

[Abstract](#)[PDF](#)[Comentarios](#)[Título](#)[Resumen](#)[Introducción](#)[Material](#)[Resultados](#)[Discusión](#)[Conclusiones](#)[Referencias](#)[Imágenes](#)

## LA APOLIPOPROTEINA D EN RELACIÓN CON LAS PATOLOGÍAS VASCULARES CEREBRALES.

*del Valle E., Vega E., Astudillo A., Juárez A., Navarro A., Tolivia J.*

*Universidad de Oviedo. Oviedo, España.*

IV-CVHAP 2001 COMUNICACIÓN-E - 019

Fecha recepción: 06/02/2001

Fecha publicación: 14/04/2001

Evaluación: [Ver "Taller de Autopsias"](#)

### RESUMEN

La apolipoproteína D (apoD) es una glicoproteína de la familia de las lipocalinas. Se encuentra en el plasma asociada a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), además de en una gran variedad de tejidos corporales. Es junto con la apoE y la apoJ la única apolipoproteína que se sintetiza en el sistema nervioso. La función exacta de la apoD no se conoce pero parece involucrada probablemente en el transporte, almacenamiento y redistribución de lípidos cerebrales. Debido al creciente cuerpo de evidencias que involucran a las apolipoproteínas con todo tipo de patologías cerebrales, hemos estudiado la posible relación entre la localización de la apoD en los vasos cerebrales y la existencia de patología vascular cerebral. Se utilizaron muestras cerebrales de 43 autopsias procedentes del Servicio de Anatomía Patológica del H.G.A. A partir de bloques de parafina se obtuvieron cortes de 10 mm, se realizó una inmunotinción para apoD, visualizada en microscopio de campo claro mediante el cromógeno DAB. Se realizaron valoraciones subjetivas del inmunomarcaje por el método del doble observador, sometiéndose a un estudio estadístico los datos obtenidos. Se observó inmunotinción en vasos piales, subpiales, corticales, subcorticales y lenticulares, con cierto grado de correlación de tinción entre los vasos piales y subpiales. Tanto en vasos piales como subpiales la tinción afecta a la circunferencia completa del vaso, mientras que en los subcorticales se presentan depósitos más puntuales. Se observó frecuentemente un aumento de tinción en la línea de unión cortical-subcortical. Se encontraron relaciones significativas ( $p \neq 0,05$ ) entre la aparición de vasos inmunopositivos para apoD y diversos hallazgos histológicos como fibrosis, espacios perivasculares y gliosis perivasculares. Existe una relación entre la presencia de apoD y la existencia de deterioro cognitivo ya que, en tales circunstancias, se ven afectados tanto los vasos subcorticales como los vasos del hipocampo. También se muestra significativa la valoración vascular general para la apoD en relación con algunos hallazgos histológicos, con lo que la apoD parece comportarse como un marcador indirecto de patología vascular.

