

## REVIEW / ARTÍCULO DE REVISIÓN

# LOX-1 en las afecciones cardiovasculares, perspectivas terapéuticas futuras LOX-1 in cardiovascular diseases, future therapeutic perspectives

Thelvia I. Ramos Gómez<sup>1\*</sup>, Jorge Roberto Toledo Alonso<sup>2</sup>

DOI. 10.21931/RB/2020.05.02.14

**Resumen:** El receptor de la lipoproteína de baja densidad oxidado tipo lectina 1 (LOX-1), también conocido como OLR-1, es un receptor *scavenger* (SR) clase E, que media la absorción del colesterol LDL en su forma oxidada, por las células vasculares. LOX-1 está involucrado en la disfunción endotelial, la adhesión de monocitos, la proliferación, migración y apoptosis de las células del músculo liso, la formación de células espumosas, la activación de plaquetas, así como la inestabilidad a nivel del endotelio vascular; todos eventos críticos en la patogénesis de la aterosclerosis. LOX-1 contribuyen a la inestabilidad de la placa aterosclerótica y a las últimas secuelas clínicas de ruptura endotelial e isquemia tisular cardíaca potencialmente mortal. No existe en la actualidad ningún fármaco aprobado o en desarrollo clínico a partir de LOX-1, debido a sus complejos mecanismos biológicos no dilucidados completamente. Se han utilizado diversas terapias con el objetivo de inhibir la acción de LOX-1; medicamentos como: antioxidantes, estatinas, agentes antiinflamatorios naturales, que actúen sobre su expresión, pero todos con eficacia moderada. También se ha evaluado la administración de anticuerpos anti-LOX-1 inhibe la aterosclerosis al disminuir eventos celulares. El diseño de fármacos enfocados en el conocimiento de las vías de señalización de LOX-1 y la aplicación de herramientas biotecnológicas permite el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas basadas en la potencialidad que tienen los anticuerpos monoclonales. Con estos antecedentes el receptor LOX-1, representa un objetivo terapéutico atractivo para el tratamiento de enfermedades ateroscleróticas humanas. La evidencia reciente indica que la acción sobre este SR es una posible estrategia para el tratamiento de la enfermedad vascular, explorando en esta revisión su papel y posibles futuras aplicaciones en el diagnóstico y la terapéutica.

**Palabras clave:** Aterosclerosis; LOX-1 receptor de la lipoproteína de baja densidad oxidado tipo lectina 1; Dislipidemia; Disfunción endotelial; lipoproteína de baja densidad oxidado (ox-LDL); forma soluble LOX-1 (sLOX-1).

**Abstract:** The low-density oxidized lipoprotein lectin-1 (LOX-1) receptor, also known as OLR-1, is a scavenger receptor (SR) class E, which mediates the absorption of LDL cholesterol in its oxidized form by vascular cells. LOX-1 is involved in endothelial dysfunction, monocyte adhesion, smooth muscle cell proliferation, migration and apoptosis, foam cell formation, platelet activation, and vascular endothelial instability, all critical events in the pathogenesis of atherosclerosis. LOX-1 contributes to atherosclerotic plaque instability and the ultimate clinical sequelae of endothelial rupture and potentially fatal cardiac tissue ischemia. There is currently no drug approved or in clinical development from LOX-1, due to its complex biological mechanisms not fully elucidated. Various therapies have been used to inhibit the action of LOX-1; drugs such as antioxidants, statins, natural anti-inflammatory agents, which act on its expression, but all with moderate efficacy. The administration of anti-LOX-1 antibodies has also been evaluated to inhibit atherosclerosis by decreasing cellular events. The design of drugs focused on the knowledge of LOX-1 signaling pathways and the application of biotechnological tools allow the development of new therapeutic targets based on the potential of monoclonal antibodies. With this background, the LOX-1 receptor represents an attractive therapeutic target for the treatment of human atherosclerotic diseases. Recent evidence indicates that action on this SR is a possible strategy for the treatment of vascular disease, exploring in this review its role and potential future applications in diagnosis and therapy.

**Key words:** Atherosclerosis; LOX-1 lectin-like OxLDL receptor 1; Dyslipidemia; Endothelial dysfunction; oxidized low-density lipoprotein; Soluble LOX-1.

## Introducción

### Antecedentes

Las enfermedades cardiovasculares (ECVs) representan alrededor del 30% de defunciones a nivel global, siendo la principal causa de muerte en la población en general<sup>1</sup>, consecuencia de tres afecciones subyacentes: el ataque cardíaco, el accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica<sup>2</sup>.

La aterosclerosis es la base fisiológica de las enfermedades cardiovasculares más peligrosas<sup>3</sup>. Se desarrolla en la pared vascular de las arterias y arteriolas, y se describe por una acumulación local de colesterol, inflamación no resuelta, muerte celular y fibrosis<sup>4</sup>. Es un proceso dinámico gradual con

modificaciones estructurales multifocales, que da lugar al desarrollo de placas ateroscleróticas<sup>5</sup>. Estas placas se asocian a disfunción y activación endotelial<sup>6,7,8</sup>. Todo esto ocasiona una restricción del flujo, riesgo de rotura, ataque cardíaco o una isquemia a nivel vascular<sup>9</sup>.

