

Peranan Protein *Circulating* FAM19A5 sebagai Faktor Ateroprotektif terhadap Proliferasi dan Migrasi *Vascular Smooth Muscle Cell*

Adelin P^{1,2}, Triyana R³

¹Program Studi Doktoral Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang

²Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran, Universitas Baiturrahmah, Padang

³Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran, Universitas Baiturrahmah, Padang

E-mail : primaadelin@fk.unbrah.ac.id

Abstrak

Obesitas merupakan penyakit metabolik yang telah mencapai proporsi epidemi. Salah satu penyakit terkait obesitas adalah Penyakit Arteri Koroner / *Coronary Artery Disease (CAD)* melalui suatu proses aterosklerosis. Patogenesis CAD merupakan suatu proses yang kompleks mencakup kombinasi dari adanya disfungsi endotel, penumpukan lipid di tunika intima, teraktivasinya respons imun, dan proliferasi dan migrasi sel otot polos vascular/ *Vascular Smooth Muscle Cell (VSMC)*. VSMC berperan pada terbentuknya imunitas terhadap aterosklerosis salah satunya melalui mekanisme melalui pembentukan *artery tertiary lymphoid organs (ATLOs)*. *Family with sequence similarity 19 member A5 (FAM19A5)* merupakan sitokin baru yang terutama diekspresikan terutama di otak dan adipositas. Peranan FAM19A5 dalam meregulasi homeostasis kardiovaskuler yaitu melalui mekanisme endokrin atau parakrin. FAM19A5 yang dihasilkan dari adiposit sehat akan berikatan dengan sphingosine-1 phosphate receptor 2 (SIPR2) pada sel otot polos vaskuler yang akan menghambat proliferasi dan migrasi VSMC melalui molekul sinyal G-12/13 dan RhoA.

Katakunci — Ateroprotektif, CAD, FAM19A5, *Vascular smooth muscle cell*

Abstract

Obesity is a metabolic disease that has reached epidemic proportions. One of the obesity-related diseases is *Coronary Artery Disease (CAD)* through a process of atherosclerosis. The pathogenesis of CAD is a complex process that includes a combination of endothelial dysfunction, lipid buildup in the tunica intima, activation of immune responses, and proliferation and migration of vascular smooth muscle cells (VSMC). VSMC plays a role in the formation of immunity to atherosclerosis, one of which is through the formation of arterial tertiary lymphoid organs (ATLOs). The family with sequence similarity 19 member A5 (FAM19A5) is a new cytokine that is mainly expressed mainly in the brain and adiposity. The role of FAM19A5 in regulating cardiovascular homeostasis is through endocrine or paracrine mechanisms. FAM19A5 produced from healthy adipocytes will bind to sphingosine-1 phosphate receptor 2 (SIPR2) in vascular smooth muscle cells which will inhibit the proliferation and migration of VSMC through G-12/13 and RhoA signaling molecules.

Keywords — Ateroprotektif, CAD, FAM19A5, *Vascular smooth muscle cell*

I. PENDAHULUAN

Obesitas merupakan penyakit metabolik yang telah mencapai proporsi epidemi.¹ Penyakit multi faktorial ini disebabkan faktor genetik dan lingkungan/gaya hidup, ditandai oleh peningkatan lemak tubuh berlebihan dan ketidakseimbangan antara konsumsi dan pengeluaran energi. Studi epidemiologi menunjukkan obesitas merupakan faktor risiko untuk perkembangan beberapa penyakit, seperti kardiovaskular karena jaringan adiposa menghasilkan molekul biologis aktif adipokin yang salah satunya memiliki efek proinflamasi.²

Salah satu penyakit terkait obesitas adalah Penyakit Arteri Koroner / *Coronary Artery Disease (CAD)* melalui suatu proses aterosklerosis.³ Patogenesis CAD merupakan suatu proses yang kompleks mencakup kombinasi dari adanya disfungsi endotel, penumpukan lipid di tunika intima, teraktivasinya respons imun, dan proliferasi sel otot polos vascular.⁴ Mekanisme pasti bagaimana jaringan adiposa berpengaruh terhadap penyakit kardiometabolik masih belum dipahami. Adipokin dilepaskan dari jaringan adiposit atau preadiposit. Kondisi subinflamasi kronis pada obesitas dapat menyebabkan adiposit menghasilkan adipokin proinflamasi. Sitokin dari jaringan adiposit (adipokin) berpengaruh terhadap kejadian CAD. Adipokin seperti TNF- α , MCP-1, IL-1 β , IL-6 yang meningkat pada obesitas dan memicu terjadinya CAD. Pada individu yang sehat, sel limfoid bawaan tipe 2 dan sel Th2 lainnya mempromosikan homeostasis glukosa adiposa dengan meningkatkan sensitivitas insulin dalam adiposit dan aktivasi *brown adipose tissue (BAT)*. Di sisi lain, proses inflamasi patogenik dari *white adipose tissue (WAT)* mengarah pada aktivasi jalur proinflamasi pada adiposit, meningkatkan produksi sitokin proinflamasi, dan menghambat pelepasan sitokin antinflamasi dan adipokin.⁵

