

Lisofosfolipidoen eta Alzheimer gaixotasunaren arteko erlazioa: etorkizuneko itu farmakologikoaren bila

(Relationship between lysophospholipids and Alzheimer's disease: in search of the pharmacological target of the future)

*Iván Manuel**, *Marta Moreno-Rodríguez*, *Jonatan Martínez-Gardeazabal*, *Iker Bengoetxea de Tena*, *Estíbaliz González de San Román*, *Laura Lombardero*, *Alberto Llorente-Ovejero*, *Rafael Rodríguez-Puertas*

Farmakologia Saila, Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Leioa

LABURPENA: Lipidoak funtzio energetikoaz eta egitura-funtzioez gain deskribatu diren beste funtzioei esker garrantzitsuak bilakutzen ari dira. Funtzio neurotransmisorea edota neuromoduladorea aurkeztu duten lipidoen artean, lisofosfolipidoak aurkitu ditzakegu. Lisofosfolipidoak lipido molekula txiki bioaktiboak, karbonodun kate bakarra eta buru polar bat edukitzeagatik bereizten direnak dira. Lisofosfolipidoen artean, azido lisofosfatidikoa eta esfingosina 1-fosfatoaren egitura eta sistemen funtzioak izan dira hobeto deskribatu direnak. Lisofosfolipidoak zelulaz kanpoko bitartekari aritzen dira berentzat espezifikoak diren G proteinei loturiko hartzaleak aktibatuz. Molekula horien seinaleztapenaren bidez zenbait prozesu neurokimiko modulatu dira, adibidez, neuromodulazioa eta neuroinflamazioa. Gainera, ikasketarekin eta oroimenarekin erlazioa erakutsi dute. Horren haritik, orain arte ondoen deskribatutako lisofosfolipidoen sistemak, azido lisofosfatidikoa eta esfingosina 1-fosfata, hain zuzen ere, asaldatuta daude Alzheimer gaixotasunaren eta gaixotasun honetako zenbait animalia-eredutan. Aldaketa horien zentua oraindik ez dago finkatuta, baina haien eragina beste neurotransmisio-sistemen edota bestelako funtzio biologikoen modulazioaren bidez gerta daitezke. Beraz, lipido hauek etorkizun handiko itu farmakologikoak izan daitezke Alzheimer gaixotasunaren agertzen diren sintoma neuropatologikoak eta neuropsikiatrikoak arintzeko. Hortaz, merkatuan dauden lipidoen seinaleztapena ituztat duten eta beste neuroendekapenezko gaixotasunak tratatzeko erabilgarriak diren farmakoak baliagarriak izan litezke Alzheimer gaixotasuna tratatzeko, aukera emanez horrela Alzheimer gaixotasuna tratatzeko dagoen hutsune farmakologikoa betetzeko.

HITZ GAKOAK: lisofosfolipidoak, azido lisofosfatidikoa, esfingosina 1-fosfata, Alzheimer gaixotasuna, neuropilipidoak, neuromodulazioa.

ABSTRACT: In addition to energy and structural functions, lipids are becoming important thanks to the other functions described. Some lipids have been shown to exhibit neurotransmitter or neuromodulatory function, including lysophospholipids. Lysophospholipids are small bioactive lipid molecules that are distinguished only by having a single carbon chain and a single polar head. The lysophosphatidic acid and sphingosine 1-phosphate structure and system functions are best described among those with neurotransmitter function. Lysophospholipids act as extracellular mediators that activate receptor-specific G proteins that are specific to them. The signaling of these molecules modulate certain neurochemical processes, including neuromodulation and neuroinflammation. They have also presented the relationship with learning and memory. In this respect, the best described lysophospholipid systems, lysophosphatidic acid and sphingosine 1-phosphate, are indeed disturbed in Alzheimer's disease and in some animal models of this disease. The meaning of these changes is not yet established, but their effect may be related to the modulation of other neurotransmission systems or other biological functions. These lipids are therefore supposed to be the promising pharmacological targets to alleviate the neuropathological and neuropsychiatric symptoms that appear in Alzheimer's disease. Therefore, marketed drugs that have lipid signaling as a pharmacological target and that are useful to treat other neurodegenerative diseases could be also helpful to treat the Alzheimer's disease, and with this it might be possible to fill the pharmacological gap in the treatment of Alzheimer's disease so far.

KEYWORDS: lysophospholipids, sphingosine 1-phosphate, lysophosphatidic acid, Alzheimer's disease, neuropilipids, neuromodulation.

* **Harremanetan jartzeko / Corresponding author:** Iván Manuel. Farmakologia Saila (UPV/EHU), Sarriena zuoa, z/g (48940 Leioa (Bizkaia)). – ivan.manuel@ehu.eus – https://orcid.org/0000-0003-0958-4738.

Nola aipatu / How to cite: Manuel, Iván; Moreno-Rodríguez, Marta; Martínez-Gardeazabal, Jonatan; Bengoetxea de Tena, Iker; González de San Román, Estíbaliz; Lombardero, Laura; Llorente-Ovejero, Alberto; Rodríguez-Puertas, Rafael (2020). «Lisofosfolipidoen eta Alzheimer gaixotasunaren arteko erlazioa: etorkizuneko itu farmakologikoaren bila». *Ekaia*, 38, 2020, 55-71. (https://doi.org/10.1387/ekaia.21399).

Jasoa: 21 urtarrila, 2020; Onartua: 07 uztaila, 2020.

ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © 2020 UPV/EHU



Obra hau Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentziapean dago

1. SARRERA

Alzheimer gaixotasuna mundu-mailan 40 milioi inguru pertsona erasaten duen neuroendekapenezko gaixotasun progresiboa da. Gaur egun ez da ezagutzen gaixotasun hau sendatzeko tratamendurik, eta entsegu klinikoe-tan saiatu diren tratamenduek guztizko porrota erakutsi dute. Aitzitik, zenbait sintoma arintzeko farmakoak erabiltzen dira, denbora laburrez behintzat. Alzheimer gaixotasuna, klinikaren aldetik, pazientearen autonomia mugatzen duen gaizkiagotze kognitiboagatik bereizten da. Neuropatologiari begira, nabaria da egitura anomalo batzuk burmuinean agertzea: zelulaz kanpoko plaka neuritikoak eta zelulabarneko haril neurofibrilarrak dira garrantzitsuenak; era berean, sinapsi eta neuronen galera eta granulu lipidikoen metaketak ere deskribatu izan dira [1-3]. Alde batetik, plaka neuritikoak β -amiloide izeneko proteinaz eratutako nukleo dentso batez daude osatuta. β -amiloide proteina hori β -sekretasa edo BACE izena duen entzima batek APP amiloidearen aitzindaria prozesatzen duenean sintetizatzen da [4, 5]. Bestetik, haril neurofibrilarrak hiperfosforilatua dagoen tau proteinaz eratuta daude [6]. Asaldura neurokimikoei erreparaturik, Alzheimer gaixotasuna duten pazienteetan behatutakoaren arabera, asaldurarik bereizgarriena neurotransmisio-sistema kolinergikoarena da, zeinaren neuronak eta sistema horren bestelako partaideak ere galtzen diren [7]. Dena den, neurotransmisioan deskribatu diren kalteak ez dira mugatzen aipatutako sistemara; izan ere, sistema noradrenergikoa, serotonergikoa, peptidergikoa edo glutamatergikoa ere desregulatuta daude [8-11]. Sistema horietaz gain, duela gutxi beste mota bateko neurotransmisio-sistemak deskribatu dira, sistema lipidikoak. Hain zuzen, sistema horiek aurrekoen erregulatzailatzat nabarmendu dira, eta haien artean sistema endokannabinoida edota fosfolipidoen sistemak daude [12, 13]. Orain arte hauetatik informazio gutxi dagoen arren, badira Alzheimer gaixotasunean asaldatuta daudelako ebidentziak [14]. Azken urteotan, lipidoen ikerkuntza gorantz joan den heinean, Alzheimer gaixotasuna pairatzen duten pazienteetan gaixotasunaren biomarkatzailatzat har daitezkeen zenbait lipido deskribatu dira. Identifikatutako lipido horiek, sintoma klinikoak agertu baino 2 edo 3 urte lehenago, narriadura kognitibo arinerako edota Alzheimer gaixotasunerako fenokonbertsioa iragar dezakete [15]. Era berean, Alzheimer gaixotasuna duten pazienteen garun-laginetan, fosfolipido batzuen asaldurak deskribatu dira [16]. Bestelako ikerketa batzuetan ere, area zehatzetan ere deskribatu dituzte lipidoen asaldurak: esaterako, kortex frontaleko *lipid-raft*-etan lipidoen konposizioa erabat aldatuta dago [17]. Berriagoak diren ikerketetan, eta teknika berritzaileak erabiliz, Alzheimer gaixotasuneko aldi desberdinetan zer-nolako aldaketa lipidikoak gertatzen diren ikertu da: emaitzetako bat izan zen sulfatidoen aldaketak [18]. Gaur egun, zenbait ebidentziak erakusten dute molekula lipidikoek ezinbesteko papera betetzen dutela bai mintz zelularraren konposizioan eta bai zelulen arteko sei-

