

Enfoque: Inflamación y control del riesgo cardiovascular: hacia un nuevo paradigma (II)

Terapias antiinflamatorias para la enfermedad cardiovascular: vías de señalización y mecanismos



Sergio Martínez-Hervás^{a,b,c} y Herminia González-Navarro^{b,c,d,*}

^aServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario, Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

^bInstituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España

^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Madrid, España

^dDepartamento de Didáctica de las Ciencias Sociales y Experimentales, Universidad de Valencia, Valencia, España

Historia del artículo:

On-line el 3 de agosto de 2019

Palabras clave:

Antiinflamatorio

Terapia

Citocina

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son una manifestación clínica de la aterosclerosis, una enfermedad inflamatoria que se agrava en presencia de diferentes factores de riesgo como la dislipemia o la diabetes mellitus tipo 2. Los eventos cardiovasculares agudos son resultado de un proceso inflamatorio crónico no resuelto que facilita la rotura de placas inestables. Los tratamientos existentes reducen los factores de riesgo, pero no previenen los eventos isquémicos recurrentes en pacientes con riesgo residual inflamatorio caracterizado por altas concentraciones de proteína C reactiva. Una mejor comprensión del papel de la inmunidad innata y adaptativa en la aterosclerosis ha llevado a la investigación de tratamientos antiinflamatorios para la ECV. Algunos ensayos clínicos consisten en la evaluación de dosis bajas de fármacos diseñados para otras enfermedades inflamatorias sistémicas con alto riesgo de ECV, como la artritis reumatoide y la psoriasis. Otras investigaciones son estudios retrospectivos y metanálisis de la incidencia de ECV en ensayos clínicos que han evaluado diferentes fármacos en las enfermedades. Otras terapia, sin embargo, se basan en ensayos preclínicos, como las vacunas. En este manuscrito se resumen las principales estrategias antiinflamatorias y los mecanismos moleculares asociados que se están evaluando en ensayos clínicos o preclínicos.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Anti-inflammatory Therapies for Cardiovascular Disease: Signaling Pathways and Mechanisms

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVD) are the clinical manifestation of atherosclerosis, a chronic inflammatory disease promoted by several risk factors such as dyslipidemia, type 2 diabetes mellitus, hypertension, and smoking. Acute CVD events are the result of an unresolved inflammatory chronic state that promotes the rupture of unstable plaque lesions. Of note, the existing intensive therapies modify risk factors but do not prevent life-threatening recurrent ischemic events in high-risk patients, who have a residual inflammatory risk displayed by increased C-reactive protein (CRP) levels. Better understanding of the role of innate and adaptive immunity in plaque development and rupture has led to intensive investigation of anti-inflammatory strategies for CVD. Some of them are being tested in specific clinical trials and use lower doses of existing medications originally developed for other inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis and psoriasis, which have high CVD risk. Other investigations are retrospective and meta-analyses of existing clinical trials that evaluate the incidence of CVD in these inflammatory diseases. Others are based on preclinical testing such as vaccines. In this article, we summarize the main anti-inflammatory strategies and associated molecular mechanisms that are being evaluated in preclinical or clinical CVD studies.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Anti-inflammatory

Therapy

Cytokine

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son manifestaciones clínicas de un proceso de aterosclerosis, una enfermedad inflamatoria crónica que se acelera en presencia de varios factores de riesgo cardiovascular (CV). Hoy está claramente establecida la

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.02.021>

* Autor para correspondencia: Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Avda. Menéndez Pelayo 4, 46010 Valencia, España.

Correo electrónico: herminia.gonzalez@uv.es (H. González-Navarro).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.02.022>

0300-8932/© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Abreviaturas

AR: artritis reumatoide
CMLV: célula de músculo liso vascular
ECV: enfermedad cardiovascular
LDL: lipoproteínas de baja densidad

participación de la inmunidad innata y adaptativa. La enfermedad se inicia con una disfunción endotelial, que aumenta la expresión de moléculas de adhesión y la permeabilidad, lo cual facilita la retención de células inmunitarias. Los macrófagos derivados de monocitos generan células espumosas al captar lipoproteínas de baja densidad (LDL); estas células se acumulan y forman lesiones de estrías grasas y perpetúan la inflamación a través de la producción de citocinas como la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). En las etapas intermedias, diversos mediadores inducen un cambio del fenotipo de las células de músculo liso vascular (CMLV), que pasan a ser de tipo proinflamatorio, migratorio y proliferativo, y forman la cubierta fibrosa. Los linfocitos T reclutados en las lesiones coordinan la respuesta inmunitaria adaptativa y ejercen efectos diversos. Los linfocitos T colaboradores 1 (Th-1) proaterogénicos son sumamente proinflamatorios; los Th-2 se asocian con la secreción de citocinas antiinflamatorias. Los linfocitos T reguladores (Treg), que constituyen una subpoblación menor de los linfocitos T CD4⁺, tienen propiedades antiinflamatorias e inhiben la actividad de los linfocitos T efectores. Se ha señalado que los Th-17 que se asocian principalmente a la inflamación crónica serían proaterogénicos y que un valor bajo del cociente linfocitos Treg/Th-17 fomenta el síndrome coronario agudo¹. En fases posteriores, las citocinas proinflamatorias TNF α , interferón gamma (INF γ) e IL-1 inducen la apoptosis en las CMLV y en los macrófagos, con lo que desestabilizan las placas. Estos procesos conducen a un estado de inflamación crónica no resuelta que genera lesiones de placa inestable, lo cual es una característica clave en los eventos isquémicos. Los reactivos de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR) aumentan en los pacientes con enfermedad coronaria y se sabe que predicen una evolución adversa².

