

**AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL
TEXTO COMPLETO**

Autor1

Puerto Colombia, 18 de mayo de 2023

Señores

DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS

Universidad del Atlántico

Cuidad

Asunto: Autorización Trabajo de Grado

Cordial saludo,

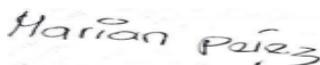
Yo, **MARIAN ANDREA PEREZ CANTILLO.**, identificado(a) con **C.C. No. 1.193.535.685.** de **BARRANQUILLA**, autor(a) del trabajo de grado titulado **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA PROTEÍNA METTL3 COMO UN OBJETIVO MOLECULAR PROMETEDOR PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES** presentado y aprobado en el año **2023** como requisito para optar al título Profesional de **QUÍMICA FARMACÉUTICA.**; autorizo al Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico para que, con fines académicos, la producción académica, literaria, intelectual de la Universidad del Atlántico sea divulgada a nivel nacional e internacional a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios del Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico pueden consultar el contenido de este trabajo de grado en la página Web institucional, en el Repositorio Digital y en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad del Atlántico.
- Permitir consulta, reproducción y citación a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato CD-ROM o digital desde Internet, Intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

Esto de conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Atentamente,

Firma



Marian Andrea Perez Cantillo.

C.C. No. 1.193.535.685. de Barranquilla.

**AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL
TEXTO COMPLETO**

Autor2

Puerto Colombia, **18 de mayo de 2023.**

Señores

DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS

Universidad del Atlántico

Cuidad

Asunto: Autorización Trabajo de Grado

Cordial saludo,

Yo, **JASSIRIS PAOLA MONTERROZA TORRES.**, identificado(a) con **C.C. No. 1.193.200.731.** de **BARRANQUILLA**, autor(a) del trabajo de grado titulado **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA PROTEÍNA METTL3 COMO UN OBJETIVO MOLECULAR PROMETEDOR PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES** presentado y aprobado en el año **2023** como requisito para optar al título Profesional de **QUÍMICA FARMACÉUTICA.**; autorizo al Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico para que, con fines académicos, la producción académica, literaria, intelectual de la Universidad del Atlántico sea divulgada a nivel nacional e internacional a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios del Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico pueden consultar el contenido de este trabajo de grado en la página Web institucional, en el Repositorio Digital y en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad del Atlántico.
- Permitir consulta, reproducción y citación a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato CD-ROM o digital desde Internet, Intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

Esto de conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Atentamente,

Firma

Jassiris Monterroza Torres

Jassiris Paola Monterroza Torres.

C.C. No. 1.193.200.731. de BARRANQUILLA.

DECLARACIÓN DE AUSENCIA DE PLAGIO EN TRABAJO ACADÉMICO PARA GRADO

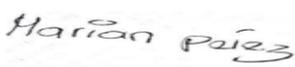
Este documento debe ser diligenciado de manera clara y completa, sin tachaduras o enmendaduras y las firmas consignadas deben corresponder al (los) autor (es) identificado en el mismo.

Puerto Colombia, **18 de mayo de 2023.**

Una vez obtenido el visto bueno del director del trabajo y los evaluadores, presento al **Departamento de Bibliotecas** el resultado académico de mi formación profesional o posgradual. Asimismo, declaro y entiendo lo siguiente:

- El trabajo académico es original y se realizó sin violar o usurpar derechos de autor de terceros, en consecuencia, la obra es de mi exclusiva autoría y detento la titularidad sobre la misma.
- Asumo total responsabilidad por el contenido del trabajo académico.
- Eximo a la Universidad del Atlántico, quien actúa como un tercero de buena fe, contra cualquier daño o perjuicio originado en la reclamación de los derechos de este documento, por parte de terceros.
- Las fuentes citadas han sido debidamente referenciadas en el mismo.
- El (los) autor (es) declara (n) que conoce (n) lo consignado en el trabajo académico debido a que contribuyeron en su elaboración y aprobaron esta versión adjunta.

Título del trabajo académico:	REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA PROTEÍNA METTL3 COMO UN OBJETIVO MOLECULAR PROMETEDOR PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES
Programa académico:	FARMACIA

Firma de Autor 1:							
Nombres y Apellidos:	Marian Andres Pérez Cantillo						
Documento de Identificación:	CC	X	CE		PA		Número: 1.193.535.685
Nacionalidad:	Colombia.				Lugar de residencia:	SOLEDAD	
Dirección de residencia:	Calle 60B #15A-19						
Teléfono:	NA			Celular:	3013677266		

Firma de Autor 2:							
Nombres y Apellidos:	Jassiris Paola Monterroza Torre						
Documento de Identificación:	CC	X	CE		PA		Número: 1.193.200.731
Nacionalidad:					Lugar de residencia:	Barranquilla	
Dirección de residencia:	Calle 104 # 25-17						
Teléfono:	3174309			Celular:	3045436495		



FORMULARIO DESCRIPTIVO DEL TRABAJO DE GRADO

TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO DE GRADO	REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA PROTEÍNA METTL3 COMO UN OBJETIVO MOLECULAR PROMETEDOR PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES
AUTOR(A) (ES)	MARIAN ANDREA PÉREZ CANTILLO. JASSIRIS PAOLA MONTERROZA TORRES.
DIRECTOR (A)	SAMIR JOSÉ BOLÍVAR GONZÁLEZ.
CO-DIRECTOR (A)	FERNANDO CASTRO GÓMEZ
JURADOS	DANEIVA DEL CARMEN CARO FUENTES. JENNY PAOLA CASTRO GUERRERO.
TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE	QUÍMICA FARMACÉUTICA.
PROGRAMA	FARMACIA
PREGRADO / POSTGRADO	PREGRADO
FACULTAD	QUÍMICA Y FARMACIA.
SEDE INSTITUCIONAL	SEDE NORTE.
AÑO DE PRESENTACIÓN DEL TRABAJO DE GRADO	2023
NÚMERO DE PÁGINAS	84.
TIPO DE ILUSTRACIONES	TABLAS Y FIGURAS.
MATERIAL ANEXO (VÍDEO, AUDIO, MULTIMEDIA O PRODUCCIÓN ELECTRÓNICA)	NO APLICA
PREMIO O RECONOCIMIENTO	NO APLICA

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA PROTEÍNA METTL3 COMO UN
OBJETIVO MOLECULAR PROMETEDOR PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES**

**JASSIRIS PAOLA MONTERROZA TORRES
MARIAN ANDREA PÉREZ CANTILLO**

**UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA
FARMACIA
BARRANQUILLA – ATLÁNTICO
2023**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA PROTEÍNA METTL3 COMO UN
OBJETIVO MOLECULAR PROMETEDOR PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES**

JASSIRIS PAOLA MONTERROZA TORRES

MARIAN ANDREA PÉREZ CANTILLO

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

DIRECTORES:

SAMIR JOSÉ BOLÍVAR GONZÁLEZ

**Q.F., MSc. En Atención Farmacéutica y Farmacia Asistencial, PhD en
Farmacología**

FERNANDO CASTRO GÓMEZ

**Q.F, Msc. Química Teórica y Computacional, PhD. en Ciencia y Tecnología
Química**

**UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

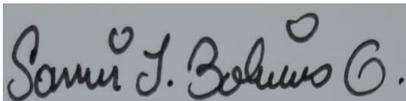
FARMACIA

BARRANQUILLA – ATLÁNTICO

2023

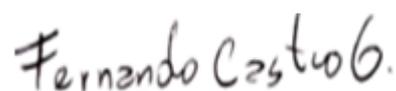
PÁGINA DE APROBACIÓN

El trabajo de grado titulado: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA PROTEÍNA METTL3 COMO UN OBJETIVO MOLECULAR PROMETEDOR PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES, presentado por MARIAN PÉREZ CANTILLO Y JASSIRIS MONTERROZA TORRES en cumplimiento del requisito para optar al título de Químico Farmacéutico, fue aprobado por los directores el día 24 de marzo de 2023.



Samir Bolívar González

Químico Farmacéutico



Fernando Castro Gómez

Químico Farmacéutico

NOTA DE ACEPTACIÓN

Jurado

Jurado

Barranquilla, ____ de ____ del 2023

AGRADECIMIENTOS

Inicialmente, dar gracias a Dios por darnos sabiduría y fortaleza para realizar el presente trabajo de grado como opción para optar por el título de Químicas Farmacéuticas. Así mismo, agradecer a nuestros directores de trabajo de grado, Samir Bolívar Gonzales, quien confió plenamente en nosotras, nos adoptó en el semillero de investigación GIFAF y nos dirigió. Al profe Fernando Castro Gómez por su consejería y guía para llevar a cabo el manuscrito. A nuestras evaluadoras, por el tiempo brindado para la revisión y darnos las indicaciones adecuadas. Finalmente, agradecer a cada uno de los profesores de la facultad de Química y Farmacia, Universidad del Atlántico; Los conocimientos adquiridos hicieron posible alcanzar este objetivo.

DEDICATORIA MARIAN

Primeramente, agradecer y dedicar este trabajo de grado a mis dos papitos en el cielo. Mi padre celestial que nos dio la sabiduría y fortaleza para llevarlo a cabo y a mi papá, quien, en vida, me enseñó valores y habilidades importantes para mí desarrollo personal y en mi carrera profesional, como lo son la responsabilidad, disciplina y amor a lo que hago. Más que mi sueño personal, es nuestro sueño.

Esta etapa de mi vida se la dedico a mi mamá, por su paciencia y apoyo durante toda mi carrera profesional. Mis abuelitos por mantenerme en sus oraciones, mandarme muestras de amor desde la distancia y creer en mí. Los amo mucho. Gracias a mi familia por el apoyo brindado.

Gracias a mis directores, Fernando Castro Gómez, por unirse a nuestro equipo de trabajo, guiarnos y brindarnos tiempo y sus conocimientos. Samir Bolívar Gonzales, mis más profundos y honestos agradecimientos, por confiar en nosotras y adoptarnos como sus pupilas, por su paciencia, los conocimientos que adquirimos por medio de usted, sus consejos y su guía. Es un ejemplo de persona para mí.

Finalmente, Gracias a cada uno de mis compañeros de estudios, quienes hicieron un aporte muy importante a mi carrera profesional. En especial a mi amiga y compañera de trabajo de grado Jassiris Monterroza, agradecida con Dios por colocarte en mi camino, por el apoyo incondicional que nos hemos brindado y los logros académicos que hemos alcanzado juntas. Fueron muchas noches de desvelo para alcanzar un sueño que casi es una realidad. A cada uno de mis profesores por los conocimientos brindados durante toda la carrera, son el pilar de la facultad Química y Farmacia.

Romanos 8:28 “Y sabemos que a los que aman a Dios, todas las cosas les ayudan a bien, esto es, a los que conforme a su propósito son llamados”.

Marian Andrea Pérez Cantillo*

DEDICATORIA JASSIRIS

El presente trabajo de grado está dedicado en primer lugar a Dios, por darme sabiduría y fortaleza en todo este proceso para lograr uno de mis sueños más anhelados, ya que sin tu ayuda esto no hubiera sido posible. También, por ser mi guía espiritual en cada uno de los pasos que he tomado a lo largo de mi vida.

Quiero agradecer a mi padre y a mi madre por ser mi apoyo emocional y económico en todas las etapas de mi vida, desde mi niñez hasta mi carrera profesional. Gracias por creer siempre en mí y darme las pautas necesarias para enfrentarme a los momentos difíciles de la vida. Les agradezco por haberme enseñado que para alcanzar cada una de las metas que te propongas en la vida, debes tener disciplina, responsabilidad, dedicación y pasión. Los quiero mucho y les debo cada uno de mis logros a ustedes. También, agradezco a todos mis hermanos por apoyarme cuando más lo necesito.

Por otro lado, quiero agradecer a mi compañera y amiga Marian Pérez, quien desde el principio me ayudó a crecer profesionalmente, dándome su apoyo y la ayuda que necesitaba, fueron muchas noches de desvelo que pasamos juntas estudiando y sufriendo por cada parcial, y hoy puedo decir que casi estamos por cumplir una de nuestras metas más anheladas. Le doy gracias a Dios por que me dio la oportunidad de conocerle y poder compartir tantos momentos a tu lado.

Finalmente, quiero agradecer a mis tutores Fernando Castro y Samir Bolívar por guiarnos en este proceso, por los conocimientos adquiridos a través de su enseñanza y brindarnos las pautas necesarias para la construcción de esa revisión. Gracias por el tiempo dedicado para las correcciones y mejoras del presente trabajo. Sólo queda agradecerles por confiar en nosotras y motivarnos para que todo esto fuera posible.

JASSIRIS MONTERROZA TORRES*

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	17
ABSTRACT.....	18
INTRODUCCIÓN.....	19
1. METODOLOGÍA.....	23
1.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	23
1.2 SELECCIÓN DE ESTUDIOS Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN.....	23
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	26
2.1 BÚSQUEDA LITERARIA.....	26
2.2 CLASIFICACIÓN DE LA REVISTA POR CUARTILES.....	26
2.3 ÍNDICE H Y OTRAS CONSIDERACIONES.....	27
3. SÍNTESIS DE LA INFORMACIÓN RECOPIADA.....	29
3.1 CAPÍTULO 1: COMPLEJO N6-ADENOSINA-METILTRANSFERASA.....	29
3.1.1 METTL3 y su estructura molecular.....	29
3.1.2 Complejo escritor de la modificación m6A.....	30
3.1.3 Proteínas lectoras de m6A.....	32
3.1.4 Desmetilasa de m6A.....	34
3.2 CAPÍTULO 2: TÉCNICAS UTILIZADAS PARA DETECTAR LA METILACIÓN M6A..	36
3.2.1 Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas indirectas para la detección de m6A (m6A-ELISA).....	37
3.2.2 Análisis de transferencia puntual utilizando un anticuerpo específico para m6A (Dot -blot).....	38
3.2.3 MeRIP-Seq / M6A-Seq.....	39
3.2.4 MeRIP-qPCR.....	40
3.3 CAPÍTULO 3: PAPEL DE METTL3 EN LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.....	41
3.3.1 Hipertrofia cardiaca.....	41
3.3.1.1 Cardiomiocitos y desarrollo de la Hipertrofia cardiaca.....	41
3.3.1.2 Rol de METTL3 en la hipertrofia cardiaca.....	42
3.3.2 Cardiopatía Isquémica.....	45
3.3.2.1 Desarrollo de la cardiopatía isquémica en los cardiomiocitos.....	45
3.3.2.2 Rol de METTL3 en la Cardiopatía isquémica.....	47
3.3.3 Ateroesclerosis.....	51
3.3.3.1 Células endoteliales vasculares y desarrollo de lesiones ateroscleróticas.	51
3.3.3.2 Rol de METTL3 en la aterosclerosis	54
3.3.4 Fibrosis cardiaca	58
3.3.4.1 Fibroblastos cardiacos	59
3.3.4.2 Regulación del Fibroblasto Cardíaco por METTL3 en la fibrosis cardiaca	61
3.3.5 METTL3 y otras enfermedades cardiovasculares	63
3.3.5.1 Aneurisma de la Aorta Abdominal (AAA)	63
3.3.5.2 Fisiopatología del aneurisma - Una visión desde el punto de vista molecular. 64	64

3.3.5.3 METTL3 y su papel en la progresión del AAA.....	65
3.3.5.4 HIPERTENSIÓN PULMONAR.....	66
3.3.5.5 Fisiopatología de la hipertensión pulmonar	66
3.3.5.6 El papel de METTL3 en la hipertensión pulmonar	67
4. CONCLUSIÓN.....	69
5. BIBLIOGRAFÍA.....	71

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Técnicas comunes para medir la metilación M6A del ARNm en el sistema cardiovascular.....	36
--	----

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1. Flujograma de la aplicación de los criterios de selección para la obtención de la información. Elaboración propia (M. Pérez & J. Monterroza).....	25
Figura 2. Número de artículos seleccionados y su clasificación en las diferentes bases de datos utilizadas.....	25
Figura 3. Clasificación de las revistas consultadas en base a su cuartil correspondiente ligado a su factor de impacto.....	26
Figura 4. Índice h de los autores principales de los artículos consultados es esta monografía.....	27
Figura 5. Países de publicación de las diferentes fuentes consultadas en esta revisión	27
Figura 6. Estructura molecular de la proteína METTL3. Tomado de Zeng, C et al. (2020). (48).....	29
Figura 7. Complejo escritor N6-adenosina-metiltransferasa. Elaboración propia (M. Pérez & J. Monterroza).	31
Figura 8. Proteínas lectoras de m6A. Tomado de Ma, C et al. (2022). (56).....	33
Figura 9. Mecanismo de desmetilación oxidativa de la desmetilasa FTO. Tomado de Shen et al. (2022). (65).....	34
Figura 10. Metodología técnica M6A-ELISA. Elaboración propia (M. Pérez & J. Monterroza).	37
Figura 11. Metodología Técnica Dot-Blot. Elaboración propia (M. Pérez & J. Monterroza).	38
Figura 12. Metodología de la técnica MeRIP-qPCR. Tomado de Arraystar. (n.d.).....	39
Figura 13. Mecanismos moleculares implicados en la hipertrofia cardiaca. Tomado de Samak et al. (2016). (81).....	41
Figura 14. Papel de METTL3 en la hipertrofia cardiaca. Elaboración propia (M. Pérez & J. Monterroza).....	42
Figura 15. Mecanismo molecular por el cual METTL3 promueve la hipertrofia. Tomado de Zhang, R et al. (2022). (84).....	43
Figura 16. Mecanismo molecular de la Isquemia Cardiaca. Tomado de Hausenloy, D et al. (2013). (87).....	45
Figura 17. Proceso biológico de la Autofagia. Tomado de Parzych, K et al. (2014). (89).....	46
Figura 18. Papel de METTL3 en la autofagia. Tomado de Song, H. (2019) (32).....	47
Figura 19. Papel de METTL3 en la apoptosis a nivel molecular. Tomado de Wang, X et	

al. (2022). (91).....	48
Figura 20. Papel de METTL3 en el infarto de miocardio. Tomado de Tang, J et al. (2022). (93).....	49
Figura 21. Papel de en el infarto de miocardio a nivel molecular. Tomado de Sun, P et al. (2022). (94).....	50
Figura 22. Mecanismo molecular implicado en aterosclerosis. Tomado de Khatana et al. (2020). (98).....	52
Figura 23. Mecanismo molecular implicado en aterosclerosis II. Tomado de Tablas et al. (2015). (97).....	52
Figura 24. Papel de METTL3 en la aterosclerosis a nivel molecular. Tomado de Zhang, X. et al (2021). (103).....	54
Figura 25. Papel de METTL3 en la aterosclerosis a nivel molecular. Tomado de Chien, C. S et al (2021). (104).....	55
Figura 26. Papel de METTL3 en la aterosclerosis a nivel molecular. Tomado de Yu, Z. et al (2022). (106).....	56
Figura 27. Remodelado cardiaco. Elaboración propia (M. Pérez & J. Monterroza)	57
Figura 28. Progresión de la fibrosis a nivel molecular. Tomado de Frangogiannis N. G. (2021) (107).....	59
Figura 29. Papel de METTL3 en la fibrosis. Elaboración propia (M. Pérez & J. Monterroza)	60
Figura 30. Mecanismo molecular implicado en la Aneurisma de la Aorta Abdominal. Tomado de Mikołajczyk, K. et al (2021). (128).....	64
Figura 31. Papel de METTL3 en la Aneurisma de la Aorta Abdominal. Tomado de Zhong, L. et al (2020). (129).	65
Figura 32. Papel de METTL3 en la hipertensión pulmonar a nivel molecular. Tomado de Qin, Y. et al (2021). (134).....	67

GLOSARIO

ARN MENSAJERO (ARNm): es un tipo de ARN de cadena única encargada de transportar la información sobre las proteínas desde el ADN en el núcleo de la célula hasta el citoplasma de la célula (interior acuoso), donde la maquinaria productora de proteínas lee la secuencia del ARNm y traduce cada codón de tres bases en su aminoácido correspondiente en una cadena proteica en crecimiento (1).

ARN NO CODIFICANTE: proporción de genoma transcrito a ARN pero que no produce proteínas (2).

APOPTOSIS CELULAR: la apoptosis es el proceso de muerte celular programada. Tiene lugar durante las primeras etapas de desarrollo para eliminar las células innecesarias (3).

ADN complementario (ADNc): es un ADN sintético que se transcribió a partir de un ARNm específico mediante una reacción que utiliza la enzima transcriptasa inversa. Mientras que el ADN se compone de secuencias codificantes y no codificantes, el ADNc solo contiene secuencias codificantes (4).

BIOMARCADOR: aquellas características biológicas, bioquímicas, antropométricas, fisiológicas, etc., objetivamente mensurables, capaces de identificar procesos fisiológicos o patológicos, o bien una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica (5).

CÉLULA MADRE: es una célula que tiene el potencial de formar muchos de los diferentes tipos de células encontradas en el cuerpo. Cuando las células madre se dividen, se pueden formar más células madre u otras células que realizan funciones especializadas (6).

DIFERENCIACIÓN CELULAR: es el proceso por el cual las células cambian de un tipo celular (morfología) a otro, generalmente uno tipo más especializado. Para este proceso la célula atraviesa un proceso de morfogénesis, donde hay modificaciones en su expresión génica, que la llevan a adquirir la morfología y

las funciones de un tipo celular específico y diferente al resto de tipos celulares del organismo (7).

EXPRESIÓN GÉNICA: la expresión génica es el proceso por el cual la información codificada por un gen se usa para producir moléculas de ARN que codifican para proteínas o para producir moléculas de ARN no codificantes que cumplen otras funciones (8).

FÁRMACO ANTAGONISTA: son aquellos que se unen a un receptor inhibiendo la activación, lo que da lugar (o no) a diversos efectos biológicos (9).

FIBROBLASTO CARDIACO: son células que sintetizan proteínas estructurales como el colágeno y la elastina en la matriz extracelular (MEC) contribuyendo a la formación de tejido conectivo (10).

GENOMA: es el conjunto completo de instrucciones del ADN que se hallan en una célula. Contiene toda la información necesaria para que una persona pueda crecer y desarrollarse (11).

MATRIZ EXTRACELULAR: es una red macromolecular tridimensional no celular compuesta de colágenos, proteoglicanos/glicosaminoglicanos, elastina, fibronectina, lamininas y varias otras glicoproteínas. Estos compuestos, se unen entre sí, así como a los receptores de adhesión celular, formando una red compleja en la que residen las células en todos los tejidos y órganos (12).

METALOPROTEINASAS: son un grupo de enzimas de la familia endopeptidasas dependientes de zinc, responsables de la degradación de la matriz extracelular (13).

NECROSIS CELULAR: es la ruptura de la membrana citoplasmática con la posterior liberación de material intracelular, desencadenando actividades celulares intrínsecas inflamatorias localizadas, conllevando a la muerte celular (14).

PROLIFERACIÓN CELULAR: es el aumento en el número de células que resulta de la división celular, el cual es un proceso estrictamente regulado

donde una célula madre se divide para producir células hijas con el mismo material genético (15).

REMODELADO CARDIACO: es un conjunto de respuestas celulares y moleculares que se desarrolla lenta y progresivamente ante cualquier daño del corazón produciendo fibrosis del tejido, los cuales se manifiestan clínicamente como cambios en el tamaño, la masa, la geometría y la función del corazón después de una lesión, lo que resulta en insuficiencia cardiaca y arritmias malignas (16).

TRADUCCIÓN: Se conoce como traducción a la síntesis de una proteína de acuerdo con la información genética y se emplea como molde una molécula de ARNm. En este proceso, se interpreta la información contenida en el gen utilizando un código genético a través del cual se desarrolla una lectura de la secuencia de nucleótidos contenidos en el ARNm (17).

TRANSCRIPCIÓN: El primer paso en la expresión génica es la transcripción, que consiste en la síntesis de una cadena de ARN complementaria y antiparalela, a la secuencia de nucleótidos de una de las cadenas de ADN denominada cadena molde, y por lo tanto, tiene la secuencia de nucleótidos idéntica a la cadena opuesta del ADN llamada cadena codificadora, con la premisa de que la timina se sustituye por uracilo en la molécula de ARN (18).

VECTOR VIRAL: es un virus modificado genéticamente utilizado como vehículo para transportar un segmento particular de ADN al interior de la célula huésped (19).

VÍA DE SEÑALIZACIÓN: Descripción de una serie de reacciones químicas en las que un grupo de moléculas de la célula trabajan paralelamente para controlar las funciones celulares (20).

ABREVIATURAS

- AAA: aneurisma de aorta abdominal
- ADNc: ADN complementario.
- ALKBH5: la proteína homóloga de reparación de alquilación 5.
- apoB: lipoproteínas (LP) que contienen apolipoproteína B
- ARA: Antagonista del receptor de Angiotensina.
- DAMP: patrones moleculares asociados a patógenos y/o daños
- ECNT: Enfermedad Crónica No Transmisible.
- ECV: Enfermedad cardiovascular.
- eIF3: complejo 3 del factor de iniciación de la traducción
- eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS)
- Fc: Fibroblasto Cardíaco.
- Fgf22: el factor de crecimiento de fibroblastos 22
- FTO: como la proteína asociada a la masa grasa y la obesidad
- GPCR: receptores acoplados a proteína G
- IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina-1.
- LDL: como lipoproteína de baja densidad
- m6A: N⁶-metiladenosina.
- MA: ácido maslínico
- MAPKs: proteínas quinasas activadas por mitógenos
- METTL3: Metiltransferasa tipo 3
- MI/R: isquemia/reperfusión miocárdica
- miARN: MicroARN

- Mnat1: quinasa activadora de CDK
- MP: Metaloproteinasa
- MyoFb: Miofibroblasto
- NCBP3: subunidad 3 de unión a la tapa nuclear
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- OPS: Organización Panamericana de la salud
- RTK: receptores acoplados a tirosina quinasa
- SAM: S-adenosilmetionina
- TFEB: factor de transcripción EB
- TGF- β : factor de crecimiento transformante beta.
- USP12: proteasa específica de ubiquitina 12
- Vegfa: el factor de crecimiento endotelial vascular
- WTAP: proteína asociada al tumor 1 de Wilms
- ZFD: dominio de dedo de zinc.

