



Mª del Carmen Avendaño López

Catedrática de Química Orgánica

Académica de número de la Real Academia Nacional de Farmacia

“Active, phosphorylated fingolimod inhibits histone deacetylases and facilitates fear extinction memory”

Hait, N. C.; Wise, L. E.; Allegood, J. C.; O'Brien, M.; Avni, D.; Reeves, T. M.; Knapp, P. E.; Lu, J.; Luo, C.; Miles, M. F.; Milstien, S.; Lichtman, A. H.; Spiegel, S.; *Nat. Neurosci.* 2014, **17, 971-980**

FINGOLIMOD, ¿UN FÁRMACO PARA OLVIDAR?

Conforme aumenta el conocimiento de los procesos biológicos y se descubren nuevas dianas con posible interés terapéutico, se proponen aplicaciones para ciertos fármacos que son aparentemente dispares a aquellas para las que estaban previstos o eran utilizados. Uno de estos fármacos es fingolimod (FTY720, Gilenya®), utilizado desde 2010 para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM). Si culminan con éxito los estudios iniciales que se han publicado recientemente en la versión sobre neurociencia de la revista *Nature*, podría ser el primer fármaco utilizado para el tratamiento del trastorno por estrés postraumático (TEPT), uno de los trastornos de ansiedad. Las personas con este trastorno provocado por un accidente de tráfico, una agresión violenta, etc., podrían elegir “olvidar” y “extinguir el miedo” que provoca el recuerdo del trauma. Los experimentos realizados con fingolimod se han realizado en ratones a los que se administraban descargas eléctricas. Estos, aterrorizados, quedaban paralizados debido a la ansiedad, pero después de tomar fingolimod la ansiedad y el miedo se reducían.

Además del trastorno por estrés postraumático, la necesidad de olvidar experiencias negativas parece acompañar al hombre desde la antigüedad. Así lo expresaba Cicerón: *“Recuerdo lo que no quisiera recordar, y en cambio no puedo olvidar lo que quisiera dar al olvido...”*. El poeta inglés Alexander Pope (1688-1744), en su poema “Eloisa to Abelard” inspirado en la historia de Eloísa y su amor ilícito con el famoso profesor Pierre Abélard, expresa en el fragmento comprendido entre las líneas 207-2010 de este poema cómo, tras varios años de obligada separación, Eloísa manifiesta una angustia que sólo podría soportar con el

olvido absoluto de su amor por Abelardo:

“How happy is the blameless vestal's lot!

The world forgetting, by the world forgot.

Eternal sunshine of the spotless mind!

Each pray'r accepted, and each wish resign'd”

La importancia del olvido en las relaciones humanas es también protagonista de una película de ciencia ficción estrenada en 2004 que utilizó como titular la línea 209: *“Eternal sunshine of the spotless mind”* (“Olvídate de mí”).

BREVE HISTORIA DE FINGOLIMOD

Fingolimod (FTY720) recibió ese nombre por su semejanza estructural con la esfingosina (1), un metabolito de la esfingomielina que reduce la invasión del sistema nervioso central (SNC) por linfocitos T autorreactivos y, por tanto, el daño inflamatorio. Desarrollado por Novartis y comercializado como Gilenya®, fue el primer fármaco oral aprobado por la FDA en 2010 para el tratamiento de las formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM). La agencia europea (EMA) fue más cautelosa, aprobándolo como fármaco de segunda elección para aquellos pacientes sin respuesta a los tratamientos estándar y para los que presentan una EM agresiva desde su inicio.

Fingolimod se obtuvo por manipulación química del metabolito fúngico myriocina (ISP-1), aislado en 1992 de cultivos del ascomiceto *Isaria sinclairii*, un hongo conocido en la medicina tradicional china como “hongo de la eterna juventud” (2). Este descubrimiento formó parte de un programa de búsqueda de compuestos con actividad inmunosupresora, potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y en el trasplante de órganos, a partir de productos naturales aislados de distintos hongos. Myriocina inhibe la enzima serinapalmitoil transferasa, que cataliza la síntesis de 3-ceto-esfinganina a partir de palmitoil-CoA y serina y, en consecuencia, la proliferación de las células T. Myriocina es de 10 a 100 veces más potente que la ciclosporina, pero es tóxica y muy poco soluble, por lo que su estructura se manipuló para optimizar sus propiedades farmacológicas. Uno de los compuestos sintetizados, el 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-1,3-propanodiol, denominado en principio FTY720 y después fingolimod, tenía un comportamiento distinto al de otros inmunosupresores clásicos como metotrexato y mitoxantrona, carecía de los efectos tóxicos de la myriocina, no inhibía la proliferación y activación de los linfocitos T y B ni la producción de citocinas o anticuerpos, y tampoco modificaba la actividad de la serinapalmitoil transferasa, pero sí inhibía el tráfico entre los órganos linfoides y la sangre (3). Los estudios para determinar su mecanismo de acción demostraron

