

# Genética del metabolismo lipídico en la biología del desarrollo de la aterosclerosis

Genetics of lipid metabolism in the developmental biology of atherosclerosis

Stefan Daniel Acosta<sup>1</sup>, Rosa Elvira Alvarez<sup>2</sup>, Astrid Lorena Urbano<sup>3</sup>

## Resumen

La aterosclerosis, constituye la primera causa de muerte en el mundo, por encima de la violencia. Dada la complejidad fisiopatológica que esta presenta, es importante reconocer las alteraciones genéticas y aterogénicas que se relacionan con su biología del desarrollo, lo cual es útil para la prevención y control de la enfermedad obstructiva de vasos sanguíneos. El patrón de herencia genético y la disponibilidad de genes candidatos, como *PCSK9*, *APOB*, *APOA5*, *APOC3*, *ApoE* y *ABCA1*, *LPA*, involucrados en la síntesis y metabolismo de lipoproteínas muestran la posibilidad de establecer biomarcadores relacionados con alteraciones en niveles plasmáticos, demostrando su asociación de riesgo en diferentes poblaciones, lo cual permite la identificación de posibles dianas terapéuticas.

**Palabras clave:** enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, colesterol, índice aterogénico, genética.

1. Universidad del Cauca, Departamento de Biología, Semillero de investigación Genética Humana Aplicada (sGIGHA), Popayán, Colombia.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6169-3193>

2. Universidad del Cauca, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Grupo de Investigación en Genética Humana Aplicada (GIGHA), Popayán, Colombia.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6507-5984>

3. Universidad del Cauca, Departamento de Biología, Grupo de Investigación en Genética Humana Aplicada (GIGHA), Popayán, Colombia.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9902-9185>

Correspondencia: [alurbano@unicauca.edu.co](mailto:alurbano@unicauca.edu.co)

## Abstract

Atherosclerosis constitutes the leading cause of death worldwide, surpassing violence. Given the physiopathological complexity it presents, it is important to recognize the genetic and atherogenic alterations associated with its development biology, which is useful for the prevention and control of obstructive vascular disease. The genetic inheritance pattern and the availability of candidate genes, such as *PCSK9*, *APOB*, *APOA5*, *APOC3*, *ApoE*, *ABCA1*, *LPA*, involved in the synthesis and metabolism of lipoproteins, show the possibility of establishing biomarkers related to alterations in plasma levels, demonstrating their risk association in different populations, which allows the identification of potential therapeutic targets.

**Keywords:** cardiovascular disease, atherosclerosis, cholesterol, atherogenic index, genetics.

## Introducción

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria que surge en el revestimiento endotelial y se desarrolla hasta transformarse en una placa de ateroma (1,2). Por tanto, es el proceso patológico aterosclerótico más frecuente de las enfermedades cardiovasculares (ECV), puede iniciar a temprana edad y permanecer subyacente y asintomática durante largos períodos (3). Los mecanismos moleculares que participan en la biología del desarrollo de la enfermedad, se han indagado empleando animales genéticamente modificados y fármacos que participan en la reducción de los niveles de lípidos, lo cual ha demostrado ser eficaz para la prevención y el tratamiento de la patología de estudio, además, la transparencia

embrionaria de algunas especies, facilita el seguimiento dinámico de diversos procesos celulares *in vivo* para la investigación en aterosclerosis (4,5).

En la última década se han logrado avances significativos en la comprensión de la arquitectura genética de la aterosclerosis (6). De tal forma, se han descrito más de 400 genes relacionados con esta enfermedad, presentes en la disfunción endotelial, rutas de la inflamación, trombosis y el metabolismo lipídico (7,8). Este último juega un papel importante en la construcción de la placa aterosclerótica donde se encuentran involucrados polimorfismos de los genes *PCSK9*, *APOB*, *APOA5*, *APOC3*, *ApoE* y *ABCA1*, *LPA*, entre otros (9,10).

Sin embargo, a pesar de estos hallazgos, persisten algunas brechas de investigación y cuestionamientos acerca de la patogénesis de la enfermedad. Por tanto, el propósito de esta revisión se centró en el esclarecimiento de la patogénesis de la enfermedad a través del reconocimiento de la genética del metabolismo lipídico involucrada en el desarrollo de la aterosclerosis.

## **Material y métodos**

Esta revisión sistemática, se realizó de acuerdo con la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) (11).

### **Fuentes de información y estrategia de búsqueda**

Se realizó una búsqueda en las bases de datos: Pubmed, Google Scholar, Science Direct. En las cuales se usaron las siguientes palabras clave en combinación con los operadores booleanos OR y AND: “aterosclerosis”, “índices aterogénicos”, “predisposición genética” y “genética del metabolismo lipídico”.

### **Criterios de inclusión y exclusión**

Se incluyeron artículos de texto completo, publicados en español o inglés en revistas indexadas en las bases de datos: Pubmed, Google Scholar y Science Direct que evi-

denciaron estudios basados en la importancia sobre la genética del metabolismo lipídico e índices aterogénicos en aterosclerosis en los años 2018-2023, además se descartaron estudios no publicados.

### **Selección de estudios y recolección de datos**

Las investigaciones fueron seleccionadas con base en una revisión de títulos, resúmenes, idioma, país, diseño del estudio y palabras claves, para determinar su relevancia en el tema de investigación.

