

# İntestinal Kolesterol Transport Proteinleri

## Intestinal Cholesterol Transport Proteins

Emine Bozkurt\*

Ceyda Kabaroğlu\*\*

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İzmir

\*Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, \*\*Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Klinik Biyokimya Bilim Dalı

### ÖZET

Epidemiyolojik çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklar ile plazma kolesterol düzeyi arasındaki direkt ilişki açık olarak gösterilmiştir. Plazma kolesterol düzeyini düşüren ilaçlar, bu hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde önemli yer teşkil etmektedir. Enterositlerde kolesterol absorpsiyonunda görevli çok sayıda transport molekülü tanımlanmıştır. Bunlar; yağ asidi translokaz/cluster determinant 36 (FAT/CD36), scavenger reseptör class B tip 1 (SR-B1), Nieman Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ATP Binding Cassette transporter ailesi (ABCA1, ABCB1, ABCG5/ABCG8), caveolin-1 (CAV1) ve annexin-2 (ANXA2) dir. İntestinal kolesterol transport proteinlerinin fonksiyonel ve metabolik düzenlenimlerinin tam olarak aydınlatılması için yapılacak yeni çalışmalar, ileride kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarda koruyucu ve/veya tedavi edici stratejilerin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır. Bu derlemede intestinal kolesterol transport moleküllerine ait güncel deneysel ve klinik bilgiler özetlenmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Kolesterol, Niemann Pick Hastalığı, ezetimip

### ABSTRACT

The direct link between cardiovascular disease and plasma cholesterol levels has been clearly described. Therapeutic interventions for lowering plasma cholesterol levels have a great significance in prevention of cardiovascular diseases. In enterocytes, numerous transport molecules in charge of cholesterol absorption are defined. These are; fatty acid translocase /cluster determinant 36 (FAT/CD36), scavenger receptor class B type 1 (SR-B1), Nieman Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ATP Binding Cassette transporter family (ABCA1, ABCB1, ABCG5/ABCG8), caveolin-1 (CAV1) and annexin-2 (ANXA2). Studies highlighting functional aspects and metabolic regulations of intestinal cholesterol transport proteins may reveal new strategies in preventing and/or therapeutic interventions for cardiovascular and cerebrovascular diseases. In this review, recent experimental and clinical information on intestinal cholesterol transport proteins have been summarized.

**Key Words:** Cholesterol, Niemann Pick Disease, ezetimibe

### GİRİŞ

Epidemiyolojik çalışmalarla kardiyovasküler hastalıklar ile plazma kolesterol düzeyi arasındaki direkt ilişki açık olarak gösterilmiştir. Yüksek plazma kolesterol düzeylerinin kanser, diyabet, obezite gibi morbidite ve mortalite oluşturan hastalıklarla da ilişkisi açıktır. Plazma

kolesterol düzeyini düşüren ilaçlar, bu hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde önemli yer teşkil etmektedir. İntestinal kolesterol absorpsiyonunu selektif olarak bloke eden ezetimibe'in bulunması, bu süreçte rol oynayan spesifik transport moleküllerinin varlığını düşündürmüştür. Hayvan modellerinde

ezetimibe'in kullanılmasıyla, bu transport moleküllerinin enterosit fırçamsı kenarında yerleşmiş olabileceği sonucuna varılmıştır (1-2). Yapılan çok sayıda çalışma ile başta Niemann Pick C1-Like1 (NPC1L1) olmak üzere çok sayıda transport proteini saptanmıştır.

### **KOLESTEROL KAYNAKLARI VE METABOLİZMASI**

Kolesterol hücrenin biyolojik fonksiyonları için önemli bir moleküldür. Öncelikle hücre membranlarının bir komponentidir; böylece hücre membranının akışkanlığını, permeabilitesini ve bazı proteinlerin fonksiyonunu düzenler. Kolesterolün halkalı yapısından dolayı vücuttan atılımı zordur, bu nedenle organizma kolesterolü steroid hormonlar, D vitamini ve safra asitleri için prekürsör olarak kullanır. Ayrıca transkripsiyonel gen regülasyonunda rol oynar (3). Günlük kolesterol kaynakları, besinsel alım (300-500 mg), safra döngüsü de novo sentez (800-1200 mg) ve gastrointestinal sistemde lümeneye dökülen hücrelerden kaynaklanır. Besinlerle alınan kolesterolün yaklaşık yarısı ince barsaklardan emilir, kalanı feçesle atılır. Kolesterol homeostazisi karaciğer ve periferik dokular arasında kolesterol alışverişi ile sağlanır. Karaciğerin de novo kolesterol sentezi, kolesterolün safraya ekskresyonu (direkt veya safra asitlerine çevirerek), kana VLDL şeklinde kolesterol sekresyonu, reseptör aracılı kolesterol uptake modülasyonu, kolesterol ester formasyonu oluşturma (kolesterolden daha hidrofobik) ve kolesterolü depolama gibi çok sayıda düzenleyici görevi bulunmaktadır. İnce barsaklar kolesterolün absorpsiyonunu ve bir kısmının da feçese ekskresyonunu düzenler (4).

