

Received: 2013.03.06  
Accepted: 2013.08.27  
Published: 2013.09.30

## Rola sfingolipidów w wybranych chorobach układu krążenia

### The role of sphingolipids in selected cardiovascular diseases

Krzysztof Kurek<sup>1</sup>, Dominika M. Piotrowska<sup>2</sup>, Patrycja Wiesiołek-Kurek<sup>1</sup>,  
Anna Chabowska<sup>3</sup>, Bartłomiej Łukaszuk<sup>1\*</sup>, Małgorzata Żendzian-Piotrowska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Fizjologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

<sup>2</sup>Zakład Zdrowia Publicznego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

<sup>3</sup>Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolécznictwa w Białymstoku

#### Streszczenie

Bioaktywne sfingolipidy uczestniczą w regulacji wielu procesów, zachodzących w komórce, takich jak jej różnicowanie, proliferacja czy programowana śmierć. Metabolizm sfingolipidów w sercu jest regulowany przez wysiłek fizyczny oraz grupę receptorów PPAR. Wykazano, że ceramid, główny wtórny przekaźnik sfingomielinowego szlaku transmisji sygnałów, odgrywa rolę w rozwoju dysfunkcji serca w przebiegu zespołu poreperfuzyjnego. Przeciwnie, metabolit ceramidu sfingozyno-1-fosforan działa kardioprotekcyjnie i ochrania kardiomyocyty przed uszkodzeniem w przebiegu powyższego zespołu. Substancje farmakologiczne, regulujące metabolizm sfingolipidów, mogą być potencjalnie wykorzystane w terapii niektórych chorób układu krążenia. W pracy omówiono rolę sfingolipidów w układzie krwionośnym.

#### Słowa kluczowe:

ceramid • choroby układu krążenia • sfingozyno-1-fosforan • kardioprotekcja • sfingomielinowy szlak transmisji sygnałów

#### Summary

Bioactive sphingolipids are engaged with numerous cellular processes such as cell differentiation, proliferation and apoptosis. Sphingolipid metabolism in heart is regulated by physical exercise and PPARs. Ceramide, the main second messenger of sphingomyelin pathway of signal transduction, was found to be involved in development of cardiac dysfunction after ischemia/reperfusion. On the other hand ceramide derivative sphingosine-1-phosphate has been shown to exert potent cardioprotective action and guards cardiomyocytes against ischemic/reperfusion injury. Pharmacological compounds, which regulate metabolism of sphingolipids can be potentially useful in treatment of selected cardiovascular diseases. The aim of this work is critical review of physiological and pathological role of sphingolipids in circulatory system.

#### Keywords:

ceramide • cardiovascular diseases • sphingosine-1-phosphate • cardioprotection • sphingomyelin signaling pathway

\* Bartłomiej Łukaszuk jest stypendystą "Studiuję, badam, komercjalizuję. Program wsparcia doktorantów UMB" UDA-POKL.08.02.01-20-069/11-00.



**Full-text PDF:** <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1068694>

**Word count:** 3334  
**Tables:** –  
**Figures:** 1  
**References:** 57

**Adres autora:** dr n. med. Krzysztof Kurek, Zakład Fizjologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2C, Białystok; e mail: krzysztof.kurek@umb.edu.pl

## WPROWADZENIE

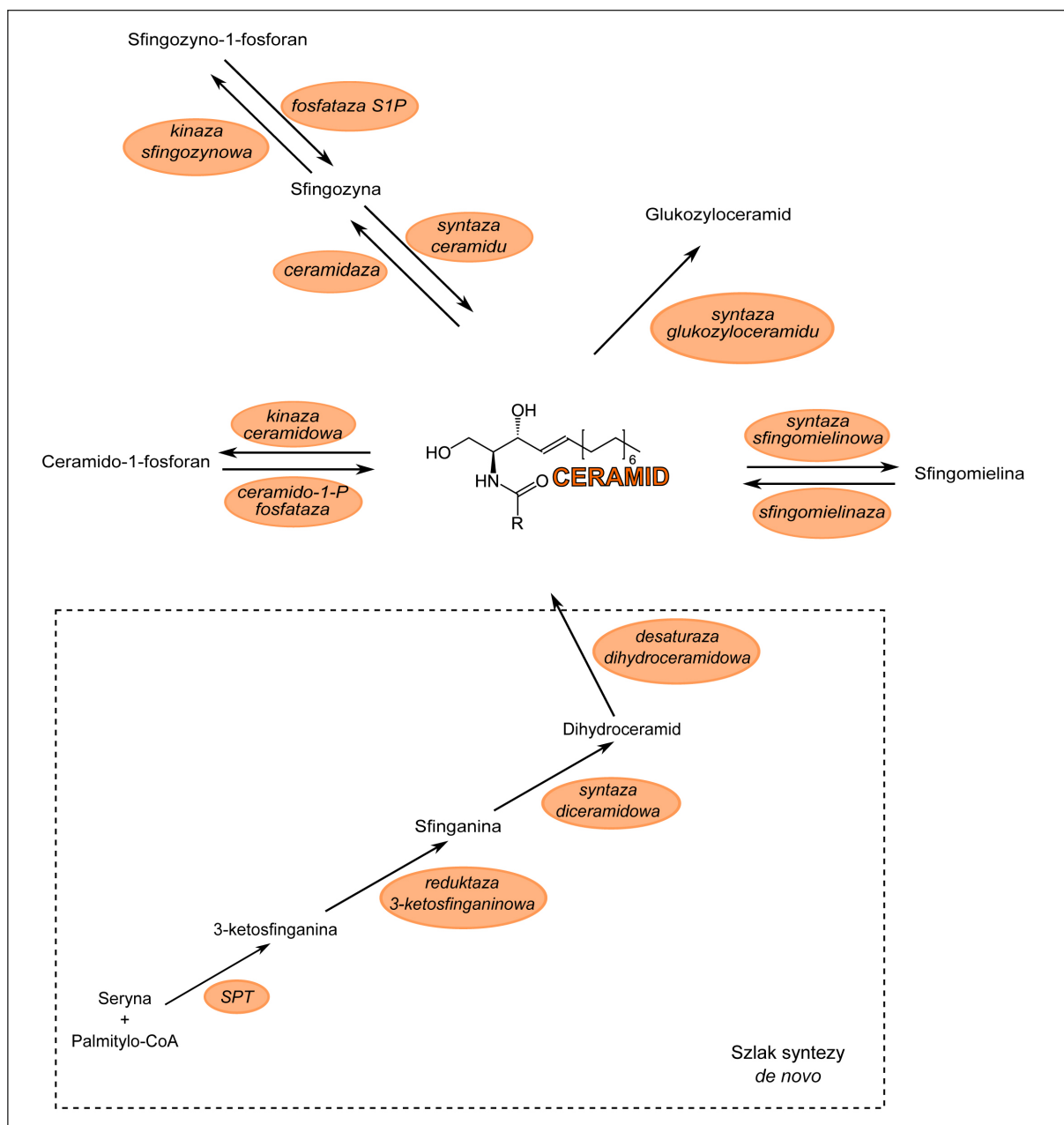
Głównym wtórnym przekaźnikiem tzw. sfingomielinowego szlaku transmisji sygnałów (ryc. 1) jest ceramid. Szkielet tego związku stanowi sfinganina (SFA), do której przyłączone są reszty długołańcuchowych nasyconych lub nienasyconych kwasów tłuszczowych, o długości łańcucha 14-24 atomów węgla. Źródłem ceramidu w komórce jest błonowa sfingomielina, hydrolizowana z udziałem enzymów sfingomielinaz [38]. Ceramid powstaje również w wyniku syntezy *de novo* z seryny i palmitylo-CoA. Reakcję tę katalizuje enzym palmitylotransferaza serynowa, a produktem jej działania jest 3-ketosfinganina [21]. W kolejnych etapach syntezy *de novo* ceramidu powstają sfinganina i dihydroceramid, przekształcany następnie do hydroceramidu, w wyniku działania enzymu desaturazy dihydroceramidu [10]. Innym sposobem powstawania ceramidu jest tzw. „szlak ratunkowy” (salvage pathway) polegający na aktywacji syntazy ceramidu, katalizującej jego powstawanie ze sfingozyny [33]. Ceramid jest prekursorem innych bioaktywnych sfingolipidów, takich jak sfingozyna (SFO), sfingozyno-1-fosforan (S1P) czy ceramido-1-fosforan (C1P). Pierwszym etapem katabolizmu ceramidu jest jego deacylacja z uwolnieniem wolnej SFO, fosforyzowanej następnie do S1P [19,45]. S1P działa jako wtórny przekaźnik sygnałów wewnątrzkomórkowo, a także poprzez aktywację należących do rodziny białek G błonowych receptorów (S1PRs). Dotychczas wyizolowano pięć podtypów powyższych receptorów (S1PR<sub>1-5</sub>), w tym S1PR<sub>1</sub>, S1PR<sub>2</sub> i S1PR<sub>3</sub> w błonie komórkowej kardiomiocytów [42].

