



Institut Hospital del Mar
d'Investigacions Mèdiques

Descobert un nou paper del colesterol en la regulació de proteïnes cerebrals

Podria ser clau en malalties del sistema nerviós central com l'Alzheimer

Es creia que el colesterol només podia exercir la seva acció reguladora des de fora de la proteïna. Per primera vegada es demostra que és capaç d'abandonar la membrana neuronal, accedir al centre actiu de la proteïna i modular la seva funció.

Aquest treball permetrà en un futur desenvolupar nous fàrmacs per tractar malalties com l'Alzheimer

Barcelona, 23 de febrer de 2017.- Un estudi liderat per investigadors de [l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques](#) (IMIM) i l'Institut de Física mèdica i Biofísica de la Facultat de Medicina de [l'Hospital Charité](#) de Berlín, publicat a la revista [Nature Communications](#), demostra per primera vegada, **que el colesterol present en les membranes de les cèl·lules pot interferir en la funció d'una important proteïna de les membranes cerebrals, a través d'una manera d'interacció desconegut fins al moment**. En concret, el colesterol és capaç de regular l'activitat del receptor d'adenosina, envaint el seu interior i accedint així al seu centre actiu. Això permetrà idear noves formes d'interacció amb aquestes proteïnes que en un futur podrien convertir-se en fàrmacs per tractar malalties com l'Alzheimer.

El receptor d'adenosina pertany a la família de les GPCRs (Receptors Acoblats a Proteïnes G), una àmplia família de proteïnes situades a la membrana de les cèl·lules, que són clau en la transmissió de senyals cel·lulars i en la comunicació entre cèl·lules. D'aquí que les GPCRs estiguin per tant involucrades en la majoria de processos fisiològics rellevants, incloent la interpretació d'estímuls sensorials com la visió, l'olor o el gust, la regulació de l'activitat del sistema immune i inflamatori o la modulació del comportament.

"El colesterol és un component essencial de les membranes neuronals on resideixen, entre d'altres proteïnes, les GPCRs. Curiosament, els nivells de colesterol de la membrana estan alterats en malalties com l'Alzheimer, on GPCRs com el receptor d'adenosina juguen un paper clau" explica Jana Selent, coordinadora del [grup de recerca en descobriment de fàrmacs basats en receptors acoblats a proteïnes G](#) del GRIB, programa conjunt de l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM) i la [Universitat Pompeu Fabra](#) (UPF). **"Aquest estudi mostra per primera vegada que el colesterol pot exercir una acció directa sobre aquesta important família de proteïnes en membranes neuronals, les GPCRs, i estableix les bases d'una via d'interacció entre la membrana cel·lular i aquestes proteïnes completament desconeguda fins al moment"** afegeix la investigadora.

Fins ara es creia que el colesterol de membrana podia regular l'activitat d'aquestes proteïnes mitjançant dos mecanismes: alterant les propietats físiques de la membrana o unint-se a la superfície de la proteïna. En ambdós casos, es pensava que el colesterol només podia exercir la seva acció moduladora des de fora de la proteïna.

No obstant això, mitjançant l'ús de simulacions moleculars d'última generació, els investigadors van ser capaços de detectar que el colesterol pot abandonar la membrana neuronal i accedir a l'interior del receptor d'adenosina, en concret, al centre actiu d'aquest receptor. A partir d'aquí, i en col·laboració amb la Dra. Mairena Martín i el Dr. José L. Albasanz de la [Universitat de Castella-La Manxa](#), van dissenyar un protocol experimental per demostrar mitjançant l'ús d'assajos amb cèl·lules que en efecte, el colesterol és capaç de modular l'activitat d'aquest receptor mitjançant l'accés al seu interior.

"Els nivells de colesterol a les membranes cel·lulars podria tenir un efecte més directe del que es pensava en el comportament de proteïnes clau en malalties del sistema nerviós central. En concret, nivells alts de colesterol de membrana com els presents en malalts d'Alzheimer probablement bloquegin el receptor d'adenosina, el que podria a la vegada estar relacionat amb certs símptomes observats en aquesta malaltia" explica Ramon Guixà González, investigador postdoctoral de l'Institut de Física mèdica i Biofísica de la [Facultat de Medicina de l'Hospital Charité a Berlín](#) i primer signant de l'article. ***"Tot i que calen altres estudis per establir aquesta relació, aquest treball aporta un coneixement clau que podria ser utilitzat en el futur per al desenvolupament de noves molècules que, com el colesterol, tinguin la capacitat d'accedir a l'interior del receptor i modular així la seva activitat"***, comenta l'investigador.

Els resultats mostrats en aquest treball plantegen un canvi de paradigma en la relació entre el colesterol de membrana i les GPCRs en el sistema nerviós central i obren noves vies d'investigació en camps on la relació colesterol - GPCR és essencial. Sembla a més que la via d'accés del colesterol a l'interior del receptor és una empremta evolutiva. Per tant, cal elucidar si el mecanisme molecular descrit en aquest treball està present en altres GPCRs i per tant potencialment involucrat en un ampli ventall de malalties del sistema nerviós central.

Article de referència

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. *Membranecholesterolaccessinto a G-protein-coupledreceptor.Nature Communications*, **8:14505**, 2017. (DOI: doi:10.1038/ncomms14505).

Link: <http://www.nature.com/articles/ncomms14505>

Vídeo explicatiu en el que es pot veure com el colesterol abandona la membrana neuronal i accedeix a l'interior del receptor d'adenosina: <https://youtu.be/vK88lsy6hNY>