

## OLR1 Geni 3'UTR 188 C>T Polimorfizmi: Koroner Arter Hastalarında Serum Okside LDL Düzeylerine ve Metabolik Parametrelere Etkileri

Fidan MALİKOVA\*, Hülya YILMAZ-AYDOĞAN\*\*, Oğuz ÖZTÜRK\*\*\*, Zehra BUĞRA\*\*\*\*, Özlem KURNAZ-GÖMLEKSİZ\*\*\*\*\*

### Öz

**Amaç:** Ateroskleroz sürecinde endotel hücrelerde enflamatuvar tepkimeleri aktive eden sinyal yollarını uyararak okside LDL, kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli bir patojenik faktör olarak tanımlanmaktadır. Endotel hücrelerinde okside LDL için başlıca reseptör olan okside LDL reseptörü (LOX-1), okside LDL'leri endotel hücrelerinde özgül olarak bağlayabilme, hücre içine alabilme ve degrade edebilme özelliğine sahiptir. Bu çalışmada LOX-1'i kodlayan OLR1 geninde 3'UTR188C>T polimorfizminin koroner arter hastaları ve sağlıklı kontrollerden oluşan çalışma gruplarında serum okside LDL ve lipid düzeylerine etkisinin araştırılarak KAH hastalarında lipid parametrelerle ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya katılan 50 KAH hastası ve 34 sağlıklı kontrolden oluşan gruplarda OLR1 geni 3'UTR188C>T polimorfizminin tespiti için Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve Restriksiyon Fragman Uzunluk Polimorfizmi yöntemleri kullanılmıştır. İstatistiksel analiz SPSS 20.0 ile yapılmıştır.

**Bulgular:** KAH grubunda okside LDL (p<0,001), total-kolesterol (p=0,020), Beden Kütle İndeksi (BKİ) (p=0,015), sistolik (p<0,001) ve diastolik (p=0,002) kan basıncı değerleri ve sigara kullanım sıklığı (p=0,002) sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek ve serum HDL-K düzeyi düşük gözlenmiştir (p<0,001). OLR1 3'UTR188C>T genotipi ve allel dağılımları gruplar arasında benzer bulunmuştur (p>0,05). 188T alleli hem KAH (p<0,001) hem de kontrol (p=0,013) gruplarında yüksek okside LDL düzeyleri ile ilişkili gözlenmiştir. 188TT genotipi taşıyan hastalarda okside LDL (p<0,001), total-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid ve VLDL-kolesterol düzeyleri yüksekti. Benzer şekilde sağlıklı kontrollerde de 188TT genotipi yüksek okside LDL, total ve LDL-kolesterol, trigliserid, VLDL-kolesterol, sistolik kan basıncı ve düşük serum HDL-kolesterol düzeyi ile ilişkilidir.

### Özgün Araştırma Makalesi (Original Research Article)

**Geliş / Received:** 26.05.2022 & **Kabul / Accepted:** 05.01.2023

**DOI:** <https://doi.org/10.38079/igusabder.1119918>

\* Uzman, İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. E-posta: [fidan.malikova17@gmail.com](mailto:fidan.malikova17@gmail.com) [ORCID](https://orcid.org/0000-0002-8349-0900) <https://orcid.org/0000-0002-8349-0900>

\*\* Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul Türkiye. E-posta: [yilmazh@istanbul.edu.tr](mailto:yilmazh@istanbul.edu.tr) [ORCID](https://orcid.org/0000-0002-8837-6664) <https://orcid.org/0000-0002-8837-6664>

\*\*\* Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. E-posta: [oguzozturk@istanbul.edu.tr](mailto:oguzozturk@istanbul.edu.tr) [ORCID](https://orcid.org/0000-0002-2439-9269) <https://orcid.org/0000-0002-2439-9269>

\*\*\*\* Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. E-posta: [zbugra@istanbul.edu.tr](mailto:zbugra@istanbul.edu.tr) [ORCID](https://orcid.org/0000-0002-9904-0146) <https://orcid.org/0000-0002-9904-0146>

\*\*\*\*\* Doç. Dr., Altınbaş Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye ; Doç. Dr., Altınbaş Üniversitesi, Merkez Araştırma Laboratuvarı (MERLAB), İstanbul, Türkiye. E-posta: [ozlem.kurnaz@altinbas.edu.tr](mailto:ozlem.kurnaz@altinbas.edu.tr) [ORCID](https://orcid.org/0000-0001-9827-5253) <https://orcid.org/0000-0001-9827-5253>

**ETİK BİLDİRİM:** Çalışma öncesinde Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun düzenlenen çalışmanın etik onayı İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Araştırma Etik Komitesinden alınmıştır (Karar numarası: 13, Tarih: 05/07/2013).

**Sonuç:** Bulgular *OLR1* 3'UTR 188 C>T polimorfizminin hem proaterojenik bir molekül olan serum okside LDL hem de aterojenik lipid profili lehine etkileriyle KAH gelişimiyle ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Okside LDL, LOX-1, *OLR1*, gen, lipid, koroner arter hastalığı.

### **The 3'UTR 188 C>T Polymorphism of the *OLR1* Gene: Effects in Serum Oxidized LDL Levels and Metabolic Parameters in Patients with Coronary Artery Disease**

#### **Abstract**

**Aim:** Oxidized LDL, which stimulates signaling pathways that activate inflammatory reactions in endothelial cells during atherosclerosis, is defined as an important pathogenic factor in the development of cardiovascular diseases. The oxidized LDL receptor (LOX-1), which is the main receptor for oxidized LDL in endothelial cells, has the ability to specifically bind, internalize and degrade oxidized LDLs in endothelial cells. In this study, it was aimed to investigate the effect of 3'UTR188C>T polymorphism in the *OLR1* gene encoding LOX-1 on serum oxidized LDL and lipid levels in the study groups consisting of coronary artery disease (CAD) patients and healthy controls, and to determine its relationship with lipid parameters in patients with CAD.

**Methods:** Polymerase Chain Reaction and Restriction Fragment Length Polymorphism methods were used to detect the *OLR1* gene 3'UTR188C>T polymorphism in groups of 50 CAD patients and 34 healthy controls. Statistical analyzes were performed with SPSS 20.0.

**Results:** In the CAD group, oxidized LDL ( $p<0.001$ ), total-cholesterol ( $p=0.020$ ), Body Mass Indeks (BMI) ( $p=0.015$ ), systolic ( $p<0.001$ ) and diastolic ( $p=0.002$ ) blood pressure levels and smoking frequency ( $p=0.002$ ) were higher, and serum HDL-C levels ( $p<0.001$ ) were lower compared to healthy controls. *OLR1* 3'UTR188C>T genotype and allele distributions were found to be similar between the groups ( $p>0.05$ ). The 188T allele was associated with higher oxidized LDL levels in both CAD ( $p<0.001$ ) and control ( $p=0.013$ ) groups. Patients with the 188TT genotype had high oxidized LDL ( $p<0.001$ ), total cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride, and VLDL-cholesterol levels. Similarly, in healthy controls, the 188TT genotype was associated with high oxidized LDL, total- and LDL-cholesterol, triglyceride, VLDL-cholesterol, systolic blood pressure, and low serum HDL-cholesterol.