naleztapenean neuroendekapenezko gaixotasunetan: esaterako, Alzheimer gaixotasunean [19]. Molekula lipidikoak amiloidegenesiarekin erlazionatuta egon daitezke, BACE eta gamma sekretasaren ekintzak erregula ditzaketelako, zeren horiek guztiak bigeruzat lipidikoaren osagaiak baitira [20]. Zeluletako mintzaren konposizioak eta egituraketak proteina eta metabolitoen trafikoaren ezaugarriak zehazten ditu, eta horrek ondorio garrantzitsuak dakartzkio zelularen seinaleztapenari eta fisiologiari [21].

Historikoki, lipidoek organismoan zuten garrantzia bere egitura-funtzio eta energiaren gordailua izatera mugatzen zen. Lipidoak dira mintz plasmaticoaren osagai nagusia. Molekula horiek zenbait funtzio betetzen dituzte, eta horregatik, zeresan handiko molekulatzen nabarmentzen ari dira; hala nola, egitura-funtzioa, metabolismoko funtzioak edota seinaleztapeneko zereginak ere betetzen dituzte [22]. Lipidoak bereziki ugariak dira burmuinean. Hortaz, fosfolipidoek, esfingolipidoek eta kolesterolak burmuinaren masa lehorraren zatirik handiena osatzen dute [23, 24]: zehazki, lipidoak mintzetako %50-60 dira [25]. Neurolipidoek, edo beste era batera esanda, garunean aurkitu daitezkeen lipidoek, sostengua eskaintzen diete mintzean dauden proteinei; gainera, bai zelulak eta bai organuluak isolatzen dituzte, baina horretaz gain energia-iturri lanetan dihardute. Eginkizun horiek ezagunenak izanik, mintzetako lipidoek gordailu bezala funtziona dezakete bitartekari lipidikoentzat, zeintzuek zenbait entzimaren eraginez, adibidez fosfolipasen edo esfingomielinasen eraginez, ekoiztuak izan daitezkeen [26]. Bestelako funtzio horien harira, G proteinetara lotzen diren hartzaileekiko afinitatea zuten lipido batzuen aurkikuntzak bide berriak ireki ditu lipidoen funtzionalitateen aukera berriak zabaltzeko eta neuroendekapenezko gaixotasunak tratatzeko itu farmakologikotzat ikertzeko. Lipido espezifiko horiek bere espezializazio- eta aniztasun-mailarik altuena lortzen dute Nerbio Sistema Zentralean (NSZ). Oro har, seinaleztapen molekula bezala diharduten lipido horietako batzuk mintz plasmaticoaren osagai diren aitzindari fosfolipidikoetatik sortzen dira, eta eskariaren arabera sintetizatzen dira. Gaur egun, hiru dira lipido-sistematik esanguratsuenak: sistema endokannabinoida, 2-arakidonoilglizerol eta anandamida molekulekin, esfingosina 1-fosfatoaren sistema (S1P) eta azido lisofosfatidikoaren sistema (LPA). Aipatutako azken bi sistemen molekula endogenoak lisofosfolipidoak dira. NSZean dituzten funtzioak askotarikoak eta konplexuak dira, eta desberdinak dira banaketa anatomikoaren arabera. Esaterako, LPAk, sustantzia zurian gehienbat aurkitu dezakegunak, enbrioian gertatzen den neurogenesian eta desberdintzapenean parte hartzen du [27, 28], horrez gain, ezinbestekoa da mielinizaziorako [29-31]. Beste alde batetik, S1P-ren garrantzia ere nabaria da, zelularen migrazioan, hazkuntzan eta apoptosiaren erregulazioan parte hartzen duelako [32]; gainera, zelulabarneko Ca^{2+} -ren seinalean esku hartzen du [33]. Zentzu horretan, teknika berriek ekarri dute azken urte hauetan neuroendekapenezko gaixotasunetan arlo honetako ikerketak ugartzea.

2. NEUROTRANSMISOREAK DIREN LISOFOSFOLIPIDOAK

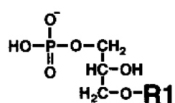
Tradizionalki, lisofosfolipidoak zelulabarneko zenbait prozesutan bigarren mezulari bezala jardun zitezkeen fosfolipidoen metabolismoaren bitartekaritzat baino ez dira kontsideratu. Azken hamarkadetan, ordea, lisofosfolipidoek ustez betetzen zuten paperaz gain beste mota bateko zereginak ere deskribatu izan dira. Horrela, lisofosfolipidoen inplikazio zuzena deskribatu da prozesu fisiologiko zein patologikoetan: esaterako, hanturan, tumorigenesian edo nerbio-sistemaren erregulazioan [34-36].

Lisofosfolipidoen jatorria eta funtzionalitatea ulertzeko, horiek nondik datozen jakin behar da, sintesitik, fosfolipidoekin ezinbesteko erlazioa daukana. Kimikoki, molekula anfipatikoak dira, hau da, atal hidrofobiko batez eta beste atal hidrofiliako batez osatuta daude. Fosfolipidoak bereizten dira glizerol (fosfoglizeridoak) edo esfingosina (esfingolipidoak) nukleoaren sn-3 karbonoan talde polar fosfodiesterra lotuta izateagatik, eta buru polar horrek, hain zuzen ere, zehazten du fosfolipido mota. Gainera, fosfolipidoaren atal apolarra osatzeko, gantz-azidoetatik eratorritako bi azil talde lotuta daude sn-1 eta sn-2 karbonoetan. Egiturari erreparatuz, fosfolipido mota ugari aurkitu daitezke naturan. Aniztasun horren zergatia buru polar desberdinei eta gantz-azido mota edo izaera isomerikoari leporatu dakieke, hau da, zenbat asegabetasun daukaten eta non eta nola (cis edo trans moduan) kokatzen diren [36]. Hortaz, lisofosfolipidoak, glizerofosfolipido zein esfingolipidoak, fosfolipidoak dira, zeinei azil kate bat falta zaien, eta hauetan, beraz, glizerol edo esfingosinaren hidroxilo talde bat baino ez dagoen azilatua. Lisofosfolipido horietan falta den katearen arabera, 1-lisofosfolipido gisa sailkatu ditzakegu, sn-2 posizioan mantentzen badu azil katea, edo 2-lisofosfolipidoa, azil katea sn-1-ean mantentzen badu (1. irudia).

