

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) molekula dira, zeinek beste ZKMko molekuletatik bereizten dituzten funtzio espezifikoak baitituzte. Adibidez, zelulen funtzioa modulatzeko dute eta gaitasun desitsaskorak dituzte, besteak beste. Azkenengo urteetan, hainbat molekulek proteina matrizelularren ezaugarriak betetzen dituztela ikusi da, eta horien parte-hartzea nabarmenduz joan da gaixotasun neuropsikiatrikoetan. Lan honetan, alde batetik, proteina matrizelularren ezaugarriak eta talde honetako partaide nagusien funtzio garrantzitsuenak azalduko dira. Eta, bestetik, gehiago sakonduko da hevin proteina matrizelularren funtzioetan, gaixotasun neuropsikiatrikoetan duen inplikazioa 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.*

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

Nola aipatu / How to cite: Nuñez-delMoral, Amaia; Erdozain, Amaia M.; Callado, Luis F. (2024). «Proteina matrizelularren inplikazioa gaixotasun neuropsikiatrikoetan, hevin proteinan zentratuta». *Ekaia*, 45, 2024, 93-112. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.24808>).

Jasotze-data: 2023, maiatzak 03; Onartze-data: 2023, maiatzak 30.

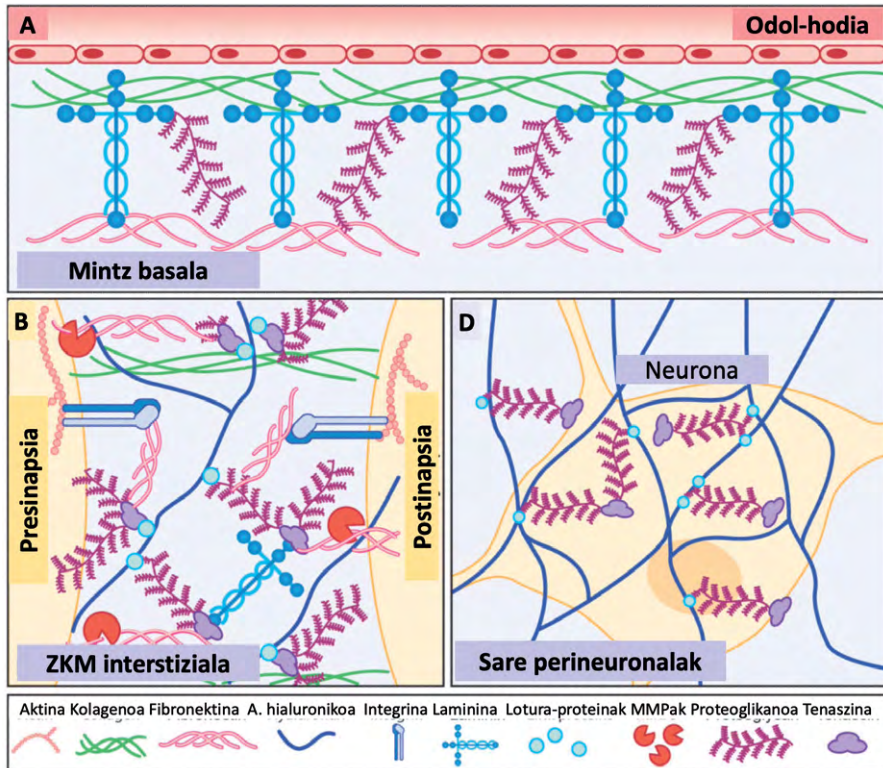
ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © 2024 UPV/EHU



Lan hau Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-PartekatuBerdin 4.0 Nazioartekoa lizentzia baten mende dago

1. SARRERA

Garuneko zelulaz kanpoko matrizea (ZKM) nerbio-zelulak eta endotelio-zelulak dituen osagaiari deritzo, zeinak euskarri biokimiko eta estrukturala ematen baitie eta burmuinaren bolumenaren % 20 inguru hartzen baitu [1]. Neuronek eta glia-zelulek ekoiztuta, ZKM-a osatzen duten mo-



