

# NERAVNOVESJE STEROIDOV IN BOLEZNI PRI ČLOVEKU

- Biokemijske osnove ateroskleroze in nevrodegenerativnih obolenj.
- Bolezni povezane z neravnovesjem žolčnih kislin, vitamina D.
- Bolezni, povezane z neravnovesjem steroidnih hormonov.
- Selektivni modulatorji receptorjev za steroidne hormone.

## Holesterol in bolezni:

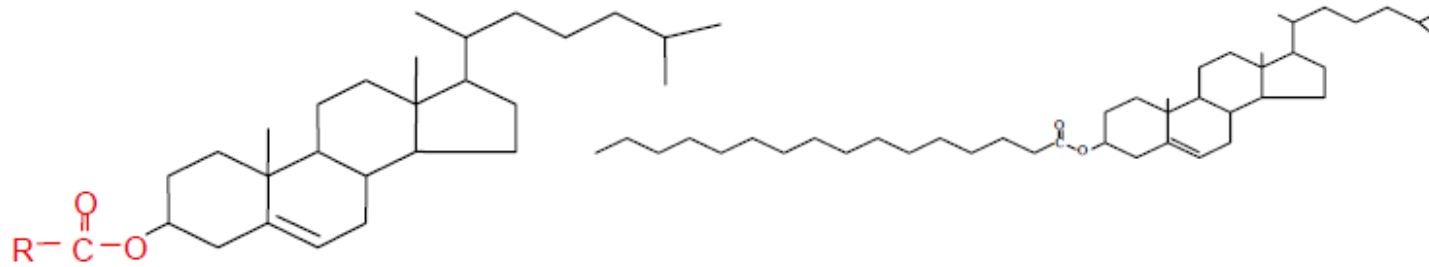
### Višek holesterola:

- Bolezni srca in ožilja
- Alzheimerjeva bolezen

### Pomanjkanje holesterola:

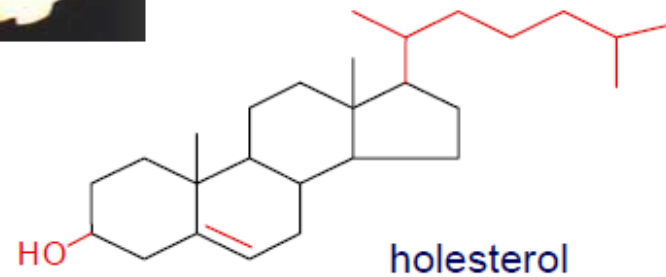
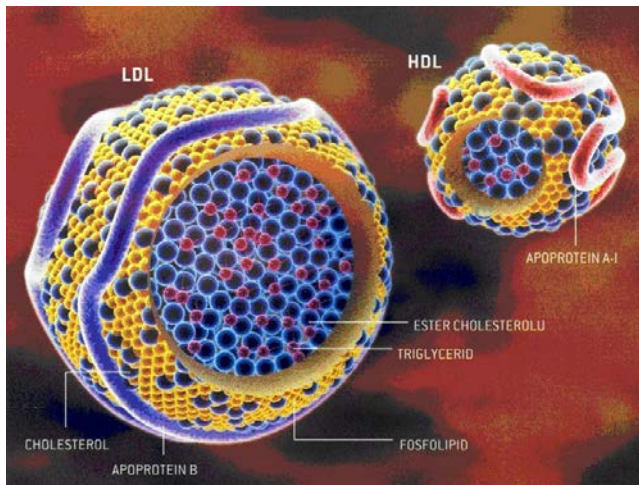
- Embrionalno smrtno!!
- Smith Lemli Opitz sindrom (SLOS)
- Druge redkejše genetske bolezni, ki vodijo do okvare encimov sinteze holesterola