Sfingolipidy w komórce inicjują liczne procesy i wywierają różny wpływ na proliferację, różnicowanie oraz programowaną śmierć komórek. Molekularny mechanizm działania sfingolipidów polega głównie na aktywacji białek enzymatycznych, takich jak swoista błonowa kinaza białkowa (CAPK - ceramide-activated protein kinase), serynowo-treoninowa fosfataza białkowa (CAPP - ceramide-activated protein phosphatase) oraz białko MAPK (kinaza białkowa aktywowana miogenami) i kinazy aktywowane stresem, np. kinaza JNK (c-jun-N-terminal protein kinase) [15,18]. Niżej omówiono dostępne dane literaturowe, dotyczące metabolizmu i funkcji tej grupy związków w układzie sercowo-naczyniowym, zarówno w warunkach fizjologicznych, jak też w wybranych, powszechnie występujących stanach patologicznych.

## REGULACJA METABOLIZMU SFINGOLIPIDÓW W MIĘŚNIU SERCOWYM

Sfingolipidy obecne w sercu, pełnią funkcje strukturalne, determinując właściwości błon biologicznych kardiomiocytów. Ponadto odgrywają rolę w procesach domórkowej transmisji sygnałów, działając jako wtórne przekaźniki [45]. W mięśniu sercowym, zarówno ludzi jak i zwierząt, stwierdzono obecność wszystkich komponentów sfingomielinowego szlaku transmisji sygnałów, tj. sfinganiny, sfingomieliny, ceramidów, sfingozyny i sfingozyno-1-fosforanu. Dotychczas wyizolowano 14 ceramidów, zawierających zarówno nasycone, jak i nienasycone kwasy tłuszczowe: mirystynowy (14:0), palmitynowy (16:0), palmitooleinowy (16:1), stearynowy (18:0), oleinowy (18:1), linolowy (18:2), linolenowy (18:3), arachidowy (20:0), arachidonowy (20:4), eikozapentaenowy (20:5), behenowy (22:0), dokozaheksaenowy (22:6) i nerwonowy (24:1) [8]. Stwierdzono ponadto obecność enzymów, regulujących metabolizm omawianych związków w sercu, tj. sfingomielinaz (izoformy kwaśnej i obojętnej) oraz ceramidaz (izoformy kwaśnej, obojętnej oraz alkalicznej). Badania przeprowadzone w kolejnych latach wykazały, że na metabolizm sfingolipidów w sercu wpływają różnorodne czynniki, np. wysiłek fizyczny.

W regulacji metabolizmu sfingolipidów w *myocardium* biorą udział receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów (PPARs - peroxisome proliferator-activated receptors). Spośród dotychczas opisanych rodzajów receptorów w mięśniu sercowym wykazano najwyższą ekspresję PPAR $\alpha$  i PPAR $\gamma$  [54]. Opublikowane dane literaturowe wyraźnie wskazują, że aktywacja PPAR $\alpha$  selektywnym agonistą tego receptora (WY-14643) u szczurów, karmionych dietą bogatą w tłuszcze powoduje akumulację ceramidu i sfingomieliny w mięśniu sercowym [3]. Wzrost poziomu ceramidu po aktywacji PPAR $\alpha$  uwarunkowany jest głównie nasileniem jego syntezy *de novo*, gdyż w omawianym procesie obserwowano współlistniejący wzrost aktywności SPT, nie stwierdzono natomiast zmian aktywności ceramidaz i sfingomielinaz [3]. Również w badaniach przeprowadzonych przez Fincka i wsp. wykazano, że karmienie dietą bogatotłuszczową myszy z uwarunkowaną genetycznie nadekspresją PPAR $\alpha$  w mięśniu sercowym prowadzi do akumulacji ceramidu w *myocardium* [17]. Do wzrostu zawartości ceramidu w sercu przyczynia się ponadto aktywacja receptorów PPAR $\gamma$ . Wykazano, że



Ryc. 1. Szlak syntezy

stosowanie selektywnych aktywatorów PPAR $\gamma$ , tiazolidinonów (pioglitazonu) promuje akumulację ceramidu w mięśniu sercowym szczurów, karmionych zarówno standardową, jak i bogatotłuszczową dietą [5]. Wydaje się, że zjawisko to uwarunkowane jest nasileniem syntezy *de novo* ceramidu, gdyż w cytowanych badaniach obserwowano wzrost aktywności SPT, przy niezmienionej aktywności innych enzymów, regulujących metabolizm sfingolipidów. Zastosowanie jednak innego agonisty PPAR $\gamma$  - tioglitazonu [57] zmniejsza zawartość ceramidu w *myocardium* u otyłych szczurów z cukrzycą. Zdaniem autorów powyższa redukcja może być wynikiem zmniejszenia syntezy *de novo* ceramidu po zastosowaniu tioglitazonu

[57]. Można zatem wnioskować, że aktywacja receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksydomów prowadzi do nasilenia metabolizmu (aktywacji szlaku sfingolipidowego) i do zwiększonej akumulacji tego związku w mięśniu sercowym.

