

# پروتئین LOX-1، بیومارکری در پیش تشخیصی آترواسکلروز

● دکتر فریبا نباتچیان

دکترای بیوشیمی بالینی، دانشیار گروه علوم  
آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه  
علوم پزشکی تهران

[fnabatchian@yahoo.com](mailto:fnabatchian@yahoo.com)



● هلیا عارف آذر

کارشناس علوم آزمایشگاهی، دانشکده  
پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران



● دکتر نگین داودی

داروساز، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم  
پزشکی تهران



## چکیده

LOX-1 جزو رسپتورهای شکارگر (scavenger) کلاس E است که واسطه جذب ox-LDL توسط سلول‌های عروقی است.

LOX-1 باعث اختلال عملکرد اندوتلیال، چسبندگی مونوسیت، تکثیر و مهاجرت و آپوپتوز سلول‌های ماهیچه‌ای صاف، تشکیل سلول‌های کفی، فعال شدن پلاکت و همچنین ناپایداری پلاک می‌شود که همه این موارد به عنوان بحرانی در آترواسکلروز مطرح هستند.

همه این فرآیندهای بیولوژیکی وابسته به LOX-1، در ناپایداری پلاک و عواقب بالینی نهایی پارگی پلاک و ایسکمی بافتی مشارکت دارند.

تجویز آنتی بادی بر ضد LOX-1 با کاهش این رویدادهای سلولی، آترواسکلروز را مهار می‌کند.

طی یک دهه گذشته، چندین دارو شامل آنتی اکسیدان‌های طبیعی، استاتین‌ها، عوامل ضد التهابی، داروهای ضد فشار خون و داروهای ضد هیپرگلیسمی برای

مهار بیان و فعالیت LOX-1 عروقی مطرح شده است. از این رو، این پروتئین بیانگر یک هدف درمانی برای درمان بیماری‌های آترواسکلروتیک انسانی است.

LOX-1 که به عنوان رسپتور اولیه برای ox-LDL جذب شده توسط سلول‌های اندوتلیال شناسایی شده است، توسط مونوسیت/ماکروفاژ، سلول‌های ماهیچه‌ای صاف، سلول‌های عضله‌ای قلب، فیبروبلاست، سلول‌های چربی، سلول‌های اپیتلیال، راه‌های هوایی و پلاکت‌ها بیان می‌شود و مانند CD36 به عنوان رسپتور گیرنده سطح سلول عمل می‌کند و در اتصال، آندوسیتوز و تخریب پروتئولیتیک ox-LDL مشارکت می‌کند (۱).

LOX-1 محلول (s-LOX-1)، قطعه‌ای از مولکول LOX-1 اصلی است که به عنوان مارکر شناسایی در حال بررسی است، زیرا به مقدار زیادی در بیماران با فشار خون، دیابت، سندرم متابولیک و بیماران مبتلا به عارضه عروق کرونری دیده می‌شود.

کلمات کلیدی: پروتئین LOX-1، گیرنده شکارگر

1-Soluble LOX-1

## □ مقدمه

### □ بیماری آترواسکلروز

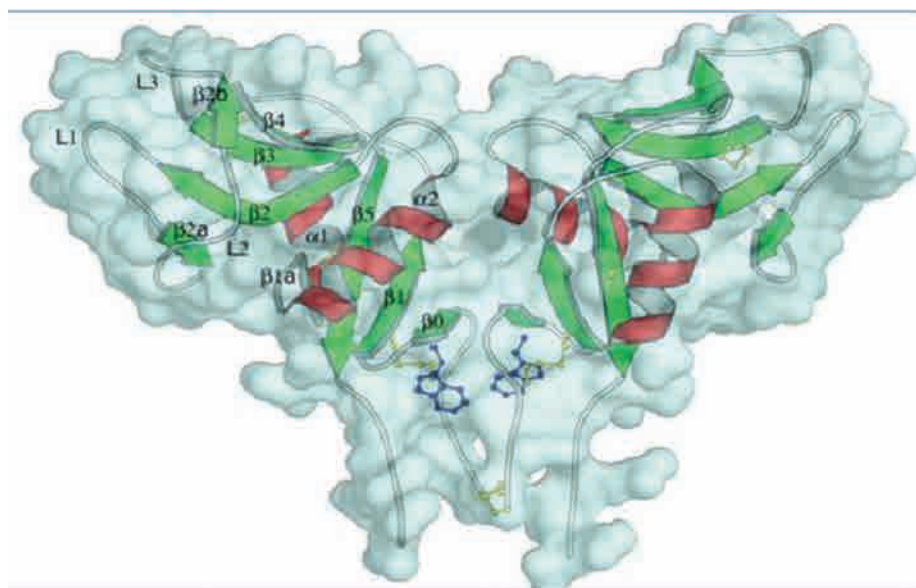
تشکیل پلاک‌های آترومی، احتمالاً با زخم‌های غیرانسدادی تحت عنوان رگه‌های چربی، آغاز می‌گردد و با جذب ذرات لیپوپروتئینی با چگالی پایین اکسیده (ox-LDL) توسط ماکروفاژها، زخم‌ها شروع به تشکیل می‌کنند. این روند در ادامه، اندوتلیوم کرونری را نیز تخریب می‌کند. سلول‌ها و واسطه‌های التهابی در تکامل زخم ایفای نقش می‌کنند و در نهایت، ساختاری حاوی یک مرکز لیپیدی (عمدتاً استرهای کلسترول)، که با تعداد زیادی ماکروفاژ و سلول‌های التهابی دیگر محاط شده است و اطراف آن نیز کلاهی از بافت همبند اندوتلیالی پوشانیده شده است؛ ایجاد می‌گردد. زخم‌های پیشرفته، حاوی عروق خونی جدید و رسوبات کلسیم نیز می‌باشند.