# Ateroskleroza

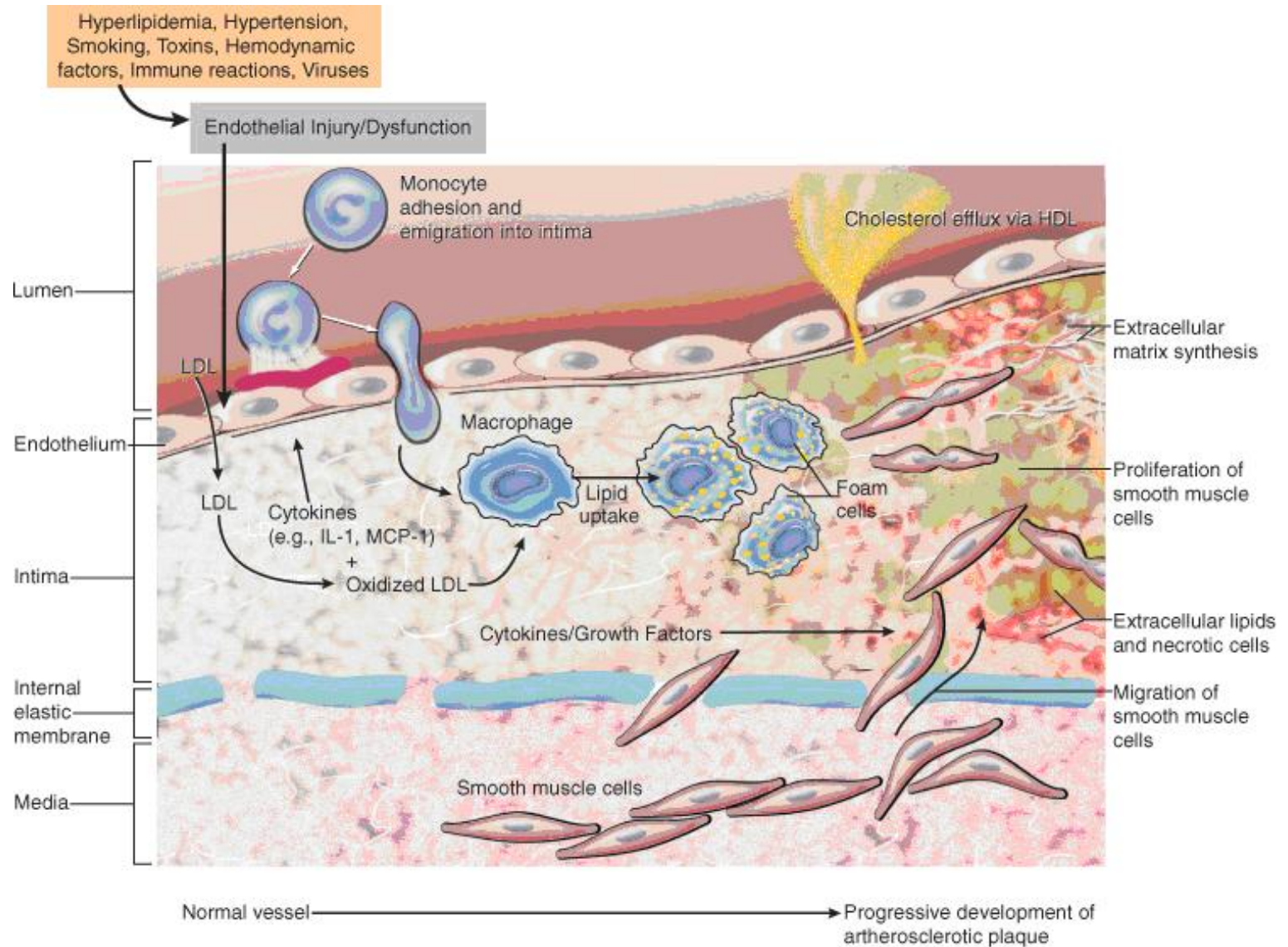


ester holesterola

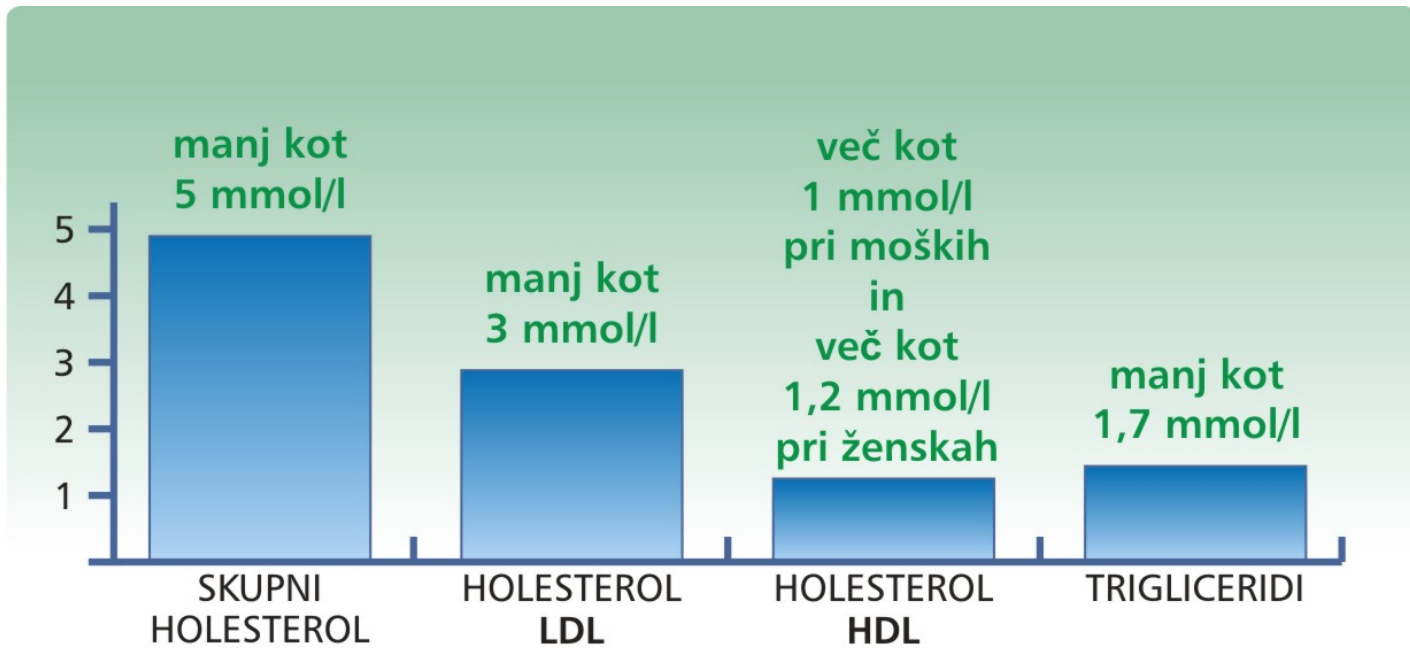
visok LDL  
nizek HDL



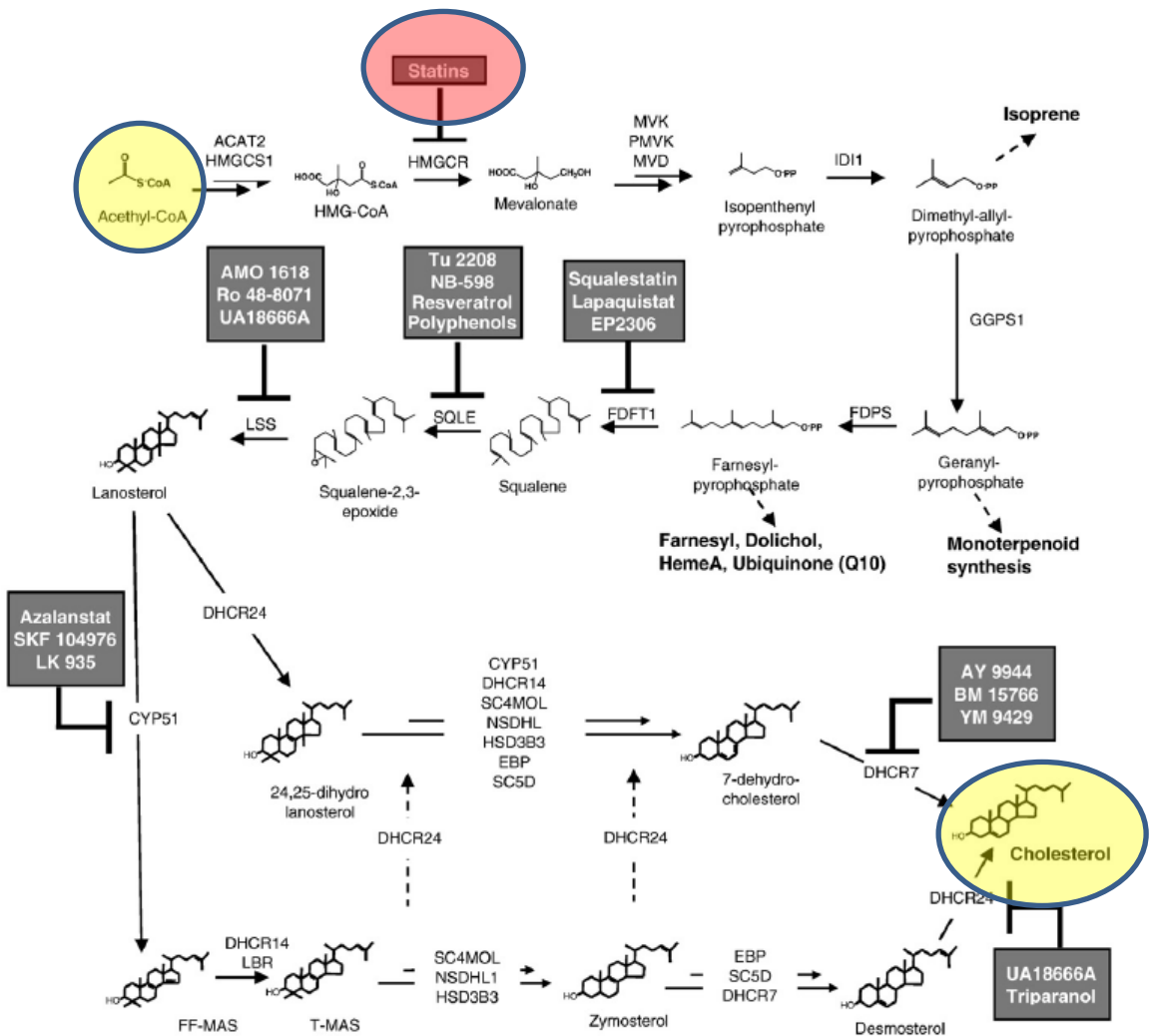
# Eden od modelov nastanka ateroskleroze



## Zaželene vrednosti holesterola v krvi odraslih



## Perspectives of the non-statin hypolipidemic agents

Damjana Rozman<sup>a,\*</sup>, Katalin Monostory<sup>b</sup><sup>a</sup> Center for Functional Genomics and Bio-Chips, Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia<sup>b</sup> Chemical Research Center, Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary**The human primary hepatocyte transcriptome reveals novel insights into atorvastatin and rosuvastatin action**Mateja Hafner<sup>a</sup>, Peter Juvan<sup>a</sup>, Tadeja Rezen<sup>a</sup>, Katalin Monostory<sup>b</sup> and Pascussi Jean-Marc<sup>c,d,e</sup> and Damjana Rozman<sup>a</sup>

Statini so kompetitivni inhibitorji encima HMGCR. So glavna zdravila za zniževanje ravni holesterola.

Statine jemlje preko 10 milijonov ljudi po celem svetu, največ v ZDA.