Kolesterol sindirimi diğer yağların sindirimi gibidir. İnce barsakta pankreas enzimleri ve safra tuzları ile miçel formasyonu ve enzimatik hidroliz olur. Serbest kolesterol enterosit fırçamsı kenarda emilir. Enterosit içine alınan kolesterol, endoplazmik retikulumda yeniden esterleştirilir ve şilomikron yapısına

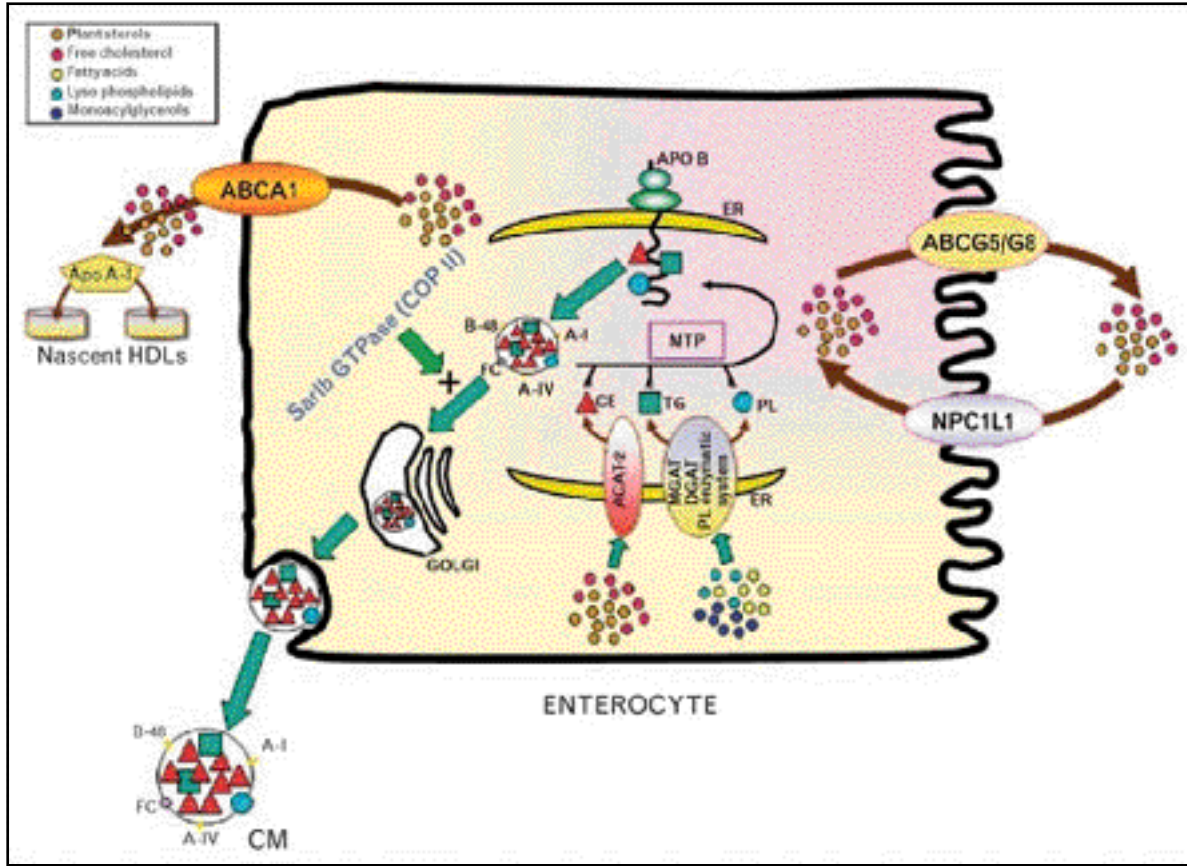
katılır. Şilomikronlar, ekzositoz ile barsak lenf damarlarına salgılanır, torasik duktus ile kan dolaşımına katılır. Şilomikron içindeki trigliseridler periferik dokular tarafından kullanılır, şilomikron kalıntıları ise karaciğer tarafından geri alınır. Kolesterolün büyük kısmı safra tuzları şeklinde ince barsağa salgılanır. Barsakta safra asitlerine çevrilir, çoğu ileumdan enterohepatik sirkülasyonla geri emilir, az bir kısmı feçesle atılır.

Kolesterolün ince barsaktan emilimi ile ilgili iki major hipotez vardır. Daha eski olan ilk hipotez kolesterolün enerjiden bağımsız pasif difüzyon ile lümenenden enterosit içine alınmasıdır. Son yıllardaki çalışmaların desteklediği yeni görüş ise kolesterol absorpsiyonunun protein aracılı bir süreç olduğu yönündedir (5). Düşük dozda ve selektif olarak kolesterol absorpsiyonunu bloke eden ilaçların bulunması, protein aracılı süreç hipotezini desteklemektedir (6). Enterosit fırçamsı kenarda bulunan ve kolesterol absorpsiyonunda görevli çok sayıda transport molekülü tanımlanmıştır. Bunlar; yağ asidi translokaz/cluster determinant 36 (FAT/CD36), scavenger reseptör class B tip 1 (SR-B1), Nieman Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ATP Binding Cassette transporter ailesi (ABCA1, ABCB1, ABCG5/ABCG8), caveolin-1 (CAV1) ve annexin-2 (ANXA2) dir. Kolesterol enterosit fırçamsı kenarı geçtikten sonra, Şekil 1'de gösterildiği gibi intrasellüler bir süreçten geçer.

