



Revisión de literatura: Proteína C Reactiva y su participación en la inflamación.

Literature review: C Reactive Protein and its participation in inflammation

Andrea Torres-Rojas^{1,2}, Karina Sánchez-Reyes², Luz Alicia González-Hernández³, Jaime Andrade-Villanueva³, Monserrat Álvarez-Zavala².

Doctorado en Ciencias en Biología Molecular en Medicina del CUCS-UDG¹; Instituto de Investigación en Inmunodeficiencias y VIH (InIVIH) del CUCS-UDG², Unidad de VIH del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"³.

Revisado por:

Mariana Sarai Pérez-Robles. Doctora en Ciencias en Biología Molecular en Medicina. Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica Traslacional, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, México.

Editado por:

Allison Abril Cibrián-Suárez. Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", Universidad de Guadalajara, México.

Diana Mariel Pérez-Robles. Departamento de Biología Molecular y Genómica del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, México.

*Correspondencia

Andrea Torres-Rojas
Correo: andreatorresrojas@gmail.com

Recibido: 25 de septiembre, 2024.

Aceptado: 11 de octubre, 2024.

Publicado: 27 de enero, 2025.

Cómo citar este artículo:

Torres-Rojas A, Sánchez-Reyes K, González-Hernández LA, Andrade-Villanueva J, Alvarez-Zavala M. Revisión de literatura: Proteína C Reactiva y su participación en la inflamación. Universidad de Guadalajara, México. Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2025;(4):páginas 30-39.

Resumen

La proteína C reactiva (CRP) es una proteína inflamatoria de fase aguda principalmente sintetizada por los hepatocitos. Se caracteriza por ser pentamérica (pCRP), es decir, que consiste en una estructura cíclica que puede disociarse en cinco monómeros separados, denominada monomérica (mCRP); ambas isoformas tienen propiedades biológicas distintas, la pCRP desarrolla actividades antiinflamatorias en comparación con la mCRP. Por otro lado, un cambio estructural mediado por la interacción de pCRP con microvesículas o debido al pH ácido, se produce pCRP*, que es la isoforma más abundante en tejido inflamado.

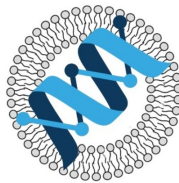
El presente trabajo es una revisión de la literatura que se hizo con el objetivo de conocer el papel de las isoformas de la CRP y sus implicaciones en el proceso inflamatorio. Se concluyó que el depósito de estas isoformas proinflamatorias agrava la respuesta inflamatoria preexistente al inducir la interacción patológica leucocito-endotelio y la generación de especies reactivas de oxígeno (EROS). Además, la CRP actúa como marcador y participa en el proceso inflamatorio tras la activación de la vía clásica del complemento, apoptosis, liberación de óxido nítrico (NO) y su producción de citocinas proinflamatorias, como IL-6 y TNF- α .

Palabras clave: Proteína C Reactiva; Isoformas; Inflamación; Citocinas.

Resumen

C-reactive protein (CRP) is an acute phase inflammatory protein synthesized by hepatocytes. It is characterized as pentameric (pCRP), consisting of the cyclic structure that can dissociate into five separate monomers, termed monomeric (mCRP), both isoforms have distinct biological properties, pCRP develops anti-inflammatory activities compared to mCRP. On the other hand, a structural change mediated by the interaction of pCRP with microvesicles or due to acidic pH produces pCRP* which is the most abundant isoform in inflamed tissue. The present work is a review of the literature with the aim of knowing the role of pCRP isoforms and their implications in the inflammatory process. In conclusion, the deposition of these proinflammatory isoforms aggravates the preexisting inflammatory response by inducing the pathological leukocyte-endothelium interaction and the generation of reactive oxygen species (EROS). Furthermore, CRP acts as a marker and participates in the inflammatory process after the activation of the classical complement pathway, apoptosis, release of nitric oxide (NO) and its production of proinflammatory cytokines, such as IL-6 and TNF- α .

Keywords: C Reactive Protein; Isoforms; Inflammation; Cytokines.



Departamento de
Biología Molecular y
Genómica CUCS|UDG



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

Introducción

La proteína C reactiva (CRP, por sus siglas en inglés) es un biomarcador utilizado para el monitoreo y diagnóstico de procesos inflamatorios en diversas patologías, incluyendo infecciones, enfermedades autoinmunes y condiciones cardiovasculares.

Debido a lo anterior, el objetivo de esta revisión es conocer el papel de las distintas isoformas de la CRP, su impacto a nivel sistémico y local tras su elevación y su participación en múltiples procesos inflamatorios [1].

Metodología

Para la presente investigación, se realizó una búsqueda en artículos de diversas bases de datos como: PubMed y Science Direct, utilizando las siguientes palabras clave: "C Reative Protein" OR "CRP", "CRP AND Inflammation", "CRP AND endothelial activation", "CRP AND isoforms", "Classical Complement Pathway AND CRP" y "Cytokines AND CRP".

Se incluyeron revisiones bibliográficas y artículos originales publicados entre 1983 a 2021, en inglés. Se excluyeron publicaciones sin relación con el tema o datos insuficientes. La búsqueda inicial arrojó un total de 28,229 resultados de los cuales se seleccionaron y citaron un total de 33 referencias bibliográficas.