## □ LOX-1

LOX-1 یک گلیکوپروتئین گذرنده از غشاء با وزن مولکولی ۵۰-kDa است (۳) که دارای ۲۷۳ اسید آمینه بوده و از یک پروتئین پیش ساز ۴۰-kDa که با مانوز گلیکولیزه شده، ساخته می‌شود (۱).

LOX-1 جزء رسپتورهای شکارگر کلاس E است که اولین بار در سلول‌های اندوتلیال آئورت گاو شناسایی شده، جایی که به عنوان رسپتور مهم برای اتصال، داخل کردن و تجزیه ox-LDL عمل می‌کند (۳).

LOX-1 دارای دومین سیتوپلاسمی N-انتهاهی کوتاه، دومین گذرنده از غشاء، دومین گردن و دومین C-type lectin like است (۳). پروتئین LOX-1 توسط ژن OLR-1 کد می‌شود (۱).



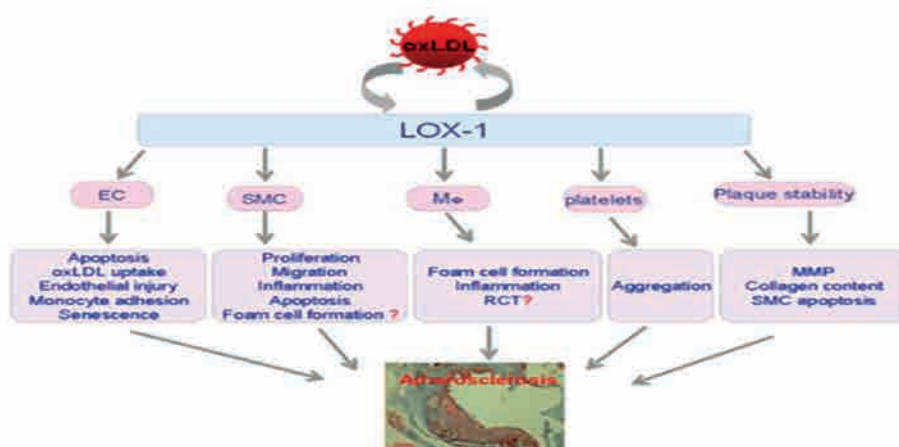
شکل ۱- ساختار LOX-1

2- Lectin- like oxidized LDL receptor-1

## □ نقش LOX-1 در آترواسکلروز

LOX-1 مانند CD36، به عنوان رسپتور گیرنده سطح سلول عمل می‌کند که در اتصال، آندوسیتوز و تخریب پروتئولیتیک ox-LDL مشارکت می‌نماید. LOX-1 باعث طیفی از پاسخ‌های سلولی آتروژنیک است که در آترواسکلروز دخیل هستند مانند: اختلال عملکرد اندوتلیال، فاگوسیتوز سلول‌های آپوپتوتیک پیری، التهاب عروقی، تشکیل سلول‌های کفی، رسوب کلاژن و متابولیسم کلاسترول سلول‌های چربی.

در محیط *in vivo*، LOX-1 در مورد چند بیماری تنظیم افزایشی دارد، مثل افزایش فشار خون، دیابت، هیپرلیپیدمی و ایسکمی. LOX-1 با تمایل بالا به طیف وسیعی از لیگاندهای با ساختارهای متفاوت، متصل می‌شود. این لیگاندها شامل پلاکت‌های فعال، محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته ( $AGE^*$ )، ساختارهای آپوپتوتیک، باکتری‌ها، CRP و شکل‌های متنوع از LDL اصلاح شده است. LOX-1، از طریق هدف قراردادن چندین اتفاق سلولی، منجر به آترواسکلروز می‌شود (شکل ۱).



شکل ۲- بعد از اتصال LOX-1، ox-LDL باعث آسیب اندوتلیال، پیری، آپوپتوز می‌شود. همچنین سلول‌های اندوتلیال را به تولید مولکول‌های چسبیده وادار می‌کند و لکوسیت‌ها را به محل آسیب اعزام می‌کند

## □ LOX-1، باعث فعال شدن و اختلال در عملکرد اندوتلیال می‌شود

فعال سازی LOX-1 توسط ox-LDL، باعث فعال شدن و اختلال عملکرد اندوتلیال می‌شود، که با افزایش اتصال مونوسیت به سلول‌های اندوتلیال، همچنین آپوپتوز و پیری آن‌ها مشخص می‌شود. LOX-1 یک رسپتور اصلی برای

جذب ox-LDL توسط سلول‌های اندوتلیال است (۱، ۵). اکسیداسیون غیرفعال نیتریک اکساید (NO) توسط اکسیژن فعال (ROS)، فعالیت بیولوژیکی NO را به وسیله تولید سیتوکسینک پروکسی نیتريت ( $ONOO^-$ ) کاهش می‌دهد (اخیراً  $ONOO^-$  در آسیب‌های آترواسکلروتیک انسانی یافت شده است).

