Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL) – modificada (mLDL) e anticorpos

anti-mLDL na Aterosclerose

Elia Ascer, Andrea Moreira Monteiroe Magnus Gidlund

Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Imunologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

**Endereço para Correspondência**:

Magnus Gidlund, PhD, Prof.

Laboratório Imunofisopatologia Dep. Imunologia, ICB-IV, USP.

Avenida Dr. Lineu Prestes 1703 05508-900 São Paulo-SP, Brasil.

Fax 55-11 3091-7224

E-mail: gidlundm@usp.br

RESUMO

Várias patologias clínicas, incluindo quadros inflamatórios crônicos, geram condições para que a lipoproteína de baixa densidade (LDL) seja submetida a processos oxidativo, químico e biológico, gerando assim partículas modificadas de LDL (mLDL). Estes derivados da LDL estão envolvidos na patogênese da aterosclerose. Diversos componentes da mLDL são biologicamente ativos e uma de suas ações predominantes é a de interagir com as células do sistema imune, induzindo resposta imune mediada por anticorpos. Esta pode ser benéfica para o ser humano (i.e. protegendo contra efeitos deletérios da mLDL) ou induzir uma reação auto-imune frente à mLDL causando alterações patológicas ao paciente. Os avanços no conhecimento das propriedades fisiopatológicas da mLDL e na possibilidade de se utilizar auto-anticorpos como biomarcadores na detecção, avaliação, diagnóstico e acompanhamento da aterosclerose serão discutidos neste artigo.

Palavras chave: LDL, oxLDL, mLDL, anti-mLDL, inflamação e aterosclerose, diagnóstico, doenças cardiovasculares, biomarcadores

Low Density Lipoprotein (LDL)-modified (mLDL) and antibodies anti-mLDL in atherosclerosis

ABSTRACT

A number of pathological conditions, including chronic inflammation, generate conditions where low density lipoprotein suffers oxidative, chemical and biological modification resulting in modified particles of LDL (mLDL). These derivatives from LDL are involved in the pathogenesis of atherosclerosis. Different components of mLDL are biologically active and one of its predominant features is to interact with the cells of immune system and to induce an antibody mediated immune response. This response could be beneficial for the individual (i.e. protect against the malicious effects of mLDL) or induce an autoimmune response against mLDL and subsequently the patient. The growing knowledge of the pathophysiological properties of mLDL in health and disease and the possibility to use patient antibodies as an additional and complementary/additional biomarker in the detection/evaluation/diagnosis and follow-up for atherosclerosis will be discussed.

Key Word: LDL, mLDL, oxLDL , anti-mLDL, inflammation and atherosclerosis, cardiovascular disease, biomarkers

INTRODUÇÃO

Há 3 décadas a doença aterosclerótica era definida como resposta proliferativa à injúria vascular (1,2). A lesão endotelial seria decorrente da agregação plaquetária, com liberação dos fatores de crescimento derivados de plaquetas, levando à proliferação e migração de células musculares lisas para a camada íntima da artéria e formação do núcleo da lesão aterosclerótica.

Nos últimos anos, foi intensificada a busca por mecanismos para a prevenção e possível inibição da progressão da aterosclerose ampliando-se desta forma os horizontes de sua fisiopatologia. Os recentes achados são resultados de avanços tecnológicos na detecção e evolução da doença.

Um dos pontos mais importantes, e considerado hoje como um dos maiores elos para a compreensão da gênese da doença aterosclerótica, foi o melhor entendimento do papel do sistema imunológico na modificação da lipoproteína de baixa densidade (mLDL) (2-4). O papel da mLDL na aterosclerose tem sido bastante investigado e o leitor poderá ter acesso à estas excelentes revisões (2,3).

A aterosclerose é inicialmente induzida por uma lesão endotelial. Em seguida há interação e deposição de LDL modificada na parede arterial, que por sua vez provoca reação inflamatória com infiltração celular (2-4). Conseqüentemente, ocorrem no local, interações inflamatórias que levam finalmente à liberação de citocinas pró-inflamatórias dando assim continuidade ao processo aterosclerótico.

Em pacientes com risco cardiovascular, as LDL do plasma sofrem alterações, originando mLDL e anticorpos anti-mLDL, que são detectados no plasma, podendo estes participar de todas as fases do processo inflamatório que gera a formação da placa aterosclerótica (5-7). Estudos recentes sobre a placa estável e instável demonstram haver conexão desta última com ruptura da placa. Este assunto se encontra elegantemente revisado nas seguintes publicações (8,9).

A LDL pode sofrer várias reações tais como oxidação, agregação, glicosilação, bem como ação enzimática (10,11). Depois destas modificações, a mLDL recém gerada, pode ser encontrada circulante e também na parede arterial e placas ateroscleróticas. É necessário relembrar que, os anticorpos anti-epítopos (e.g. malonaldeído, fragmentos de apolipoproteínaB100 e hidroxinonenal) das LDL gerados pela sua oxidação são denominados, anticorpos anti-oxLDL.

Por outro lado, os anticorpos anti-mLDL englobam: anticorpos anti-oxLDL, bem como anticorpos, contra fragmentos da apolipoproteína B, que sofreram proteólise. Os anticorpos anti-mLDL circulantes (2,3,12) poderão atuar sobre as mLDL, formando imune – complexos, incrementando o processo aterosclerótico e aterotrombótico (5).

Até hoje não está totalmente esclarecido, se estes anticorpos, poderiam proteger/prevenir ou até mesmo agravar o processo aterosclerótico sistêmico (13,14; 2-4).

É de extrema importância, a detecção e quantificação do grau e estado clínico do processo aterosclerótico de uma população, assim como de um único paciente. Esta afirmação é verdadeira e observada em análises ocasionais, mas pode ser de elevada importância durante a evolução ou avaliação clínica momentânea ou ainda durante uma intervenção terapêutica.

Podemos contar atualmente com vários biomarcadores para a aterosclerose. Muitos deles podem ser considerados pseudo-marcadores por serem intermitentes (e.g. quando uma infecção é tratada e os níveis de proteína C reativa reduzem drasticamente) e detectarão processos que indiretamente contribuirão para a evolução da doença (citocinas, proteína C reativa, moléculas de adesão entre outros). Poucos marcadores podem estar ligados diretamente ao processo aterosclerótico.

 Neste cenário, o achado de anticorpos “anti-componentes” diretamente envolvidos na patogênese da aterosclerose é um dado muito importante para o entendimento do mesmo. Este fato é particularmente verdadeiro quando se avaliam os níveis de anticorpos em situações clínicas favoráveis ou não, à progressão da doença.

O objetivo deste artigo é o de mostrar a importância dos antígenos e anticorpos, envolvidos na aterosclerose com importante ênfase na mLDL e desta forma discutir futuras perspectivas da etiopatogenia, diagnóstico e terapêutica do processo aterosclerótico.