**Palabras clave:** apo D | arteriosclerosis | SNC | autopsias

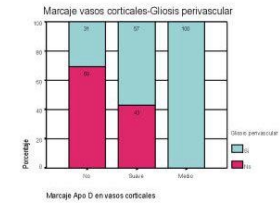


Fig. 7

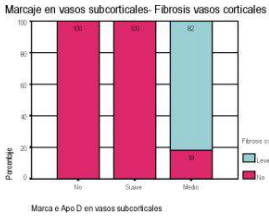


Fig. 8

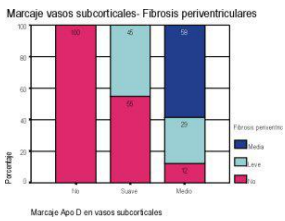


Fig. 9

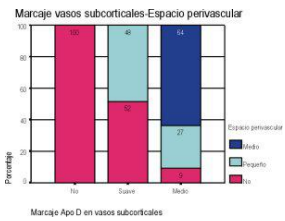


Fig. 10

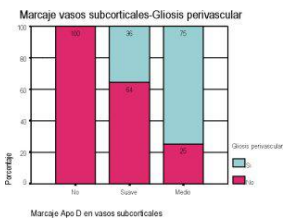


Fig. 11

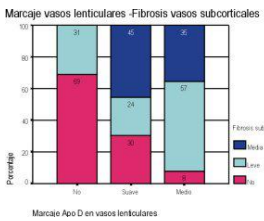


Fig. 12

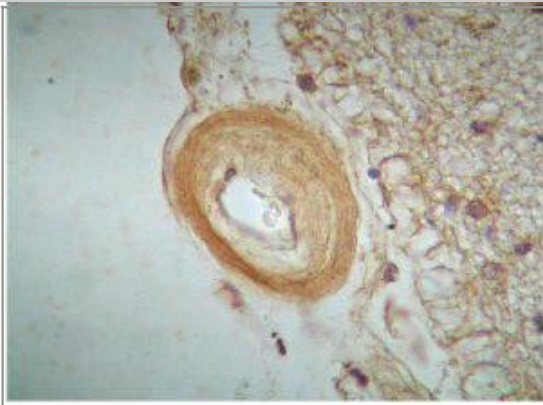


Figura 1

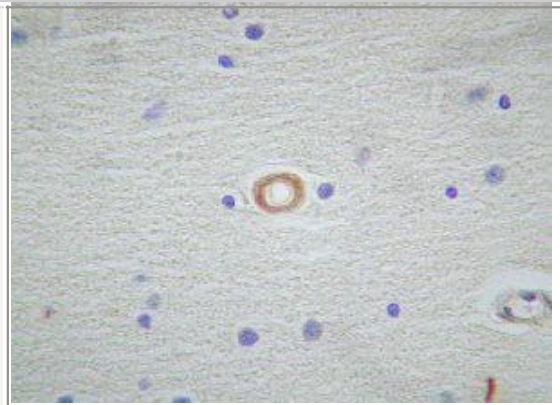


Figura 2

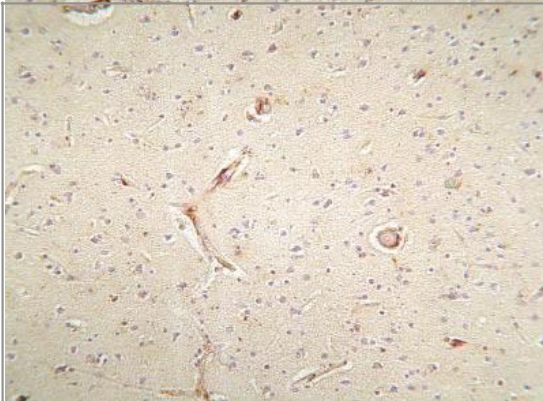


Figura 3

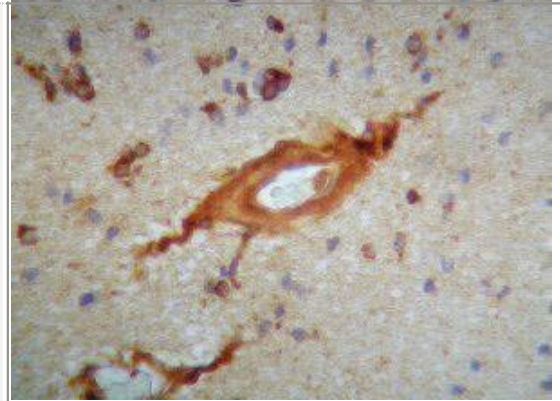


Figura 4

IMMUNOHISTOQUÍMICA PARA APO D

	Vasos paleo	Vasos perirantes	Vasos corticales	Vasos subcorticales	Vasos lenticulares	Vasos hipocampo	Valoración general APO D
Vasos paleo		p<0.001	x	p<0.002	x	x	p<0.001
Vasos perirantes	p<0.001		p<0.002	x	x	x	p<0.001
Vasos corticales	x	p<0.002		p<0.004	x	p<0.006	p<0.006
Vasos subcorticales	p<0.002	x	p<0.004		p<0.001	p<0.005	p<0.001
Vasos lenticulares	x	x	x	p<0.001		x	p<0.007