RESUMEN

La enfermedad cardiovascular (ECV) es un término amplio que abarca aquellas patologías que afectan el miocardio y los vasos sanguíneos. Estas son responsables de un gran porcentaje de muerte y morbilidad a nivel mundial, además, tiene un gran impacto a nivel económico debido a que se clasifican como enfermedades crónicas no transmisibles (ENT), las cuales requieren de largos y costosos tratamientos que resultan pocos eficaces, enfocados en el control de la enfermedad. A pesar de las diferentes intervenciones por entidades sanitarias nacionales e internacionales, estas siguen en aumento. Por lo que buscar nuevas estrategias terapéuticas para revertir o detener la progresión de la enfermedad, resulta una herramienta viable en salud y economía.

Actualmente, las investigaciones están enfocadas en la comprensión de las vías de señalización molecular asociadas a ECVs, con el fin de localizar posibles dianas terapéuticas. En los últimos años, se ha reportado la actividad de la metiltransferasa tipo 3 (METTL3) en el miocardio, mediante la regulación de células residentes y su papel en la progresión de ciertas patologías como lo son la hipertrofia cardíaca, hipertensión pulmonar, aterosclerosis, fibrosis cardíaca, otras.

Con respecto a lo anterior, en el presente trabajo se realizó una revisión bibliográfica sobre el papel de METTL3 a nivel cardíaco a través de diferentes bases de datos, como Pubmed, Science direct, además del motor de búsqueda Google académico, haciendo especial uso de artículos científicos de revista de alto impacto y publicados en los últimos diez años. La búsqueda arrojó un total de 120 artículos, de los cuales fueron seleccionados 98, ya que cumplían con los criterios de inclusión/ exclusión establecidos. De esta manera, se obtuvo información valiosa de cómo la proteína METTL3 puede actuar como una posible diana terapéutica frente a una patología que hasta el día de hoy no cuenta con un tratamiento totalmente eficaz. Sin embargo, todavía se necesitan esfuerzos continuos para diseñar y optimizar estrategias dirigidas a METTL3.

Palabras Claves: METTL3, enfermedades cardiovasculares, señalización molecular, dianas terapéuticas.

ABSTRACT

Cardiovascular disease (CVD) is a broad term that encompasses pathologies affecting the myocardium and blood vessels. These are responsible for a large percentage of death and morbidity worldwide, and also have a great economic impact because they are classified as chronic non-communicable diseases (NCDs), which require long and costly treatments that are not very effective, focused on disease control. Despite the different interventions by national and international health entities, these continue to increase. Therefore, the search for new therapeutic strategies to reverse or halt the progression of the disease is a viable health and economic tool.

Currently, research is focused on understanding the molecular signaling pathways associated with CVD, in order to locate possible therapeutic targets. In recent years, the activity of methyltransferase (METTL3) in the myocardium has been reported, through the regulation of resident cells and its role in the progression of certain pathologies such as cardiac hypertrophy, pulmonary hypertension, atherosclerosis, cardiac fibrosis, and others.

With respect to the above, in the present work a bibliographic review was carried out on the role of METTL3 at the cardiac level through different databases such as Pubmed, Science direct, in addition to the academic Google search engine, making special use of scientific articles from high impact journals published in the last ten years. The search yielded a total of 120 articles, of which 98 were selected, since they met the established inclusion/exclusion criteria. In this way, valuable information was obtained on how the METTL3 protein can act as a possible therapeutic target for a pathology for which to date there is no fully effective treatment. However, continued efforts are still needed to design and optimize strategies directed at METTL3.

Keywords: METTL3, cardiovascular diseases, molecular signaling, therapeutic targets.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades no transmisibles (ENT) pueden afectar a todas las personas a nivel mundial. Se estima que, 41 millones de personas mueren cada año por causa de una ENT, lo que representa el 74% de todas las muertes en todo el mundo, y se prevé que las muertes anuales por estas, aumentarán a 52 millones hacia el año 2030 (21). Así mismo, la OMS estableció que anualmente, 17 millones de personas mueren por una ENT antes de los 70 años de edad. Las ECVs representan la mayor parte de la mortalidad por ENT, es decir, 17,9 millones de personas al año (22), lo cual representa un 31% de todas las muertes registradas en el mundo. De estas muertes, 7,4 millones se debieron a la cardiopatía isquémica (CI), y 6,7 millones, a los accidentes cerebro vasculares (ACV) (23). Además, las ECVs suponen tanto un desafío para la salud pública como una grave amenaza para el desarrollo económico, ya que conllevan un elevado coste de tratamiento, lo que supone una carga económica directa para los sistemas sanitarios, los hogares y la sociedad en su conjunto. (24).

ECV se refiere a las enfermedades del corazón y a las enfermedades del sistema de vasos sanguíneos (arterias, capilares, venas) de todo el organismo, tales como el cerebro, las piernas y los pulmones (25). Los factores de riesgos asociados a la enfermedad cardiovascular, son los signos biológicos o hábitos adquiridos que tienen con mayor frecuencia en pacientes con ECV y se dividen en dos grupos: los *modificables* como la hipertensión arterial, el aumento del colesterol, el síndrome metabólico y la diabetes, el sobrepeso y la obesidad, el tabaquismo, el sedentarismo, el abuso del alcohol y la ansiedad y el estrés; y los *no modificables* como la edad, la herencia, el sexo, los antecedentes personales y familiares y la genética (26). Este último, actualmente es considerado una fuente de estudio para la comprensión de vías moleculares asociadas con estrés oxidativo, el metabolismo lipídico, la trombogénesis, la inflamación y la coagulación, las cuales son las principales vías asociadas a la fisiopatología de ECV (27).

Los planes de tratamiento para ECV dependen del tipo de patología diagnosticada, la gravedad de los síntomas y otras afecciones médicas que se puedan presentar (28). En primera medida, la OMS/OPS, han establecido que los factores de riesgo modificables o también conocidos como conductuales, pueden medirse en los establecimientos de atención primaria de salud, ya que se ha demostrado que el cambio de hábitos o conductas como abandono del consumo de tabaco, la reducción de la sal en la alimentación, el aumento de la ingesta de frutas y verduras, la actividad física regular y la evitación del consumo nocivo del alcohol reducen el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares. Por lo que se han creado políticas de salud orientadas a crear entornos propicios para que las opciones saludables se encuentren disponibles y sean asequibles, a fin de motivar a las personas a adoptar y mantener comportamientos saludables (29). Por otro lado, si los cambios en el estilo de vida no dan resultado por sí solos, puede ser necesario tomar medicamentos para controlar los síntomas de la enfermedad cardíaca y prevenir las complicaciones. El tipo de medicamento usado dependerá del tipo de enfermedad cardíaca. Dentro de estos grupos se puede encontrar los fármacos antihipertensivos (betabloqueantes, Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, IECA, antagonista de los receptores de la angiotensina II también conocidos como ARA II, antagonistas de los canales de calcio, diuréticos, entre otros, fármacos hipolipemiantes (fibratos, estatinas, secuestradores de ácidos biliares), antiarrítmicos, nitratos, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, etc. (30). Así mismo, algunas personas diagnosticadas con ECV, pueden necesitar procedimientos quirúrgicos, lo cual está también asociado al tipo de enfermedad y al daño en el corazón (31).

A pesar de las intervenciones realizadas desde las organizaciones internacionales y nacionales en atención primaria en salud para prevención de ECV, los tratamientos y procedimientos actuales; estas enfermedades tienen un gran impacto porcentual de morbilidad a nivel mundial, así como en la economía global debido a las largas y frecuentes estancias hospitalarias y los tratamientos poco eficaces utilizados para el control y evitar el deterioro de la salud y bienestar de los pacientes. Las investigaciones realizadas en los

últimos años sobre las enfermedades cardiovasculares, tienen como objetivo conocer detalladamente los mecanismos moleculares asociados a estas patologías, con el propósito de encontrar potenciales dianas terapéuticas para revertir o desacelerar la progresión de la enfermedad. Recientemente, se ha evidenciado la actividad de una proteína del tipo metiltransferasa conocida como METTL3, en los procesos fisiopatológicos del miocardio, mediante la regulación del comportamiento de células residentes en el músculo cardiaco.

METTL3, es una proteína clave del complejo enzimático de metiltransferasas, encargadas de la modificación m⁶A (N⁶-metiladenosina) en el ARN. Además de METTL3, METTL14 y la proteína asociada al tumor 1 de Wilms (WTAP), son otros socios en el complejo de metiltransferasa (32). METTL3 y METTL14 se localizan en motas nucleares y forman un heterocomplejo estable en una proporción de 1:1. METTL3 funciona principalmente como núcleo catalítico, mientras que METTL14 sirve como soporte estructural para la unión de ARN. Mientras que WTAP, interactúa con muchas otras proteínas, como vir-like m⁶A metiltransferasa asociada (VIRMA), proteína de unión a ARN-15 (RBM15 y RBM15B), que son esenciales para regular la metilación en diferentes sitios de una transcripción (33). La metilación de adenosina en la posición N⁶ (m⁶A), se considera la modificación química postranscripcional interna más generalizada en el ARNm de mamíferos y en los ARN no codificantes. La metilación m⁶A juega un papel fundamental en la regulación de la estabilidad del ARNm, la eficiencia de la traducción y la expresión génica durante el bioproceso celular normal o en condiciones de enfermedad (34). Diversas investigaciones han demostrado numerosos roles y mecanismos moleculares asociados a METTL3 y la modificación m⁶A, en múltiples procesos biológicos, entre las que se incluyen el ciclo celular (35), proliferación celular (36, 37), apoptosis celular (38), migración e invasión celular (39), diferenciación celular (40), respuesta inflamatoria (41), metabolismo (42) e inmunidad innata (43).

A nivel cardíaco, se ha demostrado tanto *in vivo* como *in vitro*, que la metilación m⁶A en el ARNm regula el comportamiento celular en distintas patologías asociadas al miocardio y a los vasos sanguíneos. Con respecto a lo anterior, el presente trabajo pretende realizar una investigación exhaustiva de los

diferentes estudios en los que se evidencia el papel de METTL3 en la progresión de las ECVs, las vías de señalización y mecanismos moleculares implicados en el proceso, permitiendo así, posicionar a esta metiltransferasa, como una potencial diana terapéutica para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares descritas en la presente revisión.

1. METODOLOGÍA

1.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.

Con el fin de cumplir con los objetivos propuestos en la presente monografía, se realizó una búsqueda bibliográfica online de la evidencia actual del rol de METTL3 a nivel cardiaco en diferentes bases de datos, como Pubmed, Science direct y el motor de búsqueda Google Académico, haciendo especial uso de artículos científicos de revista de alto impacto y publicados en los últimos diez (10) años, con la finalidad de presentar la información más actualidad y veraz. Para esto, se emplearon diferentes algoritmos de búsqueda, por cada una de las enfermedades a estudiar en esta revisión, utilizando la siguiente estructura: “Cardiac Fibroblast” (fibroblasto cardiaco), “ischemic heart disease” (Cardiopatía Isquémica), “METTL3”, “Fibrosis” “hypertrophy”(hipertrofia), “ateroesclerosis”(aterosclerosis), mediante el uso de operadores booleanos (AND, OR, NOT).

1.2 SELECCIÓN DE ESTUDIOS Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN.

Para garantizar la calidad científica en el desarrollo de la presente monografía, se aplicaron distintos criterios de inclusión/exclusión, lo que permitió la selección de los artículos científicos con información valiosa, apropiada y en contexto con el tema estudiado; entre ellos se encuentran: el idioma, el índice de Hirsch, el factor de alto impacto y año de publicación.

En el proceso de selección, los resultados de la búsqueda bibliográfica arrojaron que la mayoría de los artículos estaban escritos en el idioma inglés, esto no es de sorprender, puesto que las revistas científicas han adoptado este idioma como lenguaje universal. También, se seleccionaron aquellos artículos científicos publicados en los últimos diez (10) años. Es importante resaltar, que se incluyeron artículos referentes al papel de METTL3 en otras enfermedades, debido a la poca evidencia científica que existe de esta proteína en algunas patologías cardiovasculares.

Por otro lado, se descartaron algunos artículos científicos enfocados en enfermedades cardiovasculares que no contaban con evidencia científica

acerca del papel de METTL3. Además, se eliminaron las revistas científicas que no cumplieran con un factor de impacto significativo entre los límites establecidos. Respectivamente, se clasificaron las revistas de acuerdo a los artículos aprobados, que corresponden desde Q1 hasta Q4.

Finalmente, los resultados obtenidos, siguieron el orden de aplicación de los criterios de inclusión/exclusión mostrados en la figura 1, lo que permitió escoger aquellos artículos con la información más adecuada para el desarrollo de la monografía. Además, se procedió a clasificarlos según su contenido para definir cuál sería utilizado en cada capítulo propuesto.

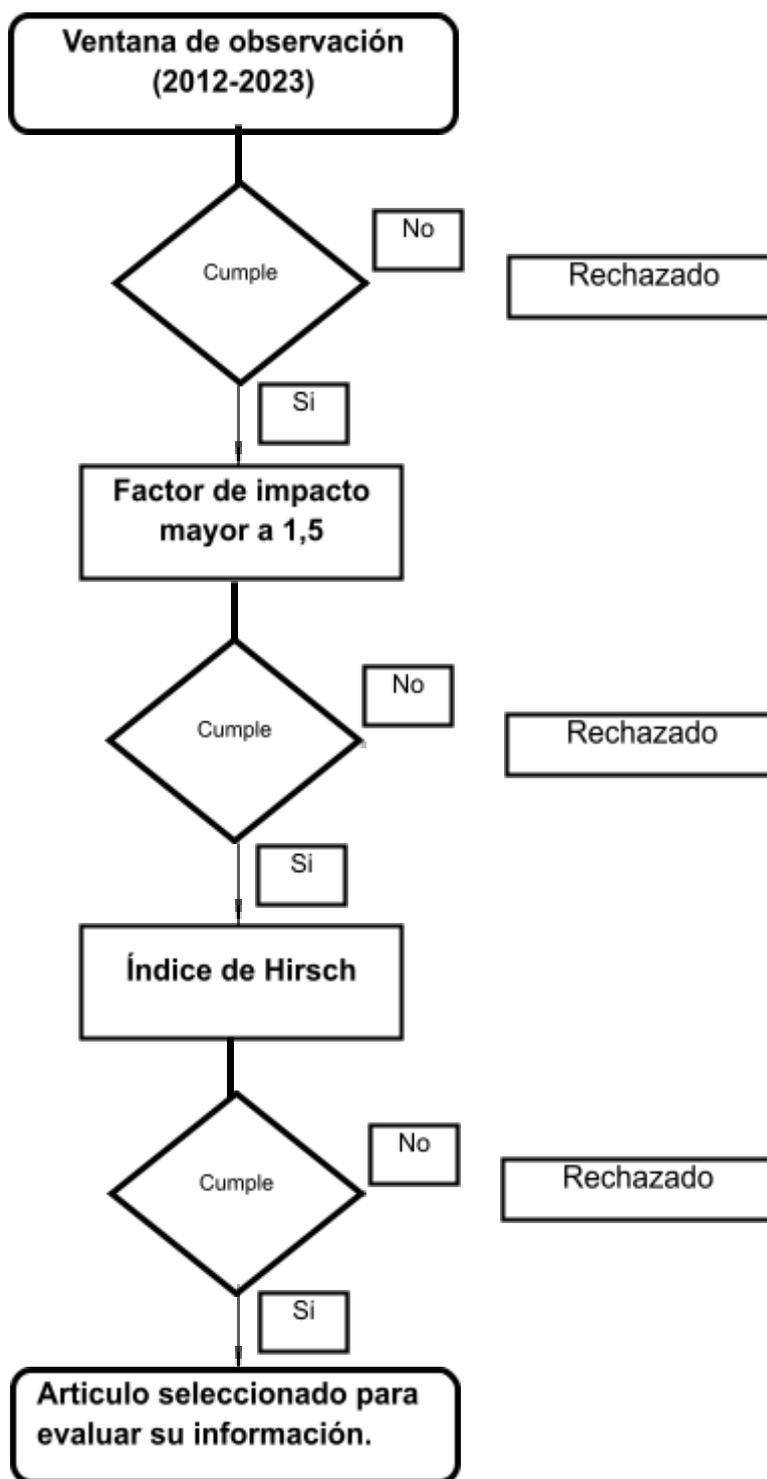


Figura 1. Flujograma de la aplicación de los criterios de selección para la obtención de la información. Elaboración propia (M. Pérez & J. Monterroza).

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

2.1 BÚSQUEDA LITERARIA

La búsqueda inicial de la información arrojó un total de 125 artículos, de los cuales 98 cumplieron con los criterios de selección y 27 fueron excluidos por no cumplir con los criterios establecidos. Como se logra evidenciar en la figura 2, aquellos artículos que fueron seleccionados por cumplir con los criterios de inclusión, se agruparon de acuerdo con las bases de datos utilizadas, tales como: Pubmed, Science direct y el motor de búsqueda Google Académico

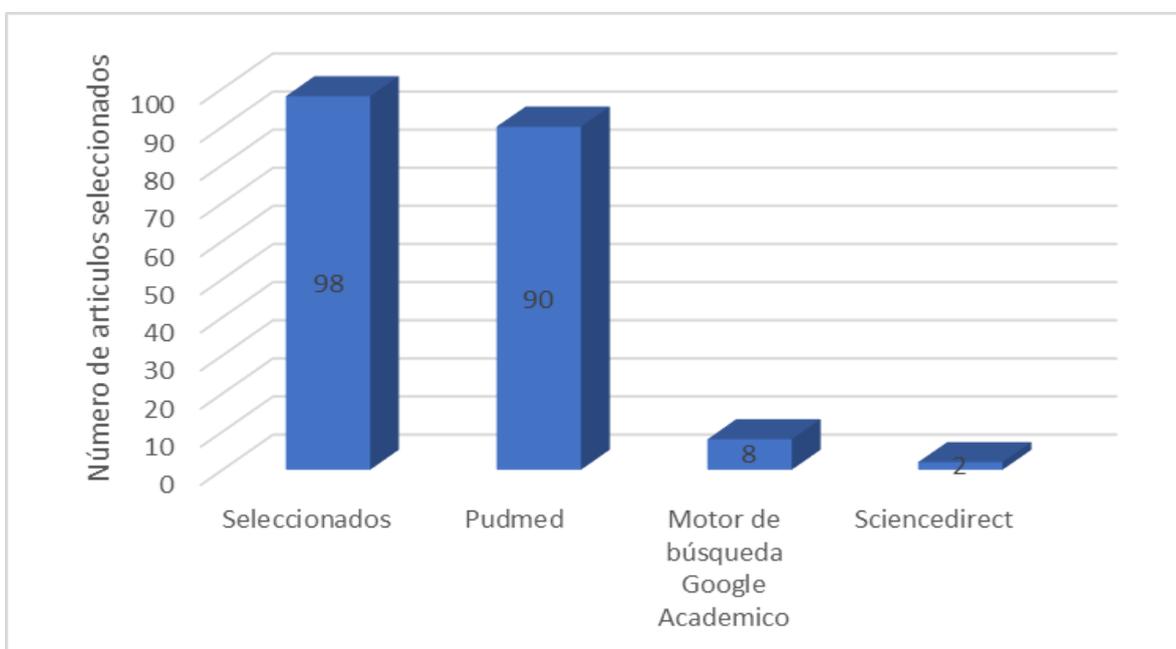


Figura 2. Número de artículos seleccionados y su clasificación en las diferentes bases de datos utilizadas.

2.2 CLASIFICACIÓN DE LA REVISTA POR CUARTILES.

El factor de impacto se usa para evaluar la importancia de una revista con base en la cantidad de citas que reciben los artículos que en ella se publican en un año en particular. Para consultar el factor de impacto de cada revista científica, fue necesario la utilización de la base de datos “scimago journal & country rank”, la cual arrojó que las revistas se encontraban ubicadas entre los cuartiles Q1-Q4, como se observa en la figura 3, el cuartil 1 obtuvo el mayor número de revistas con un total de 85 artículos.

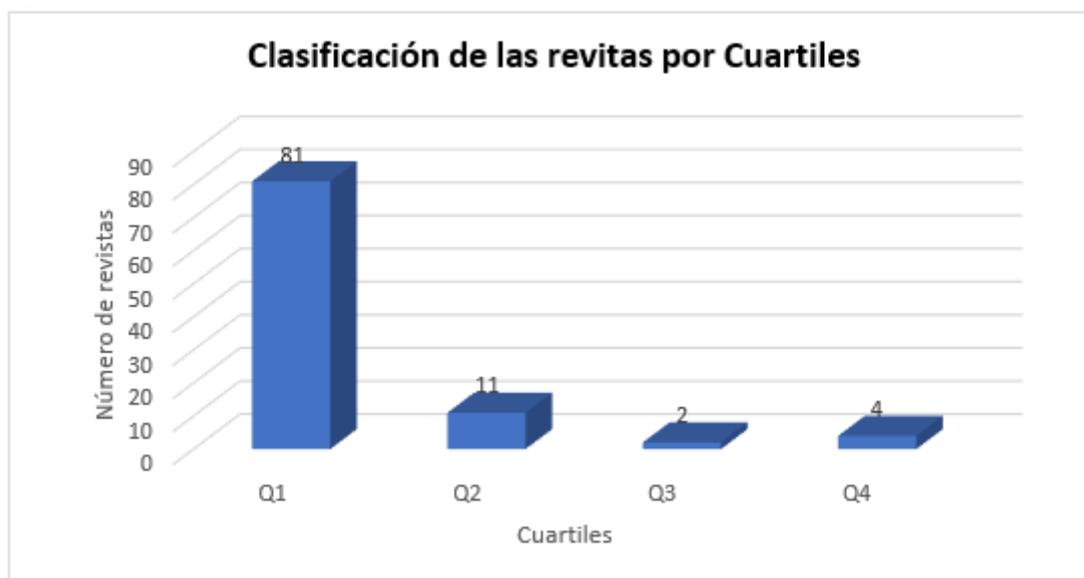


Figura 3. Clasificación de las revistas consultadas en base a su cuartil correspondiente ligado a su factor de impacto.

2.3 ÍNDICE H Y OTRAS CONSIDERACIONES

El índice h mide la calidad profesional de los investigadores, en función de la cantidad de citas que han recibido todas sus publicaciones científicas. Por tanto, un científico tiene índice h, si ha publicado h trabajos con al menos h citas cada uno. A continuación, en la figura 4, se muestra el índice h de los autores principales de los artículos consultados en esta revisión. Se debe aclarar, que algunos autores presentaron un índice h bajo, debido a que sus publicaciones han sido muy poco citadas, sin embargo, estos artículos se utilizaron, ya que proporcionaron información necesaria y relevante para el desarrollo del presente proyecto.

Finalmente, en la figura 5, se presentan algunos de los países donde se originan la mayoría de las publicaciones utilizadas en esta monografía.

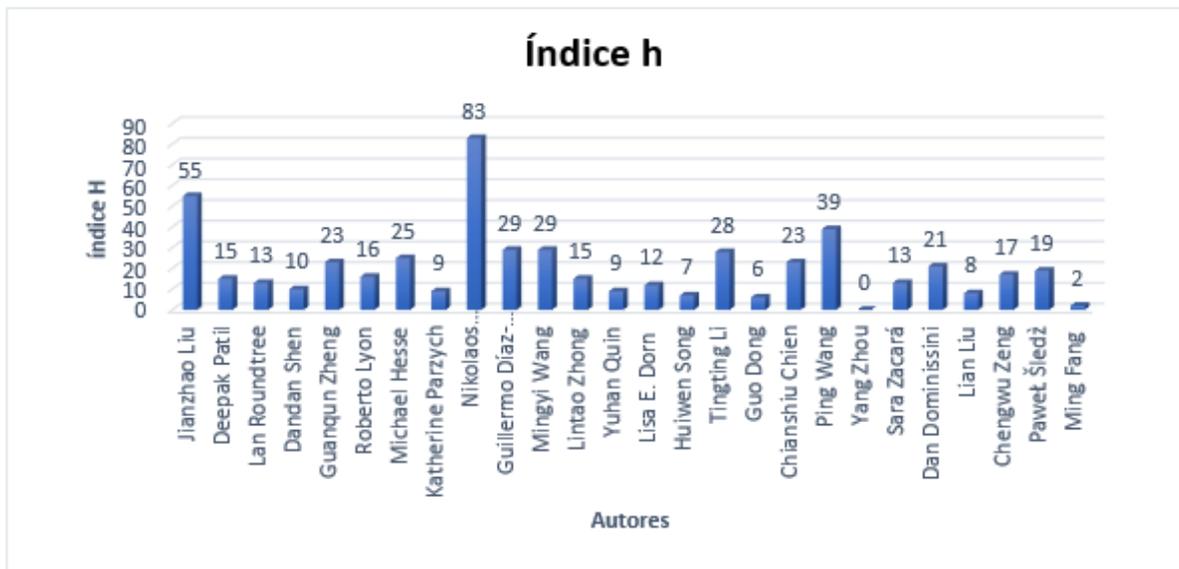


Figura 4. Índice h de los autores principales de los artículos consultados es esta monografía.

