



IKER  
GAZTE  
NAZIOARTEKO  
IKERKETA EUSKARAZ

## V. IKERGAZTE

NAZIOARTEKO IKERKETA EUSKARAZ

2023ko maiatzaren 17, 18 eta 19a  
Donostia, Euskal Herria

ANTOLATZAILEA:  
Udako Euskal Unibertsitatea (UEU)



Aitortu-PartekatuBerdin 3.0

## ZIENTZIAK ETA NATURA ZIENTZIAK

**Kolesterol-kanporaketaren  
estimulazioa ateroma eremuan,  
rHDLen administrazio  
sekuentzialarekin, Shifa Jebari  
Benslaiman**

*Kepa Belloso Uribe,  
Asier Benito Vicente,  
Unai Galicia García,  
Asier Larrea Sebal,  
Ane San José Urteaga,  
Iraide Alloza Moral,  
Koen Vanderbroeck  
eta Cesar Martín Plagaro*

217-224 or.

<https://dx.doi.org/10.26876/ikergazte.v.05.27>

ANTOLATZAILEA:



BABESLEAK:



LAGUNTZAILEAK:



## Kolesterol-kanporaketaren estimulazioa ateroma ereduan, rHDLen administrazio sekuentzialarekin

Shifa Jebari Benslaiman<sup>1,2</sup>, Kepa Beloso Uribe<sup>1</sup>, Asier Benito Vicente<sup>1</sup>,  
Unai Galicia García<sup>1</sup>, Asier Larrea Sebal<sup>1,2</sup>, Ane San José Urteaga<sup>1,2</sup>,  
Iraide Alloza<sup>1,3</sup>, Koen Vandembroeck<sup>1,3</sup>, Cesar Martín<sup>1,2</sup>

1 Biokimika eta Biologia Molekularra Saila, EHU, 48940 Leioa

2 Biofisika Institutua (CSIC-EHU), 48940 Leioa2

3 Biocruces Bizkaia Health Research Institute, 48903 Barakaldo

[shifa.jebari@ehu.eus](mailto:shifa.jebari@ehu.eus)

### Laburpena

Aterosklerosia arterien gune azpi-endotelialean gertatzen den kolesterol metaketaren ondorioz garatzen da, gaixotasun kardiobaskular larriak eragin ditzakeelarik. Ateroskleriaren tratamendurako, HDL naturalak (dentsitate handiko lipoproteinak) imitatzen duten hainbat nanopartikulen diseinua burutu izan da (rHDL), ateroma plakako soberazko kolesterola iraitzeko helburuarekin. rHDLek kolesterola jasotzeaz gain mikroRNAk edo antagomiRNAk (mikroRNA inhibitzaileak) bezalako molekulak garraiatu ditzakete. Ikerketa honetan, rHDL administrazio sekuentziala ateroma eredu batean ezarri zen. Lehen administrazioan, ABCA1 kolesterol garraiatzailearen adierazpena emendatzeko antagomiRNA bat garraiatu zen rHDL bidez eta bigarrenean, rHDLak soberazko kolesterola jasotzeko gehitu ziren.

Hitz gakoak: aterosklerosia, kolesterola, rHDL, mikroRNA garraioa

### Abstract

Atherosclerosis develops as a result of the accumulation of cholesterol in the subendothelial space of the arteries, which can cause serious cardiovascular diseases. For the treatment of atherosclerosis, the design of several nanoparticles (rHDL) that mimic natural HDLs has been carried out for the purpose of removing excess cholesterol in atheroma plaques. In addition to cholesterol uptake, rHDLs can transport small molecules such as microRNAs, or their inhibitors, antagomiRNAs. In this study, the sequential administration of rHDL was implemented in an atheroma model. In a first administration, an antagomiRNA was transported by rHDLs to increase the expression of ABCA1 cholesterol transporter, and in a second administration, rHDLs were added to remove cholesterol from the cells.

Keywords: atherosclerosis, cholesterol, rHDL, microRNA delivery.

