

Oxysteroly, biochemie a klinický význam

Fojtíková Š., Vecka M., Macášek J., Staňková B., Zeman M., Žák A.

IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie, IV. interní klinika, 1. LF UK a VFN v Praze, U Nemocnice 2, Praha 2, 128 01

SOUHRN

Oxysteroly jsou oxidované deriváty cholesterolu, které mají pleiotropní účinky. V tomto článku se zaměříme zejména na funkci oxysterolů v organismu, která je dána vazbou na velké množství receptorů, jimiž jsou oxysteroly ligandy, a dále pak na roli oxysterolů u vybraných lidských onemocnění.

Oxysteroly se podílejí na udržování homeostázy cholesterolu, a to zejména vazbou na LXR či SREBPs, čímž se spouští kaskáda dějů podílejících se na regulaci metabolismu cholesterolu. Pomocí modulace estrogenových receptorů a Hedgehog signalizace ovlivňují morfogenezi, reprodukci, imunitní reakce a zánětlivou odpověď. V článku je dále uveden vztah oxysterolů a jednotlivých typů nádorů, zejména karcinomu prsu, prostaty, kolorektálního karcinomu a plicního karcinomu. Popisována je také účast oxysterolů v patogenezi aterosklerózy a Alzheimerovy choroby.

Klíčová slova: oxysteroly, ateroskleróza, LXR, kancerogeneze, Alzheimerova choroba.

SUMMARY

Fojtíková Š., Vecka M., Macášek J., Staňková B., Zeman M., Žák A.: Oxysterols - biochemistry and clinical importance

Oxysterols are oxidized cholesterol derivatives that have pleiotropic effects. We will focus on the function of oxysterols in the body, because oxysterols are ligands of various receptors. Thus, we will try to explain the role of oxysterols in selected human diseases. Oxysterols have several functions in the body: they are involved in maintaining cholesterol homeostasis, especially by binding to LXR or SREBPs triggering a cascade of events involved in the regulation of cholesterol metabolism. By modulating estrogen receptors and Hedgehog signaling, they affect morphogenesis, reproduction, immune response, and inflammatory response. Furthermore, the relationship between oxysterols and individual tumour types, in particular breast, prostate, colorectal and lung cancer, is discussed. The involvement of oxysterols in the pathogenesis of atherosclerosis and Alzheimer's disease is also described.

Keywords: oxysterols, atherosclerosis, LXR, cancerogenesis, Alzheimer disease.

Oxysteroly

Oxysteroly jsou oxidované deriváty sterolů, hlavně cholesterolu, obsahující hydroxy-, keto- či epoxidové skupiny navázané k postrannímu řetězci či cyklopentanoperhydrofenantrenovému jádru molekuly. Pocházejí jednak z potravy, jednak jsou endogenně syntetizovány v játrech i dalších tkáních, např. v tukové tkáni a hypothalamu [1]. Oxidované deriváty cholesterolu vznikají jednak neenzymatickou cestou působením reaktivních forem kyslíku (ROS), např. 7-ketocholesterol, 7 α -hydroxycholesterol, and 7 β -hydroxycholesterol, nebo cestou enzymatickou, jako 24(S)-hydroxycholesterol, 25-hydroxycholesterol a 27-hydroxycholesterol [2]. Oxysteroly se podílejí na regulaci homeostázy cholesterolu, ale mají i celou řadu dalších pleiotropních účinků. V centrálním nervovém systému (CNS) jsou např. součástí mechanismů, sloužících k eliminaci cholesterolu ze specifických orgánů, jako je např. mozek (enzym CYP24A1). Příklady jednotlivých oxysterolů a jejich původ je uveden na obr. 1.

Funkce oxysterolů v organismu, receptory oxysterolů

Oxysteroly mají v organismu řadu funkcí: regulují homeostázu cholesterolu, modulují funkce estrogenových receptorů, modulují Hedgehog signalizaci.