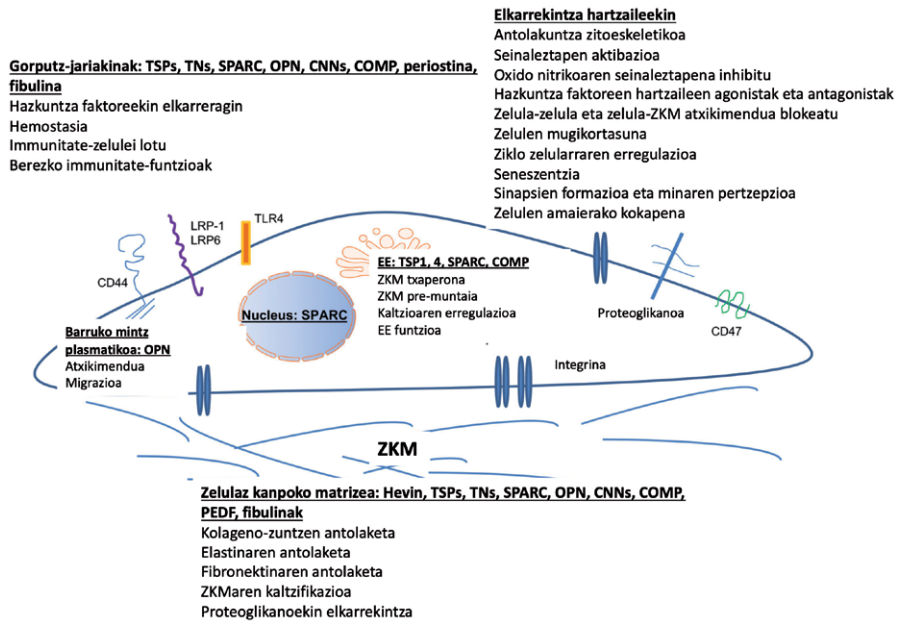
1. irudia. Garuneko zelulaz kanpoko matrizearen (ZKM) konpartimentuen eta horien konposizio molekularren irudikapen eskematikoa. (A) Mintz basala, odol-garun mugaren zati bat odol-hodien alboan kokatuta dagoena, eta lamininek, fibronektinek, kolagenoek eta proteoglikanoek osatzen dutena. (B) ZKM interstizialak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

lekulak honako hauek 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 ere) eta hevina, besteak beste (1. irudia). ZKMn beste molekula mota batzuk ere aurkitu daitezke, hala nola hazkuntza-faktoreak, zitokinak edo proteasak, ZKMko beste molekulekin elkarreragin dezaketenak [2]. Oso onartua dago ZKMko molekulek 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 perineuronalak osatzen ditu (1. irudia). ZKMko glikoproteinen azpitalde bat garrantzia hartzen ari da bere ezaugarri bereziengatik: proteina matrizelularrak, alegia.

2. PROTEINA MATRIZELULARRAK

Matrizelular kontzeptua Paul Bornstein-ek definitu zuen 1995ean lehenengo aldiz. Bornsteinek 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 ez zetozeela bat gainerako ZKMko proteinen ezaugarriekin [6]. Proteina matrizelularrak biltzen eta bereizten dituzten ezaugarriak hainbat artikulutan berrikusten dira [7-9]; eta honela laburbil daitezke: 1) ZKMko molekulek ez bezala, ez dute egitura-funtziorik, baizik eta zelula-zelula eta zelula-ZKM interakzioak modulatu dituzte; 2) propietate desitsakorrik dituzte; 3) ZKMko hazkuntza-faktoreekin, zelulen gainazaleko hartzaileekin, zitokinekin eta proteasekin elkarreragiten dute zelulen jardura modulatzeko (2. irudia); 4) beren espresioa zelulen ingurunearen arabera aldatzen da, eta oso altua da garapenean zehar eta lesio edo gaixotasun baten ondorioz.