**LDL modificada e anticorpos para LDL modificada**

**Antígeno**

Embora a hipercolesterolemia seja necessária para a iniciação e progressão da aterosclerose, existem agora, evidências de que mecanismos do sistema imune também tenham papel central em todas as fases do desenvolvimento de lesões. Vários pesquisadores têm sugerido e demonstrado a presença de imunógenos em placa ateromatosa e epítopos específicos de oxidação característicos de LDL modificada Por sua vez, estes conduzem a resposta imune, incluindo geração de anticorpos, que modulam a formação da lesão.

 A LDL, principal transportadora de lipídeos no plasma, compreende partículas esféricas de aproximadamente 22 nanômetros de diâmetro formadas por fosfolipídios, colesterol livre, ésteres de colesterol, triglicérides e apolipoproteina B100 (apoB100). A ApoB100 é uma cadeia de peptídeo simples (4536 aminoácidos) sintetizada no fígado, da qual é a maior proteína monomérica conhecida em humanos (550kDa), altamente insolúvel em soluções aquosas, não transferível a outras partículas de lipoproteínas além de funcionar como ligante do receptor de LDL (i.e. B/E) (15). A LDL constitui um grupo heterogêneo de partículas, com tamanhos diferentes, densidade, carga e composição lipídica. Assim podemos nos dias de hoje distinguir ao menos quatro tipos de LDL circulantes de acordo com o seu tamanho e densidade (16).

Acredita-se que a modificação da LDL não ocorra na circulação devido a propriedades antioxidante presentes nas partículas (e.g.alfa-tocoferol, beta-caroteno entre outros). Já no espaço subendotelial, local presumível da modificação da LDL *in vivo*, a geração exagerada de espécies reativas de oxigênio (ERO) e nitrogênio (ERN) ultrapassa a capacidade antioxidante da LDL causando peroxidação lipídica e modificação protéica. O trânsito bidirecional da LDL através deste espaço pode conduzir a pequenas quantidades de LDL modificada na circulação. De tal modo, estudos têm demonstrado pelo uso de anticorpos monoclonais a presença de diferentes epítopos da LDL modificada no plasma.

Os mecanismos que levam a modificação da LDL *in vivo* ainda não estão completamente esclarecidos, contudo, um dos eventos iniciais da modificação da LDL é a peroxidação lipídica, particularmente, de fosfolipídios e ésteres de colesterol, das quais contem ácidos graxos poliinsaturados. O processo de peroxidação lipídica pode ser dividido resumidamente em três etapas: iniciação, propagação e terminação. Na fase de iniciação há a formação de dienos conjugados devido à abstração e ao rearranjo molecular do hidrogênio. Este dieno conjugado reage muito rapidamente com o oxigênio molecular iniciando uma reação autocatalítica que leva a formação de hidroperóxidos, etapa de propagação. A terceira e última etapa, a fase de terminação, os hidroperóxidos lipídicos, por clivagem da ligação carbono-carbono, podem ainda dar origem a fragmentos menores, incluindo aldeídos (malondialdeido) e cetonas.

Adicionalmente a oxidação lipídica, a apoB100 fragmenta-se devido à cisão oxidativa produzindo peptídeos de tamanhos variados (14kDa-500kDa). Os produtos formados resultam em alterações conformacionais, pela perda da estrutura terciária e por alterações de carga elétrica, resultando em uma proteína com carga negativa aumentada (11). Esta alteração de carga elétrica resultará na redução de ligações ao receptor B/E, altamente regulado, e no aumento de reconhecimento pelo receptor scavenger dos macrófagos, levando à acumulação descontrolada de LDL por estas células e à conseqüente formação de células espumosas, que caracteriza a lesão primária da aterosclerose. Além disso, a LDL modificada em altas concentrações, tem efeito inibidor e/ou tóxico sobre células endoteliais, monócitos e células T. Em contraste, em baixas concentrações e quando menos modificada, a LDL leva ao aumento da adesão endotelial e promove ativação de monócitos e linfócitos T, levando a produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF, IL-12 e quimiocinas que estimulam o sistema imune (19, 2-4).

**Anticorpos para LDL modificada.**

Estudos têm indicado que a resposta imune a formas modificadas de LDL estão presentes no plasma humano. Os anticorpos interagem com as mLDL circulantes ou fixas nos tecidos e podem participar da depuração de fragmentos de LDL através dos rins (i.e. imuno-complexos). Entretanto, há um fato interessante a ser citado. Sob uma base especulativa, considerando-se que as mLDL são bioativas e podem contribuir para a progressão da doença, os anticorpos podem “neutralizar” seus efeitos deletérios.

Existe uma extensa literatura de determinação de anticorpos contra epítopos da LDL modificada em modelos animais e em seres humanos. Assim a literatura sobre a atividade da LDL modificada sobre células B (que leva a produção de anticorpos) é mais vasta do que estudos com ativação sobre células T. Apesar disso, o papel da LDL modificada e dos anticorpos no desenvolvimento de doenças cardiovasculares permanece ainda não esclarecido. Isso se deve ao fato de que a população de anticorpos é diversa; os epítopos formados durante a modificação da LDL a qual se ligam os anticorpos são heterogêneos; a população pode em princípio constituir-se de fragmentos diferentes da ApoB100, de epítopos de fosfolípides e mesmo de outras proteínas que funcionariam como co-fatores.

 **IMPORTÂNCIA CLÍNICA DOS ANTICORPOS ANTI-oxLDL**

INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS

Estudos mostram relação inversa entre os níveis de oxLDL e anticorpos anti-oxLDL em indivíduos saudáveis, ou seja, foram observados baixos níveis de oxLDL e elevados níveis de anticorpos anti-oxLDL. Desta forma sugere-se que em indivíduos sadios e, portanto com baixo risco coronariano, que a presença de altos níveis plasmáticos de anticorpos anti-oxLDL sejam protetores na prevenção da aterosclerose (20,21).

SEXO E IDADE

Um dos pontos mais discutidos em clínica médica diz respeito ao risco cardiovascular em mulheres menopausadas e obesas, bem como se procura entender o papel do tabagismo neste tipo de paciente.

Desta forma, destaca-se o papel da oxLDL e dos anticorpos anti-oxLDL em mulheres obesas e menopausadas**.** Kassi et al. (22) verificaram que os níveis de oxLDL estavam elevados em ambas condições e que os níveis de anticorpos anti-oxLDL estavam diminuídos, corroborando assim com um perfil pouco protetor. Quando foram analisados os três aspectos conjuntamente e levando-se em conta o papel da oxLDL, verificou que a obesidade associada à menopausa esta mais envolvida na oxidação da LDL, sendo melhor preditor para aterosclerose do que o tabagismo em pacientes do sexo feminino.