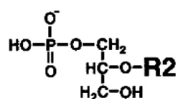
Fosfolipidoak ez bezala, lisofosfolipidoak urriagoak dira zelulen mintzetan [37]. Bitartekari lipido hauek, fosfoglizerido edo esfingolipidoetatik eratorriak direnak, bide biosintetiko espezifiko zintetizatzen dira, zelulatik kanpoko estimulu batek eraginda. Molekula horiek, zeintzuek askotan neurrolipido izena hartzen duten, neurobabesarekin eta neuromodulazioarekin erlazionatuta dauden garuneko prozesu desberdinen erregulatzailer garrantzitsu moduan bitartekari gisa dihardute neurotransmisioan. Adibidez, erlazionatuta daude estres-prozesuarekin, apoptosiarekin edota garuneko zelulen proliferazioarekin [38]. Ekintza-moduari erreparatuz, neurrolipidoak edo neurotransmisio ekintza duten lipidoak, oraindik guztiz ezagunak ez diren mekanismoen bitartez zelularen kanpoko konpartimentura garraiatuak izaten dira, eta hor, eskuarki, G proteinei lotutako hartzaileekin elkarri ekiten diote. Eragin-truke horren eraginez, zelulabarneko seinalez tapena aktiba dezakete, eta erantzunak eragin itu-zelulengan [22]. Bestalde, neurrolipidoek modu fin batean modula ditzakete zelularen komunikazio-sistemak. Modulazio hori burutzeko, gehienbat, G proteinei loturiko hartzaileen

(GPCR-en) bitartez eta sistema horien partaideen biosintesirako edota degradaziorako makineriaren bitartez, oso konplexua den seinaleztapen-sarea eratzen da. Zenbait seinaleztapen-sistematatik etor daiteke makineria horren aktibazioa: adibidez, sistema glutamatergiko, GABAergiko, dopaminergiko edo kolinergikotik, eta seinale horren eraginez neurolipidoen sintesia eta askapena bultzatu daiteke.

LPA espezieak

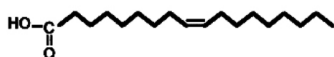


1-Azil 2-lisoPA



2-Azil 1-lisoPA

R1 , R2 =



Azido oleikoa (18:1)
(azido cis- Δ^9 -oktadezenoikoa)



Azido estearikoa (18:0)
(azido n-oktadenoikoa)



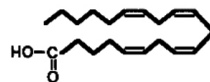
Azido elaidikoa (18:1)
(azido trans- Δ^9 -oktadezenoikoa)



Azido miristikoa (14:0)
(azido n-tetradekanoikoa)



Azido palmitikoa (16:0)
(azido n-hexadenoikoa)



Azido arakidonikoa (20:4)
(azido cis- $\Lambda^5, \Lambda^8, \Lambda^{11}, \Lambda^{14}$ -eikosatetraenoikoa)

1. irudia. Azido lisofosfatidikoan sn-1 edo sn-2 posizioan garunean ohikoenak diren gantz azidoen egitura kimikoak (argitaletxeak emandako baimenarekin, Bando *et al.* 2000-tik moldatuta).

Biologikoki aktiboak diren lisofosfolipido horien familiaren erakusgarri eta nabariak diren kideak azido lisofosfatidikoa eta esfingosina 1-fosfatoa dira. Fosfolipidoak eta batez ere lisofosfolipidoak zelularentzat ezinbesteko molekulak dira, bai haren egiturazko zereginagatik, bai bestelako funtzio biologikoengatik, adibidez, seinaleztapenagatik. Lisofosfolipidoak mintz biologikoen osagai kritikoak dira, eta oso estuki erlazionatuta daude mintzetako proteinekin, hartzaileekin eta erreten ionikoekin, eta, azken fi-

nean, neurotransmisioarekin. Garunaren konposizioa nagusiki lipidikoa da, eta zehazki aberatsa da fosfolipido espezie ezberdinetan; horregatik, organo horren lipidoen konposaketa ikertzea ezinbestekoa bilakatu da, lipidoek hainbat gaixotasunen etiopatogenian edo garapenean izan dezaketen garrantziagatik. [39].

Azido lisofosfatidikoa

Azido lisofosfatidikoa mintzaren fosfolipidoen biosintesiaren metabolitoa da. Azido lisofosfatidikoaz hitz egitean, normalean, forma generikoaz hitz egiten da (1-edo 2-azil-*sn*-glizero-3-fosfatoa). Lisofosfolipido hau fosfato, glizerol eta gantz-azido batez osatuta dago, baina badira beste egitura kimiko bat duten LPA formak ere, kate azilikoaren luzeraren, saturazioaren eta kokapenaren arabera [40] (1. irudia). Hasiera batean LPA ezaguna zen, bai zelula prokariotoetan bai eukariotoetan beste fosfolipidoen aitzindaria izateagatik. 1990eko hamarkadatik aurrera, LPA zenbait propietate biologiko zituen seinaleztapen molekulatzat nabarmendu zen [41]. Gaur egun, jakin badakigu LPAREN ekintzak ugariak eta desberdinak direla. Esaterako, plaketak ekoiztutako LPA ezinbestekoa da bitartekari gisa ehunen birsorkuntzan [42]. LPAk ere ahalbidetzen ditu hainbat erantzun zelular zelula mota ezberdinetan: horren adibideak dira migrazioa [43], neuriten uz-kurtzea [44], adenil ziklasaren kitzikatze edo inhibizioa [40] edo apoptosia-
ren prebentzioa [45].

LPAREN biosintesia ez da zehaztasun osoz ezagutzen. LPA espezieak zenbait bide entzimatikori jarraituz sintetiza daitezke. Horietatik garrantzitsuena autotaxinaren bide entzimatikoa dela onartzen da [46] (2. irudia). Bestelako bideak ere deskribatu dira: hala nola, garrantzitsuenen artean bigarrena, fosfolipasen eraginez LPAREN ekoizpena mintzetako fosfolipidoak abiapuntu izanik [47], eta aziltransferasen menpean dagoen bidea [48], azken hau oso minoritarioa.

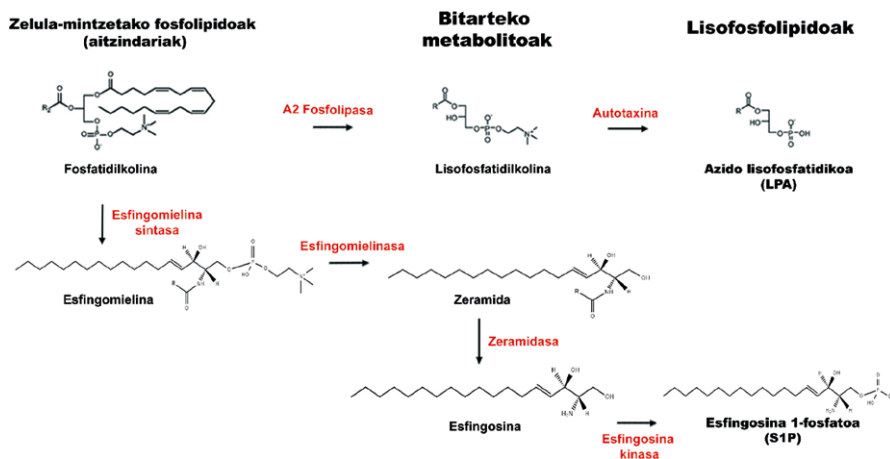
LPAk sei hartzaile ezberdinen bitartez eragiten du neurotransmisore bezala: LPA₁-LPA₆. Gaur egun ezagutzen da hartzaile horiek G proteinei loturiko hartzaileak direla. Zelula barneko seinaleztapenari buruz, LPARako hartzaileak lau G α azpiunitate ezberdini akoplatu edo lot dakizkieke (G α _i, G α _q, G α ₁₂ eta G α _s), eta horren ondorioz, seinaleztapen bide desberdinak abiaraz ditzake.