El factor de riesgo más importante para la aterosclerosis son los niveles elevados de colesterol LDL y su apolipoproteína B (apoB) 100, principal proteína estructural de colesterol-LDL<sup>10</sup> y específicamente su forma oxidada (ox-LDL)<sup>11</sup>. Esta variante oxidada del colesterol LDL es mucho más importante en la aterogénesis que el colesterol LDL nativo no modificado<sup>12</sup>.

La forma ox-LDL aumenta con la disfunción endotelial<sup>13</sup> y

<sup>1</sup> Departamento Ciencias de la Vida y de la Agricultura, Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE, Av. General Rumiñahui s/n, PO BOX 171-5-231B, Sangolquí, Ecuador.

<sup>2</sup> Laboratorio de Biotecnología y Biofármacos, Departamento de Fisiopatología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción, Barrio Universitario s/n, Concepción CP. 4030000, Chile.

Corresponding author: [tiramos@espe.edu.ec](mailto:tiramos@espe.edu.ec)

su presencia en la pared arterial conduce a la aterogénesis<sup>14</sup>. Esta lipoproteína en su forma oxidada, ejerce diversos efectos sobre células endoteliales, plaquetas, macrófagos, fibroblastos y células del músculo liso (SMC), a través de la glucoproteína de transmembrana, el receptor de la lipoproteína de baja densidad oxidado tipo lectina 1 (LOX-1)<sup>15</sup>.

La evidencia actual demuestra que ox-LDL inicia y sostiene la aterogénesis por activación LOX-1<sup>16</sup> y a nivel molecular la internalización de ox-LDL a la íntima de los vasos sanguíneos, se provoca por este receptor LOX-1<sup>17</sup>, que establece una fuerte asociación sistema ligando-receptor<sup>16</sup>. LOX-1 juega un rol crítico en la disfunción y daño endotelial, permitiendo el inicio y la progresión del proceso aterosclerótico y ha sido propuesto como una diana terapéutica para el desarrollo de una molécula recombinante dirigida al tratamiento de la aterosclerosis<sup>18</sup>.

El receptor 1 de lipoproteína de baja densidad oxidada tipo lectina (LOX-1) se descubrió por primera vez como un receptor vascular para partículas de lipoproteína modificada<sup>19</sup>. Desde entonces, los estudios *in vitro/in vivo* han demostrado su asociación con patologías como: aterosclerosis, artritis, hipertensión, hiperlipidemias y diabetes<sup>20</sup>. Sin embargo, no existe en la actualidad ningún medicamento aprobado ni en ensayos clínicos a partir de LOX-1, debido a los complejos mecanismos fisiopatológicos e inmunológicos en los que se encuentra inmersa esta molécula.

Conocemos que la terapia basada en LOX-1 reduce la aterogénesis y anomalías celulares asociadas y que su inhibición, mediante el uso de anticuerpos, podría influir sobre la lesión miocárdica<sup>21</sup>. Toda la evidencia obtenida lo ha convertido en un objetivo potencialmente terapéutico para la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares, debido a dos propiedades importantes: (1) Es un receptor de transmembrana, y los sitios de unión para ox-LDL y otros ligandos han sido bien caracterizados<sup>22</sup>; (2) los mecanismos y las vías de señalización mediadas por LOX-1 son bien conocidos<sup>23</sup>.

Existen avances en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares en las últimas décadas<sup>24-26</sup>. Varios medicamentos con impacto en los factores de riesgo coronario y la cardiopatía isquémica han sido estudiados inhibiendo la función de LOX-1<sup>27</sup>.

Se requieren sistemas diagnósticos sólidos y nuevas terapias emergentes para las enfermedades cardiovasculares<sup>28</sup>. Tenemos las bases para la formulación de nuevas moléculas, a través de la aplicación de las herramientas de la biotecnología molecular, que disminuyan los altos índices de las enfermedades cardiovasculares; y LOX-1 por sus particularidades y

funciones biológicas, pudiera tener un impacto favorable sobre las terapias emergentes.

## Desarrollo

El receptor de la lipoproteína de baja densidad oxidado tipo lectina (LOX-1), es el principal responsable de la unión, internalización y degradación de la ox-LDL en células endoteliales<sup>29</sup>. Tiene un papel protagonista en el desarrollo de la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular<sup>30</sup>.

LOX-1 es un receptor *scavenger* (SR) de clase E, glicoproteína de membrana tipo II, que une carbohidratos dependiente  $Ca^{2+}$ <sup>31</sup>. Perteneciente a la familia de receptores de lectina tipo C<sup>32</sup>, se clonó por primera vez<sup>15</sup> e identificó como un receptor vascular endotelial de ox-LDL<sup>33</sup>.

