# FE DE ERRATAS:

| Sección | Página | Errata | Corrección |
|---|---|---|---|
| Índice | 2.3. | precondicimionamiento | precondicionamiento |
| | 4.2.1.3. | EMPRIN | EMMPRIN |
| | 5. | cardioproteción | cardioprotección |
| Resumen | IX | mas | más |
| Introducción | 5 | vasorelajante | vasorrelajante |
| | 7 | los grandes productores | las grandes productoras |
| | 12 | interleukinas | interleuquinas |
| | 13 | mas | más |
| | 15 | prostanglandinas | prostaglandinas |
| | 15 | ex | *ex* |
| | 19 | dinucleotido | dinucleótido |
| | 22 | enzima | enzimas |
| | 24 | matrisilinas | matrilisinas |
| | 27 | exterior extracelular | medio extracelular |
| | 29 | uno de las enzimas | una de las enzimas |
| Objetivos | 33 | cardioproteción | cardioprotección |
| Discusión | 84 | ligado | ligada |
| | 85 | KDa | kDa |
| | 87 | ó | o |
| | 87 | cardioproteción | cardioprotección |
| | 88 | se promueve | promueve |
| Conclusiones | Debido a un problema con el sistema informático se adjuntan íntegramente las conclusiones del presente trabajo. | | |

## 7.- Conclusiones.

### PROYECTO I: La deficiencia de Óxido Nítrico de origen endotelial reduce la ruptura de ICAM-1 mediada por MMP-13 en el endotelio vascular: Rol en Aterosclerosis.

1.- La ausencia de la enzima Óxido Nítrico Sintasa endotelial, eNOS, en un modelo de ratón aterosclerótico doblemente deficiente para los genes eNOS/apoE agrava el desarrollo de la enfermedad, aumentando el número de lesiones ateroscleróticas y el tamaño de las mismas, así como la cantidad de células inflamatorias infiltradas en el vaso.
2.- La deficiencia de la enzima eNOS produce una disminución de la expresión y actividad de MMP-13.
3.- MMP-13 digiere de forma específica la proteína de adhesión celular ICAM-1, habiendo demostrado que en presencia de MMP-13 la capacidad de adhesión macrofágica se encuentra significativamente reducida en ensayos de adhesión celular.

### PROYECTO II: El Óxido Nítrico induce la progresión de Aneurismas de Aorta Abdominal a través del inductor de metaloproteinasas EMMPRIN.

1.- La ausencia de la enzima Óxido Nítrico Sintasa inducible, iNOS, en un modelo murino de aneurisma de aorta abdominal, protege frente a la progresión de la enfermedad tanto en ratones previamente sanos, como ateroscleróticos en un modelo doblemente deficitario para los genes iNOS/apoE.
2.- A nivel molecular, la ausencia de NO por la vía inducible supone una disminución significativa en la inducción de MMP-13, el inductor de metaloproteinasas EMMPRIN, así como la nitración de tirosinas tras la formación del aneurisma en el tiempo, efecto detectado *in vivo* y en células endoteliales de aorta murina.
3.- Por primera vez se ha demostrado la relevancia de EMMPRIN sobre los niveles de expresión de MMP-13, detectando que su sobreexpresión conlleva un aumento de la expresión y la actividad de esta metaloproteasa en endotelio vascular de aorta.
4.- Los niveles de EMMPRIN se asocian de forma significativa con cambios en el diámetro de la aorta abdominal, tanto en el modelo murino desarrollado en nuestro laboratorio, como en muestras de pacientes afectados de AAA, lo que dota a nuestro estudio de una especial relevancia, y apuntando a este regulador como un candidato para el pronóstico de la progresión de aneurisma.

### PROYECTO III: El Inductor de Metaloproteinasas de Matriz Extracelular (EMMPRIN) es una diana del Óxido Nítrico en cardioprotección.

1.- La ausencia de la enzima Óxido Nítrico Sintasa inducible, iNOS, en un modelo murino de isquemia/reperfusión de la arteria coronaria, tiene como consecuencia un incremento del daño cardiaco, en comparación con animales que producen NO por la vía inducible.
2.- La ausencia de iNOS, en el modelo de isquemia/reperfusión, se asocia directamente con un incremento en la expresión tanto de EMMPRIN como de su diana, la metaloproteinasa MMP-9, previamente descrita como factor importante del daño asociado al infarto de miocardio. En ratones de fenotipo salvaje, por el contrario, la isquemia/reperfusión dispara los niveles de NO en el tejido miocárdico, reduciendo significativamente la expresión de EMMPRIN y MMP-9.
3.- La inhibición de EMMPRIN se encuentra restringida a los cardiomiocitos, y se debe a un mecanismo dual de inhibición de la transcripción a través del sitio del factor de transcripción E2F y de la disminución de la estabilidad de ARNm. La inhibición transcripcional del promotor de

EMMPRIN, clonado en nuestro laboratorio, se lleva a cabo a través de la activación de la ruta de GMPc/PKG a través de la activación del factor de transcripción E2F.

4.- El tratamiento inhibitorio mediante anticuerpos específicos anti-EMMPRIN, en animales sometidos a isquemia/reperfusión, tiene como consecuencia la inhibición de MMP-9 y de forma significativa, la restauración parcial de la función cardiaca. Los resultados así obtenidos hacen de EMMPRIN a ser considerado en nuestro laboratorio como un serio candidato a su posible utilización en el tratamiento de la isquemia coronaria.