

Netrina-1: su posible uso terapéutico sobre el desarrollo de la aterosclerosis

AMANDA CIECHANOWSKI¹, ARAHMY DEL TORO JIMÉNEZ¹, KENNETH OWENS¹,
URIEL RAMÍREZ¹, MSc. DRA. NANCY RÍOS HIDALGO².

¹Estudiante de segundo año de Medicina, Escuela Latinoamericana de Medicina, La Habana, Cuba.

²Departamento de Medios Diagnósticos, Escuela Latinoamericana de Medicina, La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se efectuó una revisión bibliográfica de 14 artículos científicos y dos libros de textos, sobre los procesos patológicos que contribuyen en la formación de la aterosclerosis y se hizo una valoración sobre los efectos de la *Netrina-1* sobre la patogenia de dicho trastorno, así como su posible uso terapéutico. La aterosclerosis es clínicamente importante ya que constituye la base de la patogenia de las enfermedades coronarias, las cuales presentan una alta tasa de morbilidad y mortalidad en relación con cualquier otro trastorno en el mundo occidental. La causa del desarrollo de la aterosclerosis es multifactorial ya que incluye varios factores como: el estilo de vida del individuo, los factores biológicos y los genéticos. En los años recientes se ha demostrado que la proteína *Netrina-1* es un modulador clave para los procesos patológicos de la aterosclerosis ya que, inhibe la formación de la placa ateroma. Una placa de ateroma constituye fundamentalmente depósito de colesterol elevada en la túnica íntima. Por tanto, se ha demostrado que el rol de los monocitos en el desarrollo de aterosclerosis así como la administración de *Lipoproteína* de alta densidad o *High Density Lipoprotein* (HDL) son factores potenciales para la intervención terapéutica. Por lo tanto, muchos de los avances médicos están dirigidos a la cura de diversas de las patologías conducidas por estos trastornos cardiovasculares.

Palabras clave: Aterosclerosis; monocito; macrófagos; *Netrina-1*.

INTRODUCCIÓN

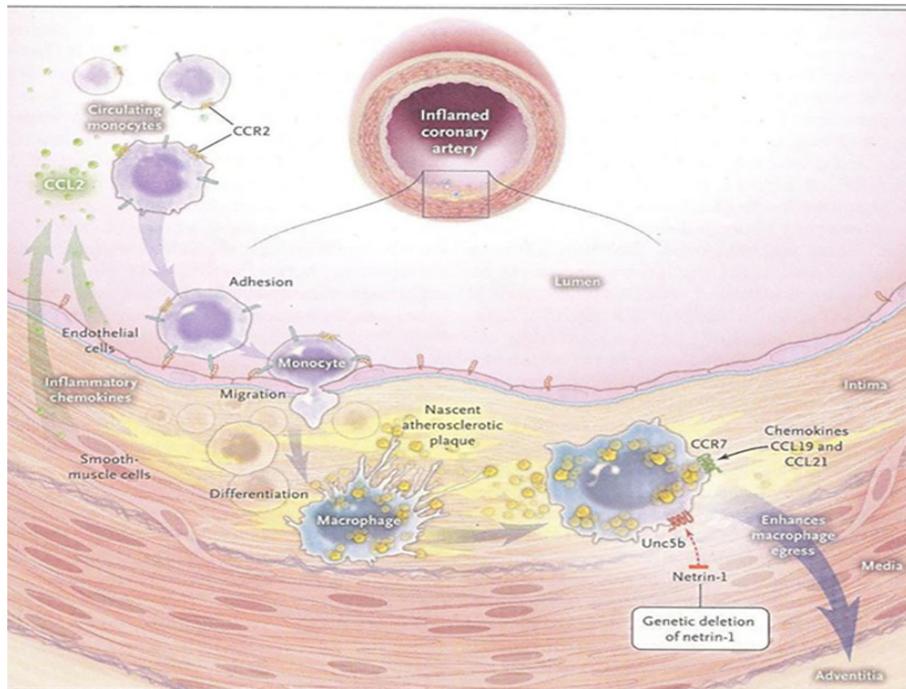
Aproximadamente 17,5 millones de personas mueren cada año por enfermedades cardiovasculares y la mayoría son provocados por los procesos post ateroscleróticos (1). Cerca del 40% de todos los fallecidos en Estados Unidos de América son de consecuencia cardiovascular (2). La arteriosclerosis es un proceso en que las arterias empiezan a endurecerse a partir de procesos de inflamación y migración. Las variedades morfológicas de la arteriosclerosis son la aterosclerosis, la esclerosis calcificada de la túnica media de Monckéberg y la arteriolosclerosis. En Cuba la aterosclerosis constituye la primera causa de muerte y morbilidad desde el 2012 (3). En el mundo occidental, causa mayor morbilidad que ningún otro trastorno y es responsable de alrededor de la mitad del total de muertes. Es por eso que muchos de los avances médicos están dirigidos a la cura de muchas de las patologías conducidas por estos trastornos, como las enfermedades coronarias que conducen a infartos de miocardio o cerebrales.