A reposição hormonal feminina reduz o risco cardiovascular, mas curiosamente é conhecido o fato de que ao iniciar este tratamento há maior incidência de episódios isquêmicos e trombóticos nestas pacientes. Estudos mostram que ao se realizar reposição hormonal em pacientes menopausadas há aumento significante nos níveis de anticorpos anti-proteína de choque térmico (Hsp) 65 e anti-oxLDL e diminuição nos níveis LDL oxidadas. Ainda foi verificado que a resposta imune mediada por estes hormônios pode intensificar a atividade inflamatória na parede arterial causando assim maior impacto sobre a placa aterosclerótica. Os autores questionam se a resposta imune observada é temporária ou mantida e deletéria, argumentando serem necessários novos estudos para esclarecer esta questão (23)

Existem atualmente evidências que indicam que os hormônios, em particular os masculinos, têm envolvimento no processo aterosclerótico. A testosterona endógena, por exemplo, se relaciona de forma inversa com a maior parte dos fatores de risco cardiovasculares.

Em homens com idade acima de 50 anos houve uma correlação inversa entre os níveis de testosterona e anticorpos anti-oxLDL. Esta informação é de grande relevância quando se analisa a patogênese da aterosclerose, idade, sexo masculino, níveis hormonais e resposta imune (24). Os dados deste estudo sugerem que a queda dos níveis de testosterona endógena, em homens com mais de 50 anos, podem influenciar a oxidação da LDL ou a resposta imune a estas lipoproteínas, fator esse de grande relevância para a aterosclerose neste grupo de homens.

PACIENTES OBESOS

Sabe-se que pacientes obesos que apresentam perfil sindrômico metabólico, tais como, alteração no metabolismo de carboidratos, apresentam redução nos níveis de anticorpos anti-oxLDL (17).

Em estudo avaliando pacientes obesos com diabetes mellitus e submetidos à cirurgia bariátrica, ~~se~~ verificou-se que os níveis de IgM anti-oxLDL estavam bastante reduzidos antes do procedimento. No estado pós cirúrgico, os níveis de anticorpos IgM e IgG anti-oxLDL se elevaram de forma significativa sendo esta elevação provavelmente decorrente da melhora no metabolismo de carboidratos e ao menor grau de oxidação da LDL.(25)

PACIENTES DIABÉTICOS

O diabetes mellitus é uma doença onde se detecta em sua evolução alto índice de complicações cardiovasculares ateroscleróticas. Complicações estas conseqüentes das alterações metabólicas crônicas tais como o stress oxidativo induzido pela hiperglicemia que leva à formação de oxLDL durante toda a evolução da doença.

Quando foram analisados pacientes diabéticos e com aterosclerose, a relação entre os anticorpos e a rigidez vascular, foi verificado que os níveis de IgG anti-oxLDL podem ser um marcador para determinar o grau de aterosclerose nesses pacientes. Foram observados altos níveis de IgG anti-oxLDL em pacientes com pior padrão de rigidez vascular (26). Por outro lado, Lopez LR et al. (27), não observaram alterações nos níveis de IgG anti-oxLDL em pacientes em pacientes diabéticos e que fazem uso de estatinas. Este achado poderia estar ligado ao fato das estatinas possuírem ação antioxidante, desta forma não permitindo alterações significativas nos níveis de IgG anti-oxLDL.

HIPERTENSÃO ARTERIAL

OxLDL e anticorpos anti-oxLDL foram detectados no plasma de pacientes hipertensos, podendo sugerir a participação do sistema imune adaptativo. O tratamento anti-hipertensivo poderia reduzir o estímulo oxidativo e elevar o nível de anticorpos anti-oxLDL.

Brandão et al (28) em estudo recentemente publicado , enfocando o tratamento anti-hipertensivo de forma randomizada , utilizaram Inibidores da enzima de conversão da angiotensina e outros 2 diuréticos em 3 grupos de pacientes em estágio 1 e em prevenção primária para doença coronária. Após 12 semanas verificaram com o controle da hipertensão, aumento nos níveis de anticorpos anti-oxLDL e concluíram que este aumento pode ser protetor, bem como o anticorpo pode ser um potencial biomarcador no acompanhamento do tratamento com anti-hipertensivo.

SÍNDROMES ESTÁVEIS E INSTÁVEIS

A presença de anticorpos anti-oxLDL nas doenças cardiovasculares é fato notório, porém não está bem esclarecido o real papel do sistema imunológico, representado pelo stress oxidativo sobre a gênese e evolução da aterosclerose coronariana.

Em estudo com pacientes em situações clínicas estáveis, tais como hipertensão arterial controlada, e instáveis, como a síndrome coronária aguda, o comportamento destes anticorpos diferiu de forma significativa. Santos et. al. (29), observaram que em pacientes com hipertensão controlada e com menor risco cardiovascular, os títulos de anticorpos anti-oxLDL estavam elevados quando comparados com aqueles observados em pacientes com síndrome coronária aguda e concluem que a elevação dos níveis circulantes destes anticorpos poderia ser fator protetor frente à aterosclerose.

Já em outro estudo, Soltesz et al (30), observaram que pacientes com síndrome coronária aguda apresentavam maiores títulos de anticorpos anti-oxLDL quando comparados a pacientes estáveis, porém sem diferença estatística, talvez por motivos metodológicos. Ainda os autores concluem que a oxLDL é um fator importante na análise de pacientes com doença coronária aguda, não podendo especificar se, anticorpos elevados em ambos os grupos têm alguma participação neste tipo de doença aterosclerótica.

 NUTRIÇÃO e ANTICORPOS ANTI-oxLDL

A incidência de aterosclerose pode ser modificada pelo tipo de dieta ingerida diariamente. A maior ingestão de proteínas de origem vegetal tem efeito benéfico, mas o mecanismo através do qual este fato ocorre ainda permanece não esclarecido. Tem se comentado da importância da participação da oxLDL, bem como dos anticorpos anti-oxLDL para a explicação deste mecanismo fisiopatológico.

Sanches et al (31), estudaram adolescentes de ambos os sexos do ponto de vista ponderal , perfil lipídico e níveis de anticorpos anti-oxLDL . Verificou-se que o risco cardiovascular estava mais alto nos adolescentes obesos. Nos indivíduos que apresentavam sobrepeso e obesidade, os anticorpos anti-oxLDL encontravam-se mais elevados quando comparados ao grupo controle. Os autores concluem que os anticorpos anti-oxLDL podem ser considerados potenciais marcadores de risco para distúrbios metabólicos.

Em estudo experimental em coelhos, os autores administraram dieta rica em colesterol complementada com caseína (proteína animal) ou complementada com proteína de soja (proteína vegetal) por 2 meses. No grupo complementado com caseína houve aumento nos níveis de anticorpos anti-oxLDL após 60 dias e no grupo com soja o aparecimento de anticorpos anti-oxLDL minimamente oxidados. Os autores concluem da importância dos dois tipos de dieta alimentar utilizados na indução da aterosclerose e da relevância da resposta imunológica na patogênese da aterosclerose sistêmica (17)

POLUIÇÃO ATMOSFÉRICA E ANTICORPOS ANTI-oxLDL

Estudos epidemiológicos alertam sobre o aumento do risco cardiovascular em seres humanos que vivem em grandes centros urbanos, como a cidade de São Paulo, que apresenta altos índices de poluição atmosférica. Além destas informações sabe-se que na cidade de São Paulo existem correlações entre a poluição atmosférica e variação da freqüência cardíaca, presença de angina do peito, infarto agudo do miocárdio e disfunção endotelial.

