

STRESZCZENIE

Cholesterol jest prekursorem w syntezie witaminy D, kwasów żółciowych i hormonów sterydowych. Jego utlenione formy, zwane oksysterolami, są produktem pośrednim w syntezach, ale także regulują metabolizmem cholesterolu poprzez oddziaływanie na receptory komórkowe. Cholesterol jest ważnym składnikiem błon komórkowych. Oksysterole wykazują większą aktywność biologiczną niż sam cholesterol, a mając działanie pleiotropowe na różne typy komórek organizmu wywołują często przeciwstawne efekty. Oksysterole w przeciwieństwie do cholesterolu mogą przenikać barierę krew-mózg i wpływać na działanie układu nerwowego. Utlenione formy cholesterolu mogą oddziaływać na etiopatogenezę chorób nowotworowych. Podwyższony poziom oksysteroli w tkankach często towarzyszy wielu stanom patologicznym, jak: cukrzyca, miażdżyca, demencja lub endometrioza. Utlenione formy cholesterolu mogą hamować lub aktywować różne komórki układu odpornościowego, regulując procesami odpowiedzi immunologicznej w przebiegu chorób wirusowych i zapalnych.

WPROWADZENIE

Cholesterol jest jedną z najważniejszych cząsteczek budujących komórki ciała, jest prekursorem hormonów steroidowych, witaminy D3 i kwasów żółciowych. Jako składnik błony komórkowej wpływa na płynność dwuwarstwy fosfolipidowej, decydując o przekazywaniu sygnałów do wnętrza komórki. Cholesterol stanowi ważny składnik lipoprotein osocza [1]. Ten sterol w organizmie może mieć pochodzenie egzogenne lub endogenne. Egzogeny cholesterol stanowi około 30% całego cholesterolu w organizmie, jednak przeważająca część produkowana jest w komórkach. Potencjalnie każda komórka organizmu może produkować cholesterol, jednak w organizmie główna pula cholesterolu powstaje w wątrobie, jelitach, skórze i w mózgu [2]. Cholesterol należy do steroidów – związków, które w swojej budowie posiadają układ steranu, zbudowany z trzech pierścieni cykloheksanowych (jeden z nich zawiera też wiązanie podwójne) i jednego cyklopentanowego. W cząsteczce cholesterolu atom węgla w pozycji 3 w szkielecie steroidu jest podstawiony przez grupę hydroksylową (Ryc. 1).

Cholesterol jest związkiem, który może łatwo ulec utlenieniu do substancji zwanych oksysterolami. Utlenione pochodne cholesterolu mogą posiadać grupę hydroksylową lub ketonową w pierścieniu, najczęściej przy atomie węgla w pozycji 7. Mogą też posiadać inną grupę polarną (np. epoksydową) [3]. Niektóre utlenione formy cholesterolu posiadają grupy hydroksylowe w łańcuchu (w pozycjach C24, C25, C27); mogą też posiadać więcej niż jedną grupę polarną. Oksysterole, podobnie jak cholesterol, mogą pochodzić ze źródła egzogenne (pożywienie), ale też potencjalnie mogą powstać w każdej komórce zawierającej cholesterol. Oksysterolami najczęściej występującymi w żywieniu jest 7 α -, 7 β -hydroksycholesterol, 7-ketocholesterol, 24-hydroksycholesterol, 25-hydroksycholesterol oraz epoksycholesterol. Najczęściej źródłem tych oksysteroli jest dieta bogata w produkty przetworzone, poddane termicznej obróbce, natlenieniu i o długim terminie ważności (Tab. 1) [4]. Endogenna produkcja oksysteroli zachodzi na dwa sposoby: na drodze enzymatycznej oraz tzw. rodnikowej, podczas której dochodzi do utleniania cholesterolu przez wolne rodniki (ROS - *ang.* Reactive Oxygen Species), takie jak rodnik hydroksylowy (OH•) (Ryc. 1) [5]. Reakcje enzymatyczne są jednym ze źródeł powstawania oksysteroli w organizmie. Enzymami biorącymi udział w przemianie cholesterolu w oksysterol są oksydoreduktazy (głównie cytochrom P450, będący elementem łańcucha transportu elektronów), transferazy (acyl-CoA transferaza cholesterolu) i hydrolazy (esteraza cholesterolu) [6].

Rola utlenionych form cholesterolu w organizmie jest bardzo złożona i niejednoznaczna. Oksysterole są obecne w wielu wewnątrzkomórkowych szlakach

dr Agnieszka Gonet-Surówka[✉],

prof. dr hab. Patrycja Dynarowicz-Łątka

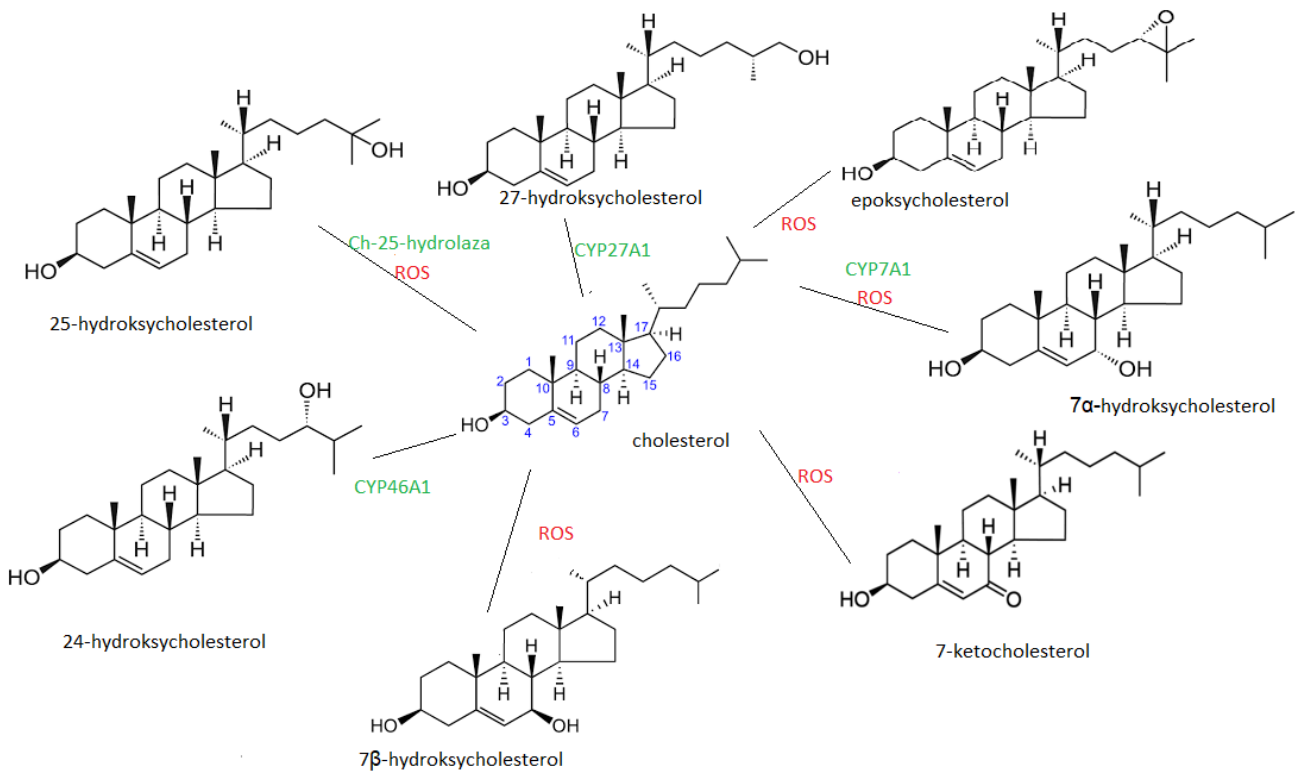
Zakład Chemii Ogólnej, Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

