DERLEME REVIEW

DOI: 10.5336/pharmsci.2019-65607

Oksisteroller: Hücresel Etkileri ve Kronik Hastalıklarla İlişkileri

Oxysterols: Cellular Effects and Relations with Chronical Diseases

Neslihan AKSU[a],
Suna SABUNCUOĞLU[a]

[a]Farmakoloji Toksikoloji ABD,
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
Ankara, TÜRKİYE

Received: 19 Feb 2019
Received in revised form: 20 May 2019
Accepted: 26 May 2019
Available online: 14 Jun 2019

Correspondence:
Suna SABUNCUOĞLU
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
Farmakoloji Toksikoloji ABD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
suna@hacettepe.edu.tr

ÖZET Oksisteroller, kolesterolün oksidasyonu sonucu oluşan 27-C'li yan ürünleridir. Farklı kimyasal yapılara sahip çok sayıda oksisterol türevi bulunmaktadır. Kolesterol molekülüne bir oksijenli fonksiyonel grubun çeşitli pozisyonlarda eklenmesi ile oluşan oksisteroller, kolesterol molekülünün yarı ömrünü büyük ölçüde azaltmaktadır. Bu moleküller, kolesterolün vücuttan atılımını artırır ya da suda çözünen safra asitlerinin oksidasyon reaksiyonlarına aracılık eder. Ayrıca, molekülün, lipofilik membranları geçmesine olanak sağlar. Oksisteroller, özellikle steroid yan zincirine oksijen eklenmesiyle kolaylıkla hücrelerden dışarı taşınabilir ve böylece ekstrahepatik kaynaklardan kolesterolün uzaklaştırılmasını kolaylaştırır. Oksisteroller, enzimatik ve enzimatik olmayan yollarla olmak üzere iki farklı yolaktan oluşabilir veya üretilir. Dolaşımda ve dokularda enzimatik yolla oluşan oksisteroller daha fazla bulunmaktadır ve bu türevler vücutta önemli biyolojik faaliyetlerin regülasyonunda görevler almaktadır. Enzimatik olmayan (oto-oksidasyon) yolla oluşan oksisterol türevleri ise patolojik olayların oluşumuna katkıda bulunurlar. Sitotoksik ve pro-apoptotik özellikleri yanı sıra inflamatuar yanıtları indükledikleri ve hücre farklılaşma sürecinde yer almaları nedeniyle ateroskleroz, yaşlanma, Alzheimer ve kanser gibi pek çok hastalığın oluşum mekanizmasında rol oynadıkları belirtilmektedir. Memeli dokularında çok düşük konsantrasyonlarda olduğu belirlenen oksisteroller, pek çok patolojik durumda dokularda yüksek düzeylere ulaşabilmektedir. Bu nedenle, kolesterolün atılım yolaklarında oluşan bu moleküllerin hastalıkların teşhisi ve izlenmesinde biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada, pek çok hastalığın patogenezi ile de ilişkilendirilen oksisterollerin biyolojik etkileri ve kronik hastalıklarla ilişkileri ortaya konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Oksisteroller; kolesterol; oto-oksidasyon; kronik hastalık

ABSTRACT Oxysterols are with 27-C by-side products formed by oxidation of cholesterol. There are numerous oxysterol derivatives with different chemical structures. Oxysterols formed by the addition of an oxygenated functional group to the cholesterol molecule greatly reduce the half-life of the cholesterol molecule. These molecules increase the excretion of cholesterol or mediate the oxidation reactions of water-soluble bile acids. It allows the molecule to pass through the lipophilic membranes. Oxysterols can be easily transported out of the cells with addition of oxygen to the steroid side chain, thus facilitating the removal of cholesterol from extrahepatic sources. Oxysterols can be formed by two different pathways, enzymatic and non-enzymatic pathways. There are more enzymatic occurring oxysterols in circulation and tissues. Enzymatic occurring oxysterols are involved in the regulation of important biological activity in the body. Oxysterol derivatives which are formed by non-enzymatic (auto-oxidation) pathways contribute to the formation of pathological events. In addition to their cytotoxic and pro-apoptotic properties, they induce inflammatory responses and are involved in the process of cell differentiation and they play a role in the formation of many diseases such as atherosclerosis, aging, Alzheimer and cancer. Oxysterols in very low concentrations in mammalian tissues can reach high levels in tissues in pathological conditions. Therefore, it is thought that these molecules formed in cholesterol's excretion pathways can be used as biomarkers in diagnosing and monitoring diseases. In this review, the biological effects of oxysterols associated with the pathogenesis of many diseases and their relationship with chronic diseases have been demonstrated.

Copyright © 2019 by Türkiye Klinikleri

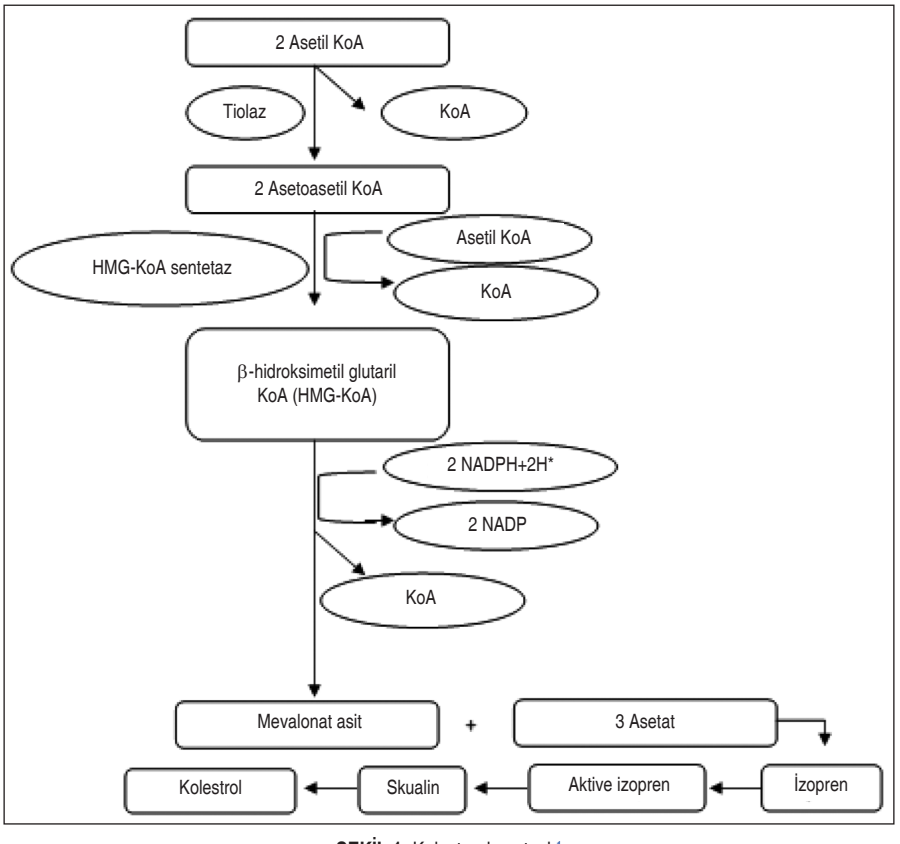
Keywords: Oxysterols; cholesterol; auto-oxidation; chronic disease