que la forma biológicamente activa de fingolimod es el metabolito fosforilado (*S*) FTY720-P, el cual se une especialmente a los receptores de esfingosina-1-fosfato tipo 1 (S1P1)¹ en los timocitos y linfocitos, produciendo la internalización aberrante de dichos receptores y dejando a la célula sin receptores disponibles para la acción del ligando endógeno esfingosina fosfato (4). Esto impide la migración de los leucocitos a los tejidos inflamatorios periféricos (5).

La fosforilación de fingolimod y de esfingosina está catalizada por la enzima esfingosina cinasa 2 (SphK2) (6), que da lugar a los metabolitos activos (*S*) fingolimod fosfato y esfingosina-1-fosfato (S1P), respectivamente (Figura 2). Ambos compuestos compiten como sustratos por esta enzima y, a su vez, sus metabolitos fosforilados compiten por los receptores S1P. Fingolimod fosfato es agonista de los 5 subtipos de receptores que se conocen (S1P1–S1P5), siendo la interacción con el receptor S1P1 particularmente importante.

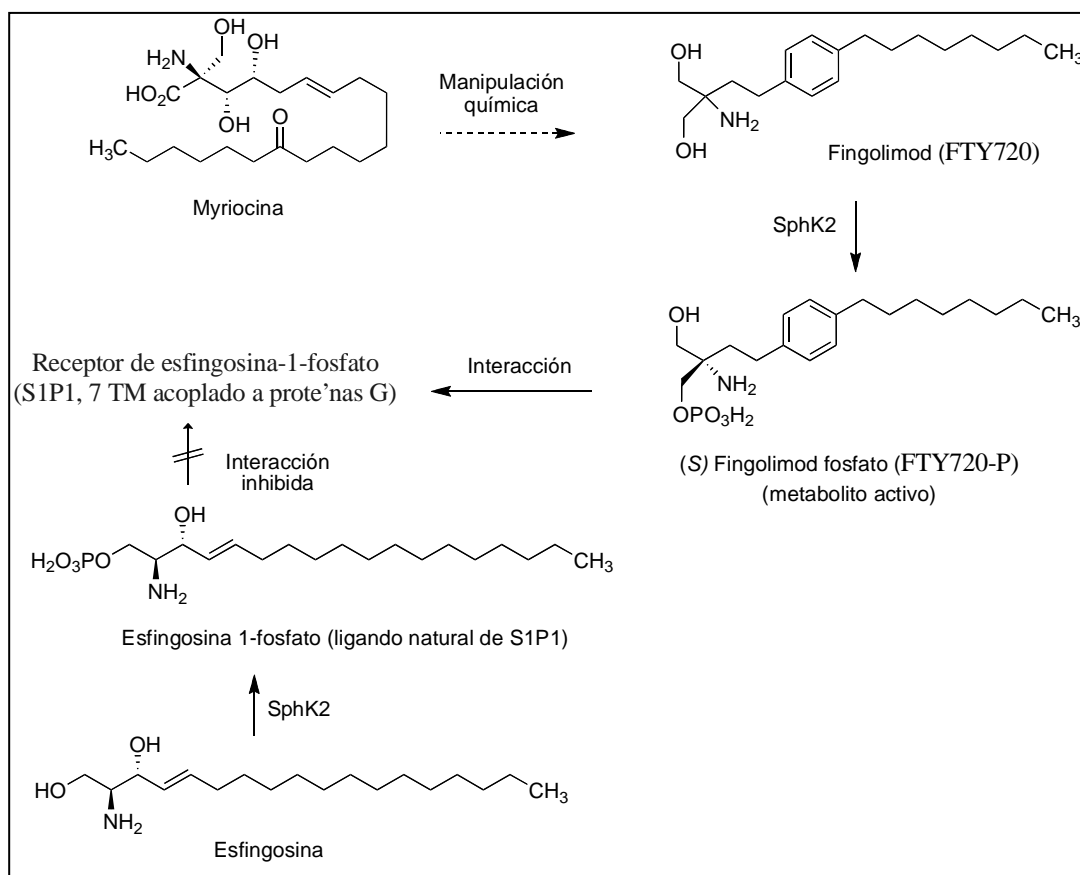


Figura 2.- Descubrimiento y mecanismo de acción de fingolimod.

