

Received: 2012.06.06
Accepted: 2012.09.28
Published: 2012.11.15

Rola sfingolipidów w układzie pokarmowym

Role of sphingolipids in digestive system

Krzysztof Kurek, Dominika M. Piotrowska, Patrycja Wiesiołek,
Adrian Chabowski, Małgorzata Żendzian-Piotrowska

Zakład Fizjologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Streszczenie

Sfingolipidy odgrywają rolę w licznych fizjologicznych oraz patofizjologicznych procesach, zachodzących w obrębie układu pokarmowego. W błonie komórkowej enterocytów sfingolipidy pełnią funkcję strukturalną, warunkują absorpcję niektórych substancji dostarczonych z pożywieniem, a także mogą pełnić rolę receptorów dla niektórych mikroorganizmów i syntetyzowanych przez nie toksyn. Bioaktywne lipidy, ceramid i sfingozyno-1-fosforan biorą ponadto udział w transmisji sygnałów, regulując w ten sposób proliferację i różnicowanie komórek oraz ich programowaną śmierć, apoptozę. Dalsze badania pozwolą w pełni wyjaśnić kliniczne znaczenie sfingolipidów w patogenezie chorób nowotworowych i zapalnych przewodu pokarmowego. Substancje farmakologiczne, regulujące ich metabolizm mogą potencjalnie znaleźć zastosowanie w leczeniu takich chorób, jak rak jelita grubego, nieswoiste zapalenia jelit czy niealkoholowa choroba tłuszczeniowa wątroby. Celem pracy jest charakterystyka fizjologicznej oraz patofizjologicznej roli sfingolipidów w układzie pokarmowym.

Słowa kluczowe:

ceramid • sfingolipidy • choroby przewodu pokarmowego • rak jelita grubego • układ pokarmowy

Summary

Present in the digestive system, sphingolipids are responsible for multiple important physiological and pathological processes. On the membrane of intestinal epithelial cells sphingolipids contribute to structural integrity, regulate absorption of nutrients and may act as receptors for some microorganisms and their toxins. Moreover, bioactive lipid messengers such as ceramide and sphingosine-1-phosphate influence cellular growth, differentiation and programmed cell death, apoptosis. Further studies are needed to fully explore the clinical implications of sphingolipids in neoplastic and inflammatory diseases in the gastrointestinal tract. Pharmacological compounds which regulate metabolism of sphingolipids can be potentially useful in treatment of colon cancer, inflammatory bowel diseases or nonalcoholic fatty liver disease. The aim of this work is to present a critical review of the physiological and pathological role of sphingolipids in the digestive system.

Key words:

ceramide • sphingolipids • gastrointestinal diseases • colon cancer • digestive system

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1019650>

Word count:

3799

Tables:

–

Figures:

1

References:

87

Adres autorki:

dr hab. n. med. Małgorzata Żendzian-Piotrowska, Zakład Fizjologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2C; e-mail: mzpiotrowska@gmail.com

SFINGOLIPIDY – ZARYS BUDOWY I FUNKCJI

Sfingolipidy stanowią liczną grupę związków lipidowych. Obecne są we wszystkich komórkach eukariotycznych i wielu komórkach prokariotycznych, np. w komórkach bakterii z rodzaju *Sphingomonas* [36]. Zlokalizowane w zewnętrznej warstwie błon biologicznych sfingolipidy są ważnymi składnikami strukturalnymi, warunkującymi kształt komórki. Hydrofobowy ogon, złożony głównie z ceramidu, osadzony jest w błonie komórkowej, podczas gdy hydrofilowa głowa sfingolipidów skierowane są w stronę środowiska zewnątrzkomórkowego. Oprócz funkcji strukturalnych sfingolipidy odgrywają też rolę w aktywacji szlaków sygnałowych i pełnią funkcje wtórnych przekaźników sygnałów [24]. Szkielet omawianej grupy związków stanowi aminoalkohol – sfingozyna (SFO), odkryta i opisana już w 1884 r. podczas badania cerebrozydów tkanki mózgowej [77]. SFO zbudowana jest z osiemnastowęglowego łańcucha, zawierającego podwójne wiązanie między węglem C4-C5, dwóch grup hydroksylowych przy węglach C1 i C3 oraz grupy aminowej przy węglu C2. Budowa cząsteczki sfingozyny odróżnia sfingolipidy od większości fosfolipidów, których szkielet opiera się na bazie glicerolu [13,30]. W wyniku połączenia SFO i reszty kwasu tłuszczowego powstaje ceramid, który pełni rolę wtórnego przekaźnika sygnałów w komórce oraz stanowi podstawę do syntezy innych sfingolipidów. Produktem kondensacji ceramidu i fosfatydylocholiny jest fosfolipid błonowy sfingomielina (SM), a w wyniku reakcji ceramidu i reszt cukrowych powstają glikosfingolipidy. Z kolei gangliozydy (GM) są grupą glikosfingolipidów, połączonych z resztą kwasu sjałowego [15]. Szczegółowe informacje, dotyczące nomenklatury, budowy oraz funkcji sfingolipidów wykraczają poza ramy niniejszego opracowania i dostępne są na stronie internetowej American Oil Chemists' Society (<http://lipidlibrary.org>).

ZAWARTOŚĆ, METABOLIZM I FIZJOLOGICZNA ROLA SFINGOLIPIDÓW W PRZEWODZIE POKARMOWYM

Sfingolipidy stanowią 30–40% wszystkich frakcji lipidowych, obecnych w układzie pokarmowym. Ich obecność wykazano w wątrobie, trzustce, błonie śluzowej żołądka, dwunastnicy, jelita cienkiego i grubego. Szczególnie bogata w omawiane związki jest błona śluzowa jelita cienkiego, w której jest ponad dwukrotnie większa zawartość sfingolipidów niż w błonie śluzowej żołądka i okrężnicy [19]. Jest to wynikiem intensywnego różnicowania się komórek nabłonka przewodu pokarmowego, szybko zachodzących procesów złuszczenia enterocytów i ich ciągłej regeneracji. Szacuje się, że w jelicie cienkim człowieka w ciągu doby do wymienionych procesów zużywanych jest około 1,5 g sfingolipidów [54]. W kosmkach jelitowych sfingolipidy są umiejscowione głównie w błonie szczytowej, a także, w mniejszej liczbie w błonie podstawno-bocznej [10]. Nabłonek jelita cienkiego charakteryzuje się największą zawartością SM oraz ceramidu i jego cukrowej pochodnej, glikozyloceramidu. Sfingolipidy zostały również wyizolowane z błony śluzowej żołądka, aczkolwiek ich funkcja pozostaje nie do końca wyjaśniona. Szczególnie dużą zawartość SM wykazano w błonie komórek okładzinowych, zawierających pompę protonową, K^+/H^+ ATP-azę. W błonie śluzowej żołądka znajdują się również gangliozydy i uważa się, że chronią śluzówkę żołądka przed działaniem kwasu

solnego [19]. Głównym gangliozydem, obecnym w nabłonku jelitowym, jest GM3. Ponieważ brak jest przekonujących dowodów na dostarczanie sfingolipidów do komórek nabłonka z krwi, związki te są pozyskiwane z diety lub też syntetyzowane w enterocytach *de novo* [19].

