

# A imunidade na hipertensão arterial: o papel dos linfócitos e da resposta humoral

*Immunity and hypertension: role of lymphocytes and humoral response*

*Henrique Andrade Rodrigues Fonseca<sup>1</sup>, Mariana Tamy Asoo<sup>1</sup>, Nelson Carvalho Farias Junior<sup>2</sup>*

## RESUMO

A hipertensão arterial é um dos maiores fatores de risco a eventos cérebro e cardiovasculares, com alta prevalência na população mundial. Diversos fatores podem conduzir à elevação da pressão arterial; no entanto, estudos recentes têm demonstrado o papel do sistema imune na modulação da pressão e no surgimento da hipertensão. A infiltração de células imunes nos rins provoca uma inflamação crônica que, por sua vez, altera o sistema de controle da pressão arterial. Além disso, outros estudos revelam que o sistema imune pode provocar mudanças no sistema nervoso central que podem alterar o controle da pressão arterial. Diferentes subtipos de linfócitos estão relacionados à modulação da pressão arterial, bem como à resposta humoral a antígenos que possuem a capacidade de alterar o endotélio. A resposta autoimune também se apresenta como um possível fator causador da hipertensão. Este manuscrito teve por objetivo abordar os mecanismos pelos quais os linfócitos e as respostas humorais contribuem para a modulação da pressão arterial.

## PALAVRAS-CHAVE

Anticorpos; imunidade; pressão arterial; hipertensão.

## ABSTRACT

Hypertension is a major risk factors to stroke and acute coronary syndromes events with high prevalence in the world population. Several factors can lead to high blood pressure, however recently studies have shown the role of the immune system in the pressure modulation and in the occurrence of hypertension. The infiltration of immune cells in the kidney leads to a chronic inflammation which in turn changes the blood pressure. In addition, other studies have shown that the immune system activity central nervous system with changes in blood pressure control. Subtypes of lymphocytes are related to the modulation of blood pressure and the humoral immune response to antigens which have the capacity to change the endothelium. The autoimmune response also appears as a possible causing factor of hypertension. This manuscript will address mechanisms by which lymphocytes and humoral responses contribute to the modulation of blood pressure.

## KEYWORDS

Antibodies; immunology; blood pressure; hypertension.

Recebido em: 23/06/2015. Aprovado em: 30/06/2015.

<sup>1</sup>Setor de Lípidos, Aterosclerose e Biologia Vascular, Disciplina de Cardiologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup>Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD) – Dourados (MS), Brasil.

Correspondência para: Henrique Andrade Rodrigues da Fonseca – Setor de Lípidos, Aterosclerose e Biologia Vascular, Universidade Federal de São Paulo – Rua Pedro de Toledo, 276 – CEP: 04039-030 – Vila Clementino – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: har.fonseca@yahoo.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

## INTRODUÇÃO

Em todo o mundo, cerca de um terço da população possui pressão arterial elevada, que é fator de risco para desfechos cardiovasculares, incluindo acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio, além de acometimento da função renal. Evidências apontam que o sistema nervoso simpático, as glândulas suprarrenais, o sistema cardiovascular e diversos hormônios vasoativos contribuem para a patogênese da hipertensão arterial.<sup>1</sup> No passar da última década observou-se que a infiltração de células T (linfócitos T) nos rins e nas artérias é responsável pelas mudanças nos níveis de pressão arterial,<sup>2,3</sup> e que a inflamação tem um importante componente na patogênese da hipertensão.<sup>4</sup>

Na década de 1950, análises de biópsias renais foram realizadas durante os procedimentos de simpatectomia lombar para o tratamento da hipertensão arterial e, interessantemente, os resultados revelaram uma substancial elevação de linfócitos nos rins dos pacientes com hipertensão.<sup>5,6</sup> Interessantemente, um estudo realizado por Hughson et al.<sup>7</sup> demonstrou que em indivíduos com as funções renais semelhantes e preservadas (taxa de filtração glomerular) o grau de hipertensão estava associado positivamente com a infiltração de macrófagos CD68+ nos rins, corroborando estudos prévios da década de 1950.

