

El receptor "pepenador" y su importancia en procesos amiloidóticos

Rocío Aguilar-Gaytán,* Jaime Mas-Oliva*

Recepción versión modificada 01 de febrero del 2002; aceptación 04 de febrero del 2002

Resumen

El receptor pepenador (RPA) también conocido como "receptor scavenger" pertenece a una amplia familia de receptores que se agrupan con base en sus propiedades de unión a una serie de ligandos importantes. El RPA fue caracterizado inicialmente por su participación en el depósito del colesterol en la pared arterial durante la formación de la placa aterosclerótica. De igual forma se ha involucrado en el mecanismo de defensa del hospedero en contra de organismos patógenos infecciosos. Su estructura es un mosaico de regiones alfa hélice y dominios ricos en cisteínas. Este receptor tiene la habilidad de unir, además de lipoproteínas de baja densidad modificadas químicamente, un amplio rango de ligandos polianiónicos. Un ligando particular para el RPA es el péptido β -amiloide, el cual se ha involucrado directamente en diferentes procesos amiloidóticos. Estudios recientes realizados en nuestro laboratorio, así como los llevados a cabo por otros grupos de trabajo, consideran que la unión de este péptido al RPA activa respuestas de tipo inflamatorio con la correspondiente producción de estrés oxidativo.

Palabras clave: Receptor pepenador, proteína precursora del β -amiloide, lipoproteínas, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis.

Introducción

El transporte intracelular de lípidos, incluyendo al colesterol, los ésteres de colesterol, los triglicéridos así como ciertas vitaminas y drogas requiere de una serie de complejos macromoleculares llamados lipoproteínas. Estas lipoproteínas han sido nombradas con base en sus diferentes densidades, p.ej., HDL (lipoproteínas de alta densidad por sus siglas en inglés *high density lipopro-*

Summary

The scavenger receptor (SRA or RPA) belongs to a wide family of receptor proteins. The classification is based on sequence homologies and structural similarities; nevertheless, it has been useful to group them on the basis of ligand specificity. The SRA was first identified as a receptor for modified low-density lipoproteins, where such modification permits to regulate the uptake of modified LDL by macrophages leading to a massive cholesterol accumulation. Moreover, SRA facilitates the clearance by phagocytic cells of microbial pathogens and senescent cells. SRA is a transmembrane glycoprotein that exists as a trimer comprised of a cystein-linker dimer and a non-covalently bound monomer. SRA has an α -helical coiled coil domain, which is essential for both trimer formation and acid-dependent ligand dissociation. It also contains a collagenous domain, essential for ligand binding. The majority of these ligands are polyanionic molecules, such as the A β -peptide, important in the development of Alzheimer's disease. Present findings including our own consider that binding of these peptides to SRA activates an inflammatory response with the production of oxidative stress.

Key words: Scavenger receptor, β -amyloid precursor protein, lipoproteins, Alzheimer's disease, atherosclerosis.

tein), LDL (lipoproteínas de baja densidad o *low density lipoprotein*), VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad o *very low density lipoprotein*), y los quilomicrones (QM).^{1,2} Cada una de estas lipoproteínas difiere en su contenido de proteínas y lípidos, así como en sus actividades fisiológicas (Cuadro I). Un ejemplo de ello es la correlación directa que existe entre el riesgo de enfermedad coronaria e infarto al miocardio con la concentración plasmática de LDL y HDL. Las LDL son el principal

* Instituto de Fisiología Celular, UNAM.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Jaime Mas Oliva. Departamento de Bioquímica, Instituto de Fisiología Celular, UNAM. Ciudad Universitaria, Coyoacán, México, D.F. Apartado Postal 70-243, 04510. México, D.F. Tel. 5622-5584. Fax.: 55622-5611 e-mail: jmas@ifisiol.unam.mx

Cuadro I. Comparación de las lipoproteínas plasmáticas y del sistema nervioso central

Lipoproteínas	Apolipoproteína	Tamaño de partícula (nm)	Densidad (g/mL)	Peso molecular (KDa)	Porcentaje lipídico	Lípido
HDL-FCE	A-I, A-II, A-IV C-II, D, E, J AAS	11.0-20.2	~1.09-1.25	200	62%	Ésteres de colesterol (28%) Colesterol libre (11%) Fosfolípidos (47%) Triglicéridos (14%)
HDL _{tota}	AI, A-II, A-IV C-I, C-II, C-III D, E, F, G, H, J, AAS	7.6-16	1.063-1.210	150-300	45-55%	Ésteres de colesterol (33%) Colesterol libre (5%) Fosfolípidos (53%) Triglicéridos (9%)
LDL	B-100	16.0-20.0	1.019-1.063	3,000	75-85%	Ésteres de colesterol (49%) Colesterol libre (11%) Fosfolípidos (27%) Triglicéridos (13%)
IDL	B-100 E	30	1.006-1.019			Ésteres de colesterol (29%) Colesterol libre (9%) Fosfolípidos (19%) Triglicéridos (23%)
VLDL	B-100 C-I, C-II, C-III E	30.0-90	1.006-0.93	10,000-80,000	90-95%	Ésteres de colesterol (14%) Colesterol libre (8%) Fosfolípidos (21%) Triglicéridos (57%)
Quilomicrones	A-I, A,II, A-IV B-48 C-I, C-II, C-III E	>100	0.93		95-98%	Ésteres de colesterol (3%) Colesterol libre (2%) Fosfolípidos (7%) Triglicéridos (86%)

HDL, Lipoproteínas de alta densidad; FCE fluido cerebral espinal, LDL, lipoproteínas de baja densidad; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; AAS apolipoproteína A amiloideogénica sérica.

transportador de colesterol en el plasma^{3,4} y se han descrito dos vías de internalización celular para estas partículas: una vía es a través del receptor a LDL^{5,6} y la otra es a través del receptor pepenador o RPA⁷ (Figura 1). Ambos receptores llevan a cabo su trabajo mediante el mecanismo celular conocido como endocitosis mediada por receptor, proceso descubierto y caracterizado por Goldstein y Brown en 1979.⁸ La endocitosis mediada por el receptor a LDL se conoce con bastante detalle, sin embargo, el significado fisiológico del receptor pepenador aún no está definido con exactitud. Algunos estudios sugieren que la vía de internalización a través del RPA puede jugar un papel importante en el depósito de colesterol proveniente de las LDLs en la pared arterial durante la formación de la placa aterosclerótica.^{9,10}

El receptor pepenador se describió inicialmente en los macrófagos como un receptor alternativo para las LDLs, las cuales conllevan al desarrollo de células espumosas. El nombre de pepenador o "scavenger" en inglés, se determinó por su amplia unión de ligandos. Hace poco

tiempo se describió toda una familia de receptores pepenador los cuales se han clonado con base en su habilidad para internalizar LDL modificadas químicamente.¹¹ De acuerdo con Krieger y cols., la clasificación del receptor pepenador es la siguiente (Figura 2): 1) RP clase A formado por RPA-I, RPA-II, RPA-III y el receptor de macrófagos con estructura parecida a colágena o MARCO (de sus siglas en inglés *macrophage receptor with collagenous structure*). 2) RP clase B que comprende al RP-BI y CD36, ambos receptores se encuentran concentrados en regiones de la célula llamadas caveolas, se ha visto que CD36 también participa en la adhesión celular; 3) la clase C contiene al receptor dRP-CI de *Drosophila*; 4) en la clase D se encuentra el receptor CD68/macrosialina (con regiones parecidas a mucina); 5) en la clase E se encuentra el receptor LOX-1; y 6) en la clase F el RPCE (receptor pepenador con región parecida al factor de crecimiento epidérmico). Aunque cada receptor pepenador muestra una amplia especificidad de ligandos muchas veces se superponen con los de los otros receptores (Cuadro II). El RPA une una variedad de

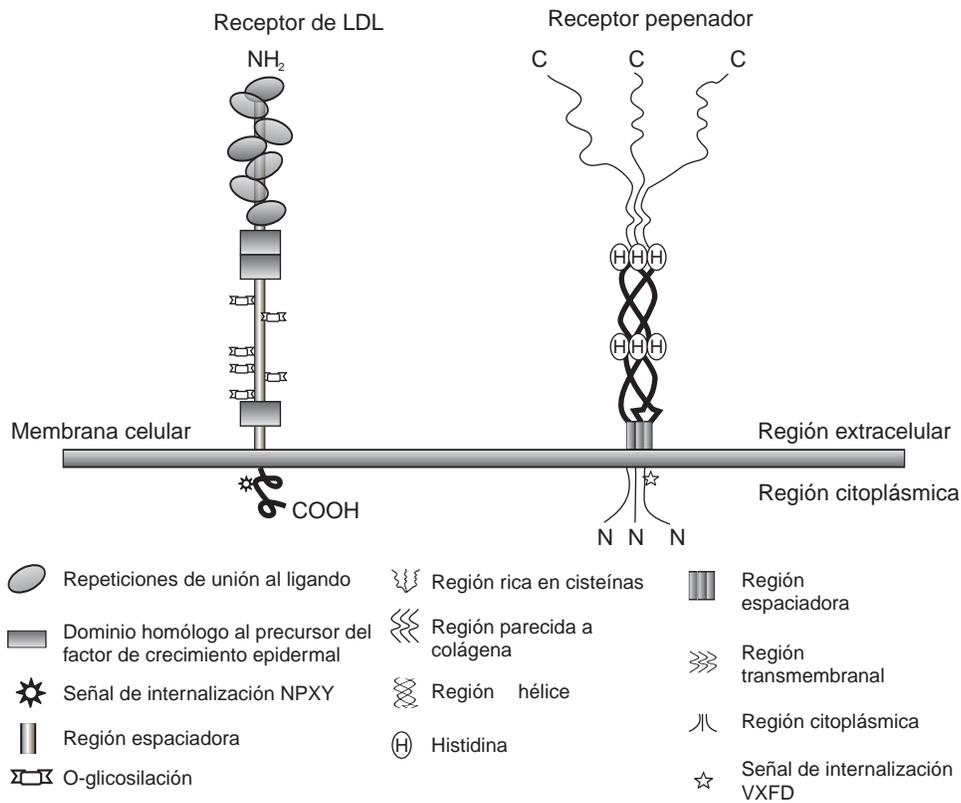


Figura 1. Estructuras del receptor LDL y el receptor pepenador clase A-I. El receptor LDL es una glucoproteína de membrana de 839 aminoácidos en su forma madura. Une principalmente LDLs a través del reconocimiento de sus apolipoproteínas B y E. La secuencia señal citoplásmica NPXY (asparagina-prolina-X-Y) es característica de los receptores que se internalizan en la célula por el proceso conocido como endocitosis mediada por receptor. El receptor pepenador A-I es una glucoproteína homotrímica de 453 aminoácidos y está conformado por seis dominios. Posee una gran región extracelular con su extremo carboxilo (al contrario del receptor LDL) y un pequeño dominio amino-terminal citoplásmico el cual tiene la secuencia de internalización por endocitosis, VXF (valina-cualquier aminoácido-fenilalanina-aspartico).

componentes, por ejemplo, proteínas modificadas químicamente (acetiladas, oxidadas y maleinadas), polirribonucleótidos (poli-G y poli-I, pero no poli-A o poli-T ó C), polisacáridos como el dextrán sulfato y la fucoidina, lipopolisacáridos (LPS) y ácido lipoteicoico (LTA), siendo estos últimos componentes de bacterias. También une fosfolípidos aniónicos como la fosfatidilserina y productos secretados por plaquetas. Entre otros ligandos no naturales se incluyen el polivinilsulfato, y algunos asbestos,¹² La importancia particular del RPA no sólo reside en su participación y génesis de la enfermedad coronaria, sino también en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer.