El gen de esta proteína (gen OLR1) se encuentra ubicado en el cromosoma humano 12<sup>34</sup> y su producto es un homodímero de 50 kDa<sup>35</sup> conformado por 273 aminoácidos que consta de cuatro dominios: un dominio de lectina extracelular tipo C-terminal principal responsable de su funcionalidad con 131 residuos (143-273), un dominio cuello de 82 aminoácidos (61-142), un solo dominio transmembrana o transcelular de 27 aminoácidos (34-61) y una cola citoplasmática N-terminal corta de 34 aminoácidos (1-34) (ver Figura 1)<sup>36</sup>.

LOX-1 se comporta como un SR en la superficie celular y participa en la unión, endocitosis y degradación proteolítica de ox-LDL. Sin embargo, no comparte ninguna homología con otros SR<sup>37</sup>. LOX-1 es sintetizado como un precursor (pre-LOX1) glicosilado con residuos de manosa, ligados al extremo N-terminal (40 kDa). Posteriormente, es procesado como una glicoproteína madura<sup>38</sup>. Se identificó un sitio de glucosilación potencial en su forma recombinante en asparagina 139 (Asn-139)<sup>39</sup>. Similar a otros receptores con un único dominio transmembrana, LOX-1 puede ser escindido por proteasas y secretado en forma soluble (sLOX-1)<sup>40</sup>, a través de la escisión proteolítica de su dominio extracelular<sup>28</sup>.

El receptor LOX-1 promueve la activación y disfunción endotelial al mediar la absorción de LDL oxidada e inducir la señalización pro-aterogénica<sup>41</sup>. Se han descrito moduladores de las respuestas mediadas por LOX-1 pero, se sabe poco sobre ellos<sup>42</sup>. Se ha descrito la proteólisis como un mecanismo regulador del receptor que se controla a través de su interacción con metaloproteasas (ADAM10) y la degradación lisosómica<sup>43</sup>. Los autores consideraron la proteólisis intramembrana por SPPL2a/b como un nuevo mecanismo ateroprotector por medio de la regulación negativa de la señalización de LOX-1.

Por medio de la escisión proteolítica de LOX-1 también se

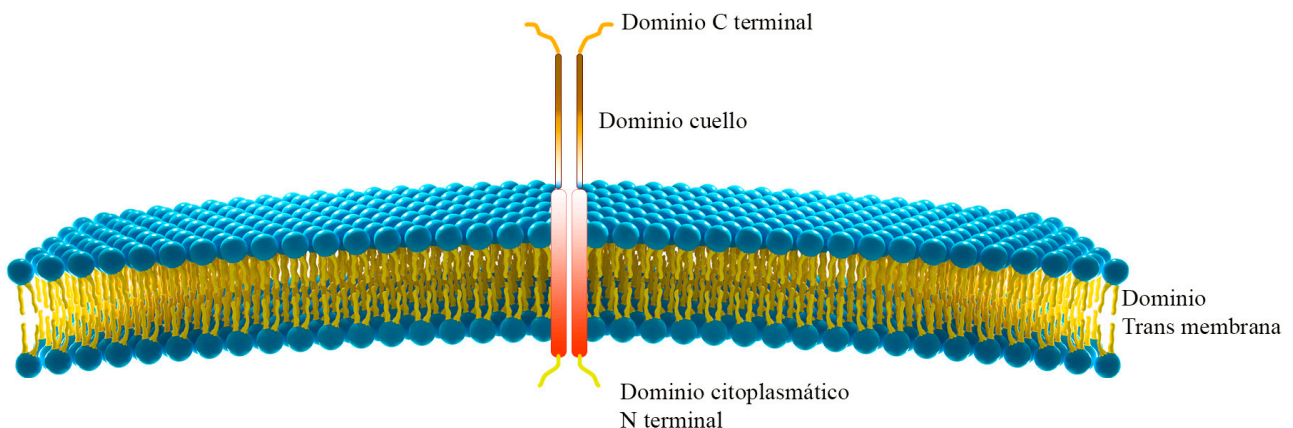


Figura 1. Receptor de la lipoproteína de baja densidad oxidado tipo lectina 1.

libera la forma soluble de este receptor (sLOX-1)<sup>28</sup>, la cual se expresa en la enfermedad cardiovascular<sup>44</sup>. Sin embargo, las enzimas proteolíticas responsables de esto han seguido siendo controversiales (43)<sup>45</sup>. La función de los fragmentos de escisión individuales y el impacto de la proteólisis en la señalización de LOX-1 no están definidos hasta la fecha.

En cuanto a la expresión de LOX-1, fue reportada por primera vez en células endoteliales de aorta de bovino<sup>15</sup>. Se caracterizó como el receptor responsable del reconocimiento, internalización, y degradación de la LDL oxidada. Posteriormente, identificaron LOX-1 en células endoteliales de aorta humana<sup>46</sup>.