Family with sequence similarity 19 member A5 (FAM19A5) merupakan sitokin baru yang terutama diekspresikan terutama di otak dan adiposit. Penelitian Wang dkk., membuktikan bahwa ekspresi FAM19A5 di jaringan adiposit menurun pada model tikus yang diinduksi dengan *high fatty diet* dan *western style diet*. FAM19A5 juga dikenal dengan nama TFAFA 5 merupakan adipokin baru yang memiliki efek protektif terhadap CAD.⁶ Peranan FAM19A5 dalam meregulasi homeostasis kardiovaskuler yaitu melalui mekanisme parakrin. VSMC berperan pada terbentuknya imunitas terhadap aterosklerosis salah satunya melalui mekanisme melalui pembentukan *artery tertiary lymphoid organs (ATLOs)*.⁷

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Respons Imun Pada Vascular Smooth Muscle Cells

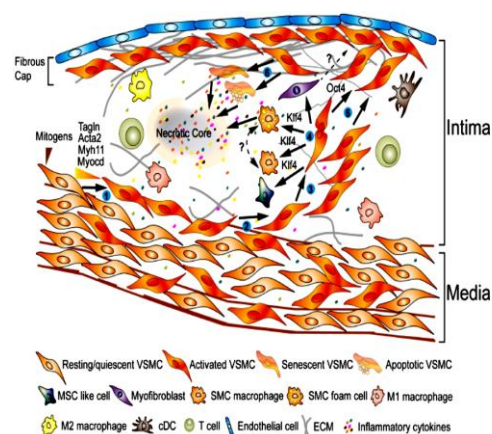
Kejadian *Coronary Artery Disease (CAD)* diawali dengan suatu proses aterosklerosis yang mencakup kombinasi dari suatu disfungsi endotel, penumpukan lipid di tunika intima, serta teraktivasinya respons imun, dan proliferasi sel otot polos vascular.⁴ Tunika intima dari dinding vaskular disusun oleh selapis sel endotel yang menjaga homeostasis vaskuler dengan mengatur permeabilitas, mencegah aktivasi trombosit dan pembekuan darah, serta mencegah adhesi/infiltrasi leukosit.⁸ Lapisan dibawah endotelium adalah VSMC yang merupakan sel utama dari arteri sedang dan besar yang berperan dalam menjaga integritas dan fungsi vaskular. Pengaturan diameter lumen pembuluh darah oleh VSMC juga berperan dalam pengaturan tekanan darah.⁹

VSMC memiliki peranan penting pada semua tahapan aterosklerosis karena sel tersebut berperan dalam modifikasi struktural dinding arteri melalui interaksinya dengan sel endotel yang teraktivasi dan juga dalam perekrutan sel-sel imun. VSMC ini bersifat sangat fleksibel melalui modulasi

fenotipik.⁷ Penyerapan kolesterol dan lipoprotein yang dimodifikasi oleh VSMC mendorong peralihan fenotipik ke sel seperti makrofag yang mengekspresikan penanda makrofag (LGALS3, CD68) dan memproduksi sitokin proinflamasi (MCP1). Studi berdasarkan pelabelan spesifik VSMC pada tikus, serta studi transkriptomik plak aterosklerotik manusia, telah mengungkapkan bahwa sebagian besar sel busa dalam plak aterosklerotik tampaknya berasal dari VSMC.¹⁰

Penelitian telah banyak membuktikan bahwa VSMC dapat mengadopsi banyak fenotipe tergantung pada interaksinya dengan sel endotel tunika intima, sel-sel *resident* di tunika adventitia, sel-sel imun yang bersirkulasi, hormon, dan lipoprotein plasma. Interaksi ini memungkinkan adanya peran VSMC terbentuknya imunitas terhadap aterosklerosis melalui pembentukan *artery tertiary lymphoid organs* (ATLOs).⁷