Discusión

Proteína C Reactiva

La CRP es una proteína inflamatoria de fase aguda que pertenece a la familia de las pentraxinas [1]. Se caracteriza por ser pentamérica con una configuración discoide de cinco subunidades idénticas unidas de forma no covalente por numerosas interacciones electrostáticas e hidrofóbicas, cada una de ellas de 206 aminoácidos con una masa molecular de 23 kDa [2]. Aunque inicialmente su síntesis es como monómero y consecuentemente se ensambla en pentámero en el retículo endoplásmico de la célula de origen [3].

Estas cinco subunidades se sitúan en la misma orientación alrededor de un poro central y se disponen de dos caras expuestas que se denominan cara A o "efectora" y la cara B o de "unión", respectivamente.

La cara B se une a las membranas celulares dañadas o apoptóticas y paredes celulares bacterianas mediante un sitio de unión al fosfolípido que contiene una cabeza polar de fosfocolina; los residuos clave de unión hidrofóbica en la CPR se componen de fenilalanina, que regula las interacciones hidrofóbicas con el grupo metilo de fosfocolina y glutamato, que interactúa con el nitrógeno cargado positivamente [2].

Los residuos de la cara A de la proteína C reactiva pentamérica (pCRP, por sus siglas en inglés) se unen al dominio globular del factor del complemento 1q (C1q) y los receptores Fcγ, proporcionando un mecanismo para activar el sistema inmunitario [4].

Su síntesis es principalmente en los hepatocitos, pero también en las células musculares lisas, los macrófagos, células endoteliales, linfocitos y adipocitos [1].

El gen de la CRP humana se encuentra en 1q23.2, su inducción transcripcional se produce principalmente en respuesta al aumento de los niveles de citocinas inflamatorias, especialmente la IL-6, favorecido por IL-1 y TNF-α [5].

Isoformas

La pCRP consiste en la estructura cíclica que puede disociarse irreversiblemente en situaciones de inflamación e infección en cinco monómeros separados, denominada proteína C reactiva monomérica (mCRP, por sus siglas en inglés) [1]. Esta disociación se ha observado a altas concentraciones de urea o a altas temperaturas en ausencia de calcio [6].

Las moléculas de mCRP se distinguen de la pCRP por sus diferentes actividades antigénicas, biológicas y electroforéticas, además de que expresan diferentes neoepítomos. La isoforma pCRP activa la vía clásica del complemento, induce la fagocitosis y promueve la apoptosis [1]. Por otro lado, la mCRP promueve la quimiotaxis y el reclutamiento de

leucocitos circulantes a las zonas de inflamación y puede retrasar la apoptosis. Las isoformas pCRP y mCRP actúan en direcciones opuestas para inhibir e inducir la producción de óxido nítrico (NO, por sus siglas en inglés), respectivamente [1].

Asimismo, también se ha demostrado que la pCRP suprime la adherencia de las plaquetas a los neutrófilos, mientras que la mCRP potencia estas interacciones. Esta diferencia se debe a la unión de las dos isoformas a diferentes tipos de receptores Fcγ implicados en el proceso de señalización [7].

La isoforma mCRP utiliza el receptor de inmunoglobulina G (IgG) de baja afinidad llamado FcγRIIIb (CD16b) en los neutrófilos y FcγRIIIa (CD16a) en los monocitos, mientras que la pCRP se une al receptor de IgG de baja afinidad FcγRIIa (CD32) [7].

Se ha demostrado mediante citometría de flujo la interacción de pCRP con los monocitos activados a través de sus sitios de unión dependientes del Ca²⁺ en los fosfolípidos de la membrana plasmática y se libera en el tejido circundante unida a microvesículas (100 y 500 nm) derivadas de las células [8]. La pCRP unida a microvesículas conserva su simetría pentamérica, por lo que es probable que

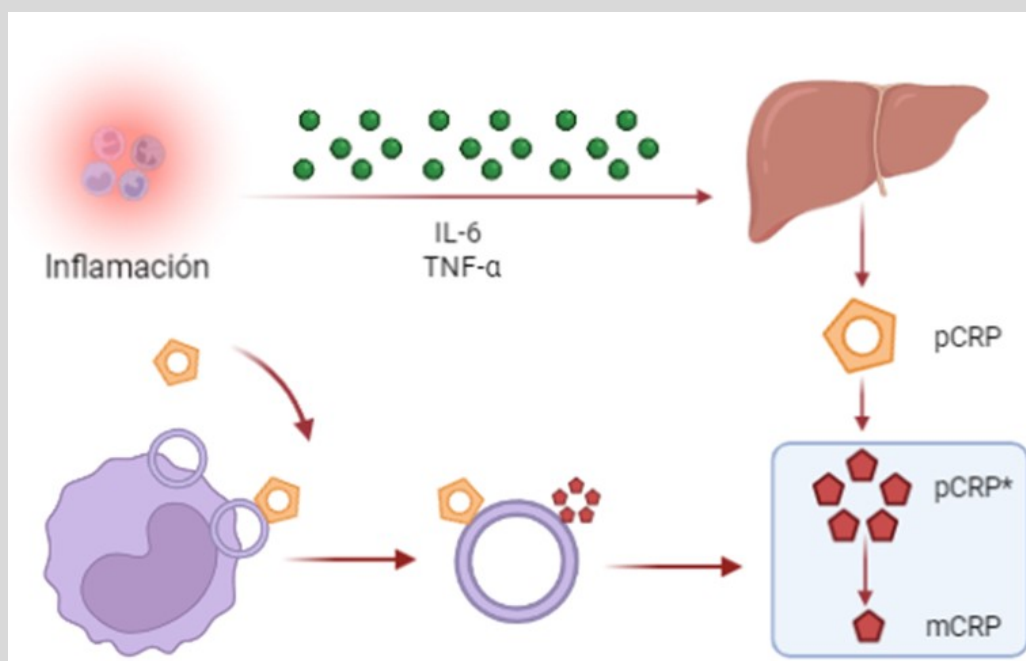
esta unión a ligandos multivalentes induzca alteraciones estructurales en el pentámero para producir pCRP* (Figura 1).