## 3- Advanced glycation end products

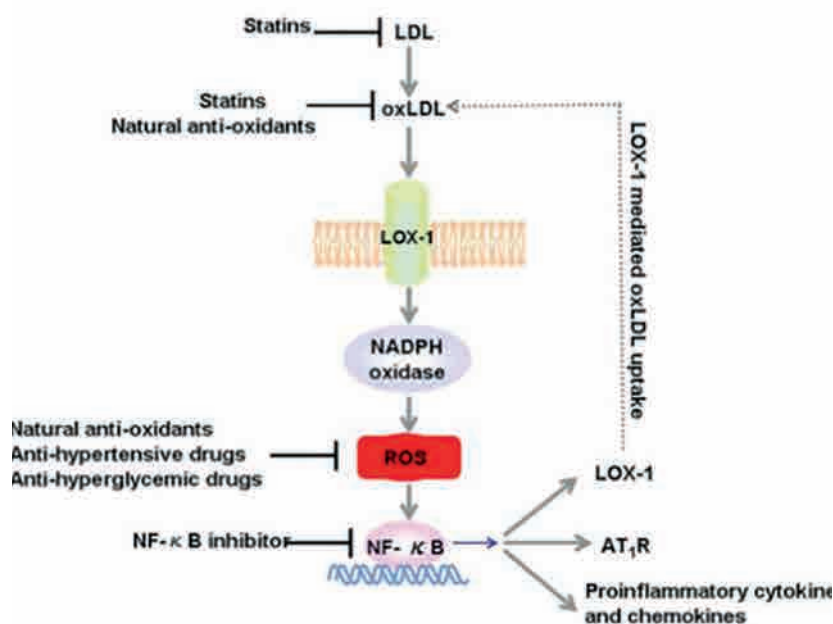
## در تشکیل ROS و پایین آوردن eNOS همکاری دارند. نقش LOX-1 در اتصال مونوسیت به سلول‌های اندوتلیال

ورود لکوسیت‌ها از جریان خون به اینتیمای شریانی یک قدم مهم در گسترش آترواسکلروز است. انکوبه کردن سلول‌های اندوتلیال عروق کرونری انسانی با ox-LDL، به طور قابل توجهی اتصال مونوسیت به سلول‌های اندوتلیال عروق کرونری را افزایش می‌دهد. این پاسخ توسط (LOX-1 antisense RNA) مهار می‌شود. این مهار نشان می‌دهد که LOX-1 یک فاکتور کلیدی در اتصال مونوسیت به سلول‌های اندوتلیال عروق کرونری انسانی به واسطه ox-LDL است.

اتصال ox-LDL به LOX-1 مسیر سیگنالینگ NF- $\kappa$ B را فعال می‌کند. این مسیر یک تنظیم کننده اصلی در بیان پیشرفته چندین مولکول چسبنده است و بدین ترتیب اتصال مونوسیت به سلول‌های اندوتلیال را ایجاد می‌کند (شکل ۲).

آرژیناز II، آنزیمی است که مسئول هیدرولیز آرژنین به اورنیتین و اوره است. این آنزیم، فعالیت نیتریک اکسید سنتاز اندوتلیالی را از طریق رقابت برای سوبسترای L-آرژنین تنظیم می‌کند. ox-LDL از طریق رسپتور ROCK (Rho-associated GTPase RhoA و LOX-1) آرژیناز ۲ را فعال می‌کند که با eNOS (endothelial NO synthase) برای به دست آوردن سوبسترای L-آرژنین رقابت می‌کند و بدین ترتیب باعث تنظیم کاهشی تشکیل NO می‌شود و در اختلال عملکرد عروقی دخالت دارد.

علاوه بر این، LOX-1 واسطه جذب ox-LDL به وسیله فعال کردن پروتئین کیناز C (PKC)  $\beta$ 2 و JNK<sup>۵</sup> همچنین فسفریلاسیون ایزوفریم ۶۶ کیلودالتونی پروتئین Sch adaptor توسط سلول‌های اندوتلیال است. شواهد اخیر نشان می‌دهد که کمپلکس LOX-1 و متالوپروتئیناز ماتریکس تیپ ۱ غشایی (MT1-MMP)<sup>۶</sup>



شکل ۳- مسیر فیدبک مثبت که شامل مسیر سیگنالینگ ox-LDL/ LOX-1 و تعدیل کننده LOX-1 است

- 4- Ras homologene family member A
- 5- C-Jun N- terminal kinases
- 6- membrane type I matrix metallo proteinase

ضد آپوپتوز مثل Bcl-2 و c-IAP-1<sup>۹</sup> را کاهش می‌دهد و مسیر سیگنالینگ آپوپتوز را که شامل کاسپاز ۹<sup>۷</sup> و کاسپاز ۳<sup>۸</sup> است را فعال می‌کند که منجر به آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال می‌شود.

