

Proteina matrizelularren inplikazioa gaixotasun neuropsikiatrikoetan, hevin proteinan zentratuta

(Involvement of the matricellular proteins on neuropsychiatric diseases with focus on hevin protein)

Amaia Nuñez-delMoral*, Amaia M. Erdozain, Luis F. Callado

Farmakologia Saila (UPV/EHU) eta Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental
(CIBERSAM)

LABURPENA:

Proteina matrizelularrak zelulaz kanpoko matrizeko (ZKM) molekulak dira, zeintzuek, beste ZKMko molekuletatik bereizten dituzten funtzio espezifikoak baitituzte. Adibidez, zelulen funtzioa modulatzeko dute eta gaitasun desitsasorak dituzte, besteak beste. Azkenengo urteetan hainbat molekulak proteina matrizelularren ezaugarriak betetzen dituztela ikusi izan da eta horien parte-hartzea gaixotasun neuropsikiatrikoetan nabarmenduz joan da. Lan honetan, alde batetik, proteina matrizelularren ezaugarriak eta talde honetako partaide nagusien funtzio garrantzitsuenak azalduko dira. Eta, bestetik, hevin proteina matrizelularren funtzioetan gehiago sakonduko da, bere inplikazioa gaixotasun neuropsikiatrikoetan aipatuz.

HITZ GAKOAK: Hevin, matrizelularra, zelulaz kanpoko matrizea, gaixotasun neuropsikiatrikoak.

ABSTRACT:

Matricellular proteins are extracellular matrix molecules (ECM), with specific functions that distinguish them from other ECM molecules. For example, they modulate cell function and have de-adhesive properties, among others. In the last years, several molecules have been found to meet the characteristics of matricellular proteins, together with increasing evidences showing their involvement in neuropsychiatric diseases. In the present work, the characteristics of matricellular proteins and the most important functions of the main members of this group are explained, with focus on the hevin protein functions and its involvement in neuropsychiatric diseases.

KEYWORDS: Hevin, matricellular, extracellular matrix, neuropsychiatric diseases.

1

*Harremanetan jartzeko/ Corresponding author: Amaia Nuñez-delMoral, Farmakologia Saila, Farmazia Fakultatea UPV/EHU  <https://orcid.org/0000-0002-1749-7055>, amaia.nunez@ehu.eus.

Nola aipatu / How to cite: Nuñez-delMoral, Amaia; Erdozain, Amaia M.; Callado, Luis F. (2023). << Proteina matrizelularren inplikazioa gaixotasun neuropsikiatrikoetan, hevin proteinan zentratuta >>, Ekaia, 45, xx-xx. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.24808>)

Jasoa: maiatzak 3, 2023; Onartua: maiatzak 30, 2023

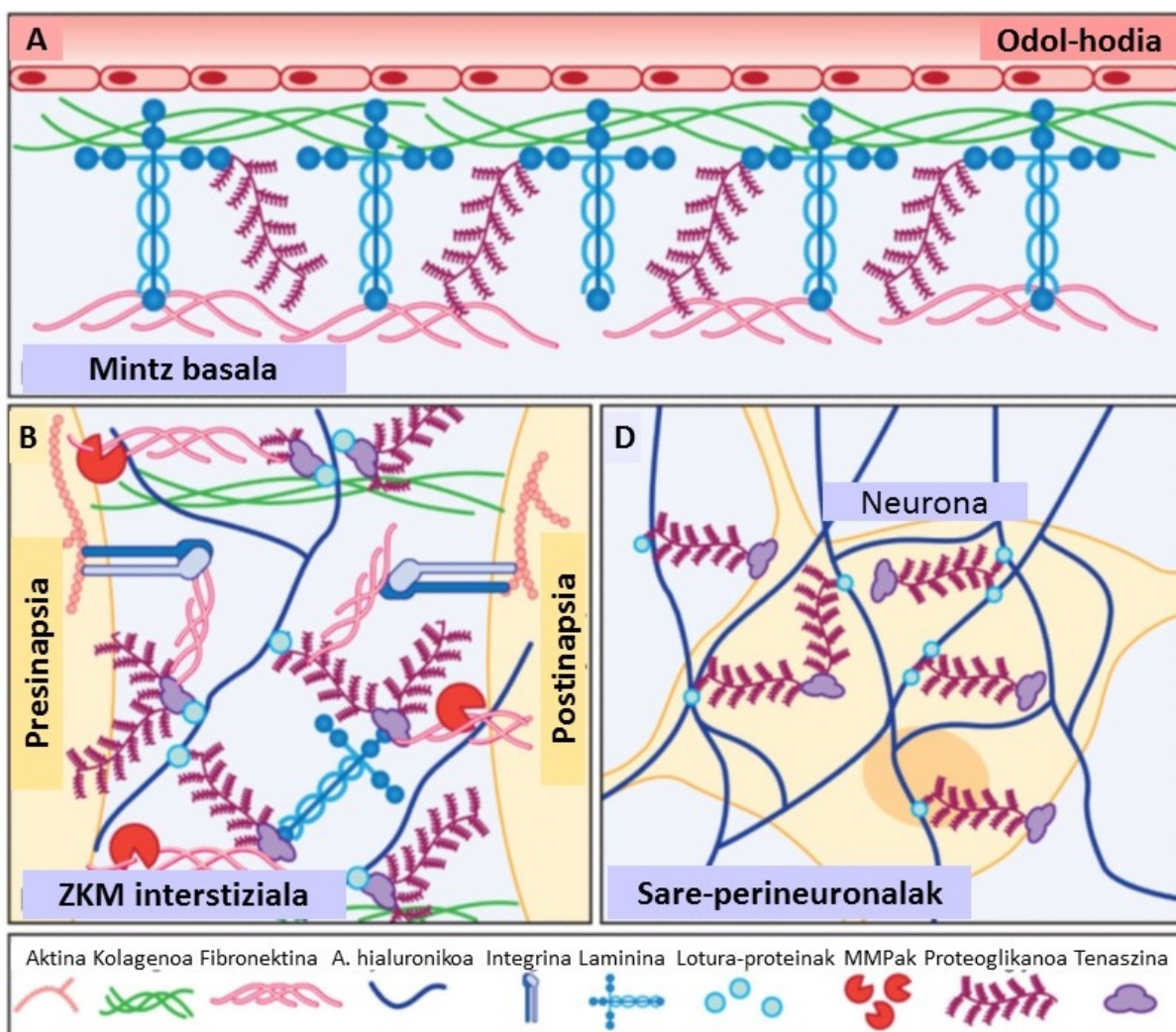
ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © 2023 UPV/EHU



Obra Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentziapean dago

1. SARRERA

Garuneko zelulaz kanpoko matrizea (ZKM) nerbio-zelulak eta endotelio-zelulak dituen osagaiari deritzo, euskarri biokimiko eta estrukturala ematen diena eta burmuinaren bolumenaren %20 inguru hartzen duena [1]. Neuronek eta glia-zelulek ekoiztuta, ZKMak osatzen duten molekulak hurrengoak dira: proteoglikanoak (adibidez, agrekana eta brebikana), azido hialuronikoa, proteina fibrosoak (adibidez, kolagenoak eta fibronektina), atxikipen zelularreko molekulak (adibidez, integrinak eta kadherinak) eta glikoproteinak (adibidez, tronbospondinak (TSPak)), tenaszinak, SPARC (jariatutako proteina azidoa zisteinan aberatsa, baita osteonektina edo BM-40) eta hevina, besteak beste (1. irudia). ZKMak beste molekula mota batzuk ere aurki daitezke, hala nola hazkuntza-faktoreak, zitokinak edo proteasak, ZKMko beste molekulekin elkarreragin dezaketenak [2]. Oso onartua dago ZKMko molekulak garunaren funtzioan zuzenean parte hartzen dutela eta zelulaz kanpoko egitura motaren edo konpartimentuen arabera antolatzen direla [3–5]. Hau da, odol-hodiaren eta mintz basalaren arteko espazioa, ZKM interstiziala edo sare-perineuronala osatzen ditu (1. irudia). Badago ZKMko glikoproteinen azpitalde bat, bere ezaugarri bereziengatik garrantzia hartzen ari dena: proteina matrizelularrak alegia.



