

KARINA CRISTINA GIANNOTTI

ESTUDO DOS EFEITOS DE DUAS FOSFOLIPASES A₂ (MT-III e BthTx-II) ISOLADAS DO VENENOS DE SERPENTES *Bothrops* EM CÉLULAS DE MÚSCULO LISO VASCULAR EM CULTURA: FORMAÇÃO DE CORPÚSCULOS LIPÍDICOS E MECANISMOS ENVOLVIDOS

Tese apresentada Ao Programa de Pós-Graduação em Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências

**São Paulo
2017**

KARINA CRISTINA GIANNOTTI

ESTUDO DOS EFEITOS DE DUAS FOSFOLIPASES A₂ (MT-III e BthTx-II) ISOLADAS DO VENENOS DE SERPENTES *Bothrops* EM CÉLULAS DE MÚSCULO LISO VASCULAR EM CULTURA: FORMAÇÃO DE CORPÚSCULOS LIPÍDICOS E MECANISMOS ENVOLVIDOS

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Imunologia

Orientadora: Dra. Catarina de Fátima Pereira Teixeira

Versão original

São Paulo
2017

RESUMO

GIANNOTTI, K. C. **Estudo dos efeitos de duas fosfolipases A₂ (MT-III e BthTx-II) isoladas do veneno de serpentes *Bothrops* em células de músculo liso vascular em cultura: formação de corpúsculos lipídicos e mecanismos envolvidos.** 2017. 141 f. Tese (Doutorado em: Imunologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

As fosfolipases A₂ secretadas (sFLA₂) de veneno de serpente apresentam homologia estrutural e funcional com sFLA₂s de mamíferos, cujos níveis estão elevados em doenças como a aterosclerose. Nesta doença, as células de músculo liso vascular (CMLVs) acumulam lipídeos sob a forma de corpúsculos lipídicos (CLs) e se diferenciam em células espumosas. Porém, o papel das sFLA₂s neste fenômeno não é conhecido. O presente estudo teve por objetivo avaliar os efeitos das fosfolipases A₂ MT-III, cataliticamente ativa e da BthTx-II, destituída de atividade catalítica, em CMLVs, com ênfase na formação de CLs e a participação de fatores relacionados a homeostasia lipídica. Os resultados obtidos demonstraram que tanto a MT-III, quanto a BthTx-II, induziram a formação de CLs em CMLVs de fenótipo sintético, mas não contrátil. Ainda, a BthTx-II, mas não a MT-III, induziu o aumento do teor protéico da PLIN2. Por outro lado, nenhuma das FLA₂s induziu alteração do teor protéico de PLIN3. Ambas as PLINs foram recrutadas para os CLs em células incubadas com as FLA₂s ofídicas. Ainda, a MT-III e a BthTx-II induziram o aumento da expressão protéica dos receptores *scavengers* SR-A1 e LOX-1. Entretanto, apenas a BthTx-II induziu aumento do receptor CD36. Entretanto, estes receptores não participam da formação de CLs induzida pelas sFLA₂s. Ainda, as FLA₂s aumentaram a expressão e a ativação dos receptores PPAR-γ e PPAR β/δ. O bloqueio destes e das enzimas de síntese de lipídios ACAT (acil-CoA:colesterol aciltransferase) e DGAT (diacil-glicerol aciltransferase) aboliu a formação de CLs em CMLVs incubadas com as FLA₂s. A BthTx-II e a MT-III induziram aumento do teor protéico da COX-2, mas não da COX-1. Estes sistemas enzimáticos colocalizaram com os CLs. Entretanto, os produtos destas vias não participam da formação de CLs induzida pelas FLA₂s. O mesmo resultado foi obtido quando as células foram tratadas com o inibidor da cFLA₂. Entretanto, o pré-tratamento das CMLVs com o inibidor da iFLA₂ em CMLVs incubadas com a BthTx-II reduziu a formação dessas inclusões. Da mesma forma, a inibição da proteína PI3K, envolvida no processo de macropinocitose, reduziu a formação de CLs em CMLVs incubadas com ambas FLA₂s. Em adição, a MT-III e a BthTx-II induziram a liberação das citocinas IL-6, MCP-1 e fractalcina e dos eicosanóides PGE₂, PGI₂ e TXA₂ e a co-localização da PGE₂ com os CLs. Finalmente, CMLVs incubadas com a MT-III exibiram aumento da atividade fagocítica e a expressão gênica de marcadores de macrófagos (CD68 e MAC2). Em conclusão, as sFLA₂s MT-III e BthTx-II, induzem a formação de CMLVs espumosas. Para tanto, estas FLA₂s recrutam diferentes fatores envolvidos na síntese e acúmulo de lipídios. Nessa condição, os CLs constituem um local de síntese de prostaglandinas. Em adição, a atividade catalítica não é relevante para a formação de CLs induzida por FLA₂s ofídicas. Ainda, a MT-III induziu a diferenciação de CMLVs para um fenótipo de macrófago, com capacidade fagocítica.

Palavras-chave: Fosfolipase A₂. Corpúsculo lipídico. Célula de músculo liso vascular.

ABSTRACT

GIANNOTTI, K. C. **Study on the effects of two phospholipases A₂ (MT-III and BthTx-II) isolated from Bothrops snake venoms in vascular smooth muscle cells: lipid droplets formation and mechanisms involved.** 2017. 141 p. Ph. D. thesis (Immunology) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

Bothrops snake venom GIIA secreted phospholipases A₂ (sPLA₂s) share structural and functional features with mammalian GIIA sPLA₂s, which are highly expressed during inflammatory diseases, such as atherosclerosis. In this disease, vascular smooth muscle cells (VSMCs) are loaded with lipids in form of lipid droplets (LDs) and differentiate into foam cells. However, the role of these enzymes in this process is still unknown. The aim of this study was to evaluate the effects of the snake venom PLA₂ MT-III, with catalytic activity and BthTx-II, devoid of enzymatic activity, in VSMCs, with focus on LDs formation and mechanisms involved in this effect. Results here obtained demonstrate that both MT-III and BthTx-II were able to induce LDs formation in VSMCs in synthetic, but not contractile phenotype. Moreover, BthTx-II, but not MT-III, increased PLIN2 protein expression. In contrast, these PLA₂s did not modify PLIN3 protein content. Both perilipins were recruited to LDs in cells stimulated either with MT-III or BthTx-II. In addition, BthTx-II, but not MT-III, induced CD36 protein expression. Both PLA₂s up-regulated SR-A1 and LOX-1 protein expression. However, these receptors were not involved in LDs formation induced by these venom PLA₂s. Both MT-III and BthTx-II up-regulated and activated PPAR-γ e PPAR β/δ transcription factors. Moreover, blockage of these receptors as well as the enzymes DGAT (acyl CoA:diacylglycerol acyltransferase) and ACAT (acyl-coenzyme A (CoA):cholesterol acyltransferase) abolished LD formation in VSMCs incubated with either MT-III or BthTx-II. Both PLA₂s increased COX-2, but not COX-1 protein expression. Both COX-1 and COX-2 colocalized to LDs. However, the products from these two pathways are not involved in LDs formation. Same result was obtained when cells were incubated with an inhibitor of cPLA₂. However, pre-treatment of cells with iPLA₂ inhibitor reduced LDs formation induced by BthTx-II, but not MT-III. Inhibition of PI3K, a signaling protein relevant for macropinocytosis, also reduced LDs formation in VSMCs incubated with both PLA₂s. These PLA₂s induced release of IL-6, MCP-1, fractalkine, PGE₂, PGI₂ and TXA₂. PGE₂ was shown colocalized to LDs upon stimulation by both PLA₂s. Finally, MT-III induced phagocytic activity and gene expression of CD68 and MAC-2 molecules, both recognized as macrophages markers. In conclusion, data here obtained indicate that MT-III and BthTx-II are able to induce formation of foam VSMCs and recruitment of distinct factors involved in synthesis and storage of lipids in these cells. In this condition, LDs constitute sites for synthesis of prostaglandins. Moreover, our findings show the ability of MT-III to modulate VSMCs functions, leading them to a phenotypic switch to macrophage-like cells. The catalytic activity is not relevant to ophidic sPLA₂-induced LDs formation.

Keywords: Phospholipase A₂. Lipid droplets. Vascular smooth muscle cell.

1 INTRODUÇÃO

As fosfolipases A_2 secretadas (sFLA₂s) são enzimas abundantes na natureza, sendo encontradas tanto em fluidos e tecidos de mamíferos, quanto em venenos de serpentes, abelhas e vespas (MURAKAMI; KUDO, 2003). Os venenos de serpentes do gênero *Bothrops* contêm concentrações elevadas de sFLA₂s, que apresentam homologia estrutural e funcional com as sFLA₂s de mamíferos, encontradas em fluidos inflamatórios. A MT-III, uma sFLA₂ isolada do veneno da serpente *Bothrops asper*, induz a liberação de mediadores inflamatórios e ativa funções de macrófagos. Dentre estas funções, esta sFLA₂ induz, nestas células, aumento da formação de corpúsculos lipídicos e da expressão protéica da perilipina 2 (PLIN2), uma proteína relevante para a formação de corpúsculos lipídicos e o influxo de lipídeos. Os corpúsculos lipídicos são organelas encontradas em células denominadas espumosas e estão relacionados, principalmente, a processos inflamatórios e à síntese de mediadores lipídicos, por conterem, em seu interior, enzimas dos sistemas ciclooxigenase (COX) e 5-lipoxigenase (5-LO). Ainda, estas organelas possuem proteínas quinases em seu interior e estão envolvidas na sinalização celular de diversos processos celulares (BOZZA et al., 1996; 1997).

Classicamente, o principal tipo celular envolvido na formação de células espumosas são os macrófagos, entretanto, as células de músculo liso vascular (CMLVs) também apresentam uma elevada capacidade de acumular lipídios e de transformarem-se em células espumosas, que sintetizam níveis elevados de fatores amplificadores da aterosclerose, incluindo citocinas e quimiocinas. Ainda, durante esta doença, as CMLVs expressam níveis elevados de FLA₂s do grupo IIA (HURT-CAMEJO, 1997). Contudo, as ações deste grupo de enzimas, nestas células, não são conhecidas e o seu papel no desenvolvimento da aterosclerose não foi esclarecido. Tomando essas informações em conjunto e considerando a homologia funcional e estrutural da MT-III com as sFLA₂s do GIIA inflamatórias, estudos voltados para a capacidade da MT-III induzir a formação de CLs e os efeitos desta sFLA₂ em fatores relacionados à captação, síntese e efluxo de lipídios, em CMLVs, revestem-se de importância. Neste contexto, o detalhamento dos mecanismos de ação da MT-III poderá favorecer a compreensão das ações da família de sFLA₂s em processos intracelulares, que regulam a funcionalidade das CMLVs, elementos importantes para a formação da placa ateromatosa e progressão da aterosclerose.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Fosfolipases A₂

As FLA₂s constituem uma ampla família de enzimas, com inúmeras funções biológicas, que compreendem desde a síntese e o reparo de membranas, até a geração de segundos mensageiros, envolvidos em processos biológicos e transdução de sinais (BROWN et al., 2003, GUIJAS et al., 2014; VALENTIN; LAMBEAU, 2000). Estas enzimas estão presentes no reino vegetal e animal e são encontradas em altas concentrações nos venenos de serpentes, abelhas e vespas (HARRIS, 1991). As FLA₂s hidrolisam a ligação acil-éster, na posição *sn*-2 de fosfolipídios, gerando ácidos graxos livres, tais como o ácido araquidônico (AA), o ácido oléico e lisofosfolipídios, como o liso-PAF (VALENTIN; LAMBEAU, 2000). A reação de hidrólise é dependente de íons cálcio e a unidade catalítica da enzima é constituída pelos aminoácidos His 48, Asp 99 e uma molécula de água (RIZZO et al., 2000).

A superfamília das fosfolipases A₂ foi dividida em FLA₂s secretadas (sFLA₂) e FLA₂ intracelulares, sendo estas últimas representadas pelas enzimas citosólicas (cFLA₂), independentes de Ca⁺² (iFLA₂), acetil-hidrolases do fator ativador de plaquetas (PAF-AH) e as fosfolipases lisossomais (SCHALOSKE; DENNIS, 2006). Em adição, foi demonstrada a existência de uma interação funcional entre as FLA₂s secretadas e as FLA₂s intracelulares (cFLA₂ e iFLA₂), através de mecanismos de *feedback* positivo, para a produção de mediadores inflamatórios e na resposta celular a diversos agentes inflamatórios como citocinas e eicosanóides (ANTHONSEN et al., 2001; BALSINDE et al., 1998; CHAKRABORTI, 2003; MOREIRA et al., 2008). Da mesma forma, a interação funcional entre as sFLA₂s secretadas também foi relatada em condições inflamatórias, sendo que as sFLA₂s do grupo IB, induziram a expressão e secreção das FLA₂s do GIIA (KITSILOULI et al., 2009)

A família das fosfolipases A₂ citosólicas é constituída por seis isoformas, com pesos moleculares que variam entre 60 a 85 kDa, sendo encontradas no citoplasma das células. Estas enzimas são ativadas na presença de concentrações milimolares de cálcio e possuem preferência por grupamentos de colina, da porção *sn*-2 de

fosfolipídios de membrana e pelo ácido araquidônico. Desta forma, estas enzimas possuem papel essencial na cascata de sinalização de prostanoídes (DENNIS et al., 2011).