### □ LOX-1 باعث تکثیر و مهاجرت سلول عضله صاف می‌شود

یکی دیگر از مشخصه‌های مهم پلاک‌های آترواسکلروزی، تکثیر و مهاجرت سلول‌های عضله صاف است. بیان LOX-1 ناشی از ox-LDL، رشد و تکثیر سلول عضله صاف را از طریق NF-kB و مسیر سیگنالینگ JNK در کشت سلول‌های عضله صاف موش را تحریک می‌کند. بدین ترتیب از طریق LOX1، ox-LDL باعث تکثیر و مهاجرت سلول‌های عضله صاف از پوشش میانی عروق به فضاهای زیر اندوتلیال می‌شود. گرچه اهمیت اتصال ox-LDL یا جذب آن از طریق LOX-1 در سلول‌های عضله صاف و منتهی شدن به تشکیل سلول‌های کفی هنوز مشخص نیست.

### □ LOX-1 باعث جذب کلسترول و تشکیل سلول‌های کفی می‌شود

ox-LDL توسط ماکروفاژ مشتق شده از مونوسیت و سلول‌های عضلانی صاف از طریق چندین رسپتور شکارگر مثل SR-BI، CD36، SR-AI/II جذب می‌شود و LOX-1 باعث تشکیل سلول‌های کفی می‌شود (۱ و ۶).

### □ LOX-1 و پایداری پلاک

شواهد نشان دهنده دخالت LOX-1 در بی‌ثباتی پلاک‌های آترواسکلروتیک است. به طور مشخص، LOX-1 پایداری پلاک را از طریق اثر گذاشتن روی بیان/فعالیت ماتریکس متالوپروتئیناز MMP، آپوپتوز سلول‌های عضله صاف و محتوای کلاژنی درون پلاک

LDL در داخل دیواره عروق تحت شرایط آتروژنیک اکسید می‌شود و به ox-LDL تبدیل می‌شود. اتصال ox-LDL به LOX-1، NADPH اکسیداز را روی غشاء سلولی فعال می‌کند که منجر به افزایش سریع تشکیل ROS داخل سلولی می‌شود. ROS افزایش یافته، مسیر سیگنالینگ NF-kB حساس به redox را فعال می‌کند که سه پاسخ را تولید می‌کند:

اتصال به پروموتور LOX-1 را افزایش می‌دهد از این رو بیان LOX-1 را افزایش می‌دهد و جذب ox-LDL با واسطه LOX-1 را تقویت می‌کند. بیان رسپتور تیپ یک Ang-II را تقویت می‌کند. بیان کموکاین و سایتوکاین‌های پیش التهابی پایین دست را افزایش می‌دهد. مثل ICAM2، VCAM-1، E-selectin، P-selectin و MCP-1 که منجر به افزایش فراخوانی مونوسیت به سلول‌های اندوتلیال می‌شود.

ادامه اختلال عملکرد اندوتلیال منجر به نفوذپذیری بیشتر می‌شود که به مونوسیت‌های چسبیده اجازه نفوذ در اکثر سلول‌های اندوتلیال را می‌دهد.

ماکروفاژهای تمایز یافته در فضای زیر اینتیمای تجمع می‌یابند و مملو از ox-LDL به سلول‌های کفی تبدیل می‌شوند که هسته نکروتیک پلاک را تشکیل می‌دهند. التهاب شدید و انباشته شدن ox-LDL ممکن است منجر به تکثیر، مهاجرت و تشکیل سلول‌های کفی سلول‌های عضله صاف شود. وقتی که پلاک آترواسکلروزی به مرحله پیشرفته توسعه یابد LOX-1 واسطه تجمع پلاکتی شده و همچنین واکنش متقابل اندوتلیوم-پلاکت رخ می‌دهد.

### □ آپوپتوز و پیری سلول‌های اندوتلیال

LOX-1 واسطه آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال ناشی از ox-LDL است که می‌تواند توسط حذف LOX-1 و مهارکننده LOX-1 و مهار NF-kB مهار شود. ox-LDL متصل شده به LOX-1 بیان پروتئین‌های

7- Caspase-9

8- Caspase-3

9-inhibitory apoptotic protein-1

آنتی‌بادی ضد LOX-1 مهار شود. علاوه بر این، LOX-1 در محل ترومبوز داخل پلاک آترواسکروتیک بیماران مبتلا به آنژین صدری ناپایدار تجمع می‌یابد. حضور LOX-1 روی پلاکت‌های فعال شده نشان می‌دهد که ممکن است LOX-1 در تشکیل ترومبوز دخالت داشته باشد.

### ❑ مسیر سیگنالینگ LOX-1

سیگنالینگ LOX-1 به طور مکانیکی به آترواسکلروز، فشار خون و دیابت مرتبط می‌شود. ox-LDL متصل به LOX-1 روی کاتابولیسم NO از طریق دو مکانیسم تأثیر می‌گذارد (۱) افزایش تولید ROS، که به تنهایی با NO داخل سلولی واکنش نمی‌دهد، منجر به تشکیل پراکسی نیتریت سمی می‌شود (ONOO) اما باعث تنظیم کاهشی eNOS می‌شود بدین ترتیب زیست فراهمی NO را کاهش می‌دهد (۲) ox-LDL از طریق رسپتور LOX-1، آرژیناز ۲ را فعال می‌کند که با eNOS برای بدست آوردن سوبسترای L-آرژنین رقابت می‌کند و بدین ترتیب باعث تنظیم کاهشی تشکیل NO می‌شود و در اختلال عملکرد عروقی دخالت دارد. ROS افزایش یافته می‌تواند چندین مسیر سیگنالینگ را در داخل سلول‌های عروقی فعال کند، مثل PI3K/Akt، MAPK (P38-ERK-JNK)، PKA، NF-kB، P66Shc و PKC. این مسیرها مسیر حساس به ردوکس را فعال می‌کند، اتصال NF-kB به پروموتور LOX-1 را افزایش می‌دهد و بیان LOX-1 را در آترواسکلروز هماهنگ می‌کند.