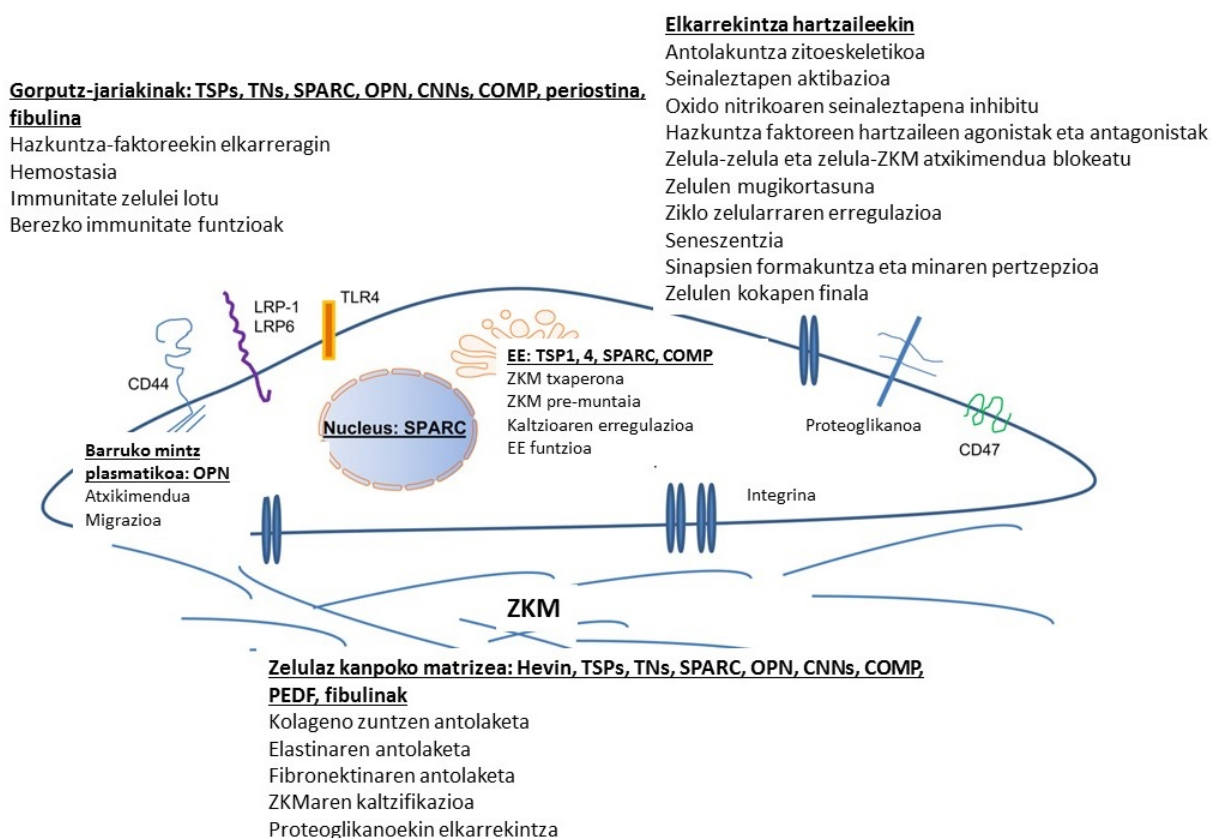
1. irudia. Garuneko zelulaz kanpoko matrizearen (ZKM) konpartimentuen eta horien konposizio molekularren irudikapen eskematikoa. (A) Mintz basala, odol-garun mugaren zati bat odol-hodien alboko aldean kokatuta dagoena, eta lamininek, fibronektinek, kolagenoek eta proteoglikanoek osatzen dutena. **(B)** ZKM interstizialak neuronak eta glia-zelulak inguratzen ditu garuneko parenkiman eta, aurrekoek gain, matrizearen metaloproteasek (MMP), azido hialuronikoak, tenaszina-R eta lotura-proteinek (agrekana eta brebikana, besteak beste) ere osatzen dute. **(D)** Sare perineuronala neuronak inguratzen dituzten dentsitate altuko eta sareta itxurako egiturak dira eta proteoglikanoek, azido hialuronikoak, tenaszina-R eta lotura proteinek osatzen dute. ZKMko molekulak elkarren artean eta zelulen gainazaleko molekularekin (adibidez, integrinekin) elkarreragiten dute. Lasek, 2016-tik moldatua [5].

2. PROTEINA MATRIZELULARRAK

“Matrizelular” kontzeptua Paul Bornstein-ek definitu zuen 1995ean lehenengo aldiz. Bornstein-ek ZKMko glikoproteinen talde berezi hori kontzeptualizatu eta definitzeko beharra ikusi zuen, berak egiaztatu zuelako glikoproteina haietako batzuek funtzio biologiko konplexuen bidez zelulen jarduerari

zuzenean eragiten ziotela baina gainerako ZKMko proteinen ezaugarriekin bat ez zetozela [6]. Proteina matrizelularrak biltzen eta bereizten dituzten ezaugarriak hainbat artikuluetan berrikusi egiten dira [7–9]; eta honela laburbil daitezke: 1) ZKMko molekulak ez-bezala, ez dute funtzio egiturarik baizik eta zelula-zelula eta zelula-ZKM interakzioak modulatu dituzte, 2) propietate desitsasorrak dituzte, 3) ZKMko hazkuntza-faktoreekin, zelulen gainazaleko hartzaileekin, zitokinekin eta proteasekin elkarrekin dute zelulen jardura modulatzeko (2. irudia), 4) beraien espresioa zelulen ingurunearen arabera aldatzen da, eta oso altua da garapenean zehar eta lesio edo gaixotasun baten ondorioz.

Hasiera batean matrizelularreko hartzen ziren proteina bakarrak TSP-1, SPARC eta C-tenaszina ziren. Hala ere, pixkanaka-pixkanaka, izendapen matrizelularreko baldintzak betetzen dituzten molekula gehiago aurkitu dira, hala nola TSP-2, SPARC familiako beste kide batzuk (hevin (SPARCL1 edo SC1), glipikanak, CCN (cyr61-CTGF-NOV), galektinak eta autotaxina) [10,11].



2. irudia. Proteina matrizelularren zenbait funtzio erakusten dituen irudikapen eskematikoa. Funtzio horiek zelula barneko edo kanpoko kokapenaren eta beste molekularekin duten elkarrekinaren arabera erakusten dira. Hau da, zelulaz kanpoko matritzeko (ZKM) molekulak, gorputz jariakinak edo molekulak, zelula hartzaileak, barruko mintz plasmatikoa edo erretikulu endoplasmatikoa (ER) dauden molekulak. CCN, cyr61-CTGF-NOV; COMP, kartilagoaren proteina oligomerikoa (edo baita TSP-5); OPN, osteopontina; SPARC, jariatuak proteina azidoa zisteinaren aberastua; TN, tenaszina; TSP, tronbospondina. Murphy-Ullrich eta Sage, 2014-tik moldatua [9].

2.1. Proteina matrizelularrak plastikotasun sinaptikoaren bitartekari gisa

Lehen esan bezala, proteina matrizelularrek zelulak modulatzeko dituzte beraien iturri molekularrekin duten elkarrekintzaren bidez. Horrela, garunean, plastikotasun sinaptikoa erregulatzen dute neuronekin eta glia-zelulekin elkarreaginez. Atal honetan proteina matrizelular indibidualen deskribapen labur bat egiten da, hevinena izan ezik, 3. atalean luze deskribatuko baita.

SPARC proteina kaltzioari eta kolagenoari lotzen zaio, garapenean zehar adierazten da gehienbat eta funtzio anti-sinaptogenikoa du [12]. $\beta 3$ -integrina konplexuen bidezko elkarreaginaren bidez, SPARCek AMPA hartzaileen egonkortzea inhibitzen du sinapsietan, eta horrela transmisio kitzikagarria kontrolatzen du sinapsi helduetan [13]. Garapen garaian, SPARCek sinapsien ezabatzea sustatzen du neurona kolinergikoetan, zirkuitu neuronalen funtzioa finkatzeko [14]. Gainera, SPARCek zelula-ZKM elkarrekintza, hazkuntza-faktoreen seinaleztatena eta zelulen migrazioa, atxikipena eta ugalketa ere erregulatzen ditu [15,16].

Zelula endotelialen ugalketa eta migrazioa inhibitzeko duten gaitasunaren ondorioz, TSPak antiangiogenikoa gisa definitu izan dira normalean. Baina horrez gain, ZKMko molekularekin eta zelulen gainazaleko hartzaileekin ere elkarreagiten dute garatzen ari den garunean sinapsiak sortzen laguntzeko [17–20]. Hala ere, *in vivo* (saguetan) eta *in vitro* (zelula kulturetan) egindako esperimentuetan, sinapsi hauek presinaptikoki aktiboak izan arren, postsinaptikoki isilak dira; mintz postsinaptikoan duten glutamatoaren AMPA hartzaileen faltagatik; eta beraz, horrek adierazten du heldue sinaptikoa erregulatzen duten beste faktore batzuk egon behar direla [18,19]. Gainera, hipokanpoko neurona gazteen kulturetan TSP-1a sinapsi kitzikagarriak sortzeko gai da, baina TSpek seinale kitzikagarriak gutxitzen dituztela ere jakinarazi da, sinapsian AMPA hartzaileen metaketaren inhibizioagatik eta glizina-hartzaile inhibitzaileen handipenagatik [20,21]. TSpek zelula barneko muskelina proteinarekin elkarreagiten dute aktina zitoeskeletoaren antolaketan eraginez [22]. Hori dela eta, morfologia sinaptikoa erregulatu dezaketela ere iradoki da [22,23].