Metabolizm sfingolipidów w układzie pokarmowym

Synteza wszystkich sfingolipidów w przewodzie pokarmowym rozpoczyna się reakcją kondensacji aminokwasu seryny i palmitylo-koenzymu A z udziałem palmitylotransferazy serynowej (SPT). Enzym ten występuje powszechnie w wielu tkankach i jego ekspresję wykazano również w błonie śluzowej przewodu pokarmowego, a także w wątrobie i w trzustce. Produktem powyższej reakcji jest 3-ketosfinganina, przekształcana bardzo szybko do sfinganiny (SFA), która podlega następnie reakcji przyłączenia grupy acylowej z wytworzeniem dihydroceramidu. W ostatnim etapie omawianego szlaku, nazwanego szlakiem syntezy *de novo* ceramidu, dihydroceramid ulega desaturacji z wytworzeniem podwójnego wiązania między węglem C4-C5 [35]. Reakcję tę katalizuje enzym syntaza ceramidu. Dotychczas opisano sześć izoform enzymu, z których wszystkie, oprócz izoformy 5, obecne są w przewodzie pokarmowym [19]. Ceramid może też powstawać w komórce w wyniku hydrolizy błonowej sfingomieliny z udziałem sfingomielinazy kwaśnej, obojętnej i zasadowej. Innym sposobem syntezy ceramidu w komórkach jest także zachodząca w retikulum endoplazmatycznym hydroliza sfingozyny (SFO) z udziałem enzymu syntetazy ceramidu. Powyższy mechanizm stanowi tzw. „szlak ratunkowy” syntezy ceramidu [42]. Ceramid, który stanowi centrum aktywnego metabolizmu sfingolipidów, może ulegać fosforylacji z wytworzeniem ceramido-1-fosforanu (C1P) lub też przekształcaną jest do SFO w wyniku działania ceramidazy. Uzyskiwana z ceramidu sfingozyna jest następnie fosforyzowana z wytworzeniem sfingozyno-1-fosforanu (S1P), kolejnego sfingolipidu o dużej aktywności biologicznej [36]. Poszczególne narządy układu pokarmowego różnią się ekspresją enzymów, zaangażowanych w metabolizm sfingolipidów. Najwyższą aktywnością SPT charakteryzuje się wątroba, a następnie żołądek, jelito cienkie i trzustka [51]. W jelicie cienkim zarówno wielu gatunków zwierząt, jak i człowieka stwierdzono ekspresję sfingomielinazy zasadowej oraz sfingomielinazy obojętnej; enzymów, katalizujących hydrolizę SM z uwolnieniem ceramidu w pH zasadowym i obojętnym [18,56]. Badania ostatnich lat dowiodły, że izoforma zasadowa sfingomielinazy obecna jest również w wątrobie człowieka (nie wykazano ekspresji enzymu u innych gatunków) i jest wydzielana do żółci [14]. Z komórek nabłonka jelita cienkiego wyizolowano ceramidazy, przekształcające ceramid do SFO. Najwyższą aktywnością charakteryzuje się izoforma zasadowa tego enzymu, katalizująca przebieg reakcji w środowisku zasadowym i z udziałem obecnych w jelicie cienkim soli kwasów żółciowych, taurocholowego i taurochenodeoksycholowego [17,58]. Izofoma obojętna ceramidazy występuje również w wątrobie człowieka [21]. Zarówno sfingomielinazy, jak i ceramidazy należą do grupy ektoenzymów, związanych z komórką poprzez domenę transbłonową, z domeną katalityczną zlokalizowaną na zewnątrz komórki. Dzięki temu omawiane związki mają zdolność katalizowania reakcji degradacji SM i ceramidu zarówno w komórkach nabłonka jelitowego, jak i w świetle jelita [16]. Ponadto niewielka ilość ceramidu

ulega degradacji wskutek działania obecnej w soku trzustkowym lipazy stymulowanej kwasami żółciowymi (BSSL – bile salt stimulated lipase) [41,45]. Na ekspresję sfingomielinazy zasadowej mają wpływ niektóre leki. Na przykład żółciopędne preparaty kwasu ursodeoksycholowego oraz stosowane w terapii zaparcí suplementy błonnika nasilają aktywność omawianego enzymu, zmniejszając jednocześnie aktywność ceramidaz. Zwiększa to zawartość ceramidu w błonie śluzowej jelita [7,49]. Aktywność zasadowej izoformy sfingomielinazy zwiększa się również pod wpływem niektórych leków przeciwzapalnych, takich jak kwas 5-aminosalicylowy (5-ASA) [16] i obniża się wskutek stosowania diety bogatej w związki tłuszczowe [14]. Błona śluzowa przewodu pokarmowego charakteryzuje się również obecnością kinazy sfingozynowej, która katalizuje reakcję fosforylacji SFO do S1P. Wysoką ekspresję izoformy 1 i 2 omawianego enzymu wykazano w błonie śluzowej jelita cienkiego i okrężnicy [26]. Mimo to stężenie S1P w jelicie jest względnie niskie, gdyż związek ten ulega szybkiej degradacji wskutek działania enzymu liazy sfingozyno-1-fosforanu, a produktem tej reakcji są hekzadekanol oraz fosforan etanolaminy [73].

Zawartość sfingolipidów w diecie

Profil sfingolipidów w przewodzie pokarmowym zmienia się z wiekiem wskutek różnicowania się komórek nabłonka jelita, co można zaobserwować już podczas rozwoju płodowego. Ekspresja sfingolipidów w jelicie uwarunkowana jest ponadto składem diety. Przeciętnie z pokarmem dostarczanych jest 300–400 mg sfingolipidów na dobę, z czego pokarmy roślinne są źródłem około 50 mg omawianej grupy związków [15]. Szczególnie bogate w sfingolipidy są jaja i mleko. Mleko ludzkie, spożywane w okresie niemowlęcym, stanowi jedyne źródło sfingolipidów dla dzieci i charakteryzuje się dużym stężeniem SM, laktozylo-ceramidu, glukozyloceramidu oraz gangliozydów (GM1 i GM3). Spośród wymienionych związków szczególnie istotne są gangliozydy, warunkujące prawidłowy rozwój ośrodkowego układu nerwowego w okresie noworodkowym [81], a także odpowiadające za inaktywację niektórych mikroorganizmów w jelicie, co szczegółowo omówiono niżej. W przeciwieństwie do mleka ludzkiego, mleko krowie zawiera ponad dwukrotnie mniej gangliozydów i SM (osesek spożywa średnio 50–150 mg SM w ciągu doby), zatem karmienie niemowląt komercyjnie dostępnym mlekiem krowim może skutkować nieprawidłowym składem sfingolipidów przewodu pokarmowego [66,86]. Omawiana grupa związków występuje ponadto w pokarmach roślinnych (ogórki, winogrona, brokuły, czarna fasola i pszenica), aczkolwiek nie stwierdzono w nich obecności SM i GM. Ponadto wykazano, że sfingolipidy pochodzenia roślinnego podlegają jelitowej absorpcji w znacznie mniejszym stopniu niż te, pochodzenia zwierzęcego [72]. Jak opisano wyżej, SM trawiona jest głównie w jelicie cienkim. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach, wykazano, że trawienie SM jest procesem powolnym, a strawieniu ulega tylko część dostarczonej z pokarmem sfingomieliny [15]. Przeciwnie u ludzi trawione jest ponad 80% SM z diety [60], a prawie 20% przyjmowanej z pokarmem SM nie ulega strawieniu i jest wydalane z kałem [19]. Warto też zaznaczyć, że SM jest oporna na działanie enzymów trzustkowych [19]. Ceramid i SM nie są wchłaniane w jelicie, natomiast skutecznej i szybkiej absorpcji ulegają

sfingozyna i dihydrosfingozyna. Związki te po wchłonięciu przez enterocyty metabolizowane są do wolnych kwasów tłuszczowych, głównie kwasu palmitynowego, a także w mniejszym stopniu do ceramidu. Jak wynika z przedstawionych danych, profil sfingolipidów przewodu pokarmowego, a w konsekwencji również sfingolipidów ogólnoustrojowych, zależy od rodzaju i składu stosowanej diety. Interesujące jest natomiast to, że na zawartość sfingolipidów w jelicie istotnego wpływu nie ma skład mikroflory bakteryjnej [19].