**Conclusion:** Our findings indicate that the *OLR1* 3'UTR188C>T polymorphism may be associated with the development of CAD with its effects in favor of both serum oxidized LDL, which is a proatherogenic molecule, and an atherogenic lipid profile.

**Keywords:** Oxidized LDL, LOX-1, *OLR1*, gene, lipid, coronary artery disease.

#### **Giriş**

Ateroskleroz, orta ve büyük arterlerin duvarlarında lipid ve inflamatuvar hücre birikimleri ile karakterize olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin oksidanların lehine bozulması, oksidatif stresin artışıyla sonuçlanmaktadır. Oksidatif stres aterojenezin başlangıcında ortaya çıkan ve bu nedenle aterosklerozun en erken göstergesi olarak kabul edilen "endotel disfonksiyonu"nda

önemli rol oynamaktadır. Ayrıca hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı ve dislipidemi gibi kardiyovasküler risk etmenler de damar duvarında ROS üretiminin artışı ile ilişkilidir<sup>1</sup>. ROS türlerinin artışı sonucu düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) modifiye olarak okside LDL'ye dönüşmekte ve aterosklerotik özellik kazanmaktadır<sup>2,3</sup>.

Okside LDL, peroksidleri veya peroksidlerin degrade olmuş ürünlerini içeren LDL türevi partiküller olarak tanımlanır<sup>4</sup>. Bir inflamasyon ürünü olan okside LDL aynı zamanda proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin güçlü bir aktivatörü olarak kendisi de inflamasyonda rol oynar. Okside LDL endotel, trombositler, makrofajlar, fibroblastlar ve düz kas hücreleri gibi hücrelerin membran proteini olan lektin benzeri okside LDL reseptörü-1 (LOX-1)'e bağlanarak hücreler üzerindeki etkilerini gösterir<sup>5</sup>. Okside LDL endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunun indüklenmesine, makrofaj proliferasyonuna, kollajen oluşumuna, düz kas hücre göçü ve trombosit aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu yolla makrofajların ve vasküler düz kas hücrelerinin köpük hücrelerine dönüşümüne de katkıda bulunmaktadır. LOX-1'in sadece okside-LDL'nin bağlanması ve internalizasyonu değil endotel disfonksiyonu ve apoptozda da rol oynadığı gösterilmiştir. Endotel hücrelerinde redoksa duyarlı bir sitoplazmik adaptör protein olan TRAF3IP2 aracılığıyla NF- $\kappa$ B ve AP-1 yollarının aktivasyonuna yol açarak endotel hücre ölümünü indüklemektedir<sup>6</sup>. Yüksek okside LDL düzeyinin Bax/Bcl-2 yolağını aktive ederek düz kas hücrelerinin de apoptozunu teşvik ettiği bildirilmiştir<sup>7,8</sup>. Okside LDL özellikle konstitutif endotel nitrik oksit sentetaz (eNOS) ekspresyonunu inhibe ederek ve düz kas hücreleri ve makrofajlarda ROS oluşumuna katkıda bulunarak aterosklerozda önemli rol oynamaktadır. LOX-1 dışında, CD-36 ve SR-A gibi çöpçü reseptörlerin (SR) de okside LDL'nin hücre içine alınmasına ve ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunduğu bilinmektedir<sup>9</sup>.

LOX-1'in en güçlü aktivatörü okside LDL'dir. Okside LDL'nin LOX-1'e bağlanması ile aktive olan NF- $\kappa$ B, LOX-1'in 5' ucunda yer alan "shear stres yanıt elemanı bağlanma bölgesi"ne bağlanarak LOX-1'in ekspresyonunda artışa neden olmaktadır. Okside LDL'nin LOX-1'e bağlanması ayrıca vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi adezyon moleküllerinin ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) dahil sitokinlerin ekspresyonunun artışıyla sonuçlanmaktadır<sup>10</sup>. Bu pro-inflamatuvar moleküllerin kendileri de endotel hücrelerinde LOX-1 ekspresyonunun artmasına neden olur ki bu durum okside LDL, LOX-1 ve NF- $\kappa$ B arasında bir döngü ile sonuçlanır<sup>11</sup>. LOX-1 aktivasyonu oksidatif stresi artırarak daha fazla okside LDL oluşumuna neden olur ve döngü bu yolla kendi kendini güçlendirir<sup>12</sup>.

LOX-1 reseptörünün okside LDL'nin dışında da ligandları mevcuttur. İnterferon-gama (IFN- $\gamma$ ), Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), lizofosfatidilkolin, gliko-oksidize LDL ve ROS ürünleri de LOX-1 ekspresyonunu indüklemektedir<sup>13-16</sup>. İn vivo çalışmalarda Anjiyotensin II gibi mediatörler, sitokinler, shear stres, ileri glikasyon son ürünleri, diyabet, obezite, iskemi reperfüzyon hasarı kalp yetmezliği, hipertansiyon, dislipidemi ve hatta psikolojik stresin LOX-1 ekspresyonunda artışa

neden olduğu gösterilmiştir<sup>12,17-20</sup>. İnflamatuar durumlarda da LOX-1 geninin transkripsiyon ve translasyonunun upregüle olduğu gösterilmiştir<sup>12</sup>.

İnsan lektin benzeri okside LDL reseptörü-1 (LOX-1) 237 aminoasit içeren, C tipi lektin ailesine ait 50-kDa'luk bir transmembran glikoproteinidir. LOX-1 proteininin 26 aminoasitlik hidrofobik bir bölge ile ayrılmış her ikisi de hidrofilik karakterde olan kısa intrasellüler N-terminal domen ve uzun ekstrasellüler C-terminal domenden oluştuğu gösterilmiştir<sup>13,14,16</sup>. Ayrıca lektin homoloğu bölgede üç disülfid bağından oluşan altı sistein tekrarları tanımlanmıştır<sup>16</sup>. Ligand bağlama bölgesi lektin domeninin boyun parçasında yer almaktadır<sup>13,14,16,21</sup>. İnsan LOX-1 proteini, 12. Kromozomun C-tipi lektin gen klasterinde yer alan Okside LDL Reseptör-1 geni (*OLR1*) tarafından kodlanır<sup>10</sup>. *OLR1* geninde 4. ve 5. intronlar ile 3'UTR bölgesinde genetik polimorfizmler tanımlanmıştır. Bunlar arasında son yıllarda 167. pozisyondaki lizin → aspartat (K167N) dönüşümüne neden olan 501 G>C transversiyonu, 3'UTR 188 C>T, IVS4-14 A>G ve IVS4-73 C>T polimorfizmlerinin kardiyovasküler hastalıklarda risk ve metabolik etkileri çok sayıda çalışmada araştırılmıştır<sup>2,22-31</sup>. Bunlardan LOX-1 proteininde 167. amino asit kalıntısı, ligand bağlama alanı olan C-terminal lektin alanında bulunur. Ligand bağlanmasının güçlü olması için lektin alanındaki bazik kalıntılar, önemlidir. Bu nedenle bu kalıntıların değişimi okside LDL'nin reseptöre bağlanması ve böylece hücre içine alınmasının azalmasıyla sonuçlanabilir<sup>29</sup>. Bu pozisyonda yerleşik K167N polimorfizminin koroner kalp hastalıklarında gösterilen etkisi<sup>23-26,29</sup> bu görüşü doğrulamaktadır.