Hasiera batean, TSP-1, SPARC eta C-tenaszina ziren matrizelularizat hartzen ziren proteina bakarrak. 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 erakusten dira zelula barneko edo kanpoko kokapenaren eta beste molekulekin duten elkarreaginaren arabera. Hau da, zelulaz kanpoko matrizeko (ZKM) molekulek, gorputz-jariakinetako molekulek, zelula hartzaileak, barruko mintz plasmatikoa edo eretikulu endoplasmatikoa (ER) dauden molekulek. CCN, cyr61-CTGF-NOV; COMP, kartilagoaren proteina oligomerikoa (edo baita TSP-5 ere); OPN, osteopontina; SPARC, jariatutako proteina azidoa zisteinaren aberastua; TN, tenaszina; TSP, tronbospondina. Murphy-Ullrich eta Sage, 2014tik moldatua [9].

2.1. Proteina matrizelularrek plastikotasun sinaptikoaren bitartekari gisa

Lehen esan bezala, proteina matrizelularrek zelulak modulatu dituzte beste molekulekin duten elkarrekintzaren bidez. Horrela, garunean, plastikotasun sinaptikoa erregulatzen dute neuronekin eta glia-zelulekin elkarreaginez. Atal honetan, proteina matrizelular individualen deskribapen labur bat egiten da, hevinena izan ezik, 3. atalean luze deskribatuko baita azken hori.

SPARC proteina kaltzioari eta kolagenoari lotzen zaio, garapenean zehar adierazten da gehienbat, eta funtzio antisinaptogenikoa du [12]. β -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 fintzeko [14]. Gainera, SPARCEk zelula-ZKM elkarrekintza, hazkuntza-faktoreen seinaleztapena eta zelulen migrazioa, atxikipena eta ugalketa ere erregulatzen ditu [15, 16].

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

C-tenaszina, garuna garatzen ari 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 ataletan [27]. Horrek, aldi berean, iradokitzen du C-tenaszinak plastikotasun sinaptikoan parte hartzen duela, L motako Ca^{2+} tentsioaren menpeko erretenekiko (L-type Ca^{2+} voltage-dependent channels (L-VDCC), ingelesez) elkarrekintza eta ondorengo zelula barneko Ca^{2+} postsinaptikoaren kontzentrazioa handitzearen bidez [27]. Gainera, C-tenaszinak neurona-glia interakzioetan parte hartzen du, axoien hazkuntza eta beren orientazioa eta garapenean zehar gertatzen den neuro-nen migrazioa erregulatuz ([28]-an berrikusia).

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

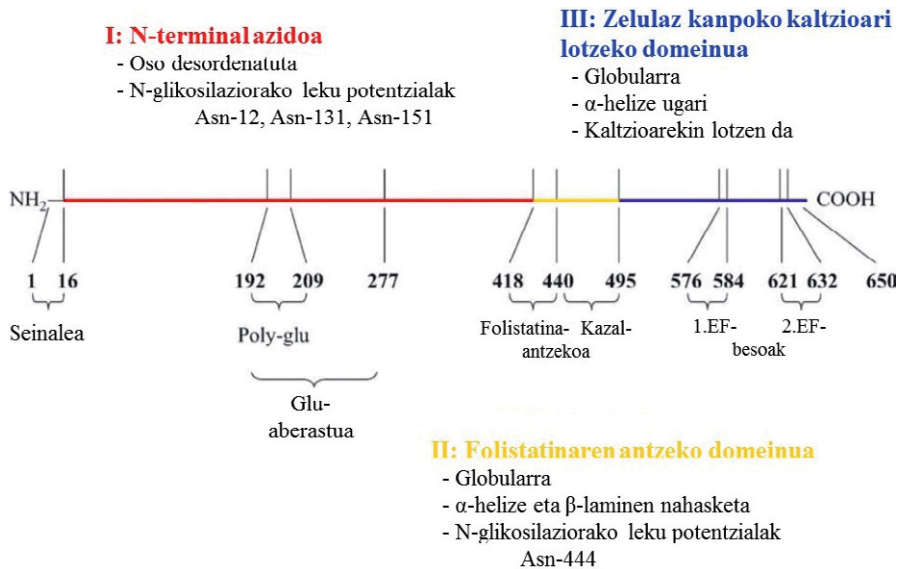
CCN familiako kide batzuk zenbait nahasmendu neurologikotan aldatuta daudela dirudien arren (Alzheimerren gaixotasunean, albo-esklerosi amiotrofikoan edo garuneko traumatismoan), oraindik ez dago argi zein den haien funtzio zehatza [32]. Adibidez, CCN1-aren mRNA-ren adierazpena handitu egiten da hartzaile muskarinikoak estimulatzen direnean, eta hori ikasketa- eta oroimen-prozesuetako plastikotasun sinaptiko koliner-

