



## Functional Roles of Furin in Cardio-Cerebrovascular Diseases

Furin is a member of the eukaryotic proprotein convertase family. Furin plays a major role in the post-translational modification of several proteins such as hormones, growth factors, and cytokines. Furin has been associated with the pathophysiology of hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, atherosclerosis, and atherosclerosis cardiovascular disease mainly ischemia stroke, and myocardial infarction. In humans, mutations of the *FURIN* gene result in a decrease in furin activity and expression, which is associated with an increase in blood pressure and vascular resistance. The lower plasma concentration of furin is detected in patients with diabetes. In beta cell-specific furin knockout mice have glucose intolerance and lower plasma insulin levels. Furin is responsible for the maturation of numerous proteins that play roles in lipid metabolism, inflammation, and vascular smooth muscle cell proliferation. Upregulation of furin expression increases plasma low-density lipoproteins (LDL) and promotes atherosclerotic progression. Moreover, the overexpression of furin shows a positive correlation with ischemia stroke, myocardial infarction, and heart failure. Therefore, furin is an important target of drug development and several furin inhibitors have been developed. Some furin inhibitors showed the *in vivo* benefits in mice with atherosclerosis. However, the adverse effect of furin inhibitors is associated with hypertension, and blood glucose levels need to be investigated.

*Reference:* Wichiy S\*, Koonyosying P, **Morales NP**. Functional roles of furin in cardio-cerebrovascular diseases. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2024; 7:570-85.

<https://doi.org/10.1021/acsptsci.3c00325>.



## บทบาทของฟูรินต่อโรคที่เกี่ยวข้องกับหลอดเลือดหัวใจและสมอง

ฟูรินเป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนโปรตีนอื่นในรูปที่ไม่มีฤทธิ์ให้อยู่ในรูปที่มีฤทธิ์ มีบทบาทสำคัญในการเปลี่ยนโปรตีนชนิดต่าง เช่น ฮอโมน โกรทแฟคเตอร์ และไซโตไคน์ ให้อยู่ในรูปทำงานได้ หลังจากผ่านกระบวนการสังเคราะห์โปรตีน (post-translational modification) ฟูรินมีบทบาทในการเกิดโรคหลายชนิดได้แก่ ความดันเลือดสูง เบาหวาน หลอดเลือดแดงแข็ง และโรคที่เกี่ยวข้องคือสมองและหัวใจขาดเลือด การกลายพันธุ์ของยีนฟูรินในคน ทำให้การทำงานและการแสดงออกของโปรตีนฟูรินลดลง ทำให้มีความดันเลือดสูงขึ้นและความต้านทานของหลอดเลือดเพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยเบาหวานก็พบว่าระดับฟูรินในกระแสเลือดลดลง ในหนูที่ไม่มีการแสดงออกของฟูรินเซลล์จะไม่สามารถนำน้ำตาลเข้าเซลล์และมีระดับอินซูลินในเลือดลดลง ฟูรินยังเกี่ยวข้องกับการโปรตีนหลายชนิดที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของไขมัน การอักเสบ และการเพิ่มขึ้นของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด การเพิ่มการแสดงออกของโปรตีนฟูรินเพิ่มไขมันชนิด LDL ในพลาสมาและยังกระตุ้นกระบวนการหลอดเลือดแดงแข็ง นอกจากนี้การแสดงออกของฟูรินที่มากเกินไปมีความสัมพันธ์โดยตรงกับภาวะสมองและหัวใจขาดเลือดและภาวะหัวใจล้มเหลว ดังนั้นฟูรินจึงเป็นเป้าหมายในการค้นหาใหม่ และในปัจจุบันก็มีสารยับยั้งการทำงานของฟูรินหลายชนิด สารบางชนิดให้ผลดีในหนูทดลองที่มีภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง แต่อย่างไรก็ตามสารยับยั้งฟูรินนี้อาจมีผลข้างเคียงที่เกี่ยวกับความดันเลือดสูงและเบาหวานซึ่งต้องศึกษาต่อไป

*Reference:* Wichiyo S\*, Koonyosying P, Morales NP. Functional roles of furin in cardio-cerebrovascular diseases. ACS Pharmacol Transl Sci. 2024; 7:570-85.

<https://doi.org/10.1021/acspsci.3c00325>.