

PATOFIZIOLOŠKI ZNAČAJ OKSIDATIVNO MODIFIKOVANE LDL ČESTICE

Senada Dimić

Medicinski fakultet u Kragujevcu

PATOPHYSIOLOGICAL SIGNIFICANCE OF OXIDATIVE MODIFICATION OF LOW DENSITY LIPOPROTEINS

Senada Dimic

Faculty of Medicine in Kragujevac

SAŽETAK

Oksidativno modifikovana LDL čestica (Ox-LDL) predstavlja proaterogeni lipoprotein koji se akumulira u zidu krvnog suda i doprinosi patogenezi vaskularne disfunkcije u ranoj fazi razvoja ateroskleroze. Oksidativna modifikacija LDL čestice je proces koji je posredovan slobodnim radikalima i podrazumeva peroksidativnu modifikaciju polinezasićenih masnih kiselina. Ox-LDL ispoljava nekoliko bioloških efekata koji mogu doprineti progresiji aterosklerotske lezije.

Ox-LDL ne prepoznaju LDL-receptori i dolazi do povećanog vezivanja za skavendžer receptore na monocit/makrofagnim ćelijama, što dovodi do nekontrolisanog nagomilavanja holesterola, jer za ovaj put ne postoje autoregulacioni mehanizmi. Preuzimanje Ox-LDL od strane monocit/makrofagnih ćelija i njihovo pretvaranje u penaste ćelije predstavlja inicijalni događaj u procesu aterogeneze. Povećana akumulacija Ox-LDL može izazvati oksidativni stres i penaste ćelije uvesti u ćelijsku smrt, te dovesti do progresije i destabilizacije aterosklerotske lezije. Ox-LDL je hemoatraktant za monocite i T limfocite, takođe inhibiše migraciju monocit/makrofagnih ćelija i na taj način omogućava zadržavanje makrofaga u arterijskom zidu. Takođe, Ox-LDL inhibiše vazodilataciju posredovanu endotelijalnim relaksacionim faktorom. Ox-LDL poseduje sposobnost citotoksičnosti i izazivanja endotelijalne disfunkcije.

Cljučne reči: oksidativno modifikovana LDL čestica, ateroskleroza, makrofagi, penaste ćelije, skavendžer receptori

UVOD

Lipoproteini su veliki molekularni kompleksi lipida i apoproteina (apo), koji u plazmi prenose hidrofobne plazmatske lipide, uglavnom holesterol i trigliceride. Lipoproteini male gustine (LDL) predstavljaju frakciju lipoproteina krvne plazme, specifične gustine 1.019-1.063, molekulske mase $2,3 \times 10^3$ kD, dijametra 20-25nm. U sastav lipidne komponente LDL čestice ulaze slobodan i esterifikovan holesterol (40-50%), triglice-

ABSTRAKT

Oxidized LDL (oxLDL) is a proatherogenic lipoprotein, accumulating in the vascular wall and contributing to the pathogenesis of vascular dysfunction early in the development of atherosclerosis. The oxidation of LDL is a free radical-mediated process involving the peroxidative modification of polyunsaturated fatty acids. The oxidized LDL exerts several biological effects that may contribute to the progression of the atherosclerotic lesion.

The oxidized LDL is no longer recognized by the LDL receptor; instead, it is taken up by the scavenger receptor system on the monocyte/macrophages, which are not regulated by the intracellular cholesterol content. The uptake of oxidized low-density lipoproteins by the macrophages leading to a conversion into foam cells is a seminal event in the atherogenesis. Excessive accumulation of the oxLDL can cause oxidative stress in the foam cells leading to a cell death and the progression and destabilization of the atherosclerotic lesions. The oxidized LDL is a chemoattractant for monocytes and T lymphocytes and also inhibits the macrophage motility, thereby promoting the retention of macrophages in the arterial wall. In addition, the oxLDL inhibits vasodilation mediated by the endothelium-derived relaxation factor. The oxidized LDL is cytotoxic and could promote the endothelial dysfunction.

Key words: oxidized low-density lipoproteins, arteriosclerosis, macrophages, foam cells, scavenger receptors

ridi (5-15%) i fosfolipidi (20-25). Proteinsku komponentu čini samo jedan molekul apoproteina B-100 (apo B-100) (1,2).

LDL čestice sadrže oko 70% celokupnog holesterola prisutnog u krvi (80%-90% je u esterifikovanom obliku) i smatraju se glavnim transporterom holesterola do različitih humanih tkiva. U normalnim okolnostima, oko 80% LDL čestica uklanja se iz cirkulacije posredstvom specifičnih LDL receptora. LDL receptor je protein na površini ćelije preko kojeg se vezuju i interanalizuju lipoproteini koji sadrže apo

B-100. Prisustvo lizina u LDL čestici kritično je za prepoznavanje od strane LDL receptora. Preostalih 20% odstranjuje se iz cirkulacije pomoću alternativnog puta posredstvom "scavenger" ili receptora čistača (SR) (3).

OKSIDATIVNA MODIFIKACIJA LDL ČESTICE

LDL čestice su sklone modifikaciji kao što je oksidacija, glikozilacija i acetilacija, a tako izmenjene vrlo su aterogene. Oksidativna modifikacija LDL čestice uglavnom se odvija u zidu krvnog suda, gde se nalazi veća količina redoks aktivnih metala oslobodjenih iz cirkulišućih antioksidanata u uslovima oksidativnog stresa (4, 5).