*OLR1* geninde en yaygın araştırılan diğer polimorfizm olan 3'UTR 188 C>T varyantının gen seviyesinde transkripsiyon üzerinde etkilere sahip olabileceği ve varsayılan bir düzenleyici elemanın ekzon eklemesini veya bağlanma afinitesini etkileyebileceği bildirilmiştir<sup>2</sup>. Gerçekte bu varyasyonunun nükleer NF-κB proteininin bağlanmasını etkilediği ve polimorfik alelin artmış KAH riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>2,23,24,27,30</sup>. Ancak bu polimorfizmin okside LDL düzeylerine etkisi sınırlı sayıda çalışmada araştırılmıştır<sup>2</sup>. Bu çalışma ile koroner arter hastaları ve sağlıklı kontrolden oluşan çalışma gruplarında *OLR1* 3'UTR 188 C>T polimorfizminin diğer metabolik parametrelerle birlikte serum okside LDL düzeylerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'nde takip edilen koroner anjiyografi yapılarak koroner arter hastalığı tanısı konmuş 50 hasta ile 34 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Kontrol grubuna hiperlipidemi, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, diabetes mellitus gibi herhangi bir metabolik hastalık ve ailede koroner arter hastalığı hikayesi olmayan 34 sağlıklı birey dahil edilmiştir.

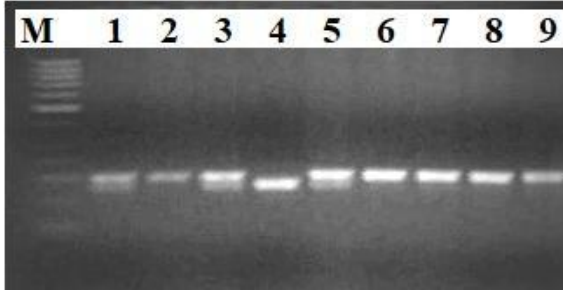
Başvuru esnasında hastaların klinik ve demografik bilgileri kaydedilmiştir. Çalışma öncesinde Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun düzenlenen çalışmanın etik onayı İstanbul Üniversitesi,

İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Araştırma Etik Komitesi'nden alınmıştır (Etik kurulu karar numarası: 13 (Tarih: 05/07/2013). Hastalar çalışmanın amacı konusunda bilgilendirilerek tüm katılımcılardan onam formu alınmıştır.

### **DNA İzolasyonu ve *OLR1* Geni 3'UTR Yerleşimli 188 C>T (rs1050283) Polimorfizminin PZR Yöntemi ile Analizi**

Hasta ve kontrol örneklerinden steril EDTA'lı tüplere alınan periferik venöz kan örneklerinden DNA izolasyon kiti (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Almanya) kullanılarak genomik DNA elde edilmiştir. *OLR1* 3'UTR C>T polimorfizmi daha önce tanımlanan<sup>22</sup> Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve Restriksiyon Fragman Uzunluk Polimorfizmi (PZR-RFUP) metodu kullanılarak tespit edilmiştir (Şekil 1).

**Şekil 1.** 3'UTR primerleriyle çoğaltılan PZR ürünlerinin RsaI enzim kesimi sonucunda %3'lük Nusieve agaroz jeldeki görüntüsü. M: Marker (50 bç DNA marker, MBI Fermentas); 1., 3., 5. Kuyu: C/T (207 ve 184 bç); 2.,6.,7.,8.,9. Kuyu T/T (207 bç); 4. kuyu 188 C/C, (184 bç)



### **Lipid Profili ve Okside LDL Ölçümü**

Serum total-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri enzimatik olarak ölçülmüştür. LDL-C konsantrasyonları Friedewald formülü kullanılarak hesaplandı. Okside LDL seviyeleri, ticari olarak temin edilebilen bir kit (OLAB, Biomedica) kullanılarak Elisa yöntemiyle ölçülmüştür.

### **İstatistiksel Analiz**

Tüm istatistiksel analizler, SPSS programı kullanılarak yapılmıştır (versiyon 20.0 SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.). Sürekli değişkenler, normal dağılımda ise Student t testi ve normal dağılımdan sapma durumunda parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanılarak gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Nominal kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması Ki-kare testi ile, Ki-kare testi sonucunda elde edilen sıklığın 5'ten küçük olduğu durumda ise Fisher Exact test ile hesaplanmıştır. Genotip ve allel sıklığının karşılaştırılmasında, Hardy-Weinberg dengesine uyumun belirlenmesinde Ki-kare testi kullanılmıştır. Allel sıklığı, gen sayma yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak  $p < 0,05$  kabul edilmiştir. Gruplar arası risk etkeninin saptanması için, göreceli risk (odds ratio, OR) ve % 95 güven aralığı (% 95 GA) bulundu. Korelasyon analizlerinde nonparametrik Spearman's testleri kullanılmıştır.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen koroner arter hasta ve kontrol grubuna ait özellikler Tablo 1'de verilmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması ve cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). KAH hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, okside LDL düzeyleri ( $p<0,001$ ), Beden Kütle İndeksi (BKİ) ( $p=0,015$ ), total-kolesterol ( $p=0,020$ ) sistolik ( $p<0,001$ ) ve diastolik ( $p=0,002$ ) kan basınçları ve sigara kullanım oranı ( $p=0,002$ ) yüksek iken serum HDL-kolesterol (HDL-K) düzeyi düşük bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Çalışma gruplarının karakteristikleri

| Parametre                  | Gruplar        |               | p değeri     |
|----------------------------|----------------|---------------|--------------|
|                            | Kontrol (n=34) | KAH (n=50)    |              |
| Yaş (yıl)                  | 54,65 ±7,63    | 55,88±9,64    | 0,534        |
| Cinsiyet (Kadın/Erkek) (n) | 18/16          | 16/34         | 0,055        |
| BKİ (kg/m <sup>2</sup> )   | 24,65±2,48     | 26,08±2,70    | <b>0,015</b> |
| Okside LDL                 | 210,59±69,91   | 321,20±200,08 | <b>0,001</b> |
| Total-K (mmol/L)           | 190,74±54,55   | 219,28±53,88  | <b>0,020</b> |
| TG (mmol/L)                | 134,65±47,20   | 144,42±60,43  | 0,430        |
| HDL-K(mmol/L)              | 47,03±9,66     | 36,58±6,22    | <b>0,001</b> |
| LDL-K(mmol/L)              | 116,38±51,23   | 153,94±47,49  | 0,001        |
| VLDL-K(mmol/L)             | 27,09±9,49     | 27,36±12,61   | 0,915        |
| SKB (mmHg)                 | 116,76±8,06    | 132,20±19,54  | <b>0,001</b> |
| DKB (mmHg)                 | 69,12±8,30     | 76,70±13,23   | <b>0,002</b> |
| Sigara Kullanımı (n (%))   | 10 (%38,8)     | 32 (%64,0)    | <b>0,002</b> |
| Alkol kullanımı (n (%))    | 5 (%14,7)      | 18 (%36,0)    | 0,032        |
| Aile KAH hikayesi (n (%))  | 9 (%27,3)      | 22 (%44,0)    | 0,123        |
| Tip 2 Diabetes (n (%))     | -              | 12 (%24,0)    |              |

Tablodaki yaş, serum lipid, BKİ ve kan basınçları değerleri X+SD olarak verilmiştir. Gruplararası önemlilik derecesi student's t testi ile incelenmiştir. BKİ: Vücut kitle indeksi, Total-K: total-kolesterol, TG: Triglicerid, HDL-K: HDL-kolesterol, LDL-K:LDL-kolesterol, VLDL-K:VLDL-kolesterol, KAH: koroner arter hastalığı, n: örnek sayısı.

