



Viti i IX-të i Botimit, Nr.2,  
Dhjetor 2018

# OKSISTEROLET: NJË FUSHË INTENSIVE E KËRKIMIT SHKENCOR

**Rilinda Klosi**

Departamenti i Farmacisë, Fakulteti i Shkencave Mjekësore, Albanian University

*Adresë kontakti: rilindak@yahoo.com*

## **Përmbledhje**

Tashmë pranohet se oksisterolet, produkte të oksidimit të steroleve, luajnë rol themelor në rregullimin e proceseve të ndryshme biologjike, si dhe në zhvillimin e shumë patologjive. Vitet e fundit, kërkues të ndryshëm të fushave të kimisë, të biologjisë dhe mjekësisë janë përfshirë në studime të bashkërenduara, që lidhen me efektet e dobishme të oksisteroleve. Bazuar në literaturën bashkëkohore, në këtë shkrim paraqiten disa të dhëna të reja lidhur me përdorimin e oksisteroleve si mjete potenciale terapeutike.

**Fjalë çelës:** *oksisterolet, funksionet fiziologjike, strategjitë terapeutike.*

## **OXYSTEROLS: AN INTENSE FIELD OF RESEARCH**

### **Abstract**

It is well known that oxysterols, cholesterol oxidized products, play a fundamental role in the regulation of various biological processes, as well as in the development of many diseases. Recently, researchers that share different type of expertise in various aspects of biochemistry and biomedicine, have joined forces in order to explore oxysterols' beneficial effects. This is a review of some of the findings in the field, based on the recent publications.

**Key words:** *oxysterols, physiological functions, therapeutic strategies.*

## Hyrje

Oksisterolet, rrjedhës të oksidimit të kolesterolit, mund të formohen në organizëm nëpërmjet rrugës enzimatike ose nëpërmjet auto-oksidimit që shkaktohet nga radikalet e lira. Truri përmban një sasi të konsiderueshme kolesterolit i cili metabolizohet në neurone. Metaboliti kryesor i kolesterolit në tru është 24-hidroksikolesterol (24-OHC). Oksisterolet janë gjithashtu të pranishme në ushqime në sasje të oksidimit të yndyrnave, shkaktuar kryesisht nga trajtimet me nxehtësi, kontakti me oksigjenin, ekspozimi në dritën e diellit; prandaj ato merren nëpërmjet dietës në sasi të ndryshme. Në organizëm oksisterolet gjenden si përzierje me origjinë endogjene dhe ekzogjene. Ato ndjekin rrugë të ndryshme: sekretohen në lumenin intestinal, esterifikohen dhe shpërndahen nga lipoproteinat në inde, zërthehen kryesisht në mëlçi [1]. Në varësi të pozicionit të oksigjenit në strukturën e kolesterolit oksisterolet kanë funksione të ndryshme. Produktet e oksidimit të kolesterolit (COPs) ndikojnë në fillimin dhe përparimin e mëtejshëm të sëmundjeve inflamatore, duke përfshirë aterosklerozën, proceset neurodegenerative, diabetin, pamjaftueshmërinë renale, etj. [2, 3]. Oksisterolet me origjinë nga lipoproteinat LDL shkaktojnë efekte patologjike; përmendim dëmtimin oksidativ dhe vdekjen e shtuar të qelizave, që paraqesin mekanizmat kryesorë të përparimit të inflamacionit. Ndryshe nga kolesterolit, oksisterolet i kalojnë lehtë membranat lipofilike, prandaj prodhimi i tyre në inde ose marrja nëpërmjet ushqimit kontribuojnë në patogjenezën e proceseve patologjike. Oksisterolet mund të jenë të pranishme në ushqime që përmbajnë yndyrna shtazore, por sipas studiuesve ato gjenerohen kryesisht gjatë qëndrimit ose ftohjes së produkteve [4].

Më të rëndësishme në zhvillimin e patologjive janë oksisterolet e prodhuara brenda qelizës, si për shembull produktet e oksidimit të kolesterolit nga kolesterol 24-hidroksilaza dhe kolesterol 27-hidroksilaza [5]. Vitet e fundit fusha e studimit të oksisteroleve është zgjeruar shumë, duke nxjerrë në pah oksisterole të tjera me rëndësi për sistemet biologjike. Punohet në vazhdimësi për të hedhur dritë mbi karakteristikat komplekse të kimizmit, biokimisë e të biologjisë së oksisteroleve, si dhe për të sqaruar rolin e tyre në proceset patologjike [6, 7].

