

## **El papel de la inflamación en la aterogénesis. Revisión.**

*Glacelidys Rodríguez, Neil Maño y Francisco Rosa*

Laboratorio de Farmacología Cardiovascular y Neurociencias, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad de Oriente, Ciudad Bolívar, Venezuela.

**Palabras clave:** Aterogénesis, inflamación, citoquinas, oxidación.

**Resumen.** La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria de la pared arterial que involucra los mecanismos de la inmunidad celular y humoral. La disfunción del endotelio vascular y la retención de lipoproteínas en la íntima arterial, han sido señalados como los eventos más tempranos en la aterogénesis, promoviendo la liberación de citoquinas y quimoquinas que contribuyen al reclutamiento de leucocitos. Los proteoglicanos de la íntima arterial, retienen y modifican las lipoproteínas aumentando su tasa de fagocitosis en macrófagos, mediada en su mayoría por los receptores scavenger clase A y clase B en el caso de las lipoproteínas oxidadas (LDLox), provocando la producción de citoquinas como el Factor de Necrosis Tumoral (TNF)- $\alpha$ , Interleuquina (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-12 e IL-18, entre otras, que permiten la activación de células T en linfocitos T cooperadores (Th1), capaces además de reconocer como autoantígenos epítopes específicos sobre las LDLox y las Proteínas de Shock Térmico, amplificándose así la respuesta inflamatoria. Los macrófagos que han internalizado lipoproteínas, se transforman en células espumosas, que acumuladas en la íntima arterial constituyen las estrías de grasas, primera etapa de la aterosclerosis. Dada la relevancia biológica y clínica de estos eventos, esta revisión pretende brindar información reciente, concerniente a las reacciones inflamatorias envueltas en el establecimiento de la placa aterosclerótica por medio de evidencias extraídas a partir de estudios experimentales que involucran el papel fisiológico de los leucocitos y su interacción con los componentes de la matriz extracelular, además de destacar los principales biomarcadores inflamatorios relacionados con la prognosis de eventos cardiovasculares.

---

Autor de correspondencia: Glacelidys Rodríguez. Laboratorio de Farmacología Cardiovascular y Neurociencias, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad de Oriente. Calle Columbo Silva cruce con Calle José Méndez, Ciudad Bolívar, Venezuela. Telfs: (0416)3888428 / (0412)9457342. Correo electrónico: glacelidys@gmail.com

---

**Role of inflammation in atherogenesis.***Invest Clin 2009; 50(1): 109 - 129***Key words:** Atherogenesis, inflammation, cytokines, oxidation.

**Abstract.** Atherosclerosis is an inflammatory disease of the arterial wall, where both cellular and humoral immunity mechanisms are involved. Vascular endothelial dysfunction and lipoproteins retention into the arterial intima have been reported as the earliest events in atherogenesis, promoting cytokines and chemokines releases; both responsible of leukocytes recruitment. Arterial proteoglycans retain and modify the lipoproteins, increasing their phagocytosis into macrophages through class A and class B scavenger receptors in the case of oxidized lipoproteins (LDLox), causing the production of cytokines like Tumoral Necrosis Factor (TNF)- $\alpha$ , Interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-12 and IL-18, among others. This secretion generates T cells activation into T helper lymphocytes (Th1), able to recognize the LDLox and heat shock protein as autoantigens, amplifying the inflammatory response. Macrophages that have uptaken lipoproteins become foam cells and their accumulation produces the formation of fatty streaks, the first step into atherosclerosis. Due to the biological and clinical importance of these events, the purpose of the present review is to offer recent information on the inflammatory reactions that occur around the establishment of the atheromatous plaque, exhibiting experimental evidences of the physiologic role of leukocytes and their interaction with the extracellular matrix. Furthermore, to emphasize about the major inflammatory biomarkers on the prognosis of cardiovascular diseases.

*Recibido: 22-03-2008. Aceptado: 19-06-2008.*

**INTRODUCCIÓN**

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica similar a una reacción de hipersensibilidad retardada y, al igual que en este proceso, la respuesta es de mayor duración e incluye el infiltrado de leucocitos y la proliferación de fibroblastos (1, 2). En estado avanzado, involucra la aparición de varios eventos vasculares adversos, incluyendo enfermedades cardiovasculares e isquemias. La característica más resaltante es el engrosamiento de la pared arterial debido a una acumulación de lípidos y tejido conectivo en proporción variable y la concomitante reducción en el diámetro del lumen vascular.

El comité sobre lesiones vasculares de la Asociación Americana del Corazón, provee una clasificación de las lesiones ateroscleróticas humanas basadas en los tipos de alteraciones histológicas, con sus correspondientes síndromes clínicos (3, 4). La primera etapa establecida es la estría de grasa, su origen es atribuido a la disfunción endotelial inducida por radicales libres (5), infecciones por microorganismos (6-8), diabetes (9, 10) estrés de corte (11), hipertensión (12) y elevados niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL), siendo este último, señalado como principal factor de riesgo según investigaciones recientes (13-15).

Esta alteración funcional conduce a una respuesta compensatoria que altera las

propiedades homeostáticas normales del endotelio, adquiriendo propiedades procoagulantes en vez de anticoagulantes (16), incrementando su adhesividad hacia los leucocitos y plaquetas (17) y aumentando la permeabilidad vascular (18). La disfunción resultante promueve la entrada de células inmunitarias, tanto de linfocitos (T y B) como de macrófagos, activando la respuesta inflamatoria y liberándose una gran cantidad de citoquinas, adicional a la cascada de complementos, contribuyendo en conjunto con el establecimiento y evolución de la lesión hasta un estado fibroso, en donde podría originarse una desestabilización de la placa con la respectiva promoción de eventos trombotogénicos.

Existen diversas investigaciones realizadas en modelos de aterosclerosis experimental dirigida en algunos casos hacia el entendimiento de la etiología de la enfermedad, en otros, hacia su control y pronóstico. Dada la relevancia biológica y clínica de estas investigaciones, este artículo tiene como objetivo fundamental el brindar información reciente, concerniente a las reacciones inflamatorias envueltas en el establecimiento de la placa aterosclerótica por medio de evidencias extraídas a partir de estudios experimentales que involucren el Papel fisiológico de las células T, B, macrófagos, componentes de la matriz extracelular, y adicionalmente señalar los principales biomarcadores inflamatorios relacionados con la pronóstico de eventos cardiovasculares.

#### **RECLUTAMIENTO Y MODIFICACIÓN DE LDL COMO UNO DE LOS EVENTOS MÁS TEMPRANOS EN LA ATEROGÉNESIS**

La retención subendotelial de LDL ha sido señalada como uno de los activadores más críticos de los eventos aterogénicos, puesto que define la formación de células espumosas, característica distintiva de las estrías de grasa (13, 14, 19-22).

Este hecho se encuentra enmarcado dentro del planteamiento "Hipótesis a la Retención", propuesto por Williams y col. (19, 23), quienes postulan que anomalías en el metabolismo de las lipoproteínas y su concomitante inmovilización en la íntima arterial, es indispensable y por sí sola suficiente para desencadenar los procesos que conllevan a la aterogénesis.

La retención de las lipoproteínas es consecuencia de las interacciones que establece con los componentes de la matriz extracelular (MEC), principalmente con los proteoglicanos (13, 21, 24, 25), gracias a la asociación de sus grupos sulfatos y las cargas positivas de la lisina y arginina de la fracción apolipoproteína-B (26). Estos complejos se han logrado aislar tanto de aortas humanas (27, 28) como de modelos de aterosclerosis en animales (29-31).

La asociación LDL-MEC temporal o permanente es un importante contribuyente para su deposición durante la aterogénesis, pues da cabida a modificaciones estructurales, hidrolíticas y oxidativas de las lipoproteínas (15, 23, 32-34), incrementándose su tasa de fagocitosis por macrófagos (35-37) y por ende la formación de células espumosas. Adicional a la formación de complejos con los proteoglicanos arteriales, las lipoproteínas pueden sufrir modificaciones oxidativas, glucosilación, agregación y formación de complejos inmunes, que también determinan su papel proaterogénico (38, 39).

Estas modificaciones se generan, gracias a que los componentes más externos de las lipoproteínas apoB (apolipoproteínas y fosfolípidos) pueden ser degradados por reacciones hidrolíticas, catalizadas por enzimas que se encuentran en la íntima arterial, transformándose en moléculas más densas y pequeñas consideradas pro-aterogénicas (36, 40).

Específicamente, la apoB puede ser parcialmente fragmentada en polipéptidos, los cuales son reconocidos como autoantígenos.

nos por linfocitos T (41-43). Estos fragmentos pueden permanecer asociados con las lipoproteínas o separarse de ellas, modificando drásticamente su superficie. Por su parte, los fosfolípidos pueden ser hidrolizados por distintas fosfolipasas, cuyos productos activan una serie de mecanismos pro-inflamatorios. Al degradarse los componentes de la superficie de las lipoproteínas apoB se desestabiliza la partícula y tiende a formar grandes agregados, los cuales son internalizados por los macrófagos, transformándose en células espumosas (26, 39, 44, 45).

Debido a que las partículas de LDL nativas no forman agregados, la modificación de esta lipoproteína, parece ser un pre-requisito para la agregación/fusión. Estudios *in vitro* indican que la hidrólisis de las LDL por la fosfolipasa A<sub>2</sub> secretora (sPLA<sub>2</sub>) (44, 46, 47) y esfingomielinasas (48), está relacionado con los procesos de agregación y el aumento de la retención de las LDL en el subendotelio.