از سوی دیگر SIRT1، NF-kB را داستیله می‌کند تا بیان LOX-1 را سرکوب کند. همچنین LOX-1 یک ژن هدف برای فاکتورهای رونویسی دیگر است مثل AP-1، Oct-1، PPAR- $\gamma$  و AGEs به عنوان لیگاند برای LOX-1 عمل می‌کند و می‌تواند باعث تنظیم افزایشی بیان LOX-1 از طریق مسیر PI3k/mTORC2/Akt شود. در پرتو واکنش متقابل بین AT1R و LOX-1 و بالقوه بین RAGE و LOX-1، LOX-1 ممکن است یک اتصال مکانیکی بین آترواسکلروز، افزایش فشار خون و دیابت فراهم کند.

آترواسکروتیک تنظیم می‌کند. ox-LDL باعث آپوپتوز سلول عضله صاف می‌شود و پاسخ التهابی در دیواره عروق ایجاد می‌کند که شامل بیان MMP نیز می‌شود.

انکوبه کردن سلول‌های اندوتلیال آئورت انسانی با ox-LDL بیان LOX-1 را افزایش می‌دهد و تولید MMP-9 را تقویت می‌کند. با این حال، درمان با آنتی‌بادی ضد LOX-1 یا با آنتی اکسیدان‌ها این اثرات را مهار می‌کند. تحریک LOX-1 و بیان MMP-9 ناشی از LOX-1 در تولید اندوتلین-I و فعالیت NF-kB دخالت دارد.

### ❑ افزایش آپوپتوز سلول‌های عضلانی صاف

آپوپتوز سلول‌های عضله صاف در کلاهی فیبروزی در بی‌ثبات سازی پلاک آترواسکروتیک و پارگی آن نقش دارد. غلظت بالای ox-LDL باعث آپوپتوز سلول عضله صاف می‌شود که به ناپایداری و پارگی پلاک منجر می‌شود.

این فرآیند تا حد زیادی توسط LOX-1 انجام می‌شود و توسط آنتی‌بادی‌های مونوکلونال آنتی LOX-1 قابل پیشگیری است. ox-LDL باعث تنظیم افزایشی بیان LOX-1 از طریق فسفریلاسیون ERK<sup>1/2</sup> در سلول‌های عضلانی صاف می‌شود و خنثی سازی آنتی‌بادی مونوکلونال ضد LOX-1، ox-LDL جذب شده سلولی از طریق LOX-1 را مسدود می‌کند و جلوی آپوپتوز ناشی از ox-LDL را می‌گیرد.

ox-LDL، آپوپتوز سلول‌های عضلانی صاف را در روش وابسته به دوز القاء می‌کند و در غلظت 300  $\mu\text{g/ml}$  حداکثر اثر را دارد.

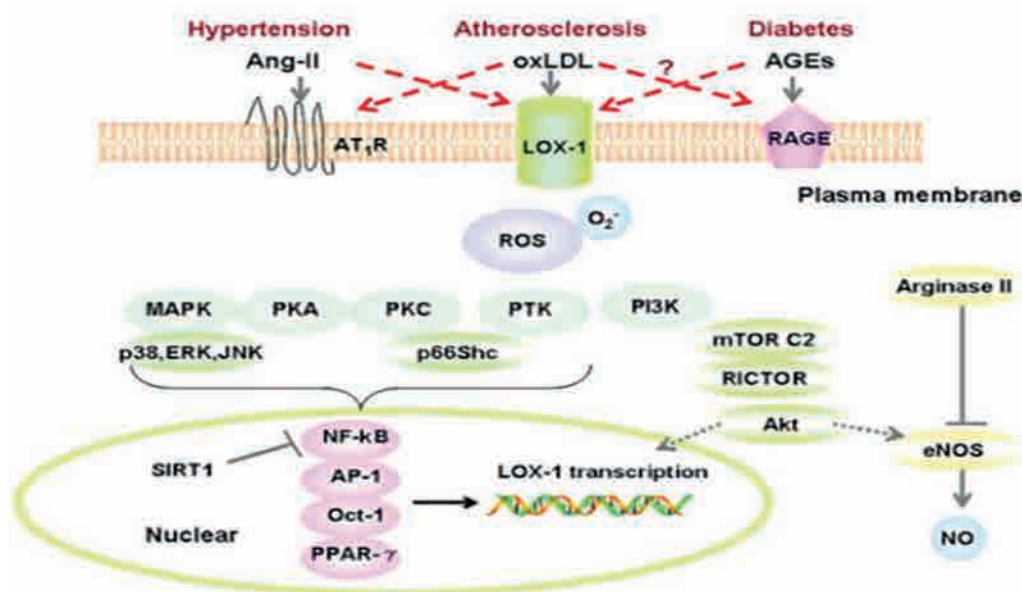
ox-LDL (100  $\mu\text{g/ml}$ ) تولید ROS را به سرعت تحریک می‌کند (<5min) و سطح ROS حداقل به مدت ۴۵ دقیقه بالا می‌ماند.

