



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

**HIPERCOLESTEROLEMIA COMO
POTENCIAL FACTOR DE RIESGO DEL
PARKINSON. OXISTEROLES.**

Autores:

Laura Araceli De Santiago Vaquerizo
Ángel Sesma Quesada.

Tutor: Don Ángel Agís Torres.

INDICE

1. RESUMEN.....	3
2. ABSTRACT.....	3
3. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	4
3.1 Parkinson	4
3.2 Hipercolesterolemia.....	5
4. OBJETIVOS	7
5. METODOLGÍA	7
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	7
7. CONCLUSIONES	17
8. BIBLIOGRAFIA.	18

1. RESUMEN

La enfermedad de Parkinson es uno de los trastornos neurodegenerativos más recurrentes junto con el Alzheimer. El aumento en la esperanza de vida provoca que la prevalencia de este tipo de enfermedad sea cada vez mayor. Esto hace que sea de vital importancia conocer los diferentes factores etiológicos de la enfermedad, para así comprenderla mejor y poder combatirla de manera más eficaz.

Actualmente se tiene un gran conocimiento acerca del desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, muchos de los desencadenantes, o no están del todo claros, o no se conocen bien sus mecanismos de actuación.

En este trabajo se analiza, desde un punto de vista teórico, la incidencia del colesterol, concretamente de sus metabolitos oxidados, llamados oxisteroles, como posible factor de riesgo para la enfermedad de Parkinson, realizando una explicación exhaustiva de los procesos en los que participan y como, mediante los cuales, son capaces de alterar la homeostasis cerebral y con ella el funcionamiento del sistema dopaminérgico.

2. ABSTRACT

Parkinson's disease is one of the most common neurodegenerative disorders along with Alzheimer's. The increase in life expectancy it is the main cause for the development of this type of disease and for the increasing number of cases that had been diagnosed in the past century. Because of that it is vital to know the different causes of the disease, in order to understand it better and to be able to fight against it in a more effective way.

At the moment we have a lot of knowledge about the development of the disease. However, many of the principal causes are not clear, and it is also unclear how and which mechanisms result in the lack of dopamine and in a long term the disease.

This article analyzes theoretically the incidence of cholesterol, particularly its oxidized metabolites, called oxysterols. They have been studied as a possible risk factor for Parkinson's disease. By using some other research we explained which and how these oxysterols participate in different processes that could modify the brain's homeostasis and the dopamine system.

3. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

3.1 Parkinson

La enfermedad del Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo crónico caracterizado por la muerte celular de las neuronas dopaminérgicas localizadas en una región del cerebro denominada “ganglios basales”, concretamente se encuentran en una parte del tronco encefálico llamado “sustancia negra”. Estas neuronas forman parte del sistema nervioso central y utilizan como neurotransmisor primario la dopamina. Este sistema fisiológico se encarga del correcto control de los movimientos. Por lo que, sin los niveles de dopamina adecuados, aparecen síntomas como: temblor, rigidez, lentitud del movimiento, inestabilidad postural, etc. [1, 2]

La Etiología de esta enfermedad continúa siendo desconocida, puesto que se trata de una enfermedad multifactorial, causada por distintos factores de diversa naturaleza, tales como: susceptibilidad genética, factores medioambientales, edad, estilo de vida, consumo de tóxicos, etc. Existen diversas hipótesis que intentan explicar posibles procesos fisiológicos capaces de desencadenar esta enfermedad. Concretamente destacan dos:

A) Hipótesis de la alfa-sinucleína y los cuerpos de Lewy.

Los cuerpos de Lewy son un conjunto de agregados intraneuronales anormales de proteínas, que aparecen como masas esféricas capaces de desplazar a ciertos componentes celulares. La formación de estos agregados en el interior de la neurona provoca un efecto de desestabilización, que además de alterar la funcionalidad del sistema neuronal, desencadena su muerte. Estos cuerpos, están compuestos principalmente por alfa-sinucleína, además de otras proteínas como parkina, ubiquitina y neurofilamentos. La formación de dichos cuerpos se produce a partir de la agregación de numerosas moléculas de alfa-sinucleína, cuando la conformación de dicha proteína se ve alterada como consecuencia de diversos factores y adquiere capacidad autoagregante (pasando de una conformación tetramérica alfa-helicoidal, a una estructura monomérica en disposición de hélice-beta con alta capacidad autoagregante). [3-5]

Los mecanismos de neurotoxicidad de la a-sinucleína y sus agregados se clasifican en 3 grupos: la interrupción mecánica de los procesos o compartimentos celulares, la ganancia de función tóxica, y la pérdida de la función.

Uno de los mecanismos más aceptados consiste en que los oligómeros de alfa-sinucleína se adhieren a la membrana lipídica, produciendo alteraciones en la bicapa, llegando incluso a formar poros en la membrana similares a canales, alterando la permeabilidad de la membrana y con ella la liberación de dopamina.

B) Hipótesis de estrés oxidativo y disfunción mitocondrial

Esta hipótesis argumenta la existencia de un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y radicales libres (RL), y los procesos de defensa antioxidante o mecanismos de reparación del daño resultante. Este fenómeno se conoce como “estrés oxidativo”. Esta descompensación se produce como consecuencia de la falta de dopamina, ya que el organismo, ante esta situación, activa una serie de reacciones de generación energética a nivel mitocondrial. Estas reacciones van a liberar de formar secundaria, radicales libres aumentando su concentración en la mitocondria, provocando el denominado “estrés oxidativo”. La acumulación de ROS induce el estrés oxidativo, propiciando daño a las biomoléculas, favoreciendo así, la disfunción mitocondrial y la activación de los mecanismos de apoptosis, causando la muerte de las neuronas dopaminérgicas. [5, 6,7]

Otra de las principales causas de estrés oxidativo y del aumento de la liberación de estos radicales, es la presencia de tóxicos como: MPTP, Rotenona, Paraquat o 6-hidroxdopamina, ya que, mediante diferentes mecanismos (inhibición del complejo mitocondrial I) son capaces de provocar la muerte neuronal y disminuir la liberación del neurotransmisor.

3.2 Hipercolesterolemia

La hipercolesterolemia, que es la alteración lipídica más frecuente, supone uno de los principales riesgos de enfermedad cardiovascular. Es la primera causa de muerte en la población española [8, 9].