Investigaciones recientes, realizadas por Nakashima y col. (22, 49) indican que en áreas propensas a desarrollar aterosclerosis, como las bifurcaciones, curvaturas o ramificaciones del árbol arterial, se produce una proliferación de células musculares lisas y componentes de la matriz extracelular, estado señalado como "Ensanchamiento Intimal Difuso", condición que parece preceder a la internalización y retención de las LDL en humanos. En consecuencia, la estría de grasa se establece en la capa superior de la íntima ya engrosada, constituyéndose luego, un "Ensanchamiento Intimal Patológico". Por ende, la retención y modificación de las LDL por parte de los componentes de la MEC, principalmente los proteoglicanos, es determinante en la formación de células espumosas y por tanto en el establecimiento y progresión de la lesión aterosclerótica.

Los macrófagos interiorizan las LDL modificadas por medio del receptor "Scavenger"

(SR) Clase A, cuyos niveles se encuentran elevados en las estrías de grasas (50) y han sido identificados en lesiones ateroscleróticas humanas (51). Babaey y col. (52) determinaron que la deficiencia de SR-A es ratones C57BL/6 (línea susceptible al desarrollo de aterosclerosis por inducción dietaria) provoca una disminución en la formación de células espumosas y en el desarrollo de lesiones ateroscleróticas.

Adicional a los SR se encuentran los receptores de LDL (LDL-r), los cuales han sido señalados como promotores del desarrollo de lesiones ateroscleróticas en condiciones de hipercolesterolemia modesta (53-55), su expresión es promovida por Interferón  $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) (56) y regulada negativamente por el Factor Transformador del Crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (57), secretados por linfocitos y macrófagos, respectivamente (58).

Estudios iniciales, planteaban que las LDL nativas no pueden participar en la formación de células espumosas, puesto que el LDL-r es escasamente expresado en macrófagos diferenciados (59, 60). Sin embargo, hemos evidenciado que la línea celular U937 (Línea macrofágica humana) y macrófagos peritoneales de conejos hipercolesterolémicos incubados con LDL nativa y acomplejada con PG, genera la producción de IL-6 y Factor de Necrosis Tumoral (TNF), identificándose además la formación de células espumosas (61), observaciones apoyadas por Krutn y col. (62).

Adicionalmente, diversas investigaciones señalan, que en ratones deficientes en la expresión de LDLr (LDLr -/-) sometidos a dietas hipercolesterolémicas, la lipoproteína lipasa promueve la formación de células espumosas (55, 63-66), lo que indirectamente podría evidenciar el papel de los receptores scavenger en la internalización de lipoproteínas. Además, vale mencionar que esta tasa de internalización es sustancialmente incrementada, cuando las lipoproteí-

nas ya sea en estado nativo u oxidado, se preincuban con los componentes de la matriz extracelular (35, 56).

No obstante, como también hemos constatado, una de las modificaciones más relevantes sufridas por las LDL, es su oxidación, bajo esta condición estimulan la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales (67), poseen actividad quimioatrayentes para monocitos y promueven su diferenciación en macrófagos, pero sin embargo inhiben su migración a través del endotelio (68, 69). La LDLox estimula la activación de linfocitos, al generar epítopes que pueden ser reconocidos como autoantígenos (70, 71) y su unión a CD36 (miembro de la familia del SR-B) promueve la liberación de citoquinas inflamatorias en macrófagos, incluyendo TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-6 e INF- $\gamma$  (61, 72) (Fig. 1).

Adicionalmente, se ha demostrado que la administración *in vivo* de LDLox en ratones C57BL/6 causa una rápida inducción del Factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF) circulante (73), contribuyendo con la amplificación de la respuesta inflamatoria.

Además de las lipoproteínas, existen otros tipos de lípidos oxidados potencialmente pro-aterogénicos, entre ellos destaca el factor activador de plaquetas, fosfolípidos oxidados y fosfatidilcolina. El factor activador de plaquetas es un potente mediador inflamatorio, y al igual que la LDLox es capaz de inducir la producción de TNF- $\alpha$  en monocitos (74). Los fosfolípidos oxidados, por su parte, incrementan la expresión del factor tisular en las células del endotelio vascular (75) y en células de la musculatura lisa (76), mientras que la lisofosfatidilcolina puede incrementar la secreción de INF- $\gamma$  en linfocitos T humanos (77), estimular la producción de IL-1  $\beta$  en macrófagos (78) y de moléculas de adhesión intercelular (ICAM)-1 y moléculas de adhesión vascular (VCAM)-1 (79, 80), además de inducir la li-

beración de IL-6 e IL-8 en células endoteliales (81) y la Proteína Quimioatrayente para Monocitos (MCP)-1 en células endoteliales (CE) (82, 83) y células musculares lisas arteriales (SMC) (84). La retención de lipoproteínas es entonces, uno de los principales activadores de la cascada inflamatoria y por sí mismo activador del sistema de inmunidad adquirida.

### FUNCIÓN DE LOS LEUCOCITOS EN EL ESTABLECIMIENTO DE LA LESIÓN ATEROSCLERÓTICA

#### Diapédesis y diferenciación de monocitos

En las etapas tempranas de la aterogénesis, el aumento en la permeabilidad vascular como consecuencia de la disfunción endotelial, es responsable del reclutamiento de leucocitos hacia la íntima arterial, por interacción con moléculas de adhesión celular como VCAM-1 e ICAM-1 (85-87). Incrementadas en regiones propensas a desarrollar lesión (88, 89) y también en condiciones de hipercolesterolemia, en el caso de VCAM-1 (90, 91). En torno a ello, se ha señalado que la expresión de esta molécula es sensible a la concentración de colesterol sérico mas no así la expresión de ICAM-1 (17), por tanto VCAM-1 podría ejercer un papel más determinante en la aterogénesis promovida por dislipidemia.

Entre las citoquinas que han sido implicadas en la inducción de las moléculas de adhesión sobre las CE, se destaca la IL-1  $\beta$  producida por plaquetas activadas (92). Por su parte, la Proteína-1 Quimioatrayente para Monocitos (MCP-1) es una de las quimoquinas más abundantes, que promueve la atracción y posterior diapédesis de los monocitos hacia la íntima arterial (93-95). Evidencia de su papel proaterogénico, es la disminución en el desarrollo de las lesiones en ratones que sobre-expresan apo-B y poseen deficiencia para esta citoquina (96) y en los que presentan delección en el recep-

