

# Aterosclerosis. Aproximación a su patogenia

**JULIO A. BERRETA (h.)\*, JULIO A. BERRETA**

Servicio de Terapia Intensiva, Hospital "Dr. C. Bonorino Udaondo". Consejo de Aterosclerosis y Trombosis "Prof. Dr. Pedro Cossio", Buenos Aires

\* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 5/94. Aceptado: 6/94

Dirección para separatas: Av. Callao 1052, 5º Piso "A", (1023) Buenos Aires Argentina

Se recuerdan las distintas teorías patogénicas y se las integra en un mecanismo etiopatogénico multifactorial que comprende: la acción de los llamados factores de riesgo (en especial la hipercolesterolemia, lipoperoxidación, hipertensión arterial y tabaquismo); la lesión endotelial; el papel de los monocitos; el papel de las plaquetas; el papel de las células musculares lisas de la pared arterial; los factores mitógenos; la síntesis de matriz colágena del endotelio; y la formación de trombos. Se destaca el comienzo y la secuencia del desarrollo de la enfermedad aterosclerótica, así como el papel de los diferentes factores que participan en su patogenia. *Rev Arg Cardiol* 1994; 62 (5): 465-470.

*Palabras clave* Aterosclerosis - Factores de riesgo.

La aterosclerosis constituye la causa más frecuente de morbilidad a partir de la edad adulta y ha sido objeto de múltiples investigaciones experimentales, anatomopatológicas, bioquímicas, epidemiológicas, clínicas y terapéuticas. No obstante ello y los numerosos avances logrados, su etiología sigue siendo desconocida, su diagnóstico clínico se formula tardíamente, carece de tratamiento específico y su prevención es todavía una aspiración.

Las investigaciones realizadas y las publicaciones que de ellas derivan son abrumadoras, sobre todo aquellas tendientes a aclarar el mecanismo de comienzo y constitución de la placa aterosclerótica. De tal modo, resulta importante efectuar una breve síntesis de los principales pasos que han jalonado los conocimientos al respecto hasta el momento actual.

## TEORIAS PATOGENICAS CLASICAS

En 1852 Von Rokitsansky publica la "Teoría trombogénica" de esta enfermedad, postulando que el trombo arterial es el elemento de inicio de la aterosclerosis. (1) Este es recubierto luego por nuevo endotelio, constituyendo una zona engrosada en la íntima, que sufre degeneración y organización, lo que tiende a oscurecer el origen trombótico de la placa. Es la llamada "Teoría trombogénica" o de la "incrustación", que fue retomada y modificada por Duguid en 1960. (2)

En 1860 Virchow postula la "Teoría de la filtración" o "imbibición". (3) Sostiene que el colesterol de la sangre filtra desde la luz del vaso hacia la pared, y que el endotelio reacciona ante él si no difunde rápidamente hacia la adventicia para ser drenado por los linfáticos. Esta teoría parece confirmarse en 1913 por las investigaciones de Anitskchow y Chalatow, al inducir aterosclerosis en conejos alimentados con dietas ricas en colesterol. (4) Estos autores concluyen que la enfermedad se origina por el pasaje de lípidos plasmáticos hacia la pared arterial y que las elevadas concentraciones de lípidos en el plasma facilitan el proceso ("Teoría lipídica"). (5, 6)

La "Teoría mecánica" relaciona la patogenia de la aterosclerosis con la tensión de la pared arterial por la presión de la sangre. (7-9)

La "Teoría neoplásica" fue postulada por Benditt en 1974. (10, 11) Considera a la aterosclerosis como un proceso neoplásico, basándose en la observación de que algunas placas contienen una población celular que parece derivar de un único miocito, lo que sugiere que la placa está precedida por una proliferación de células musculares lisas que provienen del mismo clan.

