



LA INFLAMACIÓN COMO FACTOR CAUSAL EMERGENTE DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

T. Fernández-Mora, D. Patiño-Cuervo

*Posgrado, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana
Pontificia Universidad Javeriana., carrera 7 # 43-82, Bogotá, Colombia.
dpatino@javeriana.edu.co*

Resumen

La aterosclerosis está involucrada en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, una de las principales enfermedades de morbi-mortalidad en el mundo. Se han determinado una serie de factores de riesgo, tanto clásicos como emergentes, implicados en el desarrollo de esta enfermedad. Recientes investigaciones han demostrado que la inflamación juega un papel clave en el desarrollo de la aterosclerosis. Las células del sistema inmune se encuentran presentes en todos los estadios de las lesiones arterioescleróticas y sus moléculas efectoras pueden acelerar la progresión de las lesiones y orquestar los mecanismos de inflamación inducidos en los síndromes coronarios agudos. La evidencia crítica implica a mediadores de la inmunidad tanto innata como adquirida en los diferentes estados de la aterosclerosis. Dentro de los componentes inmunes involucrados en el proceso de la aterosclerosis se encuentran componentes celulares como macrófagos, linfocitos, células dendríticas, mastocitos, células NK; componentes humorales como anticuerpos, citocinas proinflamatorias y moduladoras de la respuesta inmune, complemento, proteínas de fase aguda; y otros componentes como moléculas de adhesión y de choque térmico. A partir del esclarecimiento del papel del sistema inmune en el desarrollo de la arterioesclerosis, han surgido una serie de perspectivas diagnósticas y terapéuticas para la enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: Aterosclerosis, autoinmunidad, enfermedad cardiovascular, linfocitos, macrófagos, marcadores inflamatorios.

Abstract

Atherosclerosis is involved in the development of cardiovascular disease, which is one of the major causes of death worldwide. Several risk factors related with the development of this disease, either classic or newly recognized have been determined. Recent studies have revealed that inflammation has a main role in the development of atherosclerosis. The immune system cells are present in all the stages of the atherosclerotic lesions evolution and their effector molecules can accelerate the progression of the disease and orchestrate the inflammation mechanisms induced in the acute coronary syndromes. The critical evidence involves the innate as well as adaptive immunity in all the stages of atherosclerosis. Amongst the components responsible for the process of atherosclerosis are macrophages, lymphocytes, dendritic cells, mast cells, NK cells and humoral molecules such as antibodies, proinflammatory cytokines, complement factors, acute-phase reactants and other components such as adhesion molecules and heat shock proteins. A number of diagnostic and therapeutic strategies for cardiovascular disease have been recognized based on the knowledge of the role of the immune system in the development of atherosclerosis.

Key words: atherosclerosis, autoimmunity, cardiovascular disease, inflammatory markers, lymphocytes and macrophages.

1. METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

Los lípidos son una fuente de energía celular muy importante, hacen parte de las membranas celulares, hormonas, mensajeros intracelulares, extracelulares, entre otros. Dado que son insolubles en agua deben ser transportados a través del plasma hacia los

tejidos en forma de lipoproteínas plasmáticas, que constituyen complejos macromoleculares formados por apolipoproteínas que contienen fosfolípidos y colesterol en la superficie y en el núcleo ésteres de colesterol y triglicéridos. El metabolismo de los lípidos se resume en las figuras 1 y 2 (Lehninger, 1993).

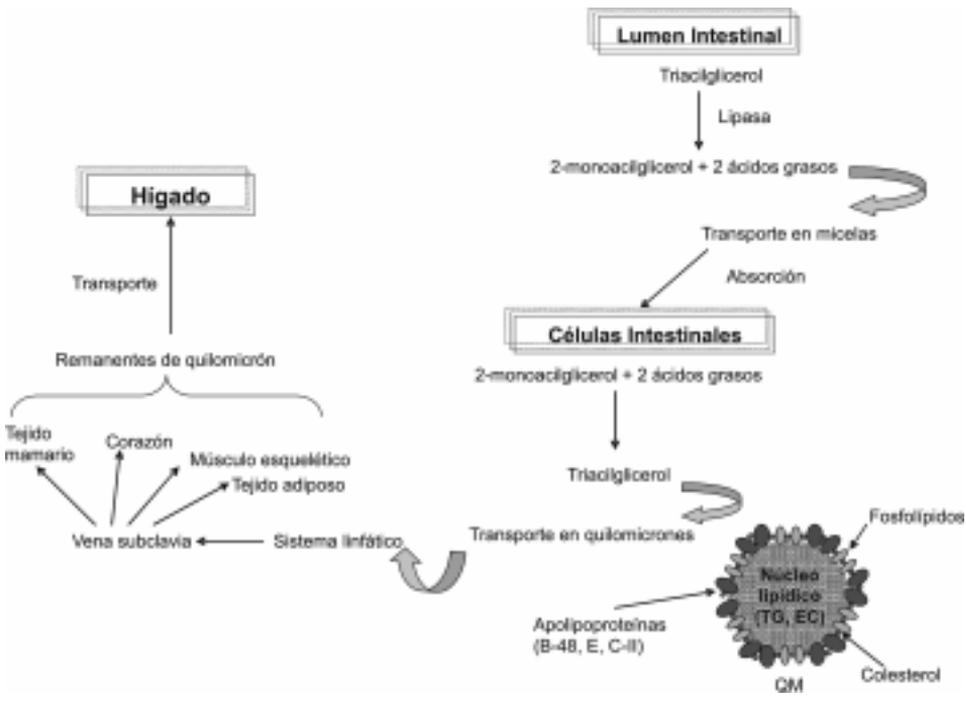


FIGURA 1. Transporte de triglicéridos (TG).

(EC: Esteres de colesterol, QM: Quilomicrón).

(Diseño de la figura original de las autoras: Fernández, T. y Patiño, D.).

La mayoría de los lípidos son ingeridos en la forma de triacilgliceroles (triglicéridos), pero para su absorción a través del epitelio intestinal, es necesaria su degradación en una molécula de 2-monocilglicerol y dos ácidos grasos mediante la acción de la lipasa. En el lumen intestinal, estos componentes son incorporados en micelas formadas con ayuda de las sales biliares, y se produce su absorción en las células intestinales. En las células de la mucosa intestinal, los triglicéridos son resintetizados a partir de los ácidos grasos y el monoacilglicerol, y empaquetados en lipoproteínas transportadoras denominadas quilomicrones. Los quilomicrones son transportados por el sistema linfático e ingresan al torrente sanguíneo a través de la vena subclavia. Los triglicéridos son liberados a diferentes tejidos, gracias a la presencia de ApoC-II (apolipoproteína C-II) y ApoB en el quilomicrón, que activan la enzima lipoproteín lipasa (LPL) en estos tejidos. A partir de la liberación de los triglicéridos, se generan remanentes de quilomicrón, que son transportados y secuestrados hacia el hígado, gracias a la presencia de la ApoE (apolipoproteína E).