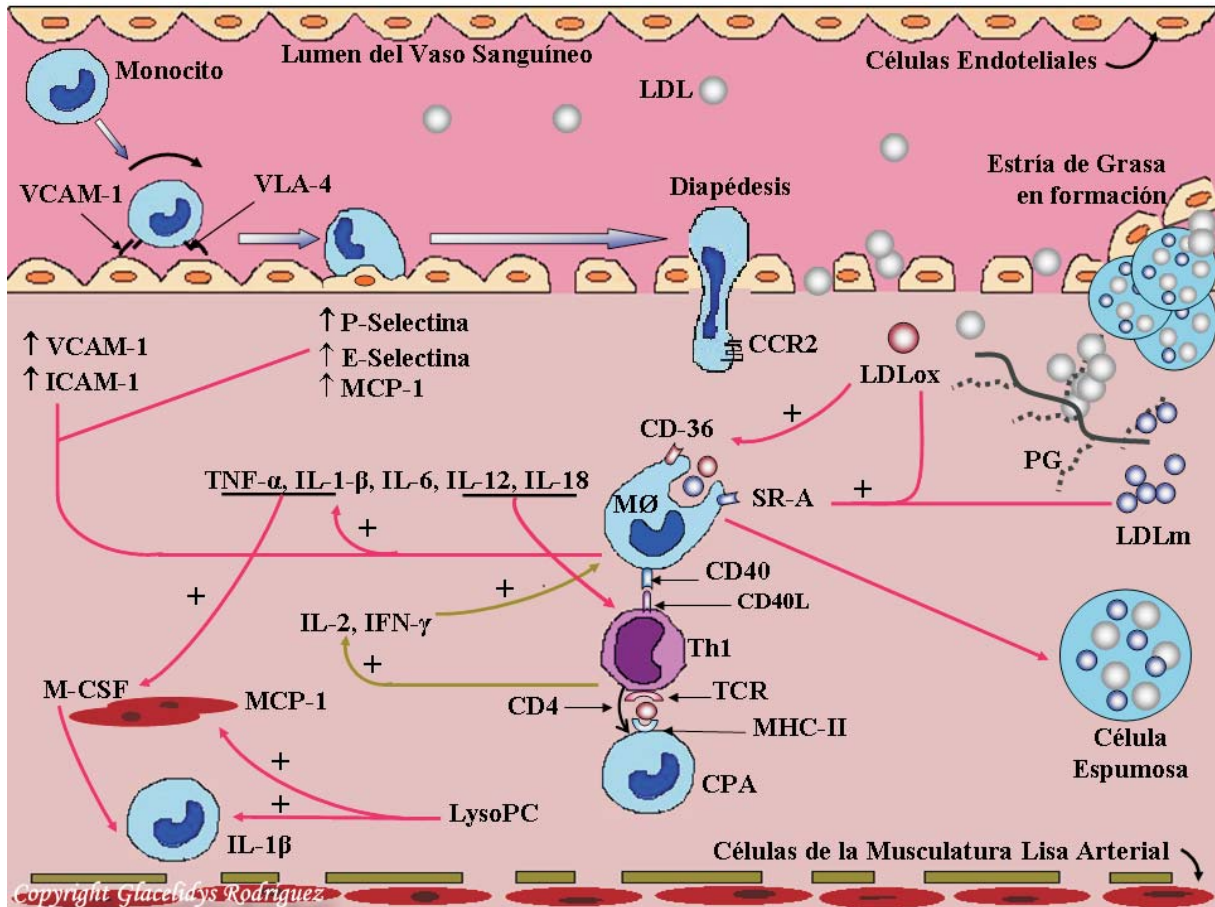


Fig. 1. Disfunción endotelial y formación de la estría de grasa. Las LDL al entrar en la íntima arterial establecen asociaciones con los proteoglicanos (PG) y sufren modificaciones (LDLm) que promueven su fagocitosis por macrófagos (MØ), quienes ingresan por diapédesis, en respuesta a estas lipoproteínas, gracias a la asociación de la integrina de su superficie celular (VLA-4) y la Molécula 1 de Adhesión Vascular (VCAM-1). La internalización de LDLm en MØ se realiza a través del receptor Scavenger clase A (SR-A) y clase B (CD36) en el caso de las LDL oxidadas (LDLox), promoviendo la producción del Factor de Necrosis Tumoral (TNF)- $\alpha$  e Interleuquina (IL)-1 $\beta$  que actúan sinérgicamente en la secreción de IL-6 y en la activación de células musculares lisas, quienes a su vez son capaces de producir el Factor Estimulador de Colonias de Macrófagos (M-CSF) y promover la diferenciación de monocitos dentro de la íntima vascular, estas células también son activadas por la Lisofosfatidilcolina (LysoPC) en cuanto a la producción de la proteína 1 quimioatrayente para monocitos (MCP-1). Los MØ también producen IL-12 e IL-18, inductores sinérgicos del Interferón (INF)- $\gamma$ , el principal promotor de la activación de los linfocitos T. Por otro lado, las células presentadoras de antígeno (CPA), procesan y despliegan a las LDLox como autoantígenos en el contexto del Complejo Mayor de Histocompatibilidad Clase II (MHC-II), para su reconocimiento por los receptores de linfocitos T (TCR) sobre la superficie de las células T cooperadoras (Th) o CD4+. Las citoquinas secretadas por MØ, además promueven el aumento de moléculas de adhesión celular (ICAM-1) y vascular (VCAM-1) y de selectinas, en células endoteliales, incrementando el reclutamiento de leucocitos y por ende la amplificación de la respuesta inflamatoria. La fagocitosis de altas concentraciones de LDLm y LDLox por parte de MØ, conlleva a su transformación en células espumosas, característica distintiva de las estrías de grasa, primera etapa en el establecimiento de la aterosclerosis.

tor CCR2 (97). Viedt y col. (98), determinaron que la MCP-1 induce la proliferación y secreción de IL-6 en células de la musculatura lisa arterial por activación diferencial del Factor Nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) y de la Proteína Activadora-1, lo que sugiere una amplificación en el Papel pro-aterogénico de estas quimoquinas.

Uno de los eventos más importantes que involucran a los macrófagos, es su capacidad para multiplicarse *in situ* en la pared arterial (99), lo que permite amplificar la respuesta inflamatoria e incrementar la cantidad de células espumosas en la lesión. Dentro de este proceso el Factor Estimulador de Colonias de Macrófagos (M-CSF), un factor de diferenciación y proliferación de células madre hematopoyéticas, juega un papel fundamental, siendo producida local-

mente por células endoteliales y células de la musculatura lisa arterial en placas ateroscleróticas humanas (100). La inducción de su deficiencia (ratones *op/op*) en ratones apoE  $-/-$  conlleva a la disminución de monocitos circulantes y por ende al desarrollo de placas ateroscleróticas (101, 102).

Como se discutió en la sección anterior, los macrófagos exhiben sobre su membrana plasmática receptores para lipoproteínas en estado nativo o modificado, su internalización desencadena la secreción de citoquinas y progresivamente la formación de células espumosas (1, 36, 37, 103). Entre las citoquinas pro-inflamatorias secretadas por los macrófagos se encuentran TNF- $\alpha$ , Interleuquinas (IL-) 1, 6, 12, 15 y 18, además de citoquinas anti-inflamatorias como IL-10 y TGF- $\beta$  (104-106) (Fig. 2).

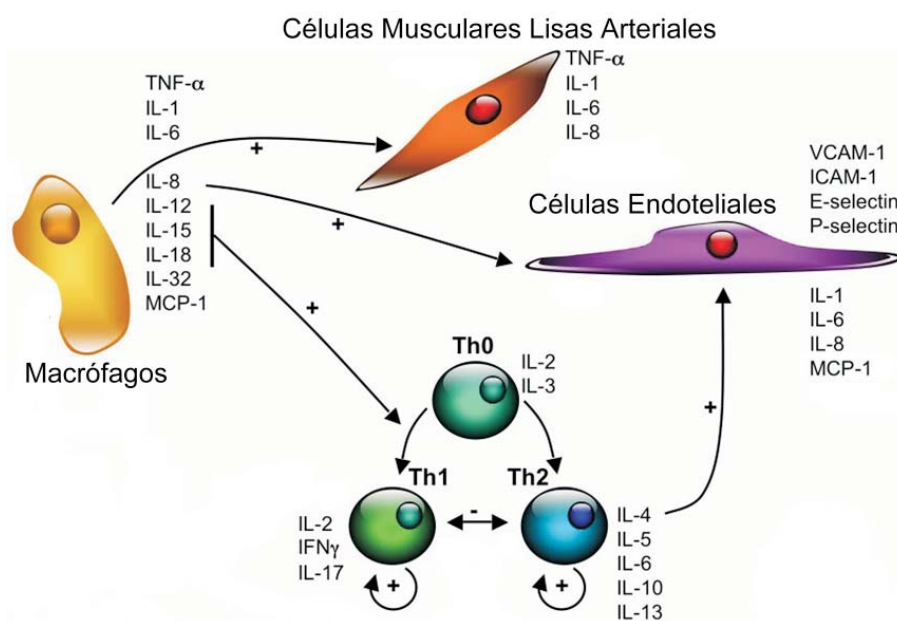


Fig. 2. Principales citoquinas envueltas en el establecimiento de la aterosclerosis. La totalidad de las células vasculares son capaces de producir citoquinas, pero son los macrófagos las principales células secretoras y amplificadoras de la respuesta inflamatoria. La Interleuquina IL-12 e IL-18, secretadas por ellos, son inductores sinérgicos del Interferón (INF)- $\gamma$ , el principal promotor de linfocitos T y por ende de su transformación en Linfocitos T cooperadores (Th). Las citoquinas secretas por macrófagos también activan a las células musculares lisas arteriales, además de promover el aumento de moléculas de adhesión celular (ICAM-1) y vascular (VCAM-1) y de selectinas, en células endoteliales, incrementando el reclutamiento de leucocitos y por ende la amplificación de la respuesta inflamatoria y el establecimiento de la lesión aterosclerótica. Modificada de Tedgui & Mallat (58).

El TNF- $\alpha$  es uno de los activadores autocrinos más importantes, es capaz de inducir la producción de IL-1 $\beta$  y sinérgicamente promover tanto la activación de las células musculares lisas arteriales (58), como la producción de IL-6 (107), ésta es una citoquina pleitrópica capaz de regular el crecimiento celular y estimular actividades de diferenciación, además de ser el principal inductor del fibrinógeno y el más potente estimulador de la síntesis de la proteína C reactiva (CRP) (108), involucrada en la progresión de la aterosclerosis en ratones apo-E $^{-/-}$  (109).

Además de estar implicada en la respuesta inflamatoria, el TNF- $\alpha$  influencia el balance lipídico en sangre (110) y es estimulador de varias metaloproteinasas de la MEC (111, 112), por tanto compromete la estabilidad de la placa en lesiones avanzadas. En ratones apo-E $^{-/-}$  la inhibición de IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ , reduce significativamente la lesión aterosclerótica (113, 114), asimismo, el receptor de esta última citoquina se ha encontrado expresado en regiones ricas en células espumosas, dentro de placas ateroscleróticas humanas (112).

La IL-12 y la IL-18, por su parte, son un potente inductor de INF- $\gamma$  en linfocitos, promoviendo su activación en células T cooperadoras (58, 115). Las citoquinas derivadas de los macrófagos también activan a las células musculares lisas y células endoteliales para que produzcan mediadores inflamatorios (IL-1, IL-6 e IL-8) (106). Es necesario destacar, que tanto la IL-6 como la IL-12 intervienen en las primeras etapas de la aterogénesis en modelos experimentales en ratones (116, 117). Los macrófagos son por tanto, uno de los mayores productores de citoquinas dentro de la lesión aterosclerótica, su reclutamiento y acumulación progresiva en la íntima arterial es proporcional con la extensión de la lesión (118) y su transformación en células espumosas es de-

terminante en el establecimiento de la estria de grasa.

### **Papel de los linfocitos**

Hoy en día está bien establecido que la lesión aterosclerótica es un proceso inflamatorio en donde la respuesta inmune, tanto celular como humoral, juega un papel crucial (58, 119, 120). En placas desarrolladas tanto en humanos (7, 121) como en animales experimentales (122) se ha evidenciado el infiltrado de células T CD4+ capaces de reconocer a las LDL modificadas (18, 107, 123, 124) y a las proteínas de shock térmico (HSP) (125-128), dos de los principales autoantígenos encontrados en la lesión aterosclerótica, evidenciando el papel de la inmunidad adquirida en la aterogénesis (Fig. 1).