La "Teoría de la lesión endotelial", postulada por Ross, considera que las lesiones de aterosclerosis resultan de la respuesta a alguna forma de daño en la pared endotelial. (12)

En 1981 Gerrity considera que el inicio de la aterosclerosis es similar a la inflamación, con invasión de la íntima por mononucleares ("Teoría inflamatoria"). (13, 14)

Dada la presencia de linfocitos T en las lesiones ateroscleróticas, se ha postulado un origen inmunológico ("Teoría inmunológica"). (15-17) También se ha investigado y postulado el papel patogénico del factor genético ("Teoría genética"), y el papel patogénico que tendría la propia pared arterial en relación con su estructura y con las alteraciones metabólicas y enzimáticas de la misma ("Teoría del metabolismo segmentario" y "Teoría lisosómica"). (18-29)

### INTERPRETACION PATOGENICA ACTUAL

Todas las teorías antes mencionadas, así como las numerosas investigaciones publicadas, tienen algo de verdad, unas más que otras. Consideramos que en la actualidad pueden integrarse en un complejo mecanismo etiopatogénico multifactorial que comprende: la acción de los llamados factores de riesgo (en especial hipercolesterolemia, lipoperoxidación, hipertensión arterial y tabaquismo); la lesión endotelial; el papel de los monocitos; el papel de las plaquetas; el rol de las células musculares lisas de la pared arterial; los factores mitógenos; la síntesis de matriz colágena en la placa; y la formación de trombos, oclusivos o no. Este último factor es responsable de la progresión rápida de la lesión aterosclerótica y de la aparición de eventos clínicos, mientras que todos los otros participan en el inicio de la placa y en su progresión lenta.

### INICIO DE LA PLACA ATEROSCLEROTICA

Sary, en una revisión de necropsias en edades desde la infancia a los 29 años, encontró como lesión anatomopatológica inicial, presencia de monocitos-macrófagos en la íntima arterial (lesión Sary tipo I), los cuales posteriormente se cargaban de lípidos formando las *foam cells* o células espumosas (lesión de Sary tipo II). (30) Previamente sufre una lesión que ocasiona un aumento de su permeabilidad, con pasaje de monocitos y de lípidos a la íntima. (30, 31) Se considera esto el evento inicial de la aterogénesis. Los macrófagos de referencia son monocitos que han penetrado en la íntima arterial. (32, 33)

La lesión endotelial, considerada el primer evento en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica, ha sido clasificada en tres tipos: I, II y III, que concuerdan con lo que llamamos grados I, II y III de la placa aterosclerótica. (34)

### A. LESION ENDOTELIAL TIPO I

La lesión endotelial tipo I implica alteraciones funcionales sin cambios morfológicos macroscópicos. Estas alteraciones conducen a un aumento de la permeabilidad del endotelio vascular con penetración en la íntima arterial de monocitos y de una mayor cantidad de lípidos, especialmente colesterol unido a lipoproteína de baja densidad (LDL), oxidada o no. Además, el endotelio dañado aumenta su capacidad de estimular la proliferación de las células musculares lisas de la túnica media arterial (actividad mitogénica), las que migran a la íntima. (35)

Los factores que pueden ocasionar la lesión endotelial tipo I son: la hipercolesterolemia; factores hemodinámicos, entre ellos el flujo turbulento y la hipertensión arterial; sustancias irritantes como el tabaco; las catecolaminas; y los inmunocomplejos.

También puede estar alterada la liberación del factor de relajación arterial (EDRF) secretado por las células del endotelio y puede producirse vasoconstricción local que altera la luz vascular e incrementa la lesión endotelial.

### Papel de los monocitos y de la LDL oxidada

El endotelio dañado permite el pasaje de gran cantidad de lípidos (tanto más si existe hipercolesterolemia).