### **İNTESTİNAL KOLESTEROL TRANSPORT PROTEİNLERİ**

#### **1. SR-B1**

İlk tanımlanan transport proteiniştir. SR-B1, 82 kDa'luk duodenum-jejunum fırçamsı kenar (BBM) apikal yüzde lokalizedir. Karaciğer ve adrenal bezde de varlığı gösterilmiştir. Kolesterolün intestinal lümenenden enterosit içine alımında görevlidir. Yüksek afiniteyle kolesterol bağlayan SR-B1'in yokluğu diğer kolesterol transporterleri tarafından kompanse edilebilir (7). Ezetimibe'in SR-B1'i direkt inhibe ettiği düşünülmektedir. Bu düşünce



**Şekil 1.** Kolesterol absorpsiyonu ve intrasellüler transportu (3). Serbest kolesterol, bitki steroller, lizofosfolipidler ve serbest yağ asitleri safra asit miçelleri ile birlikte intestinal lümende taşınır ve lipid absorpsiyonu için optimal segment olan jejunum enterosir fırçası kenardan spesifik proteinler yardımıyla emilir. NPC1L1 absorpsiyonda görevli en önemli transport proteini olarak görünürken, apikal membranda yerleşimli bir diğer transport proteini olan ABCG5/G8 heterodimeri kolesterolü intestinal lümene geri pompalar. Aynı şekilde bazolateral membranda yerleşmiş olan ABCA1, matür HDL oluşumu için apo A-I'e kolesterol akımını sağlayarak kolesterol homeostazisine katılır. Enterosit içine giren kolesterol endoplazmik retikulumda (ER) açıl-CoA:kolesterol O-açıltransferaz 2 (ACAT-2) ile kolesterol esterlerine (CE) çevrilir; serbest yağ asitleri ve monoaçilgliseroller, monoaçilgliserol açıltransferaz (MGAT)-diaçilgliserol açıltransferaz (DGAT) kompleksi ile trigliseritlere ve fosfolipid-sentez enzimi ile fosfolipidlere (PL) çevrilir. Mikrozomal trigliserit transfer protein (MTP) aracılığıyla, lipidler apo B-48 ile paketlenerek şilomikronlar (CM) oluşturulur. Bu lipoprotein partikülleri, veziküller içinde Sar1b GTPaz yardımıyla endoplazmik retikulumdan golgi aparatına taşınır. Son olarak şilomikronlar, golgi vezikülleri ve bazolateral membranın füzyonu ile ekzositoz ile lenf dolaşımına verilir. Lipid transport proteinleri (NPC1L1 gibi), anahtar proteinler (apo B-48, MTP, Sar1b) veya esterifiye edici enzim anomalilerinde intestinal kolesterol transportu ve dolaşımdaki kolesterol konsantrasyonu etkilenir.

potansiyel hedefi belirlemek için işaretlenmiş ezetimibe kullanılarak yapılan çalışmalarla desteklenmiştir (8). Anti-SR-BI antikorları veya apo A1 gibi kompetitif ligandların varlığında kolesterol uptake'inin azaldığı gösterilmiştir. SR-BI overekspresyonu yapılan transgenik farelerde ise kolesterol absorpsiyonu artmıştır. Sonuç olarak overekspresyon çalışmalarının gen delesyon çalışmalarına

göre daha yararlı bilgiler sağladığı ve transgenik çalışmalarda overekspresyon modellerinin tercih edilmesi gerektiği kanısına varılmıştır (3).

## 2. CD36

Enterosit BBM, apikal yüzde lokalize 78-88 kDa'luk bir proteindir. Aktif kolesterol turnover olan hücrelerde (karaciğer, steroidojenik

dokular) ve uzun zincirli yağ asidi uptake'ı yapan dokularda da (barsak, kas) bulunur. CD36'nın yağ asidi absorpsiyonundaki önemi, CD36 defisitinde enterositte anormal lipid taşınımı ile gösterilmiştir. CD36 eksik enterositlerde, serbest yağ asitlerinin trigliserid oluşumu için endoplazmik retikuluma alımı bozulmuş ve anormal lipid depolanması görülmüştür (3). CD36'nın kolesterol absorpsiyonundaki rolü son zamanlarda yapılan çalışmalarla açığa çıkarılmıştır. CD36 eksik farelerde diyetsel kolesterolün lenfatik transportunun ve Apo B48 ile paketlenmesinin bozulduğu saptanmıştır (3). Başka bir çalışmada da CD36 eksik farelerde, intestinal lümeninden lenf akımına olan kolesterol transportunda belirgin azalma gözlenmiştir (9). Son zamanlarda yapılan çalışmalar SR-BI ve CD36'nın potansiyel ezetimibe sensitif kolesterol transporteri olduğunu düşündürmektedir (9,10). CD36'nın intestinal kolesterol absorpsiyonundaki esas etkisini anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### 3. CAV1 / ANXA2

Caveolae, hücre yüzeyinde 50-100 nm'lik invaginasyonlardır. CAV1'in intestinal lokalizasyonu net değildir. ANXA2 ise plazma membranı, sitoplazma, endozom gibi subsellüler bölgelerde yerleşmiştir. CAV1, plazma membranından endoplazmik retikuluma kolesterol transportunda sensör molekül olarak işlev görür. ANXA2 hücre proliferasyonu, anjiogenez, hücre sel sinyal iletiminde görevlidir.