### 1. Sarrera eta motibazioa

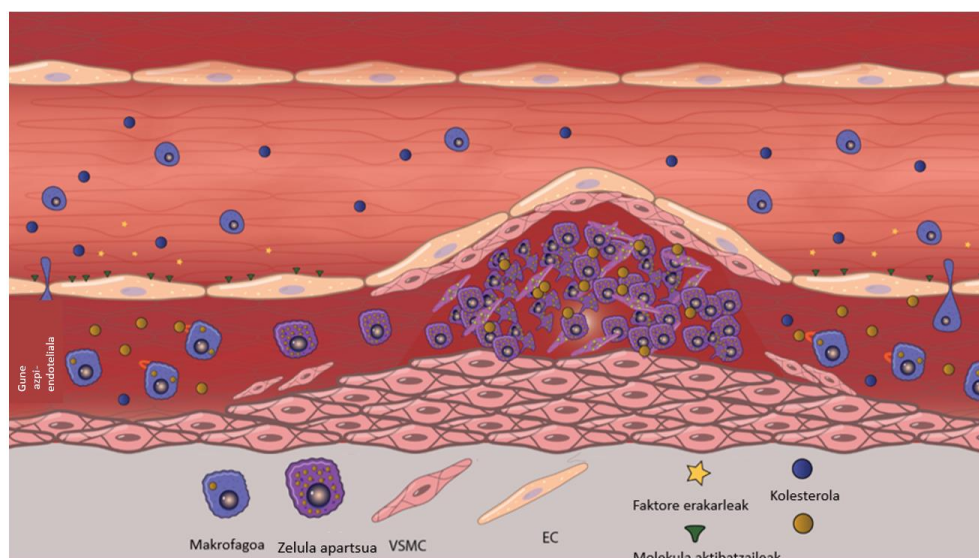
Aterosklerosia lipido eta hantura zelulen pilaketaz nabarmentzen den gaixotasuna da eta gaur egun, gaixotasun kardiobaskularren eragile nagusia da (Tabas et al., 2007). Ateroskleriaren garapen prozesuaren hasieran arteriak barrutik estaltzen duen endotelio zelula-geruza (EC) "aktibatzen" da, kolesterolaren pilaketaren ondorioz (Liao, 2013). Prozesu honek hantura zelulen migrazioa bultzatzen du, endotelio geruzapean. Gune azpi-endotelial horretan, kolesterol eta makrofagoen metaketarekin batera, hantura bidezidorrak aktibatuko dira (Sheedy et al., 2013). Ateroskleriaren garapena prozesu oso konplexua izanik, lan honetan gaixotasunaren funtsezko faseak baino azalduko dira.

Gune azpi-endotelialera migratutako zelulen artean makrofagoak daude, pilatutako gehiegizko kolesterola barneratuko dutenak, gorputzaren zelula garbitzaileak baitira. Zelula hauek barneratutako kolesterola lipido tantetan metatuko dute eta zelula apartsuetan bihurtuko dira (Bobryshev, 2006).

Ondoren, arteriaren pareta osatzen duten muskulu leuneko zelulak (VSMC) gune azpi-endotelial horretara migratuko dira. Zelulen migrazio mota hau ez da normalean gertatzen, baina, hantura egoeran, faktore ezberdinak isurtzen dira, alboko zeluletan ez-ohiko efektuak estimulatzen direlarik (Allahverdian et al., 2014).

Hala VSMCak endotelio geruzaren azpian kokatzen dira eta zelulaz kanpoko matrizea jariatzen dute geruza haritsu bat eratuz. Honekin, gune azpi-endotelialaren edukia babestu egiten da, odolera jariatuz ez dadin. Egitura horri ateroma plaka esaten zaio eta tamainaz handitzen doanez, gertaera kardiobaskularren (garuneko infartua, bihotzekoa, besteak beste) probabilitatea emendatzen da (1. irudia).

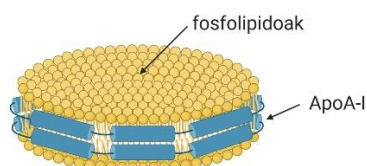
**1. irudia: Ateroma plakaren garapenaren laburpen eskematikoa:** kolesterola gune azpi-endotelialean filtratuko da. Endotelioa aktibatu eta makrofagoen migrazioa bultzatuko du gune azpi-endotelialera. Bertan, makrofagoek kolesterola barneratuko dute zelula apartsuetan bihurtuz. Jariatutako faktore erakarleen ondorioz, VSMCak migratu eta endotelioaren azpian kokatuko dira. Horren ondorioz, ateroma plaka handituko da, odol fluxua oztopatuz.