gikoarekin lotu da [33]. Bestetik, CCN3-ak oligodendrozitoen diferentzia-zioa 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, honako domeinu hauek 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 baitira N-glikosilaziorako toki potentzialekin. *Sullivan eta Sage, 2004tik 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 dira; EC domeinuek, aldiz, alde handiak dituzte. Ezberdintasun horien ondorioz, FS-EC tandem-aren interfazea txikiagoa da hevinean,

FS domeinua EC domeinutik urrunduta dagoelarik [38]. FS domeinua epidermisko hazkuntza-faktorearen (EGF edo *epidermal growth factor*, ingelesez) antzeko errepikapen batek eta Kazal domeinuak osatzen dute, hevin proteinaren zisteina-hondar gehienak ditu, bi Cu^{2+} -loturarako tokiak ditu, eta N-loturako karbohidrato konplexu bat du [38, 39]. Horrez gain, eskualde horretan N-glikosilaziorako hainbat toki (Asn-444) proposatu dira [36, 37]. FS domeinua neurexina eta neurolegina atxikipen zelularreko proteinei lotzen zaie, azken horri kaltzioaren menpeko erreakzioaren bidez, eta, beraz, domeinu hori funtsezkoa da neurexina-neurolegina 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); kaltzioaren menpeko eta kontzentrazio txikiko afinitatearekin I eta V kolagenoei lotzen zaiela ikusi izan da orain dela gutxi, SPARC proteinak kolagenoekin duen elkarrekintza antzeko batekin [37, 38, 41]. EF-besoak beharrezkoak dira hevin proteina zuzen tolesteko eta erretikulu endoplasmatikotik zelulaz kanpoko matrizeraino garraiatzeko [42]. Azkenik, duela gutxi aurkitu da hevinaren C-terminalak (FS-EC tandem domeinuak barne) elkarrekintzan diharduela *kaltzion* izeneko (*calcyon*, ingelesez) neuronentzat espezifikoak den proteina besikular baten N-terminalarekin, burmuineko lesioen ondoren izaten den sinapsien berreskurapenean parte hartuz [43].

Hevinean N-terminala gutxien kontserbatutako eremua da, eta kaltzioarekin elkarreagiten du α -helizeak dauden eskualdeak egonkortzeko [15]. Balizko N-glikosilaziorako gune batzuk proposatu dira domeinu horretan (Asn-12, Asn-131, Asn-151), baita balizko O-glikosilaziorako ere [36, 37, 44]. Gainera, eremu horrek hevinen funtzio sinaptogenikoan parte har dezakeela postulatu da, hevinek eragindako sinaptogenesia antagonizatzen duten bi proteinek eremu hori 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 matritelularra 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 giltzurrunean [12, 45, 48-53]. Hevin ehun konektiboan eta muskulu eskeletikoan ere adierazten da, non lotune neuromuskularrean baitago [54]. Hevin saguen garun atal guztietan dago. Gainera, proteina matritelular 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 agertzen da; bereziki, neurona parbalbumina-positibo GABAergikoetan eta baita beste azpimota neuronal batzuetan ere: zenbait neurona glutamatergikotan eta zerebeloaren Bergmann glian [46, 51]. Gainera, mikroskopia elektronikoak eta irudi fokukideek 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, entzefalo-enborrean eta gongoil sentsorialen neuroneetan [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-ek eta kolaboratzaileek deskribatu zuten 2016an. Lehena 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 baitago [40]. Zubi trans-sinaptiko horrek NMDA hartzaileen erreklutamendua eta horien funtzioa areagotzen ditu, ziurrenik neuroliginekin duten elkarreaginaren bidez [40].