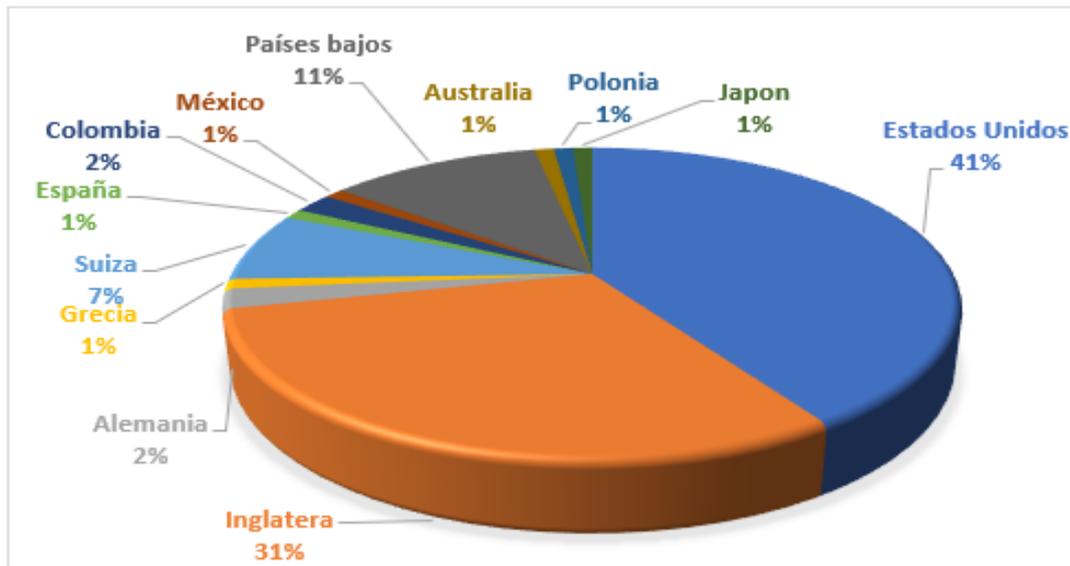


Figura 5. Países de publicación de las diferentes fuentes consultadas en esta revisión.

3. SÍNTESIS DE LA INFORMACIÓN RECOPIADA

3.1 CAPÍTULO 1: COMPLEJO N6-ADENOSINA-METILTRANSFERASA.

La modificación m6A en los distintos ARNm es catalizado por el complejo escritor de m6A, donde METTL3 es la única subunidad catalítica, pero trabaja en conjunto con otros adaptadores como METTL14, WTAP, VIRMA, ZC3H13, RBM15/RBM15B, HAKAI, para lograr metilar el nitrógeno en la posición 6 de la adenosina en el núcleo de la célula. Luego, este ARNm metilado será exportado al citoplasma tras el reconocimiento de m6A por la proteína lectora YTHDC1 (DC1). En el citoplasma, se encuentran otros lectores de m6A como YTHDF1 (DF1), YTHDF3 (DF3) que favorecen la traducción de los ARNm y las proteínas YTHDF2 (DF2) y (DF3) encargadas de la degradación. Finalmente, la modificación m6A puede ser borrada por dos desmetilasas, conocidas como FTO y ALKBH5 que también se localizan en gran parte en el núcleo (44)(45).

3.1.1 METTL3 y su estructura molecular

METTL3 es un componente clave del gran complejo N6-adenosina-metiltransferasa, responsable de transferir un grupo metilo a los residuos de adenosina en diversos ARN, incluidos ARNm, ARNt, ARNr, ARN nuclear pequeño, precursor de microARN y ARN largo no codificante. Cabe resaltar, que es una de las modificaciones postranscripcionales internas más prevalente en el ARNm de mamíferos y en los ARN no codificantes (44).

METTL3 está compuesta por un dominio de dedo de zinc (ZFD) y un dominio de metiltransferasa MT-A70 (Figura 6). En un estudio realizado por *Huang et al* (2019)., se logró caracterizar la estructura de la solución ZFD, utilizando resonancia magnética nuclear (RNM), mostrando que este dominio contiene dos dedos de zinc tipo Cys-Cys-Cys-His (CCCH), tales como ZnF1 y ZnF2 que se encuentran conectados por una hoja β antiparalela, los cuales son responsable del reconocimiento de objetivos específicos para la unión de METTL3 a sustratos que contienen la secuencia consenso DRACH (D = A, G o U; R = G o A; H = A, C o U) (46). Por otro lado, mediante cristalografía de rayos X la estructura del dominio MT-A70, conocido como la subunidad de unión a

S-adenosilmetionina que tiene por función la donación del grupo metilo, reveló que estaba formado por una lámina β central de ocho hebras y cuatro hélices α , así como un bucle de interfaz para interaccionar con METTL14 y dos bucles de puerta para el reconocimiento de adenosina (47) (48).

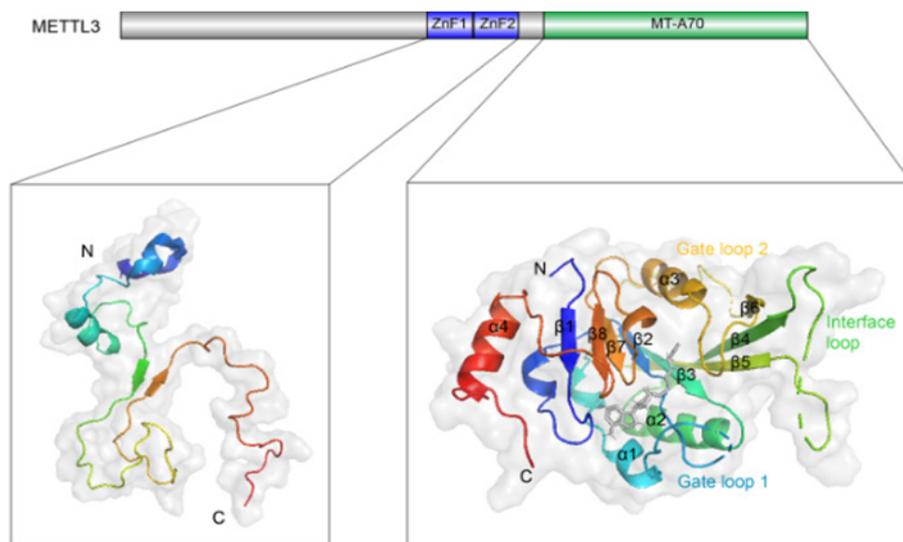


Figura 6. Estructura molecular de la proteína METTL3. Tomado de Zeng, C *et al.* (2020). (48).

3.1.2 Complejo escritor de la modificación m6A

La modificación m6A es dinámica, ya que es catalizada por el complejo de metiltransferasa que incluye metiltransferasa similar a 3 (METTL3), metiltransferasa similar a 14 (METTL14) y la proteína asociada al tumor 1 de Wilms (WTAP). Donde se identificó a METTL3 como la única subunidad catalítica debido a su capacidad para entrecruzarse con S-adenosilmetionina (SAM), el cual es el co-sustrato encargado de donar el grupo metilo al nitrógeno en la posición 6 de las adenosinas (m6A) de los ARN mensajeros (49). Las estructuras cristalinas recientes de variantes truncadas revelaron que METTL3 Y METTL14 forman un complejo enzimático heterodimérico, localizado principalmente en el núcleo. A pesar que METTL14 es catalíticamente inactivo, ya que contiene un sitio activo que no es capaz de unirse al cofactor SAM. Esta actúa como una segunda enzima de apoyo a METTL3 para fortalecer el efecto de la metilación del ARN, además, juega un papel estructural para la unión al ARN y la estabilización del complejo (50).

Además, WTAP un factor de empalme que también interactúa con el complejo METTL3/14, es el responsable de reclutar METTL3 y METTL14 en motas nucleares, lo cual es requerido para la activación de la metilación de m⁶A. En un estudio realizado usando microscopía de inmunofluorescencia se demostró que la disminución de WTAP redujo la acumulación de METTL3 y METTL14 en las motas nucleares (51).

Por otro lado, se han descubierto otras enzimas involucradas en este complejo, que tienen por función guiar las metiltransferasas del núcleo catalítico (METTL3/METTL14/WTAP) a una región de ARN objetivo para metilar sitios específicos, tales como el gen VIRMA (KIAA1429), al promover la metilación m⁶A del ARN en la región 3'-UTR y cerca del codón de terminación, ya que se demostró a través de un estudio que la modificación m⁶A está altamente enriquecida en estas regiones (52). La proteína dedo de zinc (ZC3H13), facilita la localización del complejo escritor en el núcleo (53). Las proteínas con motivo de unión 15 (RBM15/RBM15B), tienen por función reclutar el complejo de metiltransferasa para la unión directa a la secuencia de consenso del ARNm (54). Finalmente, la ubiquitina E3 -proteína ligasa (Hakai), también es un miembro clave del complejo m⁶A, ya que se demostró que el agotamiento de HAKAI condujo a una disminución de los niveles total de m⁶A (55). En conjunto, todas las proteínas mencionadas anteriormente son necesarias para lograr una metilación completa del ARN (Figura 7).

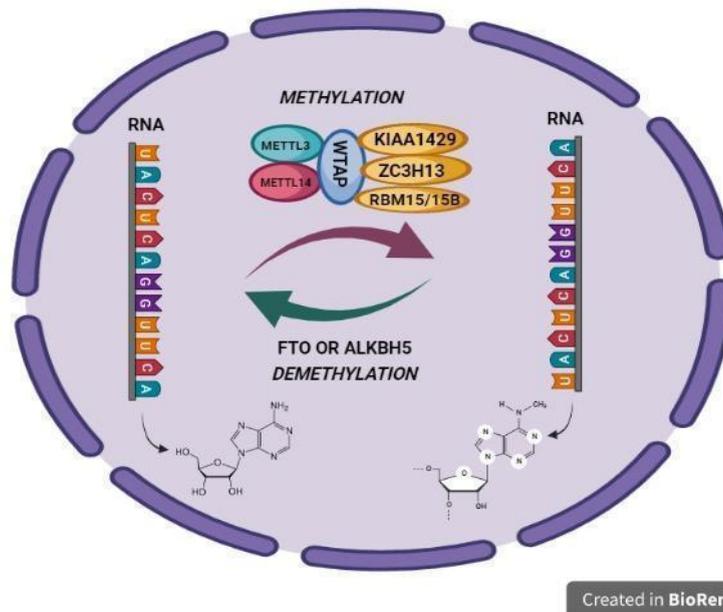


Figura 7. Complejo escritor N6-adenosina-metiltransferasa. Elaboración propia (M. Pérez & J. Monterroza).

3.1.3 Proteínas lectoras de m6A

Las proteínas de la familia del dominio de homología YT521-B (YTH) son las denominadas lectoras de m6A, ya que tienen por función reconocer los sitios metilados de m6A en los diferente ARN para regular las vías de señalización, como el metabolismo, empalme, el plegado, el transporte del ARN, la degradación y la traducción, como se muestra en la Figura 8 (56). Además, estudios recientes han demostrado que otras proteínas como la ribonucleoproteína nuclear heterogénea A2/B1 (HNRNPA2B1) y el dominio de la proteína de unión al ARNm del factor de crecimiento similar a la insulina 2 (IGF2BP) tienen el potencial de reconocer la modificación m6A en los ARNm (57).

Hasta el momento se han identificado 5 proteínas en el genoma de los mamíferos del dominio YTH: YTHDC1, YTHDC2, YTHDF1, YTHDF2, y YTHDF3, las cuales se pueden clasificar en tres categorías: YTHDC1 (familia DC1), YTHDC2 (familia DC2) e YTHDF1–3 (familia DF). Donde, YTHDC1 media la exportación de ARNm metilado desde el núcleo al citoplasma a través de la interacción con el factor 3 de empalme rico en serina y arginina (SRSF3), y el reclutamiento del factor de exportación nuclear 1 (NXF1), para formar

finalmente el complejo YTHDC1-SRSF3-NXF1 (58). Por otro lado, YTHDC2, mejora la traducción de ARNm al promover la interacción entre los ARN metilados con la subunidad ribosómica pequeña (59).

De igual forma, YTHDF1, YTHDF2 e YTHDF3 son proteínas lectoras localizadas principalmente en el citoplasma. Donde YTHDF1, tiene por objetivo facilitar la traducción y la síntesis de proteínas al interactuar con el complejo 3 del factor de iniciación de la traducción (eIF3), el cual recluta la maquinaria de traducción de proteínas, como la subunidad 40s del ribosoma 40S (60). Por otra parte, YTHDF2 promueve la degradación de los ARNm que contienen m⁶A mediante el reclutamiento del complejo de represión de catabolitos de carbono 4 (CCR4) negativo en TATA-less (NOT) que contiene dos subunidades CAF1 y CCR4A, encargadas de la eliminación de colas poli-(A) de ARNm, el cual es el primer paso para descomposición del ARNm (61). Finalmente, YTHDF3 demostró que trabaja de forma sinérgica y cooperativo con YTHDF1 para llevar a cabo el proceso de traducción del ARN y también fortalece la descomposición de ARNm mediada por YTHDF2 (57).

Se ha encontrado que la proteína HNRNPA2B1 es un lector nuclear de m⁶A que se une a los grupos metilados del ARN, para regular el empalme alternativo del ARN, ya que juega un papel importante en el procesamiento primario de microARN, este proceso consiste en el paso de microARN primarios (pri-miARN) a pre-miARN maduros, al interactuar con complejo microprocesador que tiene la región cromosómica 8 del síndrome de DiGeorge de la proteína de unión al ARN (DGCR8) (62). Por otro lado, la IGF2BP como lector de m⁶A, se expresa en el citoplasma y reconoce preferentemente los ARNm metilados, con el fin de fortalecer la estabilidad del ARNm al proteger e inhibir la degradación de los ARN que contienen m⁶A, lo que promueve la eficiencia de la traducción (63).

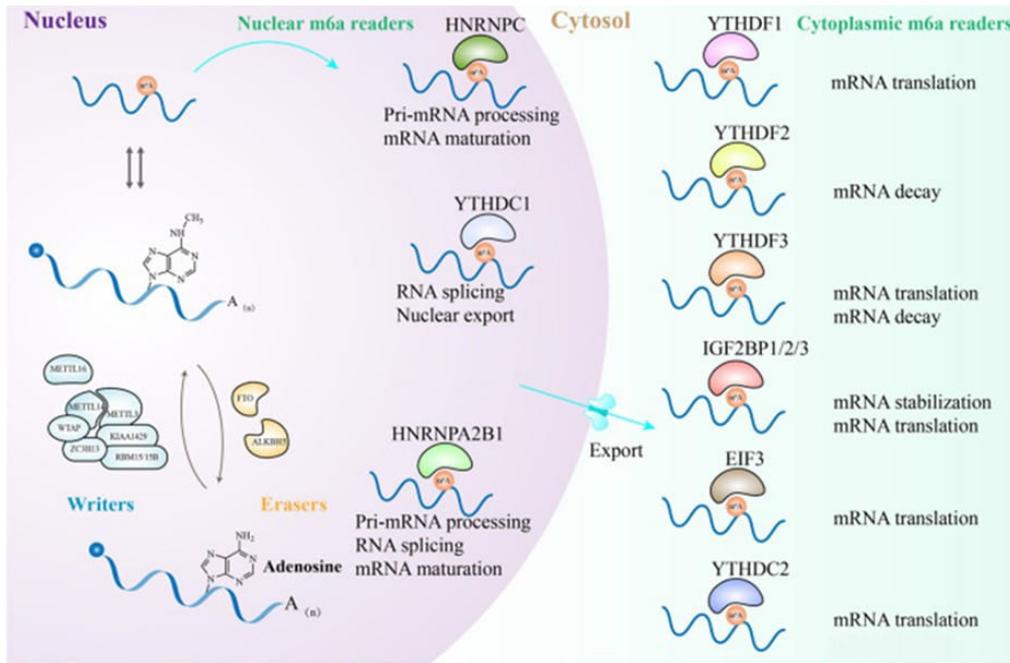


Figura 8. Proteínas lectoras de m6A. Tomado de *Ma, C et al. (2022).* (56).

3.1.4 Desmetilasa de m6A

La modificación m6A es reversible y puede eliminarse mediante dos enzimas desmetilasas, conocidas como la proteína asociada a la masa grasa y la obesidad (FTO) y la proteína homóloga de reparación de alquilación 5 (ALKBH5), las cuales pertenecen a la familia de proteínas AlkB de la dioxigenasa dependiente de FeII/ α KG no hemo (64). Estas enzimas eliminan el grupo metilo del ARN a través de desmetilación oxidativa en presencia Fe^{2+} como cofactor y el 2-oxoglutarato (α KG) como cosustratos, dando como producto succinato, formaldehído y dióxido de carbono. Esta reacción consiste en oxidar al grupo metilo a N6-hidroximetiladenosina (hm6A) rápidamente, y como segundo paso oxidar hm6A a N6-formiladenosina (f6A), tal como se muestra en la figura 9. Sin embargo, estos intermedios hm6A y f6A no son estables, por lo tanto, se forma nuevamente la adenosina al liberar el formaldehído (65).

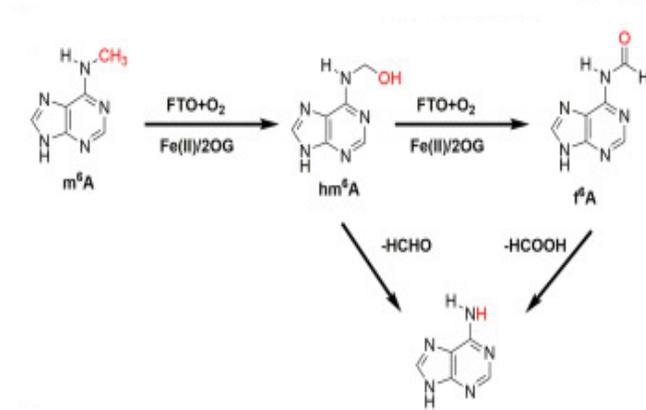


Figura 9. Mecanismo de desmetilación oxidativa de la desmetilasa FTO. Tomado de *Shen et al.* (2022). (65).

En un estudio reciente *in vivo*, se demostró que FTO preferentemente desmetila ARN que están metilados en la posición 2'-hidroxilo del azúcar ribosa, también conocido como N⁶, 2'-O-dimetiladenosina (m⁶Am). Por el contrario, la expresión de ALKBH5 desmetiló selectivamente m⁶A. Estos resultados sugieren que FTO se dirige selectivamente a m⁶Am mientras que ALKBH5 se dirige a m⁶A (66). FTO y ALKBH5 también participan en varios eventos del procesamiento del ARN, por ejemplo, la proteína FTO controla el empalme del ARNm, ya que la desmetilación de m⁶A por FTO inhibe la unión de la proteína reguladora de empalme SRSF2, lo que impide la inclusión y omisión de exones específicos (67). Así mismo, la alteración de AlkBH5 afecta significativamente la exportación de ARNm nuclear, el metabolismo del ARN y el ensamblaje de factores de procesamiento de ARNm en motas nucleares (68).

3.2 CAPÍTULO 2: TÉCNICAS UTILIZADAS PARA DETECTAR LA METILACIÓN M6A

La epitranscriptómica, el estudio de las modificaciones postranscripcionales de las bases de los ARN, ha sido un campo de estudio emergente durante la última década. Entre todas las modificaciones del ARN, la N6-metiladenosina (m6A) es una de las más estudiadas. La modificación m6A regula el destino de los ARN de varias maneras, lo que a su vez genera cambios en la fisiología celular y juega un papel importante en el desarrollo de la enfermedad. Durante la última década, se han desarrollado numerosas técnicas moleculares para mapear y cuantificar sitios m6A en el material genético (69) lo que ha permitido evaluar el estado de metilación m6A y su potencial terapéutico. Con respecto a lo anterior, es importante revisar las técnicas involucradas en la medición de la metilación del ARNm. Existen diferentes técnicas para evaluar la modificación M6A y se resumen brevemente en una revisión reciente (70). En el presente capítulo se describen las técnicas claves utilizadas en estudios cardiovasculares y se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Técnicas comunes para medir la metilación M6A del ARNm en el sistema cardiovascular.

<i>Técnica</i>	<i>Descripción</i>	<i>Ventajas</i>	<i>Limitaciones</i>
M6A ELISA 69,71	Kit ELISA para detectar la cantidad de ARN metilado mediante el uso de anticuerpos específicos.	<ul style="list-style-type: none"> •Método estandarizado •Comercialmente disponible •Requiere pocos insumos 	La cuantificación M6A en el ARNm puede verse afectada ARNr y ARNpn
DOT BLOT ⁷²	Análisis de transferencia puntual utilizando un anticuerpo específico para m6A	<ul style="list-style-type: none"> •Requiere pocos pasos •Permite realizar un análisis inicial de M6A en el ARNm 	<ul style="list-style-type: none"> •Incapaz de distinguir m6A de m6Am •Prueba únicamente cualitativa
MeRIP-Seq /M6A-Seq q ⁷³	Mapeo de todo el transcriptoma a fin de localizar regiones metiladas, mediante el uso de anticuerpos específicos. Utilizando muestras de ARN sin metilar como control negativo.	•Materiales, equipos y paquetes de software accesibles.	<ul style="list-style-type: none"> •Los anticuerpos para m6A también pueden detectar una segunda modificación de la base, N6 ,2'- O -dimetiladenosina (m6 Am) •Implica inherentemente una pérdida de información sobre la identidad de la isoforma y la presencia de múltiples sitios de

metilación a lo largo de la
misma transcripción
original.

**MeRIP-q
PCR**^{70,74} Cuantificar el nivel de
modificación de m6A en
mRNAs.

Fuente: Elaboración propia (M. Pérez & J. Monterroza).

3.2.1 Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas indirectas para la detección de m6A (m6A-ELISA).

Muchos métodos para cuantificar los niveles de m6A involucran extensos protocolos y análisis de datos especializados. Lo que convierte a este método en una herramienta valiosa para determinar los niveles relativos de m6A en muestras de varias fuentes. Así mismo, este podría ser adaptado para detectar otras modificaciones del ARNm al ser rentable, rápido y simple (69).

De una manera resumida, la técnica consiste en lo siguiente: el ARNm se une directamente a una microplaca utilizando una solución de unión a microplaca de ácido nucleico. Posteriormente, el ARNm unido se incuba con un anticuerpo anti-m6A primario. A esta incubación, le sigue la adición de un anticuerpo secundario y sustrato para detección de ELISA que permite una lectura colorimétrica utilizando sustratos ELISA genéricos (69). A continuación, se presenta esquemáticamente en la figura 10 el procedimiento de la técnica.

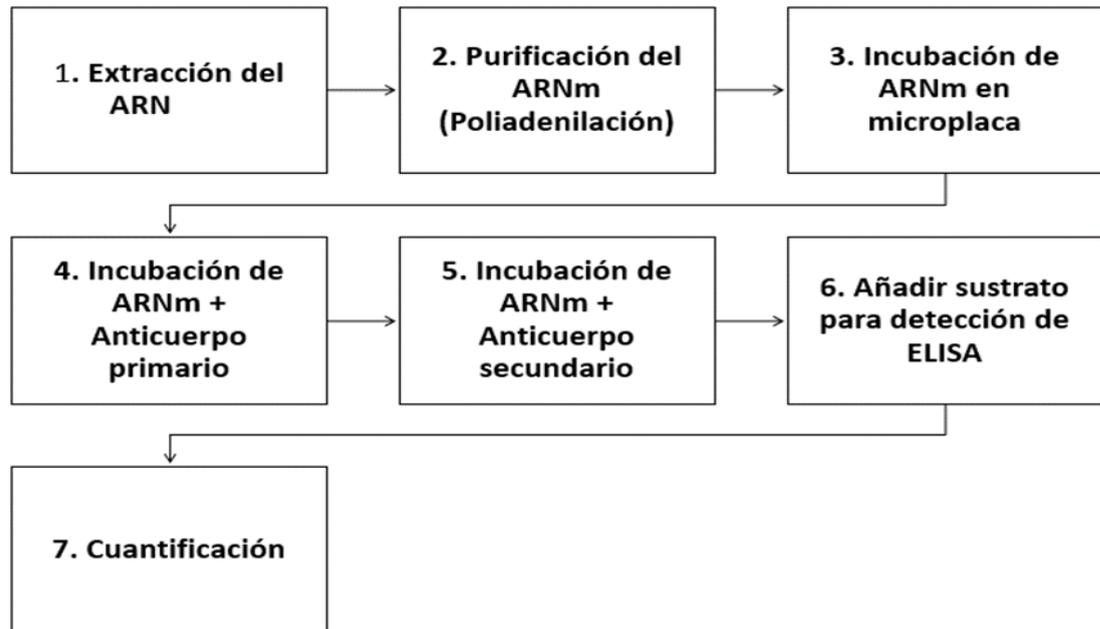


Figura 10. Metodología técnica M6A-ELISA. Elaboración propia (M. Pérez & J. Monterroza).

3.2.2 Análisis de transferencia puntual utilizando un anticuerpo específico para m6A (Dot -blot).

El análisis de transferencia de puntos para detectar los niveles totales de m6A en el ARNm es relativamente fácil, rápido y rentable, este enfoque se puede utilizar, de manera cualitativa, para evaluar los cambios temporales y espaciales en los niveles de m6A. Esto es particularmente útil para el examen inicial de cambios en los niveles de m6A en el ARN antes de investigaciones detalladas mediante otros enfoques complejos y cuantitativos (72). A continuación, se ilustra en la figura 11 el procedimiento para llevar a cabo la técnica.

