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

● **دکتر نگین داودی**
داروساز، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

● **هلیا عارف آذر**
کارشناس علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، 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، استاتین ها، 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 [1] (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

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

❑ مقدمه

❑ بیماری آترواسکلروز

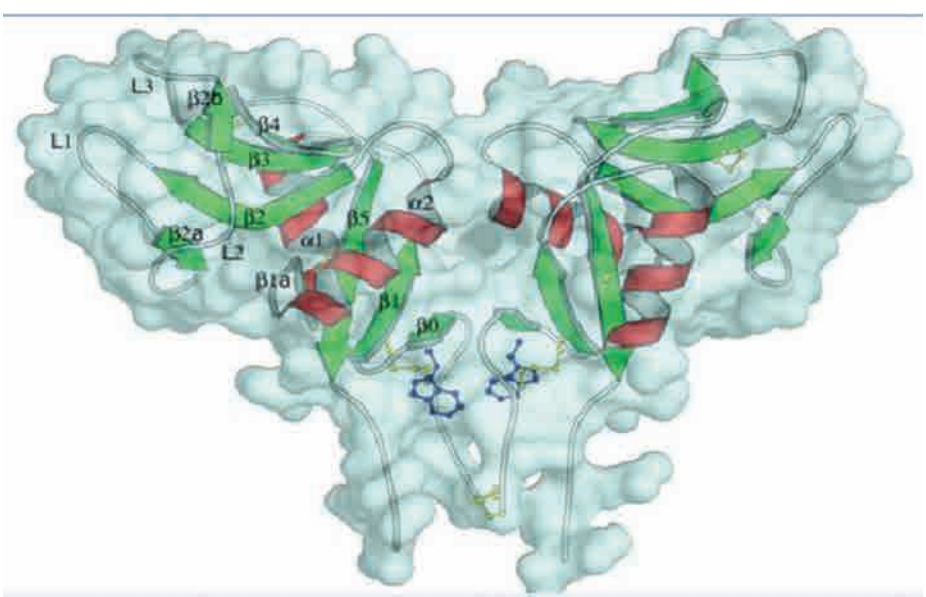
تشکیل پلاک‌های آترومی، احتمالاً با زخم‌های غیرانسدادی تحت عنوان رگه‌های چربی، آغاز می‌گردد و با جذب ذرات لیپوپروتئینی با چگالی پایین اکسیده (ox-LDL) توسط ماکروفاژها، زخم‌ها شروع به تشکیل می‌کنند. این روند در ادامه، اندوتلیوم کرونری را نیز تخریب می‌کند. سلول‌ها و واسطه‌های التهابی در تکامل زخم ایفای نقش 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[۲]

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-انتهایی 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

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

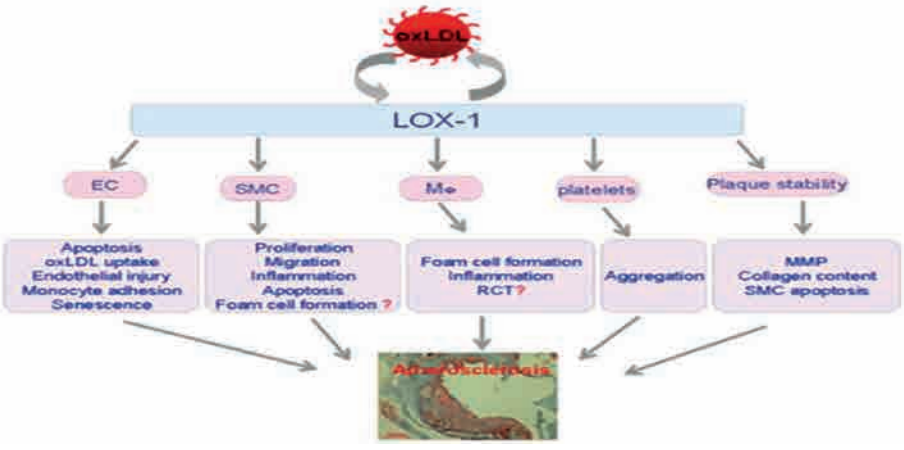
❑ نقش LOX-1 در آترواسکلروز

LOX-1 مانند CD36، به عنوان رسپتورگیرنده 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 پیر، التهاب عروقی، تشکیل سلول‌های کفی، رسوب کلاژن و متابولیسم کلسترول سلول‌های چربی.