Hay distintos tipos de hipercolesterolemia. En la primaria podemos distinguir la hipercolesterolemia poligénica no familiar, en la que intervienen factores ambientales y que representa el 80% de las hipercolesterolemias primarias, y la hipercolesterolemia familiar que es una enfermedad hereditaria autosómica dominante de las LDL [10].

La molécula en torno a la que giran todas estas patologías es el colesterol. El colesterol es una molécula de 27 carbonos perteneciente a la familia de los esteroides que presenta una cabeza polar (grupo hidroxilo en C-3), una parte apolar correspondiente al núcleo esteroideo y una cadena lateral hidrocarbonada en C-17 [11]. Constituye el esteroide característico de las células animales y es el principal componente de las membranas celulares, además de ser precursor de hormonas esteroideas y ácidos biliares. Las células animales pueden obtener colesterol a través de la dieta o bien pueden sintetizarlo “de novo” [12].

El colesterol por su estructura química posee un doble enlace entre los carbonos 5 y 6 del anillo aromático, que es susceptible de sufrir oxidación. De esta manera, cuando el colesterol es sometido a una oxidación, da origen a una serie de productos de diferente estructura, que se identifican colectivamente con el nombre de oxisteroles [13]. Las reacciones de oxidación que dan lugar a este tipo de compuestos pueden venir propiciadas por factores externos o por procesos del propio metabolismo, formándose estos oxisteroles a través del colesterol incorporado en la dieta, o del sintetizado a nivel endógeno. Estos oxisteroles tienen la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que se cree que la conversión del colesterol en estos productos es un mecanismo por el cual el colesterol llega, y también se elimina del cerebro, ya que per se no puede atravesar la barrera hematoencefálica [14].

Los oxisteroles más importantes son los siguientes:

- 27-hidroxicolesterol (27-OHC): esta molécula se forma por acción de la enzima esteroide 27-hidroxilasa, presente fundamentalmente en órganos y tejidos periféricos, y en menor medida a nivel cerebral. El 27-OHC formado llega al sistema nervioso central a través de la barrera hematoencefálica (BHE) y se elimina mediante el fluido cerebroespinal. Interviene en numerosos procesos tales como son la homeostasis de la glucosa, de los lípidos o en procesos inflamatorios [14,22].
- 24-hidroxicolesterol (24-OHC): este metabolito se forma gracias a la enzima esteroide 24-hidroxilasa, que se localiza en el cerebro de forma casi exclusiva. Por esta razón, la práctica totalidad de la fracción de este metabolito que encontramos en la circulación sanguínea procede de dicho órgano. Al contrario que el 27-OHC, este abandona el cerebro a través de la BHE, aunque también puede hacerlo a través del fluido cerebroespinal [14].

- Secosterol: tiene dos formas, el secosterol A y el B. Estructuralmente son derivados del colesterol a los que se le añade un grupo aldehído a través de una condensación aldólica. Actualmente no se tiene información concluyente acerca de su formación en el organismo, aunque se cree que el A procede de una reacción de oxidación del colesterol con ozono inducida por ROS, y el B de la interacción del colesterol con un átomo de oxígeno [32].

En los últimos años se ha comprobado que tanto el 27-OHC como el 24-OHC son marcadores de procesos neurodegenerativos y se está tratando de establecer cuál es el papel que desempeñan en enfermedades como el Alzheimer o el Parkinson.

4. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es demostrar, mediante una revisión bibliográfica compleja, la evidencia de una relación significativa entre la hipercolesterolemia y el Parkinson, describiendo los diferentes mecanismos a través de los cuales, el colesterol, particularmente los oxisteroles derivados de él, influye en el desarrollo de esta enfermedad.

5. METODOLGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos científicos publicados principalmente en la web internacional PubMed (motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos MEDLINE de citas y resúmenes de artículos de investigación biomédica), además de otras webs y revistas online, así como libros con acceso online.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El colesterol es uno de los elementos fundamentales para el correcto funcionamiento de nuestro organismo, siendo el principal componente lipídico de las membranas celulares y las vainas de mielina, por lo que, desempeña un papel crucial para la integridad sináptica y para la funcionalidad neuronal. Sin embargo, numerosos estudios han demostrado, a partir de resultados concluyentes, que la ingesta de una dieta rica en grasa y colesterol puede provocar una exacerbación parkinsoniana, aumentando la pérdida de neuronas dopaminérgicas [15].

Concretamente existen evidencias de que el colesterol participa en los principales hipotéticos procesos etiológicos de la enfermedad. Se ha observado que el colesterol a altas concentraciones cerebrales es capaz de aumentar el desarrollo del estrés oxidativo y disfunción mitocondrial, de acelerar los procesos de neuroinflamación, y al mismo tiempo influir en el proceso de agregación de la alfa-sinucleína.

La alteración de la homeostasis cerebral es un episodio común que se desarrolla en numerosas enfermedades neurodegenerativas como: el alzheimer, el parkinson, la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Nieman-pick de tipo C [16, 17,18]. Concretamente el colesterol y sus metabolitos producen una serie de alteraciones a nivel neuronal, a través de las cuales rompen el equilibrio homeostático, produciendo neurotoxicidad (Fig 1). Es importante tener en cuenta que el colesterol circulante no puede actuar a nivel cerebral, ya que no puede atravesar la barrera hematoencefálica. Sin embargo, los metabolitos que se generan tras su oxidación sí que son capaces de atravesarla, pudiendo alterar la homeostasis cerebral y producir un daño potencial a las neuronas.

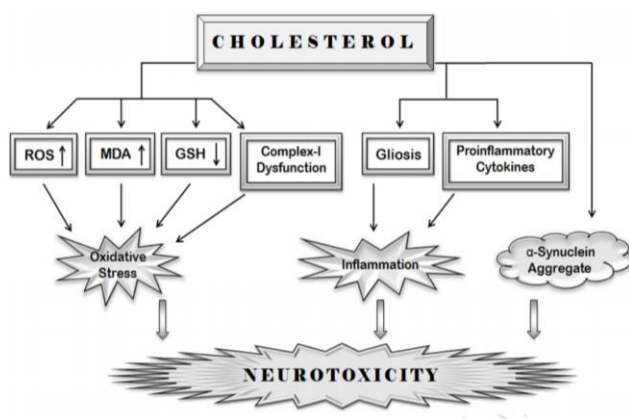


Fig 1. Contribución patógena del colesterol a nivel cerebral. Un exceso de colesterol a nivel cerebral provoca: un aumento en la concentración de ROS, un aumento en la concentración del marcador de peroxidación lipídica (MDA), aumento de la inhibición del complejo mitocondrial I, disminución de acción de moléculas y enzimas antioxidantes (GSH, SOD); todo ello, provocará el desarrollo de estrés oxidativo. Al mismo tiempo el colesterol activará las células gliales y estimulará la liberación de factores proinflamatorios a nivel, desencadenando una reacción inflamatoria a nivel neuronal. El colesterol también va a fomentar que la α -syn adquiera su conformación pro-agregante [17].

