



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Autora:

Directora:

Codirectora:

Santander,

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

METODOLOGÍA

ESTADO ACTUAL DEL TEMA

1. ANEURISMA DE AORTA ABDOMINAL

- 1.1. Definición y etiología
- 1.2. Epidemiología
- 1.3. Fisiopatología del AAA
- 1.4. Factores de riesgo
- 1.5. Diagnóstico
- 1.6. Tratamiento

2. MODELOS ANIMALES PARA EL ESTUDIO DE AAA

3. FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE β (TGF- β)

- 3.1. Vías de señalización
 - 3.1.1. Vía canónica
 - 3.1.2. Vías no canónicas
- 3.2. TFG- β en el aneurisma aórtico torácico
- 3.3. TFG- β en el AAA

DIANAS TERAPÉUTICAS BASADAS EN RNA NO CODIFICANTE

1. Descripción del ncRNA
2. ncRNAs implicados en el AAA
 - 2.1. miRNA
 - 2.2. lncRNA
 - 2.3. circRNA
3. Tgfbeta y ncRNA en AAA

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

RESUMEN

El aneurisma de aorta abdominal (AAA) es una patología cardiovascular prevalente en adultos mayores de 60 años con difícil diagnóstico, escasos métodos de prevención y tratamiento, e infausto pronóstico si llega a la rotura. Para cambiar estas perspectivas es necesario un buen entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad y conocimiento de las posibles dianas sobre las que se puede actuar. Sabemos que el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) cuenta con una serie de complejas vías de señalización que juegan un importante rol en la regulación de la homeostasis vascular y prevención del aneurisma. Asimismo, están emergiendo nuevos conocimientos en el campo de los RNAs no codificantes (ncRNAs), como reguladores de la expresión génica y como responsables de interacciones intermoleculares. A día de hoy se han realizado diversos estudios en modelos animales que describen las acciones de tanto TGF- β como los ncRNAs, y aunque aún es necesario seguir investigando para comprender bien la complejidad de estos mecanismos y sus interacciones, ya hay numerosos estudios que confirman los efectos de estos ácidos nucleicos sobre el desarrollo del AAA.

Palabras clave: aneurisma de aorta abdominal (AAA), factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), RNAs no codificantes (ncRNAs), microRNA (miRNA), long non coding RNA (lncRNA), dianas terapéuticas.

ABSTRACT

Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a prevalent pathology among adults over 60 years of age. It is difficult to diagnose, prevent or treat and has an infaust prognosis once it reaches the stage of rupture. To change these perspectives it is necessary to achieve a better understanding of the pathophysiology of this pathology and to know the possible targets that can be worked on. We know that transforming growth factor-beta (TGF- β) activates a series of complex signalling pathways that play important roles in the regulation of vascular homeostasis and aneurysm formation. Likewise, new knowledge is emerging in the fields of non-coding RNA (ncRNA), regulators of gene expression and molecular interactions. To date, several studies have been performed on animal models that describe the actions of both TGF- β and ncRNA, and although a long way is still ahead to truly understand the complexity of these mechanisms and their interactions, we begin to know some of its effects on AAA.

Key words: abdominal aortic aneurysm (AAA), transforming growth factor-beta (TGF- β), non-coding RNA (ncRNA) microRNA (miRNA), long non coding RNA (lncRNA), therapeutic targets.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte y hospitalización en nuestro medio. Son enfermedades en su mayoría con un largo periodo de latencia que pueden permanecer inadvertidas durante años, y que en muchos casos presentan como manifestación inicial un evento cardiovascular agudo. El aneurisma abdominal aórtico es una patología que se ha identificado como una enfermedad indolente pero virulenta y que le cuesta la vida a miles de pacientes en los países desarrollados cada año.

Un aneurisma se define como una dilatación patológica de la pared arterial que aumenta en un 50% o más el diámetro original del vaso. Atendiendo a su morfología, se clasifican en saculares (afectan únicamente a una parte de la circunferencia) o fusiformes (afectando a toda la circunferencia), siendo estos últimos los más frecuentes. Asimismo, se debe diferenciar entre el aneurisma verdadero (con dilatación de las tres capas) y el pseudoaneurisma (con disrupción de las capas íntima y media, pero siendo mantenido por la adventicia). Se trata de una patología asociada a la edad (con mayor prevalencia en ancianos) y al sexo (siendo más frecuente en varones). Los aneurismas se desarrollan sobre una pared vascular debilitada cuando las presiones intraluminales exceden la capacidad de contención de la pared. Siguiendo su historia natural, van creciendo hasta su ruptura, de manera que el incremento del diámetro se asocia exponencialmente con el riesgo de ruptura. En este momento se presenta como una emergencia quirúrgica con elevada mortalidad.

Su localización más frecuente es la aorta, en la zona torácica y abdominal, se han asociado a enfermedades como la arteriosclerosis o la hipertensión arterial. La dilatación aórtica es una enfermedad asintomática que se asocia con un 90% de mortalidad en caso de rotura siendo la intervención quirúrgica el único tratamiento efectivo en este momento. Por este motivo, tienen una especial importancia la detección y prevención precoz, atendiendo al control de los factores de riesgo y la búsqueda de nuevos marcadores y técnicas diagnósticas.

Dentro del campo de la utilización de ácidos nucleicos como agentes terapéuticos, los RNAs no codificantes están emergiendo como reguladores fundamentales de la expresión génica y como dianas terapéuticas para diferentes patologías. Tradicionalmente se pensaba que aquellos RNAs que no cumplieran la función de codificación de proteínas no tenían función alguna y eran considerados “RNA basura”. Hoy sabemos que esto no es así, pues el RNA no codificante (ncRNA) juega un importante papel en la regulación de la expresión de muchos genes, estando implicado en el desarrollo de diversas patologías. Estos ncRNA pueden ser, dependiendo de su tamaño, “small non coding RNA”, principalmente microRNA (miRNA), o “long non coding RNA” (lncRNA). Partiendo de esta base, se ha postulado y estudiado la

posibilidad de utilizar los ncRNAs como base para estrategias terapéuticas. Para ello se podría tanto inducir o inhibir la expresión de los ncRNA de interés, para obtener un efecto protector sobre el desarrollo de la enfermedad o interrumpir su proceso. Su desregulación asociada a diferentes patologías así como la posibilidad de detectarlos en plasma, les confiere características idóneas para utilizarlos como ejes de estudio con el fin de desarrollar métodos de rastreo de subgrupos con alto riesgo de padecer dilatación de la aorta y así permitir un diagnóstico precoz anterior a la ruptura del aneurisma reduciendo considerablemente la mortalidad asociada a esta patología.

Estudios recientes han descrito la relación entre el aneurisma de aorta abdominal (AAA) y el TGF- β (factor de crecimiento transformante beta). La señalización de TGF- β promueve la integridad del músculo liso vascular; evita la infiltración de la pared vascular por parte de células inflamatorias y reduce la degradación de la matriz extracelular, lo que confiere un efecto protector. El AAA se caracteriza por un remodelado tisular patológico en el que las citoquinas de la familia de TGF- β , se describen como factores etiopatogénicos de primer orden. Asimismo, estudios recientes proponen una relación bidireccional entre la vía de señalización TGF- β , y diferentes ncRNAs a través de circuitos de retroalimentación siendo interesante resaltar que un número elevado de los ncRNAs descritos en la patología del aneurisma abdominal están relacionados con esta citocina.

En este trabajo se revisará la fisiopatología del AAA, el papel de los ncRNAs en esta patología, su relación con TGF- β y qué papel presentan como dianas terapéuticas sobre el AAA.

OBJETIVOS

Este trabajo tiene como objetivo realizar una revisión bibliográfica sobre los fenómenos relacionados con el desarrollo del aneurisma de aorta abdominal y las nuevas estrategias terapéuticas basadas en ácidos nucleicos, centrándonos en exclusiva en el RNA no codificante. Se ha realizado una revisión sobre el papel del microRNA, lncRNA y circRNA en la fisiopatología de esta enfermedad y su posible acción como diana terapéutica.

METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se utilizaron las bases de datos de PubMed. Se revisaron artículos científicos de los últimos 10 años, tanto de tipo experimental como revisiones bibliográficas. Para su búsqueda se utilizaron descriptores como: *aneurisma de aorta abdominal*, *ncRNAs en enfermedades cardiovasculares*, *TGF- β* , *miRNAs*, *lncRNAs*.

ESTADO ACTUAL DEL TEMA

1. ANEURISMA DE AORTA ABDOMINAL

1.1. Definición y etiología

Un aneurisma arterial se define como la dilatación focal de un vaso sanguíneo respecto a su diámetro original. En el caso del aneurisma de aorta abdominal (AAA) este incremento ha de ser de un 50%. La localización más frecuente a nivel infrarrenal (el 80% de los aneurismas de aorta) (figura 1), donde el diámetro de la aorta es de unos 2cm, consideramos el aneurisma a partir de los 3cm (Sourabh Aggarwal MBBS *et al.*, 2011) (figura 2). La aparición del aneurisma aórtico (tanto torácico como abdominal) se ha relacionado con factores como infecciones agudas (brucelosis o salmonelosis), infecciones crónicas (tuberculosis), enfermedades del tejido conectivo (Ehlers-Danlos tipo IV o Síndrome de Marfan), enfermedades inflamatorias (enfermedad de Takayasu o Behçet), o traumatismos. Sin embargo, la mayoría de casos de AAA no tienen una única causa directa y son consecuencia de procesos más complejos aún desconocidos. Clásicamente se ha relacionado también con la aterosclerosis, pues en gran parte de estos procesos se ha encontrado un importante componente ateromatoso. Aun así, esto sigue siendo una explicación incompleta, pues por ejemplo no explica la presentación familiar observada en esta patología. Todo esto hace que el peso de estas teorías se esté poniendo en duda y que a día de hoy el AAA se mantenga como una enfermedad de etiología desconocida (Ullery B, *et al.* 2018).

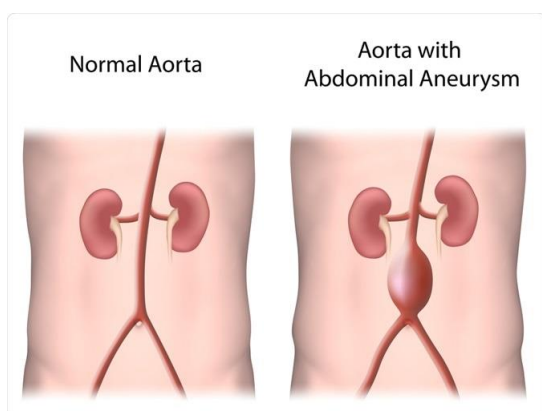


Figura 1: Representación esquemática de un aneurisma de aorta abdominal. Imagen obtenida de: <https://www.news-medical.net/health/Abdominal-Aortic->

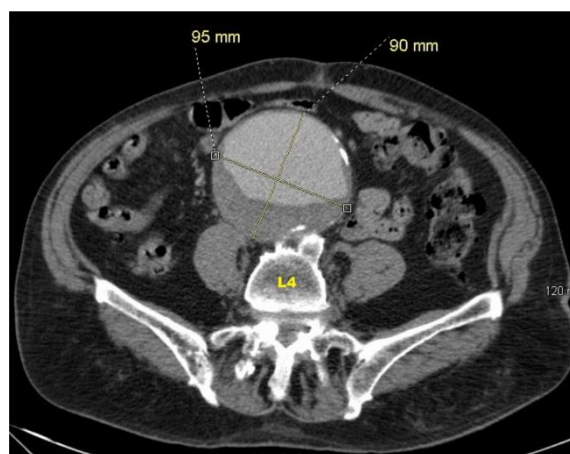


Figura 2: Imagen de TAC de un aneurism de aorta abdominal de dimensiones 90mm x 95mm. (White B *et al.*, 2019.)

1.2 Epidemiología

La prevalencia del AAA ha ido en aumento en las últimas décadas, en parte por el mayor envejecimiento de la población, pero también por un aumento de los programas de screening y una mejoría de las técnicas diagnósticas. El AAA puede permanecer asintomático durante años, y es en el momento de la ruptura cuando alcanza una mortalidad de cerca del 80%, alcanzando hasta las 175 000 muertes al año a nivel mundial (Howard D *et al.*, 2015). La incidencia es mayor en varones y aumenta con la edad, habiendo un pico en mayores de 80 años (Ullery B, *et al.* 2018) (figura 3).