O grupo VIA de fosfolipases A_2 independentes de cálcio é o mais amplamente descrito dentre as $iFLA_2s$ e, diferentemente das $cFLA_2s$, essas enzimas não requerem cálcio para exercerem sua função e não possuem especificidade para substratos. Ainda, as $iFLA_2s$ possuem maior peso molecular (55-146 kDa) e atividades de lisofosfolipase, transacilase e tioesterase (JENKINS et al., 2006; LIO; DENNIS, 1998). Atualmente, estão descritas seis isoformas de $iFLA_2s$ (A-F), que são encontradas tanto no citosol, quanto em membranas celulares, retículo endoplasmático e membrana mitocondrial, sendo relacionadas, principalmente, ao remodelamento lipídico (BAULANDE et al., 2001).

Recentemente, as FLA_2s foram classificadas em 15 grupos, denominados de I a XV, com diversos subgrupos, de acordo com vários critérios físico-químicos (BROWN et al., 2003; DAVIDSON; DENNIS, 1990; HEINRIKSON et al., 1977; RIZZO et al., 2000; SCHALOSKE; DENNIS, 2006; SIX; DENNIS, 2000). Nesta classificação, as fosfolipases A_2 , de interesse no presente estudo, estão inseridas no grupo II, subgrupo IIA. Este subgrupo compreende as fosfolipases A_2 secretadas ($sFLA_2s$) encontradas em venenos de serpentes da família Viperidae (subfamílias Viperinae e Crotalinae) e no fluido sinovial e exsudato inflamatório humanos, bem como em plaquetas e mastócitos de mamíferos (MURAKAMI et al., 1995; TAKAYAMA et al., 1991). Características relevantes estão conservadas neste grupo, tais como: baixo peso molecular, termoestabilidade, presença de uma alfa hélice anfipática amino-terminal, uma alça de ligação ao cálcio e um grande número de pontes dissulfídicas intramoleculares (MUKHERJEE et al., 1994; RIZZO et al., 2000). A literatura mostra que as $sFLA_2s$ dos grupos II, V e X participam de inúmeros processos inflamatórios. Dentre eles, destaca-se a atividade proaterogênica na parede dos vasos (GUIJAS et al., 2014; JAULMES et al., 2006; KIMURAMATSUMOTO et al., 2008; MURAKAMI; KUDO, 2003; PRUZANSKI et al., 2015; ROSENGREN et al., 2006). Estas atividades são atribuídas à capacidade destas enzimas gerarem mediadores lipídicos pró-inflamatórios, como os eicosanóides e hidrolisarem lipoproteínas de baixa densidade (LDL), convertendo-as em partículas proaterogênicas.

A **aterosclerose** é uma doença de natureza inflamatória, responsável por um número crescente de mortes, ao redor do mundo e acarreta problemas socioeconômicos graves. Esta doença é caracterizada pela disfunção do endotélio, de células musculares lisas vasculares e de elementos circulantes do sangue, com a produção de agentes inflamatórios e aumento do conteúdo lipídico no citoplasma de macrófagos e de células musculares lisas dos vasos sanguíneos (GALKINA; LEY, 2009; LIBBY et al., 2010). O aumento do número de inclusões lipídicas (corpúsculos lipídicos), em tais células, resulta na diferenciação das mesmas em células espumosas, que são características do processo aterosclerótico (CHOUDHURY et al., 2005; MA et al., 2011; RONG et al., 2003). A etiopatogenia da aterosclerose não é conhecida e tem sido o foco de muitos estudos (FEBBRAIO et al., 2000; GOSLING et al., 1999; KUSUNOKI et al., 2001). Apesar das fosfolipases A₂ (FLA_{2s}) do GIIA serem encontradas em níveis aumentados durante o processo aterosclerótico e exercerem múltiplas atividades proaterogênicas na parede dos vasos (GUIJAS et al., 2014; KIMURA-MATSUMOTO et al., 2008; MURAKAMI e KUDO, 2003; PRUZANSKI et al., 2015; ROSENGREN et al., 2006), o seu papel na síntese e no acúmulo de lipídios, em células musculares lisas vasculares (CMLVs), ainda não foi esclarecido e demanda estudos a respeito.

As FLA_{2s} do grupo IIA são expressas de modo constitutivo em artérias normais, porém, durante a aterosclerose, estas enzimas são encontradas em concentrações elevadas no tecido vascular e no plasma. Alguns dos efeitos destas proteínas, na função celular, são dependentes da liberação de derivados do ácido araquidônico (AA) e de lisofosfolipídeos (RIZZO et al., 2000); outros estão associados à ligação das mesmas a receptores específicos de membranas celulares, descritos como do tipo M (muscular) e N (neuronal). As isoformas de sFLA_{2s}, predominantes em células musculares lisas, pertencem ao grupo IIA (HURT-CAMEJO, 1997) e sua síntese é estimulada por citocinas inflamatórias, como as interleucinas-1 e -6 (IL-1 e IL-6) e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α). Jaulmes et al. (2005; 2006) demonstraram que estas sFLA_{2s} induzem aumento de sua própria expressão em CMLVs, tendo sido descrito que estas enzimas desempenham funções parácrinas e autócrinas nestas células, de modo independente de sua atividade catalítica, associadas à interação com o receptor do tipo M e/ou proteoglicanos.

Os venenos de serpentes do gênero *Bothrops* contêm concentrações elevadas de sFLA₂s, que apresentam homologia estrutural e funcional com as sFLA₂s do grupo IIA de mamíferos, encontradas em fluidos inflamatórios (DAVIDSON; DENNIS, 1990; SCOTT et al., 1990). Desse modo, as sFLA₂s, isoladas de venenos de serpentes, constituem ferramentas úteis para o estudo das ações de sFLA₂s do grupo IIA de mamíferos. Além disso, os venenos ofídicos apresentam concentrações variáveis de proteínas homólogas de FLA₂s, destituídas de atividade catalítica, porém com atividades biológicas potentes.

A partir do veneno da serpente *Bothrops asper*, da América Central, foi isolada uma miotoxina com estrutura de fosfolipase A₂, enzimaticamente ativa, denominada de MT-III (GUTIÉRREZ; LOMONTE, 1995; 1997). A MT-III, uma sFLA₂ Asp49, além da ação miotóxica, induz efeito inflamatório marcante, caracterizado por edema e infiltrado leucocitário (CHAVES et al., 1998; GUTIERREZ et al., 1986; LOMONTE; GUTIERREZ, 1989; LOMONTE et al., 1993; ZULIANI et al., 2005a), liberação de eicosanóides (leucotrieno B₄, tromboxano A₂, prostaglandina E₂ e D₂), aumento da expressão protéica da ciclooxygenase-2 e liberação de citocinas de perfil Th1 (TNF- α , IL-1 e IL-6), no foco inflamatório, em diferentes modelos experimentais *in vivo* (MOREIRA et al., 2008; ZULIANI et al., 2005a). Em modelos experimentais *in vitro*, esta miotoxina ativa funções dos macrófagos, tais como a produção de agentes microbicidas e a fagocitose (ZULIANI et al., 2005b). Além disso, a estimulação destas células pela MT-III, causou a liberação de AA, substrato para a síntese de mediadores lipídicos (MOREIRA et al., 2008). Leiguez et al. (2011) demonstraram, ainda, que a MT-III induz o aumento na formação de corpúsculos lipídicos, em macrófagos peritoneais isolados, dependente da ativação de proteínas sinalizadoras, como a PKC, PI3K e p38MAPK e do receptor TLR2. Além disso, a MT-III induziu o aumento da expressão da perilipina 2 (PLIN2) (LEIGUEZ, 2011; LEIGUEZ et al., 2014), uma proteína envolvida na captação de ácidos graxos de cadeia longa e na formação dessas inclusões, bem como na liberação de ácido palmítico e oléico a partir dessas células (LEIGUEZ et al., 2014). Estes dados sugerem que as fosfolipases A₂ sejam fatores determinantes no desequilíbrio lipídico em macrófagos. Contudo, as ações da MT-III em outros tipos celulares, capazes de acumular lipídeos, como as CMLVs, e os fatores envolvidos nesse fenômeno, necessitam ser investigados, justificando estudos a este respeito.

A partir do veneno da serpente *Bothrops jararacussu*, foi isolada uma sFLA₂ Asp49 miotóxica, denominada BthTx-II. Curiosamente, embora conserve os resíduos catalíticos responsáveis pela coordenação e ligação ao Ca²⁺, esta sFLA₂ Asp49 é destituída de atividade catalítica (SANTOS et al., 2011). Diferentemente de outras fosfolipases A₂ Asp49 clássicas, o sítio de ligação ao cálcio, da BthTx-II, é distorcido. Além disso, esta sFLA₂ possui uma grande quantidade de cargas positivas na região C terminal. Este padrão de cargas positivas é bastante comum em homólogos de FLA₂ Lys49, destituídos de atividade catalítica, porém, com atividades biológicas. Acredita-se que esta característica contribua para o mecanismo de miotoxicidade destes homólogos (BABU, GOWDA, 1994; FALCONI et al., 2000; MURAKAMI et al., 2001). Ainda, no caso da BthTx-II, foi demonstrado que a região entre os resíduos Tir112 e Pro121, da molécula, é a responsável por seu efeito miotóxico (FRANCIS et al., 1991; PEREIRA et al., 1998). A BthTx-II, além de miotóxica, apresenta efeito inflamatório e ativa a hemólise e a agregação plaquetária (BONFIM et al., 2009; FULY et al., 2004; HOMSI-BRANDEBURGO et al., 1988).

A partir de estudos que demonstraram que as sFLA₂ do grupo IIA são as principais isoformas de FLA₂s secretadas por células de músculo liso vascular e sabendo que estas enzimas podem ter atividades paracrinas e autócrinas, independentes, ou não, de sua atividade catalítica, justifica-se avaliar a ação da MT-III e da FLA₂ BthTx-II, destituída de atividade catalítica, quanto à formação de corpúsculos lipídicos (CLs) em CMLVs. Este estudo poderá elucidar também a contribuição da atividade catalítica de sFLA₂s para a formação de CMLVs espumosas.

2.2 Considerações gerais sobre os Corpúsculos Lipídicos

Os corpúsculos lipídicos são inclusões citoplasmáticas, não ligadas à membrana, ricas em proteolipídios, relativamente heterogêneas quanto ao tamanho e à composição, cuja formação é rapidamente induzida em processos inflamatórios. Essas inclusões estão envolvidas na regulação do homeostasia lipídica, sinalização celular, distribuição de proteínas e regulação da transcrição gênica (ARRESE et al., 2014; POL et al., 2014; TAN et al., 2014; WELTE, 2015). O corpúsculo lipídico é considerado uma das maiores estruturas celulares, sendo constituído por agregados

macromoleculares. Esta organela é envolta por uma monocamada de fosfolípidos anfipáticos, glicolípídios e/ou esteróis, que circunda um núcleo hidrofóbico, constituído de lípidios neutros, sendo os principais o triacilglicerol (TAG), diacilglicerol (DAG) e ésteres de colesterol (Fig.1) (CHABAN; CANDELIA, 2014).

Além de ácidos graxos esterificados, como o AA, os CLs compartimentalizam um grupo diversificado de proteínas. Dentre estas, estão as proteínas da família perilipina (PLIN), amplamente estudadas e presentes na superfície dos CLs. As proteínas da família PLIN atuam na captação de ácidos graxos e estão envolvidas na formação de células espumosas (GAO; SERRERO, 1999; LONDOS et al., 2005). Dentre as proteínas da família PLIN, a PLIN2 é a principal proteína estrutural associada aos corpúsculos lipídicos. Esta proteína é constitutiva e está localizada na membrana plasmática, tendo sido demonstrado que a PLIN2 interage com os CLs a partir de seus domínios N- e C-terminais (KOHR et al., 2014). Ainda, da mesma forma que a PLIN2, a PLIN3 está presente em diversos tipos celulares. Entretanto, diferentemente da PLIN2, a PLIN3 encontra-se no citoplasma das células, onde interage com outras organelas intracelulares e proteínas e, sob estímulo por ácidos graxos, liga-se, rapidamente, aos CLs e facilita a incorporação de lípidios nestas inclusões (WOLINS et al., 2001). Em mamíferos, os CLs estão presentes, de modo constitutivo, em muitos tipos celulares, como leucócitos, fibroblastos e CMLVs (BRASAEMLE et al., 1997; DVORAK et al., 1983; GALLI et al., 1985; LARIGAUDERIE et al., 2004; ROBENEK et al., 2005), porém o número dessas inclusões torna-se aumentado, nestas células, durante processos inflamatórios.

Os mecanismos relacionados à biogênese dos corpúsculos lipídicos ainda não foram completamente esclarecidos. Há indícios de que os corpúsculos lipídicos sejam formados em membranas microssomais, derivadas do retículo endoplasmático (RE) e do complexo de Golgi (CG). Entretanto, é possível que os corpúsculos lipídicos também sejam formados na membrana plasmática, pois foi evidenciado um acúmulo de triacilglicerol na membrana plasmática de adipócitos e este ácido graxo pode ser precursor destas inclusões lipídicas (OST et al., 2005). Embora ocorram divergências entre autores, a literatura aponta as membranas do retículo endoplasmático como o sítio mais provável para a biogênese dos corpúsculos lipídicos. Este modelo pressupõe que os corpúsculos lipídicos se origine a partir de um núcleo convexo, formado de lípidios neutros, entre as membranas do retículo endoplasmático. Este agregado se expandiria, sendo finalmente liberado no

citoplasma, envolto por uma única membrana de fosfolipídios, oriunda do retículo endoplasmático (WOLLINS et al., 2006). No entanto, uma vez que não foram observados pontos de aparente continuidade entre as estruturas do retículo endoplasmático e os corpúsculos lipídicos, em monócitos humanos, este modelo não é universalmente aceito (ROBENEK et al., 2006)

A gênese de corpúsculos lipídicos é um fenômeno rápido e altamente regulado, na vigência de um estímulo. Diversos estudos demonstraram que a formação destas inclusões lipídicas envolve a ativação de segundos mensageiros, tais como as proteínas das famílias da proteína quinase C (PKC), fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), p38MAPK e ERK 1/2 (BANDEIRA-MELO et al., 2001; BOZZA et al., 1996; BOZZA; BANDEIRA-MELO, 2005; LEIGUEZ et al., 2011; WELLER et al., 1991) além das fosfolipases A₂ intracelulares, como a cFLA₂ e a iFLA₂ (GUBERN et al., 2008; GUBERN et al., 2009; LEIGUEZ et al., 2011; MOREIRA et al., 2009). Desta forma, justifica-se avaliar o envolvimento de segundos mensageiros ativados pela MT-III e pela BthTx-II, quanto a formação de corpúsculos lipídicos, em CMLVs.