En el contexto actual conocemos que LOX-1 se expresa principalmente en células endoteliales y también en muchas otras células, incluidas monocitos / macrófagos, células de músculo liso (SMC)<sup>44</sup>, cardiomiocitos<sup>47</sup>, fibroblastos<sup>48</sup>, adipocitos<sup>49</sup>, células epiteliales de las vías respiratorias<sup>50</sup>, células dendríticas<sup>51</sup> y plaquetas<sup>52</sup>. Lo más importante, es que LOX-1 se expresa también en células derivadas de aterosclerosis y se observa en gran abundancia en lesiones ateroscleróticas de animales y humanas<sup>28</sup>.

Algunos estudios<sup>33,53,54</sup> han demostrado que la expresión basal de LOX-1 es baja, pero se produce una regulación positiva significativa durante varios estados patológicos que incluyen diabetes, hipertensión y aterosclerosis, debido a la presencia de estímulos inflamatorios y oxidativos y esto provoca un incremento de su expresión<sup>55</sup>.

La expresión *in vivo* de LOX-1 es mucho mayor de que lo que se observa *in vitro*, es inducida por ciertos activadores proinflamatorios como; Angiotensina II, Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), Interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) entre otros<sup>40</sup>. También pueden aumentar su expresión los estímulos oxidativos como la propia LDL oxidada, lisofosfatidilcolina, productos de glicación avanzada<sup>56</sup>.

Las tres principales hipótesis de aterosclerosis: modificación oxidativa, respuesta a la lesión y retención; convergieron en las funciones versátiles de LOX-1 (Yoshimoto *et al.*, 2011), aumentando su potencialidad como atractiva diana terapéutica.

La evidencia directa de la participación de LOX-1 en la aterogénesis se ha obtenido utilizando modelos animales transgénicos, knock-out de Apolipoproteína E (LOX-1tg / ApoE<sup>-/-</sup> y transferencia de genes adenovirales<sup>57,58,59</sup>.

El receptor se encuentra involucrado en una serie de vías de traducción de señales al unirse a una gran variedad de ligandos incluyendo lipoproteínas modificadas, proteína C-reactiva (CRP) y fibronectina. LOX-1 activado está implicado en múltiples vías de transducción de señales que influyen en el inicio y la progresión de la placa de aterosclerosis. Estas vías de señalización incluyen proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAP)<sup>60</sup> y se generan especies reactivas de oxígeno (ROS), que estimulan el factor nuclear la vía NF- $\kappa$ B<sup>61</sup>. El incremento constante de ROS, debido al proceso inflamatorio, da lugar a la movilización de otras vías de señalización intracelular que impulsan a NF- $\kappa$ B, aumentando aún más la expresión de LOX-1<sup>27</sup>. De esta manera, el receptor induce la expresión de moléculas de adhesión y citocinas proinflamatorias y promueve la aterogénesis. También está involucrado en la muerte celular programada (apoptosis) del músculo liso y las células endoteliales; y ejerce una regulación positiva de la actividad caspasa-3 y 9<sup>44</sup>. Otra función fisiopatológica de LOX-1, incluye la activación de la enzima arginasa II (ARG2), que conduce a la supresión de los niveles de óxido nítrico (NO) y al aumento del tono vascular<sup>62</sup>. Finalmente, LOX-1 está implicada en la dismi-

nución de la estabilidad de la placa aterosclerótica a través de una mayor activación de metaloproteasas<sup>63</sup>.

Al contribuir en múltiples vías de señalización, LOX-1 se convierte en un objetivo terapéutico potencial. Todo esto conlleva a plantear la posibilidad de considerarlo como un predictor diagnóstico y objetivo terapéutico de la enfermedad cardiovascular.

Un tipo de terapia que se ha estudiado mucho es el beneficio de eliminar LOX-1, que provino del estudio de Hinagata *et al.* en un modelo de rata de hiperplasia neointimal en una lesión arterial<sup>64</sup>. Mehta y col. mostraron más adelante que la delección del gen LOX-1 se asoció con una disminución del estrés oxidativo, la respuesta inflamatoria, la degradación de NO y la aterosclerosis<sup>65</sup>.

Medicamentos como la aspirina<sup>66</sup>, los bloqueadores betaadrenérgicos<sup>67</sup> los inhibidores de la reductasa HMG CoA (estatinas)<sup>20</sup> y los bloqueadores del sistema renina-angiotensina (RAS) son fármacos en los que se han evaluado sus efectos con relación a la una posible inhibición de LOX-1<sup>27</sup>.

También se ha postulado el uso de sLOX-1 como biomarcador diagnóstico o predictivo de la patología vascular, aunque se necesitan estudios prospectivos y a gran escala para establecer su papel de sLOX-1<sup>68</sup>. Los niveles elevados de sLOX-1 están presentes en la hipertensión, diabetes mellitus II; y estos factores de riesgo coexisten en pacientes con enfermedades cardiovasculares, por lo que la interpretación es difícil<sup>69,70</sup>.

Existen avances en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares y la cardiopatía isquémica en las últimas décadas<sup>24</sup>. Hasta la fecha no se ha probado ningún tratamiento eficaz de supresión de LOX-1 en humanos.

