

El β -Amiloide: modulador de inflamación en la enfermedad de Alzheimer

GLORIA GARCÍA, CARLOS VÉLEZ, MARLENE JIMÉNEZ

EL DEPÓSITO DEL FRAGMENTO PÉPTIDO de β amiloide [1-42] (β A[1-42]) constituye una de las principales características neuropatológicas y el principal componente de las placas seniles en la enfermedad de Alzheimer (EA). Este péptido se deriva de la proteína precursora de amiloide (PPA) y es un factor desencadenante de una respuesta inflamatoria crónica en los cerebros de los individuos afectados. Esta respuesta, modulada por el β A, se caracteriza por la inducción de una cascada de eventos moleculares que incluye la activación de la microglia y la astrogliia, la activación del complemento por las vías clásica y alterna, la expresión y secreción de citoquinas, interleuquinas y proteínas de fase aguda y la secreción de β A. Todos estos factores actúan en concierto, generando un conjunto de reacciones cíclicas con efectos deletéreos para las neuronas y la glia en la EA.

Esta revisión científica reúne las evidencias experimentales que implican al β A como péptido modulador en el proceso inflamatorio. Adicionalmente, se presenta un modelo hipotético que explica el papel que juega el β A como agente generador del proceso de inflamación crónica en la enfermedad de Alzheimer. Esta información podría ser un aporte a una mejor comprensión de los eventos moleculares proinflamatorios y antiinflamatorios que contribuyen a la evolución de la enfermedad de Alzheimer y a un mayor conocimiento en el diseño de posibles estrategias terapéuticas antiinflamatorias que ayudarían a retardar la progresión y aparición de este desorden neurológico devastador.

.....
GLORIA GARCÍA OSPINA, CARLOS VÉLEZ-PARDO, MARLENE JIMÉNEZ DEL RÍO, Grupo de Neurociencias, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
Correo Electrónico: ggarcia@catios.udea.edu.co

INTRODUCCIÓN

LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA) es un desorden degenerativo crónico y progresivo, que constituye la causa más común de demencia en el mundo. Se caracteriza clínicamente por un deterioro intelectual gradual que involucra la pérdida de funciones cognitivas como la memoria, el raciocinio, la abstracción y el lenguaje. Histopatológicamente se caracteriza por la presencia de placas seniles (agregados de proteínas de β amiloide), ovillos neurofibrilares (neuronas residuales que contienen la proteína τ hiperfosforilada), pérdida neuronal, daño en las conexiones sinápticas, y presencia de gliosis reactiva, indicativa de un proceso de inflamación (1). Por definición, la inflamación es un proceso fisiológico protector localizado, inducido por una lesión o destrucción del tejido; su función es destruir, diluir o proteger tanto al agente tóxico como al tejido lesionado (2). En este sentido, la respuesta inflamatoria en la EA se clasifica como una respuesta crónica contra los depósitos de β amiloide (β A), e incluye la activación de la microglia que ataca la placa senil, y la astrogliosis, la cual rodea la placa senil a manera de una envoltura protectora.

La placa senil está compuesta principalmente por el péptido β A, derivado del procesamiento de la proteína precursora amiloide (PPA) de aproximadamente 770 amino-ácidos (aa) (3). La PPA es una proteína intramembranal de tipo I y es metabolizada por tres enzimas denominadas α , β , γ -secretasas. Inicialmente, la PPA es cortada por la α -secretasa y la β -secretasa provocando la liberación de dos fragmentos solubles α -PPAs / β -PPAs y la retención de dos fragmentos carboxilo terminales anclados a la membrana de 83 y 99 aa (C83 y C99, respectivamente). Estos fragmentos sirven a su vez como sustratos para la γ -secretasa, la cual genera un fragmento de 4K de β A[1-40/42/43] aa proveniente de C99 y un péptido 3K, P3 proveniente de C83 (4).

Durante el proceso de envejecimiento normal del cerebro, la gran mayoría de las placas de β A observadas son difusas, consistentes en depósitos del péptido β A[1-40] o P3 no fibrilados, no se observan extensiones neuríticas anormales y exhiben poca activación de la glia. Por el contrario, en cerebros de pacientes con la EA se observan placas seniles maduras que consisten predominantemente en β A[1-42/43] fibrilar en configuración estructural tipo hoja β (5,6), y adicionalmente presentan procesos de degeneración neuronal, reclutamiento de microglia y astrocitos (5). A pesar de estas observaciones, hasta el presente no está bien establecido cuál es la relación directa del β A[1-42/43] con los procesos de inflamación y neurodegeneración en la EA.

El propósito de esta revisión es adquirir un mayor conocimiento del papel que juega el β A como agente generador de un proceso de inflamación crónica en la EA y además comprender las interacciones celulares y moleculares entre el β A y los procesos de inflamación e inmunorregulación en la EA, los cuales podrían ser cruciales en el diseño de terapias antiinflamatorias que ayudarían a retardar la progresión y aparición de este desorden neurológico devastador.

ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO POR EL PÉPTIDO β A

EL COMPLEMENTO (C') CONSTA DE MÁS DE 20 componentes proteicos con características de proteasas serina, las cuales pueden ser activadas en respuesta a un estímulo celular que resulta en una cascada amplificada de eventos moleculares secuenciales. La activación del C' puede ocurrir por dos vías: la clásica y la alterna. En la vía clásica el complejo antígeno

(Ag)-anticuerpo(Ac) activa al componente C1 (complejo proteico de 750 kD compuesto de 6 subunidades (C1q, C1r y C1s). Las subunidades C1q son las que se unen a las moléculas de Ac y las subunidades C1r y C1s son las responsables de la progresión de la cascada proteolítica. Una vez que se une el C1q al complejo Ag-Ac, éste activa al C1r que a su vez activa al C1s, el cual actúa sobre los sustratos C4 y C2. El sustrato C4 es hidrolizado en C4a y C4b. Este último (C4b) se une al Ac seguido por C2 que es hidrolizado por C1s, produciendo la activación de C4/C2 (C4b2a, denominado C3 convertasa) el cual activa posteriormente a C3, C5, C6, C7, C8 y a múltiples componentes de C9, que constituyen los complejos de ataque de la membrana (CAM) induciendo lisis celular. A diferencia de la vía clásica, la activación del C' por la vía alterna ocurre en ausencia de Ac y activa la convertasa C3 generando dos componentes: uno soluble y otro unido a la membrana; la convertasa cataliza la proteólisis del componente C3. Posteriormente, C3 activa al C5 convertasa, que es análogo al C5 convertasa de la vía clásica, cuya función es hidrolizar el componente C5. Después de esta etapa, la vía clásica y la alterna convergen en la misma cascada de eventos moleculares de activación de CAM (7).