Los derivados oxidados del colesterol, conocidos como oxisteroles, formados enzimáticamente (cit P450) o como resultado de la auto-oxidación del colesterol, suelen aparecer en elevadas concentraciones (tanto a nivel cerebral, como en fluidos corporales) en pacientes con una enfermedad neurodegenerativa. Este hecho nos lleva a preguntarnos si estas moléculas son capaces de influir de alguna manera en la estructura o funcionalidad neuronal, pudiendo alterar la transmisión nerviosa. Comúnmente se cree que esta acción está directamente relacionada con la capacidad que tienen los oxisteroles de poder modular la producción de mielina y controlar la función de los canales de Na^+ y K^+ . [16,17].

Los oxisteroles son derivados 27-carbonatados del colesterol que pueden contener un grupo adicional hidroxilo, epóxido o cetona en el núcleo esteroídico y/o un grupo hidroxilo en el extremo de la cadena alifática. Los principales metabolitos responsables de esta neurotoxicidad son: 24-hidroxicolesterol (24-OHC), 27-hidroxicolesterol (27 OHC) y secosterol. El 99% del 24-OHC se sintetiza mayormente en el cerebro, hecho que le permite atravesar fácilmente la BHE, y acceder a la periferia del organismo. Sin embargo, el 27-OHC

se sintetiza principalmente en el hígado y tiene libre acceso al cerebro. Ambos oxisteroles se excretan por la vía hepática como ácidos biliares u oxisteroles conjugados.

Concentraciones excesivamente altas de oxisteroles producen un aumento en los niveles intracelulares de ROS. Estos reactivos generan una serie de modificaciones en las proteínas celulares, así como una alteración de las diferentes vías de señalización, desencadenando procesos de inflamación y apoptosis a nivel neuronal (Fig2).

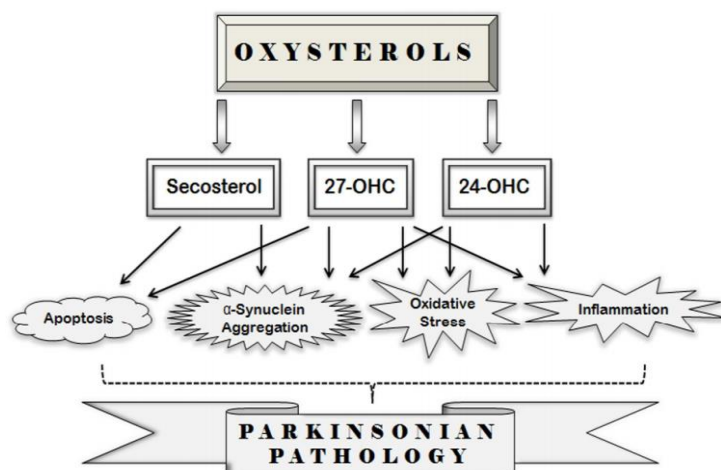


Fig 2. Esquema representativo de los mecanismos de acción de oxisteroles desencadenantes del PD. Tres metabolitos del colesterol (24-OHC, 27 OHC, secosterol) de gran relevancia en el desarrollo de Parkinson, se van a sintetizar a nivel cerebral y hepático. A nivel neuronal el 24-OHC como 27-OHC, provocan estrés oxidativo, neuroinflamación y promueven la agregación de moléculas de α -syn; este último proceso también va a ser promocionado por el secosterol. Paralelamente, el secosterol y el 27-OHC, activan los marcadores apoptóticos causando la muerte neuronal por apoptosis. La combinación simultánea, de todos estos procesos contribuye a la progresión de la enfermedad [17].

A) *Papel del 27-OHC sobre la α -sinucleína.*

El 27-OHC es un metabolito formado a través de la oxidación del colesterol en los tejidos, por la acción la esterol 27-hidroxilasa. Su particularidad es que tiene la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y pasar al sistema nervioso central a través de la circulación sanguínea. Además, se ha comprobado en estudios recientes que los enfermos de Parkinson presentan valores mayores de 27-OHC en el fluido cerebroespinal que pacientes control, lo que demuestra que en individuos con EP su presencia es más elevada [19,20].

Debido a la falta de estudios a cerca de la relación entre el 27-OHC y la alfa-sinucleína, en los últimos años se había asentado la hipótesis de que el 27-OHC pudiera actuar sobre los receptores X del hígado (LXRs), siendo estos los que condujeran a una sobreexpresión de la alfa-sinucleína [21]. Sin embargo, los últimos estudios han desmentido todo lo especulado hasta ahora y han puesto de manifiesto el papel que juega el 27-OHC en el aumento en los niveles de alfa-sinucleína.

Estos estudios se centran en los efectos que el 27-OHC tiene sobre los mecanismos de degradación de la alfa-sinucleína. Por un lado, se sabe que la alfa-sinucleína se degrada en el proteasoma, y por otro se vio que muchos de los pacientes con EP mostraban una clara disfunción de este orgánulo. Otro de los factores a tener en cuenta es el papel de las proteínas de choque térmico (HSPs). Estas son unas de las proteínas más conservadas desde el punto de visto funcional y estructural. Tienen un papel importante en el estrés celular y además intervienen en el desensamblaje de proteínas agregadas y en el marcaje de proteínas para su degradación. Se ha comprobado que unos niveles altos de HSP70 inhiben la acumulación de alfa-sinucleína en células PC12 de cultivo [22].

Partiendo de estos postulados, los resultados que se obtuvieron y que ponen de manifiesto la relación del 27-OHC con el proteasoma y la HSP70 fueron los siguientes:

1. El 27-OHC incrementa los niveles de alfa-sinucleína, pero no los niveles de sus mRNA.

A mayores concentraciones de 27-OHC, se obtienen mayores niveles de alfa-sinucleína. Sin embargo, estas variaciones de 27-OHC no provocan cambios en sus mRNA, de lo que se deduce que la variación de su concentración no se debe a mecanismos transcripcionales, como dejaban entrever las teorías que defendían que el 27-OHC actuaba sobre los LXR.