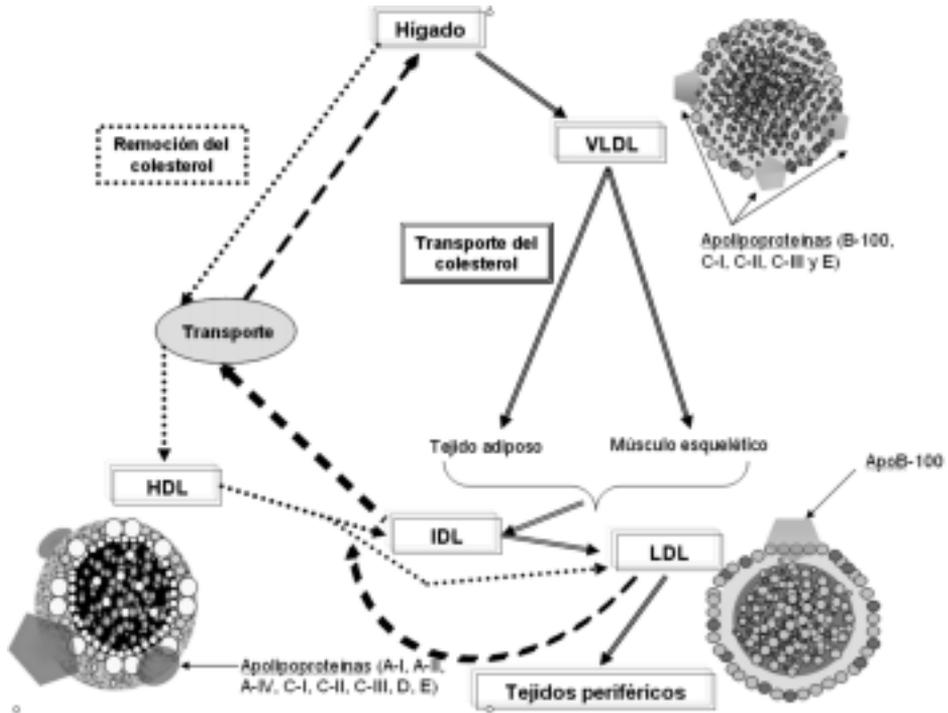


FIGURA 2. Transporte del colesterol

(Diseño de la figura original de las autoras: Fernández, T. y Patiño, D.).

En el hígado, los triglicéridos principalmente y el colesterol, son empacados en VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad), que son transportadas hacia tejido adiposo y músculo esquelético y por acción de la ApoC-II y Apo-B, se activa la enzima LPL y se liberan triglicéridos en estos tejidos. A partir de la liberación de triglicéridos se generan IDL (lipoproteínas de densidad intermedia) y posteriormente las LDL (lipoproteínas de baja densidad). Los primeros pueden ser removidos de la circulación por el hígado gracias a la presencia de ApoE. Las LDL contienen la ApoB-100 como su principal apolipoproteína, lo que le permite transportar el colesterol hacia los tejidos periféricos. Además, las LDL contienen en menor cantidad la ApoE, lo que permite su secuestro a nivel hepático. El hígado sintetiza de manera adicional la lipoproteína de alta densidad (HDL), con capacidad de remover las IDL y de LDL y regresar al hígado gracias a la presencia de la ApoE.

2. FISIOPATOLOGÍA DE LA ATEROESCLEROSIS

La aterosclerosis es un proceso que se caracteriza por la presencia de lesiones asimétricas y focales en la capa íntima arterial (Hansson, 2005). Este proceso puede iniciarse por un evento patogénico, generalmente inflamatorio, con la

participación de la inmunidad innata y adaptativa (Wick, 2004).

2.1. Papel de los lípidos en la formación de ateromas

La primera lesión visible en el proceso de la aterosclerosis, es la formación de una estría gra-

sa, que consiste en la acumulación de células espumosas justo debajo del endotelio; en el centro de la placa, las células espumosas y los lípidos extracelulares, forman un núcleo lipídico, rodeado por células musculares lisas y matriz rica en colágeno (Hansson, 2005).

2.2. Manifestaciones clínicas de la aterosclerosis

El proceso aterosclerótico puede mantenerse sin manifestaciones clínicas por períodos muy prolongados (Jones, 2004), sin embargo, la oclusión arterial (generalmente por formación de trombos), resulta en manifestaciones clínicas de tipo vascular. Las dos principales causas de trombosis producto de la aterosclerosis son la ruptura de la placa y la erosión endotelial. La ruptura de la placa expone al torrente sanguíneo el material protrombótico del núcleo lipídico, que incluye fosfolípidos, factor tisular y moléculas de la matriz que promueven la agregación plaquetaria. Estas rupturas ocurren de manera preferencial en los sitios donde la capa fibrosa es más delgada y en casos donde se encuentra parcialmente destruida. En estos

sitios, las células inmunes activas son muy abundantes y producen numerosos mediadores inflamatorios y enzimas proteolíticas que debilitan la capa fibrosa y activan las células dentro del núcleo lipídico. De esta manera ocurre la transformación de una placa estable, en una estructura vulnerable e inestable que puede romperse e inducir el proceso de coagulación (Hansson, 2005). Este proceso se encuentra involucrado en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular (ECV), en donde se incluyen desórdenes cardíacos como la enfermedad coronaria y extracardíacos como la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica (Stanner, 2005).

3. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Dentro de éstos se incluyen los denominados factores de riesgo clásicos (tabla 1), reconocidos como tales desde hace más de 10 años, y los factores de riesgo emergentes (tabla 2), para aquellos que han sido reconocidos en los últimos años (Stanner, 2005).

TABLA 1. Factores de riesgo clásicos de la enfermedad cardiovascular (Stanner, 2005)

FACTOR DE RIESGO	RELEVANCIA EN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR
Envejecimiento	Aumento en la prevalencia de la enfermedad cardiovascular
Nivel socioeconómico bajo	Relacionado con otros factores (inactividad física, dieta, etc)
Sexo masculino	Estrógenos con efecto protector
Grupo étnico: indios y afrocaribeños	Predisposición genética a hipertensión. Resistencia a la insulina
Cigarrillo	Aumento del estrés oxidativo y activación endotelial
Colesterol total elevado (suero)	Aumento de la fagocitosis por parte del macrófago
Valores séricos de LDL elevados	Aumento de depósito en paredes arteriales
Valores séricos de HDL disminuidos	Aumento del transporte de colesterol hacia el hígado
Valores séricos de Triglicéridos elevados	Relación inversa con concentraciones séricas de HDL
Hipertensión	Induce activación endotelial, contribuye a la inestabilidad de la placa
Diabetes mellitus	Alteraciones de la vasculatura, modificaciones de proteínas
Sedentarismo	Disminución de HDL, resistencia a la insulina, hipertensión
Obesidad	Hiperlipemia, hipertensión, resistencia a la insulina, tendencia a trombosis (Aumento de fibrinógeno, Factores de la coagulación VII, VIII, XII y PAI-1 disminuido)

Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)

TABLA 2. Factores de riesgo emergentes de la enfermedad cardiovascular

FACTOR DE RIESGO EMERGENTE	RELEVANCIA EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR
Factores lipídicos (diferentes del de LDL) (Koschinsky, 2004) <ul style="list-style-type: none"> • Lipoproteína a (Lp(a)) 	¿Efectos protrombóticos, activación endotelial? (Koschinsky, 2004)
Factores derivados del tejido adiposo (Stanner, 2004) <ul style="list-style-type: none"> • Leptina 	Aumento de: Presión arterial, acumulación de lípidos en los macrófagos (Stanner, 2004), y del estrés oxidativo (Rahmouni, 2005)
Factores derivados del tejido adiposo <ul style="list-style-type: none"> • Adiponectina (Nedvídková, 2005) 	Regulación negativa de citocinas proinflamatorias. (Nedvídková, 2005). Disminución de la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales. (Stanner, 2004)
Disfunción endotelial (Stanner, 2004)	Permite la entrada de monocitos y LDL (Stanner, 2004)
Marcadores del estrés oxidativo (Stanner, 2004)	Oxidación de LDL (Stanner, 2004)
Homocisteína sanguínea (Wald, 2002)	¿Disrupción endotelial, producción de radicales libres y aumento de trombosis? (Wald, 2002)
Síndrome metabólico (Stanner, 2004)	Hipertensión arterial, aumento de triglicéridos y disminución de niveles de HDL.
Inflamación (Stanner, 2004)	Aterosclerosis como un proceso inflamatorio (Stanner, 2004)