1. účast v regulaci homeostázy lipidů a glukózy

Oxysteroly, tvořené enzymatickou oxidací postranního řetězce cholesterolu, např. 24-, 25-, and 27-hydroxycholesterol (OHC), jsou ukazatelem nadbytku cholesterolu v buňce. V případě nadbytku cholesterolu v buňce jsou aktivovány endogenní hydroxylázy a jsou syntetizovány 7 α -OHC, 24-OHC a 27-OHC. Oxysteroly regulují hladiny cholesterolu i jinými cestami, např. aktivace LXR vede k upregulaci ABC (ATP Binding Cassette) cholesterolových transportérů (ABCA1, ABCG5 a ABCG8) a CYP7A1 (enzymu katalyzujícího tvorbu žlučových kyselin z cholesterolu) [2]. Některé oxysteroly však LXR naopak inhibují [3]. Vedle regulace cholesterolové homeostázy aktivace LXR ovlivňuje také de novo lipogenezi a glukoneogenezi – zvyšuje se exprese FAS (syntáza mastných kyselin), ACC (acetyl-CoA karboxyláza) a SCD-1 (stearoyl-CoA desaturáza 1) a dále PGC-1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator (PGC)-1alpha), což je člen rodiny transkripčních koaktivátorů, hrajících významnou roli v buněčném energetickém metabolismu, a také klíčových enzymů glukoneogeneze PEPCCK (fosfoenolpyruvát karboxykináza) a G6P (glukóza-6-fosfatáza) [4]. Aktivace LXR má i protizánětlivé účinky – dochází ke snížení exprese IL-6, iNOS (inducibilní) a COX-2. Klesá i exprese MMP-9 (matrix metalloproteináza 9), která hraje roli při degradaci extracelulární matrix a desta-