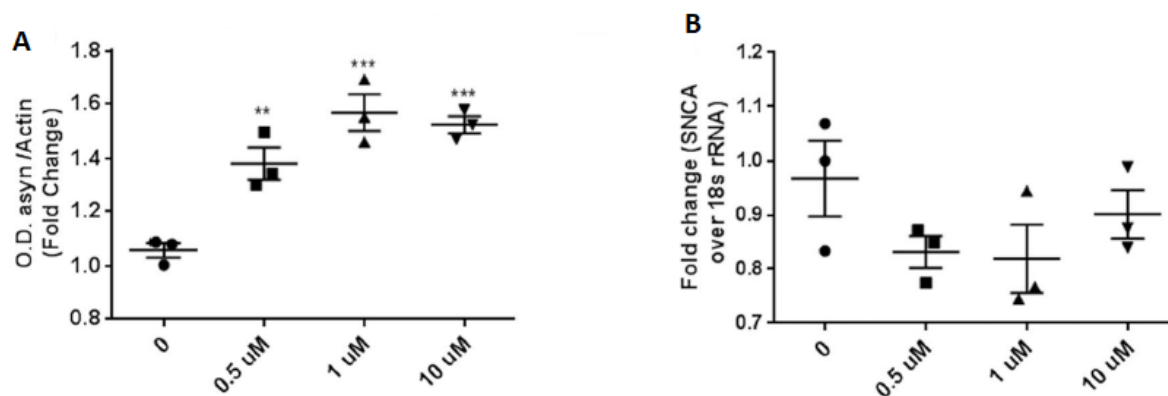


Fig 4. Representación de los valores de alfa-sinucleína obtenidos a concentraciones crecientes de 27-OHC (A), y de sus mRNA en condiciones similares (B) [22].

2. Los agonistas del LXR no afectan ni a los niveles de alfa-sinucleína ni a los de su mRNA.

En estos ensayos el 27-OHC era capaz de elevar los niveles de alfa-sinucleína. Sin embargo, moléculas agonistas y antagonistas del receptor LXR, no modificaban esos valores. Esto muestra que el 27-OHC incrementa los niveles de alfa-sinucleína por un mecanismo independiente al control transcripcional del LXR [22].

3. El 27-OHC altera la función proteosomal y disminuye los niveles de HSP70 ocasionando un aumento de los de alfa-sinucleína.

El complejo ubiquitina-proteasoma es el encargado del marcaje, por procesos de ubiquitinación, y posterior degradación, a través del proteasoma, de numerosas proteínas del organismo entre las cuales se encuentra la alfa-sinucleína.

A su vez, la HSP70 es una proteína de choque térmico que juega un papel clave, ya que es una de las encargadas de evitar la agregación de la alfa-sinucleína.

En condiciones experimentales, cuando se analizó el 27-OHC frente a otro inhibidor conocido del proteasoma, como es el MG132, se vio que ambos provocaban un aumento en los niveles de alfa-sinucleína [22].

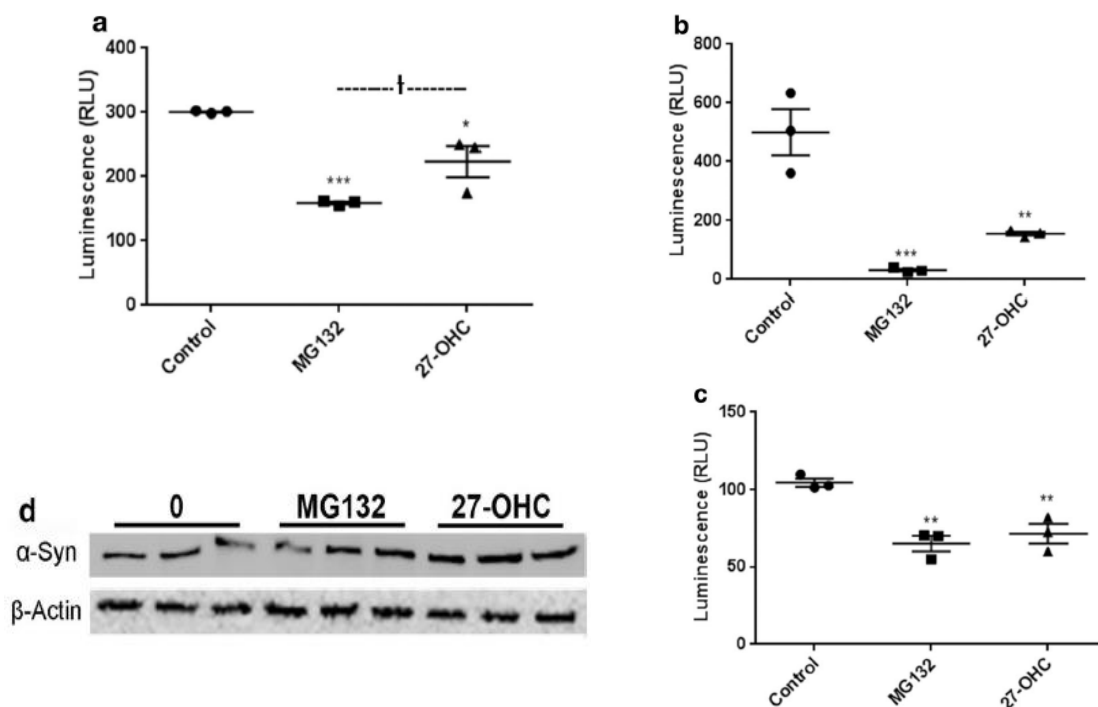


Fig 5. Representación de la actividad caspasa (A), quimi tripsina (B) y tripsina (C) del proteosoma en presencia de 27-OHC y el inhibidor de proteosoma MG132. Prueba de western blot (D) de los niveles de alfa-sinucleína en presencia de MG132 y 27-OHC [22].

De la misma manera, también se observó que el 27-OHC tiene un efecto inhibitor de la actividad de la HSP70, como se muestra en la figura 3.