Los monocitos adhieren a las células endoteliales dañadas, penetran en la íntima, se transforman en macrófagos y se cargan de lípidos formando las llamadas células espumosas (*foam cells*). Todo esto ha sido demostrado mediante anticuerpos monoclonales específicos. (38, 39)

La penetración de los monocitos en la íntima es considerada la primera alteración histológica en la aterosclerosis experimental. (12, 27) También se ha observado la presencia de hipercolesterolemia, sobre todo si coexiste LDL oxidada. (40, 41)

Las células endoteliales y las musculares lisas de la pared arterial tienen la capacidad de segregar factores quimiotácticos para los monocitos; es la llamada proteína quimiotáctica de los monocitos (MCP-1). Se han descrito además otras sustancias adhesivas involucradas en los mecanismos de atracción de los monocitos hacia la íntima arterial. (42-45)

La LDL oxidada tiene la propiedad de estimular la síntesis de MCP-1. Esta es una de las razones que explican la importancia de la oxidación de la LDL en la aterogénesis. La otra razón es que los mecanismos de captación por parte de los macrófagos del colesterol de LDL oxidada y no oxidada son diferentes. En efecto, la capta-

ción por los macrófagos de la íntima del colesterol de LDL no oxidada es mediada por receptores que la regulan por un mecanismo de retroalimentación negativo según su concentración intracelular, similar al de la síntesis de colesterol por las células. (46, 47) En cambio, la captación por los macrófagos del colesterol de LDL oxidada es realizada por un receptor diferente, el "acetil LDL scavenger receptor" o receptor barrendero, sin mecanismo de retroalimentación negativo. Esto favorece una mayor captación de colesterol, mayor formación de células espumosas y aceleración de la aterogénesis (48, 49).

En cuanto al receptor de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), al igual que el de LDL oxidadas, no parece regulado por los niveles intracelulares de colesterol (50).

### Características de la placa

Hasta aquí, la placa aterosclerótica se caracteriza macroscópicamente por la presencia de una sobreelevación del endotelio, de color amarillento. Microscópicamente presenta una íntima engrosada, con monocitos-macrófagos cargados de lípidos (células espumosas), y lípidos en la matriz extracelular. Es la llamada estría grasa sobreelevada (placa grado I).

### B. LESION ENDOTELIAL TIPO II

La lesión tipo II es la consecuencia de la lisis de los macrófagos de la íntima, con liberación de productos tóxicos, fundamentalmente LDL oxidadas y radicales libres, que causan citotoxicidad y mayor daño al endotelio. Se caracteriza por una denudación endotelial con la subsecuente exposición del subendotelio a la sangre circulante. El daño intimal no sobrepasa la lámina elástica interna, manteniéndose indemne la túnica media. En la zona endotelial dañada se depositan plaquetas que pueden formar trombos (51, 52).

Además, se liberan factores mitogénicos, los que promueven una respuesta fibromuscular con proliferación de células musculares lisas de la túnica media que migran a la íntima. También se estimula la síntesis de colágeno y proteoglicanos en la íntima por parte de las células musculares lisas.

Las sustancias mitogénicas responsables de dicha estimulación son: el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento derivado de las células endoteliales y el derivado de los monocitos-macrófagos (MDGF). (53, 54) Se ha comprobado en cultivos que las células endoteliales lesionadas secretan factores mitógenos, uno de los cuales es

idéntico al PDGF, y también que las células musculares lisas aisladas de ateroma humano pueden secretar proteínas mitógenas semejantes al PDGF. (55, 56)

### Papel de las plaquetas

Como consecuencia de la denudación del endotelio, las plaquetas adhieren al subendotelio. Su forma discoidea se torna esférica y emiten pseudopodios, con lo que logran la máxima superficie de adhesión. Las plaquetas contactan con el subendotelio mediante la glucoproteína I (GP I) de su membrana, el factor Von Willebrand (VWF) presente en el plasma y en el subendotelio, y otra proteína adhesiva (fibronectina). El contacto activa a su vez otros complejos glucoproteicos (IIb-IIIa).

