

## **Papel de la epigenética en la aterosclerosis y sus enfermedades consecuentes**

Role of epigenetics in atherosclerosis and its consequent diseases

Claudia Alemañy Díaz-Perera<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3438-9195>

Georgia Díaz-Perera Fernández<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7843-4755>

Eduardo Alemañy Pérez<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5002-7664>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Centro Nacional de Genética Médica. Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Centro de Investigaciones y Referencias de Aterosclerosis de La Habana. Cuba.

<sup>3</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [klaudia20792@gmail.com](mailto:klaudia20792@gmail.com)

### **RESUMEN**

**Introducción:** La aterosclerosis es una enfermedad de origen multifactorial, que se agrava a consecuencia de un medio ambiente adverso y de estilos de vida no saludables. Esto conlleva a modificaciones epigenéticas en cada individuo, las cuales son muy dinámicas, variables y no constituyen cambios permanentes en la expresión de los genes. Lo anterior permite el establecimiento de estrategias de prevención encaminadas a la modificación de estos factores ambientales y, por lo tanto, a la modificación de la expresión de los genes a través de los mecanismos epigenéticos.

**Objetivo:** Describir la relación de la epigenética con la aterosclerosis y sus enfermedades consecuentes.

**Métodos:** Se realizó un estudio de investigación documental. La búsqueda y selección de documentos se hizo en internet, a través de palabras clave. Se organizó la búsqueda en tres secciones epigenética, aterosclerosis y sus enfermedades consecuentes, en artículos o

investigaciones. Para la priorización de los documentos, se consideró fecha de publicación y relevancia del contenido a criterio del autor. Se seleccionaron 34 documentos.

**Conclusiones:** La epigenética ofrece explicaciones sobre cómo la dieta, los factores ambientales y el estilo de vida pueden influir en la aparición y progresión de la enfermedad, y cómo las alteraciones pueden ser transmitidas a las siguientes generaciones sin que existan modificaciones en las secuencias de ADN. Asimismo, aporta información acerca de cómo influyen estas transformaciones en la transmisión y desarrollo de enfermedades crónicas como la aterosclerosis y sus enfermedades consecuentes.

**Palabras clave:** aterosclerosis; enfermedades consecuentes de la aterosclerosis; epigenética; metilación; ARN no codificantes.

## ABSTRACT

**Introduction:** Atherosclerosis is a disease of multifactorial origin, which is aggravated as a result of an adverse environment and unhealthy lifestyles. This leads to epigenetic modifications in each individual, which are very dynamic, variable and do not constitute permanent changes in the expression of genes. This allows the establishment of prevention strategies aimed at the modification of these environmental factors and, therefore, at the modification of the expression of genes through epigenetic mechanisms.

**Objective:** To describe the relationship of epigenetics with atherosclerosis and its consequent diseases.

**Methods:** A documentary research study was conducted. The search and selection of documents was done on the Internet, through keywords. The search was organized into three sections in articles or researches: epigenetics, atherosclerosis and its consequent diseases. For the prioritization of the documents, the date of publication and relevance of the content were considered at the discretion of the author. 34 documents were selected.

**Conclusions:** Epigenetics offers explanations on how diet, environmental factors and lifestyle can influence the onset and progression of the disease, and how alterations can be transmitted to subsequent generations without modifications in DNA sequences. It also provides information about how these transformations influence the transmission and development of chronic diseases such as atherosclerosis and its consequent diseases.

**Keywords:** atherosclerosis; diseases resulting from atherosclerosis; epigenetics; methylation; Non-coding RNAs.

Recibido: 23/07/2020

Aceptado: 29/10/2020

## Introducción

La aterosclerosis se puede interpretar como “la respuesta defensiva obligada del tejido conectivo de la pared arterial ante una agresión permanente”.<sup>(1)</sup> Es la principal causa de las enfermedades cardiovasculares. Es una enfermedad multifactorial, sistémica y multifocal, que se origina a partir de la pérdida gradual de la función endotelial con lo cual se disparan mecanismos proinflamatorios y protrombóticos en la pared arterial. Es una enfermedad crónica de la pared arterial y la causa subyacente de la mayoría de los eventos cardiovasculares. Los órganos afectados generalmente son el corazón, con el desarrollo de enfermedad arterial coronaria; el cerebro, con la presentación de accidente cerebrovascular; y los miembros inferiores, con la manifestación de enfermedad arterial periférica.<sup>(1,2,3)</sup>