C-tenaszina, garunaren garapena ematen den bitartean adierazten da nagusiki [24–26]. Ikerketa lan batean berrikusten den moduan, C-tenaszinarik gabeko (edo *knock-out*) saguek aktibitate neuronal hondatua erakutsi zuten proteinaren gabezia zegoen garun atalean [27]. Horrek, aldi berean, iradokitzen du C-tenaszinak plastikotasun sinaptikoan parte hartzen duela, L-motako Ca^{2+} tentsioaren menpeko erretzenekiko (L-type Ca^{2+} voltage-dependent channels (L-VDCC), ingelesez) elkarrekintzaren eta ondorengo zelula barneko Ca^{2+} postsinaptikoaren kontzentrazioaren handipenaren bidez [27]. Gainera,

C-tenaszinak neurona-glia interakzioetan parte hartzen du, axoien hazkuntzan eta beraien orientazioa eta garapenean zehar ematen den neuronen migrazioa erregulatuz ([28]-ean berrikusia).

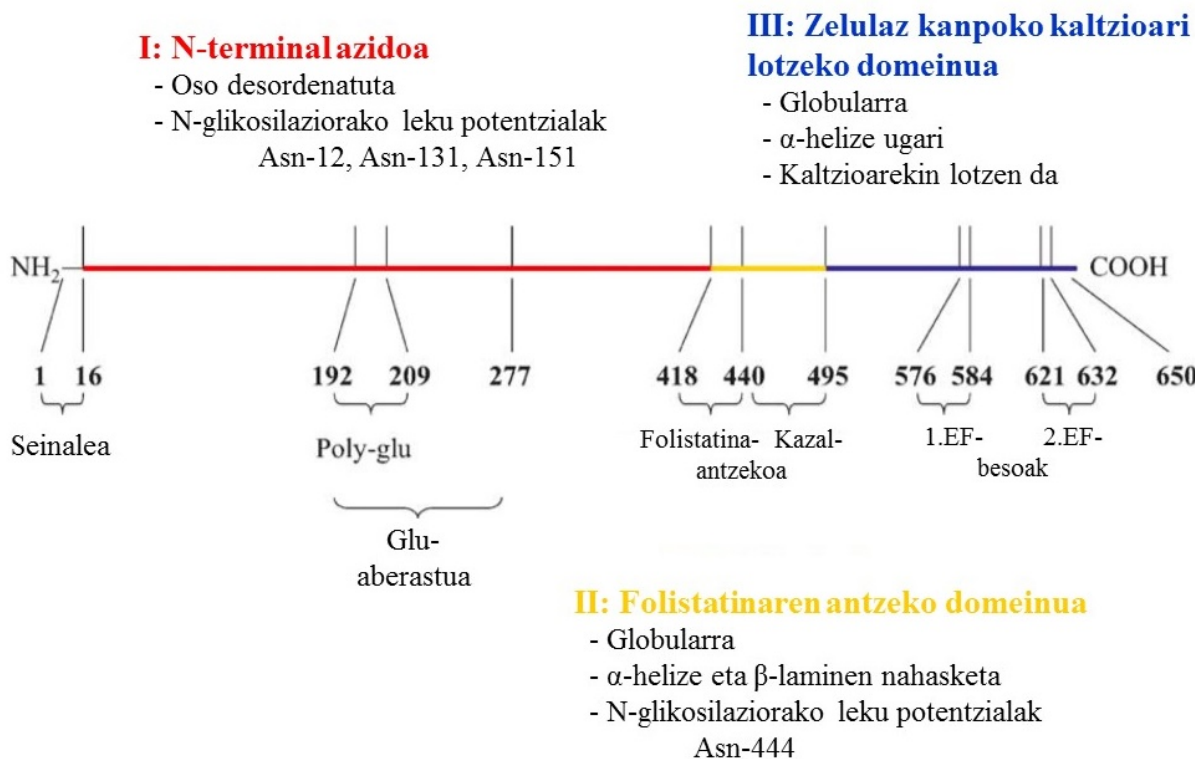
Glipikanak sinapsiak antolatzen dituzten proteinak dira, zehazki, itsaskortasun sinaptikoa, heldutasuna eta plastikotasuna eta axoien birsorkuntza erregulatzen dituztenak [29,30]. Glipikanek sinapsi kitzikagarri postsinaptiko aktiboen formakuntza sustatzen dute AMPA hartzailearen GluA1 azpiunitatearen kantitatea handituz eta, beraz, gertaera sinaptiko glutamatergikoen maiztasuna eta anplitudea baita ere areagotuz [31].

CCN familiako kide batzuk zenbait nahasmendu neurologikoetan aldatuta daudela dirudien arren (Alzheimerren gaixotasunean, albo-esklerosi amiotrofikoan edo garuneko traumatismoan), oraindik ez dago argi zein den haien funtzio zehatza [32]. Adibidez, CCN1-aren mRNA-ren adierazpena handitu egiten da hartzaile muskarinikoak estimulatzeko direnean eta hau ikasketa eta oroimen prozesuetako plastikotasun sinaptiko kolinergikoarekin lotu da [33]. Bestetik, CCN3-ak oligodendrozitoen diferentziazioa eta mielinizazioa bultzatzen dituela ematen du [34].

3. HEVIN, PROTEINA MATRIZELULARRA

3.1. Egitura molekularra

Hevin (SPARC-like 1, SC1 edo MAST9 bezala ere ezaguna) 664 aminoazidoko glikoproteina bat da, gutxi gorabehera 71 kDa-eko pisu molekularra duena. Egiturari dagokionez, hurrengo domeinuak ditu: seinale-peptidoa, N-terminal domeinu azidoa, folistatina-antzeko (FS) domeinua eta zelulaz kanpoko kaltzioari lotzeko (EC) domeinua C-terminalean [35–37] (3. irudia).



3. irudia. Hevinen egitura proteikoa erakusten duen irudi eskematikoa, non N-terminal domeinu azidoa, folistatinaren antzeko (FS) domeinua eta zelulaz kanpoko kaltzioari lotzeko (EC) domeinua erakusten diren; N-glikosilaziorako toki potentzialekin. Sullivan eta Sage, 2004-tik moldatua.

SPARC proteinaren antzeko egitura duenez, hevin proteina SPARC -like 1 moduan ere izendatzen da. Izan ere, biek oso kontserbatuta dagoen EC domeinuaren sekuentziaren %62a eta FS domeinuaren sekuentziaren %56a partekatzen dute [36,38]. Bi proteinetan FS domeinuak egituraz antzekoak diren bitartean, EC domeinuek alde handiak dituzte. Ezberdintasun horien ondorioz, FS-EC tandem-aren interfazea txikiagoa da hevinean, FS domeinua EC domeinutik urrunduta dagoelarik [38]. FS domeinua, epidermiseko hazkuntza faktorearen (EGF edo *epidermal growth factor*, ingelesez) antzeko errepikapen batek eta Kazal domeinuak osatzen dute, hevin proteinaren zisteina hondar gehienak ditu, bi Cu²⁺-loturarako tokiak ditu eta N-lotutako karbohidrato konplexu bat du [38,39]. Horrez gain, eskualde horretan N-glikosilaziorako hainbat toki (Asn-444) proposatu dira [36,37]. FS domeinua neurexina eta neuroligina atxikipen zelularreko proteinei lotzen zaie, azkenengo honi kaltzioaren menpeko erreakzioaren bidez, eta beraz, domeinu hau funtsezkoa da neurexina-neuroligina zubi trans-sinaptikoak sortzeko [38,40]. EC domeinua α -helikoidala da eta bi EF-beso ditu (1. EF-besoa: His586-Ala618 eta 2. EF-besoa: His625-Phe651 aminoazidoak gizakietan; 1. EF-besoa: His572-Ala604 eta 2. EF-besoa: His611-Phe637 aminoazidoak saguetan) eta kaltzioaren menpeko eta kontzentrazio txikiko

afinitatetarekin I eta V kolagenoei lotzen dela ikusi izan da orain dela gutxi, SPARC proteinak kolagenoei duen elkarrekintza antzeko batekin [37,38,41]. EF-besoak beharrezkoak dira hevin proteina zuzen tolesteko eta bere garraiorako erretikulu endoplasmatikotik zelulaz kanpoko matrizeraino [42]. Azkenik, duela gutxi aurkitu da hevinaren C-terminalak (FS-EC tandem domeinuak barne) elkarrekintzan diharduela kaltzio izeneko (*calcyon*, ingelesez) neuronentzako espezifiko den proteina besikular baten N-terminalarekin, burmuineko lesioen ondoren ematen den sinapsien berreskurapenean parte hartuz [43].

Hevinean N-terminala gutxien kontserbatutako eremua da eta kaltzioarekin elkarreragiten du α -helizeak dauden eskualdeak egonkortzeko [15]. Balizko N-glikosilaziorako gune batzuk proposatu dira domeinu honetan (Asn- 12, Asn-131, Asn-151), baita balizko O-glikosilaziorako ere [36,37,44]. Gainera, eremu hau hevinen funtzio sinaptogenikoan parte har dezakeela postulatu da, hevinek eragindako sinaptogenesia antagonizatzen duten bi proteinek eremu hau ez daukatelako; zehazki, SPARC proteina eta SPARC-antzeko fragmentua (SLF edo SPARC-Like fragment, ingelesez), hevinen proteolisi produktua dena [12,38].

