

Fitosterole do niedawna kojarzone były głównie z hipolipemicznym mechanizmem działania, jakkolwiek sugeruje się, że wysoka zawartość fitosteroli w diecie może również redukować częstość występowania wielu nowotworów. Spośród fitosteroli najczęściej w przyrodzie występują β -sitosterol, kampesterol i stigmasterol. Ich strukturalne podobieństwo do cholesterolu skutkuje również podobieństwem losów tych związków w ustroju. Niemniej jednak fitosterole słabiej niż cholesterol wchłaniają się z przewodu pokarmowego. Efekt biologiczny podawania fitosteroli jest różnorodny i zależy od wielu czynników. Wykazują one działanie antyaterogenne poprzez zmniejszanie stężenia cholesterolu we krwi, działają przeciwzapalnie i przeciwalergiczenie. Odmienne działają oksypochodne fitosteroli, wykazując właściwości cytotoksyczne, mutagenne i kancerogenne. Fitosterole i ich utlenione pochodne mogą wywierać korzystny dla organizmu wpływ na komórki nowotworowe, hamując ich proliferację, przerzutowanie czy też indukując apoptozę lub mobilizując układ immunologiczny. Mogą one również hamować aktywność glikoproteiny P odpowiedzialnej za zjawisko oporności wielolekowej. Jak jednak wykazano, niektóre fitosterole i oksyfitosterole mogą również wykazywać działanie cytotoksyczne na komórki prawidłowe.

Słowa kluczowe: fitosterole, nowotwory, oporność wielolekowa, chemioterapia.

Molekularne podstawy komplementacji diety fitosterolami w aspekcie zachorowalności i leczenia raka

Molecular basis of phytosterols diet complementation in the context of cancer morbidity and treatment

Anna Półrolniczak, Błażej Rubiś, Maria Rybczyńska

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Wstęp

Fitosterole zawarte w znacznych ilościach w roślinach strączkowych, oleistych, sezamie, pestkach słonecznika i dyni do niedawna kojarzone były głównie z hipolipemicznym mechanizmem działania oraz terapią wspomagającą w hipercholesterolemii. Tymczasem wykazano znaczne różnice w częstości występowania nowotworów między wegetarianami i populacją azjatycką [1, 2] a populacjami zachodnimi [3–5]. Jako główną przyczynę tego zjawiska zidentyfikowano różnice oraz ilość spożywanych steroli [3–5]. Jak wynika z badań epidemiologicznych, wysoka zawartość fitosteroli w diecie może redukować częstość występowania wielu nowotworów – głównie jelita, prostaty oraz piersi [6, 7]. Uwagę badaczy zwróciła także potencjalna zdolność steroli roślinnych do regulacji zjawiska oporności wielolekowej (ang. *multidrug resistance* – MDR) [8–10], gdyż jako związki pochodzenia naturalnego, fitosterole mogłyby stanowić atrakcyjną alternatywę dla poznanych dotychczas modulatorów MDR.

Budowa fitosteroli

Fitosterole są II-rzędowymi alkoholami sterydowymi, których budowa oparta jest na czteropierścieniowym rdzeniu steranu. Grupa hydroksylowa znajduje się w pozycji 3 w konfiguracji β , natomiast łańcuch boczny w pozycji 17 [11, 12]. Nazwą fitosterole określa się zarówno sterole, jak i stanole (nasycone formy steroli) oraz estry tych związków [13]. Fitosterole, podobnie jak cholesterol, są związkami lipofilnymi [13]. W komórkach roślinnych wchodzi one w skład błon komórkowych, nadając im większą sztywność [5, 14].

Spośród ponad 40 zidentyfikowanych fitosteroli, różniących się pod względem budowy łańcucha bocznego, najczęściej w przyrodzie występują β -sitosterol, kampesterol i stigmasterol [13, 15].