La aterosclerosis es un proceso gradual que va progresando desde la primera o segunda década de la vida, hasta la aparición de manifestaciones clínicas en décadas posteriores.<sup>(1)</sup>

Las enfermedades multifactoriales o complejas, de las cuales forman parte la aterosclerosis y sus enfermedades consecuentes, son aquellas que necesitan de la interacción de múltiples factores genéticos y diferentes factores ambientales para su aparición. Actualmente, la causalidad genética, no se concibe sin la interacción con los factores ambientales, que cambian la expresión genómica temporal o permanentemente, objeto de estudio de la Epigenética. Estos cambios no directos a las secuencias codificantes confieren una visión dinámica del ácido desoxirribonucleico (ADN) en interacción, modificación y adaptación constantes al medio, que dejan huellas, incluso, desde la etapa preconcepcional y prenatal.<sup>(4)</sup> Cuando *Waddington* acuñó, en 1939, el término epigenética, *Watson* y *Crick* todavía no habían propuesto la estructura de la doble hélice para la molécula de ADN, publicada más tarde en 1953, en la revista *Nature*. Sin embargo, lo que lo llevó a *Waddington* a utilizar este

término era la influencia entre el medio ambiente y el genotipo llevando a la constitución de un “epigenotipo”. *Waddington* la definió como “el estudio de todos los eventos que llevan al desenvolvimiento del programa genético del desarrollo” o el complejo “proceso de desarrollo que media entre genotipo y fenotipo”. Actualmente se define como epigenética al estudio de los cambios en la función de los genes que son heredables por mitosis y meiosis, que no entrañan una modificación en la secuencia del ADN y que pueden ser reversibles.<sup>(5,6)</sup>

A través de investigaciones se ha llegado a la conclusión de que la aterosclerosis es una enfermedad de origen multifactorial, que se agrava a consecuencia de un medio ambiente adverso y de estilos de vida no saludables. Esto conlleva a modificaciones epigenéticas en cada individuo, las cuales son muy dinámicas, variables y no constituyen cambios permanentes en la expresión de los genes. Esto permite el establecimiento de estrategias de prevención encaminadas a la modificación de estos factores ambientales y por lo tanto a la modificación de la expresión de los genes a través de los mecanismos epigenéticos.

Es evidente que las enfermedades consecuentes de la aterosclerosis son prevenibles, sobre todo si se implementan estrategias de prevención dirigidas al control de los factores de riesgo y el establecimiento de un estilo de vida que promueva la salud, desde edades tempranas. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) las enfermedades con aterosclerosis como característica patológica fundamental están en los primeros lugares de severidad.

La Asociación Americana del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés) reportó que, en 2017, 17,9 millones de muertes fueron causadas por enfermedades cardiovasculares (ECV), esto representó un 14,5 % más que lo reportado en 2006. Son responsables actualmente del 31 % de todas las muertes en el mundo. Se espera que para el 2030 sean la causa de más de 22,2 millones de muertes. Estos datos posicionan a la aterosclerosis no solo como un problema clínico también como un problema económico importante. Las ECV y las cerebrovasculares se encuentran ocupando los primeros lugares en las causas de muerte e incapacidad en la población actual. Las cardiovasculares son responsables del 24,18 % de las muertes en Cuba.<sup>(7,8,9,10)</sup>

Los avances en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades consecuentes de la aterosclerosis representan elevados costos para los sistemas sanitarios. La prevención es la única forma de reducir este creciente gasto, además de aportar un beneficio indiscutible que es mejorar el estado de salud y la calidad de vida de la población. Debido a la precocidad con

que se presentan las lesiones, así como por el hecho que muchos de los hábitos se instauran en la infancia y primeros años de vida, las acciones tendientes a evitar el establecimiento de los riesgos en la infancia y adolescencia son fundamentales en la reducción de estas enfermedades. En este sentido la epigenética funge como una herramienta clave para la implementación de estrategias más personalizadas e individualizadas que favorezcan la prevención de la aterosclerosis y sus enfermedades consecuentes.