4. LA INFLAMACIÓN COMO FACTOR CAUSAL EMERGENTE DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

4.1. Componentes inmunes celulares que participan en la fisiopatología de la aterosclerosis

En investigaciones recientes se ha demostrado que la inflamación juega un papel clave en el desarrollo de la aterosclerosis, de tal forma que los componentes celulares del sistema inmune y sus moléculas efectoras pueden acelerar la progresión de las lesiones y orquestar estos mecanismos.

4.1.1. Monocitos / Macrófagos

Los monocitos circulantes migran de sangre periférica a la pared del vaso sanguíneo y sufren un proceso de maduración por la acción de los factores de crecimiento presentes en la capa íntima, para convertirse

en macrófagos tisulares, que según se ha descrito, juegan un papel central en el desarrollo de la aterosclerosis (Østerud, 2003), dado que expresan en su superficie una serie de receptores implicados en el proceso de la aterogénesis. Dentro de éstos se encuentran los receptores “scavenger” (CD36, SR-P1 y SR-A) y los de tipo Toll (TLR) como TLR1, TLR2 y TLR4 (Hansson, 2005) (Wick, 2004) (Xu, 2003). Estos receptores, pueden reconocer LDL oxidadas (oxLDL) y fagocitarlas, de esta manera, el colesterol se acumula en las vacuolas citosólicas del macrófago dando lugar a la formación de las células espumosas típicas de la aterosclerosis (Hansson, 2001, Wick, 2004).

Los macrófagos activados producen una serie de componentes proinflamatorios, (tabla 3); e inducen la expresión de una amplia cantidad de genes implicados en la adherencia y quimiotaxis (Hansson, 2005). Adicionalmente, los macrófagos activados

tienen la capacidad de proliferar en la capa íntima arterial (Libby, 2002); y producir enzimas con efecto catalítico sobre la matriz extracelular, denominadas metaloproteinasas (MMP); su actividad de MMP es esencial para la migración de células inflamatorias, angiogénesis y particularmente importantes en la inestabilidad y ruptura de las placas (Østerud, 2003).

4.1.2. Linfocitos T

En cuanto a los linfocitos, su presencia se ha demostrado en todos los estados de las lesiones ateroscleróticas tanto en humanos como en modelos animales (Buono, 2004). Dentro de la población de células T presentes en las lesiones, los linfocitos T CD4+ prevalecen sobre los T CD8+. Asi-

mismo, la mayoría de las células T del infiltrado presentan el receptor para el antígeno (TCR) de tipo $\alpha\beta$, aunque existe una proporción significativamente alta de células con TCR $\gamma\delta$ (10-15%), en relación con la proporción de estas últimas en sangre periférica (1-2%) (Wick, 2004). La mayoría de las células T CD4+, presentes en la capa íntima son de fenotipo Th1, responsables de activación de macrófagos, células endoteliales y de músculo liso (Hansson, 2001). Se ha demostrado un papel proaterogénico de estas células Th1, mientras que las células Th2 se consideran antiaterogénicas (Buono, 2004) (Laurat, 2001). Las células T CD8+ se encuentran en proporciones variables en las lesiones ateroscleróticas humanas, y se han relacionado con los procesos de apoptosis descritos en la generación de inestabilidad de la placa

TABLA 3. Componentes proinflamatorios de los macrófagos.

COMPONENTE	TIPO
Factores del complemento	C1-C9, properdina, factores B, D, I, H.
Factores de la coagulación	Factores de la coagulación V, VII y X, protrombina, fibrinógeno y factor tisular.
Prostaglandinas (PG)	PGD2
Leucotrienos (LT)	LTC4, LTD4, LTE4
Factores de crecimiento	PDGF, TGF- β , M-CSF y G-CSF
Citocinas	TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-18, PAF
Quimiocinas	MCP-1, MCP-2, MCP-3, IL-8, RANTES, ELC, PARC, MIP-1 α , MIP-1 β , eotaxina, MDC, TARC, LARC
Radicales libres	Superóxido, peróxido de hidrógeno, oxígeno simple, radicales hidroxilo.
Enzimas proteolíticas	Elastasa, catepsina G, metaloproteinasas

Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), Factor de crecimiento beta transformante (TGF-b), factor estimulante de colonias de monocitos (M-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), factor activador de plaquetas (PAF), proteína quimiotáctica de monocitos (MCP), regulada por activación, secretada y expresada por células T normales (RANTES), quimiocina del ligando del virus de Epstein-Barr (ELC), quimiocina pulmonar regulada por activación (PARC), proteína inflamatoria de los macrófagos (MIP), quimiocina derivada de macrófagos (MDC), quimiocina tímica regulada por activación (TARC), quimiocina hepática regulada por activación (LARC).

ateroesclerótica (Lindstedt, 2004). El papel de las células T CD3+, CD4- y CD8- que expresan TCR $\gamma\delta$; en la fisiopatología de la aterosclerosis aún no se encuentra claro, aunque se cree que podrían participar en el reconocimiento de lípidos presentados en la molécula CD1 (Hansson, 2001). En las lesiones ateroscleróticas se han encontrado también células NKT. Esta subpoblación de células T presenta marcadores de superficie comunes a células NK (CD161); y a la célula T (TCR $\alpha\beta$). (Tupin, 2004); estas células pueden también reconocer antígenos lipídicos presentados por la molécula CD1d de las células dendríticas, promoviendo de esta manera la aterogénesis (Tupin, 2004).

4.1.3. Células dendríticas

Las células dendríticas parecen también cumplir un papel importante en el desarrollo de la aterosclerosis, en la pared vascular se ha encontrado la presencia de estas células en las capas íntima y subendotelial de los vasos sanguíneos con o sin lesiones ateroscleróticas, lo que algunos investigadores denominan VALT. Se sugiere que estas células pueden ser capaces de procesar y presentar antígenos en la capa íntima arterial y podrían cumplir con un papel importante en la promoción de las respuestas inmunes y en la activación de linfocitos de memoria. Se cree que las células dendríticas residentes en la capa íntima podrían ser las responsables de la iniciación de los procesos inmunes adaptativos en los vasos sanguíneos (Millonig, 2001). En las lesiones ateroscleróticas, las células dendríticas parecen encontrarse maduras y activas de acuerdo a la expresión de ciertos marcadores moleculares: HLA-II DR, CD1a, la proteína S-100 (Millonig, 2001), CD40 (Ozmen, 2001), CD80, CD86 y DC-SIGN (Soilleux, 2002); la presencia del marcador CD40 podría contribuir en el proceso inflamatorio dentro del vaso sanguíneo, principalmente regulando la res-

puesta de las células T en el proceso de presentación antigénica, como se ha observado en algunas enfermedades autoinmunes como esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide (Ozmen, 2001). La molécula DC-SIGN ha sido descrita como una proteína de tipo C-lectina con capacidad de unión a la ICAM-3 y con homología con ciertos receptores endocíticos, aunque su función en la aterosclerosis aún no se ha esclarecido, se postula que podría mediar la unión de las células dendríticas con el linfocito T y facilitar la presentación antigénica (Soilleux, 2002).