Udział sfingolipidów w wiązaniu i inaktywacji mikroorganizmów

Sfingolipidy warunkują prawidłowe funkcjonowanie układu pokarmowego. Odgrywają rolę w licznych, fizjologicznych procesach. Umiejscowione na powierzchni szczytowej enterocytów glikosfingolipidy zabezpieczają nabłonek jelitowy przed uszkodzeniem przez sole kwasów żółciowych oraz enzymy trawienne [10]. Odpowiadają ponadto za wiązanie niektórych bakterii i ich toksyn, co zapobiega przedostawaniu się patogenów do wnętrza organizmu. Po związaniu z glikosfingolipidami bakterie, wirusy lub syntetyzowane przez mikroorganizmy substancje toksyczne ulegają inaktywacji. W ten sposób sfingolipidy dostarczane z dietą, zapobiegają translokacji bakterii ze światła przewodu pokarmowego do wnętrza organizmu. Za pośrednictwem omawianego mechanizmu zachodzi wiązanie oraz unieczynnienie m.in. toksyn *Shigella*, bakterii *Lactobacillus*, a także wirusa ludzkiego niedoboru odporności (HIV) i rotawirusów [47,83]. Lafont i wsp. [47] wykazali, że w liniach komórkowych enterocytów, pozbawionych sfingolipidów, znacząco zwiększa się toksyczny wpływ wywierany na komórki jelitowe przez bakterie *Shigella*, co potwierdza udział omawianej grupy związków w inaktywacji toksyn bakteryjnych [47]. Zdolność wiązania patogenów i ich toksyn cechuje też gangliozydy, ujemnie naładowane glikosfingolipidy, połączone z resztą kwasu sjałowego. Na przykład GM3 ma zdolność do wiązania i inaktywacji wirusa świnki oraz bakterii *Escherichia coli* [63], a GM1 wiąże toksynę cholery oraz termolabilną toksynę pałeczki okrężnicy [48]. Większość toksyn bakteryjnych indukuje stan zapalny w obrębie jelit, objawiający się wymiotami, bólami brzucha, biegunką, krwotocznym, martwiczym lub wrzodziejącym zapaleniem jelita. Zatem właściwa suplementacja gangliozydów z dietą, zapewniona np. przez spożywanie mleka i produktów mlecznych, może zapobiegać chorobom infekcyjnym jelit poprzez wiązanie i inaktywację mikroorganizmów i ich toksyn przez omawiane związki [2,65]. U osesków, karmionych piersią Idota i wsp. [37], stwierdzili rzadsze występowanie infekcji bakteryjnych szczepami *E. coli* oraz *Vibrio cholerae*, związanej z zależną od spożywanego mleka właściwą zawartością gangliozydów w nabłonku jelita. W badanej grupie niemowląt wykazano ponadto korzystny wzrost szczepów probiotycznych *Bifidobacterium* w jelicie, warunkowany dostarczaniem z mlekiem gangliozydami [37]. W badaniach na myszach, przeprowadzonych przez Suh i wsp. [74] udowodniono również ochronny wpływ gangliozydów, dodawanych do diety zwierząt, przed infekcją pierwotniaków *Giardia muris*, które należą do tej samej grupy taksonomicznej co patogenne dla ludzi wiciowce *Giardia lamblia* [74]. Badania *in vitro* wykazały, że SFO, ale nie ceramid, cechuje się antybakteryjnym wpływem wobec

enteropatogennych szczepów *E. coli*, *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter jejuni* oraz *Listeria monocytogenes* [70].

Udział sfingolipidów w transmisji sygnałów

Sfingolipidy w przewodzie pokarmowym są zaangażowane także w transmisję sygnałów, przez co regulują takie procesy, jak zapalenie, proliferacja, różnicowanie czy programowana śmierć komórki (apoptoza) enterocytów [32,34,40]. Głównymi związkami, pełniącymi rolę wtórnych przekaźników sygnałów są ceramid, ceramido-1-fosforan (C1P), SFO i SIP, które działają różnorodnie i często przeciwstawnie w komórkach nabłonka jelitowego. Antyproliferacyjny oraz proapoptotyczny charakter mają ceramid i SFO. Powyższe związki powodują defosforylację i następczą inaktywację kinaz białkowych (Akt, PKC, MAPK, Bcl-2), odpowiedzialnych za proliferację i apoptozę komórek [36]. Fosforylacja ceramidu i SFO do C1P i SIP zmienia diametralnie charakter tych substancji. Fosforylowane pochodne ceramidu i sfingozyny charakteryzują się bowiem wybitnie proliferacyjnym i antyapoptotycznym charakterem. Efekty wywierane przez C1P i SIP są wynikiem zmian aktywności fosfolipazy A2, aktywacji kinaz białkowych Akt i MAPK oraz zwiększeniem ekspresji cyklooksygenazy 2 (COX2), a to nasila proliferację oraz procesy zapalne w komórkach [28]. Zaburzenia profilu sfingolipidów odgrywają istotną rolę w patogenezie chorób zapalnych i nowotworowych układu pokarmowego, co szczegółowo przedstawiono niżej.

Udział sfingolipidów w regulacji procesu absorpcji jelitowej

Sfingolipidy, obecne w obrębie rąbka szczoteczkowego nabłonka jelitowego, regulują procesy wchłaniania substancji odżywczych poprzez aktywację odpowiedzialnych za procesy absorpcji receptorów. Występujące w komórkach enterocytów sfingolipidy oraz enzymy, biorące udział w ich metabolizmie, zmniejszają jelitową absorpcję cholesterolu. Znaczną redukcję absorpcji cholesterolu powoduje też SM dostarczana z dietą, co wykazano zarówno u zwierząt doświadczalnych i u ludzi [57]. Interesujące jest to, że SM obecna w mleku ogranicza jelitowe wchłanianie cholesterolu w znacznie większym stopniu niż sfingomielina obecna w jajach [55]. Hamujący wpływ SM na absorpcję cholesterolu w jelitach wynika z obniżania aktywności termodynamicznej cholesterolu przez SM [20]. W badaniach Fenga i wsp. [23] wykazano ponadto, że wchłanianie cholesterolu przez enterocyty hamowane jest również przez ceramid, będący produktem katalizowanej przez jelitową sfingomielinazę alkaliczną hydrolizy SM [23]. Autorzy cytowanej pracy udowodnili też, że hamowanie wchłaniania cholesterolu jest znacznie silniejsze przez ceramid niż przez SM [23]. Jelitową absorpcję cholesterolu ogranicza ponadto sfingozyna, aczkolwiek w mniejszym stopniu niż w przypadku ceramidu i sfingomieliny [29].

UDZIAŁ SFINGOLIPIDÓW W PATOGENEZIE CHOROÓB UKŁADU POKARMOWEGO

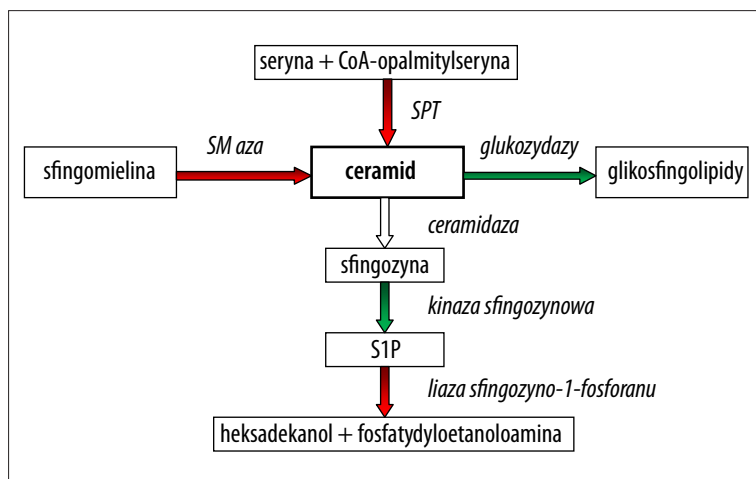
Udział sfingolipidów w patogenezie chorób jelita grubego

Sfingolipidy, ze względu na regulację procesów różnicowania, proliferacji oraz apoptozy komórki, odgrywają

rolę w patogenezie chorób nowotworowych wielu narządów. Pochodzący z hydrolizy SM lub też syntetyzowany w komórkach *de novo* ceramid charakteryzuje się właściwościami antyproliferacyjnymi oraz proapoptotycznymi. Podobne właściwości wykazuje sfingozyna. Obniżone stężenie ceramidu wykazano w przypadkach raków okrężnicy, jajnika, wątroby, oskrzela oraz gruczołu piersiowego [59]. W komórkach nowotworu najczęściej dochodzi do nasilonej glikozylacji ceramidu, czego skutkiem jest obniżenie zawartości tego związku. Niewielka zawartość ceramidu w komórkach nowotworowych może też prowadzić do oporności na leki, w tym na niektóre cytostatyki. W wielu typach nowotworów, w tym w komórkach raka jelita grubego, stwierdzono ponadto podwyższone stężenie SIP, który w przeciwieństwie do ceramidu, ma charakter antyapoptotyczny, nasila proliferację komórek nowotworu oraz stymuluje w nich angiogenezę [59,85].

