

MICRORNAS COMO BIOMARCADORES DE DIAGNÓSTICO TEMPRANO EN ATEROSCLEROSIS

MICRORNAS AS EARLY DIAGNOSIS BIOMARKERS IN ATHEROSCLEROSIS

Joselyn Anabel Gavilán¹

¹ Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7426-3192>. Correo: jgavilanez0579@uta.edu.ec

Elizabeth Proaño^{2*}

² Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato. Grupo de Investigación Nutrigenx, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0185-3414>. Correo: me.proano@uta.edu.ec

* Autor para correspondencia: me.proano@uta.edu.ec

Resumen

La aterosclerosis es una patología multifactorial de progreso lento y silente en el que intervienen las células endoteliales, células musculares lisas vasculares, adipocitos, células inflamatorias y el flujo sanguíneo. Los microRNAs (miRNAs) son reguladores esenciales de las vías metabólicas inmersas en el desarrollo de esta patología por lo que se consideran potenciales predictores de severidad y dianas terapéuticas. El objetivo de este estudio es recopilar información actualizada que permita entender el rol de los miRNAs en cada uno de los componentes de la fisiopatología de la aterosclerosis, así como su utilidad como marcador en el diagnóstico temprano de la aterosclerosis. La inhibición o sobreexpresión de los miRNAs- involucrados determinan la evolución de esta patología, desde su inicio, progreso y regresión. Varios estudios confirman su expresión en cada línea celular y tejido inmerso en la fisiopatología de la aterosclerosis, no obstante, es necesario establecer relaciones entre su expresión in situ y en sangre periférica, su sensibilidad y especificidad para determinar su viabilidad en la práctica clínica.

Palabras clave: enfermedad cardiovascular; fisiopatología; predictores diagnósticos; dianas terapéuticas

Abstract

Atherosclerosis is a multifactorial pathology of slow and silent progress in which endothelial cells, vascular smooth muscle cells, adipocytes, inflammatory cells, and blood flow are involved. MicroRNAs (miRNAs) are

essential regulators of the metabolic pathways involved in the development of this pathology, whence they are considered potential predictors of severity and therapeutic targets. The objective of this study is to collect updated information that allows us to understand the role of miRNAs in each of the components of the pathophysiology of atherosclerosis, as well as their usefulness as an early diagnosis marker of atherosclerosis. The inhibition or overexpression of the miRNAs involved will determine the evolution of this pathology, from its onset, progress and regression. Several studies confirm its expression in each cell line and tissue involved in the pathophysiology of atherosclerosis, nevertheless, it is necessary to establish links between its expression in situ and in peripheral blood, its sensitivity and specificity to determine its viability in clinical practice.

Keywords: *cardiovascular disease; pathophysiology; diagnostic predictors; therapeutic targets*

Fecha de recibido: 22/05/2023

Fecha de aceptado: 14/07/2023

Fecha de publicado: 17/07/2023

Introducción

La aterosclerosis es la principal causante de daños isquémicos a nivel de corazón y el cerebro, de carácter irreversible en la mayoría de los casos. Se han identificado dos etapas para el establecimiento de estas lesiones según el inicio de los síntomas. Según Churov et al., 2019, la primera etapa es subclínica e inicia desde la infancia con un proceso lento y largo, mientras la segunda etapa clínica se presenta a la edad media con síntomas clínicos (p. 2). El proceso de formación y establecimiento de las lesiones ateromatosas a nivel de la pared vascular es de progreso lento, se lo reconoce debido a los síntomas clínicos, resultantes de la oclusión de la luz vascular por la placa ateromatosa (Jebari-Benslaiman et al., 2022).

La aterosclerosis es una enfermedad silente cuya prevalencia se determina en presencia de patologías vasculares establecidas por lo que varios estudios han dirigido su atención al estudio de poblaciones sin enfermedades coronarias conocidas, tales como, el estudio SCAPIS (Swedish Cardiopulmonary Bioimage Study); en donde, el 42,1% de los pacientes presentaron aterosclerosis coronaria silente, el 5,2% presentó estenosis significativa (>50% luz del vaso); aterosclerosis en la arteria principal izquierda, arteria descendente anterior izquierda proximal o enfermedad de 3 vasos en el 1,9% y cualquier placa calcificada en el 8,3% de los casos (Bergström et al., 2021).

Es conocida como una enfermedad multifactorial puesto que compromete múltiples vías metabólicas cuyas alteraciones predisponen a la acumulación de lípidos en los vasos sanguíneos. Existen factores aún desconocidos que pueden servir como predictores o dianas terapéuticas que permitirían la identificación temprana de la aterosclerosis y la intervención eficaz como medida de prevención ante las secuelas que su progreso supone (Churov et al., 2019). En el campo de la aterosclerosis se han identificado moléculas de miRNAs como reguladores esenciales de las vías fisiopatológicas inmersas. Los miRNAs son RNA no codificante que regulan negativamente la expresión de genes en la fase post-transcripcional al inhibir el

transporte de RNA mensajero (mRNA) o degradarlo. Se estima que el código genético humano codifica 800 tipos de miRNAs, aquellos identificados en los intrones de la codificación proteínica controlan el 30% de la codificación de estos genes que intervienen en cientos de procesos biológicos determinantes en el ciclo celular por lo que se considera un punto clave a la fisiopatología de muchas enfermedades (Bentwich et al., 2005; Churov et al., 2019; Lim et al., 2005).