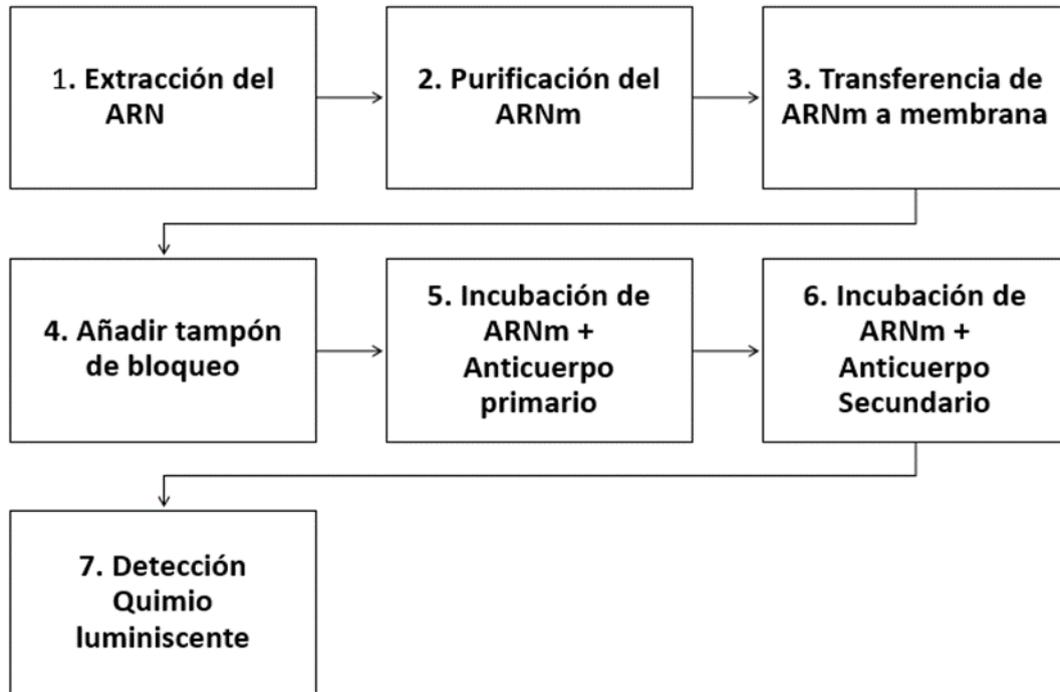


Figura 11. Metodología Técnica Dot-Blot. Elaboración propia (M. Pérez & J. Monterroza).

3.2.3 MeRIP-Seq / M6A-Seq

La secuenciación de inmunoprecipitación de ARN metilado (MeRIP-Seq o m⁶A-Seq) es hasta ahora el enfoque experimental más ampliamente adoptado para perfilar la distribución de modificación de ARN en todo el transcriptoma (73).

En MeRIP-Seq se generan dos tipos de muestras (una inmunoprecipitada y muestras de control). Al comienzo del protocolo, las moléculas de ARN primero se cortan en fragmentos de alrededor de 100 nucleótidos. A través del anticuerpo anti-m⁶A, la muestra inmunoprecipitada proporciona una medición imparcial de los fragmentos de ARN metilado; la muestra de control refleja la abundancia de ARN basal y se utiliza como control negativo, al compararla, se pueden identificar los picos (o sitios metilados) a través de secuenciación de ARN transcrito inversamente a ADNc (75, 76).

3.2.4 MeRIP-qPCR

MeRIP-qPCR combina inmunoprecipitación de ARN metilado (MeRIP) con qPCR altamente sensible y precisa para detectar y cuantificar la modificación de m6A en un transcrito/gen o fragmento completo.

El procedimiento de forma general consiste en lo siguiente: las muestras de ARN están sin fragmentar (intactas) para cualquier sitio de modificación en un transcrito/gen completo, o fragmentadas para sitios m6A específicos de interés. Ambos ARN se inmunoprecipitan con un anticuerpo altamente específico contra la modificación (por ejemplo, m6A). A continuación, el ARN enriquecido y el ARN de entrada se cuantifican mediante qPCR para determinar el grado de modificación de m6A en el transcrito/gen de ARN completo o en el sitio de metilación (74). En esta técnica, es necesario la obtención de ADNc a partir del ARN, la acumulación de ADNc amplificado es detectado y cuantificado a medida que la reacción avanza, es decir: “En tiempo real” esto se logra incorporando una molécula fluorescente que se asocia al ADN amplificado, donde el incremento de esta fluorescencia es la proporcional al incremento de la cantidad de moléculas de ADN amplificadas en la reacción (Figura 12).

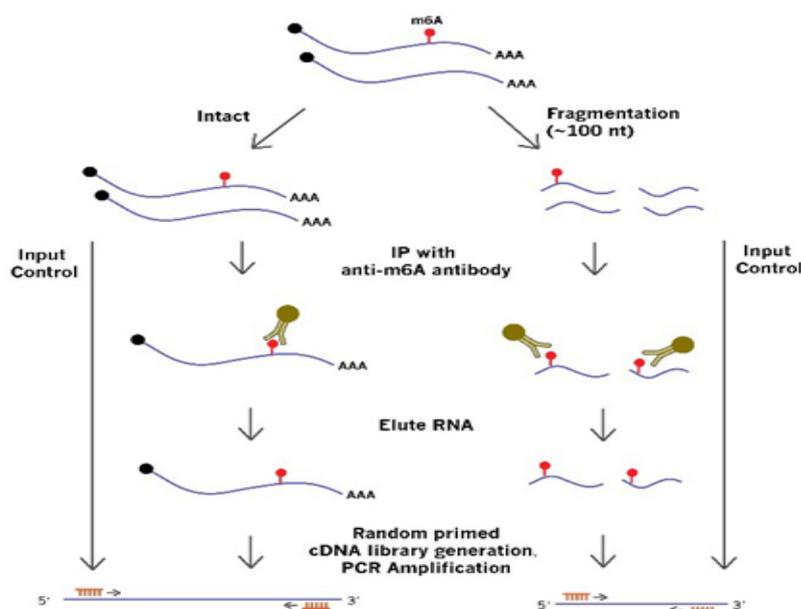


Figura 12. Metodología de la técnica MeRIP-qPCR. Tomado de Arraystar. (n.d.).

3.3 CAPÍTULO 3: PAPEL DE METTL3 EN LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

3.3.1 Hipertrofia cardíaca

La hipertrofia cardíaca es una afección caracterizada por un aumento del tamaño de los cardiomiocitos y el engrosamiento de los músculos cardíacos. Este crecimiento hipertrófico es una respuesta adaptativa al estrés, a la sobrecarga de presión y volumen o a un infarto de miocardio para reducir la tensión de la pared ventricular (77). En las etapas iniciales, la hipertrofia cardíaca se asocia con una función cardíaca normal o mejorada y se considera fisiológica. Sin embargo, en condiciones de carga anormales y prolongadas, los procesos de remodelación pueden volverse desadaptativos, lo que conduce al desarrollo de hipertrofia cardíaca patológica y finalmente conllevar a una insuficiencia cardíaca (78).

3.3.1.1 Cardiomiocitos y desarrollo de la Hipertrofia cardíaca.

Los cardiomiocitos son las células del músculo cardíaco responsable de la contracción del corazón, utilizando una red de proteínas contráctiles como la actina y miosina en los sarcómeros (79). Sin embargo, estas células en el corazón adulto tienen una capacidad regenerativa limitada, lo cual está relacionado con el estado postmitótico de los cardiomiocitos diferenciados, lo que se debe en parte a su naturaleza poliploide provocada por variantes del ciclo celular como la mitosis acitocinética (separación de núcleos, sin división de citoplasma), que da como resultado una célula binuclear/poliploide, lo cual limita la proliferación de esta célula (80).

Las células del músculo cardíaco tienen una capacidad intrínseca para detectar y responder a estímulos, desencadenando diferentes vías de señalización que conllevan al desarrollo de la hipertrofia cardíaca. Entre los factores humorales que pueden actuar como un estímulo hipertrófico en el cardiomiocito son los factores de crecimiento, como el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), que actúan sobre los receptores acoplados a tirosina quinasa (RTK) y son responsables de la hipertrofia, así como el crecimiento adaptativo (fisiológico) de miocitos. Por otro

lado, las moléculas activadoras de los receptores acoplados a proteína G (GPCR), como las catecolaminas, la angiotensina II y la endotelina-1, están relacionadas con el desarrollo hipertrófico patológico y la progresión la insuficiencia cardíaca. También, se ha demostrado que las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPKs) contribuye a la expresión génica de mala adaptación hipertrófica patológica (Figura 13). Es importante destacar que la inflamación es un sello destacado de la hipertrofia al inducir la Infiltración de células inflamatorias intersticiales que involucra macrófagos, linfocitos T, fibrosis, altos niveles de expresión de citoquinas y activación de las vías de señalización inflamatorias como el factor nuclear kappa B (NF- κ β) (81)

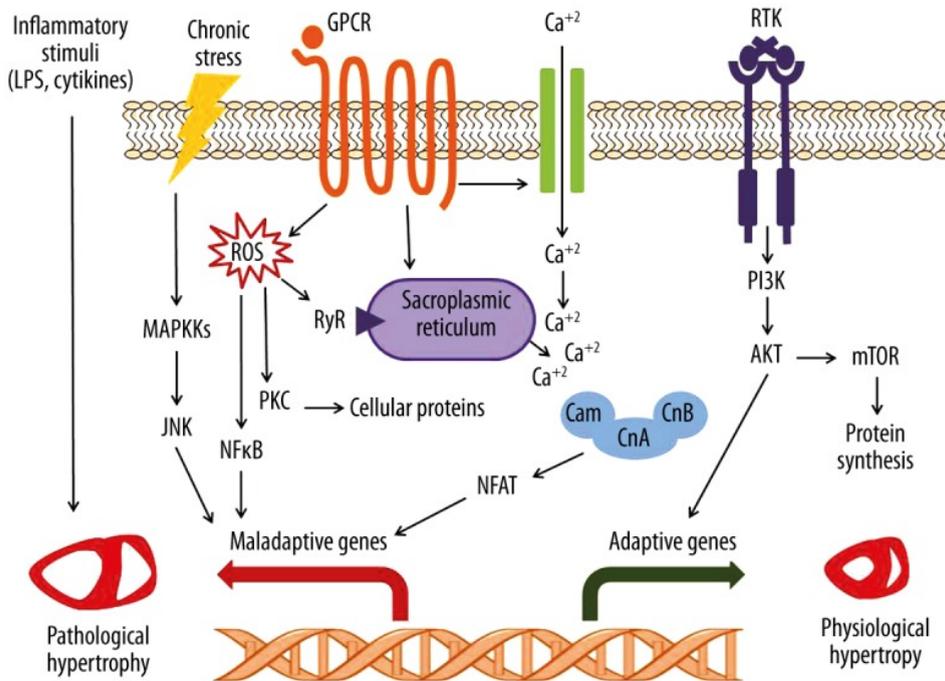


Figura 13. Mecanismos moleculares implicados en la hipertrofia cardíaca. Tomado de *Samak et al.* (2016). (81).

3.3.1.2 Rol de METTL3 en la hipertrofia cardíaca

Dorn et al (2019)., demostraron que la modificación de m6A en el ARN mediado por METTL3 juega un papel importante en el desarrollo de la hipertrofia de los cardiomiocitos y en la homeostasis cardíaca. Este estudio reveló que la metilación m6A aumenta significativamente en respuesta a la estimulación hipertrófica y están específicamente enriquecidos en ARNm que

codifican proteínas quinasas, como la proteína quinasa 6 activada por mitógeno (MAP3K6), la proteína quinasa 5 activada por mitógeno (MAP4K5) y la proteína quinasa 14 activada por mitógeno (MAPK14), las cuales están involucrada en el crecimiento hipertrófico de los cardiomiocitos. De igual forma, los resultados muestran que la sobreexpresión de METTL3 (ratones Knock-in) fue suficiente para promover la hipertrofia, pero no afectó la función cardíaca. Por el contrario, la inhibición de METTL3 (ratones knock-out) anuló completamente la capacidad de los cardiomiocitos para sufrir hipertrofia cuando son estimulados, sin embargo, induce a signos morfológicos y funcionales de insuficiencia cardíaca con el envejecimiento y el estrés, lo que sugiere la necesidad de la metilación del ARN para el mantenimiento de la homeostasis cardíaca (Figura 14) (82).

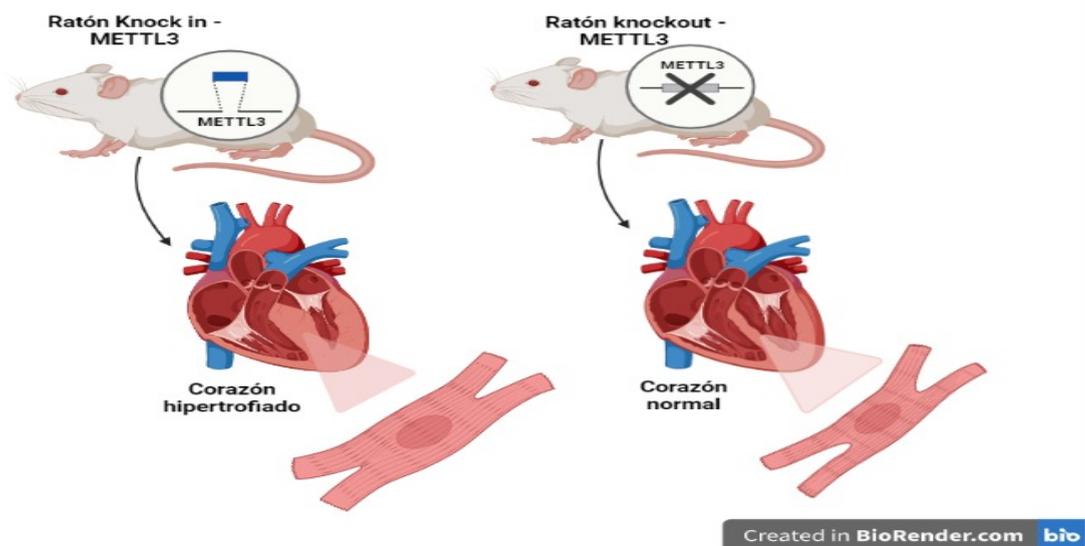


Figura 14. Papel de METTL3 en la hipertrofia cardíaca. Elaboración propia (M. Pérez & J. Monterroza)

Por otro lado, un estudio realizado en corazones hipertróficos de ratones y cardiomiocitos primarios de rata neonatal (NRCM) demostró que la sobreexpresión de la proteasa específica de ubiquitina 12 (USP12) promueve la hipertrofia cardíaca inducida por la Ang II a través de la regulación positiva del eje p300/METTL3. Mecánicamente, USP12 actúa como una enzima deubiquitinante especial de la acetiltransferasa p300, es decir elimina la cadena de ubiquitina de p300 para evitar su degradación, esto conlleva a la activación transcripcional y aumento de la expresión de METTL3, ya que P300 tiene por

función la acetilación de la histona H3 en el promotor de METTL3. Por el contrario, el silenciamiento de USP12 inhibió la expresión de METTL3 disminuyendo el agravamiento de la hipertrofia miocárdica en los NRCM (83).

Así mismo, se demostró que la modificación de m⁶A dependiente de METTL3 promueve la hipertrofia al acelerar la maduración de pri-miR-221/222, un miARN expresado en el miocardio hipertrofico. El mecanismo consiste en la metilación por la enzima METTL3 de los pri-miR-221/222 a través de la interacción con la proteína del microprocesador DGCR8 y Drosha, las cuales son las encargadas de cortar el pri-miR-221/222, generando (pre-miR-221/222), para luego ser exportado al citoplasma para generar miR-221/222 maduro. Posteriormente, miR-221/222 inhibe la expresión DKK2, un antagonista de la vía señalización de Wnt/ β -catenina, activando la vía anteriormente mencionada y promoviendo así la hipertrofia. Finalmente, la eliminación *in vivo* de METTL3 disminuyó el área transversal de los cardiomiocitos y los biomarcadores hipertroficó en los corazones, lo que sugiere que METTL3 está involucrado en la formación de hipertrofia miocárdica inducida por Ang-II (Figura 15) (84).

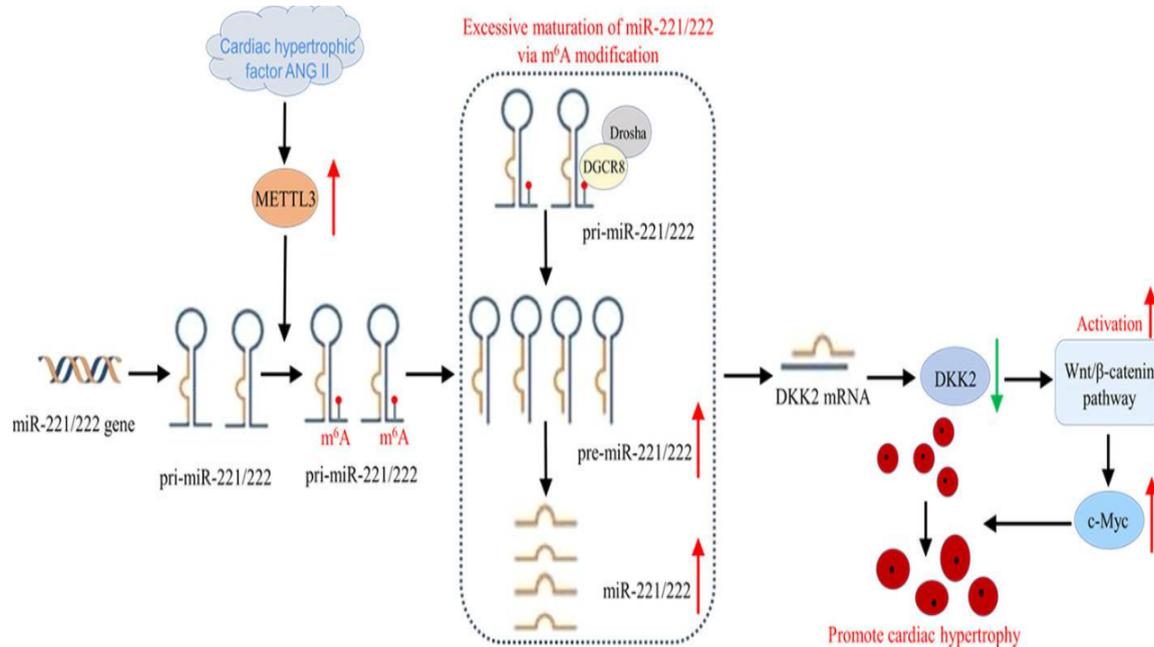


Figura 15. Mecanismo molecular por el cual METTL3 promueve la hipertrofia. Tomado de Zhang, R et al. (2022). (84).

Finalmente, en un estudio reciente e innovador realizado por *Fang et al.* (2022)., demostró *in vivo* e *in vitro* que la administración del ácido maslínico (MA), un triterpenoide pentacíclico rico en pericarpio de oliva con una amplia gama de propiedades farmacológicas, disminuyó la metilación total de m6A y los niveles de METTL3 tras el tratamiento de 30 mg/kg/día de MA en modelos de ratones con hipertrofia inducida por constricción aórtica transversal (TAC) y con una dosis de $10\text{-}10^3$ µg/ml de MA en cardiomiocitos de ratón neonatal. Estos hallazgos sugieren que el ácido maslínico ejerce un efecto antihipertrófico significativo, a través de un mecanismo relacionado con la regulación de la modificación de la metilación de m6A mediada por METTL3 (85).

3.3.2 Cardiopatía Isquémica

La isquemia miocárdica es una condición en la que se reduce el flujo sanguíneo por la obstrucción o el estrechamiento de las arterias coronarias, lo que resulta en una deficiencia de suministro de oxígeno en el corazón. Por lo tanto, se caracteriza por un desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno del miocardio, lo que provoca disfunción cardíaca, arritmias, infarto de miocardio y muerte súbita (86).

3.3.2.1 Desarrollo de la cardiopatía isquémica en los cardiomiocitos.

Cuando las células cardíacas son expuestas a hipoxia (ausencia de oxígeno) los ácidos grasos no pueden ser oxidados, es decir se detiene la fosforilación oxidativa, provocando la disminución de la síntesis aeróbica de ATP en las mitocondrias. Por consiguiente, el metabolismo cambia inmediatamente a glicólisis anaeróbica, metabolizando la glucosa a lactato, lo cual produce disminución del pH, de los fosfatos, y la despolarización de la membrana celular, lo cual lleva a liberación de potasio, captación de sodio y cambios en las concentraciones de calcio libre por los cardiomiocitos (Figura 16). Dando como resultado varios cambios estructurales y funcionales en el corazón como la muerte de los cardiomiocitos a través de la apoptosis o necrosis y autofagia (87).

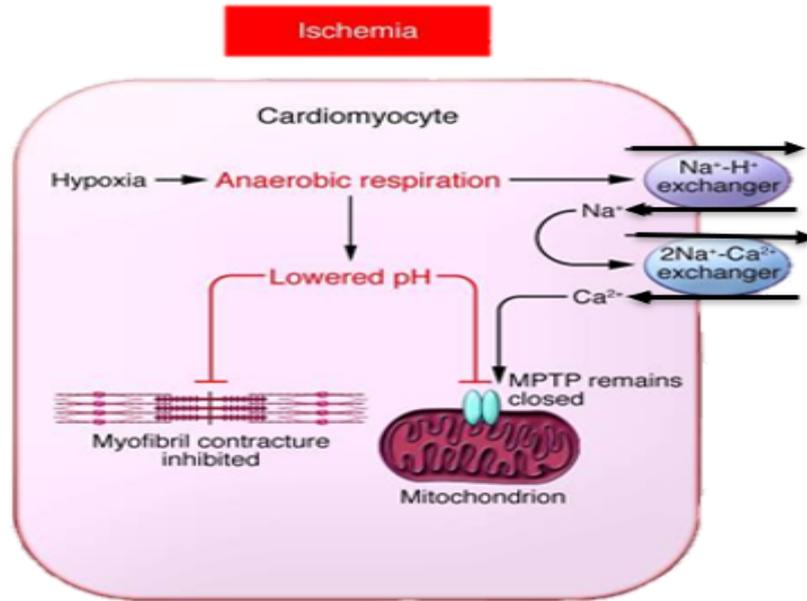


Figura 16. Mecanismo molecular de la Isquemia Cardíaca. Tomado de Hausenloy, D et al. (2013). (87).

- Apoptosis:** es un proceso ordenado por el cual una célula muere y los macrófagos fagocitan su contenido sin derramarlo en el tejido circundante. La apoptosis puede iniciarse a través de dos vías, la vía intrínseca o la vía extrínseca. Usando la vía intrínseca, la propia célula dañada activa las cascadas de señalización relacionadas con la apoptosis después de detectar el daño a través de una serie de sensores intracelulares, como Puma, Noxa y Bax. La vía extrínseca se activa cuando las células del sistema inmunitario interactúan con receptores específicos en la superficie de la célula dañada conocidos como "receptores de muerte". Una vez que se inicia una de estas dos vías, la autodestrucción celular depende de las acciones intracelulares de las caspasas, proteasas de cisteína-aspártico, que son características clave de la muerte celular apoptótica (88).
- Autofagia:** es un mecanismo de degradación intracelular de organelos y proteínas dañadas para mantener la homeostasis y la supervivencia celular, ya que los productos de la descomposición se reciclan para reponer sustratos esenciales cuando la célula está sometida a estrés. En este proceso, los componentes citoplasmáticos se seleccionan y aíslan

del resto de la célula dentro de una vesícula de doble membrana llamada autofagosoma. Luego, el autofagosoma se fusiona con un lisosoma, lo que lleva a la formación del autolisosoma y a la degradación de su contenido (Figura 17). Es importante resaltar que, existen varias proteínas involucradas en la inducción de la autofagia, por ejemplo, en condiciones de ayuno o déficit de nutrientes se inhibe la proteína diana de los mamíferos del complejo de rapamicina 1 (mTORC1), lo que provoca la desfosforilación del complejo quinasa ULK1/2, promoviendo su actividad quinasa e induciendo a la autofagia. Por otra parte, la fosforilación de Beclin 1 interacciona con el complejo PI3K de clase III (PI3KC3), para iniciar la nucleación del fagóforo.. De igual forma, el factor de transcripción (TFEB) induce la expresión de genes que codifican proteínas autofágicas y lisosomales. Aunque este es un proceso crucial para mantener la homeostasis celular, la autofagia excesiva puede resultar en la sobrecarga de las células, produciendo la muerte celular autofágica (89) (90).

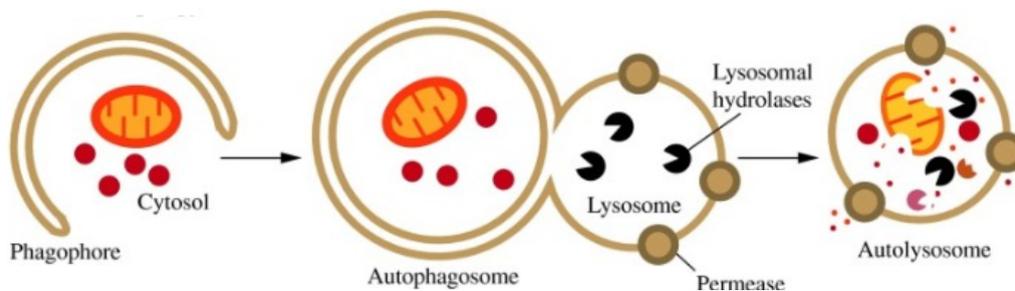


Figura 17. Proceso biológico de la Autofagia. Tomado de Parzych, K et al. (2014). (89).