Las plaquetas inician su contracción dependiente del paso de calcio del sistema tubular al citoplasma. Esta contracción determina el proceso de agregación, con formación del trombo plaquetario, y la secreción de los componentes intraplaquetarios. De los gránulos densos se libera ATP, ADP y serotonina; y de los gránulos  $\alpha$ , el factor plaquetario 3,  $\beta$ -tromboglobulina, y el PDGF.

El PDGF es la sustancia con mayor poder mitogénico, y a diferencia de las otras sustancias mitogénicas derivadas de las células endoteliales y de los monocitos, es la única que induce la migración de las células musculares lisas de la media a la íntima (53), constituyendo la célula miointimal. Es una proteína básica de dos cadenas polipeptídicas, y es uno de los constituyentes primarios de los gránulos  $\alpha$  de las plaquetas. La respuesta temprana a la activación de receptores de este factor mitogénico incluye una autofosforilación del receptor, la movilización del calcio intracelular y una activa exclusión de protones por el cambio  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  celular. El resultado es un aumento en la síntesis de ARN y la producción de varias proteínas específicas por parte de las células musculares lisas de la pared arterial. (57)

### Respuesta fibromuscular y síntesis de tejido colágeno en la íntima

Esta es consecuencia de la estimulación de las células musculares lisas por los factores de crecimiento, obrando en ellas una modificación fenotípica hacia la función de síntesis, demostrada en los modelos de lesión vascular, en contraposición al fenotipo adulto, cuya función preponderante es la contractilidad. (53, 54) Se produce entonces proliferación de las células musculares lisas que, a su vez, es

estimuladas por las sustancias mitógenas emigradas a la íntima, comienzan a sintetizar colágeno y proteoglicanos. (58, 59)

Otras sustancias como la  $\alpha$ -trombina, presente en los sitios de trombosis, también inducen incremento de la síntesis de proteínas de la célula muscular lisa, con la consiguiente respuesta hipertrófica del músculo liso vascular. (60) La angiotensina II y las catecolaminas también intervienen en el proceso de hipertrofia de los miocitos. La angiotensina II provocaría hipertrofia de las células musculares lisas mediante la estimulación de la síntesis de proteínas y de las respuestas celulares mitogénicas como el PDGF. (61, 62)

La síntesis de tejido colágeno en la íntima se produce por las células musculares lisas estimuladas por los factores de crecimiento. El colágeno contribuye a la aterogénesis y a la progresión de la placa. En cambio no participan en ella los fibroblastos, dado que están presentes solamente en la adventicia.

El tipo de colágeno dominante en la placa es el I (compuesto por dos subunidades  $\alpha 1$  y una subunidad  $\alpha 2$ ), sintetizado por las células musculares lisas (58, 63) El dermatan sulfato (condroitinsulfato B) es el glicosaminoglicano predominante, también sintetizado por dichas células. Los glucosaminoglicanos parecen tener un importante papel en el depósito de los lípidos en la pared arterial. (64, 65) Se ha sugerido que la pared aterosclerótica tiene también una elastina anormal sintetizada por las células musculares lisas, que contribuye a la calcificación de la placa. (66)

#### Característica de la placa

En este estadio la placa se observa macroscópicamente como el ateroma clásico: lesión sobrelevada del endotelio de tamaño y forma variados, generalmente redondeada, de color blanquecino con centro amarillento, que ocasiona habitualmente algún grado de estenosis de la luz vascular, generalmente no crítico.

Microscópicamente está compuesta por una capa fibrosa de tejido colágeno y células musculares lisas, la que rodea un área celular constituida por células musculares lisas, macrófagos y linfocitos T, y un centro de magma necrótico que contiene fragmentos celulares, lípidos, cristales de colesterol, depósitos cálcicos y restos hemáticos. Es la llamada placa fibrosa (placa grado II).