Zawartość sfingolipidów w mięśniu sercowym zależy także od wysiłku fizycznego i zmienia się w czasie jego trwania. Po 30 min intensywnego wysiłku fizycznego (do wyczerpania) zaobserwowano obniżenie stężenia ceramidu w *myocardium*. W miarę trwania wysiłku stężenie omawianego związku normalizował się po 90 min, a nawet osiągał wartości istotnie wyższe niż wartość spoczynkowa w przypad-



ku kontynuowania wysiłku do wyczerpania [7]. W badaniach, przeprowadzonych przez Liu i wsp. wykazano, że trening wytrzymałościowy, składający się z powtarzanych 30-minutowych ćwiczeń prowadził do redukcji zawartości ceramidu w mięśni sercowym myszy [40]. W cytowanych wyżej badaniach zaobserwowano również wzrost aktywności kwaśnej izoformy ceramidazy, a także wzrost poziomu sfingozyny w czasie pierwszych 30 min trwania wysiłku fizycznego, co tłumaczy redukcję zawartości ceramidu w czasie wysiłku. W miarę kontynuowania wysiłku dochodzi natomiast do stopniowego obniżenia aktywności kwaśnej ceramidazy. Ponadto długotrwały wysiłek fizyczny prowadzi do aktywacji SPT i do rozpoczęcia syntezy *de novo* ceramidu. Skutkiem powyższych zjawisk jest progresywny wzrost zawartości ceramidu w *myocardium*, obserwowany w miarę wydłużania czasu trwania wysiłku fizycznego [6,40]. Obecna podczas wysiłku akumulacja sfingolipidów, a zwłaszcza SFO i sfinganiny, może odpowiadać za zmniejszenie kurczliwości mięśnia sercowego na skutek zahamowania przez omawianą grupę związków uwalniania jonów wapnia z retikulum endoplazmatycznego [46]. Możliwe jest zatem, iż obserwowane podczas długotrwałych wysiłków fizycznych zaburzenia czynności skurczowej komór są wynikiem akumulacji sfingolipidów w *myocardium* [14].

W mięśni sercowym, podobnie jak w mięśniach szkieletowych, stwierdzono obecność uczestniczących w transmisji sygnałów sfingolipidów, a także licznych enzymów, uczestniczących w ich metabolizmie. Jednak opisano też różnice w poziomach poszczególnych lipidów między mięśniem sercowym, a mięśniami szkieletowymi. Wykazano np., że zawartość ceramidu w *myocardium* szczura jest porównywalna z zawartością tego związku w mięśni płaszczkowatym. Natomiast poziom SFO, S1P i sfingomieliny jest prawie dwukrotnie wyższy w mięśni sercowym niż w mięśniach szkieletowych szczura. Ponadto aktywność większości enzymów, biorących udział w metabolizmie sfingolipidów, jest znacznie wyższa w *myocardium* niż w mięśni płaszczkowatym szczurów. Interesujące, że podobne różnice w zawartości sfingolipidów i aktywności enzymów, zaangażowanych w ich metabolizm, wykazano również między *myocardium* a mięśniami szkieletowymi u ludzi [5]. Zawartość sfingolipidów w sercu różni się też między poszczególnymi gatunkami. Przykładowo, mięsień sercowy szczura charakteryzuje się zbliżonym poziomem ceramidu, ale znacznie wyższym stężeniem SFO i S1P w porównaniu z *myocardium* człowieka. Wykazano też różną aktywność poszczególnych izoform enzymów ceramidaz, odpowiedzialnych za hydrolizę ceramidu. W mięśni sercowym człowieka reakcję deacylacji ceramidu z uwolnieniem SFO katalizuje przede wszystkim ceramidaza kwaśna. W sercu szczura przeciwnie, dominującymi izoformami ceramidazy są izoformy zasadowa oraz obojętna [6]. Ciekawym zjawiskiem jest ponadto różnorodna zawartość sfingolipidów w poszczególnych obszarach mięśnia sercowego. Przykładowo, porównując stężenia ceramidu i S1P wykazano znacznie wyższą zawartość tych związków w mięśniach brodawkowatych niż w prawym przedsionku. W mięśniach brodawkowatych jest ponadto istotnie wyższa aktywność enzymów SPT,

ceramidaz oraz kinazy sfingozynowej [4]. Mimo iż różnice w poziomach sfingolipidów i aktywności enzymów, regulujących ich metabolizm, między mięśniami szkieletowymi a *myocardium*, a także między różnymi gatunkami, a nawet poszczególnymi obszarami mięśnia sercowego są ewidentne, ich fizjologiczne i patofizjologiczne implikacje pozostają niewyjaśnione.

## ROLA SFINGOLIPIDÓW W NIEDOKRWIENIU MIĘŚNIA SERCOWEGO

Badania przeprowadzone *in vivo* na szczurach i królikach wykazały, iż indukowane okluzją tętnicy wieńcowej niedokrwienie mięśnia sercowego prowadzi do wzrostu stężenia ceramidu [37] oraz sfingozyny [11] w komórkach *myocardium*. Podobne zmiany obserwowano w poddanych niedotlenieniu izolowanych, perfundowanych sercach [13], a także w wyizolowanych kardiomiocytach [9]. Interesujące, że spośród 14 zidentyfikowanych ceramidów w wyniku ischemii dochodzi do wzrostu stężenia tylko u 7 spośród nich. Wykazano, że izolowane niedokrwienie mięśnia sercowego skutkuje akumulacją ceramidów, zawierających kwasy: palmitynowy (16:0), stearynowy (18:0), oleinowy (18:1), linolowy (18:2), arachidonowy (20:4), dokozaheksaenowy (22:6) i nerwonowy (24:1) w komórkach *myocardium* [8]. Stwierdzono również, że wzrost stężenia SFO koreluje ze zwiększaniem obszaru zawału, co udowodniono na wyizolowanych, perfundowanych sercach szczurów [53]. Z kolei następstwem wewnątrzkomórkowej akumulacji ceramidu jest apoptoza kardiomiocytów [37]. Interesujące jest to, że podwyższona zawartość ceramidu w niedokrwionym mięśni sercowym utrzymuje się nawet mimo przywrócenia prawidłowego przepływu (reperfuzji) w tętnicy wieńcowej [9]. Wyniki cytowanych badań sugerują, iż za obserwowaną w przebiegu zespołu poreperfuzyjnego apoptozę i martwicę komórek mięśnia sercowego może być odpowiedzialny ceramid, a jego akumulacja jest wynikiem obniżenia aktywności ceramidaz, enzymów warunkujących jego degradację [55]. Ponadto jednoczesne obniżenie stężenia sfingomieliny w niedokrwionych kardiomiocytach wskazuje, że wzrost zawartości ceramidu jest wynikiem hydrolizy SM wskutek aktywacji izoformy obojętnej sfingomielinazy [23]. Arguad i wsp. wykazali, że zastosowanie przed zamknięciem światła tętnicy wieńcowej swoistego inhibitora sfingomielinazy zapobiega akumulacji ceramidu, jak również redukuje liczbę kardiomiocytów ulegających apoptozie wskutek ischemii [2]. Podobny efekt wywiera też zastosowanie przed eksperymentalnym niedokrwieniem serca przeciwutleniaczy, które hamują aktywność izoformy kwaśnej i obojętnej sfingomielinaz wpływając w ten sposób na redukcję akumulacji ceramidu po zamknięciu światła tętnicy wieńcowej. Na metabolizm ceramidu istotny wpływ wywiera też wstępne niedokrwienie *myocardium*, tzw. „hartowanie serca przez niedokrwienie” (IPC - ischemic preconditioning). W warunkach laboratoryjnych kilkakrotne zastosowanie krótkotrwałej (ok. 5-minutowej) okluzji tętnicy wieńcowej gryzoni *in vivo* w znacznym stopniu obniża poziom ceramidu, zakumulowanego w kardiomiocytach w przebiegu zespołu poreperfuzyjnego [2,8].