Ezetimibe gibi kolesterol absorpsiyon inhibitörleri tarafından CAV1-ANXA2 heterokompleksinin bozulabildiğinin gösterilmesi, CAV1 ve ANXA2 nin kolesterol absorpsiyonundaki olası rolünü desteklemektedir (11). Son zamanlarda CAV1'in intestinal kolesterol trafiğindeki başarısı tartışmalıdır. Yapılan son fare çalışmalarında CAV1 delesyonu olması, anormal kolesterol absorpsiyonu ve fekal nötral sterol ekskresyonu veya proksimal intestinal mukozada irregüler mRNA ve ANXA2

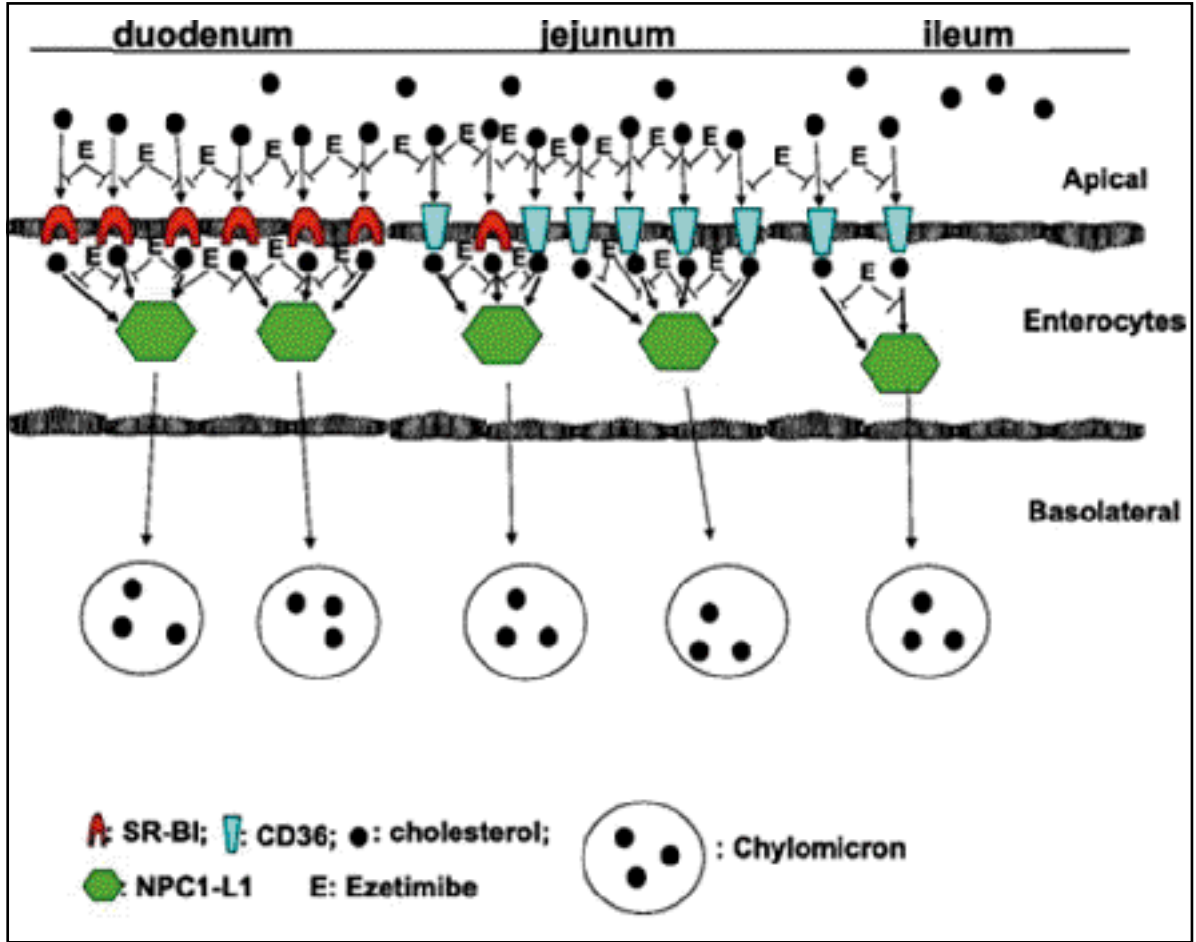
protein düzeylerine neden olmamıştır (12). Bu sonuçlar CAV1 in kolesterol uptake'ı veya ezetimibe'in sensitivitesi için mutlak gerekli olmadığını göstermiştir; bununla birlikte intrasellüler kolesterol trafiğinde CAV1 ve ANXA2'nin ilişkisini dışlamaz.