3.3.2.2 Rol de METTL3 en la Cardiopatía isquémica

Un estudio realizado por *Song et al.* (2019)., en cardiomiocitos sometidos a hipoxia/reoxigenación (H/R) y en corazón de ratones tratados con isquemia/reperfusión (I/R), demuestran que al silenciarse METTL3, inhibe la apoptosis y activa el flujo autofágico a través del factor de transcripción EB (TFEB), un gen maestro de la biogénesis lisosomal. Por el contrario, la sobreexpresión de METTL3 o la inhibición de la desmetilasa ALKBH5 tiene un efecto opuesto, ya que inhiben el flujo autofágico y promueven la apoptosis en cardiomiocitos. Mecánicamente, METTL3 metila TFEB y promueve la

interacción de la proteína de unión al ARN, denominada ribonucleoproteína nuclear heterogénea D (HNRNPD) con el pre-ARNm de TFEB, lo que conduce a una rápida degradación del ARNm de TFEB y disminución en los niveles de expresión de TFEB (Figura 18) (32).

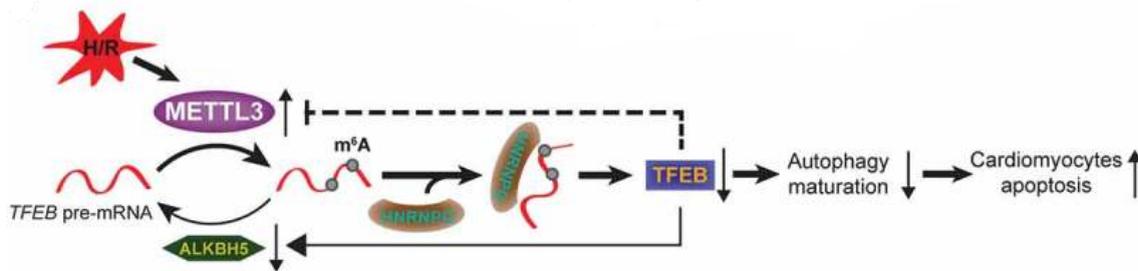


Figura 18. Papel de METTL3 en la autofagia. Tomado de Song, H. (2019) (32).

De igual forma, en un estudio realizado en cardiomiocitos de rata sometidos a isquemia/reperfusión miocárdica (MI/R), se demostró que el silenciamiento de METTL3, atenúa la apoptosis y mejora la disfunción cardíaca. Sin embargo, la sobreexpresión de METTL3 promueve la apoptosis de los cardiomiocitos y exacerbó la lesión MI/R a través de expresión de miR-143-3p. Mecánicamente, METTL3 metila los pri-miR-143-3p facilitando la unión de la proteína microprocesadora DGCR8, para generar pri-miR-143-3p, que luego será exportado al citoplasma para obtener miR-143-3p maduro. Por consiguiente, miR-143-3p reprime la transcripción de la proteína quinasa C tipo épsilon (PRKCE), aumentado la expresión de NLRP3, la actividad de caspasa-1, los niveles de proteína GSDMD-N y las concentraciones de IL-18 e IL-1 β (Figura 19) (91).

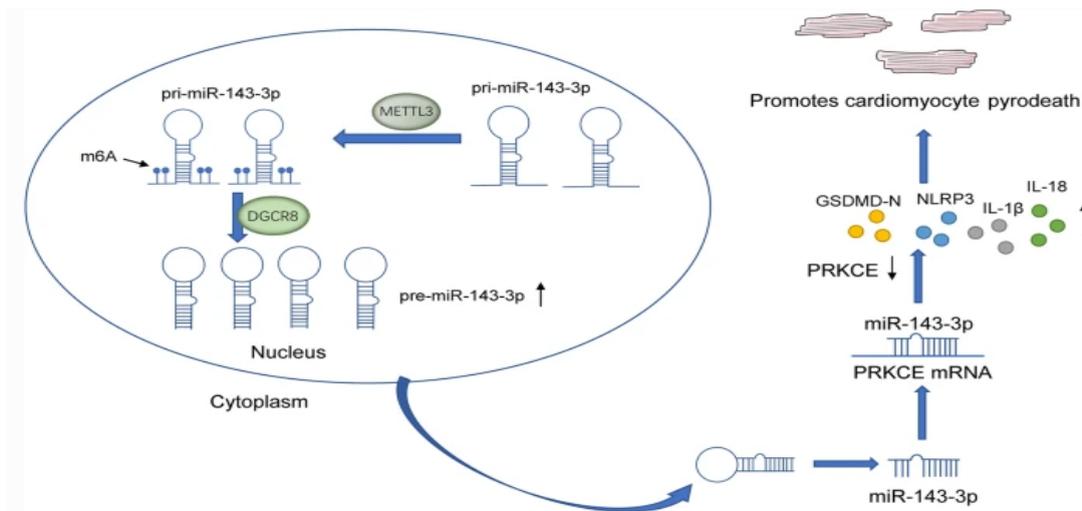


Figura 19. Papel de METTL3 en la apoptosis a nivel molecular. Tomado de Wang, X *et al.* (2022). (91).

En otra investigación realizada en cardiomiocitos de ratas en condiciones hipóxicos, se descubrió que NCBP3-METTL3-eIF4A2 actúa como un complejo específico para regular la expresión génica en respuesta a la hipoxia. Mecánicamente, la subunidad 3 de unión a la tapa nuclear (NCBP3), una nueva proteína de respuesta específica a la hipoxia, facilita el reclutamiento de METTL3, contribuyendo a la metilación del ARN en la región no traducida 5' (5' UTR), esto facilita la ubicación del factor de iniciación de la traducción eucariota 4A2 (eIF4A2) en genes diana en cardiomiocitos hipóxicos como el factor de ensamblaje de la quinasa activadora de CDK (Mnat1), el factor de crecimiento de fibroblastos 22 (Fgf22), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la subunidad β del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), mejorando así el proceso de traducción de los mismo (92).

Tang, J *et al.* (2022)., descubrieron que en cardiomiocitos primarios humanos inducidos por isquemia-reperfusión, el silenciamiento de METTL3 alivia la respuesta al estrés oxidativo y mejora las lesiones por infarto de miocardio. Sin embargo, la expresión de METTL3 promovió el desarrollo del infarto de miocardio a través de la modificación m6A de lncRNA-SNHG8, un ARN largo no codificante. Mecánicamente, METTL3 metila lncRNA-SNHG8 facilitando la unión con la proteína 1 de unión al tracto de polipirimidina (PTBP1), la cual regula la expresión de 5'-aminolevulinato sintasa 2 (ALAS2), una enzima encargada de aumentar la síntesis de hemo en el corazón, lo que resulta en

una lesión isquémica exacerbada y un incremento en el estrés oxidativo (Figura 20) (93).

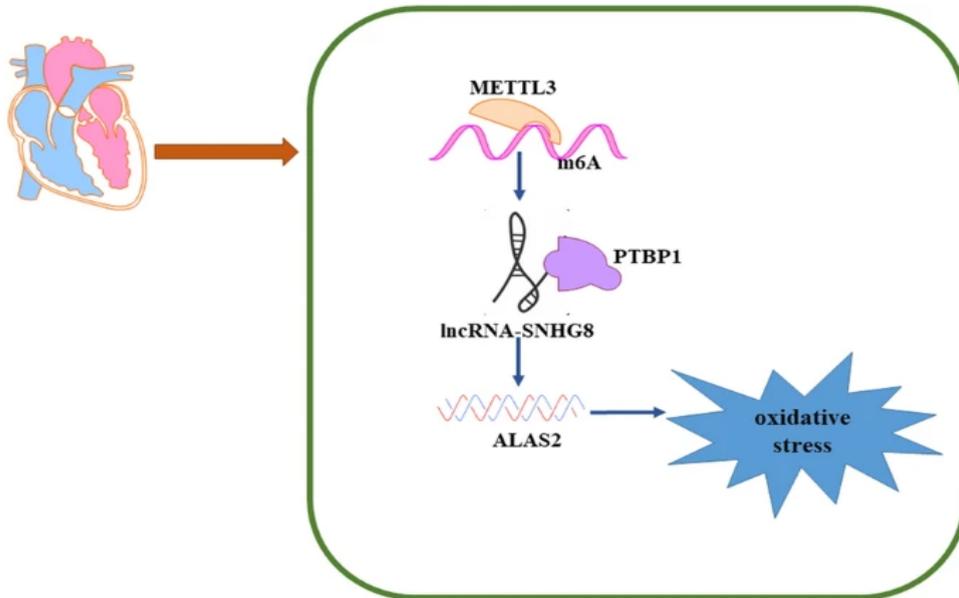


Figura 20. Papel de METTL3 en el infarto de miocardio. Tomado de *Tang, J et al.* (2022). (93).

Sun et al. (2022)., descubrieron un nuevo mecanismo molecular que promueve la lesión cardíaca durante el infarto agudo de miocardio a través de vesículas extracelulares (EV), las cuales son comunicadores efectivos en la señalización biológica y patología cardíaca. Mecánicamente, la proteína METTL3 metila los pri-miR-503, lo que desencadena la maduración de pri-miR-503 y la producción exosomal de miR-503 en las células endoteliales inducidas por hipoxia. Luego, los miR-503 maduros son encapsulado en EV y transportados a los cardiomiocitos, para promover la muerte de los cardiomiocitos al unirse directamente al coactivador gamma del receptor activado por el proliferador de peroxisomas-1 β (PGC-1 β) y una desacetilasa mitocondrial, la sirtuina 3 (SIRT3), generando la disfunción metabólica mitocondrial y la muerte de los cardiomiocitos (Figura 21) (94).

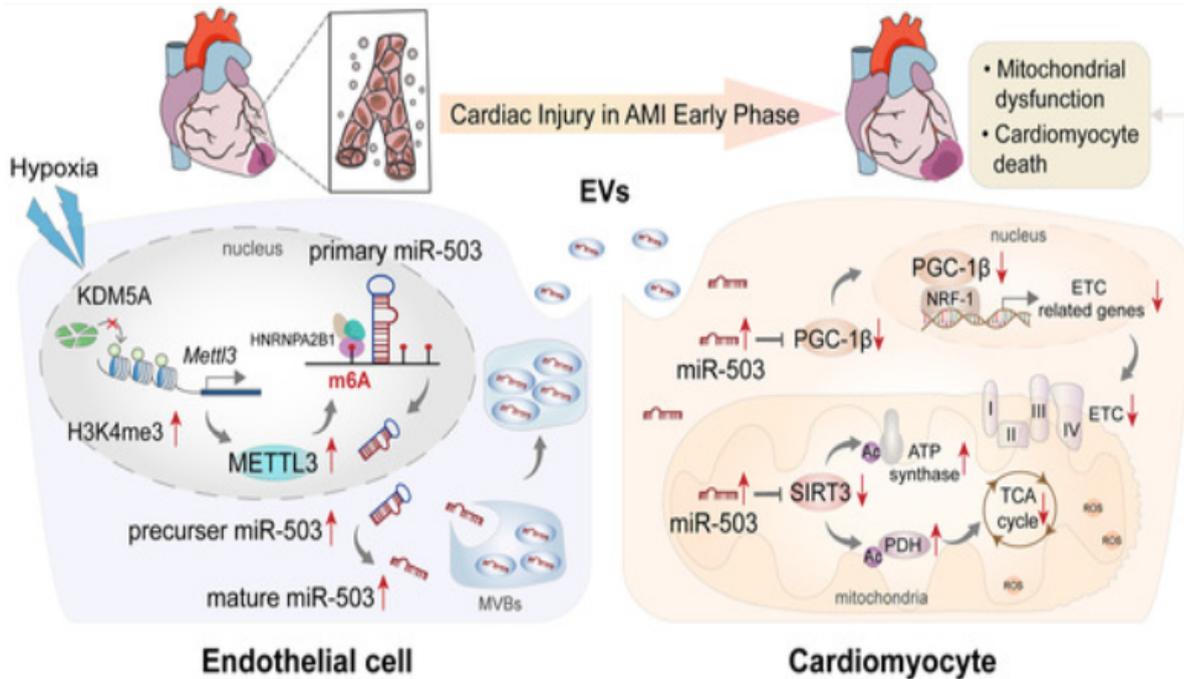


Figura 21. Papel de en el infarto de miocardio a nivel molecular. Tomado de Sun, P et al. (2022). (94).

3.3.3 Aterosclerosis

La aterosclerosis se cataloga como una enfermedad vascular inflamatoria crónica, progresiva, con elevada participación inmunitaria. Esta enfermedad se caracteriza por la acumulación de lípidos, especialmente la fracción conocida como lipoproteína de baja densidad (LDL), por debajo de la capa íntima de los vasos sanguíneos, convirtiéndose así en un potente estimulador de la respuesta inmunitaria en las células endoteliales vasculares (95). La inflamación juega un papel importante en esta patología, ya que actúa como una base común para los cambios patológicos en el desarrollo de la enfermedad (96).

3.3.3.1 Células endoteliales vasculares y desarrollo de lesiones ateroscleróticas.

La enfermedad se inicia por la retención subendotelial de lipoproteínas (LP) que contienen apolipoproteína B (ApoB) en áreas focales de las arterias, particularmente regiones en las que el flujo laminar se ve perturbado por curvas o puntos de ramificación en las arterias (zona expuesta a un índice de cizallamiento oscilatorio alto). En condiciones patológicas, las lipoproteínas que

contienen ApoB en el plasma penetran a través del endotelio dañado y se oxidan por ROS provocado por el desequilibrio de la homeostasis. En estas condiciones, la LDL se modifica en Ox-LDL, imitando patrones moleculares asociados a patógenos y/o daños (DAMPS/PAMPS) y, por lo tanto, desencadenan una respuesta inflamatoria de bajo grado promoviendo la activación de la vía de señalización NF- κ B. Esta respuesta conduce a la activación de las células musculares lisas endoteliales y vasculares (SMC). En este sitio, muestran un fenotipo ateroprónico con un comportamiento proinflamatorio. Cuando las SMC se activan, expresan la proteína quimioatrayente de monocitos-1, interleucina (IL)-8, molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), molécula de adhesión vascular-1 (VCAM-1), E-selectina, P-selectina, y otros factores inflamatorios, que atraen linfocitos y monocitos, donde se diferencian en macrófagos. Ox-LDL sirven como ligandos fuertes para los receptores depuradores de macrófagos (CD36, SR-AI/II y SR-BI) que facilitan su entrada en los macrófagos. Los macrófagos engullen a Ox-LDL a través de sus receptores depuradores y la acumulación de Ox-LDL en los macrófagos le da una apariencia morfológica de pompas de jabón denominadas células espumosas. Las células espumosas mueren y liberan su contenido en el exterior, que nuevamente es engullido por otros macrófagos, que finalmente crean una gran área de lesión que se convierte en una placa que acumula gradualmente listones de calcio, células de músculo liso colágeno y células espumosas. Las lesiones ateroscleróticas suelen pasar por un proceso de resolución parcial, en la que células musculares lisas endoteliales y vasculares adquieren características de miofibroblastos y forman una capa fibrosa que funciona como barrera protectora. Sin embargo, en la respuesta inflamatoria prolongada, existe una gran infiltración de macrófagos y otras citocinas inflamatorias que secretan metaloproteinasas de matriz (MMP) y degradan las fibras de colágeno en la matriz extracelular de la placa, lo que provoca la ruptura de la placa, sangrado y trombosis (Figura 22) (96-98)

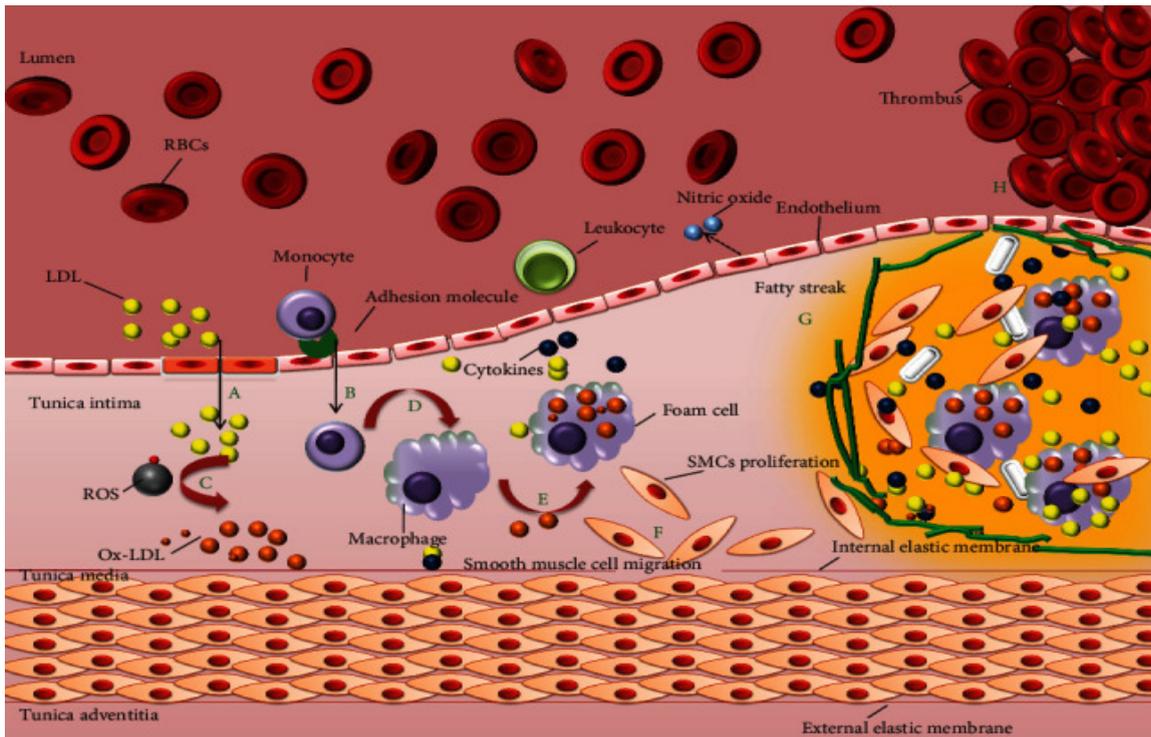


Figura 22. Mecanismo molecular implicado en aterosclerosis. Tomado de *Khatana et al. (2020)*. (98).

Por el contrario, las geometrías arteriales que se exponen a un flujo laminar uniforme, evocan un fenotipo de células endoteliales ateroprotectoras impulsadas por los integradores transcripcionales KLF2 y KLF4, como se muestra en la figura 23 (97).

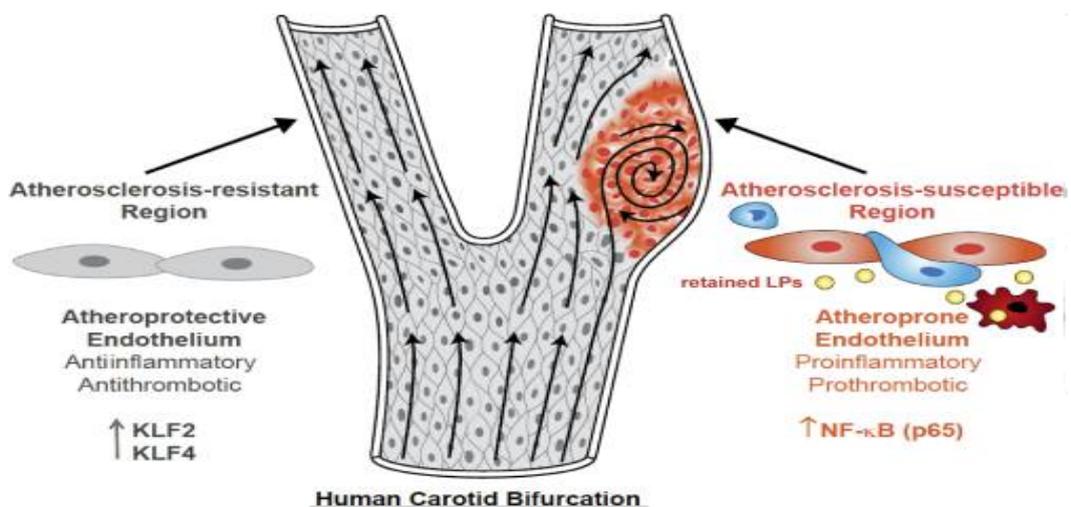


Figura 23. Mecanismo molecular implicado en aterosclerosis II. Tomado de *Tablas et al. (2015)*. (97).

3.3.3.2 Rol de METTL3 en la aterosclerosis

Dong, G. *et al* (2021)., estudiaron *in vitro* e *in vivo* las funciones y los mecanismos moleculares del escritor m6A METTL3 en la progresión de la aterosclerosis mediante la regulación de las células endoteliales. En células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC) tratadas con ox-LDL, se evidenció un aumento de la proliferación y migración celular. Así mismo, se evidencio un aumento de la metilación M6A con una regulación positiva a nivel proteico de METTL3, METTL14 y FTO. De estas enzimas, METTL3 se encontraba en mayor proporción. En cambio, la eliminación de esta proteína, debilitó las capacidades de proliferación celular y migración. Estos resultados fueron consistentes con los obtenidos *in vivo* en un modelo de ratones. Además, se demostró que METTL3 regulaba positivamente la expresión de JAK2 y la vía JAK2/STAT3 de una manera dependiente de m6A y que la proteína lectora que participaba en el proceso era IGF2BP1, también conocido como IMP1, uniéndose al sitio M6A del ARNm de JAK2 brindando una estabilidad y aumento de la expresión de la misma en el prototipo celular estudiado (99).

Anteriormente se ha demostrado que la vía de señalización JAK2/STAT3 está implicada en la patogenia en estudio, por ejemplo, en una investigación en la que se utilizó un antagonista de JAK2 (Ruxolitinib), se inhibió la progresión de la enfermedad aterosclerótica, alivió las cargas de lípidos y calcio y debilitó las respuestas proinflamatorias en un modelo de conejos (100).

Así mismo, Zhou, Y. *et al* (2022)., estudiaron la migración y proliferación en células cultivadas con ox-LDL. En esta investigación, mediante análisis bioinformático se descubrió que la metilación del ARNm mediado por METTL3 estaba asociado a genes expresados en los procesos de formación de MEC y la vía PI3K/AKT. Otros estudios han vinculado la vía en mención en el proceso de la aterosclerosis, por lo que esta podría tener un papel importante en el proceso patológico en estudio (101) (102).

La biogénesis mitocondrial y el metabolismo energético son esenciales para regular el estado inflamatorio de los monocitos. Este estado está controlado

parcialmente por el coactivador gamma 1-alfa (PGC-1 α), Zhang, X. et al (2021)., estudiaron el papel de METTL3 en la inflamación durante el proceso aterosclerótico en monocitos tratados con ox-LDL, donde METTL3 y YTHDF2 (YTHDF2) modifican cooperativamente el ARNm de PGC-1 α , mediando su degradación, disminuyendo los niveles de proteína PGC-1 α , lo que conduce a la inhibición de la expresión de los genes relacionados con la proteína de la cadena respiratoria mitocondrial codificados nuclearmente *CYCS* y *NDUFC2*, se reduce la producción de ATP y aumenta la acumulación de ROS en los monocitos inflamatorios (Figura 24) (103).

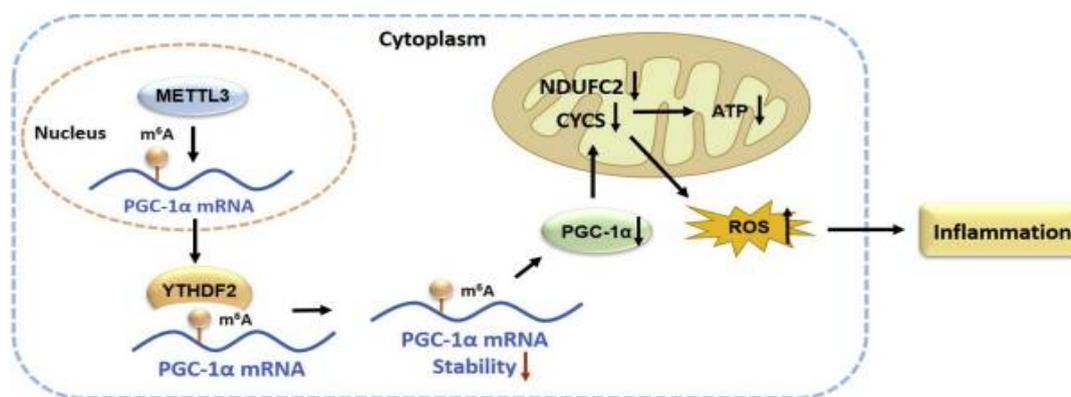


Figura 24. Papel de METTL3 en la aterosclerosis a nivel molecular. Tomado de Zhang, X. et al (2021). (103).

