

Efectos de los cambios en el peso corporal y la resistencia a la insulina en la inflamación y la función endotelial en pacientes con obesidad mórbida después de cirugía bariátrica

Effects of changes in body weight and insulin resistance on inflammation and endothelial function in morbid obesity after bariatric surgery

L.A. Vázquez, F. Pazos, J.R. Berrazueta, C. Fernández-Escalante, M.T. García-Unzueta, J. Freijanes y J.A. Amado

***J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:316-22.**

Se piensa que alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina son subyacentes a la disfunción endotelial y la inflamación de baja intensidad presentes en la obesidad mórbida. Veintiséis pacientes con obesidad mórbida, de $39,0 \pm 10,0$ (media \pm desviación estándar) años de edad, se evaluaron antes y $4,2 \pm 0,8$ meses después de cirugía bariátrica. Tras la pérdida de peso posterior a la cirugía bariátrica, se observó un marcado incremento en el índice de sensibilidad a la insulina (S_I) y en la respuesta vasodilatadora del endotelio en la vena dorsal de la mano. Los valores circulantes de E-selectina, P-selectina, el inhibidor-1 del activador del plasminógeno y el factor de von Willebrand, que eran más altos que los que presentaba por el grupo control, disminuyeron de forma significativa tras la cirugía. Las concentraciones plasmáticas de la molécula de adhesión a células vasculares 1, la molécula de adhesión intercelular 1, y las concentraciones plasmáticas e intraplaquetarias de GMPC no cambiaron después de la pérdida de peso. Todos los marcadores inflamatorios fueron más altos en los pacientes con obesidad mórbida. Después de la cirugía, la proteína C reactiva (PCR) y el ácido siálico disminuyeron, mientras que no lo hicieron los valores circulantes de interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y sus receptores solubles. Se detectaron correlaciones positivas entre los cambios en adiposidad y S_I y los cambios en PCR, y entre los cambios en ácido siálico y los cambios en la función endotelial. En conclusión, se ha observado en los pacientes obesos que perdieron peso tras cirugía bariátrica una marcada mejora en S_I , la función endotelial y la inflamación de baja intensidad. S_I y la adiposidad parecen tener un papel en la inflamación de baja intensidad relacionada con la obesidad que contribuye a la disfunción endotelial observada en la obesidad mórbida.

COMENTARIO

La obesidad está asociada a un incremento del riesgo de enfermedad coronaria, infarto cerebral, hipertensión, diabetes tipo 2 y dislipemia, entre otros. Esta enfermedad está

relacionada con un aumento del estrés oxidativo y con la elevación de la expresión de diferentes proteínas proinflamatorias, tanto en tejido como en las concentraciones plasmáticas. Asimismo, la resistencia a la insulina está directamente relacionada con el índice de masa corporal. Los mecanismos patofisiológicos que relacionan obesidad con resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular no están completamente determinados. Se ha demostrado que la resistencia a la insulina está asociada al aumento de diferentes marcadores inflamatorios y de disfunción endotelial. Uno de los mecanismos por el cual se relacionan obesidad, insulina resistencia y concentraciones sanguíneas elevadas de marcadores inflamatorios se debe al aumento en la producción de proteínas derivadas del tejido adiposo, como la IL-6 o el TNF- α y de otros tejidos, como la PCR. En este sentido, el trabajo de Vázquez et al pone de manifiesto de nuevo que los pacientes con obesidad mórbida tienen aumentados los valores circulantes de estas 3 proteínas, así como de proteínas relacionadas con disfunción endotelial como la E- y P-selectina, VCAM-1 y el factor von Willebrand, que nos indican que estos pacientes cursan con inflamación subclínica crónica.

Los estudios encaminados a determinar el impacto de la pérdida de peso sobre diferentes marcadores de enfermedad cardiovascular son de particular interés. El análisis del efecto de una marcada reducción de peso corporal después de cirugía gastroplástica es un modelo ideal para estudiar la importancia del cambio de índice de masa corporal sobre factores de riesgo cardiovascular asociados. En el presente trabajo se ha observado que pacientes sometidos a cirugía bariátrica, los cuales tienen una disminución en el índice de masa corporal del 20% 4 meses después de la intervención, presentan valores disminuidos de algunos de los parámetros inflamatorios estudiados. Así, han observado la disminución de los valores circulantes de PCR, E- y P-selectina.