OKSİSTEROLLER VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Spesifik halka yapısı (siklopentano-perhidrofenantren) içeren kolesterol molekülü bir zoosteroldür. Kanda serbest ve ester hâlde bulunabilir. Vücuttaki kolesterolün yarısı dışarıdan diyet ile alınan hayvansal kaynaklı yiyeceklerden sağlanır iken, diğer yarısı ise vücutta sentezlenmektedir. Günlük alınan ve atılan miktarlarına göre kolesterol sentezi düzenlenmektedir. Alınan, kullanılan ve atılan miktarları arasında bir denge bulunmaktadır ve bu dengenin bozulması kolesterol düzeyinin kanda yükselmesi gibi bazı sorunların ortaya çıkmasına neden olur.[1,2]

Kolesterolün sentez reaksiyonları, iki molekül asetil koenzim A (KoA), iki molekül aseto asetil KoA'yı oluşturması ile başlar. Bu moleküle üçüncü bir asetil KoA daha eklenerek "3-hidroksi 3-metil glutaril koenzim A (HMG-KoA) sentetaz" enzimi aracılığıyla HMG KoA oluşur. İki molekül nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) kullanılarak ve "HGM-KoA redüktaz" enzimi katalizörlüğünde endoplazmik retikulumda HMG KoA'dan "mevalonik" asit oluşur. Bu kolesterol sentezinin sınırlayıcı basamağıdır ve geri dönüşlü değildir. Bunu takiben, sekiz basamaklı tepkime sırasında izopren, skualin gibi maddeler oluşur ve son basamakta kolesterol meydana gelir (Şekil 1).[1] Skualin, diğer sterol yapısındaki maddelerin sentezi sırasında da sentezlenir. Kolesterol, hücre membranı ve lipoprotein yapılarına katılan önemli bir moleküldür. Safra asitleri, steroid hormonlar ve vitamin D için öncül madde görevi görür.

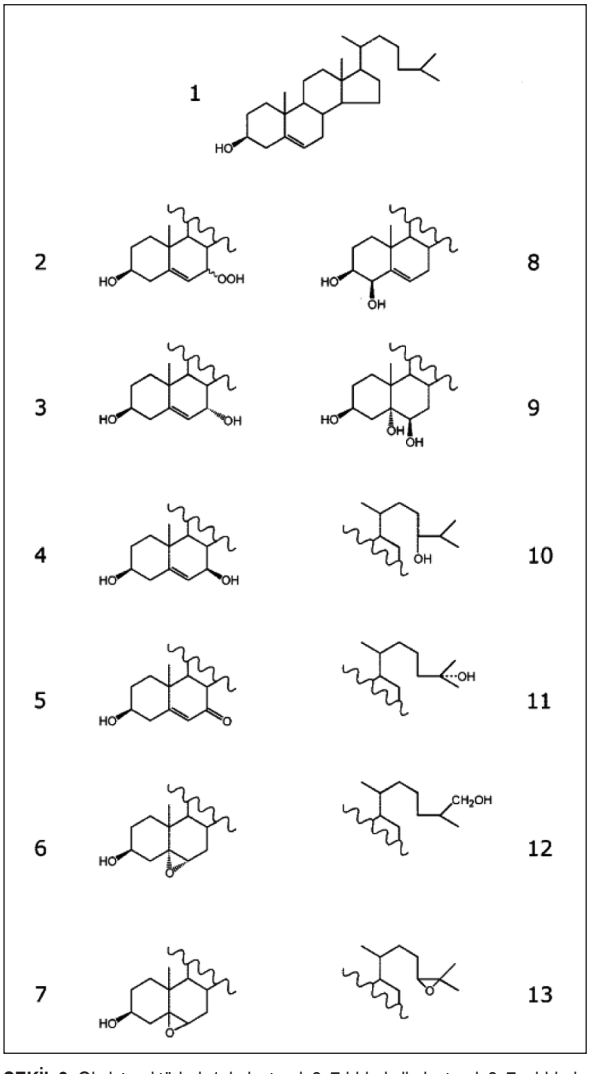
Oksisteroller, kolesterolün 27 karbonlu oksidasyon ürünleridir. Kolesterole bir oksijen fonksiyonunun eklenmesi, kolesterolün daha polar bileşiklere dönüşme indirgenme hızını artırır. Oksisteroller, özellikle steroid yan zincirine oksijen eklenmesiyle kolaylıkla hücrelerden dışarı taşınabilir ve böylece ekstrahepatik kaynaklardan kolesterolün giderilmesini kolaylaştırır.[2,3]



ŞEKİL 1: Kolesterol sentezi.[1]

KoA: Asetil koenzim A, HMG-KoA: 3-hidroksi 3-metil glutaril koenzim A; NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat.

Bir başka ifade ile oksisteroller kolesterolün A veya B halkaları veya yan zincirine bir veya iki oksijen atomunun hidroksi (-OH), keto, epoksit veya peroksit grupları oluşturacak şekilde eklenmesiyle meydana gelirler.[4,5] Kolesterolün atılım yolundaki son ürünler ya da ara ürünler olan önemli oksijenli türevleridir. Oksisterol türleri Şekil 2'de gösterilmiştir.[6] Oksisteroller; kolesterol yıkımına aracılık etmenin yanı sıra, birçok önemli biyokimyasal aktiviteye sahip olduğu gösterilmiş olan düzenleyici büyük moleküller sınıfındadır. Ancak, fizyolojideki rolleri hâlâ tartışmalıdır.[3,7-14]



ŞEKİL 2: Oksisterol türleri. 1. kolesterol, 2. 7-hidroksikolesterol, 3. 7α-hidroksikolesterol, 4. 7β-hidroksikolesterol, 5. 7-oksokolesterol, 6. kolesterol-5α,6α-epoksit, 7. kolesterol-5β,6β-epoksit, 8. 4β-hidroksikolesterol, 9. kolestan-3β, 5α, 6β-triol, 10. 24-hidroksikolesterol, 11. 25-hidroksikolesterol, 12. 27-hidroksikolesterol ve 13. 24,25-epoksikolesterol.[6]