4.1.4. Mastocitos

Los mastocitos que participan en la patogénesis de la aterosclerosis se localizan en bajas cantidades en el centro de las lesiones, pero su número aumenta conforme se acercan a los bordes de la lesión, en los sitios de ruptura de la placa (Kelley, 2000). Los mastocitos activados tienen la capacidad de secretar una gran cantidad de mediadores proinflamatorios, entre los que se encuentran citocinas, algunas de ellas vasoactivas (TNF- α , IL-4, IL-13) y con capacidad de aumentar la expresión de moléculas de adhesión a nivel de las células endoteliales; quimiocinas como MCP-1 e IL-8 y factores de crecimiento como el VEGF, crucial para el crecimiento de los vasos sanguíneos (Kelley, 2000). Así mismo, los mastocitos influyen en la inestabilidad de la placa, induciendo la degradación de la matriz extracelular mediante la liberación de enzimas como tripsina y quinasa, que activan metaloproteinasas; también contribuyen a la desestabilización de trombos mediante la liberación de heparina y la tripsina capaces de degradar el fibrinógeno (Kelley, 2000). Se ha determinado una estrecha relación de los mastocitos con la formación de células espumosas debido principalmente a su capacidad de modificar las LDL de manera

que sean reconocidas por los receptores “scavenger” de los macrófagos para ser ingeridas (Kelley, 2000).

4.1.5. Células “Natural Killer” (NK)

El papel de las células NK en la fisiopatología de la aterosclerosis aún no se ha esclarecido en su totalidad, aunque se postula que podrían estar involucradas en los procesos de aterogénesis, debido a su capacidad de producir citocinas tales como IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-10 y GM-CSF. Sin embargo, determinar el papel de estas células en este proceso es particularmente difícil, debido a la falta de un buen modelo animal que presente una deficiencia selectiva y específica de células NK (Linton, 2004).

4.1.6. Neutrófilos

Los neutrófilos no parecen ser importantes en la patogénesis de la aterosclerosis, ya que usualmente no se encuentran presentes en las lesiones ateroscleróticas iniciales (Wick, 2004). Sin embargo, algunos investigadores sugieren que podrían estar involucrados en la inestabilidad de la placa, por la presencia de estas células en los sitios de ruptura, en donde podrían estar liberando enzimas proteolíticas capaces de mediar la destrucción tisular como la elastasa (Naruko, 2002).

4.1.7. Plaquetas

En cuanto a las plaquetas, se considera que participan en las fases tempranas del proceso inflamatorio y en los procesos de formación de trombos luego de la ruptura de la placa, por medio de la secreción de sustancias proinflamatorias como IL-1 β , quimiocinas de las familias CC y CXC, particularmente RANTES y el factor plaquetario 4 (PF4). Además, pueden expresar en su membrana plasmática la molécula de adhesión P-selectina y CD40 ligando y de esta manera, interactuar a tra-

vés de PSGL-1 o del CD40 respectivamente, con monocitos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos B, estimulando procesos como: la fagocitosis, la producción de IL-8, factor tisular y anión superóxido y el aumento de la expresión de moléculas de adhesión (Østerud, 2003).

4.1.8. Linfocitos B

En contraste con las células T, cuyo papel en la aterosclerosis se considera proaterogénico, la participación de los linfocitos B en la aterogénesis se encuentra menos caracterizada, aunque se considera que participan en la protección de la aterosclerosis (Major, 2002).

4.2. Componentes inmunes humorales que participan en la fisiopatología de la aterosclerosis

4.2.1. Inmunoglobulinas

Existe evidencia que indica que en los procesos ateroscleróticos, hay una generación de anticuerpos naturales de tipo IgM producidos de manera timo-independiente (Kearney, 2000), así como de anticuerpos de tipo IgG producidos de manera timo-dependiente. Ambos tienen la capacidad de reconocer diferentes componentes involucrados en la aterosclerosis como oxLDL, proteínas de choque térmico (HSP) y antígenos de microorganismos (Kearney, 2000; Major, 2002). Estos anticuerpos se consideran como protectores, aunque su mecanismo de acción aún no se encuentra claro. Se sugiere que podrían remover las oxLDL de la circulación de manera dependiente de la región Fc de la IgG o mediante la neutralización de las oxLDL a nivel local o sistémico (Zhou, 2001).

4.2.2. Citocinas

Se reconoce, de manera adicional, que los mediadores solubles secretados por

leucocitos, juegan un papel fundamental en la modulación de la aterosclerosis, algunos con acciones proaterogénicas y otros con acciones antiaterogénicas (Getz, 2005). Las citocinas consideradas como proaterogénicas son aquellas que presentan acciones de estimulación celular, crecimiento, diferenciación, aumento en la expresión de receptores de superficie celular y potencian la función efectora de los leucocitos.

Dentro de estas citocinas se encuentran TNF- α , IFN- γ , linfotóxina- α , osteopontina, factores de crecimiento como M-CSF, GM-CSF, VEGF y PDGF; interleucinas como IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL8, IL-12, IL-15, IL-17 y IL-18; y quimiocinas como MCP-1, GRO- α , ELC, PARC, RANTES y fractalquina (tablas 4, 5, 6 y 7). Las citocinas protectoras o antiaterogénicas son aquellas que producen una restricción en el desarrollo y progreso de la aterosclerosis; se encuentran involucradas en la inhibición de agentes proinflamatorios secretados por monocitos y macrófagos, supresión de IL-1 y TNF- α ,

inhibición de metaloproteinasas, reducción en la expresión del factor tisular e inhibición de la apoptosis de monocitos y macrófagos (Fisman, 2003); algunas de estas citocinas son IL-4, IL-5, IL-10, IL-11, IL-13, TGF- β (tabla 8).

4.2.3. Proteínas del sistema del complemento

Existe evidencia que indica la presencia y activación del complemento dentro de las lesiones ateroscleróticas, así como su producción tanto a nivel hepático como local por parte de las células musculares lisas y los macrófagos presentes en la capa íntima arterial. Existen varias propuestas en cuanto a los mecanismos de activación del complemento en los sitios de las lesiones. Estos incluyen su activación por depósitos de colesterol, por complejos inmunes circulantes, por inmunoglobulinas dirigidas contra lipoproteínas modificadas y por acción de la proteína C reactiva (PCR) (Yasojima, 2001). La activación del complemento genera mediadores inflamatorios

TABLA 4. Factores de crecimiento proaterogénicos

FACTOR DE CRECIMIENTO	CÉLULAS PRODUCTORAS	PAPEL EN LA ATEROGÉNESIS
M-CSF	Células endoteliales, de músculo liso y macrófagos	Estimula la proliferación y diferenciación de las células progenitoras del linaje monocito/macrófago, aumenta la expresión de receptores TLR y "scavenger", induce secreción de citocinas y factores de crecimiento en las células fagocíticas.(Seshiah, 2002)
GM-CSF	Células endoteliales, de músculo liso, macrófagos y LT	Preserva a los macrófagos de la degradación de la enzima mieloperoxidasa (MPO) (Sugiyama, 2001)
VEGF	Células endoteliales, de músculo liso y plaquetas	Promueve la angiogénesis y vasodilatación (Matsui, 2003)
PDGF (isoforma PDGF-BB)	Células endoteliales, de músculo liso, macrófagos y plaquetas.	Aumento en la expresión de CD36 en fagocitos. (Lamb, 2001) Migración, hipertrofia y proliferación de las células musculares lisas y el aumento en la expresión de ICAM-1 en las células endoteliales (Cai, 2004)

TABLA 5. Interleucinas proaterogénicas.