Aunque son necesarios estudios adicionales en cohortes amplias que verifiquen estos resultados, la pérdida de peso corporal parece estar relacionada con la disminución de los valores circulantes de proteínas inflamatorias. Este efecto puede estar relacionado con diferentes mecanismos. Por un lado, la reducción del tejido adiposo puede dar lugar a una disminución en la secreción de moléculas proinflamatorias que se verá reflejado en sus concentraciones plasmáticas. Sin embargo, cabe destacar que en un estudio reciente se ha demostrado que la pérdida de tejido adiposo no mejora las anomalías metabólicas relacionadas con la obesidad², lo que indica que disminuyendo únicamente la masa de grasa no se consiguen los mismos efectos que cuando se reduce el peso corporal. Por otro lado, se ha demostrado recientemente que las células mononucleares circulantes se encuentran en un estado proinflamatorio en este tipo de pacientes³. Estas células son mediadores de inflamación que se unen a zonas del endotelio disfuncionante, extravasando al interior de la pared vascular y participando activamente en la respuesta inflamatoria local que allí sucede. El aumento en el estado inflamatorio de las células mononucleares circulantes está relacionado con un aumento en la actividad del factor nu-

clear de transcripción kappa B (NF- κ B). Este factor de transcripción regula la expresión de múltiples proteínas proinflamatorias y parece ser clave en el desarrollo de diferentes procesos inflamatorios, incluido el desarrollo de la lesión vascular. Por tanto, una disminución en la actividad de NF- κ B podría estar relacionado con la disminución de la secreción de marcadores inflamatorios observada tras la pérdida de masa corporal. Además, la insulina puede disminuir la activación de este factor de transcripción⁴ a través de un aumento en la expresión de I κ B, proteína que inhibe la activación de NF- κ B, dando lugar a una reducción en la expresión de proteínas que están bajo su control transcripcional. Por tanto, una mejora en la respuesta a la insulina, como la observada en estos pacientes, puede estar asociada a una reducción de proteínas proinflamatorias circulantes.

En resumen, dado el papel de la inflamación en el desarrollo de la lesión aterosclerótica, este interesante estudio establece una vía potencial para mejorar el patrón proinflamatorio observado en pacientes con obesidad mórbida asociada a resistencia a la insulina.

L.M. Blanco-Colio

Bibliografía

1. Koop HP, Koop CW, Festa K, Krzyzanowska K, Kriwanek S, Minar E, et al. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1042-7.
2. Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW, et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2004;350:2549-57.
3. Ghanim H, Aljada A, Hofmeyer D, Syed T, Mohanty P, Dandona P. Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state. *Circulation.* 2004;110:1564-71.
4. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Assian E, et al. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappa B and stimulates I κ B in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? *J Clin Endocrinol Metabol.* 2001;86:3257-65.

Unión y captación de lipoproteínas de baja densidad por monocitos THP-1 y macrófagos dependiente de lipoproteína lipasa: posible participación de las balsas lipídicas

Lipoprotein lipase-dependent binding and uptake of low-density lipoproteins by THP-1 monocytes and macrophages: possible involvement of lipid rafts

E. Makoveichuk, S. Castel, S. Vilaró y G. Olivecrona

***Biochimica et Biophysica Acta.* 2004;1686:37-49.**

La LpL está producida por células de la pared arterial y puede mediar la unión de lipoproteínas a los proteoglicanos con heparán sulfato (HSPG) de la superficie celu-

lar, resultando en endocitosis (función de puente). La LpL dimérica, activa, puede disociarse en monómeros inactivos, la forma que se encuentra mayoritariamente en plasma. Hemos estudiado la unión/internalización de LDL humana, mediada por LpL bovina, utilizando monocitos y macrófagos THP-1. La captación de LDL fue similar en monocitos y macrófagos y no se afectó por el antagonista de la proteína asociada al receptor de la familia de receptores de LDL (RAP) o por el inhibidor de fagocitosis citochalasina D. En contraste, la captación dependió de HSPG y del colesterol de la membrana celular. La incubación en presencia de dexametasona aumentó la producción endógena de LpL por las células y también incrementó la unión de LDL mediada por LpL a la superficie celular. La LpL monomérica se unió a las células, principalmente en una forma resistente a la heparina. Concluimos que la captación de LDL mediada por dímeros de LpL es independiente del receptor e implica a áreas de la membrana enriquecidas en colesterol (lipid rafts). Las formas de LpL monomérica y dimérica se diferencian por su capacidad para mediar la unión/captación de LDL, probablemente a través de diferentes mecanismos para unión/internalización.