En Cuba, según la literatura consultada y el conocimiento disponible, no existen investigaciones relacionadas con la aterosclerosis y la epigenética. Varios autores han abordado el tema de la aterosclerosis, pero desde un punto de vista clínico y social. Esta revisión tuvo el propósito de describir la relación de la epigenética con la aterosclerosis y sus enfermedades consecuentes.

## Métodos

Se realizó un estudio de tipo investigación documental. La búsqueda y selección de materiales se realizó en internet, a través de palabras clave. Se consultó la base de datos de Scopus, MEDLINE (a través de su motor de búsqueda PubMed), la Red de revista científicas Redalyc, la plataforma digital y base de datos ScienceDirect, la biblioteca electrónica SciELO y la plataforma de búsqueda y descubrimiento ScienceOpen.

Se organizó la búsqueda en tres secciones: epigenética, aterosclerosis y sus enfermedades consecuentes, y su presencia en artículos o investigaciones. Para la priorización de los documentos recuperados, se consideró la fecha de la publicación y la relevancia del contenido a criterio de los autores. Se seleccionaron 34 documentos que cumplían con ser publicados en los últimos 10 años (2010- 2020), de ellos 25 tenían fecha entre 2015- 2020.

## Epigenética

Los mecanismos epigenéticos tienen una función clave en el desarrollo, no solo por el control de la diferenciación celular, sino, además, porque registra señales del medioambiente en condiciones fisiológicas, patológicas y durante el envejecimiento.<sup>(11)</sup> Así mismo, aumentan las evidencias que muestran cómo modificaciones en los patrones epigenéticos durante los

primeros años de vida condicionan el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas no heredables.

Hasta el momento se han descrito tres mecanismos epigenéticos fundamentales: metilación/desmetilación del ADN (mecanismo más estudiado), modificación química de las histonas (metilación/desmetilación, acetilación/desacetilación), y los ácidos ribonucleicos (ARN) no codificantes (*microARNs [miR]*, *long non coding RNAs” [lncRNAs]*). Todos ellos, fundamentalmente los procesos de metilación y los ARN no codificantes, se han relacionado con la aterosclerosis y se reconoce su papel en la epigenética en el desarrollo de esta enfermedad.<sup>(12,13)</sup>

Uno de los primeros mecanismos descubiertos y estudiados es la metilación de la citosina de los pares de nucleótidos citosina-guanina del ADN. El proceso de metilación se produce fundamentalmente en el proceso de mitosis celular como parte del proceso de diferenciación. Un ejemplo sorprendente es el caso del cromosoma X en mamíferos femeninos. Tempranamente en el desarrollo, uno de los cromosomas X se inactiva, mientras el otro permanece activo. Esto ocurre por procesos de metilación y desmetilación del ADN.<sup>(6)</sup>

La metilación del ADN se lleva a cabo por diferentes ADNmetiltransferasas en citosinas seguidas por guaninas (dinucleótidos CpGs). Estos dinucleótidos son abundantes en las regiones promotoras de muchos genes, y su hipermetilación suele acompañarse de una disminución de la expresión génica. Como consecuencia de la metilación los genes no se transcriben o expresan (ADN → ARN).

Se debe aclarar que en algunos casos esto es normal y está programado (un animal *knockout*, o sea con ausencia, para ADNmetiltransferasa es inviable). Por ejemplo, ocurre durante la diferenciación celular para que se expresen determinados genes y otros no. Los transposones son secuencias de ADN que se copian y se insertan en nuevas localizaciones en el genoma y si bien tenemos más de un millón de estos en cada una de nuestras células, el fenómeno de transposición prácticamente no ocurre ya que provocaría numerosas mutaciones y una forma para que esto no suceda es que los transposones se encuentren metilados.<sup>(5)</sup>

## Epigenética y aterosclerosis

La epigenética aporta elementos sobre cómo la dieta, los factores ambientales y el estilo de vida, pueden inducir a aberraciones en la expresión genética, alterando los patrones de

metilación a nivel nuclear. Los procesos relacionados con la expresión y supresión de genes pueden basarse en el estado de metilación del ADN. Un gen hipermetilado no puede ser transcrito. Estos cambios en la expresión de los genes pueden durar toda la vida del individuo e incluso transmitirse a las siguientes generaciones.