En este sentido, estudios recientes han demostrado que la región amino terminal del péptido β A[1-16], puede activar directamente al C' por la vía clásica, a través de su interacción con la proteína C1q (8). Esta alta afinidad del C1q por el β A sugiere que el péptido se comporta como un complejo Ag-Ac activando al C' por esta vía. Por otra parte, también se ha demostrado *in vitro* que el β A puede activar además de la vía clásica, la vía alterna, formando complejos covalentes con fragmentos activados del componente tercero del C', C3 (9). Posteriormente, la activación del C' por el β A fibrilar produce la generación de C5a (anafilotoxina, producto del corte de C5) y el ensamblaje del complejo proinflamatorio

CAM (C5b-9) (9). Con base en estas observaciones se ha sugerido que estos mismos mecanismos pueden estar ocurriendo *in vivo*, debido a que la gran mayoría de las proteínas del C' son co-localizadas con los depósitos del β A en cerebros con EA (10,11). Adicionalmente, se ha demostrado que el C' puede ser secretado por las microglías, astrocitos y neuronas en el cerebro (12-14). Es de anotar que una vez activado el complemento por el β A, ya sea por la vía clásica o la alterna pueden secretarse diferentes proteínas derivadas de la activación del C' como las opsoninas (C4b, C3b, C5b), las anafilotoxinas (C3a y C5a) y las quimioattractinas, amplificando la cascada de eventos moleculares, tales como el aumento del reclutamiento de las células gliales (microglia, astrogliá), la expresión de receptores (C1qR_p, CR1, CR3) y la activación de señales intracelulares (quinasas) (10,14,15). Como respuesta a esta cascada de eventos de inflamación, se ha demostrado que existen mecanismos que regulan la activación del C' a nivel del componente C1 por su inhibidor C1(C1INH, glicoproteína sérica de 104 kD, familia de las serpinas o inhibidores de las proteasas serina) que incluyen α 1-antitripsina, antitrombina-II, y α -1-antiquimotripsina (α -1-ACT). A pesar de que se ha demostrado que ocurre este evento regulador en la EA, la expresión del inhibidor de C1 no es proporcional al aumento del componente C1 en este trastorno, ocasionando una mayor activación del complemento por la interacción C1q- β A y por ende una mayor respuesta inflamatoria (16). De la misma manera, se ha encontrado disminuida la expresión de CD59 (inhibidor de CAM), en la corteza de cerebros con EA (17). Por lo tanto, es razonable pensar que el péptido β A de [1-42/3] juega un papel muy importante en la iniciación y la propagación de la activación del C' tanto por la vía clásica como por la alterna, provocando que las neuronas de los pacientes con EA sean más sensibles a la citotoxicidad por CAM (17).

PRODUCCIÓN DE CITOQUINAS INDUCIDAS POR EL β A

Las citoquinas o interleuquinas (IL) son proteínas o glicoproteínas producidas por una gran variedad de células que regulan la respuesta del sistema inmune. La IL-1 es una citoquina inmunorreguladora, secretada por los astrocitos (18), la microglia (19) y el sistema endotelial vascular cerebral (20). Se ha demostrado que la IL-1 está aumentada en las regiones corticales cerebrales de los pacientes con EA, como consecuencia del aumento en número e inmunorreactividad de las microglías asociadas con las placas neuríticas (19). Se ha observado que la IL-1 promueve la síntesis y el procesamiento de la PPA y puede, por lo tanto, promover la producción del β A y su depósito en placas (21, 22). De hecho, existe una relación recíproca entre la IL-1 y la forma secretada de PPA, ya que esta citoquina induce la síntesis y el procesamiento de PPA, mientras que la PPA produce un aumento en la producción IL-1 por la microglia (23). Por lo tanto, la IL-1 juega un papel clave en la evolución de la formación de la placa senil al establecerse una reacción de eventos cíclicos entre la producción de citoquina, el procesamiento de PPA, la producción de β A y el depósito en las placas.

La IL-6 es otra citoquina proinflamatoria que se expresa en el sistema nervioso durante el desarrollo, donde es esencial en la diferenciación de las neuronas y los astrocitos (24), su detección es mínima en la vida adulta, y fuertemente inducible en condiciones patológicas (25). La IL-6 puede ser sintetizada por microglías, astrocitos y neuronas (26,27). En astrocitos, particularmente, es inducible bajo la administración de las citoquinas como la interleuquina-1 beta (IL-1 β), y el Factor de Necrosis Tumoral-alfa (TNF- α) (27). Es de resaltar que la IL-6 también

puede tener una función antiinflamatoria, inmunosupresora, y por ende ser benéfica bajo ciertas condiciones; por ejemplo, juega un papel importante en la función y supervivencia de la neurona (28). Sin embargo, la IL-6 se ha examinado como una citoquina proinflamatoria destructiva, que induce la expresión de proteínas de fase aguda como la α 2-macroglobulina (α 2-MAC) y la metalotionina (29). Además, actúa como pirógeno y aumenta la permeabilidad vascular (30). De hecho, la IL-6 también puede modular la síntesis y transcripción de la PPA (31). Adicionalmente, estudios recientes sugieren que un polimorfismo del gen de la IL-6 representa un factor de riesgo negativo para la EA, dado que probablemente retrasa su desarrollo (32).