Metabolizm fitosteroli

Podobieństwo strukturalne fitosteroli i cholesterolu skutkuje również podobieństwem losów tych związków w ustroju. Niemniej jednak fitosterole wchłaniają się z przewodu pokarmowego w znacznie mniejszym stopniu niż cholesterol [14]. Proces ten jest wysoce selektywny, w związku z czym obserwuje się różnice w ilości wchłanianych związków. Najlepiej wchłaniany jest kampesterol (10–15%), najslabiej natomiast stigmasterol (1%) [16]. W rezultacie stężenie fitosteroli we krwi mieści się w granicach 0,1–0,14% stężenia cholesterolu [14]. Sterole roślinne, podobnie jak cholesterol, są następnie wbudowywane w micelle w jelicie cienkim. Co więcej, ze względu na to, że fitosterole są bardziej hydrofobowe, łatwiej wbudowują się w micelle i mogą wypierać z nich cholesterol [7, 17]. Mechanizm transportu steroli z miceli

Phytosterols used to be associated mainly with a hypolipemic mechanism of action. However, it is suggested that a high phytosterol content in the diet can also reduce the frequency of numerous cancers. The most common environmental phytosterols are β -sitosterol, campesterol and stigmasterol. Their structural similarity to cholesterol also results in similar metabolic fates of those compounds in humans, but phytosterols are absorbed much less efficiently from the digestive system. The biological effect of phytosterols administration is diverse and depends on many factors. They can show anti-atherogenic activity due to cholesterol level decrease in blood, but also anti-inflammatory and anti-allergic properties. Phytosterol oxy-derivatives show different action revealing cytotoxic, mutagenic and cancerogenic properties. Phytosterols and their oxy-derivatives may have a positive influence on the human body, causing cancer cell proliferation and metastasis inhibition or inducing their apoptosis and activating the immunological system. They can also inhibit glycoprotein-P activity, which is responsible for the multidrug resistance phenomenon. However, it was also revealed that some phytosterols and oxy-phytosterols can show cytotoxic properties in normal human cells.

Key words: phytosterols, cancer, multidrug resistance, chemotherapy.

do enterocytów pozostaje przedmiotem spekulacji. Wiadomo, że micelle nie są absorbowane w formie natywnej, a jedynie „oddają” tłuszcze i sterole, które przechodzą przez rąbek szczoteczki do enterocytów prawdopodobnie na drodze transportu biernego z wykorzystaniem białek błonowych [2]. W enterocycie fitosterole mogą przechodzić do retikulum endoplazmatycznego, gdzie ulegają estryfikacji przy udziale ACAT2 (acylotransferaza acylokoenzym A-cholesterol 2). Proces ten zachodzi jednak z minimalną wydajnością (ok. 60 razy mniejszą od estryfikacji cholesterolu) [14]. Zestryfikowane sterole wbudowywane są w chylomikrony, a te wydzielane są do limfy i trafiają do krążenia ogólnego [16, 18]. W formie wolnej natomiast sterole wydzielane są z powrotem do światła jelita na drodze transportu aktywnego przy udziale białek transportowych ABCG5/ABCG8 z nadrodziny transporterów ABC [17, 19]. Innym białkiem uważanym za potencjalnego regulatora wchłaniania steroli jest ABCA1 [20]. Jest ono białkiem transportowym zaangażowanym w transport steroli z komórki, a występuje m.in. w enterocytach. Jednak wyniki badań nad rolą tego białka pozostają niejednoznaczne [20]. Fitosterole, które dostają się do krwiobiegu, są niezwłocznie usuwane w wątrobie do żółci i wydalane w postaci niezmienionej, również za pośrednictwem białek ABCG5/ABCG8 [17]. Z kolei niewchłonięte sterole roślinne mogą podlegać działaniu enzymów mikroflory jelitowej z utworzeniem koprostanolu i koprostanonu [21].

Działanie fitosteroli na organizm człowieka

Efekt biologiczny podawania fitosteroli jest różnorodny i zależy od wielu czynników egzogennych oraz endogennych.