La importancia de la metilación como factor contribuyente en la patogénesis de la aterosclerosis fue demostrada en un estudio que vinculó la hipermetilación general del ADN en células inflamatorias de sangre periférica, con la predisposición e historia natural de la aterosclerosis. Evidencia reciente demuestra que procesos epigenéticos tales como la metilación del ADN juega un papel importante en la progresión de la placa de ateroma y en la susceptibilidad a la enfermedad.<sup>(14,15,16)</sup>

Las anormalidades de la metilación están ligadas a diferentes enfermedades tales como cáncer, enfermedades autoinmunes y aterosclerosis. Investigaciones de metilación de ADN en pacientes con aterosclerosis demostraron que existe un perfil característico de metilación de ADN, y hacen énfasis en las diferentes vías y genes implicados en la enfermedad.<sup>(17,18,19,20,21)</sup>

La metilación del ADN, un importante mecanismo epigenético, modula la expresión de los genes que están conectados con la aterosclerosis y la inflamación. Alteraciones en la metilación del ADN se han asociado con un perfil de inflamación crónica característico en estas enfermedades. Algunas investigaciones documentan que esta condición inflamatoria está asociada con hipermetilación del ADN. Otros análisis posteriores mostraron que la hipermetilación del ADN está conectada con un incremento en la mortalidad de las enfermedades relacionadas con la aterosclerosis.<sup>(22)</sup>

El origen de enfermedades metabólicas, consecuentes de la aterosclerosis como la hipertensión arterial o la resistencia a la insulina y la diabetes en el adulto, se ha relacionado con el exceso de nutrición materna. La evidencia de estudios en animales y humanos indican que la obesidad materna aumenta el riesgo para la descendencia en el desarrollo de la obesidad y la alteración de la composición corporal en la infancia y la edad adulta. Además, también tiene un impacto en la salud cardiometabólica de la descendencia con la desregulación del metabolismo de la glucosa y homeostasis de la insulina, y el desarrollo de la hipertensión y disfunción vascular.

Estas alteraciones en la descendencia se deben, al menos en parte, a las modificaciones epigenéticas que persisten durante la vida adulta. La sobrealimentación neonatal alterará los patrones de metilación del ADN de la región promotora del hipotálamo del principal neuropéptido anorexígeno, proopiomelanocortina.<sup>(23)</sup> Estudios recientes muestran que las dietas ricas en grasa y azúcar, así como la obesidad, se asocian con cambios en los patrones de metilación del ADN, que afecta a la región promotora de distintos genes implicados en la homeostasis energética en hígado, como la ácido graso sintasa.<sup>(24)</sup>

La apolipoproteína E (ApoE) es una glicoproteína sintetizada en el hígado que juega un papel fundamental en el catabolismo de los triglicéridos y el colesterol. El gen APOE está localizado en el cromosoma 19q13.2, codifica una proteína multifuncional que está fuertemente implicada en dos enfermedades inflamatorias: aterosclerosis y alzheimer. En modelos de animales para aterosclerosis, ratones con expresión nula de APOE presentan una acumulación de ateromas en la aorta luego de ser alimentados de manera crónica con dietas ricas en colesterol.<sup>(25,26,27)</sup>

En una investigación se demostró que niveles clínicamente relevantes de homocisteína (Hcy) pueden elevar las concentraciones en plasma de éster de colesterol, colesterol (*free cholesterol*), y colesterol total. Tratamiento de monocitos primarios humanos con estos niveles de Hcy disminuyen la expresión y los niveles de proteínas de ApoE. Estos resultados proponen que la hipermetilación del ADN de ApoE, la cual es instigada por altos niveles de Hcy, puede jugar un rol importante en la expresión de ApoE en la aterosclerosis.<sup>(28,29,30)</sup> Esto sugiere la implicación de mecanismos epigenéticos en la regulación de la expresión de este gen, que pudieran participar, en dependencia de sus niveles de expresión, como factor protector o como factor predisponente para estas enfermedades. No obstante, se necesita continuar el estudio de su implicación en la patogénesis de la enfermedad.