و از این رو، LOX-1 ممکن است نقش مهمی در آپوپتوز سلول عضله صاف توسط ox-LDL داشته باشد.

### ❑ LOX-1 در فعال سازی پلاکت همکاری دارد

ox-LDL باند شده به پلاکت‌ها می‌تواند توسط





شکل ۴- سیگنالینگ LOX-1 به طور مکانیکی به آترواسکلروز، فشار خون و دیابت مرتبط می شود

توسعه سرطان هستند که این ها به علت همپوشانی مکانیکی در پاتوبیولوژی آتروژنز و توموروژنز است. اخیراً نقش اسفنگوزین ۱- فسفات (پیامبر ثانویه فعال زیستی) در آتروژنز پر رنگ شده که ناشی از ox-LDL در سلول های HMEC-1 و در محیط Invivo در موش است، نشان می دهد که آنتی بادی های بر علیه اسفنگوزین ۱- فسفات قادر به مسدود کردن اثر آتروژنیک ox-LDL هستند (۸ و ۹).

#### □ اثر LOX-1 در آتروژنز

در تحقیقات invitro توسط سلول های اندوتلیال ریز عروقی قلبی انسان (HMVEC-C)<sup>۱۱</sup>، ماتری ژل تشکیل میویرگ را القاء می کند در حالی که حضور آنتی بادی LOX-1 این اثر را مهار می کند.

#### □ LOX-1 به عنوان لیگاند بالقوه در آترواسکلروز و سرطان

چندین نوع مختلف سرطان، گزارش از تنظیم افزایشی ژن LOX-1 را نشان داده و تعداد زیادی اثر متقابل و فعل و انفعالات مربوط به LOX-1 در آترواسکلروز، بیماری های متابولیک و سرطان وجود دارد، یکی از آنها شامل NF-kB هست که یک پروتئین انکوژنیک است که رونویسی چندین ژن التهابی را تنظیم می کند (۸).

ox-LDL و LOX-1 با چندین مکانیسم در ارتباط با ایجاد تومور دخالت دارند، مثل حالت تحول سلولی در خطوط سلول سرطانی متنوع و در رشد تومور. علاوه بر این اشخاص با پلاک آترواسکلروتیک و سطح بالای بیان LOX-1 و ox-LDL در گردش، به نظر می رسد که بیشتر در معرض

11- Human cardiac micro vascular endothelial cells Matrigel

(HIF1 $\alpha$ , VEGF) در طی فرآیند تغییر شکل سلولی در مدل MCF10 A ER- Src تحریک و القاء شد که یک ارتباط مکانیکی بین تحول سلولی و آترواسکلروز را نشان می‌دهد.

تعدادی از ژن‌های متابولیسم لیپید به طور مداوم در رده‌های سلولی سرطانی متفاوت به طور فزاینده بیان شده که در تغییر شکل سلولی مشارکت دارند و از بین این ژن‌ها، LOX-1 به عنوان مرتبط‌ترین بود (۸ و ۱۰).

همانند آترواسکلروز، LDL اکسید شده و رسپتور آن یعنی LOX-1 ترشح NO را با فعال شدن NF- $\kappa$ B کاهش می‌دهد و مسیر التهابی به تغییر شکل سلول منتهی می‌شود.

کاهش گیرنده‌های LOX-1 در برابر تومورزایی، تحرک و رشد این سلول‌ها را محافظت می‌کند. اثرات مفیدی که با کاهش LOX-1 اعمال می‌شود در بین چندین رده مشترک است مثل کارسینومای سلول‌های کبدی، سینه و سرطان دهانه رحم.

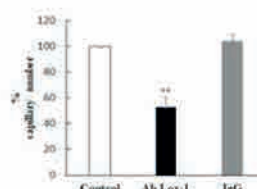
LOX-1 در ۵۷٪ سلول‌های سرطان دهانه رحم و مثانه، ۱۱٪ سلول‌های سرطان غده پستانی، ۱۰٪ سلول‌های سرطان ریه و در ۲۰٪ سلول‌های سرطان کلورکتال تنظیم افزایشی دارد (۸).

فعال سازی LOX-1 با استفاده از ox-LDL تکثیر سلولی و بیان مولکول‌های پروآنژیوژنیک، VEGF، MMP-2 و MMP-9 را افزایش می‌دهد.

بیان انواع MMP ها در همه انواع سرطان انسانی بالا رفته است و با مراحل پیشرفته، تهاجمی و متاستاتیک ارتباط دارد. هر دو MMP-2 و MMP-9 در تحریک آنژیوژنیک که در تومور اتفاق می‌افتد نقش دارند (۸).

گرچه مطالعاتی که در بالا توضیح دادیم، نیازی به در نظرگیری LOX-1 به عنوان مسئول مستقیم سرطان مثل بعضی از عوامل شیمیایی، فیزیکی یا ژنتیک ندارد، اما نقش آن را در پیشرفت تومور از طریق ترکیبی از مسیرهای مولکولی خاص حمایت می‌کند.