Por otro lado, se demostró un aumento en el contenido de m6A y la expresión de METTL3 en condiciones de ateropróna *in vivo* e *in vitro*, así como una respuesta proinflamatoria, incluido el reclutamiento de monocitos y la elevación de NLRP1 (104). Chien, C. S et al (2021)., determinaron en su estudio, que la sobreexpresión de METTL3, provocó la fosforilación de P65 que se requiere para la actividad de NF- κ B. Mientras que la eliminación de METTL3, inhibe esta vía de señalización, lo cual se ha evidenciado en estudios anteriores. Lo innovador por parte de estos investigadores con respecto al papel de esta proteína metiladora, está en el encuentro de dos objetivos claves de la metilación m6A. Se identificó a KLF4 y NLRP1 como efectores que regulan las funciones celulares opuestas bajo cizallamiento oscilatorio. NLRP1 es una proteína que se ha demostrado que forma inflamomas, y se ha sugerido que

tiene un papel clave en el cambio de las células endoteliales al estado proinflamatorio. KLF4 es un factor de transcripción que regula la función endotelial y promueve la homeostasis vascular, a diferencia de NLRP1, que induce una respuesta inflamatoria, KLF4 inhibe la inflamación en células endoteliales. Las modificaciones de m6A mediadas por METTL3 en el ARNm de NLRP1 y KLF4 dan como resultado un aumento de NLRP1 y una disminución del nivel de expresión de KLF4, *en la que existe una participación importante* de diferentes proteínas lectoras de m6A que se unen a las dos transcripciones. YTHDF1 se une al NLRP1 modificado con m6A y estabiliza su estabilidad de ARNm, mientras que YTHDF2 se une al m6KLF4 modificado con A e induce la degradación de los ARNm de KLF4 (Figura 25).

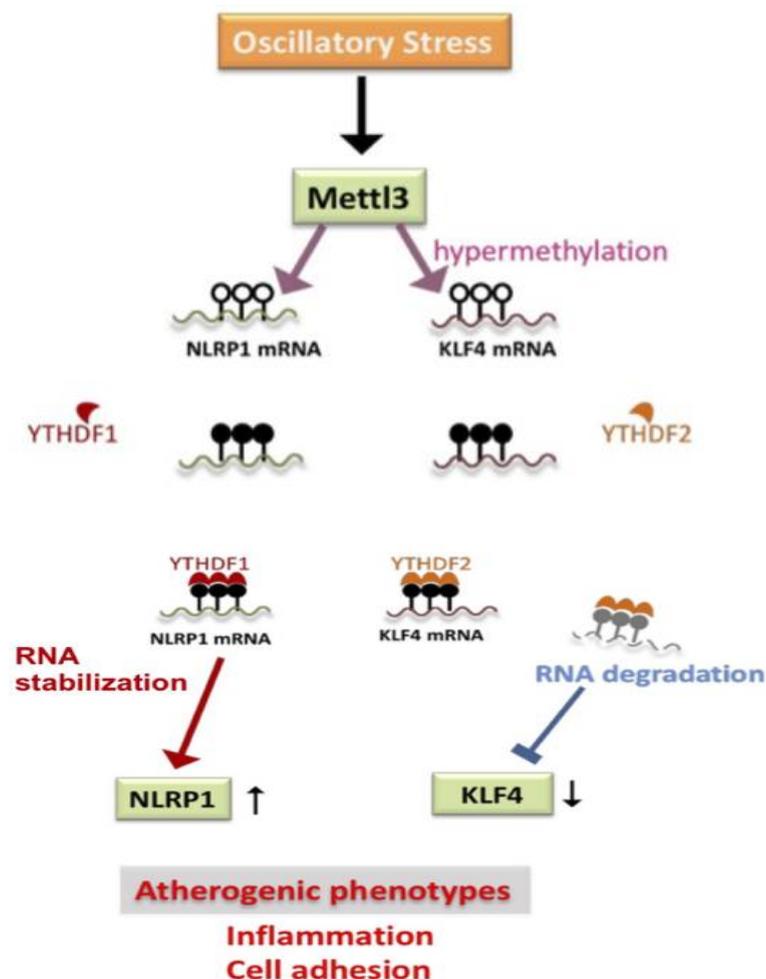


Figura 25. Papel de METTL3 en la aterosclerosis a nivel molecular. Tomado de Chien, C. S et al (2021). (104).

Otro mecanismo en el que está implicado METTL3, fue estudiado por *Li, Z. et al* (2022). En este, se examinó el nivel de modificación de m6A del ARNm en macrófagos estimulados por ox-LDL. La estimulación de ox-LDL promovió significativamente el nivel de modificación de m6A del ARNm y la expresión de METTL3 en macrófagos. La eliminación de METTL3 inhibió la modificación de m6A inducida por ox-LDL y la respuesta inflamatoria. METTL3 mejora la inflamación desencadenada por ox-LDL al promover la expresión de STAT1 de una manera dependiente de m6A para activar la transcripción de genes objetivo en el proceso inflamatorio. Siendo este un factor de transcripción maestro bien conocido que controla las expresiones de factores inflamatorios, como IL-6 y TNF- α (105).

Por último, en un estudio realizado por *Yu, Z. et al* (2022)., se demostró *in vivo*, la eficacia de la medicina tradicional china Hua Tuo Zai Zao Wan en el tratamiento de aterosclerosis mediante la desactivación de los macrófagos inflamatorios. Los resultados obtenidos demostraron que HTZZW no solo inhibió la expresión de las metiltransferasas m6A METTL14, METTL3 y el nivel general de metilación del ARN, sino que también disminuyó el nivel de modificación de m6A en sitios específicos del ARNm de NF- κ B, aliviando la progresión de aterosclerosis (Figura 26) (106).

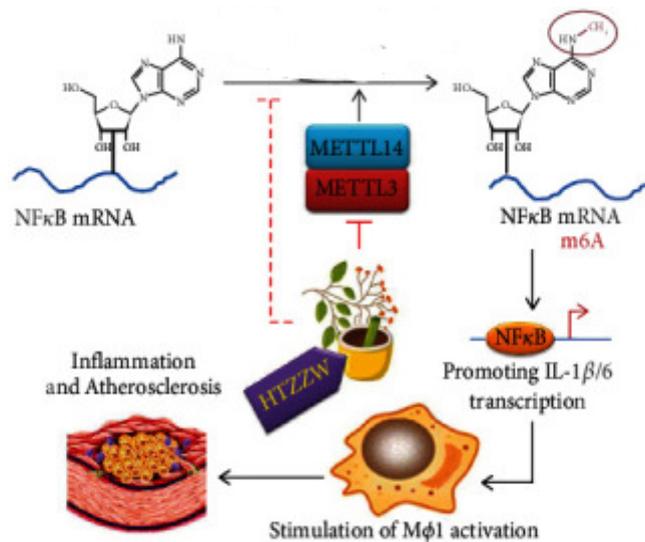


Figura 26. Papel de METTL3 en la aterosclerosis a nivel molecular. Tomado de *Yu, Z. et al* (2022). (106).

3.3.4 Fibrosis cardíaca

La fibrosis cardíaca es la expansión del intersticio cardíaco a través del depósito de proteínas de la matriz extracelular (MEC) y es un componente integral de la mayoría de las patologías cardíacas (107). Esta patología es el resultado de un proceso de reparación que se activa en respuesta a la lesión de los cardiomiocitos. Los corazones de los mamíferos adultos tienen una capacidad de regeneración insignificante, por lo que la muerte de un gran número de cardiomiocitos desencadena un programa de reparación que conduce a la formación de tejido fibroso (108), el cual es más rígido y menos dócil, lo que culmina en una disfunción cardíaca e insuficiencia cardíaca posterior (109). Las células encargadas de la deposición de MEC, son conocidas como FCs, su ubicación estratégica en el intersticio cardíaco y su versatilidad funcional les permite servir, no solo como células productoras de MEC, sino también, como reguladores claves de la respuesta inflamatoria y reparadora después de una lesión cardíaca (110) debido a que pueden expresar una variedad de receptores a través de los cuales modulan la proliferación, adhesión, migración, recambio de MEC, expresión de citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento y diferenciación en miofibroblastos cardíacos (MyoFCs) (Figura 27) (111).

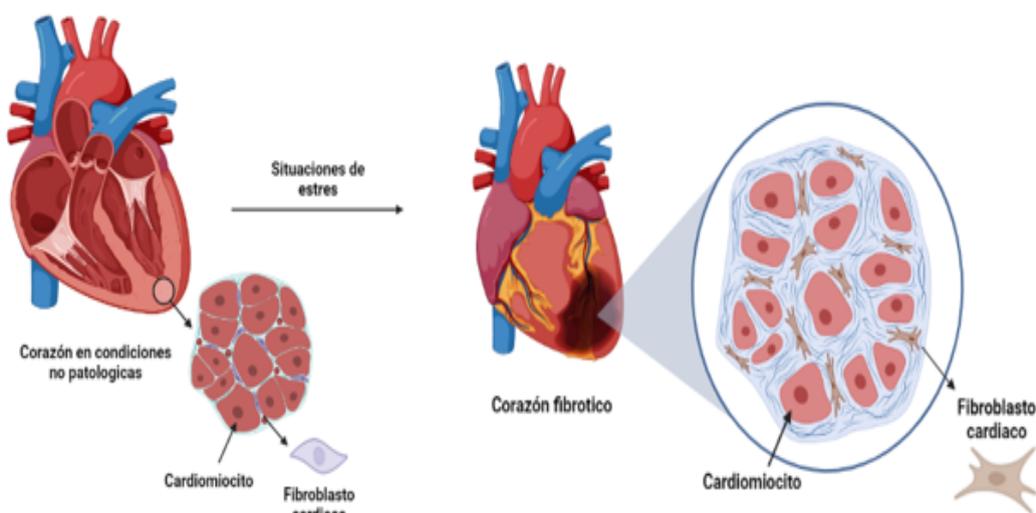


Figura 27. Remodelado cardíaco. Elaboración propia (M. Pérez & J. Monterroza)

3.3.4.1 Fibroblastos cardiacos

Un FC se define como una célula productora de MEC, la cual está organizada en patrones regulares de colágeno. La MEC del corazón es densa, irregular y está compuesta de colágenos, proteoglicanos y glicoproteínas. Los componentes estructurales del corazón que son producidos por los FC incluyen perióstica, vimentina, fibronectina y colágeno de los tipos I, III, V y VI (112). El miocardio adulto contiene una gran población de FCs inactivos, enredados en la matriz intersticial y perivascular. Debido a su abundancia, su ubicación estratégica y su potencial de activación, los FCs detectan la lesión miocárdica y desencadenan respuestas inflamatorias y reparadoras (113).

La activación de los FCs depende principalmente de la señalización intracelular del factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), así como, de otros receptores de factores neurohumorales, como la Angiotensina II, a través de su receptor AT1, los cuales promueven la activación y diferenciación a MyoFC, mediante la activación de la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) (114). Los MyoFCs tienen características celulares distintas de los FCs convencionales, que incluyen la expresión de altos niveles de fibras de estrés positivas para alfa actina del músculo liso (α -SMA), así como, complejos de adhesión especializados que dan como resultado un fenotipo contráctil. Consecuentemente, los MyoFCs secretan altos niveles de factores paracrinicos proinflamatorios y profibróticos, así como, proteínas de la MEC (Figura 28) (115).

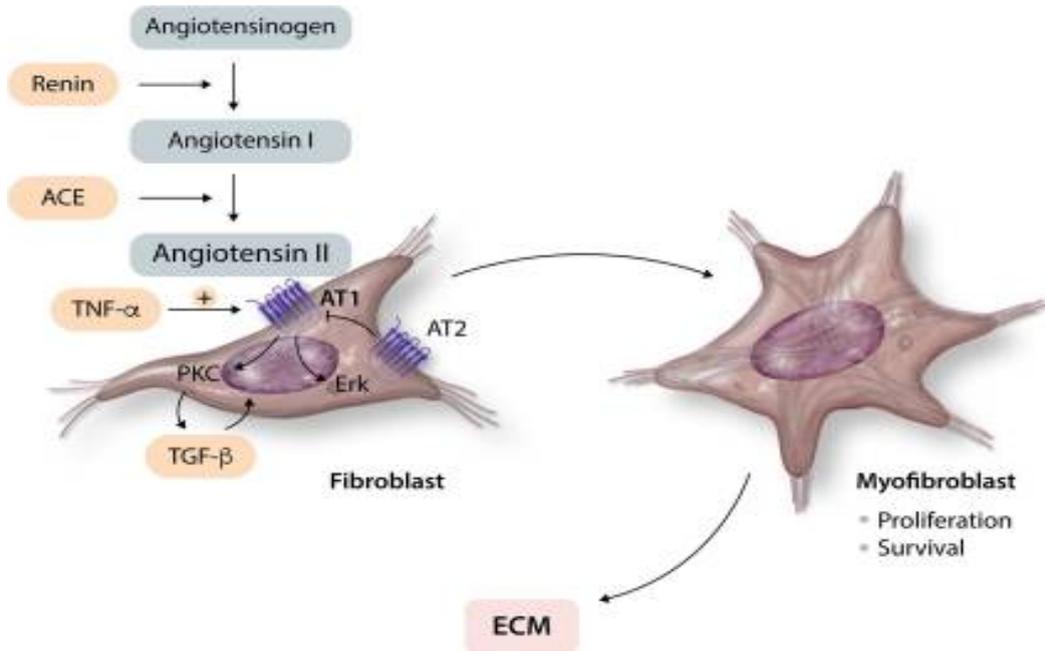


Figura 28. Progresión de la fibrosis a nivel molecular. Tomado de *Frangogiannis N. G. (2021) (107)*

La respuesta inflamatoria está asociada a la expresión de receptores como, el receptor tipo Toll 4, NLRP3 y el receptor de interferón; los cuales modulan la liberación de citocinas y quimiocinas inflamatorias (116), facilitando el reclutamiento y activación de células inflamatorias en el área dañada del corazón, lo que sugiere que los FCs controlan directamente la actividad de las células inflamatorias dentro de la región lesionada (117).

Los MyoFCs muestran una característica de proliferación persistente, aumentando las respuestas proinflamatorias y provocando la formación de una red de colágeno la cual es más rígida y menos dócil (118). Aunque las respuestas fibróticas incluyen el reclutamiento y la activación de fibroblastos, que potencialmente conducen a la formación de cicatrices, estos eventos también son cruciales para la reparación normal de heridas. Por lo tanto, es necesario comprender de forma más detallada los eventos que conducen a la remodelación tisular fisiológica o patológica para diseñar nuevas dianas o estrategias terapéuticas (119).

3.3.4.2 Regulación del Fibroblasto Cardíaco por METTL3 en la fibrosis cardíaca

En un planteamiento interesante, *Li et al.* (2020)., fueron los primeros en demostrar el papel de METTL3 en la fibrosis cardíaca mediante la metilación en las N6-adenosinas *in vivo* e *in vitro* en FCs. En la inducción de IM en murinos y en un modelo de FCs estimulados con TGF- β B1, se detectó una importante fibrosis intersticial y colágeno tipo I (Col I) y tipo III (Col III), así como un aumento de METTL3 a nivel proteico como de ARNm.

La sobreexpresión de esta proteína, provocó significativamente la proliferación y diferenciación celular a MyoFc. Así mismo, permitió asociar la vía de señalización Smad2/3 inducida por el TGF- β 1 en la progresión de la fibrosis cardíaca mediada por METTL3, al promover la expresión de estos factores de transcripción, reguladores importantes en el proceso de fibrogénesis en los FCs (Figura 29). Por otro lado, en el silenciamiento de METTL3 se obtuvo una regulación negativa de los marcadores fibróticos en mención y en la expresión de genes relacionados con la fibrosis cardíaca (120).

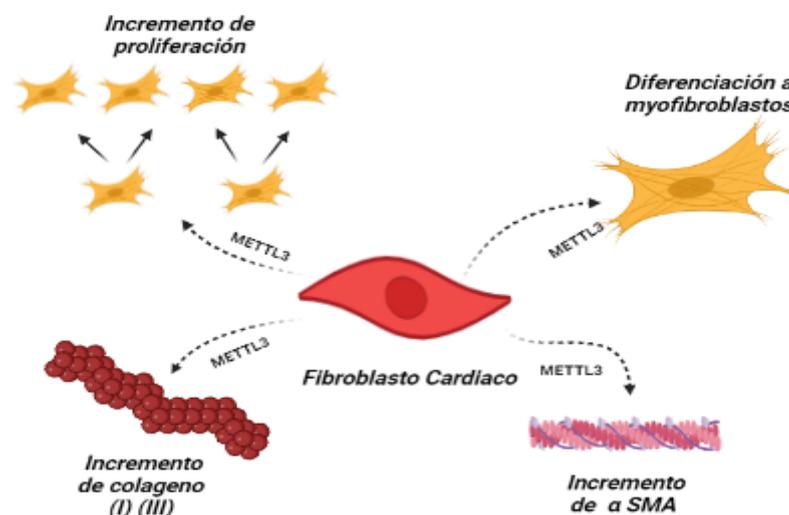


Figura 29. Papel de METTL3 en la fibrosis. Elaboración propia (M. Pérez & J. Monterroza)

En otro estudio reciente, el cual resulta muy novedoso, se demostró el papel de la glicolisis en la fibrosis cardíaca, favoreciendo la proliferación celular de FCs mediada por METTL3. La sobreexpresión de METTL3, disminuye los niveles

del receptor de andrógenos (AR) y aumentó la expresión del factor 1-alfa inducible por hipoxia (HIF-1 α). Por lo tanto, se reguló de forma positiva la glucólisis y fibrosis cardiaca. En contraste con lo anterior, el silenciamiento de METTL3, inhibió la progresión del remodelado cardiaco mediante la represión de la glicólisis. Con respecto a la relación que existe entre el proceso de glicólisis en la progresión de la fibrosis cardiaca, se silenció HIF-1 α y se obtuvo una disminución de la glicólisis y proliferación de FCs.

El mecanismo molecular asociado a la progresión de la fibrosis cardiaca, se da mediante la modificación m6A en el ARNm del receptor de andrógeno (RA) de manera dependiente de YTHDF2; suprimiendo la expresión de este. RA podría interactuar con el marcador de glucólisis HIF-1 α , y la regulación negativa de AR activa la vía de señalización HIF-1 α , lo que resulta en una mayor glucólisis y proliferación de fibroblastos cardíacos (121).

Para confirmar aún más el papel causal de METTL3 y su significado clínico en la fibrosis cardiaca, *Zhou et al* (2022)., realizaron el correspondiente estudio en tejido cardiaco de pacientes con fibrilación auricular. En este se identificó que la expresión de METTL3 y YTHDF2 aumentaron significativamente, al igual que otros marcadores de la fibrosis como el colágeno tipo I y periostina. A pesar del avance investigativo en relación a METTL3 y la progresión de la fibrosis cardiaca, actualmente existe poca evidencia científica y se requiere de muchos esfuerzos para dilucidar el rol de METTL3 en la progresión de esta patología mediante la regulación de los FCs.

Actualmente existe poca evidencia científica para definir el papel de METTL3 en la progresión de la fibrosis en el miocardio. A pesar de ello, se ha evidenciado que en las células epiteliales tubulares proximales renales humanas (HK2) tratadas con TGF- β 1 presentan niveles altos de m6A, al igual que las metiltransferasas involucradas en esta modificación postraduccional, principalmente METTL3. Al silenciar la expresión de METTL3, disminuyó la transición epitelial-mesenquimatosa (TEM) y el depósito de MEC inducida por TGF- β 1 en estas células, inhibiendo la viabilidad, proliferación y el potencial de migración de las mismas (122). Además, se ha comprobado que a través de METTL3, el canal iónico sensible al ácido 1a (ASIC1a) mejora el procesamiento

de miR-350, el cual unido al promotor SPRY2, regula de forma positiva las vías PI3K/AKT y ERK, para finalmente promover la activación de las células estrelladas hepáticas (HSC) y la progresión de la fibrosis hepática (123). Así mismo, en un modelo de murinos de fibrosis pulmonar y en muestras de pulmón de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, se evidenció que los niveles de m6A en ARNm incrementaron significativamente. En contraste con los resultados obtenidos, el silenciamiento de METTL3 inhibe el proceso de la transición de fibroblastos a miofibroblastos *in vitro* e *in vivo* (124).

Finalmente, una de las principales inquietudes a resolver, es saber cuáles podrían ser las consecuencias al silenciar METTL3 en FCs al ser una célula multifuncional y clave en el proceso de reparación ante una lesión en el miocardio. Las investigaciones relacionadas con este tema, deben considerar que el FC es una célula que proporciona una red principalmente de colágeno que permite la función cardíaca adecuada. Por lo que aún quedan desafíos por resolver ante una patología que aún no cuenta con tratamientos farmacológicos totalmente eficaces. Ciertamente, las investigaciones enfocadas en METTL3, son el paso para acercarse al descubrimiento de nuevas estrategias terapéuticas ante esta enfermedad.

3.3.5 METTL3 y otras enfermedades cardiovasculares

En este apartado se describe el papel de METTL3 en la progresión de enfermedades cardiovasculares que carecen de evidencia científica. Sin embargo, los estudios presentados en el presente capítulo permiten dar los primeros pasos hacia la búsqueda de dianas moleculares para el tratamiento de las mismas.

3.3.5.1 Aneurisma de la Aorta Abdominal (AAA)

El aneurisma de aorta abdominal (AAA) es una patología vascular que consiste en una dilatación localizada y permanente de la aorta debido a un debilitamiento de la pared vascular. El aneurisma se define como una dilatación superior al 50% del diámetro normal del vaso en zonas adyacentes por lo que, a nivel de la aorta abdominal, se considera patológico un diámetro mayor o igual a 3 cm. La evolución natural del AAA supone una dilatación progresiva,

caracterizada por la proteólisis de los componentes estructurales de la pared vascular, la pérdida de células de músculo liso vascular (CMLV) y una respuesta inmunoinflamatoria crónica (125).

3.3.5.2 Fisiopatología del aneurisma - Una visión desde el punto de vista molecular.

La pared del vaso arterial consta de muchos componentes, como fibroblastos, EC, SMC y ECM, que representan un componente importante de la pared vascular. Es una estructura dinámica que sufre una remodelación fisiológica continua a través de la degradación y síntesis de nuevas proteínas llevada a cabo principalmente por metaloproteínas, las cuales son activadas por la señalización inflamatoria de la angiotensina II, la principal vía implicada en esta patología. La desregulación de las vías de señalización, se asocian al envejecimiento celular. La unión de angiotensina 2 (Ang II) al receptor AT1, provoca la disminución de factores protectores como NRF2 y la activación de señalizaciones intracelulares involucradas en procesos inflamatorios como lo es NF- κ B; principalmente a través de TNF- α activado por ROS, la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos/quinasas reguladas por señales extracelulares (MAPK/ERK), además de moléculas que incluyen MFG-E8, MMP, calpaína-1, MCP-1 y TGF- β 1 y NADPH oxidasa, lo cual se observa en una proliferación proinflamatoria, migración, secreción, senescencia y depósito de matriz extracelular concurrentes dentro de la pared arterial, acompañado de un cambio en el fenotipo de células endoteliales (126, 127). Por otro lado, Ang II, permite la activación de la vía del miembro A de la familia homóloga ras (RhoA) inhibiendo la expresión del óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) regulando de esta manera el tono de los vasos sanguíneos (Figura 30) (128).

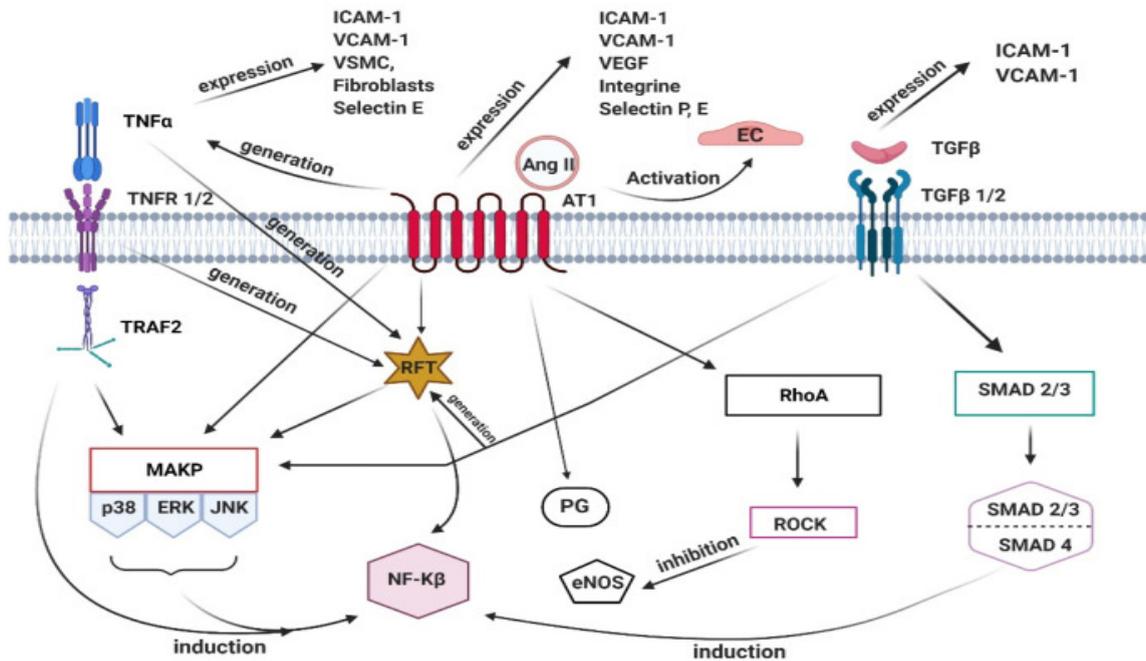


Figura 30. Mecanismo molecular implicado en la Aneurisma de la Aorta Abdominal. Tomado de Mikołajczyk, K. et al (2021). (128).