https://doi.org/10.18388/pb.2021_379

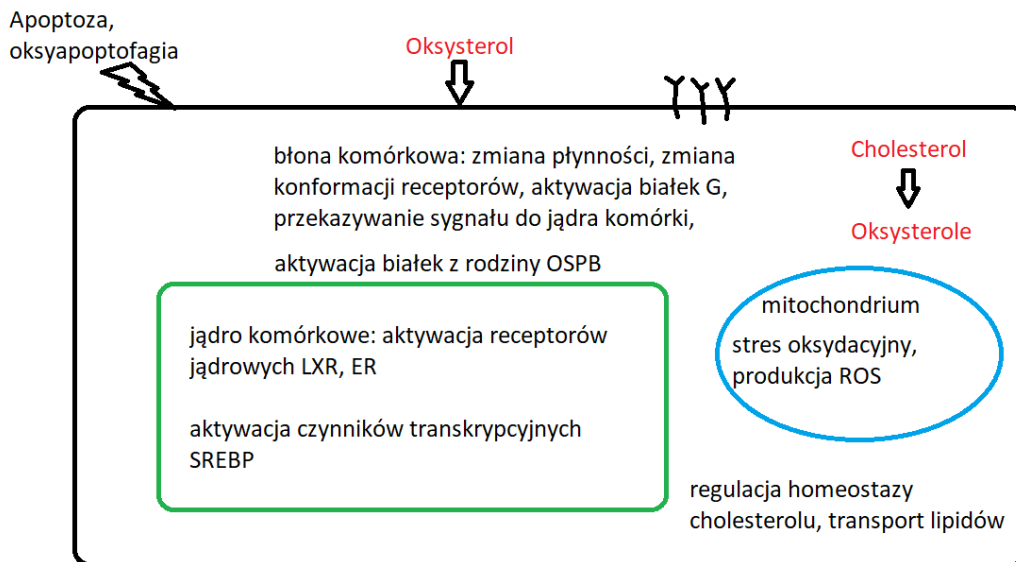
[✉]autor korespondujący: e-mail: agnieszka.gonet-surowka@uj.edu.pl

Słowa kluczowe: oksysterole, giejak wielopostaciowy, demencja, miażdżyca, nowotwory, COVID-19

Wykaz stosowanych skrótów: BMI - *ang.* Body Mass Index, HDL - *ang.* High Density Lipoprotein, LDL - *ang.* Low Density Lipoprotein, LXR - *ang.* Liver X Receptors, OSPB - *ang.* Oxysterol Binding Proteins Family, ROS - *ang.* Reactive Oxygen Species, SREBP - *ang.* Sterol Regulatory Element-Binding Protein, TAM - *ang.* Tumor-Associated Macrophages, TGFB1 - *ang.* Transforming Growth Factor, VLDL - *ang.* Very Low Density Lipoprotein



Rycina 1. Budowa cząsteczki cholesterolu i wybranych oksysteroli. Na schemacie zaznaczono numerację atomów węgla w cząsteczce cholesterolu (kolor niebieski). Kolorem zielonym zaznaczono skróty nazw enzymów katalizujących reakcje powstawania danego oksysteroli (CYP – cytochrom, Ch – enzym hydrolaza). Kolorem czerwonym oznaczono skrót reakcji wolnorodnikowych (ROS – Reactive Oxygen Species) prowadzących do autooksydacji cholesterolu.



Rycina 2. Wpływ oksysteroli na procesy wewnątrz komórek.

metabolicznych i biorą udział w utrzymaniu homeostazy cholesterolowej (Ryc. 2). Utlenianie cholesterolu w komórkach ma na celu eliminację nadmiarowego cholesterolu z komórki i przekształcenie jego utlenionych form do kwasów żółciowych. Oksysterole są również produktem pośrednim w syntezie hormonów steroidowych [7]. Oprócz swojej roli w metabolizmie, utlenione formy cholesterolu mają też wpływ na działanie komórek poprzez receptory

blonowe oraz jądrowe. Wpływ oksysteroli na organizm jest bardzo złożony, zależny od stężenia, rodzaju komórki na którą oddziałuje oraz od rodzaju receptora wiążącego oksysterol. Receptory błonowe rozpoznające zewnątrzkomórkowe oksysterole to głównie białka transbłonowe, mające w swojej wewnątrzkomórkowej domenie możliwość wiązania białka G i przekazywania kaskady sygnału do jądra komórkowego (receptory GPR183, CXCR2). Sygnał od tego

Tabela 1. Poziom oksysteroli w niektórych produktach żywnościowych surowych i przetworzonych na podstawie: Silvio J. V. Vicente, Geni R. Sampaio, Carlos K. B. Ferrari & Elizabeth A. F. S. Torres. Oxidation of Cholesterol in Foods and Its Importance for Human Health Pages 47-70, Published online:19 Dec 2011, doi.org/10.1080/87559129.2011.594972

Rodzaj żywności	Badany skład oksysteroli	Zawartość oksysteroli w produkcie w ug/g
Pierś z kurczaka surowa	22-hydroksycholesterol 24-hydroksycholesterol	17,3
Pierś z kurczaka pieczona	22-hydroksycholesterol 24-hydroksycholesterol 7-ketocholesterol 7 α , β -hydroksycholesterol	27,1
Majonez	7-ketocholesterol	2,0
Susz z jajek	7-ketocholesterol 7 α , β -hydroksycholesterol	42
Jajka marynowane	7-ketocholesterol 7 α , β -hydroksycholesterol	5,5
Mięso wieprzowe surowe	7-ketocholesterol 7 α , β -hydroksycholesterol	172,5
Mięso wieprzowe grillowane	7-ketocholesterol 7 α , β -hydroksycholesterol	337,6
Mielone mięso wołowe	7-ketocholesterol 7 α , β -hydroksycholesterol	60,5
Mielone mięso wołowe gotowane	7-ketocholesterol 7 α , β -hydroksycholesterol	103,2
Suszone solone krewetki	7-ketocholesterol 7 α , β -hydroksycholesterol	77,3
Sardynki surowe	22-hydroksycholesterol 19-hydroksycholesterol 24-hydroksycholesterol 25-hydroksycholesterol 7-ketocholesterol	19,4
Sardynki grillowane	22-hydroksycholesterol 19-hydroksycholesterol 24-hydroksycholesterol 25-hydroksycholesterol 7-ketocholesterol	41,6
Filet z morszczuka surowy	22-hydroksycholesterol 19-hydroksycholesterol 24-hydroksycholesterol 25-hydroksycholesterol	8,0
Filet z morszczuka grillowany	22-hydroksycholesterol 19-hydroksycholesterol 24-hydroksycholesterol 25-hydroksycholesterol 7-ketocholesterol	18,5
Skóra wieprzowa głęboko smażona	7-ketocholesterol 7 α , β -hydroksycholesterol	57,2

rodzaju receptorów wpływa na migracje komórek, działa pro-zapalnie poprzez pobudzenie komórek układu immunologicznego, głównie limfocytów B i T oraz neutrofilii [8].