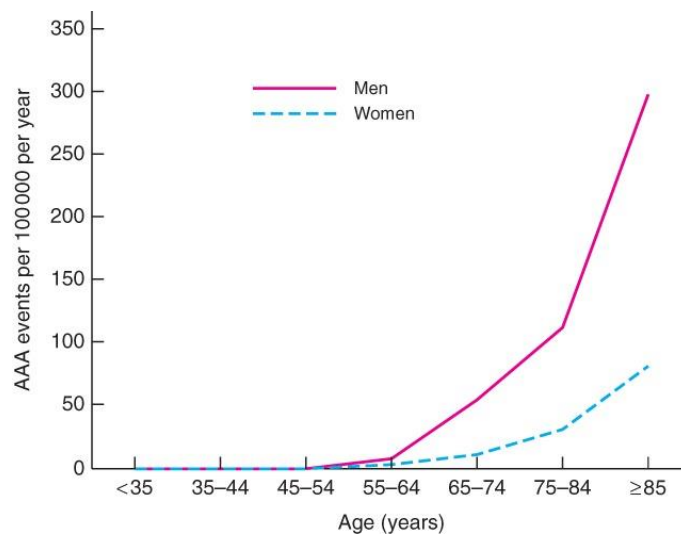


Figura 3: Eventos agudos por AAA por 100 000 personas y por año, en hombres y mujeres, entre los años 2002 y 2014. (Howard D *et al.*, 2015)

1.3. Fisiopatología del AAA

La fisiopatología del AAA comienza por una alteración del tejido conjuntivo. En condiciones normales existe una integridad de sus componentes principales: las fibras elásticas, predominantes en la capa media; los colágenos fibrilares de tipo I y III, predominantes en la capa adventicia; y los proteoglicanos. Sin embargo, en el proceso de la dilatación aneurismática existe una fragmentación de las fibras elásticas con disminución de la elastina y una degradación del colágeno, el cual debería ser responsable de la resistencia del vaso. Esto es debido a la acción de proteasas inducidas por las células musculares lisas de la capa media, los fibroblastos de la capa adventicia y la infiltración de células linfomonocíticas, que proceden en parte de la neovascularización asociada al proceso (N Sakalihasan *et al.*, 2018). Existe a su vez una disminución de células de músculo liso, que en condiciones normales protegen de la degradación y proteólisis (Defawe O *et al.*, 2014). Las principales enzimas proteolíticas responsables de todo este proceso son las metaloproteinasas de la matriz extracelular

(MMPs), que actúan conjuntamente con el efecto de la plasmina sobre la pared vascular. Así, se ha observado que existe una correlación entre el aumento del diámetro vascular en la evolución de la enfermedad y los marcadores plasmáticos de formación y degradación de fibrina, además de con el complejo circulante plasmina- α_2 -antiplasmina (J Raffort, et al. 2017)(Palma M, et al. 2021).

Por otra parte, se ha demostrado que otra parte importante de la fisiopatología de esta enfermedad viene dada por la formación de trombos murales. Éstos producirían una hipoxia local de la parte más interna de la capa media, lo cual desembocaría en la estimulación de procesos de angiogénesis e inflamación. Además, se ha observado que en dichos trombo existe un aumento de la MMP-9 o gelatinasa B, la cual atrapa células polimorfonucleares del sistema inmune. Esto se suma a la producción incrementada de tanto plasminógeno como del activador del plasminógeno (u-PA), lo cual resulta en un aumento de plasmina, que a su vez activa las MMPs (J Golledge, 2019)(Palma M, et al. 2021).

Una vez instaurado el aneurisma, lo normal es que pase desapercibido por mayoritariamente asintomático, a veces puede presentar dolor cuando existe un crecimiento rápido, aunque la clínica compresiva es sin embargo excepcional. Así, su historia natural les lleva a la ruptura después de años de crecimiento inadvertido. Cuando al fin esto sucede, los pacientes pueden presentar una triada clásica que consiste en dolor, hipotensión y masa pulsátil torácica o abdominal (V Tchana-Sato, et al. 2018).

1.4. Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de AAA son la edad, el sexo y el tabaco. Los AAA mayores de 4cm tienen una prevalencia de alrededor del 1% de hombres entre los 55 y los 64 años; este porcentaje aumenta en un 2-4% con cada década, y se ha observado un punto clave en los 60 años, a partir del cual el riesgo aumenta significativamente. Además, en los hombres aparece hasta diez años antes que en mujeres y tiene una prevalencia seis veces superior. Por su parte, el tabaco puede ser el factor de riesgo más fuertemente asociado al desarrollo de AAA, existiendo una relación directa entre los años de consumo de tabaco y la aparición de la enfermedad, así como una relación entre la disminución del riesgo y los años pasados desde el abandono del hábito. Otros factores de riesgo que han sido asociados con el desarrollo de AAA son la aterosclerosis, hipertensión o presentar antecedentes familiares (Sourabh Aggarwal MBBS *et al.*, 2011) (N Sakalihasan, et al. 2018) (S Krishna, et al. 2020).

Por otra parte, el riesgo de ruptura de un AAA depende fundamentalmente del tamaño del aneurisma. Podemos considerar que existe un riesgo importante a partir de un diámetro de 5,5cm, que es cuando el riesgo de ruptura anual pasa de un máximo de 5% a valores de hasta un 15%. Sería importante también el ritmo al que crece la dilatación, siendo considerado como un alto riesgo de ruptura aquel aneurisma que aumenta su diámetro en más de 0,5cm en seis meses (N Sakalihasan, et al. 2018) (Ullery B, et al. 2018).

1.5. Diagnóstico

Como se ha mencionado anteriormente, el AAA es una patología que cursa inadvertida por su escasa sintomatología. De esta manera, la mayor parte de diagnósticos en esta fase son hallazgos casuales durante exploraciones rutinarias, a veces como una masa pulsátil periumbilical o, más frecuentemente, como el resultado de las pruebas de imagen que se comentan a continuación.

La ecografía abdominal es una prueba barata, segura y disponible que tiene una sensibilidad del 95-100% y un especificidad de casi el 100%. Se considera de elección en el screening y diagnóstico inicial de AAA, así como en el seguimiento de aneurismas de pequeño tamaño. Sin embargo la información anatómica que nos aporta no es muy precisa cuando llegamos al sector aortoiliaco, además cuenta con el inconveniente de ser observador dependiente. Cuando el objetivo de la realización de la prueba de imagen es la planificación de la intervención de un aneurisma con diámetro en rango terapéutico, la opción más adecuada será la de la tomografía computarizada (TC). Ésta es más cara y menos disponible que la ecografía, pero mucho más precisa. Por este motivo, será también de elección cuando se sospeche alguna complicación. La resonancia magnética nos aporta unos resultados que no presentan importantes ventajas con respecto a la imagen obtenida por TC, y puesto que es una técnica más cara y menos disponible no se considera de elección. Finalmente, tenemos la opción de realizar una aortografía, cuya aplicación principal será en el estudio de la patología arterial oclusiva que puede acompañar al AAA. Presenta una importante limitación, y es que tenderá a infraestimar el tamaño real del aneurisma a causa de la presencia de trombos intramurales. Por esto, y por la incomodidad que le supone al paciente, no será de uso estandarizado. (Ullery B, et al. 2018) (N Sakalihasan, et al. 2018).

1.6. Tratamiento

El manejo del AAA se realizará en función de su diámetro y sintomatología. En aneurismas asintomáticos menores de 5,5cm se realizará tratamiento conservador con control de factores de riesgo (fundamentalmente control estricto de la tensión arterial y el abandono del tabaco) y seguimiento periódico. Aquellos con un diámetro inferior a 4,5cm serán evaluados con ecografía anual, mientras que aquellos que alcancen medidas entre los 4,5cm y los 5,5cm serán seguidos con TC semestral (“Guías Clínicas - Sociedad Española de Cardiología” n.d.). En estos pacientes sin indicación de intervención, se ha visto que los fármacos beta-bloqueantes pueden ser de utilidad, que además aportan un beneficio frente a la hipertensión y función cardiaca (Ullery B, et al. 2018).

Una vez que el aneurisma supere los 5,5cm será candidato de ser intervenido, así como todos aquellos que presenten síntomas (independientemente del tamaño) o que presenten un crecimiento rápido, de más de 1cm al año. La mortalidad de la cirugía electiva puede alcanzar el 1-5%, pero hay que realizar un balance del riesgo-beneficio teniendo en cuenta que ante una ruptura aneurismática, la cirugía urgente es la única opción y en este momento la mortalidad alcanza el 50% entre los pacientes que llegan con vida al hospital, los cuales son aproximadamente la mitad (Schermerhorn 2009). El procedimiento podrá ser realizado mediante el implante percutáneo de prótesis endovascular (menos invasivo) o cirugía abierta con resección del aneurisma e implantación de un tubo protésico. La elección de una u otra técnica no está a día de hoy bien definida y deberá ser individualizada, sin embargo sí se recomienda la opción percutánea en pacientes de alto riesgo quirúrgico (“Guías Clínicas - Sociedad Española de Cardiología” n.d.).

Es importante considerar que la causa principal de muerte postoperatoria es la cardiopatía isquémica, por lo que se recomienda descartar esta entidad en el estudio preoperatorio, que en caso de ser positivo deberá ser tratado antes que el aneurisma (“Guías Clínicas - Sociedad Española de Cardiología” n.d.).

2. MODELOS ANIMALES PARA EL ESTUDIO DE AAA

Actualmente, la comprensión que tenemos de la fisiopatología del AAA y las posibilidades terapéuticas disponibles no son suficientes para la gran prevalencia de esta enfermedad y su alta mortalidad. Por esto es un tema que está en constante investigación y para el cual ha cobrado gran importancia el estudio con modelos animales, sin embargo, aún no se dispone de modelos que caractericen a la perfección la enfermedad humana (tabla 1).

	Enfermedad humana	Inducción de elastasa	Xenograft de aorta decelularizada	Aplicación de cloruro de calcio	Perfusión de angiotensina II	Disfunción de Lox	Sacular	Agonistas de receptor mineral-corticoideo
Rotura	+	-	-	-	+	+	+	+
Disección	+	-	-	-	+	+	+	+
Crecimiento persistente	+	-	-	-	-	-	+	-
Trombo intraluminal	+	+	+	-	-	-	+	-
Trombo intramural	+	-	-	-	+	-	-	+
Aterosclerosis	+	-	-	-	+	-	-	-
Degeneración de la capa media	+	+	+	+	+	+	+	+
Infiltración leucocitaria	+	+	+	+	+	-	+	+

Tabla 1: Comparación entre modelos animales y enfermedad humana en el aneurisma. “+” indica presencia y “-” ausencia de los factores mencionados. (J. Sénémaud, et al. 2017).

Los siguientes modelos son empleados para el estudio del aneurisma de aorta abdominal:

Modelo de inducción-perfusión de angiotensina II

Es uno de los modelos con ratones más utilizados a día de hoy, basado en la infusión continua de angiotensina II que provoca desgarros intinales y hematomas intramurales, posteriormente se degrada la matriz elástica y la infiltración linfocitaria. La estimulación con angiotensina II desencadena en las células endoteliales una cascada de señalización intracelular dependiente de óxido nítrico que afecta a la permeabilidad endotelial, adhesión de monocitos y macrófagos, y traslocación del factor nuclear $\kappa\beta$ (Z. Liu, et al. 2015). Este modelo presenta las ventajas de no requerir de manipulaciones quirúrgicas y permite estudiar otros procesos concomitantes al aneurisma como lo son la aterosclerosis o la trombosis, sin embargo la mayoría de

aneurismas provocados por este método son a nivel de la aorta suprarrenal, mientras que en la población la más frecuente es la localización infrarrenal (J. Sénémaud, et al. 2017).

Modelo de inducción de elastasa

Se realiza infusión de elastasa pancreática porcina en una porción de aorta aislada quirúrgicamente, que degrada las fibras elásticas e induce la dilatación y la infiltración de leucocitos, para después iniciar una cascada que puede activar el sistema fibrinolítico, las metaloproteasas MMP-2 y 9, urokinasa y elastasa leucocitaria (M. Coutard, et al. 2010). Como esto ocurre en dos fases, el tiempo de evolución permite estudiar mejor el mecanismo subyacente. Las principales limitaciones de este modelo son la gran variabilidad de diámetro máximo que alcanza el aneurisma y la frecuencia de ruptura. (J. Sénémaud, et al. 2017).

Modelo de xenograft de aorta decelularizada.

Se realiza una decelularización de aortas obtenidas de cobayas con dodecilsulfato sódico, que elimina las células musculares lisas manteniendo la red de elastina y colágeno, para luego ser trasplantadas a ratones. Al carecer del componente celular, existe una ausencia total del complejo mayor de histocompatibilidad tipo 1, sin el cual el injerto sufre una reacción inmune que termina por degradar la matriz extracelular y provocar su dilatación. La principal ventaja de este modelo es que, a diferencia del modelo de inducción de elastasa, la dilatación es constante y por tanto el diámetro más predecible. (J. Sénémaud, et al. 2017).

Modelo de aneurisma sacular.

Estos modelos se realizaban clásicamente mediante anastomosis de bolsas venosas, pero actualmente se dispone de aloinjertos decelularizados que permiten una evolución más rápida hasta el aneurisma (S. Marbacher, et al. 2014). Estos modelos han permitido la observación de fibrosis y fagocitosis de la capa adventicia e infiltración neutrofílica, y se constató el inicio de un proceso regenerativo ante la infusión de células musculares lisas (S. Marbacher, et al. 2014).

Modelo de aplicación adventicia de cloruro de calcio

Se trata de un modelo más sencillo puesto que no requiere de técnicas de microcirugía, sino que se basa en la aplicación de algodón empapado de cloruro de calcio sobre la arteria. Éste se convierte en fosfato de calcio, que debido a su alta afinidad por las fibras elásticas se une a ellas degradando la matriz. Gracias a este modelo se han hecho grandes avances en el conocimiento de la involucreción de macrófagos y la MMP-9 en el desarrollo del AAA (J. Sénémaud, et al. 2017).