También se ha propuesto que el pH ácido es otro modificador de estructura de la pCRP a pCRP*; el cambio del pH promueve cambios conformacionales que exponen un sitio de unión de ligandos oculto para los ligandos que no son de fosfocolina, y que permite la unión a proteínas inmobilizadas, desnaturalizadas y agregadas [9].

Este cambio estructural inicial produce pCRP*, una isoforma de la CRP que expresa el neoepitopo y mantiene la configuración pentamérica. Esta isoforma es un paso intermedio que da lugar a la mCRP, lo que sugiere que ese proceso de transición permite una regulación eficaz y permite una mayor activación de la vía clásica del complemento, debido a que se requiere un cambio estructural de la proteína nativa, ya que C1q puede acoplarse a pCRP*, pero no a pCRP [8].

Por otro lado, la pCRP* es más potente en la unión de C1q y en la activación de la vía clásica del que la mCRP [8]. Sin embargo, la mCRP mantiene una actividad activadora del complemento y es una

Figura 1. Secreción e isoformas de la proteína C reactiva.



La síntesis de la isoforma pentamérica (pCRP) mediante los hepatocitos es potenciada mediante un estímulo inflamatorio a través de IL-6 y TNF- α , la cual al unirse a monocitos se libera a través de microvesículas produciendo pCRP* que conforma un paso intermedio en la disociación a monomérica (mCRP).

fuerte opsonina, facilitando la captación eficaz de las vesículas decoradas con mCRP. Estas propiedades podrían explicar la corta vida media de la mCRP en la circulación [10].

En condiciones reductoras y/o de depleción de Ca²⁺ que a menudo se encuentran en los sitios de lesión tisular o inflamación, la pCRP* se disocia en subunidades individuales no plegadas dando lugar a la isoforma mCRP, que podría contribuir a la eliminación de los restos celulares y a la activación de las células fagocíticas [8].

Como la pCRP* se encuentra en los tejidos lesionados, podría representar la isoforma activa inflamatoria que posteriormente se elimina como mCRP, por lo que la deposición de mCRP en el tejido inflamado podría reflejar el final de la cascada de activación proinflamatoria [10,11].

Localización

La CRP se deposita en los sitios de inflamación por los leucocitos que transmigran; los infiltrados de leucocitos en los que se ha detectado mCRP en muestras de tejido humano han sido de músculo estriado, placas ateroscleróticas y en áreas de corazón infartado, así como también se localizó con células inflamatorias [8,12]. Por otro lado, se ha demostrado que pCRP* es la isoforma dominante en tejido inflamado [8]. El depósito de estas isoformas proinflamatorias agrava la respuesta inflamatoria preexistente al inducir la interacción patológica leucocito-endotelio y la generación de especies reactivas de oxígeno (EROS) [12].

Inflamación

La CRP es una proteína que actúa como marcador de fase aguda de inflamación al aumentar sus niveles en suero hasta 1,000 veces en 24-72 horas en respuesta a lesión, infección o inflamación [13]. Los niveles medios de una persona sana son de 0.8 mg/L y pueden variar debido a diversos factores como: edad, sexo, peso, perfil lipídico, presión arterial o polimorfismos en el gen de CRP [14].

Asimismo, participa en el proceso inflamatorio tras la activación de la vía clásica del complemento,

apoptosis, liberación de NO y su unión a los receptores Fcγ que conduce a la liberación de citocinas proinflamatorias, en particular la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α, por sus siglas en inglés) [1].

Activación de la vía clásica del complemento

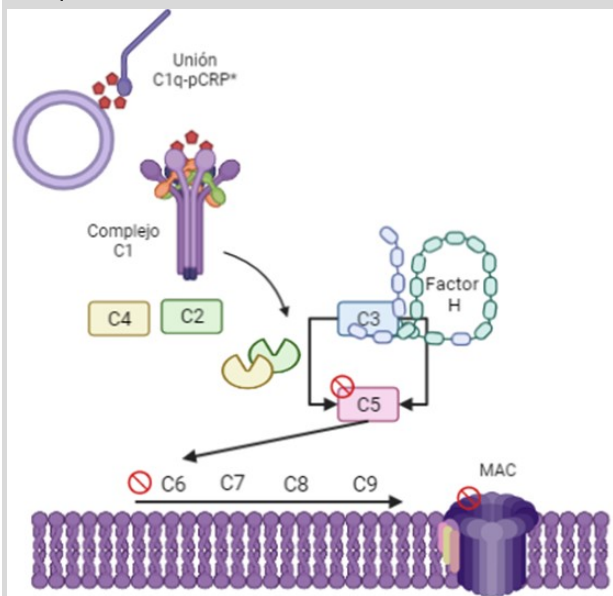
El complemento es una de las principales defensas del sistema inmunitario humano que participa en la eliminación de partículas y organismos extraños tras su reconocimiento por parte de los anticuerpos. La vía clásica es una de las 3 vías que pueden activar el sistema de complemento, desencadenada por un complejo C1 (antígeno-anticuerpo) con los isotipos IgG e inmunoglobulina M (IgM) [15].