### **Selección de datos**

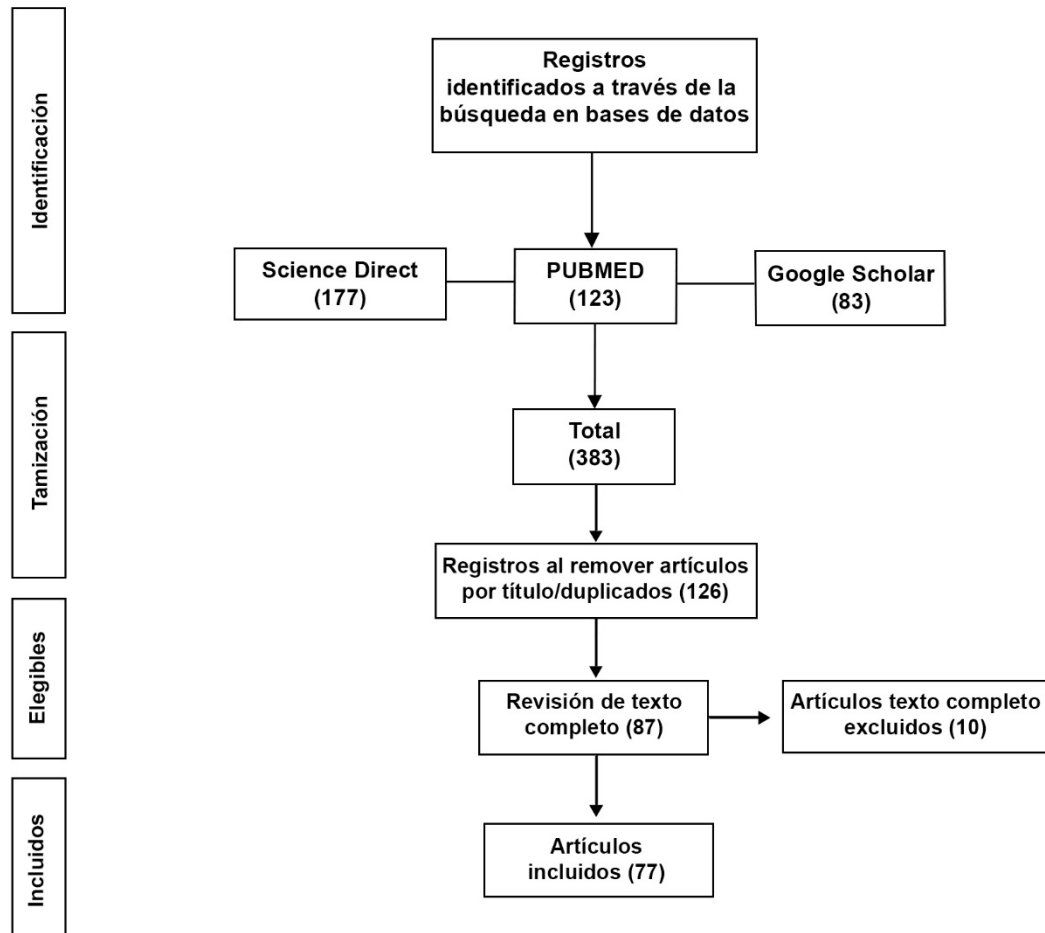
Los datos fueron recolectados por tres revisores por separado y luego agrupados en una tabla con las variables: título, año, fuente y autores.

## **Resultados**

En la revisión de las bases de datos: Pubmed, Google Scholar, Science Direct, se identificaron 383 artículos durante los últimos 5 años. Posteriormente se eliminaron los artículos duplicados y se dejaron los artículos relevantes teniendo en cuenta los títulos y resúmenes, dentro de los cuales se eligieron un total de 77 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión (figura 1).

Los principales hallazgos como: título, año, fuente, primer autor y conclusiones, se resumen en la (tabla 1) donde la infor-

mación que se extrajo se presenta de manera organizada.



**Figura 1:** Diagrama de la búsqueda bibliográfica.

**Tabla 1.** Resultados relevantes de la búsqueda bibliográfica.

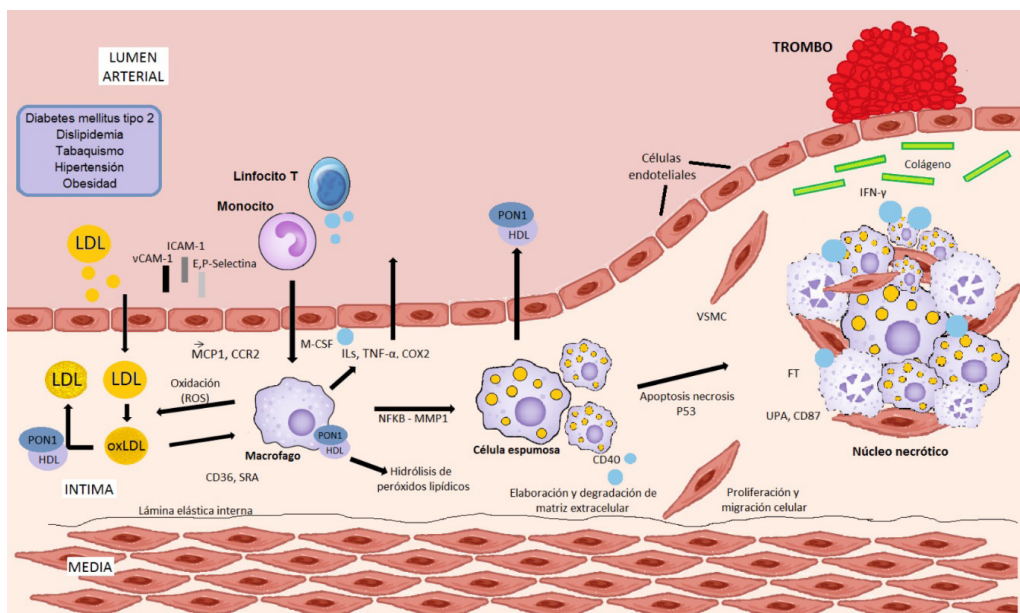
| Resultados relevantes de la búsqueda bibliográfica                                       |        |      |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título                                                                                   | Fuente | Año  | Apellido y nombre del primer autor | Conclusión                                                                                                                                                                                                                                      |
| Association between de novo lipogenesis susceptibility genes and coronary artery disease | PubMed | 2022 | Simons, Pomme                      | Los genes de susceptibilidad DNL están asociados con un mayor riesgo de CAD. Estos resultados sugieren que DNL puede estar implicado en la patogénesis de CAD y favorecerá el desarrollo de estrategias que se dirigen a NAFLD a través de DNL. |