Gambar 1 berikut menunjukkan fenotip VSMC selama proses aterosklerosis. Pada gambar 1 terlihat bahwa sel endotel dan VSMC pada plak aterosklerotik menunjukkan fenotipe aktif (11). Beberapa VSMC berasal dari media setelah perekrutan ke dalam intima; VSMC lain mungkin berasal dari sumsum tulang atau mungkin berasal dari sel myeloid dalam sirkulasi.² Sebagian kecil dari VSMC mengalami proliferasi. VSMC mengeluarkan komponen matriks ekstraseluler; faktor transkripsi pluripoten, yaitu, *Kruppel-like factor* (Klf4), yang berperan dalam proses *switch fenotype*.¹² Dalam upaya untuk melindungi plak aterosklerotik dari pecahnya mematahkan, Octamer-binding transcription factor 4 (Okt4) dapat mengontrol proses remigrasi saat pembentukan *fibrous cap*.¹³ *Senescence* dan apoptosis memicu terbentuknya sitokin inflamasi tambahan untuk membentuk inti nekrotik yang menginisiasi proses aterosklerosis lebih lanjut.⁶



GAMBAR 1. FENOTIPE VSMC SELAMA ATEROSKLEROSIS⁷

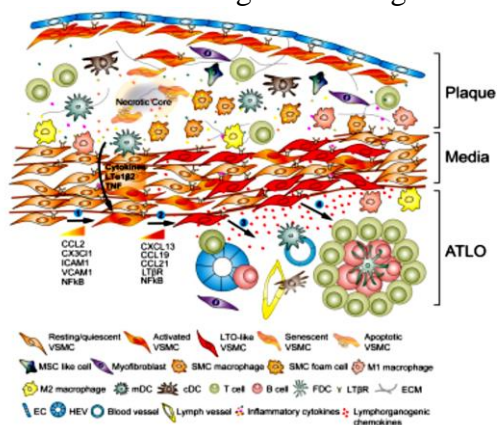
Selama inisiasi aterosklerosis, monosit yang berasal dari darah, yang telah direkrut ke dalam intima, mengakumulasi lipid sehingga terbentuk sel busa. Sel busa ini berkontribusi pada pembentukan *fatty streak* yang merupakan tahap paling awal dan mungkin reversibel dari plak aterosklerotik. *Fatty streak* secara bertahap berkembang menjadi ateroma/plak yang pada akhirnya mengarah pada perluasan plak yang mengandung VSMC, sel T, dan sel myeloid (Gambar 1).

Penelitian Bennet dkk menyimpulkan bahwa fenotip VSMC bisa bersifat dikotomik, sehingga VSMC bisa bersifat pro atau anti atherogenic, tergantung kepada lingkungan jaringan dan efek berbagai faktor risiko, seperti terlihat pada tabel 1. Tabel 1 ini menunjukkan bahwa akumulasi VSMC dalam fibrous cap atau intima bermanfaat, sedangkan kehilangan atau transisinya menjadi fenotipe inflamasi merugikan, dan bahwa keseimbangan antara proliferasi/migrasi VSMC vs. kematian/penuaan menentukan ateroprogressi vs. stabilitas plak.¹¹ VSMC melepaskan sitokin untuk merangsang sel endotel yang berdekatan untuk mengekspresikan molekul adhesi dan melepaskan sitokin, dan atau meningkatkan kemotaksis monosit/makrofag ke dalam plak.¹¹

Selama dua dekade terakhir, telah banyak penelitian yang menyatakan bahwa tunika adventitia sangat kompleks dan secara

imunologis mengaktifkan jaringan yang terdiri dari berbagai sel seperti sel stroma, saraf, kelenjar getah bening, vasa vasora, dan sel leukosit/ progenitor.¹⁴ Penelitian Lohoefer dkk., mengamati bahwa adventitia tikus ApoE^{-/-} mengalami restrukturisasi besar pada semua tahap aterosklerosis: Sel-sel imun bawaan dan adaptif menumpuk berdekatan dengan plak aterosklerotik sekitarnya (Gambar 2).