La tercera citoquina proinflamatoria que se encuentra aumentada en el suero, el líquido cefalorraquídeo y la corteza cerebral de los pacientes de EA es el TNF- α (33) que también se ha demostrado en cultivos de células gliales después de una exposición al péptido β A. Esta citoquina es un potente estimulador del factor nuclear capa-B (NF- κ B), el cual es un factor de transcripción que aumenta la expresión de otros agentes proinflamatorios como el C' y la ciclooxigenasa (COX) (34). Por otra parte, el TNF- α estimula factores de supervivencia como la calbindina (estabilizador del calcio) y la Bcl-2 (proteína antiapoptótica) (35,36). Por lo tanto, los mecanismos de acción y los efectos fisiopatológicos del TNF- α en la EA son controversiales debido a su doble funcionalidad de citoquina proinflamatoria (37) y de factor trófico (38).

El TGF- β (Factor de crecimiento transformante-beta) comprende tres isoformas de la citoquina: TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, que tienen múltiple funcionalidad en el desarrollo, en la homeostasis y en la reparación de los tejidos (39,40). Estas isoformas se expresan en las neuronas, astrocitos y microglías (41,42). Aunque la isoforma TGF- β 1 es bien conocida como una citoquina antiinflamatoria, también

puede ejercer efectos proinflamatorios bajo ciertas condiciones patológicas y en el sistema nervioso central (SNC) (39) tales como estimular la síntesis de prostaglandina E2 (PGE2) (43), aumentar la expresión de PPA en cultivos de astrocitos y microglías (35,44,45) e inducir la producción de COX-1 en astrocitos y COX-2 en astrocitos y neuronas (46). Es de anotar que la superexpresión de TGF- β 1 con un promotor específico de los astrocitos resulta en el depósito del β A y degeneración en el endotelio cerebrovascular (47).

LA MICROGLIA ACTIVADA POR EL β A

LA MICROGLIA CONSTITUYE el 12% de las células del SNC, que son consideradas como los macrófagos tisulares del cerebro (48). La microglia se observa reclutada tempranamente en los sitios donde hay depósitos de β A. Esta colonización masiva se explica por las señales quimiotácticas propias del β A (49). Se ha observado que una vez activada la microglia asociada a la placa senil induce la expresión sustancial de diversos marcadores inflamatorios, tales como el complejo mayor de histocompatibilidad I y II (CMH-I-II), IL-1, IL-6, proteínas de fase aguda y TNF- α (50), como también la expresión de receptores para una variedad de quimioquinas (CCR3, CCR5) y agentes inflamatorios como C1qr (receptor para el C1 del C') (8,13). Adicionalmente, se ha observado que cuando se adicionan en cultivos de microglia concentraciones picomolares de PPA, se estimula la actividad del NF- κ B, se induce la expresión de IL-1 y de óxido nítrico sintetasa (NOS), la cual produce grandes cantidades de óxido nítrico (NO) y éste a su vez produce peroxinitritos altamente dañinos para la célula. Sin embargo, hasta el momento no hay un consenso general sobre si en las microglías se expresa el gen de NOS bajo condiciones proin-flamatorias (30,51).

Por otra parte, la microglia activada tiene la capacidad de producir grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno como resultado de la activación del complejo NADPH oxidasa (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) (30). De hecho, se ha demostrado que el péptido β A puede directamente activar el complejo NADPH oxidasa en estas células (52,53): sin embargo, no se ha establecido cuál es la región específica del β A responsable de la activación del complejo NADPH oxidasa (54,55).

Adicionalmente, la microglia activada también puede jugar un papel importante en la evolución de la placa por su función fagocítica y de degradación de los depósitos de β A. Es de anotar que los depósitos de β A son opsonizados por C3b, el cual directamente puede hacer que la microglia de los pacientes con EA exprese receptores C3R y de esta manera inducir el proceso de remoción de las placas (9). A pesar de estas observaciones, no existen evidencias concluyentes que demuestren que la microglia degrade el β A, o si es una fuente de secreción per se de β A (30). Existe entonces la posibilidad que el proceso de fagocitosis pueda estimular la activación de la microglia a un estado neurocitotóxico (30).

Similar a la microglia, los astrocitos se acumulan alrededor de la placa amiloide formando un halo o corona (56) alrededor de la placa neurítica, depositando proteoglicanos que inhiben fuertemente el ataque de la microglia e impidiendo la eliminación del β A (57,58). Además, los astrocitos expresan un amplio número de mediadores inflamatorios, como los componentes del C' (12,59), receptores del C' (60), IL-1 e IL-6 (18,27), TGF- β (61,62), α 1-ACT, (63), COX-2 y PGs (64). De igual forma, las neuronas son capaces de producir mediadores inflamatorios como el C' (65), COX-2 (66), e IL-6 (67), que amplifican las reacciones inflamatorias que contribuyen a su propia destrucción en la EA.

PAPEL DE LAS CICLOOXIGENASAS ACTIVADAS POR EL β A

LA CICLOOXIGENASA (COX) ES UNA ENZIMA encargada de la biosíntesis de mediadores inflamatorios, tales como prostaglandinas (PG), que modulan una variedad de sistemas que incluyen el flujo sanguíneo cerebral, los procesos febriles y la respuesta al estrés. Se han identificado dos isoformas de COX: COX-1 y COX-2 (68,69), las cuales comparten un 80% de homología en su secuencia aminoacídica, con una actividad catalítica similar pero con diferente localización tisular. En general, COX-1 se expresa constitutivamente en diferentes tipos de células, mientras que la COX-2 es constitutivamente expresada en neuronas (70) e inducible en astrocitos y microglías (64), aumentando su expresión rápidamente en respuesta a agentes inflamatorios, tales como IL-1, IL-2, TNF- α (34) y la presencia del péptido β A (71). Por estas razones, COX-2 es frecuentemente referida como una enzima patológica (69). En la EA, la expresión de COX-2 está aumentada tanto en la región frontal (72) como en las neuronas del sector CA1 del hipocampo, que están posiblemente destinadas a la muerte por apoptosis (un tipo de muerte celular programada) (73), ya que la inducción de COX-2 puede resultar en daño neuronal directo (74) o en la generación de especies reactivas de oxígeno, las cuales pueden dañar lípidos, proteínas y DNA (74,75). Se ha observado en cultivos de células de la glia, que las PG, especialmente la PGE2, altera la producción de varias moléculas inflamatorias incluyendo IL-6, quimioquinas o moléculas que inducen quimiotaxis (movimiento dirigido), y la expresión del gen de la PPA (76-78).