Jednym z najważniejszych czynników wewnątrzkomórkowych wiążących oksysterole są czynniki regulujące działanie białka SREBP (ang. *Sterol Regulatory Element-Binding Protein*). SREBP jest czynnikiem transkrypcyjnym, który odpowiada za kontrolę transkrypcji enzymów regulujących biosyntezę tłuszczów w komórkach [9]. Innym czynnikiem wewnątrzkomórkowym rozpoznającym oksysterole jest duża rodzina białek OSPB (ang. *Oxysterol Binding Proteins Family*). Są to białka biorące udział w kaskadzie sygnału, regulujące metabolizmem lipidów, transportem cholesterolu

oraz biorące udział w transporcie pęcherzyków komórkowych [10]. Najstarszym poznany receptorem dla oksysteroli jest jądrowy receptor LXR (ang. *Liver X Receptors*). LXR odpowiada za transport cholesterolu, produkcję Apolipoproteiny E (ApoE), która jest hydrofilnym składnikiem lipoprotein HDL (ang. *High Density Lipoprotein*) oraz VLDL (ang. *Very Low Density Lipoprotein*), powstającym głównie w wątrobie. Receptor LXR bierze także udział w apoptozie komórek, aktywacji makrofagów i mielinacji komórek układu nerwowego [11]. Inne receptory rozpoznające oksysterole, to receptory z rodziny ROR (ang. *ROR - Related Orphan Receptors*) (ROR α , ROR β and ROR γ) oraz receptor estrogenowy ER (ang. *Estrogen Receptor a (ER α)*). Działanie oksysteroli na receptor estrogenowy może wiązać się promowaniem rozwoju hormonozależnych nowotworów piersi [12].

Oksysterole mogą przenikać dwuwarstwę fosfolipidową, wbudowując się w błonę komórkową. Obecność oksysteroli w błonie komórkowej może zmieniać jej płynność i wpłynąć na konformację receptorów błonowych i sposób przekazywania sygnałów do wnętrza komórki [13]. Zmiana płynności błony komórkowej zależy od rodzaju cząsteczki oksysterolu i jego stężenia. Stężenia w zakresie 1-100 μ M mogą wywoływać apoptozę komórek w hodowli *in vitro* [14]. Zaburzenia elastyczności błony komórkowej mogą doprowadzić do apoptozy komórki. Proces programowej śmierci charakteryzuje indukcja sygnału wewnątrzkomórkowego, aktywacja kaspaz, a w końcowym etapie fragmentacja chromatyny i rozpad komórki. Oksysterole mogą wywołać także zjawisko autofagii z obecnością charakterystycznych wakuoli autofagicznych. Efekt działania oksysteroli na komórki *in vitro* często jest określany oksyapoptofagią, jako kombinacja apoptozy, autofagii i stresu oksydacyjnego [15]. Niektóre oksysterole (7-ketocholesterol, 7 β -hydroksycholesterol, 24(S)-hydroksycholesterol) wywołują stres oksydacyjny w komórce, peroksydację lipidów, wzrost stężenia wolnych rodników. 7-ketocholesterol jest często produktem działania wolnych rodników w komórkach, ale także ten sam związek ma zdolność indukcji powstawania wolnych rodników tlenowych. Cholesterol jest także składnikiem w membranie mitochondrium, gdzie mogą powstać jego utlenione formy na drodze autooksydacyjnej lub enzymatycznej, za pośrednictwem cytochromu [16].

ROLA OKSYSTEROLI W ORGANIZMIE

Oksysterole pełnią ważne biologiczne funkcje i ich rola w organizmie człowieka ma szczególne znaczenie (Ryc. 3). Poniższe rozdziały omawiają wpływ oksysteroli na poszczególne narządy zarówno w procesach fizjologicznych, jak i patologicznych

OKSYSTEROLE W UKŁADZIE NERWOWYM

Ważący około kilograma mózg człowieka jest organem zawierającym blisko 20% cholesterolu całego ciała. Cholesterol nie może przenikać przez barierę krew-mózg i jest syntetyzowany w mózgu, głównie przez astrocyty. Cholesterol jest głównym komponentem błony komórkowej neuronów i komórek glejowych, składnikiem mieliny, pełni ważne funkcje w przekaznictwie synaptycznym [17]. Cho-

OKSYSTEROLE



Rycina 3. Wpływ oksysteroli na poszczególne układy narządów i procesy patologiczne

lesterol jest syntetyzowany *de novo* z acetylokoenzymu A, a następnie jest magazynowany i transportowany w lipoproteinach zawierających Apolipoproteinę E (ApoE). Nadmiar cholesterolu w komórkach mózgu jest utleniany, głównie na drodze enzymatycznej, do 24-hydroksycholesterolu. Oksysterole, z racji obecności w swojej strukturze dodatkowych grup polarnych, mogą przenikać przez barierę krew-mózg, wpływając tym samym na metabolizm cholesterolu oraz funkcjonowanie układu nerwowego [18]. Oksysterolem, który wnika z krwi obwodowej do centralnego układu nerwowego jest głównie 27-hydroksycholesterol. Zarówno 24-hydroksycholesterol, jak i 27-hydroksycholesterol, mogą wpływać na metabolizm cholesterolu, a także produkcję ApoE poprzez oddziaływanie na receptor LXR. Inne oksysterole występujące w mózgu to 7 α -hydroksycholesterol, 7 β -hydroksycholesterol, 7-ketocholesterol oraz 25-hydroksycholesterol [19].