Lipidna peroksidacija, kao najizraženiji negativni fenomen u delovanju slobodnih radikala predstavlja jedan autokatalitički, progredijentan i najčešće ireverzibilan proces. Inicijaciju procesa lipidne peroksidacije pokreće bilo koji oksidans sposoban da oduzme atom vodonika iz dvostruke veze nezasićene masne kiseline (4).

Najodgovorniji sistem za oksidativnu modifikaciju LDL čestice je ćelijski lipooksigenazni sistem. Oksidativno modifikovana LDL čestica (Oh-LDL) može nastati i direktnom oksidacijom koja se uglavnom odvija na nezasićenim masnim kiselinama pod uticajem superoksidnog i peroksinitritnog radikala ili transferom već oksidovanih ćelijskih lipida na LDL. Pri tom nastaju lipidni peroksidi koji ulaze u novu lančanu reakciju, kao i konjugovani dieni i produkti oksidacije aldehida. Ovim promenama prethodi "period okleivanja" tj. latentni period u kome se troše antioksidansi u LDL, nakon kojeg oksidacija masnih kiselina može da otpočne. U toku peroksidacije masnih kiselina fosfolipida, triglicerida i holesterola dolazi do razlaganja masno-kiselinskih ostataka i oslobađanja malondialdehida i drugih produkata, ali i lizolecitina koji je hemotoksički agens za monocite i T- limfocite (4, 6, 7).

Oksidativna modifikacija LDL moguća je posredstvom peroksinitrita koji nastaje u reakciji azotmonoksida (NO) i superoksida koji se u povećanoj meri stvaraju u uslovima aktivacije endotela, s obzirom na to da dolazi do indukcije inducibilne NO sintaze i endotelne NADPH oksidaze. Moguće su i druge modifikacije LDL, npr. sa glikozaminoglikanima koji su deo ekstracelularnog matriksa arterijske intime. Hiperglikemija dovodi do neenzimske glikozilacije,

malih, gustih LDL čestica, na apo B-100 lizinskom ostatku, i povećane produkcije reverzibilnih, a potom ireverzibilnih produkata, tzv. glikooksidacione forme LDL (AGE-derivati LDL). AGE-derivati LDL vezivanjem za specifične receptore endotela mogu indukovati generisanje superoksida koji nadalje vrši oksidativnu modifikaciju LDL i potencira endotelno oštećenje. AGE-derivati LDL povećavaju agregaciju trombocita putem stimulacije sekrecije tromboksana A₂ (ThA₂), povećavaju koncentraciju plazminogen-aktivator inhibitora 1 (PAI-1) i inhibiraju fibrinolitičke procese, u većoj meri nego Ox-LDL (4, 8, 9).

Oh-LDL predstavlja modifikovanu formu LDL-a, pri čemu se oksidativna modifikacija odvija putem slobodnih radikala, koje oslobađaju ćelije endotela, u subendotelnom prostoru. Naime, u toku normalne metaboličke aktivnosti dolazi do kontrolisanog stvaranja slobodnih radikala (atomi ili molekuli koji imaju jedan nesparni elektron zbog čega su veoma nestabilni i reaktivni). Kada nastanu metabolički poremećaji, slobodni radikali se nekontrolisano stvaraju i dovode do značajnih oštećenja makromolekula. Slobodni radikali reaguju sa lipidima, proteinima i nukleinskim kiselinama, dovodeći do njihove oksidativne modifikacije. Pri oštećenju lipida slobodnim radikalima kiseonika dolazi do stvaranja lipidnih slobodnih radikala i lipidnih peroksida. Smatra se da je glavni agens oksidacije LDL-a superoksid anjon, pod čijim dejstvom se modifikuje kako lipidna, tako i proteinska komponenta LDL čestice (4, 7).

Oh-LDL se razlikuje od nemodifikovanog LDL po sastavu, strukturi i metaboličkom putu (pre svega katabolizmu). Sadrži veći procenat masnih kiselina i lizofosfatidilholin kao rezultat dejstva fosfolipaze A₂. Oh-LDL se karakteriše reaktivnim aldehydima, smanjenim sadržajem holesterola sa redukovanim brojem reaktivnih amino gupama na apo B-100, povišenim oksisterolima i fragmentacijom apo B-100. Peroksidacija polinezasićenih masnih kiselina dovodi do stvaranja jako reaktivnih aldehida koji deluju citotoksično. Oksidacija apo B-100 dovodi do pojave novih epitopa, što vodi gubljenju antigene tolerancije sa pojavom antitela na modifikovani LDL u intimi arterija. Usled toga dolazi do smanjenog prepoznavanja LDL receptora od strane LDL čestice i njenog povećanog vezivanja za SR. Za ovaj put ne postoje autoregulacioni mehanizmi, pa ćelije koje ga koriste nisu zaštićene od nekontrolisanog nagomilavanja