| Resultados relevantes de la búsqueda bibliográfica                                                                                                                                                                                                             |                |      |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título                                                                                                                                                                                                                                                         | Fuente         | Año  | Apellido y nombre del primer autor | Conclusión                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| The association of functional polymorphisms in genes expressed in endothelial cells and smooth muscle cells with the myocardial infarction                                                                                                                     | PubMed         | 2019 | Li, Yilan                          | La presente investigación proporciona evidencia sobre la variación genética de <i>PECAM1</i> rs1867624 y <i>HIF1A</i> rs2057482 puede intervenir los niveles de lípidos en pacientes con infarto de miocardio.                                                                                                       |
| Meta-GWAS of PCSK9 levels detects two novel loci at <i>APOB</i> and <i>TM6SF2</i>                                                                                                                                                                              | PubMed         | 2022 | Pott, Janne                        | El estudio identificó nuevos loci genéticos con genes candidatos plausibles que afectan los niveles de PCSK9. Se observó heterogeneidad étnica en el propio locus <i>PCSK9</i> .                                                                                                                                     |
| Multiancestry Genome-Wide Association Study of Lipid Levels Incorporating Gene-Alcohol Interactions                                                                                                                                                            | PubMed         | 2019 | De Vries, Paul                     | Se identificaron 18 nuevos loci que se relacionaron significativamente con rasgos lipídicos, y estos incluyen varios loci con genes ( <i>PCSK5</i> , <i>VEGFB</i> y <i>AICF</i> ) que presentan una función en el metabolismo lipídico según la evidencia demostrada a partir de modelos celulares y experimentales. |
| G Allele of the rs1801282 Polymorphism in <i>PPARγ</i> Gene Confers an Increased Risk of Obesity and Hypercholesterolemia, While T Allele of the rs3856806 Polymorphism Displays a Protective Role Against Dyslipidemia: A Systematic Review and Meta-Analysis | PubMed         | 2022 | Li, Shujin                         | Según la serie ATCC, los niveles elevados de AIP se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de progresión rápida de la placa (RPP) sobre los factores de riesgo tradicionales en sujetos con riesgo CV de bajo a moderado.                                                                              |
| The association of the <i>PCSK9</i> rs562556 polymorphism with serum lipids level: a meta-analysis                                                                                                                                                             | PubMed         | 2019 | Chuan, Junlan                      | El metanálisis proporcionó evidencia de una asociación positiva entre rs562556 y niveles más bajos de CT y cLDL.                                                                                                                                                                                                     |
| Identifying functional non-coding variants in <i>APOA5/A4/C3/A1</i> gene cluster associated with coronary heart disease                                                                                                                                        | Science Direct | 2020 | Cui, Guanglin                      | El estudio muestra la colaboración de variantes de ADN no codificantes comunes en el grupo de genes <i>APOA5/A4/C3/A1</i> en la patogenia de la dislipidemia y el riesgo de cardiopatía coronaria.                                                                                                                   |
| The predictive value of atherogenic index of plasma in the prediction of cardiovascular events; a fifteen-year cohort study                                                                                                                                    | Science Direct | 2021 | Sadeghi, Masoumeh                  | El estudio proporcionó pruebas de que AIP como un factor independiente para la predicción de desarrollar ECV.                                                                                                                                                                                                        |
| Atherogenic index of plasma and the risk of rapid progression of coronary atherosclerosis beyond traditional risk factors                                                                                                                                      | Science Direct | 2021 | Won, Ki Bum                        | Según la serie CCTA, los niveles elevados de AIP se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de progresión rápida de la placa (RPP) sobre los factores de riesgo tradicionales en sujetos con riesgo CV de bajo a moderado                                                                               |

| Resultados relevantes de la búsqueda bibliográfica                                                                            |                |      |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título                                                                                                                        | Fuente         | Año  | Apellido y nombre del primer autor | Conclusión                                                                                                                                                                                                                                       |
| Genetic variation and intestinal cholesterol absorption in humans: A systematic review and a gene network analysis            | Science Direct | 2022 | Mokhtar,Fatma                      | En la investigación se identificaron variantes genéticas en <i>ABCG5</i> , <i>ABCG8</i> , <i>ABO</i> , <i>APOE</i> , <i>LDLR</i> , <i>MTTP</i> y <i>NPC1L1</i> que se relacionaron con la absorción intestinal del colesterol.                   |
| The LDL-C/ApoB ratio predicts major cardiovascular events in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease | Science Direct | 2021 | Si, Yueqiao                        | Los resultados muestran que la relación cLDL/ApoB es un predictor significativo de MACE. Por lo tanto, puede utilizarse como un parámetro para mejorar la evaluación del riesgo en pacientes que presentan aterosclerosis clínicamente evidente. |

