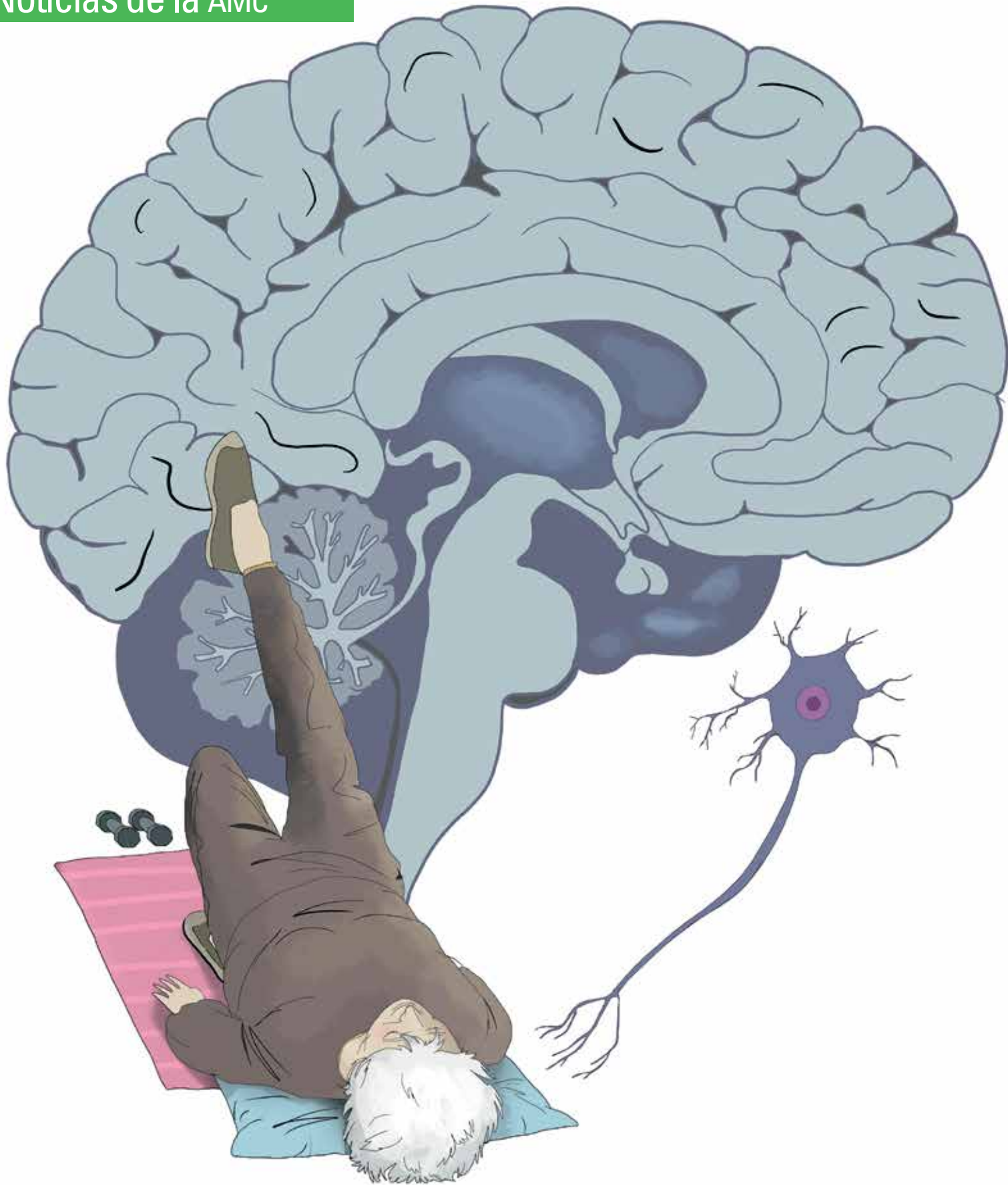


Novedades científicas

Desde las redes

Noticias de la AMC



Julio César Domínguez Méndez y Nancy Patricia Gómez Crisóstomo

Colesterol en el cerebro: ¿bueno o malo?

En el proceso metabólico del colesterol cerebral intervienen muchas moléculas, pero la más significativa es el CY46A1, que se encarga de eliminar hasta el 75% de todo el colesterol cerebral. Cuando no existe un adecuado metabolismo del colesterol, puede promoverse el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson y Huntington, entre otras.