A infiltração e o acúmulo de células imunes nos rins, no sistema nervoso central e nas artérias são comumente observados em modelos experimentais de hipertensão arterial. Para tal, modelos de ratos espontaneamente hipertensos (SHRs, sigla da nomenclatura em inglês) apresentam uma infiltração de células imunes que precedem a hipertensão, tendo os animais com maiores infiltrados de macrófagos e linfócitos T CD4 os maiores graus de hipertensão, sugerindo, dessa forma, a relação de causa-efeito para o estabelecimento do processo inflamatório.<sup>8-10</sup>

## OS LINFÓCITOS T E HIPERTENSÃO

Com os avanços da imunologia e da tecnologia genética nos últimos anos, o papel das células T na patogênese da hipertensão passou a fazer parte de diferentes frentes de estudos.<sup>11</sup> Diversos subtipos de linfócitos T podem influenciar a pressão arterial por meio da ação das citocinas liberadas pelas células T e outras células que podem ser ativadas pelo sistema imune. As células T se originam a partir de células-tronco hematopoéticas na medula óssea e amadurecem no timo antes de migrarem para os tecidos. Com base na expressão de proteínas marcadoras de superfície, os linfócitos T podem ser classificados em diferentes subtipos, apresentando funções distintas com base nas proteínas que serão expressas. Em termos simplificados, as células T CD4+ são reconhecidas como T auxiliar (células Th) e as células T CD8+ são consideradas células T citotóxicas.<sup>12</sup>

Aproximadamente 95% de todas as células T expressam um receptor ligado à membrana, que é capaz de reconhecer

antígenos específicos, apresentados a um complexo principal de histocompatibilidade.<sup>13</sup> Os linfócitos podem ser reconhecidos como células T polarizadas (Th1, Th2, Th17) ou células T regulatórias (Treg), dependendo também das concentrações de citocinas específicas por elas expressadas.<sup>14</sup>

A diferenciação celular no contexto das células T ocorre por citocinas, como para a polarização em Th1 é por meio da IL-12, e a Th2 é induzida por IL-4, no caso da polarização em linfócito T Th17, ocorrendo por meio das citocinas IL-6 e IL-23. As células Treg são caracterizadas por atividade imunossupressora, surgindo em resposta ao TGF- $\beta$ ,<sup>14</sup> que desencadeia uma resposta imune envolvendo ativação recíproca de células inatas, tais como macrófagos e eosinófilos, assim como células B do sistema adaptativo imunológico contra um determinado agente patogênico.<sup>15</sup>

Em contraste com as evidências que sugerem um papel para linfócitos T na hipertensão experimental, a contribuição dessas células para a patogênese da hipertensão em humanos encontra maiores dificuldades de associações diretas, devido à heterogeneidade da hipertensão e aos seus fatores causadores, que também podem modular a resposta imune.<sup>16</sup>

Em pacientes hipertensos observa-se a infiltração de linfócitos nos rins, associada com o aumento dos níveis circulantes de citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-4 e IFN- $\gamma$ ).<sup>16</sup> Além disso, em condições inflamatórias crônicas, como no lúpus eritematoso ativo, em que ocorre alta atividade linfocítica, observa-se que em pacientes que não apresentam insuficiência renal ocorre maior prevalência de hipertensão arterial, quando comparados aos pacientes com lúpus controlado e aos controles sem lúpus.<sup>17</sup>

Outro importante dado neste contexto é verificado em pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV), condição em que há uma ativação imune crônica, em que os pacientes com menores níveis de linfócitos T CD4 apresentam menor prevalência de hipertensão sistólica, revelando de modo indireto a possível relação entre células T e hipertensão, visto que a introdução da terapia antirretroviral, e subsequente elevação de células CD4, substancialmente eleva os novos casos de pacientes hipertensos.<sup>18</sup> Esses achados sugerem o possível papel de respostas inflamatórias crônicas ao surgimento da hipertensão.

Corroborando os dados observacionais em pacientes com HIV, indivíduos hipertensos com doenças autoimunes que receberam tratamento para suprimir a proliferação dos linfócitos, e neste caso até com terapias anti-CD20 (terapia de redução de linfócitos B), revelam maior controle da pressão arterial, sugerindo um novo achado em relação à participação de diferentes tipos celulares do sistema imunológico na doença hipertensiva. Nesse contexto verificam-se novas especulações acerca de futuras terapias anti-hipertensivas baseadas na supressão imune.<sup>19,20</sup>

No entanto, a compreensão mecanística da forma que o linfócito T atua na hipertensão é observada em estudos com modelos experimentais, em que a ativação da célula T e sua atividade

fagocítica estão relacionadas aos mecanismos relacionados à vasoconstrição e à resistência vascular.