Se ha estudiado ampliamente el papel de la CRP en la activación de la vía clásica del complemento y, como vimos anteriormente, los residuos de la cara A "efectora" de la CRP, al unirse a un ligando que contiene fosfocolina, activa esta vía clásica. Los residuos de aspartato y tirosina desempeñan un papel fundamental en la formación del sitio de unión a C1q [16].

C1q es una proteína hexámera formada por 3 cadenas polipeptídicas similares, pero separadas. La unión estable del complejo C1 requiere el uso de iones de calcio, lo que posteriormente lleva a cambios conformacionales y la activación de serina proteasa C1r, que consecuentemente activa a C1s. C1s activa se escinde en C4 y C2, donde CRP es más eficaz debido a que la interacción del ligando con C1q conduce a la formación de la convertasa 3, desencadenando la activación de C1-C4, pero por otro lado inhibe los componentes terminales C5-C9 [16].

Debido a que la CRP provee sitios de unión para el factor H, regula la amplificación de la vía alternativa al disminuir las actividades de la convertasa C3 y C5 e inhibir el bucle de amplificación del complemento. El reclutamiento del factor H impide que la C5 escinda para reclutar neutrófilos, lo que limita la formación del complejo de ataque de membrana (MAC, por sus siglas en inglés) y la lisis celular por esta vía (Figura 2) [12,17].

Figura 2. Modelo de activación de la vía clásica del complemento.



El cambio estructural de pCRP* potencia la unión con C1q y esto, a su vez, activa la vía clásica del complemento. Debido que la CRP provee sitios de unión para el factor H, impide la escisión de C5 y, por lo tanto, sus componentes terminales, limita la formación del complejo de ataque de membrana (MAC). La capacidad de la PCR para activar el sistema del complemento y opsonizar partículas es importante en la respuesta de la inmunidad innata frente a los patógenos [12].

Activación endotelial

En condiciones normales, el endotelio se mantiene en un estado quiescente evitando la adhesión de plaquetas, monocitos y leucocitos [18]. Sin embargo, la activación de las células endoteliales por la CRP aumenta la expresión de receptores de adhesión como: la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1, por sus siglas en inglés) y la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1, por sus siglas en inglés), mediante la activación de la vía NF- κ B, lo que resulta en el aumento de adhesión de monocitos, leucocitos y plaquetas [19].

La vía NF- κ B juega un rol importante en la inflamación, ya que la CRP activa la secreción de las moléculas de adhesión e interleucina 8 (IL-8) a través de esta vía dependiente de los receptores Fc γ CD32 y CD64. La activación de CD32 a través de la cinasa SYK, conduce a quinasas descendentes como: PLC γ , Shc, PI3K y Btk. PLC γ puede desencadenar la movilización de calcio e hidrolizar PIP2 en IP3 y diacilglicerol (DAG). Posteriormente, DAG puede

activar las isoformas de proteína quinasa C (PKC, por sus siglas en inglés) implicadas en la activación NF- κ B, que debido a la fosforilación de I κ B causa la degradación de éste en el proteosoma 26S y la posterior translocación de NF- κ B activado al núcleo, resultando en la transcripción del ácido ribonucleico mensajero (RNAm, por sus siglas en inglés) de ICAM-1 y VCAM-1, las cuales son trasladadas a la membrana plasmática (Figura 3-A) [20,21,22].