Expresión del receptor pepenador clase A

La expresión celular del RPA se ha descrito en varios tipos celulares. Entre éstos se incluyen las células de Kupffer, los macrófagos alveolares, los macrófagos tímicos y los macrófagos del bazo.^{13,14} Las células endoteliales de hígado y sinusoides adrenales, al igual que las células endoteliales de

vénulas postcapilares y los nódulos linfáticos también expresan el RPA.^{15,18} La expresión de *novo* del RPA se ha demostrado en células del músculo liso que forman parte de las lesiones ateroscleróticas en estado avanzado.¹⁷

La expresión de RPA en macrófagos está bajo la influencia de varias citocinas, factores de crecimiento y dominios de unión a factores de transcripción. Entre los dos primeros grupos, que regulan de forma positiva, se encuentran el M-CSF (*macrophage colony stimulating factor*), el M-CSF granulocítico^{18,19} y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet derived growth factor*).¹⁸ Entre los factores que tienen efectos negativos sobre la actividad del RPA, se encuentran el factor β -transformante del crecimiento (TGF- β),²⁰ el factor de necrosis tumoral- β (TNF- β), el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α)²¹ y el interferón- γ .²² Estos dos últimos se producen localmente en las lesiones ateroscleróticas e inhiben la actividad del RPA a nivel tanto transcripcional como postranscripcional. Entre los dominios de unión a factores de transcripción que se han descrito dentro de la región promotora del gene del

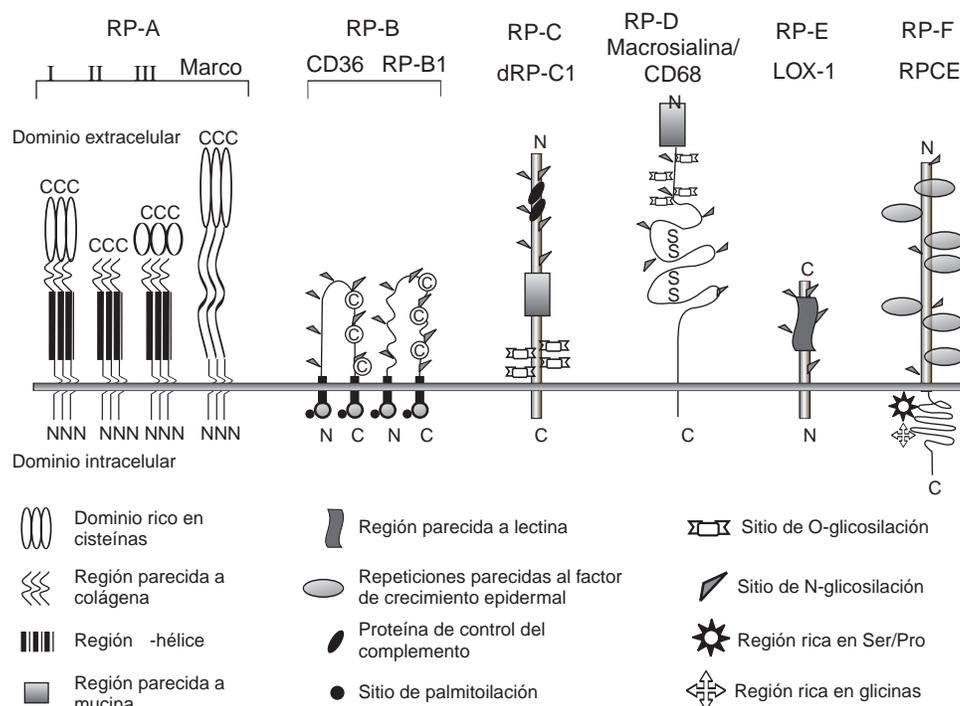


Figura 2. Estructura de los distintos miembros que conforman la familia de receptores pepenador. Esta familia está conformada por seis miembros y todos ellos se agrupan con base en su habilidad de unir e internalizar LDLs modificadas químicamente. La clase A se caracteriza por ser glucoproteínas homotriméricas con dominios de estructura parecida a colágena (sitio de unión del ligando) y/o dominios ricos en cisteína (C). La clase B posee un solo dominio extracitoplásmico conservado con una región en sitios de N-glicosilación. El dominio carboxilo-terminal es rico en residuos de cisteína (C), prolina (Pro) y glicina (Gly). La clase C formada por un solo representante dRP-C1, fue descrita en hemocitos embrionarios de *Drosophila*. Este receptor está formado por varios dominios, entre los que se incluyen en la región extracelular dos dominios de la proteína de control del complemento, un dominio B de somatomedina y un dominio tipo mucina rico en residuos de serina (Ser) y treonina (Thr) que contribuyen a la O-glicosilación. La clase D está formada por macrosialina o su homólogo humano CD68. Macrosialina es una glucoproteína integral de membrana que se expresa solamente en macrófagos y células dendríticas, y se caracteriza por su dominio parecido a mucina. La clase E la conforma LOX-1 o el receptor de LDL oxidadas con una región parecida a lectina. En la clase F se encuentra el receptor pepenador de células endoteliales (RPCE) el cual posee varias repeticiones semejantes al factor de crecimiento epidérmico. Además posee dominios de N- y O- glicosilación y regiones ricas en residuos de serina (Ser), prolina (Pro) y glicina (Gly).

RPA y que regulan de forma positiva, se encuentran la región PU 1/Spi-1 (factor de transcripción específico de células B y macrófagos)²³ y el dominio de unión a la proteína activadora 1 (AP-1).²⁴ Recientemente se ha demostrado que el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisoma ó PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor- γ*) también participa en la regulación negativa del RPA, inhibiendo su expresión.²⁵

Estructura del receptor pepenador clase A

El DNA complementario para el RPA ha sido clonado en varias especies.²⁶⁻²⁸ En los sistemas murino y humano el gene del RPA está conformado por 11 exones, con una longitud en el humano de aproximadamente 80 Kb, localiza-

do en el cromosoma 8.²⁹ Dos variantes del RPA se generan por edición y empalme alternativo del mismo gene. El RPA tipo 1 está codificado por los exones 1 al 8 y 10 al 11, y contiene el dominio carboxilo terminal de 110 aminoácidos, rico en cisteínas. El RPA tipo II está codificado por los exones 1 al 9 y carece del dominio rico en cisteínas. Recientemente un tercer transcrito fue reportado, el cual actúa de una forma negativa dominante (Figura 2).³⁰ No se conoce la función del dominio rico en cisteínas, pero se sabe que hay una regulación específica para cada una de las isoformas. Es importante mencionar que ambas isoformas se han encontrado en las lesiones ateroscleróticas.³¹

El RPA es una glucoproteína homotrimérica transmembranal, formada por seis dominios (Figura 3). Se ha demostrado que el dominio parecido a colágena es la región

Cuadro II. Receptores pepenadores y sus ligandos propuestos

Clase		Ligandos
RP A	RP-I	Ac-LDL, Ox-LDL, proteínas modificadas- AGE, MASB, LPS, ALT, bacterias, ácido poliinosítido, ácido poliguanosínido.
	RP-II RP-III MARCO	? Ac-LDL, LPS, bacterias.
RP B	RP-BI/CLA-1	HDL, LDL, VLDL, lipoproteínas modificadas, fosfolípidos aniónicos, células apoptóticas.
	RP-BII CD36	HDL, LDL, VLDL, lipoproteínas modificadas fosfolípidos aniónicos, ácidos grasos, colágena, trombospondina, eritrocitos infectados con <i>P. flaciparum</i> , células apoptóticas.
RP C	<i>Drosophila</i>	Ac-LDL
RPD	CD68/macrosialina	Ox-LDL, liposomas de fosfatidilserina, malondialdehído, ASB.
RP E	LOX-1	Ox-LDL, ácido poliinosítido, células apoptóticas.
RP F	RPCE	Ac-LDL, Ox-LDL

Ac-LDL, lipoproteínas de baja densidad acetiladas; Ox-LDL, lipoproteínas de baja densidad oxidadas; AGE, productos finales de glicosilación avanzados; m-ASB, albúmina sérica bovina maleinada; LPS, lipopolisacárido; ALT, ácido lipoteicoico, HDL, lipoproteínas de alta densidad; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; RPCE, receptor pepenador con región parecida al factor de crecimiento epidermal; MARCO, receptor pepenador clase A con región parecida a colágena.

de unión al ligando, este dominio tiene un racimo de cisteínas, las cuales forman una región rica en cargas positivas que interactúa específicamente con los ligandos de carga negativa. El RPA tiene un peso molecular aproximado de 240 KDa. La estructura primaria del receptor tipo 1 de bovino se predice como una proteína integral de membrana de 453 aminoácidos, formada por seis dominios.³² Los pesos moleculares aparentes de las formas precursoras y maduras del tipo 1 bovino son 64 y 79 KDa para los monómeros, 129 y 162 KDa para los dímeros, y 198 y 237 KDa para los trímeros. Para las formas precursoras y maduras del tipo II se ha descrito de 55 y 69 KDa para los monómeros, 119 y 147 KDa para los dímeros y 176 y 219 para los trímeros.^{32,33} Estos receptores fueron las primeras proteínas de membrana descritas que contienen un dominio parecido a colágena. Como se muestra en la figura 3, en el modelo del RPA tipo I, el dominio extracelular mide aproximadamente 430 Å de largo, y se encuentra super-enrollado formando un tallo. Este tallo comprende el 52% y el 62% de su dominio extracelular.^{32,34} El dominio I es la región amino-terminal citoplásmica (residuos 1-50), la cual contiene la secuencia señal de internalización para llevar a cabo la endocitosis mediada por receptor.³⁵ El dominio II es un solo dominio transmembranal por cadena (aminoácidos 51-76), los dominios restantes son extracelulares y el dominio III es una región espaciadora que va del residuo 77 al 108. El dominio IV (residuos 109-271) está compuesto de una serie de al menos 16 repeticiones de siete aminoácidos, llamadas

héptadas. Las cadenas laterales de las héptadas en la primera y cuarta posición son frecuentemente aminoácidos alifáticos (leucina, isoleucina, valina). Estos dominios que contienen las héptadas se doblan hacia la izquierda formando α -hélices con 3.5 residuos por vuelta.³⁶ Estos se ensamblan en racimos paralelos de tres cadenas tipos α -hélice super-enrolladas.³⁸ El segundo dominio super-enrollado es el dominio V parecido a colágena (residuos 272-343), el cual contiene 23 ó 24 repeticiones del triplete Gly-X-Y, con prolina o lisina frecuentemente presentes en la posición Y, característica que le da la propiedad de presentar carga positiva. Esta estructura de repeticiones de tripletes se parece a la estructura de triple hélice con giro a la derecha de la colágena, con una longitud aproximada de 200 Å.³⁷ El dominio VI carboxilo terminal (residuos 344-453) comprende una "bisagra" de 8 residuos (subdominio VIa), la cual une al dominio parecido a colágena con el dominio de 102 aminoácidos rico en cisteínas (subdominio VIb). La función relevante para el dominio rico en cisteínas no se conoce; sin embargo, parece ser que las cisteínas dentro de cada dominio forman tres puentes disulfuro intramoleculares y probablemente se pliegan en estructuras globulares.³⁸