#### C. LESION ENDOTELIAL TIPO III

Se produce como consecuencia de la lisis de

macrófagos, por aumento del contenido de lípidos de la placa, con liberación de radicales libres y de sustancias proteolíticas, collagenasa y elastasa, que determinan una fisura o ulceración en la capa fibrótica de la placa. La fisura o la ulceración de la cápsula fibrótica (accidente de la placa) pone en comunicación la luz del vaso con el núcleo ateromatoso, con exposición de las tunicas íntima y media a los componentes de la sangre circulante, produciéndose una trombosis o una hemorragia intraplaca (placa complicada). La fisura puede cerrarse, constituyéndose un trombo o una hemorragia intramural, que reduce la luz del vaso; o permanecer abierta con liberación del contenido trombogénico de la placa a la luz vascular, ocasionando un trombo oclusivo intraluminal. (67)

Esta placa complicada (placa grado III) es responsable de los eventos cardiovasculares agudos (angina inestable, infarto agudo de miocardio, muerte súbita, accidente cerebrovascular, isquemia aguda intestinal, de miembros inferiores o de otros órganos irrigados por las arterias afectadas), sobre todo cuando se constituye un trombo oclusivo intraluminal. Si éste es más pequeño y la fisura se cierra por organización miofibrótica, sobreviene un trombo o una hemorragia intramural con rápido crecimiento de la placa que reduce la luz del vaso, pudiendo llegar a ocluirlo.

Las placas muy ricas en lípidos, todavía no muy grandes y blandas por no haberse desarrollado completamente su capa fibrosa externa, son las más predispuestas a la disrupción cuando aumenta rápidamente su contenido lipídico. (67) En la disrupción de la placa influyen también la existencia de un elevado contenido lipídico localizado excéntricamente y los factores hemodinámicos a que está expuesta. (34, 67-69) La disrupción puede repetirse más de una vez, y ello explica que en necropsias se hayan encontrado en una misma placa trombos en distintos estadios de organización. (70) La perpetuación del proceso de aterogénesis que acompaña a la lesión del endotelio tipos I y II explica la progresión lenta de la enfermedad aterosclerótica. La lesión tipo III por fisura o ruptura del endotelio de la placa (accidente de placa), con la subsecuente formación de trombo o de hemorragia, es responsable de la progresión rápida con eventos agudos. Pueden ocurrir también episodios de fisura y trombosis que cicatricen con incorporación del trombo y organización fibromuscular. (68, 70, 71)

Se observa una respuesta vasoactiva alterada

en todos los estadios descritos desde el inicio de la placa. En la lesión endotelial tipo I existe tendencia a la respuesta vasoconstrictora por menor liberación del EDRF. En las tipo II y tipo III se agrega a lo anterior la liberación de sustancias vasoconstrictoras dependientes de las plaquetas y de la trombina.

**Addendum**

Los conceptos antes señalados sobre lesión endotelial y patogenia de la aterosclerosis han sido también aplicados a la génesis de la aterosclerosis del by-pass venoso, del trasplante cardíaco y a la reestenosis posangioplastia coronaria (34).

**SUMMARY**

**ATHEROSCLEROSIS: PATHOGENICITY**

The different pathogenic theories are reviewed and gathered into etiopathogenic mechanisms of multiple factors which comprises: the effect of the so-called risk factors (specially hypercholesterolemia, lipoperoxides, hypertension and smoking); injury of the endothelium, the role of monocytes, the role of platelets, the role of smooth muscle cells of the arterial wall; mitogenic factors, endothelial collagen matrix synthesis and thrombus formation. The onset and sequence of the development of the atherosclerosis is highlighted as well as the role of the different pathogenic factors involved.