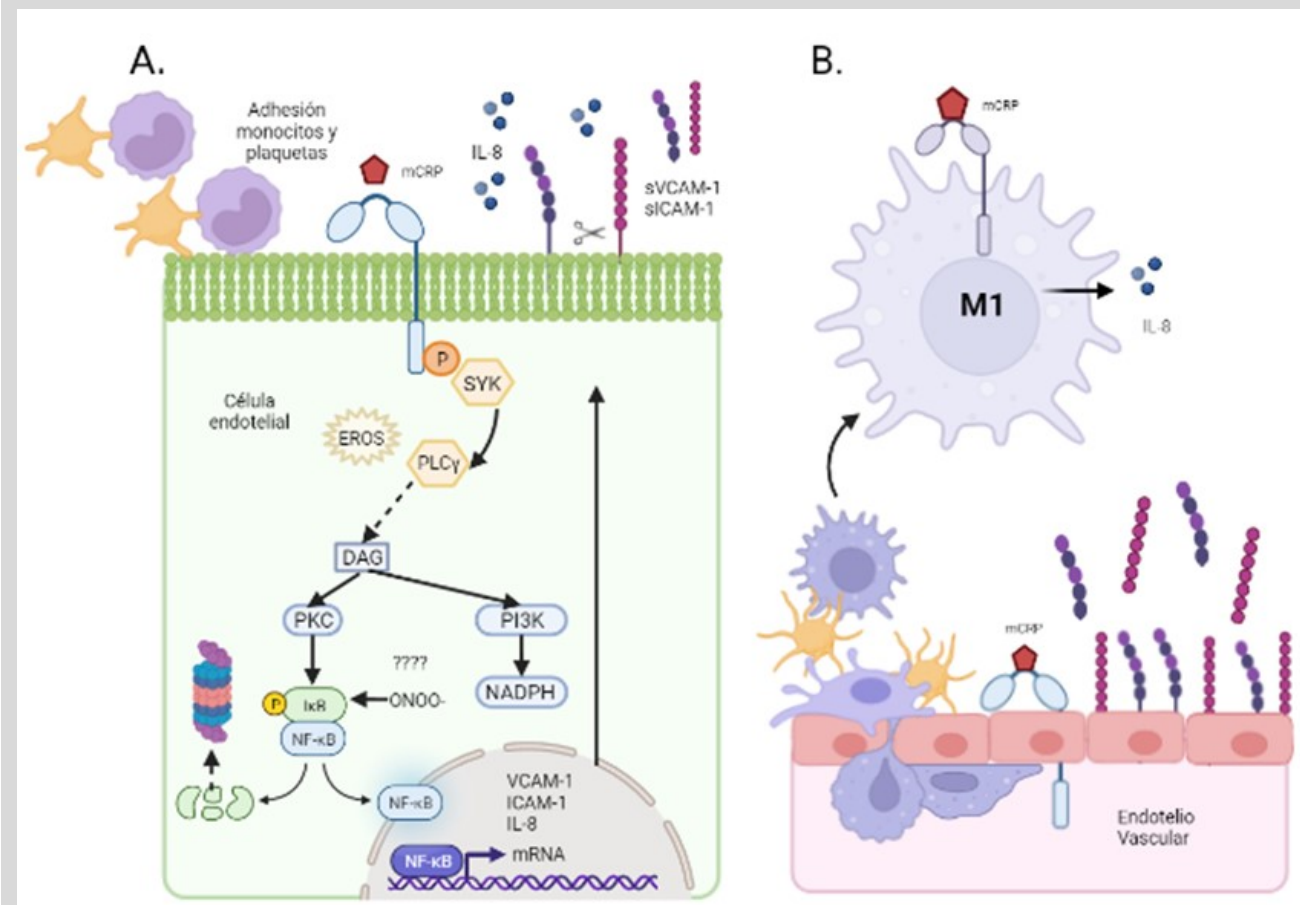
Los monocitos expresan VLA4, LFA-1 y MAC-1 que son ligandos para la adhesión a estas moléculas (en su dominio D3) [23], así como también los leucocitos expresan integrina α 4 β 1 que promueve la adhesión y rodamiento de leucocitos en el endotelio, desencadenando escenarios inflamatorios en distintos tejidos [22,24].

VCAM-1 e ICAM-1 son procesadas por ADAM-17 y ADAM-10, respectivamente, produciendo su variable soluble que se secreta en el intersticio y plasma, por lo que estas moléculas resultan ser biomarcadores de activación endotelial [22,25]. Por otro lado, la mCRP promueve la generación de EROS aumentando simultáneamente la formación de superóxido y la inactivación de NO para formar peroxinitrito (ONOO⁻), un poderoso oxidante que penetra fácilmente a través de las membranas de fosfolípidos e induce la nitración del sustrato. De igual manera, parecen ser necesarias la movilización de calcio y activación de PI3K para la formación de ONOO⁻, que conducen a la activación de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH, por sus siglas en inglés) oxidasas (Figura 3-A) [26].

Diversos estudios sugieren que la mCRP promueve la secreción de IL-8 mediada por ROS/ERK [27], así como también se ha propuesto que MAPK p38 induce la fosforilación y fosfoacetilación de la histona H3 en la región promotora de las citocinas y quimiocinas, lo que facilita el reclutamiento de NF- κ B [28]. Sin embargo, se desconoce el mecanismo por el cual NF- κ B es activada. La PKC parece desempeñar un papel menor en la señalización, por lo que se propone que la activación de NF- κ B podría atribuirse a los productos de ONOO⁻ y, como consecuencia, la transcripción y posterior producción de IL-8.

A su vez, la IL-8 favorece directamente la actividad proinflamatoria de macrófagos de tipo M1, lo que

Figura 3. Activación endotelial



A) La CRP, al unirse al receptor Fc γ CD32, conduce a la fosforilación de SYK, que conduce a PLC γ e hidroliza en DAG, que puede activar las isoformas de PKC implicadas en la activación de NF- κ B, que da como resultado la transcripción de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1). Los monocitos expresan ligandos para la adhesión a estas moléculas, produciendo su variable soluble que se secreta en el intersticio y plasma. Por otro lado, la activación de PI3K conduce a la activación de la NADPH oxidasa y la posterior activación de NF- κ B a través de los productos de ONOO $^-$ y la consecuente transcripción de IL-8. B) Reclutamiento de monocitos y plaquetas tras la secreción de las moléculas de adhesión. Los macrófagos M1 contribuyen a la producción de IL-8, perpetuando el evento inflamatorio.

conduce, a su vez, a mayor producción de IL-8, generando una retroalimentación positiva tras la liberación constante y persistente de esta citocina proinflamatoria, exacerbando el evento inflamatorio (Figura 3-B) [29].