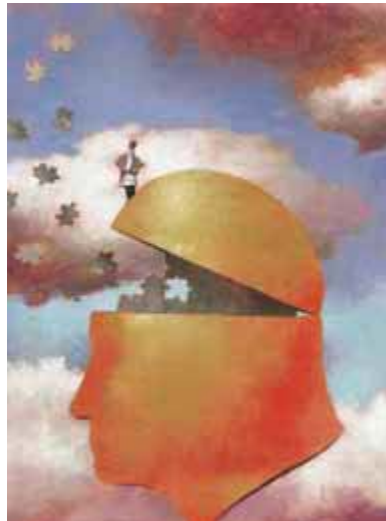
Na tržišču je več vrst statinov, med drugim tudi atorvastatin (Lipitor; Lek- Novartis) in rosuvastatin (Crestor - Krka).

Zadnji izsledki kažejo, da ima dolgotrajno jemanje statinov lahko številne stranske učinke, kot so miopatija, odpornost na insulin in posledično diabetes.

Množično predpisovanje statinov kot preventivnih sredstev je predmet številnih strokovnih razprav, mnenja pa so še vedno deljena.

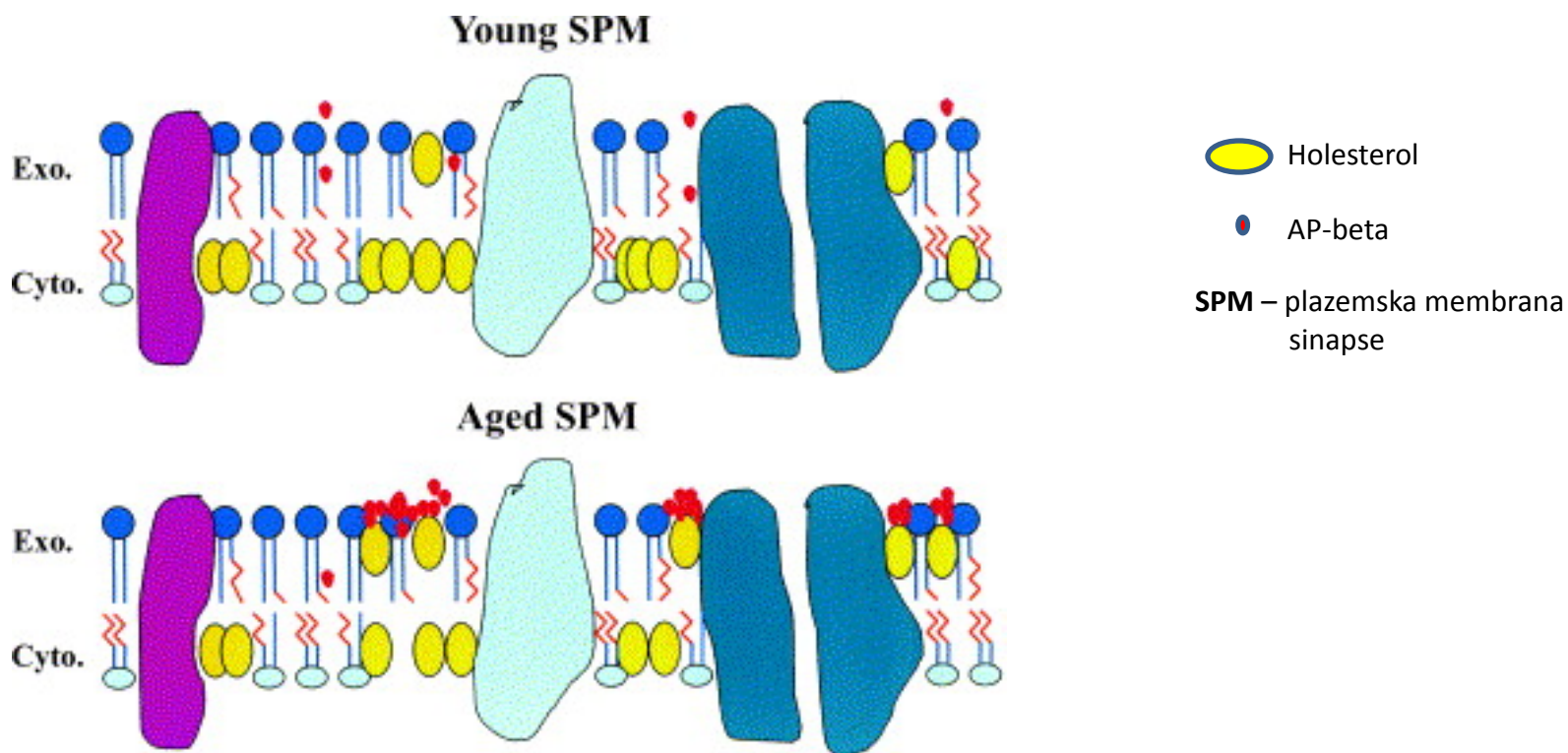
## Holesterol in Alzheimerjeva bolezen

- Povišana raven holesterola poveča tveganje za Alzheimerjevo bolezen (AD). Zato so proučevali učinek statinov kot preventivnih zdravil za AD.
- Študije na skupinah ljudi, ki so jih zdravili s statini, so dale različne rezultate, tako da je težko postaviti trdne zaključke, čeprav je bilo pri bolnikih z blago obliko AD opaženo počasnejše napredovanje bolezni.