A pesar de la forma truncada del RPA tipo II, la endocitosis de las LDLs por el receptor se lleva a cabo con una alta afinidad y amplia especificidad similar a la del tipo I. Todos los ligandos conocidos hasta el momento se unen a ambos receptores. La unión de ligandos a este receptor es poco usual no sólo por su amplia especificidad

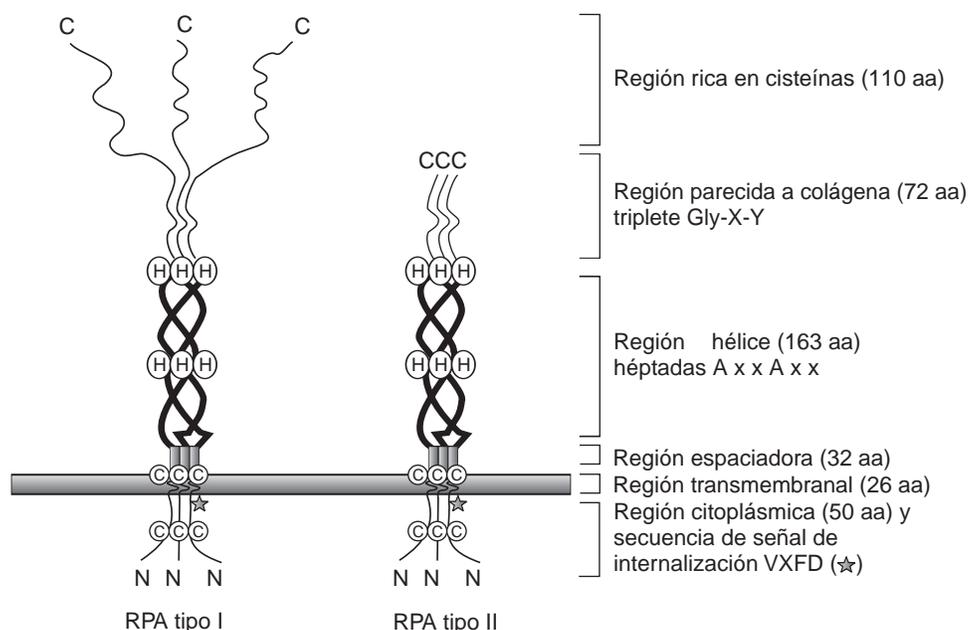


Figura 3. Estructuras del receptor pepenador clase A tipos I y II. El RPA tipo I es una molécula homotrimérica formada por seis dominios. La región amino-terminal citoplásmica (dominio I) la cual contiene la secuencia que controla la internalización a través de endocitosis mediada por receptor. El dominio II es la región transmembranal. El dominio III es una pequeña región espaciadora. El dominio IV presenta una estructura α hélice super-enrollada conformada por repeticiones de siete aminoácidos llamadas héptadas con aminoácidos alifáticos (A, alanina) en la primera y cuarta posición. El dominio V es la región parecida a colágena la cual comprende 24 repeticiones del triplete Gly-X-Y, donde X y Y pueden ser cualquier aminoácido. El dominio VI es la región rica en cisteínas. El RPA tipo II posee los primeros cinco dominios del tipo 1 y carece del dominio VI rico en cisteínas. Las cisteínas (Cys) en la posición de la región espaciadora participan en la formación de puentes disulfuro para la unión covalente de cada dos de tres cadenas que conforman la estructura del receptor. Las cisteínas en el dominio citoplásmico parecen no participar en la formación de puentes disulfuro.

sino porque no muestran competencia recíproca, es decir, si un ligando compite eficientemente por la unión de un segundo ligando, el segundo ligando compite parcialmente por la unión del primero. Cabe mencionar que el RPA-II, a pesar de su extremo carboxilo-terminal truncado, puede ser inhibido por el mismo grupo de moléculas polianiónicas que afectan al RPA-I.^{12,39-42}

Biosíntesis y reciclamiento del receptor pepenador clase A

La vía de biosíntesis y reciclamiento de los receptores bovino y murino expresados en células de ovario de hámster chino o células CHO (de sus siglas en inglés *chinese hamster ovary*),^{40,43} se muestra en la figura 4. Las subunidades del RPA recién sintetizadas son insertadas en la membrana del retículo endoplásmico rugoso (RER). En el lumen del RER, se genera una forma precursora del receptor en donde el dominio extracelular sufre una serie de cuatro modificaciones conformacionales covalentes. Éstas incluyen *N*-glicosilación (unión covalente de carbo-

hidratos de la cadena lateral de las glucoproteínas a residuos de asparagina, N), hidroxilación de prolina y lisinas en la región espaciadora y en la región hélice, formación de puentes disulfuro a través de los residuos de cisteína en la posición 83 en el dominio espaciador (dominio II), y la oligomerización de monómeros en trímeros. Después de su procesamiento por el RE, los trímeros precursores son transportados al y a través del aparato de Golgi (a la región de *trans-Golgi*) con ruta hacia la superficie celular. Durante este transporte se convierten en formas maduras por el procesamiento de sus *N*-oligosacáridos en cadenas complejas resistentes a *H*-endoglicosidasas. Desde la superficie, los receptores participan en la endocitosis de ligandos por la vía de pozos cubiertos de clatrina y vesículas endocíticas. Una vez endocitado, el complejo ligando-receptor se libera en el endosoma y el receptor puede ser reciclado para la captura e internalización de un nuevo ligando. La eficiencia en el procesamiento y transporte del receptor pepenador puede ser dependiente del tipo celular. La vía de endocitosis mediada por receptor consiste en la unión de ligandos con una alta

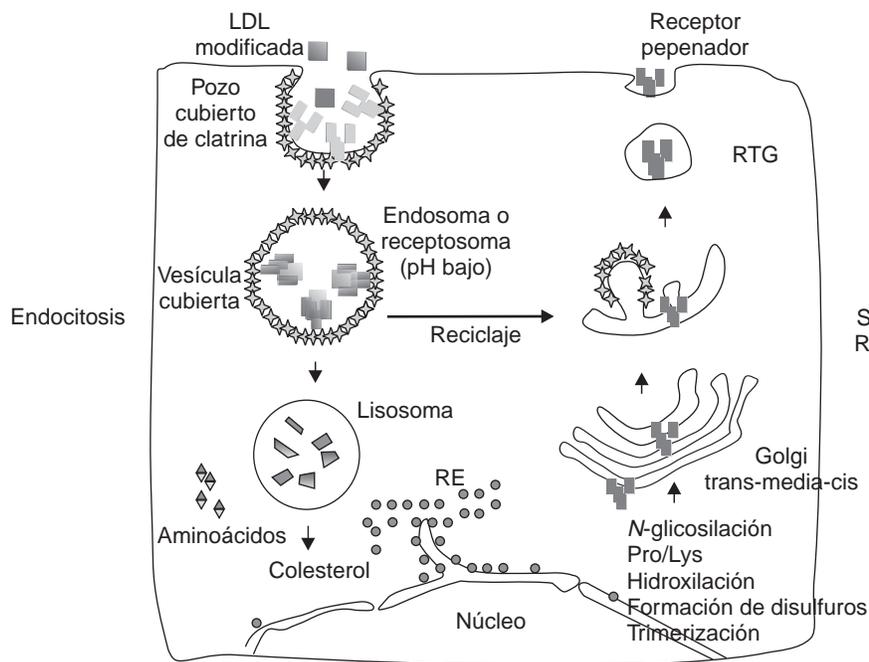


Figura 4. Biosíntesis y reciclamiento del receptor pepenador. El receptor pepenador es sintetizado como una proteína integral de membrana en el retículo endoplásmico (RE) en donde se modifica covalentemente por N-glicosilaciones e hidroxilaciones de residuos de prolina (Pro) y/o lisina (Lys). Asimismo, se asocian los trímeros a partir de la formación de puentes de disulfuro entre los residuos de cisteína en la posición 83. Estos trímeros son transportados al aparato de Golgi (región trans-Golgi o RTG) para su procesamiento adicional y salida hacia la superficie membranal. La endocitosis mediada por receptor de ligandos como las LDLs modificadas químicamente ocurre vía formación de pozos cubiertos de clatrina.

afinidad al receptor, la invaginación del complejo ligando-receptor a través de pozos cubiertos de una proteína llamada clatrina desde la superficie celular, y la formación de vesículas endocíticas cubiertas. Estas vesículas se convierten en endosomas y el pH bajo que existe en el lumen endosomal induce la disociación del complejo ligando-receptor con el consecuente reciclamiento del receptor a la superficie celular y digestión del ligando. Si el ligando es una LDL modificada, este proceso de endocitosis puede llevar a la acumulación masiva de colesterol y a la subsecuente conversión a células espumosas.^{7,40,43}

Participación del receptor pepenador clase A en la formación de la placa aterosclerótica

La característica principal en la enfermedad aterosclerótica es la acumulación de colesterol plasmático en las paredes de las arterias, formando las llamadas placas ateroscleróticas. Este proceso es inducido por niveles elevados de lipoproteínas aterogénicas como las LDL y VLDL en sangre.⁴⁴ La placa aterosclerótica es el resultado del depósito de macrófagos, detritos celulares, matriz extracelular, colesterol y ésteres de colesterol, por debajo de las células endoteliales arteriales. Los macrófagos y células del músculo liso en estas placas se encuentran

sobrecargadas de ésteres de colesterol, lo que les da aspecto de espuma al procesarse para verse al microscopio (las células espumosas son componentes clave de estas placas). En forma general la formación de la placa aterosclerótica comienza con la adhesión de monocitos a la superficie luminal del endotelio y su subsecuente migración en el espacio subendotelial, donde los monocitos se diferencian en macrófagos.⁴⁵ Si los niveles plasmáticos de las LDL son altos, éstas pueden modificarse químicamente y ser reconocidas por el RPA de los macrófagos.^{46,27} Éstos pueden acumular grandes cantidades de colesterol de las lipoproteínas debido a un proceso de internalización no regulada a través del RPA y convertirse así en células espumosas.^{45,47,48} Procesos como la adhesión, y la interacción de estos macrófagos con otras células en la placa, tales como las células endoteliales, células del músculo liso u otros macrófagos, pueden ser mediados por el RPA. De igual forma el RPA participa en la eliminación de células apoptóticas en la lesión aterosclerótica.^{9,49,50} Es importante mencionar que no se ha definido aún si esta función de adhesión del RPA es proaterogénica o antiaterogénica. La importancia del RPA en las lesiones ateroscleróticas se ha entendido mejor en el laboratorio al momento de obtener ratones que carecen del gene para este receptor (knockout). Macrófagos residentes de Esta