Las probabilidades de desarrollar arteriosclerosis son debido a una combinación de factores de riesgo como el sedentarismo, la obesidad, el tabaquismo y la hipertensión arterial, o hereditarios tales como un

aumento de desarrollo de receptores de *lipoproteína* de baja densidad o *Low Density Lipoproteins* (LDL).

En años recientes se ha demostrado que la *Netrina-1* es un modulador clave para la patogenia de la aterosclerosis, inhibiendo la formación de la placa de ateroma. Esto es dado a que el efecto de este modulador inhibe no solo el egreso de los macrófagos sino el ingreso de los monocitos hacia las lesiones vasculares. Las *Netrinas* son parte de la familia de las proteínas como las lamelinas, que inicialmente juegan un papel en los procesos embriológicos. Estudios recientes han demostrado que estas proteínas junto con su receptor *descoordinado 5* o *uncoordinated 5 receptor* (*Unc5b*) forman parte de señales de inhibición y activación, que disminuyen la progresión de la placa de ateroma (Anexo 1) (4). Además, se descubrió que la delección genética de la señal de suspensión incrementa la egressión de los macrófagos que consecuentemente disminuyen el ascenso de la patogenia.

La *Netrina-1* inicialmente fue identificada como una proteína de guía para los axones hacia el centro del tubo neural durante la embriogénesis, pero en recientes estudios se ha descubierto que tiene varias funciones esenciales en la vida post natal y la adultez. Por lo tanto, es útil en los procesos de angiogénesis post natal y contribuye en la neo-vascularización en el contexto

Anexo 1. *Netrina-1*, modulador clave para la patogénesis de la aterosclerosis.

Fuente. Gerszten R. E, A. M. Tager. The monocyte in Atherosclerosis-Should I stay or should I go now? N Engl J Med 2012; 366:1734-36.

de la isquemia y disminución lesión por reperfusión del área isquémica. Pero la *Netrina-1* tiene su mayor presencia en los riñones de los pacientes con lesiones renales agudas, donde es como un bio-marcador de la severidad de la isquemia renal (5). Por lo tanto, los niveles de *Netrina-1* en la orina corresponden al nivel de la necrosis de los riñones. Las enfermedades renales contribuyen al empeoramiento de las padecimientos cardiovasculares. Por lo que la *Netrina-1* suele ser multifuncional en el contexto de las enfermedades cardiovasculares generando un buen futuro en su posible uso terapéutico, encontrando que un balance óptimo entre el ingreso de los monocitos y el egreso de los macrófagos resulta imperativo para el futuro de las enfermedades cardiovasculares.