3.2. Kokalekua

Hevin proteina matrizelularra hainbat ehunetan eta zelula-motatan adierazten da. Gizakietan, garunean, heste mehar eta lodian, biriketan, gibelean, pankrean eta hestegorrian adierazten da [45–47]. Karraskarietan aldiz, garunean, hestean, pankrean, erretinan, bihotzean, guruin adrenaletan, epididimoan eta biriketan adierazten da, eta maila baxuetan giltzurrunetan [12,45,48–53]. Hevin ehun konektiboan eta muskulu eskeletikoan ere adierazten da, non lotune neuromuskularrean aurkitzen den [54]. Hevin saguen garun atal guztietan aurkitzen da. Gaineran, proteina matrizelular gehienak garunaren garapenean adierazten diren bitartean, hevin oso adierazita dago garun helduan [12,49,50,55–58].

Espresio zelularrari dagokionez, hevin astozitoetan eta neurona mota ezberdinetan aurkitzen da, bereziki neurona parvalbumina-positibo GABAergikoetan eta baita beste azpimota neuronal batzuetan ere: zenbait neurona glutamatergiko eta zerebeloaren Bergmann glia [46,51]. Gainera, mikroskopia elektronikoak eta irudi konfokalak hevin aurkitu dute sinapsien inguruko prozesu astrozitikoetan, mintz postsinaptikoetan eta karraskari helduen garunaren zirrikitu sinaptiko kitzikagarrietan [12,13,40,49,56,58–60].

Hevin gizaki helduen LZRan, plasman eta garunean ere detektatzen da, zehazki bekoki aurreko kortexean, buztandun nukleoan, hipokanpoan, zerebeloan eta entzefalo enborrean eta gongoil

sentsorialen neuronetan [44,46,61–65]. Garrantzitsua da sagu eta giza garun helduan egindako ikerketek agerian utzi dutela hevinentzako antzeko zelula-adierazpena bietan [46,57]. Eta beraz, horrek hevin proteina aztertzeke animalia-ereduak erabil daitezkeela iradokitzen du.

Azkenik, hevin hainbat tumoretan ere adierazten da (esate baterako, meningiometan, biriketako minbizi ez-zelularrean, kartzinoma gastrikoan eta prostatako eta koloneko kartzinometan) [35,66–69].

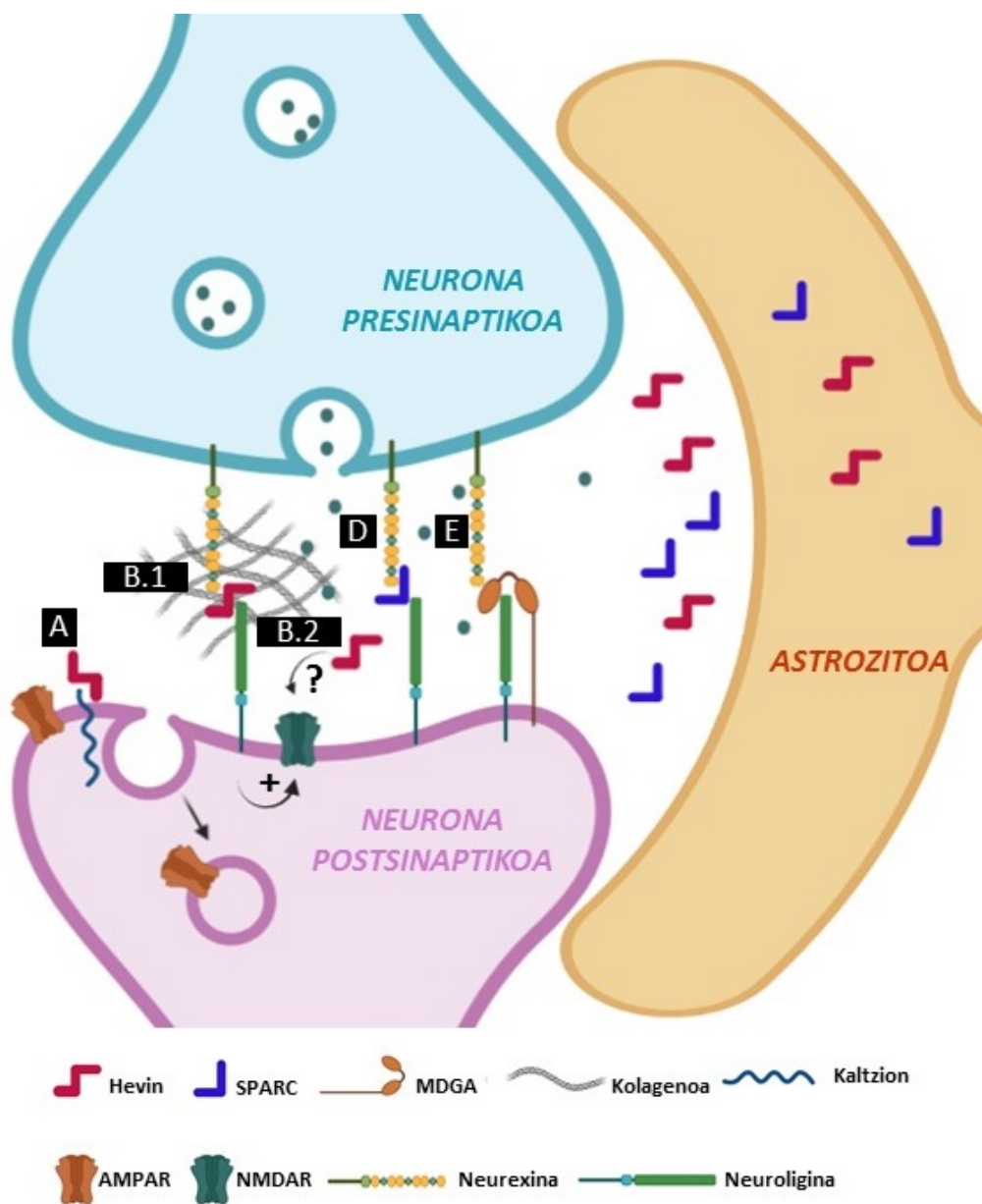
3.3. Funtzioak

Hevinek sinapsi kortikal eta talamokortikal kitzikatzailen eraketa eta mantentzea sustatzen du [12,40,43,60,70–72]. Hevinen gaitasuna sinapsi kitzikatzailak indultzeko bi mekanismo ezberdinetan oinarritzen da gutxienez.

Lehena Singh eta kolaboratzaileek deskribatu zuten 2016an. Lehen esan bezala, hevinek konexio talamokortikal kitzikagarriak sustatzen eta egonkortzen ditu zubi trans-sinaptiko bat eratuz, zeinak neurexin-1 α presinaptikoaren eta neuroligin-1B postsinaptikoaren loturaz osatuta dagoen [40]. Zubi trans-sinaptiko horrek NMDA hartzaileen erreklutamendua eta horien funtzioa areagotzen ditu, ziurrenik neuroliginekin duten elkarreaginaren bidez [40].

Bigarren mekanismoak, Gan eta Südhof-ek 2020an deskribatu berri dutena^k, iradokitzen du hevinek sinaptogenesi kitzikagarria sustatzen duela neurexina/neuroligina loturaren menpekoea ez den beste era batean [72]. Handik gutxira, 2021ean Fan eta kolaboratzaileek hevinaren C-terminalak neurexinekin zein neuroliginekin elkarreagiten duela berretsi zuten, hevinek aipatutako bi mekanismoen bidez sinaptogenesi kitzikagarria bultzatzea baieztauz, neurexinen eta neuroliginen mekanismo independentea erabat ulertzen ez den arren. Era berean, hevin hurrengo proteinekin lehiatzen dela ere frogatu zuten: 1) neuroliginei lotzeagatik MDGA izeneko proteina sinaptiko antolatzaile batekin lehiatzen da, MDGak neurexina-neuroligina zubi transsinaptikoak egonkortzen dituelarik; eta 2) hevinek SPARCekin (eragin sinaptogenikorik ez duena) lehiatzen da neurexinaren eta neuroliginaren loturagatik [38]. Hori dela eta, proposatu da hevin egoera ezberdinetan jariatzen dela: neurexinen eta neuroliginen lotura sustatzeko eta baita ere, SPARC eta MDGA proteina inhibitzaileak blokeatzeko [12,38]. Gainera, aipatu den moduan, hevin V kolagenoarekin lotzen da neurexinaren eta neuroliginaren bestelako lekuetan. Ematen du hevin eta V kolagenoaren arteko elkarrekintza neurexina-neuroligina zubi trans-sinaptikoak ZKMko toki egokira ainguratzea duela helburu, zubien lokalizazioa eta antolaketa erregulatuz [73] (4. irudia).