De acuerdo a la literatura revisada, la aterosclerosis es una enfermedad que afecta las paredes arteriales, inducida por lípidos e inicia en gran medida por la acumulación de ciertas lipoproteínas plasmáticas (12,13),

incluido el colesterol LDL, el cual consta de un único polipéptido principal, APOB y ésteres de colesterol unidos por una monocapa de fosfolípidos. (figura 2).



**Figura 2. Fisiopatología de la aterosclerosis.** La acción de los factores de riesgo causa la entrada de las LDL a la íntima, donde se oxidan por la interacción con las EROs; la interacción de factores de crecimiento y citocinas, inducen la expresión de moléculas de adhesión; las cuales participan en el reclutamiento de monocitos, que posteriormente migran a la íntima donde son transformados en macrófagos. Finalmente, la constante formación y acumulación de células espumosas desencadena el establecimiento de la estría grasa y posterior la placa de ateroma. CAM: moléculas de adhesión celular; FT: factor tisular; ILs: interleuquinas; LDL: lipoproteína de baja densidad; MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos; M-CSF: factor estimulador de colonias de macrófagos; MMP: metaloproteinasas; UPA: activador del plasminógeno tipo urocinasas; VSMC: células musculares lisas. **Fuente:** modificado de (14).



El incremento en los niveles del colesterol LDL está relacionado directamente con la aterosclerosis. Además, estudios en hipercolesterolemia familiar han demostrado que el aumento de LDL en el metabolismo del colesterol es ocasionado por mutaciones del receptor de LDL. Así mismo, diversos estudios muestran que polimorfismos en los genes: *PCSK9* y *APOB*, juegan un papel importante en la fisiopatología de la aterosclerosis (15–17). También, se ha confirmado que los niveles altos de LDL pueden estar controlados por alelos del gen *ApoA* y del gen *LPA*, lo cual puede estar asociado con un aumento de la enfermedad coronaria aterosclerótica. Por otra parte la proteína Lp(a) constituye uno de los marcadores de arterias coronarias ateroscleróticas (CAD) correlacionado con altas concentraciones de LDL, soportando un patrón de herencia distinto en diferentes grupos raciales (18–20). De igual importancia, en un estudio se evidencio que el polimorfismo *APOA5*–1131T>C contribuye a la enfermedad de CAD, obesidad y niveles de lípidos séricos (21).

Por otro lado, se conoce que los niveles de lipoproteína plasmática se encuentran mediados por diferencias de sexo y factores genéticos (22). Donde, las cifras de la aterosclerosis son distintas por sexo; por ejemplo, las mujeres presentan riesgo a ECV durante la menopausia por pérdida de hormonas ateroprotectoras, especialmente, sobre la séptima década de la vida en relación con

los hombres quienes desde la quinta década de la vida manifiestan el riesgo (23). Por otra parte, estudios recientes indican que el haplotipo del cromosoma Y con el gen *UTY* incrementa el riesgo a ECV (14).

Una herramienta comúnmente utilizada para estudiar variaciones genéticas relacionadas a una enfermedad, es hacer uso de estudios de asociación del genoma completo (GWAS) (24), que ha sido adoptado por numerosos grupos de investigación y ha arrojado resultados prometedores. En cuanto a estudios GWA que incluyen arterias coronarias humanas, se ha identificado que el gen *TCF21* promueve la desdiferenciación, proliferación y migración de células musculares lisas en un papel protector de la enfermedad coronaria por acumulación de placas ateroscleróticas (25–27). Del mismo modo, GWAS ha permitido identificar genes candidatos como *ATF3*, el cual se encuentra relacionado con inflamación vascular promotora de aterosclerosis. También, se ha confirmado que *ATF3* media los efectos antiinflamatorios del HDL en macrófagos (28–30). De igual forma, el uso de tecnologías basadas en CRISPR-Cas9 permite realizar ediciones específicas y permanentes del genoma (31,32), efectuandose pruebas moleculares que permiten eliminar la expresión de *PCSK9* en el hígado que es encargado de la regulación del receptor LDL, mostrando una reducción en el 60% de su valor (33). En síntesis los estudios de asociación genética humana durante los

últimos 15 años han proporcionado nuevos conocimientos sobre la base de la genética común de la aterosclerosis y sus factores de riesgo, que incluyen: características moleculares como los niveles de lípidos circulantes (34).

## Discusión

Comprender la biología del metabolismo de los lípidos ha recibido mucha atención debido a la importancia de los lípidos para la salud metabólica. Donde, análisis genéticos imparciales, como los estudios de asociación del genoma completo, han demostrado ser increíblemente efectivos para descubrir nuevas regiones del genoma asociadas con la patogenia de la enfermedad arterial coronaria, dislipidemia y aterosclerosis (35).

