

MARIA UŻAROWSKA, MAGDALENA SURMAN, MARCELINA JANIK

Zakład Biochemii Glikokoniugatów
Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych
Wydział Biologii
Uniwersytet Jagielloński w Krakowie
Gronostajowa 9, 30-387 Kraków
E-mail: maria.uzarowska@student.uj.edu.pl
magdalena.surman@doctoral.uj.edu.pl
marcelina.janik@uj.edu.pl

DWIE TWARZE CHOLESTEROLU: ZNACZENIE FIZJOLOGICZNE I UDZIAŁ W PATOGENEZIE WYBRANYCH SCHORZEŃ

WSTĘP

Cholesterol to potoczna nazwa 5-cholesteno-3 β -olu, którego cząsteczka zbudowana jest z 17-węglowej struktury cyklopentanoperhydrofenantrenu i dołączonego do niej 6-węglowego łańcucha bocznego. Ze względu na obecność w cząsteczce jednej grupy hydroksylowej cholesterol klasyfikowany jest jako alkohol steroidowy. W organizmie człowieka występuje w osoczu krwi i tkankach zarówno w postaci wolnej, jak i zestryfikowanej kwasami tłuszczowymi. Cholesterol może być syntetyzowany *de novo* w wątrobie i jelitach w szeregu reakcji enzymatycznych, lecz większa jego część dostarczana jest z pokarmem i wchłaniana w jelicie cienkim. W organizmie człowieka zarówno cholesterol, jak i inne lipidy transportowane są jako lipoproteiny, czyli w połączeniu z białkami. W tej postaci docierają do komórek docelowych, gdzie w wyniku interakcji ze swoistymi receptorami zostają wprowadzone do wnętrza komórki na drodze endocytozy (KONTUREK 2007).

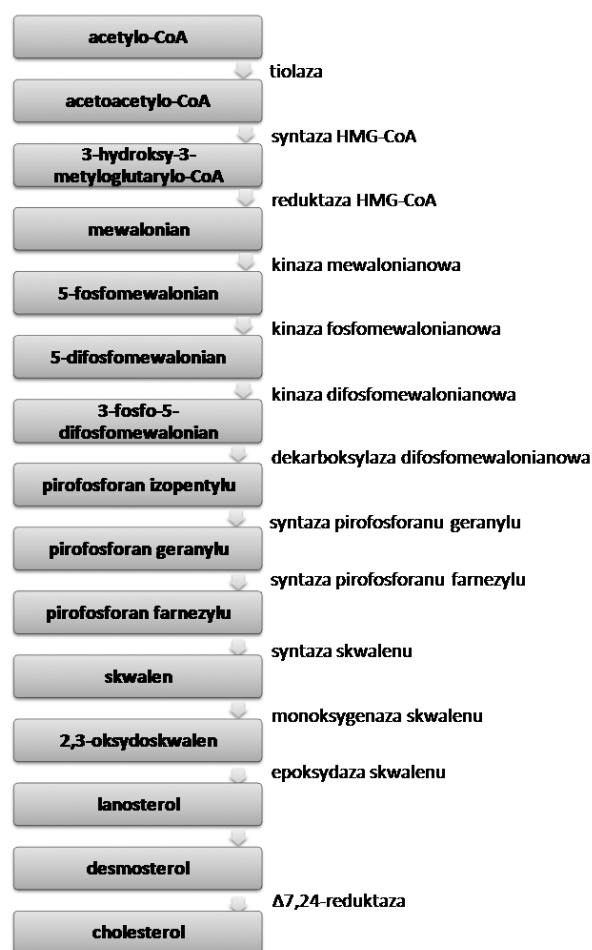
Główną funkcją cholesterolu jest zależna od temperatury modulacja płynności błon komórkowych. W niskiej temperaturze chroni on błonę przed powstaniem fazy krystalicznej, podczas gdy w wysokiej zapobiega jej dezorganizacji. Duża ilość cholesterolu występuje w nanodomenach błonowych (np. tratwach lipidowych i kaweolach), które pełnią ważną rolę w procesie endocytozy i mię-

dykomórkowym przekazie sygnału (SONG i współaut. 2014, PAILA i CHATTOPADHYAY 2010). Ponadto, jest on prekursorem hormonów steroidowych produkowanych przez gonady i korę nadnerczy (MILLER i AUCHUS 2011). Poza pełnieniem istotnej roli fizjologicznej, cholesterol może przyczyniać się do rozwoju stanów patologicznych, wynikających zarówno z nagromadzenia jego cząsteczek w ustroju, jak i zaburzeń w ich metabolizmie. Jego udział w patogenezie opisano m.in. w przypadku schorzeń neurodegeneracyjnych, chorób układu krążenia, chorób nerek i chorób nowotworowych.

BUDOWA I BIOSYNTeza CZĄSTECZKI CHOLESTEROLU

Cholesterol jest typowym steroidem zbudowanym z 27 atomów węgla, zorganizowanych w cztery pierścienie (A–D): trzy sześciowęglowe i jeden pięciowęglowy. Pierścienie A i B mogą łączyć się na dwa sposoby, tworząc konformację *cis* lub *trans*. Ułożenie pierścieni w konformacji *cis* jest charakterystyczne dla soli kwasów żółciowych, natomiast konformacja *trans* występuje w hormonach steroidowych, posiadających atom wodoru w pozycji C₅. Klasyfikacja cholesterolu jako alkoholu wynika z obecności w jego cząsteczce grupy hydroksylowej (–OH), dołączonej do pierścienia A w pozycji C₃ (SONG i współaut. 2014).

Słowa kluczowe: cholesterol, choroby nerek, choroby neurodegeneracyjne, choroby związane z układem krążenia, lipoproteiny, nowotwory



Ryc. 1. Schemat syntezy cholesterolu.

Optymalna ilość cholesterolu w organizmie człowieka jest uwarunkowana prawidłowym przebiegiem procesu jego biosyntezy (cholesterol endogennej) oraz zrównoważonym dostarczaniem ze źródeł egzogennej (pokarm). Cholesterol endogennej syntetyzowany jest głównie w wątrobie, jelitach i skórze. Powstaje z acetylo-CoA, a jego tworzenie z tej dwuwęglowej cząsteczki zachodzi w szeregu reakcji enzymatycznych przedstawionych na Ryc. 1 (SONG i współaut. 2014). Szybkość syntezy cholesterolu ulega zmianom w cyklu okołodobowym oraz podlega regulacji hormonalnej. Zwiększenie aktywności kluczowych enzymów następuje w obecności insuliny lub hormonów tarczycy, natomiast spadek ich aktywności może być wynikiem działania glukagonu lub glikokortykosteroidów (MILLER i BOSE 2011).

FORMY TRANSPORTOWE CHOLESTEROLU

W organizmie człowieka większość lipidów, w tym cholesterol, jest transportowa-

na w postaci lipoprotein, czyli kompleksów tworzonych z wyspecjalizowanymi białkami. Lipoproteiny to koliste struktury zbudowane z hydrofobowego rdzenia i amfipatycznej powłoki zewnętrznej. Fragmenty białkowe, określane jako apolipoproteiny, pełnią podwójną rolę: umożliwiają emulgację tłuszczów hydrofobowych i posiadają fragmenty rozpoznawane przez komórki docelowe. Obecnie wyróżnia się 10 apolipoprotein (A-1, A-2, A-4, B-48, B-100, C-1, C-2, C-3, D i E), a każda z nich jest syntetyzowana i wydzielana przez wątrobę oraz jelito (STRYER 2003). Ze względu na zróżnicowaną gęstość, lipoproteiny dzielimy na chylomikrony, lipoproteiny o bardzo małej gęstości (ang. very low-density lipoproteins, VLDL), lipoproteiny o pośredniej gęstości (ang. intermediate-density lipoproteins, IDL), lipoproteiny o małej gęstości (ang. low-density lipoproteins, LDL) i lipoproteiny o dużej gęstości (ang. high-density lipoproteins, HDL) (STRYER 2003, DURRINGTON 2007). Wszystkie formy transportowe cholesterolu porównano w Tabeli 1.

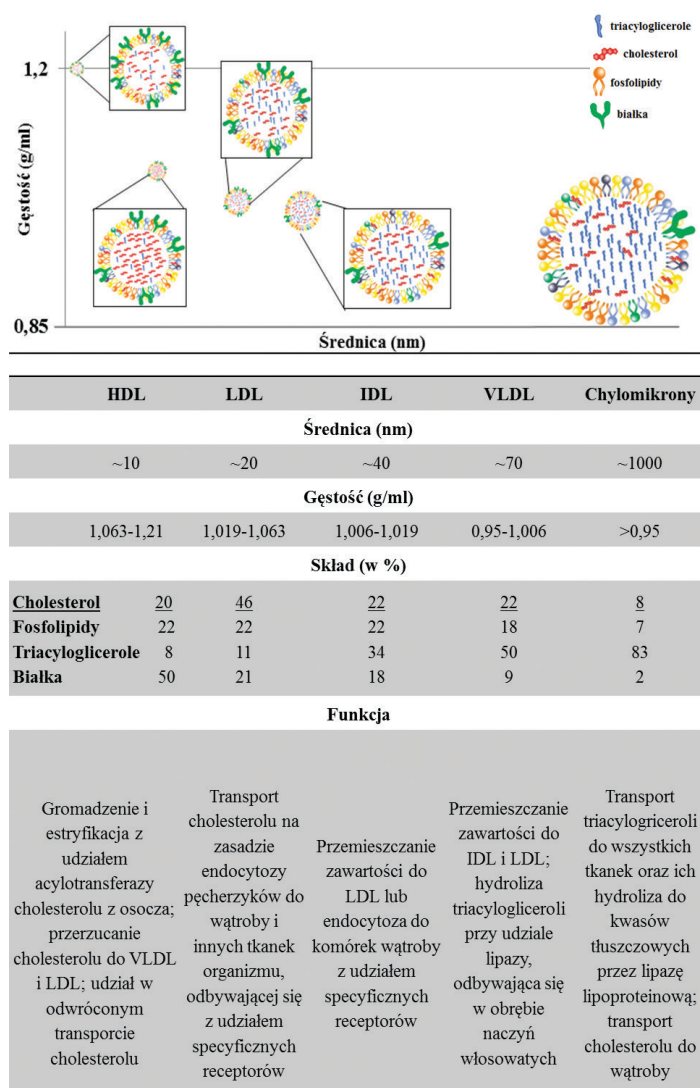
WCHŁANIANIE I KRAŻENIE CHOLESTEROLU

Duża część obecnego w organizmie człowieka cholesterolu dostarczana jest z pokarmem. Endogennej cholesterol znajduje się w wysięlającym drogi pokarmowe, złączonym nabłonku i w wydzielanej przez wątrobę żółci. Niezależnie od pochodzenia, wolna postać cholesterolu wchłaniana jest w proksymalnej części jelita cienkiego, a z racji jego nierozpuszczalności w wodzie, proces ten zależny jest od obecności soli kwasów żółciowych (KONTUREK 2007).