Gorputzak baditu ateroma plakaren garapena geldiarazteko edo behintzat murrizteko prozesuak. Horien artean HDL partikulak (dentsitate handiko lipoproteinak) burutzen duten prozesua dago. HDLak ateroma plakaren gehiegizko kolesterola hartu eta bertatik ateratzeko gai diren partikula naturalak dira (kolesterol ona izenez ezagunagoak dira) (Adorni et al., 2007). Horretarako odolean zirkulatzen duten HDLak arterien endotelio geruza zeharkatu eta gune azpi-endotelialeko zelulekin interakzionatzeko gai dira.

Hala, HDLak zelula apartsuekin interakzionatu eta bertatik kolesterola hartzen dute. Zehazki, HDLak osatzen duten apoA1 proteinak makrofagoen ABCA1 kolesterol garraiatzailearekin interakzionatzen du (Frambach et al., 2020) eta kolesterola HDL partikulara pasatzen da. HDL helduak, kolesterolaz beteta, odolera bueltatu eta gibelera zuzentzen dira (2. Irudia). Gibelean kolesterola jariatzen dute bertan deuseztatzeko. Izan ere, gibela da kolesterolaren sintesiaz eta deuseztapenaz arduratzen den gorputzeko organo nagusia (Frambach et al., 2020).

**2. irudia: HDL naturalen egitura.** HDak, apoA1 izeneko proteinaz eta fosfolipidoez eratuta daude. Hasiera batean disko itxura aurkezten dute; baina, kolesterola ehunetatik jasotzen duten heinean partikulak tamainaz handitzen doaz, esferak bihurtuz. Azkenean HDL helduak gibelera zuzenduko dira, kolesterola entregatzeko.



## 2. Arloko egoera eta ikerketaren helburuak

### 2.1. rHDLak, HDL nanopartikula sintetikoak

80. Hamarkadan, HDL eta makrofagoen artean ematen den interakzioa itu terapeutiko moduan erabiltzea hurbilpen baliotsua izan zitekeela proposatu zen, aterosklerosia prebenitzeko edota tratatzeko. Horrek, HDL naturalak imitatzen duten nanopartikulen sorrera bultzatu zuen, rHDL moduan ezagutzen direnak (ingelesetik, *reconstituted HDL*). Partikula horiek giza apoA1 proteinaz eta lipido desberdinez osatuta daude. Horiek ehun periferikoetatik odolera kolesterola azkar mobilizatzeko gai dira (Badimon et al., 1990; Shaw et al., 2008).

Gainera, rHDLak hainbat molekula garraiatzeko baliagarriak dira, besteak beste, farmakoak eta bestelako agente terapeutikoak. Horien artea DNA eta RNA molekula txikien erabilpena dago, nanopartikulen zati lipidikoarekin lotzen direnak (Kim et al., 2007; Michell & Vickers, 2016). Horien artean mikroRNAk (RNA molekula txikiak) daude. Zelula batean mikroRNAek proteinen adierazpen maila erregulatzen dute, zehazki itu proteinen adierazpen maila murriztuz (Alles et al., 2019). Beraz, proteina baten adierazpena murriztu nahi bada, intereseko mikroRNAren kantitatea handiko beharko litzateke, mikroRNA hura nanopartikuletan garraiatuz. Aldiz, proteina baten adierazpena emendatu nahi bada, zelulen mikroRNA endogenoa inhibituko duen molekula osagarria garraiatu beharko litzateke, antagomiRNA moduan ezagutzen dena.

### 2.2. Helburua

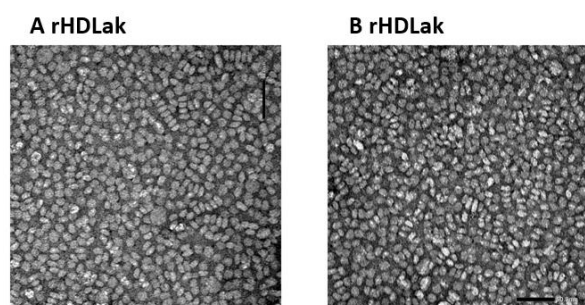
Testuinguru horretan, bi pausoko estrategia terapeutiko bat garatu dugu ateroma plakatik kolesterolaren kanporaketa hobetzeko asmoz. rHDL lehen administrazioan, antagomiRNA-33 (mikroRNA-33aren inhibitzailea) zeramaten rHDLak erabili ziren, konposizio jakin bat zutenak. antagomiRNA horren azken helburua zelula apartsuen ABCA1 garraiatzailearen adierazpena emendatzea zen, mikroRNA-33 endogenoa inhibituz. Bigarren pausuan, konposizio desberdina zuen beste rHDLak erabili ziren, kasu honetan kolesterola zelula apartsuetatik jasotzeko helburuarekin. Sinplifikatzeko, lehen konposiziodun rHDLei A rHDLak esango diegu eta bigarrenei B rHDLak.