Citocinas proinflamatorias

La CRP tiene relación con citocinas proinflamatorias, debido a que induce la producción hepática de proteínas de fase aguda. Este aumento se produce a través de la activación transcripcional de las vías STAT3, C/EBP y NF- κ B. Para la inducción de CRP es

fundamental la activación de C/EBP β y C/EBP α . Además, STAT3 y Rel se unen a su promotor proximal lo que lleva a una mayor unión de C/EBP, lo que facilita la inducción máxima de CRP [12,30].

La IL-6 es sintetizada en las fases iniciales de inflamación y es inductora de la CRP, ya que su principal objetivo celular son los hepatocitos. Debido a lo anterior, existe una correlación entre niveles elevados de IL-6 y de CRP durante la inflamación [26]. La IL-6 es estimulada por infecciones y la acción de otras citocinas como: IL-1 y TNF- α . También participa en el inicio de la lesión endotelial, principalmente a través de la reducción de óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS, por sus

siglas en inglés) [1,31].

Así como también TNF- α es un componente de la respuesta de fase aguda, que es principalmente producida por monocitos y macrófagos. TNF- α induce la secreción dosis dependiente de CRP en hepatocitos. Existe relación entre TNF- α e IL-6 en inflamación, por lo que ambas inducen la transcripción de CRP [1,31,32].

En diversos estudios se ha relacionado que la mCRP estimula la producción de quimiocinas endoteliales, con un aumento en la producción de IL-8 de los neutrófilos a través de la producción intracelular de ONOO- y de la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), mientras que la pCRP no tiene ningún efecto detectable sobre estas citocinas [1,12,33]. Derivado de este fenómeno se ha evidenciado la presencia de mCRP en placas ateroscleróticas inestables y se ha asociado la presencia de esta isoforma con la activación de angiogénesis aberrante que lleva a mayor infiltración celular y a un riesgo elevado de erosión de la placa [34,35].

Debido al impacto de la CRP sobre la inflamación tisular, múltiples estudios han evaluado que valores mayores a 3 mg/L de high sensitive (hs-CRP, por sus siglas en inglés) (forma soluble y nativa de la CRP que cuenta con viabilidad experimental para ser medida) tienen un impacto clínico asociado a al desarrollo de enfermedad cardiovascular [36].

Conclusión

La CRP presenta distintas isoformas que tienen diversas funciones biológicas con propiedades tanto antiinflamatorias como proinflamatorias, por lo que resultaría interesante seguir estudiando la proporción de las isoformas en distintos estados inflamatorios, lo que, a su vez, podría contribuir a conocer en qué cantidad de dicha isoforma, la CRP es un marcador de inflamación fiable.

Sin embargo, debido a la dificultad de detección de mCRP, porque los anticuerpos no están disponibles comercialmente, los primeros estudios resultan contradictorios acerca de las respuestas atribuidas a CRP.

Por otro lado, se desconoce la presencia de depósitos de mCRP en tejidos altamente vascularizados que nos permita relacionarla con el incremento de la expresión de moléculas ICAM-1 y VCAM-1, así como la influencia del microambiente inflamatorio en el corte de estas moléculas de adhesión y su liberación en forma soluble y el probable impacto de estas formas solubles a nivel sistémico, por lo tanto, se necesitan más estudios para ampliar los hallazgos presentes y caracterizar las funciones diferenciales que cada isoforma que la CRP desempeña, así como su impacto en distintas patologías.

Limitaciones

La búsqueda bibliográfica se realizó únicamente en tres bases de datos principales (PubMed y Science Direct), lo que puede haber resultado en la exclusión de estudios relevantes que se encuentren en otras plataformas o en literatura gris. Esta restricción puede haber reducido la amplitud y diversidad de las investigaciones consideradas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

El presente proyecto tiene financiamiento activo por parte de COECyTJAL, el periodo de financiamiento es del 2020-2022 por parte de la convocatoria FODECYJAL 2019 para la atención de problemas estatales.

Bibliografía

1. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers In Immunology* [Internet]. 2018 abr 13;9. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>