Este trabajo se confeccionó con el motivo de aprender sobre las enfermedades no transmisibles como la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares que suelen ser la causa más alta de muerte que existe hoy, en la región occidental. El empeño de realizar este trabajo surgió a partir de la clase de Anatomía Patológica cuando se impartió el tema de la formación de la placa de ateroma y sus efectos dañinos sobre la salud humana. Relacionado con los procesos de su patogénesis y sus tratamientos actuales se habló sobre el tema de la *Netrina-1* y su surgimiento en el campo científico. Esto generó una búsqueda con varias revisiones bibliográficas, teniendo como base el trabajo de Dr. Gerszten y sus colegas, por ello los investigadores se trazaron los siguientes objetivos:

Explicar los procesos patológicos que contribuyen a la formación de la Aterosclerosis y valorar los efectos de la *Netrina-1* sobre los procesos patológicos que conducen a la Aterosclerosis y sus posibles usos terapéuticos.

DESARROLLO

La hiperlipidemia, la hipertensión y otros factores son las causas contribuyentes de muchas muertes a nivel mundial. Estos trastornos causan una disfunción endotelial que induce adhesión plaquetaria y reclutamiento de monocitos y linfocitos T circulantes, con posterior liberación de citosinas y factores de crecimiento desde células inflamatorias, lo que provoca migración y proliferación de células musculares lisas, así como nueva activación de macrófagos. Esto evidencia la evolución y el comienzo de un proceso de marginalización, rodamiento, pavimentación, migración y quimiotaxis de los monocitos a partir de una lesión endotelial que suele provocar una placa de ateroma.

Los procesos que contribuyen a la aterosclerosis comienzan cuando los monocitos son reclutados hacia las paredes de las arterias y el sitio de lesión provoca una atracción irresistible de estas. La razón de este proceso de inflamación es que hay acumulación de apolipoproteínas en la capa sub-endotelial de las arterias. Por lo tanto, los fenómenos de la migración monocitaria consisten en la marginalización, rodamiento, pavimentación, migración y quimiotaxis. Ya cuando estos procesos ocurren y el monocito alcanza los espacios sub-endoteliales, es donde ocurre el fenómeno de la transformación del monocito a un macrófago.

La función primordial del macrófago es fagocitar el colesterol (LDL) en estos espacios sub-endotelial. A partir de ese paso surgen las llamadas células espumosas y por lo tanto dan lugar a la progresión de la aterosclerosis. Las células espumosas de las placas ateroma son los macrófagos que han acumulado lípidos modificados por medio de proteínas. De forma similar, las células de musculo liso también se transforman en células espumosas llenas de lípidos por ingestión de los mismos. Esto construye una barrera fibrosa para que las células espumosas sean acumuladas en una matriz denominada placa de ateroma.

La placa de ateroma es una lesión básica que posee dos componentes básicos, su cubierta fibrosa y el centro necrótico. La cubierta fibrosa está formada por células de musculo liso, macrófagos, células espumosas, linfocitos, fibras colágenas y elásticas, así como glicoproteínas. El centro necrótico es una masa desorganizada de material lipídico, cristales de colesterol, restos celulares, células espumosas cargadas de lípidos, calcio, fibrina, trombos y otras proteínas plasmáticas.

Las lipoproteínas modificadas no solo son tóxicas para las células endoteliales, las de musculo liso y los macrófagos, sino que su fijación y captación también estimulan la liberación de factores de crecimiento, citosinas y quimiocinas, que establecen un círculo vicioso de reclutamiento y activación de monocitos. Este círculo vicioso es la patología que causa primordialmente la disminución de la luz de la arteria y posteriormente un trombo ocluyente, un aneurisma, o un infarto.

Netrina-1: Su uso multifuncional

La *Netrina-1* es conocido como una molécula proteica similar a las *lamelinas*, normalmente esta proteína es expresada en los procesos embriológicos siendo un quimoatractor para los axones hacia el tubo neural durante la formación del embrión a partir de su receptor de cáncer colateral de delección o (DCC) deleted colateral cáncer. La *Netrina-1* es un modulador por la razón de que tiene función de quimo-atrayente o de quimo-repulsión (6). Un ejemplo de esta quimo-repulsión serian los macrófagos activados en la placa de ateroma y su expresión del receptor *descoordinado 5 uncoordinated 5 receptor (Unc5b)* y sus respectivos, ligando *Netrina-1*, pero a la misma vez, promoviendo quimo-atracción del musculo liso expresando receptores neo-génicos. Se ha demostrado que la función de la *Netrina-1* consiste en un fenómeno multifuncional ya que interfiere en los procesos de la angiogénesis, en la prevención de la lesión de la reperfusión isquémica, también como un biomarcador en la insuficiencia renal aguda y esencialmente en la disminución de la placa de ateroma (5).