Modelos con animales grandes

Los modelos con animales más grandes siguen siendo de utilidad para el estudio de dispositivos endovasculares y procedimientos quirúrgicos. Variaciones de algunos de los métodos anteriormente descritos, como el de infusión de elastasa intraaórtica o cloruro de calcio, pueden realizarse sobre otros animales como perros o cerdos, pero el método más frecuentemente empleado es el uso de parches aórticos que se colocan sobre la pared anterior de la aorta creando así un aneurisma sacular, o directamente injertos que la sustituyan (J. Sénémaud, et al. 2017).

Modelo de disfunción de lisil oxidasa

La lisil oxidasa (Lox) es un enzima secretado por las células musculares lisas que tiene una importante función en el desarrollo fisiológico de vasos sanguíneos y cuya inactivación provoca el desarrollo del aneurisma. Lox es dependiente de cobre, lo que explica el mecanismo fisiopatológico de enfermedades con deficiencia de este metal, como la enfermedad de Menke, en las que se pueden ver casos de aneurismas en niños. Gracias a este modelo se han detectado niveles altos de interleukina-6 y MMP-9 en relación con la rotura aneurismática (T. Kurihara, et al. 2012) (A. Anzai, et al. 2015).

Modelo de administración de agonistas de receptores mineralcorticoideos y sal

Se administra acetato de corticosterona, que siendo un precursor de aldosterona puede ser un factor de riesgo independiente para el aneurisma. La base fisiopatológica de este modelo reside en que el estrés oxidativo provocado por monocitos, macrófagos, neutrófilos, y linfocitos T y B está promovida por el receptor mineralcorticoide (S. Liu, et al. 2013).

Modelos con animales grandes

Los primeros modelos fueron desarrollados en perros, mediante la escisión de una pequeña parte de tejido de la pared más interna de la aorta, creando una disección en la túnica media y una falsa luz. Con esto modelos se ha observado la proliferación y acumulación de colágeno alrededor de la falsa luz, sin embargo carecen de muchas de las características propias de la enfermedad humana (J. Sénémaud, et al. 2017).

3. FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE β (TGF- β) EN EL DESARROLLO DEL ANEURISMA AÓRTICO

Entre todos los casos de aneurisma de aorta existe un porcentaje no poco despreciable que pueden presentar agregación familiar y que presentan una relación causal genética. Ejemplos de estas enfermedades serían el síndrome de Marfan, síndrome de

Loeys-Dietz, síndrome de aneurisma-osteoartritis, síndrome de Ehlers-Danlos, válvula aórtica bicúspide o síndrome de tortuosidad arterial. La fisiopatología que subyace a estas enfermedades está en estrecha relación con el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), una proteína perteneciente a una superfamilia de factores de crecimiento que está involucrada en la regulación de la proliferación y diferenciación de diversos tipos celulares. Actualmente se sabe que desempeña una función importante en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, y una desregulación del mismo podría estar implicada en el desarrollo de aneurismas. (T Tingting, et al. 2020)

El efecto del TGF- β y sus vías de señalización sobre el aneurisma es complejo y depende del equilibrio entre las vías clásicas y no clásicas. La vía clásica parece tener un papel protector frente al desarrollo de aneurismas, mientras que las vías no clásicas parecen precipitar su formación y empeorar la función arterial. Por lo tanto, es un estado de equilibrio fisiológico entre ambas vías lo que va a proteger frente a las enfermedades, ya que un déficit en la señalización de la vía clásica significaría la ausencia de dicha protección, y un exceso en la estimulación de TGF- β favorecería no sólo a la vía clásica, sino que provocaría también mediante un mecanismo de bypass un incremento en las señales inductoras de las vías no clásicas (T Tingting, et al. 2020) (Figura 5).

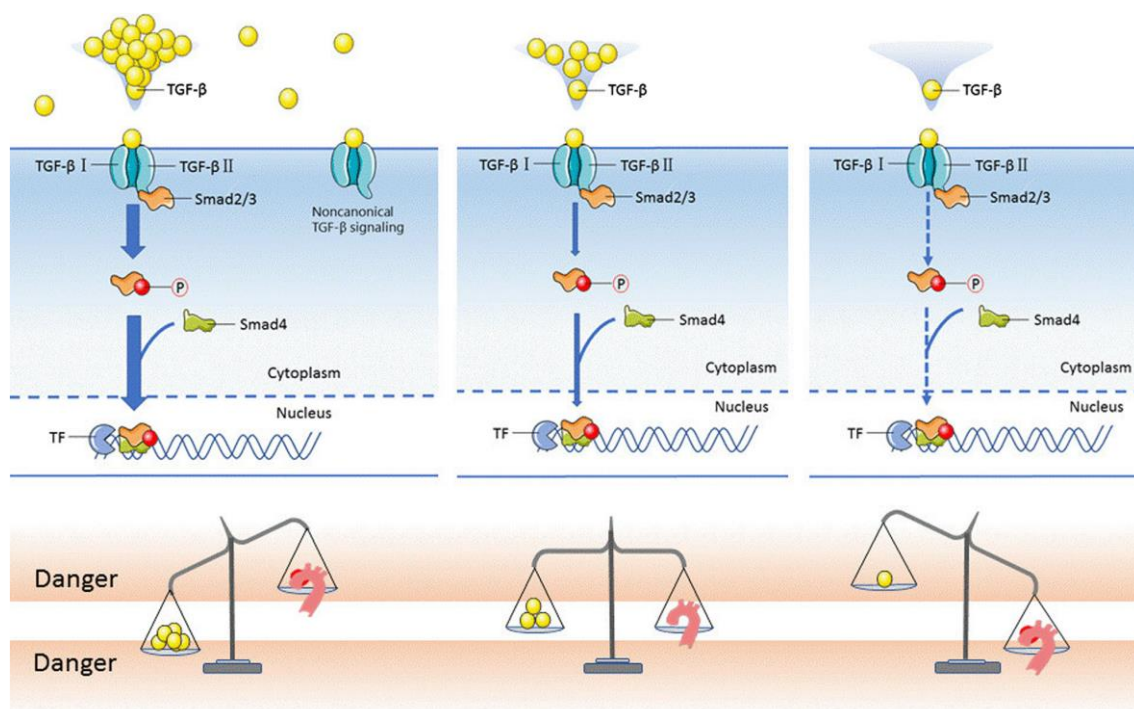


Figura 5: Representación del equilibrio fisiológico entre las vías asociadas a TGF- β , la imagen de la derecha corresponde a una disminución de TGF- β y la imagen de la izquierda muestra el aumento de las vías no clásicas consecuencia del aumento de TGF- β (T Tingting, et al. 2020)

Un aumento de la señalización de la vía clásica de TGF- β ha mostrado tener un papel protector en el desarrollo del aneurisma abdominal inhibiendo la degradación de la matriz celular que se observa en la enfermedad, disminuyendo la infiltración a través de la pared vascular de células inflamatorias y promoviendo la integridad de las células musculares lisas (G. Tellides. 2017)(Y Wang, et al. 2013).

3.1. Vías de señalización

3.1.1. Vía canónica

El TGF- β cuenta con receptores celulares del tipo serina/treonina quinasa de tres tipos: tipo I, tipo II y tipo III. Además, esta superfamilia tiene la opción de actuar tanto independientemente como a través de las proteínas Smad: una familia de proteínas intracelulares que funcionan como segundo mensajero. El ser humano cuenta con ocho tipos de proteínas Smad que a su vez pueden ser clasificadas en tres grupos atendiendo a la función que desempeñan. El primero de estos grupos es el de las Smad reguladas por receptor (R-Smad), que incluye las Smad1, Smad2, Smad3, Smad5 y Smad8. Estas tienen un grupo carboxi terminal que es fosforilado cuando se unen al complejo receptor, concretamente las Smad de unión específica a receptores de TGF- β son la Smad2 y Smad3, mientras que las Smad 1, 5 y 8 son específicas de otros elementos de la superfamilia de TGF- β . El segundo de estos grupos es la Smad mediadora común (Co-Smad); la Smad4. Esta se une a las R-Smad previamente fosforiladas que transporta las señales desde el citoplasma celular hasta el núcleo. Por último, el tercer grupo es el de las Smad inhibitorias (I-Smad). Este incluye la Smad6 y Smad7, ambas con función antagonista de la vía del TGF- β . (Hata, A., Chen, Y. G.2016)(Y Tang, et al. 2021).

La vía clásica de señalización de TGF- β comienza por la unión de éste al receptor serina/treonina quinasa de tipo II, que a su vez a través de una reacción de fosforilación, se une al receptor de tipo I para formar un complejo heterotetramérico. Este complejo tiene la capacidad de fosforilar las R-Smad (Smad2 y Smad3), que una vez fosforiladas interaccionan con la Smad4 mediadora común. Este complejo se trasladará entonces al núcleo celular, al que podrá introducirse mediante mecanismos mediados por importinas o por poros proteicos nucleares. Una vez dentro, se podrá unir a dominios específicos de DNA y regular su expresión génica (Hata, A., Chen, Y. G.2016) (Figura 4).

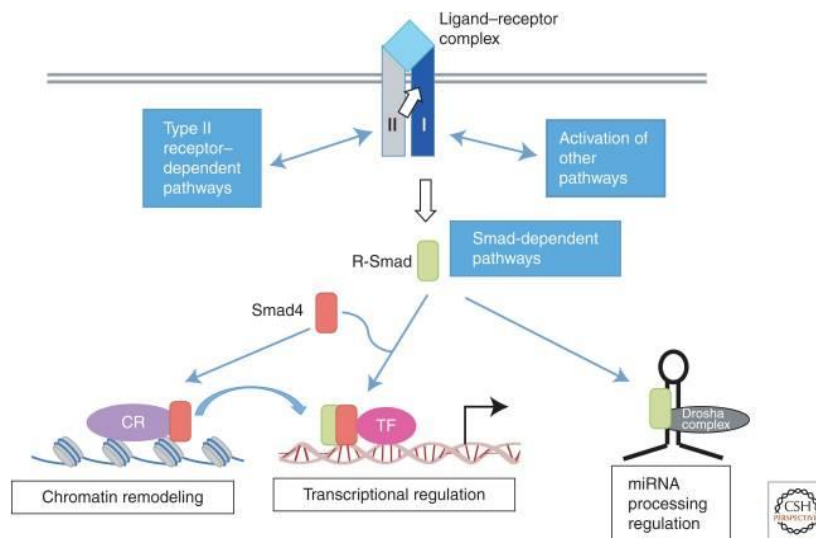


Figura 4: Representación de la vía de señalización de TGF- β . (Hata, A., Chen, Y. G. (2016).

Por otro lado, existe también la vía de señalización mediada por las proteínas morfogénicas del hueso (BMPs), factores de crecimiento pertenecientes a la familia de los factores de crecimiento transformante TGF- β . La citoquina BMP es reconocida por los receptores serina/treonina quinasa de tipo I o de tipo II, los cuales activan las Smad 1, 5, 8 que formarán un complejo mediante unión a la Smad4. Una vez más, éste llegará al núcleo donde podrá regular la expresión de dianas génicas específicas de BMP. . La intensidad y duración de las señales transmitidas por las proteínas Smad dependerán de la concentración de ligando que exista inicialmente, del nivel de expresión y localización en la membrana celular de los receptores I y II, y de las posibles reacciones post traslacionales de los receptores que puedan modificar su actividad quinasa (Hata, A., Chen, Y. G. 2016).

3.1.2. Vías no canónicas

Vía de ERK

La vía de ERK puede actuar tanto independientemente de las Smads como actuando sobre éstas mediante la fosforilación de las R-Smad. De manera independiente, la vía de la quinasa regulada por señalización extracelular (ERK) y la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) es activada cuando TGF- β se une a su receptor serina/treonina quinasa de tipo II, que fosforila al receptor de tipo I y a ShcA. Éstos utilizan a Grb2/Sos para activar Erk1/2 MAPK a través de Ras, Raf y MEK1/2 (Y Zhang, 2017) (B.P. Muthusamy, et al. 2017) (Z. Li, et al. 2012) (B. Bandyopadhyay, et al. 2011)

Vía de TRAF6-TAK1-p38 MAPK/JNK

La vía del factor 6 asociado a receptor de TNF (TRAF6)-TAK1-p38 MAPK/JNK comienza por la asociación de TRAF6 con los complejos receptores T_hRII/T_hRI ante la acción de TGF- β . Esta unión induce la ubiquitinación de TRAF6, que a su vez activa TAK1 y finalmente p38 MAPK/JNK (A. Sorrentino, et al. 2008). Esta vía parece también actuar independientemente de las Smad, sin embargo se ha visto asociada a las Smad6 y Smad7 (S.M. Jung, et al. 2013).

Vía de PI3K-AKT

La vía de PI3K-AKT consiste en la activación por parte de TGF- β de PI3K y AKT. Una vez activado, AKT puede controlar las respuestas traslacionales a través de mTOR1, S6K o mediante la fosforilación de hnRNPE. Además, TGF- β puede actuar a través de la activación de mTORC2, que a su vez activa a AKT y se crea una retroalimentación positiva de la vía. Estas respuestas serán independientes de las Smad, pero podrán colaborar con aquellas mediadas por Smad para conjuntamente influir en la transición de las células epiteliales a mesenquimales, o por el contrario actuar como antagonistas de las vías dependientes de Smad en los procesos de apoptosis (B.A. Hemmings, D.F. Restuccia. 2012).