 Soares et al. (32), avaliaram o impacto da poluição atmosférica sobre ratos hiperlipidêmicos por 4 meses. A poluição atmosférica aumentou o grau de oxidação da LDL, assim como os níveis de anticorpos anti-oxLDL e dos anticorpos anti-apoB100. Um fato interessante observado neste estudo é de que os níveis dos anticorpos dosados estavam mais elevados no grupo submetido à alimentação rica em colesterol independentemente da qualidade do ar. Por outro lado, ao avaliar a aorta destes animais, foi observado um maior espessamento arterial no grupo submetido à dieta rica em colesterol e exposto à poluição atmosférica. Concluem os autores que a poluição atmosférica exacerba a oxidação das LDL, a aterogênese e a remodelação vascular, em ratos hiperlipidêmicos. Além disso, os autores destacam a participação consistente do sistema imune nas variáveis observadas.

TABAGISMO

O efeito do fumo ainda não está totalmente esclarecido no tocante à interação deste fator de risco e a oxidação das LDL. Zaratin et al. (14) discutem em estudo realizado com indivíduos normolipêmicos e fumantes que, os imuno-complexos são marcadores da aterosclerose e podem modificar os títulos de anticorpos anti-oxLDL. Além disso, os autores confirmam que os títulos de anticorpos anti-oxLDL podem variar ao longo do estabelecimento da aterosclerose colaborando com a formação e a estabilidade das placas.

AUTO-IMUNIDADE e ANTICORPOS ANTI-oxLDL

Sherer et al. (33) avaliaram os níveis de anticorpos anti-fosfolípides e anti-oxLDL em pacientes com artrite reumatóide. Foi observado a presença de IgG anti-cardiolipina em 1/5 dos pacientes portadores de artrite reumatóide mas que não apresentavam manifestações clínicas da Síndrome Anti-fosfolipídica. Os autores recomendam que se avalie se a presença de anticorpos anti-cardiolipina representam maior risco de trombose e aterosclerose nestes pacientes. Ainda neste estudo, houve correlação entre os níveis de anticorpos anti-cardiolipina e a detecção de anticorpos anti-oxLDL. Por outro lado Becarevic et al.(34), observaram que na Síndrome anti-fosfolipídica primária, a concentração lipídica foi melhor marcador para a aterosclerose do que os níveis de anticorpos anti-oxLDL.

Em pacientes com vasculite geralmente o processo aterosclerótico é importante e são detectados altos níveis de anticorpos anti-oxLDL (35). Por outro lado Sherer et al., (36), não observaram níveis elevados de anticorpos anti-oxLDL em pacientes com vasculite necrotizante e concluem que estes pacientes mesmo com diferentes graus de vasculite apresentam padrões similares de aterosclerose.

Em pacientes com doença lúpica (37) não foram correlacionados os níveis de anticorpos anti-oxLDL (IgG ou IgM) com o espessamento da camada íntima-média. Os autores sugerem que outros fatores da parede arterial poderiam estar atuando sobre as alterações sorológicas no lúpus eritematoso sistêmico e que apenas os níveis de IgG anti-oxLDL contribuem para a evolução da aterosclerose neste tipo de paciente.

Frostergard (38) cita que, quando a LDL sofre oxidação, neo-epítopos se formam, entre eles a fosforilcolina que não tem ação imunológica. Porém ao se formarem anticorpos anti-fosforilcolina verifica-se que, altos níveis de anticorpos anti-fosforilcolina são fatores protetores para a aterosclerose.

INFECÇÕES AGUDAS E CRÔNICAS

Vários estímulos patogênicos indesejáveis podem promover lesão vascular que podem cessar com a interrupção dos estímulos danosos que levaram a estas lesões. As infecções apresentam estímulos lesivos ao organismo podendo estabelecer um cenário para o desenvolvimento da aterosclerose. Em infecções agudas e crônicas se observam respostas inflamatórias e auto-imunes que podem iniciar e manter quadros vasculares obstrutivos.

Na periodontite crônica, Schenkein et al. (39), detectaram anticorpos anti-oxLDL em apenas 25% dos pacientes. Os autores concluem que a flora bucal pode atuar como fonte de antígenos para a produção desses anticorpos, mediando assim reações imunes relevantes para o sistema cardiovascular. Mais recentemente, Monteiro et al. (40) em estudo avaliando pacientes com periodontite, verificaram que os níveis de anticorpos anti-oxLDL , bem como o número de neutrófilos encontravam-se elevados neste grupo de pacientes. Os níveis de triglicérides e de HDL foram significativamente mais altos e mais baixos respectivamente, nos pacientes com periodontite quando comparados ao grupo controle (sadios). Os demais lípides comumente dosados não apresentaram diferença significativa entre os grupos. Os autores concluem que devido aos dados encontrados há uma forte correlação entre o risco cardiovascular para aterosclerose e pacientes com periodontite crônica.

Infecções em crianças e adolescentes parecem ser acompanhadas de um aumento na oxidação das LDL e diminuição de HDL-colesterol. Estas alterações oxidativas e lipídicas podem ocorrer com o espessamento da camada intima-média das artérias carótidas. Estes dados sugerem que, infecções na infância podem estar associadas a um maior risco para o desenvolvimento da aterosclerose.

Mayr et al. (41) estudaram a interação imunológica da E. coli, C. pneumoniae, H. Pylori, e Citomegalovírus na formação de anticorpos anti-oxLDL e sua correlação com a aterosclerose carotídea. Foi demonstrado associação entre marcadores de oxLDL e infecções já citadas . Os anticorpos IgG e IgM anti-oxLDL não foram preditores de aterosclerose em artérias carótidas .

DROGAS CÁRDIO-TÓXICAS

Neste tema é interessante abordar a importância dos agentes retrovirais no tratamento de pacientes portadores do vírus HIV, uma vez que há ligação importante entre o uso destes agentes e a aterogênese. Ronchini et al. (42) administraram terapêutica retroviral altamente efetiva para pacientes com HIV e dosaram as mLDL neste grupo de pacientes bem como verificaram sua contribuição para a aterosclerose. Acredita-se que os anticorpos circulantes anti-mLDL seriam marcadores indiretos da presença de mLDL na parede arterial. Neste estudo foi verificada redução dos níveis de anticorpos tanto no grupo que apresentava lipodistrofia como naquele com efeito imunossupressor decorrente do agente retroviral. Não se pode concluir se estes achados poderiam acelerar o aparecimento de cardiopatia isquêmica neste grupo de pacientes submetidos a tratamento com agentes retrovirais.

**COMENTÁRIOS E PERSPECTIVAS**

No tocante à oxidação das LDL, a microscopia eletrônica de transmissão mostrou, em estudos com Cu2+, que há formação de pontes entre as partículas de LDL, sugerindo que o processo oxidativo poderia causar a fusão da mesma. Por ressonância nuclear magnética, verificou-se que a oxidação das LDL por Cu2+ não leva à fusão, mas sim à agregação destas partículas, sendo este método de maior relevância em relação à microscopia eletrônica de transmissão. Em experiência com Varredura-Z realizada com LDL nativa e LDL oxidada com Cu2+,foi observado que as propriedades ópticas não lineares forneciam resultados muito diferentes, mostrando que cada lipoproteína possui uma “impressão digital” própria (43).