LOX-1 se continúa investigando como un biomarcador y factor contribuyente a la enfermedad aterosclerótica. Gran parte de las evaluaciones terapéuticas preclínicas de anticuerpos dirigidos contra LOX-1 también se han centrado en esta patología (tabla 1).

Actualmente, los moduladores sintéticos de LOX-1 se están desarrollando en base a técnicas de interferencia de ARN, diseños de fármacos basados en estructuras y el uso de anticuerpos monoclonales<sup>71,72</sup>. En este momento, existen varias estrategias de direccionamiento que inhiben a LOX-1, ya sea mediante el bloqueo directo de la función de la proteína, utilizando anticuerpos monoclonales, o la modulación de la producción, empleando oligonucleótidos anti-sentido<sup>73</sup>. Estas investigaciones están en uso clínico, lo que indica que pudieran ser opciones viables para atacar a LOX-1 en humanos<sup>23</sup>. No obstante, el desarrollo de anticuerpos monoclonales contra LOX-1 constituye un desafío, debido al dominio de lectina de tipo C altamente conservado de LOX-1 entre las especies de mamíferos<sup>18</sup>.

Un ejemplo de esto lo constituye los iPCSK9<sup>54</sup>, anticuerpos monoclonales que se unen a la pro-proteína convertasa subtilisina / kexina tipo 9 (PCSK9), importante regulador del metabolismo de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), e impiden en parte la degradación de los receptores de LDL y por lo tanto aumentan la expresión de la PCSK9, que regula positivamente la captación de ox-LDL mediada por LOX-1<sup>25</sup>.

En resumen, las estrategias de focalización contra LOX-1 en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad aterotrombótica están comenzando a surgir<sup>23</sup>. Estas estrategias se encuentran en las primeras etapas de desarrollo y tienen un potencial significativo, pero es necesario descubrir las funciones exactas de LOX-1 para establecer si la selección clínica de este receptor sería efectiva y segura en el futuro.

Modelo	Ruta	Dosis	Duración	Principales conclusiones	Ref
Traumatismo de la arteria carótida rata <i>Wild-type</i>	IV	10 mg/kg cada 3 días	14 días	Reducción de la hiperplasia íntima	64
Análisis de la vasculatura renal en rata obesa <i>wild-type</i>	IV	2 µg cada 7 días	15 semanas	Reduce la densidad vascular y la fibrosis renal	74
Daño por reperfusión en isquemia miocárdica en ratas <i>wild-type</i>	IV	10 mg/kg dosis única	Solo una vez	Reducción del infarto de miocardio	75
Dieta occidental en murinos <i>ApoE knockout</i>	—	—	—	Hipertrofia ventricular reducida	76
Ratas hipertensas propensas al derrame cerebral	IV	10 mg/kg cada 4 días	4 días	Reducción de los lípidos mesentéricos intravasculares	21
Ratones knockouts ApoE emisiones motoras	IP	1.6 µg cada 2 días	7 días	Reduce la expresión de marcadores de stress endotelial	77
Artritis inducida por Zymosan en ratas <i>wild-type</i>	IV	2 mg/kg dosis única	1 día	Reducción de la hinchazón articular, erosión del cartilago	78
Ratas <i>wild-type</i> inyectadas IA con oxLDL	IA	20 µg una vez al día	7 días	Reducción de la inflamación de las articulaciones, sinovial hiperplasia	79
Ratas <i>Wild-type</i> inyectadas con endotoxinas bacterianas	IV	10 mg/kg dosis única	una vez al día	Reducción de la leucopenia, mejora de la supervivencia en respuesta a la sepsis	23
Ratones <i>Wild-type</i> inyectados con LPS	IV	100 µg/kg dosis única	una vez al día	Disminución de la apoptosis, expresión de marcadores de inflamación	80
BKSdb ratones administrados con anti-LOX-1	IP	0.16 µg cada 2 días	6 semanas	Reduce la neuropatía diabética	81
Crías de ratas <i>Wild-type</i> con ligadura de la arteria carótida	IP	60 µg/kg dos veces al día	3 días	Reducción del volumen hipóxico En la encefalopatía	82

**Tabla 1.** Evaluaciones terapéuticas preclínicas de anticuerpos dirigidos contra LOX-1.

## Conclusiones

Actualmente existen más datos que se han ido sumando al concepto fisiopatológico de un estado hiperinflamatorio con una actividad trombótica elevada en el COVID 19, hasta hace pocos meses no se conocía sobre estos mecanismos, y aunque no han podido ser del todo descritos consideramos que la tormenta de citoquinas y la activación exagerada de macrófagos juegan un rol importante en el desarrollo de trombosis.

El caso reportado pondera la solicitud de ferritina y dímero D como biomarcadores, ya que pueden anticipar el deterioro y evolución a cuadros clínicos agresivos que evolucionen rápidamente a la muerte.