بنابراین به نظر می‌رسد عامل تعیین کننده‌ای برای چندین نوع سرطان است.



شکل ۵- آنتی بادی بر علیه LOX-1 تشکیل مویرگ را توسط سلول‌های HMVEC-C مهار می‌کند. این شکل نمایانگر مویرگ‌ها توسط HMVEC-C روی ماتری ژل در غایب بودن، حضور آنتی بادی بر علیه LOX-1 (۵ $\mu$ g/ml) یا IgG (۵ $\mu$ g/ml) است. پایه ماتری ژل حاوی TGF- $\beta$  فاکتور رشد اپیدرمال، فاکتور رشد فیبروبلاست و بقیه فاکتورهای رشد که در القای آنژیوژنز گزارش شده‌اند است و بیان LOX-1 را در سلول‌های اندوتلیال عروقی، سلول‌های عضله صاف و مونوسیت / ماکروفاژ تنظیم می‌کند

## LOX-1 و سرطان

ارتباط مثبت بین افزایش سطح ROS، پراکسیدهای لیپیدی و سرطان زایی وجود دارد. ox-LDL متصل به LOX-1، تشکیل ROS را افزایش می‌دهد که شدیداً در آسیب اکسیداتیو DNA مشارکت دارد که می‌تواند توسط مهار LOX-1 لغو شود. علاوه بر این، سطح بالای ROS بدون وابستگی به ox-LDL می‌تواند به طور مستقیم تولید LOX-1 را افزایش دهد.

LOX-1 مارکر آترواسکلروز است که التهاب و مسیر هیپوکسی را در سلول‌های اندوتلیال عروقی و ماکروفاژها فعال می‌کند.

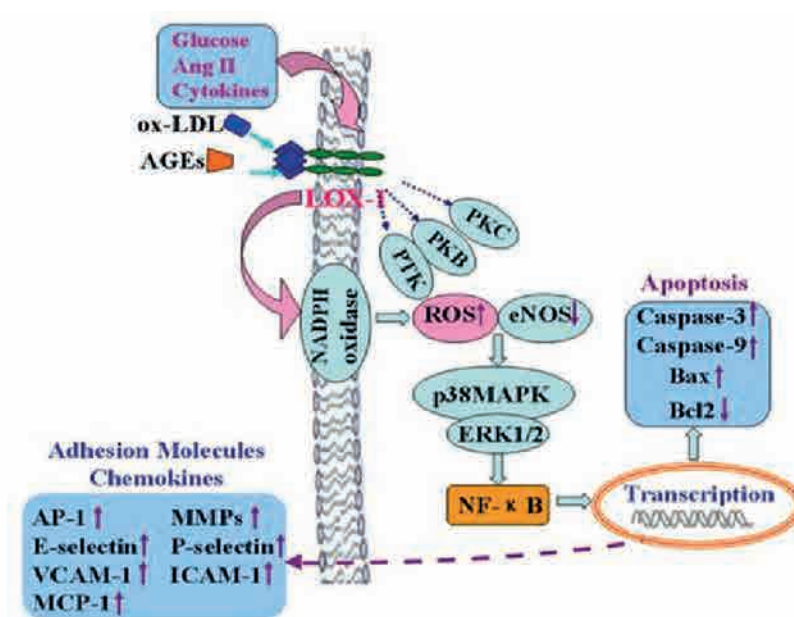
به همین ترتیب، ژن‌های دخیل در التهاب (LOX-1, IL1 $\beta$ , IL6, IL8) و هیپوکسی



جلوتر NF-kB را فعال کند که تولید MMP-s، AP-1 و P، E، ICAM-1، MCP-1، VCAM-1، سکلترین ها، را تحریک کند. فعال شدن LOX-1 منجر به تغییرات پیش التهابی، اختلال در عملکرد سلول های اندوتلیال و سلول های عضله صاف، مهاجرت مونوسیت و نفوذ ماکروفاژ می شود. علاوه بر این LOX-1 ممکن است نسبت پروتئین X به Bcl-2 Bcl-2 ((Bax)/Bcl-2)) را افزایش دهد یا از طریق مسیر کاسپاز ۳ و کاسپاز ۹، آپوپتوز سلول های اندوتلیال و سلول های عضله صاف را تحریک کند.

## ❑ مسیرهای سیگنالینگ داخل سلولی LOX-1 در شرایط پاتوفیزیولوژیکی دیابت

بیان LOX-1 می تواند به وسیله سطح بالای گلوکز و AngII و سایتوکاین ها تحریک شود، ox-LDL، AGEs متصل به LOX-1، مسیرهای سیگنالینگ داخل سلولی را شروع می کنند که شامل فعال سازی NADPH اکسیداز، تولید ROS، مهار eNOS و فعال سازی PTK، PKB، PKC است. متعاقب آن MAPK و ERK1/2 فعال می شوند. این ممکن است



شکل ۶- مسیرهای سیگنالینگ داخل سلولی LOX-1 در شرایط پاتوفیزیولوژیکی دیابت

لیگاند است که عمدتاً به وسیله ox-LDL در سلول های عروقی تنظیم افزایشی دارد. این تنظیم افزایشی توسط آنتی بادی های ضد LOX-1 مهار می شود. رگ زایی به وسیله LOX-1 نشان دهنده گره اساسی در توسعه و تشدید آترواسکلروز و رشد تومور است. sLOX-1 (soluble LOX-1) و اندکس LOX-1، بیومارکر های با ارزش بالقوه برای تشخیص زود هنگام ACS هستند. مثل بسیاری از رسپتورهای سطح سلولی با دومین گذرنده از غشاء، LOX-1 تحت شکاف (cleavage) پروتئولیتیک پس از ترجمه قرار می گیرد که در منطق