2. Pathak A, Agrawal A. Evolution of C-Reactive Protein. *Frontiers In Immunology* [Internet]. 2019 abr 30;10. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00943>
3. Macintyre S, Samols D, Dailey P. Two carboxylesterases bind C-reactive protein within the endoplasmic reticulum and regulate its secretion during the acute phase response. *Journal Of Biological Chemistry* [Internet]. 1994 sep 1;269(39):24496-24503. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(19\)51111-5](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(19)51111-5)
4. Gaboriaud C, Juanhuix J, Gruez A, Lacroix M, Darnault C, Pignol D, Verger D, Fontecilla-Camps JC, Arlaud GJ. The Crystal Structure of the Globular Head of Complement Protein C1q Provides a Basis for Its Versatile Recognition Properties. *Journal Of Biological Chemistry* [Internet]. 2003 nov 1;278(47):46974-46982. Disponible en: <https://doi.org/10.1074/jbc.m307764200>
5. Hage FG, Szalai AJ. C-Reactive Protein Gene Polymorphisms, C-Reactive Protein Blood Levels, and Cardiovascular Disease Risk. *Journal Of The American College Of Cardiology* [Internet]. 2007 sep 1;50(12):1115-1122. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.06.012>
6. Potempa LA, Maldonado BA, Laurent P, Zemel ES, Gewurz H. Antigenic, electrophoretic and binding alterations of human C-reactive protein modified selectively in the absence of calcium. *Molecular Immunology* [Internet]. 1983 nov 1;20(11):1165-1175. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0161-5890\(83\)90140-2](https://doi.org/10.1016/0161-5890(83)90140-2)
7. Khreiss T, József L, Potempa LA, Filep JG. Opposing Effects of C-Reactive Protein Isoforms on Shear-Induced Neutrophil-Platelet Adhesion and Neutrophil Aggregation in Whole Blood. *Circulation* [Internet]. 2004 oct 26;110(17):2713-2720. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000146846.00816.dd>
8. Braig D, Nero TL, Koch HG, Kaiser B, Wang X, Thiele JR, Morton CJ, Zeller J, Kiefer J, Potempa LA, Mellett NA, Miles LA, Du XJ, Meikle PJ, Huber-Lang M, Stark GB, Parker MW, Peter K, Eisenhardt SU. Transitional changes in the CRP structure lead to the exposure of proinflammatory binding sites. *Nature Communications* [Internet]. 2017 ene 23;8(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ncomms14188>
9. Hammond DJ, Singh SK, Thompson JA, Beeler BW, Rusiñol AE, Pangburn MK, Potempa LA, Agrawal A. Identification of Acidic pH-dependent Ligands of Pentameric C-reactive Protein. *Journal Of Biological Chemistry* [Internet]. 2010 nov 1;285(46):36235-36244. Disponible en: <https://doi.org/10.1074/jbc.m110.142026>
10. Thiele JR, Habersberger J, Braig D, Schmidt Y, Goerendt K, Maurer V, Bannasch H, Scheichl A, Woollard KJ, Von Dobschütz E, Kolodgie F, Virmani R, Stark GB, Peter K, Eisenhardt SU. Dissociation of Pentameric to Monomeric C-Reactive Protein Localizes and Aggravates Inflammation. *Circulation* [Internet]. 2014 jul 1;130(1):35-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.007124>
11. Li HY, Wang J, Wu YX, Zhang L, Liu ZP, Filep JG, Potempa LA, Wu Y, Ji SR. Topological Localization of Monomeric C-reactive Protein Determines Proinflammatory Endothelial Cell Responses. *Journal Of Biological Chemistry/ The Journal Of Biological Chemistry* [Internet]. 2014 may 1;289(20):14283-14290. Disponible en: <https://doi.org/10.1074/jbc.m114.555318>
12. McFadyen JD, Kiefer J, Braig D, Loseff-Silver J, Potempa LA, Eisenhardt SU, Peter K. Dissociation of C-Reactive Protein Localizes and Amplifies Inflammation: Evidence for a Direct Biological Role of C-Reactive Protein and Its Conformational Changes. *Frontiers In Immunology* [Internet]. 2018 jun 12;9. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01351>
13. Ridker PM. Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention. *Circulation* [Internet]. 2003

- ene 28;107(3):363-369. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000053730.47739.3c>
14. Devaraj S, Venugopal S, Jialal I. Native pentameric C-reactive protein displays more potent pro-atherogenic activities in human aortic endothelial cells than modified C-reactive protein. *Atherosclerosis* [Internet]. 2006 ene 1;184(1):48-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.03.031>
 15. Noris M, Remuzzi G. Overview of Complement Activation and Regulation. *Seminars In Nephrology* [Internet]. 2013 nov 1;33(6):479-492. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2013.08.001>
 16. Mortensen SA, Sander B, Jensen RK, Pedersen JS, Golas MM, Jensenius JC, Hansen AG, Thiel S, Andersen GR. Structure and activation of C1, the complex initiating the classical pathway of the complement cascade. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences* [Internet]. 2017 ene 19;114(5):986-991. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.1616998114>
 17. Mihlan M, Stippa S, Józsi M, Zipfel PF. Monomeric CRP contributes to complement control in fluid phase and on cellular surfaces and increases phagocytosis by recruiting factor H. *Cell Death And Differentiation* [Internet]. 2009 ago 14;16(12):1630-1640. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/cdd.2009.103>
 18. Ji SR, Ma L, Bai CJ, Shi JM, Li HY, Potempa LA, Filep JG, Zhao J, Wu Y. Monomeric C-reactive protein activates endothelial cells via interaction with lipid raft microdomains. *The FASEB Journal* [Internet]. 2009 ene 9;23(6):1806-1816. Disponible en: <https://doi.org/10.1096/fj.08-116962>
 19. Li HY, Wang J, Wu YX, Zhang L, Liu ZP, Filep JG, Potempa LA, Wu Y, Ji SR. Topological Localization of Monomeric C-reactive Protein Determines Proinflammatory Endothelial Cell Responses. *Journal Of Biological Chemistry/ The Journal Of Biological Chemistry* [Internet]. 2014 may 1;289(20):14283-14290. Disponible en: <https://doi.org/10.1074/jbc.m114.555318>
 20. Wu Y, Pan W, Hu X, Zhang A, Wei W. The prospects for targeting FcR as a novel therapeutic strategy in rheumatoid arthritis. *Biochemical Pharmacology* [Internet]. 2021 ene 1;183:114360. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114360>
 21. Devaraj S, Davis B, Simon SI, Jialal I. CRP promotes monocyte-endothelial cell adhesion via Fcγ receptors in human aortic endothelial cells under static and shear flow conditions. *AJP Heart And Circulatory Physiology* [Internet]. 2006 sep 1;291(3):H1170-H1176. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00150.2006>
 22. Troncoso MF, Ortiz-Quintero J, Garrido-Moreno V, Sanhueza-Olivares F, Guerrero-Moncayo A, Chiong M, Castro PF, García L, Gabrielli L, Corbalán R, Garrido-Olivares L, Lavandero S. VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis Of Disease* [Internet]. 2021 sep 1;1867(9):166170. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166170>
 23. Regal-McDonald K, Xu B, Barnes JW, Patel RP. High-mannose intercellular adhesion molecule-1 enhances CD16+ monocyte adhesion to the endothelium. *AJP Heart And Circulatory Physiology* [Internet]. 2019 nov 1;317(5):H1028-H1038. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00306.2019>
 24. Morsing SKH, Rademakers T, Brouns SLN, Van Stalborch AMD, Donners MMPC, Van Buul JD. ADAM10-Mediated Cleavage of ICAM-1 Is Involved in Neutrophil Transendothelial Migration. *Cells* [Internet]. 2021 ene 25;10(2):232. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells10020232>
 25. Elices MJ, Osborn L, Takada Y, Crouse C, Luhowskyj S, Hemler ME, Lobb RR. VCAM-1 on activated endothelium interacts with the leukocyte integrin VLA-4 at a site distinct from the VLA-4/Fibronectin binding site. *Cell* [Internet]. 1990 feb 1;60(4):577-584.

- Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90661-w](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90661-w)
26. Khreiss T, József L, Potempa LA, Filep JG. Loss of Pentameric Symmetry in C-Reactive Protein Induces Interleukin-8 Secretion Through Peroxynitrite Signaling in Human Neutrophils. *Circulation Research* [Internet]. 2005 sep 30;97(7):690-697. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/01.res.0000183881.11739.cb>
 27. Xie L, Chang L, Guan Y, Wang X. C-Reactive Protein Augments Interleukin-8 Secretion in Human Peripheral Blood Monocytes. *Journal Of Cardiovascular Pharmacology* [Internet]. 2005 nov 1;46(5):690-696. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/01.fjc.0000183568.48389.a1>
 28. Sacconi S, Pantano S, Natoli G. p38-dependent marking of inflammatory genes for increased NF- κ B recruitment. *Nature Immunology* [Internet]. 2001 dic 17;3(1):69-75. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ni748>
 29. Meniailo ME, Malashchenko VV, Shmarov VA, Gazatova ND, Melashchenko OB, Goncharov AG, Seledtsova GV, Seledtsov VI. Interleukin-8 favors pro-inflammatory activity of human monocytes/macrophages. *International Immunopharmacology* [Internet]. 2018 mar 1;56:217-221. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.01.036>
 30. Zhang D, Sun M, Samols D, Kushner I. STAT3 Participates in Transcriptional Activation of the C-reactive Protein Gene by Interleukin-6. *Journal Of Biological Chemistry* [Internet]. 1996 abr 1;271(16):9503-9509. Disponible en: <https://doi.org/10.1074/jbc.271.16.9503>
 31. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* [Internet]. 2011 may 1;1813(5):878-888. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2011.01.034>
 32. Weinhold B, Bader A, Poli V, R  ther U. Interleukin-6 is necessary, but not sufficient, for induction of the human C-reactive protein gene in vivo. *Biochemical Journal* [Internet]. 1997 ago 1;325(3):617-621. Disponible en: <http://doi.org/10.1042/bj3250617>
 33. Calabro P, Willerson JT, Yeh ETH. Inflammatory Cytokines Stimulated C-Reactive Protein Production by Human Coronary Artery Smooth Muscle Cells. *Circulation* [Internet]. 2003 oct 21;108(16):1930-1932. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000096055.62724.c5>
 34. Badimon L, Pe  a E, Arderiu G, Padr   T, Slevin M, Vilahur G, Chiva-Blanch G. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Frontiers In Immunology* [Internet]. 2018 mar 2;9. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00430>
 35. Molins B, Pe  a E, Vilahur G, Mendieta C, Slevin M, Badimon L. C-Reactive Protein Isoforms Differ in Their Effects on Thrombus Growth. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* [Internet]. 2008 sep 12;28(12):2239-2246. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/atvbaha.108.174359>
 36. Gaziano TA, Abrahams-Gessel S, Gomez-Olive FX, Wade A, Crowther NJ, Alam S, Manne-Goehler J, Kabudula CW, Wagner R, Rohr J, Montana L, Kahn K, B  rnighausen TW, Berkman LF, Tollman S. Cardiometabolic risk in a population of older adults with multiple co-morbidities in rural south africa: the HAALSI (Health and Aging in Africa: longitudinal studies of INDEPTH communities) study. *BMC Public Health* [Internet]. 2017 feb 17;17(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4117-y>