

ارزیابی سطح سرمی Mannose binding lectin-2, Tenascin-C در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونری (CAD)

● مریم رستمی

کارشناس علوم آزمایشگاهی، دانشکده
پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

mrymrstmi7727@gmail.com



● دکتر فریبا نباتچیان

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

علوم پزشکی تهران

fnabatchian@yahoo.com



● دکتر نگین داودی

دانشجوی دوره تخصصی داروسازی بالینی، دانشکده

داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

ndavoudy94@gmail.com



در سراسر جهان است و شیوع آن نسبت به دهه‌های گذشته تا حدودی به دلیل پیری جمعیت جهان همچنان در حال افزایش است (۱). CVD آترواسکلروتیک در سنین بسیار پایین شروع می‌شود و در طول زمان پیشرفت می‌کند و فرصت کافی برای غربالگری و تشخیص زود هنگام این بیماری را می‌دهد (۲). پیشرفت‌ها در تحقیقات نشانگرهای زیستی و پیشرفت‌های مرتبط با CVD در ۳۰ سال گذشته منجر به روش‌های غربالگری حساس‌تر، تاکید بیشتر بر تشخیص و تشخیص زود هنگام آن و درمان‌های بهبود یافته و نتایج بالینی مطلوب‌تر در جامعه شده است (۳،۴). با این حال، استفاده از نشانگرهای زیستی برای اهداف مختلف در CVD یک حوزه مهم تحقیقاتی است که در طول سال‌ها توسط دانشمندان مورد بررسی قرار گرفته است و بسیاری از پیشرفت‌های جدید هنوز در حال انجام است.

بیمار کرها در بیماری‌های قلبی-عروقی

کنسرسیون موسسه ملی سلامت در سال ۲۰۰۱ نشانگر زیستی را به عنوان "ویژگی" که به طور عینی به عنوان شاخصی از فرآیندهای بیولوژیکی طبیعی، فرآیندهای بیماری‌زا یا پاسخ‌های دارویی به یک مداخله درمانی اندازه‌گیری و ارزیابی می‌شود" تعریف کرد (۶). نشانگرهای زیستی نقش مهمی در ارزیابی بیماری

چکیده

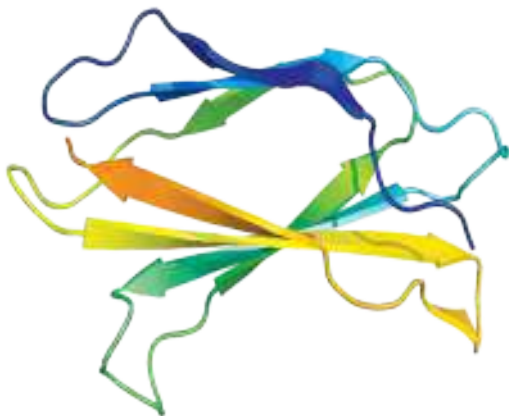
بیماری قلبی عروقی (CVD) یکی از علل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است و شیوع آن نسبت به دهه‌های گذشته تا حدودی به دلیل پیری جمعیت جهان همچنان در حال افزایش است. آترواسکلروتیک در سنین بسیار پایین شروع می‌شود و در طول زمان پیشرفت می‌کند و فرصت کافی برای غربالگری و تشخیص زود هنگام این بیماری را می‌دهد. پیشرفت‌ها در تحقیقات نشانگرهای زیستی و پیشرفت‌های مرتبط با CVD در ۳۰ سال گذشته منجر به روش‌های غربالگری حساس‌تر، تاکید بیشتر بر تشخیص و تشخیص زود هنگام آن و درمان‌های بهبود یافته و نتایج بالینی مطلوب‌تر در جامعه شده است. تناسین C و پروتئین لکتین متصل به مانوز از جمله مارکرهای جدید در زمینه بیماری‌های قلبی عروقی هستند که اخیراً مورد توجه قرار گرفته‌اند. در این تحقیق به بررسی اثرات این دو نشانگر زیستی می‌پردازیم.

کلمات کلیدی: آترواسکلروز، بیماری شریان کرونری، لکتین ۲ متصل به مانوز، تناسین C

مقدمه

بیماری قلبی عروقی (CVD) یکی از علل اصلی مرگ و میر

برای منعکس کردن شدت CAD (Coronary Artery Disease) در بررسی‌های بالینی استفاده شود (شکل ۱).



شکل ۱- ساختمان تناسین، Siri A, Carnemolla B, Saginati M, Leprini A, Casari G, Baralle F, Zardi L-C

(May 1991). "Human tenascin: primary structure, pre-mRNA splicing patterns and localization of the epitopes recognized by two monoclonal antibodies". *Nucleic Acids Res.* 19 (3): 525-31. doi:10.1093/nar/19.3.525. PMC 333643. PMID 1707164.