Głównym źródłem cholesterolu w tkankach są LDL, a jego pobieranie przez komórki docelowe jest procesem kilkietapowym. Cząsteczka LDL wiąże się za pomocą apolipoproteiny B-100 ze specyficznym receptorem błonowym komórki docelowej, po czym kompleks LDL-receptor wnika do wnętrza komórki na drodze endocytozy. Powstałe pęcherzyki endocytarne ulegają fuzji z lizosomami, gdzie dochodzi do hydrolizy komponentu białkowego do aminokwasów, a lipidowego do kwasów tłuszczowych i cholesterolu. Receptor LDL nie ulega hydrolizie, a po ponownej integracji z zewnętrzną błoną komórkową może uczestniczyć w transporcie kolejnych cząsteczek LDL. Uwolniony cholesterol zostaje wykorzystany do budowy błony komórkowej lub, po ponownym zestrzyfikowaniu, zmagazynowany w komórce (MESMIN i MAXFIELD 2009).

Z wchłoniętej w jelicie cienkim puli cholesterolu około 70% (jako składnik chylomikronów) trafia do naczyń limfatycznych, a

Tabela 1. Klasyfikacja lipoprotein i ich udział w transporcie cholesterolu.



później do naczyń żylnych. Pozostała jego część jest odprowadzana żyłą wrotną do wątroby, skąd zostaje wydzielona wraz z żółcią do dwunastnicy. W skład żółci wchodzi mieszanina micel, które, oprócz cholesterolu, zawierają sole żółciowe i fosfolipidy (KONTUREK 2007). Poziom cholesterolu w krążeniu podlega ścisłej kontroli poprzez mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego, bowiem każde zmiany w jego stężeniu mogą być przyczyną powstawania wielu chorób groźnych dla zdrowia i życia (SKOCZYŃSKA 2005).

FUNKCJE CHOLESTEROLU W KOMÓRCIE

FORMOWANIE BŁON KOMÓRKOWYCH

Wszystkie błony biologiczne mają wspólny plan budowy ogólnej, a jednocześnie

szerokie spektrum występujących w nich białek. Białka te mogą być skutecznie zakotwiczone w błonie komórkowej, głównie dzięki zróżnicowaniu kształtu i właściwości fizycznych budujących ją lipidów (BŁOM i współaut. 2011). Lipidy, otaczając białka, zapewniają błonie wysoką spójność, a każde patologiczne zmiany w składzie dwuwarstwy mogą być przyczyną utraty jej funkcjonalności.

W strukturze błon biologicznych dominują fosfolipidy (fosfatydylocholina, fosfatydyloseryna, fosfatydyloetanamina, fosfatydyloinozytol, sfingomielina), cholesterol i glikolipidy. Fosfolipidy rozmieszczone są w błonie w sposób asymetryczny (BŁOM i współaut. 2011). Jednocześnie struktura dwuwarstwy lipidowej jest optymalna dla gospodarki energetycznej komórki. Umożliwia ona jednocześnie działanie dwóch antagonistycznych sił: przyciągania wody przez hydrofilowe

„głowy” fosfolipidów i odpychania ich przez hydrofobowe „ogony”. Wodne środowisko po obu stronach błony zabezpiecza przed wydostawaniem się z niej lipidów, nie uniemożliwia im jednak przemieszczania się w obrębie dwuwarstwy. Cecha ta, zwana płynnością błony, zależy od jej składu molekularnego, a głównym czynnikiem regulującym ją jest obecność cholesterolu (KANIA i współaut. 2012).

Cząsteczki cholesterolu oddziałują z fosfolipidami poprzez ułożenie swoich polarnych grup –OH blisko hydrofilowych grup fosfolipidów. Sztywne pierścienie cholesterolu oddziałują zaś z hydrofobowymi łańcuchami kwasów tłuszczowych i częściowo usztywniają je w miejscu zetknięcia „głów” z „ogonami”. W konsekwencji, cząsteczki lipidów sąsiadujących z cholesterolem mają ograniczoną możliwość zmiany położenia w stosunku do lipidów w miejscach uboższych w cholesterol. Poprzez obniżenie mobilności znacznej liczby grup metylowych w „ogonach” kwasów tłuszczowych, cholesterol sprawia, że błona jest bardziej odporna na odkształcenia i wykazuje mniejszą przepuszczalność dla cząsteczek hydrofilowych. Co więcej, wpływ cholesterolu na płynność błony jest ściśle związany z temperaturą. W niskiej temperaturze uniemożliwia on łączenie się łańcuchów węglowodorowych i tworzenie fazy krystalicznej, natomiast w wysokiej temperaturze unieruchomienie grup metylowych w „ogonach” kwasów tłuszczowych zmniejsza płynność dwuwarstwy i zapobiega jej dezorganizacji (DE MEYER i SMIT 2009).

CHOLESTEROL JAKO SKŁADNIK TRATW LIPIDOWYCH I KAWEOLI

Tratwy lipidowe, określane jako półsztywne nanodomeny w błonie komórkowej, to niewielkie jej obszary o odmiennym od pozostałych składzie białkowo-lipidowym. Zbudowane są głównie z glikosfingolipidów, sfingolipidów i cholesterolu (FEDORYSZAK-KUŚKA i współaut. 2011, SIMONS i SAMPALIO 2011, KANIA i współaut. 2012). W przypadku komórek tucznych i nabłonkowych, w obrębie tratw lipidowych zaobserwowano poziom cholesterolu przewyższający dwukrotnie jego średnią zawartość w całej błonie (KWIATKOWSKA i SOBOTA 2004). Uważa się jednak, że w tratwach lipidowych ilość cząsteczek cholesterolu może wzrastać trzy-, a nawet pięciokrotnie. Tratwy lipidowe odgrywają istotną rolę w procesie endocytozy oraz uczestniczą w przekazywaniu sygnałów między komórkami. Ponadto, struktury te, znajdujące się w mózgu i zawierające dużą ilość cholesterolu, są istotnym czynnikiem sprzyjającym i umożliwiającym rozwój chorób neurodegeneracyjnych, jak np. cho-

roby Alzheimera (ang. Alzheimer's disease, AD) (KANIA i współaut. 2012).

Oprócz zewnętrznych błon komórkowych, tratwy lipidowe występują również w błonach organelli wewnątrzkomórkowych, m.in. aparatu Golgiego, siateczki endoplazmatycznej i mitochondriów (KORDOWIAK i KORDOWIAK 2011). Domeny te charakteryzują się wysoce uporządkowaną strukturą i nie rozpuszczają się w detergentach (SONG i współaut. 2014). Osiągają różną wielkość; ich średnica najczęściej wynosi od 50 do 100 nm. Pomimo małych rozmiarów pojedynczej tratwy, ich suma może stanowić nawet 30% powierzchni całej błony. Małe jednostki, w zależności od ich składu (głównie zawartości cholesterolu), mogą łączyć się ze sobą (tzw. koalescencja) i tworzyć większe frakcje, osiągające nawet do 500 nm średnicy. Duże jednostki, zwane „klastrami”, zawierają niewielką ilość cholesterolu i często związane są z cytoszkieletem (KORDOWIAK i KORDOWIAK 2011, HEAD i współaut. 2014).

Okres półtrwania najmniejszych tratw lipidowych wynosi kilka milisekund, co wskazuje na wysoką dynamiczność tych struktur. Ich skład cząsteczkowy ulega stałym zmianom, a funkcja tratw o tym samym składzie zależy od tego, czy znajdują się po cytoplazmatycznej (wewnętrznej), czy po zewnętrznej stronie dwuwarstwy. Cząsteczki budujące tratwy lipidowe mogą ponadto przemieszczać się z jednej strony błony na drugą. Proces ten jest bardzo szybki i przebiega zwykle w czasie kilku nanosekund. Czynnikiem warunkującym wspomniane zmiany położenia jest zawartość cholesterolu i innych lipidów w błonie (KORDOWIAK i KORDOWIAK 2011).

Tratwy lipidowe cechują się odmiennym składem części cytoplazmatycznej i zewnętrznej. W cytozolowej części tratw występują głównie aminofosfolipidy (fosfatydyloetanolamina, fosfatydyloseryna), natomiast po stronie zewnętrznej cholesterol i sfingolipidy (KORDOWIAK i KORDOWIAK, 2011). W obrębie tratw lipidowych obserwuje się ściśle upakowanie cholesterolu, co jest możliwe dzięki obecności w jego cząsteczce nasyconych łańcuchów węglowodorowych. Zapewnia to większą hydrofobowość tych nanodomen w stosunku do obszarów błony nie zawierających tratw (SEBASTIAO i współaut. 2012).

Wyróżnia się dwie podstawowe formy tratw: płaskie oraz wpukłone do cytoplazmy, czyli kaweole. Różnica w budowie wynika z odmiennego składu cząsteczkowego i oddziaływań z innymi organellami wewnątrzkomórkowymi. Dla tratw płaskich charakterystyczna są obecność białka flotylliny, natomiast w tratwach wpuklonych do cytoplazmy znajdują się palmitoilowane białka, kaweoliny: kaweolina 1 (CAV-1), 2 (CAV-2) i 3 (CAV-

3) (KORDOWIAK i KORDOWIAK 2011, KOVTUN i współaut. 2015, HEAD i współaut. 2014). Skład lipidowy kawieoli jest bardzo podobny do składu tratw (GBUREK i współaut. 2015), jednak wyższa zawartość kaweoliny oraz zróżnicowanie pod względem budowy wgłębień sprawia, że występują one tylko w określonych rodzajach komórek (komórkach nabłonkowych, śródbłonku, adipocytach, fibroblastach i pneumocytach typu I), podczas gdy tratwy lipidowe są obecne we wszystkich tkankach (ZUWAŁA-JAGIELŁO 2004). Ze względu na wysokie zróżnicowanie fenotypowe kawieoli, są one strukturami wciąż intensywnie badanymi. W ostatnich latach potwierdzono m.in. obecność CAV-1 w neuronach, gdzie mogą wpływać na podział bądź łączenie kompleksów sygnalizacyjnych oraz inne istotne procesy zachodzące w układzie nerwowym (SEBASTIAO i współaut., 2012).

INTERAKCJE CHOLESTEROLU Z BIAŁKAMI BŁONOWYMI

Wyniki licznych badań molekularnych jednoznacznie wskazują na regulacyjną rolę lipidów, w tym cholesterolu, w stosunku do białek obecnych w błonie komórkowej. W warunkach fizjologicznych cząsteczki cholesterolu mogą modulować funkcje m.in. receptorów z pętlą cysteinową, receptorów związanych z białkiem G, wewnątrzprstownicznych kanałów potasowych (KIR), kanałów jonowych (głównie wapniowych), akwaporyn czy białek transportowych (np. ATPaz typu P) (GROULEFF i współaut. 2015, SENGUPTA i CHATTOPADHYAY 2015). Analizy krystalograficzne pozwoliły określić miejsca wiązania cholesterolu do receptora serotoninowego typu 1A (SENGUPTA i CHATTOPADHYAY 2015) i kanału KIR 2.1 (GROULEFF i współaut. 2015), co świadczy o obecności bezpośrednich interakcji między lipidami i niektórymi białkami błonowymi. Co więcej, cholesterol może regulować ich funkcje także w sposób pośredni, zmieniając właściwości fizyko-chemiczne danego fragmentu błony (PAILA i CHATTOPADHYAY 2010).