در محیط invivo، 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[3])، 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 لکوسیت ها 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 سیتوتوکسیک پروکسی نیتریت ($ONOO^-$) کاهش می‌دهد (اخیراً $ONOO^-$ در آسیب‌های آترواسکلروتیک انسانی یافت شده است).

3- Advanced glydation end products

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

آرژیناز II، آنزیمی اســت که مسئول هیدرولیز آرژینین به اورنیتین و اوره اســت. این آنزیم، فعالیت نیتریک اکسید ســنتاز اندوتلیالــی را از طریــق رقابت برای سوبســترای L- آرژینیــن تنظیم می‌کنــد. ox-LDL از طریق رســپتور LOX-1،GTPase RhoA[4] و ROCK(Rho-associated coiled-coil containing protein kinase) آرژیناز ۲ را فعال می‌کند که بــا eNOS (endothelial NO synthase) برای به دست آوردن سوبسترای L-آرژینین رقابت می‌کند و بدین ترتیب باعث تنظیم کاهشی تشکیل NO می‌شود و در اختلال عملکرد عروقی دخالت دارد.

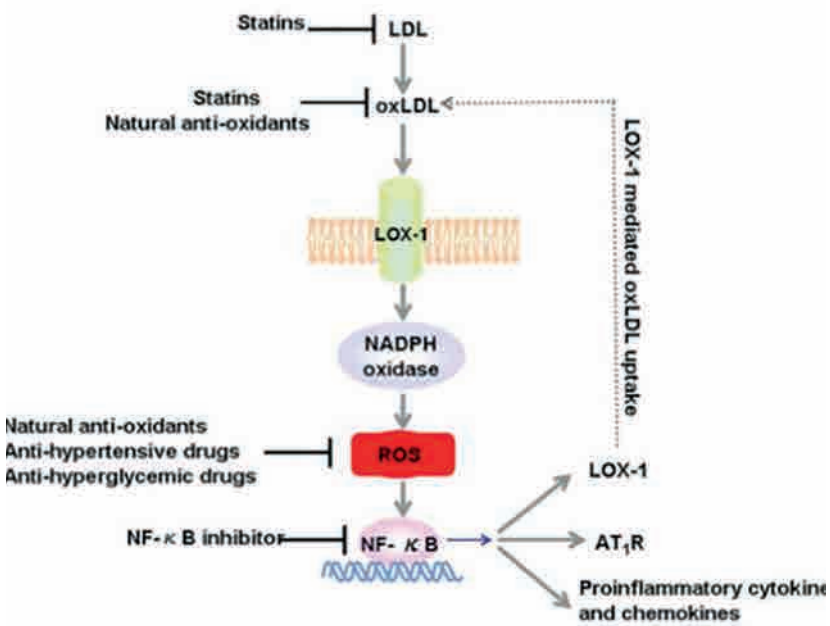
عــلاوه بــر این، LOX-1 واســطه جــذب ox-LDL به وســیله فعال کردن پروتئین کینــاز C(PKC) B2 و JNK[5] همچنین فسفریلاســیون ایزوفرم ۶۶ کیلودالتونی پروتئین Sch adaptor توسط سلول‌های اندوتلیال است.

شــواهد اخیر نشــان می‌دهد که کمپلکس LOX-1 و متالوپروتئیناز ماتریکس تیپ ۱ غشایی (MTI-MMP)[6] در تشکیل ROS و پایین آوردن eNOS همکاری دارند.