Udział sfingolipidów w patogenezie raka jelita grubego wykazali po raz pierwszy Dillehay i wsp. [12], którzy zaobserwowali zahamowanie nowotworzenia w jelicie grubym myszy z genetycznie uwarunkowanym rakiem okrężnicy po intensywnym doustnym podawaniu SM [12]. Dzięki doustnej suplementacji SM (zarówno naturalnej, jak też syntetycznej) zawartość ceramidu w komórkach błony śluzowej jelita grubego pozostawała ciągle na niezmiennym poziomie, co zapobiegało powstawaniu ognisk nieprawidłowych krypt w nabłonku jelita grubego. U pacjentów z rakiem okrężnicy zawartość SM i ceramidu w tkance nowotworowej jest niższa prawie o 50% w porównaniu z osobami zdrowymi [67]. Obniżenie zawartości ceramidu u osób z rakiem jelita grubego wynika także, oprócz zmniejszenia podaży w diecie w tej grupie osób, ze zmiany aktywności enzymów, odpowiedzialnych za metabolizm tego związku (ryc. 1). Na przykład aktywność zasadowej izoformy sfingomielinazy w jelicie obniżona jest w odniesieniu do osób zdrowych o ~25% w przypadkach chorych z przewlekłym zapaleniem jelita, o ~50% w przypadkach gruczolaków okrężnicy i odbytnicy, o ~75% w przypadkach raka jelita grubego i o ~90% w przypadkach rodzinnej polipowatości gruczolakowatej [15,69]. Izoformę zasadową sfingomielinazy wyizolowano też w kale pacjentów z rakiem jelita grubego, a aktywność tego enzymu u tych chorych była znacznie mniejsza w porównaniu z osobami zdrowymi [11]. Komórki nowotworów jelita grubego charakteryzują się również nieprawidłowymi postaciami sfingomielinaz, będącymi skutkiem mutacji genetycznych, całkowicie pozbawionymi aktywności katalitycznej [82]. Zmniejszenie aktywności sfingomielinaz prowadzi do obniżenia zawartości ceramidu w komórkach jelita w omówionych grupach chorych z chorobami nowotworowymi jelita grubego. Sfmngomielinaza zasadowa katalizuje też hydrolizę, i w konsekwencji inaktywację, czynnika aktywującego płytki krwi (PAF). Podwyższone stężenie PAF wykazano w przypadkach chorób zapalnych oraz nowotworowych jelita grubego, wydaje się więc, że indukowana sfingomielinazą hydroliza PAF może korzystnie wpływać na przebieg chorób okrężnicy z tej grupy [15]. Sfmngomielinaza zasadowa katalizuje ponadto reakcję hydrolizy lizofosfatydylocholino, która jest związkiem, preysponującym nowotwory złośliwe okrężnicy do tworzenia zmian o charakterze metastatycznym [68].

Do sfingolipidów, odrywających rolę w patogenezie raka jelita grubego, zalicza się też SIP. Jak wspomniano, związek



Ryc. 1. Zmiany aktywności enzymów, regulujących metabolizm sfingolipidów, w przebiegu raka jelita grubego (wg [19] zmodyfikowano). Kolorem zielonym zaznaczono wzrost aktywności enzymu, kolorem czerwonym zaznaczono spadek aktywności enzymu w przypadkach raka jelita grubego; SPT – palmitylotransferaza serynowa, SM – azasfingomielinaza, S1P – sfingozyno-1-fosforan

ten wykazuje charakter antyapoptotyczny oraz stymuluje angiogenezę w tkance nowotworowej jelita grubego poprzez aktywację czynników wzrostu płytkowego (PDGF) oraz śródbłonna naczyniowego (VEGF) [19]. Wysoki poziom S1P koreluje też ze stopniem zaawansowania nowotworu i świadczy o złym rokowaniu [78]. Podwyższoną zawartość tego związku stwierdzono w komórkach raka okrężnicy u ludzi oraz u zwierząt doświadczalnych, w których proces nowotworowy indukowano stosując karcynogeny związek azoksymatan. Wzrost zawartości S1P w omawianych przypadkach jest wynikiem zwiększonej aktywności kinazy sfingozynowej, przekształcającej SFO do S1P [39]. Receptorem dla S1P jest białko G, obecne w błonach biologicznych. Muller i wsp. [53] wykazali zwiększoną ekspresję receptorów dla S1P w przypadkach raków różnych narządów, w tym raka okrężnicy u ludzi [53]. Stosując swoiste przeciwciała można obniżyć stężenie S1P w komórkach nowotworu, co prowadzi do zahamowania progresji raka wskutek zmniejszenia proliferacji komórek oraz hamowania neowaskularyzacji. Powyższy efekt uzyskano w badaniach *in vitro* w liniach komórek HT29 raka okrężnicy [79]. Ekspresja S1P w raku jelita grubego zależy od aktywności enzymów, katalizujących reakcje syntezy i degradacji tego związku. W przypadkach raka okrężnicy zwiększa się aktywność liazy sfingozyno-1-fosforanu, która katalizuje nieodwracalną reakcję hydrolizy S1P, ograniczając w ten sposób karcynogenywny efekt tego związku [38]. Opublikowano również dane, sprzeczne z powyższymi. Oskouian i wsp. [61] wykazali bowiem znacznie obniżoną aktywność katalityczną omawianego enzymu u pacjentów z rakiem jelita grubego [61]. Aktywność katalityczna kinazy sfingozynowej może determinować stopień zaawansowania stanów przedrakowych jelita grubego. W mysim modelu doświadczalnym rodzinnej gruczolakowatej polipowatości wyciszenie genów kodujących ekspresję kinazy sfingozynowej prowadziło do znaczącej redukcji wielkości gruczolaków oraz do zmniejszenia proliferacji komórek [43]. Wykazano ponadto, że zahamowanie aktywności katalitycznej omawianego enzymu, prowadzące do obniżenia zawartości S1P w nabłonku jelita, znacząco łagodzi przebieg i objawy wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u myszy [50].