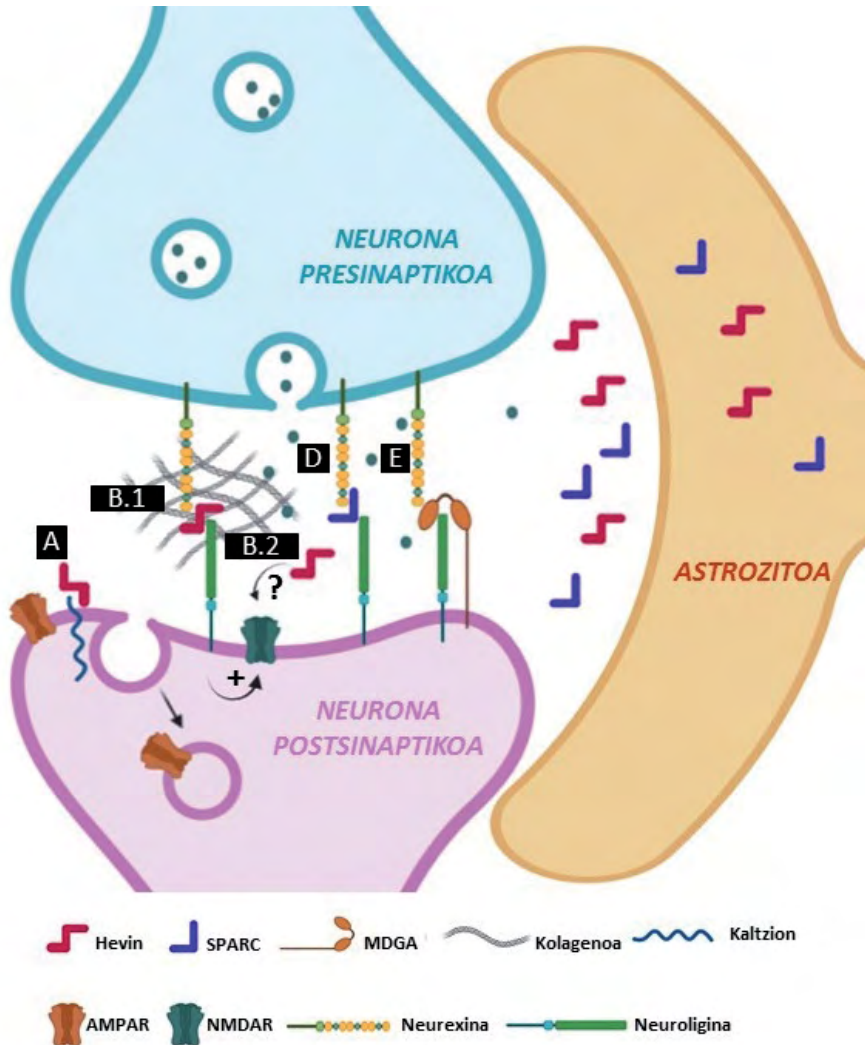
Bigarren mekanismoak, Gan-ek eta Südhof-ek 2020an deskribatu berri dutenak, iradokitzen du hevinek sinaptogenesi kitzikagarria sustatzen duela neurexina/neuroligina loturaren menpekoa ez den beste era batean [72]. Handik gutxira, 2021ean Fan-ek eta kolaboratzaileek hevina C-terminalak neurexinekin zein neuroliginekin elkarreragiten duela berretsi zuten, hevinek aipatutako bi mekanismoen bidez sinaptogenesi kitzikagarria bultzatzea dezaiekeela baieztatuz, neurexinen eta neuroliginen mekanismo independentea erabat ulertzen ez den arren. Era berean, hevin honako proteina hauekin lehiatzen dela ere frogatu zuten: 1) neuroliginei lotzeagatik MDGA izeneko proteina sinaptiko antolatzaile batekin lehiatzen da, MDGak neurexina-neuroligina zubi trans-sinaptikoak ezegonkortzen dituelarik; eta 2) hevin SPARCekin (eragin sinaptogenikorik ez du) le-