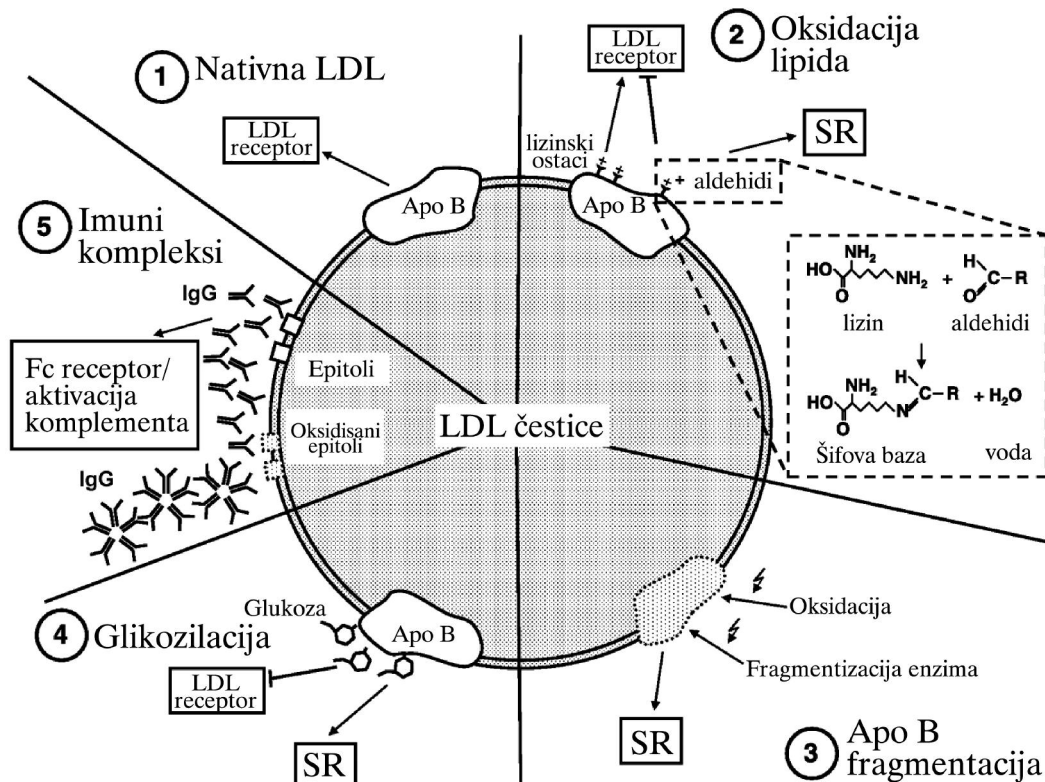
holesterola. U takve ćelije spadaju glatkomišićne ćelije i monocit/makrofagne ćelije. Ove ćelije imaju značajnu ulogu u procesu ateroskleroze jer se transformišu u penaste ćelije (foam cells) prepunjene holesterolom. Ovaj se proces, u većoj meri, dešava u slučajevima kada su LDL receptori primarno insuficijentni (porodična hiperholesterolemija) ili, češće, kada su ćelije izložene većoj ponudi LDL čestica iz plazme (usled ishrane bogate zasićenim masnim kiselinama i holesterolom) (2, 3, 4) (Slika 1).

SR koji vezuju i regulišu otklanjanje Oh-LDL se javljaju u tri izoforme. Skavendžer receptor klase A (SR-A), podstiče stvaranje aterosklerotskih lezija preuzimanjem oh-LDL od strane makrofaga. Ekspresiju SR-A u humanim monocitima indukuje faktor koji stimuliše kolonije granulocita i makrofaga (GM-CSF), a inhibira interferon gama (INF- γ), transformišući faktor rasta beta (TGF- β), faktor tumorske nekroze alfa (TNF- α) i prirodni ligandi za peroksizom proliferator-aktivirajući receptog gama (PPAR- γ), kao što su masne kiseline i derivati prostaglandina D2 i J2. INF- γ i TNF- α povećavaju ekspresiju SR-A u glatkomišićnim ćelijama. Još uvek je nejasan razlog suprotna dejstva ovih citokina na ekspresiju SR-A na nivou makrofaga i glatkomišićnih ćelija (1, 3, 6).

Skavendžer receptor klase B (SR-B), CD36, je membranski glikoprotein koji se nalazi na trombocitima, monocitima, makrofagima, kardiomiocitima, glatkomišićnim ćelijama, endotelnim ćelijama i adipocitima. Afinitet CD36 za oh-LDL je za trećinu veći nego za nativni LDL.

Skavendžer receptor klase D (SR-D), CD68, xumani homolog mišijeg Oh-LDL receptora o makrosialin, je treći skavendžer receptor, a nalazi se samo na makrofagima i dendritima. Utvrđeno je da Oh-LDL indukuje ekspresiju makrosialina i drugih skavendžer receptora, i da pri tom potpuno oksidisani LDL ima veći efekat na ekspresiju nego minimalno oksidisani LDL (6, 10, 11, 12).