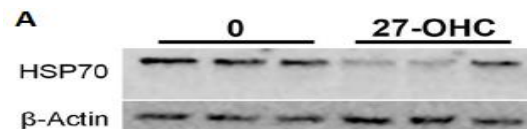


Fig 6. Western blot de la actividad de la HSP70 en presencia de 27-OHC [22].

Esto refleja que el 27-OHC altera la actividad tanto del proteasoma como la de la HSP70, inhibiendo los procesos a través de los que se degrada la alfa-sinucleína y provocando un aumento de sus niveles.

Si ponemos en conjunto lo obtenido podemos obtener una relación clara entre los individuos hipercolesterolémicos y el hecho de que esto suponga un factor de riesgo para la EP. El colesterol se metaboliza en los tejidos por acción de la esteroide 27-hidroxilasa a 27-OHC. Este, a través de la circulación sanguínea llega a la BHE, la atraviesa y alcanza el sistema nervioso central.

Una vez aquí provoca un marcado descenso tanto de la actividad proteolítica del proteasoma, como de la HSP70. Estos dos hechos hacen que la alfa-sinucleína no se degrade y en consecuencia, se produce un aumento de su agregación, lo que supone que descienda el número de neuronas dopaminérgicas.

Otro hecho que podría servir para apoyar esta teoría lo encontramos en los pacientes diagnosticados de hiperlipidemias que estaban en tratamiento con fármacos de la familia de las estatinas. Numerosos estudios habían puesto de manifiesto que el consumo de estatinas suponía un factor de protección frente al Parkinson. La razón de esto todavía no se conoce, pero a la luz de este trabajo se podría plantear que la acción de las estatinas supondría una disminución de los niveles de 27-OHC y por tanto la cantidad de este que atravesaría la BHE sería menor [23, 24].

No obstante, la rigurosa actualidad de los avances que se han producido en este ámbito hace que falten multitud de cosas por terminar de explicar como por ejemplo la acción del 27-OHC sobre el proteasoma y la HSP70. Cabe la posibilidad de que actúe de manera individual sobre cada uno de ellos, como también podría ser que la disminución de la actividad del proteasoma fuera consecuencia de la inhibición de la HSP70.

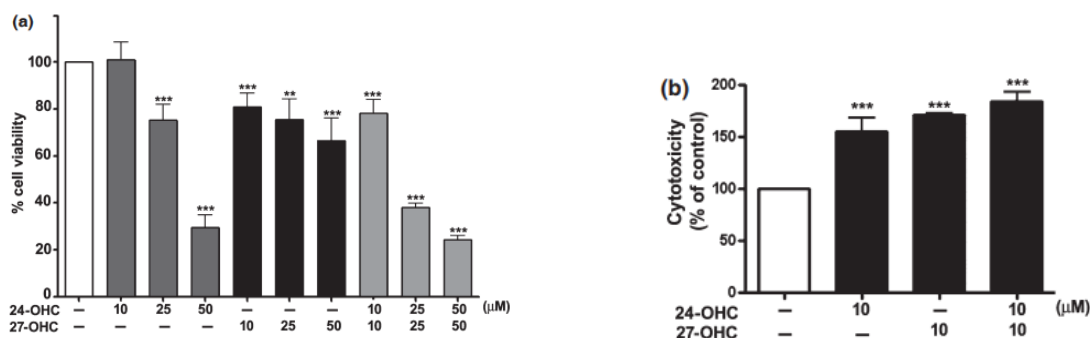
B) Papel del colesterol en la apoptosis y muerte celular

El papel del que juega el colesterol en este proceso se concretó en una serie de estudios, en los cuales, a través de diferentes cultivos de células humanas del neuroblastoma con diferentes dosis de 24-OHC, 27-OHC o una mezcla de ambos, se determinaban los diferentes efectos que estos metabolitos podían generar en los niveles de tirosina hidroxilasa (TH), enzima limitante de la síntesis de la dopamina, los niveles de alfa-sinucleína y los procesos de apoptosis. [17,25]

1. Influencia del 27-OHC y 24-OHC en la viabilidad celular y su potencial toxicidad

Los resultados obtenidos tras el tratamiento de estas células con diferentes dosis y combinaciones de 24-OHC y 27-OHC se muestran en la Fig.7. El número de células viables disminuye significativamente al administrar cualquier dosis de 27-OHC.

Sin embargo, cuando administramos 24-OHC, este resultado solo se obtiene a dosis altas o en combinación con 27-OHC. Por lo que



podemos deducir que ambos metabolitos influyen en la viabilidad de estas células y producen un efecto citotóxico.

Fig. 7 efectos de 24-OHC, 27-OHC o mezcla de 24-OHC, 27-OHC sobre la viabilidad de las células y su potencial citotoxicidad [18].

2. Influencia del 27-OHC y 24-OHC en los niveles de TH y de la alfa-sinucleína.

Los efectos de los oxisteroles en los niveles de TH y alfa-sinucleína se determinaron a partir de técnicas de inmunofluorescencia. Las imágenes resultantes mostraron que los cultivos con 27-OHC, presentaban una disminución en los niveles de TH y un aumento en los niveles de alfa-sinucleína, en comparación con los controles. Al mismo tiempo,

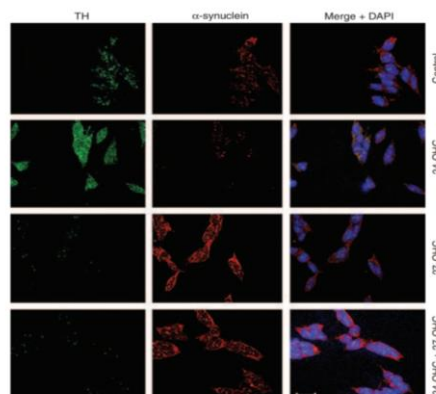


Fig 8: Efectos de 27-OHC y 24-OHC en TH y α -sinucleína [18].

los cultivos con 24-OHC, mostraban una mayor concentración de TH y ningún cambio en los niveles de alfa-sinucleína. Sin embargo, al combinar ambos oxisteroles, se podía observar una disminución significativa de TH y un aumento de alfa-sinucleína.