La importancia de los linfocitos en el establecimiento de la placa aterosclerótica se ha determinado gracias a experimentaciones en modelos animales producto del cruce entre especímenes con deficiencia en la producción de apolipoproteína E (apoE $^{-/-}$ ) o del receptor de LDL (LDLr $^{-/-}$ ) y ratones con delección en el gen RAG2, indispensable para el desarrollo de linfocitos T y B, y en algunas investigaciones el cruce se realizó con ratones con inmunodeficiencia combinada severa. Observándose en todos los casos, una reducción en las lesiones ateroscleróticas (129, 130).

En modelos animales se han definido dos tipos de linfocitos T cooperadores Th-1 y Th-2 basados en el perfil de citoquinas que sintetizan. Las citoquinas de tipo Th1 son importantes promotores de la respuesta inmune mediada por células, mientras que las citoquinas Th2 inducen la respuesta inmune mediada por anticuerpos (131). La principal citoquina producida por las células Th-1 es el INF- $\gamma$ , ésta ha sido identificada en placas ateroscleróticas humanas (132) y la deficiencia de su receptor en ratones apoE $^{-/-}$  se asocia con una reducción



en el tamaño de la lesión aterosclerótica (133) (Fig. 2).

En la etiopatogenia de la aterosclerosis, el INF- $\gamma$  se asocia con el aumento en la internalización vascular de células Th1 y macrófagos, mayor tasa de asimilación de lípidos en macrófagos, incremento en la activación de las células presentadoras de antígenos y mayor secreción de citoquinas por parte de las células Th1 (134). El INF- $\gamma$  es también secretado por linfocitos asesinos naturales (NK), capaces de reconocer antígenos lipídicos presentados por moléculas CD1 (135-137). Nakai y col. (138), evidenciaron que las NK al ser activadas con  $\alpha$ -galactosilceramida en ratones apoE -/- incrementan el tamaño de las lesiones en un 50% en comparación con el grupo control.

La IL-12 e IL-18 producidas por macrófagos, inicialmente, son potentes inductores sinérgicos de INF- $\gamma$  y promueven la diferenciación de linfocitos T en Th1 proaterogénicos, además de la secreción de citoquinas en macrófagos y células de la musculatura lisa arterial (139, 140). No obstante, el papel aterogénico de la IL-18 en la progresión de la lesión, es independiente de la presencia de linfocitos T, según investigaciones realizadas en ratones con inmunodeficiencia combinada severa y knockout para apoE -/- (141).

Aunque las lesiones ateroscleróticas, presentan Th1, principalmente (132), es importante señalar que los Th2 secretan IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, involucradas en la proliferación y diferenciación de linfocitos B en células plasmáticas secretoras de anticuerpos (115).

La deficiencia de IL-5 en ratones LDLr -/- conlleva al aumento de la lesión (142), de igual forma, la sobre-expresión de IL-10 en Th2 inhibe la aterosclerosis en ratones LDLr -/- (143), probablemente por sus propiedades anti-inflamatorias sobre macrófagos (144), presentando una función activa sobre la limitación de la respuesta inflama-

toria en la íntima arterial. En contraste, existe evidencia que la IL-4 a pesar de ser considerada anti-inflamatoria, ejerce un papel proaterogénico al promover el incremento en la expresión de VCAM-1 (145, 146) y MCP-1 (147, 148). En consistencia con esta evidencia, Davenport & Tipping (117), han demostrado la reducción de la lesión aterosclerótica en el arco aórtico más no así en el seno aórtico en ratones IL-4 -/- apoE-/-.

El total de las investigaciones expuestas anteriormente, evidencia la importancia de los linfocitos en la progresión de la lesión aterosclerótica, mas no en su iniciación, puesto que la inmunidad adquirida se manifiesta cuando antígenos o epítopes moleculares específicos, como los generados por la LDLox y la HSP, son reconocidos por receptores de antígenos. Por ende, las células inmunitarias más relevantes en el proceso de aterogénesis son los macrófagos al ingresar a la íntima arterial como consecuencia de la disfunción endotelial promovida por una serie de factores de riesgo.

#### PRINCIPALES BIOMARCADORES INFLAMATORIOS Y PRONÓSTICO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Estudios epidemiológicos prospectivos han encontrado una asociación entre un mayor riesgo vascular y niveles basales incrementados de citoquinas, como IL-6 y TNF- $\alpha$  (149-151), moléculas de adhesión celular tales como ICAM-1, P-selectinas y E-selectinas (152-154) y reactantes de fase aguda (CRP), fibrinógeno y amiloide sérico A (155-160).

La CRP, se destaca como uno de los más cuantificados e importantes biomarcadores inflamatorios, debido a su amplio rango de acción, pues es capaz de activar la cascada de complemento, inducir la expresión de varias moléculas de adhesión, así como del factor tisular, mediar la asimilación de LDL por macrófagos e inducir su re-

clutamiento en la pared arterial al incrementar la producción de MCP-1 (161-163). Los niveles de CRP, entre otros biomarcadores, están asociados con la presencia de varios factores “clásicos” de riesgo cardiovascular, como la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes, creando un vínculo entre el establecimiento de estas enfermedades y la aterosclerosis.

Otro de los marcadores inflamatorios de la aterosclerosis, es la LDLox. Holvoet y col. (164) evidenciaron que los niveles circulantes de esta lipoproteína, es un marcador sensible en la determinación de enfermedades de la arteria coronaria (EAC). El estudio fue realizado en pacientes con EAC (confirmada por angiografía) y pacientes sin evidencia de enfermedades cardiovasculares, registrándose un 76% de sensibilidad para la LDLox en comparación con el 20% de sensibilidad arrojado por el análisis Medición de la Valoración de Riesgo Total (GRAS, Global Risk Assessment Scoring), una guía de prevención primaria propuesta por la Asociación Americana del Corazón y el Colegio Americano de Cardiología. Adicionalmente, investigaciones recientes sugieren que el monitoreo de la respuesta inmune humoral contra antígenos específicos de las LDLox, podrían predecir la progresión y actividad de la placa aterosclerótica (165, 166). Asimismo, se ha señalado que los niveles plasmáticos de Fosfolipasa A<sub>2</sub> asociada a lipoproteína (PLA<sub>2</sub>-Lp), podría ser considerado como un biomarcador de la disfunción endotelial y por ende ser útil en la predicción del establecimiento de la aterogénesis (167, 169).

La determinación de parámetros lipídicos e inflamatorios, permite la consideración simultánea de varios factores de riesgo. El estudio PROVE-IT-TIMI 22, recientemente estableció que la predicción del riesgo de infarto recurrente al miocardio en pacientes con Síndrome Miocardial Agudo, es más eficaz al considerar los niveles de CRP y de colesterol de las LDL (169).

No obstante, el desarrollo de la aterogénesis es un evento inflamatorio establecido décadas antes de su manifestación clínica (170, 171), por tanto la mayoría de los biomarcadores sólo pueden predecir complicaciones generadas por eventos trombotogénicos desencadenados por la inestabilidad de la placa o la estenosis arterial total o parcial. En función de ello, en las últimas décadas, la mayoría de las investigaciones enfocadas en la etiología de la aterosclerosis y el establecimiento de un potencial terapéutico, están dirigidas hacia la inmunización con antígenos específicos como LDLox y HSP, supresión de receptores para citoquinas, entre otros aspectos inmunológicos. La aterosclerosis es por tanto, un proceso inflamatorio vascular, en el que los mecanismos inmunológicos son determinantes en su arraigo y evolución.

## CONCLUSIÓN

Los diferentes estudios experimentales relacionados en torno a la etiopatogenia de la aterosclerosis, señalan como punto de inicio la disfunción endotelial (2, 13, 23) promovida esencialmente por el reclutamiento y modificación de las lipoproteínas de baja densidad (1, 13, 15, 20, 172). Las consecuencias biológicas de estos eventos, han sido demostradas *in vitro* (29) e *in vivo* (73), en donde predomina la formación de células espumosas (103) debido a su internalización en macrófagos por medio de receptores Scavenger, el tipo celular más abundante en la estría de grasa (3). Adicionalmente, estimulan la secreción de moléculas de adhesión, citoquinas y quimoquinas, por parte de células endoteliales (68, 88, 91, 92, 140), macrófagos (61, 71, 99, 106) y linfocitos (71, 119, 139, 150). Estos eventos amplifican los procesos inflamatorios en la íntima vascular y promueven el establecimiento de la placa aterosclerótica. (Fig. 3).