Gainera, estrategia terapeutiko hau ateroma eredu batean ezarri zen. Normalean, *in vitro* egiten diren esperimenduak plastikozko plaka batean ereindako zelula geruza batean egiten dira. Kasu honetan baina ateroma plaka imitatzen duen eredu bat erabili zen, *in vivo* prozesuaren antzekoagoa izan zedin.

## 3. Ikerketaren muina

**3.1. rHDLen sorrera:** rHDLak protokolo simple baten bidez garatu ziren (Jebari-Benslaiman et al., 2020), lipido eta apoA1 proteina erabiliz. Horrekin, disko itxurako partikula nanometrikoak lortu ziren. Nanopartikula hauek sortu, purifikatu eta hainbat teknika biofisikoen bitartez aztertu ziren, sintesia egokia zela baieztatzeko. Teknika horien artean, transmisiozko mikroskopia elektronikoa da teknika bisualena, nanopartikulen argazkiak ateratzen baititu (3.irudia).

**3. irudia: Transmisiozko mikroskopia elektronikoko irudi erakusgarriak.** Ezkerrean A konposiziodun rHDLak daude, antagomiRNAk garraiatzeko erabili zirenak eta eskumaldean B rHDLak, zelula apartsuetatik kolesterola jasotzeko erabili zirenak. Itxura berdina izan arren, rHDL horiek lipido konposizio ezberdinez osatuta daude, funtzio ezberdinetarako erabiltzea ahalbidetzen duena.



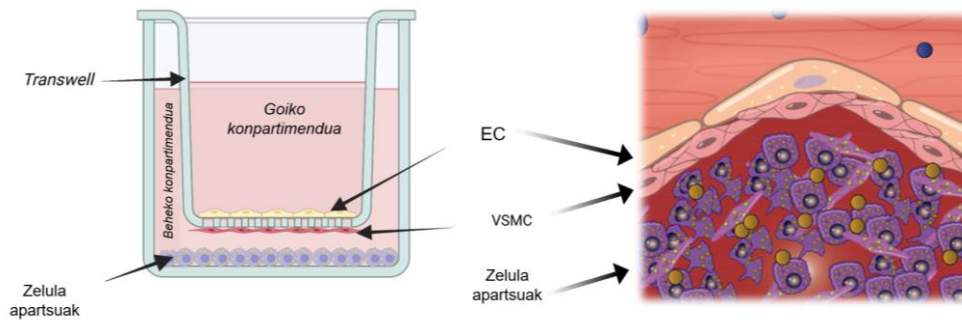
### 3.2. Ateroma ereduaren garapena

Garatutako ateroma eredu *in vivo* gertatzen den prozesuarekiko antzekotasun handiagoa du, ateroma plakaren egitura eta konplexutasunari dagokionez. Eredu hau bi dimentsio eta hiru lerro zelularrez osatuta dago.

Zer dela eta bi dimentsio? Ateroma eredu garatzeko *Transwell* izeneko mintzak erabili ziren zeinak kultibo plaka normal batean sartzen diren (4. irudia). *Transwell* horiek 2 lerro zelular ezberdin ereiteko aukera eskaintzen du, bata azpialdean eta bestea goialdean. Gure kasuan, goialdean giza endotelio zelulak (EC) erein ziren eta azpian muskulu leuneko zelulak (VSMC).

Zer dela eta hiru lerro zelular? Kultibo plaken putzuetan zelula apartsuak erein ziren. Hala, *Transwell* mintzak plaka putzuekin konbinatzean 3 lerro zelularreko eredu bat lortzen dugu. Lerro zelular horien kokapena dela eta, ateroklerosiaren fase aurreratua imitatzea lortzen dugu. Sarreran esan bezala, fase horretan arteriako paretaren muskulu leuneko zelulak migratu eta endotelioren azpian kokatzen dira, gure modelo bezala (4. irudia).