Obecne w błonie śluzowej jelita cienkiego i grubego sfingolipidy, SM i ceramid, stanowią nieswoistą barierę i chronią enterocyty przed toksycznym działaniem enzymów,

soli kwasów żółciowych oraz kwasu solnego. Zaburzenie tego mechanizmu ma znaczenie w patogenezie chorób zapalnych jelita. Przeprowadzone na modelu świńskim doświadczalne hamowanie syntezy ceramidu z użyciem fumonizyny B zwiększa przepuszczalność ściany jelita, przyczyniając się do rozwoju stanu zapalnego i indukując biegunki [4]. W zapobieganiu stanu zapalnego w obrębie jelita bierze również udział SM. W badaniach Bock i wsp. [3] wykazano, że hydroliza jelitowej SM, katalizowana przez bakteryjną sfingomielinazę, nasila stan zapalny oraz zwiększa przepuszczalność błony śluzowej jelita [3]. Z kolei Furuya i wsp. [27] zaobserwowali ustępowanie stanu zapalnego u myszy z colitis po doustnym podawaniu SM [27]. Gangliozydy działają przeciwzapalnie głównie przez zwiększanie ekspresji interferonu gamma, co wykazano w przypadkach zapalenia jelita, wywołanego infekcją *Toxoplasma gondii* [64]. W przeciwieństwie do wyżej omówionych związków, wybitnie prozapalnym charakterem cechuje się S1P. Związek ten aktywuje degranulację komórek tłuszcznych oraz aktywuje neutrofile i makrofagi. Zwiększa ponadto ekspresję cyklooksygenazy 2, przyczyniając się w ten sposób do wzrostu zawartości PGE2 w komórkach i do nasilenia stanu zapalnego [19]. Doustne podawanie kinazy sfingozynowej, prowadzące do redukcji stężenia S1P w komórkach jelita, łagodzi objawy stanu zapalnego w doświadczalnie indukowanym *colitis* [50].

Sfingolipidem, który odgrywa rolę w patogenezie chorób zapalnych i nowotworowych jelita grubego jest też ceramido-1-fosforan. Związek ten ma charakter prozapalny i nasila proliferację i różnicowanie komórkowe [31]. C1P aktywuje fosfolipazę A2, przez co stymuluje syntezę kwasu arachidonowego [71]. Omawiany związek aktywuje ponadto cyklooksygenazę 2, co prowadzi do zwiększenia zawartości prostaglandyn i w ten sposób indukują procesy zapalne oraz karcynogenezę w jelicie grubym [5].

Udział sfingolipidów w patogenezie chorób wątroby

Zmiany w profilu sfingolipidów zaobserwowano w przebiegu niealkoholowej choroby tłuszczowej wątroby (NAFLD), będącej wątrobowym objawem zespołu metabolicznego. Zarówno u ludzi, jak i u zwierząt laboratoryjnych z NAFLD stwierdzono znacznie podwyższoną zawartość ceramidu w komórkach wątrobowych [44,84]. Ceramid, akumulowany w nadmiarze w hepatocytach,

zaburza wewnątrzkomórkowe szlaki insulinowego przekazywania sygnałów, przez co zmniejsza insulinowrażliwość wątroby. Molekularny mechanizm działania tego związku dotyczy modyfikacji działania insuliny na poziomie postreceptorowym. Ceramid inaktywuje bowiem, poprzez defosforylację, kinazę białkową B, aktywując jednocześnie kinazę białkową C [75]. Ponadto związek ten hamuje translokację transporterów glukozy (GLUT-2) z cytoplazmy do błony komórkowej hepatocytów oraz stymuluje lipogenezę w wątrobie [46]. Ceramid zwiększa też ekspresję cytokin prozapalnych, głównie TNF- α w komórkach wątrobowych [52]. Skutkiem powyższych zmian jest brak prawidłowego działania insuliny w wątrobie, który prowadzi do narastającej insulinooporności i rozwoju stłuszczenia narządu [46]. W badaniach Yang i wsp. [84] oceniono wpływ hamowania syntezy *de novo* ceramidu z użyciem inhibitora SPT myriocinu na stłuszczenie wątroby u myszy. Po redukcji zawartości ceramidu u myszy z NAFLD uwarunkowaną genetycznie lub indukowaną dietą bogatą w tłuszczywną zaobserwowano znaczącą regresję stłuszczenia w ocenie histopatologicznej próbek wątroby [84]. Cytowane dane potwierdzają istotną rolę ceramidu w patogenezie NAFLD. Warto zaznaczyć, że w przebiegu indukowanej diety NAFLD obserwuje się zwiększoną akumulację ceramidu również w jądrach komórkowych hepatocytów [9].

Rola, jaką odgrywiają sfingolipidy w patogenezie nowotworów wątroby jest złożona. W komórkach raka wątroby wykazano, podobnie jak w przypadku raka jelita grubego, obniżenie zawartości ceramidu. W przebiegu raka wątrobowokomórkowego dochodzi do zmniejszenia aktywności katalitycznej izoformy zasadowej sfingomielinazy, co skutkuje redukcją zawartości ceramidu w komórkach nowotworu [8]. Mniejszą aktywność sfingomielinazy zaobserwowano też w biopsjach wątroby pacjentów z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych, które należy traktować jako stan przednowotworowy, predysponujący do wystąpienia marskości i raka narządu. Podobnie jak w przypadku raka jelita grubego, w przebiegu raka wątroby wskutek mutacji genetycznych dochodzi do syntezy nieprawidłowych postaci sfingomielinaz, pozbawionych aktywności katalitycznej [25]. W badaniach przeprowadzonych na szczurach wykazano ponadto, że obniżenie stężenia ceramidu, uzyskiwane wskutek zahamowania jego syntezy *de novo* z zastosowaniem fumonizyny B, również predysponuje do występowania raka wątrobowokomórkowego. Fumonizyna B jest mikotoksyną, syntetyzowaną przez grzyby z rodzaju *Fusarium*, występującą w kukurydzy, sorgo i pszenicy. Związek ten silnie, selektywnie i kompetywnie hamuje aktywność syntazy ceramidowej [35]. Badania epidemiologiczne, polegające na wieloletniej obserwacji osób narażonych na spożywanie skażonych fumonizyną B ziaren wymienionych zbóż dowiodły, że u osób tych znamienne częściej dochodziło do rozwoju raka wątroby, a także raka przetyku [15]. Częstsze występowanie raka wątroby zaobserwowano też u myszy, u których obniżano wewnątrzkomórkową zawartość ceramidu, co wiąże się z omówionym uprzednio proapoptotycznym i antyproliferacyjnym charakterem tego związku. Cukrowe

pochodne ceramidu, galaktozyloceramid i glukozyloceramid hamują natomiast rozwój zmian przerzutowych w wątrobie poprzez aktywację komórek NK (natural killers), komórek dendrytycznych oraz niektórych cytokin, np. IL-12 [25,76,87]. Przeciwnie, laktozyloceramid przyspiesza progresję nowotworów wątroby i nasila oporność na leki przeciwnowotworowe [15]. Z kolei na działanie cytostatyków komórki raka wątroby uwrażliwia gangliozyd GD3, nasilając dodatkowo apoptozę nowotworu, co prowadzi do regresji raka wątroby [62].

Udział sfingolipidów w patogenezie chorób żołądka. Sfingolipidy a infekcja *H. pylori*

Sfingolipidy odgrywają rolę w procesach zapalnych i nowotworowych żołądka. W błonie śluzowej żołądka obecne są głównie gangliozydy. W stanach fizjologicznych ich zawartość jest wyższa niż w błonie śluzowej jelita grubego i ulega dalszemu wzrostowi w przypadkach nowotworów żołądka. W przebiegu gruczolaków żołądka zaobserwowano znaczny wzrost poziomu GM, głównie GM2, którego ekspresja w prawidłowej błonie śluzowej żołądka jest śladowa. Stan ten jest następstwem zwiększenia stężenia kwasu sjałowego, towarzyszącemu nowotworom żołądka [15]. Białka wiążące glikosfingolipidy obecne są na powierzchni komórek bakterii *Helicobacter pylori* [22]. Dzięki temu glikosfingolipidy wchodzą w interakcję z *H. pylori*, co może wskazywać na udział tych związków w indukowanym przez tę bakterię zapaleniu i rozwoju wrzodów żołądka [1]. Obecna w błonie komórek nabłonka żołądkowego SM warunkuje wnikanie toksyny wakuolizującej (VacA), syntetyzowanej przez *H. pylori* do wnętrza komórek, prowadząc w ten sposób do indukcji stanu zapalnego w obrębie błony śluzowej żołądka [33]. Przeciwnie, gangliozydy mają zdolność do wiązania i inaktywacji VacA. W badaniach Wada i wsp. [80] po doustnym podawaniu gangliozydów stwierdzono zależną od neutralizowania aktywności toksyny wakuolizującej regresję infekcji *H. pylori* [80]. Wykazano ponadto, że *H. pylori* wytwarza też izoformę obojętną sfingomielinazy, przy czym rola tego zjawiska pozostaje niewyjaśniona [6].