Los miRNAs son transcritos en dos pasos, el primer lugar una transcripción primaria llevada a cabo por la RNA Polimerasa II a nivel del núcleo que resulta en pri-miRNAs de 70-100 nucleótidos dispuestos a manera de horquilla de doble cadena. A continuación, pri-miRNAs es escindido por Drosha-DGCR8 en dos partes desde el extremo 5' y 3' con un extremo saliente de 2 nucleótidos en el extremo 3', denominándose pre-miRNA que serán transportados al citoplasma celular mediante el Transportador Exportin 5 dependiente de GTP. En el citoplasma, la enzima RNasa III Dicer reconoce el saliente de 2 n y los escinde en un dúplex de miRNAs maduro de 19-25 nucleótidos. Dicer se une a proteínas Argonaute (AGO) y la proteína de unión a RNA sensible a Transactivación (TRBP) y forman un complejo denominado RISC. El extremo N-terminal de las proteínas AGO encajan en la doble cadena del miRNA y libera la hebra "de pasajeros" o miR-3p para permitir que el RISC se una a los RNA mensajero (mRNA) diana, los cuales corresponden a los nucleótidos 2-8 en el extremo 5', zona denominada semilla, y que se une a zonas no traducidas 3'UTR de los mRNA diana. Además, un solo miRNA puede regular de 200-300 mRNA y un mRNA puede contener hasta 40 zonas 3'UTR o sitios de unión a miRNA, lo que explica su capacidad para controlar el 60% del genoma humano (Kumar et al., 2019; Laffont & Rayner, 2017).

Varios autores muestran su interés en los miRNAs como dianas terapéuticas de intervención farmacológica (Mellis & Caporali, 2018). Existen ensayos clínicos en fase I y fase II prometedores sobre el uso de miRNA como diana de fármacos en esclerodermia (miR-29)(Maurer, 2010), el cáncer (miR-15^a y miR-16-1)(Wiemer, 2007) y el virus de la hepatitis C (miR-122-5p) (Mellis & Caporali, 2018; Solly et al., 2019).

Existen varios puntos de interacción de los miRNAs y la aterosclerosis, entre ellos, la regulación de la función de células endoteliales, senescencia y apoptosis de células endoteliales, proliferación y crecimiento de células vasculares, la retención lipídica de la pared vascular y la reacción inflamatoria local, el metabolismo del colesterol. Tomando en cuenta que los valores de miRNAs se mantienen estables en sangre y, desde la evidencia de estas interacciones, se plantea su utilidad como marcador del progreso de la aterosclerosis. Así como de la ruptura de la placa (Churov et al., 2019; Solly et al., 2019).

Se han identificado varios grupos de miRNAs con funciones específicas en la fisiopatología de la aterosclerosis, es así como, los miR-221 se encuentra disminuido en pacientes con aterosclerosis establecida, al contrario, el miR-222, miR-27b, miR-130^a, miR-210 se elevan en estos casos. Existen más de 20 tipos de miRNAs con efectos proateroscleróticos y antiateroscleróticos según su función, el proceso y la etapa metabólica de cada tejido y célula en la intervienen (Churov et al., 2019; Solly et al., 2019). Es decir, es posible armar un perfil de comportamiento de la expresión de miRNAs acorde a los procesos fisiopatológicos que desencadenan el desarrollo de aterosclerosis. Por las interacciones antes mencionadas, así como, la accesibilidad a métodos de detección de miRNAs, se considera biomarcadores con alto potencial diagnóstico y/o pronóstico de la aterosclerosis.

Materiales y métodos

Se realiza una revisión bibliográfica con artículos disponibles en las bases de datos de Pubmed, Google Scholar, Clinical Key, y Scopus. Se tomarán en cuenta los artículos relacionados con la fisiopatología de la formación de las placas ateroscleróticas y se realizará un análisis de la participación de los miRNAs en cada proceso. Además, se tomarán en cuenta revisiones sistemáticas y metaanálisis para determinar el patrón de expresión de los miRNAs durante los procesos ateroscleróticos y su importancia como diana diagnóstica, pronóstica y terapéutica en la clínica. Se consideraron estudios experimentales en animales que valoran la expresión de miRNAs en situaciones específicas. Se tomarán en cuenta artículos indexados en bases de datos en español e inglés de los últimos 5 años.

Resultados y discusión

Fisiopatología entre microRNAs y la aterosclerosis

Los miRNAs son reguladores esenciales del 60% del genoma humano y de las principales cascadas postranscripcionales de la expresión génica, por lo que su función, a menudo, coincide o compite con los efectos reguladores de las proteínas. De este modo, la alteración de cualquier tipo de miRNAs es definitorio para el desarrollo de trastornos, principalmente, neurológicos, cardiovasculares y cancerígenos (Laffont & Rayner, 2017).

Disfunción endotelial

El endotelio vascular es una capa simple de células endoteliales (CE) que forman una barrera entre la circulación sanguínea y los tejidos. En segundo lugar, se encuentra la capa luminal o capa íntima formada por colágeno y fibras elásticas, a continuación, la túnica media formada por células musculares lisas (CML), tejido elástico y colágeno. Al final, rodeando estas estructuras, se encuentra tejido conjuntivo denso o túnica adventicia (Jebari-Benslaiman et al., 2022).