Oksysterole mają plejotropowy wpływ na komórki; mogą działać cytotoksycznie lub onkogenie. Przykładowo, 27-hydroksycholesterol poprzez stymulację podziałów komórek, promowanie migracji i inwazji komórek ułatwia wzrost komórek guza glioblastoma *in vitro*. Wysoki poziom tego oksysterolu stwierdzany w guzach glejaka wyizolowanych od pacjentów wiązał się z gorszym rokowaniem [20]. Z drugiej strony, wysokie stężenia oksysteroli są cytotoksyczne dla komórek nowotworowych w hodowli, co może mieć znaczenie w rozwoju chemioterapii guzów [21]. Glejak wielopostaciowy jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym mózgu. Obecnie stosowane terapie onkologiczne przedłużają życie pacjenta średnio o 15 miesięcy, więc konieczne jest znalezienie nowych metod leczenia tego nowotworu. Jedną z nich są związki regulujące metabolizm cholesterolu w komórkach glejaka, takie jak agoniści receptora LXR, do których należą oksysterole. Produkcja cholesterolu w komórkach nowotworowo zmienionych jest inna niż w komórkach normalnych i podlega na aktywacji receptora LXR oraz nadaktywności czynnika SREBP. Zablokowanie LXR może prowadzić do znacznego obniżenia

poziomu cholesterolu w komórkach i w konsekwencji do obumarcia komórek glioblastoma [22]. Oksysterole, takie jak 25-hydroksycholesterol mogą wiązać się z receptorem i wpływać na produkcję cholesterolu oraz hamować proliferację komórek. W komórkach glioblastoma zaobserwowano zmniejszoną ekspresję cytochromu produkującego 24-hydroksycholesterol. Zmniejszony poziom CYP46A1 wiązał się z gorszym rokowaniem i postępem rozwoju choroby. Przywrócenie produkcji 24-hydroksycholesterolu powodowało wyhamowanie tempa podziałów komórek [23].

Wytwarzany w mózgu 24-hydroksycholesterol jest zaangażowany zarówno w proces homeostazy cholesterolu, jak i w procesy neurodegeneracyjne, głównie poprzez generowanie stresu oksydacyjnego w komórkach [24]. Utlenione formy cholesterolu mają swój udział w patogenezie choroby Alzheimera. Podłoże molekularne tej choroby nie jest do końca poznane; wiadomo, iż zarówno stres oksydacyjny, procesy zapalne, ale także zaburzenia metabolizmu cholesterolu są przyczyną tej choroby prowadzącej do demencji. Mutacje w genie Apolipoproteiny E i białek związanych z transportem cholesterolu często towarzyszą rozwojowi choroby Alzheimera. W tkance kory mózgowej osób chorych występuje podwyższona ilość 7-ketocholesterolu i 7 β -hydroksycholesterolu – oksysteroli, które powstają na drodze nieenzymatycznej. Natomiast w krwi obwodowej chorych stwierdzono podwyższony poziom 7-ketocholesterolu. Przyczyną pojawienia się utlenionych form cholesterolu może być stres oksydacyjny, peroksydacja lipidów, ale także uszkodzenie bariery krew-mózg w przebiegu procesu chorobowego [25,26]. Obecność utlenionych form cholesterolu związana jest z hipercholesterolemią w krwi obwodowej oraz procesem miażdżycy naczyń. Miażdżycza naczyń wraz z hiperglikemią lub hipoglikemią zwiększają ryzyko rozwoju choroby Alzheimera. Wspólnym mianownikiem cukrzycy i demencji są właśnie zaburzenia metabolizmu cholesterolu w centralnym układzie nerwowym [27].

OKSYSTEROLE W UKŁADZIE KRAŻENIA

W ludzkim osoczu najczęściej stwierdza się 27-hydroksycholesterol, 24-hydroksycholesterol i 7 α -hydroksycholesterol. Poziom tych oksysteroli we krwi zdrowych osób jest bardzo niski, wynosi około 60 ng/ml osocza. Zwiększenie poziomu oksysteroli jest obserwowane w wielu chorobach układu krążenia, w tym także w cukrzycy i miażdżycy. [28] W cukrzycy typu II poziom 25-hydroksycholesterolu i 27-hydroksycholesterolu jest podwyższony w porównaniu do grupy kontrolnej. Pomimo, że cukrzyca jest schorzeniem polegającym głównie na zaburzeniach w przemianie węglowodanów, to również towarzyszy jej w zaburzenie homeostazy lipidów. Metabolizm lipidów odgrywa dużą rolę w mechanizmach insulinooporności. Oksysterole jako produkt utleniania cholesterolu mogą być markerem dla peroksydacji lipidów, ale także zmiana stężenia oksysteroli we krwi i w narządach może posłużyć jako marker w cukrzycy [29,30].

Miażdżycza jest związana z procesem starzenia się i przewlekłym zapaleniem związanym z aktywacją komórek układu immunologicznego. Proces ten polega na gromadzeniu się w okolicach śródbłonna naczyń złogów składających się z lipoprotein o małej gęstości oraz makrofagów piankowatych (makrofagów obciążonych utlenionymi LDL). Powstałe w ten sposób pasma miażdżycowe z czasem włóknieją formując tzw. blaszkę miażdżycową [31]. Miażdżycza może prowadzić do zaburzeń przepływu krwi i niedotlenienia organu. Lipoproteiny o małej gęstości (ang. *LDL - Low Density Lipoprotein*) są głównymi nośnikami cholesterolu w układzie krwionośnym. LDL mogą przenikać do komórek, gdzie dochodzi do utleniania lipidów, głównie w reakcjach wolnorodnikowych. Utlenione LDL mogą zostać rozpoznane przez receptory makrofagów [32,33]. Oksydacja lipoprotein wywołuje efekt cytotoxyczny w komórkach endotelialnych. Aktywacja czynnika transkrypcyjnego NF κ B w komórkach śródbłonna prowadzi do wydzielania chemokin i przewlekłego procesu zapalnego. Pod wpływem wolnych rodników utleniony zostaje cholesterol przenoszony przez lipoproteiny [34]. Prowadzi to do powstania oksysteroli, głównie 7-ketocholesterolu, 7 β -hydroksycholesterolu i 7 α -hydroksycholesterolu, które występują w relatywnie dużych stężeniach w komórkach piankowych oraz blaszkach miażdżycowych. Pojawienie się oksysteroli w stanie zapalnym naczynia dodatkowo przyspiesza powstawanie zmian patologicznych i blaszki miażdżycowej [34,35]. Konsekwencją miażdżycy jest często niedotlenienie mięśnia sercowego. U pacjentów po zawale serca w błonie erytrocytów występuje wysoka zawartość 7-ketocholesterolu. Ten oksysterol ma właściwości silnie cytotoxyczne i może wpływać na regenerację tkanki po niedotlenieniu mięśnia sercowego [36,37].

OKSYSTEROLE A OTYŁOŚĆ

Nadwaga i otyłość należą do chorób cywilizacyjnych związanych ze zwiększonym ryzykiem zapadalności na wiele chorób jak cukrzyca, miażdżycza. Nadmierna podaż cukrów i tłuszczu, akumulacja lipidów prowadzi do otyłości. Spożywanie wysoko przetworzonej żywności wiąże się ze konsumpcją większej ilości cholesterolu i jego utle-

nionych form – oksysteroli. Wzrost białej tkanki tłuszczowej jest spowodowany zwiększaniem się liczby i rozmiarów komórek tłuszczowych zwanych adipocytami. Zwiększenie rozmiarów adipocytu indukuje wytwarzanie cytokin prozapalnych i adipokin sprzyjającej insulinooporności i rozwojowi cukrzycy typu II. Adipogeneza jest procesem skomplikowanym i wieloetapowym, zależy od ekspresji genów pod wpływem wielu różnych czynników, w tym także od oksysteroli [38]. Jednym z czynników transkrypcyjnych biorących udział w różnicowaniu adipocytów jest SREBP regulujący także homeostazę cholesterolu [39].