□ پروتئین لکتین متصل به مانوز-۲ (Mannose Binding Lectin-2)

این پروتئین دارای یک ساختمان الیگومریک (۷۰۰-۴۰۰ کیلو دالتون) است که از زیر واحدهایی ساخته شده که حاوی ۳ زنجیر پپتید مشابه در حدود ۳۰ کیلو دالتون می‌باشد (شکل ۲). ژن MBL انسانی روی کروموزوم 10q11.2-q21 جای دارد. MBL متعلق به گروه Collectins در سوپر فامیلی C-type lectin است که عمل آن‌ها به نظر می‌رسد تشخیص الگو در اولین خط دفاعی باشد. این پروتئین، الگوهای کربوهیدراتی روی سطح عده زیادی از میکرو ارگانیسم‌های بیماریزا مانند: باکتری‌ها، ویروس‌ها، پروتوزوآها و قارچ‌ها را تشخیص می‌دهد. اتصال این پروتئین به یک میکروارگانیسم باعث فعال شدن مسیر لکتین سیستم کمپلمان می‌گردد.

و همچنین در توسعه درمان‌های دارویی برای شرایط بیماری دارند. در مراحل پایانی توسعه دارو، نشانگرهای زیستی حتی می‌توانند در تعیین دوزهای دقیق برای هر دارو مفید باشند. در زمان‌های اخیر، نشانگرهای زیستی به عنوان نقاط پایانی جایگزین برای آزمایش‌های بالینی نیز در نظر گرفته می‌شوند. نشانگرهای زیستی به طور سنتی بر اساس کاربرد مورد نظرشان به عنوان غربالگری، تشخیصی یا پیش آگهی طبقه بندی می‌شوند.

□ بیومارکرهای جدید قلبی عروقی در حال ارزیابی

در حال حاضر چندین نوع طبقه بندی برای نشانگرهای زیستی CVD وجود دارد. از انواع این نشانگرهای زیستی می‌توان به پپتید ناتریورتیک مغزی (BNP)، N-ترمینال پروهورمون BNP (NT-proBNP) و پپتید ناتریورتیک دهلیزی اشاره کرد.

□ Tenascin C بیومارکری برای تشخیص حاد آترواسکلروز کرونری

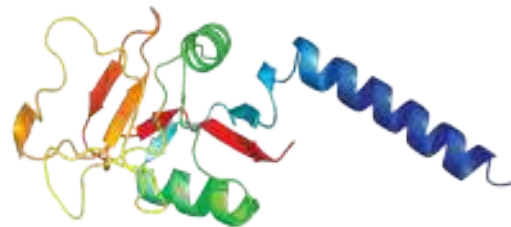
اگر چه نشانگرهای زیستی مانند کراتین کیناز-MB و تروپونین، تشخیص حمله حاد قلبی و میزان بقا را بهبود بخشیده‌اند، نشانگرهای کمی در طبقه بندی خطر بیماران آنژین قبل از شروع بیماری حاد کرونری قلب موجود است. تناسین (TNC) یک گلیکوپروتئین ماتریکس خارج سلولی (ECM) بافت‌ها است که در طی رشد، بیماری یا جراحت و در نواحی از سیستم عصبی مرکزی بیان می‌شود. این پروتئین در جنین به وسیله مهاجرت سلول‌های شبه ستیغ عصبی ساخته می‌شود. تناسین همچنین در تاندون‌های در حال رشد، استخوان و غضروف به فراوانی یافت می‌شود. ژن تناسین-C انسانی روی کروموزوم ۹ قرار دارد. این پروتئین با وزن مولکولی ۸۰ کیلو باز دارای ۲۲۰۳ اسید آمینه است. بیان تناسین-C از زمان نمو تا فرد بالغ تغییر می‌کند. تناسین-C در طی امبریونز به مقدار زیاد و در طی ارگانوژنز به میزان کم و نهایتاً در اندام‌های کامل شده وجود ندارد و یا ناچیز است. شرایط پاتولوژیک مانند التهاب، عفونت، تومورزایی، بازسازی، آسیب و نئوپلازی می‌تواند بیان آن را تنظیم کند. TNC به شدت در پلاک‌های آترواسکلروتیک بیان و ترجیحاً در اطراف محل تجمع لیپید انباشته می‌شود. چندین مطالعه با استفاده از مدل‌های حیوانی همبستگی TNC و آترواسکلروز را نشان داده‌اند (۵،۶). بنابراین، این نشانگر می‌تواند