Esfingosina 1-fosfatoa

Esfingosina 1-fosfato (S1P) beste esfingolipidoetatik eratorritako metabolito bioaktiboa da. Esfingolipidoen familia horretan, S1P-rekin batera, beste lipido batzuk ere aurkitu ditzakegu, hala nola zeramida edo dihidroze-
ramida. Hasiera batean esfingosinaren metabolismoko azken produktu ezak-

tiboa zela pentsatu zen arren, azkeneko hamarkadetan esfingolipidoak, eta konkretuki esfingosina 1-fosfatoa, seinaleztapen-ahalmena duten molekula bioaktiboak direla deskribatu izan da. Orain badakigu zenbait zelula-prozesu erregulatzeko gai direla: horien artean daude desberdintzapen zelularra, hazkuntza, apoptosis edota autofagia [38, 49]. Zenbait ikerketaren arabera, bai S1P, bai honen metabolismorako entzimak eta bai hartzaileak garunean oparo aurkitzen dira, eta horrek esan nahi du zeresanik eduki ahal dutela burmuinean gertatzen diren prozesu fisiologikoetan eta patofisiologikoetan [50].

Esfingosina 1-fosfatoaren metabolismoari dagokionez, esan bezala, esfingolipidoen metabolismoaren ondorio da. Zehazki S1P-a esfingosina kinasa (SphK) entzimak katalizatzen duen esfingosinaren ATParen menpeko fosforilazioaren ondorioz eratzen da [51]. Entzima hori da, hain zuzen ere, S1Pren ekoizpena mantentzeko dagoen erregulatzailerik garrantzitsua. Eraketa-prozesua oso garrantzitsua bada ere, S1Pren degradazioa ere faktore nabaria da zelularen S1P mailak erregulatzeko. Kasu honetan S1P-a degradatzen duen entzima S1P liasa (S1PL) da, nahiz eta beste bide bat izan horretarako, S1P fosfatasek eragindako desfosforizazioa, hain zuzen ere. (2. irudia)



2. irudia. Azido lisofosfatidiko eta esfingosina 1-fosfatoaren bide biosintetiko nagusiak. Bi lisofosfolipidoen mintzetako aitzindariaren entzimak eta sintesirako entzimak zehazten dira.

S1Pren aurkikuntzarekin batera, uste izan zen haren ekintzak zelula barneko bigarren mezulari edo artekari gisa egiten zituela. Kontzeptu hori bertan behera erori zen S1Prako G proteinari lotzen zaizkion hartzaileak zehazki deskribatu zenean [52], G α i, G α q, G α 12 eta G α s, azpimotak, zehazki. Gaur egun arte 5 azpimota deskribatu dira (S1P1-S1P5); garunean garrantzitsua, S1P1 da [53].

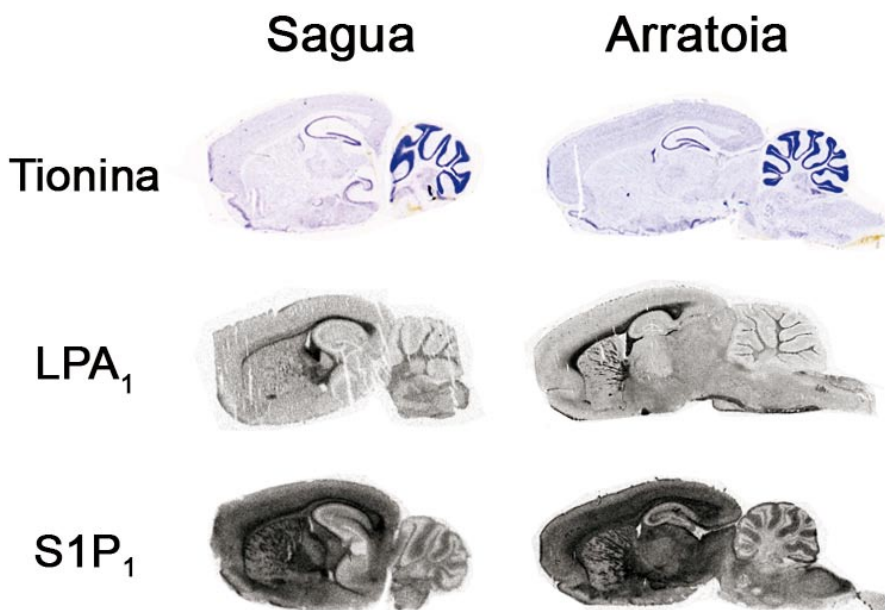
3. LISOFOSFOLIPIDOAK ALZHEIMER GAIXOTASUNEAN

3.1. Azido lisofosfatidikoa eta Alzheimer gaixotasuna

Gaur egun ezer gutxi ezagutzen da LPAREN zeregina eta haren seinalez-tapenari buruz, nahiz eta *in vivo* eta *in vitro* ikerketek asaldura neurologikoetan gertatzen diren disfuntzio biokimikoen modulatzailer bezala ekiten duela deskribatu duten. Hala eta guztiz ere, ezaguna da bere parte-hartzea ezinbestekoa dela zenbait mekanismo biologikotan, adibidez, zelula-ugartzean edota prozesu neuronalean. Aski ondo ezagutzen dena LPAREN sintesirako bideak dira, PLA1 eta PLA2, alde batetik, eta autotaxina, bestetik: LPAREN sintesian entzimarik garrantzitsuenak dira (2. irudia). LPAK edota haren biosintesian parte hartzen duten aktoreen garrantzia Alzheimer gaixotasunean erabat finkatu barik dago, baina zenbait ikerketa erlazio hori argitzen saiatzen ari dira. Horrela, autotaxina, LPAREN sintesian oso inplikatur dagoen entzima eta, gainera, ahalmen antioxidatzailea duena, handituta dago Alzheimer gaixotasuna pairatzen duten pazienteen kortex frontalean [54]. LPAREN mailak ere handituta daude narriadura kognitibo arinean, Alzheimer gaixotasuna berez garatu baino lehen [55]. Are gehiago, erlazio handia dauka LPAK neurogenesiaren erregulazioarekin. Neurogenesia gutxituta dago hainbat Alzheimer gaixotasuneko eredutan, adibidez Swedish mutazioa daukaten saguetan, zeintzuek giza amiloidea espresatzen dute [56]. Horren ildotik, LPA₁ hartzailea ez daukan sagu ereduan, hau da LPA₁-entzako *knock out* sagua, neurogenesiaren gabezia deskribatu izan da [57]. Gainera, LPAREN administrazio exogenoak arratoi-eredu bati epe luzerako oroimenaren hobekuntza eragiten diola deskribatu da, eta hobekuntza horrek neurogenesiaren areagotzearekin korrelazionatzen du [58]. Neurogenesia alde batera utzita, Alzheimer gaixotasuneko eredu esperimentaletan, LPAREN eraginaren hainbat ebidentzia deskribatu dira. Presenilina 1 (PSEN1) eta APPSwedish espresatzen duten Neuro2a zeluletan, hau da, hazkuntza azkarreko saguetako neuroblastoma lerro zelularrean, LPAK β -amiloide ekoizpena areagotzen du, antza denez, β -sekretasaren (BACE) adierazpena bultzatuz [59]. Aldiz, beste egile batzuen ikerketen arabera, Alzheimer gaixotasunaren eredu den sagu transgeniko bikoitze batean, PSEN1 eta A β PPSwedish mutazioak zeramatzen batean, LPAREN hartzailearen aktibazioa eragiten duen agonista baten eraginez, gintonina, β -amiloide deskonposizioa gutxitzen zen eta horrekin batera, memoriaren asaldurak hobetzen ziren [60]. Animalien portaerari erreparatur, honi buruzko esperimentazioak adierazi duenez, LPA₁ hartzailearen deplezioak antsietatea, oroimenaren gaizkiagotzea eta asaldura motoreak eragiten dituzte animalia transgenikoetan; hain zuzen ere, Alzheimer gaixotasuneko pazienteengan ohikoak diren sintomak [61].