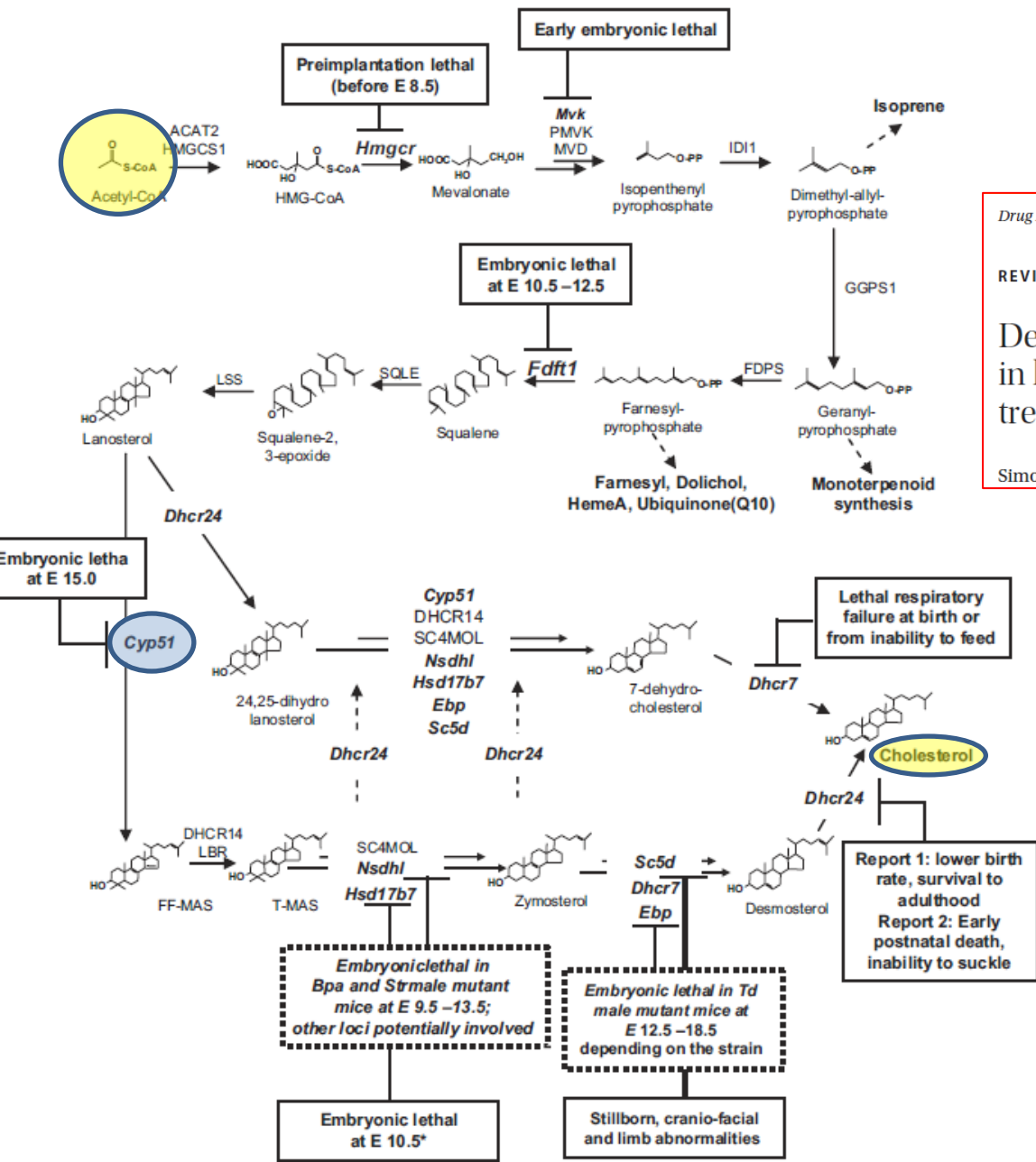


## S staranjem se spreminja asimetrična razporeditev holesterola v membranah živčnih celic

Kopičenje amiloidnih plakov beta je lahko tudi posledica fizikalno-kemijskih interakcij s holesterolom na zunanji strani membrane.



# Holesterol je esencionalen v embrionalnem razvoju



*Drug Metabolism Reviews*, 2011; 43(1): 69-90

info  
healthca

REVIEW ARTICLE

Defects in cholesterol synthesis genes in mouse and in humans: lessons for drug development and safer treatments

Simon Horvat,<sup>1,2</sup> Jim Mcwhir,<sup>1</sup> and Damjana Rozman<sup>3</sup>

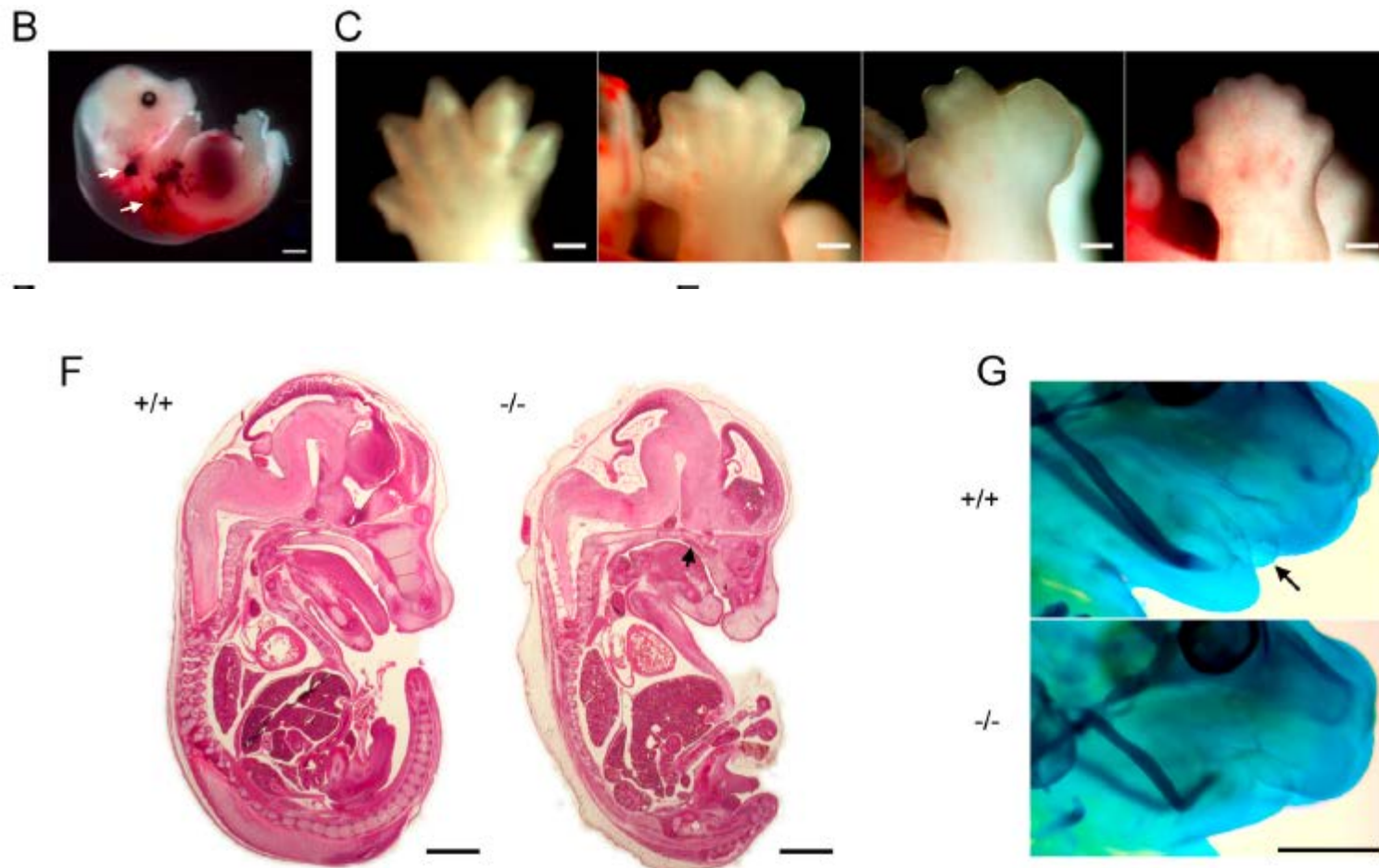
**Statinov se ne sme jemati med nosečnostjo!**



# Mouse Knockout of the Cholesterogenic Cytochrome P450 Lanosterol 14 $\alpha$ -Demethylase (*Cyp51*) Resembles Antley-Bixler Syndrome\*<sup>[5]</sup>

Received for publication, April 20, 2011, and in revised form, June 24, 2011 Published, JBC Papers in Press, June 25, 2011, DOI 10.1074/jbc.M111.253245

Rok Keber<sup>+1</sup>, Helena Motaln<sup>+51</sup>, Kay D. Wagner<sup>¶1</sup>, Nataša Debeljak<sup>++</sup>, Minoo Rassoulzadegan<sup>||\*\*</sup>, Jure Ačimovič<sup>++</sup>, Damjana Rozman<sup>++</sup>, and Simon Horvat<sup>+552</sup>



## Smith\_Lemli Opitz sindrom SLOS nastane zaradi okvare gena DHCR7 iz poznega deja sinteze holesterola

SLOS je kogenitalna motnja sinteze holesterola.

Diagnozo postavijo na podlagi velike količine 7-dehidroholesterola in zmanjšane količine holesterola v krvi.

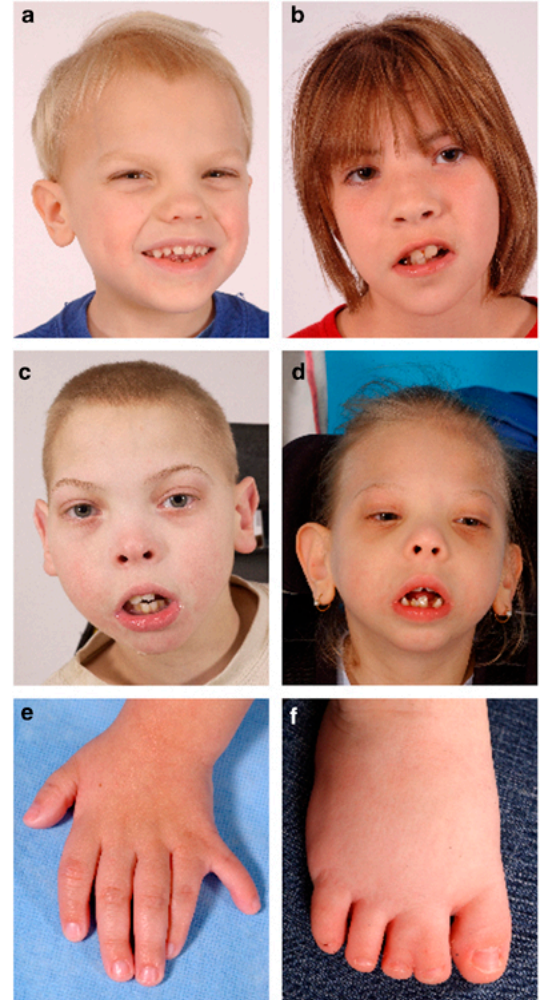
Spekter bolezni je širok, od blagih vedenjskih in učnih problemov, do smrtnega izida.