Zdolność fitosteroli do zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi znana jest już od lat 50. [22]. Fitosterole ograniczają wchłanianie cholesterolu w jelicie, wbudowując się konkurencyjnie w micelle oraz zwiększając jego wydalanie z enterocytów do światła jelita za pośrednictwem białek ABC, a także hamują wbudowywanie cholesterolu w chylomikrony poprzez redukcję stopnia jego estryfikacji [2, 7]. W szeregu przeprowadzonych badań wykazano wpływ suplementacji diety fitosterolami na wzrost ekspresji ABCA1, a tym samym zmniejszone wchłanianie cholesterolu [20]. Sterole roślinne zwiększają także jego biosyntezę w organizmie, zwiększając jednocześnie biosyntezę receptorów dla LDL, a tym samym absorpcję LDL oraz IDL, przyczyniając się w rezultacie do zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi [2]. Jak udowodniono, sterole roślinne zmniejszają stężenie cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL, nie powodując przy tym spadku frakcji HDL [23–26]. Antyaterogenne działanie β -sitosterolu wiąże się również ze zmniejszonym uwalnianiem prostaglandyn PGE2 i PGI2 przez makrofagi [27], wzrostem aktywności peroksydazy glutationowej, a przez to zmniejszoną oksydacją LDL [21], zmniejszoną proliferacją miocytów śródbłonna naczyń krwionośnych [2, 28] oraz wzrostem uwalniania prostacyklin o działaniu wazodylatacyjnym. Odmiennie działają wykazując oksypochodne fitosteroli. Powstają one w wyniku utleniania podczas ogrzewania czy też pod wpływem powietrza, światła, metali, a także endogennie na drodze biotransformacji po spożyciu steroli.

Oksyfitosterole wykazują właściwości cytotoksyczne, mutagenne, kancerogenne i aterogenne, a niekiedy zaburzają funkcjonowanie błon biologicznych i hamują biosyntezę cholesterolu [1, 29]. Oksysterole wykazują zdolność znacznie szybszego przechodzenia przez błony komórkowe i łączenia się z lipoproteinami niż ich nieutlenione formy [20]. Poza tym są one czynnikiem uruchamiającym oksydacyjne uszkodzenia układu naczyniowego poprzez generowanie wolnych rodników i peroksydację lipidów [30].

Fitosterole w nowotworach

Jak się postuluje, wielokierunkowy efekt wpływu fitosteroli na komórki wydaje się obejmować także działanie przeciwnowotworowe [5, 31–34]. Fitosterole mogą modulować funkcje immunologiczne organizmu, ponieważ, jak zaobserwowano, mieszanina β -sitosterolu z glukozydem, powodowała

stymulację proliferacji limfocytów T [5], a także wpływała na produkcję cytokin, zmieniając poziom odczuwania bólu [35]. Wykazano również, że fitosterole hamują aktywację dopełniacza na drodze klasycznej, nie wpływając jednocześnie na jego alternatywną drogę aktywacji [36]. Co więcej, w sposób zależny od dawki hamują sekrecję IL-6 i TNF- α [37]. Badano ponadto wpływ fitosteroli na wybuch tlenowy i zaobserwowano, że hamują one produkcję wolnych rodników [36]. Wykazano także, że β -sitosterol powodował istotne zahamowanie wzrostu komórek raka piersi linii MCF-7 i MDA-MB-231 [27, 38]. Z drugiej jednak strony związek ten podobnie jak jego utlenione pochodne obniżały także żywotność komórek prawidłowych linii HAAE-2 [39], co jest o tyle interesujące, że dotychczas wykazywano cytotoksyczne działanie fitosteroli jedynie na komórki nowotworowe. Zaobserwowano także, iż β -sitosterol jest słabym agonistą receptorów estrogenowych, w związku z czym może oddziaływać na komórki w sposób związany z funkcjonowaniem tych receptorów [38]. Jak dowodzą badania, sterole roślinne wywierają wpływ nie tylko na komórki zdrowe, ale także na komórki nowotworowe, zarówno poprzez wywołanie apoptozy i zahamowanie proliferacji komórek [1, 27, 40], jak i zahamowanie powstawania przerzutów, oraz indukcję różnicowania komórek [27]. Wykazano, że β -sitosterol hamuje wzrost i potencjalną przerzutowość komórek raka piersi MDA-MB-231. Ponadto redukuje on adhezję komórek do kolagenu I i IV, fibronektyny i laniny poprzez zmianę ekspresji integryn w komórkach nowotworowych [28, 41]. Jak wiadomo, część fitosteroli zostaje wbudowana w strukturę błon komórkowych i śródbłonek [2, 26]. Wchodząc w skład błony komórkowej, fitosterole obniżają jej płynność, co z kolei może wpływać na jej funkcjonowanie m.in. poprzez podwyższenie aktywności desaturaz wątrobowych redukujących kwasy tłuszczowe w wątrobie [5], hamowanie 5 β -reduktazy i aromatazy sterczowej (enzymów błonowych odpowiedzialnych za metabolizm testosteronu i wpływających na rozwój nowotworów i łagodnej hiperplazji gruczołu krokowego) [2, 42] czy wpływ na funkcje białek błonowych. Wbudowanie β -sitosterolu w struktury błon komórkowych powoduje ponadto modyfikację zawartości sfingomieliny, której stężenie może ulec zmniejszeniu nawet o 50%, oraz fosfatydylocholino, której ilość z kolei zwiększa się nawet o ok. 8%. Zmiany te wpływają na szlak sfingomieliny, powodując wzrost produkcji ceramidu, co wykazano w badaniach przeprowadzonych na liniach komórkowych HT29, LNCaP, CaCo2 [4, 10]. Wzrost zawartości ceramidu może w konsekwencji regulować proces wzrostu komórki, odpowiedź komórkową na stres oraz indukować apoptozę [4, 10, 43, 44].