Garrantzitsua da hevinek selektiboki sustatzen dituela konexio eta transmisio kitzikagarri funtzionalak, baina ez duela inhibitzaileetan eragiten, batez ere NMDA hartzailearen adierazpena eta erantzunak areagotuz [72]. Gainera, hevinek sinapsiaren eraketa eta AMPA hartzaileen dentsitatea handitzen ditu kortexeko neuronetan, neuronentzako espezifiko den kaltzion proteina besikularren bidezko AMPA hartzaileen barneratzaia ostopatuz [43] (4. irudia). Lehen esan bezala, hevinen produktu proteolitikoak, SLF zatiak, luzera osoko hevinen funtzio sinaptogenikoa antagonizatzen duela dirudi, ziurrenik sinaptogenesia erregulatzeko helburuarekin [12]. Horrez gain, hevinek kontaktu kitzikagarri anizkoitzeko adarren eliminazioa kontrolatzen du garapenean zehar [60]. Prozesu hori beharrezkoa da adar dendritikoen garapen egokia eta egonkortze sinaptikoa behar bezala emateko [60].



4. irudia. Hevinek sinapsi kitzikatzaileren funtzioak erakusten dituen irudikapen eskematikoa. (A) Hevin kaltzion proteinari lotzen da AMPA hartzailaren (AMPAR) barneraketa blokeatuz, beraien espresioa mintz postsinaptikoetan handiagotuz. (B) Hevinek sinaptogenesia eta NMDA hartzailaren (NMDAR) errekrutatzea indusitzen ditu bi mekanismoen bidez: 1) neurexina-neuroligina zubi trans-sinaptikoen menpeketa (B.1), 2) neurexina-neuroligina zubien menpeketa ez den aparteko mekanismoa (B.2). Hevinen eta kolageno V-aren arteko elkarrekintzak neurexina-neuroligina zubiak egonkortu eta ZKMra ainguratzen ditu (B.1). (D,E) SPARC eta MDGA hevinekin lehiatzen dira neurexinaren eta neuroliginaren loturarengatik, hevinen efektu sinaptogenikoa ostopatzu. Irudia biorender.com webgunean egin da.

Bestetik, hevin proteinak zelulen migrazioa modulatzeko du, gaitasun anti-itsasgarriari esker. Horrela, garatzen ari den garun-kortexean glia zelula erradialen migrazio neuronalak gelditzeko seinale gisa funtzionatzen du, neuronak garuneko geruza zuzenera bideratuz [74]. Era berean, garatzen ari den zerebeloan hevinen mRNA-n Bergmann glia zeluletan adierazten da eta proteina zuntz erradialei atxikitzen zaie zelula granularren migrazioan bitartekotzeko [75]. Hevinek zelula endotelialen atxikimendu fokala mintz basaletan inhibitzen du ere [76].

Lehen esan bezala, hevin tumore askotan adierazten da, eta horietako batzuetan bere espresioa murriztuta dago. Ematen du hevinen adierazpen murriztuak prostatiko metastasian tumore-zelula endotelialekiko atxikimendua sustatzeko eta, beraz, zelulen migrazioa amaitzeko beharrezko ondorioa dela [69,77]. Ehun batzuetan hevinek zelulen ugaritzea oztopatzen eta zelulen zikloa inhibitzen badu ere, beste batzuetan (hau da, “zelula linfoideak”) zelulen ugalketa sustatzen du [78–80]. Horrela, hevinek tumore supresore edo faktore onkogeniko gisa joka lezake tumore motaren arabera [68]. Adibidez, adenokartzinoma gastrikoan hevinen adierazpenaren murrizketa bere tumoreak ezabatzeke funtzioen inaktibazioarekin erlazionatu da [81]. Funtzio kontraesankor hori hevinek ehun motaren arabera hartzaile ezberdinekin elkarrengatiko duen gaitasunagatik azal daiteke [82]. Gainera, egiaztatuta da hevinek odol-hodien morfologian eta osotasunean eragiten duela, eta kanpoko matrize dermikoaren egitura modulatzeko duela kolageno zuntz-muntaketaren erregulazioaren bidez [83,84].

3.4. Hevinen papera gaitz neuropsikiatrikoetan

Gero eta ikerketa gehiagok nabarmentzen dute astrozitoen papera adikzioen garapenean eta drogek eragindako plastikotasun neuronalean [85,86]. Zehazki, frogatuta geratu da jariatutako faktore astrozitikoek, hala nola proteina matritelarrek, helduen plastikotasun neuronalean parte hartzen dutela gaixotasun psikiatrikoetan, adikzioen gaitzak barne [86,89–91].

Adibidez, proteina-familia hau alkoholismoaren jaio aurreko eta jaio osteko animalia-ereduetan aldatuta dago [92,93]. Izan ere, frogatu egin da etanolarekiko esposizioak jaio aurretik (*in utero*) astrozitoen fenotipoa biziki aldatzen duela eta hevin proteinaren adierazpena eragiten duela. Horrek iradokitzen du alkoholak hevinen espresioa aldatu dezakeela eta, beraz, hevinek alkoholismoaren plastikotasun neuronalean inplikaturik egon daitekeela [93]. Gainera, orain dela gutxi gure ikerketa taldean hevinen gainespresioa antzeman da alkoholismoa pairatzen zuten pazienteen postmortem giza garunean. Horretaz gain, saguetan egindako etanolaren peritoneo barneko administrazioak proteina honen espresioaren aldaketa eragiten duela, eta hevinen espresioaren murrizpena *accumbens* nukleoaren astrozitoetan etanolaren kontsumoa aldatzen duela ikusi izan dugu [64].

Hevin beste gaitz psikiatriko eta neurogarapenekoekin ere lotu izan da. Adibidez, saguen estresarekiko portaeraren egokitzapenari buruzko ikerketa batean, hevinen espresioa eragin zen sagu erresilienteen *accumbens* nukleoan eta hau, birus-transgenesiarene bidezko hevinen gainespresioa alderantzikatu egin zuen mehatxu-sozialaren (social defeat, ingelesez) efektuak saguetan, antidepresibomoduan jokatz [94].

Autismoaren espektroaren gaitzean (AEG) hevinaren parte-hartzea ere iradoki da zenbait ikerketa lanetan. Postmortem garuneko laginetan egindako ikerketa batek, “cDNA microarray” teknologia erabiliz, hevin genearen gainadierazpenaren berri eman zuen AEG zuten subjektuetan [95]. Mutazioak, polimorfismoak eta kopien kopuruaren aldaketak (CNV edo copy number variations, ingelesez) hevin genean AEG-ren eta eskizofreniaren inguruko ikerketetan ere aurkitu dira [96–98]. Gainera, neurexinen eta neurologinen mutazioak ere aurkitu dira AEGn, zeintzuek hevinen mutazioekin batera, iradokitzen dute hevinez osatutako zubi transsinaptikoek zeregin garrantzitsua izan dezaketela patologia honetan [96]. Konexio talamokortikalek ere alterazioak erakusten dituzte AEGn, hipotesi hau bermatuz [99]. Era berean, orain dela gutxiko lan batek erakusten du SPARCL1 genearen mutazioetako batek, EF-besoaren motiboa falta duen hevinentzat kodifikatzen duenak, hevin erretikulu endoplasmatikokoan metatzea eragiten duela [42]. Horrek, hevinen jariaketa kaltetzen du eta txarto tolestutako proteinen erantzunak aktibatzea eragiten du [42]. Hevinen alterazioak erakusten dituen beste neurogarapeneko gaitz bat Fragile X sindromea da, non hevin proteinaren adierazpenaren erregulazio okerra deskribatu da, garun-atal espezifikotasunarekin [100].

Hevin, halaber, neuroendekapenezko gaitzen biomarkatzaile potentzial gisa ere hartu da, kontrolekin konparatuta haren adierazpena aldatu egiten delako hurrengo gaixotasunak dituzten pazienteen LZRan: narriadura kognitibo arina, albo-esklerosi amiotrofikoa eta Parkinsonen zein Alzheimerren gaixotasunak [47,65,101,102]. Izan ere, Alzheimerren gaixotasuna duten pazienteengan, hevin genearen nukleotido bakarreko bi polimorfismo ezberdin gaixotasunaren progresioaren azelerazioarekin erlazionatu dira [103].

Horretaz gain, garun helduan duen funtzio fisiologikoa aztertu da batez ere garuneko gaixotasunen animalia ereduetan, hala nola, garuneko lesioa, infartu iskemikoa eta epilepsia. Zehazki, hevinen adierazpena astrozito erreaktiboetan indartzen da infartu iskemikoaren edo karraskari helduen garuneko lesio lokalizatuaren ondoren, ziurrenik heriotza neuronala konpentsatzeko [51,104–107]. Era berean, hevin-kaltzion elkarrekintzak, garun helduaren lesio baten ondoren, antolaketa eta berreskurapen sinaptikoan parte hartzen du, zeinetan matritzeko metaloproteasa-3k (MMP-3) ere inplikatuta dagoen [43].

ESKER ONAK

Amaia Núñez del Moral Eusko Jaurlaritzako Hezkuntza sailaren Doktorego Aurreko Programaren laguntza baten jabea izan da. Lan honen egileek Eusko Jaurlaritzaren (IT-1512-22), The European Foundation for Alcohol Research-aren (EA1819) eta Vital Fundazioaren (2018) diru-laguntzak jaso dituzte.