## Referencias bibliográficas

1. oms. Cardiovascular diseases (CVDs). (2017). Available at: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). (Accessed: 14th October 2019)
2. Mozaffarian D et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 131, (2015).
3. Rahman, M. S. & Woollard, K. Atherosclerosis. 121–144 (2017). doi:10.1007/978-3-319-57613-8
4. Kavurma, M. M., Rayner, K. J. & Karunakaran, D. The walking dead: Macrophage inflammation and death in atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.* 28, 91–98 (2017).
5. Yahagi, K. et al. Pathophysiology of native coronary, vein graft, and in-stent atherosclerosis. *Nat. Rev. Cardiol.* 13, 79–98 (2016).
6. Skálén, K. et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature* 417, 750–754 (2002).
7. oshida, H., Kondratenko, N., Green, S., Steinberg, D. & Quehenberger, O. Identification of the lectin-like receptor for oxidized low-density lipoprotein in human macrophages and its potential role as a scavenger receptor. *Biochem. J.* 334, 9–13 (1998).
8. Takei, A., Huang, Y. & Lopes-Virella, M. F. Expression of adhesion molecules by human endothelial cells exposed to oxidized low density lipoprotein. Influences of degree of oxidation and location of oxidized LDL. *Atherosclerosis* 154, 79–86 (2001).
9. Lubrano, V. & Balzan, S. Roles of LOX-1 in microvascular dysfunction. *Microvasc. Res.* 105, 132–140 (2016).
10. Baigent, C. et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366, 1267–1278 (2005).
11. Fraley, A. E. & Tsimikas, S. Clinical applications of circulating oxidized low-density lipoprotein biomarkers in cardiovascular disease. *Curr. Opin. Lipidol.* 17, 502–509 (2006).
12. Winkhofer-Roob, B. M., Faustmann, G. & Roob, J. M. Low-density lipoprotein oxidation biomarkers in human health and disease and effects of bioactive compounds. *Free Radical Biology and Medicine* (2017). doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.04.345
13. Segrest, J. P., Jones, M. K., De Loof, H. & Dashti, N. Structure of apolipoprotein B-100 in low density lipoproteins. *J. Lipid Res.* 42, 1346–1367 (2001).
14. Li, D. & Mehta, J. L. Oxidized LDL, a critical factor in atherogenesis. *Cardiovascular Research* 68, 353–354 (2005).
15. Sawamura, T. et al. An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Nature* 386, 73–77 (1997).