COMENTARIO

Se trata de un estudio básico que pretende analizar los mecanismos de la unión y captación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) mediada por la lipoproteína lipasa (LpL) monomérica y dimérica en monocitos y macrófagos. De hecho, es conocido desde hace tiempo que la LpL, principal enzima hidrolítica de los triglicéridos de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, puede unirse a ellas y facilitar la captación de sus partículas residuales por el receptor LRP (LDL related protein) hepático. Por otra parte, también se dispone de datos previos que indican que la LpL puede actuar de puente con LDL y proteoglicanos con heparán sulfato de la membrana celular y, así, facilitar la captación de LDL^{1,2}. Esto es especialmente significativo en macrófagos² y otras células vasculares por su implicación en el proceso de la arteriosclerosis, a través de su captación y acumulación de un exceso de ésteres de colesterol. De hecho, hay estudios que demuestran que la expresión de LpL en macrófagos está relacionada con la captación de colesterol por parte de estas células y que, en el caso de déficit de LpL (por lo menos en las cepas de animales estudiadas), se observa una menor intensidad de lesiones ateroscleróticas. Dentro de este contexto, podríamos situar los estudios en pacientes heterocigotos de hipercolesterolemia familiar³, cuyos macrófagos secretan mayores cantidades de LpL, y cuyo suero puede inducir la hipersecreción de LpL de macrófagos normales.

Por su parte, en un estudio previo, los autores de este trabajo ya analizaron las características de la unión de la LpL a la LDL y llegaron a la conclusión de que ésta no dependía de la apo B, sino del contenido en lípidos de la LDL⁴.

Lo que no está perfectamente definido, y en esa dirección está diseñado el presente estudio, es si la captación de

LDL es un proceso receptor dependiente y si depende del estado (monómero o dímero) de la LpL. Estos aspectos son de gran relevancia, sobre todo si tenemos en cuenta que la expresión de receptores de LDL por el macrófago está muy reprimida y que, a su vez, el macrófago puede también expresar y secretar LpL, proporcionando una vía adicional de captación de LDL.

Para estudiar las características de la interacción de LpL y LDL y su impacto sobre la captación celular de colesterol, los autores utilizan THP-1 (monocitos o macrófagos), LDL humana y LpL de origen bovino, tanto en forma monomérica (inactiva) como en forma dimérica (activa). Para diferenciar las características de unión a los proteoglicanos con heparán sulfato (HSPG) de la membrana celular, de la captación de LDL, realizan los experimentos a 4 °C (temperatura a la que no se produce internalización), y a 37 °C, que permite la captación de LDL. Por otra parte, para averiguar si la captación es dependiente de fagocitosis (la adición de LpL puede provocar la producción de complejos de tamaño adecuado para que su captación pudiera ser por fagocitosis) o de algunos de las principales familias de receptores conocidos, utilizan diversos inhibidores de estos receptores.

Los principales resultados parecen indicar que la captación de LpL-LDL es del tipo independiente del receptor, y también independiente de un fenómeno de fagocitosis. Por otra parte, realizan diversas pruebas que parecen mostrar que la forma de LpL, que favorece la unión e internalización de la LDL, es fundamentalmente la forma dimérica.

Por fin, y puesto que la captación de LDL es independiente del receptor, los autores estudian el papel de los lípidos de la membrana celular en la captación de LpL y LDL, y llegan a la conclusión de que estos lípidos tienen un papel importante en este proceso, fundamentalmente los localizados en zonas conocidas como lipid rafts (áreas de membrana enriquecidas en colesterol).