Birkaç istisna dışında, kolesterol molekülüne bir oksijen fonksiyonunun eklenmesi ile oluşan oksisteroller kolesterol molekülünün yarı ömrünü büyük ölçüde azaltır. Bu moleküller kolesterolün atılımını artırır ya da suda çözünen safra asitlerini daha fazla oksidasyona yönlendirir. Molekülün, lipofilik membranları geçmesine olanak sağlar.[6,15] Kolesterolün okside hâli molekülün hücre içinde dağılımının daha hızlı oranda gerçekleşmesini sağlar. Eser miktarda biyolojik membranlarda ve lipoproteinlerde oksisterol bulunur. Farklı kimyasal yapılara sahip çok sayıda oksisterol türevi vardır ve vücutta biyolojik olayların düzenlenmesinde önemli görevler üstlenen moleküllerdir.[6,11-13]

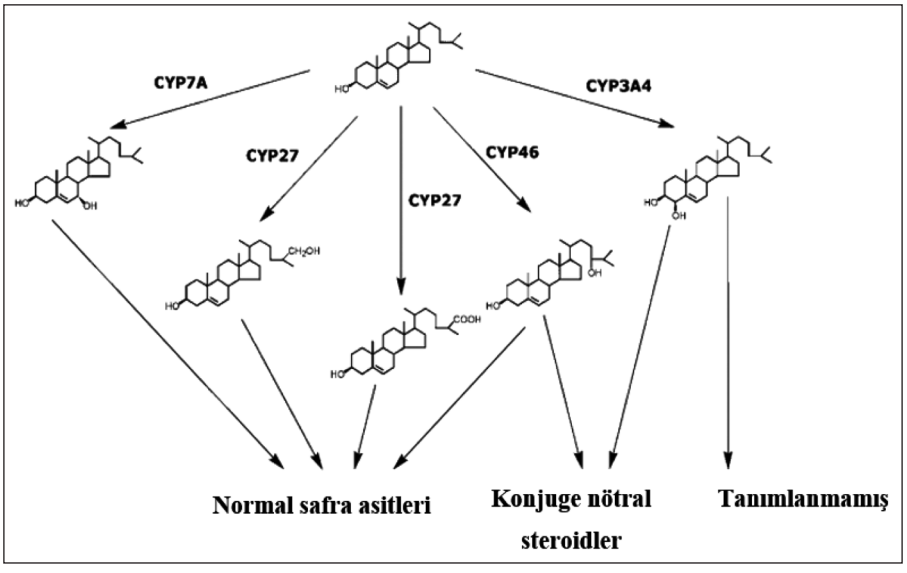
Oksisterol türevleri iki şekilde oluşmaktadır. (1) CYP450 ailesine ait enzimler ile enzimatik yollarla; (2) Oto-oksidasyon ile enzimatik olmayan yollarla meydana gelirler.[11,16] CYP450 enzimi ile oluşan oksijenasyon ürünleri, diğerlerine oranla dolaşımda daha fazla bulunmaktadır (Şekil 3).[6] Enzimatik olmayan yolla oluşan oksisterol türevleri ise kolesterolün reaktif oksijen türleri [reactive oxygen species (ROS)] ve reaktif azot bileşikleri [reactive nitrogen species (RNS)] aracılığı ile oto-oksidasyona uğramasıyla oluşmaktadır.[16]

7α –HİDROKSİKOLESTEROL (7α-OHC)

Oluşan bu türler arasında 7α-OHC, kolesterol 7α-hidroksilaz (CYP7A1) ile karaciğerden sentezlenir. Klasik safra asit sentez yolu ara maddelerinden biridir. Safra asit sentezi için en önemli yolak, kolesterolün 7α-hidroksilasyonu ile başlar ve bu oluşumdaki hız belirleyici basamaktır. Hız belirleyici basamak olan CYP7A1 enzimi hormonal ve diyet faktörleri ile etkilenir.[6,17-19]

27-HİDROKSİKOLESTEROL (27-OHC) VE KOLESTENOİK ASİT

27-OHC ve kolestenoik asit, CYP27A1 ile karaciğerden sentezlenir. Asidik safra asit sentez yolunun ara maddesidir. CYP7A1'in tersine bu dönüşüme dâhil olan CYP27A1 enzimi, sadece karaciğerde değil tüm dokularda bulunur. Steroid zincirinin terminal metil grubuna (C27 pozisyonu) hidroksil grubunun eklenmesi ile başlar. Enzim, C27-metil grubunu sadece CH_2OH grubuna dönüştürmez, ay-



ŞEKİL 3: Dolaşımdaki majör oksisterollerin oluşumu ve eliminasyonu.[6]

rıca karboksilik asit grubuna dönüştürür (kolestenoik asit).[6,20] CYP27A1 enzimi; 27-hidroksilasyon ile başlayan bu yolun başlatılmasına ek olarak, kolesterolün C-27 steroid yan zincirinin safra asitlerinin C-24 steroid yan zincirine dönüştürülmesine katkı sağlayan önemli bir enzimdir.[6,21]

24S-HİDROKSİKOLESTEROL (24S-OHC)

Kolesterol 24S-hidroksilaz (CYP46) enzimi 24S-OHC oluşumundan sorumlu olup, insanlarda sadece beyinde bulunmaktadır. Dolayısıyla, insan dolaşımında mevcut olan 24S-OHC beyinde üretilmektedir.[6,22,23] 24S-OHC, santral sinir sistemindeki nöronlardan kaynaklanır. Kan-beyin bariyerinden dolaşıma sürekli 24S-OHC akışı vardır. Bu akışın beyin kolesterolünün homeostazı için önemli olduğuna dair kanıtlar sağlanmıştır.[6,24,25] Böylece, dolaşımdaki 24S-OHC seviyeleri, beyindeki kolesterol döngüsü için bir belirteç olarak kullanılabilir.[6,23] İnsanlardaki 24S-OHC'nin yarısı safra asitlerine dönüşür ve diğer yarısı da karaciğerden sülfürik ve glukuronik asit konjugasyonu ile atılır.[6,26]

4β-HİDROKSİKOLESTEROL

4β-hidroksikolesterolün ise CYP3A4'nin aktivitesi ile üretildiği gösterilmiştir.[6,27] 4β-hidroksikolesterolün atılımı dolaşımdaki diğer oksisterollerden daha yavaştır. Düşük dönüşüm hızına rağmen dolaşımdaki yüksek miktarını bu durum açıklayabilir. Kolesterolün oksidasyonu ile 4β-hidroksikolesterol oluşumundan sonraki metabolik son ürünleri henüz tanımlanmamıştır.[6]

DOLAŞIMDA YA DA ÖZEL DOKULARDA ÇOK DÜŞÜK KONSANTRASYONDA BULUNAN OKSİSTEROLLER

25-hidroksikolesterol (25-OHC) 25-hidroksilaz ile oluşur. Kolesterol 25-hidroksilaz bir CYP-450 enzimi değildir, hem olmayan demir içeren daha küçük bir protein ailesine aittir. Enzim çoğu dokuda mesajcı ribonükleik asit (mRNA) blotları aracılığıyla eksprese edilir.[6,28] Kolesterol bağımlı transkripsiyonel regülasyon için sterol düzenleyici element bağlayıcı protein [sterol regulatory element binding proteins (SREBP)] yolunun düzenleyicisidir.[29]