## Oksisterolet si rregullatorë të proceseve të ndryshme biologjike

Oksisterolet konsiderohen si pjesë e makinerisë qelizore që rregullon funksionimin, duke vepruar në nivelin e sinjalizimeve dhe të transkriptimit të informacionit gjenetik. Studime të viteve të fundit, të fokusuar në rolin e mundshëm të oksisteroleve, tregojnë për përfshirjen e tyre në vdekjen e programuar të qelizave [8]. Tashmë është provuar roli i oksisteroleve si rregullatorë në procesin e lidhjes element-proteinë. Oksisterolet janë produkte të ndërmjetme në sintezën e acideve biljare e të hormoneve steroide, si dhe faktorë transkriptimi që rregullojnë biosintezën e kolesterolit e të acideve yndyrore [9, 10]. Studime të kohëve të fundit kanë provuar rolin e oksisteroleve në kontrollin dhe funksionimin e sistemit imun [11, 12]. Oksisterolet veprojnë në këtë sistem

nëpërmjet faktorëve të transkriptimit (për shembull në receptorët X të mëlçisë), përfshirjes në funksionet fagocitare të makrofagëve, si dhe në aktivitetin antiviral [13]. Këto gjetje të reja kanë hedhur dritë mbi mekanizmat e veprimit dhe rolin e oksisteroleve endogjene në sistemin imun [14]. Në varësi të strukturave kimike, oksisterolet karakterizohen nga shumëllojshmëri veprimi, duke luajtur një rol të rëndësishëm në proceset e ndryshme biologjike, si dhe në zhvillimin e patologjive. Analiza laboratorike e oksisteroleve paraqet një sfidë, për shkak të përqendrimeve shumë herë më të vogla të oksisteroleve në sistemet biologjike krahasuar me kolesterolin, si dhe të prirjes së kolesterolit për t'u oksiduar.

### **Ndikimi i oksisteroleve në aterosklerozë**

Prej vitesh konsumatorët kanë qenë të njohur me thënien se dieta e pasur me kolesterol çon në krijimin e pllakave aterosklerotike. Megjithatë, në ditët tona kjo është një temë e debatueshme, sepse nuk ka dëshmi të sakta shkencore që mbështetin ndonjë lidhje të drejtpërdrejtë të sasisë së konsumuar të kolesterolit me nivelin e LDL-së në gjak. Disa autorë shkakun pse kolesterolin për shumë vite konsiderohej faktor risku, e lidhin me përdorimin gjatë studimeve të kolesterolit të oksiduar. Pranohet se kolesterolin në organizëm nuk përbën problem deri në kohën kur oksidohet [15]. Nga ana tjetër, produktet e oksidimit të kolesterolit ndikojnë ndjeshëm në shfaqjen e lezimeve aterosklerotike [16, 17]. Interes paraqesin studimet që provojnë reduktimin e shprehur të përmbajtjes së oksisteroleve në plazmë nga terapia me statina.

### **Oksisterolet dhe strategjitë terapeutike**

Nga disa burime natyrore janë veçuar oksisterole me veprim të fuqishëm farmakologjik edhe në të kaluarën. Kështu për shembull "Aragusterol A", i veçuar nga algat e detit, është përdorur në kimioterapi për frenimin e rritjes së qelizave tumorale [18]. Studime të shumta të viteve të fundit kanë provuar ndikimin e oksisteroleve me struktura të panjohura më parë në sistemet biologjike. Fusha e kërkimit që merret me veprimet e dobishme biologjike në organizëm është zgjeruar së tepërmi. Në ndihmë të studiuesve të përfshirë në këtë fushë funksionon dhe rrjeti europian i kërkimit për oksisterolet i njohur si ENOR, i themeluar në vitin 2010. Ndërkohë, objekt i rëndësishëm studimi kanë qenë neurosteroidet, duke përfshirë oksisterolet [19]. Të dhëna të shumta nga studime të thelluara, sugjerojnë hulumtime të mëtejshme të neurosteroidëve dhe të oksisteroleve si agjentë potencialë terapeutikë në trajtimin e sëmundjeve neurodegenerative [20, 21]. Oksisteroli 24-OHC, prodhuar nga një enzimë specifike e trurit e lokalizuar në qelizat neurone, është provuar që luan një rol mbrojtës të sistemit nervor, duke mundësuar kalimin e tepicës së kolesterolit nga truri në gjak. Po ashtu, oksisterolet shfrytëzohen si shënjes diagnostikë në sëmundjet neurodegenerative, pasi në ndryshim nga kolesterolin, ato e kalojnë barrierën trunore. Tashmë, përmbajtja e 24-OHC në plazmë shërben për diagnostikimin e hershëm të

sëmundjes së Alzheimer-it dhe të Parkinsonit [9]. Nivelet e 24S-hidroksikolesterolit në plazmë bëjnë të mundur zbulimin në fazat e hershme të sëmundjes së Huntingtonit, sëmundje neurodegenerative e trashëgueshme, e cila prek funksionet motore, kognitive dhe psikike [22]. Në sajë të reduktimit të sasisë së kolesterolit të nevojshëm për krijimin e membranave të reja qelizore, oksisterolet konsiderohen si agjentë potencialë kimioterapeutikë për kontrollin e rritjes të qelizave kanceroze [23]. Oksisterolet osteogjenike, si për shembull Oxy 133, janë përdorur me sukses në stimulimin e rritjes së kockës dhe konsiderohen si gjeneratë e re agjentësh anabolizantë [24, 25].