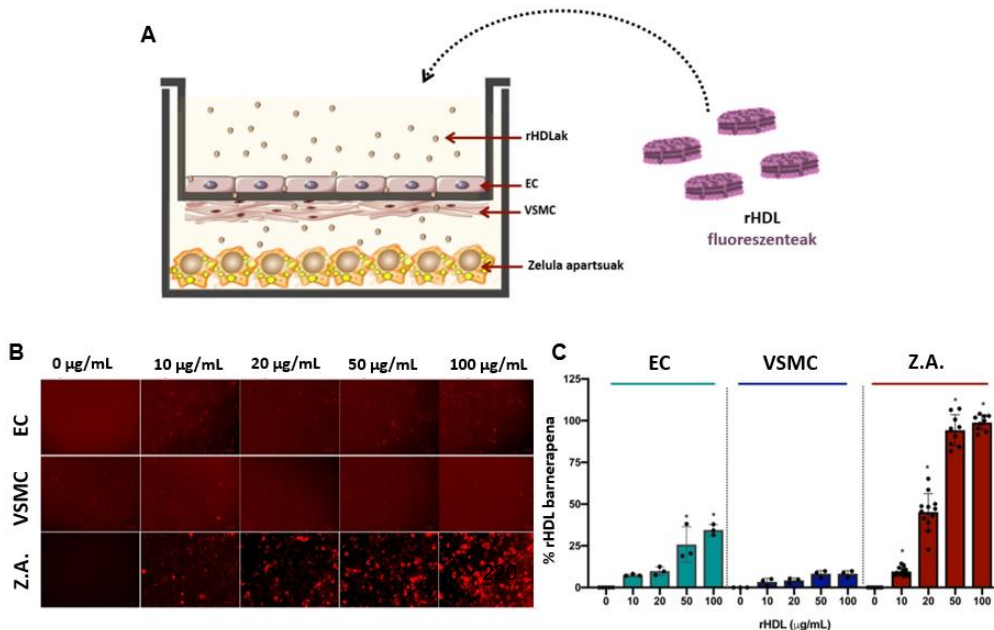
**4. irudia: Aterosklerosiaren fase aurreratua imitatzen duen ateroma eredu.** Ateroma eredu hiru lerro zelularrez osatuta dago: zelula apartsuak plakaren hondoa, eta ECak eta VSMCak bi dimentsiotako geruza bat eratuz *Transwell* mintzaren alde bietan. Ereduko zelulek, ateroma plakan duten kokapena berdina dute.



### 3.3. rHDLak ateroma eredu zeharkatzeko eta zelula apartsuetan barneratzeko gai dira.

rHDLak ateroma eredu zeharkatzeko gai direla aztertzeko, fluoreszentzia bidez markatu eta ateroma ereduaren gainaldean gehitu eta 48 orduz inkubatu ziren (5A. irudia). Horren ostean, *Transwell* mintza kendu, bertatik VSMC eta EC zelulak desitsatsi eta rHDLen barnerapena aztertu zen 3 lerro zelularretan. Horretarako, zelulen barneko fluoreszentzia seinalea neurtu zen, fluoreszentziazko mikroskopioa eta fluxu zitometria bidez.

**5. irudia: rHDLen barnerapenaren neurketa ateroma ereduaren zeluletan.** rHDLak fluoreszente ki markatu ziren eta horiek ateroma ereduaren goiko konpartimenduan inkubatu ziren (A). Horren ostean, zelula mota bakoitzean rHDLen barnerapena aztertu zen bai fluoreszentsiazko mikroskopioaz (B), bai fluxu zitometria bidez (C). Z.A.: zelula apartsuak.