Figura 5

IMMUNOHISTOQUÍMICA PARA APO D

	Vasos paleo	Vasos subpaleo	Vasos corticales	Vasos subcorticales	Vasos lenticulares	Vasos hipocampo	Valoración general APO D
Fibrosis en vasos periventriculares subpaleo	x				x	x	x
Depósitos en vasos periventriculares subpaleo	x	p<0.006			x	x	x
Fibrosis en vasos corticales	x				p<0.041	p<0.019	p<0.004
Depósitos en vasos corticales	x				x	x	x
Fibrosis en vasos subcorticales	x				x	p<0.038	x
Depósitos en vasos subcorticales	x				x	x	x
Fibrosis en vasos periventriculares	x				p<0.046	p<0.041	x
Depósitos en vasos periventriculares	x				x	x	x
Fibrosis en vasos lenticulares	x					p<0.004	x
Depósitos en vasos lenticulares	x				x	x	x
Lagunas	x				x	x	x
Agudas	x				x	x	x
Microglia perivascular	x				x	x	x
Espacio perivascular	x		p<0.05	p<0.035	p<0.038	x	p<0.014
Gliosis perivascular	x		p<0.010	p<0.02	x	x	p<0.051
Calcificaciones vasculares	x		x	x	x	x	x
Mielina pedunculada	x		x	x	x	p<0.001	x

Figura 6

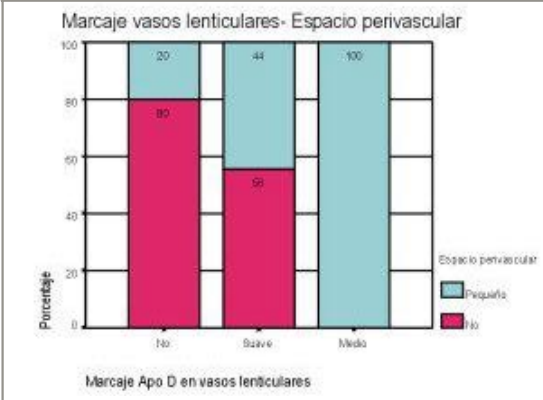


Figura 13

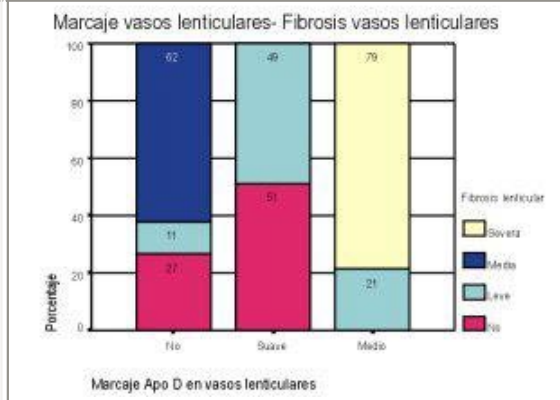


Figura 14

La apolipoproteína D (apo D) es una glicoproteína, con numerosas isoformas, que forma parte de las partículas de lipoproteína presentes en el plasma (1). Pertenece a la extensa familia de las lipocalinas, transportadoras de pequeños ligandos hidrofóbicos (2, 3). La apo D se sintetiza en una gran variedad de tejidos como el hígado, intestino, páncreas, riñón, placenta, glándulas adrenales, bazo y cerebro (2, 4). Se expresa en gran variedad de tejidos (5-7). No se puede considerar que el ARNm de la apo D sea tejido-específico, hasta el momento los lugares de mayor expresión encontrados han sido, junto con el hígado, el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP). Fundamentalmente encontramos su ARNm en fibroblastos, a menudo asociados con vasos sanguíneos (2, 4, 6, 7). Varios trabajos parecen señalar que distintos tipos de células gliales y posiblemente neuronas, pudieran proveer al SNC de apo D (8, 9).