3.2. Esfingosina 1-fosfatoa Alzheimer gaixotasunean

S1P molekularen banaketa Nerbio Sistema Zentralean zabala da, neurona, astrozito, oligodendrozito eta mikroglia aurkitu baitezakegu, eta antza denez hainbat funtziotan hartzen du parte [62] (3. irudia). Bereziki, esfingolipido hau garrantzitsua da hartzaileak eta erreten ionikoak erregulatzeko dituzten mintz-mikrodomeinuak eratzeko [63]. Era berean, Alzheimer gaixotasunean agertzen diren zelularen metabolismoaren asalduretan, estresean eta apoptosiaren erregulazioan garrantzizkoa da esfingosina 1-fosfatoa [64]. Are gehiago, gaixotasunaren hasierako aldietan gertatzen diren aldaketa metabolikoak S1P-ren eta zeramidaren (hau da, konposatu anti-apoptotikoaren eta apoptosiaren aldekoaren) arteko oreka-galeragatik gerta litezke [65].



3. irudia. LPA₁ eta S1P₁ hartzaileen lotura funtzionalaren banaketa autorradio-grafikoa saguaren eta arratoiaren garuneko ebaketa sagitalean. Irudian, LPA₁ eta S1P₁ lisofosfolipidoen hartzaileen aktibazioa agertzen da, GTPγS^[35S] teknika erabilita eta Gi/o proteinen bidezko seinaleztapen sistemaz baliatuz. LPA₁ eta S1P₁-ren irudietan, zenbat eta kolore ilunagoa orduan eta hartzaileen aktibazio handiagoa; beraz, ikus daiteke hartzaileen aktibazioaren kokapena zabalagoa dela S1P₁-ren kasuan LPA₁-en kasuan baino. Hortaz, LPA₁ hartzaileen aktibazioa substantzia zurian ikus daiteke batez ere; S1P₁ hartzailearen aktibazioa, berriz, nagusiki substantzia grisean aurkitzen da. Era berean, tioninarekin egindako tindaketa agertzen da garunean neurketak egin beharreko garun-areak identifikatzeko. Sagua eta arratoiaren ebaketen irudiak ez daude eskala berdinean.

Adibideak baino ez diren aipatutako ebidentziek S1P-ren sistema eta Alzheimer gaixotasuna erlazionatzen dituzte. Gaur egun, Alzheimer gaixotasuna duten pazienteengan S1Peko mailak hasierako aldietatik gutxituta daudela erakusten duten frogak daude. Horrela, S1P beraren mailak eta honen sintesi-entzimaren, esfingosina kinasa, alegia, gutxitzea deskribatu da, ez bakarrik hasierako faseetan, baizik eta gaixotasuna diagnostikatu baino lehen ere bai; gertaera hau nabariagoa da adineko emakumeengan [66, 67]. Beste ikerketa batzuen arabera, badira S1Pren degradazio-entzima den S1P liasaren mailen asaldurak ere, baina kasu horretan mailak handituta detektatu dira [68]. Esfingosina 1-fosfatorako hartzaileei dagokienez, G proteinei lotzen zaizkien hartzaile hauen aktibazioak ezinbesteko garrantzia dauka zelularen metabolismo oxidatibo edo nitrosaktiboan eta biziraupen eta zelularen heriotzaren erregulazioan [65]. Ildo horretatik, S1P hartzailearen 1 azpimota zelula immuneen migrazioaren eta hemostasiaren modulatzaile garrantzitsutzat definitua izan da [69]. Hartzaileen garrantzia oso handia izanik, oraindik ez da deskribatu ez adierazpena ez eta haien aktibitatea ere Alzheimer gaixotasunean. Hala eta guztiz ere, gaixotasunaren animalia-ereduetan egindako ikerketetan, agerian geratu da Alzheimer gaixotasunean asaldatuta dauden memoria-prozesuetan hartzaile horien aktibazioaren garrantzia. Esaterako, β -amiloidea gainespresatzen duten gaixotasunaren sagu-eredu desberdinetan, S1P hartzaileen agonisten administrazioak oroimen-asaldurak arintzen ditu, antza denez bere eragin antiinflamatorioarengatik [70-72]. Halaber, fingolimod farmakoak, esklerosi anizkoitza tratatzeko preskribatzen den farmakoak, hain zuzen ere, A β 40/42aren askapena gutxitzeko ahalmena aurkezten du bai *in vitro* eta bai *in vivo* saiakuntzetan [73]. Horri gehituta, A β PP (V171I) mutazioa zeramaten animalia transgenikoetan, transgeneak S1P hartzailea, esfingosina kinasa 2, zeramida kinasa eta Bcl-2 antiapoptotikoaren mRNA gutxitzen zituen, Alzheimer gaixotasunean gertatzen den bezala. Fingolimod-en administrazioak, berriz, mailak igotzen zituen, S1Pren aktibazioak eragin neurobabeslea daukala aditzera emanez [68]. Ebidentzia horiekin, S1P seinaleztapen-sistemaren modulazioak izan lezakeen potentzial terapeutikoa azalerraten da, bai Alzheimer gaixotasunarentzat bai beste neuroendekapenezko gaixotasunentzat.

4. ONDORIOAK

Laburbilduz, azken urteetan lipidoen garrantzia gero eta handiagoa da, haien izaera hobeto ulertzen baita. Lipidoen eginkizunari buruzko ikuspegi zabaldu den heinean, tradizionaliki egotzi zaien funtzioen kopurua ere handitu egin da. Lipidoen artean batzuk eragin neurotransmisore nabariagoa daukate; lisofosfolipidoak, hain zuzen ere. Lisofosfolipidoak zelulen mintzetako fosfolipidoetatik eratorritako espezie lipidoak dira. Zenbait

neuroendekapenezko gaixotasunetan, adibidez Alzheimer gaixotasunean, lipido horien erregulazioa edo asaldurak deskribatu izan dira, eta horiek gaixotasunaren garapenean daukaten garrantziaren erakusle izan daitezke. Orain arte Alzheimer gaixotasuna tratatzeko arrakastatsuak diren tratamenduak faltak beste itu farmakologiko batzuk bilatzeko beharra pizten du, eta lipido horiek eta haien sistemak izan daitezke balizko itu batzuk. Horregatik, oraindik ikerketa-aldi goiztiarretan egon arren, itxaropentsu izan daitezkeen arloa da hau, eta datozen urteotan lipidoak izan daitezke Alzheimer gaixotasunean eta bestelako neuroendekapenezko gaixotasunetan tratamendu erabilgarriak garatzeko ituetako bat.