El paso de los linfocitos T vírgenes (T_n, del inglés *naive*) y de los linfocitos T centrales de memoria (TCM) (7) a la linfa desde los ganglios linfáticos es un proceso dependiente de los receptores S1P1 y, cuando estos receptores se destruyen por la acción del fingolimod, los linfocitos quedan retenidos de forma reversible dentro de los ganglios. La estimulación de los receptores S1P1

¹ Los receptores S1P son proteínas con 7 dominios de transmembrana acoplados a proteínas G.

contrarresta en los linfocitos las señales de retención de leucocitos mediadas por el receptor CCR7 y otros receptores acoplados a G α i (8). Por tanto, si estos receptores se inhiben, hay menos linfocitos autorreactivos circulantes que puedan generar un daño inflamatorio. Si se suspende el tratamiento con fingolimod, ambos tipos de linfocitos vuelven a la circulación general en un lapso promedio de 1 a 2 meses, siendo totalmente funcionales. Por el contrario, los linfocitos T efectores de memoria (TEM), que realizan funciones de inmunovigilancia y se alojan en tejidos, preservan su función inmune no son afectados por fingolimod porque no recirculan entre la sangre y los ganglios linfáticos (9).

La posible aplicación de fingolimod para prevenir el rechazo en los trasplantes de órganos se abandonó pronto, ya que los primeros estudios reflejaron su baja potencia (10). Entonces se centraron los estudios en varios modelos de enfermedades autoinmunes, como artritis, dermatitis, miocarditis, miastenia gravis, lupus eritematoso sistémico, y encefalomiелitis experimental autoinmune (11). Teniendo en cuenta que fingolimod es una molécula lipófila y que las neuronas y células gliales expresan receptores S1P, no es de extrañar que se estudiara también su papel como neuroprotector de la remielinización o reparación neuronal (12).

Dentro de esta línea de trabajo, se iniciaron en 2002 los estudios clínicos de fase II en pacientes con esclerosis múltiple (EM), y entre 2006 y 2009 se desarrollaron dos estudios clínicos de fase III. Los correspondientes resultados fueron la base para su presentación en distintas agencias sanitarias como fármaco de elección en el tratamiento de dicha enfermedad (13).

BREVE COMENTARIO SOBRE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Esta enfermedad, de probable etiología autoinmune, es la principal causa de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes, y se caracteriza por la aparición de lesiones desmielinizantes, neurodegenerativas y crónicas en el SNC, con pérdida de oligodendrocitos y neuronas (14). Aunque ha aumentado el conocimiento sobre ella y se han desarrollado diversos fármacos, todavía se desconoce su causa y no existe un tratamiento curativo. De entre las varias formas clínicas que presenta la EM, en el momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes se encuentran en un proceso remitente-recidivante (EMRR), caracterizado por recaídas seguidas de recuperación. Buena parte de estos pacientes progresa con el tiempo a la forma secundaria progresiva (EMSP), con un aumento constante de la discapacidad. Según la Sociedad Española de Neurología (SEN), en España padecen esta enfermedad unas 47.000 personas y cada año se diagnostican unos 1.800 casos nuevos.

Además de fingolimod, que como ya se ha mencionado fue el primer fármaco oral aprobado para su tratamiento, existen otros fármacos que tratan de reducir la frecuencia de recaídas y de posponer la progresión de la discapacidad. Algunos tratamientos utilizan interferón- β (IFN- β)1a administrado por vía intramuscular (Avonex[®]) o subcutánea (Rebif[®], Betaferon[®]). También se usa glatirámico acetato (Copaxone[®]) administrado por vía subcutánea, un péptido sintético originado por polimerización de L-alanina, L-glutámico, L-lisina y L-tirosina, con una estructura parecida a la de la proteína básica de la mielina. Natalizumab (Tysabri[®]), un anticuerpo monoclonal humanizado específico de la subunidad $\alpha 4$ de la integrina $\alpha 4\beta 1$ (también conocida como VLA-4),² se administra mensualmente por infusión intravenosa (15). También se utilizan o están en estudio otros anticuerpos monoclonales dirigidos a diferentes antígenos, como rituximab (Mabthera[®]), alemtuzumab (Lemtrada[®]), ocrelizumab y ofatumumab (Arzerra[®]). Además de fingolimod, se estudian otros fármacos que pueden administrarse oralmente, como laquinimod (que inhibe citocinas proinflamatorias y activa citocinas antiinflamatorias) (16) o teriflunamida (Tecfidera[®]), que es el metabolito activo del fármaco leflunomida (Arava[®]) utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide (Figura 3). Teriflunamida, aprobada por la FDA en 2012 y por la EMA en 2013, es un inmunomodulador que bloquea la enzima mitocondrial dihidroorotato deshidrogenasa y en consecuencia la síntesis de pirimidina, inhibiendo la proliferación de linfocitos T y B.