Kontrol ve koroner arter hasta gruplarında Kikare testi ile yapılan istatistik analizde, *OLR1* 3'UTR 188 C>T polimorfizmi genotip ve allel dağılımları çalışma gruplarında benzer ve Hardy Weinberg dengesine (HWE) uyumlu bulunmuştur ( $p>0,05$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** *OLR1* 3'UTR 188 C>T gen polimorfizminin çalışma gruplarında dağılımı

| 3'UTR 188CT Genotipleri | Çalışma Grupları |              |
|-------------------------|------------------|--------------|
|                         | Kontrol (n=34)   | Hasta (n=50) |
| TT                      | 7 (%20,6)        | 15 (%30,0)   |
| CC                      | 7 (%20,6)        | 15 (%30,0)   |
| CT                      | 20 (%58,8)       | 20 (%40,0)   |
| HWE                     | $p>0,05$         | $p>0,05$     |
| 3'UTR 188CT Allelleri   |                  |              |
| T                       | 34 (%50,0)       | 50 (%50,0)   |
| C                       | 34 (%50,0)       | 50(%50,0)    |

Tablodaki değerler n, % olarak verilmiştir, istatistik Ki-kare testi ile yapılmıştır. HWE: Hardy Weinberg dengesi, n: örnek sayısı.

KAH grubunda, TT genotipi taşıyan hastalarda CC ve CT genotipi taşıyanlara göre okside LDL düzeyleri (sırasıyla  $p=0,001$  ve  $p=0,007$ ) yüksektir. Ayrıca CT genotipi de CC genotipine göre yüksek okside LDL-kolesterol düzeyleri ile ilişkilidir ( $p=0,028$ ). TT genotipi CC ve CT genotiplerine göre artmış total-kolesterol düzeyleri (sırasıyla  $p=0,002$  ve  $p=0,011$ ) ve LDL-kolesterol düzeyleri (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p=0,032$ ) ile ilişkili bulundu. TT genotipli bireylerde CT genotipine sahip olanlara göre trigliserid ve VLDL-kolesterol düzeyleri de yüksektir (sırasıyla  $p=0,048$  ve  $p=0,041$ ) (Tablo 3).

Kontrol grubunda da 3'UTR188C>T genotiplerinin metabolik parametreler üzerinde önemli etkileri gözlenmiştir. Hasta grubuna benzer şekilde TT genotipine sahip bireylerde CC ve CT genotiplilere göre okside-LDL (sırasıyla  $p=0,005$  ve  $p=0,034$ ), trigliserid (sırasıyla  $p=0,001$  ve  $p=0,002$ ) ve VLDL-kolesterol (sırasıyla  $p=0,002$  ve  $p=0,003$ ) düzeyleri yüksektir. TT genotipi CC genotipine göre yüksek total-kolesterol ( $p=0,029$ ) ve LDL-kolesterol ( $p=0,044$ ) ve sistolik kan basıncı ( $p=0,048$ ) düzeyleriyle ve CT genotipine göre düşük serum HDL-kolesterol düzeyi ile ( $p=0,014$ ) ilişkili bulunmuştur (Tablo 3).

**Tablo 3.** *OLR1* 3'UTR 188 C>T genotiplerinin çalışma gruplarında biyokimyasal ve klinik parametreler üzerine etkisi

| KAH GRUBU                     | <i>OLR1</i> 3'UTR 188 C>T Genotipleri |              |              |              |              |              |
|-------------------------------|---------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                               | CC                                    | TT           | CT           | P1           | P2           | P3           |
| <b>Okside LDL (mU/ml)</b>     | 180,67±36,12                          | 474,0±65,58  | 312,0±18,94  | <b>0,001</b> | <b>0,007</b> | <b>0,026</b> |
| <b>Total-K (mg/dL)</b>        | 195,33±53,14                          | 255,00±54,01 | 210,45±41,39 | <b>0,002</b> | <b>0,011</b> | 0,371        |
| <b>TG (mg/dL)</b>             | 156,20±15,55                          | 162,60±63,38 | 121,95±51,92 | 0,766        | <b>0,048</b> | 0,094        |
| <b>HDL-K (mg/dL)</b>          | 38,60±8,07                            | 36,20±5,03   | 35,35±5,30   | 0,294        | 0,689        | 0,131        |
| <b>LDL -K (mg/dL)</b>         | 129,20±43,03                          | 183,20±49,37 | 150,55±38,55 | <b>0,001</b> | <b>0,032</b> | 0,156        |
| <b>VLDL -K (mg/dL)</b>        | 27,87±13,55                           | 32,20±13,89  | 23,35±9,85   | 0,340        | <b>0,041</b> | 0,288        |
| <b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 26,10±2,30                            | 26,27±3,09   | 25,93±2,72   | 0,868        | 0,715        | 0,851        |
| <b>SKB (mmHg)</b>             | 136,00±26,40                          | 136,00±16,92 | 126,50±14,24 | 0,990        | 0,158        | 0,158        |
| <b>DKB (mmHg)</b>             | 79,33±12,80                           | 78,00±16,56  | 73,75±10,62  | 0,784        | 0,353        | 0,224        |
| <b>KONTROL GRUBU</b>          |                                       |              |              |              |              |              |
| <b>Okside LDL (mU/ml)</b>     | 165,71±69,91                          | 267,86±75,55 | 206,25±56,33 | <b>0,005</b> | <b>0,034</b> | 0,154        |
| <b>Total-K (mg/dL)</b>        | 155,29±21,09                          | 218,71±89,62 | 193,35±41,63 | <b>0,029</b> | 0,275        | 0,106        |
| <b>TG (mg/dL)</b>             | 103,86±39,19                          | 185,14±54,31 | 127,75±33,39 | <b>0,001</b> | <b>0,002</b> | 0,177        |
| <b>HDL-K (mg/dL)</b>          | 48,00±6,71                            | 39,14±14,52  | 49,45±7,20   | 0,076        | <b>0,014</b> | 0,717        |
| <b>LDL -K (mg/dL)</b>         | 86,29±30,32                           | 141,86±78,26 | 118,00±41,93 | <b>0,044</b> | 0,280        | 0,154        |
| <b>VLDL -K (mg/dL)</b>        | 22,00±9,00                            | 37,00±10,95  | 25,40±6,66   | <b>0,002</b> | <b>0,003</b> | 0,348        |
| <b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 24,39±2,03                            | 24,47±2,40   | 24,80±2,74   | 0,951        | 0,770        | 0,714        |
| <b>SKB (mmHg)</b>             | 112,86±7,56                           | 121,43±3,78  | 116,50±8,75  | <b>0,048</b> | 0,160        | 0,295        |
| <b>DKB (mmHg)</b>             | 64,29±9,76                            | 72,86±7,56   | 69,50±7,59   | 0,055        | 0,350        | 0,150        |