3.3.5.3 METTL3 y su papel en la progresión del AAA

Actualmente, *Zhong, L. et al* (Año), han sido los únicos en realizar una investigación exhaustiva del papel de METTL3 en la progresión de esta patología, quizás, debido a la baja prevalencia que tiene esta frente a otras enfermedades cardiovasculares. En el estudio en mención, se encargaron de demostrar *in vivo* e *in vitro*, que la maduración de pri-miRNA mediada por METTL3 es un potente instigador de la formación de AAA. Los niveles de ARN metilado estaban aumentados frente a la enfermedad, mientras que el silenciamiento de METTL3, redujo la inflamación vascular y la formación de AAA en dos modelos de AAA. Mecánicamente, METTL3 promovió la formación de AAA acelerando el proceso de maduración de pri-miR34a de manera dependiente de DGCR8 y, por lo tanto, inhibiendo la expresión de SIRT1, el gen objetivo de miR34a. Los miARN maduros, actúan como silenciadores de ARN, por lo que silencian los genes objetivo en los procesos biológicos, lo que respalda firmemente la hipótesis presentada en el presente estudio (Figura 31). Sin embargo, aún falta un recorrido extenso y exhaustivo para determinar el papel de METTL3 en AAA (129).

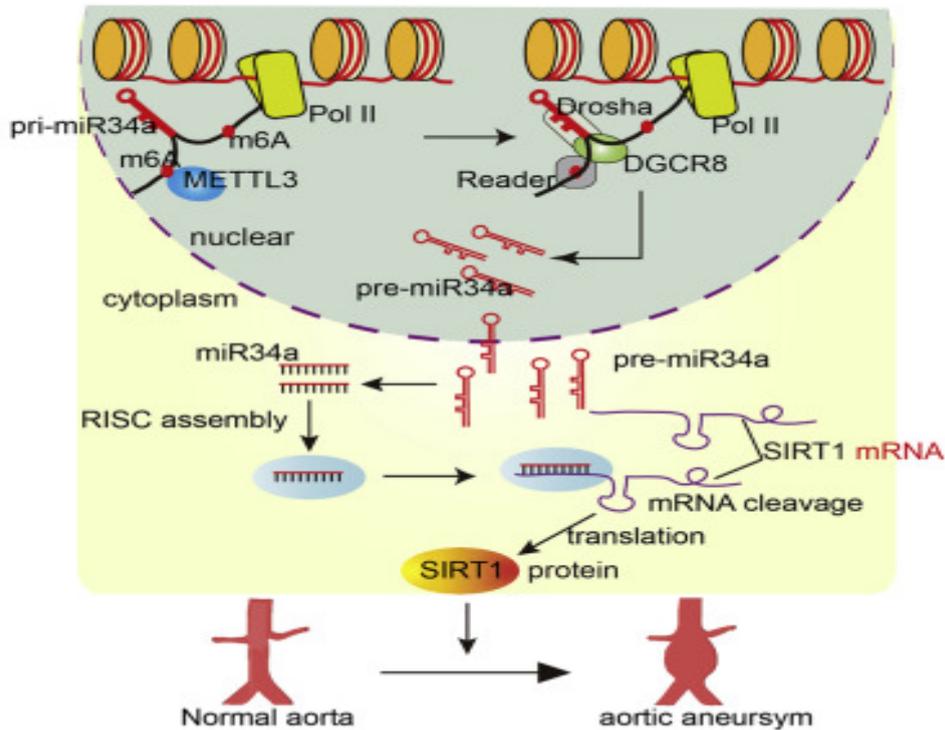


Figura 31. Papel de METTL3 en la Aneurisma de la Aorta Abdominal. Tomado de Zhong, L. et al (2020). (129).

3.3.5.4 HIPERTENSIÓN PULMONAR

La hipertensión pulmonar es el aumento de presión en la circulación pulmonar. Puede ser secundaria a muchas causas; algunos casos son idiopáticos. En la hipertensión pulmonar, los vasos sanguíneos pulmonares pueden experimentar constricción, sección, pérdida e incluso obstrucción (130).

3.3.5.5 Fisiopatología de la hipertensión pulmonar

La HAP tiene una patogénesis multifactorial, en la que concurren factores genéticos (que explican la susceptibilidad individual) y factores exógenos desencadenantes (factores de riesgo) (131). La hipertensión pulmonar se caracteriza por una vasoconstricción variable y a veces patológica y por proliferación endotelial y de células musculares lisas, hipertrofia, e inflamación crónica que resultan en remodelación de la pared vascular. Se considera que la vasoconstricción se debe en parte a la mayor actividad del tromboxano y de la endotelina-1 (ambos vasoconstrictores) y a la menor actividad de la prostaciclina y el óxido nítrico (ambos vasodilatadores). El aumento de la

presión vascular pulmonar que resulta de la obstrucción vascular lesiona aún más el endotelio por lo que se da activación plaquetaria. Las plaquetas, cuando se estimulan, también pueden desempeñar un papel clave mediante la secreción de sustancias que aumentan la proliferación de los fibroblastos y las células musculares lisas, tales como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), y el factor de crecimiento transformante-beta ($TGF-\beta$) que juegan un papel importante en la proliferación diferenciación e inflamación (130, 132).

3.3.5.6 El papel de METTL3 en la hipertensión pulmonar

Zeng, Y. *et al* (año)., se encargaron de estudiar el papel de m6A en la progresión de la hipertensión pulmonar. En este se demostró que proteínas asociadas a esta modificación postranscripcional como METTL3 y el lector YTHDF1, aumentaron significativamente *in vivo*. Así como otros factores involucrados en la progresión de la enfermedad como $TGF-\beta$, PDGF y NF- $K\beta$. Sin embargo, en este estudio no se elucida con claridad el papel de METTL3 en la HPA (133).

Por otro lado, Qin, Y. *et al* (2021)., demostraron que en células de músculo liso de la arteria pulmonar (PASMC, por sus siglas en inglés) y modelos de ratas hipóxicas el papel de METTL3 y YTHDF2 en la progresión de la enfermedad de interés. El ARNm como la proteína de METTL3 se encuentran regulados positivamente en ambos modelos. Así mismo, la hipoxia aumentó notablemente la expresión de YTHDF2. La sobreexpresión de estas biomoléculas se vio reflejada con la proliferación celular. Mientras que la regulación negativa de METTL3 impidió la proliferación y migración de PASMC inducidas por hipoxia, lo que sugiere que METTL3 es un impulsor de la proliferación de PASMC. Además, PTEN (un antagonista de la vía PI3K/AKT) se identifica como un gen objetivo crucial de METTL3. El PTEN metilado de METTL3 se reconoció a través de YTHDF2, lo que promovió la degradación de PTEN, lo que finalmente provocó la respuesta celular a través de la regulación de la vía de señalización PI3K/AKT, lo que sugiere un nuevo abordaje terapéutico de la HP (Figura 32) (134).

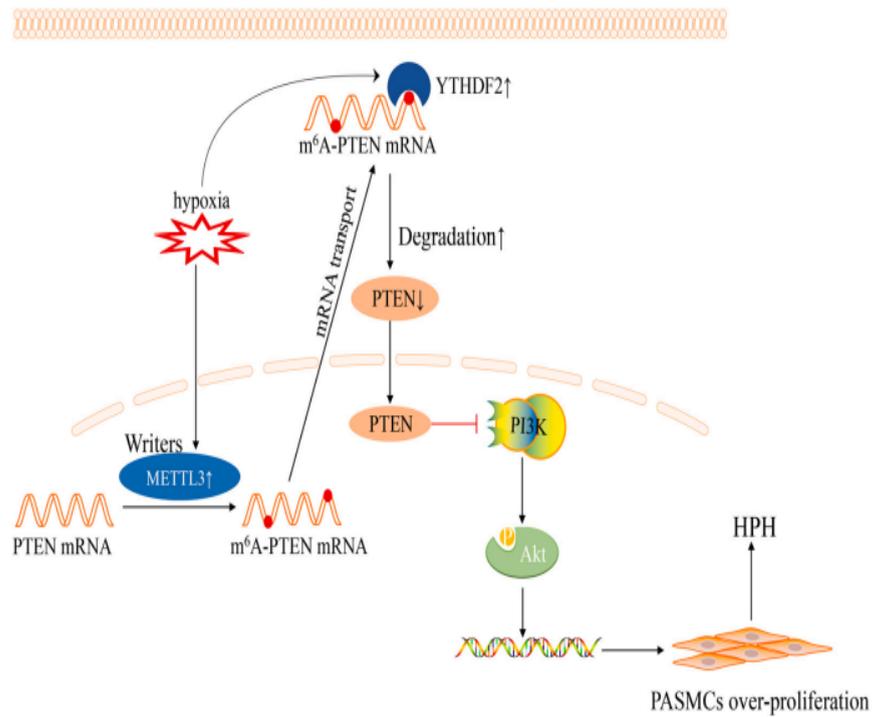


Figura 32. Papel de METTL3 en la hipertensión pulmonar a nivel molecular. Tomado de *Qin, Y. et al (2021)*. (134).

4. CONCLUSIÓN.

Actualmente existen medios limitados para lograr revertir eficazmente el remodelado a nivel vascular y cardiaco, ya que las terapias actuales se han enfocado en tratar los síntomas y disminuir la progresión de las enfermedades cardiovasculares. Por esta razón, esta revisión se basó en demostrar que METTL3 es una proteína que está estrechamente relacionada con las enfermedades cardiovasculares, ya que es la encargada de transferir un grupo metilo a los residuos de adenosina en diversos ARN, lo que conlleva a diversas modificaciones epigenéticas y por tanto, a la regulación de la expresión génica en los procesos biológicos involucrados en este tipo de patologías

Los estudios presentados en esta revisión lograron demostrar que el silenciamiento de METTL3 conlleva a una disminución de biomarcadores específicos en el miocardio, aproximándose a futuras estrategias farmacológicas mediante la regulación de células residentes en los vasos sanguíneos y el miocardio, interviniendo en moléculas efectoras o coactivadoras de vías de señalización celular, regulando de esta manera, la respuesta de las células en mención. En el caso de la hipertrofia cardiaca, la disminución de METTL3 anuló completamente la capacidad de los cardiomiocitos para sufrir hipertrofia. Por otro lado, en la cardiopatía isquémica, este silenciamiento conlleva a disminuir la apoptosis de cardiomiocitos y a promover la autofagia mejorando la función cardiaca y la supervivencia en los paciente, así como con una reducción de la morbimortalidad secundaria a eventos cardiovasculares mayores. En la aterosclerosis, la eliminación de esta proteína, debilitó las capacidades de proliferación celular y migración a través de distintos mecanismos moleculares. En la fibrosis cardiaca, la inhibición de METTL3 disminuyó marcadores fibróticos específicos como el colágeno tipo I y III. En el aneurisma, se demostró que la disminución de METTL3 redujo la inflamación vascular y la formación de aneurisma de aorta abdominal. Finalmente, el papel de METTL3 en hipertensión pulmonar carece de muy poca evidencia científica, sin embargo, existe una investigación en células de músculo liso de la arteria pulmonar que demuestra que la disminución de METTL3 impide la proliferación y migración de PSMC.

Estas investigaciones demuestran que a través de la metilación del ARNm llevada a cabo por METTL3, se permite la estabilidad o degradación de diferentes ARNm que participan en diversas vías de señalización que tienen como fin una respuesta celular, la sobreexpresión de esta proteína resulta en respuestas o señalizaciones descontroladas que conlleva al remodelado vascular y cardíaco, donde las células funcionales son reemplazadas por células que buscan la integridad del tejido, sin embargo no cumplen la función de las células residentes. Por lo tanto, diseñar fármacos dirigidos a la regulación de METTL3, sería una de las estrategias para evitar la disfunción del miocardio en pacientes diagnosticados con ECV.

Teniendo en cuenta que la metilación m⁶A es llevada a cabo por un multicomplejo de proteínas catalíticas, estructurales, lectoras y otras capaces de hacer reversible esta modificación postranscripcional, sería interesante que en futuros estudios se investigará sobre demás componentes que también participan en la regulación de la expresión de las proteínas y el mecanismo de la metilación de m⁶A en células residentes en el corazón.

Se podría considerar que, aún es un reto determinar las consecuencias de la inhibición de METTL3 en células miocárdicas, al ser células multifuncionales. Por consiguiente, todavía se necesitan esfuerzos continuos para diseñar y optimizar estrategias dirigidas al papel de METTL3.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Investigaciones del Genoma Humano. (2022, octubre). ARN MENSAJERO. [genoma.gov. https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/ARN-mensajero](https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/ARN-mensajero)
2. María F. Trovero, AG (2019). Los ARN no codificantes largos y su vinculación con las patologías testiculares. *AnFaMed* , 6 (1), 10–27.
3. Instituto Nacional de Investigaciones del Genoma Humano. (2022, octubre). ARN MENSAJERO. [genoma.gov. https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/APOPTOSIS_CELULAR](https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/APOPTOSIS_CELULAR)
4. ADNc (ADN copia)| NHGRI. (n.d.). [Genome.gov. https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/ADN-copia](https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/ADN-copia)
5. Torres Courchoud, I., & Pérez Calvo, J.I. (2016). Biomarcadores y práctica clínica. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 39(1), 5-8. Recuperado en 17 de octubre de 2022, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-6627201600010001&lng=es&tIng=es.
6. Instituto Nacional de Investigaciones del Genoma Humano. (2022, octubre). ARN MENSAJERO. [genoma.gov. https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/CELULA_MADRE](https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/CELULA_MADRE)
7. Gilbert, Scott F. (2016). *Developmental Biology* (11.th edición). ISBN 978-1-60535-470-5. OCLC 945169933. Consultado el 17 de mayo de 2022.
8. Instituto Nacional de Investigaciones del Genoma Humano. (2022, octubre). ARN MENSAJERO. [genoma.gov. https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/EXPRESIÓN_GENICA](https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/EXPRESIÓN_GENICA)
9. Farindé, A. (2021). Interacciones fármaco-receptor. MSD MANUAL. <https://www.msmanuals.com/es/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%A9nica/farmacodin%C3%A1mica/interacciones-f%C3%A1rmaco%E2%80%93receptor>
10. Lynch, M. D., & Watt, F. M. (2018). Fibroblast heterogeneity: implications for human disease. *The Journal of clinical investigation*, 128(1), 26–35. <https://doi.org/10.1172/JCI93555>
11. Referencia: Genoma | NHGRI. (n.d.). [Genome.gov. https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Genoma](https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Genoma)
12. Theocharis, A. D., Skandalis, S. S., Gialeli, C., & Karamanos, N. K. (2016). Extracellular matrix structure. *Advanced drug delivery reviews*, 97, 4–27. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.11.001>

13. Michalczyk, K., & Cymbaluk-Płoska, A. (2021). Metalloproteinases in Endometrial Cancer-Are They Worth Measuring?. *International journal of molecular sciences*, 22(22), 12472. <https://doi.org/10.3390/ijms222212472>
14. Khalid, N., Azimpouran, M. (2022). Necrosis. Centro Nacional de Información Biotecnológica. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557627/>
15. Cell Signaling Technology. (2022, octubre). Descripción general de la proliferación celular. Disponible en: <https://www.cellsignal.com/science-resources/cell-proliferation-overview>
16. Azevedo, P. S., Polegato, B. F., Minicucci, M. F., Paiva, S. A., & Zornoff, L. A. (2016). Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 106(1), 62–69. <https://doi.org/10.5935/abc.20160005>
17. Vera Cruz J, & Álvarez Rodríguez B, & Gómez Meda B (2013). Traducción. *Biología molecular. Fundamentos y aplicaciones en las ciencias de la salud*. McGraw Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1473§ionid=102742935>
18. Hernández Nazar Z (2013). Transcripción. Salazar Montes A, & Sandoval Rodríguez A, & Armendáriz Borunda J(Eds.), *Biología molecular. Fundamentos y aplicaciones en las ciencias de la salud*. McGraw Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1473§ionid=102742768>
19. Romano, C., Mersich, S. (2018). Los vectores virales y su relación con la bioseguridad en el laboratorio. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 52 (2). https://doi.org/10.1007/978-1-61779-095-9_1
20. Instituto Nacional del cáncer. (2011, febrero 2). Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/via-de-senalizacion>
21. ENT. (2022, 13 octubre). NCD Alliance. <https://ncdalliance.org/es/acerca-de-las-ent/ent>
22. World Health Organization: WHO. (2018, June). Enfermedades no transmisibles. Who.int; World Health Organization: WHO. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
23. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). (n.d.). Wwww.who.int. [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

24. Economía de las ENT - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. (n.d.). www.paho.org. <https://www.paho.org/es/temas/economia-ent>

25. Ministerio de Salud y Protección Social. (2022). [Minsalud.gov.co](https://www.minsalud.gov.co/Portada2021/index.html). <https://www.minsalud.gov.co/Portada2021/index.html>

26. Gutiérrez, A., Lina, P., Llanos, G., Aguas De Hoyos, M., Fierro, D., Fernando, C., Carrascal, L., Luis, P., & Florez Prias, A. (n.d.). ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES CAUSAS, EFECTOS Y PREVENCIÓN GUIA DE APOYO PARA LA COMUNIDAD SUCREÑA GUIA DE APOYO PARA LA COMUNIDAD SUCREÑA GUIA DE APOYO PARA LA COMUNIDAD SUCREÑA Centro de la Innovación, la Tecnología y los Servicios, Regional Sucre. Retrieved February 28, 2023, from https://repositorio.sena.edu.co/bitstream/handle/11404/7367/Enfermedades_cardiovasculares.pdf?sequence=1

27. Portilla, E. C., Muñoz, W., & Sierra, C. H. (2014). Genes y variantes polimórficas asociadas a la enfermedad cardiovascular. *Revista Colombiana de Cardiología*, 21(5), 318–326. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2014.09.003>

28. Enfermedades del corazón. (n.d.). [Medlineplus.gov](https://medlineplus.gov/spanish/heartdiseases.html). <https://medlineplus.gov/spanish/heartdiseases.html>

29. Enfermedades cardiovasculares. (n.d.). [Www.who.int](https://www.who.int/es/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1). https://www.who.int/es/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1

30. Tratamientos. (n.d.). Fundación Española Del Corazón. <https://fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/tratamientos.html>

31. Enfermedad cardíaca - Diagnóstico y tratamiento - Mayo Clinic. (n.d.). [Www.mayoclinic.org](https://www.mayoclinic.org). <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/heart-disease/diagnosis-treatment/drc-20353124>

32. Song, H., Feng, X., Zhang, H., Luo, Y., Huang, J., Lin, M., Jin, J., Ding, X., Wu, S., Huang, H., Yu, T., Zhang, M., Hong, H., Yao, S., Zhao, Y., & Zhang, Z. (2019). METTL3 and ALKBH5 oppositely regulate m6A modification of TFEB mRNA, which dictates the fate of hypoxia/reoxygenation-treated cardiomyocytes. *Autophagy*, 15(8), 1419–1437. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1586246>

33. Sun, T., Wu, R., & Ming, L. (2019). The role of m6A RNA methylation in cancer. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 112, 108613. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108613>

34. Qin, Y., Li, L., Luo, E., Hou, J., Yan, G., Wang, D., Qiao, Y., & Tang, C. (2020). Role of m6A RNA methylation in cardiovascular disease (Review). *International journal of molecular medicine*, 46(6), 1958–1972. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4746>

35. Liu, Q., Zhao, Y., Wu, R., Jiang, Q., Cai, M., Bi, Z., Liu, Y., Yao, Y., Feng, J., Wang, Y., & Wang, X. (2019). ZFP217 regulates adipogenesis by controlling mitotic clonal expansion in a METTL3-m6A dependent manner. *RNA biology*, 16(12), 1785–1793. <https://doi.org/10.1080/15476286.2019.1658508>
36. Han, J., Wang, J. Z., Yang, X., Yu, H., Zhou, R., Lu, H. C., Yuan, W. B., Lu, J. C., Zhou, Z. J., Lu, Q., Wei, J. F., & Yang, H. (2019). METTL3 promote tumor proliferation of bladder cancer by accelerating pri-miR221/222 maturation in m6A-dependent manner. *Molecular cancer*, 18(1), 110. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1036-9>
37. Miao, W., Chen, J., Jia, L., Ma, J., & Song, D. (2019). The m6A methyltransferase METTL3 promotes osteosarcoma progression by regulating the m6A level of LEF1. *Biochemical and biophysical research communications*, 516(3), 719–725. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.06.128>
38. Lin, S., Liu, J., Jiang, W., Wang, P., Sun, C., Wang, X., Chen, Y., & Wang, H. (2019). METTL3 Promotes the Proliferation and Mobility of Gastric Cancer Cells. *Open medicine (Warsaw, Poland)*, 14, 25–31. <https://doi.org/10.1515/med-2019-0005>
39. Hua, W., Zhao, Y., Jin, X., Yu, D., He, J., Xie, D., & Duan, P. (2018). METTL3 promotes ovarian carcinoma growth and invasion through the regulation of AXL translation and epithelial to mesenchymal transition. *Gynecologic oncology*, 151(2), 356–365. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.09.015>
40. Tian, C., Huang, Y., Li, Q., Feng, Z., & Xu, Q. (2019). Mettl3 Regulates Osteogenic Differentiation and Alternative Splicing of Vegfa in Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. *International journal of molecular sciences*, 20(3), 551. <https://doi.org/10.3390/ijms20030551>
41. Liu, Q., Li, M., Jiang, L., Jiang, R., & Fu, B. (2019). METTL3 promotes experimental osteoarthritis development by regulating inflammatory response and apoptosis in chondrocytes. *Biochemical and biophysical research communications*, 516(1), 22–27. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.05.168>
42. Xie, W., Ma, L. L., Xu, Y. Q., Wang, B. H., & Li, S. M. (2019). METTL3 inhibits hepatic insulin sensitivity via N6-methyladenosine modification of Fasn mRNA and promoting fatty acid metabolism. *Biochemical and biophysical research communications*, 518(1), 120–126. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.08.018>
43. Wang, H., Hu, X., Huang, M., Liu, J., Gu, Y., Ma, L., Zhou, Q., & Cao, X. (2019). Mettl3-mediated mRNA m6A methylation promotes dendritic cell activation. *Nature communications*, 10(1), 1898. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09903-6>

44. Du, Y., Hou, G., Zhang, H., Dou, J., He, J., Guo, Y., Li, L., Chen, R., Wang, Y., Deng, R., Huang, J., Jiang, B., Xu, M., Cheng, J., Chen, G. Q., Zhao, X., & Yu, J. (2018). SUMOylation of the m6A-RNA methyltransferase METTL3 modulates its function. *Nucleic acids research*, 46(10), 5195–5208. <https://doi.org/10.1093/nar/gky156>
45. Zhang, T., Zhang, S. W., Zhang, S. Y., Gao, S. J., Chen, Y., & Huang, Y. (2021). m6A-express: uncovering complex and condition-specific m6A regulation of gene expression. *Nucleic acids research*, 49(20), e116. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab714>
46. Huang, J., Dong, X., Gong, Z., Qin, L. Y., Yang, S., Zhu, Y. L., Wang, X., Zhang, D., Zou, T., Yin, P., & Tang, C. (2019). Solution structure of the RNA recognition domain of METTL3-METTL14 N6-methyladenosine methyltransferase. *Protein & cell*, 10(4), 272–284. <https://doi.org/10.1007/s13238-018-0518-7>
47. Wang, P., Doxtader, K. A., & Nam, Y. (2016). Structural Basis for Cooperative Function of Mettl3 and Mettl14 Methyltransferases. *Molecular cell*, 63(2), 306–317. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.05.041>
48. Zeng, C., Huang, W., Li, Y., & Weng, H. (2020). Roles of METTL3 in cancer: mechanisms and therapeutic targeting. *Journal of hematology & oncology*, 13(1), 117. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00951-w>
49. Lin, Z., Hsu, P. J., Xing, X., Fang, J., Lu, Z., Zou, Q., Zhang, K. J., Zhang, X., Zhou, Y., Zhang, T., Zhang, Y., Song, W., Jia, G., Yang, X., He, C., & Tong, M. H. (2017). Mettl3-/Mettl14-mediated mRNA N6-methyladenosine modulates murine spermatogenesis. *Cell research*, 27(10), 1216–1230. <https://doi.org/10.1038/cr.2017.117>
50. Śledź, P., & Jinek, M. (2016). Structural insights into the molecular mechanism of the m(6)A writer complex. *eLife*, 5, e18434. <https://doi.org/10.7554/eLife.18434>
51. Ping, X. L., Sun, B. F., Wang, L., Xiao, W., Yang, X., Wang, W. J., Adhikari, S., Shi, Y., Lv, Y., Chen, Y. S., Zhao, X., Li, A., Yang, Y., Dahal, U., Lou, X. M., Liu, X., Huang, J., Yuan, W. P., Zhu, X. F., Cheng, T., ... Yang, Y. G. (2014). Mammalian WTAP is a regulatory subunit of the RNA N6-methyladenosine methyltransferase. *Cell research*, 24(2), 177–189. <https://doi.org/10.1038/cr.2014.3>
52. Yue, Y., Liu, J., Cui, X., Cao, J., Luo, G., Zhang, Z., Cheng, T., Gao, M., Shu, X., Ma, H., Wang, F., Wang, X., Shen, B., Wang, Y., Feng, X., He, C., & Liu, J. (2018). VIRMA mediates preferential m6A mRNA methylation in 3'UTR and near stop codon and associates with alternative polyadenylation. *Cell discovery*, 4, 10. <https://doi.org/10.1038/s41421-018-0019-0>
53. Wen, J., Lv, R., Ma, H., Shen, H., He, C., Wang, J., Jiao, F., Liu, H., Yang, P., Tan, L., Lan, F., Shi, Y. G., He, C., Shi, Y., & Diao, J. (2018). Zc3h13

Regulates Nuclear RNA m6A Methylation and Mouse Embryonic Stem Cell Self-Renewal. *Molecular cell*, 69(6), 1028–1038.e6. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.02.015>

54. Patil, D. P., Chen, C. K., Pickering, B. F., Chow, A., Jackson, C., Guttman, M., & Jaffrey, S. R. (2016). m(6)A RNA methylation promotes XIST-mediated transcriptional repression. *Nature*, 537(7620), 369–373. <https://doi.org/10.1038/nature19342>

55. Wang, Y., Zhang, L., Ren, H., Ma, L., Guo, J., Mao, D., Lu, Z., Lu, L., & Yan, D. (2021). Role of Hakai in m6A modification pathway in Drosophila. *Nature communications*, 12(1), 2159. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22424-5>

56. Ma, C., Ma, R. J., Hu, K., Zheng, Q. M., Wang, Y. P., Zhang, N., & Sun, Z. G. (2022). The molecular mechanism of METTL3 promoting the malignant progression of lung cancer. *Cancer cell international*, 22(1), 133. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02539-5>

57. Liu, S., Li, G., Li, Q., Zhang, Q., Zhuo, L., Chen, X., Zhai, B., Sui, X., Chen, K., & Xie, T. (2020). The roles and mechanisms of YTH domain-containing proteins in cancer development and progression. *American journal of cancer research*, 10(4), 1068–1084.