La epigenética ha tenido una trayectoria interesante en el contexto de la biología y la biomedicina. La literatura científica reciente de epigenética cardiovascular está dedicada a los esfuerzos para describir el epigenoma de la lesión aterosclerótica y por controlar la progresión del ateroma a través de la administración de modificadores epigenéticos. Hasta la fecha del estudio, se habían realizado trabajos independientes que demuestran de manera convincente que el ADN de la pared vascular aterosclerótica está hipermetilado y que la inhibición bioquímica de las ADNmetiltransferasas disminuye el tamaño del ateroma.<sup>(31)</sup>



Otro mecanismo estrechamente vinculado con los procesos epigenéticos es el de pequeños ARN no codificadores denominado miR que son importantes en la regulación de la activación y silenciamiento de los genes. Estos funcionan en estrecha relación con la metilación del ADN y las modificaciones de la cromatina.<sup>(6)</sup>

Se entiende como gen la “secuencia de ADN necesaria para dar un polipéptido o un ARN funcional”.<sup>(5)</sup> Se cree que existen alrededor de 20 000 genes que dan ARN codificantes, o sea se traducirán en polipéptidos. Sin embargo, se calcula que alrededor de otros 5000 genes que corresponden a ARN no codificantes. Dentro de estos hay unos 1300 que son miR de aproximadamente 22 nucleótidos, de ahí su nombre. Estos miR se aparean por complementariedad con los ARN mensajeros (mRNA) que se traducirán en proteínas. Como consecuencia el mRNA se degrada o se impide su traducción y el resultado es una menor síntesis proteica. Un mismo miRNAs se puede aparear a diversos mRNAs (se cree que regulan al 30 % de los mRNA totales).<sup>(5)</sup>

El tema de los lncRNA, ARN no codificantes de más de 200 nucleótidos, es más complejo y sus funciones son varias, principalmente la regulación de la expresión de genes y la inactivación del cromosoma X en la mujer, en diferentes estudios se han descrito como reguladores del fenotipo vascular. Entre los lncARN se destaca Fendrr, CHRF, Anril, o Malat1 que regulan procesos tales como la expresión génica cardíaca, la diferenciación de miocitos, la hipertrofia cardíaca, la angiogénesis o la susceptibilidad a enfermedad cardiovascular.<sup>(5)</sup>

En los últimos años se ha ido describiendo el papel importante que los miR juegan en las enfermedades cardiovasculares, no solo como moléculas implicadas en la patogenia de los diferentes fenotipos cardiovasculares, sino también como posibles biomarcadores de riesgo y progresión de enfermedades cardíacas. El interés en el estudio de los miR ha permitido que se hayan relacionado con muchos de los procesos o mecanismos básicos implicados en el desarrollo de arteriosclerosis.

Se ha demostrado que los miR funcionan como controladores clave de la expresión génica, y, por lo tanto, de la funcionalidad, de los diferentes tipos celulares implicados en la aterosclerosis (células endoteliales, células musculares lisas vasculares, monocitos y macrófagos). Además, se implican en el control de procesos tales como la inflamación, el metabolismo cardíaco y lipoproteico, la biosíntesis y captación de colesterol, el remodelaje

cardíaco, la disfunción endotelial, la angiogénesis o en la diferenciación, migración y proliferación celular.<sup>(31)</sup>