Ekspresija skavendžer receptora klase E (SR-E), tj. lecitin-sličnog Oh-LDL receptora (LOX-1) na vaskularnom endotelu indukovana je TNF- α . Preuzimanje oh-LDL putem LOX-1 dovodi do aktivacije endotelnih ćelija i inicijacije endotelne disfunkcije. Superoksidni anjoni, hidrogen peroksid i homocistein takođe povećavaju ekspresiju LOX-1. U novije vreme se govori o ekspresiji LOX-1 i na glatkomišićnim ćelijama i makrofagima. TGF- β je izgleda glavni regulator ekspresije skavendžer receptora (7, 13).



Slika 1. Oksidativna modifikacija LDL čestice

Drugi faktori koji mogu doprineti preuzimanju LDL od strane makrofaga receptorskim ili nereceptorskim mehanizmima podrazumevaju fagocitizu, samoagregaciju LDL, formiranje kompleksa sa proteoglikanima, formiranje imunih kompleksa i degradaciju hidrolitičkim enzimima. Oksidativna modifikacija "zarobljenih" LDL čestica odigrava se u dve faze. Prva (promovišuća faza) dešava se pre mobilizacije monocita, a druga nakon infiltracije monocitima/makrofagima zahvaljujući njihovom velikom oksidativnom kapacitetu. Nativne LDL u subendotelnom prostoru mogu biti oksidisane i rezidentnim vaskularnim ćelijama: glatkomišićnim, endotelnim i monocit/makrofagnim ćelijama (1).

Postoje dva stepena u oksidativnoj modifikaciji LDL čestice. Minimalno oksidisani LDL nastaje kada je samo lipidna komponenta blago oksidovana, za razliku od potpune oksidacije LDL kada dolazi do promena i u strukturi apo B-100, koji se fragmentiše i stvara veće molekulske agregate i postaje elektronegativniji. Modifikacija 5-10% lizinskih ostataka na apo B-100 menja njegovu strukturu i dovodi do uklanjanja LDL čestica preko receptora na makrofagima. Verovatno da u zidu arterija postoji niz ovako izmenjenih formi, i da su minimalno oksidisane LDL čestice prisutne u ranoj fazi ateroskleroze. Ox-LDL obuhvata spektar oksidativno modifikovanih čestica koje se ne razlikuju samo po strukturi, već i funkcionalno. Dokazano je da minimalno modifikovan LDL indukuje ekspresiju tromboplastina u endotelnim ćelijama, a da potpuno oksidisan LDL povećava ekspresiju plazminogen aktivator inhibitora 1 (PAI-1), što stvara uslove za formiranje tromba (1, 3).

Produkti lipidne oksidacije modifikuju mnoge ćelijske aktivnosti. Ox-LDL i monocitni makrofagi produkuju veću količinu superoksidnih anjona i predstavljaju visoko potentne aktivatore azot-oksida (NO). Oksidisane LDL partikule blokiraju oslobađanje NO sintaze iz L-arginina, aktiviraju protein kinazu C i nuklearni faktor (NF-κB), indukuju ekspresiju adhezivnih molekula na endotelu, kao što je vaskularni adhezivni molekul-1 (VCAM-1), citokina i faktora rasta u monocitno-makrofagnim i glatkomišićnim ćelijama. Postoji korelacija između hiperholesterolemije, minimalno oksidisanih LDL čestica i aktivacije NF-κB (14).

Lizofosfatidilholin, za koji se zna da ima potencijalni uticaj na ćelije, se takođe stvara tokom oksidacije i nađen je u aterosklerotskom plaku. Oksidacijom

lecitina u LDL čestici nastaje lizolecitin koji ispoljava hemotaksično svojstvo za cirkulišuće monocite i T-limfocite.

Generalno je mišljenje da se proces oksidativne modifikacije LDL odvija uglavnom u intimi arterija u mikropodručjima koja su odvojena od antioksidanasa. Kod obolelih od dijabetesa oksidativna modifikacija LDL čestica se odvija i u cirkulaciji zbog smanjenja antioksidativnog kapaciteta plazme u uslovima poremećene glikoregulacije (9).

Modifikacija LDL se može odvijati i u uslovima kada LDL dostigne kritičnu koncentraciju pri čemu formira agregate koje preuzimaju makrofagi procesom pinocitoze. Oksidacija se može nastaviti i unutar makrofaga, a produkti oksidacije postaju citotoksični za ove ćelije. Mišljenje, da makrofagi učestvuju u lipidnoj peroksidaciji, zasniva se na nalazu ceroida (pigmenta) u ateroskim plakovima sisara, naročito u odsustvu antioksidanata. Oksidacijom ovog sadržaja, penaste ćelije postaju i citotoksične za okolinu, ubrzavajući na taj način razvoj ateroskleroze.

ULOGA OX-LDL U ATEROGENEZI

Smatra se da proces ateroskleroze započinje aktivacijom ili oštećenjem endotelnih ćelija, pri čemu slobodni radikali kiseonika imaju centralnu ulogu (oksidativni stres). Hiperholesterolemija i poremećaj metabolizma LDL su jedan od značajnih faktora u aktivaciji endotelnih ćelija i inicijaciji endotelne disfunkcije (6).

Mada su rezultati brojnih epidemioloških studija i eksperimenata sa intravenskim davanjem veće količine LDL čestice pokazali da je njihov prolazak kroz endotel moguć i kada je isti potpuno intaktan, proces je mnogo izraženiji kada su u pitanju Ox-LDL čestice. Naravno penetracija LDL-holesterola jeste izraženija, ako se radi o predhodno već oštećenom endotelu zida krvnog suda.

