



Colesterol, más allá de la aterosclerosis

El exceso podría estar asociado con una menor fertilidad, según un estudio

En cáncer de mama puede ejercer un papel similar al de los estrógenos

Su presencia en el cerebro es esencial para la memoria y el aprendizaje

PRIMER PLANO

El estudio del papel del colesterol en distintos procesos indispensables para el buen funcionamiento del organismo está llevando a

descubrir su implicación clave en ámbitos tan diversos como las enfermedades neurodegenerativas, la esterilidad y diferentes tipos de cáncer. La evaluación de la

fertilidad, el tratamiento antitumoral y las estrategias para combatir el deterioro cognitivo pueden salir reforzadas con estas investigaciones. **PÁGS. 2 y 3**



► 10 Noviembre, 2014

El colesterol, mucho más allá del corazón

Un estudio publicado esta semana revela su posible papel en la esterilidad femenina

Cada vez son más los trabajos que lo asocian al desarrollo de cáncer, como el de mama

MADRID
 R. SERRANO, S. MORENO,
 M. SÁNCHEZ-MONGE



Es conocido el papel fundamental que ejerce el colesterol en el correcto funcionamiento del organismo. El territorio cardiaco sigue siendo el más explorado, en consonancia con la enorme incidencia y prevalencia de las enfermedades cardiovasculares. El resto de áreas de influencia han sido mucho menos analizadas, pero en algunas de ellas empiezan a estudiarse a fondo los efectos de este componente ubicuo e indispensable para la vida.

ESTERILIDAD

Esta misma semana, un estudio publicado en *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)* ofrece pruebas del vínculo que podría existir entre el exceso de colesterol y la esterilidad femenina (ver *DM del 4-11-2014*). Según ha visto un equipo estadounidense en ratones, el colesterol induce la activación prematura del óvulo, reduciendo la fertilidad.

Si se confirma en humanos, este efecto ayudaría a explicar los resultados de algunos estudios epidemiológicos, como el publicado el pasado mes de agosto en *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, que mostraba que los niveles de colesterol libre en sangre, en hombres y en mujeres, pueden aumentar el tiempo que tardan las parejas en conseguir un embarazo.

Para Onica Armijo, especialista adjunta del Servicio de Reproducción Humana del Hospital La Paz, de Madrid, estos hallazgos cobran sentido si se tiene en cuenta que "el colesterol es uno de los sustratos para la síntesis de hormonas esteroideas". No obstante, señala que la literatura científica sobre este aspecto aún no es muy amplia y por eso "no se incluyen los niveles de colesterol en el estudio básico de esterilidad".

Lo que sí está comprobado es la menor tasa de gestación en las pacientes con sobrepeso, pero el papel independiente del colesterol sólo se considera, de momento, en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico. "Tal vez sería interesante medir también el colesterol", concluye Armijo, si bien aclara que este factor sólo explicaría una pequeña parte de los casos de esterilidad.

Por otra parte, un estudio reciente en conejos ha revelado, según explica José Martínez González, vicedirector del Centro de Investigación Cardiovascular (CSIC-ICC) en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, en Barcelona, que "la adminis-

Un estudio publicado en 'Science' reveló que un metabolito del colesterol funciona como los estrógenos al fomentar la expansión de la mayoría de tumores de este tipo

Una investigación en personas con 60 años de media mostró que el 21,3 por ciento de sujetos con HF tenían deterioro cognitivo leve, frente al 3 por ciento de los controles

tración de colesterol en la dieta, además de conducir al rápido desarrollo de aterosclerosis en la aorta, perturbó la barrera entre sangre-testículo e hizo que los animales mostrasen problemas de fertilidad". El experto añade que "en las hembras también se ha comprobado que un exceso de colesterol crea problemas de fertilidad".

Al igual que Armijo, Martínez cree que "habrá que investigar más en humanos", pero expone los resultados de un pequeño estudio que da cuenta del papel fundamental del colesterol en diversos tipos de células, incluidos los gametos: "Se ha visto en voluntarios sanos que la atorvastatina, un inhibidor potente de la síntesis del colesterol, produce alteraciones en la formación de los espermatozoides".

CÁNCER

Una de las patologías en las que se investiga con más intensidad es cómo influye el colesterol en el cáncer. El grupo de Carlos Enrich, del Departamento de Biología Celular, Inmunología y Neurociencias del Centro de Investigación Biomédica Cellex, en Barcelona, ha publicado sendos artículos en *Cell Reports* y *Molecular Biology Cell* en los que desvela la influencia que ejerce en el desarrollo tumoral "la acumulación de colesterol LDL en determinados compartimentos intracelulares, como los endosomas tardíos". Esto provoca "un desequilibrio en los niveles de colesterol en otros orgánulos intracelulares, como las membranas del complejo de Golgi y la membrana plasmática de las células. Estos pequeños cambios de los niveles del colesterol afectan directamente a la

maquinaria molecular responsable de alterar la migración y/o la invasión celular". En contrapartida, el colesterol HDL podría tener efectos beneficiosos: "En los modelos celulares que hemos estudiado se demuestra que la adición de HDL a las células en cultivo produce alteraciones en la localización subcelular de un grupo de proteínas SNARE que son responsables del transporte de integrinas (receptores de membrana de las moléculas de la matriz extracelular); esto tiene como consecuencia la modificación de la adhesión, migración y la invasión de las células".