Além de segundos mensageiros, as sFLA₂ figuram como reguladores críticos da biogênese de CLs: (1) por sua ação provedora de ácidos graxos livres, a partir de fosfolipídios de membrana, para a síntese de lipídios neutros (AKIBA et al., 2003; GUBERN et al., 2009; LEIGUEZ *et al.*, 2011) e (2) como modificadoras de partículas contendo fosfolipídios, facilitando a sua captação e internalização pelas células (BOYANOVSKY et al., 2005; HANASAKI et al., 2002). A partir das considerações acima e em função da capacidade das fosfolipases A₂ liberarem ácidos graxos, matéria-prima para a formação de CLs e de induzirem a formação de CLs em macrófagos (LEIGUEZ et al., 2011), é plausível supor que estas enzimas estimulem a formação dos CLs em outros tipos celulares, como as CMLVs.

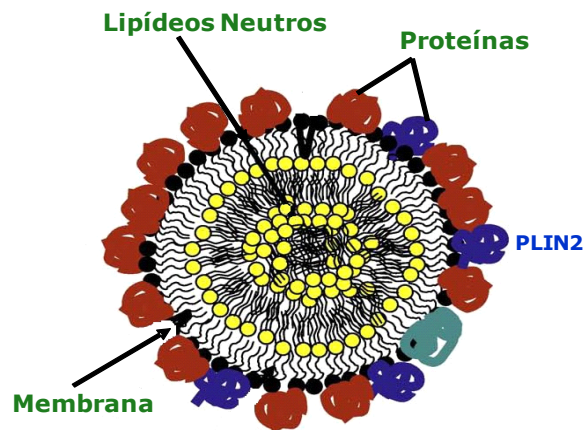


Figura 1 - Representação esquemática de um CL (modificada de Olofsson et al., 2008).

2.3 Célula de músculo liso vascular (CMLV)

As CMLVs são células altamente especializadas, que representam o principal componente da túnica média da parede dos vasos. Sua principal função fisiológica é manter o tônus vascular, a partir da contração e relaxamento, em resposta a uma variedade de estímulos metabólicos e hormonais, bem como a integridade dos vasos, por sua capacidade de proliferação e síntese de matriz extracelular (OWENS, 1995; OWENS et al., 2004).

As CMLVs têm origem complexa, pois derivam de diferentes precursores, durante o desenvolvimento do embrião. As CMLVs de artérias coronárias, por exemplo, são derivadas do revestimento do epicárdio, de origem mesodérmica. Em contraste, as células de músculo liso do arco aórtico têm como origem provável, o neuroectoderma, enquanto as células da aorta descendente se originam, predominantemente, do mesenquima local (GITTENBERGER-DE GROOT et al., 1999). Durante o desenvolvimento, as CMLVs apresentam taxas elevadas de proliferação (COOK et al., 1994) e de síntese de componentes de matriz extracelular, incluindo colágeno, elastina, proteoglicanos, caderinas e integrinas. Uma vez diferenciada em célula contrátil, a CMLV prolifera a uma velocidade extremamente baixa, exibe baixa atividade sintética e expressa um repertório exclusivo de proteínas contráteis, canais iônicos e moléculas de sinalização, envolvidos na função contrátil (OWENS, 1995). Em seu fenótipo contrátil as CMLVs, apresentam forma alongada e fusiforme, com feixes de filamentos abundantes no citoplasma e pequeno número de organelas, como o RE, o CG e ribossomos. Em condições fisiopatológicas, as CMLVs podem sofrer alterações profundas e

reversíveis do fenótipo, com redução da expressão de proteínas contráteis, aumento da taxa de proliferação e de síntese de matriz extracelular, proteases, citocinas e quimiocinas, que caracterizam o fenótipo denominado sintético (CAMPBELL; CAMPBELL 1994; HOOFNAGLE et al., 2006; OWENS et al., 2004; WORTH et al., 2001). Estas mudanças ocorrem, principalmente, em resposta a lesões vasculares ou em doenças de natureza inflamatória, dentre as quais a aterosclerose (CHAABANE et al., 2014; OWENS, 1995,). As CMLVs em estado sintético, apresentam uma forma menos alongada e morfologia cubóide, referida como epitelióide ou rombóide (HAO et al., 2003). Do ponto de vista ultraestrutural, neste fenótipo, as CMLVs apresentam um número elevado de organelas, compatível com o aumento das taxas de proliferação, migração e de síntese de componentes da matriz extracelular. Além disso, observa-se queda da expressão de α -actina de músculo liso, miosina de cadeia pesada e de esmotelina, marcadores das CMLVs de fenótipo contrátil (Figura 2).

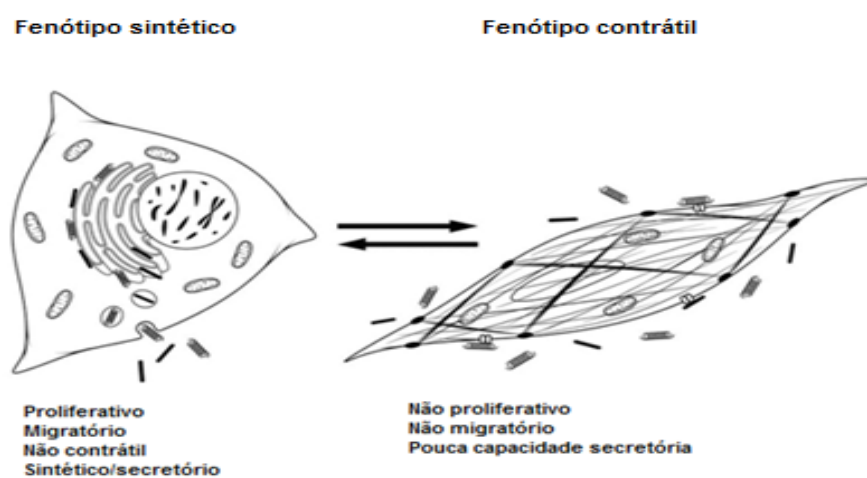


Figura 2 - Mudança de fenótipo em CMLVs. As CMLVs maduras são capazes de alternar seu fenótipo entre um estado dito diferenciado/contrátil e um dediferenciado/sintético. A célula à direita representa uma CMLV de fenótipo contrátil, que tem como principal característica a abundância de fibras contráteis e pouca capacidade secretória. A célula à esquerda (fenótipo sintético) possui, como principal característica, a capacidade de responder a injúrias vasculares através de proliferação, migração e remodelamento da matriz extracelular para reparo da parede dos vasos (Milewicz et al., 2010).

No que se refere à formação de células espumosas, embora os macrófagos sejam classicamente reconhecidos como as principais células que originam as células espumosas, durante a aterosclerose (CHOUDHURY et al., 2005), as CMLVs também têm a capacidade de transformarem-se em células espumosas e exercem papel relevante nessa doença (ALLAVERDIAN et al., 2014; HERRING; SMITH

1996). À semelhança dos macrófagos, as CMLVs humanas, de ratos e de coelhos expressam uma variedade de receptores de captação de colesterol, incluindo os receptores de lipoproteína de baixa densidade (LDL) (MERICSKAY et al., 2000) e de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) (LI et al., 1996), os receptores *scavengers* CD36 (MACK; OWENS, 1999) e do tipo I e II (MADSEN et al., 1998) e o receptor CXCL16/SR-PSOX (*scavenger receptor for phosphatidylserine and oxidized lipoprotein*) (ADAM et al., 2000). Neste sentido, foi demonstrado que citocinas aterogênicas, como a IL-1 β , o TNF- α e o fator estimulador de colônia de macrófago (MCSF), causam um aumento da expressão de receptores de LDL e VLDL, em CMLVs (ADAM et al., 2000; LI et al., 1996; MERICSKAY et al., 2000). O aumento da expressão destes receptores possibilita a formação de células espumosas (MANABE; OWENS, 2001). Em adição, uma família de receptores nucleares, denominados de Receptores Ativados por Proliferador de Peroxissoma (PPARs), está associada à regulação do metabolismo lipídico em CMLVs. Os PPARs são fatores de transcrição envolvidos no estoque e oxidação intracelular de ácidos graxos. Estes receptores apresentam 3 isoformas, descritas até o presente: o PPAR- α , ou NR1C1, o PPAR- δ , também conhecido como PPAR- β , ou NR1C2 e o PPAR- γ , ou NR1C3. Dentre os fatores endógenos, que ativam os receptores PPARs, foram descritos os componentes oxidados de LDL e VLDLs, além de ácidos graxos insaturados e eicosanóides (BESINGER; TONTONNOZ, 2008; CASTRILLO; TONTONNOZ, 2004). Neste contexto, a ativação destes receptores pode favorecer a formação de corpúsculos lipídicos, como demonstrado por ALMEIDA et al. (2009). Desse modo, o envolvimento das sFLA₂s na ativação desses receptores é plausível e deve ser investigado. A ativação de genes específicos, pelos PPARs, depende da associação do mesmo ao ácido 9-cis retinóico (BESINGER; TONTONNOZ, 2008) e resulta na expressão da PLIN2 e do receptor CD36 (FEBBRAIO et al., 2000; NAKATA et al., 1999).

Os receptores *scavengers* são amplamente reconhecidos como elementos chave para a formação de células espumosas. Dentre este grupo, destacam-se os receptores CD36, SR-A1 e LOX-1 (*lectin-like oxidized low-density lipoprotein- LOX-1*). O receptor CD36 ou SR-B2 é um receptor *scavenger* do tipo B, presente em células dendríticas, células endoteliais da microcirculação, tecido adiposo, macrófagos e CMLVs (MURPHY et al., 2005). Este receptor reconhece uma grande variedade de ligantes, incluindo a lipoproteína oxidada de densidade baixa (oxLDL),

fosfolípídeos aniônicos, células apoptóticas, colágeno e ácidos graxos de cadeia longa (IBRAHIMI et al., 1999; GE; ELGHETANY, 2005). Além disso, foi demonstrado o envolvimento deste receptor na formação de CMLVs espumosas, sob estímulo pelo ácido oléico (MA et al., 2011). Por sua vez, o receptor SR-A1 é abundante em macrófagos, células endoteliais e CMLVs, durante o processo de estresse oxidativo (MIETUS-SNYDER, et al., 1997; ZANI et al., 2015). Este receptor possui capacidade de se ligar a partículas de LDL acetiladas ou oxidadas, tendo sido demonstrado que camundongos desprovidos de SR-A1 apresentam uma redução de 50 a 70% na captação destas partículas (KAMADA et al., 2001; SUZUKI et al., 1997). Ainda, estes animais apresentaram redução significativa no desenvolvimento da lesão aterosclerótica, diminuição da resposta pró-inflamatória, da apoptose de macrófagos e da necrose celular, com conseqüente melhora na estabilização da placa aterosclerótica (MAKINEN et al., 2010; MANNING-TOBIN et al., 2009). O *LOX-1*, por sua vez, foi inicialmente identificado como o principal receptor para LDL oxidada, sendo constituído por uma proteína de membrana do tipo II, com estrutura típica de lectina do tipo-C, na porção extracelular C-terminal. Este receptor pode ser clivado por proteases, liberando a forma solúvel do LOX-1 (CHEN et al., 2002). Seus resíduos C-terminais e uma série de resíduos positivamente carregados, do seu domínio lectina, são essenciais para a ligação ao LDL oxidado. Sob condições normais, a produção deste receptor é baixa. Entretanto, sob condições inflamatórias, citocinas como o TNF- α , a IL-1 β e o IFN- γ induzem um aumento expressivo da produção deste receptor (SAWAMURA et al., 1997; XU et al., 2013). Níveis elevados deste receptor são observados principalmente em CMLVs da região da íntima e em macrófagos, encontrados na placa aterosclerótica avançada. Neste contexto, apesar da relevância dos receptores PPARs e dos receptores *scavengers* CD36, SR-A1 e LOX-1, para a captação e o metabolismo lipídico em CMLVs, ainda não se conhece o efeito das sFLA₂s GIIA sobre os mesmos e a sua repercussão na formação de CMLVs espumosas.