El endotelio funciona como un sensor y transductor de señales que capta los cambios en la sangre circulante, tales como, estrés mecánico y concentración de sustancias y metabolitos. Como respuesta a estos cambios, la pared de los vasos es sometido a fuerzas mecánicas que regulan la homeostasis, tono e integridad vascular. Dichas fuerzas ejercidas son: la tensión de tracción por la presión arterial, el alargamiento y esfuerzo cortante de la pared, y una fuerza tangencial inducida por el flujo sanguíneo. Los cambios hemodinámicos suponen un mayor estrés mecánico en los vasos sanguíneos, fenómeno captado por los mecanosensores del endotelio que mediante la señalización bioquímica regulan la expresión génica moduladora del cambio de morfología y función del endotelio vascular, así como, de la proliferación y migración de las células musculares lisas y las células mononucleares (Jebari-Benslaiman et al., 2022).

MicroRNAs en los cambios morfológicos endoteliales

En relación con los cambios morfológicos, los vasos sanguíneos sufren cambios del tono vascular que se alternan entre vasodilatación y vasoconstricción. Estas respuestas son mediadas por moléculas como el óxido nítrico (ON) y la endotelina, respectivamente. El desequilibrio en la secreción de estas sustancias inicia la disfunción endotelial en patologías como la obesidad y aterosclerosis (Ait-Aissa et al., 2020).

La disminución del ON por la inhibición del gen que expresa su precursor, la enzima sirtuina-1 desacetilasa dependiente de NAD (SIRT1) y la sintasa endotelial de óxido nítrico (seON), respectivamente. Mientras mayor sea la obesidad, mayor será la inhibición del gen y la alteración de las vías metabólicas indirectas que intervienen en la secreción de ON, entre ellas: el estrés oxidativo, el estrés del retículo endoplásmico, la alteración de la apoptosis y la inflamación (Ait-Aissa et al., 2020; Gamez-Mendez et al., 2015; Iantorno et al., 2014; Vikram et al., 2016).

El primer punto de interacción de los miRNAs es a nivel del correspondiente al seON regulado a la baja en los cambios morfológicos del endotelio (Avogaro & de Kreutzenberg, 2005). Además, en presencia de obesidad, se evidencia la elevación del miR-24 (Meloni et al., 2013), miR-155 (Y. Lee & Im, 2021; Sun et al., 2012), miR-15b (Sun et al., 2012), miR-16, miR221/222 y miR-76 (Avogaro & de Kreutzenberg, 2005). Un segundo punto de interacción indirecta, es la regulación de las vías de señalización AKT y Caveolín 1, donde intervienen: miR-21, miR -26, miR-221/222 y miR-48; y miR-132 y miR12, respectivamente (Ait-Aissa et al., 2020).

MicroRNAs en la proliferación del endotelio

La proliferación endotelial se ve relacionada con el flujo sanguíneo estable o alterado. Cuando el flujo es estable los receptores mecánicos inducen la elevación del miR-23b que reduce la proliferación endotelial al reducir la transcripción del factor E2F-1 y de la Fosforilación de la proteína Retinoblastoma (Rb) (Kumar et al., 2019). Además, el miR-23b evita la progresión del ciclo celular al inhibir el complejo de cinasa activadora de CDK (cinasas dependientes de ciclina) que se encarga de activar el RNA polimerasa II (Kumar et al., 2019).

Al contrario, miR-27b incrementa sus valores en presencia de flujo sanguíneo estable y está encargado de regular la angiogénesis mediante los activadores y supresores de la proliferación, migración y diferenciación endotelial, así como, de la estabilidad del vaso sanguíneo. Las señales antiangiogénicas disminuyen su expresión y evita la ramificación de los vasos sanguíneos y la movilización de las células del endotelio, acción que lleva al elevar la expresión de la proteína Sprouty homólogo 2 (Spry-2) y la proteína tipo delta 4 (DII49) (Demolli et al., 2017; Kumar et al., 2019).

En la misma línea de investigación, miR-126 se encuentra en gran cantidad en las células endoteliales y está encargado de mantener la integridad vascular y regular la angiogénesis (Kumar et al., 2019). El flujo sanguíneo alterado o flujo proaterogénico disminuya la expresión de esta molécula, por lo que se considera como miRNAs antiaterogénico. Estas funciones han sido apoyadas por Zhou et al., 2013, quienes al eliminar la expresión genética de miR-126 evidenciaron la falta de formación de la neointima en un modelo de ligadura carotídea completa (p. 48). Estas funciones son llevadas a cabo mediante la influencia que miR-126 tiene sobre el ligando Notch-1 y el Homólogo tipo Delta 1 (Dlk-1) (Schober et al., 2014).

MiR-24 también está relacionado con la proliferación de células endoteliales. Zhang et al., 2015 en un estudio denominado HUVECS introdujeron plásmidos de miRNAs en las células del endotelio de venas umbilicales y, mediante ensayos de metil tiazol tetrazolio (MTT), indicaron la disminución de la proliferación celular en un 64,24% luego de 72 horas de incubación. En relación con la expresión de seON en presencia de miR-24 se redujo un 64,21% comparado al grupo de control, resultados extraídos después de 24 horas de incubación.

Por tanto, este estudio prueba que miR-24 actúa como un inhibidor de la proliferación endotelial mediante la supresión de seON (p. 4).

MicroRNA en los procesos inflamatorios endoteliales

El tejido adiposo perivascular (TAPV) contribuye a la aterosclerosis al desencadenar procesos inflamatorios, estrés oxidativo y procesos hipóxicos. En pacientes sin obesidad, el TAPV induce la vasodilatación a partir de la adiponectiva, en pacientes con obesidad este punto se ve inhibido por la expresión del receptor 1 para el Factor de Necrosis Tumoral-alfa (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6). Es decir, el tejido adiposo es un órgano endocrino y paracrino cuyas sustancias secretadas contribuyen a la resistencia vascular a la insulina y el metabolismo de carbohidratos y grasas mediante la inflamación endotelial (Iantorno et al., 2014).