Como he comentado, el papel de la LpL en el metabolismo de las lipoproteínas parece exceder claramente al de su participación en la hidrólisis de los triglicéridos de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y quilomicrones. Desde hace tiempo se conoce su capacidad de interactuar con las lipoproteínas ricas en triglicéridos y colaborar en su captación por parte del receptor LRP hepático. También se sabe que la LpL puede interactuar con la LDL y favorecer su captación celular. Este trabajo aporta evidencias de que, además, esta captación no parece ser dependiente del receptor, por lo menos en el caso de los macrófagos, lo cual aportaría una nueva vía de captación de colesterol no regulada por células del tipo de los macrófagos, que son una de las principales implicadas en el proceso de acumulación de lípidos en las placas de ateroma. Coincidente con esta información es la presentada previamente con respecto a las LDL glucosiladas⁵, una de cuyas vías de eliminación es precisamente la de su interacción con LpL y captación por macrófagos.

Considerando todos estos datos en conjunto, se abre una nueva línea de evidencias que implican a la LpL en el proceso de la arteriosclerosis, si bien quedan muchos puntos sobre los que profundizar, como son los relativos al incre-

mento de producción de LpL por los macrófagos de pacientes con hipercolesterolemia familiar monogénica y si existe algún mecanismo de regulación de estas nuevas vías.

J.A. Gómez-Gerique

Bibliografía

1. Obunike JC, Pillarisetti S, Paka L, Kako Y, Butteri MJ, Ho YY, et al. The heparin-binding proteins apolipoprotein E and lipoprotein lipase enhance cellular proteoglycan production. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:111-8.
2. Babaev VR, Patel MB, Semenkovich CF, Fazio S, Linton MF. Macrophage lipoprotein lipase promotes foam cell formation and atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *J Biol Chem.* 2000;275:26293-9.
3. Beauchamp MC, Letendre E, Renier G. Macrophage lipoprotein lipase expression is increased in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res.* 2002;43:215-22.
4. Boren J, Lookene A, Makoveichuk E, Xiang S, Gustafsson M, Liu H, et al. Binding of low density lipoproteins to lipoprotein lipase is dependent on lipids but not on apolipoprotein. *B J Biol Chem.* 2001;276:26916-22.
5. Zimmermann R, Panzenbock U, Wintersperger A, Levak-Frank S, Graier W, Glatter O, et al. Lipoprotein lipase mediates the uptake of glycated LDL in fibroblasts, endothelial cells, and macrophages. *Diabetes.* 2001;50:1643-53.

Identificación de la proteína de choque térmico 27 como un marcador potencial de aterosclerosis mediante una aproximación de proteómica diferencial

Identification by a differential proteomic approach of heat shock protein 27 as a potential marker of atherosclerosis

J.L. Martín-Ventura, M.C. Duran, L.M. Blanco-Colio, O. Meilhac, A. Leclercq, J.B. Michel, O.N. Jensen, S. Hernández-Mérida, J. Tuñón, F. Vivanco y J. Egido

Circulation. 2044;110:2216-9.

Los autores sugieren que la pared vascular normal y patológica muestran un patrón de expresión diferencial en lo referente a proteínas secretadas. Previamente, este grupo había establecido las condiciones para comparar el secretoma de placas ateroscleróticas carotídeas con el de arterias control mediante un abordaje proteómico y analizar, así, si las proteínas secretadas de forma diferencial pueden representar marcadores de aterosclerosis.

En un medio libre de proteínas se incubaron segmentos de endarterias normales y diferentes regiones de endarterectomías (placas no complicadas/placas complicadas) y se analizaron las proteínas liberadas mediante electro-

foresis 2D (2 DE). Entre las proteínas secretadas diferencialmente, los autores identificaron la proteína de choque térmico -27 (HSP27). Sorprendentemente, en comparación con arterias control, la secreción de HSP27 se redujo drásticamente en placas ateroscleróticas y fue apenas detectable en los sobrenadantes de placas complicadas. La HSP27 se expresa en células vasculares intactas procedentes de arterias normales y placas carotídeas (inmunohistoquímica). La detección en plasma de la HSP27 soluble mostró que los valores circulantes de esta proteína disminuyeron significativamente en la sangre de pacientes con estenosis carotídea frente a individuos sanos (0,19 [0,1 a 1,95] frente a 83 [71,8 a 87,8]) ng/ml; $p < 0,0001$).