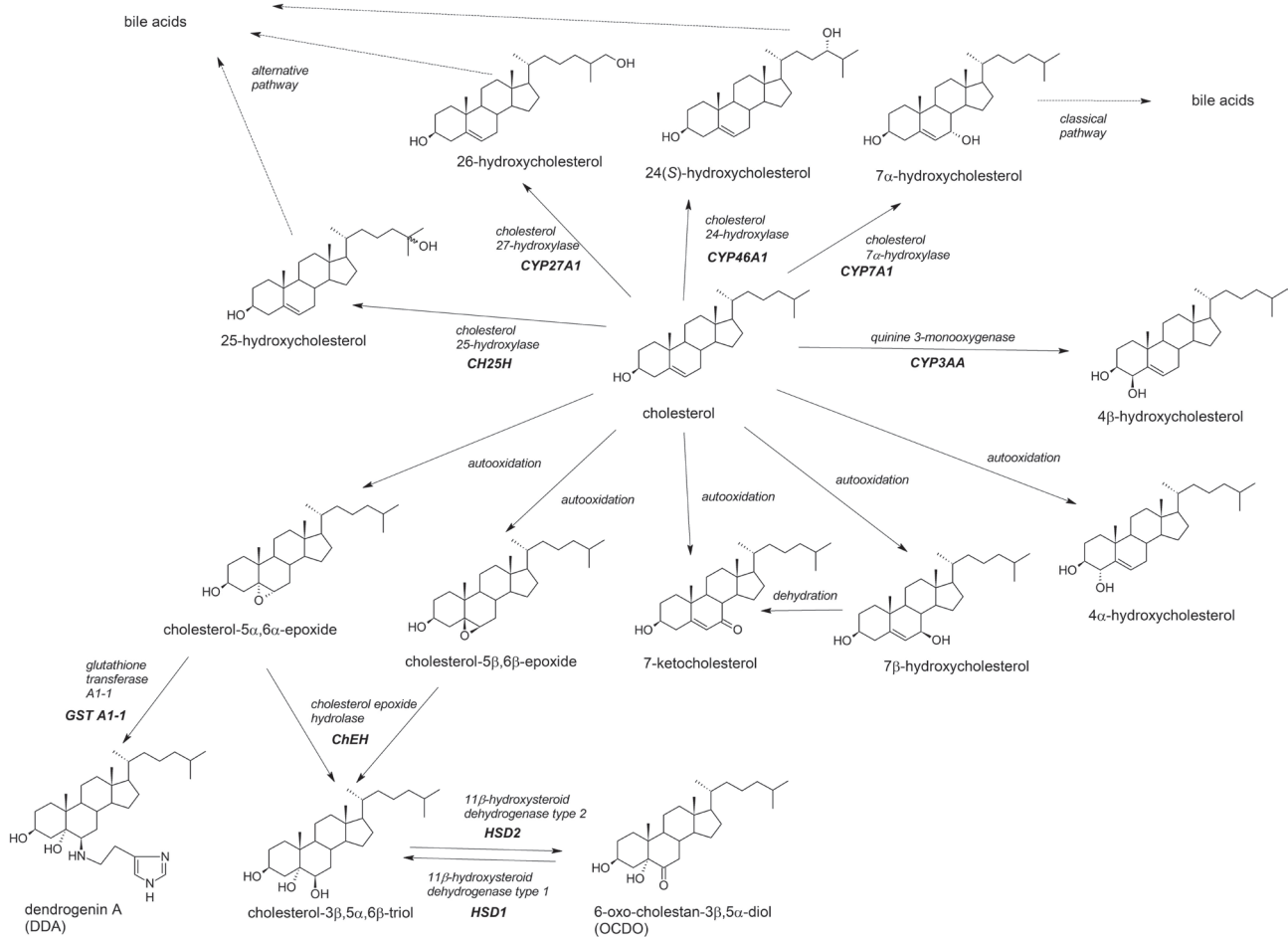


Fig. 1. Oxysterol metabolism. The genes encoding the respective enzymes are indicated in bold under their names. Oxysterol, referred to as 27-hydroxycholesterol in the clinical literature, has the correct name 25R,26-hydroxycholesterol, which is also reflected in the traditional terms for the corresponding enzyme and gene (27-hydroxylase, CYP27A1).

bilizaci aterosklerotického plátu [5]. Nejvýznamnějšími endogenními ligandy LXR jsou 24(S),25-epoxycholesterol, 24(S)-OHC, 22(R)-OHC, 20(S)-OHC a 27-OHC [4]. Oxysteroly jsou také ligandy SREBPs (sterol regulatory element binding proteins), což jsou transkripční faktory podílející se na regulaci syntézy cholesterolu. V případě nízké hladiny cholesterolu v buňce se SREBPs přesunují z endoplasmatického retikula (ER) do Golgiho systému k proteolytické aktivaci. Tento přesun je usnadňován proteinem SCAP (SREBP cleavage activation protein), který vazbou na regulační doménu SREBP vytváří komplex SCAP/SREBP. Aktivovaný SREBP působí jako transkripční faktor vazbou na SRE (sterol regulatory element) na promotéru cílového genu. Pokud je naopak hladina cholesterolu v ER vysoká, váže se SCAP na transmembránový protein ER Insig (insulin-induced gene), což aktivaci SREBP blokuje. Oxysteroly, jako 25-OHC, interagují s Insig s následným zvýšením vazby Insig na SCAP [6]. Navíc oxysteroly interakcí s Insig podporují také ubiquitinaci klíčového enzymu syntézy cholesterolu HMG-CoA reductázy [2].

Oxysteroly, oxygenované na sedmém uhlíku a 24-OHC jsou inverzními agonisty receptorů ROR α a ROR γ (retinoic acid-related orphan receptors) [7,8], takže jejich interakce s těmito receptory vede k poklesu exprese příslušných genů [3].

2. ovlivnění morfogeneze, reprodukce, imunitních reakcí a zánětu

Vedle ovlivnění metabolismu lipidů a sacharidů mají oxysteroly významné role v modulaci imunitních pochodů a zánětu, reprodukci a také morfogenezi. Zde se také uplatňují interakce oxysterolů s různými receptory. 27-OHC působí např. jako selektivní modulátor estrogenových receptorů (ER), přičemž jeho účinky závisejí na typu tkáně, např. 27-OHC suprimuje estrogenní indukované působení na ER cévních endotelií, zatímco u nemocných s karcinomem prsu podporuje proliferaci a metastázování nádoru [9]. Jiný oxysterol 25-OHC působí jako agonista receptorů E α [10]. Aktivace receptorů CXCR2 (C-X-C motif chemokine receptor 2) se uplatňuje v imunitních procesech. Receptor CXCR2 je receptorem interleukinu 8 (IL-8) a hraje roli v homeostáze neutrofilů [11]. Selektivní inhibitory CXCR2 jsou zkoušeny pro léčbu některých zánětlivých onemocnění. Imunitních reakcí se účastní také receptory EB12 (Epstein-Barr virus induced gene 2), ze skupiny GPR (G-protein coupled receptor), což jsou receptory lokalizované na povrchích buněk, které směřují/řídí migraci B buněk. Nejsilnějším ligandem těchto receptorů je 7 α ,25-diOHC [4]. Některé oxysteroly,