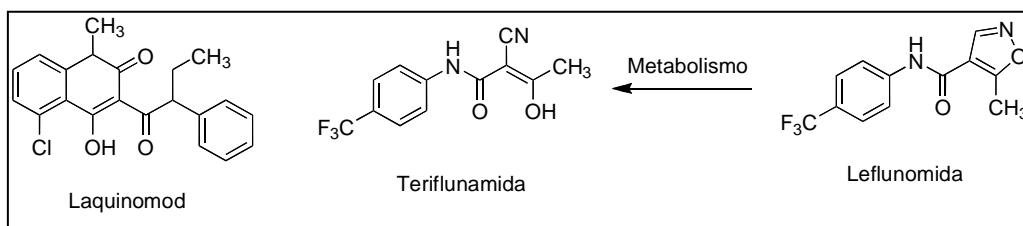


Figura 3.- Algunos fármacos orales con posible utilidad en el tratamiento de la EM.

¿CÓMO AYUDA FINGOLIMOD A SUPRIMIR LA SENSACIÓN DE MIEDO?

S1P posee actividades intracelulares importantes y está presente en el núcleo de muchas células. Allí, S1P se enlaza a histona desacetilasas 1 y 2 (HDAC1 y HDAC2), enzimas que catalizan la hidrólisis de los residuos *N*-acetilados de las histonas que rodean al ADN en los nucleosomas (Figura 4) y, por ello, su inhibición aumenta el nivel de histonas acetiladas.

² Esta integrina es un receptor celular expresado en la mayoría de los leucocitos que juega un papel importante en los procesos de adhesión, migración, y activación de los mismos. Los anticuerpos anti-VLA-4 o los antagonistas de estos receptores evitan el daño tisular en enfermedades inflamatorias al inhibir la infiltración de los leucocitos al tejido extravascular (el SNC en la EM).

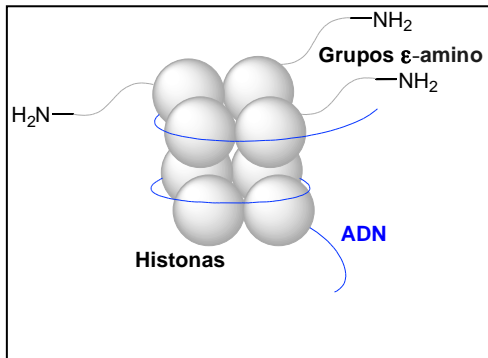


Figura 4.- Estructura esquemática de un nucleosoma

La regulación la expresión genética implica, entre otros factores, modificaciones en la cromatina producidas por mecanismos epigenéticos entre los que se encuentra la acetilación o desacetilación de los grupos ε-amino de los residuos de lisina de las histonas que rodean al ADN en los nucleosomas. Aunque las histonas no interactúan directamente con las polimerasas en la transcripción genética su modificación puede afectar al modo en que se enrolla el ADN. Los grupos ε-amino básicos de los residuos de lisina de las histonas que rodean al ADN en los nucleosomas están protonados en condiciones fisiológicas e interactúan electrostáticamente con los grupos fosfato del ADN. En consecuencia, el acceso de polimerasas y factores de transcripción necesarios para la transcripción está impedido por lo que esta disminuye, lo que significa una señal de “apagado” (Figura 5). La acetilación de estos grupos elimina dicha carga positiva y debilita las interacciones histona-ADN, lo que supone la activación de la transcripción y una señal de “encendido”. Los inhibidores de HDACs, al impedir la desacetilación y aumentar el nivel de histonas acetiladas producen también una señal de “encendido”.