Eksperimentalne studije pokazuju, da nativni LDL postaje aterogen, kada se konvertuje u Ox-LDL koji je nađen u aterosklerotskim lezijama, a nema ga u normalnim arterijama. Ox-LDL može biti ključni antigen koji dovodi do zapaljenja arterijske intime, što je jedna od glavnih karakteristika ateroskleroze. Smatra se da akumulacija, agregacija i oksidativna modifikacija LDL igraju važnu ulogu u aktiviranju zapaljenskih procesa koji podstiču stvaranje aterosklerotskih lezija. Najodgovorniji za aterogenost ox-

LDL čestice su: hemotaksično svojstvo za monocite, inhibicija migracije makrofaga iz zida krvnog suda u cirkulaciju, prihvatanje preko specifičnih receptora i citotoksična svojstva (1).

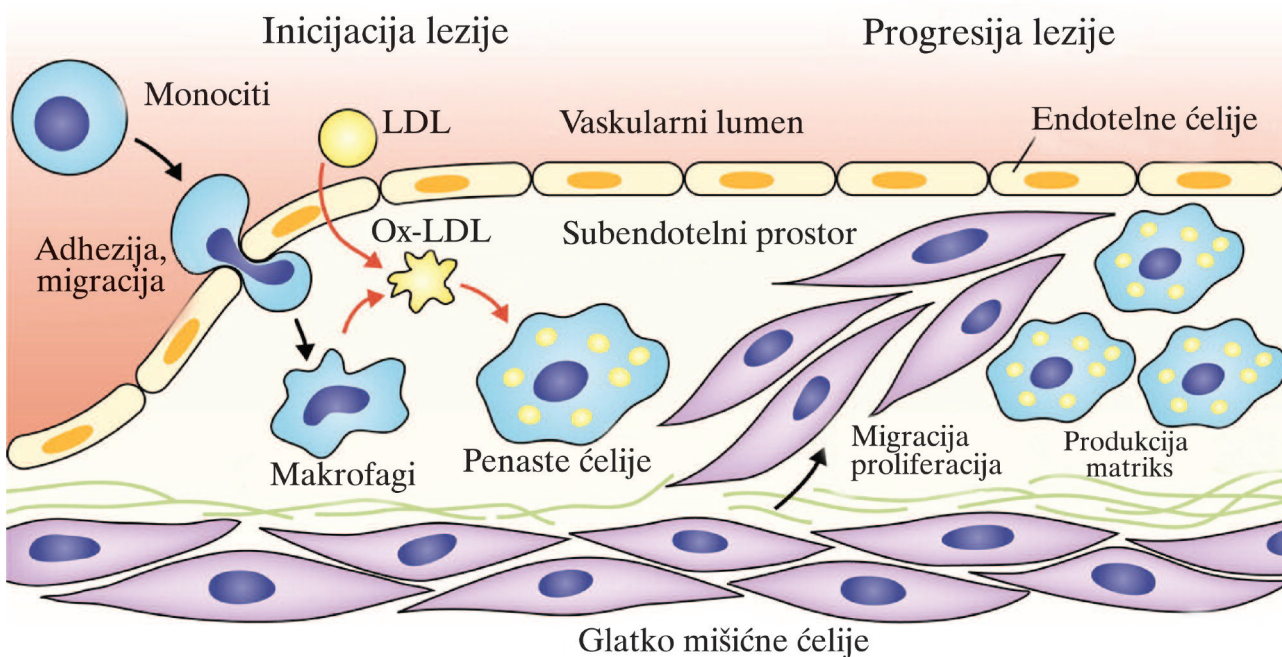
Ox-LDL stimuliše endotelne ćelije da produkuju monocitni hemotaksični faktor, a rezultat ovih dešavanja je nakupljanje monocita u intimi krvnih sudova i njihova diferencijacija u makrofage. Ovi makrofagi luče citokine koji stimulišu endotel na produkciju adhezivnih glikoproteina i pospešuju regrutovanje novih monocita iz cirkulacije (15).

Ox-LDL, zbog prisustva modifikovanog apo B-100, se ne prepoznaje od strane normalnih receptora, već ga prepoznaju sa velikim afinitetom neregularni SR na aktiviranim makrofagima. Nekontrolisano preuzimanje Ox-LDL od strane SR na makrofagima dovodi do njihovog propadanja, pri čemu se od ćelijskog detritusa formira lipidno jezgro ateromatoznog plaka. Makrofagi mogu da sekretuju Ox-LDL i superoksidni anjon, čime postaju citotoksični za okolinu i dodatno oštećuju endotel (16).

Makrofagi u aktiviranom stanju izazivaju smrt endotelnih ćelija procesom apoptoze ili sekrecijom proteolitičkih enzima i luče brojne faktore rasta. Apoptoza u endotelnim i glatkomišićnim ćelijama doprinosi rupturi plaka. Apoptotični efekat Ox-LDL na endotelne ćelije može biti pripisan oksidacionim produktima fosfatidilholina ili oksisterola (8).