Se ha descrito que tanto miR-33a como miR-324 reprimen la expresión de diferentes genes implicados en el eflujo de colesterol como por ejemplo ABCA1. De manera que, tanto la inhibición de miR-33, como el déficit del gen en ratones, aumenta los niveles de colesterol HDL, atenúan la progresión de arteriosclerosis y aumentan su regresión.<sup>(32,33)</sup> Además de regular dianas intracelulares, se ha descrito que los miR están presentes en sangre a concentraciones fisiológicamente significativas. Está mucho más estudiado el papel de los miR circulantes como biomarcadores específicos de enfermedad. Los niveles de expresión en sangre o en plasma de miR específicos están alterados de manera significativa en diferentes enfermedades cardiovasculares como el infarto agudo de miocardio o la insuficiencia cardíaca, así como en obesidad, hipertensión y diabetes mellitus tipo 2.<sup>(31,34)</sup>

Se encuentra bien establecido que los mecanismos epigenéticos tienen una función clave en el desarrollo, no solo controlando la diferenciación celular, sino además registrando señales del medioambiente en condiciones fisiológicas, patológicas y durante el envejecimiento.<sup>(11)</sup>

Evidencias que van en aumento, muestran cómo modificaciones en los patrones epigenéticos durante los primeros años de vida condicionan el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas no heredables, como la aterosclerosis y sus enfermedades consecuentes. La herencia de las modificaciones epigenéticas se da en dos niveles. El primero se refiere a la transmisión de estos cambios a través de la división mitótica de las células en el proceso de diferenciación celular. El segundo corresponde a los cambios epigenéticos que pueden también transmitirse de una generación a otra a través de la meiosis.<sup>(6)</sup>

La posibilidad de que caracteres adquiridos puedan transmitirse a la descendencia tiene una importancia de consecuencias difíciles de prever tanto en la herencia de enfermedades y de patrones de comportamiento como en la comprensión de la evolución. Las modificaciones de la secuencia del ADN han sido denominadas clásicamente “mutaciones” y a las modificaciones epigenéticas “epimutaciones”.<sup>(6)</sup> La programación epigenética define el estado de expresión de los genes (estado epigenético). Este puede ser alterado por diversas condiciones ambientales que influirán en el fenotipo de un organismo y en su comportamiento. Así, las epimutaciones, al ser influidas por el ambiente y ser reversibles,

abren un amplio campo para intervenciones de prevención y tratamiento para enfermedades crónicas tales como la aterosclerosis y sus enfermedades consecuentes.

Es indiscutible que se hace necesario continuar el estudio de esta temática fomentando el progreso de la investigación en epigenética haciendo énfasis en la relación de las modificaciones químicas a nivel del epigenoma con los factores ambientales que rodean al individuo. Pues este tipo de estudio está demostrando que juega un papel importante en la clínica cardiovascular y en el tratamiento y prevención de estas enfermedades.

## Conclusiones

La epigenética ofrece explicaciones sobre cómo la dieta, los factores ambientales y el estilo de vida pueden influir en la aparición y progresión de la enfermedad, y cómo las alteraciones pueden ser transmitidas a las siguientes generaciones sin que existan modificaciones en las secuencias de ADN. Asimismo, aporta información acerca de cómo influyen estas transformaciones en la transmisión y desarrollo de enfermedades crónicas como la aterosclerosis y sus enfermedades consecuentes, donde se han encontrado evidencias de metilación del ADN y presencia de microARN, que predisponen a la aparición de la enfermedad, y, en algunos casos, pueden ser utilizados como biomarcadores de enfermedades.

## Referencias bibliográficas

1. Alemañy Díaz-Perera C, Díaz-Perera Fernández G, Ferrer Arrocha M, Alemañy Pérez E, Ramírez Ramírez H. Señales ateroscleróticas tempranas en adolescentes entre 10 y 19 años aparentemente sanos. Rev. Cuba. de Medicina Gen. Integral. 2020 [acceso 01/07/2020];36(2). Disponible en: <http://www.revngi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/1148>
2. Portilla EC, Muñoz W, Sierra CH. Genes y variantes polimórficas asociadas a la enfermedad cardiovascular. Rev Colomb Cardiol. 2014 [acceso 01/07/2020];21(5):318-26. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120563314000254>
3. Papageorgiou N, Briasoulis A, Androulakis E, Tousoulis D. Imaging Subclinical