Se ha visto como las hormonas esteroides son capaces de regular la secreción de apo D “in vitro” (10, 8). También se han identificado distintos elementos reguladores en la región promotora del gen de la apo D (11). Debido a la multitud de ligandos y a la gran variedad de lugares de síntesis, se cree que la apo D podría ser una proteína multiligando y multifuncional, importante en la fisiología celular y de función variable según el lugar de síntesis. A nivel sistémico y en asociación con la lecitina colesterol acetiltransferasa (LCAT), la apo D forma un complejo que actúa de forma activa retirando colesterol de los tejidos periféricos y transportándolo por el plasma hasta el hígado para su catabolismo (12).

Existen varias líneas de trabajo que sugieren un papel para la apo D en las situaciones de degeneración y regeneración del SN, por ejemplo, en la enfermedad de Niemann - Pick tipo C (NPC) (13, 14) y en la enfermedad de Alzheimer (EA) (15, 16). Existen también evidencias de la importancia del papel de la apo D en la redistribución lipídica después de la injuria experimental de un nervio (5, 17), lo que sugiere que esta proteína puede representar un papel muy importante en el transporte lipídico a nivel periférico.

También se ha visto como la presencia de apo D aumenta durante el envejecimiento en el cerebelo humano, presentando las neuronas inmunopositivas unas características morfológicas que hacen pensar en la apo D como en un posible marcador de necrobiosis (18). La apoD puede estar relacionada con el crecimiento mediado por esteroides en algunas líneas de tumores (19). La vitamina D3 y otras hormonas esteroideas parecen ser inductoras de la expresión de apoD en algunos carcinomas de mama (20,21).

Las arterias cerebrales tienden a presentar los mismos procesos patológicos generales que afectan a las arterias sistémicas. El término arteriosclerosis se refiere al engrosamiento e inelasticidad de las paredes arteriales. Se desarrolla según dos patrones, el arterioesclerótico y el aterosclerótico. La aterosclerosis es el resultado de un proceso al que contribuyen factores plasmáticos, vasculares y celulares. La persistencia de la HTA, el tabaquismo, el aumento de la concentración del fibrinógeno y del colesterol-LDL y la DM mal controlada, son factores que se han asociado a un rápido crecimiento de las placas de ateroma; por el contrario, la edad tiene una influencia negativa en el desarrollo de la placa de ateroma.

Numerosos estudios sugieren que la apolipoproteína D está involucrada probablemente en el transporte, almacenamiento, redistribución y protección de lípidos cerebrales. Nosotros hemos estudiado la posible relación entre su localización de la apo D en los vasos de la corteza cerebral y la existencia simultánea de patología vascular cerebral.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización del presente estudio se utilizaron 43 autopsias procedentes del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Central de Asturias. En las muestras, incluidas en parafina, se realizaron cortes de 10 mm de grosor sobre los que se efectuó una técnica inmunohistoquímica para la apo D (anticuerpo cedido por el Dr. Carlos López-Otín del Área de Bioquímica de la Universidad de Oviedo) que fue visualizada en un microscopio de campo claro mediante el cromógeno diaminobencidina (DAB).

Se estudiaron los vasos subpiales, corticales, subcorticales, periventriculares y lenticulares mediante estimación subjetiva.

Se valoraron los siguientes cambios: engrosamiento parietal por capas, pérdida celular por capas, fibrosis por capas, presencia o no de lagunas perivasculares, presencia o no de macrófagos, gliosis y material proteináceo perivascular.

Se hizo un estudio descriptivo y analítico utilizando el paquete estadístico SPSS para Windows. Se utilizaron los análisis estadísticos básicos tabulando los datos y transformando y reagrupando las variables en los casos necesarios. Inicialmente se hizo una descripción de frecuencias, para pasar luego a un análisis exploratorio de datos. Posteriormente se cruzaron las variables en tablas simples de contingencia. En los cruces de variables por medio de estas tablas, pudimos ver las relaciones entre variables y el sentido de tal relación, comprobando el aspecto inferencial con la significación del  $\chi^2$ , considerando estadísticamente significativas las cifras de  $p > 0,05$ .

## RESULTADOS

El marcaje IH para apoD se observa al microscopio óptico con una coloración que va del color marrón claro al color marrón oscuro en función del grado de depósito de apoD. No existe relación directa entre el marcaje IH(+) por vaso y el marcaje IH (+) en número de vasos afectados.