58. Roundtree, I. A., Luo, G. Z., Zhang, Z., Wang, X., Zhou, T., Cui, Y., Sha, J., Huang, X., Guerrero, L., Xie, P., He, E., Shen, B., & He, C. (2017). YTHDC1 mediates nuclear export of N6-methyladenosine methylated mRNAs. *eLife*, 6, e31311. <https://doi.org/10.7554/eLife.31311>

59. Kretschmer, J., Rao, H., Hackert, P., Sloan, K. E., Höbartner, C., & Bohnsack, M. T. (2018). The m6A reader protein YTHDC2 interacts with the small ribosomal subunit and the 5'-3' exoribonuclease XRN1. *RNA (New York, N.Y.)*, 24(10), 1339–1350. <https://doi.org/10.1261/rna.064238.117>

60. Chen, Z., Zhong, X., Xia, M., & Zhong, J. (2021). The roles and mechanisms of the m6A reader protein YTHDF1 in tumor biology and human diseases. *Molecular therapy. Nucleic acids*, 26, 1270–1279. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2021.10.023>

61. Du, H., Zhao, Y., He, J., Zhang, Y., Xi, H., Liu, M., Ma, J., & Wu, L. (2016). YTHDF2 destabilizes m(6)A-containing RNA through direct recruitment of the CCR4-NOT deadenylase complex. *Nature communications*, 7, 12626. <https://doi.org/10.1038/ncomms12626>

62. Alarcón, C. R., Goodarzi, H., Lee, H., Liu, X., Tavazoie, S., & Tavazoie, S. F. (2015). HNRNPA2B1 Is a Mediator of m(6)A-Dependent Nuclear RNA Processing Events. *Cell*, 162(6), 1299–1308. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.011>

63. Huang, H., Weng, H., Sun, W., Qin, X., Shi, H., Wu, H., Zhao, B. S., Mesquita, A., Liu, C., Yuan, C. L., Hu, Y. C., Hüttelmaier, S., Skibbe, J. R., Su,

R., Deng, X., Dong, L., Sun, M., Li, C., Nachtergaele, S., Wang, Y., ... Chen, J. (2018). Recognition of RNA N6-methyladenosine by IGF2BP proteins enhances mRNA stability and translation. *Nature cell biology*, 20(3), 285–295. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0045-z>

64. Marcinkowski, M., Pilżys, T., Garbicz, D., Piwowarski, J., Mielecki, D., Nowaczyk, G., Taube, M., Gielnik, M., Kozak, M., Winiewska-Szajewska, M., Szolajska, E., Dębski, J., Maciejewska, A. M., Przygońska, K., Ferenc, K., Grzesiuk, E., & Poznański, J. (2021). Effect of Posttranslational Modifications on the Structure and Activity of FTO Demethylase. *International journal of molecular sciences*, 22(9), 4512. <https://doi.org/10.3390/ijms22094512>

65. Shen, D., Wang, B., Gao, Y., Zhao, L., Bi, Y., Zhang, J., Wang, N., Kang, H., Pang, J., Liu, Y., Pang, L., Chen, Z. S., Zheng, Y. C., & Liu, H. M. (2022). Detailed resume of RNA m6A demethylases. *Acta pharmaceutica Sinica. B*, 12(5), 2193–2205. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.01.003>

66. Mauer, J., Luo, X., Blanjoie, A., Jiao, X., Grozhik, A. V., Patil, D. P., Linder, B., Pickering, B. F., Vasseur, J. J., Chen, Q., Gross, S. S., Elemento, O., Debart, F., Kiledjian, M., & Jaffrey, S. R. (2017). Reversible methylation of m6Am in the 5' cap controls mRNA stability. *Nature*, 541(7637), 371–375. <https://doi.org/10.1038/nature21022>

67. Zhao, X., Yang, Y., Sun, B. F., Shi, Y., Yang, X., Xiao, W., Hao, Y. J., Ping, X. L., Chen, Y. S., Wang, W. J., Jin, K. X., Wang, X., Huang, C. M., Fu, Y., Ge, X. M., Song, S. H., Jeong, H. S., Yanagisawa, H., Niu, Y., Jia, G. F., ... Yang, Y. G. (2014). FTO-dependent demethylation of N6-methyladenosine regulates mRNA splicing and is required for adipogenesis. *Cell research*, 24(12), 1403–1419. <https://doi.org/10.1038/cr.2014.151>

68. Zheng, G., Dahl, J. A., Niu, Y., Fedorcsak, P., Huang, C. M., Li, C. J., Vågbo, C. B., Shi, Y., Wang, W. L., Song, S. H., Lu, Z., Bosmans, R. P., Dai, Q., Hao, Y. J., Yang, X., Zhao, W. M., Tong, W. M., Wang, X. J., Bogdan, F., Furu, K., ... He, C. (2013). ALKBH5 is a mammalian RNA demethylase that impacts RNA metabolism and mouse fertility. *Molecular cell*, 49(1), 18–29. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.10.015>

69. Ensinck, I., Sideri, T., Modic, M., Capitanchik, C., Toolan-Kerr, P., & van Werven, F. J. (2022). m6A-ELISA, a simple method for quantifying N6-methyladenosine from mRNA populations. <https://doi.org/10.1101/2022.09.27.509679>

70. Zaccara, S., Ries, R.J. & Jaffrey, S.R. Reading, writing and erasing mRNA methylation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 20, 608–624 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0168-5>

71. EpiQuik m6A RNA Methylation Quantification Kit (Colorimetric) | EpigenTek. (n.d.). www.epigentek.com. Retrieved February 4, 2023, from <https://www.epigentek.com/catalog/epiquik-m6a-rna-methylation-quantification-kit-colorimetric-p-3646.html>

72. Shen, L., Liang, Z., & Yu, H. (2017). Dot Blot Analysis of N6-methyladenosine RNA Modification Levels. *Bio-protocol*, 7(1), e2095. <https://doi.org/10.21769/BioProtoc.2095>
73. Dominissini, D., Moshitch-Moshkovitz, S., Schwartz, S., Salmon-Divon, M., Ungar, L., Osenberg, S., Cesarkas, K., Jacob-Hirsch, J., Amariglio, N., Kupiec, M., Sorek, R., & Rechavi, G. (2012). Topology of the human and mouse m6A RNA methylomes revealed by m6A-seq. *Nature*, 485(7397), 201–206. <https://doi.org/10.1038/nature11112>
74. MeRIP-qPCR Service - LncRNA/mRNA/CircRNA | Arraystar. (n.d.). www.arraystar.com. Retrieved March 5, 2023, from <https://www.arraystar.com/merip-qpcr-service-lncrna/mrna/circrna/>
75. Liu, L., Song, B., Ma, J., Song, Y., Zhang, S. Y., Tang, Y., Wu, X., Wei, Z., Chen, K., Su, J., Rong, R., Lu, Z., de Magalhães, J. P., Rigden, D. J., Zhang, L., Zhang, S. W., Huang, Y., Lei, X., Liu, H., & Meng, J. (2020). Bioinformatics approaches for deciphering the epitranscriptome: Recent progress and emerging topics. *Computational and structural biotechnology journal*, 18, 1587–1604. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.06.010>
76. MeRIP-Seq/m6A-seq. (2012). [Illumina.com. https://www.illumina.com/science/sequencing-method-explorer/kits-and-arrays/merip-seq-m6a-seq.html](https://www.illumina.com/science/sequencing-method-explorer/kits-and-arrays/merip-seq-m6a-seq.html)
77. Zhu, L., Li, C., Liu, Q., Xu, W., & Zhou, X. (2019). Molecular biomarkers in cardiac hypertrophy. *Journal of cellular and molecular medicine*, 23(3), 1671–1677. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14129>
78. Lyon, R. C., Zanella, F., Omens, J. H., & Sheikh, F. (2015). Mechanotransduction in cardiac hypertrophy and failure. *Circulation research*, 116(8), 1462–1476. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304937>
79. Keepers, B., Liu, J., & Qian, L. (2020). What's in a cardiomyocyte - And how do we make one through reprogramming?. *Biochimica et biophysica acta. Molecular cell research*, 1867(3), 118464. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2019.03.011>
80. Hesse, M., Welz, A., & Fleischmann, B. K. (2018). Heart regeneration and the cardiomyocyte cell cycle. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*, 470(2), 241–248. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-2061-4>
81. Samak, M., Fatullayev, J., Sabashnikov, A., Zeriouh, M., Schmack, B., Farag, M., Popov, A. F., Dohmen, P. M., Choi, Y. H., Wahlers, T., & Weymann, A. (2016). Cardiac Hypertrophy: An Introduction to Molecular and Cellular Basis. *Medical science monitor basic research*, 22, 75–79. <https://doi.org/10.12659/MSMBR.900437>

82. Dorn, L. E., Lasman, L., Chen, J., Xu, X., Hund, T. J., Medvedovic, M., Hanna, J. H., van Berlo, J. H., & Accornero, F. (2019). The N6-Methyladenosine mRNA Methylase METTL3 Controls Cardiac Homeostasis and Hypertrophy. *Circulation*, 139(4), 533–545. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036146>
83. Lu, P., Xu, Y., Sheng, Z. Y., Peng, X. G., Zhang, J. J., Wu, Q. H., Wu, Y. Q., Cheng, X. S., & Zhu, K. (2021). De-ubiquitination of p300 by USP12 Critically Enhances METTL3 Expression and Ang II-induced cardiac hypertrophy. *Experimental cell research*, 406(1), 112761. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2021.112761>
84. Zhang, R., Qu, Y., Ji, Z., Hao, C., Su, Y., Yao, Y., Zuo, W., Chen, X., Yang, M., & Ma, G. (2022). METTL3 mediates Ang-II-induced cardiac hypertrophy through accelerating pri-miR-221/222 maturation in an m6A-dependent manner. *Cellular & molecular biology letters*, 27(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s11658-022-00349-1>
85. Fang, M., Deng, J., Zhou, Q., Hu, Z., & Yang, L. (2022). Maslinic acid protects against pressure-overload-induced cardiac hypertrophy by blocking METTL3-mediated m6A methylation. *Aging*, 14(6), 2548–2557. <https://doi.org/10.18632/aging.203860>
86. Jensen, R. V., Hjortbak, M. V., & Bøtker, H. E. (2020). Ischemic Heart Disease: An Update. *Seminars in nuclear medicine*, 50(3), 195–207. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2020.02.007>
87. Hausenloy, D. J., & Yellon, D. M. (2013). Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *The Journal of clinical investigation*, 123(1), 92–100. <https://doi.org/10.1172/JCI62874>
88. Lodrini, A. M., & Goumans, M. J. (2021). Cardiomyocytes Cellular Phenotypes After Myocardial Infarction. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8, 750510. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.750510>
89. Parzych, K. R., & Klionsky, D. J. (2014). An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation. *Antioxidants & redox signaling*, 20(3), 460–473. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5371>
90. Li, D. L., & Hill, J. A. (2014). Cardiomyocyte autophagy and cancer chemotherapy. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 71, 54–61. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2013.11.007>
91. Wang, X., Li, Y., Li, J., Li, S., & Wang, F. (2022). Mechanism of METTL3-Mediated m6A Modification in Cardiomyocyte Pyroptosis and Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Cardiovascular drugs and therapy*, 10.1007/s10557-021-07300-0. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07300-0>

92. Ye, F., Wang, X., Tu, S., Zeng, L., Deng, X., Luo, W., & Zhang, Z. (2021). The effects of NCBP3 on METTL3-mediated m6A RNA methylation to enhance translation process in hypoxic cardiomyocytes. *Journal of cellular and molecular medicine*, 25(18), 8920–8928. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16852>
93. Tang, J., Tang, Q. X., & Liu, S. (2022). METTL3-modified lncRNA-SNHG8 binds to PTBP1 to regulate ALAS2 expression to increase oxidative stress and promote myocardial infarction. *Molecular and cellular biochemistry*, 10.1007/s11010-022-04570-6. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s11010-022-04570-6>
94. Sun, P., Wang, C., Mang, G., Xu, X., Fu, S., Chen, J., Wang, X., Wang, W., Li, H., Zhao, P., Li, Y., Chen, Q., Wang, N., Tong, Z., Fu, X., Lang, Y., Duan, S., Liu, D., Zhang, M., & Tian, J. (2022). Extracellular vesicle-packaged mitochondrial disturbing miRNA exacerbates cardiac injury during acute myocardial infarction. *Clinical and translational medicine*, 12(4), e779. <https://doi.org/10.1002/ctm2.779>
95. Custodio-Chablé, S. J., Lezama, R. A., & Reyes-Maldonado, E. (2020). Platelet activation as a trigger factor for inflammation and atherosclerosis. La activación plaquetaria como factor desencadenante de la inflamación y la aterosclerosis. *Cirugía y cirujanos*, 88(2), 233–243. <https://doi.org/10.24875/CIRU.19000725>
96. Zhu, Y., Xian, X., Wang, Z., Bi, Y., Chen, Q., Han, X., Tang, D., & Chen, R. (2018). Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules*, 8(3), 80. <https://doi.org/10.3390/biom8030080>
97. Tabas, I., García-Cardena, G., & Owens, G. K. (2015). Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *The Journal of cell biology*, 209(1), 13–22. <https://doi.org/10.1083/jcb.201412052>
98. Khatana, C., Saini, N. K., Chakrabarti, S., Saini, V., Sharma, A., Saini, R. V., & Saini, A. K. (2020). Mechanistic Insights into the Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Atherosclerosis. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020, 5245308. <https://doi.org/10.1155/2020/5245308>
99. Dong, G., Yu, J., Shan, G., Su, L., Yu, N., & Yang, S. (2021). N6-Methyladenosine Methyltransferase METTL3 Promotes Angiogenesis and Atherosclerosis by Upregulating the JAK2/STAT3 Pathway via m6A Reader IGF2BP1. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9, 731810. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.731810>
100. Yang, X., Jia, J., Yu, Z., Duanmu, Z., He, H., Chen, S., & Qu, C. (2020). Inhibition of JAK2/STAT3/SOCS3 signaling attenuates atherosclerosis in rabbit. *BMC cardiovascular disorders*, 20(1), 133. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01391-7>

101. Zhou, Y., Jiang, R., Jiang, Y., Fu, Y., Manafhan, Y., Zhu, J., & Jia, E. (2022). Exploration of N6-Methyladenosine Profiles of mRNAs and the Function of METTL3 in Atherosclerosis. *Cells*, 11(19), 2980. <https://doi.org/10.3390/cells11192980>
102. Hua, L., Zhou, Y., Hou, C., Chen, J., Wang, Y., Zhang, S., Zhou, H., He, S., & Jia, E. (2021). Shexiang Baoxin Pills Inhibited Proliferation and Migration of Human Coronary Artery Smooth Muscle Cells via PI3K/AKT/mTOR Pathway. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8, 700630. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.700630>
103. Zhang, X., Li, X., Jia, H., An, G., & Ni, J. (2021). The m6A methyltransferase METTL3 modifies PGC-1 α mRNA promoting mitochondrial dysfunction and oxLDL-induced inflammation in monocytes. *The Journal of biological chemistry*, 297(3), 101058. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.101058>
104. Chien, C. S., Li, J. Y., Chien, Y., Wang, M. L., Yarmishyn, A. A., Tsai, P. H., Juan, C. C., Nguyen, P., Cheng, H. M., Huo, T. I., Chiou, S. H., & Chien, S. (2021). METTL3-dependent N6-methyladenosine RNA modification mediates the atherogenic inflammatory cascades in vascular endothelium. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(7), e2025070118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2025070118>
105. Li, Z., Xu, Q., Huangfu, N., Chen, X., & Zhu, J. (2022). Mettl3 promotes oxLDL-mediated inflammation through activating STAT1 signaling. *Journal of clinical laboratory analysis*, 36(1), e24019. <https://doi.org/10.1002/jcla.24019>
106. Yu, Z., Zheng, X., Wang, C., Chen, C., Ning, N., Peng, D., Liu, T., & Pan, W. (2022). The Traditional Chinese Medicine Hua Tuo Zai Zao Wan Alleviates Atherosclerosis by Deactivation of Inflammatory Macrophages. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2022, 2200662. <https://doi.org/10.1155/2022/2200662>
107. Frangogiannis N. G. (2021). Cardiac fibrosis. *Cardiovascular research*, 117(6), 1450–1488. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa324>.
108. Frangogiannis N. G. (2019). Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Molecular aspects of medicine*, 65, 70–99. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.07.001>.
109. Lu, L., Guo, J., Hua, Y., Huang, K., Magaye, R., Cornell, J., Kelly, D. J., Reid, C., Liew, D., Zhou, Y., Chen, A., Xiao, W., Fu, Q., & Wang, B. H. (2017). Cardiac fibrosis in the ageing heart: Contributors and mechanisms. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 44 Suppl 1, 55–63. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12753>.
110. Chen, W., & Frangogiannis, N. G. (2013). Fibroblasts in post-infarction inflammation and cardiac repair. *Biochimica et biophysica acta*, 1833(4), 945–953. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2012.08.023>.

111. Díaz-Araya, G., Vivar, R., Humeres, C., Boza, P., Bolivar, S., & Muñoz, C. (2015). Cardiac fibroblasts as sentinel cells in cardiac tissue: Receptors, signaling pathways and cellular functions. *Pharmacological research*, 101, 30–40. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.07.001>.
112. Ivey, M. J., & Tallquist, M. D. (2016). Defining the Cardiac Fibroblast. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 80(11), 2269–2276. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-1003>.
113. Shinde, A. V., & Frangogiannis, N. G. (2014). Fibroblasts in myocardial infarction: a role in inflammation and repair. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 70, 74–82. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2013.11.015>.
114. Tallquist, M. D., & Molkenstin, J. D. (2017). Redefining the identity of cardiac fibroblasts. *Nature reviews. Cardiology*, 14(8), 484–491. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.57>
115. Pellman, J., Zhang, J., & Sheikh, F. (2016). Myocyte-fibroblast communication in cardiac fibrosis and arrhythmias: Mechanisms and model systems. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 94, 22–31. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.03.005>
116. Díaz-Araya, G., Vivar, R., Humeres, C., Boza, P., Bolivar, S., & Muñoz, C. (2015). Cardiac fibroblasts as sentinel cells in cardiac tissue: Receptors, signaling pathways and cellular functions. *Pharmacological research*, 101, 30–40. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.07.001>.
117. Turner N. A. (2016). Inflammatory and fibrotic responses of cardiac fibroblasts to myocardial damage associated molecular patterns (DAMPs). *Journal of molecular and cellular cardiology*, 94, 189–200. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.11.002>
118. Liu, M., López de Juan Abad, B., & Cheng, K. (2021). Cardiac fibrosis: Myofibroblast-mediated pathological regulation and drug delivery strategies. *Advanced drug delivery reviews*, 173, 504–519. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.03.021>
119. Hinderer, S., & Schenke-Layland, K. (2019). Cardiac fibrosis - A short review of causes and therapeutic strategies. *Advanced drug delivery reviews*, 146, 77–82. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.05.011>
120. Li, T., Zhuang, Y., Yang, W., Xie, Y., Shang, W., Su, S., Dong, X., Wu, J., Jiang, W., Zhou, Y., Li, Y., Zhou, X., Zhang, M., Lu, Y., & Pan, Z. (2021). Silencing of METTL3 attenuates cardiac fibrosis induced by myocardial infarction via inhibiting the activation of cardiac fibroblasts. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 35(2), e21162. <https://doi.org/10.1096/fj.201903169R>.

121. Zhou, Y., Song, K., Tu, B., Sun, H., Ding, J. F., Luo, Y., Sha, J. M., Li, R., Zhang, Y., Zhao, J. Y., & Tao, H. (2022). METTL3 boosts glycolysis and cardiac fibroblast proliferation by increasing AR methylation. *International journal of biological macromolecules*, 223(Pt A), 899–915. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.11.042>
122. Liu, P., Zhang, B., Chen, Z., He, Y., Du, Y., Liu, Y., & Chen, X. (2020). m⁶A-induced lncRNA MALAT1 aggravates renal fibrogenesis in obstructive nephropathy through the miR-145/FAK pathway. *Aging*, 12(6), 5280–5299. <https://doi.org/10.18632/aging.102950>
123. Zhu, Y., Pan, X., Du, N., Li, K., Hu, Y., Wang, L., Zhang, J., Liu, Y., Zuo, L., Meng, X., Hu, C., Wu, X., Jin, J., Wu, W., Chen, X., Wu, F., & Huang, Y. (2020). ASIC1a regulates miR-350/SPRY2 by N⁶-methyladenosine to promote liver fibrosis. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 34(11), 14371–14388. <https://doi.org/10.1096/fj.202001337R>
124. Zhang, J. X., Huang, P. J., Wang, D. P., Yang, W. Y., Lu, J., Zhu, Y., Meng, X. X., Wu, X., Lin, Q. H., Lv, H., Xie, H., & Wang, R. L. (2021). m⁶A modification regulates lung fibroblast-to-myofibroblast transition through modulating KCNH6 mRNA translation. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*, 29(12), 3436–3448. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.06.008>
125. Torres-Fonseca, M., Galan, M., Martínez-Lopez, D., Cañes, L., Roldan-Montero, R., Alonso, J., ... Rodríguez, C. (2018). Fisiopatología del aneurisma de aorta abdominal: biomarcadores y nuevas dianas terapéuticas. *Clínica e Investigación En Arteriosclerosis*. doi:10.1016/j.arteri.2018.10.002
126. Wang, M., Kim, S. H., Monticone, R. E., & Lakatta, E. G. (2015). Matrix metalloproteinases promote arterial remodeling in aging, hypertension, and atherosclerosis. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 65(4), 698–703. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03618>
127. Wang, M., Jiang, L., Monticone, R. E., & Lakatta, E. G. (2014). Proinflammation: the key to arterial aging. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 25(2), 72–79. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.10.002>
128. Mikołajczyk, K., Spyt, D., Zielińska, W., Żuryń, A., Faisal, I., Qamar, M., Świniarski, P., Grzanka, A., & Gagat, M. (2021). The Important Role of Endothelium and Extracellular Vesicles in the Cellular Mechanism of Aortic Aneurysm Formation. *International journal of molecular sciences*, 22(23), 13157. <https://doi.org/10.3390/ijms222313157>
129. Zhong, L., He, X., Song, H., Sun, Y., Chen, G., Si, X., Sun, J., Chen, X., Liao, W., Liao, Y., & Bin, J. (2020). METTL3 Induces AAA Development and Progression by Modulating N⁶-Methyladenosine-Dependent Primary miR34a

Processing. Molecular therapy. Nucleic acids, 21, 394–411.
<https://doi.org/10.1016/j.omtn.2020.06.005>

130. Gladwin, M. T., & Levine, A. R. (2022, September 6). Hipertensión pulmonar. Manual MSD Versión Para Profesionales; Manuales MSD.
<https://www.msmanuals.com/es-co/professional>

131. Coello, M. T. M., Santana, D. J. M., Serrano, C. J. S., & Herrera, S. de L. Á. I. (2021). Fisiopatología de la hipertensión pulmonar. RECIMUNDO, 5(3), 116–126. [https://doi.org/10.26820/recimundo/5.\(2\).julio.2021.116-126](https://doi.org/10.26820/recimundo/5.(2).julio.2021.116-126)

132. Benavides-Luna, H. M. (2017). Fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar. Revista Colombiana de Cardiología, 24, 11–15.
<https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.07.001>

133. Zeng, Y., Huang, T., Zuo, W., Wang, D., Xie, Y., Wang, X., Xiao, Z., Chen, Z., Liu, Q., Liu, N., & Xiao, Y. (2021). Integrated analysis of m6A mRNA methylation in rats with monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension. Aging, 13(14), 18238–18256. <https://doi.org/10.18632/aging.203230>

134. Qin, Y., Qiao, Y., Li, L., Luo, E., Wang, D., Yao, Y., Tang, C., & Yan, G. (2021). The m6A methyltransferase METTL3 promotes hypoxic pulmonary arterial hypertension. Life sciences, 274, 119366.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119366>