### 4. NPC1L1

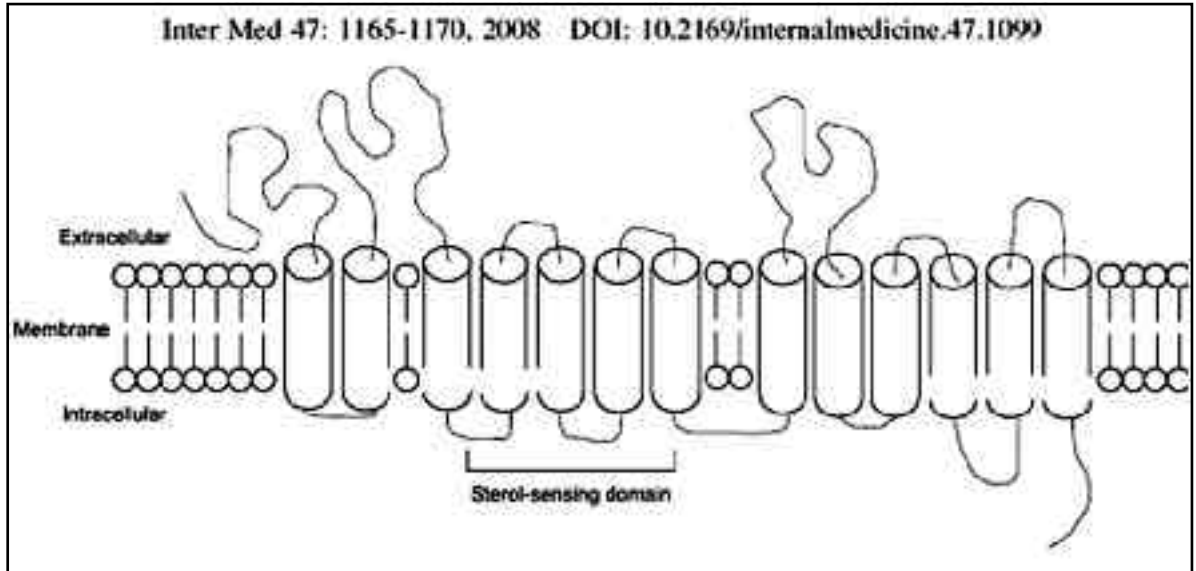
Jejunal enterositlerin apikal yüzünde yerleşmiş 148 kDa'luk bir sterol transporteridir (Şekil 2). Yapısı Niemann Pick hasatlığı tip C1 (NPC1) proteinine %51 benzerlik gösterir, farklı olarak sterol sensitif bir bölgesi vardır (Şekil 3). Ayrıca lizozom, mitokondri gibi subsellüler kompartmanlarda da gösterilmiştir. İntestinal kolesterol ve fitosterol uptake'ı ve absorpsiyonu için kritik öneme sahiptir. Yapılan in vivo çalışmalar, NPC1L1'in kolesterolün membran geçişinde ve hücre içinde ER'a transferinde esas taşıyıcı molekül olduğunu göstermiştir (3). NPC1L1 ablasyonu yapılan farelerde kolesterol absorpsiyonunda >%70 azalma olduğu tespit edilmiştir (13). Ezetimibe, spesifik olarak BBM'den enterosite kolesterol ve fitosterol transportunu inhibe eder, bunu moleküler düzeyde NPC1L1 üzerinden yapar. Birçok çalışmada ezetimibe'in esas hedefinin NPC1L1 olduğu, SR-BI ve CD36'nın da ezetimibe etkisine yardımcı olduğu gösterilmiştir (14-15). NPC1L1'in ezetimibe ile inhibisyonu ile ester kolesterol oluşumu ve ŞM içine kolesterol paketlenmesi ve salgılanması azalmıştır (16). Bazı karşıt çalışmalar, NPC1L1'in kolesterol absorpsiyonu için gerekli olmasına rağmen, kolesterol uptake'ı için tipik bir hücre yüzey transporteri olmadığını, esas etkisini intrasellüler olarak gösterdiği yönündedir. Son zamanlarda kabul edilen görüş, NPC1L1'in membrandan kolesterol uptake'ının yanında intrasellüler kolesterol transportunu da kolaylaştırdığı yönündedir (7).

### 5. AMİNOPEPTİDAZ N (APN)

Enterosit apikal membranda yerleşmiş 160 kDa'luk bir proteindir. Ezetimibe'in APN'e bağlanması ile membrandan kolesterol



**Şekil 2.** Kolesterol absorpsiyonu ve bu yolağın ezetimibe ile inhibisyonunun şematik görünümü (9). SR-BI duodonal ve jejunal apikal membranda yoğun iken CD36 jejunal ve ileal apikal membranda yoğun olarak bulunmaktadır. Ezetimibe etkisinde bu üç protein de sorumludur.



**Şekil 3.** NPC1L1'in sekonder yapısı (24).

endositozunun bloke olması, ezetimibe'in etkisinde rolü olabileceğini düşündürmüştür (3). Ancak APN'nin intestinal kolesterol transportundaki esas rolü ve moleküler mekanizmaları anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç var. APN'in peptidlerin parçalanması, virüs reseptörü gibi görevleri de olduğu gösterilmiştir.

## 6. ABC TRANSPORTERLERİ

ATP-binding cassette protein (ABC) ailesinin üyeleri de intestinal kolesterol transportunda rol oynar.