Przeprowadzone w ostatnim czasie przez Knapp i wsp. badania dostarczyły nowych informacji na temat zmian zawartości sfingolipidów w sercu szczurów z doświadczalnie wywołanym zawałem mięśnia sercowego [36]. Zbadano stężenia sfingolipidów w obszarach ściany komory nieobjętej zawałem w pierwszej i szóstej godzinie, a także po dobie od podwiązania lewej tętnicy wieńcowej. W pierwszej godzinie od wywołania zawału w ścianie komory nieobjętej zawałem, wykazano trzykrotną redukcję stężenia S1P, która nasilała się dalej w szóstej i 24 godzinie od wystąpienia zawału. Przeciwnie, poziom sfingozyny obniżał się znacznie w pierwszej godzinie po zawale, a następnie stopniowo normalizował się. Całkowita zawartość ceramidu w części ściany komory nieobjętej zawałem, była najniższa w szóstej godzinie od wystąpienia niedokrwienia. Powyższe informacje wyraźnie wskazują, że zmiany w metabolizmie sfingolipidów po wystąpieniu ostrego niedokrwienia dotyczą nie tylko obszaru serca, objętego zawałem, ale wyrażają się także w fragmentach *myocardium*, nieobjętych zawałem [36].

Trzeba ponadto zaznaczyć, że w wyniku zawału serca dochodzi też do zmiany zawartości sfingolipidów we krwi obwodowej. W badaniach przeprowadzonych przez Knapp i wsp. oceniano zawartość sfingolipidów w osoczu pacjentów, hospitalizowanych w oddziale intensywnej opieki kardiologicznej z powodu zawału mięśnia sercowego [34]. Chorzy po świeżo przeżytym zawale serca charakteryzowali się prawie 50% obniżeniem stężenia S1P w osoczu w porównaniu z osobami zdrowymi. Co ciekawe, nie stwierdzono różnic między badanymi grupami w stężeniach ceramidu, sfinganiny i sfingozyny w osoczu. W ciągu kolejnych pięciu dni hospitalizacji wykazano dalszą redukcję zawartości S1P w osoczu chorych po zawale. Ponieważ jednym ze źródeł osoczowego S1P, oprócz erytrocytów i komórek śródbłonna, są płytki krwi [48], wydaje się, że obserwowana progresywna redukcja stężenia S1P w osoczu mogła wynikać z zastosowanego leczenia przeciwplatekowego (kwas acetylosalicylowy, pochodne tienopirydyny) u tych pacjentów [34].

Podobne zmiany w metabolizmie sfingolipidów w osoczu, płytkach krwi i w erytrocytach szczurów obserwowano też w badaniach Knapp i wsp. po doświadczalnie wywołanym zawale mięśnia sercowego [35]. W omawianej pracy autorzy wykazali redukcję zawartości S1P, SFO i jej pochodnej dihydrosfingozyny z jednoczesnym wzrostem poziomu ceramidu w osoczu szczurów po zawale serca. W erytrocytach z kolei stwierdzono stopniowy wzrost S1P i ceramidu przy niewielkim podwyższeniu zawartości SFO. Na uwagę zasługuje to, że wzrost stężenia SFO był przejściowy i po dobie od wystąpienia niedokrwienia serca poziom SFO ulegał normalizacji. W płytkach krwi każdy z oznaczanych przez cytowanych autorów parametrów znacząco obniżał się w ciągu pierwszych sześciu godzin i częściowo normalizował po 24 godzinach od wystąpienia zawału serca. Przedstawione wyniki wyraźnie wskazują, że zawał mięśnia sercowego wpływa na metabolizm sfingolipidów nie tylko w *myocardium*, ale też w osoczu i w elementach morfotycznych krwi [35].

Wyniki ostatnio opublikowanych badań dowodzą, że w przebiegu zawału mięśnia sercowego następuje wnikanie komórek macierzystych do krwi obwodowej, a mediatorami powyższego procesu mogą być bioaktywne sfingolipidy [30,32]. Kim i wsp. opisali zależność między uszkodzeniem tkanek (jak w przypadku zawału mięśnia sercowego) a podwyższonym stężeniem C1P we krwi obwodowej [32]. Autorzy udowodnili następnie, że uwolniony z uszkodzonej tkanki C1P aktywuje komórki macierzyste szpiku kostnego, co może odgrywać istotną rolę w procesie regeneracji tkanki (w tym *myocardium*) m.in. przez stymulację rewaskularyzacji obszaru serca, objętego zawałem [32]. Badania Karapetyan i wsp. dowiodły ponadto, że uwalniane z mięśnia sercowego podczas zawału C1P i S1P skutkują również wzrostem stężenia pozaszpikowych komórek macierzystych we krwi obwodowej [30]. Reasumując powyższe dane można wnioskować, że bioaktywne sfingolipidy odgrywają ważną rolę w procesie regeneracji *myocardium* po zawale, aktywując wzrost stężenia komórek macierzystych we krwi obwodowej. Z kolei migrację komórek macierzystych z krwi do *myocardium* regulują uwalniane z niedokrwionego mięśnia sercowego peptydy antydrobnoustrojowe, takie jak katelicyny oraz defensyny [30,32].