PODSUMOWANIE

Obecne w układzie pokarmowym sfingolipidy warunkują absorpcję niektórych substancji dostarczonych z pożywieniem, pełnią funkcję strukturalną, a także mogą pełnić rolę receptorów dla niektórych mikroorganizmów i syntetyzowanych przez nie toksyn. Uczestniczą ponadto w procesach transdukcji sygnałów. Zmiany stężenia sfingolipidów obserwowano w przypadkach chorób, w patogenezie których odgrywa rolę zaburzenie procesów proliferacji komórek oraz ich apoptozy, takich jak choroby zapalne i nowotworowe jelita grubego. Ponadto sfingolipidy biorą udział w rozwoju niektórych chorób wątroby. Substancje farmakologiczne, regulujące ich metabolizm mogą potencjalnie znaleźć zastosowanie w leczeniu chorych z rakiem jelita grubego, nieswoistego zapalenia jelit czy niealkoholową chorobą stłuszczeniową wątroby.

PIŚMIENICTWO

- [1] Angström J., Teneberg S., Milh M.A., Larsson T., Leonardsson I., Olsson B.M., Halvarsson M.O., Danielsson D., Näslund I., Ljungh A., Wadström T., Karlsson K.A.: The lactosylceramide binding specificity of *Helicobacter pylori*. *Glycobiology*, 1998; 8: 297–309
- [2] Birecki C.J., Drozdowski L.A., Suh M., Park E.J., Clandinin M.T., Thomson A.B.: Dietary gangliosides enhance *in vitro* lipid uptake in weanling rats. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2006; 42: 59–65
- [3] Bock J., Liebisch G., Schweimer J., Schmitz G., Rogler G.: Exogenous sphingomyelinase causes impaired intestinal epithelial barrier function. *World J. Gastroenterol.*, 2007; 13: 5217–5225
- [4] Bouhet S., Hourcade E., Loiseau N., Fikry A., Martinez S., Roselli M., Galtier P., Mengheri E., Oswald I.P.: The mycotoxin fumonisin B1 alters the proliferation and the barrier function of porcine intestinal epithelial cells. *Toxicol. Sci.*, 2004; 77: 165–171
- [5] Chalfant C.E., Spiegel S.: Sphingosine 1-phosphate and ceramide 1-phosphate: expanding roles in cell signaling. *J. Cell Sci.*, 2005; 118: 4605–4612
- [6] Chan E.C., Chang C.C., Li Y.S., Chang C.A., Chiou C.C., Wu T.Z.: Purification and characterization of neutral sphingomyelinase from *Helicobacter pylori*. *Biochemistry*, 2000; 39: 4838–4845
- [7] Cheng Y., Ohlsson L., Duan R.D.: Psyllium and fat in diets differentially affect the activities and expressions of colonic sphingomyelinases and caspase in mice. *Br. J. Nutr.*, 2004; 91: 715–723
- [8] Cheng Y., Wu J., Hertervig E., Lindgren S., Duan D., Nilsson A., Duan R.D.: Identification of aberrant forms of alkaline sphingomyelinase (NPP7) associated with human liver tumorigenesis. *Br. J. Cancer*, 2007; 97: 1441–1448
- [9] Chocian G., Chabowski A., Zendzian-Piotrowska M., Harasim E., Lukaszuk B., Górski J.: High fat diet induces ceramide and sphingomyelin formation in rat's liver nuclei. *Mol. Cell. Biochem.*, 2010; 340: 125–231
- [10] Danielsen E.M., Hansen G.H.: Lipid raft organization and function in brush borders of epithelial cells. *Mol. Membr. Biol.*, 2006; 23: 71–79
- [11] Di Marzio L., Di Leo A., Cinque B., Fanini D., Agnifili A., Berloco P., Linsalata M., Lorusso D., Barone M., De Simone C., Cifone M.G.: Detection of alkaline sphingomyelinase activity in human stool: proposed role as a new diagnostic and prognostic marker of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2005; 14: 856–862
- [12] Dillehay D.L., Webb S.K., Schmelz E.M., Merrill A.H. Jr.: Dietary sphingomyelin inhibits 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancer in CF1 mice. *J. Nutr.*, 1994; 124: 615–620
- [13] Dobrzyń A., Chocian G.: Sfingomielinowy szlak transmisji sygnałów. *Med. Metabol.*, 2003; 7: 75–80
- [14] Duan R.D.: Alkaline sphingomyelinase: an old enzyme with novel implications. *Biochim. Biophys. Acta*, 2006; 1761: 281–291
- [15] Duan R.D.: Physiological functions and clinical implications of sphingolipids in the gut. *J. Dig. Dis.*, 2011; 12: 60–70
- [16] Duan R.D., Bergman T., Xu N., Wu J., Cheng Y., Duan J., Nelander S., Palmberg C., Nilsson A.: Identification of human intestinal alkaline sphingomyelinase as a novel ecto-enzyme related to the nucleotide phosphodiesterase family. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 38528–38536
- [17] Duan R.D., Cheng Y., Hansen G., Hertervig E., Liu J.J., Syk I., Sjostrom H., Nilsson A.: Purification, localization, and expression of human intestinal alkaline sphingomyelinase. *J. Lipid Res.*, 2003; 44: 1241–1250
- [18] Duan R.D., Hertervig E., Nyberg L., Hauge T., Sternby B., Lillienau J., Farooqi A., Nilsson A.: Distribution of alkaline sphingomyelinase activity in human beings and animals. Tissue and species differences. *Dig. Dis. Sci.*, 1996; 41: 1801–1806
- [19] Duan R.D., Nilsson A.: Metabolism of sphingolipids in the gut and its relation to inflammation and cancer development. *Prog. Lipid Res.*, 2009; 48: 62–72
- [20] Eckhardt E.R., Wang D.Q., Donovan J.M., Carey M.C.: Dietary sphingomyelin suppresses intestinal cholesterol absorption by decreasing thermodynamic activity of cholesterol monomers. *Gastroenterology*, 2002; 122: 948–956
- [21] El Bawab S., Roddy P., Qian T., Bielawska A., Lemasters J.J., Hannun Y.A.: Molecular cloning and characterization of a human mitochondrial ceramidase. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 21508–21513