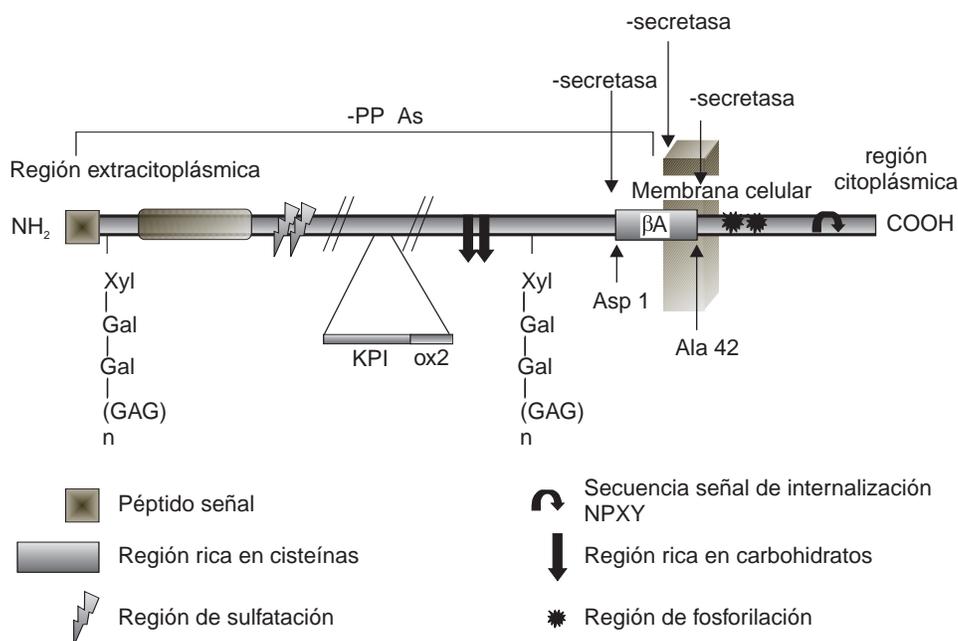


Figura 5. Estructura de la proteína precursora del β -amiloide. Se representa una de las isoformas largas de 770 aminoácidos, que se caracteriza por poseer la región parecida al inhibidor de proteasas tipo Kunitz (KPI). Los residuos 1 al 17 pertenecen a la secuencia del péptido señal en el extremo amino-terminal. Dos exones que codifican para dos regiones de 56 y 19 aminoácidos pueden ser alternativamente procesados e insertados en los residuos 289, el primero contiene el dominio KPI y el segundo contiene el dominio ox-2. Dos sitios de N-glicosilación (CHO) se encuentran en los residuos 542 y 571 respectivamente. Un solo dominio transmembranal (aminoácidos 700 al 723) cruza la membrana plasmática. El fragmento β A incluye 28 residuos del dominio extracelular y los primeros 12 a 14 aminoácidos del dominio transmembranal. El corte proteolítico hecho por una proteasa no conocida y designada como α -secretasa permite la salida de un gran ectodominio soluble de la proteína precursora (α -PPBAs) después del residuo 687, con la retención en la membrana celular, del fragmento carboxilo-terminal de 83 aminoácidos (~10 KDa). Dos cortes proteolíticos alternativos en los residuos 671 y 713 por enzimas no conocidas y denominadas como β -secretasa (Asp 1) y γ -secretasa (Ala 42) liberan el fragmento β A de 4 KDa. Esta última secretasa puede cortar en diversos residuos originando diversas formas del péptido β A que varían en tamaño desde 39 hasta 43 residuos de largo. Posee una secuencia de internalización mediada por receptor NPXY (asparagina-prolina-X-Y), también regiones ricas en residuos de cisteínas, una región de sulfatación (en el ectodominio) y una región de fosforilación en extremo carboxilo-terminal citoplásmico.

línea de ratones mostraron de un 80% a un 30% de reducción en la degradación de Ac-LDL y Ox-LDL, respectivamente.⁵¹

Regulación de la expresión génica del receptor pepenador clase A por Ox-LDL

Se ha reportado que las lipoproteínas de baja densidad oxidadas (Ox-LDL)^{52,53} y la lisofosfatidilcolina,^{54,55} son capaces de inducir el crecimiento de macrófagos. Partículas Ox-LDL junto con M-CSF pueden modular positivamente la expresión del receptor PPAPR γ (miembro de la familia de receptores hormonales nucleares) e inhibir la activación del factor nuclear NF-KB disminuyendo la respuesta inflamatoria.^{55,56} Esta respuesta afecta la internalización de partículas Ox-LDL a través del RPA.⁵⁷ El PPAPR γ fue identificado originalmente como un receptor nuclear rela-

cionado en la diferenciación adipocítica y el control de la internalización lipídica celular.⁵⁸ Este receptor PPAPR γ también es capaz de unirse al receptor 9-cis del ácido retinoico (RXR) para formar el heterodímero PPAPR γ -RXR. En presencia de Ox-LDL y de LG268 (ligando específico para el RXR); este complejo también puede regular la expresión de los RNA mensajeros de los receptores RPA-I y CD36 en la línea celular THP-1 monocítica.⁵⁹ El hecho de que las partículas Ox-LDL puedan actuar como ligandos para el receptor PPAPR γ y que además puedan incrementar la síntesis del mismo receptor PPAPR γ así como del RP CD36, tiene importantes implicaciones para el desarrollo de las células espumosas en la aterosclerosis.⁶⁰ Por otro lado, las LDL oxidadas han sido identificadas como un agente que promueve la apoptosis en varios tipos celulares, entre los que se incluyen células del músculo liso vascular, células endoteliales y macrófa-

gos.^{10,61,62} El tratamiento *in vitro* de cultivos celulares que expresan el RPA con Ox-LDL mostró la activación de la proteasa de cisteínas caspasa-3, la cual actúa como un efector en la cascada río abajo de caspasas involucradas en la muerte celular. Sin embargo, no es claro si el RPA es quien modula directamente el efecto apoptótico de las Ox-LDLs. Otras LDLs modificadas, como las LDLs degradadas enzimáticamente también pueden inducir selectivamente la expresión de la proteína quimotáctica de monocitos tipo 1 y ejercer efectos citotóxicos en macrófagos humanos.

Amiloidosis

El término amiloide se usa para describir depósitos extracelulares de proteínas fibrilares asociados con alguna enfermedad. Estos depósitos hialinos se acumulan en distintos tipos de tejidos y se definen por sus propiedades morfológicas al ser teñidos con el colorante rojo "Congo".⁶³ Al microscopio se observa una birrefringencia positiva color rojo-verde bajo luz polarizada y muestran una estructura fibrilar cuando se observan bajo microscopio electrónico.⁶⁴ Se han descrito otros constituyentes comunes no fibrilares asociados a estos amiloides como los proteoglicanos: heparán sulfato, glicosaminoglicanos, componente P y apolipoproteína E (apoE).^{65,66} En las amiloidosis localizadas, la amiloidosis ocurre cerca o en el sitio de síntesis, mientras que en las amiloidosis sistémicas, los precursores se secretan, circulan y se depositan a distancia de su sitio de síntesis. Estas enfermedades amiloidóticas se caracterizan por el tipo de amiloide depositado y por ser de lenta aparición y del tipo degenerativo.⁶⁷ Aunque las proteínas amiloidogénicas son distintas en su secuencia de aminoácidos y estructura nativa, las fibrillas que forman son estructuralmente similares. Todas ellas tienen un diámetro de entre 5 y 13 nm son rígidas y no ramificadas.⁶⁸ Por estudios de difracción de rayos X, la estructura general es del tipo beta-plegada.⁶⁸ Las propiedades estructurales comunes implican mecanismos similares de fibrilización y características comunes en la patogénesis de las amiloidosis.⁶⁹ Varias de las proteínas amiloidogénicas se liberan de precursores por proteólisis. Se ha descrito que en dichos precursores ocurren mutaciones que propician el incremento de esta proteólisis, y esto tiene como consecuencia un incremento en los niveles del fragmento amiloidótico.⁶⁹

La formación fibrilar del amiloide ocurre por un mecanismo llamado de oligomerización, el cual depende de un proceso de nucleación,⁷⁰ donde un núcleo ordenado se forma únicamente dentro de una solución "supersaturada" que excede la concentración crítica de la proteína amiloidogénica. Después de la nucleación, el crecimiento de la fibra ocurre rápidamente. La adición de un núcleo preformado (o semilla) a una solución proteica supersaturada acelera la fibrilación comparada con el ensamble mismo de fibrillas en forma espontánea.⁷¹

Un total de 18 proteínas han sido identificadas clara-

mente como precursoras de amiloides y se han asociado a alguna enfermedad humana.⁷² Mutaciones en los genes que codifican para estas proteínas precursoras producen enfermedades autosómicas dominantes.⁷² Las amiloidosis representan una clase de enfermedades caracterizadas por anomalías en la estructura secundaria de fragmentos de las proteínas precursoras, lo que da como resultado una disminución en su solubilidad bajo condiciones fisiológicas y que por lo tanto, se depositen en forma local.^{65,72,73} Entre algunas de las proteínas amiloides humanas se encuentran el péptido beta amiloide (β A) que se origina de la proteína precursora del β A y que se acumula en la enfermedad de Alzheimer (EA),⁷⁴ la proteína AprPsc que se origina de la proteína priónica y se acumula en las encefalopatías espongiiformes,⁷⁵ la prolactina amiloide que se origina de la prolactina y se acumula en prolactinomas y en padecimientos en el envejecimiento de la glándula pituitaria, la proteína transtiretina amiloide (ATTR) que se origina de la transtiretina y se acumula en la polineuropatía amiloidótica familiar,⁷⁶ la proteína amiloide A sérica (SAA), proteína de fase aguda y que se acumula en distintos tejidos, dándole el nombre general de amiloidosis de la proteína amiloide A sérica.⁷²

Implicaciones del receptor pepenador clase A en la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un desorden cerebral que se presenta en personas de edad avanzada y que causa pérdida de la memoria y daño de las funciones cognitivas (habla y habilidades motoras). Una de las características patológicas principales es la presencia de las placas amiloides ó seniles que se forman extracelularmente en la materia gris.⁷⁷ Los componentes moleculares de las placas fueron identificados con precisión a mediados de los 80, a través de la purificación y secuenciación del péptido beta-amiloide (β A).⁷⁸ Este péptido β A de 4 KDa, se origina de una gran molécula precursora llamada proteína precursora del beta amiloide o PP- β A.⁷⁹ Esta PP- β A es miembro de una familia de proteínas muy parecidas entre sí que contienen en su secuencia al péptido de 4 KDa y se han denominado presenilinas 1 y 2.⁸⁰ La PP- β A es codificada por un solo gene en el cromosoma 21 y parece tener la forma de un receptor de membrana con un solo dominio transmembranaral, un gran dominio extracelular (ectodominio) y un dominio corto citoplásmico⁸¹ (Figura 5). La familia de la PP- β A muestra una considerable heterogeneidad debido al procesamiento por edición y empalme alternativo de tres exones, y a modificaciones postraduccionales.⁸²⁻⁸⁴ La función de la PP- β A no se ha definido con exactitud, pero se sabe que es capaz de participar en la homeostasis sanguínea y la viabilidad celular.⁸⁵

El péptido β A está formado por los 28 residuos del ectodominio del precursor y los primeros 11-15 aminoácidos de su dominio transmembranaral.⁸⁶ La longitud del

péptido β A tiene influencia sobre sus propiedades físicas.⁸³ Los péptidos con 42 y 43 aminoácidos son los más amiloidogénicos y frecuentemente se encuentran formando las placas seniles en la enfermedad de Alzheimer.⁸⁷ Se han propuesto 3 proteasas que procesan la proteína precursora. Éstas se han designado como α , β y γ -secretasas, y al parecer se encuentran en casi todos los tipos celulares, aunque aún no se conoce su identidad con precisión⁸⁸ (Figura 5). La α -secretasa corta a la mitad la secuencia del β A para generar un ectodominio soluble y un fragmento carboxilo-terminal asociado a la membrana, previniendo así la síntesis del péptido β A. La vía amiloidogénica involucra la actividad de la β -secretasa que precede a la γ -secretasa para generar el fragmento β A. Este proceso puede ocurrir en el retículo endoplásmico, aparato de Golgi o en la membrana celular. La actividad de γ -secretasa puede ocurrir en el RE, hasta en el Golgi o incluso en los endosomas. Se ha descrito que esta actividad depende de la función de la proteína presenilina 1. La regulación de esta γ -secretasa y su mecanismo de corte dentro de la membrana celular aún son de gran interés bioquímico.