❑ نقــش LOX-1 در اتصــال مونوســیت به سلول‌های اندوتلیال

ورود لکوســیت ها از جریان خون به اینتیمای شــریانی یــک قدم مهم در گســترش آترواســکلروز اســت. انکوبه کــردن ســلول‌های اندوتلیال عــروق کرونری انســانی با ox-LDL، بــه طور قابــل توجهی اتصال مونوســیت به ســلول‌های اندوتلیال عروق کرونری را افزایش می‌دهد. این پاسخ توسط (LOX-1 antisense RNA) مهار می‌شود. این مهار نشــان می‌دهد که LOX-1 یک فاکتور کلیدی در اتصال مونوســیت به سلول‌های اندوتلیال عروق کرونری انسانی به واسطه ox-LDL است.

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



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

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

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

LDL در داخـــل دیواره عروق تحت شـــرایط آتروژنیک اکســـید می‌شـــود و به ox-LDL تبدیل می‌شود. اتصال ox-LDL بـــه LOX-1، NADPH اکســـیداز را روی غشاء سلولی فعال می‌کند که منجر به افزایش سریع تشکیل ROS داخل سلولی می‌شـــود. ROS افزایش یافته، مسیر ســـیگنالینگ NF-kB حساس به redox را فعال می‌کند که سه پاسخ را تولید می‌کند:

اتصال به پروموتـــور LOX-1 را افزایش می‌دهد از این رو بیان LOX-1 را افزایش می‌دهد و جذب ox-LDL با واســـطه LOX-1 را تقویت می‌کند. بیان رسپتور تیپ یک Ang-II را تقویت می‌کند. بیان کموکاین و سایتوکاین‌های پیـــش التهابـــی پاییـــن دســـت را افزایش می‌دهـــد. مثل ICAM2, VCAM-1, E-selectin, P- selectin و MCP-1 کـــه منجر به افزایش فراخوانی مونوســـیت به سلول‌های اندوتلیال می‌شود.

ادامـــه اختلال عملکـــرد اندوتلیال منجر بـــه نفوذپذیری بیشتر می‌شود که به مونوسیت های چسبنده اجازه نفوذ در اکثر سلول‌های اندوتلیال را می‌دهد.

ماکروفاژهـــای تمایز یافته در فضای زیـــر اینتیما تجمع می‌یابنـــد و مملو از ox-LDL به ســـلول‌های کفی تبدیل می‌شوند که هسته نکروتیک پلاک را تشکیل می‌دهند.

التهاب شـــدید و انباشته شـــدن ox-LDL ممکن است منجر به تکثیر، مهاجرت و تشکیل سلول‌های کفی سلول‌های عضله صاف شـــود. وقتی که پلاک آترواسکلروزی به مرحله پیشـــرفته 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 ســـلول‌های اندوتلیال ناشی از ox-LDL اســـت که می‌تواند توســـط حذف LOX-1 و مهارکننده LOX-1 و مهار NF-kB مهار شود.

ox-LDL متصل شـــده به LOX-1 بیان پروتئین‌های ضد آپوپتوز مثل Bcl-2 و [9] c-IAP-1 را کاهش می‌دهد و مســـیر ســـیگنالینگ آپوپتوز را که شـــامل کاسپاز [7] و کاســـپاز [8] اســـت را فعال می‌کند که منجر بـــه 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.

بدیـــن ترتیب از طریق LOX1، ox-LDL باعث تکثیر و مهاجرت ســـلول‌های عضله صاف از پوشـــش میانی عروق به فضاهای زیر اندوتلیال می‌شـــود. گـــر چه اهمیت اتصال ox-LDL یا جذب آن از طریق LOX-1 در ســـلول‌های عضله صاف و منتهی شدن به تشکیل سلول‌های کفی هنوز مشخص نیست.

❑ LOX-1 باعث جذب کلســـترول و تشکیل سلول‌های کفی می‌شود

ox-LDL توسط ماکروفاژ مشـــتق شده از مونوسیت و ســـلول‌های عضلانی صاف از طریق چندین رسپتور شکارگر مثـــل SR-BI, CD36, SR-AI/II جـــذب می‌شـــود و LOX-1 و باعث تشکیل سلول‌های کفی می‌شود (۱ و ۶).