- [22] Fantini J., Garmy N., Yahi N.: Prediction of glycolipid-binding domains from the amino acid sequence of lipid raft-associated proteins: application to HpaA, a protein involved in the adhesion of *Helicobacter pylori* to gastrointestinal cells. *Biochemistry*, 2006; 45: 10957–10962
- [23] Feng D., Ohlsson L., Ling W., Nilsson A., Duan R.D.: Generating ceramide from sphingomyelin by alkaline sphingomyelinase in the gut enhances sphingomyelin-induced inhibition of cholesterol uptake in Caco-2 cells. *Dig. Dis. Sci.*, 2010; 55: 3377–3383
- [24] Fridriksson E.K., Shipkova P.A., Sheets E.D., Holowka D., Baird B., McLafferty F.W.: Quantitative analysis of phospholipids in functionally important membrane domains from RBL-2H3 mast cells using tandem high-resolution mass spectrometry. *Biochemistry*, 1999; 38: 8056–8063
- [25] Fuji N., Ueda Y., Fujiwara H., Toh T., Yoshimura T., Yamagishi H.: Antitumor effect of α -galactosylceramide (KRN7000) on spontaneous hepatic metastases requires endogenous interleukin 12 in the liver. *Clin. Cancer Res.*, 2000; 6: 3380–3387
- [26] Fukuda Y., Kihara A., Igarashi Y.: Distribution of sphingosine kinase activity in mouse tissues: contribution of SPHK1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003; 309: 155–160
- [27] Furuya H., Ohkawara S., Nagashima K., Asanuma N., Hino T.: Dietary sphingomyelin alleviates experimental inflammatory bowel disease in mice. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 2008; 78: 41–49
- [28] Futerman A.H., Hannun Y.A.: The complex life of simple sphingolipids. *EMBO Rep.*, 2004; 5: 777–782
- [29] Garmy N., Taieb N., Yahi N., Fantini J.: Interaction of cholesterol with sphingosine: physicochemical characterization and impact on intestinal absorption. *J. Lipid Res.*, 2005; 46: 36–45
- [30] Gault C.R., Obeid L.M., Hannun Y.A.: An overview of sphingolipid metabolism: from synthesis to breakdown. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2010; 688: 1–23
- [31] Gómez-Muñoz A., Kong J.Y., Parhar K., Wang S.W., Gangoiti P., González M., Eivemark S., Sahl B., Duronio V., Steinbrecher U.P.: Ceramide-1-phosphate promotes cell survival through activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B pathway. *FEBS Lett.*, 2005; 579: 3744–3750
- [32] Gulbins E., Dreschers S., Wilker B., Grassmé H.: Ceramide, membrane rafts and infections. *J. Mol. Med.*, 2004; 82: 357–363
- [33] Gupta V.R., Wilson B.A., Blanke S.R.: Sphingomyelin is important for the cellular entry and intracellular localization of *Helicobacter pylori* VacA. *Cell. Microbiol.*, 2010; 12: 1517–1533
- [34] Hait N.C., Oskeritzian C.A., Paugh S.W., Milstien S., Spiegel S.: Sphingosine kinases, sphingosine 1-phosphate, apoptosis and diseases. *Biochim. Biophys. Acta*, 2006; 1758: 2016–2026
- [35] Hanada K.: Serine palmitoyltransferase, a key enzyme of sphingolipid metabolism. *Biochim. Biophys. Acta*, 2003; 1632: 16–30
- [36] Hannun Y.A., Obeid L.M.: Principles of bioactive lipid signalling: lessons from sphingolipids. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2008; 9: 139–150
- [37] Idota T., Kawakami H., Murakami Y., Sugawara M.: Inhibition of cholera toxin by human milk fractions and sialyllactose. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 1995; 59: 417–419
- [38] Ikeda M., Kihara A., Igarashi Y.: Sphingosine-1-phosphate lyase SPL is an endoplasmic reticulum-resident, integral membrane protein with the pyridoxal 5'-phosphate binding domain exposed to the cytosol. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004; 325: 338–343
- [39] Kawamori T., Kaneshiro T., Okumura M., Maalouf S., Uflacker A., Bielawski J., Hannun Y.A., Obeid L.M.: Role for sphingosine kinase 1 in colon carcinogenesis. *FASEB J.*, 2009; 23: 405–414
- [40] Kihara A., Mitsutake S., Mizutani Y., Igarashi Y.: Metabolism and biological functions of two phosphorylated sphingolipids, sphingosine 1-phosphate and ceramide 1-phosphate. *Prog. Lipid Res.*, 2007; 46: 126–144
- [41] Kirby R.J., Zheng S., Tso P., Howles P.N., Hui D.Y.: Bile salt-stimulated carboxyl ester lipase influences lipoprotein assembly and secretion in intestine: a process mediated via ceramide hydrolysis. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 4104–4109
- [42] Kitatani K., Idkowiak-Baldys J., Hannun Y.A.: The sphingolipid salvage pathway in ceramide metabolism and signaling. *Cell. Signal.*, 2008; 20: 1010–1018
- [43] Kohno M., Momoi M., Oo M.L., Paik J.H., Lee Y.M., Venkataraman K., Ai Y., Ristimaki A.P., Fyrst H., Sano H., Rosenberg D., Saba J.D., Proia R.L., Hla T.: Intracellular role for sphingosine kinase 1 in intestinal adenoma cell proliferation. *Mol. Cell. Biol.*, 2006; 26: 7211–7223
- [44] Kolak M., Westerbacka J., Velagapudi V.R., Wagsäter D., Yetukuri L., Makkonen J., Rissanen A., Häkkinen A.M., Lindell M., Bergholm R., Hamsten A., Eriksson P., Fisher R.M., Oresic M., Yki-Järvinen H.: Adipose tissue inflammation and increased ceramide content characterize subjects with high liver fat content independent of obesity. *Diabetes*, 2007; 56: 1960–1968

