with Hypercholesterolemia. *Clin Chem*. 2014;60(11):1380–89.
23. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis. *J Clin Invest*. 2002;109:1125–31.
24. Wierzbicki AS, Viljoen A, Hardman TC, Mikhailidis DP. New therapies to reduce low density lipoprotein cholesterol. *Curr Opin Cardiol*. 2013;28:452–7.
25. Wang HH, Garruti G, Liu M, Portincasa P, Wang DQH. Cholesterol and Lipoprotein Metabolism and Atherosclerosis: Recent Advances in Reverse Cholesterol Transport. *Ann Hepatol*. 2017;16(1):27-42.
26. Ji A, Wroblewski JM, Cai L, de Beer MC, Webb NR, van der Westhuyzen DR. Nascent HDL formation in hepatocytes and role of ABCA1, ABCG1 and SR-BI. *J Lipid Res*. 2012;53:446–55.
27. Zannis VI, Chroni A, Krieger M. Role of Apo-I, ABCA1, LCAT and SR-BI in the biogenesis of HDL. *J Mol Med*. 2006;84:276–94.
28. Zhang L, Yan F, Zhang S, Lei D, Charles MA, Cavigliollo G, et al. Structural basis of transfer between lipoproteins by cholesteryl ester transfer protein. *Nat Chem Biol*. 2012;8:342–9.
29. Oram JF. Tangier disease and ABCA1. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1529(1-3):321-3.