Según estudios hasta la fecha, la fisiopatología subyacente exacta de la aterosclerosis no se conoce por completo. Sin embargo, cada vez hay más pruebas de que los factores genéticos juegan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad aterosclerótica. En primer lugar, estudios previos de asociación basados en la familia, han demostrado que la heredabilidad de la aterosclerosis es de aproximadamente el 50 %, igualmente, se ha encontrado que una historia familiar positiva es un fuerte factor de riesgo independiente para la aterosclerosis. En segundo lugar, estudios previos de asociación de todo el genoma han confirmado

que más de 60 loci están correlacionados con el riesgo de aterosclerosis, lo que sugiere que la detección de variantes causales comunes puede estar asociada con esta enfermedad. En conjunto, estos resultados demuestran que la predisposición genética a la aterosclerosis es importante en el desarrollo y progresión de la enfermedad (36).

En este punto, aunque la aterosclerosis tiene una etiología multifactorial, las anomalías lipídicas son un factor de riesgo importante para ECV (37,38). De hecho, estudios poblacionales han probado que los niveles elevados de cLDL y la *APOB*, están relacionados al riesgo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos. En efecto, la retención de lipoproteínas que contienen *APOB* en la pared arterial es un evento temprano clave que desencadena la respuesta inflamatoria y promueve el desarrollo de aterosclerosis (39). Por consiguiente, la progresión de esta enfermedad se vincula a la disposición y persistencia de factores como la genética, la hematopoyesis clonal, la hipertensión, el sedentarismo causado por la obesidad o la diabetes mellitus tipo 2 (40).

Respecto a *PCSK9*, diversos estudios muestran que participa en mecanismos adicionales que operan en varios puntos a lo largo de la progresión de la aterosclerosis. La formación de placas ateroscleróticas, la carga de lípidos y la formación de células espumosas están influenciadas por receptores de macrófagos clave que se expresan



y regulan por *PCSK9*. Asimismo, el reclutamiento de células inflamatorias, la liberación de citocinas proinflamatorias y la desestabilización de la placa se correlacionan con la expresión de *PCSK9*, que también es un regulador de la inflamación vascular (41). Igualmente, numerosos estudios han demostrado la existencia de funciones adicionales en varias etapas de la aterosclerosis, estimulando la activación plaquetaria, el reclutamiento de leucocitos y la formación de coágulos, para ayudar en el desarrollo de placa aterosclerótica y la trombosis (42). De la misma forma, varios estudios definen las funciones de *APOE* en el metabolismo de los lípidos, donde han revelado que *APOE* interviene en la captación hepática de lipoproteínas ricas en triglicéridos de densidad muy baja e intermedia, así como en restos de quilomicrones. En las arterias, *APOE* ayuda a liberar el colesterol de las células espumosas junto con *APOA1*. Además, *APOE* disminuye la aterosclerosis en la hiperlipidemia. De manera similar los niveles bajos de *APOC3* se han relacionado con un perfil de lípidos plasmáticos saludables de estudios en poblaciones considerables, incluido el estudio Framingham, el estudio Heart y el estudio Verona Heart, demostrando que la reducción de *APOC3* tiene efectos cardioprotectores (43,44).

Hasta el momento, se han encontrado más de 50 loci con variantes de secuencia de ADN comunes vinculadas a cLDL, cHDL

y/o triglicéridos mediante estudios de asociación de todo el genoma. Donde solo el 10% de la variabilidad en la población se explica por la variación genética en estos loci, lo que indica que todavía hay una gran cantidad de determinantes que deben aclararse. Entre estos genes, ha ido aumentando la evidencia del conocido grupo de genes *APOA5/A4/C3/A1*, que afecta la expresión génica e influye en el metabolismo de las lipoproteínas, lo que contribuye a la dislipidemia. Además, los resultados actuales confirman que el grupo de genes *APOA5/A4/C3/A1* contiene variantes genéticas que confieren el riesgo de trastorno de los lípidos y cardiopatía coronaria (45).

Dentro de la literatura, múltiples estudios sugieren el valor del índice aterogénico del plasma como predictor de hígado graso, obesidad y diabetes. Donde estas asociaciones están relacionadas con el estrés oxidativo, la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y los mecanismos relacionados con la aterosclerosis, los cuales son factores de riesgo comunes para la enfermedad cardiovascular. En un estudio se examinaron 14 artículos de siete países diferentes, con un total de 40.902 participantes. Según el análisis cuantitativo, hubo un aumento en una unidad de índice aterogénico del plasma y se asoció con mayores probabilidades de desarrollar CAD (OR 2,11; IC del 95%: 1,65–2,69;  $P < 0,001$ ;  $I^2 = 98\%$ ) (46). Similar a esto, otros estudios han conectado el índice aterogénico del plasma con el desarrollo de calcificación coronaria (47,48).

Para un estudio de cohorte de mujeres posmenopáusicas que se sometieron a una angiografía coronaria, se demostró que el análisis de regresión univariada, el odds ratio (OR) no ajustado fue de 1,8 (IC del 95 %: 1,47–2,27,  $p < 0,001$ ) y después de ser ajustado por varios factores de riesgo se descubrió que el índice aterogénico del plasma sigue siendo un factor de riesgo importante para CAD; OR= 1,5 (IC del 95 %: 1,23–1,95,  $p < 0,001$ ) (49).