3.2. TGF- β en el aneurisma aórtico torácico

Las vías de señalización del TGF- β tienen un importante rol en el desarrollo y mantenimiento de diversos órganos y sistemas, incluyendo el vascular. Mutaciones en genes relacionados con estas vías se han visto relacionadas con la aparición de aneurismas de aorta torácica sindrómicos, ejemplos de estos pueden ser el síndrome de Marfan, síndrome de Loeys-Dietz o síndrome de Shprintzen-Goldberg, que además de afectar al sistema cardiovascular afectan también a los sistemas esquelético, ocular o pulmonar. Entre estas enfermedades, la disección aórtica como consecuencia de un aneurisma es una de las principales causas de muerte. En el síndrome de Marfan, mutaciones en el gen de la fibrilina-1 tienen un efecto en la biodisponibilidad de TGF- β , y mutaciones en los receptores de éste tienen también sus efectos en otros síndromes como Loeys-Dietz. Otra de las vías por las que el TGF- β se relaciona con estos síndromes son las mutaciones de NOTCH1 y su vía de señalización, y la pérdida de receptores de TGF- β ha mostrado sobreactivar la señalización que provoca la degradación de la matriz extracelular. Se podría decir además que la regulación de estos procesos no son sencillas, por ejemplo se han visto implicadas también citocinas como la interleucina-10, citocina antiinflamatoria que parece a su vez modular la vía del TGF- β (L Scola, 2014).

El estudio de las vías de señalización de esta citocina está adquiriendo gran importancia de cara al desarrollo de futuras estrategias terapéuticas. Actualmente sabemos que un incremento en la señalización de TGF- β podría contribuir en el desarrollo de aneurismas torácicos, sin embargo se ha visto que mutaciones con pérdida de función de TGF- β pueden ser causa del síndrome de Loeys-Dietz. Así, tanto la pérdida como la ganancia de función de la vía de TGF- β han mostrado tener efectos predisponentes sobre el desarrollo y la disección del aneurismas de aorta torácico tanto esporádica como sindrómico. La realidad es que el TGF- β juega un papel complejo que a día de hoy aún queda por dilucidar. (N. Takeda, et al. 2018).

3.3. TGF- β en el AAA

El impacto de TGF- β sigue siendo aún discutido, pues existen evidencias que apoyan tanto efectos protectores como patológicos (X Chen, et al. 2016; Y Wang, et al. 2010). Para intentar clarificar esta controversia, recientemente se realizó un estudio en ratones con delección de la señalización de TGF- β específica de las células de músculo liso, así como una neutralización sistémica de su actividad mediante anticuerpos específicos, para evaluar su impacto en el desarrollo del aneurisma (SN. Angelov, et al. 2017). La neutralización a nivel sistémico de TGF- β empeoró el aneurisma abdominal pero no el torácico, mientras que la delección condicional a nivel de las células musculares lisas empeoró el aneurisma torácico pero no el abdominal. Se ha visto que la vía de TGF- β protege frente al AAA de la acción de la angiotensina-II mediante su acción sobre otros tipos celulares diferentes de las células de músculo liso, mientras que la protección frente al aneurisma torácico se realiza a través de la señalización de TGF- β en las células musculares lisas (JH Hu, et al. 2015). La ventaja de este estudio es que se pudieron comparar los efectos de la inhibición sistémica y condicional de TGF- β sobre las distintas regiones de aneurisma aórtico en el mismo modelo de raton de angiotensina-II (G Tellides, 2017) (F Davis, et al. 2019).

En la siguiente tabla (Tabla 2) se resumen los estudios realizados en modelos animales en los que se ha visto alterada la vía de TGF- β y se ha observado un efecto sobre el desarrollo de AAA.

Modelo animal	Modulación de la vía TGF- β	Efectos	Referencia
Ratones adultos. Se utilizó un sistema Cre-loxP con Myh11 como promotor para	Inhibición de TGF- β mediante delección de los genes codificantes para sus receptores	Degeneración aneurismática rápida y severa, con 100% de penetrancia en la aorta torácica	P. Yang, et al. 2016

eliminar TGFBR1 y TGFBR2.	TGFBR1 y TGFBR2.	ascendente. La pérdida de TGFBR1 indujo varias vías patológicas (TGFBR2 anormal, ERK y angiotensina II), mientras que la pérdida de TGFBR2 mitigó estos efectos y redujo la actividad de la vía de ERK.	
Ratones. Deleción de los genes codificantes para Smad3.	Inhibición mediante anulación de Smad3.	Disrupción de la elastina de la capa media e inflamación de la adventicia. Aumento del tamaño aneurismático y muerte prematura.	I. van der Pluijm, et al. 2016
Ratones. Se inhibió la expresión génica de TGFBR2 en ratones Myh11-creER.	Inhibición mediante inactivación de TGFBR2.	de Rápido engrosamiento, dilatación y disección de la aorta torácica. Disminución de la vía canónica de las Smad pero aumento en la activación de la vía de MAPK.	W. Li, et al. 2014
Ratones. Se inhibió la activación de Smad4 músculo liso específica.	Inhibición mediante inactivación de Smad4.	de Se activó la interleukina-1 y las propiedades mecánicas de la pared vascular se vieron modificadas, con dilatación de la misma.	F. da Ros, et al. 2017.

Ratas. Se utilizaron xenografts de aortas decelularizadas obtenidas de cobayas.	Activación mediante inyección de suspensión de adenovirus codificantes de TGF- β .	Se previno el avance de una de diámetro de aneurismas ya formados.	S. Michineau, et al. 2010
Ratas. Se utilizaron xenografts de aortas decelularizadas obtenidas de cobayas.	Activación mediante transducción endovascular de adenovirus codificantes de TGF- β .	Estabilización del diámetro aneurismático, preservación de la elastina de la capa media, disminución del infiltrado monocítico-macrofágico y de linfocitos T, y disminución de las MMPs 2 y 9.	J Dai, et al. 2005

Tabla 2: Efectos de la modificación de la expresión de TGF- β sobre el curso del aneurisma.

En los estudios en los que se aumentó la actividad de TGF- β se observó una disminución de la destrucción de la pared vascular y un aumento de la reconstrucción de la misma, una disminución en la infiltración de macrófagos y linfocitos T y una inhibición de la actividad de las metaloproteasas MMP-2 y MMP-9. Asimismo, se describió una reconstrucción de la pared con acumulación de células musculares lisas vasculares en la capa íntima, colágeno y elastina (Dai J, et al. 2005)(Dai J, et al. 2011). Con todo esto, no sólo se contribuía a la prevención del desarrollo del AAA sino que se ejercía también su efecto en la limitación del crecimiento del AAA ya establecido, controlando sus diámetros con mayor eficacia (Dai J, et al. 2005) (Michineau S, et al. 2010).

Por otro lado, en aquellos estudios en que se inhibió la expresión de TGF- β se observó mayor degradación de la elastina, grosor de la capa adventicia, mayor incidencia de trombosis intraluminales y complicaciones del propio proceso como disección o ruptura (Wang Y, et al. 2010)(Lareyre F, et al. 2017). Se documentó también un incremento de la infiltración por macrófagos y linfocitos T, un aumento de la actividad de MMP-12 y una disminución en el número de células lisas en la capa media, además de una pérdida de elastina (Dai X, et al. 2015)(Angelov S, et al. 2017). Un estudio observó también que la severidad del AAA se veía también afectada intercediendo en distintos puntos de la vía de señalización del TGF- β como es la Smad3 (Dai X, et al.

2015). Además, se observaron diferentes efectos sobre las vías de TGF- β según se actuara sobre cada uno de sus receptores, TGFBR1 o TGFBR2 (P. Yang, et al. 2016) y se postula que la inhibición de elementos de la vía canónica de TGF- β puede tener efectos negativos al implicar un aumento de actividad de las vías no canónicas (W. Li, et al. 2014).

Otro mecanismo implicado en el desarrollo de AAA es la alteración del mecanismo fisiológico de retirada celular programada. Así, en el estudio con terapias pro-eferocíticas, Y. Kojima *et al* también observaron un papel protector de TGF- β , pues aumentando su expresión mejoraba la capacidad eferocítica de la pared vascular (Y Kojima, et al. 2018).

DIANAS TERPÉUTICAS BASADAS EN RNA NO CODIFICANTE

1. DESCRIPCIÓN DEL RNA NO CODIFICANTE

El RNA no codificante (ncRNA) es aquel que no es traducido a proteínas. Antiguamente se pensaba que al no tener una función post-transcripcional no tenía ninguna, sin embargo ahora se conoce que son importantes reguladores de las funciones biológicas tanto fisiológicas como patológicas. Su clasificación es acorde a su tamaño, dividiéndose en small ncRNA (entre los que se incluyen los microRNA o miRNA) <200 nucleótidos, y en long ncRNA o lncRNA cuando superan los 200.

Los miRNA desempeñan una función de represión post-transcripcional de genes diana mediante la unión al extremo 3'UTR del RNA mensajero. Para llegar a este punto, los miRNA han pasado por un proceso de maduración en el que primero pasa de pri-miRNA a pre-miRNA por la acción de Drosha RNasa III endonucleasa, éste es transportado del núcleo al citoplasma donde el enzima Dicer lo procesa hasta llegar a miRNA (Y. Lee, et al. 2002, 2003).

Por su parte, los lncRNA cumplen funciones en la regulación de enzimas, formación de proteínas o modulación de la estructura nuclear (Engreitz et al., 2016). Atendiendo a su localización respecto a los genes codificadores de proteínas, los lncRNAs se clasifican en cinco categorías: los RNA antisentido (solapa con un gen codificante en la hebra complementaria), los long intergenic ncRNA, los sense-overlapping RNA (que contienen un gen codificante dentro de una secuencia intrónica), los sense intronic RNA (que se encuentran dentro de una secuencia intrónica), y los 3' overlapping ncRNA (que se sitúan a tres bases de una secuencia más grande) (J. Harrow, et al. 2012). A diferencia de los miRNA, la expresión de los lncRNA parece ser muy específica

de cada tejido y especie (IW. Deveson, et al. 2017), y aunque su disfunción se ha relacionado con diversas patologías, los mecanismos mediante los que esto sucede no están del todo claros, especialmente en lo que se refiere a las enfermedades cardiovasculares (Cech and Steitz, 2014).

Finalmente, los RNA circulares (circRNA) son otra clase de RNAs no codificantes cuyo estudio se había visto muy limitado hasta hace poco por la falta métodos de detección válidos, sin embargo actualmente conocemos la existencia de miles de circRNAs, algunos de ellos muy conservados a lo largo de la evolución de las especies. Los circRNA pueden controlar la función de los miRNA o mediar en transcripciones determinantes para los procesos celulares, y son el resultado de la unión de los extremos 5' y 3' de RNAs lineales o intermediarios del procesamiento de otros RNAs. (S. Kumar, et al. 2019).

2. RNAs NO CODIFICANTES IMPLICADOS EN EL ANEURISMA DE AORTA ABDOMINAL

2.1. miRNA y AAA

miRNA-29

El miRNA-29 fue uno de los primeros descritos en el desarrollo del AAA. Inhibe la traducción de proteínas de la matriz extracelular y de factores antiapoptóticos. Diversos estudios observaron que la administración de anti-miRNA-29 en ratones resultaron en el bloqueo del desarrollo del AAA, sin embargo un bloqueo a nivel sistémico puede ocasionar fenómenos de fibrosis en otros órganos (L. Maegdefessel, et al. 2012) (RA. Boon, et al. 2011) (DR. Merk, et al. 2012) (H. Okamura, et al. 2017) (A. Zampetaki, et al. 2014). Estos hallazgos obligan a plantearse la posibilidad de realizar un bloqueo a nivel local como posibilidad terapéutica (S. Kumar, et al. 2019).

miRNA-21

La expresión de miRNA-21 se ha visto aumentada tanto en modelos murinos de AAA como en muestras de aneurismas humanos, y parece ser una respuesta fisiológica a la progresión de la enfermedad (L. Maegdefessel, et al. 2012). La sobreexpresión de miRNA-21 disminuye PTEN, lo que permite la supervivencia de las células musculares lisas. Sin embargo su administración como herramienta terapéutica es compleja (R. Rupaimoole, F. Slack. 2017), se ha intentado emplear vectores virales o nanopartículas pero sin demasiado éxito hasta la fecha (S. Kumar, et al. 2019).

miRNA-24

Los efectos del miRNA-24 sobre el AAA se ha estudiado en modelos murinos. Se ha observado la limitación de la supervivencia y reclutamiento de macrófagos y de la producción de citocinas mediante la limitación de la producción de la glicoproteína CHI3L1, inhibiendo así la secreción de citocinas y quimiocinas. El problema del miRNA-24 es que presenta las mismas limitaciones de administración que el miRNA-21 (L. Maegdefessel, et al. 2014).

miRNA-33

El miRNA-33 fue estudiado en ratas utilizando injertos vasculares. Se encontró que inhibía el transportador de colesterol ABCA1, regulador proinflamatorio de células musculares lisas y macrófagos que al inhibir la proliferación de dichas células favorece la enfermedad vascular (K. Huang, et al. 2017). Sin embargo, para considerar el miRNA-33 como abordaje terapéutico se debería trabajar también en un sistema de administración específica, pues de manera sistémica interfiere con una pérdida de la capacidad antiaterogénica (T. Nakao, et al. 2017) (M. Ouimet, et al. 2015).

miRNA-143/145

El clúster formado por miRNA-143 y miRNA-145 ha sido relacionado con el aneurisma de forma inversa, de manera que a mayor expresión, menor diámetro del aneurisma. En estudios in vitro se ha visto que induce un fenotipo de células musculares lisas maduro y contráctil, y que estos microRNAs pueden ser transportados entre células musculares lisas y células endoteliales, por lo que su administración local mediante vesículas y exosomas, podría estabilizar el aneurisma (E. Hergenreider, et al. 2012) (M. Climent, et al. 2015) (S. Kumar, et al. 2019).

miRNA-181b

TIMP3 es una de las dianas inhibida por miRNA-181b, y se le considera un importante inhibidor de la degradación de la matriz extracelular. Se ha observado que este miRNA se encuentra sobreexpresado en aneurismas humanos y su inhibición mediante inyección de oligonucleótidos anti-miRNA-181b en modelos murinos previno tanto la formación del aneurisma como su progresión (K. di Gregoli, et al. 2017). Sin embargo también se vio que favorece la rigidez vascular y aumenta la presión arterial (D. Hori, et al. 2017).

miRNA-195

Entre las dianas descritas del miRNA-195 se encuentran proteínas de la matriz extracelular como proteoglicanos o elastina. Se ha observado que en pacientes con AAA los niveles plasmáticos de miRNA-195 están disminuidos (A. Zampetaki, et al.