Netrina-1: Angiogénesis

La habilidad de inducir la angiogénesis a partir de la *Netrina-1* es una forma terapéutica durante situaciones

como los infartos del miocardio o isquemia cerebral, permitiendo el flujo sanguíneo hacia los tejidos hipóxicos. Esta bien conocido que la *Netrina-1* induce a la vascularización y neuro-génesis. Por lo tanto, los procesos de la vascularización en las etapas prenatales cuentan con la presencia de *Netrina-1* pues induce las células vasculares endoteliales, por ejemplo, las células endoteliales de la aorta y las células micro-vasculares. En un mecanismo secundario a partir del complejo quimo-repulsivo de la *Netrina-1* y su receptor *Unc5b*, promueve efectos apoptóticos del endotelio para la apertura de luz vascular y suele revascularizar tejidos hipóxicos, consecuentemente esta interacción inhibe la migración de células endoteliales y contribuye a un efecto anti-angiogénesis. Por lo tanto, ocurre igual que en la placa de ateroma y para su terapia se debe efectuar un balance adecuado para su uso. Altas dosis de *Netrina-1* inhiben ciertos procesos como último fue mencionado, y dosis bajas activan el estímulo terapéutico que es necesario para la salud del ser humano.

Netrina-1: En la prevención de la lesión de reperfusión-isquémica

Cuando ocurre una disminución de la luz vascular durante la aterosclerosis los tejidos respectivos de los tejidos locales suelen recibir una disminución de sangre como la enfermedad isquémica miocárdica. Cuando en un tejido disminuye el transporte de nutrientes y de oxígeno, suele producir insuficiencia. Esta, se acompaña de una acumulación de toxinas, recargo calcídico y cambios bruscos de pH que son nocivos para el cuerpo humano. Cuando se restaura la luz vascular de un tejido isquémico en ocasiones se produce *Ischaemic-reperfusion injury (IRI)* o lesión de reperfusión-isquémica, produciendo cuadros clínicos como arritmias inducidas por reperfusión isquémica.

Cuando se administra o induce la producción de *Netrina-1* se activa su función estimulador óxido nítrico (ON) a partir del receptor DCC para promover la migración de células y la proliferación. La señal de la *Netrina-1* se conduce a partir del receptor ERK $\frac{1}{2}$ que suele estimular el tejido endotelial para la síntesis y liberación de ON. Por lo tanto, cuando la *Netrina-1* es administrada el sitio de infarto disminuye por la reapertura de los vasos. Este efecto solo ocurre durante el uso de *Netrina-1* y no ON administrado directamente en estimulación del receptor DCC. La *Netrina-1* disminuye los radicales oxidativos y su disfunción mitocondrial inducida por IRI.

Netrina 1: Como Biomarcador en el Deterioro Renal

Las lesiones renales agudas suelen ser una de las condiciones con alto riesgo de morbilidad y mortalidad. Muchas de estas suelen tornarse a una lesión crónica que es una de las causas más directas de muerte en la región occidental. Se ha descubierto que la *Netrina-1* uno

juega un papel como biomarcador durante las lesiones renales agudas. Los niveles de *Netrina-1* en los riñones suelen ser los más altos en el ser humano. Cuando ocurre una isquemia renal los niveles de *Netrina-1* suelen aumentar significativamente, específicamente en los tubos renales y en la orina. Pero cuando se comprenden los procesos de IRI ocurre una regulación disminuida de la *Netrina-1* en las células de los vasos renales y una regulación aumentada en las células de los tubos renales consecuentemente, disminuyendo los niveles en plasma. Esto evidencia la *Netrina-1* como un biomarcador en las excretas humanas o sea las orinas.