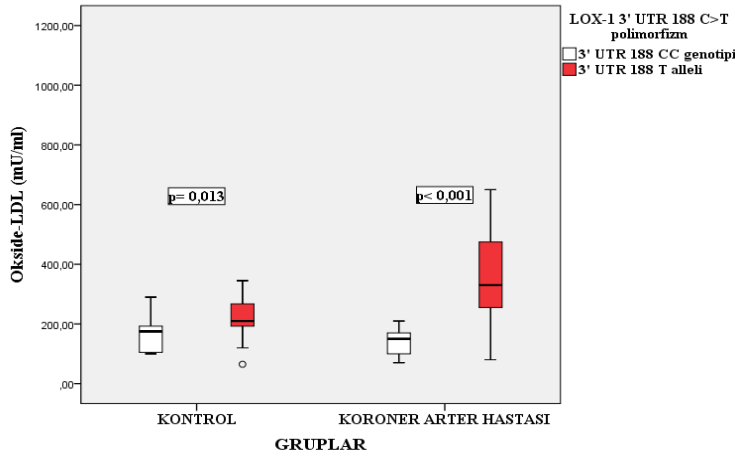
Tablodaki değerler X±SD olarak verilmiştir, istatistik tek yönlü-Anova student's t testi ile yapılmıştır. n: örnek sayısı, VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı, Total-K: Total kolesterol, TG: Trigliserid, HDL-K : HDL-kolesterol, LDL-K: LDL-kolesterol, VLDL-K: VLDL-kolesterol. P1: TT genotipi vs. CC genotipi; P2: TT genotipi vs. CT genotipi ;P3: CC genotipi vs. CT genotipi



Çalışma gruplarında 3'UTR188T allelinin (TT ve CT genotipleri) okside-LDL düzeylerine etkisi incelendiğinde (Şekil 2), hem hasta hem de kontrol gruplarında T alleli taşıyanlarda CC genotipine kıyasla okside LDL düzeyleri yüksek gözlenmiştir (sırasıyla  $p < 0,001$  ve  $p = 0,013$ ).

Korelasyon analizlerinde Spearman's nonparametrik testi, KAH grubunda serum okside-LDL ile total-kolesterol ( $r = 0,304$ ,  $p = 0,032$ ) ve LDL-kolesterol ( $r = 0,337$ ,  $p = 0,017$ ) düzeyleri arasında pozitif korelasyon gösterdi, ancak kontrol grubunda benzer korelasyon tespit edilmemiştir.

**Şekil 2.** Çalışma gruplarında *OLR1* 3'UTR 188 T allelinin okside LDL düzeylerine etkisi



## Tartışma

Koroner kalp hastalığı (KAH) önemli farmasötik ve teknolojik gelişmelere rağmen dünya çapında önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir<sup>32</sup>. Okside LDL'nin, kardiyovasküler olayların patofizyolojisinde ortak payda olan aterosklerotik kaskadın merkezinde olduğu kabul edilmektedir. Çok sayıda çalışma, yüksek serum okside LDL düzeylerinin gelecek kardiyovasküler hastalık gelişiminin öngörüsü için önemli bir belirteç ve genel olarak kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir<sup>3,9,13,14,16,17,21</sup>.

Oksidatif hasara karşı son derece hassas olan LDL partikülleri bünyesindeki hem lipidler hem de proteinler oksitlenebilmektedir. İntimal arter tabakasını geçen LDL'nin translasyon sonrası oksidatif modifikasyonu ile oluşturulan okside LDL, LDL apoproteini Apolipoprotein B'ye malondialdehit (MDA) gibi aldehit eklenmesi dahil olmak üzere LDL partikülündeki çok çeşitli oksidatif değişiklikleri yansıtmaktadır. Okside LDL'nin en önemli aterojenik etkisi, doğal LDL'nin hücreler tarafından tanınması ve internalizasyonunu LDL reseptörlerinden çöpçü reseptörler (scavenger receptors, SR'ler) olarak adlandırılan yeni reseptörlere kaydırmasıdır<sup>33</sup>. SR'ler, modifiye olmamış doğal LDL yerine okside LDL'yi tanıyan makrofajlar ve diğer vasküler hücrelerde eksprese edilen hücre yüzeyi reseptörleridir. Ateroskleroz gelişimi lehine SR'lerin en önemli etkileri; LDL-R'nin aksine, yüksek hücre içi kolesterol seviyeleri tarafından aşağı regüle

edilmemeleridir. Bu nedenle SR'ler yoluyla makrofajlar tarafından okside LDL'nin hücre içine alınması kolesterol birikimine ve makrofajların köpük hücrelerine dönüşümüne yol açarak aterosklerotik lezyonların başlangıcını ve gelişimini teşvik etmektedir. Bilinen SR'ler arasında SR-A, CD36, SR-BI, CD68, SR-PSOX ve lektin benzeri oksitlenmiş LDL reseptörü-1 (LOX-1) yer almaktadır<sup>9,34</sup>.

LOX-1 bazal ekspresyonu düşük olmasına karşın oksidasyon ve enflamasyon koşullarında hızlı bir şekilde artmaktadır<sup>13</sup>. Okside LDL'nin LOX-1'e bağlanması ile başlayarak vasküler işlev bozukluğuna ilerleyen süreçte en önemli mekanizma hücrede ROS üretiminin artmasıdır. Diğer önemli mekanizma L-arjinin için eNOS'la yarışan arjinaz II'yi aktive ederek NO oluşumunu aşağı regüle etmesi sonucu NO biyoyararlanımının azalmasıdır. Vasküler hücrelerde ROS düzeyinin artışı MAPK, PKA, PKC, PTK ve PI3K/Akt'ın yer aldığı çok sayıda sinyal yolağını aktivasyonuna ve bu yolların nükleer faktör kappa B (NF-κB) yolağının etkinleştirilmesine neden olur<sup>35</sup>. NF-κB'nin *OLR1* promotoruna bağlanması ile *OLR1* geninin ifadenmesini arttırmaktadır. Endotel hücrelerde NF-κB aktivasyonu ile ayrıca TNF-α, monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), E-selektin ve P-selektinler, vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve intersellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1) gibi pro-enflamatuvar ve adezyon moleküllerinin ve vazokonstriksiyonda görev alan endotelin-1 ve anjiyotensin II tip 1 reseptörü (AT1)'nin gen ekspresyonu uyarılmaktadır<sup>8,25,35</sup>. Akhmedov ve ark. tarafından yapılan in vivo çalışmada da endotel hücrelerde *OLR1* ekspresyonundaki aşırı artışın, aorttaki okside LDL seviyesini artırarak endotel işlev bozukluğu, vasküler enflamasyon ve plak oluşumuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir<sup>36</sup>. Bu çalışmalara dayanarak, koroner arter endotel hücrelerinden başka aterosklerotik plaklarda yer alan makrofajlar, düz kas hücreleri, kardiyomiyositler ve plateletlerde de eksprese edilen LOX-1, aterosklerozun erken evrelerindeki vasküler enflamasyon, aterosklerotik plakların oluşumu, gelişimi ve kararsız duruma gelmesinde oynadığı önemli rol oynadığı nedeniyle proaterojenik bir molekül olarak değerlendirilmektedir<sup>7,8</sup>.