As LDL moderadamente oxidadas agregadas, acetiladas e ligadas aos macrófagos interagem com os quilomicrons, aumentando a sua captação e fagocitose através de mecanismos actino-dependentes, receptores scavenger e pela lipólise mediada pela lípase lipoproteica. A Cu2+LDL provoca a diminuição da captação de quilomicrons pelos macrófagos devido à menor afinidade da lipoproteína à lípase lipoprotéica. Verificou-se que os macrófagos fagocitam em tempo real, maior quantidade de formas agregadas de LDL do que acetiladas ou oxidadas. Este dado confirma os resultados apresentados por Gomez, S.L. e colaboradores acima citado (44).

A oxLDL pode-se difundir no compartimento extravascular, em áreas próximas e não somente na microcirculação. A permeabilidade da oxLDL está diretamente relacionada à atividade do fator de agregação plaquetária. Fragmentos protéicos contidos na oxLDL contribuem também para o aumento da permeabilidade vascular incrementando desta forma a lesão aterosclerótica (45).

Usualmente se determina o LDL-colesterol pela fórmula de Friedewald. O uso de Európio (Eu), um íon em sua forma trivalente, ligado à clortetraciclina (Ct), forma um complexo ionizado que permite a dosagem mais precisa e em tempo real da LDL-colesterol. Este fato deve-se à luminescência emitida por este íon, que é incrementada na presença de maiores concentrações de LDL plasmáticas (46).

O termo biomarcador é a fusão/síntese de duas palavras: biológico e marcador. Atualmente novas metodologias/técnicas para a detecção de marcadores biológicos incluindo mLDL tem sido estudadas. O melhor conhecimento dessas técnicas ampliará a possibilidade de detecção e quantificação dos níveis de mLDL plasmática circulante, bem como o entendimento de sua interação com a parede arterial. Avanços na nanotecnologia apresentarão novos dados e melhor entendimento para a área da cardio-imunologia.

Assim como as mLDL e seus anticorpos anti-mLDL estão altamente ligados à patogênese da aterosclerose, a prospecção das propriedades biológicas e biofísicas da mLDL e o papel desses anticorpos proporcionarão à comunidade médica mais uma importante ferramenta para o diagnóstico.

Entretanto existe um importante obstáculo, a heterogeneicidade da mLDL. Analisando de forma metafórica, podemos comparar este biomarcador a uma verdadeira *feijoada* i.e., uma mistura de proteínas e lípides que mantêm uma estrutura tridimensional. Se por acaso o conteúdo se dispersar ocorrerão modificações secundárias e desta forma não seremos capazes de reconhecer sua estrutura original.

Outros estudos poderão demonstrar, a atomização de sub-populações ou de componentes modificados da mLDL e sua ação biológica contribuindo assim de forma significante para o entendimento do processo aterosclerótico. O papel dos anticorpos citados, na proteção destes efeitos será futuramente esclarecido.

 A correlação entre mLDL e a doença aterosclerótica deve ser ainda estabelecida por protocolos de estudos longitudinais e horizontais, incluindo não somente a prevenção/intervenção cardiovascular bem como a doença em si.

Em conclusão, o cardiologista atualmente conta com um amplo *repertoire* de biomarcadores para a avaliação dos pacientes. Existe uma questão crucial que ainda permanece não esclarecida: o quanto a detecção da mLDL e anti-mLDL circulantes contribuirá para o diagnóstico e evolução da doença. A aplicação destes métodos ainda se encontra em sua fase inicial, no entanto considerando o melhor conhecimento biológico da ação dos anticorpos, os resultados verificados até o momento nos levam a acreditar, que o conceito é promissor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ross, R., *The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s.* Nature, 1993. **362**(6423): p. 801-9.

2. Hansson, G.K., A.K. Robertson, and C. Soderberg-Naucler, *Inflammation and atherosclerosis.* Annu Rev Pathol, 2006. **1**: p. 297-329.

3. Hansson, G.K. and P. Libby, *The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword.* Nat Rev Immunol, 2006. **6**(7): p. 508-19.

4. Fan, J. and T. Watanabe, *Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis.* J Atheroscler Thromb, 2003. **10**(2): p. 63-71.

5. [Holvoet P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Holvoet%20P%22%5BAuthor%5D), [Vanhaecke J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Vanhaecke%20J%22%5BAuthor%5D), [Janssens S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Janssens%20S%22%5BAuthor%5D), [Van de Werf F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Van%20de%20Werf%20F%22%5BAuthor%5D), [Collen D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Collen%20D%22%5BAuthor%5D). *Oxidized LDL and malondialdehyde-modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease.* Circulation, 1998. **98**(15): p. 1487-94.

6. [Toshima S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Toshima%20S%22%5BAuthor%5D), [Hasegawa A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Hasegawa%20A%22%5BAuthor%5D), [Kurabayashi M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Kurabayashi%20M%22%5BAuthor%5D), [Itabe H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Itabe%20H%22%5BAuthor%5D), [Takano T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Takano%20T%22%5BAuthor%5D), [Sugano J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Sugano%20J%22%5BAuthor%5D), [Shimamura K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Shimamura%20K%22%5BAuthor%5D) et al *Circulating oxidized low density lipoprotein levels. A biochemical risk marker for coronary heart disease.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000. **20**(10): p. 2243-7.

7. Witztum, J.L. and D. Steinberg, *Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis.* J Clin Invest, 1991. **88**(6): p. 1785-92.

8. [Mauriello A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Mauriello%20A%22%5BAuthor%5D), [Sangiorgi G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Sangiorgi%20G%22%5BAuthor%5D), [Fratoni S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Fratoni%20S%22%5BAuthor%5D), [Palmieri G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Palmieri%20G%22%5BAuthor%5D), [Bonanno E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Bonanno%20E%22%5BAuthor%5D), [Anemona L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Anemona%20L%22%5BAuthor%5D). *Diffuse and active inflammation occurs in both vulnerable and stable plaques of the entire coronary tree: a histopathologic study of patients dying of acute myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(10): p. 1585-93.

9. Virmani, R. *Pathology of the unstable plaque.* Prog Cardiovasc Dis, 2002. **44**(5): p. 349-56

10. Carvalho,M.D.T, Vendrami CMV, Ketelhuth DFJ, Yamashiro-Kanashiro EH, Goto H, Gidlund M *High-density lipoprotein inhibits the uptake of modified low-density lipoprotein and the expression of CD36 and FcγRI.* Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 2010, In Press.

11. [Esterbauer H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Esterbauer%20H%22%5BAuthor%5D), [Gebicki J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Gebicki%20J%22%5BAuthor%5D), [Puhl H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Puhl%20H%22%5BAuthor%5D), [Jürgens G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22J%C3%BCrgens%20G%22%5BAuthor%5D). *The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL.* Free Radic Biol Med, 1992. **13**(4): p. 341-90.