24-25 epoksikolesterol; kolesterol biyosentezinin mevalonik asit yolunun bir kolundan üretilmiştir.[30] 24-25 epoksikolesterol ve 24-25 epoksilanosterol potansiyel düzenleyici oksisterollerdendir.[6,31-33]

OTO-OKSİDASYON YOLUYLA ÜRETİLEN OKSİSTEROLLER

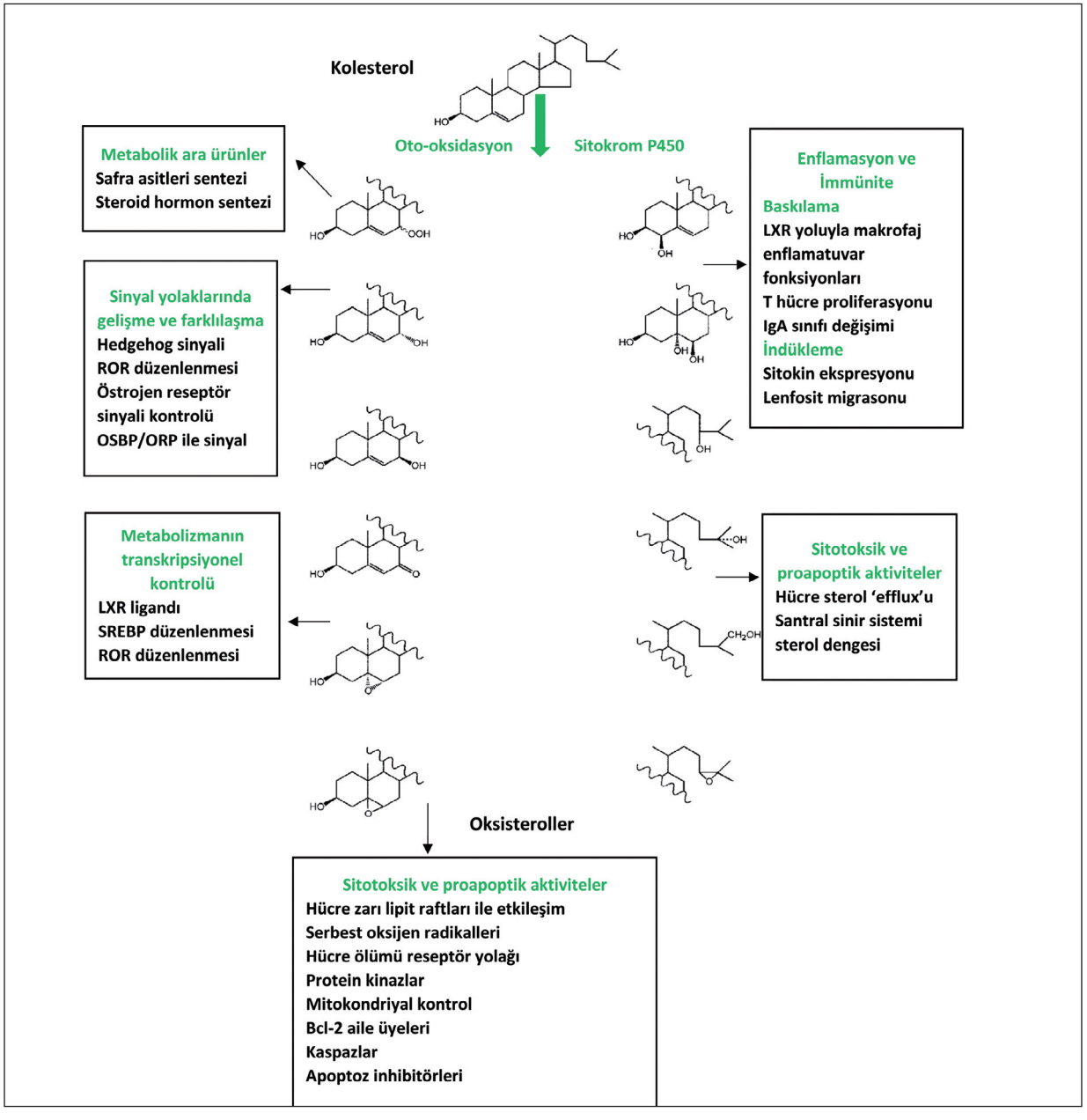
Oto-oksidasyon yoluyla üretilen oksisterol türevleri ise 7-ketokolesterol (7-KC), 7β-hidroksi kolesterol (7β-OHC), kolestan-5α,6α-epoksi-3β-ol ve kolestan-5β,6β-epoksi-3β-ol'dür. İn vivo ya da gıda işlenmesi sırasında serbest radikal, lipit peroksit veya iki değerlikli katyon oluşturulan oksidatif süreçler gibi oto-oksidasyon olarak da bilinen

nonenzimatik yollarla üretilirler.[12,34] Oto-oksidasyon yoluyla en çok üretilen oksisteroller kolesterolün B halkasının yedinci pozisyonunun değişmesi ile oluşur. Bunlar belirgin sitotoksik ve pro-apoptotik özelliklere sahip 7-KC ve 7β-OHC'yi içerir.[34,35]

Epimerik 5,6 (a/β)-epoksikolesteroller, çift bağ ile bir hidroperoksitin enzimatik olmayan etkileşimi ile radikal olmayan bir reaksiyonla üretilebilir. Bu proses düşük dansiteli lipoproteinlerde [low density lipoprotein (LDL)] ve makrofajlarda görülür.[36]

Oluşan oksisterollerin biyolojik fonksiyonları Şekil 4'te de özetlendiği şekilde, aşağıda verildiği gibi sıralanabilir.

I. Lipit metabolizmasının transkripsiyonel kontrolü,



ŞEKİL 4: Oksisterollerin biyolojik fonksiyonları.[34]

ROR: Retinoik asit reseptörü ile ilişkili orfan faktörleri; OSBP/ORP: Oksisterol bağlayıcı protein/ilgili protein; LXR: Karaciğer X reseptörleri; SREBP: Sterol düzenleyici element bağlayıcı proteinler; Ig: İmmünglobulin.