#### UDZIAŁ SFINGOZYNY I SFINGOZYNO-1-FOSFORANU W KARDIOPROTEKCJI

W przebiegu niedokrwienia mięśnia sercowego i zespołu poreperfuzyjnego widoczne są zmiany zawartości metabolitów ceramidu - sfingozyny i sfingozyno-1-fosforanu. Jednak w przeciwieństwie do ceramidu związki te mają działanie kardioprotekcyjne. Udowodniono, że niedokrwienie *myocardium* prowadzi do zahamowania aktywności kinazy sfingozynowej, katalizującej reakcję fosforylacji sfingozyny i w konsekwencji do redukcji zawartości S1P w sercu [51]. W warunkach laboratoryjnych stwierdzono ponadto, że prowadząca do obniżenia stężenia S1P delecja genu SPHK1, kodującego kinazę sfingozynową, znacząco zwiększa podatność serca na uszkodzenie w przebiegu zespołu poreperfuzyjnego [29]. Przeciwnie, przeprowadzony z użyciem adenowirusów transfer genu SPHK1, prowadzący do zwiększenia zawartości S1P w kardiomiocytach, korzystnie wpływał i zmniejszał niewydolność serca, obserwowaną po niedokrwieniu [16].

Kardioprotekcyjną rolę S1P wykazano dotychczas zarówno w badaniach *in vivo*, jak i na wyizolowanych kardiomiocytach. W badaniach Karlinera i wsp. przeprowadzono ocenę przeżywalności komórek mięśnia sercowego, wyizolowanych z serc szczurzych noworodków, w warunkach hipoksji. Autorzy zaobserwowali istotny wzrost żywotności kardiomiocytów (*in vitro*) w warunkach niedostatecznego zaopatrzenia w tlen po ich uprzedniej preinkubacji z S1P. Podobny wynik uzyskano po preinkubacji kardiomiocytów z gangliozydem GM1, który aktywując kinazę sfingozynową stymuluje wytwarzanie endogennego S1P [31]. W przeprowadzonych przez Vesseyę i wsp. [52] badaniach stwierdzono, że w wyniku zespołu poreperfuzyjnego obumiera 35-40% kardiomiocytów. W cytowanych badaniach dodanie



do medium inkubacyjnego egzogenego S1P przed hipoksją kardiomiocytów zwiększało odsetek ich przeżywania do prawie 94% [52]. Z kolei kilkakrotne powtórzenie cyklu ischemia-reperfuzja, czyli „hartowanie serca przez niedokrwienie” prowadziło do wzrostu przeżywalności komórek mięśnia sercowego do 90%. W odpowiedzi na IPC zaobserwowano aktywację SPHK1 i translokację tego enzymu do błony komórkowej. Następnym powiększeniem zmian był wzrost stężenia S1P w kardiomiocytach, a następnie jego uwalnianie do przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Podczas hartowania serca stwierdzono ponadto nasilone uwalnianie S1P z komórek mięśnia sercowego do medium inkubacyjnego [52]. Istotną rolę sfingolipidów w kardioprotekcji udowodniono też w badaniach na modelach izolowanych, perfundowanych sercach myszy i szczurów, poddawanych niedokrwieniu i reperfuzji przez podwiązanie, a następnie przywracanie przepływu w tętnicy wieńcowej. Dodanie S1P do medium perfundującego tętnicę wieńcową skutkowało zmniejszeniem obszaru niedokrwienia i obniżało ciśnienie późnorozkurczowe lewej komory po podwiązaniu tętnicy wieńcowej. Podobny efekt uzyskano też po dodaniu do medium perfundacyjnego gangliozydu GM1, zwiększającego stężenie S1P wskutek aktywacji kinazy sfingozynowej, co potwierdza kardioprotekcyjny wpływ S1P i GM1, objawiający się ponadto obniżeniem stężenia kinazy kreatyninowej (markera uszkodzenia mięśnia sercowego we krwi obwodowej) [51,53]. Przeprowadzone w kolejnych latach badania na zwierzęcych modelach doświadczalnych potwierdziły kardioprotekcyjną rolę S1P, trzeba jednak zaznaczyć, że duże stężenia tego związku mogą wywierać działanie kardiotoksyczne [52,56].

Interesujące, że zarówno egzogeny (zewnątrzkomórkowy), jak i endogeny (wewnątrzkomórkowy) S1P działają poprzez te same błonowe receptory S1PR. Powstający po aktywowaniu kinazy sfingozynowej przez GM1 endogeny S1P przedostaje się do przestrzeni zewnątrzkomórkowej i dopiero tam wywiera swoje działanie przez aktywację obecnych w błonie komórkowej kardiomiocytów receptorów S1PR [49]. Mimo iż w wyniku działania S1P aktywowane są głównie receptory S1PR<sub>1</sub>, przeprowadzone badania wykazały, że myszy pozbawione w wyniku zastosowania techniki knockoutu genowego receptorów S1PR<sub>2</sub> i S1PR<sub>3</sub> w błonie komórkowej kardiomiocytów, są całkowicie pozbawione kardioprotekcyjnego działania S1P. Wskutek tego są dużo bardziej podatne na uszkodzenie *myocardium* w przebiegu zespołu poreperfuzyjnego [43,50]. Trzeba natomiast podkreślić, że stymulacja receptorów S1PR<sub>1</sub> swoistym agonistą wpływała kardioprotekcyjnie w wyizolowanych kardiomiocytach, ale nie obserwowano tego wpływu w perfundowanym *in vivo* sercu [24]. Tym niemniej pełne zrozumienie działania S1P w kardioprotekcji, jak również klinicznych implikacji tego zjawiska wymaga przeprowadzenia kolejnych badań.

Warto zaznaczyć, że SFO podawana w niskich, fizjologicznych stężeniach (0,4 μM) działa kardioprotekcyjnie. Po podaniu SFO przed doświadczalnie wywołanym zawałem serca *in vivo* u szczurów wykazano zmniejszenie obszaru zawału w obrębie lewej komory z 45 do 6%. Mechanizm

działania tego związku, inaczej niż w przypadku S1P, nie polega jednak na aktywacji receptorów S1PR i jest raczej związany z układem cyklicznych nukleotydów [53]. Natomiast wysokie stężenia SFO działają kardiotoksycznie.

## ROLA SFINGOLIPIDÓW W PATOGENEZIE NIEWYDOLNOŚCI SERCA I W ROZWOJU MIAŻDŻYCY TĘTNIC

U podłoża rozwoju niewydolności serca, niezależnej od choroby niedokrwiennej, leży akumulacja związków lipidowych, w tym sfingolipidów w kardiomiocytach [22]. W licznych badaniach, przeprowadzonych na otyłych zwierzętach, zaobserwowano zwiększoną akumulację ceramidu w komórkach *myocardium*, czego skutkiem był rozwój kardiomiopatii i w jej następstwie niewydolności serca. W badaniach Zhou i wsp. wykonanych na szczurach z genetycznie uwarunkowaną otyłością (ZDF - Zucker Diabetic Fatty Rats) wykazano poprzedzającą rozwój kardiomiopatii akumulację ceramidu w komórkach mięśnia sercowego [57]. Co więcej, zwiększone stężenie ceramidu w *myocardium* wykazano też u myszy szczepu Akita Ins2 (WT/C96Y), z genetycznie uwarunkowaną cukrzycą bez współistniejącej otyłości [7]. Możliwe zatem, że akumulacja ceramidu w sercu nie wynika bezpośrednio z otyłości, a raczej jest skutkiem zależnych od otyłości zaburzeń homeostazy węglowodanowej. Akumulacja ceramidu w sercu prowadzi do apoptozy kardiomiocytów, do upośledzenia ich funkcji skurczowej i rozkurczowej i do rozwoju niewydolności serca [12,47]. Interesujące natomiast jest to, że nie stwierdzono akumulacji ceramidu w kardiomiocytach prawego przedsionka u pacjentów z otyłością i cukrzycą typu 2. Niemniej jednak chorzy ci cechowali się zwiększoną aktywnością enzymów, regulujących metabolizm sfingolipidów, a zwłaszcza izoformy obojętnej sfingomielinazy, SPT, ceramidaz oraz kinazy sfingozynowej [4].