zejména ty, vznikající autooxidací (jako jsou 7-ketocholesterol, 7 β -hydroxycholesterol a cholestan-3 β ,5 α ,6 β -triol), mají cytotoxický účinek, daný aktivací apoptózy. Vazbou na FAS receptory (tzv. receptory smrti) spouštějí oxysteroly vnější (extrinsic) cestu apoptózy aktivací kaspázy 8, která aktivuje výkonnou kaspázu 3. Vnitřní (intrinsic) cesta apoptózy je aktivována po uvolnění cytochromu c z mitochondrií, s následnou aktivací kaspázy 9, a pak kaspázy 3. Je ovšem nutné poznamenat, že různé apoptotické cesty jsou různě modifikovány různými oxysteroly a efekt závisí také na buněčném typu [4]. Oxysteroly, např. 7-ketocholesterol, 7 β -OHC a 25-OHC, zvyšují expresi prozánětlivých mediátorů (např. IL-8 a MCP-1) v makrofázích [4]. Oxysteroly též hrají významnou roli v embryonálním vývoji, stejně tak jako v buněčné signalizaci a diferenciaci. Působí jako ligandy mnoha receptorů, které tyto procesy ovlivňují. Patří sem zejména Hedgehog proteiny, ROR (RAR-related orphan receptors), či OSBP/ORPs (Oxysterol-binding protein/OSBP-related proteins). Oxysteroly (7 β ,27-diOHC a 7 α ,27-diOHC) se podílejí na aktivaci receptoru ROR γ t (RAR-related orphan receptor gamma t), což je jaderný receptor, exprimovaný v několika imunitních buněčných typech, např. CD4+ Th17, který má zásadní roli v produkci IL-17 [8]. Interleukin IL-17, produkováný T buňkami má význam na jedné straně pro ochranu epidermálních a slizničních bariér před infekcemi bakteriemi *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, ale i mykotickými infekcemi, na druhou stranu dysregulace IL-17 může vést k nadměrné prozánětlivé cytokinové expresi, chronickému zánětu a autoimunitnímu poškození tkání, např. u roztroušené sklerózy, revmatoidní artritidy, nespecifických střevních zánětů či psoriázy [12]. OSBP/ORPs jsou přítomné ve všech buňkách, ovlivňují u savců řadu mechanismů lipidového metabolismu, vezikulárního transportu a buněčné signalizace [4, 13]. Předpokládá se, že některé oxysteroly (např. 22-, 25-, a 27-OHC) se účastní v allosterické aktivaci molekuly Smoothed, efektoru Hedgehog (Hh) signální cesty, která významně ovlivňuje embryogenezi u většiny živočichů, ale i správnou funkci a hojení tkání v dospělosti [14]. Nedostatečná Hh signalizace v embryonálním vývoji vede ke vzniku vrozených defektů, zatímco nadměrná signalizace je popisována u některých nádorů. Nedávno však byla publikována práce, podle které je funkce aktivace Smoothed zprostředkována přímo cholesterolem [15].

Role oxysterolů u vybraných lidských onemocnění

Jak již bylo zmíněno výše, oxysteroly se v lidském organismu nacházejí v malých koncentracích, ovlivňují však několik signálních cest a aktivitu membránových proteinů, a proto nepřekvapuje, že hrají roli v patogenезi řady chorobných procesů. V této práci je podán nástin jejich role v rozvoji nádorových onemocnění, aterosklerózy a Alzheimerovy nemoci.

Oxysteroly a nádory

Je známo, že hypercholesterolémie je spojena s některými typy nádorů – jako nádor prsu, prostaty a kolorektální karcinom, plicní karcinom – na druhou stranu v případě karcinomu žaludku a jater je popisován opačný vztah [16]. Hypercholesterolémie je provázena zvýšenými hladinami oxysterolů, které mají přímé cytotoxické a proapoptotické účinky na nádorové buňky, aktivují extrinsické i intrinsické cesty apoptózy [9]. Na druhé straně aktivují ER i LXR s různými důsledky z hlediska vzniku a růstu nádorů. 27-hydroxycholesterol (27-OHC), metabolit cholesterolu a agonista ER a LXR, zvyšuje ER dependentní růst a LXR dependentní metastázování karcinomu prsu. Aplikace inhibitorů CYP27A1 - cytochrom P450 oxidázy tyto účinky inhibovala. Ve vzorcích lidského karcinomu prsu exprese CYP27A1 korelovala s pokročilostí nádoru [17]. Tento enzym produkuje jak nádorové buňky, tak i makrofágy z okolí nádoru, a tak by mohl být potenciálním terapeutickým cílem. V jiných pracích bylo zjištěno, že 27-OHC podporuje metastázování nejen karcinomu prsu, ale také buněk melanomu, plicního a pankreatického karcinomu. Prometastatické působení 27-OHC je zřejmě spojeno se změnou mikroprostředí tumoru. V místě metastáz se vlivem 27-OHC akumulují polymorfonukleáry a $\gamma\delta$ -T lymfocyty [18]. Tyto lymfocyty zřejmě hrají mimo jiné roli v imunitní reakci organismu na nádorové buňky [19]. Současně však v místech metastáz je pozorován pokles cytotoxických CD8+ T lymfocytů [18]. Naopak u karcinomu prostaty v případě progresu androgen-dependentních do androgen-independentních karcinomů prostaty je signalizace LXR oslabena a je reaktivována syntetickými ligandy LXR [20]. Podávání syntetického agonisty LXR a 22(R)-OHC inhibovalo proliferaci LNCaP buněk nádoru prostaty i několika dalších lidských nádorových linií [21]. Některé metabolity 5,6-epoxycholesterolu, jako dendrogenin A, mají tumor supresorové účinky, jiné naopak růst nádorů podporují (6-keto-cholestan-3 β ,5 α -diol) [22].