Existe cierto grado de correlación entre la inmunotinción positiva para vasos piales y subpiales, en ambos tipos de vasos el marcaje se presenta de forma homogénea ([Figura 1](#) y [Figura 2](#)).

Los vasos corticales se muestran inmunopositivos en una proporción inferior a los vasos piales y subpiales ([Figura 3](#)). Los depósitos son en placas, aunque se observaron casos de afectación generalizada. Los depósitos son preferentemente granulares, aunque también se observaron depósitos mixtos. La afectación por capas de la pared tiene tendencia a ser global aún en los casos de depósitos en placas. En la línea de unión cortical-subcortical existe un aumento de la inmunotinción. En el caso de los vasos subcorticales, se pueden observar zonas de inmunotinción positiva intercaladas con zonas inmunonegativas: al inicio los depósitos son lineales, fibrilares, con afectación variable de las capas; al aumentar la tinción, los depósitos adquieren una apariencia más granular, mantienen la distribución en placas pero aumentan el número de capas vasculares afectadas ([Figura 4](#)).

Los vasos lenticulares presentan al inicio depósitos no homogéneos, con predominio en adventicia y apariencia fibrilar. Al aumentar la tinción los depósitos se hacen más generalizados y ocupan toda la pared, adquiriendo un aspecto mixto, granular y fibrilar.

El comportamiento de los vasos del hipocampo fue similar al observado en el resto de la corteza cerebral.

Se relacionaron entre sí dos a dos los valores obtenidos para el marcaje IH de apo D en los distintos vasos cerebrales estudiados ([Figura 5](#)). También se enfrentaron los hallazgos histológicos compatibles con la arteriosclerosis con los valores obtenidos para la presencia de apo D en los vasos cerebrales ([Figura 6](#)). Se estableció en ambos casos la existencia o no de significación estadística.

Los hallazgos histológicos más significativos, en relación con el inmunomarcaje positivo de los vasos para apo D, resultaron ser la fibrosis, la gliosis perivascular y el espacio perivascular (Gráficas 1-8).

## DISCUSIÓN

Hay una evidencia creciente que indica que la temprana alteración del metabolismo lipídico durante la injuria puede jugar un papel crítico en la muerte neuronal y en la actividad de las células gliales (22-27). Se postula que debido a la excitotoxicidad se produce un aumento de fosfolipasa A2, lo que produce descomposición de fosfolípidos que se vuelven perjudiciales para la neurona. Excesivo acúmulo de ácidos grasos libres, lisofosfolípidos y ácido lisofosfatídico se relacionó con la alteración de la respiración mitocondrial y la homeostasis neuronal, (27, 28, 24, 29) induciendo necrosis y apoptosis en neuronas del hipocampo (30).

El ácido araquidónico, abundante en los fosfolípidos del cerebro, actúa como un mensajero retrógrado de la transmisión glutamatérgica (31), como un sustrato para la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa y también probablemente como un regulador de la expresión génica (24) pudiendo producir directa o indirectamente efectos en el estado del cerebro (32-35).

Eventualmente, debido a esa intensa desaparición fosfolipídica puede también existir lisis osmótica de la membrana celular, produciéndose entonces grandes acúmulos de lípidos de membrana libres que pueden ser oxidados en aldehídos tóxicos que induzcan numerosas disfunciones cerebrales (33, 26). El retraso en la recaptación de lipopartículas puede también ser altamente destructor de la supervivencia neuronal ya que ha sido demostrado que las LDL y HDL oxidadas promueven la muerte neuronal (36). Por lo tanto, cuando patológica o experimentalmente existe lesión neuronal la inmediata protección de la neurona, mediante el empaquetado y la recaptura de lípidos, puede ser esencial para disminuir el efecto letal de la excitotoxicidad. Y ese papel parece que está en posible relación con la apolipoproteína D por nosotros estudiada.