W dotąd przeprowadzonych badaniach laboratoryjnych wykazano, że w rozwoju miażdżycy tętnic istotną rolę odgrywają sfingolipidy, głównie sfingomielina, obecne w osoczu [26,27]. Stosowanie u zwierząt diety bogatej w SM zwiększa stężenia tego związku w osoczu, co w konsekwencji działa proaterogenicznie [39]. Wyższy poziom sfingomieliny w osoczu wykazano również w badaniach klinicznych u pacjentów z chorobą wieńcową. SM to jeden ze składników lipoprotein osoczowych, głównie LDL, łatwo infiltruje ścianę tętnicy i przedostaje się do blaszek miażdżycowych. W blaszkach miażdżycowych sfingomielina ulega hydrolizie z uwolnieniem ceramidu. Ceramid następnie inicjuje rozwój reakcji zapalnych, czego skutkiem jest nasilenie napływu aterogennych lipoprotein do blaszek miażdżycowych i progresja uszkodzenia ściany tętnicy [28]. Ceramid, obecny w blaszkach miażdżycowych, działa również proapoptotycznie, przez co nasila uszkodzenie ściany naczyń tętniczego i może ostatecznie doprowadzić do wytworzenia zakrzepu w miejscu uszkodzenia śródbłonna [41].

W ostatnich latach wykazano, że ograniczenie akumulacji ceramidu w kardiomiocytach i ścianie tętnic przez farmakologiczną lub genetyczną inaktywację enzymów uczestniczących w jego syntezie *de novo* może znaleźć

zastosowanie w terapii niewydolności serca oraz miażdżycy. Zahamowanie aktywności SPT po zastosowaniu kompetycyjnego inhibitora tego enzymu - myriocinu, skutkuje obniżeniem poziomu osoczowych sfingolipidów, a także cholesterolu i jego estrów - lipidów o udowodnionych właściwościach aterogennych [25]. W modelach doświadczalnych myszy z miażdżycą tętnic, pozbawionych genetycznie apolipoproteiny E (apo-E knockout mice), poddanych terapii myriocinem, Park i wsp. wykazali ograniczenie nacisku komórek zapalnych (głównie makrofagów) w blaszkach miażdżycowych, co prowadziło do ich stabilizacji [44]. Zaobserwowali też, że mniej powstaje nowych blaszek miażdżycowych i regresję zmian już istniejących po zastosowaniu myriocinu. Cytowani autorzy stwierdzili ponadto zwiększenie zawartości kolagenu w ścianach tętnic. Hamowanie aktywności SPT skutkowało również znaczącą zmianą w składzie lipoprotein osoczowych - 34% wzrostem stężenia frakcji HDL oraz obniżeniem stężenia LDL i VLDL [42]. Podobne wyniki, czyli zahamowanie progresji miażdżycy oraz regresję już obecnych zmian aterosklerotycznych uzyskali Glaros i wsp. oraz Hojjati i wsp., którzy zaobserwowali również obniżenie poziomu osoczowej SM, SFO, S1P i ceramidu u myszy, pozbawionych genetycznie apolipoproteiny E, karmionych dietą bogatą w tłuszcz, u których hamowano aktywność SPT myriocinemem [20,25]. Interesujące, że doustne stosowanie myriocinu zmniejsza absorpcję jelitową dostarczanego z dietą cholesterolu, co dodatkowo ko-

rzystnie wpływa na profil lipidowy i hamuje rozwój miażdżycy. Trzeba jednak zaznaczyć, że myriocin działa bardzo toksycznie na błony śluzowe przewodu pokarmowego, co ogranicza możliwości doustnego zastosowania tego związku [1]. Wyniki cytowanych badań wyraźnie wskazują, że środki farmakologiczne hamujące syntezę *de novo* ceramidu, takie jak myriocin, mogą znaleźć zastosowanie w zapobieganiu i leczeniu chorób układu krwionośnego.