Netrina-1: Aterosclerosis

En la placa de ateroma, específicamente en el macrófago activado, hay un receptor expresado, llamado el receptor *Unc5b*, y junto a su ligando *Netrina-1* inciden en los procesos de progresión de la placa de ateroma. Este complejo, el ligando y el receptor suelen inhibir la egresión del macrófago activado fuera de la placa. Sin embargo, el Dr. Khan y sus colegas efectuaron un estudio sobre la administración a partir de un virus asociado- adeno (VSMC) que se encarga de transmitir el ADN de la *Nitrana-1* humano promoviendo síntesis del ligando (7). Incide directamente en la migración del monocito y también disminuye la progresión de la placa de ateroma; esto es dado por la inhibición de los quimocitos dirigidos a la migración de los monocitos por disrupción de la cascada de Rac1, que consecuentemente reorganiza el cito-esqueleto y la polarización celular (6). Por lo tanto, un tratamiento adecuado no se efectúa propiamente para el uso terapéutico, pero una posibilidad sería inhibir la migración de los monocitos a partir de la síntesis de *Netrina-1* in vivo y crear un antagonista *Unc5b* receptor para que la *Netrina-1* no incida en la egresión del macrófago activado por el quimo receptor 7 (CCR7) y sus respectivos ligando CCL 19 y CCL21. Aun así, los tratamientos se deberían administrar con precisión para adecuadamente promover la migración del monocito en el sitio de la lesión y activar la egresión del macrófago y dirigirlo hacia un sitio donde ella pueda ser expulsada fuera del cuerpo. Estudios han demostrado que la egresión de macrófagos fuera de las placas puede ser fatal y aun así se necesitan más estudios en cómo expulsar estos macrófagos.

En su estudio de 2012, Van Gils y sus colegas examinaron el rol de monocitos en el desarrollo de aterosclerosis, señalándolos como un punto potencial para la intervención farmacológica. Tanto es así que Gerszten y Tager publicaron en el mismo año una revisión resaltando la importancia de su trabajo (4). Estas investigaciones iniciales han provocado un gran interés en el tema y, como resultado, se han efectuado varios estudios en animales y seres humanos, examinando el efecto de ciertos fármacos sobre este proceso.

Estudios inhibiendo el reclutamiento de los monocitos a la placa de ateroma

El reclutamiento de monocitos a la pared vascular es un paso importante para el comienzo y la progresión de la aterosclerosis. Según investigaciones actuales, parece que existen varios mecanismos a través de los cuales sucede y, por eso, se han implicado unos cuantos receptores y citocinas en el proceso. Se ha demostrado por ejemplo que todos los receptores CX3CR1, CCR2 y CCR5 están implicados en este reclutamiento, aunque probablemente existen otros (8). Las citoquinas que se unen a estos receptores, también tienen un rol imprescindible. Las CCL5, CCL2 y CXCL1 son tres que actúan directamente sobre sus receptores mientras que otras, como la CCL20, interactúan de forma indirecta a través de otras moléculas (9). El receptor CCR2 y su citoquina correspondiente CCL2, son dos de los que más se han estudiado dentro de los últimos años, ya que estudios por múltiples científicos han demostrado que ratones con déficit de citoquina o de su receptor son resistentes al desarrollo de aterosclerosis (4). Todavía faltan los estudios en seres humanos, pero el uso de anticuerpos monoclonales ha resultado prometedor en ratones (10).