Obecnie uważa się, iż jednym z istotnych czynników wpływających na powstawanie i rozwój nowotworów jest obniżenie zdolności komórki do prawidłowego przeprowadzenia apoptozy. Może to prowadzić do zwiększenia potencjału proliferacyjnego komórek, utrwalenia już zaistniałych mutacji i przekazania ich następnemu pokoleniu komórek potomnych. W efekcie może dochodzić do wystąpienia zakłóceń przebiegu cyklu komórkowego i pojawienia się oporności komórek na działanie cytostatyków [45]. W związku z tym, potencjalna możliwość regulowania procesów proliferacji i apoptozy – wyznaczników skuteczno-

ści terapii przeciwnowotworowej – stała się obiektem intensywnych badań [46].

Wśród wielu badanych związków mających potencjalnie regulować proces apoptozy znalazły się również fitosterole. Sugeruje się bowiem, że niektóre z tych związków mogą indukować proces apoptozy [4, 5, 27, 32, 47]. Indukcja apoptozy przez fitosterole, głównie β -sitosterol, została zaobserwowana w wielu badaniach m.in. na komórkach linii HT116, MDA-MB-231, LNCaP [4, 5, 27, 32, 47], PC-3 [34], MCA-102 [33]. Wykazano, że fitosterole indukują apoptozę w komórkach raka piersi na dwóch drogach (zewnętrznej i wewnętrznej) poprzez aktywację kaspazy 8 i 9 [1, 4, 27, 47]. Jednakże w przebiegu innych badań nie obserwowano istotnego wpływu β -sitosterolu na proliferację komórek linii MCF-7 i MCF-7/ADR [48]. Brak obserwowanego wpływu na komórki MCF-7 może być wynikiem specyficznego działania β -sitosterolu na poszczególne linie komórkowe. Jednakże biorąc pod uwagę rozbieżne doniesienia, w których wykazano wpływ β -sitosterolu na indukcję apoptozy w komórkach MCF-7 [27], jego antyproliferacyjne działanie [49], czy wręcz przeciwnie działanie proproliferacyjne [38], konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań w tym kierunku. Jak wykazano β -sitosterol uwrażliwiał komórki linii MDA-MB231 na działanie TRAIL-u (ang. *tumour necrosis factor (TNF)-related apoptosis inducing ligand*), indukując w ten sposób apoptozę [50]. Działał również synergistycznie z tamoksyfenem w komórkach MCF-7, kierując komórki na drogę apoptozy poprzez zwiększenie stężenia ceramidu [10]. Cytowane opracowania mogą sugerować, że dopiero w skojarzeniu z innymi związkami efekt działania β -sitosterolu staje się widoczny. Jak wykazano, również oksyfitosterole mogą działać proapoptotycznie na komórki nowotworowe [51], zmniejszając w istotny sposób stężenie glutationu. Działanie takie wykazuje utleniony β -sitosterol, który, jak wykazano, jednocześnie nie wywoływał efektów genotoksycznych w komórkach U937, HepG2 i CaCo2 [52]. Wykazano natomiast, że 7- β -hydroksyfitosterol wpływał na komórki CaCo2 proapoptotycznie poprzez aktywację wewnątrzkomórkowej kaskady kaspaz [1].