La obesidad central crea un ambiente pro inflamatorio expensas de la circulación de citoquinas inflamatorias y la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo como respuesta a la producción de proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) y otras citoquinas proinflamatorias, producidas por preadipocitos y células endoteliales como el TNF- α e IL-6 (Iantorno et al., 2014). De todas las vías y moléculas que conducen la inflamación, Rask-Madsen et al., 2003, descubrieron que TNF- α inhibe los efectos estimulantes de la insulina sobre los receptores endoteliales en la captación de glucosa mediante la regulación negativa de seON y la regulación positiva de endotelina 1 (ET-1) y del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (p. 1819). Además, induce la disfunción endotelial indirectamente al estimular la lipólisis y la movilización de ácidos grasos libres. Los efectos de TNF- α han sido comprobados por varios investigadores, al inducir su bloqueo in vitro, se reconoce una mejora en los efectos estimulantes de la insulina y la reactividad vasodilatadora dependiente e independiente del endotelio. Muy probablemente los efectos de TNF- α están relacionados con el estrés oxidativo (Iantorno et al., 2014).

El miR-146a tiene una relación inversamente proporcional con el TNF- α , por tanto, suprime la respuesta inflamatoria al inhibir la expresión de TNF- α en estudios experimentales. Junto a este hallazgo, Pereira-da-Silva et al., 2021, encontraron que el miR-146a se correlacionó negativamente con la gravedad de la enfermedad arterial coronaria y la extensión de la aterosclerosis. Por tanto, se confirma los efectos ateroprotectores y antiinflamatorios de miR-146a (p. 6).

Por otro lado, los miR que son inducidos por flujo sanguíneo estable intervienen en procesos antiateroscleróticos al reducir la inflamación endotelial. Esto es respaldado por estudios en los que al inhibir miR-10a in vitro desencadena la activación de NF κ B mediante MAP3K7 y β TRC, lo que resulta en inflamación endotelial precursora de aterosclerosis. Tomando en consideración, Lee et al., 2018, profundizaron en la inducción del miR-10a mediante la administración de agonistas específicos del receptor- α del ácido retinoico (RAR α) y del receptor- α del retinoide X (RXR α), interacción que muestra prevenir la inflamación endotelial y la susceptibilidad para aterosclerosis en estudios experimentales (p. 1).

MicroRNAs en el metabolismo de los lípidos

Uno de los factores determinantes en la formación de la placa aterosclerótica es la acumulación subendotelial de lípidos de baja densidad (LDL) a nivel de arterias grandes y medianas. La ruptura de la integridad de la pared vascular desencadena reacciones inflamatorias que atraen a macrófagos y linfocitos T, encargadas de

fagocitar los lípidos intrusos convirtiéndose en células espumosas que promueven la instalación y progreso de la placa aterosclerótica y las reacciones inflamatorias y trombóticas (Churov et al., 2019).

En este punto, miR-146a tiene efectos antiateroscleróticos al inhibir la activación de la vía de señalización dependiente del receptor tipo toll (TLR-4) para retrasar la reacción inflamatoria y la acumulación de células espumosas (Churov et al., 2019). Es decir, controla al alza la expresión de citocinas proinflamatorias, que paradójicamente se acompaña de niveles reducidos de LDL y disminuye la activación endotelial al daño (Cheng et al., 2017).

MiR-125a-5p tiene actividad antiaterosclerótica al disminuir la absorción de LDL por los macrófagos y su transición a células espumosas. Además, inhibe la expresión de la proteína de unión a oxisterol-9 (ORP-9) en macrófagos anulando el estímulo quimiotáctico inducido por LDL oxidados (Chen et al., 2009).

Células musculares lisas (CML)

Frente a la lesión vascular, las células endoteliales y musculares cambian su fenotipo a uno proliferativo que crea una lesión neointimal. El fenotipo proliferativo de las CML está determinado por el miR-145, el cual es regulado a baja para evitar su función en la organización del citoesqueleto junto a miR-143 (Churov et al., 2019).

MiR-145 es suprimido por el estiramiento del 16% de la pared vascular propio del flujo sanguíneo alterado frente a otros factores determinantes de aterosclerosis. Al contrario, estudios experimentales demostraron que la sobreexpresión de este miRNA recupera parcialmente a las células musculares a su fenotipo contráctil. MiR-145 lleva a cabo su función a través de reguladores del fenotipo propios de las CVL como el factor 4 similar a Kruppel (KLF4), principal afectado de la supresión del miRNA (Hu et al., 2014).

Calcificación de las células musculares lisas

La inhibición del miR-125b por el factor de transcripción de osteoblastos SP7 (osterix) permite la diferenciación de las CML al fenotipo osteoblástico mediante el factor proteico de transcripción ETS-1 (Churov et al., 2019). Chao et al., 2019, confirmaron la participación de miR-125b en las enfermedades minerales óseas entre ellas: la osteoprotegerina, la fetuina-A y el factor de crecimiento de fibroblastos (p. 5888). Estos hallazgos son la base de la relación de este miRNA con las enfermedades cardiovasculares.