El cáncer de mama es, posiblemente, el más estudiado en cuanto a su relación con el colesterol. Así, un estudio publicado a finales de 2013 en *Science* reveló que un metabolito del colesterol, denominado 27HC, funciona como los estrógenos al fomentar la expansión de la mayoría de tumores de este tipo.

Para Pedro Mata, presidente de la Fundación Hipercolesterolemia Familiar, la relación del cáncer de mama con el colesterol puede estar modulada por la

Se ha observado que el envejecimiento va acompañado de una paulatina pérdida del colesterol de la membrana de las neuronas situadas en el hipocampo

Los defectos en el metabolismo del colesterol pueden contribuir al desarrollo de síndromes, como las enfermedades de Alzheimer, Huntington y Parkinson

dieta. Este especialista considera sumamente valiosa la información que están aportando los diversos estudios sobre el papel del colesterol más allá de las enfermedades cardiovasculares. No obstante, aclara que este sigue siendo el principal campo de batalla. "Nosotros tenemos una cohorte de 4.000 personas con hipercolesterolemia familiar (HF). Ya se han producido unos 70 fallecimientos, el 62 por ciento de los cuales fueron por enfermedad coronaria y sólo el 19 por ciento por cáncer". En cambio, en la población control, formada por familiares no afectados, entre los escasos fallecimientos registrados "el cáncer ha sido la patología más prevalente".

En todo caso, el experto aclara que, de momento, el seguimiento medio a los individuos de la cohorte es de una media de cinco años. "Cuando alcancemos un seguimiento de 20 años ya veremos qué ocurre".

CEREBRO

Lo que sí ha observado el equipo de Mata, aunque de momento sólo ha sido en un pequeño estudio con personas de una edad media de 60 años que se publicó en 2012 en *American Journal of Medicine*, es que el 21,3 por ciento de individuos con HF tenían deterioro cognitivo leve, frente a únicamente el 3 por ciento de los controles. "En los afectados por HF la cifra es de casi siete veces más, un resultado muy significativo", apostilla el especialista.

La relación con el deterioro cognitivo en general y con la enfermedad de Alzheimer en particular se ha explorado en animales de laboratorio, en los que se ha apreciado que "un exceso de

► pasa a la pág. 03



Sin colesterol (en amarillo, abajo) la membrana celular se desordena (imagen superior).

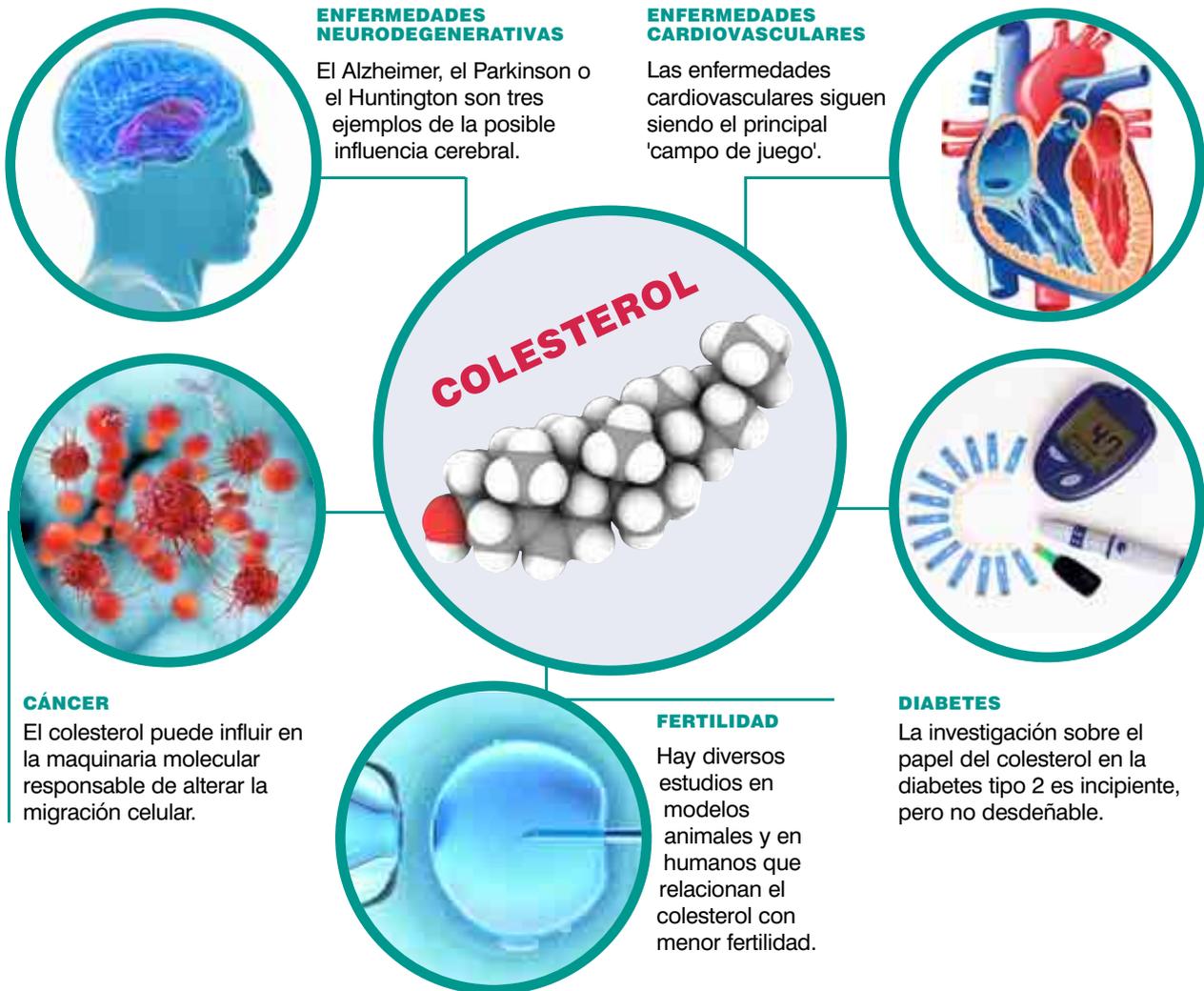
El guardián que mantiene en orden la membrana de las células