II. SREBP düzenlenmesi,

III. Retinoik asit reseptörü ile ilişkili orfan reseptörleri aktivitesininin modüle edilmesi,

IV. Hücre ölümünde rolü (apoptoz),

V. İnflamasyon sürecini başlatmak ve inflamasyondaki rolü.[34]

Oksisterol BAĞLAYICI PROTEİNLER

Oksisteroller safra asidi ve steroid hormonu biyosentez yollarının ara maddeleridir ve aynı zamanda kendi başlarına biyoaktif moleküllerdir. Nükleer reseptörlere ligand olmaları ile ve ayrıca kolesterol ve yağ asidi biyosentezini düzenleyen transkripsiyon faktörleri olarak SREBP'lerin aktif formlarına dönüşmesini düzenlerler.[37]

Oksisterollerin aktiviteleri genel olarak üç farklı kategoriye ayrılabilir. Bunlar; karaciğer X reseptörleri [liver X receptors (LXR)] membran dinamiklerini, protein etkileşimlerini ve nükleer reseptörlere bağlamasını kapsar. Oksisteroller, ilgili yetim reseptörleri farnesoid X reseptörleri, östrojen reseptörleri ve ayrıca LXR gibi farklı nükleer reseptörlere bağlanır ve reseptörleri aktive eder.[38,39]

On iki üyeli memeli bir gen ailesinin parçası olan oksisterol bağlayıcı protein (OSBP), 1980'li yıllarda kolesterolün çeşitli yan zincir ve halka oksitleri için yüksek afiniteli bir reseptör olarak tanımlanmıştır.[40] İlk olarak kolesterol sentezi ve alımının mediyatörü olarak tanıtılmasına rağmen, son çalışmalar OSBP ailesinin, kolesterol ve lipit homeostazını diğer hücresel aktivitelerle bütünleştirmeye hizmet eden sterol transferi ve/veya sterol algılama gibi aktivitelerinin de olduğunu göstermektedir.[41]

LXR, ligand ile aktive edilen transkripsiyon ailesine üye olan bir çekirdek reseptörüdür. Çoğunlukla sitoplazmada bulunan bu reseptörler, oksisterol ligandları ile de aktive olmaktadır. 24S-OHC, 22(R)-hidroksikolesterol, 24(S), 25-epoksikolesterol, 27-OHC ve metaboliti olan kolestenoik asit LXR'yi aktive eden başlıca oksisterollerdir.[6]

LXR'ler kolesterol homeastazında önemlidir. Bu reseptörler kolesterol metabolizmasında birçok genin ekspresyonunu düzenler. Kolesterol 7-hidroksilazın transkripsiyonel indüksiyonuna aracılık ettiği gösterilmiştir. Kolesterol transporterları ABCA1 ve ABCG1'in düzenlenmesinde görevlidir. Ana olarak α ve β olmak üzere iki alt türü bulunur. LXRα ve LXRβ'ye bağlanan oksisteroller ile aktive olur. LXRβ reseptörü α reseptöre göre daha geniş dağılıma sahiptir. Özellikle beyinde yüksek konsantrasyondadır. 24S-OHC'nin beyindeki yüksek konsantrasyonu, LXRβ'nin dâhil olduğu beyindeki önemli oksisterol sinyal yolunun var olabileceğini düşündürmektedir. Fakat bunu destekleyen kesin kanıt hâlâ bulunamamıştır.[6]

OKSİSTEROLLERİN HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Oksisteroller memeli dokularında çok düşük konsantrasyonlarda bulunurlar. Patolojik durumlarda makrofaj köpük hücreleri, aterosklerotik lezyonlar, katarakt ve safra taşları gibi dokularda bol miktarda bulunurlar. Ateroskleroz, nörolojik hastalıklar ve kanserle olan ilişkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.[16,39,42] Oksisterol türevleri ile ilişkilendirilmiş hastalıklar Tablo 1'de gösterilmiştir.[16] Kronik hastalıklarda inflamasyon sürecini başlattıkları savunulmaktadır.[42]

Ateroskleroz

Ateroskleroz (damar sertliği); arterlerin (atar damarların) iç yüzeyinde kan akışını engelleyen veya yavaşlatan yağ ve kolesterol plakları oluşması durumudur. 7β-OHC plazma seviyesi ve karotid ateroskleroz gelişimi arasında bir ilişki olduğu görülmüştür. Plazmadaki oksisteroller sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksek raporlanmıştır.

TABLO 1: Oksisteroller ile ilişkili hastalıklar.[16]

Oksisteroller	Kanser	Ateroskleroz	Nörolojik hastalıklar
5,6 kolesterolepoksit[16,43,44]	√	√	
Kolestan-3β,5α,6β-triol[16,45,46]	√	√	
25-hidroksikolesterol[16,47]			√
24-hidroksikolesterol[16,48-50]			√
7-hidroperoksi-kolesterol[16,51]		√	
7-hidroksikolesterol[16,52]		√	

E vitamini takviyesi 7β-OHC plazma seviyesini düşürür. Aterosklerozun gelişimine bağlı olarak 27-OHC'nin karaciğerde CYP27A1 aracılı akışı kolesterol birikmesini azaltabilecek antiaterojenik mekanizma olarak değerlendirilebilir. Sitotoksik ve stabil olmayan oksisterol 7-hidroksiperoksikolesterol (LDL'nin oksidatif modifikasyonu ile oluşur) ateroskleroz için patojenik özelliğe sahiptir.[6]

ALZHEIMER

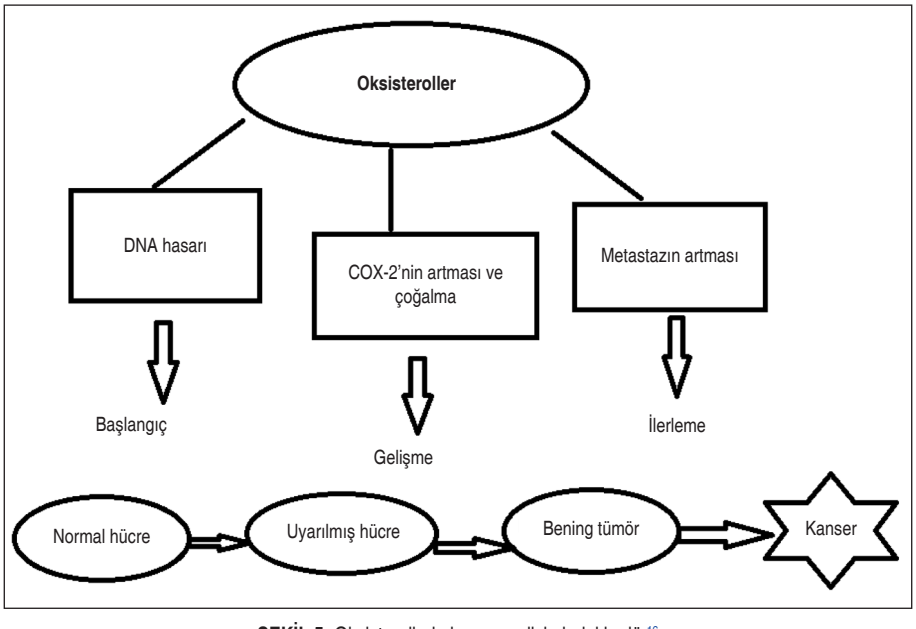
Alzheimer hastalarının beyinlerinde kolesterol oksidasyon ürünlerinin anormal birikmesi, hastalığın patogenezi ile kolesterol metabolizması arasında bağlantı kurulmasına neden olmuştur. Otopsi örneklerinde hastalığın ciddiyeti ile bağlantılı olarak beyinlerinin frontal korteksindeki 24-OHC, 27-OHC miktarları artar. N-asetil-sistein [N-acetylcysteine (NAC)] ile hücre ön tedavisi yapıldığında, NAC, β-amiloidojenez indüklemesi ile oluşan bu iki oksisterolün oluşumunu engeller.[53]