16. Shaw, D. J., Seese, R., Ponnambalam, S. & Ajjan, R. The role of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in vascular pathology. *Diabetes Vasc. Dis. Res.* 11, 410–418 (2014).
17. Di Pietro, N., Formoso, G. & Pandolfi, A. Physiology and pathophysiology of oxLDL uptake by vascular wall cells in atherosclerosis. *Vascul. Pharmacol.* 84, 1–7 (2016).
18. Sugiyama, D. et al. The Relationship between Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Ligands Containing Apolipoprotein B and the Cardio-Ankle Vascular Index in Healthy Community Inhabitants: The KOBE Study. *J. Atheroscler. Thromb.* 22, 499–508 (2015).
19. Aoyama, T. et al. Structure and chromosomal assignment of the human lectin-like oxidized low-density-lipoprotein receptor-1 (LOX-1) gene. *Biochem. J.* 339, 177–184 (1999).
20. Cheung, B. M. Y., Lauder, I. J., Lau, C.-P. & Kumana, C. R. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 57, 640–651 (2004).
21. Nishizuka, T. et al. Procyanidins are potent inhibitors of LOX-1: A new player in the French Paradox. *Proc. Japan Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 87, 104–113 (2011).
22. Singh, S. & Gautam, A. S. Upregulated LOX-1 Receptor: Key Player of the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.* 21, (2019).
23. De Siqueira, J. et al. Clinical and Preclinical Use of LOX-1-Specific Antibodies in Diagnostics and Therapeutics. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 8, 458–465 (2015).
24. Jiang, J., Yan, M., Mehta, J. L. & Hu, C. Angiogenesis is a link between atherosclerosis and tumorigenesis: Role of LOX-1. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 25, 461–468 (2011).
25. Ding, Z. et al. PCSK9 regulates expression of scavenger receptors and ox-LDL uptake in macrophages. *Cardiovasc. Res.* 114, 1145–1153 (2018).
26. Liu, S. & Ding, Z. LOX-1 biology and targeting LOX-1 in cardiovascular diseases. *Cardiovasc. Disord. Med.* 1, (2016).
27. Kattoor, A. J., Goel, A. & Mehta, J. L. LOX-1: Regulation, Signaling and Its Role in Atherosclerosis. *Antioxidants* 8, 218 (2019).
28. Kataoka, H. et al. Expression of lectinlike oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in human atherosclerotic lesions. *Circulation* 99, 3110–7 (1999).
29. Kattoor, A. J., Pothineni, N. V. K., Palagiri, D. & Mehta, J. L. Oxidative Stress in Atherosclerosis. (2017). doi:10.1007/s11883-017-0678-6
30. Lü, J. & Mehta, J. L. LOX-1: A critical player in the genesis and progression of myocardial ischemia. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 25, 431–440 (2011).
31. Pothineni, N. V. K. et al. LOX-1 in Atherosclerosis and Myocardial Ischemia: Biology, Genetics, and Modulation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 69, 2759–2768 (2017).
32. Kume, N. & Kita, T. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) in atherogenesis. *Trends Cardiovasc. Med.* 11, 22–5 (2001).
33. Stancel, N. et al. Interplay between CRP, Atherogenic LDL, And LOX-1 and its potential role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Clin. Chem.* 62, 320–327 (2016).
34. Yamanaka, S., Zhang, X. Y., 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). doi:10.1006/geno.1998.5561
35. Xie, Q. et al. Human Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Functions as a Dimer in Living Cells. *DNA Cell Biol.* 23, 111–117 (2004).
36. Ishigaki, T., Ohki, I., Utsunomiya-Tate, N. & Tate, S. I. Chimeric structural stabilities in the coiled-coil structure of the NECK domain in human lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 (LOX-1). *J. Biochem.* 141, 855–866 (2007).
37. Xu, S. et al. LOX-1 in atherosclerosis: biological functions and pharmacological modifiers. *Cell. Mol. Life Sci.* 70, 2859–2872 (2013).
38. Kume, N. & Kita, T. Roles of lectin-like oxidized LDL receptor-1 and its soluble forms in atherogenesis. *Curr. Opin. Lipidol.* 12, 419–423 (2001).
39. Qian, Y. et al. Site-specific N-glycosylation identification of recombinant human lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 (LOX-1). *Glycoconj. J.* 29, 399–409 (2012).
40. 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. *Pharmacology and Therapeutics* 95, 89–100 (2002).
41. Akhmedov, A. et al. Endothelial overexpression of LOX-1 increases plaque formation and promotes atherosclerosis in vivo. *Eur. Heart J.* 35, 2839–2848 (2014).
42. Mentrup, T., Häslér, R., Fluhrer, R., Saftig, P. & Schroder, B. A Cell-Based Assay Reveals Nuclear Translocation of Intracellular Domains Released by SPPL Proteases. *Traffic* 16, 871–892 (2015).
43. Mentrup, T. et al. Atherogenic LOX-1 signaling is controlled by SP-PL2-mediated intramembrane proteolysis. *J. Exp. Med.* 216, 807–830 (2019).
44. Kataoka, H. et al. Oxidized LDL modulates Bax/Bcl-2 through the lectinlike Ox-LDL receptor-1 in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 21, 955–60 (2001).
45. Dong, Y. et al. Activation of protease calpain by oxidized and glycated LDL increases the degradation of endothelial nitric oxide synthase. *J. Cell. Mol. Med.* 13, 2899–910 (2009).
46. Moriwaki, H. et al. Ligand specificity of LOX-1, a novel endothelial receptor for oxidized low density lipoprotein. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 18, 1541–7 (1998).
47. Iwai-Kanai, E. et al. Activation of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 induces apoptosis in cultured neonatal rat cardiac myocytes. *Circulation* 104, 2948–2954 (2001).
48. Hu, C. et al. Modulation of angiotensin II-mediated hypertension and cardiac remodeling by lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 deletion. *Hypertension* 52, 556–562 (2008).
49. Chui, P. C., Guan, H. P., Lehrke, M. & Lazar, M. A. PPAR $\gamma$  regulates adipocyte cholesterol metabolism via oxidized LDL receptor 1. *J. Clin. Invest.* 115, 2244–2256 (2005).
50. Dieudonné, A. et al. Scavenger receptors in human airway epithelial cells: Role in response to double-stranded RNA. *PLoS One* 7, (2012).
51. Parlato, S. et al. LOX-1 as a natural IFN $\gamma$ -mediated signal for apoptotic cell uptake and antigen presentation in dendritic cells. *Blood* 115, 1554–1563 (2010).
52. Chen, M. et al. Activation-dependent surface expression of LOX-1 in human platelets. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 282, 153–158 (2001).
53. Hofmann, A., Brunssen, C. & Morawietz, H. Contribution of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 and LOX-1 modulating compounds to vascular diseases. *Vascul. Pharmacol.* 107, 1–11 (2018).
54. Ding, Z. et al. Cross-talk between LOX-1 and PCSK9 in vascular tissues. *Cardiovasc. Res.* 107, 556–67 (2015).
55. Zuniga, F. A. et al. Role of lectin-like oxidized low density lipoprotein-1 in fetoplacental vascular dysfunction in preeclampsia. *BioMed Research International* 2014, (2014).
56. Oka, K. et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 mediates phagocytosis of aged/apoptotic cells in endothelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95, 9535–9540 (1998).
57. Marwali, M. R. et al. Modulation of ADP-induced platelet activation by aspirin and pravastatin: Role of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, nitric oxide, oxidative stress, and inside-out integrin signaling. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 322, 1324–1332 (2007).
58. Hu, C. et al. LOX-1 deletion decreases collagen accumulation in atherosclerotic plaque in low-density lipoprotein receptor knock-out mice fed a high-cholesterol diet. *Cardiovasc. Res.* 79, 287–293 (2008).
59. Inoue, K., Arai, Y., Kurihara, H., Kita, T. & Sawamura, T. Overexpression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 induces intramyocardial vasculopathy in apolipoprotein E-null mice. *Circ. Res.* 97, 176–184 (2005).
60. Wang, R., Ding, G., Liang, W., Chen, C. & Yang, H. Role of LOX-1 and ROS in oxidized low-density lipoprotein induced epithelial-mesenchymal transition of NRK52E. *Lipids Health Dis.* 9, (2010).
61. Balzan, S. & Lubrano, V. LOX-1 receptor: A potential link in atherosclerosis and cancer. *Life Sci.* 198, 79–86 (2018).