2014), por lo que podrían ser utilizados como marcador pronóstico (A. Wanhainen, et al. 2017). La complejidad de este miRNA radica en que sus dianas son tanto las proteínas de la matriz extracelular como las MMPs, por lo que desde un punto de vista terapéutico presentaría dificultades y debería utilizarse un método que permitiera un bloqueo específico de las dianas requeridas (X. Ma, et al. 2018) (B. Liang, et al. 2017).

miRNA-205 y miRNA-712

El mecanismo del miRNA-712 ha demostrado en roedores tener una influencia parecida a la anteriormente descrita para el miRNA-181, actuando a través de la inhibición de TIMP3. El miRNA-205 podría ser un homólogo al miRNA-712 en humanos, con la diferencia de que la inhibición del miRNA-205 podría favorecer también la aterosclerosis. (DJ. Son, et al. 2013).

2.2. lncRNA y AAA

Los lncRNAs han sido menos estudiados que los miRNA y hasta la fecha el único lncRNA que ha sido específicamente relacionado con el AAA ha sido el lncRNA-H19.

lncRNA H19

Se ha identificado una sobreexpresión de lncRNA H19 en muestras aórticas de modelos murinos con infusión de angiotensina-II y aneurismas en desarrollo, y una limitación de su crecimiento cuando éste fue inhibido in vivo mediante la administración de oligonucleótidos antisentido (DY. Li, et al. 2018). La explicación a estos hallazgos se basa en que un aumento de este lncRNA disminuye la proliferación y migración de las células de músculo liso, mientras que un exceso induce a la apoptosis. Actúa a través del factor inducible por hipoxia 1- α (HIF1 α), mediante interacciones nucleares y citoplasmáticas aumenta los niveles y la actividad de p53, lo que desemboca en la apoptosis de las células musculares lisas. (S. Kumar, et al. 2019).

Potenciales lncRNA a estudio en el AAA

lncRNA SENCER

En estudios in vitro se observó que la inhibición del “smooth muscle and endothelial cell-enriched migration/differentiation-associated lncRNA”, o SENCER, provoca una disminución de la miocardina y otros genes contráctiles de las células musculares lisas, mientras que aumenta la expresión de genes de migración (RD. Bell, et al. 2014). Sin embargo, su rol en el desarrollo de AAA aún no está bien descrito.

lncRNA SMILR

El “smooth muscle cell enriched lncRNA”, o SMILR, se identificó en relación con IL-1 α y PDGF en muestras de vena safena humana, y su inhibición disminuía la proliferación de las células musculares lisas. Se ha descrito también un aumento en su expresión en muestras humanas de placas ateromatosas inestables y en plasma de pacientes con elevación de la proteína-C reactiva. (MD. Ballantyne, et al. 2016)

lncRNA-Ang362

Este lncRNA ha sido identificado en estudios in vitro como parte fundamental del proceso de transcripción de los miRNAs 221 y 222 (A. Leung, et al. 2013), los cuales son responsables de la proliferación de células musculares lisas en procesos patológicos vasculares (BN. Davis, et al. 2009), convirtiéndose en un factor que podría estar implicado en el desarrollo de AAA, y en fenómenos de aterosclerosis o hipertensión (A. Leung, et al. 2013).

lncRNA HOTAIR

El “HOX Transcript Antisense RNA” (HOTAIR) es un lncRNA implicado en el cáncer cuyos niveles se han visto disminuidos en casos esporádicos de aneurisma de aorta torácica, y parece relacionado inversamente con el diámetro que éstos alcanzan (X. Guo, et al. 2017). Su inhibición provocó en estudios in vitro la disminución de la proliferación, aumento de la apoptosis y limitación de la expresión de colágeno de tipo I y III (S. Kumar, et al. 2019).

lncRNA inhibidor de proteasa

El lncRNA-Pi15 se ha visto implicado en la destrucción de la lámina elástica vascular en aneurismas de ratas, aunque su implicación en humanos aún no ha sido descrita. (S. Falak, et al. 2014)

lncRNA-HLTF-5

En estudios con muestras de aneurisma torácico humano, se identificó una regulación aumentada de este lncRNA y se relacionó con un incremento en los diámetros, aumento de la expresión de MMP-9, e hipertensión arterial (Y. Li, et al. 2018).

lncRNA-HIF1 α -AS1

Este lncRNA antisentido se ha visto aumentado en sueros de pacientes con aneurismas aórticos tanto abdominales como torácicos (Q. He, et al. 2015), y su inhibición in vitro ha limitado la apoptosis mediada por ácido palmítico de las células musculares lisas (S. Wang, et al. 2015).

lncRNA-AK056155

El lncRNA-AK056155 se ha visto aumentado en pacientes con síndrome de Loeys-Dietz y aneurisma de aorta torácico, y en relación con la estimulación de TGF- β (B. Yu, et al. 2015).

2.3. circRNA y AAA

Al ser los circRNAs los últimos ncRNA emergentes, su conocimiento en relación al AAA es aún escaso. Por el momento, conocemos que circRNA-000595 se ha visto incrementado en tejidos de pacientes con AAA, y su inhibición en un modelo knockout ha sido relacionada con una disminución en la apoptosis (C. Zheng, et al. 2015). CircRNA-101238 ha parecido alterado en muestras de aorta humana en casos de aneurisma de aorta torácico y es probable su relación con el miRNA-320 y los niveles de MMP-9 (M. Zou, et al. 2017). Por último, el circRNA0021001 ha sido detectado en sangre periférica en pacientes con aneurismas intracraneales (L. Teng, et al. 2017).

3. RNA NO CODIFICANTE Y TGF- β EN ANEURISMA DE AORTA ABDOMINAL

Los miRNA regulan la expresión de entorno el 30% de los genes codificantes, incluyendo las moléculas de las vías de señalización de TGF- β (receptores, proteínas Smad...) (Blahna and Hata, 2012). Por lo tanto, una alteración en la expresión de miRNAs tiene como consecuencia inevitable la modulación de la señalización de TGF- β , con el consecuente desarrollo de eventos patológicos. A su vez, existen miRNAs cuya expresión está regulada por la vía de TGF- β , siendo las dianas de estos miRNAs RNAs mensajeros que codifican mediadores de la misma vía de TGF- β , con lo que se podría decir que se forma un bucle de señalización entre los miRNAs y la propia vía. Esta regulación en la síntesis de miRNAs por parte de TGF- β es realizada tanto a nivel transcripcional mediante la interacción entre el DNA y los complejos Smad, como a nivel post-transcripcional mediante la regulación del procesamiento de los precursores pri y/o pre-miR a través de las R-Smads. (A. Hata and Y-G. Chen, 2016).

A nivel transcripcional, los complejos Smad controlan la transcripción de los miRNA mediante la unión de SBEs (elementos de unión a Smad) a su región promotora. Además y de manera indirecta, las Smad activan factores de transcripción que a su vez regulan las regiones promotoras de los miRNA, modulando así sus niveles. (A. Hata and Y-G. Chen, 2016).

En la siguiente tabla, se resumen algunas interacciones entre los diferentes ncRNAs implicados en el desarrollo/evolución del AAA y la vía del TGF- β (Tabla 3).

Nombre del ncRNA	Acción sobre la vía del TGF- β	Acción sobre el desarrollo del AAA	Referencia
miRNA-29	TGF- β puede inhibir la expresión de miRNA-29 a través de Smad3.	En modelos murinos la inhibición del miRNA-29b (miembro de la familia de miRNA-29) resultó reducir el crecimiento de AAA, y su sobreexpresión provocó una mayor expansión aneurismática.	W. Qin, et al. 2011 L. Maegdefessel, et al. 2012
miRNA-21	La estimulación de TGF- β promueve la expresión de miRNA-21.	En modelos murinos, la sobreexpresión de miRNA-21 inhibió la expansión de AAA, mientras que su inhibición aumentó su crecimiento.	Y. Tang, et al. 2021 L. Maegdefessel, et al. 2012
miRNA-143/145	La relación entre miRNA-143/145 y TGF- β es compleja y bidireccional, pero se ha especulado sobre un efecto protector frente al AAA por parte de la señalización de TGF- β que a su vez promueve la expresión de miRNA-143/145.	La sobreexpresión de miRNA-145 disminuyó la incidencia y diámetro máximo de AAA en modelos murinos de AAA inducido por angiotensina-II. La delección de miRNA-143 y miRNA-145 en modelos de ratones knockout mostró una pared aórtica más debilitada que la de ratones wild-	Y. Tang, et al. 2021 J. Wu, et al. 2017

type.			
miRNA-195	El miRNA-195 puede inhibir la vía de TGF- β mediante su acción silenciadora sobre Smad3.	No se han obtenido claras conclusiones respecto a los efectos de esta interacción sobre el AAA.	B. Liang, et al. 2017 Y. Tang, et al. 2021
LncAK056155	Se ha observado la estimulación de la expresión de este lncRNA por parte de la vía del TGF- β en células endoteliales de vena umbilical humana.	No se han obtenido claras conclusiones respecto a los efectos de esta interacción sobre el AAA.	B. Yu, et al. 2015

Tabla 3: Relaciones entre TGF- β , ncRNAs y AAA

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El AAA es una patología frecuentemente asintomática que afecta mayormente a varones mayores de 65 años y suele desembocar en la rotura de la aorta, evento de alta mortalidad e ineficiente tratamiento. La fisiopatología de esta enfermedad es compleja, pues cuenta con un entramado de interacciones moleculares que terminan provocando la degradación de la matriz extracelular vascular y elastina, para crear una pared cada vez más débil y sensible a los efectos de la presión intraluminal. Aunque existen numerosos factores de riesgo relacionados con su desarrollo, no se dispone de herramientas efectivas para su prevención, y esto ha provocado que en los últimos años se hayan investigado nuevos horizontes moleculares con el fin de servir tanto de herramientas diagnósticas como terapéuticas.

Con este objetivo surge el estudio de los RNAs no codificantes, responsables de la regulación post-transcripcional de numerosos genes y por consiguiente de multitud de procesos intercelulares. Los ncRNAs se componen principalmente por: miRNAs, lncRNAs y circRNAs, aunque son los miRNAs los que más interés han captado por la comunidad científica. Sabemos que algunos miRNAs (miRNA-21, 24, 29, 33, 143/145, 181, 195, 205 y 172) cuentan con un importante rol y potencial terapéutico en el desarrollo del aneurisma en modelos animales. Sin embargo de los lncRNAs se conoce tan sólo la implicación del lncRNA-H19, aunque otros tantos empiezan a abrirse camino como nuevas dianas terapéuticas. Para esclarecer mejor estos mecanismos, así como para desarrollar terapias a nivel clínico son aún necesarias más investigaciones en el campo.

Para entender uno de los posibles mecanismos por los cuales los ncRNAs se relacionan con los procesos causantes del AAA, es interesante la investigación de las vías de señalización de TGF- β . Éstas están claramente ligadas con el desarrollo de aneurismas, sin embargo, aunque existen diversos estudios in vivo que han descrito mecanismos precisos de interacción, muchos resultados son contradictorios demostrando la gran complejidad de las vías de TGF- β en el desarrollo de esta patología. A día de hoy la conclusión común a todos los estudios es que la integridad de la pared vascular depende del equilibrio de las diferentes vías asociadas a TGF- β , pudiendo ser perjudicial una desregulación en cualquier sentido.