Em adição, estudos recentes demonstraram que CMLVs aórticas, espumosas, com excesso de colesterol, assumem um fenótipo típico de macrófago, mostrando um declínio marcante na expressão de genes relacionados ao fenótipo contrátil, como os da alfa actina de célula de músculo liso e miosina de cadeia pesada, enquanto a expressão de marcadores de macrófagos (CD68 e MAC2) torna-se aumentada (VENGRENYUK et al., 2015). Neste sentido, estudos

demonstraram que cerca de 40% das células positivas para CD68, em lesões ateroscleróticas avançadas, originam-se de CMLVs (ALLAHVERDIAN et al., 2014). Ainda, a literatura descreve que estas células, com fenótipo de macrófago, exercem funções de macrófagos, como a fagocitose de partículas celulares e/ou células apoptóticas e contribuem para a remoção de células mortas e *debris* celulares durante processos inflamatórios (LACOLLEY et al., 2014; WEINERT et al., 2013). Esta informação é de suma importância, já que as CMLVs representam o principal tipo celular da parede dos vasos e exercem um importante papel na eliminação de células apoptóticas, quando os fagócitos profissionais não exercem suas funções de modo adequado (SCHRIJVERS et al., 2005). A forma pelo qual este fenômeno ocorre ainda é pouco compreendida, entretanto, estudos sugerem que o receptor de fosfatidilserina esteja relacionado a este processo (KOLB et al., 2007).

As consequências da formação de CMLVs espumosas, para a progressão da placa ateromatosa, são inúmeras. Neste sentido, sabe-se que o acúmulo excessivo de colesterol pode levar à morte de CMLVs espumosas, promovendo aumento da migração e proliferação de CMLVs adjacentes à região da íntima. Ainda, a apoptose e a morte dessas células deflagra um processo inflamatório, com o recrutamento de células circulantes, sendo este processo mediado por quimiocinas, como a MCP-1 e a fractalcina (SCHAUB et al., 2000).

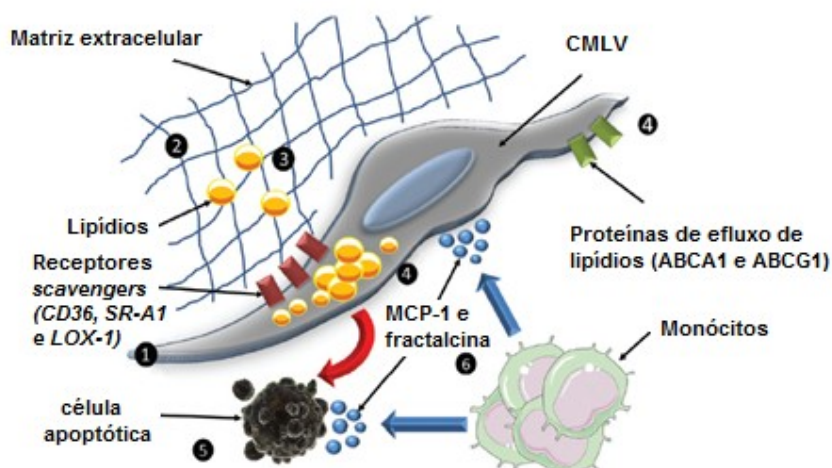


Figura 3 - Características da formação e as consequências da formação de CMLVs espumosas durante o processo aterogênico. Na região da íntima, CMLVs adquirem um fenótipo sintético, secretando proteoglicanas e matriz extracelular. Esta matriz celular facilita a retenção de lipoproteínas nesses locais e induz aumento de receptores específicos para a captação de lipoproteínas e uma diminuição de proteínas relacionadas ao efluxo de lipídios, propiciando a formação das CMLVs espumosas. O acúmulo excessivo de colesterol nas CMLVs induz a morte destas células e acarreta o recrutamento de células circulantes, pela liberação de quimiocinas como a MCP-1 e fractalcina e de outros agentes pró-inflamatórios. Adaptado de Johnson, et al., 2014.

Além de citocinas e quimiocinas, as CMLVs sintetizam mediadores lipídicos, especialmente os eicosanóides, com atividades fisiológicas e fisiopatológicas. A PGI_2 é o principal eicosanóide liberado por CMLVs. Este mediador é tipicamente cardioprotetor, por ser um potente inibidor de ativação de leucócitos e da adesão e agregação plaquetária. Ainda, este mediador regula a proliferação, a migração e a contração de CMLVs (SAQIB; KARIGAR, 2008). A PGE_2 , por sua vez, medeia uma série de funções vasculares, que incluem a regulação do tônus vascular, da função trombótica e da resposta inflamatória (FUENTES et al., 2002; MURAKAMI et al., 2000). Por outro lado, a tromboxa A_2 (TXA_2), produzida por plaquetas, endotélio e CMLVs, possui atividade pró-coagulante e vasoconstritora (COLEMAN et al., 1990). A literatura demonstra que a biosíntese de PGE_2 , PGI_2 e de TXA_2 se encontra aumentada em pacientes com aterosclerose (COLEMAN et al., 1990; SAQIB; KARIGAR, 2008; XIAO et al., 2001) e que estes mediadores contribuem para a resposta inflamatória associada à esta doença.

A síntese de eicosanóides decorre do metabolismo do AA, a partir da ação das enzimas da ciclooxigenase. O AA, por sua vez, é originário da hidrólise de fosfolipídios pelas enzimas fosfolipase A_2 , sendo as do subgrupo IIA as isoformas mais abundantes nas CMLVs (HURT-CAMEJO et al., 1997). Dentre as ciclooxigenases, a COX-1 é uma isoforma constitutiva, expressa em uma série de tecidos e envolvida na manutenção de diversas funções fisiológicas, como proteção da mucosa gástrica e agregação plaquetária. Ainda, uma outra isoforma, a COX-2, é induzível em processos inflamatórios e constitutiva em alguns tecidos. Esta isoforma é rapidamente induzida em resposta a fatores de crescimento, promotores de tumores, hormônios e citocinas. As CMLVs expressam a COX-1 em condições fisiológicas, em que os níveis de COX-2 são indetectáveis. Neste sentido, foi demonstrado que as CMLVs expressam COX-2, quando presentes em lesões ateroscleróticas (RIMARACHIN et al., 1994; STEMME et al., 2000). Dada a importância do sistema das ciclooxigenases para a produção de mediadores lipídicos, justifica-se avaliar o papel das COXs na ação desencadeada pela MT-III e pela Bthtx-II, em CMLVs.

O conjunto de informações acima, aponta a plasticidade das CMLVs e a sua capacidade de proliferação e de transformação em elementos importantes para o desenvolvimento e evolução de processos fisiopatológicos, de natureza inflamatória, que afetam os vasos sanguíneos, como a aterosclerose. Desse modo, considerando

a capacidade dessas células apresentarem um aumento da expressão de FLA₂ secretadas, durante a aterosclerose, o conhecimento das ações desta classe de enzimas em CMLVs é de suma importância para o melhor entendimento dos processos que regem o desenvolvimento e/ou a progressão desta doença. Neste contexto, as sFLA₂s de venenos ofídicos constituem ferramentas científicas relevantes.

7 CONCLUSÕES

1 - A MT-III e a BthTx-II, em concentrações não citotóxicas, induziram, em células de músculo liso vascular:

- ✓ aumento da formação de corpúsculos lipídicos, de modo concentração e tempo-dependente.
- ✓ dilatações das cisternas do retículo endoplasmático;
- ✓ recrutamento das proteínas PLIN2 e PLIN3 para os corpúsculos lipídicos;
- ✓ aumento do teor protéico dos receptores *scavenger* LOX-1 e SR-A1;
- ✓ aumento do teor protéico e ativação dos fatores de transcrição nuclear PPAR- γ e β/δ ;
- ✓ liberação de ácido oléico e linoléico a partir das CMLVs;
- ✓ aumento do teor protéico de COX-2, mas não de COX-1;
- ✓ liberação de PGE₂, PGI₂ e TXA₂;
- ✓ liberação de IL-6, MCP-1 e fractalcina;
- ✓ formação de *pools* intracelulares de PGE₂ contida em corpúsculos lipídicos.

2 - A BthTx-II, mas não a MT-III, induziu o aumento do teor protéico do receptor *scavenger* CD36, em células de músculo liso vascular.

3- Os receptores *scavenger* CD36, SR-A1 e LOX-1 não contribuem para a formação de CLs induzida pelas sFLA₂s.

4- A proteína quinase PI3K, os fatores de transcrição nuclear PPAR- γ e β/δ e as enzimas de síntese de lipídios DGAT e ACAT participam da formação de CLs induzida pela MT-III e pela BthTx-II.

5- A iFLA₂, mas não a cFLA₂, participa da formação de CLs em CMLVs incubadas com a BthTx-II, mas não com a MT-III.

6- As sFLA₂ do GIIA de mamíferos não participam da formação de CLs induzida pelas FLA₂s MT-III e BthTx-II;

7- A MT-III induz a diferenciação das CMLVs para um fenótipo de macrófago e a aquisição da capacidade fagocítica por CMLVs.

8- A atividade catalítica de fosfolipase A₂ não é importante para a formação de CLs.

REFERÊNCIAS*

ADAM, P. J.; CLESHAM, G. J.; FLYNN, P. D.; WEISSBERG, P. L. Identification and characterisation of transforming growth factor beta-regulated vascular smooth muscle cell genes. **Cytokine**, v. 12, n. 4, p. 348-354, 2000.

AKIBA, S.; YONEDA, Y.; OHNO, S.; NEMOTO, M.; SATO, T. Oxidized LDL activates phospholipase A2 to supply fatty acids required for cholesterol esterification. **J. Lipid Res.**, v.123, n.10, p.:845-853, 2003.

ALLAHVERDIAN, S.; CHEHROUDI, A. C.; MCMANUS, B. M.; ABRAHAM, T.; FRANCIS, G. A. Contribution of intimal smooth muscle cells to cholesterol accumulation and macrophage-like cells in human atherosclerosis. **Circulation**, v. 129, n.15, p.1551–1559, 2014.

ALLAHVERDIAN, S.; CHEHROUDI, A.C.; MCMANUS, B.M.; ABRAHAM, T.; FRANCIS, G.A. Contribution of intimal smooth muscle cells to cholesterol accumulation and macrophage-like cells in human atherosclerosis. **Circulation.**, v. 129, n. 15, p. 1551-1559, 2014.

ALMEIDA, P. E.; SILVA, A. R.; MAYA-MONTEIRO, C. M.; TÖRÖCSIK, D.; D'AVILA, H.; DEZSÖ, B.; MAGALHÃES, K. G.; CASTRO-FARIA-NETO, H. C.; NAGY, L.; BOZZA, P. T. Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guérin infection induces TLR2-dependent peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression and activation: functions in inflammation, lipid metabolism, and pathogenesis. **J. Immunol.**, v.183, n.2, p. 1337-1345, 2009.

ANDERSSON, L.; BOSTRÖM, P.; ERICSON, J.; RUTBERG, M.; MAGNUSSON, B.; MARCHESAN, D; RUIZ, M.; ASP, L.; HUANG, P.; FROHMAN, M. A.; BORÉN, J.; OLOFSSON, S. O. PLD1 and ERK2 regulate cytosolic lipid droplet formation. **J Cell Sci.**,v. 119, n. 11, p.2246-2257, 2006.

ANTHONSEN, M. W.; SOLHAUG, A.; JOHANSEN, B. Functional coupling between secretory and cytosolic phospholipase A₂ modulates tumor necrosis factor-alpha- and interleukin-1beta-induced NF-kappa B activation. **J. Biol. Chem.**, v. 276, n. 32, p.30527-30536, 2001.

ARAKI, N.; JOHNSON, M. T.; SWANSON, J. A. A role for phosphoinositide 3-kinase in the completion of macropinocytosis and phagocytosis by macrophages. **J. Cell Biol.**, v. 135, n. 5, p. 1249-1260, 1996.

ARRESE, E. L.; SAUDALE, F. Z.; SOULAGES, J. L. Lipid Droplets as Signaling Platforms Linking Metabolic and Cellular Functions. **Lipid Insights.**, v.7, p.7-16, 2014.

*De acordo com: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR6023: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

BABU, A. S.; GOWDA, T. V. Dissociation of enzymatic activity from toxic properties of the most basic phospholipase A2 from *Vipera russelli* snake venom by guanidination of lysine residues. **Toxicon**, v. 32, n. 6, p. 749-752, 1994.

BALSINDE, J.; BALBOA, M.A.; DENNIS, E.A. Functional coupling between secretory phospholipase A2 and cyclooxygenase-2 and its regulation by cytosolic group IV phospholipase A2. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, v. 95, n.14, p. 7951-7956, 1998.

BANDEIRA-MELO, C.; PHOOFOLO, M.; WELLER, P. F.; Extranuclear lipid bodies, elicited by CCR3-mediated signaling pathways, are the sites of chemokine-enhanced leukotriene C4 production in eosinophils and basophils. **J. Biol. Chem.**, v. 276, n. 25, p. 22779-22787, 2001.

BARTZ, R.; LI, W. H.; VENABLES, B; ZEHMER, J. K.; ROTH, M. R.; WELTI, R.; ANDERSON, R. G.; LIU, P.; CHAPMAN, K. D. J. Lipidomics reveals that adiposomes store ether lipids and mediate phospholipid traffic. **Lipid Res.**, v. 48, n. 4, p. 837-847, 2007.

BAULANDE, S.; LASNIER, F.; LUCAS, M.; PAIRAULT, J. Adiponutrin, a transmembrane protein corresponding to a novel dietary- and obesity-linked mRNA specifically expressed in the adipose lineage. **J. Biol. Chem.**, v. 276, p. 33336-33344, 2001.

BENSINGER, S. J.; TONTONOZ, P. Integration of metabolism and inflammation by lipid-activated nuclear receptors. **Nature**, v. 454, n. 7203, p. 470-477, 2008.

BONFIM, V. L.; DE CARVALHO, D. D.; PONCE-SOTO, L. A.; KASSAB, B. H.; MARANGONI, S. Toxicity of phospholipases A2 D49 (6-1 and 6-2) and K49 (Bj-VII) from *Bothrops jararacussu* venom. **Cell. Biol. Toxicol.**, v. 5, n. 6, p. 523-532, 2009.