62. Ryoo, S. et al. OxLDL-dependent activation of arginase II is dependent on the LOX-1 receptor and downstream RhoA signaling. *Atherosclerosis* 214, 279–287 (2011).
63. Li, D. 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.* 41, 1048–1055 (2003).
64. Hinagata, J. I. et al. Oxidized LDL receptor LOX-1 is involved in neointimal hyperplasia after balloon arterial injury in a rat model. *Cardiovasc. Res.* 69, 263–271 (2006).
65. Mehta, J. L. et al. Deletion of LOX-1 reduces atherogenesis in LDLR knockout mice fed high cholesterol diet. *Circ. Res.* 100, 1634–1642 (2007).
66. Mehta, J. L., Chen, J., Yu, F. & Li, D. Y. Aspirin inhibits ox-LDL-mediated LOX-1 expression and metalloproteinase-1 in human coronary endothelial cells. *Cardiovasc. Res.* 64, 243–249 (2004).
67. Li, D. et al. Statins modulate oxidized low-density lipoprotein-mediated adhesion molecule expression in human coronary artery endothelial cells: Role of LOX-1. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 302, 601–605 (2002).
68. Civelek, S. et al. Soluble Lectin-Like Oxidized LDL Receptor 1 as a Possible Mediator of Endothelial Dysfunction in Patients With Metabolic Syndrome. *J. Clin. Lab. Anal.* 29, 184–90 (2015).
69. Takanabe-Mori, R. et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 plays an important role in vascular inflammation in current smokers. *J. Atheroscler. Thromb.* 20, 585–90 (2013).
70. Yavuzer, S. et al. Endothelial damage in white coat hypertension: role of lectin-like oxidized low-density lipoprotein-1. *J. Hum. Hypertens.* 29, 92–8 (2015).
71. Yang, X., Wan, M., Cheng, Z., Wang, Z. & Wu, Q. Tofacitinib inhibits ox-LDL-induced adhesion of THP-1 monocytes to endothelial cells. *Artif. Cells, Nanomedicine Biotechnol.* 47, 2775–2782 (2019).
72. Lekuona, I. PCSK9 Inhibitors: From Innovation to Sustainable Clinical Application. *Rev. Esp. Cardiol.* 71, 996–998 (2018).
73. Pirillo, A., Norata, G. D. & Catapano, A. L. LOX-1, OxLDL, and atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2013, (2013).
74. Dominguez, J. H. et al. Anti-LOX-1 therapy in rats with diabetes and dyslipidemia: Ablation of renal vascular and epithelial manifestations. *Am. J. Physiol. - Ren. Physiol.* 294, (2008).
75. Li, D. et al. LOX-1 mediates oxidized low-density lipoprotein-induced expression of matrix metalloproteinases in human coronary artery endothelial cells. *Circulation* 107, 612–7 (2003).
76. Kampschulte, M. et al. Western diet in ApoE-LDLR double-deficient mouse model of atherosclerosis leads to hepatic steatosis, fibrosis, and tumorigenesis. *Lab. Invest.* 94, 1273–1282 (2014).
77. Lund, A. K. et al. The oxidized low-density lipoprotein receptor mediates vascular effects of inhaled vehicle emissions. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 184, 82–91 (2011).
78. Nakagawa, T. et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 mediates leukocyte infiltration and articular cartilage destruction in rat zymosan-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 46, 2486–2494 (2002).
79. Rosenbaum, M. A., Miyazaki, K. & Graham, L. M. Hypercholesterolemia and oxidative stress inhibit endothelial cell healing after arterial injury. *J. Vasc. Surg.* 55, 489–496 (2012).
80. Zhang, B., Ramesh, G., Uematsu, S., Akira, S. & Reeves, W. B. TLR4 signaling mediates inflammation and tissue injury in nephrotoxicity. *J. Am. Soc. Nephrol.* 19, 923–932 (2008).
81. Schaeffer, D. F. et al. LOX-1 augments oxLDL uptake by lysoPC-stimulated murine macrophages but is not required for oxLDL clearance from plasma. *J. Lipid Res.* 50, 1676–1684 (2009).
82. Chang, Z. et al. Accelerated atherogenesis in completely ligated common carotid artery of apolipoprotein E-deficient mice. *Oncotarget* 8, 110289–110299 (2017).

Received: 20 febrero 2020

Accepted: 18 abril 2020