Najpogostejše značilnosti so psihomotorične motnje, motnje rasti, razcepljena ustnica, polidaktilija oz. sindaktilija, značina oblika obraza.

Je dedna avtosomna recesivna bolezen, ki se pojavi na 10 000 – 70 000 rojstev.

Pogostejša je v zahodni Evropi, manj pogosta v Aziji in Afriki.

Prvič je bila opisana leta 1964, na molekularni ravni (mutacija gena, ki kodira holesterol delta7-reduktazo, DHCR7) pa je bila opredeljena šele leta 1993.



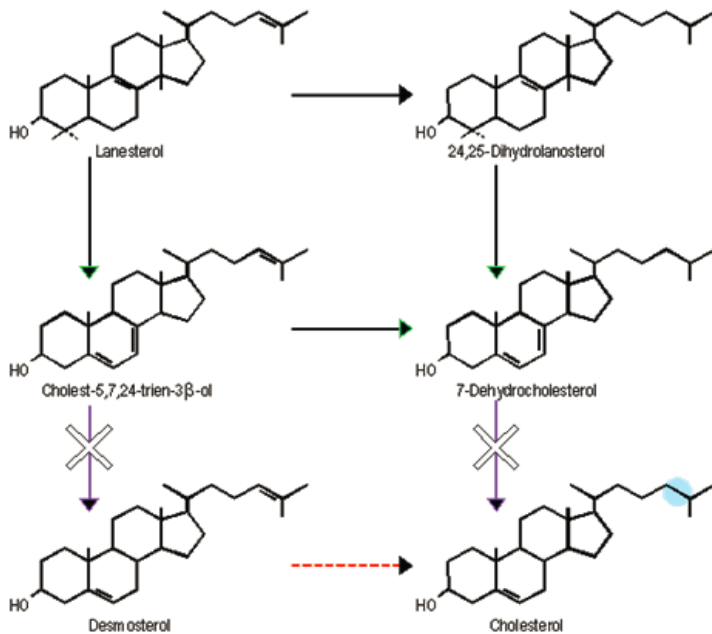
**Smith–Lemli–Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management** *European Journal of Human Genetics* (2008) **16**, 535–541; 2008.

## Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS)



The features demonstrated in this picture include microcephaly, broad nasal bridge, mildly anteverted nares, micrognathia, broad chest, prominent left labium majorum, post-axial hexadactyly of right hand and left foot, and syndactyly involving left 2nd and 3rd toes, and left 5th and 6th toes.

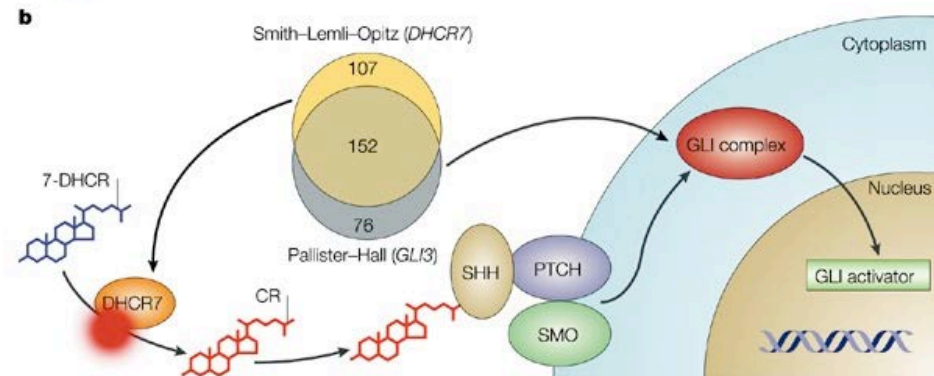
## Mutacija v genu DHCR7 iz poznega dela sinteze holesterola povzroči kopičenje 7-dehidroholesterola in pomanjkanje holesterola



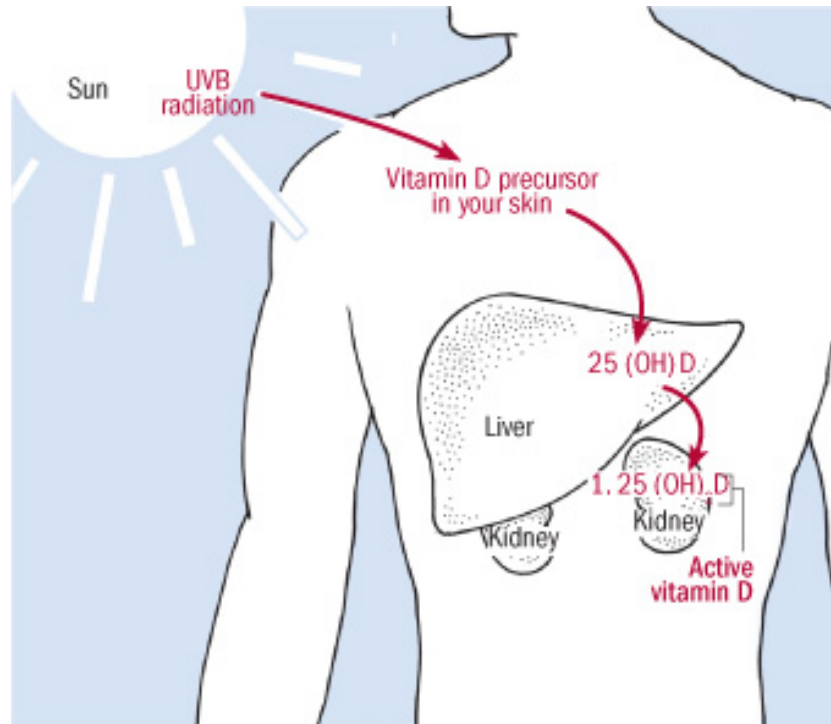
Okvare nastanejo zaradi motenj v signalni poti proteina *sonic hedgehog*, ki za aktivacijo potrebuje holesterol.