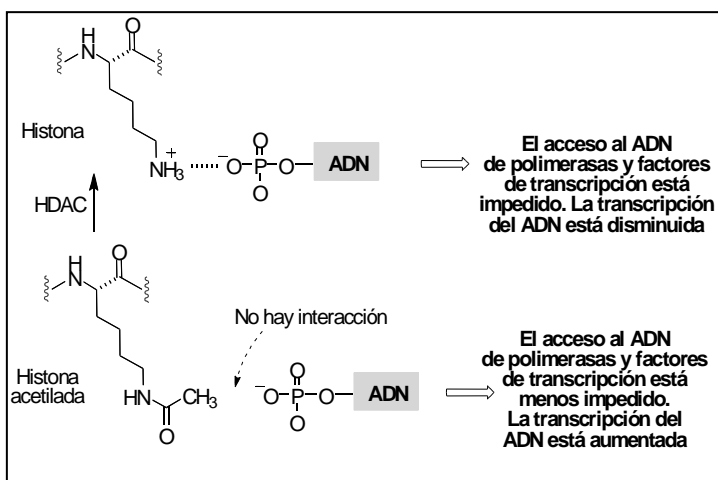


Figura 5.- Cómo afecta la acetilación de histonas a la transcripción del ADN.

Independientemente de sus efectos sobre el tráfico de las células del sistema inmune, fingolimod también tiene efectos beneficiosos sobre el CNS, aunque todavía no se conocen bien. En la reciente publicación de *Nature Neuroscience* que da título a este artículo, se ha demostrado que se acumula en el hipocampo de los ratones y que, tras penetrar en el núcleo celular, análogamente a lo que ocurre con el ligando natural S1P, su metabolito fosforilado (FTY720-P) actúa de forma análoga a S1P (17), inhibiendo la histona desacetilasa 1 (HDAC1), es decir, actúa por un mecanismo epigenético. Los grupos amino e hidroxilo de FTY720-P y S1P podrían actuar aquí formando un quelato con el Zn^{2+} , necesario para la catálisis, de forma análoga a otros inhibidores HDAC que poseen un ácido hidroxámico, por ejemplo SAHA.

Casi todos los inhibidores de HDACs inducen la expresión del gen *p21WAF1/CIP1*, que origina la inhibición de la formación del complejo ciclina D-CDK4 y, en consecuencia, la parada del ciclo y la diferenciación celular. Por esta razón tienen interés en el desarrollo de fármacos anticáncer (18), aunque los cambios epigenéticos en un gen varían según sea el tipo de célula, el estado de desarrollo y la edad del paciente.

Para investigar si FTY720-P puede afectar al aprendizaje y a la memoria como otros inhibidores HDAC (19), se utilizaron ratones inmuno-deficientes, ya que el sistema inmune tiene efectos complejos en el aprendizaje y la memoria (20). De hecho se ha comprobado que, tras la extinción de la inmunidad adaptable en ratones adultos, existe una relación entre la ausencia de linfocitos T y la pérdida de la función cognoscitiva. La transferencia de células T contra autoantígenos del SNC reduce la pérdida de neuronas y los defectos funcionales post-traumáticos, y el desarrollo de vacunas mediadas por células T podría ser prometedor para el tratamiento de las demencias asociadas a la edad y de otras disfunciones cognitivas asociadas al declive de la función inmune (21). Los autores de la noticia que nos ocupa comprobaron que los ratones *Sphk2^{-/-}* (*SphK2* “knockout”), carentes de la enzima que fosforila a esfingosina y a fingolimod, mostraban una disminución en la extinción del miedo. La fosforilación nuclear de FTY720 por *SphK2* permite su enlace al dominio catalítico de las HDAC1, y su consiguiente inhibición. Esto produce un aumento en la acetilación de ciertas histonas que puede inducir un aumento en la transcripción requerida para los procesos de la memoria a largo plazo, incluyendo su extinción (Figura 6) (22).

Por lo tanto, fingolimod fosforilado, al inhibir HDACs en el hipocampo, es el responsable de la extinción del miedo observada en ratones, y podría ser útil para facilitar la supresión de memorias asociadas a acontecimientos adversos. Todavía no se sabe si tendrá el mismo efecto en humanos y si será útil en el tratamiento del TEPT. Recientemente, un equipo de la Universidad Pompeu Fabra ha demostrado

también en ratones, que el sistema hipocretina/orexina-1³ influye en el mecanismo de la memoria para guardar más o menos cantidad de recuerdos adversos o malas experiencias vitales y hacerlo con mayor o menor profundidad, con lo que se abre la posibilidad de elaborar tratamientos para fobias, miedos o estrés postraumático. Tras la adquisición de este tipo de estrés, el bloqueo del receptor-1 de hipocretina producido por el antagonista no peptídico SB-334867 facilitó su extinción. Este efecto estaba asociado a un aumento en la expresión de cFos en la amígdala basolateral y en el cortex infralímbico (23).