### ABCA1

Tangier hastalığında tanımlanan defektif proteindir. Enterositin bazolateral yüzünde yerleşmiş 220 kDa'luk bir transport molekülüdür. Diğer transport proteinlerinin aksine intestinal lümeden kolesterol uptake'inde direk role sahip değildir. Bazolateral membranda ABCA1 ekspresyonunun HDL'nin intestinal sekresyonu için önemli olduğu (vücuttaki HDL üretiminin %30'nu sağlar) kesin literatürlerde belirtilmiştir (17). Enterositten Apo AI'e kolesterol aktarımını sağlayarak matür HDL oluşumunda önemli rol oynar. Ayrıca enterositlerden kolesterolün intestinal lümenine geri salınımını sağlar (3). ABCA1-/- olan farelerde kolesterol absorpsiyonunda ılımlı azalma olduğu gösterilmiştir (18).

### ABCG5 / ABCG8

Enterosit apikal membranında lokalize 70 kDa'luk beraber çalışan proteinlerdir. Duodenum ve jejunumda ileuma oranla daha fazla bulunur. Bitkisel sterol ve kolesterolü enterositten intestinal lümenine geri pompalayarak absorbe edilen kolesterol miktarını sınırlar. Ayrıca karaciğer kanaliküler membranında da bulunduğu ve sterollerin safraya ekskresyonunu artırarak karaciğerdeki sterol eliminasyonunu hızlandırdığı gösterilmiştir (19). İnsanlarda ABCG5/G8 mutasyonunda kolesterol absorpsiyonunun arttığı ve ateroskleroza predispozisyon oluştuğu saptanmış

(20). ABCG5/ABCG8 eksikliğinde sitosterolemi/fitosterolemi denen hastalık görölür. Kolesterol ve bitkisel sterollerin hiperabsorpsiyonu ve bozulmuş bilier sekresyonu ile seyreden nadir otozomal resesif bir hastalıktır. Steroller dokularda birikerek tendon ksantomları ve prematür koroner arter hastalığına neden olur (3).

### ABCB1

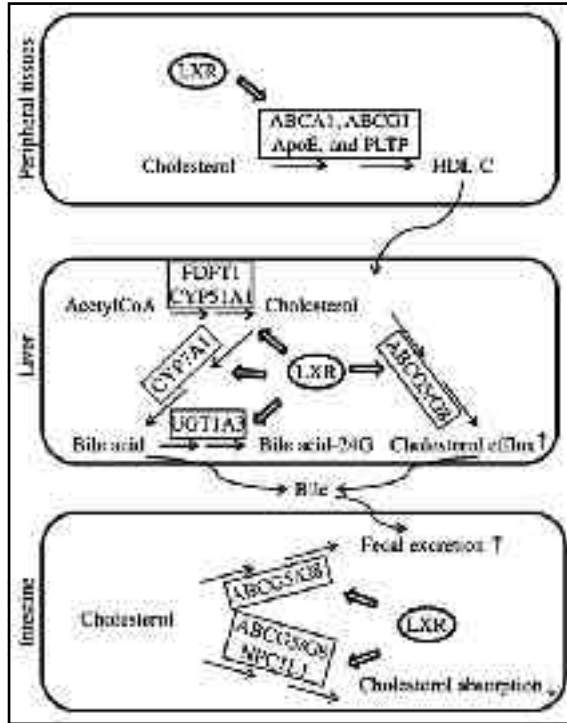
Human P-glikoprotein olarak da adlandırılan, *mdr1* geni tarafından kodlanan 170 kDa'luk bir proteindir. İnce barsak absorbtif hücrelerinde bol bulunur. Esas fonksiyonu ksеноbiyotiklerin ve çevresel toksinlerin oral absorpsiyonunu sınırlamaktır (toksinleri intrasellüler alandan ekstrasellüler alana taşır). Kolesterol absorpsiyonuna da katıldığı düşünülmektedir ama nasıl etki ettiğine dair net bilgiler bulunmamaktadır (3).