**Key words** Atherosclerosis - Risk factors.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Von Rokitsansky C. *En: A Manual of Pathological Anatomy.* Berlin, Sydenham Society, 1852: 261.
2. Duguid JB. The thrombogenic hypothesis and its implications. *Postgr Med J* 1960; **32**: 226.
3. Virchow R. *En: Phlogose und trombos infessystem, gesammelte abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin.* Frankfurt-Main, Meidenger Sohuand Co, 1856: 458.
4. Anitskchow N, Chalataw S. *Über experimentelle cholesterinase in ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer prozesse.* *Zentralb Allg Pathol Anat* 1913; **24**: 1.
5. Page IH. Atherosclerosis. An introduction. *Circulation* 1954; **15**: 1.
6. Hurst JW. *En: The Heart.* A Bakiston Publication, 1978: 1112.
7. Duguid JB, Robertson WB. Mechanical factors in atherosclerosis. *Lancet* 1957; **1**: 1205.
8. Getz GS, Vasselinovitch D, Wissler RW. A dynamic pathology of atherosclerosis. *Am J Med* 1969; **46**: 657.
9. Friedman MH, O'Brien Van Erlich LW. Calculation of pulsatile flow through a branch. Implications in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 1975; **36**: 277.
10. Benditt EP. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerosis plaques and some implications. *Circulation* 1974; **50**: 650.
11. Benditt EP. Implications of the monoclonal character of human atherosclerosis plaques. *Am J Pathol* 1977; **86**: 693.

12. Ross R, Glomset JA: The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976; **295**: 369.
13. Gerrity RG. The role of monocytes on atherogenesis I. Transition of blood-borne monocytes into foam cells in fatty lesions. *Am J Pathol* 1981; **103**: 181.
14. Gerrity RG. The role of monocytes on atherogenesis II. Migration of foam cells from atherosclerosis lesions. *Am J Pathol* 1981; **103**: 191.
15. Braunwald E. *En: Heart disease.* Philadelphia, WB Saunder's Company, 1992: 1111.
16. Hansson GK, Holm J, Jonasson L. Detection of activated T-lymphocytes in the human atherosclerotic plaque. *Am J Pathol* 1989; **135**: 169.
17. Hansson GK, Jonasson L, Seifert P, Stemma S. Immune mechanisms in atherogenesis. *Atherosclerosis* 1989; **9**: 567-578.
18. Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS. *En: The familial hyperlipoproteinemias. The metabolic basis of inherited disease.* New York, Mc Grow Hill Book Co, 1978: 604.
19. Castex MR. Atherosclerosis. 1º Congreso Rioplatense de Medicina Interna. Buenos Aires, Ed Universitaria, 1959: 9.
20. Epstein FH. Hereditary aspects of coronary heart disease. *Am Heart J* 1964; **67**: 445.
21. Lansing AI. The role of elastic tissue in the formation of atherosclerotic lesions. *Ann Int Med* 1952; **36**: 39.
22. Lansing AI. *En: The arterial wall.* Baltimore, The Williams and Williams Co, 1959.
23. Shimamoto T, Numano F. Atherogenesis. Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1970.
24. Shimamoto T. Hyperreactive arterial endothelial cells in atherogenesis and cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor in prevention and treatment of atherosclerosis disorders. *Jap Heart J* 1975; **16**: 76.
25. Herberer G, Ran G, Lohr H. *En: Enfermedades de la aorta y de las grandes arterias.* Barcelona, Científica Médica, 1970.
26. Mosso HF, Ibarra R, Berreta JA, Wikinski RW, Halperin HK, Battelini R y col. Contribución al conocimiento de la patogenia de la aterosclerosis. *Conceptos en Medicina* (1ª parte), vol II (Nº 5), 25-46; (2ª parte), 1975 (Nº 6), 31-47; (3ª parte), 1976, vol III (Nº 7), 11-47.
27. Schwartz CJ, Valente AA, Sprague A, Kalley JL, Nerem RM. The pathogenesis of atherosclerosis. An overview. *Clin Card* 1991; **14**: 1-6.
28. Wissler RW, Vasselinov ChD, Getz GS. Abnormalities of arterial wall and its metabolism in atherogenesis. *Prog Cardiovasc Dis* 1976; **18**: 341.
29. Wherate AF. Is atherosclerosis a disorder of intramitochondrial respiration? *Ann Int Med* 1970; **73**: 125.
30. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989 (Suppl I): I-19-I-32.
31. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. An update. *N Engl J Med* 1986; **314**: 488.
32. Mitchison MJ, Ball RV. Macrophages and atherosclerosis. *Lancet* 1982; **2**: 146-147.
33. Capron L. Macrophages et athérogenese: Le rôle des histiocytes dans l'athérogenese. *Arch Med Coeur* 1987; **80**: 43-49.
34. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Taubman U, Chesebro JH. Syndromes of accelerated atherosclerosis: Role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J Am Coll Cardiol* 1990; **15**: 1667-1687.
35. Wright HP. Mitosis patterns in aortic endothelium. *Atherosclerosis* 1972; **15**: 193-200.
36. Merem RU, Cornhill JF. Hemodynamics atherogenesis. *Atherosclerosis* 1980; **36**: 151-157.
37. Wesolowski SA, Fries CC, Sabini AM, Sawyer PN. The significance of turbulence in hemic system and in the distribution of atherosclerotic lesions. *Surgery* 1965; **57**: 155-161.
38. Agel NM, Ball RY, Waldman H, Mitchinson MJ. Identification of macrophages and smooth muscle cells in human atherosclerosis using monoclonal antibodies. *J Pathol* 1985; **146**: 197-204.