Interakcje cząsteczek cholesterolu z białkami błonowymi mogą mieć również znaczenie w rozwoju i progresji wielu stanów chorobowych. W przypadku komórek raka prostaty, zwiększona ilość cholesterolu (zwłaszcza w tratwach lipidowych) prowadzi do wzmożonej aktywacji szlaków sygnalizacyjnych inicjowanych przez receptor dla epidermalnego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor, EGFR), a angażujących kinazę Akt1. Ponadto, w bogatych w cholesterol fragmentach błon zidentyfikowano funkcjonalne formy receptorów jądrowych: estrogenowego, androgenowego i receptora dla witaminy D. Związana z tym

nadmierna aktywność wymienionych białek receptorowych może, jak wykazano, przyczyniać się do rozwoju choroby nowotworowej (FREEMAN i współaut. 2007).

STEROIDOGENEZA

W warunkach fizjologicznych cholesterol, oprócz funkcji strukturalnych w komórce, stanowi także substrat w procesie steroidogenezy. Synteza hormonów steroidowych przebiega wieloetapowo i wymaga obecności szeregu enzymów, przekształcających metabolity pośrednie do końcowych produktów, jakimi są aldosteron i kortyzol w korze nadnerczy oraz estrogeny i testosteron w jajnikach i jądrach (ZAWIŚLAK i współaut. 2010, MILLER i AUCHUS 2011). Wspomniane hormony mogą być również syntetyzowane w łożysku, mózgu, skórze i tkance tłuszczowej, a razem umożliwiają utrzymanie homeostazy nie tylko w okresie postnatalnym, ale także w trakcie rozwoju płodowego (GOŹDZIKIEWICZ i GNIOT-SZULŻYCKA 2004).

Za podstawowe źródło cholesterolu w procesie steroidogenezy uznaje się wewnątrzkomórkowe krople lipidowe. Zakumulowane w nich estrы cholesterolu są dostarczane do mitochondriów (miejsce pierwszego etapu steroidogenezy) (MILLER 2013) dzięki obecności wimentyny, białka cytoszkieletu, wiążącego zarówno krople lipidowe (w formie kapsuły), jak i enzymy szklaku steroidogenezy. Potwierdzają to obserwacje prowadzone u myszy z wyciszonym genem wimentyny, u których zaobserwowano obniżoną syntezę hormonu adrenokortykotropowego i progesteronu w jajnikach (KRAEMER i współaut. 2013).

SYNTEZA WITAMINY D₃

Witamina D₃, inaczej cholekalcyferol, w organizmie ludzkim pochodzi z dwóch głównych źródeł: endogennego i egzogenego. Endogenna witamina D₃ produkowana jest w skórze pod wpływem działania światła słonecznego, natomiast egzogenna jest dostarczana z pożywieniem. W syntezie endogennej witaminy D₃ ważną rolę odgrywa cholesterol, który pod wpływem promieniowania UVB przekształcany jest do 7-dehydrocholesterolu stanowiącego prekursor witaminy D₃. W dalszym etapie 7-dehydrocholesterol ulega izomeryzacji do stabilnego cholekalcyferolu. Przemiana ta przebiega przy udziale reduktazy, a powstała witamina przedostaje się z błon komórkowych, gdzie jest wytwarzana, do przestrzeni międzykomórkowych i w kompleksie z białkami przechodzi do krwiobiegu. Następnie trafia do wątroby, nerek i innych narządów, gdzie ulega hydroksylacji,

czego konsekwencją jest powstanie aktywnego metabolitu – $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Działanie biologiczne witaminy D_3 jest zależne od obecności receptora jądrowego VDR, należącego do rodziny receptorów steroidowych. Wraz z wiekiem zmniejsza się zdolność do produkcji witaminy D_3 , w związku ze spadkiem stężenia 7-dehydrocholesterolu, a niedobór cholekalcyferolu może prowadzić m.in. do krzywicy i osteoporozy, a także do schorzeń tkanki mięśniowej, chorób nowotworowych, chorób autoimmunologicznych, chorób układu krążenia czy depresji (PRZYBYŁO i współaut. 2016).

CHOLESTEROL JAKO PREKURSOR KWASÓW ŻÓLCIOWYCH

Konwersja cholesterolu do kwasów żółciowych stanowi główny szlak katabolizmu tego związku. W procesie tym zaangażowanych jest 17 enzymów, głównie białka z rodziny cytochromu P-450, a jego inicjacja, mająca miejsce w mitochondriach, może przebiegać drogą klasyczną (hydroksylacja cholesterolu w pozycji 7 α) lub alternatywną (hydroksylacja w pozycji 27). Opisano również dwie dodatkowe drogi, rozpoczynające się hydroksylacją w pozycji 24 i 25, ale ich znaczenie ilościowe jest niewielkie. Proces hydroksylacji zachodzi głównie w wątrobie, ale też w innych tkankach (mózg, skóra, nerki, jelito, prostata), a jego efektem jest powstanie produktów rozpuszczalnych w wodzie. W przypadku tkanek innych niż wątroba, proces ten nie jest podstawą do syntezy kwasów żółciowych, stanowiąc sposób regulacji poziomu cholesterolu w komórkach. Produkty hydroksylacji powstające poza wątrobą są do niej transportowane wraz z krwią i tam następuje ich dalsze przekształcenie do kwasów żółciowych. W wątrobie dochodzi najpierw do szeregu reakcji, skutkujących modyfikacjami w obrębie pierścieni aromatycznych hydroksylowanych pochodnych cholesterolu. Następnie powstałe pochodne ulegają utlenieniu i dochodzi do skrócenia łańcucha bocznego, a proces ten ma miejsce w peroksysomach. Ostatnim etapem jest koniugacja powstałych tioestrów kwasu żółciowego-CoA z cząsteczkami tauryny lub glicyny, co zależne jest od stężenia tych aminokwasów w komórce. Przyłączenie konkretnego aminokwasu nie zmienia właściwości emulgujących kwasów żółciowych (HEBANOWSKA 2010).

Kwasy żółciowe są lepiej rozpuszczalne w wodzie niż wolny cholesterol i łatwiejsze do usunięcia z organizmu. Wraz z żółcią przechodzą do dwunastnicy. Obecne w żółci sole kwasów żółciowych, dzięki właściwościom zbliżonym do detergentów, uczest-

niczą w trawieniu i wchłanianiu lipidów w jelicie cienkim. 95% puli kwasów żółciowych jest następnie wtórnie wchłaniane w jelicie i transportowane do wątroby (krążenie wątrobowo-jelitowe). W skład żółci, poza kwasami żółciowymi, wchodzi też cholesterol, który obecny w niej w zbyt wysokim stężeniu ulega wytrącaniu, powodując kamice pęcherzyka żółciowego. Co istotne, kwasy żółciowe stanowią ligandy dla czynników transkrypcyjnych regulujących ekspresję genów zaangażowanych w ich metabolizm (HEBANOWSKA 2010).

CHOLESTEROL W ROZWOJU EMBRIONALNYM

Rozwijający się płód, choć podejmuje syntezę cholesterolu, to jednak w pierwszych tygodniach ciąży wykorzystuje głównie cholesterol matczyny. Co więcej, nawet po porodzie, ok. 40-50% cholesterolu we krwi noworodka pochodzi z organizmu matki (BAARDMAN i współaut. 2013). Jego transport przez błony pęcherzyka żółtkowego, a później łożyska warunkuje prawidłowy rozwój zarodka i wykształcenie większości organów. Na endodermie pęcherzyka obecne są receptory dla lipoprotein, m.in. receptory zmiatacze B1 (ang. scavenger receptor class B type 1), receptory dla kompleksu witamina B_{12} -czynnika Castle'a (kubilina), białko związane z receptorem dla LDL 2 (megalina lub LRP 2; ang. low-density lipoprotein receptor-related protein 2) oraz znaczne ilości receptora dla LDL (ang. low-density lipoprotein receptor, LDLR). W następnym etapie rozwoju embrionalnego pęcherzyk żółtkowy uwalnia do krążenia płodowego cholesterol w połączeniu z apolipoproteinami (ApoA1, ApoE i ApoB) zawartymi we frakcjach HDL, LDL lub VLDL (BAARDMAN i współaut. 2013).

Pobrane przez zarodek cząsteczki cholesterolu uczestniczą w kluczowych dla rozwoju embrionalnego szlakach sygnalizacyjnych – regulują funkcje białek sonic hedgehog (SHH). Białka te warunkują przeżycie i migrację komórek grzebieni nerwowych oraz ważnych jądrowych receptorów, takich jak czynnik transkrypcyjny dla α -fetoproteiny, który poprzez wiązanie się z sekwencjami GATA na nici DNA, umożliwia transkrypcję licznych genów zaangażowanych w rozwój najważniejszych organów (BAARDMAN i współaut. 2013). Genetycznie uwarunkowane zaburzenia gospodarki cholesterolu i wynikające z nich nieprawidłowości w przebiegu wybranych szlaków sygnalizacyjnych są przyczyną wad rozwojowych. Są one charakterystyczne m.in. dla pacjentów z syndromem Smith-Lemli-Opitz (ang. Smith-Lemli-Opitz syndrome, SLOS), u których obser-

wuje się liczne wady wrodzone, głównie w obrębie układu nerwowego, oraz w schorzeniach, takich jak desmosteroloza i latosteroloza, związanych z akumulacją prekursorów cholesterolu (COOPER i współaut. 2003). Badania prowadzone w warunkach *in vitro*, na hodowlach komórkowych, z użyciem blokujących syntezę cholesterolu cyklodekstryn pokazały, że we wszystkich trzech przypadkach niedobór cholesterolu obniża aktywność białka Smoothed (Smo), kluczowego elementu szlaku SHH (COOPER i współaut. 2003). Akumulacja toksycznych prekursorów cholesterolu i towarzyszące jej zaburzenia sygnalizacji SHH odpowiadają również za część wad wrodzonych u pacjentów z syndromem Conradiego-Hünnermanna-Happlea (CHHS) i zespołem CHILD (ang. congenital hemi dysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects). W przypadku CHHS mutacja w genie kodującym izomerazę- $\Delta 8\Delta 7$ -hydroksysteroidową prowadzi do nagromadzenia 8-cholestenolu i 8-dehydrocholesterolu, a do jej fenotypowych manifestacji zalicza się ichtiozę (obecność na skórze struktur przypominających łuski), zaćmę i punktową chondrodysplazję (nadmierny rozrost i wapnienie chrząstki) w nasadach kości długich (CAÑUETO i współaut. 2014). Podobne objawy obserwuje się także w przypadku zespołu CHILD, w którym, w wyniku mutacji w genie *NSDHL*, dochodzi do utraty funkcji dehydrogenazy 3β -hydroksysterolu (SEEGER i PALLER 2014).