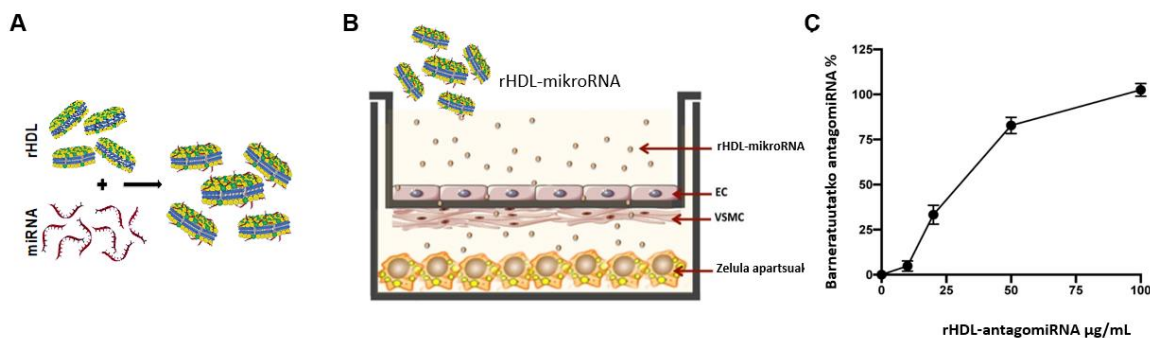
5B irudian lerro zelular bakoitzaren mikroskopio irudiak agertzen dira. rHDLak tanta gorri moduan agertzen dira eta irudietan ikusi daitezkeen, zenbat eta rHDL gehiago gehitu, orduan eta seinale handiagoa dago zeluletan. 5C grafikoa, fluxu zitometria bidez barneratutako rHDLen kantitate erlatiboa neurtu zen. Bi tekniken bidez lortutako emaitzak ikusita, rHDL kantitate handiena zelula apartsuetan barneratu zela esan daiteke, gure itu nagusian alegia.

### 3.4. antagomiRNaren rHDL bidezko garraioaren azterketa

antagomiRNAk rHDLekin inkubatu egin ziren ordu batez. Interakzio elektrostatisak direla eta, antagomiRNAak nanopartikulen alde lipidikoari itsasten dira (6A. irudia). Kasu honetarako, B konposiziodun rHDLak erabili ziren. Ondoren, ateroma modeloaren goiko konpartimentuan gehitu eta 48 orduz inkubatu ziren (6B irudia).

rHDL-ekin lotutako antagomiRNAk zelula apartsuetan barneratzen zirela aztertzeko antagomiRNAk zuzenean neurtu ziren, qRT-PCR moduan ezagutzen den teknika kuantitatiboa erabiliz (ingelesetik, *quantitative real time PCR*). 6C. irudian ikusten denez, zelula apartsuetan antagomiRNAk barneratu ziren eta gainera antagomiRNaren barneraketa rHDLen barneraketarekiko zuzenki proportzionala zen (6C eta 5C irudiak alderatuz).

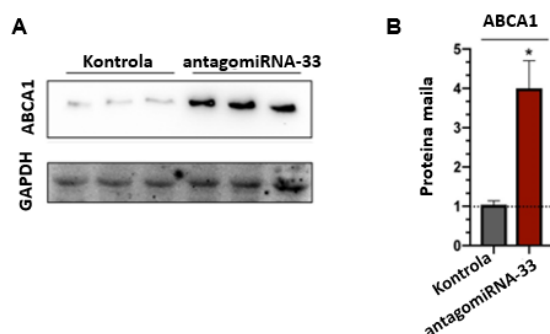
**6. irudia.** A. B konposiziodun rHDLak antagomiRNarekin inkubatu ziren lotzeko. B. Jarraian, rHDL-antagomiRNA sistema ateroma ereduaren goiko konpartimentuan gehitu ziren. C. Inkubatu ostean antagomiRNaren barnerapena zelula apartsuetan neurtu zen qRT-PCR bidez.



### 3.5. rHDL bidezko antagomiRNA garraioa intereseko efektua du

rHDL bidezko antagomiRNAen garraioa ateroma ereduaren funtzionatzen zuela behin egiaztatzean, garraio sistema honen efektua aztertu zen. Zehazki, antagomiRNAk ABCA1 kolesterol garraiatzailearen adierazpen mailan eraginik zuen aztertu zen. Horretarako, ABCA1en kantitatea neurtu zen, western plapaketa deituriko teknika bidez. Western plapaketa proteinak detektatzeko eta euren kantitatea neurtzeko teknika konparatibo bat da. Eta, kontrol negatiboarekin alderatuz (rHDL hutsak), rHDL-antagomiRNAkin inkubatutako zelulek ABCA1 garraiatzailearen adierazpen handiagoa zuten (7. irudia). Hau da, antagomiRNAk zelula apartsuetan barneratzeaz gain, efektiboak ziren.

**7. irudia:** rHDL bidez garraiatutako antagomiRNAk zelula apartsuetan efektua dute. antagomiRNAk zelula apartsuetan barneratzeaz gain, ABCA1 kolesterol garraiatzailearen adierazpena emendatzeko gai zen. A. Handipen hori western plapaketa bidez neurtu zen. B. Lortutako irudiaren neurketa.