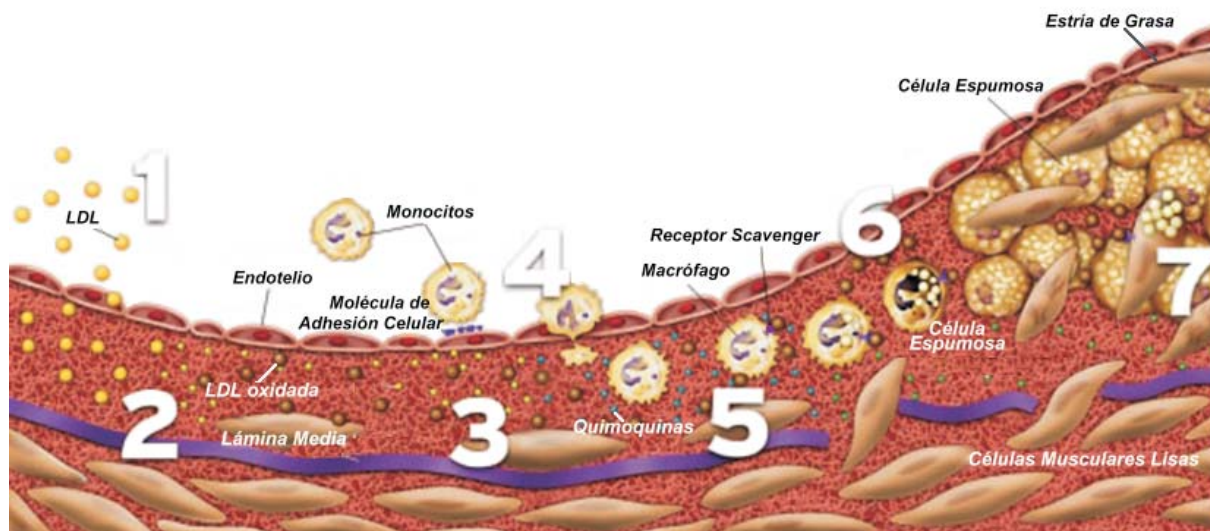


Fig. 3. Etapas en el establecimiento de la placa aterosclerótica. 1 y 2 Entrada de las lipoproteínas hacia el subendotelio y posterior modificación. 3 y 4. Liberación de factores de crecimiento y citoquinas que promueven la diapédesis de monocitos adicionales hacia la íntima y su diferenciación en macrófagos. 6. Formación de células espumosas debido a la internalización de lipoproteínas modificadas y oxidadas. 7. Establecimiento de la Estría de grasa, debido a la acumulación de células espumosas. Modificado de Faxon y col. (173).

## REFERENCIAS

1. Libby P, Ridker P, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135-1143.
2. Lyon C, Law R, Hsueh W. Minireview: Adiposity, Inflammation, and Atherogenesis. *Endocrinology* 2005; 144:2195-2200.
3. Stary H, Chandler A, Glagov S, Guyton J, Insull W, Rosenfeld M, Schaffer S, Schwartz C, Wagner W, Wissler R. A definition of initial fatty streak and intermediate lesions of atherosclerosis: A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 840-856.
4. Stary H, Chandler A, Dinsmore R, Fuster V, Glagov S, Insull W, Rosenfeld M, Schwartz C, Wagner W, Wissler R. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92:1355-1374.
5. White C, Brock T, Chang L, Craspo J, Briscoe P, Ku D, Bradley W, Gianturco S, Gore J, Freeman B, Tarpey M. Superoxide and Peroxynitrite in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:1044-1048.
6. Ayada K, Yokota K, Kobayashi K, Shoenfeld Y, Matsuura E, Oguma K. Chronic infections and atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1108:594-602.
7. Benagiano M, Azzurri A, Ciervo A, Amadei A, Tamburini C, Ferrari M, Telford J, Baldari C, Romagnani S, Cassone A, D'Elisio M, Del Prete G. T helper type 1 lymphocytes drive inflammation in human atherosclerotic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003. 100:6658-6663.
8. Lehr H, Sagban T, Ihling c, Zähringer U, Hungerer K, Blumrich M, Reifenberg K, Bhakdi S. Immunopathogenesis of atherosclerosis. Endotoxin accelerates atherosclerosis in rabbits on hypercholesterolemic diet. *Circulation* 2001; 104:914-920.
9. Rask-Madsen C, King G. Proatherosclerotic mechanisms involving protein kinase C in Diabetes and Insulin

- Resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:487-496.
10. **Wagenknecht L, Zaccaro D, Espeland M, Karter A, O'Leary D, Haffner S.** Diabetes and progression of carotid atherosclerosis: The insulin resistance atherosclerosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1035-1041.
  11. **Chatzizisis Y, Coskun A, Jonas M, Edelman E, Feldman C, Stone P.** Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling. Molecular, Cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2379-2393.
  12. **Larrousse M, Braçulat E, Segarra M, Sierra C, Coca A, De la Sierra A.** Increased levels of atherosclerosis markers in Salt-sensitive hypertension. *Am J Hypertension* 2006; 19:87-93.
  13. **Skålén K, Gustafsson M, Rydberg E, Hultén L, Wiklund O, Innerarity T, Borén J.** Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature* 2002; 417:750-754.
  14. **Stocker R, Keane J.** Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol. Rev* 2003; 84:1381-1478.
  15. **Tabas I, Williams K, Borén J.** Sub-endothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis. Update and therapeutic implications. *Circulation* 2007; 116: 1832-1844
  16. **Gawaz M, Langer H, May A.** Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 2006; 115:3378-3384.
  17. **Cybulsky M, Iiyama K, Li H, Zhu S, Chen M, Iiyama M, Davis V, Gutiérrez-Ramos J, Connelly P, Milstone D.** A major role for VCAM-1 but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest* 2001; 107:1255-1262.
  18. **Henning B, Murarani P, Ramadass P, Watkins B, Toborek M.** Fatty acid-mediated activation of vascular endothelial cells. *Metabolism* 2000; 49:1006-1013.
  19. **Williams K, Tabas I.** The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:551-561.
  20. **Pentikäinen M, Öörni M, Ala-Korpela M, Kovanen P.** Modified LDL-trigger of atherosclerosis and inflammation in the arterial intima. *J Intern Med* 2000; 247: 359-370.
  21. **Khalil M, Wagner W, Goldberg I.** Molecular interactions leading to lipoprotein retention and the initiation of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 2211-2218.
  22. **Nakashima Y, Fujii H, Sumiyoshi S, Wight T, Sueishi K.** Early human atherosclerosis. Accumulation of lipid and proteoglycans in intimal thickenings followed by macrophage infiltration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1159-1165.
  23. **Williams K, Tabas I.** The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9:471-474.
  24. **Pillarsetti S, Paka L, Obunike J, Berglund L, Goldberg I.** Subendothelial retention of lipoprotein (a). Evidence that reduced heparin sulfate promotes lipoprotein binding to subendothelial matrix. *J Clin Invest* 1997; 100:867-874.
  25. **Chait A, Wight T.** Interaction of native and modified low-density lipoproteins with extracellular matrix. *Cur Opin Lipidol* 2000; 11:457-463.
  26. **Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Bondjers G.** Association of apoB lipoproteins with arterial proteoglycans significance and molecular basis. *Atherosclerosis*. 1998; 139:205-222.
  27. **Vijayagopal P, Srinivasan S, Radhakrishnamurthy B, Berenson G.** Lipoprotein-proteoglycan complexes from atherosclerotic lesions promote cholesteryl ester accumulation in human monocytes/macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1992; 12:237-249.
  28. **Talusan P, Bedri S, Yang S, Kattapuram T, Silva N, Roughley P, Stone J.** Analysis of intimal proteoglycans in atherosclerosis-prone and atherosclerosis-resistant human arteries by mass spectrometry. *Mol Cell Proteomics* 2005; 4:1350-1357.
  29. **Nivelstein-Post P, Mottino G, Fogelman A, Frank J.** An ultrastructural study of li-

- poprotein accumulation in cardiac valves of the rabbit. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1151-1161.
30. **Tamminen M, Mottino G, Qiao J, Breslow J, Frank J.** Ultrastructure of early lipid accumulation in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:847-853.
  31. **Kunjathoor V, Chiu D, O'Brien K, LeBoeuf R.** Accumulation of Biglycan and Perlecan, but not Versican, in lesions of murine models of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 462-468.
  32. **Barón L, López F.** Efecto de los proteoglicanos arteriales sobre la oxidación *in vitro* de LDL aislada de pacientes hipercolesterolémicos. *Acta Cient Venez* 2000; 51:211-222.
  33. **Aslanian A, Chapman H, Charo I.** Transient role for CD1d-restricted natural killer T cells in the formation of atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005. 25:628-632.
  34. **Mahley R, Huang Y.** Atherogenic remnant lipoproteins: Role of proteoglycans in trapping, transferring, and internalizing. *J Clin Invest* 2007; 117:94-98.
  35. **Hurt-Camejo E, Camejo G, Rosengren B, López F, Ahlstrom C, Fager G, Bondjers G.** Effect of arterial proteoglycans and glycosaminoglycans on low density lipoprotein oxidation and its uptake by human macrophages and arterial smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1992; 12:569-583.
  36. **Hurt-Camejo E, Olsson U, Wiklund O, Bondjers G, Camejo G.** Cellular consequences of the association of apoB lipoproteins with proteoglycans. Potential contribution of atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:1011-1017.
  37. **Kaplan M, Aviram M.** Retention of oxidized LDL by extracellular matrix proteoglycans leads to its uptake by macrophages an alternative approach to study lipoproteins cellular uptake. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:386-393.
  38. **Tabas I.** Nonoxidative modifications of lipoproteins in atherogenesis. *Annual Rev Nutrition* 1999; 19:123-139.
  39. **Öörni K, Pentikäinen M, Ala-Korpela N, Kovanen P.** Aggregation, fusion and vesicle formation of modified low density lipoprotein particles mechanism and effects on matrix interactions. *J Lipid Res* 2000; 41: 1703-1714.
  40. **Véniant M, Sullivan M, Kim S, Ambroziak P, Clu A, Wilson M, Hellerstein M, Rudel L, Walzem R, Young S.** Defining the atherogenicity of large and small lipoproteins containing apolipoprotein B-100. *J Clin Invest* 2000; 106:1501-1510.
  41. **Schiopu A, Bengtsson J, Söderberg I, Janciauskiene S, Lindgren S, Ares M, Shah P, Carlsson R, Nilsson J, Fredrikson G.** Recombinant human antibodies against aldehyde-modified apolipoprotein B-100 peptide sequences inhibit atherosclerosis. *Circulation* 2004; 110:2047-2052.
  42. **Chyu K, Zhao X, Reyes O, Babbidge S, Dimayuga P, Yano J, Cereek B, Fredrikson G, Nilsson J, Shah P.** Immunization using an apoB-100 related epitope reduces atherosclerosis and plaque inflammation in hypercholesterolemic apoE (-/-) mice. *Biochem Biophys Res Comm* 2005; 338(4):1982-1989.
  43. **Fredrikson G, Schiopu A, Berglund G, Alm R, Shah P, Nilsson J.** Autoantibody against the amino acid sequence 661-680 in apo B-100 is associated with decreased carotid stenosis and cardiovascular events. *Atherosclerosis*. 2007; 194(2):e188-e192.
  44. **Wootton-Kee R, Boyanovsky B, Nasser M, De Williers W, Webb N.** Group V sPLA<sub>2</sub> hydrolysis of low-density lipoprotein results in spontaneous particle aggregation and promotes macrophage foam cell formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004. 24: 762-767.
  45. **Shashkin P, Dragulev B, Ley K.** Macrophage differentiation to foam cells. *Curr. Pharm Des* 2005; 11:3061-3072.
  46. **Hurt-Camejo E, Camejo G, Peilot H, Öörni K, Kovanen P.** Phospholipase A<sub>2</sub> in vascular disease. *Circulation Res* 2001; 89: 298-304.
  47. **Boyanovsky B, Van Der Westhuyzen D, Webb N.** Group V secretory phospholipase A<sub>2</sub>-modified low density lipoprotein promotes foam cell formation by a SR-A and