Expresión de microRNAs en pacientes con aterosclerosis

La expresión de los miRNAs dependerá de la etapa fisiopatológica de la aterosclerosis en cada familia celular involucrada como lo muestra la tabla 1 a nivel de las células endoteliales, adipocitos, células musculares lisas vasculares y células inflamatorias (Fazmin et al., 2020). Por tanto, se espera que el perfil de expresión de los miRNAs esté acorde a las etapas de formación de la placa y a la medida en que sus componentes intervengan en cada una de ellas.

Tabla 1. Expresión de los miRNAs en la fisiopatología de la aterosclerosis.

Micro-RNA	Lugar de acción	Vía metabólica	Efectos de su inhibición	Fuente
miR-155	Endotelio	Expresión seON ↓	Restaura la función endotelial	(Ait-Aissa et al., 2020)
	Tejido adiposo	Expresión TNF- α ↑	Elimina la hipertrofia e inflamación de los adipocitos	(Ait-Aissa et al., 2020)
miR-23b	Endotelio	Inhibe al factor E2F-1 y la Fosforilación de Rb	Inhibe la proliferación endotelial	(Wang et al., 2010)
miR-27b	Endotelio	↓ SrpY-2 y DII4	Regulador de la angiogénesis	(Demolli et al., 2017)
miR-126	Endotelio	↑ ligando Notch1 y Dlk-1	Integridad vascular y angiogénesis	(Schober et al., 2014)
miR-24	Endotelio	↓ seON	Inhibe la proliferación endotelial	(Zhang et al., 2015)
miR-146a	Inflamación	↓ TNF- α	Inhibe la inflamación endotelial	(Pereira-da-Silva et al., 2021)
miR-10^a	Inflamación	↓ NF κ B	Inhibe la inflamación endotelial	(D.-Y. Lee et al., 2018)
miR-146a	LDL	↓ TLR-4 ↓ NF κ B	Reduce los niveles circulantes de LDL y controla al alza las citoquinas inflamatorias.	(Cheng et al., 2017; Churov et al., 2019)
miR-125a-5p	Macrófagos	↓ ORP-9	Evita la unión de los macrófagos con LDL y su acción quimiotáctica.	(Chen et al., 2009)
miR-145	CML	↓ KLF4	Cambio del fenotipo contráctil al proliferativo de las CML	(Hu et al., 2014)
miR-125b	CML	↑ ETS-1	Diferenciación de las CML a fenotipo osteoclastico.	(Chao et al., 2019)

Fuente: Elaboración propia.

Sin embargo, en la práctica clínica, el estudio rutinario de los miRNAs de cada línea celular involucrada en la aterosclerosis no es factible. Por tanto, en base a la expresión de miRNAs in situ se puede relacionar con la determinación en sangre periférica de las moléculas circulantes (Feinberg & Moore, 2016).

Los miRNAs circulantes diagnósticos y/o pronósticos para aterosclerosis son pocos, la mayoría tienen funciones sistémicas (Kumar et al., 2019). Sin embargo, Simionescu et al., 2016, encontraron que miR-92a, miR-126 y miR-222 disminuyeron su expresión en sangre periférica en pacientes ateroscleróticos y preaterosclerótico en comparación con controles sanos (p. 5).

Se considera la expresión de los miRNAs durante la etapa clínica de la aterosclerosis, más evidente en la enfermedad coronaria. Fichtlscherer et al., 2010 tomaron en cuenta 8 pacientes con síndrome coronario (SC) estable y evaluaron los miRNAs según la línea celular: células endoteliales (miR-126, miR-17 y miR-92), células musculares lisas vasculares (miR-145) y células inflamatorias (miR-155). Todas las células mostraron la expresión reducida de estos miRNAs circulantes en plasma (p. 680).

Weber et al., 2011, determinaron la expresión de los miRNAs en sangre mediante qRT-PCR en 10 pacientes con enfermedad coronaria estable (ECE), confirmada por angiografía (oclusión >50%) y 15 pacientes sanos. Los autores identificaron una reducción en la expresión de los siguientes: miR-19a, miR-484, miR-155, miR-

222, miR-145, miR-29a, miR-378, miR-342, miR-181d, miR-150 y miR-30e-5p. No se encontró cambios en los miRNAs en pacientes sin ECE con factores de riesgo cardiaco (p. 3).

Zhu et al., 2014 midieron miR-155 mediante qRT-PCR en células mononucleares de sangre periférica y en plasma de 110 pacientes que fueron sometidos a angiografía por sospecha de enfermedad coronaria. MiR-155 fue menor en pacientes con síndrome coronario estable que en pacientes con Infarto Agudo de Miocardio (IAM). Además, esta elevación se relacionó con el daño de 2 o más arterias coronarias que con el daño de 0 a 1 (p. 1).

Los microRNAs en el diagnóstico temprano de aterosclerosis.

Los miRNAs estudiados presentan un alto potencial diagnóstico en el progreso de las enfermedades cardiovasculares, es decir, su intervención es medible desde la formación de la placa aterosclerótica hasta el desarrollo del Infarto Agudo de Miocardio, como principal consecuencia (Feinberg & Moore, 2016).

La isquemia miocárdica puede ser valorada por las enzimas cardiacas comunes como la troponina, no obstante, el cuadro clínico de angina inestable con enzimas cardiacas normales dificulta el diagnóstico y retrasa el tratamiento. Por tal motivo, los miRNAs muestran un gran beneficio como marcador diagnóstico de severidad de la isquemia del músculo cardiaco (Feinberg & Moore, 2016).