**a**

Similarity	Syndrome (Gene)	Similarity Score
1.00	Pallister-Hall syndrome (146510)	1.00
0.381	Smith-Lemli-Opitz syndrome (270400)	0.381
0.354	Opitz G syndrome type II (145410)	0.354
0.351	Mohr syndrome (252100)	0.351
0.349	PIV syndrome (174100)	0.349



**Vitamin D nastaja iz 7-dehidroholesterola v kožnih celicah, v aktivno obliko se pretvori s hidroksilacijami v jetrih in ledvicah**

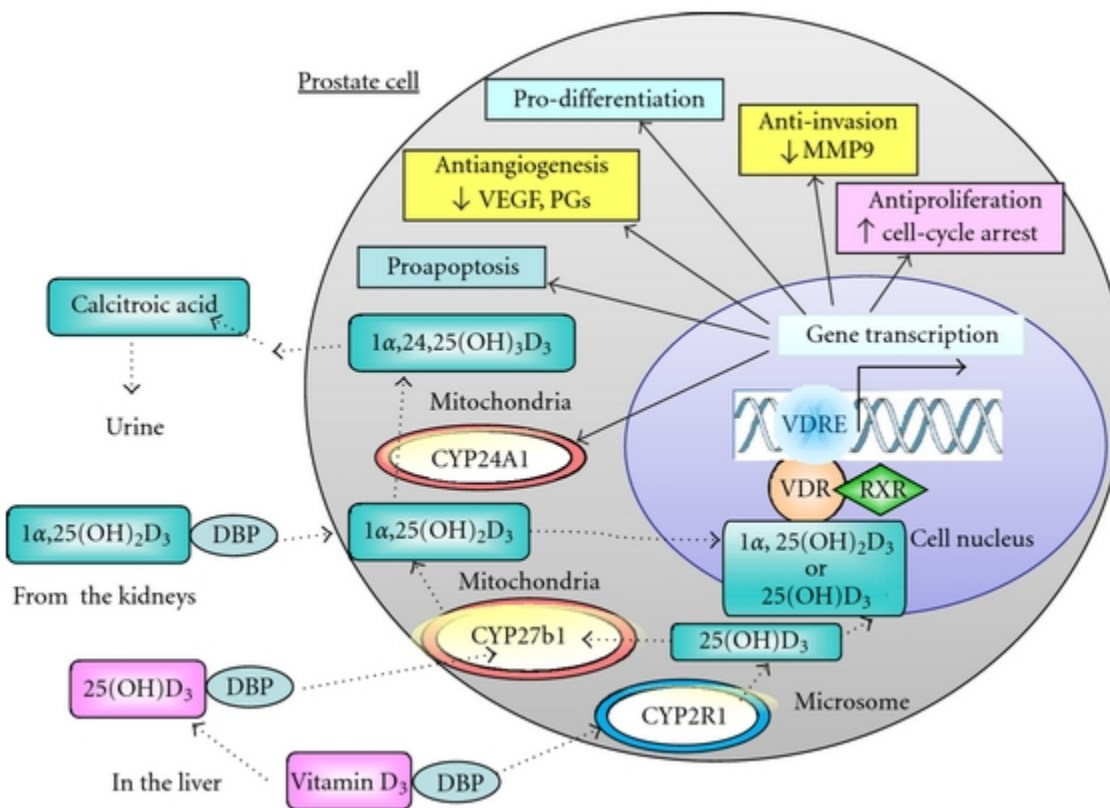


Harvard Health Publications  
HARVARD MEDICAL SCHOOL

*Trusted advice for a healthier life*

Delovanje vitamina D – prvenstveno preko VDR

# Genomsko in ne-genomsko delovanje vitamina D



<http://www.google.com/imgres?q=vitamin+D+receptor+cell+cycle>

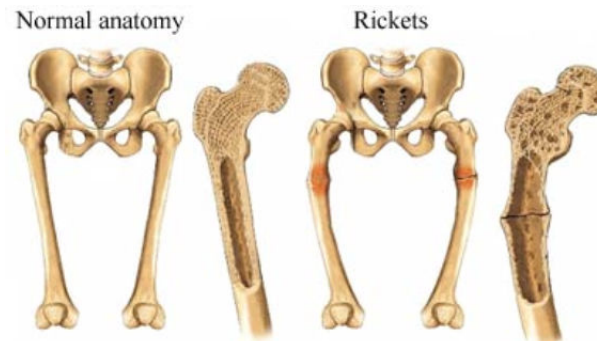
## Genomsko delovanje je dosti bolj raziskano

### Privzem kalcija :

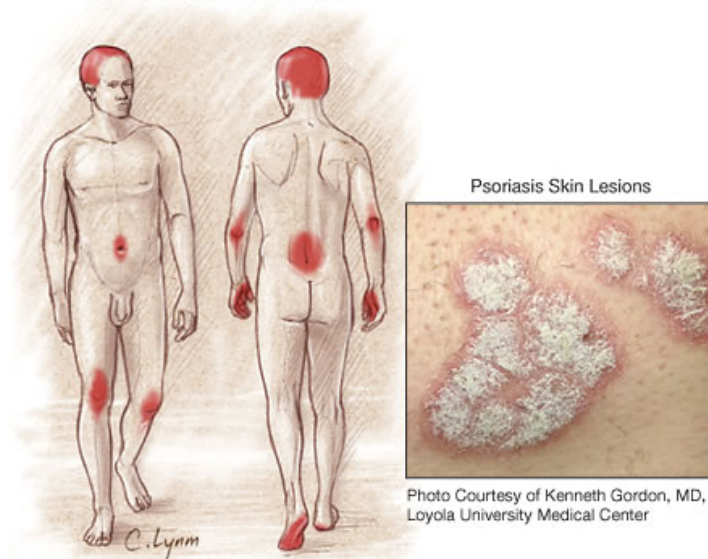
- Vit D preko VDR v jedru sproži prepisovanje genov, ki zapisujejo proteine, udeležene v privzemu kalcija (počasen odgovor)
- Vit D preko VDR na membrani pripomore k odpiranju nekaterih kalcijevih kanalčkov (hiter odgovor, dokazi z agonisti in antagonisti Vit D).

## Vloga vitamina D ter bolezni, povezane s pomanjkanjem

- Aktivna oblika vitamina D je  $1\alpha,25$ -dihidroksi vitamin  $D_3$  ( $1\alpha,25(OH)_2D_3$ ), centralna endokrini molekula, ki vpliva na privzem kalcija.
- Vit D ima pomembno vlogo tudi v imunskem odzivu ter pri uravnavanju celične rasti in diferenciacije
- **BOLEZNI OB POMANJKANJU:**
- Rahitis in osteomalacija (ob pomanjkanju absorbiramo le do 15% kalcija normalno 30 – 40%)
- Povečana smrtnost starejših (predvsem žensk)
- Sovpada s pojavnostjo multiple skleroze (manj MS v toplih, sončnih krajih)
- Povezava s kardiovaskularnimi obolenji ni jasna.
- Sovpada z nekaterimi vrstami raka, a podatki niso zanesljivi.

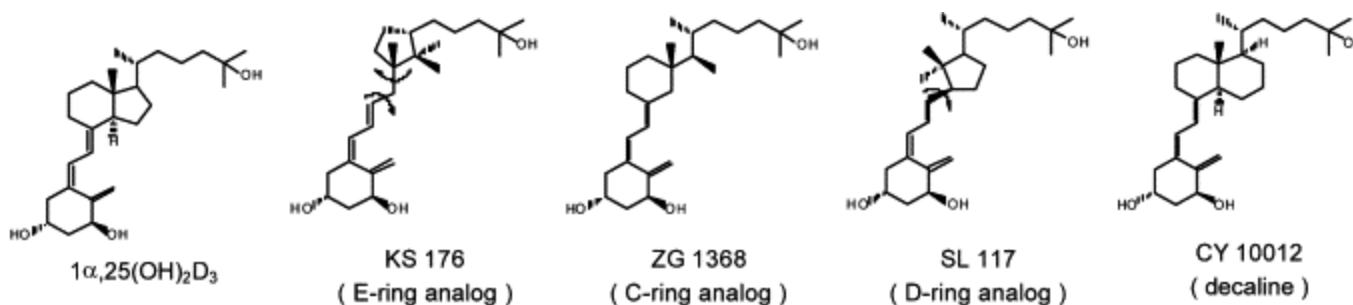


Common Locations of Psoriasis



## Vitamin D in derivati v terapiji

- Analogi vitamina D kot terapevtska sredstva pri luskavici, benignem raku prostate, avtoimunskih boleznih, boleznih kosti, etc.
- Stranski učinek je hiperkalcemija.
- Zato razvijajo nesteroidne modulatorje VDR, ki ne bi imeli učinka na privzem kalcija.