CHOLESTEROL A PATOGENEZA CHOROÓB

CHOROBY NEURODEGENERACYJNE

W mózgu skumulowane jest około 23% z występującej w organizmie człowieka puli cholesterolu, a jego obecność warunkuje prawidłowe funkcjonowanie komórek nerwowych, zarówno w wieku rozwojowym, jak i w dorosłym życiu. Duża ilość cholesterolu znajduje się także w wytwarzanych przez oligodendrocyty osłonkach mielinowych, otaczających aksony. Bogate w cholesterol są również neurony i astrocyty, gdzie pełni on ważne funkcje w utrzymaniu złożoności morfologicznej i przewodnictwa synaptycznego (MARTIN i współaut. 2014).

Cała pula cholesterolu w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) produkowana jest w mózgu, gdyż ze względu na występowanie bariery krew-mózg żadna z komórek OUN nie pobiera cholesterolu z krwi obwodowej. Stąd też, w przypadku nienaruszonej bariery krew-mózg, neurony i inne komórki OUN zasadniczo nie ulegają wpływowi zmian poziomu cholesterolu we krwi. Z

drugiej jednak strony, cholesterol jest stale usuwany z OUN dzięki specyficznej dla neuronów oksydazie Cyp46A1 cytochromu P450. Enzym ten katalizuje przyłączenie do cholesterolu grupy -OH i powstanie 24S-hydroksycholesterolu, który, przekroczywszy barierę krew-mózg, jest transportowany z krwią i zostaje zmetabolizowany w wątrobie (MARTIN i współaut. 2014). Istotne znaczenie cholesterolu dla prawidłowego funkcjonowania tkanki mózgowej potwierdza występowanie szeregu wspomnianych już dziedzicznych chorób, powodowanych mutacjami w genach związanych z jego metabolizmem. Niestety we wszystkich tych chorobach bariera krew-mózg uniemożliwia regulację poziomu cholesterolu w mózgu na drodze suplementacji. Przykładami takich schorzeń są m.in. zespół Smith-Lemli-Opitza, choroba Niemann-Picka typu C, czy zespół Retta.

Syndrom Smith-Lemli-Opitza (SLOS) to choroba o podłożu autosomalnym recesywnym, związana z mutacją w genie kodującym reduktazę 7-dehydrocholesterolu. Skutkuje ona zaburzeniami w metabolizmie cholesterolu (wzrost poziomu 7-dehydrocholesterolu, który jest prekursorem cholesterolu) i licznymi zaburzeniami w prawidłowym funkcjonowaniu układu nerwowego. Objawami towarzyszącymi SLOS są: zachowania autystyczne, upośledzenie umysłowe, problemy ze snem czy zaburzenia behawioralne. Większość pacjentów ze SLOS cechuje także opóźnione dojrzewanie mowy i motoryki. Uznaje się, że symptomy te mogą być spowodowane zredukowanym poziomem cholesterolu w komórkach nerwowych, gdyż w mózgu pacjentów ze SLOS znajduje się zaledwie 2% ilości cholesterolu występującej u ludzi zdrowych (THURM i współaut. 2016). Badania wykazały, że pacjenci o łagodniejszych objawach charakteryzują się normalnym stężeniem cholesterolu w błonach komórek nerwowych, co prawdopodobnie jest spowodowane jego miejscową syntezą. Jednocześnie wydaje się, że symptomy chorobowe mogą być również skutkiem akumulacji 7,8-dehydrodesmosterolu lub jego utlenionych metabolitów (MARTIN i współaut. 2014).

Innym przykładem dziedzicznego schorzenia, charakteryzującego się zaburzeniami w metabolizmie cholesterolu, jest choroba Niemann-Picka typu C (NPC). Przyczyną tej choroby są mutacje w genie *NPC1* lub *NPC2*, przy czym w około 95% przypadków mutacja dotyczy genu *NPC1*. Wspomniane geny kodują białka transportujące cholesterol (*NPC1*, *NPC2*), co w przypadku wystąpienia mutacji, prowadzi do akumulacji niezestryfikowanego cholesterolu i innych lipidów w późnych endosomach i lizosomach. Zaburzenia dotyczą zarówno transportu wewnątrzkomórkowego

wybranych cząsteczek, jak i obserwuje się liczne zmiany morfologiczne w pęcherzykach synaptycznych. Mutacje w genie *NPC1* lub *NPC2* prowadzą do niemal identycznych objawów klinicznych. Symptomy NPC zwykle pojawiają się już we wczesnym dzieciństwie, lecz wiek zachorowania i szybkość progresji choroby mogą być zróżnicowane. Zarówno u myszy, jak i u człowieka najpoważniejsze konsekwencje związane z występowaniem NPC wynikają ze zmian neurodegeneracyjnych, dotyczących głównie komórek Purkiniego w mózdzku, co skutkuje zaburzeniami zdolności motorycznych. Neurodegeneracja obejmuje też inne regiony mózgu, objawiając się pęcznieniem neuronów czy nieprawidłowym formowaniem się dendrytów, co ma niezwykle istotny wpływ na funkcjonowanie tkanki mózgowej. Wszystkie te zaburzenia prowadzą do zmniejszenia tempa przyrostu masy ciała, ograniczenia zdolności poznawczych oraz skutkują przedwczesną śmiercią. Co charakterystyczne, NPC zwykle towarzyszy ostra niewydolność wątroby. Większość obwodowego cholesterolu (około 80%), w postaci LDL, jest endocytowana przez hepatocyty, stąd też akumulacja cholesterolu jest bardziej znacząca w lizosomach wątroby niż innych tkanek (VANCE i KARTEN 2014).

Kolejną chorobą dziedziczną związaną z cholesterolem jest syndrom Retta. Schorzenie to dotyka wyłącznie kobiety, a częstość jego występowania to 1/10000-15000 urodzeń. Chore niemowlęta płci żeńskiej rozwijają się normalnie przez pierwsze 6-18 miesięcy życia, po czym dochodzi do stopniowej utraty zdolności swobodnego mówienia i wykonywania czynności manualnych. Większość pacjentów z syndromem Retta to heterozygoty z mutacją genu *Mecp2* sprzężonego z chromosomem X. Gen ten koduje białko regulujące ekspresję kilku genów w komórkach nerwowych poprzez wiązanie metylowanych fragmentów DNA (GUY i współaut. 2001). Dotychczas syndrom Retta nie był kojarzony z wadliwym metabolizmem cholesterolu, jednak wyniki ostatnich badań sugerują, że białkowy produkt genu *Mecp2* może być zaangażowany w kontrolę metabolizmu cholesterolu na poziomie transkrypcji. Zaobserwowano, że mutacja supresorowa w genie *Sqle*, kodującym epoksydazę skwalenu (kluczowy enzym w syntezie cholesterolu), wystarczała by przywrócić prawidłowe funkcjonowanie i długowieczność u myszy z nokautem genu *Mecp2*. Pomiary poziomu syntezy cholesterolu *de novo* potwierdziły postępującą wraz z wiekiem hipercholesterolemię u myszy z nokautem, podczas gdy u dorosłych myszy z mutacją supresorową poziom cholesterolu oscylował w granicach normy (MARTIN i współaut. 2014).

Wśród schorzeń mających jednoznaczne powiązanie z cholesterolem wyróżnia się także niedziedziczne choroby neurodegeneracyjne, a jedną z najszerzej badanych jest choroba Alzheimera. Jak pokazano, cholesterol odgrywa istotną rolę w przekształcaniu białkowego prekursora beta amyloidu (ang. amyloid precursor protein, APP) do cząsteczki toksycznego beta amyloidu (A β), bezpośrednio przyczyniającego się do progresji AD (WOŁOZIN 2004). Beta amyloid jest 39-42 aminokwasowym peptydem, będącym naturalnym produktem rozpadu dużo większej cząsteczki APP. A β występuje w organizmie człowieka w dwóch formach, a istotniejszą dla patogenezy AD cząsteczką jest forma A β 42. Mechanizm, poprzez który cholesterol wpływa na metabolizm beta amyloidu, nie jest dokładnie poznany, jednak wykazano, że cholesterol i gangliozyd GM1, obecne w tratwach lipidowych, mają duże powinowactwo do A β 42 i mogą wpływać na przyjmowanie przez A β nieprawidłowej konformacji oraz indukować proces jego polimeryzacji. W warunkach fizjologicznych neurony wykorzystują cholesterol produkowany przez astrocyty, jednak w przypadku hipercholesterolemii zmienia się przepuszczalność bariery krew-mózg, co umożliwia przenikanie z krążenia dodatkowej puli wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i cholesterolu (w postaci LDL i VLDL). Prowadzi to do zaburzeń w metabolizmie komórek nerwowych. Cholesterol, jego estry i utlenione formy (głównie 27-hydroksysterol) regulują poziom A β w mózgu i stymulują jego produkcję, ale ich nadmiar (związany ze zwiększoną przepuszczalnością bariery krew-mózg) może przyczyniać się do agregacji A β i rozwoju AD (MAULIK i współaut. 2013, SUN i współaut. 2015, XUE-SHAN i współaut. 2016).

Cholesterol może przyczyniać się również do rozwoju choroby Parkinsona (ang. Parkinson's disease, PD). Jest to choroba postępująca, a liczbę chorych na świecie szacuje się na ponad 5 milionów. Objawia się ona utratą neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej oraz powstawaniem ciałek Lewyego, bogatych w α -synukleinę. Liczne badania osocznego profilu lipidowego u pacjentów cierpiących na PD sugerują, że cholesterol jest zaangażowany w powstawanie i progresję tej choroby. U osób chorych na PD zaobserwowano podwyższony poziom oksysteroli (w tym cholesterolu i jego produktów pośrednich), który przyczynia się do agregacji α -synukleiny w ciałkach Lewy'ego. Udowodniono również, że 24-hydroksysterol, jak i 27-hydroksysterol podnoszą poziom ekspresji α -synukleiny, dopaminy i noradrenaliny oraz wywołują śmierć komórek nerwowych (DORIA i współaut. 2016).