S druge strane, promena makrofaga u penaste ćelije omogućava da hemotaksom glatkomišićne ćelije budu privučene iz medije u intimu, gde nastaje njihova deoba, sinteza i sekrecija vezivnotkivnog matriksa, što omogućava razvoj fibroproliferativne lezije. Sva dosadašnja istraživanja pokazala su da je Ox-LDL karakterističan za plak koji zbog svoje aterogenosti direktno utiče na nastanak i razvoj ateroskleroze, dovodeći u početnim fazama do pretvaranja makrofaga u penaste ćelije, a u kasnijim fazama do nestabilnosti i pucanja plaka, koronarne tromboze i infarkta miokarda. Oksidacija LDL utiče i na povećano stvaranje medijatora inflamacije, kao što su: C-reaktivni protein (CRP), interleukin (IL-6) i faktor tumorske nekroze (TNF- α) (15, 17, 18, 19).

Subendotelno nagomilani LDL podležu enzimskoj transformaciji, neoksidativnoj modifikaciji, što uslovljava nastanak produkata koji poseduju veliku sklonost ka vezivanju za CRP. Tako se stvaraju uslovi za aktivaciju komplemента. Degradirani LDL istovremeno postaje ligand za receptore-hvatače makrofaga, i na taj način monociti bivaju privučeni na mesto lezije, proždiru lipoproteine i postupno se pretvaraju u penaste ćelije. Kada LDL depoziti pređu kritičnu granicu, prekomerna aktivacija komplemента i makrofaga stvara uslove za hroničnu inflamaciju (18, 20, 21) (Slika 2).



Slika 2. Inicijacija i progresija aterosklerotske lezije

Nakon prihvatanja Ox-LDL čestica od strane makrofaga, endotelnih i glatkomišićnih ćelija remeti se vazodilatatorni odgovor krvnog suda na fiziološke stimuluse. Produkti oksidacije LDL inhibiraju endotel-zavisnu relaksaciju vaskularnih glatkih mišića indukovanu NO, što je karakteristika aterosklerotskih krvnih sudova. Ox-LDL i monocitni makrofagi proizvode veću količinu superoksidnih anjona i predstavljaju visoko potentne inaktivatore NO. Ox-LDL može da indukuje vazokonstrikciju inhibicijom produkcije NO i stimulacijom ekspresije endotelina (8).

Ox-LDL indukuje migraciju glatkomišićnih ćelija povećavajući ekspresiju trombocitnog faktora rasta (PDGF) u endotelnim ćelijama, glatkomišićnim ćelijama i makrofagama. Ox-LDL takođe stimuliše proliferaciju glatkomišićnih ćelija indukujući ekspresiju osnovnog fibroblastnog faktora rasta (bFGF) u endotelnim i glatkomišićnim ćelijama. Sinergistička interakcija između minimalno Ox-LDL i ThA2 na proliferaciju glatkomišićnih ćelijama je već dokazana (22).

Imuni sistem je rano uključen u inicijaciju ateroskleroze igrajući dominantnu ulogu u razvoju inflamatorne reakcije u plaku. Ox-LDL je visoko imunogen i indukuje formiranje autoantitela na različite specifične neoepitope. Stvaranje imunih kompleksa i njihovo odstranjivanje iz cirkulacije putem receptora na makrofagima doprinosi akumulaciji lipida u njima, formiranju penastih ćelija, povećanju lipidnog jezgra i nestabilnosti aterosklerotskog plaka (23).

Povećanje cirkulišućih markera Ox-LDL ukazuje na nestabilnost aterosklerotske lezije, oksidativni stres i disrupciju plaka. Indirektni (Ox-LDL autoantitela i LDL imunokompleksi) i direktni markeri (Ox-LDL-E06 epitop) oksidacije LDL pokazuju značajan porast kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromima, što nije slučaj kod bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću.

Oksidisani fosfolipidi su značajna komponenta minimalno modifikovanog LDL i imaju prokoagulantna i proinflamatorna dejstva. Ox-LDL stimuliše adheziju i agregaciju trombocita, tako što smanjuje endotelnu produkciju NO, povećava produkciju prostaciklina (PGI₂) i stimuliše sintezu prostaglandina i njegovih prekursora. Ox-LDL menja prokoagulantnu aktivnost endotela indukujući oslobađanje tkivnog faktora (TF) od strane endotelnih i glatkomišićnih ćelija. TF je kofaktor faktora VII koji aktivira faktor IX i X, što za posledicu ima stvaranje trombina (18).

Ox-LDL stimuliše koagulaciju i na taj način, što smanjuje transkripciju trombomodulina, suprimira aktivaciju proteina C i moduliše inhibitorni put TF.

Ox-LDL redukuje fibrinolitičku aktivnost endotela smanjujući sekreciju tkivnog plazminogen aktivatora (tPA) i povećavajući ekspresiju PAI-1. Ox-LDL može da dovede do disrupcije plaka i vaskularnog remodelovanja povećavajući ekspresiju metaloproteinaze 9 (MMP-9) i smanjujući ekspresiju njenog tkivnog inhibitora (7).

Produkti potpune oksidacije LDL, kao što je malondialdehid (MDA-LDL) zajedno sa troponinima su snažni prediktori nestabilnosti i disrupcije plaka u akutnim koronarnim sindromima.