OKSYSTEROLE W NOWOTWORACH

Otyłość i nadmierne spożycie oksysteroli może powodować dyslipidemie i chroniczny stan zapalny. Wysokie BMI (ang. *Body Mass Index*), syndrom metaboliczny, hypercholesterolemia, a także cukrzyca sprzyjają rozwojowi złośliwych nowotworów wątroby, trzustki, jelit i nerek. Hypercholesterolemia zwiększa także zapadalność na raka piersi [40]. W tkankach transformowanych nowotworowo obserwuje się zwykle większe stężenie cholesterolu i co za tym idzie także oksysteroli niż w tkance zdrowej. Wynika to z faktu, iż komórki nowotworowe zwiększają produkcję i wychwyt cholesterolu, aby dostarczyć cholesterol jako budulec dla szybko dzielących się komórek [41]. Lipoproteiny HDL odpowiadają za usuwanie nadmiarowego cholesterolu, co potencjalnie może także obniżyć stężenie oksysteroli w narządach i tkankach. Wysokie stężenie HDL jest korzystne w przypadku raka piersi, w powstawaniu którego swój udział mają oksysterole [42,43]. Oszacowano, iż pacjentki chore na raka piersi przyjmujące statyny - leki hamujące produkcję cholesterolu - mają lepsze rokowania w leczeniu tej choroby [44]. *In vivo* oksysterole mogą zwiększać lokalną produkcję estrogenów przez adipocyty i sprzyjać rozrostowi guza. 25-hydroksycholesterol jest także ligandem dla receptora estrogenu, może regulować podziały komórkowe i promować przerzuty [45]. W tkance raka piersi oznaczono podwyższony poziom 27-hydroksycholesterolu, który może wiązać się do receptora estrogenu i sprzyjać powiększaniu guza. Oksysterole mogą mieć również działanie mutagenne na komórki w hodowli poprzez indukcję wolnych rodników tlenowych powodujących uszkodzenia w DNA komórek. 7-ketocholesterol i β -epoksycholesterol powodują powstawanie tlenu singletowego w komórkach linii białaczkowej. Oksysterole wpływają na łańcuch transportu elektronów w błonie mitochondrialnej, generując powstanie wolnych rodników [46].

Kancerogenność oksysteroli i ich udział w powstawaniu raka jest wnikliwie badane, a wyniki nie są jednoznaczne. Przykładowo, 25-hydroksycholesterol i 27-hydroksycholesterol mogą stymulować podziały komórek rakowych w hodowli *in vitro* [47,48]. Z drugiej strony, niektóre oksysterole mogą przeciwdziałać powstawaniu raka poprzez ograniczenie inwazji i migracji komórek rakowych [49,50]. Działanie antykancerogenne oksysteroli może opierać się na ich cytotoxyczności i zdolności do wywołania selektywnej apoptozy komórek nowotworowych [51]. Oksysterole mogą także wpływać na ekspresję genów komórek układu immunologicznego, tworząc środowisko sprzyjające nowotworom. Niektóre oksysterole mogą zwiększać ekspre-

sję czynnika transformującego TGFB1 (ang. *Transforming Growth Factor*) w makrofagach i fibroblastach sprzyjając powstawaniu raka jelita grubego [52]. Wrzodziejące zapalenie jelit wiąże się ze zwiększoną zapadalnością na raka jelita grubego. Pacjenci z zapaleniem jelit mają podwyższony poziom niektórych oksysteroli i cholesterolu w resztkach kałowych w porównaniu ze zdrowymi osobami, co koreluje z zapadalnością na raka jelita grubego [53].

Makrofagi TAM (ang. *Tumor-Associated Macrophages*) są najczęściej spotykanymi komórkami układu immunologicznego w środowisku guza nowotworowego. Tego typu makrofagi wykazują określone cechy, które sprzyjają rozwojowi guza, a mianowicie wydzielają czynniki pobudzające angiogenezę, immunosupresję guza oraz czynnik TGFB [54]. Za działanie immunosupresyjne TAMs może odpowiadać 27-hydroksycholesterol, który wpływa na ekspresję genów makrofagów [55]. Rola oksysteroli w rozwijaniu immunosupresji TAM potwierdza fakt, iż podawanie statyn może zmniejszać ilość komórek TAM w środowisku raka płuc [56].

OKSYSTEROLE W UKŁADZIE ROZRODCZYM

Cholesterol i jego utlenione pochodne są kluczowymi cząsteczkami w syntezie hormonów steroidowych. Oksysterole mają swój udział w dojrzewaniu oocytów i plemników [57,58]. Stężenie oksysteroli wzrasta podczas ciąży [59]. Anomalie w układzie rozrodczym i bezpłodność zarówno kobiet, jak i mężczyzn często związane są z zaburzeniami w równowadze cholesterolowej. Przykładem może być korelacja otyłości, dyslipidemii i syndromu metabolicznego z zaburzeniami płodności takimi, jak zespół policystycznych jajników. Tej chorobie często towarzyszy spadek poziomu lipoprotein HDL i nagromadzenie tzw. „złego cholesterolu”, co może skutkować wzrostem stężenia oksysteroli w tkankach [60].

Inną przyczyną bezpłodności może być endometrioza. Jest to schorzenie polegające na wroście i rozwoju tkanki endometrialnej poza jamą macicy, głównie w przestrzeni otrzewnowej, jajnikach i jajowodach. Również tej chorobie stwierdza się podwyższony poziom 25-hydroksycholesterolu zarówno w jamie otrzewnej, jak i w osoczu oraz nagromadzenie makrofagów i komórek T regulatorowych. Podwyższony poziom 25-hydroksycholesterolu może hamować komórki cytotoksyczne, co prowadzi do tolerancji immunologicznej i wzrostu ognisk endometriozy [61].