PROTEÍNAS EXPRESADAS POR LA GLIA ACTIVADA

LA α -1 ANTIQUIMIOTIPSINA (α -1ACT) ES SECRETADA por astrocitos que han sido previamente activados por la IL-1, la cual es secretada por la microglía activa (63). Una vez secretada, se ha sugerido que la α -1ACT aumenta la conversión de formas no fibrilares del β A en formas fibrilares (79). Este cambio conformacional es un factor crítico en la inducción de procesos inflamatorios por el β A (80).

La α -2 macroglobulina (α -2 MAC) es un inhibidor de proteasas y secretado por neuronas y astrocitos, por estimulación de la IL-6 (81). La α -2 MAC forma complejos con el β A, el cual es subsecuentemente removido por un mecanismo de eliminación endocítica dependiente de los receptores α -2 MACR/proteína relacionada con receptores de lipoproteínas, promoviendo la eliminación o inhibiendo la agregación y formación fibrilar del β A (82,83). Recientemente se ha sugerido que el gen de la α -2 MAC, localizado en el brazo corto del cromosoma 12, es un probable candidato de susceptibilidad para la aparición tardía de la EA familiar (84), dado que existen algunos reportes donde se ha encontrado asociación entre polimorfismos en el gen de la α -2 MAC y el riesgo de EA familiar tardía (85,86).

Otro grupo de proteínas asociadas a la placa senil son los proteoglicanos, los cuales son secretados por los astrocitos. Se ha observado que estas moléculas inhiben la fagocitosis del β A en cultivo de microglías de rata (58), posiblemente impidiendo el acceso de enzimas proteolíticas liberadas por las microglías.

DROGAS ANTIINFLAMATORIAS

COMO SE HA RESEÑADO ANTERIORMENTE, una respuesta inflamatoria crónica local ocurre en áreas patológicamente vulnerables en cerebros de los individuos afectados con la EA. Esta respuesta orchestra numerosos y bien conocidos fenómenos patológicos en la EA, como el acúmulo de la microglia en el sitio de los depósitos del β A y la amplificación del daño ocasionado por otros factores patogénicos en esta enfermedad. Por lo tanto, surge la posibilidad de utilizar drogas antiinflamatorias como alternativa terapéutica para disminuir la progresión y retardar la aparición de este desorden neurológico. Esta hipótesis ha sido directa o indirectamente ensayada con resultados favorables, pero no definitivos (87,88). En efecto, todavía no están muy claramente establecidas las condiciones experimentales que constituyan un ensayo o estudio adecuado, debido a que varios aspectos claves no han sido aún propiamente reportados. Por ejemplo, ¿qué tanto tiempo debería tomar un tratamiento antiinflamatorio? El tipo de droga para utilizar está todavía en duda. Y, finalmente, ¿estamos en capacidad de determinar la dosis efectiva de un antiinflamatorio en particular para tratar la EA a partir de resultados en trastornos inflamatorios periféricos como la artritis?

A pesar de estos cuestionamientos, se han propuesto algunos antiinflamatorios esteroideos, entre ellos los glucocorticoides sintéticos, que actúan fuertemente cerca de los elementos promotores del NF- κ B, regulando la transcripción de moléculas inflamatorias (89). También inhiben la producción de dos enzimas claves que intervienen en la síntesis de PG inducidas por la inflamación: la COX-2 (90) y la fosfolipasa A2 (91). Además esta droga reduce la expresión de numerosas citoquinas proinflamatorias

como IL-1 β (92) y el TNF- α (93). Sin embargo, un estudio piloto con cuatro pacientes con la EA mostró reacciones adversas (94). Por otra parte, las drogas antiinflamatorias no esteroideas (DAIN), que ejercen su acción inhibiendo la vía COX o la lipooxigenasa (LOX) (68), podrían reducir el riesgo de sufrir la EA. Se ha observado que las drogas antiinflamatorias como la indometacina, la dexametasona y la colchicina, bloquean la actividad neurotóxica inducida por el β A, inhibiendo la actividad de la microglia asociada con los depósitos de β A (95). Estos datos sugieren que las DAIN actúan directamente sobre las células gliales inactivándolas.

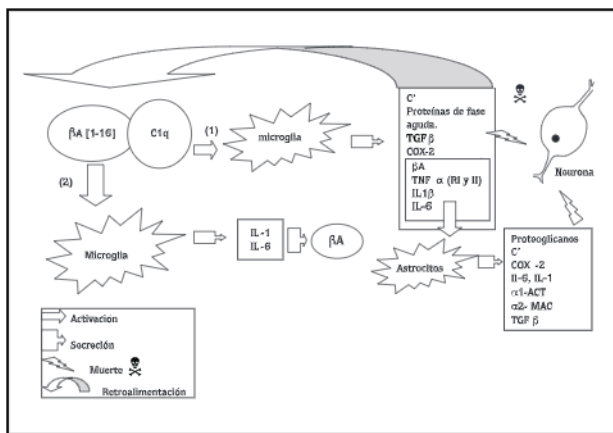
CONCLUSIONES

LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER es un trastorno neurológico multifactorial. Actualmente es indiscutible que en la corteza cerebral de los individuos con ella ocurren procesos de neuroinflamación. De hecho, uno de los factores críticos que modulan estos procesos de respuesta inmune es el β A[1-42]. A pesar de las innumerables evidencias presentadas hasta el momento, no se ha demostrado que la inflamación sea la causa del daño neuronal en los cerebros de pacientes con EA, generando la incertidumbre de si los procesos inflamatorios constituyen una respuesta benéfica, dado que la microglia activada por el complejo β A-C1q puede fagocitar el β A y removerlo, trayendo como consecuencia una disminución en los depósitos de β A y por ende, una reducción en la respuesta inflamatoria, o si por el contrario, estos procesos de respuesta inflamatorios hacen parte de una cascada de eventos cíclicos amplificados de retroalimentación entre el β A y las citoquinas proinflamatorias con capacidad de inducir la destrucción neuronal (ver figura N°1). Finalmente, es de anotar que la significancia e impacto de los procesos inflamatorios en la patogénesis de