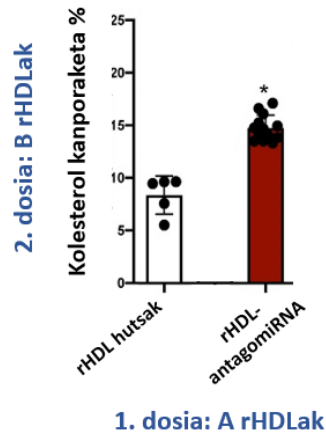


### 3.6. Kolesterol kanporaketaren azterketa ateroma ereduari

Amaitzeko, ABCA1en adierazpenaren handipena, kolesterol kanporaketaren handipenarekiko proportzionala zela demostratu behar zen. Izan ere, kolesterolaren kanporaketa estimulatzea zen lan honen helburu nagusia. Horretarako, behin ateroma ereduari rHDL-antagomiRNA inkubatzean, eta ABCA1 garraiatzailearen adierazpena emendatzean, bigarren administrazioa gehitu zitzaion.

Bigarren administrazio horretarako, B konposiziodun rHDLak erabili ziren. Kasu honetan, rHDLak zelula apartsuetatik kolesterola jasotzeko erabili ziren. Beraz, lehen dosian rHDL-antagomiRNA konbinazioa gehitu zen, eta 48 ordu ostean, B rHDLak gehitu ziren, zelula apartsuetatik kolesterola jasotzeko. 8. irudian kolesterol kanporaketaren emaitza agertzen da. Kolesterol kanporaketa handiagoa zela ikusi daiteke, lehen administrazioan rHDL-antagomiRNAk gehitu zirenean.

**8. irudia: kolesterol kanporaketaren neurketa.** Lehen administrazioan rHDL hutsak erabiltzean (antagomiRNA barikoak) eta bigarren administrazioan rHDLak gehitzean, % 7,5eko kolesterol kanporaketa lortu zen, ateroma ereduaren zelula apartsuetan. Bestalde, lehen administrazioan antagomiRNAk lotuta zituzten rHDLak gehitzean, bigarren administrazioan rHDLak gehitzean kolesterol kanporaketa bikoiztea lortu zen.



## 4. Ondorioak

Ateroskleriaren fase aurreratua imitatzen duen ateroma ereduari garatu zen hiru lerro zelular nagusiak bateratzen dituenak, endotelio geruza, azpian kokatzen den muskulu leuneko zelulen geruza, eta horien azpian dauden zelula apartsuak.

HDL naturalak imitatzen duten nanopartikulak garatu ziren, rHDLak. Horiek HDLak bi zentzuetan imitatzen dituzte, alde batetik kolesterola hartzeko gaitasunean eta bestean, antagomiRNAk (edo mikroRNAk orokorrean) garraiatzeko gaitasunean.

Lan honetan rHDLen administrazio sekuentzialak kolesterol kanporaketa estimulatzen duela demostratu zen ateroma ereduaren zelula apartsuetan. Hala, lehen dosian rHDLak antagomiRNA-33 garraiatzeko erabili ziren, zelula apartsuetan ABCA1 kolesterol garraiatzailearen adierazpena emendatzeko. Jarraian, bigarren dosian, rHDLak zelula apartsuetatik kolesterola jasotzeko erabili ziren.

Beraz, rHDLen administrazio sekuentziala estrategia terapeutiko interesgarria izan daiteke, aterosklorosia duten pazienteen ateroma plaka murrizteko edota saihesteko helburuarekin.

## 5. Etorkizunerako planteatzen den norabidea

Behin estrategia terapeutikoa ateroma ereduari ezarri zela, hurrengo pausoa *in vivo* aztertzea izango litzateke. Zehazki, aterosklorosi animalari eredu batean estrategia terapeutikoa frogatu beharko litzateke. Honekin, bizidun konplexu batean rHDLek duten portaera aztertzea ahalbidetzen da, tratamenduaren farmakozinetika eta farmakodinamika zehazteaz gain.