En conclusión, es necesario continuar con estudios científicos que aporten mayor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, así como profundizar en el campo de los ncRNAs y su relación con las vías de TGF- β , ya que parecen tener una relación crítica en el desarrollo de AAA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aggarwal, Sourabh, Arman Qamar, Vishal Sharma, and Alka Sharma. 2011. "Abdominal Aortic Aneurysm: A Comprehensive Review." *Experimental and Clinical Cardiology*.
2. Ullery, Brant W., Richard L. Hallett, and Dominik Fleischmann. 2018. "Epidemiology and Contemporary Management of Abdominal Aortic Aneurysms." *Abdominal Radiology* 43 (5). Springer New York LLC: 1032–43. doi:10.1007/s00261-017-1450-7.
3. Sakalihasan, Natzi, Jean Baptiste Michel, Athanasios Katsargyris, Helena Kuivaniemi, Jean Olivier Defraigne, Alain Nchimi, Janet T. Powell, Koichi Yoshimura, and Rebecka Hultgren. 2018. "Abdominal Aortic Aneurysms." *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Publishing Group. doi:10.1038/s41572-018-0030-7.
4. Krishna, Smriti Murali, Susan K. Morton, Jiaze Li, and Jonathan Golledge. 2020. "Risk Factors and Mouse Models of Abdominal Aortic Aneurysm Rupture." *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. doi:10.3390/ijms21197250.
5. Sakalihasan, N., R. Limet, and O. D. Defawe. 2005. "Abdominal Aortic Aneurysm." *Lancet*. Elsevier B.V. doi:10.1016/S0140-6736(05)66459-8.
6. White, Bradley M, Dustin L Meyer, Aswin Kumar, and Curtis L Anderson. 2019. "Successful Percutaneous Endovascular Repair in a Very Large, Symptomatic, Non-Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm with Severe Neck Angulation." *Cureus*, July. Cureus, Inc. doi:10.7759/cureus.5125.
7. Howard, D. P.J., A. Banerjee, J. F. Fairhead, A. Handa, L. E. Silver, and P. M. Rothwell. 2015. "Age-Specific Incidence, Risk Factors and Outcome of Acute Abdominal Aortic Aneurysms in a Defined Population." *British Journal of Surgery* 102 (8). John Wiley and Sons Ltd: 907–15. doi:10.1002/bjs.9838.
8. Raffort, Juliette, Fabien Lareyre, Marc Clément, Réda Hassen-Khodja, Giulia Chinetti, and Ziad Mallat. 2017. "Monocytes and Macrophages in Abdominal Aortic Aneurysm." *Nature Reviews Cardiology*. Nature Publishing Group. doi:10.1038/nrcardio.2017.52.
9. Palma M. Shaw, John Loree, Ryan C. Gibbons. 2021. "Abdominal Aortic Aneurysm". StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262134/>
10. Golledge, Jonathan. 2019. "Abdominal Aortic Aneurysm: Update on Pathogenesis and Medical Treatments." *Nature Reviews Cardiology*. Nature Publishing Group. doi:10.1038/s41569-018-0114-9.
11. Defawe, Olivier, Alain Colige, Christophe Deroanne, Betty Nusgens, Charles Lapière, Raymond Limet, and Natzi Sakalihasan. 2004. "MECHANICAL STRAIN MODULATES MONOCYTE CHEMOTACTIC PROTEIN-1 AND IL-1BETA EXPRESSION

- BY CULTURED HUMAN AORTIC SMOOTH MUSCLE CELLS." *Cardiovascular Pathology* 13 (3). Elsevier BV: 189. doi:10.1016/j.carpath.2004.03.569
12. Lindholt, Jes S., Bo Jørgensen, Helge Fasting, and Eskilo W. Henneberg. 2001. "Plasma Levels of Plasmin-Antiplasmin-Complexes Are Predictive for Small Abdominal Aortic Aneurysms Expanding to Operation-Recommendable Sizes." *Journal of Vascular Surgery* 34 (4). Mosby Inc.: 611–15. doi:10.1067/mva.2001.119040
 13. Fontaine, Vincent, Marie Paule Jacob, Xavier Houard, Patrick Rossignol, Didier Plissonnier, Eduardo Angles-Cano, and Jean Baptiste Michel. 2002. "Involvement of the Mural Thrombus as a Site of Protease Release and Activation in Human Aortic Aneurysms." *American Journal of Pathology* 161 (5): 1701–10. doi:10.1016/S0002-9440(10)64447-1.
 14. Tchanasato, V., N. Sakalihasan, and J. O. Defraigne. 2018. "Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm." *Revue Medicale de Liege* 73 (5–6). Revue Medicale de Liege: 296–99. doi:10.1177/153857449402800703.
 15. Singh, Kulbir, K. H. Bønaa, B. K. Jacobsen, L. Bjørk, and S. Solberg. 2001. "Prevalence of and Risk Factors for Abdominal Aortic Aneurysms in a Population-Based Study: The Tromsø Study." *American Journal of Epidemiology* 154 (3). Oxford University Press: 236–44. doi:10.1093/aje/154.3.236
 16. Pistolesi, Giuseppe Raimondo, Arnaldo Ippoliti, Lorenzo Di Giulio, Gennaro De Vivo, and Giorgio Ventoruzzo. 2003. "Small Abdominal Aortic Aneurysms." *Angiologia i Sosudistaia Khirurgiia = Angiology and Vascular Surgery*. doi:10.1056/nejmcp012641.
 17. Brewster, David C., Jack L. Cronenwett, John W. Hallett, K. Wayne Johnston, William C. Krupski, and Jon S. Matsumura. 2003. "Guidelines for the Treatment of Abdominal Aortic Aneurysms: Report of a Subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery." *Journal of Vascular Surgery* 37 (5). Mosby Inc.: 1106–17. doi:10.1067/mva.2003.363.
 18. LaRoy, L. L., P. J. Cormier, T. A.S. Matalon, S. K. Patel, D. A. Turner, and B. Silver. 1989. "Imaging of Abdominal Aortic Aneurysms." *American Journal of Roentgenology* 152 (4): 785–92. doi:10.2214/ajr.152.4.785.
 19. Hirsch, Alan T., Ziv J. Haskal, Norman R. Hertzner, Curtis W. Bakal, Mark A. Creager, Jonathan L. Halperin, Loren F. Hiratzka, et al. 2006. "ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic)." *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins. doi:10.1161/Circulationaha.106.174526.

20. Schermerhorn, Marc. 2009. "A 66-Year-Old Man with an Abdominal Aortic Aneurysm: Review of Screening and Treatment." In *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 302:2015–22. doi:10.1001/jama.2009.1502.
21. "Guías Clínicas - Sociedad Española de Cardiología." n.d. <https://secardiologia.es/cientifico/guias-clinicas?view=results&word=cHJvdG9jb2xvK2VuK2VsK3MIQzMIQURuZHJvbWU rY29yb25hcmlvK3NpbGlGV2YWNpJUMzJUIzbg>.
22. Coutard, Michèle, Ziad Touat, Xavier Houard, Anne Leclercq, and Jean Baptiste Michel. 2010. "Thrombus versus Wall Biological Activities in Experimental Aortic Aneurysms." *Journal of Vascular Research* 47 (4): 355–66. doi:10.1159/000265569.
23. Sénémaud, Jean, Giuseppina Caligiuri, Harry Etienne, Sandrine Delbosc, Jean Baptiste Michel, and Raphaël Coscas. 2017. "Translational Relevance and Recent Advances of Animal Models of Abdominal Aortic Aneurysm." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 37 (3). Lippincott Williams and Wilkins: 401–10. doi:10.1161/ATVBAHA.116.308534.
24. Marbacher, Serge, Johan Marjamaa, Katerina Bradacova, Michael Von Gunten, Petri Honkanen, Usama Abo-Ramadan, Juha Hernesniemi, Mika Niemelä, and Juhana Frösen. 2014. "Loss of Mural Cells Leads to Wall Degeneration, Aneurysm Growth, and Eventual Rupture in a Rat Aneurysm Model." *Stroke* 45 (1). Lippincott Williams and Wilkins: 248–54. doi:10.1161/STROKEAHA.113.002745.
25. Marbacher, Serge, Juhana Frösén, Johan Marjamaa, Andrey Anisimov, Petri Honkanen, Michael Von Gunten, Usama Abo-Ramadan, Juha Hernesniemi, and Mika Niemelä. 2014. "Intraluminal Cell Transplantation Prevents Growth and Rupture in a Model of Rupture-Prone Saccular Aneurysms." *Stroke* 45 (12). Lippincott Williams and Wilkins: 3684–90. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006600.
26. Liu, Zhenjie, Stephanie Morgan, Jun Ren, Qiwei Wang, Douglas S. Annis, Deane F. Mosher, Jing Zhang, Christine M. Sorenson, Nader Sheibani, and Bo Liu. 2015. "Thrombospondin-1 (TSP1) Contributes to the Development of Vascular Inflammation by Regulating Monocytic Cell Motility in Mouse Models of Abdominal Aortic Aneurysm." *Circulation Research* 117 (2). Lippincott Williams and Wilkins: 129–41. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.305262.
27. Kurihara, Tomohiro, Ryoko Shimizu-Hirota, Masayuki Shimoda, Takeshi Adachi, Hideyuki Shimizu, Stephen J. Weiss, Hiroshi Itoh, Shingo Hori, Naoki Aikawa, and Yasunori Okada. 2012. "Neutrophil-Derived Matrix Metalloproteinase 9 Triggers Acute Aortic Dissection." *Circulation* 126 (25): 3070–80. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.097097.
28. Anzai, Atsushi, Masayuki Shimoda, Jin Endo, Takashi Kohno, Yoshinori Katsumata, Tomohiro Matsushashi, Tsunehisa Yamamoto, et al. 2015.

- “Adventitial CXCL1/G-CSF Expression in Response to Acute Aortic Dissection Triggers Local Neutrophil Recruitment and Activation Leading to Aortic Rupture.” *Circulation Research* 116 (4). Lippincott Williams and Wilkins: 612–23. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.304918.
29. Liu, Shu, Zhongwen Xie, Alan Daugherty, Lisa A. Cassis, Kevin J. Pearson, Ming C. Gong, and Zhenheng Guo. 2013. “Mineralocorticoid Receptor Agonists Induce Mouse Aortic Aneurysm Formation and Rupture in the Presence of High Salt.” *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 33 (7): 1568–79. doi:10.1161/ATVBAHA.112.300820.
 30. Tellides, George. 2017. “Further Evidence Supporting a Protective Role of Transforming Growth Factor- β (TGF β) in Aortic Aneurysm and Dissection.” *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. Lippincott Williams and Wilkins. doi:10.1161/ATVBAHA.117.310031.
 31. Wang, Yutang, Smriti Krishna, Philip J. Walker, Paul Norman, and Jonathan Golledge. 2013. “Transforming Growth Factor- β and Abdominal Aortic Aneurysms.” *Cardiovascular Pathology*. doi:10.1016/j.carpath.2012.07.005.
 32. Hata, Akiko, and Ye Guang Chen. 2016. “TGF- β Signaling from Receptors to Smads.” *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 8 (9). Cold Spring Harbor Laboratory Press. doi:10.1101/cshperspect.a022061
 33. Tang, Ying, Wenjing Fan, Bu Zou, Wei Yan, Yangfeng Hou, Oware Kwabena Agyare, Zhisheng Jiang, and Shunlin Qu. 2021. “TGF- β Signaling and MicroRNA Cross-Talk Regulates Abdominal Aortic Aneurysm Progression.” *Clinica Chimica Acta*. Elsevier B.V. doi:10.1016/j.cca.2020.12.031.
 34. Dai, Jianping, Franck Losy, Anne Marie Guinault, Carine Pages, Ignacio Anegon, Pascal Desgranges, Jean Pierre Becquemin, and Eric Allaire. 2005. “Overexpression of Transforming Growth Factor-B1 Stabilizes Already-Formed Aortic Aneurysms: A First Approach to Induction of Functional Healing by Endovascular Gene Therapy.” *Circulation* 112 (7): 1008–15. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.523357.
 35. Dai, Jianping, Stéphanie Michineau, Grégory Franck, Pascal Desgranges, Jean Pierre Becquemin, Marianne Gervais, and Eric Allaire. 2011. “Long Term Stabilization of Expanding Aortic Aneurysms by a Short Course of Cyclosporine a through Transforming Growth Factor-Beta Induction.” *PLoS ONE* 6 (12). doi:10.1371/journal.pone.0028903
 36. Michineau, S., J. Dai, M. Gervais, M. Zidi, A. W. Clowes, J. P. Becquemin, J. B. Michel, and E. Allaire. 2010. “Aortic Length Changes during Abdominal Aortic Aneurysm Formation, Expansion and Stabilisation in a Rat Model.” *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 40 (4). W.B. Saunders Ltd: 468–74. doi:10.1016/j.ejvs.2010.05.001
 37. Lareyre, Fabien, Marc Clment, Juliette Raffort, Stefanie Pohlod, Meghana Patel, Bruno Esposito, Leanne Master, et al. 2017. “TGF β (Transforming Growth