Los tratamientos actuales para la ECV modulan los factores de riesgo tradicionales y consisten en fármacos hipolipemiantes, hipoglucemiantes, estrategias de tratamientos antiagregante plaquetario y anticoagulante, que previenen y retrasan la formación de la placa. Es de destacar que estos tratamientos, entre los que se encuentran las estatinas y los fármacos antidiabéticos como la metformina y las terapias de incretinas, ejercen también efectos antiinflamatorios. Sin embargo, estos tratamientos intensivos no previenen los eventos isquémicos recurrentes que ponen en peligro la vida de los pacientes con un riesgo más alto, en los que hay un riesgo inflamatorio residual con cifras de PCR aumentadas³. Las intervenciones antiinflamatorias podrían ser posibles nuevos tratamientos CV con otros efectos beneficiosos adicionales en los pacientes con mayor riesgo. En los apartados siguientes se presenta un resumen de las principales estrategias terapéuticas.

FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS CLÁSICOS DE POSIBLE UTILIDAD EN EL TRATAMIENTO DE LA ECV

Colchicina

La colchicina es un fármaco antiinflamatorio diseñado para tratar la gota y la fiebre mediterránea familiar crónica, pero los estudios realizados han puesto de manifiesto que puede usarse para tratar la aterosclerosis.

La colchicina bloquea la polimerización de microtúbulos al unirse a los dímeros de tubulina libres, con lo que afecta a la migración celular, el tráfico de vesículas y la liberación de citocinas⁴. Además, la colchicina reduce la expresión de la selectina E y la selectina L en las células endoteliales, así como la quimiotaxis de los neutrófilos^{4,5}. Se ha propuesto también una reducción de la secreción de las citocinas IL-1 β e IL-18 debida a la inhibición de la activación de la proteína 3 (NLRP3) de receptor de tipo (NOD) por los cristales de gota⁶. A dosis altas puede inducir una despolimerización de los microtúbulos, que afecta a todos los procesos en los que es necesaria la intervención del citoesqueleto, como la división celular o la deformación de los neutrófilos, para que se produzca la actividad⁷. El tratamiento con colchicina se asocia con una regulación a la baja del receptor de TNF α en los macrófagos y las células endoteliales⁸. La NLRP3 es activada por los cristales de colesterol en la aterogénesis, y la colchicina impide que se produzca este proceso⁹. Además, causa un deterioro de la agregación de granulocitos, plaquetas-monocitos y plaquetas-neutrófilos durante los eventos agudos y promueve la acción de los macrófagos antiinflamatorios.

La colchicina se ha utilizado para tratar la pericarditis y se ha observado un posible efecto protector de este fármaco en cuanto a la supervivencia cardíaca y el remodelado tras el infarto de miocardio (IM)⁴. En estudios retrospectivos y de seguimiento de pacientes con gota, se ha observado una reducción de la incidencia de IM, ictus y accidente isquémico transitorio, en comparación con los pacientes tratados con otras medicaciones⁴. En varios otros estudios en pacientes sin gota, se ha observado que la colchicina a dosis bajas reduce el volumen de lesión. En pacientes con tratamiento hipolipemiente intensivo tras un síndrome coronario agudo, la colchicina originó un cambio de la morfología de la placa a través de una reducción notable de la PCR de alta sensibilidad¹⁰.

Se está evaluando detalladamente la seguridad y la eficacia de la colchicina a dosis bajas en ensayos controlados y aleatorizados amplios. El ensayo clínico LoDoCo2 (*Low Dose Colchicine*2) puso de manifiesto que la colchicina reduce los eventos recurrentes de síndrome coronario agudo en pacientes con enfermedad coronaria¹¹. En el ensayo clínico COLCOT (*Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial*) actualmente en marcha, se evalúan también los efectos del tratamiento a largo plazo con colchicina en los eventos CV en pacientes con IM. El uso de colchicina se está estudiando en 2 ensayos clínicos aleatorizados en la pericarditis aguda y recurrente⁸, el *Colchicine for Acute Pericarditis* (COPE) y el *Colchicine for Recurrent Pericarditis* (CORE). En ambos ensayos, la colchicina redujo significativamente el riesgo de recurrencia y aumentó el intervalo asintomático, en comparación con el ácido acetilsalicílico o la prednisona^{12,13}.

Alopurinol

El alopurinol se prescribe para la gota con objeto de reducir la síntesis del ácido úrico, y actúa como inhibidor de la xantina oxidorreductasa (XOR), una enzima del paso limitante de la velocidad de síntesis del ácido úrico durante el metabolismo de las purinas¹⁴. La XOR puede catalizar también los xenobióticos que actúan como desintoxicantes hepáticos y puede oxidar los metabolitos endógenos, con lo que se generan especies moleculares de radicales del oxígeno (ROS). Se ha demostrado que la XOR ejerce las acciones proinflamatorias y protrombóticas de las células endoteliales vasculares a través del aumento de producción de ROS y ácido úrico¹⁴. De hecho, las concentraciones séricas de ácido úrico son un factor independiente del riesgo de ECV como la hipertensión, la insuficiencia cardíaca y la cardiopatía isquémica¹⁵. Basándose en estas observaciones y en estudios retrospectivos, se propuso el empleo del alopurinol como tratamiento antiinflama-

torio para las ECV¹⁶. En un metanálisis de pacientes con ECV y gota, el tratamiento con alopurinol se asoció con una mejora de la función endotelial y fue incluso más eficaz en pacientes con cifras de ácido úrico normales¹⁷, lo cual es coherente con una disminución del estrés oxidativo vascular de manera independiente de las concentraciones de ácido úrico¹⁸. También se ha observado que el alopurinol mejora el metabolismo energético en la insuficiencia cardíaca, al aumentar las concentraciones de fosfatos de alta energía en el miocardio y el flujo de trifosfato de adenosina¹⁹. En animales de experimentación, el alopurinol reduce el desarrollo de la aterosclerosis en ratones apoE^{-/-} al deteriorar la formación de células espumosas macrofágicas²⁰ y atenúa el remodelado estructural y eléctrico auricular al reducir las ROS en un modelo de ratones con diabetes y disfunción cardíaca²¹. Actualmente se está realizando en Reino Unido un ensayo clínico (ISRCTN32017426) en el que se evalúa la repercusión del alopurinol en los resultados CV en pacientes con cardiopatía isquémica.