Introducción

El cerebro contiene alrededor del 23 % del colesterol del cuerpo. Este colesterol es fundamental para la estructura y el funcionamiento de las membranas celulares que forman las neuronas. Fuera del sistema nervioso central (SNC) los requerimientos de colesterol se obtienen a través del consumo de alimentos o por la producción de este lípido en el hígado.

En el cerebro, la cantidad de colesterol no depende del nivel presente en la sangre. Esto se debe a la función de la barrera hematoencefálica (BHE), la cual evita el ingreso de este lípido desde la periferia hacia el SNC. Por esta razón, las células neuronales deben producir su propio colesterol dentro del cerebro.

Función del colesterol en el cerebro

La distribución del colesterol en el SNC está dividida en un 70 % como constituyente de las **vainas de mielina**. Estas últimas sirven de aislante eléctrico a los axones para que el impulso eléctrico viaje más rápido. El 30 % restante se encuentra en las neuronas y células de la glía, donde mejora la organización y fluidez de las membranas sinápticas, al facilitarse la formación de vesículas transportadoras de neurotransmisores, lo que aumenta la eficiencia de la transmisión sináptica y es clave para procesos como la memoria y el aprendizaje.

Vainas de mielina

Capas de grasa que cubren las fibras nerviosas y aceleran la transmisión de señales eléctricas en el sistema nervioso.

Síntesis de colesterol en el cerebro

La producción de colesterol en el cerebro es un proceso complejo que ocurre dentro de las células, específicamente en una estructura llamada retículo endoplásmi-

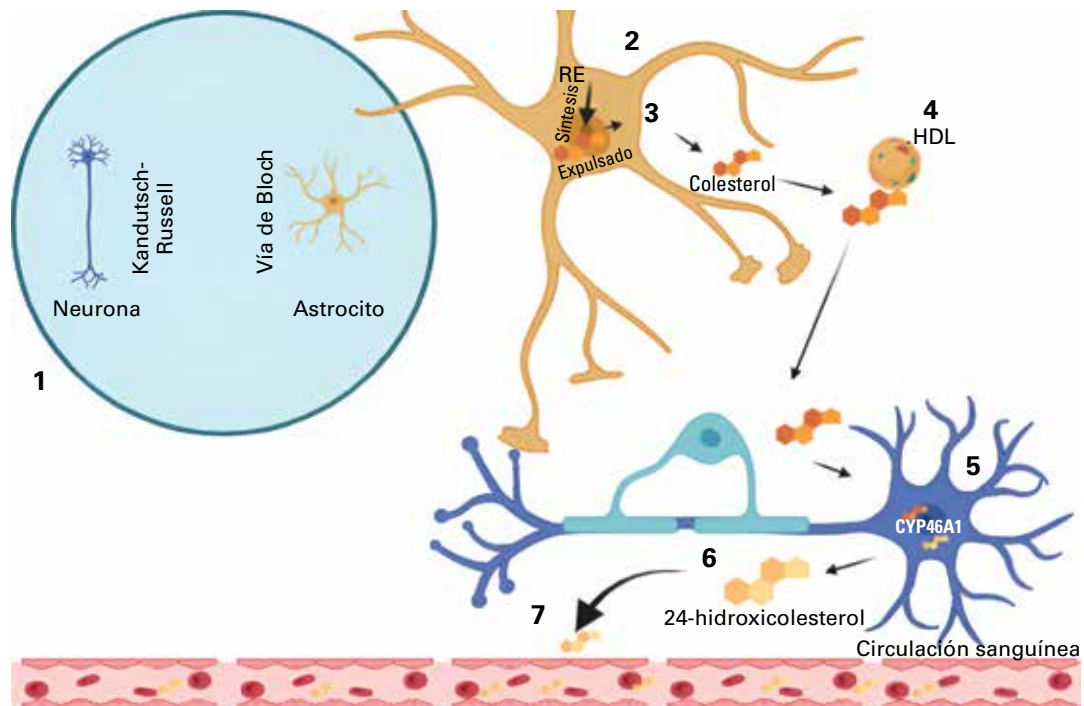


Figura 1. Síntesis y metabolismo del colesterol cerebral. 1) Representación esquemática de las vías de síntesis del colesterol. 2) La síntesis se lleva a cabo en el RE, de donde es transferido a la membrana plasmática. 3) El colesterol astrocítico es expulsado luego de su síntesis. 4) El colesterol sintetizado es transportado en lipoproteínas de alta densidad (HDL). 5) Una vez en las neuronas, las enzimas CYP46A1 pueden convertir el colesterol en 24-hidroxicolesterol (24-OHC). 6) El 24-OHC es expulsado de las neuronas. 7) Finalmente, puede difundirse a la circulación sanguínea para ser metabolizado por el hígado.