Oxysteroly a ateroskleróza

Účast oxysterolů v patogenезi aterosklerózy je již dlouho známa. Oxysteroly jsou přítomny v lidském aterosklerotickém plátu a poměr oxysteroly/cholesterol je v aterosklerotickém plátu významně vyšší ve srovnání s poměrem v plasmě [23]. Oxysteroly se podílejí v patogenetických pochodech oxidačního stresu a zánětu, které patří k hlavním faktorům rozvoje aterosklerotické léze. Oxysteroly (7 β -OHC a 7-ketocholesterol) zvyšují v cévních endoteliích expresi prozánětlivých cytokinů a adhezních molekul, jako je interleukin-1 β (IL-1 β), E-selectin, ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) [24]. 27-OHC v lidských promonocytárních buňkách U937 zvyšoval expresi IL-1 β , IL-8, TNF- β a metaloproteinázy-9 [25]. Ve stejné tkáňové kultuře směs oxysterolů, nacházených v aterosklerotických plátech indukovala tvorbu ROS, zřejmě v důsledku aktivace enzymu NOX-2 [26].

V jiném experimentu 27-OHC působil jak významnou upregulaci NOX-2, tak navíc poruchu potenciálu mitochondriální membrány s dalším zvyšováním tvorby ROS [27]. Další oxysterol, 25-OHC, podporuje kalcifikaci cévy [28]. Působení 27-OHC v ateroskleróze je složitější. V experimentálních pracích na jedné straně zvýšení 27-OHC v důsledku delece CYP7B1, který 27-OHC metabolizuje, je proaterogenní, v některých experimentech u apo E knock-out myši měla aktivita CYP27A1, která vede ke zvýšení hladiny 27-OHC, efekt antiaterogenní [29].

Oxysteroly a Alzheimerova nemoc

Alzheimerova nemoc (AD) je neurodegenerativní onemocnění projevující se klinicky syndromem demence; v patogenezi se uplatňuje ukládání amyloidu beta ($A\beta$) v mozku a hromadění degenerovaného proteinu tau v neuronech [30].