Adicionalmente, se ha observado que otros marcadores de diagnóstico como los cocientes CT/cHDL y cLDL/cHDL permiten una predicción más precisa de la propensión a desarrollar enfermedad aterosclerótica a lo largo del tiempo, junto a técnicas antropométricas sencillas, revelan vulnerabilidades a diversas enfermedades cardiometabólicas. Donde se ha descubierto que sirven como un indicador temprano del inicio de la arteriosclerosis y el daño endotelial potencial (50). Ya que permiten la identificación temprana de las patologías que predisponen al desarrollo de enfermedades cardiovasculares. De hecho, la presencia de sobrepeso y obesidad se ha relacionado con aumentos en estos índices. En este sentido, diversos artículos sostienen que en sujetos con obesidad abdominal suelen coexistir trastornos del perfil lipídico, lo que da lugar al desarrollo de dislipemia aterogénica (51).

Finalmente, los estudios sobre la genética del metabolismo lipídico permiten carac-

terizar la predisposición genética y los posibles genes candidatos relacionados a la aterosclerosis, lo cual potencia un acercamiento a la comprensión de la etiología de la enfermedad.

## Conclusión

De acuerdo a las investigaciones se cree que la patogenia de la enfermedad aterosclerótica está significativamente influenciada por factores genéticos, sin embargo, no hay que desconocer la sinergia con factores de riesgo y estilos de vida que unidos proporcionan una visión general en el reconocimiento de la genética del metabolismo lipídico durante el desarrollo de la aterosclerosis, lo cual contribuirá a la prevención, pronóstico y diagnóstico de la condición de estudio.

## Agradecimientos

- Grupo de Investigación en Genética Humana Aplicada (GIGHA).
- Línea de investigación de Enfermedades Crónicas No Transmisibles.
- Universidad del Cauca (Departamentos de: Biología y Ciencias Fisiológicas).
- Bióloga Gyselle Acosta (Ilustración científica).
- Proyecto: “Determinación Social del Síndrome Metabólico en una Población de Trabajadores del Municipio de

Popayán” ID-5694 de la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad del Cauca.

### **Declaración de conflictos de interés**

Los autores declaran que no existen conflictos de interés al redactar el manuscrito.

### **Financiación**

Convocatoria 002 de Doctorados para Profesores Nacionales de la beca de Innovación Cauca-Colfuturo.

### **Referencias**

1. Guijarro C, Cosín-Sales J. Colesterol LDL y aterosclerosis: evidencias. *Clínica e Investig en Arterioscler*. 2021 May 1;33:25–32.
2. Saigusa R, Winkels H, Ley K. T cell subsets and functions in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Aug 25];17(7):387–401. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32203286/>
3. Song P, R Fowkes FG, Rudan I, Cai Y, Rahimi KD, Zhu Y, *et al.* Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Artic Lancet Glob Heal* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 25];8:721–50. Available from: [www.thelancet.com/lancetgh](http://www.thelancet.com/lancetgh)
4. Fan J, Watanabe T. Atherosclerosis: Known and unknown. *Pathol Int* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Aug 24];72(3):151–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35076127/>
5. Holtzman NG, Kathryn Iovine M, Liang JO, Morris J. Learning to Fish with Genetics: A Primer on the Vertebrate Model *Danio rerio*. *Genetics* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2023 Aug 24];203(3):1069–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27384027/>
6. Shuvalova YA, Kaminnaya V, Kaminni AI. Contribution of Interleukin-6 system genes polymorphisms to the development of coronary atherosclerosis. *Gene*. 2023 Apr 20;861:147253.
7. Campedelli FL, e Silva KSF, Rodrigues DA, Martins JVM, Costa IR, Lagares MH, *et al.* Polymorphism of the gene eNOS G894T (Glu298Asp) in symptomatic patients with atherosclerosis. *Genet Mol Res* [Internet]. 2017 May 4 [cited 2023 Jun 25];16(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28481400/>
8. Meng H, Ruan J, Yan Z, Chen Y, Liu J, Li X, *et al.* New Progress in Early Diagnosis of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2023 Aug 25];23(16). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36012202/>
9. Yurtseven E, Ural D, Baysal K, Tokgözoğlu L. An Update on the Role of PCSK9 in Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2020 Sep 1;27(9):909–18.
10. Chow Y-L, Teh LK, Chyi LH, Lim LF, Yee CC, Wei LK. Lipid Metabolism Genes in Stroke Pathogenesis: The Atherosclerosis. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2020 Jun 14 [cited 2023 Jun 26];26(34):4261–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32534558/>
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al.* Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Jun 26];74(9):790–9. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es-declaracion-prisma-2020-una-guia-articulo-S0300893221002748>
12. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, *et al.* Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020 Dec 22 [cited 2023 Aug 25];76(25):2982–3021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309175/>
13. Ley K. Inflammation and Atherosclerosis. *Cells* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Aug 25];10(5). Available from: [pmc/articles/PMC8156496/](https://pmc/articles/PMC8156496/)
14. Charla E, Mercer J, Maffia P, Nicklin SA. Extracellular vesicle signalling in atherosclerosis. 2020 [cited 2023 Aug 24]; Available from: [www.elsevier.com/locate/cellsig](http://www.elsevier.com/locate/cellsig)