5. ESKER ONAK

Artikulu hau «Neurokimika eta Neuroendekapena» ikerketa taldeari Eusko Jaurlaritzak (IT975-16) emandako finantzazioari esker idatzi da.

6. BIBLIOGRAFIA

- [1] SELKOE, D.J. 2001. «Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy». *Physiological Reviews*, **81**, 741-766.
- [2] PERRIN, R.J., FAGAN, A.M. eta HOLTZMAN, D.M. 2009. «Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease». *Nature*, **461**, 916-922.
- [3] FOLEY, P. 2010. «Lipids in Alzheimer's disease: A century-old story». *Biochimica et Biophysica Acta*, **1801**, 750-3.
- [4] TANZI, R.E. eta BERTRAM, L. 2005. «Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective». *Cell*, **120**(4), 545-55. Review.
- [5] HAASS, C. eta SELKOE, D.J. 2007. «Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide». *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **8**(2), 101-12. Review.
- [6] BALLATORE, C., LEE, V.M. eta TROJANOWSKI, J.Q. 2007. «Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders». *Nature Reviews Neuroscience*. **8**(9):663-72. Review.
- [7] WHITEHOUSE, P.J., PRICE, D.L., STRUBLE, R.G., CLARK, A.W., COYLE, J.T. eta DELON, M.R. 1982. «Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain». *Science*, **215**, 1237-39.
- [8] BONDAREFF, W., MOUNTJOY, C.Q. eta ROTH, M. 1981. «Selective loss of neurones of origin of adrenergic projection to cerebral cortex (nucleus locus coeruleus) in senile dementia». *Lancet*, **1**, 783-4.
- [9] PALMER, A.M., FRANCIS, P.T., BENTON, J.S., SIMS, N.R., MANN, D.M., NEARY, D., SNOWDEN, J.S. eta BOWEN, D.M. 1987. «Presynaptic

- serotonergic dysfunction in patients with Alzheimer's disease». *Journal of Neurochemistry*, **48**, 8-15.
- [10] RODRIGUEZ-PUERTAS, R., NILSSON, S., PASCUAL, J., PAZOS, A. eta HOKFELT, T. 1997. «125I-galanin binding sites in Alzheimer's disease: increases in hippocampal subfields and a decrease in the caudate nucleus». *Journal of Neurochemistry*, **68**, 1106-1113.
- [11] VAZIN, T., BALL, K.A., LU, H., PARK, H., ATAEIJANNATI, Y., HEAD-GORDON, T., POO, M.M. eta SCHAFFER, D.V. 2014. «Efficient derivation of cortical glutamatergic neurons from human pluripotent stem cells: A model system to study neurotoxicity in Alzheimer's disease». *Neurobiology of Disease*, **62**, 62-72.
- [12] KATONA, I. eta FREUND, T.F. 2008. «Endocannabinoid signaling as a synaptic circuit breaker in neurological disease». *Nature Medicine*, **14**, 923-930.
- [13] CHOI, J.W. eta CHUN, J. 2013. «Lysophospholipids and their receptors in the central nervous system». *Biochimica et Biophysica Acta*, **1831**, 20-32.
- [14] BEDSE, G., ROMANO, A., LAVECCHIA, A.M., CASSANO, T. eta GAETANI, S. 2015. «The role of endocannabinoid signaling in the molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease». *Journal of Alzheimer's disease*, **43**(4), 1115-36.
- [15] MAPSTONE, M., CHEEMA, A.K., FIANDACA, M.S., ZHONG, X., MHYRE, T.R., MACARTHUR, L.H., HALL, W.J., FISHER, S.G., PETERSON, D.R., HALEY, J.M., NAZAR, M.D., RICH, S.A., BERLAU, D.J., PELTZ, C.B., TAN, M.T., KAWAS, C.H. eta FEDEROFF, H.J. 2014. «Plasma phospholipids identify antecedent memory impairment in older adults». *Nature Medicine*, **20**(4), 415-8.
- [16] YUKI, D., SUGIURA, Y., ZAIMA, N., AKATSU, H., TAKEI, S., YAO, I., MAESAKO, M., KINOSHITA, A., YAMAMOTO, T., KON, R., SUGIYAMA, K. eta SETOU, M. 2014. «DHA-PC and PSD-95 decrease after loss of synaptophysin and before neuronal loss in patients with Alzheimer's disease». *Science Reports*, **4**, 7130.
- [17] FABELO, N., MARTIN, V., MARIN R., MORENO, D., FERRER, I. eta DIAZ, M. 2014. «Altered lipid composition in cortical lipid rafts occurs at early stages of sporadic Alzheimer's disease and facilitates APP/BACE1 interactions». *Neurobiology of aging*, **35**, 1801-1812.
- [18] GÓNZALEZ DE SAN ROMÁN, E., MANUEL, I., GIRALT, M.T., FERRER, I. eta RODRÍGUEZ-PUERTAS, R. 2017. «Imaging mass spectrometry (IMS) of cortical lipids from preclinical to severe stages of Alzheimer's disease». *Biochimica et Biophysica Acta Biomembranes*, **1859**(9 Pt B), 1604-1614.
- [19] GRIMM, M.O., GRÖSGEN, S., RIEMENSCHNEIDER, M., TANILA, H., GRIMM, H.S. eta HARTMANN, T. 2011. «From brain to food: analysis of phosphatidylcholins, lyso-phosphatidylcholins and phosphatidylcho-

- lin-plasmalogen derivatives in Alzheimer's disease human post mortem brains and mice model via mass spectrometry». *Journal of Chromatography A*, **1218**(42), 7713-22.
- [20] RUSHWORTH, J.V. eta HOOPER, N.M. 2010. «Lipid Rafts: Linking Alzheimer's Amyloid- β Production, Aggregation, and Toxicity at Neuronal Membranes». *International Journal of Alzheimers Disease*, **2011**, 603052.
- [21] VAN MEER, G., VOELKER, D.R. eta FEIGENSON, G.W. 2008. «Membrane lipids: where they are and how they behave». *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **9**(2), 112-24. Review.
- [22] MURAKAMI, M. 2011. «Lipid mediators in life science». *Experimental Animals*, **60**(1), 7-20.
- [23] O'BRIEN, J.S. eta SAMPSON, E.L. 1965. «Lipid composition of the normal human brain: gray matter, white matter, and myelin». *Journal of Lipid Research*, **6**(4), 537-44.
- [24] MACALA, L.J., YU, R.K. eta ANDO, S. 1983. «Analysis of brain lipids by high performance thin-layer chromatography and densitometry». *Journal of Lipid Research*, **24**(9), 1243-50.
- [25] CERMENATI, G., MITRO, N., AUDANO, M., MELCANGI, R.C., CRESTANI, M., DE FABIANI, E. eta CARUSO, D. 2015. «Lipids in the Nervous System: From Biochemistry and Molecular Biology to Patho-Physiology». *Biochimica et Biophysica Acta*, **1851**, 51-60.
- [26] DENNIS, E.A., RHEE, S.G., BILLAH, M. M. eta HANNUN, Y. A. 1991. «Role of phospholipase in generating lipid second messengers in signal transduction». *FASEB Journal*, **5**(7), 2068-77. Review.
- [27] HECHT, J.H., WEINER, J.A., POST, S.R. eta CHUN, J. 1996. «Ventricular zone gene-1 (vzg-1) encodes a lysophosphatidic acid receptor expressed in neurogenic regions of the developing cerebral cortex». *Journal of Cell Biology*, **135**(4), 1071-83.
- [28] YUNG, Y.C., MUTOH, T., LIN, M.E., NOGUCHI, K., RIVERA, R.R., CHOI, J.W., KINGSBURY, M.A. eta CHUN, J. 2011. «Lysophosphatidic acid signaling may initiate fetal hydrocephalus». *Science Translational Medicine*, **3**(99), 99ra87.
- [29] WEINER, J.A., HECHT, J.H. eta CHUN, J. 1998. «Lysophosphatidic acid receptor gene vzg-1/lpA1/edg-2 is expressed by mature oligodendrocytes during myelination in the postnatal murine brain». *Journal of Comparative Neurology*, **398** (4), 587-598.
- [30] FUKUSHIMA, N., SHANO, S., MORIYAMA, R. eta CHUN, J., 2007. «Lysophosphatidic acid stimulates neuronal differentiation of cortical neuroblasts through the LPA1-G(i/o) pathway». *Neurochemistry International*, **50** (2), 302-307.
- [31] ANLIKER, B., CHOI, J.W., LIN, M.E., GARDELL, S.E., RIVERA, R.R., KENNEDY, G. eta CHUN J. 2013. «Lysophosphatidic acid (LPA) and its receptor, LPA1, influence embryonic Schwann cell migration, myelination, and cell-to-axon segregation». *Glia*, **61**(12), 2009-22.