## 6. Erreferentziak

- Adorni, M. P., Zimetti, F., Billheimer, J. T., Wang, N., Rader, D. J., Phillips, M. C., & Rothblat, G. H. (2007). The roles of different pathways in the release of cholesterol from macrophages. *Journal of Lipid Research*, 48(11), Art. 11. <https://doi.org/10.1194/jlr.M700274-JLR200>
- Allahverdian, S., Chehroudi, A. C., McManus, B. M., Abraham, T., & Francis, G. A. (2014). Contribution of Intimal Smooth Muscle Cells to Cholesterol Accumulation and Macrophage-Like Cells in Human Atherosclerosis. *Circulation*, 129(15), Art. 15. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005015>
- Alles, J., Fehlmann, T., Fischer, U., Backes, C., Galata, V., Minet, M., Hart, M., Abu-Halima, M., Grässer, F. A., Lenhof, H.-P., Keller, A., & Meese, E. (2019). An estimate of the total number of true human miRNAs. *Nucleic Acids Research*, 47(7), Art. 7. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz097>
- Badimon, J. J., Badimon, L., & Fuster, V. (1990). Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. *Journal of Clinical Investigation*, 85(4), Art. 4. <https://doi.org/10.1172/JCI114558>
- Bobryshev, Y. V. (2006). Monocyte recruitment and foam cell formation in atherosclerosis. *Micron (Oxford, England: 1993)*, 37(3), Art. 3. <https://doi.org/10.1016/j.micron.2005.10.007>
- Frambach, S. J. C. M., de Haas, R., Smeitink, J. A. M., Rongen, G. A., Russel, F. G. M., & Schirris, T. J. J. (2020). Brothers in Arms: ABCA1- and ABCG1-Mediated Cholesterol Efflux as Promising Targets in Cardiovascular Disease Treatment. *Pharmacological Reviews*, 72(1), Art. 1. <https://doi.org/10.1124/pr.119.017897>
- Jebari-Benslaiman, S., Uribe, K. B., Benito-Vicente, A., Galicia-Garcia, U., Larrea-Sebal, A., Alloza, I., Vandenbroeck, K., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Cholesterol Efflux Efficiency of Reconstituted HDL Is Affected by Nanoparticle Lipid Composition. *Biomedicines*, 8(10), Art. 10. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8100373>
- Kim, S. I., Shin, D., Choi, T. H., Lee, J. C., Cheon, G.-J., Kim, K.-Y., Park, M., & Kim, M. (2007). Systemic and Specific Delivery of Small Interfering RNAs to the Liver Mediated by Apolipoprotein A-I. *Molecular Therapy*, 15(6), 1145-1152. <https://doi.org/10.1038/sj.mt.6300168>
- Liao, J. K. (2013). Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(2), Art. 2. <https://doi.org/10.1172/JCI66843>
- Michell, D. L., & Vickers, K. C. (2016). Lipoprotein carriers of microRNAs. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1861(12 Pt B), Art. 12 Pt B. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2016.01.011>
- Shaw, J. A., Bobik, A., Murphy, A., Kanellakis, P., Blombery, P., Mukhamedova, N., Woollard, K., Lyon, S., Sviridov, D., & Dart, A. M. (2008). Infusion of Reconstituted High-Density Lipoprotein Leads to Acute Changes in Human Atherosclerotic Plaque. *Circulation Research*, 103(10), 1084-1091. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.182063>



- Sheedy, F. J., Grebe, A., Rayner, K. J., Kalantari, P., Ramkhelawon, B., Carpenter, S. B., Becker, C. E., Ediriweera, H. N., Mullick, A. E., Golenbock, D. T., Stuart, L. M., Latz, E., Fitzgerald, K. A., & Moore, K. J. (2013). CD36 coordinates NLRP3 inflammasome activation by facilitating intracellular nucleation of soluble ligands into particulate ligands in sterile inflammation. *Nature Immunology*, *14*(8), Art. 8. <https://doi.org/10.1038/ni.2639>
- Tabas, I., Williams, K. J., & Borén, J. (2007). Subendothelial Lipoprotein Retention as the Initiating Process in Atherosclerosis: Update and Therapeutic Implications. *Circulation*, *116*(16), 1832-1844. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676890>

## 7. Eskerrak eta oharrak

Esker onak SGIker zerbitzuari (EHUko Biomedikuntza Zerbitzuko Mikroskopia Analitikoa eta Erresoluzio Handiko Mikroskopia).

Lan hau Eusko Jaurlaritzak finantziatu du (Grupos Consolidados IT-1264-19). Taldearen finantziazioa: U.G.-G. eta A.L.-S. Fundación Biofísica Bizkaia, A.B.-V. UPV/EHUko ikertzaile doktoreen espezializaziorako Programa (2019), S.J.-B. eta A.L.-S. Eusko Jaurlaritzako PIF (2017–2018) eta PIF (2019–2020), hurrenez hurren.