OKSYSTEROLE W STANACH ZAPALNYCH I INFEKCYJACH WIRUSOWYCH

Funkcją oksysteroli jest nie tylko utrzymanie homeostazy cholesterolu, ale też udział w regulacji odporności organizmu. Niektóre oksysterole działają jako chemoatraktant dla komórek dendrytycznych, limfocytów B, makrofagów. Oksysterole mogą regulować różnicowaniem komórek T, a także wpływać na limfocyty B hamując produkcję przeciwciał [62]. Główną ścieżką aktywacji sygnałów wewnątrz komórek immunologicznych jest pobudzenie receptora LXR [63]. Oksysterole są jednym z ligandów tego receptora, mogą działać zarówno pro-zapalnie, jak i hamująco na

komórki układu odpornościowego. Najczęściej opisywany jako immunomodulator, 25-hydroksycholesterol może działać przeciwzapalnie, hamując wydzielanie cytokin prozapalnych wywołanych pobudzeniem receptora TLR (ang. *Toll Like Receptor*) [64]. Z kolei w stanach zapalnych w płucach wzrasta stężenie 25-hydroksycholesterolu produkowanego przez makrofagi lub neutrofile w przebiegu przewlekłego obturacyjnego zapalenia płuc. 25-hydroksycholesterol działa w płucach głównie jako substancja prozapalna, wzmacniająca wydzielanie Il-6 [65]. Podczas infekcji wirusowej w aktywowanych makrofagach i komórkach dendrytycznych pod wpływem działania interferonu i receptora TLR dochodzi do aktywacji genu hydrolazy 25-hydroksycholesterolu i wzrostu poziomu tego oksysterolu. 25-hydroksycholesterol może przeciwdziałać replikacji białek wirusowych w komórkach w hodowli *in vitro*. W chorobach infekcyjnych, wirusowych obserwuje się zmianę poziomu oksysteroli we krwi pacjentów [66].

Ludzkie zdrowe płuca zawierają podwyższoną ilość 27-hydroksycholesterolu produkowanego przez makrofagi w pęcherzykach płucnych. Prawdopodobnie podwyższony poziom tego oksysterolu pomaga w utrzymaniu homeostazy. Stężenie tego oksysterolu wzrasta w podczas infekcji wirusowych w tkance płucnej i we krwi [67]. Może to wynikać z faktu, iż niektóre oksysterole, takie jak 27-hydroksycholesterol i 25-hydroksycholesterol przeciwdziałają wnikaniu wirusów Zika, HCV, HIV do komórek *in vitro*. Oksysterole mogą przeciwdziałać infekcji wirusowej poprzez oddziaływanie na błonę komórkową, mogą uniemożliwiać wytworzenie fuzji pomiędzy otoczką lipidową wirusa, a błoną komórki gospodarza, co utrudnia wnikanie wirusów do wnętrza komórek [68, 69].

Znaczenie oksysteroli w przebiegu chorób infekcyjnych dodatkowo podkreśla fakt, iż w ostrym przebiegu COVID-19 znacząco maleje poziom antywirusowego 27-hydroksycholesterolu w krwi pacjentów. Natomiast poziom 7 β -hydroksycholesterolu i 7-ketocholesterolu wzrasta u pacjentów z COVID-19 [70]. Są to oksysterole, które powstają na drodze nieenzymatycznej, jako produkt utleniania przez wolne rodniki tlenowe. Wzrost stężenia tych oksysteroli, szczególnie u osób z cukrzycą i hipercholesterolemią, może korelować z ciężkimi powikłaniami. Działanie oksysteroli jest związane z mechanizmami obronnymi, ale ich gwałtowny wzrost może zwiększyć stan zapalny i stres oksydacyjny. Zbyt duże stężenie tych oksysteroli w tkankach nie jest korzystne, ze względu na ich cytotoksyczne działanie. Wysokie BMI, cukrzyca, dyslipidemia, choroby krążenia są głównym czynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, co potwierdza istotność procesów związanych z oksysterolami. Statyny, leki hamujące syntezę cholesterolu także obniżające poziom utlenionych form cholesterolu mogą więc modulować odpowiedź immunologiczną przeciwko wirusowi SARS CoV-2 i łagodzić przebieg zakażenia [71,72].

PODSUMOWANIE

Oksysterole, jako pochodne cholesterolu, pełnią istotną rolę w metabolizmie komórek prawidłowych i nowotworowych. Metabolizm cholesterolu może stać się celem no-

wych terapii antynowotworowych, jako że komórki rakowe mają inny mechanizm produkcji cholesterolu niż komórki prawidłowe. Oksysterole mogą przyczyniać się do rozwoju choroby nowotworowej, ale też mogą być czynnikiem wspomagającym chemioterapię poprzez swoje właściwości cytotoksyczne lub poprzez wpływ na receptory i płynność błon komórkowych. Oksysterole mogą też stać się markerem w diagnostyce chorób nowotworowych, cukrzycy i stanach zapalnych. Utlenione formy cholesterolu mają wpływ na wiele procesów fizjologicznych i patologicznych, ale ich rola nie jest jednoznaczna i wymaga dalszych wnikliwych badań.

PIŚMIENNICTWO:

- Luo J, Yang H, Song BL (2020) Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 21(4): 225-245
- Benito-Vicente A, Uribe KB, Jebari S, et al. (2018) Hypercholesterolemia: The Most Frequent Cholesterol Metabolism Disorder Caused Disease. *Int J Mol Sci* 19(11): 3426:1-21
- Zmysłowski A, Szterk A (2019) Oxysterols as a biomarker in diseases. *Clin Chim Acta* 491: 103-113
- Brzeska M, Szymczyk K, Szterk A (2016) Current Knowledge about Oxysterols: A Review. *J Food Sci* 81(10): 2299-2308
- Iuliano L (2011) Pathways of cholesterol oxidation via non-enzymatic mechanisms. *Chem Phys Lipids* 164(6): 457-68
- Mutemberezi V, Guillemot-Legris O, Muccioli GG (2016) Oxysterols: From cholesterol metabolites to key mediators. *Prog Lipid Res* 64: 152-169
- Griffiths WJ, Abdel-Khalik J, Yutuc E, Morgan et al (2017) Cholesterolomics: An update. *Anal Biochem* 524: 56-67
- Emgård J, Kammoun H, García-Cassani B, et al. (2018) Oxysterol Sensing through the Receptor GPR183 Promotes the Lymphoid-Tissue-Inducing Function of Innate Lymphoid Cells and Colonic Inflammation. *Immunity* 48(1): 120-132
- Norlin M, Chiang JY (2004) Transcriptional regulation of human oxysterol 7alpha-hydroxylase by sterol response element binding protein. *Biochem Biophys Res Commun* 316(1): 158-64
- Hammond GRV, Pacheco J (2019) Oxysterol Binding Protein: Tether, Transporter and Flux Capacitor? *Trends Cell Biol* 29(7): 531-533
- Mouzat K, Chudinova A, Polge A, et al (2019) Regulation of Brain Cholesterol: What Role Do Liver X Receptors Play in Neurodegenerative Diseases? *Int J Mol Sci* 20(16): 3858:1-17
- McDonnell DP, Chang CY, Nelson ER (2014) The estrogen receptor as a mediator of the pathological actions of cholesterol in breast cancer. *Climacteric* 17 Suppl 2(02): 60-5
- Kulig W, Cwiklik Ł, Jurkiewicz P, et al. (2016) Cholesterol oxidation products and their biological importance *Chem Phys Lipids* 199: 144-160
- Targosz-Korecka M, Wnętrzak A, Chachaj-Brekiesz, et al. (2020) Effect of selected B-ring-substituted oxysterols on artificial model erythrocyte membrane and isolated red blood cells. *Biochim Biophys Acta Biomembr* 1862(2): 183067: 1-9
- Nury T, Zarrouk A, Yammine A, et al. (2020) Oxiaoptophagy: A type of cell death induced by some oxysterols. *Br J Pharmacol* 24: 1-9
- Schroepfer GJ Jr (2000) Oxysterols: modulators of cholesterol metabolism and other processes *Physiol Rev* 80(1): 361-554
- Chachaj-Brekiesz A, Wnętrzak A, Włodarska S, et al. (2020) Molecular insight into neurodegeneration - Langmuir monolayer study on the influence of oxysterols on model myelin sheath. *J Steroid Biochem Mol Biol* 105727: 1-9
- Moutinho M, Nunes MJ, Rodrigues E (2016) Cholesterol 24-hydroxylase: Brain cholesterol metabolism and beyond. *Biochim Biophys Acta* 1861(12 Pt A): 1911-1920
- Parrado-Fernandez C, Leoni V, Saeed A, et al. (2020) Sex-difference in flux of 27-hydroxycholesterol in the brain. *Br J Pharmacol* 21: 1-11