- Atherosclerosis: Where Do We Stand? *Curr Cardiol Rev.* 2017 [acceso 01/07/2020];13(1):47-55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5324316/pdf/CCR-13-47.pdf>
4. de León N. La Genética Clínica, de la observación a su aplicación. *Revista Cubana de Pediatría.* 2014 [acceso 01/07/2020];86(1):1-4. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312014000100001](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312014000100001)
5. Juvenal G. Epigenética: vieja palabra, nuevos conceptos. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2014 [acceso 01/07/2020];51:66-74. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1851-30342014000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-30342014000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
6. Bedregal P, Shand B, Santos M, Ventura-Juncá P. Aportes de la epigenética en la comprensión del desarrollo del ser humano. *Rev Med Chile.* 2010 [acceso 01/07/2020];138:366-372. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872010000300018&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872010000300018&script=sci_arttext)
7. Poznyak AV, Wu W-K, Melnichenko AA, Wetzker R, Sukhorukov V, Markin AM, *et al.* Signaling Pathways and Key Genes Involved in Regulation of foam Cell Formation in Atherosclerosis. *Cells.* 2020 [acceso 08/03/2020];9(3). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/3/584>.
8. Zhou J, Zhang C, Wu X, Xie Q, Li L, Chen Y, *et al.* Identification of genes and pathways related to atherosclerosis comorbidity and depressive behavior via RNA-seq and bioinformation analysis in ApoE<sup>-/-</sup> mice. *Ann Transl Med.* 2019 [acceso 08/03/2020];7(23). Disponible en: <http://atm.amegroups.com/article/view/32829/html>
9. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update. *Circulation.* 2020 [acceso 06/03/2020];141(9):e139-596. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000757>
10. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadística de Salud. Anuario Estadístico de Salud Cuba 2018. Ed. 47. La Habana: ONEI; 2019.
11. Krause B, Castro-Rodríguez J, Uauy R, Casanello P. Conceptos generales de epigenética: proyecciones en Pediatría. *Rev Chil Pediatr.* 2016 [acceso 26/04/2020];87(1):4-10. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062016000100002](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062016000100002)

12. Khyzha N, Alizada A, Wilson MD, Fish JE. Epigenetics of Atherosclerosis: Emerging Mechanisms and Methods. *Trends Mol Med*. 2017 [acceso 08/03/2020];23(4):332-47. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28291707>
13. Xu S, Pelisek J, Jin ZG. Atherosclerosis Is an Epigenetic Disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2018 [acceso 08/03/2020];29(11):739-42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29753613>
14. Storino M, Rojano J, Molina A, Martínez X, Pulgar A, Paniagua R, *et al*. Aterosclerosis y estatinas: rol de la epigenética. *Medwave*. 2015 [acceso 08/03/2020];15(10):6324. Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Revisiones/Analisis/6324.act>
15. Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nat Rev Immunol*. 2013 [acceso 08/03/2020];13(10):709-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23995626>
16. Xu S, Pelisek J, Jin ZG. Atherosclerosis Is an Epigenetic Disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2018 [acceso 08/03/2020];29(11):739-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7202861/pdf/nihms-962641.pdf>.
17. Foma AM, Aslani S, Karami J, Jamshidi A, Mahmoudi M. Epigenetic involvement in etiopathogenesis and implications in treatment of systemic lupus erythematosus. *Inflamm Res*. 2017 [acceso 08/03/2020];66(12):1057-73. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00011-017-1082-y>
18. Aslani S, Jafari N, Javan MR, Karami J, Ahmadi M, Jafarnejad M. Epigenetic Modifications and Therapy in Multiple Sclerosis. *Neuro Molecular Med*. 2017 [acceso 08/03/2020];19(1):11-23. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12017-016-8422-x>
19. Aslani S, Mahmoudi M, Karami J, Jamshidi AR, Malekshahi Z, Nicknam MH. Epigenetic alterations underlying autoimmune diseases. *Autoimmunity*. 2016 [acceso 08/03/2020];49(2):69-83. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/08916934.2015.1134511>
20. Karami J, Mahmoudi M, Amirzargar A, Gharshasbi M, Jamshidi A, Aslani S, *et al*. Promoter hypermethylation of BCL11B gene correlates with downregulation of gene transcription in ankylosing spondylitis patients. *Genes Immun*. 2017 [acceso 08/03/2020];18(3):170-5. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/gene201717>