Hachinski y Cols. (37) relacionaron el aumento del colesterol de baja densidad, de los triglicéridos y una disminución del colesterol de alta densidad, con el aumento del riesgo de padecer aterotrombosis cerebrovascular. En dicho trabajo se estudiaba la relación con el fenotipo apoE pero no con la presencia de apoD. Se sabe que las lipoproteínas transportadoras de lípidos se internalizan en las células endoteliales de la pared vascular y en los macrófagos por la unión de su porción “apo” con receptores específicos de membrana. Se sabe también que el aumento de los lípidos circulantes puede deberse a formas de enfermedad genética (monogénica o poligénica) o bien a desordenes metabólicos que, de forma secundaria, aumentan sus niveles como es el caso de la diabetes mellitus, el consumo de alcohol, el hipotiroidismo, el uso de ciertos tratamientos farmacológicos (estrógenos y corticoides) o las alteraciones renales.

En la muestra por nosotros estudiada, la presencia de IH vascular para apoD establece la más importante relación significativa con la presencia de deterioro cognitivo dado que son positivos, para esa variable, los vasos subcorticales, los vasos del hipocampo y la valoración general de apoD.

La IH para apoD, también parece ser un buen marcador de fibrosis, ya que existe relación entre la presencia de fibrosis en vasos corticales, subcorticales, periventriculares y lenticulares e IH positiva para vasos subcorticales, lenticulares y del hipocampo. De forma similar, aparece una relación significativa entre la IH positiva en vasos corticales, subcorticales, lenticulares y la valoración general para apoD, con la presencia de espacio perivascular y gliosis perivascular, lo cual nos lleva a pensar en la posibilidad de la IH para apoD como un posible marcador de hallazgos histológicos compatibles con patología vascular cerebral.

## CONCLUSIONES

- 1.- La apo D parece comportarse como un marcador indirecto de patología vascular cerebral, dada su relación significativa con la fibrosis, los espacios y la gliosis perivascular.
- 2.- Parece existir una relación entre la presencia de apo D en los vasos del hipocampo y la existencia de deterioro cognitivo.
- 3.- Existe una relación de significación muy positiva entre la inmunotinción de apo D entre vasos piales y subpiales y también entre subcorticales y lenticulares.

## NOTAS AL PIE DE PÁGINA

**Correspondencia:** E. del Valle E. Universidad de Oviedo. Oviedo, España.  
<mailto:jtolivia@correo.uniovi.es>

**Patrocinadores:** Este trabajo ha sido financiado por el proyecto del *F.I.S. 99/1316*

## REFERENCIAS

1. McConathy, WJ; Alaupovic, P. Isolation and partial characterization of apolipoprotein D: a new protein moiety of the human plasma lipoprotein system. *Fedn Eur. Biochem. Socs Lett.*, (1973), 37: 178-182.
2. Drayna, D; Fielding, C; McLean, J; Baer, B; Castro, G; Chen, E; Comstock, L; Henzel, W; Kohr, W; Rhee, L; Wion, K; Lawn, R. Cloning and expression of human apolipoprotein D cDNA. *J. Biol. Chem.*, (1986), 261: 16535-16539.
3. Peitsch, MC; Boguski, MS. Is apolipoprotein D a mammalian bilin-binding protein?. *New Biologist*, (1989), 2: 197-206.
4. Smith, KM; Lawn, RM; Wilcox, JN. Cellular localization of apolipoprotein D and lecithin: cholesterol acyltransferase mRNA in rhesus monkey tissues by in situ hybridization. *J. Lipids Res.*, (1990), 31: 995-1004.
5. Boyles JK; Notterpek, LM; Wardell, MR; Rall, SC Jr. Identification, characterization and tissue distribution of apolipoprotein D in the rat. *J. Lipids Res.*, (1990a), 31: 2057-2065.
6. Provost, PR; Weech, PK; Tremblay, NM; Marcel, YL; Rassart, E. Molecular characterization and differential mRNA tissue distribution of rabbit apolipoprotein D. *J. Lipids Res.*, (1990), 31: 2057-2065.
7. Séguin, D; Deforges, M; Rassart, E. Molecular characterization and differential mRNA tissue distribution of mouse apolipoprotein D. *Mol. Brain Res.*, (1995), 30: 242-250.
8. Patel, SC; Asotra, KA; Patel, YC; McConathy WJ; Patel, RC; Suresh, S. Astrocytes synthesize and secrete the lipophilic ligand carrier apolipoprotein D. *Neuro Report*, (1995), 6: 653-657.
9. Ong, WY; HE, Y; Suresh, S; Patel, SC.. Differential expression of apolipoprotein D and apolipoprotein E in the kainic acid-lesioned rat hippocampus. *Neuroscience*, (1997), Vol. 79, N° 2, pp. 359-367.
10. Simard, J; Veilleux, R; de Launiot, Y; Haagensen, DE; Labrie, F. Stimulation of apolipoprotein D secretion by steroids coincides with inhibition of cell proliferation in human LNCaP prostate cancer cells. *Cancer Res.*, (1991), 51: 4336-4341.