Estudos recentes demonstram a contribuição do superóxido ( $O_2^-$ ) produzido pela nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH-oxidase) na hipertensão arterial; e a ativação desse sistema enzimático pode se dar via angiotensina II.<sup>21</sup> O superóxido produzido pela NADPH-oxidase pode reagir com o óxido nítrico (NO), abolir sua ação vasodilatadora e, assim, conduzir à vasoconstrição.<sup>22</sup> Esse é um mecanismo que pode aumentar a resistência vascular sistêmica e elevar a pressão arterial.<sup>23</sup> Nesse sentido, a contribuição dos linfócitos está na NADPH-oxidase de membrana, assim como em receptores de angiotensina do tipo I e nos receptores de angiotensina tipo II que, ao serem ativados, estimulam sinalização proliferativa das células imunes e fagocíticas, aumentando a produção de  $O_2^-$ , porém à custa de redução na viabilidade de NO.<sup>22,24,25</sup>

Em estudos com modelos experimentais, animais que possuíam menores quantidades de linfócitos T apresentavam maior resistência à elevação da pressão sanguínea por mecanismos hipertensivos (NaCl e ativação adrenérgica), sugerindo que a perda da tolerância a hipertensão é devida à ação de linfócitos T.<sup>25</sup> Uma das especulações acerca do sal e do sistema imune se faz na polarização de células Th17, pois o NaCl ativa a via p38/MAPK e regula a atividade da *serum/glucocorticoid regulate kinase 1* (SGK1), promovendo uma cascata de sinalização intracelular para expressão do receptor da IL-23, que favorece a diferenciação do linfócito T para expressão da IL-17 (Th17), o qual atua de modo a manter um estado pró-inflamatório nos rins, além de aumentar a concentração de angiotensina tipo II por células imunes,<sup>26,27</sup> realizando, dessa forma, um sistema de retroalimentação inflamatória nos rins.

Estudos em modelos experimentais de hipertensão induzida por sal e por aldosterona revelam que a infusão de células Treg FoxP3<sup>+</sup> reduz os níveis pressóricos, com diminuição da infiltração de células T nos rins, por meio da expressão de IL-10. Dessa forma, é atribuído o papel anti-hipertensivo às células Treg.<sup>28,29</sup> Esses estudos auxiliam no entendimento de dados clínicos de pacientes em terapia com Tacrolimo que apresentam reduzida ativação do receptor de TGF- $\beta$  e FKBP12 e, conseqüentemente, redução de células CD4/FoxP3<sup>+</sup> e aumento das células CD4<sup>+</sup>/IL17<sup>+</sup>. Tais alterações fenotípicas celulares estavam acompanhadas de aumentos nos níveis de pressão arterial.<sup>30</sup> Esses achados revelam o papel do balanço entre células Th17 e Treg (IL-17/IL10) na modulação da pressão arterial e, por sua vez, da hipertensão.

#### ANTICORPOS E HIPERTENSÃO ARTERIAL

A presença de anticorpos no sangue reflete a resposta contra um determinado antígeno por meio das células B. A resposta pode ser classificada como natural (inata), que é por meio da expressão de

anticorpos IgM com baixa especificidade ao antígeno, e também resposta adaptativa com expressão de IgG, que é uma imunoglobulina específica a um determinado antígeno.<sup>31</sup>

Pacientes em estágios precoces da hipertensão arterial apresentam anticorpos IgG e IgM contra células endoteliais, revelando um possível papel da resposta humoral na patofisiologia da hipertensão.<sup>32</sup> As células endoteliais, em seus processos de apoptose, liberam micropartículas que também podem ser reconhecidas pela resposta humoral, e especialmente por anticorpos IgM que têm uma maior afinidade por lipídeos oxidados de membranas que são componentes abundantes nas micropartículas e em células senescentes.<sup>33</sup> O processo de liberação de micropartículas está implicado na elevação crônica da pressão arterial e na senescência das células endoteliais, que são mecanismos importantes para o estabelecimento da hipertensão arterial.<sup>34</sup> Dessa forma, os anticorpos naturais realizam o "clearance" do material derivado do processo apoptótico das células endoteliais e seus títulos elevados podem refletir a disfunção endotelial e também o grau da hipertensão arterial.