□ بحث

عارضه شریان کرونر، معضل مهم جهانی می‌باشد. مطالعاتی در زمینه تشخیص و جلوگیری از بروز این اختلال انجام شده است. تحقیقات به طور قطعی نشان داده‌اند که اختلافات نسبی در غلظت‌های سرمی متابولیت‌های مختلف در افراد مبتلا و سالم وجود دارد. ارتباط بین لکتین متصل به مانوز ۲ و بیماری آترواسکلروز نیز جزو این بررسی می‌باشد (۱۳). مطالعات وسیعی ارتباط بین لکتین متصل به مانوز ۲ افزایش یافته و ریسک بالای عارضه عروق کرونر در آینده را پیش بینی کرده‌اند. شاید این ارتباط به ریسک فاکتورهای قلبی عروقی مربوط نباشد، ولی میزان این متابولیت به روند پاتوفیزیولوژیکی مرتبط با گسترش آترواسکلروز بر می‌گردد (۱۴).

تناسین C در تولید فیزیولوژیک و پاتولوژی رگ‌های خونی دخالت دارد (۱۵). مطالعات وجود مقادیر کم این پروتئین را در بافت‌های نرمال نشان می‌دهد، ولی افزایش تولید تناسین C در نواحی آسیب دیده، سرطانی و همچنین بیماری‌های قلبی عروقی دیده شده است (۱۶). به نظر می‌رسد که سطح TNC ابزار مفیدی برای ارزیابی شدت آترواسکلروز باشد. مطالعات نشان داده که سطح TNC در سرم در گروه بیماران مبتلا به عارضه کرونر به طور قابل توجهی بالاتر از گروه سالم می‌باشد. با توجه به اینکه امتیاز جنسیتی بر اساس میزان باریک شدن مجرا و همچنین تعداد رگ بیمار و اهمیت جغرافیایی محل رگ محاسبه می‌شود، می‌تواند منعکس کننده وسعت ایسکمیک قلب باشد چرا که سطوح TNC به طور معنی داری با جنس بیمار ارتباط دارد. نشان داده شده است که چند عامل می‌توانند بیان TNC را القا کنند. از جمله این عوامل، سایتوکین‌های التهابی، استرس اکسیداتیو و استرس مکانیکی می‌باشند، که همچنین واسطه‌های پیشرفت CAD نیز هستند. مکانیسم‌های عمل تناسین C در پیشرفت CAD را می‌توان به صورت زیر فهرست کرد: ۱- بیان TNC باعث تغییر سلول‌های ماهیچه صاف از یک فنوتیپ غیر تکثیری به یک حالت مهاجرتی می‌شود و در نتیجه منجر به ایجاد پلاک می‌گردد. ۲- TNC می‌تواند یک حلقه با متالوپروتئینازهای ماتریکس تشکیل دهد و باعث پیشرفت در تشکیل پلاک، بی‌ثباتی و پارگی رگ شود. ۳- TNC چسبندگی‌هایی را برای گیرنده‌های گلیکوپروتئین



شکل ۱- ساختمان پروتئین لکتین متصل به مانوز ۲

Worthley DL, Bardy PG, Mullighan CG (2005). "Mannose-binding lectin: biology and clinical implications". *Internal Medicine Journal*. 35 (9): 548-55.

شواهدی مبنی بر نقش لکتین متصل به مانوز ۲ (MBL-2) در ایجاد آترواسکلروز وجود دارد. MBL-2 نقش اساسی در اولین خط دفاعی سیستم ایمنی ذاتی در برابر میکروب‌های بیماری‌زا ایفا می‌کند. از آنجایی که ایمنی ذاتی در آتروژنسیته نقش دارد، فرض بر این است که MBL-2 ممکن است در ایجاد پلاک‌های آترواسکلروتیک نقش داشته باشد (۷). شیوع بالای بیماری عروق کرونر (CAD) با سطوح بالای MBL-2 مرتبط است (۸،۹).

افزایش سطح سرمی MBL-2 با ایجاد انفارکتوس میوکارد و پیش‌آگهی نامطلوب در بیماری عروق کرونر (CAD) مرتبط است (۹). تناسین C (TNC) نیز نقش اساسی در توسعه و پیشرفت پلاک‌های آترواسکلروتیک از طریق مهاجرت و تکثیر سلولی دارد (۱۰). در مقابل، TNC از طریق مهاجرت و تکثیر سلول‌های عضله صاف ناشی از ماکروفاژها، در ایجاد آتروژنسیته مؤثر می‌باشد (۱۱). TNC چسبندگی به گیرنده‌های گلیکوپروتئین روی پلاکت‌ها را برای ترویج ترومبوز در آترواسکلروز مزمن امکان‌پذیر می‌کند و یک مولکول بسیار پیچیده در فرآیند CAD است (۱۲).