IL	CÉLULAS PRODUCTORAS	PAPEL EN LA ATEROGÉNESIS
IL-1	Monocitos, macrófagos, células espumosas, células endoteliales	Activación de monocitos, aumento en la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, inducción de secreción de otras citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento, estimulación de la proliferación de células musculares lisas y un aumento en la coagulación. (Fisman, 2003)
IL-2	LTh1	Activación, crecimiento y diferenciación de linfocitos y monolitos. (Fisman, 2003)
IL-6	Macrófagos, células endoteliales y de músculo liso.	Induce la transcripción en el hígado de proteínas reactantes de fase aguda. (Getz, 2005)
IL-7	Plaquetas	Aumentar la expresión de quimiocinas en células mononucleares circulantes, promueve la inestabilidad de la placa arterioesclerótica. (Fisman, 2003)
IL-8	Monocitos, linfocitos T, neutrófilos, fibroblastos, células endoteliales y células epiteliales. (Rollins, 1997)	Quimiotaxis de neutrófilos, monocitos y linfocitos T. Induce la proliferación y migración de células musculares lisas. (Fisman, 2003)
IL-12	Macrófagos, células dendríticas, linfocitos T	Estimula la respuesta de tipo Th1: induce la producción de IFN- γ en linfocitos T y células NK, induce la producción de TNF- α . (Österud, 2003)
IL-15	Macrófagos	Factor de crecimiento de linfocitos T, con funciones similares a la IL-12. (Fisman, 2003)
IL-17	Linfocitos T	Activación de macrófagos
IL-18	Macrófagos	Estimula respuestas inmunes de tipo Th1

TABLA 6. Otras citocinas proaterogénicas.

CITOCINA	CÉLULAS PRODUCTORAS	PAPEL EN LA ATEROGÉNESIS
TNF- α	Macrófagos, células espumosas	Induce apoptosis de células musculares lisas, la liberación de metaloproteinasas e IL-1 en macrófagos y el aumento en la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales. (Becker, 2001) Inhibe la enzima lipoproteína lipasa (LPL), con lo que se produce un aumento sistémico en los niveles de VLDL y triglicéridos. (Hansson, 2001)
IFN- γ	LTh1, células NK y células espumosas	Activación de macrófagos, induce el aumento en la expresión de moléculas de MHC-I y MHC-II en las células presentadoras de antígeno, células endoteliales y células musculares lisas, induce la expresión de los receptores "scavenger" SR-PSOX (Getz, 2005), inhibe la proliferación de células musculares lisas y su capacidad de síntesis de matriz celular, aumenta el reclutamiento de los leucocitos mediante la regulación positiva de la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales. (Becker, 2001)
Linfotoxina- α	Linfocitos T y B	Activación y proliferación de linfocitos. (Schreyer, 2002)
OPN	Células epiteliales, de músculo liso, macrófagos, linfocitos T.	Induce la formación de estrias grasas en las lesiones arterioescleróticas (Ohsuzu, 2004)

Interferón gamma (IFN- γ), osteopontina (OPN).

TABLA 7. Quimiocinas proaterogénicas.

QUIMIOCINA	CÉLULAS PRODUCTORAS	PAPEL EN LA ATEROGÉNESIS
MCP-1	Monocitos, macrófagos, linfocitos T	Quimioattractante de monocitos, induce trans migración y activación de monocitos. (Dawson, 1998)
GRO- α	Macrófagos, linfocitos	Arresto inicial de monocitos al endotelio mediado por VCAM-1 y VLA-4 (Huo, 2001)
ELC	Macrófagos, células de músculo liso.	Quimioattractante de linfocitos, induce su adhesión y arresto a través del aumento en la expresión de ICAM-1. (Reape, 1999b)
PARC	Células dendríticas	Quimioattractante de linfocitos T vírgenes (Reape, 1999b)
RANTES	Linfocitos T	Quimioattractante de monocitos, linfocitos, eosinófilos y basófilos. (Simeoni, 2004)
Fractalquina	Leucocitos, células endoteliales, de músculo liso activadas.	Quimioattractante de monocitos, linfocitos T, células dendríticas y células NK (Lesnik, 2001)

Oncogén alfa relacionado al crecimiento (GRO- α), molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1), antígeno de activación tardía-4 (VLA-4), moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAM-1).

TABLA 8. Citocinas protectoras o antiaterogénicas.

CITOCINA	FUENTE	PAPEL EN LA ATEROESCLEROSIS
TGF- β	Monocitos, macrófagos	Inhibición la proliferación y migración de las células de músculo liso, induce de la formación de la matriz extracelular dentro de la lesión, suprime la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, reduce la formación de células espumosas, inactiva citocinas, produce una regulación negativa de células T, disminuye el reclutamiento de leucocitos en los sitios de la lesión (Grainger, 2004)
IL-4	LTh2, mastocitos	Suprime respuestas proinflamatorias como la producción de IL-1 y TNF- α . (Fisman, 2003) Inhibe la producción de óxido nítrico sintetasa y ciclooxigenasa 2. (Hansson, 2001)
IL-5	LTh2	Estimula linfocitos B1 para la producción de anticuerpos naturales contra las LDL modificadas. (Daugherty, 2004)
IL-10	LTh2, monocitos, macrófagos	Suprime la producción de citocinas, inhibe la expresión de metaloproteinasas y bloquea la apoptosis de monocitos y macrófagos. (Fisman, 2003)
IL-11		Disminuye la síntesis de IL-1 y TNF- α en macrófagos, IL-2 y IFN- γ en LTh1, induce síntesis de IL-4 en LTh2. (Opal, 2000)
IL-13	LTh2	Acción sinérgica con IL-4. (Fisman, 2003)

conocidos como anafilotoxinas (C3a y C5a) que tienen la capacidad de producir la activación endotelial y aumentar el reclutamiento de las células inflamatorias en los sitios de las lesiones (Buono, 2002). Sin embargo, péptidos derivados de C3 se han relacionado con la regulación del metabolismo de lípidos, de tal forma que C3a y el péptido formado cuando es escindida la arginina del C-terminal de C3a (C3ades-Arg), pueden actuar como proteínas estimulantes de la acilación, manteniendo así la homeostasis metabólica. Esta actividad conlleva al incremento en el almacenamiento de lípidos dentro de los adipocitos (Persson, 2004).