3. BIBLIOGRAFIA

- [1] NICHOLSON C, HRABĚTOVÁ S. 2017. «Brain Extracellular Space: The Final Frontier of Neuroscience». *Biophysical Journal*, **113**, 2133–42.
- [2] SONG I, DITYATEV A. 2018. «Crosstalk between glia, extracellular matrix and neurons». *Brain Research Bulletin*, **136**, 101–8.
- [3] BARROS CS, FRANCO SJ, MULLER U. 2011. «Extracellular Matrix: Functions in the Nervous System». *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **3**, a005108–a005108.
- [4] NUÑEZ DEL MORAL A, FERNANDEZ AME. 2018. «Sinapsien ikuspegi modernoa: zelulaz kanpoko matrizearen funtzioa konexio neuronalean». *EKAIA EHuko Zientzia eta Teknologia aldizkaria*. **34**, 41-58.
- [5] LASEK AW. 2016. «Effects of Ethanol on Brain Extracellular Matrix: Implications for Alcohol Use Disorder». *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **40**, 2030–42.
- [6] BORNSTEIN P. 1995. «Diversity of function is inherent in matricellular proteins: an appraisal of thrombospondin 1». *Journal of Cell Biology*, **130**, 503–6.
- [7] BORNSTEIN P. 2009. «Matricellular proteins: an overview.» *Journal of Cell Communication and Signaling*, **3**, 163–5.
- [8] BORNSTEIN P, SAGE EH. 2002. «Matricellular proteins: extracellular modulators of cell function». *Current Opinion in Cell Biology*, **14**, 608–16.
- [9] MURPHY-ULLRICH JE, SAGE EH. 2014. «Revisiting the matricellular concept. » *Matrix Biol.*, **37**, 1–14.
- [10] JAYAKUMAR AR, APEKSHA A, NORENBURG MD. 2017. «Role of Matricellular Proteins in Disorders of the Central Nervous System». *Neurochemical Research*, **42**, 858–75.
- [11] SAGE EH, BORNSTEIN P. 1991. «Extracellular proteins that modulate cell-matrix interactions. SPARC, tenascin, and thrombospondin». *J Biol Chem.*, **266**, 14831–4.
- [12] KUCUKDERELI H, ALLEN NJ, LEE AT, FENG A, OZLU MI, CONATSER LM, ET AL. 2011 «Control of excitatory CNS synaptogenesis by astrocyte-secreted proteins Hevin and SPARC». *Proc Natl Acad Sci USA*, **108**, E440-449.

- [13] JONES EV, BERNARDINELLI Y, TSE YC, CHIERZI S, WONG TP, MURAI KK. 2011. «Astrocytes Control Glutamate Receptor Levels at Developing Synapses through SPARC-Integrin Interactions». *Journal of Neuroscience.*, **31**, 4154–65.
- [14] LÓPEZ-MURCIA FJ, TERNI B, LLOBET A. 2015. «SPARC triggers a cell-autonomous program of synapse elimination». *Proc Natl Acad Sci U S A*, **112**, 13366–71.
- [15] BREKKEN RA, SAGE EH. 2001. «SPARC, a matricellular protein: at the crossroads of cell-matrix communication». *Matrix Biol.*, **19**, 816–27.
- [16] MURPHY-ULLRICH JE. 2001. «The de-adhesive activity of matricellular proteins: is intermediate cell adhesion an adaptive state? » *J Clin Invest.*, **107**, 785–90.
- [17] BORNSTEIN P. 2009. «Thrombospondins function as regulators of angiogenesis». *J Cell Commun Signal*, **3**, 189–200.
- [18] CHRISTOPHERSON KS, ULLIAN EM, STOKES CCA, MULLOWNEY CE, HELL JW, AGAH A, et al. 2005. «Thrombospondins Are Astrocyte-Secreted Proteins that Promote CNS Synaptogenesis». *Cell*, **120**, 421–33.
- [19] EROGLU Ç, ALLEN NJ, SUSMAN MW, O'ROURKE NA, PARK CY, ÖZKAN E, et al. 2009. «Gabapentin Receptor $\alpha\delta$ -1 Is a Neuronal Thrombospondin Receptor Responsible for Excitatory CNS Synaptogenesis». *Cell*, **139**, 380–92.
- [20] XU J, XIAO N, XIA J. 2010. «Thrombospondin 1 accelerates synaptogenesis in hippocampal neurons through neuroligin 1». *Nat Neurosci.*, **13**, 22–4.
- [21] HENNEKINNE L, COLASSE S, TRILLER A, RENNER M. 2013. «Differential Control of Thrombospondin over Synaptic Glycine and AMPA Receptors in Spinal Cord Neurons». *Journal of Neuroscience*, **33**, 11432–9.
- [22] ADAMS JC, SEED B, LAWLER J. 1998. «Muskelin, a novel intracellular mediator of cell adhesive and cytoskeletal responses to thrombospondin-1.» *EMBO J.*, **17**, 4964–74.
- [23] RISHER WC, EROGLU C. 2012. «Thrombospondins as key regulators of synaptogenesis in the central nervous system. » *Matrix Biology*, **31**, 170–7.
- [24] BARTSCH S, BARTSCH U, DÖRRIES U, FAISSNER A, WELLER A, EKBLOM P, et al. 1992. «Expression of tenascin in the developing and adult cerebellar cortex.» *J Neurosci.*, **12**, 736–49.
- [25] FERHAT L, CHEVASSUS AU LOUIS N, JORQUERA I, NIQUET J, KHRESTCHATISKY M, BEN-ARI Y, et al. 1996. «Transient increase of tenascin-C in immature hippocampus: astroglial and neuronal expression. » *J Neurocytol.*, **25**, 53–66.

- [26] IRINTCHEV A, ROLLENHAGEN A, TRONCOSO E, KISS JZ, SCHACHNER M. 2005. «Structural and Functional Aberrations in the Cerebral Cortex of Tenascin-C Deficient Mice.» *Cerebral Cortex*, **15**, 950–62.
- [27] ŠEKELJIĆ V, ANDJUS PR. 2012. «Tenascin-C and its functions in neuronal plasticity». *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **44**, 825–9.
- [28] JONES EV, BOUVIER DS. 2014. «Astrocyte-Secreted Matricellular Proteins in CNS Remodelling during Development and Disease ». *Neural Plasticity*, **2014**, 1-12.
- [29] KAMIMURA K, MAEDA N. 2021. «Glypicans and Heparan Sulfate in Synaptic Development, Neural Plasticity, and Neurological Disorders.» *Frontiers in Neural Circuits*, **15**, 1-17
- [30] MIYATA S, KITAGAWA H. 2017. «Formation and remodeling of the brain extracellular matrix in neural plasticity: Roles of chondroitin sulfate and hyaluronan.» *Biochim Biophys Acta Gen Subj.*, **1861**, 2420–34.
- [31] ALLEN NJ, BENNETT ML, FOO LC, WANG GX, CHAKRABORTY C, SMITH SJ, et al. 2012. «Astrocyte glypicans 4 and 6 promote formation of excitatory synapses via GluA1 AMPA receptors. *Nature*, **486**, :410–4.
- [32] MALIK AR, LISZEWSKA E, JAWORSKI J. 2015. «Matricellular proteins of the Cyr61/CTGF/NOV (CCN) family and the nervous system. » *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **9**, 1-13.
- [33] ALBRECHT C, VON DER KAMMER H, MAYHAUS M, KLAUDINY J, SCHWEIZER M, NITSCH RM. 2000. «Muscarinic acetylcholine receptors induce the expression of the immediate early growth regulatory gene CYR61. » *J Biol Chem.*, **275**, 28929–36.
- [34] DE LA VEGA GALLARDO N, DITTMER M, DOMBROWSKI Y, FITZGERALD DC. 2019. «Regenerating CNS myelin: Emerging roles of regulatory T cells and CCN proteins.» *Neurochemistry International*, **130**, 104349.
- [35] BENDIK I, SCHRAML P, LUDWIG CU. 1998. «Characterization of MAST9/Hevin, a SPARC-like Protein, That is Down-Regulated in Non-Small Cell Lung Cancer». *Cancer Res.*, **58**, 626–9.
- [36] GIRARD JP, SPRINGER TA. 1995. «Cloning from purified high endothelial venule cells of hevin, a close relative of the antiadhesive extracellular matrix protein SPARC. » *Immunity*, **2**, 113–23.
- [37] HAMBROCK HO, NITSCHKE DP, HANSEN U, BRUCKNER P, PAULSSON M, MAURER P, et al. 2003. «SC1/Hevin: an extracellular calcium-modulated protein that binds collagen I». *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 11351–8.
- [38] FAN S, GANGWAR SP, MACHIUS M, RUDENKO G. 2021. «Interplay between hevin, SPARC, and MDGAs: modulators of neurexin-neuroligin transsynaptic bridges. » *Structure*, **29**, 664-678.
- [39] YAN Q, SAGE EH. 1999. «SPARC, a Matricellular Glycoprotein with Important Biological Functions. » *J Histochem Cytochem.*, **47**, 1495–505.