V patogenezi AD hrají významnou roli abnormality metabolismu cholesterolu v mozku. To souvisí s faktem, že lidský mozek obsahuje asi 25 % celkového cholesterolového poolu v těle, i když tvoří jen asi 2 % tělesné hmotnosti [31, 32]. Většina cholesterolu je uložena v myelinových pochvách a plasmatických membránách astrocytů a neuronů [32]. Stálá syntéza a obrat cholesterolu v neuronech jsou mimo jiné nezbytné pro mechanismy učení a paměti funkce neuronů, jako je LTP [33]. Katabolismus cholesterolu v mozku je zajišťován pouze jedním enzymem, cholesterol-24-hydroxylázou (CYP46A1), který přeměňuje cholesterol na 24(S)-OHC [34]. 24(S)-OHC snadno prochází buněčnou membránou, přestupuje hematoencefalickou bariérou do periferního oběhu a do jater, kde je vyloučen do žluči. Enzym je téměř výlučně lokalizován v neuronech mozku a sítnice. 24(S)-OHC má antiamyloidní charakter, zvyšuje aktivitu α -sekretázy i poměr aktivit α/β -sekretáza. U pacientů s AD jsou plasmatické hladiny 24(S)-OHC sníženy, zatímco koncentrace v mozkomíšním moku (CSF) zvýšeny. Hladiny 27-OHC jsou u AD zvýšeny, přičemž v experimentu bylo zjištěno, že 27-OHC může ovlivněním funkce NMDA (N-methyl-D-aspartát) receptoru interferovat s paměťovou funkcí [35]. Cholesterol přímo stimuluje aktivitu amyloidogenních enzymů β - a γ -sekretáz a naopak deplete cholesterolu např. působená statiny vede k poklesu jejich aktivity a zvyšuje se podíl štěpení α -sekretázou [36]. 27-OHC zvyšoval hladiny reaktivních kyslíkových sloučenin, zatímco snižoval hladiny antioxidantních enzymů superoxidodismutázy, glutathion-peroxidázy a redukovaného glutathionu a snižoval také expresi Nrf2 (nuclear factor E2-related factor 2) a hemoxygenázy-1 v kulturách buněk astrocytů C6 [37]. V post-mortem analyzovaných vzorcích mozku osob zemřelých na AD, byly zjištěny asociace mezi hladinami několika oxysterolů (7-ketocholesterol, 7 α -OHC, 4 β -OHC, 5 α ,6 α -epoxycholesterol a 5 β ,6 β -epoxycholesterol) a hladinami mediátorů zánětu (např. interleukin 1 β , interleukin 6 a interleukin 8) a enzymu metaloproteinázy MMP9. Naopak byla zjištěna negativní asociace progresu nále-

zu s enzymem sirtuin 1, který reguluje protizánětlivou aktivitu [38]. Některé oxysteroly (24(S)-OHC, 22(R)-OHC, 24(S),25-epoxycholesterol, a 27-OHC) jsou také významnými modulátory LXR [7]. Aktivace LXR v CNS vede k řadě účinků, dosud zcela neúplně prozkoumaných, které hrají roli v patogenezi AD, ale i jiných neurodegenerativních onemocnění. Tyto efekty přitom nejsou vždy spojeny s působením LXR v homeostáze cholesterolu v CNS [7]. V experimentálních modelech AD aktivace LXR vedla ke zvýšené expresi apo E, který vedle dalších funkcí interaguje s $A\beta$ a usnadňuje jeho degradaci v mikrogliích i transport přes hematoencefalickou bariéru do periferie [7]. V jedné studii podávání agonisty LXR GW3965 myšim modelu 3xTg-AD zlepšovalo testy kognitivních funkcí, což korelovalo s poklesem methylace DNA v hippocampu [39].

Literatura

1. **Guillemot-Legrís, O., Mutemberezi, V., Muccioli, G. G.** Oxysterols in Metabolic Syndrome: From Bystander Molecules to Bioactive Lipids. *Trends Mol Med.*, 2016, 22(7), p. 594-614.
2. **Olsen, B. N., Schlesinger, P. H., Ory, D. S., Baker, N. A.** Side-Chain Oxysterols: From Cells to Membranes to Molecules. *Biochim Biophys Acta.*, 2012, 1818(2), p. 330-6.
3. **Mutemberezi, V., Guillemot-Legrís, O., Muccioli, G. G.** Oxysterols: From cholesterol metabolites to key mediators. *Prog Lipid Res.*, 2016, 64, p.152-69.
4. **Oikkonen, V. M., Béaslas, O., Nissilä, E.** Oxysterols and their cellular effectors. *Biomolecules.* 2012, 2(1), p.76-103.
5. **Schulman, I. G.** Liver X receptors link lipid metabolism and inflammation. *FEBS Lett.* 2017, 591(19), p. 2978-91.
6. **Radhakrishnan, A., Ikeda, Y., Kwon, H. J., Brown, M., Goldstein, J.** Sterol-regulated transport of SREBPs from endoplasmic reticulum to Golgi: oxysterols block transport by binding to Insig. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2007, 104, p. 6511-8.
7. **Courtney, R., Landreth, G. E.** LXR Regulation of Brain Cholesterol: From Development to Disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2016, 27(6), p. 404-14.
8. **Soroosh, P., Wu, J., Xue, X., Song, J., Sutton, S. W., Sablad, M., et al.** Oxysterols are agonist ligands of ROR γ t and drive Th17 cell differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014, 111(33), 12163-8.
9. **Lee, W. R., Ishikawa, T., Umetani, M.** The interaction between metabolism, cancer and cardiovascular disease, connected by 27-hydroxycholesterol. *Clin Lipidol.* 2014, 9(6), p. 617-24.
10. **Lappano, R., Recchia, A. G., De Francesco, E. M., Angelone, T., Cerra, M. C., Picard, D., Maggiolini, M.** The cholesterol metabolite 25-hydroxycholesterol activates estrogen receptor α -mediated signaling in cancer cells and in cardiomyocytes. *PLoS One.* 2011, 6(1), e16631.
11. **Mei, J., Liu, Y., Dai, N., Hoffmann, C., Hudock, K. M., Zhang, P., Guttentag, S. H., Kolls, J. K., Oliver, P. M., Bushman, F. D., Worthen, G. S.** Cxcr2 and Cxcl5 regulate the IL-17/G-CSF axis and neutrophil homeostasis in mice. *J Clin Invest.* 2012,122(3), p. 974-86.