- Factor- β) Blockade Induces a Human-like Disease in a Nondissecting Mouse Model of Abdominal Aortic Aneurysm.” *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 37 (11). Lippincott Williams and Wilkins: 2171–81. doi:10.1161/ATVBAHA.117.309999.
38. Dai, Xiaohua, Jianbin Shen, Neeraja Priyanka Annam, Hong Jiang, Edi Levi, Charles M. Schworer, Gerard Tromp, et al. 2015. “SMAD3 Deficiency Promotes Vessel Wall Remodeling, Collagen Fiber Reorganization and Leukocyte Infiltration in an Inflammatory Abdominal Aortic Aneurysm Mouse Model.” *Scientific Reports* 5 (May). Nature Publishing Group. doi:10.1038/srep10180
 39. Angelov, Stoyan N., Jie Hong Hu, Hao Wei, Nathan Airhart, Minghui Shi, and David A. D’Ickek. 2017. “TGF- β (Transforming Growth Factor- β) Signaling Protects the Thoracic and Abdominal Aorta from Angiotensin II-induced Pathology by Distinct Mechanisms.” *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 37 (11). Lippincott Williams and Wilkins: 2102–13. doi:10.1161/ATVBAHA.117.309401.
 40. Kojima, Yoko, Norna Werner, Jianqin Ye, Vivek Nanda, Noah Tsao, Ying Wang, Alyssa M. Flores, et al. 2018. “Proinflammatory Therapy Promotes Transforming Growth Factor- β Signaling and Prevents Aneurysm Formation.” *Circulation* 137 (7). Lippincott Williams and Wilkins: 750–53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030389
 41. Lin, Huyu, Bin You, Xiandong Lin, Xiaohu Wang, Dongsheng Zhou, Zhiqun Chen, Yuanxiang Chen, and Ren Wang. 2020. “Silencing of Long Non-Coding RNA Sox2ot Inhibits Oxidative Stress and Inflammation of Vascular Smooth Muscle Cells in Abdominal Aortic Aneurysm via MicroRNA-145-Mediated Egr1 Inhibition.” *Aging* 12 (13). Impact Journals LLC: 12684–702. doi:10.18632/aging.103077.
 42. Tingting, Tang, Fan Wenjing, Zeng Qian, Wan Hengquan, Zhao Simin, Jiang Zhisheng, and Qu Shunlin. 2020. “The TGF- β Pathway Plays a Key Role in Aortic Aneurysms.” *Clinica Chimica Acta*. Elsevier B.V. doi:10.1016/j.cca.2019.10.042.
 43. Zhang, Ying E. 2017. “Non-Smad Signaling Pathways of the TGF- β Family.” *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 9 (2). Cold Spring Harbor Laboratory Press. doi:10.1101/cshperspect.a022129.
 44. Muthusamy, Baby Periyannayagi, Erine H. Budi, Yoko Katsuno, Matthew K. Lee, Susan M. Smith, Amer M. Mirza, Rosemary J. Akhurst, and Rik Derynck. 2015. “ShcA Protects against Epithelial–Mesenchymal Transition through Compartmentalized Inhibition of TGF- β -Induced Smad Activation.” *PLoS Biology* 13 (12). Public Library of Science. doi:10.1371/journal.pbio.1002325.
 45. Li, Zhongwei, Teng Fei, Jianping Zhang, Gaoyang Zhu, Lu Wang, Danyu Lu, Xiaochun Chi, et al. 2012. “BMP4 Signaling Acts via Dual-Specificity Phosphatase

- 9 to Control ERK Activity in Mouse Embryonic Stem Cells.” *Cell Stem Cell* 10 (2): 171–82. doi:10.1016/j.stem.2011.12.016.
46. Bandyopadhyay, Balaji, Arum Han, Jinyao Dai, Jianhua Fan, Yong Li, Mei Chen, David T. Woodley, and Wei Li. 2011. “T β RI/Alk5-Independent T β RII Signaling to ERK1/2 in Human Skin Cells According to Distinct Levels of T β RII Expression.” *Journal of Cell Science* 124 (1): 19–24. doi:10.1242/jcs.076505.
 47. Sorrentino, Alessandro, Noopur Thakur, Susanne Grimsby, Anders Marcusson, Verena Von Bulow, Norbert Schuster, Shouting Zhang, Carl Henrik Heldin, and Maréne Landström. 2008. “The Type I TGF- β Receptor Engages TRAF6 to Activate TAK1 in a Receptor Kinase-Independent Manner.” *Nature Cell Biology* 10 (10): 1199–1207. doi:10.1038/ncb1780.
 48. Jung, Su Myung, Ji Hyung Lee, Jinyoung Park, Young Sun Oh, Sung Kyun Lee, Jin Seok Park, Youn Sook Lee, et al. 2013. “Smad6 Inhibits Non-Canonical TGF-B1 Signalling by Recruiting the Deubiquitinase A20 to TRAF6.” *Nature Communications* 4 (October). Nature Publishing Group. doi:10.1038/ncomms3562.
 49. Hemmings, Brian A., and David F. Restuccia. 2012. “PI3K-PKB/Akt Pathway.” *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 4 (9). doi:10.1101/cshperspect.a011189.
 50. Scola, Letizia, Federica M. Di Maggio, Loredana Vaccarino, Manuela Bova, Giusy I. Forte, Calogera Pisano, Giuseppina Candore, et al. 2014. “Role of TGF- β Pathway Polymorphisms in Sporadic Thoracic Aortic Aneurysm: Rs900 TGF- β 2 Is a Marker of Differential Gender Susceptibility.” *Mediators of Inflammation* 2014. Hindawi Publishing Corporation. doi:10.1155/2014/165758.
 51. Takeda, Norifumi, Hironori Hara, Takayuki Fujiwara, Tsubasa Kanaya, Sonoko Maemura, and Issei Komuro. 2018. “TGF- β Signaling-Related Genes and Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections.” *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. doi:10.3390/ijms19072125.
 52. Wang, Yu, Hafid Ait-Oufella, Olivier Herbin, Philippe Bonnin, Bhama Ramkhalawon, Soraya Taleb, Jin Huang, et al. 2010. “TGF- β Activity Protects against Inflammatory Aortic Aneurysm Progression and Complications in Angiotensin II-Infused Mice.” *Journal of Clinical Investigation* 120 (2): 422–32. doi:10.1172/JCI38136.
 53. Chen, Xiaofeng, Debra L. Rateri, Deborah A. Howatt, Anju Balakrishnan, Jessica J. Moorleghean, Lisa A. Cassis, and Alan Daugherty. 2016. “TGF- β Neutralization Enhances Angii-Induced Aortic Rupture and Aneurysm in Both Thoracic and Abdominal Regions.” *PLoS ONE* 11 (4). Public Library of Science. doi:10.1371/journal.pone.0153811.
 54. Angelov, Stoyan N., Jie Hong Hu, Hao Wei, Nathan Airhart, Minghui Shi, and David A. D’Icchek. 2017. “TGF- β (Transforming Growth Factor- β) Signaling

- Protects the Thoracic and Abdominal Aorta from Angiotensin II-induced Pathology by Distinct Mechanisms." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 37 (11). Lippincott Williams and Wilkins: 2102–13. doi:10.1161/ATVBAHA.117.309401.
55. Hu, Jie Hong, Hao Wei, Mia Jaffe, Nathan Airhart, Liang Du, Stoyan N. Angelov, James Yan, et al. 2015. "Postnatal Deletion of the Type II Transforming Growth Factor- β Receptor in Smooth Muscle Cells Causes Severe Aortopathy in Mice." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 35 (12). Lippincott Williams and Wilkins: 2647–56. doi:10.1161/ATVBAHA.115.306573.
 56. Tellides, George. 2017. "Further Evidence Supporting a Protective Role of Transforming Growth Factor- β (TGF β) in Aortic Aneurysm and Dissection." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. Lippincott Williams and Wilkins. doi:10.1161/ATVBAHA.117.310031.
 57. Davis, Frank M., Alan Daugherty, and Hong S. Lu. 2019. "Updates of Recent Aortic Aneurysm Research." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. Lippincott Williams and Wilkins. doi:10.1161/ATVBAHA.119.312000.
 58. Yang, Pu, Bradley M. Schmit, Chunhua Fu, Kenneth Desart, S. Paul Oh, Scott A. Berceci, and Zhihua Jiang. 2016. "Smooth Muscle Cell-Specific Tgfbr1 Deficiency Promotes Aortic Aneurysm Formation by Stimulating Multiple Signaling Events." *Scientific Reports* 6 (October). Nature Publishing Group. doi:10.1038/srep35444.
 59. Pluijm, I. van der, N. van Vliet, J. H. von der Thusen, J. L. Robertus, Y. Ridwan, P. M. van Heijningen, B. S. van Thiel, et al. 2016. "Defective Connective Tissue Remodeling in Smad3 Mice Leads to Accelerated Aneurysmal Growth Through Disturbed Downstream TGF- β Signaling." *EBioMedicine* 12 (October). Elsevier B.V.: 280–94. doi:10.1016/j.ebiom.2016.09.006.
 60. Li, Wei, Qingle Li, Yang Jiao, Lingfeng Qin, Rahmat Ali, Jing Zhou, Jacopo Ferruzzi, et al. 2014. "Tgfbr2 Disruption in Postnatal Smooth Muscle Impairs Aortic Wall Homeostasis." *Journal of Clinical Investigation* 124 (2): 755–67. doi:10.1172/JCI69942.
 61. Francesco Da Ros, Raimondo Carnevale, Giuseppe Cifelli, Paola Braghetta, Giuseppe Lembo, Daniela Carnevale. 2017. "Targeting Interleukin-1 β Protects from Aortic Aneurysms Induced by Disrupted Transforming Growth Factor β Signaling". *Immunity* 47, 959–973, Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.10.016>
 62. Lee, Y., Jeon, K., Lee, J. T., Kim, S., and Kim, V. N. (2002). MicroRNA maturation, stepwise processing and subcellular localization. *EMBO J.* 21, 4663–4670. doi: 10.1093/emboj/cdf476
 63. Lee, Y., Ahn, C., Han, J., Choi, H., Kim, J., Yim, J., et al. (2003). The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature* 425, 415–419. doi: 10.1038/nature01957

64. Engreitz, J. M., Ollikainen, N., and Guttman, M. (2016). Long non-coding RNAs, spatial amplifiers that control nuclear structure and gene expression. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 17, 756–770. doi: 10.1038/nrm.2016.126
65. Cech, T. R., and Steitz, J. A. (2014). The noncoding RNA revolution-trashing old rules to forge new ones. *Cell* 157, 77–94. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.008
66. Kumar, Sandeep, Reinier A. Boon, Lars Maegdefessel, Stefanie Dimmeler, and Hanjoong Jo. 2019. "Role of Noncoding RNAs in the Pathogenesis of Abdominal Aortic Aneurysm: Possible Therapeutic Targets?" *Circulation Research*. Lippincott Williams and Wilkins. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.312438.
67. Hata, Akiko, and Ye Guang Chen. 2016. "TGF- β Signaling from Receptors to Smads." *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 8 (9). Cold Spring Harbor Laboratory Press. doi:10.1101/cshperspect.a022061.
68. Blahna, Matthew T., and Akiko Hata. 2012. "Smad-Mediated Regulation of MicroRNA Biosynthesis." *FEBS Letters*. doi:10.1016/j.febslet.2012.01.041.
69. Harrow, Jennifer, Adam Frankish, Jose M. Gonzalez, Electra Tapanari, Mark Diekhans, Felix Kokocinski, Bronwen L. Aken, et al. 2012. "GENCODE: The Reference Human Genome Annotation for the ENCODE Project." *Genome Research* 22 (9): 1760–74. doi:10.1101/gr.135350.111.
70. Deveson, Ira W., Simon A. Hardwick, Tim R. Mercer, and John S. Mattick. 2017. "The Dimensions, Dynamics, and Relevance of the Mammalian Noncoding Transcriptome." *Trends in Genetics*. Elsevier Ltd. doi:10.1016/j.tig.2017.04.004.
71. Maegdefessel, Lars, Junya Azuma, Ryuji Toh, Alicia Deng, Denis R. Merk, Azad Raiesdana, Nicholas J. Leeper, et al. 2012. "MicroRNA-21 Blocks Abdominal Aortic Aneurysm Development and Nicotine-Augmented Expansion." *Science Translational Medicine* 4 (122). doi:10.1126/scitranslmed.3003441
72. Boon, Reinier A., Timon Seeger, Susanne Heydt, Ariane Fischer, Eduard Hergenreider, Anton J.G. Horrevoets, Manlio Vinciguerra, et al. 2011. "MicroRNA-29 in Aortic Dilation: Implications for Aneurysm Formation." *Circulation Research* 109 (10): 1115–19. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.255737.
73. Merk, Denis R., Jocelyn T. Chin, Benjamin A. Dake, Lars Maegdefessel, Miquell O. Miller, Naoyuki Kimura, Philip S. Tsao, et al. 2012. "MiR-29b Participates in Early Aneurysm Development in Marfan Syndrome." *Circulation Research* 110 (2): 312–24. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.253740.
74. Okamura, Homare, Fabian Emrich, Jeffrey Trojan, Peter Chiu, Alex R. Dalal, Mamoru Arakawa, Tetsuya Sato, et al. 2017. "Long-Term MiR-29b Suppression Reduces Aneurysm Formation in a Marfan Mouse Model." *Physiological Reports* 5 (8). American Physiological Society. doi:10.14814/phy2.13257.
75. Zampetaki, Anna, Rizwan Attia, Ursula Mayr, Renata S.M. Gomes, Alkystis Phinikaridou, Xiaoke Yin, Sarah R. Langley, et al. 2014. "Role of MiR-195 in