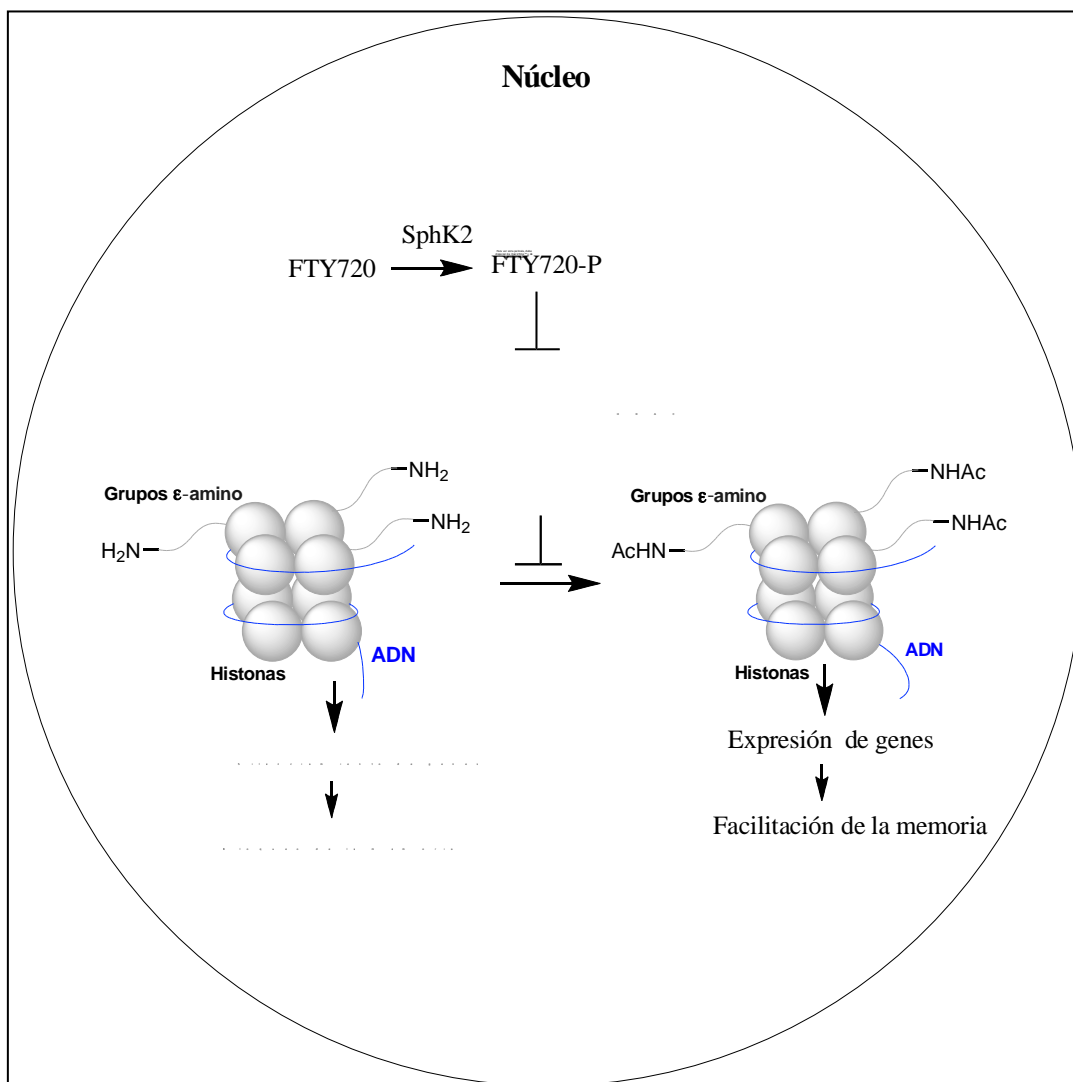
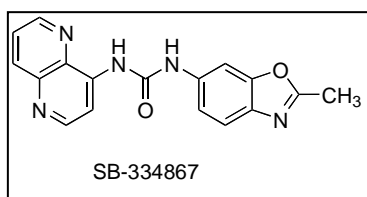


Figura 6.- Funciones de FTY720-P en el núcleo celular.