3. 27-OHC promueve la apoptosis celular

La detección de apoptosis se llevó a cabo mediante un procedimiento denominado “Ensayo de TUNEL “. El ensayo El TUNEL es un método común para detectar fragmentación de ADN debida a cascadas de señalización apoptóticas, se caracteriza por la presencia de cortes en el ADN identificados a partir de la presencia del terminal deoxinucleotidil transferasa o TdT. Mediante esta técnica se observó que los porcentajes de apoptosis, en los cultivos con 27-OHC, eran sumamente elevados con respecto a los porcentajes obtenidos en los otros cultivos. El porcentaje correspondiente al cultivo con 24-OHC era prácticamente similar al control; y el porcentaje de apoptosis en las células cultivadas con las mezclas de ambos oxisteroles, era significativamente superior al control.

Por todo ello de dedujo que el 27-OHC era capaz de inducir apoptosis, mientras que el 24-OHC únicamente era capaz de desencadenar este proceso de muerte celular en compañía del 27-OHC.

A partir de los datos obtenidos se demostró que el 27-OHC participa y media procesos apoptóticos en las células SH-SY5H del neuroblastoma, provocando una disminución de los marcadores enzimáticos de TH y un aumento en los niveles de alfa-sinucleína. Al mismo tiempo, el 24-OHC produce un aumento en los niveles de TH. Sin embargo, no es capaz de inducir apoptosis por sí solo, necesita combinarse con el 27-OHC.

Al mismo tiempo, el 24-OHC produce un aumento en los niveles de marcadores TH. Existe cierta discrepancia ante la capacidad o no de inducir apoptosis por parte del 24-OHC, ya que otros artículos afirman que gracias a su capacidad de aumentar los niveles de Ca y de ROS, a nivel interneuronal, es capaz de desencadenar la muerte celular Al aumentar la concentración de dichos compuestos, se produce la fragmentación del ADN, se activa el mecanismo de las caspasas (caspasa 3) y se producen una disminución del potencial de membrana en la mitocondria. [17]

C) Papel del colesterol en el estrés oxidativo

Mediante diversas simulaciones se ha demostrado que la hipercolesterolemia aumenta los niveles de ROS a nivel cerebral. El aumento de estos puede llegar a desencadenar estrés oxidativo e importantes modificaciones proteicas. La oxidación de dichas proteínas puede producir alteraciones en su estructura, lo cual lleva a pérdida de su cadena aminoacídica original, y al mismo tiempo permite que se generen nuevos agregados proteicos.

El desarrollo simultáneo de estos procesos tiene como consecuencia la generación de nuevos ROS, lo cual aumenta el estrés oxidativo, cerrando de este modo el ciclo.

En 2008, se llevó a cabo un estudio con el objetivo de demostrar que la hipercolesterolemia era una de las causas desencadenantes del estrés oxidativo en enfermedades neurodegenerativas. Concretamente el estudio se realizó en conejos, se les dividió en dos grupos: un grupo con una alimentación rica en grasas y otro con una alimentación baja en grasa.

Para poder determinar la intensidad del estrés oxidativo de cada conejo se utilizó el biomarcador de estrés oxidativo MDA (malondialdehído), el cual se genera como resultado de la peroxidación lipídica. Los resultados obtenidos evidenciaron que la relación entre la hipercolesterolemia y el estrés oxidativo era lineal, es decir, a mayor nivel de colesterol, mayor concentración de MDA. [16,26]

El cerebro cuenta con un sistema enzimático de defensa antioxidante, constituido por: superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx), glutatión reductasa (GRd). Este sistema es capaz de eliminar directamente cualquier sustancia generada como consecuencia del metabolismo celular, liberando a la célula de radicales libres capaces de producir neurotoxicidad. Sin embargo, a partir de un estudio realizado con roedores, se ha demostrado que el colesterol, además de aumentar el estrés oxidativo, disminuye la eficacia del sistema enzimático de defensa, puesto que disminuye la concentración de las enzimas que lo componen. [26]. Se generaron seis grupos de ratas clasificados en función de las características de la dieta y se recogieron valores analíticos de las concentraciones de colesterol a diferentes niveles fisiológicos y de MDA, valores sobre la actividad enzimática de SOD, GPx y GRd (Fig 10). Al analizarlos se dedujo que los niveles elevados de colesterol, independientemente de su localización fisiológica, generan un aumento del estrés oxidativo y una disminución de la actividad de las enzimas antioxidantes.

A través de distintos estudios realizados a diversos animales con patologías neurodegenerativas: ratones (Trirumangaluki), ratas (Prashanti), conejos (Aytan); se ha comprobado que la hipercolesterolemia actúa como un factor desencadenante del estrés oxidativo, además de provocar cambios oxido-neuropatológicos en el cerebro.

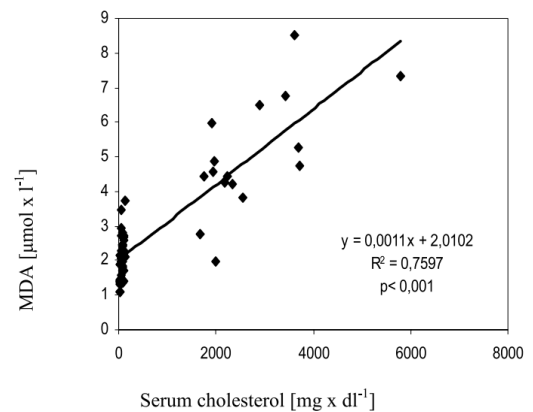


Fig. 9 efectos del colesterol plasmáticos en la producción de MDA como biomarcador [16].