Prema svim saznanjima lipoproteini velike gustine (HDL) imaju kardioprotektivni efekat. Mehanizmi antiaterogene aktivnosti HDL čestice su: reverzni transport holesterola, antiapoptotični, antiinflamatorni, antitrombotski, antiinfektivni i antioksidativni. Svoj kardioprotektivni efekat HDL čestica mehanizmom antioksidativnog potencijala u odnosu na LDL čestice ostvaruje zahvaljujući prisustvu paraoksonaze 1 (PON1), antioksidativnog enzima, koji je vezan za apo-A₁ i apo-J u HDL čestici. HDL prevenira aterosklerozne procese poništavajući stimulatorni efekat ox-LDL na infiltraciju monocita. Tako su ox-LDL i HDL antagonisti u razvoju aterosklerotskih procesa (24).

Interesantan je uticaj regularne i akutne fizičke aktivnosti na ox-LDL. Regularna fizička aktivnost dovodi do opadanja koncentracije Ox-LDL i do porasta antioksidativnih enzima. Akutna fizička aktivnost dovodi do opadanja antioksidativne aktivnosti, povećanja oksidativnog stresa, slobodnih radikala i lipidne peroksidacije (povećava oksidaciju fosfolipida koja indukuje sekreciju proinflamatornih citokina).

OX-LDL I ISHEMIJSKA BOLEST SRCA

S obzirom da je Ox-LDL aterogeni lipoprotein, pronađen prvenstveno kod aterosklerotskih lezija, određivanje Ox-LDL može biti od velikog značaja za rano otkrivanje ateroskleroze. Dokazano je da pacijenti sa oboljenjem koronarnih arterija imaju značajno povećane nivoe Ox-LDL, odnosno da su nivoi Ox-LDL značajno viši kod pacijenata sa stabilnom i nestabilnom anginom pectoris i akutnim infarktom miokarda u odnosu na zdravu populaciju. Ox-LDL je bolji

prognostički marker nego tradicionalni faktori rizika za ishemijsku bolest srca. Prva prospektivna studija Fredriksona i saradnika je pokazala da povećan odnos Ox-LDL i ukupnog holesterola može biti marker povećanog rizika za ishemijsko oboljenje srca (25). Nestabilnost aterosklerotskog plaka u karotidnim i koronarnim arterijama dovodi se u vezu sa povećanim nivoima Ox-LDL (26).

Novija istraživanja nastojala su da dokažu vezu između razvoja rane ateroskleroze (izmerene ultrazvukom karotidnih arterija) i nivoa Ox-LDL. Johannes Hulthe sa saradnicima (27) izvršio je ispitivanje na populaciji klinički zdravih muškaraca srednjih godina, da bi procenio vezu između razvoja rane ateroskleroze izmerene ultrazvukom karotidne i femoralnih arterija i nivoa cirkulišućih Ox-LDL. Dobijeni rezultati su pokazali da postoje povećani nivoi Ox-LDL kod ovih osoba, što ukazuje na ubrzan proces razvoja aterosklerotskog oboljenja. Izgleda verovatno da povećani nivoi Ox-LDL u cirkulaciji odražavaju promet Ox-LDL u novoformiranim povredama ili agresiji na arterijskom stablu (28).

U ranim fazama ateroskleroze Ox-LDL je pronađen i kod povreda arterijskih zidova, gde je direktno uključen u konverziju arterijskih makrofaga u penaste ćelije pune holesterola. Pokazano je da je Ox-LDL nezavisni prediktor budućih koronarnih događaja kod bolesnika sa ishemijskom bolešću srca (29) Ox-LDL inaktivira PON1 preko interakcije između slobodne sulfhidrilne grupe. Danas se smatra da je PON1 genetski faktor rizika za ishemijsku bolest srca (30).

ZAKLJUČAK

LDL čestice imaju značajnu ulogu u aterogenezi od inicijalnih promena pa do nastanka komplikovanih aterosklerotskih lezija. Centralno mesto u inicijaciji endotelne disfunkcije i promeni endotelnih i glatko-mišićnih ćelija zida krvnog suda ima Ox-LDL. Ox-LDL čestice pokazuju posebnu aterogenost i kritičan su faktor u progresiji ateroskleroze.

LITERATURA

1. Gleissner CA, Leitinger N, Ley K. Effects of native and modified low-density lipoproteins on monocyte recruitment in atherosclerosis. *Hypertension* 2007; 50:276-83.