Bu çalışmada koroner arter hastalarında okside LDL ( $p < 0,001$ ), total-kolesterol ( $p = 0,020$ ), BKİ ( $p = 0,015$ ), sistolik ( $p < 0,001$ ) ve diastolik ( $p = 0,002$ ) kan basıncı değerleri ve sigara kullanım oranı ( $p = 0,002$ ) sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek ve serum HDL-K düzeyi beklenildiği gibi düşük gözlenmiştir ( $p < 0,001$ ). LOX-1'in lipid metabolizması, kolesterol biyosentezi ve aterojenez gibi birçok fizyolojik ve patofizyolojik süreçte yer alması<sup>14</sup>, LOX-1 ile dislipidemi arasında olası bir bağlantıya işaret etmektedir. Çalışmadaki korelasyon analizleri de bu ilişkiyi destekler şekilde KAH hastalarında serum okside-LDL düzeyinin total-kolesterol ( $r = 0,304$ ,  $p = 0,032$ ) ve LDL-kolesterol ( $r = 0,337$ ,  $p = 0,017$ ) düzeyleri ile pozitif korele olduğunu gösterdi. Serum okside-LDL düzeyleri ile lipid düzeyleri arasında gözlediğimiz bu ilişki daha önceki çalışmalarla da uyumludur. Bulgularımızı destekler şekilde, Shittu ve ark. çalışmalarında artan LDL oksidasyonu ile LDL-kolesterol/HDL-kolesterol oranının azaldığını bildirmişlerdir<sup>37</sup>. Arslan ve ark. femoropopliteal arter hastalarında yaptıkları çalışmada da, *OLR1* ekspresyonunun, trigliserit

( $r=0.463$ ,  $p<0.001$ ), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol ( $r=0.507$ ,  $p<0.001$ ) ve toplam kolesterol seviyeleri ( $r=0.357$ ,  $p=0.006$ ) ile pozitif korelasyonda olduğunu bildirmiştir<sup>38</sup>.

Yapılan çalışmalar 12p13.2'de lokalize *OLR1* genindeki varyasyonların LOX-1 ekspresyonu üzerindeki etkileriyle ateroskleroz gelişiminde rol oynadığını göstermektedir<sup>23</sup>. Bunlar arasında Luedeking-Zimmer ve ark.<sup>39</sup> tarafından tanımlanan *OLR1* geni 6.ekzon 3'UTR bölgesinde (stop kodonundan 188 baz çifti uzaklıkta) 3'UTR188C>T SNP (rs1050283) transkripsiyonu etkileyebileceği, ekzon kırılmasını modüle edebileceği veya putatif (varsayılan) düzenleyici elemana bağlanma afinitesini etkileyebileceği gösterilmiştir<sup>2</sup>. Bu nedenle kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi çok sayıda çalışmada incelenmiş ancak farklı sonuçlar elde edilmiştir. Chen Q ve ark.nın kadın KAH hastalarında 3'UTR188C>T polimorfizminin okside LDL düzeylerine üzerindeki etkisi ile birlikte inceledikleri çalışmalarında T aleli taşıyıcılarının CC genotipli kadınlardan önemli ölçüde daha yüksek IgG anti-oxLDL'ye sahip olduğunu bildirmişlerdir<sup>2</sup>. Araştırmacılar "elektroforetik hareketlilik kaydırma testi (Electrophoretic mobility shift assay/ EMSA)" ile T allelinin C allele kıyasla transkripsiyonel faktöre daha düşük bir afiniteyle bağlandığını göstermişler, 3'UTR bölgesinin LOX-1 mRNA stabilitesini ve translasyonunun düzenlenmesini ve sonuçta 3'UTR polimorfizminin okside LDL metabolizması etkileyebileceğini önermişlerdir<sup>2</sup>. Mango ve ark. nın çalışmasında da<sup>23</sup> 3'UTR 188T alleli artmış akut riski ile ilişkilendirilmiştir ( $p<0,0001$ ). Novelli ve ark.nın aynı toplumda gerçekleştirdiği çalışmada<sup>27</sup> ise, 3'UTR188C>T değişimi miyokard enfarktüsü (MI) riski için anlamlı artışla ( $p=0,003$ ) ilişkili bulunmuştur. Guo ve ark.nın Çin popülasyonunda aterosklerotik serebral enfarktüs (ASE) hastalarda yaptıkları çalışmada da 188T alleli mRNA ve protein seviyesinde artmış LOX-1 ekspresyonu ve ASE riski ile ilişkili bildirilmiştir<sup>40</sup>. Tedavi almamış hipertansiyon hastalarında 3'UTR188T allelinin endotelyum bağlı vazodilatasyonu azalttığı gözleminde bulunarak, bu varyasyonun kardiyovasküler olayların öngörülmesinde önemli olabileceği önerilmiştir<sup>41</sup>. Buna karşın Sentinelli ve ark.nın İtalyan toplumunda<sup>42</sup> ve Tripathi ve ark.nın Hint toplumunda<sup>43</sup> yaptıkları çalışmada 3'UTR188C>T polimorfizminin KAH risk artışı ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Türk toplumunda 3'UTR188C>T polimorfizmini incelendiği daha önceki çalışmada, hasta grubunda TT genotipli bireylerin C allel taşıyanlara kıyasla KAH risk etkenlerinden artmış sistolik kan basıncı ve sol ventriküler hipertrofi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir<sup>30</sup>. Feng ve ark.nın 3'UTR188C>T varyasyonunun incelendiği 11 vaka- kontrol makalesinin bulguları ile yaptıkları bir meta analiz çalışmasında, varyant T allelinin artan KAH riski ile anlamlı olarak ilişkili olduğuna dikkat çekilmiştir<sup>44</sup>.