Gambar 2 menjelaskan bahwa VSMC berperan di tunika adventisia selama proses pembentukan plak. VSMC yang berada di antara plak aterosklerotik dan adventitia mengadopsi fenotipe proses terbentuknya jaringan limfoid setelah aktivasi melalui sinyal imun dari plak dan kemudian berubah menjadi sel seperti Lto. LTo VSMC akan berproliferasi dan mengekspresikan sitokin yang mempengaruhi restrukturisasi tunika adventitia sehingga terdapat proses angiogenesis, pembentukan HEV, dan neogenesis pembuluh getah bening. Perubahan fenotipe VSMC juga menimbulkan ekspresi dan sekresi kemokin limforganogenik, yaitu: CXCL13 dan CCL21, sehingga mempromosikan pembentukan ATLO yang digambarkan secara skematis di bagian bawah gambar 2.⁷



GAMBAR 2. PERANAN VSMC TERHADAP PEMBENTUKAN ATLO⁷

Penelitian pada hewan ini diperkuat dengan beberapa penelitian pada manusia mengamati adanya ATLO dari tunika adventitia pasien penyakit jantung iskemik (15) VSMC dihipotesiskan untuk diaktifkan melalui jalur pensinyalan LTβR-LT oleh sel-

sel LTi yang terlibat dalam neogenesis jaringan limfoid sekunder. Asal usul sel LTi belum ditentukan dengan jelas meskipun makrofag yang diaktifkan dan sel-sel imun lainnya dalam plak intima adalah kandidat untuk aktivitas ini dalam neogenesis LTO. Sebagai respons terhadap mediator seluler dan larut, VSMC mengalami perubahan fenotipe menjadi VCMC LTo yang melalui mekanisme parakrin akan mensekresi kemokin limforganogenik, yaitu CXCL13 dan CCL21, sehingga menarik sel-sel imun, misalnya, makrofag/sel dendritik, sel T, dan sel B ke milieu adventitia lokal yang mengarah pada pembentukan ATLO dalam adventitia.¹⁶ Defisiensi VSMC LTβR pada tikus ApoE^{-/-} hiperlipidemik menunjukkan peningkatan pembentukan plak aterosklerotik. Hal ini menunjukkan bahwa VSMC LTβR memiliki kemampuan untuk menghambat perkembangan aterosklerosis. Berdasarkan uraian diatas terlihat peranan penting VSMC dalam progresivitas aterosklerosis.

B. Peranan FAM19A5

Berdasarkan data Gen Bank, Gen FAM19A5 memiliki ID Gen: 25817 dengan accession number: NM_001082967.2. Gen ini terletak pada kromosom 22q13.32. Urutan asam amino FAM19A5 memiliki kemiripan identitas protein 99,2% antara manusia dengan tikus yang menunjukkan juga bahwa FAM19A5 mungkin memiliki fungsi biologis yang penting di seluruh spesies. Protein FAM19A5 ini memiliki berat 22kDa yang terdiri dari 89 asam amino.

Penelitian Wang *et al*, membuktikan bahwa ekspresi mRNA dan protein FAM19A5 terutama di jaringan adiposa, selain itu juga ditemukan pada otak dan ovarium namun dalam jumlah yang jauh lebih sedikit dibandingkan dalam jaringan adiposa. Penelitian ini juga membuktikan bahwa FAM19A5 menurun pada tikus yang dibuat obese. FAM19A5 mampu menghambat pembentukan neointima pasca cedera

melalui reseptor sphingosine 1-phosphate 2-G12/13-RhoA signaling yang mengakibatkan berkurangnya proliferasi dan migrasi sel otot polos vaskuler.⁶

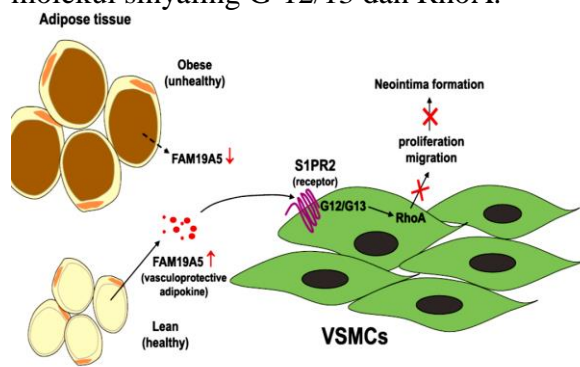
Penelitian pada tikus transgenic membuktikan bahwa kadar FAM19A5 berbanding terbalik dg pembentukan neointima. Diet *western* menginduksi sedikit peningkatan berat badan, namun secara signifikan menurunkan ekspresi mRNA FAM19A5 di epididymis tikus. Selain itu, sekresi FAM19A5 pada adiposit tikus sangat menurun pada 6 atau 12 jam setelah stimulasi dengan TNF α , interleukin-6, dan insulin Hal ini mengindikasikan bahwa ada efek protektif dari FAM19A5.⁶