La estructura del péptido β A es controlada por el ambiente de la membrana, el cual lo estabiliza con una estructura α hélice. Al ser liberado de la membrana el péptido β A, tiende a agregarse y a adquirir una estructura fibrilar β plegada (7.5-10 nm), altamente neurotóxica, que es capaz de producir respuestas inflamatorias en células de microglia, inhibir el crecimiento neurítico y activar la fosforilación de diversas proteínas.⁸⁹

Las células de microglia en el cerebro presentan características muy semejantes a las de los macrófagos. La microglia se activa en respuesta a daño, infección e inflamación del sistema nervioso central.⁹⁰⁻⁹² Esta microglia activa muestra actividad fagocítica y secreta varios factores, como lo son proteasas y agentes citotóxicos (como especies reactivas de oxígeno) que inducen la muerte neuronal.⁹²⁻⁹⁵ Varios trabajos han mostrado la presencia de microglia activa alrededor de las placas seniles en pacientes con la EA.^{92,96,97} Se sugiere que estas células pueden estar contribuyendo de forma directa al proceso de la amiloidosis. Se conoce que la microglia expresa al RPA y que estas células son capaces de unir, internalizar y degradar fibrillas β A a través de este receptor.^{98,99} Ligandos para el RPA compiten eficientemente con las partículas β A en ensayos celulares de unión.⁹⁶ El papel que juega el RPA en células de microglia no se conoce con exactitud, pero se propone que participa en la eliminación de las fibrillas más que en la formación de las placas seniles.¹⁰⁰⁻¹⁰³ En estudios *post mortem* se ha demostrado una alta expresión del RPA en microglia activa alrededor de las placas seniles, en pacientes con la EA.¹⁰⁴ Dado que esta microglia activa es la primera respuesta inflamatoria del cerebro y que se ha observado alrededor de las placas amiloidóticas, se propone que las placas son sitios de

inflamación crónica. Se conoce también que las fibrillas β A pueden activar a la microglia y propiciar la producción de mediadores proinflamatorios.^{105,106} El β A junto con el interferón, son capaces de activar la producción de especies reactivas de nitrógeno en cultivos de microglia y producir daño neuronal *in vitro*.

En los últimos años, un buen número de trabajos se han enfocado al estudio del papel que juega el exceso de la producción del péptido β A en la formación de las placas seniles en cerebros de pacientes con la EA.¹⁰⁷⁻¹¹⁰ El depósito y acumulación amiloidótica no dependen solamente de la síntesis del β A, sino también de su eliminación. Quizás el exceso en la producción del péptido va más allá de la capacidad de la microglia para eliminarlo. Es probable que este proceso dependa de varios factores que estén regulando la actividad del receptor bajo condiciones específicas no adecuadas para que el RPA pueda internalizar el péptido.⁹⁶

Se ha observado que en cultivos celulares el RPA media la adhesión de la microglia a superficies cubiertas con fibrillas β A así como su internalización, dando la posibilidad de que el RPA esté involucrado en la eliminación de β A en el cerebro.^{96,111,112} El papel potencial del RPA en la neurodegeneración se ha propuesto a partir de estudios que muestran que la exposición de β A lleva a la activación de células de microglia en cultivo y a la salida de neurotoxinas, como especies reactivas de oxígeno y aminos neurotóxicas.¹¹³ Estos efectos pueden ser mediados en parte por interacciones entre el β A y el RPA.¹¹⁴ Se conoce que el β A daña las neuronas directamente más que indirectamente por su efecto en la activación de la microglia. Este efecto se debe a que las fibrillas β A son tóxicas por sí mismas, aunque no se descarta que el β A induzca neurotoxicidad vía otros mecanismos. Si bien el péptido β A, componente principal de las placas amiloidóticas juega un papel importante en la patogénesis de la EA, aún no se ha dilucidado si existe una relación causal entre la acumulación de β A con la degeneración neuronal que acompaña a la enfermedad de Alzheimer. Dos teorías no mutuamente excluyentes se han desarrollado para tratar de entender los efectos neurotóxicos de β A: una se relaciona con el efecto directo y la otra con el efecto indirecto de la acción del β A. De acuerdo a la primera, el β A causa un daño neuronal directo, posiblemente por la inducción de estrés oxidativo y/o cambios en la homeostasis del calcio intracelular.¹¹⁵ La segunda considera que β A activa vías de respuestas inflamatorias en el cerebro, las cuales tienen un efecto negativo sobre la sobrevivencia neuronal.¹¹⁶⁻¹¹⁸ Estudios *in vivo* e *in vitro* han mostrado que β A puede participar en la producción de especies potencialmente dañinas como intermediarios de oxígeno o nitrógeno y citocinas proinflamatorias, en monocitos periféricos, células monocitoides y microglia, todas ellas pertenecientes al linaje de fagocitos mononucleares.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Más

aún, la exposición al β A activa fagocitos mononucleares, un efecto que puede ser bloqueado por sustancias anti-inflamatorias. Mientras que la activación de los fagocitos por β A puede iniciar un proceso citotóxico en el cerebro de pacientes con la EA, tanto la naturaleza de la interacción fagocitos- β A, como el mecanismo que los relaciona con la destrucción del tejido neural, también quedan por ser dilucidados. Sin embargo, existe una relación cercana entre los fagocitos y el péptido β A en las placas seniles, acoplada con la habilidad de estas células para unir e internalizar β A, lo que sugiere que receptores específicos puedan estar relacionados con la interacción fagocito- β A.

Apolipoproteína E

La apolipoproteína E (apoE) es la apolipoproteína asociada con partículas lipoproteicas como las VLDLs, los quilomicrones y las HDLs.^{120,121} La apoE participa en el transporte de lípidos entre diferentes células y tejidos a través del reconocimiento y unión de las lipoproteínas a receptores celulares, como el receptor a LDL (o receptor apo-B, E) y la proteína relacionada al receptor de LDL (LRP). La apoE es una proteína de 299 aminoácidos con un peso molecular de 34 KDa que contiene múltiples hélices anfipáticas.^{122,123} El dominio carboxilo-terminal se ha descrito como el sitio de unión a lípidos, debido a su hidrofobicidad.¹²⁴ Este fragmento carboxilo-terminal recombinante tiende a agregarse en fibrillas tipo amiloide.¹²⁵ El dominio amino-terminal (residuos 136-160) es rico en aminoácidos básicos, y se ha descrito como el sitio de unión al receptor.¹²⁶ El gene de la apoE se localiza en el cromosoma 19 y tiene tres alelos en el humano (E2, E3 y E4).¹²⁷ Cada alelo da como resultado tres isoformas que difieren en residuos de aminoácidos. La apoE2 tiene cisteínas en los residuos 112 y 158, la apoE3 presenta una cisteína en la posición 112 y una arginina en la 158, y la apoE4 tiene arginina en ambas posiciones.^{128,129} Las diferencias en la unión al receptor de cada una de las distintas isoformas afectan el metabolismo y eliminación de las lipoproteínas.² La apoE3 es el alelo más común que se encuentra en la población en general, la apoE2 se ha asociado con la hiperlipoproteinemia tipo III, la cual se caracteriza por un defecto en la unión al receptor.¹³⁰ La herencia del alelo E4 muestra una unión al receptor normal pero se asocia a niveles elevados de colesterol y LDL,^{130,131} y aumenta la susceptibilidad a desarrollar la forma esporádica y familiar tardía de la enfermedad de Alzheimer.¹³² La apoE es sintetizada en muchos órganos, pero la mayor cantidad se produce en el hígado y cerebro.¹³³ La producción de apoE es modulada por el estado de activación de los macrófagos, así también, su síntesis y secreción puede ser inducida a niveles altos por macrófagos peritoneales de ratón incubados con colesterol.¹³⁴ En cerebro, los astrocitos y los oligodendrocitos son los encargados de su síntesis.¹³⁵ Las HDL son las únicas lipoproteínas presentes

en fluido cerebro espinal que contienen a la apoE además de la apoA-I.¹³³

Entre las funciones que se le han atribuido a la apoE está la del transporte de colesterol y lípidos para la reparación celular en sitios donde existe daño neuronal.¹³⁵ La apoE también juega un papel neurotrófico a través de promover el crecimiento neurítico,¹³⁷ el cual puede modular la respuesta inflamatoria inducida por daño cerebral, suprimiendo la activación glial y la secreción de citocinas inflamatorias y de óxido nítrico.¹³⁸ Todas estas funciones se han asociado con el tipo de la isoforma presente. La apoE oxidada interacciona con el péptido β A, modulando la formación fibrilar y la agregación del péptido β A en forma dependiente del tipo de la isoforma presente (E4>E3>E2).¹³⁹

Otras funciones en las que participa el RPA

Defensa del hospedero

Como parte del sistema inmune, los macrófagos reconocen y eliminan moléculas desnaturalizadas, microorganismos patógenos, tejido dañado y células apoptóticas a través de su sistema "pepenador" o "scavenger". El RPA puede unir y degradar diversos microorganismos circulantes, en defensa del organismo. El RPA es capaz de unir bacterias gram negativas a través del lípido A, y su precursor el lípido IV_A. Este precursor es constituyente del lipopolisacárido (LPS) presente en la superficie de estas bacterias, lo que estimula a los macrófagos y puede provocar choque endotóxico. El RPA también es capaz de unir bacterias gram positivas a través del ácido lipoteicoico (LTA). Entre estas bacterias se encuentran *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Lysteria monocytogenes*.^{11,140,141}

Funciones en inmunidad innata

El RPA participa en el proceso de eliminación microbiana, así como en la activación del sistema inmune adaptativo a través de la internalización de antígenos y/o en el procesamiento (maleinización) y presentación de células B ó T. El RPA también participa en el transporte de monocitos de sangre periférica hacia tejidos infectados, un proceso que requiere de la extravasación de estas células a través de las células endoteliales vasculares. El mismo factor estimulante de macrófagos (M-CSF) que induce la diferenciación de monocitos a macrófagos y se libera bajo condiciones de inflamación, puede regular positivamente la expresión y adhesión celular a través del RPA-I y II.¹⁴²⁻¹⁴⁴

Adhesión celular

La participación del RPA en la adhesión celular *in vitro* ha sido ampliamente estudiada en macrófagos murinos.^{142,145,146} Se conoce que RPA permite la adhesión de

macrófagos incluso en secciones de tejido congelado de diferentes órganos, linfoides y no linfoides. También se ha mostrado que los linfocitos B activados son capaces de adherirse a células CHO transfectadas con el RPA. Este mismo papel de adhesión a placas de cultivo se ha demostrado en células Kupffer activadas con ésteres de forbol.^{147,148} La adhesión de macrófagos a membranas basales de colágena IV modificadas por glucosa ha adquirido relevancia, debido a que el RPA también es capaz de adherir células de microglia a superficies cubiertas con fibrillas del péptido beta amiloide ($f\beta A$), con la producción de especies reactivas de oxígeno e inmovilización celular.^{98,99} Nuestro grupo de trabajo ha demostrado que la interacción entre el RPA y las fibrillas βA depende solamente de la forma fibrilar del βA (βA_{25-35}) y no así con respecto a la forma no fibrilar (βA_{35-25}). Se demostró que la adhesión de estas células gliales y macrófagos peritoneales de ratón es dependiente de la concentración del péptido βA . Estudios de competencia mostraron que ligandos para el RPA compiten por la unión de las fibrillas βA al RPA, además de que bloquean la adhesión de células gliales y macrófagos a las superficies cubiertas con las fibrillas. De forma interesante, estos mismos efectos se observaron cuando se llevaron a cabo estudios de adhesión utilizando células de hámster chino (CHO) transfectadas con el gene para el RPA. Entre los ligandos que se han descrito para el RPA se encuentra la región del ectodominio de la PP- βA . Esta PP- βA (α (originada del corte proteolítico con la α -secretasa) es prácticamente un proteoglicano condroitín sulfato, el cual, al ser digerido con condroitinasa, pierde la capacidad de ser reconocido por el RPA.¹⁵⁰ Esta PP- βA también compite por la unión al RPA e inhibe la adhesión celular a las superficies cubiertas con las fibrillas βA , no siendo así cuando esta PP- βA es digerida con condroitinasa A, indicando que las cargas negativas son importantes para su reconocimiento por el RPA.¹⁴⁹⁻¹⁵¹ La presencia de la PP- βA en los medios de cultivo, inhibió de forma importante la adhesión, y la producción de radicales libres.