DİYABET

Diabetes mellitus oluşumu ve prognozunda oksidatif stresin rolü bilinmektedir.[54,55] Hiperglisemi, reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu indüklemektedir. Eritrositlerin yüksek miktarda glukoz ile inkübasyonu ile membran lipit peroksidasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, hipergliseminin yol açtığı reaktif oksijen radikalleri ile kolesterol gibi endojen moleküllerde de değişikliğe neden olmaktadır. Oksisterollerin diabetes mellitusta sitotoksik ve proinflamatuar fonksiyonları olduğu ve nörolojik komplikasyonların patobiyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir.[55] Total oksisterollerin diyabet hastalarının plazmalarında yükseldiği tespit edilmiştir. Tip 1 diyabet hastalarında 7α ve 7β OHC'ler, Tip 2 diyabetlilere göre yüksek bulunmuştur. Tip 2 diyabetli hastaların plazmalarında 7β-OHC, kolesterol-α-epoksit, kolesterol-β-epoksit miktarlarında artış gözlenmiştir.[55] Oksisterol türleri, diabetes mellitus Tip 1 ve Tip 2'de, bozulmuş glukoz toleransında ayrı ayrı oksidatif stresi gösteren duyarlı biyobelirteçler olarak klinik takipte, ilaç etkinliğini izlemede, olası komplikasyonların varlığını öngörmede ve takibinde kullanılabilir.[56]

KANSER

Oksisteroller kansere katkıda bulunan prooksidatif ve proinflamatuar özelliklere sahiptir. Oksisterollerin kanser üzerine etkisi Şekil 5'te gösterilmiştir. İlk olarak ROS/RNS üretimini arttırarak tümör oluşmasını başlatır.[16] İkinci olarak, hücresel fenotiplerin değişimini tetikleyen siklooksijenaz-2 gibi upregüle proteinler aracılığı ile oksisteroller tara-



ŞEKİL 5: Oksisterollerin kanser gelişimindeki rolü.[16]

fından tümör gelişimi tetiklenebilir.[16,57,58]

İlk olarak kanser ilişkisi 1946 yılındada Bischoff ve Rupp tarafından raporlanmıştır.[16,59] Susam yağı içerisinde 10 mg ham progesteron verilmiş ovariyektomi yapılmış farelerde, kansere rastlanma oranı saf progesteron verilen farelere göre daha yüksektir. Kolesterol oksidasyon ürünleri ham progesteron ekstraktını alan farelerde görülmüştür. Farelerle yapılan bir çalışmada, 6β-hidroperoksi-4-kolestan-3-on subkütan olarak farelere enjekte edildiğinde, lokal sarkomların geliştiği görülmüştür. Kolesterol 5α, 6α-epoksit de lokal sarkomlara sebep olmaktadır.[60,61]

Akciğer kanseri ile oksisterollerin ilişkilendirildiği çalışmada, 20 akciğer kanseri hastasının plazmasında altı oksisterol türevi ölçülmüştür (7α-OHC, 7β-OHC, kolesterol-α-epoksit, kolesterol-β-epoksit, kolestanetriol, 7-KC, 7-keto- pregnenolon). 7β-OHC seviyesi ile akciğer kanseri arasında bir ilişki bulunmuştur. Akciğer kanseri riskinde bu oksisterol türevi biyomarkerdır. Diyet, lipit peroksidasyonu ve bireysel metabolizma farklılıklarından dolayı 7β-OHC seviyesi artmaktadır.[16,62]

Kolon kanseri oluşumunda hayvansal yağlardan oluşan oksisterollerin de dâhil olduğu oksidasyon ürünlerinin ilişkisinin olduğu gösterilmiştir.[63] 7±-OHC'nin (%43), 5α, 6α-epoksi kolesterolün (%32) ve 5β, 6β-epoksi kolesterolün (%6) insan kolon adenokarsinoma hücrelerinde apopitozu indüklediği gösterilmiştir.[64]

TARTIŞMA VE SONUÇ

Oksisteroller, ekstrahepatik dokularda ve karaciğerde kolesterolün biyotransformasyonunda oluşan önemli ara ürünlerdir. CYP450 sınıfı enzimler tarafından oluşabilmektedirler. Normal hücresel proseslerde enzimatik yolla oluşan türlerin çeşitli düzenleyici rolleri vardır. Enzimatik olmayan (oto-oksidasyon) reaktif oksijen ve azot türlerini içeren reaksiyonlar aracılığı ile de oluşurlar. Bu yolla oluşan oksisterollerin patolojik etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir; ateroskleroz, nörolojik hastalıklar ve kanserle olan ilişkisi vurgulanmaktadır. Oksisteroller biyobelirteç olarak hastalıkların teşhisinde, tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde ve hastalıkların prognozunun takibinde önemlidir. Oksisterollerin etki mekanizmasının tam anlaşılması ve hastalıklarla ilişkisinin aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışma yapılmalıdır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: *Suna Sabuncuoğlu;* ***Tasarım:*** *Suna Sabuncuoğlu;* ***Denetleme/Danışmanlık:*** *Suna Sabuncuoğlu;* ***Veri Toplama ve/veya İşleme:*** *Neslihan Aksu;* ***Analiz ve/veya Yorum:*** *Neslihan Aksu, Suna Sabuncuoğlu;* ***Kaynak Taraması:*** *Neslihan Aksu;* ***Makalenin Yazımı:*** *Neslihan Aksu, Suna Sabuncuoğlu;*