VDR (%)	100	10	60	80	90
HL 60 (%)	100	20	1000	85	1000
MCF-7 (%)	100	30	6000	85	2250
Keratinocytes (%)	100	10	6000	90	
Ca <sup>2+</sup> in serum (%)	100	<0.1	50	0.3	200



# Vitamin D in luskavica (psoriza)

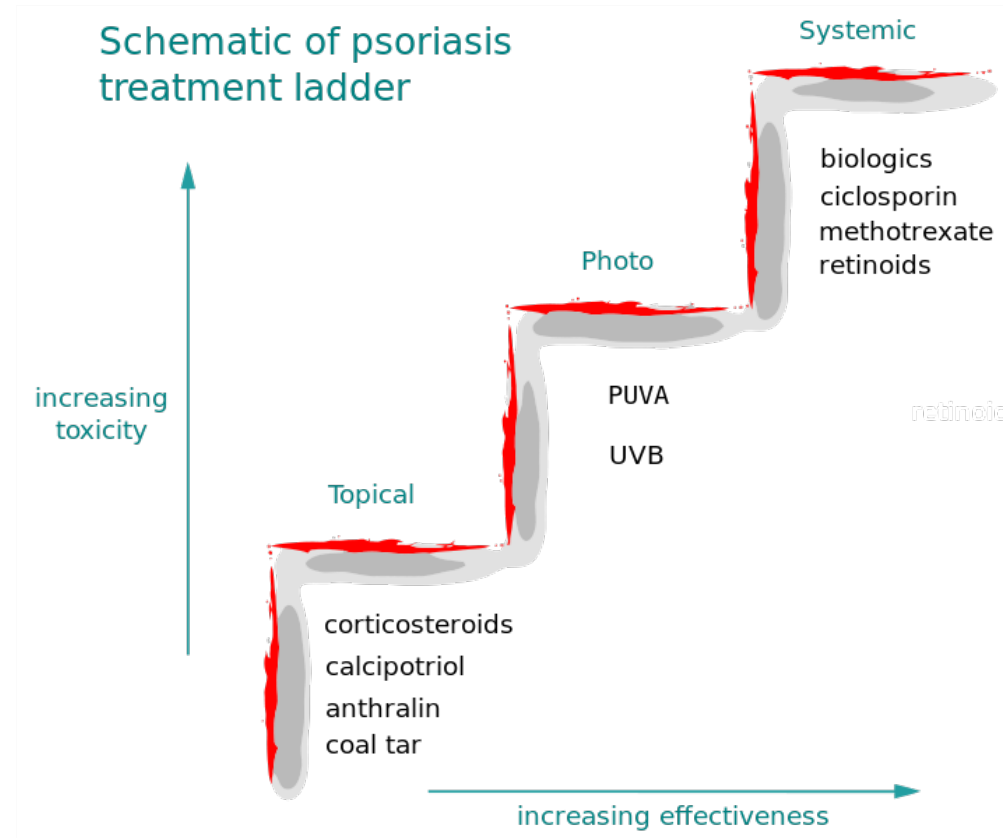
Luskavica je kronično vnetno obolenje, ki prizadene do 5% populacije vseh starosti.

Na okončinah se pojavijo plaki kože, ki se lušči.

Bolezen je kronična.

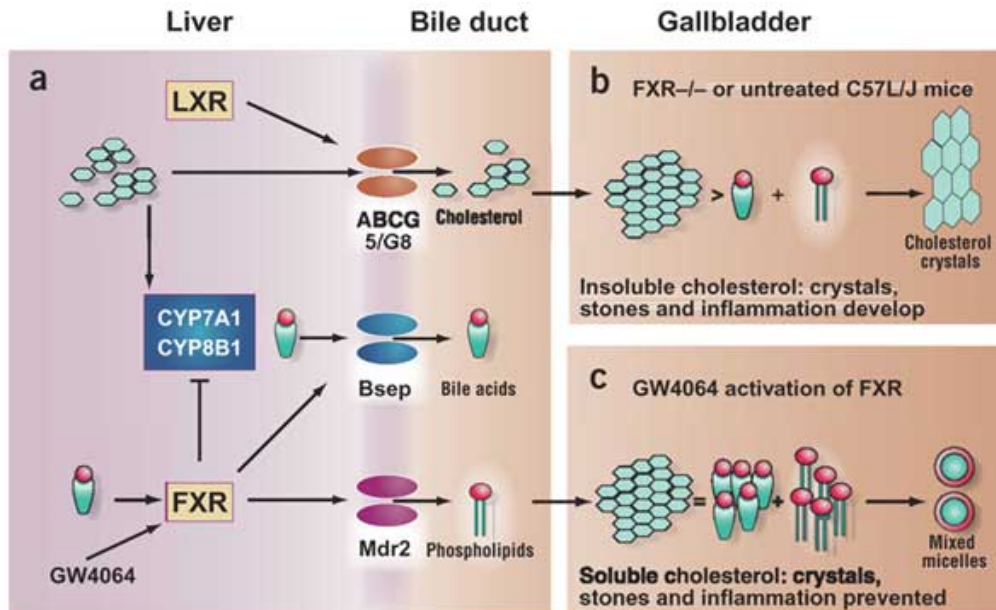
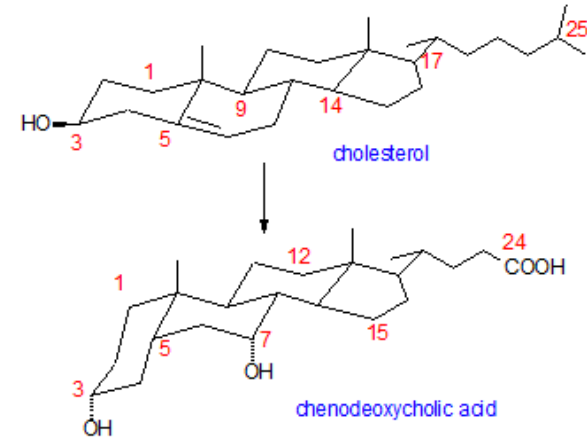
Derivati vitamina D in obsevanje spadajo med bolj varne načine zdravljenja.

Zdravimo lahko le simptome, vzrok je avtoimune narave.



# Žolčne kisline – biološka vloga

- Primarne, sekundarne, konjugirane;
- Fiziološko pomembne pri absorpciji lipidov, vitaminov in zdravil.
- Odstranijo preko 50% odvečnega holesterola.
- So ligandi jedrnih receptorjev FXR (BAR) in PXR.
- PXR je receptor litoholne kisline, ki uravnava presnovo žolčnih kislin (samouravnavanje)
- FXR in PXR sodelujeta pri uravnavanju izločanja žolčnih kislin prek žolča in urina.
- Agonisti PXR in FXR so uporabni pri zdravljenju holestatske bolezni jeter in žolčnih kamnov.



## Bolezni, povezane s presnovo žolčnih kislin

- Žolčni kamni
- Holestaza
- Nealkoholna bolezen jeter
- Etc.

Prirojene bolezni zaradi genskih napak:

- Holestatska bolezen jeter (smrtno nevarna pri dojenčkih)
- Nevrološka bolezen (spastična parapareza, odrasla doba)
- cerberotendinous xanthomatosis, CTX napaka v CYP27A1
- Motnje v biogenezi peroksisomov,
- Etc.

Zdravljenje- dodajanje žolčnih kislin.



[http://www.hopkins-gi.org/GDL\\_Disease.](http://www.hopkins-gi.org/GDL_Disease.)