Poza udziałem w patogenezie chorób, cholesterol jest jednocześnie zaangażowany w szereg działających w OUN mechanizmów neuroprotektoryjnych, w których istotną rolę odgrywają hormony steroidowe. Komórki nerwowe wykazują ekspresję enzymów niezbędnych do syntezy i metabolizmu steroidów, a produkowane w OUN estrogeny wpływają na wzrost plastyczności synaptycznej, ograniczają formowanie A β z APP, przeciwdziałają ekspresji czynników proapoptotycznych i wykazują właściwości antyoksydacyjne. Zdolności neuroprotektoryjne są związane również z działaniem androgenów, które stymulują różnicowanie się neuronów oraz ich pobudliwość, a także progesteronem, który reguluje proces mielinizacji i zapobiega apoptozie indukowanej neurotoksynami. Neuroprotektoryjną rolę hormonów steroidowych potwierdzają wyniki badań prowadzonych w grupach pacjentek stosujących hormonalną terapię zastępczą. Metaanaliza badań dotyczących korelacji pomiędzy hormonalną terapią zastępczą a zachorowalnością na AD pokazała, że podawanie estrogenów istotnie zmniejszało ryzyko zachorowania na AD. Molekularny mechanizm neuroprotektoryjnego działania estrogenów nie jest do końca poznany, ale dotychczas prowadzone badania sugerują, że zaangażowane jest w to białko seladyna-1 (produkt genu *DHCR24*, enzym katalizujący konwersję desmosterolu do cholesterolu). Obniżona ekspresja tego białka w neuronach jest charakterystyczna dla AD. Jak wykazano na modelu ludzkich prekursorowych komórek neuronalnych (ang. fetal neuroepithelial cells, FNC), działanie estrogenów i selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (ang. selective estrogen receptor modulators, SERMS), tj. tamoksyfenu i raloksyfenu, niwelowało toksyczne efekty działania β -amyloidu i stresu oksydacyjnego. Jednocześnie w komórkach tych dochodziło do wzmożonej ekspresji genu *DHCR24*. Co interesujące, w komórkach FNC z wyciszonym genem *DHCR24*, wspomniane protekcyjne efekty działania estrogenów i SERMS nie były obserwowane. Neuroprotektoryjne działanie estrogenów powiązano zatem z antyoksydacyjną aktywnością seladyny 1, dającą komórkom odporność na działanie β -amyloidu (DRZEWIŃSKA i współaut. 2009, PERI 2016).

CHOROBY ZWIĄZANE Z UKŁADEM KRAŻENIA

Choroby związane z układem krążenia (ang. cardiovascular diseases, CVDs) są najpowszechniej występującą grupą schorzeń. Tylko w 2012 r. CVDs były przyczyną śmierci 17,5 miliona ludzi, co stanowiło aż 31% wszystkich zgonów. Badania wykazały, że 7,4 miliona zgonów spowodowanych było

chorobą wieńcową serca, natomiast 6,7 miliona ludzi zmarło w wyniku zawału mięśnia sercowego. W większości przypadków można zminimalizować ryzyko wystąpienia CVD lub załagodzić objawy poprzez kontrolę szeregu czynników ryzyka, którymi są głównie: wysokie ciśnienie krwi, palenie papierosów, cukrzyca czy otyłość. Istotnym czynnikiem, przyczyniającym się do około 1/3 zgonów spowodowanych przez wszystkie CVDs, jest podwyższony poziom cholesterolu we krwi. Jego regularna kontrola pozwala na oszacowanie indywidualnego ryzyka wystąpienia CVDs, może także pozwolić odpowiednio wcześniej zareagować na jego podwyższony poziom poprzez rozpoczęcie odpowiedniej terapii z użyciem statyn, czy innych leków regulujących poziom lipidów w organizmie (PETERS i współaut. 2016).

Niezwykle powszechną chorobą związaną z układem krążenia jest miażdżycyca. Jej postęp jest ściśle związany z nieprawidłowościami w metabolizmie lipidów, objawiającymi się wzrostem poziomu całkowitego cholesterolu oraz frakcji LDL, a także spadkiem zawartości frakcji HDL w osoczu (HONDA i współaut., 2016). Zmiany miażdżycowe tętnic można zaobserwować już u dzieci, a powyżej 15 roku życia są one wykrywane niemalże u wszystkich. Zmiany te mogą z czasem doprowadzić do wystąpienia szeregu schorzeń układu krążenia, a w konsekwencji do śmierci. Niewielkie zmiany miażdżycowe w większości przypadków nie powodują objawów klinicznych, dopiero duże blaszki (zajmujące 70-80% światła tętnicy), bogate w lipidy, ulegające martwicy i wapnieniu oraz pokryte warstwą włókienka, zmniejszają dopływ krwi do serca, wywołując groźne powikłania (np. dusznicę bolesną). W procesie formowania się blaszek może dochodzić także do ich gwałtownego pęknięcia i najczęstszą ma to miejsce, gdy obejmują one mniej niż 50% światła naczynia. Co istotne, częściej dochodzi do pęknięcia blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych niż w naczyniach obwodowych, co wynika z mniej stabilnej struktury powstających tam blaszek. Objawami towarzyszącymi pęknięciu blaszki są m.in. ostre zespoły wieńcowe czy udar mózgu (KUCHARSKA 2014).

Kluczowe znaczenie dla przebiegu procesu powstawania blaszek miażdżycowych mają zaburzenia funkcjonowania śródbłonnka, zaburzenia metabolizmu lipidów oraz szereg czynników immunologicznych i genetycznych. Główną rolę w powstawaniu i rozwoju miażdżycy odgrywa miejscowy proces zapalny, obejmujący ścianę tętnicy (KUCHARSKA 2014). W wyniku aktywacji i dysfunkcji śródbłonnka naczyń, dochodzi wówczas do zwiększonej adhezji leukocytów i płytek

krwi do śródbłonna, a jednocześnie wzrasta przepuszczalność naczyń dla LDL. Cząsteczki cholesterolu z LDL ulegają utlenieniu do oksysteroli i są pochłaniane przez makrofagi, które w dalszej kolejności przekształcają się w tak zwane komórki piankowe. W konsekwencji, w ścianie tętnicy tworzy się bogaty w lipidy rdzeń blaszki miażdżycowej, powstający ze skumulowanych pozakomórkowych złogów cholesterolu, a błona wewnętrzna naczyń staje się coraz grubsza. Rdzeń ten może stanowić nawet do 60% objętości blaszki, a w jego strukturze wyróżnia się warstwy: komórek piankowych, komórek martwiczych i skryzystalizowanego cholesterolu, który może podlegać zwapnieniu. Następnie, z pasm tłuszczowych rozwijają się dojrzałe płytki miażdżycowe otoczone macierzą kolagenową i komórkami mięśni gładkich, które od strony światła naczyń tworzą strukturę określaną jako czapeczka włóknista. Stała sekrecja proteaz i cytokin przez komórki układu odpornościowego prowadzi do uszkodzenia łącznotkankowej otoczki blaszek i w konsekwencji do jej rozpadu. Jak wykazano, obecność dużego rdzenia lipidowego zwiększa ryzyko pęknięcia blaszek miażdżycowych. Pęknięcie blaszki powoduje uwolnienie zawartego w niej cholesterolu, który musi na zasadzie transportu odwrotnego, w postaci HDL, trafić do wątroby, gdzie zostanie zmagazynowany, przetworzony lub usunięty z żółcią (PASIERSKI i GACIŃSKI 2004, RYSTWEJ-NIEDŹWIEDZKA i współaut. 2010).

Frakcja HDL, w odróżnieniu od LDL, uważana jest za frakcję antyaterogenną (o działaniu przeciwmiażdżycowym). Poziom cholesterolu w formie HDL jest odwrotnie proporcjonalny do częstości występowania CVDs. Jednak terapie polegające na podwyższeniu poziomu HDL, np. przez podawanie niacyny przy jednoczesnym stosowaniu statyn, nie dały oczekiwanego efektu w postaci spadku liczby zachorowań na CVDs. Co więcej, okazało się, że stosowanie Torcetrapibu, inhibitora białka przenoszącego estry cholesterolu (ang. cholesterol ester transfer protein, CETP), choć podnosiło poziom cholesterolu w HDL o około 60%, to jednocześnie skutkowało zwiększoną śmiertelnością pacjentów i częściej występującymi w tej grupie CVDs (BHATT i ROHATGI, 2016).

Innym schorzeniem układu krążenia, związanym z metabolizmem cholesterolu, jest dziedziczna hipercholesterolemia (ang. familial hypercholesterolemia, FH). Jest to choroba autosomalna dominująca, występująca w populacjach większości państw europejskich. Osoby cierpiące na FH charakteryzują się podwyższonym poziomem frakcji LDL cholesterolu, co prowadzi do szybkiego rozwoju

zmian miażdżycowych i innych chorób związanych z układem krążenia. Pacjenci cierpiący na FH wymagają intensywnego leczenia, często z zastosowaniem szeregu środków obniżających poziom obwodowego LDL. Choroba ta może być spowodowana mutacjami w obrębie trzech genów: w genie kodującym receptor LDLR, genie kodującym apolipoproteinę B oraz w genie kodującym konwertazę proproteinu subtylisina/keksyna typu 9 (ang. pro protein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9). Mutacje te prowadzą do zaburzeń w usuwaniu frakcji LDL z krwi obwodowej, co ma związek z funkcjami pełnionymi przez produkty wymienionych genów. Receptory LDL, obecne głównie w błonach komórkowych hepatocytów, odpowiedzialne są za wyłapywanie frakcji LDL z osocza. Apolipoproteina B jest białkiem umożliwiającym wiązanie LDL do LDLR, natomiast PCSK9 jest odpowiedzialna za degradację receptorów LDL. Mutacja genu dla PCSK9 i nadprodukcja tego białka skutkuje spadkiem liczby LDLR w komórkach wątroby i w konsekwencji hiperlipidemią. U heterozygot (z pojedynczą kopią wadliwego genu) prowadzi to do akumulacji LDL w osoczu, a homozygoty (posiadające 2 kopie zmutowanego genu) charakteryzują się minimalnym poziomem usuwania LDL z osocza (TURGEON i współaut. 2016).

CHOROBY NEREK

Powszechnym schorzeniem również powiązanym z metabolizmem cholesterolu jest przewlekła choroba nerek (ang. chronic kidney disease, CKD), na którą cierpi średnio 1 na 10 dorosłych osób. W jej przebiegu obserwuje się postępującą dysfunkcję nerek, jednak brak jest charakterystycznych objawów umożliwiających jednoznaczną diagnozę. Bardzo często towarzyszą jej także schorzenia układu krążenia, co komplikuje obraz choroby i utrudnia rozpoznanie. CKD może prowadzić do powstania schyłkowej niewydolności nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD) i śmierci. Pomimo tego, tylko niewielka liczba pacjentów z CKD zapada na ESRD, gdyż większość z nich umiera wcześniej w związku z powikłaniami ze strony układu krążenia (HAYNES i współaut. 2014, GARGIULO i współaut. 2016). U osób cierpiących na CKD obserwuje się nieprawidłowości w metabolizmie lipidów i zaburzenia w ich profilu osoczym, zmieniające się wraz z progresją choroby. U pacjentów w początkowych fazach choroby zwykle obserwuje się hipercholesterolemię oraz podwyższony poziom LDL. Mimo to, u pacjentów z ESRD poddawanych hemodializie, całkowity cholesterol i jego frakcja LDL są zwykle na normalnym poziomie lub są nieznacznie zredukowane (VAZIRI i NORRIS 2011).