Penelitian *case control* oleh Wesole dkk didapatkan bahwa pasien sindroma metabolic terdapat korelasi negatif antara kadar FAM 19A5 dengan tekanan darah diastolik.¹⁸

Penelitian oleh Lee dkk didapatkan korelasi positif antara kadar FAM19A5 dengan peningkatan *brachial-ankle pulse wave velocity* (baPWV). Hal ini mungkin menunjukkan bahwa FAM19A5 juga berperan dalam proses aterosklerosis dan remodelling vaskuler. Kadar FAM19A5 pada penelitian ini juga berkorelasi positif dengan berbagai faktor risiko metabolik dan vaskular, termasuk *Waist Hip Ratio*, *Fasting Plasma Glucose*, HbA1c, diabetes tipe 2, dan baPWV pada manusia. Hasil ini mungkin tampaknya bertentangan dengan studi eksperimental sebelumnya yang melaporkan *downregulasi* FAM19A5 dari jaringan adiposa tikus obesitas. Peningkatan konsentrasi serum FAM19A5 pada pasien diabetes tipe 2 dan korelasi positif adipokin ateroprotektif ini dengan faktor risiko kardiometabolik dalam penelitian tersebut mungkin disebabkan oleh adanya mekanisme kompensasi upregulasi FAM19A5 untuk mengatasi stres kardiometabolik. Selain itu, konsentrasi FAM19A5 yang beredar dapat bervariasi

sesuai dengan fase proses penyakit dan adanya penyakit kardiovaskular.¹⁹

Peranan FAM19A5 dalam meregulasi homeostasis kardiovaskuler melalui mekanisme parakrin.²⁰ FAM19A5 memblok progresi VSMC untuk menuju ke fase S dalam siklus sel.⁶ Gambar berikut memperlihatkan skema mekanisme kerja FAM19A5 dalam meregulasi pembentukan neointima. FAM19A5 yang dihasilkan dari adiposit sehat akan berikatan dengan sphingosine-1 phosphate receptor 2 (S1PR2) pada sel otot polos vaskuler/*vascular smooth muscle cell* (VSMC). Hal ini akan menghambat proliferasi dan migrasi VSMC melalui molekul sinyaling G-12/13 dan RhoA.²¹



GAMBAR 3. MEKANISME MENGHAMBAT PEMBENTUKAN NEOINTIMA (21)

Sphingosine-1-phosphate (S1P) adalah sphingolipid bioaktif ampuh yang terlibat dalam proliferasi sel, angiogenesis, peradangan dan transformasi ganas di antara fungsi-fungsi lainnya.²² Penelitian Wang *et al* mencoba menentukan reseptor untuk FAM 19A5 di VSMC yang bekerja secara regular menghambat proliferasi dan pembentukan neointima, sehingga dari beberapa reseptor yang diteliti didapatkan bahwa S1PR2 yang terbukti sebagai reseptornya.⁶ S1PR2, sebagai GPCR, mentransduksi sinyal terkait protein G. Protein G12/13 telah terbukti memediasi efek penghambatan pensinyalan S1PR2 pada proliferasi dan migrasi VSMC.²³ Hal ini juga telah dibuktikan oleh Shinchiro dkk., yang mendapatkan bahwa S1P2R memediasi penghambatan migrasi sel yang diinduksi

PDGF dan aktivasi Rac melalui G12/13 dan Gq. G12/13 dan Gq-coupled Rho aktivasi memediasi S1P penghambatan migrasi sel dan Rac dengan cara Rho kinase-independen.²⁴

Migrasi dan Proliferasi VSMC dari Tunika media ke intima berperan penting dalam proses pembentukan plak atheroma. Migrasi VSMC dipengaruhi oleh adanya faktor pertumbuhan. Proliferasi VSMCs dapat dirangsang oleh OxLDL, karena partikel-partikel ini meningkatkan ekspresi dan sekresi *platelet-derived growth factor* (PDGF) dan *basic fibroblast growth factor* (bFGF) oleh sel endotel dan makrofag. OxLDL juga menginduksi sekresi berbagai faktor pertumbuhan lain dan reseptornya: faktor pertumbuhan insulin-seperti-1(IGF-1) dan faktor pertumbuhan epidermis (EGF), semua dengan efek mitogenik yang menginduksi proliferasi VSMC.²⁵