Metotrexato

El metotrexato es un análogo químico del ácido fólico e interfiere en la síntesis de las purinas y pirimidinas inhibiendo las enzimas dependientes del folato, como la dihidrofolato reductasa, con lo cual reduce el crecimiento de varios tipos de células. El fármaco se desarrolló inicialmente para tratar algunos tipos de cáncer y hoy se emplea para el tratamiento de la soriasis y la artritis reumatoide (AR). Los efectos antiinflamatorios del metotrexato se atribuyen a un aumento de las concentraciones extracelulares de adenosina y la consiguiente inmunosupresión a través de la unión al receptor de adenosina A₂²². Mediante la unión de la adenosina al receptor A_{2a}, el fármaco reduce la proliferación linfocitaria y la producción de citocinas inflamatorias como el TNF α y las IL 6, 8, 10 y 12, lo cual constituye uno de los mecanismos antiinflamatorios más importantes²².

En el ser humano, una revisión sistemática y metanálisis ha mostrado la existencia de una asociación entre el uso de metotrexato y un menor riesgo de ECV en pacientes con inflamación crónica²³. De igual modo, en otro estudio en pacientes con AR, el uso de metotrexato se asoció con una disminución de los eventos de ECV²⁴. Esto llevó al diseño del *Cardiovascular Inflammation Reduction Trial* (CIRT)²⁵ con el objetivo de evaluar el posible efecto antiinflamatorio del metotrexato en dosis bajas en cuanto a los eventos CV en pacientes con una aterosclerosis estable y un riesgo máximo en tratamiento hipolipemiente agresivo. Sin embargo, los datos recientemente publicados de este ensayo clínico no han mostrado una reducción de la IL-6, la IL-1 β ni la PCR, ni tampoco un descenso de la incidencia de eventos CV en los pacientes tratados con metotrexato en comparación con los tratados con un placebo²⁶. Es de destacar que los autores proponen que, dada la ausencia de efecto en la PCR, el metotrexato podría ser eficaz tan solo en los eventos de ECV a través de reducciones dependientes de la PCR. De hecho, se ha observado una asociación entre el metotrexato y una incidencia baja de eventos vasculares en pacientes con enfermedades sumamente inflamatorias como la soriasis y la AR con valores de PCR altos^{23,24}.

Salsalato

El salsalato es un salicilato no acetilado que se emplea en el tratamiento de la AR y de trastornos artrósicos. En comparación con salicilatos como el ácido acetilsalicílico, el salsalato inhibe débilmente la ciclooxigenasa, pero causa una inhibición potente de la actividad del factor nuclear κ B (NF κ B) al unirse a la cinasa I κ B (I κ K) que, en condiciones normales, libera el inhibidor I κ K del

NF κ B²⁷. Sus potentes acciones antiinflamatorias se deben a la reducción de la expresión génica de las citocinas proinflamatorias IL-6, TNF α y PCR a través del NF κ B²⁸.

En modelos en ratones con déficit de AMPK β 1, el salsalato redujo la enfermedad de hígado graso no alcohólico a través de un mecanismo independiente del AMPK, mediante el desacoplamiento mitocondrial²⁹. De modo análogo, en ratones transgénicos para la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) APOE*3Leiden, el salsalato mejoró la dislipemia, la resistencia a la insulina y la esteatohepatitis no alcohólica mediante una regulación negativa de las vías inflamatorias de NF κ B y la señalización del TGF β ³⁰.

En estudios en seres humanos se ha descrito que el salsalato reduce las concentraciones de HbA_{1c} y el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2; sin embargo, se observó un aumento de la concentración urinaria³¹. En otro estudio, el tratamiento con salsalato se asoció con una reducción de los productos terminales de glicación inicial, aunque, paradójicamente, con un aumento de las concentraciones de pentosidina que indicaba un aumento del estrés oxidativo³².

A la vista de estas acciones, se ha evaluado el uso del salsalato como tratamiento antiinflamatorio en la ECV. En el ensayo clínico TINSAL-CVD, el salsalato añadido a un tratamiento de estatinas no afectó a la placa coronaria en los pacientes con enfermedad coronaria³³, si bien este estudio tuvo la limitación de la ausencia de progresión de la placa en el grupo placebo. En cambio, los resultados obtenidos en ensayos clínicos indican que el tratamiento con salsalato podría prevenir la diabetes mellitus tipo 2 en los individuos obesos al mejorar el control de la glucemia³⁴. De forma análoga, en otros ensayos clínicos, 1 mes de tratamiento con salsalato mejoró la homeostasis de la glucosa y de los lípidos, que son factores de riesgo de aterosclerosis³⁵, y en los participantes con una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, el tratamiento con salsalato redujo los marcadores de la inflamación y de la glucemia³⁶. En cambio, el tratamiento con salsalato aumentó el riesgo de ECV al reducir la vasodilatación dependiente del endotelio³⁷. Así pues, aunque la inhibición del NF κ B podría reducir los componentes inflamatorios de las enfermedades metabólicas, su efecto en la ECV y los eventos agudos es menos claro.

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS DIRIGIDOS A MEDIADORES INFLAMATORIOS ESPECÍFICOS

Inhibidores del TNF α

Los antagonistas del TNF α se desarrollaron para el tratamiento de la AR y existen 5 fármacos biológicos dirigidos contra el TNF: infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab y golimumab. Se han realizado estudios retrospectivos en pacientes con AR en tratamiento con antagonistas del TNF α que han respaldado la conveniencia de considerar el posible uso de estos fármacos como antiinflamatorios en la ECV³⁸.