BOSTRÖM, P.; RUTBERG, M.; ERICSSON, J.; HOLMDAHL, P.; ANDERSSON, L.; FROHMAN, M. A.; BORÉN, J.; OLOFSSON, S. O. Cytosolic lipid droplets increase in size by microtubule-dependent complex formation. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.**, v. 25, n. 9, 1945-1951, 2005.

BOYANOVSKY, B. B.; VAN DER WESTHUYZEN, D. R.; WEBB, N. R. Group V secretory phospholipase A2-modified low density lipoprotein promotes foam cell formation by a SR-A- and CD36-independent process that involves cellular proteoglycans. **J. Biol. Chem.**, v. 280, n. 38, p. 32746-32752, 2005.

BOZZA, P. T.; BANDEIRA-MELO, C. Mechanisms of leukocyte lipid body formation and function in inflammation. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 100, n. 1, p. 113-120, 2005.

BOZZA, P. T.; PAYNE, J. L.; GOULET, J. L.; WELLER, P. F. Mechanisms of platelet-activating factor-induced lipid body formation: requisite roles for 5-lipoxygenase and de novo protein synthesis in the compartmentalization of neutrophil lipids. **J. Exp. Med.**, v. 183, n. 4, p. 1515-1525, 1996.

BOZZA, P. T.; YU, W.; WELLER, P. F. Mechanisms of formation and function of eosinophil lipid bodies: inducible intracellular sites involved in arachidonic acid metabolism. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 92, n. 2, p. 135-140, 1997.

BRASAEMLE, D. L.; BARBER T.; WOLINS N. E.; SERRERO G.; BLANCHETTE-MACKIE, E. J.; LONDOS, C. Adipose differentiation-related protein is an ubiquitously expressed lipid storage droplet-associated protein. **J. Lipid. Res.**, v.38, n.11, 2249-2263, 1997.

BRASAEMLE, D. L.; BARBER T.; WOLINS N. E.; SERRERO G.; BLANCHETTE-MACKIE E. J.; LONDOS, C. Adipose differentiation-related protein is an ubiquitously expressed lipid storage droplet-associated protein. **J. Lipid. Res.**, v. 38, p. 2249-2263, 1997.

BRAUNERSREUTHER, V.; MACH, F.; STEFFENS, S. The specific role of chemokines in atherosclerosis. **Thromb. Haemost.**, v. 97, n. 5, p. 714-721, 2007.

BROWN, W. J.; CHAMBERS, K.; DOODY, A. Phospholipase A2 (PLA2) enzymes in membrane trafficking: mediators of membrane shape and function. **Traffic**, v. 4, n. 4, p. 214-221, 2003.

BUTOI, E. D.; GAN, A. M.; MANDUTEANU, I.; STAN, D.; CALIN, M.; PIRVULESCU, M.; KOENEN, R. R.; WEBER, C.; SIMIONESCU, M. Cross talk between smooth muscle cells and monocytes/activated monocytes via CX3CL1/CX3CR1 axis augments expression of pro-atherogenic molecules. **Biochim. Biophys. Acta.**, v. 1813, n. 12, p. 2026-2035, 2011.

CAMBIEN, B.; POMERANZ, M.; MILLET, M.A.; ROSSI, B.; SCHMID-ALLIANA, A. Signal transduction involved in MCP-1-mediated monocytic transendothelial migration. **Blood**, v. 97, n. 2, p. 359-366, 1997.

CAMPBELL, G. R.; CAMPBELL, J. H. Smooth muscle phenotypic changes in arterial wall homeostasis: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. **Exp. Mol. Pathol.**, v. 42, n. 2, p. 139-162, 1985.

CAMPBELL, J. H.; POPADYNEC, L.; NESTEL, P. J.; CAMPBELL, G. R. Lipid accumulation in arterial smooth muscle cells. Influence of phenotype. **Atherosclerosis**, v. 47, n. 3, p. 279-295, 1983.

CAMPBELL, J. H.; CAMPBELL, G. R. Smooth muscle phenotypic modulation--a personal experience. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 32, n. 8, p. 1784-1789, 2012.

CAMPBELL, J. H.; CAMPBELL, G. R. The role of smooth muscle cells in atherosclerosis. **Curr. Opin. Lipidol.**, v. 5, n. 5, p. 323-330, 1994.

CASTRILLO, A.; TONTONOZ, P. Nuclear receptors in macrophage biology: at the crossroads of lipid metabolism and inflammation. **Annu. Rev. Cell Dev. Biol.** v. 20, p. 455-480, 2004.

CHAABANE, C.; COEN, M.; BOCHATON-PIALLAT, M. L. Smooth muscle cell phenotypic switch: implications for foam cell formation. **Curr. Opin. Lipidol.**, v. 25, n.5, p. 374-379, 2014.

CHABAN, V. V.; KHANDELIA, H. Distribution of neutral lipids in the lipid droplet core. **J. Phys. Chem. B.**, v. 118, n. 38, p. 11145-11151, 2014.

CHAKRABORTI, S. Phospholipase A(2) isoforms: a perspective. **Cell Signal.**, v. 15, n. 7, p. 637-665, 2003.

CHAVES, F.; LEON, G.; ALVARADO, V. H.; GUTIÉRREZ, J. M. Pharmacological modulation of edema induced by Lys-49 and Asp-49 myotoxic phospholipases A2 isolated from the venom of the snake *Bothrops asper* (terciopelo). **Toxicon**, v. 36, p. 1861-1869, 1998.

CHAWLA, A.; BARAK, Y.; NAGY, L.; LIAO, D.; TONTONOZ, P.; EVANS, R. M. PPAR-gamma dependent and independent effects on macrophage-gene expression in lipid metabolism and inflammation. **Nat. Med.**, v. 7, n. 1, p. 48-52, 2001.

CHELLAN, B.; REARDON, C. A.; GETZ, G. S.; HOFMANN BOWMAN, M. A. Enzymatically Modified Low-Density Lipoprotein Promotes Foam Cell Formation in Smooth Muscle Cells via Macropinocytosis and Enhances Receptor-Mediated Uptake of Oxidized Low-Density Lipoprotein. **Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.**, v. 36, n. 6, p. 1101-1113, 2016.

CHELLAN, B.; YAN, L.; SONTAG, T. J.; REARDON, C. A.; HOFMANN, BOWMAN, M. A. IL-22 is induced by S100/calgranulin and impairs cholesterol efflux in macrophages by downregulating ABCG1. **J. Lipid Res.**, v. 55, n. 3, p. 443-454, 2014.

CHOUDHURY, R. P.; LEE, J. M.; GREAVES, D. R. Mechanisms of disease: macrophage-derived foam cells emerging as therapeutic targets in atherosclerosis. **Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.**, v. 2, p. 309-315, 2005.

CINTRA, A.C.; MARANGONI, S.; OLIVEIRA, B.; GIGLIO, J.R. Bothropstoxin-I: amino acid sequence and function. **J. Protein Chem.**, v. 12, n. 1, p. 57-64.1993.

CIPOLLONE, F. COX-2 and prostaglandins in atherosclerosis. **Lupus**, v. 14, n. 9, p. 756-759, 2005.

COLEMAN, K.; FITZGERALD, D.; EUSTACE, P.; BOUCHIER-HAYES D. Electroretinography, retinal ischaemia and carotid artery disease. **Eur. J. Vasc. Surg.**, v. 4, n. 6, p. 569-573, 1990.

COOK, C. L.; WEISER, M. C.; SCHWARTZ, P. E.; JONES, C. L.; MAJACK, R. A. Developmentally timed expression of an embryonic growth phenotype in vascular smooth muscle cells. **Circ. Res.**, v. 74, p. 189-196, 1994.

COSENTINO, F.; ETO, M.; DE PAOLIS, P.; VAN DER LOO, B.; BACHSCHMID, M.; ULLRICH, V.; KOUROEDOV, A.; DELLI GATTI, C.; JOCH, H.; VOLPE, M.; LÜSCHER, T. F. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: role of protein kinase C and reactive oxygen species. **Circulation**, v. 107, n. 7, p. 1017-1023, 2003.

DAVIDSON, F. F.; DENNIS, E. A. Evolutionary relationships and implications for the regulation of phospholipase A₂ from snake venom to human secreted forms. **J. Mol. Evol.**, v. 31, p. 228-238, 1990.

DENNIS, E. A.; CAO, J.; HSU, Y. H.; MAGRIOTI, V.; KOKOTOS, G. Phospholipase A₂ enzymes: physical structure, biological function, disease implication, chemical inhibition, and therapeutic intervention. **Chem Rev.**, v. 111, n. 10, p. 6130-6185, 2011.

DVORAK, A. M.; HAMMEL, I.; SCHULMAN, E. S.; PETERS, S. P.; MACGLASHAN, D. W. J.; PYRE, K.; HARVEY, V. S.; GALLI, S. J.; LICHTENSTEIN, L. M. Lipid bodies: cytoplasmic organelles important to arachidonate metabolism in macrophages and mast cells. **J. Immunol.**, v. 131, p. 2965-2976, 1983.

FALCONI, M.; DESIDERI, A.; RUFINI, S. Membrane-perturbing activity of Viperidae myotoxins: an electrostatic surface potential approach to a puzzling problem. **J. Mol. Recognit.**, v. 13, n.1, p. 14-19, 2000.

FAZIO, S.; LINTON, M. F. Unique pathway for cholesterol uptake in fat cells. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 24, n. 9, p. 1538-1539, 2004.

FEBBRAIO, M.; PODREZ, E. A.; SMITH, J. D.; HAJJAR, D. P.; HAZEN, S. L.; HOFF, H. F.; SHARMA, K.; SILVERSTEIN, R. L. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice. **J. Clin. Invest.**, v. 105, p. 1049-1056, 2000.

FEIL, S.; FEHRENBACHER, B.; LUKOWSKI, R.; ESSMANN, F.; SCHULZE-OSTHOFF K.; SCHALLER, M.; FEIL, R. Transdifferentiation of vascular smooth muscle cells to macrophage-like cells during atherogenesis. **Circ. Res.**, v. 115, n. 7, p. 662-667, 2014.

FRANCIS, B.; GUTIERREZ, J. M.; LOMONTE, B.; KAISER, II. Myotoxin II from *Bothrops asper* (Terciopelo) venom is a lysine-49 phospholipase A₂. **Arch. Biochem. Biophys.**, v. 284, n. 2, p. 352-359, 1991.

FUENTES, L.; HERNÁNDEZ, M.; NIETO, M. L.; SÁNCHEZ CRESPO, M. What positions nucleosomes? A model. **FEBS Lett.**, v. 30, p. 7-11, 2002.

FULY, A. L.; SOARES, A. M.; MARCUSSI, S.; GIGLIO, J. R.; GUIMARÃES, J. A. Signal transduction pathways involved in the platelet aggregation induced by a D-49 phospholipase A₂ isolated from *Bothrops jararacussu* snake venom. **Biochimie**, v. 86, n. 9-10, p.731-739, 2004.

FURTADO, J. L.; OLIVEIRA, G. A.; PONTES, A. S.; SETÚBAL, S. D. S.; XAVIER, C. V.; LACOUTH-SILVA, F.; LIMA, B. F.; ZAQUEO, K. D.; KAYANO, A. M.; CALDERON, L. A.; STÁBELI, R. G.; SOARES, A. M.; ZULIANI, J. P. Activation of J77A.1 macrophages by three phospholipases A2 isolated from Bothrops atrox snake venom. **Biomed. Res. Int.**, v. **683123**, 2014.

GALKINA, E.; LEY, K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 27, p. 165-197, 2009.

GALLI, S.; DVORAK, A. M.; PETERS, S. P.; SCHULMAN, E. S.; MACGLASHAN, D. W.; ISOMURA, V.; PYRE, K.; HARVEY, V. S.; LICHTENSTEIN, L. M.; DVORAK, H. F. 1985 In: BAILEY, J. M. (Ed.). **Prostaglandin, Leukotrienes and Lipoxins**. New York: Plenum Press, p. 221-239.

GAO, J.; YE, H.; SERRERO, G. Stimulation of adipose differentiation related protein (ADRP) expression in adipocyte precursors by long-chain fatty acids. **J. Cell. Physiol.**, v. 182, n. 2, p. 297-302, 2000.

GE, Y.; ELGHETANY, M. T. CD36: a multiligand molecule. **Lab. Hematol.**, v. 11, n. 1, p. 31-37, 2005.

GIANNOTTI, K. C.; LEIGUEZ, E.; MOREIRA, V.; NASCIMENTO, N. G.; LOMONTE, B.; GUTIÉRREZ, J. M.; LOPES DE MELO, R.; TEIXEIRA, C. A Lys49 phospholipase A2, isolated from Bothrops asper snake venom, induces lipid droplet formation in macrophages which depends on distinct signaling pathways and the C-terminal region. **Biomed. Res. Int.**, v. **807982**, 2013.

GIGUÈRE, V (Ed.). Orphan nuclear receptors: from gene to function. **Endocr. Rev.**, v. 20, p. 689–725, 1999.

GITTENBERGER-DE; GROOT, A. C.; DERUITER, M. C.; BERGWERFF, M.; POELMANN, R. E. Smooth muscle cell origin and its relation to heterogeneity in development and disease. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 19, p. 1589-1594, 1999.

GOSLING, J.; SLAYMAKER, S.; GU, L.; TSENG, S.; ZLOT, C. H.; YOUNG, S. G.; ROLLINS, B. J.; CHARO, I. F. B. MCP-1 deficiency reduces susceptibility to atherosclerosis in mice that overexpress human apolipoprotein B. **J. Clin. Invest.**, v. 103, p. 773-778, 1999.