- Liu L, Li MY, Xing Y, et al. (2019) The oncogenic roles of 27-hydroxycholesterol in glioblastoma. *Oncol Lett* 18(4): 3623-3629
- Rakotoarivelo C, Adamczyk M, Desgeorges M, et al. (2006) 7beta-hydroxycholesterol blocked at C-3-OH inhibits growth of rat glioblastoma in vivo: comparison between 7beta-hydroxycholesteryl-3beta(ester)-oleate and 7beta-hydroxycholesteryl-3-beta-O(ether)-oley. *Anticancer Res* 26(3A): 2053-62
- Villa GR, Hulce JJ, Zanca C, et al. (2016) An LXR-Cholesterol Axis Creates a Metabolic Co-Dependency for Brain Cancers. *Cancer Cell* 30(5): 683-693
- Griguer CE, Cantor AB, Fathallah-Shaykh HM, et al. (2013) Prognostic relevance of cytochrome C oxidase in primary glioblastoma multiforme. *PLoS One* 18(4): e61035:1-6
- Testa G, Staurengi E, Zerbini, et al. (2016) Changes in brain oxysterols at different stages of Alzheimer's disease: Their involvement in neuroinflammation. *Redox Biol* 10: 24-33
- Huang JD, Amaral J, Lee JW, et al. (2014) 7-Ketocholesterol-induced inflammation signals mostly through the TLR4 receptor both *in vitro* and *in vivo*. *PLoS One* 9(7): e100985:1-26
- Gosset F, Saint-Pol J, Fenart L (2014) Effects of oxysterols on the blood-brain barrier: implications for Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 446(3): 687-91
- Weigel TK, Kulas JA, Ferris HA (2019) Oxidized cholesterol species as signaling molecules in the brain: diabetes and Alzheimer's disease. *Neuronal Signal* 3(4): NS20190068: 1-11
- Pordal AH, Hajmiresmail SJ, Assadpoor-Piranfar M, et al. (2015) Plasma oxysterol level in patients with coronary artery stenosis and its changes in response to the treatment with atorvastatin. *Med J Islam Repub Iran* 192: 1-6
- Samadi A, Gurlek A, Sendur SN, et al. (2019) Oxysterol species: reliable markers of oxidative stress in diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 42(1): 7-17
- Zmysłowski A, Szterk A (2017) Current knowledge on the mechanism of atherosclerosis and pro-atherosclerotic properties of oxysterols. *Lipids Health Dis* 16(1): 188:1-19
- Olkkonen VM, Lehto M (2004) Oxysterols and oxysterol binding proteins: role in lipid metabolism and atherosclerosis. *Ann Med* 36(8): 562-72
- Xiao L, Luo G, Guo X, et al. (2020) Macrophage iron retention aggravates atherosclerosis: Evidence for the role of autocrine formation of hepcidin in plaque macrophages. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 1865(2): 15853: 1-14
- Luchetti F, Crinelli R, Nasoni MG, et al. (2020) LDL receptors, caveolae and cholesterol in endothelial dysfunction: oxLDLs accomplices or victims? *Br J Pharmacol* 27: 1-12
- Steffen Y, Wiswedel I, Peter D, et al. (2006) Cytotoxicity of myeloperoxidase/nitrite-oxidized low-density lipoprotein toward endothelial cells is due to a high 7beta-hydroxycholesterol to 7-ketocholesterol ratio. *Free Radic Biol Med* 41(7): 1139-50
- Paul A, Lydic TA, Hogan R, et al. (2019) Cholesterol Acceptors Regulate the Lipidome of Macrophage Foam Cells. *Int J Mol Sci* 20(15): 3784:1-17
- Lukyanenko V, Lukyanenko Y (2009) Oxysterols in heart failure. *Future Cardiol* 5(4): 343-354
- Tang HY, Wang CH, Ho HY, et al. (2018) Lipidomics reveals accumulation of the oxidized cholesterol in erythrocytes of heart failure patients. *Redox Biol* 14: 499-508
- Moseti D, Regassa A, Kim WK (2016) Molecular Regulation of Adipogenesis and Potential Anti-Adipogenic Bioactive Molecules. *Int J Mol Sci* 17(1): 124:1-24
- Shimano H, Sato R (2017) SREBP-regulated lipid metabolism: convergent physiology - divergent pathophysiology. *Nat Rev Endocrinol* 13(12): 710-730
- Tie G, Yan J, Khair L, et al. (2017) Hypercholesterolemia Increases Colorectal Cancer Incidence by Reducing Production of NKT and gamma-delta T Cells from Hematopoietic Stem Cells. *Cancer Res* 77(9): 2351-2362