³ Las hipocretinas (orexinas) son neuropéptidos que juegan un papel importante en la regulación del apetito, el sueño y la excitación.

REFERENCIAS

1. Suzuki, S.; Li, X. K.; Enosawa, S.; Shinomiya, T. "A new immunosuppressant: FTY720, induces bcl-2-associated apoptotic cell death in human lymphocytes" *Immunology* **1996**, *89*, 518-523.
2. a) Adachi, K.; Kohara, T.; Nakao, N.; Arita, M.; Chiba, K.; Mishina, T.; Sasaki, S.; Fujita, T. "Design, synthesis and structure-activity relationships of 2-substituted 2-amino-1,3-propanediols: Discovery of a novel immunosuppressant, FTY720" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 853-856. b) Fujita, T.; Hirose, R.; Yoneta, M.; Sasaki, S.; Inoue, K.; Kiuchi, M.; Hirase, S.; Chiba, K.; Sakamoto, H.; Arita, M. "Potent immunosuppressants, 2-alkyl-2-aminopropane-1,3-diols" *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4451-4459.
4. Brinkmann, V. "Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology" *Pharmacol. Ther.* **2007**, *115*, 84-105.
5. Matloubian, M.; Lo, C. G.; Cinamon, G.; Lesneski, M. J.; Xu, Y.; Brinkmann, V.; Allende, M. L.; Proia, R. L.; Cyster, J. G. "Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1" *Nature* **2004**, *427*, 355-360.
6. a) Albert, R.; Hinterding, K.; Brinkmann, V.; Guerini, D.; Müller-Hartweg, C.; Knecht, H.; Simeon, C.; Streiff, M.; Wagner, T.; Welzenbach, K.; Zecri, F.; Zollinger, M.; Cooke, N.; Francotte, E. "Novel immunomodulator FTY720 is phosphorylated in rats and humans to form a single stereoisomer. Identification: chemical proof, and biological characterization of the biologically active species and its enantiomer" *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5373-5377. b) Bandhuvula, P.; Tam, Y. Y.; Oskouian, B.; Saba, J. D. "The immune modulator FTY720 inhibits sphingosine-1-phosphate lyase activity" *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 33697-33700.
7. Seder, R. A.; Darrah, P. A.; Roederer, M. "T-cell quality in memory and protection: implications for vaccine design" *Nat. Rev. Immunol.* **2008**, *8*, 247-259.
8. Pham, T. H.; Okada, T.; Matloubian, M.; Lo, C. G.; Cyster, J. G. "S1P1 receptor signaling overrides retention mediated by Gai-coupled receptors to promote T cell egress" *Immunity* **2008**, *28*, 122-133.
9. a) Metzler, B.; Gfeller, P.; Wieczorek, G.; Li, J.; Nuesslein-Hildesheim, B.; Katopodis, A.; Mueller, M.; Brinkmann, V. "Modulation of T cell homeostasis and alloreactivity under continuous FTY720 exposure" *Int. Immunol.* **2008**, *20*, 633-644. b) Pham, T. H.; Baluk, P.; Xu, Y.; Grigorova, I.; Bankovich, A. J.; Pappu, R.; Coughlin, S. R.; McDonald, D. M.; Schewab, S. R.; Cyster, J. C. "Lymphatic endothelial cell sphingosine kinase activity is required for lymphocyte egress and lymphatic patterning" *J. Exp. Med.* **2010**, *207*, 17-27.
10. Kunzendorf, U.; Ziegler, E.; Kabelitz, D. "FTY720-the first compound of a new promising class of immunosuppressive drugs" *Nephrol. Dial. Transplant* **2004**, *19*, 1677-1681.
11. a) Matsuura, M.; Imayoshi, T.; Chiba, K.; Okumoto, T. "Effect of FTY720, a novel immunosuppressant, on adjuvant-induced arthritis in rats" *Inflamm. Res.* **2000**, *49*, 404-410. b) Kitabayashi, H.; Isobe, M.; Watanabe, N.; Suzuki, J.; Yazaki, Y.; Sekiguchi, M. "FTY720 prevents development of experimental autoimmune myocarditis through reduction of circulating lymphocytes" *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **2000**, *35*, 410-416. c) Kohno, T.; Tsuji, T.; Hirayama, K.; Watanabe, K.; Matsumoto, A.; Kohno, T.; Fujita, T. "A novel immunomodulator, FTY720, prevents spontaneous dermatitis in NC/Nga mice" *Biol. Pharm. Bull.* **2004**, *27*, 1392-1396. d) Mansoor, M.; Meléndez, A. J. "Recent trials for FTY720 (fingolimod): a new generation of immunomodulators structurally similar to sphingosine" *Rev. Recent Clin. Trials* **2008**, *3*, 62-69.
12. a) Balatoni, B.; Storch, M. K.; Swoboda, E. M.; Schönborn, V.; Koziel, A.; Lambrou, Balatoni, B.; Storch, M.K.; Swoboda, E.M.; Schonborn, V.; Koziel, A.; Lambrou, G.N.; Hiestand, P.C.; Weissert, R.; Foster, C.A. "FTY720 sustains and restores neuronal function in the DA rat model of MOG-induced experimental autoimmune encephalomyelitis" *Brain Res. Bull.* **2007**, *74*, 307-316. b) Webb, M.; Tham, C. S.; Lin, F. F.; Lariosa-Willingham, K.Yu, N.; Hale, J.; Mandala, S.; Chun, J.; Rao, T. S. "Sphingosine 1-phosphate receptor agonists attenuate relapsing-remitting experimental autoimmune encephalitis in SJL mice" *J. Neuroimmunol.* **2004**, *153*, 108-121. c) Kataoka, H.; Sugahara, K.; Shimano, K.; Teshima, K.; Koyama, M.; Fukunari, A.; Chiba, K. "FTY720: sphingosine 1-phosphate receptor modulator, ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibition of T cell infiltration" *Cell Mol. Immunol.* **2005**, *2*, 439-448.
13. a) Brinkmann, V.; Billich, A.; Baumruker, T.; Heining, P.; Schmouder, R.; Francis, G.;