❑ LOX-1 و پایداری پلاک

شـــواهد نشـــان دهنده دخالـــت LOX-1 در بی ثباتی پلاک‌هـــای آترواســـکلروتیک اســـت. بـــه طور مشـــخص، LOX-1 پایـــداری پـــلاک را از طریق اثرگذاشـــتن روی بیان/ فعالیـــت ماتریکس متالوپروتئینـــاز MMP، آپوپتوز ســـلول‌های عضله صـــاف و محتوای کلاژنـــی درون پلاک

7- Caspase-9
8- Caspase-3
9-inhibitory apoptotic protein-1

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

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

انکوبه کــردن ســلول‌های اندوتلیــال آئورت انســانی با ox-LDL بیــان LOX-1 را افزایــش می‌دهــد و تولیــد MMP-9 را تقویت می‌کند. با این حال، درمان با آنتی‌بادی ضد LOX-1 یا با آنتی اکسیدان ها 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 ســلول‌های عضله صاف در کلاهک فیبروزی در بی‌ثبات سازی پلاک آترواسکلروتیک 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 آنتی بادی‌های مونوکلونال آنتی LOX-1 قابل پیشگیری است.

ox-LDL باعــث تنظیم افزایشــی بیــان LOX-1 از طریــق فسفریلاســیون ERK[10] در ســلول‌های عضلانی صاف می‌شــود و خنثی ســازی آنتی بادی مونوکلونال ضد LOX-1، ox-LDL جــذب شــده ســلولی از طریــق LOX-1 را مســدود می‌کنــد و جلوی آپوپتوز ناشــی از ox-LDL را می‌گیرد.

ox-LDL، آپوپتــوز ســلول‌های عضلانی صــاف را در روش وابسته به دوز القاء می‌کند و در غلظت 300µg/ml حداکثر اثر را دارد.

ox-LDL (100µg/ml) تولید ROS را به ســرعت 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 بانــد شــده بــه پلاکت‌ها می‌تواند توســط آنتی‌بادی ضد LOX-1 مهار شود. علاوه بر این، LOX-1 در محل ترومبوز داخل پلاک آترواسکلروتیک بیماران مبتلا به آنژین صدری ناپایدار تجمع می‌یابد.

حضــور LOX-1 روی پلاکت‌های فعال شــده نشــان می‌دهــد که ممکن اســت LOX-1 در تشــکیل ترومبوز دخالت داشته باشد.