### **Kufizimi i përmbajtjes së oksisteroleve në plazmë**

Në prodhimin endogjen të oksisteroleve përfshihen enzima të shumta që metabolizojnë kolesterolin, si dhe faktorë të tjerë rregullues. Oksisterolet endogjene formohen gjithashtu nëpërmjet autooksidimit, ku rol të rëndësishëm luajnë radikalët e lirë. Përdorimi i statinave duket se kufizon nivelet e oksisteroleve në përgjithësi [26, 27]. Ndërhyrja me antioksidantë ndihmon në parandalimin e proceseve shumëfunktionale të shkaktuara nga oksisterolet. Sipas studiesve, një njohje më e mirë e proceseve qelizore dhe e rolit të oksisteroleve endogjene do të ndihmojë në zbulimin e terapive të reja. Për sa u takon oksisteroleve ekzogjene, shtesa ushqimore specifike mund të ndikojnë në nivelet e tyre [28]. Antocianidinat, karotenoidet, flavonoidet, seleni, dhe veçanërisht vitamina E, kanë qenë objekt i shumë studimeve të dizenuara për të provuar efektin mbrojtës ndaj stresit oksidativ [29, 30, 31]. Ndër flavonoidet, kuercetina ka qenë më e studiuar në këtë drejtim [32]. Mospërputhjet në disa raste të rezultateve të studimeve autorë të ndryshëm i lidhin me faktin se: “një komponim antioksidant vepron vetëm ndaj disa oksisteroleve”. Mospërputhje ka patur edhe për shkaqe të tjera; kështu për shembull është provuar që biovlefshmëria e vitaminës E ( $\alpha$ -tokoferol) ndikohet shumë nga statusi prandial [33, 34]. Kombinimi i antioksidantëve me kolesterolin jep rezultate të përmirësuara, krahasuar me trajtimin standard terapeutik të SLOS (sëmundje e trashëgueshme, e shkaktuar nga mutacioni i gjenit DHCR7, që shoqërohet me mungesën e një enzime, e cila merr pjesë në sintezën e kolesterolit) [35]. Ka studime ku provohet se koliti ulceroz favorizohet nga një dietë e pasur në kolesterol për shkak të produkteve të oksidimit. Në këtë rast apoptoza e qelizave të epitelit të zorrës së trashë rritet në masën 30-40% [36]. Shtesat me përmbajtje të pirokatekin galatit kanë qenë të efektshme, sepse ato e mbrojnë epitelin duke penguar përthithjen e produkteve të oksidimit [37]. Oksisterolet përthithen kryesisht në pjesën e sipërme të zorrëve, prej nga transportohen në plazmë. Kufizimi i përthithjes në zorrë të produkteve të oksidimit të kolesterolit ndihmon në kufizimin e rreziqeve që vijnë nga marrja e tyre nëpërmjet ushqimit. Prova in-vivo dhe in-vitro kanë treguar aftësinë e bakteve laktike për të mënjanuar kolesterolin. Shtame bakterore specifike, si për shembull *Lactobacillus casei*, luajnë rol mbrojtës biologjik duke ndihmuar në mënjanimin e oksisteroleve [38].