la EA aún permanecen en un nivel de inferencia. Por lo tanto, el esclarecimiento de la importancia de los mecanismos de interacción entre el β A y el fenómeno de respuesta inflamatoria es prioritario para el diseño racional de las terapias antiinflamatorias.

Figura N° 1

MODELO HIPOTÉTICO DEL β A COMO MODULADOR DE LA INFLAMACIÓN EN LA EA



Etapa (1). El péptido β A[1-16] de la región N-terminal del β A[1-42] se une al componente proteico C1q del C', el cual activa la microglia por medio del receptor C1qR. Una vez la microglia es activada, expresa y secreta entre otras citoquinas, el TNF α potente inductor del NF κ B, el cual a su vez activa y aumenta la producción de C', COX2, IL1, e IL-6. La IL-1, IL-6, el TNF α y el β A activan los astrocitos, los cuales producen adicionalmente la secreción de citoquinas, proteínas de fase aguda, proteoglicanos y C'.

Etapa (2). Alternativamente, el β A por sí mismo puede activar la microglia, la cual secreta IL-1 e IL-6. Estas interacciones provocan un ciclo de retroalimentación constante de inducción y generación de β A y la expresión y secreción de IL-1 e IL-6.

BIBLIOGRAFÍA

- MASLIAH E, LICASTRO F. Neuronal and synaptic loss, reactive gliosis, microglial response and induction of the complement cascade in Alzheimer's disease. In: Clark CM, Trojanowski JQ, eds. Neurodegenerative dementias: clinical features and pathological mechanisms. 1ª ed. New York: McGraw-Hill; 2000: 131-146.
- ROJAS W, ed. Inmunología. 7ª ed, Medellín: CIB, 1988: 56-78.
- TALBOT C, HARDY J, GOATE A. Unraveling the genetics of Alzheimer's disease. Genome Analysis 1993; 6: 101-120.
- HASS C, SCHLOSSMACHER MG, HUNG AY, VIGO-PELFREY C, MELLO A, OSTASZEWSKI BL, et al. Amyloid beta-peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. Nature 1992; 359: 322-325.
- DICKSON DW. The pathogenesis of senile plaques. J Neuropathol Exp Neurol 1997; 56: 321-339.
- WISNIEWSKI T, GHISO J, FRANGIONE B. Biology of A β amyloid in Alzheimer's disease. Neurobiol Dis 1997; 4: 313-328.
- ABBAS AK, LICHTMAN AH, POBER JS. Cellular and Molecular Immunology, 2ª ed. Philadelphia: Saunders: 1994: 293-316.
- EIKELENBOOM P, VEERHUIS R. The role of complement and activated microglia in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 1996; 17: 673-680.
- BRADT BM, KOLB WP, COOPER NR. Complement-dependent proinflammatory properties of the Alzheimer's disease beta-peptide. J Exp Med 1998; 188: 431-438.
- ROGERS J, COOPER NR, WEBSTER S, SCHULTZ J, McGEER PL, STYREN SD, et al. Complement activation by beta-amyloid in Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 10.016-10.020.

11. ROGERS J, LUE LF, YANG LB, et al. Complement activation by neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 1998; 24: 1.268. Citado en: Neuroinflammation Working Group. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 2000; 21: 383-421.
12. VEERHUIS R, JANSSEN CJA, DE GROOT FI, VAN MUISWINKEL FL, HACK P, EIKELENBOOM P. Cytokines associated with amyloid plaques in Alzheimer's disease brain stimulate human glial and neuronal cell cultures to secrete early complement proteins, but not C1-inhibitor. *Exp Neurol* 1999; 160: 289-299.
13. WALKER DG, KIM SU, MC GEER PL. Expression of complement C4 and C9 genes by human astrocytes. *Brain Res* 1998; 809: 31-38.
14. SHEN Y, LI R, MC GEER EG, MC GEER PL. Neuronal expression of mRNAs for complement proteins of the classical pathway in Alzheimer's brain. *Brain Res* 1997; 769: 391-395.
15. WEBSTER S, LUE LF, BRACHOVA L, TENNER AJ, MCGEER PL, TERAJ K, et al. Molecular and cellular characterization of membrane attack complex, C5b-9, in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997; 18: 415-421.
16. YASOJIMA K, MCGEER EG, MCGEER PL. Complement regulator C1 inhibitor and CD59 do not significantly inhibit complement activation in Alzheimer's disease. *Brain Res* 1999; 833: 297-301.
17. ROGERS J, YANG LB, LUE LF, RONALD S, LIANG Z, KONISHI Y, et al. Inflammatory mediators in the Alzheimer's disease brain. *Neuro Science News* 2000; 3: 38-45.
18. DEL BO R, ANGERETTI N, LUCCA E, DE SIMONI MG, FORLONI G. Reciprocal control of inflammatory cytokines, IL-1 and IL-6, and beta-amyloid production in cultures. *Neurosci Lett* 1995; 188: 70-74.
19. GRIFFIN WS, SHENG JG, ROBERTS GW, MRAK RE. IL-1 expression in different plaques types in Alzheimer's disease: significance in plaque evolution. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54: 276-281.
20. SUO Z, TAN J, PLACZEK A, CRAWFORD F, FANG C, MULLAN M. Alzheimer's beta-amiloid peptide induces inflammatory cascade in human vascular cells: the roles of cytokines and CD40. *Brain Res* 1998; 807: 110-117.
21. GOLDGABER D, HARRIS HW, HLA T, MACIAG T, DONNELLY RJ, JACOBSEN JS, et al. Interleukin I regulates synthesis of amyloid beta-protein precursor mRNA in human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 7.606-7.610.
22. BUXBAUM JD, OISHI M, CHEN HI, PINKAS-KRAMARSKI R, JAFFE EA, GANDY SE, et al. Cholinergic agonists and interleukin I regulate processing and secretion of the Alzheimer beta/A4 amyloid protein-precursor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 10.075-10.078.
23. BARGER SW, HARMON AD. Microglia activation by Alzheimer amyloid precursor protein and modulation by apolipoprotein E. *Nature* 1997; 388: 878-881.
24. NAKASHIMA K, WIESE S, YANAGISAWA M, ARAKAMA H, KIMURA N, HISATSUNE, et al. Developmental requirement of gp130 signaling in neuronal survival and astrocyte differentiation. *J Neurosci* 1999; 19: 5.429-5.434.
25. VALLIERES L, RIVEST S. Regulation of the genes encoding IL-6, its receptor, and gp130 in the rat brain in response to the immune activator lipopolysaccharide and the proinflammatory cytokine IL-1 beta. *J Neurochem* 1997; 69: 1.668-1683.
26. FREI K, MALIPIERO UV, LEIST TP, ZINKERNAGEL RM, SCHWAB ME, FONTANA A. On the cellular source and function of interleukin 6 produced in the central nervous system in viral disease. *Eur J Immunol* 1989; 19: 689-694.
27. VAN WAGONER NJ, OH JW, REPOVIC P, BENVENISTE EN. IL-6 production by astrocytes: autocrine regulation by IL-6 and the soluble IL-6 receptor. *J Neurosci* 1999; 19: 5.236-5.244.
28. GADIENT RA, OTTEN UH. IL-6-a molecule with both beneficial and destructive potentials. *Prog Neurobiol* 1997; 52: 379-390.