KAYNAKLAR

1. Aksoy M. Beslenme Biyokimyası. 2. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 2008. p.680.
2. Björkhem I, Diczfalusy U, Lütjohann D. Removal of cholesterol from extrahepatic sources by oxidative mechanisms. Curr Opin Lipidol. 1999;10(2):161-5. [Crossref] [PubMed]
3. Leonarduzzi G, Sottero B, Poli G. Oxidized products of cholesterol: dietary and metabolic origin, and proatherosclerotic effects. J Nutr Biochem. 2002;13(12):700-10. [Crossref]
4. Miyoshi N, Iuliano L, Tomono S, Ohshima H. Implications of cholesterol autoxidation products in the pathogenesis of inflammatory diseases. Biochem Biophys Res Commun. 2014;446(3):702-8. [Crossref] [PubMed]
5. Pikuleva IA. Cholesterol-metabolizing cytochromes P450: implications for cholesterol lowering. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008;4(11):1403-14. [Crossref] [PubMed] [PMC]
6. Björkhem I, Diczfalusy U. Oxysterols: friends, foes, or just fellow passengers? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22(5):734-42. [Crossref] [PubMed]
7. Smith LL. Cholesterol autoxidation 1981-1986. Chem Phys Lipids. 1987;44(2-4):87-125. [Crossref]
8. Smith LL, Johnson BH. Biological activities of oxysterols. Free Radic Biol Med. 1989;7(3):285-332. [Crossref]
9. Luu B, Moog C. Oxysterols: biological activities and physicochemical studies. Biochimie. 1991;73(10):1317-20. [Crossref]
10. Smith LL. Review of progress in sterol oxidations: 1987-1995. Lipids. 1996;31(5):453-87. [Crossref] [PubMed
11. Guardiola F, Codony R, Addis P, Rafecas M, Boatella J. Biological effects of oxysterols: current status. Food Chem Toxicol. 1996;34(2):193-211. [Crossref]
12. Brown AJ, Jessup W. Oxysterols and atherosclerosis. Atherosclerosis. 1999;142(1):1-28. [Crossref]
13. Schroepfer GJ Jr. Oxysterols: modulators of cholesterol metabolism and other processes. Physiol Rev. 2000;80(1):361-554. [Crossref] [PubMed]
14. Lyons MA, Brown AJ. 7-Ketocholesterol. Int J Biochem Cell Biol. 1999;31(3-4):369-75. [Crossref]
15. Lange Y, Ye J, Strebel F. Movement of 25-hydroxycholesterol from the plasma membrane to the rough endoplasmic reticulum in cultured hepatoma cells. J Lipid Res. 1995;36(5):1092-7.
16. Jusakul A, Yongvanit P, Loilome W, Namwat N, Kuver R. Mechanisms of oxysterol-induced carcinogenesis. Lipids Health Dis. 2011;10(1):44. [Crossref] [PubMed] [PMC]
17. Russell DW. Nuclear orphan receptors control cholesterol catabolism. Cell. 1999;97(5):539-42. [Crossref]
18. Repa JJ, Mangelsdorf DJ. The role of orphan nuclear receptors in the regulation of cholesterol homeostasis. Annu Rev Cell Dev Biol. 2000;16(1):459-81. [Crossref] [PubMed]
19. Chiang JY, Kimmel R, Stroup D. Regulation of cholesterol 7α-hydroxylase gene (CYP7A1) transcription by the liver orphan receptor (LXRα). Gene. 2001;262(1):257-65. [Crossref]
20. Princen HM, Post SM, Twisk J. Regulation of bile acid biosynthesis. Curr Pharm Design. 1997;3:59-64.
21. Björkhem I. Mechanism of degradation of the steroid side chain in the formation of bile acids. J Lipid Res. 1992;33(4):455-71.
22. Lund EG, Guileyardo JM, Russell DW. cDNA cloning of cholesterol 24-hydroxylase, a mediator of cholesterol homeostasis in the brain. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96(13):7238-43. [Crossref] [PubMed] [PMC]
23. Björkhem I, Lütjohann D, Diczfalusy U, Ståhle L, Ahlborg G, Wahren J. Cholesterol homeostasis in human brain: turnover of 24S-hydroxycholesterol and evidence for a cerebral origin of most of this oxysterol in the circulation. J Lipid Res. 1998;39(8):1594-600.
24. Lütjohann D, Breuer O, Ahlborg G, Nennesmo I, Sidén A, Diczfalusy U, et al. Cholesterol homeostasis in human brain: evidence for an age-dependent flux of 24S-hydroxycholesterol from the brain into the circulation. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996;93(18):9799-804. [Crossref] [PubMed] [PMC]
25. Björkhem I, Lütjohann D, Breuer O, Sakinis A, Wennmalm A. Importance of a novel oxidative mechanism for elimination of brain cholesterol turnover of cholesterol and 24(S)-hydroxycholesterol in rat brain as measured with 18O2 techniques in vivo and in vitro. J Biol Chem. 1997;272(48):30178-84. [Crossref] [PubMed]
26. Björkhem I, Andersson U, Ellis E, Alvelius G, Ellegård L, Diczfalusy U, et al. From brain to bile. Evidence that conjugation and omega-hydroxylation are important for elimination of 24s-hydroxycholesterol (cerebrosterol) in humans. J Biol Chem. 2001;276(40):37004-10. [Crossref] [PubMed]
27. Bodin K, Bretillon L, Aden Y, Bertilsson L, Broomé U, Einarsson C, et al. Antiepileptic drugs increase plasma levels of 4beta-hydroxycholesterolin humans: evidence for involvement of cytochrome P450 3A4. J Biol Chem. 2001;276(42):38685-9. [Crossref] [PubMed]
28. Lund EG, Kerr TA, Sakai J, Li WP, Russell DW. cDNA cloning of mouse and human cholesterol 25-hydroxylases, polytopic membrane proteins that synthesize a potent oxysterol regulator of lipid metabolism. J Biol Chem. 1998;273(51):34316-27. [Crossref] [PubMed]
29. Russell DW. Oxysterol biosynthetic enzymes. Biochim Biophys Acta. 2000;1529(1-3):126-35. [Crossref
30. Nelson JA, Steckbeck SR, Spencer TA. Biosynthesis of 24, 25-epoxycholesterol from squalene 2, 3; 22, 23-dioxide. J Biol Chem. 1981;256(3):1067-8.
31. Zhang Z, Li D, Blanchard DE, Lear SR, Erickson SK, Spencer TA. Key regulatory oxysterols in liver: analysis as Δ4-3-ketone derivatives by HPLC and response to physiological perturbations. J Lipid Res. 2001;42(4):649-58.
32. Gupta A, Sexton RC, Rudney H. Modulation of regulatory oxysterol formation and low density lipoprotein suppression of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase activity by ketoconazole. A role for cytochrome P-450 in the regulation of HMG-CoA reductase in rat intestinal epithelial cells. J Biol Chem. 1986;261(18):8348-56.
33. Spencer TA, Gayen AK, Phirwa S, Nelson JA, Taylor F, Kandutsch A, et al. 24(S), 25-Epoxycholesterol. Evidence consistent with a role in the regulation of hepatic cholesterogenesis. J Biol Chem. 1985;260(25):13391-4.
34. Olkkonen VM, Béaslas O, Nissilä E. Oxysterols and their cellular effectors. Biomolecules. 2012;2(1):76-103. [Crossref] [PubMed] [PMC]
35. Lordan S, Mackrill JJ, O'Brien NM. Oxysterols and mechanisms of apoptotic signaling: implications in the pathology of degenerative diseases. J Nutr Biochem. 2009;20(5):321-36. [Crossref] [PubMed]
36. Zhang HF, Basra HJ, Steinbrecher UP. Effects of oxidatively modified LDL on cholesterol esterification in cultured macrophages. J Lipid Res. 1990;31(8):1361-9.
37. Griffiths WJ, Abdel-Khalik J, Crick PJ, Yutuc E, Wang Y. New methods for analysis of oxysterols and related compounds by LC-MS. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016;162:4-26. [Crossref] [PubMed]
38. De Boussac H, Alioui A, Viennois E, Dufour J, Trousson A, Vega A, et al. Oxysterol receptors and their therapeutic applications in cancer conditions. Expert Opin Ther Targets. 2013;17(9):1029-38. [Crossref] [PubMed]
39. Sabuncuoğlu S, Öztaş Y. Oxysterols and their metabolic roles beyond cholesterol: a reappraisal. Acta Medica. 2014;45(1):75-9.