- [45] Kono M., Dreier J.L., Ellis J.M., Allende M.L., Kalkofen D.N., Sanders K.M., Bielawski J., Bielawska A., Hannun Y.A., Proia R.L.: Neutral ceramidase encoded by the *Asah2* gene is essential for the intestinal degradation of sphingolipids. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 7324–7331
- [46] Konstantynowicz K., Miklosz A., Stepek T., Chabowski A.: The role of hepatic lipid accumulation in the development of insulin resistance in the liver. *Postepy Hig. Med. Dośw.*, 2011; 65: 236–243
- [47] Lafont F., Tran Van Nhieu G., Hanada K., Sansonetti P., van der Goot F.G.: Initial steps of *Shigella* infection depend on the cholesterol/sphingolipid raft-mediated CD44-IpaB interaction. *EMBO J.*, 2002; 21: 4449–4457
- [48] Lindner J., Geczy A.F., Russell-Jones G.J.: Identification of the site of uptake of the *E. coli* heat-labile enterotoxin, LTB. *Scand. J. Immunol.*, 1994; 40: 564–572
- [49] Liu F., Cheng Y., Wu J., Tauschel H.D., Duan R.D.: Ursodeoxycholic acid differentially affects three types of sphingomyelinase in human colon cancer Caco 2 cells. *Cancer Lett.*, 2006; 235: 141–146
- [50] Maines L.W., Fitzpatrick L.R., French K.J., Zhuang Y., Xia Z., Keller S.N., Upton J.J., Smith C.D.: Suppression of ulcerative colitis in mice by orally available inhibitors of sphingosine kinase. *Dig. Dis. Sci.*, 2008; 53: 997–1012
- [51] Merrill A.H.Jr., Nixon D.W., Williams R.D.: Activities of serine palmitoyltransferase (3-ketosphinganine synthase) in microsomes from different rat tissues. *J. Lipid Res.*, 1985; 26: 617–622
- [52] Meyer S.G., de Groot H.: Cycloserine and three-dihydrosphingosine inhibit TNF- α -induced cytotoxicity: evidence for the importance of *de novo* ceramide synthesis in TNF- α signaling. *Biochim. Biophys. Acta*, 2003; 1643: 1–4
- [53] Müller R., Berliner C., Leptin J., Pörtner D., Bialecki W., Kleuser B., Schumacher U., Miličević N.M.: Expression of sphingosine-1-phosphate receptors and lysophosphatidic acid receptors on cultured and xenografted human colon, breast, melanoma, and lung tumor cells. *Tumour Biol.*, 2010; 31: 341–349
- [54] Nilsson A., Duan R.D.: Absorption and lipoprotein transport of sphingomyelin. *J. Lipid Res.*, 2006; 47: 154–171
- [55] Noh S.K., Koo S.I.: Milk sphingomyelin is more effective than egg sphingomyelin in inhibiting intestinal absorption of cholesterol and fat in rats. *J. Nutr.*, 2004; 134: 2611–2616
- [56] Nyberg L., Duan R.D., Axelson J., Nilsson A.: Identification of an alkaline sphingomyelinase activity in human bile. *Biochim. Biophys. Acta*, 1996; 1300: 42–48
- [57] Nyberg L., Duan R.D., Nilsson A.: A mutual inhibitory effect on absorption of sphingomyelin and cholesterol. *J. Nutr. Biochem.*, 2000; 11: 244–249
- [58] Nyberg L., Farooqi A., Bläckberg L., Duan R.D., Nilsson A., Hernell O.: Digestion of ceramide by human milk bile salt-stimulated lipase. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1998; 27: 560–567
- [59] Ogretmen B., Hannun Y.A.: Biologically active sphingolipids in cancer pathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Cancer*, 2004; 4: 604–616
- [60] Ohlsson L., Hertervig E., Jönsson B.A., Duan R.D., Nyberg L., Svernlöv R., Nilsson A.: Sphingolipids in human ileostomy content after meals containing milk sphingomyelin. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2010; 91: 672–678
- [61] Oskoui B., Sooriyakumaran P., Borowsky A.D., Crans A., Dillard-Telm L., Tam Y.Y., Bandhuvula P., Saba J.D.: Sphingosine-1-phosphate lyase potentiates apoptosis via p53- and p38-dependent pathways and is down-regulated in colon cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 17384–17389
- [62] Paris R., Morales A., Coll O., Sánchez-Reyes A., García-Ruiz C., Fernández-Checa J.C.: Ganglioside GD3 sensitizes human hepatoma cells to cancer therapy. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 49870–49876
- [63] Rolsma M.D., Kuhlenschmidt T.B., Gelberg H.B., Kuhlenschmidt M.S.: Structure and function of a ganglioside receptor for porcine rotavirus. *J. Virol.*, 1998; 72: 9079–9091
- [64] Ronet C., Darche S., Leite de Moraes M., Miyake S., Yamamura T., Louis J.A., Kasper L.H., Buzoni-Gatel D.: NKT cells are critical for the initiation of an inflammatory bowel response against *Toxoplasma gondii*. *J. Immunol.*, 2005; 175: 899–908
- [65] Rueda R.: The role of dietary gangliosides on immunity and the prevention of infection. *Br. J. Nutr.*, 2007; 98(Suppl.1): 68–73
- [66] Rueda R., Maldonado J., Narbona E., Gil A.: Neonatal dietary gangliosides. *Early Hum. Dev.*, 1998; 53 (Suppl.): S135–S147
- [67] Selzner M., Bielawska A., Morse M.A., Rüdiger H.A., Sindram D., Hannun Y.A., Clavien P.A.: Induction of apoptotic cell death and prevention of tumor growth by ceramide analogues in metastatic human colon cancer. *Cancer Res.*, 2001; 61: 1233–1240
- [68] Shida D., Kitayama J., Yamaguchi H., Okaji Y., Tsuno N.H., Watanabe T., Takuwa Y., Nagawa H.: Lysophosphatidic acid (LPA) enhances the metastatic potential of human colon carcinoma DLD1 cells through LPA1. *Cancer Res.*, 2003; 63: 1706–1711
- [69] Sjöqvist U., Hertervig E., Nilsson A., Duan R.D., Ost A., Tribukait B., Löfberg R.: Chronic colitis is associated with a reduction of mucosal alkaline sphingomyelinase activity. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2002; 8: 258–263
- [70] Sprong R.C., Hulstein M.F., Van der Meer R.: Bactericidal activities of milk lipids. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2001; 45: 1298–1301
- [71] Subramanian P., Stahelin R.V., Szulc Z., Bielawska A., Cho W., Chalfant C.E.: Ceramide 1-phosphate acts as a positive allosteric activator of group IVA cytosolic phospholipase A2 α and enhances the interaction of the enzyme with phosphatidylcholine. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 17601–17607
- [72] Sugawara T., Kinoshita M., Ohnishi M., Nagata J., Saito M.: Digestion of maize sphingolipids in rats and uptake of sphingadienine by Caco-2 cells. *J. Nutr.*, 2003; 133: 2777–2782
- [73] Sugiura M., Kono K., Liu H., Shimizugawa T., Minekura H., Spiegel S., Kohama T.: Ceramide kinase, a novel lipid kinase. Molecular cloning and functional characterization. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 23294–23300
- [74] Suh M., Belosevic M., Clandinin M.T.: Dietary lipids containing gangliosides reduce *Giardia muris* infection *in vivo* and survival of *Giardia lamblia* trophozoites *in vitro*. *Parasitology*, 2004; 128: 595–602
- [75] Taniguchi C.M., Kondo T., Sajan M., Luo J., Bronson R., Asano T., Farese R., Cantley L.C., Kahn C.R.: Divergent regulation of hepatic glucose and lipid metabolism by phosphoinositide 3-kinase via Akt and PKC ζ . *Cell Metab.*, 2006; 3: 343–353
- [76] Tatsumi T., Takehara T., Yamaguchi S., Sasakawa A., Sakamori R., Ohkawa K., Kohga K., Uemura A., Hayashi N.: Intrahepatic delivery of α -galactosylceramide-pulsed dendritic cells suppresses liver tumor. *Hepatology*, 2007; 45: 22–30
- [77] Thudichum J.L.: A treatise on the chemical constitution of the brain, 1884
- [78] Van Brocklyn J.R., Jackson C.A., Pearl D.K., Kotur M.S., Snyder P.J., Prior T.W.: Sphingosine kinase-1 expression correlates with poor survival of patients with glioblastoma multiforme: roles of sphingosine kinase isoforms in growth of glioblastoma cell lines. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2005; 64: 695–705
- [79] Visentin B., Vekich J.A., Sibbald B.J., Cavalli A.L., Moreno K.M., Matteo R.G., Garland W.A., Lu Y., Yu S., Hall H.S., Kundra V., Mills G.B., Sabbadini R.A.: Validation of an anti-sphingosine-1-phosphate antibody as a potential therapeutic in reducing growth, invasion, and angiogenesis in multiple tumor lineages. *Cancer Cell*, 2006; 9: 225–238
- [80] Wada A., Hasegawa M., Wong P.F., Shirai E., Shirai N., Tan L.J., Llanes R., Hojo H., Yamasaki E., Ichinose A., Ichinose Y., Senba M.: Direct binding of gangliosides to *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin (VacA) neutralizes its toxin activity. *Glycobiology*, 2010; 20: 668–678
- [81] Wang B., Petocz P., Miller J.B.: Relationship of sialic acid and fatty acid composition of brain gangliosides: breast-fed vs formula-fed infant. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, 2003; 12(Suppl.): 43
- [82] Wu J., Cheng Y., Nilsson A., Duan R.D.: Identification of one exon deletion of intestinal alkaline sphingomyelinase in colon cancer HT-29 cells and a differentiation-related expression of the wild-type enzyme in Caco-2 cells. *Carcinogenesis*, 2004; 25: 1327–1333
- [83] Yamamoto K., Miwa T., Taniguchi H., Nagano T., Shimamura K., Tanaka T., Kumagai H.: Binding specificity of *Lactobacillus* to glycolipids. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1996; 228: 148–152
- [84] Yang G., Badeanlou L., Bielawski J., Roberts A.J., Hannun Y.A., Samad F.: Central role of ceramide biosynthesis in body weight regulation, energy metabolism, and the metabolic syndrome. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2009; 297: E211–E224
- [85] Zalatan J.G., Fenn T.D., Brunger A.T., Herschlag D.: Structural and functional comparisons of nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase and alkaline phosphatase: implications for mechanism and evolution. *Biochemistry*, 2006; 45: 9788–9803
- [86] Zeisel S.H., Mar M.H., Howe J.C., Holden J.M.: Concentrations of choline-containing compounds and betaine in common foods. *J. Nutr.*, 2003; 133: 1302–1307
- [87] Zigmund E., Preston S., Pappo O., Lalazar G., Margalit M., Shalev Z., Zolotarov L., Friedman D., Alper R., Ilan Y.: β -glucosylceramide: a novel method for enhancement of natural killer T lymphocyte plasticity in murine models of immune-mediated disorders. *Gut*, 2007; 56: 82–89

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.