41. Riscal R, Skuli N, Simon MC (2019) Even Cancer Cells Watch Their Cholesterol! *Mol Cell* 76(2): 220-231
42. Engin A (2017) Obesity-associated Breast Cancer: Analysis of risk factors. *Adv Exp Med Biol* 960: 571-606
43. Lofterød T, Mortensen ES, Nalwoga H, et al. (2018) Impact of pre-diagnostic triglycerides and HDL-cholesterol on breast cancer recurrence and survival by breast cancer subtypes. *BMC Cancer* 18(1): 1-11
44. Beckwitt CH, Brufsky A, Oltvai ZN, et al. (2018) Statin drugs to reduce breast cancer recurrence and mortality. *Breast Cancer Res* 20(1): 1-11
45. Hiramitsu S, Ishikawa T, Lee WR, et al. (2018) Estrogen Receptor Beta-Mediated Modulation of Lung Cancer Cell Proliferation by 27-Hydroxycholesterol. *Front Endocrinol (Lausanne)* 23:1-9
46. Paz JL, Levy D, Oliveira BA, et al. (2019) 7-Ketocholesterol Promotes Oxidative Phagocytosis in Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell from Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Cells* 8(5): 1-18
47. Revilla G, Pons MP, Baila-Rueda L, et al. (2019) Cholesterol and 27-hydroxycholesterol promote thyroid carcinoma aggressiveness. *Sci Rep* 9(1):1-13
48. Chen L, Zhang L, Xian G, et al. (2017) 25-Hydroxycholesterol promotes migration and invasion of lung adenocarcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 484(4): 857-863
49. Guo F, Hong W, Yang M, et al. (2018) Upregulation of 24(R/S),25-epoxycholesterol and 27-hydroxycholesterol suppresses the proliferation and migration of gastric cancer cells. *Biophys Res Commun*. 504(4): 892-898
50. Wang F, Stappenbeck F, Parhami F (2019) Inhibition of Hedgehog Signaling in Fibroblasts, Pancreatic, and Lung Tumor Cells by Oxy186, an Oxysterol Analogue with Drug-Like Properties. *Cells* 8(5): 1-17
51. De Bousacc H, Alioui A, Viennois E, et al. (2013) Oxysterol receptors and their therapeutic applications in cancer conditions. *Expert Opin Ther Targets* 17(9): 1029-38
52. Fiorella B 1, Cinzia M, Giuseppe P (2008) The contribution of animal fat oxidation products to colon carcinogenesis, through modulation of TGF-beta1 signalling. *Carcinogenesis* 29(5): 890-4
53. Rossin D, Calfapietra S, Sottero B, et al. (2017) HNE and cholesterol oxidation products in colorectal inflammation and carcinogenesis. *Free Radic Biol Med* 111: 186-195
54. Petty AJ, Yang Y et al. (2017) Tumor-associated macrophages: implications in cancer immunotherapy. *Immunotherapy* 9(3): 289-302
55. Shi SZ, Lee EJ, Lin YJ, et al. (2019) Recruitment of monocytes and epigenetic silencing of intratumoral CYP7B1 primarily contribute to the accumulation of 27-hydroxycholesterol in breast cancer. *Am J Cancer Res* 9(10): 2194-2208
56. Al Dujaily E, Baena J, Das M, et al. (2019) Reduced Protumorigenic Tumor-Associated Macrophages With Statin Use in Premalignant Human Lung Adenocarcinoma. *JNCI Cancer Spectr* 4(2):1-9
57. Dallel S, Tauveron I, Brugnion F, et al. (2018) Liver X Receptors: A Possible Link between Lipid Disorders and Female Infertility. *Int J Mol Sci* 19(8): 1-15
58. Zerbinati C, Caponecchia L, Puca R, et al. (2016) Mass spectrometry profiling of oxysterols in human sperm identifies 25-hydroxycholesterol as a marker of sperm function. *Redox Biol* 11: 111-117
59. Winkler BS, Pecks U, Najjari L, et al. (2017) Maternal 27-hydroxycholesterol concentrations during the course of pregnancy and in pregnancy pathologies. *BMC Pregnancy Childbirth* 17(1): 1-8
60. Usta A, Avci E, Bulbul CB, et al. (2018) The monocyte counts to HDL cholesterol ratio in obese and lean patients with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol* 16(1): 1-8
61. Sharma I, Dhaliwal LK, Saha SC, et al. (2010) Role of 8-iso-prostaglandin F2alpha and 25-hydroxycholesterol in the pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril* 94(1): 63-70
62. Lu E, Dang EV, McDonald JG, et al. (2017) Distinct oxysterol requirements for positioning naive and activated dendritic cells in the spleen. *Sci Immunol* 2(10):1-28
63. Traversari C, Sozzani S, Steffensen KR, et al. (2014) LXR-dependent and -independent effects of oxysterols on immunity and tumor growth. *Eur J Immunol* 44(7): 1896-903
64. Bauman DR, Bitmansour AD, McDonald JG, et al. (2009) 25-Hydroxycholesterol secreted by macrophages in response to Toll-like receptor activation suppresses immunoglobulin A production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106(39): 16764-9
65. Koarai A, Yanagisawa S, Sugiura H, et al. (2012) 25-Hydroxycholesterol enhances cytokine release and Toll-like receptor 3 response in airway epithelial cells. *Respir Res* 13(1): 1-11
66. Madenspacher JH, Morrell ED, Gowdy KM, et al. (2020) Cholesterol 25-hydroxylase promotes efferocytosis and resolution of lung inflammation. *JCI Insight* 5(11): 1-15
67. Kikuchi T, Sugiura H, Koarai A, et al. (2012) Increase of 27-hydroxycholesterol in the airways of patients with COPD: possible role of 27-hydroxycholesterol in tissue fibrosis. *Chest* 142(2): 329-337
68. Cagno V, Civra A, Rossin D, et al. (2017) Inhibition of herpes simplex-1 virus replication by 25-hydroxycholesterol and 27-hydroxycholesterol. *Redox Biol* 12: 522-527
69. Civra A, Colzani M, Cagno V, et al. (2020) Modulation of cell proteome by 25-hydroxycholesterol and 27-hydroxycholesterol: A link between cholesterol metabolism and antiviral defense. *Free Radic Biol Med* 149: 30-36
70. Marcello A, Civra A, Milan Bonotto R, et al. (2020) The cholesterol metabolite 27-hydroxycholesterol inhibits SARS-CoV-2 and is markedly decreased in COVID-19 patients. *Redox Biol* 36: 101682:1-11
71. Masana L, Correig E, Rodríguez-Borjabad C, et al. (2020) Effect of Statin Therapy on SARS-CoV-2 Infection-related. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2: 1-32
72. Abu-Farha M, Thanaraj TA, Qaddoumi MG, et al. (2020) The Role of Lipid Metabolism in COVID-19 Virus Infection and as a Drug Target. *Int J Mol Sci* 21(10): 1-11

From glioblastoma to COVID-19 – role of oxysterols in the human organism

Agnieszka Gonet-Surówka[✉], Patrycja Dynarowicz-Łątka

Faculty of Chemistry, Jagiellonian University in Cracow

[✉]Corresponding author: agnieszka.gonet-surowka@uj.edu.pl

Keywords: oxysterol, glioblastoma, dementia, atherosclerosis, cancer, COVID-19

SUMMARY

Cholesterol is a precursor molecule for vitamin D, bile acids, and steroid hormones. Its oxidized forms, called oxysterols are by-products for synthesis, but also regulate cholesterol's metabolism through different cell receptors. Cholesterol and oxysterols are important cell membrane components. Oxysterols show more biological activity than cholesterol itself, due to their pleiotropic cell effects. Oxysterol, contrary to cholesterol can cross the blood-brain barrier and influence the nervous system. The etiology and pathogenesis of cancer can also be influenced by oxysterols. Elevated levels of oxysterol is often observed in many pathological state: diabetes, atherosclerosis, dementia, or endometriosis. Cholesterol's oxidized forms can regulate immunity by activation or suppression of the immune cell during virus infection and inflammation.