hiatzen da neurexinaren eta neuroiginaren loturagatik [38]. Hori dela eta, proposatu da hevin egoera ezberdinetan jariatzen dela: neurexinen eta neuroiginen lotura sustatzeko, eta baita SPARC eta MDGA proteina inhibitzailak blokeatzeko ere [12, 38]. Gainera, aipatu den moduan, hevin V kolagenoarekin lotzen da neurexinaren eta neuroiginaren bestelako lekuetan. Badirudi hevinen eta V kolagenoaren arteko elkarrekintzak neurexina-neuroigina 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 inhibitzailetan eragiten, batez ere NMDA hartzailaren adierazpena eta erantzunak areagotuz [72]. Gainera, hevinek sinapsiaren eraketa eta AMPA hartzailen dentsitatea handitzen ditu kortexeko neuronetan, eta neuronentzako espezifiko den kaltzium proteina besikularren bidezko AMPA hartzailen barneratzea oztopatzen du [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 gauzatzeko [60].

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

Lehen esan bezala, hevin tumore askotan adierazten da, eta horietako batzuetan murriztuta dago bere adierazpena. Ematen du hevinen adierazpen murriztua prostatakako metastasian tumore-zelula endotelialekiko atxikimendua sustatzeko eta, beraz, zelulen migrazioa amaitzeko beharrezko ondorioa dela [69, 77]. Ehun batzuetan hevinek zelulen ugartzea oztopatzen eta zelulen zikloa inhibitzen badu ere, beste batzuetan (hau da, «zelula linfoideak») zelulen ugalketa sustatzen du [78-80]. Horrela, hevinek tumore-ezabatzaile edo faktore onkogeniko gisa joka lezake tumore motaren arabera [68]. Adibidez, adenokartzinoma gastrikoan, hevinen adierazpenaren murrizketa beraren tumoreak ezabatzeko funtzioen inaktibazioarekin erlazionatu da [81]. Funtzio kontraesankor hori azaldu daiteke hevinek ehun motaren arabera hartzaila ezberdinekin elkarrengaitzeko duen gaitasunaren bidez [82]. Gainera, egiaztatu da hevinek odol-hodien morfologian eta osotasunean eragiten duela, eta kanpoko matrize dermikoaren egitura modulatu duela kolageno zuntz-muntaketaren erregulazioaren bidez [83, 84].



4. irudia. Hevinek sinapsi kitzikatzaileetan dituen funtzioak erakusten dituen irudikapen eskematikoa. (A) Hevin kaltzion proteinari lotzen zaio AMPA hartzaileren (AMPA) barneratzea blokeatuz, eta beren espresioa mintz post-sinaptikoetan handiagotuz. (B) Hevinek sinaptogenesia eta NMDA hartzaileren (NMDAR) errekrutatzea indutzten ditu bi mekanismoren bidez: 1) neurexina-neuroligina zubi trans-sinaptikoen menpekoea (B.1), 2) neurexina-neuroligina zubien menpekoea ez den aparteko mekanismoa (B.2). Hevinen eta kolageno V-aren arteko elkarrekintzak neurexina-neuroligina zubiak egonkortzen ditu, eta ZKMra ainguratzen (B.1). (D,E) SPARC eta MDGA hevinekin lehiatzen dira neurexinaren eta neuroliginaren loturarengatik, hevinen efektu sinaptogenikoa oztopotuz. Irudia biorender.com webgunean egin da.

3.4. Hevinen papera gaitz neuropsikiatrikoetan

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

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

Hevin beste gaitz psikiatriko eta neurogarapenekoekin ere lotu izan da. Adibidez, saguen estresarekiko portaeraren egokitzapenari buruzko ikerketa batean, hevinen adierazpena eragin zen sagu erresilienteen *accumbens* nukleoan birus-transgenesiarene bidez. Hevinen gainadierazpenak mehatxu sozialaren (*social defeat*, ingelesez) efektuak alderantzikatu zituen saguetan, antidepresibo moduan jokaturik [94].