Conclusiones

En los últimos años se ha acumulado una buena cantidad de evidencia, en donde procesos fisiopatológicos aparentemente distantes como la aterosclerosis, la enfermedad de Alzheimer y la cirrosis hepática tienen puntos de encuentro. Por ejemplo, cada una de estas enfermedades se ha relacionado con la amiloidosis en el amplio sentido de la palabra. En el año de 1994 nuestro grupo de trabajo describió un proteoglicano secretado por plaquetas humanas (PDMBP de sus siglas en inglés *platelet-derived macrophage binding proteoglycan*) que presenta la capacidad de bloquear al receptor pepenador de macrófagos y células endoteliales con implicaciones directas en la géne-

sis de la placa aterosclerótica. En forma por demás interesante, este año hemos descrito que el proteoglicano PDMBP, comprende en un 100% a la proteína Nexina-II. Esta proteína se forma como resultado de un corte proteolítico del tipo no amiloidótico de la molécula completa. Esta proteína Nexina-II corresponde al precursor del β -amiloide, molécula directamente relacionada con la destrucción de células gliales y neuronales, y por lo tanto, con la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Con este fundamento, consideramos que el conocer en detalle cómo interacciona este proteoglicano o los péptidos producidos a partir de éste con el receptor pepenador será de enorme utilidad en la modulación del RPA. Tomando en cuenta que en general los procesos amiloidóticos cursan con un grado avanzado de estrés oxidativo, el conocer cómo PDMBP/Nexina-II y péptidos diseñados a partir de su estructura básica regulan la internalización del β -amiloide, causante directo de este estrés, será de enorme valía en la búsqueda de mecanismos que contrarresten el efecto negativo directo del estrés oxidativo sobre el metabolismo celular.

Referencias

1. **Alaupovic P, Lee DM, McConathy J.** Studies on the composition and structure of plasma lipoproteins. Distribution of lipoprotein families in major density classes of normal human plasma lipoproteins. *Biochim Biophys Acta* 1972;260:689-707.
2. **Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC Jr, Weisgraber KH.** Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res* 1984;25:1277-94.
3. **Havel RJ.** The formation of LDL: mechanisms and regulation. *J Lipid Res*, 1984; 25:1570-1576.
4. **Scanu AM, Lagocki P, Chung J.** Effect of apolipoprotein A-II on the structure of high-density lipoproteins: relationship to the activity of lecithin: cholesterol acyl transferase *in vitro*. *Ann NY Acad Sci* 1980;348:160-73.
5. **Goldstein JL, Brown MS.** Atherosclerosis and its complications: contributions from the Association of American Physicians, 1886-1986. *Trans Assoc Am Physicians* 1986;99:CCXXXI-CCXLVII.
6. **Goldstein JL, Brown MS.** The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Annu Rev Biochem* 1977;46:897-930.
7. **Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, Brown MS.** Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76:333-7.
8. **Goldstein JL, Anderson RG, Brown MS.** Coated pits, coated vesicles, and receptor-mediated endocytosis. *Nature* 1979;279:679-85.
9. **Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL.** Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;320:915-24.
10. **Steinberg D.** Low density lipoprotein oxidation and its pathological significance. *J Biol Chem* 1997;272:20963-6.
11. **Krieger M.** The other side of scavenger receptors: pattern recognition for host defense. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:275-80.
12. **Hampton RY, Golenbock DT, Penman M, Krieger M, Raetz**

- CR.** Recognition and plasma clearance of endotoxin by scavenger receptors. *Nature* 1991;352:342-4.
13. **Naito M, Kodama T, Matsumoto A, Doi T, Takahashi K.** Tissue distribution, intracellular localization, and *in vitro* expression of bovine macrophage scavenger receptors. *Am J Pathol* 1991;39:1411-23.
 14. **Naito M, Suzuki H, Mori T, Matsumoto A, Kodama T, Takahashi K.** Coexpression of type I and type II human macrophage scavenger receptors in macrophages of various organs and foam cells in atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1992;141:591-9.
 15. **Hughes DA, Fraser IP, Gordon S.** Murine macrophage scavenger receptor: *in vivo* expression and non-function as receptor for macrophage adhesion in lymphoid and lymphoid organs. *Eur J Immunol* 1995;25:466-73.
 16. **Geng YJ, Hansson GK.** High endothelial cells of postcapillary venules express the scavenger receptor in human peripheral lymph nodes. *Scand J Immunol* 1995;42:289-96.
 17. **Gough PJ, Greaves DR, Suzuki H, Hakkinen T, Hiltunen MO, Turunen M, Herttuala SY, Kodama T, Gordon S.** Analysis of macrophage scavenger receptor (SR-A) expression in human aortic atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:461-71.
 18. **de Villiers WJ, Fraser IP, Gordon S.** Cytokine and growth factor regulation of macrophage scavenger receptor expression and function. *Immunol Lett* 1994;43:73-9.
 19. **de Villiers WJ, Fraser IP, Hughes DA, Doyle AG, Gordon S.** Macrophage-colony-stimulating factor selectively enhances macrophage scavenger receptor expression and function. *J Exp Med* 1994;180:705-9.
 20. **Botalico LA, Wager RE, Agellon LB, Assoian RK, Tabas I.** Transforming growth factor-beta 1 inhibits scavenger receptor activity in THP-1 human macrophages. *J Biol Chem* 1991;266:22866-71.
 21. **Hsu HY, Nicholson AC, Hajjar DP.** Inhibition of macrophage scavenger receptor activity by tumor necrosis factor-alpha transcriptionally and post-transcriptionally regulated. *J Biol Chem* 1996;271:7767-73.
 22. **Geng YJ, Hansson GK.** Interferon-gamma inhibits scavenger receptor expression and foam cell formation in human monocyte-derived macrophages. *J Clin Invest* 1992;89:1322-30.
 23. **Moulton KS, Semple K, Wu H, Glass CK.** Cell-specific expression of the macrophage scavenger receptor gene is dependent on PU.1 and a composite AP-1 sites motif. *Mol Cell Biol* 1994;14:4408-18.
 24. **Mietus-Snyder M, Glass CK, Pitas RE.** Transcriptional activation of scavenger receptor expression in human smooth muscle cells requires AP-1c-Jun and C/EBP beta: both AP-1 binding and JNK activation are induced by phorbol esters and oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1440-9.
 25. **Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK.** The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature* 1998;91:79-82.
 26. **Ashkenas J, Penman M, Vasile E, Acton S, Freeman M, Krieger M.** Structures and high and low affinity ligand binding properties of murine type I and type II macrophage scavenger receptors. *J Lipid Res* 1993;34:983-1000.
 27. **Matsumoto A, Naito M, Itakura H, Ikemoto S, Asaoka H, Hayakawa L, Kanamori H, Aburatani H, Takaku F, Suzuki H, et al.** Human macrophage scavenger receptors: primary structure, expression, and localization in atherosclerotic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:9133-7.
 28. **Bickel PE, Freeman MW.** Rabbit aortic smooth muscle cells express inducible macrophage scavenger receptor messenger RNA that is absent from endothelial cells. *J Clin Invest* 1992;90:1450-7.
 29. **Emi M, Asaoka H, Matsumoto A, Itakura H, Kurihara Y, Wada Y, Kanamori H, Yazaki Y, Takahashi E, Lepert M, et al.** Structure, organization, and chromosomal mapping of the human macrophage scavenger receptor gene. *J Biol Chem* 1993;268:2120-5.
 30. **Gough PJ, Greaves DR, Gordon S.** A naturally occurring isoform of the human macrophage scavenger receptor (SR-A) gene generated by alternative splicing blocks modified LDL uptake. *J Lipid Res* 1998;39:531-43.
 31. **Geng YJ, Holm J, Nygren S, Bruzelius M, Stemme S, Hansson GK.** Expression of the macrophage scavenger receptor in atheroma. Relationship to immune activation and the T-cell cytokine interferon-gamma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1995-2002.
 32. **Kodama T, Freeman M, Rohrer L, Zabrecky J, Matsudaira P, Krieger M.** Type I macrophage scavenger receptor contains alpha-helical and collagen-like coiled coils. *Nature* 1990;343:531-5.
 33. **Krieger M, Herz J.** Structures and functions of multiligand lipoprotein receptors: macrophage scavenger receptors and LDL receptor-related protein (LRP). *Annu Rev Biochem* 1994;63:601-37.
 34. **Krieger M, Acton S, Ashkenas J, Pearson A, Penman M, Resnick D.** Molecular flypaper, host defense, and atherosclerosis. Structure, binding properties, and functions of macrophage scavenger receptors. *J Biol Chem* 1993;268:4569-72.
 35. **Morimoto K, Wada Y, Hinagata J, Imanishi T, Kodama T, Doi T.** Cytoplasmic domain of macrophage scavenger receptors mediates internalization and cell-surface expression. *Biol Pharm Bull* 1999;22:1022-6.
 36. **Cohen C, Parry DA.** Alpha-helical coiled coils and bundles: how to design an alpha-helical protein. *Proteins* 1990;7:1-15.
 37. **Miller EJ, Gay S.** The collagens: an overview and update. *Methods Enzymol* 1987;144:3-41.
 38. **Freeman M, Ashkenas J, Rees DJ, Kingsley DM, Cope land NG, Jenkins NA, Krieger M.** An ancient, highly conserved family of cysteine-rich protein domains revealed by cloning type I and type II murine macrophage scavenger receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:8810-4.
 39. **Dejager S, Mietus-Snyder M, Frieri A, Pitas RE.** Dominant negative mutations of the scavenger receptor. Native receptor inactivation by expression of truncated variants. *J Clin Invest* 1993;92:894-902.
 40. **Rohrer L, Freeman M, Kodama T, Penman M, Krieger M.** Coiled-coil fibrous domains mediate ligand binding by macrophage scavenger receptor type II. *Nature* 1990;343:570-2.
 41. **Freeman M, Ekkel Y, Rohrer L, Penman M, Freedman NJ, Chisolm GM, Krieger M.** Expression of type I and type II bovine scavenger receptors in Chinese hamster ovary cells: lipid droplet accumulation and nonreciprocal cross competition by acetylated and oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:4931-5.
 42. **Ottend E, Via DP, Frubis J, Sinn H, Friedrich E, Ziegler R, Dresel HA.** Differentiation of binding sites on reconstituted hepatic scavenger receptors using oxidized low-density lipoprotein. *Biochem J* 1992;281(Pt 3):745-51.
 43. **Penman M, Lux A, Freedman NJ, Rohrer L, Ekkel Y, McKinstry H, Resnick D, Krieger M.** The type I and type II bovine scavenger receptors expressed in Chinese VXFDF in the their efficient hamster ovary cells are trimeric proteins with collagenous triple helical domains comprising noncovalently associated monomers and Cys83- disulfide-linked dimers. *J Biol Chem* 1991;266:23985-93.
 44. **Tamminen M, Mottino G, Qiao JH, Breslow JL, Frank JS.**

