



EL COLESTEROL I L'ESTRÈS OXIDATIU MITOCONDRIAL INDUÏT PER Aβ COM A FACTORS CAUSALS I DIANES TERAPÈUTIQUES EN LA MALALTIA D'ALZHEIMER

Anna Colell Riera

Institut Investigacions Biomèdiques de BCN - CSIC. Barcelona

Tobias Hartmann

Deutsches Institut für Demenzprävention DID - Saarland University. Hamburg

Quin era l'objectiu del projecte?

Entendre l'estreta relació entre el colesterol, l'estrès oxidatiu mitocondrial i els nivells de beta amiloide amb la finalitat de trobar potencials dianes d'intervenció terapèutica.

Què han descobert?

Hem pogut obtenir diversos resultats, com ara que els nivells de colesterol regulen l'expressió i l'activitat d'enzims degradadors d'amiloide com IDE (Insulin Degrading Enzyme) i NEP (neprilysin), un augment de colesterol intracel·lular, mitjançant la disminució dels nivells de GSH mitocondrial, que dona lloc a la inhibició oxidativa de tots dos enzims. Alhora, l'increment de colesterol intracel·lular afavoreix l'alliberament d'IDE disfuncional mitjançant vesícules extracel·lulars. La recuperació del GSH mitocondrial mitjançant tractament amb la forma soluble de GSH (èster etílic de GSH) restableix l'activitat enzimàtica de tots dos enzims. Per contra, l'increment de colesterol extracel·lular té un paper antiamiloidogènic en estimular la funció de l'IDE extracel·lular. Escanejant possibles nutrients que poden estimular la degradació de l'Ab, hem identificat un conjunt d'àcids grassos que augmenten l'activitat IDE. Una altra troballa és que el colesterol impedeix la correcta eliminació de proteïna tau i Ab

intracel·lular a través de l'autofàgia, i al mateix temps en promou la secreció al medi extracel·lular. Uns nivells de colesterol elevats afavoreixen la formació dels autofagosomes, resultat d'un nivell més alt d'estrès oxidatiu mitocondrial, però en bloquegen la correcta fusió amb els lisosomes.

Quina utilitat pràctica tindran aquests resultats?

A través d'una anàlisi sistemàtica de l'impacte del colesterol en diferents processos responsables de l'eliminació d'Ab (enzims degradadors d'amiloide, autofàgia, micròglia) estableixen les bases per millorar les estratègies enfocades a reduir els nivells d'espècies solubles i tòxiques d'Ab. Per altra banda, els resultats experimentals obtinguts tant en línies cel·lulars com en ratolins suggereixen que una dieta enriquida amb àcids grassos curts (dieta d'oli de coco) podria ser beneficiosa en el tractament de la malaltia d'Alzheimer.