## İNTESTİNAL KOLESTEROL TRANSPORT PROTEİNLERİNİN REGÜLASYONU

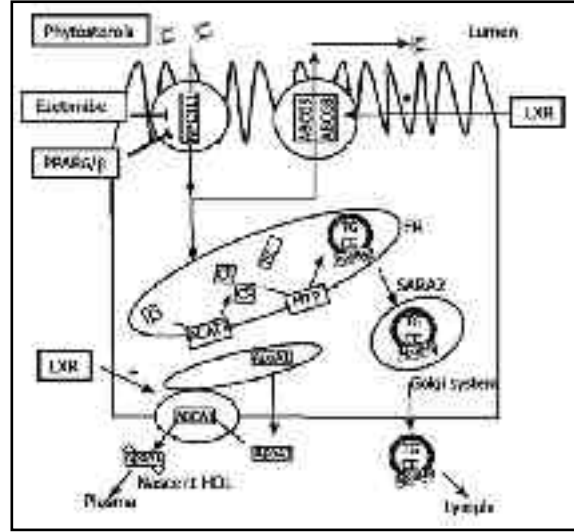
Karaciğer nükleer X reseptörleri (LXR), intrasellüler kolesterol homeostazında oksisterol sensörü gibi davranır. Oksisteroller, kolesterolün oksidize türevleridir (22(R)-hidroksikolesterol, 24(S)-hidroksikolesterol, 24(S), 25-epoksikolesterol vs). Kolesterol tek başına LXR için ligand değildir (4). Kolesterol metabolizmasının düzenleyicisi olan LXR'i ilaç endüstrisinde ilaçların potansiyel hedefi olarak kabul edilmektedir. LXR ve LXR olmak üzere iki izoformu bulunur. LXR , metabolik aktif dokularda (karaciğer, ince barsak, böbrek, makrofaj, adipoz doku) bulunur. LXR ise gelişmekte olan beyin dokusunda yoğundur. Retinoik X reseptörleri ile heterodimerik olarak çalışır. RXR/LXR heterodimerleri spesifik yanıt elemanlarına bağlanarak hedef genlerini aktive eder. LXR'nin barsaktaki rolü iyice bilinmektedir; ABC transporterleri (ABCA1, ABCG1, ABCG5/ABCG8) üzerinden kolesterol absorpsiyon ve ekskresyonunun regülasyonunda önemlidir. Son zamanlarda LXR'nin enterositlerdeki kolesterol düzeyini azaltma fonksiyonunu, NPC1L1

downregülasyonu ile de gerçekleştirdiği gösterilmiştir (21). Artan kolesterol konsantrasyonu ile oksisteroller arttığında LXR gen transkripsiyonu indüklenir. LXR aktivasyonu ile safra asidi sentezi, metabolizması ve ekskresyonu artar; ters kolesterol biyosentezi indüklenir; periferik dokular ve barsakta kolesterol absorpsiyonu azalır, efflux (intestinal lümeneye geri atılım) ve fekal ekskresyon artar (Şekil 4). Bu bulgulara uyumlu olarak LXR agonisti uygulanan farelerde, net kolesterol absorpsiyonunun azaldığı görülmüştür (4).

Kolesterol metabolizmasında bir diğer düzenleyici molekül peroxisome proliferator-acti-



**Şekil 4.** Kolesterol metabolizmasında LXR'nin rolü (4). Karaciğerde kolesterol biyosentezi/akımı, safra asidi metabolizması/eksikresyonu LXR tarafından düzenlenir. LXR periferik dokularda ve barsaklarda effluxu(dışa akım) ve fekal ekskresyonu artırır, absorpsiyonu azaltır. HDL-C: yüksek dansiteli lipoprotein, ApoE: apolipoprotein E, PLTP: fosfolipid transfer protein, UGT1A3: UDP glukoronil transferaz ailesi-polipeptid A3, CYP7A1: kolesterol 7alfa hidroksilaz, FDFT1: farnesil-difosfat farnesil transferaz 1, CYP51A1: sitokrom P450- 51A ailesi-polipeptid 1.



**Şekil 5.** Enterosit içinde kolesterol transport regülasyonu-na şematik bakış (23). Bitkisel steroller, ezetimibe, PPAR / ve LXR agonistleri farklı mekanizmalarla kolesterol absorpsiyonunu azaltırlar. Bitkisel steroller kolesterolün miçelizasyonunu bozarlar. Ezetimibe NPC1L1 üzerinden kolesterol absorpsiyonunu azaltır. PPAR / agonistleri NPC1L1 ekspresyonunu azaltarak, LXR agonistleri ise ABCG5 ve ABCG8 ekspresyonunu artırarak etki gösterir.

vated reseptörler (PPAR)'dir. Lipid homeostazisi dışında da çok sayıda enerji metabolizmasında düzenleyici rol oynar. PPAR , PPAR / , PPAR olmak üzere üç subgrubu bulunur. PPAR'nin ABC transporter ekspresyonunda değişiklik yapmadan NPC1L1'i azaltarak kolesterol absorpsiyonunu azalttığı gösterilmiştir (22). Şekil 5'te kolesterol metabolizmasındaki düzenleyici mekanizmalar gösterilmiştir.

## SONUÇ

İntestinal kolesterol transport proteinleri ve genetik regülasyonunun anlaşılması kardiyovasküler hastalıklarda yeni tedavi yollarının bulunması için önemlidir. Başta NPC1L1 olmak üzere kolesterol absorpsiyonunda transport proteinleri anahtar rol oynar. Günümüzde NPC1L1 ve LXR kolesterol düşürücü tedaviler açısından en önemli hedef moleküllerdir. Ezetimibe, NPC1L1 üzerinden etki eden en önemli kolesterol düşürücü ilaçtır. Hem barsak hem de KC'de NPC1L1 fonksiyonunu