El colesterol es una pieza clave en la arquitectura celular, en concreto, en la membrana, a la que da fluidez además de permitir la comunicación con el entorno. Esta máxima bioquímica se hizo más visible que nunca (en detalle y en movimiento) gracias al trabajo de un grupo de investigadores de la Universidad de California, en Irvine. Con ayuda de tecnología aportada por el Centro Nacional de Investigación de Neutrones, pudieron examinar la membrana celular a una resolución mil veces mayor que la ofrecida por un microscopio óptico. Sería el equivalente a ampliar la punta de una aguja a las dimensiones de un edificio. Este vistazo sin precedentes de la membrana celular, según se publicó después en *Biophysical Journal*, tenía como objeto encontrar nuevas vías para mejorar la administración de los fármacos. Los científicos pudieron observar a las células en movimiento, y el efecto que causaba en las membranas (en la imagen) la presencia y ausencia del colesterol.



UN COMPONENTE UNIVERSAL CON IMPLICACIONES EN MÚLTIPLES ENFERMEDADES

A medida que los investigadores, tanto clínicos como básicos, profundizan en el conocimiento de las funciones que ejerce el colesterol en el organismo, cada vez son más las enfermedades en las que se observa que un déficit o un aumento de los niveles de este compuesto resulta clave.



► viene de la pág. 02

colesterol puede deteriorar el aclaramiento de amiloide beta", añade Mata.

En todo caso, el colesterol más importante en el cerebro no es el sanguíneo, sino el que se encuentra en la membrana plasmática de las células. "Es esencial para que no se produzca un intercambio iónico indeseado, actúa como barrera", según explica Carlos Dotti, investigador del Centro de Biología Molecular, del CSIC y la Universidad Autónoma de Madrid. El equipo de este científico publicó el pasado mes de agosto un estudio en *EMBO Molecular*

Medicine que demuestra que el envejecimiento va acompañado de una paulatina pérdida de colesterol de la membrana de las neuronas del hipocampo. Esto determina que la proteína Akt, que participa en procesos relacionados con el crecimiento y la supervivencia celular, se mantenga en un estado persistentemente activo, impidiendo que las neuronas respondan a nuevos estímulos que llevan a la formación de la memoria.

Dotti aclara que el colesterol que se encuentra en el cerebro se metaboliza y se

degrada de forma independiente del que está en la sangre, ya que éste no atraviesa la barrera hematoencefálica. "El colesterol alto en sangre no conduce a una elevación del cerebral", sentencia.

En palabras de este científico, "lo que más altera el colesterol del cerebro es el estrés metabólico, que aumenta con la edad". *El colesterol en la enfermedad cerebral: a veces determinante y frecuentemente implicado* es el sugerente título de una revisión que publicó Dotti este año en *EMBO Reports*. Las mutaciones en ge-

nes relacionados con el colesterol llevan al deterioro temprano de las funciones cerebrales. Además, señala el investigador, cada vez son más los estudios que apuntan a que los defectos en el metabolismo del colesterol pueden contribuir al desarrollo de diferentes síndromes, como las enfermedades de Alzheimer, Huntington y Parkinson, así como a los déficits cognitivos típicos del envejecimiento". En todos estos aspectos, el colesterol constituye una diana terapéutica perfecta. Lo que habrá que investigar es cómo llegar hasta ella.