11. Lambert, J; Provost, PR; Marcel YL; Rassart, E. Structure of the human apolipoprotein D gene promotor region. *Biochem. Biophys. Acta*, (1993), 1172: 190-192.
12. Glomset, JA; Norum, KR. The metabolic role of lecithin-cholesterol acyltransferase: perspectives from pathology. *Adv. Lipid Res.*, (1973), 11: 1-65.
13. Loftus, SK.; Morris, JA.; Carstea, ED.; Gu, JZ.; Cummings, C.; Brown A.; Ellison, J.; Ohno K.; Rosenfeld, MA.; Tagle, DA.; Pentchev, PG.; Pavan, WJ. Murine model of Niemann-Pick C disease: mutation in a cholesterol homeostasis gene. *Science*, (1997), 277: 232-235.
14. Suresh, S.; Yan, Z.; Patel, RC.; Patel, YC.; Patel, SC. Cellular cholesterol storage in the Niemann-Pick disease type C Mouse is associated with increased expression and defective processing of apolipoprotein D. *J. Neurochem.*, (1998), 70: 242-251.
15. Terrise, L; Séguin, D; Bertrand, P; Poirier, J; Milne, R; Rassart, E. Modulation of apolipoprotein D and apolipoprotein E expression in rat hippocampus after entorhinal cortex lesion. *Molecular Brain Research*, (1999), 70: 26-35.
16. Navarro, A; Astudillo, A; del Valle, E; González del Rey, C; Tolivia, J. Immunohistochemical presence of apolipoprotein D in senile plaques. *J. Histol.*, (2000), en prensa.
17. Spreyer, P.; Schaal, H.; Kuhn G.; Rothe T.; Unterbeck, A.; Olek, K.; Müller, HW. Regeneration-associated high level expression of apolipoprotein D mRNA in endoneurial fibroblast of peripheral nerve. *Eur. Mol. Biol. Org. J.*, (1990), 9: 2479-2484.
18. Del Valle, E; Navarro, A; Méndez, E; Juárez, A; Astudillo, A; Tolivia, J. Could apolipoprotein D be a neuronal marker of neurodegeneration? *J. Histol.*, (2000), en prensa.
19. Labrie, F.; Simard, J.; Pulin, R.; Hatton, A.; Labrie, C.; Dauvois, S.; Zhao, H.; Peticlerc, L.; Couet, J.; Dumont, M.; Haagensen, DE. Potent antagonist between estrogens and androgens on GCDFP-15 expression and cell growth in the ZR-75-1 human breast cancer cells. *Ann. NY Acad. Sci.*, (1990), 586: 174-184.
20. Simard J; Daubois S; Haagensen DE; Lévesque C; Mérand Y; Labrie F. Regulation of progesterone-binding breast cyst protein GCDFP-24 secretion by estrogens and androgens human breast cancer cells: a new marker of steroid action in breast cancer. *Endocrinology*, (1990), 126: 3223-3231.
21. López-Boado Y; Puente XS; Álvarez S; Tolivia J; Binderup L; López-Otin C. Growth inhibition of human breast cancer cells by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is accompanied by induction of apolipoprotein D expression. *Cancer Res.*, (1997), 57: 4091-4097.
22. Relton, JK; Strijbos, PJ; Cooper, AL; Rothwell, NJ. 1993. Dietary N-3 fatty acids inhibit ischaemic and excitotoxic brain damage in the rat.
23. Bazan, NG; Rodríguez de Turoco, EB; Allang, G. Mediators of injury in neurotrauma: intracellular signal transduction and gene expression. *J. Neurotrauma*, (1995), 12: 791-814.
24. Shing, JK, Dasgupta, A., Adayev, T., Shahmehdi, SA., Hammond, D., Banerjee, P. Apoptosis is associated with an increase in saturated fatty acid containing phospholipids in neuronal cell line HN2-5. *Biochem. Biophys. Acta*, (1996), 1304: 171-178.
25. Farooqui, AA; Rapoport, SI; Horrocks, LA. Membrane phospholipid alterations in Alzheimer's disease: deficiency of teanolamine plasminogens. *Neurochem. Res.*, (1997), 22: 523-527.
26. Geddes, JW., Panchalingam, K., Keller, Jr., Pettegrew, JW. Elevated phosphocholine and phosphatidyl-choline following rat entorhinal cortex lesions. *Neurobiol. Aging*, (1997), 18: 305-308.