W przebiegu i progresji CKD swój udział mają również VLDL, IDL, HDL oraz chylomikrony. VLDL i chylomikrony stanowią magazyn tłuszczu, które dostarczane są do mięśni jako źródło energii i do adipocytów w celu ich zmagazynowania. W procesie tym udział bierze, obecna w naczyniach krwionośnych, lipaza lipoproteinowa. W efekcie jej działania uwolnionych zostaje około 70% kwasów tłuszczowych zmagazynowanych w formie trójglicerydów w VLDL i chylomikronach, a VLDL przekształcają się w IDL. Proces usuwania IDL z osocza zachodzi po ich wcześniejszej konwersji do LDL. Konwersja ta wymaga wzbogacenia IDL cholesterolami i usunięcia obecnych w obrębie tej lipoproteiny trójglicerydów. Proces ten odbywa się przy udziale CETP, który umożliwia wymianę trójglicerydów z IDL na estry cholesterolu pochodzące z cząsteczek HDL. Powstałe w ten sposób, bogate w cholesterol a ubogie w trójglicerydy, cząsteczki LDL mogą być z łatwością wiązane i usuwane z osocza przez receptory dla tych lipoprotein, występujące na komórkach wątroby. U osób z ESRD obserwuje się podwyższony poziom frakcji VLDL i trójglicerydów w osoczu, co jest związane z zaburzeniami w procesie usuwania cholesterolu z VLDL i chylomikronów. Zaburzenia te w przebiegu CKD wynikają z obniżonej ekspresji receptora dla VLDL oraz niższego poziomu ekspresji i aktywności lipazy lipoproteinowej. U osób z CKD stwierdzono ponadto obniżoną ekspresję i aktywność lipazy wątrobowej. Skutkuje to akumulacją IDL, wzbogaceniem trójglicerydami cząsteczek LDL i HDL oraz hipertrójglicydemią, jaka obserwowana jest u chorych na CKD (VAZIRI i NORRIS 2011).

Charakterystyczny dla chorych na CVDs jest także podwyższony stosunek ApoC-III (inhibitor lipazy lipoproteinowej) do ApoC-II (aktywator lipazy lipoproteinowej) w osoczu oraz w VLDL i chylomikronach, co znacznie obniża ich zdolność do aktywacji lipazy. Ponadto, redukcja poziomu ApoE w VLDL i chylomikronach osłabia ich adhezję do śródbłonna naczyń włosowatych, co skutkuje ograniczeniem ich interakcji z lipazą lipoproteinową i receptorami w tkankach (VAZIRI i NORRIS 2011).

U osób cierpiących na CKD obserwuje się też redukcję osoczowej frakcji HDL, wtórną w stosunku do występującego wcześniej spadku poziomu białek: ApoA-I i ApoA-II. ApoA-I jest kluczowym kofaktorem enzymu, acylotransferazy lecytyno-cholesterolowej (ang. lecithin-cholesterol acyltransferase, LCAT), która jest odpowiedzialna za wychwyt estrów cholesterolu. Zaburzenia funkcji Apo-I i LCAT skutkują zmianami w transporcie cholesterolu i zmniejszeniem ilości HDL, co

w efekcie może prowadzić do powstawania blaszek miażdżycowych w naczyniach krwionośnych nerek (KOWALSKI i współaut. 2015). Rozwój miażdżycy powodują również towarzyszące CKD: stres oksydacyjny i stan zapalny (VAZIRI i NORRIS 2011, KON i współaut. 2015). Jak wykazano, oksydacja HDL u chorych na ESRD, powodowała zaburzenia w realizowanym przez nie odwrotnym transporcie cholesterolu, a tym samym przyczyniała się do pogłębiania problemów kardiologicznych u tej grupy chorych (ANDERSON i współaut. 2016).

Dane kliniczne sugerują, że choroby układu krążenia związane z miażdżycą pojawiają się znacznie częściej u osób cierpiących na CKD niż u osób nie dotkniętych tą chorobą (MASSY i DE ZEEUW 2013), a szczególnie narażeni na wystąpienie tych komplikacji są pacjenci dializowani (KON i współaut. 2015). Obserwacje kliniczne dotyczące pacjentów z CKD przemawiają za stosowaniem terapii statynami i obniżaniem poziomu cholesterolu, jako sposobem redukcji ryzyka wystąpienia miażdżycy. Jednocześnie brak niezaprzeczalnych dowodów na pozytywny wpływ podobnych terapii na obniżenie ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia u pacjentów chorych na ESRD (MASSY i DE ZEEUW 2013).

CHOROBY NOWOTWOROWE

Komórki większości tkanek ludzkiego organizmu wykazującą zdolność zarówno do syntezy cholesterolu, jak i do absorpcji lipoprotein z krwioobiegu. Ilość cholesterolu w błonach komórkowych jest regulowana m.in. na poziomie transkrypcji genów, podczas jego syntezy w siateczce śródplazmatycznej oraz w trakcie transferu z lipoprotein. Badania pokazują, że deregulacja tych procesów towarzyszy starzeniu się tkanek oraz progresji nowotworowej, przez co w obrębie guzów różnych typów nowotworów dochodzi do akumulacji cholesterolu. Dotyczy to wszystkich błon komórkowych, włącznie z błonami mitochondrium (RIBAS i współaut. 2016). Jego zawartość jest zmieniana także w zdrowych tkankach bezpośrednio otaczających zmiany nowotworowe (DI VIZIO i współaut. 2008). Wykazano, że bogate w cholesterol tratwy lipidowe są zaangażowane w procesy adhezji i migracji komórek nowotworowych. W warunkach *in vitro* obniżenie poziomu cholesterolu wpływało na zahamowanie migracji komórek poprzez blokowanie translokacji i reorganizacji w obrębie tratw lipidowych cząsteczek adhezji komórkowej, takich jak CD44 czy integryny. Jednocześnie, dezorganizacja tratw lipidowych umożliwiała dostęp enzymom proteolitycznym, jak ADAM10, do ich substratów np. CD44, co

dotatkowo zaburzało oddziaływanie międzykomórkowe i zależną od nich migrację komórkową. Traktom lipidowym i obecnemu w nich cholesterolowi przypisano rolę w regulacji m.in. inwazji komórek raka piersi. Obecność traw lipidowych jest niezbędna dla procesów tworzenia przez komórki nowotworowe inwazji, błonowych wypustek, których rolą jest inicjacja degradacji macierzy pozakomórkowej, co stanowi ważny etap w procesie inwazji (MURAI 2012).

Wcześniejsze badania epidemiologiczne sugerowały brak związku między poziomem osocznego cholesterolu a ryzykiem wystąpienia nowotworu. Obecnie uważa się, że istnieje pozytywna korelacja między długotrwałą konsumpcją bogatych w cholesterol posiłków a wystąpieniem nowotworu w określonych tkankach. Wysoki poziom cholesterolu często jest czynnikiem towarzyszącym otyłości, stąd pojawiła się sugestia istnienia korelacji pomiędzy otyłością a rozwojem nowotworów. Związek taki opisany został w przypadku raka piersi, gdzie otyłość i towarzyszący jej wysoki poziom cholesterolu we krwi sprzyjały rozwojowi guzów nowotworowych. Wykorzystując model myszy wykazano, iż wzrost poziomu egzogenego cholesterolu we krwi jest pozytywnie skorelowany z wrażliwością na rozwój raka piersi. Jego obecność obniża latencję oraz przyspiesza tempo proliferacji komórek nowotworowych. Istotną rolę w rozwoju raka piersi przypisano także metabolitom cholesterolu – oksysterolom, a przede wszystkim 27-dehydroksycholesterolowi (27HC). Selektywnie wiążąc się z receptorami estrogenowymi 27HC wywołuje wzmożoną proliferację komórek oraz wzrost guzów nowotworowych. Co więcej, zasugerowano, że oddziaływanie 27HC z wątrobowym czynnikiem transkrypcyjnym (ang. liver X receptor, LXR) sprzyja tworzeniu przerzutów przez komórki raka piersi. Odbyna się to na drodze inicjowania przez kompleks 27HC-LXR przejścia epitelialno-mezenchmalnego komórek raka piersi, a to jest istotnym etapem w nabywaniu przez nie fenotypu złośliwego. Obniżanie poziomu cholesterolu może być zatem skuteczną metodą zapobiegania lub walki z tym nowotworem (BAEK i NELSON 2016, MURAI 2015). Wzrost poziomu cholesterolu został powiązany także z patogenezą nowotworu prostaty. Jak zaobserwowano, wprowadzenie komórek ludzkiego raka prostaty do organizmu myszy skutkowało wzrostem poziomu cholesterolu we krwi oraz zwiększoną jego zawartością w trawach lipidowych, co przyczyniało się do rozwoju nowotworu (DI VIZIO i współaut. 2008, PELTON i współaut. 2012). Cholesterol jest również istotnym czynnikiem ryzyka w przypadku nowotworu jelita grubego. Wy-

stępowanie tego nowotworu związane jest z obecnością szeregu mutacji, jakkolwiek istotne znaczenie dla jego rozwoju mają czynniki środowiskowe. Do najważniejszych zalicza się tłuszcze pobierane z pożywieniem oraz wysoki poziom kwasów tłuszczowych i cholesterolu w osoczu. Jak pokazano poziom całkowitego cholesterolu, LDL oraz wysoka wartość stosunku LDL/HDL pozytywnie korelują z rozwojem raka jelita grubego, podczas gdy wysoki poziom HDL wiązany jest z zahamowaniem jego wzrostu (YAN i współaut. 2016).

PODSUMOWANIE

Cholesterol to kluczowy komponent błon komórkowych oraz substrat w procesie steroidogenezy, a jego udział w rozwoju embrionalnym i w fizjologii organizmu w okresie życia postnatalnego jest niepodważalny. Tytułowa „druga twarz” cholesterolu to jego, potwierdzony obserwacjami klinicznymi i wynikami badań molekularnych, udział w patogenezie wielu schorzeń, takich jak: miażdżycy, choroba Alzheimera, choroby nerek czy nowotwory. W stanach patologicznych dochodzi najczęściej do zaburzeń wchłaniania, transportu lub metabolizmu cholesterolu. Obserwacje te skłoniły do podjęcia prób wykorzystania procesów związanych z obrotem cholesterolu w organizmie, jako celu terapeutycznego oraz włączenia lipidogramu do kanonu diagnostycznego wspomnianych schorzeń. W chorobach układu krążenia, od dłuższego już czasu, szeroko stosowane są statyny, grupa leków regulujących poziom cholesterolu. Ich działanie polega na inhibicji początkowych etapów syntezy cholesterolu w hepatocytach i zwiększaniu syntezy receptorów dla LDL, wskutek czego dochodzi do wzrostu poziomu HDL, a spadku LDL i trójglicerydów w osoczu (ELSHOURBAGY i współaut. 2014). Jednak ze względu na liczne skutki uboczne, a także zależność terapii od interakcji z innymi lekami, jak i indywidualnych predyspozycji chorego, pozytywny efekt działania statyn poddawany jest w wątpliwość i budzi liczne kontrowersje. Co więcej, w przypadku schorzeń neurodegeneracyjnych, jak choroba Alzheimera, skuteczność terapii z zastosowaniem statyn jest ograniczona ze względu na obecność bariery krew-mózg, którą przekraczać mogą tylko niewielkie molekuly, podczas gdy większość leków to duże cząsteczki. Jakkolwiek wyniki badań sugerują, że redukcja poziomu cholesterolu, m.in. z użyciem statyn, zapobiega rozwojowi choroby Alzheimera u osób zdrowych, a u osób już chorujących spowalnia jej progresję (BUTTERFIELD i współaut. 2011).