Estudios promoviendo el egreso de los monocitos de la placa de ateroma

Otras investigaciones recientes han propuesto que no es solo la entrada sino la salida de los macrófagos de los vasos inflamados lo que es importante en el desarrollo de la enfermedad. De hecho, el fallo de este proceso -resultando de hipercolesterolemia- contribuye significadamente a la inflamación crónica y la progresión de la placa en la aterosclerosis (10). La salida, a su vez, es dirigida por otras citoquinas quimio-atrayentes distintas de las que promueven su entrada. La citoquina CCL21, en particular, interactúa con su receptor CCR7 ubicado en la superficie de los macrófagos para promover su salida de la placa. En modelos animales, se ha demostrado que hay drogas que activan el receptor nuclear LXR y estimulan la egresión de los monocitos desde los vasos inflamados por una regulación aumentada de la expresión de CCR7 por los macrófagos (11). No se han repetido estos mismos estudios en humanos, sin embargo, se nota que la administración sistémica de agonistas del LXR puede provocar hígado graso en ratones (12).

No obstante, ha surgido un nuevo interés en las estatinas porque se ha encontrado que pueden hasta inducir la expresión de CCR7 in vivo y, así, promover la regresión de la placa a través del egreso de los monocitos (13). En un estudio por Feig, Shang y Rotlan en 2011, reportaron que tanto la atorvastatina como la rosuvastatina pueden facilitar la regresión de aterosclerosis, indicando la activación de la vía CCR7 como un mecanismo contribuyente (14).

El efecto de HDL sobre los macrófagos

Otro campo de interés es el efecto de HDL sobre el estado inflamatorio de los macrófagos, es decir sobre su activación. El control de la activación de los macrófagos se relacionaría con múltiples beneficios: una disminución en la producción de citoquinas quimio-atrayentes y la promoción del remodelaje de tejidos, influye en la quimiotaxis de otros monocitos entre otros. Existe un número limitado de estudios en seres humanos en los cuales los investigadores han manipulado los niveles de HDL y su efecto posterior sobre las placas de ateroma. En un primer estudio, a pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, los investigadores les administraron por vía intravenosa una forma artificial de HDL o un placebo una a vez a la semana durante un período de cinco semanas. Por ultrasonido intravascular, se observó una reducción significativa en el volumen de la placa de ateroma en los grupos con tratamiento combinado (alta y baja dosis) en comparación con la punta de referencia, pero ninguna diferencia con el placebo (15). En un segundo estudio de mediante infusión intravenosa se observaron resultados muy parecidos. De nuevo, pacientes de alto riesgo recibieron una infusión semanal durante 4 semanas esta vez con HDL reconstituido. Parecido al primer estudio, se observó una disminución significativa en el volumen de la placa de ateroma comparado con la punta de base, pero no con el grupo placebo (10). En este último estudio, sin embargo, el grupo de HDL reconstituido tenía un mejoramiento estadístico significativo en la caracterización de la placa y en la estenosis coronaria cuando se comparó con el grupo placebo (10). En un tercer ensayo de infusión, se les administró una única dosis de HDL humano reconstituido a pacientes experimentando aterectomias

quirúrgicas 5-7 antes del proceder. En las muestras de las placas del grupo de la infusión se observaron menos macrófagos activados además de una reducción en su tamaño cuando comparado con el grupo de control (16).

CONCLUSIONES

La causa del desarrollo de la aterosclerosis es multifactorial ya que incluye varios factores como: el estilo de vida del individuo, los factores biológicos y genéticos. La patogénesis de dicho trastorno se ve como una respuesta de inflamación crónica de la pared endotelial de la arteria frente a una lesión endotelial. La progresión de la lesión involucra la interacción de lipoproteínas modificadas, los monocitos derivados de *macrófagos*, *linfocitos T*, y los constituyentes celulares de la pared arterial. Se demostró que la proteína *Netrina-1* es un modulador clave para los procesos patológicos de la aterosclerosis que inhibe la formación de la placa ateroma. Estas proteínas junto con su receptor *Unc5b* forman parte de señales de inhibición y activación, que disminuyen la progresión de la placa de ateroma. Su uso terapéutico consiste un balance óptimo entre el ingreso de los monocitos y el egreso de los macrófagos para el futuro de las enfermedades cardiovasculares.