- [32] ALFONSO, J., PENKERT, H., DUMAN, C., ZUCCOTTI, A. eta MONYER, H. 2015. «Downregulation of sphingosine 1-phosphate receptor 1 promotes the switch from tangential to radial migration in the OB». *Journal of Neuroscience*, **35**(40), 13659-72.
- [33] MEYER, Z.U., HERINGDORF, D., LILIOM, K., SCHAEFER, M., DANNEBERG, K., JAGGAR, K.H., TIGYI, G. eta JAKOBS, K.H. 2003. «Photolysis of intracellular caged sphingosine-1-phosphate causes Ca²⁺ mobilization independently of G-protein-coupled receptors». *FEBS Letters*, **554** (3), 443-449.
- [34] CHUN, J. 2005. «Lysophospholipids in the nervous system». *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, **77**, 46-51.
- [35] KIM, K.S., SENGUPTA, S., BERK, M., KWAK, Y.G., ESCOBAR, P.F., BELINSON, J., MOK, S.C. eta XU, Y. 2006. «Hypoxia enhances lysophosphatidic acid responsiveness in ovarian cancer cells and lysophosphatidic acid induces ovarian tumor metastasis in vivo». *Cancer Research*, **66**, 7983-7990.
- [36] D'ARRIGO, P. ETA SERVI, S. 2010. «Synthesis of lysophospholipids». *Molecules*, **15**(3), 1354-77. Review.
- [37] BIRGBAUER E., ETA CHUN J.N. 2006. «New developments in the biological functions of lysophospholipids». *Cellular and Molecular Life Sciences*, **63**, 2695-2701.
- [38] BARTKE, N. eta HANNUN, Y.A. 2009. «Bioactive sphingolipids: metabolism and function». *Journal of Lipid Research*, **50** Suppl:S91-6.
- [39] KOSICEK, M. eta HECIMOVIC, S. 2013. «Phospholipids and Alzheimer's disease: alterations, mechanisms and potential biomarkers». *International Journal of Molecular Sciences*. **14**(1):1310-22. Review.
- [40] BANDO, K., AOKI, J., TAIRA, A., TSUJIMOTO, M., ARAI, H. eta INOUE K. 2000. «Lysophosphatidic acid (LPA) receptors of the EDG family are differentially activated by LPA species. Structure-activity relationship of cloned LPA receptors». *FEBS Letters*, **478**(1-2), 159-65.
- [41] MOOLENAAR, W.H. 1995. «Lysophosphatidic acid, a multifunctional phospholipid messenger». *Journal of Biological Chemistry*, **270**(22), 12949-52.
- [42] MOOLENAAR, W.H. 1994. «LPA: a novel lipid mediator with diverse biological actions». *Trends in Cell Biology*, **4**(6), 213-9.
- [43] KIM, E.K., PARK, J.M., LIM, S., CHOI, J.W., KIM, H.S., SEOK, H., SEO, J.K., OH, K., LEE, D.S., KIM, K.T., RYU, S.H. eta SUH, P.G. 2011. «Activation of AMP-activated protein kinase is essential for lysophosphatidic acid-induced cell migration in ovarian cancer cells». *Journal of Biological Chemistry*, **286**(27), 24036-45.
- [44] SUN, Y., KIM, N.H., YANG, H., KIM, S.H. eta HUH, S.O. 2011. «Lysophosphatidic acid induces neurite retraction in differentiated neuroblastoma cells via GSK-3 β activation». *Molecules and Cells*, **31**(5), 483-9.
- [45] HU, X., HANEY, N., KROPP, D., KABORE, A.F., JOHNSTON, J.B. eta GIBSON, S.B. 2005. «Lysophosphatidic acid (LPA) protects primary chro-

- nic lymphocytic leukemia cells from apoptosis through LPA receptor activation of the anti-apoptotic protein AKT/PKB». *Journal of Biological Chemistry*, **280**(10), 9498-508.
- [46] VAN MEETEREN, L.A., RUURS, P., STORTELERS, C., BOUWMAN, P., VAN ROOIJEN, M.A., PRADÈRE, J.P., PETTIT, T.R., WAKELAM, M.J., SAULNIER-BLACHE, J.S., MUMMERY, C.L., MOOLENAAR, W.H. eta JONKERS, J. 2006. «Autotaxin, a secreted lysophospholipase D, is essential for blood vessel formation during development». *Molecular and Cellular Biology*, **26**(13), 5015-22.
- [47] AOKI, J., TAIRA, A., TAKANEZAWA, Y., KISHI, Y., HAMA, K., KISHIMOTO, T., MIZUNO, K., SAKU, K., TAGUCHI, R. eta ARAI, H. 2002. «Serum lysophosphatidic acid is produced through diverse phospholipase pathways». *Journal of Biological Chemistry*, **277**(50), 48737-44.
- [48] DUNLOP, M.E. eta LARKINS, R.G. 1985. «Pancreatic islets synthesize phospholipids de novo from glucose via acyl-dihydroxyacetone phosphate». *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **132**(2), 467-73.
- [49] CRUICKSHANKS, N., ROBERTS, J.L., BAREFORD, M.D., TAVALLAI, M., POKLEPOVIC, A., BOOTH, L., SPIEGEL, S. eta DENT, P. 2015. «Differential regulation of autophagy and cell viability by ceramide species». *Cancer Biology & Therapy*, **16**(5), 733-42.
- [50] SPIEGEL, S. eta MILSTIEN, S. 2003. «Sphingosine-1-phosphate: an enigmatic signalling lipid». *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **4**(5), 397-407. Review.
- [51] VAN ECHTEN-DECKERT, G., HAGEN-EUTENEUER, N., KARACA, I. eta WALTER J. 2014. «Sphingosine-1-phosphate: boon and bane for the brain». *Cellular Physiology and Biochemistry*, **34**(1), 148-57.
- [52] GOODEMOTE, K.A., MATTIE, M.E., BERGER, A. eta SPIEGEL, S. 1995. «Involvement of a pertussis toxin-sensitive G protein in the mitogenic signaling pathways of sphingosine 1-phosphate». *Journal of Biological Chemistry*, **270**(17), 10272-7.
- [53] GHASEMI, R., DARGAHI, L. eta AHMADIANI, A. 2016. «Integrated sphingosine-1 phosphate signaling in the central nervous system: From physiological equilibrium to pathological damage». *Pharmacological Research*, **104**, 156-64.
- [54] UMEMURA, K., YAMASHITA, N., YU, X., ARIMA, K., ASADA, T., MAKIFUCHI, T., MURAYAMA, S., SAITO, Y., KANAMARU, K., GOTO, Y., KOHSAKA, S., KANAZAWA, I. eta KIMURA H. 2006. «Autotaxin expression is enhanced in frontal cortex of Alzheimer-type dementia patients». *Neuroscience Letters*. **400**(1-2), 97-100.
- [55] ZHANG, J.B., CONG, Y.N., LI, Z.G., SUN, H.R., ZHANG, J.S., WANG, P.F. eta WU, Q.Z. 2017. «Plasma Phospholipids are Associated with Mild Cognitive Impairment in Type 2 Diabetic Patients». *Current Alzheimer Research*, **14**(6), 592-597.