12. Jin, W., Dong, C. IL-17 cytokines in immunity and inflammation. *Emerg Microbes Infect.* 2013, 2(9),e60.
 13. Vihervaara, T., Jansen, M., Uronen, R. L., Ohsaki, Y., Ikonen, E., Olkkonen, V. M. Cytoplasmic oxysterol-binding proteins: sterol sensors or transporters? *Chem Phys Lipids.* 2011, 164(6), p. 443-50.
 14. Luu, W., Sharpe, L. J., Capell-Hattam, I., Gelissen, I. C., Brown, A. J. Oxysterols: Old Tale, New Twists. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2016, 56, 447-67.
 15. Huang, P., Zheng, S., Wierbowski, B. M., Kim, Y., Nedelcu, D., Aravena, L., Liu, J., Kruse, A. C., Salic, A. Structural Basis of Smoothed Activation in Hedgehog Signaling. *Cell.* 2018, 174(2), p. 312-24.
 16. Kitahara, C. M., Berrington de González, A., Freedman, N. D., Huxley, R., Mok, Y., Jee, S. H., Samet, J. M. Total cholesterol and cancer risk in a large prospective study in Korea. *J Clin Oncol.* 2011, 29, p. 1592-8.
 17. Nelson, E. R., Wardell, S. E., Jasper, J. S., Park, S., Suchindran, S., Howe, M. K., Carver, N. J., Pillai, R. V., Sullivan, P. M., Sondhi, V., et al. 27-Hydroxycholesterol links hypercholesterolemia and breast cancer pathophysiology. *Science.* 2013, 342, p.1094-8.
 18. Baek, A. E., Yu, Y. A., He, S., Wardell, S. E., Chang, C. Y., Kwon, S., et al. The cholesterol metabolite 27-hydroxycholesterol facilitates breast cancer metastasis through its actions on immune cells. *Nat Commun.* 2017, 8(1), p. 864.
 19. Lamb, L. S. Jr., Lopez, R. D. Gammadelta T Cells: A New Frontier for Immunotherapy? *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005, 11(3), p. 161-8.
 20. Chuu, C. P., Chen, R. Y., Hiipakka, R. A., Kokontis, J. M., Warner, K. V., Xiang, J., Liao, S. The liver X receptor agonist T0901317 acts as androgen receptor antagonist in human prostate cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007, 357, p. 341-6.
 21. Chuu, C. P., Lin, H. P. Antiproliferative effect of LXR agonists T0901317 and 22(R)-hydroxycholesterol on multiple human cancer cell lines. *Anticancer Res.* 2010, 30, p. 3643-8.
 22. Poirot, M., Soules, R., Mallinger, A., Dalenc, F., Silvente-Poirot, S. Chemistry, biochemistry, metabolic fate and mechanism of action of 6-oxo-cholestan-3b,5a-diol (OCDO), a tumor promoter and cholesterol metabolite. *Biochimie.* 2018, 153, p. 139-49.
 23. Brown, A. J., Jessup, W. Oxysterols and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1999, 142, p.1-28.
 24. Lemaire, S., Lizard, G., Monier, S., Miguët, C., Guedry, S., Volot, F., Gambert, P., Néel, D. Different patterns of IL-1beta secretion, adhesion molecule expression and apoptosis induction in human endothelial cells treated with 7alpha-, 7beta-hydroxycholesterol, or 7-ke-tocholesterol. *FEBS Lett.* 1998, 440, p. 434-9.
 25. Gargiulo, S., Gamba, P., Testa, G., Rossin, D., Biasi, F., Poli, G., Leonarduzzi, G. Relation between TLR4/NF-κB signaling pathway activation by 27-hydroxycholesterol and 4-hydroxynonenal, and atherosclerotic plaque instability. *Aging Cell.* 2015, 14, p. 569-81.
 26. Gargiulo, S., Sottero, B., Gamba, P., Chiarpotto, E., Poli, G., Leonarduzzi, G. Plaque oxysterols induce unbalanced up-regulation of matrix metalloproteinase-9 in macrophagic cells through redox-sensitive signaling pathways: Implications regarding the vulnerability of atherosclerotic lesions. *Free Radic Biol Med.* 2011, 51, p. 844-55.