2. Itabe H, Ueda M. Measurement of Plasma Oxidized Low-Density Lipoprotein and its Clinical Implication. *J Atheroscler Thromb* 2007; 14:1-11.
3. Itabe H. Oxidized Low-density Lipoproteins: What Is Understood and What Remains to Be Clarified. *Biol Pharm Bull* 2003; 26:1-9.
4. Lankin VZ, Tikhaze AK, Kapel'ko VI, Shepel'kova GS, Shumaev KB, Panasenko OM, Konovalova GG, Belenkov YN. Mechanisms of oxidative modification of low density lipoproteins under conditions of oxidative and carbonyl stress. *Biochemistry* 2007; 72:1081-1090.
5. Bea F, Hudson FN, Chait A, Kavanagh TJ, Rosenfeld ME. Induction of Glutathione Synthesis in Macrophages by Oxidized Low-Density Lipoproteins Is Mediated by Consensus Antioxidant Response Elements. *Circulation Research* 2003; 92:386.
6. Matsuura E, Lopez LR. Are Oxidized LDL/ β 2-glycoprotein 1 Complexes Pathogenic Antigens in Autoimmune-mediated Atherosclerosis? *Clin Developmental Immunology* 2004; 11:103-111.
7. Mertens A, Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *The FASEB Journal* 2001; 15:2073-2084.
8. Galle J, Hansen-Hagge T, Wanner C, Seibold S. Impact of oxidized low density lipoprotein on vascular cells. *Atherosclerosis* 2006; 185:219-226.
9. Natarajan R, Nadler JL. Lipid Inflammatory Mediators in Diabetic Vascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:1542.
10. Kuliczowska-P aksej J, Bednarek-Tupikowska G, P aksej R, Filus A. Scavenger receptor CD36: its expression, regulation, and role in the pathogenesis of atherosclerosis. Part I. *Postepy Hig Med Dosw* 2006; 60:142-151.
11. Zhang J, Chu W, Crandall I. Lipoprotein binding preference of CD36 is altered by filipin treatment. *Lipids Health Dis.* 2008; 7:23.
12. Park YM, Febbraio M, Silverstein RL. CD36 modulates migration of mouse and human macrophages in response to oxidized LDL and may contribute to macrophage trapping in the arterial intima. *J Clin Invest* 2009; 119:1366-145.
13. Renier G. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1), a relevant target for diabetic vasculopathy? *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2008; 8:203-211.

14. Fenske D, Dersch K, Lux C, Zipse L, Suriyaphol P, Dragneva Y, Han SR, Bhakdi S, Husmann M. Enzymatically hydrolyzed low-density lipoprotein modulates inflammatory responses in endothelial cells. *Thromb Haemost* 2008; 100:1146-1154.
15. Heinecke JW. Lipoprotein oxidation in cardiovascular disease: chief culprit or innocent bystander? *J Exp Med* 2006; 203:813-816.
16. Kobayashi S, Faber N, Ohashi Y, Terashima M, Matsui K, Mori T, Fujita H, Awano K, et al. Interaction of Oxidative Stress and Inflammation Response in Coronary Plaque Instability. Important Role of C-reactive Protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1398.
17. Willerson JT, Ridker PM. Vascular Effects of Statins. Inflammation as a Cardiovascular Risk Factor. *Circulatio* 2004; 109:II-2 - II-10.
18. Stoll G, Bendszus M. Inflammation and Atherosclerosis Novel Insights Into Plaque Formation and Destabilization. *Stroke* 2006; 37:1923.
19. Pihl E, Zilmer K, Kullisaar T, Kairane C, Pulges A, Zilmer M. High-sensitive C-reactive protein level and oxidative stress-related status in former athletes in relation to traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2003; 171:321-326.
20. Paoletti R, Gotto Jr AM, Hajjar DP. Atherosclerosis: Evolving Vascular Biology and Clinical Implications. Inflammation in Atherosclerosis and Implications for Therapy. *Circulation* 2004;109:III-20 - III-26
21. Anand S, Razak F, Yi Q, Davis B, Jacobs R, Vuksan V, Lonn E, Teo K, McQueen M, et al. C-Reactive protein as a Screening Test for cardiovascular Risk in a Multiethnic Population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:1509.
22. Bujo H, Saito Y. Modulation of smooth muscle cell migration by members of the low-density lipoprotein receptor family. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:1246-1252.
23. Asgary S, Saberi SA, Azampanah S. Effect of immunization against ox-LDL with two different antigens on formation and development of atherosclerosis. *Lipids Health Dis* 2007; 6:32.
24. Forti N, Diament J. High-density lipoproteins: metabolic, clinical, epidemiological and therapeutic intervention aspects. *Arq Bras Cardiol* 2006; 87:671-679.
25. Fredrikson GN, Hedblad B, Berglund G, Nilsson J. Plasma oxidized LDL: a predictor for acute myocardial infarction? *J Intern Med* 2003; 253:425-429.
26. Holveot P, Harris T, Tracy R, Verhamme P, Newman A, Rubin S, Simonsick E, Colbert L, Kritchevsky B. Association of High Coronary Heart Disease Risk Status With Circulating Oxidized LDL in the Well-Functioning Elderly. Findings From the Health, Aging, and Body Composition Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1444.
27. Hulthe J, Fagerberg B. Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1162-1167.
28. Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL. Established and Emerging Plasma Biomarkers in the Prediction of First Atherothrombotic Events. *Circulation* 2004; 109:IV-6 - IV-19.
29. Shimada K, Mokuno H, Matsunaga E, Miyazaki T, Sumiyoshi K, Miyauchi K, Daida H. Circulating oxidized low-density lipoprotein is an independent predictor for cardiac event in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2004; 174:343-347.
30. Koprassch S, Pietzsch J, Kuhlisch E, Graessler J. Lack of Association between Serum Paraoxonase 1 Activities and Increased Oxidized Low-Density Lipoprotein Levels in Impaired Glucose Tolerance and newly Diagnosed Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88940:1711-1716.