Se han observado efectos adversos graves con inhibidores del TNF α , como aumentos del colesterol total, unido a LDL y unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL), así como de los triglicéridos³⁹. Mientras que un tratamiento a largo plazo con infliximab podría ser proaterogénico, el etanercept y el adalimumab pueden ejercer efectos beneficiosos en las concentraciones de lípidos⁴⁰. El TNF α es una citocina proinflamatoria y proaterogénica potente que, al unirse a su receptor, activa el NF κ B y las proteincinasas activadas por el mitógeno p38, con lo que induce la transcripción de genes proinflamatorios en las células de la placa de ateroma, los linfocitos, los macrófagos, las células endoteliales y las CMLV⁴¹. El TNF α puede influir en la vulnerabilidad de la placa al fomentar la

apoptosis de las células endoteliales y la proliferación de las CMLV⁴². En modelos en ratones, el tratamiento de ratones apoE^{-/-} con la proteína de unión del TNF α redujo el desarrollo de la placa⁴³ y el doble déficit de TNF α y apoE redujo la formación de placa aterosclerótica⁴⁴. En concordancia con estas observaciones, los ratones con déficit de receptores de TNF mostraron una reducción del reclutamiento vascular de células inmunitarias y una disminución de la aterosclerosis en los ratones con un déficit del receptor de LDL⁴⁵.

Los pacientes con AR tienen un mayor riesgo de sufrir aterosclerosis y un riesgo doble de IM⁴⁶. En estudios de cohorte observacionales en pacientes, se observó que la incidencia de ECV era menor en los tratados con medicación anti-TNF α en comparación con los pacientes con otros tratamientos alternativos^{47,48}. En pacientes con soriasis, el tratamiento con inhibidores del TNF α se asoció con una disminución del grosor intimomedial (GIM)⁴⁹. En los pacientes con AR, el uso de etanercept o de adalimumab redujo la inflamación aórtica y mostró una correlación inversa con la rigidez de la aorta⁵⁰. La inhibición a largo plazo del TNF α redujo la velocidad de la onda del pulso y el GIM carotídeo en pacientes con artropatías inflamatorias⁵¹ y los eventos CV agudos en los pacientes con AR⁵². Una revisión sistemática en pacientes con AR o con artritis soriásica tratados con antagonistas del TNF α puso de manifiesto una disminución de la aterosclerosis subclínica y de la rigidez arterial⁵³. En estudios *in vitro*, el suero humano de pacientes con AR tratados con adalimumab mejoró el transporte de colesterol en los macrófagos THP1, aumentó las concentraciones séricas de HDL y la expulsión del colesterol a través del receptor *scavenger* de clase B tipo I, lo cual pone de manifiesto la actividad antiaterosclerótica al impedir la formación de células espumosas⁵⁴.

Consideradas en conjunto, estas observaciones indican que el bloqueo del TNF podría ser útil para la prevención CV, si bien deberá reservarse para personas con alto riesgo, dados sus posibles efectos adversos. Es necesario fomentar la realización de nuevos estudios para investigar la posibilidad de que los fármacos dirigidos a la vía de señalización del TNF α puedan prevenir las ECV.

Inhibidores de la IL-6

La IL-6 es un mediador clave de la inflamación que interviene en múltiples procesos, como la aterosclerosis y las enfermedades reumáticas, y es una citocina pleiotrópica de unas características únicas, que muestra propiedades proinflamatorias y antiinflamatorias en función del tipo de célula diana sobre la que actúe. En estudios prospectivos se ha observado un efecto nocivo de la señalización dependiente del receptor de IL-6 (IL-6R) sobre las ECV. Así, la pérdida de función de polimorfismos del IL-6R da lugar a una reducción de los eventos CV^{55,56}. Los tratamientos anti-IL-6, es decir, el tocilizumab y el sarilumab, que se evaluaron en los ensayos clínicos de la AR MONARCH y MOBILITY, indicaron una eficacia como terapia de la AR⁵⁷ en pacientes con alto riesgo de ECV.

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal del IL-6R que ha sido autorizado para el uso en combinación con otros fármacos antirreumáticos o en monoterapia en pacientes con AR y otras enfermedades relacionadas⁵⁸. El tocilizumab bloquea la unión de la IL-6 al IL-6R, e impide las manifestaciones inflamatorias del aumento de IL-6⁵⁹ y reduce la gravedad de la enfermedad⁶⁰. Aunque el tocilizumab causa importantes alteraciones de la homeostasis de los lípidos y el colesterol, como aumentos del colesterol unido a LDL y el colesterol total⁶¹, también muestra efectos favorables en marcadores indirectos del riesgo vascular⁶². En un reciente estudio multicéntrico de cohorte de base poblacional, no se observó indicio alguno de aumento del riesgo

CV en los pacientes con AR tratados con tocilizumab⁶³. En otros ensayos clínicos con una cohorte amplia de pacientes con AR tratados con tocilizumab en un contexto de poscomercialización, se han observado tasas bajas de eventos adversos CV mayores^{64,65}.

Inhibidores de la IL-17

La citocina IL-17 desempeña un papel clave en la regulación del sistema inmunitario innato y adaptativo en la inflamación crónica, la defensa del huésped y las enfermedades autoinmunitarias. Se han desarrollado estrategias terapéuticas destinadas a bloquear la vía de señalización de la IL-17⁶⁶ para tratar la soriasis, la artritis soriásica y otras enfermedades autoinmunitarias caracterizadas por una producción extraordinaria de citocinas. La IL-17A, que es la principal citocina IL-17, produce una inducción y unos efectos sinérgicos con los de otras citocinas que desempeñan un papel central en la inflamación⁶⁷. Sin embargo, se han descrito también las posibles consecuencias negativas de una acción sobre la IL-17.