**Referenca**

1. Sottero B. et al. Cholesterol oxidation products and disease: an emerging topic of interest in medical chemistry. *Current Medical Chemistry* 2009; 16: 685-705.
2. Otaegui Arrazola A. et al. Oxysterols: a world to explore. *Food Chemical Toxicology* 2010; 48: 3289-3303.
3. Schroepfer G. Jr. Oxysterols: modulators of cholesterol metabolism. *Physiological Reviews* 2000; 80: 361-554.
4. Poli G, Biasi F, Leonarduzzi G. Oxysterols in the pathogenesis of major chronic diseases. *Redox Biology* 2013; 1: 125-130.
5. Iuliano L. Pathways of cholesterol oxidation via non-enzymatic mechanisms. *Chemistry and Physics of Lipids* 2011; 164: 457-468.
6. Iuliano L. Oxysterols and related sterols in chemistry, biology and medicine: A dynamic European field of investigation. *Biochimie* 2013; 95: 445-447.
7. Doria M et al. Contribution of cholesterol and oxysterols to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Free Radical Biology and Medicine* 2016; 101: 393-400.
8. Biasi F et al. Pro-oxidant and pro-apoptotic effects of cholesterol oxidation products on human colonic epithelial cells. *Free Radical Biology and Medicine* 2009; 47: 1731-1741.
9. Griffiths WJ et al. New methods of analysis of oxysterols and related compounds by LC-MS. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2016; 162: 4-26.
10. Grill S, Chow R, Brown AJ. Sterol regulators of cholesterol homeostasis and beyond: the oxysterol hypothesis revisited and revised. *Progress in Lipid Research* 2008; 47: 391-404.
11. Spann NJ, Glass CK. Sterols and oxysterols in immune cell function. *Nature Immunology* 2013; 14: 893-900.
12. Traversarri C, Russo V. Control of the immune system by oxysterols and cancer development. *Current Opinion in Pharmacology* 2012; 12: 729-735.
13. Rutkowska A, Dev KK, Sailer AW. The role of oxysterol/EBI2 pathway in the immune and central nervous system. *Current Drug Targets* 2016; 17: 1851-60.
14. Hannedouche S. et al. Oxysterol direct immune cell migration via EB12. *Nature* 2011; 475: 524-527.
15. Fred A. Kummerov. Correlation between cholesterol consumption and heart disease. *Clinical Lipidology* 2013; 8: 289-294.
16. Brzeska M, Szymczyk K, Szterk A. Current knowledge about Oxysterols: A review. *Journal of Food Science* 2016; 81: 2299-2308.

17. Calkin AC, Tontonoz P. Liver X receptors signalling pathways and atherosclerosis. *Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2010; 30: 1513-1518.
18. Iguchi et al. Aragusterol A: a potent antitumor marine steroid from the Okinawan sponge. *Tetrahedron Letters* 1993; 34: 6277-6280.
19. Makoto Ishikawa et al. Neurosteroids and oxysterols as potential therapeutic agents for glaucoma and Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry* 2018; 8: 344-359.
20. Bjorkhem I. et al. Oxysterols and neurodegenerative diseases. *Molecular Aspects of Medicine* 2009; 30: 171-179.
21. Guillemont-Legris O, Mutemberezi V, Muccioli GG. Oxysterols in metabolic syndrome: From Bystander molecules to bioactive lipids. *Trends in Molecular Medicine* 2016; 22: 594-614.
22. Leoni V. et al. Whole body cholesterol metabolism is impaired in Huntington's disease. *Neuroscience Letters* 2011; 494: 245-249.
23. De Boussac H et al. Oxysterol receptors and their therapeutic applications in cancer conditions. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 2013; 17: 1029-1038.
24. Johnson J S et al. Novel oxysterols have pro-osteogenic and anti-adipogenic effect in vitro and induce spinal fusion in vivo. *Cell Biochemistry* 2011; 112: 1673-1684.
25. Montgomery SR et al. A novel osteogenic oxysterol compound for therapeutic development to promote bone growth. *Journal of Bone and Mineral Research* 2014; 29: 1872-1885.
26. Irundika HK Dias et al. Simvastatin reduces circulating oxysterol levels in men with hypercholesterolaemia. *Redox Biology* 2018; 16: 139-145.
27. Poirer Johanne et al. Antioxidant supplements improve profiles of hepatic oxysterols and plasma lipids in butter fed hamster. *Nutrition and Metabolic Insights* 2010; 3: 1-14.
28. Cirico TL, Omaye ST. Additive or synergetic effects of phenolic compounds on human low density lipoprotein oxidation. *Food Chemistry and Toxicology* 2006; 44: 510-516.
29. Zern TL et al. Grape polyphenols exert a cardio-protective effect in pre-and postmenopausal women by lowering plasma lipids and reducing oxidative stress. *Journal of Nutrition* 2005; 135: 1911-1917.
30. Jukka Pekka Soumela. Effect of dietary fat oxidation products and flavonols on lipoprotein oxidation. University of Turku, Finland 2006.
31. Ogino Y et al. Absorbtion of dietary cholesterol oxidation products and

- their downstream metabolic effects are reduced by dietary apple polyphenols. *Lipids* 2007; 42: 151-161.
32. Testa Gabriella et al. Loading into nanoparticles improves quercetin's efficacy in preventing neuroinflammation induced by oxysterols. *PLOS One* 2014; 9: e 96795.
33. Scientific opinion on dietary reference value for vitamin E as  $\alpha$ -tocopherol. EFSA 2015.
34. Iuliano L et al. Bioavailability of vitamin E as function of food intake in healthy subjects. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 2001; 21: 34-37.
35. Fliesler I S. Antioxidants: the missing key to improved therapeutic intervention in Smith-Lemli-Opitz syndrome?