## PODSUMOWANIE

Reasumując powyższe rozważania należy uznać wewnątrzkomórkową akumulację ceramidu za jeden z głównych czynników, odgrywających rolę w patogenezie niewydolności serca. Z kolei sfingomielina jest odpowiedzialna za występowanie i progresję zmian miażdżycowych. Natomiast podstawowy metabolit ceramidu, sfingozyno-1-fosforan, charakteryzuje się silnymi właściwościami kardioprotekcyjnymi, tj. zwiększa przeżywalność kardiomiocytów w warunkach niedostatecznego zaopatrzenia w tlen, a także redukuje obszar zawału mięśnia sercowego po zamknięciu światła tętnicy wieńcowej. Jednak większość dostępnych danych pochodzi z badań nad zwierzętami i jedynie pojedyncze prace oceniają metabolizm sfingolipidów w układzie krwionośnym człowieka. Dalsze badania mogą otworzyć nowe możliwości zapobiegania i leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego, opierające się na regulacji metabolizmu sfingolipidów.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Aikawa M., Rabkin E., Okada Y., Voglic S.J., Clinton S.K., Brinkerhoff C.E., Sukhova G.K., Libby P.: Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinase activity and increases collagen content of rabbit atheroma: a potential mechanism of lesion stabilization. *Circulation*, 1998; 97: 2433-2444
- [2] Argaud L., Prigent A.F., Chalabreysse L., Loufouat J., Lagarde M., Ovize M.: Ceramide in the antiapoptotic effect of ischemic preconditioning. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2004; 286: H246-H251
- [3] Baranowski M., Błażnio A., Zabielski P., Górski J.: PPAR $\alpha$  agonist induces the accumulation of ceramide in the heart of rats fed high-fat diet. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2007; 58: 57-72
- [4] Baranowski M., Błażnio-Zabielska A., Hirnle T., Harasiuk D., Matlak K., Knapp M., Zabielski P., Gorski J.: Myocardium of type 2 diabetic and obese patients is characterized by alterations in sphingolipid metabolic enzymes but not by accumulation of ceramide. *J. Lipid Res.*, 2010; 51: 74-80
- [5] Baranowski M., Górski J.: Heart sphingolipids in health and disease. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2011; 721: 41-56
- [6] Baranowski M., Zabielski P., Błażnio A., Gorski J.: Effect of exercise duration on ceramide metabolism in the rat heart. *Acta Physiol.*, 2008; 192: 519-529
- [7] Basu R., Oudit G.Y., Wang X., Zhang L., Ussher J.R., Lopaschuk G.D., Kassiri Z.: Type 1 diabetic cardiomyopathy in the Akita (Ins2WT/C96Y) mouse model is characterized by lipotoxicity and diastolic dysfunction with preserved systolic function. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2009; 297: H2096-H2108
- [8] Beresewicz A., Dobrzyń A., Górski J.: Accumulation of specific ceramides in ischemic/reperfused rat heart; effect of ischemic preconditioning. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2002; 53: 371-382
- [9] Bielawska A.E., Shapiro J.P., Jiang L., Melkonyan H.S., Piot C., Wolfe C.L., Tomei L.D., Hannun Y.A., Umansky S.R.: Ceramide is involved in triggering of cardiomyocyte apoptosis induced by ischemia and reperfusion. *Am. J. Pathol.*, 1997; 151: 1257-1263
- [10] Car H., Zendzian-Piotrowska M., Fiedorowicz A., Prokopiuk S., Sadowska A., Kurek K.: Rola ceramidów w wybranych patologich mózgu: ischemia/hipoksja, choroba Alzheimerera. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2012; 66: 295-303
- [11] Cavalli A.L., Ligutti J.A., Gellings N.M., Castro E., Page M.T., Klepper R.E., Palade P.T., McNutt W.T., Sabbadini R.A.: The role of TNF $\alpha$  and sphingolipid signaling in cardiac hypoxia: evidence that cardiomyocytes release TNF $\alpha$  and sphingosine. *Basic Appl. Myol.*, 2002; 12: 167-175
- [12] Chiu H.C., Kovacs A., Ford D.A., Hsu F.F., Garcia R., Herrero P., Saffitz J.E., Schaffer J.E.: A novel mouse model of lipotoxic cardiomyopathy. *J. Clin. Invest.*, 2001; 107: 813-822
- [13] Cui J., Engelman R.M., Maulik N., Das D.K.: Role of ceramide in ischemic preconditioning. *J. Am. Coll. Surg.*, 2004; 198: 770-777
- [14] Dawson E., George K., Shave R., Whyte G., Ball D.: Does the human heart fatigue subsequent to prolonged exercise? *Sports Med.*, 2003; 33: 365-380
- [15] Dobrzyń A., Chocian G.: Sfingomielinowy szlak transmisji sygnałów. *Medycyna Metaboliczna.*, 2003; 7: 75-80
- [16] Duan H.F., Wang H., Yi J., Liu H.J., Zhang Q.W., Li L.B., Zhang T., Lu Y., Wu C.T., Wang L.S.: Adenoviral gene transfer of sphingosine kinase 1 protects heart against ischemia/reperfusion-induced injury and attenuates its postischemic failure. *Hum. Gene Ther.*, 2007; 18: 1119-1128
- [17] Finck B.N., Han X., Courtois M., Aïmond F., Nerbonne J.M., Kovacs A., Gross R.W., Kelly D.P.: A critical role for PPAR $\alpha$ -mediated lipotox-