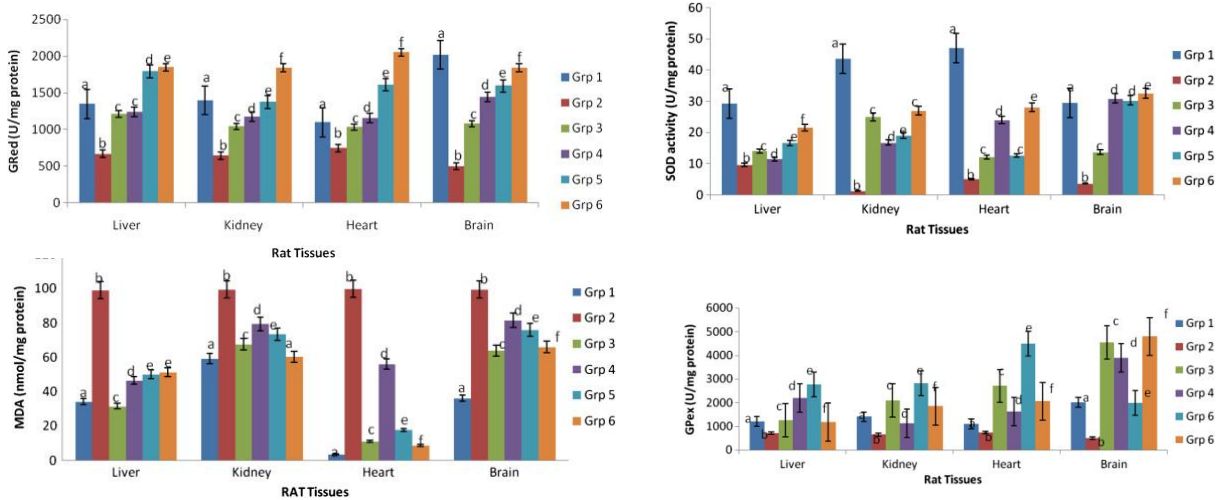


Fig 10: efectos de dieta hipercolesterólica combinada con diferentes especias en ratas sobre los niveles MDA y sobre la actividad enzimática de superóxido dismutasa (SOD), de glutatión peroxidasa (GPx) y de glutatión reductasa (GRx) [26].

Mediante dichos estudios realizados, se han obtenido evidencias de una alteración en las concentraciones de los sistemas enzimáticos que participan en la homeostasis cerebral.

La combinación del aumento de los niveles de ROS con la disminución de la actividad del sistema enzimático de defensa desencadena al desarrollo de estrés oxidativo a nivel neuronal, provocando potencial neurotoxicidad.

D) *Papel del colesterol la neuroinflamación.*

La reacción de neuroinflamación, es un fenómeno común que se suele desarrollar en numerosas enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer o el Parkinson. Se origina como consecuencia de un aumento de proteínas mediadoras de la inflamación a nivel cerebral y sanguíneo. Mediante numerosos estudios se ha demostrado que el colesterol es capaz de inducir esta inflamación cerebral y que sus metabolitos alteran la regulación de la expresión de los marcadores de la inflamación [27, 28]. Concretamente en el año 2008 se llevó a cabo un estudio en ratones con hipercolesterolemia inducida.

Uno de los objetivos principales del estudio consistía en comparar el porcentaje de expresión de marcadores de la inflamación entre el grupo de ratas con concentraciones elevadas de colesterol y concentraciones estándar. De este modo fueron capaces de determinar el efecto que ejercían el colesterol y sus metabolitos en el proceso de la inflamación [27]. Para poder determinar la intensidad de la neuroinflamación analizaron determinadas secciones cerebrales específicas de cada grupo, utilizando una tinción inmunohistoquímica. Las secciones cerebrales correspondientes al grupo hipercolesterolémico mostraban una mayor concentración de CD45 (marcador de la microglía: proteína tirosina fosfatasa que se

encuentra presente en todos los leucocitos, con una mayor expresión en los linfocitos) y de GFAP (proteína fibrilar ácida de la glía, también llamada filamentos gliales o proteína gliofibrilar ácida que actúa como marcador de la actividad astrocitaria).

Mediante los resultados obtenidos fueron capaces de evidenciar la influencia del colesterol en el proceso de la neuroinflamación.

Por otro lado, es conveniente analizar el efecto de las estatinas sobre el desarrollo de la enfermedad, ya que como hemos ido explicando a lo largo del trabajo existen evidencias de la influencia del colesterol sobre el Parkinson. La estatinas son una serie de fármacos que actúan como inhibidores de la HMG-CoA reductasa, enzima fundamental en la síntesis del colesterol, de manera que disminuyen su concentración en el organismo. Además, se ha visto que tienen cierta acción antiinflamatoria e inmunomoduladora, características por las cuales se han desarrollado hipótesis en la que se determina que podrían tratarse de fármacos neuroprotectores. Mediante los resultados originados en modelos in vivo e in vitro del PD, se sugiere que dichos fármacos son capaces de reducir los niveles de alfa-sinucleína, disminuir el estrés oxidativo, reducir la liberación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) proteína perteneciente a un grupo de citocinas que estimulan la fase aguda de la reacción inflamatoria; e incluso son capaces de aumentar la expresión de los receptores D₁ y D₂. La combinación de dichas acciones aliviaría los posibles procesos de neuroinflamación desencadenados como consecuencia de la hipercolesterolemia. [29, 30, 31]

7. CONCLUSIONES

El Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa que hoy en día afecta a millones de personas en todo el mundo. El origen multifactorial de esta patología hace que sea extremadamente difícil establecer con certeza cuáles son todos sus factores desencadenantes, lo que hace que aun falte mucho por investigar y descubrir. Tras analizar diversos resultados, obtenidos en numerosos estudios, encaminados a analizar la relación de la enfermedad del Parkinson y la hipercolesterolemia, podemos concluir en base a la información recolectada que los niveles elevados de colesterol en sangre son un factor de riesgo importante para la enfermedad y que concentraciones elevadas de sus metabolitos oxidados (oxisteroles)

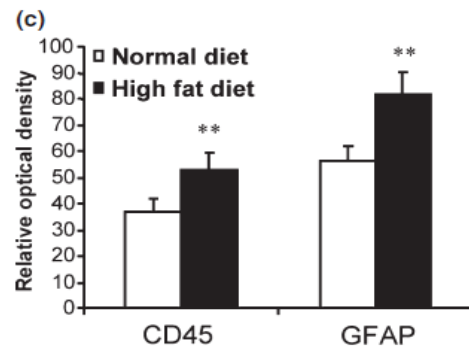


Fig 11. Efecto de elevados niveles de colesterol en la expresión de los marcadores CD45 y GFAP relacionados con las reacciones de inflamación a nivel neuronal [27].

provocan una pérdida de la homeostasis cerebral alterando el sistema dopaminérgico, agravando el estado de la enfermedad. Los mecanismos mediante los cuales ejercen su efecto son muy complejos y a pesar de todo, los avances en este ámbito son muy recientes por lo que aun no se conocen de manera detallada los mecanismos postulados demostrados.

Con lo avanzado hasta el momento, es pronto todavía para hablar de la hipercolesterolemia como un factor causante de la enfermedad del Parkinson, pero sí que podemos empezar a pensar en ella como un nuevo posible factor de riesgo.

