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



● دکتر فریبا نباتچیان

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

fnabatchian@yahoo.com



● مریم رستمی

کارشناس علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

mrymrstmi7727@gmail.com



● دکتر نگین داودی

دانشجوی دوره تخصصی داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

ndavoudy94@gmail.com

❑ چکیده

بیمـاری قلبی عروقی (CVD) یکی از علل اصلی مرگ و میر در سراسـر جهان است و شیوع آن نسبت به دهه‌های گذشته تا حدودی به دلیل پیری جمعیت جهان همچنان در حال افزایش است. آترواسکلروتیک در سنین بسـیار پایین شروع می‌شود و در طول زمان پیشـرفت می‌کند و فرصت کافی برای غربالگری و تشـخیص زودهنگام این بیماری را می‌دهد. پیشـرفت‌ها 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 شـده است. تناسین C و پروتئین لکتین متصل بـه 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 کرونر، لکتین ۲ متصل به مانوز، تناسین C

❑ مقدمه

بیمـاری قلبی عروقی (CVD) یکی از علل اصلی مرگ و میر در سراسـر جهان است و شیوع آن نسبت به دهه‌های گذشته تا حدودی به دلیل پیری جمعیت جهان همچنان در حال افزایش اسـت (۱). CVD آترواسکلروتیک در سنین بسیار پایین شروع می‌شـود و در طول زمان پیشرفت می‌کند و فرصت کافی برای غربالگری و تشـخیص زود هنگام این بیمـاری را می‌دهد (۲). پیشـرفت‌ها در تحقیقات نشانگرهای زیسـتی و پیشرفت‌های مرتبط با CVD در ۳۰ سال گذشته منجر به روش‌های غربالگری حساس‌تر، تاکید بیشتر بر تشخیص و تشخیص زودهنگام آن و درمان‌های بهبود یافته و نتایج بالینی مطلوب‌تر در جامعه شده اسـت (۳،۴). با این حال، استفاده از نشـانگرهای زیستی برای اهداف مختلف در CVD یک حوزه مهم تحقیقاتی است که در طول سـال‌ها توسط دانشمندان مورد بررسی قرار گرفته است و بسیاری از پیشرفت‌های جدید هنوز در حال انجام است.

❑ بیومارکرها در بیماری‌های قلبی-عروقی

کنسرسـیوم موسسه ملی سـلامت در سـال ۲۰۰۱ نشانگر زیستی را به عنوان "ویژگی که به طور عینی به عنوان شاخصی از فرآیندهای بیولوژیکی طبیعی، فرآیندهای بیماری زا یا پاسخ‌های دارویـی به یک مداخله درمانی اندازه گیری و ارزیابی می‌شـود" تعریف کرد (۶). نشانگرهای زیستی نقش مهمی در ارزیابی بیماری

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-13]

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 باشـــند. در زمان‌های اخیر، نشـــانگرهای زیســـتی 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.

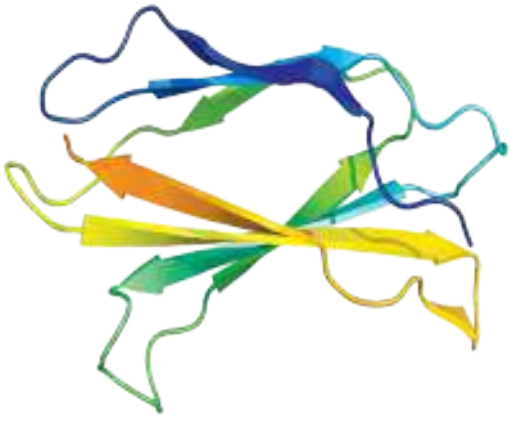
❑ بیومارکرهای جدید قلبی عروقی در حال ارزیابی

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

❑ Tenascin C بیومارکری برای تشـــخیص حدت آترواسکلروز کرونری

اگر چه نشـــانگرهای زیســـتی مانند کراتیـــن کیناز-MB و تروپونین، تشـــخیص حمله حـــاد قلبی و میزان بقـــا را بهبود بخشیده‌اند، نشانگرهای کمی در طبقه بندی خطر بیماران آنژین قبل از شروع بیماری حاد کرونری قلب موجود است.