40. Kandutsch A, Shown EP. Assay of oxysterol-binding protein in a mouse fibroblast, cell-free system. Dissociation constant and other properties of the system. J Biol Chem. 1981;256 (24):13068-73.
41. Jaworski CJ, Moreira E, Li A, Lee R, Rodriguez IR. A family of 12 human genes containing oxysterol-binding domains. Genomics. 2001;78(3):185-96. [Crossref] [PubMed]
42. Poli G, Biasi F, Leonarduzzi G. Oxysterols in the pathogenesis of major chronic diseases. Redox Biol. 2013;1(1):125-30. [Crossref] [PubMed] [PMC]
43. Sevanian A, Peterson A. Cholesterol epoxide is a direct-acting mutagen. Proc Natl Acad Sci U S A. 1984;81(13):4198-202. [Crossref] [PubMed] [PMC]
44. Garcia-Cruset S, Carpenter KL, Guardiola F, Stein BK, Mitchinson MJ. Oxysterol profiles of normal human arteries, fatty streaks and advanced lesions. Free Radic Res. 2001;35(1): 31-41. [Crossref] [PubMed]
45. Lo WB, Black HS. Formation of cholesterol-derived photoproducts in human skin. J Invest Dermatol. 1972;58(5):278-83. [Crossref] [PubMed]
46. Liao PL, Cheng YW, Li CH, Lo YL, Kang JJ. Cholesterol-3-beta, 5-alpha, 6-beta-triol induced PI3K-Akt-eNOS-dependent cyclooxygenase-2 expression in endothelial cells. Toxicol Lett. 2009;190(2):172-8. [Crossref] [PubMed
47. Gueguen Y, Bertrand P, Ferrari L, Batt AM, Siest G. Control of apolipoprotein E secretion by 25-hydroxycholesterol and proinflammatory cytokines in the human astrocytoma cell line CCF-STTG1. Cell Biol Toxicol. 2001;17(3): 191-9. [Crossref] [PubMed]
48. Kölsch H, Lütjohann D, Tulke A, Björkhem I, Rao ML. The neurotoxic effect of 24-hydroxycholesterol on SH-SY5Y human neuroblastoma cells. Brain Res. 1999;818(1):171-5. [Crossref]
49. Bretillon L, Sidén A, Wahlund LO, Lütjohann D, Minthon L, Crisby M, et al. Plasma levels of 24S-hydroxycholesterol in patients with neurological diseases. Neurosci Lett. 2000;293(2):87-90. [Crossref]
50. Lütjohann D, Papassotiropoulos A, Björkhem I, Locatelli S, Bagli M, Oehring RD, et al. Plasma 24S-hydroxycholesterol (cerebrosterol) is increased in Alzheimer and vascular demented patients. J Lipid Res. 2000;41(2): 195-8.
51. Brown AJ, Leong S, Dean RT, Jessup W. 7-Hydroperoxycholesterol and its products in oxidized low density lipoprotein and human atherosclerotic plaque. J Lipid Res. 1997;38 (9):1730-45.
52. Liu Y, Hultén LM, Wiklund O. Macrophages isolated from human atherosclerotic plaques produce IL-8, and oxysterols may have a regulatory function for IL-8 production. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997;17(2):317-23. [Crossref] [PubMed]
53. Gamba P, Guglielmotto M, Testa G, Monteleone D, Zerbinati C, Gargiulo S, et al. Up-regulation of β-amyloidogenesis in neuron-like human cells by both 24-and 27-hydroxycholesterol: protective effect of N-acetylcysteine. Aging Cell. 2014;13(3): 561-72. [Crossref] [PubMed] [PMC]
54. Lazo-de-la-Vega ML, Fernández-Mejía C. Oxidative stress in diabetes mellitus and the role of vitamins with antioxidant actions. In Oxidative Stress and Chronic Degenerative Diseases-A Role for Antioxidants. InTech; 2013. [Crossref] [PubMed]
55. Ferderbar S, Pereira EC, Apolinário E, Bertolami M, Faludi A, Monte O, et al. Cholesterol oxides as biomarkers of oxidative stress in type 1 and type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev. 2007;23(1):35-42. [Crossref] [PubMed]
56. Samadi A, Gurlek A, Sendur SN, Karahan S, Akbiyik F, Lay I. Oxysterol species: reliable markers of oxidative stress in diabetes mellitus. J Endocrinol Invest. 2019;42(1):7-17. [Crossref] [PubMed]
57. Yoon JH, Canbay AE, Werneburg NW, Lee SP, Gores GJ. Oxysterols induce cyclooxygenase-2 expression in cholangiocytes: Implications for biliary tract carcinogenesis. Hepatology. 2004;39(3):732-8. [Crossref] [PubMed]
58. Cao Y, Prescott SM. Many actions of cyclooxygenase-2 in cellular dynamics and in cancer. J Cell Physiol. 2002;190(3):279-86. [Crossref] [PubMed]
59. Bischoff F, Rupp JJ. The production of a carcinogenic agent in the degradation of cholesterol to progesterone. Cancer Res. 1946;6(8): 403-9.
60. Bischoff F. Cocarcinogenic activity of cholesterol oxidation products and sesame oil. J Natl Cancer Inst. 1957;19(5):977-87.
61. Bischoff F. Carcinogenic effects of steroids. Advances in Lipid Research. Adv Lipid Res. 1969;7:165-244. [Crossref] [PubMed]
62. Linseisen J, Wolfram G, Miller AB. Plasma 7β-hydroxycholesterol as a possible predictor of lung cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2002;11(12):1630-7.
63. Leonarduzzi G, Scavazza A, Biasi F, Chiarpotto E, Camandola S, Vogel S, et al. The lipid peroxidation end product 4-hydroxy-2, 3-nonenal up-regulates transforming growth factor beta1 expression in the macrophage lineage: a link between oxidative injury and fibrosclerosis. FASEB J. 1997;11(11):851-7. [Crossref] [PubMed]
64. Biasi F, Mascia C, Astegiano M, Chiarpotto E, Nano M, Vizio B, et al. Pro-oxidant and proapoptotic effects of cholesterol oxidation products on human colonic epithelial cells: a potential mechanism of inflammatory bowel disease progression. Free Radic Biol Med. 2009;47(12):1731-41. [Crossref] [PubMed]