bloke ederek plazma kolesterol düzeyini azaltır. Son yıllarda yeni LXR agonistlerinin gelişmesi, aterosklerozun azaltılması ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde önemli olmuştur. LXR subgruplarının tanımlanması ile gelecekte bunlara spesifik ilaçların gelişmesi mümkün olacaktır. İntestinal kolesterol transport proteinlerinin fonksiyonel ve metabolik düzenlenimlerinin tam olarak aydınlatılması için yapılacak yeni çalışmalar, ileride kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarda koruyucu ve/veya tedavi edici stratejilerin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Clader J. The discovery of ezetimibe: a view from outside the receptor. *J Med Chem* 2004; 47(1): 1-9.
2. Clarenbach JJ, Reber M, Lutjohann D, von Bergmann K, Sudhop T. The lipid-lowering effect of ezetimibe in pure vegetarians. *J Lipid Res* 2006; 47(12): 2820-4.
3. Levy E, Spahis S, Sinnott A, Peretti N, Maupas-Schwalm F, Delvin E, et al. Intestinal cholesterol transport proteins: an update and beyond. *Current Opinion in Lipidology* 2007; 18: 310-8.
4. Chunyan Zhao and Karin Dahlman-Wright. Liver X receptor in cholesterol metabolism. *Journal of Endocrinology* 2010; 204: 235-40.
5. Thurnhofer H, Hauser H. Uptake of cholesterol by small intestinal brush border membrane is protein-mediated. *Biochemistry* 1990; 29: 2142-8.
6. Hernandez M, Montenegro J, Steiner M, Kim D, Sparrow C, Detmers PA, et al. Intestinal absorption of cholesterol is mediated by a saturable, inhibitable transporter. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1486: 232-42.
7. Knopf M, Davies JP, Duong PT, Kvaerno L, Carreira EM, Phillips MC, et al. Multiple plasma membrane receptors but not NPC1L1 mediate high affinity, ezetimibe-sensitive cholesterol uptake into the intestinal brush border membrane. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1771: 1140-7.
8. Altmann SW, Davis HR, Yao X, Laverty M, Compton DS, Zhu LJ, et al. The identification of intestinal scavenger receptor B, type (SR-BI) by expression cloning and its role in cholesterol absorption. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1580: 77-93.
9. Nauli AM, Nassir F, Zheng S, Yang Q, Lo CM, Vonlehmden SB, et al. CD36 is important for chylomicron formation and secretion and may mediate cholesterol uptake in the proximal intestine. *Gastroenterology* 2006; 131: 1197-207.
10. van Bennekum AM, Werder M, Thuahnai ST, Han CH, Duong P, Williams DL, et al. Class B scavenger receptor-mediated intestinal absorption of dietary beta-carotene and cholesterol. *Biochemistry* 2005; 44: 4517-25.
11. Smart EJ, De Rose RA, Farber SA. Annexin 2 caveolin 1 complex is a target of ezetimibe and regulates intestinal cholesterol transport. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 3450-5.
12. Valasek MA, Weng J, Shaul PW, Anderson RG, Repa JJ. Caveolin-1 is not required for murine intestinal cholesterol transport. *J Biol Chem* 2005; 280: 28103-9.
13. Altmann SW, Davis HR, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, et al. Niemann-Pick C1 like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004; 303: 1201-4.
14. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, Hawes BE, Burnett DA, Braun MP, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 8132-7.
15. Yu L, Bharadwaj S, Brown JM, Ma Y, Du W, Davis MA, et al. Cholesterol-regulated translocation of Niemann-pick C1-like 1 to the cell surface facilitates free cholesterol uptake. *J Biol Chem* 2006; 281: 6616-24.
16. Field FJ, Watt K, Mathur SN. Ezetimibe interferes with cholesterol trafficking from the plasma membrane to the endoplasmic reticulum in CaCo 2 cells. *J Lipid Res* 2007; 48: 1735-45.
17. Attie AD. ABCA1: at the nexus of cholesterol, HDL and atherosclerosis. *Trends Biochem Sci* 2007; 32: 172-9.
18. Vaisman BL, Lambert G, Amar M, Joyce C, Ito T, Shamburek RD, et al. ABCA1 overexpression leads to hyperalphalipoproteinemia and increased biliary cholesterol excretion in transgenic mice. *J Clin Invest* 2001; 108: 303-9.
19. Yu L, Li-Hawkins J, Hammer RE, Berge KE, Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Overexpression of ABCG5 and ABCG8 promotes biliary cholesterol secretion and reduces fractional absorption of dietary cholesterol. *J Clin Invest* 2002; 110: 671-80.
20. Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin N, Schultz J, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 2000; 290: 1771-5.
21. Duval C, Touche V, Tailleux A, Fruchart JC, Fievet C, Clavey V, et al. Niemann-Pick C1 like 1 gene expression is down-regulated by LXR activators in the intestine. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 340: 1259-63.
22. van der Veen JN, Kruit JK, Havinga R, Baller JF, Chimini G, Lestavel S, et al. Reduced cholesterol



absorption upon PPARdelta activation coincides with decreased intestinal expression of NPC1L1. *J Lipid Res* 2005; 46: 526-34.

23. Kruit JK, Groen AK, van Berkel TJ, Kuipers F. Emerging roles of the intestine in control of cholesterol metabolism. *World J Gastroenterol* 2006; 12(40): 6429-39.
24. Shin-ichiro Miura and Keijiro Saku. Ezetimibe, a selective inhibitor of the transport of cholesterol. *Inter Med* 2008; 47: 1165-70.

---

**Yazışma adresi:**

Dr. Emine Bozkurt  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi,  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir  
e-posta: dreminemutlu@gmail.com

---