Los fármacos desarrollados para inhibir la IL-17 son el secukinumab, que es un anticuerpo monoclonal anti-IL-17A totalmente humano, el ixekizumab y el anticuerpo monoclonal antirreceptor de IL-17A, brodalumab. Los resultados de los ensayos clínicos han mostrado que estas estrategias son muy eficaces para tratar la soriasis⁶⁷, la AR, la artritis soriásica y la espondilitis anquilosante^{66,68}. Un fármaco de desarrollo más reciente, el bimekizumab, que produjo una neutralización doble de la IL-17A y la IL-17F en el ensayo BE ABLE1, mostró una mejoría clínica sustancial en los pacientes con soriasis⁶⁹.

Aunque los estudios realizados en la aterosclerosis produjeron resultados contradictorios respecto al papel de la IL-17 en el desarrollo de las lesiones de placa^{70,71}, hay muchos estudios que han mostrado un aumento del riesgo de ECV en los pacientes con soriasis y artritis soriásica, caracterizadas por un aumento de la IL-17⁷². Además, los marcadores de aterosclerosis indirectos como el GIM carotídeo y la rigidez arterial se asociaron con la soriasis de manera independiente. A la vista de que la ECV y la soriasis tienen mecanismos comunes en los que interviene la citocina IL-17, actualmente se está evaluando la repercusión de los tratamientos anti-IL-17 en la ECV en pacientes con soriasis⁷². Se está investigando el secukinumab en un ensayo clínico prospectivo en marcha en pacientes con soriasis en el que se evalúa la inflamación vascular (*Vascular Inflammation in Psoriasis-Secukinumab*). Además, en los ensayos clínicos UNCOVER-1, UNCOVER-2 y UNCOVER-3, se analizaron las repercusiones del tratamiento con ixekizumab durante 60 semanas en la ECV en pacientes con soriasis, y se observó una influencia neutra en los parámetros de tipo CV⁷³. Sin embargo, este último estudio tuvo la limitación importante de la falta de datos ecocardiográficos. Considerados en conjunto, estos resultados indican que las estrategias de tratamiento anti-IL-17 podrían ser un tratamiento para la ECV, pero serán necesarios más avances y análisis de estos y otros ensayos clínicos para evaluar sus posibles efectos beneficiosos.

Inhibidores de IFN γ

El IFN γ es una citocina proinflamatoria producida principalmente por los macrófagos y los linfocitos T, y coordina la inmunidad innata y la adaptativa. Es muy abundante en las lesiones de ateroma y se asocia con la progresión de la placa. En los macrófagos, induce la liberación de las citocinas TNF α , IL-6 y MCP1, induce la lesión de estrés oxidativo y fomenta la captación de lípidos y la formación de células espumosas. En las células endoteliales, potencia la expresión de las moléculas de adhesión y favorece la adhesión, la retención y la migración de las células inmunitarias. En las CMLV, induce un fenotipo inflamatorio

migratorio y proliferativo⁷⁴. También fomenta una apoptosis de los macrófagos en las lesiones avanzadas que conduce a la rotura de la placa.

El IFN γ está aumentado en los modelos animales y en el ser humano con IM. Tiene interés señalar que las concentraciones disminuyen en los pacientes con IM agudo a los que se practica una intervención coronaria percutánea⁷⁵. En cambio, se ha observado que el IFN γ atenúa la hipertrofia cardíaca *in vivo* y en miocardiocitos en cultivo⁷⁶ y ejerce una función protectora en la hipertrofia cardíaca inducida por una sobrecarga de presión, a través de una señalización dependiente de STAT5⁷⁷.

La intervención del IFN γ en la enfermedad inflamatoria intestinal, es decir, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, llevó al desarrollo de tratamientos destinados a bloquear sus efectos. Sin embargo, estos tratamientos se han visto limitados por efectos adversos como un aumento del riesgo de infección. Una revisión sistemática y metanálisis indicó que las estrategias de tratamiento anti-IFN γ son seguras y eficaces en la enfermedad de Crohn⁷⁸. El fontolizumab, un anticuerpo anti-IFN γ humanizado resultó seguro y bien tolerado y aumentó la remisión de la enfermedad en los pacientes con enfermedad de Crohn⁷⁹. En otro ensayo clínico de fase 2, varias dosis de fontolizumab redujeron las concentraciones de PCR, lo cual indica un efecto biológico con posible remisión de la enfermedad⁸⁰.

No se ha explorado todavía de manera adecuada si las estrategias de tratamiento anti-IFN γ pueden aportar un beneficio en la ECV. No obstante, se ha demostrado que la prevalencia creciente de la enfermedad inflamatoria intestinal en varios países es un factor de riesgo de ECV⁸¹. La razón podría ser que la inflamación sistémica conduzca a un estrés oxidativo y liberación de citocinas y que el deterioro de la mucosa intestinal facilite la translocación de bacterias/endotoxinas, lo cual, al intensificar la respuesta inflamatoria, aumentaría la rigidez arterial, la aterosclerosis, la cardiopatía isquémica y el IM. Tan solo se está empezando a establecer las repercusiones de estos mecanismos. Los estudios y análisis prospectivos de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con medicamentos anti-IFN γ permitirán esclarecer si estos tratamientos antiinflamatorios podrían utilizarse para el tratamiento de la ECV.

VACUNAS COMO HERRAMIENTA TERAPÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ECV

La reacción inmunitaria de la aterosclerosis consiste en un aumento de los linfocitos T CD4⁺ y una producción de anticuerpos, por lo que se ha considerado lógico investigar el uso de la vacunación como estrategia terapéutica. De hecho, los estudios realizados en el ser humano con IM han descrito una correlación inversa entre las concentraciones circulantes de anticuerpos de tipo inmunoglobulina G contra la apoB y la gravedad de la aterosclerosis coronaria⁸².