G. Lorbek, D. Rozman et al., neobjavljeno

## Cerberotendinous xanthomatosis, CTX

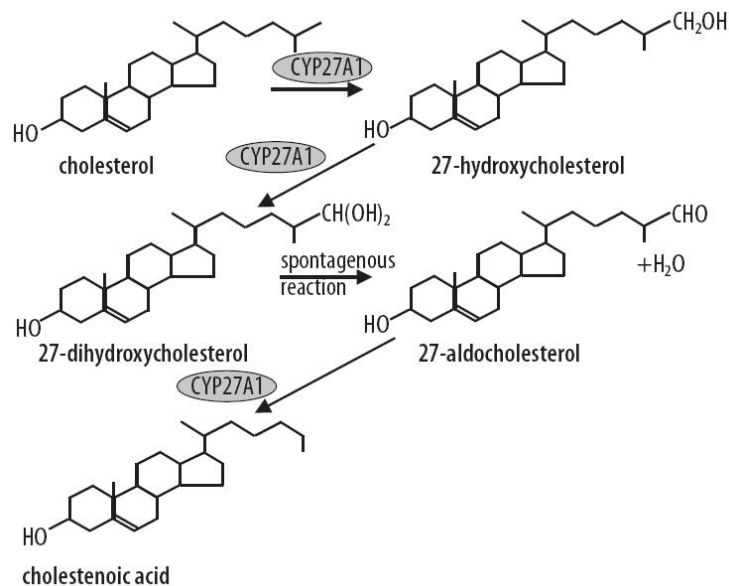


Napaka v genu CYP27A1, ki kodira holesterol 27-hidroksilazo.

Ker ni sinteze žolčnih kislin, preko katerih se odstranjuje holesterol, pride do napačnega shranjevanja lipidov, kar prizadene mnoge organe telesa.

Xanthomatosis pomeni tvorbo rumenih vozličev (xanthomas).

Cerebrotendinous pomeni, da se ti vozliči nalagajo pretežno v možganih in v vezivnem tkivu, ki pritrja mišice na kosti.



# Steroidni hormoni – biološke vloge, povezava z boleznimi in terapevtska uporaba

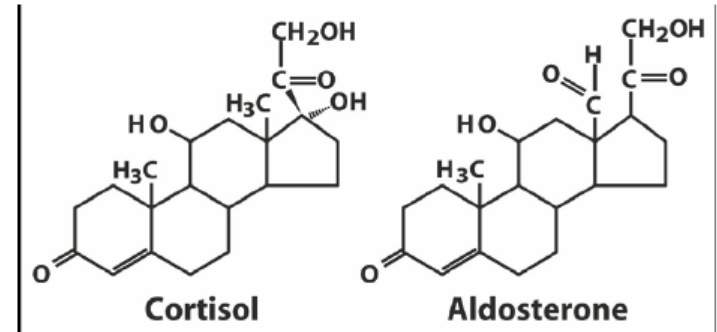
## **kortikosteroidi** - hormoni nadledvične žleze

(sinteza poteka v skorji nadledvične žleze)

- glukokortikoidi C21 (kortizol, kortizon)
- mineralokortikoidi C21 (aldosteron)

## spolni hormoni

- androgeni C19 - sinteza v testisih (testosteron, androstendion)
- estrogeni C18 - sinteza v ovarijih in placenti (estradiol, estron)
- gestageni C21 - corpus luteum (progesteron)



# Kortizol – biološka vloga in uporaba v medicini

- *Kortizol in stres*
- vsaka oblika stresa povzroči izločanje ACTH, to pa izločanje kortizola
- stresne situacije : travma, infekcija, huda vročina ali mraz, kirurški posegi
- *Protivnetno delovanje kortizola*
- v celicah stabilizira lizosomne membrane
- ↓ permeabilnost kapilar, zaradi česar se zmanjša izguba plazme v okolico
- ↓ migracijo levkocitov v vnetno okolico in fagocitozo uničenih celic - verjetno posledica blokade prostaglandinov in levkotrienov
- ↓ število levkocitov
- ↓ telesno temperaturo - ↓ izločanje IL1 iz levkocitov.



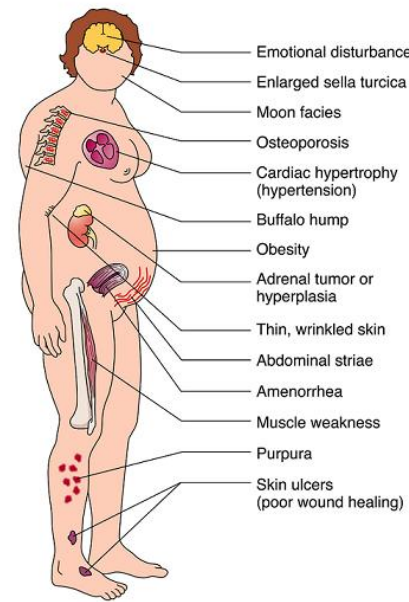
**Če se je vnetje že razvilo, dajanje kortizola lahko zmanjša stopnjo vnetja**

- ta učinek uporabljamo pri zdravljenju nekaterih vnetnih bolezni: revmatoidni artritis, akutni glomerulonefritis
- Zaradi znižanja eozinofilcev in limfocitov v krvi, se **zmanjša obrambna sposobnost** telesa in lahko vderejo v telo razni patogeni s posledičnimi hudimi vnetji ( npr. TBC)



# CUSHINGOV SINDROM (CS)

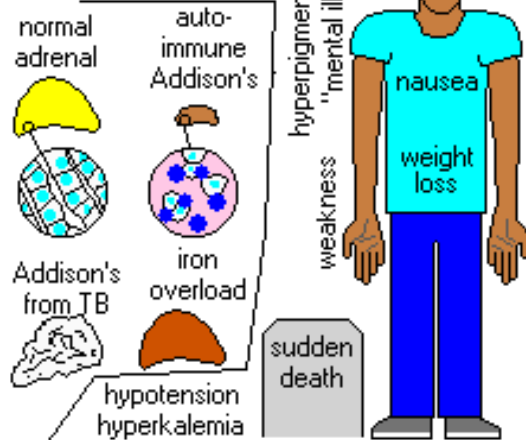
- CS ali hiperkortisolizm je endokrini motnja in jo povzroča prekomerna raven kortikoidnega hormona kortizola
- Lahko jo sproži tudi zdravljenje drugih bolezni s kortikosteroidi
- Sorazmerno redka in prizadene navadno odrasle stare od 20-50



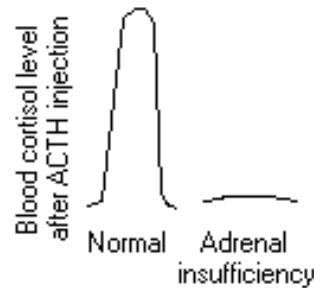
# Motnje v količini kortikosteroidnih hormonov

# Addison's Disease

Easy to diagnose and treat -- if you think of it.



## ACTH stimulation test



Repeat: Improvement suggests pituitary disease ("secondary Addison's"); no improvement indicates primary adrenal disease.

# ADDISONOVA BOLEZEN (AB)

- Hipo-kortikoizem
- Redka endokrini ali hormonska motnja (1 do 2/ 100 000 ljudi)
- Prizadene lahko ljudi vseh starosti, moške in ženske

## SIMPTOMI:

- Izguba teže,
- mišična oslabelost,
- utrujenost

## ■ Sekundarna adrenalna insuficienca

- Je bolj pogosta kot primarna
- Povzroči jo pomanjkanje ACTH
- Tako se produkcija kortizola zmanjša, ne pa produkcija aldosterona
  
- Lahko se pojavi pri ljudeh, ki so prejeli glukokortikoidne hormone dalj časa in nenadoma prenehali jesti zdravila
  
- Drug razlog je tudi kirurško odstranjen benigni, ACTH izdelovalen tumor hipofize (CS) in tako je vir ACTH odstranjen
  
- Manj pogosto se pojavi, če se hipofiza zmanjša ali preneha proizvajati ACTH
  
- To je lahko posledica: tumor, premalo prekrvavljena hipofiza kirurške odstranitve dela hipofize



# Kongenitalna adrenalna hiperplazija

Okvara v 21-steroidni hidroksilazi CYP21