Tomando en cuenta, la participación de los miRNAs en cada etapa y componente de la aterosclerosis, (Ali Sheikh et al., 2021, mencionan que al regular un solo gen de miRNAs pro o antiaterosclerótico es posible modificar toda la evolución de la enfermedad en cuestión de prevención, regresión y reducción (p. 2). En este sentido, miR-30c-5p ha sido identificado como un factor de protección de las células endoteliales contra la fagocitosis de los macrófagos asociados a LDL. Li et al., 2018, consideran que su sobreexpresión aportaría al tratamiento de esta patología (p. 2).

A nivel de las CMV, la sobreexpresión del miR-145 reduce el tamaño de la placa aterosclerótica y la estabiliza con el incremento de colágeno y tejido fibroso que reducen las señales quimioatrayentes para los macrófagos (Zhao et al., 2015).

De igual manera, DiStefano, 2019, demostró que la inhibición de miR-143-3p suprime la expresión de ANGPTL8, una proteína relacionada con la disminución de HDL y relacionado a dislipidemia, por lo que sugiere este miRNAs como posible diana terapéutica (p. 4).

A pesar de estos hallazgos, se desconoce todos los mecanismos de acción de los miRNAs a nivel sistémico y su especificidad para un solo tejido. Su relación como marcador diagnóstico y terapéutico en las enfermedades cardiovasculares desde su origen, la aterosclerosis, crea grandes expectativas que motivan mayor investigación de sus funciones biológicas.

Conclusiones

Los miRNAs, como reguladores de la expresión génica, muestran funciones regulatorias esenciales en cada uno de los componentes de la aterosclerosis, patología precursora de enfermedades cardiovasculares. Se han identificado varios miRNAs cuya regulación al alza o a la baja representan puntos clave para ejercer sus funciones proateroscleróticas o antiateroscleróticas.

La comprensión de rol de los miRNAs en la formación temprana de la placa aterosclerótica guía la línea de investigación hacia prometedores predictores de severidad y dianas terapéuticas que en la práctica clínica ayudarán al diagnóstico temprano, a la evolución favorable y nuevos tratamientos que eviten el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y sus secuelas.

La mayoría de los estudios muestran evidencia de la expresión de los miRNAs en las líneas celulares y tejidos inmersos en la fisiopatología de la aterosclerosis. Se requiere identificar los patrones de expresión de los miRNAs in situ, es decir, en el lugar de formación de la placa aterosclerótica, en relación con su expresión en sangre periférica. Tomando en cuenta que los miRNAs son parte de la expresión génica de todas las células funcionales del cuerpo humano, es necesario identificar la sensibilidad y especificidad de los miRNAs descritos para las células endoteliales, células musculares lisas vasculares, adipocitos, células inflamatorias, como componentes fundamentales para el desarrollo de la aterosclerosis. De igual manera, se requiere identificar los factores fisiológicos internos y externos que alteran la expresión de los miRNAs que no estén relacionados con la patología estudiada.

Referencias

- Ait-Aissa, K., Nguyen, Q. M., Gabani, M., Kassan, A., Kumar, S., Choi, S.-K., Gonzalez, A. A., Khataei, T., Sahyoun, A. M., Chen, C., & Kassan, M. (2020). MicroRNAs and obesity-induced endothelial dysfunction: Key paradigms in molecular therapy. *Cardiovascular Diabetology*, *19*, 136. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01107-3>
- Ali Sheikh, M. S., Alduraywish, A., Almaeen, A., Alruwali, M., Alruwaili, R., Alomair, B. M., Salma, U., Hedeab, G. M., Bugti, N., & A.M.Abdulhabeeb, I. (2021). Therapeutic Value of miRNAs in Coronary Artery Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2021*, 8853748. <https://doi.org/10.1155/2021/8853748>
- Avogaro, A., & de Kreutzenberg, S. V. (2005). Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, *360*(1-2), 9-26. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2005.04.020>
- Bentwich, I., Avniel, A., Karov, Y., Aharonov, R., Gilad, S., Barad, O., Barzilai, A., Einat, P., Einav, U., Meiri, E., Sharon, E., Spector, Y., & Bentwich, Z. (2005). Identification of hundreds of conserved and nonconserved human microRNAs. *Nature Genetics*, *37*(7), Article 7. <https://doi.org/10.1038/ng1590>
- Bergström, G., Persson, M., Adiels, M., Björnson, E., Bonander, C., Ahlström, H., Alfredsson, J., Angerås, O., Berglund, G., Blomberg, A., Brandberg, J., Börjesson, M., Cederlund, K., de Faire, U., Duvernoy, O., Ekblom, Ö., Engström, G., Engvall, J. E., Fagman, E., ... Jernberg, T. (2021). Prevalence of Subclinical Coronary Artery Atherosclerosis in the General Population. *Circulation*, *144*(12), 916-929. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055340>
- Chao, C.-T., Yeh, H.-Y., Yuan, T.-H., Chiang, C.-K., & Chen, H.-W. (2019). MicroRNA-125b in vascular diseases: An updated systematic review of pathogenetic implications and clinical applications. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, *23*(9), 5884-5894. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14535>

