



Institut Hospital del Mar
d'Investigacions Mèdiques

Descubierto un nuevo papel del colesterol en la regulación de proteínas cerebrales

Podría ser clave en enfermedades del sistema nervioso central como el Alzheimer

Se creía que el colesterol sólo podía ejercer su acción reguladora desde fuera de la proteína. Por primera vez se demuestra que es capaz de abandonar la membrana neuronal, acceder al centro activo de la proteína y modular su función.

Este trabajo permitirá en un futuro desarrollar nuevos fármacos para tratar enfermedades como el Alzheimer

Barcelona, 23 de febrero de 2017.- Un estudio liderado por investigadores del [Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas](#) (IMIM) y el Instituto de Física Médica y Biofísica de la Facultad de Medicina del [Hospital Charité](#) de Berlín, publicado en la revista [Nature Communications](#), demuestra, por primera vez, que **el colesterol presente en las membranas de las células puede interferir en la función de una importante proteína de las membranas cerebrales, a través de un modo de interacción desconocido hasta el momento**. En concreto, el colesterol es capaz de regular la actividad del receptor de adenosina, invadiendo su interior y accediendo así a su centro activo. Esto permitirá idear nuevas formas de interacción con estas proteínas que en un futuro podrían convertirse en fármacos para tratar enfermedades como el Alzheimer.

El receptor de adenosina pertenece a la familia de las GPCRs (Receptores Acoplados a Proteínas G), una amplia familia de proteínas ubicadas en la membrana de las células, que son clave en la transmisión de señales celulares y en la comunicación entre células. De ahí que las GPCRs estén por tanto involucradas en la mayoría de procesos fisiológicos relevantes, incluyendo la interpretación de estímulos sensoriales como la visión, el olor o el gusto, la regulación de la actividad del sistema inmune e inflamatorio o la modulación del comportamiento.

“El colesterol es un componente esencial de las membranas neuronales donde residen, entre otras proteínas, las GPCRs. Curiosamente, los niveles de colesterol de la membrana están alterados en enfermedades como el Alzheimer, donde GPCRs como el receptor de adenosina juegan un papel clave” explica Jana Selent, coordinadora del [grupo de investigación en desarrollo de fármacos en base a receptores acoplados a proteínas G](#) del GRIB, programa conjunto del Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM) y la [Universidad Pompeu Fabra](#) (UPF). ***“Este estudio muestra por primera vez que el colesterol puede ejercer una acción directa sobre esta importante familia de proteínas en membranas neuronales, las GPCRs, y establece las bases de una vía de interacción entre la membrana celular y estas proteínas completamente desconocida hasta el momento”*** añade la investigadora.

Hasta ahora se creía que el colesterol de membrana podía regular la actividad de estas proteínas mediante dos mecanismos: alterando las propiedades físicas de la membrana o uniéndose a la superficie de la proteína. En ambos casos, se pensaba que el colesterol sólo podía ejercer su acción moduladora desde fuera de la proteína.

Sin embargo, mediante el uso de simulaciones moleculares de última generación, los investigadores fueron capaces de detectar que el colesterol puede abandonar la membrana neuronal y acceder al interior del receptor de adenosina, en concreto, al centro activo de este receptor. A partir de aquí, y en colaboración con la Dra. Mairena Martín y el Dr. José L. Albasanz de la [Universidad de Castilla-La Mancha](#), diseñaron un protocolo experimental para demostrar mediante el uso de ensayos con células que en efecto, el colesterol es capaz de modular la actividad de este receptor mediante el acceso a su interior.

“Los niveles de colesterol en las membranas celulares podría tener un efecto más directo de lo que se pensaba en el comportamiento de proteínas clave en enfermedades del sistema nervioso central. En concreto, niveles altos de colesterol de membrana como los presentes en enfermos de Alzheimer probablemente bloqueen el receptor de adenosina, lo que podría a su vez estar relacionado con ciertos síntomas observados en esta enfermedad” explica **Ramón Guixà González**, investigador postdoctoral del Instituto de Física Médica y Biofísica de la Facultad de Medicina del Hospital Charité en Berlín y primer firmante del artículo. ***“A pesar de que hacen falta otros estudios para establecer esta relación, este trabajo aporta un conocimiento clave que podría ser utilizado en el futuro para el desarrollo de nuevas moléculas que, como el colesterol, tengan la capacidad de acceder al interior del receptor y modular así la actividad del mismo”*** comenta el investigador.

Los resultados mostrados en este trabajo plantean un cambio de paradigma en la relación entre el colesterol de membrana y las GPCRs en el sistema nervioso central y abren nuevas vías de investigación en campos donde la relación colesterol - GPCR es esencial. Parece además que la vía de acceso del colesterol al interior del receptor es una huella evolutiva. Por tanto, es necesario elucidar si el mecanismo molecular descrito en este trabajo está presente en otras GPCRs y por tanto potencialmente involucrado en un amplio abanico de enfermedades del sistema nervioso central.

Artículo de referencia

Guixà-González R, Albasanz JL, Rodríguez-Epigares I, Pastor M, Sanz F, Martí-Solano M, Manna M, Martínez-Seara H, Hildebrand PW, Martí M, Selent J. Membrane cholesterol access into a G-protein-coupled receptor. *Nature Communications* **8:14505**, 2017. (DOI: doi:10.1038/ncomms14505)Link: <http://www.nature.com/articles/ncomms14505>

Vídeo explicativo en el que se puede ver como el colesterol abandona la membrana neuronal y accede en el interior del receptor de adenosina <https://youtu.be/vK88lsy6hNY>