روش اندازه‌گیری mannose binding lectin و tenascin-C (TNC) در سرم، بر اساس تکنولوژی الایزای ساندویچی بیوتین با آنتی‌بادی دوم می‌باشد که به صورت کیت موجود می‌باشد (۱).

عروق کرونر است. با این حال، با توجه به اینکه TNC با HbA1C و NT-pro BNP و سایر شاخص‌های بیوشیمی مانند قضاوت باید براساس تاریخچه، علائم، عوامل خطر و معاینات با احتیاط کامل انجام شود. بررسی این گونه نشانگرهای زیستی با تعداد حجم نمونه بالا و مدت طولانی بررسی نمونه‌ها می‌تواند نتایج واضح‌تری در تأثیر آن‌ها در روند بروز و پیشرفت آترواسکلروز داشته باشد.

روی پلاکت فراهم می‌کند تا تشکیل ترومبوز را در طول آترواسکلروز دیررس تقویت کند. همه این‌ها عوامل مهمی در پیشرفت CAD هستند، اما آزمایش‌های آزمایشگاهی بیشتری برای تعیین اینکه آیا افزایش TNC علت یا پیامد آترواسکلروز است، مورد نیاز است. نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که TNC یک نشانگر معتبر برای پیش‌دآوری شدت آترواسکلروز قبل از آنژیوگرافی

References:

- 1- Hamed Mehri | Naser Aslanabadi2 | Alireza Nourazarian1 | Behrouz Shademan3 | Fatemeh khaki-khatibi, "Evaluation of the serum levels of Mannose binding lectin-2, tenascin-C, and total antioxidant capacity in patients with coronary artery disease" *J Clin Lab Anal.* 2021;35:e23967. <https://doi.org/10.1002/jcla.23967>.
- 2- Balagopal PB, de Ferranti SD, Cook S, Daniels SR, Gidding SS, Hayman LL, et al. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123:2749–2769.
- 3- Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129:S49–S73.
- 4- Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction, TASK FORCE MEMBERS: Chairpersons: Kristian Thygesen (Denmark), Biomarker Group: Allan S. Jaffe CU. Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation.* 2007;116:2634–2653.
- 5- Vasan RS. Biomarkers of Cardiovascular Disease: Molecular Basis and Practical Considerations. *Circulation.* 2006;113:2335–2362.
- 6- Atkinson AJ, Colbum WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89–95.
- 7- Malottki K, Biswas M, Deeks JJ, Riley RD, Craddock C, Johnson P, et al. Stratified medicine in European Medicines Agency licensing: a systematic review of predictive biomarkers. *BMJ Open.* 2014;4.
- 8- Tajik P, Zwiderman AH, Mol BW, Bossuyt PM. Trial Designs for Personalizing Cancer Care: A Systematic Review and Classification. *Clinical Cancer Research.* 2013;19:4578–4588.
- 9- [accessed July 23, 2016]; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02554890/>
- 10- Deeks JJ, Altman DG. Diagnostic tests 4: likelihood ratios. *BMJ.* 2004;329:168–169.
- 11- Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), Scientific Committee, Clinical Section, Expert Panel on Theory of Reference Values, and International Committee for Standardization in Haematology (ICSH), Standing Committee on Reference Values. Approved Recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1987;25:337–342.
- 12- Lott JA, Mitchell LC, Moeschberger ML, Sutherland DE. Estimation of reference ranges: how many subjects are needed? *Clin Chem.* 1992;38:648–650.
- 13- Caribé PM, Villar CC, Romito GA, et al. Prospective, case controlled study evaluating serum concentration of sirtuin-1 and mannose-binding lectin in patients with and without peri odontal and coronary artery disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2020;11:2040622320919621. <https://doi.org/10.1177/2040622320919621>.
- 14- de Vries B, Walter SJ, Peutz-Kootstra CJ, Wolfs TG, van Heurn LE, Buurman WA. The mannose-binding lectin-pathway is involved in complement activation in the course of renal ischemia reperfusion injury. *Am J Pathol.* 2004;165(5):1677-1688. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63424-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63424-4).
- 15- Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Miyagawa-Tomita S. Tenascin-C in development and disease of blood vessels. *Anat Rec.* 2014;297(9):1747-1757. <https://doi.org/10.1002/ar.22985>.
- 16- Yang JH, Ren F. Clinical implications of tenascin-C and OX40 ligand in patients with acute coronary syndrome. *Biomed Rep.* 2014;2(1):132-136. <https://doi.org/10.3892/br.2013.195>.