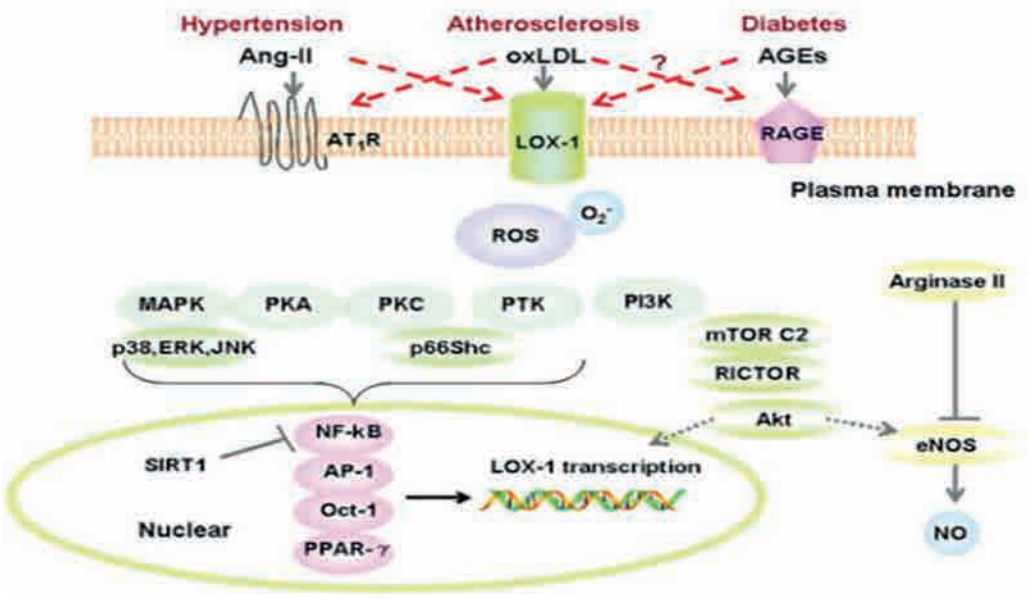
❑ مسیر سیگنالینگ LOX-1

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 تشــکیل پراکســی نیتریت سمی می‌شود (ONOO) اما باعث تنظیم کاهشــی 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-آرژینین 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، PTK، PKCو P66Shc. این مســیرها مســیر NF-kB حساس به ردوکس را فعال می‌کند، اتصال NF-kB به پروموتور LOX-1 را افزایش می‌دهد و بیان LOX-1 را در آترواسکلروز هماهنگ‌می‌کند.

از ســوی دیگــر SIRT1، NF-kB را داســتیله می‌کند تــا بیــان LOX-1 را ســرکوب کند. همچنیــن LOX-1 یــک ژن هدف برای فاکتورهای رونویســی دیگر اســت مثل PPAR-γ، Oct-1، AP-1 و AGEs به عنوان لیگاند برای LOX-1 عمل می‌کند و می‌تواند باعث تنظیم افزایشــی بیان LOX-1 از طریق مســیر PI3k/mTORC2/Akt شــود. در پرتــو واکنش متقابل بین AT1R و LOX-1 و بالقوه بین RAGE و LOX-1، LOX-1 ممکــن اســت یک اتصال مکانیکی بین آترواسکلروز، افزایش فشار خون و دیابت فراهم کند.

10- Extra cellular signal regulated kinases

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]



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

❑ 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، بیماری‌های متابولیک و سرطان وجود دارد، یکی از آن‌ها شامل NF-kB هست که یک پروتئین انکوژنیک است که رونویسی چندین ژن التهابی را تنظیم می‌کند(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 می‌رسد که بیشتر در معرض توسعه سرطان هستند که این‌ها به علت همپوشانی مکانیکی در پاتوبیولوژی آتروژنز و تومروژنز است.

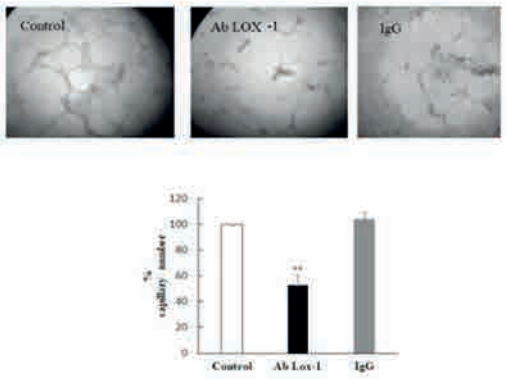
اخیراً نقش اسفنگوزین ۱- فسفات (پیامبر ثانویه فعال زیستی) در آنژیوژنز پر رنگ شده که ناشی از ox-LDL در سلول‌های HMEC-1 و در محیط Invivo در موش است، نشان می‌دهد که آنتی بادی‌های بر علیه اسفنگوزین ۱- فسفات قادر به مسدود کردن اثر آنژیوژنیک ox-LDL هستند (۸ و ۹).

❑ اثر LOX-1 در آنژیوژنز

در تحقیقات invitro توسط سلول‌های اندوتلیال ریز عروقی قلبی انسان (HMVEC-C)[11]، ماتری ژل تشکیل مویرگ را القاء می‌کند در حالی که حضور آنتی بادی LOX-1 این اثر را مهار می‌کند.

11- Human cardiac micro vascular endothelial cells Matrigel

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]



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 (5µg/ml)یا IgG (5µg/ml) است. پایه ماتری ژل BD حاوی TGF-β 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, ILIβ, IL6, IL8) و هیپوکسی (HIFIα, 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-kB 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 می افتد نقش دارند (۸).

