

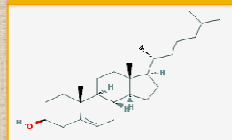


HIPERCOLESTEROLEMIA COMO POTENCIAL FACTOR DE RIESGO DEL PARKINSON. OXISTEROLES

Laura de Santiago y Ángel Sesma. Grado en Farmacia
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.
Trabajo de fin de Grado. Madrid. Junio 2018.



COLESTEROL

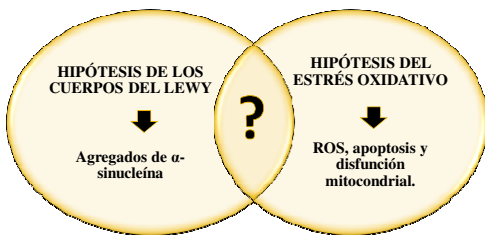
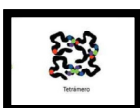
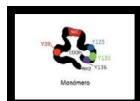


INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

PARKINSON

Trastorno neurodegenerativo crónico caracterizado por la muerte celular de las neuronas dopaminérgicas que forman parte del sistema nervioso central y utilizan como neurotransmisor primario la dopamina.

- Síntomas: temblor, rigidez lentitud del movimiento, inestabilidad postural, etc.
- Etiología actualmente desconocida → Enfermedad multifactorial.



HIPERCOLESTEROLEMIA

Alteración lipídica más frecuente y primera causa de muerte en la población española. Supone unos de los principales riesgos de enfermedad cardiovascular.

Colesterol → Molécula de 27 C de la familia de los esteroides.

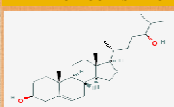
- Principal componente lipídico de las membranas celulares.
- Precursor de hormonas esteroideas y ácidos biliares.
- Componente estructural de las vainas de mielina.

Cuando el colesterol es sometido a una reacción de oxidación da lugar a una serie de productos oxidados, llamados **oxisteroles**.

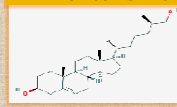
Estos compuestos, a diferencia del colesterol, son capaces de atravesar la BHE alcanzando de este modo al SNC.

Niveles elevados de estos compuestos a nivel cerebral → Alteración de la homeostasis.

24-HIDROXICOLESTEROL



27-HIDROXICOLESTEROL



SECOSTEROL



OBJETIVOS

- Demostrar la relación entre la hipercolesterolemia y el parkinson.
- Describir la trascendencia de los oxisteroles en el transcurso de la enfermedad.

RESULTADOS Y DISCUSIONES

METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica de artículos científicos publicados principalmente en la web internacional PubMed, además de otras webs y revistas online, así como libros con acceso online.

OXISTEROLES

Aumento en los niveles de α-sinucleína

El 27- OHC se ha visto que es capaz de provocar:

- Una disminución en la actividad del **complejo ubiquitina – proteosoma**, sistema encargado del marcaje y degradación de diversas proteínas del organismo.
- La inhibición de la **HSP70**, proteína de choque térmico encargada de evitar la agregación de la alfa-sinucleína.

Disminución de la degradación de α-sin

Apoptosis y Alteración de la TH

A partir de cultivos celulares del neuroblastoma, mediante el ensayo "El TÚNEL" → método para detectar fragmentación de ADN por cascadas de señalización apoptótica, se observó que:

- El 27-OHC inducía **apoptosis neuronal** y disminuía los niveles de TH.
- El 24-OHC combinado con 27 - OHC también influía en procesos apoptóticos, pero con menor intensidad. Y **aumentaba los niveles de TH.**

Neuroinflamación

Inducen la inflamación a nivel cerebral. Alteran la regulación de la expresión de los marcadores de la inflamación.

- ↑ En la concentración de **CD45**.
CD45 → Marcador de leucocitos.
- ↑ En la concentración de **GFAP**.
GFAP → Marcador de astrocitos.

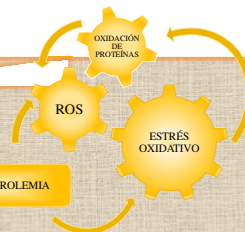
Estrés oxidativo

Aumentan la concentración de uno de los principales biomarcadores del estrés oxidativo → **MDA**.

Disminuyen la eficacia del sistema enzimático antioxidante a nivel cerebral:

- ↓ Niveles de **SOD** → Superóxido dismutasa.
- ↓ Niveles de **GPx** → Glutacion peroxidasa.
- ↓ Niveles de **Grd** → Glutacion reductasa.

Agravamiento de la enfermedad de Parkinson



CONCLUSIONES

El colesterol es un factor de riesgo para la enfermedad de Parkinson.

- Niveles elevados de colesterol a nivel cerebral alteran la homeostasis cerebral y el sistema dopaminérgico.
- Los oxisteroles son capaces de provocar un claro agravamiento de la enfermedad.
- Las estatinas pueden ser la base de nuevos tratamientos antiparkinsonianos.

HIPÓTESIS DE LAS ESTATINAS

Posible tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

- ❖ Inhibidores de la HMG-CoA reductasa, enzima fundamental en la síntesis del colesterol.
↳ disminuyen su concentración.
- ❖ Acción antiinflamatoria e inmunomoduladora.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Castañeda-Achutiguí F, Tejada-Martínez A, Escalante-Castañeda A, Sucres-Bernes H, Monterrubio-Ledezma E, García-Lemus R. modelos clasicos de induccion de Parkinson. ENUROBIOLGÍA 2015.
3. Bezine M, Namsi A, Sghaier R, Ben Khalifa R, Hamdouni H, Brahmi F, et al. The effect of oxysterols on nerve impulses. Biochimie. 2018.
4. Paul R, Choudhury A, Borah A. Cholesterol - A putative endogenous contributor towards Parkinson's disease. Neurochemistry international. 2015;90:125-33.
5. Rantham Prabhakara JP, Feist G, Thomasson S, Thompson A, Schommer E, Ghrabi O. Differential effects of 24-hydroxycholesterol and 27-hydroxycholesterol on tyrosine.
6. Jared Schommer, Gurdeep Marwarha, Trevor Schommer, Travis Flick, Jonah Lund and Othman Ghrabi. 27-Hydroxycholesterol increases α-synuclein protein levels through proteasomal inhibition in human dopaminergic neurons. 2018.
7. Noriyuki Miyoshi. Biochemical properties of cholesterol aldehyde secosterol and its derivatives. Published online 7 February, 2018.