4.2.4. Moléculas de adhesión

Durante el desarrollo de la aterosclerosis, una gran cantidad de interacciones celulares son importantes. Las proteínas que median estas interacciones pertenecen a las familias de selectinas, mucinas, integrinas y miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas (nombre dado por su homología

con los anticuerpos) (Huo, 2001). Dentro de los factores que pueden inducir el aumento de expresión de moléculas de adhesión se encuentra la modificación química de las LDL. Este fenómeno lleva a la liberación de fosfolípidos que pueden activar las células endoteliales, lo que aumenta la expresión de moléculas de adhesión (Hansson, 2005). La naturaleza del flujo sanguíneo parece ser uno de los factores más importantes en la localización de las lesiones ateroscleróticas, de tal forma, que los cambios en el flujo sanguíneo pueden alterar la expresión de genes, como es el caso del gen que codifica para ICAM-1, cuyo promotor responde al estrés de rozamiento (fuerza tangencial que ejerce el flujo sanguíneo sobre la superficie del endotelio) (Harrison, 2005). La adhesión y el rodamiento de los monocitos y linfocitos T a través de los vasos sanguíneos ocurren en estos sitios de mayor predisposición a desarrollar lesiones en donde se produce una regulación positiva de las moléculas de adhesión involucradas en la progresión de la aterosclerosis (Ross, 1999) (tabla 9).

TABLA 9. Moléculas de adhesión relevantes en la aterosclerosis (Huo, 2001)

MOLÉCULA DE ADHESIÓN	FAMILIA A LA QUE PERTENECE	CÉLULA QUE LO EXPRESA	LIGANDO	FUNCIÓN
P-selectina	Selectinas	Plaquetas, células endoteliales	PSGL-1	Rodamiento de leucocitos
PSGL-1	Mucinas	Leucocitos	P-selectina	Rodamiento de leucocitos
VCAM-1	Superfamilia de las Ig	Células endoteliales	VLA-4	Adhesión y trans migración
VLA-4	Integrinas	Monocitos, linfocitos	VCAM-1	Adhesión y trans migración
ICAM-1	Superfamilia de las Ig	Células endoteliales, de músculo liso, macrófagos	LFA-1	Adhesión y trans migración
LFA-1	Integrinas	Leucocitos	ICAM-1	Adhesión y trans migración

P-selectina glicoproteína-1 (PSGL-1), Antígeno asociado con la función leucocitaria-1 (LFA-1).

4.2.5. Proteínas de choque térmico (HSP)

En los últimos años, ha surgido la hipótesis de la autoinmunidad en el desarrollo de la aterosclerosis, y se han descrito como posibles autoantígenos las proteínas de choque térmico (HSP) (Wick, 2004).

La familia HSP60 es la que ha generado una mayor atención en la aterosclerosis. Esta comprende una serie de proteínas de choque térmico, tanto de organismos eucariotas como de procariontes, que en condiciones normales se localizan en la mitocondria, pero bajo condiciones de estrés pueden ser transportadas al citosol o incluso a la superficie celular. Estas proteínas son algunos de los componentes más abundantes de los microorganismos, además de ser muy inmunogénicas y altamente conservadas filogenéticamente, aún entre especies mamíferas y bacterianas. Se ha comprobado la existencia de una homología de aproximadamente 50-55% entre estas proteínas bacterianas y las humanas (hHSP60). Sin embargo, existen regiones aún más conservadas en donde la homología sobrepasa el 70%. Este hecho constituye la base de reacciones cruzadas entre HSP60 exógenas y endógenas, debido al mimetismo molecular (Wick, 2004). En células endoteliales, la expresión de moléculas de HSP60 puede ser inducida por diversos tipos de agentes, como: estrés

mecánico, radicales libres, temperaturas extremas, toxinas, infecciones, metales pesados y citocinas proinflamatorias, entre otros. Estos agentes inducen la expresión no sólo de HSP60 sino también de moléculas de adhesión, lo que favorece una potencial interacción de células T (dirigidas contra moléculas HSP60 bacterianas), con las moléculas HSP60 humanas conduciendo a la reactividad cruzada (Wick, 2004); de manera adicional, la familia HSP60 se encuentra asociada con el desarrollo de algunas enfermedades de tipo autoinmune, como artritis reumatoide y esclerosis sistémica (Xu, 2003).

5. PERSPECTIVAS DIAGNÓSTICAS, PRONÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS DE LA ATEROESCLEROSIS

Debido a que una de las causas de la aterosclerosis es el fenómeno inflamatorio, la medición de mediadores proinflamatorios puede utilizarse como marcador de este proceso; dentro de los blancos potenciales que pueden ser utilizados como marcadores se encuentran la medición de oxLDL, citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF- α), moléculas de adhesión (ICAM-1 y selectinas), proteínas de fase aguda (PCR, proteína sérica amiloide A y fibrinógeno), así como, indicadores de respuestas celulares de inflamación como el recuento de leucocitos o específicamente monocitos (tabla 10) (Pearson, 2003).

TABLA 10. Marcadores inflamatorios considerados como predictores de riesgo cardiovascular.

TIPO DE MARCADOR	MARCADOR ESPECÍFICO
Moléculas de adhesión	ICAM-1, P-selectina
Citocinas	IL-1, IL-6, TNF- α , IL-10, MCP-1
Proteínas reactantes de fase aguda	PCR, SAA, fibrinógeno
Recuentos celulares	Leucocitos totales, monocitos
Otros	CD40 ligando, LDL oxidada

Proteína C reactiva (PCR), Proteína sérica amiloide A (SAA)

Los marcadores proinflamatorios pueden ser de gran utilidad para determinar la pertinencia de la administración de la terapia hipolipemiente o cardioprotectora. Otro potencial uso de los marcadores proinflamatorios podría ser el seguimiento de los efectos del tratamiento. Sin embargo, en este tópico deben realizarse más investigaciones para determinar si los pacientes que responden al tratamiento con una disminución en los niveles de los marcadores proinflamatorios, se encuentran en un menor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en relación a los que no lo hicieron (Pearson, 2003). Se debe tener en cuenta que los mecanismos inflamatorios no son específicos para la aterosclerosis y un aumento de estos marcadores puede provenir de diversas fuentes, como en casos de enfermedades autoinmunes o infecciones locales en donde pueden encontrarse también elevados (Pearson, 2003). La evidencia indica que la PCR no es únicamente un marcador inflamatorio sino que también se encuentra involucrada en el proceso aterogénico, dado que la PCR puede unirse a LDL modificadas y de esta manera activar el complemento por la vía clásica (Pepys, 2003). Además, en las células endoteliales puede estimular la producción de endotelina-1, regular negativamente la producción de la enzima óxido nítrico sintetasa, aumentar la expresión de VCAM-1, ICAM-1, E-selectina y MCP-1 (Paul, 2004) e inducir apoptosis (Wang, 2003); así mismo, en las células de músculo liso puede aumentar su proliferación y migración (Paul, 2004).

El Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón (AHA)

recomiendan el uso de la técnica diagnóstica PCR ultrasensible como el analito de elección para personas sin condiciones infecciosas o inflamatorias, pero no se recomienda su utilización como prueba de tamizaje poblacional. Por el contrario, la determinación de este analito debe realizarse en pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular cuando el médico tratante necesite información adicional para la indicación de otros métodos diagnósticos como la imagenología o para tomar la decisión del tratamiento a realizar. De hecho, no se recomienda monitorear el tratamiento con base únicamente en la determinación de PCR (Pearson, 2003). Aunque algunos analitos adicionales como citocinas y moléculas de adhesión parecen ser útiles como marcadores inflamatorios, su medición no se recomienda aún en la práctica clínica, debido a limitaciones en cuanto a la estabilidad, falta de disponibilidad de pruebas comerciales para la práctica clínica y la falta de estándares apropiados (Pearson, 2003).

