

INDICE DE SECCIONES

1.	Resumen	1
2.	Introducción	2
3.	Objetivos	4
4.	Revisión bibliográfica	5
4.1	El endotelio vascular	5
4.2	Vasodilatación dependiente del endotelio	7
4.2.1	Oxido nítrico: síntesis y liberación	8
4.2.2	Relajación del músculo liso dependiente de oxido nítrico	11
4.2.3	Prostaciclina y Factor hiperpolarizante dependiente del endotelio (EDHF)	11
4.3	Vasoconstricción dependiente del endotelio	12
4.4	Disfunción endotelial	13
4.4.1	Estrés oxidativo	14
4.4.2	Alteraciones en la producción y biodisponibilidad de óxido nítrico	16
4.4.3	Otras alteraciones a nivel de la vasculatura, asociadas a la disfunción endotelial .	17
4.5	Aterosclerosis	18
4.5.1	Formación de las placas de ateroma	19

4.6	Apolipoproteína	E
	23
4.7	Ratón deficiente en Apolipoproteína	E
	24
4.8	Estudio de reactividad vascular	
	27
5.	Materiales y Métodos	28
5.1	Animales	28
	
5.2	Grupos de estudio	28
	
5.3	Estudio de reactividad vascular	28
	
5.3.1	Optimización de la técnica	29
	
5.3.2	Eutanasia de los ratones y extracción del segmento de arteria	30
	
5.3.3	Instalación en el sistema del segmento de arteria.....	31
	
5.3.4	Comprobación de la viabilidad de la preparación	34
	
5.3.5	Determinación de la tensión de precarga óptima	34
	
5.3.6	Contracción con fenilefrina	35
	
5.3.7	Curva de relajación en respuesta con acetilcolina.	35
	
5.4	Análisis estadístico	36
	
6.	Resultados	37
6.1	Optimización de la determinación de reactividad vascular según la técnica de anillos aórticos	37
	

6.2	Determinación de la tensión de precarga óptima	40
6.3	Contracción con fenilefrina	42
6.4	Curva de relajación en respuesta a acetilcolina	43
7.	Discusión	47
8.	Conclusión	51
9.	Bibliografía	52

INDICE DE FIGURAS

Figura 1	Relajación con acetilcolina de un anillo de aorta torácica de conejo previamente contraído (Furchgott, R., 1983).	7
Figura 2	Ilustración esquemática de la proteína NOS mostrando sus dominios oxigenasa y reductasa, y la región de unión CaM que une ambos dominios (Feng, C., 2012) ...	9
Figura 3	Síntesis de NO (Chokshi, N. <i>et al.</i> , 2008).	10
Figura 4	Sistema de generación y degradación de ROS asociado a NADH/NADPH oxidasa activada, en la vasculatura (Higashi, Y. <i>et al.</i> , 2009)	16
Figura 5	Esquema de la aterogénesis e inestabilidad de la placa aterosclerótica (Wang, J. y Bennett, M., 2012)	21
Figura 6	Esquema de una placa aterosclerótica estable y una placa aterosclerótica inestable (Van Lammeren, G. <i>et al.</i> , 2011)	22
Figura 7	Secreción de ApoE por los de macrófagos y sus efectos antiaterogénicos (Davignon, J., 2005)	23
Figura 8	Concentraciones de colesterol serico y lesión aterosclerótica en ratones ApoE-/- (Imaizumi, K., 2011)	25
Figura 9	Concentraciones de colesterol en lipoproteínas de ratones normales y deficientes en apoE después de cromatografía liquida de proteínas rápida (FPLC) (Jawien, J. <i>et</i>	

<i>al.</i> , 2004)	26
Figura 10 Relajación inducida por acetilcolina en anillos de aorta torácica con el endotelio intacto y sin endotelio. (Russell, A. y Watts, S., 2000).	27
Figura 11 Polígrafo Grass	29
Figura 12 Preparación del anillo aórtico	31
Figura 13 Sistema de medición de reactividad vascular	32
Figura 14 Esquema del sistema de medición de reactividad vascular	33
Figura 15 Registro de la contracción del vaso con KCl	40
Figura 16 Registro de una curva de contracción con KCL 60 mM a distintas precargas, en un raton WT.	41
Figura 17 Curva de contracción frente a KCl 60 mm a tensiones de precarga ascendentes.	41
Figura 18 Registro de la contracción con fenilefrina 5µM	42
Figura 19 Contracción frente a fenilefrina 5µM	43
Figura 20 Registro de curva de relajación en respuesta a acetilcolina.....	44
Figura 21 Curva de relajación en respuesta a acetilcolina.	45
Figura 22 Registro de actividad vasomotora en ratón WT	46
<u>INDICE DE TABLAS</u>	
Tabla 1 Sustancias autocrinas y paracrinas liberadas por el endotelio (Verma, S., y Anderson, T., 2002)	6
Tabla 2 Ejemplos de radicales libres y oxidantes no radicales en sistemas biológicos (Stocker, R. y Keaney, J., 2004)	15
Tabla 3 Colesterol plasmático y niveles de triglicérido en ratones deficientes en ApoE, con una dieta baja en grasas (Jawien, J. <i>et al.</i> , 2004)	25
Tabla 4 Tabla de conversión abreviada de la tensión desarrollada detectada y registrada por	