- CD36-independent process that involves cellular proteoglycans. *J Biol Chem* 2005; 280(38):32746-32752.
48. **Öörni K, Posio P, Ala-Korpela M, Jauhiainen M, Kovanen P.** Sphingomyelinase induces aggregation and fusion of small very low-density lipoprotein and intermediate-density lipoprotein particles and increases their retention to human arterial proteoglycans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1678-1683.
  49. **Nakashima Y, Chen Y, Kinukawa N, Sueishi K.** Distributions of diffuse intimal thickening in human arteries: preferential expression in atherosclerosis-prone arteries from an early age. *Virchows Arch* 2002; 441:279-288.
  50. **De Winther M, Van Dijk K, Havekes L, Hofker M.** Macrophage scavenger receptor class A. A multifunctional receptor in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:290-297.
  51. **Gough P, Greaves D, Suzuki H, Hakkinen T, Hiltunen M, Turunen M, Ylä S, Kodama T, Gordon S.** Analysis of macrophage Scavenger receptor (SR-A). Expression in human aortic atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Bio.* 1999; 19: 461-471.
  52. **Babaev V, Gleaves L, Carter K, Suzuki H, Kadama T, Fazio S, Linton M.** Reduced atherosclerotic lesions in mice deficient for total or macrophage-specific expression of Scavenger receptor-A. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2593-2599.
  53. **Linton M, Babaev V, Cleaves A, Fazio S.** A direct role for the macrophage low density lipoprotein receptor in atherosclerotic lesion formation. *J Biol Chem* 1999; 274: 19204-19210.
  54. **Herijgers N, Van Eck M, Groot P, Hoogerbrugge P, Van Berkel.** Low density lipoprotein receptor of macrophages facilitates atherosclerotic lesion formation in C57B1/6 mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1961-1967.
  55. **Overton C, Yancey P, Major A, Linton M, Fuzio S.** Deletion of macrophage LDL receptor-related protein increases atherogenesis in the mouse. *Circ Res* 2007; 100: 670-677.
  56. **Whitman S, Argmann C, Sawyez C, Miller D, Hegele R & Huff M.** Uptake of type IV hypertriglyceridemic VLDL by cultured macrophages is enhanced by interferon- $\gamma$ . *J Lipid Res* 1999. 40:1017-1028.
  57. **Argman C, Van Den Diepstraten C, Sawyez G, Edward J, Hegele R, Wolfe B, Huff M.** Transforming growth factor-beta 1 inhibits macrophages cholesterol ester accumulation induced by native and oxidized VLDL remnants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:2011-2018.
  58. **Tedgui A, Mallat Z.** Cytokines in atherosclerosis: Pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 2006; 86:515-581.
  59. **Fogelman A, Haberland M, Seager J, Hokom M, Edwards P.** Factors regulating the activities of the low density lipoprotein receptor and the scavenger receptor on human monocytes-macrophages. *J Lipid Res* 1981; 22:1131-1141.
  60. **Traber M, Kayden H.** Low density lipoprotein receptor activity in human monocytes-derived macrophages and its relation to atheromatous lesions. *Proc Natl Sci Acad USA* 1980; 77:5466-5470.
  61. **Rodríguez G.** Acción de los complejos PGSC-LDL en la activación de las líneas celulares ACEI U937 y en macrófagos peritoneales de conejos hipercolesterolémicos. [Tesis Pre-Grado]. Cumaná, Universidad de Oriente, 2003.
  62. **Kruth H, Huang W, Ishii I, Zhang W.** Macrophage foam cell formation with native low density lipoprotein. *J Biol Chem* 2002; 277:34573-34580.
  63. **Williams K, Fless G, Petrie K, Snyder M, Brocia R, Swenson T.** Mechanism by which lipoprotein lipase alters cellular metabolism of lipoprotein (a), low density lipoprotein, and nascent lipoproteins. Roles for low density lipoprotein receptors and heparin sulfate proteoglycans. *J Biol Chem* 1992; 267:13284-13292.
  64. **Babaev V, Patel M, Semenkovich C, Fazio S, Linton M.** Macrophage lipoprotein lipase promotes foam cell formation and atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *J Biol Chem* 2000; 275:26293-26299.

65. Gustafsson M, Levin M, Skålen K, Perman J, Fridén V, Jirholt P, Olofsson S, Fazio S, Linton M, Semenkovich C, Olivecrona G, Borén J. Retention of Low-Density Lipoprotein in Atherosclerotic Lesions of the Mouse. Evidence for a role of lipoprotein lipase. *Circ Res* 2007; 101:777-783.
66. Loeffler B, Heeren J, Blaeser M, Radner H, Kayser D, Aydin B, Merkel M. Lipoprotein lipase-facilitated uptake of LDL is mediated by the LDL receptor. *J Lipid Res* 2007; 48:288-298.
67. Kim J, Territo M, Wayner E, Carlos T, Parhami F, Smith C, Haberland M, Fogelman A, Berliner J. Partial characterization of leukocyte binding molecules on endothelial cells induced by minimally oxidized LDL. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 427-433.
68. Quinn M, Parthasarathy S, Steinberg D. Endothelial cell-derived chemotactic activity for mouse peritoneal macrophages and the effects of modified forms of low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82:5949-5953.
69. Quinn M, Parthasarathy S, Fong L, Steinberg D. Oxidatively modified low density lipoproteins: A potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:2995-2998.
70. Stemme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum J, Hansson G. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl. Acad Sci USA* 1995; 92:3893-3897.
71. Horkko S, Binder C, Shaw P, Chang M, Silverman G, Palinski W, Witztum J. Immunological responses to oxidized LDL. *Free Radical. Biol Med* 2000; 28:1771-1779.
72. Janabi M, Yamashita S, Hinaro K, Sakai N, Hiraoka H, Matsumoto K, Zhang Z, Nogaki S, Matsuzawa Y. Oxidized LDL-induced NF- $\kappa$ B activation and subsequent expression of proinflammatory genes are defective in monocyte-derived macrophages from CD36-deficient patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1953-1960.
73. Liao F, Andalibi A, De Beer F, Fogelman A, Lusis A. Minimally modified low density lipoprotein is biologically active in vivo in mice. *J Clin Invest* 1991; 87: 2253-2257.
74. Frostegård J, Huang Y, Ronnelid J, Schafer-Elinder L. Platelet-activating factor and oxidized LDL induce immune activation by a common mechanism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997. 17:963-968.
75. Bochkov V, Mechtcheriakova D, Lucerna M, Huber J, Malli R, Graier W, Hofer E, Binder B, Leitinger N. Oxidized phospholipids stimulate tissue factor expression in human endothelial cell via activation of ERK/EGR-1 and Ca (+ +)/NFAT. *Blood* 2002; 99:199-206.
76. Cui M, Penn M, Chisolm G. Native and oxidized low density lipoprotein induction of tissue factor gene expression in smooth muscle cells is mediated by both Egr-1 and Sp1. *J Biol Chem* 1999; 274:32795-32802.
77. Nishi E, Kume N, Ueno Y, Ochi H, Moriwaki H, Kita T. Lysophosphatidylcholine enhances cytokine-induced interferon gamma expression in human T lymphocytes. *Circ Res* 1998; 83:508-515.
78. Liu-Wu Y, Hurt-Camejo E, Wiklund O. Lysophosphatidylcholine induces the production of IL-1 beta by human monocytes. *Atherosclerosis* 1998; 137:351-357.
79. Kume N, Cybulsky M, Gimbrone M. Lysophosphatidylcholine, a component of atherogenic lipoproteins, induces mononuclear leukocyte adhesion molecules in cultured human and rabbit arterial endothelial cells. *J Clin Invest* 1992; 90:1138-1144.
80. Zhu Y, Lin J, Liao H, Verna L, Stemerman M. Activation of ICAM-1 promoter by Lysophosphatidylcholine: Possible involvement of protein tyrosine kinases. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1345: 93-98.
81. Takabe W, Kanai Y, Chairoungdua A, Shibata N, Toi S, Kobayashi M, Kodama T, Noguchi N. Lysophosphatidylcholine enhances cytokine production of endothelial cells via induction of L-type amino acid transporter 1 and cell surface antigen 4F2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:1640-1645.