Fitosterole w aspekcie oporności wielolekowej

Jednym z czynników warunkujących skuteczność stosowania chemioterapeutyków jest wrażliwość komórek na podawany lek. Występowanie oporności wielolekowej jest więc podstawowym problemem i najczęstszą przyczyną niepowodzeń terapii przeciwnowotworowej. Z tego powodu prowadzone są liczne badania nad możliwością modulacji zjawiska oporności wielolekowej z wykorzystaniem zarówno związków syntetycznych, jak i substancji pochodzenia naturalnego. Sugeruje się, iż do takich substancji mogą należeć sterole roślinne. Jak wspomniano, wpływają one na strukturę przestrzenną błony komórkowej oraz funkcjonowanie białek błonowych. Jednym z takich białek jest glikoproteina P, która wymaga do prawidłowego działania dużej zawartości fosfolipidów w błonie lipidowej zapewniających jej odpowiednią płynność. Tak więc, β -sitosterol, stabilizując błony komórkowe i zmniejszając ich płynność, może – jak się sugeruje – hamować funkcjonowanie PgP [8]. Istnienie znacznego podobieństwa w budowie strukturalnej fitosteroli i cholesterolu w powiązaniu

z licznymi doniesieniami, w których wykazano możliwość udziału glikoproteiny P będącej produktem białkowym genu *MDR1* w transporcie cholesterolu [53–55] czy też wpływu fitosteroli na poziom ekspresji genów z nadrodziny *ABC* (*ABCA1*) [20], sugeruje możliwość oddziaływania fitosteroli i glikoproteiny P. Potencjalna indukcja ekspresji *MDR1* sugerowałaby daleko idącą ostrożność w stosowaniu fitosteroli w leczeniu wspomagającym chemioterapię. Z drugiej strony wykazanie wpływu na zwiększenie poziomu ekspresji *MDR1* w komórkach prawidłowych mogłoby stać się użyteczne w celach chemoprewencyjnych, umożliwiając skuteczniejszą obronę komórek przed ksenobiotykami i substancjami potencjalnie kancerogennymi przez PgP. Dotychczas wykazano hamujący wpływ na aktywność PgP dla guggulsteronu [9]. Poza tym sugeruje się również, że β -sitosterol wzmacnia działanie tamoksyfenu, który jest znanym blokerem PgP [10]. Nie jest jednak znany mechanizm, na drodze którego fitosterole wpływają na funkcjonowanie glikoproteiny P. Postulowanych jest kilka możliwości takiego wpływu, m.in. wpływ na budowę i płynność błony komórkowej oraz konkurencyjne łączenie się z miejscem aktywnym PgP [8]. Jednakże rozbieżne wyniki badań nad działaniem fitosteroli na przebieg cyklu komórkowego oraz ich cytotoxycywnością sugerują konieczność kontynuacji prac nad określeniem ich wpływu zarówno na komórki nowotworowe, jak i prawidłowe.

Podsumowanie

Epidemiolodzy nie podają już w wątpliwość znaczenia suplementacji diety sterolami roślinnymi w chemoprewencji chorób sercowo-naczyniowych czy nowotworów. Niemniej jednak mechanizmy działania tych związków na organizm człowieka wciąż nie są w pełni poznane i cały czas są przedmiotem wielu badań m.in. nad możliwościami hamowania zjawiska MDR. Fitosterole i ich utlenione pochodne mogą wywierać korzystny dla organizmu wpływ na komórki nowotworowe, hamując ich proliferację, przerzutowanie czy też indukując apoptozę lub mobilizując układ immunologiczny do walki z nowotworem, mogą również hamować aktywność PgP odpowiedzialnej za zjawisko MDR. Jednak, jak dowiedziano, składniki ekstraktu oleju rzepakowego, bogate nie tylko w oksypochodne fitosteroli, ale i w same fitosterole, mogą wykazywać działanie cytotoxyczne na komórki prawidłowe [39]. Wobec tego dopiero dalsze badania pozwolą ocenić, czy sterole roślinne i ich pochodne okażą się skutecznym i, co ważne, bezpiecznym środkiem wspomagającym, stosowanym w chemoprewencji czy też wspomaganiu chemioterapii, umożliwiając jednocześnie weryfikację obecnych zaleceń dotyczących suplementacji diety fitosterolami.