- [40] SINGH SK, STOGSDILL JA, PULIMOOD NS, DINGSDALE H, KIM YH, PILAZ LJ, et al. 2016. «Astrocytes Assemble Thalamocortical Synapses by Bridging Nr1α and NL1 via Hevin». *Cell*, **164**, 183–96.
- [41] MAURER P, HOHENADL C, HOHENESTER E, GÖHRING W, TIMPL R, ENGEL J. 1995. «The C-terminal portion of BM-40 (SPARC/osteonectin) is an autonomously folding and crystallisable domain that binds calcium and collagen IV». *J Mol Biol.*, **253**, 347–57.
- [42] TAKETOMI T, YASUDA T, MORITA R, KIM J, SHIGETA Y, EROGLU C, et al. 2022. «Autism-associated mutation in Hevin/Sparcl1 induces endoplasmic reticulum stress through structural instability». *Sci Rep.*, **12**, 11891.
- [43] KIM JH, JUNG HG, KIM A, SHIM HS, HYEON SJ, LEE YS, et al. 2021. «Hevin–calcyon interaction promotes synaptic reorganization after brain injury». *Cell Death & Differentiation*, **22**, 1–18.
- [44] HALIM A, RÜETSCHI U, LARSON G, NILSSON J. 2012. «LC–MS/MS Characterization of O-Glycosylation Sites and Glycan Structures of Human Cerebrospinal Fluid Glycoproteins». *Journal of Proteome Research*, **12**, 573–84.
- [45] KLINGLER A, REGENSBURGER D, TENKERIAN C, BRITZEN-LAURENT N, HARTMANN A, STÜRZL M, et al. 2020. «Species-, organ- and cell-type-dependent expression of SPARCL1 in human and mouse tissues». *PLOS ONE*, **15**, e0233422.
- [46] MONGRÉDIEN R, ERDOZAIN AM, DUMAS S, CUTANDO L, NUÑEZ DEL MORAL A, PUIGHERMANAL E, et al. 2019. «Cartography of hevin-expressing cells in the adult brain reveals prominent expression in astrocytes and parvalbumin neurons». *Brain Struct Funct*, **224**, pages 1219–1244.
- [47] STRUNZ M, JARRELL JT, COHEN DS, ROSIN ER, VANDERBURG CR, HUANG X. 2019. «Modulation of SPARC/Hevin Proteins in Alzheimer’s Disease Brain Injury». *Journal of Alzheimer’s Disease*, **68**, 695–710.
- [48] GIRARD JP, BAEKKEVOLD ES, YAMANAKA T, HARALDSEN G, BRANDTZAEG P, AMALRIC F. 1999. «Heterogeneity of Endothelial Cells: The Specialized Phenotype of Human High Endothelial Venules Characterized by Suppression Subtractive Hybridization». *The American Journal of Pathology*, **155**, 2043–55.
- [49] JOHNSTON IG, PALADINO T, GURD JW, BROWN IR. 1990. «Molecular cloning of SC1: A putative brain extracellular matrix glycoprotein showing partial similarity to osteonectin/BM40/SPARC». *Neuron*, **4**, 165–76.
- [50] LLOYD-BURTON S, ROSKAMS AJ. 2012. «SPARC-like 1 (SC1) is a diversely expressed and developmentally regulated matricellular protein that does not compensate for the absence of SPARC in the CNS». *J Comp Neurol.*, **520**, 2575–90.
- [51] MENDIS D. 1996. «SC1, a brain extracellular matrix glycoprotein related to SPARC and follistatin, is expressed by rat cerebellar astrocytes following injury and during development». *Brain Research*, **730**, 95–106.

- [52] MOTHE AJ, BROWN IR. 2000. «Selective transport of SC1 mRNA, encoding a putative extracellular matrix glycoprotein, during postnatal development of the rat cerebellum and retina». *Molecular Brain Research*, **76**, 73–84.
- [53] SODERLING JA, REED MJ, CORSA A, SAGE EH. 1997. «Cloning and Expression of Murine SC1, a Gene Product Homologous to SPARC». *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, **45**, 823–35.
- [54] BRAYMAN VL, TAETZSCH T, MIKO M, DAHAL S, RISHER WC, VALDEZ G. 2021. «Roles of the synaptic molecules Hevin and SPARC in mouse neuromuscular junction development and repair». *Neurosci Lett*, **746**, 135663.
- [55] EROGLU C. 2009. «The role of astrocyte-secreted matricellular proteins in central nervous system development and function». *J Cell Commun Signal*, **3**, 167–76.
- [56] LIVELY S, RINGUETTE MJ, BROWN IR. 2007. «Localization of the Extracellular Matrix Protein SC1 to Synapses in the Adult Rat Brain». *Neurochem Res.*, **32**, 65–71.
- [57] WEAVER M, WORKMAN G, SCHULTZ CR, LEMKE N, REMPEL SA, SAGE EH. 2011. «Proteolysis of the matricellular protein hevin by matrix metalloproteinase-3 produces a SPARC-like fragment (SLF) associated with neovasculature in a murine glioma model». *J Cell Biochem.*, **112**, 3093–102.
- [58] WEAVER MS, WORKMAN G, CARDO-VILA M, ARAP W, PASQUALINI R, SAGE EH. 2010 «Processing of the Matricellular Protein Hevin in Mouse Brain Is Dependent on ADAMTS4». *Journal of Biological Chemistry*, **285**, 5868–77.
- [59] LIVELY S, BROWN IR. 2008. «Extracellular matrix protein SC1/hevin in the hippocampus following pilocarpine-induced status epilepticus». *Journal of Neurochemistry*, **107**, 1335–46.
- [60] RISHER WC, PATEL S, KIM IH, UEZU A, BHAGAT S, WILTON DK, et al. 2014. «Astrocytes refine cortical connectivity at dendritic spines». *Elife*, **3**, e04047.
- [61] HASHIMOTO N, SATO T, YAJIMA T, FUJITA M, SATO A, SHIMIZU Y, et al. 2016. «SPARCL1-containing neurons in the human brainstem and sensory ganglion». *Somatosensory & Motor Research*, **33**, 112–7.
- [62] NILSSON J, RÜETSCHI U, HALIM A, HESSE C, CARLSOHN E, BRINKMALM G, et al. 2009. «Enrichment of glycopeptides for glycan structure and attachment site identification». *Nature Methods*, **6**, 809–11.
- [63] NUÑEZ-DELMORAL A, BROCOS-MOSQUERA I, VIALOU V, CALLADO LF, ERDOZAIN AM. 2021. «Characterization of Hevin (SPARCL1) Immunoreactivity in Postmortem Human Brain Homogenates.» *Neuroscience*, **467**, 91-109.

- [64] NUÑEZ-DELMORAL A, BIANCHI PC, BROCOS-MOSQUERA I, ANESIO A, PALOMBO P, CAMARINI R, et al. 2023. «The Matricellular Protein Hevin Is Involved in Alcohol Use Disorder». *Biomolecules*, **13**, 234-249.
- [65] YIN GN, LEE HW, CHO JY, SUK K. 2009. «Neuronal pentraxin receptor in cerebrospinal fluid as a potential biomarker for neurodegenerative diseases». *Brain Research*, **1265**, 158–70.
- [66] BREKKEN RA, SULLIVAN MM, WORKMAN G, BRADSHAW AD, CARBON J, SIADAK A, et al. 2004. «Expression and Characterization of Murine Hevin (SC1), a Member of the SPARC Family of Matricellular Proteins». *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, **52**, 735–48.
- [67] DALAN AB, GULLUOGLU S, TUYSUZ EC, KUSKUCU A, YALTIRIK CK, OZTURK O, et al. 2017. «Simultaneous analysis of miRNA-mRNA in human meningiomas by integrating transcriptome: A relationship between PTX3 and miR-29c». *BMC Cancer*, **17**, 1-9.
- [68] GAGLIARDI F, NARAYANAN A, MORTINI P. 2017. «SPARCL1 a novel player in cancer biology». *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **109**, 63–8.
- [69] NELSON PS, PLYMATE SR, WANG K, TRUE LD, WARE JL, GAN L, et al. 1998. «Hevin, an Antiadhesive Extracellular Matrix Protein, Is Down-Regulated in Metastatic Prostate Adenocarcinoma». *Cancer Res*, **58**, 232–6.
- [70] ESPÍRITO-SANTO S, COUTINHO VG, DEZONNE RS, STIPURSKY J, SANTOS-RODRIGUES A DOS, BATISTA C, et al. 2021. «Astrocytes as a target for Nogo-A and implications for synapse formation in vitro and in a model of acute demyelination». *Glia*, **69**, 1429–43.
- [71] GAN KJ, SÜDHOF TC. 2019. «Specific factors in blood from young but not old mice directly promote synapse formation and NMDA-receptor recruitment.» *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **116**, 12524–33.
- [72] GAN KJ, SÜDHOF TC. 2020. «SPARCL1 Promotes Excitatory But Not Inhibitory Synapse Formation and Function Independent of Neurexins and Neuroligins». *J Neurosci.*, **40**, 8088–102.
- [73] RAMIREZ JJ, BINDU DS, EROGLU C. 2021. «Building and destroying synaptic bridges: How do Hevin/Sparg1, SPARC, and MDGAs modify trans-synaptic neurexin-neuroligin interactions? » *Structure*, **29**, 635–7.
- [74] GONGIDI V, RING C, MOODY M, BREKKEN R, SAGE EH, RAKIC P, et al. 2004. « SPARC-like 1 regulates the terminal phase of radial glia-guided migration in the cerebral cortex». *Neuron.*, **41**, 57–69.
- [75] MENDIS DB, SHAHIN S, GURD JW, BROWN IR. 1994. «Developmental expression in the rat cerebellum of SC1, a putative brain extracellular matrix glycoprotein related to SPARC». *Brain Res.*, **633**, 197–205.
- [76] GIRARD JP, SPRINGER TA. 1996. «Modulation of Endothelial Cell Adhesion by Hevin, an Acidic Protein Associated with High Endothelial Venules». *J Biol Chem.*, **271**, 4511–7.