82. **Takahara N, Kachiwagi A, Maegawa H, Shigeta Y.** Lysophosphatidylethanolamine stimulates the expression and production of MCP-1 by human vascular endothelial cells. *Metabolism* 1996; 45:559-564.
83. **Murugesau G, Sandhya R, Gerber C, Mukhopadhyay C, Ransohoff R, Chisolm G, Kottke-Marchant K.** Lysophosphatidylethanolamine regulates human microvasculature endothelial cell expression of chemokines. *J Mol Cell Cardiol* 2003; 35:1375-1384.
84. **Rong J, Berman J, Taubman M, Fisher E.** Lysophosphatidylethanolamine stimulates monocytes chemoattractant protein-1 gene expression in rat aortic smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1617-1623.
85. **Ramos C, Huo Y, Lung U, Ghosh S, Manka D, Saarembok I, Luj K.** Direct demonstration of P-selectin and VCAM-1-dependent mononuclear cell rolling in early atherosclerotic lesions of apolipoprotein E-deficient mice. *Circ Res* 1999; 84:1237-1244.
86. **Huo Y, Hafezi-Moghadam A, Luj K.** Role of vascular cell adhesion molecule-1 and fibronectin connecting segment-1 in monocyte rolling and adhesion on early atherosclerotic lesions. *Circ Res* 2000; 87:153-159.
87. **Rao R, Yang L, García-Cárdena G, Lusinskas F.** Endothelial-dependent mechanisms of leukocyte recruitment to the vascular wall. *Circ Res* 2007; 101:234-247.
88. **Nakashima Y, Raines E, Plump A, Breslow J, Ross R.** Up-regulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the Apo-E-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 842-851.
89. **Iiyama K, Hajra L, Iiyama M, Li H, DiChiara M, Medoff B, Cybulski M.** Patterns of vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 expression in rabbit and mouse atherosclerotic lesions and at sites predisposed to lesion formation. *Circ Res* 1999; 85: 199-207.
90. **Namiki M, Kawashima S, Yamashita T, Ozaki M, Hirase T, Ishida T, Inoue N, Hirata K, Matsukawa A, Morishita R, Kaneda Y, Yokoyama M.** Local overexpression of monocytes chemoattractant protein-1 at vessel wall induces infiltration of macrophages and formation of atherosclerotic lesions: Synergism with hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:115-120.
91. **Richardson M, Hadcock S, De Reske M, Cybulsky M.** Increased expression in vivo of VCAM-1 and E-selectin by the aortic endothelium of normolipemic and hyperlipemic diabetic rabbits. *Arterioscler Thromb* 1994. 14:760-769.
92. **Cha J, Jeong M, Bae H, Han J, Jeong S, Lim Y, Kim S, Kim J.** Activated platelets induce secretion of interleukin-1 beta, monocytes chemoattractant protein-1, and macrophage inflammatory protein-1 alpha and surface expression of intercellular adhesion molecule-1 on cultured endothelial cells. *J Korean Med Sci* 2000. 15:273-278.
93. **Reckless J, Rubin E, Verstuyft J, Metcalfe J, Grainger D.** Monocyte chemoattractant protein-1 but not tumor necrosis factor  $\alpha$  is correlated with monocytes infiltration in mouse lipid lesions. *Circulation* 1999; 99:2310-2316.
94. **Kowala M, Recce R, Beyer S, Gu C, Valentine M.** Characterization of atherosclerosis in LDL receptor Knockout mice: Macrophage accumulation correlates with rapid and sustained expression of aortic MCP-1/JE. *Atherosclerosis* 2000; 149:323-330.
95. **Barlic J, Murphy P.** Chemokine regulation of atherogenesis. *J Leukoc Biol* 2007; 82: 226-236.
96. **Gosling J, Slaymaker S, Gu L, Tseng S, Zlot C, Young S, Rollins B, Charo I.** MCP-1 deficiency reduces susceptibility to atherosclerosis in mice that overexpress human apolipoprotein B. *J Clin Invest* 1999; 103:773-778.
97. **Veillard N, Steffens S, Pelli G, Lu B, Kwak B, Gerard C, Charo I, Mach F.** Differential influence of chemokine receptors CCR2 and CXCR3 in development of atherosclerosis in vivo. *Circulation* 2005; 112:870-878.
98. **Viedt C, Vogel J, Athanasiou T, Shen W, Orth S, Kubler W, Kreuzer J.** Monocyte



- chemoattractant protein-1 induces proliferation and interleukin-6 production in human smooth muscle cells by differential activation of nuclear factor-kappaB and activator protein-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:914-920.
99. Sakai M, Kobori S, Miyazaki A, Horiuchi B. Macrophage proliferation in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 503-509.
100. Rosenfeld M, Ylaherttuala S, Lipton B, Ord A, Witztum J, Steinberg D. Macrophage colony-stimulating factor messenger RNA and protein in atherosclerotic lesions of rabbits and human. *Am J Pathol* 1992; 140:291-300.
101. Smith J, Trogou E, Ginsberg M, Grigaux C, Tian J, Miyata M. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (*op*) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:8264-8268.
102. Qiao J, Tripathi J, Mishra N, Cai Y, Tripathi S, Wang X, Imes S, Fishbein M, Clinton S, Libby P, Lusis A, Rajavashisth T. Role of macrophage colony-stimulating factor in atherosclerosis: studies of osteopetrotic mice. *Am J Pathol* 1997; 150: 1687-1699.
103. Jones N, Reagan J, Willingham M. The pathogenesis of foam cell formation. Modified LDL stimulates uptake of Co-incubated LDL via macropinocytosis. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2000; 20:773-781.
104. Tedgui A, Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. *Circ Res* 2001; 88:877-887.
105. Mallat Z, Tedgui A. The role of transforming growth factor beta in atherosclerosis: Novel insights and future perspectives. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13:523-529.
106. Østered B, Bjørklid E. Role of monocytes in atherogenesis. *Physiol Rev* 2003; 83: 1069-1112.
107. Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol* 1993; 54:1-78.
108. Rattazi M, Puato M, Fuggin E, Bertipaglia B, Zambon A, Pauletto P. C-reactive protein and interleukin-6 in vascular disease: Culprits or passive bystanders?. *J Hypertens* 2003; 21:1787-1803.
109. Paul A, Ko K, Li L, Yechoor V, McCrory M, Szalai A, Chan L. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apo-lipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2004; 109:647-655.
110. Jovinge S, Hamsten A, Tornvall P, Proudler A, Båvenholm P, Erickson C. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in disturbances of triglyceride and glucose metabolism predisposing to coronary heart disease. *Metabolism* 1998; 47: 113-118.
111. Rajavashisth T, Xu X, Jovinge S, Meisel S, Xu X, Chai N, Fishbein M, Kaul S, Cercek B, Sharifi B, Shah P. Membrane type 1 matrix metalloproteinase expression in human atherosclerotic plaques: Evidence for activation by proinflammatory mediators. *Circulation*. 1999. 99:3103-3109.
112. Lee W, Kim S, Lee Y, Lee B, Kwon B, Song H, Kwon B, Park J. Tumor necrosis factor receptor superfamily 14 is involved in atherogenesis by inducing proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:2004-2010.
113. Bråne'n L, Hovgaard L, Nitulescu M, Bengtsson E, Nilsson J, Jovinge S. Inhibition of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  reduces atherosclerosis in apolipoprotein-E knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:2137-2142.
114. Kirii H, Niwa T, Yamada Y, Wada H, Saito K, Iwakura Y, Asano M, Moriwaki H, Seishima M. Lack of interleukin-1  $\beta$  decreases the severity of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:656-660.
115. Robertson A, Hansson G. T cells in atherogenesis: For better or for worse?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2421-2432.
116. Huber S, Sakkinen P, Conze D, Hardin N, Tracy R. Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:2364-2367.
117. Davenport P, Tipping P. The role of interleukin-4 and interleukin-12 in the

- progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Pathol* 2003; 163:1117-1125.
118. Swirski F, Pittet M, Kircher M, Aikawa E, Jaffer F, Libby P, Wisseleder R. Monocyte accumulation in mouse atherogenesis is progressive and proportional to extent of disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:10340-10345.
  119. Song L, Leung C, Schindler C. Lymphocytes are important in early atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2001. 108: 251-259.
  120. Ludewig B, Krebs P, Scandella E. Immunopathogenesis of atherosclerosis. *J Leukoc Biol* 2004; 76:300-306.
  121. Businaro R, Digregorio M, Riganò R, Profumo G, Buttari B, Leone S, Salvati B, Capoano R, D'Amati G, Fumagalli L. Morphological analysis of cell subpopulations within carotid atherosclerotic plaque. *Ital J Anat Embryol* 2005; 110 (2 Suppl. 1): 109-115.
  122. Zhou X, Stemme S, Hansson G. Evidence for a local immune response in atherosclerosis. CD4+ T cells infiltrate lesions of apolipoprotein-E-deficient mice. *Am J Pathol* 1996; 149:359-366.
  123. Zhou X, Caligiuri G, Hamsten A, Lefvert A, Hansson G. LDL immunization induces T-cell-dependent antibody formation and protection against atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 108-114.
  124. Zhou X, Robertson A, Hjerpe C, Hansson G. Adoptive transfer of CD4+ T cells reactive to modified low-density lipoprotein aggravates atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:864-870.
  125. Pockley A. Heat shock proteins, inflammation, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 105:1012-1017.
  126. Mandal K, Jahangiri M, Xu Q. Autoimmunity to heat shock proteins in atherosclerosis. *Autoimmune Rev* 2004; 3:31-37.
  127. Benagiano M, D'Delios M, Amedei A, Azzurri A, Van Der Zee R, Ciervo A, Rombolà R, Romagnani S, Cassone A, Del Prete A. Human 60-KDA heat shock protein is a target autoantigen of T cells derived from atherosclerotic plaques. *J Immunol* 2005; 174: 6509-6517.
  128. Riganò R, Profumo E, Buttari B, Tagliani A, Petrone L, D' Amati G, Ippoliti F, Capoano R, Fumagalli L, Salvati B, Busirano R. Heat shock proteins and autoimmunity in patients with carotid atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1107:1-10.
  129. Daugherty A, Pure E, Delfel-Butteiger D, Chen S, Leferovich J, Roselaar S, Rader D. The effects of total lymphocyte deficiency on the extent of atherosclerosis in apolipoprotein E -/- mice. *J Clin Invest* 1997; 100:1575-1580.
  130. Reardon C, Blachowicz L, White T, Cabana V, Wang Y, Lukens J, Bluestone J, Getz G. Effect of immune deficiency on lipoproteins and atherosclerosis in male apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1011-1016.
  131. Goldsby R, Kindt T, Osborne B. Immunology. Fourth edition. W.H Freeman and Company. N.Y. USA. 2000. 670 pp.
  132. Frostergard J, Ulfgren A, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg J, Andersson U, Hansson G. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: Dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1999; 145:33-43.
  133. Gupta S, Pablo A, Jiang X, Wang N, Tall R, Schindler C. IFN-gamma potentiates atherosclerosis in apoE knockout mice. *J Clin Invest* 1997; 99:2752-2761.
  134. Leon M, Zuckerman S. Gamma interferon: A central mediator in atherosclerosis. *Inflamm Res* 2005; 54:395-411.
  135. Linton M, Major A, Fazio S. Proatherogenic role for NK cells revealed. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 24: 992-994.
  136. Tupin E, Nicoletti A, Elhage R, Rudling M, Ljunggren H, Hansson G, Berne G. CD1d-dependent activation of NKT cells aggravates atherosclerosis. *J Exp Med* 2004. 199:417-422.
  137. Whitman S, Rateri D, Szilvassy S, Yokoyama W, Daugherty A. Depletion of natural killer cell function decreases atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:1049-1054.

138. Nakai Y, Iwabuchi K, Fujii S, Ishimore N, Dastsoodol N, Nakayama T, Taniguchi M, Miyake S, Yamamura T, Kitabatake A, Joyce S, Van Kaer, L, Onoe K. Natural killer T cells accelerate atherogenesis in mice. *Blood* 2004; 104:2051-2059.
139. Puren A, Fantuzzi G, Gu V, Su M, Dinarello C. Interleukin-18 (INF gamma-inducing factor) induces IL-8 and IL-1 beta via TNF alpha production from non-CD14+ human blood mononuclear cells. *J Clin Invest* 1998; 101:711-721.
140. Gerdes N, Sukhova G, Libby P, Reynolds R, Young J, Schönbeck U. Expression of Interleukin (IL)-18 and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: Implications for atherogenesis. *J Exp Med* 2002; 195:245-257.
141. Tenger C, Sundborger A, Jawien J, Zhou X. IL-18 accelerates atherosclerosis accompanied by elevation of INF- $\gamma$  and CXCL16 expression independently of T cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:791-796.
142. Binder C, Hartvigsen K, Chang M, Miller M, Broide D, Palinski W, Curtiss L, Corr M, Witstum J. IL-5 links adaptative and natural immunity specific for epitopes of oxidized LDL and protects from atherosclerosis. *J Clin Invest* 2004; 114: 427-437.
143. Pinderski L, Fischbein M, Subbanagounder G, Fischbein M, Kubo N, Cheroutre H, Curtis L, Berliner J, Boisvert W. Overexpression of interleukin-10 by activated T lymphocytes inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice by altering lymphocyte and macrophage phenotypes. *Circ Res* 2002; 90:1064-1071.
144. Bogdan C, Vodovotz Y, Nathan C. Macrophage deactivation by interleukin-10. *J Exp Med* 1991; 174:1549-1555.
145. Lunscinskas F, Kansas G, Ding H, Pizcueta P, Schleiffenbaum B, Tedder T, Gimbrone M. Monocyte rolling, arrest and spreading on IL-4-activated vascular endothelium under flow is mediated via sequential action of L-selectin, beta(1)-integrins, and beta(2)-integrins. *J Cell Biol* 1994; 125:1417-1427.
146. Lee Y, Kuhn H, Henning B, Neish A, Toborek M. IL-4-induced oxidative stress upregulates VCAM-1 gene expression in human endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33:83-94.
147. Lee Y, Henning B, Toborek M. Redox-regulated mechanism of IL-4 induced MCP-1 expression in human vascular endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284:H185-H192.
148. Rollins B, Pober J. Interleukin-4 induces the synthesis and secretion of mcp-1/jc by human endothelial cells. *Am J Pathol* 1991; 138:1315-1319.
149. Ridker P, Rifai N, Stamfer M, Hennekens C. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101:1767-1772.
150. Ridker P, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor- $\alpha$  and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2149-2153.
151. Luc G, Bard J, Juhan-Vague I, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, Arveiler D, Fruchart J, Ducimetiere P. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: The PRIME study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1255-1261.
152. Hwang S, Ballantyne C, Sharrett R, Smith L, Davis C, Gotto A, Boerwinkle E. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-Selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997; 96:4219-4225.
153. Ridker P, Hennekens C, Roitman-Johnson B, Stampfer M, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risk of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998; 351:88-92.
154. Ridker P, Buring J, Rifai N. Soluble P-Selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2001; 103:491-495.
155. Ridker P, Hennekens C, Buring J, Rifai N. C-reactive protein and other markers of

- inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342:836-843.
156. Mendall M, Strachan D, Butland B, Ballan L, Morris J, Sweetnam D, Elwood P. C-reactive protein: Relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. *Eur Heart J* 2000; 21:1584-1590.
  157. Blackburn R, Giral P, Bruckert E, André J, Gonbert S, Bernard M, Chapman M, Turpin G. Elevated C-reactive protein constitutes an independent predictor of advanced carotid plaques in dyslipidemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:1962-1968.
  158. Khera A, Lemos J, Peshock R, Lo H, Stanek H, Murphy S, Wians F, Grundy S, McGuire D. Relationship between C-reactive protein and sub-clinical atherosclerosis. The Dallas Heart Study. *Circulation* 2006; 113:38-43.
  159. Tzoulaki I, Murray G, Lee A, Rumley A, Lowe G, Fowkes F. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh artery study. *Circulation* 2005; 112:976-983.
  160. Packard R, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: From vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem* 2008; 54:24-38.
  161. Torzewski M, Rist C, Mortensen R, Zwaka T, Bienek M, Waltenberger J, Koenig W, Schmitz G, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein in the arterial intima: Role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2094-2099.
  162. Zwaka T, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: Implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103:1194-1197.
  163. Pasceri V, Cheng J, Willerson J, Yeh E. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103:2531-2534.
  164. Holvoet P, Mertens A, Verhamme P, Bogaerts K, Beyens G, Verhaeghe R, Collen D, Muls E, Van De Werf F. Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:844-848.
  165. Goncalves I, Gronholdt M, Söderberg I, Ares M, Nordestgaard B, Bentzon J, Fredrikson G, Nilsson J. Humoral immune response against defined oxidized low-density lipoprotein antigens reflects structure and disease activity of carotid plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1250-1255.
  166. Vaarala O. Antibodies to oxidized LDL. *Lupus*. 2000. 9: 202-205.
  167. Oei H, Van Der Meer I, Hofman A, Koudstaal P, Stifnen T, Breteler M, Witteman J. Lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: The Rotterdam Study. *Circulation* 2005; 111:570-575.
  168. Yang E, McConnell J, Lennon R, Barsness G, Pumper G, Hartman S, Rihal C, Lerman L, Lerman A. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent marker for coronary endothelial dysfunction in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:106-111.
  169. Ridker P, Cannon C, Morrow D, Rifai N, Rose L, McCabe C, Pfeffer M, Braunwald E. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352:20-28.
  170. Napoli C, D' Armiento F, Mancini F, Postiglione A, Witztum J, Palumbo G, Palinski W. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1997; 100:2680-2690.
  171. McGill H, McMahan A, Herderick E, Malcom G, Tracy R, Strong J. Origin of

- atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(suppl): 1307S-15S.
172. **Spagnoli L, Bonanno E, Sangiorgi G, Mauriello A.** Role of inflammation in atherosclerosis. *J Nucl Med* 2007; 48:1800-1815.
173. **Faxon D, Fuster V, Libby P, Beckman J, Hiatt W, Thompson R, Topper J, Annes B, Rundback J, Fabunmi R, Robertson R, Loscalzo J.** Atherosclerotic vascular disease conference: Writing group III: Pathophysiology. *Circulation* 2004; 109: 2617-2625.