Podziękowania

Praca powstała w trakcie realizacji projektu finansowanego przez Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu nr 501-01-03318432-08035.

Piśmiennictwo

- Roussi S, Winter A, Gosse F, et al. Different apoptotic mechanisms are involved in the antiproliferative effects of 7 β -hydroxysitosterol and 7 β -hydroxycholesterol in human colon cancer cells. *Cell Death Differ* 2005; 12: 128-35.
- de Jong A, Plat J, Mensink RP. Metabolic effects of plant sterols and stanols (Review). *J Nutr Biochem* 2003; 14: 362-9.
- Awad AB, Sri Hartami M, Fink CS. Phytosterols feeding induces alteration in testosterone metabolism in rat tissues. *Journal of Nutrition Biochemistry* 1998; 9: 712-717.
- Awad AB, von Holtz RL, Cone JP, Fink CS, Chen YC. β -Sitosterol inhibits growth of HT-29 human colon cancer cells by activating the sphingomyelin cycle. *Anticancer Res* 1998; 18: 471-3.
- Awad AB, Fink CS. Phytosterols as anticancer dietary components: evidence and mechanism of action. *J Nutr* 2000; 130: 2127-30.
- Bradford PG, Awad AB. Phytosterols as anticancer compounds. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51: 161-70.
- Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. Phytosterols in the prevention of human pathologies. *Biomed Pharmacother* 2003; 57: 321-5.
- Michalak K, Hendrich AB. Rola lipidów błony komórkowej w zjawisku oporności wielolekowej i jego modulacji. *Postępy Biochemii* 2002; 48: 208-19.
- Nabekura T, Yamaki T, Ueno K, Kitagawa S. Effects of plant sterols on human multidrug transporters ABCB1 and ABCC1. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 369: 363-8.
- Awad AB, Barta SL, Fink CS, Bradford PG. β -Sitosterol enhances tamoxifen effectiveness on breast cancer cells by affecting ceramide metabolism. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52: 419-26.
- Ostlund RE. Phytosterols in human nutrition. *Annu Rev Nutr* 2002; 22: 533-49.
- Ostlund RE Jr, Racette SB, Stenson WF. Effects of trace components of dietary fat on cholesterol metabolism: phytosterols, oxysterols, and squalene. *Nutr Rev* 2002; 60: 349-59.
- Moreau RA, Whitaker BD, Hicks KB. Phytosterols, phytostanols, and their conjugates in foods: structural diversity, quantitative analysis, and health-promoting uses. *Prog Lipid Res* 2002; 41: 457-500.
- Berger A, Jones PJ, Abumweis SS. Plant sterols: factors affecting their efficacy and safety as functional food ingredients. *Lipids Health Dis* 2004; 3: 5.
- Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R; Stresa Workshop Participants. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 965-78.
- Ling WH, Jones PJH. Dietary phytosterols: a review of metabolism, benefits and side effects. *Life Sci* 1995; 57: 195-206.
- Klett EL, Patel S. Genetic defence against noncholesterol sterols. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 341-5.
- Plat J, Mensink PP. Plant stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels: mechanism and safety aspects. *Am J Cardiol* 2005; 96 (suppl): 15-22.
- Albrecht C, Elliott JJ, Sardini A, Litman T, Stieger B, Meier PJ, Higgins CF. Functional analysis of candidate ABC transporter proteins for sitosterol transport. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1567: 133-42.
- Kozłowska-Wojciechowska M. Rola steroli roślinnych we współczesnej profilaktyce chorób układu krążenia – badania nad nowymi mechanizmami działania. *Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej* 2005; supl. 1427-493.
- Moghadasian MH. Pharmacological properties of plant sterols. In vivo and in vitro observations. *Life Sci* 2000; 67: 605-15.
- Pollak OJ. Reduction of blood cholesterol in man. *Circulation* 1953; 7: 702-6.
- Normén L, Dutta P, Lia A, Andersson H. Soy sterol esters and β -sitosterol ester as inhibitors of cholesterol absorption in human small bowel. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 908-13.
- Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ* 2000; 320: 861-4.
- Jones PJ, Raeini-Sarjaz M, Ntanos FY, Vanstone CA, Feng JY, Parsons WE. Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus phytostanol esters. *J Lipid Res* 2000; 41: 697-705.
- Włodarek D. Stanole – znaczenie w leczeniu hipercholesterolemii. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 2005; 1: 31-4.
- Awad AB, Chinnam M, Fink CS, Bradford PG. β -Sitosterol activates Fas signaling in human breast cancer cells. *Phytomedicine* 2007; 14: 747-54.
- Awad AB, Smith AJ, Fink CS. Plant sterols regulate rat vascular smooth muscle cell growth and prostacyclin release in culture. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2001; 64: 323-30.