- Aradhye, S.; Burtin, P. "Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis" *Nat. Rev. Drug Discov.* **2010**, *9*, 883-897. b) Vasiliou, S. "Oral Fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis" *Drugs Today* **2010**, *46*, 315-325.
14. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* **2002**, *359*,1221-1231.
15. a) Putzki, N.; Baranwal, M. K.; Tettenborn, B.; Limmroth, V.; Kreuzfelder, E. "Effects of natalizumab on circulating B cells: T regulatory cells and natural killer cells", *Eur. Neurol.* **2010**; *63*, 311-317. b) Buttmann, M. "Treating multiple sclerosis with monoclonal antibodies: a 2010 update" *Expert Rev. Neurother.* **2010**, *10*, 791-809. c) Niino, M.; Sasaki, H. "Update on the treatment options for multiple sclerosis" *Expert Rev. Clin. Immunol.* **2010**, *6*, 77-88.
16. Comi, G.; Jeffery, D.; Kappos, L.; Montalban, X.; Boyko, A.; Rocca, M. A.; Filippi, M.; Allegro Study, G. "Placebo-Controlled Trial of Oral Laquinimod for Multiple Sclerosis" *New Engl. J. Med.* **2012**, *366*, 1000-1009.
17. a) Igarashi, N. et al. Sphingosine kinase 2 is a nuclear protein and inhibits DNA synthesis. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 46832-46839. b) Hait, N.C. et al. "Regulation of histone acetylation in the nucleus by sphingosine- 1-phosphate" *Science* **2009**, *325*, 1254-1257.
18. Carey, N.; La Thangue, N. B. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2006**, *6*, 369.
19. Fischer, A.; Sananbenesi, F.; Mungenast, A.; Tsai, L. H. "Targeting the correct HDAC(s) to treat cognitive disorders" *Trends Pharmacol. Sci.* **2010**, *31*, 605-617.
20. Brynskikh, A.; Warren, T.; Zhu, J.; Kipnis, J. "Adaptive immunity affects learning behavior in mice" *Brain Behav. Immun.* **2008**, *22*, 861-869.
21. Brynskikh, A., Warren, T., Zhu, J., Kipnis, J. "Adaptive immunity affects learning behavior in mice" *Brain Behav. Immun.* **2008**, *22*, 861-869.
22. Matheos, D. P.; Word, M. A. "Unlocking the constraints on memory formation", *Nature Neurosc.* **2014**, *17*, 895-896.
23. Flores, A.; Valls-Comamala, V.; Costa, G.; Saravia, R.; Maldonado, R.; Berrendero, F. "The Hypocretin/Orexin System Mediates the Extinction of Fear Memories" *Neuropsychopharmacology* **2014** doi: 10.1038/npp.2014.146.