39. Gowm AM, Tsukada T, Ross R. Human atherosclerosis: II. Immunocytochemical analysis of the cellular composition of human atherosclerosis lesions. *Am J Pathol* 1986; *125*: 191-207.
40. Gerrity RG, Naito HK, Richardson ME, Jehartz CJ. Dietary induced atherogenesis in swine. Morphology of the intima in prelesion stage. *Am J Pathol* 1979; *95*: 775-792.
41. Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, Steimberg D. Oxidatively modified low density lipoprotein. A potential role in recruitment and retention of monocyte-macrophages in atherogenesis. *Path Nat Acad Sci USA* 1987; *84*: 2995.
42. Berliner JA, Territo M, Almada L, Carter A, Shafonsky E, Fogelman AM. Monocyte chemotactic factor produced by large vessel endothelial cells in vitro. *Arteriosclerosis* 1986; *6*: 524-528.
43. Bevilacqua MP, Pebers JS, Wherler ME, Cotram RS, Gimbrone MA. Interleukin I acts on cultured human vascular endothelium to increase the adhesion of polymorphonuclear leucocytes, monocytes and related leucocyte cell lines. *J Clin Invest* 1985; *76*: 2003-2011.
44. Patarroyo M, Prieto J, Beatty PG, Clark EA, Galemberg CG. Adhesion mediating molecules of human monocytes. *Cell Immunol* 1988; *113*: 278-280.
45. Prieta J, Beatty PG, Clark EA, Patarroyo M. Molecules mediating adhesion of T- and B-cells monocytes and granulocytes to vascular endothelial cells. *Immunology* 1988; *63*: 631-637.
46. Brown MS, Goldstein JR. Receptor-mediated control of cholesterol metabolism. *Science* 1976; *191*: 150-157.
47. Goldstein JL, Brown MS. The low density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Ann Rev Biochem* 1987; *46*: 897-980.
48. Steimberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Notzum JL. Beyond cholesterol modification of low density lipoproteins that increases its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; *320*: 915-924.
49. Steimberg D. Modification of LDL that may enhance its atherogenic potential in atherosclerosis: A decade in perspective. *New York Med Inform Services* 1991: 4-5.
50. Shephard J, Packard CJ. Lipoprotein receptors and atherosclerosis *Clin Sci* 1986.
51. Davis MJ, Bland JM, Hangartner JR, Angelini A, Thomas AC. Factors influencing the presence or absence of acute coronary thrombi in sudden ischemic death. *Am Heart J* 1989; *10*: 203-208.
52. Badimon JJ, Fuster V, Chesebro JH, Badimon L. Coronary atherosclerosis. A multifactored disease. *Circulation* 1993; *87* (Suppl II): 3-15.
53. Clowes AW, Reidy MA, Clowes MM. Mechanisms of stenosis after arterial injury. *Lab Invest* 1985; *56*: 139-145.
54. Chamley-Campbell JH, Campbell JR, Ross R. The smooth muscle cell in culture. *Physiol Rev* 1985; *59*: 139-145.