GUBERN, A.; CASAS, J. BARCELÓ-TORNS, M.; BARNEDA, D.; DE LA ROSA, X.; MASGRAU, R.; PICATOSTE, F.; BALSINDE, J.; BALBOA, M. A.; CLARO, E. Group IVA phospholipase A2 is necessary for the biogenesis of lipid droplets. **J. Biol. Chem.**, v. 283, n. 41, p. 27369-27382, 2008.

GUIJAS, C.; RODRÍGUEZ, J. P.; RUBIO, J. M.; BALBOA, M. A.; BALSINDE, J. Phospholipase A2 regulation of lipid droplet formation. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 1841, p. 1661-1671, 2014.

GUIJAS, C.; RODRÍGUEZ, J. P.; RUBIO, J. M.; BALBOA, M. A.; BALSINDE, J. Phospholipase A2 regulation of lipid droplet formation. **Biochim. Biophys. Acta.**, v. 1841, n.12, p. 1661-1671, 2014.

GUTIERREZ, J. M.; CHAVES, F.; CERDAS, L. Inflammatory infiltrate in skeletal muscle injected with Bothrops asper venom. **Rev. Biol. Trop.**, v. 34, p. 209-219, 1986.

GUTIERREZ, J. M.; LOMONTE, B. Phospholipase A2 myotoxins from Bothrops snake venoms. **Toxicon**, v. 33, p. 1405-1424, 1995.

GUTIERREZ, J. M.; LOMONTE, B. **Venom A2 Enzymes. Structure, Function and Mechanism**. Chichester: John Wiley e Sons, 1997, p. 321-352.

HAJJAR, D. P.; WEKSLER, B. B.; FALCONE, D. J.; HEFTON, J. M.; TACK-GOLDMAN, K.; MINICK, C. R. Prostacyclin modulates cholesteryl ester hydrolytic activity by its effect on cyclic adenosine monophosphate in rabbit aortic smooth muscle cells. **J. Clin. Invest.**, v. 70, n. 3, p. 479-488, 1982.

HALL, J. M.; MCDONNELL, D. P. The molecular mechanisms underlying the proinflammatory actions of thiazolidinediones in human macrophages. **Mol. Endocrinol.**, v. 21, p.1756-1768, 2007.

HANASAKI, K.; ARITA, H. Biological and pathological functions of phospholipase A(2) receptor. **Arch. Biochem. Biophys.**, v. 372, n. 2, p. 215-223, 1999.

HAO, H.; GABBIANI, G.; BOCHATON-PIALLAT, M. L. Arterial smooth muscle cell heterogeneity: implications for atherosclerosis and restenosis development. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 23, p. 1510-1520, 2003.

HARRIS, J.B. In: **Snake Toxins**. Pergamon Press, New York, p. 91-129, 1991.

HEINRIKSON, R. L.; KRUEGER, E. T.; KEIM, P. S. Amino acid sequence of phospholipase A2-alpha from the venom of *Crotalus adamanteus*. A new classification of phospholipases A2 based upon structural determinants. **J. Biol. Chem.**, v. 252, p. 4913-4921, 1977.

HERRING, B. P.; SMITH, A. F. Telokin expression is mediated by a smooth muscle cell-specific promoter. **Am. J. Physiol.**, v. 270, p. 656-665, 1996.

HOELLER, O.; BOLOURANI, P.; CLARK, J.; STEPHENS, L. R.; HAWKINS, P. T.; WEINER, O. D.; WEEKS, G.; KAY, R. R. Two distinct functions for PI3-kinases in macropinocytosis. **J. Cell Sci.**, v. 126, p. 4296-4307, 2013.

HOELLER, O.; BOLOURANI, P.; CLARK, J.; STEPHENS, L. R.; HAWKINS, P. T.; WEINER, O. D.; WEEKS, G.; KAY, R. R. Two distinct functions for PI3-kinases in macropinocytosis. **J. Cell Sci.**, v. 126, p. 4296-4307, 2013.

HOMSI-BRANDEBURGO, M. I., QUEIROZ, L. S., SANTO-NETO, H.; RODRIGUES-SIMIONI, L.; GIGLIO, J. R. Fractionation of *Bothrops jararacussu* snake venom:

partial chemical characterization and biological activity of bothropstoxin. **Toxicon**, v. 26, n. 7, p. 615-627, 1988.

HOOFNAGLE, M. H.; THOMAS, J. A.; WAMHOFF, B. R.; OWENS, G. K. Origin of neointimal smooth muscle: we've come full circle. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 26, p. 2579-2581, 2006.

HURT-CAMEJO, E.; CAMEJO, G. Potential involvement of type II phospholipase A2 in atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v. 132, p. 1-8, 1997.

IBRAHIMI, A.; BONEN, A.; BLINN, W. D.; HAJRI, T.; LI, X.; ZHONG, K.; CAMERON, R.; ABUMRAD, N. A. Muscle-specific overexpression of FAT/CD36 enhances fatty acid oxidation by contracting muscle, reduces plasma triglycerides and fatty acids, and increases plasma glucose and insulin. **J. Biol. Chem.**, v. 274, p. 26761-26766, 1999.

INABA, T.; GOTODA, T.; SHIMANO, H.; SHIMADA, M.; HARADA, K.; KOZAKI, K.; WATANABE, Y.; HOH, E.; MOTOYOSHI, K.; YAZAKI, Y.; YAMADA, N. Platelet-derived growth factor induces c-fms and scavenger receptor genes in vascular smooth muscle cells. **J. Biol. Chem.**, v. 267, n. 18, p.13107-13112, 1992.

JAULMES, A.; JANVIER, B.; ANDREANI, M.; RAYMONDJEAN, M. Autocrine and paracrine transcriptional regulation of type IIA secretory phospholipase A2 gene in vascular smooth muscle cells. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 25, p.1161-1167, 2005.

JAULMES, A.; THIERRY, S.; JANVIER, B.; RAYMONDJEAN, M.; MARÉCHAL, V. Activation of sPLA2-IIA and PGE2 production by high mobility group protein B1 in vascular smooth muscle cells sensitized by IL-1beta. **FASEB J.**, v. 20, p. 1727-1729, 2006.

JENKINS, C. M.; YAN, W.; MANCUSO, D. J.; GROSS, R. W. Highly selective hydrolysis of fatty acyl-CoAs by calcium-independent phospholipase A2 beta. Enzyme autoacylation and acyl-CoA-mediated reversal of calmodulin inhibition of phospholipase A2 activity. **J. Biol. Chem.**, v. 281, n. 23, p. 15615-15624, 2006.

KAISER, I. I.; GUTIERREZ, J. M.; PLUMMER, D.; AIRD, S. D.; ODELL, G. D. The amino acid sequence of a myotoxic phospholipase from the venom of *Bothrops asper*. **Arch. Biochem. Biophys.**, v. 278, p. 319-325, 1990.

KIMURA-MATSUMOTO, M.; ISHIKAWA, Y.; KOMIYAMA, K.; TSURUTA, T.; MURAKAMI, M.; MASUDA, S.; AKASAKA, Y.; ITO, K.; ISHIGURO, S.; MORITA, H.; SATO, S.; ISHII, T. Expression of secretory phospholipase A2s in human atherosclerosis development. **Atherosclerosis**, v. 196, n. 81-91, 2008.

KING, A. J.; SEGRETI, J. A.; LARSON, K. J.; SOUERS, A. J.; KYM, P. R.; REILLY, R. M.; ZHAO, G.; MITTELSTADT, S. W.; COX, B. F. Diacylglycerol acyltransferase 1 inhibition lowers serum triglycerides in the Zucker fatty rat and the hyperlipidemic hamster. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 330, p. 526-531, 2009.

KITSIOULI, E.; NAKOS, G.; LEKKA, M. E. Phospholipase A2 subclasses in acute respiratory distress syndrome. **Biochim. Biophys. Acta.**, v. 1792, n. 10, p. 941-953, 2009.

KIYOTA, E.; SATOH, M.; KOMOHARA, Y.; MORGANELLI, P. M.; HORIUCHI, S.; TAKEYA, M. Acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase 2 (ACAT2) is induced in monocyte-derived macrophages: in vivo and in vitro studies. **Lab. Invest.**, v. 83, n. 11, p. 1569-1581, 2003.

KOBAYASHI, T.; TAHARA, Y.; MATSUMOTO, M.; IGUCHI, M.; SANO, H.; MURAYAMA, T.; ARAI, H.; OIDA, H.; YURUGI-KOBAYASHI, T.; YAMASHITA, J. K.; KATAGIRI, H.; MAJIMA, M.; YOKODE, M.; KITA, T.; NARUMIYA, S. Roles of thromboxane A(2) and prostacyclin in the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice. **J. Clin. Invest.**, v. 114, n. 6, p. 784-794, 2004.

KOHR, M. J.; MURPHY, E.; STEENBERGEN, C. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase acts as a mitochondrial trans-S-nitrosylase in the heart. **PLoS One**, v. 9, n. 10 (e111448), 2014.

KOLB, S.; VRANCKX, R.; HUISSE, M. G.; MICHEL, J. B.; MEILHAC, O. The phosphatidylserine receptor mediates phagocytosis by vascular smooth muscle cells. **J. Pathol.**, v. 212, n. 3, p. 249-259, 2007.

KOLIWAD, S. K.; STREEPER, R. S.; MONETTI, M.; CORNELISSEN, I.; CHAN, L.; TERAYAMA, K.; NAYLOR, S.; RAO, M.; HUBBARD, B.; FARESE, R. V. DGAT1-dependent triacylglycerol storage by macrophages protects mice from diet-induced insulin resistance and inflammation. **J. Clin. Invest.**, v. 120, n. 3, p. 756-767, 2010.

KUSUNOKI, J.; HANSOTY, D. K.; ARAGANE, K.; FALLON, J. T.; BADIMON, J. J.; FISHER, E. A. Acyl-CoA:cholesterol acyltransferase inhibition reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. **Circulation**, v. 103, p. 2604-2609, 2001.

LACOLLEY, P.; REGNAULT, V.; NICOLETTI, A.; LI, Z.; MICHEL, J. B. The vascular smooth muscle cell in arterial pathology: a cell that can take on multiple roles. **Cardiovasc. Res.**, v. 95, n. 2, p. 194-204, 2012.

LAEMMLI, U. K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. **Nature**, v. 227, p. 680-685, 1970.

LARIGAUDERIE, G.; FURMAN, C.; JAYE, M.; LASSELIN, C.; COPIN, C.; FRUCHART, J. C.; CASTRO, G.; ROUIS, M. Adipophilin enhances lipid accumulation and prevents lipid efflux from THP-1 macrophages: potential role in atherogenesis. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 24, p. 504-510, 2004.

LEIGUEZ, E.; ZULIANI, J. P.; CIANCIARULLO, A. M.; FERNANDES, C. M.; GUTIÉRREZ, J. M.; TEIXEIRA, C. A group IIA-secreted phospholipase A2 from snake venom induces lipid body formation in macrophages: the roles of intracellular

phospholipases A2 and distinct signaling pathways. **J. Leukoc. Biol.**, v. 90, p. 155-166, 2011.

LEIGUEZ, E.; GIANNOTTI, K. C.; MOREIRA, V.; MATSUBARA, M. H.; GUTIÉRREZ, J. M.; LOMONTE, B.; RODRÍGUEZ, J. P.; BALSINDE, J.; TEIXEIRA, C. Critical role of TLR2 and MyD88 for functional response of macrophages to a group IIA-secreted phospholipase A2 from snake venom. **PLoS One**, v. 9, n. 4, p. 93741, 2014.

LI, H.; FREEMAN, M. W.; LIBBY, P. Regulation of smooth muscle cell scavenger receptor expression in vivo by atherogenic diets and in vitro by cytokines. **J. Clin. Invest.**, v. 95, n. 1, p. 122-133, 1995.

LI, X.; CATALINA, F.; GRUNDY, S. M.; PATEL, S. Method to measure apolipoprotein B-48 and B-100 secretion rates in an individual mouse: evidence for a very rapid turnover of VLDL and preferential removal of B-48- relative to B-100-containing lipoproteins. **J. Lipid Res.**, v. 37, p. 210-220, 1996.

LIBBY, P.; OKAMOTO, Y.; ROCHA, V. Z.; FOLCO, E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. **Circ. J.**, v. 74, p. 213-220, 2010.

LIM, H. J.; LEE, S.; LEE, K. S.; PARK, J. H.; JANG, Y.; LEE, E. J.; PARK, H. Y. PPAR gamma activation induces CD36 expression and stimulates foam cell like changes in rVSMCs. **Prostaglandins Other Lipid Mediat.**, v. 80, n. 3-4, p. 165-174, 2006.

LIO, Y. C.; DENNIS, E. A. Interfacial activation, lysophospholipase and transacylase activity of group VI Ca²⁺-independent phospholipase A2. **Biochim. Biophys. Acta.**, v. 1392, n.2-3, p. 320-332, 1998.

LOMONTE, B.; GUTIÉRREZ, J. M. A new muscle damaging toxin, myotoxin II, from the venom of the snake *Bothrops asper* (terciopelo). **Toxicon**, v.27, p. 725-733, 1989.

LOMONTE, B.; TARKOWSKI, A.; HANSON, L. A. Host response to *Bothrops asper* snake venom. Analysis of edema formation, inflammatory cells, and cytokine release in a mouse model. **Inflammation.**, v. 17, p. 93-105, 1993.

LONDOS, C.; SZTALRYD, C.; TANSEY, J. T.; KIMMEL, A. R. Role of PAT proteins in lipid metabolism. **Biochimie.**, v. 87, n. 1, p. 45-49, 2005.