12. Molavi, B. and J.L. Mehta, *Oxidative stress in cardiovascular disease: molecular basis of its deleterious effects, its detection, and therapeutic considerations.* Curr Opin Cardiol, 2004. **19**(5): p. 488-93.

 13. [Fernvik EC](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Fernvik%20EC%22%5BAuthor%5D), [Ketelhuth DF](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Ketelhuth%20DF%22%5BAuthor%5D), [Russo M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Russo%20M%22%5BAuthor%5D), [Gidlund M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Gidlund%20M%22%5BAuthor%5D). *The autoantibody repertoire against copper – or macrophage - modified LDL differs in normolipidemics and hypercholesterolemic patients.* J Clin Immunol, 2004. **24**(2): p. 170-6

14. [Zaratin A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Zaratin%20A%22%5BAuthor%5D), [Gidlund M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Gidlund%20M%22%5BAuthor%5D), [Boschcov P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Boschcov%20P%22%5BAuthor%5D), [Castilho L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Castilho%20L%22%5BAuthor%5D), [de Faria EC](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22de%20Faria%20EC%22%5BAuthor%5D)., *Antibodies against oxidized low-density lipoprotein in normolipidemic smokers.* Am J Cardiol, 2002. **90**(6): p. 651-3.

15. Parthasarathy, S. *Oxidized low-density lipoprotein.* Methods Mol Biol, 2010. **610**: p. 403-17.

16. [Caulfield MP](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Caulfield%20MP%22%5BAuthor%5D), [Li S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Li%20S%22%5BAuthor%5D), [Lee G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Lee%20G%22%5BAuthor%5D), [Blanche PJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Blanche%20PJ%22%5BAuthor%5D), [Salameh WA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Salameh%20WA%22%5BAuthor%5D), [Benner WH](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Benner%20WH%22%5BAuthor%5D).*Direct determination of lipoprotein particle sizes and concentrations by ion mobility analysis.* Clin Chem, 2008. **54**(8): p. 1307-16

17. [Damasceno NR](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Damasceno%20NR%22%5BAuthor%5D), [Goto H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Goto%20H%22%5BAuthor%5D), [Rodrigues FM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Rodrigues%20FM%22%5BAuthor%5D), [Dias CT](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Dias%20CT%22%5BAuthor%5D), [Okawabata FS](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Okawabata%20FS%22%5BAuthor%5D), [Abdalla DS](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Abdalla%20DS%22%5BAuthor%5D), [Gidlund M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Gidlund%20M%22%5BAuthor%5D), *Soy protein isolate reduces the oxidizability of LDL and the generation of oxidized LDL autoantibodies in rabbits with diet-induced atherosclerosis.* J Nutr, 2000. **130**(11): p. 2641-7.

18. [Oliveira JA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Oliveira%20JA%22%5BAuthor%5D), [Sevanian A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Sevanian%20A%22%5BAuthor%5D), [Rodrigues RJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Rodrigues%20RJ%22%5BAuthor%5D), [Apolinário E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Apolin%C3%A1rio%20E%22%5BAuthor%5D), [Abdalla DS](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Abdalla%20DS%22%5BAuthor%5D). *Minimally modified electronegative LDL and its autoantibodies in acute and chronic coronary syndromes.* Clin Biochem, 2006. **39**(7): p. 708-14.

19. [Frostegård J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Frosteg%C3%A5rd%20J%22%5BAuthor%5D), [Nilsson J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Nilsson%20J%22%5BAuthor%5D), [Haegerstrand A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Haegerstrand%20A%22%5BAuthor%5D), [Hamsten A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Hamsten%20A%22%5BAuthor%5D), [Wigzell H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Wigzell%20H%22%5BAuthor%5D), [Gidlund M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Gidlund%20M%22%5BAuthor%5D).*Oxidized low density lipoprotein induces differentiation and adhesion of human monocytes and the monocytic cell line U937.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1990. **87**(3): p. 904-8.

20. [Shoji T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Shoji%20T%22%5BAuthor%5D), [Nishizawa Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Nishizawa%20Y%22%5BAuthor%5D), [Fukumoto M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Fukumoto%20M%22%5BAuthor%5D), [Shimamura K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Shimamura%20K%22%5BAuthor%5D), [Kimura J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Kimura%20J%22%5BAuthor%5D), [Kanda H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Kanda%20H%22%5BAuthor%5D), [Emoto M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Emoto%20M%22%5BAuthor%5D), [Kawagishi T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Kawagishi%20T%22%5BAuthor%5D), [Morii H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Morii%20H%22%5BAuthor%5D). *Inverse relationship between circulating oxidized low density lipoprotein (oxLDL) and anti-oxLDL antibody levels in healthy subjects.* Atherosclerosis, 2000. **148**(1): p. 171-7.

21. [Fukumoto M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Fukumoto%20M%22%5BAuthor%5D), [Shoji T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Shoji%20T%22%5BAuthor%5D), [Emoto M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Emoto%20M%22%5BAuthor%5D), [Kawagishi T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Kawagishi%20T%22%5BAuthor%5D), [Okuno Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Okuno%20Y%22%5BAuthor%5D), [Nishizawa Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Nishizawa%20Y%22%5BAuthor%5D). *Antibodies against oxidized LDL and carotid artery intima-media thickness in a healthy population.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000. **20**(3): p. 703-7

22. [Kassi E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Kassi%20E%22%5BAuthor%5D), [Dalamaga M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Dalamaga%20M%22%5BAuthor%5D), [Faviou E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Faviou%20E%22%5BAuthor%5D), [Hroussalas G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Hroussalas%20G%22%5BAuthor%5D), [Kazanis K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Kazanis%20K%22%5BAuthor%5D), [Nounopoulos Ch](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Nounopoulos%20Ch%22%5BAuthor%5D), [Dionyssiou-Asteriou A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Dionyssiou-Asteriou%20A%22%5BAuthor%5D). *Circulating oxidized LDL levels, current smoking and obesity in postmenopausal women.* Atherosclerosis, 2009. **205**(1): p. 279-83.

23. [Uint L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Uint%20L%22%5BAuthor%5D), [Gebara OC](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Gebara%20OC%22%5BAuthor%5D), [Pinto LB](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Pinto%20LB%22%5BAuthor%5D), [Wajngarten M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Wajngarten%20M%22%5BAuthor%5D), [Boschcov P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Boschcov%20P%22%5BAuthor%5D), [da Luz PL](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22da%20Luz%20PL%22%5BAuthor%5D), [Gidlund M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Gidlund%20M%22%5BAuthor%5D). *Hormone replacement therapy increases levels of antibodies against heat shock protein 65 and certain species of oxidized low density lipoprotein.* Braz J Med Biol Res, 2003. **36**(4): p. 491-4.