- Ultrastructure of early lipid accumulation in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:847-53.
45. **Ross R.** The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s *Nature* 1993;362:801-9.
 46. **Yla-Herttuala S, Palinski W, Rosenfeld ME, Parthasarathy S, Carew TE, Butler S, Witztum JL, Steinberg D.** Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. *J Clin Invest* 1989;84:1086-95.
 47. **Goldstein JL, Ho YK, Brown MS, Innerarity TL, Mahley RW.** Cholesteryl ester accumulation in macrophages resulting from receptor-mediated uptake and degradation of hypercholesterolemic canine beta-very low density lipoproteins *J Biol Chem* 1980;255:1839-48.
 48. **Suzuki H, Kurihara Y, Takeya M, Kamada N, Kataoka M, Jishage K, Ueda O, Sakaguchi H, Higashi T, Suzuki T, Takashima Y, Kawabe Y, Cynshi O, Wada Y, Honda M, Kurihara H, Aburatani H, Doi T, Matsumoto A, Azuma S, Noda T, Toyoda Y, Itakura H, Yazaki Y, Kodama T, et al.** A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection. *Nature* 1997;386:292-6.
 49. **Freeman MW.** Scavenger receptors in atherosclerosis. *Curr Opin Hematol* 1997;4:41-7.
 50. **Steinbrecher UP.** Receptors for oxidized low density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1999;1436: 279-98.
 51. **Van Berkel TJ, Van Velzen A, Kruijt JK, Suzuki H, Kodama T.** Uptake and catabolism of modified LDL in scavenger-receptor class A type I/II knock-out mice. *Biochem J* 1998;331(Pt 1):29-35.
 52. **Henriksen T, Mahoney EM, Steinberg D.** Enhanced macrophage degradation of low density lipoprotein previously incubated with cultured endothelial cells: recognition by receptors for acetylated low density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:6499-503.
 53. **Hakamata H, Miyazaki A, Sakai M, Sakamoto YI, Horiuchi S.** Cytotoxic effect of oxidized low density lipoprotein on macrophages. *J Atheroscler Thromb* 1998;5:66-75.
 54. **Parthasarathy S, Fong LG, Otero D, Steinberg D.** Recognition of solubilized apoproteins from delipidated, oxidized low density lipoprotein (LDL) by the acetyl-LDL receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:537-40.
 55. **Bird DA, Gillotte KL, Horkko S, Friedman P, Dennis EA, Witztum JL, Steinberg D.** Receptors for oxidized low-density lipoprotein on elicited mouse peritoneal macrophages can recognize both the modified lipid moieties and the modified protein moieties: implications with respect to macrophage recognition of apoptotic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:6347-52.
 56. **Nagy L, Tontonoz P, Alvarez JG, Chen H, Evans RM.** Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPARgamma. *Cell* 1998;93:229-40.
 57. **Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JG, Thomazy VA, Evans RM.** PPARgamma promotes monocyte-macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell* 1998;93:241-52.
 58. **Ricote M, Huang J, Fajas L, Li A, Welch J, Najib J, Witztum JL, Auwerx J, Palinski W, Glass CK.** Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) in human atherosclerosis and regulation in macrophages by colony stimulating factors and oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:7614-9.
 59. **De Kimpe SJ, Anggard EE, Carrier EJ.** Reactive oxygen species regulate macrophage scavenger receptor type II but not type I, in the human monocytic cell line THP-1. *Mol Pharmacol* 1998;53:107-82.
 60. **Han CY, Park SY, Pak YK.** Role of endocytosis in the transactivation of nuclear factor-kappaB by oxidized low-density lipoprotein. *Biochem J* 2000;350 Pt 3:829-37.
 61. **Yang X.** Oxidized low density lipoproteins alter macrophage lipid uptake, apoptosis, viability and nitric oxide synthesis. *J Nutr* 1996;126(4 Suppl):1072S-5S.
 62. **Hodis HN, Krams DM, Avogaro P, Bittolo-Bon G, Cazzolato G, Hwang J, Peterson H, Sevanian A.** Biochemical and cytotoxic characteristics of an *in vivo* circulating oxidized low density lipoprotein (LDL-). *J Lipid Res* 1994;35:669-77.
 63. **Chiti F, Webster P, Taddei N, Clark A, Stefani M, Ramponi G, Dobson CM, et al.** Designing conditions for *in vitro* formation of amyloid protofilaments and fibrils. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:3590-4.
 64. **Eanes ED, Glenner GG.** X-ray diffraction studies on amyloid filaments. *J Histochem Cytochem* 1968;16:673-7.
 65. **Glenner GG.** Amyloid deposits and amyloidosis. The beta-fibrilloses (first of two parts). *N Engl J Med* 1980;302:1283-92.
 66. **Glenner GG.** Amyloid deposits and amyloidosis: the beta-fibrilloses (second of two parts). *N Engl J Med* 1980;302: 1333-43.
 67. **Lansbury PT.** Evolution of amyloid: what normal protein folding may tell us about fibrillogenesis and disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:3342-4.
 68. **Sunde M, Blake C.** The structure of amyloid fibrils by electron microscopy and X-ray diffraction. *Adv Protein Chem* 1997;50:123-59.
 69. **Kelly JW.** Alternative conformations of amyloidogenic proteins govern their behavior. *Curr Opin Struct Biol* 1996;6:11-7.
 70. **Teplow DB.** Structural and kinetic features of amyloid beta-protein fibrillogenesis. *Amyloid* 1998;5:121-42.
 71. **Rochet JC, Lansbury PT.** Amyloid fibrillogenesis: themes and variations. *Curr Opin Struct Biol* 2000;10:60-8.
 72. **Buxbaum JN, Tagoe CE.** The genetics of the amyloidoses. *Annu Rev Med* 2000;51:543-69.
 73. **Westermarck P, Araki S, Benson MD, Cohen AS, Frangione B, Masters CL, Saraiva MJ, Sipe JD, Husby G, Kyle RA, Selkoe D.** Nomenclature of amyloid fibril proteins. Report from the meeting of the International Nomenclature Committee on Amyloidosis, August 8-9, 1998. Part 1. *Amyloid* 1999;6:63-6.
 74. **Levy-Lahad E, Wasco W, Roorkaj P, Romano DM, Oshima J, Pettingell WH, Yu CE, Jondro PD, Schmidt SD, Wang K, et al.** Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 1995;269:973-7.
 75. **Goldfarb LG, Brown P.** The transmissible spongiform encephalopathies. *Annu Rev Med* 1995;46:57-65.
 76. **Saraiva MJ, Birken S, Costa PP, Goodman DS.** Family studies of the genetic abnormality in transthyretin (prealbumin) in Portuguese patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Ann NY Acad Sci* 1984;435:86-100.
 77. **Selkoe DJ.** The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron* 1991;6:487-98.
 78. **Glenner GG, Wong CW.** Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;120:885-90.
 79. **Gandy S, Greengard P.** Processing of Alzheimer A beta-amyloid precursor protein: cell biology, regulation, and role in Alzheimer's disease. *Int Rev Neurobiol* 1994;36:29-50.
 80. **Selkoe DJ.** The cell biology of beta-amyloid precursor protein and presenilin in Alzheimer's disease. *Trends Cell Biol* 1998;8:447-53.
 81. **Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzeschik KH, Multhaup G, Beyreuther K, Muller-Hill B.** The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* 1987;325:733-6.
 82. **Rockenstein EM, McConlogue L, Tan H, Power M, Masliah E, Mucke L.** Levels and alternative splicing of amyloid beta