Prowadzone obecnie badania skupiają się na stworzeniu skuteczniejszych i niosących mniej skutków ubocznych leków, które pozwolą regulować metabolizm cholesterolu w obrębie całego organizmu. Jedną z takich innowacyjnych metod jest indukowanie ApoE. Przypuszcza się, że u homozygot pod względem allelu ApoE4 dochodzi do upośledzenia metabolizmu cholesterolu i lipidów w OUN, co sprzyja rozwojowi choroby Alzheimera. Indukcję ApoE4 można przeprowadzić z udziałem leku przeciwmiażdżycowego, probucolu, który podnosi ekspresję mRNA kodującego ApoE w śledzionie. Badania pokazały, że lek ten skutecznie podnosił poziom ApoE w płynie mózgowo-rdzeniowym i jednocześnie obniżał poziom β -amyloidu (POIRIER i współaut. 2014). Opracowanie nowych leków regulujących poziom cholesterolu pozwoliłoby bezpiecznie regulować jego poziom, a przez to wspomagać proces terapeutyczny, także w przypadku innych schorzeń, np. nowotworów.

Obiecującym kierunkiem badań jest wykorzystanie znaczącego udziału cholesterolu w konstytucji błon komórkowych oraz jego zdolność wiązania się do wielu białek błonowych, co stwarza możliwości wykorzystania go jako celu dla nowo opracowywanych strategii terapeutycznych. Syntetyczne lipoproteiny (HDL, LDL i VLDL) są obecnie testowane jako donory leków, a ich wysoka biokompatybilność (lipofilna powierzchnia i obecność wiążących je receptorów we wszystkich tkankach) oraz znikoma immunogenność pozwalają na przyswojenie optymalnej dawki leku bez strat czy niepożądanych efektów ubocznych, które towarzyszą obecności wolnych cząsteczek leku w układzie pokarmowym czy krążeniu (HUANG i współaut. 2015). Oprócz chemioterapeutyków i sterydów (HUANG i współaut. 2015), lipoproteiny mogą dostarczać do komórek cząsteczki kwasów nukleinowych i krótkie fragmenty peptydów. Te właściwości są wykorzystywane m.in. w opracowywaniu skuteczniejszych preparatów przeciwko retro- (wirus HIV), mykso-, filozji czy koronawirusom. Dołączanie cząsteczek cholesterolu zwiększa także potencjał terapeutyczny powstających, bądź będących już w obiegu klinicznym preparatów antywirusowych (np. immunoadhezyn czy peptydowych inhibitorów fuzji wirusa) (PESSI 2015, URBANOWICZ i współaut. 2015).

Zatem „dwie twarze” cholesterolu stwarzają problemy, ale jednocześnie otwierają nowe możliwości wykorzystania go jako markera diagnostycznego i celu terapeutycznego.

Streszczenie

Cholesterol to cząsteczka zbudowana z 17-węglowej struktury cyklopentanoperhydrofenantrenu i dołączonego do niej 6-węglowego łańcucha bocznego, klasyfikowana

jako alkohol steroidowy ze względu na obecność pojedynczej grupy hydroksylowej. Główną funkcją cholesterolu jest zależna od temperatury modulacja płynności błon komórkowych. Duża ilość cholesterolu występuje w nanodomenach błonowych (tratwach lipidowych i kaweolach), które pełnią ważną rolę w procesie endocytozy i przekazywaniu międzykomórkowym. Ponadto, jest on prekursorem hormonów steroidowych produkowanych przez gonady i korę nadnerczy oraz warunkuje właściwy przebieg rozwoju embrionalnego. Poza pełnieniem istotnej roli fizjologicznej, cholesterol może przyczyniać się do rozwoju wielu stanów patologicznych, wynikających zarówno z nagromadzenia jego cząsteczek w ustroju, jak i zaburzeń ich metabolizmu. Jego udział opisano m.in. w rozwoju schorzeń neurodegeneracyjnych, chorób układu krążenia, chorób nerek oraz chorób nowotworowych. Obecnie prowadzone badania zmierzają do opracowania nowych strategii terapeutycznych, pozwalających na skuteczniejszą i bezpieczniejszą kontrolę poziomu cholesterolu i regulację jego metabolizmu, oraz mających na celu wykorzystanie cholesterolu jako składnika nowych, skuteczniejszych leków.

LITERATURA

- ANDERSON J. L., GAUTIER T., NIJSTAD N., TÖLLE M., SCHUCHARDT M., VAN DER GIET M., TIETGE U. J., 2016. *High density lipoprotein (HDL) particles from end-stage renal disease patients are defective in promoting reverse cholesterol transport*. Sci. Rep. 7, 41481.
- BAARDMAN M. E., KERSTJENS-FREDERIKSE W. S., BERGER R. M., BAKKER M. K., HOFSTRA R. M., PLÖSCH T., 2013. *The role of maternal-fetal cholesterol transport in early fetal life: current insights*. Biol. Reprod. 88, 1-9.
- BAEK A. E., NELSON E. R., 2016. *The contribution of cholesterol and its metabolites to the pathophysiology of breast cancer*. Horm. Cancer. 7, 219-228.
- BHATT A., ROHATGI A., 2016. *HDL cholesterol efflux capacity: cardiovascular risk factor and potential therapeutic target*. Curr. Atheroscler. Rep. 18, 1-8.
- BLOM T., SOMERHARJU P., IKONEN E., 2011. *Synthesis and biosynthetic trafficking of membrane lipids*. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 3, 1-17.
- BUTTERFIELD D. A., BARONE E., MANCUSO C., 2011. *Cholesterol-independent neuroprotective and neurotoxic activities of statins: perspectives for statin use in Alzheimer disease and other age-related neurodegenerative disorders*. Pharmacol. Res. 64, 180-186.
- CANUETO J., GIRÓS M., GONZÁLEZ-SARMIENTO R., 2014. *The role of the abnormalities in the distal pathway of cholesterol biosynthesis in the Conradi-Hünermann-Happle syndrome*. Biochim. Biophys. Acta 1841, 336-344.
- COOPER M. K., WASSIF C. A., KRAKOWIAK P. A., TAIPALE J., GONG R., KELLEY R. I., PORTER F. D., BEACHY P. A., 2003. *A defective response to Hedgehog signaling in disorders of cholesterol biosynthesis*. Nat. Genet. 33, 508-513.
- DE MEYER F., SMIT B., 2009. *Effect of cholesterol on the structure of a phospholipid bilayer*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106, 3654-3658.
- DI VIZIO D., SOLOMON K. R., FREEMAN M. R., 2008. *Cholesterol and cholesterol-rich membranes in prostate cancer: an update*. Tumori 94, 633-639.
- DORIA M., MAUGEST L., MOREAU T., LIZARD G., VEJUX A., 2016. *Contribution of cholesterol*

- and oxysterols to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Free Radic. Biol. Med.* 101, 393-400.
- DRZEWIŃSKA J., PUŁASKI L., SOSZYŃSKI M., BARTOSZ G., 2009. *Seladyna 1/DHCR24: główne białko homeostazy komórkowej i biosyntezy cholesterolu*. *Post. Hig. Med. Dośw.* 63, 318-330.
- DURRINGTON P. N., 2007. *Lipoproteins and their metabolism*. [W:] *Hyperlipidaemia. diagnosis and management*. DURRINGTON P. N. (red.). Hodder Arnold, London, 19-65.
- ELSHOURBAGY N. A., MEYERS H. V., ABDEL-MEGUID S. S., 2014. *Cholesterol: the good, the bad, and the ugly - therapeutic targets for the treatment of dyslipidemia*. *Med. Princ. Pract.* 23, 99-111.
- FEDORYSZAK-KUŚKA N., PANASIEWICZ M., PACUSZKA T., 2011. *Tratwy lipidowe – obserwacje i wątpliwości*. *Post. Biol. Kom.* 38, 313-332.
- FREEMAN M. R., CINAR B., KIM J., MUKHOPADHYAY N. K., DI VIZIO D., ADAM R. M., SOLOMON K. R., 2007. *Transit of hormonal and EGF receptor-dependent signals through cholesterol-rich membranes*. *Steroids* 72, 210-217.
- GARGIULO R., SUHAIL F., LERMA E. V., 2016. *Cardiovascular disease and chronic kidney disease*. *Dis. Mon.* 61, 403-413.
- GBUREK J., GOŁĄB K., KONOPSKA B., 2015. *Endocytoza niezależna od klatryny – rola w patomechanizmie chorób i aspekty farmaceutyczne*. *Post. Hig. Med. Dośw.* 69, 763-776.
- GOŹDZIKIEWICZ I., GNIOT-SZULŻYCKA J., 2004. *Mechanizm konwersji cholesterolu do pregnenolonu udziałem mitochondrialnego kompleksu desmolazy*. *Kosmos* 53, 133-145.
- GROULEFF J., IRUDAYAM S. J., SKEBY K. K., SCHIÖTT B., 2015. *The influence of cholesterol on membrane protein structure, function, and dynamics studied by molecular dynamics simulations*. *Biochim. Biophys. Acta* 1848, 1783-1795.
- GUY J., HENDRICH B., HOLMES M., MARTIN J. E., BIRD A., 2001. *A mouse Mecp2-null mutation causes neurological symptoms that mimic Rett syndrome*. *Nat. Genet.* 27, 322-326.
- HAYNES R., LEWIS D., EMBERSON J., REITH C., AGODOA L., CASS A., CRAIG J. C., DE ZEEUW D., FELDT-RASMUSSEN B., FELLSTROM B., LEVIN A., WHEELER D. C., WALKER R., HERRINGTON W. G., BAIGENT C., LANDRAY M. J., 2014. *Effects of lowering LDL cholesterol on progression of kidney disease*. *Clin. Epidemiol.* 25, 1822-1833.
- HEAD B. P., PATEL H. H., INSEL P. A., 2014. *Interaction of membrane/lipid rafts with the cytoskeleton: impact on signaling and function: membrane/lipid rafts, mediators of cytoskeletal arrangement and cell signaling*. *Biochim. Biophys. Acta* 1838, 532-545.
- HEBANOWSKA A., 2010. *Biosynteza kwasów żółciowych i ich jej regulacja*. *Post. Hig. Med. Dośw.* 65, 544-554.
- HONDA H., HIRANO T., UEDA M., KOJIMA S., MASHIBA S., YASUYUKI H., MICHIHATA T., SHIBATA T., 2016. *High-density lipoprotein subfractions and their oxidized subfraction particles in patients with chronic kidney disease*. *J. Atheroscler. Thromb.* 23, 81-94.
- HUANG H., CRUZ W., CHEN J., ZHENG G., 2015. *Learning from biology: synthetic lipoproteins for drug delivery*. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomed. Nanobiotechnol.* 7, 298-314.
- KANIA E., PAJAK B., GAJKOWSKA B., ORZECZOWSKI A., 2012. *Tratwy lipidowe w chorobie Alzheimer'a*. *Post. Bioch.* 58, 209-216.
- KON V., YANG H., FAZIO S., 2015. *Residual cardiovascular risk in chronic kidney disease: role of high-density lipoprotein*. *Arch. Med. Res.* 46, 379-391.
- KONTUREK S., 2007. *Układ trawienny*. [W:] *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej*. TRACZYK W.Ż., TRZEBSKI A., GODLEWSKI A. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 798.
- KORDOWIAK A. M., KORDOWIAK S., 2011. *Tratwy lipidowe – mikrodomeny błon biologicznych*. *Post. Biol. Kom.* 38, 231-245.
- KOVTUN O., TILLU V. A., ARIOTTI N., PARTON R. G., COLLINS B. M., 2015. *Cavin family proteins and the assembly of caveolae*. *J. Cell Sci.* 128, 1269-1278.
- KOWALSKI A., KRIKORIAN A., LERMA E. V., 2015. *Dyslipidemia in chronic kidney disease*. *Dis. Mon.* 61, 396-402.
- KRAEMER F. B., KHOR V. K., SHEN W. J., AZHAR S., 2013. *Cholesterol ester droplets and steroidogenesis*. *Mol. Cell. Endocrinol.* 22, 3715-3719.
- KUCHARSKA E., 2014. *Miażdżyca tętnic-wybrane aspekty*. *Przegl. Lek.* 7, 400-402.
- KWIATKOWSKA K., SOBOTA A., 2004. *Mikrodomeny błony komórkowej miejscem zapoczątkowania szlaków sygnałowych przez immunoreceptory*. *Kosmos* 53, 113-122.
- MARTIN M. G., PFRIEGER F., DOTTI C. G., 2014. *Cholesterol in brain disease: sometimes determinant and frequently implicated*. *EMBO Rep.* 15, 1036-1052.
- MASSY Z. A., DE ZEEUW D., 2013. *LDL cholesterol in CKD-treat or not to treat*. *Kidney Int.* 84, 451-456.
- MAULIK M., WESTAWAY D., JHAMANDAS J. H., KAR S., 2013. *Role of cholesterol in APP metabolism and its significance in Alzheimer's disease pathogenesis*. *Mol. Neurobiol.* 47, 37-63.
- MESMIN B., MAXFIELD F. R., 2009. *Intracellular sterol dynamics*. *Biochim. Biophys. Acta* 1791, 636-645.
- MILLER W. L., 2013. *Steroid hormone synthesis in mitochondria*. *Mol. Cell. Endocrinol.* 379, 62-73.
- MILLER W. L., AUCHUS R. J., 2011. *The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders*. *Endocrinol. Rev.* 32, 81-151.
- MILLER W. L., BOSE H. S., 2011. *Early steps in steroidogenesis: intracellular cholesterol trafficking*. *J. Lipid Res.* 52, 2111-2135.
- MURAI T., 2012. *The role of lipid rafts in cancer cell adhesion and migration*. *Int. J. Cell Biol.* 2012, 763283.
- MURAI T., 2015. *Cholesterol lowering: role in cancer prevention and treatment*. *Biol. Chem.* 396, 1-11.
- PAILA Y. D., CHATTOPADHYAY A., 2010. *Membrane cholesterol in the function and organization of G-protein coupled receptors*. *Subcell. Biochem.* 51, 439-466.
- PASIEFSKI T., GACIENG Z., 2004. *Rozwój i regresja miażdżycy*. [W:] *Angiologia*. PASIEFSKI T., GACIENG Z., TORBICKI A. (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 50-58.
- PELTON K., FREEMAN M. R., SOLOMON K. R., 2012. *Cholesterol and prostate cancer*. *Curr. Opin. Pharmacol.* 12, 751-759.
- PERI A., 2016. *Neuroprotective effects of estrogens: the role of cholesterol*. *J. Endocrinol. Invest.* 39, 11-18.
- PESSI A., 2015. *Cholesterol-conjugated peptide antivirals: a path to a rapid response to emerging viral diseases*. *J. Pept. Sci.* 21, 379-86.