تناسین C (TNC) یک گلیکوپروتئین ماتریکس خارج سلولی (ECM) بافت‌ها است که در طی رشد، بیماری یا جراحت و در نواحی از سیســـتم عصبی مرکزی بیان می‌شود. این پروتئین در جنین به وســـیله 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 اســـید آمینه است. بیان تناسین-C از زمان نمو تا فرد بالغ تغییر می‌کند. تناســـین-C در طی امبریوژنز به مقدار زیـــاد 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 شـــدت در پلاک‌های آترواســـکلروتیک بیان و ترجیحاً در اطراف محل تجمع لیپید انباشـــته می‌شـــود. چندین مطالعه با استفاده از مدل‌های حیوانی همبستگی TNC و آترواسکلروز را نشان داده‌اند (۵،۶). بنابراین، این نشانگر می‌تواند برای منعکس کردن شـــدت CAD (Coronary Artery Disease) در بررسی‌های بالینی استفاده شود (شکل ۱).



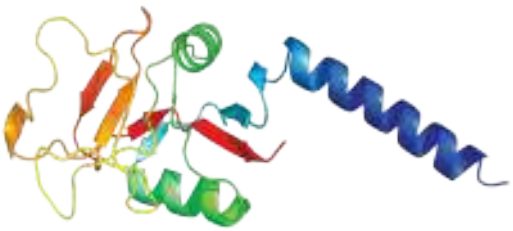
شکل ۱- ساختمان تناسین Siri A, Carnemolla B, Saginati M, Leprini A, Casari G, Baralle F, Zardi L-C

(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.

❑ پروتئیـــن لکتیـــن متصـــل بـــه مانـــوز-۲ (Mannose Binding Lectin-2)

ایـــن پروتئین دارای یک ســـاختمان الیگومریـــک (۷۰۰-۴۰۰ کیلو دالتون) اســـت که از زیر واحدهایی ســـاخته شده که حاوی ۳ زنجیر پپتید مشـــابه در حدود ۳۰ کیلو دالتون می‌باشـــد (شکل ۲). ژن MBL2 انســـانی روی کرومـــوزوم 10q11.2-q21 جای دارد. MBL متعلـــق بـــه گـــروه Collectins در ســـوپر 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، ویروس‌هـــا، پروتوزوآها و قارچ‌ها را تشـــخیص می‌دهد. اتصال این پروتئین به یک میکروارگانیســـم باعث فعال شـــدن مسیر لکتین سیستم کمپلمان می‌گردد.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-13]



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.

شـواهدی مبنـی بـر نقـش لکتین متصـل بـه مانوز ۲ (MBL-2) در ایجاد آترواسـکلروز وجود دارد. MBL-2 نقش اساسـی در اولین خط دفاعی سیسـتم ایمنی ذاتـی در برابر میکروب‌های بیماری زا ایفا می‌کند. از آنجایی که ایمنی ذاتی در آتروژنیسیته نقش دارد، فرض بر این است که MBL-2 ممکن اسـت در ایجاد پلاک‌های آترواسـکلروتیک نقش داشته باشد (۷). شـیوع بالای بیماری عروق کرونر (CAD) با سطوح بالای MBL-2 مرتبط است (۸،۹).

افزایش سـطح سـرمی MBL-2 با ایجـاد انفارکتوس میـوکارد و پیش آگهی نامطلـوب در بیماری عروق کرونر (CAD) مرتبط اسـت (۹). تناسین C (TNC) نیز نقش اساسی در توسعه و پیشـرفت پلاک‌های آترواسکلروتیک از طریـق مهاجرت و تکثیر سـلولی دارد (۱۰). در مقابل، TNC از طریق مهاجرت و تکثیر سـلول‌های عضله صاف ناشـی از ماکروفاژها، در ایجاد آتروژنیسیته مؤثر می‌باشد (۱۱). TNC چسـبندگی به گیرنده‌هـای گلیکوپروتئین روی پلاکت‌ها را برای ترویج ترومبوز در آترواسکلروز مزمن امکان‌پذیر می‌کند و یک مولکول بسیار پیچیده در فرآیند CAD است (۱۲).