- icity in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy: modulation by dietary fat content. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 1226-1231
- [18] Gangoiti P., Camacho L., Arana L., Ouro A., Granado M.H., Brizuela L., Casas J., Fabriás G., Abad J.L., Delgado A., Gómez-Muñoz A.: Control of metabolism and signaling of simple bioactive sphingolipids: Implications in disease. *Prog. Lipid Res.*, 2010; 49: 316-334
- [19] 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
- [20] Glaros E.N., Kim W.S., Wu B.J., Suarna C., Quinn C.M., Rye K.A., Stocker R., Jessup W., Garner B.: Inhibition of atherosclerosis by the serine palmitoyl transferase inhibitor myriocin is associated with reduced plasma glycosphingolipid concentration. *Biochem. Pharmacol.*, 2007; 73: 1340-1346
- [21] Hanada K.: Serine palmitoyltransferase, a key enzyme of sphingolipid metabolism. *Biochim. Biophys. Acta*, 2003; 1632: 16-30
- [22] Harmancey R., Wilson C.R., Taegtmeier H.: Adaptation and maladaptation of the heart in obesity. *Hypertension*, 2008; 52: 181-187
- [23] Hernandez O.M., Discher D.J., Bishopric N.H., Webster K.A.: Rapid activation of neutral sphingomyelinase by hypoxia-reoxygenation of cardiac myocytes. *Circ. Res.*, 2000; 86: 198-204
- [24] Hofmann U., Burkard N., Vogt C., Thoma A., Frantz S., Ertl G., Ritter O., Bonz A.: Protective effects of sphingosine-1-phosphate receptor agonist treatment after myocardial ischaemia-reperfusion. *Cardiovasc. Res.*, 2009; 83: 285-293
- [25] Hojjati M.R., Li Z., Zhou H., Tang S., Huan C., Ooi E., Lu S., Jiang X.C.: Effect of myriocin on plasma sphingolipid metabolism and atherosclerosis in apoE-deficient mice. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 10284-10289
- [26] Holland W.L., Summers S.A.: Sphingolipids, insulin resistance, and metabolic disease: new insights from in vivo manipulation of sphingolipid metabolism. *Endocr. Rev.*, 2008; 29: 381-402
- [27] Ichi I., Nakahara K., Miyashita Y., Hidaka A., Kutsukake S., Inoue K., Maruyama T., Miwa Y., Harada-Shiba M., Tsushima M., Kojima S.; Kisei Cohort Study Group: Association of ceramides in human plasma with risk factors of atherosclerosis. *Lipids*, 2006; 41: 859-863
- [28] Jeong T., Schissel S.L., Tabas I., Pownall H.J., Tall A.R., Jiang X.: Increased sphingomyelin content of plasma lipoproteins in apolipoprotein E knockout mice reflects combined production and catabolic defects and enhances reactivity with mammalian sphingomyelinase. *J. Clin. Invest.*, 1998; 101: 905-912
- [29] Jin Z.Q., Zhang J., Huang Y., Hoover H.E., Vessey D.A., Karliner J.S.: A sphingosine kinase 1 mutation sensitizes the myocardium to ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc. Res.*, 2007; 76: 41-50
- [30] Karapetyan A.V., Klyachkin Y.M., Selim S., Sunkara M., Ziada K.M., Cohen D.A., Zuba-Surma E.K., Ratajczak J., Smyth S.S., Ratajczak M.Z., Morris A.J., Abdel-Latif A.: Bioactive lipids and cationic antimicrobial peptides as new potential regulators for trafficking of bone marrow-derived stem cells in patients with acute myocardial infarction. *Stem Cells Dev.*, 2013; 22: 1645-1656
- [31] Karliner J.S., Honbo N., Summers K., Gray M.O., Goetzl E.J.: The lysophospholipids sphingosine-1-phosphate and lysophosphatidic acid enhance survival during hypoxia in neonatal rat cardiac myocytes. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2001; 33: 1713-1717
- [32] Kim C., Schneider G., Abdel-Latif A., Mierzejewska K., Sunkara M., Borkowska S., Ratajczak J., Morris A.J., Kucia M., Ratajczak M.Z.: Ceramide-1-phosphate regulates migration of multipotent stromal cells and endothelial progenitor cells - implications for tissue regeneration. *Stem Cells*, 2013; 31: 500-510
- [33] Kitatani K., Idkowiak-Baldys J., Hannun Y.A.: The sphingolipid salvage pathway in ceramide metabolism and signaling. *Cell. Signal.*, 2008; 20: 1010-1018
- [34] Knapp M., Baranowski M., Czarnowski D., Lisowska A., Zabielski P., Górski J., Musiał W.: Plasma sphingosine-1-phosphate concentration is reduced in patients with myocardial infarction. *Med. Sci. Monit.*, 2009; 15: 490-493
- [35] Knapp M., Zendzian-Piotrowska M., Błachnio-Zabielska A., Zabielski P., Kurek K., Górski J.: Myocardial infarction differentially alters sphingolipid levels in plasma, erythrocytes and platelets of the rat. *Basic Res. Cardiol.*, 2012; 107: 294
- [36] Knapp M., Zendzian-Piotrowska M., Kurek K., Błachnio-Zabielska A.: Myocardial infarction changes sphingolipid metabolism in the uninfarcted ventricular wall of the rat. *Lipids*, 2012; 47: 847-853
- [37] Krown K.A., Page M.T., Nguyen C., Zechner D., Gutierrez V., Comstock K.L., Glembotski C.C., Quintana P.J., Sabbadini R.A.: Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes. Involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death. *J. Clin. Invest.*, 1996; 98: 2854-2865
- [38] Kurek K., Piotrowska D.M., Wiesiołek P., Chabowski A., Zendzian-Piotrowska M.: Role of sphingolipids in digestive system. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2012; 66: 868-875
- [39] Li Z., Basterr M.J., Hailemariam T.K., Hojjati M.R., Lu S., Liu J., Liu R., Zhou H., Jiang X.C.: The effect of dietary sphingolipids on plasma sphingomyelin metabolism and atherosclerosis. *Biochim. Biophys. Acta*, 2005; 1735: 130-134
- [40] Liu L., Shi X., Bharadwaj K.G., Ikeda S., Yamashita H., Yagyu H., Schaffer J.E., Yu Y.H., Goldberg I.J.: DGAT1 expression increases heart triglyceride content but ameliorates lipotoxicity. *J. Biol. Chem.*, 2009; 284: 36312-36323
- [41] Mallat Z., Tedgui A.: Current perspective on the role of apoptosis in atherothrombotic disease. *Circ. Res.*, 2001; 88: 998-1003
- [42] Means C.K., Brown J.H.: Sphingosine-1-phosphate receptor signaling in the heart. *Cardiovasc. Res.*, 2009; 82: 193-200
- [43] Means C.K., Xiao C.Y., Li Z., Zhang T., Omens J.H., Ishii I., Chun J., Brown J.H.: Sphingosine 1-phosphate S1P2 and S1P3 receptor-mediated Akt activation protects against in vivo myocardial ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2007; 292: H2944-H2951
- [44] Park T.S., Rosebury W., Kindt E.K., Kowala M.C., Panek R.L.: Serine palmitoyltransferase inhibitor myriocin induces the regression of atherosclerotic plaques in hyperlipidemic ApoE-deficient mice. *Pharmacol. Res.*, 2008; 58: 45-51
- [45] Riboni L., Viani P., Bassi R., Prinetti A., Tettamanti G.: The role of sphingolipids in the process of signal transduction. *Prog. Lipid Res.*, 1997; 36: 153-195
- [46] Sharma C., Smith T., Li S., Schroepfer G.J. Jr., Needleman D.H.: Inhibition of Ca<sup>2+</sup> release channel (ryanodine receptor) activity by sphingolipid bases: mechanism of action. *Chem. Phys. Lipids*, 2000; 104: 1-11
- [47] Son N.H., Park T.S., Yamashita H., Yokoyama M., Huggins L.A., Okajima K., Homma S., Szabolcs M.J., Huang L.S., Goldberg I.J.: Cardiomyocyte expression of PPARγ leads to cardiac dysfunction in mice. *J. Clin. Invest.*, 2007; 117: 2791-2801
- [48] Takabe K., Paugh S.W., Milstien S., Spiegel S.: "Inside-out" signaling of sphingosine-1-phosphate: therapeutic targets. *Pharmacol. Rev.*, 2008; 60: 181-195
- [49] Tao R., Zhang J., Vessey D.A., Honbo N., Karliner J.S.: Deletion of the sphingosine kinase-1 gene influences cell fate during hypoxia and glucose deprivation in adult mouse cardiomyocytes. *Cardiovasc. Res.*, 2007; 74: 56-63
- [50] Theilmeier G., Schmidt C., Herrmann J., Keul P., Schäfers M., Herrogott I., Mersmann J., Larmann J., Herrmann S., Stypmann J., Schober O., Hildebrand R., Schulz R., Heusch G., Haude M. i wsp.: High-density lipoproteins and their constituent, sphingosine-1-phosphate, directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury in vivo via the S1P3 lysophospholipid receptor. *Circulation*, 2006; 114: 1403-1409
- [51] Vessey D.A., Kelley M., Li L., Huang Y., Zhou H.Z., Zhu B.Q., Karliner J.S.: Role of sphingosine kinase activity in protection of he-



art against ischemia reperfusion injury. *Med. Sci. Monit.*, 2006; 12: BR318-BR324

[52] Vessey D.A., Li L., Honbo N., Karliner J.S.: Sphingosine 1-phosphate is an important endogenous cardioprotectant released by ischemic pre- and postconditioning. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2009; 297: H1429-H1435

[53] Vessey D.A., Li L., Kelley M., Karliner J.S.: Combined sphingosine, S1P and ischemic postconditioning rescue the heart after protracted ischemia. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2008; 375: 425-429

[54] Yang Q., Li Y.: Roles of PPARs on regulating myocardial energy and lipid homeostasis. *J. Mol. Med.*, 2007; 85: 697-706

[55] Zhang D.X., Fryer R.M., Hsu A.K., Zou A.P., Gross G.J., Campbell W.B., Li P.L.: Production and metabolism of ceramide in normal and

ischemic-reperfused myocardium of rats. *Basic Res. Cardiol.*, 2001; 96: 267-274

[56] Zhang J., Honbo N., Goetzl E.J., Chatterjee K., Karliner J.S., Gray M.O.: Signals from type 1 sphingosine 1-phosphate receptors enhance adult mouse cardiac myocyte survival during hypoxia. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2007; 293: H3150-H3158

[57] Zhou Y.T., Grayburn P., Karim A., Shimabukuro M., Higa M., Baetens D., Orci L., Unger R.H.: Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000; 97: 1784-1789

---

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.