24. [Barud W](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Barud%20W%22%5BAuthor%5D), [Palusiński R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Palusi%C5%84ski%20R%22%5BAuthor%5D), [Bełtowski J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Be%C5%82towski%20J%22%5BAuthor%5D), [Wójcicka G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22W%C3%B3jcicka%20G%22%5BAuthor%5D). *Inverse relationship between total testosterone and anti-oxidized low density lipoprotein antibody levels in ageing males.* Atherosclerosis, 2002. **164**(2): p. 283-8

25. [Garrido-Sánchez L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Garrido-S%C3%A1nchez%20L%22%5BAuthor%5D), [García-Almeida JM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Garc%C3%ADa-Almeida%20JM%22%5BAuthor%5D), [García-Serrano S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Garc%C3%ADa-Serrano%20S%22%5BAuthor%5D), [Cardona I](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Cardona%20I%22%5BAuthor%5D), [García-Arnes J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Garc%C3%ADa-Arnes%20J%22%5BAuthor%5D), et al *Improved carbohydrate metabolism after bariatric surgery raises antioxidized LDL antibody levels in morbidly obese patients.* Diabetes Care, 2008. **31**(12): p. 2258-64

26. [Piarulli F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Piarulli%20F%22%5BAuthor%5D), [Lapolla A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Lapolla%20A%22%5BAuthor%5D), [Sartore G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Sartore%20G%22%5BAuthor%5D), [Rossetti C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Rossetti%20C%22%5BAuthor%5D), [Bax G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Bax%20G%22%5BAuthor%5D), [Noale M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Noale%20M%22%5BAuthor%5D), [Minicuci N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Minicuci%20N%22%5BAuthor%5D). et al *Autoantibodies against oxidized LDLs and atherosclerosis in type 2 diabetes.* Diabetes Care, 2005. **28**(3): p. 653-7.

27. [Lopez LR](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Lopez%20LR%22%5BAuthor%5D), [Hurley BL](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Hurley%20BL%22%5BAuthor%5D), [Simpson DF](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Simpson%20DF%22%5BAuthor%5D), [Matsuura E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Matsuura%20E%22%5BAuthor%5D). *Oxidized low-density lipoprotein/beta2-glycoprotein I complexes and autoantibodies in patients with type 2 diabetes mellitus.* Ann N Y Acad Sci, 2005. **1051**: p. 97-103

28. [Brandão SA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Brand%C3%A3o%20SA%22%5BAuthor%5D), [Izar Cde O](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Izar%20Cde%20O%22%5BAuthor%5D), [Fischer SM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Fischer%20SM%22%5BAuthor%5D), [Santos AO](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Santos%20AO%22%5BAuthor%5D), [Monteiro CM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Monteiro%20CM%22%5BAuthor%5D), [Póvoa RM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22P%C3%B3voa%20RM%22%5BAuthor%5D), et al. *Early increase in autoantibodies against human oxidized low-density lipoprotein in hypertensive patients after blood pressure control.* Am J Hypertens, 2010. **23**(2): p. 208-14.

29. [Santos AO](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Santos%20AO%22%5BAuthor%5D), [Fonseca FA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Fonseca%20FA%22%5BAuthor%5D), [Fischer SM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Fischer%20SM%22%5BAuthor%5D), [Monteiro CM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Monteiro%20CM%22%5BAuthor%5D), [Brandão SA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Brand%C3%A3o%20SA%22%5BAuthor%5D), [Póvoa RM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22P%C3%B3voa%20RM%22%5BAuthor%5D), [Bombig MT](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Bombig%20MT%22%5BAuthor%5D) et al *High circulating autoantibodies against human oxidized low-density lipoprotein are related to stable and lower titers to unstable clinical situation.* Clin Chim Acta, 2009. **406**(1-2): p. 113-8.

30. [Soltesz P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Soltesz%20P%22%5BAuthor%5D), [Veres K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Veres%20K%22%5BAuthor%5D), [Laczik R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Laczik%20R%22%5BAuthor%5D), [Der H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Der%20H%22%5BAuthor%5D), [Csipo I](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Csipo%20I%22%5BAuthor%5D), [Timar O](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Timar%20O%22%5BAuthor%5D), et al. *Evaluation of antibodies to oxidized low-density lipoprotein and assessment of C-reactive protein in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease.* Thromb Haemost, 2007. **98**(2): p. 413-9.

31. [Sanches LB](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Sanches%20LB%22%5BAuthor%5D), [da Silva IT](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22da%20Silva%20IT%22%5BAuthor%5D), [Paz AF](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Paz%20AF%22%5BAuthor%5D), [Fisberg M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Fisberg%20M%22%5BAuthor%5D), [Cintra IP](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Cintra%20IP%22%5BAuthor%5D), [Villar BS](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Villar%20BS%22%5BAuthor%5D), [Damasceno NR](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Damasceno%20NR%22%5BAuthor%5D). *Anti-oxLDL autoantibodies and their correlation with lipid profile and nutritional status in adolescents.* J Pediatr (Rio J), 2008. **84**(3): p. 258-63.

32. [Soares SR](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Soares%20SR%22%5BAuthor%5D), [Carvalho-Oliveira R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Carvalho-Oliveira%20R%22%5BAuthor%5D), [Ramos-Sanchez E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Ramos-Sanchez%20E%22%5BAuthor%5D), [Catanozi S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Catanozi%20S%22%5BAuthor%5D), [da Silva LF](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22da%20Silva%20LF%22%5BAuthor%5D), [Mauad T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Mauad%20T%22%5BAuthor%5D), et al., *Air pollution and antibodies against modified lipoproteins are associated with atherosclerosis and vascular remodeling in hyperlipemic mice.* Atherosclerosis, 2009. **207**(2): p. 368-73

33. [Sherer Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Sherer%20Y%22%5BAuthor%5D), [Gerli R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Gerli%20R%22%5BAuthor%5D), [Vaudo G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Vaudo%20G%22%5BAuthor%5D), [Schillaci G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Schillaci%20G%22%5BAuthor%5D), [Gilburd B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Gilburd%20B%22%5BAuthor%5D), [Giordano A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Giordano%20A%22%5BAuthor%5D), et al., *Prevalence of antiphospholipid and antioxidized low-density lipoprotein antibodies in rheumatoid arthritis.* Ann N Y Acad Sci, 2005. **1051**: p. 299-303.

34. [Bećarević M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Be%C4%87arevi%C4%87%20M%22%5BAuthor%5D), [Andrejević S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Andrejevi%C4%87%20S%22%5BAuthor%5D), [Miljić P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Milji%C4%87%20P%22%5BAuthor%5D), [Bonaci-Nikolić B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Bonaci-Nikoli%C4%87%20B%22%5BAuthor%5D), [Majkić-Singh N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Majki%C4%87-Singh%20N%22%5BAuthor%5D). *Serum lipids and anti-oxidized LDL antibodies in primary antiphospholipid syndrome.* Clin Exp Rheumatol, 2007. **25**(3): p. 361-6.