29. Newill H, Loske R, Wagner J, Johannes C, Lorenz RL, Lehmann L. Oxidation products of stigmasterol interfere with the action of the female sex hormone 17beta-estradiol in cultured human breast and endometrium cell lines. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51: 888-98.
30. Bansal G, Singh U, Bansal MP. Effect of 7beta-hydroxycholesterol on cellular redox status and heat shock protein 70 expression in macrophages. *Cell Physiol Biochem* 2001; 11: 241-6.
31. Awad AB, Fink CS, Ntanos FY. Dietary phytosterols lower blood cholesterol and protect from some types of cancer. *Food Industry Journal* 2001; 4: 118-26.
32. Choi YH, Kong KR, Kim Y, Jung K, Kil J, Rhee S, Park K. Induction of Bax and activation of caspases during beta-sitosterol-mediated apoptosis in human colon cancer cells. *Int J Oncol* 2003; 23: 1657-62.
33. Moon DO, Lee KJ, Choi YH, Kim GY. Beta-sitosterol-induced-apoptosis is mediated by the activation of ERK and the downregulation of Akt in MCA-102 murine fibrosarcoma cells. *Int Immunopharmacol* 2007; 7: 1044-53.
34. Shenouda NS, Sakla MS, Newton LG, Besch-Williford C, Greenberg NM, MacDonald RS, Lubahn DB. Phytosterol *Pygeum africanum* regulates prostate cancer in vitro and in vivo. *Endocrine* 2007; 31: 72-81.
35. Paniagua-Pérez R, Madrigal-Bujaidar E, Reyes-Cadena S, et al. Genotoxic and cytotoxic studies of beta-sitosterol and pteropodine in mouse. *J Biomed Biotechnol* 2005; 2005: 242-7.
36. Navarro A, de Las Heras B, Villar A. Anti-inflammatory and Immunomodulating Properties of a Sterol Fraction from *Sideritis foetens* CLEM. *Biol Pharm Bull* 2001; 24: 470-3.
37. Bouic PJD, Hamprecht JH. Plant sterols and sterolins: a review of their immune-modulating properties. *Altern Med Rev* 1999; 4: 170-7.
38. Ju YH, Clausen LM, Allred KF, Almada AL, Helferich WG. Beta-sitosterol, beta-sitosterol glucoside, and a mixture of beta-sitosterol and beta-sitosterol glucoside modulate the growth of estrogen-responsive breast cancer cells in vitro and in ovariectomized athymic mice. *J Nutr* 2004; 134: 1145-51.
39. Rubiś B, Paszel A, Kaczmarek M, Rudzińska M, Jelen H, Rybczyńska M. Beneficial or harmful influence of phytosterols on human cells? *Br J Nutr* 2008; 29: 1-9.
40. Kobori M, Yoshida M, Ohnishi-Kameyama M, Shinmoto H. Ergosterol peroxide from an edible mushroom suppresses inflammatory responses in RAW264.7 macrophages and growth of HT29 colon adenocarcinoma cells. *Br J Pharmacol* 2007; 150: 209-19.
41. Awad AB, Fink CS, Williams H, Kim U. In vitro and in vivo (SCID mice) effects of phytosterols on the growth and dissemination of human prostate cancer PC-3 cells. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10: 507-13.
42. Skopińska-Różewska E, Strzelecka H, Białas-Chromiec B, Sommer E, Filewska M, Bazyłko A, Skurzak H. Badanie wpływu preparatu PROSTAMERF na wzrost mięsaka LI u myszy. *Urol Pol* 2002; Dostępne na: <http://www.urologiapolska.pl/artykul.php?2559>.