29. BAUER J, GANTER U, ABEL J, STRAUSS S, JONAS U, WEISS R, et al. Effects of IL-1 and IL-6 on metallothionein and amyloid precursor protein expression in human neuroblastoma cells. *J Neuroimmunol* 1993; 45: 163-173.
30. AKIYAMA H, BARGER S, BARNUM S, BRADT B, BAUER J, COLE GM, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurol Aging* 2000; 21: 383-421.
31. RINGHEIM GE, SZCZEPANIK AM, PETKO W, BURGHER KL, ZHU SZ, CHAO CC. Enhancement of beta-amyloid precursor protein transcription and expression by the soluble IL-6 receptor/IL-6 complex. *Mol Brain Res* 1998; 55: 35-44.
32. PAPASSOTIROPOULOS A, BAGLI M, JESSEN F, BAYER TA, MAIER W, RAO ML, et al. A genetic variation of the inflammatory cytokine IL-6 delays the initial onset and reduces the risk for sporadic Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999; 45: 666-668.
33. FILLIT H, DING WH, BUEE L, KALMAN J, AHSTIEL L, LAWLOR B, et al. Elevated circulating TNF levels in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1991; 129: 318-320.
34. YAMAMOTO K, ARAKAWA T, UEDA N, YAMAMOTO S. Transcriptional roles of nuclear factor kappa B and nuclear factor-IL-6 in the TNF alpha-dependent induction of cyclooxygenase-2 in MC3T3-E1 cells. *J Biol Chem* 1995; 270: 31.315-31.320.
35. MATTSON MP, CHENG B, BALDWIN SA, SMITH-SWINTOSKY VL, KELLER J, GEDDES JW, et al. Brain injury and TNFs induce calbindin D-28k in astrocytes: evidence for a cytoprotective response. *J Neurosci Res* 1995; 42: 357-370.
36. TAMATANI M, CHE YH, MATSUZAKI H, OGAWA S, OKADO H, MIYAKE S, et al. TNF induces Bcl-2 y Bcl-x expression through NF-kappaB activation in primary hippocampal neurons. *J Biol Chem* 1999; 274: 8.531-8.538.
37. ANTEL JP, BECHER B, OWENS T. Immunotherapy for multiple sclerosis: from theory to practice [comment]. *Nat Med* 1996; 2: 1.074-1.075.
38. BARGER SW, HOSTER D, FURUKAWA K, GOODMAN Y, KRIEGLSTEIN J, MATTSON MP. TNFs alpha and beta protect neurons against amyloid beta-peptide toxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 9.328-9.332.
39. BORDER WA, NOBLE NA. TGF-beta in kidney fibrosis: a target for gene therapy. *Kidney Int* 1997; 51: 1.388-1.396.
40. ROBERTS AB, SPORN MB. Transforming growth factor-beta. The molecular and cellular biology of wound repair. New York: Plenum Press; 1996: 275-308.
41. HEINE UI, MUÑOZ EF, FLANDERS KC, ELLINGSWORTH LR, LAW HYP, THOMPSON NL, et al. Role of transforming growth factor-beta in the development of the mouse embryo. *J Cell Biol* 1987; 105: 2.861-2.876.
42. UNSICKER K, FLANDERS KN, CISSEL DS, LAFYATIS R, SPORN MB. Transforming growth factor beta isoforms in the adult rat central and peripheral nervous system. *Neuroscience* 1991; 44: 613-25.
43. MINGHETTI L, POLAZZI E, NICOLINI A, LEVI G. Opposite regulation of prostaglandin E2 synthesis by transforming growth factor-beta 1 and interleukin 10 in activated microglia cultures. *J Neuroimmunol* 1998; 82: 31-39.
44. MONNING U, SANDBRINK R, BANATI RB. Transforming growth factor beta mediates increase of mature transmembrane amyloid precursor protein in microglial cells. *FEBS Lett* 1994; 342: 267-272.
45. GRAY CW, PATEL AJ. Regulation of beta-amyloid precursor protein isoform mRNAs by transforming growth factor-beta 1 and IL.1 beta in astrocytes. *Mol Brain Res* 1993; 19: 251-256.
46. LUO J, LANG JA, MILLER MW. Transforming growth factor beta 1 regulates the expression of cyclooxygenase in cultured cortical astrocytes and neurons. *J Neurochem* 1998; 71: 526-534.
47. HARRIS-WHITE ME, CHU T, BALVERDE Z, SIGEL JJ, FLANDERS KC, FRAUTSCHY SA. Effects of transforming growth factor-beta (isoform 1-3) on amyloid-beta deposition, inflammation and cell targeting in organotypic hippocampal slice cultures. *J Neurosci* 1998; 18: 10.366-10.374.

