

Papel del colesterol en la proliferación celular y la progresión del ciclo celular

Miguel A. Lasunción

Las células animales requieren colesterol para proliferar. En coherencia con ello, las células proliferantes, tumorales o no, presentan una alta actividad de la HMG-CoA reductasa y del receptor de LDL, que les permite proveerse de suficiente colesterol, tanto por biosíntesis como por captación de las lipoproteínas plasmáticas. En cultivo, la inhibición de la biosíntesis de colesterol no impide que las células proliferen si el medio contiene LDL como fuente de colesterol; sin embargo, las células deficientes de receptor no pueden dividirse, lo que demuestra la necesidad de colesterol para proliferar. La modificación química de la apoB-100 o la peroxidación impide a las LDL mantener la proliferación de los linfocitos, mientras que las HDL, únicamente las que contienen apoE logran hacerlo aunque con menor eficiencia que las LDL, todo lo cual refleja la especificidad del receptor de LDL y subraya el papel de este receptor para el abastecimiento de colesterol a las células proliferantes.

El papel del colesterol en la progresión del ciclo celular lo hemos estudiado básicamente en células de la línea promielocítica humana HL-60 y de la línea de linfoblastoma MOLT-4. Cuando se incuban en un medio carente de colesterol, la inhibición distal de la biosíntesis de colesterol, por ejemplo, a nivel de la lanosterol 14 α -desmetilasa, detiene su proliferación y las células se acumulan inicialmente en G2/M. Esta parada en G2 se acompaña de la fosforilación y pérdida de actividad de Cdk1 - proteína quinasa que gobierna la transición de G2 a M. La reposición de colesterol al medio produce un rápido incremento de la expresión de ciclina B y de la actividad de Cdk1, y permite que las células completen su división normalmente. Estos resultados sugieren que, una vez se ha duplicado el DNA, la célula controla su contenido de colesterol: si es suficiente, se activa Cdk1 y prosigue el ciclo hacia mitosis; si no, se detiene en G2 durante un cierto tiempo para proveerse de colesterol y, en caso de no lograrlo, induce su apoptosis.

La inhibición de la escualeno sintasa, que impide la formación de cualquier esteroide, o de la $\Delta^{8,7}$ isomerasa, también conducen a la parada del ciclo celular en G2/M. Por el contrario, la inhibición selectiva de la Δ^7 reductasa o de la Δ^5 reductasa aparentemente no afectan la progresión del ciclo celular. Estos resultados sugieren que el 7-deshidrocolesterol y el desmosterol pueden sustituir al colesterol en su acción proliferativa, mientras que el lanosterol o los intermediarios anteriores en la ruta de biosíntesis del colesterol son incapaces.

Los efectos de las estatinas dependen de la dosis. A bajas concentraciones, que sólo afectan el abastecimiento de colesterol, producen una acumulación de células en G2/M y el efecto se revierte adicionando colesterol al medio; a concentraciones elevadas, que inhiben la formación de farnesol y geranilgeraniol y, por tanto, la prenilación de las proteínas, las células se detienen en fase G1. Estos resultados muestran que el mevalonato o sus derivados isoprenoides no esteroídicos son necesarios para la entrada en fase S, mientras que el colesterol lo es para la conclusión del ciclo desde G2.

Finalmente, la deficiencia persistente de colesterol en las células HL-60 conduce a la aparición de células poliploides. Esto significa que una parte de las células detenidas inicialmente en G2/M, reinicia la síntesis de DNA sin haber completado la citocinesis. Esto demuestra el requerimiento de colesterol para la citocinesis, lo que concuerda con la presencia de colesterol en el anillo de abscisión en condiciones normales.

Estas observaciones reflejan el papel del colesterol en la transición G2/M y la conclusión de la mitosis, e ilustran las estrechas conexiones entre la biosíntesis de colesterol y la división celular.

*Todos los derechos de propiedad intelectual son del autor. Queda prohibida la reproducción total o parcial de la obra sin autorización expresa del autor.

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. Todos los derechos reservados.