Dado que la reacción inmunitaria más potente es la que se produce contra las partículas de LDL proaterogénicas, se han utilizado posibles antígenos específicos ateroprotectores de las LDL y la apoB100 para potenciar la reacción inmunitaria. Así pues, en contextos experimentales, el uso de vacunas con LDL enteras, LDL oxidadas o apoB ha producido de manera uniforme una ateroprotección en estudios preclínicos. Sin embargo, dada la complejidad de las partículas enteras, se han investigado con mayor detalle péptidos más pequeños del interior de la partícula⁸³. De entre los péptidos de las LDL con antigenicidad, la p210 redujo en hasta un 70% la carga de aterosclerosis y la inflamación de la placa en ratones con hipercolesterolemia. Se demostró también que la p210 provocaba una respuesta de linfocitos T CD4⁺, reducía los linfocitos T CD4⁺ activados e incrementaba los linfocitos Treg

CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ en los ganglios linfáticos⁸⁴. Otros péptidos derivados de la apoB son la ApoB₃₅₀₁₋₃₅₁₆ y la ApoB₉₇₈₋₉₉₃, que redujeron la aterosclerosis en ratones apoE^{-/-}, aumentando la IL-10⁸⁵. La vacunación de ratones apoE^{-/-} con una vacuna con un péptido derivado de TRBV31, que es un receptor procedente de linfocitos T CD4⁺ de hibridoma, con respuesta a la vacunación con apoB, redujo la aterosclerosis mediante el bloqueo de la identificación de la apoB por los linfocitos T⁸⁶.

Otras estrategias incluyen la vacunación con anticuerpos IgM que identifican los epítopos de las LDL oxidadas y la fosforilcolina en las células apoptóticas, las vacunas basadas en proteínas de choque de calor (HSP65) y la vacunación contra la CETP, todos los cuales redujeron la aterosclerosis en modelos animales mediante la reducción de las respuestas inmunitarias, el aumento de la IL-10 o la potenciación de los linfocitos T CD4⁺Foxp3⁸⁴.

En el ser humano, el estudio clínico GLACIER (*Goal of Oxidised LDL and Activated Macrophage Inhibition by Exposure to a Recombinant Antibody*) evaluó el MLDL1278A (BI-204), un anticuerpo dirigido contra las LDL oxidadas. Sin embargo, el estudio, un ensayo clínico multicéntrico destinado a evaluar el efecto del fármaco en pacientes que recibieron el tratamiento estándar para la aterosclerosis y presentaban inflamación de la placa, se detuvo en 2016 al no haberse alcanzado el objetivo principal⁸⁷.

CONCLUSIONES

La ECV recurrente y los eventos isquémicos en los pacientes con alto riesgo están relacionados con un gran riesgo inflamatorio residual. Los tratamientos actuales se basan en la modificación de los factores de riesgo clásicos, como dislipemia, hipertensión y diabetes, pero la incidencia de eventos de ECV continúa siendo inaceptablemente alta. Así pues, son necesarios fármacos antiinflamatorios específicos para reducir este riesgo residual. El análisis de los eventos recurrentes de ECV en pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas como la AR y la soriasis tratados con diversos fármacos antiinflamatorios ha aportado una información de interés respecto a los posibles tratamientos antiinflamatorios para la ECV. Sin embargo, serán necesarios otros estudios en pacientes con enfermedades inflamatorias que reciban determinados tratamientos, así como ensayos clínicos específicos en los que se evalúen nuevos fármacos y nuevos estudios preclínicos centrados en el sistema inmunitario para proporcionar nuevos tratamientos antiinflamatorios eficaces.

FINANCIACIÓN

S. Martínez-Hervás es investigador en el programa Juan Rodés (JR18/00051) y H. González-Navarro es investigadora en el programa Miguel Servet 2 (CP16/00013) ambos financiados por el Instituto de Salud Carlos III y El Fondo de Desarrollo Regional Europeo (FEDER).

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tabas I, Lichtman AH. Monocyte-Macrophages and T Cells in Atherosclerosis. *Immunity*. 2017;47:621-634.
2. Yamashita T, Sasaki N, Kasahara K, Hirata K. Anti-inflammatory and immunomodulatory therapies for preventing atherosclerotic cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2015;66:1-8.
3. Ridker PM, Luscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014;35:1782-1791.

4. Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Update on colchicine, 2017. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:i4–i11.
5. Paschke S, Weidner AF, Paust T, Marti O, Beil M, Ben-Chetrit E. Technical advance: Inhibition of neutrophil chemotaxis by colchicine is modulated through viscoelastic properties of subcellular compartments. *J Leukoc Biol*. 2013;94:1091–1096.
6. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440:237–241.
7. Arbel Y, Abuzeid W, Rosenenson RS, Weisman A, Farkouh ME. Old Drugs for New Indications in Cardiovascular Medicine. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018;32:223–232.
8. Terkeltaub RA. Colchicine update: 2008. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;38:411–419.
9. Duestell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010;464:1357–1361.
10. Vaidya K, Arnott C, Martinez GJ, et al. Colchicine Therapy and Plaque Stabilization in Patients With Acute Coronary Syndrome: A CT Coronary Angiography Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:305–316.
11. Kottor SJ, Arora RR. The Utility of Anti-Inflammatory Agents in Cardiovascular Disease: A Novel Perspective on the Treatment of Atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2018;23:483–493.
12. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) trial. *Circulation*. 2005;112:2012–2016.
13. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (COLchicine for REcurrent pericarditis) trial. *Arch Intern Med*. 2005;165:1987–1991.
14. Battelli MG, Bolognesi A, Polito L. Pathophysiology of circulating xanthine oxidoreductase: new emerging roles for a multi-tasking enzyme. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842:1502–1517.
15. Volterrani M, Iellamo F, Sposato B, Romeo F. Uric acid lowering therapy in cardiovascular diseases. *Int J Cardiol*. 2016;213:20–22.
16. Okafor ON, Farrington K, Gorog DA. Allopurinol as a therapeutic option in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther*. 2017;172:139–150.
17. Xin W, Mi S, Lin Z. Allopurinol therapy improves vascular endothelial function in subjects at risk for cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Ther*. 2016;34:441–449.
18. George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation*. 2006;114:2508–2516.
19. Hirsch GA, Bottomley PA, Gerstenblith G, Weiss RG. Allopurinol acutely increases adenosine triphosphate energy delivery in failing human hearts. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:802–808.
20. Kushiyaama A, Okubo H, Sakoda H, et al. Xanthine oxidoreductase is involved in macrophage foam cell formation and atherosclerosis development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:291–298.
21. Yang Y, Zhao J, Qiu J, et al. Xanthine Oxidase Inhibitor Allopurinol Prevents Oxidative Stress-Mediated Atrial Remodeling in Alloxan-Induced Diabetes Mellitus Rabbits. *J Am Heart Assoc*. 2018. <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.118.008807>.
22. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Serio B, Straub RH. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:729–735.
23. Micha R, Imamura F, Wyler Von Ballmoos M, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2011;108:1362–1370.
24. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:295–307.
25. Everett BM, Pradhan AD, Solomon DH, et al. Rationale and design of the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial: a test of the inflammatory hypothesis of atherothrombosis. *Am Heart J*. 2013;166:199–207e115.
26. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med*. 2019;380:752–762.
27. Diaz-Gonzalez F, Sanchez-Madrid F. NSAIDs: learning new tricks from old drugs. *Eur J Immunol*. 2015;45:679–686.
28. Anderson K, Wherle L, Park M, Nelson K, Nguyen L. Salsalate, an old, inexpensive drug with potential new indications: a review of the evidence from 3 recent studies. *Am Health Drug Benefits*. 2014;7:231–235.
29. Smith BK, Ford RJ, Desjardins EM, et al. Salsalate (Salicylate) Uncouples Mitochondria, Improves Glucose Homeostasis, and Reduces Liver Lipids Independent of AMPK-beta1. *Diabetes*. 2016;65:3352–3361.
30. Liang W, Verschuren L, Mulder P, et al. Salsalate attenuates diet induced non-alcoholic steatohepatitis in mice by decreasing lipogenic and inflammatory processes. *Br J Pharmacol*. 2015;172:5293–5305.
31. Goldfine AB, Fonseca V, Jablonski KA, Pyle L, Staten MA, Shoelson SE. The effects of salsalate on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152:346–357.
32. Barzilay JI, Jablonski KA, Fonseca V, et al. The impact of salsalate treatment on serum levels of advanced glycation end products in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37:1083–1091.
33. Hauser TH, Salastekar N, Schaefer EJ, et al. Effect of Targeting Inflammation With Salsalate: The TINSAL-CVD Randomized Clinical Trial on Progression of Coronary Plaque in Overweight and Obese Patients Using Statins. *JAMA Cardiol*. 2016;1:413–423.
34. Salastekar N, Desai T, Hauser T, et al. Salsalate improves glycaemia in overweight persons with diabetes risk factors of stable statin-treated cardiovascular disease: A 30-month randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:1458–1462.
35. Goldfine AB, Silver R, Aldhahi W, et al. Use of salsalate to target inflammation in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. *Clin Transl Sci*. 2008;1:36–43.
36. Fleischman A, Shoelson SE, Bernier R, Goldfine AB. Salsalate improves glycemia and inflammatory parameters in obese young adults. *Diabetes Care*. 2008;31:289–294.
37. Nohria A, Kinlay S, Buck JS, et al. The effect of salsalate therapy on endothelial function in a broad range of subjects. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000609.
38. Khambhati J, Engels M, Allard-Ratick M, Sandesara PB, Quyyumi AA, Sperling L. Immunotherapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: Promise and possibilities. *Atherosclerosis*. 2018;276:1–9.
39. Chistiakov DA, Melnichenko AA, Grechko AV, Myasoedova VA, Orekhov AN. Potential of anti-inflammatory agents for treatment of atherosclerosis. *Exp Mol Pathol*. 2018;104:114–124.
40. Kerekes G, Soltesz P, Der H, et al. Effects of biologics on vascular function and atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173:814–821.
41. Welsh P, Grassia G, Botha S, Sattar N, Maffia P. Targeting inflammation to reduce cardiovascular disease risk: a realistic clinical prospect? *Br J Pharmacol*. 2017;174:3898–3913.
42. Rastogi S, Rizwani W, Joshi B, Kunigal S, Chellappan SP. TNF-alpha response of vascular endothelial and vascular smooth muscle cells involve differential utilization of ASK1 kinase and p73. *Cell Death Differ*. 2012;19:274–283.
43. Elhage R, Maret A, Pieraggi MT, Thiers JC, Arnal JF, Bayard F. Differential effects of interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor binding protein on fatty-streak formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 1998;97:242–244.
44. Ohta H, Wada H, Niwa T, et al. Disruption of tumor necrosis factor-alpha gene diminishes the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis*. 2005;180:11–17.
45. Xanthouleas S, Gijbels MJ, Van der Made I, et al. P55 tumour necrosis factor receptor in bone marrow-derived cells promotes atherosclerosis development in low-density lipoprotein receptor knock-out mice. *Cardiovasc Res*. 2008;80:309–318.
46. Back M, Hansson GK. Anti-inflammatory therapies for atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:199–211.
47. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:1213–1218.
48. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2905–2912.
49. Jokai H, Szakonyi J, Kontar O, et al. Impact of effective tumor necrosis factor-alpha inhibitor treatment on arterial intima-media thickness in psoriasis: results of a pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:523–529.
50. Maki-Petaja KM, Elkhawad M, Cheriyan J, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy reduces aortic inflammation and stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2012;126:2473–2480.
51. Angel K, Provan SA, Fagerhol MK, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D. Effect of 1-year anti-TNF-alpha therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. *Am J Hypertens*. 2012;25:644–650.
52. Bili A, Tang X, Pranesh S, et al. Tumor necrosis factor alpha inhibitor use and decreased risk for incident coronary events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:355–363.
53. Tam LS, Kitas GD, Gonzalez-Gay MA. Can suppression of inflammation by anti-TNF prevent progression of subclinical atherosclerosis in inflammatory arthritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:1108–1119.
54. Ronda N, Greco D, Adorni MP, et al. Newly identified antiatherosclerotic activity of methotrexate and adalimumab: complementary effects on lipoprotein function and macrophage cholesterol metabolism. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1155–1164.
55. Swerdlow DI, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet*. 2012;379:1214–1224.
56. Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet*. 2012;379:1205–1213.
57. Lee EB. A review of sarilumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunotherapy*. 2018;10:57–65.
58. Rubbert-Roth A, Furst DE, Nebesky JM, Jin A, Berber E. A Review of Recent Advances Using Tocilizumab in the Treatment of Rheumatic Diseases. *Rheumatol Ther*. 2018;5:21–42.
59. Kaly L, Rosner I. Tocilizumab - a novel therapy for non-organ-specific autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26:157–165.
60. Kraakman MJ, Dragoljevic D, Kammoun HL, Murphy AJ. Is the risk of cardiovascular disease altered with anti-inflammatory therapies? Insights from rheumatoid arthritis. *Clin Transl Immunology*. 2016;5:e84.
61. Gabay C, McInnes IB, Kavanaugh A, et al. Comparison of lipid and lipid-associated cardiovascular risk marker changes after treatment with tocilizumab or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1806–1812.
62. McInnes IB, Thompson L, Giles JT, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:694–702.
63. Kim SC, Solomon DH, Rogers JR, et al. Cardiovascular Safety of Tocilizumab Versus Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Multi-Database Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:1154–1164.
64. Rao VU, Pavlov A, Kleiman M, et al. An evaluation of risk factors for major adverse cardiovascular events during tocilizumab therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:372–380.