15. Kong P, Cui ZY, Huang XF, Zhang DD, Guo RJ, Han M. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Aug 25];7(1). Available from: [/pmc/articles/PMC9033871/](https://pmc/articles/PMC9033871/)
16. Momtazi-Borojeni AA, Sabouri-Rad S, Gotto AM, Pirro M, Banach M, Awan Z, *et al.* PCSK9 and inflammation: a review of experimental and clinical evidence. *Eur Hear J - Cardiovasc Pharmacother* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2023 Aug 25];5(4):237–45. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz022>
17. Gupta M, Blumenthal C, Chatterjee S, Bandyopadhyay D, Jain V, Lavie CJ, *et al.* Novel emerging therapies in atherosclerosis targeting lipid metabolism. <https://doi.org/10.10180/1354378420201764937>. 2020 Jun 2;29(6):611–22.
18. Que X, Hung M-Y, Yeang C, Gonen A, Prohaska TA, Sun X, *et al.* Oxidized phospholipids are proinflammatory and proatherogenic in hypercholesterolaemic mice. 2018 [cited 2023 May 12]; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0198-8>
19. Assini JM, Clark JR, Youssef A, Xing C, Doerfler AM, Park SH, *et al.* High levels of lipoprotein(a) in transgenic mice exacerbate atherosclerosis and promote vulnerable plaque features in a sex-specific manner. *Atherosclerosis*. 2023 May 30.
20. Marco-Benedí V, Cenarro A, Laclaustra M, Larrea-Sebal A, Jarauta E, Lamiquiz-Moneo I, *et al.* Lipoprotein(a) in hereditary hypercholesterolemia: Influence of the genetic cause, defective gene and type of mutation. *Atherosclerosis*. 2022 May 1;349:211–8.
21. Çoban N, Özüynük AS, Erkan AF, Ekici B, Kaşit M, Ünaltuna NE. Association of APOA5-1131T>C polymorphism with obesity in coronary artery disease. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2020 Jul 1;48(5):461–71.
22. Graham SE, Clarke SL, Wu K-HH, Kanoni S, M Zajac GJ, Ramdas S, *et al.* The power of genetic diversity in genome-wide association studies of lipids. [cited 2023 May 12]; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04064-3>
23. Man JJ, Beckman JA, Jaffe IZ. Sex as a Biological Variable in Atherosclerosis. *Circ Res* [Internet]. 2020 Apr 24 [cited 2023 May 12];1297–319. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCRESAHA.120.315930>
24. Erbilgin A, Civelek M, Romanoski CE, Pan C, Hagopian R, Berliner JA, *et al.* Identification of CAD candidate genes in GWAS loci and their expression in vascular cells. *J Lipid Res*. 2013 Jul 1;54(7):1894–905.
25. Wirka RC, Wagh D, Paik DT, Pjanic M, Nguyen T, Miller CL, *et al.* Atheroprotective roles of smooth muscle cell phenotypic modulation and the TCF21 disease gene as revealed by single-cell analysis. *Nat Med* 2019 258 [Internet]. 2019 Jul 29 [cited 2023 Jun 26];25(8):1280–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-019-0512-5>
26. Nagao M, Lyu Q, Zhao Q, Wirka RC, Bagga J, Nguyen T, *et al.* Coronary Disease Associated Gene TCF21 Inhibits Smooth Muscle Cell Differentiation by Blocking the Myocardin-Serum Response Factor Pathway. *Circ Res* [Internet]. 2020 Feb 2 [cited 2023 Aug 25];126(4):517. Available from: [/pmc/articles/PMC7274203/](https://pmc/articles/PMC7274203/)
27. Örd T, Óunap K, Stolze LK, Aherrahrou R, Nurminen V, Toropainen A, *et al.* Single-Cell Epigenomics and Functional Fine-Mapping of Atherosclerosis GWAS Loci. *Circ Res* [Internet]. 2021 Jul 7 [cited 2023 Aug 25];129(2):240. Available from: [/pmc/articles/PMC8260472/](https://pmc/articles/PMC8260472/)
28. Wang Y, Gao H, Wang F, Ye Z, Mokry M, Turner AW, *et al.* Dynamic changes in chromatin accessibility are associated with the atherogenic transitioning of vascular smooth muscle cells. [cited 2023 May 12]; Available from: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab347>
29. Xu Y, Li Y, Jadhav K, Pan X, Zhu Y, Hu S, *et al.* Hepatocyte ATF3 protects against atherosclerosis by regulating HDL and bile acid metabolism. *Nat Metab* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Aug 25];3(1):59. Available from: [/pmc/articles/PMC7856821/](https://pmc/articles/PMC7856821/)
30. Wu J, Huang Y, Zhou X, Xiang Z, Yang Z, Meng D, *et al.* ATF3 and its emerging role in atherosclerosis: a narrative review. *Cardiovasc Diagn Ther* [Internet]. 2022 Dec 16 [cited 2023 Aug 25];12(6):926–42. Available from: [/pmc/articles/PMC9808109/](https://pmc/articles/PMC9808109/)
31. Siew WS, Tang YQ, Kong CK, Goh BH, Zacchigna S, Dua K, *et al.* Harnessing the Potential of CRISPR/Cas in Atherosclerosis: Disease Modeling and Therapeutic Applications. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Aug 2 [cited 2023 Aug 25];22(16):15. Available from: [/pmc/articles/PMC8395110/](https://pmc/articles/PMC8395110/)