Como una nueva estrategia terapéutica en la aterosclerosis se puede pensar en la modificación de la respuesta inmune (Ohashi, 2003). Se han propuesto como tratamiento: el bloqueo de ciertas moléculas involucradas en la inflamación (moléculas de adhesión y receptores celulares), la inmunización con oxLDL e inmunoterapia mediante la administración de linfocitos T reguladores (LTr) y gammaglobulina intravenosa, así como, el estímulo del cambio de respuesta de Th1 a Th2 y la inducción de tolerancia frente HSP (tabla 11).

TABLA 11. Perspectivas terapéuticas en la aterosclerosis.

PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS	POSIBLE EFECTO EN LA ATEROESCLEROSIS
Administración de gammaglobulina intravenosa (ivIg)	Bloqueo de receptores que reconocen la región Fc de la IgG en macrófagos y células efectoras. (Yuan, 2003)
Inmunización con LDL modificadas	Generación de anticuerpos protectores tipo IgG (Zhou, 2001) y respuesta de tipo Th2 (Binder, 2005)
Administración de LTr	Previenen el desarrollo de respuestas de tipo Th1. (Mallat, 2003)
Bloqueo de moléculas de adhesión como ICAM-1, P-selectina	Disminución en el reclutamiento de leucocitos. (Phillips, 2003)
Bloqueo de receptores "scavenger"	Disminución de fagocitosis de LDL modificadas
Administración de pentoxifilina (PTX) ¹	Cambio de fenotipo Th1 a Th2. (Oashi, 2004)
Tolerancia a porciones proaterogénicas de HSP60	Minimiza autoinmunidad contra las células endoteliales. (Wick, 2004)

¹ Pentoxifilina: inhibidor de la vía de diferenciación Th1 y estimulador de respuestas Th2.

LITERATURA CITADA

- BECKER A., BOER, O. y VAN DER WAL, A. 2001. The Role of Inflammation and Infection in Coronary Artery Disease. *Annual Reviews of Medicine* 52: 289-297.
- BINDER C., HARTVIGSEN K., CHANG M., MILLER M., BROIDE D., PALINSKI W., CURTISS L., CORR M., WITZTUM J. 2004. IL-5 links adaptative and natural immunity specific for epitopes of oxidized LDL and protects from atherosclerosis. *Journal of Clinical Investigation* 114: 427-437.
- BUONO C., COME C., WITZTUM J., MAGUIRE G., CONNELLY P., CARROLL M., LICHTMAN A. 2002. Influence of C3 Deficiency on Atherosclerosis. *Circulation* 105: 3025-3031.
- BUONO C., BINDER C., STAVRAKIS G., WITZTUM J., GLIMCHER L., LICHTMAN A. 2004. T-bet deficiency reduces atherosclerosis and alters plaque antigen-specific immune responses. *PNAS* 102: 1596-1601.
- CAI Q., LANTING L., NATARAJAN R. 2004. Growth factors induce monocyte binding to vascular smooth cells: implications for monocyte retention in atherosclerosis. *American Journal of Physiology* 287: C707-C714.
- DAUGHERTY A., RATERI D., KING V. 2004. IL-5 links adaptive and natural immunity in reducing atherosclerosis disease. *The Journal of Clinical Investigation* 114 (3): 317-319.
- DAWSON T., KUZIEL W., OSAHAR T., MAEDA N. 1998. Absence of CC chemokine receptor-2 reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis* 143: 205-211.
- FISMAN E., MOTRO M., TENENBAUM A. 2003. Cardiovascular diabetology in the core of a novel interleukins classification: the bad, the good and the aloof. *Cardiovascular Diabetology* 2: 11-21.
- GRAINGER, D. 2004. Transforming Growth Factor b and Atherosclerosis: So Far, So Good for the Protective Cytokine Hypothesis. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology* 24: 399-404.
- GETZ G. 2005. Immune function in atherosclerosis. *Journal of Lipid Research* 46: 1-10.

- HANSSON G. 2001. Immune Mechanisms in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology* 21: 1876-1890.
- HANSSON G. 2005. Inflammation, Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine* 352:1685-1695.
- HARRISON D. 2005. The shear stress of keeping arteries clear. *Nature Medicine* 11: 375-376.
- Huo Y., Ley K. 2001. Adhesion molecules and atherogenesis. *Acta Physiologica Scandinavica* 173: 35-43.
- JONES, P. 2004. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction and Cardiovascular Disease Prevention: The search for Superior Treatment. *The American Journal of Medicine* 116 (6A): 17S-25S.
- KEARNEY J. 2000. Immune recognition of OxLDL in atherosclerosis. *The Journal of Clinical Investigation* 105 (12): 1683-1685.
- KELLEY J., CHI D., ABOU-AUDA W., SMITH K., KRISHNASWAMY G. 2000. The molecular role of mast cells in atherosclerotic cardiovascular disease. *Molecular Medicine Today* 6: 304-308.
- KOSCHINSKY ML. 2004. Lipoprotein(a) and the link between atherosclerosis and thrombosis. *Canadian Journal of Cardiology Suppl B*: 37B-43B.
- LAMB D., AVADES T., FERNS G. 2001. Endogenous Neutralizing Antibodies Against Platelet-Derived Growth Factor-AA Inhibit Atherogenesis in the Cholesterol-Fed Rabbit. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology* 21: 997-1003.
- LAURAT E., POIRIER B., TUPIN E., CALIGIURI G., HANSSON G., BARIÉTY J., NICOLETTI A. 2001. In vivo downregulation of T helper cell 1 immune responses reduces atherogenesis in Apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 104: 197-202.
- LEHNINGER A., NELSON D., COX M. 1993. Principles of Biochemistry. Segunda edición. Worth Publishers. New York, Estados Unidos de América, 1013 págs.
- LESNIK P., HASKELL C., CHARO I. 2003. Decreased atherosclerosis in CX3CR1^{-/-} mice reveals a role for fractalkine in atherogenesis. *Journal of Clinical Investigation* 111: 333-340.
- LIBBY P. 2002. Inflammation and Atherosclerosis. *Nature* 420: 868-874.
- LINDSTEDT K., LESKINEN M., KOVANEN P. 2004. Proteolysis of the pericellular matrix: a novel element determining cell survival and death in the pathogenesis of plaque erosion and rupture. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology* 24: 1350-1358.
- LINTON M., MAJOR A., FAZIO S. 2004. Proatherogenic Role for NK Cells Revealed. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology* 24: 992-994.
- MAJOR A., FAZIO S., LINTON M. 2002. B-Lymphocyte Deficiency Increases Atherosclerosis in LDL Receptor-Null Mice. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology* 22: 1892-1898.
- MALLAT Z., GOJOVA A., BRUN V., ESPOSITO B., FOURNIER N., COTTREZ F., TEDGUI A., GROUX H. 2003. Induction of a regulatory T cell type1 response reduces the development of atherosclerosis in Apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 108: 1232-1237.
- MARTIN-VENTURA J., DURAN M., BLANCO-COLIO L., MEIHAC O., LECLERCQ A., MICHEL J.,