Bu çalışmada daha önceki çalışmadakine<sup>30</sup> benzer şekilde *OLR1* 3'UTR188C>T genotip ve allel dağılımları ile KAH riski ilişkisi gözlenmezken, polimorfizmin KAH hasta ve kontrol gruplarında serum okside LDL ve lipid düzeylerine anlamlı etkileri tespit edildi. Hem hasta hemde kontrol gruplarında 188T alleli taşıyanlarda CC genotipine kıyasla okside LDL düzeyleri yüksek bulundu (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p=0,013$ ). KAH hastalarında, homozigot 188TT genotipi ( $p<0,001$ ) ve

heterozigot 188CT genotipi ( $p=0,028$ ) de yüksek okside LDL düzeyleri ile ilişkili gözlemlendi. Ayrıca 188TT genotipi total-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid ve VLDL-kolesterolün yüksek düzeyleri ile ilişkiliydi. Benzer şekilde sağlıklı kontrollerde de 188 TT genotipi yüksek okside-LDL, total- ve LDL-kolesterol, trigliserid, VLDL-kolesterol, sistolik kan basıncı ve düşük serum HDL-kolesterol düzeyi ile ilişkiliydi. Çalışmada 188T alleli ve TT genotipinin yüksek okside düzeyleriyle bulduğumuz ilişki literatürle uyumludur. Hu ver ark.nın çalışmalarında, insan koroner arter endotel hücrelerinde okside LDL'nin LOX-1 aracılığıyla LDL-reseptör ekspresyonunu modüle ettiği gösterilmiştir<sup>45</sup>. Karaciğer makrofajlarında ve endotel hücrelerinde küçük miktarlarda LOX-1 bulunmuştur ve okside LDL alımı bu hücrelerde LDL reseptör ekspresyonunu değiştirebilir. Hepatik LDL reseptörü dolaşımdaki LDL'nin %70'ine kadarını uzaklaştırır, bu nedenle plazma kolesterolü için ana klirens yoludur<sup>46</sup>. Bu nedenle LOX-1 düzeylerini etkileyen OLR1 gen varyasyonlarının serum lipid düzeylerini de etkilemesi mümkündür. Guo ver ark. aterosklerotik serebral enfarktüs (ASE) geçiren hastalarda 188T allelinin mRNA ve protein düzeyinde artmış LOX-1 ekspresyonu ve yüksek serum çözünür-LOX-1'in düzeyleri ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir<sup>40</sup>. Araştırmacılar ayrıca 3'UTR 188T allelini ASE hastalarında daha yüksek sıklıkta gözlenmiştir<sup>40</sup>. OLR1 ekspresyonunun artmasının, apoptoz ve lipid peroksidasyonunda rol oynadığı ki bu daha fazla okside LDL oluşumu ile sonuçlanır<sup>12,47</sup> ve bu şekilde kardiyak işlev bozukluğu ve reperfüzyon hasarına sebep olduğu bilinmektedir<sup>48</sup>. Buna göre çalışmada gözlemlediğimiz 188T allelinin yüksek okside LDL düzeyleriyle ilişkisi *OLR1* ekspresyonundaki artışla ilişkili olması çok muhtemeldir. Ayrıca 188T allelinin yüksek lipid seviyeleriyle ilişkisi de *OLR1* ekspresyonundaki artıştan kaynaklanabilir. Daha önceki çalışmada sağlıklı kontrollerde 188TT genotipinin düşük HDL-kolesterol düzeyleriyle ilişkisi ( $p<0,05$ ) gösterilmiştir<sup>30</sup>. Bu bulgular, Arslan ve ark.nın femoropopliteal arter hastalarında *OLR1* ekspresyonunun, trigliserit, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve toplam kolesterol seviyeleri ile pozitif korelasyonda olduğunu bildiren sonuçları doğrulamaktadır<sup>38</sup>. Ancak Mango ve ark.nın çalışmasında<sup>23</sup> 3'UTR 188 C>T varyantı akut MI riskinde artışla ilişkili olmasına karşın hiperlipidemi ile bağlantılı bulunmamıştır. Bu nedenle *OLR1* 3'UTR 188 C>T polimorfizminin serum lipid ve okside LDL düzeyleriyle ilişkisinin daha büyük örnek sayılı çalışmalarda araştırılması gerekmektedir.

Sonuç olarak bulgular *OLR1* 3'UTR 188 C>T polimorfizminin proaterojenik bir molekül olan serum okside LDL ve lipid düzeylerinde artış lehine etkileriyle KAH gelişimiyle ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.

**Teşekkür:** Makale yazarları İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne destekleri için teşekkür eder.

## KAYNAKLAR

1. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-126.

2. Chen Q, Reis SE, Kammerer C, et al. Genetic variation in lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 (LOX1) gene and the risk of coronary artery disease. *Circulation*. 2003;107(25):3146-3151.
3. Kurban S, Mehmetoğlu İ. Okside düşük dansiteli lipoprotein otoantikörleri ve klinik önemi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2005;25:73-84.
4. Parthasarathy S, Raghavamenon A, Garelnabi MO, Santanam N. Oxidized low-density lipoprotein. *Methods Mol Biol*. 2010;610:403-417.
5. Sawamura T, Kume N, Aoyama T, et al. An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Nature*. 1997;386:73-77.
6. Valente AJ, Irimpen AM, Siebenlist U, Chandrasekar B. OxLDL induces endothelial dysfunction and death via TRAF3IP2: Inhibition by HDL3 and AMPK activators. *Free Radic Biol Med*. 2014;70:117-28.
7. Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, et al. Oxidized LDL modulates Bax/Bcl-2 through the lectin like Ox-LDL receptor-1 in vascular smooth muscle cells. *Arter Thromb Vasc Biol*. 2001;21:955-960.
8. Vohra RS, Murphy JE, Walker JH, Ponnambalam S, Homer-Vanniasinkam S. Atherosclerosis and the lectin-like oxidized low-density lipoprotein scavenger receptor. *Trends Cardiovasc Med*. 2006;16(2):60-4.
9. Goyal T, Mitra S, Khaidakov M, et al. Current concepts of the role of oxidized LDL receptors in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14:150-159.
10. Aoyama T, Sawamura T, Furutani Y, et al. Structure and chromosomal assignment of the human lectin-like oxidized low-density-lipoprotein receptor-1 (LOX-1) gene. *Biochem J*. 1999;339(Pt1):177-184.
11. Feng Y, Cai Z, Tang Y, et al. TLR4/NF-KB signaling pathway-mediated and oxLDL-induced up-regulation of LOX-1, MCP-1, and VCAM-1 expressions in human umbilical vein endothelial cells. *Genet Mol Res*. 2014;13:680-695.
12. Xu S, Ogura S, Chen J, Little PJ, Moss J, Liu P. LOX-1 in atherosclerosis: Biological functions and pharmacological modifiers. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70:2859-2872.
13. Chen M, Masaki T, Sawamura T. LOX-1, the receptor for oxidized low-density lipoprotein identified from endothelial cells: Implications in endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Pharmacol Ther*. 2002;95(1):89-100.
14. Mehta JL, Chen J, Hermonat PL, Romeo F, Novelli G. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1(LOX-1): A critical player in the development of atherosclerosis and related disorders. *Cardiovasc Res*. 2006;69(1):36-45.
15. Adachi H, Tsujimoto M. Endothelial scavenger receptors. *Prog Lipid Res*. 2006;45(5):379-404.