MA, S.; YANG, D.; LI, D.; TANG, B.; YANG, Y. Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence: a systematic review and a meta-analysis of 13,800 patients and 23,340 controls in 19 observational studies. **Lipids Health Dis.**, v. 12, n. 53, 2011.

MADSEN, C. S.; REGAN, C. P.; HUNGERFORD, J. E.; WHITE, S. L.; MANABE, I.; OWENS, G. K. Smooth muscle-specific expression of the smooth muscle myosin heavy chain gene in transgenic mice requires 5'-flanking and first intronic DNA sequence. **Circ. Res.**, v. 82, p. 908-917, 1998.

MANABE, I.; OWENS, G.K. The smooth muscle myosin heavy chain gene exhibits smooth muscle subtype-selective modular regulation in vivo. **J. Biol. Chem.**, v. 276, p. 39076-39087, 2001.

MANNING-TOBIN, J. J.; MOORE, K. J.; SEIMON, T. A.; BELL, S. A.; SHARUK, M.; ALVAREZ-LEITE, J. I.; DE WINTHER, M. P.; TABAS, I.; FREEMAN, M. W. Loss of SR-A and CD36 activity reduces atherosclerotic lesion complexity without abrogating foam cell formation in hyperlipidemic mice. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 29, n. 1, p. 19-26, 2009.

MARÉCHAL, V.; PREVOST M. C.; PETIT, C.; PERRET, E.; HEARD, J. M.; SCHWARTZ, O. Human immunodeficiency virus type 1 entry into macrophages mediated by macropinocytosis. **J. Virol.**, v. 75, n. 22, p. 11166-11177, 2001.

MARGARITI, A.; ZENG, L.; XU, Q. Stem cells, vascular smooth muscle cells and atherosclerosis. **Histol. Histopathol.**, v. 21, p. 979-985, 2006.

MARTIN, S.; PARTON, R. G. Lipid droplets: a unified view of a dynamic organelle. **Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.**, v. 7, n. 5, p. 373-378, 2006.

MATSUMOTO, K.; HIRANO, K.; NOZAKI, S.; TAKAMOTO, A.; NISHIDA, M.; NAKAGAWA-TOYAMA, Y.; JANABI, M. Y.; OHYA, T.; YAMASHITA, S.; MATSUZAWA, Y. Expression of macrophage (Mphi) scavenger receptor, CD36, in cultured human aortic smooth muscle cells in association with expression of peroxisome proliferator activated receptor-gamma, which regulates gain of Mphi-like phenotype in vitro, and its implication in atherogenesis. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 20, n. 4, p. 1027-1032, 2000.

MERICSKAY, M.; PARLAKIAN, A.; PORTEU, A.; DANDRÉ, F.; BONNET, J.; PAULIN, D.; LI, Z. An overlapping CArG/octamer element is required for regulation of desmin gene transcription in arterial smooth muscle cells. **Dev. Biol.**, v. 226, n. 2, p. 192-208, 2000.

METZ, R. P.; PATTERSON, J. L.; WILSON, E. Vascular smooth muscle cells: isolation, culture, and characterization. **Methods Mol. Biol.**, v. 843, p. 169-176, 2012.

MIETUS-SNYDER, M.; FRIERA, A.; GLASS, C. K.; PITAS, R. E. Regulation of scavenger receptor expression in smooth muscle cells by protein kinase C: a role for oxidative stress. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 17, n. 5, p. 969-978, 1997.

MIETUS-SNYDER, M.; GOWRI, M. S.; PITAS, R. E. Class A scavenger receptor up-regulation in smooth muscle cells by oxidized low density lipoprotein. Enhancement by calcium flux and concurrent cyclooxygenase-2 up-regulation. **J. Biol. Chem.**, v. 275, n. 23, p. 17661-17670, 2000.

MOON, S. H.; JENKINS, C. M.; MANCUSO, D. J.; TURK, J.; GROSS, R. W. Smooth muscle cell arachidonic acid release, migration, and proliferation are markedly

attenuated in mice null for calcium-independent phospholipase A2beta. **J. Biol. Chem.**, v. 283, n. 49, p. 33975-33987, 2008.

MOREIRA, V.; GUTIÉRREZ, J. M.; SOARES, A. M.; ZAMUNÉR, S. R.; PURGATTO, E.; TEIXEIRA, C. F. Secretory phospholipases A(2) isolated from *Bothrops asper* and from *Crotalus durissus terrificus* snake venoms induce distinct mechanisms for biosynthesis of prostaglandins E2 and D2 and expression of cyclooxygenases. **Toxicon**, v. 52, p. 428-439, 2008.

MOSSE, P. R.; CAMPBELL, G. R.; CAMPBELL, J. H. Smooth muscle phenotypic expression in human carotid arteries. II. Atherosclerosis-free diffuse intimal thickenings compared with the media. **Arteriosclerosis**, v. 6, n. 6, p. 664-669 1986.

MUKHERJEE, A. B.; MIELE, L.; PATTABIRAMAN, N. Phospholipase A2 enzymes: regulation and physiological role. **Biochem. Pharmacol.**, v. 48, n. 1, p. 1-10, 1994.

MURAKAMI, M.; KUDO, I. New phospholipase A(2) isozymes with a potential role in atherosclerosis. **Curr. Opin. Lipidol.**, v. 14, p. 431-436, 2003.

MURAKAMI, M.; NAKATANI, Y.; HARA, N.; KUDO, I.; INOUE, K. **Phospholipase A2 in Clinical Inflammation: Molecular Approaches to Pathophysiology**. New York: CRC Press, 1995, p. 93-124.

MURAKAMI, M.; NARABA, H.; TANIOKA, T.; SEMMYO, N.; NAKATANI, Y.; KOJIMA, F.; IKEDA, T.; FUEKI, M.; UENO, A.; OH, S.; KUDO, I. Regulation of prostaglandin E2 biosynthesis by inducible membrane-associated prostaglandin E2 synthase that acts in concert with cyclooxygenase-2. **J. Biol. Chem.**, v. 275, p. 32783-32792, 2000.

MURAKAMI, M.; KUDO, I. Diversity and regulatory functions of mammalian secretory phospholipase A2s. **Adv Immunol.**, v. 77, p. 163-94, 2001.

MURAKAMI, M.; TAKETOMI, Y.; SATO, H.; YAMAMOTO, K. Secreted phospholipase A2 revisited. **J Biochem.**, v. 150, n. 3, p. 233-255, 2011.

MURPHY, D. J. The biogenesis and functions of lipid bodies in animals, plants and microorganisms. **Proq. Lipid Res.**, v. 40, p. 325-438, 2001.

NAGASE, M.; HIROSE, S.; SAWAMURA, T.; MASAKI, T.; FUJITA, T. Enhanced expression of endothelial oxidized low-density lipoprotein receptor (LOX-1) in hypertensive rats. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 237, n. 3, p. 496-498, 1997.

NAKATA, A.; NAKAGAWA, Y.; NISHIDA, M.; NOZAKI, S.; MIYAGAWA, J.; NAKAGAWA, T.; TAMURA, R.; MATSUMOTO, K.; KAMEDA-TAKEMURA, K.; YAMASHITA, S.; MATSUZAWA, Y. CD36, a novel receptor for oxidized low-density lipoproteins, is highly expressed on lipid-laden macrophages in human atherosclerotic aorta. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 19, p. 1333-1339, 1999.

OKADA, M.; YAN, S. F.; PINSKY, D. J. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-gamma) activation suppresses ischemic induction of Egr-1 and its inflammatory gene targets. **FASEB J.**, v. 16, n. 14, p. 1861-1868, 2002.

OST, A.; ORTEGREN, U.; GUSTAVSSON, J.; NYSTROM, F. H.; STRÅLFORS, P. Triacylglycerol is synthesized in a specific subclass of caveolae in primary adipocytes. **J. Biol. Chem.**, v. 280, p. 5-8, 2005.

OWENS, G. K. Regulation of differentiation of vascular smooth muscle cells. **Physiol Rev.**, v. 75, p. 487-517, 1995.

OWENS, G. K.; KUMAR, M. S.; WAMHOFF, B. R. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease. **Physiol Rev.**, v. 84, p. 767-801, 2004.

PATEL, H. J.; BELVISI, M. G.; BISHOP-BAILEY, D.; YACOUB, M. H.; MITCHELL, J. A. Activation of peroxisome proliferator-activated receptors in human airway smooth muscle cells has a superior anti-inflammatory profile to corticosteroids: relevance for chronic obstructive pulmonary disease therapy. **J. Immunol.**, v. 170, n. 5, p. 2663-2669, 2003.

PEREIRA, M. F.; NOVELLO, J. C.; CINTRA, A. C.; GIGLIO, J. R.; LANDUCCI, E. T.; OLIVEIRA, B.; MARANGONI, S. The amino acid sequence of bothropstoxin-II, an Asp-49 myotoxin from *Bothrops jararacussu* (Jararacucu) venom with low phospholipase A2 activity. **J. Protein. Chem.**, v. 17, n. 4, p. 381-386, 1998.

PLANAVILA, A.; LAGUNA, J. C.; VÁZQUEZ-CARRERA, M. Nuclear factor-kappaB activation leads to down-regulation of fatty acid oxidation during cardiac hypertrophy. **J. Biol. Chem.**, v. 280, n.17, p. 17464-17471, 2005.

POL, A.; GROSS, S. P.; PARTON, R. G. Review: biogenesis of the multifunctional lipid droplet: lipids, proteins, and sites. **J Cell Biol.**, v. 204, n. 5, p. 635-646, 2014.

PRADELLES, P.; GRASSI, J.; MACLOUF. Enzyme immunoassays of eicosanoids using acetylcholine esterase as label: an alternative to radioimmunoassay. **J. Anal. Chem.**, v. 57, p. 1170-1173, 1995.

PRUZANSKI, W.; KOPILOV, J.; KUKSIS, A. Diverse activity of human secretory phospholipases A2 on the migration of human vascular smooth muscle cells. **Inflamm. Res.**, v. 64, n. 7, p. 497-500, 2015.

RAVNSKJAER, K.; FRIGERIO, F.; BOERGESEN, M.; NIELSEN, T.; MAECHLER, P.; MANDRUP, S. PPARdelta is a fatty acid sensor that enhances mitochondrial oxidation in insulin-secreting cells and protects against fatty acid-induced dysfunction. **J. Lipid Res.**, v. 51, n. 6, p. 1370-1379, 2010.

RIMARACHIN, J. A.; JACOBSON, J. A.; SZABO, P.; MACLOUF, J.; CREMINON, C.; WEKSLER, B. B. Regulation of cyclooxygenase-2 expression in aortic smooth muscle cells. **Arterioscler. Thromb.**, v. 14, n. 7, p. 1021-1031, 1994.

RIVERA, J.; WALDUCK, A. K.; THOMAS, S. R.; GLAROS, E. N.; HOOKER, E. U.; GUIDA, E.; SOBEY, C. G.; DRUMMOND, G. R. Accumulation of serum lipids by vascular smooth muscle cells involves a macropinocytosis-like uptake pathway and is associated with the downregulation of the ATP-binding cassette transporter A1. **Arch. Pharmacol.**, v. 386, n. 12, p. 1081-1093, 2013.

RIZZO, M. T.; NGUYEN, E.; ALDO-BENSON, M.; LAMBEAU, G. Secreted phospholipase A(2) induces vascular endothelial cell migration. **Blood**, v. 96, p. 3809-3815, 2000.

ROBENEK, H.; HOFNAGEL, O.; BUERS, I.; ROBENEK, M. J.; TROYER, D.; SEVERS, N. J. Adipophilin-enriched domains in the ER membrane are sites of lipid droplet biogenesis. **J. Cell Sci.**, v. 119, p. 4215-4224, 2006.

RONG, J. X.; SHAPIRO, M.; TROGAN, E.; FISHER, E. A. Transdifferentiation of mouse aortic smooth muscle cells to a macrophage-like state after cholesterol loading. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 11, p. 13531-1356, 2003.

RONG, J. X.; KUSUNOKI, J.; OELKERS, P.; STURLEY, S. L.; FISHER, E. A. Acyl-coenzymeA (CoA):cholesterol acyltransferase inhibition in rat and human aortic smooth muscle cells is nontoxic and retards foam cell formation. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.**, v. 25, n. 1, p. 122-127, 2005.

ROSENGREN, B.; JÖNSSON-RYLANDER, A. C.; PEILOT, H.; CAMEJO, G.; HURT-CAMEJO, E. Distinctiveness of secretory phospholipase A2 group IIA and V suggesting unique roles in atherosclerosis. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 1761, p. 1301-1308, 2006.

RUTH, H. S.; JONES, N. L.; HUANG, W.; ZHAO, B.; ISHII, I.; CHANG, J.; COMBS, C. A.; MALIDE, D.; ZHANG, W. Y. Macropinocytosis is the endocytic pathway that mediates macrophage foam cell formation with native low density lipoprotein. **J. Biol. Chem.**, v. 280, n. 3, p. 2352-2360, 2005.

SANDISON, M. E.; DEMPSTER, J.; MCCARRON, J. G. The transition of smooth muscle cells from a contractile to a migratory, phagocytic phenotype: direct demonstration of phenotypic modulation. **J. Physiol.**, v. 594, n. 21, p. 6189-6209, 2016.

SANTOS, J. I.; CINTRA-FRANCISCHINELLI, M.; BORGES, R. J.; FERNANDES, C. A.; PIZZO, P.; CINTRA, A. C.; BRAZ, A. S.; SOARES, A. M.; FONTES, M. R. Structural, functional, and bioinformatics studies reveal a new snake venom homologue phospholipase A₂ class. **Proteins**, v. 79, n. 1, p. 61-78, 2011.