Autismoaren espektroaren gaitzean (AEG) hevinen parte-hartzea ere iradoki da zenbait ikerlanetan. *Postmortem* garuneko laginetan egindako ikerketa batek, «cDNA microarray» teknologia erabiliz, hevin genearen gainadierazpenaren berri eman zuen AEG zuten subjektuegan [95]. Mutazioak, polimorfismoak eta kopien kopuruaren aldakuntzak (CNV edo copy number variations, ingelesez) aurkitu dira hevin genean AEGaren eta eskizofreniaren inguruko ikerketetan ere [96-98]. Gainera, neurexinen eta neuroliginen mutazioak ere agertu dira AEGan; horiek, hevinen mutazioekin batera, iradokitzen dute hevinez osatutako zubi trans-sinaptikoek zeregin garrantzitsua izan dezaketela patologia honetan [96]. Konexio talamokortikalek ere alterazioak erakusten dituzte AEGan, eta hipotesi hori bermatzen dute [99]. Era berean, orain dela gutxiko lan batek erakusten du SPARCL1 genearen mutazioetako batek, EF-besoaren motiboa falta duen hevinentzat kodifikatzen duenak, hevina erretikulu endoplasmatikoa metatzea eragiten duela [42]. Horrek, hevinen jariaketa kaltetzen du, eta txarto tolestutako proteinen erantzunak aktibatzea eragiten du [42]. Hevinen alte-

razioak erakusten dituen beste neurogarapenako gaitz bat Fragile X sindromea da, non hevin proteinaren adierazpenaren erregulazio okerra deskribatu baita, garun atalaren espezifikotasunarekin [100].

Hevin, halaber, neuroendekapenezko gaitzen biomarkatzaile potentzial gisa ere hartu da, kontrolekin konparatuta haren adierazpena aldatu egiten delako honako gaixotasun hauek dituzten pazienteen LZRan: nariadura 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 erlazionatu dira gaixotasunaren progresioaren azelerazioarekin [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 matrizeko metaloproteasa-3k (MMP-3) ere inplikaturik baitago [43].

ESKER ONAK

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

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 moderno: 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 $\alpha 2\delta$ -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, EKBLÖM 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-neuroigin 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/Sparc11 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**, 1.219-1.244.
- [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**, 2.043-55.
- [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**, 2.575-90.
- [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 neovascularity 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**, 5.868-77.
- [59] LIVELY S, BROWN IR. 2008. «Extracellular matrix protein SC1/hevin in the hippocampus following pilocarpine-induced status epilepticus». *Journal of Neurochemistry*, **107**, 1.335-46.
- [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, BROCCOS-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*, **1.265**, 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**, 1.429-43.
- [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**, 12.524-33.
- [72] GAN KJ, SÜDHOF TC. 2020. «SPARCL1 Promotes Excitatory But Not Inhibitory Synapse Formation and Function Independent of Neurexins and Neuroligins». *J Neurosci.*, **40**, 8.088-102.
- [73] RAMIREZ JJ, BINDU DS, EROGLU C. 2021. «Building and destroying synaptic bridges: How do Hevin/Sparcl1, 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**, 4.511-7.
- [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**, 14.977-82.
- [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**, 1.123-30.
- [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**, 3.404-13.
- [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**, 1.491-502.
- [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**, 27.621-32.
- [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**, 652-668.
- [87] KIM HB, MORRIS J, MIYASHIRO K, LEHTO T, LANGEL Ü, EBERWINE J, *et al.* 2021. «Astrocytes promote ethanol-induced enhancement of intracellular Ca²⁺ signals through intercellular communication with neurons». *iScience*, **24**, 102.436.
- [88] ERICKSON EK, DACOSTA AJ, MASON SC, BLEDNOV YA, MAYFIELD RD, HARRIS RA. 2021. «Cortical astrocytes regulate ethanol consumption and intoxication in mice». *Neuropsychopharmacology*, **46**, 500-8.
- [89] LACAGNINA MJ, RIVERA PD, BILBO SD. 2017. «Glial and Neuroimmune Mechanisms as Critical Modulators of Drug Use and Abuse». *Neuropsychopharmacology*, **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**, 1.280-1.292.
- [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**, 1.618-28.
- [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**, 1.089-100.
- [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**, 1.942-55.
- [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, BOOCOCK D, MINTON 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 Neuro-pathol 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*, **1.163**, 1-9.
- [106] MCKINNON PJ, MARGOLSKEE RF. 1996. «SC1: a marker for astrocytes in the adult rodent brain is upregulated during reactive astrocytosis». *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**, 1.637-44.