O processo oxidativo que contribui para o estabelecimento da hipertensão arterial<sup>35</sup> também contribui para a oxidação das partículas de LDL, que, adentrando a íntima vascular, recrutarão células imunes, iniciando o processo de aterosclerose.<sup>36</sup> O sistema humoral pode reconhecer essas partículas de LDL oxidadas de forma semelhante às células apoptóticas discutidas acima, iniciando uma resposta por anticorpos anti-oxLDL dos tipos IgG e IgM, mais especificamente contra os epítomos formados durante o processo de oxidação.<sup>37</sup> Nosso grupo demonstrou que a redução da pressão arterial pode modular a resposta humoral por IgG anti-oxLDL<sup>38</sup> e que fatores metabólicos associados à obesidade podem também modificar a resposta imune de pacientes com maior grau de hipertensão.<sup>39</sup>

Nosso grupo tem demonstrado de forma pioneira que a resposta humoral aos fragmentos peptídicos da ApoB derivados de processos de oxidação da LDL estão associados aos níveis de pressão arterial.<sup>40</sup> Nesse sentido, observou-se que o tratamento anti-hipertensivo que apresentasse melhora na função endotelial apresentava aumento na resposta humoral natural, demonstrando uma possível relação entre ativação de células endoteliais, resposta imune, processo de oxidação e hipertensão arterial.<sup>41</sup>

Interessantemente, a fragmentação da partícula de LDL no processo de oxidação libera fragmentos peptídicos que provocam disfunção endotelial<sup>42</sup> e esta, por sua vez, conduz à hipertensão arterial. Esses mesmos fragmentos peptídicos são reconhecidos pelo sistema imune humoral;<sup>43,44</sup> dessa forma, os títulos de anticorpos antifragmentos da ApoB e LDL poderão futuramente ser utilizados como ferramentas de avaliação da integridade vascular.

Outros estudos têm revelado que pacientes com hipertensão podem apresentar uma resposta de autoanticorpos contra os canais de cálcio do tipo-L. Essa resposta autoimune contribui

para um aumento de cálcio intracelular da musculatura lisa das artérias, induzindo à vasoconstrição e ao maior aumento da resistência vascular periférica,<sup>45,46</sup> estabelecendo a hipertensão arterial. Outros estudos têm apontado para um envolvimento das células Th17 nas respostas autoimunes,<sup>47,48</sup> podendo especular, em alguns casos, a hipertensão com uma doença de base autoimune, pois fatores epigenéticos poderiam desencadear essa resposta humoral a autoantígenos.

Alguns grupos têm verificado que anticorpos anti-HSPs (*heat shock proteins*) estão mais elevados em hipertensos, quando comparados a controles normotensos,<sup>49</sup> em especial a HSP70,<sup>50</sup> que possui um importante papel no recrutamento de células inflamatórias nos rins, no sistema nervoso central e na hipertensão induzida por sal.<sup>51</sup> Interessantemente, os níveis de HSPs apresentam-se aumentados em pacientes com doenças autoimunes e com hipertensão essencial; além de serem mais expressas nos rins de animais hipertensos por sal,<sup>52</sup> essas chaperonas se mostram como potenciais para alvos futuros de intervenção terapêutica para redução da pressão arterial, como também para doenças de bases autoimunes.

A função das células B e de seus anticorpos na hipertensão arterial ainda é um extenso caminho a ser explorado, visto que os estudos nesse cenário ainda estão em fases iniciais e alguns dados aparecem conflitantes.

Contudo, a resposta humoral pode ser um importante mecanismo relacionado à hipertensão arterial de difícil controle, apresentando um possível nicho a ser explorado, voltado às novas abordagens terapêuticas.

## CONCLUSÃO

É notória a participação do sistema imune na fisiopatologia da hipertensão, em especial do sistema imune adaptativo, com os subtipos de linfócitos T e mais recentemente estudos acerca das células B e seus anticorpos produzidos. Muitas evidências apontam a infiltração de células imunes nos rins, antecedendo ou suscetibilizando o processo hipertensivo. Novos estudos sobre os mecanismos imunes na hipertensão serão desenvolvidos, a fim de proporcionar novas abordagens terapêuticas baseadas na modulação da resposta imune para a redução da pressão arterial.