El uso de los anticuerpos monoclonales ha demostrado inhibición del reclutamiento de los monocitos a la placa de ateroma en ratones, la cual ha demostrado que estos juegan un rol importante en el desarrollo de aterosclerosis. Además, la manipulación de HDL sobre la activación de los macrófagos ha demostrado que su administración reduce la activación de los macrófagos y la placa de ateroma. Por lo tanto, muchos de los avances médicos están dirigidos al tratamiento de diversas patologías conducidas por estos trastornos cardiovasculares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organizations (WHO). *Cardiovascular diseases* [Internet]. 2016 [citado marzo 4 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>
2. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster J: *Robbins. Basic Pathology*. 10th. Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2017. Cap 10, p 369-378
3. Hidalgo R. Nancy, et al. *Patología general: Editorial Ciencias Médicas, La Habana, Cuba*. 2014. Cap 8, p. 149-154
4. Gerszten R. E, A. M. Tager. *The monocyte in Atherosclerosis-Should I stay or should I go now?* *N Engl J Med* 2012;366:1734-36
5. K. Layne et al. *Netrin-1 as a novel therapeutic target in cardiovascular disease: to activate or inhibit?* *Cardiovascular Research* 2018; 107:410-419.
6. Moore J. Kathryn. Fisher A. Edward. *Macrophages, atherosclerosis and the potential of netrin as a novel target for future therapeutic intervention*. National institute of health. New York, NY.2016
7. Khan JA, Cao M. Kang BY, Liu Y, Mehta JL, Hermonat PL. *Systemic human Netrin-1 gene delivery by adeno-associated virus type 8 alters leukocyte accumulation and atherogenesis in vivo*. *Gene Ther* 2011; 18:437-444.
8. Randolph GJ. *The fate of monocyte in atherosclerosis* *J Thromb Haemost*. 2009; 7(Suppl 1): 28-30
9. Jaipersad AS, Lip GY, Silverman S. *The role of Monocytes in Angiogenesis and Atherosclerosis*. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(1):1-11.
10. Feig JE. *Regression of Atherosclerosis: Insights from Animal and Clinical Studies*. *Ann Glob Health*. 2014; 80(1): 13-23.

11. Chawla A, Repa JJ, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science*. 2001; 294: 1866-70.
12. Beaven SW, Tontonoz P. Nuclear receptors in lipid metabolism: targeting the heart of dyslipidemia. *Annu Rev Med*. 2006; 57: 313-29.
13. Hilgendorf I, Swirski F, Robbins C. Monocyte Fate in Atherosclerosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35: 272-279.
14. Ghattas A, Griffiths HR, Devitt A, Lip GY, Shantsila E. Monocytes in Coronary Artery Disease and Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(17):1541-51.
15. Tardif JC, et al. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *Jama*. 2007; 297(15):1675-82
16. Camaré C, Pucelle M, Nègre-Salvayre A, Salvayre R. Angiogenesis in the atherosclerotic plaque. *Redox Biology*. 2017; 12: 18-34.

Netrina-1: Its posible therapeutic use on the development of atherosclerosis

ABSTRACT

A bibliography revision was carry out in 14 articles and two books about the pathological processes that contributes in the formation of the atherosclerosis and they valorized the effects of the *netrina-1* about the pathogen and its possible therapeutic use. The atherosclerosis is clinically important because it constitutes in the base of the pathogen of the chronic diseases that presents a high rate of morbidity and mortality in relation with whichever other disease in the occidental world. The cause of the development of the atherosclerosis is multifactorial that includes different factors like: individual lifestyle, biological factors and genetics. The past years they demonstrated that the *netrina-1* protein is a key modulator for the pathological process of atherosclerosis since it inhibits the formation of the atheroma plate. An atheroma plate is mainly a deposition of elevated cholesterol in the intimate tunic. Therefore, it has been shown that the role of monocytes in the development of atherosclerosis as well as the high-density lipoprotein administration is potential factors for therapeutic intervention. Therefore, many of the medical advances are aimed at the cure of various pathogens conducted by these cardiovascular disorders.

Key words: atherosclerosis; monocytes; macrophages; *netrina-1*.