48. STREIT WJ, WALTER SA, PENNELL NA. Reactive microgliosis. *Prog Neurobiol* 1999; 57: 563-581
49. DAVIS JB, MCMURRAY HF, SCHUBERT D. The amyloid beta-protein of Alzheimer's disease is chemotactic for mononuclear phagocytes. *Biochem.Biophys Res Commun* 1992; 189: 1.096-1.100.
50. WALKER DG. Inflammatory markers in chronic neurodegenerative disorders with emphasis on Alzheimer's disease. In: Wood PL ed. *Neuroinflammation: mechanisms and management*. Totowa: Humana Press; 1998: 61-90.
51. CHAO CC, HU S, SHENG WS, BU D, BURKRINSKY MI, PETERSON PK. Cytokine-stimulated astrocytes damage human neurons via a nitric oxide mechanism. *Glia* 1996; 16: 276-284.
52. DELLA-BIANCA V, DUSI S, BIANCHINI E, DAL PARA I, ROSSI F. β amyloid activates the O2 forming NADPH oxidase in microglia, monocytes and neutrophils. A possible inflammatory mechanism of neuronal damage in Alzheimer's disease. *J Biol Chem* 1999; 274: 15.493-15.499.
53. MCDONALD DR, BRUNDEN KR, LANDRETH GE. Amyloid fibrils activate tyrosine kinase-dependent signaling and superoxide production in microglia. *J Neurosci* 1997; 17: 2.284-2.294.
54. VAN MUISWINKEL FL, RAUPP SF, DE VOS NM, SMITH HA, VERHOEF J, EIKELENBOOM P, et al. The amino terminus of the amyloid-beta protein is critical for the cellular binding and consequent activation of the respiratory burst of human macrophages. *J Neuroimmunol* 1999; 96: 121-130.
55. GIULIAN D, HAVERKAMP LJ, YU J, KARSHIN W, TOM D, LI J, et al. The HHQK domain of beta-amyloid provides a structural basis for the immunopathology of Alzheimer's disease. *J Biol Chem* 1998; 273: 29.719-29.726.
56. MRAK RE, SHENG JG, GRIFFIIN WS. Correlation of astrocytic S100 beta expression with dystrophic neurites in amyloid plaques of Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55: 273-279.
57. DEWITT DA, PERRY G, COHEN M, DOLLER C, SILVER J. Astrocytes regulate microglial phagocytosis of senile plaque cores of Alzheimer's disease. *Exp Neurol* 1998; 149: 329-340.
58. SHAFFER LM, DORITY MD, GUPTA-BANSAL R, FREDERICKSON RC, YOUNKIN SG, BRUNDEN KR. Amyloid beta protein (Ab) removal by neuroglial cells in culture. *Neurobiol Aging* 1995; 16: 737-745.
59. WALKER DG, KIM SU, MC GEER PL. Complement and cytokine gene expression in cultured microglia derived from postmortem human brains. *J Neurosci Res* 1995; 40: 478-493.
60. GASQUE P, TENNER AJ, MORGAN BP. Expression of the C1q/MBL/SPA receptor involved in phagocytosis and innate immune defense on human glia. *Mol Immunol* 1998; 35: 379-383.
61. WYSS-CORAY T, LIN C, SANAN DA, MUCKE L, MASLIAH E. Chronic overproduction of TGF- β 1 in astrocytes promotes Alzheimer's disease-like microvascular degeneration in transgenic mice. *Am J Pathol* 2000; 156: 139-150.
62. PERESS NS, PERILLO E. Differential expression of TGF-beta 1, 2 and 3 isotypes in Alzheimer's disease: a comparative immunohistochemical study with cerebral infarction, aged human and mouse control brains. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54: 802-811.
63. DAS S, POTTER H. Expression of the Alzheimer amyloid-promoting factor antichymotrypsin is induced in human astrocytes by IL-1. *Neuron* 1995; 14: 447-456.
64. HIRST WD, YOUNG KA, NEWTON R, ALLPORT VC, MARRIOTT DR, WILKIN GP. Expression of COX-2 by normal and reactive astrocytes in the adult rat central nervous system. *Mol Cell Neurosci* 1999; 13: 57-68.
65. FISCHER B, SCHMOLL H, RIEDERER P, BAUER J, PLATT D, POPA-WAGNER A. Complement C1q and C3 mRNA expression in the frontal cortex of Alzheimer's patients. *J Mol Med* 1995; 73: 465-471.
66. NAKAYAMA M, UCHIMURA K, ZHU RL, NAGAYAMA T, ROSE ME, STETLER RA, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition prevents delayed death of CA1 hippocampal neurons following global ischemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 10.954-10.959.