La secreción de HSP27 disminuye en placas ateroscleróticas complicadas y las concentraciones plasmáticas de sHSP27 son menores en pacientes con aterosclerosis en comparación con sujetos sanos. Las concentraciones plasmáticas de sHSP27 podrían ser un potencial índice de aterosclerosis, aunque se requiere una validación adicional mediante estudios de cohortes más amplios.

COMENTARIO

En los últimos años, uno de los esfuerzos de los grupos de investigación en aterosclerosis se ha centrado en la identificación de marcadores biológicos de enfermedad cardiovascular en plasma, en un intento de predecir el grado de riesgo de aterosclerosis de un paciente. Estos marcadores permitirían establecer cuáles son los pacientes más vulnerables, prevenir las complicaciones clínicas agudas y adecuar la terapia de forma individualizada. Recientemente han emergido nuevos biomarcadores, aunque muy pocos se utilizan actualmente en clínica, salvo la proteína C reactiva de alta sensibilidad, ya que no se dispone de pruebas claras de que la disminución de alguno de estos biomarcadores disminuya el riesgo vascular. Pese a ello, estos estudios permiten profundizar en la patofisiología de la aterotrombosis, de ahí el interés adicional de estos trabajos. La publicación de Martín-Ventura et al se sitúa en este contexto, y pretende identificar nuevos biomarcadores de aterotrombosis basándose en la hipótesis de que el secretoma del vaso sano difiere del del vaso con lesión. La comparación del patrón de expresión proteica de los secretomas procedentes de endarterectomías carotídeas frente a los de endarterectomías mamarias usadas como control permitieron identificar, tras 2DE acoplada a espectrometría de masas, la HSP27 como una proteína de expresión diferencial. Mediante las técnicas de Western blot y ELISA, los autores confirmaron que la secreción de HSP27 es menor en placas ateroscleróticas y que la liberación de HSP27 se correlaciona claramente con el grado de complejidad de la placa. Este trabajo se complementa con un estudio realizado con 28 pacientes con estenosis carotídea y 12 voluntarios sanos en los que se analizaron los valores circulantes de HSP27 en plasma y se obtuvo un valor 20 veces inferior en los individuos con estenosis carotídea frente al detectado en controles sanos.

Las HSP son chaperonas, moléculas con funciones citoprotectoras que pueden ser secretadas al plasma y cuyas concentraciones se alteran en individuos con enfermedad cardiovascular. Así, Pockley et al¹, en un estudio realizado con individuos hipertensos, observaron una relación entre las concentraciones de HSP70 en suero y los cambios en el grosor íntima/media, por lo que concluyen que las concentraciones de esta chaperona predicen el desarrollo de aterosclerosis en este grupo de individuos y sugieren su papel ateroprotector. Martín-Ventura et al observan que, al igual que la HSP27, también el grado de secreción de la HSP70 disminuye en placas ateroscleróticas. En un trabajo reciente realizado en humanos se muestra que valores elevados de HSP70 en suero se asocian con un menor riesgo de enfermedad coronaria, probablemente por las acciones protectoras de esta HSP frente a la respuesta de la célula al estrés². En este sentido, tanto la sobreexpresión de la HSP70 como de la HSP27 protege las células endoteliales de la apoptosis durante la reoxigenación posthipoxia³. Por su parte, el grado de secreción de HSP60 aumenta en las lesiones, aunque en este trabajo no queda claro que la expresión de HSP60 se correlacione positivamente con la gravedad de la lesión aterosclerótica, tal como se había descrito previamente⁴.

En lo referente a la HSP27, cabe destacar el posible papel de esta chaperona en procesos patológicos como en algunas neuropatías⁵. Además, la expresión de HSP27 se incrementa en algunas células tumorales, incluyendo el cáncer de mama, de forma que se ha especulado que las concentraciones plasmáticas de HSP27 pueden ser útiles para evaluar la progresión de la enfermedad⁶. Previamente a esta publicación no se había indicado una asociación entre las concentraciones de HSP27 y el proceso aterosclerótico. La HSP27 se fosforila por vía de la activación de la p38MAPK y modula la polimerización de la actina estabilizando el citoesqueleto, por lo que se ha sugerido su papel en la migración de células endoteliales, musculares lisas y fibroblastos⁷⁻⁹. Algunos autores indican que la inducción farmacológica de la HSP27 podría tener un papel terapéutico en la prevención de la reestenosis postangioplastia, ya que el incremento en la HSP27 se acompaña de una reducción de la hiperplasia de la íntima en un modelo de lesión por balón¹⁰. Junto a su acción antiapoptótica, la HSP27 disminuye la actividad proinflamatoria del TNF- α actuando como un regulador negativo de la vía del NF- κ B tan implicada a su vez en el desarrollo de aterosclerosis¹¹. El papel citoprotector de la HSP27 se manifiesta también en el ámbito cardíaco, ya que animales transgénicos que sobreexpresan la HSP27 humana presentan una protección frente a la lesión por isquemia/reperfusión cardíaca¹².