27. Kruman, I; Bruce-Keller, AJ; Bredesen, D; Waeg, G; Mattson, MP. Evidence that 4-hydroxynonenal mediates oxidate stress-induced neuronal apoptosis. *J. Neurosci.*, (1997), 17: 5089-5100.
28. Chapman, A., Ingvar, M., Siejo, BK. Free fatty acid in brain in bicuculline-induced SE. *Acta. Physiol. Scand.*, (1980), 110: 335-336.
29. Zhang, JP., Sun, GY. Free fatty acid, neutral glycerides and phosphoglycerides in transient focal cerebral ischemia. *J. Neurochem.*, (1995), 64: 1688-1695.
30. Holtsberg, FW; Steiner, MR; Furukawa, K; Keller, JN; Mattson, MP; Steiner, SM. Lysophosphatidic acid induces a sustained elevation of neuronal intracellular calcium. *J. Neurochem.*, (1997), 69: 68-75.
31. Holtsberg, FW; Steiner, MR; Keller, JN; Marck, RJ; Mattson, MP; Steiner, SM. Lysophosphatidic acid induces necrosis and apoptosis in hippocampal neurons. *J. Neurochem.*, (1998), 70: 66-76.
32. Dumuis, A; Pin, JP; Oomagari, K; Sebben, M; Bockaert, J. Arachidonic acid released from striatal neurons by joint stimulation of ionotropic and metabotropic quisqualate receptors. *Nature*, (1998), 347: 182-184.
33. Katsuki, H; Ohkuda, S. Arachidonic acid as neurotoxic and neurotrophic substance. *Prog. Neurobiol.*, (1995), 46: 607-636.
34. O'Regan, MH; Perkins, LM; Phillis, JW. Arachidonic acid and lysophosphatidylcholine modulate excitory transmitter amino acid release from the rat cerebral cortex. *Neurosci. Lett.*, (1995), 193: 85-88.
35. Zeranque, N., Arriza, JL., Amara, SG., Kavanaugh, MP. Differential modulation of human glutamate transporter subtypes by arachidonic acid. *J. Biol. Chem.*, (1995), 270: 6433-6435.
36. Blanc, EM; Kelly, JK; Marck, RJ; Waeg, G; Mattson, MP. 4-hydroxynonenal an aldehydic product of lipid peroxidation impairs signal transduction associated with muscarinic acetylcholine and metabotropic glutamate receptors: possible action on G<sub>a</sub>. *J. Neurochem.*, (1997), 69: 570-580.
37. Kivatinitz, SC; Pelsman, MA; Alonso, AC; Bagatolli, L; Quiroga, S. High-density lipoprotein aggregated by oxidation induces degeneration of neuronal cells. *J. Neurochem.*, (1997), 69: 2102-2114.