32. Nasrallah A, Sulpice E, Kobaisi F, Gidrol X, Rachidi W. CRISPR-Cas9 Technology for the Creation of Biological Avatars Capable of Modeling and Treating Pathologies: From Discovery to the Latest Improvements. *Cells* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2023 Aug 25];11(22). Available from: /pmc/articles/PMC9688409/
33. Musunuru K, Chadwick AC, Mizoguchi T, Garcia SP, DeNizio JE, Reiss CW, *et al.* In vivo CRISPR base editing of PCSK9 durably lowers cholesterol in primates. *Nat* 2021 5937859 [Internet]. 2021 May 19 [cited 2023 Jun 26];593(7859):429–34. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03534-y>
34. Levin MG, Rader DJ. Polygenic risk scores for dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease: Progress toward clinical implementation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023 May 1;37(3):101702.
35. Ha EE, Van Camp AG, Bauer RC. Genetics-Driven Discovery of Novel Regulators of LipidMetabolism. *Curr Opin Lipidol* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Jun 26];30(3):157. Available from: /pmc/articles/PMC6681899/
36. Liu Y, Cheng J, Guo X, Mo J, Gao B, Zhou H, *et al.* The roles of PAI-1 gene polymorphisms in atherosclerotic diseases: A systematic review and meta-analysis involving 149,908 subjects. *Gene.* 2018 Oct 5;673:167–73.
37. Tamarit García JJ. Atherogenic indices: usefulness as predictors of cardiovascular disease. *Clínica e Investig en Arterioscler (English Ed.* 2022 Sep 1;34(5):269–70.
38. Ruiz-León AM, Lapuente M, Estruch R, Casas R. Clinical Advances in Immunonutrition and Atherosclerosis: A Review. *Front Immunol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Aug 25];10(APR):837. Available from: /pmc/articles/PMC6491827/
39. Linton MF, Yancey PG, Davies SS, Jerome WG, Linton EF, Song WL, *et al.* The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. *Science (80- )* [Internet]. 2019 Jan 3 [cited 2023 Jun 26];111(2877):166–86. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343489/>
40. Khatana C, Saini NK, Chakrabarti S, Saini V, Sharma A, Saini R V., *et al.* Mechanistic Insights into the Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Atherosclerosis. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 26];2020. Available from: /pmc/articles/PMC7512065/
41. Luquero A, Badimon L, Borrell-Pages M. PCSK9 Functions in Atherosclerosis Are Not Limited to Plasmatic LDL-Cholesterol Regulation. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2021 Mar 23 [cited 2023 Jun 26];8:639727. Available from: /pmc/articles/PMC8021767/
42. Barale C, Melchionda E, Morotti A, Russo I. PCSK9 Biology and Its Role in Atherothrombosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Jun 26];22(11):5880. Available from: /pmc/articles/PMC8198903/
43. Striukova E V., Maksimov VN, Ragino YI, Polonskaya Y V., Murashov IS, Volkov AM, *et al.* Polymorphisms in the CETP, APOC3 and APOE genes in men with unstable atherosclerotic plaques in the coronary arteries. *Meta Gene.* 2021 Feb 1;27:100847.
44. Mokhtar FBA, Plat J, Mensink RP. Genetic variation and intestinal cholesterol absorption in humans: A systematic review and a gene network analysis. *Prog Lipid Res.* 2022 Apr 1;86:101164.
45. Cui G, Tian M, Hu S, Wang Y, Wang DW. Identifying functional non-coding variants in APOA5/A4/C3/A1 gene cluster associated with coronary heart disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2020 Jul 1;144:54–62.
46. Ulloque-Badaracco JR, Hernandez-Bustamante EA, Alarcon-Braga EA, Mosquera-Rojas MD, Campos-Aspajo A, Salazar-Valdivia FE, *et al.* Atherogenic index of plasma and coronary artery disease: A systematic review. *Open Med* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Jun 26];17(1):1915. Available from: /pmc/articles/PMC9730543/
47. Chainchel Singh MK, Abdul Rashid SN, Abdul Hamid S, Mahmood MS, Feng SS, Mohd Nawawi H, *et al.* Correlation and assessment of coronary artery luminal stenosis: Post-mortem computed tomography angiogram versus histopathology. *Forensic Sci Int.* 2020 Mar 1;308.
48. Nam JS, Kim MK, Nam JY, Park K, Kang S, Ahn CW, *et al.* Association between atherogenic index of plasma and coronary artery calcification progression in Korean adults. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2020 Jul 2 [cited 2023 Jun 26];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32615982/>

49. Guo Q, Zhou S, Feng X, Yang J, Qiao J, Zhao Y, *et al.* The sensibility of the new blood lipid indicator--atherogenic index of plasma (AIP) in menopausal women with coronary artery disease. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2020 Feb 24 [cited 2023 Jun 26];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32093690/>
50. Willeit P, Tschiderer L, Allara E, Reuber K, Seekircher L, Gao L, *et al.* Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 100 667 Patients. *Circulation*. 2020 Aug 18;142(7):621–42.
51. García Muñoz A, Melo Buitrago P, Rodríguez Arcila M, Silva Zambrano D, García Muñoz A, Melo Buitrago P, *et al.* Índices aterogénicos y composición corporal en cadetes de una escuela de formación militar colombiana. *Sanid Mil* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 26];76(1):13–8. Available from: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1887-85712020000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1887-85712020000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es)