- JENSEN O., HERNANDEZ-MERIDA S., TUÑÓN J., VIVANCO F., EGIDO J. 2004. Identification by a Differential Proteomic Approach of Heat Shock Protein 27 as a Potencial Marker of Atherosclerosis. *Circulation* 110: 2216-2219.
- MATSUI K., YOSHIOKA T., MURAKAMI Y., TAKAHASHI M., SHIMADA K., IKEDA U. 2003. Serum concentrations of Vascular Endothelial Growth Factor and Monocyte-Colony Stimulating Factor in Peripheral Arterial Disease. *Circulation Journal* 67: 660-662.
- MILLONIG G., NIEDEREGGER H., RABL W., HOCHLEITNER B., HOEFER D., ROMANI N., WICK G. 2001. Network of Vascular-Associated Dendritic Cells in Intima of Healthy Young Individuals. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology* 21: 503-508.
- NARUKO T., UEDA M., HAZE K., VAN DER WAL A., VAN DER LOOS C., ITOH A., KOMATSU R., IKURA Y., OGAMI M., SHIMADA Y., EHARA S., YOSHIYAMA M., TAKEUCHI K., YOSHIKAWA J., BECKER A. 2002. Neutrophil Infiltration of Culprit Lesions in Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 106: 2894-2900.
- NEDVÍDKOVÁ J., SMITKA K., KOPSKÝ V., HAINER V. 2004. Adiponectin, an adipocyte-derived protein. *Physiology Research* 54: 133-140.
- OHASHI R., MU H., YAO Q., CHEN C. 2003. Atherosclerosis: immunopathogenesis and immunotherapy. *Medical Science Monitory* 10: RA255-260.
- OHSUZU F. 2004. The Roles of Cytokines, Inflammation and Immunity in Vascular Diseases. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 11 (6): 313-321.
- OPAL S., DEPALO V. 2000. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 117: 1162-1172.
- ØSTERUD B., BJØRKLID E. 2003. Role of Monocytes in Atherogenesis. *Physiology Reviews* 83: 1069-1112.
- OZMEN J., BOBRYSEV Y., LORD R. 2001. CD40 co-stimulatory molecule expression by dendritic cells in primary atherosclerotic lesions in carotid arteries and in stenotic saphenous vein coronary artery grafts. *Cardiovascular Surgery* 9: 329-333.
- PAUL A., KO K., LI L., YECHOOR V., MCCRORY M., SZALAI A., CHAN L. 2004. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in Apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 109: 647-655.
- PEARSON T., MENSAH G., ALEXANDER W., ANDERSON J., CANNON R., CRIQUI M., FADL, Y., FORTMANN S., HONG Y., MYERS G., RIFAI N., SMITH S., TAUBERT K., TRACY R., VINICOR F. 2003. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 107: 499-511.
- PEPYS M., HIRSCHFELD G. 2003. C-reactive protein: a critical update. *Journal of Clinical Investigation* 111: 1805-1812.
- PERSSON L., BORÉN J., ROBERTSON A., WALLENIUS V., HANSSON G., PEKNA M. 2004. Lack of complement factor C3, but not factor B, increases hyperlipidemia and atherosclerosis in Apolipoprotein E $-/-$ Low-Density Lipoprotein receptor $-/-$ mice. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology* 24: 1062-1067.
- PHILLIPS J., BARRINGHAUS K., SANDERS J., HESSELBACHER S., CZARNIK A., MANKA D., VESTWEBER D., LEY K., SAREMBOCK I. 2003. Single injection of P-selectin or

- P-selectin glycoprotein ligand-1 monoclonal antibody blocks neointima formation after arterial injury in Apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 107: 2244-2249.
- RAHMOUNI K., HAYNES WG. 2005. Endothelial effects of leptin: implications in health and diseases. *Current Diabetology Reports* 4: 260-266.
- REAPE T., RAYNER K., MANNING C., GEE A., BARNETTE M., BURNAND K., GROOT P. 1999b. Expression and Cellular localization of the CC Chemokines PARC and ELC in Human Atherosclerotic Plaques. *American Journal of Pathology* 154: 365-374.
- ROSS R. 1999. Atherosclerosis-An Inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine* 340 (2):115-126.
- SCHREYER S., VICK C., LEBOEUF R. 2002. Loss of Lymphotoxin-a but not Tumor Necrosis Factor-a Reduces Atherosclerosis in Mice. *The Journal of Biological Chemistry* 277 (14): 12364-12368.
- SESHIAH P., KEREIAKES D., VASUDEVAN S., LOPES N., SU B., FLAVAHAN N., GOLDSCHMIDT-CLERMONT P. 2002. Activated Monocytes Induce Smooth Muscle Cell Death. Role of Macrophage Colony-Stimulating Factor and Cell Contact. *Circulation* 105: 174-180.
- SIMEONI E., WINKELMANN B., HOFFMANN M., FLEURY S., RUIZ J., KAPPENBERGER L., MÄRZ W., VASSALLI G. 2004. Association of RANTES G-403A gene polymorphism with increased risk of coronary atherosclerosis. *European Heart Journal* 25: 1438-1446.
- SOILLEUX E., MORRIS L., TROWSDALE J., COLEMAN N., BOYLE J. 2002. Human atherosclerotic plaques express DC-SIGN, a novel protein found on dendritic cells and macrophages. *Journal of Pathology* 198: 511-516.
- SONG L., LEUNG C., SCHINDLER C. 2001. Lymphocytes are important in early atherosclerosis. *Journal of Clinical Investigation* 108: 251-259.
- STANNER, S. 2005. *Cardiovascular disease: Diet, Nutrition and Emerging Risk Factors*, 1ª edición, British Nutrition Foundation, Londres, Inglaterra, 380 págs.
- SUGIYAMA S., OKADA Y., SUKHOVA G., VIRMANI R., HEINECKE J., LIBBY P. 2001. Macrophage Myeloperoxidase Regulation by Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor in Human Atherosclerosis and Implications in Acute Coronary Syndromes. *American Journal of Pathology* 158: 879-891.
- TUPIN E., NICOLETTI A., ELHAGE R., RUDLING M., LJUNGGREN H., HANSSON G., BERNE G. 2004. CD1d-dependent Activation of NKT Cells Aggravates Atherosclerosis. *The Journal of Experimental Medicine* 199: 417-422.
- WALD D., LAW M., MORRIS J. 2002. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 325: 1202-1206
- WANG C., LI S., WEISEL R., FEDAK P., DUMONT A., SZMITKO P., LI R., MICKLE D., VERMA S. 2003. C-reactive protein upregulates angiotensin type I receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 107: 1783-1790.
- WICK G., KNOFLACH M y XU Q. 2004. Autoimmune and Inflammatory Mechanisms in Atherosclerosis. *Annual Reviews Immunology* 22: 361-403.
- XU Q. 2003. Infections, heat shock proteins and atherosclerosis. *Current Opinion Cardiology* 18: 245-252.

- YASOJIMA K., SCHWAB C., MCGEER E., MCGEER P. 2001. Generation of C-Reactive Protein and Complement Components in Atherosclerotic Plaques. *American Journal of Pathology* 158: 1039-1051.
- YUAN Z., KISHIMOTO C., SANO H., SHIOJI K., XU Y., YOKODE M. 2003. Immunoglobulin treatment suppresses atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice via the Fc portion. *American Journal Physiology Heart Circulation Physiology* 285: H899-H906.
- ZHOU X., CALIGIURI G., HAMSTEN A., LEFVERT A., HANSSON G. 2001. LDL immunization induces T-cell-dependent antibody formation and protection against atherosclerosis. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology* 21: 108-114.

Recibido: 17-07-06

Aprobado: 15-05-07