65. Curtis JR, Perez-Gutthann S, Suissa S, et al. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a case study of safety evaluations of a large postmarketing data set from multiple data sources. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44:381–388.
66. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11:763–776.
67. Canavan TN, Elmets CA, Cantrell WL, Evans JM, Elewski BE. Anti-IL-17 Medications Used in the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17:33–47.
68. Burkett PR, Kuchroo VK. IL-17 Blockade in Psoriasis. *Cell*. 2016;167:1669.
69. Papp KA, Merola JF, Gottlieb AB, et al. Dual neutralization of both interleukin 17A and interleukin 17F with bimekizumab in patients with psoriasis: Results from BE ABLE 1, a 12-week randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 2 b trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:277–286e210.
70. Potekhina AV, Pylaeva E, Provatorov S, et al. Treg/Th17 balance in stable CAD patients with different stages of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015;238:17–21.
71. Taleb S, Tedgui A, Mallat Z. IL-17 and Th17 cells in atherosclerosis: subtle and contextual roles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:258–264.
72. Lockshin B, Balagula Y, Merola JF. Interleukin 17, inflammation, and cardiovascular risk in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:345–352.
73. Egeberg A, Wu JJ, Korman N, et al. Ixekizumab treatment shows a neutral impact on cardiovascular parameters in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from UNCOVER-1, UNCOVER-2, and UNCOVER-3. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:104–109e108.
74. Voloshyna I, Littlefield MJ, Reiss AB. Atherosclerosis and interferon-gamma: new insights and therapeutic targets. *Trends Cardiovasc Med*. 2014;24:45–51.
75. Yu XH, Zhang J, Zheng XL, Yang YH, Tang CK. Interferon-gamma in foam cell formation and progression of atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 2015;441:33–43.
76. Garcia AG, Wilson RM, Heo J, et al. Interferon-gamma ablation exacerbates myocardial hypertrophy in diastolic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;303:H587–H596.
77. Kimura A, Ishida Y, Furuta M, et al. Protective Roles of Interferon-gamma in Cardiac Hypertrophy Induced by Sustained Pressure Overload. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008145.
78. Cui D, Huang G, Yang D, Huang B, An B. Efficacy and safety of interferon-gamma-targeted therapy in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013;37:507–513.
79. Hommes DW, Mikhajlova TL, Stoinov S, et al. Fontolizumab, a humanised anti-interferon gamma antibody, demonstrates safety and clinical activity in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gut*. 2006;55:1131–1137.
80. Reinisch W, De Villiers W, Bene L, et al. Fontolizumab in moderate to severe Crohn's disease: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:233–242.
81. Wu P, Jia F, Zhang B, Zhang P. Risk of cardiovascular disease in inflammatory bowel disease. *Exp Ther Med*. 2017;13:395–400.
82. Sjogren P, Fredrikson GN, Samnegard A, et al. High plasma concentrations of autoantibodies against native peptide 210 of apoB-100 are related to less coronary atherosclerosis and lower risk of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2008;29:2218–2226.
83. Ley K. 2015 Russell Ross Memorial Lecture in Vascular Biology: Protective Autoimmunity in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:429–438.
84. Shah PK, Chyu KY, Dimayuga PC, Nilsson J. Vaccine for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2779–2791.
85. Tse K, Gonen A, Sidney J, et al. Atheroprotective Vaccination with MHC-II Restricted Peptides from ApoB-100. *Front Immunol*. 2013;4:493.
86. Hermansson A, Ketelhuth DF, Strodtz D, et al. Inhibition of T cell response to native low-density lipoprotein reduces atherosclerosis. *J Exp Med*. 2010;207:1081–1093.
87. Lehrer-Graiwer J, Singh P, Abdelbaky A, et al. FDG-PET imaging for oxidized LDL in stable atherosclerotic disease: a phase II study of safety, tolerability, and anti-inflammatory activity. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:493–494.