 27. Vurusaner, B., Gamba, P., Testa, G., Gargiulo, S., Biasi, F., Zerbinati, C., Iuliano, L., Leonarduzzi, G., Basaga, H., Poli, G. Survival signaling elicited by 27-hydroxycholesterol through the combined modulation of cellular redox state and ERK/Akt phosphorylation. *Free Radic Biol Med.* 2014, 77, p. 376-85.
 28. Watson, K. E., Bostrom, K., Ravindranath, R., Lam, T., Norton, B., Demer, L. L. TGF-beta 1 and 25-hydroxycholesterol stimulate osteoblast-like vascular cells to calcify. *J Clin Invest.* 1994, 93, p. 2106-13.
 29. Zurkinder, L., Sviridov, D., Vogt, B., Escher, G. Sterol 27-hydroxylase gene dosage and the antiatherosclerotic effect of Rifampicin in mice. *Biosci Rep.* 2018, 38(1). pii: BSR20171162.
 30. Jiráček, R., Koukolík, F. Demence. Galén, 2004, 335 s.
 31. Bjorkhem, I. Crossing the barrier: oxysterols as cholesterol transporters and metabolic modulators in the brain. *J Intern Med.* 2006, 260, p. 493-508.
 32. Dietschy, J. M., Turley, S. D. Cholesterol metabolism in the central nervous system during early development and in the mature animal. *J Lipid Res.* 2004, 45, p. 1375-1397.
 33. Kotti, T. J., Ramirez, D. M., Pfeiffer, B. E., Huber, K. M., Russell, D. W. Brain cholesterol turnover required for geranylgeraniol production and learning in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006, 103, p. 3869-74.
 34. Bjorkhem, I., Meaney, S. Brain cholesterol: long secret life behind a barrier. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004, 24, p. 806-81.
 35. Mateos, L., Akterin, S., Gil-Bea, F. J., Spulber, S., Rahman, A., Bjorkhem, I., Schultzberg, M., Flores-Morales, A., Cedazo-Minguez, A. Activity-regulated cytoskeleton-associated protein in rodent brain is down-regulated by high fat diet in vivo and by 27-hydroxycholesterol in vitro. *Brain Pathol.* 2009, 19(1), p. 69-80.
 36. Grimm, M. O., Zimmer, V. C., Lehmann, J., Grimm, H. S., Hartmann, T. The Impact of Cholesterol, DHA, and Sphingolipids on Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int.* 2013, 2013:814390.
 37. Ma, W. W., Li, C. Q., Yu, H. L., Zhang, D. D., Xi, Y. D., Han, J., Liu, Q. R., Xiao, R. The oxysterol 27-hydroxycholesterol increases oxidative stress and regulate Nrf2 signaling pathway in astrocyte cells. *Neurochem Res.* 2015, 40(4), p. 758-66.
 38. Testa, G., Staurenghi, E., Zerbinati, C., Gargiulo, S., Iuliano, L., Giaccone, G., Fantò, F., Poli, G., Leonarduzzi, G., Gamba, P. Changes in brain oxysterols at different stages of Alzheimer's disease: Their involvement in neuroinflammation. *Redox Biol.* 2016, 10, p. 24-33.
 39. Sandoval-Hernández, A. G., Buitrago, L., Moreno, H., Cardona-Gómez, G. P., Arboleda, G. Role of Liver X Receptor in AD Pathophysiology. *PLoS One.* 2015, 10(12):e0145467.
- Poděkování: Studie byla podporována výzkumným záměrem RVO-VFN64165/2012, PROGRES Q25/1LF.
- Autoři nejsou ve střetu zájmů
- Do redakce došlo 26. 4. 2019

Adresa pro korespondenci
MUDr. Štěpánka Fojtíková
IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie
U Nemocnice 499/2, Praha 2, 128 08
E-mail: stepanka.fojtikova@vfn.cz