## REFERÊNCIAS

- Rahimi K, Emdin CA, MacMahon S. The epidemiology of blood pressure and its worldwide management. *Circ Res*. 2015;116(6):925-36.
- Ryan MJ. An update on immune system activation in the pathogenesis of hypertension. *Hypertension*. 2013;62(2):226-30.
- Harrison DG. The immune system in hypertension. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2014;125:130-38.
- Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, et al. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension*. 2011;57(2):132-40.
- Gareau RJ, Cartier GE. Histological study of 55 renal biopsies in hypertensive patients. *Union Med Can*. 1955;84(10):1134-42.
- Heptinstall RH. Renal biopsies in hypertension. *Br Heart J*. 1954;16(2):133-41.
- Hughson MD, Gobe GC, Hoy WE, et al. Associations of glomerular number and birth weight with clinicopathological features of African Americans and whites. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(1):18-28.
- Franco M, Tapia E, Bautista R, et al. Impaired pressure natriuresis resulting in salt-sensitive hypertension is caused by tubulointerstitial immune cell infiltration in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;304(7):F982-90.
- Franco M, Martínez F, Quiroz Y, et al. Renal angiotensin II concentration and interstitial infiltration of immune cells are correlated with blood pressure levels in salt-sensitive hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293(1):R251-6.
- Rodríguez-Isturbe B, Quiroz Y, Ferrebuz A, et al. Evolution of renal interstitial inflammation and NF-kappaB activation in spontaneously hypertensive rats. *Am J Nephrol*. 2004;24(6):587-94.
- Chen S, Agrawal DK. Dysregulation of T cell subsets in the pathogenesis of hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(2):8.
- Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood*. 2008;112:1557-1569.
- Zhang J, Crowley SD. Role of T lymphocytes in hypertension. *Curr Opin Pharmacol*. 2014;21C:14-19.
- Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Cellular and molecular immunology. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011.
- Nouël A, Pochard P, Simon O, et al. B-Cells induce regulatory T cells through TGF- $\beta$ /IDO production in a CTLA-4 dependent manner. *J Autoimmun*. 2015 Mar 6. Epub ahead of print.
- McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, et al. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res*. 2015;116(6):1022-33.
- Shaharir SS, Mustafar R, Mohd R, et al. Persistent hypertension in lupus nephritis and the associated risk factors. *Clin Rheumatol*. 2015;34(1):93-7.
- Seaberg EC, Muñoz A, Lu M, et al. Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. *AIDS*. 2005;19(9):953-60.
- Mathis KW, Wallace K, Flynn ER, et al. Preventing autoimmunity protects against the development of hypertension and renal injury. *Hypertension*. 2014;64(4):792-800.
- Mathis KW, Venegas-Pont M, Flynn ER, et al. Hypertension in an experimental model of systemic lupus erythematosus occurs independently of the renal nerves. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013;305(7):R711-9.
- Lob HE, Schultz D, Marvar PJ, et al. Role of the NADPH oxidases in the subfornical organ in angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension*. 2013;61(2):382-7.
- Montezano AC, Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular Noxs, and hypertension: focus on translational and clinical research. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(1):164-82.
- Guzik TJ, Marvar PJ, Czesnikiewicz-Guzik M, et al. Perivascular adipose tissue as a messenger of the brain-vessel axis: role in vascular inflammation and dysfunction. *J Physiol Pharmacol*. 2007;58(4):591-610.
- Ellsworth DC. Arsenic, reactive oxygen, and endothelial dysfunction. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015 Mar 18. Epub ahead of print.
- Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med*. 2007;204(10):2449-60.
- Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature*. 2013;496(7446):518-22.
- Wu C, Yosef N, Thalhamer T, et al. Induction of pathogenic TH17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1. *Nature*. 2013;496(7446):513-7.
- Barhoumi T, Kasal DA, Li MW, et al. T regulatory lymphocytes prevent angiotensin II-induced hypertension and vascular injury. *Hypertension*. 2011;57(3):469-76.
- Kasal DA, Barhoumi T, Li MW, et al. T regulatory lymphocytes prevent aldosterone-induced vascular injury. *Hypertension*. 2012;59(2):324-30.
- Chiasson VL, Talreja D, Young KJ, et al. FK506 binding protein 12 deficiency in endothelial and hematopoietic cells decreases regulatory T cells and causes hypertension. *Hypertension*. 2011;57(6):1167-75.
- Vinuesa CG, Chang PP. Innate B cell helpers reveal novel types of antibody responses. *Nat Immunol*. 2013;14(2):119-26.
- Frostegård J, Wu R, Gillis-Haegerstrand C, et al. Antibodies to endothelial cells in borderline hypertension. *Circulation*. 1998;98(11):1092-8.
- Tuominen A, Miller YI, Hansen LF, et al. A natural antibody to oxidized cardiolipin binds to oxidized low-density lipoprotein, apoptotic cells, and atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(9):2096-102.
- Huang PH, Huang SS, Chen YH, et al. Increased circulating CD31+/-annexin V+ apoptotic microparticles and decreased circulating endothelial progenitor cell levels in hypertensive patients with microalbuminuria. *J Hypertens*. 2010;28(8):1655-65.
- Montezano AC, Touyz RM. Oxidative stress, Noxs, and hypertension: experimental evidence and clinical controversies. *Ann Med*. 2012;44Suppl 1:S2-16.
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473(7347):317-25.
- Wu R, de Faire U, Lemne C, et al. Autoantibodies to OxLDL are decreased in individuals with borderline hypertension. *Hypertension*. 1999;33(1):53-9.