LOX-1 در انسان ها و حیوانات دیابتی تنظیم افزایشی دارد. همان طور که قبلاً اشاره شد، لیگاندهای LOX-1 شامل ox-LDL و AGEs تجمع یافته در بافت های عروقی دیابتی است. ox-LDL و AGEs هر دو تشکیل ضایعه آترواسکلروتیک را تسریع می کنند به ویژه در افراد دیابتی. مسیر انتقال سیگنال سلولی LOX-1 برای شروع و پیشرفت دیابت، واسکولوپاتی دیابتی و نفروپاتی اهمیت دارد. (۱۳)

## ❑ نتیجه

LOX-1 جزو کلاس E رسپتورهای شکار گر مولتی

درمانی مولکولی در بیماری آترواسکلروز، بیماری‌های متابولیک و سرطان عمل کند. بنابراین روش‌های مولکولی که بیان LOX-1 را مهار می‌کنند، می‌توانند یک استراتژی امیدوارکننده در درمان آترواسکلروز و تومورها باشد.

دومین خارج سلولی اتفاق می‌افتد، یک پلی پپتید ۱۸۷ کیلو دالتونی معروف به LOX-1 محلول را آزاد می‌کند sLOX-1 (sLOX-1) می‌تواند در سرم و پلاسما اندازه گیری شود. ممکن است LOX-1 به عنوان بیومارکر و هدف

## Refrencese

1- Showen Xu, Sayoko ogura, Jiaweichen, petery. Little, Joel Moss. Peiqing lia, "LOX-1 in atherosclerosis: biological functions and pharmacological modifiers" (2012). Doi: 10.1007/s00018-012-1194-z.

۲- هنری دیویدسون (۲۰۱۷)، کتاب بیوشیمی بالینی، مترجمین دکتر حسین منتخب یگانه، دکتر محمد هادی نعمت الهی، دکتر محسن سراوانی، دکتر محمد زنگویی، دکتر اکبر جعفرنژاد، ویرایش ۲۳، نشر کتب علوم پزشکی حیدری، صفحه ۱۷۴-۱۷۲ و صفحه ۱۰۲ و ۱۰۴ و ۱۰۷.

3- Ajoe John kattor, AKshay Goel and Jawahar L. Mehta "LOX-1: Regulation/ Signaling and Its Role in Atherosclerosis" *Forentiers in cardiology*, 2019 Doi:10.3390/antiox 8070278.

4- Mattia falcini, Silvia Biocca, Giuseppe Novelli and Ale ssandro Desider "Molecular dynamics simulation of human LOX-1 provides an explanation for the lack of ix LDL binging to the Trp150Ala" mutant, *Forentiers in Biology* (2007). Doi:10.1186/1472-6807-7-73.

5- Sawamura T,kume N, AoyamaT,Moriwaki H,Hoshikawa H,etal, (1997) An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Nature* 386(6620):73-77.

6- Li D. Metha JL (2009) Intracellular signaling of LOX-1 in endothelial cell apoptosis. *Circ Res* 104(5): 566-568.

7-Nagase M, Abe J, Takahashi K, Andoy, Horose S, fujitat (1998) Genomic organization and regulation of expression of the lectin- likeoxidized low- density lipoprotein receptor (LOX-1) gne. *J Boil chem* 273(50): 33702- 33707.

8- Silvana Balzan, Valter Lubrano "LOX-1 receptor a potential link in atherosclerosis and cancer (2018) Doi: 10.1016/j. lfs. 2018.02.024.

9 - Camare C, Auge N, Pucelle M, et al. The neutral sphingomyelinase-2 is involved in angiogenic signaling triggered by ixidized LDL. *Free Radic Biol Med* 2010; 93: 204-26.

10- Hirsch HA, Ilipoulos D, Joshi A, et al. Transcriptional signature and common gene networks link cancer with lipid metabolism and divers human diseases *Cancer cell* 2010; 17:348-361.

11-Park J. Cho SY, Lee SB, et al. Obesity is associated with higho risk of prostate cancer detection in a Korean biopsy population. *BJU int* 2014; 114: 891-895.

12- Junlin Jiang, Meiling yan, Jawahar L. Mehta. Chanyping Hu, "Angiogenesis is a link between Atheroscloerosis and Tumori genesis: Role of LOX-1 *Forentiers in pharmacology*, (2012) 25:461-468. Doi: 10.1007/10557-011-6343-3.

13- Meiling Yan, Jawahar L. Mehta. Et al. "LOX-1 axidative stress and Inflammation: ANovel Mechanism for Diabetic Cardiovascular complications *forentiers in cardiovascular Medicine*. (2012): 25: 451-459. Doi:10.1007/s10557-011-6342-4.

14- Mazzone T, chait A, PlutzkyJ- Addressing cardiovascular disease risk in diabetes: in sights from mechanistic studies. *Lancet*. 2008; 371: 1800-9.