- protein precursor (APP) transcripts in brains of APP transgenic mice and humans with Alzheimer's disease. *J Biol Chem* 1995;270:28257-67.
83. **Haass C, Selkoe DJ.** Cellular processing of beta-amyloid precursor protein and the genesis of amyloid beta-peptide. *Cell* 1993;75:1039-42.
 84. **Haass C, Schlossmacher MG, Hung AY, Vigo-Pelfrey C, Mellon A, Ostaszewski BL, Lieberburg I, Koo EH, Schenk D, Teplow DB, et al.** Amyloid beta-peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. *Nature* 1992;359:322-5.
 85. **Mattson MP.** Cellular actions of beta-amyloid precursor protein and its soluble and fibrillogenic derivatives. *Physiol Rev* 1997;77:1081-132.
 86. **Busciglio J, Gabuzda DH, Matsudaira P, Yankner BA.** Generation of beta-amyloid in the secretory pathway in neuronal and nonneuronal cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:2092-6.
 87. **Haass C, Hung AY, Schlossmacher MG, Oltersdoif T, Teplow DB, Selkoe DJ.** Normal cellular processing of the beta-amyloid precursor protein results in the secretion of the amyloid beta peptide and related molecules. *Ann NY Acad Sci* 1993;695:109-16.
 88. **Milis J, Reiner PB.** Regulation of amyloid precursor protein cleavage. *J Neurochem* 1999;72:443-60.
 89. **McLaurin J, Yang D, Yip CM, Fraser PE.** Review: modulating factors in amyloid-beta fibril formation. *J Struct Biol* 2000;130:259-70.
 90. **Graeber MB, Streit WJ.** Microglia: immune network in the CNS. *Brain Pathol* 1990;1:2-5
 91. **Perry VH, Gordon S.** Macrophages and the nervous system. *Int Rev Cytol* 1991;125:203-44.
 92. **Giulian D.** Ameboid microglia as effectors of inflammation in the central nervous system. *J Neurosci Res* 1987;18:155-71.
 93. **Boje KM, Arora PK.** Microglial-produced nitric oxide and reactive nitrogen species mediate neuronal cell death. *Brain Res* 1992;587:250-8.
 94. **Colton CA, Gilbert DL.** Production of superoxide anions by a CNS macrophage, the microglia. *FEBS Lett* 1987;223:284-8.
 95. **Streit WJ.** The role of microglia in brain injury. *Neurotoxicology* 1996;17:671-8.
 96. **Araujo DM, Cotman CW.** Beta-amyloid stimulates glial cells *in vitro* to produce growth factors that accumulate in senile plaques in Alzheimer's disease. *Brain Res* 1992;569:141-5.
 97. **Christie RH, M. Freeman, Hyman BT.** Expression of the macrophage scavenger receptor, a multifunctional lipoprotein receptor, in microglia associated with senile plaques in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1996;148:399-403.
 98. **Paresce DM, Ghosh RN, Maxfield FR.** Microglial cells internalize aggregates of the Alzheimer's disease amyloid beta-protein via a scavenger receptor. *Neuron* 1996;17:553-65.
 99. **El Khoury J, Hickman SE, Thomas CA, Cao L, Silverstein SC, Loike JD.** Scavenger receptor-mediated adhesion of microglia to beta-amyloid fibrils. *Nature* 1996;382:716-9.
 100. **Seubert P, Vigo-Pelfrey C, Esch F, Lee M, Dovey H, Davis D, Sinha S, Schlossmacher M, Whaley J, Swindlehurst C, et al.** Isolation and quantification of soluble Alzheimer's beta-peptide from biological fluids. *Nature* 1992;359:325-7.
 101. **Shoji M, Golde TE, Ghiso J, Cheung TT, Estus S, Shaffer LM, Cai XD, McKay DM, Tintner R, Frangione B, et al.** Production of the Alzheimer amyloid beta protein by normal proteolytic processing. *Science* 1992;258:126-9.
 102. **Haass C, Hung AY, Selkoe DJ.** Processing of beta-amyloid precursor protein in microglia and astrocytes favours an internal localization over constitutive secretion. *J Neurosci* 1991;11:3783-93.
 103. **McGeer PL, Akiyama H, Kawamata T, Yamada T, Walker DG, Ishii T.** Immunohistochemical localization of beta-amyloid precursor protein sequences in Alzheimer and normal brain tissue by light and electron microscopy. *J Neurosci Res* 1992;31:428-42.
 104. **Iwatsubo T, Saldo TC, Mann DM, Lee VM, Trojanowski JQ.** Full-length amyloid-beta (1-42(43)) and amino-terminally modified and truncated amyloid-beta 42(43) deposit in diffuse plaques. *Am J Pathol* 1996;149:1823-30.
 105. **Bianca VD, Dusi S, Bianchini E, Dal Pra I, Rossi F.** Beta-Amyloid activates the O-2 forming NADPH oxidase in microglia, monocytes, and neutrophils. A possible inflammatory mechanism of neuronal damage in Alzheimer's disease. *J Biol Chem* 1999;274:15493-9.
 106. **Janciauskiene S, Wright HT, Lindgren S.** Fibrillar Alzheimer's amyloid peptide Abeta(1-42) stimulates low density lipoprotein binding and cell association, free radical production and cell cytotoxicity in PC12 cells. *Neuropeptides* 1999;33:510-6.
 107. **Yankner BA, Mesulam MM.** Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. beta-Amyloid and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1991;325:1849-57.
 108. **Selkoe DJ.** Normal and abnormal biology of the beta-amyloid precursor protein. *Annu Rev Neurosci* 1994;17:489-517.
 109. **Iversen LL, Mortishire-Smith RJ, Pollack SJ, Shearman MS.** The toxicity *in vitro* of beta-amyloid protein. *Biochem J* 1995;311(Pt 1): 1-16.
 110. **Hardy J.** Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 1997;20:154-9.
 111. **Chung H, Brazil MI, Irizarry MC, Hyman BT, Maxfield FR.** Uptake of fibrillar beta-amyloid by microglia isolated from MSR-A (type I and type II) knockout mice. *Neuroreport* 2001;12:1151-4.
 112. **Ard MD, Cole GM, Wei J, Mehrle AP, Fratkin JD.** Scavenging of Alzheimer's amyloid beta-protein by microglia in culture. *J Neurosci Res* 1996;43:190-202.
 113. **Yankner BA.** The pathogenesis of Alzheimer's disease. Is amyloid beta-protein the beginning or the end? *Ann NY Acad Sci* 2000;924:26-8.
 114. **Huang F, Buttini M, Wyss-Coray I, McConlogue L, Kodama T, Pitas RE, Mucke L.** Elimination of the class A scavenger receptor does not affect amyloid plaque formation or neurodegeneration in transgenic mice expressing human amyloid protein precursors. *Am J Pathol* 1999;155:1741-7.
 115. **Hensley K, Carney JM, Mattson MP, Aksenova M, Harris M, Wu JF, Floyd RA, Butterfield DA.** A model for beta-amyloid aggregation and neurotoxicity based on free radical generation by the peptide: relevance to Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:3270-4.
 116. **Mattson MP, Barger SW, Cheng B, Lieberburg I, Smith-Swintosky VL, Rydel RE.** beta-Amyloid precursor protein metabolites and loss of neuronal Ca²⁺ homeostasis in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 1993;16:409-14.
 117. **Meda L, Cassatella MA, Szendrei GI, Otvos L Jr, Baron P, Villalba M, Ferrari D, Rossi F.** Activation of microglial cells by beta-amyloid protein and interferon-gamma. *Nature* 1995;374:647-50.
 118. **Klegeris A, Walker DG, McGeer DL.** Activation of macrophages by Alzheimer beta amyloid peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;199:984-91.
 119. **McDonald DR, Brunden KR, Landreth GE.** Amyloid fibrils activate tyrosine kinase-dependent signaling and superoxi-

- de production in microglia. *J Neurosci* 1997;17: 2284-94.
120. **Mahley RW.** Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 1988;240:622-30.
 121. **Mahley RW, Ji ZS.** Remnant lipoprotein metabolism: key pathways involving cell-surface heparan sulfate proteoglycans and apolipoprotein E. *J Lipid Res* 1999;40:1-16.
 122. **Segrest JP, Garber DW, Brouillette CG, Harvey SC, Anantharamaiah GM.** The amphipathic alpha helix: a multifunctional structural motif in plasma apolipoproteins. *Adv Protein Chem* 1994;45:303-69.
 123. **Weisgraber KH.** Apolipoprotein E: structure-function relationships. *Adv Protein Chem* 1994;45:249-302.
 124. **Wisniewski T, Lalowski M, Golabek A, Vogel T, Frangione B.** Is Alzheimer's disease an apolipoprotein E amyloidosis? *Lancet* 1995;345:956-8.
 125. **Wetterau JR, Aggerbeck LP, Raúl SC Jr, Weisgraber KH.** Human apolipoprotein E: in aqueous solution. I. Evidence for two structural domains. *J Biol Chem* 1988;263:6240-8.
 126. **Aggerbeck LP, Wetterau JR, Weisgraber KH, Wu CS, Lindgren FT.** Human apolipoprotein E: in aqueous solution. II. Properties of the amino- and carboxyl-terminal domains. *J Biol Chem* 1988;263:6249-58.
 127. **Olaisen B, Teisberg P, Gedde-Dahl T Jr.** The locus for apolipoprotein E (apoE) is linked to the complement component C3 (C3) locus on chromosome 19 in man. *Hum Genet* 1982;62:233-6.
 128. **Rall SC Jr, Weisgraber KH, Innerarity TL, Mahley RW.** Structural basis for receptor binding heterogeneity of apolipoprotein E from type III hyperlipoproteinemic subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982;79:4696-700.
 129. **Rail SC Jr, Weisgraber KH, Mahley RW.** Human apolipoprotein E. The complete amino acid sequence. *J Biol Chem* 1982;257:4171-8.
 130. **Weisgraber KH, Innerarity TL, Mahley RW.** Abnormal lipoprotein receptor-binding activity of the human E apoprotein due to cysteine-arginine interchange at a single site. *J Biol Chem* 1982;257:2518-21.
 131. **Dong LM, Weisgraber KH.** Human apolipoprotein E4 domain interaction. Arginine 61 and glutamic acid 255 interact to direct the preference for very low density lipoproteins. *J Biol Chem* 1996;271:19053-7.
 132. **Rebeck GW, Reiter JS, Strickland DK, Hyman BT.** Apolipoprotein E in sporadic Alzheimer's disease: allelic variation and receptor interactions. *Neuron* 1993;11:575-80.
 133. **Pitas RE, Boyles JK, Lee SH, Hul D, Weisgraber KH.** Lipoproteins and their receptors in the central nervous system. Characterization of the lipoproteins in cerebrospinal fluid and identification of apolipoprotein B,E(LDL) receptors in the brain. *J Biol Chem* 1987;262:14352-60.
 134. **Basu SK, Brown MS, Ho YK, Havel RJ, Goldstein JL.** Mouse macrophages synthesize and secrete a protein resembling apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:7545-9.
 135. **Boyles JK, Pitas RE, Wilson E, Mahley RW, Taylor JM.** Apolipoprotein E associated with astrocytic glia of the central nervous system and with nonmyelinating glia of the peripheral nervous system. *J Clin Invest* 1985;76:1501-13.
 136. **Ignatius MJ, Gebicke-Harter PJ, Skene JH, Schilling JW, Weisgraber KH, Mahley RW, Shooter EM.** Expression of apolipoprotein E during nerve degeneration and regeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:1125-9.
 137. **Snipes GJ, McGuire CB, Norden JJ, Freeman JA.** Nerve injury stimulates the secretion of apolipoprotein E by non-neuronal cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:1130-4.
 138. **Laskowitz DT, Goel S, Bennett ER, Matthew WD.** Apolipoprotein E suppresses glial cell secretion of TNF alpha. *J Neuroimmunol* 1997;76:70-4.
 139. **Miyata M, Smith JD.** Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta-amyloid peptides. *Nat Genet* 1996;14:55-61.
 140. **Dunne DW, Resnick D, Greenberg J, Krieger M, Joiner KA.** The type I macrophage scavenger receptor binds to Gram-positive bacteria and recognizes lipoteichoic acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:1863-7.
 141. **Greenberg JW, Fischer W, Joiner KA.** Influence of lipoteichoic acid structure on recognition by the macrophage scavenger receptor. *Infect Immun* 1996;64:3318-25.
 142. **Platt N, Suzuki H, Kurihara Y, Kodama T, Gordon S.** Role for the class A macrophage scavenger receptor in the phagocytosis of apoptotic thymocytes *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:12456-60.
 143. **Haworth R, Platt N, Keshav S, Hughes D, Darley E, Suzuki H, Kurihara Y, Kodama T, Gordon S.** The macrophage scavenger receptor type A is expressed by activated macrophages and protects the host against lethal endotoxic shock. *J Exp Med* 1997;186:1431-9.
 144. **Pearson AM.** Scavenger receptors in innate immunity. *Curr Opin Immunol* 1996;8:20-8.
 145. **Sambrano GR, Parthasarathy S, Steinberg D.** Recognition of oxidatively damaged erythrocytes by a macrophage receptor with specificity for oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:3265-9.
 146. **Fadok VA, Savill JS, Haslett C, Bratton DL, Doherty DE, Campbell PA, Henson PM.** Different populations of macrophages use either the vitronectin receptor or the phosphatidylserine receptor to recognize and remove apoptotic cells. *J Immunol* 1992;149:4029-35.
 147. **Fraser I, Hughes D, Gordon S.** Divalent cation-independent macrophage adhesion inhibited by monoclonal antibody to murine scavenger receptor. *Nature* 1993;364:343-6.
 148. **Hughes DA, Fraser IP, Gordon S.** Murine M phi scavenger receptor: adhesion function and expression. *Immunol Lett* 1994;43:7-14.
 149. **Phillips RD, Arnold K, Innerarity T.** Platelet secretory products inhibit lipoprotein metabolism in macrophages. *Nature* 1985;316:746-748.
 150. **Mas-Oliva J, Arnold K, Wagner W, Phillips D, Pitas R, Innerarity T.** Isolation and characterization of a platelet-derived macrophage-binding proteoglycan. *J Biol Chem* 1994;269:10177-10183.
 151. **Santiago-Garcia J, Mas-Oliva J, Innerarity T, Pitas R.** Secreted forms of amyloid- b-precursor protein are ligands for the class A scavenger receptor. *J Biol Chem* 2001;276:30665-61.