- [56] DONG, H., GOICO, B., MARTIN, M., CSERNANSKY, C.A., BERTCHUME, A. eta CSERNANSKY, J.G. 2004. «Modulation of hippocampal cell proliferation, memory, and amyloid plaque deposition in APPsw (Tg2576) mutant mice by isolation stress». *Neuroscience*, **127**(3), 601-9.
- [57] MATAS-RICO, E., GARCÍA-DIAZ, B., LLEBREZ-ZAYAS, P., LÓPEZ-BARROSO, D., SANTÍN, L., PEDRAZA, C., SMITH-FERNÁNDEZ, A., FERNÁNDEZ-LLEBREZ, P., TELLEZ, T., REDONDO, M., CHUN, J., DE FONSECA, F.R. eta ESTIVILL-TORRÚS, G. 2008. «Deletion of lysophosphatidic acid receptor LPA1 reduces neurogenesis in the mouse dentate gyrus». *Molecular and Cellular Neuroscience*, **39**(3), 342-55.
- [58] DASH, P.K., ORSI, S.A., MOODY, M. eta MOORE, A.N. 2004. «A role for hippocampal Rho-ROCK pathway in long-term spatial memory». *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **322**(3), 893-8.
- [59] SHI, J., DONG, Y., CUI, M.Z. eta XU, X. 2013. «Lysophosphatidic acid induces increased BACE1 expression and A β formation». *Biochimica et Biophysica Acta*, **1832**(1), 29-38.
- [60] HWANG, S.H., SHIN, E.J., SHIN, T.J., LEE, B.H., CHOI, S.H., KANG, J., KIM, H.J., KWON, S.H., JANG, C.G., LEE, J.H., KIM, H.C. eta NAH, S.Y. 2012. «Gintonin, a ginseng-derived lysophosphatidic acid receptor ligand, attenuates Alzheimer's disease-related neuropathies: involvement of non-amyloidogenic processing». *Journal of Alzheimers Disease*, **31**(1), 207-23.
- [61] CASTILLA-ORTEGA, E., SÁNCHEZ-LÓPEZ, J., HOYO-BECERRA, C., MATAS-RICO, E., ZAMBRANA-INFANTES, E., CHUN, J., DE FONSECA, F.R., PEDRAZA, C., ESTIVILL-TORRÚS, G. eta SANTIN LJ. 2010. «Exploratory, anxiety and spatial memory impairments are dissociated in mice lacking the LPA1 receptor». *Neurobiology of Learning and Memory*, **94**(1), 73-82.
- [62] MARTIN, R. eta SOSPEDRA, M. 2014. «Sphingosine-1 phosphate and central nervous system». *Current Topics in Microbiology and Immunology*, **378**, 149-70.
- [63] OLSEN, A.S.B. eta FÆRGEMAN, N.J. 2017. «Sphingolipids: membrane microdomains in brain development, function and neurological diseases». *Open Biology*, **7**(5), 170069. Review.
- [64] JEŚKO, H., WENCEL, P.L., LUKIW, W.J. eta STROSZNAJDER, R.P. 2019. «Modulatory Effects of Fingolimod (FTY720) on the Expression of Sphingolipid Metabolism-Related Genes in an Animal Model of Alzheimer's Disease». *Molecular Neurobiology*, **56**(1), 174-185.
- [65] CZUBOWICZ, K., JEŚKO, H., WENCEL, P., LUKIW, W.J. eta STROSZNAJDER, R.P. 2019. «The Role of Ceramide and Sphingosine-1-Phosphate in Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Disorders». *Molecular Neurobiology*, **56**(8), 5436-5455.
- [66] COUTTAS, T.A., KAIN, N., DANIELS, B., LIM, X.Y., SHEPHERD, C., KRIL, J., PICKFORD, R., LI, H., GARNER, B. eta DON, A.S. 2014. «Loss

- of the neuroprotective factor Sphingosine 1-phosphate early in Alzheimer's disease pathogenesis». *Acta Neuropathologica Communications*, **2**, 9.
- [67] COUTTAS, T.A., KAIN, N., TRAN, C., CHATTERTON, Z., KWOK, J.B. eta DON, A.S. 2018. «Age-Dependent Changes to Sphingolipid Balance in the Human Hippocampus are Gender-Specific and May Sensitize to Neurodegeneration». *Journal of Alzheimers Disease*, **63**(2), 503-514.
- [68] CECCOM, J., LOUKH, N., LAUWERS-CANCES, V., TOURIOL, C., NICAISE, Y., GENTIL, C., URO-COSTE, E., PITSON, S., MAURAGE, C.A., DUYCKAERTS, C., CUVILLIER, O. eta DELISLE, M.B. 2014. «Reduced sphingosine kinase-1 and enhanced sphingosine 1-phosphate lyase expression demonstrate deregulated sphingosine 1-phosphate signaling in Alzheimer's disease». *Acta Neuropathologica Communications*, **2**, 12.
- [69] MATLOUBIAN M, LO CG, CINAMON G, LESNESKI MJ, XU Y, BRINKMANN V, ALLENDE ML, PROIA RL, CYSTER JG. 2004. «Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1». *Nature*, **427**(6972), 355-60.
- [70] ASLE-ROUSTA, M., KOLAHDOOZ, Z., DARGAHI, L., AHMADIANI, A., eta NASOOHI, S. 2014. «Prominence of central sphingosine-1-phosphate receptor-1 in attenuating $\text{A}\beta$ -induced injury by fingolimod». *Journal of Molecular Neuroscience*, **54**(4):698-703.
- [71] AYTAN, N., CHOI, J.K., CARRERAS, I., BRINKMANN, V., KOWALL, N.W., JENKINS, B.G. eta DEDEOGLU, A. 2016. «Fingolimod modulates multiple neuroinflammatory markers in a mouse model of Alzheimer's disease». *Science Reports*, **6**:24939.
- [72] CARRERAS, I., AYTAN, N., CHOI, J.K., TOGNONI, C.M., KOWALL, N.W., JENKINS, B.G. eta DEDEOGLU A. 2019. «Dual dose-dependent effects of fingolimod in a mouse model of Alzheimer's disease». *Science Reports*, **9**(1):10972.
- [73] TAKASUGI, N., SASAKI, T., EBINUMA, I., OSAWA, S., ISSHIKI, H., TAKEO, K., TOMITA, T. eta IWATSUBO, T. 2013. «FTY720/fingolimod, a sphingosine analogue, reduces amyloid- β production in neurons». *PLoS One*, **8**(5):e64050.