55. Fox PL, Dicorletto PE. Regulation of production of a platelet derived growth factor-like protein by cultured bovine aortic endothelial cells. *J Cell Physiol* 1984; *121*: 298-308.
56. Libby P, Wainer SJC, Salomon RN, Birinyi LK. Production of platelet derived growth factor-like mitogen by smooth muscle cells from human atheroma. *N Engl J Med* 1988; *318*: 1493-1498.
57. Rose R, Roiness EW, Bowen-Pope DF. The platelet derived growth factor. *Cell* 1986; *46*: 155-164.
58. Barnes MJ. Collagen in atherosclerosis. *Coll Relat Res* 1985; *6*: 585-593.
59. Hollman J, Schmidt A, Von Bassewitz DB, Buddecke E. Relationship of sulfato glucosaminoglycanos and cholesterol content in normal and atherosclerotic human aorta. *Arteriosclerosis* 1989; *9*: 154-158.
60. Berk BC, Taubman MB, Griendling KK, Gragol EJ, Fenton JW, Brock TA. Trombin-stimulated events in cultured smooth muscle cells. *Biochem J* 1991; *274*: 799-805.
61. Alexander RW, Brock TA, Gimigrone MA, Rittenhouse SE. Angiotensin increases inositol triphosphate and calcium in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1985; *7*: 447-451.
62. Taubman MB, Berk BC, Izumo S, Tsuda T, Alexander RW, Nadal-Ginardú B. Angiotensin II induces c-fos m RNP in aortic smooth muscle cell: Role of Ca<sup>+</sup> movlization and protein kinase C activation. *J Biol Chem* 1989; *264*: 526-530.
63. Ross R, Klebonoff SJ. The smooth muscle cell: I. In vivo synthesis of connective tissue proteins. *J Cell Biol* 1971; *50*: 159-171.
64. Iverius PM. The interaction between human plasma lipoprotein and connective tissue glycosaminoglycans. *J Biol Chem* 1972; *247*: 141-159.
65. Srinivasan SR, Radharskrishnamurthy B, Pargaonkar PS, Berenson GR. Lipoprotein-acid mucopolysaccharides complexes of human atherosclerosis lesions. *Biochem Biophys Acta* 1975; *388*: 58-70.
66. Urry DW. On the molecular basis for vascular calcification. *Perspect Biol Med* 1974; *18*: 68-84.
67. Frister V, Stein B, Ambrose J, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis. Evolving concepts. *Circulation* 1990; *82* (Suppl II): II-47/II-59.
68. Davis MJ, Thomas AC. Plaque fisuring: The cause of acute myocardial infarction, sudden ischemia death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; *53*: 363-373.
69. Richardson PD, Davies MJ, Born JV. Influence of plaque configuration and stress distribution on fisuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989; *2*: 941-944.
70. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and or sudden death. *Circulation* 1985; *71*: 699-708.
71. Bini A, Fenoglio JJ, Mesa-Tejada R, Kudny KB, Kaplan KL. Identification and distribution of fibrinogen, fibrin and fibrinogen degradation products in atherosclerosis: use of monoclonal antibodies. *Arteriosclerosis* 1989; *9*: 109-121.