67. YAN SD, YAN SF, CHEN X, FU J, CHEN M, KUPPUSAMY P, et al. Non-enzimatically glycosylated tau in Alzheimer's disease induces neuronal oxidant stress resulting in cytokine gene expression and release of amyloid beta-peptide. *Nat Med* 1995; 1: 693-699.
68. DONNELLY MT, HAWKEY CJ. Review article: COX-II inhibitors. A new generation of safer NSAIDs? *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 227-236.
69. VANE JR, BAKHLE YS, BITTING RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 97-120.
70. HALLIDAY G, ROBINSON SR, SHEPHERD C, KRIL J. Alzheimer's disease and inflammation: a review of cellular and therapeutic mechanisms. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27: 1-8.
71. NETLAND EE, NEWTON JL, MAJOCHA RE, TATE BA. Indomethacin reverses the microglial response to amyloid β -protein. *Neurobiol Aging* 1998; 19: 201-204.
72. PASINETTI GM, AISEN PS. Cyclooxygenase-2 expression is increased in frontal cortex of Alzheimer's disease brain. *Neuroscience* 1998; 87: 319-324.
73. NAKAYAMA M, CHEN J, LOWRY T, et al. The immediate early gene cyclooxygenase-2 is expressed in CA1 neurons destined for apoptotic death following globalised ischemia. *Soc Neurosci* 1995; 21: 1.268 (abstract).
74. PASINETTI GM. Cyclooxygenase and inflammation in Alzheimer's disease: experimental approaches and clinical interventions. *J Neurosci Res* 1998; 54:1-6
75. SIESJO BK. Free radicals and brain damage. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1989; 1: 165-211.
76. FIEBICH BL, HULL M, LIEB K, GYUFKO K, BERGER M, BAUER J. Prostaglandin E2 induces IL-6 synthesis in human astrocytoma cells. *J Neurochem* 1997; 68: 704-709.
77. JANABI N, HAU I, TARDIEU M. Negative feedback between prostaglandin and alpha-and beta-chemokine synthesis in human microglial cells and astrocytes. *J Immunol* 1999, 162: 1.701-1.706.
78. LEE RK, KNAPP S, WURTMAN RJ. Prostaglandin E2 stimulates amyloid precursor protein gene expression: inhibition by immunosuppressants. *J Neurosci* 1999; 19: 940-947.
79. MA J, YEE A, BREWER HB, DAS S, POTTER H. Amyloid-associated protein α -antichymotrypsin and apolipoprotein-E promote assembly of Alzheimer β -protein into filaments. *Nature* 1999; 372: 92-94.
80. WELDON DT, ROGERS SD, GHILARDI JR, FINKE MP, CLEARY JP, O'HARE E, et al. Fibrillar β -amyloid induces microglial phagocytosis, expression of inducible nitric oxide synthase, and loss of a select population of neurons in the rat CNS in vivo. *J Neurosci* 1998; 18: 2.161-2.173.
81. GANTER U, STRAUSS S, JONAS U, WEIDEMANN A, VOLK B, BERGER M, et al. Alpha 2-macroglobulin synthesis in IL-6-stimulated human neuronal (SH-SY5Y) neuroblastoma cells. Potential significance for the processing of Alzheimer beta-amyloid precursor protein. *FEBS Lett* 1991; 282: 127-131.
82. NARITA M, HOLTZMAN DM, SCHWARTZ AL, BU G. Alpha2-macroglobulin complexes with and mediates the endocytosis of beta-amyloid peptide via cell surface low-density lipoprotein receptor-related protein. *J Neurochem* 1997; 69: 1.904-1.911.
83. DU Y, BALES KR, DODEL RC, LIU X, GLINN MA, HORN JW, et al. Alpha 2-macroglobulin attenuates beta-amyloid peptide 1-40 fibril formation and associated neurotoxicity of cultured fetal rat cortical neurons. *J Neurochem* 1998; 70: 1.182-1.188.
84. PERICAK-VANCE MA, BASS MP, YAMAOKA LH, GASKELL PC, SCOTT WK, TERWEDOW HA, et al. Complete genomic screen in late-onset familial Alzheimer's disease. Evidence for a new locus on chromosome 12. *JAMA* 1997; 278: 1.237-1.241.
85. LIAO A, NITSCH RM, GREENBERG SM, FINCKH U, BLACKER D, ALBERT M, et al. Genetic association of an alpha 2-macroglobulin (Val100Ile) polymorphism and Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1.953-1.956.
86. BLACKER D, WILCOX MA, LAIRD NM, RODES L, HORVATH SM, GO RC, et al. Alpha-2 macroglobulin is genetically associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 1998; 19: 357-360.

87. HULL M, FIEBICH BL, SCHUMANN G, LIEB K, BAUER J. Anti-inflammatory substances – a new therapeutic option in Alzheimer's disease. *Drugs Discovery Today* 1999; 4: 275-282.
88. McGEER PL, SCHULZER M, McGEER EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factor for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 1996; 47: 425-432.
89. UNLAP T, JOPE RS. Inhibition of NF kB DNA binding activity by glucocorticoids in rat brain. *Neurosci Lett* 1995; 198: 41-44.
90. O'BANION MK, WINN VD, YOUNG DA. cDNA cloning and functional activity of a glucocorticoid-regulated inflammatory cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 4.888-4.892.
91. MASFERRER JL, SEIBERT K. Regulation of prostaglandin synthesis by glucocorticoids. *Receptor* 1994; 4: 25-30.
92. SCHMIDT M, PAUELS HG, LUGERING A, DOMSCHKE W, KUCHARZIK T. Glucocorticoids induce apoptosis in human monocytes: potential role of IL-1 beta. *J Immunol* 1999; 163: 3.484-3.490.
93. BUTTINI M, MIR A, APPEL K, WIEDERHOLD KH, LIMONTA S, GEBICKE-HAERTER PJ, et al. Lipopolysaccharide induces expression of tumour necrosis factor alpha in rat brain: inhibition by methylprednisolone and by rolipram. *Br J Pharmacol* 1997; 122: 1.483-1.489.
94. ROGERS J, KIRBY LC, HEMPELMAN SR, BERRY DL, MCGEER PL, KASZNIAC AW, et al. Clinical trial of indometacin in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 1.609-1.611.
95. DZENKO KA, WELTZEIN RB, PACHTER JS. Suppression of A beta induced monocyte neurotoxicity by antiinflammatory compounds. *J Neuroimmunol* 1997; 80: 6-12.