- [77] HURLEY PJ, MARCHIONNI L, SIMONS BW, ROSS AE, PESKOE SB, MILLER RM, et al. 2012. «Secreted protein, acidic and rich in cysteine-like 1 (SPARCL1) is down regulated in aggressive prostate cancers and is prognostic for poor clinical outcome». *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **109**, 14977–82.
- [78] CLAESKENS A, ONGENAE N, NEEFS JM, CHEYNS P, KAIJEN P, COOLS M, et al. 2000. «Hevin is down-regulated in many cancers and is a negative regulator of cell growth and proliferation». *British Journal of Cancer*, **82**, 1123–30.
- [79] FRAMSON PE, SAGE EH. 2004. «SPARC and tumor growth: Where the seed meets the soil? » *Journal of Cellular Biochemistry*, **92**, 679–90.
- [80] ORITANI K, KANAKURA Y, AOYAMA K, YOKOTA T, COPELAND NG, GILBERT DJ, et al. 1997. «Matrix glycoprotein SC1/ECM2 augments B lymphopoiesis.» *Blood*, **90**, 3404–13.
- [81] JAKHARIA A, BORKAKOTY B, SINGH S. 2016. «Expression of SPARC like protein 1 (SPARCL1), extracellular matrix-associated protein is down regulated in gastric adenocarcinoma». *J Gastrointest Oncol.*, **7**, 278–83.
- [82] SULLIVAN MM, SAGE EH. 2004. «Hevin/SC1, a matricellular glycoprotein and potential tumor-suppressor of the SPARC/BM-40/Osteonectin family». *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **36**, 991–6.
- [83] REGENSBURGER D, TENKERIAN C, PÜRZER V, SCHMID B, WOHLFAHRT T, STOLZER I, et al. 2021. «Matricellular Protein SPARCL1 Regulates Blood Vessel Integrity and Antagonizes Inflammatory Bowel Disease». *Inflammatory Bowel Diseases*, **27**, 1491–502.
- [84] SULLIVAN MM, BARKER TH, FUNK SE, KARCHIN A, SEO NS, HÖÖK M, et al. 2006. «Matricellular Hevin Regulates Decorin Production and Collagen Assembly». *Journal of Biological Chemistry*, **281**, 27621–32.
- [85] ALLEN NJ, EROGLU C. 2017. « Cell Biology of Astrocyte-Synapse Interactions». *Neuron*, **96**, 697–708.
- [86] WANG J, HOLT LM, HUANG HH, SESACK SR, NESTLER EJ, DONG Y. 2021. «Astrocytes in cocaine addiction and beyond». *Mol Psychiatry*, **27**, pages 652–668.
- [87] KIM HB, MORRIS J, MIYASHIRO K, LEHTO T, LANGE Ü, EBERWINE J, et al. 2021. «Astrocytes promote ethanol-induced enhancement of intracellular Ca²⁺ signals through intercellular communication with neurons». *iScience*, **24**, 102436.
- [88] ERICKSON EK, DACOSTA AJ, MASON SC, BLEDNOV YA, MAYFIELD RD, HARRIS RA. 2021. «Cortical astrocytes regulate ethanol consumption and intoxication in mice». *Neuropsychopharmacol.*, **46**, 500–8.
- [89] LACAGNINA MJ, RIVERA PD, BILBO SD. 2017. «Glial and Neuroimmune Mechanisms as Critical Modulators of Drug Use and Abuse». *Neuropsychopharmacol.*, **42**, 156–77.

- [90] NAGAI J, RAJBHANDARI AK, GANGWANI MR, HACHISUKA A, COPPOLA G, MASMANIDIS SC, et al. 2019. «Hyperactivity with Disrupted Attention by Activation of an Astrocyte Synaptogenic Cue». *Cell*, **177**, 1280-1292.
- [91] WALKER CD, RISHER WC, RISHER ML. 2020. «Regulation of Synaptic Development by Astrocyte Signaling Factors and Their Emerging Roles in Substance Abuse». *Cells*, **9**, 1-11.
- [92] MIGUEL-HIDALGO JJ. 2018. «Molecular Neuropathology of Astrocytes and Oligodendrocytes in Alcohol Use Disorders». *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **11**, 1-14.
- [93] TRINDADE P, HAMPTON B, MANHÃES AC, MEDINA AE. 2016. «Developmental alcohol exposure leads to a persistent change on astrocyte secretome. » *Journal of Neurochemistry*, **137**, 730–43.
- [94] VIALOU V, ROBISON AJ, LAPLANT QC, COVINGTON HE, DIETZ DM, OHNISHI YN, et al. 2010. « Δ FosB in brain reward circuits mediates resilience to stress and antidepressant responses». *Nat Neurosci.*, **13**, 745–52.
- [95] PURCELL AE, JEON OH, ZIMMERMAN AW, BLUE ME, PEVSNER J. 2001. «Postmortem brain abnormalities of the glutamate neurotransmitter system in autism». *Neurology*, **57**, 1618-28.
- [96] DE RUBEIS S, HE X, GOLDBERG AP, POULTNEY CS, SAMOCHA K, CICEK AE, et al. 2014. «Synaptic, transcriptional, and chromatin genes disrupted in autism». *Nature*, **515**, 209–15.
- [97] JACQUEMONT ML, SANLAVILLE D, REDON R, RAOUL O, CORMIER-DAIRE V, LYONNET S, et al. 2006. «Array-based comparative genomic hybridisation identifies high frequency of cryptic chromosomal rearrangements in patients with syndromic autism spectrum disorders». *Journal of Medical Genetics*, **43**, 843–9.
- [98] KÄHLER AK, DJUROVIC S, KULLE B, JÖNSSON EG, AGARTZ I, HALL H, et al. 2008. «Association analysis of schizophrenia on 18 genes involved in neuronal migration: MDGA1 as a new susceptibility gene». *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, **147B**, 1089–100.
- [99] NAIR A, TREIBER JM, SHUKLA DK, SHIH P, MÜLLER RA. 2013. «Impaired thalamocortical connectivity in autism spectrum disorder: a study of functional and anatomical connectivity». *Brain*, **136**, 1942–55.
- [100] WALLINGFORD J, SCOTT AL, RODRIGUES K, DOERING LC. 2017. «Altered Developmental Expression of the Astrocyte-Secreted Factors Hevin and SPARC in the Fragile X Mouse Model». *Front Mol Neurosci.*, **10**, 1-12.
- [101] COLLINS MA, AN J, PELLER D, BOWSER R. 2015. «Total protein is an effective loading control for cerebrospinal fluid western blots». *Journal of Neuroscience Methods.*, **251**, 72–82.

- [102] VAFADAR-ISFAHANI B, BALL G, COVENEY C, LEMETRE C, BOOCOOCK D, MINTHON L, et al. 2012. «Identification of SPARC-like 1 Protein as Part of a Biomarker Panel for Alzheimer's Disease in Cerebrospinal Fluid». *Journal of Alzheimer's Disease*, **28**, 625–36.
- [103] SEDDIGHI S, VARMA VR, AN Y, VARMA S, BEASON-HELD LL, TANAKA T, et al. 2018. «SPARCL1 Accelerates Symptom Onset in Alzheimer's Disease and Influences Brain Structure and Function During Aging». *J Alzheimers Dis.*, **61**, 401–14.
- [104] LIVELY S, MOXON-EMRE I, SCHLICHTER LC. 2011. «SC1/hevin and reactive gliosis after transient ischemic stroke in young and aged rats». *J Neuropathol Exp Neurol.*, **70**, 913–29.
- [105] LIVELY S, BROWN IR. 2007. «Analysis of the extracellular matrix protein SC1 during reactive gliosis in the rat lithium–pilocarpine seizure model». *Brain Research*, **1163**, 1–9.
- [106] MCKINNON PJ, MARGOLSKEE RF. 1996. «SC1: a marker for astrocytes in the adult rodent brain is upregulated during reactive astrogliosis». *Brain Research.*, **709**, 7–36.
- [107] MENDIS DB, IVY GO, BROWN IR. 2000. «Induction of SC1 mRNA encoding a brain extracellular matrix glycoprotein related to SPARC following lesioning of the adult rat forebrain». *Neurochem Res.*, **25**, 1637–44.