Astroцитos

Células del cerebro y la médula espinal que forman parte del sistema nervioso; su función es brindar soporte a las neuronas, regular el flujo sanguíneo cerebral y participar en la protección del cerebro.

Oligodendrocitos

Células del sistema nervioso central que se encargan de producir la mielina, la sustancia que recubre y aísla las fibras nerviosas para que las señales eléctricas viajen más rápido.

co (RE). Este proceso se lleva a cabo principalmente en dos tipos de células: los **astroцитos** y las neuronas, a través de dos rutas metabólicas conocidas como las vías de Bloch y Kandutsch-Russell (**Figura 1**).

Un estudio reciente demostró que los astroцитos son capaces de producir dos a tres veces más colesterol que las neuronas y los fibroblastos. Al mismo tiempo, se descubrió que los **oligodendrocitos** producen incluso mayor cantidad que los propios astroцитos.

Papel de la barrera hematoencefálica en el metabolismo del colesterol cerebral

La BHE es una estructura compuesta por diferentes células (endoteliales, pericitos y astroцитos) que forman una barrera física y metabólica entre el SNC y la periferia. Cuando el colesterol producido en las neuronas y los astroцитos excede el nivel normal, se activa un mecanismo que aumenta su eliminación. Este proceso es regulado por la enzima CYP46A1, miembro de la familia del citocromo P450, específica del SNC.

La enzima CYP46A1 se aloja principalmente en el retículo endoplásmico de las neuronas y se encarga de eliminar el 75-85 % del colesterol en el cerebro humano. Su función principal es convertir el colesterol en 24-hidroxicolesterol (24-OHC), un metabolito oxidado del colesterol que, al atravesar la BHE, ingresa a la circulación periférica para ser finalmente eliminado por el hígado.

Curiosamente, la enzima CYP46A1 también regula la respuesta inmune y tiene un papel importante en la correcta función de la memoria y la cognición, por lo que se ha asociado al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, específicamente a la enfermedad de Alzheimer (**Figura 2**).

El colesterol en las enfermedades neurodegenerativas

Se ha observado que las alteraciones en el metabolismo del colesterol cerebral, como su acumulación o falta de eliminación adecuada, están asociadas