8. BIBLIOGRAFIA.

1. Ostrosky-Solis F. [Neuropsychological characteristics of Parkinson's disease]. Revista de neurologia. 2000.
2. Peñas-Domingo E. Libro Blanco del Parkinson en España. Aproximación, análisis y propuesta de futuro. Real Patronato sobre Discapacidad (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad); 2015.
3. Fernández-Espejo E. Agregación de alfa sinucleína y degeneración parkinsoniana. Boletín informativo de la SECF. 2013.
4. Galvagnion C. The Role of Lipids Interacting with alpha-Synuclein in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. Journal of Parkinson's disease. 2017.
5. Castañeda-Achutiguí F, Tejeda-Martínez A, Escalante-Castañeda A, Sucres-Bernes H, Monterrubio-Ledezma E, García-Lemus R. modelos clasicos de induccion de Parkinson.ENEUROBIOLGÍA 2015.
6. Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. Nature. 2006.
7. Adriana AA, del Ángel AS, Fainstein MK. Modelos neurotóxicos de la enfermedad de parkinson y disfunción mitocondrial. Revista de Educación Bioquímica 2010.
8. Piedrola, G. (2008). Medicina Preventiva y Salud Pública (11th ed., pp. 826-837 (Rodríguez, F., Banegas, J., Guallar, P., Villar, F., Gutierrez, J. - Epidemiología y prevención de las enfermedades cardiovasculares). Elsevier España, S.L.
9. Gabinete de prensa. (2017). Defunciones según la Causa de Muerte. Instituto Nacional de estadística. Retrieved 27 March 2017, from http://www.ine.es/prensa/edcm_2015.pdf.
10. Ascaso, J., Mata, P., Arbona, C., Civeira, F., Valdivielso, P., & Masana, L. (2015). Hipercolesterolemia familiar homocigota: adaptación a España del documento de posición del

grupo de consenso sobre hipercolesterolemia familiar de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) y la Fundación Hipercolesterolemia Familiar (FHF). *Clínica E Investigación En Arteriosclerosis*, 27.

11. Feduchi Canosa E., Blasco Castiñeyra I., Romero Magdalena C.S, Yáñez Conde E. Esteroides: colesterol y sus derivados. Bioquímica. 1º Edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011.

12. Nelson D, Cox M. Los esteroides tienen cuatro anillos hidrocarbonados fusionados. Lehninger: Principios de bioquímica. 5º Edición. Barcelona: Omega; 2009.

13. Alfonso Valenzuela B, Julio Sanhueza C y Susana Nieto K. Cholesterol oxides (oxysterols): factors conditioning their formation, biological effects and content in foods.

14. Maura Heverin, Steve Meaney, Dieter Lütjohann, Ulf Diczfalusy, John Wahren, and Ingemar Björkhem. Crossing the barrier: net flux of 27-hydroxycholesterol into the human brain.

15. Dong J, Beard JD, Umbach DM, Park Y, Huang X, Blair A, et al. Dietary fat intake and risk for Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2014.

16. Bezzine M, Namsi A, Sghaier R, Ben Khalifa R, Hamdouni H, Brahmi F, et al. The effect of oxysterols on nerve impulses. *Biochimie*. 2018.

17. Paul R, Choudhury A, Borah A. Cholesterol - A putative endogenous contributor towards Parkinson's disease. *Neurochemistry international*. 2015;90:125-33.

18. Rantham Prabhakara JP, Feist G, Thomasson S, Thompson A, Schommer E, Ghribi O. Differential effects of 24-hydroxycholesterol and 27-hydroxycholesterol on tyrosine.

19. Maura Heverin, Steve Meaney, Dieter Lütjohann, Ulf Diczfalusy, John Wahren, and Ingemar Björkhem. Crossing the barrier: net flux of 27-hydroxycholesterol into the human brain.

20. Ingemar Björkhem, Anita Lövgren-Sandblom, Valerio Leonic, Steve Meaney, Lovisa Brodin, Lisette Salveson, Kristian Wingee, Sven Pålhagen, Per Svenningsson. Oxysterols and Parkinson's disease: Evidence that levels of 24S-hydroxycholesterol in cerebrospinal fluid correlates with the duration of the disease.

21. Céline Galvagnion. The Role of Lipids Interacting with +alpha-Synuclein in the Pathogenesis of Parkinson's Disease.

22. Jared Schommer, Gurdeep Marwarha, Trevor Schommer, Travis Flick, Jonah Lund and Othman Ghribi. 27 - Hydroxycholesterol increases α - synuclein protein levels through proteasomal inhibition in human dopaminergic neurons. 2018.
23. Sheng Z, Jia X, Kang M. Statin use and risk of Parkinson's disease: A meta-analysis.
24. Undela K, Gudala K, Malla S, Bansal D. Statin use and risk of Parkinson's disease: a meta-analysis of observational studies.
25. Differential effects of 24-hydroxycholesterol and 27-hydroxycholesterol on tyrosine hydroxylase and alpha-synuclein in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Journal of neurochemistry*. 2008.
26. Aytan N, Jung T, Tamturk F, Grune T, Kartal-Ozer N. Oxidative stress related changes in the brain of hypercholesterolemic rabbits. *BioFactors (Oxford, England)*. 2008.
27. Thirumangalakudi L, Prakasam A, Zhang R, Bimonte-Nelson H, Sambamurti K, Kindy MS, et al. High cholesterol-induced neuroinflammation and amyloid precursor protein processing correlate with loss of working memory in mice. *Journal of neurochemistry*. 2008.
28. Pirchl M, Ullrich C, Sperner-Unterweger B, Humpel C. Homocysteine has anti-inflammatory properties in a hypercholesterolemic rat model in vivo. *Molecular and Cellular Neurosciences*. 2012.
29. Becker C, Meier CR. Statins and the risk of Parkinson disease: an update on the controversy. *Expert opinion on drug safety*. 2009.
30. Wood WG, Eckert GP, Igbavboa U, Müller WE. STATINS AND NEUROPROTECTION: A PRESCRIPTION TO MOVE THE FIELD FORWARD. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010.
31. Thirumangalakudi L, Prakasam A, Zhang R, Bimonte-Nelson H, Sambamurti K, Kindy MS, et al. High cholesterol-induced neuroinflammation and amyloid precursor protein processing correlate with loss of working memory in mice. *Journal of neurochemistry*. 2008.
32. Noriyuki Miyoshi. Biochemical properties of cholesterol aldehyde secosterol and its derivatives. Published online 7 February, 2018.