- Chen, T., Huang, Z., Wang, L., Wang, Y., Wu, F., Meng, S., & Wang, C. (2009). MicroRNA-125a-5p partly regulates the inflammatory response, lipid uptake, and ORP9 expression in oxLDL-stimulated monocyte/macrophages. *Cardiovascular Research*, 83(1), 131-139. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp121>
- Cheng, H. S., Besla, R., Li, A., Chen, Z., Shikatani, E. A., Nazari-Jahantigh, M., Hammoutène, A., Nguyen, M.-A., Geoffrion, M., Cai, L., Khyzha, N., Li, T., MacParland, S. A., Husain, M., Cybulsky, M. I., Boulanger, C. M., Temel, R. E., Schober, A., Rayner, K. J., ... Fish, J. E. (2017). Paradoxical Suppression of Atherosclerosis in the Absence of microRNA-146a. *Circulation Research*, 121(4), 354-367. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.310529>
- Churov, A., Summerhill, V., Grechko, A., Orekhova, V., & Orekhov, A. (2019). MicroRNAs as Potential Biomarkers in Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(22), 5547. <https://doi.org/10.3390/ijms20225547>
- Demolli, S., Doddaballapur, A., Devraj, K., Stark, K., Manavski, Y., Eckart, A., Zehendner, C. M., Lucas, T., Korff, T., Hecker, M., Massberg, S., Liebner, S., Kaluza, D., Boon, R. A., & Dimmeler, S. (2017). Shear stress-regulated miR-27b controls pericyte recruitment by repressing SEMA6A and SEMA6D. *Cardiovascular Research*, 113(6), 681-691. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx032>
- DiStefano, J. K. (2019). Angiopoietin-like 8 (ANGPTL8) expression is regulated by miR-143-3p in human hepatocytes. *Gene*, 681, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.09.041>
- Fazmin, I. T., Achercouk, Z., Edling, C. E., Said, A., & Jeevaratnam, K. (2020). Circulating microRNA as a Biomarker for Coronary Artery Disease. *Biomolecules*, 10(10), 1354. <https://doi.org/10.3390/biom10101354>
- Feinberg, M. W., & Moore, K. J. (2016). MicroRNA regulation of atherosclerosis. *Circulation research*, 118(4), 703-720. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306300>
- Fichtlscherer, S., De Rosa, S., Fox, H., Schwietz, T., Fischer, A., Liebetrau, C., Weber, M., Hamm, C. W., Röxe, T., Müller-Ardogan, M., Bonauer, A., Zeiher, A. M., & Dimmeler, S. (2010). Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease. *Circulation Research*, 107(5), 677-684. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.215566>
- Gamez-Mendez, A. M., Vargas-Robles, H., Ríos, A., & Escalante, B. (2015). Oxidative Stress-Dependent Coronary Endothelial Dysfunction in Obese Mice. *PLOS ONE*, 10(9), e0138609. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138609>
- Hu, B., Song, J. tao, Qu, H. yan, Bi, C. long, Huang, X. zhen, Liu, X. xin, & Zhang, M. (2014). Mechanical Stretch Suppresses microRNA-145 Expression by Activating Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2 and Upregulating Angiotensin-Converting Enzyme to Alter Vascular Smooth Muscle Cell Phenotype. *PLoS ONE*, 9(5), e96338. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096338>
- Iantorno, M., Campia, U., Daniele, N., Nistico, S., Forleo, G., Cardillo, C., & Tesauro, M. (2014). Obesity, inflammation and endothelial dysfunction. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 28, 169-176.

- Jebari-Benslaiman, S., Galicia-García, U., Larrea-Sebal, A., Olaetxea, J. R., Alloza, I., Vandebroek, K., Benito-Vicente, A., & Martín, C. (2022). Pathophysiology of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(6), 3346. <https://doi.org/10.3390/ijms23063346>
- Kumar, S., Williams, D., Sur, S., Wang, J.-Y., & Jo, H. (2019). Role of flow-sensitive microRNAs and long noncoding RNAs in vascular dysfunction and atherosclerosis. *Vascular pharmacology*, 114, 76-92. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.10.001>
- Laffont, B., & Rayner, K. J. (2017). MicroRNAs in the pathobiology of atherosclerosis. *The Canadian journal of cardiology*, 33(3), 313-324. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.01.001>
- Lee, D.-Y., Yang, T.-L., Huang, Y.-H., Lee, C.-I., Chen, L.-J., Shih, Y.-T., Wei, S.-Y., Wang, W.-L., Wu, C.-C., & Chiu, J.-J. (2018). Induction of microRNA-10a using retinoic acid receptor- α and retinoid x receptor- α agonists inhibits atherosclerotic lesion formation. *Atherosclerosis*, 271, 36-44. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.010>
- Lee, Y., & Im, E. (2021). Regulation of miRNAs by Natural Antioxidants in Cardiovascular Diseases: Focus on SIRT1 and eNOS. *Antioxidants*, 10(3), 377. <https://doi.org/10.3390/antiox10030377>
- Li, P., Zhong, X., Li, J., Liu, H., Ma, X., He, R., & Zhao, Y. (2018). MicroRNA-30c-5p inhibits NLRP3 inflammasome-mediated endothelial cell pyroptosis through FOXO3 down-regulation in atherosclerosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 503(4), 2833-2840. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.08.049>
- Lim, L. P., Lau, N. C., Garrett-Engle, P., Grimson, A., Schelter, J. M., Castle, J., Bartel, D. P., Linsley, P. S., & Johnson, J. M. (2005). Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. *Nature*, 433(7027), Article 7027. <https://doi.org/10.1038/nature03315>
- Maurer, B. (2010). *MicroRNA-29, a key regulator of collagen expression in systemic sclerosis*. 6(2), 1563-1838. <https://doi.org/10.1002/art.27443>
- Mellis, D., & Caporali, A. (2018). MicroRNA-based therapeutics in cardiovascular disease: Screening and delivery to the target. *Biochemical Society Transactions*, 46(1), 11-21. <https://doi.org/10.1042/BST20170037>
- Meloni, M., Marchetti, M., Garner, K., Littlejohns, B., Sala-Newby, G., Xenophontos, N., Floris, I., Suleiman, M.-S., Madeddu, P., Caporali, A., & Emanuelli, C. (2013). Local Inhibition of MicroRNA-24 Improves Reparative Angiogenesis and Left Ventricle Remodeling and Function in Mice With Myocardial Infarction. *Molecular Therapy*, 21(7), 1390-1402. <https://doi.org/10.1038/mt.2013.89>
- Pereira-da-Silva, T., Napoleão, P., Costa, M. C., Gabriel, A. F., Selas, M., Silva, F., Enguita, F. J., Cruz Ferreira, R., & Mota Carmo, M. (2021). Association between miR-146a and Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Stable Coronary Artery Disease. *Medicina*, 57(6), 575. <https://doi.org/10.3390/medicina57060575>
- Rask-Madsen, C., Domínguez, H., Ihlemann, N., Hermann, T., Køber, L., & Torp-Pedersen, C. (2003). Tumor necrosis factor-alpha inhibits insulin's stimulating effect on glucose uptake and endothelium-