16. Xiu-ping C, Guan-hua DU. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1: Protein, ligands, expression and pathophysiological significance. *Chin Med J*. 2007;120(5):421-426.
17. Chen M, Nagase M, Fujita T, Narumiya S, Masaki T, Sawamura T. Diabetes enhances lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) expression in the vascular endothelium: Possible role of LOX-1 ligand and AGE. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;287:962–968.
18. Nagase M, Hirose S, Sawamura T, Masaki T, Fujita T. Enhanced expression of endothelial oxidized low-density lipoprotein receptor (LOX-1) in hypertensive rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;237(3):496-498.
19. Chen M, Kakutani M, Minami M, et al. Increased expression of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 in initial atherosclerotic lesions of watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Arter Thromb Vasc Biol*. 2000;20(4):1107-1115.
20. Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. LOX-1, OxLDL, and atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:152786.
21. Chen M, Narumiya S, Masaki T, Sawamura T. Conserved C-terminal residues within the lectin-like domain of LOX-1 are essential for oxidized low-density-lipoprotein binding. *Biochem J*. 2001;355(Pt2):289-296.
22. Trabetti E, Biscuola M, Cavallari U, et al. On the association of the oxidized LDL receptor 1 (OLR1) gene in patients with acute myocardial infarction or coronary artery disease. *Eur J Hum Genet*. 2006;14(1):127-130.
23. Mango R, Clementi F, Borgiani P, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in the oxidised LDL receptor 1 (OLR1) gene in patients with acute myocardial infarction. *J Med Genet*. 2003;40(12):933-936.
24. Ohmori R, Momiyama Y, Nagano M, et al. An oxidized low density lipoprotein receptor gene variant is inversely associated with the severity of coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2004;27(11):641-644.
25. Tatsuguchi M, Furutani M, Hinagata JI, et al. Oxidized LDL receptor gene (OLR1) is associated with the risk of myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;303(1):247-250.
26. Wang L, Yanuck D, Beecham A, et al. A candidate gene study revealed sex-specific association between the OLR1 gene and carotid plaque. *Stroke*. 2011;42(3):588-592.
27. Novelli G, Borgiani P, Mango R, Lauro R, Romeo F. Further evidence that polymorphisms of the OLR1 gene are associated with susceptibility to coronary artery disease and myocardial infarction. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17(3):e7-8.
28. Puccetti L, Pasqui AL, Pastorelli M, et al. 3'UTR/T polymorphism of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) is associated with modified anti-platelet

- activity of atorvastatin in hypercholesterolemic subjects. *Atherosclerosis*. 2005;183(2):322-328.
29. Kurnaz O, Aydoğan HY, Isbir CS, Tekeli A, Isbir T. Is LOX-1 K167N polymorphism protective for coronary artery disease? *In Vivo*. 2009;23(6):969-73.
  30. Kurnaz O, Akadam-Teker AB, Yilmaz-Aydoğan H, Tekeli A, Isbir T. The LOX-1 3'UTR188CT polymorphism and coronary artery disease in Turkish patients. *Mol Biol Rep*. 2012;39(4):4351-8.
  31. Kurnaz-Gomleksiz O, Kucukhuseyin O, Ozkok E, Bugra Z, Ozturk O, Yilmaz-Aydoğan H. Are IVS4 SNPs of OLR1 gene associated with coronary artery disease: Is there a linkage between IVS4 SNPs? *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(3):321-326.
  32. Score working group E. S. C. Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: New models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2439-54.
  33. Gao S, Liu J. Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and atherosclerotic cardiovascular disease. *Chronic Dis Transl Med*. 2017;3(2):89-94.
  34. Ashraf MZ, Sahu A. Scavenger receptors: A key player in cardiovascular diseases. *Biomol Concepts*. 2012;3(4):371-380.
  35. Cominacini L, Pasini AF, Garbin U, Davoli A, Tosetti ML, Sawamura T. Oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) binding to ox-LDL receptor-1 in endothelial cells induces the activation of NF-kappaB through an increased production of intracellular reactive oxygen species. *J Biol Chem*. 2000;275(17):12633-12638.
  36. Akhmedov A, Rozenberg I, Paneni F, et al. Endothelial overexpression of LOX-1 increases plaque formation and promotes atherosclerosis in vivo. *Eur Heart J*. 2014;35(40):2839-2848.
  37. Shittu LA, Bankole MA, Ogundipe OA, et al. Weight reduction with improvement of serum lipid profile and ratios of sesamum radiatum leaves diet in a non-obese Sprague Dawley rats. *African J Biotechnol*. 2007;6(21):2428-2433.
  38. Arslan C, Bayoglu B, Tel C, Cengiz M, Dirican A, Besirli K. Upregulation of OLR1 and IL17A genes and their association with blood glucose and lipid levels in femoropopliteal artery disease. *Exp Ther Med*. 2017;13(3):1160-1168.
  39. Luedeking-Zimmer E, DeKosky ST, Chen Q, Barmada MM, Kamboh MI. Investigation of oxidized LDL-receptor 1 (OLR1) as the candidate gene for Alzheimer's disease on chromosome 12. *Hum Genet*. 2002;111(4-5):443-451.
  40. Guo X, Xiang Y, Yang H, Yu L, Peng X, Guo R. Association of the LOX-1 rs1050283 polymorphism with risk for atherosclerotic cerebral infarction and its effect on sLOX-1 and LOX-1 expression in a Chinese population. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(6):572-582.

41. Sciacqua A, Presta I, Perticone M, et al. 3'-UTR OLR1/LOX-1 gene polymorphism and endothelial dysfunction: Molecular and vascular data in never-treated hypertensive patients. *Intern Emerg Med.* 2014;9(3):273-281.
42. Sentinelli F, Filippi E, Fallarino M, et al. The 3'-UTR C>T polymorphism of the oxidized LDL-receptor 1 (OLR1) gene does not associate with coronary artery disease in Italian CAD patients or with the severity of coronary disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006;16(5):345-352.
43. Tripathi R, Tewari S, Ramesh V, Agarwal S. Oxidized LDL receptor 1 (OLR1) SNPs and CAD: A case-control association study in a North Indian population. *J Biol Res-Thessalon.* 2012;18:328-331.
44. Feng TY, Shan HW, Lang R. Associations between Lectin-like, oxidized low-density lipoprotein receptor-1 G501C and 3'-UTR-C188T polymorphisms with coronary artery disease: A meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(6):9275-9282.
45. Hu B, Li D, Sawamura T, Mehta JL. Oxidized LDL through LOX-1 modulates LDL-receptor expression in human coronary artery endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;307(4):1008-12.
46. Yamanaka S, Zhang XY, Miura K, Kim S, Iwao H. The human gene encoding the lectin-type oxidized LDL receptor (OLR1) is a novel member of the natural killer gene complex with a unique expression profile. *Genomics.* 1998;54:191-199.
47. Kattoor AJ, Goel A, Mehta JL. LOX-1: Regulation, signaling and its role in atherosclerosis. *Antioxidants.* 2019;8(7):218.
48. Li D, Williams V, Liu L, et al. Expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptors during ischemia-reperfusion and its role in determination of apoptosis and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(6):1048-1055.