38. Brandão SA, Izar MC, Fischer SM, et al. Early increase in autoantibodies against human oxidized low-density lipoprotein in hypertensive patients after blood pressure control. *Am J Hypertens*. 2010; 23(2):208-14.
39. Fonseca HA, Fonseca FA, Monteiro AM, et al. Obesity modulates the immune response to oxidized LDL in hypertensive patients. *Cell Biochem Biophys*. 2013;67(3):1451-60.
40. da Fonseca HA, Fonseca FA, Monteiro AM, et al. Inflammatory environment and immune responses to oxidized LDL are linked to systolic and diastolic blood pressure levels in hypertensive subjects. *Int J Cardiol*. 2012;157(1):131-3.
41. Fonseca HA, Lins LC, Fonseca FA, et al. Antihypertensive therapy increases natural immunity responses in hypertensive patients. *Life Sciences*. 2015. Epub ahead of print.
42. Svensjö E, Boschcov P, Ketelhuth DF, et al. Increased microvascular permeability in the hamster cheek pouch induced by oxidized low density lipoprotein (oxLDL) and some fragmented apolipoprotein B proteins. *Inflamm Res*. 2003;52(5):215-20.
43. Soares SR, Carvalho-Oliveira R, Ramos-Sanchez E, et al. Air pollution and antibodies against modified lipoproteins are associated with atherosclerosis and vascular remodeling in hyperlipemic mice. *Atherosclerosis*. 2009;207(2):368-73.
44. Ketelhuth DF, Tonini GC, Carvalho MD, et al. Autoantibody response to chromatographic fractions from oxidized LDL in unstable angina patients and healthy controls. *Scand J Immunol*. 2008;68(4):456-62.
45. Zhou ZH, Wang J, Xiao H, et al. A novel autoantibody in patients with primary hypertension: antibody against L-type Ca<sup>2+</sup> channel. *Chin Med J (Engl)*. 2008;121(16):1513-7.
46. Bekircan-Kurt CE, DerleÇiftçi E, Kurne AT, et al. Voltage gated calcium channel antibody-related neurological diseases. *World J Clin Cases*. 2015;3(3):293-300.
47. Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, et al. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013;72Suppl 2:ii116-23.
48. Ooi JD, Kitching AR, Holdsworth SR. Review: T helper 17 cells: their role in glomerulonephritis. *Nephrology (Carlton)*. 2010;15(5):513-21.
49. Pockley AG, De Faire U, Kiessling R, et al. Circulating heat shock protein and heat shock protein antibody levels in established hypertension. *J Hypertens*. 2002;20(9):1815-20.
50. Wu T, Ma J, Chen S, et al. Association of plasma antibodies against the inducible Hsp70 with hypertension and harsh working conditions. *Cell Stress Chaperones*. 200;6(4):394-401.
51. Rodríguez-Iturbe B, Pons H, Quiroz Y, et al. Autoimmunity in the pathogenesis of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(1):56-62.
52. Mathis KW, Broome HJ, Ryan MJ. Autoimmunity: an underlying factor in the pathogenesis of hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(4):424.