35. [Slot MC](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Slot%20MC%22%5BAuthor%5D), [Theunissen R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Theunissen%20R%22%5BAuthor%5D), [van Paassen P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22van%20Paassen%20P%22%5BAuthor%5D), [Damoiseaux JG](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Damoiseaux%20JG%22%5BAuthor%5D), [Cohen Tervaert JW](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Cohen%20Tervaert%20JW%22%5BAuthor%5D); [Limburg Nephrology Working Group](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Limburg%20Nephrology%20Working%20Group%22%5BCorporate%20Author%5D). *Anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies in myeloperoxidase-positive vasculitis patients preferentially recognize hypochlorite-modified low density lipoproteins.* Clin Exp Immunol, 2007. **149**(2): p. 257-64

36. [Maggi E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Maggi%20E%22%5BAuthor%5D), [Bellazzi R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Bellazzi%20R%22%5BAuthor%5D), [Gazo A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Gazo%20A%22%5BAuthor%5D), [Seccia M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Seccia%20M%22%5BAuthor%5D), [Bellomo G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Bellomo%20G%22%5BAuthor%5D)., *Autoantibodies against oxidatively-modified LDL in uremic patients undergoing dialysis.* Kidney Int, 1994. **46**(3): p. 869-76.

1. [Lopez LR](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Lopez%20LR%22%5BAuthor%5D), [Salazar-Paramo M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Salazar-Paramo%20M%22%5BAuthor%5D), [Palafox-Sanchez C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Palafox-Sanchez%20C%22%5BAuthor%5D), [Hurley BL](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Hurley%20BL%22%5BAuthor%5D), [Matsuura E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Matsuura%20E%22%5BAuthor%5D), [Garcia-De La Torre I](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Garcia-De%20La%20Torre%20I%22%5BAuthor%5D). *Oxidized low-density lipoprotein and beta2-glycoprotein I in patients with systemic lupus erythematosus and increased carotid intima-media thickness: implications in autoimmune-mediated atherosclerosis.* Lupus, 2006. **15**(2): p. 80-6
2. Frostegard, J., *Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease.* Lupus, 2008. **17**(5): p. 364-7.
3. [Schenkein HA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Schenkein%20HA%22%5BAuthor%5D), [Berry CR](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Berry%20CR%22%5BAuthor%5D), [Burmeister JA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Burmeister%20JA%22%5BAuthor%5D), [Brooks CN](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Brooks%20CN%22%5BAuthor%5D), [Best AM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Best%20AM%22%5BAuthor%5D), [Tew JG](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Tew%20JG%22%5BAuthor%5D). *Locally produced anti-phosphorylcholine and anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies in gingival crevicular fluid from aggressive periodontitis patients.* J Periodontol, 2004. **75**(1): p. 146-53.
4. [Monteiro AM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Monteiro%20AM%22%5BAuthor%5D), [Jardini MA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Jardini%20MA%22%5BAuthor%5D), [Alves S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Alves%20S%22%5BAuthor%5D), [Giampaoli V](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Giampaoli%20V%22%5BAuthor%5D), [Aubin EC](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Aubin%20EC%22%5BAuthor%5D), [Figueiredo Neto AM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Figueiredo%20Neto%20AM%22%5BAuthor%5D). *Cardiovascular disease parameters in periodontitis.* J Periodontol, 2009. **80**(3): p. 378-88
5. [Mayr M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Mayr%20M%22%5BAuthor%5D), [Kiechl S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Kiechl%20S%22%5BAuthor%5D), [Tsimikas S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Tsimikas%20S%22%5BAuthor%5D), [Miller E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Miller%20E%22%5BAuthor%5D), [Sheldon J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Sheldon%20J%22%5BAuthor%5D), [Willeit J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Willeit%20J%22%5BAuthor%5D), [Witztum JL](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Witztum%20JL%22%5BAuthor%5D), [Xu Q](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Xu%20Q%22%5BAuthor%5D). *Oxidized low-density lipoprotein autoantibodies, chronic infections, and carotid atherosclerosis in a population-based study.* J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(12): p. 2436-43
6. [Ronchini KR](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Ronchini%20KR%22%5BAuthor%5D), [Duarte AJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Duarte%20AJ%22%5BAuthor%5D), [Casseb JS](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Casseb%20JS%22%5BAuthor%5D), [Gidlund M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Gidlund%20M%22%5BAuthor%5D). *Cardiovascular complications and increased levels of circulating modified low density lipoprotein in HIV patients and patients with lipodystrophy.* Braz J Med Biol Res, 2004. **37**(1): p. 119-22.
7. [Maggi E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Maggi%20E%22%5BAuthor%5D), [Bellazzi R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Bellazzi%20R%22%5BAuthor%5D), [Gazo A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Gazo%20A%22%5BAuthor%5D), [Seccia M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Seccia%20M%22%5BAuthor%5D), [Bellomo G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Bellomo%20G%22%5BAuthor%5D). *Autoantibodies against oxidatively-modified LDL in uremic patients undergoing dialysis.* Kidney Int, 1994. **46**(3): p. 869-7
8. [Gómez SL](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22G%C3%B3mez%20SL%22%5BAuthor%5D), Monteiro AM, Rabbani SR, Bloiser AC, Carneiro SM, Alves S. Cu and Fe ions-mediated of low density lipoprotein studies by NMR, TEM and Z-scan tcheniqueChemestry and Physics of Lipids,2004
9. [Carvalho MD](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Carvalho%20MD%22%5BAuthor%5D), [Harada LM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Harada%20LM%22%5BAuthor%5D), [Gidlund M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Gidlund%20M%22%5BAuthor%5D), [Ketelhuth DF](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Ketelhuth%20DF%22%5BAuthor%5D), [Boschcov P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Boschcov%20P%22%5BAuthor%5D), [Quintão EC](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Quint%C3%A3o%20EC%22%5BAuthor%5D). *Macrophages take up triacylglycerol-rich emulsions at a faster rate upon co-incubation with native and modified LDL: An investigation on the role of natural chylomicrons in atherosclerosis.* J Cell Biochem, 2002. **84**(2): p. 309-23.
10. [Svensjö E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Svensj%C3%B6%20E%22%5BAuthor%5D), [Boschcov P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Boschcov%20P%22%5BAuthor%5D), [Ketelhuth DF](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Ketelhuth%20DF%22%5BAuthor%5D), [Jancar S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Jancar%20S%22%5BAuthor%5D), [Gidlund M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Gidlund%20M%22%5BAuthor%5D). *Increased microvascular permeability in the hamster cheek pouch induced by oxidized low density lipoprotein (oxLDL) and some fragmented apolipoprotein B proteins.* Inflamm Res, 2003. **52**(5): p. 215-20
11. [Teixeira LD](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Teixeira%20LD%22%5BAuthor%5D), [Grasso AN](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Grasso%20AN%22%5BAuthor%5D), [Monteiro AM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Monteiro%20AM%22%5BAuthor%5D), [Neto AM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Neto%20AM%22%5BAuthor%5D), [Vieira ND Jr](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Vieira%20ND%20Jr%22%5BAuthor%5D), [Gidlund M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Gidlund%20M%22%5BAuthor%5D). *Enhancement on the Europium emission band of Europium chlortetracycline* *complex in the presence of LDL.* Analytical Biochemistry, 2010, In Press