Todos estos datos y los resultados de este trabajo apoyan el papel ateroprotector de la HSP27. Sin embargo, queda por determinar si la menor secreción de HSP27 en pacientes con aterosclerosis es la consecuencia más que la causa de la enfermedad y se requieren estudios prospectivos de mayor tamaño que permitan establecer el papel de la HSP27 en el proceso aterotrombótico.

C. Rodríguez

Bibliografía

1. Pockley AG, Georgiades A, Thulin T, De Faire U, Frostegard J. Serum heat shock protein 70 levels predict the development of atherosclerosis in subjects with established hypertension. *Hypertension*. 2003;42:235-8.
2. Zhu J, Quyyumi AA, Wu H, Csako G, Rott D, Zalles-Ganley A, et al. Increased serum levels of heat shock protein 70 are associated with low risk of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1055-9.
3. Kabakov AE, Budagova KR, Bryantsev AL, Latchman DS. Heat shock protein 70 or heat shock protein 27 overexpressed in human endothelial cells during posthypoxic reoxygenation can protect from delayed apoptosis. *Cell Stress Chaperones*. 2003;8:335-47.
4. Kleindienst R, Xu Q, Willeit J, Waldenberger FR, Weimann S, Wick G. Demonstration of heat shock protein 60 expression and T lymphocytes bearing alpha/beta or gamma/delta receptor in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol*. 1993;142:1927-37.
5. Evgrafov OV, Mersyanova I, Irobi J, Van Den Bosch L, Dierick I, Leung CL, et al. Mutant small heat-shock protein 27 causes axonal Charcot-Marie-Tooth disease and distal hereditary motor neuropathy. *Nat Genet*. 2004;36:602-6.
6. De AK, Roach SE. Detection of the soluble heat shock protein 27 (hsp27) in human serum by an ELISA. *J Immunoassay Immunochem*. 2004;25:159-70.
7. Keezer SM, Ivie SE, Krutzsch HC, Tandle A, Libutti SK, Roberts DD. Angiogenesis inhibitors target the endothelial cell cytoskeleton through altered regulation of heat shock protein 27 and cofilin. *Cancer Res*. 2003;63:6405-12.
8. Hedges JC, Dechert MA, Yamboliev IA, Martin JL, Hickey E, Weber LA, et al. A role for p38(MAPK)/HSP27 pathway in smooth muscle cell migration. *J Biol Chem*. 1999;274:24211-9.
9. McGregor E, Kempster L, Wait R, Gosling M, Dunn MJ, Powell JT. F-actin capping (CapZ) and other contractile saphenous vein smooth muscle proteins are altered by hemodynamic stress: a proteomic approach. *Mol Cell Proteomics*. 2004;3:115.
10. Connolly EM, Kelly CJ, Chen G, O'Grady T, Kay E, Leahy A, et al. Pharmacological induction of HSP27 attenuates intimal hyperplasia in vivo. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003;25:40-7.
11. Park KJ, Gaynor RB, Kwak YT. Heat shock protein 27 association with the I kappa B kinase complex regulates tumor necrosis factor alpha-induced NF-kappa B activation. *J Biol Chem*. 2003;278:35272-8.
12. Hollander JM, Martin JL, Belke DD, Scott BT, Swanson E, Krishnamoorthy V, et al. Overexpression of wild-type heat shock protein 27 and a nonphosphorylatable heat shock protein 27 mutant protects against ischemia/reperfusion injury in a transgenic mouse model. *Circulation*. 2004;110:3544-52.