43. Awad AB, Chen YC, Fink CS, Hennessey T. Beta-Sitosterol inhibits HT-29 human colon cancer cell growth and alters membrane lipids. *Anticancer Res* 1996; 16: 2797-804.
44. Schmitz A. Metabolity sfingomielin w przekazywaniu sygnałów komórkowych i w miażdżycy. *Czynniki ryzyka* 2004; 1-2: 38-51.
45. Grzelakowska-Sztabert B. Apoptoza i nowotwory. *Postępy Biologii Komórki* 2000; 27: 9-43.
46. Banach M. Apoptoza a TRAIL (TNF related apoptosis inducing ligand). *Kardiolog. pl* 2005; http://www.kardiolog.pl/mod/archiwum/5847_apoptoza_trail_tnf.html.
47. Awad AB, Roy R, Fink CS. β -sitosterol, a plant sterol, induces apoptosis and activates key caspases in MDA-MB-231 human breast cancer cells. *Oncology Reports* 2003; 10: 497-500.
48. Mellanen P, Petanen T, Lehtimäki J, Kela S, Bylund G, Holmbom B, Mannila E, Oikari A, Santti R. Wood-derived estrogens: studies in vitro with breast cancer cell lines and in vivo in trout. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1996; 136: 381-8.
49. Awad AB, Fink CS, Trautwein EA, Ntanos FY. Beta-Sitosterol stimulates ceramide metabolism in differentiated Caco2 cells. *J Nutr Biochem* 2005; 16: 650-5.
50. Park C, Moon DO, Ryu CH, Choi B, Lee W, Kim GY, Choi Y. Beta-sitosterol sensitizes MDA-MB-231 cells to TRAIL-induced apoptosis. *Acta Pharmacol Sin* 2008; 29: 341-8.
51. Roussi S, Gossé F, Aoudé-Werner D, Zhang X, Geoffroy P, Miesch M, Marchioni E, Raul F. Perturbation of polyamine metabolism and its relation to cell death in human colon cancer cells treated by 7beta-hydroxycholesterol and 7beta-hydroxysitosterol. *Int J Oncol* 2006; 29: 1549-54.
52. Maguire L, Konoplyannikov M, Ford A, Maguire AR, O'Brien NM. Comparison of the cytotoxic effects of beta-sitosterol oxides and a cholesterol oxide, 7beta-hydroxycholesterol, in cultured mammalian cells. *Br J Nutr* 2003; 90: 767-75.
53. Batetta B, Pani A, Putzolu M, Sanna F, Bonatesta R, Piras S, Spano O, Mulas M. F, Dessi S. Correlation between cholesterol esterification, MDR1 gene expression and rate of cell proliferation in CEM and MOLT4 cell lines. *Cell Proliferation* 1999; 32: 1349-61.
54. Wang E, Casciano CN, Clement RP, Johnson WW. Cholesterol interaction with the daunorubicin binding site of P-glycoprotein. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 276: 909-16.
55. Rodrigues AC, Rebecchi IM, Bertolami MC, Faludi AA, Hirata MH, Hirata RD. High baseline serum total and LDL cholesterol levels are associated with MDR1 haplotypes in Brazilian hypercholesterolemic individuals of European descent. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38: 1389-97.

Adres do korespondencji

dr **Błażej Rubiś**

Katedra i Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Molekularnej
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań
e-mail: blazejr@ump.edu.pl