21. Aslani S, Mahmoudi M, Garshasbi M, Jamshidi AR, Karami J, Nicknam MH. Evaluation of DNMT1 gene expression profile and methylation of its promoter region in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2016 [acceso 08/03/2020];35(11):2723-31. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-016-3403-x>
22. Tabaeia S, Samaneh Tabaeeb S. DNA methylation abnormalities in atherosclerosis. *Artificial Cells, Nanomedicine, And Biotechnology*. 2019 [acceso 08/03/2020];47(1):2031-41. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/21691401.2019.1617724>.
23. Cire M. Bases genéticas de la obesidad: nutrigenética, epigenética, metagenoma y obesidad. Zaragoza: TFG; 2014.
24. Fermín I, Milagro Y, Martínez H. Epigenética en obesidad y diabetes tipo 2: papel de la nutrición, limitaciones y futuras aplicaciones. *Rev. chil. endocrinol. diabetes*. 2013 [acceso 08/03/2020];6(3):108-14. Disponible en: <https://dadun.unav.edu/bitstream/10171/29685/1/RevChilMartinez2013.pdf>
25. Marais AD. Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease. *Pathology*. 2019 [acceso 26/03/2020];51(2):165-76. Disponible en: [https://www.pathologyjournal.rcpa.edu.au/article/S0031-3025\(18\)30524-5/fulltext](https://www.pathologyjournal.rcpa.edu.au/article/S0031-3025(18)30524-5/fulltext)
26. Pereira LC, Nascimento JCR, Rêgo JMC, Canuto KM, Crespo-Lopez ME, Alvarez-Leite JI, *et al*. Apolipoprotein E, periodontal disease and the risk for atherosclerosis: a review. *Arch Oral Biol*. 2019 [acceso 11/04/2020];98:204-12. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003996918302917>
27. Krishnan M, Hwang JS, Kim M, Kim YJ, Seo JH, Jung J, *et al*.  $\beta$ -hydroxybutyrate Impedes the Progression of Alzheimer's Disease and Atherosclerosis in ApoE-Deficient Mice. *Nutrients*. 2020 [acceso 08/03/2020];12(2). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/2/471>
28. Sanjadi M, Rezvanie Sichanie Z, Totonchi H, Karami J, Rezaei R, Aslani S. Atherosclerosis and autoimmunity: a growing relationship. *Int J Rheum Dis*. 2018 [acceso 08/03/2020];21:908-21. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1756-185X.13309>
29. Spence JD, Urquhart BL, Bang H. Effect of renal impairment on atherosclerosis: only partially mediated by homocysteine. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 [acceso 08/03/2020];31(6):937-44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26567910>

30. Perna AF, Ingrosso D. Atherosclerosis determinants in renal disease: how much is homocysteine involved? *Nephrol Dial Transplant*. 2016 [acceso 08/03/2020];31(6):860-3. Disponible en: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfv409>
31. Guardiola M, Vallvé J, Zaina S, Ribalta J. Epigenética en la arteriosclerosis. *Clin Investig Arterioscler*. 2016 [acceso 08/03/2020];28(2):102-19. Disponible en: <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=S0214916815000546&r=15>
32. Aryal B, Rotllan N, Fernández-Hernando C. Noncoding RNAs and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2014 [acceso 08/03/2020];16:407. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s11883-014-0407-3>
33. Rotllan N, Ramirez C, Aryal B, Esau C, Fernandez-Hernando C. Therapeutic silencing of microRNA-33 inhibits the progression of atherosclerosis in Ldlr<sup>-/-</sup> mice. Brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013 [acceso 08/03/2020];33:1973-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4157595/>
34. Storino M, Rojano J, Molina A, Martínez X, Pulgar A, Paniagua R, *et al*. Atherosclerosis y estatinas: rol de la epigenética. *Medwave*. 2015 [acceso 08/03/2020];15(10):6324. Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Revisiones/Analisis/6324.act>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.