- dependent vasodilation in humans. *Circulation*, 108(15), 1815-1821. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000091406.72832.11>
- Schober, A., Nazari-Jahantigh, M., Wei, Y., Bidzhekov, K., Gremse, F., Grommes, J., Megens, R. T. A., Heyll, K., Noels, H., Hristov, M., Wang, S., Kiessling, F., Olson, E. N., & Weber, C. (2014). MicroRNA-126-5p promotes endothelial proliferation and limits atherosclerosis by suppressing Dlk1. *Nature Medicine*, 20(4), 368-376. <https://doi.org/10.1038/nm.3487>
- Simionescu, N., Niculescu, L. S., Carnuta, M. G., Sanda, G. M., Stancu, C. S., Popescu, A. C., Popescu, M. R., Vlad, A., Dimulescu, D. R., Simionescu, M., & Sima, A. V. (2016). Hyperglycemia Determines Increased Specific MicroRNAs Levels in Sera and HDL of Acute Coronary Syndrome Patients and Stimulates MicroRNAs Production in Human Macrophages. *PloS One*, 11(8), e0161201. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161201>
- Solly, E. L., Dimasi, C. G., Bursill, C. A., Psaltis, P. J., & Tan, J. T. M. (2019). MicroRNAs as Therapeutic Targets and Clinical Biomarkers in Atherosclerosis. *Journal of Clinical Medicine*, 8(12), Article 12. <https://doi.org/10.3390/jcm8122199>
- Sun, H.-X., Zeng, D.-Y., Li, R.-T., Pang, R.-P., Yang, H., Hu, Y.-L., Zhang, Q., Jiang, Y., Huang, L.-Y., Tang, Y.-B., Yan, G.-J., & Zhou, J.-G. (2012). Essential Role of MicroRNA-155 in Regulating Endothelium-Dependent Vasorelaxation by Targeting Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Hypertension*, 60(6), 1407-1414. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197301>
- Vikram, A., Kim, Y.-R., Kumar, S., Li, Q., Kassan, M., Jacobs, J. S., & Irani, K. (2016). Vascular microRNA-204 is remotely governed by the microbiome and impairs endothelium-dependent vasorelaxation by downregulating Sirtuin1. *Nature Communications*, 7(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/ncomms12565>
- Wang, K.-C., Garmire, L. X., Young, A., Nguyen, P., Trinh, A., Subramaniam, S., Wang, N., Shyy, J. Y. J., Li, Y.-S., & Chien, S. (2010). Role of microRNA-23b in flow-regulation of Rb phosphorylation and endothelial cell growth. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(7), 3234-3239. <https://doi.org/10.1073/pnas.0914825107>
- Weber, M., Baker, M. B., Patel, R. S., Quyyumi, A. A., Bao, G., & Searles, C. D. (2011). MicroRNA Expression Profile in CAD Patients and the Impact of ACEI/ARB. *Cardiology Research and Practice*, 2011, 532915. <https://doi.org/10.4061/2011/532915>
- Wiemer, E. A. C. (2007). The role of microRNAs in cancer: No small matter. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 43(10), 1529-1544. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.04.002>
- Zhang, W., Yan, L., Li, Y., Chen, W., Hu, N., Wang, H., & Ou, H. (2015). Roles of miRNA-24 in regulating endothelial nitric oxide synthase expression and vascular endothelial cell proliferation. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 405(1-2), 281-289. <https://doi.org/10.1007/s11010-015-2418-y>
- Zhao, W., Zhao, S.-P., & Zhao, Y.-H. (2015). MicroRNA-143/-145 in Cardiovascular Diseases. *BioMed Research International*, 2015, 531740. <https://doi.org/10.1155/2015/531740>

- Zhou, J., Li, Y.-S., Nguyen, P., Wang, K.-C., Weiss, A., Kuo, Y.-C., Chiu, J.-J., Shyy, J. Y., & Chien, S. (2013). Regulation of vascular smooth muscle cell turnover by endothelial cell-secreted microRNA-126: Role of shear stress. *Circulation Research*, 113(1), 40-51. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.280883>
- Zhu, G.-F., Yang, L.-X., Guo, R.-W., Liu, H., Shi, Y.-K., Ye, J.-S., & Yang, Z.-H. (2014). MicroRNA-155 is inversely associated with severity of coronary stenotic lesions calculated by the Gensini score. *Coronary Artery Disease*, 25(4), 304-310. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000088>