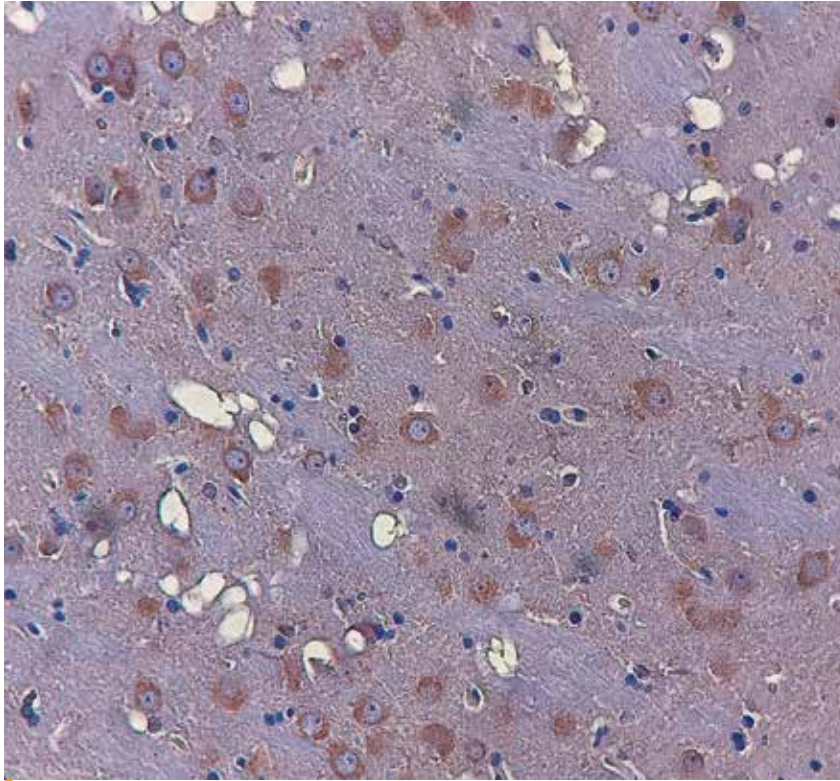


Figura 2. Detección de la enzima CYP46A1 en el tálamo de cerebros de ratas mediante inmunohistoquímica, una técnica que usa anticuerpos y colorantes para visualizar proteínas en tejidos.

con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, así como depresión, esclerosis lateral amiotrófica, accidente cerebrovascular y envejecimiento. Sin embargo, aún no está claro si estos cambios son la causa primaria de estas enfermedades o si son consecuencias del daño neuronal que ocurre en etapas avanzadas.

■ El papel de la enzima CYP46A1

■ La enzima CYP46A1 regula la tasa de eliminación de colesterol, su tasa de producción y también participa en su recambio por medio del 24-OHC. En tal sentido, la enzima CYP46A1 se relacionó con las enfermedades neurodegenerativas, ya que los niveles de 24-OHC aumentaron en plasma en pacientes con enfermedad de Alzheimer en etapas tempranas y en pacientes con demencia.

Por el contrario, los pacientes con enfermedad de Alzheimer avanzada habían disminuido los nive-

les de 24-OHC en plasma, lo que probablemente refleja la marcada destrucción del SNC y, por lo tanto, una reducción en los niveles de la enzima CYP46A1 y el flujo de 24-OHC desde el cerebro a la circulación periférica.

Se ha demostrado que en la enfermedad de Huntington existe una disminución del nivel de 24-OHC; dicho nivel se ha relacionado de la misma manera con la gravedad de la enfermedad. Esta reducción tiene fuertes relaciones con la disminución de los niveles de la enzima CYP46A1 en diferentes zonas del cerebro en pacientes que sufren la enfermedad.

■ Conclusión

■ En conclusión, el colesterol en el cerebro no es ni intrínsecamente bueno ni malo; su función depende de un equilibrio. Como se ha explicado a lo largo del artículo, es crucial para el funcionamiento adecuado del sistema nervioso central, pues participa en la formación de membranas y la comunicación neuronal.



Sin embargo, un desajuste en su metabolismo, ya sea por exceso o deficiencia, puede llevar a alteraciones que favorecen el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, Parkinson y Huntington.

La investigación actual ha avanzado en la comprensión de los mecanismos que regulan el colesterol en el cerebro, pero aún queda mucho por descubrir

sobre cómo estos procesos se alteran en diversas enfermedades. Un área clave de estudio es el papel de la enzima CYP46A1 en la eliminación del colesterol y cómo su disfunción podría estar relacionada con el daño neuronal. Por lo tanto, la modulación del metabolismo del colesterol cerebral representa una posible vía para el desarrollo de nuevas terapias en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Este conocimiento podría abrir nuevas oportunidades terapéuticas para prevenir o tratar estas condiciones, lo que es un desafío crucial para la ciencia médica en los próximos años.

Julio César Domínguez Méndez

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
dominguezmendezjc@gmail.com

Nancy Patricia Gómez Crisóstomo

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco.
nancy.gomez@ujat.mx

Lecturas recomendadas

- Fernández-Rua, J. M. (2020), "Mapa del colesterol cerebral y enfermedades neurodegenerativas", *Biotech Magazine and News* [en línea]. Disponible en: <https://biotechmagazineandnews.com/mapa-del-colesterol-cerebral-y-enfermedades-neurodegenerativas/>, consultado el 3 de febrero de 2025.
- Gich, J., M. Quintana y D. Zambón (2004), "¿Existe relación entre el colesterol y el deterioro cognitivo?", *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 17(1):48-53.
- Navarro Meza, M. y J. L. Orozco (coords.) (2020), *Cuidado y alimentación en la neurodegeneración, Alzheimer y Parkinson. Información básica*, México, Editorial Universidad de Guadalajara.