روش اندازه گیـری tenascin-C(TNC) و mannose binding lectin 2در سرم، بر اسـاس تکنولوژی الایزای سـاندویچی بیوتین با آنتی‌بادی دوم می‌باشد که به صورت کیت موجود می‌باشد (۱).

❑ بحث

عارضه شـریان کرونر، معضل مهم جهانی می‌باشد. مطالعاتی در زمینه تشـخیص و جلوگیری از بروز این اختلال انجام شده است. تحقیقات به طور قطعی نشان داده‌اند که اختلافات نسبی در غلظت‌های سـرمی متابولیت های مختلـف در افراد مبتلا و سـالم 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. شـاید این ارتباط به ریسـک فاکتورهای قلبی عروقی مربوط نباشـد، ولی میزان این متابولیت به روند پاتوفیزیولوژیکی مرتبط با گسترش آترواسکلروز بر می‌گردد (۱۴).

تناسـین C در تولید فیزیولوژیک و پاتولوژی رگ‌های خونی دخالـت دارد (۱۵). مطالعات وجـود مقادیر کم این پروتئین را در بافت‌های نرمال نشان می‌دهد، ولی افزایش تولید تناسین C در نواحی آسـیب دیده، سرطانی و همچنین بیماری‌های قلبی عروقی دیده شـده است (۱۶). به نظر می‌رسد که سطح TNC ابزار مفیدی برای ارزیابی شـدت آترواسـکلروز باشد. مطالعات نشـان داده که سطح TNC در سـرم در گروه بیماران مبتلا به عارضه کرونر به طور قابل توجهی بالاتر از گروه سـالم می‌باشد. با توجه به اینکه امتیاز جنسـیتی بر اساس میزان باریک شدن مجـرا و همچنین تعداد رگ بیمـار و اهمیت جغرافیایی محل رگ محاسبه می‌شود، می‌تواند منعکس کننده وسعت ایسکمیک قلب باشـد چرا که سـطوح TNC به طور معنی داری با جنس بیمار ارتباط دارد. نشان داده شده است که چند عامل می‌توانند بیـان TNC را القا کنند. از جمله این عوامل، سـایتوکین های التهابی، استرس اکسیداتیو و اسـترس مکانیکی می‌باشند، که همچنین واسطه‌های پیشرفت CAD نیز هستند. مکانیسم‌های عمل تناسـین C در پیشـرفت CAD را می‌توان به صورت زیر فهرسـت کرد: ۱- بیان TNC باعث تغییر سـلول‌های ماهیچه صاف از یـک فنوتیپ غیـر تکثیری به یک حالـت مهاجرتی می‌شـود و در نتیجه منجر به ایجاد پـلاک می‌گردد.۲- TNC می‌تواند یک حلقه با متالوپروتئینازهای ماتریکس تشکیل دهد و باعث پیشرفت در تشکیل پلاک، بی ثباتی و پارگی رگ شود. ۳-TNC چسـبندگی‌هایی را برای گیرنده‌های گلیکوپروتئین

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-13]

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 پیش داوری شدت آترواسکلروز قبل از آنژیوگرافی عروق کرونر است. با این حال، با توجه به اینکه TNC با NT-pro BNP و سایر شاخص‌های بیوشیمی مانند HbA1C و عملکرد کلیه نیز مرتبط می‌باشد، 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.

References:

1- Hamed Mehri1 | 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, Colburn 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, Zwinderman 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/10.1177/20406223209196 21.

14- de Vries B, Walter SJ, Peutz-Kootstra CJ, Wolfs TG, van Heurn LE, Buurman WA. The mannose-binding lectin-pathway is in volved 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.

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 li gand in patients with acute coronary syndrome. Biomed Rep. 2014;2(1):132-136. https:// doi.org/10.3892/br.2013.195.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-13]