SAQIB, A.; KARIGAR, C. Cyclooxygenase isoforms in health and disease. **The Internet Journal of Pharmacology**, v.7, n. 1, 2008.

SCHALOSKE, R. H.; DENNIS, E. A. The phospholipase A2 superfamily and its group numbering system. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 1761, p. 1246-1259, 2006.

SCHAUB, F. J.; HAN, D. K.; LILES, W. C.; ADAMS, L. D.; COATS, S. A.; RAMACHANDRAN, R. K.; SEIFERT, R. A.; SCHWARTZ, S. M.; BOWEN-POPE, D. F. Fas/FADD-mediated activation of a specific program of inflammatory gene expression in vascular smooth muscle cells. **Nat. Med.**, v. 6, n. 7, p. 790-796, 2000.

SCHOBER, A.; ZERNECKE, A.; LIEHN, E. A.; VON HUNDELSHAUSEN, P.; KNARREN, S.; KUZIEL, W. A.; WEBER, C. Crucial role of the CCL2/CCR2 axis in neointimal hyperplasia after arterial injury in hyperlipidemic mice involves early monocyte recruitment and CCL2 presentation on platelets. **Circ. Res.**, v.95, n.11, p.1125-1133, 2004.

SCHRIJVERS, D. M.; DE MEYER, G. R.; KOCKX, M. M.; HERMAN, A. G.; Martinet, W. Phagocytosis of apoptotic cells by macrophages is impaired in atherosclerosis. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 25, p. 1256–1261, 2005.

SCOTT, D. L.; WHITE, S. P.; OTWINOWSKI, Z.; YUAN, W.; GELB, M. H.; SIGLER, P. B. Interfacial catalyses: the mechanism of phospholipase A2. **Science**, v. 250, p. 1541-1566, 1990.

SHANKMAN, L. S.; GOMEZ, D.; CHEREPANOVA, O. A.; SALMON, M.; ALENCAR, G. F.; HASKINS, R.M.; SWIATLOWSKA, P.; NEWMAN, A. A.; GREENE, E. S.; STRAUB, A. C.; ISAKSON, B.; RANDOLPH, G. J.; OWENS, G. K. KLF4-dependent phenotypic modulation of smooth muscle cells has a key role in atherosclerotic plaque pathogenesis. **Nat. Med.**, v. 21, n. 6, p. 628-637, 2015.

SHIOKOSHI, T; OHSAKI, Y.; KAWABE, J.; FUJINO, T.; KIKUCHI, K. Downregulation of nitric oxide accumulation by cyclooxygenase-2 induction and thromboxane A2 production in interleukin-1beta-stimulated rat aortic smooth muscle cells. **J Hypertens.**, v. 20, n. 3, p. 455-461, 2002.

SILVA, A. R.; PACHECO, P.; VIEIRA-DE-ABREU, A.; MAYA-MONTEIRO, C. M.; D'ALEGRIA, B.; MAGALHÃES, K. G.; DE ASSIS, E. F.; BANDEIRA-MELO, C.; CASTRO-FARIA-NETO, H. C.; BOZZA, P. T. Lipid bodies in oxidized LDL-induced foam cells are leukotriene-synthesizing organelles: a MCP-1/CCL2 regulated phenomenon. **Biochim. Biophys. Acta.**, v. 1791, p. 1066-1075, 2009.

SIX, D. A.; DENNIS, E. A. The expanding superfamily of phospholipase A(2) enzymes: classification and characterization. **Biochem. Biophys. Acta.**, v. 1488, p. 1-19, 2000.

SKINNER, J.R.; SHEW, T.M.; SCHWARTZ, D.M.; TZEKOV, A.; LEPUS, C.M.; ABUMRAD, N.A.; WOLINS, N.E. Diacylglycerol enrichment of endoplasmic reticulum or lipid droplets recruits perilipin 3/TIP47 during lipid storage and mobilization. **J. Biol. Chem.**, v. 284, n. 45, p. 30941-30948, 2009.

STEMME, V.; SWEDENBORG, J.; CLAESSION, H.; HANSSON, G. K. Expression of cyclo-oxygenase-2 in human atherosclerotic carotid arteries. **Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.**, v. 20, n. 2, p. 146-152, 2000.

SUGIYAMA, Y.; ISHIKAWA, E.; ODAKA, H., MIKI, N.; TAWADA, H.; IKEDA, H. TMP-153, a novel ACAT inhibitor, inhibits cholesterol absorption and lowers plasma cholesterol in rats and hamsters. **Atherosclerosis**, v. 113, p. 71-78, 1995.

SUZUKI, H.; KURIHARA, Y.; TAKEYA, M.; KAMADA, N.; KATAOKA, M.; JISHAGE, K.; UEDA, O.; SAKAGUCHI, H.; HIGASHI, T.; SUZUKI, T.; TAKASHIMA, Y.; KAWABE, Y.; CYNCHI, O.; WADA, Y.; HONDA, M.; KURIHARA, H.; ABURATANI, H.; DOI, T.; MATSUMOTO, A.; AZUMA, S.; NODA, T.; TOYODA, Y.; ITAKURA, H.; YAZAKI, Y.; KODAMA, T. et al. A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection. **Nature**, v. 386, n. 6622, p. 292-296, 1997.

SZTALRYD, C.; BELL, M.; LU, X.; MERTZ, P.; HICKENBOTTOM, S.; CHANG, B. H.; CHAN, L.; KIMMEL, A. R.; LONDOS, C. Functional compensation for adipose differentiation-related protein (ADFP) by Tip47 in an ADFP null embryonic cell line. **J. Biol. Chem.**, v.281, n. 45, p. 34341-34348, 2006.

TAKANO, H.; HASEGAWA, H.; ZOU, Y.; KOMURO, I. Pleiotropic actions of PPAR gamma activators thiazolidinediones in cardiovascular diseases. **Curr. Pharm. Des.**, v. 10, n. 22, p. 2779-2786, 2004.

TAKAYAMA, K.; KUDO, I.; KIM, D. K.; NAGATA, K.; NOZAWA, Y.; INOUE, K. Purification and characterization of human platelet phospholipase A2 which preferentially hydrolyzes an arachidonoyl residue. **Federation of European Biochemical Societies**, v. 282, p. 326-330, 1991.

TAKAYAMA, K.; GARCÍA-CARDENA, G.; SUKHOVA, G. K.; COMANDER, J.; GIMBRONE, M. A. J. R.; LIBBY, P. Prostaglandin E2 suppresses chemokine production in human macrophages through the EP4 receptor. **J. Biol. Chem.**, v. 277, n. 46, p. 44147-44154, 2002.

TAN, J. S.; SEOW, C. J.; GOH, V. J.; SILVER, D. L.; GENET, J. Recent advances in understanding proteins involved in lipid droplet formation, growth and fusion. **Genomics**, v. 41, n. 5, p. 251-259, 2014.

THUM, T.; BORLAK, J. LOX-1 receptor blockade abrogates oxLDL-induced oxidative DNA damage and prevents activation of the transcriptional repressor Oct-1 in human coronary arterial endothelium. **J. Biol. Chem.**, v. 283, n. 28, p. 19456-19464, 2008.

TIAN, L.; CHEN, K.; CAO, J.; HAN, Z.; GAO, L.; WANG, Y.; FAN, Y.; WANG, C. Galectin-3-induced oxidized low-density lipoprotein promotes the phenotypic transformation of vascular smooth muscle cells. **Mol. Med. Rep.**, v. 12, n.4, p. 4995-5002, 2012.

TODT, J. C.; HU, B.; CURTIS, J. L. The scavenger receptor sr-a i/ii (cd204) signals via the receptor tyrosine kinase mertk during apoptotic cell uptake by murine macrophages. **J. Leukoc. Biol.**, v. 84, n. 2, p. 510-518, 2008.

TONTONOZ, P.; NAGY, L.; ALVAREZ, J. G.; THOMAZY, V. A., EVANS, R. M. PPAR γ promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. **Cell.**, v. **93**, n. 2, p. 241-252, 1998.

VALENTIN, E.; LAMBEAU, G. What can venom phospholipases A(2) tell us about the functional diversity of mammalian secreted phospholipases A(2)? **Biochimie**, v. 82, p. 815-831, 2000.

VELTMAN, D. M.; LEMIEUX, M. G.; KNECHT, D. A.; INSALL, R. H. PIP₃-dependent macropinocytosis is incompatible with chemotaxis. **J. Cell Biol.**, v. 204, p. 497–505, 2014.

VENGRENYUK, Y.; NISHI, H.; LONG, X.; OUIOMET, M.; SAVJI, N.; MARTINEZ, F.O.; CASSELLA, C. P.; MOORE, K. J.; RAMSEY, S. A.; MIANO, J. M.; FISHER, E. A. Cholesterol loading re-programs the miR-143/145-myocardin axis to convert aortic smooth muscle cells to a dysfunctional macrophage-like phenotype. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 35, n. 3, p. 535–546, 2015.

WANG, X.; REAPE, T. J.; LI, X.; RAYNER, K.; WEBB, C. L.; BURNAND, K. G.; LYSKO, P. G. Induced expression of adipophilin mRNA in human macrophages stimulated with oxidized low-density lipoprotein and in atherosclerotic lesions. **FEBS Lett.**, v. 462, p. 145-150, 1999.

WEINERT, S.; POITZ, D. M.; AUFFERMANN-GRETZINGER, S.; EGER, L.; HEROLD, J.; MEDUNJANIN, S.; SCHMEISSER, A.; STRASSER, R. H.; BRAUN-DULLAEUS, R. C. The lysosomal transfer of LDL/cholesterol from macrophages into vascular smooth muscle cells induces their phenotypic alteration. **Cardiovasc. Res.**, v. 97, n. 3, p. 544-552, 2013.

WELTE, M.A (Ed.). Expanding roles for lipid droplets. **Curr Biol.**, v. 25, n. 11, p. 470-481, 2015.

WOLINS, N. E.; SKINNER, J. R.; SCHOENFISH, M. J.; TZEKOV, A.; BENSCH, K. G.; BICKEL, P. E. Adipocyte protein S3-12 coats nascent lipid droplets. **J. Biol. Chem.**, v. 39, p. 37713-37721, 2003.

WONG, B. W.; WONG, D.; MCMANUS, B. M. Characterization of fractalkine (CX3CL1) and CX3CR1 in human coronary arteries with native atherosclerosis, diabetes mellitus, and transplant vascular disease. **Cardiovasc. Pathol.**, v. 11, n.6, p. 332-338, 2011.

WORTH, N. F.; ROLFE, B. E.; SONG, J.; CAMPBELL, G. R. Vascular smooth muscle cell phenotypic modulation in culture is associated with reorganisation of contractile and cytoskeletal proteins. **Cell Motil. Cytoskeleton.**, v. 49, p. 130-45, 2001.

XIE, Z.; GONG, M.C.; SU, W.; TURK, J.; GUO, Z. Group VIA phospholipase A2 (iPLA2 β) participates in angiotensin II-induced transcriptional up-regulation of

regulator of g-protein signaling-2 in vascular smooth muscle cells. **J Biol Chem.**, v. 282, n. 35, p. 25278-25289, 2007.

XIE, Z.; GONG, M. C.; SU, W.; XIE, D.; TURK, J.; GUO, Z. Role of calcium-independent phospholipase A2 beta in high glucose-induced activation of RhoA, Rho kinase, and CPI-17 in cultured vascular smooth muscle cells and vascular smooth muscle hypercontractility in diabetic animals. **J. Biol. Chem.**, v. 285, n. 12, p. 8628-8638, 2010.

XU, S.; OGURA, S.; CHEN, J.; LITTLE, P.J.; MOSS, J.; LIU, P. LOX-1 in atherosclerosis: biological functions and pharmacological modifiers. **Cell Mol. Life Sci.**, v. 70, n. 16, p. 2859-2872, 2013.

YAMAMOTO, T.; ECKES, B.; KRIEG, T. Effect of interleukin-10 on the gene expression of type I collagen, fibronectin, and decorin in human skin fibroblasts: differential regulation by transforming growth factor-beta and monocyte chemoattractant protein-1. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v.281, n.1, p. 200-5, 2001.

YAN, P.; XIA, C.; DUAN, C.; LI, S.; MEI, Z. Biological characteristics of foam cell formation in smooth muscle cells derived from bone marrow stem cells. **Int. J. Biol. Sci.**, v. 7, p. 937-46, 2011.

YAN, M.; MEHTA, J. L.; ZHANG, W.; HU, C. LOX-1, oxidative stress and inflammation: a novel mechanism for diabetic cardiovascular complications. **Cardiovasc. Drugs Ther.**, v. 25, n. 5, p. 451-459, 2011.

YE, P.; HU, X.; ZHAO, Y. The increase in plasminogen activator inhibitor type-1 expression by stimulation of activators for peroxisome proliferator-activated receptors in human endothelial cells. **Chin. Med. Sci. J.**, v. 17, n. 2, p. 112-116, 2002.

ZANI, I. A.; STEPHEN, S. L.; MUGHAL, N. A.; RUSSELL, D.; HOMER-VANNIASINKAM, S.; WHEATCROFT, S. B.; PONNAMBALAM, S. Scavenger receptor structure and function in health and disease. **Cells**, v. 4, n. 2, p. 178-201, 2015.

ZULIANI, J. P.; FERNANDES, C. M.; ZAMUNER, S. R.; GUTIERREZ, J. M.; TEIXEIRA, C. F. P. Activation of cellular functions in macrophages by venom secretory Asp-49 and Lys-49 phospholipases A(2). **Toxicon**, v. 46, p. 523-532, 2005.