- PETERS S. A., SINGHATEH Y., MACKAY D., HUXLEY R. R., WOODWARD M., 2016. *Total cholesterol as a risk factor for coronary heart disease and stroke in women compared with men: A systematic review and meta-analysis*. *Atherosclerosis* 248, 123-131.
- POIRIER J., MIRON J., PICARD C., GORMLEY P., THÉROUX L., BREITNER J., DEA D., 2014. *Apolipoprotein E and lipid homeostasis in the etiology and treatment of sporadic Alzheimer's disease*. *Neurobiol. Aging* 35, 3-10.
- PRZYBYŁO M., JANIK M. E., SZAJDA S. D., MINAROWSKI L., WASZKIEWICZ N., HOJA-LUKOWICZ D., 2016. *Promieniowanie ultrafioletowe: O co tyle hałasu?* [W:] *Zapobieganie chorobom nowotworowym*. SZAJDA S. D., WASZKIEWICZ N., ZWIERZ K., ŁADNY J. R. (red.). Wyższa Szkoła Zawodowa Ochrony Zdrowia Towarzystwa Wiedzy Powszechnej w Łomży, Łomża, 40-67.
- RIBAS V., GARCÍA-RUIZ C., FERNÁNDEZ-CHECA J. C., 2016. *Mitochondria, cholesterol and cancer cell metabolism*. *Clin. Transl. Med.* 5, 22.
- RYSTWEJ-NIEDZWIEDZKA P., MEKAL A., DEPTUŁA W., 2010. *Komórki układu odpornościowego w miażdżycy-wybrane dane*. *Post. Hig. Med. Dośw.* 64, 417-422.
- SEBASTIAO A. M., COLINO-OLIVEIRA M., ASSAIFE-LOPES N., DIAS R. B., RIBEIRO J. A., 2012. *Lipid rafts, synaptic transmission and plasticity: Impact in age-related neurodegenerative diseases*. *Neuropharmacology* 64, 97-107.
- SEEGER M. A., PALLER A. S., 2014. *The role of abnormalities in the distal pathway of cholesterol synthesis in the Congenital Hemidysplasia with Ichthyosiform erythroderma and Limb Defects (CHILD) syndrome*. *Biochim. Biophys. Acta* 1841, 345-352.
- SENGUPTA D., CHATTOPADHYAY A., 2015. *Molecular dynamics simulations of GPCR-cholesterol interaction: An emerging paradigm*. *Biochim. Biophys. Acta* 1848, 1775-1782.
- SIMONS K., SAMPAIO J. L., 2011. *Membrane organization and lipid rafts*. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 3, 1-18.
- SKOCZYŃSKA A., 2005. *Rola lipidów w powstawaniu miażdżycy*. *Post. Hig. Med. Dośw.* 59, 346-357.
- SONG Y., KENWORTHY A. K., SANDERS C. R., 2014. *Cholesterol as a co-solvent and a ligand for membrane proteins*. *Prot.Sci.* 23, 1-22.
- STRYER L., 2003. *Biosynteza elementów budulcowych*. [W:] *Biochemia*. AUGUSTYNIAK J., MICHEJDA J. (red.). Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 738-754.
- SUN J. H., YU J. T., TAN L., 2015. *The role of cholesterol metabolism in Alzheimer's disease*. *Mol. Neurobiol.* 51, 947-965.
- THURM A., TIERNEY E., FARMER C., ALBERT P., JOSEPH L., SWEDO S., BIANCONI S., BUKELIS I., WHEELER C., SARPHARE G., LANHAM D., WASI C. A., PORTER F. D., 2016. *Development, behavior and biomarker characterization of Smith-Lemli-Opitz syndrome: an update*. *J. Neurodev. Disord.* 8, 1-10.
- TURGEON R. D., BARRY A. R., PEARSON G. J., 2016. *Familial hypercholesterolemia. Review of diagnosis, screening, and treatment*. *Can. Fam. Physician* 62, 32-37.
- URBANOWICZ R. A., LACEK K., LAHM A., BIENKOWSKA-SZEWczyk K., BALL J. K., NICOSIA A., CORTESE R., PESSI A., 2015. *Cholesterol conjugation potentiates the antiviral activity of an HIV immunoadhesin*. *J. Pept. Sci.* 21, 743-749.
- VANCE J. E., KARTEN B., 2014. *Niemann-Pick C disease and mobilization of lysosomal cholesterol by cyclodextrin*. *J. Lipid Res.* 55, 1609-1621.
- VAZIRI N. D., NORRIS K., 2011. *Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease*. *Blood Purif.* 31, 189-196.
- WOŁOZIN B., 2004. *Cholesterol and the Biology of Alzheimer's Disease*. *Neuron* 41, 7-10.
- XUE-SHAN Z., PENG J., QI W., ZHONG R., LI-HONG P., ZHI-HAN T., ZHI-SHENG J., GUI-XUE W., LU-SHAN L., 2016. *Imbalanced cholesterol metabolism in Alzheimer's disease*. *Clin. Chim. Acta* 456, 107-114.
- YAN G., LI L., ZHU B., LI Y., 2016. *Lipidome in colorectal cancer*. *Oncotarget* 7, 33429-33439.
- ZAWIŚLAK B., MARCHLEWICZ M., ŚWIDER-AL-AMAWI M., WENDA-RÓŻEWICKA L., WISZNIEWSKA B., 2010. *Skóra i jej udział w syntezie hormonów steroidowych*. *Post. Biol. Kom.* 37, 783-793.
- ZUWAŁA-JAGIEŁŁO J., 2004. *Rola kaweoili śród błonka w endocytozie późnych produktów glikacji*. *Post. Bioch.* 50, 272-281.

KOSMOS Vol. 67, 2, 375–390, 2018

MARIA UŻAROWSKA, MAGDALENA SURMAN, MARCELINA JANIK

Department of Glycoconjugate Biochemistry, Institute of Zoology and Biomedical Research, Faculty of Biology, Jagiellonian University in Kraków, 9 Gronostajowa Str., 30-387 Kraków, E-mail: maria.uzarowska@student.uj.edu.pl, magdalena.surman@doctoral.uj.edu.pl, marcelina.janik@uj.edu.pl

TWO FACES OF CHOLESTEROL: PHYSIOLOGICAL IMPORTANCE AND ROLE IN DISEASE PATHOGENESIS

Summary

Cholesterol is a molecule build of 17-carbon cyclopentano-perhydro-phenanthrene structure and 6- carbon side chain, classified as steroid alcohol due to the presence of a single hydroxyl group. The main function of cholesterol is temperature-dependent modulation of cell membrane liquidity. Large amounts of cholesterol are found in membrane nanodomains (lipid rafts and caveolae) that are essential for endocytosis and intercellular signaling. Moreover, cholesterol is a substrate in steroid hormones biosynthesis in gonads and adrenal glands, and determines the proper course of embryonic development. Besides its physiological role, cholesterol may contribute to pathogenesis of different diseases, resulting from its accumulation in the system or from metabolic disorders. The significance of cholesterol has already been described in several neurodegenerative disorders, cardiovascular and renal diseases, and in cancer. Therefore, current research focus on providing some new therapeutic strategies, allowing for cholesterol level control, regulation of its metabolism, or for using cholesterol molecules as effective drug component.

Keywords: cancer, cardiovascular diseases, cholesterol, chronic kidney disease, lipoproteins, neurodegenerative diseases