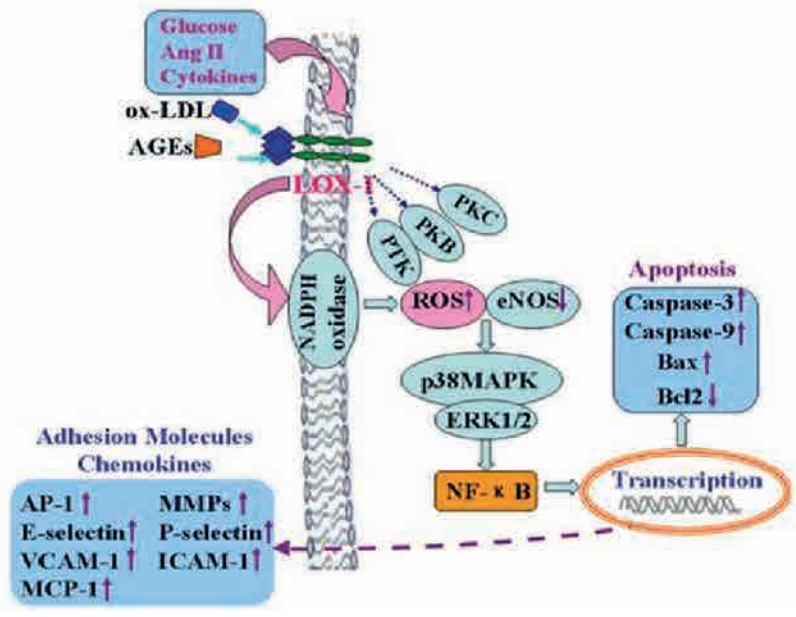
گرچه مطالعاتی که در بالا توضیح دادیم، نیازی به در نظرگیری LOX-1 به عنوان مسئول مستقیم سرطان مثل بعضی از عوامل شیمیایی، فیزیکی یا ژنتیک ندارد، اما نقش آن را در پیشرفت تومور از طریق ترکیبی از مسیرهای مولکولی خاص حمایت می‌کند.

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

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

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

بیان LOX-1 می‌تواند به وسیله سطح بالای گلوکز AngII و سایتوکاین ها تحریک شود، ox-LDL، AGEs متصل به LOX-1، مسیرهای سیگنالینگ داخل سلولی را شروع می‌کنند که شامل فعال سازی NADPH اکسیداز، تولید ROS، مهار eNOS و فعال سازی PTK, PKB, PKC است. متعاقب آن P38 MAPK و ERK1/2 فعال می‌شوند. این ممکن است جلوتر NF-kB را فعال کند که تولید MMP-s، AP-1 و P,E سکلتین ها، VCAM-1, MCP-1 ICAM-1 را تحریک کند. فعال شدن LOX-1 منجر به تغییرات پیش التهابی، اختلال در عملکرد سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های عضله صاف، مهاجرت مونوسیت و نفوذ ماکروفاژ می‌شود. علاوه بر این LOX-1 ممکن است نسبت پروتئین x به Bcl-2 (Bax)/Bcl-2)) را افزایش دهد یا از طریق مسیر کاسپاز ۳ و کاسپاز ۹، آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های عضله صاف را تحریک کند.



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

LOX-1 در انسان‌ها و حیوانات دیابتی تنظیم افزایشی دارد. همان طور که قبلاً اشاره شد، لیگاندهای LOX-1 شامل ox-LDL و AGEs تجمع یافته در بافت‌های عروقی دیابتی است. ox-LDL و AGEs هر دو تشکیل ضایعه آترواسکلروتیک را تسریع می‌کنند 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 شکارگر مولتی لیگاند است که عمدتاً به وسیله ox-LDL در سلول‌های عروقی تنظیم افزایشی دارد. این تنظیم افزایشی توسط آنتی بادی‌های ضد LOX-1 مهار می‌شود.

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 می‌گیرد که در منطق

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

دومین خارج سلولی اتفاق می افتد، 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 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.

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.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]