Penelitian Chen *et al.*, membuktikan bahwa kadar FAM19A5 memiliki korelasi negatif dengan severitas pasien *Acute Coronary Syndrome*.²⁶ FAM19A5 juga memperlihatkan kondisi subklinis aterosklerosis dari pasien *Non alcoholic fatty liver disease* (NAFLD), seperti pada penelitian yang dilakukan di Iran oleh Fatimah *et al.*, Penelitian ini mendapatkan FAM19A5 lebih rendah pada pasien NAFLD dibandingkan kontrol. Terdapat korelasi negatif antara FAM19A5 dengan BMI, lemak visceral, ALT, AST, *liver stiffness*, dan cIMT. Analisis regresi mendapatkan hanya ALT dan cIMT yg berhubungan dengan FAM19A5.²⁷

FAM19A5 mungkin memiliki peran potensial sebagai biomarker dalam CAD terkait obesitas, seperti T2DM dan aterosklerosis. Biomarker baru ini dapat digunakan sebagai penanda risiko adanya aterosklerosis subklinis, sehingga bermanfaat untuk pencegahan sekunder aterosklerosis

DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Aktar N, Qureshi NK, Ferdous HS. Obesity: A Review of Pathogenesis and Management Strategies in Adult. *Delta Med Coll J*. 2017;5(1):35–48.
- [2]. Galindo QFBAI de la C, Benítez JGS, Avila EM. Adiponectin: Obesity and development of different diseases. *Annu Res Rev Biol*. 2017;17(1):1–11.
- [3]. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021.
- [4]. Aydin S, Ugur K, Aydin S, Sahin İ, Yardim M. Biomarkers in acute myocardial infarction: Current perspectives. *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15:1–10.
- [5]. Villarroya F, Cereijo R, Gavaldà-Navarro A, Villarroya J, Giralt M. Inflammation of brown/beige adipose tissues in obesity and metabolic disease. *J Intern Med*. 2018;284(5):492–504.
- [6]. Wang Y, Chen D, Zhang Y, Wang P, Zheng C, Zhang S, et al. Novel adipokine, FAM19A5, inhibits neointima formation after injury through sphingosine-1-phosphate receptor 2. *Circulation*. 2018;138(1):48–63.
- [7]. Hu D, Yin C, Luo S, Habenicht AJR, Mohanta SK. Vascular smooth muscle cells contribute to atherosclerosis immunity. *Front Immunol*. 2019;10(MAY).
- [8]. Mussbacher M, Schossleitner K, Kral-Pointner JB, Salzmann M, Schrammel A, Schmid JA. More than Just a Monolayer: the Multifaceted Role of Endothelial Cells in the Pathophysiology of Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2022;24(6):483–92. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01023-9>
- [9]. Brozovich F V., Nicholson CJ, Degen C V., Gao YZ, Aggarwal M, Morgan KG. Mechanisms of vascular smooth muscle contraction and the basis for pharmacologic treatment of smooth muscle disorders. *Pharmacol Rev*. 2016;68(2):476–532.
- [10]. Grootaert MOJ, Moulis M, Roth L, Martinet W, Vindis C, Bennett MR, et al. Vascular smooth muscle cell death, autophagy and senescence in atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2018;114(4):622–34.
- [11]. Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):692–702.