- Aortic Aneurysmal Disease.” *Circulation Research* 115 (10). Lippincott Williams and Wilkins: 857–66. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.304361.
76. Rupaimoole, Rajesha, and Frank J. Slack. 2017. “MicroRNA Therapeutics: Towards a New Era for the Management of Cancer and Other Diseases.” *Nature Reviews Drug Discovery*. Nature Publishing Group. doi:10.1038/nrd.2016.246.
 77. Maegdefessel, Lars, Joshua M. Spin, Uwe Raaz, Suzanne M. Eken, Ryuji Toh, Junya Azuma, Matti Adam, et al. 2014. “MiR-24 Limits Aortic Vascular Inflammation and Murine Abdominal Aneurysm Development.” *Nature Communications* 5. Nature Publishing Group. doi:10.1038/ncomms6214.
 78. Huang, Kai, Han Bao, Zhi Qiang Yan, Lu Wang, Ping Zhang, Qing Ping Yao, Qian Shi, et al. 2017. “MicroRNA-33 Protects against Neointimal Hyperplasia Induced by Arterial Mechanical Stretch in the Grafted Vein.” *Cardiovascular Research* 113 (5). Oxford University Press: 488–97. doi:10.1093/cvr/cvw257.
 79. Nakao, Tetsushi, Takahiro Horie, Osamu Baba, Masataka Nishiga, Tomohiro Nishino, Masayasu Izuhara, Yasuhide Kuwabara, et al. 2017. “Genetic Ablation of MicroRNA-33 Attenuates Inflammation and Abdominal Aortic Aneurysm Formation via Several Anti-Inflammatory Pathways.” *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 37 (11). Lippincott Williams and Wilkins: 2161–70. doi:10.1161/ATVBAHA.117.309768.
 80. Ouimet, Mireille, Hasini N. Ediriweera, U. Mahesh Gundra, Frederick J. Sheedy, Bhama Ramkhalawon, Susan B. Hutchison, Kaitlyn Rinehold, et al. 2015. “MicroRNA-33-Dependent Regulation of Macrophage Metabolism Directs Immune Cell Polarization in Atherosclerosis.” *Journal of Clinical Investigation* 125 (12). American Society for Clinical Investigation: 4334–48. doi:10.1172/JCI81676.
 81. Hergenreider, Eduard, Susanne Heydt, Karine Tréguer, Thomas Boettger, Anton J.G. Horrevoets, Andreas M. Zeiher, Margot P. Scheffer, et al. 2012. “Atheroprotective Communication between Endothelial Cells and Smooth Muscle Cells through MiRNAs.” *Nature Cell Biology* 14 (3): 249–56. doi:10.1038/ncb2441.
 82. Climent, Montserrat, Manuela Quintavalle, Michele Miragoli, Ju Chen, Gianluigi Condorelli, and Leonardo Elia. 2015. “TGF β Triggers MiR-143/145 Transfer from Smooth Muscle Cells to Endothelial Cells, Thereby Modulating Vessel Stabilization.” *Circulation Research* 116 (11). Lippincott Williams and Wilkins: 1753–64. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305178.
 83. Di Gregoli, Karina, Nur Najmi Mohamad Anuar, Rosaria Bianco, Stephen J. White, Andrew C. Newby, Sarah J. George, and Jason L. Johnson. 2017. “MicroRNA-181b Controls Atherosclerosis and Aneurysms Through Regulation of TIMP-3 and Elastin.” *Circulation Research* 120 (1). Lippincott Williams and Wilkins: 49–65. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309321.

84. Hori, Daijiro, Brittany Dunkerly-Eyring, Yohei Nomura, Debjit Biswas, Jochen Steppan, Jorge Henao-Mejia, Hideo Adachi, et al. 2017. "MiR-181b Regulates Vascular Stiffness Age Dependently in Part by Regulating TGF- β Signaling." *PLoS ONE* 12 (3). Public Library of Science. doi:10.1371/journal.pone.0174108.
85. Zampetaki, Anna, Rizwan Attia, Ursula Mayr, Renata S.M. Gomes, Alkystis Phinikaridou, Xiaoke Yin, Sarah R. Langley, et al. 2014. "Role of MiR-195 in Aortic Aneurysmal Disease." *Circulation Research* 115 (10). Lippincott Williams and Wilkins: 857–66. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.304361.
86. Wanhainen, Anders, Kevin Mani, Emina Vorkapic, Rachel De Basso, Martin Björck, Toste Länne, and Dick Wågsäter. 2017. "Screening of Circulating MicroRNA Biomarkers for Prevalence of Abdominal Aortic Aneurysm and Aneurysm Growth." *Atherosclerosis* 256 (January). Elsevier Ireland Ltd: 82–88. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.007.
87. Ma, Xiaohui, Hairong Yao, Yuhong Yang, Long Jin, Yu Wang, Lina Wu, Shengli Yang, and Kang Cheng. 2018. "MiR-195 Suppresses Abdominal Aortic Aneurysm through the TNF- α /Nf-Kb and VEGF/PI3K/Akt Pathway." *International Journal of Molecular Medicine* 41 (4). Spandidos Publications: 2350–58. doi:10.3892/ijmm.2018.3426.
88. Liang, Bing, Jianbo Che, Hui Zhao, Zhi Zhang, and Gongning Shi. 2017. "MiR-195 Promotes Abdominal Aortic Aneurysm Media Remodeling by Targeting Smad3." *Cardiovascular Therapeutics* 35 (6). Blackwell Publishing Ltd. doi:10.1111/1755-5922.12286.
89. Son, Dong Ju, Sandeep Kumar, Wakako Takabe, Chan Woo Kim, Chih Wen Ni, Noah Alberts-Grill, In Hwan Jang, et al. 2013. "The Atypical Mechanosensitive MicroRNA-712 Derived from Pre-Ribosomal RNA Induces Endothelial Inflammation and Atherosclerosis." *Nature Communications* 4 (December). Nature Publishing Group. doi:10.1038/ncomms4000.
90. Li, Daniel Y., Albert Busch, Hong Jin, Ekaterina Chernogubova, Jaroslav Pelisek, Joakim Karlsson, Bengt Sennblad, et al. 2018. "H19 Induces Abdominal Aortic Aneurysm Development and Progression." *Circulation* 138 (15). Lippincott Williams and Wilkins: 1551–68. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032184.
91. Bell, Robert D., Xiaochun Long, Mingyan Lin, Jan H. Bergmann, Vivek Nanda, Sarah L. Cowan, Qian Zhou, et al. 2014. "Identification and Initial Functional Characterization of a Human Vascular Cell-Enriched Long Noncoding RNA." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 34 (6). Lippincott Williams and Wilkins: 1249–59. doi:10.1161/ATVBAHA.114.303240.
92. Ballantyne, Margaret D., Karine Pinel, Rachel Dakin, Alex T. Vesey, Louise Diver, Ruth Mackenzie, Raquel Garcia, et al. 2016. "Smooth Muscle Enriched Long Noncoding RNA (SMILR) Regulates Cell Proliferation." *Circulation* 133 (21). Lippincott Williams and Wilkins: 2050–65. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.021019.

93. Davis, Brandi N., Aaron C. Hilyard, Peter H. Nguyen, Giorgio Lagna, and Akiko Hata. 2009. "Induction of MicroRNA-221 by Platelet-Derived Growth Factor Signaling Is Critical for Modulation of Vascular Smooth Muscle Phenotype." *Journal of Biological Chemistry* 284 (6): 3728–38. doi:10.1074/jbc.M808788200.
94. Leung, Amy, Candi Trac, Wen Jin, Linda Lanting, Asad Akbany, Pål Sætrom, Dustin E. Schones, and Rama Natarajan. 2013. "Novel Long Noncoding RNAs Are Regulated by Angiotensin II in Vascular Smooth Muscle Cells." *Circulation Research* 113 (3): 266–78. doi:10.1161/CIRCRESAHA.112.300849.
95. Guo, X., Q. Chang, H. Pei, X. Sun, X. Qian, C. Tian, and H. Lin. 2017. "Long Non-Coding RNA–mRNA Correlation Analysis Reveals the Potential Role of HOTAIR in Pathogenesis of Sporadic Thoracic Aortic Aneurysm." *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 54 (3). W.B. Saunders Ltd: 303–14. doi:10.1016/j.ejvs.2017.06.010.
96. Falak, Samreen, Sebastian Schafer, Amelie Baud, Oliver Hummel, Herbert Schulz, Dominique Gauguier, Norbert Hubner, and Mary Osborne-Pellegrin. 2014. "Protease Inhibitor 15, a Candidate Gene for Abdominal Aortic Internal Elastic Lamina Ruptures in the Rat." *Physiological Genomics* 46 (12). American Physiological Society: 418–28. doi:10.1152/physiolgenomics.00004.2014.
97. Li, Yang, Yang Liu, Suxuan Liu, Feng Wu, Songhua Li, Fan Yang, Ying Gu, Zhiyun Xu, and Guokun Wang. 2018. "Differential Expression Profile of Long Non-Coding RNAs in Human Thoracic Aortic Aneurysm." *Journal of Cellular Biochemistry* 119 (10). Wiley-Liss Inc.: 7991–97. doi:10.1002/jcb.26670.
98. He, Qing, Jinyun Tan, Bo Yu, Weihao Shi, and Kun Liang. 2015. "Long Noncoding RNA HIF1A-AS1A Reduces Apoptosis of Vascular Smooth Muscle Cells: Implications for the Pathogenesis of Thoracoabdominal Aorta Aneurysm." *Pharmazie* 70 (5). Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH: 310–15. doi:10.1691/ph.2015.4830.
99. Wang, Shuwei, Xiwu Zhang, Yang Yuan, Mengwei Tan, Le Zhang, Xiang Xue, Yan Yan, Lin Han, and Zhiyun Xu. 2015. "BRG1 Expression Is Increased in Thoracic Aortic Aneurysms and Regulates Proliferation and Apoptosis of Vascular Smooth Muscle Cells through the Long Non-Coding RNA HIF1A-AS1 in Vitro." *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 47 (3). European Association for Cardio-Thoracic Surgery: 439–46. doi:10.1093/ejcts/ezu215.
100. Yu, Bo, Long Liu, Huan Sun, and Yu Chen. 2015. "Long Noncoding RNA AK056155 Involved in the Development of Loeys-Dietz Syndrome through AKT/PI3K Signaling Pathway." *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 8 (9). E-Century Publishing Corporation: 10768–75.
101. Jones, Gregory T., Gerard Tromp, Helena Kuivaniemi, Solveig Gretarsdottir, Annette F. Baas, Betti Giusti, Ewa Strauss, et al. 2017. "Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies for Abdominal Aortic Aneurysm

- Identifies Four New Disease-Specific Risk Loci." *Circulation Research* 120 (2). Lippincott Williams and Wilkins: 341–53. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308765.
102. Zheng, Chengfei, Hui Niu, Ming Li, Hongkun Zhang, Zhenggang Yang, Lu Tian, Ziheng Wu, Donglin Li, and Xudong Chen. 2015. "Cyclic RNA Hsa-Circ-000595 Regulates Apoptosis of Aortic Smooth Muscle Cells." *Molecular Medicine Reports* 12 (5). Spandidos Publications: 6656–62. doi:10.3892/mmr.2015.4264.
 103. Zou, Meisheng, Chixiong Huang, Xinzhong Li, Xiang He, Yanmei Chen, Wangjun Liao, Yulin Liao, et al. 2017. "Circular RNA Expression Profile and Potential Function of Hsa_CircRNA_101238 in Human Thoracic Aortic Dissection." *Oncotarget* 8 (47). Impact Journals LLC: 81825–37. doi:10.18632/oncotarget.18998.
 104. Teng, Lingfang, Yu Chen, Huihui Chen, Xijun He, Junyou Wang, Yujiang Peng, Hongyu Duan, Huiyong Li, Da Lin, and Bo Shao. 2017. "Circular RNA Hsa_circ_0021001 in Peripheral Blood: A Potential Novel Biomarker in the Screening of Intracranial Aneurysm." *Oncotarget* 8 (63). Impact Journals LLC: 107125–33. doi:10.18632/oncotarget.22349.
 105. Qin, Wei, Arthur C.K. Chung, Xiao R. Huang, Xiao Ming Meng, David S.C. Hui, Cheuk Man Yu, Joseph J.Y. Sung, and Hui Y. Lan. 2011. "TGF- β /Smad3 Signaling Promotes Renal Fibrosis by Inhibiting MiR-29." *Journal of the American Society of Nephrology* 22 (8): 1462–74. doi:10.1681/ASN.2010121308.
 106. Maegdefessel, Lars, Junya Azuma, Ryuji Toh, Denis R. Merk, Alicia Deng, Jocelyn T. Chin, Uwe Raaz, et al. 2012. "Inhibition of MicroRNA-29b Reduces Murine Abdominal Aortic Aneurysm Development." *Journal of Clinical Investigation* 122 (2): 497–506. doi:10.1172/JCI61598.
 107. Wu, Jing, Jun Wang, Xiaou Li, Xiaofeng Liu, Xiuyan Yu, and Yunling Tian. 2017. "MicroRNA-145 Mediates the Formation of Angiotensin II-Induced Murine Abdominal Aortic Aneurysm." *Heart Lung and Circulation* 26 (6). Elsevier Ltd: 619–26. doi:10.1016/j.hlc.2016.10.009.
 108. Liang, Bing, Jianbo Che, Hui Zhao, Zhi Zhang, and Gongning Shi. 2017. "MiR-195 Promotes Abdominal Aortic Aneurysm Media Remodeling by Targeting Smad3." *Cardiovascular Therapeutics* 35 (6). Blackwell Publishing Ltd. doi:10.1111/1755-5922.12286.