- [12]. Shankman L, Alencar F, Haskins RM, Swiatlowska P, Newman AAC, Owens GK. KLF4 Dependent Phenotypic Modulation of SMCs Plays a Key Role in Atherosclerotic Plaque Pathogenesis. *PLoS One*. 2015;21(6):628–37.
- [13]. Cherepanova OA, Gomez D, Shankman LS, Swiatlowska P, Williams J, Sarmiento OF, et al. Activation of the ESC pluripotency factor OCT4 in smooth muscle cells is atheroprotective. *PLoS One*. 2016;22(6):657–65.
- [14]. Majesky MW, Horita H, Ostriker A, Lu S, Regan JN, Bagchi A, Dong XR, Poczobutt, Nemenoff RA, Mary, WeiserShantanam S, MUELLER. Differentiated Smooth Muscle Cells Generate a Subpopulation of Resident Vascular Progenitor Cells in the Adventitia Regulated by KLF4. *Circ Res*. 2018;120(2):139–48.
- [15]. Akhavanpoor M, Gleissner CA, Akhavanpoor H, Lasitschka F, Doesch AO, Katus HA, et al. Adventitial tertiary lymphoid organ classification in human atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol* [Internet]. 2018;32:8–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2017.08.002>
- [16]. Hu D, Mohanta SK, Yin C, Peng L, Ma Z, Srikakulapu P, et al. Artery Tertiary Lymphoid Organs Control Aorta Immunity and Protect against Atherosclerosis via Vascular Smooth Muscle Cell Lymphotoxin β Receptors. *Immunity* [Internet]. 2015;42(6):1100–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2015.05.015>
- [17]. Recinella L, Orlando G, Ferrante C, Chiavaroli A, Brunetti L, Leone S. Adipokines: New Potential Therapeutic Target for Obesity and Metabolic, Rheumatic, and Cardiovascular Diseases. *Front Physiol*. 2020;11(October):1–32.
- [18]. Wesolek A, Skoracka K, Skrypnik K, Suliburska J, Bogdanski P, Szulinska M, et al. Assessment of Progranulin and Fam19a5 Protein Blood Levels in Patients With Metabolic Syndrome. *J Physiol Pharmacol*. 2022;73(1):126–36.
- [19]. Anggraini, D., & Hasni, D. (2021). Early Detection of Hypercholesterolemia in the Elderly. *Jurnal Abdimas Saintika*, 3(2), 7-12.
- [20]. Lee Y Bin, Hwang HJ, Kim JA, Hwang SY, Roh E, Hong SH, et al. Association of serum FAM19A5 with metabolic and vascular risk factors in human subjects with or without type 2 diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2019;16(6):530–8.
- [21]. Kazuto nakamura, Jose J fuster KW. Adipokines: A link between obesity and cardiovascular disease. *J cardiol*. 2014;63(4):250–9.
- [22]. Zarzour A, Kim HW, Weintraub NL. Understanding obesity-related cardiovascular disease: It's all about balance. *Circulation*. 2018;138(1):64–6.
- [23]. Oktabelia, L., & Anggraini, D. (2022). Hubungan Kadar Glukosa Darah Puasa Dengan Troponin I Pada Pasien Infark Miokard Akut. *An-Nadaa: Jurnal Kesehatan Masyarakat (e-Journal)*, 9(2), 215-221.
- [24]. Adada M, Canals D, Hannun YA, Obeid LM. Sphingosine-1-phosphate receptor 2. *FEBS J*. 2013;280(24):6354–66.
- [25]. Panta CR, Ruisanchez É, Móré D, Dancs PT, Balogh A, Fülöp Á, et al. Sphingosine-1-phosphate enhances α 1-adrenergic vasoconstriction via S1P2–G12/13 –ROCK mediated signaling. *Int J Mol Sci*. 2019;20(24):1–15.
- [26]. Takashima SI, Sugimoto N, Takuwa N, Okamoto Y, Yoshioka K, Takamura M, et al. G12/13 and Gq mediate S1P2-induced inhibition of Rac and migration in vascular smooth muscle in a manner dependent on Rho but not Rho kinase. *Cardiovasc Res*. 2008;79(4):689–97.
- [27]. Gao S, Zhao D, Wang M, Zhao F, Han X, Qi Y, et al. Association Between Circulating Oxidized LDL and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Meta-analysis of Observational Studies. *Can J Cardiol* [Internet]. 2017;33(12):1624–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.07.015>
- [28]. Wei C, Liu Y, Xing E, Ding Z, Tian Y, Zhao Z, et al. Association Between Novel Pro- and Anti- Inflammatory Adipocytokines in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Clin Appl Thromb*. 2022;28.
- [29]. Anggraini, D. (2020). Risk factors of cardiovascular disease in elderly in Guguk Kabupaten 50 Kota, West Sumatera, Indonesia. *Human Care Journal*, 5(1), 348-351.
- [30]. Yari FA, Shabani P, Karami S, Sarmadi N, Poustchi H, Bandegi AR. Circulating levels of FAM19A5 are inversely associated with subclinical atherosclerosis in non-alcoholic fatty liver disease. 2021;1–7.